



HAL
open science

Approche synthétique vers la synthèse totale de l'epicocconone, étude de la réaction de désaromatisation oxydante à l'aide d'iode hypervalent (III) ou (V)

Marine Soulard

► To cite this version:

Marine Soulard. Approche synthétique vers la synthèse totale de l'epicocconone, étude de la réaction de désaromatisation oxydante à l'aide d'iode hypervalent (III) ou (V). Chimie organique. INSA de Rouen, 2014. Français. NNT : 2014ISAM0005 . tel-01020477

HAL Id: tel-01020477

<https://theses.hal.science/tel-01020477v1>

Submitted on 8 Jul 2014

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

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



THESE

Présentée à :

L'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen

En vue de l'obtention du grade de :

Docteur en « Chimie Organique »

Par

Marine SOULARD

« Approche synthétique vers la synthèse totale de l'epicocconone, étude de la réaction de désaromatation oxydante à l'aide d'iode hypervalent (III) ou (V). »

23 mai 2014

Devant le jury composé de :

Dr Bruno FIGADERE
Dr Yoann COQUEREL
Dr Bastien NAY

Dr Xavier FRANCK
Dr Bernhard WITULSKI

Directeur de recherche, CNRS-Paris Sud
Chargé de recherche, CNRS-Marseille
Chargé de recherche, CNRS-Museum National d'Histoire Naturelle Paris
Directeur de recherche, CNRS-Rouen
Directeur de recherche, CNRS-Caen



Je remercie vivement le Dr. Bruno Figadère (Directeur de recherche au laboratoire de Chimie des Substances Naturelles : Isolement-Structure-Synthèse à Paris Sud), le Dr. Yoann Coquerel (Chargé de recherche à l'Institut des Sciences Moléculaires de Marseille) et le Dr. Bastien Nay (Chargé de recherche au Museum d'Histoire Naturelle de Paris) pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger ce travail.

Ce sujet de thèse a été financé par le réseau CRUNCH ce qui engendre un partage du temps entre le laboratoire COBRA (UMR CNRS 6014) de Rouen sous la direction du Dr. Xavier Franck et le laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique (UMR CNRS 6507) de Caen sous la direction du Dr. Bernhard Witulski.

REMERCIEMENTS.

Je tiens à remercier, en premier lieu, Pr. Xavier Pannecoucke, directeur de l'UMR CNRS 6014/COBRA, pour m'avoir permis de réaliser ce travail au sein de l'IRCOF, bâtiment réunissant toutes les conditions nécessaires au bon déroulement d'une thèse en chimie organique.

Un grand merci est adressé à mes deux directeurs de thèse. A Rouen, le Dr. Xavier Franck pour son enthousiasme quotidien et pour m'avoir encadrée et soutenue durant ces trois ans et quelques mois. A Caen, le Dr. Bernhard Witulski qui m'a fait partager toutes ces connaissances sur l'iode hypervalent.

Je n'oublie pas non plus le Dr. Stéphane Leleu pour sa bonne humeur contagieuse et son soutien au quotidien. Une petite pensée va à Laetitia Bailly qui a passé beaucoup de temps à trouver des conditions pour séparer mes diastéréomères.

Je tenais à remercier tous les étudiants que j'ai pu croiser dans les couloirs de l'IRCOF au cours de ces trois années de thèse. Mes collègues présents et passés de la double cellule 228-229 : Thibault « le nimois » est arrivé avec son accent rempli de soleil et ses expressions improbables (tu fais encore ta peucherette par exemple parce que je veux rester polie !), manipuler à coté de toi tous les jours C'EST LA FOLIE DOUCE !!! même si de temps en temps j'aurais bien aimer un peu de calme et que tu n'oublies pas ta tête chez toi le matin (eh Mariiiiiiiiiine t'aurais pas vu mon p'tit crayon et ma spatule et ma publi et ma blouse ...etc). Puis est arrivé Antoine « le ch'ti » (dit pousse-seringue) également arrivé avec son accent pas toujours compréhensible (Heinnnnnnn !!!!) mais avec une bonne humeur contagieuse. Le tour des régions ne s'est pas arrêté là : Mehdi « le marseillais » (dit Medhaïiiiiiiiiieeeeeee), Laurie-Anne « la bretonne » ou ma collègue très matinale de l'équipe du matin. Les frontières françaises ont été repoussées jusqu'au Liban pour Emilia aussi discrète qu'adorable et Hussein aussi exubérant qu'adorable (merci à tous les deux pour les nombreuses pâtisseries orientales dégustées !!). Je n'oublie pas non plus Caroline avec qui j'ai partagé pendant ces trois des bons et des mauvais moments, ni Cyrille (le CRRRRRR du labo) et son Under Pressure (Queen of course) de dernière étape !! Et comment ne pas citer Lucie H qui m'a fait partager son expérience et m'a fait grandir.

Laëtitia « Sioux » (digne représentante de la Martinique) ma seule copine fille du labo et pas des moindre !! Nos pauses papotages dans ton bureau et nos fous-rires vont me manquer. Julien « Yul » toujours présent pour amuser les copains et pour les câlins

REMERCIEMENTS.

réconfortants (encore merci de m'avoir offert un super cadeau pour mon premier anniversaire à Rouen !!!). Arnaud « Arnaud-Pierre BigMac » qui est rapidement devenu le goûteur officiel de mes muffins et qui par chance, les a déclarés bons pour la consommation à chaque fois OUF !!!! Killian « John Theory » ou le grognon gentil de l'étage avec deux talents rares : savoir siffler le générique de MacGyver presque sans fausses notes « ne me faites pas rire sinon je siffle faux » et détourner les paroles de n'importe quelle chanson. Un concurrent sérieux pour le titre de meilleur siffleur : Benoît « Roubi » avec un manque de justesse dans les aigus, il reste un peu de travail !!!!! Comme on dit souvent on garde le meilleur pour la fin : Xavier « crampon » (ne prends pas la grosse tête en lisant tout ce que je vais écrire). Tant de choses à te dire que tu es un garçon « émouvenfantin » c'est moche mais c'est ce qui te résume le mieux je trouve !!!! Notre forte complicité quotidienne, pas toujours bien comprise par les autres, va assurément me manquer au plus haut point tout comme mes cours de self défense et tes visites surprises avec quelques bières dans ton sac !!!!! En espérant que les milliers de sms envoyés chaque soir ne sont que le début d'une longue conversation

Comment ne pas citer les garçons de la génération précédente : Cédrik (.....), Nicolas « champion » et Thomas « TP » qui m'ont montré la voie de travailler dans une bonne ambiance et surtout qui m'ont ouvert les portes de la Boîte à Bières et du Bidule (the place to be in Rouen to have fun !!!!!).

Une petite pensée pour mes collègues de Caen : Julien, Moslem, Loïc et Thu qui m'ont supporté pendant ces 4 mois de switch !!!

Pour finir, je voudrais laisser graver noir sur blanc toute l'admiration et le respect que j'ai pour mes parents. Leur soutien indéfectible, leur disponibilité et leur amour durant toutes ces années d'études m'ont prouvés (même si cela n'était pas nécessaire) que j'avais la chance d'avoir les meilleurs parents du monde. Néanmoins, je dois les partager avec ma Nan mais quand y'en a pour une y'en a pour deux !!!! Nan si je suis ton phare dans la vie (comme tu le dis si bien), tu es le soleil qui éclaire la mienne alors ne change rien.

ABREVIATIONS	17
PREAMBULE	23
1. BIBLIOGRAPHIE : LES ACYLCETENES, UTILISATION EN SYNTHÈSE ORGANIQUE.	29
1.1. Présentation générale des acylcétènes.	29
<i>1.1.1. Découverte de l'acylcétène.</i>	<i>29</i>
<i>1.1.2. Etudes théoriques sur la formation et la réactivité de l'acylcétène.</i>	<i>31</i>
<i>1.1.2.1. Preuves du passage par un acylcétène et mécanisme.</i>	<i>31</i>
<i>1.1.2.2. Observations spectroscopiques de l'acylcétène.</i>	<i>35</i>
<i>1.1.2.3. Etudes mécanistiques de l'addition d'un nucléophile sur l'acylcétène.</i>	<i>36</i>
<i>1.1.3. Les précurseurs de l'acylcétène.</i>	<i>38</i>
1.2. Préparation et utilisation des acylcétènes en synthèse organique. ..	39
<i>1.2.1. Le dicétène comme précurseur d'acylcétène.</i>	<i>39</i>
<i>1.2.1.1. Cycloaddition de type [2+2].</i>	<i>39</i>
<i>1.2.2. Les 2,3-dihydrofuran-2,3-diones comme précurseur d'acylcétènes.</i>	<i>40</i>
<i>1.2.2.1. Cycloaddition de type [4+2].</i>	<i>41</i>
<i>1.2.3. Les β-cétoesters comme précurseur d'acylcétènes.</i>	<i>42</i>
<i>1.2.3.1. Macrolactonisation par addition nucléophile intramoléculaire.</i>	<i>42</i>
<i>1.2.3.2. Cycloaddition de type [4+2].</i>	<i>43</i>
<i>1.2.4. Les chlorures d'acides comme précurseurs d'acylcétènes.</i>	<i>44</i>
<i>1.2.4.1. Addition d'un énolate.</i>	<i>44</i>
<i>1.2.4.2. Synthèse en phase solide.</i>	<i>45</i>
<i>1.2.5. Les composés 2-diazo-1,3-dicarbonylés comme précurseurs d'acylcétènes.</i> ..	<i>48</i>
<i>1.2.5.1. Addition nucléophile.</i>	<i>50</i>
<i>1.2.5.2. Cycloaddition de type [4+2].</i>	<i>50</i>

1.2.5.3.	<i>Réactions dominos-multicomposants.</i>	51
1.2.6.	<i>Les acides de Meldrum comme précurseurs d'acylcétènes.</i>	54
1.2.6.1.	<i>Addition nucléophile.</i>	55
1.2.6.2.	<i>Cycloaddition de type [2+2].</i>	56
1.2.6.3.	<i>Réaction de Friedel-Crafts.</i>	58
1.2.7.	<i>Les dioxinones comme précurseurs d'acylcétènes.</i>	59
1.2.7.1.	<i>Réactions d'hétéro-Diels-Alder.</i>	61
1.2.7.2.	<i>Addition nucléophile.</i>	63
1.2.7.3.	<i>Macrocyclisation par addition intramoléculaire.</i>	66
1.2.7.4.	<i>Réactions en cascade.</i>	69
1.2.7.5.	<i>Synthèse multicomposants.</i>	72
1.2.8.	<i>Bilan de l'utilisation des acylcétènes en synthèse organique.</i>	73
2.	DES AZAPHILONES A L'EPICOCCONONE.	77
2.1.	Les azaphilones – Présentation.	77
2.2.	Voies de synthèse des azaphilones.	80
2.2.1.	<i>Synthèse de Whalley.</i>	80
2.2.2.	<i>Synthèse de Suzuki.</i>	82
2.2.3.	<i>Synthèse de Porco.</i>	82
2.2.4.	<i>Synthèse de Yao.</i>	84
2.2.5.	<i>Synthèse de Pettus.</i>	85
2.3.	Hémisynthèse des azaphilones.	86
2.4.	L'epicocconone.	87
2.5.	Analogues de l'epicocconone : synthèse et évaluations spectroscopiques.	90
2.5.1.	<i>Synthèse des analogues de l'epicocconone.</i>	91
2.5.2.	<i>Etudes des propriétés spectrales des analogues.</i>	92

2.6. Vers la synthèse de l'epicocconone.	94
2.6.1. Synthèse de l'alcool désaromatisé 289.	95
2.6.1.1. <i>Choix du groupement protecteur.</i>	95
2.6.1.2. <i>Réaction de déméthylation.</i>	98
2.6.1.3. <i>Modification de la voie de synthèse.</i>	103
2.6.1.3.1. <i>Réaction de Friedel-Crafts avec les fonctions phénols libres.</i>	103
2.6.1.3.2. <i>Etape de déméthylation en début de synthèse.</i>	104
2.6.1.4. <i>Bilan de la synthèse de la lactone 323.</i>	108
2.6.1.5. <i>Réaction de désaromatisation oxydante.</i>	109
2.6.1.5.1. <i>Travaux précédents.</i>	109
2.6.1.5.2. <i>Application à la synthèse de l'epicocconone.</i>	112
2.6.2. Synthèse diastéréosélective du synthon bicyclique clé.	113
2.6.3. Introduction du cycle furanonique modèle.	116
2.6.3.1. <i>Travaux précédents.</i>	116
2.6.3.2. <i>Application à la synthèse du produit naturel.</i>	118
2.6.3.2.1. <i>Préparation de la β-cétodioxinone modèle 356.</i>	118
2.6.3.2.2. <i>Introduction du cycle furanonique.</i>	119
2.6.4. Introduction du cycle furanonique et de la chaîne polyinsaturée.	120
2.6.4.1. <i>Via la β-cétodioxinone à deux doubles liaisons 366.</i>	122
2.6.4.1.1. <i>Préparation de la dioxinone 367.</i>	122
2.6.4.1.2. <i>Etape de cyclisation.</i>	122
2.6.4.2. <i>Via la β-cétodioxinone à trois doubles liaisons 375.</i>	123
2.6.4.2.1. <i>Préparation de la β-cétodioxinone 375.</i>	123
2.6.4.2.2. <i>Etape de cyclisation.</i>	125
2.6.4.3. <i>Via la β-hydroxydioxinone à deux doubles liaisons.</i>	126
2.6.4.3.1. <i>Préparation de la dioxinone 383.</i>	127
2.6.4.3.2. <i>Etape de cyclisation.</i>	129

2.6.4.4.	<i>Via la β-dithioacétaldioxinone 402.</i>	132
2.6.4.4.1.	<i>Préparation de la β-dithioacétaldioxinone modèle 398.</i>	133
2.6.4.4.2.	<i>Etape de cyclisation avec la dioxinone modèle 398.</i>	134
2.6.4.4.3.	<i>Préparation de la β-dithioacétaldioxinone 402.</i>	134
2.6.4.5.	<i>Via la dioxinone phosphonate 410.</i>	137
2.6.4.5.1.	<i>Préparation de la dioxinone 414.</i>	137
2.6.4.6.	<i>Acylfuranonisation en deux étapes appliquée à la synthèse de l'epicocconone.</i>	138
2.6.4.7.	<i>Bilan sur l'introduction de la chaîne polyinsaturée.</i>	141
2.6.5.	<i>Bilan de la synthèse vers l'epicocconone.</i>	142
3.	REACTION DE DESAROMATISATION OXYDANTE A L'AIDE D'IODE HYPERVALENT.	147
3.1.	L'iode hypervalent en synthèse organique.	147
3.2.	Généralités sur l'hypervalence.	148
3.2.1.	<i>Définition.</i>	148
3.2.2.	<i>Nomenclature.</i>	148
3.3.	Utilisation d'oxydants à base d'iode (III) hypervalent.	150
3.3.1.	<i>Structure et réactivité des organo-λ^3-iodanes.</i>	150
3.3.2.	<i>Classification des organo-λ^3-iodanes.</i>	151
3.3.3.	<i>Oxydation de phénol.</i>	152
3.3.3.1.	<i>Aspects mécanistiques : application à la synthèse des motifs cyclohexa-2,4 et 2,5-diènones.</i>	153
3.3.3.2.	<i>Oxydation désaromatisante de phénol par addition intramoléculaire du nucléophile.</i>	156
3.3.3.3.	<i>Oxydation désaromatisante de phénol par transfert intermoléculaire du nucléophile.</i>	164
3.4.	Utilisation d'oxydants à base d'iode (V) hypervalent.	167

3.4.1.	<i>Structure et réactivité des organo-λ^5-iodanes.</i>	167
3.4.2.	<i>Classification des organo-λ^5-iodanes.</i>	168
3.4.3.	<i>Oxydation de phénol.</i>	169
3.4.3.1.	<i>Aspects mécanistiques.</i>	169
3.4.3.2.	<i>Exemples d'utilisation de l'iode (V) dans des réactions de désaromatisation oxydante.</i>	172
3.5.	Désaromatisation oxydante de phénol à l'aide d'iode hypervalent (III), comparaison avec l'iode (V).	174
3.5.1.	<i>Synthèse des différentes lactones 508a-d.</i>	175
3.5.2.	<i>Transposition des conditions de désaromatisation oxydante.</i>	178
3.5.2.1.	<i>Transposition des conditions réactionnelles sur le composé substitué par deux méthyles.</i>	179
3.5.2.2.	<i>Application au composé substitué par un groupement méthyle.</i>	183
3.5.2.3.	<i>Application au composé substitué par un groupement tertbutyle.</i>	184
3.5.2.4.	<i>Application au composé substitué par un groupement phényle.</i>	186
3.5.3.	<i>Bilan de la réaction de désaromatisation oxydante à l'aide d'iode hypervalent (III).</i>	187
4.	SYNTHESE DE DERIVES CHIRAUX DE L'IODE HYPERVALENT.	192
4.1.	Introduction sur les réactifs chiraux à base d'iode hypervalent...	192
4.1.1.	<i>Oxydation asymétrique de sulfures en sulfoxydes.</i>	193
4.1.2.	<i>Fonctionnalisation en position α d'un groupement carbonyle.</i>	197
4.1.3.	<i>Fonctionnalisation d'un alcène.</i>	200
4.1.4.	<i>Réaction de désaromatisation oxydante.</i>	206
4.2.	Préparation de dérivés chiraux de l'iode hypervalent basés sur la structure du camphre.	210
4.2.1.	<i>Synthèse du β-cétoester 624b.</i>	211

4.2.2.	<i>Introduction de l'atome d'iode via la réaction de Shapiro.</i>	214
4.2.3.	<i>Introduction de l'atome d'iode via un groupement triflate.</i>	216
4.2.3.1.	<i>Synthèse du composé 643 possédant un groupement triflate.</i>	216
4.2.3.2.	<i>Introduction de l'atome d'iode.</i>	218
4.3.	Bilan de la synthèse de dérivés chiraux de l'iode hypervalent.	220
5.	CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.	224
5.1.	Conclusion générale.	224
5.2.	Perspectives.	228
6.	PARTIE EXPERIMENTALE.	234
6.1.	Généralités.	234
6.2.	Techniques d'analyse.	235
6.2.1.	<i>Point de fusion (mp).</i>	235
6.2.2.	<i>Pouvoir rotatoire ($[\alpha]_D$).</i>	235
6.2.3.	<i>Spectroscopie Infrarouge (IR).</i>	235
6.2.4.	<i>Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).</i>	235
6.2.5.	<i>Spectrométrie de Masse (MS).</i>	236
6.2.6.	<i>Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP).</i>	236
6.3.	Modes opératoires et analyses spectroscopiques.	237
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.	304
	ANNEXES.	313

ABREVIATIONS

Les composés sont désignés par un chiffre arabe écrit en caractère gras. Les références bibliographiques, désignées par un chiffre arabe placé en exposant, sont regroupées en fin de mémoire.

Les abréviations et notations particulières utilisées dans ce manuscrit sont explicitées ci-dessous :

Ac	Groupement acétyle
aq.	Aqueux
Ar	Groupement aromatique
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CDI	Carbonyldiimidazole
CLHP	Chromatographie Liquide Haute Performance
CSA	Acide camphorsulfonique
CTAB	Bromure de cétyle triméthylammonium
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DFT	Théorie de la Fonctionnelle de la Densité
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMP	Périodinane de Dess-Martin
DMSO	Diméthylsulfoxyde
E	Electrophile
<i>ee</i>	Excès énantiomérique
Et	Groupement éthyle
HFIP	HéxaFluoroPropan-2-ol

ABBREVIATIONS.

IBA	acide 2-iodosobenzoïque
IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
IR	Infrarouge
<i>J</i>	Constante de couplage exprimée en Hertz
KHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
<i>m</i>CPBA	Acide <i>métachloroperbenzoïque</i>
Me	Groupement méthyle
MOM	Groupement méthoxyméthyle
Mp	Point de fusion
MS	Spectrométrie de Masse
NFSi	<i>N</i> -fluorobenzène sulfonimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMP	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
Nu	Nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
OTf	Groupement triflate
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	Groupement phényle
PIDA	(diacétoxyiodo)benzène
PIFA	[bis(trifluoacétoxy)iodo]benzène
PPTS	<i>Para</i> -toluènesulfonate pyridinium
<i>p</i>-TsOH	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
Quant.	Quantitatif
r.d.	Rapport diastéréoisomérique
Rdt	Rendement
RMN¹³C	Résonance Magnétique Nucléaire du Carbone
RMN¹H	Résonance Magnétique Nucléaire du Proton
SAM	<i>S</i> -adénosylméthionine
SIBX	IBX Stabilisé
S_N1	Substitution Nucléophile d'ordre 1
S_N2	Substitution Nucléophile d'ordre 1

ABREVIATIONS.

TA	Température Ambiante
TBAF	Fluorure de <i>tétrabutylammonium</i>
TBAI	Iodure de <i>tétrabutylammonium</i>
TBDMS	Groupement <i>tert</i> -butyldiméthylsilane
TBDMSOTf	Trifluorométhylsulfonate de <i>Tert</i> -butyldiméthylsilane
TBDPS	Groupement <i>tert</i> -butyldiphénylsilane
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	<i>Triiso</i> -propylsilane
TMEDA	<i>Tétraméthyléthylène</i> diamine
TMSI	Iodure de triméthyle silane
TMSOTf	Trifluorométhylsulfonate de triméthylsilane
UV	Ultra-violet
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
Δ	Chauffage
δ	Déplacement chimique

Les unités couramment utilisées sont listées ci-dessous :

°C	Température en degré Celsius
μL	Microlitre
éq.	Equivalent
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
j	Jour
M	Molaire (concentration en mole par litre)
mg	Milligramme
MHz	MégaHertz
min	Minute
mL	Millilitre
mmol	Millimole
mol	Mole
nm	Nanomètre
ppm	Partie par million

PREAMBULE

La synthèse totale de produits naturels est l'élaboration artificielle de molécules, plus ou moins complexes en une ou plusieurs étapes, à partir de matière(s) première(s) organique(s) et/ou inorganique(s).

De nombreuses molécules bioactives sont issues de notre environnement. En effet, aujourd'hui 60 à 70% des médicaments disponibles sont d'origines naturelles issues de diverses sources terrestres ou marines. Cependant, ces ressources ne sont pas inépuisables et il n'est pas concevable d'appauvrir la Terre en molécules bioactives sans penser aux générations futures. Pour cela, la synthèse totale de ces produits naturels est un enjeu très important dans l'essor de la chimie pharmaceutique.

Un exemple illustre parfaitement l'importance de la synthèse totale : les bryostatines. En 1982, Pettit¹ a isolé la bryostatine 1 d'un animal marin nommé *Bugula neritina* (Figure 1). Combinant une activité antinéoplasique à une faible toxicité, ces produits naturels se sont avérés être d'excellents candidats pour le traitement du cancer. Néanmoins, la faible concentration de ce produit à l'état naturel et son prix (£261/50 µg) ont poussé les chimistes à développer des synthèses totales efficaces.^{2,3}

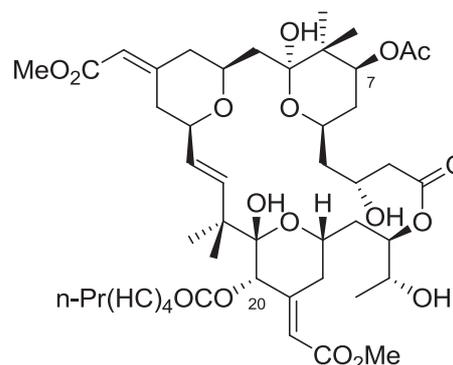


Figure 1 : Structure de la bryostatine 1.

De surcroît, la synthèse d'analogues des bryostatines, appelés bryologues, a également été effectuée dans le but de simplifier la synthèse mais également pour améliorer les propriétés biologiques. En se basant sur des hypothèses de docking, Wender a simplifié la

¹ G. R. Pettit, C. L. Herald, D. L. Doubek, D. L. Herald, E. Arnold and J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846-6848.

² R. Mutter and M. Wills, *Biorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1841-1860.

³ D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. A. Prunet and M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540-7552.

structure notamment pour le domaine espaceur réduisant ainsi les étapes de synthèse (Figure 2).⁴

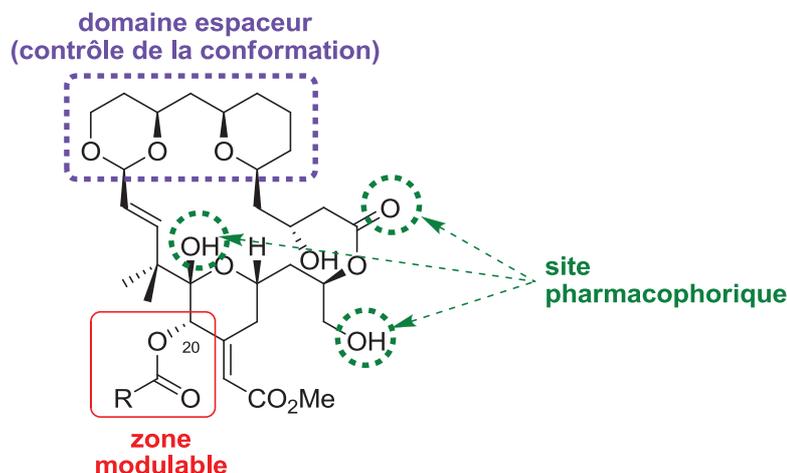


Figure 2 : Structure générale des bryologues.

Dans le but de créer artificiellement ces molécules, les chimistes doivent être capables de contrôler toutes les étapes de la synthèse. Cela n'est possible qu'en analysant les différents intermédiaires obtenus à chaque étape, pour connaître leur structure tridimensionnelle, notamment à l'aide de techniques spectroscopiques. C'est ainsi que les synthèses chimiques se sont améliorées régulièrement au cours des deux derniers siècles avec les progrès et découvertes des techniques spectroscopiques telles que la résonance magnétique nucléaire, la spectrométrie de masse ou encore l'analyse par diffraction aux rayons X.

Avant de débiter une nouvelle synthèse, le chercheur doit élaborer la meilleure stratégie possible autrement dit la plus rapide et la plus efficace. Elaborer un plan de synthèse exige la fragmentation de la molécule cible en « morceaux » appelés synthons. Ces derniers doivent être de plus en plus simples, selon leurs fonctions chimiques ou leurs facilités d'obtention. Cette démarche, appelée rétrosynthèse, implique une très grande culture chimique englobant les réactions chimiques, les réactifs utilisés et la sélectivité de chaque étape proposée mais également un esprit de créativité et une imagination sans limites. Parallèlement à la rigueur scientifique, la synthèse totale impose un aspect artistique à cette science qui est en perpétuelle évolution et les chimistes s'attachent à la faire évoluer en

⁴ a) P. A. Wender, A. V. W. Mayweg and C. L. VanDeusen, *Org. Lett.* **2003**, 5, 277-279, b) P. A. Wender and J. L. Baryza, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1177-1180, c) P. A. Wender and V. A. Verma, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1893-1896.

développant de nouveaux outils de synthèse de plus en plus sélectifs, menant à des molécules de plus en plus fonctionnalisées.

Mes travaux de thèse s'inscrivent dans cette même démarche de synthèse totale. En effet, mon projet de thèse est basé sur la synthèse totale de l'epicocconone faisant intervenir une étape clé de désaromatisation oxydante de phénols à l'aide de réactifs iodés hypervalents. Cette dernière fera l'objet d'une étude méthodologique pour devenir un outil de synthèse sélectif.

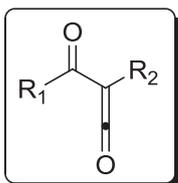
Ce manuscrit de thèse comporte cinq chapitres :

- ℵ Le premier est entièrement consacré à **l'état de l'art** concernant des intermédiaires réactionnels de plus en plus utilisés : **les acylcétènes**. Une brève présentation allant de sa découverte aux études théoriques permettant de déterminer ses propriétés physico-chimiques sera effectuée. Par la suite, la variété des méthodes de préparation des acylcétènes ainsi qu'un inventaire non-exhaustif de ses applications en synthèse organique seront détaillés.
- ℵ Le deuxième est dédié à la famille des azaphilones et plus particulièrement à l'ensemble des résultats menant à **la synthèse totale de l'epicocconone** en s'appuyant sur les connaissances du laboratoire. La transposition des conditions réactionnelles au squelette du produit naturel complexe a nécessité un travail d'optimisation.
- ℵ Le troisième concerne **une étude méthodologique de la réaction de désaromatisation oxydante en ortho d'un phénol** avec des réactifs à base d'iode hypervalent (III) ou (V) pour étudier l'influence des conditions sur la diastéréosélectivité.
- ℵ Le quatrième chapitre décrit **la synthèse de dérivés chiraux de l'iode hypervalent** dont la structure est basée sur des composés issus du pool chiral, pour une future application au sein de la réaction de désaromatisation oxydante.
- ℵ Enfin, le cinquième et dernier chapitre regroupe **les modes opératoires et la description des données expérimentales** de tous les composés synthétisés au cours de ces travaux.

Chapitre 1 : Bibliographie

*Les Acylcétènes : Utilisation en synthèse
organique.*

1. BIBLIOGRAPHIE : LES ACYLCÉTÈNES, UTILISATION EN SYNTHÈSE ORGANIQUE.



Les acylcétènes sont de plus en plus utilisés comme intermédiaires réactionnels dans des réactions intra- et intermoléculaires pour la synthèse de produits naturels. La diversité de réactivité de ces acylcétènes vis-à-vis de nucléophiles tels que les alcools ou les amines pour former respectivement des β -cétoesters et β -cétoamides, dans diverses réactions de cycloadditions ou dans la formation de liaison carbone-carbone en font des outils de synthèse très appréciés.

Dans ce chapitre bibliographique, nous présenterons brièvement la découverte, les études théoriques et spectroscopiques des acylcétènes pour mieux comprendre la diversité de réactivités. Par la suite, les différentes voies de préparation de ces intermédiaires ainsi que leurs utilisations en synthèse organique seront développées.

1.1. Présentation générale des acylcétènes.

1.1.1. Découverte de l'acylcétène.

Historiquement, Wilsmore et Chick ont décrit pour la première fois la formation d'un intermédiaire par dimérisation du cétène **1** dont la formule brute est $C_4H_4O_2$ (Schéma 1).⁵ Pour cela, ils ont observés la condensation du cétène lorsque la température passe de $-70\text{ }^\circ\text{C}$ à température ambiante sous forme d'un liquide marron à l'odeur âcre. En distillant ce dernier, un liquide incolore est récolté entre 125 et $127\text{ }^\circ\text{C}$ qu'ils attribuent à l'acylcétène **4**. Un rendement de cinq grammes de liquide incolore est obtenu à partir de deux cents grammes d'anhydride acétique.

⁵ F. Chick and N. T. M. Wilsmore in *Vol. 93 The Royal Society of Chemistry*, **1908**, pp. 946-950.

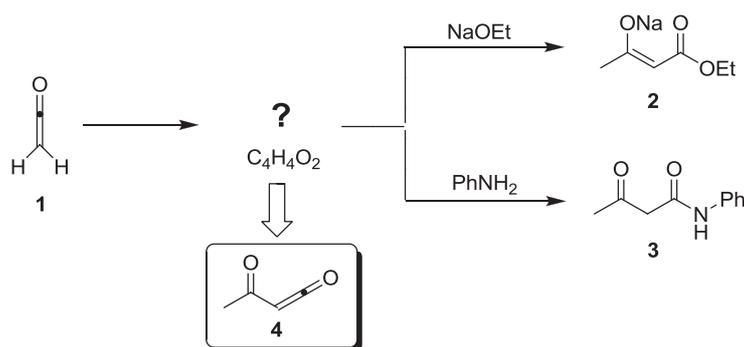


Schéma 1 : Découverte d'un nouvel intermédiaire et sa réactivité.

Au cours de leur étude, la réactivité de cet intermédiaire a été observée vis-à-vis de l'éthanolate de sodium pour former le sel d'acétoacétate d'éthyle **2** et de l'aniline pour donner l'acétoacétamide d'aniline **3**. Suite à ces observations, Wilsmore et Chick en ont déduit la formation d'un « anhydride interne de l'acide acétique » autrement dit l'acylcétène **4**.

De nombreuses années plus tard, en 1953, Carroll et Bader ont étudié la réactivité du dicétène **5** avec différentes cétones en présence d'une catalyse acide.⁶

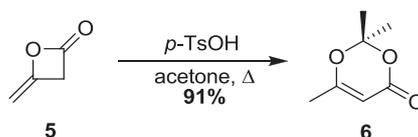


Schéma 2 : Formation de 1,3-dioxinones par catalyse acide à partir de dicétène.

Lorsque le dicétène **5** est porté à reflux dans l'acétone avec une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique (*p*-TsOH), une huile est obtenue avec un rendement de 91%. Différentes analyses UV-visible et infrarouge ont été effectuées afin de déterminer la structure de ce composé qui correspond à la 1,3-dioxinone **6** (Schéma 2).

Suite à ces travaux, il s'est donc avéré que Wilsmore et Crick n'avaient pas isolé l'acylcétène **4** mais plutôt le dicétène **5** dont la formule brute est identique.

⁶ M. F. Carroll and A. R. Bader, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 5400-5402.

1.1.2. Etudes théoriques sur la formation et la réactivité de l'acylcétène.

1.1.2.1. Preuves du passage par un acylycétène et mécanisme.

Afin de déterminer quel mécanisme de formation de l'acylcétène **4** est exact, une étude de préparation de cet intermédiaire **4** sur matrice (sans effet de solvant, sans catalyse) a été effectuée. Trois mécanismes ont alors été proposés⁷ :

- Un mécanisme zwitterionique : le passage par un intermédiaire zwitterionique **7** pour former l'acylcétène **4** peut être facilement envisageable par rupture d'une liaison carbone-oxygène. Mais le passage par cet intermédiaire semble peu probable en l'absence de catalyse acide ou basique et d'effet de solvant stabilisant cet intermédiaire (Figure 3).

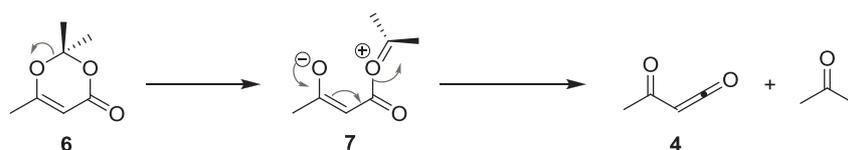


Figure 3 : Mécanisme zwitterionique.

- Une réaction de rétro-cycloaddition [2+2] : ce mécanisme nécessite, dans un premier temps, un réarrangement sigmatropique [1,3] pour obtenir la β -lactone **8** qui elle-même subit la réaction de rétro-cycloaddition [2+2]. La fragmentation de cet intermédiaire **8** en produits stables tels que le dioxyde de carbone et la cétone α,β insaturée **9** semble également plus évidente que la formation de l'acylcétène **4** (Figure 4).

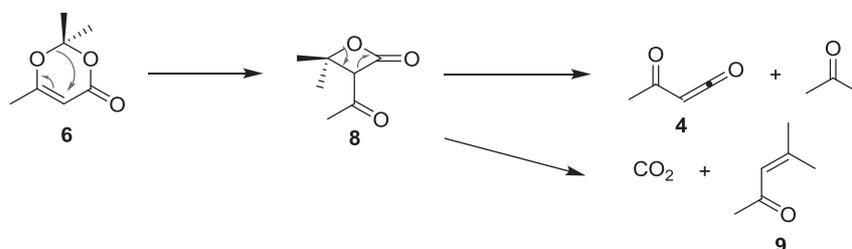


Figure 4 : Mécanisme de type rétro-cycloaddition [2+2].

⁷ D. M. Birney and P. E. Wagenseller, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6262-6270.

- Une réaction de rétro-Diels-Alder [4+2] : l'observation de l'acylcétène et d'acétone dans les matrices prouve le passage par cette réaction de rétro-Diels-Alder [4+2]. Cette voie de synthèse est également la plus simple et la plus directe pour former l'espèce réactive : l'acylcétène **4** (Figure 5).

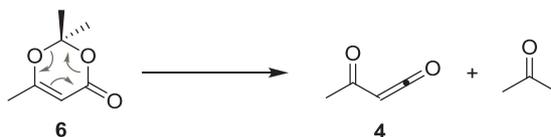


Figure 5 : Mécanisme de type rétro-Diels-Alder [4+2].

En 1976, Jäger et Wenzelburger ont suggéré la formation d'un acylcétène **4** comme intermédiaire réactionnel dans la formation des 1,3-oxazines. En effet, portée à très haute température, la 1,3-dioxinone **6** conduit directement à la formation de l'acylcétène **4** qui se trouve piégé par le phénylisocyanate **10** pour former la 1,3-oxazine-2,4-dione **11** avec un rendement de 68%. Cette observation a permis de conclure que l'acylcétène intermédiaire était issu d'une réaction de rétro-Diels-Alder (Schéma 3).⁸

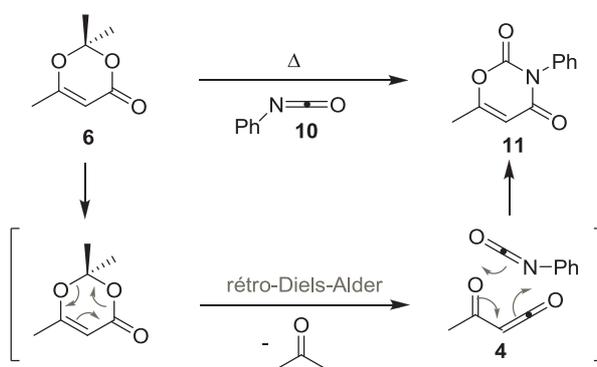


Schéma 3 : Formation et piégeage de l'acylcétène intermédiaire.

En 1984, le passage par l'intermédiaire acylcétène a été étudié par Hyatt et ses collaborateurs.⁹ Quand la dioxinone **6** est chauffée au reflux du xylène en l'absence de nucléophiles, l'acide déhydroacétique **12** est isolée avec un rendement de 93%. Cet acide **12** provient de la dimérisation de deux molécules d'acylcétène **4** par réaction de Diels-Alder (Schéma 4).

⁸ G. Jäger and J. Wenzelburger, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 9, 1689.

⁹ J. A. Hyatt, P. L. Feldman and R. J. Clemens, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 5105-5108.

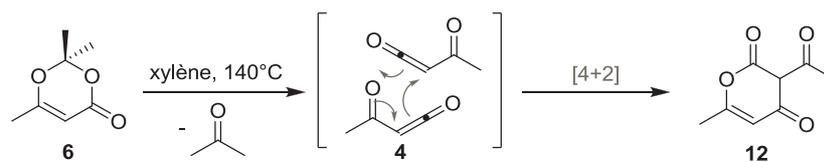
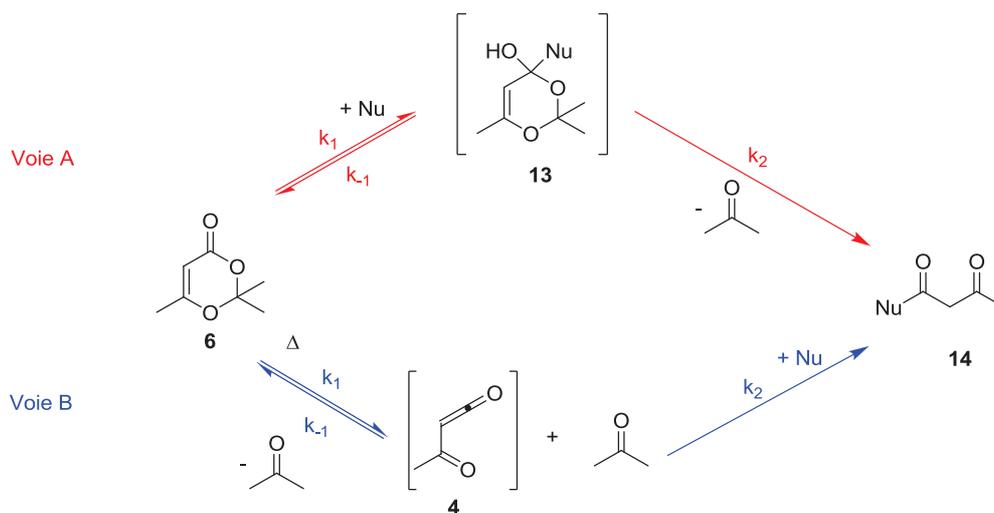


Schéma 4 : Dimérisation de l'acylcétène en absence de nucléophile.

En 1989, Clemens et Witzeman ont effectués des études cinétiques sur la thermolyse de la 2,2,6-triméthyl-4H-1,3-dioxin-4-one **6** suivie de l'addition d'un nucléophile¹⁰. Deux voies ont été envisagées pour décrire la réaction entre la dioxinone et un nucléophile menant au dérivé β -cétocyle et à l'acétone :

- Un mécanisme bimoléculaire nécessitant le passage par un intermédiaire tétraédrique **13** suite à l'addition du nucléophile sur la dioxinone **6** (**Voie A**) (Schéma 5).
- Un mécanisme unimoléculaire passant par un intermédiaire réactionnel **4**, obtenu par décomposition de la dioxinone **6**, suivie de l'addition du nucléophile sur cet intermédiaire (**Voie B**) (Schéma 5).

Schéma 5 : Description de deux voies d'accès possible aux dérivés β -cétocyle par addition nucléophile sur une dioxinone.

Selon la **voie A**, l'addition du nucléophile directement sur la dioxinone **6** entraîne la formation d'un intermédiaire tétraédrique **13** menant ainsi à l'acétoacétate **14** par perte d'une molécule d'acétone. Ce mécanisme associatif suit une cinétique de second ordre selon l'équation suivante :

¹⁰ R. J. Clemens and J. S. Witzeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2186-2193.

$$\frac{d[6]}{dt} = k(\text{obsd})[6][\text{Nu}] \quad k(\text{obsd}) = \frac{k_1 k_2}{k_1 + k_2}$$

Selon la **voie B**, une première étape de décomposition de la dioxinone **6** permet d'obtenir l'acylcétène **4** comme intermédiaire réactionnel qui subit, par la suite l'addition du nucléophile. Ce mécanisme dissociatif peut être décrit par l'équation suivante :

$$\frac{d[6]}{dt} = \frac{k_1 k_2 [6][\text{Nu}]}{k_1 + k_2 [\text{acétone}] + k_2 [\text{Nu}]}$$

La vitesse de la réaction est inversement proportionnelle à la concentration en acétone ainsi que des concentrations en dioxinone et en nucléophile. Si l'addition du nucléophile sur l'intermédiaire réactionnel est plus rapide que la réaction inverse de l'équilibre dioxinone-acylcétène ($k_2[\text{Nu}] \gg k_1[\text{acétone}]$) alors la cinétique de cette réaction peut être assimilée au premier ordre (situation rencontrée dans le cas d'intermédiaires réactionnels très réactifs tels que les acylycétènes) selon l'équation suivante :

$$\frac{d[6]}{dt} = k_1 [6]$$

Le graphique représentant la réaction entre la dioxinone **6** et le 1-butanol comme nucléophile à 91.7°C. Une dépendance linéaire de $\ln[\text{concentration}]$ en fonction du temps est observée et les constantes de vitesse de disparition de la dioxinone **6** et d'apparition du β -cétoster sont alors calculées (**Figure 6**).

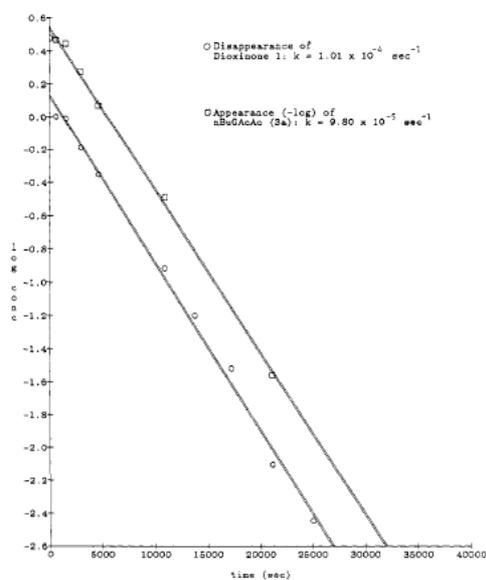


Figure 6 : Graphique représentant la réaction entre la dioxinone **6** et un excès de 1-butanol à 91.7°C.

Ces résultats cinétiques prouvent l'appartenance au premier ordre de cette réaction entre une dioxinone **6** et un nucléophile passant par un intermédiaire réactionnel unimoléculaire : l'acylcétène **4** (**voie B**).

1.1.2.2. Observations spectroscopiques de l'acylcétène.

Dans les années 1990, plusieurs équipes ont déterminés les caractéristiques spectroscopiques de l'acylcétène **4**. La dioxinone **6** est pyrolysée au sein d'un appareil de GC-IR et le produit est alors piégé sur une matrice en argon à 5K. Les spectres obtenus sont alors présentés sur la Figure 7.^{11,12,13}

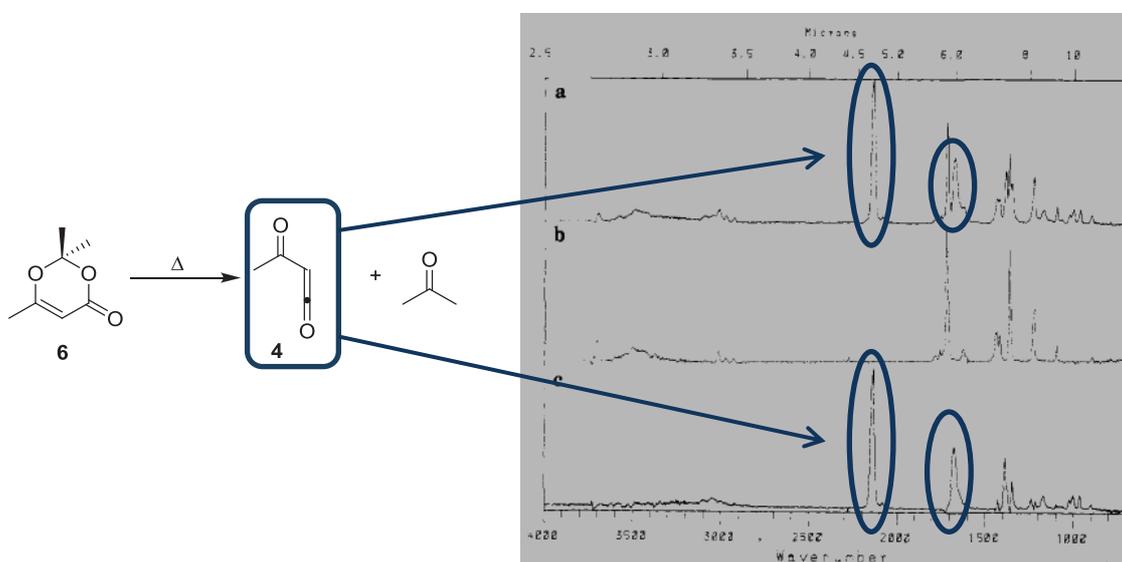


Figure 7 : Spectre IR de l'acylcétène sur la matrice : a) acylcétène et acétone formé en GC ; b) acétone ; c) acylcétène sans acétone.

Les bandes caractéristiques de l'acylcétène sont :

- La bande d'absorption de la fonction carbonyle du cétène à 2137 cm^{-1} de forte intensité.
- La bande d'absorption de la fonction carbonyle sur le groupement acétyle à 1676 cm^{-1} .
- La bande de déformation des CH à 1386 cm^{-1} .
- Les bandes d'absorption des CH sp^2 entre 3150 et 3000 cm^{-1} .

¹¹ D. M. Birney, X. Xu, S. Ham and X. Huang, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7114-7120.

¹² C. O. Kappe, R. A. Evans, C. H. L. Kennard and C. Wentrup, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4234-4237.

¹³ B. Freiermuth and C. Wentrup, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2286-2289.

Les autres bandes présentes à 1716, 1367 et 1217 cm^{-1} correspondent à l'acétone formée lors de la réaction de rétro Diels-Alder.

1.1.2.3. Etudes mécanistiques de l'addition d'un nucléophile sur l'acylcétène.

Le mécanisme d'addition de nucléophiles tels que les alcools ou les amines sur les acylycétènes a été conjointement étudié de manière expérimentale et théorique.¹¹ Lorsque l'espèce nucléophile possède un proton, l'addition sur l'acylcétène se produit selon un mécanisme concerté (Schéma 6).

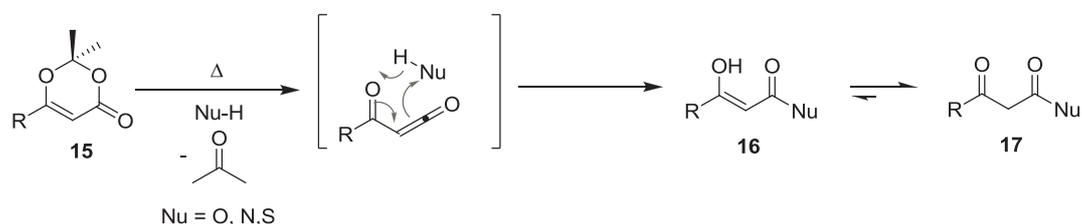


Schéma 6 : Addition concertée d'un nucléophile sur l'acylcétène.

Ce mécanisme nécessite que l'acylcétène intermédiaire adopte une conformation *s-cis* pour former le *cis*- β -céto énole **16** qui par équilibre tautomérique mène au composé dicarboxylé **17**.

Afin de déterminer l'impact des effets stériques sur la réactivité des acylycétènes, Birney et ses collaborateurs ont comparés la vitesse d'hydratation de l'acétylcétène **18** et du phényl benzoylcétène **21** (Schéma 7).

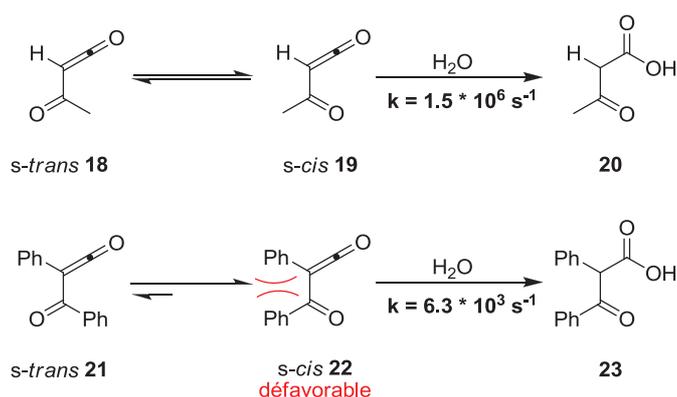


Schéma 7 : Comparaison des vitesses d'hydratation des acylcétènes en fonction de l'encombrement stérique.

L'hydratation du phényl benzoylcétène **21** est 200 fois plus lente que celle de l'acétylcétène **18**. Cette différence est due à l'encombrement stérique généré par la présence des deux groupements phényles défavorisant la conformation *s-cis* requise.

A l'aide de calculs *ab initio*, l'addition d'eau et de formaldéhyde sur le formylcétène et l'acétimidoylcétène a été prédite et est relativement facile (**Figure 8**).^{11,7}

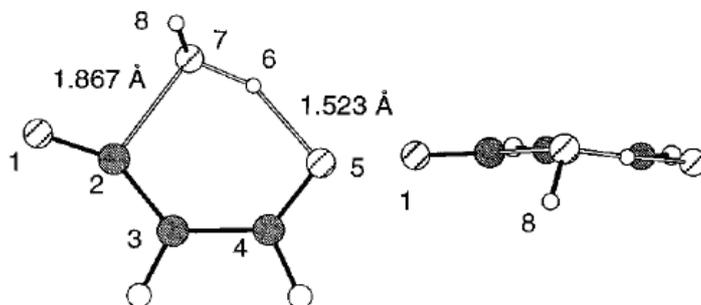


Figure 8 : Etat de transition de l'addition d'eau sur le formylcétène.

L'état de transition est dit pseudopéricyclique à cause de l'absence de recouvrement total des orbitales habituellement rencontré dans un état de transition dit péricyclique. Malheureusement, il n'existe aucune méthode expérimentale à ce jour permettant de prouver la géométrie de cet état de transition dans le cas des acylcétènes ; d'autant plus qu'il n'y a aucune conséquence sur la stéréochimie du produit final.

La vitesse de réaction dépend aussi de l'encombrement stérique du nucléophile. Des études expérimentales ont montrés qu'un alcool primaire réagit trois fois plus vite avec un acylcétène qu'un alcool secondaire et huit fois plus vite qu'un alcool tertiaire.¹¹

1.1.3. Les précurseurs de l'acylcétène.

La grande variété d'utilisation des acylcétènes a nécessité le développement d'une diversité de précurseurs possibles (Schéma 8). La voie de préparation la plus utilisée est sans commune mesure celle mettant en jeu la fragmentation d'une 1,3-dioxinone fonctionnalisée. La plupart du temps, les acylcétènes sont générés *in situ* et piégés par une espèce nucléophile présente dans le milieu.

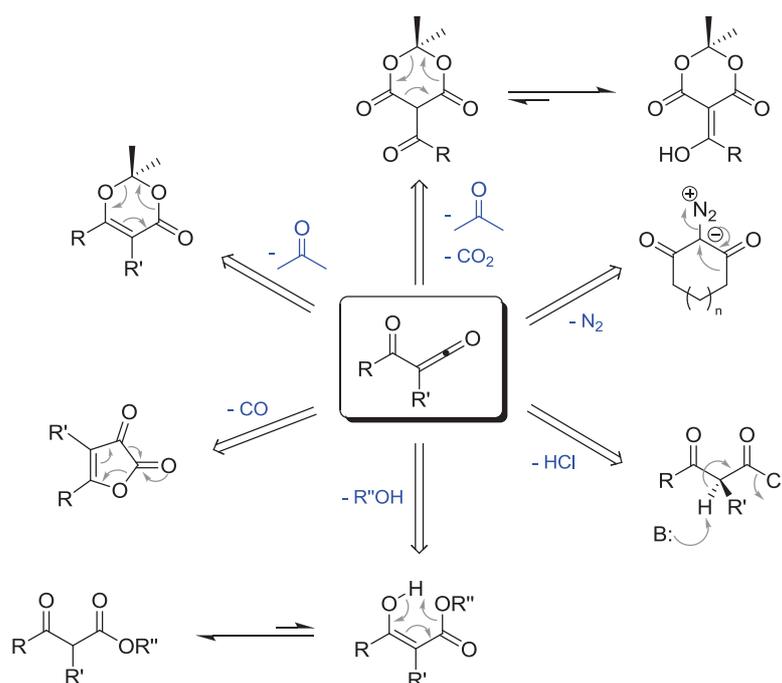


Schéma 8 : Différents précurseurs de la fonction acylcétène.¹⁴

Jusqu'à six voies d'accès aux acylcétènes peuvent être dénombrées *via* des activations thermiques ou photochimiques dans la majorité des cas. Dans la partie suivante, les différentes voies de préparation des acylcétènes seront développées une à une en tenant compte de la représentation au sein de la littérature. Des synthèses des précurseurs à l'utilisation des intermédiaires acylcétènes, les conditions réactionnelles seront détaillées et illustrées par des exemples.

¹⁴ H. M. L. Davies and E. J. Sorensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2981-2982.

1.2. Préparation et utilisation des acylcétènes en synthèse organique.

1.2.1. Le dicétène comme précurseur d'acylcétène.

Le dicétène **5**, le premier composé décrit dans la littérature, est le moins utilisé des précurseurs d'acylcétène **4** car il est difficile à fonctionnaliser puisqu'il correspond à la dimérisation de deux cétènes **24** et qu'il possède une stabilité limitée (Schéma 9).

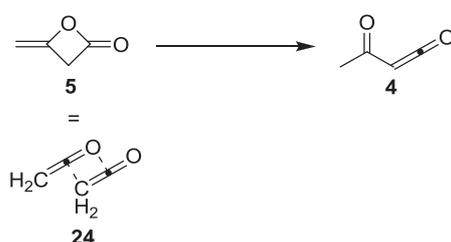


Schéma 9 : Equivalence entre le dicétène et le dimère de cétènes.

1.2.1.1. Cycloaddition de type [2+2].

L'acylcétène **4** obtenu par dégradation du dicétène **5** peut être utilisé dans des réactions de cycloaddition. En 1986, Terashima et ses collaborateurs ont décrit l'utilisation de ce précurseur dans une réaction de cycloaddition de type [2+2] pour former un intermédiaire de la synthèse des carbapénèmes **30**.¹⁵

¹⁵ Y. Ito, T. Kawabata and S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5751-5754.

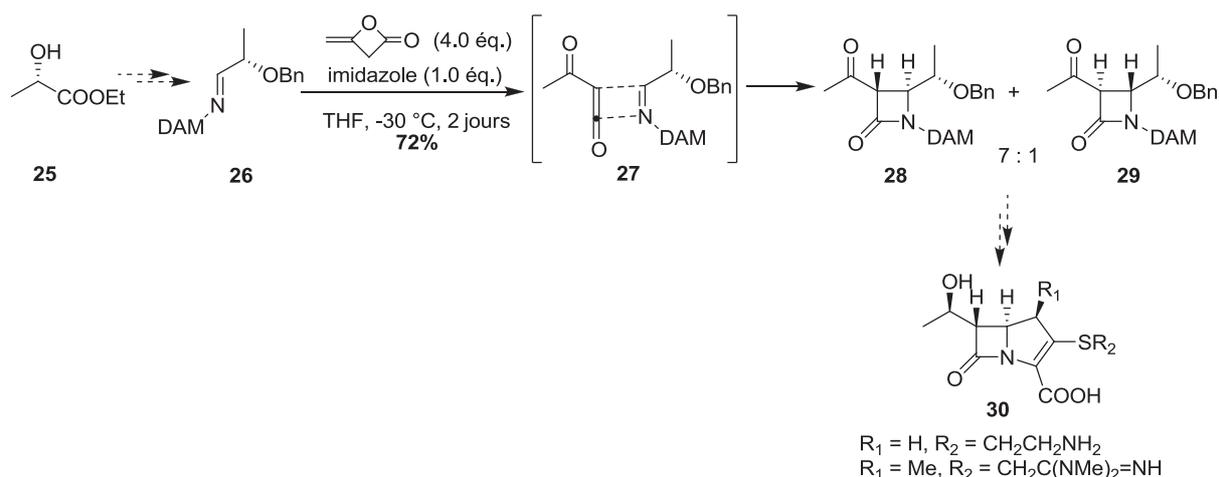


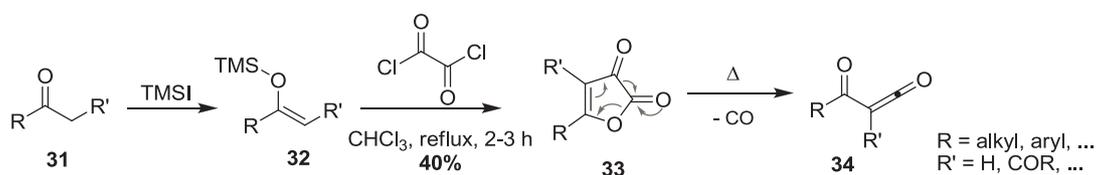
Schéma 10 : Utilisation du dicétène dans la synthèse de carbapénèmes.

Par une réaction de cycloaddition de type [2+2], l'imine **26** réagit avec le dicétène **5** pour former un mélange de deux diastéréomères **28** et **29** (7:1) avec un rendement de 72% (Schéma 10).

Mais, l'impossibilité de fonctionnaliser ce précurseur limite son utilisation en synthèse organique ce qui a poussé au développement d'autres composés tels que les 2,3-dihydrofuran-2,3-diones **31**. Ce dernier offre un degré de fonctionnalisation appréciable.

1.2.2. Les 2,3-dihydrofuran-2,3-diones comme précurseur d'acylcétènes.

Les 2,3-dihydrofuran-2,3-diones **33** subissent une fragmentation thermique (80-140 °C) par ouverture de cycle et perte d'une molécule d'oxyde de carbone pour former l'espèce réactive : l'acylcétène correspondant **34** (Schéma 11).

Schéma 11 : Synthèse et fragmentation des 2,3-dihydrofuran-2,3-diones **33**.

La préparation des 2,3-dihydrofuran-2,3-diones **33** s'effectue à partir des composés carbonylés diversement substitués **31**. A l'aide de l'iodure de triméthylsilane (TMSI), l'éther

d'énol silylé **32** est formé et réagit ensuite avec le chlorure d'oxalyle afin d'obtenir le cycle furan-2,3-dione **33** (Schéma 11).¹⁶

1.2.2.1. Cycloaddition de type [4+2].

En 2005, l'utilisation des 2,3-dihydrofuran-2,3-diones **33** a été démontrée comme précurseur d'acylcétènes au cours de synthèse totale et plus particulièrement dans des réactions de cycloaddition.¹⁷

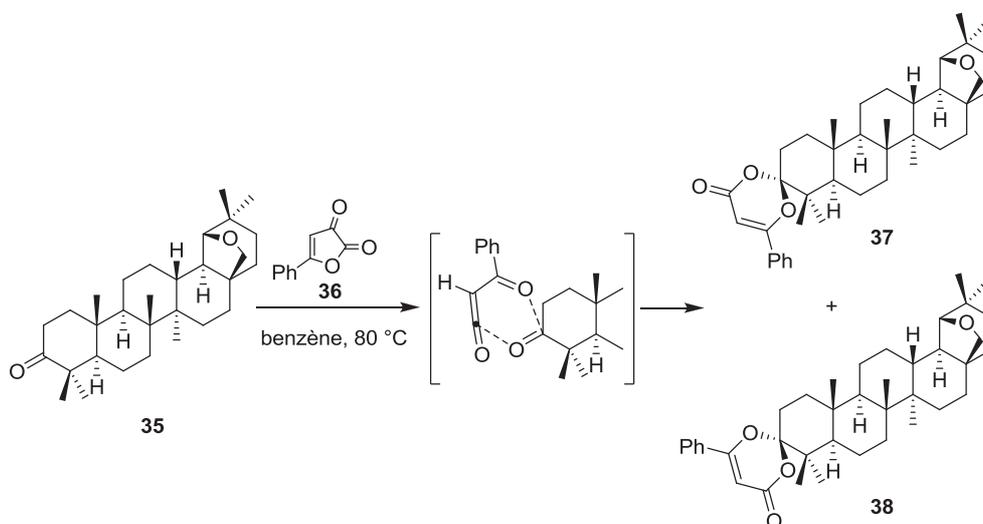


Schéma 12 : Réaction d'hétéro-Diels-Alder entre une cétone et un benzoylcétène.

Dans cet exemple, la fonction cétone du stéroïde **35** réagit avec le benzoylcétène, issu de la 5-phényl-2,3-dihydrofuran-2,3-dione **36** pour former un mélange de diastéréomères **37** et **38** (Schéma 12).

La fonctionnalisation possible de ces précurseurs autorise une plus grande diversité d'utilisation. Cependant, la température de dégradation élevée (80-140 °C) devient un frein pour la synthèse de produits complexes.

¹⁶ a) S. Murai, K. Hasegawa and N. Sonoda, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 668-669, b) E. S. Vostrov, E. V. Leont'eva, O. P. Tarasova and A. N. Maslivets, *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 103-107.

¹⁷ T. V. Rybalova, Y. V. Gatilov, D. D. Nekrasov, A. E. Rubtsov and A. G. Tolstikov, *J. Struct. Chem.* **2005**, *46*, 1126.

1.2.3. Les β -cétoesters comme précurseur d'acylcétènes.

La réaction entre un acylcétène **39** et une fonction alcool **40** permet de préparer des β -cétoesters **41** de manière assez rapide et facile. Néanmoins, cette réaction est réversible à haute température et peut ainsi devenir une méthode de préparation d'acylcétènes (Schéma 13).

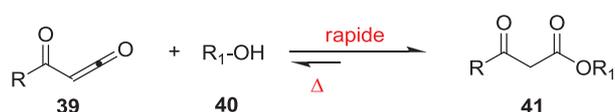


Schéma 13 : Equilibre entre l'acylcétène et le β -cétoester.

Les β -cétoesters **41** peuvent alors être utilisés comme précurseurs d'acylcétènes **39** dans des réactions d'addition nucléophile intramoléculaire ou des cycloadditions.

1.2.3.1. Macrolactonisation par addition nucléophile intramoléculaire.

En 2007, Marshall et Eidam ont utilisé l'acylcétène, obtenu à partir d'un β -cétoester, dans une étape de macrocyclisation pour la synthèse totale du callipeltoside.¹⁸

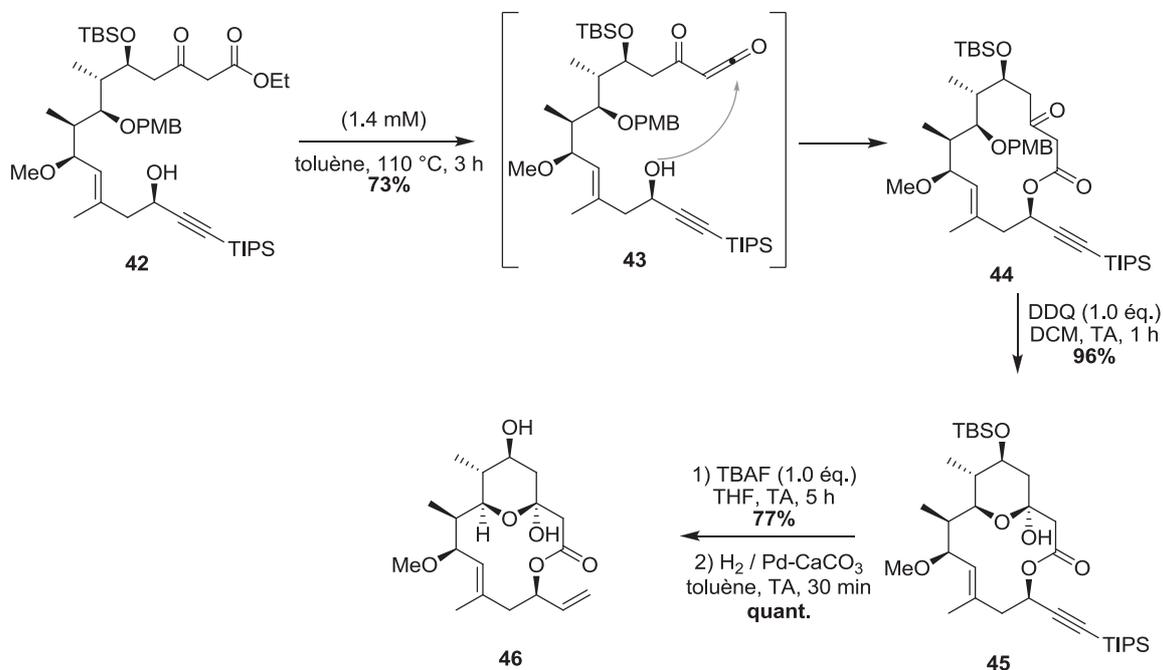


Schéma 14 : Synthèse totale du Callipeltoside.

¹⁸ J. A. Marshall and P. M. Eidam, *Org. Lett.* **2007**, *10*, 93-96.

Le β -cétœster **42**, sous l'action du chauffage dans le toluène à 110 °C, se β -élimine en acylcétène **43** (par perte d'une molécule d'éthanol). La fonction alcool allylique secondaire libre peut alors réagir et former la macrolactone **44** avec un rendement de 73% (Schéma 14).

En 2013, la synthèse de la bielschowskysine, composé présentant une activité antimalarique et une cytotoxicité *in vitro* vis-à-vis de deux cancers rénaux, a mis en jeu une étape de macrocyclisation *via* un acylcétène.¹⁹

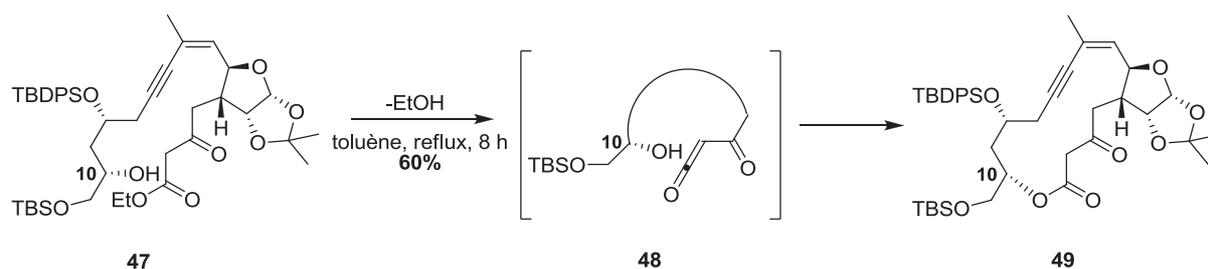


Schéma 15 : Etape de macrocyclisation dans la synthèse de la bielschowskysine.

Au reflux du toluène, le β -cétœster **47** se β -élimine en acylcétène **48** qui est piégé par la fonction alcool secondaire sur l'acylcétène **48** et permet de former le macrocycle **49** désiré (Schéma 15).

1.2.3.2. Cycloaddition de type [4+2].

En 2002, une équipe de chercheurs israéliens a utilisé cette réversibilité dans le cas de la synthèse d'oxazines à partir de malonate de diéthyle **50**. Par une réaction de cycloaddition de type [4+2], l'acylcétène intermédiaire réagit avec le DCC pour former l'oxazine correspondante **51** (Schéma 16).²⁰

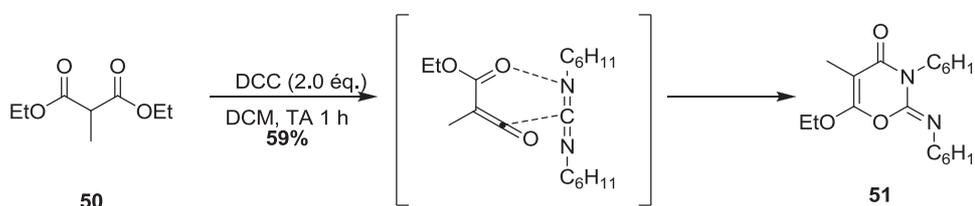


Schéma 16 : Synthèse d'oxazines à partir d'acylcétènes.

¹⁹ E. G. Yang, K. Sekar and M. J. Lear, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4406-4408.

²⁰ R. Shelkov, M. Nahmany and A. Melman, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8975-8982.

De manière similaire aux 2,3-dihydrofuran-2,3-diones, les β -cétoesters autorisent une fonctionnalisation plus aisée mais la β -élimination s'effectue toujours à des températures élevées.

1.2.4. Les chlorures d'acides comme précurseurs d'acylcétènes.

Les chlorures d'acide **52** sont des précurseurs relativement faciles d'accès pour obtenir des acylycétènes **34** en présence d'une base (Schéma 17).

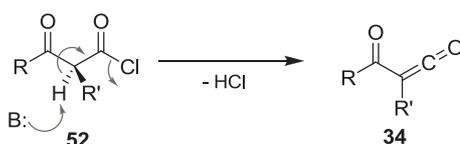


Schéma 17 : β -élimination des chlorures d'acides.

Selon les conditions réactionnelles, l'acylycétène **34** est formé intermédiairement alors que le chlorure d'acide **52** est déjà une espèce très réactive.

1.2.4.1. Addition d'un énolate.

Le piégeage d'acylycétène s'effectue le plus souvent par une fonction alcool ou amine afin de former un ester ou un amide. Plus rarement, l'attaque d'un carbone nucléophile est décrite et permet de créer une liaison carbone-carbone. En 2003, Trauner et ses collaborateurs ont décrit la synthèse de la photodeoxytridachione **59** mettant en jeu l'attaque d'un énolate de lithium sur un acylycétène pour la création d'un motif 1,3-dione.²¹

²¹ A. K. Miller, M. R. Banghart, C. M. Beaudry, J. M. Suh and D. Trauner, *Tetrahedron* **2003**, 59, 8919-8930.

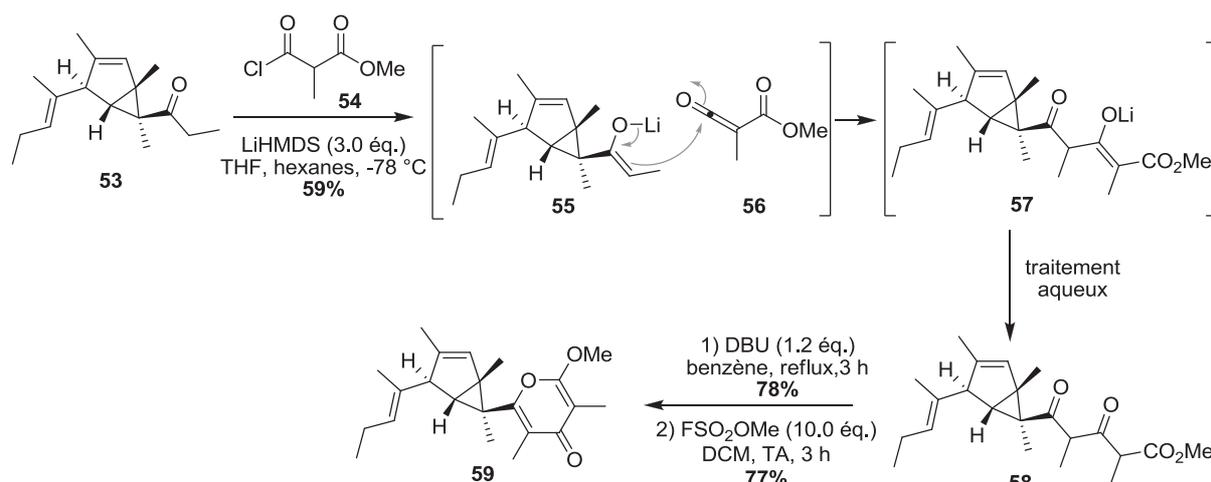


Schéma 18 : Synthèse de la photodeoxytridachione.

L'addition de LiHMDS en excès sur la cétone **53** et le chlorure de malonyle **54** provoque simultanément la formation de l'énoate de lithium **55** et celle de l'acylcétène **56**. Ce dernier est piégé par l'énoate de lithium **55** pour donner un nouvel énoate **57**. Suite à un traitement aqueux, le β,δ -dicétoester **58** est isolé avec un rendement de 59%. La synthèse est poursuivie par addition de DBU sur le composé **58** afin de former une 2-pyrone intermédiaire qui, par action de « magic methyl », mène à la photodeoxytridachione **59** (Schéma 18).

1.2.4.2. Synthèse en phase solide.

Une utilisation originale d'un acylcétène, obtenu à partir d'un chlorure d'acide, a été publiée par Lectka en 2000 pour la synthèse catalytique et asymétrique de β -lactames en phase solide.²² Le principe de cette méthode repose sur la combinaison de la synthèse en phase solide et de la synthèse en flux continu.

²² A. M. Hafez, A. E. Taggi, H. Wack, W. J. Drury and T. Lectka, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3963-3965.

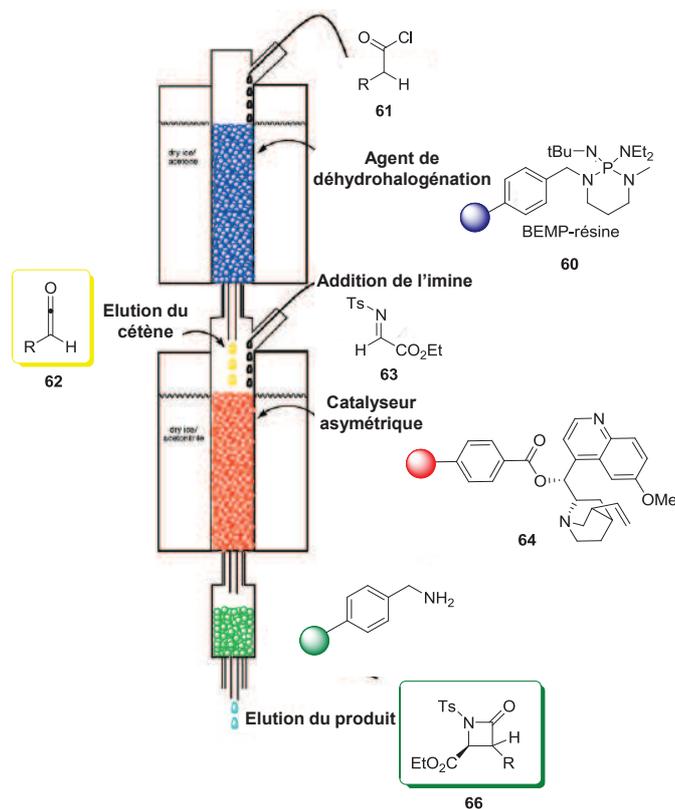


Figure 9 : Montage pour la synthèse catalytique et asymétrique de β-lactames.

Le montage est constitué de trois colonnes superposées reliées entre elles :

- La première colonne contient un réactif basique **60**, supporté sur résine, permettant de former l'acylcétène pur **62** à partir de chlorure d'acides facilement accessibles **61** (Schéma 19).

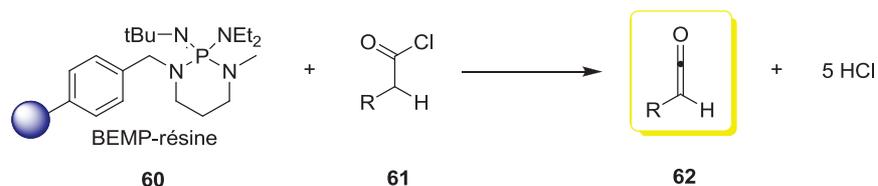


Schéma 19 : Formation de l'acylcétène au sein de la première colonne.

Habituellement, les acylcétènes préparés *in situ* à partir de chlorure d'acides sont obtenus par addition de triéthylamine ou d'autres amines tertiaires.^{23,24} Or, ces amines catalysent la réaction de cycloaddition entre le cétène **62** et l'iminoester **63**. De plus, la formation d'acide

²³ C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa and M. Oiarbide, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999, 3223-3235.

²⁴ A. M. Hafez, A. E. Taggi, T. Dudding and T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10853-10859.

chlorhydrique interfère avec le caractère catalytique et asymétrique de la réaction.²⁵ Pour s'affranchir de ces difficultés, un agent de déhydrohalogénéation en phase solide a été utilisé. Après plusieurs essais avec des bases aminées tertiaires, il s'est avéré que la résine BEMP **60** permettait l'obtention des acylcétènes de manière rapide et quantitative. Cette base BEMP, également appelée base de Schwesinger, est une base forte de type phosphazène (pKa de l'acide conjugué dans le DMSO = 16.2) et peu nucléophile.²⁶

- La seconde colonne renferme une base nucléophile chirale, dérivée de la quinine, supportée sur résine **64** dans laquelle est ajouté le second réactif : l'imine **63** pour former le β -lactame désiré **66** par cycloaddition [2+2] avec le cétène **62** (Schéma 20).²⁵

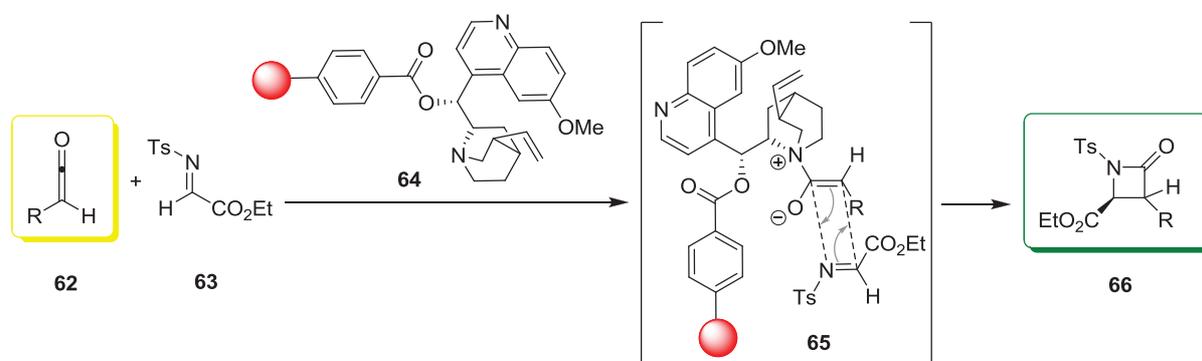


Schéma 20 : Formation du β -lactame désiré.

- La troisième colonne est optionnelle et permet d'éliminer le cétène **62** et l'imine **63** présents en excès.

Le β -lactame désiré **66** est alors obtenu avec un rendement de 65% et un bon excès énantiomérique de 91% après cristallisation.

Cette méthode présente de nombreux avantages :

- 1) l'acylcétène peu stable et très réactif réagit immédiatement avec l'imine.
- 2) les phases solides sont facilement séparables du produit désiré.
- 3) le recyclage des catalyseurs est facilité.
- 4) aucune agitation mécanique, connue pour dégrader les résines, n'est utilisée.

²⁵ A. E. Taggi, A. M. Hafez, H. Wack, B. Young, W. J. Drury and T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7831-7832.

²⁶ M. J. O'Donnell, F. Delgado, C. Hostettler and R. Schwesinger, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8775-8778.

Basé sur les travaux de Lectka décrits précédemment, Bell a proposé un modèle plus simple pour former les acylcétènes en remplaçant la résine BEMP très coûteuse par du carbonate de potassium et de la triéthylamine.²⁷ Une solution de chlorure de 3-oxobutanoyl **67** dans le toluène est ajoutée dans la colonne de réaction préalablement remplie de carbonate de potassium. Ensuite, la triéthylamine est introduite et l'acylcétène **4** est directement formé. Pour finir, ce dernier est additionné sur un nucléophile ou un diénoophile.

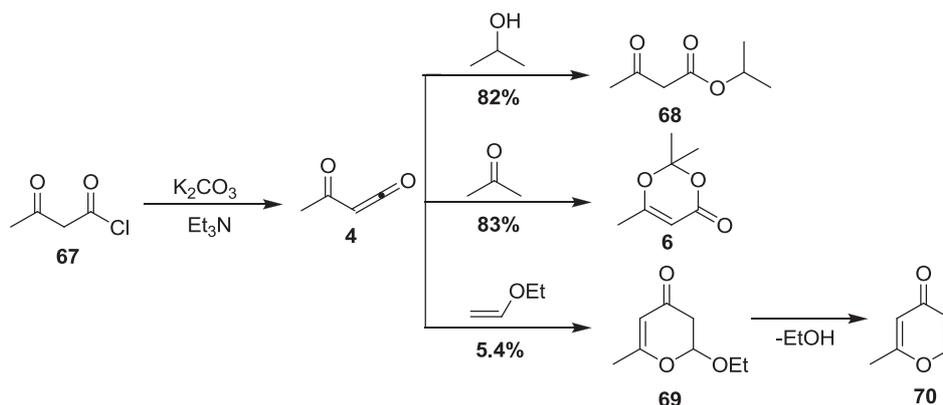


Schéma 21 : Exemples de piégeage de l'acylcétène.

Afin de prouver la formation de l'acylcétène **4**, différents réactifs ont été ajoutés tels que l'isopropanol formant ainsi le β -cétoester correspondant **68** par addition nucléophile avec un bon rendement de 82%. Suite à une réaction d'hétéro-Diels-Alder de type [4+2], la 1,3-dioxinone **6** a été isolée par addition d'acétone avec un rendement de 83%. Pour finir, par addition d'éther de vinyle et d'éthyle, la 2-méthyl-4H-pyran-4-one **70** est obtenue avec un très faible rendement (Schéma 21).

Les chlorures d'acide se rapprochent des β -cétoesters de par la possibilité de fonctionnalisation mais la formation de l'acylcétène est une conséquence des conditions réactionnelles.

1.2.5. Les composés 2-diazo-1,3-dicarbonylés comme précurseurs d'acylcétènes.

Les composés 2-diazo-1,3-dicarbonylés sont de bons précurseurs des acylcétènes mais leur utilisation est surtout limitée par leur caractère explosif. La préparation de ces composés

²⁷ K. Bell, D. V. Sadasivam, I. R. Gudipati, H. Ji and D. Birney, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1295-1297.

est assez simple à partir de 1,3-dicétones **73**, le groupement diazo est introduit à l'aide d'une base et d'azoture de tosyloxy pour former le composé désiré **74** (Schéma 22).²⁸

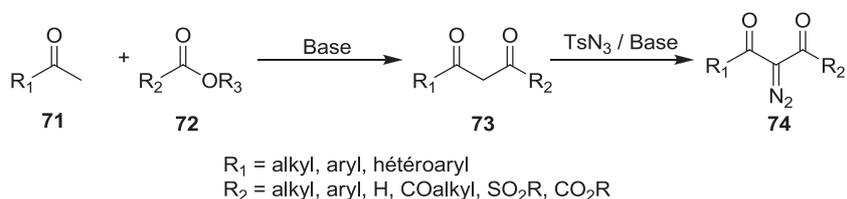


Schéma 22 : Préparation des composés diazo.

Le composé de type diazo subit un réarrangement de Wolff pour former l'acylcétène suivant différentes conditions : sous activation thermique, irradiation lumineuse ou en présence d'un métal de transition. L' α -diazocétone perd une molécule de diazote et forme l' α -cétocarbène qui subit une transposition [1,2] pour donner le cétène correspondant (Schéma 23).^{29,30}

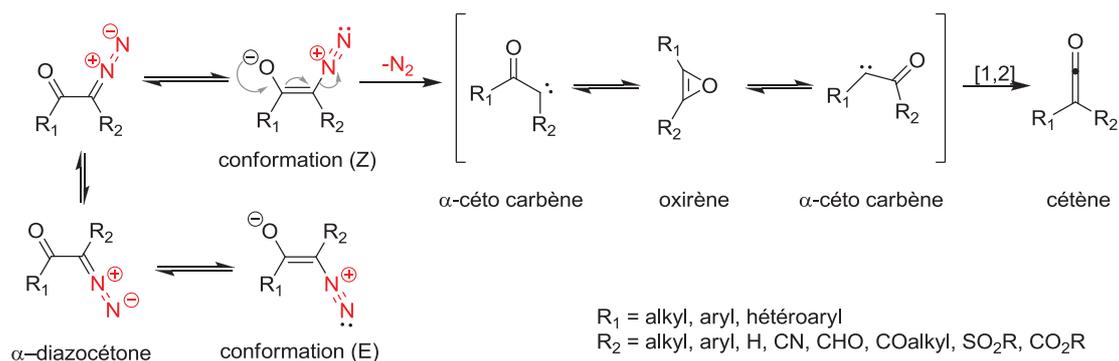


Schéma 23 : Réarrangement de Wolff.

L'éventail d'utilisation de tels composés est similaire aux différents précurseurs présentés précédemment.

²⁸ V. V. Popic, S. M. Korneev, V. A. Nikolaev and I. K. Korobitsyna, *Synthesis* **1991**, 1991, 195-198.

²⁹ W. Kirmse, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002, 2193-2256.

³⁰ E. G. Lewars, *Chem. Rev.* **1983**, 83, 519-534.

1.2.5.1. *Addition nucléophile.*

En 2011, la synthèse de 2-(*N*-alkyl-carboxamide)-cyclopentanones **78** comme analogues de 2-(*N*-alkyl-carboxamide)-butyrolactones *via* un composé de type diazo a été décrite.³¹

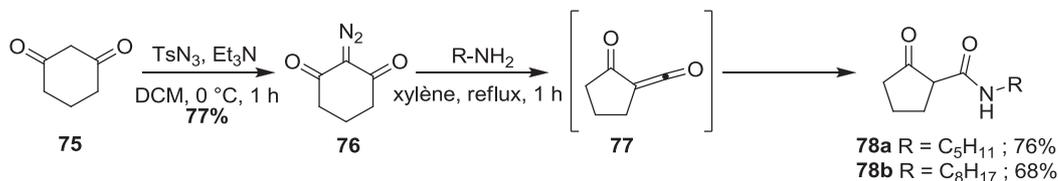
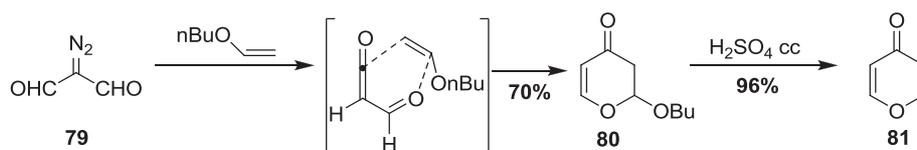


Schéma 24 : Préparation des amidocyclopentanones.

Les analogues des cyclopentanones **78** sont préparés en trois étapes à partir de la cyclohexane-1,3-dione commerciale **75**. En présence d'azoture de tosylo et de triéthylamine, le composé diazo **76** est isolé avec un rendement de 77%. Au reflux du xylène, ce composé **76** subit le réarrangement de Wolff et forme intermédiairement l'acylcétène **77** pouvant être piégé par une amine afin d'obtenir l'amide correspondant **78** (Schéma 24).

1.2.5.2. *Cycloaddition de type [4+2].*

Les synthèses de γ -pyrones ont également été publiées en utilisant des composés de type diazo permettant ainsi d'accéder à des hétérocycles oxygénés fonctionnalisés assez rapidement.³²

Schéma 25 : Synthèse de γ -pyrone.

Le diazomalonalaldéhyde **79** réagit, *via* l'acylcétène, avec l'éther de vinyle et de *n*-butyle suivant une réaction d'hétéro-Diels-Alder pour former l'hétérocycle **80**. Ce dernier est traité en conditions acides afin d'isoler la γ -pyrone **81** (Schéma 25).

³¹ M. Boukraa, M. Sabbah, L. Soulère, M. L. El Efrif, Y. Queneau and A. Doutheau, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6876-6879.

³² E. Wenkert, T. P. Ananthanarayan, V. F. Ferreira, M. G. Hoffmann and H. S. Kim, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4975-4976.

1.2.5.3. Réactions dominos-multicomposants.

En 2009, Rodriguez et ses collaborateurs ont décrit la synthèse d'oxazinones ou d'oxazindiones par des réactions domino-multicomposants au micro-onde mettant en jeu des acylcétènes cycliques.³³

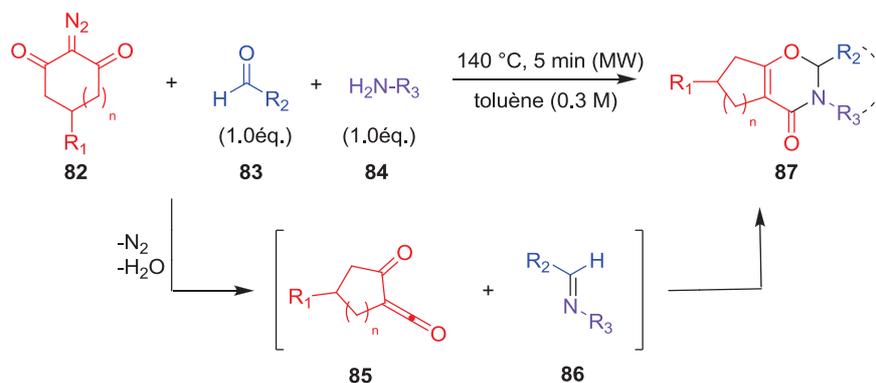


Schéma 26 : Synthèse d'oxazinones.

Par activation micro-onde, la 2-diazocyclohexane-1,3-dione **82** subit un réarrangement de Wolff pour mener à l'acylcétène cyclique **85**. Simultanément, les fonctions aldéhyde **83** et amine **84** réagissent ensemble pour former l'imine **86**. Par une réaction d'hétéro-Diels-Alder intermoléculaire, les oxazinones **87** sont isolées avec des rendements supérieurs à 71% (Schéma 26).

Selon la même méthodologie de synthèse, des 1,3-oxazine-2,4-diones ont été préparées avec des rendements plus faibles. La 2-diazo-5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione **88** se fragmente en acylcétène cyclique **91** tandis que les azotures d'acyle **89** ou **90** subissent un réarrangement de Curtius pour former les isocyanates correspondants **92** et **93**. Les acylcétènes et les isocyanates réagissent ensemble pour donner les composés désirés **94** et **95** par réaction d'hétéro-Diels-Alder [4+2] (Schéma 27).

³³ M. Presset, Y. Coquerel and J. Rodriguez, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5706-5709.

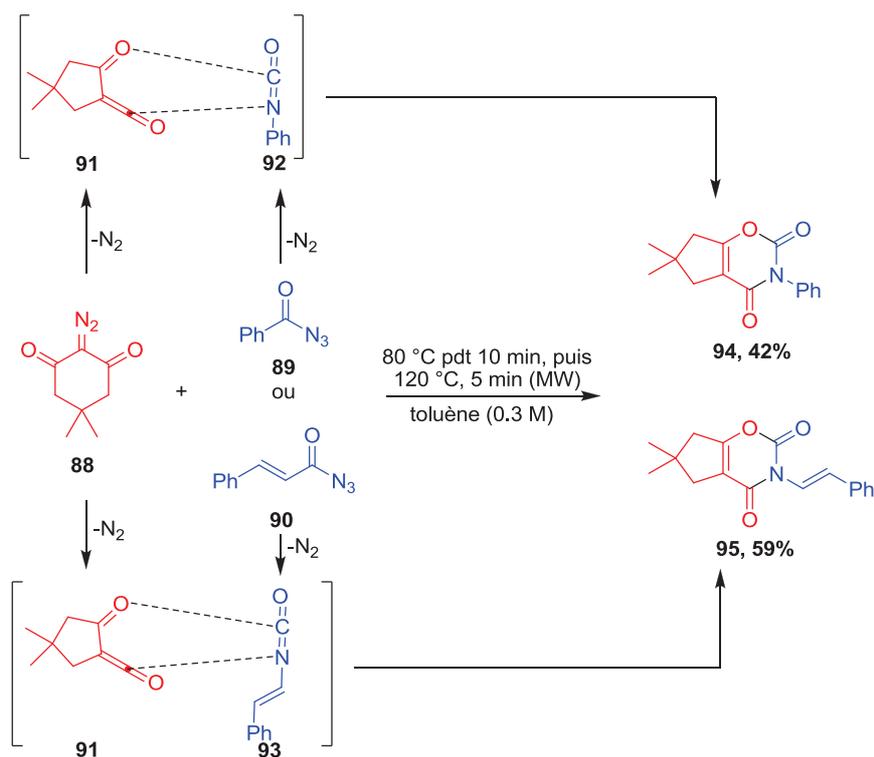
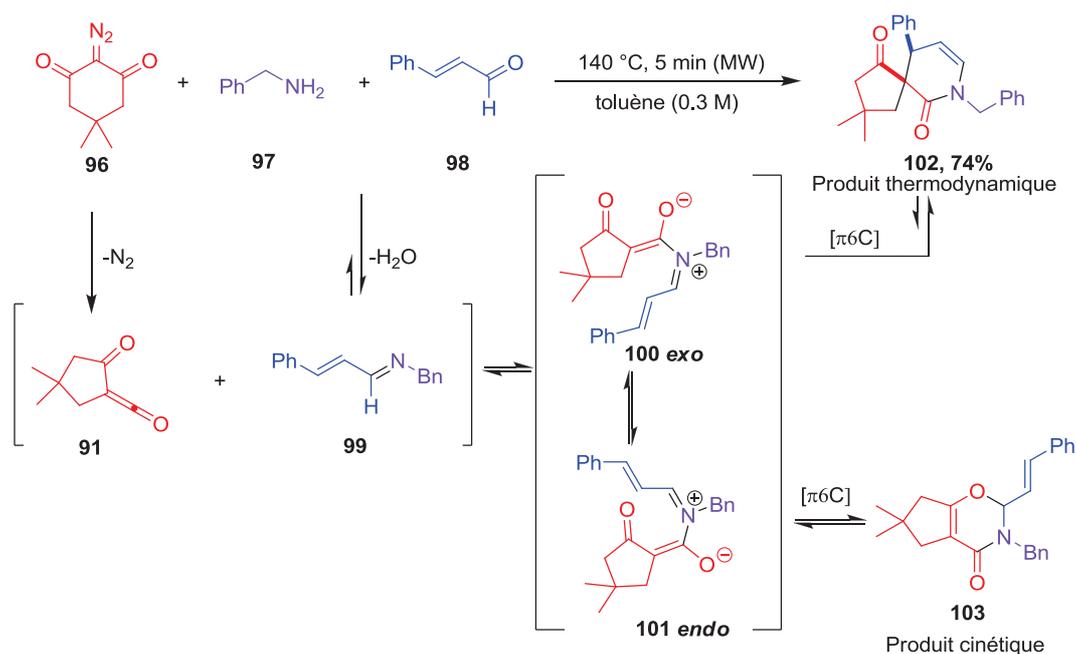


Schéma 27 : Synthèse de 1,3-oxazine-2,4-diones.

En 2010, cette méthodologie a été appliquée à la synthèse de 2-vinyl-1,3-oxazin-4-ones **103** en utilisant différents aldéhydes α,β -insaturés. De manière étonnante, seul l' α -spiro- δ -lactame **102** a été isolé sous forme d'un seul diastéréomère.³⁴

³⁴ M. Presset, Y. Coquerel and J. Rodriguez, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4212-4215.


 Schéma 28 : Electrocyclisation de type 6 π .

L'acylcétène cyclique **91** généré *in situ* réagit avec l'imine **99**, résultant de la condensation de l'amine **97** sur l'aldéhyde **98**, via une réaction de cycloaddition [2+4] entre la double liaison carbone-carbone de l'acylcétène **99** en tant que diénophile et le 1-azadiène **96**. Deux intermédiaires zwitterioniques **100** *exo* et **101** *endo* sont envisagés ; le premier menant à l' α -spiro- δ -lactame isolé **102** (produit thermodynamique) suite à une électrocyclisation réversible à six électrons tandis que le deuxième permettrait d'obtenir la 2-vinyl-1,3-oxazin-4-one **103** (produit cinétique) (Schéma 28).

Tirant partie de l'électrocyclisation à 6 électrons, l'imine **99** (Schéma 28) a été remplacée par une hydrazone **107** afin de synthétiser des pyrazolidin-3-ones **110**.³⁵

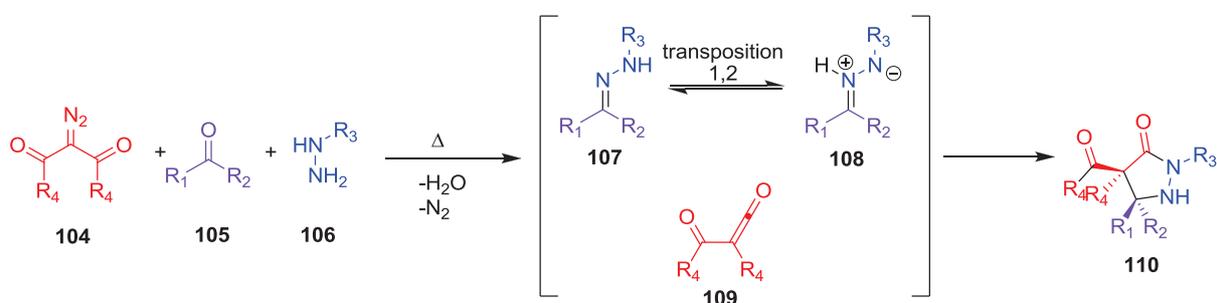


Schéma 29 : Synthèse de pyrazolidinones.

³⁵ M. Presset, K. Mohanan, M. Hamann, Y. Coquerel and J. Rodriguez, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4124-4127.

L'hydrazone **107** se forme rapidement entre la cétone **105** et l'hydrazine **106** puis par action du chauffage subit une transposition de type 1,2 afin d'obtenir le dipôle 1,3 **108**. Simultanément, l'acylcétène **109**, provenant du réarrangement de Wolff du composé diazo **104**, devient le deuxième partenaire pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire permettant d'accéder aux pyrazolidinones **110** avec des rendements allant de 30 à 86% et des rapports diastéréoisomériques supérieurs à 25:1 (Schéma 29). Néanmoins, la vitesse de formation de l'hydrazone **107** doit être plus rapide que celle de l'acylcétène **109** pour éviter une addition nucléophile irréversible de l'hydrazine **106** sur l'acylcétène **109** qui empêcherait toute réaction de cycloaddition.

Les composés 2-diazo-1,3-dicarbonylés peuvent présenter une grande diversité de fonctionnalisation compatible avec le réarrangement de Wolff formant l'acylcétène. Néanmoins, leur faible stabilité est un désavantage pour une utilisation en synthèse totale par exemple.

1.2.6. Les acides de Meldrum comme précurseurs d'acylcétènes.

Les énols 1,3-dioxanedione **114** dérivant de la 2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione **111** (autrement appelée acide de Meldrum), se fragmentent en acylcétène **4**, *via* leur forme carbonylée **115**, par une réaction d'hétéro-réto-Diels-Alder à des températures élevées (50-200 °C) (Schéma 30).³⁶

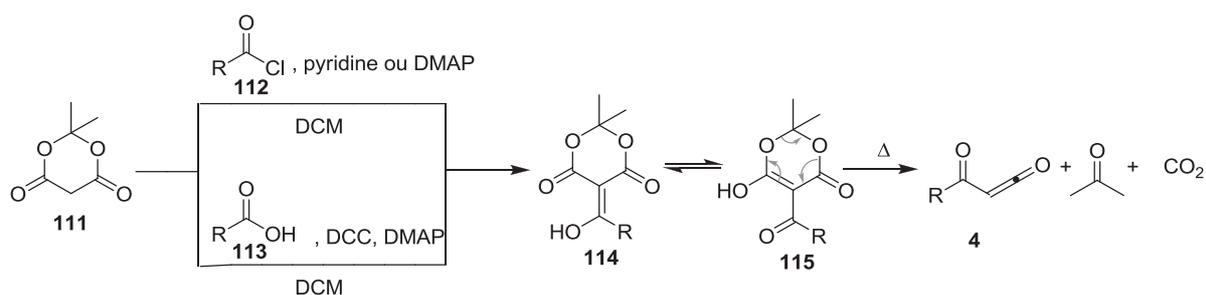


Schéma 30 : Synthèse et fragmentation des dérivés de l'acide de Meldrum.

Les énols 1,3-dioxanediones **114** sont facilement accessibles à partir de l'acide de Meldrum **111** selon deux voies (Schéma 30) :

³⁶ A. E.-A. M. Gaber and H. McNab, *Synthesis* **2001**, 2001, 2059-2074.

- Via le chlorure d'acide **112** en présence de pyridine ou de diméthylaminopyridine (DMAP) pour donner le dérivé **114** correspondant.³⁷
- Via l'acide **113** à l'aide de *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et de diméthylaminopyridine (DMAP) menant au dérivé **114** correspondant.³⁸

Les acides de Meldrum peuvent alors être utilisés comme précurseurs d'acylcétènes dans des réactions d'addition nucléophile, des cycloadditions ou des réactions de Friedel-Crafts.

1.2.6.1. Addition nucléophile.

L'utilisation la plus courante d'acylcétène en synthèse organique est la préparation de β -cétoesters ou β -cétoamides de façon intermoléculaire ou de lactones et lactames de manière intramoléculaire. L'industriel Merck a décrit la synthèse d'un antidiabétique nommé Januvia[®] (Sitagliptine) mettant en jeu la formation d'un β -cétoamide.^{39,40}

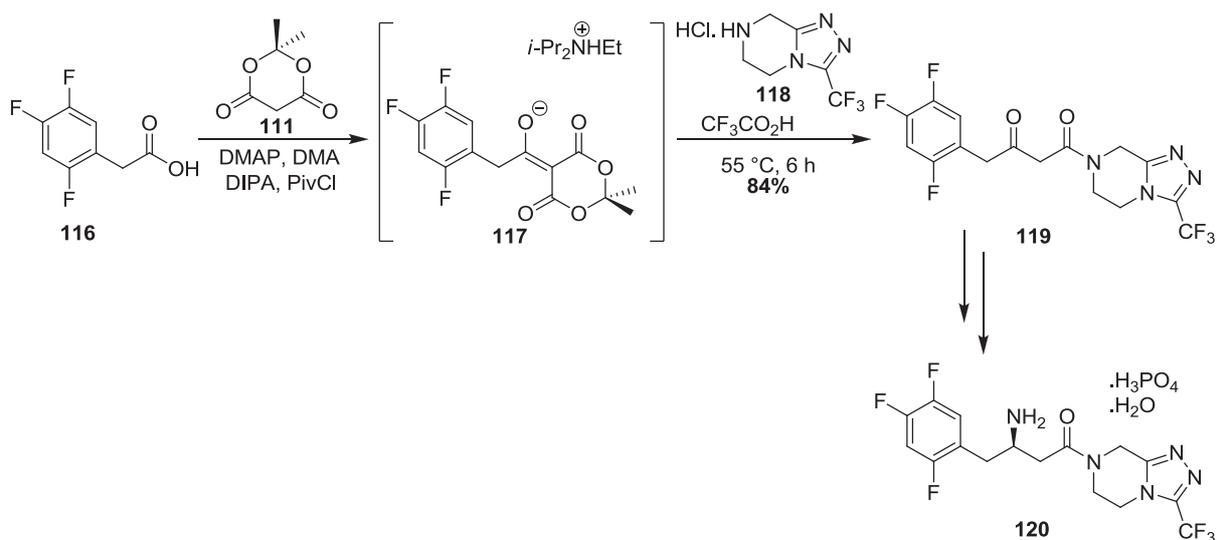


Schéma 31 : Synthèse du Januvia[®] (Sitagliptine).

Le précurseur de l'acylcétène **117** est synthétisé par acylation *in situ* entre l'acide de Meldrum et l'acide **116**. Après chauffage à 55°C , l'intermédiaire **117** se fragmente en acylcétène qui réagit avec l'aminotriazole **118** pour former le β -cétoamide **119**. Pour finir, le

³⁷ A.-H. Li, S. Moro, N. Melman, X.-d. Ji and K. A. Jacobson, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3186-3201.

³⁸ S. P. Raillard, W. Chen, E. Sullivan, W. Bajjalieh, A. Bhandari and T. A. Baer, *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 470-474.

³⁹ Y. Xiao, J. D. Armstrong, S. Krska, E. Njolito, N. Rivera, Y. Sun, T. Rosner and A. Clausen, *Eur Appl WO2006 US0 214 720 060 120*, **2006**.

⁴⁰ K. B. Hansen, Y. Hsiao, F. Xu, N. Rivera, A. Clausen, M. Kubryk, S. Krska, T. Rosner, B. Simmons, J. Balsells, N. Ikemoto, Y. Sun, F. Spindler, C. Malan, E. J. J. Grabowski and J. D. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8798-8804.

Januvia® **120** est isolé suite à la formation d'une énamine qui est ensuite réduite par hydrogénation asymétrique avec un rapport énantiomérique de 39 : 1 (Schéma 31)

1.2.6.2. Cycloaddition de type [2+2].

En 2000, Almqvist a décrit une réaction de cycloaddition diastéréosélective entre une imine et un acylcétène pour la synthèse de 1,3-oxazinones.⁴¹

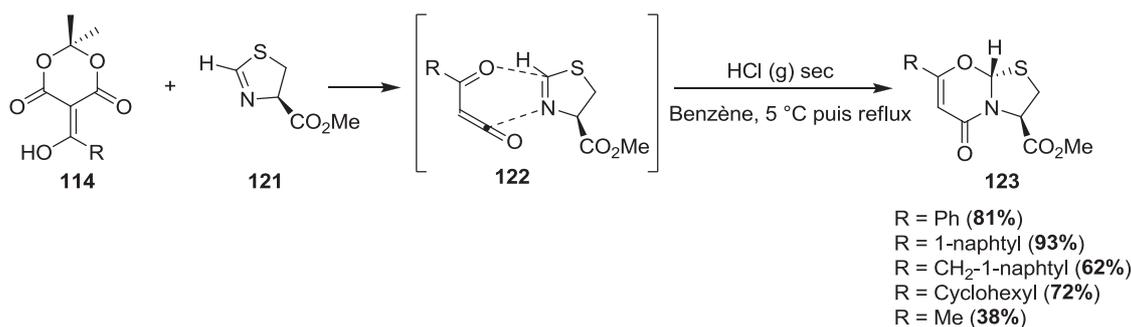


Schéma 32 : Synthèse de β-lactames par réaction de cycloaddition.

Les différents précurseurs préparés **114** réagissent *via* leurs formes acylcétènes **122** avec la Δ²-thiazoline **121** au reflux du benzène pour donner les 1,3-oxazinones correspondantes **123**.

Afin d'étendre cette méthodologie, les conditions décrites précédemment ont été appliquées aux Δ²-thiazolines substituées en position 2 **124**. A la place des 1,3-oxazinones désirées, les 2-pyridinones **125** ont été isolées avec des bons rendements ainsi que d'excellents excès énantiomériques (Schéma 33).⁴²

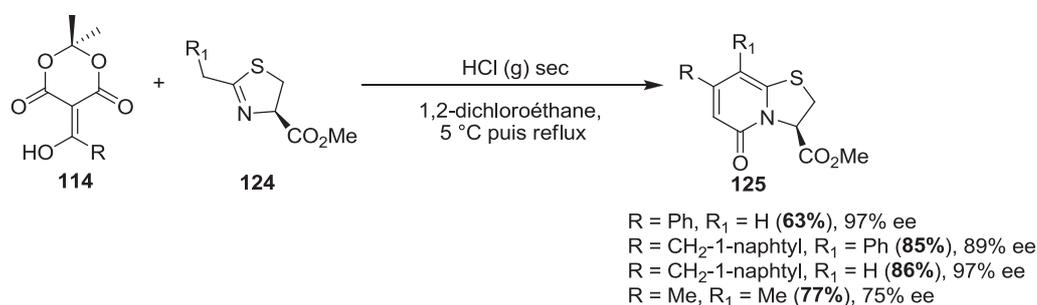


Schéma 33 : Synthèse des 2-pyridinones.

⁴¹ N. Pemberton, H. Emtenäs, D. Boström, P. J. Domaille, W. A. Greenberg, M. D. Levin, Z. Zhu and F. Almqvist, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1019-1021.

⁴² H. Emtenäs, L. Alderin and F. Almqvist, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6756-6761.

Dans ce cas, la réaction de cycloaddition n'est pas observée. Un mécanisme a été proposé pour expliquer cette différence de réactivité entre les Δ^2 -thiazolines substituées **124** et celles non substituées en position 2 **121**.

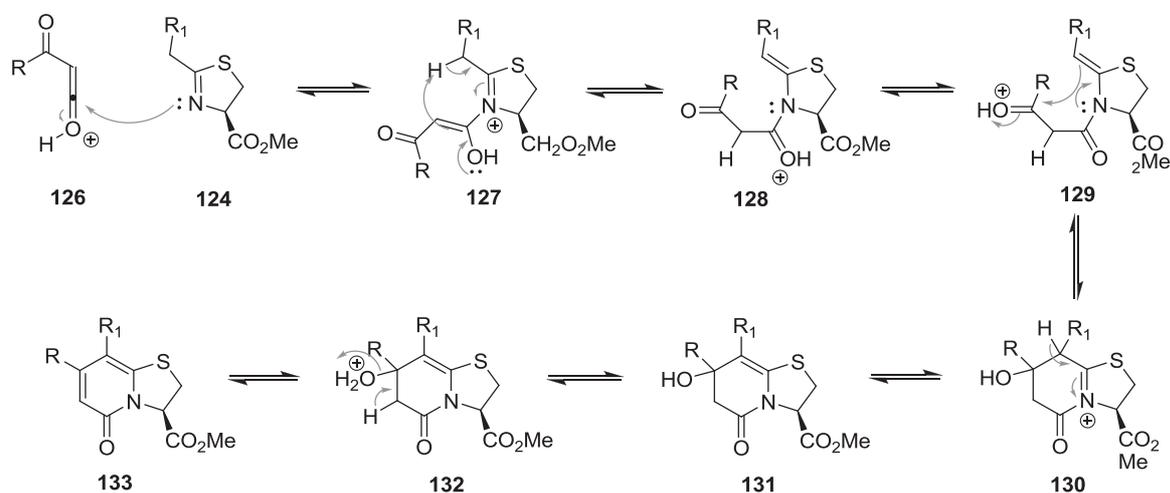


Schéma 34 : Mécanisme proposé pour la formation des 2-pyridinones à partir des Δ^2 -thiazolines.

Dans le cas des Δ^2 -thiazolines substituées, un réarrangement sigmatropique [1,5] est supposé pour former l'énamine **128**. Ensuite, une attaque intramoléculaire sur le carbonyle permettrait de fermer le cycle du composé **129** et les 2-pyridinones correspondantes **133** seraient obtenues par déshydratation (Schéma 34).

Plus récemment, cette même équipe a appliqué cette méthodologie à la synthèse de benzo[α]quinolizine-4-ones **135** à partir de dérivés de l'acide de Meldrum.⁴³

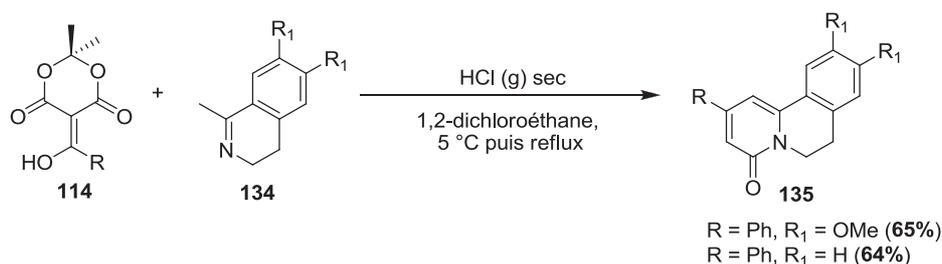


Schéma 35 : Synthèse des benzo[α]quinolizine-4-ones.

Selon le mécanisme proposé au Schéma 34, les dérivés de l'acide de Meldrum **114** se fragmentent en acylcétènes correspondants afin de réagir avec les dihydroisoquinolines **134**

⁴³ N. Pemberton, L. Jakobsson and F. Almqvist, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 935-938.

en présence d'acide chlorhydrique gazeux dans le 1,2-dichloroéthane. Les benzo[*a*]quinolizine-4-ones **135** sont alors isolées avec des rendements corrects (Schéma 35).

1.2.6.3. Réaction de Friedel-Crafts.

En 2005, Fillion et Fishlock ont décrit une acylation de Friedel-Crafts entre un acylcétène (espèce très électrophile) et un cycle aromatique riche en électrons pour la synthèse totale de du taiwaniaquinol B **143** ayant potentiellement une activité thérapeutique contre les cancers œstrogéno-dépendants.⁴⁴

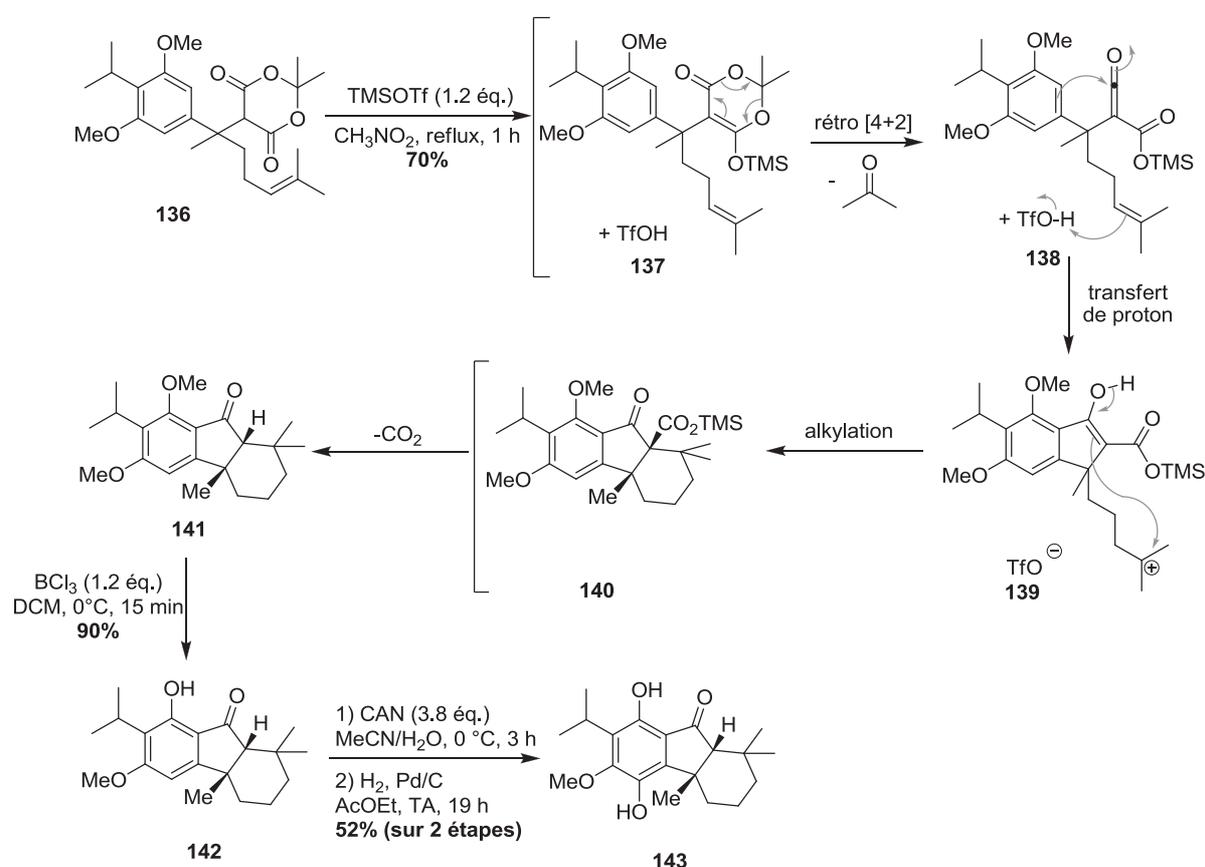


Schéma 36 : Synthèse totale du taiwaniaquinol B.

L'étape clé de cette synthèse totale, à partir du dérivé de l'acide de Meldrum **136**, est une réaction domino d'acylation de Friedel-Crafts suivie d'une réaction d' α -tert-alkylation en présence de triflate de triméthylsilyle (TMSOTf). La silylation du dérivé acide de Meldrum **136** à l'aide de triflate de triméthylsilyle mène à la dioxinone **137** libérant ainsi une molécule d'acide triflique. Par réaction de rétro-Diels-Alder, l'acylcétène intermédiaire **138** est formé

⁴⁴ E. Fillion and D. Fishlock, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13144-13145.

pour réagir avec le cycle aromatique riche en électrons au cours d'une réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire. L'aromaticité est rétablie par transfert d'un proton et formation d'un énol **139**. Le carbocation tertiaire, formé à partir de la double liaison en présence d'acide triflique, est piégé de façon intramoléculaire par l'énol *via* une étape d' α -tert-alkylation pour donner l'intermédiaire silylé **140** qui subit une décarboxylation.^[14]

Une déprotection sélective d'une fonction phénol sur le tricyclique **141** à l'aide de trichlorure de bore donne le composé **142**. Finalement, le taiwaniaquinol B **143** est isolé avec un rendement de 52% sur deux étapes après une oxydation au nitrate de cérium et d'ammonium et une réduction de la forme quinone intermédiaire à l'aide de palladium sur charbon et d'hydrogène.

L'avantage des dérivés de l'acide de Meldrum repose sur la température plus faible nécessaire pour la dégradation qui permet une utilisation sur des composés hautement fonctionnalisés.

1.2.7. Les dioxinones comme précurseurs d'acylcétènes.

Les dioxinones sont les précurseurs d'acylcétènes les plus représentés dans la littérature. Ces composés sont très utilisés au sein de synthèses totales pour la formation de macrocycles (macrolactones ou macrolactames) ou de β -cétoesters, au sein de cycloadditions pour la formation d'hétérocycles. Sous l'effet de la chaleur, les dioxinones **144** se fragmentent en acylcétènes correspondants **32** par perte d'une molécule d'acétone (Schéma 37).

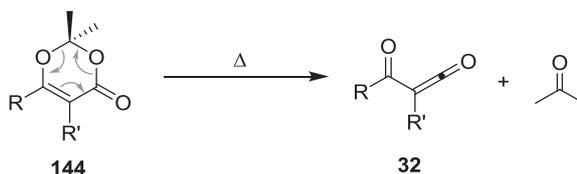


Schéma 37 : Fragmentation des dioxinones.

La substitution en position R de la dioxinone **144** peut être effectuée selon deux voies différentes suivant que le carbone en position α de la dioxinone porte soit une fonction alcool ou carbonyle soit uniquement des hydrogènes. Au cours de la synthèse des produits naturels

issus de la famille des welwitindolinones, Martin a décrit ces deux voies de préparation des dioxinones⁴⁵ :

- 1^{ère} voie : si la substitution est directement ajoutée à la 2,2,6-triméthyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one **6**.

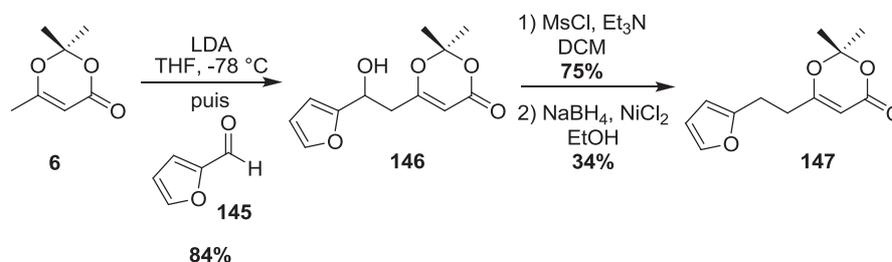


Schéma 38 : Synthèse de la 6-(2-(furan-2-yl)éthyl)-2,2-diméthyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one.

Dans ce cas, l'énolate de lithium de la 2,2,6-triméthyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one **6**, formé en présence de diisopropyle amidure de lithium, s'additionne sur le furfural **145** pour obtenir l'alcool **146**. La dioxinone désirée **147** provient d'une méthylation suivie d'une élimination puis d'une réduction à l'aide de borohydrure de sodium (Schéma 38).

- 2^{ème} voie : si le motif dioxinone est créé à partir d'un β -cétoester.

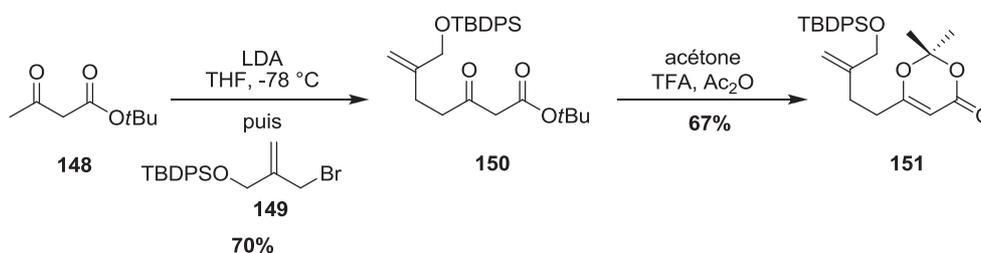


Schéma 39 : Synthèse de la 6-(3-((tert-butyl)diphénylsilyloxy)méthyl)but-3-enyl)-2,2-diméthyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one.

Selon cette voie, la dioxinone **151** est construite à partir du *tert*-butylacétoacétate **150** en présence d'acétone, d'acide trifluoroacétique et d'anhydride acétique après avoir introduit la substitution (Schéma 39).

Les dioxinones présentent la plus large palette d'utilisation en tant que précurseurs d'acylcétènes : réactions de cycloadditions, additions nucléophiles inter- ou intramoléculaires et réactions en cascade.

⁴⁵ T.-h. Fu, W. T. McElroy, M. Shamszad, R. W. Heidebrecht Jr, B. Gullledge and S. F. Martin, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5588-5603.

1.2.7.1. Réactions d'hétéro-Diels-Alder.

En l'absence de nucléophiles ou de diénophiles, les acylcétènes dimérisent (cf Schéma 4). Cependant, cette particularité a été mise à profit pour la synthèse de pyrones par réaction de Diels-Alder entre un acylcétène et un cétène, notamment les laboratoires Upjohn qui ont développés la synthèse d'un inhibiteur d'une protéase du VIH.⁴⁶

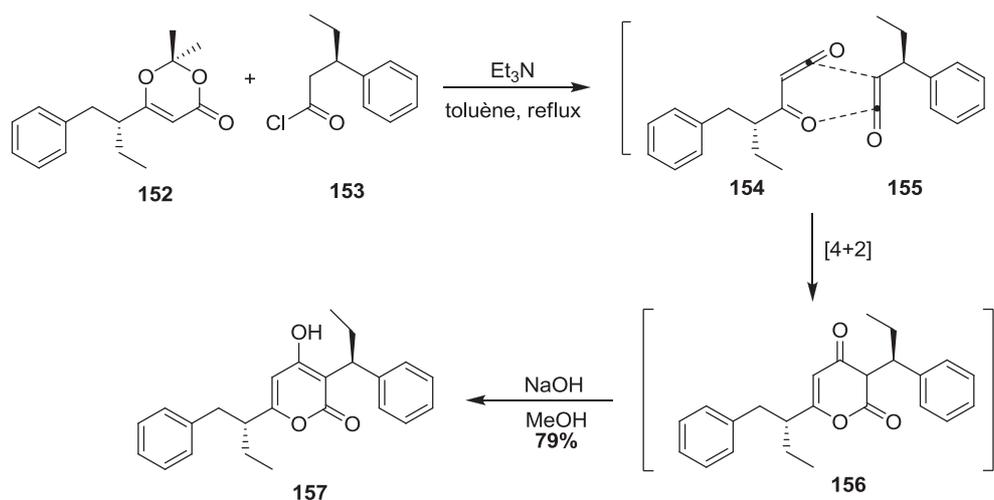


Schéma 40 : Synthèse d'un inhibiteur de protéase du VIH.

L'acylcétène **154** provient de la fragmentation de la dioxinone **152** tandis que le chlorure d'acide **153** se transforme en cétène **155** par action de la triéthylamine. Par une réaction de Diels-Alder de type [4+2] entre ces deux composés **154** et **155**, la 2-pyrone **157** est obtenue avec un rendement de 79% après un traitement à la soude (Schéma 40).

En 1993, Coleman et Fraser ont utilisés cette réaction de cycloaddition avec un acylcétène pour la synthèse de 2,6-didésoxypyranosides présents dans la structure de nombreux produits naturels ou d'antibiotiques.⁴⁷

⁴⁶ R. B. Gammill, T. M. Judge, G. Phillips, Q. Zhang, C. G. Sowell, B. V. Cheney, S. A. Mizsak, L. A. Dolak and E. P. Seest, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12113-12114.

⁴⁷ R. S. Coleman and J. R. Fraser, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 385-392.

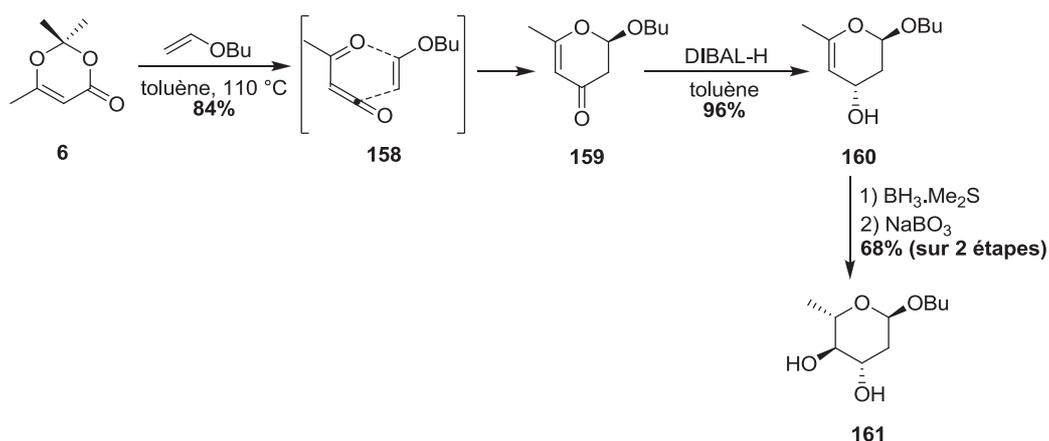


Schéma 41 : Synthèse de 2,6-didésoxypyranosides.

En chauffant dans le toluène, la dioxinone **6** se fragmente en acalcétène **158** qui réagit avec l'éther de vinyle et de *n*-butyle par une cycloaddition de type [4+2] pour former le composé **159**. Ce dernier subit une réduction sélective en présence d'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) avec une bonne sélectivité de 10:1 de l'alcool allylique **160**. Le *n*-butyl- β -DL-olivoside **161** est alors obtenu après deux étapes d'hydroboration et d'oxydation avec une totale stéréo- et régiosélectivité (Schéma 41).

En 2009, Percy a adapté cette méthodologie à la synthèse de 2,6-didésoxy-6-fluoropyranosides.⁴⁸

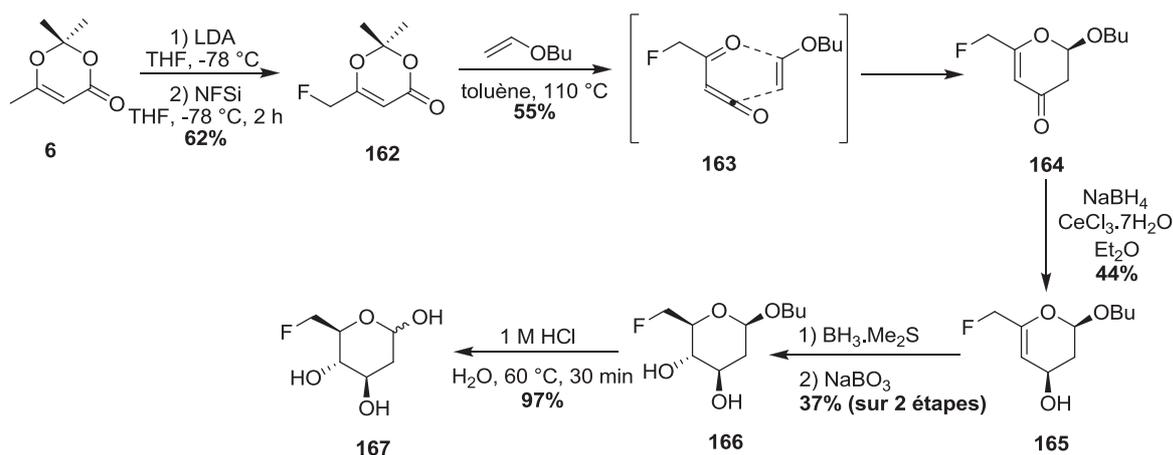


Schéma 42 : Synthèse de 2,6-didésoxy-6-fluoropyranosides.

Tout d'abord, la dioxinone fluorée **162** est préparée à l'aide de diisopropyle amidure de lithium et un agent de fluoration (le N-fluorobenzène sulfonimide : NFSi) à partir de 2,2,6-

⁴⁸ C. Audouard, K. Bettaney, C. T. Doan, G. Rinaudo, P. J. Jervis and J. M. Percy, *Org. Biomol. Chem* **2009**, *7*, 1573-1582.

triméthyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one **6**. La synthèse se poursuit par la réaction d'hétéro-Diels-Alder *via* l'acylcétène fluoré **163**. Selon la même suite réactionnelle décrite précédemment, le 6-fluoro-DL-olivose **167** est obtenu après une déprotection de l'alcool anomérique avec 97% de rendement.

Les iminooxazinones **170** ont un intérêt en chimie médicinale puisque ce squelette est retrouvé dans de nombreux composés à activité biologique anticancéreuse, analgésique ou antifongique. De plus, ces iminooxazinones **170** sont des intermédiaires vers la synthèse d'autres hétérocycles comme les 4-oxooxazinones ou les uraciles. En 2012, Johnston et West ont étudiés la réaction de cycloaddition entre un acylcétène **169** provenant d'une dioxinone **6** et de simples carbodiimides **168**.⁴⁹

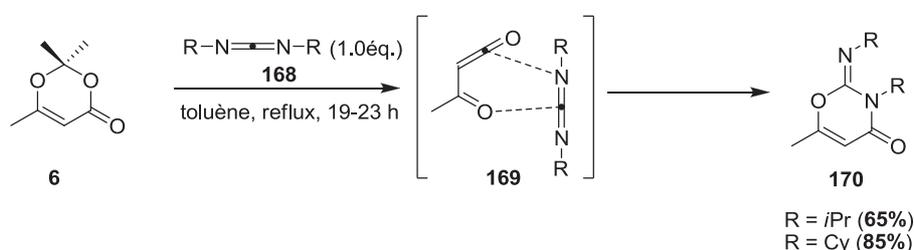


Schéma 43 : Synthèse d'iminooxazinones.

Au reflux du toluène, la dioxinone **6** se transforme en acylcétène **169** qui peut alors réagir avec le carbodiimide **168** *via* une cycloaddition de type [4+2] pour former les iminooxazinones correspondantes **170** avec de bons rendements (Schéma 43).

1.2.7.2. Addition nucléophile.

L'addition nucléophile d'un alcool ou d'une amine sur un acylcétène est une méthode simple de préparation de β -cétoester ou β -cétoamide au sein de synthèses totales. En 1984, Sato a décrit la réaction entre des dioxinones diversement substituées **144** et des anilines variées (Schéma 44).⁵⁰

⁴⁹ J. R. Johnston and F. G. West, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5479-5482.

⁵⁰ M. Sato, H. Ogasawara, S. Komatsu and T. Kato, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 3848-3856.

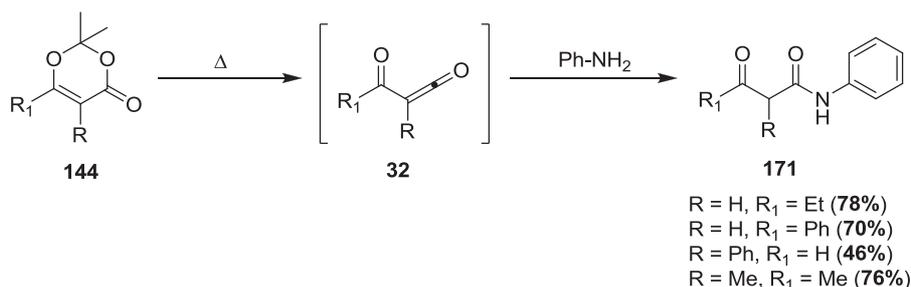


Schéma 44 : Synthèse de β-cétoamide.

En combinant la formation d'un acylcétène à partir d'une dioxinone suivi du piégeage intramoléculaire de ce dernier, Barrett a décrit la synthèse de 4-hydroxy-2-pyridinones substituées en position 6 **175**.⁵¹

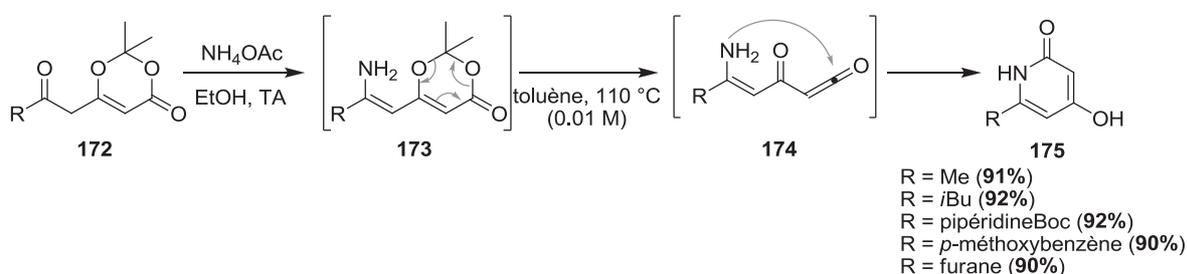


Schéma 45 : Synthèse de 4-hydroxy-2-pyridinones substituées en position 6.

Les céto-dioxinones **172** sont converties en énamine-dioxinone **173** correspondantes à l'aide d'acétate d'ammonium. L'énamine-acylcétène **174**, obtenu par une réaction de rétro-Diels-Alder, subit une cyclisation intramoléculaire par addition nucléophile de l'amine sur le carbone de l'acylcétène. Les 4-hydroxy-2-pyridinones substituées en position 6 **175** sont alors isolées avec d'excellents rendements. Il est à noter qu'une forte dilution (0.01 M) est nécessaire pour s'affranchir de la réaction intermoléculaire entre deux énamines-acylcétènes **174** (Schéma 45).

Ces dernières années, Barrett a contribué au développement de ces dioxinones dans la littérature par leur diversité d'utilisation: préparation de résorcylates, synthèse d'hétérocycles.⁵² Par exemple, en 2009, la synthèse de l'aigialomycine D a été mise au point utilisant une séquence « one-pot » d'addition nucléophile sur l'acylcétène-aromatisation. Ce

⁵¹ B. H. Patel, A. M. Mason and A. G. M. Barrett, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5156-5159.

⁵² a) A. G. M. Barrett, T. M. Morris and D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2272-2277, b) J.-F. Basset, C. Leslie, D. Hamprecht, A. J. P. White and A. G. M. Barrett, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 783-785, c) I. Navarro, J.-F. Basset, S. v. Hebbe, S. M. Major, T. Werner, C. Howsham, J. Bräckow and A. G. M. Barrett, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10293-10298.

produit naturel présente une activité antimalarique et antitumorale en ciblant les kinases GSK-3 et CDK.⁵³

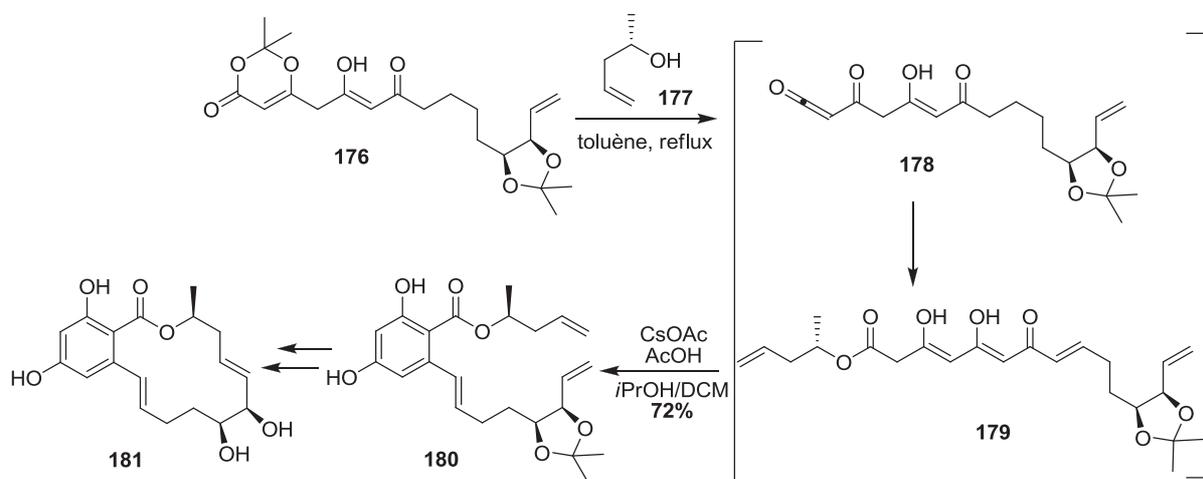


Schéma 46 : Synthèse totale de l'aigialomycine D.

Après avoir réalisé la synthèse de la dioxinone **176**, cette dernière est engagée dans l'étape clé de la synthèse de l'aigialomycine D **181**. Au reflux du toluène, la dioxinone **176** subit une réaction de rétro-Diels-Alder pour former l'acylcétène intermédiaire **178** qui, par addition nucléophile de l'alcool **177**, forme le β -cétoester **179**. Ce dernier est directement engagé dans l'étape de cyclisation-aromatisation en présence d'acétate de césium menant au résorcylate **180**. Pour finir, le produit naturel **181** est isolé suite à une métathèse cyclisante permettant de former le macrocycle et une déprotection des fonctions alcools (Schéma 46).

En 2013, la synthèse d'oxazinones **185** et de pyridones **188** a été décrite entre une imine **182** et un acylcétène intermédiaire **4**.⁵⁴ Conformément aux résultats décrits par Pemberton, la formation des oxazinones **185** est favorisée en milieu basique et en utilisant un chauffage classique tandis que les pyridinones **188** sont plutôt obtenues en milieu neutre sous activation micro-onde ou conventionnelle. De par leur faible toxicité, ces composés, plus spécifiquement les oxazinones, ont montré des propriétés antitumorales intéressantes.⁴³

⁵³ F. Calo, J. Richardson and A. G. M. Barrett, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4910-4913.

⁵⁴ L. Moreno, N. Cabedo, A. Boulangé, J. Párraga, A. Galán, S. Leleu, M.-J. Sanz, D. Cortes and X. Franck, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 69-76.

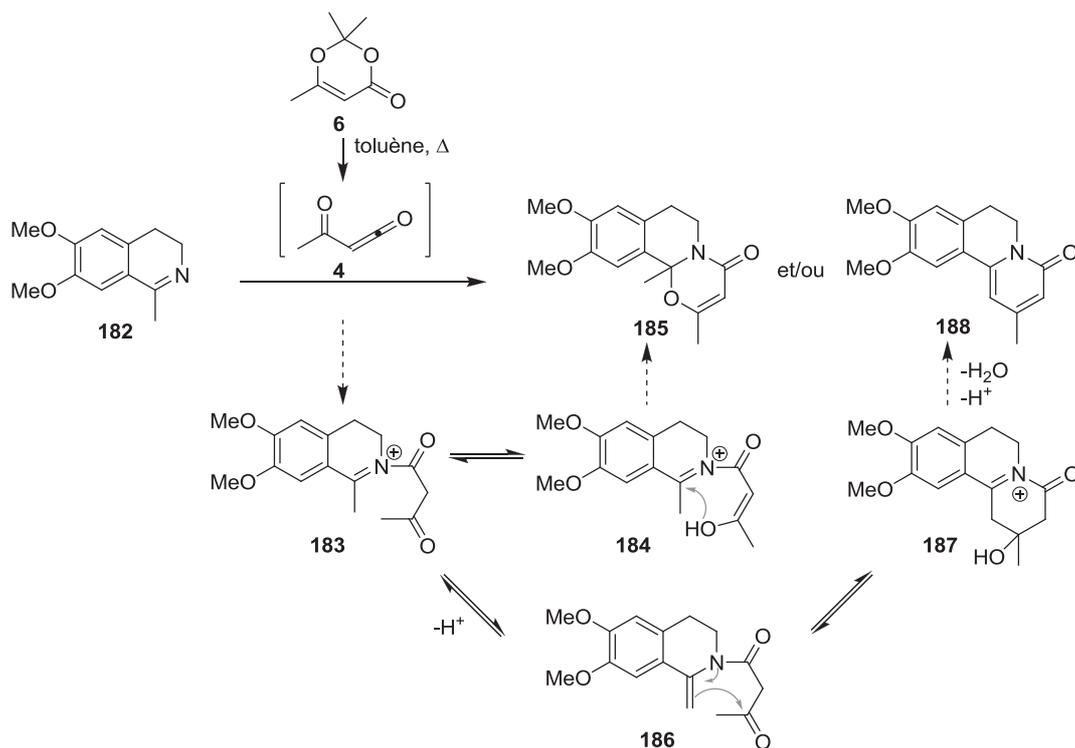


Schéma 47 : Mécanisme de synthèse d'oxazinones et de pyridinones.

Le mécanisme proposé débute par l'addition de l'imine **182** sur l'acylcétène intermédiaire **4** obtenu par réaction de rétro-Diels-Alder sur la dioxinone **6**. D'une part, l'iminium **183** formé subit une attaque de l'énol et mène à l'oxazinone correspondante **185**. D'autre part, la fermeture de cycle de l'énamine **186**, en équilibre avec l'iminium **183**, permet d'isoler la pyridinone **188** (Schéma 47).

1.2.7.3. Macrocyclisation par addition intramoléculaire.

De nombreux produits naturels sont composés de macrocycles dont la fermeture se révèle être un défi synthétique dans la plupart des cas.

Différentes méthodes sont décrites dans la littérature⁵⁵ : par métathèse⁵⁶, par formation d'une liaison ester ou amide⁵⁷, par création d'une liaison carbone-carbone⁵⁸, par réaction de chimie « click »⁵⁹.

Les conditions de macrolactonisation *via* l'attaque intramoléculaire d'un alcool sur un acylcétène provenant de la fragmentation d'une dioxinone ont été décrites par Boeckman en 1989 pour la synthèse de la kromycine **191**.⁶⁰

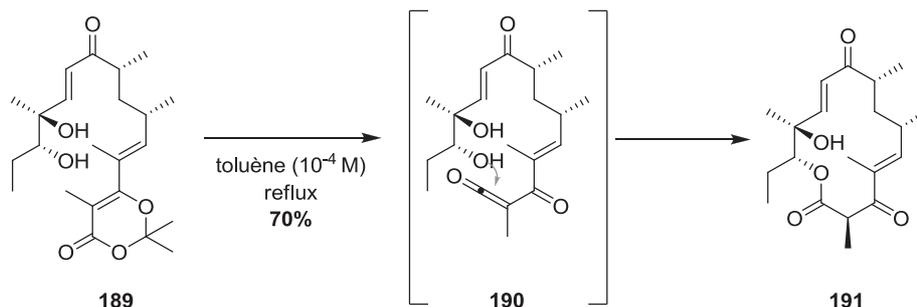


Schéma 48 : Synthèse totale de la kromycine.

La kromycine **191** est obtenue par addition intramoléculaire de la fonction alcool sur l'acylcétène intermédiaire **190** avec un rendement de 70%. Boeckman a démontré la nécessité de travailler dans des conditions de dilution importantes (10^{-4} M) afin de favoriser la réaction intramoléculaire vis-à-vis de l'intermoléculaire et la compatibilité de cette méthode avec de nombreuses fonctions souvent présentes dans ce type de substrats complexes (Schéma 48).

En 2002, Trost a décrit la synthèse du callipeltoside A, reprise par Hoye en 2008, utilisant une étape clé de macrolactonisation entre un acylcétène et une fonction alcool.^{61,62}

⁵⁵ X. Yu and D. Sun, *Molecules* **2013**, *18*, 6230-6268.

⁵⁶ a) D. J. Del Valle and M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10986-10989, b) K. Fujiwara, Y. Suzuki, N. Koseki, Y.-i. Aki, Y. Kikuchi, S.-i. Murata, F. Yamamoto, M. Kawamura, T. Norikura, H. Matsue, A. Murai, R. Katoono, H. Kawai and T. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 780-784.

⁵⁷ Y. Xu, L. Chen, X. Duan, Y. Meng, L. Jiang, M. Li, G. Zhao and Y. Li, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4377-4379.

⁵⁸ a) M. Dieckmann, S. Rudolph, S. Dreisigacker and D. Menche, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10782-10788, b) Z. J. Song, D. M. Tellers, M. Journet, J. T. Kuethe, D. Lieberman, G. Humphrey, F. Zhang, Z. Peng, M. S. Waters, D. Zewge, A. Nolting, D. Zhao, R. A. Reamer, P. G. Dormer, K. M. Belyk, I. W. Davies, P. N. Devine and D. M. Tschaen, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7804-7815.

⁵⁹ J. Zhang, J. Kemmink, D. T. S. Rijkers and R. M. J. Liskamp, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3438-3441.

⁶⁰ R. K. Boeckman and J. R. Pruitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8286-8288.

⁶¹ B. M. Trost, J. L. Gunzner, O. Dirat and Y. H. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396-10415.

⁶² T. R. Hoye, M. E. Danielson, A. E. May and H. Zhao, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7052-7060.

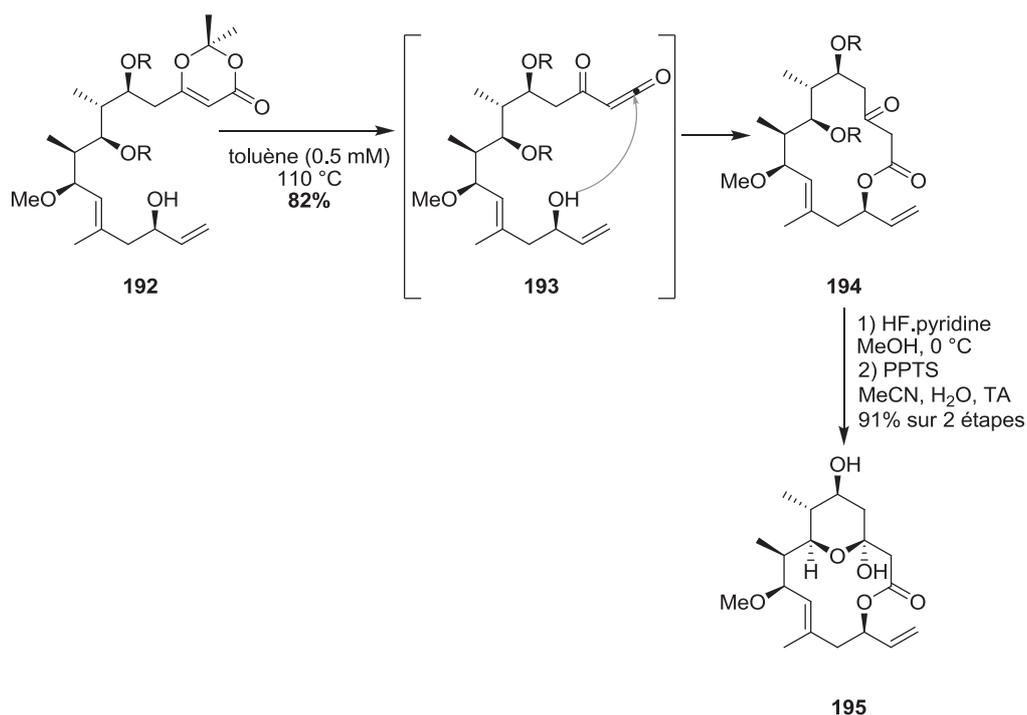


Schéma 49 : Synthèse du callipeltoside A.

Selon les conditions décrites par Boeckman, *via* une réaction de rétro-Diels-Alder, la dioxinone **192** se fragmente en acylcétène **193** qui est immédiatement piégé par la fonction alcool secondaire pour former le macrocycle **194**. Cette macrolactone **194** est mise en présence d'HF-pyridine dans le méthanol afin de déprotéger les groupements silylés suivi d'un traitement au *p*-toluènesulfonate pyridinium (PPTS) pour créer l'hémiacétal **195** du callipeltoside A.

En 2005, Laschat et ses collaborateurs ont décrit la synthèse totale du cylindramide **199** mettant en jeu une macrolactamisation entre un acylcétène et une fonction amine secondaire.⁶³

⁶³ N. Cramer, S. Laschat, A. Baro, H. Schwalbe and C. Richter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 820-822.

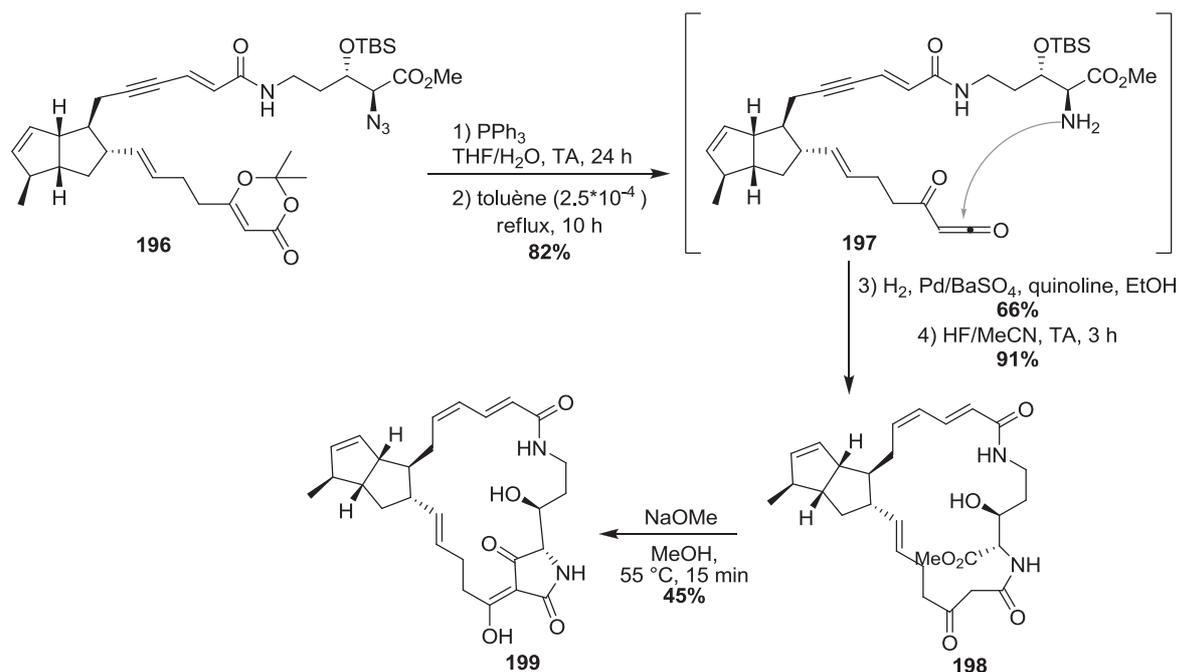


Schéma 50 : Synthèse totale du cylindramide.

La macrolactamisation s'effectue suite à la réduction du groupement azoture, dans les conditions de Staudinger, en fonction amine à l'aide de triphénylphosphine. Au reflux du toluène, la dioxinone **196** se fragmente en acylcétène **197** qui est alors piégé par l'amine et engendre la fermeture du macrocycle avec un rendement de 82% sur deux étapes. Ensuite, une réduction de Lindlar du motif ényne puis une déprotection de la fonction alcool permettent d'obtenir le composé cyclique **198**. Le cylindramide **199** est alors isolé avec un rendement de 45% après une dernière étape de cyclisation en présence de méthanolate de sodium (Schéma 50).

1.2.7.4. Réactions en cascade.

De nos jours, le développement de réactions en cascade permet de générer des composés très fonctionnalisés. Au cours de ces synthèses, un intermédiaire réactif mène à la formation de plusieurs liaisons en une seule et même étape. L'avantage est la diminution du nombre d'étapes. De par leur forte réactivité, les acylcétènes sont très souvent utilisés dans ce genre de réaction.

En 1991, Boeckman a débuté la synthèse totale du tétronolide **208** mettant en jeu une cascade réactionnelle contenant le piégeage d'un acylcétène et une réaction de Diels-Alder

intramoléculaire. Ce produit naturel possède des activités antibiotiques et antitumorales intéressantes.⁶⁴

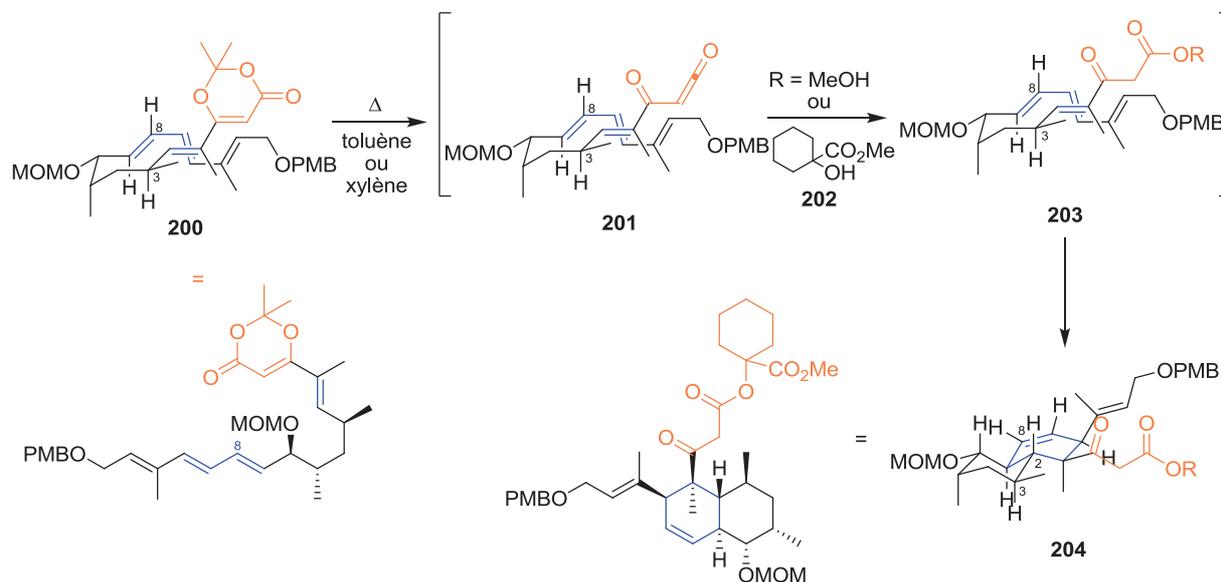


Schéma 51 : Mécanisme de la réaction tandem acylcétène-Diels-Alder

Dans un premier temps, cette réaction en cascade a été testée avec des alcools modèles afin de prouver la faisabilité de la méthode. Au reflux du toluène ou du xylène, la dioxinone **200** se fragmente en acylcétène **201** qui est soit piégé par le méthanol soit par l'alcool encombré **202** pour former le β-cétoester intermédiaire **203**. La formation de ce β-cétoester **203** permet d'appauvrir en électrons la double liaison qui peut alors réagir selon une réaction de Diels-Alder intramoléculaire avec le diène riche afin de créer le bicyclic **204** (Schéma 51).

Dans un deuxième temps, l'alcool tertiaire **205**, stériquement plus encombré, a été utilisé pour piéger l'acylcétène **201** afin d'obtenir le composé **207** menant au tétronolide **208** avec un excellent rendement de 97% (Schéma 52).⁶⁵

⁶⁴ R. K. Boeckman Jr, T. E. Barta and S. G. Nelson, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4091-4094.

⁶⁵ R. K. Boeckman, P. Shao, S. T. Wroblewski, D. J. Boehmler, G. R. Heintzelman and A. J. Barbosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10572-10588.

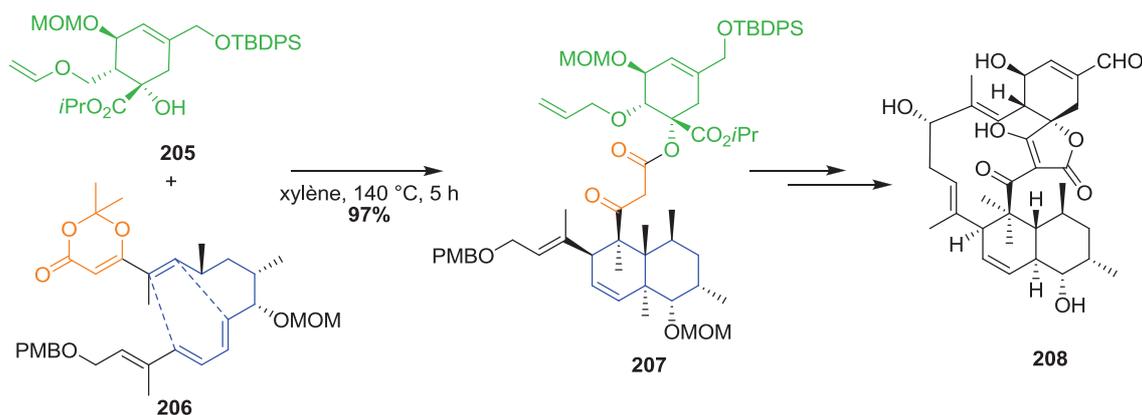


Schéma 52 : Synthèse totale du tétronolide.

Plus récemment, Sorensen a utilisé cette même réaction en cascade pour la synthèse du squelette tricyclique de l'hirsutellone B qui a une activité antimicrobienne contre *Mycobacterium Tuberculosis* responsable de la tuberculose.⁶⁶

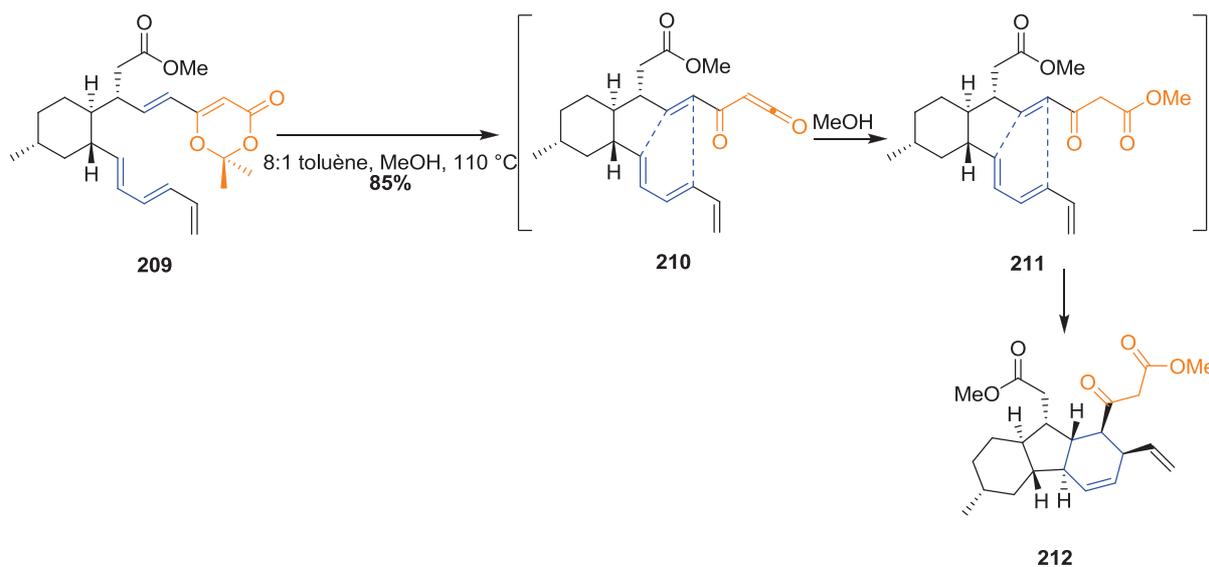


Schéma 53 : Synthèse totale du squelette tricyclique de l'hirsutellone B.

Par rétro-Diels-Alder, la dioxinone **209** se fragmente en acylcétène intermédiaire **210** puis subit une addition nucléophile du méthanol pour former le β -cétoester **211** qui appauvrit le diénophile. Ensuite, la cycloaddition intramoléculaire de type [4+2] se produit pour former le squelette tricyclique **212** avec un rendement de 85% (Schéma 53).

⁶⁶ S. D. Tilley, K. P. Reber and E. J. Sorensen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 701-703.

1.2.7.5. Synthèse multicomposants.

Au laboratoire, la synthèse d'acylfuranones **216** a été développée en utilisant la réactivité des acylcétènes **213** vis-à-vis α -hydroxycétone **214**. En présence d'une base, les β -cétoesters **215** se cyclisent en acylfuranones **216** *via* une réaction intramoléculaire de Knoevenagel (Schéma 54).⁶⁷

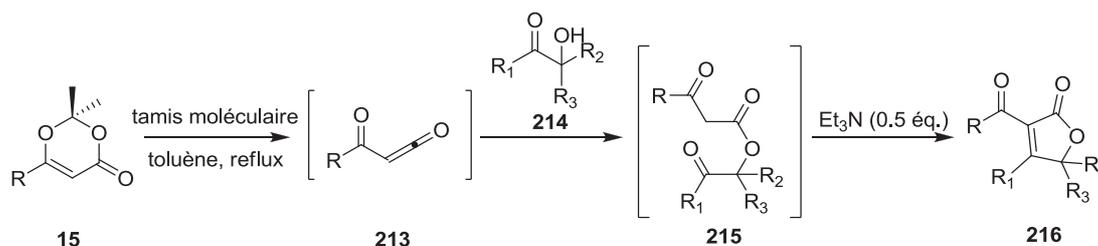


Schéma 54 : Synthèse d'acylfuranones substituées.

Cette méthodologie a été appliquée à la synthèse du cadiolide B **223** et ses analogues *via* une réaction multicomposant entre une dioxinone **217**, une α -hydroxycétone **218** et un aldéhyde **219** (Schéma 57).

⁶⁷ P. A. Peixoto, A. Boulangé, S. Leleu and X. Franck, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 3316-3327.

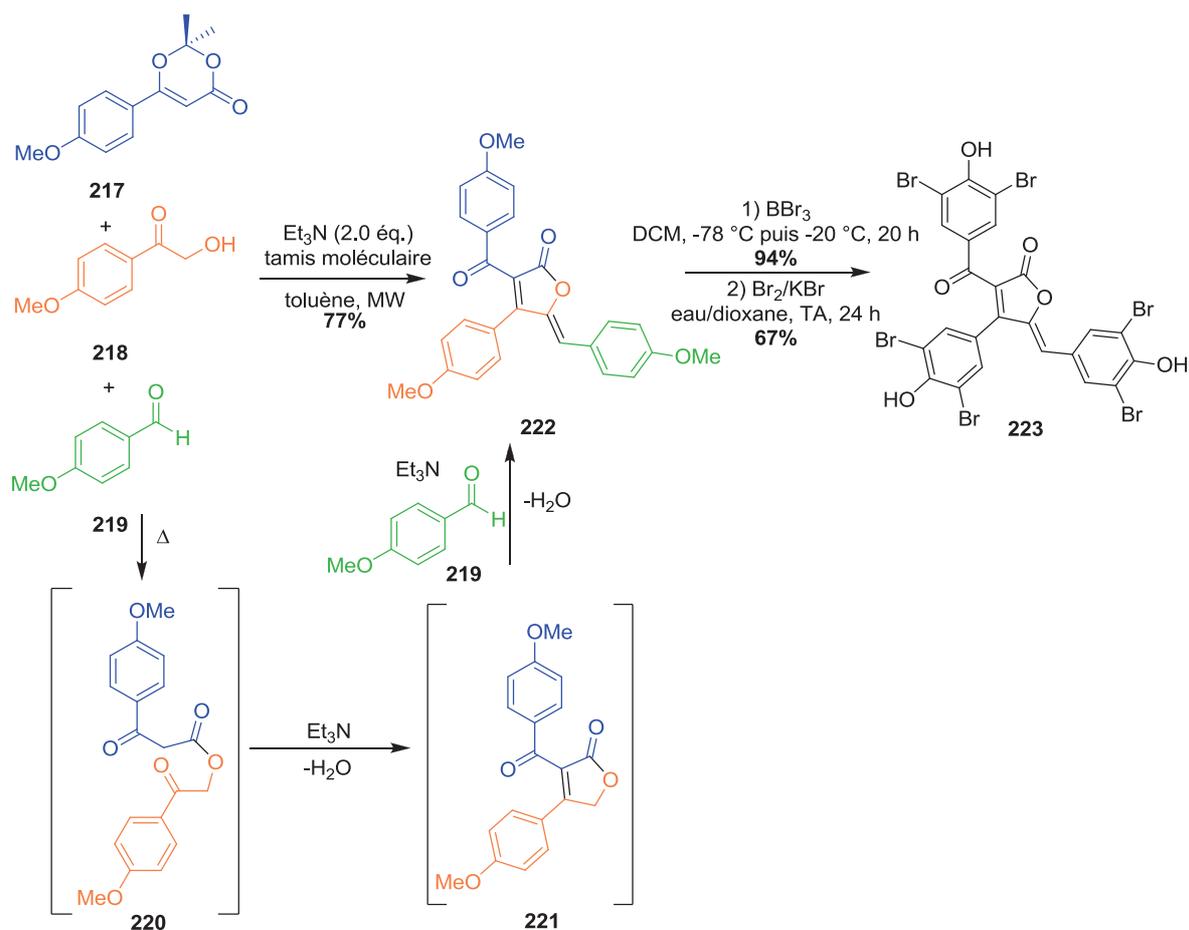


Schéma 55 : Synthèse totale du cadiolide B.

Par activation micro-onde et présence de triéthylamine (Et₃N), l' α -hydroxycétone **218** s'additionne sur l'acylcétène provenant de la décomposition de la dioxinone **217** et forme le cycle furanonique **221**. Ensuite, l'acylfuranone **222** est obtenue avec un rendement de 77%. Finalement, le cadiolide B **223** est obtenu après une déprotection des fonctions phénols suivie d'une bromation (Schéma 57).⁶⁷

1.2.8. Bilan de l'utilisation des acylcétènes en synthèse organique.

Au cours de ce premier chapitre, la large palette de précurseurs des acylcétènes ainsi que leurs voies de synthèse ont été détaillées (Schéma 8). Ainsi, la réactivité propre des acylcétènes en font des intermédiaires de choix en synthèse organique qui débouche sur pléthore d'applications décrites dans le Schéma 56. Le piégeage par addition nucléophile est une excellente stratégie pour former des β -cétocesters ou β -cétocétamides en conditions neutres. De manière similaire, la capture intramoléculaire est particulièrement utilisée pour la synthèse de macrocycles. Pour finir, les acylcétènes sont d'excellents partenaires pour des réactions de

cycloadditions pour la synthèse d'hétérocycles fonctionnalisés. De par leur relative facilité de préparation et la variété de fonctionnalisations possibles, les dioxinones sont les précurseurs d'acylcétènes les plus représentés dans la littérature.

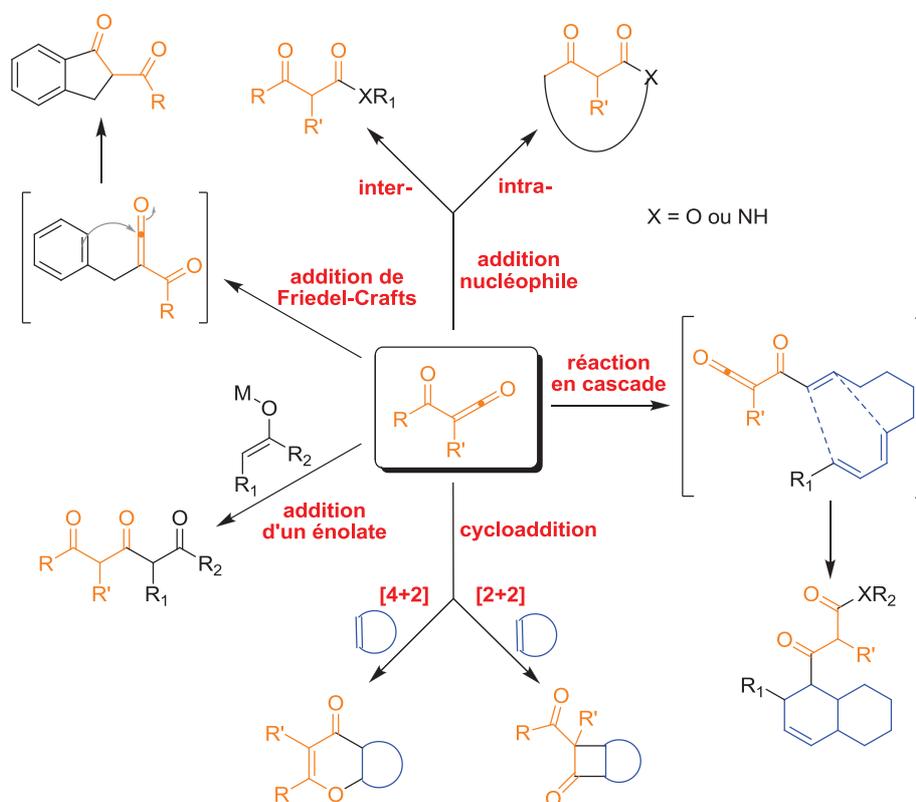


Schéma 56 : Bilan de l'utilisation des acylcétènes en synthèse organique.

Ces dernières années, de plus en plus de synthèses de produits naturels complexes utilisent un acylcétène comme intermédiaire réactionnel. Dans le cas de l'épicoconone **224**, un motif acylfuranone est présent et sa construction peut être envisagée *via* un acylcétène fonctionnalisé (Schéma 57).

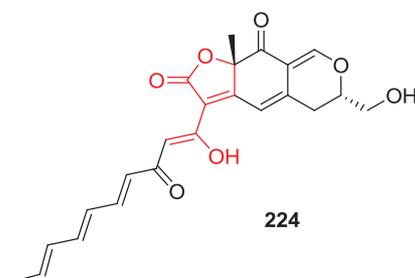


Schéma 57 : Motif acylfuranone dans la structure de l'épicoconone.

Chapitre 2 :

Des azaphilones à l'epiccoconone.

2. DES AZAPHILONES A L'EPICOCCONONE.

Depuis des siècles, les champignons sont connus pour produire de très nombreux composés à activité biologiques et sont utilisés dans les médecines traditionnelles en Asie et en Afrique. Les métabolites secondaires produits par les champignons, autrement appelés polycétides (polyacétates, polypropionates, ...), représentent une des familles les plus importante et les plus diversifiée de produits naturels. Les structures de ces composés pouvant aller du simple composé aromatique jusqu'à la macrolactone ont un large spectre de propriétés biologiques.^{68,69}

2.1. Les azaphilones – Présentation.

Les azaphilones, ou azaphilonoïdes, sont une classe particulière de polyacétates possédant un squelette oxygéné de type pyranoquinone bicyclique, plus couramment nommé isochromène, et un centre quaternaire.⁷⁰

La déflectine **228**⁷¹, la chaetoviridine B **227**⁷², la (-)-mitorubrine **226**⁷³, la monascorubrine **225**⁷⁴, la chlorofusine **229**⁷⁵, l'epicocconone **224**⁷⁶ ou encore la sclerotioramine **230**⁷⁷ sont des exemples de produits naturels appartenant à la famille des azaphilones. Il existe un synthon bicyclique **231** commun à toutes ces structures, pouvant représenter une brique moléculaire pour la construction de l'ensemble de ces composés (Figure 10).

⁶⁸ R. Thomas, *ChemBioChem* **2001**, 2, 612-627.

⁶⁹ N. Osmanova, W. Schultze and N. Ayoub, *Phytochemistry Reviews* **2010**, 9, 315-342.

⁷⁰ a) J.-M. Gao, S.-X. Yang and J.-C. Qin, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 4755-4811, b) J.-M. Gao, S.-X. Yang and J.-C. Qin, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 8324-8324.

⁷¹ H. Anke, T. Kemmer and G. Hofle, *J. Antibiot.* **1981**, 34, 923-926.

⁷² M. Yasuhide, T. Yamada, A. Numata and R. Tanaka, *J. Antibiot.* **2008**, 61, 615-622.

⁷³ G. Büchi, J. D. White and G. N. Wogan, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3484-3489.

⁷⁴ S. Kumasaki, K. Nakanishi, E. Nishikawa and M. Ohashi, *Tetrahedron* **1962**, 18, 1171-1184.

⁷⁵ S. J. Duncan, S. Grünschow, D. H. Williams, C. McNicholas, R. Purewal, M. Hajek, M. Gerlitz, S. Martin, S. K. Wrigley and M. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 554-560.

⁷⁶ P. J. L. Bell and P. Karuso, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9304-9305.

⁷⁷ X. Wang, J. G. Sena Filho, A. R. Hoover, J. B. King, T. K. Ellis, D. R. Powell and R. H. Cichewicz, *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 942-948.

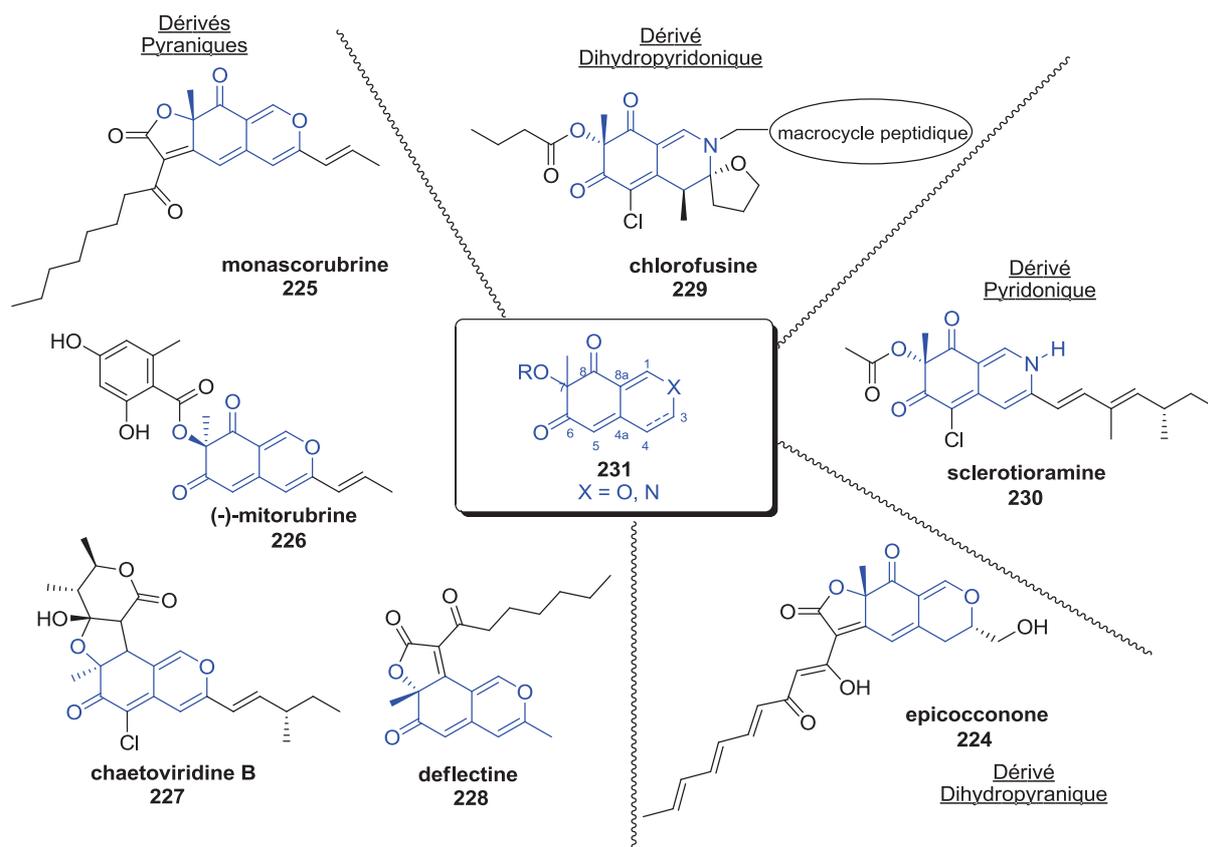


Figure 10 : Exemples d'azaphilones – Synthon commun 231 à l'ensemble des structures.^[70a]

Les azaphilones sont ainsi nommées en raison de leur forte réactivité vis-à-vis des composés azotés. La présence du cycle pyranique dans leur structure engendre une réactivité vis-à-vis des amines, conduisant à des γ -pyridones. Dans le cas des produits naturels azotés tels que la chlorofusine **229** ou la sclerotioramine **230**, ces composés sont obtenus par réaction entre une azaphilone oxygénée et l'ammoniaque endogène (produit directement par le champignon) ou divers composés aminés exogènes tels que des acides aminés. Mécanistiquement parlant, la fonction amine s'additionne sur le cycle pyranique **232** pour former l'énamine **235**. Après une fermeture du cycle et une déshydratation, la γ -pyridinone **236** est obtenue (Schéma 58).⁷⁸

⁷⁸ P. Jůzlová, L. Martínková and V. Křen, *J. Ind. Microbiol.* **1996**, *16*, 163-170.

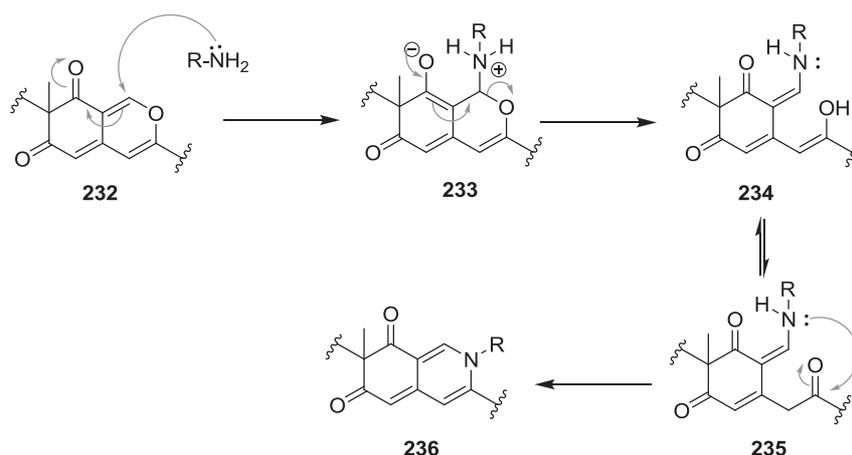
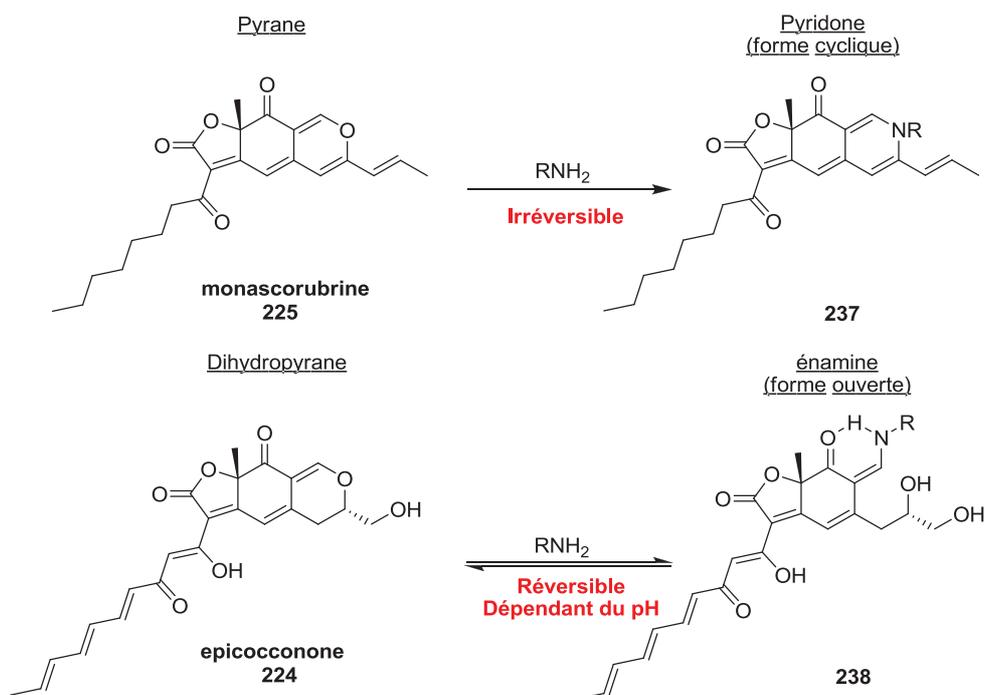


Schéma 58 : Mécanisme de formation des azaphilones azotées.

Cette particularité est également à l'origine des diverses activités biologiques décrites pour les azaphilones. Comme décrit précédemment (Schéma 58), l'addition d'une amine sur un squelette pyranique mène à la dihydropyridine correspondante **237**. La liaison créée, avec une protéine, est irréversible ce qui entraîne une activité biologique et dans certains cas une forte toxicité de ces composés.^{69, 70a} Par contre pour l'épicocconone **224** qui possède un noyau dihydropyranique, l'addition d'une amine ne conduit pas à la formation d'un cycle pyridone mais à une énamine **238** suivant une ouverture réversible. Ceci a été démontrée par l'équipe de Karuso et pourrait expliquer la non-cytotoxicité de ce produit naturel.⁷⁶

Schéma 59 : Formation irréversible de γ -pyridone / Formation réversible d'énamine.

2.2. Voies de synthèse des azaphilones.

Les différentes voies de synthèse décrites dans la littérature convergent toutes vers la préparation du synthon commun **231** *via* des réactions de cyclisation suivie d'une désaromatisation oxydante (Schéma 60).

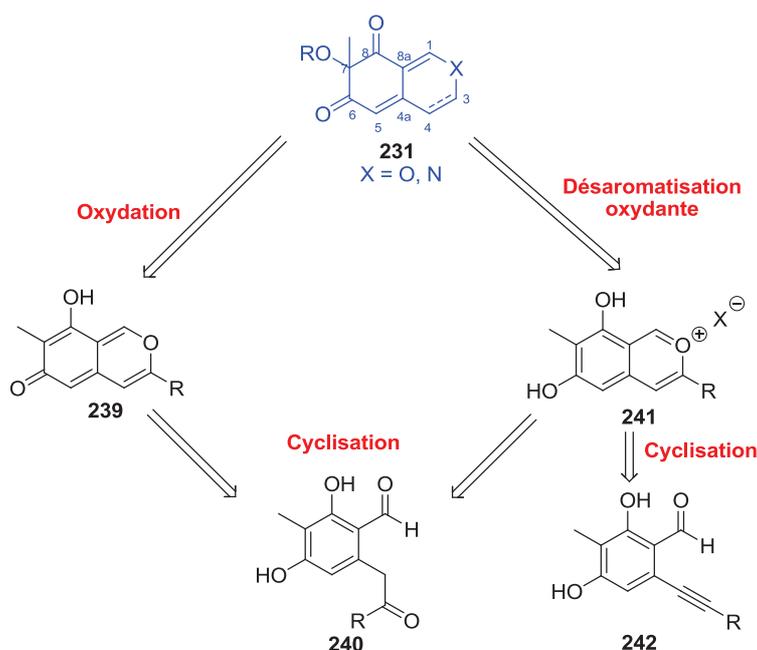


Schéma 60 : Différentes voies d'accès au synthon commun **231**.

De façon générale, le synthon commun **231** peut être obtenu par désaromatisation oxydante à partir de deux intermédiaires : la pyroquinone **239** d'une part et l'ion pyrylium **241** d'autre part. Ces deux composés **239** et **241** peuvent être préparés suite à une réaction de cyclisation entre les fonctions cétone et aldéhyde du produit **240** ou une étape de cyclisation entre un aldéhyde et un alcyne (Schéma 60).

2.2.1. Synthèse de Whalley.

En 1969, Whalley et ses collaborateurs ont décrit la première synthèse d'azaphilones en préparant la sclérotiorine.⁷⁹ Cette méthode met en œuvre une cyclisation en milieu acide suivie d'une désaromatisation oxydante.

⁷⁹ a) R. Chong, R. R. King and W. B. Whalley, *J. Chem. Soc.* **1969**, 1512-1513, b) R. Chong, R. R. King and W. B. Whalley, *J. Chem. Soc.* **1971**, 3566-3571.

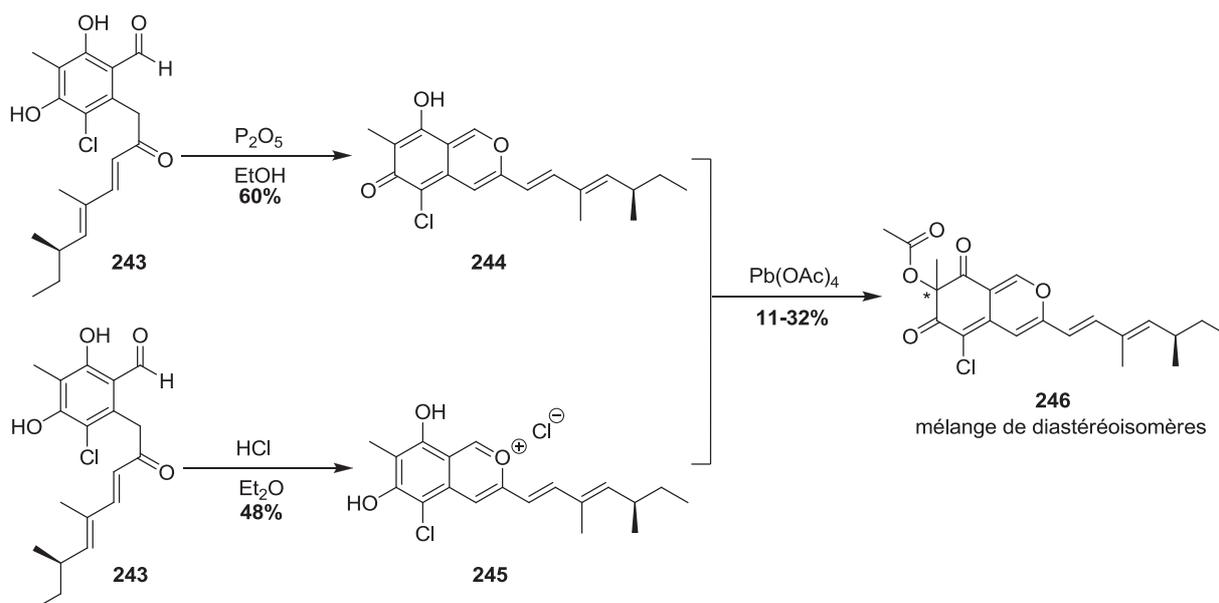
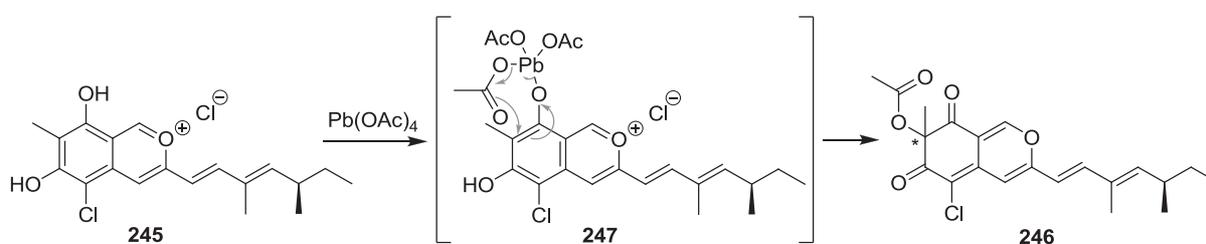


Schéma 61 : Synthèse d'azaphilones décrite par Whalley.

L'étape de cyclisation entre l'énol, formé à partir de la cétone **243**, et l'aldéhyde est réalisée en présence de pentoxyde de phosphore pour obtenir l'intermédiaire pyronoquinone **244** ou avec de l'acide chlorhydrique pour former l'ion pyrilium **245** (Schéma 61). Pour finir, la sclérotiorine **246** est obtenue, sous forme d'un mélange de diastéréomères, après une réaction de désaromatisation à l'aide de tétraacétate de plomb ($\text{Pb}(\text{OAc})_4$) (Schéma 62).

Schéma 62 : Mécanisme de désaromatisation oxydante à l'aide de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$.

A l'image de cette méthode décrite par Whalley, la plupart des synthèses d'azaphilones décrites dans la littérature mettront en jeu une étape de cyclisation-désaromatisation.

2.2.2. Synthèse de Suzuki.

Quelques années plus tard, Suzuki a décrit une synthèse d'azaphilones basée sur les travaux de Whalley. Cette voie met en jeu une étape de cyclisation en condition acide suivie d'une désaromatisation oxydante.⁸⁰

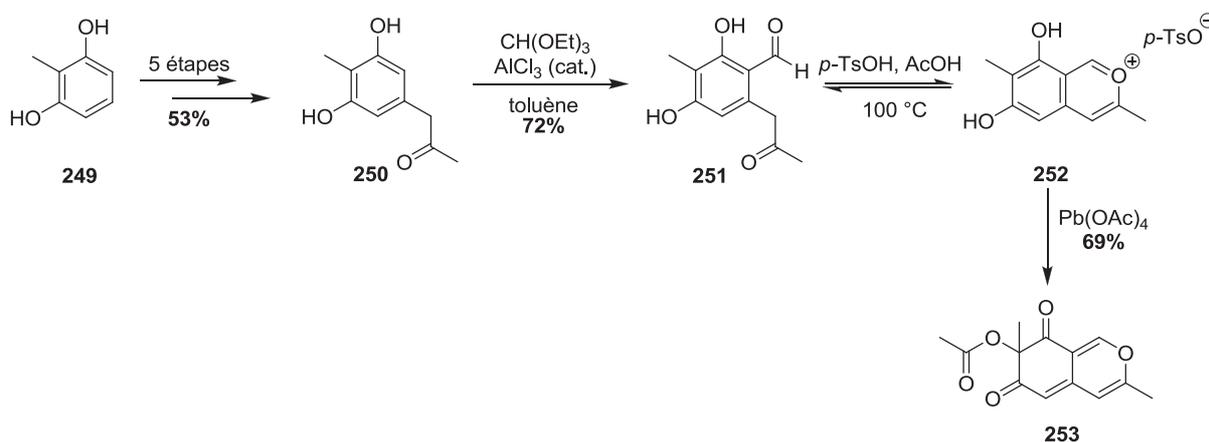


Schéma 63 : Synthèse d'azaphilones décrite par Suzuki.

A partir du 2-méthylrésorcinol **249**, la cétone **250** est obtenue avec un rendement de 53% sur cinq étapes. Une formylation à l'aide d'orthoformiate d'éthyle mène à l'aldéhyde **251** qui est alors engagée dans l'étape de cyclisation suivie de la désaromatisation oxydante. Tout d'abord, l'ion pyrilium **252** est formé par addition d'acide *para*-toluènesulfonique (*p*-TsOH). A ce stade de la synthèse, une forte activation thermique (100 °C) est nécessaire pour obtenir ce produit **252**, limitant l'utilisation de cette voie de synthèse à des composés peu fonctionnalisés. Pour finir, l'ion **252** est piégé par le tétraacétate de plomb et permet d'isoler le produit **255** possédant le squelette de la daldinine A avec un rendement de 69% (Schéma 63).

2.2.3. Synthèse de Porco.

En 2004, Porco a développé une étape de cyclisation originale entre un aldéhyde et un alcyne grâce à l'activation par un sel d'or(III) (Au(OAc)₃). De même que les synthèses décrites précédemment, un intermédiaire oxonium est observé et conduit après désaromatisation oxydante au squelette des azaphilones.

⁸⁰ T. Suzuki, K. Tanemura, C. Okada, T. L. K. Arai, A. Awaji, T. Shimizu and T. Horaguchi, *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, 38, 1409-1418.

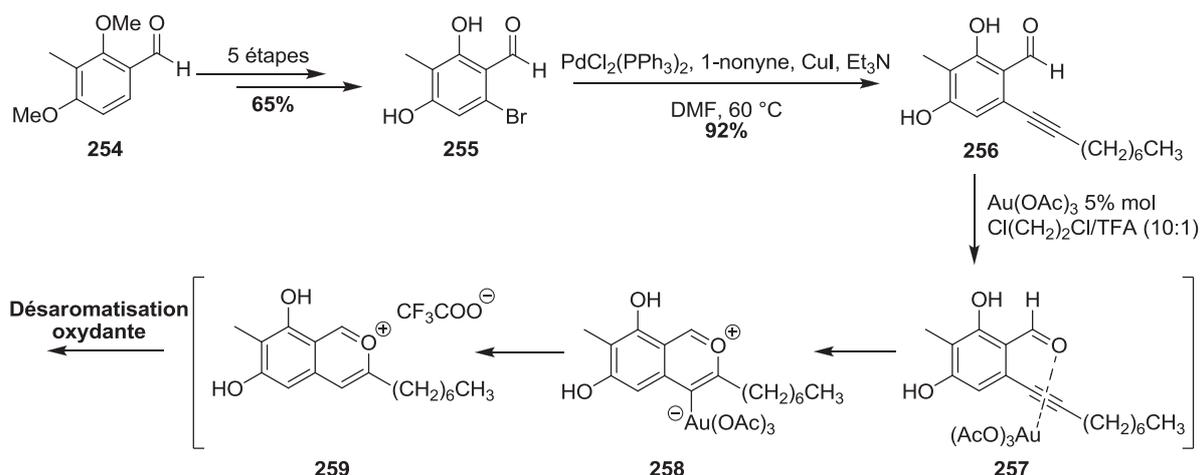


Schéma 64 : Synthèse d'azaphilones décrite par Porco.

L'aldéhyde **256** est obtenu par introduction de la fonction alcyne à l'aide d'un couplage de Sonogashira à partir du composé **255**. Par la suite, l'ion pyrilium **259** est préparé grâce à l'activation de la triple liaison par l'acide de Lewis ($\text{Au}(\text{OAc})_3$) via la formation du complexe « ate » **258**.⁸¹

L'ion **259** est oxydé selon deux méthodes :

- Soit par action d'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX) en présence d'iodure de tétrabutylammonium (TBAI) qui permet d'isoler l'alcool désaromatisé **261** de manière racémique avec un rendement de 84% à partir de l'ion pyrilium **259** (Schéma 65).⁸¹

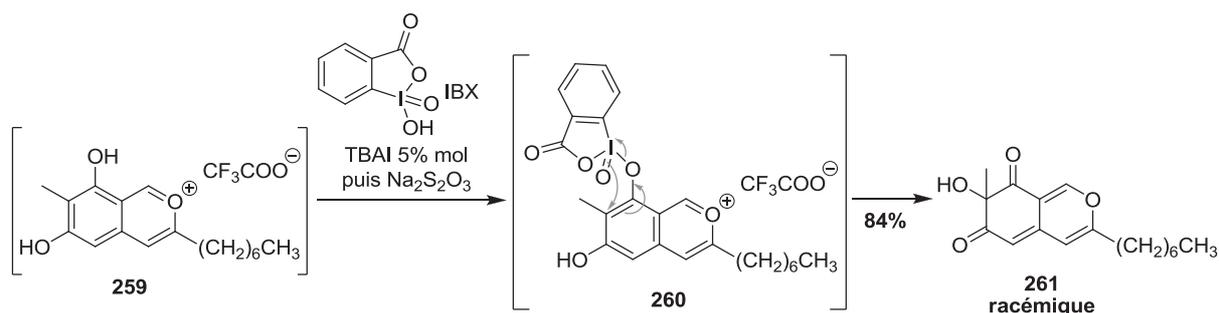


Schéma 65 : Oxydation à l'IBX.

- Soit en utilisant l'oxygène singulet qui forme une liaison avec le cuivre complexé par la (-)-spartéine et permet d'obtenir l'alcool désaromatisé **261** avec un excellent

⁸¹ J. Zhu, A. R. Germain and J. A. Porco, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1239-1243.

excès énantiomérique et un rendement de 84% à partir de l'ion pyrilium **259** (Schéma 66).^{82,83}

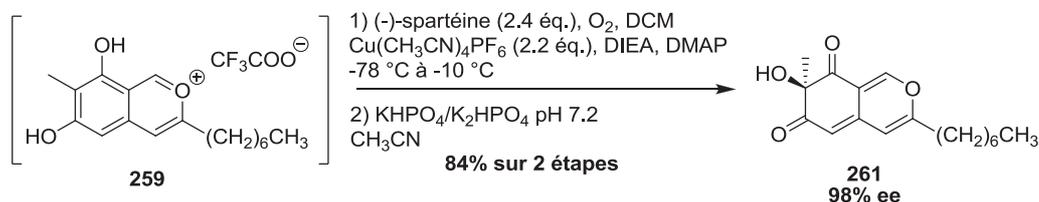


Schéma 66 : Oxydation à l'oxygène singulet.

En somme, les conditions d'oxydation utilisées par Porco sont plutôt douces et donc facilement utilisables sur des substrats fonctionnalisés.

2.2.4. Synthèse de Yao.

La synthèse, décrite par Yao en 2005, passe également par une synthèse combinant une réaction de cyclisation en condition acide HClO₄ suivie d'une désaromatisation oxydante. La caractéristique principale de cette synthèse repose sur l'introduction de la fonction cétone *via* une addition de l'anion du dithiane fonctionnalisé sur un halogénure benzylique **263**.^{84,85}

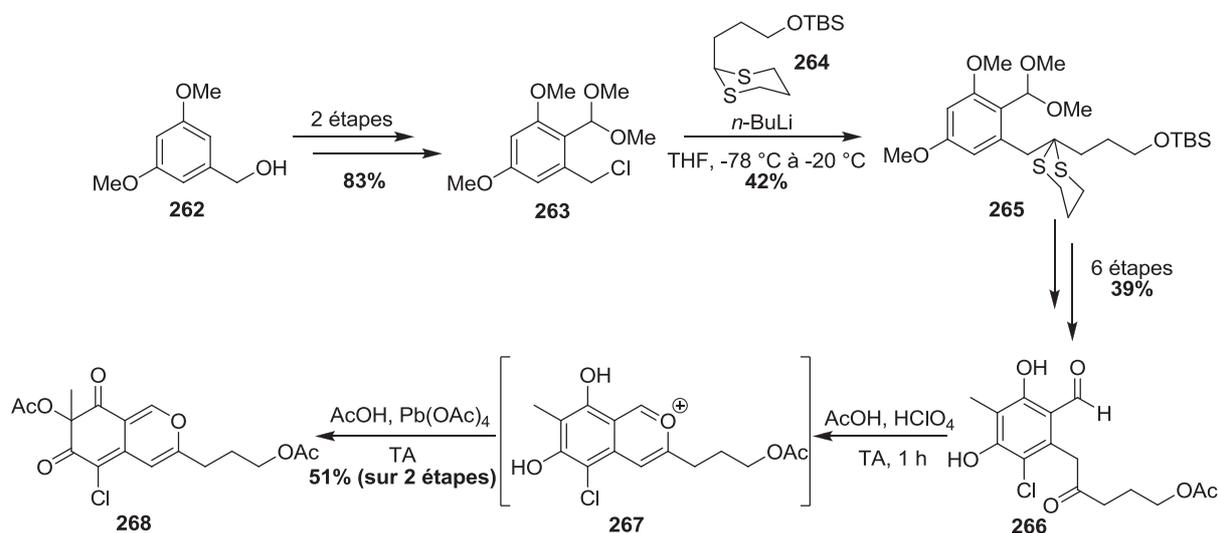


Schéma 67 : Synthèse d'azaphilones décrite par Yao.

⁸² J. Zhu, N. P. Grigoriadis, J. P. Lee and J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9342-9343.

⁸³ J. Zhu and J. A. Porco, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5169-5171.

⁸⁴ W.-G. Wei and Z.-J. Yao, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4585-4590.

⁸⁵ W.-G. Wei, W.-J. Qian, Y.-X. Zhang and Z.-J. Yao, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4171-4174.

L'anion du dithiane fonctionnalisé **264**, généré à l'aide de *n*-butyllithium, est additionné sur le composé chloré **263**. Suite à des aménagements fonctionnels, l'aldéhyde **268** est préparé et peut ainsi être engagé dans l'étape de cyclisation en présence d'acide perchlorique (HClO₄). L'ion pyrilium intermédiaire **267** est désaromatisé par addition du tétraacétate de plomb pour former le squelette **268** de la chlorofusine (Schéma 67).

Finalement, l'utilisation d'un acide fortement déshydratant comme l'acide perchlorique s'avère judicieux pour l'obtention de l'ion pyrilium en conditions douces, évitant ainsi les conditions thermiques décrites par Suzuki. Néanmoins, le caractère explosif de ce réactif le rend difficilement applicable à la synthèse sur grande échelle.

2.2.5. Synthèse de Pettus.

Plus récemment, Pettus a décrit la synthèse du synthon commun des azaphilones *via* une réaction de cyclisation-désaromatisation utilisant l'acide *para*-toluène sulfonique (*p*-TsOH) et l'IBX. L'intérêt de cette synthèse repose sur la préparation du substrat, nécessaire à la cyclisation, par acylation d'un anion benzylique formé régiosélectivement à l'aide d'un amide de Weinreb.⁸⁶

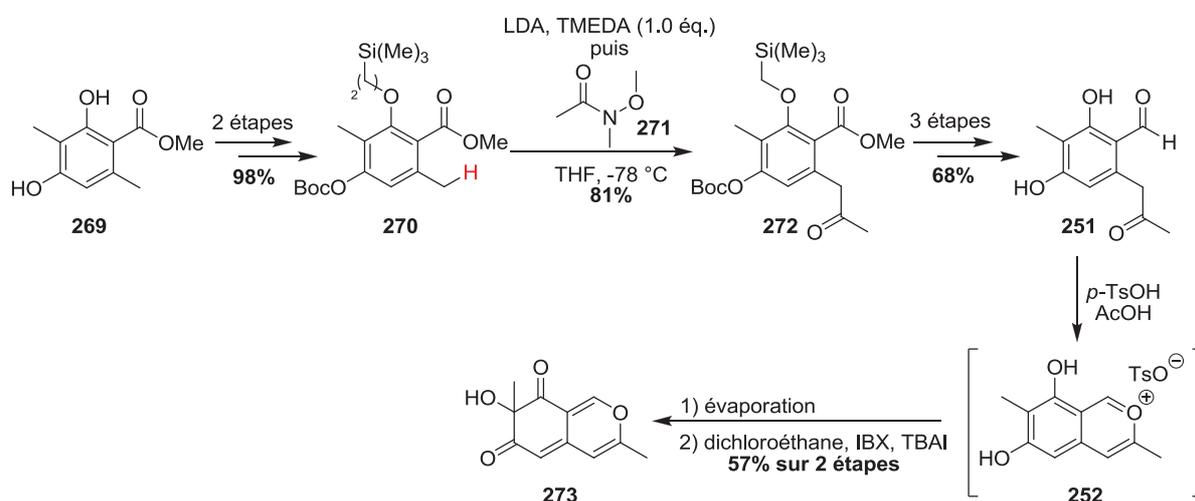


Schéma 68 : Synthèse d'azaphilones décrite par Pettus.

Après deux étapes de protection de phénols, l'ester **270**, préparé à partir de l'atratate de méthyle **269**, est engagé dans une réaction d'acylation de la position benzylique par un amide de Weinreb **271**. Le cétoester **272** ainsi formé est transformé en cétoaldéhyde **251** après

⁸⁶ M. A. Marsini, K. M. Gowin and T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3481-3483.

trois étapes. Ce dernier est cyclisé à l'aide d'acide *para*-toluène sulfonique (*p*-TsOH) puis désaromatisé par action d'IBX. Le produit **273** possédant le squelette de la daldinine est isolé avec un rendement de 57% sur ces deux dernières étapes (Schéma 68).

Dans cette synthèse, l'oxonium **252** est isolé par évaporation à sec du milieu réactionnel puis redissout dans le dichloroéthane pour l'étape d'oxydation.

En définitive, il apparaît clairement que la stratégie de désaromatisation oxydante d'un composé biphenolique obtenu par une réaction de cyclisation en milieu acide est la voie de synthèse privilégiée pour mener au synthon commun des azaphilones.

2.3. Hémisynthèse des azaphilones.

Depuis les années 1930, de nombreux produits naturels appartenant à la famille des azaphilones ont été isolés et caractérisés. Cependant, les biosynthèses de ces composés sont très peu décrites dans la littérature.^{70a} En 2012, Wang et ses collaborateurs ont décrit l'hémisynthèse de la sclérotiorine afin de préparer une variété d'analogues à partir d'un intermédiaire synthétique produit par une souche modifiée de *Aspergillus nidulans*.^{70a,87,88}

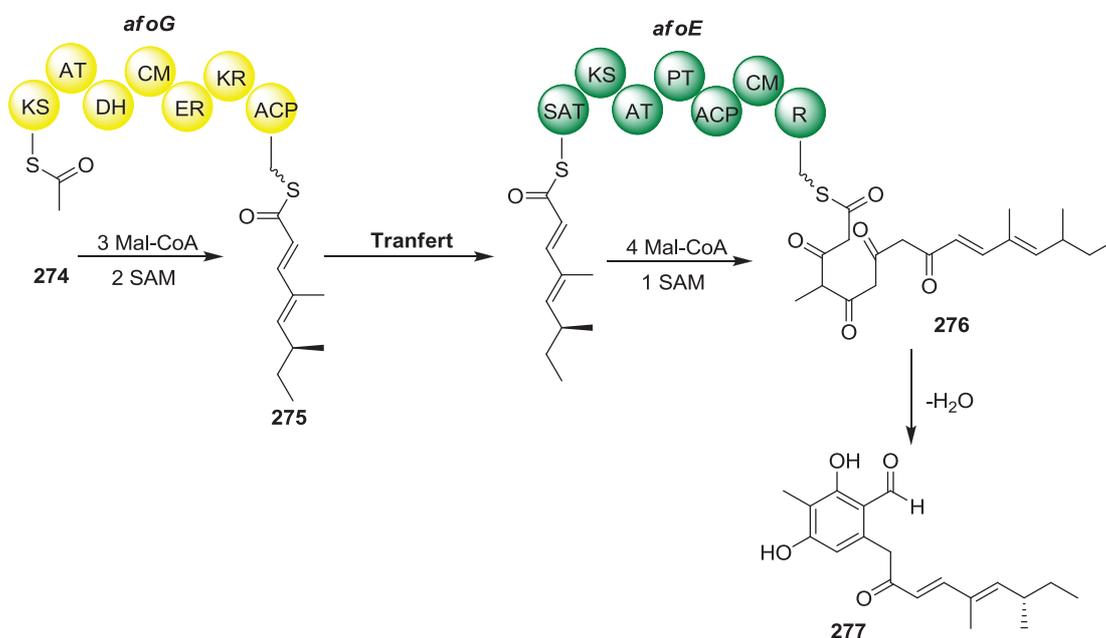


Schéma 69 : Biosynthèse de l'intermédiaire synthétique de la sclérotiorine.

⁸⁷ Y.-M. Chiang, E. Szewczyk, A. D. Davidson, N. Keller, B. R. Oakley and C. C. C. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2965-2970.

⁸⁸ A. D. Somoza, K.-H. Lee, Y.-M. Chiang, B. R. Oakley and C. C. C. Wang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 972-975.

Dans un premier temps, à partir du thioacétate **274**, l'enzyme *af0G* contrôle la formation du thioester dérivé de l'acide 3,5-diméthyl-octadiénoïque **275** à l'aide d'acétyl-CoA, de trois molécules de malonyl-CoA et de deux molécules de *S*-adénylméthionine (SAM). Dans un deuxième temps, cette chaîne **275** est transférée sur l'unité SAT (unité d'acylation) de l'enzyme *af0E* et homologuée en présence de quatre molécules de malonyl-CoA et d'une molécule de *S*-adénylméthionine (SAM). Ensuite, la chaîne polyacétate est libérée par action d'une enzyme de type thiol réductase. Par cyclisation et déshydratation, l'aldéhyde **277** est isolé (Schéma 69). Cet intermédiaire réactionnel peut alors être engagé dans une étape de cyclisation-désaromatation selon les conditions décrites précédemment (2.2 Voies de synthèse des azaphilones.).

Après avoir effectué la présentation des azaphilones, la description des différentes synthèses et hémisynthèse menant au synthon commun **231** peut être résumée par une réaction de cyclisation suivie d'une désaromatation oxydante. En tenant compte des travaux décrits dans la littérature, la synthèse de l'epicocconone a été débutée au laboratoire. Dans le cadre de ce projet de thèse, la synthèse de ce produit naturel nous a conduit à développer une nouvelle approche pour menant au synthon commun **231** de cette famille des azaphilones.

2.4. L'epicocconone.

L'epicocconone **224** est un produit naturel de la famille des azaphilones. En 2003, Karuso et Bell ont isolé ce composé d'un champignon nommé *Epicoccum nigrum*. A ce jour, seule la configuration relative de ce composé est connue et la configuration absolue reste à déterminer (Schéma 70).⁷⁶ Ce produit naturel possède un squelette tricyclique ainsi que deux centres stéréogènes dont un est quaternaire. La particularité de l'epicocconone est la présence de cette chaîne latérale polyinsaturée ainsi qu'un cycle dihydropyranique très peu observée chez les azaphilones. Pour finir, aucune activité biologique n'a été rapportée jusqu'à aujourd'hui.

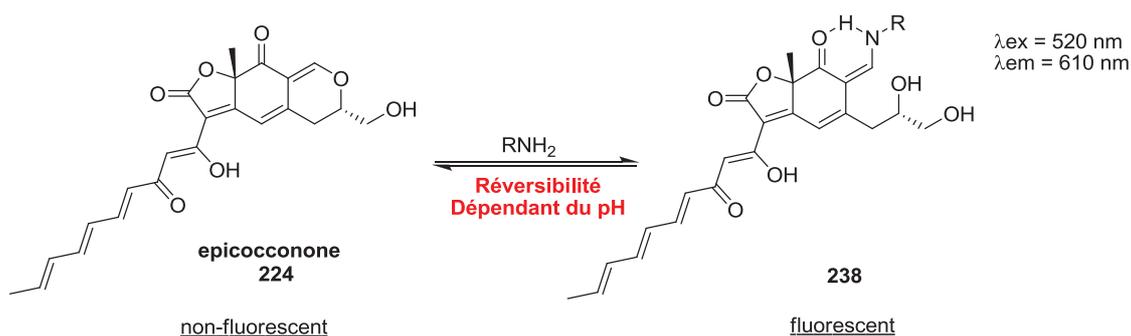


Schéma 70 : Mécanisme de fixation des protéines à l'epicocconone.

L'epicocconone **224** est nativement pas ou peu fluorescent. Cependant, comme toutes les azaphilones, une liaison covalente peut se former avec une amine (en particulier la fonction amine des lysines dans les protéines). Ceci conduit à la formation d'une énamine fluorescente **238** stabilisée par une liaison hydrogène intramoléculaire limitant la réversibilité de l'addition (Schéma 70).⁸⁹

De plus, l'adduit epicocconone-amine **238** fluoresce à 610 nm quand il est soumis à un rayonnement UV ou visible (395 ou 520 nm) (Figure 11). Il se crée alors un transfert de charge interne (*ICT* en anglais) avec un déplacement de Stokes important (90 nm).⁸⁹ Ce marqueur pro-fluorescent de protéines est actuellement commercialisé sous le nom de Deep Purple Total Protein Stain par la société GE Healthcare ou LavaPurple par la société Gel Company.⁹⁰

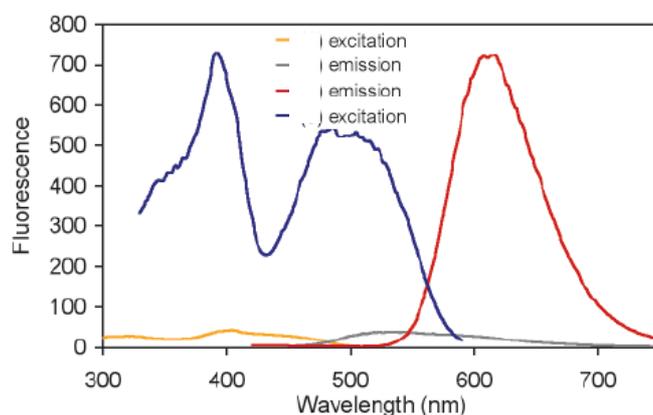


Figure 11 : Spectre de fluorescence de l'epicocconone (λ_{em} : gris, λ_{ex} : orange) et de l'adduit avec la butylamine (λ_{em} : rouge, λ_{ex} : bleu).⁹¹

⁸⁹ P. Karuso, A. S. Crawford, D. A. Veal, G. B. I. Scott and H.-Y. Choi, *J. Prot. Res.* **2007**, 7, 361-366.

⁹⁰ J. A. Mackintosh, H.-Y. Choi, S.-H. Bae, D. A. Veal, P. J. Bell, B. C. Ferrari, D. D. Van Dyk, N. M. Verrills, Y.-K. Paik and P. Karuso, *Proteomics* **2003**, 3, 2273-2288.

⁹¹ D. R. Coghlan, J. A. Mackintosh and P. Karuso, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2401-2404.

Malgré la bonne stabilité de l'énamine dans les conditions opératoires, une réversibilité est observée en fonction du pH : la stabilité optimale étant observée à pH 2.5 (Figure 12).⁸⁹ Cette réversibilité est une première dans le cadre des marqueurs non spécifiques covalents de protéines sur gel d'électrophorèse et permet, dans le cas de l'epicocconone, la libération du marqueur pro-fluorescent dans les conditions de digestion tryptique précédant les analyses de masse. Ces coupures tryptiques libèrent alors des peptides de masses différentes qui sont analysés par spectrométrie de masse et apportent des informations sur l'empreinte peptidique massique de la protéine.

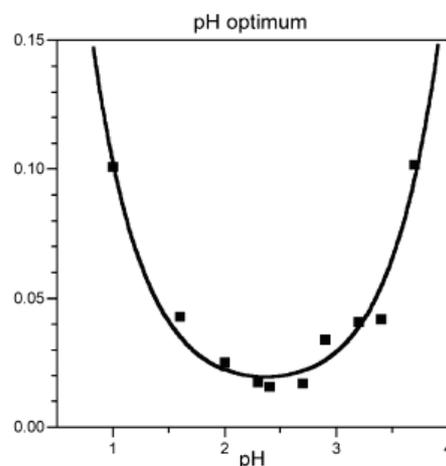


Figure 12 : Réversibilité de l'énamine en fonction du pH.

De plus, cette molécule a également la particularité d'être utilisable pour l'imagerie *in cellulo* (autorisant donc des tests sur des cellules vivantes en laboratoire) de par sa non-cytotoxicité, sa solubilité dans l'eau et sa capacité à former un adduit très fluorescent en milieu hydrophobe.⁹²

En somme, l'utilisation de l'epicocconone pour révéler les protéines sur gel d'électrophorèse comporte de nombreux avantages. Néanmoins, une limitation subsiste : sa sensibilité au photoblanchiment. Le groupe de Lazarev a étudié la photostabilité de ce marqueur pro-fluorescent de protéines (83% de photoblanchiment après 19 minutes) tandis que le marqueur très utilisé SYPRO[®] Ruby 280 (complexe bathophénantroline de ruthénium s'associant aux résidus cationiques présents dans les protéines) (Figure 13) ne présente que 44% de blanchiment après 19 minutes, limitant donc le nombre d'accumulations possibles.⁹³

⁹² H.-Y. Choi, H. Y. Veal and P. Karuso, *Fluorescence* **2006**, *15*, 475-482.

⁹³ G. B. Smejkal, M. H. Robinson and A. Lazarev, *Electrophoresis* **2004**, *25*, 2511-2519.

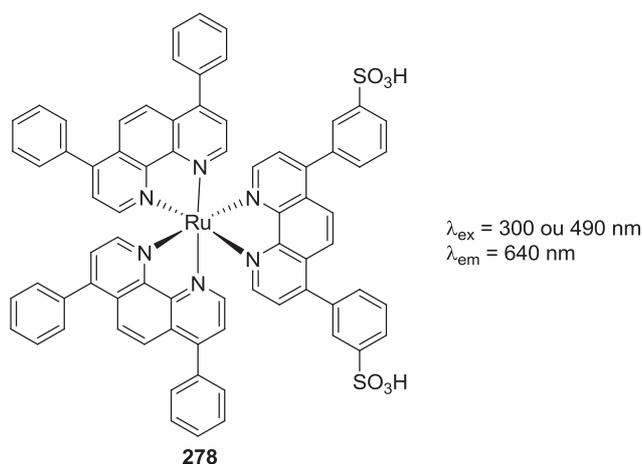


Figure 13 : Structure du SYPRO[®] Ruby.

Afin de diminuer ce phénomène de photoblanchiment et d'augmenter l'intensité de fluorescence de l'epicocconone, notre laboratoire a débuté un projet de synthèse et d'études spectrales d'analogues de ce produit naturel possédant déjà de nombreuses qualités.

2.5. Analogues de l'epicocconone : synthèse et évaluations spectroscopiques.

Au cours de travaux effectués au laboratoire, la synthèse d'analogues de l'epicocconone diversement fonctionnalisés a été mise au point pour évaluer leurs propriétés spectrales ainsi que leur capacité à marquer les protéines sur gel d'électrophorèse. Au terme de l'analyse, une relation structure-fluorescence s'est dégagée révélant ainsi une gamme de fluorophores avec des longueurs d'ondes d'excitation et d'émission différentes (Thèses du Dr Philippe Peixoto soutenue en 2009 et du Dr Agathe Boulangé soutenue en 2012).^{94,95}

La structure des analogues **279** et **280** s'inspire du squelette de l'epicocconone **224** en s'affranchissant d'une part, de la fonction alcool primaire qui est remplacée par des groupements alkyles et d'autre part, de la chaîne latérale polyénique supplée par des cycles aromatiques (Figure 14).

⁹⁴ A. Boulangé, P. A. Peixoto and X. Franck, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10241-10245.

⁹⁵ X. Franck and P. A. Peixoto (2009). *France, WO2011051225A1*

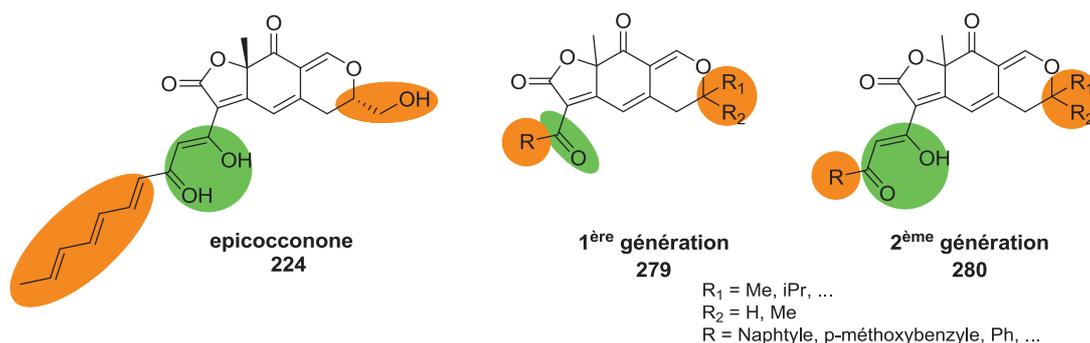


Figure 14 : Structure des analogues de l'epicocconone.

Deux générations d'analogues ont déjà été préparées, celles-ci correspondent au degré de fonctionnalisation de la chaîne latérale :

- 1^{ère} génération **279** : une seule fonction cétone.
- 2^{ème} génération **280** : une fonction 1,3-dicétone présente sous forme d'un β -cétoénol.

2.5.1. Synthèse des analogues de l'epicocconone.

Une voie de synthèse rapide et efficace a donc été mise au point utilisant la stratégie d'oxydation désaromatisante de phénols en présence d'IBX afin de former le synthon commun **285** des azaphilones. Cette synthèse met en jeu trois réactions clés : une réaction d'orthoméallation suivie du piégeage par un époxyde **282**, une réaction de désaromatisation oxydante et la formation d'un cycle acylfuranonique *via* une réaction avec un acylcétène fonctionnalisé **286** ou **287** (Schéma 71).

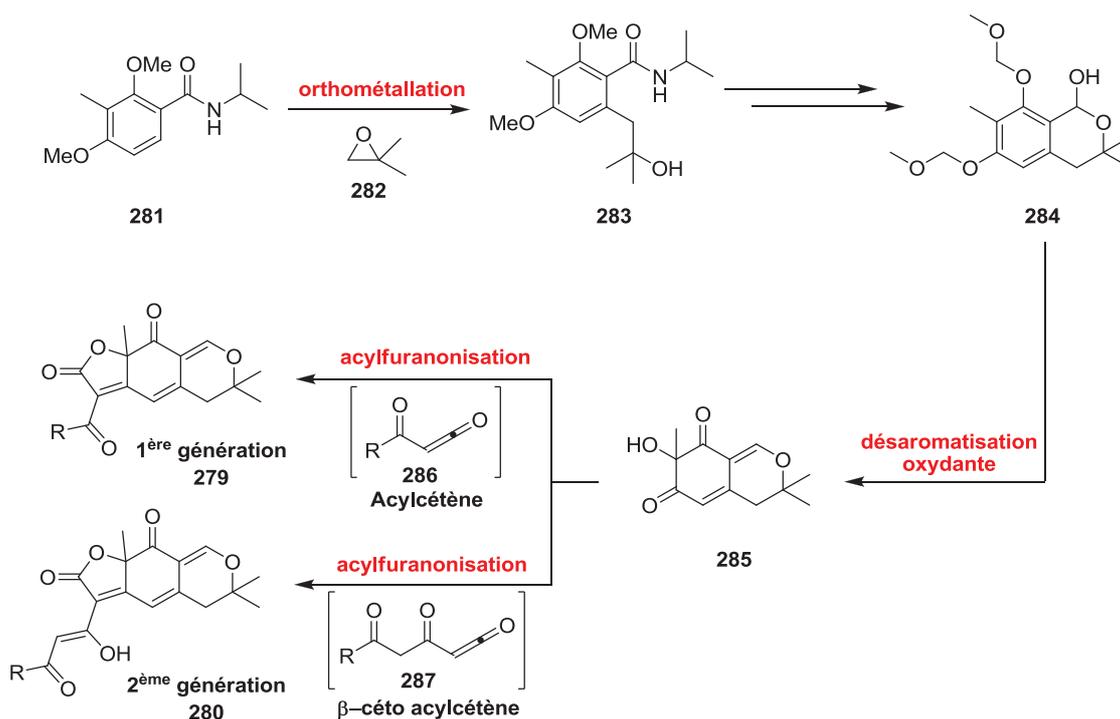


Schéma 71 : Voie de synthèse des analogues de l'epicocconone développée au laboratoire.

Une fois la bibliothèque d'analogues de première et deuxième génération préparée, une étude spectrale a été effectuée.

2.5.2. Etudes des propriétés spectrales des analogues.

Dans un premier temps, les propriétés spectrales de chaque génération d'analogues ont été étudiées dans le but d'établir une relation structure-fluorescence. Dans un deuxième temps, une comparaison du marquage de protéines avec le produit naturel a été effectuée.

Les spectres UV et de fluorescence ont été réalisés à l'état natif pour chaque composé et également en présence de butylamine comme mime de protéines pour former l'adduit epicocconone-amine fluorescent.

En résumé, les résultats obtenus sont les suivants :

- Analogues de 1^{ère} génération **279** : une chute significative des propriétés de fluorescence a été observée par rapport au produit naturel.
- Analogues de 2^{ème} génération **280** : ces composés sont légèrement fluorescents à l'état natif contrairement à l'epicocconone. Les propriétés de fluorescence sont supérieures ou égales à celles du produit naturel.

D'une part, la présence de la fonction β -cétoénol s'avère nécessaire pour obtenir une fluorescence et d'autre part, la chaîne polyinsaturée a été avantageusement remplacée par des groupements aromatiques.

Dans un deuxième temps, des gels d'électrophorèse ont été révélés par une solution basique (tampon borate pH = 10.2) d'analogues préparés au laboratoire à $1 \mu\text{g.mL}^{-1}$ en comparaison avec l'epicocconone (**Figure 15**).

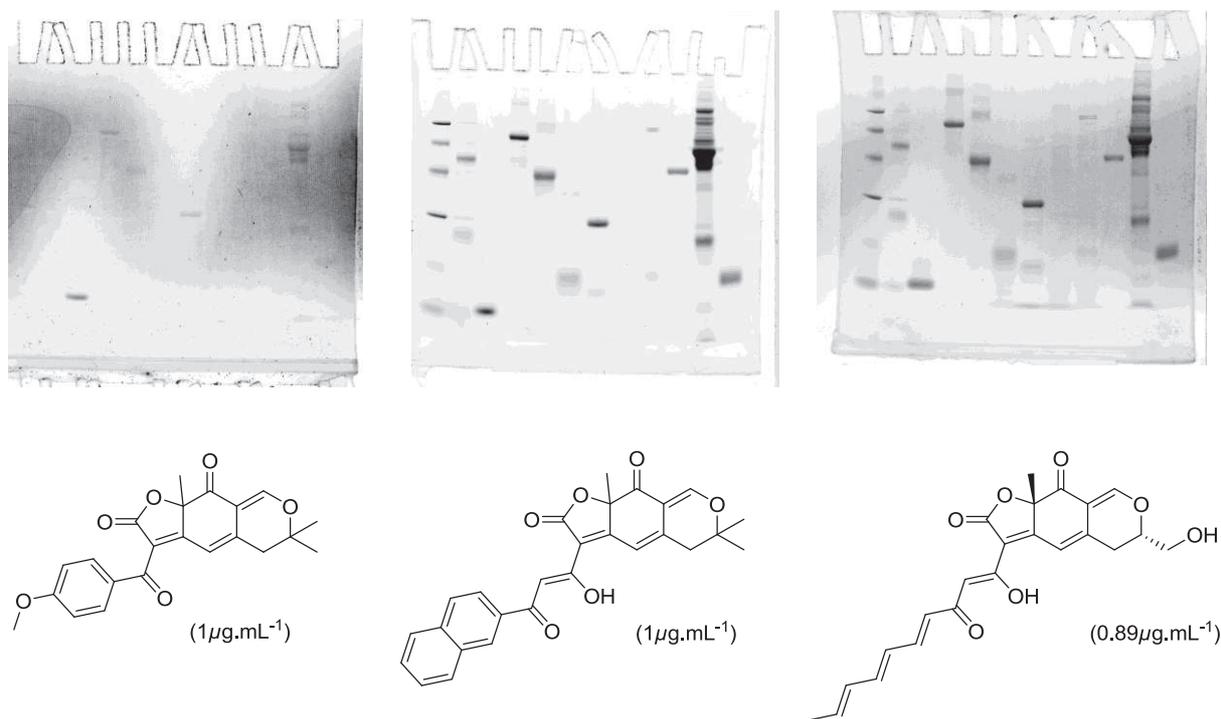


Figure 15 : Révélation des protéines sur gel d'électrophorèse par l'epicocconone et les analogues de 1^{ère} et 2^{ème} génération.

Au terme de cette analyse, les analogues de deuxième génération génèrent un meilleur rapport signal/bruit, une meilleure résolution des spots, une plus grande sensibilité (limite de détection abaissée) et ils sont moins sensibles au photoblanchiment que le produit naturel (**Figure 15**).

Forts de ces connaissances acquises sur la préparation et les propriétés spectrales de ces analogues de l'epicocconone, la synthèse totale du produit naturel s'inscrit dans la continuité de ces travaux.

2.6. Vers la synthèse de l'epicocconone.

A ce jour, la configuration absolue du produit naturel reste inconnue alors que la configuration relative a été déterminée à l'aide de méthodes spectroscopiques (RMN). Afin de déterminer avec certitude la stéréochimie des centres stéréogènes de l'epicocconone **224**, sa synthèse a été envisagée en tenant compte de la stratégie développée au laboratoire pour la préparation des analogues et se présente selon le schéma rétrosynthétique suivant :

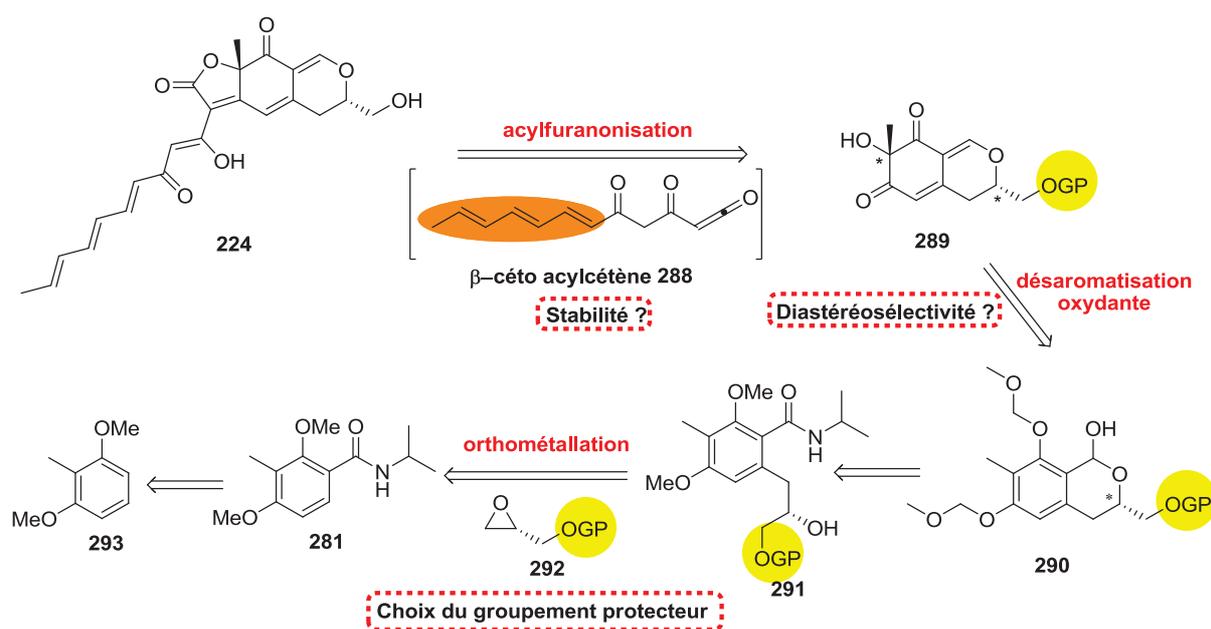


Schéma 72 : Voie rétrosynthétique envisagée.

L'epicocconone **224** sera synthétisée au moyen de trois étapes clés à partir du diméthoxytoluène **293** : 1) une réaction d'orthoméallation dirigée suivie du piégeage par un époxyde **292** dérivé du glycidol permettra le contrôle du premier centre asymétrique ; 2) une réaction de désaromatisation oxydante diastéréosélective afin de créer le deuxième centre asymétrique du composé **289** ; 3) une réaction d'acylfuranonisation permettant d'introduire la furanone et la chaîne polyinsaturée *via* l'acylcétène **288** (Schéma 72).

Cependant, trois interrogations subsistent pour la synthèse de l'epicocconone par rapport aux analogues :

- 1) Le choix du groupement protecteur pour la fonction alcool primaire devant résister à toutes les conditions opératoires mises en œuvre (oxydant, réducteurs, acides de Lewis).

- 2) Le contrôle de la diastéréosélectivité lors de l'étape de désaromatisation oxydante.
- 3) L'introduction du motif triénique supposé peu stable en conditions thermiques.

Chaque interrogation nécessitera une mise au point des conditions réactionnelles qui seront détaillées pour mener au produit naturel.

2.6.1. Synthèse de l'alcool désaromatisé 289.

2.6.1.1. Choix du groupement protecteur.

La synthèse débute par la préparation de l'amide **281** avant de réaliser la réaction d'orthométtallation dirigée suivie d'un piégeage par un époxyde dérivé du glycidol.

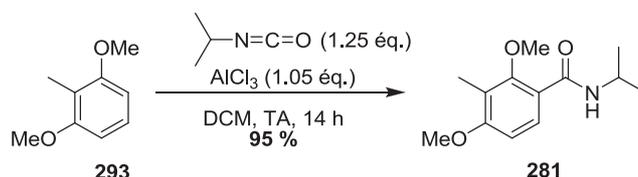


Schéma 73 : Synthèse de l'amide **281** par réaction d'acylation.

A partir du diméthoxytoluène **293**, l'amide **281** est obtenu avec un rendement de 95% à l'aide d'isocyanate d'isopropyle et d' AlCl_3 selon une réaction de Friedel-Crafts (Schéma 73).⁹⁶

L'étape d'orthométtallation dirigée suivie du piégeage par un époxyde dérivé du glycidol **294** nécessite le choix du groupement protecteur pour la fonction alcool primaire. Trois types de groupements protecteurs ont été retenus : tosyle, pivaloyle ou *tert*-butyldiphénylsilane de par leur stabilité envers les conditions acides faibles, basiques et organométalliques. Tout d'abord, la synthèse sera effectuée en série racémique pour limiter la consommation de glycidol chiral coûteux.

⁹⁶ M. R. Dobler, *Org. Biomol. Chem* **2004**, 2, 963-964.

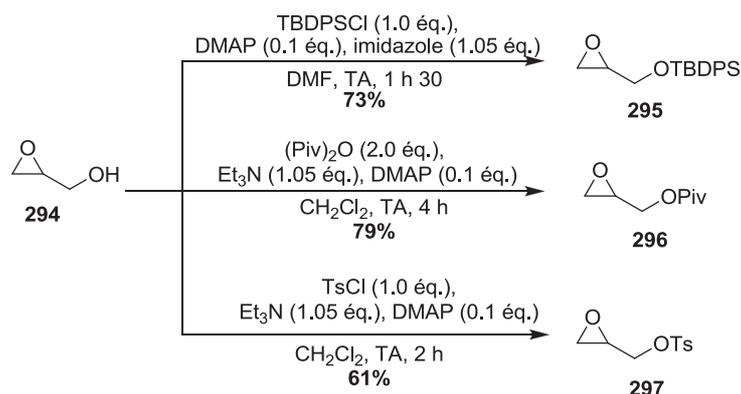


Schéma 74 : Synthèse des époxydes dérivés du glycidol.

L'époxyde silylé **295** est synthétisé à partir du glycidol **294** à l'aide de chlorure de *tert*-butyldiphénylsilane, d'imidazole et de DMAP. Les époxydes pivaloylé **296** et tosylé **297** sont préparés en présence d'anhydride pivaloïque ou de chlorure de tosyne ainsi que de DMAP et de triéthylamine (Schéma 74).^{97,98} Les différents époxydes sont isolés avec des rendements satisfaisants.

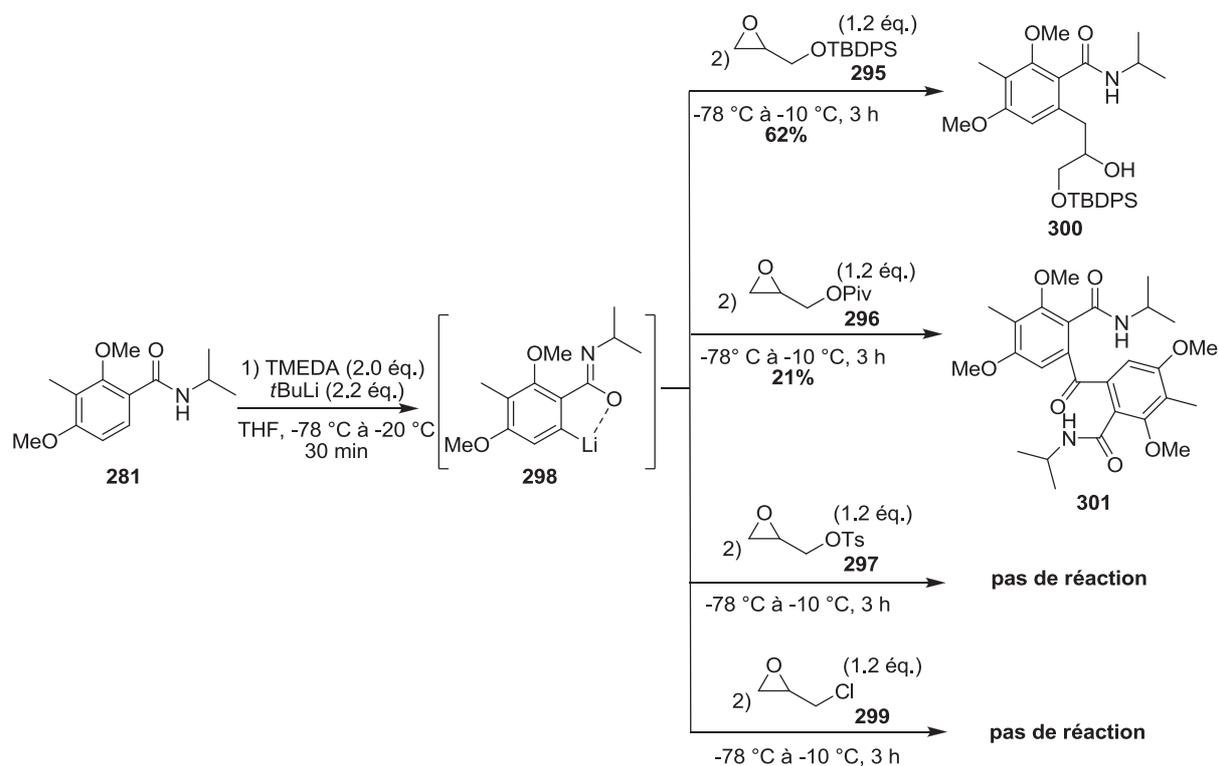


Schéma 75 : Réaction d'orthoméallation dirigée.

⁹⁷ J. M. Macdonald, H. T. Horsley, J. H. Ryan, S. Saubern and A. B. Holmes, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4227-4229.

⁹⁸ A. K. Ghosh and G. Gong, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1437-1440.

Suivant les conditions opératoires décrites par Lepoittevin⁹⁹ en 1994 et Nicolaou¹⁰⁰ en 2001, les réactions d'orthoméallation dirigées suivies du piégeage par les différents époxydes préparés ont été effectuées. En présence de *tert*-butyllithium et de tétraméthyléthylène diamine (TMEDA), l'anion **298** est formé régiosélectivement et stabilisé par l'atome d'oxygène de la fonction amide.

Avec l'époxyde silylé **295**, l'amidoalcool **300** correspondant est obtenu avec un rendement de 62%. Avec l'époxyde pivaloylé **296**, l'amidoalcool attendu n'est pas isolé mais un produit secondaire de type dimère **301** est obtenu avec un rendement de 21%. Pour expliquer la formation surprenante de ce produit, nous pouvons supposer que le lithien benzylique **298** s'additionne sur le carbonyle du groupement pivaloyle, plutôt que sur l'époxyde **296**. Ensuite, une seconde addition du lithien **298** sur cette fonction cétone benzylique **302** formerait le dimère isolé **301** par élimination de *tert*butyllithium.

Curieusement, l'électrophilie du carbone de la fonction pivaloyle semble être supérieure à celle du carbone le moins encombré de l'époxyde et l'élimination du *tert*butyllithium favorisée par rapport à celle du nucléophile phényllithium (Schéma 76).

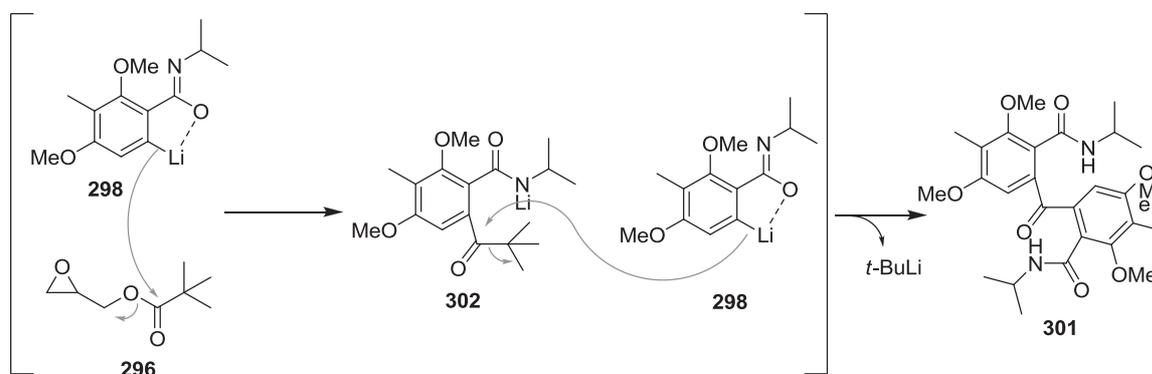


Schéma 76 : Proposition de formation du dimère dans le cas de l'époxyde pivaloylé **296**.

De manière étonnante, avec l'époxyde tosylé **297**, aucune réaction n'est observée et les composés de départ sont récupérés à chaque essai effectué. Malheureusement, aucune réponse n'a permis d'expliquer l'absence de réactivité de cet époxyde tosylé **297** ou de l'épichlorhydrine **299** en comparaison avec son analogue silylé **295**. Suite à cette étude sur le groupement protecteur, notre choix s'est donc porté sur le groupement *tert*-butyldiphénylsilyle (Schéma 75).

⁹⁹ N. Choukchou-Braham, Y. Asakawa and J.-P. Lepoittevin, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3949-3952.

¹⁰⁰ K. C. Nicolaou, D. Gray and J. Tae, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3675-3678.

La synthèse se poursuit avec l'étape de lactonisation de l'amidoalcool **300** en présence d'acide camphorsulfonique (CSA) dans le toluène. La lactone silylée **303** est obtenue avec un rendement de 96% (Schéma 77).

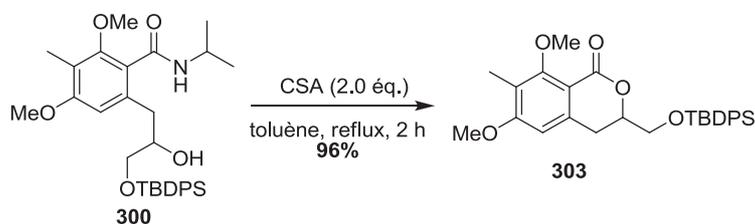


Schéma 77 : Etape de lactonisation.

Cette première partie de synthèse a permis de sélectionner le groupement *tert*-butyldiphénylsilane comme groupement protecteur de l'alcool primaire. D'autant plus que l'utilisation de dérivés silylés semble être une bonne approche pour la suite de la synthèse. Ils ont la particularité d'être labiles dans des conditions réactionnelles douces (milieux fluorés) et plutôt stables dans des conditions variées rencontrées au cours d'une synthèse totale. La lactone silylée **303** a ainsi pu être synthétisée à partir du diméthoxytoluène **293**. Une étape de déméthylation est maintenant nécessaire afin de libérer les phénols pour la suite de la synthèse.

2.6.1.2. Réaction de déméthylation.

Généralement, la déprotection des éthers méthyliques nécessite la présence d'un acide de Lewis complexant les doublets libres de l'oxygène ainsi que la présence d'un contre-ion suffisamment nucléophile pour s'additionner sur le méthyle et ainsi libérer la fonction phénol. De surcroît, la présence d'un groupement attracteur (groupement carbonyle par exemple) en position *ortho* du phénol facilite cette déprotection (Schéma 78). Arbitrairement, la fonction phénol en *ortho* du groupement carbonyle sera appelée nord et celle en position *para* sera nommée sud.

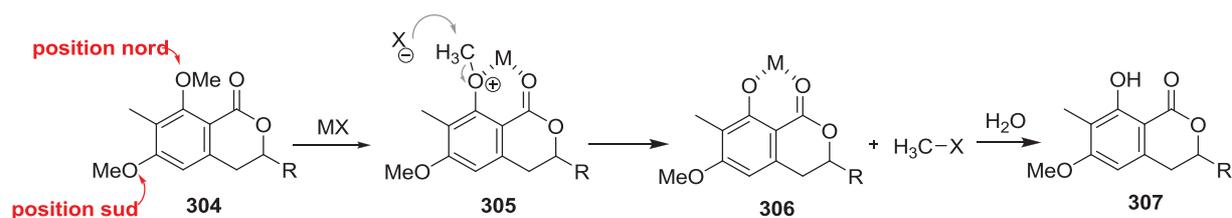


Schéma 78 : Mécanisme de déprotection des éthers méthyliques aromatiques.

Différents agents de déprotection, décrits dans la littérature, ont été testés en faisant varier les conditions réactionnelles (nombre d'équivalent, température, solvant) afin de déprotéger sélectivement les fonctions phénols tout en gardant l'alcool primaire protégé par le groupement silylé.^{81,84,94,101,102,103,104,105,106,107} Toutefois, le produit désiré **311** est rarement obtenu à cause de la désilylation relativement facile de l'alcool primaire alors que la double déméthylation est difficile. Ceci conduit à l'obtention de nombreux produits **308**, **309**, **310** et **311** plus ou moins déprotégés et souvent en mélange, avec des résultats peu reproductibles (Schéma 79).

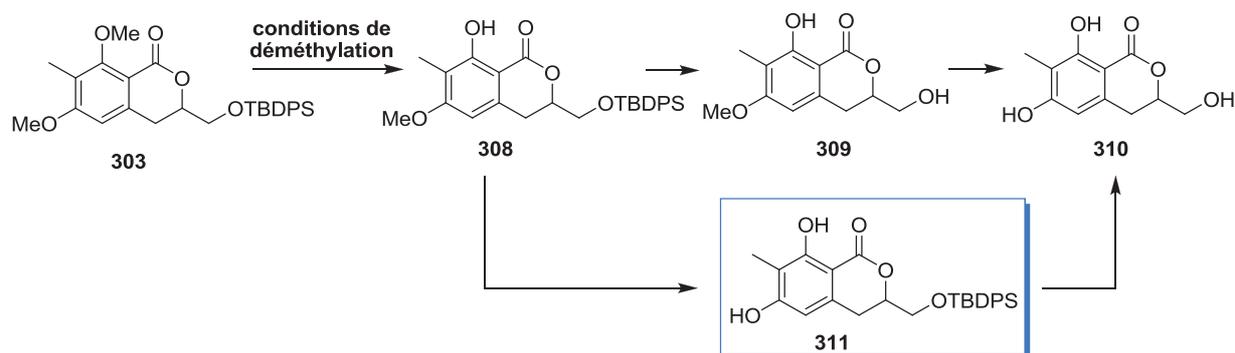


Schéma 79 : Réaction de déméthylation de la lactone 303.

¹⁰¹ W. Zhang, B. I. Wilke, J. Zhan, K. Watanabe, C. N. Boddy and Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9304-9305.

¹⁰² P. Kraft and W. Eichenberger, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 3735-3743.

¹⁰³ A. Hasan, A. Sadiq, A. Abbas, E. Mughal, K. M. Khan and M. Ali, *Natural Product Research* **2010**, *24*, 995-1003.

¹⁰⁴ G. A. Olah, S. C. Narang, B. G. B. Gupta and R. Malhotra, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1247-1251.

¹⁰⁵ G. H. Jin, S. K. Ha, H. M. Park, B. Kang, S. Y. Kim, H.-D. Kim, J.-H. Ryu and R. Jeon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4092-4094.

¹⁰⁶ A. Saeed, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2010**, *12*, 88-93.

¹⁰⁷ W.-G. Wei, Y.-X. Zhang and Z.-J. Yao, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11882-11886.

Tableau 1 : Résultats des tests de déprotection des fonctions phénols sur lactone silylée 305.

	Réactifs	Conditions	Temps	Résultats (Rdt isolé)*			
				308	309	310	311
1	BBr_3 (4.0 éq.) ^{83, 101, 107}	DCM, -78 °C à TA	3 h	-	-	10%	20%
2	BBr_3 (4.0 éq.) ^{83, 101, 107}	DCM, -78 °C à -10 °C	5 h	-	-	15%	22%
3	BBr_3 (10.0 éq.) ^{83, 101, 107}	DCM, -78 °C à TA	5 h	-	-	25%	7%
4	TMSI (2.5 éq.) ^{102, 103, 104}	DCM, TA	4 h	46%	13%	-	-
5	TMSI (3.0 éq.) + KI ^{102, 103, 104}	DCM, TA	24 h	-	23%	15%	-
6	TMSI (4.0 éq.) ^{102, 103, 104}	DCM, TA	24 h	-	31%	-	-
7	HBr / AcOH (70.0 éq.) ¹⁰⁵	80 °C	6 h	-	100%	-	-
8	AlCl_3 / EtSH (2.5 éq.) ¹⁰⁶	DCM, TA	4 h	313 + 314 (1:1)^a			
9	AlCl_3 (10.0 éq.) ⁹⁴	DCM, reflux	1 h	-	1 ^a	3 ^a	-

*les composés **308**, **309**, **310**, **311** ont été difficilement séparés en fonction des essais.

^a Les proportions des différents composés sont déterminées par RMN ¹H.

Les essais de déprotection à l'aide de tribromure de bore (BBr_3) conduisent à des mélanges de composés plus ou moins déprotégés (Tableau 1, entrées 1-3). Le composé désiré **311** est isolé avec un rendement proche de 20% et le produit **310** est également observé. Malgré l'augmentation du nombre d'équivalents ou la diminution de la température, la déprotection de l'éther méthylique sud est finalement plus lente que celle de l'alcool primaire.^{83, 101, 107}

L'utilisation de l'iodure de triméthylsilane (TMSI) a, de façon similaire, conduit à des mélanges de composés déprotégés. Cependant, le produit désiré **311** n'a jamais été observé. Avec un léger excès de TMSI, le monophénol **308** est obtenu de façon majoritaire (Tableau 1, entrée 4). En revanche, lorsque le nombre d'équivalents ou le temps de réaction sont augmentés, les produits **309** et **310** résultant de la déprotection de l'alcool primaire apparaissent (Tableau 1, entrées 5 et 6).^{102, 103, 104}

Par ailleurs, les essais en présence d'acide bromhydrique dans l'acide acétique (Tableau 1, entrée 7) ont menés au monophénol désilylé **309**.¹⁰⁵

De façon surprenante, l'association du trichlorure d'aluminium (AlCl_3) et de l'éthane thiol (EtSH) a conduit à un mélange de composés originaux **313** et **314** isolés sous forme d'un mélange et caractérisés par spectrométrie de masse (Tableau 1, entrée 8) (Schéma 80).¹⁰⁶

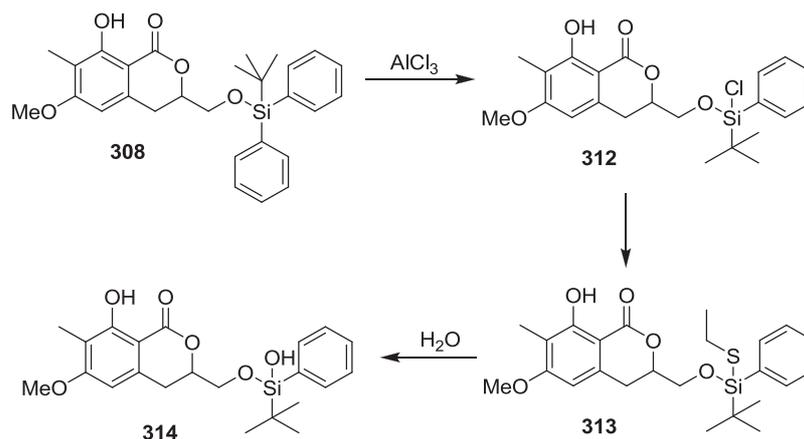


Schéma 80 : Composés de substitution sur l'atome de silicium.

Tout d'abord, seule une monodéprotection de l'éther méthylique nord est observée dans ces conditions. De plus, un des groupements phényles, porté par l'atome de silicium, est substitué par l'éthane thiol pour former le composé **313**. Nous supposons que, sous l'action du trichlorure d'aluminium, il se produit une substitution du groupement phényle par un atome de chlore menant au composé monophénolique **312**. Ce type de réaction est décrit dans la littérature sous le nom de clivage halogénant.¹⁰⁸ Ensuite, une substitution nucléophile de l'atome de chlore par l'éthane thiol permet d'expliquer la formation du dérivé soufré **313**. Quant au produit **314**, il pourrait provenir de l'hydrolyse du composé **313** soit pendant le traitement de la réaction soit sur gel de silice pendant la purification.

Lorsque le trichlorure d'aluminium (AlCl_3) est utilisé seul, une complète déprotection de l'alcool primaire est observée (Tableau 1, entrée 9).⁹⁴

Somme toute, la déprotection de l'éther méthylique nord est relativement facilitée par la présence du groupement carbonyle en position *ortho* sur le cycle aromatique. Cependant, la vitesse de déprotection du second phénol sud est plus lente que celle de l'alcool primaire ce

¹⁰⁸ a) M. Oishi and Y. Kawakami, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 549-552, b) T. Akiyama, T. Suzuki and K. Mori, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2445-2447.

qui engendre des mélanges de produits di- ou tri-déprotégés. Suite à ces résultats, un changement de groupement protecteur de l'alcool primaire a été envisagé afin d'en éviter la déprotection lors de l'étape de déméthylation. Le groupement TBDPS a été remplacé par un groupement pivaloyl connu pour être résistant aux conditions acides de Lewis. Une première étape de déprotection à l'aide de fluorure de *tétrabutylammonium* (TBAF) permet de libérer la fonction alcool primaire qui est reprotégée par un groupement pivaloyl pour donner la lactone **315** avec un rendement de 61% sur deux étapes (Schéma 81).

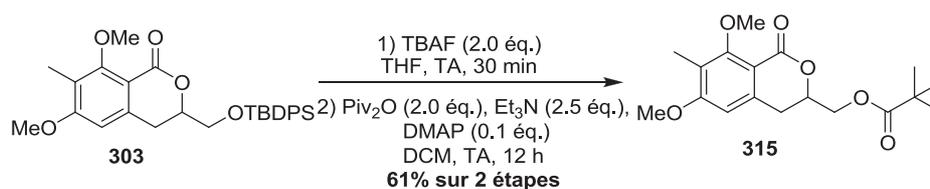


Schéma 81 : Changement de groupement protecteur.

Des essais de déméthylation ont été effectués sur la lactone **315**. Des mélanges des produits de déprotection, comparables aux essais en présence du groupement silylé, sont obtenus (Schéma 82) (Tableau 2).

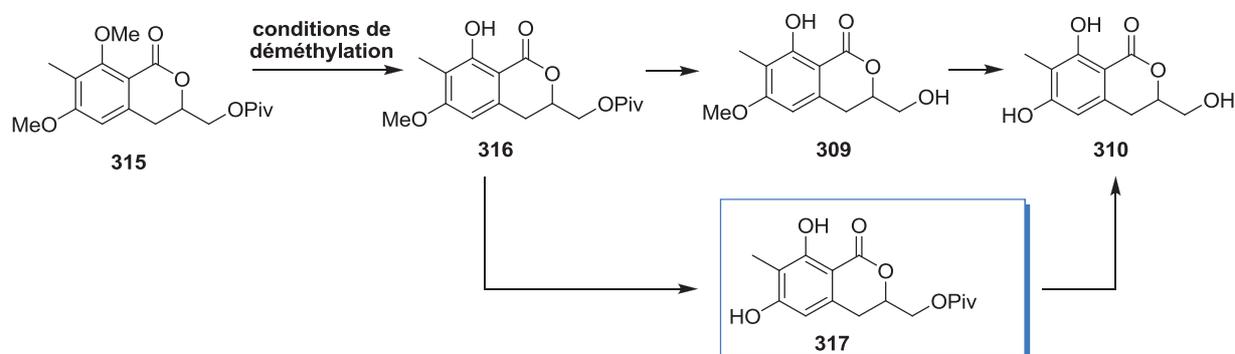


Schéma 82 : Réaction de déméthylation de la lactone **315**.

Tableau 2 : Résultats des tests de déprotection des fonctions phénols sur lactone pivaloyl **315**.

	Réactifs	Conditions	Temps	Résultats*
1	AlCl ₃ (10.0 éq.)	DCM, reflux	19 h	309 + 310 (1:2)
2	AlCl ₃ (10.0 éq.)	DCM, reflux	3 h	309 + 310 (1:2)
3	BCl ₃ (10.0 éq.)	DCM, -78 °C à TA	2 h	309

*les composés **309**, **310**, **316**, **317** ont été difficilement séparés en fonction des essais. Les proportions des différents composés sont déterminées par RMN ¹H.

Suite à ces résultats peu satisfaisants sur cette étape de déméthylation, le changement de groupement protecteur de l'éther méthylique à l'éther méthoxyméthyle a été envisagé en tout début de synthèse.

2.6.1.3. Modification de la voie de synthèse.

2.6.1.3.1. Réaction de Friedel-Crafts avec les fonctions phénols libres.

Dans la littérature, une réaction d'orthocarbonylation de monophénol est décrite en présence de trichlorure de bore (BCl_3) et d'un isocyanate ce qui permet de s'affranchir de la déprotection problématique des éthers méthyliques.¹⁰⁹

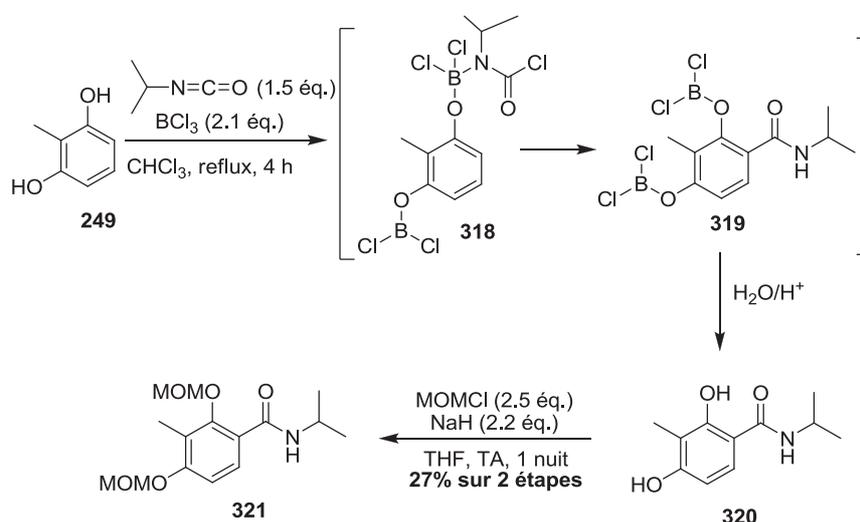


Schéma 83 : Réaction de Friedel-Crafts avec les fonctions phénols libres.

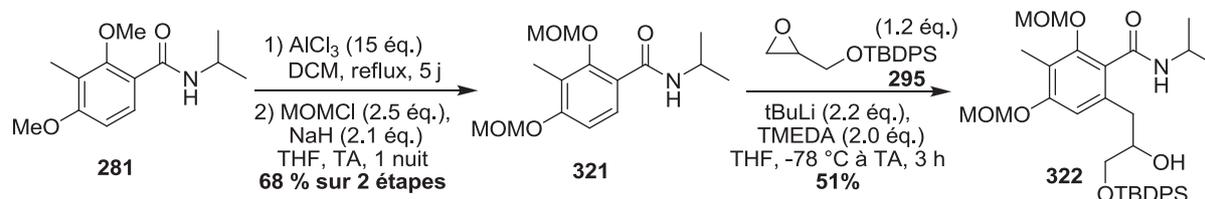
Le 2-méthylrésorcinol **249** est engagé dans cette étape d'acylation de Friedel-Crafts à l'aide de deux équivalents de trichlorure de bore (BCl_3) via l'intermédiaire **318**. L'amide **320**, obtenu après hydrolyse, est directement engagé dans une étape de protection des fonctions phénols par des groupements méthoxyméthyle (MOM). L'amide protégé **321** est alors obtenu avec un faible rendement de 27% sur deux étapes dû à la difficulté rencontrée lors de l'hydrolyse du composé **319** pour libérer les fonctions phénols (Schéma 83).

Sur grosse échelle (~ 8g de 2-méthylrésorcinol **249**), les difficultés d'hydrolyse sont augmentées et des mélanges de produits sont obtenus. En conséquence, il semble difficile de s'affranchir de l'emploi des éthers méthyliques pour cette étape d'acylation. En revanche, une étape de déméthylation sur l'amide **281** est envisageable.

¹⁰⁹ O. Piccolo, L. Filippini, L. Tinucci, E. Valoti and A. Citterio, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 885-891.

2.6.1.3.2. Etape de déméthylation en début de synthèse.

Au vue des résultats précédents, la décision a été prise de réaliser l'étape de déméthylation directement sur l'amide **281** de départ pour éviter tout problème ultérieur de déprotection de l'alcool primaire silylé.

Schéma 84 : Déprotection des fonctions phénols sur l'amide **281**.

Pendant cinq jours, la déméthylation des phénols de l'amide **281** est donc réalisée en présence d' AlCl_3 (15 équivalents) suivie de la reprotction des phénols par des groupements MOM en présence de chlorure de méthoxyméthyle et d'hydrure de sodium afin d'obtenir l'amide correspondant **321** avec un rendement de 68 % sur deux étapes. Dans les mêmes conditions que précédemment, la réaction d'orthométallation dirigée a été effectuée à l'aide du *tert*-butyllithium et de tétraméthyléthylène diamine (TMEDA) suivie de l'addition de l'époxyde silylé **295**. L'amidoalcool désiré **322** a été obtenu avec un rendement de 51 %. Notons que la présence des groupements MOM (groupements orthodirecteurs) lors de cette réaction n'a pas entraîné de problème de régiosélectivité lors de la déprotonation du cycle aromatique (Schéma 84).

L'amidoalcool **322** est ensuite engagé dans l'étape de lactonisation en présence d'acide camphorsulfonique. La lactone attendue **323** n'a pas été obtenue mais seul le composé tétrahydropyranique **329** est récupéré suite à une réaction d'hydroxyméthylation *in situ*. En milieu acide, la déprotection des groupements MOM entraîne la formation d'un ion oxonium qui est alors piégé par le cycle aromatique **325** conduisant à un intermédiaire méthoxy benzylique **326**. Ensuite, l'élimination du groupement méthoxy favorisé par la présence des phénols en position *ortho* et *para* conduit à la formation d'*ortho* ou *paraméthylène* quinone **327** et **328**. Ces dernières réagissent intramoléculairement par addition de Michael de la fonction alcool secondaire menant au composé tétrahydropyranique **329** (Schéma 85).

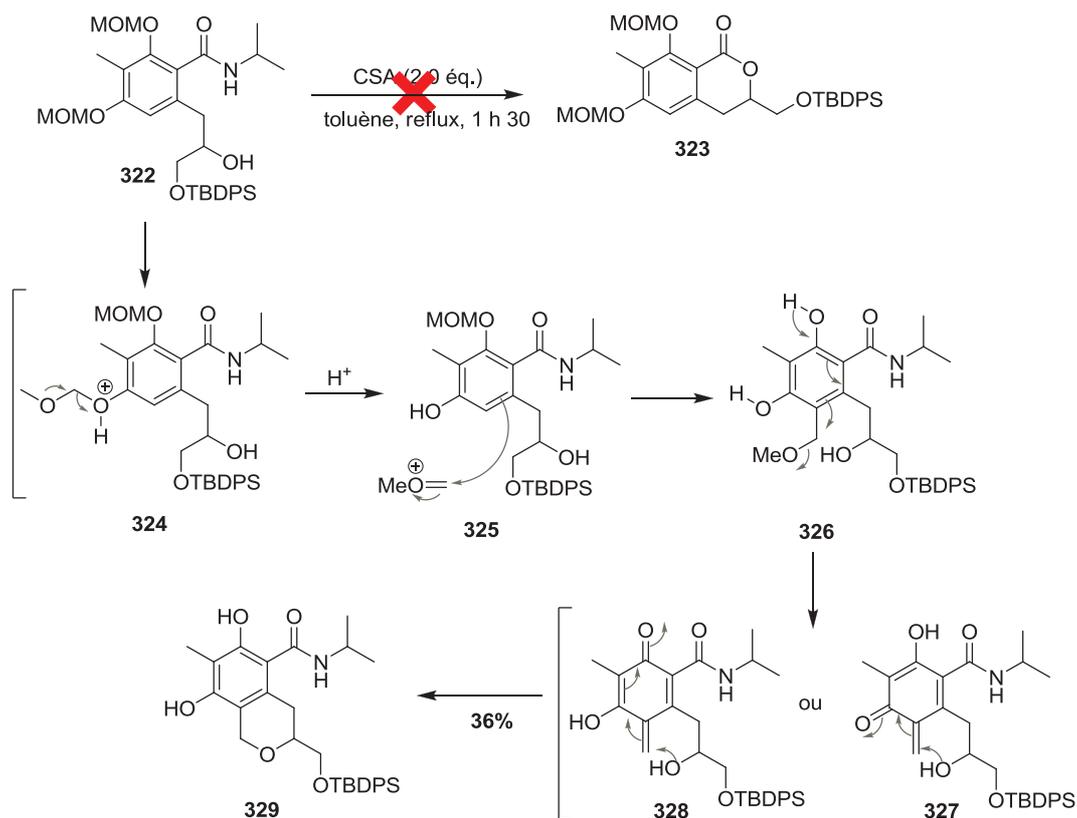


Schéma 85 : Mécanisme de formation du composé tétrahydropyranique 329.

Pour palier ce problème, une déprotection des groupements MOM a été envisagée en amont de l'étape de cyclisation. Diverses conditions ont été testées afin d'obtenir une chimiosélectivité de déprotection entre les groupements MOM sans affecter le groupement silylé de l'alcool primaire.^{110,111,112}

¹¹⁰ R. Jogireddy and M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6999-7006.

¹¹¹ A. Shih-Yuan Lee, Y.-J. Hu and S.-F. Chu, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2121-2126.

¹¹² J. H. Han, Y. E. Kwon, J.-H. Sohn and D. H. Ryu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1673-1677.

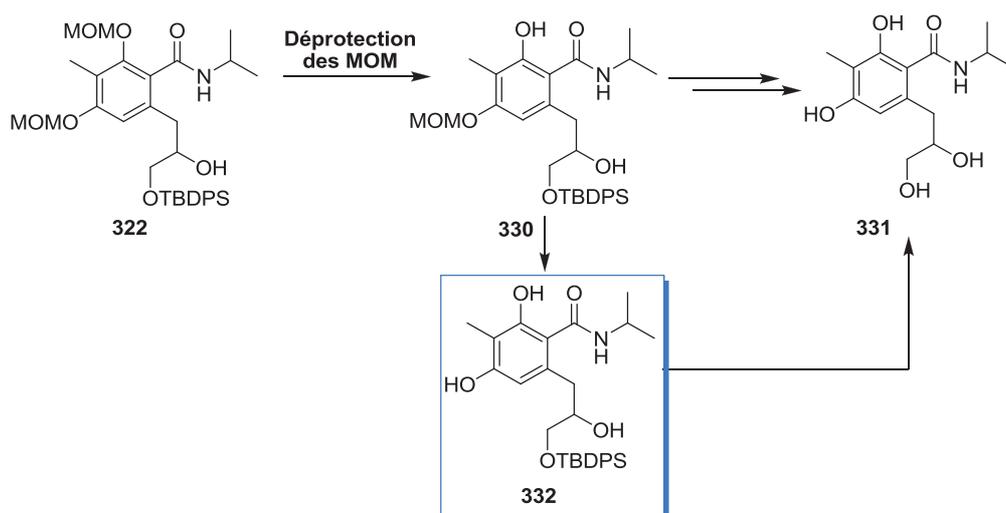


Schéma 86 : Réaction de déprotection des groupements MOM sur l'amidoalcool 322.

Tableau 3 : Résultats des tests de déprotection des fonctions phénols sur l'amidoalcool 322.

	Réactifs	Conditions	Temps	Résultats
1	HCl 1N	DCM / Et ₂ O, TA	24 h	322 ^a
2	HCl 1N	THF, 55 °C	18 h	331 ^a
3	HCl 1N	THF, TA	24 h	322 + 331 ^a
4	AcOH / H ₂ O ¹¹⁰	THF, 50 °C	48 h	330 + 332 ^a
5	AlCl ₃ (0.2 éq.)	DCM, TA	24 h	330 ^a
6	ZnBr ₂ (2.0 éq.), <i>n</i> PrSH (4.0 éq.) ¹¹²	DCM, TA	15 min	330 (60%) ^b
7	CBr ₄ (0.2 éq.) ¹¹¹	<i>i</i> PrOH, 85 °C	7 h	332 (40%) ^b

^a les composés **330**, **331**, **332** ont été difficilement séparés en fonction des essais. Les résultats obtenus sont déterminés par spectrométrie de masse.

^b rendement isolé après purification sur gel de silice.

Les essais de déprotection en présence d'acide chlorhydrique n'ont pas donné le produit **332** escompté. Malgré les changements de solvant ou de températures de réaction, soit le produit de départ **322** est retrouvé intact, soit une monodéprotection **330** est observée soit une totale déprotection **331** est constatée (Tableau 3, entrées 1-3).

En 2006, Jogireddy et Maier ont décrit la déprotection de phénols en position 1,3 à l'aide d'acide acétique dans un mélange THF / eau pour la synthèse totale de la luminacine D.¹¹⁰ Cependant, la déprotection du deuxième phénol de l'amidoalcool **322** est difficile dans

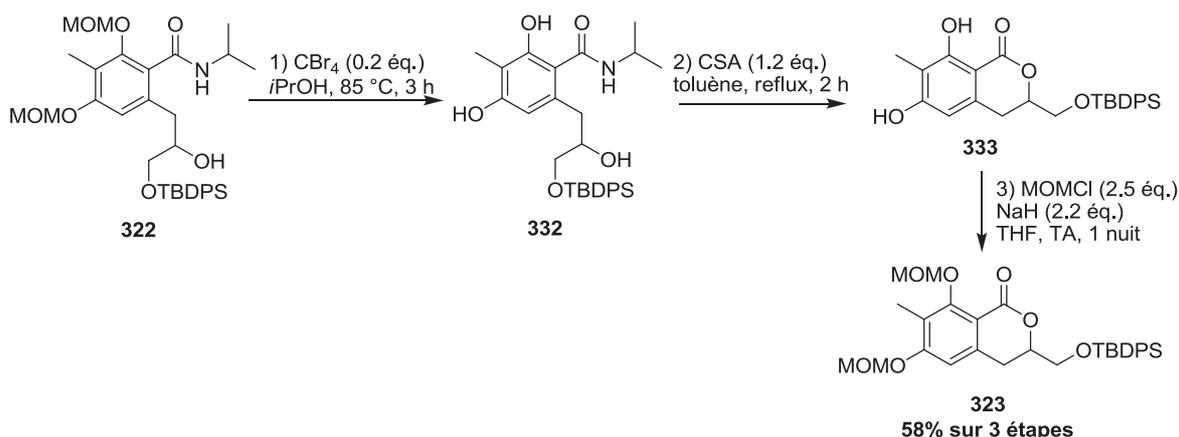
ces conditions même si aucune déprotection de l'alcool primaire n'est observée (**Tableau 3, entrée 4**).

Par la suite, l'emploi du trichlorure d'aluminium (**Tableau 3, entrée 5**) ou de bromure de zinc associé au propane thiol (**Tableau 3, entrée 6**), à température ambiante, n'ont abouti qu'au produit monodéprotégé **330**.¹¹²

Une méthode originale de déprotection des groupements MOM a été développée par Chu.¹¹¹ L'utilisation de tétrabromure de carbone (CBr₄) en quantité catalytique dans l'*isopropanol* permet de former de l'acide bromhydrique *in situ* créant ainsi des conditions acides douces. Le diphénol désiré **332** est alors obtenu avec un rendement de 40% (**Tableau 3, entrée 7**). Suivant ces conditions, la réaction de déprotection est quantitative et propre mais des difficultés de purification sur gel de silice de ce composé diphénolique engendrent une baisse du rendement.

De manière similaire à la déprotection des éthers méthyliques, il semblerait que le clivage du second groupement MOM sud nécessite des conditions réactionnelles plus fortes que pour le premier mais peu compatibles avec la présence du groupement silylé sur l'alcool primaire. Cependant, la formation d'acide bromhydrique *in situ* et de manière catalytique autorise cette double déprotection des fonctions phénols en conservant le groupement silylé.

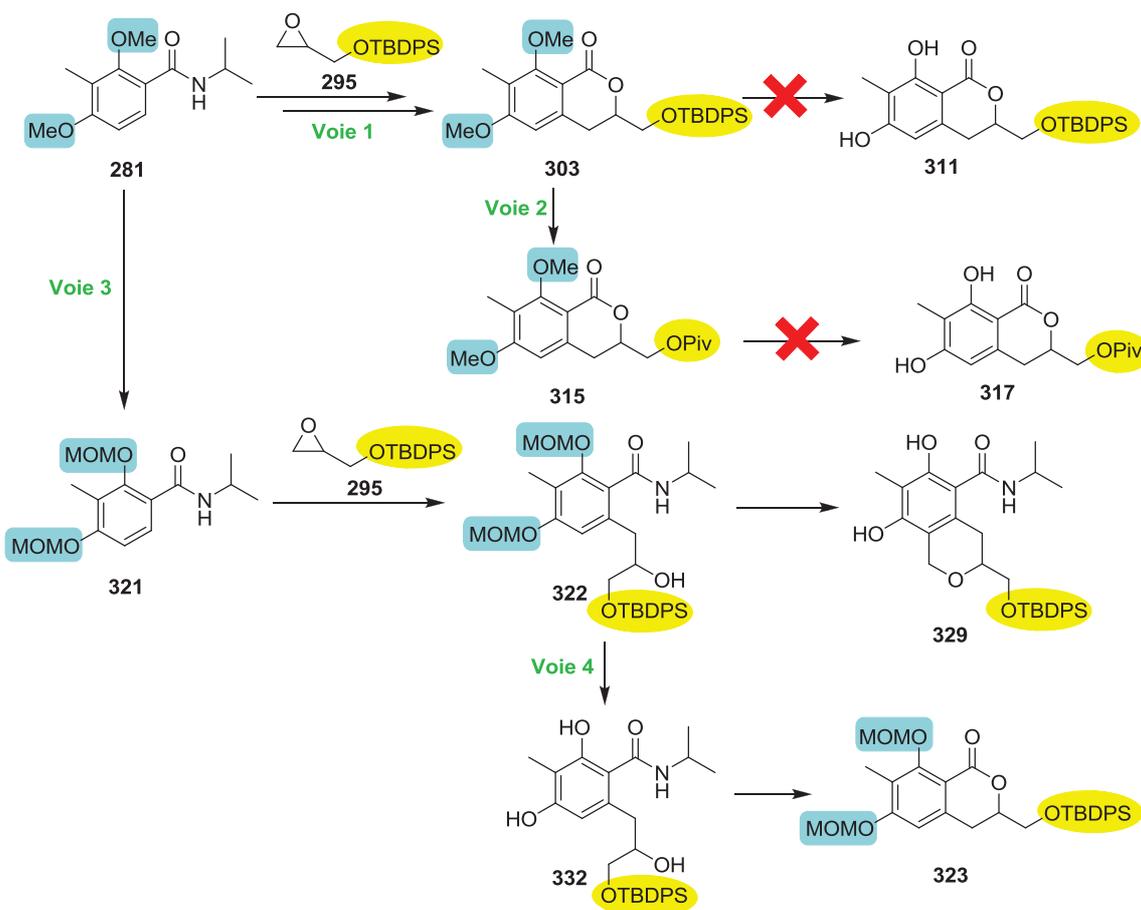
La synthèse est ainsi poursuivie avec la préparation de la lactone silylée **323**. L'amidoalcool **322** est engagé dans l'étape de déprotection précédemment décrite pour obtenir le composé diphénolique **332**. A l'aide d'acide camphorsulfonique, la lactonisation est effectuée suivie d'une reprotection des fonctions phénols par des groupements MOM. La lactone protégée **323** est ainsi obtenue avec un rendement de 58 % sur trois étapes. Il est à noter que, de par la difficulté de purification des composés diphénoliques mais également la propreté des mélanges des bruts réactionnels, aucune purification intermédiaire n'est réalisée (**Schéma 87**).



Sch\u00e9ma 87 : Synth\u00e8se de la lactone silyl\u00e9e 323.

2.6.1.4. Bilan de la synth\u00e8se de la lactone 323.

Durant la premi\u00e8re partie de la synth\u00e8se de l'epicocconone, une adaptation des conditions r\u00e9actionnelles d\u00e9velopp\u00e9es pr\u00e9c\u00e9demment lors de la synth\u00e8se des analogues a \u00e9t\u00e9 n\u00e9cessaire.



Sch\u00e9ma 88 : Sch\u00e9ma bilan de la synth\u00e8se de la lactone 325.

Selon la **Voie 1**, le choix du groupement protecteur de la fonction alcool primaire s'est fait en faveur du groupement *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPS). Une fois la lactone **303** synthétisée, il était alors nécessaire de déprotéger les éthers méthyliques pour libérer les fonctions phénols. Cependant, les conditions de déméthylation ont révélé un problème de sélectivité et n'ont pas permis d'isoler le composé diphénolique **311** correctement (**Schéma 88**).

Suite à ces résultats, le remplacement TBDPS par un groupement pivaloyle a permis d'obtenir la lactone **315**. Néanmoins, le même souci de sélectivité a été observé (**Voie 2**, **Schéma 88**).

Nous avons alors décidé de modifier l'ordre des étapes en effectuant la réaction de déprotection des éthers méthyliques directement sur l'amide de départ **281**. Une fois l'amidoalcool **322** préparé, la synthèse a été poursuivie pour obtenir la lactone **323** mais en conditions acides cette dernière n'est pas obtenue. A la place, un composé tétrahydropyranique **329** est isolé dû à la présence des groupements MOM (**Voie 3**, **Schéma 88**).

Finalement, la lactone désirée **323** a été préparée, à partir de l'amidoalcool **322**, *via* une séquence de déprotection des groupements MOM puis une étape de lactonisation suivie d'une reprotection des fonctions phénols (**Voie 4**, **Schéma 88**).

Maintenant que cette lactone silylée **323** est synthétisée, la seconde étape clé de désaromatisation oxydante est alors envisageable permettant d'introduire le second centre stéréogène.

2.6.1.5. Réaction de désaromatisation oxydante.

2.6.1.5.1. Travaux précédents.

Au laboratoire, une étude de la réaction de désaromatisation oxydante a permis de mettre au point des conditions optimales sur le composé **334** ne possédant pas de fonction alcool primaire.⁹⁴

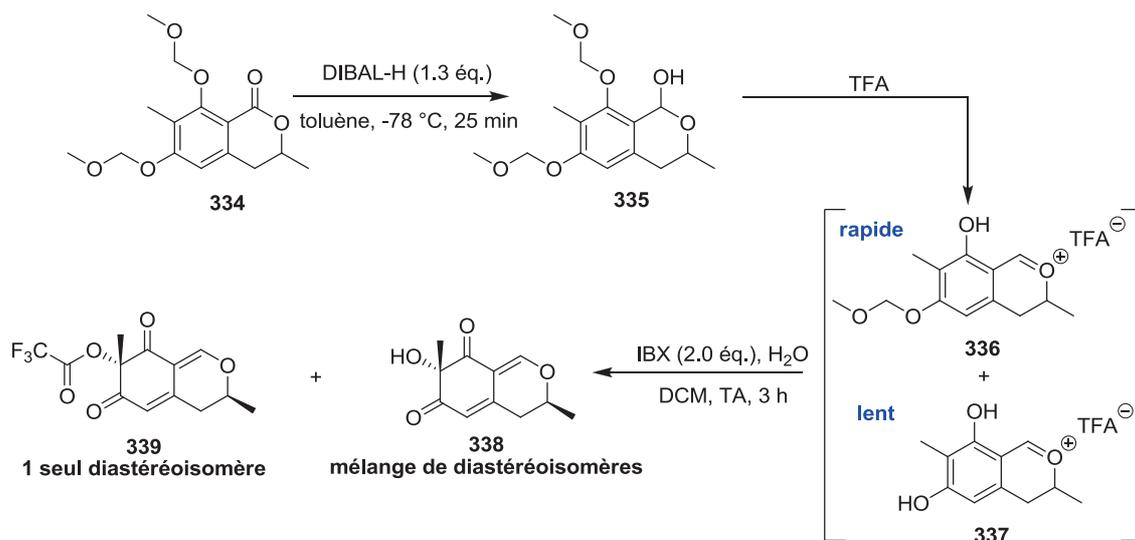
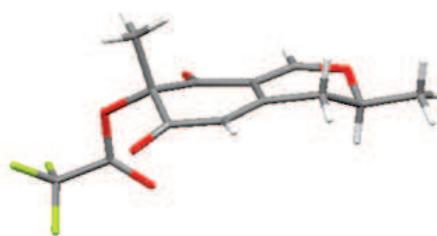


Schéma 89 : Réaction de désaromatation oxydante.

Tout d'abord, la lactone **334** est réduite en lactol **335** à l'aide d'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H). Ce dernier est alors engagé dans l'étape de désaromatation oxydante en présence d'IBX, d'acide trifluoroacétique (TFA) et d'eau. Une étude RMN du proton et du carbone a permis de déterminer le passage par des intermédiaires oxonium **336** et **337** qui sont ensuite désaromatisés (Schéma 89). Deux composés sont obtenus :

1) l'alcool désaromatisé **338** sous forme d'un mélange de deux diastéréomères inséparables.

2) de façon surprenante, l'ester de TFA **339** est également obtenu. Il est isolé sous forme d'un seul diastéréoisomère de configuration *trans* confirmée par une diffraction des rayons X (Figure 16). Sa formation ne provient pas d'une réaction d'estérification de l'alcool désaromatisé **338** mais à un transfert du groupement TFA à partir d'un intermédiaire IBX-TFA.

Figure 16 : Rayon X de l'ester de TFA **339**.

Suite à des observations expérimentales, il est important de noter que le passage par l'intermédiaire oxonium **336** permet d'obtenir une bonne diastéréosélectivité tandis que l'oxonium diphenolique **337** entraîne une chute significative de celle-ci (Schéma 89).

Une relation reliant la diastéréosélectivité au nombre d'équivalents de TFA et d'eau a été mise en évidence (Tableau 4).

Tableau 4 : Etude sur la diastéréosélectivité de la réaction de désaromatisation oxydante.

	TFA [équival]	H ₂ O [équival]	Rendement 338	r.d. 338*	Rendement 339	r.d. 339*
1	20	-	32%	50/50	12%	100/0
2	7	-	32%	60/40	10%	100/0
3	7	2	42%	85/15	2%	100/0
4	7	20	48%	90/10	-	-
5	2	-	34%	83/17	4%	100/0

*rapports diastéréoisomériques déterminés par RMN¹H.

Cette étude montre que moins de vingt équivalents de TFA sont nécessaires pour obtenir une diastéréosélectivité modérée (Tableau 4, entrée 2). Cependant, lorsque l'eau est ajoutée comme additif, une augmentation simultanée du rendement et du rapport diastéréoisomérique est observée (Tableau 4, entrées 3 et 4). Pour finir, si uniquement deux équivalents de TFA sont ajoutés, la diastéréosélectivité est maintenue alors que le rendement chute par rapport aux essais avec l'eau (Tableau 4, entrée 5). Pour conclure, l'eau a une influence indirecte sur la cinétique de la réaction en oxydant l'espèce monophénol **336** avant la seconde déprotection en diphenol **337** (Schéma 89).

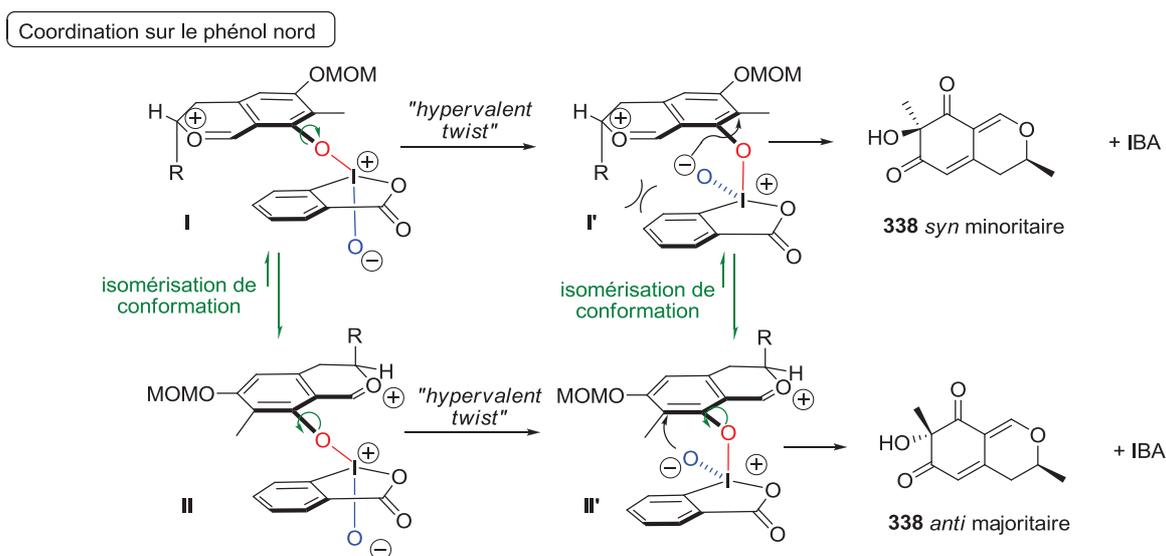


Schéma 90 : Mécanisme proposé pour expliquer la diastéréosélectivité.

Dans le but d'expliquer la diastéréosélectivité obtenue, un mécanisme a été proposé pour cette réaction de désaromatisation oxydante. Tout d'abord, un échange de ligand entre le monophénol **337** et l'IBX mène au conformère **I** qui évolue selon un « hypervalent twist »^{113,114} vers le conformère **I'** dans lequel le groupement aryle de l'IBX est sur la même face que le groupement R de l'oxonium. Ce conformère conduit au produit d'oxydation *syn* minoritaire (Schéma 90).

Par contre, le conformère **I** peut conduire au conformère **II** par rotation de la liaison O-aryle. Ce conformère évolue également *via* un « hypervalent twist » vers un nouveau conformère **II'** stériquement plus favorable dans lequel le groupement aryle de l'IBX est sur la face opposée du groupement R. Ce conformère conduit préférentiellement au produit d'oxydation *anti* et permet d'expliquer la diastéréosélectivité observée (Schéma 90).

Cette réaction de désaromatisation oxydante va pouvoir être appliquée à la préparation de l'epicocconone dans le but d'obtenir le composé désaromatisé, intermédiaire clé de cette synthèse.

2.6.1.5.2. Application à la synthèse de l'epicocconone.

Grâce aux travaux réalisés au laboratoire, différents diastéréomères sont obtenus avec différents rapports diastéréoisomériques. Néanmoins, le composé majoritaire est de configuration relative *trans* alors que le produit naturel est *cis*. Conscients de cette contrainte, la synthèse du produit naturel a été poursuivie en envisageant une séparation de diastéréomères avec au mieux un rapport diastéréoisomérique de 50/50. L'obtention des deux diastéréomères permettra de confirmer la configuration relative du produit naturel **224**.

¹¹³ S. Quideau, G. Lyvinec, M. Marguerit, K. Bathany, A. Ozanne-Beaudenon, T. Buffeteau, D. Cavagnat and A. Chénéde, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4605-4609.

¹¹⁴ a) J. T. Su and W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14146-14147, b) M. Uyanik, M. Akakura and K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *131*, 251-262.

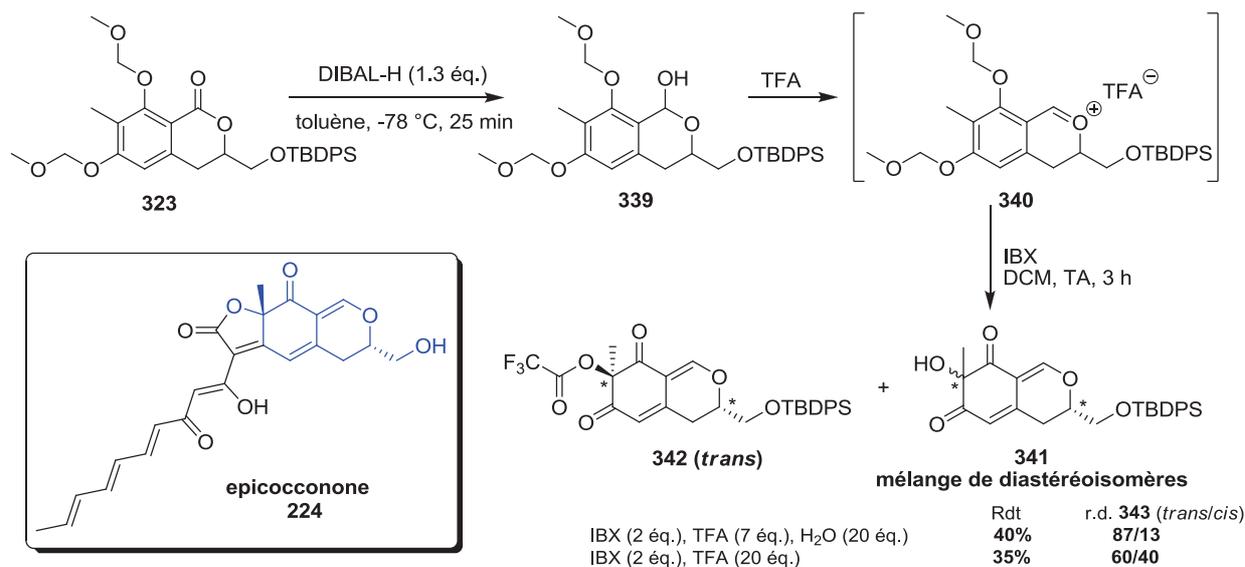


Schéma 91 : Réaction de désaromatisation oxydante sur le composé silylé.

Afin de réaliser l'étape de désaromatisation oxydante, il est nécessaire de réduire la lactone **323** en lactol **339** en présence de DIBAL-H dans le toluène. Ce dernier est ensuite oxydé à l'aide d'IBX en présence d'acide trifluoroacétique selon les conditions mises au point au laboratoire. Le produit de désaromatisation **341** est alors obtenu sous forme d'un mélange de diastéréomères inséparables sur gel de silice avec un rapport de 60/40 (en absence d'eau) (Schéma 91). En tenant compte de l'étude précédente, le diastéréomère majoritaire est supposé de configuration *trans*.⁹⁴ En revanche, l'ester de TFA **342**, certainement présent en très faible quantité, n'a pas été observé. Dans les conditions d'oxydation hautement diastéréosélective (en présence d'eau), le rapport diastéréoisomérique peut être augmenté à 87/13, là encore en faveur du composé de configuration *trans*.

Cette voie de synthèse, appliquée à la préparation de l'épicocconone, permet d'obtenir le synthon clé bicyclique **341** sous forme d'un mélange de diastéréomères inséparables sur gel de silice avec un rendement global de 7% sur neuf étapes. Maintenant que la voie de synthèse racémique est établie, la synthèse énantiosélective et la séparation des diastéréomères peut alors être envisagée afin de déterminer la configuration absolue du produit naturel.

2.6.2. Synthèse diastéréosélective du synthon bicyclique clé.

La configuration relative *cis* de l'épicocconone a été déterminée par Karuso et ses collaborateurs.⁷⁶ Afin de réaliser la synthèse totale énantiosélective du produit naturel et de

déterminer la configuration absolue des deux centres stéréogènes, la stéréochimie des carbones asymétriques doit être contrôlée et conservée au cours de la synthèse.

Pour cela, la synthèse sera effectuée de manière identique à celle décrite pour le composé racémique à partir du diméthoxytoluène **293** en utilisant le glycidol chiral protégé **295** de configuration *R* permettant d'introduire le premier centre stéréogène *via* la réaction d'orthoméallation dirigée. La synthèse se poursuit alors, comme précédemment, jusqu'au lactol **339** qui est engagé dans l'étape de désaromatisation oxydante permettant d'introduire le second centre stéréogène. En l'absence d'eau, l'alcool désaromatisé **341** est obtenu avec un rapport diastéréoisomérique de 60/40 comportant la meilleure proportion de composé de configuration *cis* (Schéma 92).

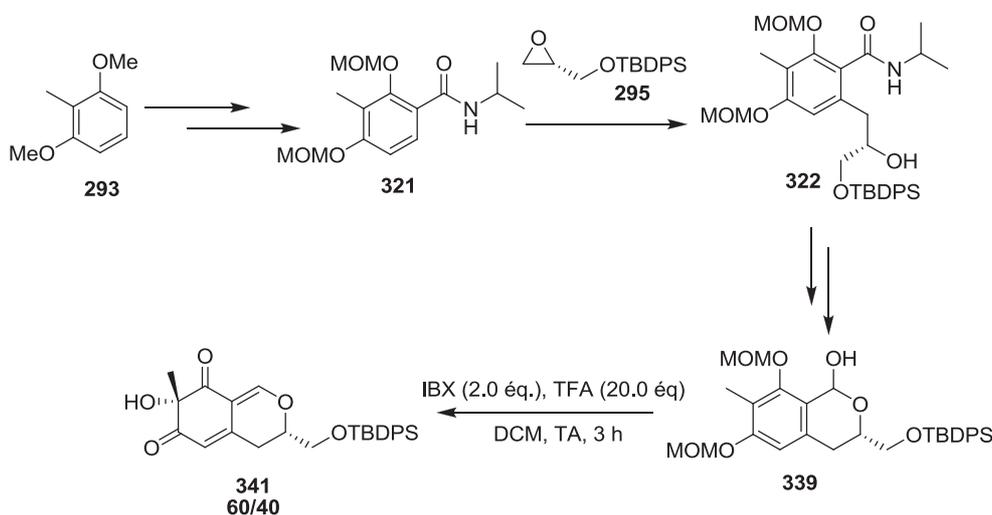


Schéma 92 : Synthèse diastéréosélective du synthon clé **341**.

Des essais de séparation des diastéréomères *cis* et *trans* **341** ont été effectués à cette étape.

Une étude analytique par CLHP a été effectuée afin de voir si ces diastéréomères étaient séparables. Les analyses ont été réalisées sur deux types de colonnes CLHP : colonne Diol (Macherey-Nagel : 250×4.6 mm ; 5µm) et colonne Cyano (Nucléosil Interchim : 250×4.6 mm ; 5µm).

Dans un premier temps, un échantillon du mélange de diastéréomères (60/40) a été analysé sur une colonne CLHP de type Diol avec une phase mobile composée d'un mélange heptane/*isopropanol* (98/2). Sur le chromatogramme, une séparation des deux diastéréomères (cinquante-sept et soixante-huit minutes) est observée avec une différence de temps de

réretention d'environ dix minutes ce qui est un résultat encourageant pour la séparation en chromatographie préparative. Cependant, les pics observés sont larges et le retour à la ligne de base n'est pas suffisamment marqué (Figure 17).

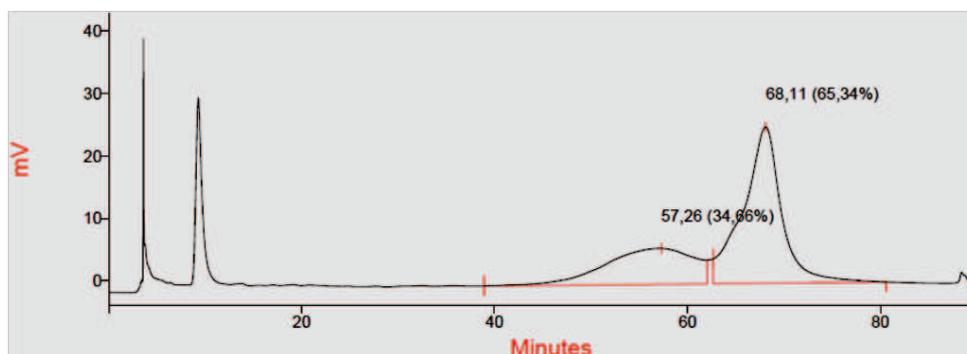


Figure 17 : Chromatogramme CLHP de séparation des diastéréoisomères sur colonne Diol.

Dans un deuxième temps, le même échantillon a été analysé sur une colonne CLHP de type Cyano avec une phase mobile composée d'un mélange heptane/*isopropanol* (99/1). Deux pics distincts sont observés sur le chromatogramme avec une résolution plus marquée. Le temps de rétention est diminué à vingt-trois et vingt-cinq minutes (comparé aux cinquante-sept et soixante-huit minutes dans le cas de la colonne Diol). En définitive, cette deuxième analyse nous laisse présager d'une séparation en chromatographie préparative possible des deux diastéréomères (Figure 18).

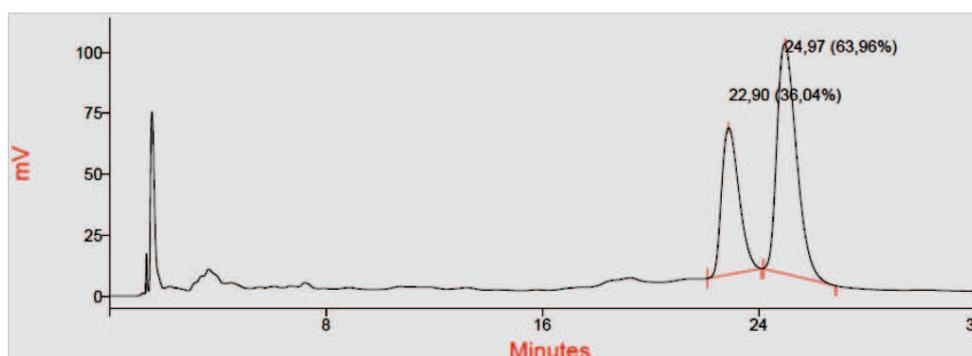


Figure 18 : Chromatogramme CLHP de séparation des diastéréoisomères sur colonne Cyano.

Néanmoins, une fois cette étude analytique réalisée, une transposition de la méthode de séparation des diastéréomères a été effectuée sur des colonnes de chromatographie préparatives utilisées sur un système de chromatographie automatisé (Biotage®) avec les mêmes phases stationnaires que les colonnes analytiques. Notre choix s'est porté sur une colonne de type Cyano présageant des meilleurs résultats. Malheureusement, après plusieurs

essais effectués en faisant varier les gradients de solvants ou les modes de dépôt du mélange sur la colonne, aucune séparation des deux diastéréomères n'a été possible. Selon les termes de l'équation de Van Deemter, l'efficacité de la purification dépend du remplissage de la colonne or, ce dernier est différent entre une colonne analytique CLHP et une colonne préparative de purification. Une optimisation des conditions de séparation sur la colonne Cyano doit être réalisée pour isoler le diastéréomère de configuration *cis* afin de déterminer la configuration du produit naturel.

En dépit de ces résultats, la synthèse a été poursuivie avec l'introduction du cycle furanonique et de la chaîne polyinsaturée.

2.6.3. Introduction du cycle furanonique modèle.

2.6.3.1. Travaux précédents.

Au laboratoire, la synthèse d'analogues de l'epicocconone a permis de mettre au point des conditions réactionnelles permettant d'introduire, en une seule séquence réactionnelle, le cycle furanonique ainsi que la chaîne latérale grâce à l'utilisation de dioxinones comme précurseurs d'acylcétènes.⁹⁴

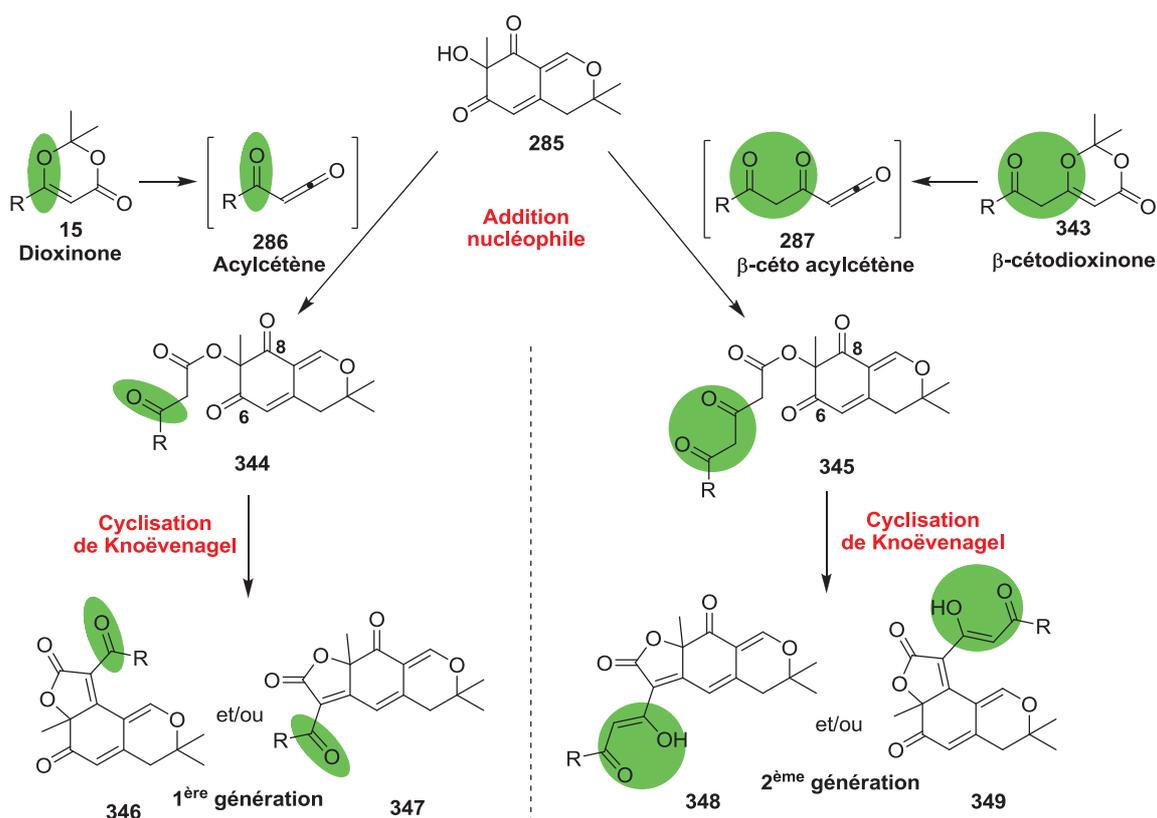


Schéma 93 : Schéma de l'introduction du cycle furanonique.

De façon similaire, les analogues de première et deuxième génération **279** et **280** sont obtenus suite à une cyclisation de Knoevenagel des β-cétoesters **344** et **345** résultant d'une addition nucléophile entre l'alcool désaromatisé **285** et les acylcétènes intermédiaires **286** et **287**. Ces derniers proviennent de la fragmentation des dioxinones correspondantes **15** et **343** (Schéma 93).

Néanmoins, la question de la régiosélectivité lors de la cyclisation de Knoevenagel reste en suspens puisque deux fonctions cétones peuvent réagir :

- 1) La cyclisation sur le carbonyle en position 6 (**cyclisation sud**).
- 2) La fermeture de cycle sur le carbonyle en position 8 (**cyclisation nord**).

De manière générale, l'étude de cette cyclisation a permis d'obtenir plus de détails sur la régiosélectivité obtenue en fonction des groupements R présents sur la chaîne latérale, indépendamment de la présence d'une ou deux fonctions cétones (1^{ère} ou 2^{ème} génération) :

- Dans le cas d'un groupement R aromatique, seuls les produits de cyclisation sud sont isolés.

- Lors d'un groupement R aliphatique, les deux régioisomères sont observés avec une proportion en faveur de la cyclisation sud.

Aucune certitude concernant les raisons de cette régiosélectivité n'est acquise, une hypothèse pourrait néanmoins être formulée faisant intervenir une contrainte stérique plus importante lors de la cyclisation sur la position nord (Schéma 93).

De plus, une réaction secondaire peut se produire dans le cas des dioxinones de deuxième génération **343**. En effet, en présence de triéthylamine (Et_3N), l'énolate **350** formé peut alors réagir sur la fonction acylcétène de façon intramoléculaire et former la pyran-2,4-dione **351**. Afin d'éviter cette addition, une protection de la fonction carbonyle **343** sous forme d'éther d'énol silylé **353** a été mise en place (Schéma 94).

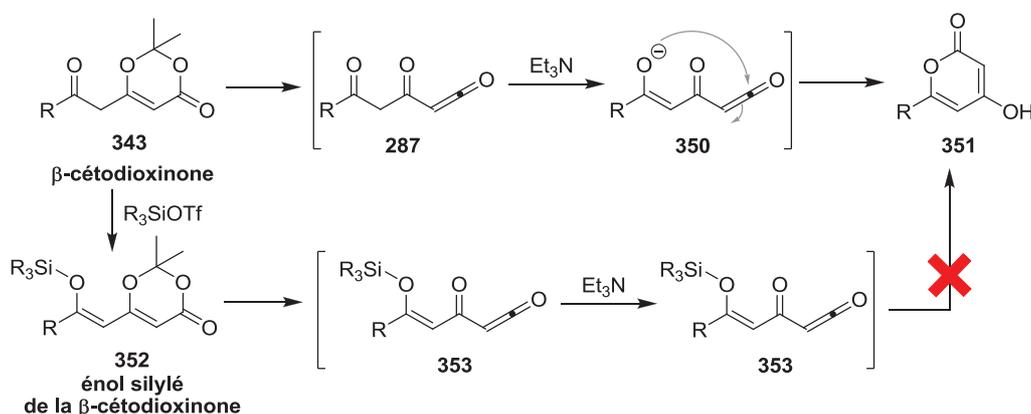


Schéma 94 : Nécessité de protéger la fonction carbonyle pour éviter le piégeage intramoléculaire de l'acylcétène.

Cette réaction d'acylfuranonisation va pouvoir être appliquée à la préparation de l'epicocconone **224** dans le but d'obtenir le squelette du produit naturel.

2.6.3.2. Application à la synthèse du produit naturel.

Un premier essai de cyclisation sur le produit de désaromatisme silylé **341** a été effectué avec une β -cétodioxinone modèle pour vérifier la compatibilité des conditions réactionnelles avec le groupement TBDPS.

2.6.3.2.1. Préparation de la β -cétodioxinone modèle 356.

Tout d'abord, il est nécessaire de préparer la β -cétodioxinone, précurseur de l'acylcétène intermédiaire, pour ensuite réaliser l'étape d'acylfuranonisation. Afin d'effectuer

un premier test de cyclisation et valider cette étape, une β -cétodioxinone modèle **356** a été préparée.

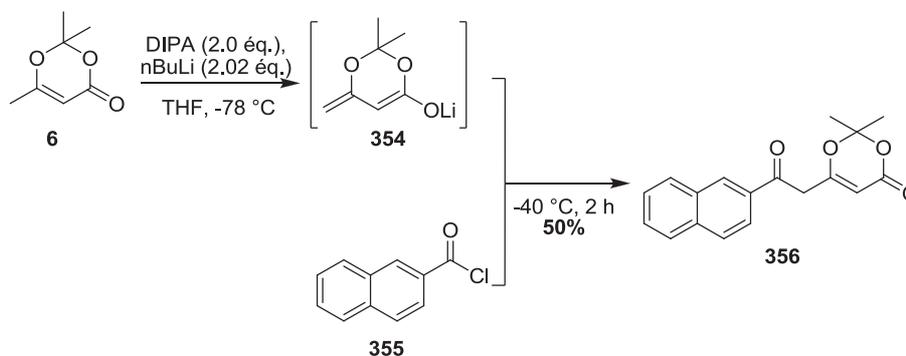


Schéma 95 : Préparation de la dioxinone modèle **356**.

L'anion **354** (formé par traitement de la 2,2,6-triméthyl-4H-1,3-dioxin-4-one **6** à l'aide de l'amidure de diisopropyle de lithium) est additionné sur le chlorure d'acide **355**. La β -cétodioxinone correspondante **356** est alors obtenue avec un rendement de 50% (Schéma 95).

La protection sous forme d'éther d'énol silylé s'effectue à l'aide d'un groupement triisopropylsilane (TIPS) pour donner la dioxinone protégée **357** avec un rendement de 70% (Schéma 96). Cependant, ce dérivé silylé présente une stabilité limitée, il est donc engagé rapidement en réaction après un passage rapide sur gel de silice.

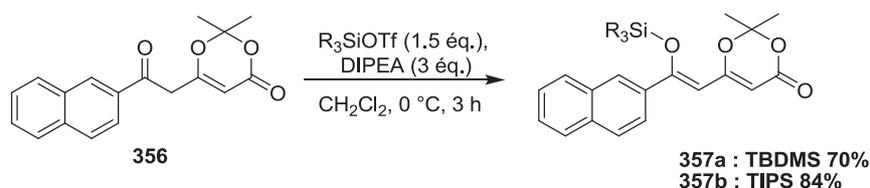


Schéma 96 : Protection de la fonction carbonyle sous forme d'éther d'énol silylé.

Une fois la β -cétodioxinone protégée **357** en main, la réaction de cyclisation peut être effectuée pour introduire le cycle furanonique du squelette du produit naturel.

2.6.3.2.2. Introduction du cycle furanonique.

Selon les conditions développées au laboratoire, cet essai de cyclisation a été effectué avec une β -cétodioxinone modèle protégée par un groupement triisopropylsilane (TIPS) plus stable mais également car les rendements de cyclisation sont du même ordre ($\sim 30\%$) quelle que soit la protection utilisée (TBDMS ou TIPS) pour l'addition de l'alcool désaromatisé modèle **285**. Le produit désiré **358** a été isolé avec un rendement faible et non optimisé de 21

% (comparé aux 30% de rendement sur l'alcool désaromatisé modèle **285**) peut être dû à une désilylation thermique de l'alcool primaire (Schéma 97).

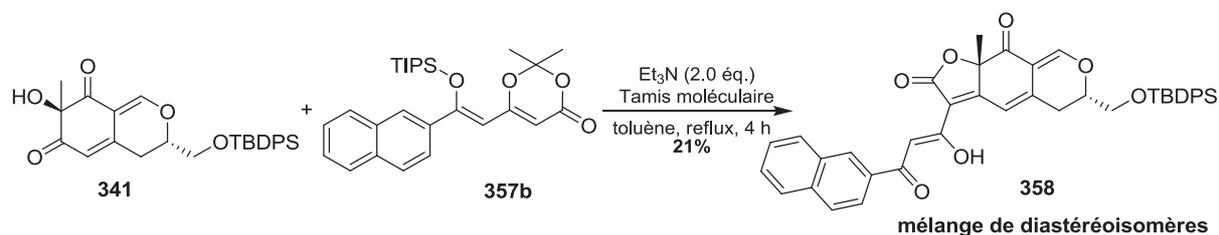


Schéma 97 : Introduction du cycle furanonique sur le synthon clé 341.

Le squelette tricyclique de l'epicocconone **224** a pu être formé *via* une réaction d'acylfuranonisation à l'aide d'une dioxinone modèle **357b** sur le mélange de diastéréomères **341** (Schéma 98).

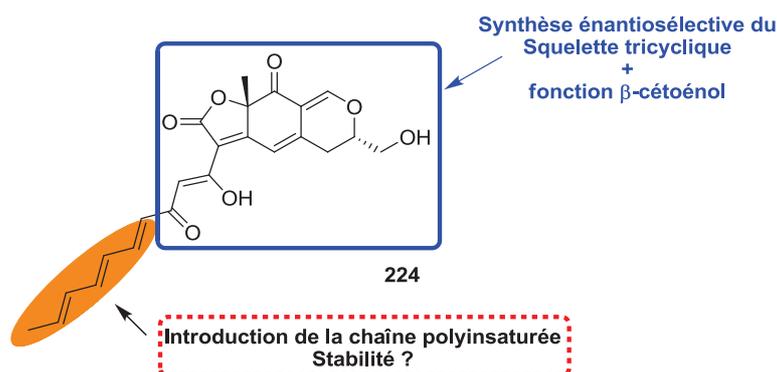


Schéma 98 : Résumé de la synthèse de l'epicocconone.

L'introduction de la chaîne latérale polyinsaturée devient alors le dernier défi synthétique pour mener au produit naturel (Schéma 98).

2.6.4. Introduction du cycle furanonique et de la chaîne polyinsaturée.

Les enchaînements polyéniques de configuration *E* sont présents dans la structure d'un grand nombre de produits naturels à activités biologiques telles que antibiotiques, anticoagulantes ou immunosuppressives (Figure 19).^{115,116,117}

¹¹⁵ S. D. Rychnovsky, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2021-2040.

¹¹⁶ S. BouzBouz, C. Roche and J. Cossy, *Synlett* **2009**, 2009, 803-807.

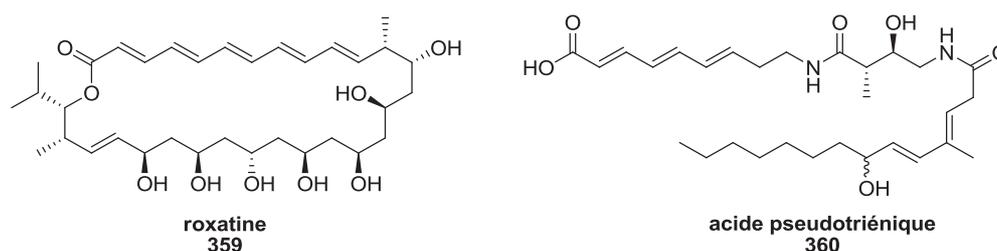


Figure 19 : Exemples de produits naturels possédant des enchaînements polyéniques.

Ce motif polyinsaturé peut également être le précurseur de réactions de cyclisation *via* des réactions de Diels-Alder comme dans la synthèse de l'hirsustellone B **363** décrite par Nay (Schéma 99).¹¹⁸

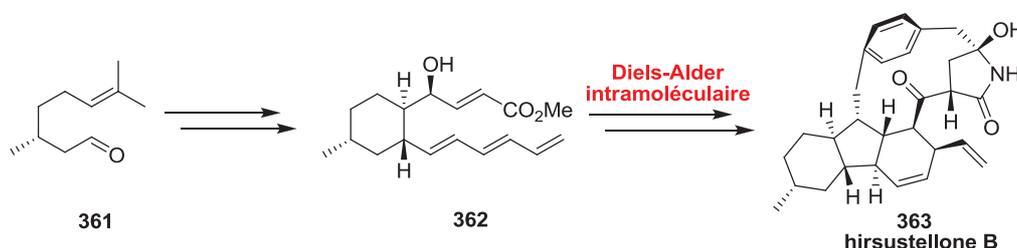


Schéma 99 : Synthèse de l'hirsustellone B **363**.

Un grand nombre de réactions sont décrites pour la synthèse de tels synthons telles que : la réaction de Wittig-Horner,¹¹⁹ l'oléfination de Corey-Schlessinger-Mills-Peterson,¹²⁰ les couplages croisés catalysés au palladium, la métathèse¹¹⁶ ou encore l'oléfination de Julia-Lythgoe¹²¹.

Dans le but de transposer les conditions de cyclisation développées au laboratoire à la présence d'un enchaînement triénique, il est nécessaire de construire la dioxinone correspondante pour en évaluer sa stabilité propre mais également au cours de l'acylfuranonisation. Nous avons décidé de complexifier progressivement l'étude en commençant par n'introduire que deux doubles liaisons avant d'introduire le motif triénique.

¹¹⁷ Y. Yamano, M. V. Chary and A. Wada, *Org. Biomol. Chem* **2012**, *10*, 4103-4108.

¹¹⁸ X.-W. Li, A. Ear, L. Roger, N. Riache, A. Deville and B. Nay, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16389-16393.

¹¹⁹ a) W. S. Wadsworth and W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738, b) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel and G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499-2505.

¹²⁰ a) E. J. Corey, D. Enders and M. G. Bock, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 7-10, b) R. H. Schlessinger, M. A. Poss, S. Richardson and P. Lin, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2391-2394, c) R. Desmond, S. G. Mills, R. P. Volante and I. Shinkai, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3895-3898.

¹²¹ a) M. Julia and J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833-4836, b) P. J. Kocienski, B. Lythgoe and S. Ruston, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 829-834.

2.6.4.1. Via la β -cétodioxinone à deux doubles liaisons 366.

Dans un premier temps, il est nécessaire de préparer la dioxinone, précurseur de l'acylcétène intermédiaire, pour ensuite réaliser l'étape de cyclisation.

2.6.4.1.1. Préparation de la dioxinone 367.

Selon les conditions décrites précédemment, la synthèse sera effectuée à partir de l'acide sorbique **364** commercial.

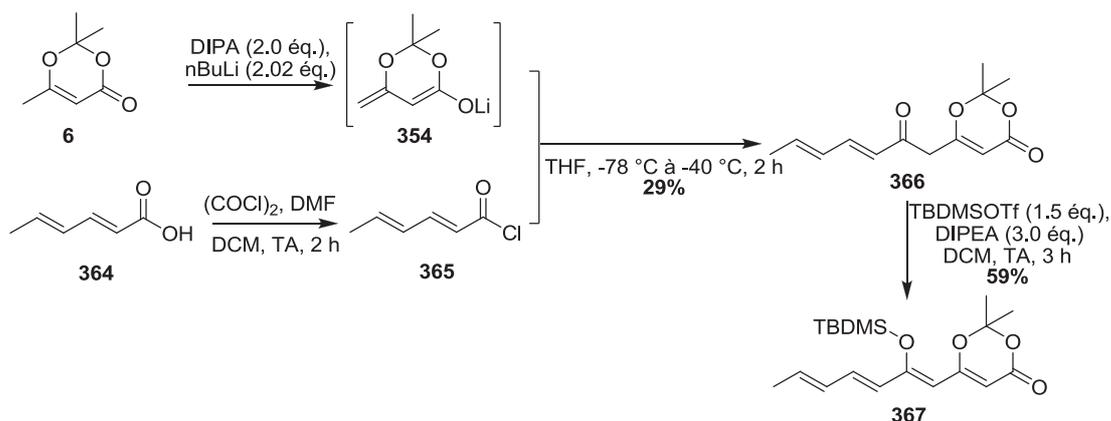


Schéma 100 : Synthèse de la dioxinone carbonyle **367** deux doubles liaisons.

L'acide sorbique **364** est converti en chlorure d'acide **365** en présence de chlorure d'oxalyle. Ensuite, l'anion **354** (formé par traitement de la 2,2,6-triméthyl-4H-1,3-dioxin-4-one **6** à l'aide de l'amidure de diisopropyle lithium) est additionné sur le chlorure d'acide **365**. La β -cétodioxinone correspondante **366** est alors obtenue avec un faible rendement de 29%. La fonction carbonyle est ensuite convertie en éther d'énol silylé à l'aide de triflate de *tert*butyldiméthylsilane (TBDMSOTf) en présence de diisopropyléthylamine (DIPEA) pour donner la dioxinone silylée **367** avec un rendement de 59% légèrement purifié par passage rapide sur gel de silice (Schéma 100).

2.6.4.1.2. Etape de cyclisation.

Un essai de cyclisation sur un alcool désaromatisé modèle **285** a été envisagé afin de valider l'introduction de cette chaîne polyinsaturée.

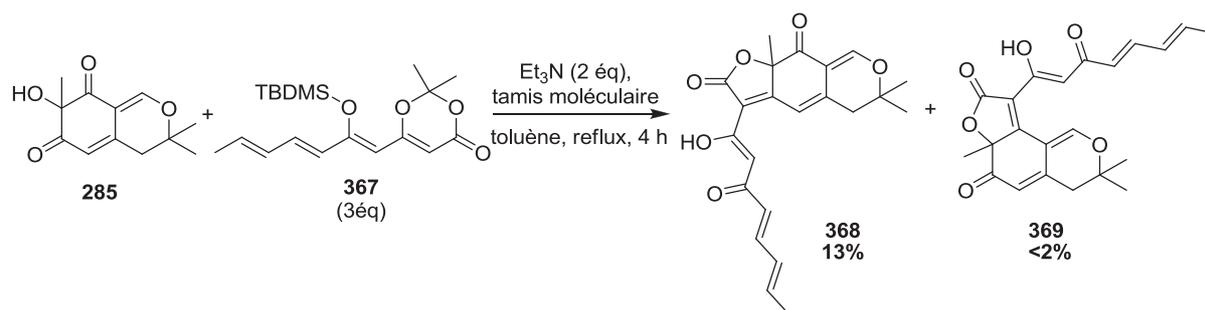


Schéma 101 : Introduction du cycle furanonique et des deux doubles liaisons.

En présence de triéthylamine, la réaction de cyclisation entre l'alcool désaromatisé **285** et la dioxinone silylée **367** permet d'obtenir le produit cyclisé **368** avec un rendement faible de 13%. De plus, la cyclisation sur le groupement carbonyle en position nord est également observée en très faible proportion (< 2%) (Schéma 101). Il apparaît clairement que le motif diénique est suffisamment stable pour être introduit *via* cette réaction de cyclisation même si le rendement reste faible mais la réaction n'est pas optimisée sur ce substrat.

Au vu de ses premiers résultats encourageants, l'introduction de la chaîne polyinsaturée complète est envisageable, les composés **368** et **369** viennent ainsi compléter la bibliothèque d'analogues de seconde génération du laboratoire.

2.6.4.2. Via la β -cétodioxinone à trois doubles liaisons 375.

1.6.4.2.1. Préparation de la β -cétodioxinone 375.

Dans le cas de la chaîne polyinsaturée à trois doubles liaisons retrouvée dans la structure du produit naturel, il est nécessaire de synthétiser l'acide triénoïque **373**.

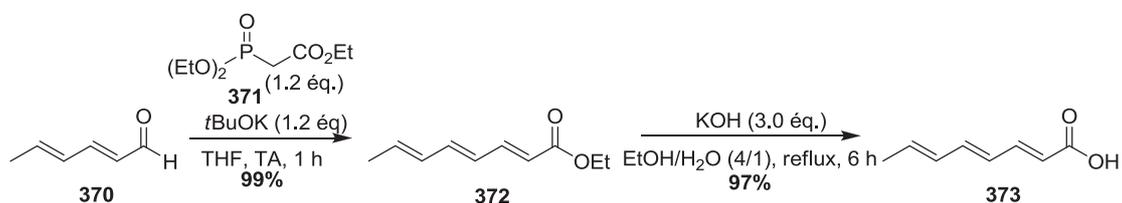


Schéma 102 : Synthèse de l'acide triénoïque 377.

Celui-ci est préparé par une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons entre le 2,4-hexadiénal **370** et le phosphonate **371** afin de former l'ester **372** de façon quasi-

quantitative.^{119a, 119b,122} Ce dernier est ensuite saponifié à l'aide d'hydroxyde de potassium pour donner l'acide correspondant **373** avec un rendement de 97% (Schéma 102).

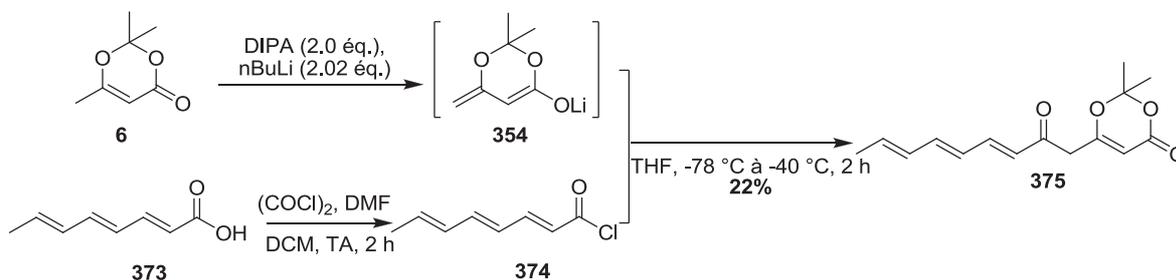


Schéma 103 : Préparation de la dioxinone avec trois doubles liaisons **375**.

L'acide **373** est activé sous forme de chlorure d'acide **374** afin de réagir avec l'anion **354**. Ce dernier est formé par traitement de la 2,2,6-triméthyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one **6** à l'aide de l'amidure de diisopropyle lithium. La β -cétodioxinone correspondante **375** est alors obtenue avec un rendement de 22% (Schéma 103). Toutefois, le taux de conversion de cette réaction reste faible et de nombreux sous-produits sont formés. La question s'est alors posée de trouver une méthode d'activation de l'acide **373** autre que la formation du chlorure d'acide correspondant **374** non purifiable.

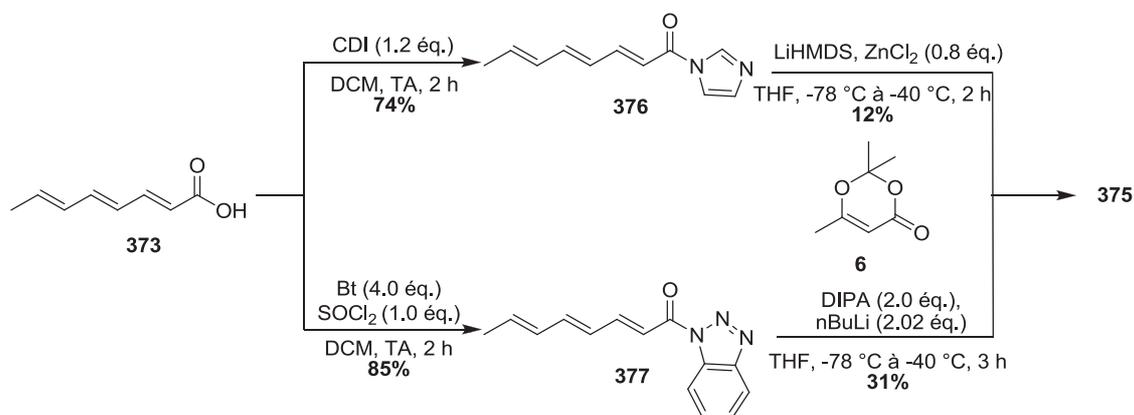


Schéma 104 : Méthodes d'activation de l'acide et synthèse de la dioxinone **375**.

Tout d'abord, l'acide **373** a été activé sous forme d'acyle imidazole **376** par action du carbonyldiimidazole (CDI) avec un rendement de 74%. La dioxinone **375** est alors préparée en présence de bis(triméthylsilyl)amidure lithium et de chlorure de zinc.¹²³ Cependant, le

¹²² E. Quesada, J. Delgado, V. Hornillos, A. U. Acuña and F. Amat-Guerri, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 2285-2295.

¹²³ I. Navarro, C. Pöverlein, G. Schlingmann and A. G. M. Barrett, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8139-8142.

rendement obtenu de 12% est encore plus faible qu'avec le chlorure d'acide **374** (22%) ceci s'explique en partie par des difficultés de séparation sur gel de silice entre la dioxinone **375** et l'acyle imidazole **376** en excès (Schéma 104).

Ensuite, le benzotriazole a été choisi comme groupement activant de l'acide **373**. L'acyle benzotriazole **377** est préparé selon les conditions décrites par Katritzky et isolé avec un rendement de 85%.¹²⁴ L'énolate de lithium de la dioxinone **354** réagit avec cette espèce activée pour former le composé désiré **375** avec un rendement de 31% (Schéma 104).¹²⁵ Cette dernière méthode permet en plus d'obtenir la dioxinone possédant trois doubles liaisons **375** de manière plus propre. La β -cétodioxinone **375** peut alors être protégée sous forme d'éther d'énol silylé afin d'être engagée dans l'étape de cyclisation.

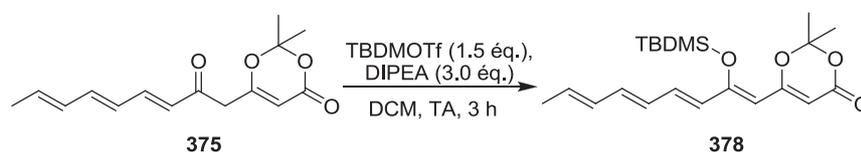


Schéma 105 : Protection de la dioxinone sous forme d'éther d'énol silylé.

De manière identique à la dioxinone possédant deux doubles liaisons, la protection est effectuée avec le triflate de *tert*butyldiméthylsilane (TBDMSOTf) et la *diisopropyléthylamine* (DIPEA) (Schéma 105). Cependant, après une filtration rapide sur gel de silice, le spectre RMN¹H du produit isolé (correspondant à une seule tâche sur CCM) s'est avéré très complexe. Nous avons attribué cette difficulté d'analyse à la présence des cinq doubles liaisons conjuguées pouvant conduire à des mélanges d'isomères.

1.6.4.2.2. Etape de cyclisation.

Dans l'hypothèse que cette dioxinone silylée **378** soit bien formée, l'étape de cyclisation a été réalisée en présence de l'alcool désaromatisé modèle.

¹²⁴ A. R. Katritzky, Y. Zhang and S. K. Singh, *Synthesis* **2003**, 2003, 2795-2798.

¹²⁵ A. R. Katritzky, Z. Wang, M. Wang, C. D. Hall and K. Suzuki, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4854-4856.

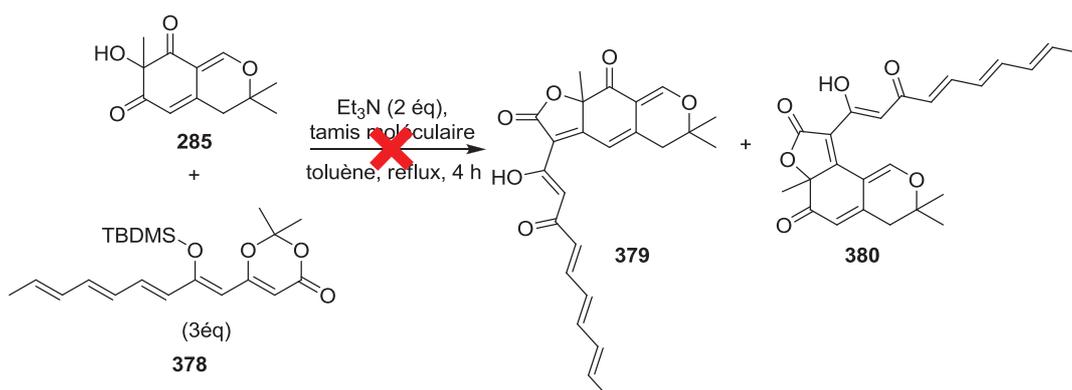


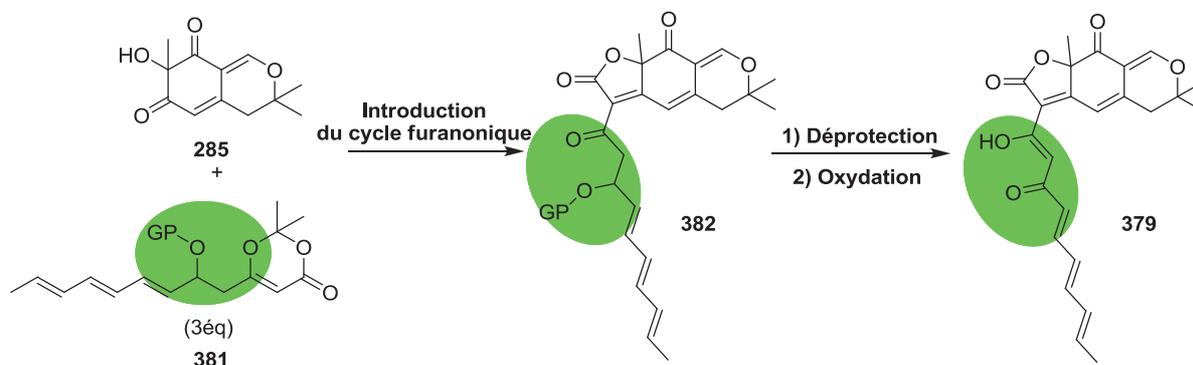
Schéma 106 : Introduction du cycle furanonique et des trois doubles liaisons.

Malheureusement, aucune réaction n'a été observée et les produits de cyclisation attendus **379** et **380** ne se sont pas formés. La présence de ces cinq doubles liaisons conjuguées dans le squelette de la dioxinone **378** semble être un frein à sa stabilité. Au reflux du toluène, des phénomènes d'électrocyclisation sont également envisageables et pourraient expliquer qu'aucune réaction n'ait lieu entre l'alcool désaromatisé **285** et la dioxinone **378**.

Afin de contourner cet effet de polyconjugaison, la décision a été prise de remplacer le groupement carbonyle en position β de la dioxinone par une fonction alcool qui sera oxydée ultérieurement.

2.6.4.3. Via la β -hydroxydioxinone à deux doubles liaisons.

La nouvelle voie de synthèse envisagée passe par la préparation d'une β -hydroxydioxinone **381** avec une fonction alcool protégée. Suivant la réaction d'acylfuranonisation, le composé cyclisé **382** serait isolé et subirait par la suite, une déprotection de l'alcool puis une oxydation afin de libérer la fonction β -cétoénol de la chaîne latérale **379** (Schéma 107).

Schéma 107 : Voie de synthèse *via* une dioxinone alcool.

Tout d'abord, il est nécessaire de préparer la dioxinone, précurseur de l'acylcétène intermédiaire, pour ensuite réaliser l'étape de cyclisation.

2.6.4.3.1. Préparation de la dioxinone 383.

Toujours dans un souci d'économie de produit synthétisé et d'étude de stabilité, cette voie de synthèse est, avant toute chose, testée à partir de l'aldéhyde commercial possédant deux doubles liaisons. Selon la même voie de synthèse décrite pour la β -cétodioxinone, l'addition de l'énolate de lithium **354** de la 2,2,6-triméthyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one **6** sur le sorbaldéhyde **370** permet de préparer la dioxinone alcool désirée **383** (Schéma 108).

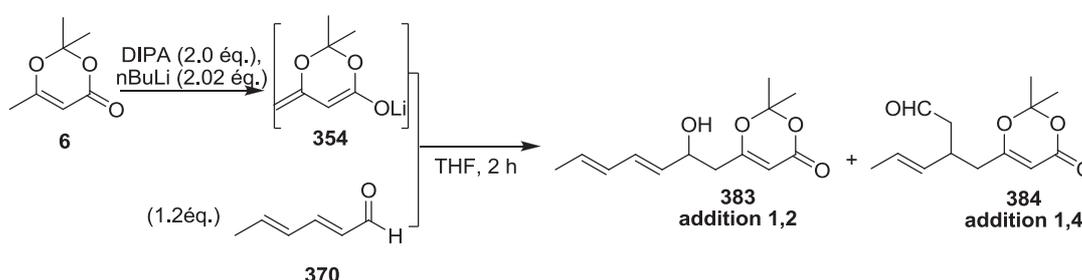


Schéma 108 : Préparation de la dioxinone alcool à deux doubles liaisons **383**.

Lorsque l'énolate de lithium **354** de la dioxinone **6** est additionné sur l'aldéhyde α,β insaturé **370**, une compétition est observée entre une addition de type 1,2 et une addition de type 1,4. Afin de favoriser l'addition 1,2, deux solutions sont envisageables :

- 1) Réaliser une réaction d'aldolisation de Mukaiyama en présence d'un acide de Lewis tel que TiCl_4 ou $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Schéma 109).¹²⁶

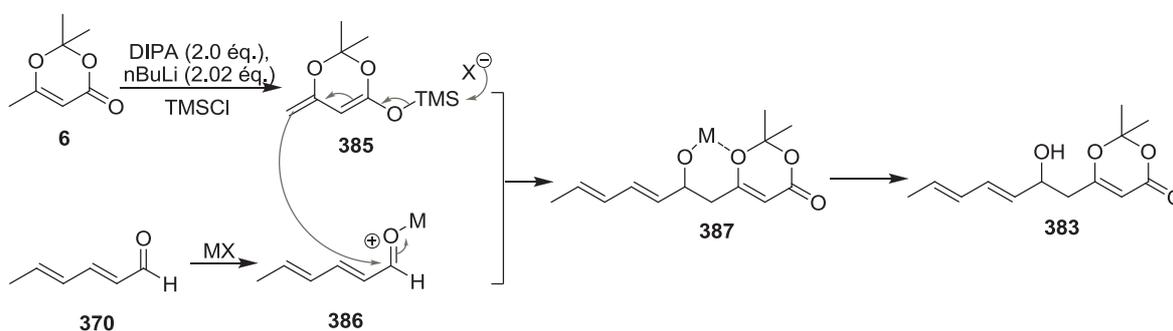


Schéma 109 : Mécanisme de l'aldolisation de Mukaiyama.

¹²⁶ a) T. Mukaiyama, K. Banno and K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509, b) R. A. Singer and E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12360-12361, c) U. Jahn and E. Dinca, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4480-4491.

- 2) Diminuer la température d'addition de l'aldéhyde sur l'énolate de lithium pour favoriser le produit cinétique (addition 1,2) par rapport au thermodynamique (addition 1,4).^{126c}

Nous avons décidé d'utiliser cette deuxième option pour obtenir la dioxinone **383** désirée. Une optimisation de la température d'addition de l'aldéhyde a été nécessaire afin d'obtenir une complète sélectivité d'addition (Tableau 5).

Tableau 5 : Sélectivité de l'addition de l'aldéhyde en fonction de la température.

	Température d'addition	Résultats (Rdt)
1	-78 °C	383 (75%) + 384 (10%)
2	-100 °C	383 (84%)

Lorsque l'addition est effectuée à -78 °C, le produit cinétique désiré **383** est obtenu avec une quantité non négligeable du produit thermodynamique **384** (Tableau 5, entrée 1). En revanche, à -100 °C, seule la dioxinone alcool **383** est isolée avec un rendement de 84% (Tableau 5, entrée 2).

Une protection de la fonction alcool secondaire est nécessaire avant l'étape de cyclisation. Notre choix s'est porté sur un groupement protecteur silylé relativement facile à enlever en fin de synthèse. Deux dioxinones ont été préparées : soit avec un groupement triméthylsilane (TMS) **388a** soit avec un groupement *tert*butyldiméthylsilane (TBDMS) **388b**. Il est à noter que les rendements en produit isolé sont faibles et plus particulièrement pour la dioxinone **388a** dû à une dégradation sur gel de silice lors de la purification (Schéma 110).

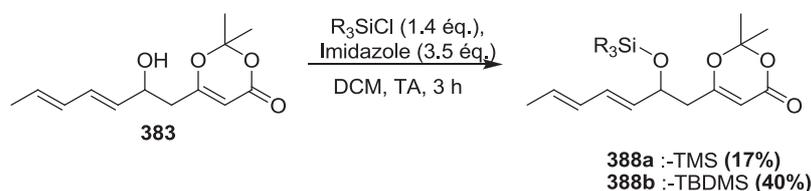


Schéma 110 : Protection de la fonction alcool sous forme d'éther silylé.

Une fois cette dioxinone protégée préparée, la réaction de cyclisation a pu être envisagée afin de tester la réactivité de tels composés vis-à-vis de l'alcool désaromatisé.

2.6.4.3.2. *Etape de cyclisation.*

Les deux dioxinones **388a** et **388b** ont été testées parallèlement au sein de la réaction d'acylfuranonisation avec un alcool désaromatisé modèle. La stabilité de ces β -hydroxydioxinones pourra être comparée à celle de la dioxinone protégée sous forme d'un éther d'énol silylé présenté dans la partie précédente. De plus, la différence de groupement protecteur (TMS ou TBDMS) mènera peut être à des résultats différents.

§ β -hydroxydioxinone protégée par un groupement TMS.

Dans un premier temps, le cas du groupement TMS a été étudié car il permettrait une déprotection facile en milieu acide de la fonction alcool menant à la fonction β -cétoénol de la chaîne latérale. En présence de triéthylamine (Et_3N), les deux régioisomères de cyclisation **389** et **390** sont attendus. Au vue des conditions réactionnelles (reflux du toluène) et de purification, l'obtention de produits issus d'une β -élimination **391** et **392** est également envisageable (Schéma 111).

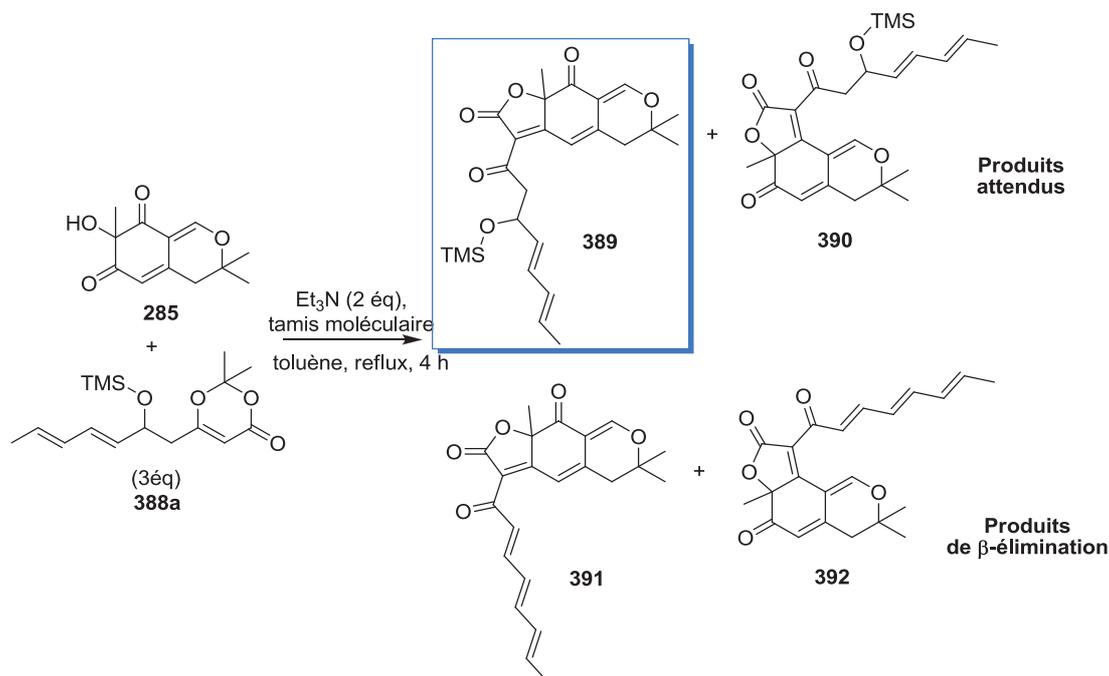


Schéma 111 : Réaction de cyclisation avec une dioxinone protégée par un groupement TMS.

Dans les conditions classiques de cyclisation, les deux régioisomères issus de la β -élimination du groupement hydroxyle **391** et **392** sont isolés sans traces des composés attendus **389** et **390**. De manière similaire aux exemples décrits avec la β -cétodioxinone **366**, le régioisomère sud **391** est obtenu avec un rendement de 24% alors que le composé **392**

provenant de la cyclisation nord est observé à l'état de traces (Schéma 111). L'interrogation est de savoir si cette réaction de β -élimination se produit pendant la réaction au reflux du toluène ou lors de la purification sur gel de silice.

Afin de limiter cette étape de β -élimination si celle-ci a lieu durant la réaction, nous avons envisagé d'engager directement le produit de la réaction de cyclisation dans des étapes de déprotection puis d'oxydation pour libérer la fonction β -cétéol sans purification intermédiaire.

Tableau 6 : Différentes conditions testées pour la cyclisation avec une dioxinone protégée par un groupement TMS.

	Cyclisation	Déprotection	Oxydation	Résultats (RMN ¹ H)
1	Et ₃ N (2,0 éq.) Tamis moléculaire	TFA (1 éq), H ₂ O (5 éq) MeCN, TA, 2 h	TEMPO, PhI(OAc) ₂ MeCN, TA, 24 h	391 + 392 (9:1)
2	Toluène, reflux, 4 h	-	DMP (1.2 éq) DCM, TA, 1 nuit	391 + 392 (9:1)

Après la réaction d'acylfuranonisation, une déprotection à l'aide d'acide trifluoroacétique (TFA) et d'eau est réalisée suivie d'une oxydation en présence de (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxidanyle (TEMPO) et d'iodure de phényle diacétate (PIDA).¹²⁷ Néanmoins, seuls les composés **391** et **392** ont été observés par RMN¹H (Tableau 6, entrée 1).

En imaginant que la déprotection du groupement silylé TMS s'effectuait pendant la réaction de cyclisation, le mélange de brut réactionnel a directement été engagé dans une étape d'oxydation avec du périodinane de Dess-Martin (DMP). Malheureusement, les mêmes produits β -éliminés **391** et **392** ont été obtenus (Tableau 6, entrée 2).

Quelles que soient les conditions de déprotection et d'oxydation utilisées, uniquement les produits issus de la β -élimination sont isolés. Pour conclure, la réaction de β -élimination semble inévitable en présence du groupement hydroxyle protégé par un éther de triméthylsilyle dans les conditions réactionnelles utilisées. Cependant, la dioxinone protégée par un groupement TBDMS nous permettra peut-être d'isoler le produit désiré.

¹²⁷ B. Barnych and J.-M. Vatile, *Synlett* **2011**, 2011, 2048-2052.

§ β -hydroxydioxinone protégée par un groupement TBDMS.

La même étude a été réalisée en utilisant la dioxinone **388b** protégée par un groupement TBDMS à la place d'un groupement TMS. Pareillement à l'exemple précédent, les deux régioisomères de cyclisation **393** et **394** ainsi que ceux issus d'une β -élimination **391** et **392** sont attendus (Schéma 112).

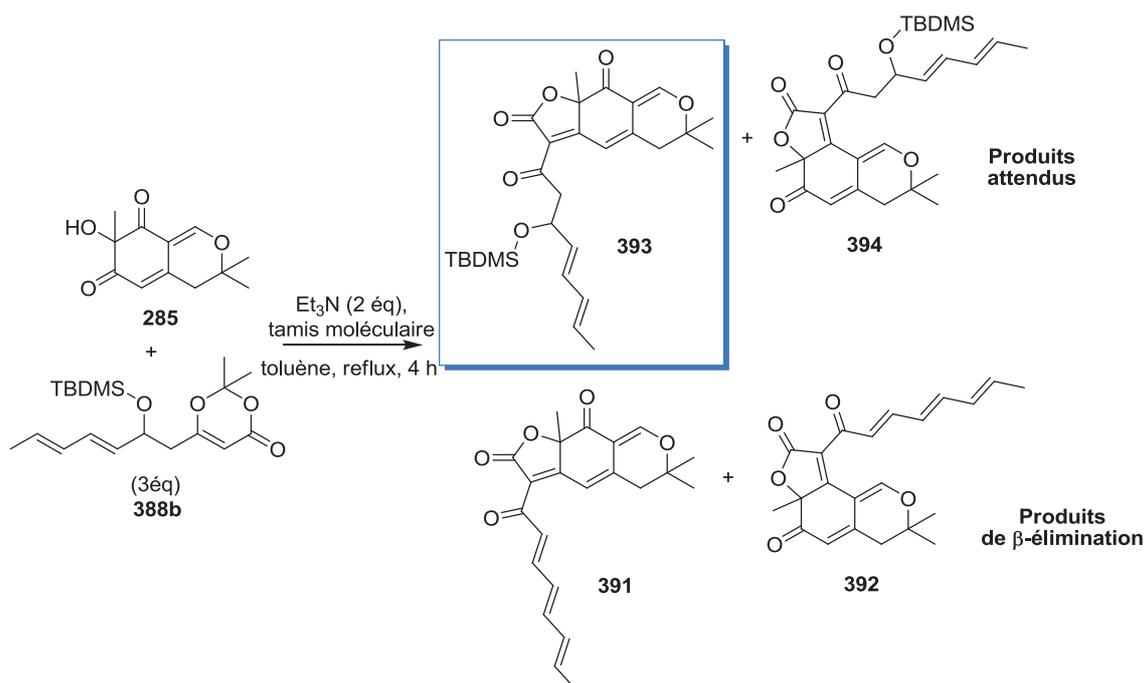


Schéma 112 : Réaction de cyclisation avec une dioxinone protégée par un groupement TBDMS.

Lorsque la cyclisation est effectuée seule, trois produits différents sont isolés : le composé désiré cyclisé sud toujours protégé **393** (15%) et les deux régioisomères ayant subi une β -élimination **391** et **392** (9% et 4%).

De manière similaire, nous avons envisagé d'engager directement le mélange de brut réactionnel de la réaction de cyclisation dans des étapes de déprotection pour limiter cette réaction de β -élimination.

Tableau 7 : Condition testée pour la cyclisation avec une dioxinone protégée par un groupement TBDMS.

	Cyclisation	Déprotection	Oxydation	Résultat (isolé)
1	Et ₃ N (2,0 éq.) Tamis moléculaire Toluène, reflux, 4 h	TBAF (2,0 éq.) THF, TA, 2 h	DMP (1.2 éq) DCM, TA, 1 nuit	391 (12%) + 392 (10%) + 393 (13%)

Quand le mélange de brut réactionnel est directement engagé dans une étape de déprotection à l'aide de fluorure de *tétra*butylammonium (TBAF) suivie d'une oxydation au périodine de Dess-Martin (DMP), les mêmes produits **391**, **392** et **393** sont isolés avec des proportions similaires (Tableau 7, entrée 1).

Cette voie de synthèse *via* la β -hydroxydioxinone ne semble pas être une bonne solution pour introduire la chaîne polyinsaturée et la fonction β -cétoénol par la réaction d'acylfuranonisation à cause de la réaction secondaire de β -élimination. Malgré tout, les composés **391** et **392** viennent ainsi compléter la bibliothèque d'analogues de première génération du laboratoire.

Le problème s'est alors posé de trouver une protection du groupement carbonyle en position β de la dioxinone répondant aux trois critères suivants :

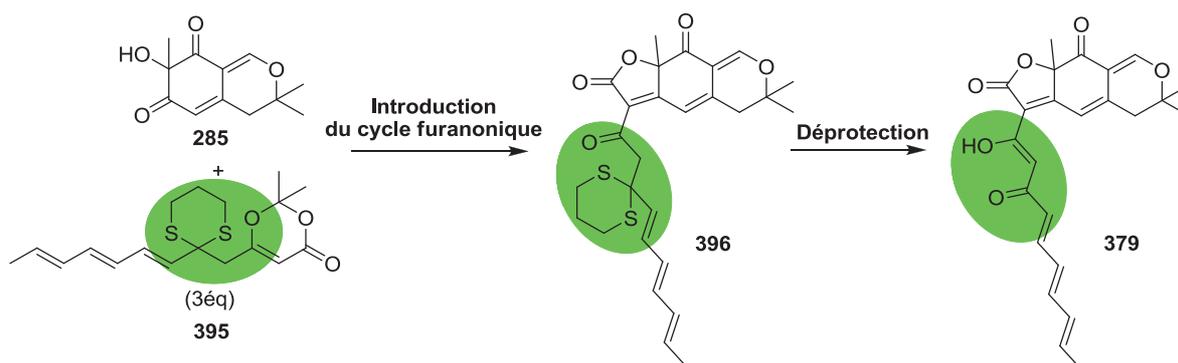
- 1) stable dans les conditions de cyclisation.
- 2) ne créant pas de conjugaison supplémentaire comme l'éther d'énol silylé.
- 3) relativement facile à déprotéger en fin de synthèse.

2.6.4.4. *Via la β -dithioacétaldioxinone 402.*

La protection de la fonction carbonyle sous forme d'un dithiane semble une solution intéressante en termes de stabilité vis-à-vis des conditions réactionnelles mais également pour éviter la conjugaison des doubles liaisons. La déprotection de tels groupements peut s'effectuer soit par oxydation du soufre (AgNO₃, I₂/NaHCO₃, PIFA, mCPBA/Ac₂O), soit par alkylation du soufre (MeI)¹²⁸ soit à l'aide sels de mercure (Hg(ClO₄)₂/CaCO₃).¹²⁹

¹²⁸ S. Takano, S. Hatakeyama and K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 68-68.

¹²⁹ D. P. N. Satchell and R. S. Satchell, *Chem. Soc. Rev.* **1990**, 19, 55-81.

Schéma 113 : Voie de synthèse *via* une dioxinone dithiane 395.

Tout d'abord, cette voie de synthèse a été testée sur une dioxinone modèle pour valider l'étape de cyclisation et la stabilité de cette nouvelle protection.

2.6.4.4.1. Préparation de la β -dithioacétaldioxinone modèle 398.

Afin d'évaluer la réactivité d'une dioxinone avec le groupement carbonyle protégé sous forme de dithiane, la protection de la fonction carbonyle est directement faite sur la β -cétodioxinone modèle 356. A l'aide de 1,3-propanedithiol et d'une quantité catalytique du complexe de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, la dioxinone protégée 398 a été isolée avec un très faible rendement de 8% ainsi que le composé résultant de la décarboxylation de la dioxinone hydrolysée avec une des fonctions carbonyles protégées (399 ou 400) (Schéma 114).¹³⁰

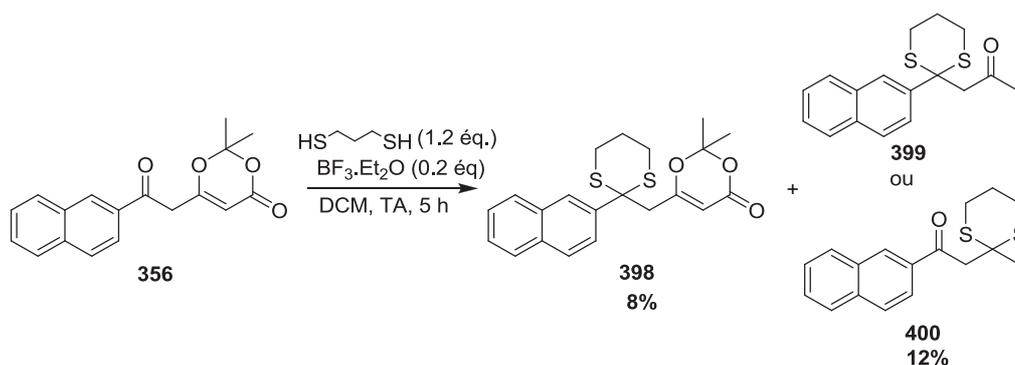


Schéma 114 : Synthèse de la dioxinone modèle 398.

Malgré la faible quantité de β -dithioacétaldioxinone isolée 398, la cyclisation a été réalisée sur un l'alcool désaromatisé modèle.

¹³⁰ J. A. Marshall and J. L. Belletire, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 871-874.

2.6.4.4.2. Etape de cyclisation avec la dioxinone modèle 398.

Dans les conditions classiques de cyclisation, l'analogue **401** protégé par un groupement dithiane est obtenu avec un rendement de 51% ce qui est plutôt satisfaisant pour ce type de réaction (Schéma 115).

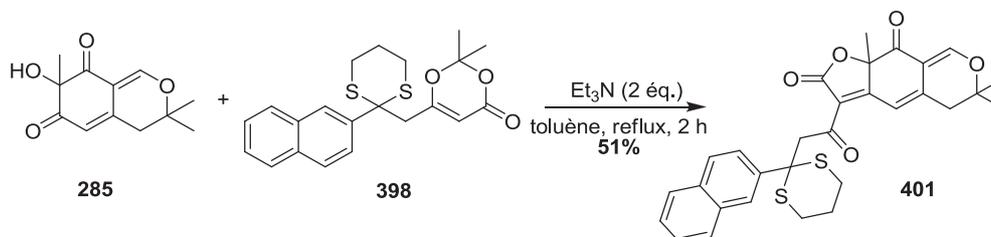


Schéma 115 : Acylfuranonisation avec une dioxinone dithiane modèle.

Suite à ce résultat encourageant, aucun essai de déprotection n'a été réalisé mais l'introduction de la chaîne polyénique, *via* cette méthode, a été débutée en préparant la dioxinone correspondante.

2.6.4.4.3. Préparation de la β -dithioacétaldioxinone 402.

Deux méthodes sont possibles pour préparer cette dioxinone : soit par protection de la fonction carbonyle sur la dioxinone déjà fonctionnalisée, soit par addition du dérivé dithiane sur le motif 2,2,6-triméthyl-4H-1,3-dioxin-4-one **6**. Les deux voies ont été explorées pour introduire deux doubles liaisons.

§ Par protection de la fonction carbonyle sur la dioxinone déjà fonctionnalisée.

A partir de la dioxinone **366** précédemment décrite, différentes conditions de protection ont été testées pour obtenir le produit protégé **402** à l'aide de 1,3-propanedithiol (Schéma 116).

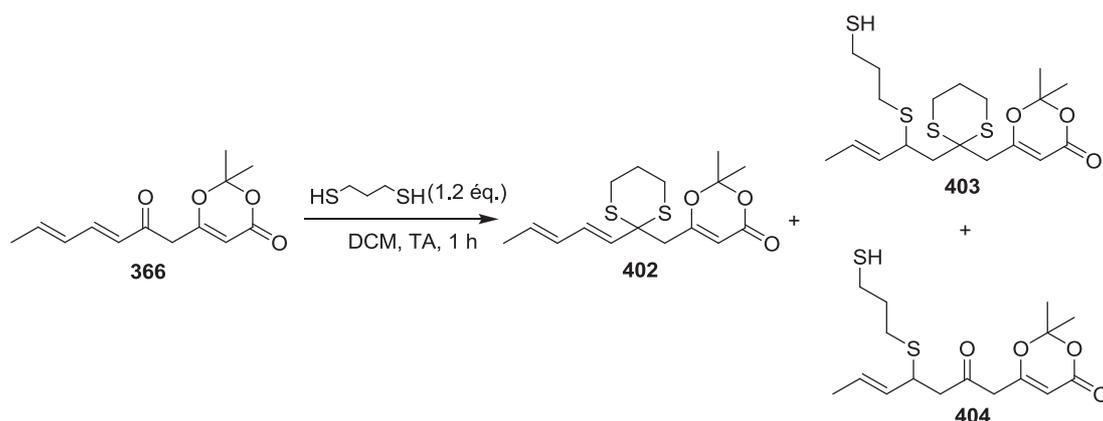


Tableau 8 : Conditions de protection de la dioxinone 366 par un dithiane.

	Réactifs	Résultats
1	BF ₃ .Et ₂ O (0.2 éq.)	403 (11%)
2	Zn(OTf) ₂ (0.2 éq.)	404 (8%)
3	MgClO ₄ (0.05 éq.), H ₂ SO ₄ cat.	366

Tout d'abord, en présence d'une quantité catalytique de BF₃.Et₂O, la dioxinone attendue **402** n'a pu être obtenue mais un produit secondaire **403** résultant à la fois de la protection de la fonction carbonyle et de l'addition de Michael du 1,3-propanedithiol sur la double liaison a été observé (Tableau 8, entrée 1).¹³⁰

L'utilisation de triflate de zinc (Zn(OTf)₂), également en quantité catalytique, n'a pas permis d'isoler la dioxinone désirée **402**. De manière similaire à l'exemple précédent, le produit **404** provenant de l'addition 1,4 du 1,3-propanedithiol mais sans la protection du carbonyle a été observé (Tableau 8, entrée 2).

Pour finir, le perchlorate de magnésium (MgClO₄) associé à l'acide sulfurique n'ont mené à aucune conversion du produit de départ (Tableau 8, entrée 3).¹³¹

Selon cette voie de synthèse, il semble difficile d'éviter l'addition de Michael du 1,3-propanedithiol. La deuxième méthode *via* l'addition du dithiane sur le motif dioxinone a donc été étudiée.

¹³¹ a) J. M. Fang, L. F. Liao and B. C. Hong, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2828-2829, b) R. M. Garbaccio, S. J. Stachel, D. K. Baeschlin and S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10903-10908.

par addition du dérivé dithiane sur le motif 2,2,6-triméthyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one **6**.

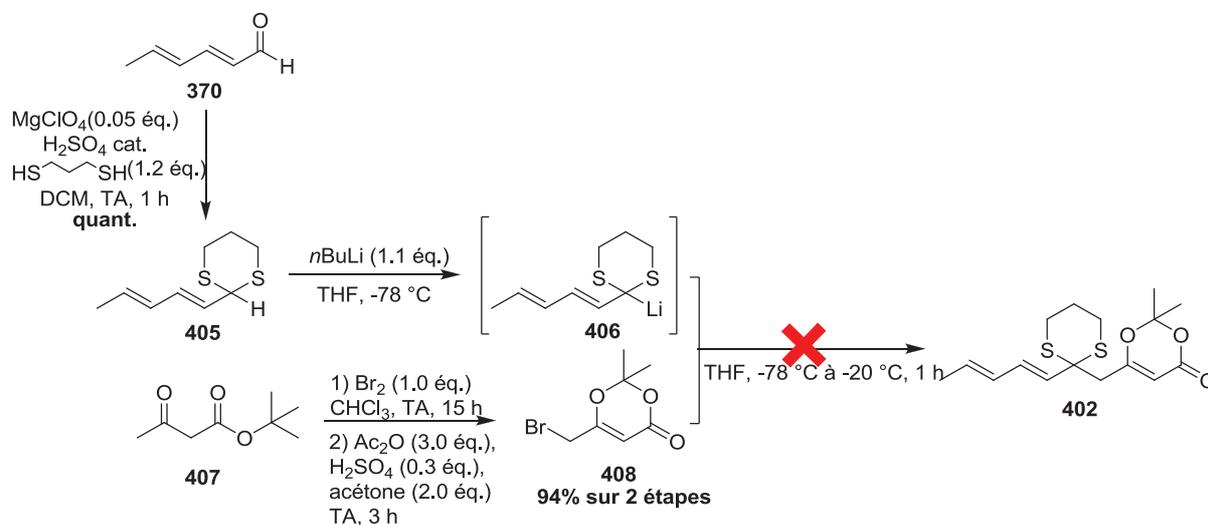


Schéma 117 : Préparation de la dioxinone dithiane **402**.

D'une part, il est nécessaire de fonctionnaliser le 2,4-hexadienal **370** sous forme d'un dithiane **405** selon les conditions décrites par Hong et ses collaborateurs.^{131a, 131b} D'autre part, la bromodioxinone **408** est préparée à partir de l'acétoacétate de *tert*butyle **407** avec un rendement de 94% sur deux étapes.¹³² Pour finir, une lithiation du dithiane **405** par le *n*-butyllithium mène à l'espèce lithiée **406** qui peut alors réagir avec la bromodioxinone **408** pour former la dioxinone attendue **402**.^{131b} Malheureusement, seuls les réactifs n'ayant pas réagi ont été récupérés (Schéma 117). Suite à ce résultat, nous avons voulu prouver la formation du lithien intermédiaire **406** en le piégeant avec le bromure d'allyle. Le dithiane attendu **409** a été isolé avec un rendement de 51% certifiant ainsi la lithiation sur le dithiane **405** (Schéma 118).

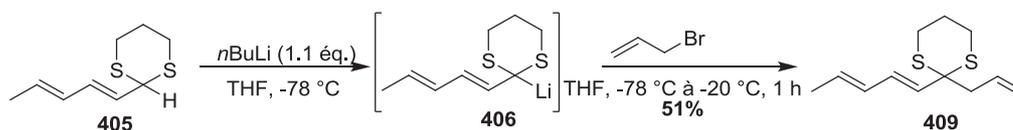


Schéma 118 : Addition du bromure d'allyle sur le lithien du dithiane.

Cette voie utilisant un dithiane comme groupement protecteur semblait prometteuse après le test de cyclisation effectué avec la dioxinone naphthyle modèle **398** même si l'étape de

¹³² E. Chorell, C. Bengtsson, T. Sainte-Luce Banchelin, P. Das, H. Uvell, A. K. Sinha, J. S. Pinkner, S. J. Hultgren and F. Almqvist, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1103-1116.

protection restait à optimiser. Toutefois, l'application à la synthèse de la dioxinone polyinsaturée n'a pu aboutir et donc aucun test de cyclisation n'a été réalisé.

Tout bien considéré, la présence de ces trois doubles liaisons conjuguées semble poser un problème pour introduire cette chaîne latérale en même temps que le cycle furanonique. Nous avons donc envisagé de les ajouter en fin de synthèse *via* une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons.

2.6.4.5. *Via la dioxinone phosphonate 410.*

Dans le but de limiter le nombre d'étapes sur des composés possédant le motif triénique, une voie de synthèse l'introduisant le plus tard possible a été imaginée. Nous avons envisagé de préparer une dioxinone **410** fonctionnalisée par un groupement phosphonate et réaliser l'acylfuranonisation sur l'alcool désaromatisé **285**. L'introduction de la chaîne polyinsaturée se ferait en dernier lieu par une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons (Schéma 119).

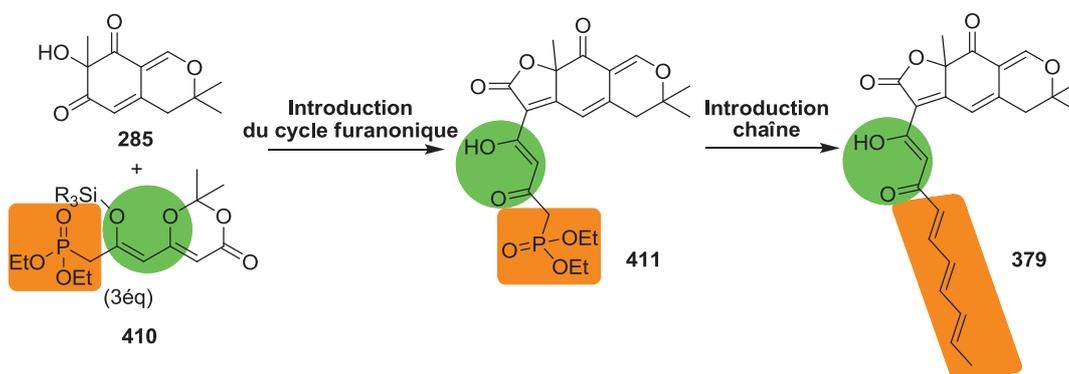


Schéma 119 : Voie de synthèse *via* une dioxinone phosphonate 410.

Premièrement, il est nécessaire de préparer la dioxinone **410** fonctionnalisée par un groupement phosphonate avant de réaliser l'étape de cyclisation.

2.6.4.5.1. *Préparation de la dioxinone 414.*

L'acide diéthylphosphonoacétique **412** est transformé en chlorure d'acide correspondant **413** pour réagir avec l'énolate de lithium **354** de la 2,2,6-triméthyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one **6** dans le but de former la dioxinone phosphonate **414**.¹³³ Après plusieurs essais,

¹³³ P. Coutrot and A. Ghribi, *Synthesis* **1986**, 1986, 661-664.

aucune conversion n'a été observée et les produits de départ sont retrouvés intacts (Schéma 120).

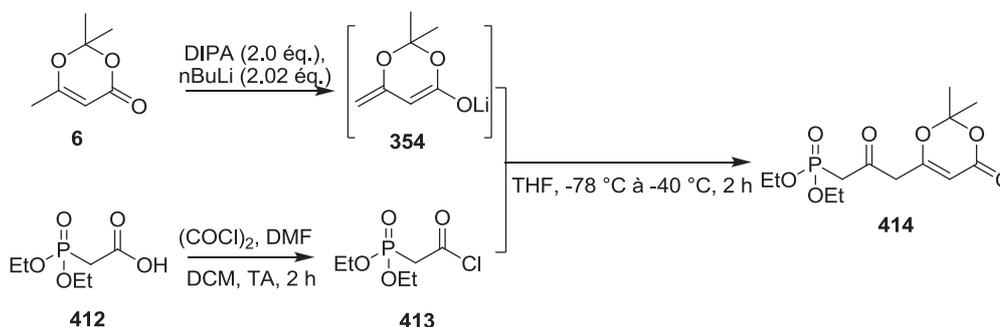


Schéma 120 : Synthèse de la dioxinone phosphonate 414

Dans la littérature, l'utilisation de cet acide diéthylphosphonoacétique **412** est très peu décrite et semble limitée. De plus, la formation du chlorure d'acide intermédiaire **413** n'est pas certaine ce qui laisse beaucoup de questions en suspens pour cette voie de synthèse.

Tout compte fait, l'introduction tardive des doubles liaisons était une idée intéressante pour éviter les problèmes de conjugaison ou de stabilité mais la fonctionnalisation de la dioxinone par un groupement phosphonate semble cependant très difficile.

Tout bien considéré, le problème lors de cette étape clé d'acylfuranonisation pourrait également venir des conditions réactionnelles de cyclisation.

2.6.4.6. Acylfuranonisation en deux étapes appliquée à la synthèse de l'epicocconone.

Parallèlement à mes travaux, la synthèse de nouveaux analogues de l'epicocconone est poursuivie au laboratoire. A la suite de problèmes rencontrés au cours de l'acylfuranonisation, de nouvelles conditions réactionnelles de cette réaction ont été développées par Thibault Alle (doctorant de deuxième année travaillant sur la synthèse de nouveaux analogues de l'epicocconone). Il s'agit cette fois de générer l'acylcétène intermédiaire en conditions neutres puis de provoquer la cyclisation par ajout de base. L'alcool désaromatisé **285** est mis à réagir avec une β -cétodioxinone **343** qui se fragmente en acylcétène correspondant au reflux du toluène. La formation du β -cétoster intermédiaire **415** est suivie par CCM (Chromatographie sur Couche Mince). Après la disparition totale de l'alcool désaromatisé

285, la triéthylamine (Et_3N) est ajoutée de sorte que la réaction intramoléculaire de Knoevenagel s'effectue pour former le cycle furanonique **416** (Schéma 121).

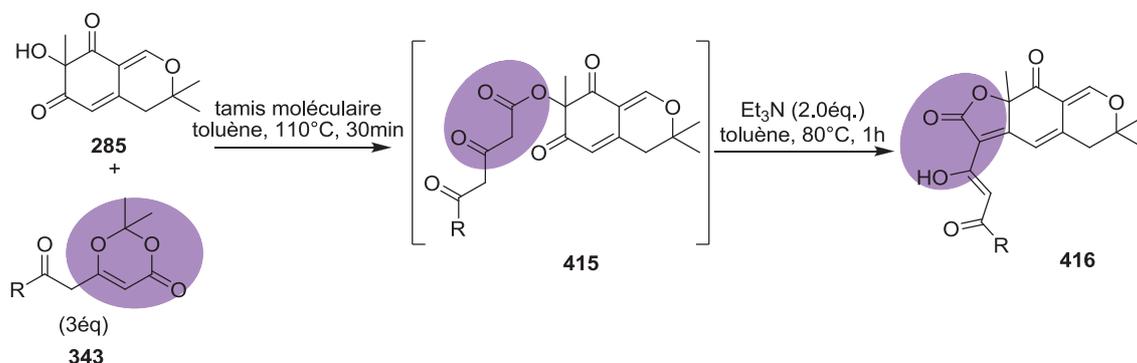


Schéma 121 : Acylfuranonisation en deux étapes.

Par exemple lorsque le substituant R est un groupement 2-naphtyle, selon cette méthode en deux étapes, l'analogue correspondant **416** est isolé avec un rendement de 33% alors qu'avec l'ancienne voie de synthèse il était obtenu à hauteur de 26%.

Cette méthode présente donc plusieurs avantages :

- 1) La β -cétodioxinone **343** est directement engagée dans la réaction de cyclisation en évitant l'étape supplémentaire de protection sous forme d'éther d'énol silylé peu stable.
- 2) Cette voie dispense de la déprotection en fin de synthèse de la fonction énol en milieu acide.
- 3) Les temps de réaction sont plus courts ce qui limite les dégradations possibles à ces températures élevées et les bruts réactionnels sont plus propres.

Dans le cadre de l'introduction de la chaîne polyinsaturée, les problèmes de conjugaison et de stabilité rencontrés pour la dioxinone protégée avec trois doubles liaisons **375** (Schéma 105) pourraient être évités grâce à cette voie de synthèse.

Dans un premier temps, nous avons appliqué cette méthode à la synthèse de l'analogue possédant deux doubles liaisons pour valider la voie de synthèse et suivre le comportement de cet enchaînement diénique.

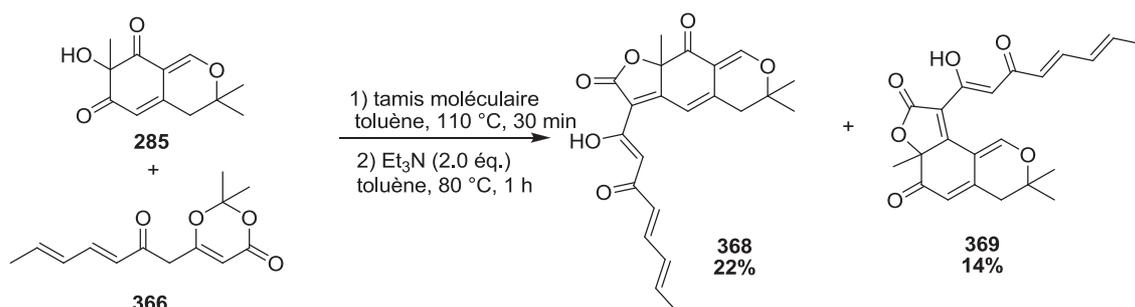


Schéma 122 : Acylfuranonisation en deux étapes appliquée à l'introduction de deux doubles liaisons.

L'analogue sud désiré **368** est isolé avec un rendement de 22% en comparaison des 13% obtenus avec l'ancienne voie de synthèse. De façon similaire, l'analogue nord **369** est également préparé avec 14% de rendement (< 2% via la dioxinone protégée sous forme d'éther d'énol silylé) (Schéma 122). La diminution du temps de réaction à hautes températures limite la dégradation de la dioxinone et les rendements en sont donc améliorés de manière significative.

Au regard de ces résultats, l'introduction de l'enchaînement triénique semble maintenant possible à partir de la β -cétodioxinone **375** déjà synthétisée. Cependant, la stabilité de l'enchaînement triénique est quand même estimée plus faible que celle de l'enchaînement diénique.

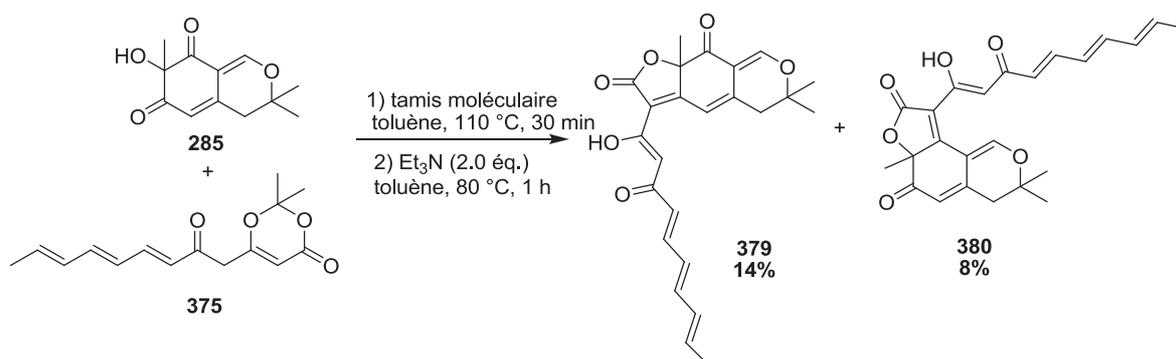


Schéma 123 : Acylfuranonisation en deux étapes appliquée à l'introduction de trois doubles liaisons.

En appliquant cette nouvelle procédure, l'analogue désiré **379** possédant trois doubles liaisons a été synthétisé à partir de l'alcool désaromatisé **285** et de la β -cétodioxinone **375**. L'analogue sud **379** possédant la chaîne triénique, proche de la structure de l'epicocconone **224**, a été isolé avec un rendement de 14% et l'analogue nord **380** avec un rendement de 8% (Schéma 123). De plus, ces composés **379** et **380** viennent ainsi compléter la bibliothèque

d'analogues de seconde génération du laboratoire. Ceci laisse espérer l'application de cette méthode au squelette entier de l'epicocconone.

2.6.4.7. Bilan sur l'introduction de la chaîne polyinsaturée.

L'introduction de la chaîne latérale a nécessité une mise au point simultanée de la préparation de la dioxinone et des conditions réactionnelles de l'acylfuranonisation. Tout d'abord, l'utilisation des dioxinones protégées sous forme d'éther d'énol silylé **367** et **378** n'a permis d'introduire que deux doubles liaisons. Lorsque les β -hydroxydioxinones silylées **388a** et **388b** sont engagées dans cette étape de cyclisation, une réaction secondaire de β -élimination est observée et mène ainsi à des analogues de première génération. Pour finir, les analogues de deuxième génération possédant la fonction β -cétoénoil et les doubles liaisons ont été obtenus grâce aux β -cétodioxinones **366** et **375** via une modification des conditions de cyclisation (Schéma 124).

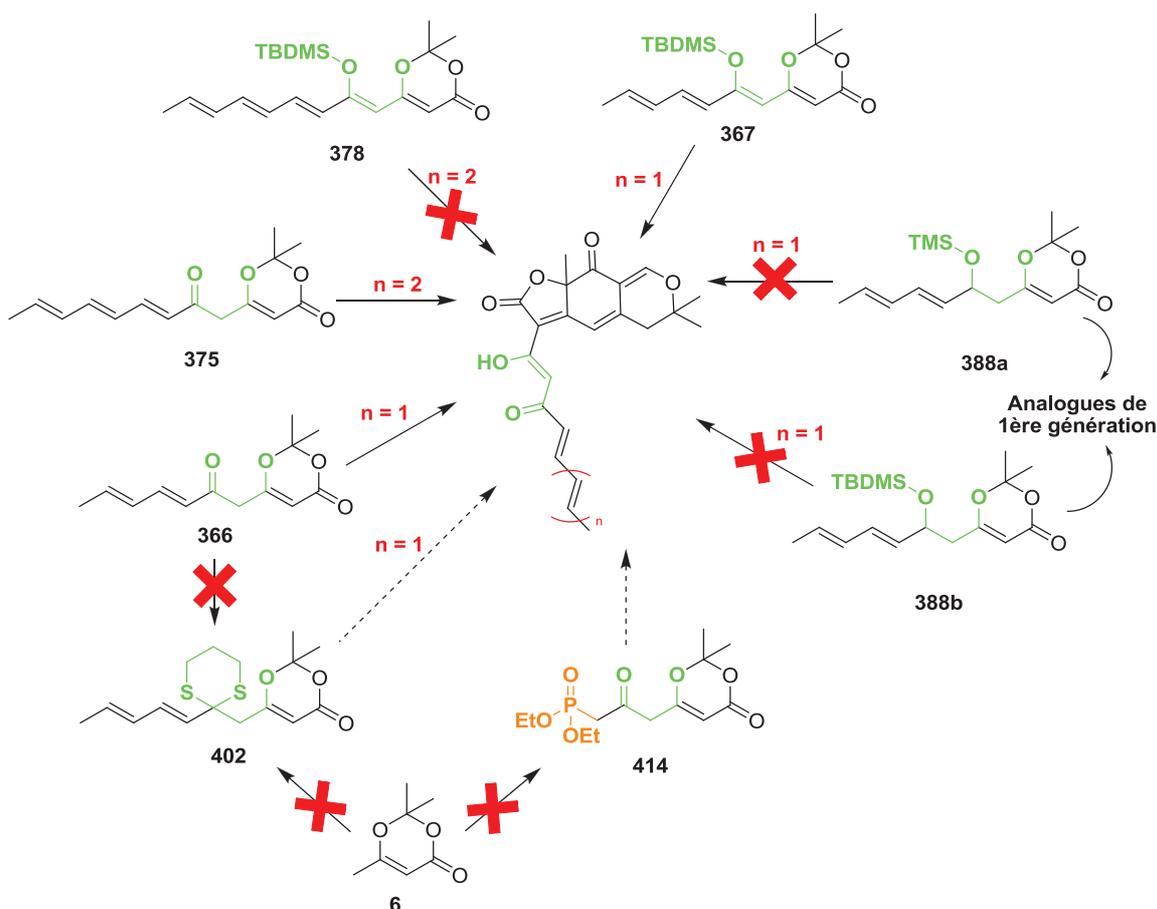


Schéma 124 : Bilan de l'introduction de la chaîne latérale.

Une fois ce dernier défi synthétique d'introduction de la chaîne polyinsaturée résolu, il est maintenant possible d'envisager l'aboutissement de la synthèse totale de l'epicocconone.

2.6.5. Bilan de la synthèse vers l'epicocconone.

Au cours de ce développement, l'adaptation de la synthèse des analogues développée au laboratoire a été décrite pour la synthèse du produit naturel. En effet, l'epicocconone **224** diffère des analogues par la présence d'une fonction alcool primaire et d'une chaîne latérale triénique. La synthèse diastéréosélective du synthon commun **341** a permis de l'obtenir avec un rendement global de 1.9% sur neuf étapes.

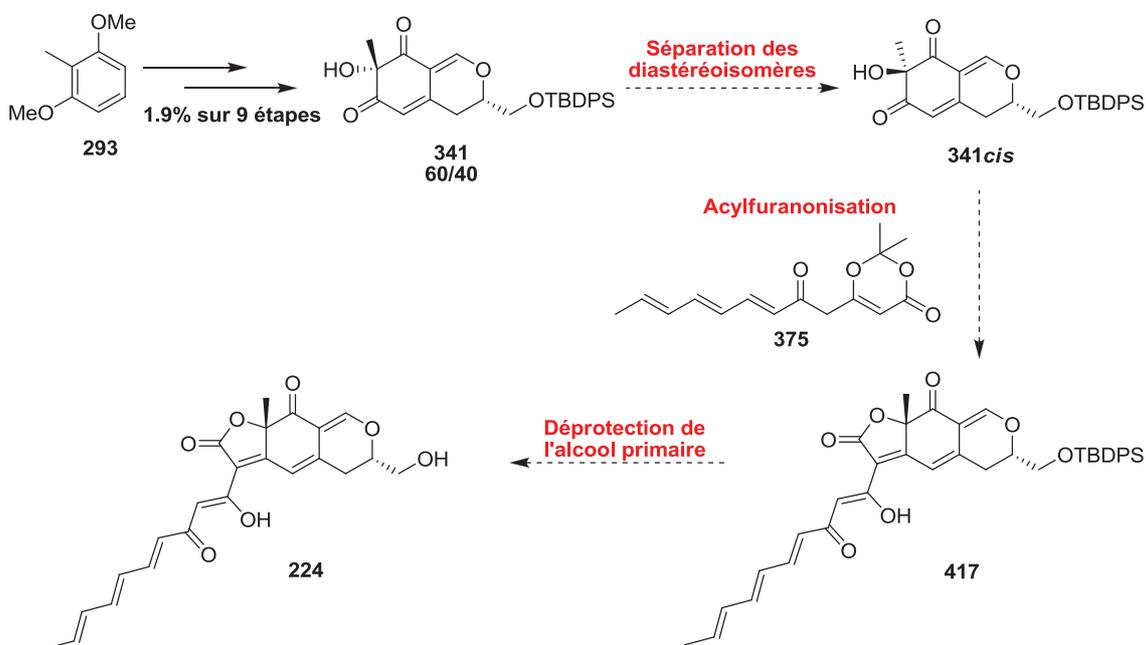


Schéma 125 : Bilan de la synthèse vers l'epicocconone **224**.

Une étude analytique par CLHP a été réalisée afin de déterminer les conditions de séparation des diastéréomères **341 cis** et *trans*. Néanmoins, le passage de l'étude analytique à la séparation par chromatographie préparative s'est avérée plus compliquée que prévue dû à une différence d'efficacité entre la colonne de chromatographie analytique et celle de purification.

Ensuite, l'étape d'acylfuranonisation *via* la β -cétodioxinone **375** a été développée sur un alcool désaromatisé modèle **285**. Afin d'obtenir le squelette du produit naturel **417**, la

dioxinone **375** sera additionné sur l'alcool désaromatisé **341***cis*. Pour finir, une déprotection de la fonction alcool primaire mènera à l'épicocconone **224** (Schéma 125).

En dernier lieu, l'analyse par dichroïsme circulaire du composé **224** et la mesure de son pouvoir rotatoire permettront de prouver la configuration absolue de l'épicocconone **224**.

Chapitre 3 :

*Réaction de désaromatisation oxydante à l'aide
d'iode hypervalent.*

3. REACTION DE DESAROMATISATION OXYDANTE A L'AIDE D'IODE HYPERVALENT.

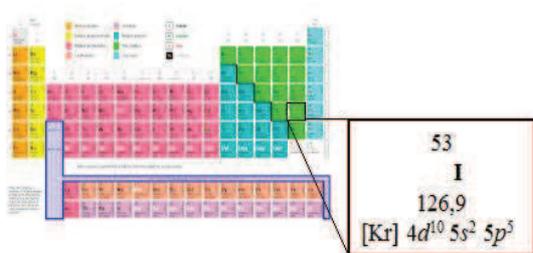


Figure 20 : L'atome d'iode.

L'atome d'iode a été découvert en 1811 par le chimiste Bernard Courtois. Il appartient à la série des halogènes (bloc des éléments p, colonne 17, 5^{ème} période) (Figure 20). Ces différents degrés d'oxydation sont -I (ex : iodure I⁻), 0 (ex : diiode I₂), +I (ex : ICl), +III (ex : ICl₃), +V (ex : iodate

IO₃⁻) et +VII (ex : périodate IO₄⁻). En 1886, Willgerodt a décrit le premier complexe organique à base d'iode : le (dichloroiodo)benzène (PhICl₂).¹³⁴

3.1. L'iode hypervalent en synthèse organique.

Les réactions d'oxydation sont très utilisées en synthèse organique et sont réalisées à l'aide d'une grande variété de conditions, la plupart à base de métaux lourds (Hg(II), Tl (II) ou Pb(IV)) mise à part la réaction de Swern. Néanmoins, ces métaux possèdent une toxicité aigüe pour la santé et l'environnement ce qui a poussé les chimistes à développer de nouvelles méthodes d'oxydation à base d'iode hypervalent depuis les années 1990.¹³⁵ Ces méthodes présentent de nombreux avantages¹³⁴ :

- L'absence de toxicité pour la santé.
- Le respect de l'environnement.
- L'utilisation de conditions réactionnelles douces compatibles avec une large palette de groupements fonctionnels.
- La plupart des réactifs à base d'iode hypervalent sont commerciaux ou facilement synthétisables.

¹³⁴ P. J. Stang and V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1123.

¹³⁵ V. V. Zhdankin and P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5299.

A ce sujet, un grand nombre de revues ont été publiées dans la littérature.^{134,135,136,137,138,139,140,141}

3.2. Généralités sur l'hypervalence.

3.2.1. Définition.

La notion d'hypervalence a été introduite par Musher en 1969.¹⁴² Ce concept s'applique pour les molécules composées d'éléments des groupes V à VIII pour lesquelles l'atome porte formellement plus de huit électrons sur sa couche de valence.¹⁴³

3.2.2. Nomenclature.

Afin de classer les composés hypervalents, en 1980, Martin et Arduengo¹⁴⁴ ont proposé une nomenclature de type **N-X-L** reconnue par l'IUPAC où :

- **N** : le nombre d'électrons de valence associés à l'atome central **X**.
- **X** : le symbole chimique de l'atome central.
- **L** : le nombre de ligands liés à l'atome central **X**.

Selon cette désignation, les réactifs à base d'iode hypervalent peuvent être classés selon quatre types de structures (**Figure 21**).¹³⁴

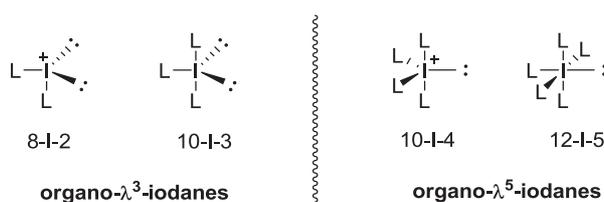


Figure 21 : Structures des composés iodés hypervalents.

¹³⁶ S. Quideau, L. Pouységu and D. Deffieux, *Synlett* **2008**, 467.

¹³⁷ A. Duschek and S. F. Kirsch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1524-1552.

¹³⁸ V. V. Zhdankin and P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523.

¹³⁹ T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656-3665.

¹⁴⁰ J. L. F. Silva and B. Olofsson, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1722-1754.

¹⁴¹ V. Satam, A. Harad, R. Rajule and H. Pati, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7659-7706.

¹⁴² J. I. Musher, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 54-68.

¹⁴³ W. B. Jensen, *J. Chem. Educ.* **2006**, *83*, 1751.

¹⁴⁴ C. W. Perkins, J. C. Martin, A. J. Arduengo, W. Lau, A. Alegria and J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7753-7759.

Les dérivés de l'iode trivalent, 8-I-2 et 10-I-3, sont appelés iodanes tandis que les espèces 10-I-4 et 12-I-5 sont appelés périodanes et sont dérivés de l'iode pentavalent. Selon les règles de l'IUPAC, les composés à base d'iode trivalent sont appelés organo- λ^3 -iodanes et les composés à base d'iode pentavalent sont appelés organo- λ^5 -iodanes.^{134, 135}

En 1951, Pimentel proposa d'appliquer la théorie des orbitales moléculaires, suite aux travaux effectués par Rundle, pour expliquer la liaison hypervalente.¹⁴⁵ Dans le cas des iodanes- λ^3 de type ArIL_2 (L = ligand monovalent OAc, OH, OCOCF_3 , Cl, ...), la liaison hypervalente peut être décrite par quatre électrons (4e) répartis sur trois centres (3c) selon la notation (3c-4e). Deux électrons proviennent d'une orbitale 5p de l'iode doublement occupée ainsi qu'un électron de chaque ligand L de telle sorte que les trois centres soient alignés. L'orbitale p de l'iode à un singulet forme quant à elle la liaison covalente (Figure 22).

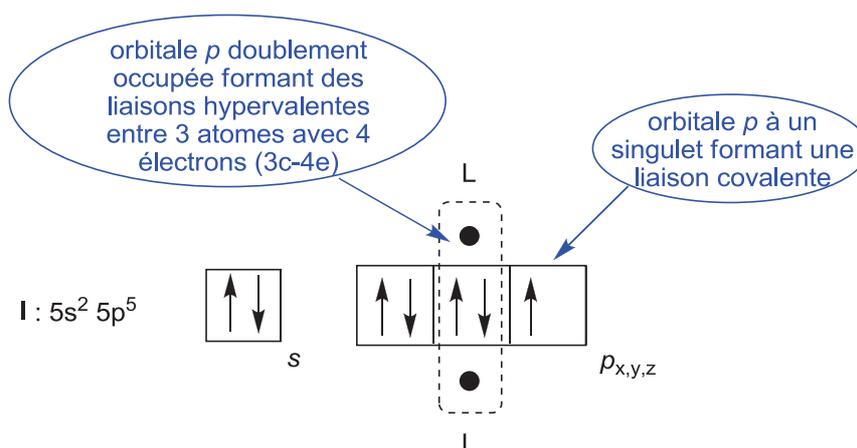
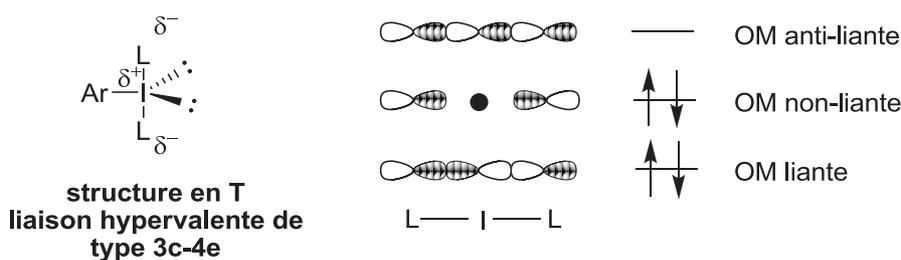


Figure 22 : Théorie des orbitales frontières appliquée à l'atome d'iode.

De plus, des analyses cristallographiques et des calculs *ab initio* réalisés par Kiprof et ses collaborateurs sur des composés de type ArIL_2 (L = ligand monovalent OAc, OH, OCOCF_3 , Cl, ...) ont permis de montrer que ces molécules adoptent bien une géométrie de type bipyramide à base triangulaire (ou en T).¹⁴⁶ Les longueurs des liaisons I-O sont hautement polarisées, plus longues et donc plus faibles qu'une liaison covalente mais plus courtes (environ 2.14 Å) qu'une liaison purement ionique (>2.5 Å) (Figure 23).

¹⁴⁵ a) G. C. Pimentel, *J. Phys. Chem.* **1951**, *19*, 446-448, b) R. E. Rundle, *J. Phys. Chem.* **1949**, *17*, 671-675.

¹⁴⁶ a) P. Kiprof and V. V. Zhdankin, *Arkivoc* **2003**, 170-178, b) P. Kiprof, *Arkivoc* **2005**, 19-25.

Figure 23 : Géométrie des composés ArIL_2 .

La polarisation de la liaison hypervalente attribue donc à l'atome d'iode un caractère électrophile mou, ce qui rend possible l'attaque d'un nucléophile extérieur comme un phénol présentant pourtant une nucléophilie modérée. Cette propriété, combinée avec la nucléofugacité du groupement PhI (106 fois supérieure à un groupement triflate),¹⁴⁷ explique les deux principales réactivités de ces composés hypervalents : l'échange de ligand sur l'atome d'iode¹⁴⁸ et le transfert de ligand par élimination réductrice.

3.3. Utilisation d'oxydants à base d'iode (III) hypervalent.

3.3.1. Structure et réactivité des organo- λ^3 -iodanes.

La structure des organo- λ^3 -iodanes peut être déterminée grâce au modèle de la liaison hypervalente (liaison 3c-4e) et confirmée par des analyses aux rayons X. Dans le cas des dérivés de type 10-I-3, le groupement aryle est relié à l'iode par une liaison covalente et se trouve en position équatoriale. Les deux doublets d'électrons libres sont également en position équatoriale et se trouvent donc dans le même plan que le groupement aryle. Les deux ligands les plus électroattracteurs se placent en position apicale pour former la liaison 3c-4e. Cette liaison étant perpendiculaire au plan formé par le groupement aryle et les électrons libres, la structure est en forme de T (Figure 24).^{134, 135, 138}

¹⁴⁷ T. Okuyama, T. Takino, T. Sueda and M. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3360-3367.

¹⁴⁸ R. M. Moriarty and O. Prakash, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 244-250.

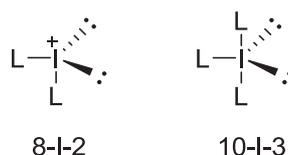


Figure 24 : Structure bipyramidale trigonale des organo- λ^3 -iodanes.

Les dérivés de type 8-I-2, regroupant les sels d'iodonium, sont considérés comme des espèces ioniques avec une géométrie pseudo-tétraédrique (Figure 24). En conséquence, la structure est similaire aux composés de type 10-I-3.^{134,149}

En ce qui concerne la réactivité de ces composés de type 10-I-3, une charge positive partielle est portée par l'atome d'iode alors que les charges négatives partielles se trouvent sur les ligands L. C'est pourquoi les ligands les plus électroattracteurs se placent en position apicale pour stabiliser cette liaison polarisée.¹³⁴ Cette polarisation de la liaison hypervalente (3c-4e) rend l'atome d'iode très électrophile et permet d'envisager un échange de ligand à la suite d'une attaque nucléophile.¹⁴⁷

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

D'après la classification de Martin et Arduengo¹⁴⁴, les organo- λ^3 -iodanes peuvent être subdivisés en trois grandes familles en fonction de la nature des ligands. La formule générale est de type R_nIL_m où R est un ligand carboné de nombre n et L un ligand hétéroatomique de nombre m (Tableau 9).¹⁵⁰

¹⁴⁹ a) M. Kida, T. Sueda, S. Goto, T. Okuyama and M. Ochiai, *Chem. Commun.* **1996**, 1933-1934, b) P. J. Stang, M. Hanack and L. R. Subramanian, *Synthesis* **1982**, 1982, 85-126.

¹⁵⁰ *Hypervalent Iodine Chemistry Modern Developments in Organic Synthesis (Topics in Current Chemistry)*; T. Wirth, **2003**, Vol. 224

Tableau 9 : Classification des organo- λ^3 -iodanes les plus utilisés.

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

Les composés de type RIL₂ sont les plus représentés dans la littérature et permettent l'oxydation d'un grand nombre de groupements fonctionnels. La présence de deux ligands hétéroaromatiques est primordiale pour les réactions d'oxydation puisque un premier ligand participe à l'échange de ligand tandis que le deuxième est utilisé lors de l'étape d'élimination réductrice.^[150]

Par conséquent, les composés de type R₂IL, ne possédant qu'un seul ligand hétéroatomique, sont de mauvais oxydants. Ils sont, le plus souvent, utilisés pour le transfert d'un ligand carboné sur des nucléophiles.¹⁵⁰

Pour finir les composés de type R₃I, possédant trois ligands carbonés, sont peu utilisés de par leur faible stabilité. A ce jour, un seul composé de ce type a pu être isolé : le (dicyanoiodo)benzene.¹⁵⁰

3.3.3. Oxydation de phénol.

Cette partie illustrera l'utilisation des réactifs à base d'iode (III) de type RIL₂ dans des réactions d'oxydations désaromatisantes de phénols. Afin de mieux comprendre la réactivité de ces composés, les mécanismes mis en jeu seront détaillés suivis de quelques exemples décrits dans la littérature.

3.3.3.1. Aspects mécanistiques : application à la synthèse des motifs cyclohexa-2,4 et 2,5-diènones.

Les réactifs à base d'iode hypervalent de type RIL_2 sont particulièrement bien adaptés pour induire une inversion de réactivité de phénols.^{135,151,152,153} Le (diacétoxyiodo)benzène (DIB ou PIDA) et le [bis(trifluoacétoxy)iodo]benzène (BTI ou PIFA) sont les deux principaux réactifs utilisés dans le cas de réaction d'oxydation désaromatisante de phénols.¹⁵¹

La réactivité des aryl- λ^3 -iodanes se décompose en deux étapes clés^{151,154} :

1) Un échange de ligand (sans changement de degré d'oxydation de l'iode).

Lors de cette étape d'échange de ligand, l'iode (III) agit comme un centre électrophile sur lequel un des ligands carboxylate est substitué par le phénol. Quelques interrogations subsistent à propos de cette étape, donc deux mécanismes sont généralement proposés, l'un associatif et l'autre dissociatif.¹⁴⁸ Cependant, plusieurs preuves expérimentales sont en faveur du mécanisme associatif.¹⁵⁰

§ Mécanisme associatif :

Le mécanisme associatif résulte d'une séquence addition-élimination. Le nucléophile s'additionne sur l'iode positivement chargé et conduit à la formation d'un intermédiaire *trans* tétracoordiné [12-I-4]. Celui-ci s'isomérisé pour donner un composé *cis* et permettre l'élimination d'un ligand hétéroatomique L. Un nouvel aryl- λ^3 -iodanes $ArI(Nu)L$ est ainsi obtenu (Schéma 126).¹⁵⁰

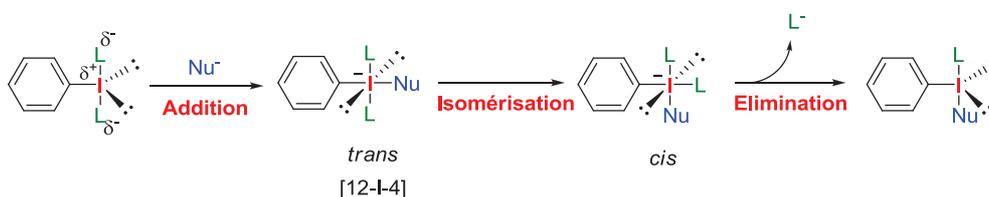


Schéma 126 : Mécanisme associatif lors de l'échange de ligands.

¹⁵¹ L. Pouységu, D. Deffieux and S. Quideau, *Tetrahedron* **2010**, 66, 2235.

¹⁵² S. Quideau and L. Pouységu, *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, 31, 617.

¹⁵³ R. M. Moriarty and O. Prakash, *Org. React.* **2001**, 57, 327.

¹⁵⁴ S. Quideau, L. Pouységu, A. Ozanne and J. Gagnepain, *Molecules* **2005**, 10, 201-216.

§ Mécanisme dissociatif :

Dans le cas du mécanisme dissociatif, un des ligands hétéroatomiques L est éliminé pour former l'ion iodonium intermédiaire (généralisé *in situ* et probablement stabilisé par une molécule de solvant). L'addition du nucléophile sur l'atome d'iode chargé positivement forme l'aryloxy-iodane $\text{ArI}(\text{Nu})\text{L}$. Il n'existe pas de preuves expérimentales appuyant le mécanisme dissociatif, ceci est probablement lié au fait que l'ion iodonium [8-I-2] intermédiaire (ArI^+L) est une espèce de haute énergie difficilement observable (Schéma 127).

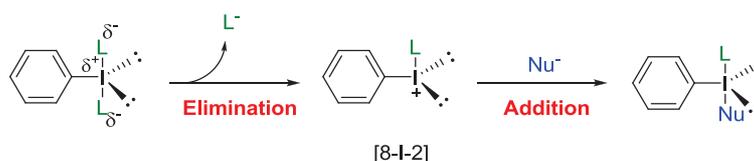
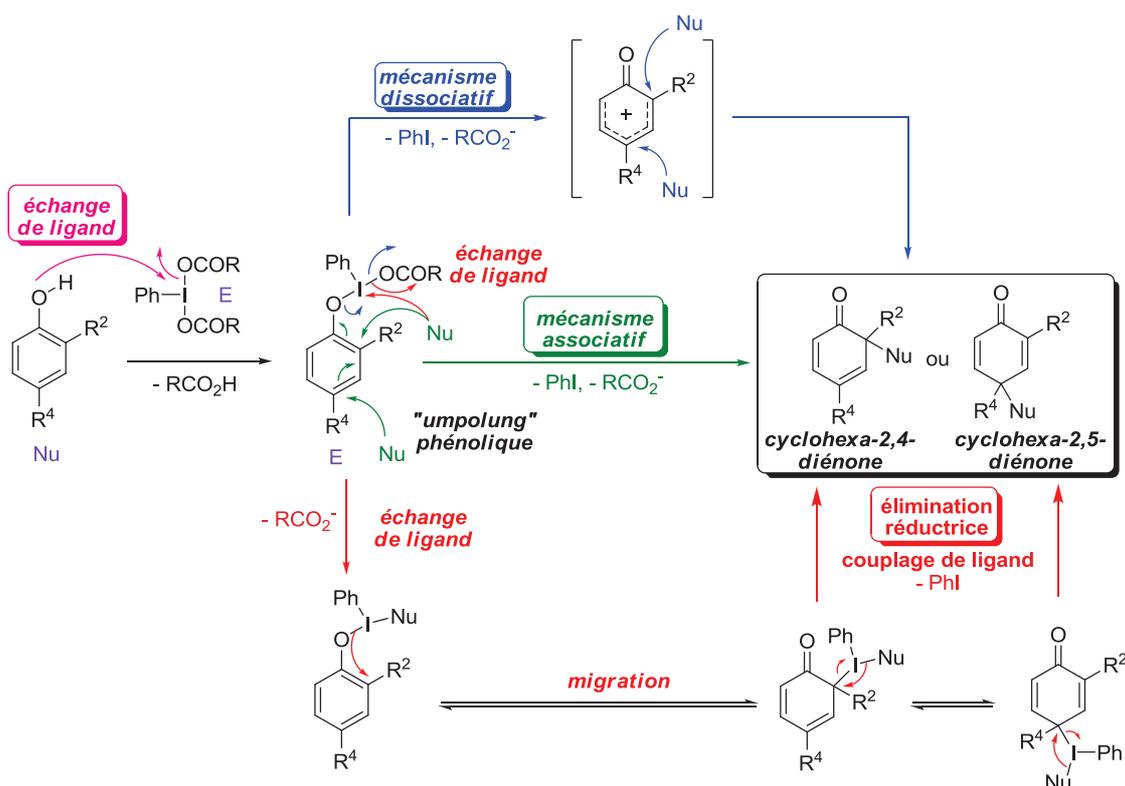


Schéma 127 : Mécanisme dissociatif lors de l'échange de ligands.

- 2) Une élimination réductrice (avec réduction de l'organo- λ^3 -iodane en iodobenzène).

La deuxième étape est l'élimination réductrice de l'iode (III) en iode monovalent (PhI).¹⁵¹ Ce procédé est énergétiquement favorable et ne nécessite pas l'utilisation d'un autre réactif.¹⁵⁰

Dans le cas de la réaction d'oxydation désaromatisante de phénol, trois mécanismes sont envisageables pour l'élimination réductrice et l'attaque du nucléophile (Schéma 128).


 Schéma 128 : Désaromatisation oxydante de phénols par les iodanes- λ^3 .

§ Mécanisme dissociatif (voie bleue) :

Dans ce cas, le caractère nucléofuge du groupement phényl- λ^3 -iodanyle permet d'éliminer le second ligand carboxylate et l'iodure de benzène pour conduire à un intermédiaire phénoxonium.¹⁴⁸ L'intermédiaire cationique peut être stabilisé par l'utilisation de solvant polaire coordinant, tel que des alcools ou leurs versions fluorées (par exemple le 2,2,2-trifluoroéthanol). Pour finir, l'addition d'un nucléophile oxygéné, azoté ou carboné sur ce phénoxonium conduit aux cyclohexa-2,4 et 2,5-diénone.

§ Mécanisme associatif (voie verte) :

Dans ce cas, le départ du groupement phényl- λ^3 -iodanyle et l'addition du nucléophile en position *para* ou *ortho* se font de façon concertée ce qui dispense du passage par un intermédiaire de type phénoxonium.^{147, 149a, 149b}

§ Mécanisme avec échange de ligand (voie rouge) :

Selon ce mécanisme, un deuxième échange de ligand avec un nucléophile se produit sur l'intermédiaire phényl- λ^3 -iodanyle. Après migration de l'iode, une élimination réductrice

du iodobenzène avec formation concomitante d'une liaison entre la cyclohexadiénone et le nucléophile¹⁵⁵ permet d'obtenir les produits désirés.

Pour conclure, quel que soit le mécanisme envisagé, l'utilisation de réactifs à base d'iode (III) hypervalent pour la réaction d'oxydation désaromatisante de phénol conduit à la formation de cyclohexa-2,4 et 2,5-diènones. Néanmoins, la régiosélectivité de l'attaque du nucléophile sur les positions *ortho* ou *para* ne peut être justifiée par ces mécanismes. L'introduction du nucléophile peut cependant être orientée car l'attaque de celui-ci peut se faire de façon intramoléculaire ou intermoléculaire.^{135, 138}

3.3.3.2. Oxydation désaromatisante de phénol par addition intramoléculaire du nucléophile.

L'oxydation désaromatisante de phénols par addition intramoléculaire du nucléophile est une méthode particulièrement utilisée pour la préparation de composés spiranniques mais également au sein de synthèse totale de produits naturels potentiellement actifs. Ces additions intramoléculaires peuvent être subdivisées en trois groupes en fonction de la nature de la liaison créée : carbone-carbone, carbone-oxygène ou encore carbone-azote.

1) Création de liaison carbone-carbone.

En 1996, Kita a décrit la réactivité de composés de type norbelladine *N*-protégés en présence de PIFA. Dans ces conditions, les spirodiènones désirées **420** sont obtenues avec des rendements allant de moyens à bons (48-61%) *via* une cyclisation intramoléculaire en *para* de la fonction phénol (Schéma 129). Cette méthodologie a pu être appliquée à la synthèse d'un produit naturel : la (+)-maritidine possédant des propriétés cytotoxiques.¹⁵⁶

¹⁵⁵ L. Pouységu, S. Chassaing, D. Dejugnac, A.-M. Lamidey, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos and S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3552-3555.

¹⁵⁶ Y. Kita, T. Takada, M. Gyoten, H. Tohma, M. H. Zenk and J. Eichhorn, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5857-5864.

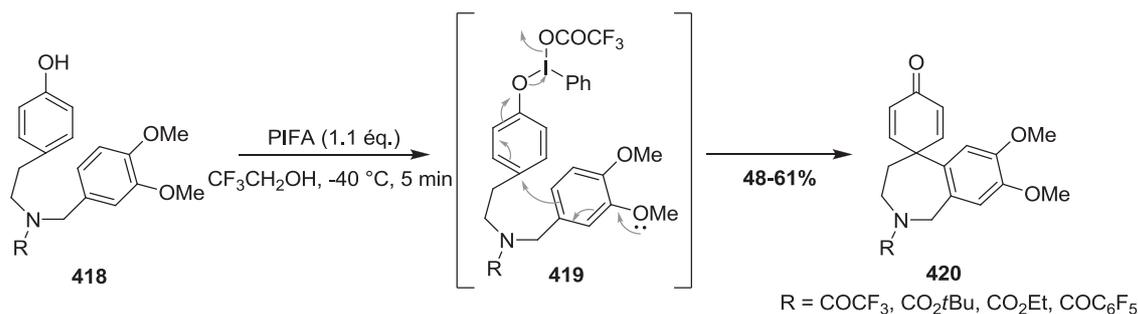


Schéma 129 : Synthèse de spirodiénones en position *para*.

De manière similaire, l'oxydation désaromatisante de phénols en position *ortho* a été décrite pour former des hétérocycliques hautement fonctionnalisées **424** (Schéma 130).¹⁵⁷

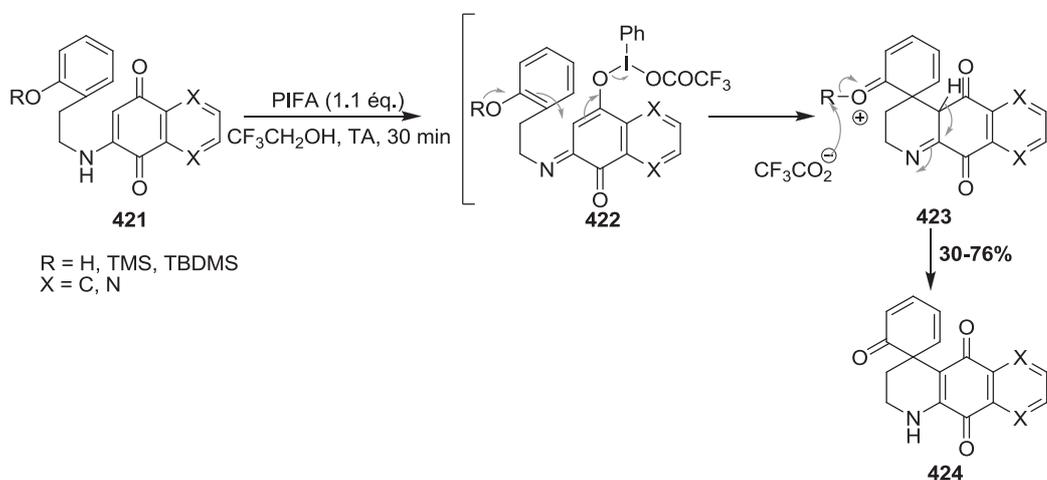


Schéma 130 : Synthèse de spirodiénones en position *ortho*.

En 2000, Varvoglis a appliqué cette réaction d'oxydation désaromatisante de phénol par addition intramoléculaire de nucléophile de type énamine **425** permettant d'accéder à la spirocyclohexadiénone **427** (Schéma 131).¹⁵⁸

¹⁵⁷ Y. Kita, T. Takada, M. Ibaraki, M. Gyoten, S. Mihara, S. Fujita and H. Tohma, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 223-227.

¹⁵⁸ A. Asmanidou, I. Papoutsis, S. Spyroudis and A. Varvoglis, *Molecules* **2000**, *5*, 874-879.

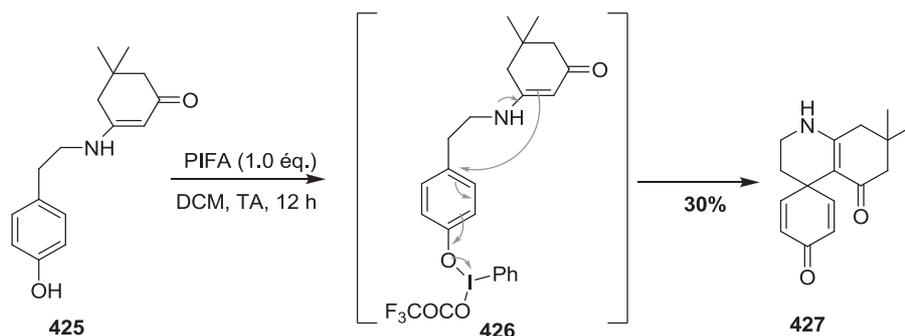


Schéma 131 : Synthèse de spirodiénones à partir d'un dérivé énamine.

Après oxydation à l'aide de PIDA, l'addition nucléophile d'un énamide en *para* du phénol **428** permet d'obtenir un spiroénamide **429**, intermédiaire clé dans la synthèse totale de l'annosqualine (Schéma 132).¹⁵⁹

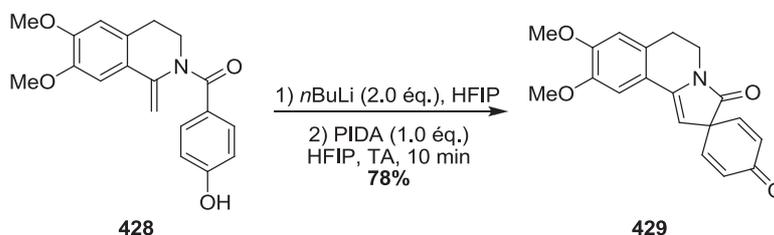


Schéma 132 : Formation de spirocyclohexa-2,5-diénones à partir d'énamide.

Canesi et ses collaborateurs ont utilisé une réaction tandem de désaromatisation oxydante de phénol-réaction de Prins en présence de PIDA. Dans un premier temps, la désaromatisation s'effectue et forme donc un carbocation **431** en *para* du phénol. Ce dernier est piégé par l'alcyne ce qui engendre la formation d'un deuxième carbocation **432** permettant ainsi l'addition du nucléophile et la création du motif spirodiénone **433** (Schéma 133).¹⁶⁰

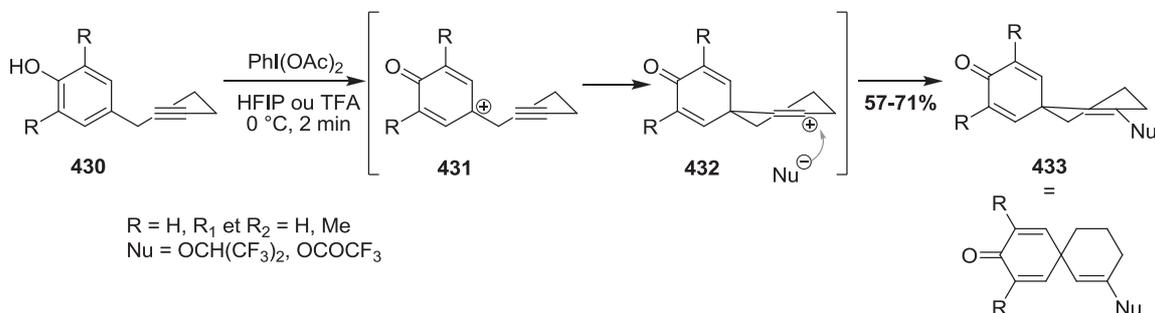


Schéma 133 : Réaction tandem de désaromatisation oxydante-Prins.

¹⁵⁹ H. Shigehisa, J. Takayama and T. Honda, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7301-7306.

¹⁶⁰ a) J.-C. Andrez, M.-A. Giroux, J. Lucien and S. Canesi, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4368-4371, b) M.-A. Beaulieu, C. Sabot, N. Achache, K. C. Guérard and S. Canesi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11224-11228.

2) Création de liaison carbone-oxygène.

Le groupe de Wipf a publié une désaromatation oxydante en *para* du phénol **434** en présence de PIDA. Dans ce cas, l'addition nucléophile intramoléculaire est effectuée par une fonction acide et permet d'obtenir la spirolactone **436** menant à l'aranorosine qui possède des propriétés antibiotiques (Schéma 134).¹⁶¹

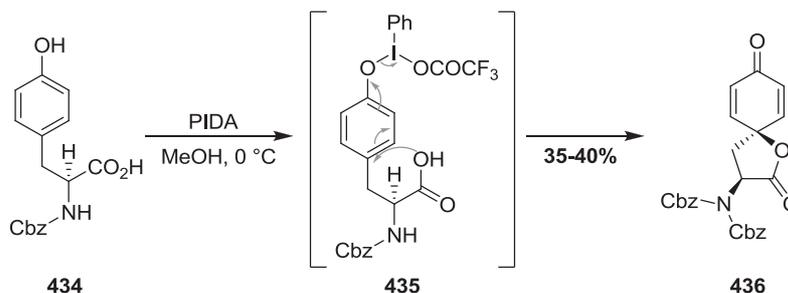
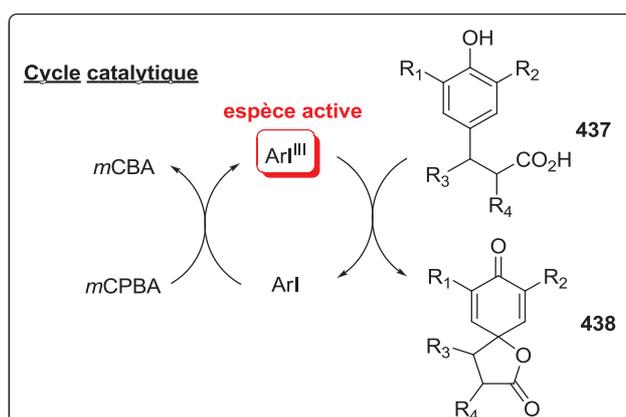
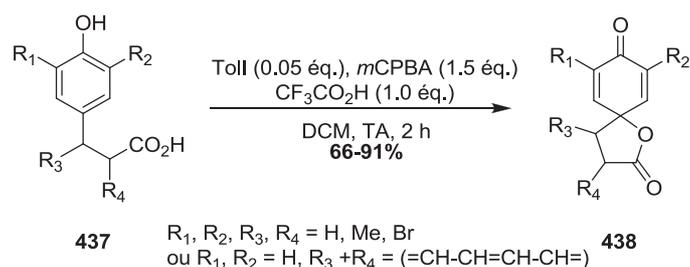


Schéma 134 : Synthèse de spirolactones en position *para* par addition nucléophile d'un acide.

En 2005, Kita et ses collaborateurs ont développé une version catalytique de cette réaction d'oxydation désaromatisante en présence de [bis(trifluoroacétoxy)iodo]arène.¹⁶² Ce dernier est obtenu *in situ* par oxydation de l'iodoarène à l'aide de l'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*CPBA). Les spirolactones substituées **438** sont alors obtenues par oxydation des phénols **437** avec de bons rendements et l'iodoarène est alors régénéré (Schéma 135).

¹⁶¹ P. Wipf, Y. Kim and P. C. Fritch, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7195-7203.

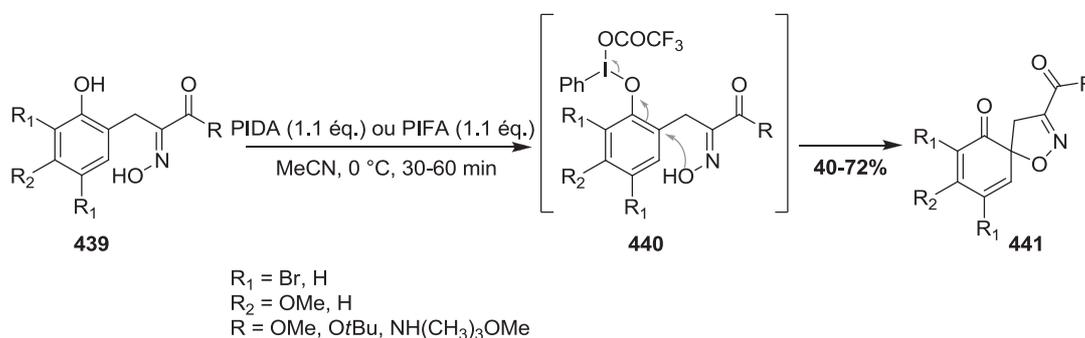
¹⁶² T. Dohi, A. Maruyama, M. Yoshimura, K. Morimoto, H. Tohma and Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6193-6196.



Sch\u00e9ma 135 : Formation de spirocyclohexadi\u00e8none en version catalytique.

L'oxydation d\u00e9saromatisante de ph\u00e9nols par addition intramol\u00e9culaire du nucl\u00e9ophile tel qu'une oxime permet de former une spiroisoxazoline. Cette addition est d\u00e9crite sur les deux positions en *ortho* et en *para* du ph\u00e9nol :

- L'addition en *ortho* du ph\u00e9nol permet de former les spiroisoxazoline-2,4-di\u00e8none **441** correspondantes \u00e0 partir des oximes **439**. Ces structures sont retrouv\u00e9es dans de nombreux m\u00e9tabolites marins tels que l'aerophobine 1, les hexadellines A et B ou encore l'aerothionine (Sch\u00e9ma 136).¹⁶³



Sch\u00e9ma 136 : Synth\u00e8se de spiroisoxazoline en *ortho* du ph\u00e9nol.

¹⁶³ a) M. Kacan, D. Koyuncu and A. McKillop, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1771-1776, b) M. Murakata, K. Yamada and O. Hoshino, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 443-444.

- Lorsque l'addition de la fonction oxime se fait en *para* des phénols **442**, les spiroisoxazoline-2,5-diènones **444** sont isolées avec des rendements moyens (Schéma 137).^{163a, 163b}

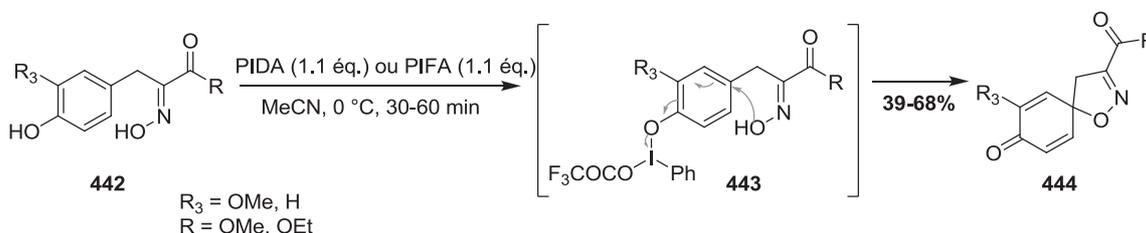


Schéma 137 : Synthèse de spiroisoxazoline en *para* du phénol.

Ces dernières années, Danishefsky¹⁶⁴ et Sorensen¹⁶⁵ ont décrit deux approches utilisant la réaction de désaromatisation oxydante en présence d'iode hypervalent (III) pour la synthèse menant à la (+)-cortistatine A **445** (Figure 25).

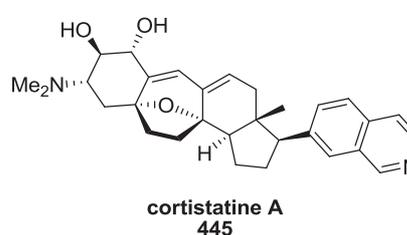


Figure 25 : Structure de la cortistatine A.

- 1) Approche décrite par Danishefsky^{164a, 164b} : après la réaction de désaromatisation à l'aide de PIFA, l'addition intramoléculaire de la fonction alcool permet de former le cycle oxabicyclo[3.2.1]octène **448** du produit naturel **445** (Schéma 138).

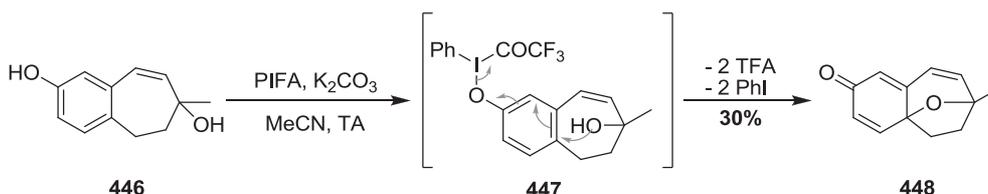


Schéma 138 : Approche de Danishefsky.

- 2) Approche décrite par Sorensen¹⁶⁵ : le squelette pentacyclique **452** de la cortistatine A **445** est obtenu suite à une réaction tandem de désaromatisation oxydante intramoléculaire-cycloaddition de type [3+2] (Schéma 139).

¹⁶⁴ a) M. Dai and S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6610-6612, b) M. Dai and S. Danishefsky, *Heterocycles* **2009**, *77*, 157-161.

¹⁶⁵ J. L. Frie, C. S. Jeffrey and E. J. Sorensen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5394-5397.

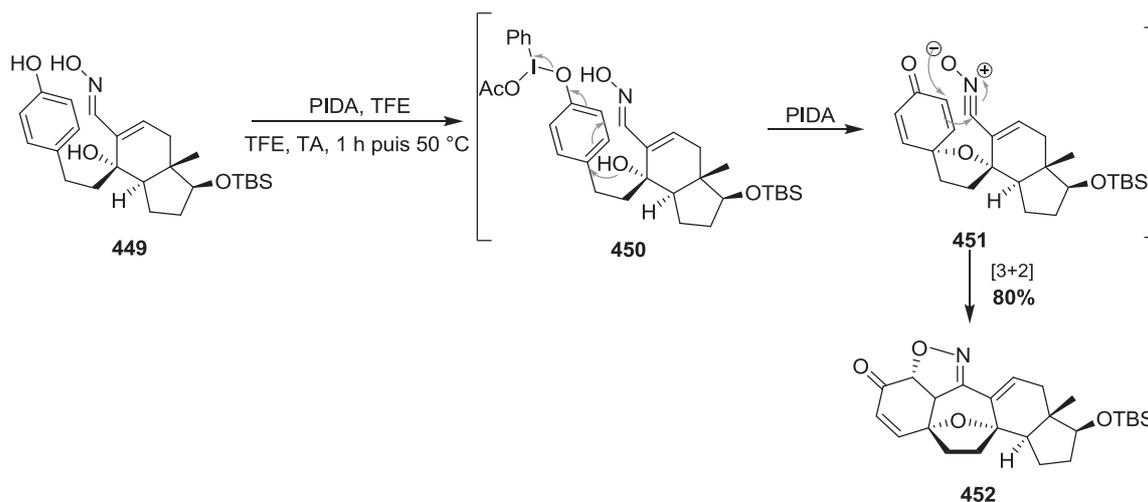


Schéma 139 : Approche de Sorensen.

En 2002, Quideau et ses collaborateurs ont publié la synthèse de la (+)-puupehenone **461** via une réaction de désaromatisation oxydante sur un catéchol non symétrique **455** (Schéma 140).¹⁶⁶

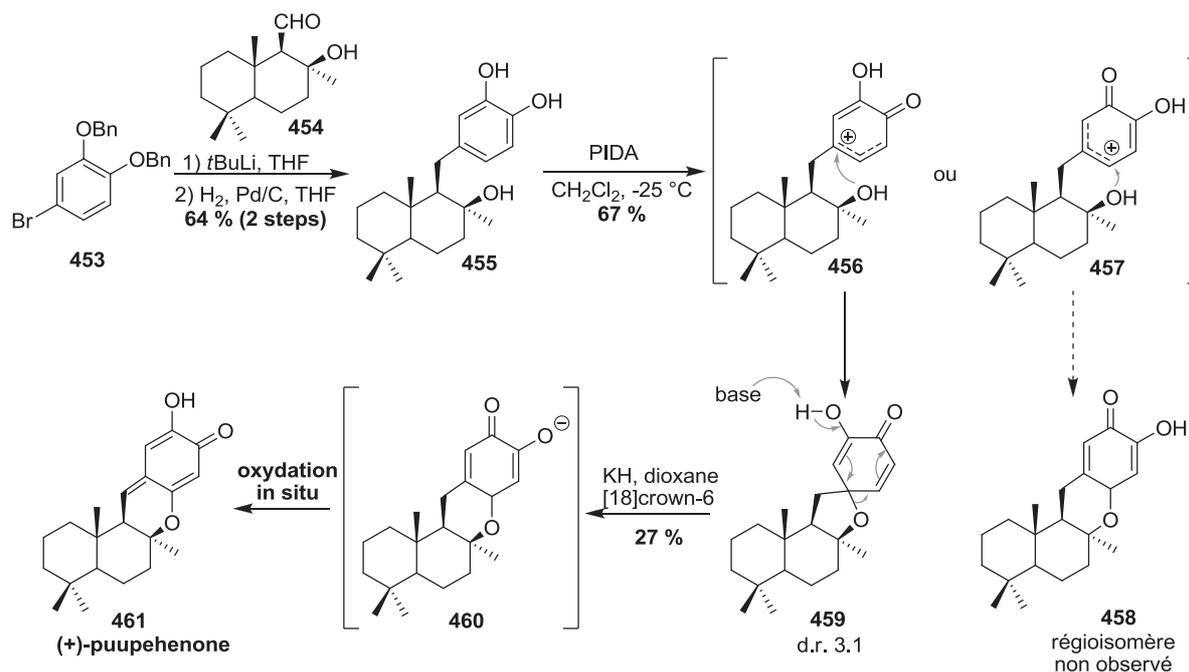


Schéma 140 : Synthèse totale de la (+)-puupehenone.

Sur le catéchol de départ **455**, la désaromatisation oxydante en présence de PIDA n'a pas mené au tétracycle escompté **458** mais au composé spirocyclique **459** avec un rapport diastéréoisomérique de 3:1. Ceci s'explique par la formation du carbocation intermédiaire **456**

¹⁶⁶ S. Quideau, M. Lebon and A.-M. Lamidey, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3975-3978.

le plus stabilisé qui engendre uniquement une spiroannulation 5-*exo*-trigonale. Pour finir, un réarrangement en milieu basique permet d'obtenir l'hétérocycle **460** qui est oxydé *in situ* pour conduire à la puupehenone **461** (Schéma 140).

Récemment, Quideau a également décrit l'application de cette réaction de désaromatisation oxydante suivie d'une addition nucléophile en *ortho* du phénol pour la synthèse totale du (+)-biscarvacrol **467**.¹⁵⁵ Cette méthode permet de préparer des *ortho*-benzoquinones masquées *pro-S* à l'aide de PIDA (Schéma 141).

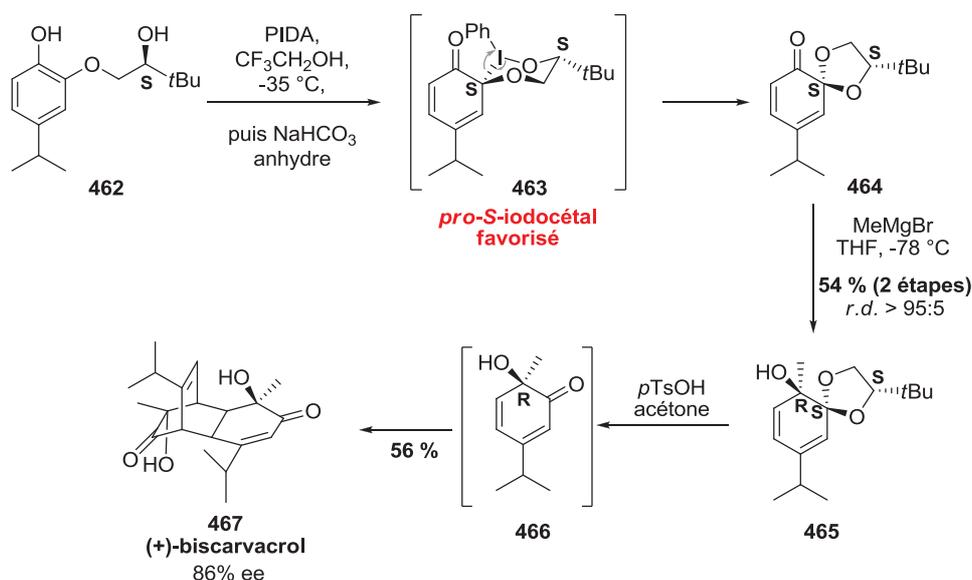


Schéma 141 : Synthèse totale du (+)-biscarvacrol.

Grâce à l'étape d'échange de ligand sur le PIDA, un intermédiaire spiranique **463** est formé dont la conformation *pseudo*-chaise pourrait expliquer la stéréochimie observée.^[155] Par la suite, l'addition d'un réactif de Grignard sur la cétone **464** mène à l'alcool **465** avec un excellent contrôle de la diastéréosélectivité (r.d. > 95:5). L'*ortho*-quinol **466** est obtenu suite à la déprotection du cétal cyclique **465** en milieu acide. Cet intermédiaire **466** se dimérise spontanément pour former le produit naturel avec un bon excès énantiomérique (86% ee).

3) Création de liaison carbone-azote.

La formation de liaison carbone-azote lors d'oxydation désaromatisante est la moins représentée dans la littérature. Néanmoins, en présence de PIDA, les spirolactames **470** sont

obtenus à partir des composés de type oxazolines **468** avec des rendements moyens (Schéma 142).¹⁶⁷

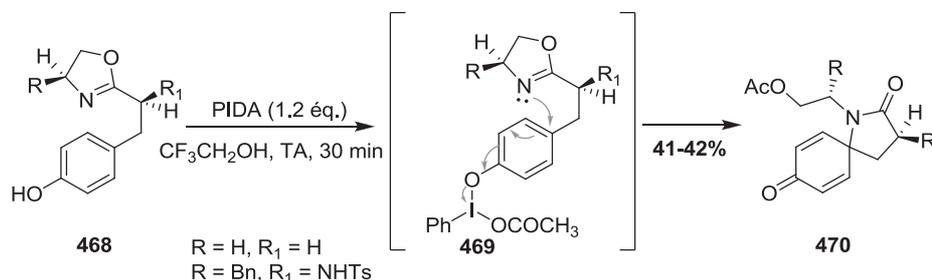


Schéma 142 : Synthèse des spicyclohexa-2,5-diènones à partir d'oxazolines.

3.3.3.3. Oxydation désaromatisante de phénol par transfert intermoléculaire du nucléophile.

L'oxydation désaromatisante de phénols par addition intermoléculaire du nucléophile est une méthode peu décrite dans la littérature. De façon générale, les composés désaromatisés obtenus sont peu stables et ont tendance à dimériser facilement et à former des structures complexes.^{168,169} Comme précédemment, ces additions intramoléculaires peuvent être subdivisées en seulement deux groupes en fonction de la nature de la liaison créée : carbone-carbone ou carbone-oxygène. A notre connaissance, aucun exemple permettant de former une liaison carbone-azote n'a encore été décrit dans la bibliographie.

1) Création de liaison carbone-carbone.

Quideau et ses collaborateurs ont beaucoup travaillé sur les oxydations désaromatisantes et notamment par l'addition d'un nucléophile externe carboné **472** en *ortho* du phénol sur des 2-alkoxyarénols **471** (Schéma 143).^{170,171} Cette méthode permet de

¹⁶⁷ a) N. A. Braun, M. Ousmer, J. D. Bray, D. Bouchu, K. Peters, E.-M. Peters and M. A. Ciufolini, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4397-4408, b) M. A. Ciufolini, N. A. Braun, S. Canesi, M. Ousmer, J. Chang and D. Chai, *Synthesis* **2007**, 2007, 3759-3772.

¹⁶⁸ N. Lebrasseur, J. Gagnepain, A. Ozanne-Beaudenon, J.-M. Léger and S. Quideau, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6280-6283.

¹⁶⁹ J. Gagnepain, R. Méreau, D. Dejugnac, J.-M. Léger, F. Castet, D. Deffieux, L. Pouységu and S. Quideau, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6493-6505.

¹⁷⁰ S. Quideau, M. A. Looney and L. Pouységu, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1651-1654.

¹⁷¹ S. Quideau, L. Pouységu, M. Oxoby and M. A. Looney, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 319-329.

synthétiser des composés naphtoylcyclohexa-2,4-diènone fonctionnalisés **474**, menant à la synthèse totale de l'aquayamycine.¹⁷²

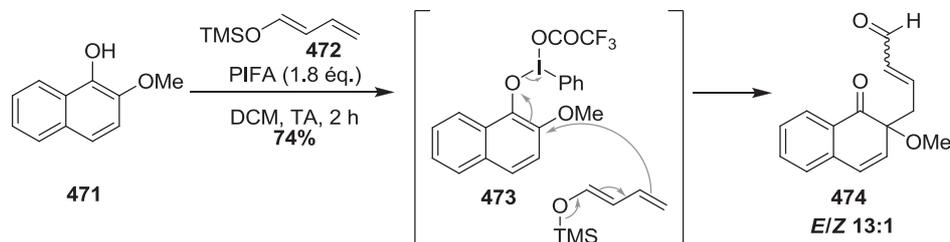


Schéma 143 : Addition régiosélective d'un nucléophile carboné sur un 2-alkoxyarénol.

En présence de sels de diaryliodonium, une désaromatisation oxydative de phénols et de naphthols a été rapportée par ce même groupe.^{154,173} Le traitement du naphthol **475**, substitué en *ortho* par un groupement électro-donneur, avec le chlorure de diphényliodonium mène à une *ortho*-phénylation **479** suite à une substitution nucléophile aromatique et un transfert du groupement phényle en *ortho* (Schéma 144).

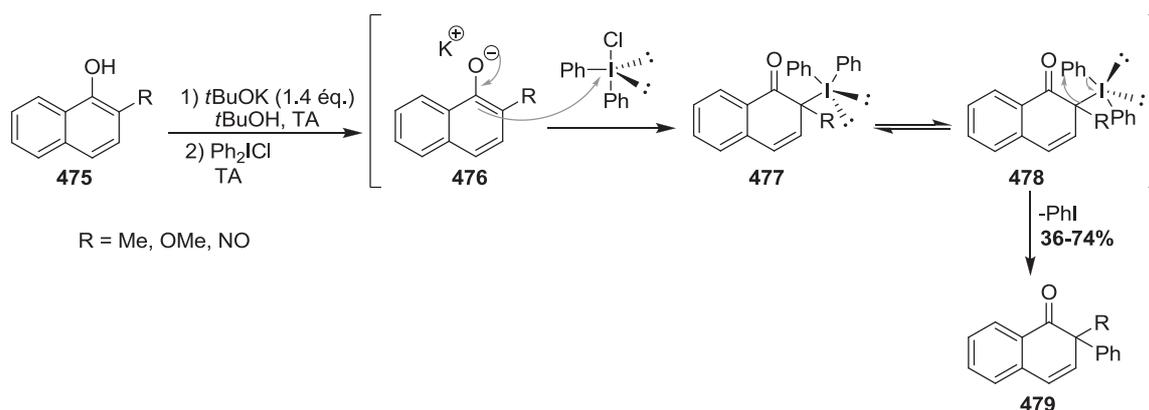


Schéma 144 : Désaromatisation oxydante de naphthol par le sel de diphényliodonium.

2) Création de liaison carbone-oxygène.

Ces dernières années, le PIDA et le PIFA ont été très utilisés pour l'oxydation de phénols *para*-substitués **480** dans le but de préparer des cyclohexadiènone disubstituées en *para* **481** en utilisant divers nucléophiles oxygénés tels que l'eau, des alcools ou encore des acides carboxyliques (Schéma 145).¹³⁴

¹⁷² N. Lebrasseur, G.-J. Fan, M. Oxoby, M. A. Looney and S. Quideau, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1551-1562.

¹⁷³ A. Ozanne-Beaudenon and S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7065-7069.

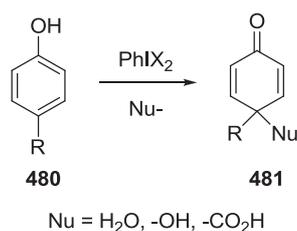


Schéma 145 : Formation de cyclohexadiénones disubstituées en position *para*.

En 1994, McKillop a étudié la réaction de désaromatisation oxydante en *para* sur des phénols diversement substitués **482**. En présence de PIFA dans un mélange acétonitrile-eau, les cyclohexadiénones **484** sont isolées avec des rendements allant de moyen à bon en fonction de la substitution (Schéma 146).¹⁷⁴

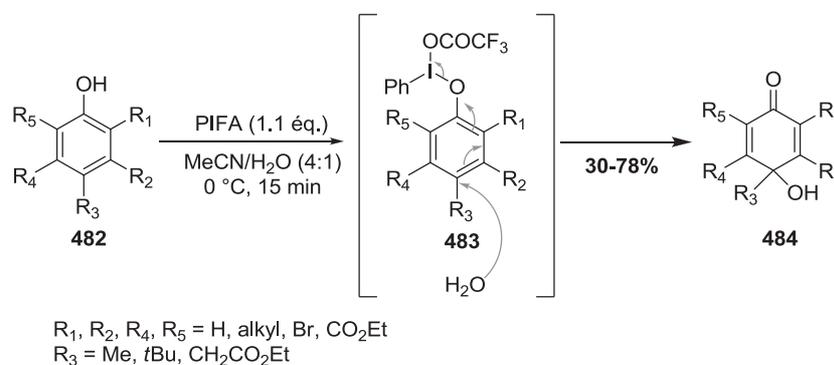


Schéma 146 : Formation de cyclohexadiénones à partir de phénols substitués.

De manière similaire, une désaromatisation oxydante suivie de l'addition nucléophile en *para* d'un alcool à la place de l'eau permet d'obtenir des *para*-quinones monocétaliques **487** à partir de *para*-alcoxyphénols **485** (Schéma 147).¹⁷⁵

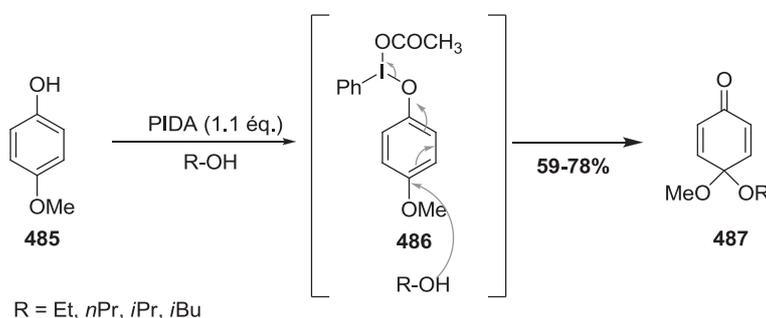


Schéma 147 : Synthèse de *para*-quinones monocétaliques.

¹⁷⁴ A. McKillop, L. McLaren and R. J. K. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2047-2048.

¹⁷⁵ a) A. Pelter and S. M. A. Elgandy, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1891-1896, b) A. S. Mitchell and R. A. Russell, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 545-548.

Une réaction tandem de désaromatisation oxydante en *ortho* d'un phénol-réaction de Diels-Alder intramoléculaire, décrite par Danishefsky, permet d'accéder rapidement à une structure tricyclique pontée **492** retrouvée dans le squelette de la *O*-debenzoilyltashironine qui a la capacité d'activer la croissance des neurones.¹⁷⁶ L'addition nucléophile en *ortho* du phénol **488** d'un alcool allylique **490** mène à la formation de la liaison carbone-oxygène ainsi qu'à l'introduction du diénophile **491** nécessaire à la réaction de Diels-Alder (Schéma 148).

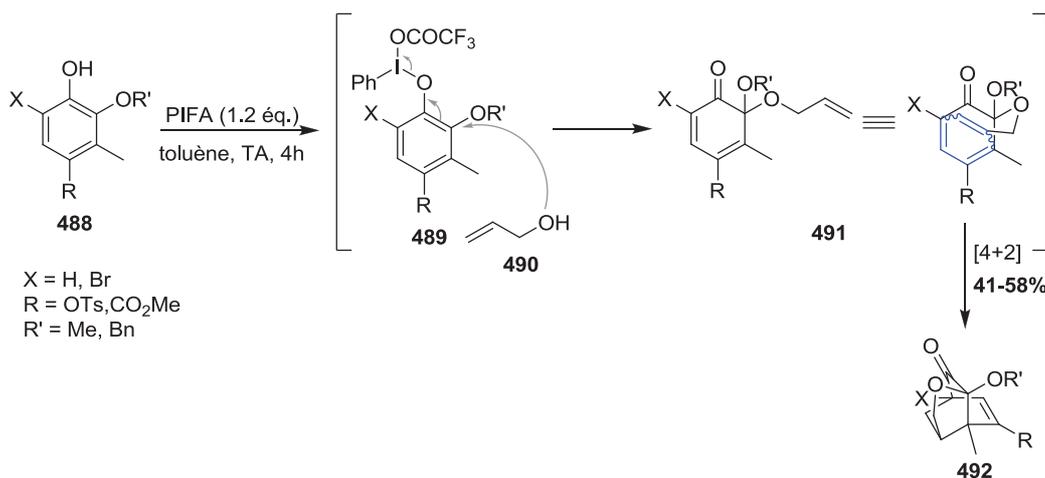


Schéma 148 : Réaction tandem désaromatisation oxydante-Diels-Alder intramoléculaire.

3.4. Utilisation d'oxydants à base d'iode (V) hypervalent.

3.4.1. Structure et réactivité des organo- λ^5 -iodanes.

La structure des organo- λ^5 -iodanes peut également être décrite d'après le modèle de la liaison hypervalente et confirmé par des analyses de diffraction des rayons X.¹⁷⁷ Le ligand aryle se trouve en position apicale ainsi que le doublet d'électrons libres par rapport à l'atome d'iode. Les trois ou quatre ligands hétéroatomiques se placent en position équatoriale et forment les deux liaisons hypervalentes 3c-4e orthogonales. La géométrie qui en résulte est de type bipyramidal à base carrée.^{134, 135, 150} Dans le cas des organo- λ^5 -iodanes cycliques, l'atome d'iode se trouve dans un cycle à cinq chaînons, ce qui augmente leur stabilité.

¹⁷⁶ S. P. Cook and S. J. Danishefsky, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5693-5695.

¹⁷⁷ V. V. Zhbankin, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1185-1197.

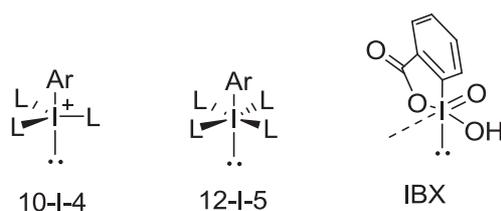


Figure 26 : Structure des organo- λ^5 -iodanes cycliques et non-cycliques.

Dans la littérature, la chimie des organo- λ^5 -iodanes est beaucoup moins développée que celle des organo- λ^3 -iodanes.¹³⁴ La réaction de désaromatisation oxydante est uniquement réalisée à l'aide des composés iodés cycliques. Les organo- λ^5 -iodanes les plus représentés sont l'acide *o*-iodobenzoïque (IBX)¹³⁷ ainsi que le périodiane de Dess-Martin (DMP) et ils permettent de réaliser des oxydations dans des conditions douces, compatibles avec un grand nombre de fonctions chimiques et sont très sélectifs.^{136, 151,178}

3.4.2. Classification des organo- λ^5 -iodanes.

Les organo- λ^5 -iodanes peuvent être subdivisés en trois grandes familles en fonction du nombre de ligands carbonés présents sur l'atome d'iode. Néanmoins, seules deux familles sont connues, ne possédant qu'un ou deux ligands carbonés. La première regroupe les composés iodyl (RIO_2) et les dérivés (RIL_4 ou RIL_2O). La seconde rassemble les sels de iodyl ($\text{R}_2\text{IO}^+\text{X}^-$) (Tableau 10).^{134, 179}

Tableau 10 : Classification des organo- λ^5 -iodanes les plus utilisés.

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

Toutefois, quelques inconvénients subsistent à l'utilisation de ces réactifs à base d'iode hypervalent : le DMP est très sensible à l'humidité quant à l'IBX, il est potentiellement

¹⁷⁸ D. Magdziak, A. A. Rodriguez, R. W. Van De Water and T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 285-288.

explosif à très haute température (>200 °C) et est faiblement soluble dans les solvants organiques.^{135, 177}

3.4.3. Oxydation de phénol.

Cette partie illustrera l'utilisation des réactifs à base d'iode (V) dans des réactions d'oxydations désaromatisantes de phénols. Afin de mieux comprendre la réactivité de ces composés, les mécanismes mis en jeu seront détaillés suivis de quelques exemples décrits dans la littérature.¹⁷⁹

3.4.3.1. Aspects mécanistiques.

Dans la littérature, les groupes de Nicolaou¹⁸⁰, Pettus¹⁷⁸ et Quideau¹⁸¹ ont été les premiers à reporter l'introduction sélective d'une fonction hydroxyle en position ortho d'un phénol lors de la réaction de désaromatisation oxydante à l'aide d'IBX.

¹⁷⁹ T. Wirth, *Springer: Berlin, Heidelberg* **2003**, 224.

¹⁸⁰ a) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y. L. Zhong and K. Sugita, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2212-2220, b) K. C. Nicolaou, K. Sugita, P. S. Baran and Y. L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2221-2232, c) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y. L. Zhong, S. Barluenga, K. W. Hunt, R. Kranich and J. A. Vega, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2233-2244, d) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran and Y. L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258.

¹⁸¹ A. Ozanne, L. Pouysegou, D. Depernet, B. François and S. Quideau, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2903.

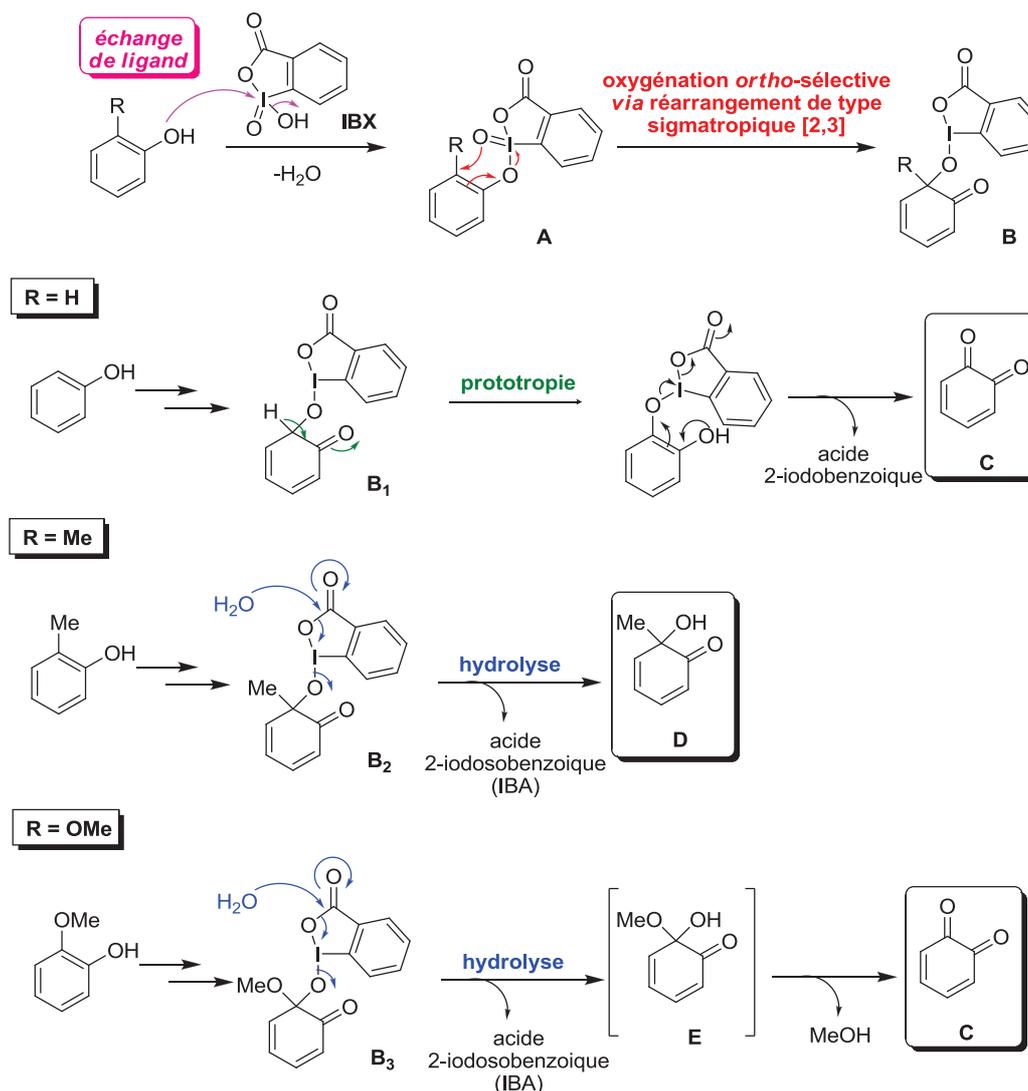


Schéma 149 : Mécanisme possible de la réaction d'oxydation désaromatisante de phénol par l'IBX.

Tout d'abord, le phénol peut réagir avec l'IBX, probablement par une étape d'échange de ligand (attaque nucléophile du doublet non-liant du phénol sur l'iode électropositif) avec l'élimination d'une molécule d'eau pour donner le phényloxy- λ^5 -iodane **A** (Schéma 149). Cette espèce peut ensuite se réarranger par une sigmatropie-2,3 en formant régiosélectivement une liaison simple oxygène-carbone sur l'un des centres *ortho*-carboné de l'unité phényloxy (oxygénation intramoléculaire qui explique l'*ortho*-sélectivité de cette réaction). Lors de ce réarrangement, l'iode (V) **A** subit une réduction à deux électrons pour former l'espèce λ^3 -iodane **B** plus stable.^{136, 151}

Puis, l'espèce **B** peut évoluer différemment en fonction de la substitution en position *ortho* du phénol de départ :

1) Aucun substituant en position *ortho* (R = H)

L'espèce **B**₁ se réaromatise par prototropie avant de subir une élimination réductrice de l'espèce λ³-iodane pour former l'*ortho*-quinone **C** en libérant l'acide 2-iodobenzoïque (Schéma 149).

 2) Substitution par un groupement alkyle en position *ortho* (*i.e.*, R = Me)

L'espèce λ³-iodane **B**₂ est lentement libérée par hydrolyse pour donner l'acide 2-iodosobenzoïque (IBA) et l'*ortho*-quinol **D** (Schéma 149).

 3) Substitution par un groupement alkoxy en position *ortho* (*i.e.*, R = OMe)

De manière similaire, une hydrolyse de l'espèce **B**₃ mène à l'hémiacétal **E** intermédiaire qui par élimination d'une molécule de méthanol et conduit à l'*ortho*-quinone **C** (Schéma 149).

Notion « d'Hypervalent Twist »

Des études théoriques reposant sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ont montrés que l'obtention du produit final oxygéné ne provenait pas directement de l'intermédiaire **A** résultant de l'étape d'échange de ligand. Les calculs ont révélés l'existence d'un second intermédiaire **A**₁ issu d'un réarrangement des ligands oxo et alkoxy de **A**. Cette réorganisation est alors appelée « Hypervalent Twist » (Schéma 150).^[137]

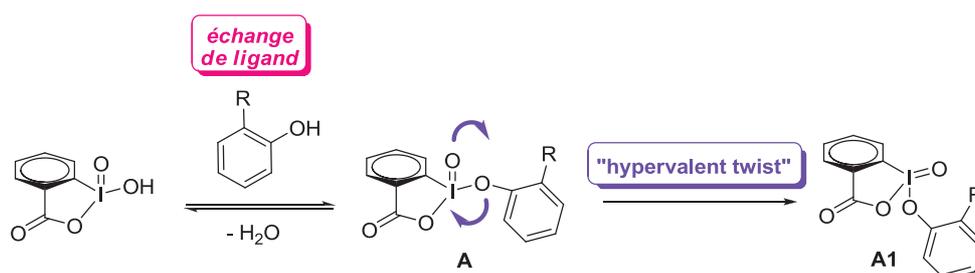


Schéma 150 : Mécanisme de « l'Hypervalent Twist »

En revanche, peu de résultats expérimentaux prouvent que l'oxydation désaromatisante de phénol nécessite le passage par ce réarrangement appelé « d'Hypervalent Twist » malgré les résultats théoriques obtenus.⁹⁴

Pour conclure, l'utilisation de réactifs à base d'iode (V) hypervalent pour la réaction d'oxydation désaromatisante de phénol conduit exclusivement à l'oxygénation en position *ortho* du phénol par transfert intermoléculaire.

3.4.3.2. Exemples d'utilisation de l'iode (V) dans des réactions de désaromatisation oxydante.

Dans la littérature, la désaromatisation oxydante de phénol est essentiellement réalisée en présence d'IBX **493** ou de son analogue stabilisé : le SIBX **494** (« Stabilized IBX»). Ce dernier a été développé par le groupe de Quideau^{136,168,169,182,183} pour pallier aux problèmes de stabilité et de solubilité dans les solvants organiques de l'IBX et il correspond à un mélange d'IBX (49%) stabilisé par l'acide isophtalique (29%) et l'acide benzoïque (22%) (Figure 27).

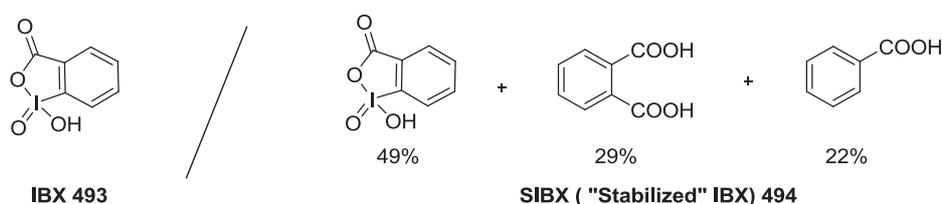


Figure 27 : Composition du SIBX.

A l'aide d'IBX, Pettus a synthétisé des *ortho*-quinones **498** différemment substituées avec des rendements allant de moyens à excellents (20-99%) (Schéma 151).¹⁷⁸

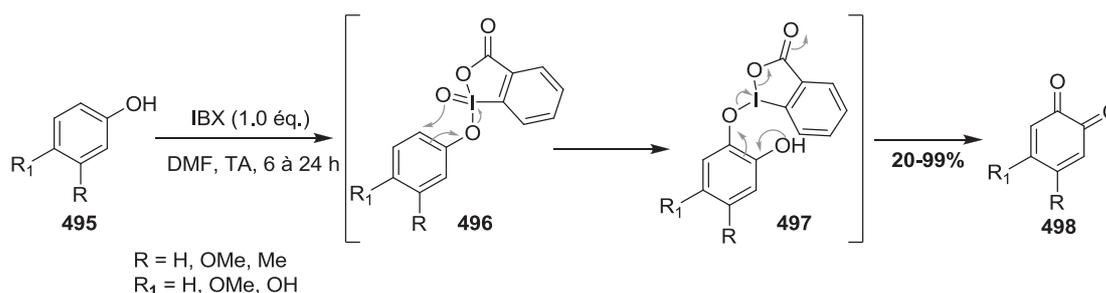


Schéma 151 : Synthèse d'*ortho*-quinones substituées à l'aide d'IBX.

En 2007, Quideau a décrit une réaction tandem de désaromatisation oxydante-cycloaddition [4+2] pour la synthèse totale du (+)-aquaticol **503**.¹⁸⁴ A partir du (*R*)-hydroxycuparène **499**, l'*ortho*-quinol **502** est obtenu comme intermédiaire à l'aide de SIBX et

¹⁸² J. Gagnepain, F. Castet and S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 628-628.

¹⁸³ S. Quideau, L. Pouységu, D. Deffieux, A. Ozanne, J. Gagnepain, I. Fabre and M. Oxoby, *ARKIVOC* **2003**, *6*, 106.

¹⁸⁴ J. Gagnepain, F. Castet and S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1533-1535.

directement engagé dans l'étape de cycloaddition [4+2]. Le (+)-aquaticol **503** est alors isolé des autres diastéréomères par séparation CLHP avec un rendement de 40% (Schéma 152).

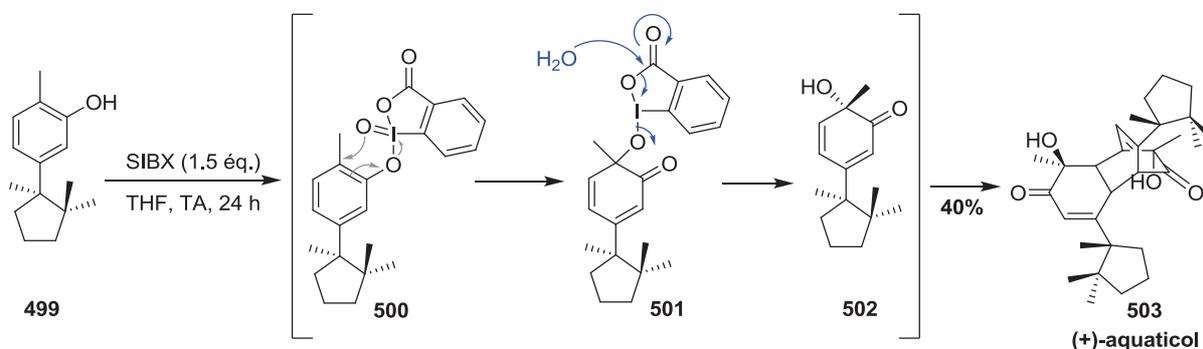


Schéma 152 : Synthèse totale du (+)-aquaticol.

Selon cette méthode, la synthèse totale de la wasabidiénone B₁ **506**, qui est un *ortho*-quinol non dimérisé, a été réalisée en utilisant le SIBX.¹⁸⁵ Le 1,3,5-triméthoxybenzène **504** conduit au composé 2,6-diméthylphénol substitué **505** en 9 étapes avec un rendement de 26 %. Une résolution CLHP permet d'obtenir le phénol **505** désiré de configuration *R*. La désaromatisation oxydante de ce phénol **505** est réalisée avec du SIBX et l'*ortho*-quinol désiré **506** est obtenu sous forme d'un mélange 1:1 avec son épimère en position 6 **507** avec un rendement de 95 %. Une séparation des diastéréomères par CLHP chirale permet d'isoler la (+)-wasabidiénone B₁ **506**.

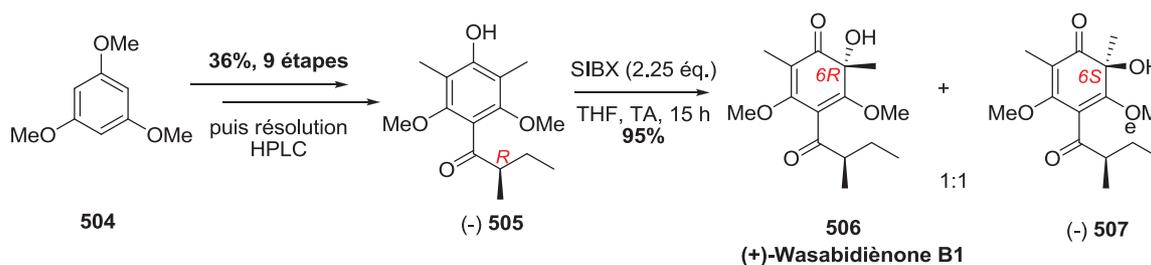


Schéma 153 : Synthèse totale de la wasabidiénone B₁.

Pour conclure, bien que les mécanismes mis en jeu pour la réaction d'oxydation désaromatisante de phénols ne soient pas encore totalement élucidés, de nombreuses applications de cette réaction en synthèse de produit naturel ont été décrites. Les réactifs à

¹⁸⁵ L. Pouységu, M. I. Marguerit, J. Gagnepain, G. Lyvinec, A. J. Eatherton and S. p. Quideau, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5211-5214.

base d'iode hypervalent (III et V) sont parmi les plus utilisés actuellement car relativement doux et compatibles avec des groupements fonctionnels complexes.

3.5. Désaromatisation oxydante de phénol à l'aide d'iode hypervalent (III), comparaison avec l'iode (V).

Au laboratoire, la réaction de désaromatisation oxydante à l'aide d'IBX (iode hypervalent (V)) a été étudiée dans le cadre de la synthèse d'analogues de l'épicocconone. Les conditions réactionnelles ont été mises au point et les produits de désaromatisation **338** et **339** sont obtenus en présence d'IBX, d'acide trifluoroacétique (TFA) et d'eau à partir du lactol **335** (Schéma 154) (2.6.1.5 Réaction de désaromatisation oxydante).⁹⁴

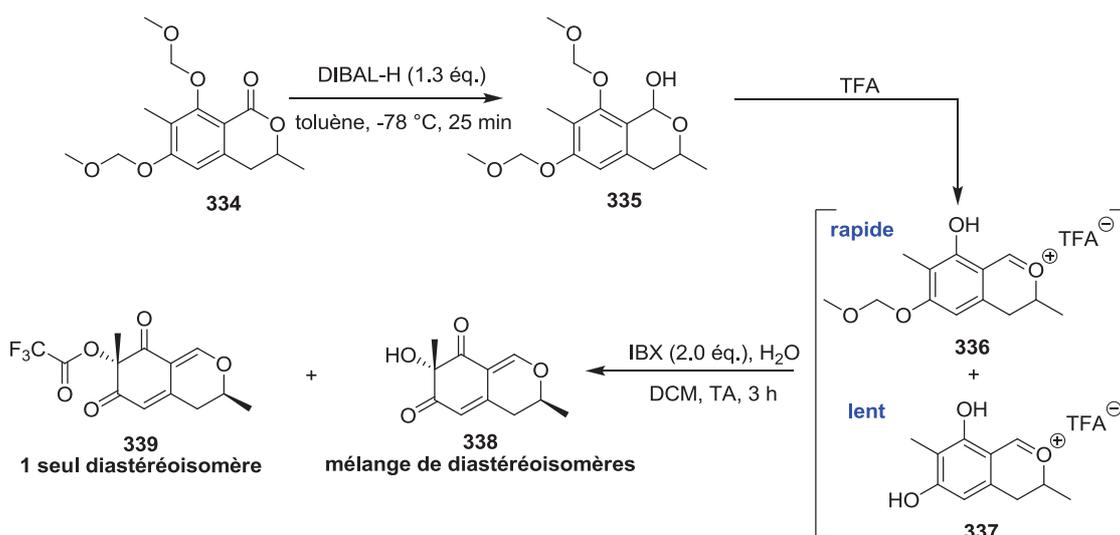


Schéma 154 : Réaction de désaromatisation oxydante pour la synthèse d'analogues de l'épicocconone.

Une étude RMN du proton et du carbone a permis de déterminer le passage par des intermédiaires oxonium **337** et **338**, formés successivement, qui sont ensuite désaromatisés (Schéma 154). Deux composés sont obtenus :

- 1) l'alcool désaromatisé **338** sous forme d'un mélange de deux diastéréomères inséparables.
- 2) de façon surprenante, l'ester de TFA **339** est également obtenu. Il est isolé sous forme d'un seul diastéréoisomère de configuration *trans* confirmée par une diffraction des

rayons X. Sa formation ne provient pas d'une réaction d'estérification de l'alcool désaromatisé **338** mais à un transfert du groupement TFA à partir d'un intermédiaire IBX-TFA.

Dans le cadre de cette thèse, la réaction de désaromatisation oxydante sera effectuée avec l'iode hypervalent (III) en transposant les conditions décrites précédemment avec l'iode hypervalent (V). Une optimisation des conditions réactionnelles a été nécessaire, lesquelles ont ensuite été appliquées à diverses séries de lactols **509**. La comparaison de ces deux méthodes a été faite *via* les rendements isolés et les rapports diastéréoisomériques des composés désaromatisés **510** et **511** (Schéma 155).

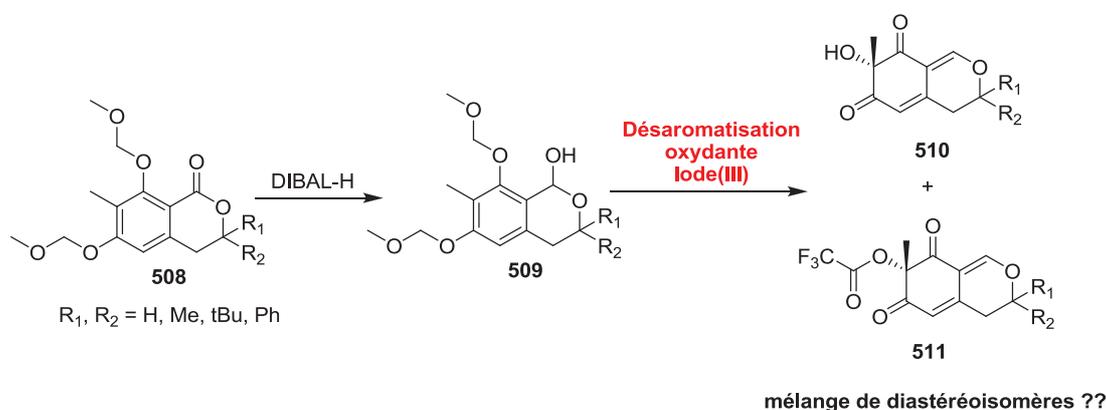


Schéma 155 : Réaction de désaromatisation oxydante avec des réactifs à base d'iode hypervalent (III).

Tout d'abord, il est nécessaire de préparer les différentes lactones **508** avant d'effectuer la réaction de désaromatisation oxydante à partir du lactol **509** (Schéma 155). Puis, différents réactifs à base d'iode hypervalent (III) (PIDA, PIFA ou IBA) seront testés.

3.5.1. Synthèse des différentes lactones 508a-d.

Une voie de synthèse des lactones, plus rapide que précédemment, a été développée au laboratoire à partir de l'atratate de méthyle **512**. Tout d'abord, les fonctions phénols de l'atratate de méthyle **512** sont protégées par des fonctions MOM pour donner l'ester **513**. Ce dernier est alors engagé dans l'étape d'addition-lactonisation soit en présence de l'acétone soit avec différents aldéhydes (acétaldéhyde, triméthylacétaldéhyde, benzaldéhyde)¹⁸⁶ (Schéma 156).

¹⁸⁶ N. Q. Vu, C. L. L. Chai, K. P. Lim, S. C. Chia and A. Chen, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7053-7058.

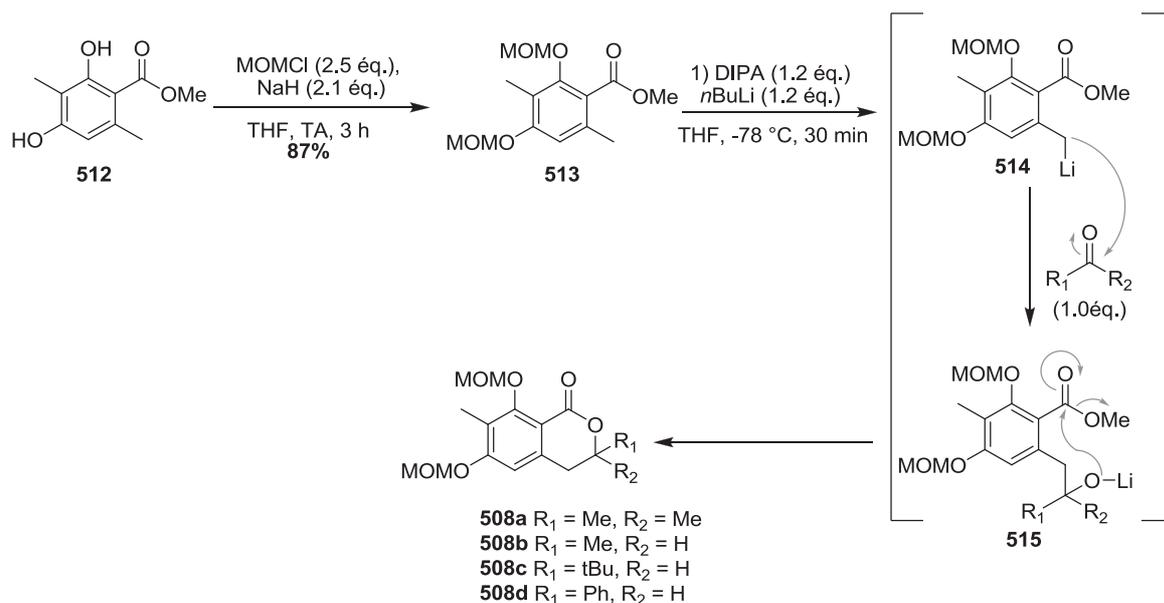


Schéma 156 : Synthèse des différentes lactones 508a-d.

A l'aide de l'amidure de *diisopropyl*lithium (LDA), l'anion **514** formé s'additionne sur la fonction carbonyle de l'acétone ou d'un aldéhyde. L'alcoolate de lithium intermédiaire **515** réagit sur la fonction ester et forme la lactone **508** correspondante (Schéma 156). Une optimisation de la température d'addition de l'acétone ou de l'aldéhyde a été nécessaire (Tableau 11).

Tableau 11 : Optimisation de la température d'addition de la fonction carbonyle.

	Réactifs	Température d'addition	Résultats
1	acétone	-78 °C	508a (69%)
2	acétaldéhyde	-78 °C	508b (18%)
3		-100 °C	508b (24%)
4	triméthylacétaldéhyde	-78 °C	508c (35%)
5		-100 °C	508c (65%)
6	benzaldéhyde	-100 °C	508d (41%)

Classiquement, l'addition du dérivé carbonyle est effectuée à -78 °C sur l'anion **514** de l'atratate de méthyle. Dans le cas de l'addition de l'acétone à -78 °C, la lactone désirée **508a** est isolée avec un rendement satisfaisant de 69% (Tableau 11, entrée 1).

Sachant que les aldéhydes sont plus réactifs que l'acétone, des rendements supérieurs sont attendus pour la synthèse des lactones **508b-d** (Schéma 156). Néanmoins suite à l'addition

d'acétaldéhyde ou de triméthylacétaldéhyde, une diminution importante des rendements est observée. La lactone **508b** est isolée avec seulement 18% de rendement (Tableau 11, entrée 2) et la lactone **508c** avec 35% (Tableau 11, entrée 4). Cette différence de rendement peut s'expliquer par la formation du dimère **517** observée lors de l'addition de l'atratate de méthyle protégé **513** sur le LDA à -78 °C (Schéma 157). Pour cela, le lithien **514** s'additionne sur la fonction ester d'une deuxième molécule d'atratate de méthyle **513** pour former l'énolate de lithium intermédiaire **516**. Ce dernier réagit intramoléculairement avec la fonction carbonyle de l'ester et permet la cyclisation menant au dimère **517**.

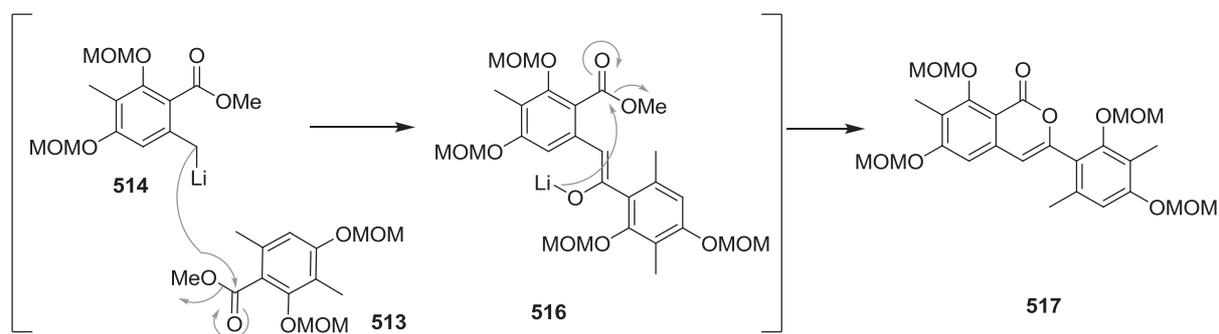


Schéma 157 : Mécanisme expliquant la formation du dimère **517**.

Afin de diminuer la formation de ce dimère **517**, nous avons décidé d'abaisser la température d'addition à -100 °C. Dans le cas de l'acétaldéhyde, la lactone correspondante **508b** est isolée avec un rendement de 24% (Tableau 11, entrée 3). En comparaison avec le rendement de 18% obtenu à -78 °C, une légère augmentation est observée due à la diminution de la formation du dimère **517**. En revanche, le rendement isolé reste faible quelle que soit la température d'addition à cause de la difficulté de manipulation de l'acétaldéhyde.

Dans le cas du triméthylacétaldéhyde, la lactone **508c** a été préparée avec un rendement de 65% lorsque l'addition est effectuée à -100 °C (Tableau 11, entrée 5). Alors qu'à -78 °C le rendement était de 35%, une augmentation importante est mise en évidence car le dimère **517** n'a été observé qu'à l'état de traces.

Pour finir, suivant les résultats précédents, l'addition du benzaldéhyde n'a été réalisée qu'à -100 °C et la lactone correspondante isolée **508d** avec un rendement moyen de 41% (Tableau 11, entrée 6).

A la suite d'une optimisation de la température d'addition, les quatre lactones **508a-d** ont été préparées pour effectuer la transposition des conditions de désaromatisation oxydante de l'iode (V) à l'iode (III).

3.5.2. Transposition des conditions de désaromatisation oxydante.

La différence majeure entre l'iode hypervalent (III) et (V) est la nécessité d'un nucléophile externe pour l'iode (III). Selon le mécanisme, un échange de ligand entre un ligand oxygéné porté par l'atome d'iode et la fonction phénol de l'oxonium **518** mène à l'intermédiaire **519**. Ce dernier peut alors subir l'addition d'un nucléophile externe et ainsi conduire au produit de désaromatisation **520** (Schéma 158).

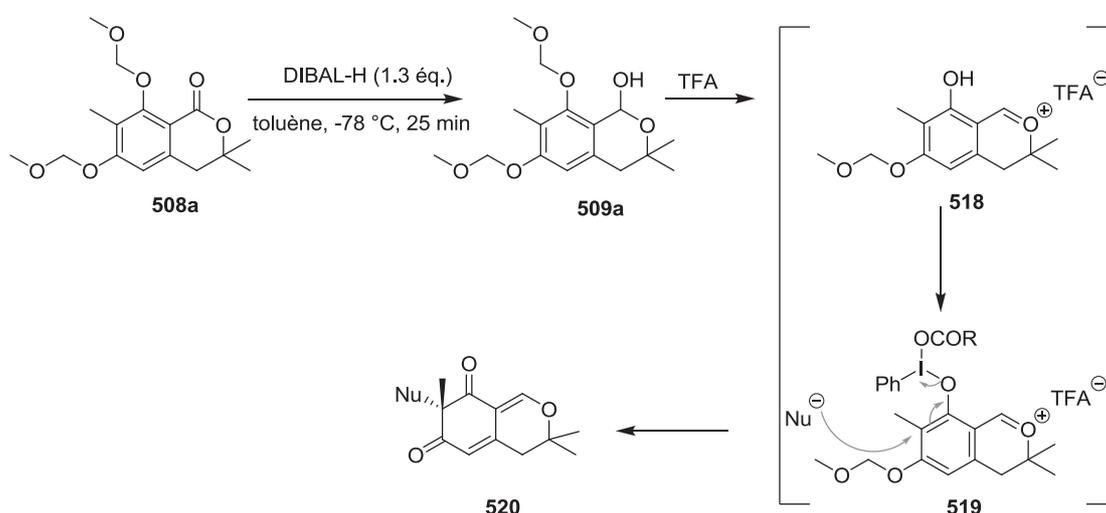


Schéma 158 : Désaromatisation oxydante à l'aide d'iode hypervalent (III).

Les conditions optimales pour l'iode (V), développées au laboratoire, utilisent deux équivalents d'IBX, sept équivalents d'acide trifluoroacétique (TFA) et vingt équivalents d'eau. En appliquant ces conditions, deux sources de nucléophiles sont attendues : l'eau et le TFA (Schéma 158).⁹⁴

Dans un premier temps, la transposition des conditions réactionnelles pour cette réaction de désaromatisation oxydante sera effectuée sur le composé substitué par deux méthyles évitant ainsi l'obtention d'un mélange de diastéréomères.

3.5.2.1. Transposition des conditions réactionnelles sur le composé substitué par deux méthyles.

Cette étude a été réalisée en présence des réactifs iodés les plus décrits dans la littérature : le PIDA ((diacétoxyiodo)benzène), le PIFA ([bis(trifluoacétoxy)iodo]benzène) et l'IBA (acide 2-iodosobenzoïque) (Figure 28).

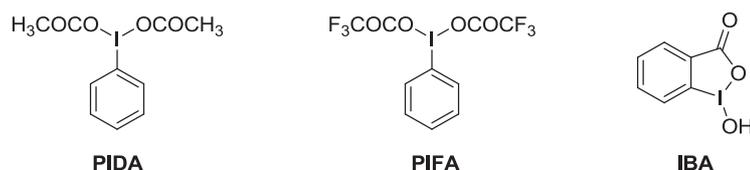


Figure 28 : Réactifs à base d'iode hypervalent (III).

Tout d'abord, la lactone **508a** est réduite en lactol **509a** à l'aide d'hydruure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) puis engagé dans l'étape de désaromatisation oxydante en présence d'iode hypervalent (III), d'acide trifluoroacétique (TFA) et d'eau *via* l'ion oxonium **518** ou **521** (Schéma 159).

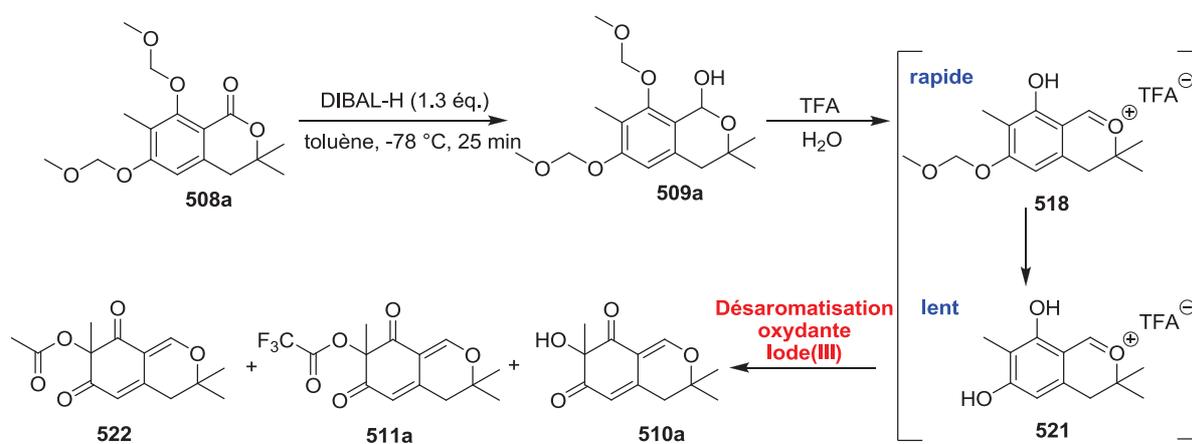


Schéma 159 : Réaction de désaromatisation oxydante sur la série diméthyle.

L'application des conditions de désaromatisation oxydante, développée pour l'IBX, à l'aide d'iode hypervalent (III) a nécessité une optimisation des conditions réactionnelles présentées dans les Tableau 12 et Tableau 13.

Tableau 12 : Transposition des conditions de désaromatisation oxydante à l'aide d'iode hypervalent (III).

	Oxydant	TFA	H ₂ O	Temps d'attente (lactol + TFA)	Résultats (sur 2 étapes)
	IBX (2.0 éq.)	7.0 éq.	20.0 éq.	-	510a 68%
1	PIDA (2.0 éq.)	7.0 éq.	20.0 éq.	-	- Déprotection des phénols - Pas de désaromatisation observée
2	PIFA (2.0 éq.)	7.0 éq.	20.0 éq.	-	- Déprotection des phénols - Pas de désaromatisation observée

A l'image des conditions utilisées en présence d'IBX⁹⁴ (iode hypervalent (V)), l'utilisation de deux équivalents de PIDA ou de PIFA, de sept équivalents d'acide trifluoroacétique (TFA) et de vingt équivalents d'eau n'a pas conduit à une réaction de désaromatisation oxydante car seule la déprotection des phénols est observée (Tableau 12, entrées 1 et 2). Suite à ces résultats, l'interrogation reposait sur l'étape d'échange de ligand qui n'avait visiblement pas lieu alors que la formation de l'oxonium et la déprotection des fonctions phénols sont rapides.

De façon à former l'oxonium **521** de manière certaine, le lactol **509a** a été laissé en présence de vingt équivalents de TFA pendant douze heures. La déprotection des fonctions phénols a été suivie par RMN ¹H et une fois cette dernière complète, le PIFA et l'eau ont été ajoutés (Tableau 13).

Tableau 13 : Optimisation des conditions de désaromatisation oxydante.

	Oxydant	TFA	H ₂ O	Temps d'attente (lactol + TFA)	Résultats (sur 2 étapes)	
					510a	511a
	IBX (2.0 éq.)	7.0 éq.	20.0 éq.	-	68%	-
3	PIFA (2.0 éq.)	20.0 éq.	20.0 éq.	12 h	35%	(non isolé)
4	PIFA (2.0 éq.)	20.0 éq.	20.0 éq.	2 h	23%	36%

Suite à la déprotection complète des fonctions phénols, la réaction de désaromatisation oxydante a bien eu lieu et l'alcool désaromatisé **510a** a été isolé avec un rendement de 35% (Tableau 13, entrée 3). En comparaison, ce même composé est obtenu avec un rendement de 68% à l'aide d'IBX. Les résultats montrent la nécessité d'une complète déprotection des

fonctions phénols pour l'utilisation d'iode hypervalent (III) d'une part et d'autre part que l'addition nucléophile intermoléculaire est plus difficile et ne permet pas d'obtenir des rendements comparables à ceux de l'IBX.

Une diminution du temps de déprotection de douze à deux heures n'a pas modifié significativement les résultats obtenus. L'alcool désaromatisé **510a** est isolé avec un rendement de 23% et l'ester de TFA **511a** avec un rendement de 36% (Tableau 13, entrée 4). Logiquement, le composé **511a** est formé majoritairement de par l'utilisation d'un large excès de TFA (20.0éq.) parallèlement à l'élimination d'un groupement trifluoroacétate lors de l'étape d'échange de ligand.

Nous avons donc conservé ces conditions pour la suite de l'étude sur cette réaction de désaromatisation oxydante (Tableau 14).

Tableau 14 : Application des conditions optimales de désaromatisation oxydante en présence d'iode hypervalent (III).

	Oxydant	TFA	H ₂ O	Temps d'attente (lactol + TFA)	Résultats (sur 2 étapes)	
					510a	511a
	IBX (2.0 éq.)	7.0 éq.	20.0 éq.	-	68%	-
4	PIFA (2.0 éq.)	20.0 éq.	20.0 éq.	2 h	23%	36%
5		20.0 éq.	-	2 h	-	25%
6	PIDA (2.0 éq.)	20.0 éq.	20.0 éq.	2 h	23%	15%
7		20.0 éq.		2 h	-	30%
8	IBA (2.0 éq.)	20.0 éq.	20.0 éq.	2 h	-	12%

En l'absence d'eau, l'ester de TFA **511a** est obtenu seul avec un rendement de 25% utilisant le PIFA (Tableau 14, entrée 5). En comparaison avec les rendements obtenus en présence d'eau (Tableau 14, entrée 4), une diminution significative du rendement de la réaction (25% sans eau et 59% avec eau) a été obtenue alors que plus aucune compétition avec l'attaque du nucléophile entre l'eau et le TFA ne devrait se produire.

De manière similaire avec le PIDA, en l'absence d'eau, l'alcool désaromatisé **510a** est isolé avec un rendement de 23% et l'ester de TFA **511a** à hauteur de 15% (Tableau 14, entrée 6). Sans eau, l'ester de TFA **511a** est obtenu seul avec un rendement de 30% (Tableau 14,

entrée 7). De manière surprenante, la formation de l'ester d'acétate **522** n'a pas été observée suivant l'addition nucléophile intermoléculaire du groupement acétate (seulement un équivalent d'acétate relargué).

Pour finir, un essai avec l'IBA en présence d'eau a conduit de manière surprenante uniquement à l'ester de TFA avec un faible rendement de 12% même avec l'eau dans le milieu réactionnel (Tableau 14, entrée 8).

Essai d'addition d'un nucléophile autre que l'eau ou le TFA.

Contrairement à l'iode (V), la réaction de désaromatisation oxydante avec l'iode (III) permet de faire varier les nucléophiles puisque l'addition est intermoléculaire. Lorsque l'eau est remplacée par le méthanol, l'éther méthylique correspondant **523** est alors obtenu avec un rendement faible de 12% (Schéma 160). Il est à noter que la formation de l'ester de TFA n'a pas été observée alors que l'acide trifluoroacétique (TFA) est présent en large excès dans le milieu. Cependant, la nucléophilie de ce groupement est moindre par rapport à celle du méthanol.

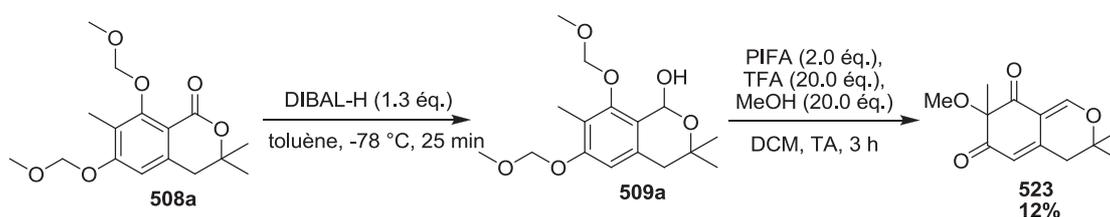


Schéma 160 : Utilisation du méthanol comme espèce nucléophile.

Ce résultat laisse entrevoir la possibilité d'introduire d'autres fonctions sur ce composé désaromatisé grâce à l'addition nucléophile intermoléculaire.

En définitive, la réaction de désaromatisation oxydante est possible sur ces substrats en présence d'iode hypervalent (III). Une optimisation des conditions de déprotection des fonctions phénols à l'aide de TFA a été nécessaire. Cependant, les produits désaromatisés provenant soit de l'addition nucléophile intermoléculaire de l'eau, ou du TFA, ou du méthanol sont isolés avec des rendements inférieurs à ceux obtenus avec l'IBX.

Afin de poursuivre cette étude et comparer les rapports diastéréoisomériques, les conditions de désaromatisation oxydante déterminées précédemment seront appliquées aux composés monosubstitués par des groupements méthyle, *tert*butyle et phényle.

3.5.2.2. Application au composé substitué par un groupement méthyle.

Dans le cadre de ce travail, les conditions optimales mises au point avec l'iode (III) et nécessitant une complète déprotection des fonctions phénols ont été appliquées sur le composé monométhylé dans le but de comparer les rendements mais également les rapports diastéréoisomériques avec ceux obtenus en présence d'iode (V) (Schéma 161).

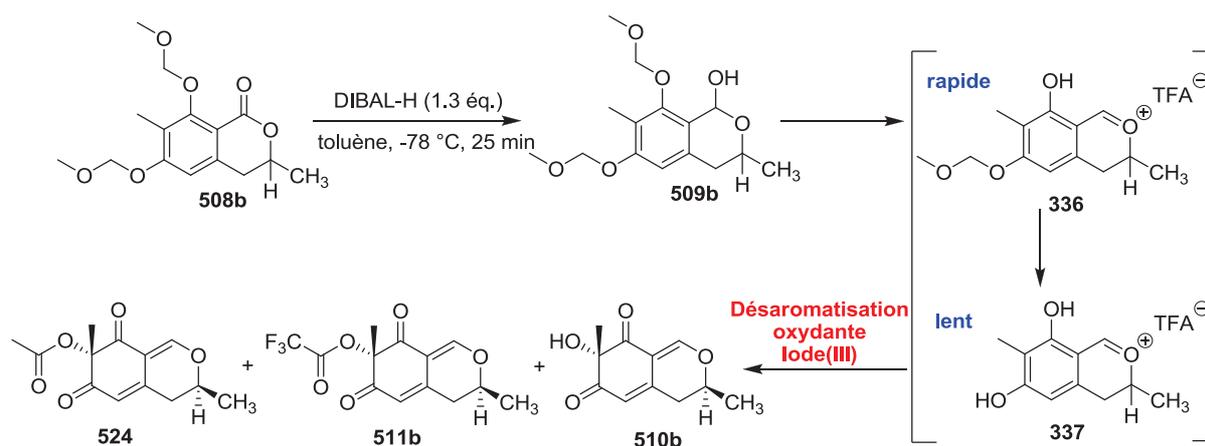


Schéma 161 : Réaction de désaromatisation oxydante sur la série monométhylée.

Suivant des travaux réalisés précédemment au laboratoire, rappelons tout d'abord que cette réaction de désaromatisation oxydante en présence d'IBX conduit à l'alcool désaromatisé **510b** avec des rendements allant de 30 à 48% et des rapports diastéréoisomériques entre 50/50 et 90/10 selon les proportions de TFA et d'eau. D'autre part, l'ester de TFA est toujours isolé sous forme d'un seul diastéréomère de configuration *trans* (2.6.1.5 Réaction de désaromatisation oxydante).⁹⁴

Tableau 15 : Application des conditions de désaromatisation oxydante en présence d'iode hypervalent (III) en série monométhylée.

	Oxydant	TFA	H ₂ O	Temps d'attente (lactol + TFA)	Résultats (sur 2 étapes)
	IBX (2.0 équ.)	7.0 équ.	20.0 équ.	-	510b 48% (r.d. 90/10)
1	PIFA (2.0 équ.)	20.0 équ.	20.0 équ.	2 h	- Pas de désaromatisation observée - Dégradation
2	PIDA (2.0 équ.)	20.0 équ.	20.0 équ.	2 h	- Pas de désaromatisation observée - Dégradation

Malheureusement, que ce soit en présence de PIDA ou de PIFA, aucun produit de désaromatisation n'a été observé (Tableau 15, entrées 1 et 2). Dans la mesure où la réactivité ne diffère pas entre les composés monométhylé et diméthylé, aucune explication rationnelle ne justifie ce résultat. Une des hypothèses est la possible ouverture du cycle dihydropyranique sous forme d'aldéhyde d'un côté et d'alcool de l'autre en présence d'un large excès de TFA qui empêcherai toute désaromatisation oxydante en présence d'iode hypervalent (Figure 29).

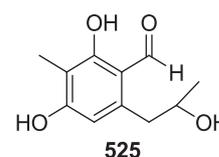


Figure 29 : Possible ouverture de cycle.

Malgré ce résultat inattendu, nous avons décidé de poursuivre l'étude comparative I(III) / I(V). Dans le cadre de ce projet, la désaromatisation oxydante a été appliquée aux substitutions de type *tert*butyle et phényle. Pour cela, il sera nécessaire de réaliser tout d'abord la réaction avec l'IBX pour ensuite effectuer la comparaison avec l'iode (III).

3.5.2.3. Application au composé substitué par un groupement *tert*butyle.

Dans le but de comparer les rendements et les rapports diastéréoisomériques, les conditions réactionnelles optimales en présence d'iode (III) ont été appliquées à la série *tert*butylique (Schéma 162).

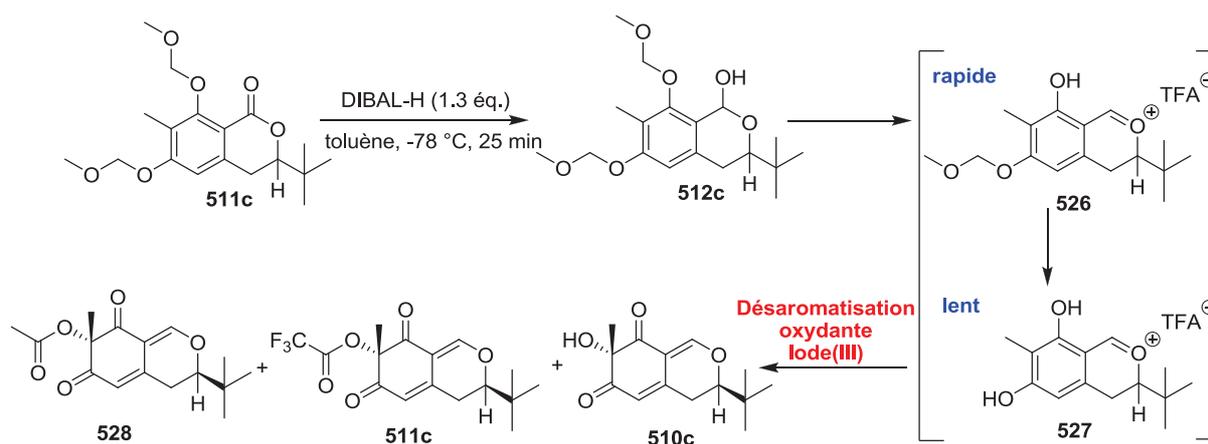


Schéma 162 : Réaction de désaromatisation oxydante sur la série *tert*butylée.

Tout d'abord, lorsque cette réaction de désaromatisation oxydante est effectuée à l'aide d'IBX des rendements similaires à ceux obtenus en série monométhylée sont

observés. Selon les conditions optimales⁹⁴ (deux équivalents d'IBX, sept équivalents d'acide trifluoroacétique (TFA) et vingt équivalents d'eau), l'alcool désaromatisé **510c** est isolé avec un rendement de 41% et un rapport diastéréoisomérique de 83/17.

Tableau 16 : Application des conditions de désaromatisation oxydante en présence d'iode hypervalent (III) en série *tert*butylée.

	Oxydant	TFA	H ₂ O	Temps d'attente (lactol + TFA)	Résultats (sur 2 étapes)	
					510c	511c
	IBX (2.0 éq.)	7.0 éq.	20.0 éq.	-	41% (r.d.83/17)	-
1	PIFA (2.0 éq.)	20.0 éq.	20.0 éq.	2 h	23% (r.d.70/30)	(non isolé)
2	PIDA (2.0 éq.)	20.0 éq.	-	2 h	-	12% (r.d. 60/40)

Avec le PIFA, en présence de vingt équivalents d'eau et de TFA, l'alcool désaromatisé **510c** est obtenu avec un rendement de 23% et un rapport diastéréoisomérique de 70/30 (Tableau 16, entrée 1). L'ester de TFA **511c** n'a pu être isolé car il était présent en trop faible quantité. A l'image du composé substitué par deux méthyles, les rendements isolés avec l'iode (III) sont inférieurs à ceux de l'iode (V) ainsi que la diastéréosélectivité.

Avec le PIDA, sans eau, seul l'ester de TFA **511c** est obtenu avec un rendement faible de 12%. En revanche, une légère diastéréosélectivité est observée pour la première fois sur ce composé avec un rapport de 60/40 (Tableau 16, entrée 2). Contrairement à l'iode (V), l'utilisation de l'iode (III) et l'addition nucléophile intermoléculaire du groupement trifluoroacétate n'engendre pas une diastéréosélectivité importante pour une face d'attaque par rapport à l'autre. La formation de l'ester d'acétate **528** n'a pas été observée suivant l'addition nucléophile intermoléculaire du groupement acétate.

Afin de confirmer ce résultat, l'étude de désaromatisation oxydante a finalement été appliquée au composé substitué par un groupement phényle.

3.5.2.4. Application au composé substitué par un groupement phényle.

Les conditions réactionnelles en présence d'iode (III) ont été appliquées au lactol substitué par un groupement phényle (Schéma 163).

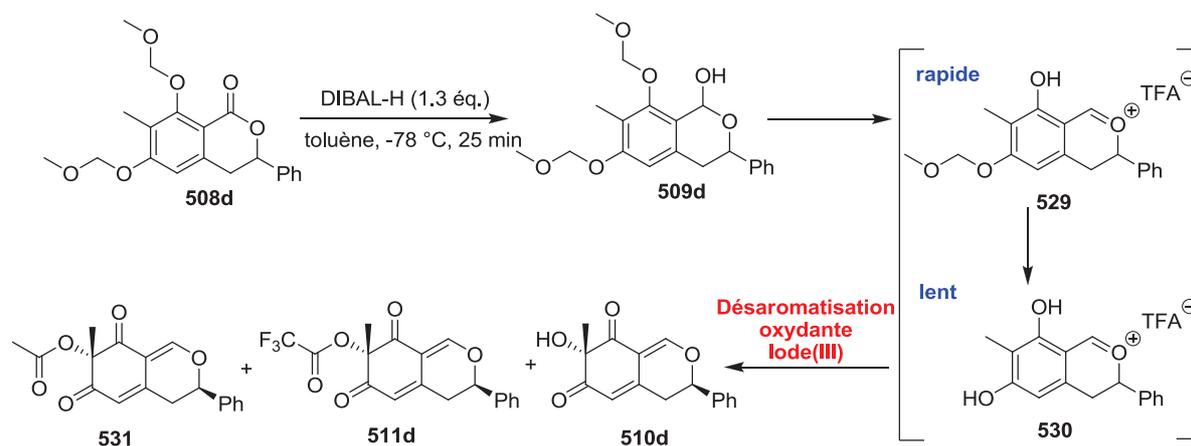


Schéma 163 : Réaction de désaromatisation oxydante sur la série phénylée.

Lorsque cette réaction de désaromatisation oxydante est effectuée à l'aide d'IBX des rendements similaires à ceux obtenus en série monométhylée sont observés. Dans les conditions optimales mises au point au laboratoire⁹⁴ (deux équivalents d'IBX, sept équivalents d'acide trifluoroacétique (TFA) et vingt équivalents d'eau), l'alcool désaromatisé désiré **510d** est obtenu avec un rendement de 55% et un rapport diastéréoisomérique de 86/14.

Tableau 17 : Application des conditions de désaromatisation oxydante en présence d'iode hypervalent (III) en série phénylée.

	Oxydant	TFA	H ₂ O	Temps d'attente (lactol + TFA)	Résultats (sur 2 étapes)	
					510d	511d
	IBX (2.0 éq.)	7.0 éq.	20.0 éq.	-	55% (r.d. 86/14)	-
1	PIFA (2.0 éq.)	20.0 éq.	20.0 éq.	2 h	15% (r.d. 65/35)	(non isolé)

En présence de vingt équivalents d'eau et de TFA, l'alcool désaromatisé **510d** est isolé avec un faible rendement de 15% et un rapport diastéréoisomérique de 65/35 (Tableau 17, entrée 1). De façon similaire aux composés substitués par un groupement *tert*butyle ou deux

méthyles, les résultats de désaromatisation oxydante avec l'iode (III) sont inférieurs à ceux obtenus avec l'iode (V) et la formation de l'ester d'acétate **531** n'a pas été observée suivant l'addition nucléophile intermoléculaire du groupement acétate.

3.5.3. Bilan de la réaction de désaromatisation oxydante à l'aide d'iode hypervalent (III).

Au terme de cette étude, il apparaît que les réactifs à base d'iode hypervalent (III) conduisent également à une désaromatisation oxydante en *ortho* d'une fonction phénol comme les dérivés à base d'iode hypervalent (V). Pour l'iode (III), l'addition nucléophile intermoléculaire engendre une diminution de la diastéréosélectivité par rapport à l'iode (V) pour lequel le passage par un réarrangement des ligands nommé « hypervalent twist » suivi d'une addition intramoléculaire contrôle cette diastéréosélectivité (Schéma 164).

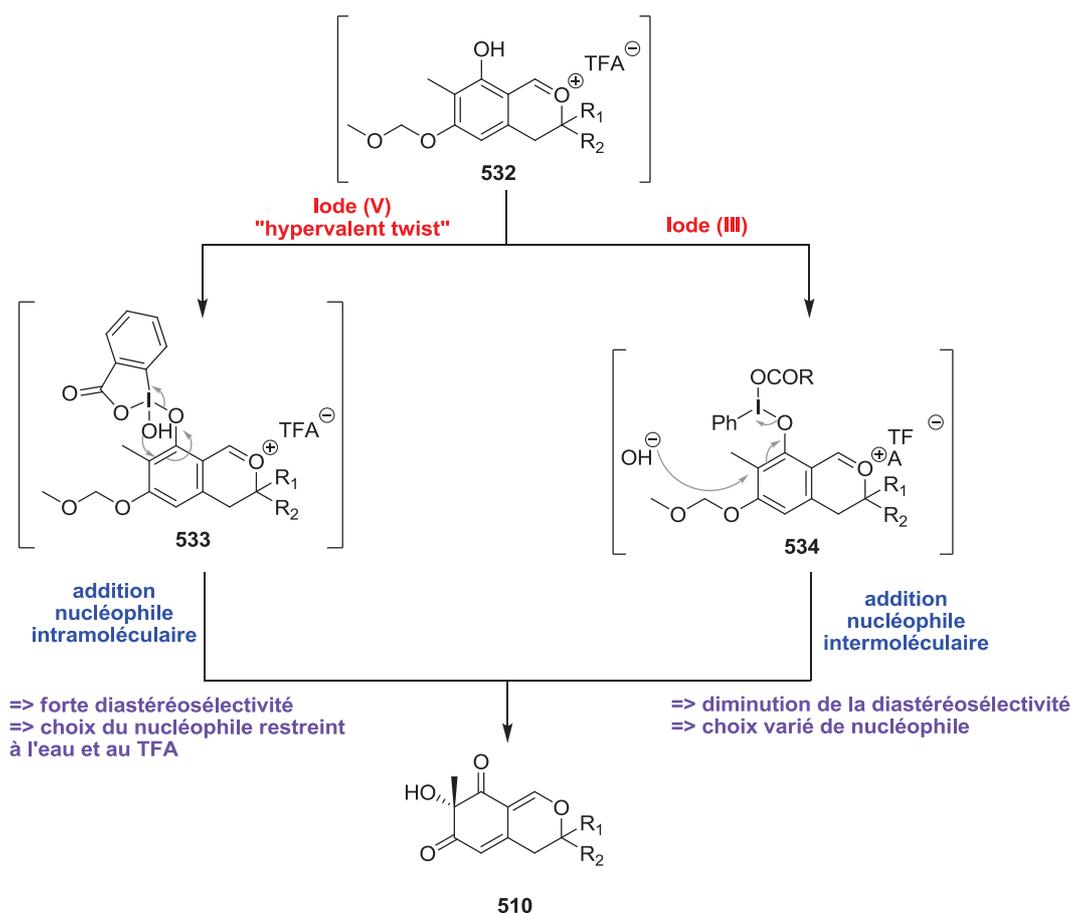


Schéma 164 : Schéma bilan de la réaction de désaromatisation oxydante avec l'iode hypervalent (III) ou (V).

Contrairement aux résultats obtenus avec l'IBX⁹⁴, l'ester de TFA est obtenu sous forme d'un mélange de diastéréomères dans le cas de la série *tert*butylique lorsque le PIDA est utilisé. Ces différences de réactivité permettront peut-être de compléter les propositions mécanistiques faites pour cette réaction de désaromatisation oxydante en présence d'iode hypervalent. En revanche, le mécanisme de cette réaction avec l'iode (III) laisse entrevoir la possibilité d'introduire des groupements autres des alcools, des éthers ou des esters et ainsi envisager une fonctionnalisation plus importante.

Finalement, ces conditions réactionnelles de désaromatisation oxydante utilisant l'iode (III) pourraient être appliquées à la synthèse totale de l'epicocconone. En effet, la diastéréosélectivité est moindre par rapport à l'iode (V) ce qui signifie que le diastéréomère *cis* est obtenu en plus grande proportion par rapport au composé de configuration *trans* majoritaire, cependant les rendements restent inférieurs.

Dans l'optique de contrôler la diastéréosélectivité de cette réaction, la synthèse de dérivés chiraux de l'iode hypervalent (III) ou (V) pourrait être une solution pour favoriser un diastéréomère par rapport à un autre. En utilisant des structures issues du pool chiral (camphre, menthone, ...), il est plausible d'imaginer la transformation de ces structures en réactifs iodés chiraux pour ensuite les tester au sein de la réaction de désaromatisation oxydante (Schéma 165).

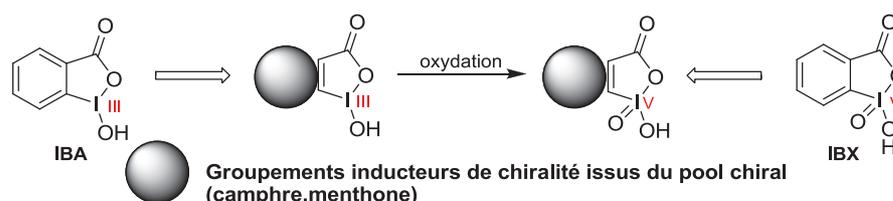


Schéma 165 : Structure des réactifs iodés chiraux possibles.

Chapitre 4 :

*Synthèse de dérivés chiraux de l'iode
hypervalent.*

4. SYNTHESE DE DERIVES CHIRAUX DE L'IODE HYPERVALENT.

L'utilisation de l'iode hypervalent en synthèse organique est de plus en plus répandue depuis ces dernières années. Le large spectre de réactions utilisant l'iode hypervalent (oxydation, désaromatisation oxydante, cyclisation, réarrangement, déshydrogénation) en fait un réactif de choix pour la synthèse de molécules complexes.^{134,135,137,138} Par conséquent, le développement des versions asymétriques de ces réactions mettant en jeu des réactifs chiraux à base d'iode hypervalent (III ou V) s'est considérablement accru ces dernières années.^{187,188}

4.1. Introduction sur les réactifs chiraux à base d'iode hypervalent.

En 1907, le premier réactif chiral à base d'iode hypervalent, tartrate de diphényliodonium, a été décrit par Pribam.¹⁸⁹ Cependant, son utilisation en tant qu'oxydant chiral n'a été révélée que ces dernières années. Depuis, un certain nombre de catalyseurs a été décrit dans la littérature. Leurs utilisations en synthèse organique peuvent être divisées en quatre classes¹⁸⁷ :

- 1) Oxydation asymétrique de sulfures en sulfoxydes
- 2) Fonctionnalisation en position α d'un groupement carbonyle
- 3) Fonctionnalisation d'un alcène
- 4) Réaction de désaromatisation oxydante

Ces quatre classes seront détaillées les unes après les autres en s'attachant tout d'abord à la préparation du réactif à base d'iode hypervalent puis à son utilisation en synthèse organique.

¹⁸⁷ A. Parra and S. Reboredo, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17244-17260.

¹⁸⁸ H. Liang and M. A. Ciufolini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11849-11851.

¹⁸⁹ R. Pribam, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, *351*, 481-485.

4.1.1. Oxydation asymétrique de sulfures en sulfoxydes.

La plupart du temps, les sulfures sont oxydés en sulfoxydes à l'aide d'eau oxygénée. Dans ces conditions, aucun contrôle de la stéréochimie n'est possible donnant accès à un mélange de deux énantiomères (Schéma 166). L'enjeu de cette réaction est donc de la rendre stéréochimiquement sélective.



Schéma 166 : Oxydation de sulfures en sulfoxydes.

Dans le cas de l'induction asymétrique, de nombreux réactifs à base d'iode hypervalent (III) ou (V) ont été développés. Par exemple, les ligands chiraux, situés sur l'atome d'iode, peuvent être des acides carboxyliques¹⁹⁰, des acides sulfoniques¹⁹¹, des alcools¹⁹², des groupements binaphtyles¹⁹³, des éthers¹⁹⁴ ou de façon plus originale des β -cyclodextrines¹⁹⁵.

En 1986, Imamoto a été l'un des premiers à utiliser des dérivés chiraux λ^3 -iodanes préparés à partir des anhydrides L-tartriques **535** (Schéma 167).^{190a}

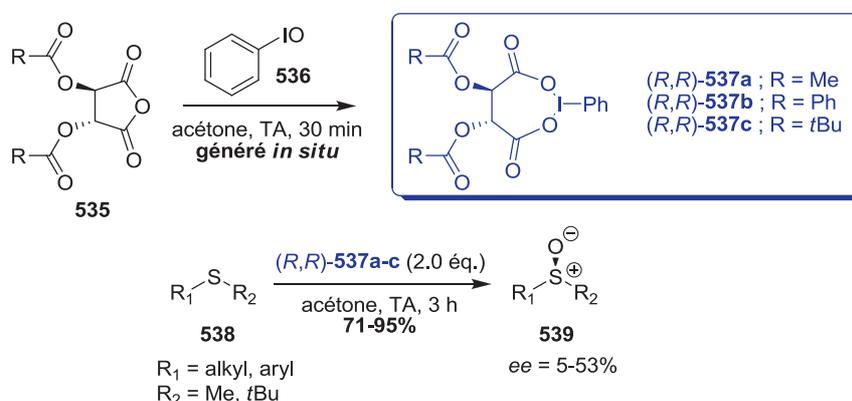


Schéma 167 : Préparation de dérivés chiraux λ^3 -iodanes à l'aide d'anhydrides L-tartriques pour l'oxydation asymétrique de sulfures en sulfoxydes.

¹⁹⁰ a) T. Imamoto and H. Koto, *Chem. Lett.* **1986**, 967-968, b) D. G. Ray and G. F. Koser, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1607-1610.

¹⁹¹ a) E. Hatzigrigoriou, A. Varvoglis and M. Bakola-Christianopoulou, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 315-318, b) M. Xia and Z.-C. Chen, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1315-1320.

¹⁹² D. G. Ray and G. F. Koser, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5672-5673.

¹⁹³ M. Ochiai, Y. Takaoka, Y. Masaki, Y. Nagao and M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5677-5678.

¹⁹⁴ a) G. A. Rabah and G. F. Koser, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6453-6456, b) T. Wirth and U. H. Hirt, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 23-26, c) U. H. Hirt, B. Spingler and T. Wirth, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7674-7679.

¹⁹⁵ A. W. Czarnik, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 924-927.

A partir du iodosylbenzène **536**, les réactifs iodés (*R,R*)-**537a-c** sont générés *in situ* à l'aide de différents anhydrides L-tartriques **535** à température ambiante et se présentent sous la forme d'un cycle à sept centres. Ces réactifs ont montrés la possibilité d'oxyder les sulfures **538** en sulfoxydes **539** avec des rendements allant de bons à excellents (71-95%) mais également avec un excès énantiomérique prometteur de 53% (Schéma 167).

Quelques années plus tard, Koser a utilisé le menthol comme source de chiralité et a ainsi préparé des réactifs λ^3 -iodanes chiraux (Schéma 168).¹⁹²

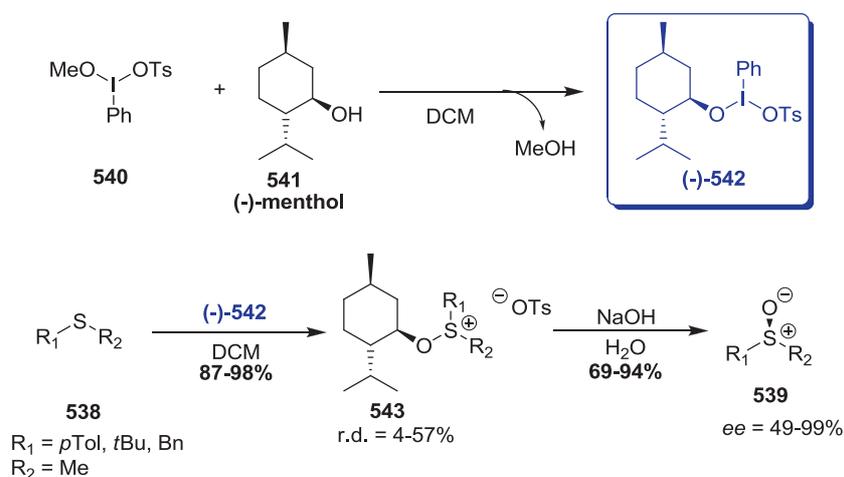


Schéma 168 : Synthèse de réactifs λ^3 -iodanes chiraux basés sur la structure du menthol pour l'oxydation asymétrique de sulfures en sulfoxydes.

Dans un premier temps, le réactif chiral iodé (-)-**542** est préparé par échange de ligand d'un groupement méthoxy par le (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-menthol **541** sur l'atome d'iode. Dans un deuxième temps, ce réactif iodé **542** réagit avec les sulfures **538** pour former les diastéréomères **543**, séparables par recristallisation, avec de bons rendements. Ces derniers subissent séparément une hydrolyse basique pour mener aux sulfoxydes **539** avec d'excellents excès énantiomériques allant jusqu'à 99% (Schéma 168).

Dans un exemple décrit par Kita en 1999, un composé à base d'iode hypervalent (V), obtenu à partir du PhIO_2 , est utilisé.¹⁹⁶ Pour la première fois, cette publication décrit l'oxydation asymétrique de sulfure en sulfoxydes à l'aide d'une quantité catalytique de réactif iodé.

¹⁹⁶ H. Tohma, S. Takizawa, H. Watanabe, Y. Fukuoka, T. Maegawa and Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3519-3523.

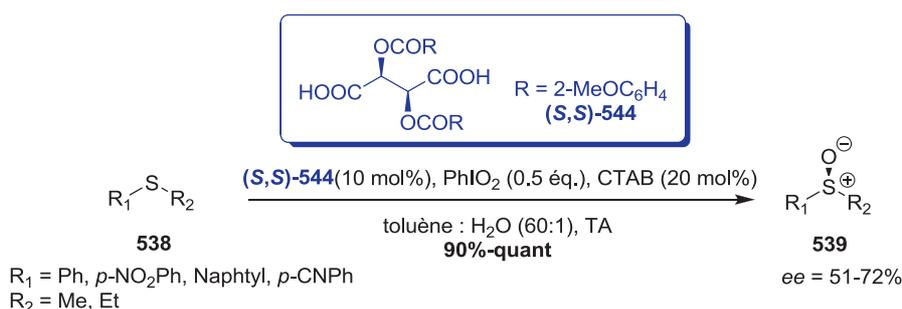


Schéma 169 : Premier exemple d'oxydation asymétrique en version catalytique.

La réaction d'oxydation est effectuée dans un mélange toluène/eau et en présence de bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB) achiral comme agent de transfert de phase. L'utilisation de l'acide (*S,S*)-2-méthoxydibenzoyl-D-tartrique **544** en tant que source de chiralité a permis d'obtenir des excès énantiomériques supérieurs à 51% ainsi que d'excellents rendements (90% à quantitatif). Les auteurs ont proposé la formation d'un intermédiaire par coordination entre le groupement méthoxy de l'acide tartrique **544** et l'atome d'iode pour expliquer l'énantiosélectivité (Schéma 169).

Ces dernières années, Zhdankin a préparé une grande variété de réactifs chiraux à base d'iode hypervalent (V) en utilisant des aminoacides comme source de chiralité.¹⁹⁷

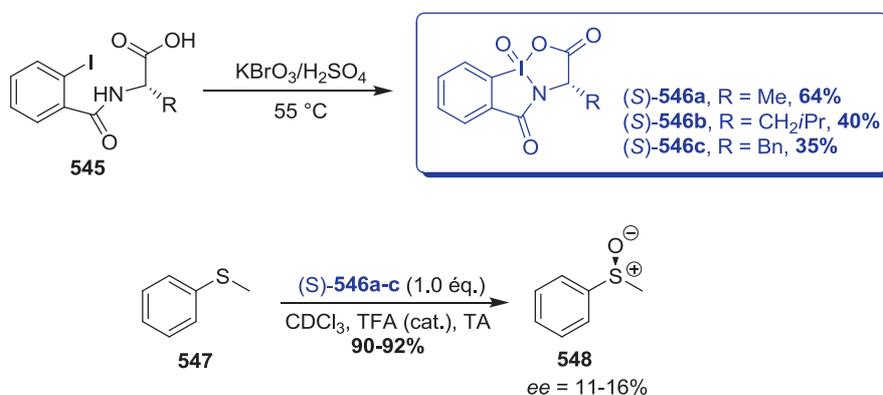


Schéma 170 : Synthèse de réactifs λ^5 -iodanes chiraux basés sur la structure d'acides aminés pour l'oxydation asymétrique de sulfures en sulfoxydes.

Les réactifs λ^5 -iodanes chiraux **546a-c** sont obtenus par oxydation de l'atome d'iode en présence de bromate de potassium (KBrO_3) dans l'acide sulfurique. Ces derniers ont été testés pour l'oxydation du méthylphénylsulfure **547** en sulfoxyde correspondant **548**. Malgré

¹⁹⁷ V. V. Zhdankin, J. T. Smart, P. Zhao and P. Kiprof, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5299-5302.

les excellents rendements observés, les excès énantiomériques restent très faibles (11-16%) (Schéma 170).

En 2010, Wirth a préparé des réactifs λ^5 -iodanes chiraux en utilisant des esters de bornéol, menthol ou encore alcool de fenchyle.¹⁹⁸

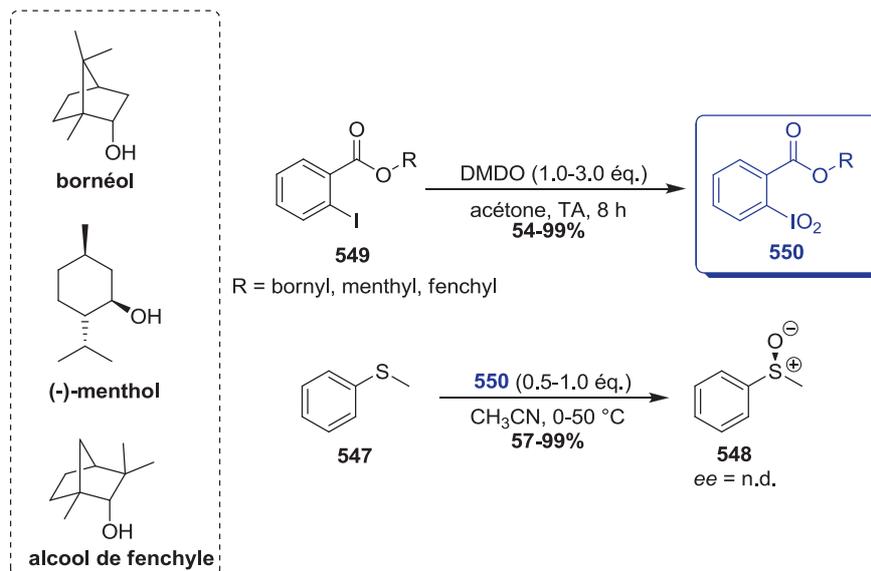


Schéma 171 : Synthèse de réactifs λ^5 -iodanes chiraux pour l'oxydation asymétrique de sulfures en sulfoxydes.

Suite à l'obtention des dérivés iodés 550 avec de bons rendements, l'oxydation asymétrique du méthylphénylsulfure 547 a permis d'isoler le sulfoxyde correspondant 548. Cependant, les excès énantiomériques n'ont pu être déterminés à cause d'impuretés inséparables du sulfoxyde obtenu (Schéma 171).

Pour conclure, les résultats d'oxydation asymétrique de sulfures en sulfoxydes en présence d'iode hypervalent (III) ou (V) semblent très variables en fonction de la source de chiralité utilisée et les excès énantiomériques restent généralement modérés. Des études mécanistiques cas par cas restent à effectuer de manière à comprendre l'influence de la chiralité d'un groupement sur l'énantiosélectivité de la réaction d'oxydation.

¹⁹⁸ S. M. Altermann, S. Schäfer and T. Wirth, *Tetrahedron* **2010**, 66, 5902-5907.

4.1.2. Fonctionnalisation en position α d'un groupement carbonyle.

De nombreuses méthodes sont décrites dans la littérature pour synthétiser des composés carbonyles α -fonctionnalisés, intermédiaires intéressants menant à des composés hétérocycliques à multiples activités biologiques (Schéma 172). Récemment, l'organocatalyse et la catalyse par des métaux de transition (palladium, fer ou cuivre par exemple) sont devenues des méthodes de choix pour introduire, de manière asymétrique, divers électrophiles en position α d'une fonction carbonyle.¹⁹⁹



Schéma 172 : Fonctionnalisation en position α d'un groupement carbonyle.

Les réactifs à base d'iode hypervalent (III) possédant deux ligands carbonés ont été beaucoup décrits dans la littérature pour la synthèse de composés carbonyles α -fonctionnalisés. Néanmoins, le contrôle de la stéréochimie reste le problème majeur de ces réactifs.²⁰⁰

En 1997, Wirth^{194b} a été l'un des premiers à réaliser des réactions d' α -tosylation de composé carbonyle à l'aide de réactifs chiraux à base d'iode hypervalent en s'appuyant sur les travaux de Koser²⁰¹.

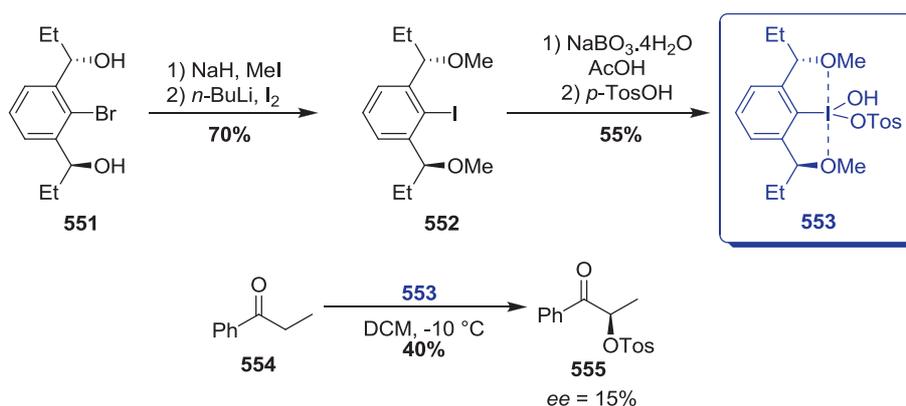


Schéma 173 : α -tosylation d'un carbonyle à l'aide de réactif λ^3 -iodane chiral.

¹⁹⁹ a) S. Bertelsen and K. A. Jorgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2178-2189, b) C. C. C. Johansson and T. J. Colacot, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 676-707.

²⁰⁰ E. A. Merritt and B. Olofsson, *Synthesis* **2011**, 2011, 517-538.

²⁰¹ G. F. Koser, R. H. Wettach, J. M. Troup and B. A. Frenz, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3609-3611.

Tout d'abord, la synthèse du composé iodé **553** s'effectue par un échange halogène/métal à partir du dérivé bromé **551** après une étape de méthylation des fonctions alcools. Le composé **552** est alors oxydé en présence de perborate de sodium ($\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) dans l'acide acétique, puis le réactif iodé hypervalent **553** est finalement obtenu par action de l'acide *para*-toluènesulfonique. L' α -tosylation du composé **554** est alors effectuée à l'aide du réactif iodé **553** et l' α -tosyloxycétone **555** est obtenu avec un faible excès énantiomérique (Schéma 173).

Quelques années plus tard, Wirth²⁰² a décrit deux mécanismes possibles pour cette réaction d' α -tosylation de composé carbonylé (Schéma 174) :

- Selon la **voie A** : la formation d'une liaison carbone-iode (C-nucléophilie) à partir de l'énolate **557** conduit à l'intermédiaire **558** par départ du groupement tosylate. Ce dernier peut alors réaliser une substitution nucléophile de type $\text{S}_{\text{N}}2$ sur l'intermédiaire **558** et ainsi former l' α -tosylcétone **555**.
- Selon la **voie B** : l'énolate **557** peut réagir avec le dérivé iodé **556** et ainsi former le iodane intermédiaire **559** (O-nucléophilie). Par addition du groupement tosylate, la substitution nucléophile de type $\text{S}_{\text{N}}2'$ permet la formation de l' α -tosylcétone **555** par départ du groupement « hyper-partant ».

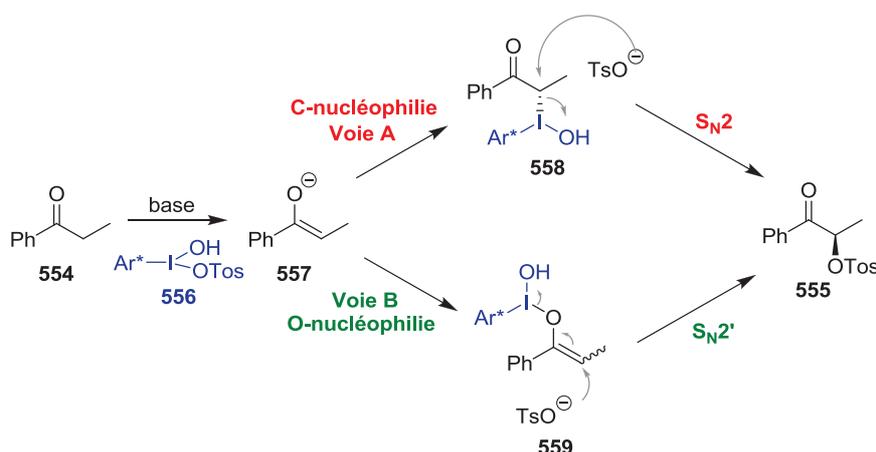


Schéma 174 : Mécanisme d' α -tosylation de carbonylé à l'aide de réactif à base d'iode hypervalent.

²⁰² R. D. Richardson, T. K. Page, S. Altermann, S. M. Paradine, A. N. French and T. Wirth, *Synlett* **2007**, 2007, 0538-0542.

Récemment, Legault a décrit de nouveaux réactifs chiraux à base d'iode hypervalent dont la source de chiralité provient d'une oxazoline chirale **563** (Schéma 175).²⁰³ Dans ce cas, des réactifs à base d'iode non-hypervalent sont préparés : ils sont appelés les pré-catalyseurs et sont transformés en catalyseurs à base d'iode hypervalent par oxydation *in situ* (le plus souvent à l'aide de *m*CPBA).

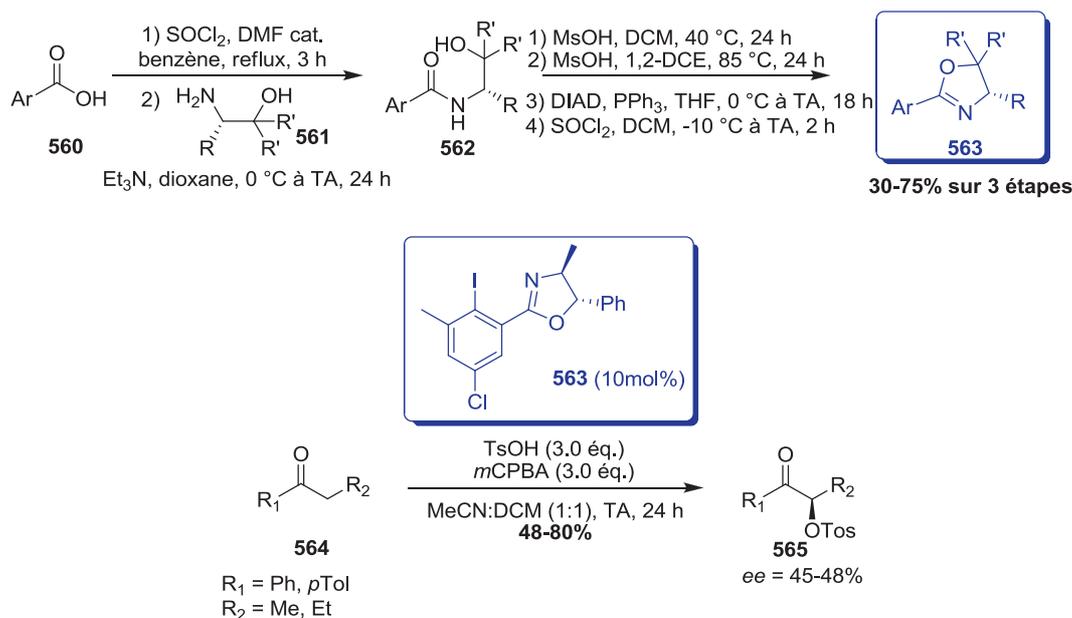


Schéma 175 : Synthèse d'iodoaryloxazolines comme pré-catalyseur de réactifs λ^3 -iodanes chiraux pour la réaction d' α -tosylation de carbonyle.

D'une part, les pré-catalyseurs iodoaryloxazolines **563** sont préparés par réaction entre différents acides iodobenzoïques **560** et des aminoalcools **561**. D'autre part, la réaction d' α -tosylation de composé carbonylé **564** en présence de l'iodoaryloxazoline **563**, oxydé *in situ*, permet d'obtenir l' α -tosyloxycétone **565** avec des excès énantiomériques moyens (Schéma 175).

En 2012, Rodríguez et Moran ont décrit une cyclisation oxydante de l'acide 5-oxo-5-phénylpentanoïque **566** en présence d'une quantité catalytique de dérivés iodés chiraux (Schéma 176).²⁰⁴

²⁰³ A.-A. Guilbault, B. Basdevant, V. Wanie and C. Y. Legault, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11283-11295.

²⁰⁴ A. Rodríguez and W. J. Moran, *Synthesis* **2012**, *44*, 1178-1182.

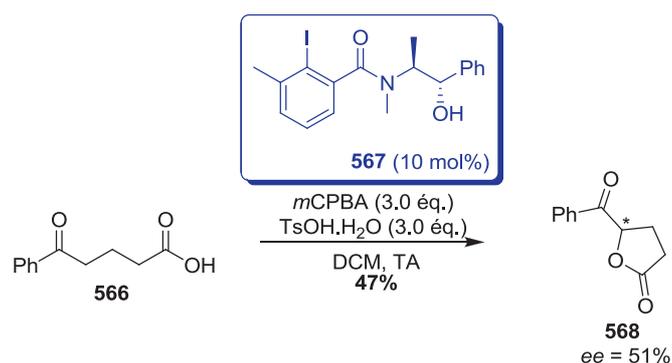


Schéma 176 : Cyclisation oxydante énantiosélective en présence d'un réactif chiral à base d'iode hypervalent.

La cyclisation oxydante de l'acide 5-oxo-5-phénylpentanoïque **566** en 5-benzoyldihydrofuran-2(3*H*)-one **568** se produit dans les mêmes conditions que la réaction d' α -tosylation de composé carbonylé. Plus précisément, une quantité catalytique du réactif iodé **567**, dérivé de la pseudoéphédrine, est oxydé *in situ* en présence d'acide *métachloroperbenzoïque* (*mCPBA*) et d'acide *paratoluènesulfonique* (*pTsOH*). Cette cyclisation asymétrique s'effectue avec un excès énantiomérique moyen de 51% (Schéma 176).

Pour conclure, de manière similaire à la réaction d'oxydation des sulfures en sulfoxydes, les résultats de fonctionnalisation asymétrique en position α d'une fonction carbonyle en présence d'iode hypervalent (III) semblent très variables en fonction de la source de chiralité utilisée. Pour le moment, cette fonctionnalisation s'effectue uniquement par l'introduction d'un groupement tosylo ce qui limite encore les domaines d'applications de cette réaction. Par contre, la cyclisation énantiosélective en version catalytique est une approche intéressante pour la synthèse de lactones et pourra peut-être s'étendre à des cycles à six centres voire plus.

4.1.3. Fonctionnalisation d'un alcène.

La fonctionnalisation d'un alcène est une des réactions les plus décrites dans la littérature. Elle permet d'introduire par exemple des halogènes, des fonctions alcools, des époxydes avec une grande variété de réactifs ce qui en fait une méthode applicable à des composés hautement fonctionnalisés. Néanmoins, la stéréochimie est plus ou moins contrôlée en fonction des conditions utilisées (Schéma 177).

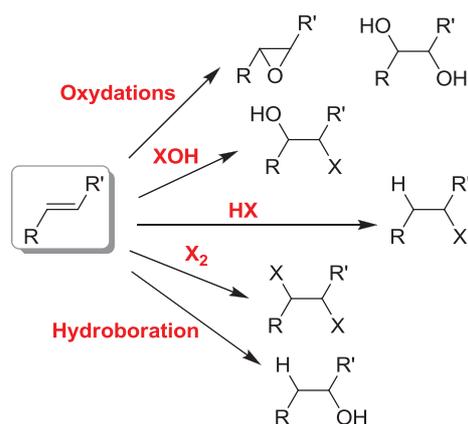
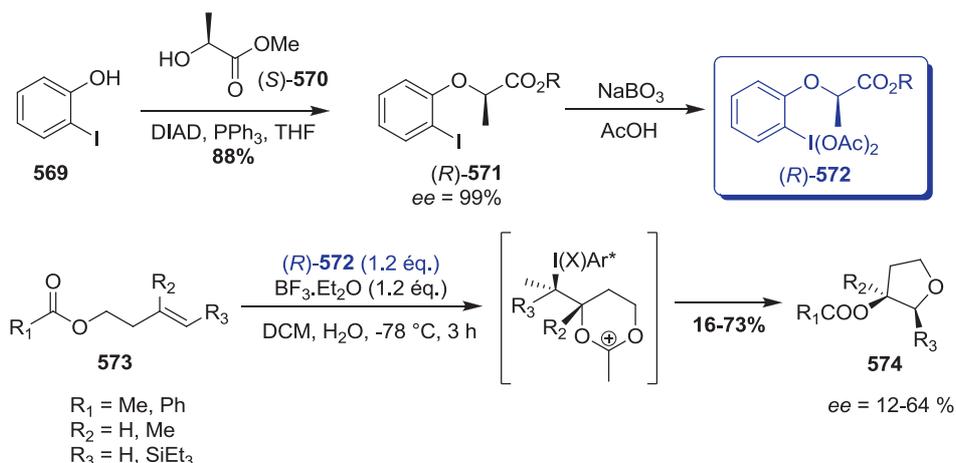


Schéma 177 : Fonctionnalisation des alcènes.

Ces dernières années, l'utilisation de réactifs à base d'iode hypervalent a connu un essor important pour la fonctionnalisation asymétrique d'alcènes.

En 2007, Fujita a décrit une réaction de tétrahydrofuranylation en présence de réactifs λ^3 -iodanes chiraux à partir de carboxylates de but-3-ényl (*Z/E*) **573** (Schéma 178).²⁰⁵


 Schéma 178 : Tétrahydrofuranylation en présence de réactif λ^3 -iodane chiral.

Premièrement, le réactif iodé (*R*)-**572** est obtenu à partir d'*o*-iodophénol **569** par une réaction de Mitsunobu avec la fonction alcool du (*S*)-**570** suivie d'une oxydation à l'aide du perborate de sodium (NaBO₃). Deuxièmement, la réaction de cyclisation est effectuée sur les carboxylates de but-3-ényle (*Z/E*) **573** en présence de BF₃.Et₂O et du réactif iodé en quantité stœchiométrique. Les rendements en tétrahydrofuranes fonctionnalisés **574** isolés sont moyens ainsi que les excès énantiomériques (Schéma 178). L'énantiosélectivité de cette

²⁰⁵ M. Fujita, S. Okuno, H. J. Lee, T. Sugimura and T. Okuyama, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8691-8694.

réaction est contrôlée par les substituants présents sur la double liaison en dirigeant l'addition électrophile du réactif iodé sur l'oléfine.

Plus récemment, Lupton a développé une méthode douce d' α -bromation ou d' α -chloration de composés carbonylés α,β -insaturés pour éviter l'utilisation d'oxydants forts tels que l'oxone ou l'acide *métachloroperbenzoïque* (*mCPBA*).²⁰⁶ Il a ensuite transposé cette méthodologie à la dihalogénéation d'alcène en présence de réactif à base d'iode hypervalent (III) (Schéma 179).

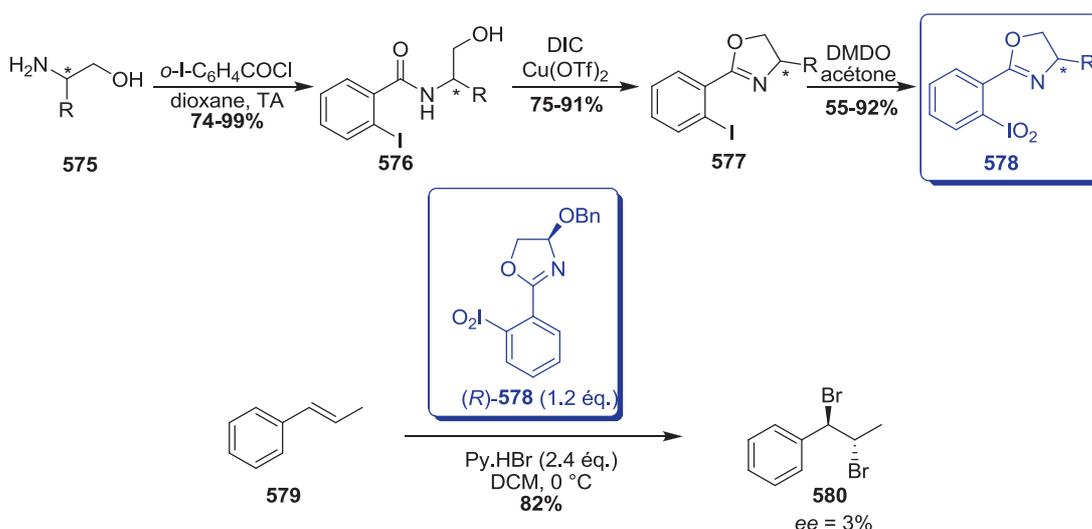


Schéma 179 : Dihalogénéation d'alcène en présence de réactif λ^3 -iodane chiral.

Les réactifs benzyl-2-(*o*-iodoxyphényl)oxazoline **578** sont préparés selon les conditions décrites par Birman à partir de différents amidoalcool **575**.²⁰⁷ En utilisant le sel de pyridinium (Py.HBr), le β -méthylstyrène **579** est halogéné en composé dibromé correspondant **580** en présence de iodophényloxazoline (*R*)-**578** comme source de chiralité. Malgré un bon rendement obtenu, aucune induction asymétrique ($ee = 3\%$) n'est observée pour cette réaction (Schéma 179).

Une réaction énantiosélective d'oxolactonisation mettant en jeu un réactif chiral iodé (III) (*R*)-**582a-e** a été publiée par Fujita à partir d'*o*-alcénylbenzoates **581** (Schéma 180).²⁰⁸

²⁰⁶ M. Ngatimin, C. J. Gartshore, J. P. Kindler, S. Naidu and D. W. Lupton, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6008-6011.

²⁰⁷ J. K. Boppiseti and V. B. Birman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1221-1223.

²⁰⁸ M. Fujita, Y. Yoshida, K. Miyata, A. Wakisaka and T. Sugimura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7068-7071.

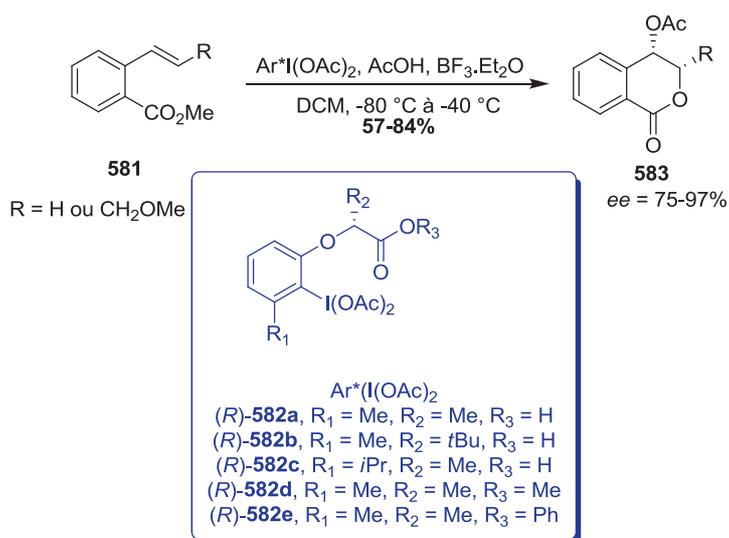


Schéma 180 : Oxolactonisation énantiosélective à l'aide de réactifs iodés chiraux.

Les esters **581** sont engagés dans la réaction de lactonisation en présence du réactif iodé chiral (R)-**582a-e** et d'acide acétique qui joue le rôle de nucléophile. Les δ -lactones correspondantes **583** sont alors isolées avec de bons rendements ainsi que d'excellents excès énantiomériques ($ee = 75-97\%$) (Schéma 180).

Les auteurs ont proposés deux voies possibles pour expliquer la stéréosélectivité de cette réaction de lactonisation après l'attaque du réactif iodé **584** sur la face *Si* de l'oléfine **585** menant au composé **586** (Schéma 181)²⁰⁸ :

- 1) Selon la **voie A** : une première addition nucléophile sur l'ion iodonium ponté **586** en position benzylique permet de former le composé **587** avec inversion de la configuration. Puis, la δ -lactone **588** est formée par attaque du groupement carboxylate et départ du groupement iodé.
- 2) Selon la **voie B** : l'attaque intramoléculaire du groupement carboxylate mène directement à la lactone **589** substituée par un groupement iodoaryle en position benzylique. Ensuite, l'addition du nucléophile se produit avec une inversion de la configuration et permet de former la δ -lactone désirée **588**.

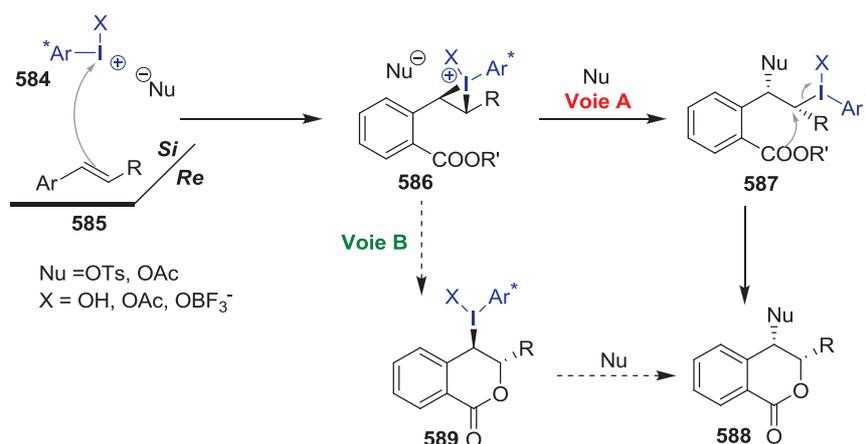


Schéma 181 : 2 voies possibles pour expliquer la stéréochimie.

Néanmoins, le passage par la **voie A** semble privilégié. Selon la **voie B**, la même régiosélectivité est obtenue lors de l'attaque du carboxylate quelle que soit la nature du groupement R (-H ou -CH₂OMe) et ne dépend donc pas de la nucléophilicité du groupement carboxylate. Si la réaction se faisait *via* l'intermédiaire **589**, une diminution de la stéréosélectivité serait observée due à la formation d'un carbocation intermédiaire par élimination du groupement iodoaryle en position benzylique.¹⁴⁷

Xu et Che ont décrit une réaction d'aziridination énantiosélective en présence du binaphtyle iodane (III) chiral (*S*)-**591** (Schéma 182).²⁰⁹

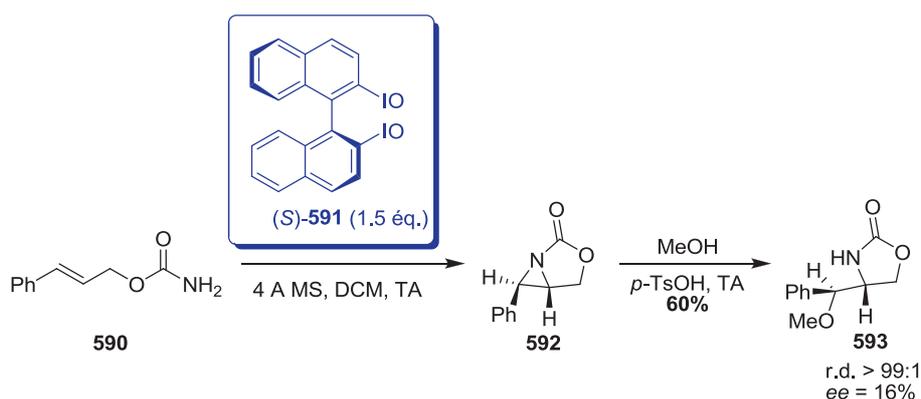


Schéma 182 : Aziridination de carbamate cinnamylique.

Le carbamate cinnamylique **590** est engagé dans l'étape d'aziridination énantiosélective à l'aide du binaphtyle iodane (III) chiral (*S*)-**591**, en proportions stœchiométriques, pour former le composé désiré **592**. Ce dernier subit alors une ouverture de cycle *in situ* par addition du méthanol en conditions acides et permet ainsi d'isoler

²⁰⁹ Q.-H. Deng, J.-C. Wang, Z.-J. Xu, C.-Y. Zhou and C.-M. Che, *Synthesis* **2011**, 2011, 2959-2967.

l'oxazolidinone substituée correspondante **593** avec un faible excès énantiomérique (16%) (Schéma 182).

Deux mécanismes ont été proposés par Moriarty²¹⁰ pour expliquer cette réaction d'aziridination en présence d'iode hypervalent :

- 1) Selon la **voie A**, la formation réversible de l'iminoindane **594** permettrait la réaction intramoléculaire avec la double liaison adjacente pour former l'aziridine correspondante **595** (Schéma 183).
- 2) Selon la **voie B**, l'attaque nucléophile de la fonction amine sur le pont iodonium **596** mènerait à l'oxazolidinone intermédiaire **597**. Une deuxième addition nucléophile de l'atome d'azote formerait ainsi l'aziridine correspondante **595** par départ de iodobenzène et d'eau (Schéma 183)

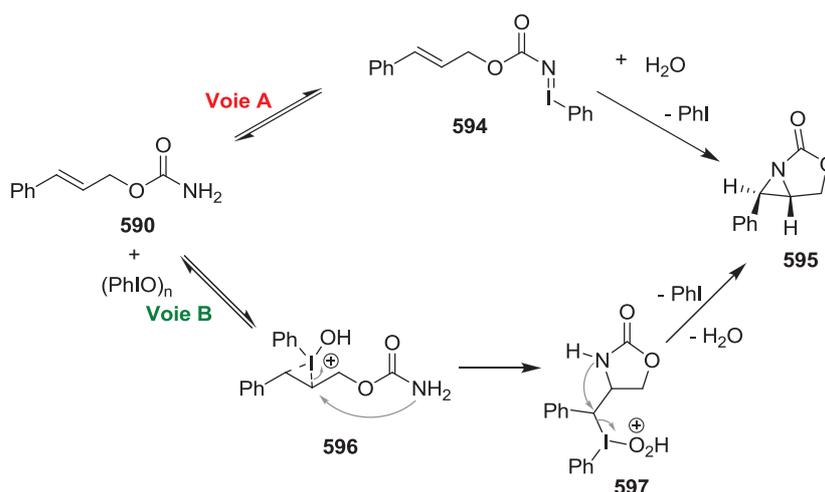


Schéma 183 : Mécanisme proposé pour la réaction d'aziridination.

Plus récemment, Muñiz²¹¹ a développé une réaction de diamination énantiosélective sur des alcènes non-fonctionnalisés en utilisant le réactif iodé (*R,R*)-**599** décrit par Fujita²⁰⁵ (Schéma 184).

²¹⁰ R. M. Moriarty and S. Tyagi, *Org. Lett.* **2009**, *12*, 364-366.

²¹¹ C. Röben, J. A. Souto, Y. González, A. Lishchynskiy and K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9478-9482.

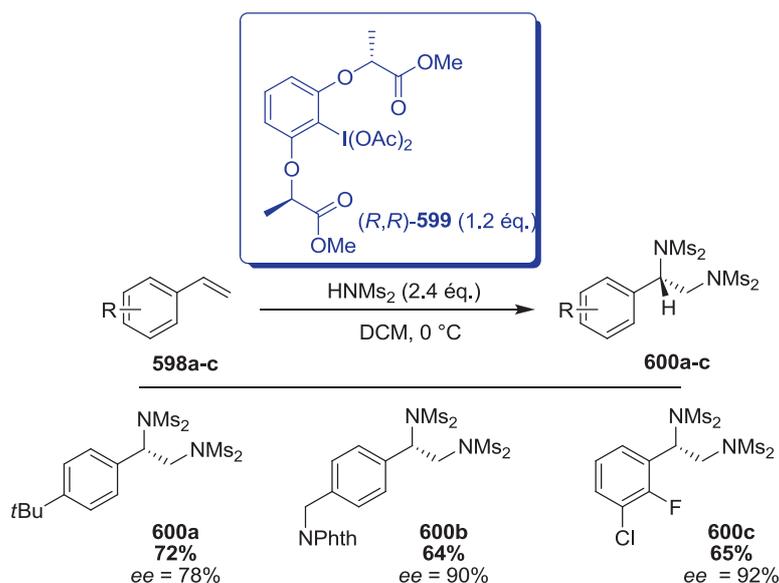


Schéma 184 : Diamination énantiosélective d'alcènes terminaux par un réactif λ^3 -iodane chiral.

Après une optimisation des conditions réactionnelles, l'introduction de deux atomes d'azote sur les dérivés du styrène **598a-c** s'effectue en présence du réactif iodé chiral (*R,R*)-**599**, en proportions stœchiométriques, et d'une amine doublement protégée par un groupement mésyle. Les composés diaminés **600a-c** correspondants sont alors isolés avec des rendements corrects et des excès énantiomériques plutôt élevés (Schéma 184).

Somme toute, la fonctionnalisation d'alcènes par des réactifs à base d'iode hypervalent au degré d'oxydation (III), le plus souvent, permet d'une part d'introduire des halogènes ou des fonctions amines, de manière énantiosélective. D'autre part, plusieurs exemples de cyclisation sous forme de lactone, de tétrahydrofurane ou encore d'oxazolidinone ont été décrits suite à une fonctionnalisation d'une oléfine. En général, les excès énantiomériques obtenus s'avèrent plutôt bons en conditions stœchiométriques ainsi que les rendements.

4.1.4. Réaction de désaromatisation oxydante.

La réaction de désaromatisation de phénols à l'aide d'iode hypervalent (III) ou (V) est largement décrite dans la littérature (3. REACTION DE DESAROMATISATION OXYDANTE A L'AIDE D'IODE HYPERVALENT.). Lorsque l'addition nucléophile est intramoléculaire, des composés spirocycliques sont obtenus la plupart du temps. Par contre, si cette addition est intermoléculaire, une fonctionnalisation en positions *para* ou *ortho* du phénol est alors

observée. Cependant, des mélanges de diastéréomères sont souvent obtenus ce qui pourrait être modifié en présence de réactifs iodés chiraux (Schéma 185).

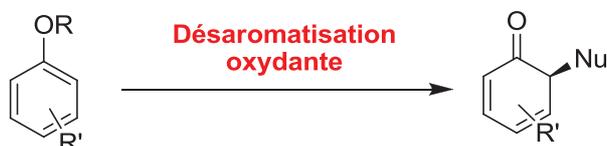


Schéma 185 : Réaction de désaromatisation oxydante énantiosélective.

En 2008, Kita a rapporté la première réaction de désaromatisation oxydante énantiosélective en utilisant un réactif chiral iodé (III) rigide (*R*)-**606**.²¹²

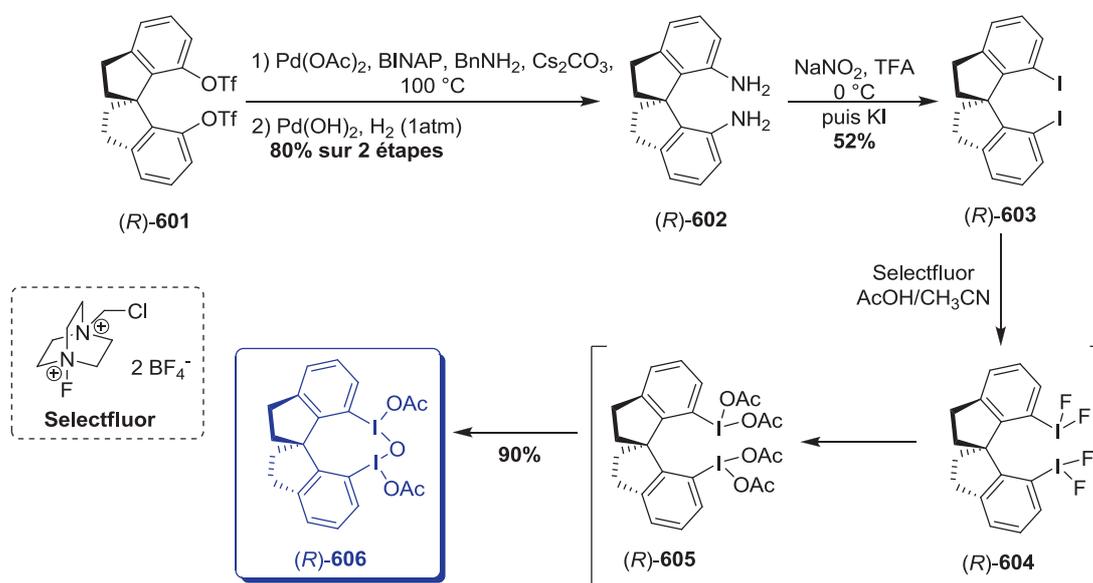
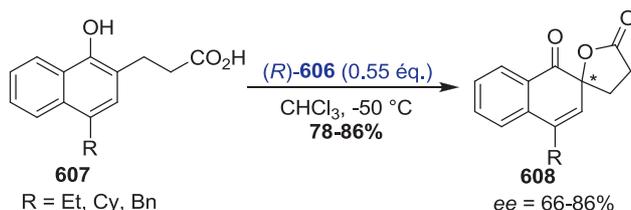


Schéma 186 : Synthèse du réactif chiral iodé (III).

La structure du réactif iodé est basée sur un squelette 1,1'-spirobiindane qui est un système rigide permettant de maintenir la chiralité autour de l'atome d'iode. A partir du triflate (*R*)-**601**, l'atome d'iode est introduit *via* la fonction amine et permet de former le dérivé iodé (*R*)-**603** précurseur du réactif chiral (*R*)-**606**. Ce dernier est synthétisé par oxydation en présence de Selectfluor[®] avec un rendement de 90% (Schéma 186).²¹³

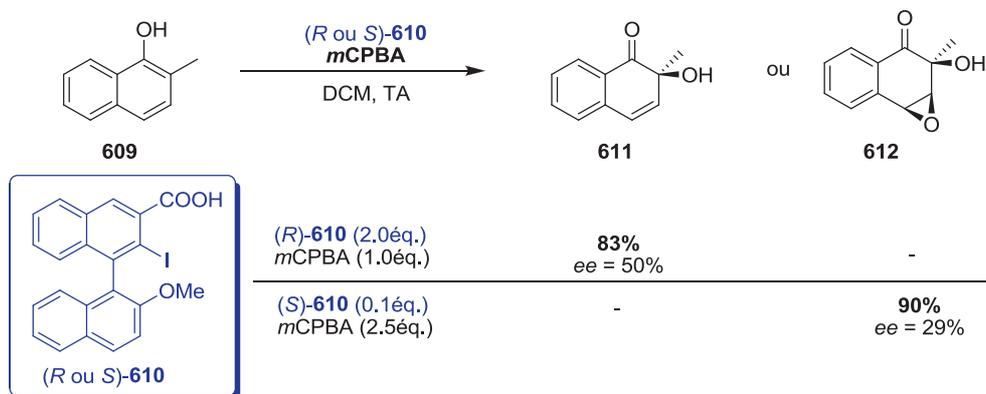
²¹² T. Dohi, A. Maruyama, N. Takenaga, K. Senami, Y. Minamitsuji, H. Fujioka, S. B. Caemmerer and Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787-3790.

²¹³ C. Ye, B. Twamley and J. n. M. Shreeve, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3961-3964.

Schéma 187 : Spirolactonisation énantiosélective en présence de réactif λ^3 -iodane chiral.

La réaction de désaromatisation oxydante suivie de l'addition intramoléculaire du nucléophile a été effectuée sur des α -naphtols substitués en position 4 **607** à l'aide du réactif iodé (*R*)-**606**, en proportions stœchiométriques, décrit précédemment. Les composés spiranniques désirés **608** sont isolés avec de bons rendements et des excès énantiomériques allant de modérés à bons (Schéma 187).

En 2009, Quideau et ses collaborateurs ont publiés l'oxydation asymétrique de 2-méthyl-1-naphtol **609** réalisée en présence d'un réactif λ^5 -iodane chiral généré *in situ* (Schéma 188).¹¹³

Schéma 188 : Oxydation asymétrique en présence d'un réactif λ^5 -iodane chiral généré *in situ*.

L'iodoarène (*R* ou *S*)-**610** est oxydé *in situ* à l'aide d'acide *métachloroperbenzoïque* (*mCPBA*) pour réaliser la réaction de désaromatisation oxydante asymétrique de 2-méthyl-1-naphtol **609**. Le produit désaromatisé **611** est alors obtenu avec un bon rendement mais un excès énantiomérique faible (50%). Lorsqu'un excès de co-oxydant est utilisé l'époxyde **612** est alors isolé avec un rendement de 90% mais avec une énantiosélectivité encore plus faible (29%) (Schéma 188).

Récemment, Harned a préparé un nouveau précurseur de réactif chiral **616** à base d'iode hypervalent (III).²¹⁴ Celui-ci est le premier réactif λ^3 -iodane chiral à avoir été utilisé pour la synthèse de *para*-quinols **618a-e** (Schéma 189).

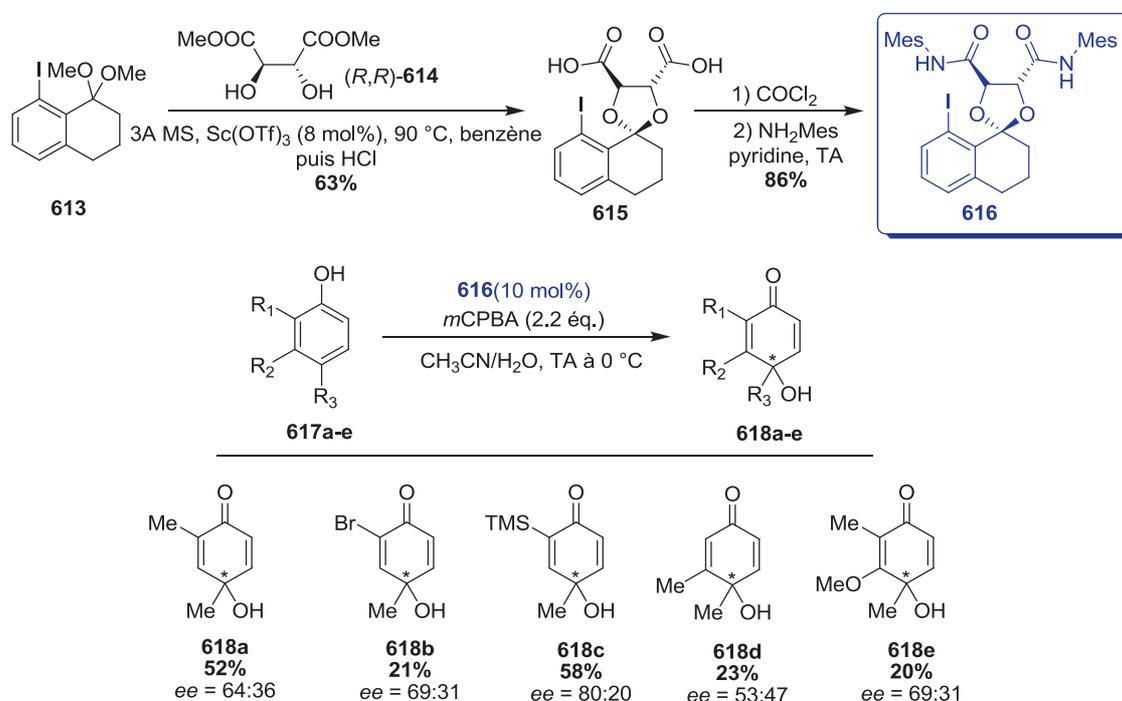


Schéma 189 : Synthèse du précurseur du réactif chiral iodé (III) et synthèse asymétrique de *para*-quinols.

D'une part, le précurseur du réactif iodé **616** est synthétisé à partir du diméthylacétal de iodotétralone **613** par réaction avec le (+)-diméthyle L-tartrate ((*R,R*)-**614**) à l'aide d'une catalyse au scandium. Puis, par formation de la fonction amide, le précurseur iodé **616** est obtenu avec un rendement de 86%. D'autre part, à partir des phénols **617a-e**, la synthèse des *para*-quinols **618a-e** est effectuée suite à l'oxydation *in situ* du précurseur **616**, en quantité catalytique, par l'acide *métachloroperbenzoïque* (*m*CPBA). Les rendements en produits isolés sont moyens ainsi que l'énantiosélectivité de la réaction (Schéma 189).

Pour conclure, la réaction de désaromatisation oxydante à l'aide de réactifs chiraux à base d'iode hypervalent (III) ou (V) est peu décrite dans la littérature et nécessite l'élaboration de nouveaux réactifs chiraux possédant une structure rigide induisant une énantiosélectivité plus importante.

²¹⁴ K. A. Volp and A. M. Harned, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 3001-3003.

Dans le cadre de cette thèse, la synthèse de dérivés chiraux de l'iode hypervalent en particulier les iodoxolones chiraux est proposée en tirant profit des ressources du pool chiral (camphre, bornéol, menthone,...) dans le but de réaliser une réaction de désaromatisation oxydante énantiosélective. Par analogie avec l'IBX qui est la forme oxydée de l'IBA, nous proposons de synthétiser des composés chiraux avec un atome d'iode aux degrés d'oxydation III ou V (Schéma 190).

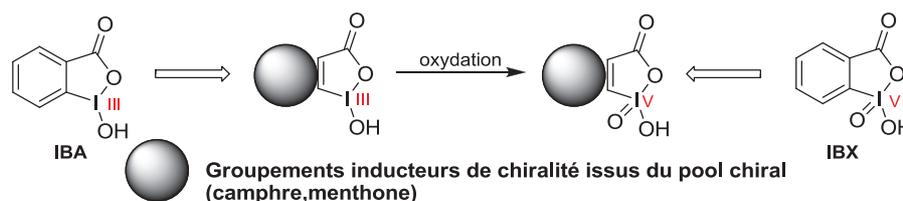


Schéma 190 : Dérivés chiraux envisagés.

Les travaux ont débuté sur la structure du camphre qui est un produit de départ peu coûteux dont la chimie est largement décrite dans la littérature.

4.2. Préparation de dérivés chiraux de l'iode hypervalent basés sur la structure du camphre.

Afin de préparer les premiers dérivés de l'iode hypervalent chiraux, le camphre a été choisi comme squelette de départ facilement fonctionnalisable grâce à la présence d'une fonction cétone.

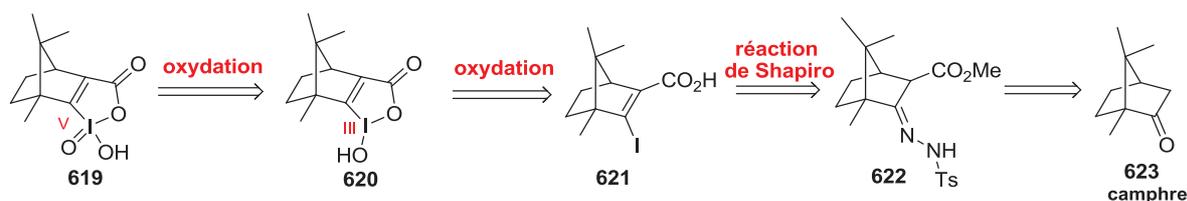


Schéma 191 : Voie rétrosynthétique envisagée.

Le composé porteur de l'iode hypervalent **619** ou **620** pourra être préparé par oxydation *in situ* du iodoacide **621**. L'atome d'iode sera introduit par une réaction de Shapiro sur l'hydrazone **622**. Une étape de C-acylation permettra de synthétiser le β -cétocétone à partir du camphre **623** avant l'introduction de la fonction hydrazone (Schéma 191).

4.2.1. Synthèse du β -cétoster 624b.

L'introduction de la fonction ester en position α du carbonyle nécessite une mise au point des conditions réactionnelles. En effet, il est prévisible d'obtenir des produits résultants d'une C-acylation **624a-c** mais également d'une O-acylation **625a-c** (Schéma 192).

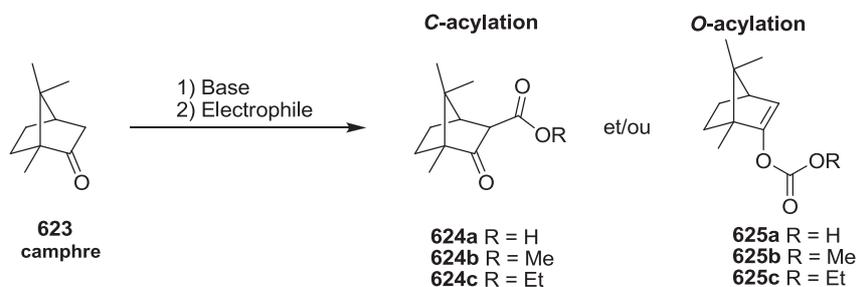


Schéma 192 : Compétition O- et C-acylation.

Les résultats de cette étude sur la réaction d'acylation sur le camphre sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 18).

Tableau 18 : Etude méthodologique de la réaction d'acylation.

	Electrophile	Base	Conditions	Résultats
1	CO(OMe) ₂ ²¹⁵ (2.5 éq.)	LDA (2.0 éq.)	THF, TA, 16 h	623 + 624b
2	CO(OMe) ₂ ²¹⁵ (2.5 éq.)	LiHMDS (2.0 éq.)	THF, TA, 18 h	624b + 625b 1:9
3	ClCO ₂ Et ²¹⁵ (2.5 éq.)	LDA (2.0 éq.)	THF, TA, 18 h	625c +  1:1
4	ClCO ₂ Et ²¹⁵ (2.5 éq.)	LiHMDS (2.0 éq.)	THF, TA, 6 h	625c 51%
5	ClCO ₂ Et ²¹⁵ (2.5 éq.)	LiHMDS (2.0 éq.)	toluène, TA, 2 h	624c + 625c 3:7
6	CO ₂ ²¹⁶	LDA (2.0 éq.)	toluène, 0 °C, 1 h	624a 76%

²¹⁵ V. Vaillancourt, M. R. Agharahimi, U. N. Sundram, O. Richou, D. J. Faulkner and K. F. Albizati, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 378-387.

²¹⁶ B. J. Flowers, R. Gautreau-Service and P. G. Jessop, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2947-2958.

Lors de cette étape d'acylation, les variations ont portées sur l'électrophile, la base utilisée et le solvant. Tout d'abord, le carbonate de méthyle a été utilisé en tant qu'électrophile en présence d'amidure de diisopropyle de lithium (Tableau 18, entrée 1). Le produit de C-acylation **624b** est obtenu en mélange avec le produit de départ **623** n'ayant pas réagi.²¹⁵

Dans le cas où la base utilisée est le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (Tableau 18, entrée 2), un mélange de C- et O-acylation est observé. Malgré l'utilisation d'une base moins nucléophile et plus encombrée, le produit O-acylé **625b** est observé en majorité.²¹⁵

Ensuite, le chloroformate d'éthyle a remplacé le carbonate de méthyle. Dans le tétrahydrofurane (THF), seul le produit de O-acylation **625c** est isolé (Tableau 18, entrées 3 et 4). Dans le toluène, un mélange est de nouveau obtenu en faveur de la O-acylation **625c** (Tableau 18, entrée 5).²¹⁵

En s'appuyant sur les travaux de Jessop, l'énolate de lithium a été piégé à l'aide de dioxyde de carbone gazeux afin de générer l'acide correspondant **624a** qui est isolé avec un rendement de 76 % (Tableau 18, entrée 6).²¹⁶

Pour obtenir l'ester correspondant **624b**, une optimisation des conditions est nécessaire puisqu'il est également prévisible d'obtenir des composés C- et O-alkylés dérivés de la fonction cétone. Ceci est dû au caractère acide du proton situé entre les fonctions esters et cétone ($pK_a = 11$) (Schéma 193).

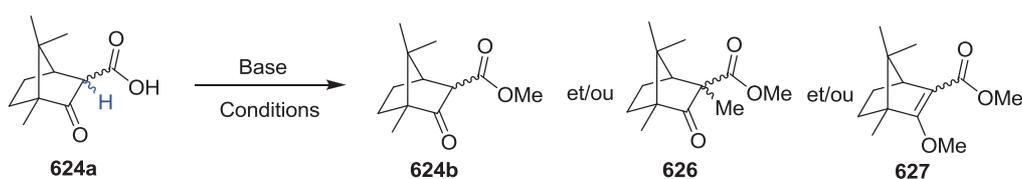


Schéma 193 : Réaction d'estérification.

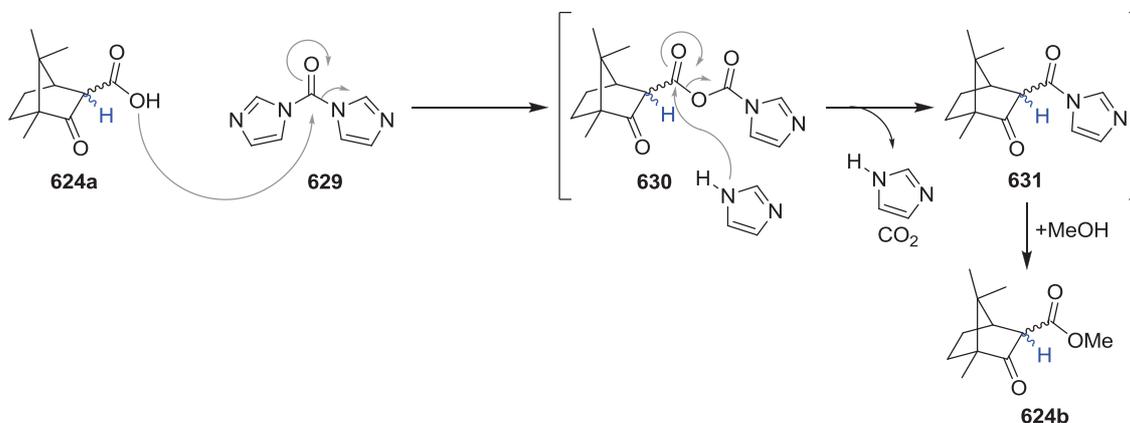
Les résultats de cette étude sur la réaction d'estérification sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 19).

Tableau 19 : Etude méthodologique de la réaction d'estérification.

	Conditions	Résultats		
		624b	626	627
1	K ₂ CO ₃ (4 éq.), MeI (4 éq.) DMF, TA, 1 nuit	-	67%	11%
2	K ₂ CO ₃ (1 éq.), MeI (1 éq.) DMF, TA, 1 nuit	7	3	-
3	NaHCO ₃ (1 ou 2 éq.), MeI (1 ou 2 éq.) DMF, TA, 1 nuit	7	3	-
4	Carbonyldiimidazole (1.1 éq.), MeOH (2.0 éq.) THF, TA, 24 h	77%	-	-

En présence d'un large excès de carbonate de potassium (K₂CO₃) et d'iodure de méthyle (MeI), un mélange de *C*- **626** et *O*-alkylation **627** est obtenu (Tableau 19, entrée 1). L'utilisation des réactifs en quantités stœchiométriques a permis d'obtenir l'ester désiré **624b** en mélange avec le composé *C*-alkylé **626** (Tableau 19, entrées 2 et 3). L'utilisation d'une base semble problématique puisqu'il apparaît difficile d'éviter la déprotonation en position α de la fonction ester.

Suite aux problèmes rencontrés en présence d'une base, l'ester méthylique **624b** a été obtenu à l'aide de carbonyldiimidazole et de méthanol avec un rendement de 77% non optimisé (Tableau 19, entrée 4). Suivant ces conditions réactionnelles, une espèce activée **631** est formée par réaction entre l'acide **624a** et le carbonyldiimidazole **629**. Le méthanol peut alors s'additionner sur ce composé **631** évitant ainsi l'utilisation d'une base (Schéma 194).

Schéma 194 : Synthèse de l'ester **624b** à l'aide de carbonyldiimidazole.

En accord avec la voie de synthèse envisagée, la fonction cétone doit être transformée en fonction hydrazone afin de réaliser la réaction de Shapiro pour introduire l'atome d'iode.

4.2.2. Introduction de l'atome d'iode via la réaction de Shapiro.

Pour la réaction de Shapiro²¹⁷, la décomposition de l'arylsulfonyle hydrazone est provoquée par un organolithien. Un premier équivalent d'organolithien déprotonne l'hydrazone de **632** et le second forme un anion **634** en position α de la fonction hydrazone. Après le départ du groupement arylsulfone et de diazote, le dérivé vinyl lithien formé **636** peut être piégé par un électrophile pour obtenir l'alcène fonctionnalisé **637** (Schéma 195).

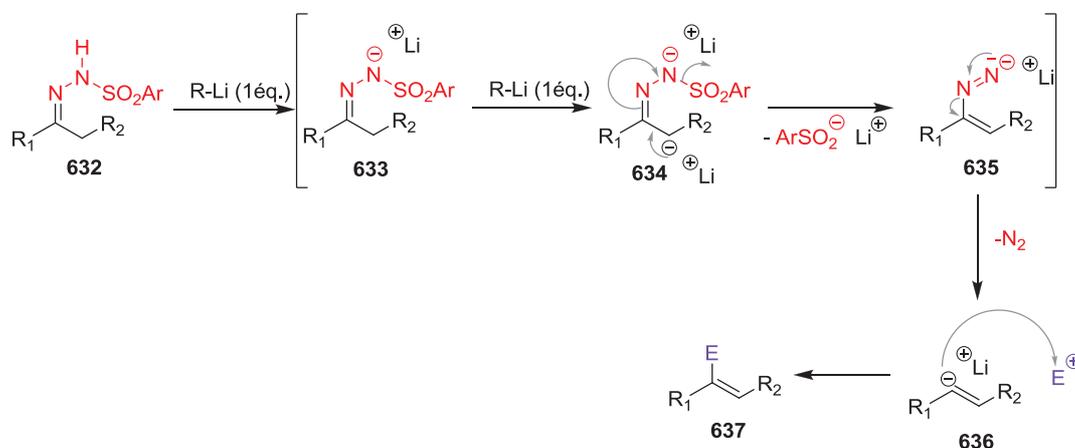


Schéma 195 : Mécanisme de la réaction de Shapiro.

Afin de mettre au point la réaction de Shapiro, les essais seront effectués sur un composé modèle : la tosylhydrazone **638**. Cette dernière est préparée à partir du camphre **623** avec un rendement de 46%.²¹⁸ Puis, nous avons décidé d'utiliser le *paraméthoxybenzaldéhyde* **639** comme électrophile pour déterminer les conditions réactionnelles de cette réaction de Shapiro (Schéma 196).^{219,220,221,222}

²¹⁷ R. H. Shapiro, J. H. Duncan and J. C. Clopton, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 471-472.

²¹⁸ F. Fabris, L. Bellotto and O. De Lucchi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1211-1213.

²¹⁹ M. F. Lipton and R. H. Shapiro, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1409-1413.

²²⁰ L. A. Paquette, W. E. Fristad, D. S. Dime and T. R. Bailey, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3017-3028.

²²¹ F. T. Bond and R. A. DiPietro, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1315-1318.

²²² M. Helliwell, E. J. Thomas and L. A. Townsend, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1286-1296.

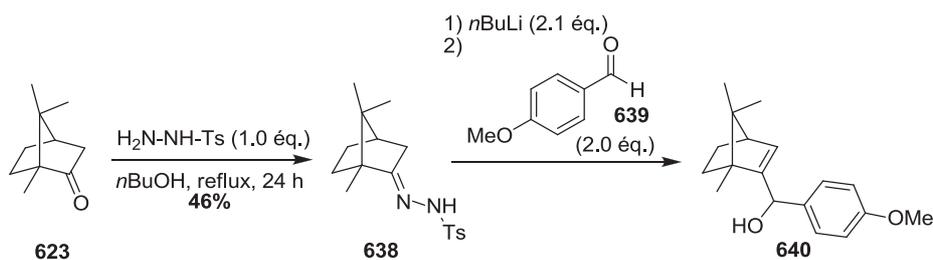


Schéma 196 : Synthèse de l'hydrazone modèle 649 et développement de la réaction de Shapiro.

Les résultats de cette étude sur la réaction de Shapiro sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 20).

Tableau 20 : Etude méthodologique de la réaction de Shapiro.

	Additifs	Solvant	Température du lithien	Résultats (observé en RMN ¹ H)
1	-	THF	-78 °C	
2	TMEDA (2.0 équ.)	THF	-78 °C	
3	TMEDA (2.0 équ.)	toluène	-78 °C	
4	TMEDA (2.0 équ.)	THF	0 °C	
5	TMEDA (2.0 équ.)	toluène	0 °C	

Lors de ces essais sur la réaction de Shapiro, les variations ont portées plus particulièrement sur les conditions réactionnelles (solvant, température). Tout d'abord, la réaction a été effectuée en présence de *n*-butyllithium et de *para*-méthoxybenzaldéhyde **639** dans le THF. Un produit secondaire **641** est obtenu résultant de l'addition de *n*-butyllithium sur l'aldéhyde (Tableau 20, entrée 1).

Un deuxième essai a été réalisé selon les mêmes conditions en ajoutant de la tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) mais le même produit secondaire **641** a été isolé (Tableau 20, entrée 2). Le remplacement du THF par le toluène a conduit au même résultat que les essais précédents (Tableau 20, entrée 3).

Pour finir, le milieu réactionnel a été laissé remonter à 0 °C après addition de *n*-butyllithium mais le même produit secondaire **641** a été obtenu dans les deux cas (Tableau 20, entrées 4 et 5). Ces résultats laissent supposer que la deuxième déprotonation n'a pas lieu quelles que soient les conditions utilisées.

Parallèlement, la transformation de la fonction carbonyle de l'ester **624b** en tosylhydrazone a été effectuée selon les conditions décrites précédemment.²¹⁸ Malheureusement, la tosylhydrazone désirée **642** n'a été obtenue (Schéma 197).

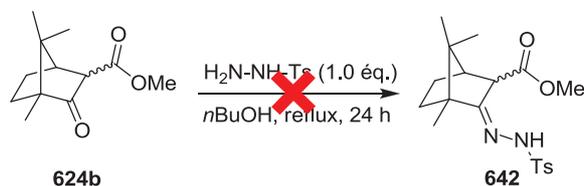


Schéma 197 : Synthèse de l'hydrazone **653**.

D'une part, les conditions de la réaction de Shapiro n'ont pas pu être mises au point pour le moment sur le camphre et d'autre part la tosylhydrazone **642** n'a pu être synthétisée. La décision a été prise de modifier la voie de synthèse pour introduire l'atome d'iode.

4.2.3. Introduction de l'atome d'iode via un groupement triflate.

Devant les difficultés rencontrées sur la réaction de Shapiro, une modification de la voie de synthèse a été élaborée en passant par un composé vinyle triflate **643** préparé à partir du β -cétoester **624b** déjà synthétisé (Schéma 198).

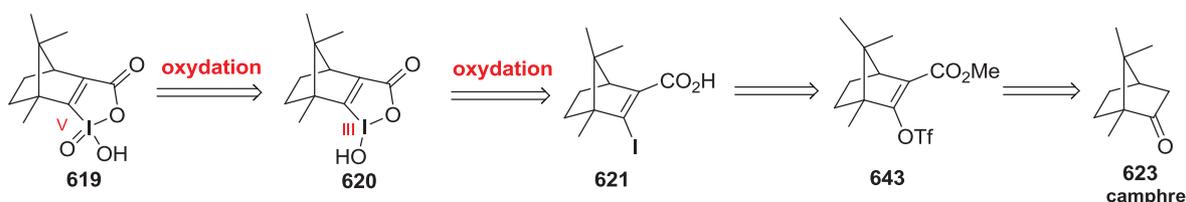


Schéma 198 : Nouvelle voie rétrosynthétique envisagée.

Tout d'abord, la synthèse de l'ester **643** possédant un groupement triflate sera développée suivie de l'étape d'introduction de l'atome d'iode.

4.2.3.1. Synthèse du composé **643** possédant un groupement triflate.

L'introduction du groupement triflate s'effectue à partir de l'ester **624b** précédemment décrit dans le but d'obtenir le produit **643** (Schéma 199).

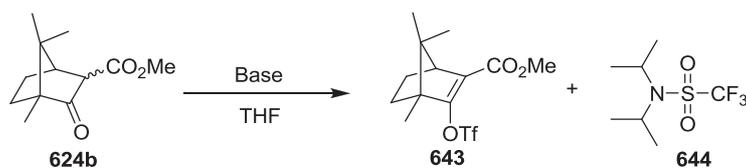


Schéma 199 : Introduction du groupement triflate.

Les résultats de cette étude sur l'introduction du groupement triflate sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 21).

Tableau 21 : Etude méthodologique de l'introduction du groupement triflate.

	Base	Réactif	Conditions	Résultats
1	Et ₃ N (3.0 éq.)	Tf ₂ O (1.5 éq.)	0 °C	624b
2	NaH (3.0 éq.) ²²³	Tf ₂ O (2.0 éq.)	0 °C	624b
3	DIPEA (3.0 éq.) ²²⁴	Tf ₂ O (2.0 éq.)	0 °C	624b
4	LDA (1.2 éq.)	Tf ₂ O (1.1 éq.)	-78 °C puis 0 °C	50% de conversion 643/644 inséparables : 6/4
5	LDA (1.2 éq.)	Tf ₂ O (2.0 éq.)	-78 °C puis 0 °C	Conversion totale 643/644 inséparables : 1/2
6	LDA (1.2 éq.) ²²⁵	PhN(Tf) ₂ (1.1 éq.)	-78 °C puis 0 °C	624b
7	LHMDS (1.2 éq.)	Tf ₂ O (2.0 éq.)	-78 °C puis 0 °C	624b
8	KHMDS (1.2 éq.) ²²³	Tf ₂ O (2.0 éq.)	-78 °C puis 0 °C	624b
9	KHMDS (1.2 éq.) ²²³	Tf ₂ O (2.0 éq.)	-78 °C puis -20 °C	643 (61%)

Afin d'introduire ce groupement triflate, les variations ont essentiellement portées sur les réactifs utilisés. Tout d'abord, l'utilisation de bases aminées telles que la triéthylamine (Et₃N) ou la diisopropyléthylamine (DIPEA) associées à l'anhydride triflique (Tf₂O) n'a permis aucune réaction (Tableau 21, entrées 1 et 3). Le même résultat est observé lorsque l'hydrure de sodium est employé (Tableau 21, entrée

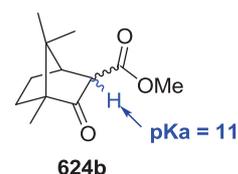


Figure 30 : Acidité du proton

²²³ A. Fürstner, D. De Souza, L. Turet, M. D. B. Fenster, L. Parra-Rapado, C. Wirtz, R. Mynott and C. W. Lehmann, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 115-134.

²²⁴ A. D. Wentworth, P. Wentworth, U. F. Mansoor and K. D. Janda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 477-480.

²²⁵ T. Bunlaksananusorn and P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4595-4601.

2).²²³ Malgré l'acidité ($pK_a = 11$) du proton du composé **624b**, situé entre les fonctions ester et cétone, uniquement le réactif de départ a été retrouvé dans tous les cas (Figure 30).

Suite à ces résultats, nous avons donc décidé de former l'énolate intermédiaire à l'aide d'une base de type amidure (LDA, LiHMDS, KHMDS). Lorsque l'amidure de diisopropyle de lithium (LDA) est associée au Tf_2O (1.1 ou 2.0 équivalents), le composé désiré **643** est isolé en mélange avec le produit **644** provenant de l'addition de la diisopropylamine sur le triflate et ces deux composés **643** et **644** sont inséparables sur gel de silice (Tableau 21, entrée 4 et 5).

Pour pallier cette addition de l'amine sur le triflate, deux solutions sont alors envisageables :

1) Remplacer le Tf_2O par le phényl-bis(trifluorométhanesulfonimide) ($PhNTf_2$) mais aucune conversion n'a été observée (Tableau 21, entrée 6).²²³

2) Recourir à une base non nucléophile telle que le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium ou de potassium (LiHMDS ou KHMDS). Lorsque le milieu réactionnel est laissé remonter à 0 °C, uniquement le produit de départ est isolé (Tableau 21, entrées 7 et 8). Néanmoins, à l'aide de KHMDS et de Tf_2O , l'introduction du groupement triflate s'effectue quand le milieu réactionnel est laissé à agiter à -20 °C. Le produit désiré **643** est alors obtenu avec un rendement convenable de 61% (Tableau 21, entrée 9).²²³

Pour conclure, l'introduction de ce groupement triflate a nécessité une optimisation des conditions réactionnelles. Il est alors possible d'envisager de substituer ce groupement par un atome d'iode pour mener au réactif chiral à base d'iode hypervalent.

4.2.3.2. Introduction de l'atome d'iode.

Après le changement de voie de synthèse, une réaction d'addition de l'atome d'iode et d'élimination du groupement triflate permettra la formation du β -iodoester **645** (Schéma 200).

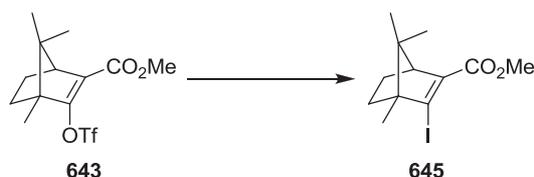


Schéma 200 : Introduction de l'atome d'iode à partir du triflate correspondant.

Les résultats de cette étude sur l'introduction de l'atome d'iode à partir du dérivé triflate **643** sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 22).

Tableau 22 : Etude méthodologique de l'introduction de l'atome d'iode.

	Réactif	Conditions	Résultats
1	KI (5 éq.)	DMF, 100 °C, 24 h	643
2	KI (10 éq.)	THF, TA, 4 j	643
3	LiI (10 éq.) ²²⁶	THF, TA, 4 j	643
4	KI (10 éq.)	DMF, 100 °C, 24 h	40% de conversion fraction 1 : 643 fraction 2 : 645 + impuretés
5	CuI (10 éq.)	DMF, 100 °C, 24 h	643
6	KI (3 éq.) Ac ₂ O (2.5 éq.) ²²⁷	CH ₃ CN, 80 °C, μ W, 2 h	643
7	KI (10 éq.) ²²⁸	NMP, 120 °C, 24 h	643

Au cours des différents essais, nous avons fait varier la source d'iode ainsi que les conditions réactionnelles (solvant, température). Malheureusement, dans la plupart des cas, aucune réaction n'a été observée. L'utilisation de diverses sources d'iode telles que l'iodure de potassium (KI), l'iodure de lithium (LiI) ou encore l'iodure de cuivre (CuI) ne permet pas une substitution du groupement triflate par un atome d'iode. Nous avons également fait varier les solvants dans le but de chauffer jusqu'à des températures élevées pour activer la réaction mais le réactif de départ est très souvent retrouvé (Tableau 22, entrées 1-3 et 5-7).^{226, 227, 228}

Néanmoins, lorsque l'iodure de potassium est utilisé dans le diméthylformamide (DMF) en chauffant à 100 °C, une faible conversion de 40% est obtenue. L'obtention du composé iodé **645** a été prouvée à l'aide la spectrométrie de masse car ce dernier a été isolé en mélange avec des impuretés (Tableau 22, entrée 4). Malgré plusieurs essais de purification, le produit iodé **645** n'a pu être isolé pur.

²²⁶ J. D. Buynak, L. Vogeti and H. Chen, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2953-2956.

²²⁷ A. C. Bissember and M. G. Banwell, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4893-4895.

²²⁸ R. D. Fabio, Y. St-Denis, F. M. Sabbatini, D. Andreotti, R. Arban, G. Bernasconi, S. Braggio, F. E. Blaney, A. M. Capelli, E. Castiglioni, E. D. Modugno, D. Donati, E. Fazzolari, E. Ratti, A. Feriani, S. Contini, G. Gentile, D. Ghirlanda, S. Provera, C. Marchioro, K. L. Roberts, A. Mingardi, M. Mattioli, A. Nalin, F. Pavone, S. Spada, D. G. Trist and A. Worby, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7370-7379.

Nous avons donc envisagé d'introduire cet atome *via* une étape de stannylation en présence d'une quantité catalytique de palladium (Schéma 201).^{229,230}

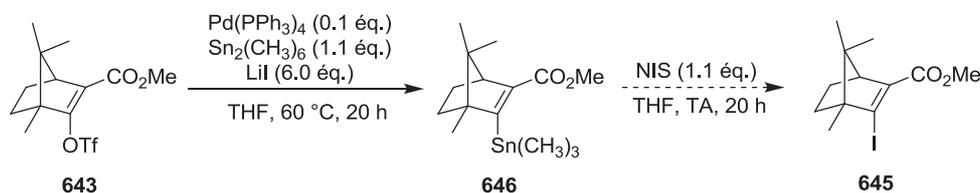


Schéma 201 : Introduction de l'atome d'iode *via* une étape de stannylation.

A partir du composé **643** portant un groupement triflate, la réaction de stannylation est effectuée en présence d'une quantité catalytique de palladium tétrakis(triphénylphosphine) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) et d'hexaméthyle diétain ($\text{Sn}_2(\text{CH}_3)_6$) (Schéma 201). En dépit d'une purification sur gel de silice, le produit **646** a été obtenu mais n'a pu être isolé des dérivés stannylés résiduels. Ce problème de purification déjà rencontré peut s'expliquer par la très faible polarité de tels composés qui co-éluent avec les résidus stannylés.

Un essai d'introduction de l'atome d'iode à l'aide de *N*-iodosuccinimide (NIS) sur une fraction impure n'a pas permis d'observer la formation du produit iodé **645** désiré (Schéma 201).

Pour conclure sur cette voie, l'introduction de l'atome d'iode *via* un groupement triflate n'a pas abouti au produit iodé **645** désiré. Malgré les nombreuses tentatives effectuées en faisant varier les réactifs et les conditions réactionnelles, nombreuses d'entre elles ne montrent pas de conversion du produit de départ.

4.3. Bilan de la synthèse de dérivés chiraux de l'iode hypervalent.

Au terme de cette étude visant à préparer de nouveaux réactifs chiraux à base d'iode hypervalent, une optimisation des conditions réactionnelles a été nécessaire à chaque étape de synthèse de manière à isoler l'ester **644** à partir du camphre **624**. Finalement, cet ester **643** a été isolé avec un rendement de 28% sur trois étapes. Malgré les deux voies de synthèse

²²⁹ W. D. Wulff, G. A. Peterson, W. E. Bauta, K.-S. Chan, K. L. Faron, S. R. Gilbertson, R. W. Kaesler, D. C. Yang and C. K. Murray, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 277-279.

²³⁰ D. W. C. MacMillan, L. E. Overman and L. D. Pennington, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9033-9044.

développées, l'introduction de l'atome d'iode n'a pu aboutir au produit **645** désiré propre (Schéma 202).

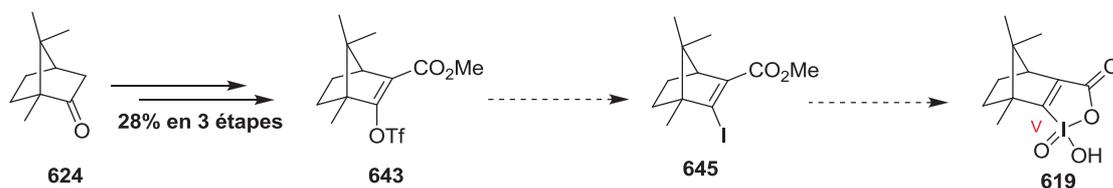


Schéma 202 : Schéma bilan de la synthèse de dérivés chiraux de l'iode hypervalent.

L'étude méthodologique devra être poursuivie pour permettre d'introduire l'atome d'iode sur la structure du camphre soit par une substitution soit par la réaction de Shapiro et ainsi mener au composé iodé **645**. Pour finir, une oxydation de ce dernier terminera la synthèse vers le réactif chiral **619** à base d'iode hypervalent (Schéma 202).

5. CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.

5.1. Conclusion générale.

∞ Synthèse totale de l'epicocconone.

Une partie de ce sujet de thèse a concerné la synthèse totale de l'epicocconone appartenant à la famille des azaphilones. Dans la continuité de travaux effectués au laboratoire, la synthèse de ce produit naturel a été développée. Le premier défi de la synthèse était l'introduction du premier centre asymétrique *via* une réaction d'orthométtallation dirigée nécessitant le choix d'un groupement protecteur de la fonction alcool primaire.

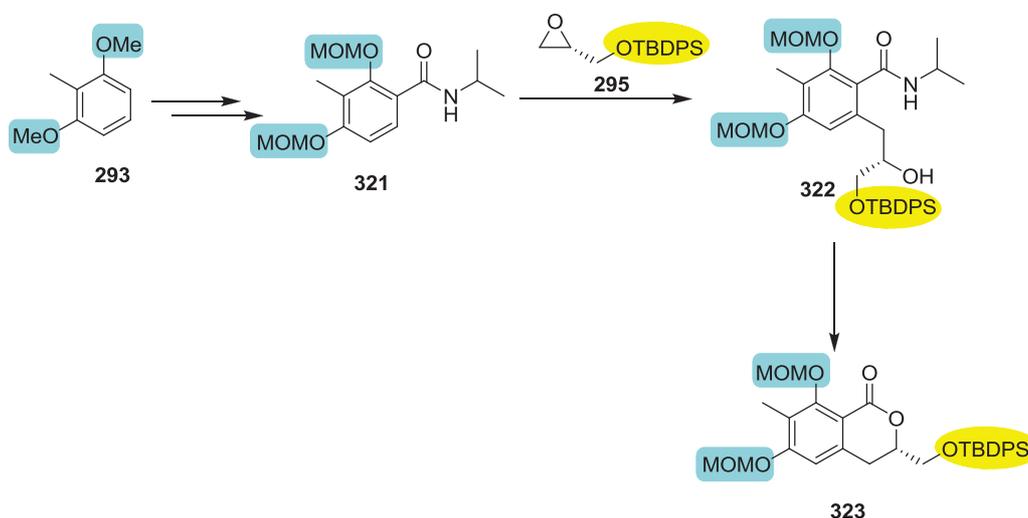


Schéma 203 : Introduction du premier centre asymétrique et choix du groupement protecteur.

Plusieurs choix de groupements protecteurs de la fonction alcool primaire ont été testés au sein de la réaction d'orthométtallation dirigée suivie du piégeage par un époxyde. Il s'est avéré que seul le groupement *tert*-butyldiphénylsilane (TBDPS) permettait d'accéder à l'amidoalcool **322**. Suite à une adaptation de la voie de synthèse due à la présence des groupements méthoxyméthyle (MOM), la lactone **323** a finalement été préparée validant ainsi la voie de synthèse (Schéma 203).

Le second défi était l'introduction du centre quaternaire suivant une réaction de désaromatation oxydante à l'aide d'IBX. Le contrôle de la diastéréosélectivité, lors de cette étape, était primordial dans le but de synthétiser l'epicocconone et déterminer sa configuration absolue.

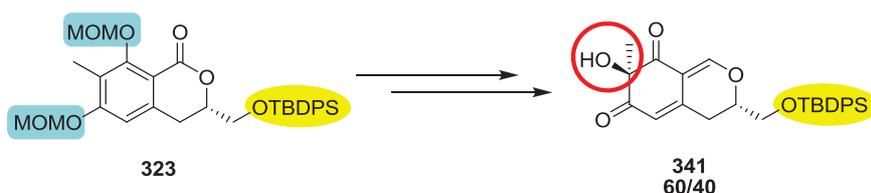


Schéma 204 : Création du centre quaternaire du squelette de l'épicoconone.

Selon les conditions développées au laboratoire pour la réaction de désaromatisation oxydante, l'alcool désaromatisé **341** a été obtenu sous forme d'un mélange de diastéréomères, inséparables sur gel de silice, avec un rapport diastéréoisomérique variant de 60/40 à 87/13 (Schéma 204). En s'appuyant sur les résultats obtenus au laboratoire, le diastéréomère majoritaire est de configuration relative *trans* alors que le produit naturel est *cis*. Nous avons alors envisagé une séparation des diastéréoisomères. Une étude analytique par CLHP sur une colonne de type Cyano (Nucléosil Interchim : 250×4.6 mm ; 5µm ; phase mobile : mélange heptane/isopropanol (99/1)) a permis d'observer cette séparation. Malheureusement, la transposition de cette méthode sur colonnes préparatives n'a pas permis, pour l'instant, de séparer les diastéréoisomères.

Néanmoins, la synthèse a été poursuivie avec l'introduction du cycle furanonique et de la chaîne polyinsaturée de façon à relever le dernier défi de cette synthèse : former le squelette tricyclique du produit naturel dans un premier temps puis introduire la chaîne polyinsaturée dans un second temps.

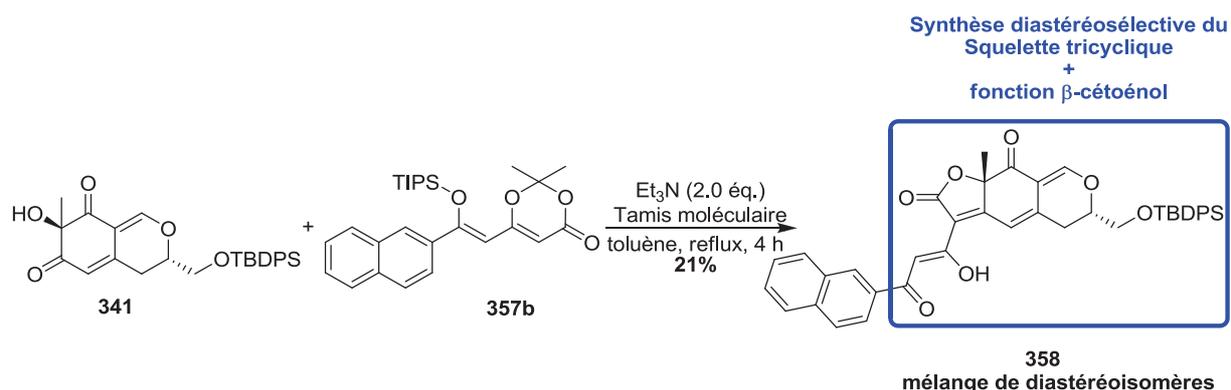


Schéma 205 : Synthèse diastéréosélective du squelette tricyclique de l'épicoconone.

A l'aide d'une dioxinone modèle **357b**, le squelette tricyclique ainsi que la fonction β-cétoénoil de la chaîne latérale de l'épicoconone ont été obtenus *via* une réaction d'acylfuranonisation. Suite à l'obtention de ce tricycle **358**, de nombreuses conditions pour

introduire la chaîne polyinsaturée ont été testées en faisant varier à la fois la fonctionnalisation de la dioxinone et les conditions réactionnelles de la réaction de cyclisation.

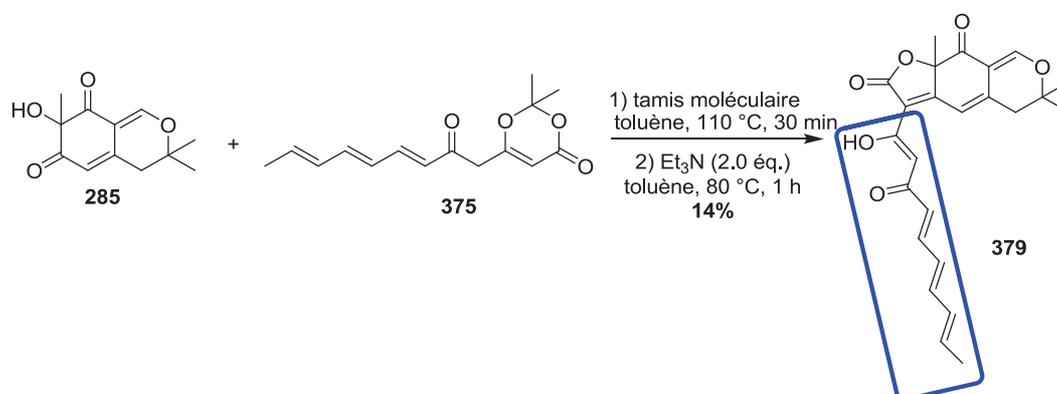


Schéma 206 : Introduction du motif triénique de la chaîne latérale.

L'introduction de ce motif triénique a pu être effectuée en deux temps. Tout d'abord, la β -cétodioxinone **375** est additionné sur l'alcool désaromatisé modèle **285** en conditions neutres puis la cyclisation de Knoevenagel est provoquée par addition de triéthylamine (Et_3N) (Schéma 206).

Suite à un travail important d'optimisation des conditions réactionnelles, la voie de synthèse développée a permis de valider la formation du squelette tricyclique de l'épicoconone possédant la fonction alcool primaire sous forme protégée. De plus, l'introduction du motif triénique a nécessité une étude approfondie à la fois sur la préparation de la dioxinone et sur les conditions opératoires pour la réaction d'acylfuranonisation. L'obtention de l'analogue **379** a confirmé la stabilité de ce motif vis-à-vis des conditions réactionnelles, la synthèse du squelette du produit naturel semble désormais possible.

§ Réaction de désaromatisation oxydante avec des réactifs à base d'iode hypervalent (III).

Au cours de la seconde partie de ce sujet de thèse, une étude méthodologique sur la réaction de désaromatisation oxydante en position *ortho* d'un phénol a été menée en utilisant des réactifs à base d'iode hypervalent (III). En se basant sur les travaux effectués au laboratoire avec l'iode hypervalent (V), la transposition des conditions réactionnelles avec l'iode hypervalent (III) a nécessité une optimisation.

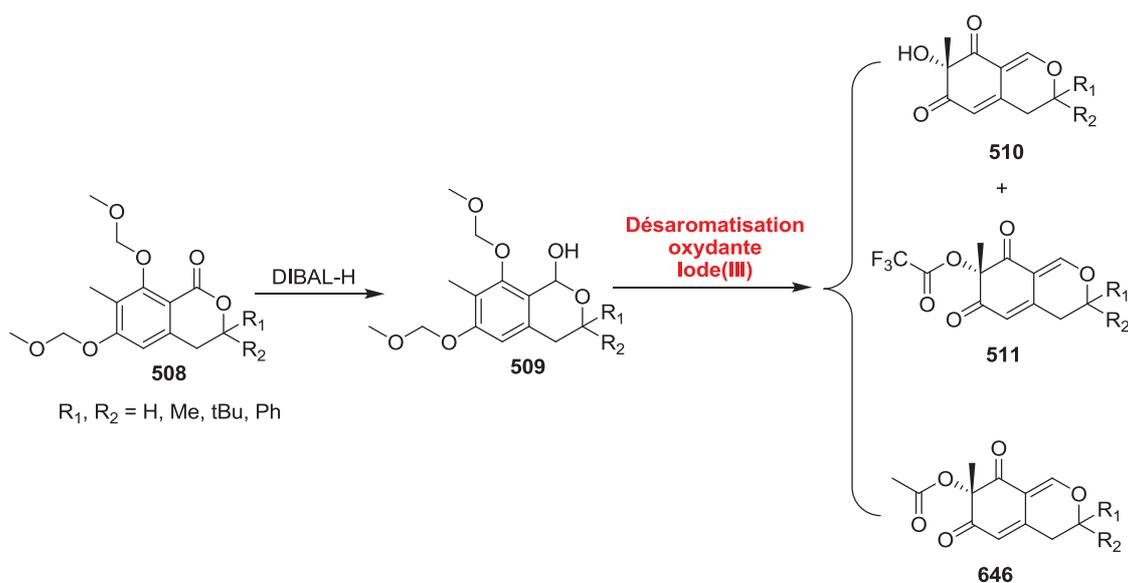


Schéma 207 : Transposition des conditions réactionnelles de la réaction de désaromatisation oxydante de l'iode (V) à l'iode (III).

De manière générale et quel que soit le réactif à base d'iode (III) (PIDA, PIFA, IBA) utilisé, une diminution du rendement ainsi qu'une baisse de la diastéréosélectivité de la réaction est observée dans le cas de l'alcool désaromatisé **510**. En ce qui concerne l'ester de TFA **511**, il est également formé au cours de la réaction avec l'iode (III).

La différence majeure entre l'iode (V) et l'iode (III) repose sur le mécanisme réactionnel. Plus précisément, l'addition nucléophile est intramoléculaire dans le cas l'iode (V) ce qui permet un meilleur contrôle de la diastéréosélectivité mais limitant la nature du nucléophile alors que cette addition est intermoléculaire dans le cas de l'iode (III) autorisant un choix plus varié de nucléophiles.

§ Synthèse de dérivés chiraux de l'iode hypervalent.

Pour finir, la synthèse de dérivés chiraux de l'iode hypervalent a été envisagée pour réaliser une réaction de désaromatisation oxydante énantiosélective en tirant profit de structures issues du pool chiral. Afin de préparer des iodoxolones chirales, les travaux ont été débutés à partir du camphre.

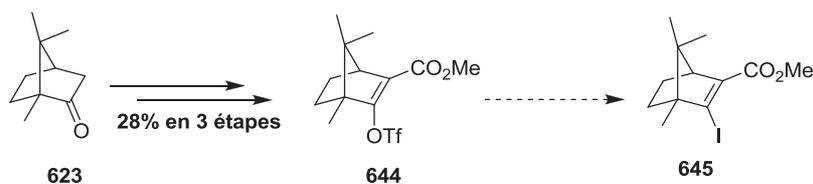


Schéma 208 : Vers la synthèse d'iodoxolones chirales basées sur la structure du camphre.

La voie de synthèse envisagée à partir du camphre **623** a nécessité une optimisation des conditions réactionnelles à chaque étape. Finalement, l'ester **644** possédant une fonction vinyle triflate a été isolé dans le but d'introduire l'atome d'iode par substitution. Malgré plusieurs essais, l' α -iodoester **645** n'a pu être isolé pur (Schéma 208).

5.2. Perspectives.

∞ Synthèse totale de l'épicocconone.

La synthèse totale de l'épicocconone reste à finaliser en débutant par la mise au point des conditions de séparation préparative des diastéréomères **341**. Une fois, l'alcool désaromatisé **341** de configuration *cis* isolé, celui-ci pourra être engagé dans l'étape de cyclisation à l'aide de la dioxinone **375** selon les conditions mises au point sur l'alcool désaromatisé modèle. Pour finir, une déprotection de la fonction alcool primaire en conditions acides permettra d'accéder à l'épicocconone **224**.

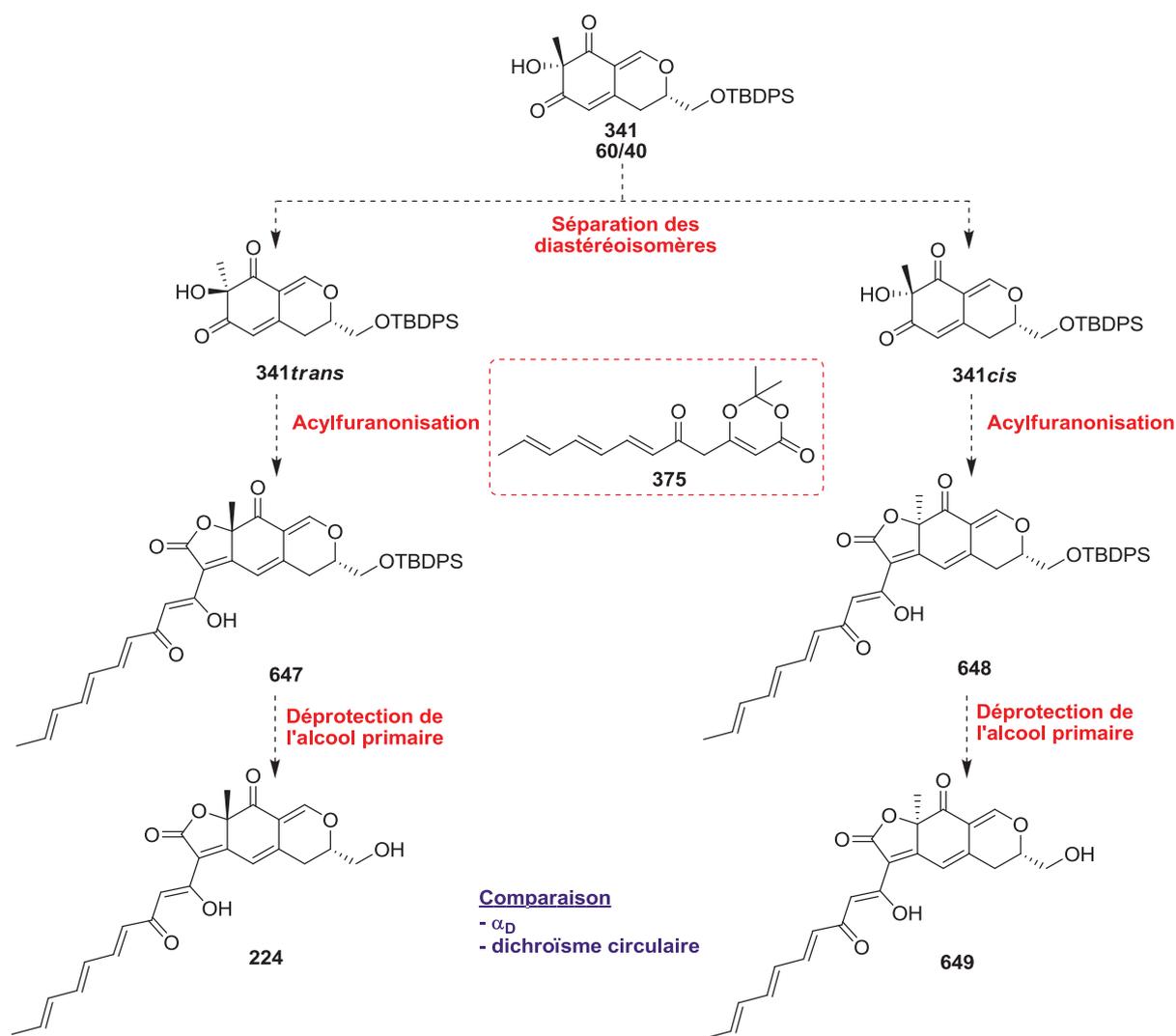


Schéma 209 : Perspectives pour la synthèse de l'épicoconone.

En dernier lieu, l'analyse par dichroïsme circulaire du composé **224**, ainsi que son diastéréomère **649**, et la mesure de leurs pouvoirs rotatoires permettront de déterminer la configuration absolue de l'épicoconone **224**.

Parallèlement, une autre voie de synthèse de la lactone **650** pourra être développée faisant intervenir une réaction d'Alder-Rickert entre un diène **651** dérivé de la dimédone **654** et un alcool propargylique **655** (Schéma 210).²³¹

²³¹ G. Kumaraswamy, K. Ankamma, N. Raghu and D. RamBabu, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 2168-2173.

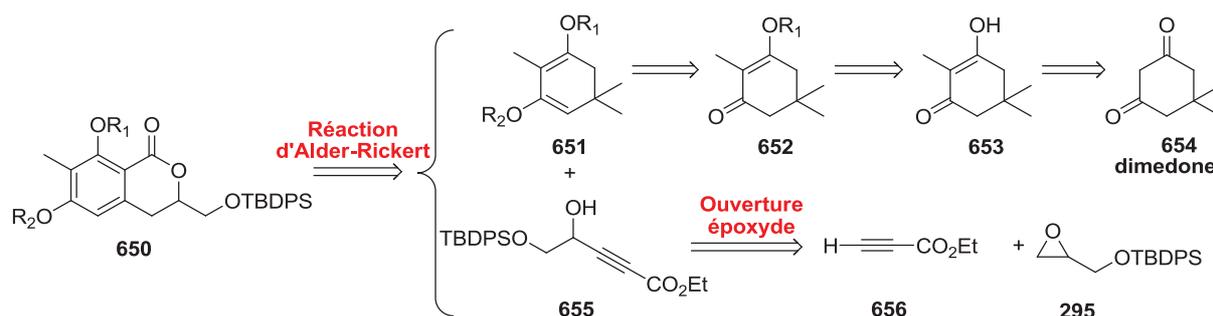


Schéma 210 : Autre voie de synthèse de la lactone.

En comparaison avec les sept étapes décrites dans ce manuscrit pour obtenir la lactone **323**, cette nouvelle voie de synthèse n'en nécessitera que quatre à partir de la dimedone **654** et permettra de s'affranchir de la déprotection des éthers méthyliques. Cependant, la réaction d'Alder-Rickert (réaction de Diels-Alder suivie d'une rétro-Diels-Alder) s'effectue à hautes températures (120-200 °C) ce qui est peu compatible avec une fonctionnalisation importante.

∞ Synthèse de dérivé chiraux de l'iode hypervalent.

Les conditions réactionnelles d'introduction de l'atome d'iode restent à optimiser pour obtenir l' α -iodoester **645**. Une étape d'oxydation de l'atome d'iode en iode (III) ou (V) permettra d'obtenir les réactifs chiraux iodés **620** et **619** (Schéma 211).

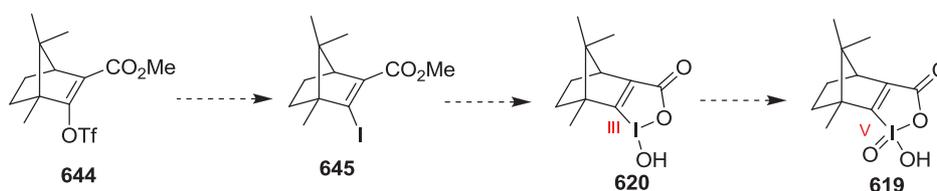


Schéma 211 : Perspectives pour la synthèse de dérivés chiraux de l'iode hypervalent.

Ce réactif sera évalué dans des désaromatisations oxydantes de phénols aussi bien du point de vue efficacité (rendement) que du point de vue énantiosélectivité.

Une autre voie de synthèse pourra être étudiée mettant en jeu une réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène **657** et le 3-iodopropiolate de méthyle **658** pour construire une structure **659** proche du camphre en une seule étape (Schéma 212).²³² Une séparation des

²³² a) H. Hemetsberger and M. Nobbe, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 67-80, b) D. P. Curran, S. Hadida, S.-Y. Kim and Z. Luo, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6607-6615.

énantiomères sera effectuée soit par l'utilisation d'un ligand chiral soit par déracémisation en dérivatisant la fonction ester.

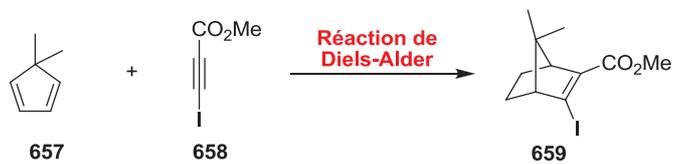


Schéma 212 : Autre voie de synthèse envisagée.

6. PARTIE EXPERIMENTALE.

6.1. Généralités.

Chaque description se décompose comme suit :

- le numéro, le nom, la structure, la formule, le poids moléculaire, le R_f , l'aspect, le point de fusion et le rendement.
- Le mode opératoire.
- Les données spectroscopiques.
- Les données annexes.

Tous les solvants et les bases aminées anhydres sont préalablement distillés, selon les méthodes appropriées :

- Le THF est distillé sur sodium et benzophénone.
- L'éther diéthylique et le toluène sont distillés sur sodium.
- Le dichlorométhane est distillé sur P_2O_5 .
- Le DMF et la NMP sont distillés sur BaO.
- La TMEDA est distillée sur Na, la DIPEA, la DIPA et la Et_3N sur CaH_2 .

Les réactifs commerciaux sont utilisés sans purification préalable.

Les réactions à basses températures sont réalisées dans un bain de glace (0 °C) ou dans un bain acétone/carboglance (-40 °C à -78 °C) ou éther diéthylique/carboglance (-100 °C).

L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) sur gel de silice Merck 60F, 0.2 mm, avec une révélation sous UV puis par une solution éthanolique d'acide phosphomolybdique ($H_3[P(Mo_3O_{10})_2]$) suivie d'un léger chauffage.

Les purifications sont effectuées sur colonne par chromatographie flash sur gel de silice. Le support utilisé est le gel de silice de marque SdS, granulométrie de (40 à 63 μm). La pression est appliquée par air comprimé.

Les rendements chimiques sont exprimés en pourcentage molaire (%) par rapport au produit de départ en défaut.

6.2. Techniques d'analyse.

6.2.1. Point de fusion (mp).

Les températures de fusion des solides recristallisés et des poudres amorphes sont mesurées sur un banc Koeffler.

6.2.2. Pouvoir rotatoire ($[\alpha]_D$).

Les pouvoirs rotatoires sont déterminés au moyen d'un polarimètre PERKIN ELMER 341 en utilisant la raie D du sodium ($\lambda = 589 \text{ nm}$) comme source lumineuse, dans une cellule de 1 mL (0.1 dm). La valeur de $[\alpha]_D$, exprimée en degrés, est calculée à l'aide de la formule suivante :

$$[\alpha]_D = (\alpha \times 100) / (l \times c)$$

Avec α : la valeur lue sur le polarimètre

c : la concentration de l'échantillon (g.cm^{-3})

l : la longueur de la cuve (dm)

La température, la concentration et le solvant sont indiqués pour chaque mesure.

6.2.3. Spectroscopie Infrarouge (IR).

Les spectres d'absorption infra-rouge sont enregistrés entre 4000 et 400 cm^{-1} au moyen d'un spectrophotomètre PERKIN ELMER 100 FTIR avec ATR diamant. Toutes les valeurs de fréquence (ν) sont exprimées en cm^{-1} . Seules les bandes caractéristiques sont décrites.

6.2.4. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).

§ RMN du proton ^1H :

Les spectres RMN du proton ^1H sont enregistrés dans le solvant indiqué sur des appareils BRUCKER AM 300 ($300 \text{ MHz-}^1\text{H}$) ou 400 ($400 \text{ MHz-}^1\text{H}$). Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimés en ppm (δ) relativement au signal résiduel du solvant utilisé comme référence interne (CDCl_3 : δ 7.26 ppm ; CD_3OD : δ 3.31 ppm ; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: δ

2.50 ppm). Les constantes de couplage (J) sont données en Hertz (Hz) par ordre croissant. Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire la multiplicité des signaux : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), dd (doublet de doublet), m (massif complexe ou multiplet).

§ **RMN du proton ^{13}C :**

Les spectres RMN du ^{13}C sont enregistrés dans le solvant indiqué sur des appareils BRUCKER AM 300 (300 MHz- ^1H et 75 MHz- ^{13}C) ou 400 (400 MHz- ^1H RMN et 100 MHz- ^{13}C). La multiplicité des signaux du carbone est déterminée par des expériences Jmod (CH_2 et Cq positifs, CH et CH_3 négatifs). Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm (δ) par rapport au signal résiduel du solvant utilisé comme référence interne.

§ **RMN du proton ^{19}F :**

Les spectres RMN du ^{19}F sont enregistrés dans le solvant indiqué sur des appareils BRUCKER AM 300 (282 MHz- ^{19}F) ou 400 (376 MHz- ^{19}F). Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm (δ).

6.2.5. Spectrométrie de Masse (MS).

Les spectres de masse sont enregistrés sur un appareil Finnigan LCQ Advantage MAX (ion trap) équipé d'une source électrospray.

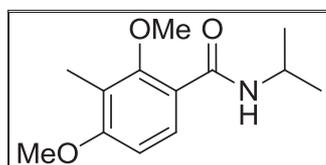
6.2.6. Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP).

Les analyses CLHP sont réalisées sur un système SpectraSystem (ThermoFisher) avec un détecteur UV100 à 254 nm. Deux types de colonnes CLHP ont été utilisées :

- Une colonne Diol (Macherey-Nagel : 250×4.6 mm ; 5 μm) avec un débit de 1 mL/min et une phase mobile composée d'un mélange heptane/*isopropanol* (98/2).
- Une colonne Cyano (Nucléosil Interchim : 250×4.6 mm ; 5 μm) de 0.75 mL/min un débit et une phase mobile composée d'un mélange heptane/*isopropanol* (99/1).

6.3. Modes opératoires et analyses spectroscopiques.

***N*-isopropyl-2,4-dimethoxy-3-methylbenzamide 281**



$C_{13}H_{19}NO_3$
M = 237.29 g/mol
Yellow powder

To a solution of 15.2 g (100 mmol, 1.0 eq) of dimethoxytoluene **293** in 100 mL of CH_2Cl_2 was slowly added 14.0 g (105 mmol, 1.05 eq) of Aluminium trichloride ($AlCl_3$) at room temperature (RT). The mixture was stirred for 10 min and 12.3 mL (125 mmol, 1.25 eq) of isopropylisocyanate was then introduced dropwise at RT. After 10 h, the reaction was quenched at 0 °C with NH_4Cl_{sat} and extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed HCl 1N and then with $NaHCO_{3sat}$. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 60/40). The amide **281** was obtained as a yellow powder with 95% yield (25.0 g).

Rf = 0.25 (Cyclohexane/EtOAc : 70/30)

Mp = 45°C

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.67 (s, 1H, N-H), 8.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 4.32-4.27 (m, 1H, CH_{iPr}), 3.85 (s, 3H, CH_{3OMe}), 3.73 (s, 3H, CH_{3OMe}), 2.15 (s, 3H, CH_3), 1.25 (d, J = 6.6, 6H, $2 \times CH_{3iPr}$)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 164.6, 161.1, 157.3, 130.0, 119.6, 119.3, 106.5, 61.4, 55.8, 41.1, 23.0, 9.0

MS (ESI, positive mode), m/z = 238 $[M+H]^+$

IR, ν = 3208, 2966, 2927, 2845, 1639 cm^{-1}

(R)-tert-butyl(oxiran-2-ylmethoxy)diphenylsilane 295

C₁₉H₂₄O₂Si
M = 312.48 g/mol
Uncolored oil

To a solution of 4.0 mL (60 mmol, 1.0 eq) of glycidol in 50 mL of DMF was added 733 mg (6 mmol, 0.1 eq) of DMAP and 4.3 g (63 mmol, 1.05 eq) of imidazole at RT. 17.2 mL (66 mmol, 1.1 eq) of TBDPSCl was then introduced slowly at 0 °C. After 1 h 30 at RT, the reaction was quenched at 0 °C with H₂O and extracted three times with cyclohexane. The combined organic layers were then washed with NH₄Cl_{sat} and then with NaHCO_{3sat}. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 95/5). The epoxide **345** was obtained as an uncolored oil with 73% yield (14.0 g).

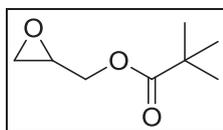
R_f = 0.74 (Cyclohexane/EtOAc : 80/20)

[α]_D²⁰ : - 3.23 ° (c 1.24, CHCl₃)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.71-7.67 (m, 4H, CH_{ar}TBDPS), 7.47-7.36 (m, 6H, CH_{ar}TBDPS), 3.86 (dd, *J* = 11.7 and 3.3 Hz, CH, 1H), 3.71 (dd, *J* = 12.0 and 4.8 Hz, CH, 1H), 3.16-3.11 (m, CH, 1H), 2.75 (t, *J* = 5.1 Hz, CH, 1H), 2.62 (dd, *J* = 5.1 and 2.7 Hz, CH, 1H), 1.06 (s, 9H, 3×CH₃TBDPS)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 135.7, 133.4, 129.9, 127.9, 64.5, 52.4, 44.6, 26.9, 19.4

IR, ν = 3070, 3048, 2932, 2859, 1741 cm⁻¹

(oxiran-2-ylmethoxy)pivalate 296

C₈H₁₄O₃
M = 158.19 g/mol
Uncolored oil

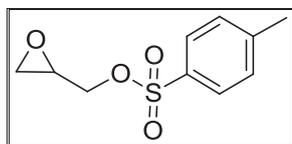
To a solution of 3.3 mL (50 mmol, 1.0 eq) of glycidol in 60 mL of CH₂Cl₂ was added 611 mg (5.0 mmol, 0.1 eq) of dimethylaminopyridine (DMAP) and 17.4 mL (125 mmol, 1.05 eq) of Et₃N at RT. 18.6 g (100 mmol, 2.0 eq) of pivalic anhydride was then introduced slowly at 0 °C. After 4 h at RT, the reaction was quenched at 0 °C with NaHCO_{3sat} and extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were then washed with NaCl_{sat}. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 70/30). The epoxide **296** was obtained as an uncolored oil with 79% yield (6.3 g).

R_f = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc : 60/40)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.30 (dd, *J* = 12.0 and 3.6 Hz, 1H, CH), 3.98 (dd, *J* = 12.0 and 6.3 Hz, 1H, CH), 3.26-3.21 (m, 1H, CH), 2.85 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, CH), 2.66 (dd, *J* = 4.8 and 2.4 Hz, 1H, CH), 1.49 (s, 9H, 3×CH₃_{Piv})

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 27.8, 44.8, 49.3, 67.6, 82.8, 153.3

IR, ν = 2982, 2937, 1739 cm⁻¹

4-methyl-(oxiran-2-ylmethoxy)benzenesulfonate 297

C₁₀H₁₂O₄S
M = 228.26 g/mol
Yellowish oil

To a solution of 1.0 mL (13 mmol, 1.0 eq) of glycidol in 20 mL of CH₂Cl₂ was added 160 mg (1.3 mmol, 0.1 eq) of dimethylaminopyridine (DMAP) and 4.6 mL (33 mmol, 1.05 eq) of Et₃N at RT. 3.0 g (15.7 mmol, 1.0 eq) of tosyl chloride was then introduced slowly at 0 °C. After 4 h at RT, the reaction was quenched at 0 °C with NaHCO_{3sat} and extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were then washed with HCl 1N and then NH₄Cl_{sat}. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 70/30). The epoxide **297** was obtained as an uncolored oil with 61% yield (1.8 g).

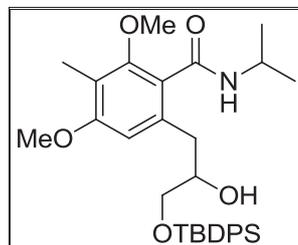
R_f = 0.52 (Cyclohexane/EtOAc : 60/40)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH_{arTs}), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH_{arTs}), 4.26 (dd, *J* = 11.4 and 3.6 Hz, CH, 1H), 3.94 (dd, *J* = 11.4 and 6.0 Hz, CH, 1H), 3.22-3.16 (m, CH, 1H), 2.82 (t, *J* = 4.5 Hz, CH, 1H), 2.59 (dd, *J* = 4.8 and 2.4 Hz, CH, 1H), 2.45 (s, 3H, CH_{3Ts})

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 22.4, 45.3, 49.5, 71.1, 128.6, 130.6, 132.8, 145.3

IR, ν = 3064, 3014, 2965, 2931, 2893, 1598 cm⁻¹

6-(3-{{tert-butyl(diphenyl)silyl}oxy}-2-hydroxypropyl)-N-isopropyl-2,4-dimethoxy-3-methylbenzamide 300



$C_{31}H_{41}NO_5Si$
M = 549.77 g/mol
White powder

To a solution of 2.6 g (11 mmol, 1.0 eq) of amide **281** in 100 mL of tetrahydrofuran (THF) was added 3.3 mL (22 mmol, 2.0 eq) of tetramethylethylenediamine (TMEDA) at RT. 16.3 mL (24 mmol, 2.2 eq) of *t*-butyllithium (*t*-BuLi 1.7 M in hexane) was introduced dropwise at -78 °C. The mixture was then stirred at -20 °C for 30 min and recooled to -78 °C after the formation of the characteristic red orthometallated intermediate. 4.6 g (14 mmol, 1.2 eq) of epoxide **295** was then added dropwise at -78 °C and the media was warmed to -10 °C. The mixture was then allowed to warm slowly to RT over 3 h. The reaction was quenched with H₂O and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were then washed with NH₄Cl_{sat} and then with NaHCO_{3sat}. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 70/30). The amidoalcohol **300** was obtained as a white powder with 62% yield (3.8 g).

R_f = 0.29 (Cyclohexane/EtOAc : 70/30)

Mp = 90 °C

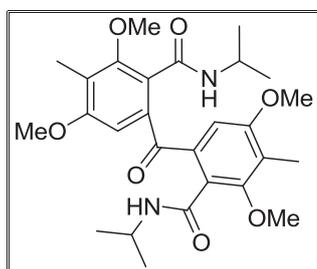
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.70-7.67 (m, 4H, CH_{ar}TBDPS), 7.41-7.37 (m, 6H, CH_{ar}TBDPS), 6.57 (s, 1H, CH_{ar}), 6.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, N-H), 5.38 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, O-H), 4.31-4.22 (m, 1H, CH), 3.91-3.79 (m, 1H, CH), 3.78 (s, 3H, CH₃OMe), 3.70 (s, 3H, CH₃OMe), 3.50 (dd, *J* = 9.9 and 7.2 Hz, 1H, CH), 2.98 (dd, *J* = 13.2 and 3.3 Hz, 1H, CH), 2.87 (dd, *J* = 13.5 and 8.4 Hz, 1H, CH), 2.11 (s, 3H, CH₃), 1.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃iPr), 1.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃iPr), 1.11 (s, 9H, 3×CH₃TBDPS)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 167.5, 159.4, 155.9, 137.6, 135.7, 133.7, 129.8, 127.8, 123.3, 118.1, 108.4, 73.1, 67.7, 61.9, 55.7, 42.0, 37.3, 22.8, 22.6, 19.5, 8.8

MS (ESI, positive mode), m/z = 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$

IR, ν = 3264, 2933, 2854, 1604, 1631 cm^{-1}

6,6'-carbonylbis(*N*-isopropyl-2,4-dimethoxy-3-methylbenzamide) **301**



$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7$
M = 500.58 g/mol
 White powder

To a solution of 1.8 g (7.4 mmol, 1.0 eq) of amide **281** in 60 mL of THF was added 2.2 mL (14.9 mmol, 2.0 eq) of tetramethylethylenediamine (TMEDA) at RT. 17.7 mL (16.4 mmol, 2.2 eq) of *t*-butyllithium (*t*-BuLi 1.7 M in hexane) was introduced dropwise at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was then stirred at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min and re-cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ after the formation of the characteristic red orthometallated intermediate. 1.5 g (9.7 mmol, 1.2 eq) of epoxide **296** was then added dropwise at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and the media was warmed to $-10\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was then allowed to warm slowly to RT over 3 h. The reaction was quenched with H_2O and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ and then with $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$. The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 40/60). The product **301** was obtained as a white powder with 21% yield (792 mg).

R_f = 0.27 (Cyclohexane/EtOAc : 40/60)

Mp = $90\text{ }^\circ\text{C}$

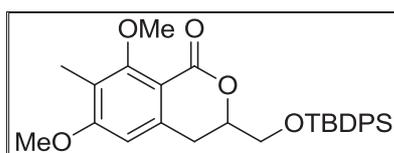
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 2H, 2 \times N-H), 6.57 (s, 2H, 2 \times CH_{ar}), 4.04-4.00 (m, 2H, 2 \times CH_{iPr}), 3.79 (s, 6H, 2 \times CH_{3OMe}), 3.74 (s, 6H, 2 \times CH_{3OMe}), 2.16 (s, 6H, 2 \times CH₃), 1.07 (d, J = 6.3 Hz, 12H, 4 \times CH_{3iPr})

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.1, 22.0, 41.4, 55.8, 61.9, 107.2, 123.2, 123.6, 137.8, 156.4, 158.7, 165.2, 195.0

MS (ESI, positive mode), m/z = 501 [M+H]⁺

IR, ν = 3286, 2971, 2931, 2870, 1666, 1652, 1621 cm^{-1}

3-({*tert*-butyl(diphenyl)silyl}oxy)methyl)-6,8-dimethoxy-7-methyl-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-one **303**



$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Si}$
 M = 490.66 g/mol
 Yellow powder

To a solution of 3.8 g (6.8 mmol, 1.0 eq) of amidoalcohol **300** in 140 mL of toluene was added 1.9 g (8.2 mmol, 2.0 eq) of camphorsulfonic acid (CSA) at RT. After 2 h at reflux, the reaction was quenched at RT with NaHCO_3 _{sat} and extracted three times with diethylether (Et_2O). The combined organic layers were then washed with NH_4Cl _{sat} and then with a saturated solution of sodium chloride (NaCl _{sat}). The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 80/20). The compound **303** was obtained as a yellow powder with 96% yield (3.2 g).

R_f = 0.74 (Cyclohexane/EtOAc : 70/30)

Mp = 114°C

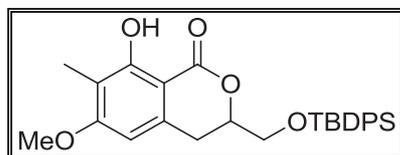
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.79-7.66 (m, 6H, $\text{CH}_{\text{arTBDPS}}$), 7.45-7.37 (m, 4H, $\text{CH}_{\text{arTBDPS}}$), 6.50 (s, 1H, CH_{ar}), 4.54-4.46 (m, 1H, CH), 3.92 (dd, $J = 15.0$ and 5.4 Hz, 1H, CH), 3.90 (s, 3H, CH_3OMe), 3.84 (s, 3H, CH_3OMe), 3.83 (dd, $J = 15.0$ and 8.2 Hz, 1H, CH), 3.10 (dd, $J = 15.9$ and 11.1 Hz, 1H, CH), 2.95 (dd, $J = 16.2$ and 3.3 Hz, 1H, CH), 2.14 (s, 3H, CH_3), 1.08 (s, 3H, $3 \times \text{CH}_3\text{TBDPS}$)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.7, 19.4, 27.0, 31.5, 55.9, 61.6, 65.0, 104.9, 111.0, 120.5, 127.8, 127.90, 127.92, 129.7, 130.0, 133.05, 133.13, 134.9, 135.37, 135.72, 140.0, 161.5, 162.2, 162.5

MS (ESI, positive mode), $m/z = 491$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

IR, $\nu = 3053, 2959, 2931, 2854, 1719, 1597$ cm^{-1}

3-((tert-butylidiphenylsilyloxy)methyl)-8-hydroxy-6-methoxy-7-methylisochroman-1-one **308**



$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Si}$
M = 476.64 g/mol
Orange solid

To a solution of 245 mg (0.5 mmol, 1.0 eq.) of lactone **303** in 2 mL of CH_2Cl_2 was introduced dropwise 180 μL (1 mmol, 2.5 eq) of TMSI at 0°C . After 4 h at RT, the reaction was quenched with H_2O and extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were then washed with $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$ and NaCl_{sat} . The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 70/30). The lactone **308** was obtained as an orange solid with 46% yield (107 mg).

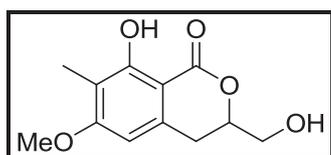
$R_f = 0.57$ (Cyclohexane/EtOAc : 60/40)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 11.31 (s, 1H, O-H), 11.30 (s, 1H, O-H), 7.77-7.74 (m, 4H, $\text{CH}_{\text{arTBDPS}}$), 7.47-7.37 (m, 6H, $\text{CH}_{\text{arTBDPS}}$), 6.31 (s, 1H, CH_{ar}), 4.66-4.58 (m, 1H,

CH), 3.90 (s, 3H, CH₃), 3.87-3.84 (m, 2H, CH₂), 3.19 (dd, $J = 18.0$ and 12.0 Hz, 1H, CH), 2.97 (dd, $J = 18.0$ and 3.0 Hz, 1H, CH), 2.13 (s, 3H, CH₃), 1.11 (s, 9H, 3×CH₃TBDPS)

MS (ESI, positive mode), $m/z = 475$ [M-H]⁻

8-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-6-methoxy-7-methylisochroman-1-one **309**



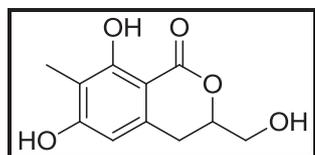
C₁₂H₁₄O₅
M = 238.24 g/mol
Orange solid

To a solution of 245 mg (0.5 mmol, 1.0 eq.) of lactone **303** in 2 mL of CH₂Cl₂ was introduced dropwise 180 μL (1 mmol, 2.5 eq) of TMSI at 0 °C. After 4 h at RT, the reaction was quenched with H₂O and extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were then washed with NaHCO₃_{sat} and NaCl_{sat}. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 70/30). The lactone **309** was obtained as an orange solid with 13% yield (16 mg).

R_f = 0.57 (Cyclohexane/EtOAc : 60/40)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 11.15 (s, 1H, O-H), 6.28 (s, 1H, CH_{ar}), 4.66-4.59 (m, 1H, CH), 3.88 (s, 3H, CH₃), 3.86-3.83 (m, 2H, CH₂), 3.22-3.10 (m, 1H, CH), 2.79 (dd, $J = 18.0$ and 3.0 Hz, 1H, CH), 2.08 (s, 3H, CH₃)

MS (ESI, positive mode), $m/z = 237$ [M-H]⁻

6,8-dihydroxy-3-(hydroxymethyl)-7-methylisochroman-1-one 310

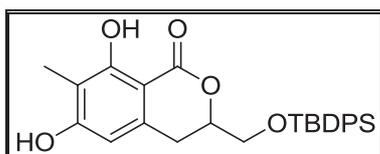
$C_{11}H_{12}O_5$
M = 224.21 g/mol
Orange solid

To a solution of 245 mg (0.5 mmol, 1.0 eq.) of lactone **303** in 2 mL of CH_2Cl_2 was introduced dropwise 1.0 mL (1 mmol, 10.0 eq) of BBr_3 at $-78\text{ }^\circ C$. After 3 h at RT, the reaction was quenched with H_2O and extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were then washed with NH_4Cl_{sat} and $NaCl_{sat}$. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 40/60). The lactone **310** was obtained as an orange solid with 25% yield (28 mg).

Rf = 0.12 (Cyclohexane/EtOAc : 60/40)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 11.33 (s, 1H, O-H), 8.02 (s, 1H, O-H), 6.24 (s, 1H, CH_{ar}), 5.74 (s, 1H, O-H), 4.66-4.58 (m, 1H, CH), 3.99-3.92 (m, 1H, CH), 3.87-3.79 (m, 1H, CH), 3.12 (dd, $J = 16.2$ and 12.6 Hz, 1H, CH), 2.73 (dd, $J = 16.2$ and 3.3 Hz, 1H, CH), 2.12 (s, 3H, CH_3)

MS (ESI, positive mode), $m/z = 223$ [M-H]⁻

3-({*tert*-butyldiphenylsilyloxy}methyl)-6,8-dihydroxy-7-methylisochromen-1-one 311

$C_{27}H_{30}O_5Si$
M = 462.61 g/mol
Orange solid

To a solution of 245 mg (0.5 mmol, 1.0 eq.) of lactone **303** in 2 mL of CH₂Cl₂ was introduced dropwise 100 μL (1 mmol, 4.0 eq) of BBr₃ at -78 °C. After 3 h at RT, the reaction was quenched with H₂O and extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were then washed with NH₄Cl_{sat} and NaCl_{sat}. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 40/60). The lactone **310** was obtained as an orange solid with 20% yield (46 mg).

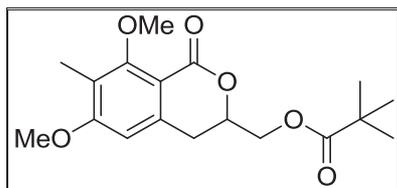
R_f = 0.47 (Cyclohexane/EtOAc : 60/40)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 11.44 (s, 1H, O-H), 11.42 (s, 1H, O-H), 7.65-7.64 (m, 4H, CH_{ar}TBDPS), 7.42-7.39 (m, 6H, CH_{ar}TBDPS), 6.22 (s, 1H, CH_{ar}), 4.61-4.55 (m, 1H, CH), 3.88 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, CH₂), 3.10 (dd, *J* = 16.2 and 10.5 Hz, 1H, CH), 2.86 (dd, *J* = 16.2 and 3.6 Hz, 1H, CH), 2.12 (s, 3H, CH₃), 1.06 (s, 9H, 3×CH₃TBDPS)

MS (ESI, positive mode), *m/z* = 461 [M-H]⁺

(6,8-dimethoxy-7-methyl-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-3-yl)methyl pivalate

315



C₁₈H₂₄O₆
M = 336.38 g/mol
Yellow powder

To a solution of 2.2 g (4.5 mmol, 1.0 eq) of lactone **303** in 100 mL of THF was added 9.0 mL (9.0 mmol, 2.0 eq) of TBAF (1.0 M in THF) at RT. After 30 min, the mixture was concentrated under vacuum.

To a solution of the crude lactone in 80 mL of CH₂Cl₂ was added 55 mg (0.45 mmol, 0.1 eq) of DMAP, 1.6 mL (11.2 mmol, 2.5 eq) of Et₃N and 1.7 g (9.0 mmol, 2.0eq) of pivalic anhydride at 0 °C. After 12h at RT, the reaction was quenched with H₂O and extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were then washed with NH₄Cl_{sat} and

NaHCO_{3sat}. The lactone **315** was precipitated with cyclohexane and obtained as a yellow powder with 61% yield (4.0 g).

R_f = 0.67 (Cyclohexane/EtOAc : 60/40)

Mp = 152°C

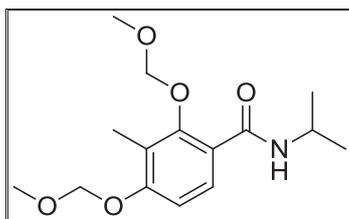
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.47 (s, 1H, CH_{ar}), 4.67-4.60 (m, 1H, CH), 4.36 (dd, *J* = 11.7 and 5.4 Hz, 1H, CH), 4.26 (dd, *J* = 11.7 and 5.1 Hz, 1H, CH), 3.88 (s, 3H, CH_{3OMe}), 3.84 (s, 3H, CH_{3OMe}), 3.05 (dd, *J* = 15.9 and 11.4 Hz, 1H, CH), 2.89 (dd, *J* = 15.9 and 3.0 Hz, 1H, CH), 2.13 (s, 3H, CH₃), 1.50 (s, 9H, 3×CH_{3Piv})

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.7, 27.9, 31.4, 55.9, 61.7, 67.2, 74.6, 83.0, 104.8, 110.7, 120.8, 139.3, 153.2, 161.7, 162.7

MS (ESI, positive mode), *m/z* = 337 [M+H]⁺

IR, ν = 2981, 2953, 1744, 1706 cm⁻¹

2,4-dihydroxy-*N*-isopropyl-3-methylbenzamide **321**



C₁₁H₂₃NO₅
M = 297.35 g/mol
Orange powder

To a solution of 4.7 g (20 mmol, 1.0 eq) of amide **281** in 240 mL of CH₂Cl₂ was added 27.0 g (200 mmol, 10 eq) of AlCl₃ at RT. After 5 days at reflux, the reaction was quenched at 0 °C with HCl 1N and extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were then washed with NaHCO_{3sat}. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum.

To a solution of the crude amide in 200 mL of THF was added 1.8 g (44 mmol, 2.2 eq) of NaH at 0 °C and 24.0 mL (50 mmol, 2.5 eq) of MOMCl dropwise. After 1 night at RT, the

reaction was quenched at 0 °C with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ and extracted three times with Et_2O . The combined organic layers were then washed with HCl 1N and $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$. The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 70/30). The amide **321** was obtained as an orange powder with 68% yield (4.0 g).

Rf = 0.38 (Cyclohexane/EtOAc : 50/50)

Mp = 58°C

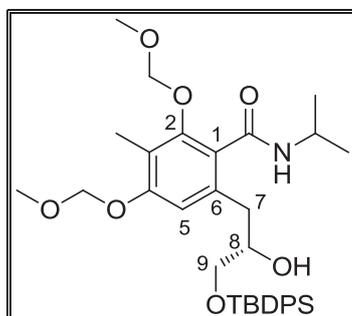
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.42 (d, J = 6.9 Hz, 1H, N-H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 5.23 (s, 2H, $\text{CH}_{2\text{MOM}}$), 4.98 (s, 2H, $\text{CH}_{2\text{MOM}}$), 4.27 (m, 1H, CH_{iPr}), 3.58 (s, 3H, CH_3), 3.48 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{MOM}}$), 2.04 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{MOM}}$), 1.25 (d, J = 6.6, 6H, $2 \times \text{CH}_{3\text{iPr}}$)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 205.5, 203.9, 202.8, 196.7, 194.6, 194.4, 191.7, 189.4, 187.8, 178.8, 178.2, 174.5, 171.5, 169.8, 166.6

MS (ESI, positive mode), m/z = 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$

IR, ν = 3280, 2976, 2931, 2826, 1623, 1599, 1542 cm^{-1}

6-(3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-hydroxypropyl)-*N*-isopropyl-2,4-bis(methoxymethoxy)-3-methylbenzamide **322**



$\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_7\text{Si}$
 $M = 609.82$ g/mol
Yellowish powder

To a solution of 1.6 g (5.5 mmol, 1.0 eq) of amide **321** in 65 mL of tetrahydrofuran (THF) was added 1.7 mL (11.0 mmol, 2.0 eq) of tetramethylethylenediamine (TMEDA) at

RT. 10.1 mL (12.1 mmol, 2.2 eq) of *t*-butyllithium (*t*-BuLi 1.7 M in hexane) was introduced dropwise at -78 °C. The mixture was then stirred at -20 °C for 30 min and recooled to -78 °C after the formation of the characteristic red orthometallated intermediate. 2.1 g (6.6 mmol, 1.2 eq) of epoxide **295** was then added dropwise at -78 °C and the media was warmed to -10 °C. The mixture was then allowed to warm slowly to RT over 3 h. The reaction was quenched with H₂O and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were then washed with NH₄Cl_{sat} and then with NaHCO_{3sat}. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 70/30). The amidoalcohol **322** was obtained as a yellowish powder with 51% yield (1.71 g).

Rf = 0.47 (Cyclohexane/EtOAc : 60/40)

Mp = 100 °C

[α]_D²⁰ : - 40.19 ° (c 1.05, CHCl₃)

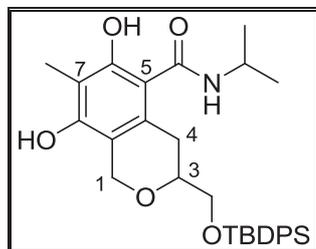
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.71-7.67 (m, 4H, CH_{ar}TBDPS), 7.43-7.38 (m, 6H, CH_{ar}TBDPS), 6.80 (s, 1H, H₅), 6.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, N-H), 5.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH_{2a}MOM), 5.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH_{2b}MOM), 4.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH_{2a}MOM), 4.96 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, CH_{2b}MOM), 4.75 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, O-H), 4.28-4.17 (m, 1H, CH_{iPr}), 3.89-3.86 (m, 1H, H₈), 3.72 (dd, *J* = 10.2 and 5.7 Hz, 1H, H_{9a}), 3.65 (dd, *J* = 10.2 and 6.6 Hz, 1H, H_{9b}), 3.52 (s, 3H, CH₃), 3.47 (s, 3H, CH₃), 2.88 (dd, *J* = 13.8 and 3.6 Hz, 1H, H_{7a}), 2.77 (dd, *J* = 13.8 and 9.3 Hz, 1H, H_{7b}), 2.18 (s, 3H, CH₃), 1.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH_{3iPr}), 1.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH_{3iPr}), 1.09 (s, 9H, 3×CH₃TBDPS)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 167.5, 156.8, 153.1, 136.7, 135.70, 135.67, 133.63, 133.60, 129.8, 127.8, 125.5, 119.4, 111.7, 100.4, 94.5, 73.2, 67.9, 57.9, 56.2, 42.1, 37.1, 27.0, 22.8, 22.5, 19.4, 9.7

MS (ESI, positive mode), *m/z* = 610 [M+H]⁺

IR, ν = 3270, 3064, 2952, 2934, 2853, 2834, 1627, 1603, 1574, 1540, 1428 cm⁻¹

3-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-6,8-dihydroxy-*N*-isopropyl-7-methylisochroman-5-carboxamide **329**



$C_{31}H_{39}NO_5Si$
M = 533.73 g/mol
White powder

To a solution of 101 mg (0.17 mmol, 1.0 eq) of amidoalcohol **322** in 5 mL of toluene was added 46 mg (0.20 mmol, 1.2 eq) of camphorsulfonic acid (CSA) at RT. After 2 h at reflux, the reaction was quenched at RT with $NaHCO_{3sat}$ and extracted three times with diethylether (Et_2O). The combined organic layers were then washed with NH_4Cl_{sat} and then with a saturated solution of sodium chloride ($NaCl_{sat}$). The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 80/20). The tetrahydropyran **329** was obtained as a white powder with 36% yield (33 mg).

Rf = 0.67 (Cyclohexane/EtOAc : 70/30)

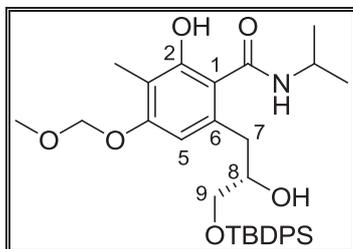
Mp = 93°C

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 11.6 (s, 1H, O-H), 7.71-7.67 (m, 4H, $CH_{arTBDPS}$), 7.42-7.35 (m, 6H, $CH_{arTBDPS}$), 5.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, N-H), 5.01 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H_{1a}), 4.66 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H_{1b}), 4.29-4.18 (m, 1H, CH_{iPr}), 3.84-3.69 (m, 3H, $2 \times H_4$ and H_3), 2.83-2.64 (m, 2H, CH_2), 1.23 (s, 3H, CH_3), 1.21 (s, 3H, CH_3), 1.06 (s, 3H, CH_3TBDPS)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 166.2, 153.4, 151.5, 135.5, 133.4, 133.3, 130.0, 129.5, 128.1, 127.7, 127.5, 125.0, 122.5, 74.8, 66.7, 64.7, 60.2, 41.5, 27.5, 26.7, 26.6, 22.5, 20.8, 19.1, 14.0, 10.4

MS (ESI, positive mode), $m/z = 534 [M+H]^+$

(S)-6-(3-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-2-hydroxypropyl)-2-hydroxy-N-isopropyl-4-(methoxymethoxy)-3-methylbenzamide 330



$C_{32}H_{43}NO_6Si$
M = 565.77 g/mol
Yellowish powder

To a solution of 100 mg (0.2 mmol, 1.0 eq) of amidoalcohol **322** in 1 mL of CH_2Cl_2 were added 72 mg (0.32 mmol, 2.0 eq) of zinc bromide and 60 μL (0.64 mmol, 4.0 eq.) of $nPrSH$ at 0 °C. After 15 min at RT, the reaction was quenched with $NaHCO_{3sat}$ and extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were then washed with $NaCl_{sat}$. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 70/30). The amidoalcohol **330** was obtained as a yellowish powder with 60% yield (54 mg).

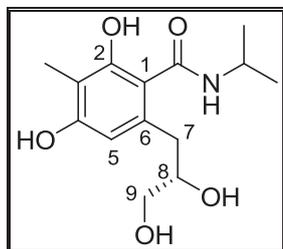
R_f = 0.63 (Cyclohexane/EtOAc : 70/30)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 11.02 (s, 1H, O-H), 8.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H, N-H), 7.70-7.67 (m, 4H, CH_{ar}TBDPS), 7.48-7.39 (m, 6H, CH_{ar}TBDPS), 6.40 (s, 1H, H₅), 5.21 (d, J = 6.6 Hz, 1H, CH_{2a}MOM), 5.15 (d, J = 6.9 Hz, 1H, CH_{2b}MOM), 4.27-4.15 (m, 2H, CH_{iPr} and H₈), 3.81 (dd, J = 9.0 and 3.0 Hz, 1H, H_{9a}), 3.60 (dd, J = 9.0 and 5.2 Hz, 1H, H_{9b}), 3.48 (s, 3H, CH₃), 2.87 (dd, J = 15.0 and 12.0 Hz, 1H, H_{7a}), 2.56 (dd, J = 18.0 and 3.0 Hz, 1H, H_{7b}), 2.11 (s, 3H, CH₃), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 6H, 2 \times CH_{3iPr}), 1.10 (s, 9H, 3 \times CH₃TBDPS)

MS (ESI, positive mode), m/z = 566 [M+H]⁺

(S)-6-(2,3-dihydroxypropyl)-2,4-dihydroxy-N-isopropyl-3-methylbenzamide

331



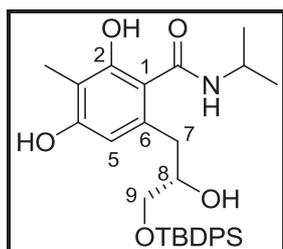
$C_{14}H_{21}NO_5$
M = 238.32 g/mol
Yellowish powder

To a solution of 100 mg (0.2 mmol, 1.0 eq) of amidoalcohol **322** in 20 mL of THF was added 20 mL of HCl 1N at RT. After 18 h at 55°C, the reaction was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were then washed with NaCl_{sat}. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum.

R_f = 0.22 (Cyclohexane/EtOAc : 50/50)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.15 (s, 1H, H₅), 4.10-4.01 (m, 1H, CH_{iPr}), 3.51-3.43 (m, 1H, H₈), 2.79 (dd, *J* = 15.0 and 12.0 Hz, 1H, H_{9a}), 2.51 (dd, *J* = 15.0 and 6.0 Hz, 1H, H_{9b}), 1.96 (s, 3H, CH₃), 1.77-1.68 (m, 1H, H_{7a}), 1.60-1.51 (m, 1H, H_{7b}), 1.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 6H, 2×CH_{3iPr})

MS (ESI, positive mode), *m/z* = 239 [M+H]⁺

(S)-6-(3-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-2-hydroxypropyl)-2,4-dihydroxy-N-isopropyl-3-methylbenzamide 332

$C_{30}H_{39}NO_5Si$
M = 521.72 g/mol
Yellowish powder

To a solution of 100 mg (0.2 mmol, 1.0 eq) of amidoalcohol **322** in 2 mL of *i*PrOH was added 11 mg (0.03 mmol, 0.2 eq) of CBr₄ at RT. After 3 h at 85°C, the mixture was concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 70/30). The amidoalcohol **322** was obtained as a yellowish powder with 40% yield (33 mg).

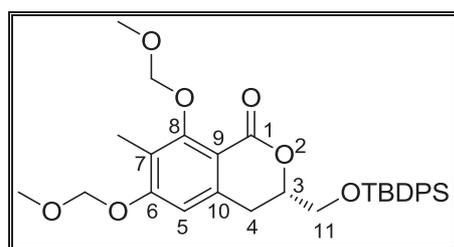
R_f = 0.60 (Cyclohexane/EtOAc : 70/30)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 11.11 (s, 1H, O-H), 8.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, N-H), 7.70-7.66 (m, 4H, CH_{ar}TBDPS), 7.45-7.39 (m, 6H, CH_{ar}TBDPS), 6.13 (s, 1H, H₅), 4.24-4.09 (m, 2H, CH_{iPr} and H₈), 3.78 (dd, *J* = 12.0 and 6.0 Hz, 1H, H_{9a}), 3.60 (dd, *J* = 9.0 and 6.0 Hz, 1H, H_{9b}), 2.84 (dd, *J* = 15.0 and 12.0 Hz, 1H, H_{7a}), 2.49 (dd, *J* = 14.8 and 6.0 Hz, 1H, H_{7b}), 2.09 (s, 3H, CH₃), 1.19 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H, 2×CH₃_{iPr}), 1.09 (s, 9H, 3×CH₃TBDPS)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 169.2, 135.7, 135.6, 134.9, 132.9, 132.8, 130.2, 130.1, 128.1, 127.8, 75.3, 68.3, 42.0, 35.4, 22.8, 22.6, 19.3, 8.0

MS (ESI, positive mode), *m/z* = 522 [M+H]⁺

(*S*)-3-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-6,8-bis(methoxymethoxy)-7-methylisochroman-1-one **323**



C₃₁H₃₈O₅Si
M = 550.71 g/mol
Yellowish powder

To a solution of 1.1 g (1.8 mmol, 1.0 eq) of amidoalcohol **322** in 25 mL of *i*PrOH was added 116 mg (0.4 mmol, 0.2 eq) of CBr₄ at RT. After 3 h at 85°C, the mixture was concentrated under vacuum.

To a solution of the crude amidoalcohol in 35 mL of toluene was added 488 mg (2.1 mmol, 2.0 eq) of camphorsulfonic acid (CSA) at RT. After 2 h at reflux, the reaction was quenched at RT with $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$ and extracted three times with diethylether (Et_2O). The combined organic layers were then washed with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ and then with a saturated solution of sodium chloride (NaCl_{sat}). The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum.

To a solution of the crude lactone in 20 mL of THF was added 154 mg (3.9 mmol, 2.2 eq) of NaH at 0 °C and 2.1 mL (4.4 mmol, 2.5 eq) of MOMCl dropwise. After 1 night at RT, the reaction was quenched at 0 °C with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ and extracted three times with Et_2O . The combined organic layers were then washed with HCl 1N and $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$. The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 80/20). The lactone **323** was obtained as a yellowish powder with 58% yield (557 mg).

Rf = 0.53 (Cyclohexane/EtOAc : 60/40)

Mp = 89°C

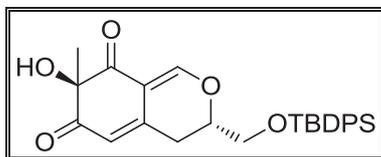
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: - 67.96 ° (c 0.93, CHCl_3)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.69-7.65 (m, 4H, $\text{CH}_{\text{arTBBDPS}}$), 7.44-7.37 (m, 6H, $\text{CH}_{\text{arTBBDPS}}$), 6.75 (s, 1H, H_5), 5.27 (s, 2H, $\text{CH}_{2\text{MOM}}$), 5.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{aMOM}}$), 5.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{bMOM}}$), 4.54-4.46 (m, 1H, H_3), 3.90 (dd, $J = 10.8$ et 4.5 Hz, 1H, $\text{H}_{11\text{a}}$), 3.83 (dd, $J = 10.5$ et 5.7 Hz, 1H, $\text{H}_{11\text{b}}$), 3.60 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{MOM}}$), 3.50 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{MOM}}$), 3.10 (dd, $J = 16.2$ et 11.4 Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{a}}$), 2.93 (dd, $J = 16.2$ et 3.0 Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{b}}$), 2.23 (s, 3H, CH_3), 1.07 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_{3\text{TBBDPS}}$)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 162.2, 159.7, 159.1, 139.6, 135.43, 135.37, 132.8, 132.7, 129.7, 127.7, 121.1, 111.1, 108.0, 93.9, 77.4, 64.8, 57.4, 56.1, 31.0, 26.7, 19.1, 9.4

MS (ESI, positive mode), $m/z = 550$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

IR, $\nu = 2923, 2856, 2822, 1715, 1602$ cm^{-1}

(3*S*,7*R*)-3-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-7-hydroxy-7-methyl-3*H*-isochromene-6,8(4*H*,7*H*)-dione 341

$C_{27}H_{30}O_5Si$
M = 462.61 g/mol
Yellow oil

To a solution of 0.39 g (0.7 mmol, 1.0 eq) of lactone **323** in 15 mL of toluene was added 0.76 mL (0.91 mmol, 1.3 eq) of diisobutylaluminium hydride (1.3 M in toluene) at -78 °C. The mixture was then stirred at this temperature during 25 min. At -78 °C, the reaction was quenched with H₂O and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were then washed with HCl 0.5N and then with NaCl_{sat}. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum.

To a solution of the crude lactol in 15 mL of CH₂Cl₂ was added 0.392 g (1.4 mmol, 2.0 eq) of IBX, 1.1 mL (4.9 mmol, 20.0 eq) of trifluoroacetic acid. The mixture was then stirred at room temperature for 4 h. The media was filtered to separate the IBX residue and the filtrate was evaporated. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 60/40). The compound **341** was obtained as a mixture of diastereomers (60/40) as a yellow oil with 35% yield (113 mg).

R_f = 0.33 (Cyclohexane/EtOAc : 60/40)

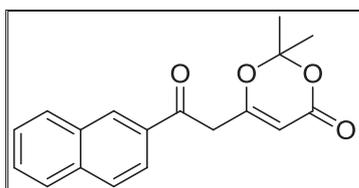
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) main diastereomer δ (ppm) = 7.83 (s, 1H, CH), 7.65 (d, 4H, CH_{ar}TBDPS), 7.43-7.40 (m, 6H, CH_{ar}TBDPS), 5.83 (s, 1H, CH), 4.40-4.31 (m, 1H, CH), 3.90 (dd, *J* = 11.4 and 4.2 Hz, 1H, CH_{2a}), 3.84 (dd, *J* = 11.4 and 4.8 Hz, 1H, CH_{2b}), 3.01 (dd, *J* = 17.1 and 11.1 Hz, 1H, CH), 2.74 (dd, *J* = 16.8 and 3.3 Hz, 1H, CH), 2.05 (s, 3H, CH₃), 1.08 (s, 9H, 3×CH₃TBDPS)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) main diastereomer δ (ppm) = 197.1, 194.8, 160.0, 146.6, 135.4, 132.5, 132.4, 129.9, 127.8, 127.7, 116.5, 110.6, 82.9, 78.3, 67.8, 63.6, 29.3, 28.4, 26.7, 19.1

MS (ESI, positive mode), *m/z* = 463 [M+H]⁺

IR, ν = 3407, 3064, 2952, 2934, 2859, 1709, 1659, 1613, 1566, 1428 cm^{-1}

2,2-dimethyl-6-(2-oxo-2-phenylethyl)-4H-1,3-dioxin-4-one 356



$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4$
 M = 296.32 g/mol
 Orange powder

To a solution of 17 mL (120 mmol, 2.0 eq) of diisopropylamine in 500 mL of THF was added 63 mL (121 mmol, 2.02 eq) of *n*-butyllithium (*n*-BuLi 2.5 M in hexane) introduced dropwise at -78 °C. After 30 min at 0 °C, 16 mL (120 mmol, 2.0 eq) of 2,2,6-trimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one was added at -78 °C. After 30 min at this temperature, 11 g (60 mmol, 1.0 eq) of naphthoyl chloride was finally added. After 2 h at -40 °C, the reaction was quenched with HCl 1N and extracted three times with EtOAc. The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude mixture was finally precipitated in 20 mL of pentane to give an orange powder with 50% yield (8.9 g).

R_f = 0.64 (Cyclohexane/EtOAc : 60/40)

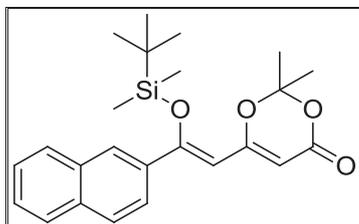
Mp = 110 °C

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.31 (s, 1H, CH_{ar}), 8.02-7.87 (m, 4H, CH_{ar}), 7.68-7.54 (m, 2H, CH_{ar}), 5.48 (s, 1H, CH), 4.05 (s, 2H, CH_2), 1.72 (s, 6H, CH_3)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 193.1, 165.4, 161.0, 136.0, 133.3, 132.5, 130.6, 129.8, 129.2, 129.0, 128.0, 127.3, 123.7, 107.5, 97.2, 43.5, 25.1

MS (ESI, positive mode), m/z = 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$

IR, ν = 3084, 3067, 2994, 2943, 1724, 1676, 1639, 1628, 1597, 1389, 1373 cm^{-1}

(Z)-6-(2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-(naphthalen-2-yl)vinyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one 357a

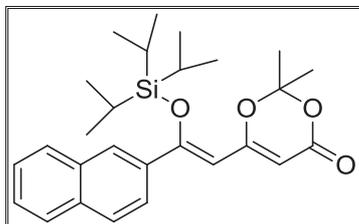
$C_{24}H_{30}O_4Si$
M = 410.58 g/mol
Yellow oil

To a solution of 1.5 g (5.1 mmol, 1.0 eq.) of dioxinone **356** in 50 mL of CH_2Cl_2 was added 2.6 mL (15.2 mmol, 3.0 eq) of diisopropylethylamine (DIPEA) and 1.8 mL (7.6 mmol, 1.5 eq) of *t*-butyldimethylsilyl triflate (TBDMSOTf) at 0 °C. After 2 h at RT, the reaction was quenched with $NaHCO_{3sat}$ and extracted three times with of EtOAc. The combined organic layers were then washed with NH_4Cl_{sat} . The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on a short pad of silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 90/10). The protected dioxinone **357a** was obtained as a yellow oil with 70% yield (1.5 g).

R_f = 0.70 (Cyclohexane/EtOAc : 70/30)

¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.99 (s, 1H, CH_{ar}), 7.82-7.87 (m, 3H, CH_{ar}), 7.52-7.60 (m, 3H, CH_{ar}), 5.92 (s, 1H, CH), 5.60 (s, 1H, CH), 1.74 (s, 6H, 2 x CH_3), 1.03 (s, 9H, 3 x CH_3_{TBDMS}), -0.02 (s, 6H, 2 x CH_3_{TBDMS})

¹³C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 163.5, 162.4, 161.5, 135.6, 133.8, 132.7, 128.5, 128.2, 127.8, 127.2, 126.8, 126.5, 124.0, 105.6, 103.9, 93.9, 25.9, 25.1, 18.5, -3.5

(Z)-2-((triisopropylsilyloxy)vinyl)-2,2-dimethyl-6-(2-(naphthalen-2-yl)-4H-1,3-dioxin-4-one) 357b

$C_{24}H_{30}O_4Si$
M = 452.66 g/mol
Yellow oil

To a solution of 1.5 g (5.1 mmol, 1.0 eq.) of dioxinone **356** in 50 mL of CH_2Cl_2 was added 2.7 mL (15.3 mmol, 3.0 eq) of diisopropylethylamine (DIPEA) and 2.1 mL (7.7 mmol, 1.5 eq) of triisopropylsilyl triflate (TIPSOTf) at 0 °C. After 2 h at RT, the reaction was quenched with $NaHCO_3$ sat and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were then washed with NH_4Cl sat. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on a short pad of silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 90/10). The protected dioxinone **357b** was obtained as a yellow oil with 84% yield (1.95 g).

R_f = 0.70 (Cyclohexane/EtOAc : 70/30)

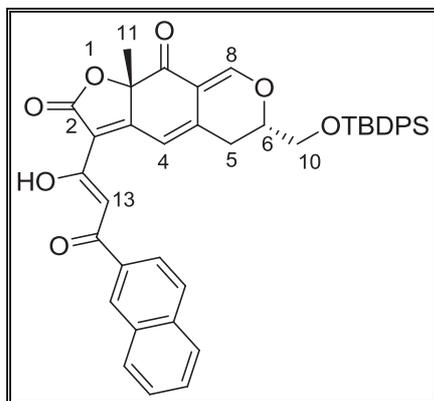
¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.00 (s, 1H, CH_{ar}), 7.86-7.79 (m, 4H, CH_{ar}), 7.54-7.50 (m, 2H, CH_{ar}), 5.91 (s, 1H, CH), 5.45 (s, 1H, CH), 1.73 (s, 6H, CH_3), 1.27-1.17 (m, 3H, CH_{TBDMS}), 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 9H, CH_3_{TBDMS})

¹³C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 164.5, 163.6, 162.8, 162.5, 136.3, 133.8, 133.6, 132.6, 132.3, 128.5, 128.1, 127.8, 127.2, 126.9, 126.5, 124.3, 105.6, 105.5, 103.8, 93.3, 25.1, 24.6, 17.9, 17.83, 17.77, 13.7, 12.7, 12.4

MS (ESI, positive mode), $m/z = 453 [M+H]^+$

IR, $\nu = 2943, 2866, 1706, 1614, 1592, 1388, 1374$ cm^{-1}

(Z)-6-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-3-(1-hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-9a-methyl-5,6-dihydro-2H-furo[3,2-g]isochromene-2,9(9aH)-dione 358



$C_{42}H_{38}O_7Si$
 $M = 682.83 \text{ g/mol}$
 Yellow oil

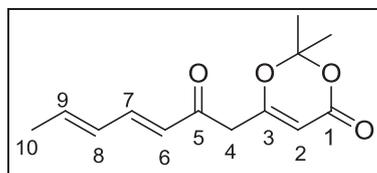
To a solution of 150 mg (0.32 mmol, 1.0 eq.) of alcool **341** and 64 mg (200 mg per mmol) 4Å molecular sieves in 10 mL of toluene was added 90 µL (0.64 mmol, 2.0 eq.) of Et₃N and 220 mg (0.49 mmol, 1.5 eq.) of dioxinone **357b** at RT. The mixture was then heated at 110 °C. After 2 h at RT, the reaction was quenched with HCL 1N and extracted three times with of EtOAc. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 60/40). The analogue **358** was obtained as a yellow oil with 21% yield (45 mg).

$R_f = 0.46$ (Cyclohexane/EtOAc : 70/30)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.00 (s, 1H, CH_{ar}), 7.86-7.79 (m, 5H, H₄ and CH_{ar}), 7.68-7.62 (m, 4H, CH_{ar}TBDPS), 7.51-7.37 (m, 8H, CH_{ar} and CH_{ar}TBDPS), 7.11 (s, 1H, H₁₃), 6.75 (s, 1H, H₈), 4.42-4.34 (m, 1H, H₆), 3.92 (dd, $J = 12.0$ and 4.5 Hz, 1H, CH_{10a}), 3.87 (dd, $J = 12.0$ and 4.8 Hz, 1H, CH_{10b}), 3.11 (dd, $J = 16.8$ and 11.4 Hz, 1H, CH_{5a}), 2.72 (dd, $J = 17.1$ and 3.8 Hz, 1H, CH_{5b}), 2.32 (s, 3H, CH₃), 1.13 (s, 9H, 3×CH₃TBDPS)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 188.7, 187.2, 177.8, 169.4, 160.2, 142.4, 136.2, 134.2, 132.5, 131.1, 129.2, 129.0, 128.6, 128.0, 127.5, 124.6, 114.9, 114.0, 111.3, 100.3, 87.1, 81.9, 40.4, 29.5, 28.8, 27.3, 26.9, 18.7

MS (ESI, positive mode), $m/z = 683 [M+H]^+$

2,2-dimethyl-6-((3E,5E)-2-oxohepta-3,5-dien-1-yl)-4H-1,3-dioxin-4-one 366

C₁₃H₁₆O₄
M = 236.26 g/mol
Orange oil

To a solution of 2.0 g (17.8 mmol, 1.0 eq) of sorbic acid in 170 mL of CH₂Cl₂ was added 1.9 mL (22.3 mmol, 1.25 eq) of oxalyl chloride and 60 μL (0.07 mmol, 0.004 eq) of dimethylformamide at 0 °C. After 1 h 30 at RT, the mixture was concentrated under vacuum.

To a solution of 5.1 mL (36.0 mmol, 2.0 eq) of diisopropylamine in 90 mL of THF was added 14.6 mL (36.4 mmol, 2.02 eq) of *n*-butyllithium (*n*-BuLi 2.5 M in hexane) introduced dropwise at -78 °C. After 30 min at 0 °C, 2.6 mL (19.8 mmol, 1.1 eq) of 2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one was added at -78 °C. After 30 min at this temperature, the crude acid chloride was finally added at -78 °C. After 2 h at -40 °C, the reaction was quenched with HCl 1N and extracted three times with EtOAc. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 70/30). The dioxinone **366** was obtained as an orange oil with 29% yield (1.24 g).

R_f = 0.23 (Cyclohexane/EtOAc : 80/20)

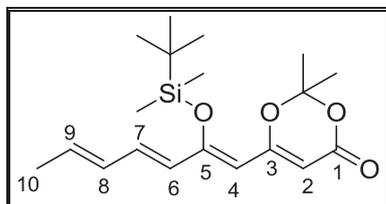
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.15 (dd, *J* = 15.6 and 9.9 Hz, 1H, H₇), 6.29-6.13 (m, 2H, H₈ and H₉), 6.06 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H₆), 5.33 (s, 1H, H₂), 3.44 (s, 2H, H₄), 1.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H, H₁₀), 1.66 (s, 6H, 2×CH₃)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 165.3, 160.9, 145.3, 142.7, 130.0, 126.1, 107.2, 96.6, 45.2, 25.0, 19.0

MS (ESI, positive mode), *m/z* = 237 [M+H]⁺

IR, ν = 3003, 2938, 2923, 1721, 1633, 1593 cm⁻¹

6-((1Z,3E,5E)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hepta-1,3,5-trienyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one 367



$C_{19}H_{30}O_4Si$
M = 350.52 g/mol
Orange oil

To a solution of 1.2 g (5.0 mmol, 1.0 eq.) of dioxinone **366** in 13 mL of CH_2Cl_2 was added 1.2 g (17.3 mmol, 3.5 eq) of imidazole and 1.0 g (6.9 mmol, 1.4 eq) of *t*-butyldimethylsilyl chloride (TBDMSCl) at 0 °C. After 3 h at RT, the reaction was quenched with H_2O and extracted three times with Et_2O . The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 90/10). The protected dioxinone **367** was obtained as an orange oil with 40% yield (0.69 g).

R_f = 0.53 (Cyclohexane/EtOAc : 80/20)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_6), 6.27-5.86 (m, 3H, H_7, H_8 and H_9), 5.16 (s, 1H, H_2), 5.14 (s, 1H, H_4), 1.85 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H_{10}), 1.75 (s, 6H, 2 \times CH_3), 0.91 (s, 9H, CH_3 _{TBDMS}), 0.16 (s, 3H, CH_3 _{TBDMS}), 0.10 (s, 3H, CH_3 _{TBDMS})

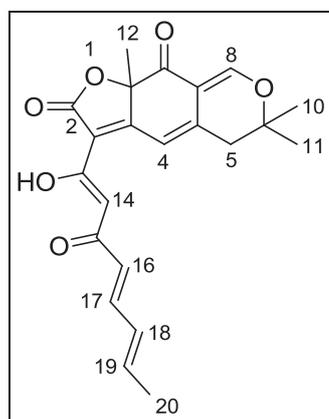
GENERAL PROCEDURE A : Synthesis of epicocconone's analogs (first and second generation).

To a toluene solution containing 1.0 eq of alcohol **285** were added, at RT, 2.0 eq of Et_3N , 1.5 eq of dioxinone and molecular sieves (200 mg per mmol). The mixture was then heated at 110 °C. After 3 h, the reaction was quenched at RT with HCl 1N and extracted with EtOAc. The aqueous layer was then extracted twice with EtOAc and the combined organic layers were then dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The crude was then chromatographed on silica gel using an appropriate Cyclohexane/EtOAc mixture. The

combined pure fractions were then evaporated and the residue was precipitated using a 1:10 mixture of Et₂O/pentane (first Et₂O and then pentane) to give the desired analogs of epicocconone (first and second generation).

The analogs have shown an incompatibility with either elemental analysis technique or fusion point determination due to their tendency to be hydrolysed by the humidity as soon as they are heated.

3-((1*Z*,4*E*,6*E*)-1-hydroxy-3-oxoocta-1,4,6-trien-1-yl)-6,6,9a-trimethyl-5,6-dihydro-2*H*-furo[3,2-*g*]isochromene-2,9(9*aH*)-dione 368



C₂₂H₂₂O₆
M = 382.41 g/mol
Orange oil

From the alcohol **285** and the dioxinone **367**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **A** to give the analogue **368** as an orange powder with 13% yield (20.0 mg).

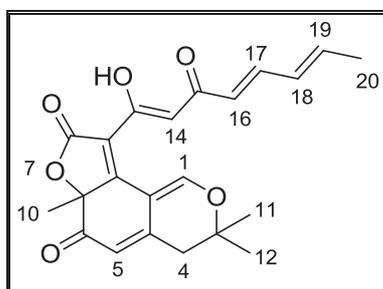
R_f = 0.32 (Cyclohexane/EtOAc : 70/30)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 15.99 (brs, 1H, O-H), 7.74 (s, 1H, H₄), 7.27 (dd, *J* = 15.3 and 9.9 Hz, 1H, H₁₇), 7.10 (s, 1H, H₁₄), 6.80 (s, 1H, H₈), 6.29-6.15 (m, 2H, H₁₈ and H₁₉), 6.03 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H₁₆), 2.76 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H_{5a}), 2.68 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H_{5b}), 1.88 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H, H₂₀), 1.70 (s, 3H, H₁₂), 1.45 (s, 3H, H₁₀), 1.38 (s, 3H, H₁₁)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 186.9, 186.0, 177.4, 168.5, 158.8, 142.5, 141.4, 140.4, 130.8, 125.7, 115.4, 113.5, 110.8, 100.8, 86.4, 81.3, 40.1, 29.5, 28.0, 26.5, 26.3, 19.0

MS (ESI, positive mode), m/z = 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$

9-((1Z,4E,6E)-1-hydroxy-3-oxoocta-1,4,6-trienyl)-3,3,6a-trimethyl-3H-furo[2,3-h]isochromene-6,8(4H,6aH)-dione 369



$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_6$
M = 381.41 g/mol
Orange oil

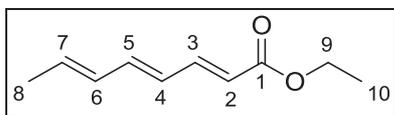
From the alcohol **285** and the dioxinone **367**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **A** to give the analogue **369** as an orange powder with 14% yield (51.0 mg).

R_f = 0.31 (Cyclohexane/EtOAc : 60/40)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.71 (brs, 1H, O-H), 8.66 (s, 1H, H_5), 7.23 (dd, J = 15.0 and 9.6 Hz, 1H, H_{17}), 6.65 (s, 1H, H_{14}), 6.26-6.09 (m, 2H, H_{18} and H_{19}), 5.95 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H_{16}), 5.58 (s, 1H, H_1), 2.78 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H_{4a}), 2.63 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H_{4b}), 1.86 (d, J = 5.4 Hz, 3H, H_{20}), 1.67 (s, 3H, H_{10}), 1.49 (s, 3H, H_{11}), 1.40 (s, 3H, H_{10})

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 192.5, 181.6, 181.3, 168.6, 166.8, 160.4, 147.9, 141.8, 140.0, 130.8, 124.5, 117.1, 116.3, 105.2, 101.0, 87.2, 79.5, 40.1, 27.4, 27.1, 25.1, 18.9

MS (ESI, positive mode), m/z = 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2E,4E,6E)-ethyl octa-2,4,6-trienoate 372

C₁₀H₁₄O₂
M = 166.22 g/mol
Yellowish solid

To a solution of 1.3 mL (6.2 mmol, 1.2 eq) of triethylphosphonoacetate in 40 mL of THF was added 0.696 g (6.2 mmol, 1.2 eq) of *t*BuOK at 0 °C. After 10 min, 0.6 mL (5.2 mmol, 1.0 eq) of (2E,4E)-hexa-2,4-dienal was introduced dropwise at 0 °C. After 1 h at RT, the mixture was concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 90/10). The ester **372** was obtained as a yellowish solid with 99% yield (855 mg).

R_f = 0.55 (Cyclohexane/EtOAc : 90/10)

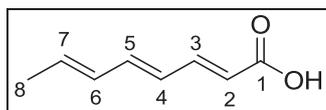
Mp = 163°C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.27 (dd, *J* = 15.4 and 11.2 Hz, 1H, H₃), 6.51 (dd, *J* = 14.8 and 10.4 Hz, 1H, H₅), 6.24-6.07 (m, 2H, H₄ and H₆), 5.82 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H₂), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₉), 1.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₈), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₁₀)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 167.2, 144.8, 141.0, 135.0, 131.3, 127.7, 120.1, 60.2, 18.5, 14.4

MS (ESI, positive mode), *m/z* = 167 [M+H]⁺

IR, ν = 3018, 2986, 2967, 2899, 1704, 1697, 1615, 1587 cm⁻¹

(2E,4E,6E)-octa-2,4,6-trienoic acid 373

C₈H₁₀O₂
M = 138.16 g/mol
White solid

To a solution of 4.5 g (27.1 mmol, 1.0 eq) of ester **372** in 120 mL of EtOH and 30 mL of H₂O was added 4.6 g (81.2 mmol, 3.0 eq) of KOH at RT. After 3 h at reflux, the reaction was quenched at RT with HCl 1N and extracted three times with diethylether (Et₂O). The combined organic layers were then washed with H₂O and then with NaCl_{sat}. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The acid **373** was obtained without purification as a white solid with a 97% yield (3.61 g).

R_f = 0.18 (Cyclohexane/EtOAc : 40/60)

M_p = 182°C

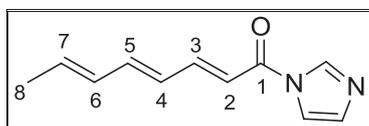
¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ (ppm) = 12.2 (brs, 1H, O-H), 7.18 (dd, *J* = 15.0 and 11.4 Hz, 1H, H₃), 6.65 (dd, *J* = 15.0 and 10.5 Hz, 1H, H₅), 6.31 (dd, *J* = 15.0 and 11.4 Hz, 1H, H₄), 6.20 (dd, *J* = 15.0 and 10.5 Hz, 1H, H₆), 6.03-5.90 (m, 1H, H₇), 5.84 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H₂)

¹³C RMN (75 MHz, DMSO) δ (ppm) = 167.6, 144.4, 140.8, 134.8, 131.3, 127.7, 120.9, 18.3

MS (ESI, negative mode), *m/z* = 137 [M-H]⁻

IR, ν = 2823, 2673, 2557, 2339, 2114, 2087, 1999, 1677, 1608 cm⁻¹

(2*E*,4*E*,6*E*)-1-(1*H*-imidazol-1-yl)octa-2,4,6-trien-1-one **376**



C₁₁H₁₂N₂O
M = 188.23 g/mol
Brown solid

To a solution of 2.0 g (14.5 mmol, 1.0 eq) of acid **373** in 40 mL of CH₂Cl₂ was added 2.8 g (17.4 mmol, 1.2 eq) of carbonyldiimidazole. After 3 h at RT, the reaction was quenched with H₂O and extracted three times with Et₂O. The combined organic layers were then washed with HCl 1N and then with NaHCO_{3sat}. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The activated acid **376** was obtained as a brown solid with a 74%

yield (2.03 g) without further purification.

R_f = 0.26 (Cyclohexane/EtOAc : 40/60)

M_p = 172°C

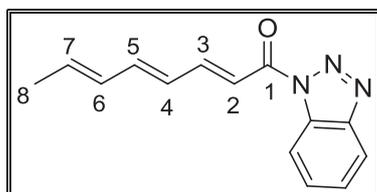
¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ (ppm) = 8.53 (s, 1H, H_{imid}), 7.80 (s, 1H, H_{imid}), 7.63 (dd, *J* = 14.7 and 11.4 Hz, 1H, H₃), 7.10 (s, 1H, H_{imid}), 7.03 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H₂), 6.93 (dd, *J* = 14.7 and 10.8 Hz, 1H, H₅), 6.45 (dd, *J* = 14.7 and 11.4 Hz, 1H, H₄), 6.32 (dd, *J* = 15.0 and 10.8 Hz, 1H, H₆), 6.17-6.05 (m, 1H, H₇), 1.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₈)

¹³C RMN (75 MHz, DMSO) δ (ppm) = 162.0, 149.0, 144.5, 137.5, 136.9, 131.4, 130.6, 127.6, 117.7, 116.6, 18.5

MS (ESI, positive mode), *m/z* = 189 [M+H]⁺

IR, ν = 1712, 1627, 1543, 1472, 1432 cm⁻¹

(2*E*,4*E*,6*E*)-1-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)octa-2,4,6-trien-1-one 377



C₁₄H₁₁N₃O
M = 239.27 g/mol
Yellow solid

To a solution of 70 mL of CH₂Cl₂ containing 6.9 g (58 mmol, 4.0 eq) of benzotriazole is added 1.1 mL (15 mmol, 1.0 eq) of SOCl₂ at RT. After 30 min, 2 g (18 mmol, 1.0 eq) of acid **373** is added in one portion and stirring was continued for 2 h. The white precipitate was filtered off and washed with CH₂Cl₂. The combined organic solution was washed with aq NaOH 2N, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The desired *N*-acylbenzotriazole **377** was obtained as a white solid with 85% yield (2.9 g).

R_f = 0.18 (Cyclohexane/EtOAc : 40/60)

M_p = 168°C

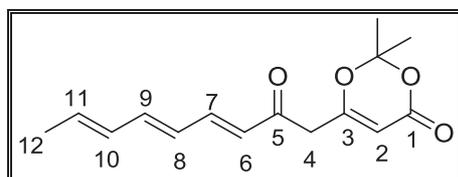
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.78 (dd, $J = 15.0$ and 11.4 Hz, 1H, H_3), 7.66 (t, $J = 15.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.54-7.49 (m, 2H, H_2 and CH_{ar}), 6.76 (dd, $J = 15.0$ and 10.8 Hz, 1H, H_5), 6.47 (dd, $J = 15.0$ and 11.1 Hz, 1H, H_4), 6.32-6.23 (m, 1H, H_6), 6.15-6.03 (m, 1H, H_7), 1.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_8)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 164.3, 149.2, 146.4, 144.6, 137.7, 130.2, 129.6, 128.0, 126.2, 120.2, 117.9, 114.9, 18.9

MS (ESI, positive mode), $m/z = 240$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

IR, $\nu = 1703, 1602, 1486, 1448$ cm^{-1}

2,2-dimethyl-6-((3E,5E,7E)-2-oxonona-3,5,7-trienyl)-4H-1,3-dioxin-4-one 375



$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$
M = 262.30 g/mol
 Orange oil

To a solution of 7.0 mL (50.1 mmol, 2.0 eq) of diisopropylamine in 130 mL of THF was added 22.0 mL (55.1 mmol, 2.02 eq) of *n*-butyllithium (*n*-BuLi 2.5 M in hexane) introduced dropwise at -78 °C. After 30 min at 0 °C, 5.3 mL (40.1 mmol, 1.2 eq) of 2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one was added at -78 °C. After 30 min at this temperature, 8.0 g (33.4 mmol, 1.0 eq) of the benzotriazole was finally added at -78 °C. After 1 night at RT, the reaction was quenched with HCl 1N and extracted three times with EtOAc. The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 70/30). The dioxinone **375** was obtained as an orange oil with 31% yield (2.7 g).

R_f = 0.52 (Cyclohexane/EtOAc : 60/40)

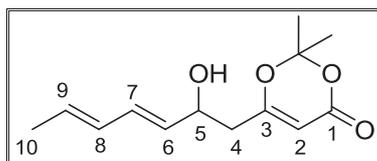
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.21 (dd, J = 15.0 and 10.8 Hz, 1H, H_7), 6.61 (dd, J = 15.0 and 10.8 Hz, 1H, H_9), 6.24-6.11 (m, 3H, H_6 , H_8 and H_{10}), 6.06-5.95 (m, 1H, H_{11}), 5.35 (s, 1H, H_2), 3.44 (s, 2H, H_4), 1.83 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_{12}), 1.70 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 192.4, 165.3, 160.9, 145.3, 144.0, 137.2, 131.3, 127.6, 126.9, 107.3, 96.7, 45.3, 25.1, 18.8

MS (ESI, positive mode), m/z = 263 $[\text{M}+\text{H}]^+$

IR, ν = 2994, 1727, 1655, 1611 cm^{-1}

6-((3E,5E)-2-hydroxyhepta-3,5-dienyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one 383



$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$
 $M = 238.28$ g/mol
 Orange oil

To a solution of 17.8 mL (126.6 mmol, 2.0 eq) of diisopropylamine in 195 mL of THF was added 51.1 mL (127.9 mmol, 2.02 eq) of *n*-butyllithium (*n*-BuLi 2.5 M in hexane) introduced dropwise at -78 °C. After 30 min at 0 °C, 8.4 mL (76.0 mmol, 1.2 eq) of 2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one was added at -78 °C. After 30 min at this temperature, 8.4 mL (63.3 mmol, 1.0 eq) of (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienal was finally added at -78 °C. After 3 h at -40 °C, the reaction was quenched with HCl 1N at 0 °C and extracted three times with EtOAc. The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 60/40). The compound **383** was obtained as an orange oil with 84% yield (15.1 g).

R_f = 0.17 (Cyclohexane/EtOAc : 70/30)

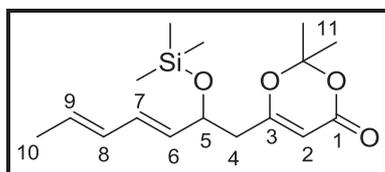
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.22 (dd, J = 15.0 and 10.2 Hz, 1H, H_7), 6.02 (dd, J = 15.0 and 10.5 Hz, 1H, H_8), 5.80-5.68 (m, 1H, H_9), 5.54 (dd, J = 15.3 and 7.2 Hz, 1H,

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.31 (s, 1H, H_2), 4.46-4.39 (m, 1H, H_5), 2.47-2.44 (m, 2H, H_4), 1.76 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_{10}), 1.68 (s, 3H, CH_3), 1.67 (s, 3H, CH_3)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 168.5, 161.2, 132.3, 131.6, 130.9, 130.3, 106.8, 95.5, 69.8, 41.7, 25.5, 25.0, 18.3

MS (ESI, positive mode), $m/z = 239$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

2,2-dimethyl-6-((3E,5E)-2-(trimethylsilyloxy)hepta-3,5-dienyl)-4H-1,3-dioxin-4-one 388a



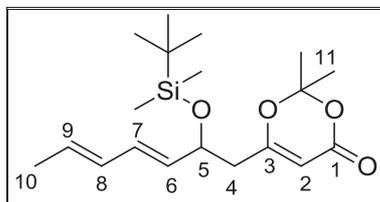
$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$
M = 310.46 g/mol
Orange oil

To a solution of 1 g (4.2 mmol, 1.0 eq.) of dioxinone **383** in 11 mL of CH_2Cl_2 was added 1g (14.7 mmol, 3.5 eq) of imidazole and 0.75 mL (5.9 mmol, 1.4 eq) of trimethylsilyl chloride (TMSCl) at 0 °C. After 3 h at RT, the reaction was quenched with H_2O and extracted three times with Et_2O . The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 90/10). The protected dioxinone **388a** was obtained as an orange oil with 11% yield (144 mg).

R_f = 0.68 (Cyclohexane/EtOAc : 80/20)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.12 (dd, $J = 14.4$ and 10.5 Hz, 1H, H_7), 6.01 (dd, $J = 14.4$ and 10.5 Hz, 1H, H_8), 5.76-5.64 (m, 1H, H_9), 5.47 (dd, $J = 14.7$ and 7.2 Hz, 1H, H_6), 5.26 (s, 1H, H_2), 4.42-4.35 (m, 1H, H_5), 2.43 (dd, $J = 13.8$ and 7.5 Hz, 1H, H_{4a}), 2.34 (dd, $J = 13.8$ and 5.4 Hz, 1H, H_{4b}), 1.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_{10}), 1.68 (s, 3H, CH_3), 1.66 (s, 3H, CH_3), 0.09 (s, 9H, CH_3TMS)

6-((3E,5E)-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)hepta-3,5-dien-1-yl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one **388b**



$C_{19}H_{32}O_4Si$
M = 352.54 g/mol
Orange oil

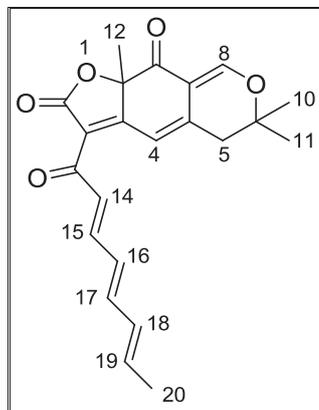
To a solution of 1.2 g (5.0 mmol, 1.0 eq.) of dioxinone **383** in 13 mL of CH_2Cl_2 was added 1.2 g (17.3 mmol, 3.5 eq) of imidazole and 1.0 g (6.9 mmol, 1.4 eq) of *t*-butyldimethylsilyl chloride (TBDMSCl) at 0 °C. After 3 h at RT, the reaction was quenched with H_2O and extracted three times with Et_2O . The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 90/10). The protected dioxinone **388b** was obtained as an orange oil with 40% yield (0.69 g).

R_f = 0.62 (Cyclohexane/EtOAc : 80/20)

¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.11 (dd, $J = 14.4$ and 10.2 Hz, 1H, H_7), 6.00 (dd, $J = 14.4$ and 10.2 Hz, 1H, H_8), 5.74-5.60 (m, 1H, H_9), 5.47 (dd, $J = 14.7$ and 6.9 Hz, 1H, H_6), 5.25 (s, 1H, H_2), 4.42-4.36 (m, 1H, H_5), 2.43 (dd, $J = 13.8$ and 7.2 Hz, 1H, H_{4a}), 2.34 (dd, $J = 13.8$ and 5.4 Hz, 1H, H_{4b}), 1.75 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_{10}), 1.67 (s, 3H, CH_3), 1.65 (s, 3H, CH_3), 0.91 (s, 9H, CH_3 _{TBDMS}), 0.04 (s, 3H, CH_3 _{TBDMS}), 0.01 (s, 3H, CH_3 _{TBDMS})

¹³C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 168.6, 161.2, 131.8, 131.0, 130.4, 130.3, 106.4, 95.4, 70.5, 43.1, 25.8, 25.7, 24.6, 18.1

6,6,9a-trimethyl-3-((2E,4E,6E)-octa-2,4,6-trienoyl)-5,6-dihydro-2H-furo[3,2-g]isochromene-2,9(9aH)-dione 391



$C_{22}H_{22}O_5$
M = 366.41 g/mol
Orange oil

From the alcohol **285** and the dioxinone **388a** or **388b**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **A** to give the analogue **391** as an orange powder with 24% yield (45 mg).

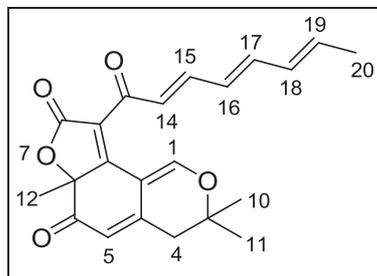
R_f = 0.39 (Cyclohexane/EtOAc : 70/30)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.72 (s, 1H, H₄), 7.41 (dd, *J* = 15.0 and 10.5 Hz, 1H, H₁₅), 7.31 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H₁₄), 7.12 (s, 1H, H₈), 6.62 (dd, *J* = 14.7 and 10.8 Hz, 1H, H₁₇), 6.32 (dd, *J* = 14.7 and 10.5 Hz, 1H, H₁₆), 6.18 (dd, *J* = 15.0 and 10.8 Hz, 1H, H₁₈), 6.03-5.96 (m, 1H, H₁₉), 2.74 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_{5a}), 2.66 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H_{5b}), 1.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H, H₂₀), 1.68 (s, 3H, H₁₂), 1.42 (s, 3H, H₁₀), 1.36 (s, 3H, H₁₁)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 189.9, 184.5, 171.9, 169.1, 159.1, 145.3, 143.8, 143.1, 136.5, 130.9, 128.9, 125.8, 117.9, 113.3, 110.7, 86.4, 81.4, 40.0, 28.1, 26.4, 26.3, 18.8

MS (ESI, positive mode), *m/z* = 367 [M+H]⁺

**3,3,6a-trimethyl-9-((2*E*,4*E*,6*E*)-octa-2,4,6-trienoyl)-3*H*-furo[2,3-
h]isochromene-6,8(4*H*,6*aH*)-dione 392**



$C_{22}H_{22}O_5$
M = 366.41 g/mol
Orange oil

From the alcohol **285** and the dioxinone **388a** or **388b**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **A** to give the analogue **392** as an orange powder with 3.9% yield (9.5 mg).

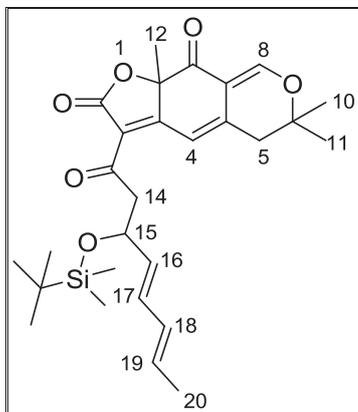
$R_f = 0.23$ (Cyclohexane/EtOAc : 70/30)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.81 (s, 1H, H₅), 7.40 (dd, $J = 22.2$ and 16.5 Hz, 1H, H₁₅), 7.13 (d, $J = 22.5$ Hz, 1H, H₁₄), 6.63 (dd, $J = 22.2$ and 15.6 Hz, 1H, H₁₇), 6.39-6.14 (m, 2H, H₁₆ and H₁₈), 6.08-5.93 (m, 1H, H₁₉), 5.59 (s, 1H, H₁), 2.75 (d, $J = 24.3$ Hz, 1H, H_{4a}), 2.63 (d, $J = 24.6$ Hz, 1H, H_{4b}), 1.84 (d, $J = 9.3$ Hz, 3H, H₂₀), 1.69 (s, 3H, H₁₂), 1.47 (s, 3H, H₁₀), 1.41 (s, 3H, H₁₁)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 192.6, 184.7, 169.1, 168.2, 160.1, 147.6, 145.5, 143.9, 136.7, 131.7, 128.8, 126.2, 120.2, 116.4, 105.5, 87.4, 79.5, 40.1, 27.3, 27.2, 25.3, 18.8

MS (ESI, positive mode), $m/z = 367 [M+H]^+$

3-((4*E*,6*E*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)octa-4,6-dienoyl)-6,6,9a-trimethyl-5,6-dihydro-2*H*-furo[3,2-*g*]isochromene-2,9(9a*H*)-dione 393



$C_{28}H_{38}O_6Si$
M = 498.68 g/mol
Orange oil

From the alcohol **285** and the dioxinone **388b**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **A** to give the analogue **393** as an orange oil with 14.5% yield (48.5 mg).

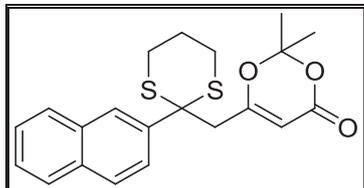
R_f = 0.52 (Cyclohexane/EtOAc : 70/30)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.73 (s, 1H, H₄), 7.01 (s, 1H, H₈), 6.17-5.91 (m, 2H, H₁₇ and H₁₉), 5.71-5.49 (m, 2H, H₁₆ and H₁₈), 4.71-4.62 (m, 1H, H₅), 3.26 (dd, *J* = 21.9 and 11.7 Hz, 1H, H_{14a}), 3.06 (dd, *J* = 22.5 and 12.3 Hz, 1H, H_{14b}), 2.79-2.60 (m, 1H, H₁₅), 1.71 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H, H₂₀), 1.66 (s, 3H, CH₃), 1.65 (s, 3H, CH₃), 0.79 (s, 9H, CH₃TBDMS), -0.03 (s, 3H, CH₃TBDMS), -0.06 (s, 3H, CH₃TBDMS)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 195.0, 189.7, 168.9, 159.3, 143.6, 133.0, 130.9, 130.3, 129.8, 112.9, 110.6, 86.3, 81.4, 70.4, 70.1, 50.0, 40.0, 25.9, 25.8, 25.7, 18.2, -3.5, -4.1, -4.2

MS (ESI, positive mode), *m/z* = 499 [M+H]⁺

2,2-dimethyl-6-((2-(naphthalen-2-yl)-1,3-dithian-2-yl)methyl)-4H-1,3-dioxin-4-one 398



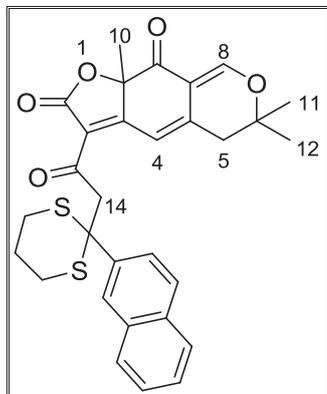
$C_{21}H_{22}O_3S_2$
M = 386.53 g/mol
Yellow oil

To a solution of 296 mg (1.0 mmol, 1.0 eq) of dioxinone **356** was added 120 μ L (1.2 mmol, 1.2 eq) of 1,3-propanedithiol and 20 μ L (0.2 mmol, 0.2 eq) of $BF_3 \cdot Et_2O$ at 0 °C. After 5 h at RT, the reaction was quenched with $NaHCO_{3sat}$ and extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were then washed with $NaCl_{sat}$. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 70/30). The protected dioxinone **398** was obtained as a yellow oil with 8% yield (30 mg).

R_f = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc : 80/20)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.34 (d, J = 2.7 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.97 (dd, J = 13.2 and 3.0 Hz, 1H, CH_{ar}), 7.88-7.81 (m, 3H, CH_{ar}), 7.55-7.47 (m, 2H, CH_{ar}), 5.04 (s, 1H, CH), 3.02 (s, 2H, CH₂), 2.80-2.71 (m, 4H, 2×CH₂dithiane), 2.01-1.91 (m, 2H, CH₂dithiane), 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.42 (s, 3H, CH₃)

6,6,9a-trimethyl-3-(2-(2-(naphthalen-2-yl)-1,3-dithian-2-yl)acetyl)-5,6-dihydro-2H-furo[3,2-g]isochromene-2,9(9aH)-dione 401



$C_{30}H_{28}O_5S_2$
M = 532.67 g/mol
Orange oil

From the alcohol **285** and the dioxinone **398**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **A** to give the analogue **401** as an orange oil with 51% yield (7.1 mg).

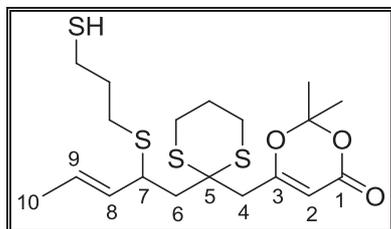
R_f = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc : 70/30)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.32 (s, 1H, H₄), 8.03 (dd, *J* = 8.7 and 1.8 Hz, 1H, CH_{arom}), 7.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H, 3×CH_{arom}), 7.56 (s, 1H, CH_{arom}), 7.46-7.39 (m, 2H, 2×CH_{arom}), 6.69 (s, 1H, H₈), 3.97 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, H_{14a}), 3.84 (d, *J* = 14.4 Hz, 3H, H_{14b}), 2.79 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H, CH_{2dithiane}), 2.74 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H, CH_{2dithiane}), 2.05-1.90 (m, 2H, CH_{2dithiane}), 1.38 (s, 3H, H₁₂), 1.32 (s, 6H, H₁₁ and H₁₀)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 192.0, 189.3, 171.0, 168.7, 159.2, 143.6, 137.7, 133.1, 132.4, 128.5, 128.33, 128.30, 127.8, 126.5, 126.4, 126.2, 117.6, 112.3, 110.4, 86.0, 81.3, 52.4, 39.6, 27.9, 27.6, 26.9, 25.7, 24.8

MS (ESI, positive mode), *m/z* = 533 [M+H]⁺

(E)-6-((2-(2-(3-mercaptopropylthio)pent-3-enyl)-1,3-dithian-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one 403



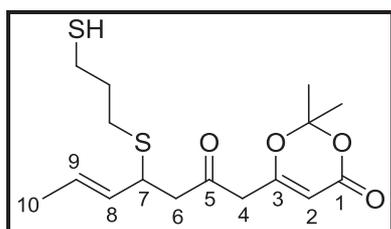
$C_{19}H_{30}O_3S_4$
M = 434.70 g/mol
Orange oil

To a solution of 118 mg (0.5 mmol, 1.0 eq) of dioxinone **366** was added 60 μ L (0.6 mmol, 1.2 eq) of 1,3-propanedithiol and 10 μ L (0.1 mmol, 0.2 eq) of $BF_3 \cdot Et_2O$ at 0 °C. After 1 h at RT, the reaction was quenched with $NaHCO_{3sat}$ and extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were then washed with $NaCl_{sat}$. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 60/40). The protected dioxinone **403** was obtained as an orange oil with 11% yield (24 mg).

$R_f = 0.33$ (Cyclohexane/EtOAc : 70/30)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5.59-5.37 (m, 2H, H_8 and H_9), 5.32 (s, 1H, H_2), 3.38-3.24 (m, 1H, H_7), 2.87-2.77 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 2.67 (d, $J = 9.3$ Hz, 3H, H_{10}), 2.63-2.49 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 1.96-1.78 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 1.69 (s, 6H, $2 \times CH_3$), 1.34-1.20 (m, 4H, $2 \times CH_2$)

(E)-6-(4-(3-mercaptopropylthio)-2-oxohept-5-enyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one 404



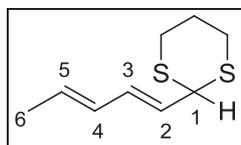
$C_{16}H_{24}O_4S_2$
M = 344.49 g/mol
Orange oil

To a solution of 118 mg (0.5 mmol, 1.0 eq) of dioxinone **366** was added 60 μL (0.6 mmol, 1.2 eq) of 1,3-propanedithiol and 218 mg (0.6 mmol, 1.2 eq) of $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ at 0 °C. After 1 h at RT, the reaction was quenched with $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$ and extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were then washed with NaCl_{sat} . The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 60/40). The protected dioxinone **404** was obtained as an orange oil with 8% yield (14 mg).

$R_f = 0.36$ (Cyclohexane/EtOAc : 70/30)

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.56-5.37 (m, 2H, H_8 and H_9), 5.32 (s, 1H, H_2), 3.37-3.31 (m, 2H, CH_2), 3.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 3H, H_{10}), 2.65-2.48 (m, 5H, CH and $2 \times \text{CH}_2$), 1.85-1.78 (m, 2H, CH_2), 1.69 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.39-1.22 (m, 2H, CH_2)

2-((1E,3E)-penta-1,3-dien-1-yl)-1,3-dithiane **405**



$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{S}_2$
M = 186.34 g/mol
 Uncolored oil

To a solution of 2.5 mL (25 mmol, 1.0 eq) of 1,3-propanedithiol, 279 mg (1.25 mmol, 0.05 eq) of magnesium perchlorate and 10 μL (0.19 mmol, 0.008 eq) of concentrated H_2SO_4 in 40 mL of CHCl_3 was introduced 2.8 mL (25 mmol, 1.0 eq) of (2E,4E)-hexa-2,4-dienal in 10 mL of CHCl_3 at -10 °C. After 3 h at RT, the reaction was quenched with cold KOH 0.1N and extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were then washed with KOH 0.1N and then with H_2O . The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 90/10). The dithiane **405** was obtained as an uncolored oil as a mixture of isomers *Z/E* (83/17) with a quantitative yield (4.66 g).

$R_f = 0.63$ (Cyclohexane/EtOAc : 80/20)

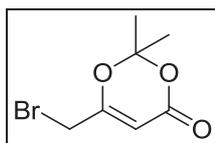
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.35 (dd, $J = 15.3$ and 10.5 Hz, 1H, H_4), 6.03 (dd, $J = 15.3$ and 10.5 Hz, 1H, H_3), 5.81-5.69 (m, 1H, H_5), 5.59 (dd, $J = 15.3$ and 7.8 Hz, 1H, H_2), 4.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_1), 2.95-2.81 (m, 4H, $\text{H}_{\text{dithiane}}$), 2.14-2.05 (m, 1H, $\text{H}_{\text{dithiane}}$), 1.92-1.79 (m, 1H, $\text{H}_{\text{dithiane}}$), 1.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_6)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 133.7, 131.4, 130.2, 128.0, 126.5, 47.4, 30.3, 25.1, 18.2

MS (ESI, positive mode), $m/z = 187$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

IR, $\nu = 3018, 2931, 2898, 1653, 1421$ cm^{-1}

6-(bromomethyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one 408



$\text{C}_7\text{H}_9\text{BrO}_3$
M = 221.05 g/mol
Brown oil

To a solution of 8.3 mL (50.0 mmol, 1.0 eq) of *tert*-butylacetoacetate in 25 mL of CHCl_3 was added 2.6 mL (50 mmol, 1.0 eq) of Br_2 in 12.5 mL of CHCl_3 into a course of 45min at 0°C . After 15 h at RT, the mixture was concentrated under vacuum.

To a solution of the crude bromoacid with 7.4 mL (100 mmol, 2.0 eq) of acetone and 14.2 mL (150 mmol, 3.0 eq) of acetic anhydride was added 0.8 mL (15 mmol, 0.3 eq) of concentrated H_2SO_4 at 0°C . After 3 h at RT, the reaction was quenched with NaHCO_3 and extracted three times with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 70/30). The dioxinone **408** was obtained as a brown oil with 94% yield (10.4 g).

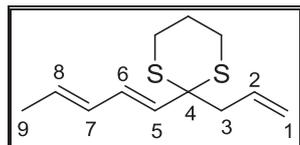
$R_f = 0.33$ (Cyclohexane/EtOAc : 80/20)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.40 (s, 1H, CH), 3.79 (s, 2H, CH_2), 1.56 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 164.3, 160.2, 107.1, 95.4, 26.9, 24.4

MS (ESI, positive mode), m/z = 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2-allyl-2-((1E,3E)-penta-1,3-dienyl)-1,3-dithiane **409**



$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{S}_2$
M = 226.40 g/mol
 Uncolored oil

To a solution of 452 mg (2.4 mmol, 1.0 eq) of dithiane **405** in 10 mL of THF was added 1.0 mL (2.6 mmol, 1.1 eq) of *n*-butyllithium (*n*-BuLi 2.5 M in hexane) introduced dropwise at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After 30 min at RT, 310 μL (3.6 mmol, 1.5 eq) of allylbromide was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After 1 h at $-20\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction was quenched with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ and extracted three times with EtOAc. The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 80/20). The compound **409** was obtained as an uncolored oil with 51% yield (277 mg).

Rf = 0.54 (Cyclohexane/EtOAc : 80/20)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.42 (dd, J = 15.0 and 9.0 Hz, 1H, H_7), 6.16 (dd, J = 18.0 and 12.0 Hz, 1H, H_6), 5.85-5.69 (m, 3H, H_2 and H_3 and H_8), 5.58 (d, J = 15.0 Hz, 1H, H_5), 5.17-5.15 (m, 1H, H_{1a}), 5.05-4.98 (m, 1H, H_{1b}), 2.90-2.82 (m, 4H, $\text{H}_{\text{dithiane}}$), 2.71-2.63 (m, 2H, $\text{H}_{\text{dithiane}}$), 1.78 (d, J = 6.0 Hz, 3H, H_6)

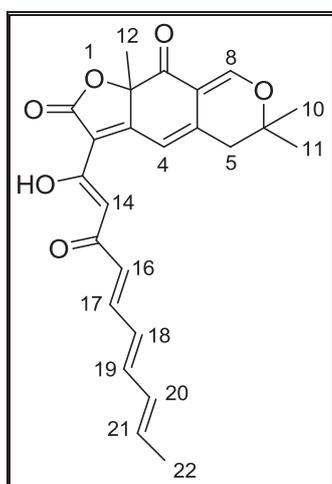
MS (ESI, positive mode), m/z = 227 $[\text{M}+\text{H}]^+$

GENERAL PROCEDURE B : Synthesis of epicocconone's analogs (first and second generation).

To a toluene solution containing 1.0 eq of alcohol **285** was added, at RT, 3.0 eq of dioxinone and molecular sieves (200 mg per mmol). The mixture was then heated at 110 °C. After 40 min, 2.0 eq of Et₃N were added and the mixture was heated at 80 °C. After 40 min, the reaction was quenched at RT with HCl 1N and extracted with EtOAc. The aqueous layer was then extracted twice with EtOAc and the combined organic layers were then dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude was then chromatographed on silica gel using an appropriate of a Cyclohexane/EtOAc mixture. The combined pure fractions were then evaporated and the residue was precipitated using a 1:10 mixture of Et₂O/pentane (first Et₂O and then pentane) to give the desired analogs of epicocconone (second generation).

The analogs have shown an incompatibility with either elemental analysis technique or fusion point determination due to their tendency to be hydrolysed by the humidity as soon as they are heated.

3-((1Z,4E,6E,8E)-1-hydroxy-3-oxodeca-1,4,6,8-tetraenyl)-6,6,9a-trimethyl-5,6-dihydro-2H-furo[3,2-g]isochromene-2,9(9aH)-dione 379



C₂₄H₂₄O₆
M = 408.44 g/mol
Orange oil

From the alcohol **285** and the dioxinone **375**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **B** to give the analogue **379** as an orange powder with 14% yield (76.0 mg).

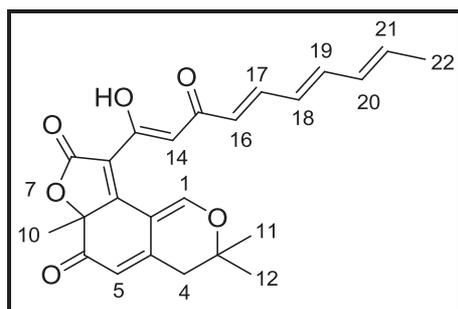
$R_f = 0.58$ (Cyclohexane/EtOAc : 60/40)

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.99 (brs, 1H, O-H), 7.73 (s, 1H, H₄), 7.31 (dd, $J = 15.0$ and 12.0 Hz, 1H, H₁₇), 7.10 (s, 1H, H₁₄), 6.78 (s, 1H, H₈), 6.56 (dd, $J = 14.4$ and 9.6 Hz, 1H, H₁₉), 6.27-6.13 (m, 2H, H₁₈ and H₂₀), 6.08 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, H₁₆), 6.01-5.89 (m, 1H, H₂₁), 2.75 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_{5a}), 2.68 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, H_{5b}), 1.82 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H₂₀), 1.68 (s, 3H, H₁₀), 1.44 (s, 3H, H₁₁), 1.37 (s, 3H, H₁₀)

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 189.9, 185.0, 184.8, 178.0, 177.8, 168.6, 168.5, 168.4, 158.8, 142.3, 142.2, 142.0, 141.5, 135.9, 131.6, 128.6, 126.7, 115.4, 113.4, 110.7, 100.9, 86.4, 81.3, 40.0, 28.0, 26.5, 26.2, 18.8

MS (ESI, positive mode), $m/z = 409$ [M+H]⁺

9-((1Z,4E,6E,8E)-1-hydroxy-3-oxodeca-1,4,6,8-tetraenyl)-3,3,6a-trimethyl-3H-furo[2,3-h]isochromene-6,8(4H,6aH)-dione **380**



$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_6$
M = 408.44 g/mol
Orange oil

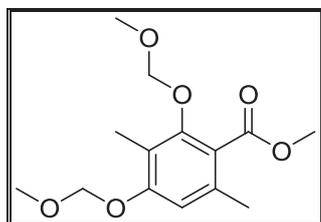
From the alcohol **285** and the dioxinone **375**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **B** to give the analogue **380** as an orange powder with 8% yield (44.0 mg).

$R_f = 0.42$ (Cyclohexane/EtOAc : 60/40)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 15.70 (brs, 1H, O-H), 8.69 (s, 1H, H₅), 7.29 (dd, J = 15.0 and 11.4 Hz, 1H, H₁₇), 6.65 (s, 1H, H₁₄), 6.55 (dd, J = 14.7 and 10.8 Hz, 1H, H₁₉), 6.28-6.09 (m, 2H, H₁₈ and H₂₀), 6.03 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H₁₆), 5.99-5.90 (m, 1H, H₂₁), 5.58 (s, 1H, H₁), 2.78 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H_{4a}), 2.64 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H_{4b}), 1.83 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H₂₂), 1.68 (s, 3H, H₁₀), 1.50 (s, 3H, H₁₁), 1.40 (s, 3H, H₁₀)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 192.5, 181.9, 180.7, 168.6, 166.8, 160.4, 147.8, 141.8, 141.6, 135.8, 131.7, 128.7, 125.6, 117.3, 116.3, 105.2, 101.3, 87.2, 79.5, 40.2, 27.5, 27.1, 25.2, 18.8

MS (ESI, positive mode), m/z = 409 [M+H]⁺

methyl 2,4-bis(methoxymethoxy)-3,6-dimethylbenzoate 513

$C_{14}H_{20}O_6$
M = 284.31 g/mol
Uncolored oil

To a solution of 7.9g (40 mmol, 1.0 eq) of methyl atratate in 300 mL of THF was added 3.5g (88 mmol, 2.2 eq) of NaH at 0 °C and 48 mL (100 mmol, 2.5 eq) of MOMCl dropwise. After 1 night at RT, the reaction was quenched at 0 °C with NH_4Cl_{sat} . The combined organic layers were then washed with $NaHCO_{3sat}$. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Pentane/ethyl acetate: 70/30). The ester **513** was obtained as an uncolored oil with 87% yield (9.9 g).

R_f = 0.50 (Pentane/EtOAc : 80/20)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.71 (s, 1H, CH_{ar}), 5.18 (s, 2H, CH_{2MOM}), 4.95 (s, 2H, CH_{2MOM}), 3.88 (s, 3H, CH_{3ester}), 3.53 (s, 3H, CH_{3MOM}), 3.46 (s, 3H, CH_{3MOM}), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.15 (s, 3H, CH₃)

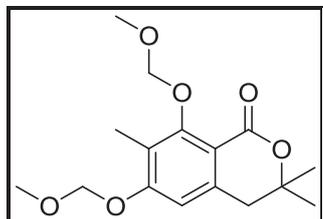
¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 168.7, 157.0, 154.1, 134.9, 122.4, 118.6, 111.7, 100.4, 94.4, 57.6, 56.2, 52.1, 20.0, 9.6

MS (ESI, positive mode), m/z = 285 [M+H]⁺

IR, ν = 2956, 1724, 1605, 1579, 1437, 1273, 1144, 1114, 1042, 978 cm⁻¹

GENERAL PROCEDURE C : Synthesis of lactone

To a THF solution containing 1.2 eq of diisopropylamine was added 1.2 eq of *n*-butyllithium (*n*-BuLi 2.5 M in hexane) introduced dropwise at -78 °C. After 30 min at 0 °C, a THF solution containing 1.0 eq of MOM methyl atratate was added at -78 °C. After 30 min at this temperature, 1.0 eq of aldehyde or acetone was finally added at -100 °C. After 1 h at -100 °C, the reaction was quenched with H₂O at RT and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were then washed with NH₄Cl_{sat}. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude was then chromatographed on silica gel using an appropriate of a Cyclohexane or Pentane/EtOAc mixture to give the desired lactone product.

6,8-bis(methoxymethoxy)-3,3,7-trimethylisochroman-1-one 508a

C₁₆H₂₂O₆
M = 310.34 g/mol
White powder

From the MOM methyl atratate **513** and the acetone, the reaction was performed as detailed in the general procedure **C** to give the lactone **508a** as a white powder with 69% yield (1.53 g).

R_f = 0.54 (Pentane/EtOAc : 50/50)

M_p = 76°C

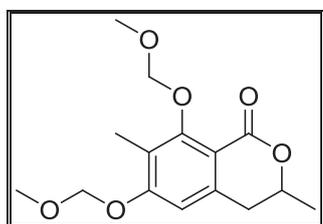
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.68 (s, 1H, CH_{ar}), 5.23 (s, 2H, CH₂MOM), 5.08 (s, 2H, CH₂MOM), 3.59 (s, 3H, CH₃MOM), 3.48 (s, 3H, CH₃MOM), 2.20 (s, 3H, CH₃), 1.40 (s, 6H, 2×CH₃)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 162.6, 160.0, 159.3, 138.9, 121.3, 111.2, 108.7, 101.6, 94.3, 79.4, 57.7, 56.5, 40.7, 27.3, 9.6

MS (ESI, positive mode), m/z = 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$

IR, ν = 2974, 2929, 2824, 2111, 1701, 1652, 1597, 1474, 1387 cm^{-1}

6,8-bis(methoxymethoxy)-3,7-dimethyl-3,4-dihydro-1H-isochromen-1-one
508b



$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_6$
 $M = 296.32$ g/mol
White powder

From the MOM methyl atratate **513** and the acetaldehyde, the reaction was performed as detailed in the general procedure C to give the lactone **508b** as a white powder with 24% yield (741 mg).

R_f = 0.55 (Pentane/EtOAc : 50/50)

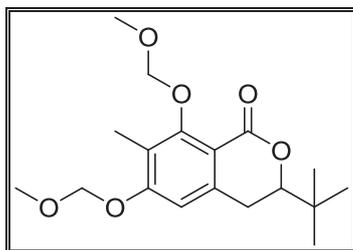
M_p = 68°C

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.46 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CH_3), 2.20 (s, 3H, CH_3), 2.82-2.86 (m, 2H, CH_2), 3.48 (s, 3H, CH_3), 3.60 (s, 3H, CH_3), 4.50-4.57 (m, 1H, CH), 5.06 (d, J = 6.7 Hz, 1H, CH), 5.14 (d, J = 6.7 Hz, 1H, CH), 5.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H, CH), 5.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H, CH), 6.70 (s, 1H, CH_{ar})

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.8, 21.0, 36.5, 56.7, 57.9, 74.4, 94.4, 101.7, 108.1, 111.5, 121.6, 140.4, 159.6, 160.1, 163.5

MS (ESI, positive mode), m/z = 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$

IR, ν = 2975, 2932, 1715, 1600, 1248, 1160, 1130, 1058, 990, 928, 900 cm^{-1}

3-tertbutyl-6,8-bis(methoxymethoxy)-7-methylisochroman-1-one 508c

$C_{18}H_{26}O_6$
M = 338.40 g/mol
White powder

From the MOM methyl atratate **513** and the triméthylacétaldéhyde, the reaction was performed as detailed in the general procedure **C** to give the lactone **508c** as a white powder with 65% yield (4.3 g).

R_f = 0.53 (Pentane/EtOAc : 80/20)

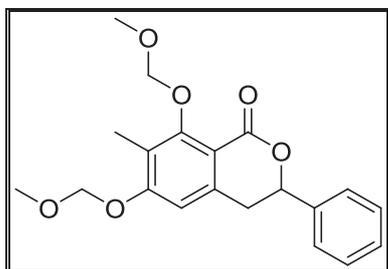
M_p = 77°C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.72 (s, 1H, CH_{ar}), 5.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH_{2aMOM}), 5.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH_{2bMOM}), 5.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH_{2aMOM}), 5.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH_{2bMOM}), 4.01 (dd, *J* = 12.4 and 2.0 Hz, 1H, CH), 3.60 (s, 3H, CH_{3MOM}), 3.48 (s, 3H, CH_{3MOM}), 2.89 (t, *J* = 15.2 Hz, 1H, CH), 2.75 (dd, *J* = 16.0 and 2.0 Hz, 1H, CH), 2.21 (s, 3H, CH₃), 1.04 (s, 9H, CH_{3tBu})

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 163.6, 159.8, 159.2, 140.8, 121.2, 111.5, 108.1, 101.4, 94.2, 85.2, 57.7, 56.5, 33.9, 29.9, 25.8, 25.7, 9.6

MS (ESI, positive mode), *m/z* = 339 [M+H]⁺

IR, ν = 2955, 2828, 1715, 1598, 1471 cm⁻¹

6,8-bis(methoxymethoxy)-7-methyl-3-phenylisochroman-1-one 508d

$C_{20}H_{22}O_6$
M = 358.39 g/mol
Yellowish powder

From the MOM methyl atratate **513** and the benzaldehyde, the reaction was performed as detailed in the general procedure **C** to give the lactone **508d** as a yellowish powder with 41% yield (4.3 g).

R_f = 0.40 (Pentane/EtOAc : 70/30)

Mp = 81°C

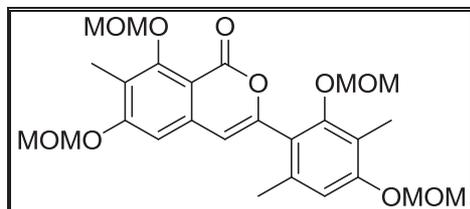
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.47-7.34 (m, 5H, CH_{ar}), 6.75 (s, 1H, CH_{ar}), 5.43 (dd, *J* = 11.7 and 3.0 Hz, 1H, CH), 5.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH_{2aMOM}), 5.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH_{2bMOM}), 5.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH_{2aMOM}), 5.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH_{2bMOM}), 3.61 (s, 3H, CH_{3MOM}), 3.49 (s, 3H, CH_{3MOM}), 3.23 (dd, *J* = 16.2 and 11.7 Hz, 1H, CH), 3.04 (dd, *J* = 16.5 and 3.0 Hz, 1H, CH), 2.24 (s, 3H, CH₃)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 162.8, 160.1, 159.5, 139.9, 138.7, 128.7, 128.6, 126.2, 121.7, 111.5, 107.9, 101.5, 94.2, 79.0, 57.8, 56.5, 37.0, 9.6

MS (ESI, positive mode), *m/z* = 359 [M+H]⁺

IR, ν = 2949, 2828, 1716, 1596, 1451 cm⁻¹

3-(2,4-bis(methoxymethoxy)-3,6-dimethylphenyl)-6,8-bis(methoxymethoxy)-7-methyl-1*H*-isochromen-1-one 517



$C_{26}H_{32}O_{10}$
M = 504.33 g/mol
Yellowish powder

From the MOM methyl atratate **513**, the reaction was performed as detailed in the general procedure C to give the dimer **517** as a yellowish powder.

R_f = 0.37 (Cyclohexane/EtOAc : 70/30)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.90 (s, 1H, CH_{ar}), 6.84 (s, 1H, CH_{ar}), 6.43 (s, 1H, CH), 5.30 (s, 2H, CH₂MOM), 5.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH_{2a}MOM), 5.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH_{2b}MOM), 5.20 (s, 2H, CH₂MOM), 4.86 (s, 2H, CH₂MOM), 3.66 (s, 3H, CH₃MOM), 3.51 (s, 3H, CH₃MOM), 3.50 (s, 3H, CH₃MOM), 3.30 (s, 3H, CH₃MOM), 2.31 (s, 2H, CH₃), 2.19 (s, 2H, CH₃), 2.04 (s, 2H, CH₃)

MS (ESI, positive mode), *m/z* = 505 [M+H]⁺

GENERAL PROCEDURE D : Synthesis of desaromatisated product with iodine V and H₂O.

To a toluene solution containing 1.0 eq of lactone **508a-d** was added 1.3 eq of diisobutylaluminium hydride (1.3 M in toluene) at -78 °C. The mixture was then stirred at this temperature during 40 min. At -78 °C, the reaction was quenched with H₂O and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were then washed with HCl 0.5 N and then with NaCl_{sat}. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum.

To a CH₂Cl₂ solution of the crude lactol **509a-d** was added 2.0 eq of IBX, 7.0 eq of trifluoroacetic acid and 20.0 eq of H₂O. The mixture was then stirred at room temperature for 4 h. The media was filtered to separate the IBX residu and the filtrate was evaporated. The crude was then chromatographed on silica gel using an appropriate of a Cyclohexane or Pentane/EtOAc mixture to give the desired desaromatisated product **510a-d**.

GENERAL PROCEDURE E : Synthesis of desaromatisated product with iodine V.

To a toluene solution containing 1.0 eq of lactone **508a-d** was added 1.3 eq of diisobutylaluminium hydride (1.3 M in toluene) at -78 °C. The mixture was then stirred at this temperature during 40 min. At -78 °C, the reaction was quenched with H₂O and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were then washed with HCl 0.5 N and then with NaCl_{sat}. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum.

To a CH₂Cl₂ solution of the crude lactol **509a-d** was added 2.0 eq of IBX, 20.0 eq of trifluoroacetic acid. The mixture was then stirred at room temperature for 4 h. The media was filtered to separate the IBX residu and the filtrate was evaporated. The crude was then chromatographed on silica gel using an appropriate of a Cyclohexane or Pentane/EtOAc mixture to give the desired desaromatisated product **510a-d**.

GENERAL PROCEDURE F : Synthesis of desaromatisated product with iodine III and H₂O.

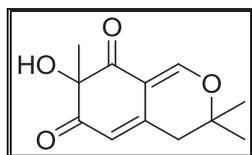
To a toluene solution containing 1.0 eq of lactone **508a-d** was added 1.3 eq of diisobutylaluminium hydride (1.3 M in toluene) at -78 °C. The mixture was then stirred at this temperature during 40 min. At -78 °C, the reaction was quenched with H₂O and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were then washed with HCl 0.5 N and then with NaCl_{sat}. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum.

To a CH₂Cl₂ solution of the crude lactol **509a-d** was added, 20.0 eq of trifluoroacetic acid. After 2h at RT, 2.0 eq of PIDA or PIFA and 20.0 eq of H₂O were added. The mixture was then stirred at room temperature for 3 h. The media was concentrated under reduced pressure. The crude was then chromatographed on silica gel using an appropriate of a Cyclohexane or Pentane/EtOAc mixture to give the desired desaromatisated product **510a-d**.

GENERAL PROCEDURE G : Synthesis of desaromatisated product with iodine III.

To a toluene solution containing 1.0 eq of lactone **508a-d** was added 1.3 eq of diisobutylaluminium hydride (1.3 M in toluene) at -78 °C. The mixture was then stirred at this temperature during 40 min. At -78 °C, the reaction was quenched with H₂O and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were then washed with HCl 0.5 N and then with NaCl_{sat}. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum.

To a CH₂Cl₂ solution of the crude lactol **509a-d** was added, 20.0 eq of trifluoroacetic acid. After 2h at RT, 2.0 eq of PIDA or PIFA was added. The mixture was then stirred at room temperature for 3 h. The media was concentrated under reduced pressure. The crude was then chromatographed on silica gel using an appropriate of a Cyclohexane or Pentane/EtOAc mixture to give the desired desaromatisated product **510a-d**.

7-hydroxy-3,3,7-trimethyl-3H-isochromene-6,8(4H,7H)-dione 510a

$C_{12}H_{14}O_4$
M = 222.24 g/mol
Brown oil

From the lactone **508a**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D-F** to give the desaromatisated alcohol **510a** as a brown oil with.

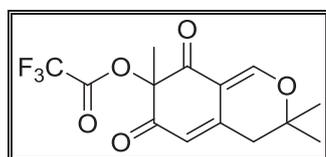
R_f = 0.20 (Cyclohexane/EtOAc : 40/60)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.36 (s, 6H, 2 x CH₃), 1.49 (s, 3H, CH₃), 2.66 (s, 2H, CH₂), 4.05 (brs, 1H, OH), 5.78 (s, 1H, CH), 7.75 (s, 1H, CH)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 25.9, 26.5, 28.9, 39.7, 81.1, 83.2, 109.6, 116.6, 147.0, 159.2, 195.2, 197.7

MS (ESI, positive mode), m/z = 223 [M+H]⁺

IR, ν = 3433, 2979, 2932, 1706, 1660, 1615, 1568, 1287, 1269, 1179, 1091 cm⁻¹

3,3,7-trimethyl-6,8-dioxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-isochromen-7-yl-2,2,2-trifluoroacetate 511a

$C_{14}H_{13}F_3O_5$
M = 318.25 g/mol
Orange oil

From the lactone **508a**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D-G** to give the desaromatisated alcohol **511a** as an orange oil.

R_f = 0.66 (Pentane/EtOAc : 40/60)

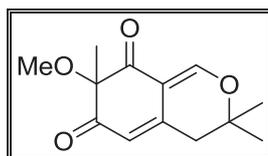
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.84 (s, 1H, CH), 5.84 (s, 1H, CH), 2.74 (d, J = 10.8 Hz, 2H, CH), 2.71 (d, J = 17.6 Hz, 2H, CH_2), 1.67 (s, 3H, CH_3), 1.45 (s, 3H, CH_3), 1.44 (s, 3H, CH_3)

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 191.3, 189.5, 160.8, 147.1, 117.0, 109.3, 87.7, 81.6, 39.8, 26.5, 26.0, 23.1

^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = -74.58

IR, ν = 2924, 2642, 1671, 1623, 1581, 1464, 1402 cm^{-1}

7-methoxy-3,3,7-trimethyl-3*H*-isochromene-6,8(4*H*,7*H*)-dione 523



$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$
 $M = 236.26$ g/mol
Orange oil

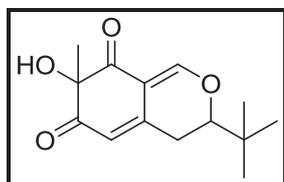
From the lactone **508a**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D-F** to give the desaromatisated alcohol **523** as a brown oil.

R_f = 0.57 (Cyclohexane/EtOAc : 40/60)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.80 (s, 1H, CH), 5.82 (s, 1H, CH), 3.28 (s, 3H, CH_3OMe), 2.67 (s, 2H, CH_2), 1.51 (s, 3H, CH_3), 1.45 (s, 9H, CH_3), 1.40 (s, 9H, CH_3)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 159.2, 146.4, 118.9, 110.8, 89.1, 80.9, 77.3, 54.9, 39.7, 26.8, 25.8

MS (ESI, positive mode), m/z = 237 $[\text{M}+\text{H}]^+$

3-tert-butyl-7-methyl-6,8(4H,7H)-dione 510c

$C_{14}H_{18}O_4$
M = 250.29 g/mol
Yellow oil

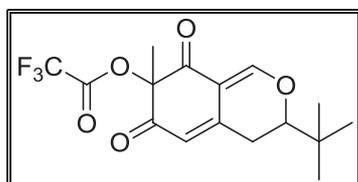
From the lactone **508c**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D-F** to give the desaromatisated alcohol **510c** as a yellow oil.

R_f = 0.30 (Pentane/EtOAc : 40/60)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) main diastereomer δ (ppm) = 7.90 (s, 1H, CH), 5.80 (s, 1H, CH), 3.81 (dd, *J* = 11.2 and 4.8 Hz, 1H, CH), 2.71 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H, CH₂), 1.48 (s, 3H, CH₃), 1.02 (s, 9H, CH₃_{tBu})

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) main diastereomer δ (ppm) = 197.2, 195.0, 161.5, 148.3, 116.2, 110.9, 86.4, 83.0, 34.0, 29.0, 28.6, 25.5

MS (ESI, positive mode), *m/z* = 251 [M+H]⁺

3-tertbutyl-7-methyl-6,8-dioxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-isochromen-7-yl 2,2,2-trifluoroacetate 511c

$C_{16}H_{17}F_3O_5$
M = 346.30 g/mol
Orange oil

From the lactone **508c**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D-G** to give the desaromatisated alcohol **511c** as an orange oil.

R_f = 0.67 (Pentane/EtOAc : 40/60)

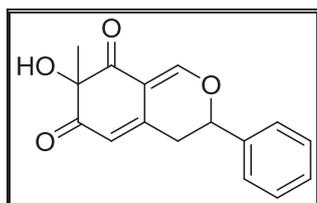
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) main diastereomer δ (ppm) = 7.96 (s, 1H, CH), 5.83 (s, 1H, CH), 3.97-3.87 (m, 1H, CH), 2.77-2.73 (m, 2H, CH_2), 1.64 (s, 3H, CH_3), 1.05 (s, 9H, $\text{CH}_{3t\text{Bu}}$)

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) main diastereomer δ (ppm) = 190.9, 189.4, 162.9, 156.4 ($J_{\text{C-F}} = 43.8$), 148.4, 116.5, 110.6, 87.7, 86.7, 34.1, 29.1, 25.6, 22.9

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = -74.64

MS (ESI, positive mode), $m/z = 345$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

7-hydroxy-7-methyl-3-phenyl-3*H*-isochromene-6,8(4*H*,7*H*)-dione **510d**



$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$
 $M = 270.28$ g/mol
Yellow oil

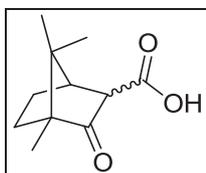
From the lactone **508d**, the reaction was performed as detailed in the general procedure **D-F** to give the desaromatisated alcohol **510d** as a yellow oil.

$R_f = 0.25$ (Pentane/EtOAc : 40/60)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) main diastereomer δ (ppm) = 7.99 (s, 1H, CH), 7.45-7.30 (m, 5H, CH_{ar}), 5.88 (s, 1H, CH), 3.60 (dd, $J = 10.8$ and 4.7 Hz, 1H, CH), 3.03 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H, CH_2), 1.50 (s, 3H, CH_3)

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) main diastereomer δ (ppm) = 160.5, 137.0, 129.9, 129.5, 129.2, 129.3, 83.2, 80.0, 77.4, 70.8, 26.6

MS (ESI, positive mode), $m/z = 271$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

(1*R*,4*S*)-4,7,7-trimethyl-3-oxobicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid 624a

C₁₁H₁₆O₃
M = 196.24 g/mol
White powder

To a solution of 9.3 mL (66 mmol, 2.0 eq) of diisopropylamine in 100 mL of toluene was added 26.4 mL (66 mmol, 2.02 eq) of *n*-butyllithium (*n*-BuLi 2.5 M in hexane) introduced dropwise at -78 °C. After 30 min at RT, 5.0 g (33 mmol, 1.0 eq) of camphor was added at -78 °C. After 30 min at this temperature, dry carbon dioxide gas was introduced during 15 min at -78 °C. After 1 h at 0 °C, the reaction was quenched with HCl 1N and extracted three times with Et₂O. The combined organic layers were then washed with HCl 1N. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude mixture was finally precipitated in 20 mL of pentane to give a white powder with 76% yield (4.8 g).

M_p = 121°C

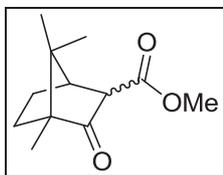
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) main diastereomer δ (ppm) = 7.80 (brs, 1H, O-H), 3.35 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, CH), 2.45 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H, CH), 1.91-1.84 (m, 1H, CH), 1.70 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH), 1.62-1.43 (m, 2H, CH₂), 0.99 (s, 3H, CH₃), 0.92 (s, 3H, CH₃), 0.85 (s, 3H, CH₃)

minor diastereomer δ (ppm) = 4.78 (brs, 1H, O-H), 2.88 (s, 1H, CH), 2.64 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, CH), 2.08-1.97 (m, 1H, CH), 1.70 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH), 1.62-1.43 (m, 2H, CH₂), 0.95 (s, 3H, CH₃), 0.92 (s, 3H, CH₃), 0.76 (s, 3H, CH₃)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) main diastereomer δ (ppm) = 213.1, 173.9, 58.8, 55.6, 46.8, 45.8, 29.8, 22.5, 19.6, 18.8, 9.5

MS (ESI, positive mode), *m/z* = 195 [M-H]⁺

IR, ν = 3082, 2967, 2878, 1751, 1708 cm⁻¹

(1*R*,4*S*)-methyl-4,7,7-trimethyl-3-oxobicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate**624b**

C₁₂H₁₈O₃
M = 210.27 g/mol
Uncolored oil

To a solution of 10.1 g (52 mmol, 1.0 eq) of camphor acid **624a** in 140 mL of THF was added 9.2 g (57 mmol, 1.1 eq) of carbonyldiimidazole at 0 °C. After 15 min of stirring, 4.2 mL (103 mmol, 2.0 eq) of MeOH was introduced. After 24 h at RT, the reaction was quenched with H₂O and extracted three times with Et₂O. The combined organic layers were then washed with HCl 1N and then with NaHCO_{3sat}. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 70/30). The ester **624b** was obtained as an uncolored oil with 69% yield (8.4 g).

R_f = 0.5 (Cyclohexane/EtOAc : 70/30)

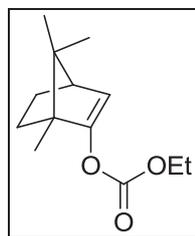
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) main diastereomer δ (ppm) = 3.71 (s, 3H, CH_{3ester}), 3.33 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH), 2.41 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, CH), 2.06-1.97 (m, 1H, CH), 1.69 (t, *J* = 14.4 Hz, 1H, CH), 1.59-1.45 (m, 2H, CH₂), 1.00 (s, 3H, CH₃), 0.93 (s, 3H, CH₃), 0.86 (s, 3H, CH₃)

minor diastereomer 3.73 (s, 3H, CH_{3ester}), 2.87 (s, 1H, CH), 2.64 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, CH), 2.06-1.97 (m, 1H, CH), 1.69 (t, *J* = 14.4 Hz, 1H, CH), 1.59-1.45 (m, 2H, CH₂), 0.96 (s, 3H, CH₃), 0.94 (s, 3H, CH₃), 0.77 (s, 3H, CH₃)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) main diastereomer δ (ppm) = 211.6, 170.2, 58.5, 55.6, 52.1, 47.1, 45.8, 29.5, 22.6, 19.6, 18.9, 9.6

MS (ESI, positive mode), *m/z* = 211 [M+H]⁺

IR, ν = 3023, 2843, 2836, 1698, 1672 cm⁻¹

Ethyl ((1*S*,4*R*)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-yl) carbonate **625c**

$C_{13}H_{20}O_3$
M = 224.30 g/mol
Uncolored oil

To a solution of 2.8 mL (13.2 mmol, 2.0 eq) of hexamethyldisilazane in 40 mL of THF was added 5.3 mL (13.2 mmol, 2.02 eq) of *n*-butyllithium (*n*-BuLi 2.5 M in hexane) introduced dropwise at -78 °C. After 30 min at this temperature, 1.0 g (6.6 mmol, 1.0 eq) of camphor in 10 mL of THF was added at -78 °C. After 30 min at this temperature, 2.8 mL (17 mmol, 2.5 eq) of ethyl chloroformate was finally added at -78 °C. After 6 h at RT, the reaction was quenched with HCl 1N and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were then washed with NaCl_{sat}. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 90/10). The carbonate **625c** was obtained as an uncolored oil with 51% yield (755 mg).

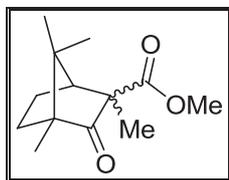
R_f = 0.8 (Cyclohexane/EtOAc : 80/20)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.56 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, CH), 4.23 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂_{ester}), 2.36-2.34 (m, 1H, CH), 1.91-1.82 (m, 1H, CH), 1.61-1.53 (m, 2H, CH₂), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃_{ester}), 1.16-1.08 (m, 1H, CH), 0.97 (s, 3H, CH₃), 0.93 (s, 3H, CH₃), 0.75 (s, 3H, CH₃)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.0, 113.5, 64.5, 56.2, 53.4, 49.9, 31.4, 26.1, 19.9, 19.6, 14.3, 10.0

MS (ESI, positive mode), *m/z* = 225 [M+H]⁺

IR, ν = 3015, 2903, 2745, 1739, 1458 cm⁻¹

(1*S*,2*R*,4*S*)-methyl-2,4,7,7-tetramethyl-3-oxobicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate 626

$C_{13}H_{20}O_3$
M = 224.30 g/mol
White solid

To a solution of 1 g (4.8 mmol, 1.0 eq) of camphor acid **624a** in 30 mL of DMF was added 2.6 g (19 mmol, 4.0 eq) of K_2CO_3 and 1.2 mL (19 mmol, 4.0 eq) of methyl iodide at 0 °C. After 12 h at RT, the reaction was quenched with H_2O and extracted three times with Et_2O . The combined organic layers were then washed with HCl 1N and then with $NaCl_{sat}$. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 90/10). The ester **626** was obtained as an uncolored oil with 67% yield (719 mg).

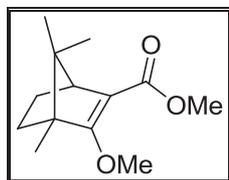
R_f = 0.43 (Cyclohexane/EtOAc : 80/20)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 3.69 (s, 3H, CH_3), 2.66 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, CH), 1.91-1.80 (m, 1H, CH), 1.71-1.58 (m, 2H, CH_2), 1.43-1.33 (m, 1H, CH), 1.36 (s, 3H, CH_3), 1.00 (s, 3H, CH_3), 0.92 (s, 3H, CH_3), 0.76 (s, 3H, CH_3)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 174.3, 165.7, 106.3, 61.8, 56.9, 52.8, 52.6, 50.9, 32.1, 27.0, 19.44, 19.40, 10.1

MS (ESI, positive mode), $m/z = 211 [M+H]^+$

IR, $\nu = 3032, 2870, 2822, 1663, 1646\text{ cm}^{-1}$

(1*S*,4*S*)-methyl-3-methoxy-4,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-ene-2-carboxylate 627

$C_{13}H_{20}O_3$
M = 224.30 g/mol
 Uncolored oil

To a solution of 1 g (4.8 mmol, 1.0 eq) of camphor acid **624a** in 30 mL of DMF was added 2.6 g (19 mmol, 4.0 eq) of K_2CO_3 and 1.2 mL (19 mmol, 4.0 eq) of methyl iodide at 0 °C. After 12 h at RT, the reaction was quenched with H_2O and extracted three times with Et_2O . The combined organic layers were then washed with HCl 1N and then with $NaCl_{sat}$. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Cyclohexane/ethyl acetate: 90/10). The ester **627** was obtained as an uncolored oil with 11% yield (114 mg).

R_f = 0.70 (Cyclohexane/EtOAc : 80/20)

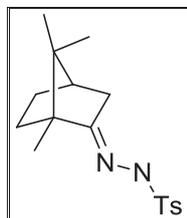
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 4.04 (s, 3H, CH_3), 3.67 (s, 3H, CH_3), 2.66 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH), 1.95-1.86 (m, 1H, CH), 1.65-1.58 (m, 1H, CH), 1.32-1.16 (m, 2H, CH_2), 0.93 (s, 3H, CH_3), 0.86 (s, 3H, CH_3), 0.75 (s, 3H, CH_3)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 172.5, 57.9, 56.7, 51.9, 50.2, 45.9, 31.2, 21.2, 20.4, 20.2, 19.2, 9.4

MS (ESI, positive mode), m/z = 211 $[M+H]^+$

IR, ν = 3035, 2856, 2825, 1711, 1661 cm^{-1}

(E)-4-methyl-N'-((1S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ylidene) benzenesulfonohydrazide 638



C₁₇H₂₄N₂O₂S
M = 320.45 g/mol
White powder

To a solution of 5 g (33 mmol, 1.0 eq) of camphor in 50 mL of butanol was added 6.1 g (33 mmol, 1.0 eq) of 4-methylbenzenesulfonohydrazide at RT. After 24 h at reflux, the reaction was quenched with H₂O and extracted three times with Et₂O. The combined organic layers were then washed with HCl 1N and then with NaCl_{sat}. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude mixture was finally precipitated in 30 mL of cyclohexane to give a white powder with 46% yield (4.8 g).

R_f = 0.51 (Cyclohexane/EtOAc : 70/30)

M_p = 168°C

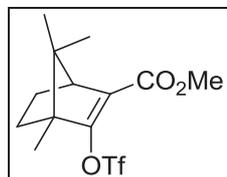
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH_{arTs}), 7.28 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH_{arTs}), 6.76 (s, 1H, NH), 2.41 (s, 3H, CH_{3Ts}), 2.20-2.12 (m, 1H, CH), 1.92 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, CH), 1.85-1.75 (m, 1H, CH), 1.70 (s, 1H, CH), 1.64 (s, 1H, CH), 1.32-1.23 (m, 1H, CH), 1.16-1.07 (m, 1H, CH), 0.93 (s, 3H, CH₃), 0.87 (s, 3H, CH₃), 0.49 (s, 3H, CH₃)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 143.9, 135.5, 129.5, 128.1, 53.2, 48.1, 44.0, 33.6, 32.2, 27.2, 21.7, 19.2, 18.7, 11.1

MS (ESI, positive mode), *m/z* = 321 [M+H]⁺

IR, ν = 3200, 2952, 2873, 1752, 1597, 1402, 1323 cm⁻¹

(1*S*,4*S*)-methyl-4,7,7-trimethyl-3-(trifluoromethylsulfonyloxy)bicyclo[2.2.1]hept-2-ene-2-carboxylate **644**



$C_{13}H_{17}F_3O_5S$
M = 342.33 g/mol
Uncolored oil

To a solution of 200 mg (0.95 mmol, 1.0 eq) of camphor ester **624b** in 7 mL of THF was added 2.3 mL (1.1 mmol, 1.2 eq) of KHMDS (KHMDS 0.5 M in toluene) introduced dropwise at -78 °C. After 30 min at -78 °C, 0.32 mL (1.9 mmol, 2.0 eq) of triflic anhydride was added at -78 °C. After 1 night at 0 °C, the reaction was quenched with NH_4Cl_{sat} and extracted three times with Et_2O . The combined organic layers were then washed with $NaCl_{sat}$. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The crude mixture was chromatographed on silicagel (Eluant: Pentane/ethyl acetate: 90/10). The ester **644** was obtained as an uncolored oil with 61% yield (198 mg).

R_f = 0.7 (Cyclohexane/EtOAc : 90/10)

[α]_D²⁰ : - 64.48 ° (c 0.82, $CHCl_3$)

¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 3.78 (s, 1H, $CH_{3_{ester}}$), 2.86 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, CH), 2.05-1.98 (m, 1H, CH), 1.79-1.73 (m, 1H, CH), 1.46-1.40 (m, 1H, CH), 1.32-1.26 (m, 1H, CH), 1.06 (s, 3H, CH_3), 0.93 (s, 3H, CH_3), 0.82 (s, 3H, CH_3)

¹³C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 162.8, 158.8, 125.3, 56.7, 56.5, 51.7, 51.5, 31.3, 25.3, 19.3, 18.9, 9.4

¹⁹F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = -73.89

MS (ESI, positive mode), $m/z = 343 [M+H]^+$

IR, ν = 3043, 2812, 2775, 1761, 1643, 1496 cm^{-1}

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

- [1] G. R. Pettit, C. L. Herald, D. L. Doubek, D. L. Herald, E. Arnold and J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846-6848.
- [2] R. Mutter and M. Wills, *Biorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1841-1860.
- [3] D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. A. Prunet and M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540-7552.
- [4] a) P. A. Wender, A. V. W. Mayweg and C. L. VanDeusen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 277-279; b) P. A. Wender and J. L. Baryza, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1177-1180; c) P. A. Wender and V. A. Verma, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1893-1896.
- [5] F. Chick and N. T. M. Wilsmore in *Vol. 93 The Royal Society of Chemistry*, **1908**, pp. 946-950.
- [6] M. F. Carroll and A. R. Bader, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5400-5402.
- [7] D. M. Birney and P. E. Wagenseller, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6262-6270.
- [8] G. Jäger and J. Wenzelburger, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, *9*, 1689.
- [9] J. A. Hyatt, P. L. Feldman and R. J. Clemens, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5105-5108.
- [10] R. J. Clemens and J. S. Witzeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2186-2193.
- [11] D. M. Birney, X. Xu, S. Ham and X. Huang, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7114-7120.
- [12] C. O. Kappe, R. A. Evans, C. H. L. Kennard and C. Wentrup, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4234-4237.
- [13] B. Freiermuth and C. Wentrup, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2286-2289.
- [14] H. M. L. Davies and E. J. Sorensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2981-2982.
- [15] Y. Ito, T. Kawabata and S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5751-5754.
- [16] a) S. Murai, K. Hasegawa and N. Sonoda, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 668-669; b) E. S. Vostrov, E. V. Leont'eva, O. P. Tarasova and A. N. Maslivets, *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 103-107.
- [17] T. V. Rybalova, Y. V. Gatilov, D. D. Nekrasov, A. E. Rubtsov and A. G. Tolstikov, *J. Struct. Chem.* **2005**, *46*, 1126.
- [18] J. A. Marshall and P. M. Eidam, *Org. Lett.* **2007**, *10*, 93-96.
- [19] E. G. Yang, K. Sekar and M. J. Lear, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4406-4408.
- [20] R. Shelkov, M. Nahmany and A. Melman, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8975-8982.
- [21] A. K. Miller, M. R. Banghart, C. M. Beaudry, J. M. Suh and D. Trauner, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8919-8930.
- [22] A. M. Hafez, A. E. Taggi, H. Wack, W. J. Drury and T. Lectka, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3963-3965.
- [23] C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa and M. Oiarbide, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 3223-3235.
- [24] A. M. Hafez, A. E. Taggi, T. Dudding and T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10853-10859.
- [25] A. E. Taggi, A. M. Hafez, H. Wack, B. Young, W. J. Drury and T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7831-7832.
- [26] M. J. O'Donnell, F. Delgado, C. Hostettler and R. Schwesinger, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8775-8778.
- [27] K. Bell, D. V. Sadasivam, I. R. Gudipati, H. Ji and D. Birney, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1295-1297.

- [28] V. V. Popic, S. M. Korneev, V. A. Nikolaev and I. K. Korobitsyna, *Synthesis* **1991**, 1991, 195-198.
- [29] W. Kirmse, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002, 2193-2256.
- [30] E. G. Lewars, *Chem. Rev.* **1983**, 83, 519-534.
- [31] M. Boukraa, M. Sabbah, L. Soulère, M. L. El Efrif, Y. Queneau and A. Doutheau, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 6876-6879.
- [32] E. Wenkert, T. P. Ananthanarayan, V. F. Ferreira, M. G. Hoffmann and H. S. Kim, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4975-4976.
- [33] M. Presset, Y. Coquerel and J. Rodriguez, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5706-5709.
- [34] M. Presset, Y. Coquerel and J. Rodriguez, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4212-4215.
- [35] M. Presset, K. Mohanan, M. Hamann, Y. Coquerel and J. Rodriguez, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4124-4127.
- [36] A. E.-A. M. Gaber and H. McNab, *Synthesis* **2001**, 2001, 2059-2074.
- [37] A.-H. Li, S. Moro, N. Melman, X.-d. Ji and K. A. Jacobson, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3186-3201.
- [38] S. P. Raillard, W. Chen, E. Sullivan, W. Bajjalieh, A. Bhandari and T. A. Baer, *J. Comb. Chem.* **2002**, 4, 470-474.
- [39] Y. Xiao, J. D. Armstrong, S. Krska, E. Njolito, N. Rivera, Y. Sun, T. Rosner and A. Clausen, *Eur Appl WO2006 US0 214 720 060 120*, 2006 **2006**.
- [40] K. B. Hansen, Y. Hsiao, F. Xu, N. Rivera, A. Clausen, M. Kubryk, S. Krska, T. Rosner, B. Simmons, J. Balsells, N. Ikemoto, Y. Sun, F. Spindler, C. Malan, E. J. J. Grabowski and J. D. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8798-8804.
- [41] N. Pemberton, H. Emtenäs, D. Boström, P. J. Domaille, W. A. Greenberg, M. D. Levin, Z. Zhu and F. Almqvist, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1019-1021.
- [42] H. Emtenäs, L. Alderin and F. Almqvist, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6756-6761.
- [43] N. Pemberton, L. Jakobsson and F. Almqvist, *Org. Lett.* **2006**, 8, 935-938.
- [44] E. Fillion and D. Fishlock, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13144-13145.
- [45] T.-h. Fu, W. T. McElroy, M. Shamszad, R. W. Heidebrecht Jr, B. Gullledge and S. F. Martin, *Tetrahedron* **2013**, 69, 5588-5603.
- [46] R. B. Gammill, T. M. Judge, G. Phillips, Q. Zhang, C. G. Sowell, B. V. Cheney, S. A. Mizensak, L. A. Dolak and E. P. Seest, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12113-12114.
- [47] R. S. Coleman and J. R. Fraser, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 385-392.
- [48] C. Audouard, K. Bettaney, C. T. Doan, G. Rinaudo, P. J. Jervis and J. M. Percy, *Org. Biomol. Chem* **2009**, 7, 1573-1582.
- [49] J. R. Johnston and F. G. West, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5479-5482.
- [50] M. Sato, H. Ogasawara, S. Komatsu and T. Kato, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 3848-3856.
- [51] B. H. Patel, A. M. Mason and A. G. M. Barrett, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5156-5159.
- [52] a) A. G. M. Barrett, T. M. Morris and D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2272-2277; b) J.-F. Basset, C. Leslie, D. Hamprecht, A. J. P. White and A. G. M. Barrett, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 783-785; c) I. Navarro, J.-F. o. Basset, S. v. Hebbe, S. M. Major, T. Werner, C. Howsham, J. Bräckow and A. G. M. Barrett, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10293-10298.
- [53] F. Calo, J. Richardson and A. G. M. Barrett, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4910-4913.
- [54] L. Moreno, N. Cabedo, A. Boulangé, J. Párraga, A. Galán, S. Leleu, M.-J. Sanz, D. Cortes and X. Franck, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 69-76.
- [55] X. Yu and D. Sun, *Molecules* **2013**, 18, 6230-6268.
- [56] a) D. J. Del Valle and M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 10986-10989; b) K. Fujiwara, Y. Suzuki, N. Koseki, Y.-i. Aki, Y. Kikuchi, S.-i. Murata, F. Yamamoto, M.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

- Kawamura, T. Norikura, H. Matsue, A. Murai, R. Katoono, H. Kawai and T. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 780-784.
- [57] Y. Xu, L. Chen, X. Duan, Y. Meng, L. Jiang, M. Li, G. Zhao and Y. Li, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4377-4379.
- [58] a) M. Dieckmann, S. Rudolph, S. Dreisigacker and D. Menche, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10782-10788; b) Z. J. Song, D. M. Tellers, M. Journet, J. T. Kuethe, D. Lieberman, G. Humphrey, F. Zhang, Z. Peng, M. S. Waters, D. Zewge, A. Nolting, D. Zhao, R. A. Reamer, P. G. Dormer, K. M. Belyk, I. W. Davies, P. N. Devine and D. M. Tschaen, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7804-7815.
- [59] J. Zhang, J. Kemmink, D. T. S. Rijkers and R. M. J. Liskamp, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3438-3441.
- [60] R. K. Boeckman and J. R. Pruitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8286-8288.
- [61] B. M. Trost, J. L. Gunzner, O. Dirat and Y. H. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396-10415.
- [62] T. R. Hoye, M. E. Danielson, A. E. May and H. Zhao, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7052-7060.
- [63] N. Cramer, S. Laschat, A. Baro, H. Schwalbe and C. Richter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 820-822.
- [64] R. K. Boeckman Jr, T. E. Barta and S. G. Nelson, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4091-4094.
- [65] R. K. Boeckman, P. Shao, S. T. Wroblewski, D. J. Boehmler, G. R. Heintzelman and A. J. Barbosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10572-10588.
- [66] S. D. Tilley, K. P. Reber and E. J. Sorensen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 701-703.
- [67] P. A. Peixoto, A. Boulangé, S. Leleu and X. Franck, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3316-3327.
- [68] R. Thomas, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 612-627.
- [69] N. Osmanova, W. Schultze and N. Ayoub, *Phytochemistry Reviews* **2010**, *9*, 315-342.
- [70] a) J.-M. Gao, S.-X. Yang and J.-C. Qin, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4755-4811; b) J.-M. Gao, S.-X. Yang and J.-C. Qin, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 8324-8324.
- [71] H. Anke, T. Kemmer and G. Hofle, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 923-926.
- [72] M. Yasuhide, T. Yamada, A. Numata and R. Tanaka, *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 615-622.
- [73] G. Büchi, J. D. White and G. N. Wogan, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3484-3489.
- [74] S. Kumasaki, K. Nakanishi, E. Nishikawa and M. Ohashi, *Tetrahedron* **1962**, *18*, 1171-1184.
- [75] S. J. Duncan, S. Grüşchow, D. H. Williams, C. McNicholas, R. Purewal, M. Hajek, M. Gerlitz, S. Martin, S. K. Wrigley and M. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 554-560.
- [76] P. J. L. Bell and P. Karuso, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9304-9305.
- [77] X. Wang, J. G. Sena Filho, A. R. Hoover, J. B. King, T. K. Ellis, D. R. Powell and R. H. Cichewicz, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 942-948.
- [78] P. Jůzlová, L. Martínková and V. Křen, *J. Ind. Microbiol.* **1996**, *16*, 163-170.
- [79] a) R. Chong, R. R. King and W. B. Whalley, *J. Chem. Soc.* **1969**, 1512-1513; b) R. Chong, R. R. King and W. B. Whalley, *J. Chem. Soc.* **1971**, 3566-3571.
- [80] T. Suzuki, K. Tanemura, C. Okada, T. L. K. Arai, A. Awaji, T. Shimizu and T. Horaguchi, *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 1409-1418.
- [81] J. Zhu, A. R. Germain and J. A. Porco, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1239-1243.
- [82] J. Zhu, N. P. Grigoriadis, J. P. Lee and J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9342-9343.
- [83] J. Zhu and J. A. Porco, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5169-5171.
- [84] W.-G. Wei and Z.-J. Yao, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4585-4590.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

- [85] W.-G. Wei, W.-J. Qian, Y.-X. Zhang and Z.-J. Yao, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4171-4174.
- [86] M. A. Marsini, K. M. Gowin and T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3481-3483.
- [87] Y.-M. Chiang, E. Szewczyk, A. D. Davidson, N. Keller, B. R. Oakley and C. C. C. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2965-2970.
- [88] A. D. Somoza, K.-H. Lee, Y.-M. Chiang, B. R. Oakley and C. C. C. Wang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 972-975.
- [89] D. R. Coghlan, J. A. Mackintosh and P. Karuso, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2401-2404.
- [90] P. Karuso, A. S. Crawford, D. A. Veal, G. B. I. Scott and H.-Y. Choi, *J. Prot. Res.* **2007**, *7*, 361-366.
- [91] J. A. Mackintosh, H.-Y. Choi, S.-H. Bae, D. A. Veal, P. J. Bell, B. C. Ferrari, D. D. Van Dyk, N. M. Verrills, Y.-K. Paik and P. Karuso, *Proteomics* **2003**, *3*, 2273-2288.
- [92] H.-Y. Choi, H. Y. Veal and P. Karuso, *Fluorescence* **2006**, *15*, 475-482.
- [93] G. B. Smejkal, M. H. Robinson and A. Lazarev, *Electrophoresis* **2004**, *25*, 2511-2519.
- [94] A. Boulangé, P. A. Peixoto and X. Franck, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10241-10245.
- [95] X. Franck and P. A. Peixoto (2009). *France, WO2011051225A1*
- [96] M. R. Dobler, *Org. Biomol. Chem* **2004**, *2*, 963-964.
- [97] J. M. Macdonald, H. T. Horsley, J. H. Ryan, S. Saubern and A. B. Holmes, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4227-4229.
- [98] A. K. Ghosh and G. Gong, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1437-1440.
- [99] N. Choukchou-Braham, Y. Asakawa and J.-P. Lepoittevin, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3949-3952.
- [100] K. C. Nicolaou, D. Gray and J. Tae, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3675-3678.
- [101] W. Zhang, B. I. Wilke, J. Zhan, K. Watanabe, C. N. Boddy and Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9304-9305.
- [102] P. Kraft and W. Eichenberger, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 3735-3743.
- [103] A. Hasan, A. Sadiq, A. Abbas, E. Mughal, K. M. Khan and M. Ali, *Natural Product Research* **2010**, *24*, 995-1003.
- [104] G. A. Olah, S. C. Narang, B. G. B. Gupta and R. Malhotra, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1247-1251.
- [105] G. H. Jin, S. K. Ha, H. M. Park, B. Kang, S. Y. Kim, H.-D. Kim, J.-H. Ryu and R. Jeon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4092-4094.
- [106] A. Saeed, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2010**, *12*, 88-93.
- [107] W.-G. Wei, Y.-X. Zhang and Z.-J. Yao, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11882-11886.
- [108] a) M. Oishi and Y. Kawakami, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 549-552; b) T. Akiyama, T. Suzuki and K. Mori, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2445-2447.
- [109] O. Piccolo, L. Filippini, L. Tinucci, E. Valoti and A. Citterio, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 885-891.
- [110] R. Jogireddy and M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6999-7006.
- [111] A. Shih-Yuan Lee, Y.-J. Hu and S.-F. Chu, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2121-2126.
- [112] J. H. Han, Y. E. Kwon, J.-H. Sohn and D. H. Ryu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1673-1677.
- [113] S. Quideau, G. Lyvinec, M. Marguerit, K. Bathany, A. Ozanne-Beaudenon, T. Buffeteau, D. Cavagnat and A. Chénéde, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4605-4609.
- [114] a) J. T. Su and W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14146-14147; b) M. Uyanik, M. Akakura and K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *131*, 251-262.
- [115] S. D. Rychnovsky, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2021-2040.
- [116] S. BouzBouz, C. Roche and J. Cossy, *Synlett* **2009**, *2009*, 803-807.
- [117] Y. Yamano, M. V. Chary and A. Wada, *Org. Biomol. Chem* **2012**, *10*, 4103-4108.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

- [118] X.-W. Li, A. Ear, L. Roger, N. Riache, A. Deville and B. Nay, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16389-16393.
- [119] a) W. S. Wadsworth and W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738; b) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel and G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499-2505.
- [120] a) E. J. Corey, D. Enders and M. G. Bock, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 7-10; b) R. H. Schlessinger, M. A. Poss, S. Richardson and P. Lin, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2391-2394; c) R. Desmond, S. G. Mills, R. P. Volante and I. Shinkai, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3895-3898.
- [121] a) M. Julia and J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833-4836; b) P. J. Kocienski, B. Lythgoe and S. Ruston, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 829-834.
- [122] E. Quesada, J. Delgado, V. Hornillos, A. U. Acuña and F. Amat-Guerri, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 2285-2295.
- [123] I. Navarro, C. Pöverlein, G. Schlingmann and A. G. M. Barrett, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8139-8142.
- [124] A. R. Katritzky, Y. Zhang and S. K. Singh, *Synthesis* **2003**, *2003*, 2795-2798.
- [125] A. R. Katritzky, Z. Wang, M. Wang, C. D. Hall and K. Suzuki, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4854-4856.
- [126] a) T. Mukaiyama, K. Banno and K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509; b) R. A. Singer and E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12360-12361; c) U. Jahn and E. Dinca, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4480-4491.
- [127] B. Barnych and J.-M. Vattelè, *Synlett* **2011**, *2011*, 2048-2052.
- [128] S. Takano, S. Hatakeyama and K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 68-68.
- [129] D. P. N. Satchell and R. S. Satchell, *Chem. Soc. Rev.* **1990**, *19*, 55-81.
- [130] J. A. Marshall and J. L. Belletire, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 871-874.
- [131] a) J. M. Fang, L. F. Liao and B. C. Hong, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2828-2829; b) R. M. Garbaccio, S. J. Stachel, D. K. Baeschlin and S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10903-10908.
- [132] E. Chorell, C. Bengtsson, T. Sainte-Luce Banchelin, P. Das, H. Uvell, A. K. Sinha, J. S. Pinkner, S. J. Hultgren and F. Almqvist, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1103-1116.
- [133] P. Coutrot and A. Ghribi, *Synthesis* **1986**, *1986*, 661-664.
- [134] P. J. Stang and V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123.
- [135] V. V. Zhdankin and P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299.
- [136] S. Quideau, L. Pouységu and D. Deffieux, *Synlett* **2008**, 467.
- [137] A. Duschek and S. F. Kirsch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1524-1552.
- [138] V. V. Zhdankin and P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523.
- [139] T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656-3665.
- [140] J. L. F. Silva and B. Olofsson, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1722-1754.
- [141] V. Satam, A. Harad, R. Rajule and H. Pati, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7659-7706.
- [142] J. I. Musher, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 54-68.
- [143] W. B. Jensen, *J. Chem. Educ.* **2006**, *83*, 1751.
- [144] C. W. Perkins, J. C. Martin, A. J. Arduengo, W. Lau, A. Alegria and J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7753-7759.
- [145] a) G. C. Pimentel, *J. Phys. Chem.* **1951**, *19*, 446-448; b) R. E. Rundle, *J. Phys. Chem.* **1949**, *17*, 671-675.
- [146] a) P. Kiprof and V. V. Zhdankin, *Arkivoc* **2003**, 170-178; b) P. Kiprof, *Arkivoc* **2005**, 19-25.
- [147] T. Okuyama, T. Takino, T. Sueda and M. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3360-3367.

- [148] R. M. Moriarty and O. Prakash, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 244-250.
- [149] a) M. Kida, T. Sueda, S. Goto, T. Okuyama and M. Ochiai, *Chem. Commun.* **1996**, 1933-1934; b) P. J. Stang, M. Hanack and L. R. Subramanian, *Synthesis* **1982**, *1982*, 85-126.
- [150] *Hypervalent Iodine Chemistry Modern Developments in Organic Synthesis (Topics in Current Chemistry)*; T. Wirth, **2003**, Vol. 224
- [151] L. Pouységu, D. Deffieux and S. Quideau, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235.
- [152] S. Quideau and L. Pouységu, *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, *31*, 617.
- [153] R. M. Moriarty and O. Prakash, *Org. React.* **2001**, *57*, 327.
- [154] S. Quideau, L. Pouységu, A. Ozanne and J. Gagnepain, *Molecules* **2005**, *10*, 201-216.
- [155] L. Pouységu, S. Chassaing, D. Dejugnac, A.-M. Lamidey, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos and S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3552-3555.
- [156] Y. Kita, T. Takada, M. Gyoten, H. Tohma, M. H. Zenk and J. Eichhorn, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5857-5864.
- [157] Y. Kita, T. Takada, M. Ibaraki, M. Gyoten, S. Mihara, S. Fujita and H. Tohma, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 223-227.
- [158] A. Asmanidou, I. Papoutsis, S. Spyroudis and A. Varvoglis, *Molecules* **2000**, *5*, 874-879.
- [159] H. Shigehisa, J. Takayama and T. Honda, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7301-7306.
- [160] a) J.-C. Andrez, M.-A. Giroux, J. Lucien and S. Canesi, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4368-4371; b) M.-A. Beaulieu, C. Sabot, N. Achache, K. C. Guérard and S. Canesi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11224-11228.
- [161] P. Wipf, Y. Kim and P. C. Fritch, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7195-7203.
- [162] T. Dohi, A. Maruyama, M. Yoshimura, K. Morimoto, H. Tohma and Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6193-6196.
- [163] a) M. Kacan, D. Koyuncu and A. McKillop, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1771-1776; b) M. Murakata, K. Yamada and O. Hoshino, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 443-444.
- [164] a) M. Dai and S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6610-6612; b) M. Dai and S. Danishefsky, *Heterocycles* **2009**, *77*, 157-161.
- [165] J. L. Frie, C. S. Jeffrey and E. J. Sorensen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5394-5397.
- [166] S. Quideau, M. Lebon and A.-M. Lamidey, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3975-3978.
- [167] a) N. A. Braun, M. Ousmer, J. D. Bray, D. Bouchu, K. Peters, E.-M. Peters and M. A. Ciufolini, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4397-4408; b) M. A. Ciufolini, N. A. Braun, S. Canesi, M. Ousmer, J. Chang and D. Chai, *Synthesis* **2007**, *2007*, 3759-3772.
- [168] N. Lebrasseur, J. Gagnepain, A. Ozanne-Beaudenon, J.-M. Léger and S. Quideau, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6280-6283.
- [169] J. Gagnepain, R. Méreau, D. Dejugnac, J.-M. Léger, F. Castet, D. Deffieux, L. Pouységu and S. Quideau, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6493-6505.
- [170] S. Quideau, M. A. Looney and L. Pouységu, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1651-1654.
- [171] S. Quideau, L. Pouységu, M. Oxoby and M. A. Looney, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 319-329.
- [172] N. Lebrasseur, G.-J. Fan, M. Oxoby, M. A. Looney and S. Quideau, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1551-1562.
- [173] A. Ozanne-Beaudenon and S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7065-7069.
- [174] A. McKillop, L. McLaren and R. J. K. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2047-2048.
- [175] a) A. Pelter and S. M. A. Elgandy, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1891-1896; b) A. S. Mitchell and R. A. Russell, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 545-548.
- [176] S. P. Cook and S. J. Danishefsky, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5693-5695.

- [177] V. V. Zhdankin, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1185-1197.
- [178] D. Magdziak, A. A. Rodriguez, R. W. Van De Water and T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 285-288.
- [179] T. Wirth, *Springer: Berlin, Heidelberg* **2003**, 224.
- [180] a) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y. L. Zhong and K. Sugita, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2212-2220; b) K. C. Nicolaou, K. Sugita, P. S. Baran and Y. L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2221-2232; c) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y. L. Zhong, S. Barluenga, K. W. Hunt, R. Kranich and J. A. Vega, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2233-2244; d) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran and Y. L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258.
- [181] A. Ozanne, L. Pouysegu, D. Depernet, B. François and S. Quideau, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2903.
- [182] J. Gagnepain, F. Castet and S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 628-628.
- [183] S. Quideau, L. Pouységu, D. Deffieux, A. Ozanne, J. Gagnepain, I. Fabre and M. Oxoby, *ARKIVOC* **2003**, *6*, 106.
- [184] J. Gagnepain, F. Castet and S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1533-1535.
- [185] L. Pouységu, M. I. Marguerit, J. Gagnepain, G. Lyvinec, A. J. Eatherton and S. p. Quideau, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5211-5214.
- [186] N. Q. Vu, C. L. L. Chai, K. P. Lim, S. C. Chia and A. Chen, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7053-7058.
- [187] A. Parra and S. Reboredo, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17244-17260.
- [188] H. Liang and M. A. Ciufolini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11849-11851.
- [189] R. Pribam, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, *351*, 481-485.
- [190] a) T. Imamoto and H. Koto, *Chem. Lett.* **1986**, 967-968; b) D. G. Ray and G. F. Koser, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1607-1610.
- [191] a) E. Hatzigrigoriou, A. Varvoglis and M. Bakola-Christianopoulou, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 315-318; b) M. Xia and Z.-C. Chen, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1315-1320.
- [192] D. G. Ray and G. F. Koser, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5672-5673.
- [193] M. Ochiai, Y. Takaoka, Y. Masaki, Y. Nagao and M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5677-5678.
- [194] a) G. A. Rabah and G. F. Koser, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6453-6456; b) T. Wirth and U. H. Hirt, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 23-26; c) U. H. Hirt, B. Spingler and T. Wirth, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7674-7679.
- [195] A. W. Czarnik, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 924-927.
- [196] H. Tohma, S. Takizawa, H. Watanabe, Y. Fukuoka, T. Maegawa and Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3519-3523.
- [197] V. V. Zhdankin, J. T. Smart, P. Zhao and P. Kiprof, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5299-5302.
- [198] S. M. Altermann, S. Schäfer and T. Wirth, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5902-5907.
- [199] a) S. Bertelsen and K. A. Jorgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178-2189; b) C. C. C. Johansson and T. J. Colacot, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 676-707.
- [200] E. A. Merritt and B. Olofsson, *Synthesis* **2011**, *2011*, 517-538.
- [201] G. F. Koser, R. H. Wettach, J. M. Troup and B. A. Frenz, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3609-3611.
- [202] R. D. Richardson, T. K. Page, S. Altermann, S. M. Paradine, A. N. French and T. Wirth, *Synlett* **2007**, *2007*, 0538-0542.
- [203] A.-A. Guilbault, B. Basdevant, V. Wanie and C. Y. Legault, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11283-11295.
- [204] A. Rodríguez and W. J. Moran, *Synthesis* **2012**, *44*, 1178-1182.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

- [205] M. Fujita, S. Okuno, H. J. Lee, T. Sugimura and T. Okuyama, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8691-8694.
- [206] M. Ngatimin, C. J. Gartshore, J. P. Kindler, S. Naidu and D. W. Lupton, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6008-6011.
- [207] J. K. Boppiseti and V. B. Birman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1221-1223.
- [208] M. Fujita, Y. Yoshida, K. Miyata, A. Wakisaka and T. Sugimura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7068-7071.
- [209] Q.-H. Deng, J.-C. Wang, Z.-J. Xu, C.-Y. Zhou and C.-M. Che, *Synthesis* **2011**, *2011*, 2959-2967.
- [210] R. M. Moriarty and S. Tyagi, *Org. Lett.* **2009**, *12*, 364-366.
- [211] C. Röben, J. A. Souto, Y. González, A. Lishchynskiy and K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9478-9482.
- [212] T. Dohi, A. Maruyama, N. Takenaga, K. Senami, Y. Minamitsuji, H. Fujioka, S. B. Caemmerer and Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787-3790.
- [213] C. Ye, B. Twamley and J. n. M. Shreeve, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3961-3964.
- [214] K. A. Volp and A. M. Harned, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3001-3003.
- [215] V. Vaillancourt, M. R. Agharahimi, U. N. Sundram, O. Richou, D. J. Faulkner and K. F. Albizati, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 378-387.
- [216] B. J. Flowers, R. Gautreau-Service and P. G. Jessop, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2947-2958.
- [217] R. H. Shapiro, J. H. Duncan and J. C. Clopton, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 471-472.
- [218] F. Fabris, L. Bellotto and O. De Lucchi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1211-1213.
- [219] M. F. Lipton and R. H. Shapiro, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1409-1413.
- [220] L. A. Paquette, W. E. Fristad, D. S. Dime and T. R. Bailey, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3017-3028.
- [221] F. T. Bond and R. A. DiPietro, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1315-1318.
- [222] M. Helliwell, E. J. Thomas and L. A. Townsend, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1286-1296.
- [223] A. Fürstner, D. De Souza, L. Turet, M. D. B. Fenster, L. Parra-Rapado, C. Wirtz, R. Mynott and C. W. Lehmann, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 115-134.
- [224] A. D. Wentworth, P. Wentworth, U. F. Mansoor and K. D. Janda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 477-480.
- [225] T. Bunlaksanusorn and P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4595-4601.
- [226] J. D. Buynak, L. Vogeti and H. Chen, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2953-2956.
- [227] A. C. Bissember and M. G. Banwell, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4893-4895.
- [228] R. D. Fabio, Y. St-Denis, F. M. Sabbatini, D. Andreotti, R. Arban, G. Bernasconi, S. Braggio, F. E. Blaney, A. M. Capelli, E. Castiglioni, E. D. Modugno, D. Donati, E. Fazzolari, E. Ratti, A. Feriani, S. Contini, G. Gentile, D. Ghirlanda, S. Provera, C. Marchioro, K. L. Roberts, A. Mingardi, M. Mattioli, A. Nalin, F. Pavone, S. Spada, D. G. Trist and A. Worby, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7370-7379.
- [229] W. D. Wulff, G. A. Peterson, W. E. Bauta, K.-S. Chan, K. L. Faron, S. R. Gilbertson, R. W. Kaesler, D. C. Yang and C. K. Murray, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 277-279.
- [230] D. W. C. MacMillan, L. E. Overman and L. D. Pennington, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9033-9044.
- [231] G. Kumaraswamy, K. Ankamma, N. Raghu and D. RamBabu, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2168-2173.
- [232] a) H. Hemetsberger and M. Nobbe, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 67-80; b) D. P. Curran, S. Hadida, S.-Y. Kim and Z. Luo, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6607-6615.

ANNEXES.

Mode opératoire pour la détermination des propriétés physicochimiques des analogues en solution :

§ Appareillage

DMSO	: Sigma, qualité Bio Ultra, for molecular biology
Micropipette	: 5 μ L, 10 μ L, 200 μ L, 1000 μ L,
Eppendorf :	: Safe lock tube PCR
Cuve UV	: Varian – Quartz 10 mm d'épaisseur
Cuve Fluorescence	: Hellma – Quartz 10 mm d'épaisseur
Vortex	: Bender & Hobein – Genie 2
Centrifugeuse	: Baky Bug
Spectrophotomètre d'absorbance	: Varian – Cary 50 scan
Spectrophotomètre de fluorescence	: Varian – Cary Eclipse
Bain thermostaté	: Varian – Cary single cell peltier accesory

§ Solution mère

Environ exactement 1 à 2 mg de composé sont pesés dans un eppendorf de 1,5 mL. Les solutions mères sont alors préparées par addition de 1 mL exactement de DMSO et les eppendorf sont alors conservés à l'abri de la lumière et à -20 °C.

§ Absorbance et fluorescence dans l'acétonitrile

- *Sans butylamine*

Absorbance

30 μ L de solution mère sont ajoutés dans un eppendorf de 1,5 mL et sont dilués à 1 mL d'acétonitrile. Après agitation par vortex et centrifugation, la solution limpide est transférée dans une cuvette UV et complétée par 2 mL d'acétonitrile. L'analyse est alors effectuée après étalonnage du spectrophotomètre par une solution d'acétonitrile.

Fluorescence

Deux protocoles ont été mis en place pour les tests de fluorescence :

- Pour les composés dicétoniques : 125 μL de la solution précédente (absorbance) sont dilués à 1250 μL par ajout de 1125 μL d'acétonitrile dans une cuvette de fluorescence. L'analyse est alors effectuée sur le spectrophotomètre de fluorescence par excitation aux longueurs d'onde respectives maximales d'absorption.
- Pour les composés non-dicétoniques : 1250 μL de la solution précédente (absorbance) sont placés dans une cuvette de fluorescence. L'analyse est alors effectuée sur le spectrophotomètre de fluorescence par excitation aux longueurs d'onde respectives maximales d'absorption.

- Avec butylamine

Absorbance

30 μL de solution mère sont placés dans un eppendorf de 1,5 mL. A température ambiante, 10 μL d'une solution de butylamine à 0,15 M est ajouté et le milieu est agité par vortex puis centrifugé. Après dilution à 1 mL par ajout de 960 μL d'acétonitrile, la solution limpide est transférée dans une cuvette UV puis complétée par 2 mL d'acétonitrile. L'analyse est alors effectuée après étalonnage du spectrophotomètre par une solution d'acétonitrile.

Fluorescence

Deux protocoles ont été mis en place pour les tests de fluorescence :

- Pour les composés dicétoniques : 125 μL de la solution précédente (solution d'absorbance) sont dilués à 1,25 mL par ajout de 1125 μL d'acétonitrile dans une cuvette de fluorescence. L'analyse est alors effectuée sur le spectrophotomètre de fluorescence par excitation aux longueurs d'onde respectives maximales d'absorption.
- Pour les composés non-dicétoniques : 1250 μL de la solution précédente (absorbance) sont placés dans une cuvette de fluorescence. L'analyse est

alors effectuée sur le spectrophotomètre de fluorescence par excitation aux longueurs d'onde maximales respectives d'absorption.

1. Profils UV et de fluorescence de l'analogue 372 :

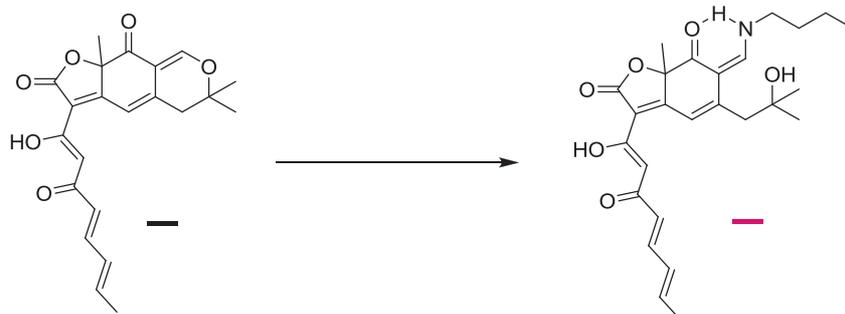


Schéma 213 : Formation de l'énamine fluorescente de l'analogue 372.

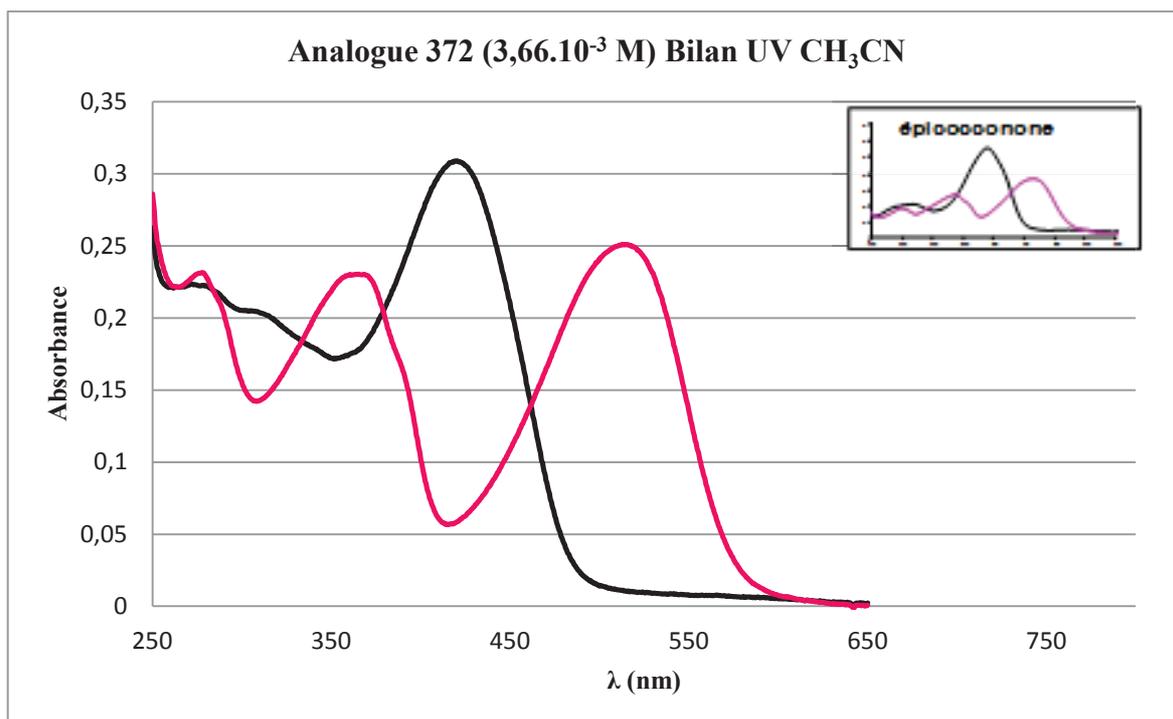


Figure 31 : Profil UV de l'analogue 372 avec et sans butylamine à $3,66.10^{-3}$ M.

Absorption sans butylamine (**molécule native**) : λ_{ex1} : 309 nm et λ_{ex2} : 415 nm.

Absorption avec butylamine (**énamine**) : λ_{ex1} : 364 nm et λ_{ex2} : 510 nm.

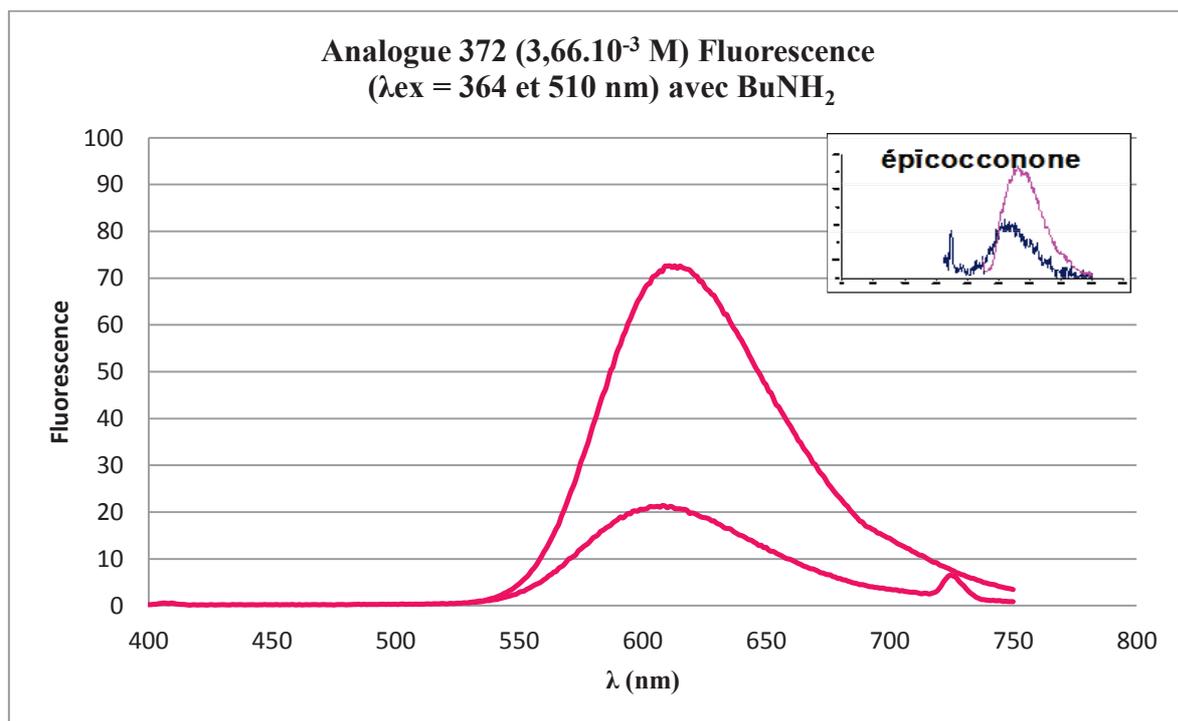
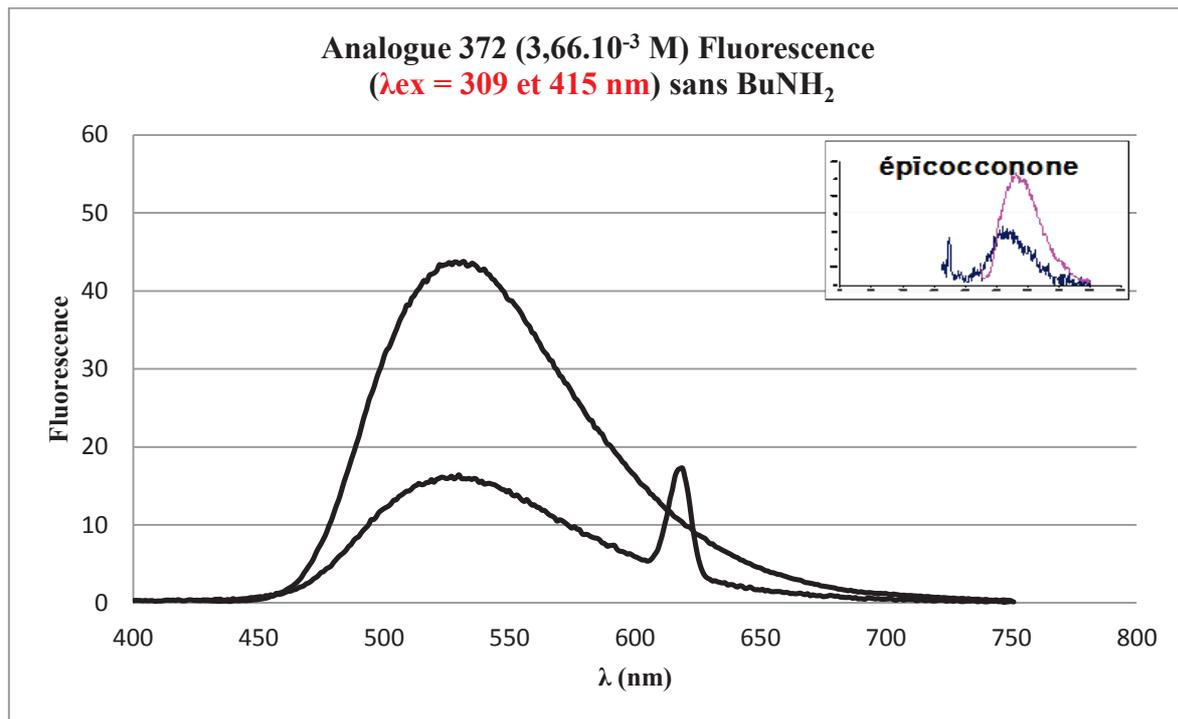


Figure 32 : Profil de fluorescence de l'analogue 372 avec ou sans butylamine à $3,66 \cdot 10^{-3}$ M.

2. Profils UV et de fluorescence de l'analogue 383 :

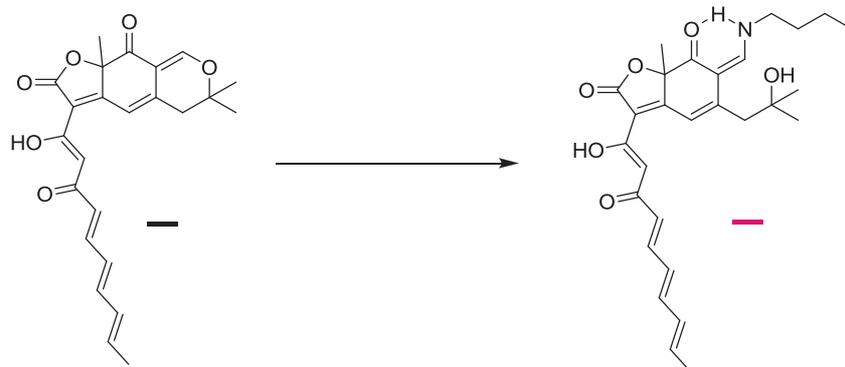


Schéma 214 : Formation de l'énamine fluorescente de l'analogue 383.

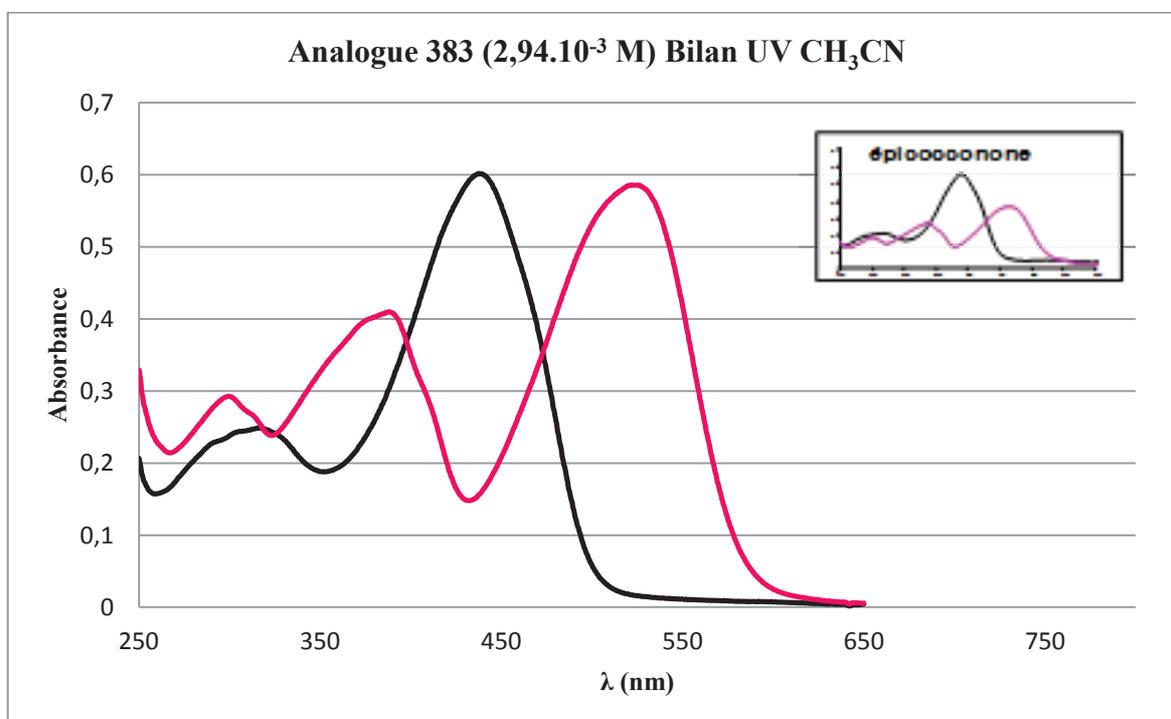


Figure 33 : Profil UV de l'analogue 383 avec et sans butylamine à $2,94 \cdot 10^{-3}$ M.

Absorption sans butylamine (**molécule native**) : λ_{ex1} : 325 nm et λ_{ex2} : 435 nm.

Absorption avec butylamine (**énamine**) : λ_{ex1} : 385 nm et λ_{ex2} : 520 nm.

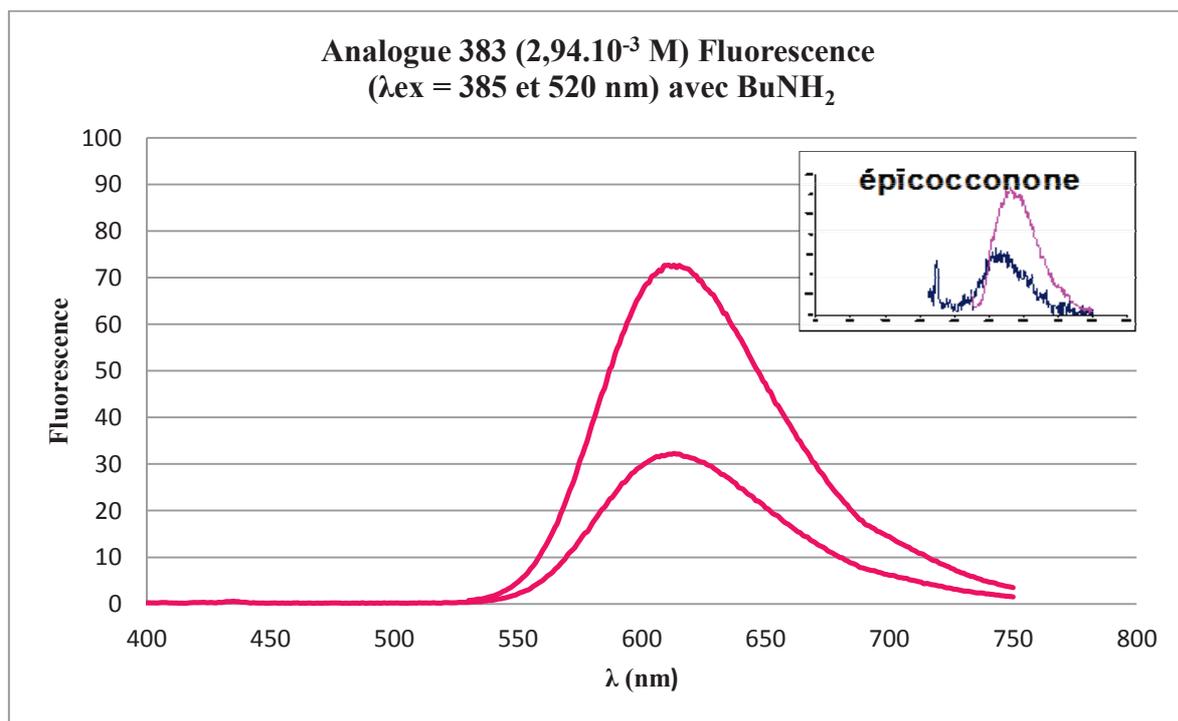
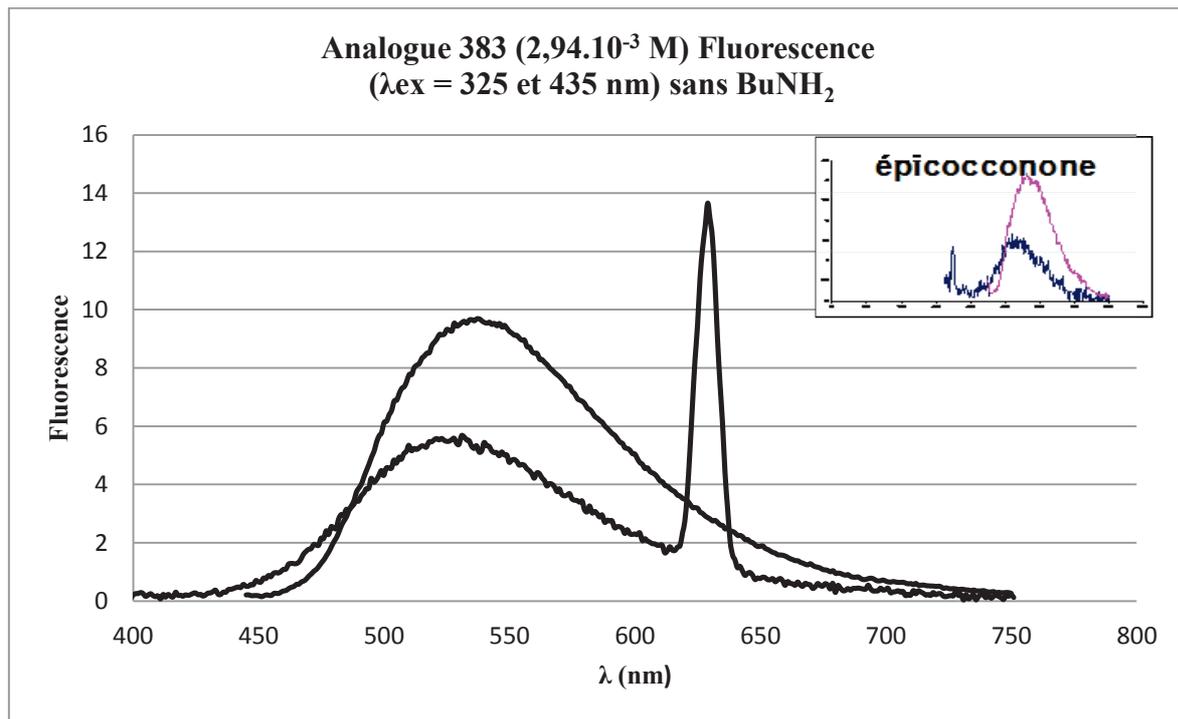


Figure 34 : Profil de fluorescence de l'analogue 383 avec ou sans butylamine à $2,94 \cdot 10^{-3}$ M.