Synthèse et évaluations biologiques de strigolactones, nouvelle classe d'hormones végétales

Victor Chen

▶ **To cite this version:**

Victor Chen. Synthèse et évaluations biologiques de strigolactones, nouvelle classe d'hormones végétales. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2011. Français. NNT : 2011PA112117 . tel-01347371

HAL Id: tel-01347371
https://theses.hal.science/tel-01347371

Submitted on 21 Jul 2016

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.

ORSAY

N° D'ORDRE

THESE DE DOCTORAT

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD XI

Spécialité : Chimie Organique

par **Victor Xiao Chen**

Synthèse et évaluations biologiques de strigolactones, nouvelle classe d'hormones végétales

---

Soutenue le 20 juillet 2011 à Gif sur Yvette devant le jury composé de :

Professeur Yannick Landais	Président
Professeur Jean-Marc Campagne	Rapporteur
Professeur Pierre-Yves Renard	Rapporteur
Docteur Jean-Pierre Vors	Examinateur
Professeur Jean-Marie Beau	Examinateur
Docteur François-Didier Boyer	Directeur de thèse

Résumé : SYNTHÈSE ET ÉVALUATIONS BIOLOGIQUES DE STRIGOLACTONES, NOUVELLE CLASSE D'HORMONES VÉGÉTALES

Ce travail de thèse présente la mise au point d'une nouvelle stratégie de synthèse en vue de l'obtention d'analogues des strigolactones, apocaroténoïdes possédant de multiples activités biologiques d'intérêt agronomique : médiateurs chimiques intervenant dans la mise en place de la symbiose endomycorhizienne et nouvelle classe d'hormone végétale contrôlant l'architecture de la plante.

La stratégie de synthèse est basée sur l'utilisation d'une séquence de deux réactions clefs qui sont une métathèse cyclisante d'oléfine (RCM) et une cyclisation radicalaire avec transfert d'atome catalysée par un métal de transition (ATRC). Tout d'abord, une synthèse rapide et efficace des précurseurs a été développée et après optimisation de la séquence RCM / ATRC, divers analogues fonctionnalisés en position C4 ont été obtenus après aménagements fonctionnels. D'autres bioisostères des strigolactones naturelles ont été synthétisés par variation au niveau du cycle C. En se basant sur la voie synthétique précédemment élaborée, la première synthèse asymétrique du Solanacol a été effectuée permettant la détermination de sa stéréochimie relative en C2' et sa configuration absolue. L'évaluation des activités biologiques dans les différents modèles des composés synthétisés est aussi décrite.

Mots clefs : strigolactones, symbiose endomycorhizienne, hormone végétale, métathèse cyclisante d'oléfine, cyclisation radicalaire avec transfert d'atome, solanacol.

Abstract: SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATIONS OF STRIGOLACTONES, A NEW CLASS OF PLANT HORMONES

This Ph.D. work has been centred on the elaboration of a new synthetic strategy in goal to obtain analogues of natural strigolactones, apocarotenoids with various biological activities of agronomic interests: chemical mediators implicated in the endomycorrhizal symbiosis and a new class of plant hormone controlling the plant architecture.

The synthetic strategy is based on the sequence of two key reactions, which are ring closing metathesis (RCM) and atom transfer radical cyclisation (ATRC). First, a rapid and efficient access to the synthetic precursors has been developed and after optimisation of the RCM / ATRC sequence, several analogues functionnalised at the C4 position were obtained after judicious steps. Other bioisosters were obtained with variations on the C ring. On the basis of the elaborated synthetic pathway, the first asymmetric synthesis of Solanacol was successfully achieved conducting to the determination of the relative stereochemistry at C2' position and its absolute configuration. The biological evaluations of the synthesized molecules in the different models were also described.

Keywords: strigolactones, endomycorhizal symbiosis, plant hormone, ring closing metathesis, atom transfer radical cyclisation, Solanacol.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer mes remerciements les plus sincères au Professeur **Jean-Marie Beau** pour m'avoir donné la chance de travailler au sein de son équipe. Je vous remercie de m'avoir guidé, conseillé et encouragé tout au long de ces 3 années de thèse. J'ai été réellement touché par votre passion et rigueur scientique et surtout votre grande humanité dans la formation et le devenir de vos étudiants. Je tiens sincèrement à vous exprimer toute ma gratitude pour votre aide, vos conseils avisés et votre disponibilité au cours de ma recherche de post-doc. A travers ces 3 années, vous m'avez montré l'exemple à suivre que ce soit sur le plan scientifique tout comme sur le plan humain.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance au Docteur **Jean-Pierre Vors** pour m'avoir sélectionné, me donnant ainsi la chance de pouvoir travailler sur cette thèse. Je tiens sincèrement à vous remercier pour vos conseils scientifiques et vos attentions lors de nos entretiens. Je n'oublierai pas vos encouragements et votre disponibilité tout au long de ma thèse. Enfin, je voudrais vous remercier de m'avoir généreusement créé des opportunités durant ces 3 années de thèse et pour ma carrière future.

J'adresse également mes sincères remerciements à mon Directeur de thèse, le Docteur **François-Didier Boyer** pour m'avoir encadré et conseillé au quotidien durant ces 3 années. Je te remercie sincèrement pour ta gentillesse, ta patience, ton dévouement et ta compétence pour me transmettre ton savoir et m'aider à acquérir de nouvelles connaissances. Tu as toujours été disponible à mon égard que ce soit au quotidien à la paillasse ou durant ma rédaction de thèse et ce même pendant tes vacances pour m'aider à finaliser mon dossier de bourse. C'était réellement une chance de t'avoir comme chef et je n'oublierai pas ni nos discussions d'histoire à midi, ni tes leçons sur les poules.

Mes remerciements vont ensuite aux membres du jury pour avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse. Tout d'abord merci au Professeur **Yannick Landais**, Professeur à l'université Bordeaux 1 et membre de l'Institut Universitaire de France, d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Je remercie Professeur **Jean-Marc Campagne**, professeur et directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, et Professeur **Pierre-Yves Renard**, professeur de l'université de Rouen et membre junior de l'Institut Universitaire de France,

d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ce manuscrit. Leurs remarques et suggestions ont contribué à l'amélioration de ce manuscrit.

Je voudrais également remercier Docteur Stéphanie Norsikian, chargée de recherche au sein de l'équipe de « Gif » pour sa disponibilité et l'aide qu'elle m'a apportée. Je te remercie pour tes conseils scientifiques avisés mais également pour nos discussions « enflammées » qui sont devenus de bonnes anecdotes de labo. Enfin, je tiens à souligner ton investissement (DIM, Grouin Grouin,…) lors des tournages des films de thèse de l'équipe les rendant ainsi cultes et inoubliables.

Il vient le temps de remercier mes amis thésards que j'ai côtoyés au cours de ces 3 années. Au labo 316, je remercie d'abord **Arnaud Stévenin** avec qui j'ai commencé en même temps ma thèse. Ce fut un plaisir de t'avoir rencontré et tu as su égayé notre quotidien à travers tes anecdotes loufoques et ton rire extraordinaire. Je n'oublierai pas de penser à toi si un nouveau 1789 se produit en France. Dans le cas où tu ne voudras plus prêcher la révolution, continue à transmettre à ton entourage tes petites combines (plus ou moins faciles à exploiter) ! Passons maintenant au labo 328. Dans l'ordre chronologique, je tiens à remercier tout d'abord **Aurélie Mathieu**, la première thésarde de l'équipe « Gif » pour les bons moments de rigolade que l'on a passés. Je te souhaite de continuer à t'épanouir dans ton travail et ta vie personnelle. Vient ensuite **Jean-François Soulé** qui se démène en ce moment au Japon entre horaire de travail infernal et petits tremblements de terre suivis de tsunami… Jean-François, ça a été une réelle chance de t'avoir rencontré durant cette thèse. Tous ces weekends passés à bosser ensemble ont été un réel plaisir et ont permis de tisser notre amitié. Je n'oublierai jamais nos discussions scientifiques et nos encouragements mutuels et sincères durant nos moments de doute et surtout, je serai toujours touché par ta passion inébranlable et ton sacrifice sans limite pour la science. Je te souhaite une très future belle carrière académique que tu mérites et surtout reviens nous sain et sauf du pays du soleil levant. Ensuite, je tiens à remercie **Julia Deschamp**, la première vraie post-doc du labo, pour ses conseils et sa bonne humeur qui a égayé cette dernière année de thèse et ce congrès à Saint-Pétersbourg (championne toute catégorie de la vodka !). Et également **Alexandre Cannillo**, le remplaçant de Jeff, pour ses remarques discrètes et amusantes. Alex, si un jour tu cherches une alternative à la chimie, les portes d'Hollywood seront grandes ouvertes pour toi grâce à tes débuts plus que prometteurs dans les films de thèse du labo.

Je tiens également à remercier les personnes que j'ai pu encadrées au cours de ma thèse : **Jérémy Déau**. Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi avec ta gentillesse et ta bonne humeur. J'espère que tu vas t'épanouir dans la nouvelle voie que tu as choisie. De même, je voudrais remercier **Nicolas Renard**. Au cours de ton passage dans l'équipe, je te remercie d'avoir été quelqu'un de très sérieux dans ton travail et très serviable. Tes petits bizutages sympathiques sont devenus aujourd'hui des anecdotes cultes de l'équipe ! Enfin, je tiens à remercier **Laura Gillard** et **Hong Xiang**, stagiaires M2 au sein de l'équipe pour leur bonne humeur. Bonne continuation à toi Xiang pour ta dernière année de thèse à Orsay et à toi Laura pour cette poursuite « sucrée » en thèse au sien de l'équipe « Gif ».

Pour finir avec « l'équipe Beau », je remercie tous les membres du **LSB** pour leur gentillesse et les bons moments passés autour d'un barbecue, d'un repas de Noël ou d'une galette.

Trois ans au sein de ce grand institut qu'est l'ICSN m'ont permis de faire nombreuses rencontres intéressantes et instuctives. En particulier, le **CEI** m'a permis de côtoyer et connaître les autres thésards de l'institut avec d'excellents moments passés ensemble et surtout de tisser des liens d'amitié forts qui se poursuivront après l'ICSN. Enfin je tiens à remercier toutes ces personnes qui ont rendu le quotidien agréable par un sourire, un petit mot…

Merci aux services techniques (Informatique, HPLC, RMN, Masse,…) et personnels de l'ICSN pour leur disponibilité et efficacité nous facilitant la vie au quotidien sans qui ce travail n'aurait jamais pu aboutir.

Merci également à mes tutrices d'enseignements, **Hélène Dorizon**, **Florence Hélion** et **Stéphanie Pethe** de m'avoir donné l'opportunité d'encadrer des TD et des TP en première année de médecine et à l'IUT d'Orsay. Ce fut pour moi une expérience très enrichissante et profitable.

Je voudrais remercier ma famille, plus particulièrement mes **Parents** qui ont été des soutiens à toute épreuve tout au long de ma vie et plus particulièrement au cours de mes études et de cette thèse. Grâce à nos discussions et vos conseils, j'ai su surmonter les épreuves et aller de l'avant. Enfin, je finis mes remerciements par toi qui partage ma vie, **Marlène**. C'est grâce à ta patience, tes encouragements quotidiens et ton soutien indéfectible que j'ai pu réaliser mes

rêves. Je te remercie pour tous ces sacrifices que tu aies pu faire pour accomplir mes ambitions et j'espère qu'ils seront récompensés par de nombreux moments de bonheur à venir.

N.B. **La numérotation des molécules est propre à chaque chapitre.**

Sommaire

Remerciements **5**

Sommaire **11**

Abréviations **17**

Introduction générale **21**

Chapitre A : Strigolactones, de la découverte aux analogues synthétiques **25**

I. Présentation générale **25**

a. Origine, isolement et structures 25

b. Biosynthèse 30

c. Activités biologiques 35

i. Strigolactones – Stimulants des la germination des plantes parasites 35

1. Striga et Orobanche 36

2. Cycle de vie des plantes parasites 37

ii. Strigolactones – Stimulants de la symbiose endomycorhizienne à arbuscules 39

1. La symbiose endomycorhizienne à arbuscules 39

2. Cycle de vie des champignons endomycorhiziens à arbuscules 40

3. Identification du « branching factor » 43

iii. Strigolactones – Nouvelle classe d'hormone végétale 44

1. Les différentes classes d'hormones végétales 44

2. Origine et découverte du signal du contrôle de la ramification [Shoot Multiplication Signal (SMS)] 46

3. Identification des strigolactones comme étant l'hormone « SMS » 48

4. Autre activité hormonale des strigolactones 50

iv. Activité de type « Quorum sensing » chez la mousse *Physcomitrella patens* 51

d. Etude « relation structure - activité » (RSA) 54

i. Germination des graines de plantes parasites 54

1. Site actif des strigolactones 54

2. Influence de la stéréochimie 56

ii. Stimulation de la symbiose endomycorhizienne 57

II. Etudes synthétiques existantes **59**

a. Synthèse du cycle D 59

i. Synthèse de Sih 59

ii. Synthèse de Raphael 59

iii. Synthèse de Zwanenburg 60

iv. Synthèse asymétrique de Zwanenburg 60

b. Strigolactones naturelles 61
i. Synthèses racémiques 61
1. Strigol 61
a. Synthèse de Sih 61
b. Synthèse de Raphael 63
2. Orobanchol 65
a. Synthèse de Mori 65
b. Synthèse de Zwanenburg 67
3. 5-Désoxystrigol 67
4. Solanacol 69
5. Sorgomol 70
ii. Synthèses asymétriques 71
1. (+)-Strigol 71
a. Synthèse de Welzel 71
b. Synthèse de Mori 73
2. (+)-Sorgolactone 74
a. Synthèse de Zwanenburg 74
b. Synthèse de Mori 75
3. Autre approche asymétrique : réaction de Tsuji-Trost asymétrique 77
c. Analogues synthétiques remarquables 77
i. GR24 78
1. Synthèse de Johnson 78
2. Synthèses de Zwanenburg 79
ii. GR5 80
iii. GR24-4OR 81
1. Version racémique 81
2. Version asymétrique 82
III. Présentation de la thèse 83

Chapitre B : Métathèse et addition de Kharasch 87

I. Utilisation de la métathèse pour la fonctionnalisation d'ène-yne 87

a. Métathèse d'oléfines : de la découverte aux catalyseurs de dernières générations 87
b. Classement des métathèses 91
c. Application de la métathèse sur les motifs ène-yne 93
i. Généralités 93
ii. Mécanisme 93
iii. Métathèse d'ène-yne intramoléculaire : application à la synthèse de noyaux aromatiques 98
1. Synthèse de noyaux aromatiques 98
a. Synthèse par métathèse ène-yne croisée 98

b. Synthèse par métathèse ène-yne intramoléculaire 100
2. Synthèse de noyaux hétéroatomiques 100
II. Utilisation et développement de la cyclisation radicalaire avec transfert d'atome (ATRC) 101
a. Découverte de « l'effet peroxyde » par Kharasch 101
b. Utilisation de métaux de transition 103
i. Découverte fortuite de Minisci 103
ii. Les variantes de l'ATRA 104
1. Polymérisation radicalaire avec transfert d'atome (ATRP) 104
2. Cyclisation radicalaire avec transfert d'atome (ATRC) 106
iii. Utilisation de complexes de cuivre(I)[152b,152f,152h] 107
1. Réactivité générale 107
2. Mécanisme et paramètres 110
a. Mécanisme général 110
b. Paramètres pour contrôler et favoriser l'ATRA/ATRC 112
i. Influence du ligand azoté 112
ii. Influence des substituants de l'halogénure d'alcane 114
c. Introduction d'agent réducteurs 115
3. Utilisation de complexes à base de ruthénium(II) 117
a. Comparaison à la catalyse au cuivre(I) 117
b. Grubbs I et Grubbs II : catalyseurs de l'addition de Kharasch 117
c. Application en ATRA 118
d. Application en version tandem RCM - ATRC 118
e. Mécanisme et réactivité 120
Chapitre C : Résultats et discussions 125
III. Conception, développement et synthèse d'analogues des strigolactones 125
a. Analyse rétrosynthétique 125
b. Synthèse des analogues GR24-4OR 126
i. Synthèse du corps lactone tricyclique 126
1. Synthèse de l'indénol 126
a. Voie par oxydation de Saegusa-Ito 126
b. Voie par bromation régiosélective 127
c. Voie par métathèse cyclisante 128
2. Etude de la cyclisation radicalaire 129
a. Cyclisation radicalaire sans transfert d'atome 129
i. Cyclisation radicalaire avec étain 129
ii. Cyclisation radicalaire sans étain 130
b. Cyclisation radicalaire avec transfert d'atome 132

i. Mise au point de la version séquentielle 132
ii. Essais d'une version tandem 134
iii. Approche monotope 135
3. Fonctionnalisation de la lactone tricyclique 136
a. Hydroxylation benzylique 136
i. Approche séquentielle 136
ii. Approche monotope 137
b. Obtention de la lactone tricyclique 138
c. Introduction de la fonction énol 138
ii. Introduction du cycle D et obtention des analogues GR24-4OH 140
1. Synthèse du cycle D 140
2. Obtention des analogues GR24-4OH 140
iii. Diversité moléculaire au niveau de C4 et synthèse d'analogues GR24-4OR 141
1. Dérivés lipophiles 141
a. Dérivés acétylés et analogues 141
b. Analogues fluorés 142
2. Dérivés hydrophiles 143
c. Variation au niveau du cycle C 144
i. Vers une synthèse d'analogues NGR24-4OR 144
1. Voie sans groupement protecteur 145
a. Synthèse du précurseur 145
b. Essais de métathèse 147
c. Essais d'ATRC 148
2. Voie avec groupement protecteur 149
a. Synthèse du précurseur 149
b. Essais de la version tandem RCM-ATRC 150
c. Essais de la version séquentielle 151
ii. Synthèse de l'analogue NGR24 152
1. Approche par amination réductrice 152
2. Obtention du lactame tricyclique 154
3. Formylation et obtention du NGR24 156
a. Essais de formylation « directe » 156
b. Utilisation du réactif de Bredereck 157
iii. Synthèse d'analogues NGR5 158
IV. Variation au niveau du cycle A – Synthèse totale du Solanacol 159
a. Synthèse racémique du (±)-solanacol 159
i. Premiers travaux sur la structure « originelle » du solanacol 159
1. Choix de la cible et stratégie rétrosynthétique 159
2. Vers le précurseur de métathèse cyclisante 160

a. Voie par réaction de Wittig 160
b. Voie par addition d'un organométallique 161
ii. Synthèse racémique du solanacol 164
1. Stratégie rétrosynthétique 164
2. Synthèse de l'intermédiaire aromatique tétrasubstitué C127 164
a. Voie par iodation 165
b. Voie par réaction de Sandmeyer 165
c. Voie par carbonylation 166
d. Voie par réarrangement de Claisen 169
3. Synthèse du (±)-solanacol 171
a. Obtention du corps tricyclique 171
b. Aménagements fonctionnels de la lactone tricyclique 173
c. Obtention du (±)-solanacol et détermination de la stéréochimie relative en C2' 175
d. Synthèse des analogues acétylés 177
b. Synthèse asymétrique du (−)-solanacol 177
i. Premiers travaux sur un modèle simplifié 177
1. Mise au point du dédoublement cinétique enzymatique 177
2. Vers une synthèse asymétrique des analogues GR24-4OR 178
3. Synthèse asymétrique formelle du GR24 179
ii. Application à la synthèse totale du (−)-solanacol 180
1. Dédoublement cinétique enzymatique 180
2. Synthèse de la lactone tricyclique 180
3. Obtention du (−)-solanacol et détermination de la stéréochimie absolue 181
4. Synthèse des analogues acétylés énantiopurs 183
c. Nouvelle voie de synthèse du solanacol par métathèse ène-yne tandem 183

Chapitre D : Résultats biologiques 189

I. Tests de stabilités 189

II. Activité sur la germination des graines de plantes parasites 190

a. Analogues synthétiques 190
b. Solanacol et dérivés 192

III. Activité en mycorhization 193

IV. Activité en tant qu'hormone végétale 194

a. Analogues synthétiques 195
b. Solanacol et ses dérivés 196

Chapitre E : Conclusions et perspectives 199

Chapitre F : Experimental part 207

V. General information 207

VI. Compounds listing 208
VII. Protocols and characterization 216

Chapitre G : Bibliographie 310

Abréviations

ABA	Acide absissique
ACS	Acide camphorsulfonique
AIBN	Azobisisobutyronitrile
Ala	Alanine
ATRC	Cyclisation radicalaire avec transfert d'atome
Bn	Benzyl
Boc	*tert*-Butyloxycarbonyle
CE_{50}	Concentration efficace à 50% de l'effet maximal observé.
δ	Déplacement chimique
Δ	Chauffage
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	Diaza(1,3)bicyclo[5.4.0]undecane
DCC	1,3-dicyclohexylcarbodiimide
DCE	Dichloroéthane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAD	Azadicarboxylate de diéthyle
DEPO	Oxyde de diéthylphosphine
dHBipy	4,4'-Diheptyl-2,2'-bipyridine
DIBAL-H	Hydrure de diisobutylaluminium
DMAD	Éthynedicarboxylate de diméthyle
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMP	Periodinane de Dess-Martin
Dppp	1,3-Bis(diphénylphosphino)propane
ed	Excès diastéréoisomérique
ee	Excès énantiomérique
EPHP	1-éthylpipéridine hypophosphite
EYCM	Métathèse croisée ène-yne
Grubbs I	Catalyseur de Grubbs de première generation
Grubbs II	Catalyseur de Grubbs de seconde generation
HPLC	Chromatographie liquide haute performance
equiv ou équiv.	Équivalent

IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
IPP	Isopentényl diphosphtate
IR	Infrarouge
MEP	2-*C*-méthylérythritol-4-phosphate
min	Minute(s)
MPLC	Chromatographie liquide à pression modérée
MS	Spectrométrie de masse
MVA	Mévalonate
NBS	*N*-bromosuccinimide
NEt_3	Triéthylamine
NMO	*N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine
Ph	Phényle
Phe	Phénylalanine
Piv	Pivaloyle
ppm	Partie(s) par million
PTSA	Acide *para*-toluènesulfonique
RCM	Métathèse cyclisante
RCYEM	Métathèse cyclisante ène-yne
Rdt	Rendement
TA	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	*tert*-butyldiméthylsilyle
TBDPS	*tert*-butyldiphénylsilyle
TBS	*tert*-butyldiméthylsilyle
TEMPO	*N*-oxyde de 2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyle
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilyle
TMSOTf	Triflate de triméthylsilyle
TON	Turn Over Number (Taux de roulement)
TPAP	Perruthénate de tétrapropylammonium
UPLC	Chromatographie liquide ultra performance

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction générale

L'agriculture est une activité née il y a environ 10 000 ans au Moyen-Orient avec la mise en terre des semences et graines par l'homme devenu alors sédentaire. Au cours du XIX^{e} siècle apparait la notion d'agronomie qui comprend toutes les sciences relatives à l'agriculture qu'elles soient exactes, naturelles, économiques ou sociales. Elle regroupe les connaissances sur un milieu donné permettant ainsi de tirer le meilleur parti agricole. Initialement, cette notion consistait à s'adapter aux conditions locales du milieu étudié (climat, ressources naturelles) pour optimiser la productivité en faisant varier des paramètres tels que l'espèce cultivée ou l'agencement dans le temps et l'espace des cultures. Cependant, au XX^{e} siècle, avec les deux guerres mondiales conduisant à l'essor accéléré des sciences en général et de la chimie en particulier, l'agronomie a connu un changement fondamental. Au lieu de s'adapter au milieu extérieur, l'homme a commencé à utiliser des produits phytosanitaires tels que les engrais chimiques, les pesticides ou les fongicides. Depuis les années 1950, ces derniers ont initié le développement de l'agriculture intensive permettant ainsi de réduire la famine dans le monde avec une superficie arable inchangée et une population mondiale qui a triplé.

L'agriculture fournit aujourd'hui environ 95% de la nourriture pour la population mondiale, le reste provenant de la pêche, de la chasse et de la cueillette. Cependant, ce bilan certes très positif doit être nuancé par l'utilisation en grandes quantités de ces produits phytosanitaires qui ont parfois entraîné des conséquences dommageables sur l'utilisateur, le consommateur et l'environnement. Aujourd'hui, de nouvelles alternatives plus respectueuses de l'environnement doivent être trouvées tout en tenant compte de la constante augmentation de la production végétale et la nouvelle demande de la biomasse pour des utilisations non alimentaires.

La croissance des plantes est soumise à deux contraintes majeures : la présence de lumière et la disponibilité en eau et en nutriments dans le sol où vivent de nombreux microorganismes se développant dans la rhizosphère. Ces microorganismes appartiennent à toutes les divisions du monde du vivant (plantes, champignons, bactéries, animaux) et interagissent avec la plante de manière bénéfique ou nuisible. Parmi les champignons de la rhizosphère les plus répandus, on trouve les champignons endomycorhiziens à arbuscules. En 2005, Akiyama *et al* ont découvert qu'une classe de molécules, les strigolactones, présente en quantités infimes dans les exsudats racinaires (2-15 pg/plante/jour), est impliquée dans la symbiose endomyco-rhizienne à arbuscules. Ces molécules stimulent la croissance des hyphes des champignons endomycorhiziens permettant la mise en place de cette symbiose. Suite à cette découverte

importante, des travaux menés en parallèle entre un consortium japonais et un consortium franco-hollando-néozélandais ont identifié les strigolactones comme étant la 9^{e} classe d'hormone végétale.

C'est dans ce cadre biologique d'intérêt majeur que s'inscrit cette thèse. Une des stratégies envisagées par le laboratoire consiste à développer de nouvelles voies d'accès aux strigolactones (de biodisponibilité très faible) et à leurs analogues pour en étudier les effets biologiques.

La famille des strigolactones et leurs activités biologiques seront présentées dans un premier chapitre. Le deuxième chapitre s'attachera à détailler les méthodes envisagées pour leurs préparations. Dans le troisième chapitre seront présentés et discutés les résultats obtenus lors de la synthèse de cette classe de substances. Enfin, le quatrième chapitre présentera les résultats des différents tests biologiques sur nos molécules synthétisées.

Chapitre A : Strigolactones, de la découverte aux analogues synthétiques

Chapitre A : Strigolactones, de la découverte aux analogues synthétiques

I. Présentation générale

a. Origine, isolement et structures

Les strigolactones [1] sont une classe de molécules appartenant à la famille des apocaroténoïdes.[2] La première molécule de cette famille, le strigol **A1** (Figure 1),[3] fut isolée à partir de 300 000 plantes de cotonnier (*Gossypium hirsutum*) et fut caractérisée comme étant la première molécule naturelle stimulante de la germination de plantes parasites du genre *Striga* (voir page 36). Sa structure covalente a été élucidée en 1972[4] et sa configuration absolue a été déterminée 13 ans plus tard par diffraction de rayon X.[5] Depuis son premier isolement à partir du cotonnier, le strigol a été détecté dans les exsudats racinaires de maïs, millet et sorgho (espèces hôtes pour les *Striga*).[6]

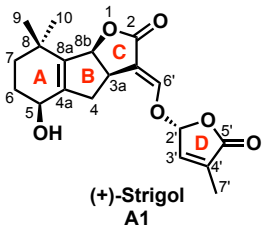


Figure 1 : structure du (+)-Strigol – Tricycle ABC à 14 carbones lié au cycle D

Deux propriétés remarquables caractérisent les strigolactones : leur activité à des concentrations très faibles (jusqu'à 10^{-12} M) et leur production en quantité minime par la

---

[1] (a) Tsuchiya, Y.; McCourt, P. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2009**, *12*, 556-561 (b) Beveridge, C. A.; Kyozuka, J. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2010**, *13*, 34-39 (c) Walter, M. H.; Floss, D. S.; Strack, D. *Planta* **2010**, *232*, 1-17 (d) Yoneyama, K.; Awad, A. A.; Xie, X.; Yoneyama, K.; Takeuchi, Y. *Plant Cell Physiol.* **2010**, 1095-1103.

[2] Matusova, R.; Rani, K.; Verstappen, F. W. A.; Franssen, M. C. R.; Beale, M. H.; Bouwmeester, H. J. *Plant Physiol.* **2005**, *139*, 920-934.

[3] Cook, C. E.; Whichard, L. P.; Turner, B.; Wall, M. E. *Science* **1966**, *154*, 1189-1190.

[4] Cook, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6198-6199.

[5] Brooks, D. W.; Bevinakatti, H. S.; Powell, D. R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3779-3781.

[6] Siame, B. A.; Weerasuriya, Y.; Wood, K.; Ejeta, G.; Butler, L. G. *J. Agric. Food Chem.* **1993**, *41*, 1486-1491.

plante[7] (entre 2 à 15 pg/plante/jour). Pour la germination des graines de plantes parasites, le strigol possède une concentration efficace à 50% de l'effet maximal observé (CE_{50}) de l'ordre de 10^{-10} M.[8,9,10] La détection de ces molécules fut très difficile et nécessita l'utilisation d'un grand nombre de plantes hôtes. De plus, ces molécules sont instables en milieu aqueux ou alcoolique (Figure 2) conduisant à une rupture de la liaison éther d'énol entre les cycles C et D. Il s'est écoulé 20 ans avant qu'une deuxième strigolactone soit découverte, la sorgolactone, qui fut isolée à partir de 16 000 plantes de sorgho.[9]

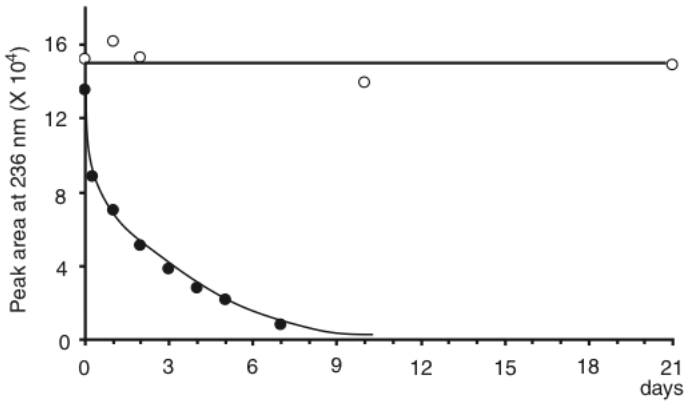


Figure 2 : étude de dégradation d'une strigolactone naturelle, le (+)-5-désoxystrigol, dans l'eau (point noirs) et dans l'acétone (point blancs) à 32°C[11]

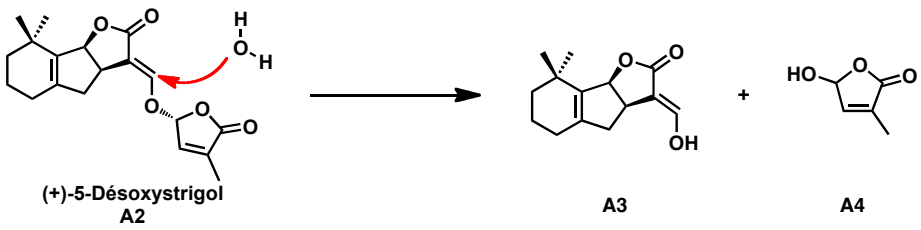


Schéma 1 : dégradation du (+)-5-désoxystrigol A2 dans l'eau à 32°C[11]

Aujourd'hui, le nombre de plantes requises pour détecter la présence de strigolactone est plus raisonnable, grâce à l'utilisation de spectromètres de masse plus sensibles.[12] En 1998, le

---

7 (a) Yasuda, N.; Sugimoto, Y.; Kato, M.; Inanaga, S.; Yoneyama, K. *Phytochemistry* **2003**, *62*, 1115-1119 (b) Sato, D.; Awad, A. A.; Takeuchi, Y.; Yoneyama, K. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **2005**, *69*, 98-102.

8 Hauck, C.; Shildknecht, H. *J. Plant Physiol.* **1990**, *136*, 126-128.

9 Hauck, C.; M¸ller, S.; Schildknecht, H. *J. Plant Physiol.* **1992**, *139*, 474-478.

10 Müller, S.; Hauck, C.; Schildknecht, H. *J. Plant Growth Regul.* **1992**, *11*, 77-84.

11 Akiyama, K.; Ogasawara, S.; Ito, S.; Hayashi, H. *Plant Cell Physiol.* **2010**, *51*, 1104-1117.

groupe de Yoneyama a pu détecter et quantifier la production de l'orobanchol[13] et de l'alectrol[10] (dont la structure a été révisée en 2008 comme étant l'orobanchyl acétate[14]) dans les exsudations de 400 jeunes plants de trèfle violet récupérées par filtration (*Trifolium pratense L.*).

A ce jour, la famille des strigolactones naturelles compte 13 molécules isolées et caractérisées [15] (Figure 3) à partir d'exsudats racinaires de plantes vasculaires, monocotylédones et dicotylédones, ce qui suggère que ces molécules sont produites par un très grand nombre d'espèces végétales (Tableau 1).

---

12 Sato, D.; Awad, A. A.; Chae, S. H.; Yokota, T.; Sugimoto, Y.; Takeuchi, Y.; Yoneyama, K. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 1162-1168.

13 Yokota, T.; Sakai, H.; Okuno, K.; Yoneyama, K.; Takeuchi, Y. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1967-1973.

14 Xie, X.; Yoneyama, K.; Kusumoto, D.; Yamada, Y.; Yokota, T.; Takeuchi, Y.; Yoneyama, K. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 427-431.

15 (a) Yoneyama, K.; Xie, X.; Sekimoto, H.; Takeuchi, Y.; Ogasawara, S.; Akiyama, K.; Hayashi, H.; Yoneyama, K. *New Phytol.* **2008**, *179*, 484-494 (b) Xie, X. N.; Yoneyama, K.; Harada, Y.; Fusegi, N.; Yamada, Y.; Ito, S.; Yokota, T.; Takeuchi, Y.; Yoneyama, K. *Phytochemistry* **2009**, *70*, 211-215 (c) Yoneyama, K.; Xie, X.; Yoneyama, K.; Takeuchi, Y. *Pest Manage. Sci.* **2009**, *65*, 467-470.

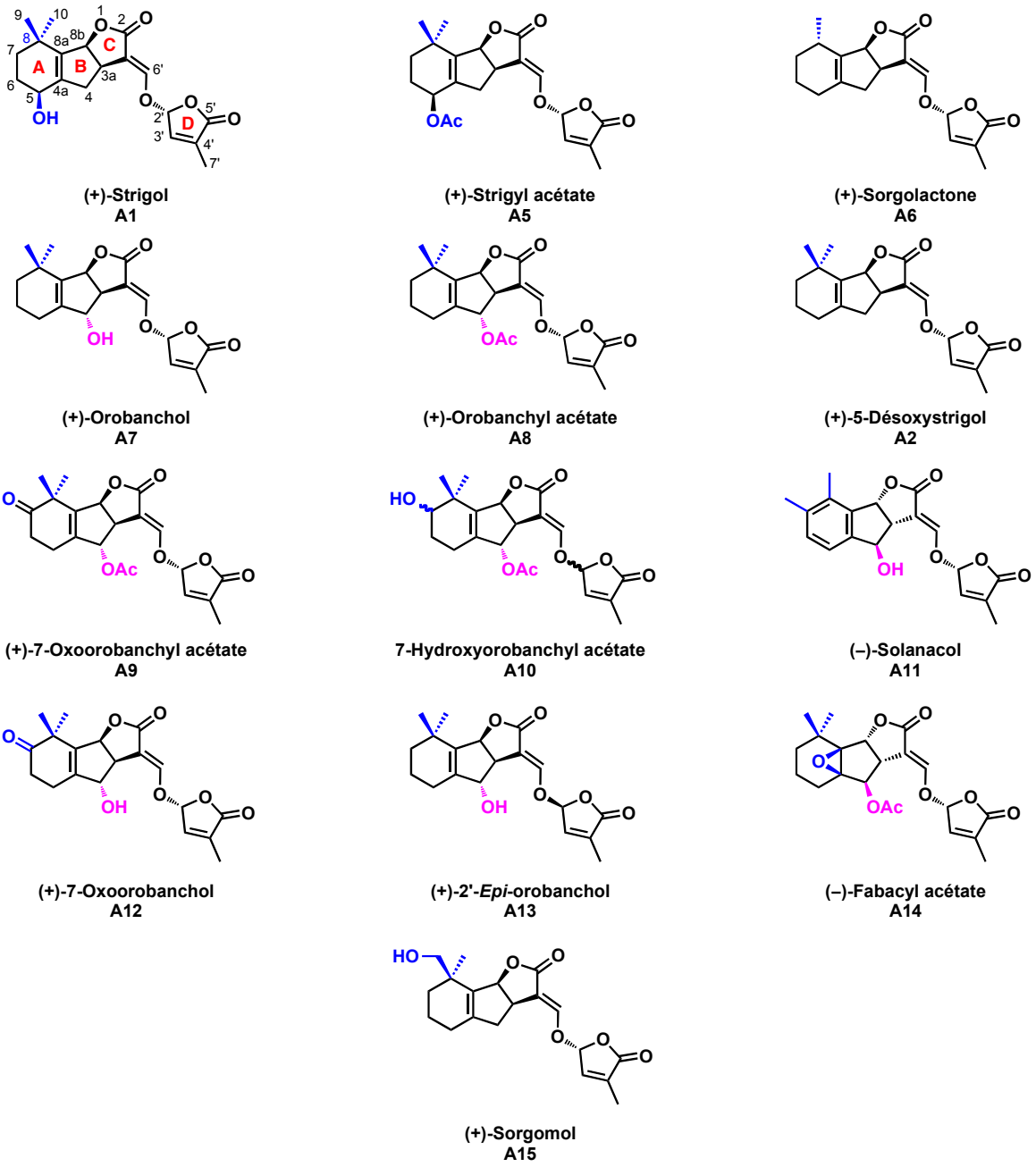


Figure 3 : structures des strigolactones naturelles

Les strigolactones possèdent un squelette commun, la lactone tricyclique (cycles A, B et C) conjuguée à une furanone α,β-insaturée (cycle D) par une liaison éther d'énol (Figure 1). Les strigolactones se différencient les unes des autres au niveau des substituants portés par les cycle A et B. Le cycle A peut être monométhylé ((+)-sorgolactone **A6**), diméthylé ((+)-orobanchol **A7**), hydroxylé ((+)-strigol **A1**), acétoxylé ((+)-strigyl acétate **A5**), porter une fonction cétone ((+)-7-oxoorobanchol **A9**) et même être aromatique ((−)-solanacol **A11**[16]). Le

[16] Xie, X.; Kusumoto, D.; Takeuchi, Y.; Yoneyama, K.; Yamada, Y.; Yoneyama, K. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 8067-8072.

solanacol est la seule strigolactone connue à ce jour possédant un noyau aromatique (sa structure a été révisée en 2009[17] par le groupe de Takikawa). Quant au cycle B, il peut être hydroxylé ((+)-orobanchol **A7** et (−)-solanacol **A11**) ou acétoxylé ((+)-orobanchyl acétate **A8**, (−)-fabacyl acétate **A14**, etc.). Les cycles C et D ainsi que la liaison éther d'énol sont des motifs invariants dans la famille des strigolactones.

Strigolactones (Figure 3)	**A1**	**A5**	**A6**	**A7**	**A8**	**A2**	**A9**	**A10**	**A11**	**A12**	**A13**	**A14**	**A15**
Zea mays (M)	+[6]					+[18]							
Sorghum bicolor (M)	+[6]		+[9]			+[18]							+[14]
Pennisetum typhoideum (M)	+[6]					+[18]							
Oriza sativa (M)						+[19]							
Arabidopsis thaliana (D)				+[20]									
Pisum sativum (D)				+[15]	+[15]	+[15]						+[15]	
Trifolium pratense (D)				+	+[15]								
Vigna unguicalata (D)			+[10]		+								
Lotus japonicus (D)						+[21]							
Linum usitalissimum (D)							+[16]	+[16]		+[16]			
Gossympium hirsutum (D)	+[3]	+[7]											
Nicotiana tabacum (D)									+[16]		+[16]		
Solanum lycopersicum (D)									+[16]		+[16]		

Tableau 1 : répartition des strigolactones chez les différentes espèces végétales (M : Monocotylédone; D : Dicotylédone)

Grâce aux améliorations au niveau des techniques de détection, de nouvelles strigolactones devraient être caractérisées. A titre d'exemple, on peut citer le peagol **A16** (métabolite secondaire issu des exsudats du pois), [22] une molécule apparentée aux strigolactones

17 Takikawa, H.; Jikumaru, S.; Sugimoto, Y.; Xie, X.; Yoneyama, K.; Sasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4549-4551.

18 Awad, A. A.; Sato, D.; Kusumoto, D.; Kamioka, H.; Takeuchi, Y.; Yoneyama, K. *Plant Growth Regul.* **2006**, *48*, 221-227.

19 Umehara, M.; Hanada, A.; Yoshida, S.; Akiyama, K.; Arite, T.; Takeda-Kamiya, N.; Magome, H.; Kamiya, Y.; Shirasu, K.; Yoneyama, K.; Kyozuka, J.; Yamaguchi, S. *Nature* **2008**, *455*, 195-200.

20 Goldwasser, Y.; Yoneyama, K.; Xie, X. *Plant Growth Regul.* **2008**, *55*, 21-28.

21 Akiyama, K.; Matsuzaki, K.; Hayashi, H. *Nature* **2005**, *435*, 824-827.

22 Evidente, A.; Fernandez-Aparicio, M.; Cimmino, A.; Rubiales, D.; Andolfi, A.; Motta, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6955-6958.

possédant un cycle D oxygéné et un cycle A aromatique, ou les structures de type **A17** à **A20** (métabolites secondaires issus des exsudats du concombre[15c]) qui ne sont pas encore entièrement caractérisés (Figure 4). Enfin, leur conjugaison avec d'autres molécules naturelles (sucres, acides aminés) comme souvent rencontrée avec les hormones végétales devrait être mise en évidence.[23]

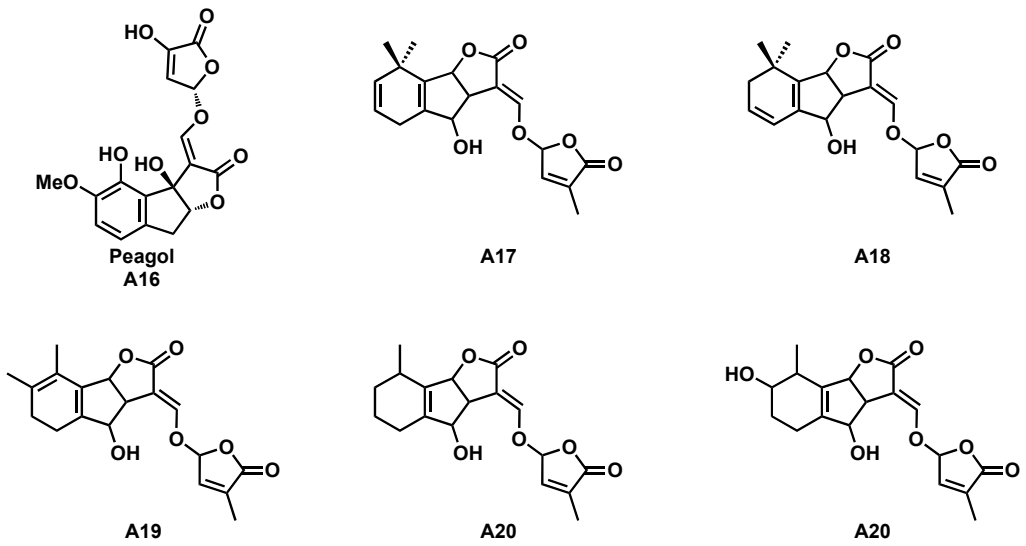


Figure 4 : structure du peagol et autres dérivés de type strigolactone

b. Biosynthèse

Malgré le fait que les strigolactones aient été découvertes dans les années 1960, leur voie de biosynthèse n'est connue que depuis peu.[24] Initialement, il était proposé de rattacher ces molécules à la famille des sesquiterpénoïdes[13,25] mais cette hypothèse n'avait pas pu être étayée, notamment par le marquage isotopique, car ces molécules sont produites en quantités trop faibles[13] (entre 2 à 15 pg/plante/jour).

C'est en étudiant l'activité des strigolactones sur des mutants déficients en leur biosynthèse que l'équipe de Bouwmeester a identifié en 2005 les origines biosynthétiques de cette famille : les strigolactones proviennent des caroténoïdes.[2]

---

23 Bajguz, A.; Piotrowska, A. *Phytochemistry* **2009**, *70*, 957-969.

24 Walter, M. H.; Strack, D. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 663-692.

25 Bouwmeester, H. J.; Matusova, R.; Zhongkui, S.; Beale, M. H. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2003**, *6*, 358-364.

Les caroténoïdes appartiennent à la famille chimique des terpénoïdes et sont formés à partir de la polymérisation d'unités isoprènes. Ce sont de molécules à 40 carbones[26] pouvant posséder plus de 15 doubles liaisons C=C. Chez les plantes supérieures, ils servent de régulateurs énergétiques lors du processus de photosynthèse.[27]

La voie biosynthétique de ces caroténoïdes est en partie commune avec celle des isoprénoïdes.[2] Ces derniers sont biosynthétisés à partir de l'isopentényl diphosphate (IPP) et de son régioisomère diméthylallyl diphosphate (DMAPP).

Pour leur démonstration, les auteurs ont utilisé des plantes mutantes de maïs, de niébé (*Vigna unguiculata*) et de sorgho (*Sorghum bicolor*) déficientes en un gène spécifique intervenant à diverses étapes de la voie plastidiale (Schéma 2). Les exsudats racinaires de ces dernières sont alors recueillis, extraits et testés en germination des plantes parasites, le test de biodétection de strigolactones le plus sensible actuellement pour ce type de substances.

Les exsudats des mutants (*v10* et *v9*) bloqués dans les premières étapes de la synthèse des caroténoïdes n'ont stimulé que très faiblement la germination des graines de plantes parasites (5%), ce qui prouve la très faible présence de strigolactones, alors qu'un autre mutant utilisé dans cette étude qui était le *vp14* bloqué dans la synthèse de l'acide abscissique (ABA) possède des exsudats qui se sont avérés actifs.

A partir de ces données, les auteurs[2] ont alors conclu que les strigolactones (stimulants de la germination des graines de plantes parasites *Striga* et *Orobanche*) suivent la voie de biosynthèse des caroténoïdes et que cette famille de molécule ne dérive pas directement de l'ABA.

De plus, les auteurs ont proposé qu'un produit de coupure de caroténoïdes (molécules à 40 carbones) serait le précurseur du tricycle ABC (squelette à 14 carbones[26]) des différentes strigolactones. D'après des études menées sur *Arabidopsis thaliana*, plante modèle dont le génome est complètement séquencé, il existe deux familles d'enzymes capables de couper les caroténoïdes à différentes positions et de façon symétrique ou asymétrique : les 9-*Cis*-Epoxy-carotenoid Dioxygenases (NCED)[28] et les Carotenoid Cleavage Dioxygenases (CCD). Le devenir et le rôle de leur produit de coupure ne sont pas encore déterminés.

---

26 Bouwmeester, H. J.; Roux, C.; Lopez-Raez, J. A.; Becard, G. *Trends Plant Sci.* **2007**, *12*, 224-230.

27 Penuelas, J.; Munne-Bosch, S. *Trends Plant Sci.* **2005**, *10*, 166-169.

28 Bouvier, F.; Isner, J.-C.; Dogbo, O.; Camara, B. *Trends Plant Sci.* **2005**, *10*, 187-194.

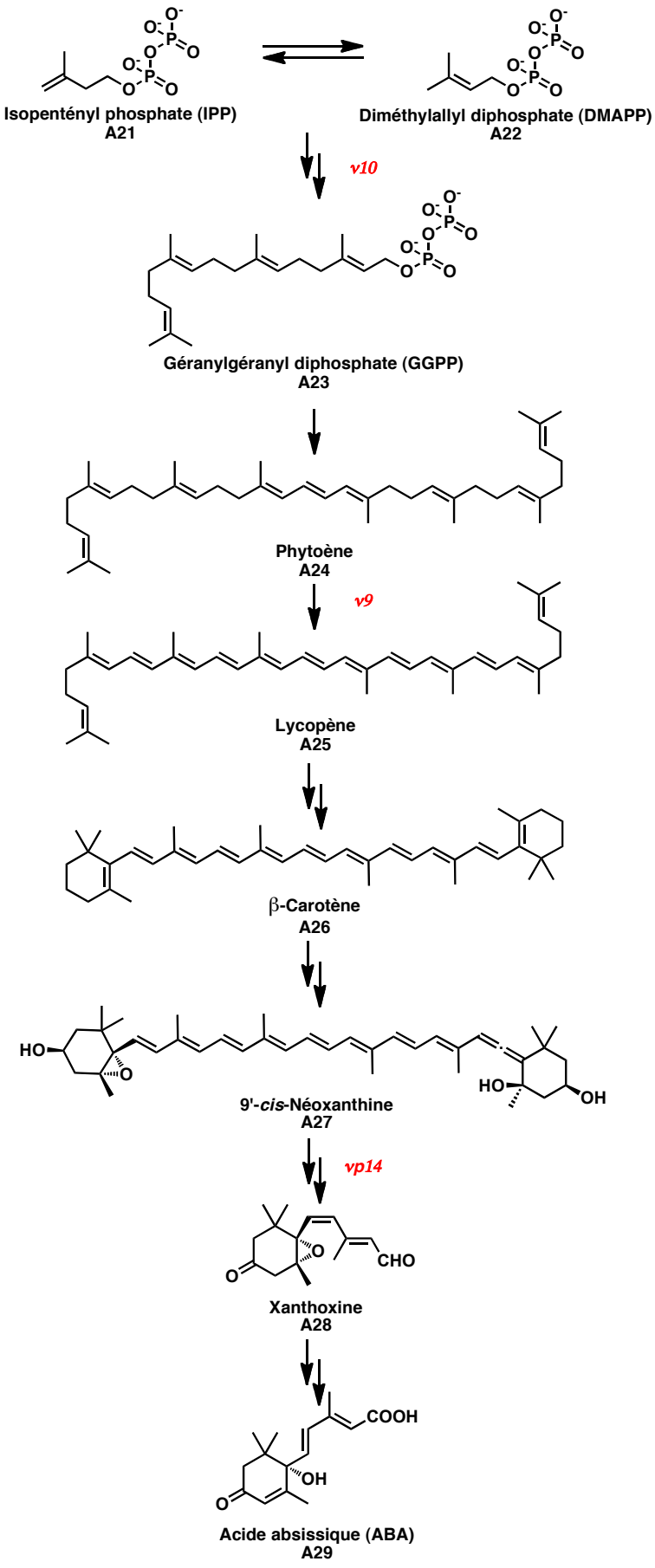


Schéma 2 : voie plastidiale – origine biosynthétique des strigolactones - utilisation de mutants (en rouge)

Bouwmeester *et al* ont publié en 2007 une extension de la voie biosynthétique des strigolactones (Schéma 3). Selon leur hypothèse, les strigolactones seraient issues d'un métabolite secondaire obtenu lors de la coupure oxydante de caroténoïdes (9-*cis*-β-carotène **A30**) par des NCED ou des CCD suivant la voie plastidiale. Cette rupture conduit à la formation d'un aldéhyde à 15 carbones **A31** qui est alors soumis à différentes réactions enzymatiques pour conduire au corps tricyclique des strigolactones.

Les différents substituants présents sur ce corps ABC sont obtenus par des modifications cytosoliques ou plastidiales tout comme l'accrochage du cycle D qui se ferait via une prényl transférase dans les dernières étapes de biosynthèse.[29] Ces hypothèses s'appuient notamment sur les travaux du groupe de Akiyama[21] qui a purifié et identifié en 2005, à partir des exsudats racinaires d'une plante dicotylédone, *Lotus japonicus,* une nouvelle strigolactone, le 5-désoxystrigol que les auteurs ont proposé comme pouvant être un des précurseurs de la biosynthèse des autres strigolactones.

Cependant, il est important de noter que dans cette voie de biosynthèse hypothétique, de nombreuses méconnaissances subsistent au niveau des étapes de transformations fonctionnelles enzymatiques pour la formation du corps ABC des strigolactones naturelles.

[29] Humphrey, A. J.; Beale, M. H. *Phytochemistry* **2006**, *67*, 636-640.

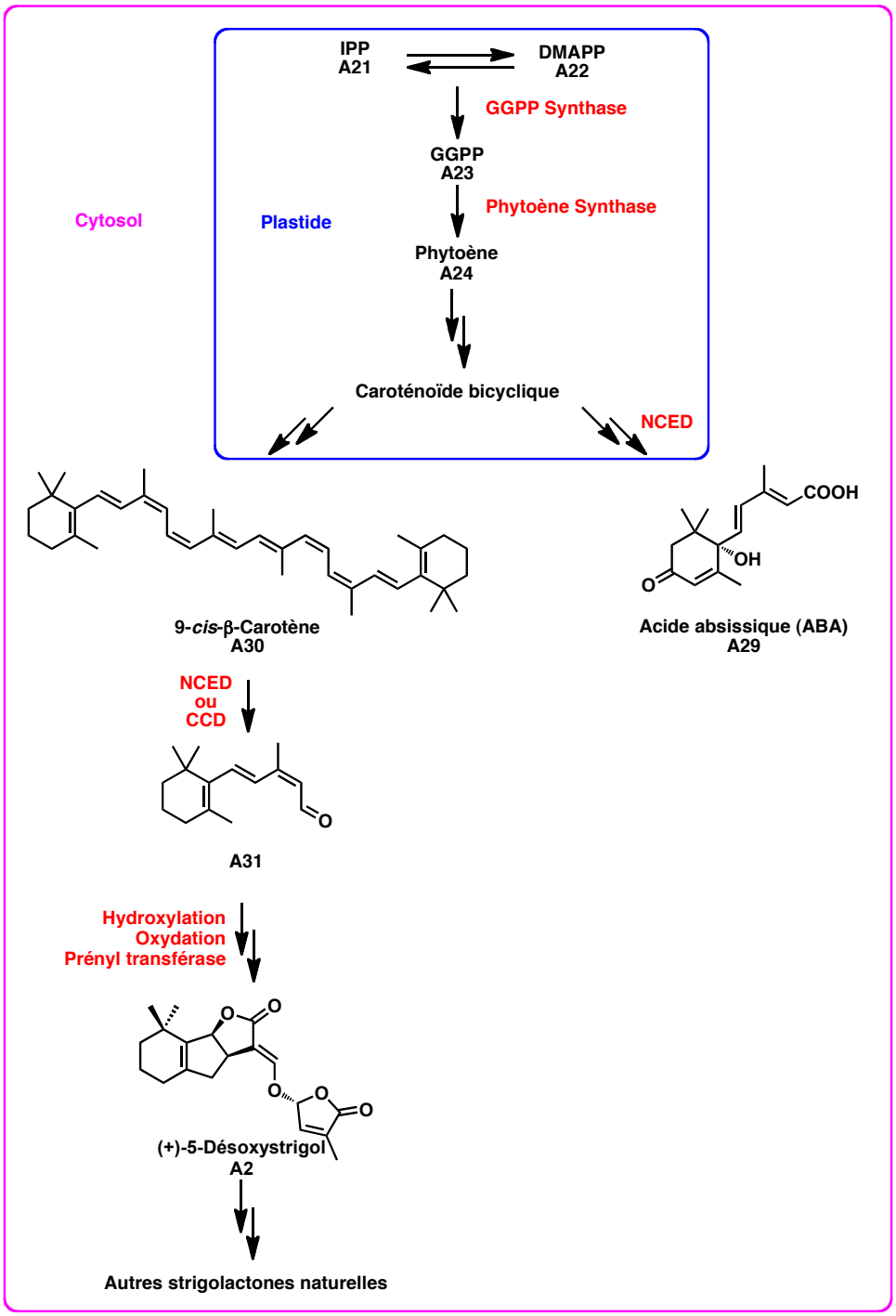


Schéma 3 : voie biosynthétique des strigolactones[26]

En 2008, l'équipe de Bouwmeester apporte de nouvelles précisions sur ces étapes de transformations (Schéma 4).[30] Les auteurs postulent alors que des intermédiaires de synthèse sont issus de l'aldéhyde à 15 carbones **A31** provenant lui-même de la coupure oxydante du 9-*cis*-β-carotène **A30** par les NCED ou les CCD.

[30] Rani, K.; Zwanenburg, B.; Sugimoto, Y.; Yoneyama, K.; Bouwmeester, H. J. *Plant Physiology and Biochemistry* **2008**, *46*, 617-626.

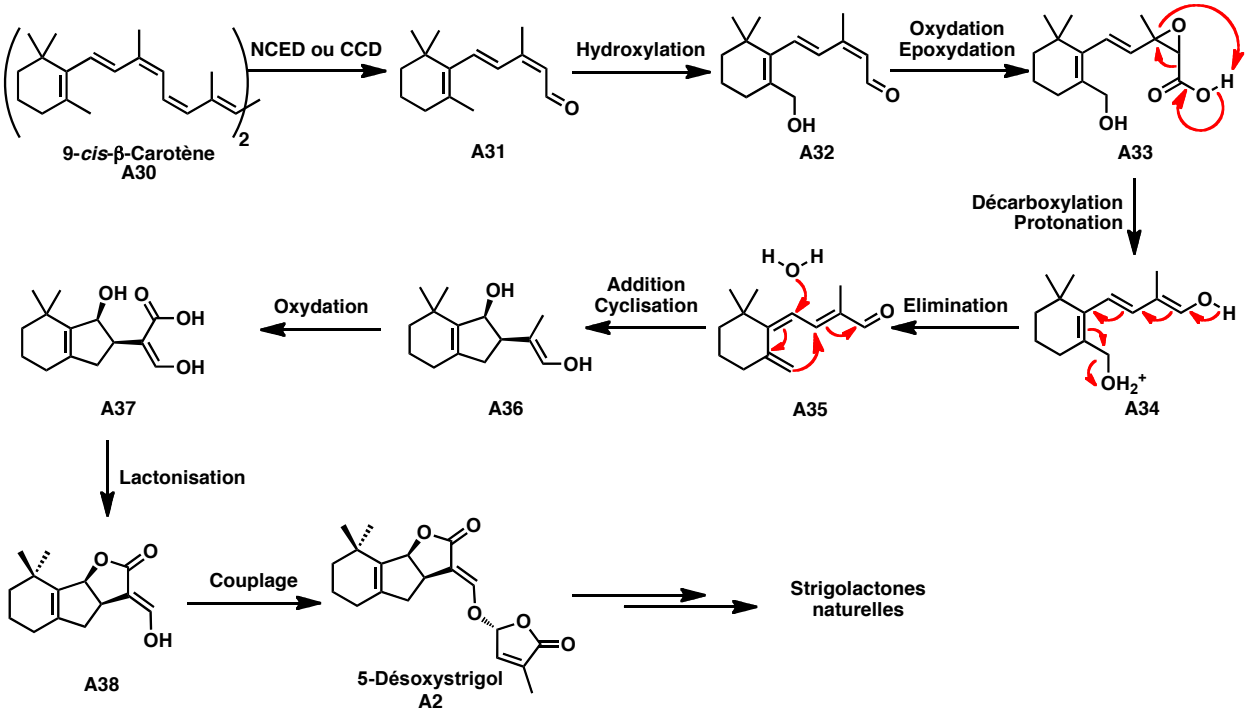


Schéma 4 : schéma de biosynthèse supposée des strigolactones

Ces hypothèses ont été par la suite étayées en partie par les travaux indépendants de Gomez-Roldan *et al*[31] (sur le pois (*Pisum sativum*)) et de Umehara *et al*[19] (sur le riz (*Oryza sativa*)) en utilisant des mutants déficients en enzymes CCD7 et CCD8 impliqués dans la coupure oxydante de caroténoïdes.

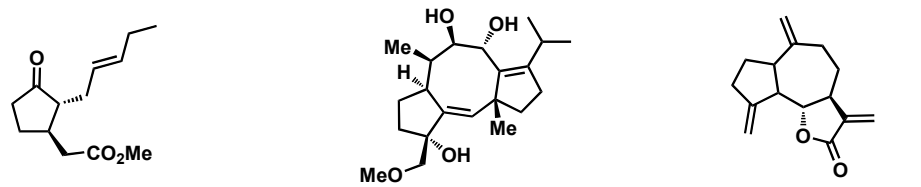
c. Activités biologiques

i. Strigolactones – Stimulants des la germination des plantes parasites

Le strigol est la première strigolactone découverte en 1966 et il a été identifié comme étant le premier stimulant de la germination des plantes parasites du genre *Striga*.[3] Depuis, d'autres membres de cette famille ont été découverts et leur activité sur les plantes parasites s'est également étendue au genre *Orobanche*. Il est à noter que les strigolactones ne constituent pas la seule famille de stimulants de la germination des plantes parasites. On y trouve également

[31] Gomez-Roldan, V.; Fermas, S.; Brewer, P. B.; Puech-Pages, V.; Dun, E. A.; Pillot, J.-P.; Letisse, F.; Matusova, R.; Danoun, S.; Portais, J.-C.; Bouwmeester, H.; Becard, G.; Beveridge, C. A.; Rameau, C.; Rochange, S. F. *Nature* **2008**, *455*, 189-194.

l'éthylène (activité jusqu'à 10^{-3} M),[32] les jasmonates (activité jusqu'à 10^{-4} M),[33] les cytokinines (activité jusqu'à 10^{-5} M),[34] les diterpènes (cotylénine), etc. Cependant, les strigolactones restent certainement la famille la plus active avec des effets détectés à des concentrations inférieures à 10^{-11} M.[3] En 2011, il a été montré que des sesquiterpènes lactones (10^{-8} M) sont également capables de stimuler la germination d'*Orobanche cumana* (Figure 5).[35]



Jasmonate de méthyle A39 | **Cotylénine A40** | **Déhydrocostuslactone A41**

Figure 5 : structure du jasmonate de méthyle, de la cotylénine et de la déhydrocostuslactone

1. Striga et Orobanche

Les angiospermes parasites sont classés en 20 familles de plantes comportant plus de 3000 espèces. Les familles principales de plantes parasites (*Striga* et *Orobanche*) (Figure 6) ne survivent qu'en étant liées aux racines des plantes hôtes. Le genre *Striga* compte vingt-huit espèces dont cinq causent des dégâts considérables sur les cultures céréalières d'Afrique sub-saharienne. On compte plus de cent espèces d'*Orobanche* mais seules quatre attaquent les grandes cultures.

---

32 Logan, D. C.; Stewart, G. R. *Plant Physiol.* **1991**, *97*, 1435.

33 Yoneyama, K.; Ogasawara, M.; Takeuchi, Y.; Konnai, M.; Sugimoto, Y.; Seto, H.; Yoshida, S. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **1998**, *62*, 1448-1450.

34 Yoneyama, K.; Takeuchi, Y.; Ogasawara, M.; Konnai, M.; Sugimoto, Y.; Sassa, T. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 1583-1586.

35 Joel, D. M.; Chaudhuri, S. K.; Plakhine, D.; Ziadna, H.; Steffens, J. C. *Phytochemistry* **2010**, *72*, 624-634.

Figure 6 : plantes parasites *Striga vogelii*[36] et *Orobanche ramosa*[37] en milieu naturel

Les espèces du genre *Striga* sont hémiparasites. Elles peuvent avoir une faible activité photosynthétique mais elles ont besoin de la plante hôte pour l'absorption d'eau et de minéraux. Les espèces du genre *Orobanche* sont des plantes holoparasites, complètement dépourvues de chlorophylle et entièrement dépendantes de la plante hôte.

Ces plantes parasites sont donc exclusivement dépendantes d'un hôte végétal pour leur nutrition minérale et hydrique (et même carbonée dans le cas des *Orobanche*) : ce sont des biotrophes obligatoires. Elles causent des dégâts considérables[38] sur leurs hôtes dévastant ainsi les récoltes de céréales et de légumes dans les régions semi-arides du globe telles que l'Afrique, l'Asie mineure et l'Asie. Avec le réchauffement climatique, les régions de l'Europe occidentale commencent également à être touchées par les invasions d'*Orobanche*. En France, le foyer principal se trouve en Charente-Maritime et a tendance à se répandre aux régions limitrophes.

Malgré des répartitions géographiques et des spectres d'hôtes différents, les plantes des genres *Striga* (Scrophulariaceae) et *Orobanche* (Orobanchaceae) partagent de nombreux caractères biologiques communs et possèdent un cycle de vie très similaire.

2. Cycle de vie des plantes parasites

Le cycle de vie des plantes parasites du genre *Striga* et *Orobanche* est très bien connu[39] et coordonné avec les conditions environnementales locales. Il est particulièrement bien adapté à

36 http://malherbologie.cirad.fr/Adventrop/especes/s/strhe/strhe_a.html.

37 http://fr.wikipedia.org/wiki/Orobanche_ramosa.

38 Aly, R. *In Vitro Cell Dev. Biol. Plant* **2007**, *43*, 304-317.

39 Dubé, M. P.; Olivier, A. *Botany* **2001**, *79*, 1225-1240.

celui de la plante hôte qui implique la dépendance en eau, minéraux et énergie mais également la perception de signaux moléculaires pour l'initiation des différents stades du développement (Figure 7).

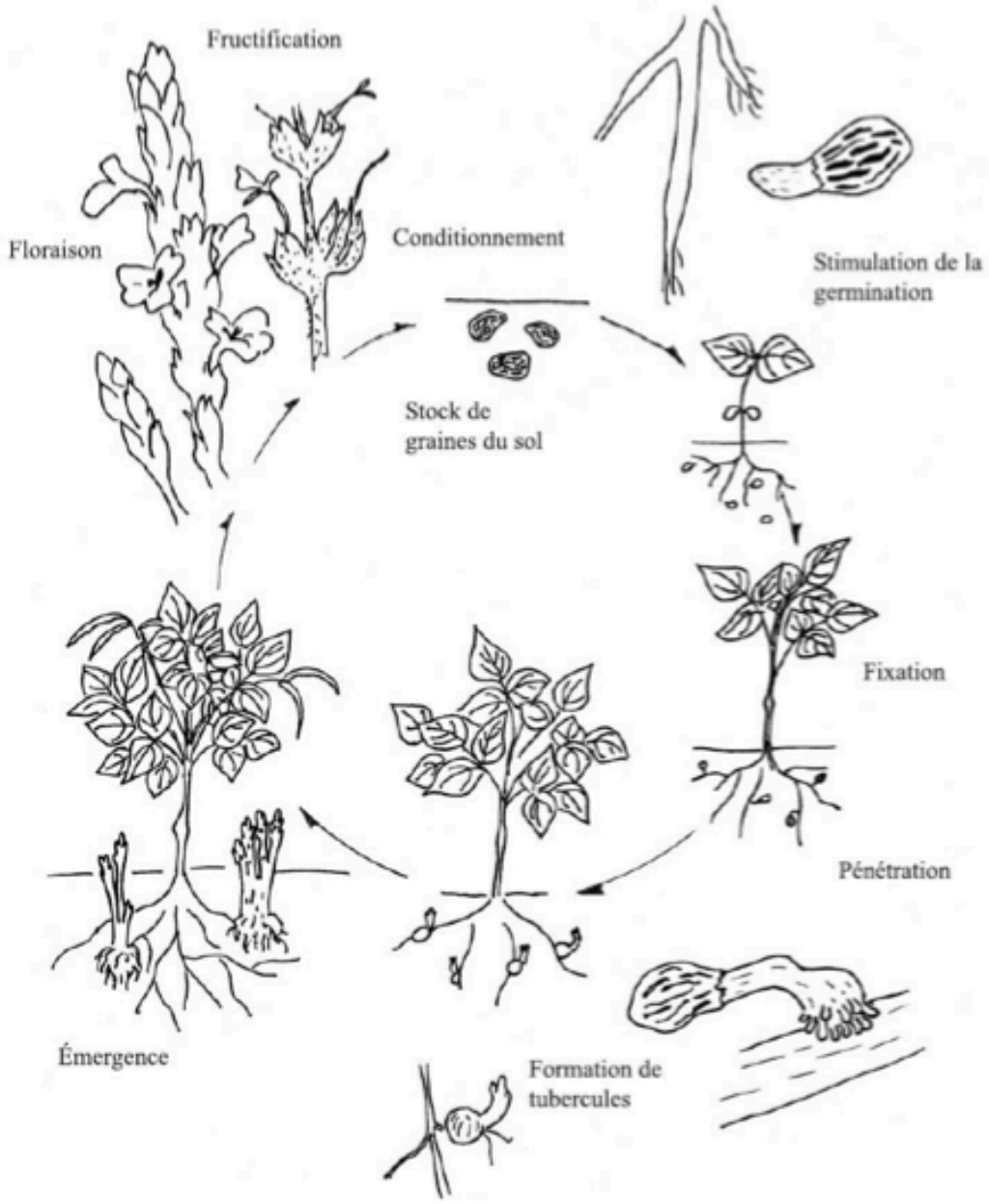


Figure 7 : cycle de vie des plantes parasites du genre *Striga* et *Orobanche*[39]

Les graines sont très petites (0.2 à 0.3 mm) et très nombreuses (jusqu'à 100 000 graines produites par plante de *Striga* et 100 plantes de *Striga* par plante hôte). Elles requièrent une période de maturation en conditions arides de 6 à 7 mois0, ce qui correspond à la saison sèche

où il n'y pas de culture.[40] Après détection de stimulants spécifiques émis dans les exsudats racinaires des plantes hôtes, les graines débutent une période de conditionnement en 10 et 20 jours au début de la saison des pluies. La germination des graines ne se fait qu'après 2 à 5 jours d'exposition aux stimulants de germination et débute par l'émergence de la radicule (forme embryonnaire de la racine principale d'une plante) qui va s'allonger vers la racine hôte et s'attacher à celle-ci en se spécialisant via la formation d'un haustorium (extension spécialisée d'une hyphe permettant des échanges trophiques entre les partenaires symbiotiques). La taille de la radicule est très faible ce qui implique que les graines doivent se trouver dans la rhizosphère proche (voisinage proche des racines d'environ 2 mm) de la plante hôte. Dans le cas où il n'y a pas de plante hôte à proximité, les graines peuvent rester en dormance pendant de nombreuses années (15 à 20 ans).

La formation de l'haustorium est induite par des signaux végétaux, principalement des benzoquinones. Ces molécules sont libérées après dégradation de la paroi de la cellule hôte suite à une oxydation par des molécules de H_2O_2 excrétés par le parasite.[41] L'étape suivante est caractérisée par l'établissement du parasite dans le xylème de la plante hôte, lui permettant de s'approvisionner en nutriments et de former un tubercule. Ces tubercules vont pouvoir ensuite émerger du sol et deviendront des plantes adultes qui produiront à leur tour de 10^5 à 10^6 graines, achevant ainsi leur cycle de développement.[25]

ii. Strigolactones – Stimulants de la symbiose endomycorhizienne à arbuscules

La première activité biologique des strigolactones a été découverte en 1966.[3] Il a fallu attendre 39 ans pour que le groupe d'Akiyama découvre qu'elles intervenaient aussi comme molécules signal pour les champignons endomycorhiziens à arbuscule.[21]

1. La symbiose endomycorhizienne à arbuscules

Pour leur croissance, les plantes terrestres ont besoin de ressources naturelles que sont la lumière, l'eau et les nutriments présents dans le sol tels que l'azote et le phosphate. Ces nutriments indispensables sont parfois peu abondants dans certains sols et le système racinaire

40 Yoder, J. I. *Curr. Opin. Plant Biol.* **1999**, *2*, 65-70.

41 Keyes, W. J.; O'Malley, R. C.; Kim, D.; Lynn, D. G. *J. Plant Growth Regul.* **2000**, *19*, 217-231.

des plantes a dû s'adapter à ces conditions peu favorables. Parmi les champignons de la rhizosphère les plus répandus, on trouve les champignons endomycorhiziens à arbuscules. L'association intime et durable qui existe entre les plantes et ces champignons, dont l'origine date d'il y a 400 millions d'années,[42] est appelée la symbiose endomycorhizienne à arbuscules (Figure 8).

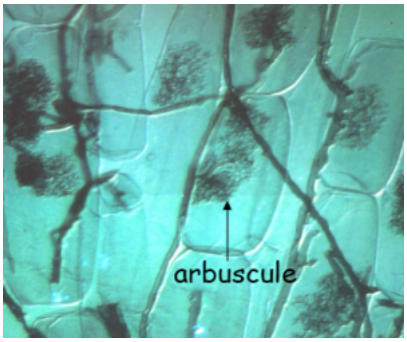


Figure 8 : racines colonisées par les champignons endomycorhiziens à arbuscules (d'après Bécard *et al*)

La croissance de ces champignons se fait en partie dans le sol (mycélium) et en partie dans les tissus racinaires de la plante hôte. La plante bénéficie de l'aide du champignon pour obtenir de l'eau et des nutriments présents dans le sol (azote, phosphore, potassium, soufre, zinc et cuivre). En effet, le mycélium des champignons permet d'augmenter de manière substantielle la surface de contact avec la rhizosphère et ainsi de faciliter l'assimilation des sels minéraux nécessaires à la croissance de la plante.[43] Il a été démontré que le bénéfice de cette symbiose ne se limite pas à une meilleure nutrition minérale, les plantes mycorhizées montrent aussi une meilleure résistance à divers stress : hydrique, salin, provoqués par des métaux lourds ou des agents pathogènes.[44]

,

2. Cycle de vie des champignons endomycorhiziens à arbuscules

Les champignons endomycorhiziens à arbuscules appartiennent au groupe des Gloméromycètes [45] et sont des biotrophes obligatoires, c'est à dire qu'ils dépendent entièrement de leur plante hôte qui leur fournit les éléments carbonés nécessaires à leur

[42] Remy, W.; Taylor, T. N.; Hass, H.; Kerp, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1994**, *91*, 11841.

[43] Bucher, M. *New Phytol.* **2007**, *173*, 11-26.

[44] Al-Karaki, G.; McMichael, B.; Zak, J. *Mycorrhiza* **2004**, *14*, 263-269.

[45] Schussler, A.; Schwarzott, D.; Walker, C. *Mycol. Res.* **2001**, *105*, 1413-1421.

croissance. Ils comptent environ 200 espèces décrites et sont capables d'établir une symbiose avec plus de 80% des espèces de plantes terrestres.[46] On peut trouver ces champignons dans la plupart des écosystèmes terrestres.

Le cycle de vie des champignons endomycorhiziens à arbuscules est lié à celui de la plante hôte (Figure 9).[47] La première étape, appelée étape a-symbiotique, consiste en la production de spores (de 0,04 à 0,5 mm suivant les espèces) par le mycélium extracellulaire. Ces derniers peuvent alors germer de manière autonome et donner lieu à la formation d'hyphes germinatifs. C'est le seul stade où le champignon est indépendant. L'initiation de l'étape suivante, la phase pré-symbiotique, est déclenchée par la reconnaissance entre les deux symbiotes. Elle se fait par la détection de molécules signal émises dans les exsudats racinaires de la plante hôte servant d'agent de ramification des hyphes, appelées "branching factor ". Cela implique la condition nécessaire que le champignon se trouve dans la rhizosphère de la plante hôte car le "branching factor" est relativement instable et a une durée de vie limitée. Dès lors, la croissance et la ramification des hyphes germinatifs sont alors fortement stimulées,[48] augmentant la probabilité de rencontre entre les deux partenaires.

46 Smith, S. E.; Read, D. J. *Mycorrhizal symbiosis*; Academic Pr, 2008.

47 Balestrini, R.; Lanfranco, L. *Mycorrhiza* **2006**, *16*, 509-524.

48 Bécard, G.; Kosuta, S.; Tamasloukht, M.; Séjalon-Delmas, N.; Roux, C. *Botany* **2004**, *82*, 1186-1197.

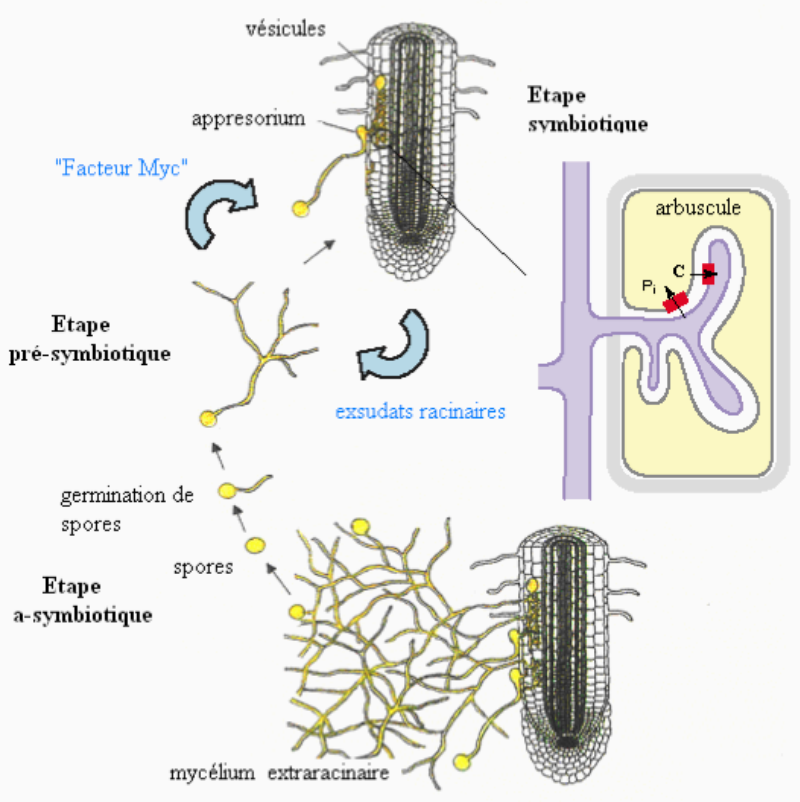
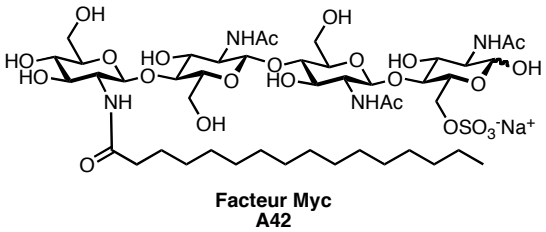


Figure 9 : cycle de vie des champignons endomycorhiziens à arbuscules[47]

Le champignon émet également des molécules signaux, appelées facteurs *Myc* **A42**, qui permettent à la plante de le reconnaître comme un possible symbiote (Figure 10). Ces facteurs dont la structure a été récemment élucidée[49] sont des lipochitooligosaccharides dérivés de la glucosamine, analogues aux facteur *Nod*, molécules intervenant dans la mise en place de la symbiose plante-Rhizobia.[50]



Facteur Myc
A42

Figure 10 : structure d'un des facteurs Myc

Enfin, une fois le champignon en contact avec la plante, vient l'étape symbiotique au cours de laquelle il y a formation d'un appressorium et puis d'un appareil de pénétration grâce auquel

[49] Maillet, F.; Poinsot, V.; Andre, O.; Puech-Pages, V.; Haouy, A.; Gueunier, M.; Cromer, L.; Giraudet, D.; Formey, D.; Niebel, A.; Martinez, E. A.; Driguez, H.; Becard, G.; Denarie, J. *Nature* **2011**, *469*, 58-63.

[50] Bonfante, P.; Requena, N. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2011**.

le champignon traverse la paroi végétale.[51] Les hyphes du champignon vont alors former des structures intracellulaires très ramifiées appelées arbuscules. C'est grâce à cette interface que les échanges de nutriments entre plante et champignon ont lieu.[52] Ces arbuscules ont une durée de vie limitée à environ 10 jours,[53] notamment pour limiter l'invagination des champignons. Il y a alors formation de nouveaux mycorhizes et production de nouvelles spores.[47,54]

3. Identification du « branching factor »

Il existe beaucoup de similitudes entre les plantes parasites et les champignons endomycorhiziens à arbuscules.

- Ce sont des biotrophes obligatoires donc le cycle de vie est intimement lié à celui de la plante hôte.
- Le développement des deux organismes est initié par des molécules produites dans les exsudats racinaires des plantes hôtes.
- Les strigolactones tout comme le « branching factor » sont des molécules lipophiles, de faible poids moléculaire et sont actives à faible concentration. De plus, les protocoles d'extraction et de purification par HPLC sont très similaires.

Toutes ces similitudes ont amené les biologistes à tester les strigolactones dans le test de ramification (test de « branching ») des spores de champignons endomycorhiziens à arbuscules. Ainsi, en 2005, une équipe japonaise[21] et une équipe française[55] ont vérifié et validé l'hypothèse que les strigolactones sont bien le « branching factor » recherché.

Akiyama *et al*[21] ont montré qu'une nouvelle strigolactone, le 5-désoxystrigol, isolée et purifiée à partir d'exsudats racinaires de *Lotus japonicus*, de même que les autres strigolactones naturelles connues à l'époque étaient capables d'induire le « branching » de *Gigaspora margarita* (Figure 11) à des concentrations inférieures à 10^{-13} M.

---

51 Genre, A.; Chabaud, M.; Timmers, T.; Bonfante, P.; Barker, D. G. *The Plant Cell Online* **2005**, *17*, 3489.

52 Reinhardt, D. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2007**, *10*, 98-105.

53 Strack, D.; Fester, T. *New Phytol.* **2006**, *172*, 22-34.

54 Requena, N.; Serrano, E.; Ocon, A.; Breuninger, M. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 33-40.

55 Besserer, A.; Puech-Pages, V.; Kiefer, P.; Gomez-Roldan, V.; Jauneau, A.; Roy, S.; Portais, J. C.; Roux, C.; Becard, G.; Sejalon-Delmas, N. *PLoS Biol.* **2006**, *4*, 1239-1247.

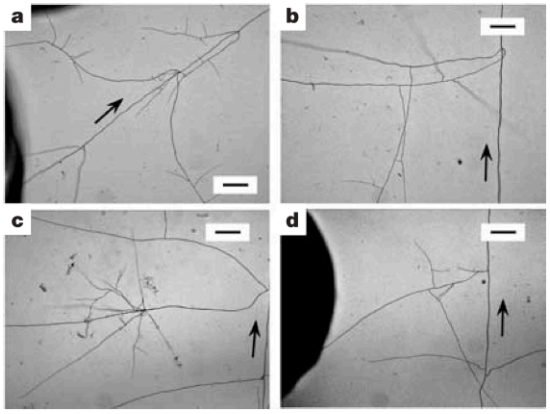


Figure 11 : test de branching (= tests de ramification des hyphes) sur *G. margarita*. a : 5-désoxystrigol naturel; b : 5-désoxystrigol synthétique; c : sorgolactone synthétique; d : strigol naturel (les flèches indiquent le sens de croissance de l'hyphe principal

Ces mêmes résultats ont été obtenus avec la sorgolactone et un analogue synthétique des strigolactones, le GR24 (page 78) par Bécard *et al*[55] sur les champignons *Gigaspora rosea*, *Glomus intraradices* et *Glomus claroideum*. Ainsi, les strigolactones ont bien été identifiées comme stimulants de la croissance des hyphes des champignons endomycorhiziens à arbuscules.

iii. Strigolactones – Nouvelle classe d'hormone végétale

1. Les différentes classes d'hormones végétales

Une hormone végétale est une molécule signal de faible poids moléculaire produite par le système endocrinien en réponse à un stimulus, pouvant être véhiculée dans la plante, agissant à très faible dose (de l'ordre du nM) et contrôlant la croissance et le développement.

La première hormone végétale découverte fut l'auxine en 1926 par Went. Jusqu'en 1950 on considéra que l'auxine représentait la seule phytohormone mais d'autres hormones végétales ont ensuite été découvertes. Aujourd'hui, neuf classes d'hormones ont été identifiées avec des rôles spécifiques (Figure 12):[56]

- **Auxines** : régulation de la rhizogénèse, dominance apicale, organogénèse, cycle cellulaire
- **Cytokinines** : stimulation de la division cellulaire, développement des bourgeons axillaires et des chloroplastes

[56] (a) Alabadi, D.; Blazquez, M. A.; Carbonell, J.; Ferrandiz, C.; Perez-Amador, M. A. *Int. J. Dev. Biol.* **2009**, *53*, 1597-1608 (b) Busch, W.; Benfey, P. N. *Development* **2010**, *137*, 1215.

- **Acides abscissiques** : levée de dormance, réponse au stress hydrique, fermeture des stomates
- **Éthylène** : maturation du fruit, réponse de défense, induction de la sénescence, élongation et épaississement de la tige
- **Acides gibbérelliques** : floraison, germination, développement du fruit
- **Acide salicylique** : résistance aux pathogènes, inhibition de la germination
- **Acides jasmoniques** : développement des organes reproducteurs, sénescence, réponse de défense face aux insectes
- **Brassinostéroïdes** : différentiation des tissus vasculaires, division et élongation des cellules
- **Strigolactones** : inhibition du développement des bourgeons axillaires

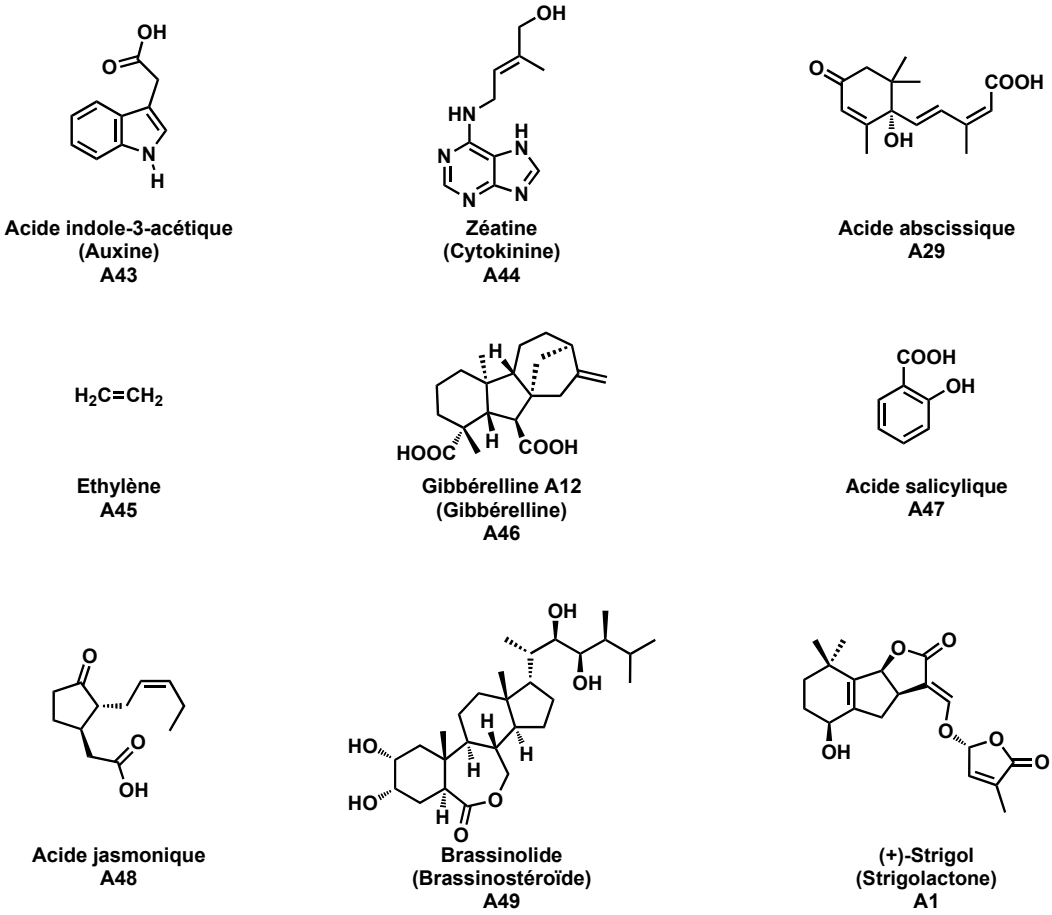


Figure 12 : exemples de structures des différentes familles d'hormones végétales

Les strigolactones ont été identifiées en 2008 comme étant la 9^{e} classe d'hormones végétales par les travaux simultanés d'un consortium franco-hollando-néozélandais[31] et d'un consortium japonais.[19] Ils ont travaillé respectivement avec les mutants hyper-ramifiés

ramosus (*rms*) (Figure 13) du pois et *dwarf* du riz. Initialement, ces travaux étaient destinés à étudier l'origine biosynthétique des strigolactones mais les résultats biologiques sur le phénotype ont conduit à une découverte majeure en biologie végétale.

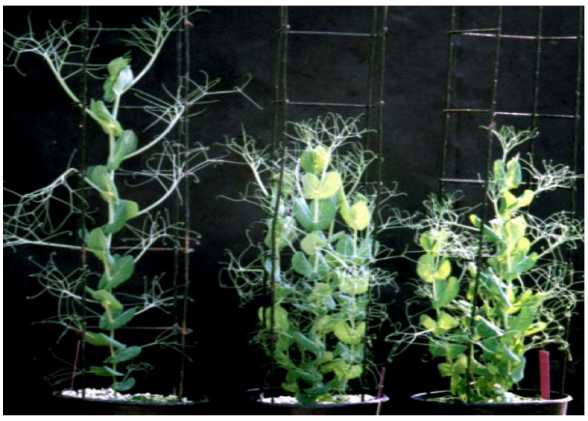


Figure 13 : phénotype des plantes de *Pisum sativum* sauvage et mutants hyperamifiés *rms* (*rms1* et *rms4*)[57]

2. Origine et découverte du signal du contrôle de la ramification [Shoot Multiplication Signal (SMS)]

Lors de la croissance d'une plante, l'architecture aérienne de la plante est déterminée par le nombre, la distribution et la croissance des bourgeons axillaires qui sont contrôlés par différents facteurs tels que l'environnement, le stade de développement et la génétique de la plante. Ces facteurs déterminent le débourrement des bourgeons axillaires.[58]

[57] Gomez-Roldan, V. *Thesis* **2008**.

[58] Ongaro, V.; Leyser, O. *J. Exp. Bot.* **2008**, *59*, 67.

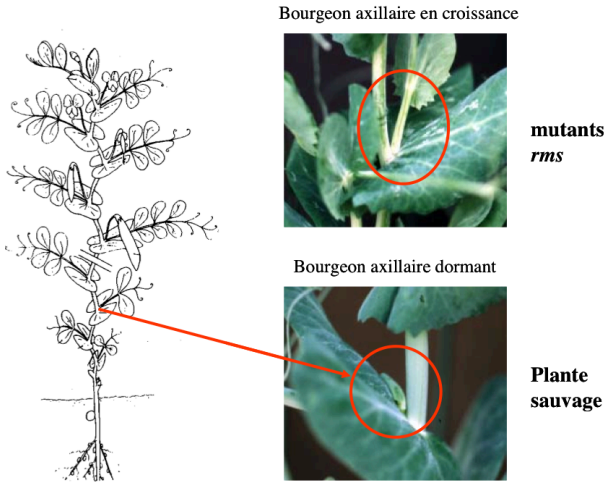


Figure 14 : phénotype apical du pois sauvage (bourgeon axillaire dormant) et du mutant hyper-ramifié rms (croissance apicale non contrôlée)

C'est principalement par la caractérisation des mutants ramosus (*rms*) du pois (*Pisum sativum*) et de leurs équivalents chez *Arabidopsis thaliana* (mutants *max* pour *more axillary growth*) et chez le pétunia (mutant *dad* pour *decreased apical dominance*), que l'existence d'un signal hormonal a été démontrée (Figure 14). Initialement, il fut postulé que l'auxine pourrait être à l'origine du contrôle de la croissance apicale,[59] mais des travaux plus récents[60] ont réfuté cette hypothèse. En effet, des expériences ont montré que l'auxine exogène provenant de l'apex ne pouvait pas pénétrer dans les bourgeons[60b] et l'application directe d'auxine sur les bourgeons axillaires ne conduisait pas à l'inhibition de croissance de ces derniers.[60a] L'existence d'une autre molécule candidate a été proposée plus récemment, une nouvelle hormone végétale de structure chimique inconnue, appelé postérieurement « Shoot Multiplication Signal » (SMS).[61] Il a été montré que cette hormone serait synthétisée principalement au niveau des racines (peut-être aussi dans une moindre mesure dans les tiges) et serait transportée vers les bourgeons pour inhiber leur croissance.[61]

[59] (59) Thimann, K. V.; Skoog, F. *Proc. R. Soc. London, B* **1934**, *114*, 317-339.

[60] (a) Brown, B.; Foster, C.; Phillips, J.; Rattigan, B. *Planta* **1979**, *146*, 475-480 (b) Everat-Bourbouloux, A.; Bonnemain, J. L. *Physiol. Plant.* **1980**, *50*, 145-152.

[61] Foo, E.; Turnbull, C. G. N.; Beveridge, C. A. *Plant Physiol.* **2001**, *126*, 203.

3. Identification des strigolactones comme étant l'hormone « SMS »

Nous avons vu que l'équipe de Bouwmeester[2] en 2005 a montré que les strigolactones dérivent de la voie biosynthétique des caroténoïdes et que les premières étapes de biosynthèse passent par la coupure par CCD8 et CCD7.[62] Leur expression est localisée dans les plastes (la biosynthèse des strigolactones suit la voie plastidiale (Schéma 3)). Chez les mutants *rms* (*ramosus*) du pois, dont les gènes mutés *rms1* et *rms5* codent pour les enzymes de coupure oxydante des caroténoïdes CCD8 et CCD7 (Tableau 2), le phénotype présente une hyper ramification de leurs tiges.

	Mutants déficients en SMS	
Plante étudiée	**Enzyme CCD7**	**Enzyme CCD8**
Arabidopsis	*max3*	*max4*
Pois	*rms5*	*rms1*
Riz	*d17*	*d10*
Pétunia	*dad3*	*dad1*
Mousse	*Pprms5*	*Pprms1*

Tableau 2 : tableau récapitulatif des différents mutants utilisés[19] en fonction des enzymes CCD invalides correspondants

En 2008, l'équipe de Rameau[31] a travaillé dans un premier temps avec les exsudats racinaires des mutants *rms1* et *rms5* du pois. Ils ont été recueillis, extraits et mis dans les tests de biodétection très sensibles pour strigolactones (germination des graines de plantes parasites et ramification des hyphes du champignon endomycorhizien à arbuscules). En accord avec les phénotypes attendus pour des plantes déficientes en strigolactones, les exsudats racinaires du mutant *rms* ont stimulé plus faiblement la germination des graines d'*Orobanche crenata* et la ramification des hyphes germinatifs du champignon endomycorhizien à arbuscules *Gigaspora rosea*.

Dans un deuxième temps, ils ont montré que les exsudats du mutant *rms1* sont moins actifs sur la ramification des hyphes des champignons mycorhiziens que ceux issus des plants sauvages; et que l'ajout exogène d'un analogue de synthèse des strigolactones, le GR24, permet de rétablir son phénotype mycorhizien, confirmant ainsi l'importance du rôle des strigolactones dans la symbiose endomycorhizienne à arbuscules.

62 Vogel, J. T.; Tan, B. C.; McCarty, D. R.; Klee, H. J. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 11364.

Enfin, les auteurs ont montré que l'application exogène de strigolactones sur les bourgeons axillaires du mutant *rms1* permet de restaurer le phénotype peu ramifié de la plante sauvage. Toutes ces expériences ont été répétées avec les mutants *max4* (Figure 15) chez *Arabidopsis* et les mêmes réponses ont été observées.

WT m*ax4* WT *D10*

Figure 15 : phénotype ramifié des mutants déficients dans la synthèse de l'hormone « SMS » chez *Arabidopsis* et le riz (avec le phénotype de la plante sauvage (WT) comme référence)[57]

Ainsi, les auteurs ont démonté à travers ces expériences que les strigolactones :

- suivent bien la voie biosynthétique des apocaroténoïdes ;
- sont capables d'inhiber la croissance des bourgeons axillaires des plantes
- correspondent à l'hormone végétale SMS dont la structure chimique était recherchée depuis plusieurs années.

Il est à noter que des travaux très similaires et indépendants ont été effectués et publiés dans le même numéro de Nature par une équipe japonaise qui est arrivée à la même conclusion en utilisant cette fois-ci le mutant *d10* (Figure 15 et Figure 16) du riz.

WT *d10* *d10* + GR24

Figure 16 : phénotype des plantes de riz respectivement : sauvage, mutant *d10* (hyper-ramifié) et mutant *d10* traité avec GR24 (1 µm)[19]

4. Autre activité hormonale des strigolactones

Très récemment, deux études simultanées et indépendantes, effectuée par un consortium franco-belgo-israélien [63] et une équipe néerlandaise, [64] ont montré l'influence des strigolactones sur la ramification des racines chez *Arabidopsis thaliana*. En effet, en travaillant avec des mutants *max*, déficients en synthèse de strigolactones, les auteurs ont remarqué un changement au niveau du phénotype racinaire où il y a une augmentation des ramifications latérales (Figure 17). En traitant les racines avec un analogue synthétique des strigolactones, le GR24 (page 78), ils ont observé une diminution significative (jusqu'à retrouver le phénotype sauvage) de ces ramifications chez le mutant *max4* (Figure 18 gauche) et non chez le mutant de réponse *max2*. De plus, le traitement des plantes sauvages par le GR24 a également conduit à une diminution des ramifications axillaires (Figure 18 droite).

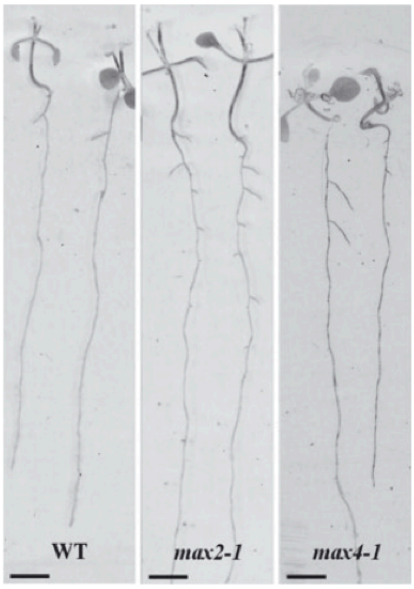


Figure 17 : phénotype racinaire de la plante sauvage (WT) et des mutants *max*, déficients en synthèse de strigolactones, chez *Arabidopsis thaliana*[63]

[63] Kapulnik, Y.; Delaux, P. M.; Resnick, N.; Mayzlish-Gati, E.; Wininger, S.; Bhattacharya, C.; Séjalon-Delmas, N.; Combier, J. P.; Bécard, G.; Belausov, E. *Planta* **2011**, *233*, 209-216.

[64] Ruyter-Spira, C.; Kohlen, W.; Charnikhova, T.; van Zeijl, A.; van Bezouwen, L.; de Ruijter, N.; Cardoso, C.; Lopez-Raez, J. A.; Matusova, R.; Bours, R.; Verstappen, F.; Bouwmeester, H. *Plant Physiol.* **2011**, *155*, 721-734.

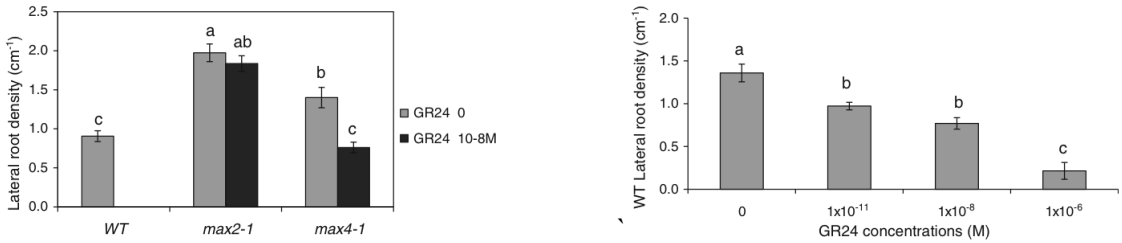


Figure 18 : résultats du traitement sur les racines des plantes sauvage et mutantes par le GR24

Ainsi, un nouvel effet dû à l'activité hormonale des strigolactones a été mis en évidence à travers le contrôle de la ramification axillaire au niveau des racines chez *Arabidopsis thaliana*.

iv. Activité de type « Quorum sensing » chez la mousse *Physcomitrella patens*

La détection du quorum ou quorum sensing est le nom donné à des mécanismes régulateurs qui contrôlent l'expression coordonnée de certains gènes au sein d'une même population. C'est un phénomène bien connu chez les bactéries.[65]

L'équipe de Rameau[66] s'est intéressée aux strigolactones chez la mousse, *Physcomitrella patens*, une plante charnière entre la colonisation du milieu terrestre et la vascularisation des plantes, avec pour objectif d'étudier le rôle de ces dernières dans le monde végétal. En particulier, ils ont travaillé sur des mutants de délétion correspondants, *Ppccd8Δ*, déficient en la protéine CCD8. Dans un premier temps, ils ont pu identifier les strigolactones produites par la mousse via l'étude des exsudats racinaires (Figure 19).

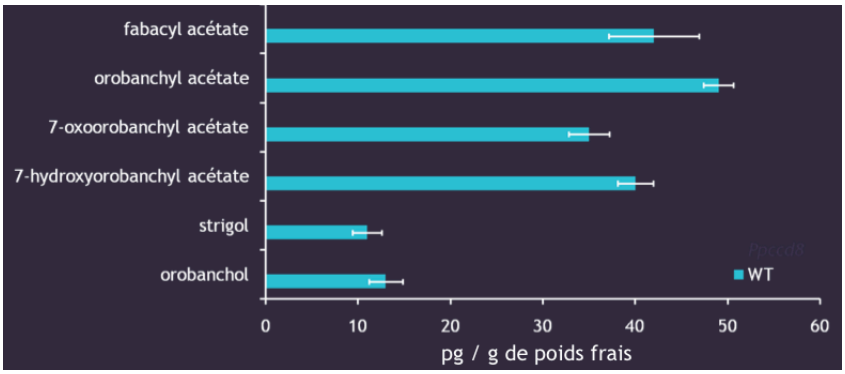


Figure 19 : identification et quantification des strigolactones naturelles chez la plante sauvage de mousse *Physcomitrella patens*[66]

65 Waters, C. M.; Bassler, B. L. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **2005**, *21*, 319-346.

66 Proust, H.; Hoffmann, B.; Xie, X.; Yoneyama, K.; Schaefer, D. G.; Yoneyama, K.; Nogué, F.; Rameau, C. *Development* **2011**, *138*, 1531-1539.

Au cours des premières observations, les colonies *Ppccd8Δ* semblaient plus denses et présentaient un plus grand nombre de caulonémas que les colonies sauvages (Figure 20).

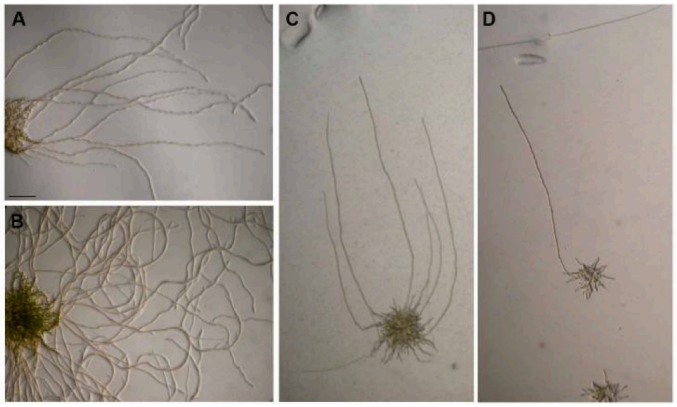


Figure 20 : développement des caulonémas à l'obscurité chez le phénotype sauvage (A et D) et le mutant *Ppccd8Δ* (B et C) après 11 jours de développement

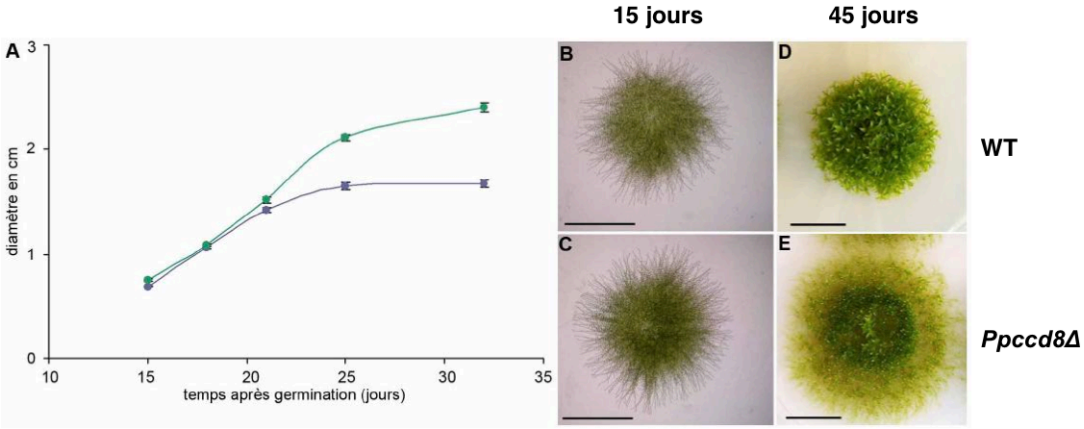


Figure 21 : évolution du diamètre des colonie de mousse. A : Evolution du diamètre des colonies sauvages (bleu) et *Ppccd8Δ* (vert). B/D : Colonies sauvages (WT). C/E : *Ppccd8Δ*.

L'apport exogène (1 µM) du GR24 a permis au mutant *Ppccd8Δ* de retrouver le phénotype de la plante sauvage.

De plus, des expériences supplémentaires ont été effectuées (Figure 22). Quatre colonies âgées de quinze jours (2 colonies sauvages et 2 colonies *Ppccd8Δ)* ont été transférées sur un nouveau milieu. Dix jours après ce transfert, une autre colonie âgée de 10 jours (soit sauvage soit *Ppccd8Δ)* a été placée au centre de ces quatre colonies. Quatre combinaisons entre colonies sauvages et *Ppccd8Δ* ont ainsi été réalisées.

Dans les conditions contrôles, les colonies sauvages et mutantes présentent des phénotypes caractéristiques. Le diamètre des colonies sauvages se stabilise dès 10 jours après positionnement (Figure 22 A) tandis que les colonies *Ppccd8Δ* continuent à s'étendre jusqu'à atteindre 18 mm (Figure 22 B). Il y a une forte diminution du diamètre des colonies *Ppccd8Δ*

lorsque celles-ci sont entourées de colonies sauvages par rapport à la condition contrôle (Figure 22 D) et ce jusqu'à retrouver un phénotype sauvage. Ces observations suggèrent que les colonies sauvages produisent un signal diffusible dans le milieu et capable d'inhiber l'extension des colonies *Ppccd8Δ*.

Ces résultats suggèrent que le signal produit par les colonies sauvages doit atteindre une concentration seuil pour agir sur la colonie. En effet, les colonies *Ppccd8Δ* ne synthétisant pas a priori ce signal, le milieu est déficient en ce signal par rapport à un milieu sur lequel se développent des colonies sauvages. Ainsi, la colonie sauvage centrale stoppe son extension plus tardivement. Par ailleurs, les colonies *Ppccd8Δ* semblent répondre à la présence de la colonie sauvage. En effet, la bordure de la colonie *Ppccd8Δ* en contact avec la colonie sauvage présente un arrêt de croissance, contrairement à sa bordure extérieure (Figure 22 C).

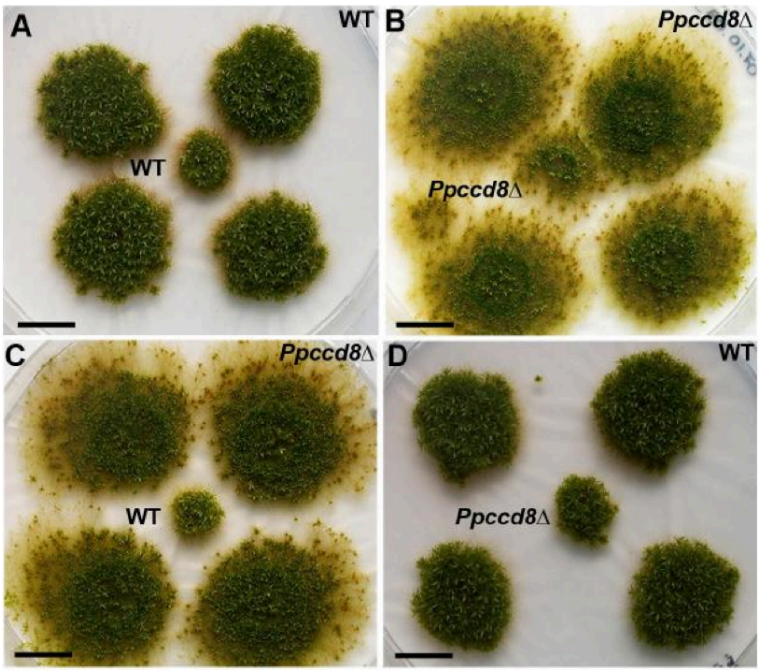


Figure 22 : études supplémentaires chez la mousse *Physcomitrella patens*

Les auteurs ont ainsi montré deux rôles fondamentaux des strigolactones chez la mousse. D'une part, elles interviennent dans son développement en inhibant la ramification des filaments. D'autre part, des expériences de cultures croisées ont montré également que les strigolactones exsudées dans le milieu agissent comme molécule signal permettant la régulation du développement des colonies en fonction de leur densité. Les strigolactones semblent alors jouer un rôle éco-physiologique.

d. Etude « relation structure - activité » (RSA)

i. Germination des graines de plantes parasites

L'activité en germination des graines de plantes parasites est la plus ancienne connue pour les strigolactones. Des études RSA sur ce modèle biologique ont été menées pour comprendre le mode d'action, la sélectivité et finalement pour essayer d'isoler les récepteurs de ces molécules.[67]

1. Site actif des strigolactones

Différents analogues ont été synthétisés pour étudier et mieux comprendre le fonctionnement de ces molécules (Figure 23). La structure tétracyclique des strigolactones naturelles a été simplifiée de manière systématique. Dans un premier temps, le remplacement du cycle A par un noyau aromatique a conduit au composé **A50**, un analogue avec une forte réponse biologique nommé **GR24**.[68] La suppression du cycle A a donné l'analogue **A51**, nommé **GR7**, et celle des cycles A et B l'analogue **A52**, nommé **GR5**.[69] En dépit de ces simplifications, ces analogues ont montré des activités biologiques en germination des graines de plantes parasites appréciables[70] mais plus faibles que le **GR24**. La simplification ultime a consisté à cliver la liaison éther d'énol entre les cycles C et D pour conduire aux analogues **A53** et **A54** qui se sont révélés inactifs.

---

67 Zwanenburg, B.; Mwakaboko, A. S.; Reizelman, A.; Anilkumar, G.; Sethumadhavan, D. *Pest Manage. Sci.* **2009**, *65*, 478-491.

68 Johnson, A. W.; Gowda, G.; Hassanali, A.; Knox, J.; Monaco, S.; Razavi, Z.; Rosebery, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1734-1743.

69 Johnson, A.; Rosebery, G.; Parker, C. *Weed Research* **1976**, *16*, 223-227.

70 Vail, S. L.; Dailey, O. D.; Blanchard, E. J.; Pepperman, A. B.; Riopel, J. L. *J. Plant Growth Regul.* **1990**, *9*, 77-83.

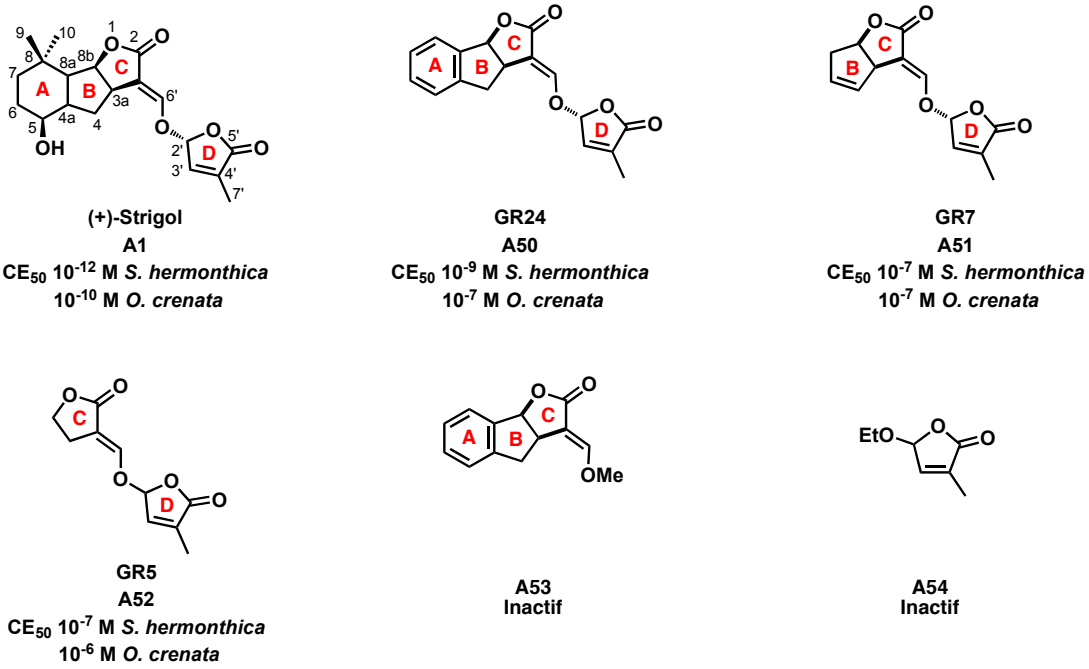


Figure 23 : résultats en tests de germination des graines de plantes parasites

D'autres analogues où le cycle D a été remplacé par d'autres bons groupements partants (ex : tosyle **A55**[71]) ont été synthétisés et les résultats en test de germination des plantes parasites se sont encore révélés négatifs ou non reproductibles (Figure 24). La liaison éther d'énol a également été modifiée pour conduire aux analogues éthérés **A56** et carba-strigolactone **A57**. Ces résultats ont permis de montrer que le motif furanone[71] est nécessaire à l'activité biologique des strigolactones et que le méthyle porté par le cycle D est également primordial.[67]

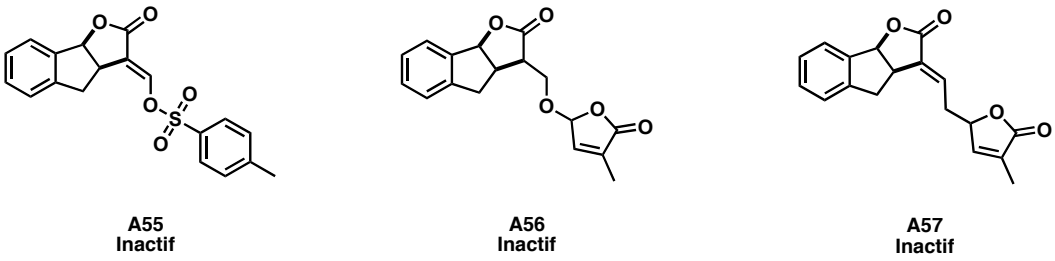


Figure 24 : structure de quelques analogues synthétiques

Zwanenburg *et al* ont proposé un mécanisme d'action au niveau moléculaire.[71] Ils émettent l'hypothèse que dans le milieu naturel, un nucléophile attaque l'accepteur de Michael au niveau de la liaison éther d'énol pour ensuite conduire à une élimination qui libère alors un carboxylate issu de l'ouverture du cycle D.

[71] Mangnus, E. M.; Zwanenburg, B. *J. Agric. Food Chem.* **1992**, *40*, 1066-1070.

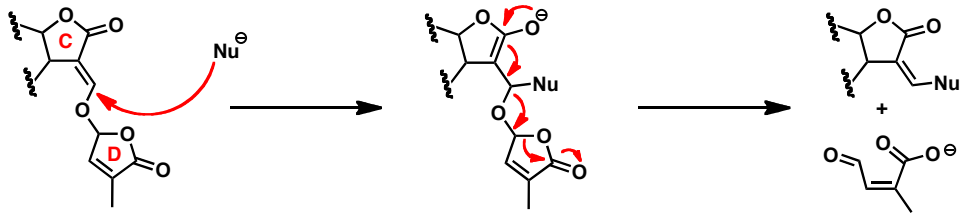
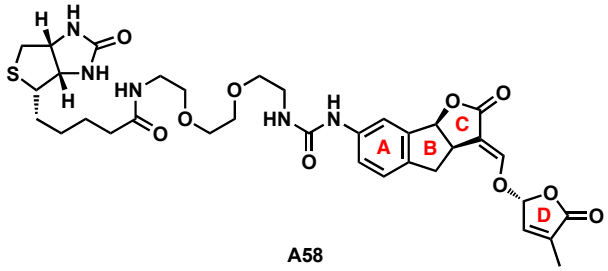


Schéma 5 : mode d'action des strigolactones

Dans l'espoir de détecter le récepteur protéique de ces molécules, différents analogues marqués ont été synthétisés, notamment l'amino-GR24 **A58** marqué avec une biotine via un bras espaceur polyéthylène glycol (Figure 25).



A58

Figure 25 : amino-GR24 A58 marqué avec une biotine

Malheureusement, aucun récepteur n'a pu être mis en évidence même si une protéine marquée de 60 kDa a pu être détectée.[67] D'après ces résultats, la partie essentielle pour l'activité biologique est la liaison éther d'énol (accepteur de Michael entre les cycles C et D). Il est à noter que cela est cohérent avec le fait que c'est la partie invariante de cette famille de molécules.

2. Influence de la stéréochimie

Pour étudier l'influence de la stéréochimie, tous les stéréoisomères de l'analogue GR24 ont été synthétisés et testés sur la germination des graines de plantes parasites (Figure 26).[72] Il s'est avéré qu'à une concentration élevée (0,1 $mg.L^{-1}$), le **(+)-GR24** (même stéréochimie absolue que le strigol) est plus actif que son énantiomère. Quant aux épimères en C2' ils possèdent des activités du même ordre que le GR24 racémique. A des concentrations plus faibles (0,001 $mg.L^{-1}$), les résultats sont relativement inattendus car le **GR24** énantiopur possède dans ces conditions une activité comparable au mélange racémique alors que tous les autres stéréoisomères ont une activité nulle.

[72] Thuring, J. W. J. F.; Nefkens, G. H. L.; Zwanenburg, B. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, *45*, 2278-2283.

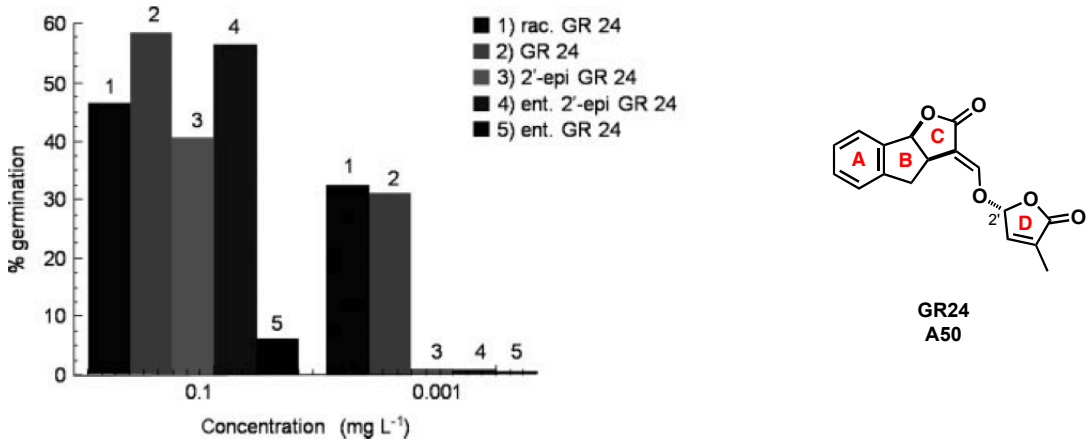


Figure 26 : tests en germination des graines de *Striga* des différents stéréoisomères du GR24[67]

Des études du même type ont été menées avec la sorgolactone[73] et la déméthylsorgolactone[74] et des résultats comparables ont été obtenus.

ii. Stimulation de la symbiose endomycorhizienne

Des études RSA sur la stimulation de la symbiose endomycorhizienne ont également été menées pour comprendre les conditions structurales requises pour ce modèle biologique.[11] Ces études ont été publiées en 2010, pendant le déroulement de cette thèse. Akiyama *et al* ont présenté les résultats des tests en ramification des hyphes de *Gigaspora margarita* de 44 molécules composées de strigolactones naturelles et d'analogues synthétiques. Ils ont également effectué des comparatifs en simplifiant systématiquement les structures des analogues (Figure 27). Il a été montré que la structure tétracyclique des strigolactones naturelles est nécessaire dans ce modèle biologique pour avoir une activité significative.

[73] Sugimoto, Y.; Wigchert, S. C. M.; Thuring, J.; Zwanenburg, B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1259-1267.

[74] Thuring, J.; Heinsman, N.; Jacobs, R.; Nefkens, G. H. L.; Zwanenburg, B. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, *45*, 507-513.

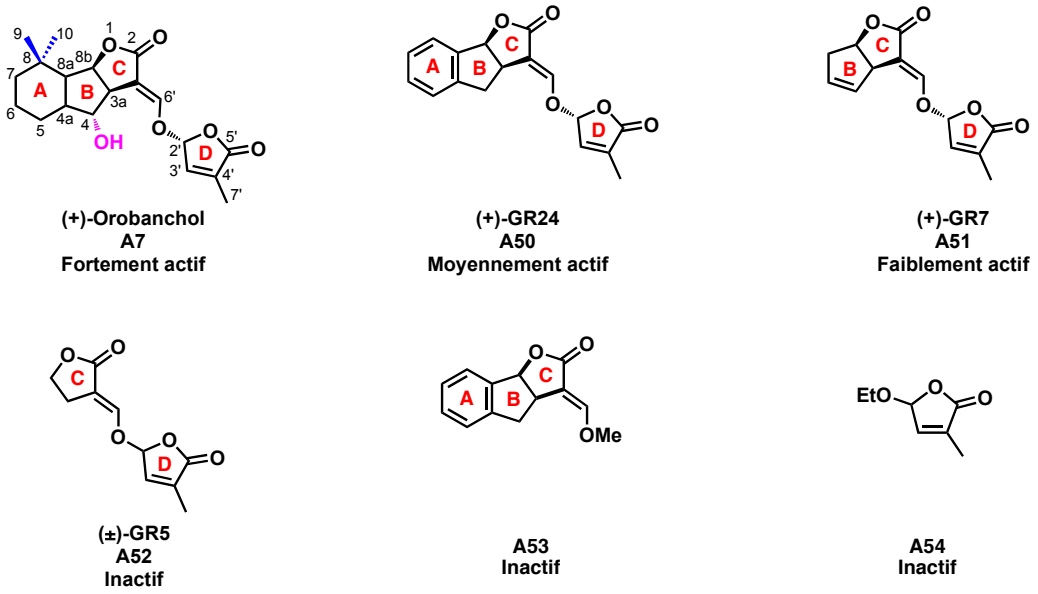


Figure 27 : résultats en tests de ramification des hyphes de *Gigaspora margarita*; Fortement actif : activité observée à partir de 1 à 10 µg par disque; Moyennement actif : activité observée à partir de 10^2 à 10^4 µg par disque; Inactif : activité non visible à partir de 10^6 µg par disque

Au niveau des strigolactones naturelles, les résultats montrent que la fonctionnalité en C5 ((+)-strigol **A1**) a peu d'influence alors que la substitution en C4 ((+)-orobanchol **A7** et (+)-orobanchyl acétate **A8**) conduit à des molécules plus actives (Figure 28). De plus, les conclusions sur l'influence de la stéréochimie dans ce modèle corroborent celles obtenues en germination des graines de plantes parasites.

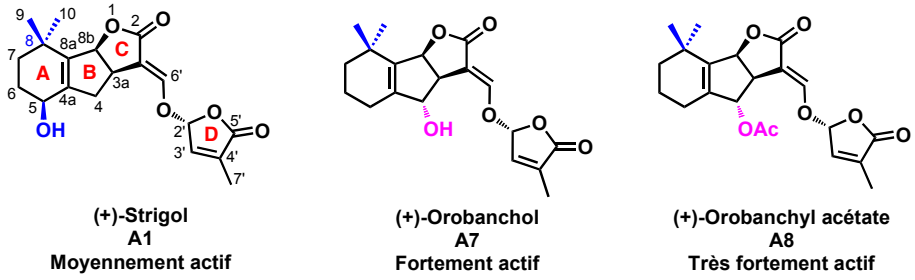
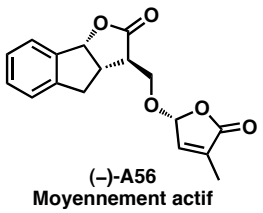


Figure 28 : résultats en tests de ramification des hyphes de *Gigaspora margarita*

Cependant, un résultat surprenant a été observé avec le test du composé (−)-**A56** qui ne possède plus le site accepteur de Michael avec l'éther d'énol mais garde une activité moyenne (Figure 29).



(–)-A56
Moyennement actif

Figure 29 : composé actif ne possédant pas le site accepteur de Michael entre les cycles C et D.

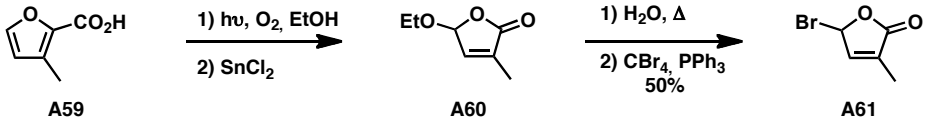
II. Etudes synthétiques existantes

a. Synthèse du cycle D

Le cycle D est un motif récurrent chez les strigolactones et de nombreuses méthodes ont été mises au point pour son obtention efficace.

i. Synthèse de Sih

La première méthode de synthèse du cycle D a été mise au point par Sih *et al* (Schéma 6).[75]



A59 **A60** **A61**

Schéma 6 : synthèse du cycle D de Sih

La butyrolactone **A61** a été obtenue en 3 étapes avec 50% de rendement à partir de l'acide 3-méthyl-2-furoïque, **A59**, via une oxygénation photochimique suivie d'une réduction au $SnCl_2$ pour donner l'acétal lactone **A60**. Après hydrolyse de la position acétalique, le lactol intermédiaire est mis dans les conditions de la réaction d'Appel pour conduire au bromobuténolide **A61** désiré.

ii. Synthèse de Raphael

Pour leur synthèse du cycle D, Raphael e*t al*[76] sont partis de l'acide vinylacétique **A62** qui est transformé en butyrolactone **A63** (commercial aujourd'hui) via une méthode connue.[77]

[75] (a) Heather, J. B.; Mittal, R. S. D.; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1976-1977 (b) Heather, J. B.; Mittal, R. S. D.; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3661-3669.

Ensuite une bromation allylique conduit au produit désiré **A61** en 3 étapes avec un rendement global de 44% (Schéma 7). Cette voie reste la plus efficace à ce jour à l'échelle de la dizaine de grammes.

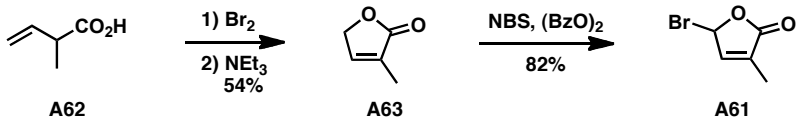


Schéma 7 : synthèse du cycle D de Raphael

iii. Synthèse de Zwanenburg

En 2010, Zwanenburg *et al* publient une nouvelle voie d'accès au cycle D en se basant sur la réaction de métathèse cyclisante[78] à partir de l'allyl méthacrylate **A64** pour donner la furanone **A63** intermédiaire précédemment utilisée par Raphael *et al* (Schéma 8). C'est une nouvelle voie de synthèse du cycle D mais certainement pas la plus économique.

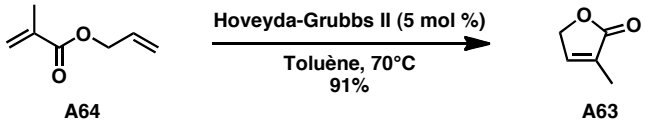


Schéma 8 : synthèse du cycle D de Zwanenburg

iv. Synthèse asymétrique de Zwanenburg

Etant donné que les strigolactones sont des molécules naturelles avec une stéréochimie absolue bien définie, Zwanenburg *et al*[79] ont développé une voie de synthèse pour introduire un précurseur du cycle D énantiopur obtenu via un dédoublement du racémique.

A partir de l'adduit **A65** de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et l'anhydride citraconique, le dérivé chloré **A66** énantiopur est obtenu en 6 étapes via un dédoublement avec le (+) ou (-)-

---

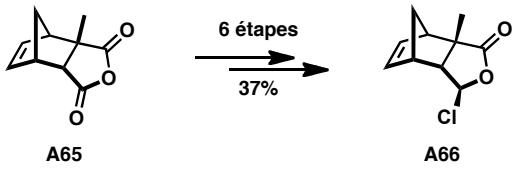
[76] (a) MacAlpine, G. A.; Raphael, R. A.; Shaw, A.; Taylor, A. W.; Wild, H.-J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 834 - 835 (b) Macalpine, G. A.; Raphael, R. A.; Shaw, A.; Taylor, A. W.; Wild, H. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 410-416.

[77] Frank-Neumann, M.; Berger, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 4067-4069.

[78] Malik, H.; Rutjes, F.; Zwanenburg, B. *Synthesis* **2010**, 3271-3273.

[79] Thuring, J. W. J. F.; Nefkens, G. H. L.; Schaafstra, R.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5047-5056.

menthol (Schéma 9). Ce chlorure permet d'introduire énantiosélectivement le cycle D par une attaque nucléophile. Celui-ci peut être régénéré par réaction de type rétro-Diels-Alder (Schéma 29).



A65 A66

Schéma 9 : synthèse asymétrique du cycle D de Zwanenburg

b. Strigolactones naturelles

Il existe quelques synthèses totales de cette famille de molécules notamment pour le strigol, la sorgolactone et l'orobanchol. Jusqu'à présent, toutes les synthèses empruntent une stratégie basée sur la construction successive des cycles A→AB→ABC→ABCD.

i. Synthèses racémiques

1. Strigol

a. Synthèse de Sih

La première synthèse totale du strigol a été effectuée par le groupe de Sih en 1974.[75] Le produit de départ est le géranial commercial **A67** et la synthèse commence par la formation du cycle A et sa fonctionnalisation. L'obtention préliminaire de l'imine suivie d'une cyclisation en milieu acide fort a conduit à un mélange d'α-cyclocitral **A68** et de β-cyclocitral **A69** avec un ratio de 1:3.[75] Ces 2 régioisomères peuvent être utilisés pour l'obtention de l'intermédiaire clef **A74** de façon indépendante (Schéma 10). A partir du α-cyclocitral **A68**, après une séquence linéaire d'époxydation en présence de l'acide méta-chloroperbenzoïque, d'ouverture avec la pyrrolidine, d'oxydation par le réactif de Jones et d'estérification, on obtient la cétone désirée **A74** avec un rendement global de 38% sur 4 étapes. La fonctionnalisation du β-cyclocitral **A69** passe par une oxydation catalysée au platine suivie d'une estérification et d'une bromation allylique de Wohl-Ziegler pour donner **A73**. Une hydrolyse et une oxydation de Jones conduisent à l'intermédiaire **A74** avec un rendement global de 47% sur 5 étapes à partir de **A69**.

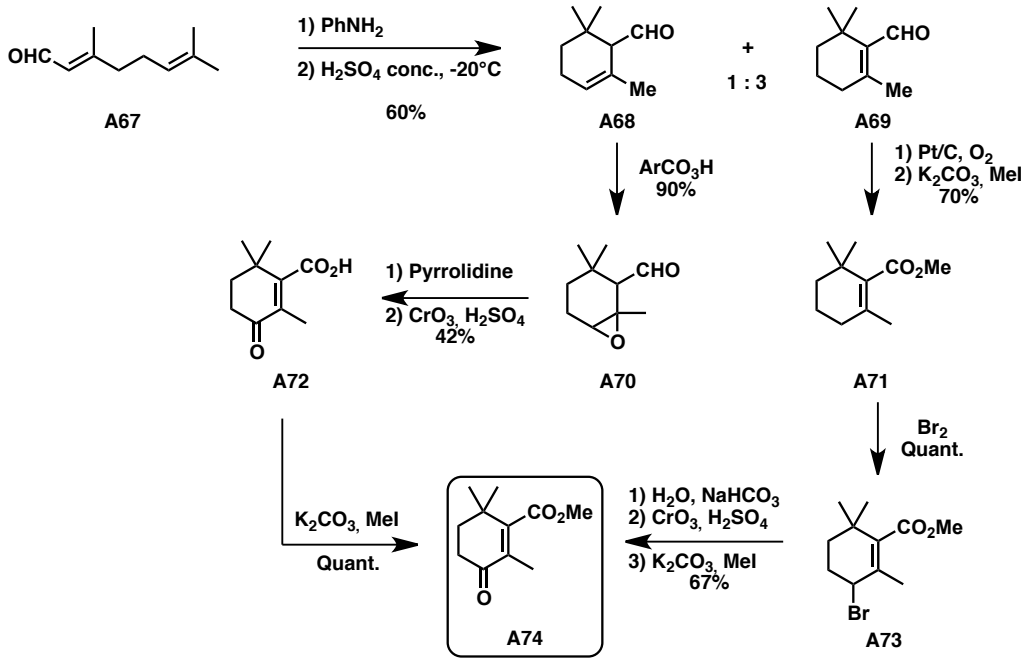


Schéma 10 : voie de synthèse du strigol de Sih – formation du cycle A

Une fois le cycle A aménagé, la cétone **A74** subit une nouvelle bromation régiosélective au NBS. La formation du cycle B se fait après traitement de l'intermédiaire bromé **A75** par l'anion sodé du diméthylmalonate pour donner le bicycle **A76** (Schéma 11).

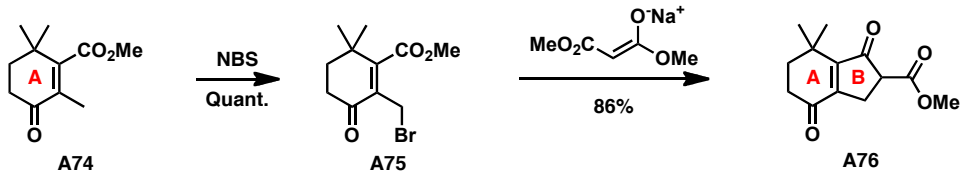


Schéma 11 : voie de synthèse du strigol de Sih – formation du cycle B

Le cétoester **A76** est ensuite alkylé en présence du bromoacétate d'éthyle et l'intermédiaire subit une hydrolyse suivie d'une décarboxylation en milieu acide fort (Schéma 12). Le dicétoacide **A77** ainsi obtenu est alors mis en présence d'un réducteur pour conduire à la lactone tricyclique **A78** sous la forme d'un mélange épimérique qui a pu être séparé par chromatographie sur alumine et recristallisation.

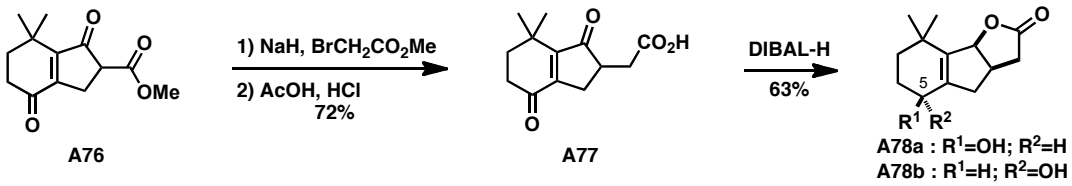


Schéma 12 : voie de synthèse du strigol de Sih – formation du cycle C

Les 2 épimères en C5 **A78a** et **A78b** ont alors été formylés séparément en présence de NaH et du formiate d'éthyle. L'étape finale d'O-alkylation des énols **A79a** et **A79b** fournit le strigol **AI1** et ses diastéréoisomères (Schéma 13).

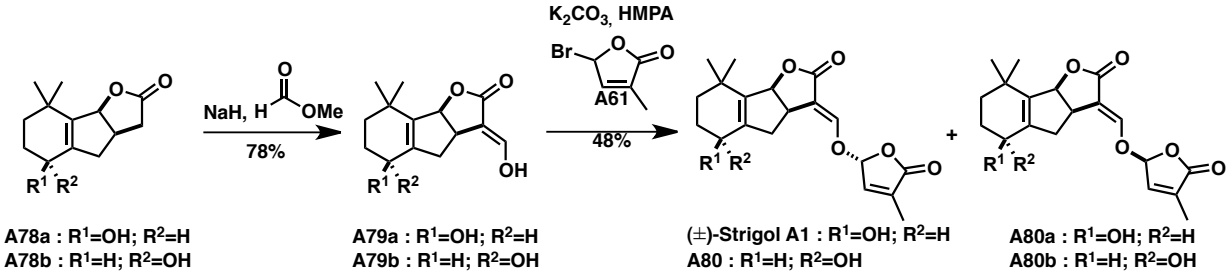


Schéma 13 : voie de synthèse du strigol de Sih – introduction du cycle D

Sih *et al* ont effectué la première synthèse totale du (±)-strigol **A1** en 12 étapes linéaires et avec un rendement global de 4,1%.

b. Synthèse de Raphael

La même année que Sih, l'équipe de Raphael a également publié une synthèse totale du (±)-strigol **A1**.[76] Leur stratégie rétrosynthétique est assez proche de celle de Sih (Schéma 14). L'introduction du cycle D se fait également par une réaction de O-alkylation entre l'énol tricyclique **A79a** et le bromobuténolide **A61**. La différence stratégique réside dans la synthèse du tricycle ABC **A78a** du strigol.

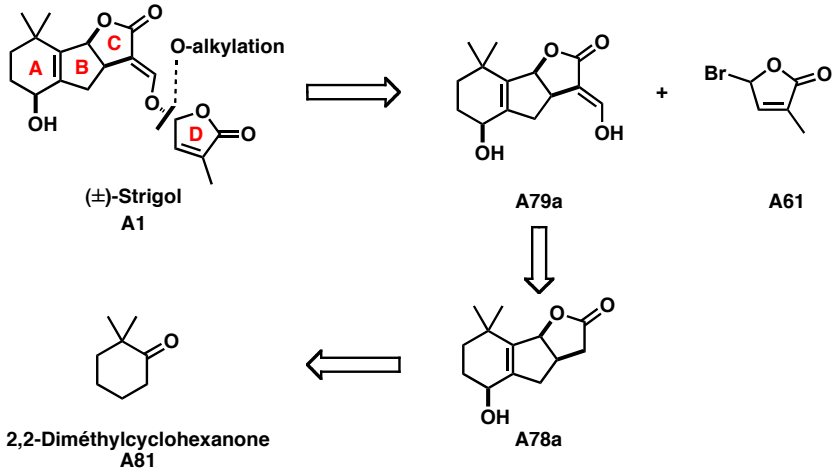


Schéma 14 : stratégie rétrosynthétique du (±)-strigol A1

Raphael *et al* sont partis d'un cycle A préformé, le 2,2-diméthylcyclohexanone **A81**, sur lequel a été additionné un organomagnésien conduisant au composé **A82** qui est ensuite déprotégé en milieu acide de Brønsted (Schéma 15). Celui-ci est alors mis en présence d'un acide fort, l'acide méthanesulfonique et d'un agent déshydratant, le pentoxyde de phosphore,

pour subir un réarrangement de Rupe (**A84** à **A89**) suivi en tandem d'une cyclisation de Nazarov (**A89** à **A83**) (Schéma 16).

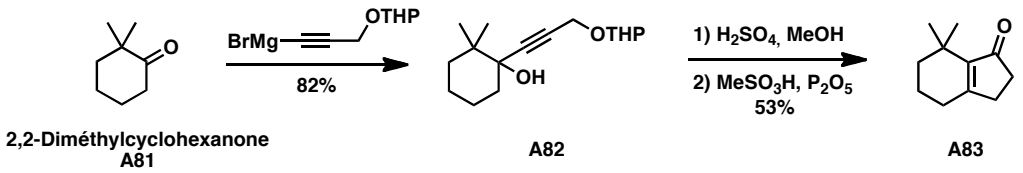


Schéma 15 : voie de synthèse du strigol de Raphael – formation du cycle B

La transformation peut être rationalisée par une adaptation du mécanisme du réarrangement de Rupe proposé par Newman[80] suivie par une électrocyclisation conrotatoire (Schéma 16). Il intéressant de noter que la régiosélectivité lors de la cyclisation de Nazarov respecte bien le mécanisme initialement proposé avec formation préférentielle de la double liaison la plus substituée.

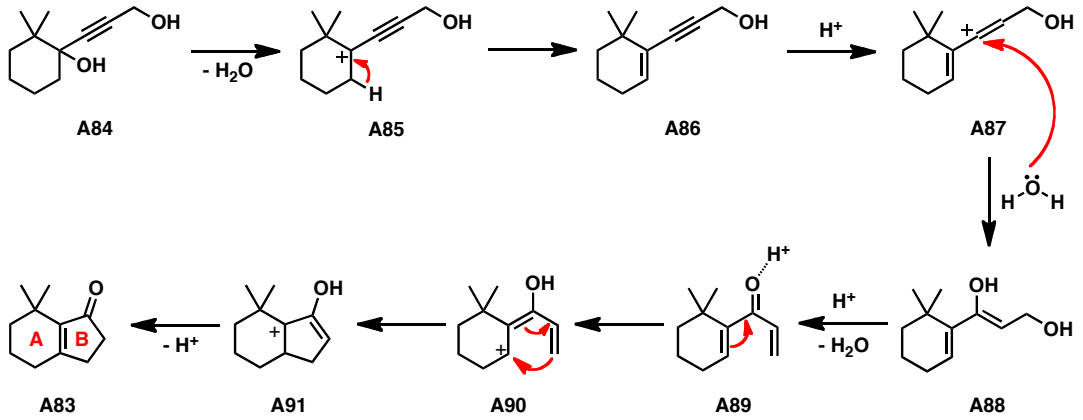


Schéma 16 : mécanisme de l'étape de cyclisation acido-catalysée (réarrangement de Rupe couplé à une cyclisation de Nazarov)

Une fois le bicycle AB obtenu, la cétone **A83** est mise en condition de double alkylation séquentielle monotope avec respectivement de l'oxalate de diéthyle et du bromoacétate de méthyle. La première alkylation avec l'oxalate de diéthyle permet d'une part une meilleure activation de la position en α de la cétone et d'autre part d'éviter une double alkylation. Le cétoester **A92** subit alors une bromation radicalaire allylique suivie par une acétoxylation par l'acétate d'argent. Après déprotection en milieu basique et réduction par l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H), la lactone tricyclique **A78** est obtenue avec la même diastéréosélectivité (1:1) que Sih *et al*.

[80] Newman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4740-4742.

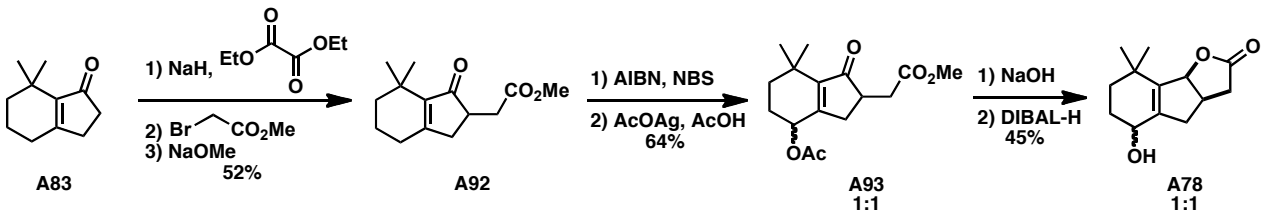


Schéma 17 : voie de synthèse du strigol de Raphael – formation du cycle C

Raphael *et al* ont effectué la deuxième synthèse totale du (±)-strigol **A1** en 11 étapes linéaires avec un rendement global de 2,4%.

Depuis ces 2 synthèses, d'autres synthèses du strigol ont été publiées sans amélioration réelle de la stratégie synthétique.[81]

2. Orobanchol

En 1998,[13] Yokota *et al* ont isolé à partir du trèfle violet (*Triflolium pratense*) une nouvelle strigolactone, la quatrième découverte, qu'ils ont nommé orobanchol en référence à son activité germinative des graine d'*Orobanche minor*.

A ce jour, deux synthèses totales de cette molécule sont connues, effectuées chronologiquement par Mori *et al*[82] et Zwanenburg *et al.*[83] Leur stratégie de synthèse est très proche et la différence réside dans la voie d'accès au corps tricyclique de l'orobanchol.

a. Synthèse de Mori

La synthèse de Mori *et al* pour l'obtention de l'orobanchol reprend en grande partie les travaux de Welzel *et al*[81b,84] pour l'obtention du tricycle ABC du strigol (page 71). Le

---

81 (a) Brooks, D. W.; Bevinakatti, H. S.; Kennedy, E.; Hathaway, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 628-632 (b) Berlage, U.; Schmidt, J. r.; Peters, U.; Welzel, P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3091-3094 (c) Dailey, O. D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1984-1989 (d) Samson, E.; Frischmuth, K.; Berlage, U.; Heinz, U.; Hobert, K.; Welzel, P. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1411-1416.

82 (a) Matsui, J.; Yokota, T.; Bando, M.; Takeuchi, Y.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 2201-2210 (b) Mori, K.; Matsui, J.; Yokota, T.; Sakai, H.; Bando, M.; Takeuchi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 943-946.

83 Reizelman, A.; Zwanenburg, B. *Synthesis* **2000**, 1952-1955.

84 Frischmuth, K.; Samson, E.; Kranz, A.; Welzel, P.; Meuer, H.; Sheldrick, W. S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9793-9806.

précurseur commercial est le 2-benzyloxyéthanol **A94**, qui après 12 étapes d'aménagements fonctionnels, conduit au dicétoester **A95** qui est cyclisé par une réaction de McMurry. Après saponification de l'ester méthylique, la lactone **A97** est obtenue en 3 étapes avec un rendement de 55% (Schéma 18).

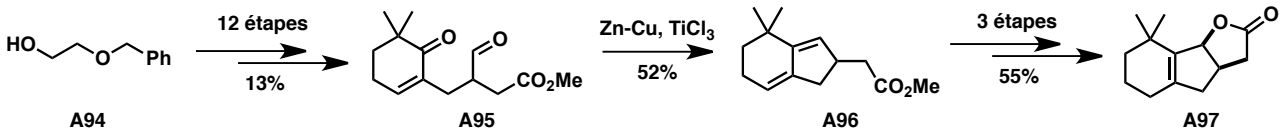


Schéma 18 : voie de synthèse de l'orobanchol de Mori – synthèse du tricycle ABC

L'oxydation allylique non régiosélective de la lactone **A97** conduit au mélange de **A98** et **A99** dans un ratio de 3:1 en faveur du régioisomère non désiré (Schéma 19).

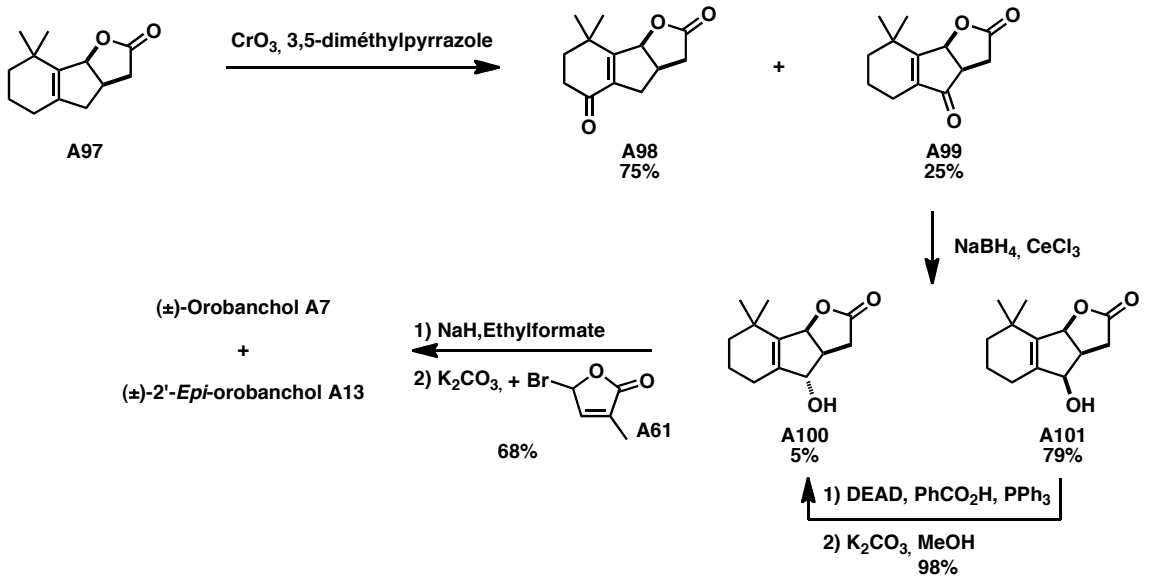


Schéma 19 : voie de synthèse de l'orobanchol de Mori

La synthèse est poursuivie avec l'isomère recherché (les auteurs signalent que le régioisomère non désiré peut être reconverti en lactone **A99**). La réduction de Luche donne une diastéréosélectivité (due à un encombrement facial par la lactone) convenable (74%) mais malheureusement toujours en faveur du mauvais diastéréoisomère dont la mauvaise stéréochimie de l'alcool allylique est inversée par une réaction de Mitsunobu. L'orobanchol est alors obtenu après les réactions classiques de formylation et d'O-alkylation en présence du cycle D en 26 étapes linéaires avec un rendement global très faible de 0,2%. Cette synthèse très fastidieuse et peu élégante a le mérite d'être la première synthèse totale de l'orobanchol.

b. Synthèse de Zwanenburg

Comme explicité précédemment, la stratégie de Zwanenburg *et al* est très proche de celle de Mori, la différence réside dans la voie de synthèse du tricycle ABC.[83] Le précurseur initial est la cyclohexanone **A102** déjà décrite dans la littérature.[85] Celle-ci est mise en présence d'un agent réducteur encombré conduisant à l'alcool **A103** de stéréochimie relative *cis* (Schéma 20). Après une chloration suivie d'une élimination en condition acide, l'acide **A104** est transformé en son chlorure d'acide correspondant. Celui-ci subit alors une première réaction de Friedel-Craft intermoléculaire avec le vinylsilane, suivie d'une cyclisation de Nazarov pour donner la cétone bicyclique **A83**. Cette stratégie de formation du cycle B via une électrocyclisation conrotatoire a été la première fois exploitée par Raphael *et al* dans leur synthèse du strigol (Schéma 16).[76]

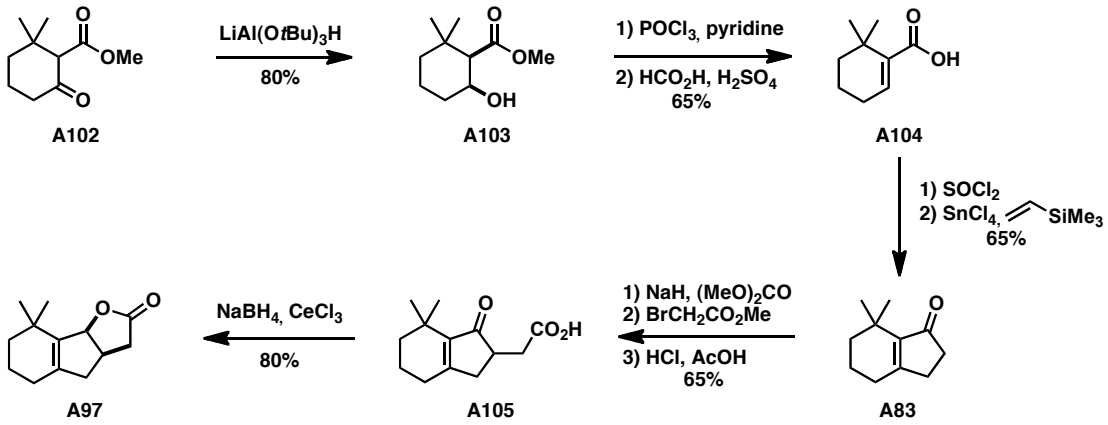


Schéma 20 : voie synthétique de l'orobanchol par Zwanenburg *et al*[83]

Après une séquence réactionnelle identique à celle utilisée par Raphael dans sa synthèse du (±)-strigol,[76] l'acide **A105** conduit à la lactone **A97** après une réduction de Luche. La suite de la synthèse est identique à celle de Mori. Ainsi, l'orobanchol est obtenu dans ce cas en 12 étapes avec un rendement global de 3,4%.

A ce jour, aucune synthèse totale plus « efficace » de l'orobanchol n'est connue.

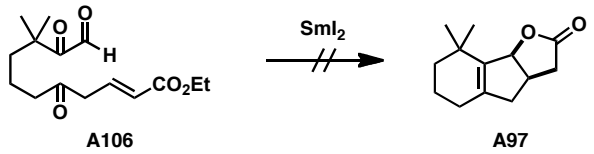
3. 5-Désoxystrigol

Ueda *et al*[86] ont proposé récemment une synthèse du 5-déoxystrigol. Leur stratégie synthétique initiale consiste en la formation tandem du tricycle ABC à partir d'un précurseur

85 Steiner, U.; Willhalm, B. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 1752-1756.

86 Shoji, M.; Suzuki, E.; Ueda, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3966-3969.

hautement fonctionnalisé. Cette polycyclisation n'a malheureusement pas fonctionné due à une trop grande flexibilité de l'intermédiaire **A106** (Schéma 21). Ils ont dû revenir à une stratégie séquentielle plus classique avec un couplage pinacolique pour la formation du cycle A[87] et un couplage réductif au diiodure de samarium (SmI_2) pour le cycle B.



A106 **A97**

Schéma 21 : stratégie synthétique de Ueda *et al* pour la formation tandem des cycles A, B et C du 5-désoxystrigol

Leur précurseur commercial est l'isoprényl alcool **A107** qui est transformé en diol protégé **A108** en 6 étapes avec un bon rendement de 63% (Schéma 22). Ce dernier subit une réaction de McMurry pour former le diol **A109** qui après quelques aménagements fonctionnels conduit au cétoester α,β-insaturé **A112**. Celui-ci est alors mis en présence du SmI_2 pour conduire après hydrolyse au mélange de **A113** et **A114** avec un ratio de 5,2:1. Le composé **A113** peut être transformé en lactone **A115** après une séquence oxydo-réductive. Après une coupure thermique de l'orthoester formé *in situ*, ce dernier conduit au tricycle désiré **A97** qui permet l'obtention du 5-désoxystrigol après les étapes classiques de formylation et d'O-alkylation en 18 étapes avec un bon rendement global de 9,4%. La voie de synthèse proposée par Ueda *et al* est longue et fastidieuse. Elle aurait été intéressante et innovante si la version tandem avait abouti.

[87] Mukaiyama, T.; Kagayama, A.; Shiina, I. *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 1107-1108.

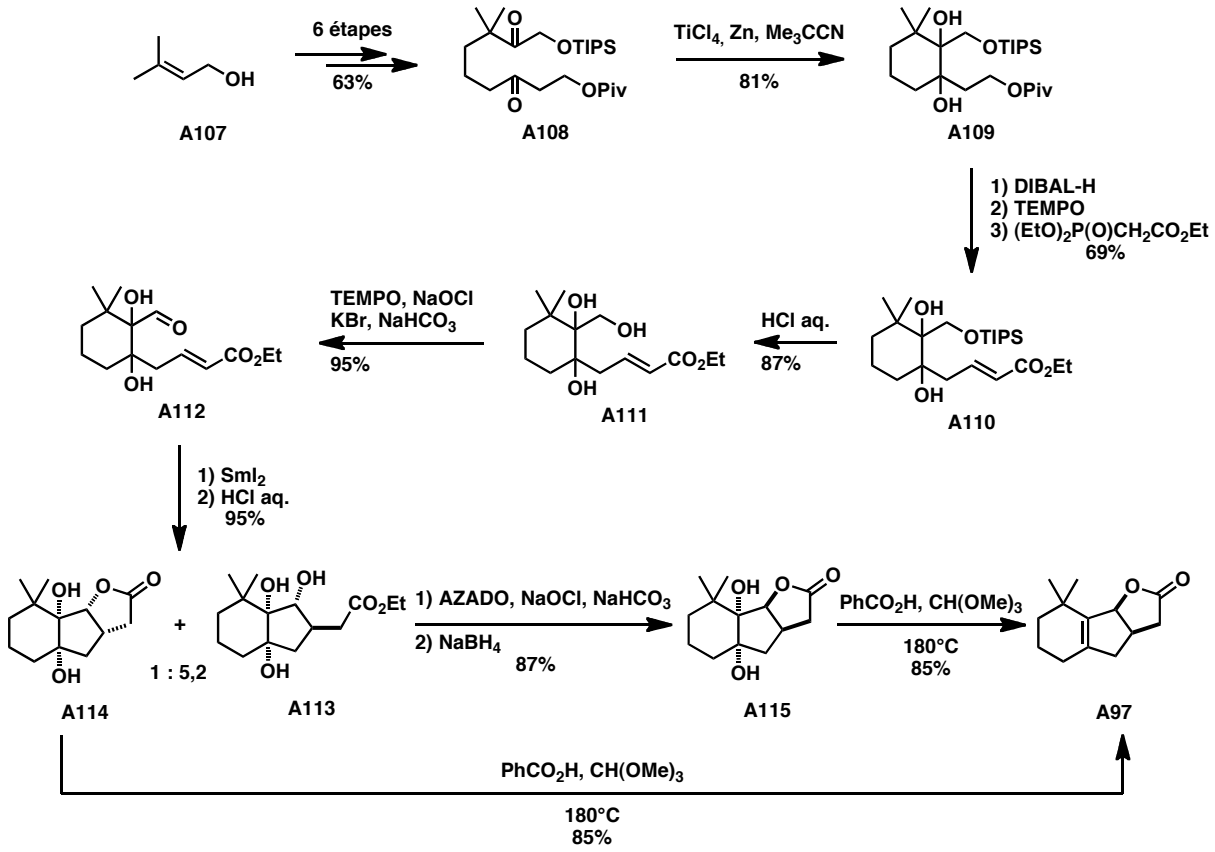


Schéma 22 : voie de synthèse du 5-désoxystrigol de Ueda

4. Solanacol

Le solanacol est une strigolactone découverte en 2007 par le groupe de Yoneyama.[16] Sa particularité réside dans le cycle A; c'est l'unique strigolactone possédant un noyau aromatique connue à ce jour. Les auteurs pensaient avoir déterminé la structure de la molécule avec une indétermination au niveau du centre C2' (Figure 30).

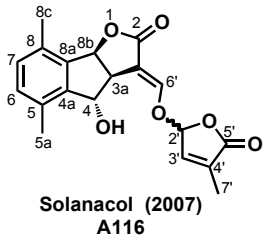


Figure 30 : structure du solanacol proposée par Yoneyama *et al* en 2007[16]

Takikawa *et al* ont été la première équipe à avoir tenté d'en effectuer la synthèse totale. Le précurseur commercial est le 2,5-diméthylfurane **A117** qui est transformé en la dicétone

bicyclique **A118** via une procédure connue.[88] Celle-ci subit une première mono-alkylation puis une réduction pour conduire à la lactone tricyclique **A119** en 4 étapes (Schéma 23).

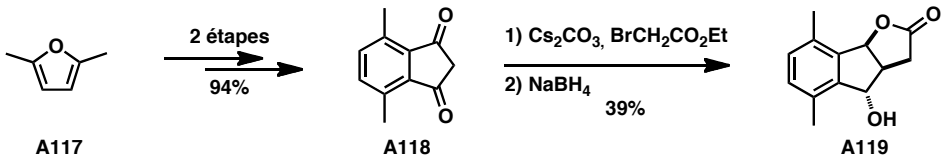


Schéma 23 : voie de synthèse du solanacol de Takikawa[17]

Malheureusement, après avoir synthétisé la structure proposée initialement, ils ont réalisé que les déplacements chimiques du spectre RMN ^1H ne coïncidaient pas avec ceux du produit naturel.[17] Ils en ont conclu que la structure initialement proposée était incorrecte et par mesures d'un effet NOE, ils ont révisé et proposé une nouvelle structure pour le solanacol (Figure 31).

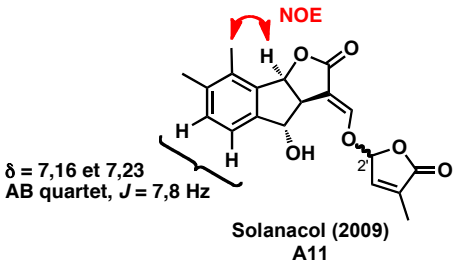


Figure 31 : structure du solanacol révisé par Takikawa *et al* en 2009

La stéréochimie absolue du solanacol restait inconnue comme la stéréochimie relative en C2'.

5. Sorgomol

En 2011, Takikawa *et al* publient la première synthèse totale racémique du sorgomol dont la voie synthétique s'inspire de celle de Raphael *et al* pour la formation du bicycle AB **A121** (Schéma 24).[76,89] Ce dernier est alors alkylé puis réduit pour cycliser en lactol **A123** avec un rendement très faible de 12% sur 2 étapes à cause du non-contrôle de la diastéréosélectivité. L'oxydation sélective en présence du réactif de Fétizon (carbonate d'argent sur célite) donne la lactone tricyclique **A124** qui conduit après les étapes de formylation et d'O-alkylation au mélange d'épimères en C2' du sorgomol.

88 Buckle, D. R.; Morgan, N. J.; Ross, J. W.; Smith, H.; Spicer, B. A. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1334-1339.

89 Kitahara, S.; Tashiro, T.; Sugimoto, Y.; Sasaki, M.; Takikawa, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 724-726.

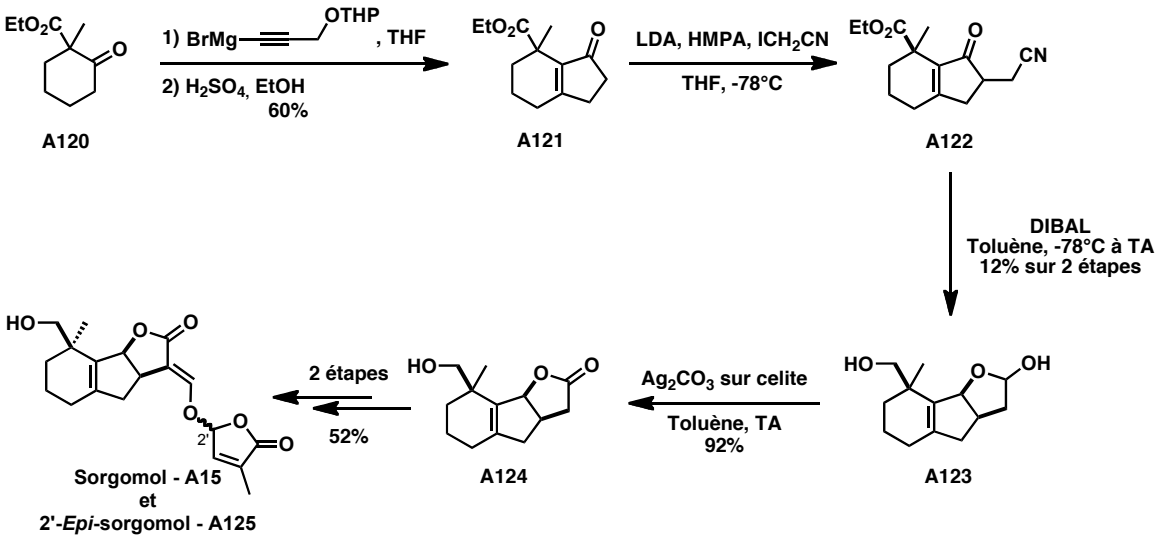


Schéma 24 : voie de synthèse du sorgomol par Takikawa *et al*[89]

ii. Synthèses asymétriques

Les strigolactones ont connu beaucoup de synthèses racémiques mais proportionnellement moins de synthèses asymétriques. Cela peut notamment s'expliquer par le fait que la plupart des membres de cette famille ont été découverts très récemment.

1. (+)-Strigol

Depuis sa découverte en 1966, de nombreuses voies de synthèse et méthodes ont été mises au point pour l'obtention du (+)-strigol. La plupart sont basées sur la résolution du tricycle ABC du strigol.[5,75b,81d] Cependant, 2 approches semblent se distinguer : celle de Welzel qui utilise un précurseur issu du pool chiral et celle de Mori qui exploite une résolution cinétique enzymatique. Ces deux approches sont traitées en détail par la suite.

a. Synthèse de Welzel

La première synthèse asymétrique du (+)-strigol a été proposée par Welzel *et al* en 1987.[90] Cette synthèse formelle énantiosélective fait suite à l'approche racémique publiée dans le même numéro de Tetrahedron Letters.[75b,81b]

Cette stratégie utilise un produit de départ énantiopur, l'ester méthylique de l'acide (*S*)-malique **A126** pour contrôler la stéréochimie des autres centres asymétriques (Schéma 25).

[90] Berlage, U.; Schmidt, J. r.; Milkova, Z.; Welzel, P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3095-3098.

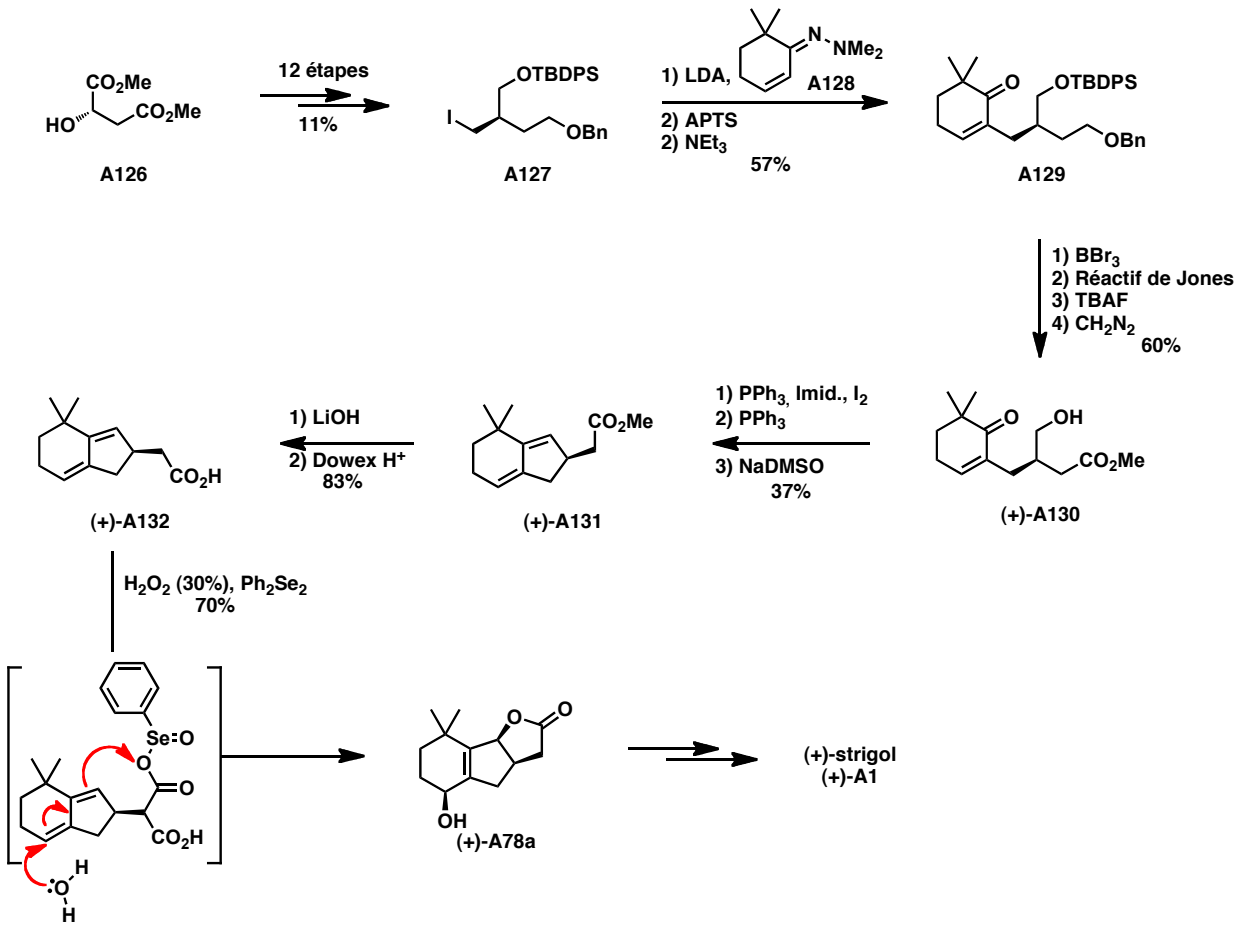


Schéma 25 : voie de synthèse du (+)-strigol de Welzel

L'ester méthylique de l'acide (*S*)-malique **A126** est transformé en dérivé iodé homologué **A127** après 12 étapes avec un rendement global de 11%. Celui-ci est alors couplé avec l'hydrazone **A128** en milieu basique pour donner après hydrolyse et isomérisation la cyclohexènone **A129** énantiopure. Celle-ci conduit au cétoalcool **(+)-A130** après quelques étapes d'aménagement fonctionnel. Celui-ci est alors transformé en iodure de phosphonium correspondant et conduit au bicycle **(+)-A131** après une réaction de Wittig. Ce dernier, après une saponification pour donner l'acide **(+)-A132**, subit une oxydation diastéréosélective cyclisante en présence du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et d'une quantité catalytique de diphényldisélénide (Ph_2Se_2) donnant la lactone **(+)-A78a** ainsi obtenue en 24 étapes avec un rendement global de 0,8%.

b. Synthèse de Mori

Pour la synthèse asymétrique du strigol, Mori *et al*[91] ont repris les voies de synthèse développées par Sih[75] et Brooks[81a] pour l'obtention de l'hydroxylactone **A78a** en partant du produit commercial le géranial **A67**. Les auteurs ont testé différentes conditions de dédoublement cinétique enzymatique et des résultats concluants ont été observés avec la lipase AK en présence de l'acétate de vinyle (Schéma 26) qui a permis d'acétyler sélectivement l'un des deux énantiomères. Les produits issus de ce dédoublement cinétique ont été séparés aisément par chromatographie sur gel de silice. Après les réactions classiques de formylation et d'O-alkylation, le strigol et ses stéréoisomères ont été obtenus.

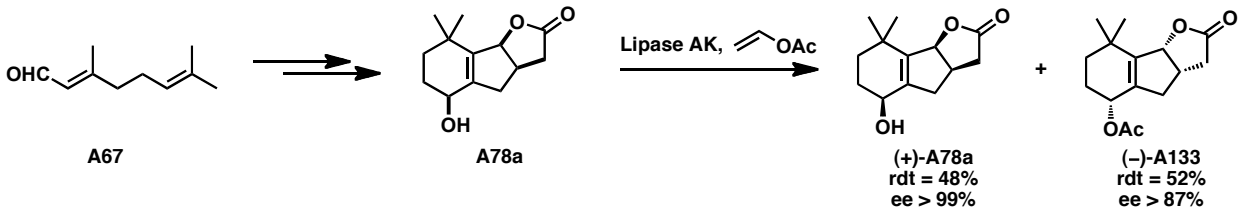


Schéma 26 : synthèse asymétrique du (+)-strigol de Mori – dédoublement cinétique enzymatique

Il est à noter que l'intermédiaire **(+)-A78a** a été exploité dans la synthèse de l'orobanchol dans la même publication. En effet, à partir de l'hydroxylactone énantiopure **(+)-A78a**, les auteurs ont utilisé la méthode développée par Welzel *et al*[84] pour désoxygéner la position allylique. Ils ont suivi la même stratégie de synthèse que dans la version racémique (Schéma 27).[82]

[91] Hirayama, K.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2211-2217.

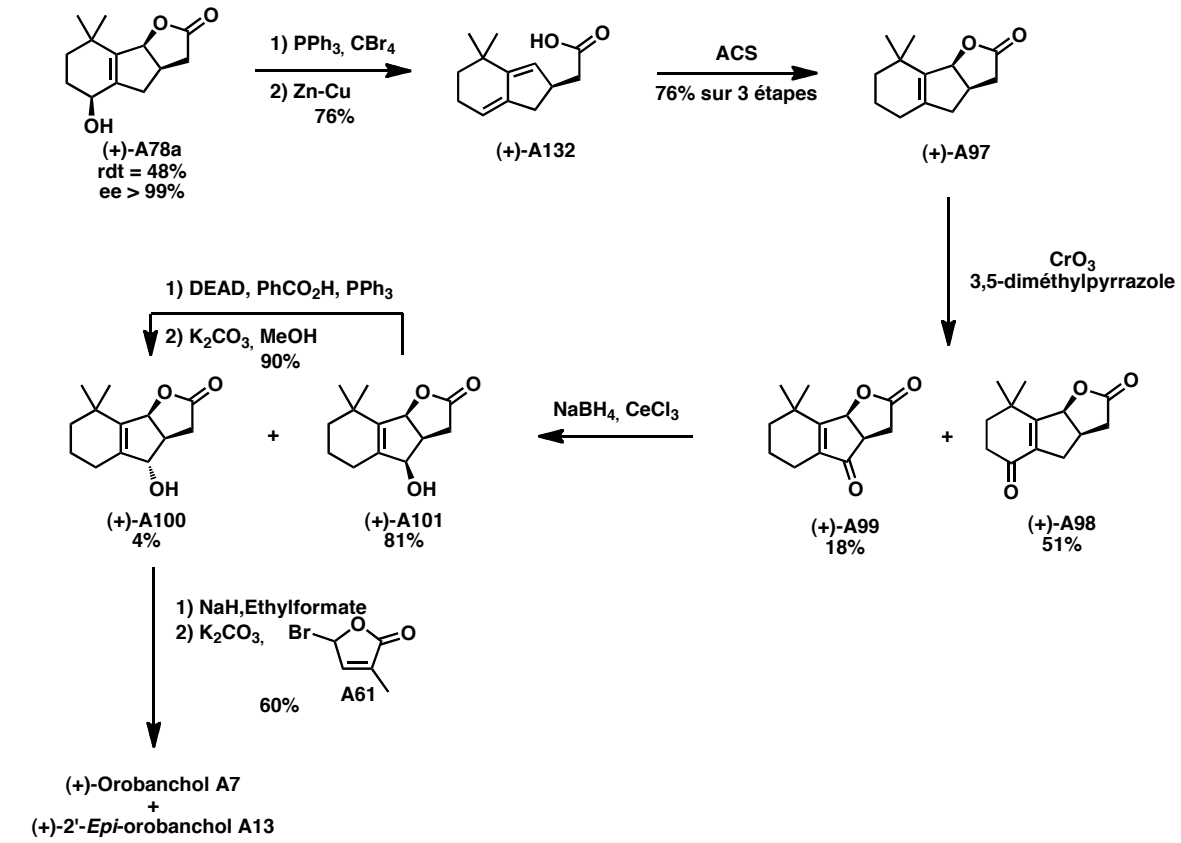


Schéma 27 : synthèse asymétrique du (+)-strigol de Mori

2. (+)-Sorgolactone

a. Synthèse de Zwanenburg

La stratégie utilisée par Zwanenburg *et al* pour la synthèse asymétrique de la sorgolactone[73,92] est basée sur l'étape d'O-alkylation où le précurseur du cycle D est énantiopur, méthodologie mise au point par les mêmes auteurs dans une publication précédente[93] et également utilisée pour l'élaboration d'analogues synthétiques énantiopurs.[94] Le chlorure d'acide α,β-insaturé **A135** est obtenu à partir de la 2-méthylcyclohexanone **A134** en 4 étapes avec un rendement de 43% (Schéma 28). Celui-ci subit alors une réaction de Friedel-Craft suivie d'une cyclisation de Nazarov monotope. Le cétéoacide **A137** est obtenu à partir de la cétone bicyclique **A136** après une séquence réactionnelle initialement proposée par Raphael *et al* dans la synthèse racémique du strigol.[76]

92 Sugimoto, Y.; Wigchert, S. C. M.; Thuring, J.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2321-2324.

93 Mangnus, E. M.; Zwanenburg, B. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 783-786.

94 Zwanenburg, B.; Thuring, J. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 651-654.

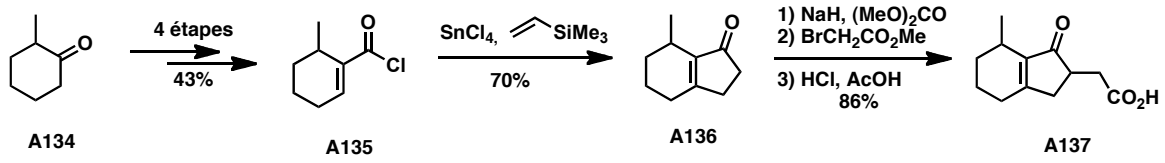


Schéma 28 : synthèse asymétrique de la sorgolactone de Zwanenburg – formation du cycle B

L'intermédiaire **A137** est alors recristallisé pour séparer les 2 diastéréoisomères (Schéma 29). La lactone tricyclique **A138** est obtenue après une réduction de Luche. Celle-ci, après une formylation classique, est couplée au dérivé chloré **A66** énantiopur pour donner un mélange diastéréoisomérique séparable par chromatographie sur gel de silice. La réaction de rétro Diels-Alder thermique conduit à l'obtention de la (+)-sorgolactone **A6**.

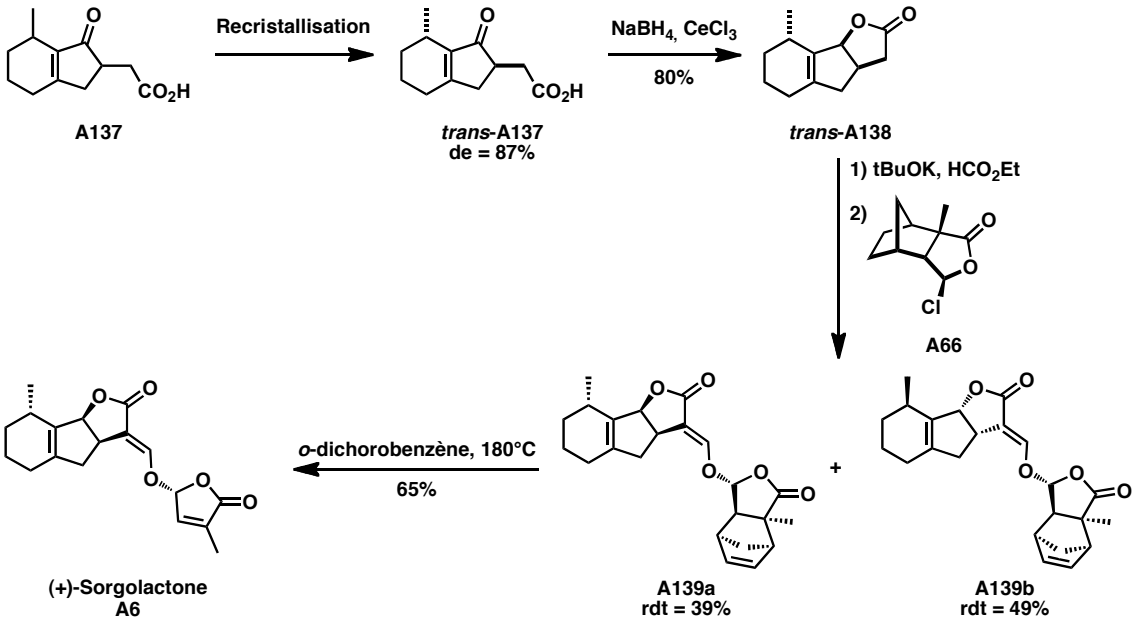


Schéma 29 : synthèse asymétrique de la sorgolactone de Zwanenburg

Zwanenburg *et al* ont effectué la synthèse totale asymétrique de la (+)-sorgolactone **A6** en 10 étapes avec un rendement global de 2,6%.

b. Synthèse de Mori

Peu après la première synthèse totale asymétrique de la (+)-sorgolactone par Zwanenburg, Mori *et al*[95] ont publié une nouvelle approche pour l'obtention de cette strigolactone en partant d'un précurseur issu du pool chiral, le (−)-citronellal **A140** qui est transformé en

[95] Matsui, J.; Bando, M.; Kido, M.; Takeuchi, Y.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 2183-2194.

(*S*)-citronélate de méthyle **A141**. Ce dernier conduit à l'alcène **A145** via une cyclisation radicalaire après quelques étapes d'aménagements fonctionnels classiques.

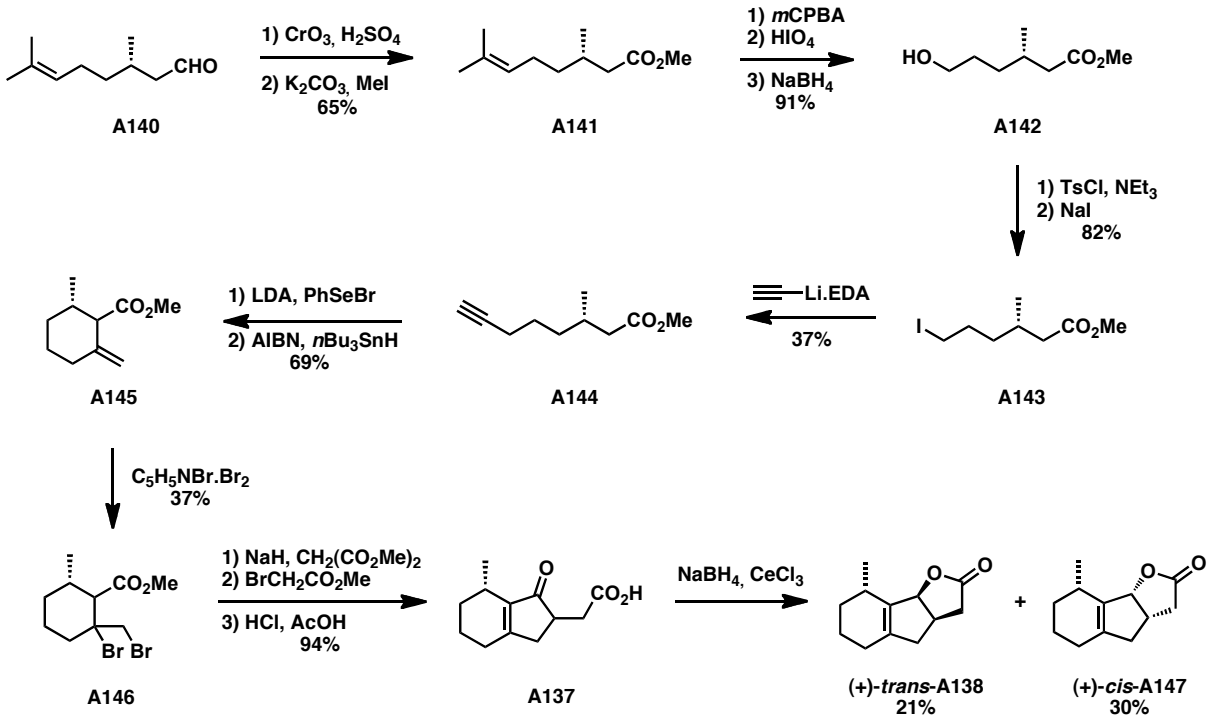


Schéma 30 : synthèse asymétrique de la sorgolactone de Mori – formation du tricycle ABC

Celui-ci donne le composé dibromé **A146** par une bromation douce à l'aide du bromure de perbromure de pyridinium. En présence de NaH, ce dernier génère *in situ* un composé bromé allylique (par élimination du brome en β de l'ester) qui subit alors une alkylation par le malonate de diméthyle suivie d'une cyclisation de Dieckmann. Après une seconde alkylation avec le bromoacétate de méthyle et l'hydrolyse acide suivie de décarboxylation, on obtient le cétoacide **A137**. Celui-ci est à son tour réduit et conduit à un mélange diastéréoisomérique séparable par MPLC. La sorgolactone est alors obtenue après les étapes finales classiques de formylation et d'O-alkylation.

Mori *et al* ont effectué la synthèse totale de la sorgolactone en 14 étapes avec un rendement global de 0,5%.

3. Autre approche asymétrique : réaction de Tsuji-Trost asymétrique

En 2002, l'équipe de Zwanenburg a utilisé une autre stratégie pour introduire énantiosélectivement le cycle D.[96] Avec une source de cycle D racémique et un ligand chiral,[97] des analogues énantiopurs de strigolactones naturelles sont obtenus en utilisant une réaction pallado-catalysée de type Tsuji-Trost couplée à un dédoublement cinétique (Schéma 31).[98]

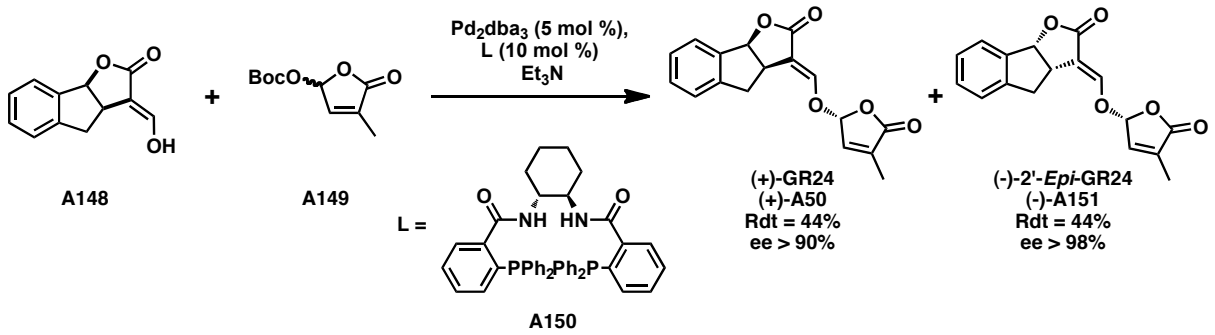


Schéma 31 : introduction asymétrique du cycle D par Zwanenburg

Il est intéressant de noter que c'est l'unique méthode de catalyse asymétrique appliquée à la synthèse de strigolactones. Elle a été uniquement appliquée à la synthèse d'analogues bioactifs et non en synthèse de produits naturels.

Comme présentées auparavant, il existe de multiples synthèses des strigolactones naturelles bien que la plupart des membres de cette famille aient été découverts récemment. Cependant, la plupart de ces synthèses sont relativement fastidieuses et accompagnées de rendements globaux faibles.

c. Analogues synthétiques remarquables

En plus de ces synthèses totales, la communauté scientifique s'est également intéressée au développement d'analogues de strigolactones pour des problèmes de faible stabilité des dérivés naturels (Figure 2 : page 26).

96 Reizelman, A.; Zwanenburg, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 810-814.

97 Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327-9343.

98 Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3543-3544.

i. GR24

L'un des premiers analogues synthétisés est le GR24. C'est un dérivé simplifié du strigol avec un noyau aromatique qui conserve la structure tricyclique ABC liée au cycle D par une liaison éther d'énol (Figure 32). Il a été introduit par Johnson *et al* en 1981[68] et sa synthèse a été améliorée par Zwanenburg *et al* en 1992.[99]

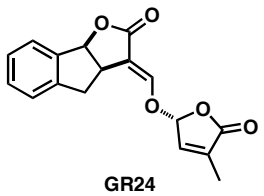


Figure 32 : structure du GR24

Parmi les différents analogues synthétisés par les auteurs, le GR24 est un des plus actifs (comparable au strigol[9,99]) en test de germination des graines de plantes parasites. Il a une bien plus grande stabilité que ses congénères naturels dans les milieux de traitement.[68-69] Cependant, il reste tout de même relativement instable en milieu de traitement (sol) dont le pH est basique,[100] alors qu'il est moins sensible en milieu acide.[101] Celui-ci est utilisé aujourd'hui comme référence pour tous les tests biologiques faisant intervenir des strigolactones.[102] Les activités biologiques des nouvelles strigolactones découvertes sont donc étalonnées en fonction du GR24.

1. Synthèse de Johnson

La voie de synthèse de Johnson *et al* se base sur les travaux de Groves[103] et House[104] pour l'obtention de la lactone tricyclique aromatique **A155** (Schéma 32).[68] Le précurseur commercial est l'indanone **A152** qui est mis en présence de dibrome pour conduire au produit

99 Mangnus, E. M.; Dommerholt, F. J.; Dejong, R. L. P.; Zwanenburg, B. *J. Agric. Food Chem.* **1992**, *40*, 1230-1235.

100 Babiker, A. G. T.; Hamdoun, A. M.; Rudwan, A.; Mansi, N. G.; Faki, H. H. *Weed Research* **1987**, *27*, 173-178.

101 Babiker, A. G. T.; Ibrahim, N. E.; Edwards, W. G. *Weed Research* **1988**, *28*, 1-6.

102 Mangnus, E. M.; Stommen, P. L. A.; Zwanenburg, B. *J. Plant Growth Regul.* **1992**, *11*, 91-98.

103 Groves, L. H.; Swan, G. A. *J. Chem. Soc.* **1951**, 867-870.

104 House, H. O.; Babad, H.; Toothill, R. B.; Noltes, A. W. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4141-4146.

monobromé **A153**. Cette étape est relativement limitante car il est impossible d'éviter un sous-produit de la réaction qui est le composé dibromé, inséparable du bon produit. De plus, en augmentant l'échelle de la réaction, sa proportion augmente considérablement. Cela est dû à une concentration plus élevée de HBr généré in situ. L'utilisation de pièges à HBr n'a pas pu conduire à des améliorations, tout comme le changement des conditions de bromation.

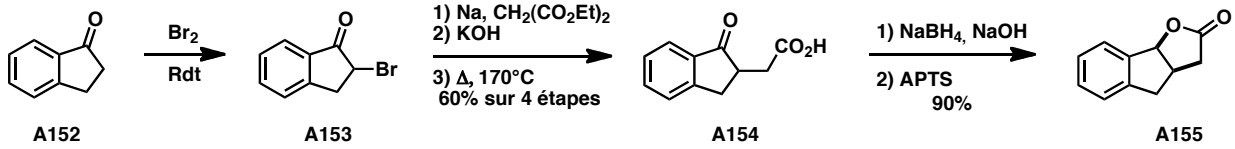


Schéma 32 : synthèse du GR24 de Johnson *et al*[68]

La synthèse se poursuit par une alkylation par le sel sodé du malonate de diéthyle suivie d'une hydrolyse et d'une décarboxylation pour conduire au cétoacide **A154** qui est lactonisé par une catalyse acide. Après les étapes classiques de formylation et O-alkylation, la lactone tricyclique **A155** conduit au GR24 **A50** en 7 étapes.

2. Synthèses de Zwanenburg

Devant la potentielle utilisation du GR24 pour la germination suicide des graines de plantes parasites, l'équipe de Zwanenburg a proposé en 1992[99] une alternative à la voie de synthèse originelle du GR24 en s'inspirant de la synthèse du strigol de Raphael *et al* (Schéma 33).

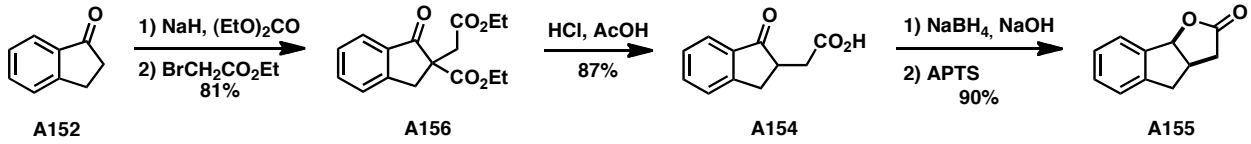


Schéma 33 : synthèse améliorée du GR24 de Zwanenburg

Le précurseur commercial reste l'indanone **A152** qui est alors mise en présence de NaH pour subir une double alkylation consécutive monotope pour conduire au diester **A156**. Ce dernier est ensuite hydrolysé en milieu acide. Après une décarboxylation in situ, le cétoacide **A154** obtenu est réduit et lactonisé dans les mêmes conditions que dans la synthèse de Johnson pour conduire à la lactone **A155**.

Zwanenburg *et al* ont mis au point une nouvelle synthèse du GR24 en 6 étapes avec un rendement global de 24,7%. Cette voie synthétique reste la plus efficace pour la préparation du GR24 à l'échelle de dizaine de grammes.

Encore plus récemment, Zwanenburg *et al*[105] ont proposé une nouvelle voie de synthèse du GR24 (Schéma 34). Pour ce faire, ils exploitent dans un premier temps la condensation de Stobbe entre le benzaldéhyde **A157** et le succinate de diméthyle **A158** pour fournir l'acide *α*,*β*-insaturé **A159** qui subit alors une hydrogénation par catalyse hétérogène en présence de palladium sur charbon (Pd/C) pour conduire à l'acide **A160**. Ce dernier est mis en présence du chlorure d'oxalyle suivi du trichlorure d'aluminium pour donner le cétoester bicyclique **A161** qui permet l'obtention de la lactone tricyclique **A155** après les étapes d'aménagements fonctionnels précédemment utilisés.

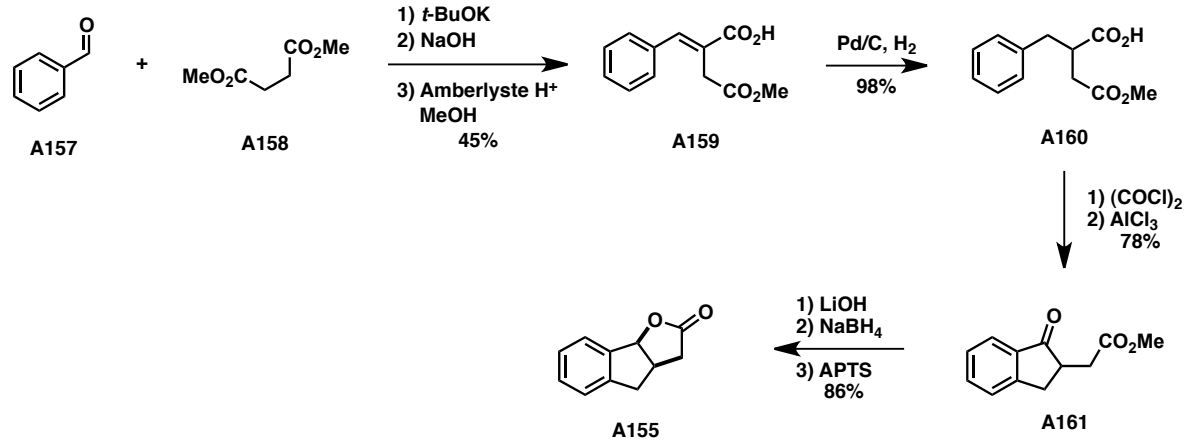


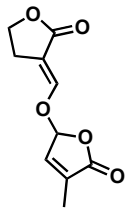
Schéma 34 : nouvelle voie de synthèse du GR24 de Zwanenburg

Cette dernière voie proposée par Zwanenburg *et al* présente comme seul intérêt l'obtention d'analogues diversement méthylés sur le cycle A en partant de benzaldéhydes substitués correspondants. Cependant, elle est loin d'être la plus efficace du fait que la synthèse du tricycle a été effectuée en 9 étapes et que la diversité moléculaire a été introduite dès la première étape de synthèse. De plus, cette voie ne permet pas l'accès à une synthèse asymétrique du GR24 car l'hydrogénation énantiosélective de **A159** n'a pas abouti.

ii. GR5

Le GR5 (Figure 33) fait partie des analogues synthétiques proposés par Johnson *et al*.[69] Il n'a pas été retenu comme référence dans les tests de caractérisation des strigolactones, car malgré une activité assez intéressante (uniquement testé en germination des plantes parasites à l'époque de sa première synthèse), il est environ 100 fois moins actif que le GR24.

105 Malik, H.; Rutjes, F. P. J. T.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7198-7203.



GR5
A162

Figure 33 : structure du GR5

iii. GR24-4OR

1. Version racémique

En 2011, Zwanenburg *et al* publient une voie d'accès à des analogues du GR24 hydroxylés en position C4 (Schéma 35).[106] A partir de la lactone **A155** obtenue suivant la voie synthétique précédemment développée,[99] une oxydation benzylique catalysée par du trichlorure de fer ($FeCl_3$)[107] et de l'hydroperoxyde de *tert*-butyle (TBHP) conduit à la cétolactone **A163**. Une réduction de Luche non sélective de **A163** conduit au mélange diastéréoisomérique **A164a** et **A164b** (1:1) avec un rendement de 82%.

Après une inversion de Mitsunobu, la lactone **A164b** est formylé et O-alkylé dans des conditions classiques pour conduire aux épimères **A165a** et **A165b** qui ont été acétylés pour donner les analogues acétylés **A166a** et **A166b**.

106 Malik, H.; Kohlen, W.; Jamil, M.; Rutjes, F. P. J. T.; Zwanenburg, B. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2286-2293.

107 Nakanishi, M.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 861-864.

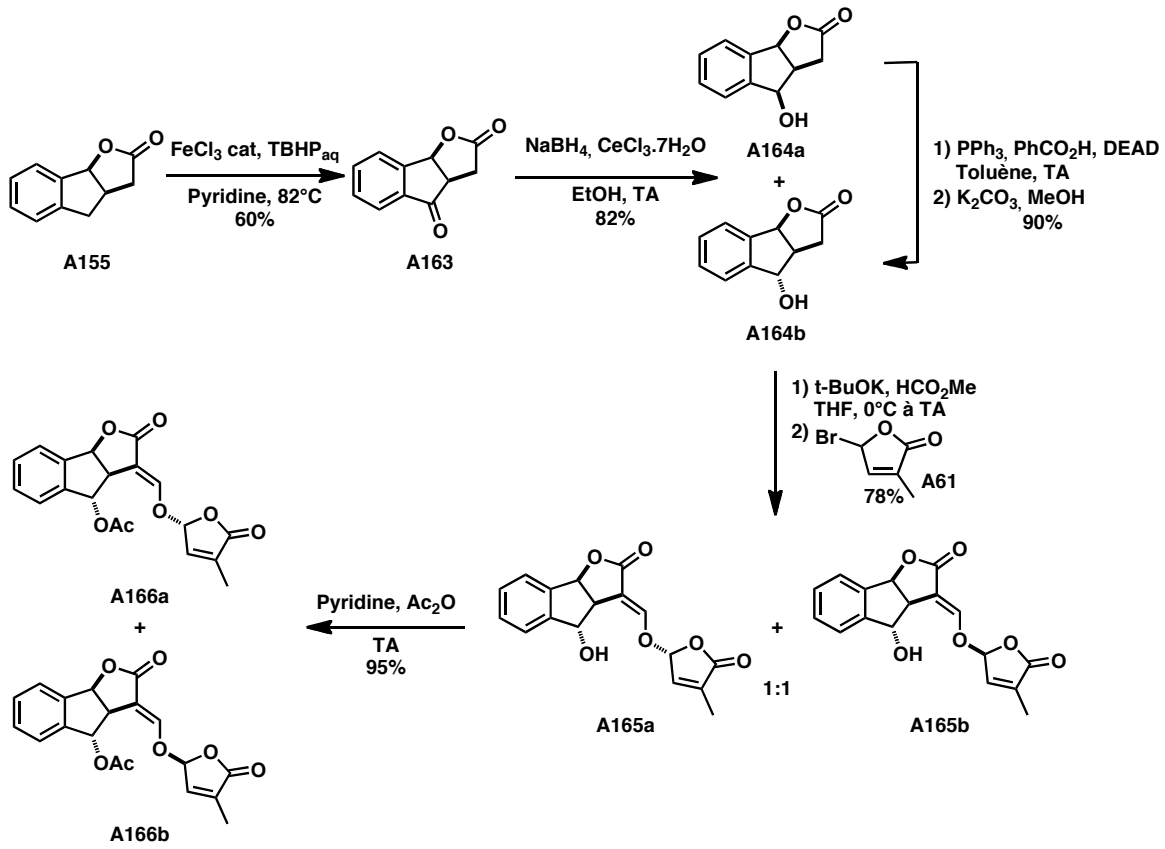


Schéma 35 : voie de synthèse des analogues GR24-4OR par Zwanenburg *et al*

2. Version asymétrique

Durant le déroulement de cette thèse, Takikawa *et al* on publié une voie d'accès asymétrique aux analogues GR24-4OR par un dédoublement cinétique enzymatique de l'alcool **A164b** (Schéma 36).[108]

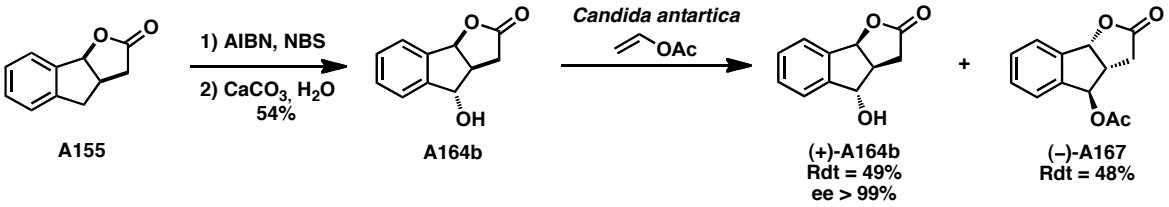


Schéma 36 : synthèse asymétrique des analogues GR24-4OR par dédoublement cinétique enzymatique

[108] Takikawa, H.; Imaishi, H.; Tanaka, A.; Jikumaru, S.; Fujiwara, M.; Sasaki, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1166-1168.

III. Présentation de la thèse

Comme présenté auparavant, les strigolactones possèdent de multiples activités biologiques. Initialement, leurs analogues ont longtemps été synthétisés pour mettre au point la germination suicide des graines de plantes parasites dans les champs avant le semis de la culture. La découverte récente des nouvelles activités biologiques (signaux de la mise en place de la symbiose endomycorhizienne (2005)[21] et hormone végétale contrôlant l'architecture de la plante (2008)),[19,31] justifie le développement de nouvelles voies d'accès efficaces et innovantes de ces composés. L'élaboration de nouveaux analogues via des modulations structurales pourrait permettre une meilleure efficacité et surtout une spécificité dans le rayon d'action de ces molécules avec comme objectif de réduire l'activité indésirable principale, la germination des plantes parasites.

Notre analogue de référence est le GR24. Celui-ci est la base sur laquelle ont été apportées les modulations structurales décrites dans cette thèse. L'aromaticité a été maintenue dans l'élaboration des nouveaux analogues pour des raisons de gain de stabilité en milieu de traitement et également une détection plus aisée au niveau des étapes de synthèses.

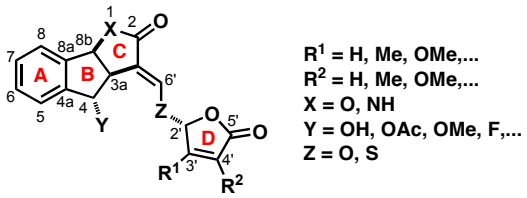


Figure 34 : diversité moléculaire du laboratoire sur la base du GR24

Dans notre travail (Figure 34), aucune modification majeure n'a été apportée sur le cycle A car son influence sur les activités biologiques semble assez faible.[109]

La stratégie de modulation structurale au laboratoire s'est concentrée sur la fonctionnalisation au niveau :

- du cycle B : en effet, huit des treize strigolactones naturelles possèdent une fonction hydroxy ou acétoxy au niveau de C4, ce qui semble être un point clef. Notre hypothèse a notamment été appuyée par les études « relation structure à activité » sur le modèle de la ramification des hyphes d'Akiyama *et al*[11] publiées en 2010 durant le déroulement de la thèse.
- du cycle C : les modifications sur ce cycle permettraient de moduler la réactivité du site « accepteur de Michael » (site d'action selon Zwanenburg *et al*[71])

[109] Mwakaboko, A. S.; Zwanenburg, B. *Plant & cell physiology* **2011**, *52*, 699-715.

- du cycle D : il a été montré que le motif furanone α,β-insaturée était indispensable et c'est donc en se basant sur celui-ci que des modifications pourraient être apportées au niveau C3' et C4'.
- de la liaison entre C et D : la liaison éther d'énol semble primordiale pour l'activité, il sera envisagé une modulation en changeant l'hétéroatome liant C à D.

Notre approche pour la recherche d'analogues spécifiques est basée sur ces modifications structurales tout en mettant au point une nouvelle voie de synthèse efficace et flexible de cette famille de molécules.

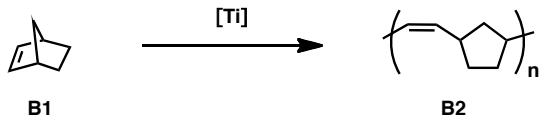
Chapitre B : Métathèse et addition de Kharasch

Chapitre B : Métathèse et addition de Kharasch

I. Utilisation de la métathèse pour la fonctionnalisation d'ène-yne

a. Métathèse d'oléfines : de la découverte aux catalyseurs de dernières générations

La réaction de métathèse, nom donné par Calderon *et al* provenant du grec signifiant « changement de position »,[110] a été observée pour la première fois dans les années 1950 par des pétrochimistes de Du Pont de Nemours & Co. dans une réaction de polymérisation du norbornène **B1** par ouverture d'oléfine (Schéma 37).[111]



B1 B2

Schéma 37 : formation du polynorbornène par métathèse[111a-c]

C'est en 1964 qu'elle commence véritablement à susciter l'intérêt du monde scientifique avec les travaux de Banks et Bailey[112] sur la transformation du propylène en éthylène et en butène par chauffage en présence d'un catalyseur au molybdène. Les premiers catalyseurs de métathèse sont des systèmes catalytiques muticomposants formés *in situ* à partir de métaux de transitions des colonnes IV, V, VI et VII, appelés communément « early transition metals ». On peut citer comme exemples représentatifs les systèmes catalytiques WCl_6 / $EtAlCl_2$, WCl_6 / Bu_4Sn, WCl_6 / $EtAlCl_2$ / EtOH (catalyseur de Calderon) et MoO_3 / SiO_2.[113] Cependant, ils sont peu utilisés en synthèse organique en raison de leur temps d'initiation relativement long. Ce n'est qu'en 1971 que Chauvin et Hérisson proposent un mécanisme très critiqué à l'époque avec l'intervention d'un métal carbène agissant comme catalyseur dans la réaction via la formation de métallacyclobutanes **B10** et **B12** (Schéma 38).[114]

---

110 Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scott, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3327-3329.

111 (a) Anderson, A. W.; Merckling, N. G. *U.S. Patent 2,721,189,* **1955** (b) Eleuterio, H. S. *German Patent 1,072,811* **1960** (c) Eleuterio, H. S. *Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 16005 (d) Eleuterio, H. S. *J. Mol. Catal.* **1991**, *65*, 55-61.

112 Banks, R. L.; Bailey, G. C. *Ind. Eng. Chem. Res. Dev.* **1964**, *3*, 170-&.

113 Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis, Wiley-VCH* **2003**.

114 Herisson, J. L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-&.

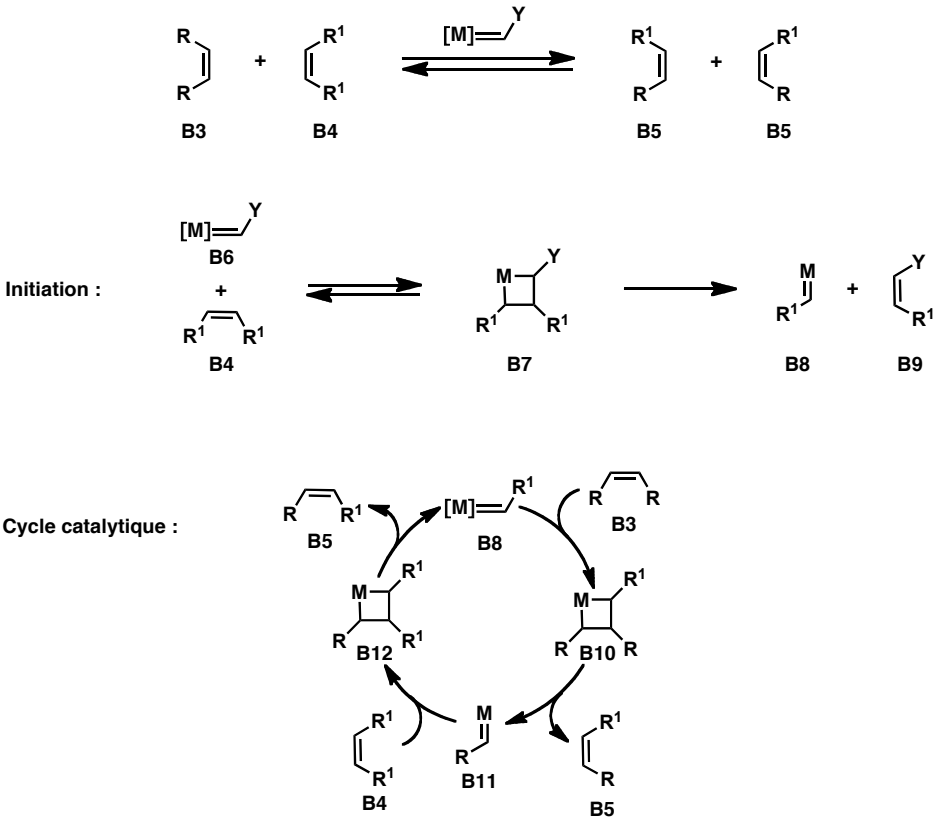
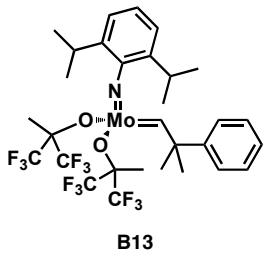


Schéma 38 : réaction de métathèse et mécanisme

En se basant sur ce mécanisme, de nombreuses équipes ont alors tenté d'isoler des alkylidènes métaux ou des métallacyclobutanes conduisant à la découverte des premiers catalyseurs de métathèse. Ainsi, en 1990, Schrock *et al* décrivent plusieurs dérivés du molybdène[115] dont le catalyseur dit de Schrock **B13** (Figure 35) est très efficace pour la catalyse de métathèse d'oléfines encombrées.[116]



B13

Figure 35 : catalyseur de Schrock

115 (a) Bazan, G. C.; Khosravi, E.; Schrock, R. R.; Feast, W. J.; Gibson, V. C.; O'Regan, M. B.; Thomas, J. K.; Davis, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8378-8387 (b) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.

116 (a) Schrock, R. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8141-8153 (b) Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 4592-4633.

Cependant, ce catalyseur a de nombreuses limitations notamment dues à sa grande sensibilité à l'oxygène et à l'humidité d'où l'utilisation impérative de boîtes à gants. De plus, ce dernier est peu tolérant aux groupes fonctionnels[117] Malgré ces restrictions, ce catalyseur est à l'origine de l'utilisation de la métathèse en synthèse organique, hors de son contexte industriel. Ces problèmes de tolérance fonctionnelle dans le cas de l'utilisation des « early transition metals » ont été en grande partie résolus grâce au développement de catalyseurs de moins haut degré d'oxydation à base de ruthénium par Grubbs *et al*. En se basant sur les premiers travaux de Michelotti et Keaveney sur la polymérisation de norbornène avec des hydrates de trichlorures de ruthénium(III) ($RuCl_3(H_2O)_n$),[118] le groupe de Grubbs propose un nouveau catalyseur à base de ruthénium(IV) alkylidène **B16** (Schéma 39).[119]

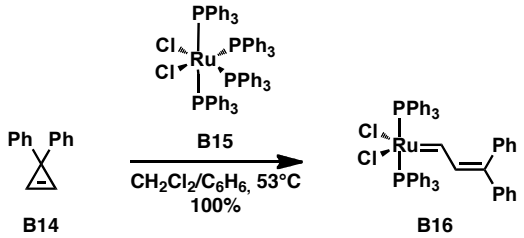


Schéma 39: premier catalyseur de Grubbs à base de ruthénium(IV)

Ce nouveau catalyseur **B16** est beaucoup plus stable que ses congénères des « early transition metals ». Il possède aussi une plus grande tolérance fonctionnelle. Cependant, il est également moins réactif et n'est utilisé que dans des réactions d'ouverture de cycles tendus.

Diverses études mécanistiques ont été effectuées. Il a été démontré que le mécanisme de la métathèse est de type dissociatif vis à vis des ligands phosphines (Schéma 40 : étape 1) en passant par un complexe métallacyclobutane à 14 e^- **B19** (Schéma 40). [120]

De plus, les études sur les ligands ont montré que les ligands halogénés doivent avoir l'effet *trans* le plus faible pour faciliter la chélation de l'oléfine, d'où le choix préférentiel du chlore

---

[117] (a) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. **1998**, 371-388 (b) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *34*, 18-29.

[118] Michelotti, F. W.; Keaveney, W. P. *Journal of Polymer Science Part A: General Papers* **1965**, *3*, 895-905.

[119] Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975.

[120] (a) Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897 (b) Aagaard, O. M.; Meier, R. J.; Buda, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7174-7182 (c) Adlhart, C.; Hinderling, C.; Baumann, H.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8204-8214 (d) Sanford, M. S.; Ulman, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749-750 (e) Adlhart, C.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3496-3510.

(Cl) par rapport au brome (Br) et à l'iode (I). Et contrairement aux ligands anioniques Cl, les catalyseurs les plus efficaces possèdent des ligands phosphines encombrés et meilleurs σ-donneurs facilitant l'étape dissociative (Schéma 40 : étape 1).

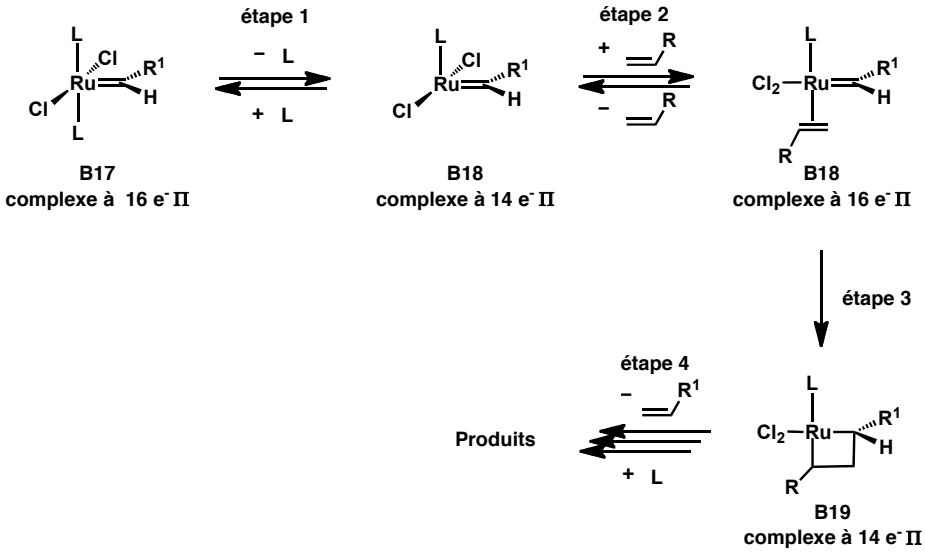


Schéma 40 : mécanisme de la métathèse catalysée par des alkylidènes de ruthénium par Grubbs *et al*

En se basant sur ces résultats, Grubbs *et al* ont alors mis au point un catalyseur bien plus actif portant son nom; le catalyseur Grubbs de première génération[121] **B20** (Grubbs I). Il possède deux ligands anioniques chlore (Cl) et deux ligands neutres tricyclohexylphosphine (PCy_3 : plus encombrée et meilleur σ-donneur que PPh_3) (Figure 36). De la même manière, Grubbs *et al* ont mis au point un catalyseur de seconde génération[122] **B21** (Grubbs II) (Figure 36) encore plus efficace possédant comme ligand un carbène *N*-hétérocyclique (NHC : σ-donneur) (H_2IMes) qui facilite et stabilise l'étape de chélation de l'oléfine en présence de la phosphine libre.[120d]

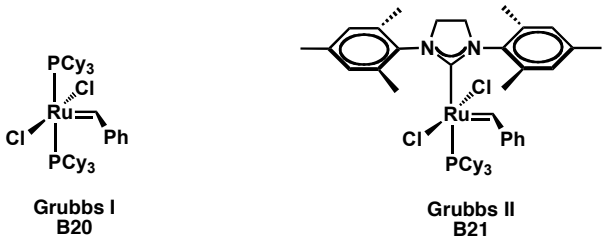
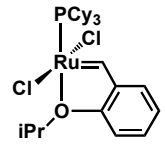


Figure 36 : catalyseurs de Grubbs I et Grubbs II`

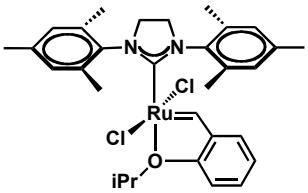
[121] (a) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039-2041 (b) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.

[122] Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.

Ces catalyseurs ont comme propriétés d'être performants dans de multiples réactions de métathèse tout en étant stables à l'air, à l'humidité et à la chaleur (Grubbs II est plus stable que Grubbs I à haute température). De plus, ils possèdent une grande tolérance fonctionnelle ce qui fait d'eux les catalyseurs les plus utilisés en métathèse par les chimistes de synthèse.[123] Par la suite, Grubbs, Schrock, Hoveyda (Figure 37), Blechert, Fürstner, Grela pour n'en citer que quelque uns se sont attachés à mettre au point des catalyseurs plus efficaces et plus robustes.[124] Ainsi, la famille des catalyseurs de métathèse à base de ruthénium possédant un ligand NHC compte à elle seule plus de 400 membres.[125]



Hoveyda - Grubbs I
B22



Hoveyda - Grubbs II
B23

Figure 37 : catalyseurs de Hoveyda – Grubbs de première[126] et seconde[127] génération

b. Classement des métathèses

Il existe 3 types principaux de métathèse (Schéma 41).

123 Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 4490-4527.

124 Lozano-Vila, A. M.; Monsaert, S.; Bajek, A.; Verpoort, F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4865-4909.

125 (a) Samojłowicz, C.; Bieniek, M. Ç.; Grela, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3708-3742 (b) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2009**, *110*, 1746-1787.

126 Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791-799.

127 Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.

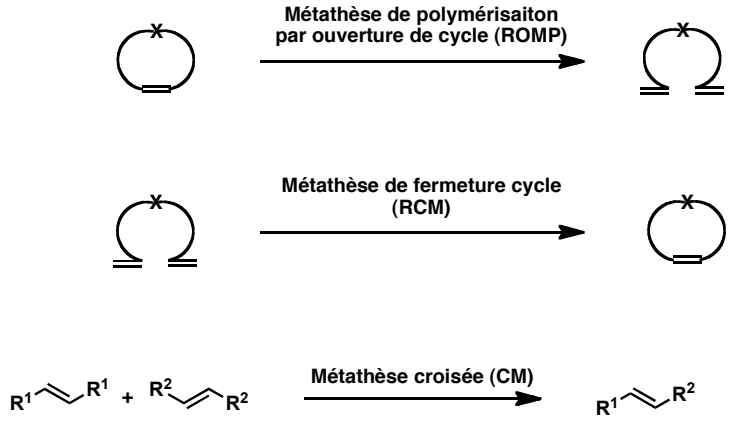


Schéma 41 : les 3 principaux types de métathèse

- Métathèse (de polymérisation) par ouverture de cycle (ROM(P))[128]

C'est la réaction qui a permis la découverte de la métathèse. Des cycles contraints insaturés peuvent être ouverts par des catalyseurs organométalliques suivi d'une polymérisation par métathèse croisée. La force motrice de ce type de réaction est le relâchement de la contrainte cyclique. Il faut un contrôle précis des conditions réactionnelles (durée, concentration, etc.) pour la synthèse du poly(oligo)mère désiré.

- Métathèse de fermeture de cycle (RCM)[129]

Contrairement à la métathèse de polymérisation par ouverture de cycle, la métathèse de fermeture de cycle permet la synthèse de cycles insaturés de 5 à 50 chaînons avec une sélectivtivité *E*/*Z* dépendant la taille du cycle formé. La faisabilité de la réaction nécessite aussi le passage par une barrière énergétique non négligeable et c'est certainement le type de métathèse le plus utilisé pour la synthèse de petites molécules organiques. La force motrice de cette réaction est tout d'abord entropique avec l'obtention de 2 entités à partir d'une seule molécule. De plus, la réaction est souvent irréversible et totale car elle génère de petites molécules volatiles (éthylène dans le cas de métathèse de diène) qui s'éliminent au fur et à mesure tirant ainsi l'équilibre thermodynamique en faveur de la fermeture de cycle.

- Métathèse croisée (CM)

Enfin, la métathèse croisée est certainement la métathèse la plus difficile à mettre en œuvre. Son contrôle est délicat du fait qu'aucune force motrice telle le relâchement de contrainte de

[128] Buchmeiser, M. R. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1565-1604.

[129] (a) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199-2238 (b) McReynolds, M. D.; Dougherty, J. M.; Hanson, P. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239-2258 (c) Monfette, S.; Fogg, D. E. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3783-3816.

cycle ou l'entropie ne conduit facilement au produit désiré.[113] Malgré tout, Grubbs *et al* ont tenté de rationaliser de manière empirique les réactivités des différents types d'oléfines.[130]

c. Application de la métathèse sur les motifs ène-yne

i. Généralités

Les alcènes et plus récemment les alcynes ont été étudiés pour la métathèse. Les principales différences résident dans les types de systèmes catalytiques utilisés. La métathèse d'oléfines utilise principalement des catalyseurs à base de ruthénium et de molybdène dans les cas difficiles,[124-125,129b] alors que la métathèse d'alcynes nécessite l'utilisation de catalyseurs à base de molybdène et de tungstène.[131] A la frontière de ces 2 motifs, on trouve la métathèse d'ène-yne qui est en fait une réorganisation de liaison entre un alcène et un alcyne pour obtenir un composé 1,3-diénique et ceci de façon intramoléculaire (RCEYM) ou intermoléculaire (EYCM).[132] C'est une réaction qui est économe en atome[133] et dont la force motrice est la stabilité enthalpique des diènes 1,3 conjugués. Pour les mêmes raisons que la métathèse d'oléfine, la version intermoléculaire de métathèse d'ène-yne est bien moins étudiée que la version intramoléculaire.

ii. Mécanisme

La métathèse d'ène-yne peut utiliser deux systèmes catalytiques opérant suivant des mécanismes différents et conduisant à des produits complémentaires. Ainsi, en plus des complexes organométalliques alkylidène à base de ruthénium, la réaction peut également être catalysée par des métaux de transition de basse valence, travaux initiés par le groupe de

---

130 Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370.

131 (a) Mortreux, A.; Blanchard, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 786-787 (b) Sashuk, V.; Ignatowska, J.; Grela, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7748-7751 (c) Furstner, A.; Davies, P. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2307-2320 (d) Bindl, M.; Stade, R.; Heilmann, E. K.; Picot, A.; Goddard, R.; FuÃàrstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9468-9470 (e) Heppekausen, J.; Stade, R.; Goddard, R.; Furstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11045-11057.

132 (a) Poulsen, C. S.; Madsen, R. *Synthesis* **2003**, *1*, 0001,0018 (b) Diver, S. T.; Giessert, A. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317-1382.

133 Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695-705.

Trost[134] utilisant des complexes à base de palladium(II), de platine(II), de ruthénium (II), et d'Ir(I).[135] Ils sont utilisés en général dans des métathèses ène-yne cyclisantes en passant par un mécanisme général de cyclisation oxydante pour former intermédiairement un métallacyclopentène **B27** qui peut ensuite subir soit une *β*-H-élimination (de manière préférentielle) conduisant à un adduit 1,3- ou 1,4-diéniques **B29**, soit une élimination réductrice conduisant à un bicyclobutène **B30**, ou enfin un clivage électrophile. Ces systèmes catalytiques mènent à des produits complémentaires à ceux de la catalyse aux complexes de ruthéniums alkylidènes qui sera le système catalytique développé en détail par la suite.

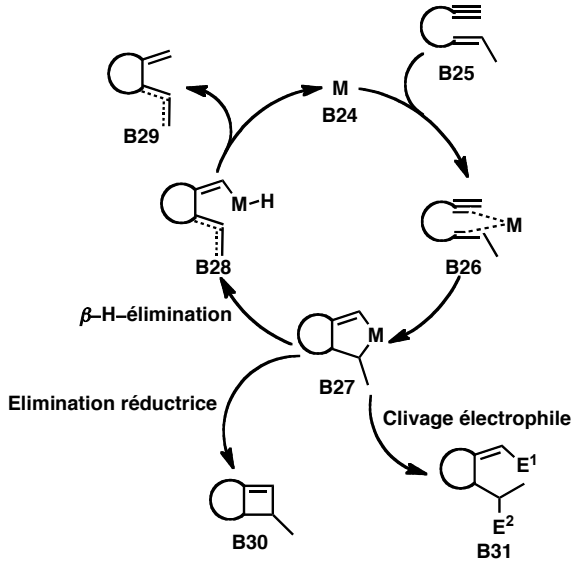


Schéma 42 : mécanisme général des métathèses catalysées par les métaux de transition de basse valence

En 1994, Kinoshita et Mori[136] ont été les premiers à étudier la métathèse ène-yne catalysée par des complexes de ruthénium(IV) vinylidène; parallèlement Grubbs *et al* ont proposé une version tandem diènyne.[137] Le mécanisme de la métathèse ène-yne est très complexe, il peut passer par 2 voies distinctes (Schéma 43).

---

134 (a) Trost, B. M.; Tanoury, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1636-1638 (b) Trost, B. M.; Trost, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1850-1852 (c) Trost, B. M.; Yanai, M.; Hoogsteen, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5294-5295.

135 Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813-834.

136 Kinoshita, A.; Mori, M. *Synlett* **1994**, *1994*, 1020,1022.

137 Kim, S.-H.; Bowden, N.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10801-10802.

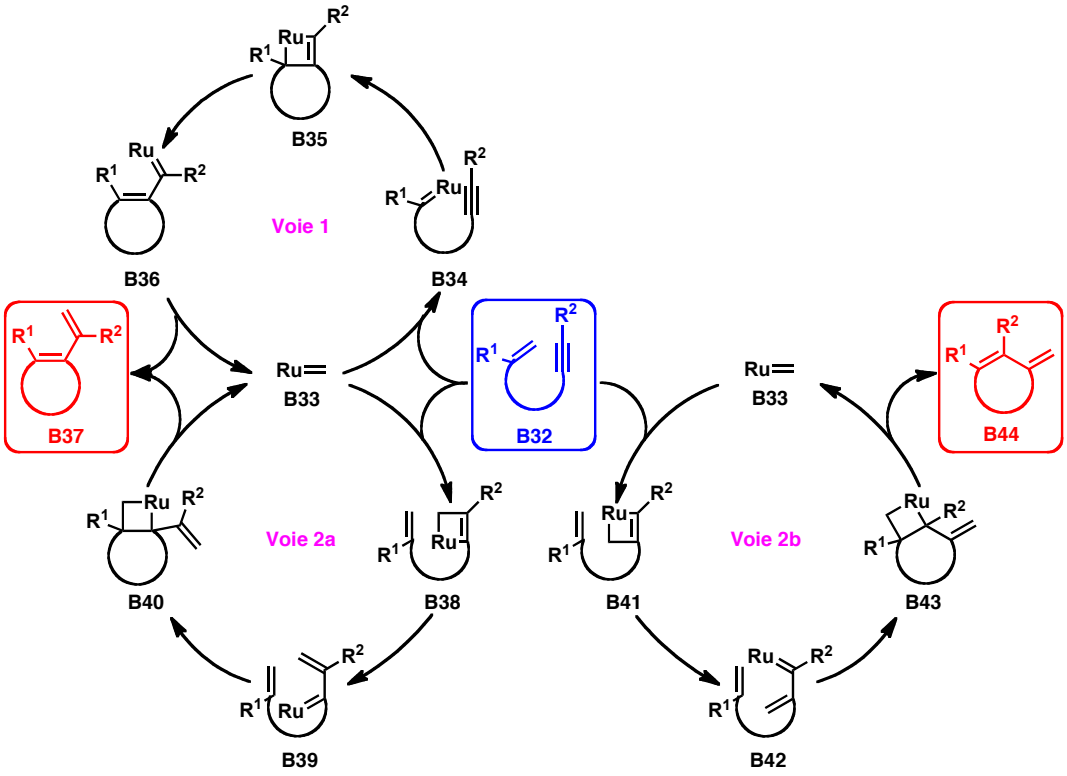


Schéma 43 : mécanismes de la métathèse ène-yne

L'espèce active est le complexe méthylène **B33** issu d'un premier « tour » de cycle catalytique « initiateur ». Deux voies sont donc possibles. Dans la voie 1, la première cycloaddition [2+2] s'effectue entre le complexe **B33** et la partie alcénique conduisant au métallacyclobutane **B35** qui donne le composé 1,3-diènique **B37** par rétro-cycloaddition. Dans la voie 2, la première cycloaddition [2+2] s'effectue entre le complexe **B33** et la partie alcynique. On a alors 2 régioisomères **B38** et **B41** possibles conduisant de la même manière que précédemment aux composés 1,3-dièniques **B37** et **B44**.

De nombreuses études mécanistiques ont montré que les 2 voies sont possibles et il n'y a pas de règle absolue. Cependant, la substitution de l'alcène est un paramètre influent. En effet, Fürstner *et al* ont montré qu'à partir de l'ényne **B44** en présence du complexe **B21** (0,01 équiv) dans le toluène à 90°C, on obtient le diène **B46** issu de la voie 1 avec un rendement de 89% sans isolement d'autres isomères.[138] Plus récemment, Mori *et al* ont effectué la même réaction à partir de l'ényne **B45** conduisant à un mélange équimolaire des isomères **B47** et **B48** respectivement issus des voies mécanistiques 1 et 2.[139] Ils ont également

[138] Fürstner, A.; Ackermann, L.; Gabor, B.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Mynott, R.; Stelzer, F.; Thiel, O. R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236-3253.

[139] Kitamura, T.; Sato, Y.; Mori, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 678-693.

isolé le composé cyclopropanique **B49** issu de l'élimination réductrice du métallacyclobutane correspondant.

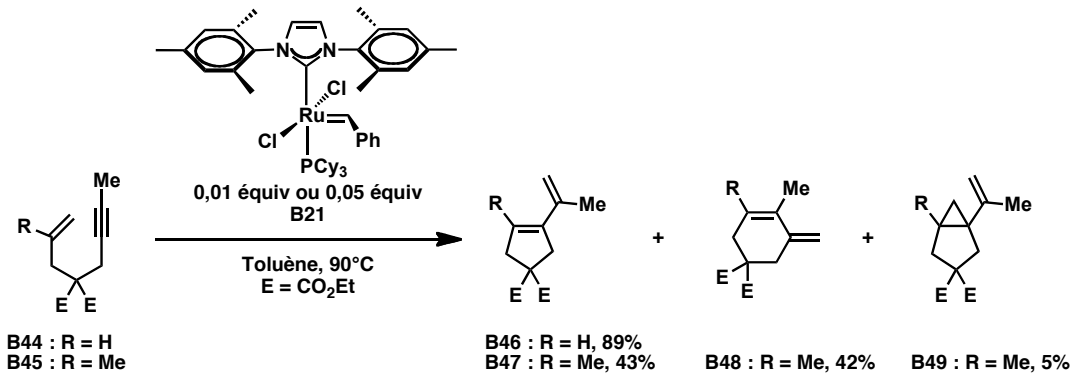


Schéma 44 : influence de la substitution de l'alcène sur le mécanisme de la métathèse ène-yne

Blechert *et al* ont été les premiers à étudier la version intermoléculaire de la métathèse ène-yne (Schéma 45).[140] En faisant varier les substituants sur le groupement propargyl, ils ont obtenu divers diènes 1,3 avec de bons rendements sans contrôle de la sélectivité *E*/*Z*. Dans cette première version de « cross métathèse ène-yne », seuls les alcènes et les alcynes terminaux ont pu être activés. D'autres études en utilisant notamment le catalyseur de Grubbs II ont permis le couplages croisé de composés insaturés diversement substitués.[141]

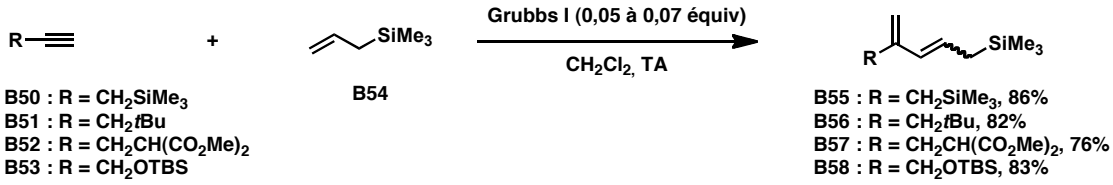


Schéma 45 : première métathèse éne-yne intermoléculaire

Blechert *et al* ont effectué un suivi de cette réaction de cross-métathèse par RMN montrant le complexe de ruthénium qui réagit plus rapidement avec l'alcyne vrai qu'avec l'alcène. Ainsi, Blechert *et al* ont proposé un mécanisme pour la métathèse croisée ène-yne qui est aujourd'hui communément admis par la communauté scientifique (Schéma 46).

Ils proposent une première chélation du complexe de ruthénium à l'alcyne avec une très bonne régiosélectivité lors de la cycloaddition [2+2] pour former le métallacyclobutène **B60**.

---

140 Stragies, R.; Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2518-2520.

141 (a) Smulik, J. A.; Diver, S. T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2271-2274 (b) Mori, M.; Tonogaki, K.; Nishiguchi, N. *J. Org. Chem.* **2001**, *67*, 224-226 (c) Giessert, A. J.; Brazis, N. J.; Diver, S. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3819-3822 (d) Kulkarni, A. A.; Diver, S. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3463-3466.

Il est à noter que les auteurs supposent que toutes les étapes sont réversibles même si cela n'a pas été prouvé. La rétro-cycloaddition du composé **B60** conduit au complexe alkylidène **B61** qui se chélate à une molécule d'allyltriméthylsilane **B54** pour donner un nouveau métallacyclobutane **B62** qui après une nouvelle rétro-cycloaddition et déchélation conduit au produit désiré **B56** et régénère en même temps le complexe ruthénium méthylène **B33**.

En résumé, le mécanisme de la métathèse ène-yne est très complexe et dépend de différents paramètres. Dans le cadre d'une métathèse ène-yne intramoléculaire, le complexe de ruthénium(IV) se chélate préférentiellement à l'alcène en empruntant la voie 1 (Schéma 43). Plus l'alcène est substitué, moins la sélectivité est bonne. Dans le cas d'une métathèse ène-yne intermoléculaire, le complexe de ruthénium(IV) se chélate préférentiellement à l'alcyne en empruntant la voie 2 (Schéma 43).

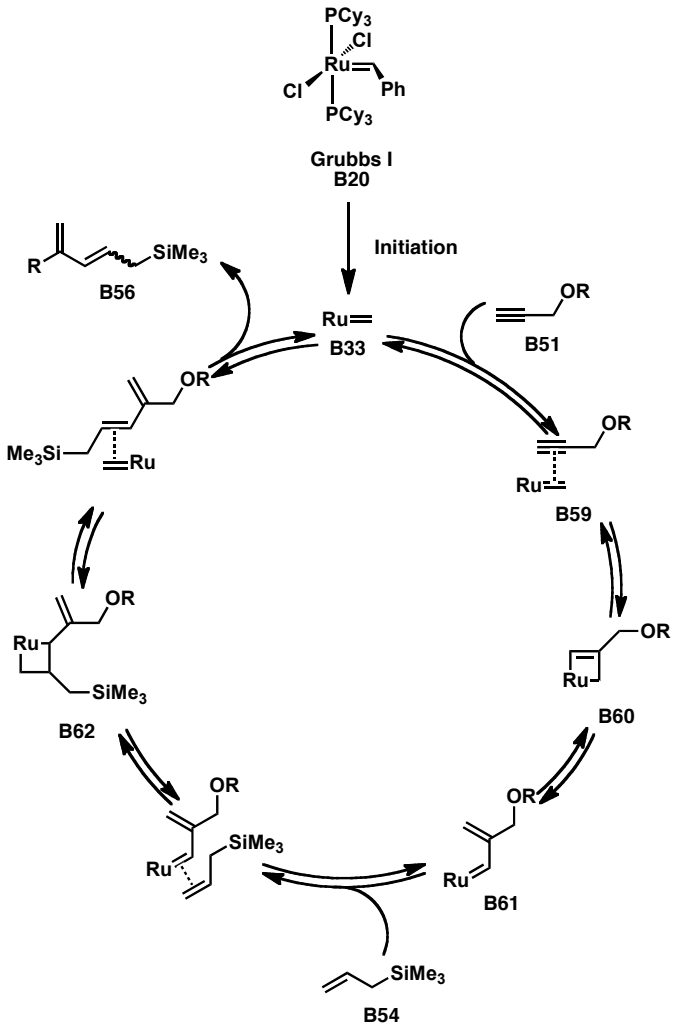


Schéma 46 : mécanisme de la métathèse croisée ène-yne par Blechert *et al*[140]

iii. Métathèse d'ène-yne intramoléculaire : application à la synthèse de noyaux aromatiques

La métathèse d'ène-yne intramoléculaire permet la formation de carbocycles insaturés qui peuvent être facilement fonctionnalisés pour la synthèse de noyaux aromatiques et hétéroatomiques hautement fonctionnalisés.[142]

1. Synthèse de noyaux aromatiques

a. Synthèse par métathèse ène-yne croisée

Dans le cas de la métathèse ène-yne, on obtient des diènes 1,3 qui sont des précurseurs de réactions de Diels-Alder.[143] Cette stratégie de formation de carbocycles à 6 chaînons a été notamment développée par Kotha *et al* pour la synthèse des dérivés de phénylalanine hautement fonctionnalisés (Schéma 47).[144] En partant des acides aminés propargylés **B63**, la séquence EYCM avec l'acétate d'allyle **B64** en présence du catalyseur de Grubbs I suivie d'une Diels-Alder avec l'acétylènedicarboxylate de diméthyle donne alors le diène **B65**. Ce dernier conduit aux phénylalanines fonctionnalisées **B67** après une aromatisation par oxydation en présence de la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ).

---

142 (a) Donohoe, T. J.; Orr, A. J.; Bingham, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 2664-2670 (b) Donohoe, T. J.; Fishlock, L. P.; Procopiou, P. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5716-5726 (c) van Otterlo, W. A. L.; de Koning, C. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3743-3782.

143 (a) Moreno-Manas, M.; Pleixats, R.; Santamaria, A. *Synlett* **2001**, *2001*, 1784,1786 (b) Rosillo, M.; Casarrubios, L.; DomInguez, G.; PÈrez-Castells, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7029-7031 (c) Guo, H.; Madhushaw, R. J.; Shen, F.-M.; Liu, R.-S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5627-5637 (d) Dolhem, F.; Lièvre, C.; Demailly, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 2336-2342 (e) Lee, H.-Y.; Kim, H. Y.; Tae, H.; Kim, B. G.; Lee, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3439-3442 (f) Chattopadhyay, S. K.; Roy, S. P.; Ghosh, D.; Biswas, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6895-6898 (g) Ikeuchi, Y.; Saitoh, T.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2477-2480 (h) Virolleaud, M.-A.; Piva, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 1606-1612 (i) Ben-Othman, R.; Othman, M.; Coste, S.; Decroix, B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 559-567 (j) Ogasawara, M.; Watanabe, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *Organometallics* **2008**, *27*, 6565-6569 (k) Spandl, R. J.; Rudyk, H. A. l.; Spring, D. R. *Chem. Commun.* **2008**, 3001-3003 (l) Aljarilla, A.; Murcia, M. C.; Csákÿ, A. G.; Plumet, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 822-832 (m) Kotha, S.; Meshram, M.; Tiwari, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2065-2092.

144 (a) Kotha, S.; Halder, S.; Brahmachary, E.; Ganesh, T. *Synlett* **2000**, *2000*, 0853,0855 (b) Kotha, S.; Halder, S.; Brahmachary, E. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9203-9208.

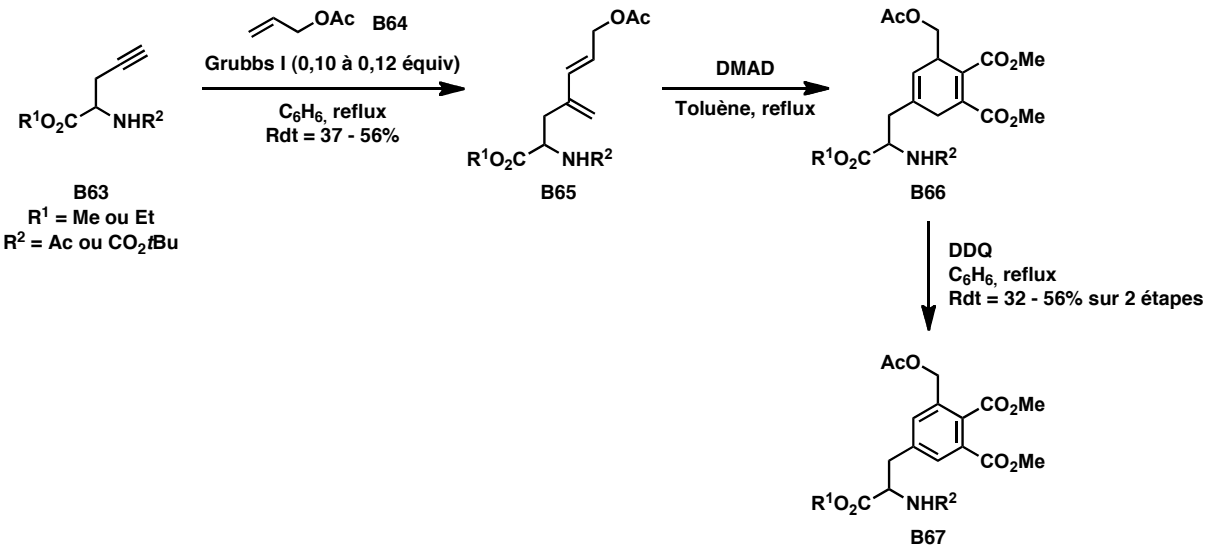


Schéma 47 : synthèse d'analogues de phénylalanine par une séquence EYCM – Diels-Alder suivie d'oxydation au DDQ

Botta *et al* ont effectué la synthèse asymétrique des énantiomères d'un agent antifongique appelé le bifonazole **B71** en utilisant cette même séquence réactionnelle EYCM – Diels-Alder en partant des aromatiques propargylés énantiopurs **B68** et **B72** issus d'un dédoublement cinétique enzymatique (Schéma 48).[145] Il est à noter que dans la voie synthétique de l'énantiomère (−)-(***R***)**-B71**, la métathèse ène-yne a été effectuée dans les conditions développées par Diver *et al* en présence du 1,5-cyclooctadiène en tant que donneur de carbone.[146]

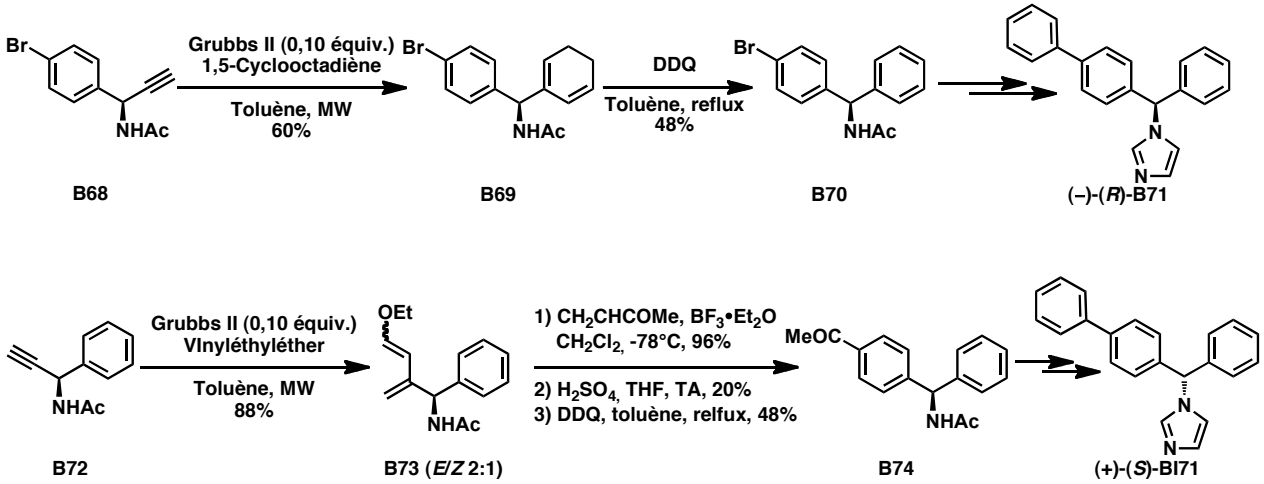


Schéma 48 : synthèse des énantiomères du bifonazole par Botta *et al*

[145] (a) Castagnolo, D.; Renzulli, M. L.; Galletti, E.; Corelli, F.; Botta, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2893-2896 (b) Castagnolo, D.; Giorgi, G.; Spinosa, R.; Corelli, F.; Botta, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 3676-3686.

[146] Peppers, B. P.; Kulkarni, A. A.; Diver, S. T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2539-2542.

b. Synthèse par métathèse ène-yne intramoléculaire

Dans sa version intramoléculaire, la séquence RCEYM – Diels-Alder a permis l'obtention d'aromatiques bicycliques notamment illustrée par les premiers travaux de Kotha *et al* pour la synthèse d'acides aminés indaniques (Schéma 49).[147]

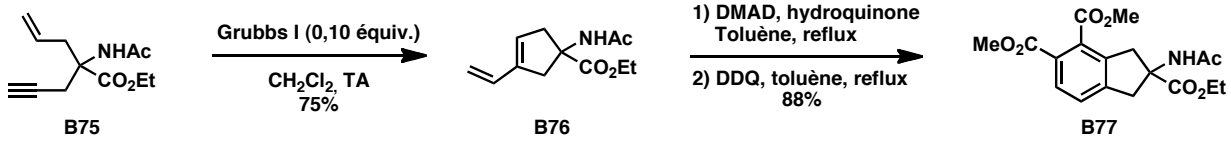


Schéma 49 : synthèse d'acides aminés indaniques par Kotha *et al*

Kozmin *et al* ont également utilisé pour leur étude méthodologique de formation d'énones hautement fonctionnalisées, une métathèse ène-yne intramoléculaire entre des siloxyalcynes et des alcènes permettant l'obtention d'un motif indénique avec un très bon rendement de 88% en 2 étapes (Schéma 50).[148]

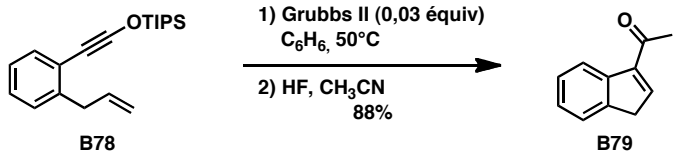


Schéma 50 : synthèse d'indène fonctionnalisé par une séquence RCEYM – Diels-Alder

2. Synthèse de noyaux hétéroatomiques

L'utilisation de la métathèse ène-yne pour la synthèse de cycles hétéroatomiques est beaucoup plus restreinte que la version ène-ène. Cependant, elle a été appliquée pour la synthèse de pyrroles,[149] d'indoles[150] et de furanes.[151] Une illustration originale est le travail du groupe de

147 (a) Kotha, S.; Sreenivasachary, N.; Brahmachary, E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2805-2808 (b) Kotha, S.; Sreenivasachary, N.; Brahmachary, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 787-792.

148 Schramm, M. P.; Reddy, D. S.; Kozmin, S. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 4274-4277.

149 (a) Furstner, A.; Szillat, H.; Gabor, B.; Mynott, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8305-8314 (b) Kitamura, T.; Sato, Y.; Mori, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9649-9657 (c) Gonz·lez-GÛmez, l.; DomÌnguez, G.; PÈrez Castells, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7267-7270 (d) Dieltiens, N.; Moonen, K.; Stevens, C. V. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 203-214.

Stevens qui ont développé une méthodologie efficace par métathèse ène-yne pour la synthèse de phosphonopyrroles (Schéma 51).[149d]

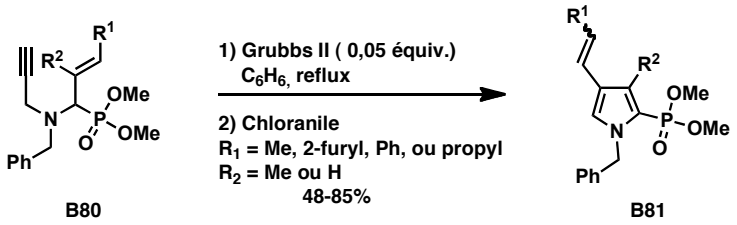


Schéma 51 : synthèse de phosphonopyrroles par métathèse ène-yne intramoléculaire par Stevens *et al*

II. Utilisation et développement de la cyclisation radicalaire avec transfert d'atome (ATRC)

a. Découverte de « l'effet peroxyde » par Kharasch

L'utilisation de l'addition radicalaire avec transfert d'atome (ATRA)[152] a pour origine la découverte de « l'effet peroxyde » par Kharasch *et al* en 1937. Ils se sont rendus compte que le bromure d'hydrogène (HBr) s'additionne de manière anti-Markovnikov sur des alcènes non-symétriques en présence de peroxyde d'alkyle comme initiateur implicant des radicaux libres en tant qu'intermédiaires réactionnels (Schéma 52).[153]

---

150 Rosillo, M.; Dominguez, G.; Casarrubios, L.; Amador, U.; Perez-Castells, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2084-2093.

151 (a) Evanno, L.; Nay, B.; Bodo, B. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1559 - 1565 (b) Yang, Y.-K.; Choi, J.-H.; Tae, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6995-6998.

152 (a) Matyjaszewski, K.; Xia, J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2921-2990 (b) Clark, A. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 1-11 (c) Chen, X.; Zheng, Y.; Shen, Y. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1777-1830 (d) Tsarevsky, N. V.; Matyjaszewski, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2270-2299 (e) Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395-3442 (f) Pintauer, T.; Matyjaszewski, K. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1087-1097 (g) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A. *Chem. Rev.* **2009** (h) Eckenhoff, W. T.; Pintauer, T. *Catal. Rev.-Sci. Eng.* **2010**, *52*, 1-59.

153 Kharasch, M. S.; Engelmann, H.; Mayo, F. R. *J. Org. Chem.* **1937**, *02*, 288-302.

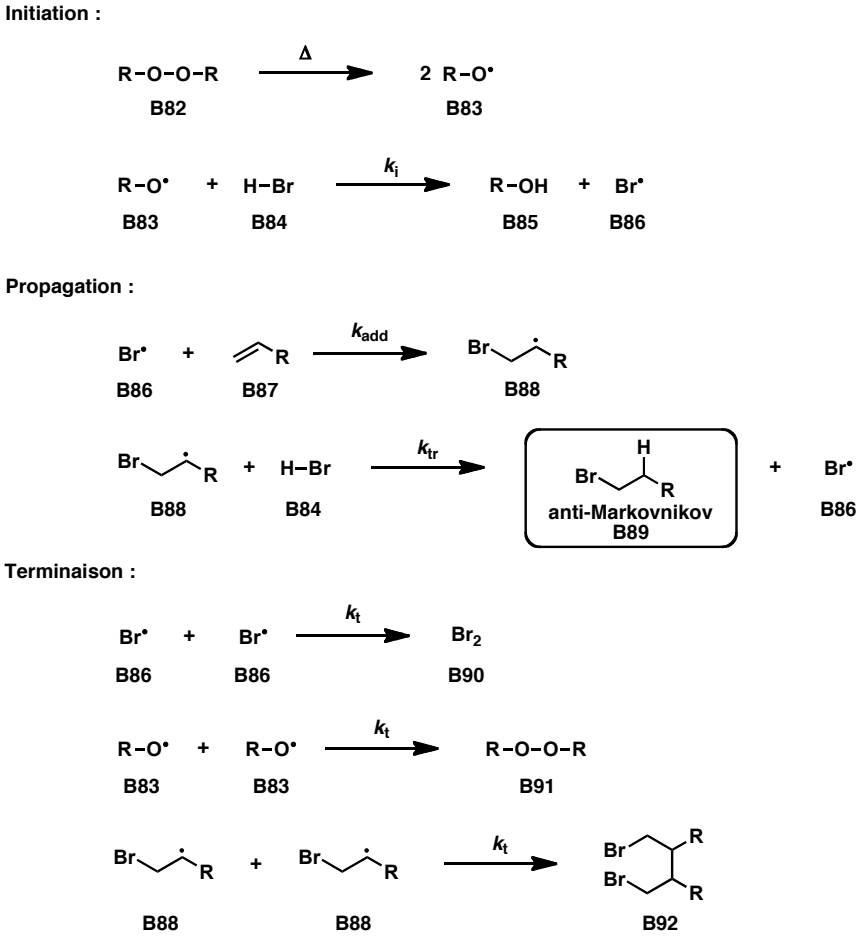


Schéma 52 : addition anti-Markovnikov de HBr sur des alcènes non symétriques en présence de peroxyde (k_i : constante d'initiation, k_a : constante d'addition, k_{tr} : constante de transfert, k_t : constante de terminaison)

A partir de cette découverte majeure, le groupe de Kharasch a montré qu'il est possible d'additionner des alcanes tels que le tétrachlorure de carbone (CBr_4) ou le tétrachlorure de carbone (CCl_4) sur des alcènes en présence d'initiateurs radicalaires ou de lumière.[154] Cette réaction, communément appelée addition de Kharasch ou ATRA, permet l'obtention du produit mono-adduit avec de bons rendements dans le cas d'oléfines simples (hexène, octène,…) mais dans le cas où les insaturations utilisées sont plus activées de type styrène ou acrylonitrile, il y a une forte chute de rendement du composé mono-adduit en faveur d'oligomères et polymères. Cela est rationalisable par les valeurs des constantes de vitesse (Tableau 3).

N°	Alcène	k_{tr} ($M^{-1}s^{-1}$)	k_p ($M^{-1}s^{-1}$)	k_{tr} / k_p

[154] (a) Kharasch, M. S.; Jensen, E. V.; H., U. W. *Science* **1945**, *102*, 128 (b) Kharasch, M. S.; Urry, W. H.; Jensen, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1626-1626.

1	Ethylène	259	16	16,2
2	Hexène	320	22	14,5
3	Acétate de vinyle	2400	2300	1,04
4	Acrylonitrile	0,17	1960	0,0000865
5	Acrylate de méthyle	0,26	2090	0,000124
6	Méthacrylate de méthyle	0,12	515	0,000233
7	Styrène	1,8	165	0,0109

Tableau 3 : constantes de vitesse pour la polymérisation radicalaire en présence de CCl_4 à 60°C; k_{tr} : constante de transfert; k_p : constante de polymérisation

Dues à ces difficultés de contrôle de la sélectivité (mauvais contrôle de la constante de transfert de chaîne k_{tr}/k_p), l'intérêt de l'ATRA est resté dans un premier temps restreint au monde de la synthèse organique.

b. Utilisation de métaux de transition

i. Découverte fortuite de Minisci

En 1956,[155] Minisci *et al* ont découvert de manière fortuite qu'en effectuant la polymérisation de l'acrylonitrile dans le tétrachlorure de carbone et dans un autoclave en acier, ils obtenaient une forte proportion de produit mono-adduit. Ils ont proposé un mécanisme faisant intervenir du trichlorure de fer ($FeCl_3$) issu de la corrosion de l'autoclave (Schéma 53). Cela permettrait d'augmenter significativement la constante de transfert de chaîne marquant ainsi le début du développement de l'ATRA contrôlée.[156]

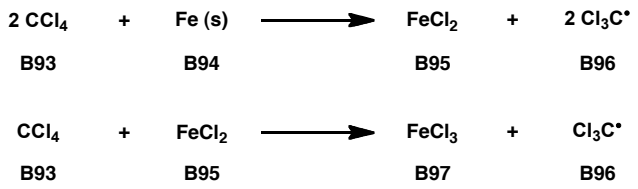


Schéma 53 : génération de $FeCl_3$ par dégradation de l'autoclave en présence de CCl_4

[155] De Malde, M.; Minisci, F.; Pallini, U.; Volterra, E.; Quilico, A. R. *Chim. Ind. (Milan, Italy)* **1956**, *38*, 371-382.

[156] (a) Minisci, F. *Gazz. Chim. Ital.* **1961**, *91*, 386-389 (b) Minisci, F.; Pallini, U. *Gazz. Chim. Ital.* **1961**, *91*, 1030-1036 (c) Minisci, F.; Galli, R. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 533-538 (d) Minisci, F.; Cecere, M.; Galli, R. *Gazz. Chim. Ital.* **1963**, *93*, 1288-1294 (e) Minisci, F.; Galli, R. *Chim. Ind. (Milan, Italy)* **1963**, *45*, 1400-1401 (f) Minisci, F. *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 165-171.

Depuis cette première découverte, de nombreux complexes se sont révélés actifs en ATRC. On retrouve les métaux de transition tels que le cuivre,[152b,157] le fer,[158] le ruthénium[159] ou le nickel[160] qui contrôlent la sélectivité lors de l'addition radicalaire et permettent l'activation d'un plus grand panel de composés halogénés tels que les halogénures aromatiques,[156f,161] la *N*-chloroamine[156f] ou les halogénures de sulfonylalcanes.[162]

ii. Les variantes de l'ATRA

Suite à la découverte de « l'effet peroxyde » et l'utilisation des métaux de transition pour contrôler la sélectivité de l'addition, deux types majeurs de réaction ont été mis au point dans les domaines des polymères et de la chimie organique de synthèse : la polymérisation radicalaire avec transfert d'atome (ATRP) et la cyclisation radicalaire avec transfert d'atome (ATRC).

1. Polymérisation radicalaire avec transfert d'atome (ATRP)

Szwarc *et al* ont été les premiers à découvrir en 1956 la polymérisation anionique vivante qui a révolutionné la chimie des polymères.[163] Une polymérisation est dite vivante si les réactions

---

157 (a) Steiner, E.; Martin, P.; Belluš, D. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 983-985 (b) Metzger, J. O.; Mahler, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 902-904.

158 (a) Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N. K. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 519-564 (b) Forti, L.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2077-2078 (c) Bellesia, F.; Forti, L.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 961 - 971 (d) Forti, L.; Ghelfi, F.; Libertini, E.; Pagnoni, U. M.; Soragni, E. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17761-17768.

159 Severin, K. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 217-224.

160 Gossage, R. A.; van de Kuil, L. A.; van Koten, G. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 423-431.

161 (a) Caronna, T.; Citterio, A.; Ghirardini, M.; Minisci, F. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 793-796 (b) Baban, J. A.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1981**, 161-166.

162 (a) Asscher, M.; Vofsi, D. *J. Chem. Soc.* **1961**, 2261-2264 (b) Truce, W. E.; Wolf, G. C. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1727-1732 (c) Amiel, Y. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3867-3870 (d) Kamigata, N.; Sawada, H.; Kobayashi, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3793-3796 (e) Block, E.; Aslam, M.; Eswarakrishnan, V.; Gebreyes, K.; Hutchinson, J.; Iyer, R.; Laffitte, J. A.; Wall, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4568-4580.

163 (a) Szwarc, M. *Nature* **1956**, *178*, 1168-1169 (b) Szwarc, M.; Levy, M.; Milkovich, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2656-2657.

de propagation de chaîne et de terminaison qui la composent sont des phénomènes réversibles conduisant ainsi à des polymères de tailles et de structures contrôlées.

En 1995 en se basant sur les travaux développés dans le domaine de l'ATRA, Matyjaszewski et Sawamoto ont publié de manière indépendante et révolutionnaire des travaux similaires portant sur la polymérisation radicalaire avec transfert d'atome catalysée par des métaux de transition.[164]

Matyjaszewski *et al* ont effectué la polymérisation vivante du styrène en présence du chlorure de cuivre(I) avec la 4,4-bipyridine comme ligand bidendate dans le dichloroéthane à 130°C conduisant au polymère **B100** avec une conversion de 95% et un indice de distribution du polymère (IDP) très faible (entre 1,30 et 1,45).

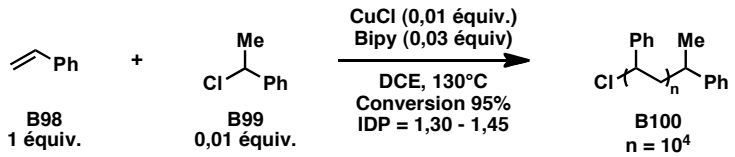


Schéma 54 : polymérisation contrôlée du styrène par Matyjaszewski *et al*[164b]

Sawamoto *et al* ont effectué la polymérisation vivante de l'acrylate de méthyle en présence d'un complexe de ruthénium(II) dans le toluène à 60°C conduisant au polymère **B103** avec une conversion de 90% et un très bon indice de distribution du polymère (IDP) (entre 1,30 et 1,40).

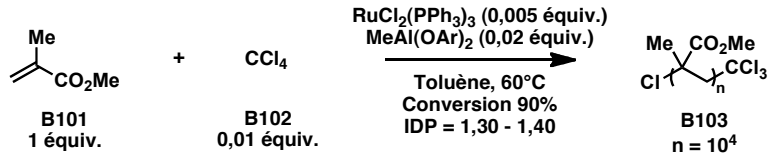


Schéma 55 : polymérisation contrôlée de l'acrylate de méthyle par Sawamoto *et al*[164a]

La première étape de la polymérisation radicalaire est la rupture homolytique de la liaison halogène–carbone catalysée par le complexe de métal de transition **B105** conduisant à un radical alkyle et un nouveau complexe métallique de degré d'oxydation +1 (Schéma 56). Ce radical **B106** peut alors soit initier la polymérisation par addition sur une double liaison d'un nouveau monomère, soit se propager, soit subir une terminaison et se dimériser ou enfin être désactivé par le complexe **B107**. En ATRP, la formation de radicaux est réversible et la

[164] (a) Kato, M.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M.; Higashimura, T. *Macromolecules* **1995**, *28*, 1721-1723
(b) Wang, J.-S.; Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5614-5615.

concentration instantanée en radical dans le milieu réactionnel est très faible car l'équilibre (défini par la constante $K_{ATRP} = k_a/k_d$) entre l'activation (k_a) et la désactivation (k_d) est très en faveur de la désactivation. Cela permet de minimiser les réactions de terminaison et de contrôler la distribution de la taille des polymères obtenus. [165] De plus, on peut synthétiser de cette manière différents types de copolymères branchés, hyperbranchés, dendrimériques ou cycliques hautement fonctionnalisés par introduction séquentielle de monomères.[166]

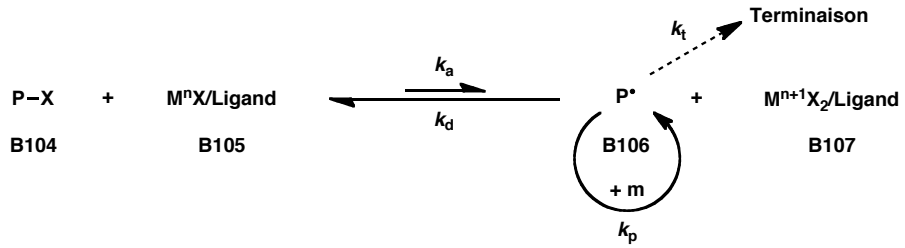


Schéma 56 : principe de la polymérisation radicalaire vivante (m : monomère, k_a : constante d'activation, k_d : constante de désactivation, k_p : constante de propagation, k_t : constante de terminaison)

2. Cyclisation radicalaire avec transfert d'atome (ATRC)

La synthèse efficace de composés cycliques reste un défi de la chimie organique moderne. De nombreuses méthodologies pour la formation de cycles impliquent la chimie radicalaire.[167] On retrouve notamment les travaux de Giese (addition radicalaire sur des oléfines via les dérivés de l'étain)[168] et de Curran (réaction radicalaire avec transfert d'atome d'iode).[169] En général, ces systèmes réactionnels font intervenir des organostannanes ou des organosilanes en tant que réducteur radicalaire. Dans ce cas, ils présentent des inconvénients non seulement dus à la toxicité des réactifs impliqués mais sont souvent des méthodes réductives conduisant à des composés cycliques non fonctionnalisés. De plus, l'introduction initiale de réducteur conduit en général à un mélange de produits dû à une réduction précoce avant cyclisation.

165 Coessens, V.; Pintauer, T.; Matyjaszewski, K. *Prog. Polym. Sci.* **2001**, *26*, 337-377.

166 Matyjaszewski, K.; Davis, T. P. *Handbook of Radical Polymerization, Wiley-VCH* **2002**.

167 (a) Curran, D. P. *Synthesis* **1988**, *1988*, 489,513 (b) Curran, D. P. *Synthesis* **1988**, *1988*, 417,439 (c) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237-1286 (d) Curran, D. *Comprehensive organic synthesis, Pergamon Press, Oxford* **1992**.

168 Giese, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 553-565.

169 Curran, D. P.; Chen, M. H.; Kim, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2489-2490.

Dans le cas où aucun réducteur n'est utilisé (avec transfert d'atome), le contrôle de la diastéréosélectivité du nouveau centre stéréogène créé est très faible.

Suite aux développements de l'ATRA par l'utilisation catalytique de métaux de transition, la version intramoléculaire ou cyclisation radicalaire avec transfert d'atome se révèle ainsi une alternative intéressante pour la construction de systèmes cycliques de tailles variées.[152b]

Deux types de complexes de métaux de transition se distinguent par leur efficacité : les complexes à base de cuivre(I) et les complexes à base de ruthénium(II).

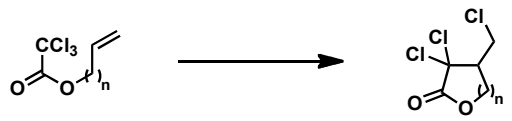
iii. Utilisation de complexes de cuivre(I)[152b,152f,152h]

1. Réactivité générale

La première ATRC catalysée par un complexe à base de cuivre[151b,151f,151h] a permis la synthèse de *γ*–lactone trichlorée **B109** (n = 1) à partir de trichloroester **B108** (n = 1) possédant une insaturation (Schéma 57).[170] La réaction était très sélective et efficace mais nécessitait des températures relativement élevées (> 110°C) et un taux élevé en catalyseur (Tableau 4 : entrées 1-4). Des améliorations ont été apportées par l'introduction de ligands azotés multidendates (*vide infra*) permettant une diminution de la charge catalytique (Tableau 4 : entrées 5-7 et 10-13) et de la température de réaction (Tableau 4 : entrées 5-8 et 10-13).[171]

[170] (a) Nagashima, H.; Wakamatsu, H.; Itoh, K.; Tomo, Y.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2395-2398 (b) Nagashima, H.; Seki, K.; Ozaki, N.; Wakamatsu, H.; Itoh, K.; Tomo, Y.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 985-990.

[171] (a) Pirrung, F. O. H.; Hiemstra, H.; Nico Speckamp, W.; Kaptein, B.; Schoemaker, H. E. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12415-12442 (b) De Campo, F.; Lastecoueres, D.; Verlhac, J.-B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2000**, 575-580.



B108 **B109**

Schéma 57 : formation de lactones trichlorés B109 à partir de trichloroesters B108 par ATRC

N°	Catalyseurs (équiv.)	n	Solvant	T (°C)	Temps (h)	Conversion	Rendement
1	CuCl (0,30)[170]	1	CH_3CN	110	16	72	34%
2	CuCl (0,30)[170]	1	*i*PrOH	110	16	21	3%
3	CuCl (0,30)[170]	1	CH_3CN	110	16	97	59%
4	CuCl (0,30)[170]	1	CH_3CN	110	16	98	95%
5	CuCl/PMDETA (0,10)[171b]	1	DCE	80	12-48	-	48%
6	CuCl/TPEDA (0,10)[171b]	2	DCE	80	12-48	-	99%
7	CuCl/TPMA (0,03)[171b]	2	DCE	80	12-48	-	90%
8	CuCl/2,2'-Bipy (0,30)[171a]	3	DCE	84	18	100	60%
9	CuCl/2,2'-Bipy (0,30)[171a]	3	DCE	130	2,5	100	58%
10	CuCl/TPEDA (0,10)[171b]	3	DCE	80	12-48	-	53%
11	CuCl/TPMA (0,10)[171b]	3	DCE	80	12-48	-	53%
12	CuCl/TPEDA (0,10)[171b]	4	DCE	80	12-48	-	51%
13	CuCl/TPMA (0,10)[171b]	4	DCE	80	12-48	-	70%

Tableau 4 : différentes conditions pour la formation de lactones trichlorées BI114 à partir de trichloroesters BI115 par ATRC (PMDETA : *N,N,N',N'',N''*-pentaméthyldiéthylènetriamine, 2,2'-Bipy : 2,2'-bipyridine, TPEDA = *N,N,N',N'*-tétrakis(2-pyridylméthyl)éthylènediamine, TPMA : tris(2-pyridyl)méthylamine) (Figure 38)

Les complexes de cuivre(I) permettent également la synthèse de macrocycles[171b] et la synthèse de γ-lactames (Schéma 58). En général, cette réaction nécessite des températures de réaction élevées (80-140°C) [172] pour l'interconversion des différents rotamères du trichloroamide **B110**. Seul le conformère *anti* permet la cyclisation (Schéma 59). La protection de l'azote permet la régulation de cet équilibre *syn-anti* abaissant ainsi la température de réaction (Tableau 5).[173]

[172] (a) Nagashima, H.; Wakamatsu, H.; Itoh, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 652-653 (b) Nagashima, H.; Ara, K.-i.; Wakamatsu, H.; Itoh, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 518-519 (c) Nagashima, H.; Ozaki, N.; Ishii, M.; Seki, K.; Washiyama, M.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 464-470.

[173] Iwamatsu, S.-I.; Matsubara, K.; Nagashima, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9625-9631.

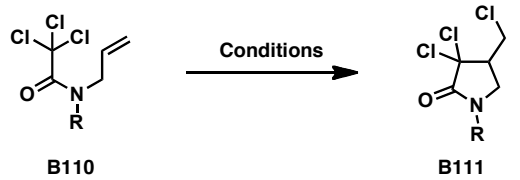


Schéma 58 : synthèse de *γ*-lactames

N°	Catalyseurs (équiv.)	R	Solvant	T (°C)	Temps (h)	Rendement
1	CuCl (0,30)	Bn	CH_3CN	80	18	68
2	CuCl/2,2'-Bipy (0,30)	Bn	CH_2Cl_2	TA	1	98
3	CuCl (0,30)	Ts	CH_3CN	TA	24	97
4	CuCl/2,2'-Bipy (0,05)	Ts	CH_2Cl_2	TA	0,2	91
5	CuCl (0,30)	Boc	CH_3CN	80	4	80
6	CuCl/2,2'-Bipy (0,30)	Boc	CH_2Cl_2	TA	2	78

Tableau 5 : différentes conditions pour la formation de *γ*-lactames

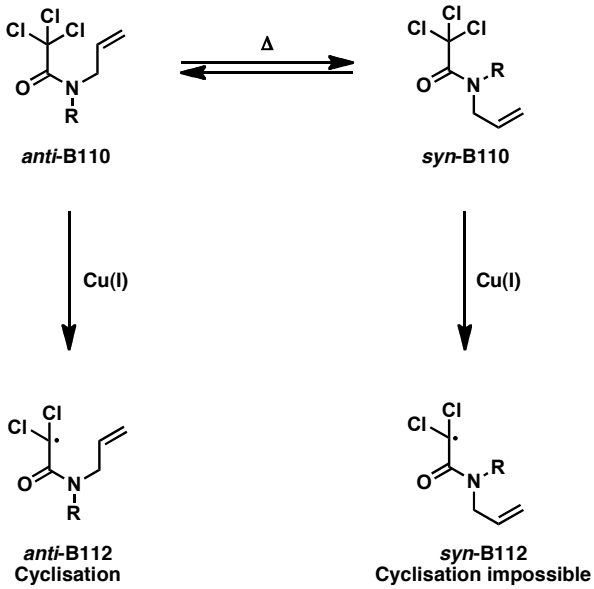


Schéma 59 : différents conformères des trichloroamides

De plus, des versions d'ATRC tandem et monotope catalysées au cuivre(I) ont été développées permettant ainsi des additions radicalaires multi-étapes (Schéma 60).[174]

[174] (a) Iwamatsu, S.-I.; Kondo, H.; Matsubara, K.; Nagashima, H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1687-1706 (b) Yang, D.; Yan, Y.-L.; Zheng, B.-F.; Gao, Q.; Zhu, N.-Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5757-5760.

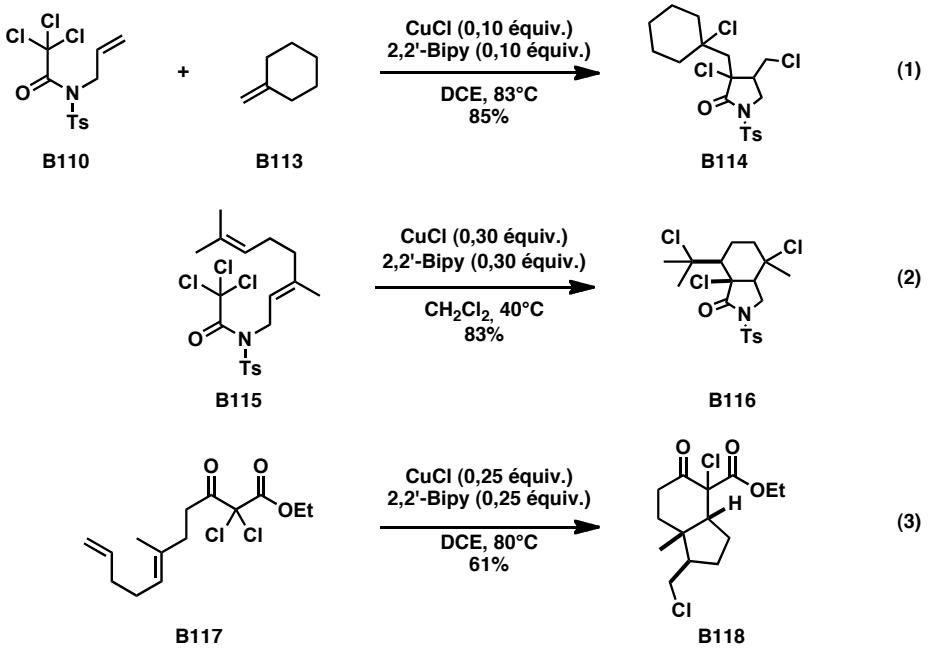


Schéma 60 : version monotope (1) et version tandem (2 et 3) de l'ATRC catalysée par des complexes de cuivre(I)

En résumé,[173-174] l'ATRC catalysée par les complexes de cuivre permet la synthèse d'une grande variété de substrats tout en étant économe en atomes. Cependant, des inconvénients importants subsistaient jusqu'à récemment tels que le taux de charge important en catalyseur (typiquement de 0,05 à 0,30 équiv. suivant les substrats) et des températures de réaction élevées. Des améliorations ont pu être apportées après une meilleure compréhension du mécanisme et des paramètres influant la réaction.

2. Mécanisme et paramètres

a. Mécanisme général

L'ATRA, en particulier l'ATRC, est un système réactionnel multi-composant comprenant un alcène, un halogénure d'alcane et un complexe de métal de transition qui est certainement le composant le plus important puisqu'il régule l'équilibre dynamique entre les espèces dormantes (les halogénures d'alcane) et les espèces réactives (les radicaux). Typiquement dans le cas présent, le système catalytique est composé d'un cuivre(I) en présence d'un ligand bidendate azoté. En se basant sur la chimio-, régio- et la stéréosélectivité, le mécanisme communément accepté dans le cas le plus général, c'est à dire l'ATRA (dans le cas de l'ATRC, la double liaison et l'halogène sont portés par la même molécule), fait intervenir des intermédiaires radicalaires libres (Schéma 61).[156f,162a] La première étape consiste en la rupture

homolytique de la liaison halogène-carbone par le complexe de cuivre(I) **B120** pour générer le complexe de cuivre(II) **B122** correspondant et le radical **B121** qui peut subir soit une terminaison (k_t) pour conduire au composé **B126** soit une addition sur une oléfine (k_{add}) pour conduire au radical **B124**. Ce dernier peut capter un halogène du complexe de cuivre(II) **B122** qui est alors réduit en cuivre(I) **B120** et donner le produit mono-adduit **B125**. Des réactions secondaires telles que la télomérisation et la polymérisation peuvent parasiter cette étape. Ce sont ces réactions de terminaison qui conduisent à une accumulation irréversible de complexes de cuivre(II) **B122** qui imposaient une taux de charge élevé en catalyseur.

Une bonne sélectivité en ATRA et ATRC nécessite que

- les constantes de vitesse k_{d1} et k_{d2} soient très supérieures à k_{a1} et k_{a2} afin de maintenir une concentration faible en espèce radicalaire dans le milieu réactionnel.
- la constante de vitesse k_{a1} soit très supérieure à k_{a2} afin de favoriser l'activation de l'halogénure d'alcane de départ **B119** par rapport à celle du produit **B125**.
- la constante de vitesse k_{d2} soit très supérieure à k_p et k_t pour favoriser la formation du produit désiré **B125** par rapport aux produits secondaires issus des réactions de terminaison **B129** et de polymérisation **B128**.

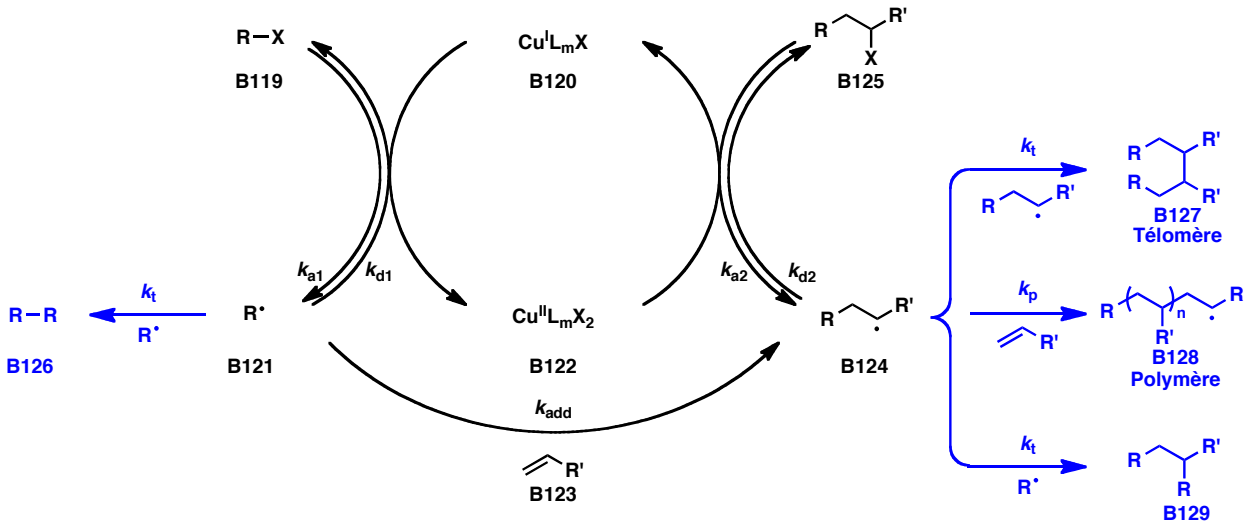


Schéma 61 : mécanisme général de l'ATRA[152f]

b. Paramètres pour contrôler et favoriser l'ATRA/ATRC

i. Influence du ligand azoté

D'après les résultats précédents, les additions radicalaires inter et intramoléculaire catalysées par du cuivre(I) sont grandement facilitées via l'introduction de ligands azotés qui peuvent être bidentate (2,2'-bipyridine (2,2'-Bipy)),[171a, 175] *N*-alkyl-2-pyridylméthanimine (NAlkPMI)[152b, 176] et *N*,*N*,*N*′,*N*′-tétraméthyléthylèndiamine (TMEDA), [177] tridentate (*N*,*N*,*N'*,*N''*,*N''*-pentaméthyldiéthylènetriamine (PMDETA)),[171a, 178] tétradentate (tris(2-pyridyl)méthylamine (TPMA)[171b,179] , tris(2-diméthylaminoéthyl)amine (Me_6TREN)[178-179] et 1,1,4,7,10,10-hexaméthyl-triéthylènetétramine (HMTETA))[180] et multidentate (*N*,*N*,*N'*,*N'*-tétrakis(2-pyridylméthyl)éthylènediamine (TPEDA)) (Figure 38).[171b,180]

---

175 (a) Pirrung, F. O. H.; Hiemstra, H.; Kaptein, B.; Sobrino, M. E. M.; Petra, D. G. I.; Schoemaker, H. E.; Speckampa, W. N. *Synlett* **1993**, *1993*, 739,740 (b) Pirrung, F. O. H.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N.; Kaptein, B.; Schoemaker, H. E. *Synthesis* **1995**, *1995*, 458,472.

176 (a) Haddleton, D. M.; Crossman, M. C.; Hunt, K. H.; Topping, C.; Waterson, C.; Suddaby, K. G. *Macromolecules* **1997**, *30*, 3992-3998 (b) Haddleton, D. M.; Duncalf, D. J.; Kukulj, D.; Crossman, M. C.; Jackson, S. G.; Bon, S. A. F.; Clark, A. J.; Shooter, A. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, *1998*, 1799-1806 (c) Clark, A. J.; Dell, C. P.; Ellard, J. M.; Hunt, N. A.; McDonagh, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8619-8623 (d) Clark, A. J.; Battle, G. M.; Heming, A. M.; Haddleton, D. M.; Bridge, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2003-2005.

177 (a) Benedetti, M.; Forti, L.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M.; Ronzoni, R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14031-14042 (b) Ghelfi, F.; Bellesia, F.; Forti, L.; Ghirardini, G.; Grandi, R.; Libertini, E.; Montemaggi, M. C.; Pagnoni, U. M.; Pinetti, A.; De Buyck, L.; Parsons, A. F. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5839-5852 (c) Ghelfi, F.; Parsons, A. F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6249-6253.

178 Clark, A. J.; De Campo, F.; Deeth, R. J.; Filik, R. P.; Gatard, S.; Hunt, N. A.; Lastecoueres, D.; Thomas, G. H.; Verlhac, J.-B.; Wongtap, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. **2000**, 671-680.

179 Clark, A. J.; Battle, G. M.; Bridge, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4409-4412.

180 Tang, W.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2006**, *39*, 4953-4959.

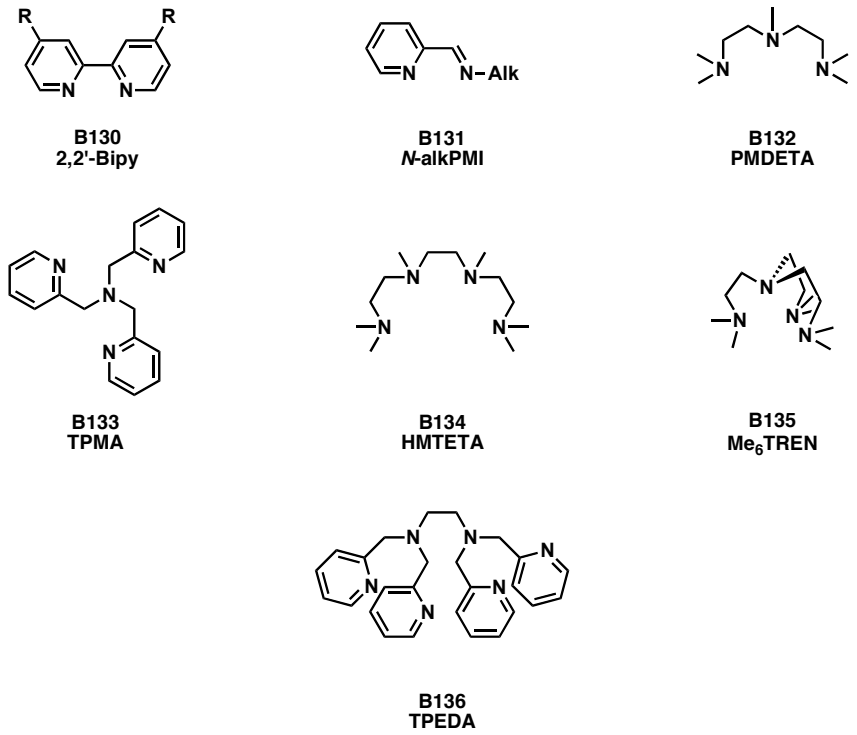


Figure 38 : quelques ligands azotés utilisés en ATRC

Ces ligands ont été introduits pour améliorer la solubilité du catalyseur au cuivre(I). Il a été montré par des mesures de constates de vitesse qu'ils activent très fortement l'étape de rupture homolytique favorisant ainsi la formation du radical (Tableau 6).[180] D'après ces résultats étayés par des études structurales des différents complexes,[152h,181] la nature des ligands est un facteur primordial avec le classement croissant des constantes de vitesse : amine aromatique < amine aliphatique.

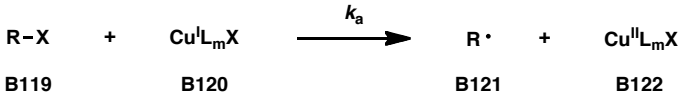


Schéma 62 : constante d'activation k_a

N°	Ligand	Constante d'activation k_a ($M^{-1}s^{-1}$)
1	2,2'-Bipy	0,066
2	PMDETA	2,7
3	TPMA	62
4	Me_6TREN	450

Tableau 6 : mesures de constante de vitesse d'activation (k_a) de Cu^IX/Ligand (X = Br ou Cl) avec le 2-bromoisobutyrate d'éthyle dans CH_3CN à 35°C[180]

[181] Pintauer, T.; Matyjaszewski, K. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1155-1184.

De plus, les complexes de cuivre(II) issus de la rupture homolytique ont des constantes de désactivation k_d bien supérieures aux valeurs précédentes de k_a minimisant la concentration en radical dans le milieu réactionnel et favorisant de cette manière la sélectivité de la réaction (Tableau 7).[182]

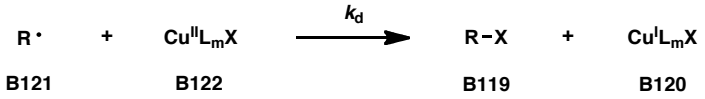


Schéma 63 : constante de désactivation k_d

N°	Ligand	Solvant	Constante de désactivation $k_d \times 10^6$ ($M^{-1}s^{-1}$)
1	2,2'-Bipy	CH_3CN	2,5
2	2,2'-Bipy	AcOEt	24
3	PMDETA	CH_3CN	6,1
4	Me_6TREN	CH_3CN	1,4

Tableau 7 : constante de vitesse de désactivation (k_d) de $Cu^{II}X$ / Ligand (X = Br ou Cl) en présence du radical 1-phényléthyle à 75°C[182]

ii. Influence des substituants de l'halogénure d'alcane

Les complexes de métaux de transitions et leurs ligands ne sont pas les seuls paramètres influents pour les réactions d'additions radicalaires. Les composés possédant des groupements activants tels que trihalogénométhyl, dihalogénométhyl, α-carbonyl, phényl, vinyl, ou cyano voient leur énergie de dissociation de liaison abaissée et donc sont favorisés.[183] On retrouve les règles suivantes (Figure 39) :

- Degré de substitution de l'halogénure d'alcane (primaire < secondaire < tertiaire)
- Atome « partant » (Cl < Br < I)
- Groupements stabilisant (Ph < ester < CN)

[182] Matyjaszewski, K.; Paik, H.-j.; Zhou, P.; Diamanti, S. J. *Macromolecules* **2001**, *34*, 5125-5131.

[183] Gillies, M. B.; Matyjaszewski, K.; Norrby, P.-O.; Pintauer, T.; Poli, R.; Richard, P. *Macromolecules* **2003**, *36*, 8551-8559.

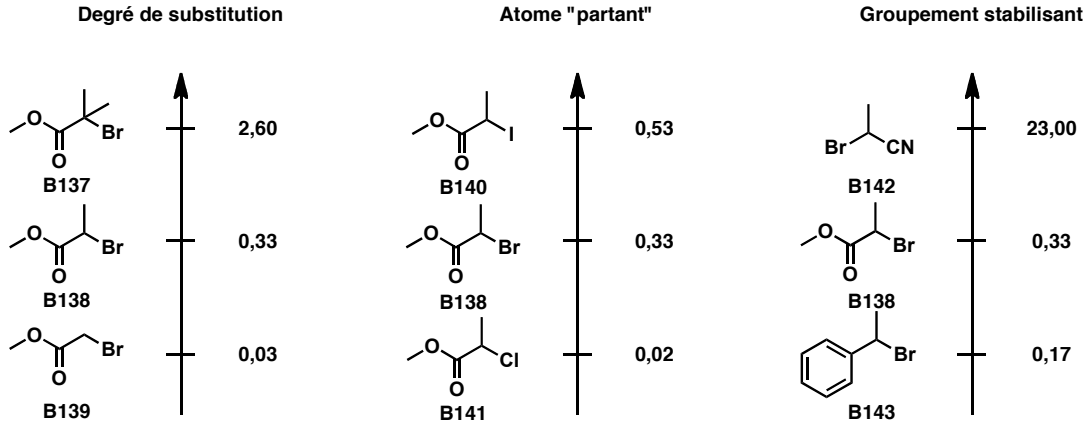


Figure 39 : influence des substituants de l'halogénure d'alcane; valeur de k_a ($M^{-1}.s^{-1}$) en ATRA en présence du couple CuX / PMDETA (X = Cl, Br ou I) dans l'acétonitrile à 35°C

c. Introduction d'agent réducteurs

Jusqu'à récemment, le principal inconvénient de l'ATRC restait le taux de charge important en catalyseur. Comme présenté auparavant, ce sont les réactions de terminaison qui conduisent à une accumulation irréversible de complexes de cuivre(II) **B122** qui imposaient ces taux. La solution à ce problème a été trouvée en introduisant un agent réducteur dans le milieu réactionnel permettant alors la régénération parallèle du catalyseur de sa forme désactivée Cu(II) **B122** à sa forme active Cu(I) **B120** sans modification du mécanisme réactionnel général (Schéma 64). Cette solution a été d'abord utilisée en ATRP[152f,164b,184] catalysée par des complexes de cuivre puis transposée en ATRA.[185]

[184] (a) Jakubowski, W.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2005**, *38*, 4139-4146 (b) Jakubowski, W.; Min, K.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2005**, *39*, 39-45 (c) Min, K.; Gao, H.; Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3825-3830 (d) Jakubowski, W.; Matyjaszewski, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 4482-4486 (e) Matyjaszewski, K.; Jakubowski, W.; Min, K.; Tang, W.; Huang, J.; Braunecker, W. A.; Tsarevsky, N. V. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2006**, *103*, 15309-15314 (f) Min, K.; Gao, H.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2007**, *40*, 1789-1791.

[185] (a) Quebatte, L.; Thommes, K.; Severin, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7440-7441 (b) Eckenhoff, W. T.; Pintauer, T. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5844-5846 (c) Eckenhoff, W. T.; Garrity, S. T.; Pintauer, T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *2008*, 563-571 (d) Pintauer, T.; Eckenhoff, W. T.; Ricardo, C.; Balili, M. N. C.; Biernesser, A. B.; Noonan, S. J.; Taylor, M. J. W. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 38-41.

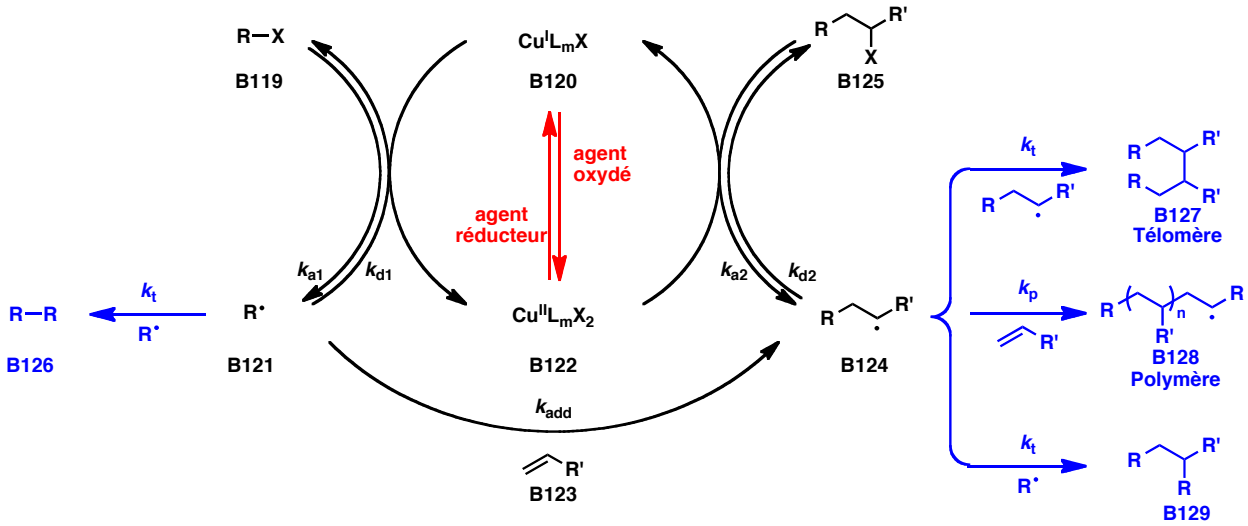


Schéma 64 : mécanisme de l'ATRA en présence d'un agent réducteur

Les agents réducteurs utilisables peuvent être le phénol, le glucose, l'acide ascorbique, l'hydrazine, le magnésium et des initiateurs de radicaux tel que l'AIBN (Figure 40).[152h,185b,186] Classiquement, les « Turn Over Number » (TONs) de l'ATRA catalysée par des complexes de cuivre(I) sont compris entre 0,1 et 10.[152b,152f] En présence d'AIBN, le TON du complexe Cu^{I}(TPMA)Br a atteint 160 000.[185c] En se dissociant au fur et à mesure, l'AIBN régénère le complexe de cuivre(I) à partir du cuivre(II), espèce non réactive accumulée due aux réactions parasites de terminaison. De cette même manière, le taux de charge en catalyseur a pu être abaissé à 5.10^{-6} équivalent.

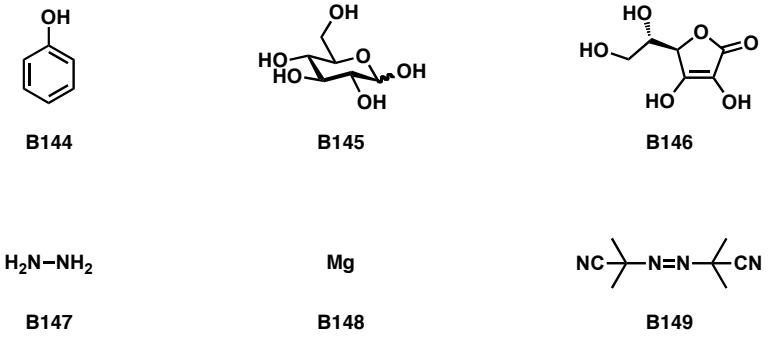


Figure 40 : exemples d'agents réducteurs

Via l'introduction d'agent réducteur, la réactivité a été augmentée et le taux catalytique en métal de transition a été abaissé rendant le processus radicalaire éco-compatible.

[186] Munoz-Molina, J. M. a.; Caballero, A.; Duaz-Requejo, M. M.; Trofimenko, S.; Belderraun, T. s. R.; Perez, P. J. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7725-7730.

3. Utilisation de complexes à base de ruthénium(II)

a. Comparaison à la catalyse au cuivre(I)

Malgré les développements importants de la catalyse au cuivre en ATRA et ATRP ces dernières années, les complexes à base de ruthénium(II), introduits par Matsumoto *et al*,[187] sont également des catalyseurs très intéressants pour ce type de réaction. En effet, malgré un coût certes plus élevé, $Ru(PPh_3)_3Cl_2$ (le complexe le plus utilisé) est en général plus efficace et à des taux catalytiques plus faibles (0,01 à 0,10 équiv.) que ses congénères cuivreux (0,10 à 0,30 équiv.).[159,188] Le mécanisme de la catalyse au ruthénium(II) est tout à fait similaire à celui de la catalyse au cuivre(I) (Schéma 61) et sa réactivité est également assez proche. Pour ces raisons, l'utilisation des complexes « classiques » de ruthénium(II) ne sera pas développée par la suite.

De plus, depuis le développement de ligands bi-, tri-, tétra- et multidendates azotés, la catalyse au cuivre est devenue plus efficace et préférée à celle au ruthénium notamment pour des raisons évidentes de coût. En 1999, le groupe de Snapper va relancer la catalyse au ruthénium en ATRA après une découverte inattendue.[189]

b. Grubbs I et Grubbs II : catalyseurs de l'addition de Kharasch

En effet, Snapper *et al* ont isolé un produit issu non pas de la métathèse d'oléfine mais de l'addition radicalaire de $CHCl_3$ sur l'alcène en présence du Grubbs I (Schéma 65). Cette réaction a permis l'identification du Grubbs I comme étant un catalyseur efficace de l'addition de Kharasch en conditions douces.

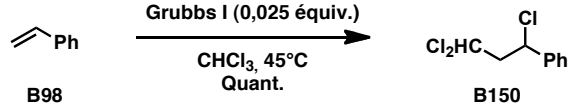


Schéma 65 : première utilisation du Grubbs I en ATRA[189]

187 (a) Matsumoto, H.; Nakano, T.; Nagai, Y. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 5147-5150 (b) Matsumoto, H.; Nikaido, T.; Nagai, Y. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 899-902 (c) Matsumoto, H.; Nikaido, T.; Nagai, Y. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 396-398 (d) Matsumoto, H.; Nakano, T.; Kato, M.; Nagai, Y. *Chem. Lett.* **1978**, 223-226 (e) Matsumoto, H.; Nakano, T.; Ohkawa, K.; Nagai, Y. *Chem. Lett.* **1978**, 363-366.

188 Lee, G. M.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1281-1285.

189 Tallarico, J. A.; Malnick, L. M.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 344-345.

c. Application en ATRA

Les auteurs ont alors étendu cette méthodologie à des substrats trichlorés variés additionnés à différents types d'insaturations **B151** qui conduisent à des cétones *α,β*-insaturées **B153** (Schéma 66).[190] L'addition de Kharasch a été effectuée en présence de 0,05 équivalent de catalyseur de Grubbs I et d'un excès de substrat trichloré à 75°C. Les oléfines utilisées, moins réactives en métathèse telles que le styrène ou les acrylates, conduisent aux produits d'addition qui sont ensuite hydrolysés en milieu acide pour donner les cétones *α,β*-insaturées **B153**.

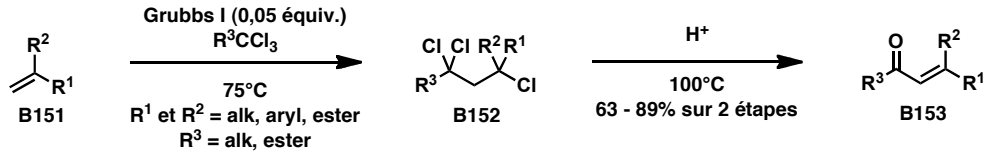


Schéma 66 : étude méthodologique d'addition de Kharasch catalysée par le catalyseur de Grubbs I

d. Application en version tandem RCM - ATRC

L'intérêt d'utiliser le catalyseur de Grubbs I en ATRA reste très limité puisque le complexe $Ru(PPh_3)_2Cl_2$, plus simple, la catalyse déjà très efficacement. La différence réside dans la dualité catalytique que procurent les ruthéniums(IV) carbéniques qui peuvent alors être exploités en catalyse tandem métathèse – addition de Kharasch voire double addition de Kharasch (Schéma 67).[191]

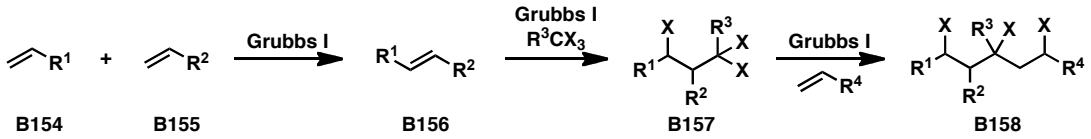


Schéma 67 : version tandem métathèse – double addition de Kharasch[191]

Dues aux difficultés de sélectivité de la métathèse croisée, une version intramoléculaire RCM-ATRC a été développée par les mêmes auteurs (Schéma 68). Des composés bicycliques

---

190 Lee, B. T.; Schrader, T. O.; MartIn-Matute, B.; Kauffman, C. R.; Zhang, P.; Snapper, M. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7391-7396.

191 Seigal, B. A.; Fajardo, C.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16329-16332.

de tailles variées ont été synthétisés en présence du catalyseur de Grubbs I dans le toluène à 155°C. Ces conditions drastiques sont nécessaires pour les problèmes de rotamères au niveau de la liaison amide expliqués auparavant (Schéma 59). La protection de l'amide a permis de diminuer significativement la température de réaction.

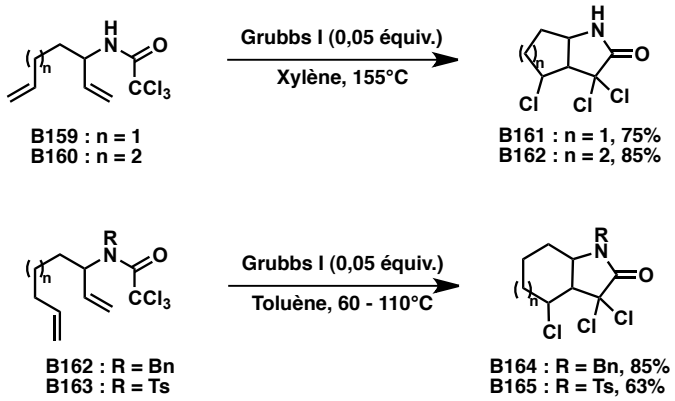


Schéma 68 : version tandem RCM – addition de Kharasch[191]

De plus, Snapper *et al*[191] ont présenté une version tandem RCM – double addition de Kharasch non diastéréosélective avec une seconde addition radicalaire sur le styrène (Schéma 69). Cette réaction permet la création de 5 liaisons sur la même molécule.

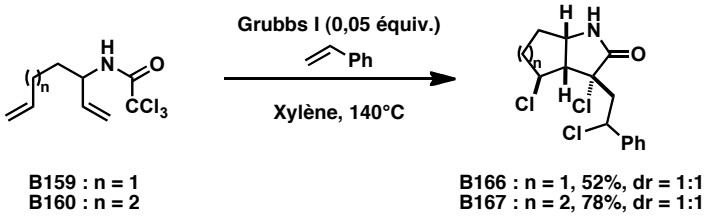
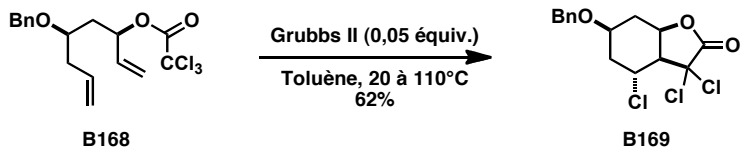


Schéma 69 : version tandem RCM – double Kharasch non diastéréosélective[191]

Schmidt et Pohler ont montré que le catalyseur de Grubbs II permet également la catalyse tandem RCM – ATRC pour la synthèse diastéréosélective de bicycles lactoniques (Schéma 70).[192] Les premiers essais ont été effectués avec le catalyseur de première génération et la conversion de la métathèse ne dépassait pas 30%. En présence du Grubbs II, la RCM se fait en 30 min à 20°C puis le chauffage au reflux permet d'effectuer l'addition de Kharasch pour conduire aux bicycles **B169**.

192 Schmidt, B.; Pohler, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5552-5555.

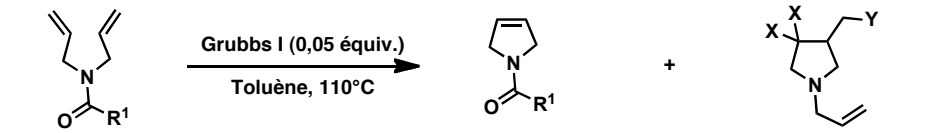


B168 **B169**

Schéma 70 : synthèse diastéréosélective de bicycle lactonique en présence du catalyseur Grubbs II

e. Mécanisme et réactivité

Des études menées au sein du groupe de Quayle ont montré qu'il y a une grande différence de cinétique (Schéma 71).[193] En effet, les trichloroamides diéniques **B170-172** ont été mis présence de 0,05 équivalent de Grubbs I dans le toluène à 110°C. Ces derniers peuvent cycliser soit par RCM, soit par ATRC mais ne peuvent pas former de structure bicyclique via une version tandem à cause des problèmes de tension de cycle. Le suivi de la réaction a montré que les produits issus de la RCM ont été isolés avec de bons rendements alors que ceux issus de l'addition de Kharasch intramoléculaire ont été observés à l'état de traces.



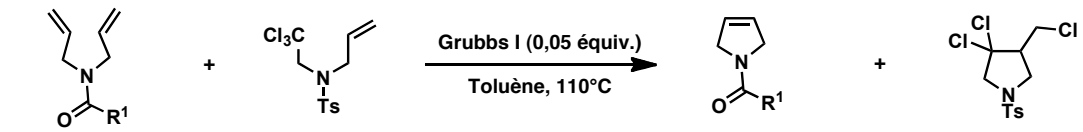
B170 : $R^1 = CCl_3$
B171 : $R^1 = CF_2Br$
B172 : $R^1 = CF_2Cl$

B173 : $R^1 = CCl_3$, 98%
B174 : $R^1 = CF_2Br$, 88%
B175 : $R^1 = CF_2Cl$, 89%

B176 : X = Y = Cl, < 1%
B177 : X = F, Y = Br, < 1%
B178 : X = F, Y = Cl, < 1%

Schéma 71 : études comparative de vitesse de réaction entre la RCM et l'ATRC

Suite aux résultats précédents, un mélange stœchiométrique entre le trichloroallylsulfonamide **B179** et les diènes **B170** ou **B171** a été placé dans les conditions précédentes (Schéma 72). Les produits issus de la RCM et de l'ATRC ont été obtenus dans les 2 cas avec d'excellents rendements. Les études RMN ^1H montrent que la métathèse du diène **B170** (ou **B171**) possède une vitesse initiale beaucoup plus grande que celle de l'addition de Kharasch (100 fois plus rapide à 110°C dans le toluène).



B170 : $R^1 = CCl_3$
B171 : $R^1 = CF_2Br$

B179

B173 : $R^1 = CCl_3$, 98%
B174 : $R^1 = CF_2Br$, 92%

B180 : 90%
B180 : 62%

193 Faulkner, J.; Edlin, C. D.; Fengas, D.; Preece, I.; Quayle, P.; Richards, S. N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2381-2385.

Schéma 72 : études comparatives entre RCM et ATRC

Les auteurs ont proposé que le processus RCM-ATRC en version tandem ou monotope nécessite une dénaturation directe ou indirecte du complexe de Grubbs I (Schéma 73). Dans le cas de la dénaturation indirecte, on sait d'après les résultats précédents que la métathèse cyclisante du diène **B170** (ou **B171**), plus rapide que l'addition de Kharasch, conduit au composé **B173** (ou **B174**) et à la formation *in situ* du complexe de ruthénium(IV) méthylidène **B33**. Ce dernier, plus réactif que le complexe benzylidène **B20** peut alors entrer de nouveau dans le cycle catalytique de la RCM classique. Grubbs a montré que le complexe **B33** plus réactif était moins stable et plus sensible à la température.[194] Quayle *et al* proposent alors que la dégradation indirecte du complexe **B33** conduit à un nouveau complexe **B182** capable d'initier l'ATRC. Dans le cas de la dénaturation directe, il est connu que le catalyseur Grubbs I **B20** est instable à haute température. Il pourrait également générer l'espèce active en ATRC par dégradation thermique directement. C'est l'équilibre entre la dégradation des différents complexes de ruthénium(IV) carbéniques et leur efficacité en RCM qui permet d'effectuer des réactions de RCM-ATRC en version tandem ou monotope.[195]

194 Ulman, M.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7202-7207.

195 Simal, F.; Delfosse, S.; Demonceau, A.; Noels, A. F.; Denk, K.; Kohl, F. J.; Weskamp, T.; Herrmann, W. A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3047-3052.

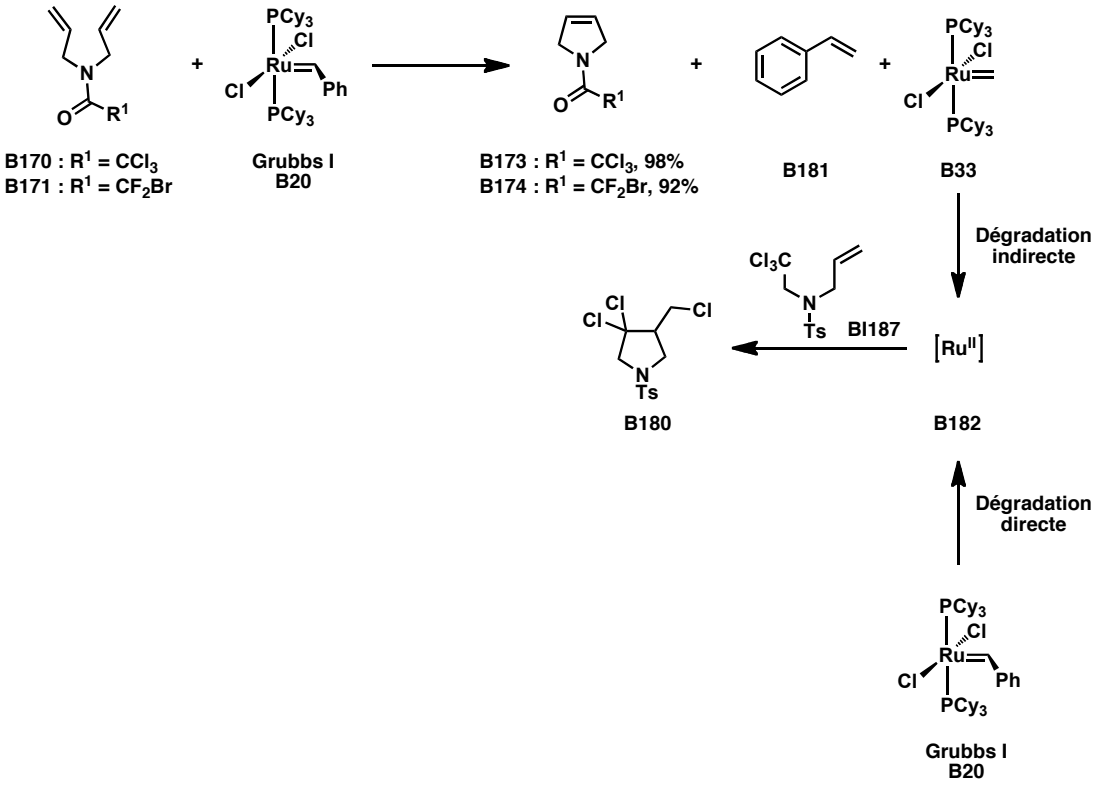


Schéma 73 : mécanisme proposé pour la RCM - ATRC monotope[193]

Chapitre C : Résultats et discussions

Chapitre C : Résultats et discussions

III. Conception, développement et synthèse d'analogues des strigolactones

L'objectif de ce travail consiste à développer une nouvelle voie de synthèse efficace d'analogues dont la base structurale est celle du GR24 avec une fonctionnalisation de la position C4 qui semble jouer un rôle important pour l'activité biologique de ces molécules. Cette voie de synthèse des analogues GR24-4OR (Figure 41) doit être la plus convergente et efficace possible. La diversité moléculaire au niveau de C4 doit être apportée dans les dernières étapes de la synthèse. Enfin, une approche asymétrique sera développée.

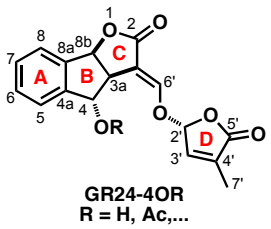


Figure 41 : struture générale des analogues ciblés

Au début de cette thèse, aucune voie de synthèse n'était connue pour l'obtention d'analogues fonctionnalisés en C4. Au niveau des strigolactones naturelles, aucune stratégie efficace pour la fonctionnalisation de cette position n'était décrite.

a. Analyse rétrosynthétique

Notre analyse rétrosynthétique a conduit aux mêmes conclusions que la littérature (Schéma 74). Le cycle D sera lié à la lactone tricyclique dans une étape finale via une réaction de formylation suivie d'une réaction d'O-alkylation qui pourra se faire de manière séquentielle ou monotope.

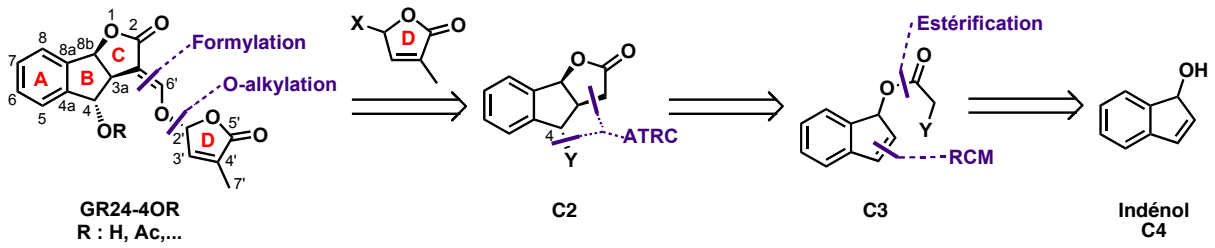


Schéma 74 : analyse rétrosynthétique du laboratoire pour l'obtention des GR24-4OR

La fonctionnalité au niveau de C4 sera introduite via une réaction de cyclisation radicalaire avec transfert d'atome (ATRC) qui permettra aussi la formation du cycle C. Le précurseur de la cyclisation sera obtenu via l'indénol **C4**.

b. Synthèse des analogues GR24-4OR

i. Synthèse du corps lactone tricyclique

1. Synthèse de l'indénol

L'indénol est un produit connu. Il existe plusieurs voies d'accès décrites dans la littérature,[196] mais celles-ci sont peu sélectives, font intervenir des conditions et des réactifs toxiques et les rendements obtenus sont relativement faibles. Seules les voies les plus efficaces ont été testées.

a. Voie par oxydation de Saegusa-Ito

Dans un premier temps, afin d'accéder le plus rapidement possible au précurseur de la cyclisation radicalaire, la voie par oxydation de Saegusa-Ito a été envisagée. Le précurseur commercial, l'indanone **C5**, a l'avantage de présenter déjà la structure bicylique (Schéma 75).

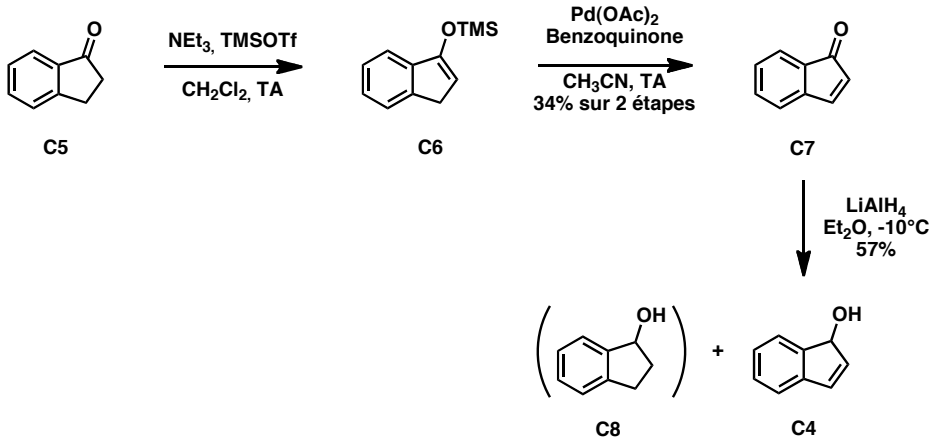


Schéma 75 : synthèse de l'indénol via une réaction de Saegusa-Ito

[196] (a) Hock, E. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2732,2738 (b) Friedrich, E. C.; Taggart, D. B. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 720-723 (c) Szmant, H. H.; Nanjundiah, R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1835-1837 (d) Walling, C.; El-Taliawi, G. M.; Amarnath, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7573-7578 (e) Ito, S.; Kasai, M.; Ziffer, H.; Sllverton, J. V. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 574-582 (f) Boyd, D. R.; McMordie, R. A. S.; Sharma, N. D.; Dalton, H.; Williams, P.; Jenkins, R. O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 339-340.

Elle est transformée en éther d'énol silylé **C6** en présence de triéthylamine (NEt_3) et du triflate de triméthylsilyle (TMSOTf) dans le dichlorométhane à température ambiante. Le produit **C6** n'est pas purifié à cette étape, il est utilisé directement dans l'étape suivante d'oxydation de Saegusa-Ito en présence de palladium(II) acétate ($Pd(OAc)_2$) et d'un agent oxydant, la benzoquinone suivant un protocole adapté de la littérature pour conduire à l'indénone **C7**.[197] Le rendement obtenu sur les 2 étapes est moyen (34%). Il peut s'expliquer par l'étape de silylation où la conversion n'est que de l'ordre de 75%. Une alternative économique à l'oxydation de Saegusa-Ito a été proposée par Nicolaou *et al* en 2002 via l'utilisation d'un complexe IBX.*N*-Oxide.[198] Ce protocole a été essayé au laboratoire mais les résultats publiés n'ont jamais pu être reproduits.

Enfin, l'indénone **C7** est réduite en présence d'hydrure d'aluminium et de lithium ($LiAlH_4$) à froid dans le diéthyl éther pour donner l'indénol **C4** avec un rendement moyen de 57% dû à une sur-réduction donnant l'indanol **C8**. Il est à noter que des essais préliminaires ont été effectués dans les conditions de Luche au laboratoire et les sélectivités obtenues sont comparables à celles obtenues avec $LiAlH_4$.

Ainsi, l'indénol **C4** a été obtenu en 3 étapes à partir de l'indanone avec un rendement de 19%. Cette séquence synthétique n'a pas été retenue à cause de son faible rendement et du coût de l'étape d'oxydation qui doit se faire en présence de 0,5 équivalent du complexe de palladium(II).

b. Voie par bromation régiosélective

La voie par oxydation de Saegusa-Ito étant peu efficace et coûteuse, une alternative à l'obtention de l'indénol **C4** était de passer par le composé dibromé **C9** (Schéma 76) obtenu par une bromation ionique en présence de dibrome (Br_2) dans l'acide acétique (AcOH) avec un rendement presque quantitatif.[199]

---

197 Kumamoto, T.; Tabe, N.; Yamaguchi, K.; Yagishita, H.; Iwasa, H.; Ishikawa, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2717-2728.

198 Nicolaou, K. C.; Gray, D. L. F.; Montagnon, T.; Harrison, S. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 996-1000.

199 Boger, D. L.; Zhu, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3453-3458.

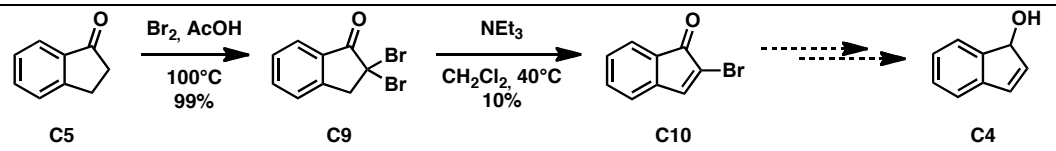


Schéma 76 : voie de synthèse de l'indénol C4 par bromation régiosélective

La deuxième étape correspond à une élimination en milieu basique pour conduire au composé monobromé **C10** en mélange avec un produit secondaire non séparable avec un rendement très faible (10%). Il est à noter que les auteurs[199] ont obtenu un bon rendement de 70% sur l'étape d'élimination mais sur une échelle de synthèse beaucoup plus petite (1,4 mmol). Le composé **C10** étant un précurseur très en amont de la voie synthétique, il doit être obtenu de manière efficace en quantité suffisante. Ainsi, cette voie a été également abandonnée.

c. Voie par métathèse cyclisante

Phung[200] a mis au point une nouvelle voie en partant du 2-bromostyrène **C12** (5 g - 142.60 € (Sigma-Aldrich®)). Nous avons plutôt choisi comme précurseur commercial le 2-bromobenzaldéhyde **C11** (100 g - 133 € (Alfa Aesar®)) qui est transformé en 2-bromostyrène **C12** par une réaction de Wittig très efficace (93% sur une échelle de 50 g) (Schéma 77).[201]

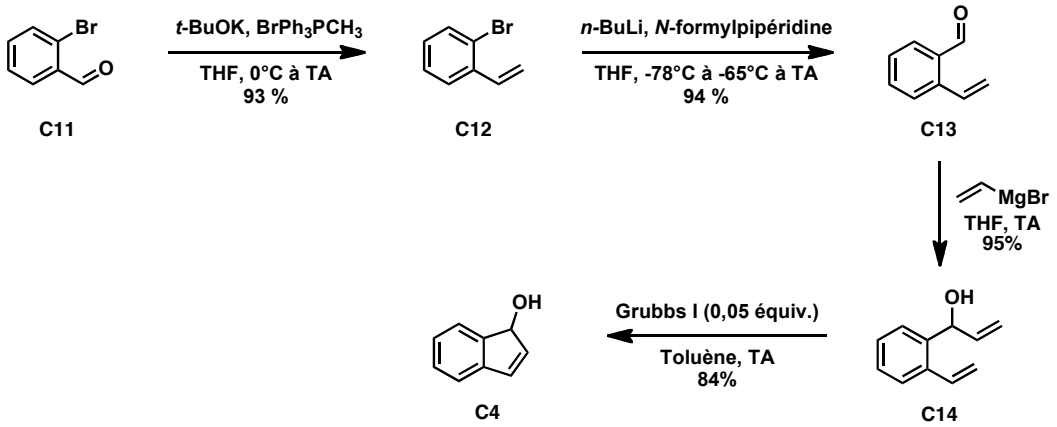


Schéma 77 : voie de synthèse de l'indénol C4 par métathèse cyclisante

Le 2-bromostyrène **C12** est formylé en présence de *N*-formylpipéridine après métallation à l'aide du *n*-butyllithium avec un excellent rendement de 94%. L'aldéhyde **C13** est traité par le bromure de vinylmagnésium dans le THF à température ambiante pour conduire au diène **C14** qui est alors cyclisé en indénol **C4** en présence du catalyseur de Grubbs de première

200 Phung, N. Thesis, 2004 Technischen Universität Darmstadt

201 Dieltiens, N.; Stevens, C. V. *Synlett* **2006**, *2006*, 2771-2776.

génération (Grubbs I) avec un rendement de 84%. La protection de l'alcool allylique n'a pas été nécessaire dans cette étape de métathèse cyclisante (RCM).

Cette voie a été retenue pour la synthèse de l'indénol **C4** à l'échelle de la dizaine de grammes avec un rendement global de 70% sur 4 étapes.

2. Etude de la cyclisation radicalaire

Notre objectif est de construire le tricycle **C16** par cyclisation radicalaire du composé **C15** (Schéma 78).

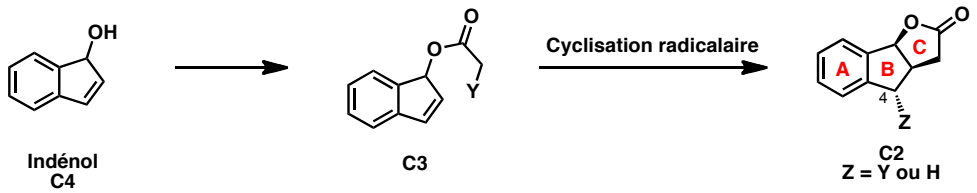


Schéma 78 : formation du cycle C et fonctionnalisation de la position C4 par cyclisation radicalaire

a. Cyclisation radicalaire sans transfert d'atome

i. Cyclisation radicalaire avec étain

Pour valider rapidement cette stratégie de synthèse, des essais de cyclisation en présence d'organostannane ont été effectués. En se basant sur les travaux de Stork *et al*,[202] l'iodoacétal **C16** a été obtenu à partir de l'indénol **C4** en présence de *N*-iodosuccinimide (NIS) et d'éthyl vinyléther **C15** dans le dichlorométhane à -50°C avec un excellent rendement de 98%. Ce dernier est alors mis en conditions de cyclisation radicalaire [203] en présence d'azobisisobutyronitrile (AIBN) et d'hydrure de tributylétain (Bu_3SnH) dans le toluène au reflux pour conduire à l'acétal cyclique **C17**.

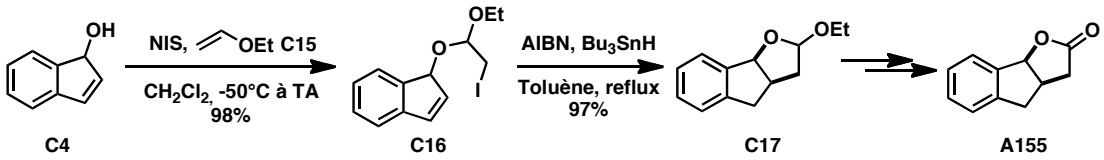


Schéma 79 : cyclisation radicalaire en présence d'organostannane

202 Stork, G.; Sher, P. M.; Chen, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6384-6385.

203 Busato, S.; Tinembart, O.; Zhang, Z.-D.; Scheffold, R. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3155-3166.

Cette séquence réactionnelle a donc validé la stratégie synthétique du laboratoire basée sur une cyclisation radicalaire. La toxicité des dérivés de l'étain dans le cadre d'un programme d'obtention de molécules bioactives nous a incité à développer une voie alternative.

ii. Cyclisation radicalaire sans étain

Différents précurseurs de cyclisation radicalaire possédant une liaison carbone-hétéroatome sensible à la rupture homolytique en présence d'un initiateur ont été synthétisés. Les précurseurs utilisés sont l'iodoester **C19** obtenu par un couplage de Steglich dans les conditions classiques[204] avec un rendement presque quantitatif et le xanthate **C20** dérivé de **C19** (Schéma 80).[205] Cette cyclisation a été étudiée dans un premier temps dans sa version sans transfert d'atome.

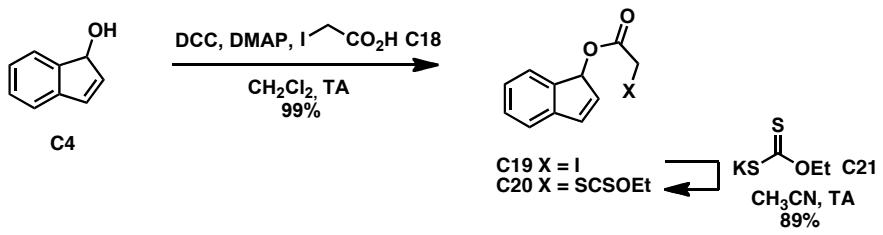


Schéma 80 : synthèse des précurseurs de la cyclisation radicalaire

Différentes conditions de cyclisation radicalaire ont été testées à partir de ces précurseurs (Schéma 81).

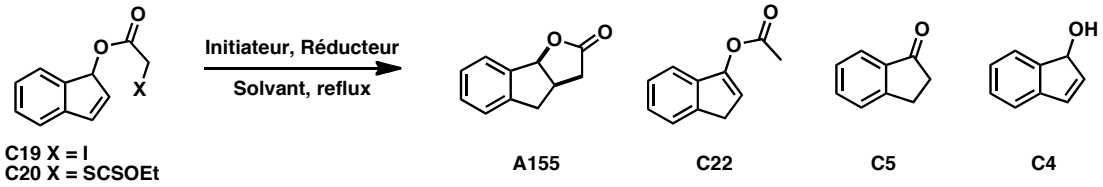


Schéma 81 : tests de cyclisation radicalaire sans transfert d'atome

	Prod. de départ	Initiateur	Réducteur	Solvant	Remarque(s)	Produit(s)
1	**C19**	AIBN	EPHP	Toluène	Addition rapide[a]	**C22** (85%)
2	**C19**	AIBN	EPHP	Toluène	Addition lente[b]	**C22** (34%)/**C5** (24%)

[204] Zhu, T.; Gu, J.; Yu, K.; Lucas, J.; Cai, P.; Tsao, R.; Gong, Y.; Li, F.; Chaudhary, I.; Desai, P.; Ruppen, M.; Fawzi, M.; Gibbons, J.; Ayral-Kaloustian, S.; Skotnicki, J.; Mansour, T.; Zask, A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1373-1378.

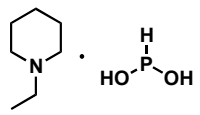
[205] Pave, G.; Usse-Versluys, S.; Viaud-Massuard, M. C.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4253-4256.

3	**C20**	AIBN	EPHP	Toluène	Addition lente[b]	Dégradation
4	**C19**	AIBN	DEPO	Toluène	Addition lente[b]	Dégradation
5	**C19**	-	SmI_2+HMPA	THF	Addition rapide[a]	**C4** (20%)

Tableau 8 : essais de cyclisation radicalaire sans dérivés de l'étain et sans transfert d'atome, [a] : addition instantanée, [b] : addition sur 30 min au pousse-seringue

Le premier essai de cyclisation à partir de l'iodoester **C19** utilise comme initiateur radicalaire l'azobisisobutyronitrile (AIBN) et comme réducteur mono-électronique le 1-éthylpipéridine hypophosphite (EPHP) (Figure 42),[206] phosphite donneur d'hydrogène, dans le toluène au reflux (Tableau 8 : entrée 1). Le produit isolé n'est malheureusement pas celui qui est attendu mais l'acétate d'énol **C22**. Ce dernier est obtenu par une réduction précoce du radical par le EPHP avant que la cyclisation radicalaire n'ait lieu, suivie d'une isomérisation. Cela peut être expliqué notamment par une concentration trop importante en agent réducteur (addition en un coup) dans le milieu réactionnel. Un nouvel essai a été effectué avec une addition sur 30 min du réducteur dilué dans le solvant (Tableau 8 : entrée 2) mais aucun produit de cyclisation n'a été observé.

Les variations au niveau du produit de départ (Tableau 8 : entrée 3) et l'utilisation d'un agent réducteur moins puissant, l'oxyde de diéthylphosphine (DEPO) (Figure 42) (Tableau 8 : entrée 4),[207] n'ont pas permis non plus la formation du produit cyclisé **A155**. La réaction en présence d'un réducteur mono-électronique tel que le diiodure de samarium(II) (SmI_2) a conduit à la dégradation du produit de départ en indénol **C4** (Tableau 8 : entrée 6).



1-Éthylpipéridine hypophosphite
C23

Oxyde de diéthylphosphine
C24

Figure 42 : structure de EPHP et DEPO

206 (a) Graham, S. R.; Murphy, J. A.; Coates, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2415-2416 (b) Graham, S. R.; Murphy, J. A.; Kennedy, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3071-3073.

207 (a) Khan, T. A.; Tripoli, R.; Crawford, J. J.; Martin, C. G.; Murphy, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2971-2974 (b) Murphy, J. A.; Tripoli, R.; Khan, T. A.; Mali, U. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3287-3289.

b. Cyclisation radicalaire avec transfert d'atome

i. Mise au point de la version séquentielle

A partir des précurseurs précédemment obtenus **C19** et **C20**, en parallèle des essais précédents, la cyclisation radicalaire avec transfert d'atome a été testée (Schéma 82).

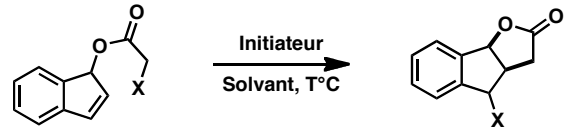


Schéma 82 : essais de cyclisation radicalaire avec transfert d'atome

N°	Produit de départ	Initiateur	Solvant	T°C	Produit(s)
1	**C19**	DLP	Benzène	Reflux	Dégradation
2	**C19**	DLP	Toluène	Reflux	Dégradation
3	**C20**	DLP	Toluène	Reflux	Dégradation
4	**C19**	$(Bu_3Sn)_2$/hν	Toluène	TA	**C19**

Tableau 9 : essais de cyclisation radicalaire avec transfert d'atome

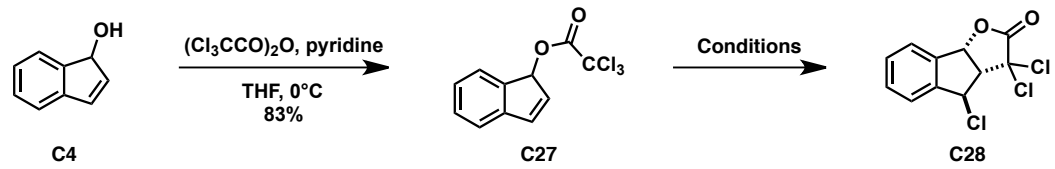
Dans les premiers essais effectués, l'initiateur utilisé est le péroxyde de lauroyle (DLP) dans les conditions développées par Renaud *et al* (Tableau 9 : entrée 1, 2 et 3).[208] Mais quel que soit le précurseur ou le solvant utilisé, aucune trace du produit désiré n'est observée. Le changement d'initiateur par l'hexabutyldistannane ($(Bu_3Sn)_2$)[209] sous irradiation de lumière n'a pas permis l'activation du produit de départ **C19** (Tableau 9 : entrée 4).

Suite à ces essais infructueux, un nouveau précurseur trichlorester **CI19** a été synthétisé et placé dans les conditions d'ATRC optimisées par Quayle *et al* qui font intervenir soit le catalyseur de Grubbs I, soit un complexe de cuivre(I) (Schéma 83).[191,210]

208 Ollivier, C.; Bark, T.; Renaud, P. *Synthesis* **2000**, *2000*, 1598-1602.

209 (a) Curran, D. P.; Chen, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6558-6560 (b) Harendza *Synlett* **1993**, 286-288.

210 (a) Quayle, P.; Fengas, D.; Richards, S. *Synlett* **2003**, *14*, 1797-1800 (b) Edlin, C. D.; Faulkner, J.; Helliwell, M.; Knight, C. K.; Parker, J.; Quayle, P.; Raftery, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3004-3015.



C4 C27 C28

Schéma 83 : mise au point de l'ATRC avec le trichloroester Cl19

N°	Catalyseur (taux mol %)	Ligand	Solvant	T°C	Produit(s)
1	Grubbs I (0,05 équiv.)	-	Toluène	Reflux	**C28** (50%)
2	CuCl (0,05 équiv.)	dHBipy (0,05 équiv.)	DCE	Reflux	**C28** (78%)

Tableau 10 : essais de cyclisation radicalaire avec transfert d'atome

Que ce soit avec Grubbs I ou CuCl, le suivi de ces réactions a montré que la lactone trichlorée **C28** désirée a bien été obtenue (Tableau 10 : entrées 1 et 2) dans les 2 conditions catalytiques avec à chaque fois une diastéréosélectivité totale caractérisée par un cliché de rayons X de **C28** (Figure 43).

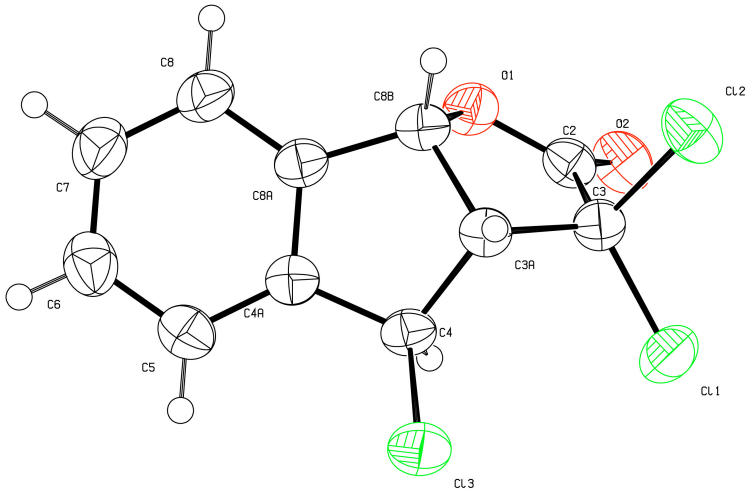
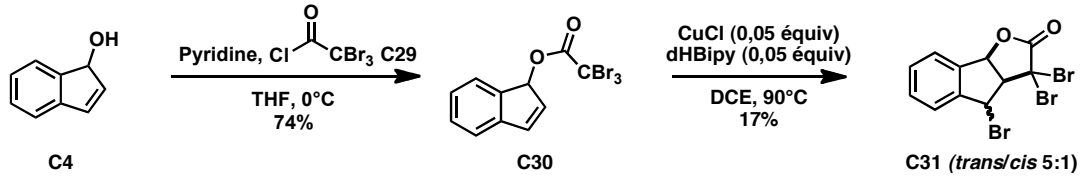


Figure 43 : cliché RX de C28; vert : chlore; rouge : oxygène (Pascal Retailleau)

Les conditions de réaction avec le catalyseur de Grubbs I conduisent à un rendement plus faible et occasionne un coût plus élevé mais il pourrait conduire à une version tandem entre la RCM et l'ATRC.

Toujours dans l'optique d'optimiser cette addition de Kharasch intramoléculaire, un précurseur tribromoester **C30** a été synthétisé et mis en réaction dans les conditions précédentes (Schéma 84). Le rendement obtenu est faible (17%), on observe une forte dégradation et une moins bonne diastéréosélectivité (ratio *cis*/*trans* 5 :1). Le fait de diminuer la température et le temps de réaction n'a pas conduit à de meilleurs résultats.



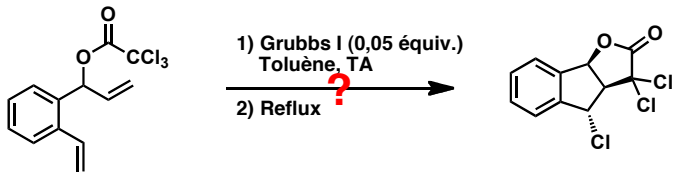
C4 C30 C31 (*trans*/*cis* 5:1)

Schéma 84 : essai d'ATRC avec le tribromoester C30

La synthèse est poursuivie en utilisant la version trichlorée.

ii. Essais d'une version tandem

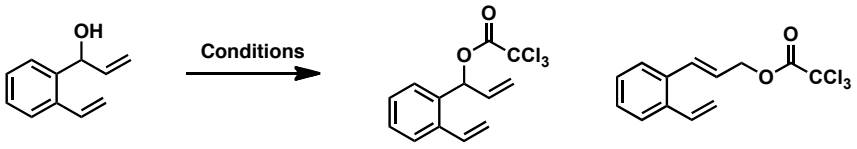
Il s'agit de partir du substrat diène trichloroester **C32** dans les conditions mises au point précédemment et d'essayer d'effectuer en tandem la métathèse cyclisante et la cyclisation radicalaire avec transfert d'atome (Schéma 85).



C32 C28

Schéma 85 : stratégie de synthèse tandem RCM-ATRC

Pour cela, il faut donc synthétiser le précurseur **C32** à partir de l'alcool allylique **C14** correspondant (Schéma 86) :



C14 C32 C33

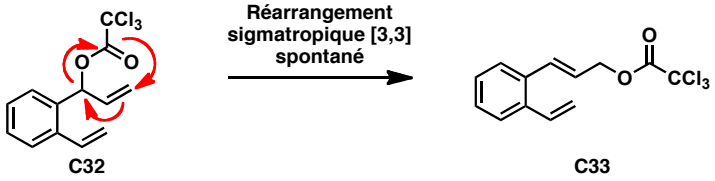
Schéma 86 : essais de synthèse du précurseur de la version tandem RCM-ATRC

N°	Réactifs	Solvant	T°C	Temps	Produit
1	$ClCOCCl_3$ + NEt_3	Et_2O	0	3 h	**C33** (78%)
2	$(Cl_3CCO)_2O$ + pyridine	Et_2O	0	1 h	**C33** (37%)

Tableau 11 : essais de synthèse du précurseur de la version tandem RCM-ATRC

Le premier essai de trichloroacétylation (Tableau 11 : entrée 1) avec le chlorure de trichloroacétyle en présence de NEt_3 dans le diéthyl éther à 0°C a malheureusement conduit à un produit linéaire **C33** dû à un réarrangement sigmatropique [3,3] (Schéma 87) déjà observé dans la littérature.[211]

[211] Burton, H. *J. Chem. Soc.* **1930**, 248-252.



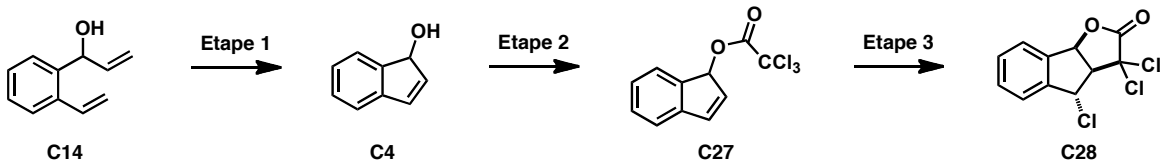
C32 C33

Schéma 87 : réarrangement sigmatropique [3,3] spontané

Diverses conditions de trichloroacétylation ont été testées en modifiant la température, les réactifs, la durée mais dans aucun des cas, le produit branché **C32** n'a pu être isolé. La version tandem RCM-ATRC n'a donc pas pu être essayée.

iii. Approche monotope

La version tandem RCM-ATRC n'ayant pas abouti et pour une meilleure efficacité dans la voie de synthèse, on a alors cherché à effectuer une version monotope de cette séquence réactionnelle (Schéma 88).



C14 C4 C27 C28

Schéma 88 : approche monotope

	Etape 1		Etape 2		Etape 3[a]	Produit
	Catalyseur (0,05 équiv.)	Solvant	Réactif	Base ou acide de Lewis	Catalyseur (0,05 équiv.)	
1	Grubbs I	Toluène	$(Cl_3CCO)_2O$	$Cu(OTf)_2$	Grubbs I	**C27** (50%)
2	Grubbs I	DCE	$(Cl_3CCO)_2O$	$Cu(OTf)_2$	CuCl / dHBipy	**C27** (42%)
3	Grubbs I	DCE	$(Cl_3CCO)_2O$	-	CuCl / dHBipy	**C27** (36%)
4	Grubbs I	DCE	$(Cl_3CCO)_2O$	NEt_3	CuCl / dHBipy	**C27** (35%)

Tableau 12 : essais de la version monotope; [a] ajout du catalyseur et chauffage au reflux

Dans l'essai effectué, la première étape qui consiste en la métathèse cyclisante a été effectuée dans les conditions mises au point précédemment (Tableau 12 : entrée 1). L'estérification qui suit a pu être réalisée en présence de l'anhydride trichloroacétique et du triflate de cuivre(II) en tant qu'acide de Lewis. L'utilisation de la pyridine (condition initialement mise au point) a été évitée dans le cas présent pour éviter toute incompatibilité avec le catalyseur de Grubbs I utilisé dans la troisième étape. Malheureusement, le seul produit obtenu est le trichloroester intermédiaire **C27**. Aucun produit de cyclisation **C28** n'a été observé ce qui semblerait

indiquer que le catalyseur de Grubbs I a été empoisonné et désactivé par un sous-produit généré in situ lors de la deuxième étape (anion trichloroacétate). Suite à ce premier résultat, un nouvel essai (Tableau 12 : entrée 2) a été effectué en présence du couple CuCl/dHBipy (Tableau 10 : entrée 2). Le résultat obtenu est similaire au cas précédent où seul le trichloroester **C27** a été obtenu. De la même manière, les modifications des conditions réactionnelles de l'étape d'estérification (Tableau 12 : entrées 3 et 4) n'ont pas abouti à une version monotope de cette séquence réactionnelle. La stratégie retenue a consisté à effectuer la RCM et la trichloroacétylation monotope (rendement de 83%), puis l'ATRC via une catalyse par le couple CuCl/dHBipy (rendement 78%) (Schéma 89).

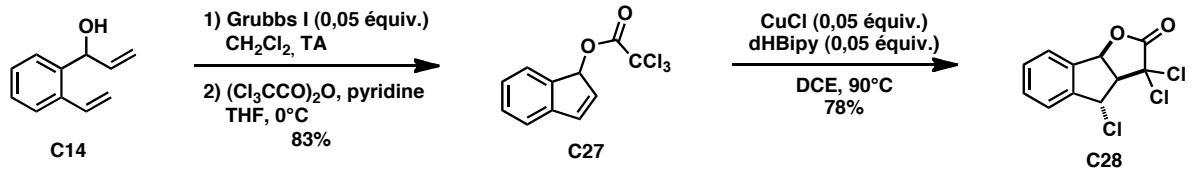


Schéma 89 : voie de synthèse monotope RCM – trichloroacétylation suivie d'ATRC

3. Fonctionnalisation de la lactone tricyclique

a. Hydroxylation benzylique

i. Approche séquentielle

Une fois la lactone trichlorée **C28** obtenue, des aménagements fonctionnels ont été mis au point pour fonctionnaliser la position benzylique C4 en vue de l'obtention des analogues GR24-4OR (Schéma 90).

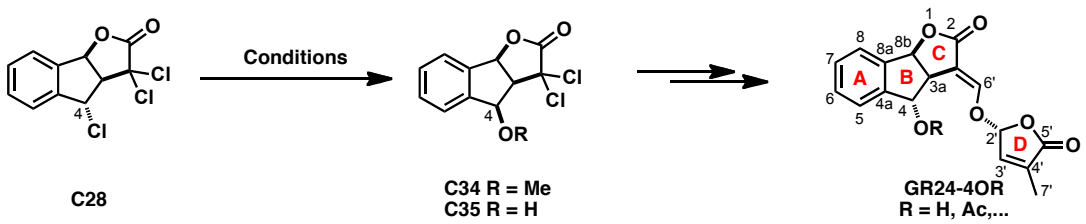


Schéma 90 : fonctionnalisation de la position C4

N°	Réactifs	Solvant	T°C	Temps	Produit
1	-	MeOH	Reflux	12 h	**C28**
2	MeONa (1,1 équiv .)	MeOH/H_2O (9 :1)	TA	4 h	**C35** (82%)

Tableau 13 : essais de fonctionnalisation de la position C4

Le premier essai de fonctionnalisation a été pratiqué en modifiant le protocole de Quayle *et al* (Tableau 13 : entrée 1).[210b] Malheureusement, aucune transformation n'a été observée durant la réaction. Une solution aqueuse basique (MeONa dans MeOH / H_2O) a alors été utilisée (Tableau 13 : entrée 2), donnant le composé hydroxylé **C35** avec un rendement de 82%. L'introduction directe d'hydroxyde de soude dans le milieu a conduit uniquement à des composés très polaires issus de la dégradation ou de l'ouverture de la lactone.

ii. Approche monotope

Nous avons cherché à savoir s'il était possible d'introduire la fonction oxygénée en C4 directement dans la réaction de cyclisation radicalaire. Une version oxydante de la cyclisation radicalaire via l'introduction d'un piégeur de radicaux oxygéné tel que le *N*-oxyde de 2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyle (TEMPO) a été développée et exploitée par Zard *et al.*[212] Sur la base des conditions mises au point précédemment, de nouveaux essais ont été effectués en présence du TEMPO (Schéma 91).

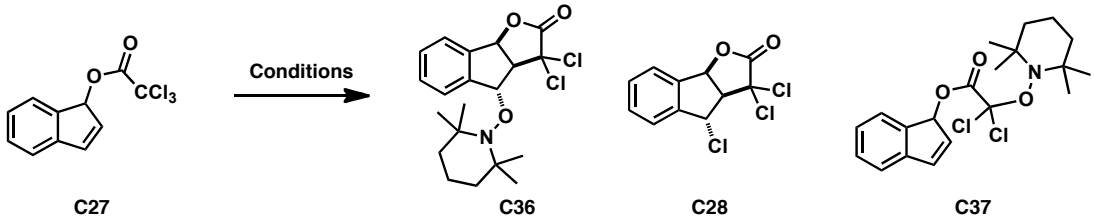


Schéma 91 : essais de cyclisation radicalaire oxydante

N°	Catalyseur / ligand	TEMPO (Equivalent)	Solvant	T°C	Produit
1	CuCl+dHBipy (0,05 équiv.)	1	DCE	Reflux	**C28** (70%)
2	CuCl+dHBipy (0,05 équiv.)	3	DCE	Reflux	**C37** (70%)

Tableau 14 : essais de cyclisation radicalaire oxydante

Un premier essai a été effectué dans les conditions d'ATRC mises au point précédemment avec addition initiale d'un équivalent de TEMPO. Le produit désiré **C36** n'a pas été isolé. Le produit principal obtenu a été la lactone trichlorée **C28** décrite précédemment. Dans ces conditions, le TEMPO n'est pas un piège suffisamment compétitif par rapport au complexe de Cu(II). Un nouvel essai a été alors effectué en augmentant la quantité du TEMPO à 3 équivalents. Dans ces conditions, le composé **C37** issu du piégeage du radical initial par le

[212] Boivin, J.; Yousfi, M.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5629-5632.

TEMPO avant l'étape de cyclisation radicalaire a été caractérisé. Suite à ces essais infructueux, la voie de synthèse a été poursuivie avec l'approche séquentielle.

b. Obtention de la lactone tricyclique

La synthèse est poursuivie avec la réduction de la lactone dichlorée **C35** qui a été effectuée indifféremment en présence soit de l'hydrure de tributylétain (Bu_3SnH) soit du zinc et du chlorure d'ammonium (NH_4Cl) conduisant au tricycle *cis* **C38** (Schéma 92).[213] Ce dernier a été alors mis dans les conditions classiques de formylation,[214] mais le produit de départ a été récupéré intact. Ceci peut être expliqué par la gène stérique causée par la proximité spatiale entre l'alcoolate en C4 et l'énolate en C3. Il est à noter que chez les strigolactones naturelles la stéréochimie relative de la position C4 est *trans*, ces résultats ont été également obtenus récemment par Zwanenburg *et al*.[106]

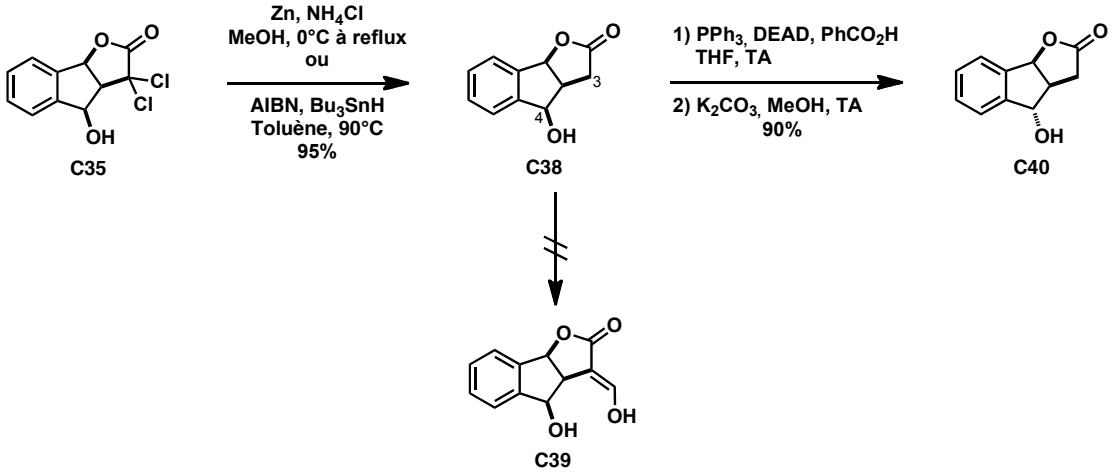


Schéma 92 : vers la lactone tricyclique aménagée

La stéréochimie de l'alcool benzylique en C4 a été inversée de manière classique via une réaction de Mitsunobu pour donner la lactone tricyclique *trans* **C40**.

c. Introduction de la fonction énol

Une fois la lactone **C40** obtenue avec la bonne stéréochimie au niveau de C4, elle a été placée dans les conditions classiques de formylation.

213 Kitahara, T.; Nishi, T.; Mori, K. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6999-7006.

214 Mori, K.; Matsui, J.; Bando, M.; Kido, M.; Takeuchi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2507-2510.

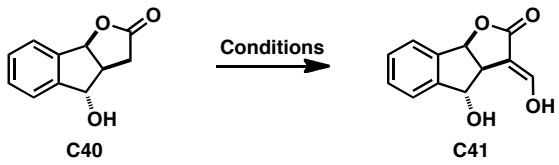


Schéma 93 : essais de formylation

N°	Base	Réactif	Solvant	T°C	Temps	Produit
1	NaH	Formiate d'éthyle	Et_2O	0°C à TA	12 h	**C40**
2	*t*-BuOK	Formiate d'éthyle	THF	-10°C	12 h	**C41** (83%)

Tableau 15 : essais de formylation

Le premier essai de formylation (Tableau 15 : entrée 1) effectué dans les conditions mises au point par Mori *et al*[214] n'a permis aucune conversion du produit de départ **C40** récupéré intact. Il semblerait dans le cas présent que le hydrure de sodium (NaH) qui déprotone préférentiellement dans un premier temps l'alcool benzylique ne soit pas une base efficace pour la deuxième déprotonation qui génère l'énolate de lactone. Après optimisation des conditions réactionnelles telles que la base, la température et la durée, l'énol **C41** a été obtenu en présence de *t*-BuOK et du formiate d'éthyle dans le THF à -10°C avec un bon rendement de 83% (Tableau 15 : entrée 4). D'après les analyses RMN du produit obtenu, un seul stéréoisomère est obtenu très majoritairement et l'autre est présent à l'état de traces (< 5%). Des mesures de constantes de couplage $^3J_{C2\text{-}H6'}$ ont été effectuées pour l'attribution de la géométrie de l'énol (Schéma 94). Une constante de couplage de 5,3 Hz a été observée pour le produit majoritaire, alors que pour le produit minoritaire, on a une constante de 10,1 Hz. Ainsi, on a pu déterminer que l'isomère obtenu très majoritairement est bien l'isomère *E*.

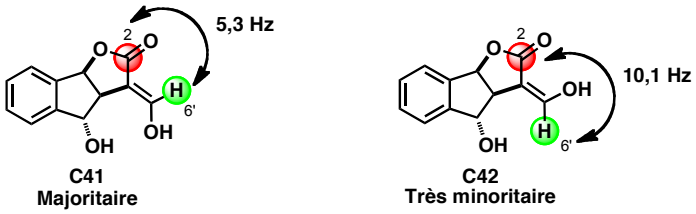


Schéma 94 : détermination de la stéréochimie de la fonction énol par mesures de constantes de couplage $^3J_{C2\text{-}H6'}$

ii. Introduction du cycle D et obtention des analogues GR24-4OH

1. Synthèse du cycle D

Le cycle D a été synthétisé par la méthode mise au point par Raphael *et al*[76] à partir de la 3-methylfuran-2(5*H*)-one commerciale qui subit une bromation allylique en présence d'une quantité catalytique de peroxyde de benzoate $(BzO)_2$ et de *N*-bromosuccinimide (NBS) dans le tétrachlorure de carbone au reflux avec un rendement de 90% sur des échelles allant facilement jusqu'à la dizaine de grammes.

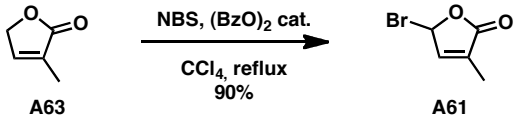


Schéma 95 : synthèse du cycle D suivant la procédure mise au point par Raphael *et al*

2. Obtention des analogues GR24-4OH

L'étape d'O-alkylation pour l'obtention des analogues GR24-4OH a été effectuée dans les conditions optimisées par Brooks *et al* (Schéma 96).[81a] L'utilisation d'une base faible, le carbonate de potassium (K_2CO_3), dans des conditions douces a permis l'activation sélective de la fonction énol conduisant aux analogues **CI34** et **CI35** avec de bons rendements (comme prévu, les essais de fonctionnalisation sélective de l'alcool benzylique ont échoué). Le solvant utilisé peut être indifféremment de l'acétone ou du *N*-méthylpyrrolidinone (NMP). De plus, par analogie avec la littérature,[99] le diastéréoisomère « *trans* » est le plus apolaire (**CI34**) et inversement le diastéréoisomère « *cis* » le plus polaire (**CI35**). De plus, la séparation sur gel de silice des épimères **C43** et **C44** se révèle plus délicat que celle des épimères acétylés correspondants (page 141).

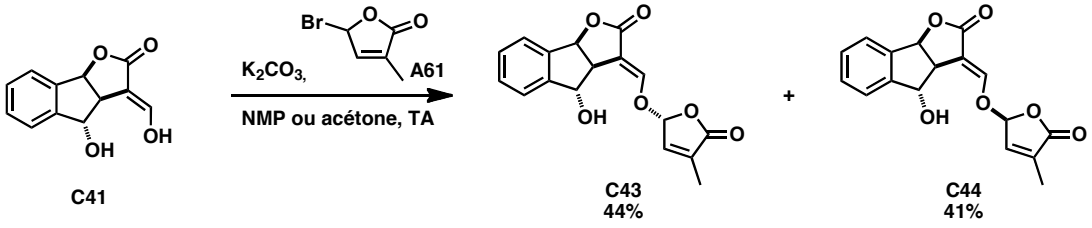


Schéma 96 : Obtention des analogues GR24-4OH

La synthèse des analogues GR24-4OH a donc été réalisée en 11 étapes avec un rendement global de 24,0% (Schéma 97).

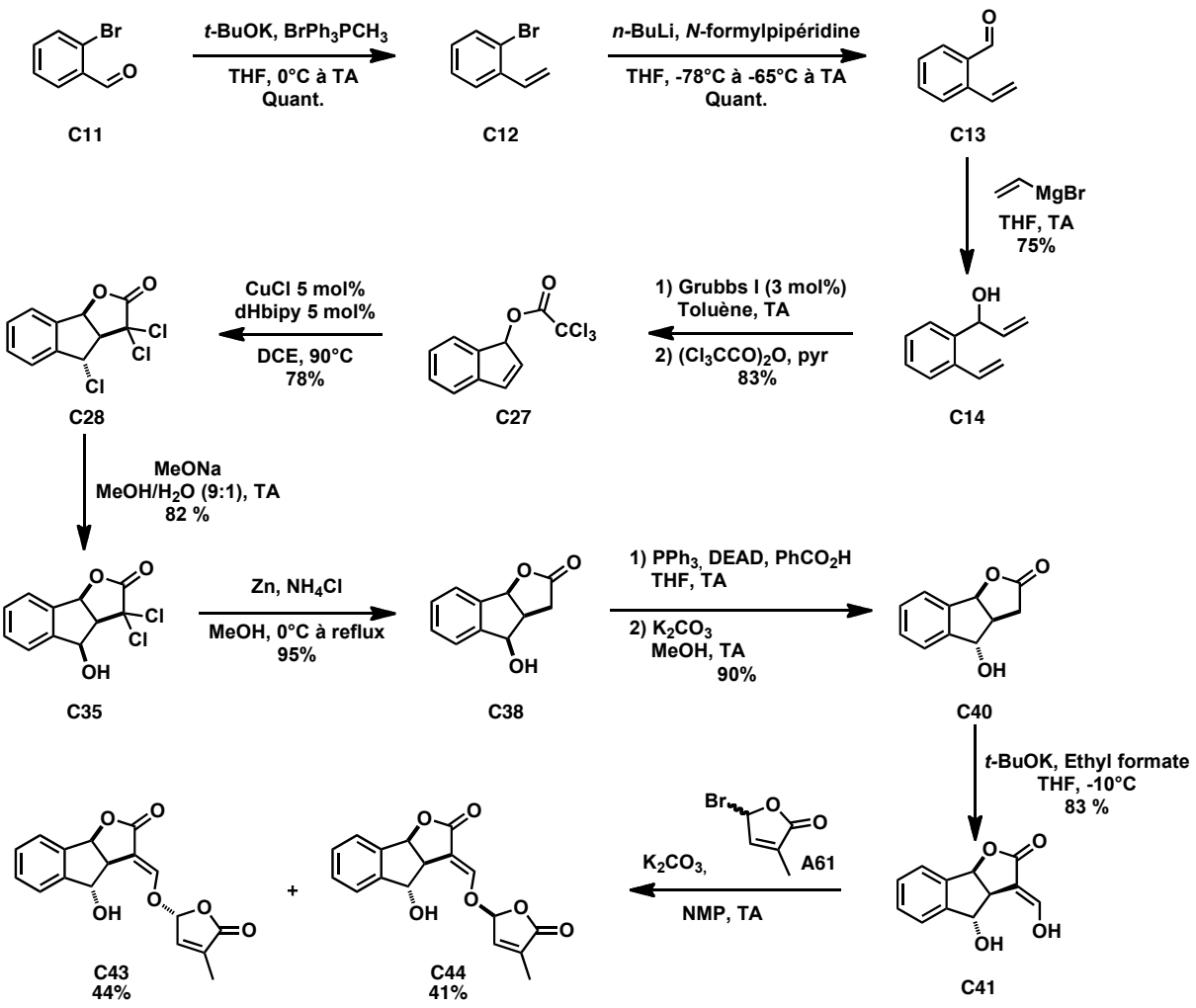


Schéma 97 : schéma de synthèse des analogues GR24-4OH en 11 étapes avec un rendement global de 24,0%

iii. Diversité moléculaire au niveau de C4 et synthèse d'analogues GR24-4OR

1. Dérivés lipophiles

a. Dérivés acétylés et analogues

A partir des composés GR24-4OH, divers analogues ont été obtenus via l'alcool en C4. Par analogie avec les strigolactones naturelles, les dérivés acétylés ont été synthétisés dans les conditions classiques en présence de pyridine et d'anhydride acétique à température ambiante (Schéma 98).

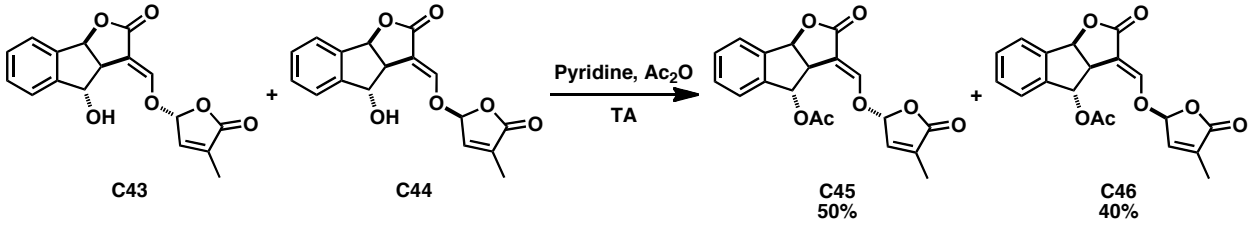


Schéma 98 : synthèse des analogues GR24-4OAc

De la même manière et pour les études de relation structure-activité, diverses chaînes grasses (n = 4, 8 et 11) ont été introduites dans les conditions de couplage de Steglish (Schéma 99).[204] Comme pour les acétates **C45** et **C46**, chaque couple d'épimères a été séparé au niveau du produit estérifié.

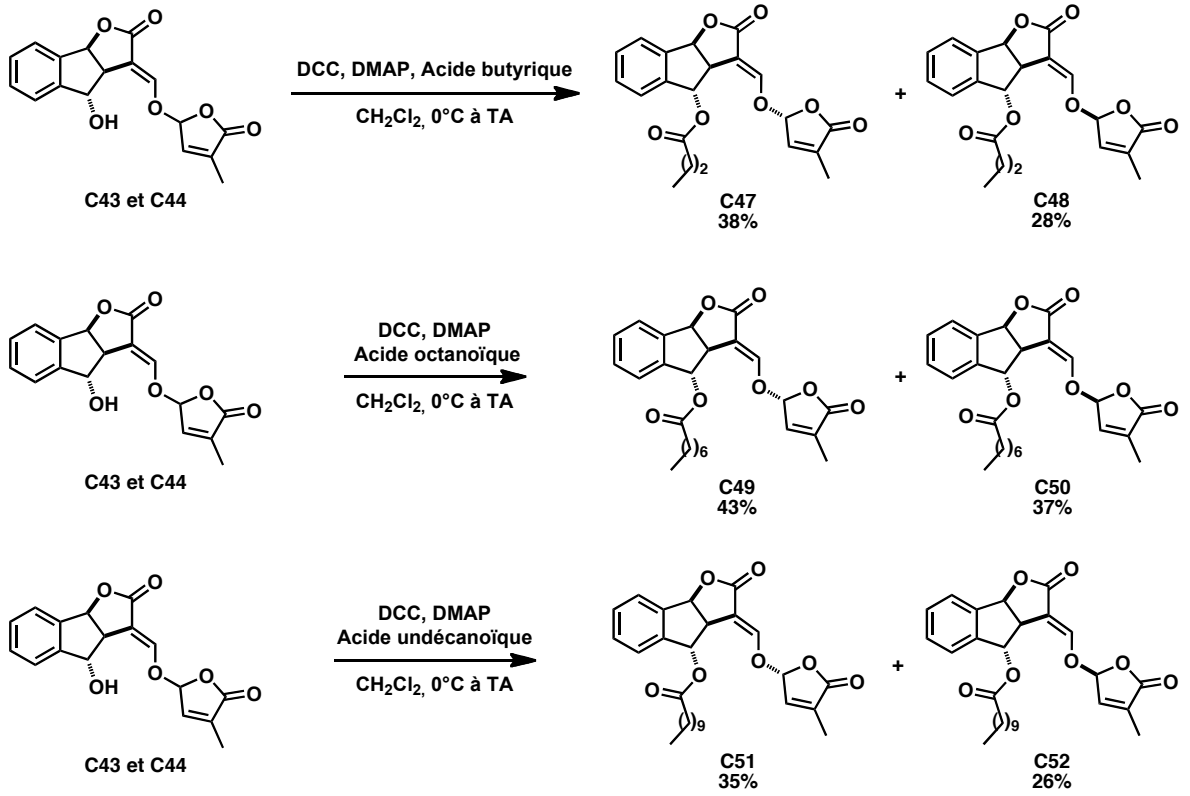


Schéma 99 : synthèses des analogues GR24-4OR

b. Analogues fluorés

L'intérêt du fluor en chimie médicinale[215] n'est plus à démontrer notamment en raison de sa stabilisation métabolique, sa lipophilie et sa modulation acido-basique. Ainsi, les épimères

[215] (a) Bohm, H. J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Muller, K.; Obst Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637-643 (b) Muller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881.

fluorés **C54** (non séparables) ont été synthétisés (Schéma 100) via la fluoration de l'alcool **C38** en présence du Deoxo-Fluor® dans le dichlorométhane à -78°C avec un excellent rendement de 91% suivie de la formylation et d'O-alkylation dans les conditions précédentes.[216] Dans ce cas, les épimères **CI45** n'ont pas pu être séparés.

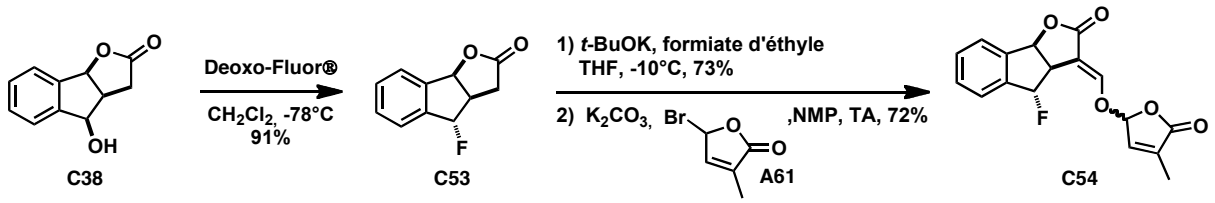


Schéma 100 : synthèse des analogues fluorés

2. Dérivés hydrophiles

Comme expliqué dans le premier chapitre, le mode de transport des strigolactones (synthétisées principalement au niveau des racines) au sein de la plante est peu étudié (Bouwmeester *et al* proposent que le transport se fait à travers le xylème[217]) et leur conjugaison avec d'autres molécules naturelles (sucres, acides aminés) comme souvent rencontrée avec les hormones reste une hypothèse plausible.[23,218]

Ainsi, des analogues conjugués à des acides aminés ont été synthétisés grâce toujours à la fonction alcool en C4 par les conditions classiques de couplage (DCC, DMAP) (Schéma 101). Le choix des acides aminés s'est porté sur l'alanine et la phénylalanine dont les tailles sont très différentes.

216 Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574-578.

217 Kohlen, W.; Charnikhova, T.; Liu, Q.; Bours, R.; Domagalska, M. A.; Beguerie, S.; Verstappen, F.; Leyser, O.; Bouwmeester, H.; Ruyter-Spira, C. *Plant Physiol.* **2011**, *155*, 974-987.

218 Weyers, J. D. B.; Paterson, N. W. *New Phytol.* **2001**, *152*, 375-407.

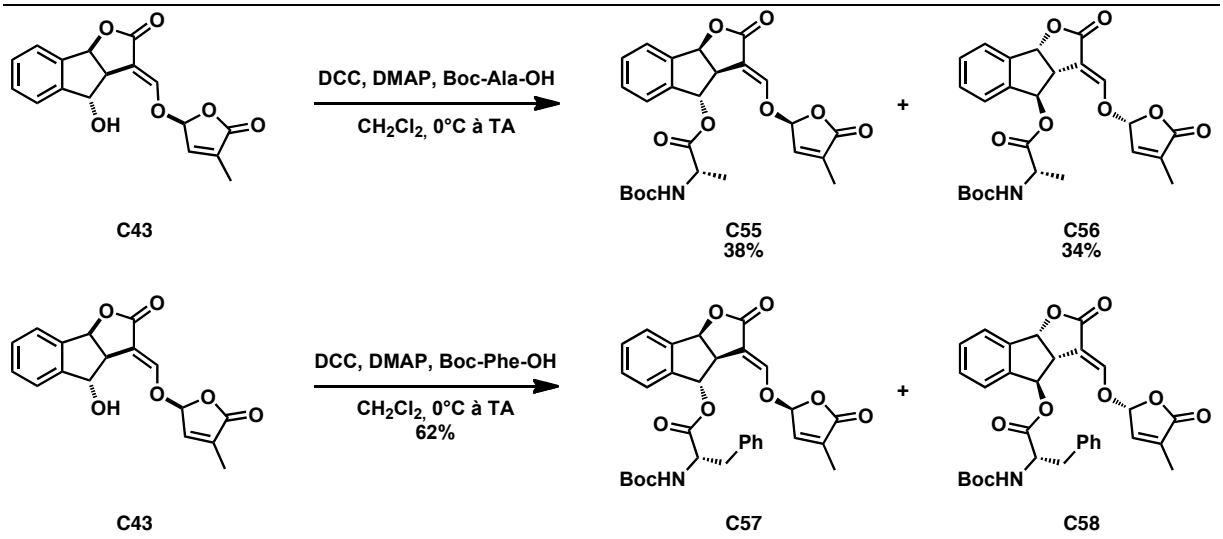


Schéma 101 : synthèses des analogues conjugués avec des acides aminés

c. Variation au niveau du cycle C

Pour notre étude de relation structure-activité, nous avons également cherché à modifier le cycle C qui est une lactone chez les strigolactones naturelles. Le choix du bioisostère s'est porté sur le lactame. La liaison N-C étant plus forte, elle pourrait moduler la réactivité de l'énol et procurer un gain de stabilité. C'est donc sur ce motif que s'est concentré notre travail pour la variation au niveau du cycle C.

i. Vers une synthèse d'analogues NGR24-4OR

La stratégie rétrosynthétique du laboratoire pour l'obtention des analogues NGR24-4OR s'inspire des expériences précédentes lors de l'élaboration des analogues GR24-4OR.

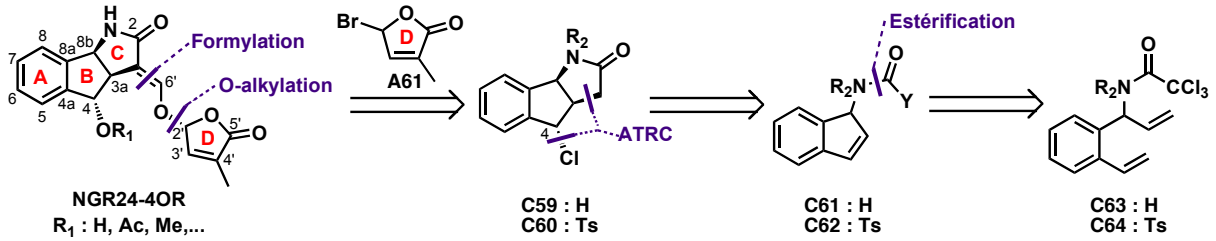


Schéma 102 : analyse rétrosynthétique du laboratoire pour l'obtention des NGR24-4OR

L'introduction du cycle D se ferait via la séquence formylation suivie d'O-alkylation. Le lactame tricyclique serait obtenu par une RCM puis ATRC avec potentiellement une

protection préalable de la fonction amide. Dans un premier temps, notre travail s'est concentré sur l'élaboration du précurseur trichloroacétamide **C63**.

1. Voie sans groupement protecteur

La première stratégie envisagée a été la synthèse du précurseur via un réarrangement d'Overman [219] classiquement utilisé pour l'obtention d'un trichloroacétamide allylique branché à partir du trichloroacétimidate correspondant avec une transposition 1,3 de la double liaison. Ce réarrangement sigmatropique [3,3] avec rétention de configuration peut être effectué dans des conditions thermiques drastiques ou via une catalyse par des métaux de transition dans des conditions plus douces. Des versions asymétriques ont été mises au point, notamment via l'utilisation de ligands chiraux avec une discrimination faciale.[220]

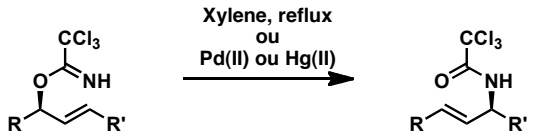


Schéma 103 : réarrangement d'Overman[219]

a. Synthèse du précurseur

La synthèse du précurseur du réarrangement d'Overman utilise le 2-vinylbenzaldéhyde **C13**, intermédiaire déjà rencontré dans la voie synthétique des analogues GR24-4OR (Schéma 104). Celui-ci subit une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons[221] en présence du *tert*-butylate de potassium (*t*-BuOK) et de triméthylphosphonoacétate ($(MeO)_2P(O)CH_2CO_2Me$) pour donner l'ester α,β-insaturé **C65** avec un rendement quantitatif. Celui-ci, réduit en présence du DIBAL-H dans le dichlorométhane à 0°C, conduit à l'alcool allylique **C66** avec un bon rendement de 90%. Ce dernier est alors transformé en trichloroacétimidate **C67** correspondant dans des conditions classiques à l'aide de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU) et de trichloroacétonitrile (Cl_3CCN) dans le dichlorométhane.

219 Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 597-599.

220 Trost, B. M.; Stiles, D. T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2763-2766.

221 Brittelli, D. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *46*, 2514-2520.

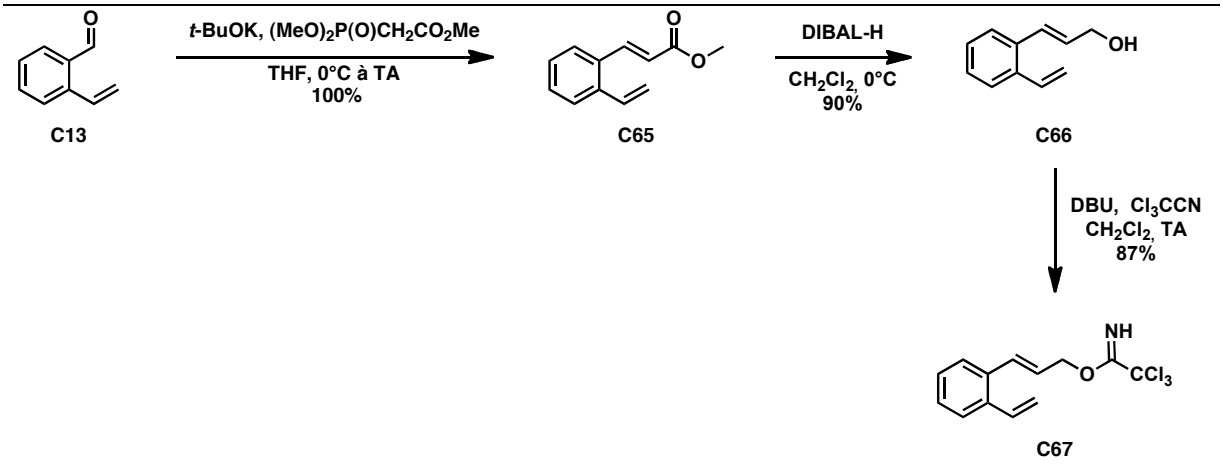


Schéma 104 : synthèse du précurseur du réarrangement d'Overman

Le trichloroacétimidate linéaire **C67** s'étant révélé assez sensible à l'hydrolyse sur silice, il est transformé en trichloroacétamide **C63** dans les conditions classiques de réarrangement d'Overman (Schéma 105).

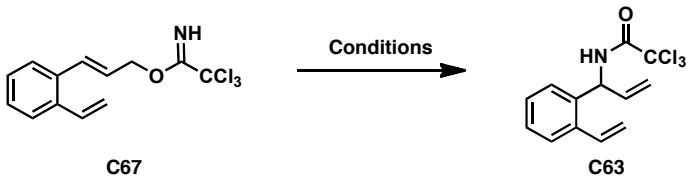


Schéma 105 : réarrangement d'Overman

N°	Type de chauffage	Catalyseur (taux)	Solvant	T°C	Durée	Produit
1	Thermique	-	Toluène	Reflux	48 h	**C63** (70%)
2	Micro–ondes (300 W)	-	Toluène	130	10 h	**C63** (64%)
3	-	$PdCl_2(MeCN)_2$ (0,10 équiv.)	Toluène	TA	12 h	**C63** (80%)

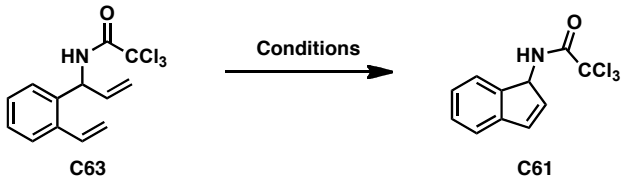
Tableau 16 : essais du réarrangement d'Overman

Pour des facilités de traitement, il a été décidé d'utiliser préférentiellement le toluène comme solvant dans le premier essai de réarrangement d'Overman (Tableau 16 : entrée 1). La purification du produit a donné un rendement satisfaisant de 70%. Cependant, la réaction est relativement longue. Ainsi, ces mêmes conditions ont été essayées en chauffage par micro-ondes dans l'espoir d'observer une accélération significative de la réaction (Tableau 16 : entrée 2). La durée de la réaction a été effectivement réduite mais le rendement isolé est plus faible dû à une dégradation du produit de départ dans le milieu réactionnel. Un nouvel essai a été effectué en présence du sel de chlorure de bis(acétonitrile)palladium(II) à

température ambiante conduisant avec un bon rendement de 80% au trichloroacétamide **C63** désiré (Tableau 16 : entrée 3).[222]

b. Essais de métathèse

Le trichloroacétamide **C63** précédemment obtenu par réarrangement d'Overman a été placé dans les conditions de RCM (Schéma 106).



C63 C61

Schéma 106 : essais de RCM

N°	Catalyseur (taux)	Chauffage	Solvant	T°C	Temps	Conv. / Rdt
1	Grubbs I (0,05 équiv.)	-	Toluène	TA	72 h	50% / -
2	Grubbs I (0,05 équiv.)	-	CH_2Cl_2	TA	72 h	50% / -
3	Grubbs I (0,20 équiv.)	Thermique*	Toluène	40	48 h	70% / -
4	Grubbs I (0,30 équiv.)	Thermique*	Toluène	40	48 h	100% / 80%
5	Grubbs I (0,10 équiv.)	MW (50 W)	Toluène	40	0,5 h	30% / -
6	Grubbs I (0,20 équiv.)	MW (100 W)	Toluène	40	1 h	70% (+ dégrad.) / -
7	Grubbs I (0,20 équiv.)	MW (100 W)	DCE	50	1 h	70% (+ dégrad.) / -
8	Grubbs II (0,07 équiv.)	-	DCE	TA	24 h	50% / -
9	Grubbs I (0,10 équiv.)	Thermique*	CH_2Cl_2	Reflux	24 h	70% / -
10	Grubbs I (0,20 équiv.)	Thermique*	CH_2Cl_2	Reflux	24 h	80% / -
11	Grubbs I (0,30 équiv.)	Thermique*	CH_2Cl_2	Reflux	24 h	100% / 81%

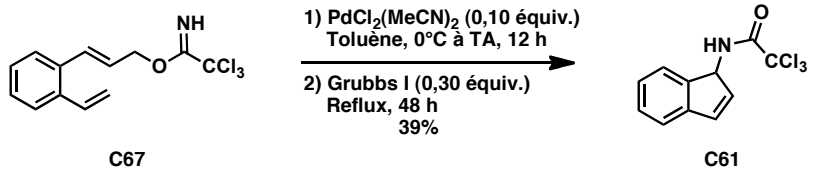
Tableau 17 : essais de métathèse (* chauffage thermique dans un ballon Rodaviss®); Conv. : conversion par RMN ^{1}H; Rdt : rendement isolé

Les premiers essais de RCM ont été effectués avec le catalyseur de Grubbs I avec une charge catalytique de 0,05 équiv. à température ambiante dans des solvants classiques (Tableau 17 : entrées 1 et 2). Dans les 2 cas, seule une conversion de 50% a été observée au bout de 72 h. A 40°C et en augmentant la charge catalytique à 0,20 équivalent, une conversion de 70% (Tableau 17 : entrée 3) a été observée. Enfin, une conversion totale a été observée avec une charge « catalytique » de 0,30 équiv. conduisant à un bon rendement de 80% (Tableau 17 : entrée 4). Pour chercher à réduire le temps de réaction et surtout le taux catalytique, de

222 Swift, M. D.; Donaldson, A.; Sutherland, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3241-3244.

nouveaux essais ont été effectués sous irradiation micro-ondes sans donner de résultats probants (Tableau 17 : entrées 5, 6 et 7). Le fait d'utiliser le catalyseur de seconde génération bien plus onéreux n'a pas permis non plus d'améliorer les résultats (Tableau 17 : entrée 8). Enfin, l'utilisation du dichlorométhane a réduit les temps de réaction avec de meilleures conversions (Tableau 17 : entrées 9, 10 et 11). Le rendement isolé obtenu dans les conditions optimisées (Tableau 17 : entrée 11) reste comparable à celui dans le toluène.

Une fois la RCM mise au point, malgré le fait que les conditions utilisées soient relativement onéreuses (Tableau 17 : entrée 11), une version monotope du réarrangement d'Overman avec la RCM[223] a été essayée conduisant à l'obtention du trichloroamide **C61** avec un rendement de seulement 39%. Ainsi, la version séquentielle est donc plus favorable.

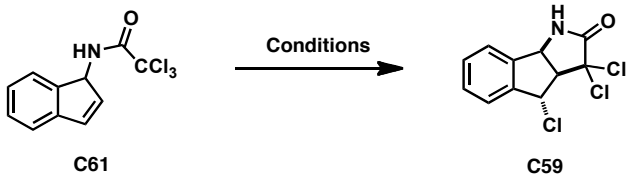


C67 **C61**

Schéma 107 : vers une version monotope du réarrangement d'Overman et de la RCM dans l'élaboration des analogues NGR24-4OR

c. Essais d'ATRC

La synthèse des analogues NGR24-4OR a été poursuivie avec les essais d'ATRC en se basant sur les résultats obtenus dans l'élaboration des analogues GR24-4OR (Schéma 108).



C61 **C59**

Schéma 108 : essais d'ATRC pour l'obtention des analogues NGR24-4OR

N°	Catalyseur / Ligand	Solvant	T°C	Durée	Produit
1	CuCl (5 mol%)/dHBipy (0,05 équiv.)	DCE	Reflux	12 h	**C61**
2	CuCl (0,05 équiv.)/dHBipy (0,05 équiv.)	Xylène	Reflux	1 h	**C59** (20%)

Tableau 18 : essais d'ATRC pour l'obtention des analogues NGR24-4OR

[223] Swift, M. D.; Sutherland, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5239-5242.

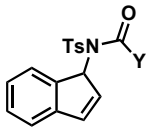
Les conditions mises au point précédemment (Tableau 18 : entrée 1) n'ont permis aucune conversion du trichloroacétamide **C61**. Un nouvel essai a été effectué dans le xylène au reflux permettant ainsi l'activation du produit de départ et l'obtention du lactame tricyclique **C59** avec un rendement faible de 20% (Tableau 18 : entrée 2) et une disparition complète du produit de départ par dégradation. Des essais supplémentaires ont été effectués avec des températures intermédiaires sans résultats probants.

Au vu de ces résultats, il semblerait que la protection du N-H libre du trichloroacétamide **C61** soit nécessaire.[191]

2. Voie avec groupement protecteur

a. Synthèse du précurseur

Le groupement protecteur choisi est le tosyle dont l'introduction directe à partir des précurseurs **C61** et **C63** n'a pas abouti. Il a fallu donc reprendre la synthèse pour l'obtention de l'intermédiaire trichloroacétamide tosylé **C62**.



C62

Figure 44 : structure de l'intermédiaire protégé C62

La nouvelle voie synthétique utilise toujours l'intermédiaire 2-vinylbenzaldéhyde **C13** précédemment obtenu dont on a cherché à transformer en aldimine tosylé **C68** correspondant via différentes conditions réactionnelles de la littérature. L'utilisation du trichlorure de fer ($FeCl_3$)[224] en tant qu'acide Lewis, ou la catalyse hétérogène acide par de la montmorillonite K-10[225] n'ont pas conduit au produit désiré qui a finalement été obtenu par l'utilisation du tétrachlorure de titane ($TiCl_4$) avec un rendement de 79% (Schéma 109).[226] L'aldimine **C68** est alors mis en présence du bromure de vinylmagnésium dans le THF pour donner l'allylamine tosylé **C69** avec un rendement de 89%.

224 Wu, X.-F.; Vovard-Le Bray, C.; Bechki, L.; Darcel, C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7380-7384.

225 Jin, T.-S.; Yu, M.-J.; Liu, L.-B.; Zhao, Y.; Li, T.-S. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2339 - 2344.

226 Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3725-3728.

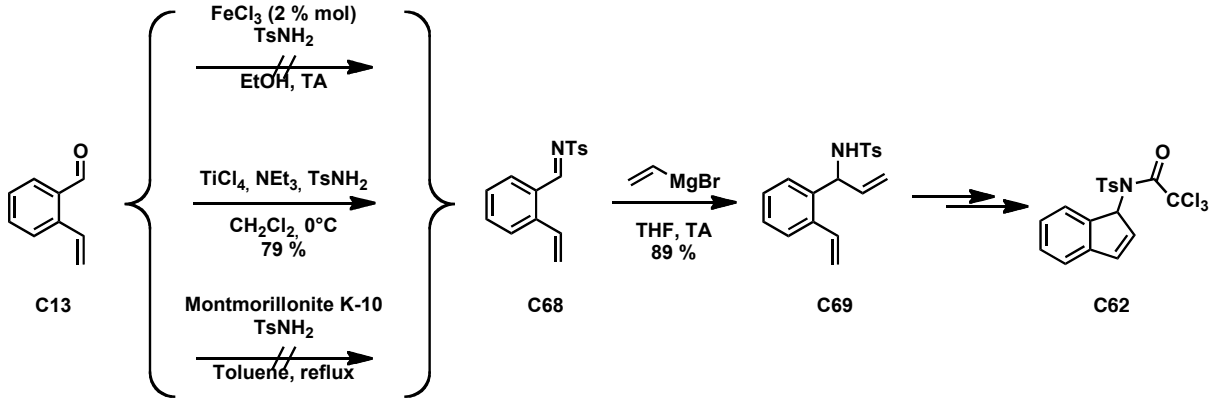


Schéma 109 : vers la synthèse de l'intermédiaire trichloroacétamide tosylé C62

b. Essais de la version tandem RCM-ATRC

Dans un premier temps, nous avons cherché à développer une version tandem, métathèse cyclisante-addition radicalaire (Schéma 110).

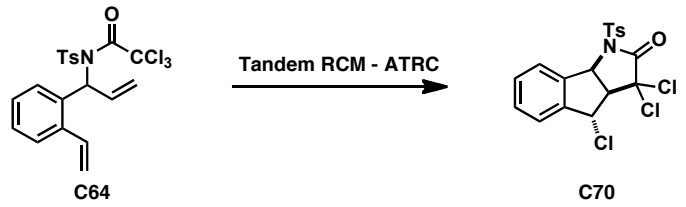


Schéma 110 : version tandem RCM – ATRC dans l'élaboration des analogues NGR24-4OR

Pour cela, l'allylamine **C69** devait être trichloroacétylée pour conduire au précurseur **C64** (Schéma 111).

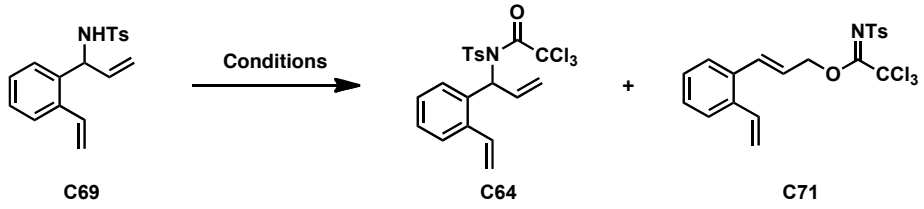


Schéma 111 : essais de N-alkylation pour l'obtention des analogues NGR24-4OR

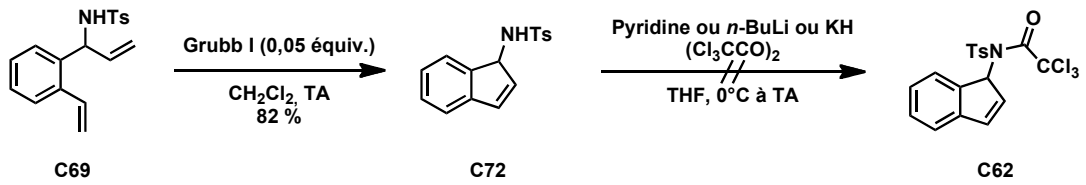
N°	Base (équiv.)	Réactif (équiv.)	Solvant	T°C	Produit
1	NaH (1,50)	Cl_3CCOCl (1,50)	THF	TA	**C71** (20%) + Dégradation
2	*t*-BuOK (1,50)	Cl_3CCOCl (1,50)	THF	TA	**C71** (10%) + Dégradation
3	*n*-BuLi (1,00)	Cl_3CCOCl (1,50)	THF	-78	Dégradation
4	KH (5,70)	Cl_3CCOCl (3,00)	THF	TA	Dégradation
5	KH (1,00)	Cl_3CCOCl (1,50)	THF	0	**C71** (80%)

Tableau 19 : essais de N-alkylation pour l'obtention des analogues NGR24-4OR

Différentes conditions réactionnelles ont été testées (Tableau 19). Dans un premier temps, l'hydrure de sodium a été utilisé en tant que base à raison de 1,50 équiv. dans le THF à température ambiante (Tableau 19 : entrée 1).[227] Une forte dégradation du produit de départ a été observée dans ces conditions réactionnelles conduisant au produit minoritaire **C71** à hauteur de 20% issu d'un rétro-réarrangement d'Overman. L'utilisation du *t*-BuOK (Tableau 19 : entrée 2) et du *n*-BuLi[172c] (Tableau 19 : entrée 3) n'a pas donné de meilleurs résultats. Les essais dans les conditions optimisées par Snapper *et al* ont conduit uniquement à la dégradation de **C69** (Tableau 19 : entrée 4).[191] L'utilisation d'un équivalent exactement d'hydrure de potassium à froid (Tableau 19 : entrée 5) a conduit à l'obtention du produit réarrangé thermodynamique **C71** avec un bon rendement de 80%. Ne pouvant pas obtenir le composé **C64**, nous n'avons pas pu tester la version tandem RCM-ATRC.

c. Essais de la version séquentielle

Suite aux résultats précédents, l'allylamine **C69** a été mise en condition de RCM conduisant comme attendu à l'indanylamine tosylée **C72** (Schéma 112) avec un taux catalytique en Grubbs I de 0,05 équiv. et un bon rendement de 82%.



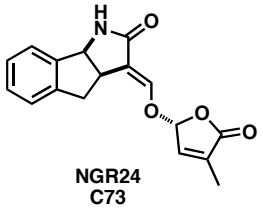
C69 **C72** **C62**

Schéma 112 : RCM et essais de N-alkylation pour l'obtention des analogues NGR24-4OR

Ce dernier est mis en condition de N-acylation optimisée dans la voie de synthèse des analogues GR24-4OR pour essayer d'obtenir **C62**. Malheureusement seulement de la dégradation a été obtenue et l'utilisation d'une base plus forte (*n*-BuLi, KH, etc.) a conduit au même résultat.

En raison de ces multiples difficultés d'obtention des précurseurs, il a été décidé d'abandonner la synthèse des analogues NGR24-4OR en faveur d'analogues « simplifiés », NGR24 **C73** (Figure 45) permettant d'effectuer les premiers tests biologiques pour valider l'intérêt synthétique de ces composés.

227 Rachita, M. A.; Slough, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6821-6824.

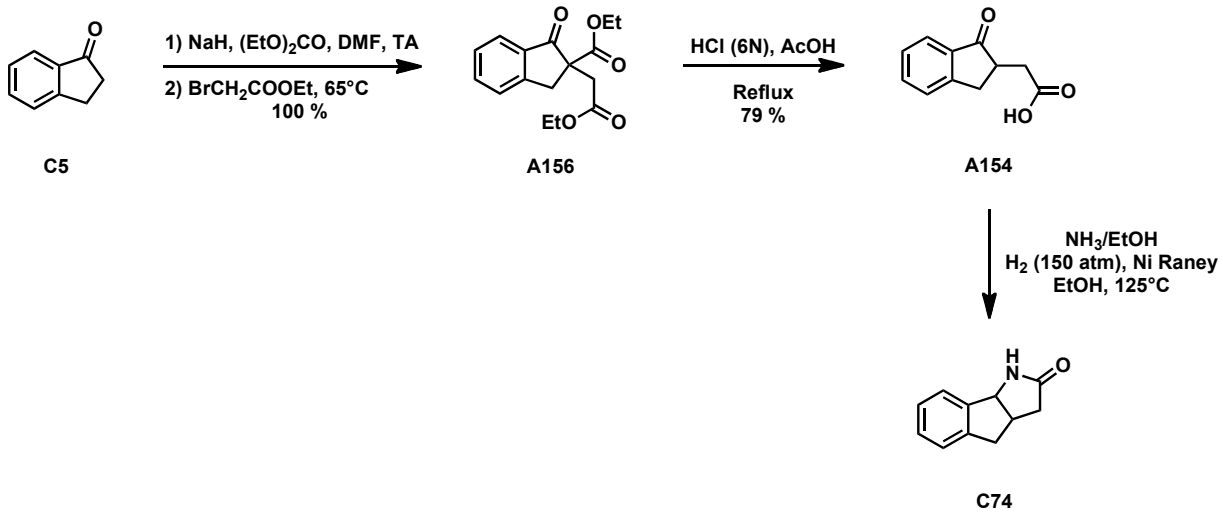


NGR24
C73

Figure 45 : structure de l'analogue NGR24

ii. Synthèse de l'analogue NGR24

Pour la synthèse du NGR24, notre stratégie était d'exploiter un intermédiaire clef de la voie synthétique du GR24, le cétoacide **A154**, développée par Zwanenburg *et al* (Schéma 113).[99]



C5 — A156 — A154 — C74

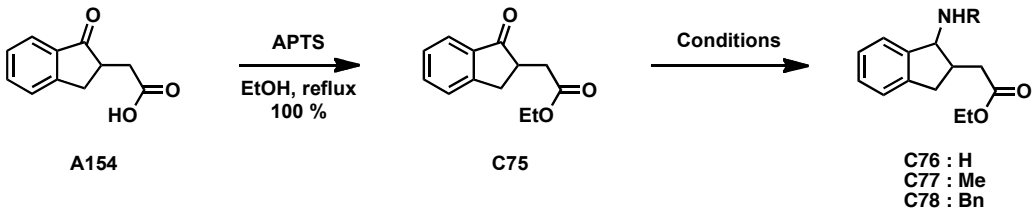
Schéma 113 : voie synthétique du NGR24

Il est à noter que le lactame tricyclique **C74** a déjà été obtenu dans la littérature par Saha *et al* via une amination réductrice directe avec de l'ammoniac gazeux sous pression forte d'hydrogène (150 atm) sur le cétoacide **A154**.[228] Ces conditions drastiques n'étant pas reproductibles au sein du laboratoire, nous avons souhaité développer une voie alternative.

1. Approche par amination réductrice

Pour des facilités d'analyse, le cétoacide a été transformé en cétoester **C75** par une catalyse acide (Schéma 114).

[228] De, A. U.; Saha, B. P. *J. Pharm. Sci.* **1973**, *62*, 1363-1364.



A154 **C75** **C76 : H**
C77 : Me
C78 : Bn

Schéma 114 : essais d'amination réductrice

	Amine	Réactif	Réducteur	Solvant	T°C	Produit
1	$MeNH_2.HCl$	$Ti(OiPr)_4 + NEt_3$	$NaBH_4$	EtOH	TA	Dégradation
2	$BnNH_2$	$TiCl_4$	$NaBH_4$	Toluène	TA	Dégradation
3	$BnNH_2$	$Ti(OiPr)_4$	$NaBH_4$	Toluène	TA	Dégradation
4	$BnNH_2$	$NiCl_2$	$NaBH_4$	MeOH	TA	Dégradation
5	NH_3 (2 M dans EtOH)	$Ti(OiPr)_4$	$NaBH_4$	-	TA	Dégradation
6	$BnNH_2$	AcOH	$NaBH(OAc)_3$	DCE	TA	Dégradation
7	$NH_2OH.HCl$	NaOH aq.	Ni. de Raney	EtOH	Reflux à TA	Dégradation
8	NH_4OAc	-	$NaBH_3CN$	EtOH	130°C (MW)	Dégradation

Tableau 20 : essais d'amination réductrice

Le premier essai d'amination réductrice effectué avec la méthylamine en présence du tétraisopropoxide de titane ($TiOiPr_4$) et du borohydrure de sodium ($NaBH_4$) dans l'éthanol à température ambiante (Tableau 20 : entrée 1)[229] a conduit uniquement à de la dégradation. Une nouvelle tentative a été essayée dans les conditions mises au point par Orito *et al* avec l'utilisation de la benzylamine ($BnNH_2$) et du tétrachlorure de titane ($TiCl_4$) en tant qu'acide de Lewis conduisant au même résultat (Tableau 20 : entrée 2).[230] Le changement au niveau de l'acide de Lewis (Tableau 20 : entrées 3 et 4)[231] ou de la source aminée (Tableau 20 : entrée 5)[232] ont abouti également uniquement à la dégradation, tout comme l'utilisation du triacetoxyborohydrure de sodium ($NaBH(OAc)_3$) en catalyse acide de Brønsted (Tableau 20 : entrée 6)[233]. Enfin, l'introduction du chlorohydrate d'hydroxylamine ($NH_2OH.HCl$) combiné à du Nickel de Raney en conditions basiques dans l'éthanol n'a pu améliorer les résultats

229 Ito, H.; Saito, A.; Kakuuchi, A.; Taguchi, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12741-12750.

230 Orito, K.; Miyazawa, M.; Nakamura, T.; Horibata, A.; Ushito, H.; Nagasaki, H.; Yuguchi, M.; Yamashita, S.; Yamazaki, T.; Tokuda, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5951-5958.

231 Saxena, I.; Borah, R.; Sarma, J. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2000**, *2000*, 503-504.

232 Miriyala, B.; Bhattacharyya, S.; Williamson, J. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1463-1471.

233 Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862.

(Tableau 20 : entrée 7)[234], de même que l'utilisation du chauffage par micro-ondes en présence d'acétate d'ammonium (NH_4OAc) et du cyanoborohydrure de sodium ($NaBH_3CN$) dans l'éthanol (Tableau 20 : entrée 8).[235]

Face à ces difficultés d'amination réductrice du cétoester **C75**, une voie alternative a été mise au point pour l'obtention du NGR24.

2. Obtention du lactame tricyclique

Nous avons cherché à introduire le motif lactame via un azoture à partir du cétoester **C75** (Schéma 115).

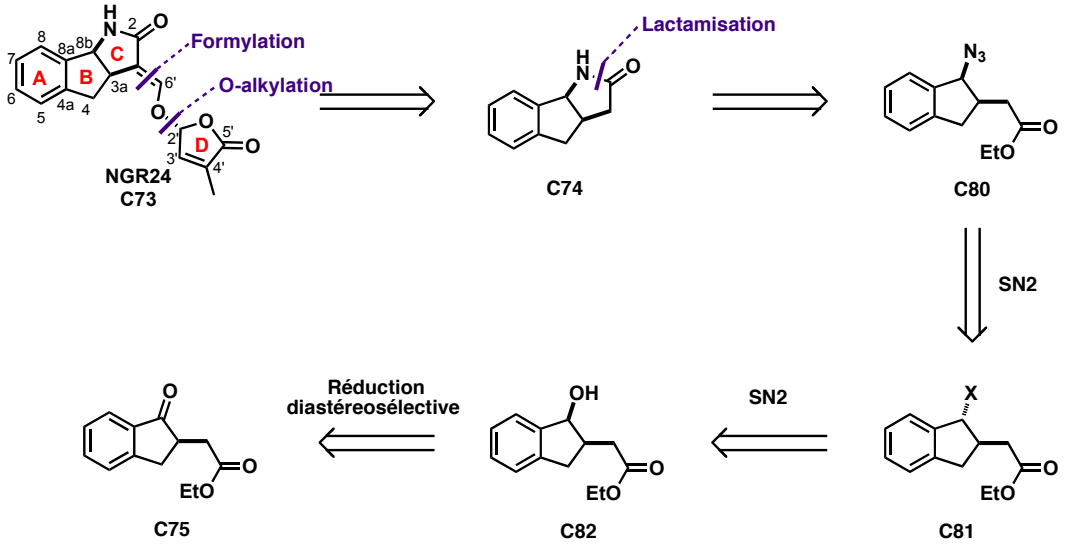


Schéma 115 : nouvelle stratégie rétrosynthétique du NGR24

Seul le diastéréoisomère *cis* peut se cycliser, ainsi le cétoester **C75** doit être transformé de manière diastéréosélective en azidoester **C80**.

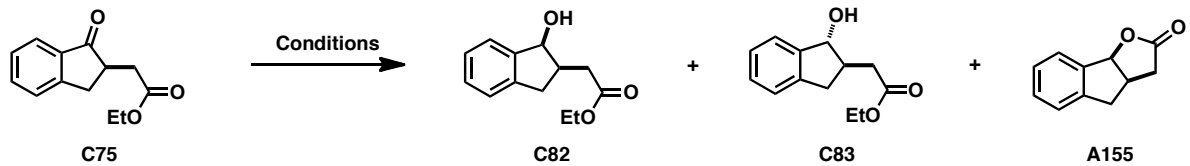


Schéma 116 : essais de réduction diastéréosélective

234 Moglioni, A.; Moltrasio Iglesias, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1998**, 3459-3462.

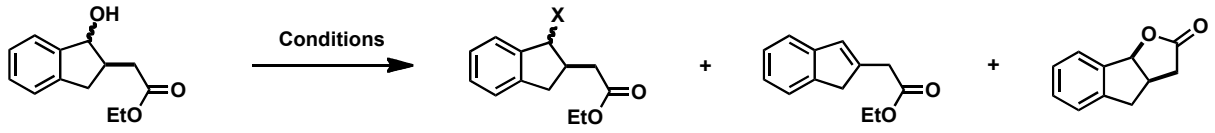
235 Dong, L.; Aleem, S.; Fink, C. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5210-5212.

N°	Réducteur	Solvant	T°C	Ratio* C82/C83/A155	Rendement
1	$NaBH_4$	DCE/MeOH	0	1/0,1/0,3	72%
2	$NaBH_4$	DCE/MeOH	-40	1/0,3/0	81%
3	$NaBH_4$	MeOH	-78	1/0,2/0	85%
4	$NaBH_4$	MeOH	-10	1/0,2/0	85%
5	K-sélectride	THF	-78	-	Dégradation
6	L-sélectride	THF	-78	-	Dégradation

Tableau 21 : essais de réduction diastéréosélective; * ratio évalué par RMN ^{1}H

Le premier essai de réduction a été effectué dans les conditions optimisées par Fu *et al* en utilisant le borohydrure de sodium dans un mélange dichloroéthane – méthanol à 0°C.[236] Les analyses RMN montrent que le diastéréoisomère recherché **C82** a bien été obtenu mais en mélange avec le diastéréoisomère *trans* **C83** et la lactone tricyclique **A155** (Tableau 21 : entrée 1). L'abaissement de la température à -40°C a inhibé la formation parasite de la lactone **A155** et a permis une augmentation du rendement (Tableau 21 : entrée 2). Cependant le ratio diastéréoisomérique a évolué en défaveur du produit recherché. La température réactionnelle a été abaissée à -78°C dans le méthanol pur conduisant au ratio diastéréoisomérique de 1 : 0,2 avec un bon rendement de 85% (Tableau 21 : entrée 3). Ces mêmes résultats ont pu être reproduits dans le méthanol à -10°C (Tableau 21 : entrée 4). Enfin, les essais avec d'autres réducteurs tels que le K-sélectride (Tableau 21 : entrée 5) et le L-sélectride (Tableau 21 : entrée 6) ont conduit uniquement à de la dégradation.

Le mélange diastéréoisomérique **C82**/**C83** (1:0,2) subit alors des aménagements fonctionnels en vue de l'introduction de l'azoture (Schéma 117).



C82/C83 ***cis/trans*** **1:0,2**

C84 : Br *cis/trans* 0,2:1
C85 : Cl *cis/trans* 0,2:1

C86

A155

Schéma 117 : introduction d'un nucléofuge en vue de l'introduction de l'azoture

N°	Réactifs	Solvant	T°C	Produit	Rendement
1	Pyridine+PBr_3	CH_2Cl_2	-10	**A155**	57%
2	Pyridine+$POBr_3$	CH_2Cl_2	0	**A155**	50%
3	PPh_3+CBr_4	CH_2Cl_2	0 à TA	**C86**	-
4	Pyridine+$SOCl_2$	CH_2Cl_2	0 à TA	**C85**	74%

Tableau 22: essais d'aménagements fonctionnels en vue de l'introduction de l'azoture

[236] Arp, F. O.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10482-10483.

Les diastéréoisomères **C82** et **C83** ont été mis dans un premier temps en condition classique de bromation en milieu basique en présence d'une source de brome phosphoré (Tableau 22 : entrées 1 et 2).[236] Ceci n'a conduit qu'à l'obtention de la lactone tricyclique **A155**. Quant à la bromation dans les conditions de la réaction d'Appel, seul le produit d'élimination **C86** a été observé (Tableau 22 : entrée 3).[237] Enfin, les dérivés bromés semblants être instables, un essai de chloration a été effectué conduisant avec succès au produit **C85** désiré avec un rendement de 74% (Tableau 22 : entrée 4).

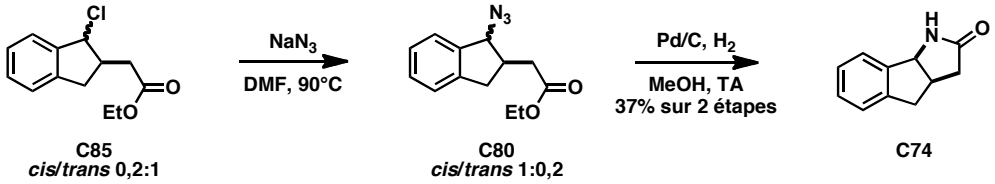


Schéma 118 : obtention du lactame tricyclique C74

La substitution du chlore de **C85** par l'azoture de sodium dans le DMF à 90°C donne l'azidoester **C80** qui fournit le lactame tricyclique **C74** après réduction et cyclisation spontanée (du diastéréoisomère *cis* seulement) avec un rendement sur 2 étapes de 37%.

3. Formylation et obtention du NGR24

a. Essais de formylation « directe »

Le lactame **C74** mis en condition de formylation optimisée dans la voie synthétique des analogues GR24-4OR (*t*-BuOK, formiate d'éthyle dans le THF à -10°C) conduit uniquement à de la dégradation (Schéma 119). Les variations de température et de bases n'ont pas permis d'améliorer le résultat.

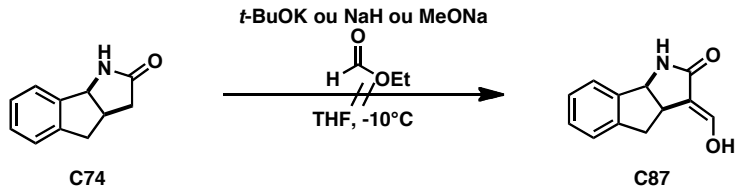


Schéma 119 : essais de formylation sur le lactame tricyclique non protégé C74

La formylation directe sur le lactame libre n'ayant pas abouti, probablement due à la liaison N-H libre, ce dernier a été alors benzylé (Schéma 120) dans les conditions standard (NaH et

237 Baughman, T. W.; Sworen, J. C.; Wagener, K. B. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10943-10948.

BnBr dans DMF) avec un rendement de 90%.[238] Le lactame tricyclique benzylé **C88** a été placé dans différentes conditions de formylation sans jamais conduire au produit **C89** (Schéma 120).

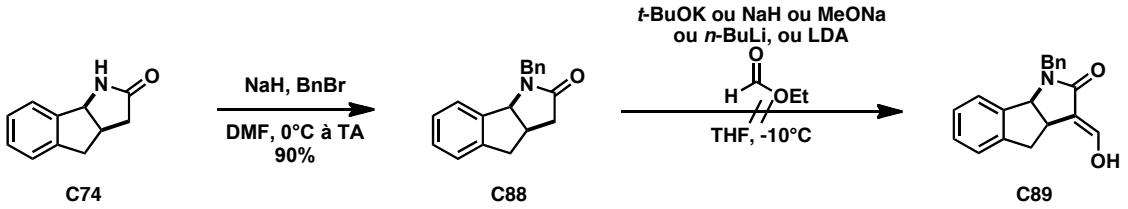


Schéma 120 : essais de formylation sur le lactame tricyclique benzylé C88

b. Utilisation du réactif de Bredereck

Le *tert*-butoxybis(diméthylamino)méthane, appelé réactif de Bredereck,[239] est un agent efficace dans la formation d'énamine et il a été utilisé dans de nombreuses synthèses. Terashima *et al* ont pu effectué la formylation de γ-lactame **C90** après hydrolyse de l'énamine correspondante obtenue par le réactif de Bredereck (Schéma 121).[240]

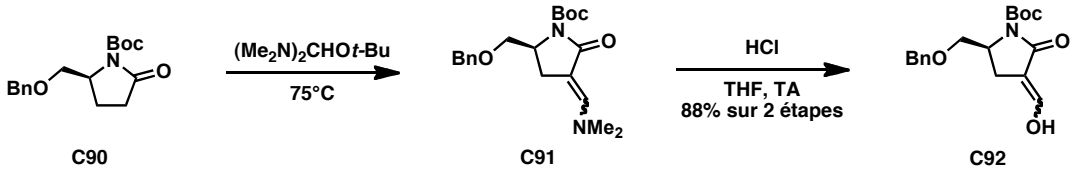


Schéma 121 : formylation de γ-lactame via le réactif de Bredereck par Terashima *et al*

Le lactame tricyclique **C74** précédemment obtenu a été protégé par un groupement Boc dans les conditions classiques pour conduire au composé **C93** (Schéma 122).[240] Ce dernier est transformé en énol **C94** désiré à l'aide du réactif de Bredereck suivi d'une hydrolyse acide.

238 Bremner, J. B.; Perkins, D. F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2659-2665.

239 Bredereck, H.; Simchen, G.; Rebsdat, S.; Kantlehn, W.; Horn, P.; Wahl, R.; Hoffmann, H.; Grieshab, P. *Chem. Ber.-Recl.* **1968**, *101*, 41-50.

240 Katoh, T.; Nagata, Y.; Kobayashi, Y.; Arai, K.; Minami, J.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6221-6238.

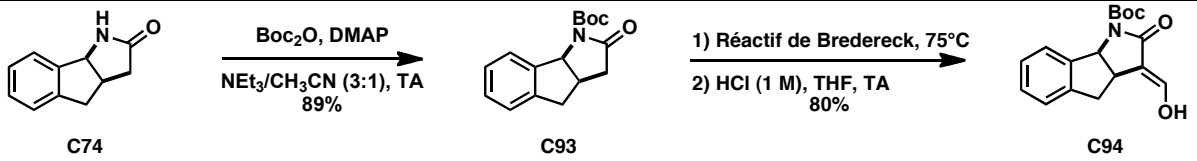


Schéma 122 : formylation du lactame tricyclique CI64 à l'aide du réactif de Bredereck

L'énol **C94** est couplé au cycle D selon les conditions optimisées présentées précédemment conduisant aux épimères en C2', **C95** et **C96,** séparables sur gel de silice. Ces derniers sont alors déprotégés séparément en présence de l'acide trifluroacétique (TFA) pour donner respectivement l'analogue NGR24 et son épimère **C97** en 11 étapes avec un rendement global de 8,2%.

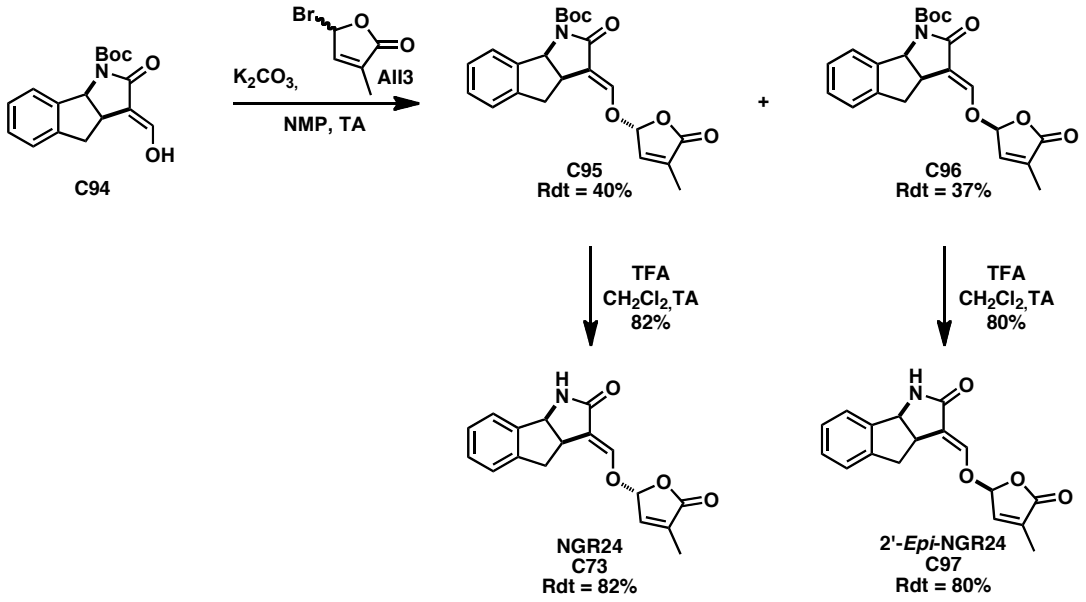


Schéma 123 : obtention des analogues NGR24 et 2'-*épi*-NGR24

iii. Synthèse d'analogues NGR5

En vue des études de relations structure-activité, l'analogue simplifié azoté NGR5 a été synthétisé en partant de la 2-pyrrolidinone commerciale qui est protégée par un groupement Boc suivi de la formation d'énamine **C100** à l'aide du réactif de Bredereck. Après hydrolyse pour donner l'énol **C101**, l'analogue NGR5 est obtenu après l'introduction du cycle D par O-alkylation dans les conditions classiques et une déprotection en milieu acide avec un rendement global de 20,8% en 5 étapes.

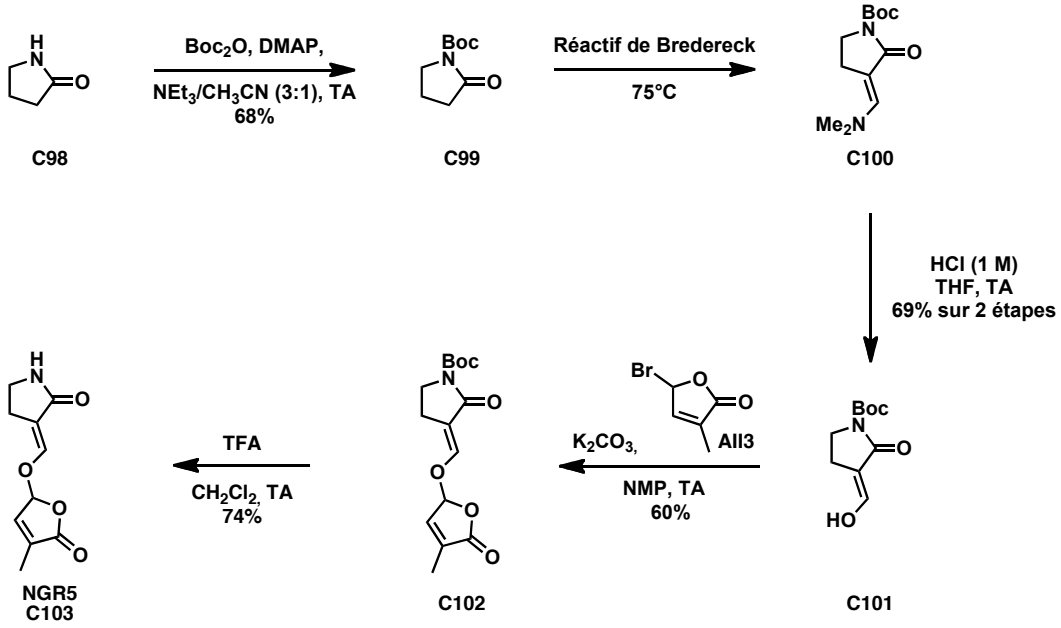


Schéma 124 : synthèse de l'analogue NGR5

IV. Variation au niveau du cycle A – Synthèse totale du Solanacol

a. Synthèse racémique du (±)-solanacol

i. Premiers travaux sur la structure « originelle » du solanacol

1. Choix de la cible et stratégie rétrosynthétique

En 2007, Yoneyama *et al* ont identifié et proposé une structure pour le solanacol (Schéma 125).[16] Nous nous sommes intéressés à cette molécule pour différentes raisons. Tout d'abord, la stéréochimie en C2' du solanacol était inconnue tout comme sa stéréochimie absolue. De plus, un des points faibles des strigolactones naturelles est leur instabilité en milieu de traitement (aqueux ou alcoolique). Ceci a été en partie résolu par la synthèse du GR24, analogue simplifié aromatique dont la stabilité est bien plus grande que ses congénères naturels (page 189) mais qu'en est-il du solanacol ? Cette strigolactone naturelle ayant la particularité de posséder un cycle A aromatique possède-t-elle une meilleure stabilité par rapport aux autres strigolactones naturelles ?

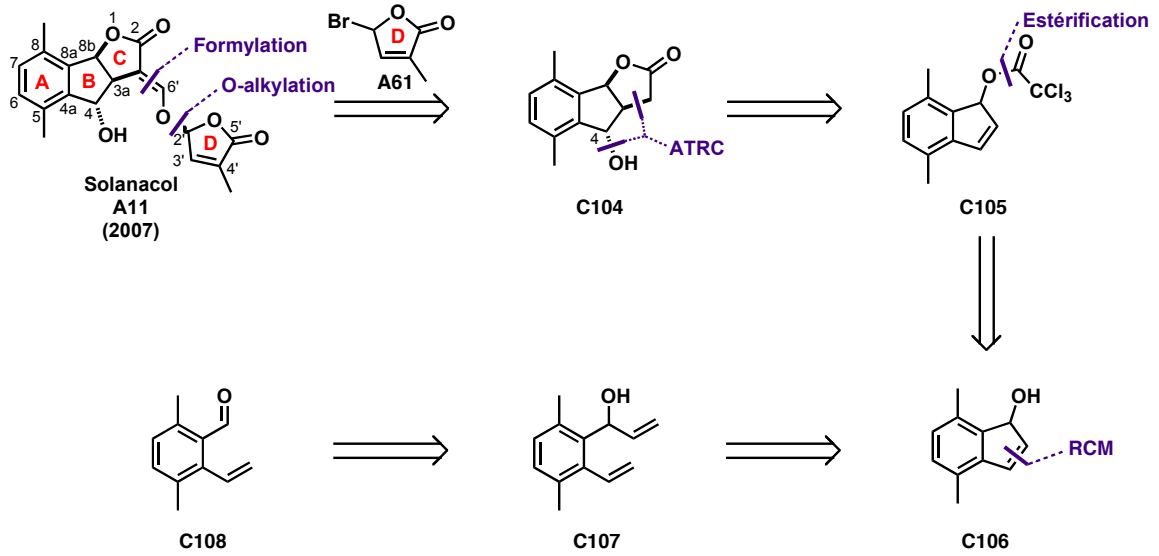


Schéma 125 : stratégie rétrosynthétique pour l'obtention du solanacol (2007)

Il est à noter les premiers travaux menés au laboratoire sur la synthèse du solanacol ont débuté avant la révision structurale par Takikawa *et al* en 2009.[17] La stratégie rétrosynthétique du laboratoire a été élaborée en s'appuyant sur nos travaux précédents (Schéma 125). Le cycle D **A61** est introduit en dernière étape par une O-alkylation via l'énol tricyclique obtenu par formylation de la lactone tricyclique **C104**. La formation des cycles B et C et la fonctionnalisation en C4 est toujours basée sur la séquence RCM-ATRC. Le précurseur de métathèse est quant à lui obtenu par aménagements fonctionnels de l'aldéhyde aromatique tétrasubstitué **C108** dont l'obtention est la première partie de ce travail.

2. Vers le précurseur de métathèse cyclisante

a. Voie par réaction de Wittig

Pour l'obtention de l'intermédiaire **C108**, nous sommes partis du diméthylfurane **C109** et de l'anhydride maléique **C110** qui sont condensés suivant une réaction de Diels-Alder dans des conditions douces (Et_2O, TA) (Schéma 126).[241] Le composé tricyclique **C111** subit ensuite une déshydratation en milieu acide concentré pour conduire à l'anhydride cyclique **C112** avec un rendement moyen de 49%.[242] Après une mono-réduction en présence de zinc (Zn) dans

241 Diels, O.; Alder, K. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1929**, *62*, 554-562.

242 Newman, M. S.; Lord, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 733-735.

l'acide acétique pur, la lactone **C113** est réduite en lactol correspondant **C114** à l'aide du DIBAL-H.[243]

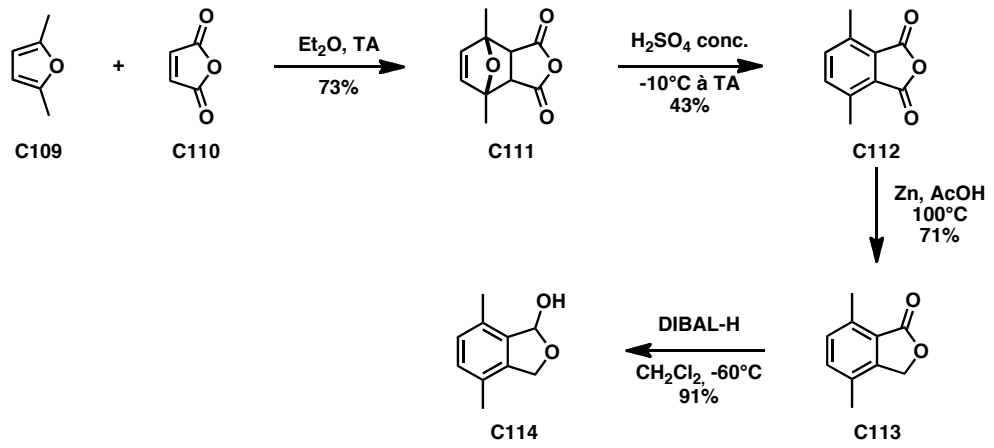


Schéma 126 : premières étapes vers la synthèse du solanacol

Le lactol **C114** obtenu en 4 étapes avec un rendement global de 20,3% est mis en conditions de réaction de Wittig (Schéma 127). L'essai a été effectué dans des conditions classiques en présence du *n*-BuLi et du sel de bromure de triphénylméthylphosphonium dans le THF à 0°C ne permettant pas l'activation du produit de départ **C114**. L'excès d'ylure et l'augmentation de la température n'ont pas permis d'observer la formation de **C115**.

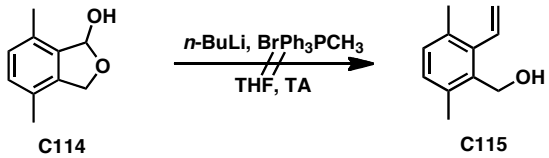


Schéma 127 : essais de Wittig

b. Voie par addition d'un organométallique

Le lactol **C114** précédemment obtenu a été alors alkylé par l'addition du méthyllithium (MeLi) dans l'éther pour conduire au diol **C116** avec un excellent rendement de 96% (Schéma 128).[244] Ce dernier est alors mis en condition classique d'élimination en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique (APTS) dans le toluène. A température ambiante, aucune conversion n'est observée (Tableau 23 : entrée 1) alors qu'en

243 Rainbolt, J. E.; Miller, G. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3020-3030.

244 Coutts, S. J.; Wallace, T. W. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11755-11780.

chauffant, on a formation exclusive de l'éther **C118** issu de l'attaque intramoléculaire de l'alcool primaire sur le carbocation généré *in situ* (Tableau 23 : entrée 2). Pour éviter cette addition intramoléculaire, des essais de protection chimiosélective de l'alcool primaire ont été effectués avec différents groupements protecteurs (Piv, TBS et TBDPS) sans obtenir une sélectivité suffisante. Cette voie a donc été abandonnée.

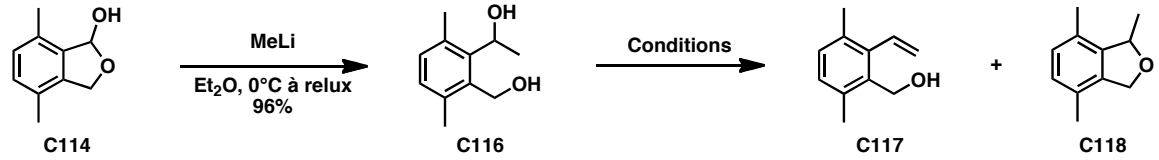


Schéma 128 : addition du méthyllithium suivie des essais d'élimination

N°	Acide (catalytique)	Solvant	T°C	Produit
1	APTS	Toluène	TA	**C116**
2	APTS	Toluène	TA à reflux	**C118** (100%)

Tableau 23 : essais d'élimination

Pour éviter cette attaque intramoléculaire, des essais d'oxydation chimiosélective ont été testés (Schéma 129) dans les conditions mises au point par Giacomelli *et al* en présence d'une quantité catalytique du *N*-oxyde de 2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyle (TEMPO) et du co-oxydant l'acide trichloroisocyanurique (TCCA) dans le dichlorométhane à 0°C. [245] Malheureusement, seule la dégradation du diol benzylique de départ a été observée. L'utilisation du bromure de potassium (KBr) et de l'hypochlorite de sodium (NaOCl) en milieu bi-phasique CH_2HCl_2/H_2O tamponné par $NaHCO_3$ et les variations au niveau de la température n'ont pas permis l'obtention du composé **C119**.[86]

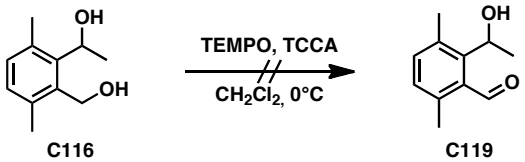


Schéma 129 : essais d'oxydation chimiosélective

Suite à ces difficultés d'élimination et d'oxydation sélective, une nouvelle voie a été explorée avec l'addition directe du bromure de vinylmagnésium sur le lactol **C114** avec un bon rendement de 90% conduisant au diol **C120** (Schéma 130). Ce dernier est alors mis en conditions d'oxydation.

245 De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3041-3043.

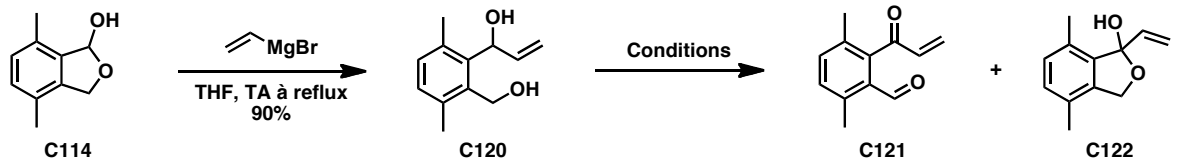


Schéma 130 : addition du bromure vinylmagnésium suivie des essais d'oxydation

N°	Oxydant / Réactifs	Solvant	T°C	Produit (rendement)
1	Périodinane de Dess-Martin	CH_2Cl_2	0 à TA	**C121** (10%)
2	NMO, TPAP	CH_2Cl_2	TA	Dégradation
3	Dioxyde de manganèse	CH_2Cl_2	TA	**C122**
4	TEMPO / TCCA	CH_2Cl_2	0	Dégradation

Tableau 24 : essais d'oxydation

Un premier essai d'oxydation a été réalisé en présence du périodinane de Dess-Martin dans le dichlorométhane à 0°C conduisant à l'isolement du composé **C121** avec un rendement de 10% (Tableau 24 : entrée 1). L'utilisation du perruthénate de tétrapropylammonium (TPAP) combiné au *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine (NMO) a donné uniquement de la dégradation du produit de départ (Tableau 24 : entrée 2).[246] Un nouvel essai avec comme oxydant le dioxyde de manganèse a conduit à la formation du lactol **C122** issu de l'oxydation de l'alcool allylique suivie d'attaque intramoléculaire par l'alcool benzylique (Tableau 24 : entrée 3).[247] Enfin, le suivi de l'essai de l'oxydation dans les conditions précédentes (TEMPO / TCCA) a montré la dégradation du diol **C120** (Tableau 24 : entrée 4).

L'état de nos travaux sur la synthèse du solanacol était à ce stade quand la révision de structure du solanacol par Takikawa *et al* a été publiée.[17] Une nouvelle voie de synthèse a alors été immédiatement explorée pour le solanacol.

246 Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625-1627.

247 (a) Trost, B. M.; Caldwell, C. G.; Murayama, E.; Heissler, D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3252-3265
(b) Highet, R. J.; Wildman, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4399-4401.

ii. Synthèse racémique du solanacol

1. Stratégie rétrosynthétique

Notre stratégie synthétique est restée fidèle à celle planifiée précédemment à la différence des 2 groupements méthyle portés par le cycle A qui sont cette fois-ci en position relative *ortho* (Schéma 131).

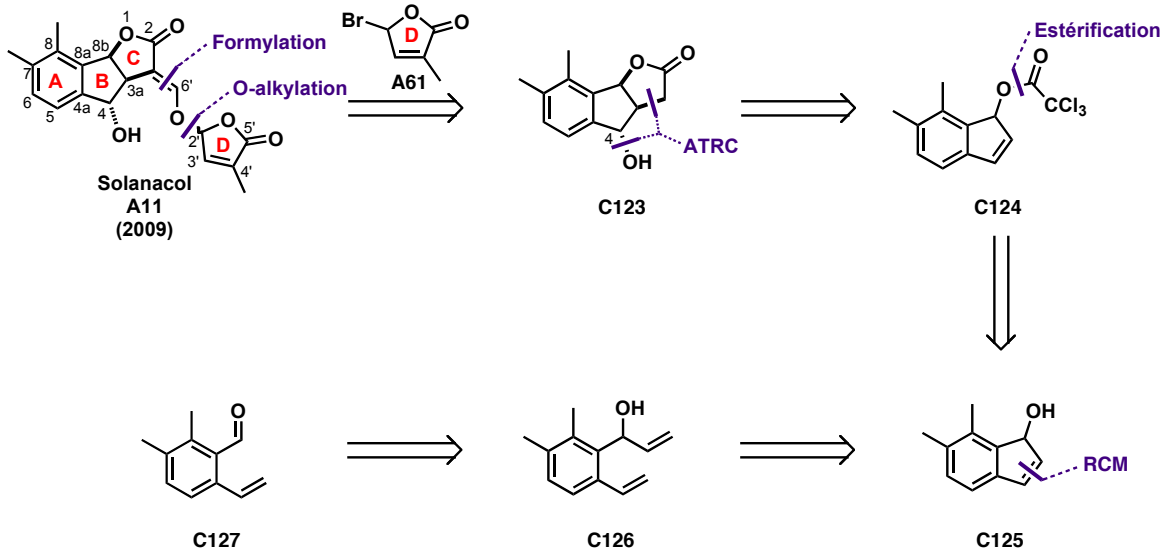


Schéma 131 : nouvelle stratégie rétrosynthétique pour l'obtention du solanacol (2009)

Le premier défi tout comme auparavant était la synthèse de l'aromatique tétrasubstitué **C127**. Celle-ci s'est révélée plus délicate que prévue à cause de la position non-symétrique des 2 méthyles sur le cycle aromatique.

2. Synthèse de l'intermédiaire aromatique tétrasubstitué C127

Pour cela, notre stratégie a consisté à effectuer des aménagements fonctionnels sélectifs à partir d'un aromatique trisubstitué **C128** ou **C129** pour conduire à l'intermédiaire tétrasubstitué **C130**, précurseur du composé **C127** recherché.

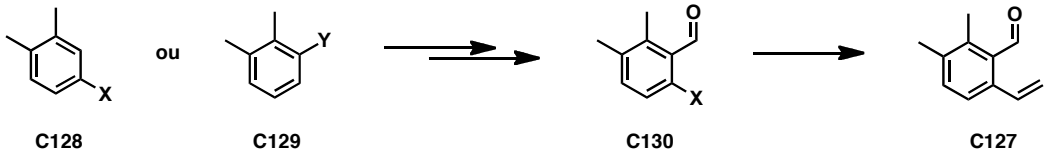
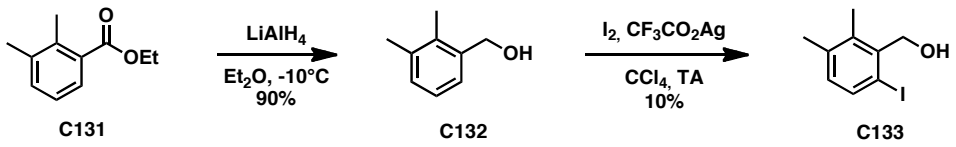


Schéma 132 : stratégie de fonctionnalisation pour l'obtention de l'intermédiaire C127

a. Voie par iodation

Pour exploiter le précurseur **C131** facilement accessible par estérification de l'acide 2,3-diméthylbenzoïque commercial, nous avons d'abord essayé une iodation (Schéma 133). Pour cela, l'éthylester **C131** a été préalablement réduit par du $LiAlH_4$ pour conduire à l'alcool benzylique **C132** qui est un groupement orienteur favorable. Ce dernier a été testé en iodation et un rendement de 10% pour le composé **C133** a été observé après isolement par chromatographie sur gel de silice. Ce rendement médiocre, dû à une forte dégradation et une non-régiosélectivité dans l'iodation, ne permettait pas de poursuivre la synthèse.



C131 C132 C133

Schéma 133 : voie de synthèse par iodation

b. Voie par réaction de Sandmeyer

Une nouvelle voie synthétique a été explorée où l'obtention de l'intermédiaire clef **C127** passe par une réaction de Sandmeyer. Raphalen[248] avait décrit en 1965 une voie d'accès à l'intermédiaire **C138** via une méthodologie basée sur la diazotation de l'aniline correspondante **C137** (Schéma 134).

Le précurseur commercial est toujours l'acide 2,3-diméthylbenzoïque **C134**. Il subit une nitration en présence de nitrate de sodium dans l'acide trifluoroacétique (TFA) à température ambiante conduisant avec un rendement quantitatif à un mélange équimolaire des 3 régioisomères séparables au niveau de leur ester méthylique **C136** par chromatographie sur gel de silice. L'ester nitré **C136** peut être réduit par le chlorure stanneux dans l'éthanol au reflux[248] ou par hydrogénation catalytique[249] en aniline **C137**. La réaction de Sandmeyer n'a fourni entre nos mains que 10% du composé **C138** avec une faible reproductibilité (rendement annoncé de 50%). Malgré le fait que cette voie ait permis l'obtention de

248 Raphalen, D. *C. R. Hbd. Acad. Sci.* **1965**, *261*, 2234-2235.

249 Warrener, R.; Russell, R.; Marcuccio, S. *Aust. J. Chem.*, *33*, 2777-2779.

l'intermédiaire avancé **C138**, elle a été abandonnée car les rendements aux étapes de nitration (33%) et de réaction de Sandmeyer (10%) sont trop faibles.

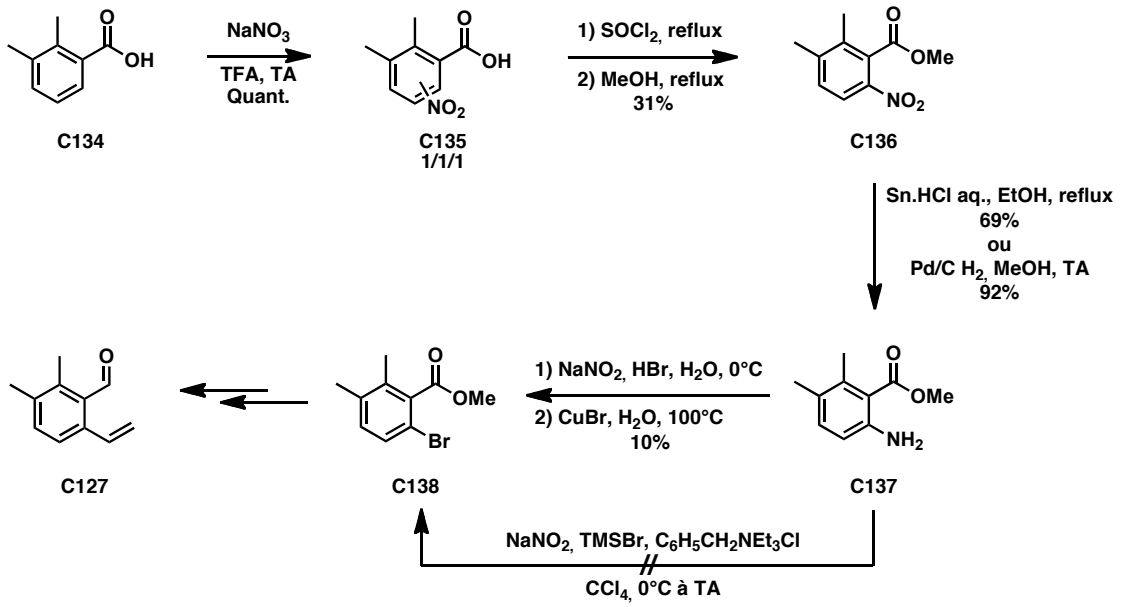


Schéma 134 : voie de synthèse par réaction de Sandmeyer

Il est à noter qu'une variante « moderne » de la réaction de Sandmeyer a été testée suivant des conditions anhydres mises au point par Lee *et al* sans succès (dégradation du produit de départ) (Schéma 134).[250]

c. Voie par carbonylation

Cette nouvelle voie synthétique est basée sur la réaction d'insertion de CO du triflate aromatique tétrasubstitué **C140** introduisant ainsi l'homologation de la chaîne carbonée pour l'obtention de l'intermédiaire clef **C127** (Schéma 135). Le triflate **C140** est obtenu par aménagements fonctionnels en partant du 2,3-diméthylphénol commercial.

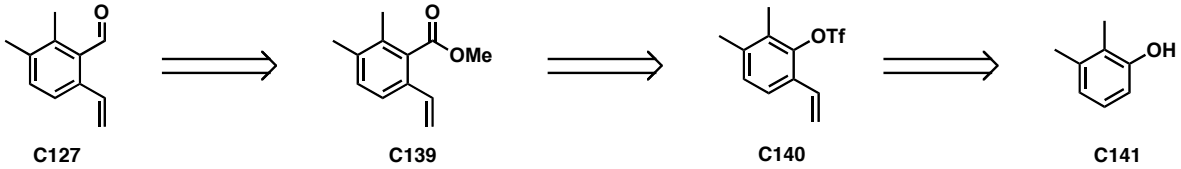
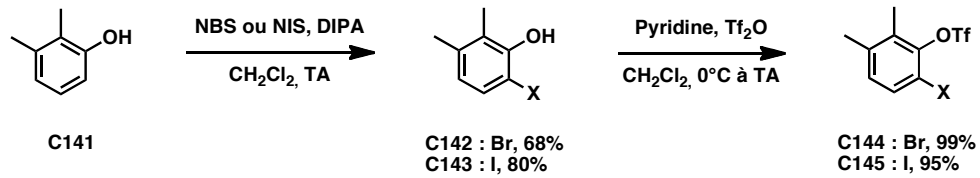


Schéma 135 : nouvelle stratégie rétrosynthétique pour l'obtention de l'intermédiaire clef C127 par carbonylation

250 Lee, J. G.; Cha, H. T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3167-3168.

Le 2,3-diméthylphénol **C141** subit dans un premier temps une *ortho*-halogénation dirigée par le phénate généré en présence de la diisopropylamine (DIPA) dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma 136).[251] Les phénols halogénés **CII56** ou **CII57** sont alors transformés en triflates correspondants avec d'excellents rendements.[252]

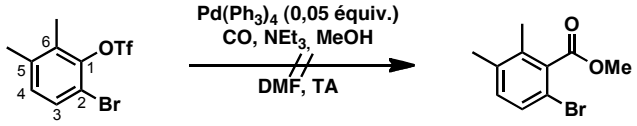


C141 — **C142 : Br, 68%** / **C143 : I, 80%** — **C144 : Br, 99%** / **C145 : I, 95%**

Schéma 136 : aménagements fonctionnels pour la synthèse des précurseurs de carbonylation CII58 et CII59

La carbonylation du triflate bromé **C144** a été tentée en présence de NEt_3, de méthanol, de palladium tétrakis(triphénylphosphine) ($Pd(PPh_3)_4$) dans le DMF à température ambiante sous atmosphère de monoxyde de carbone (CO) (Schéma 137).[253] Le suivi de la réaction a montré qu'aucune conversion n'a été obtenue après 8 h de réaction.

L'utilisation du DMSO,[254] d'un pré-catalyseur et le chauffage n'ont pas permis l'activation du produit de départ **C144** dont la position C1 semble être trop encombrée pour que l'insertion du palladium(0) ait lieu.



C144 — **C138**

Schéma 137 : essais de carbonylation

Les triflates halogénés **C144** et **C145** sont mis en conditions de couplage de Suzuki en présence de dichlorure de palladium ($PdCl_2$), de carbonate de césium (Cs_2CO_3), de PPh_3 et du vinyltrifluoroborate de potassium **C146** (synthétisé suivant le protocole de Molander *et al*)[255] dans un mélange THF/H_2O à 85°C.[256] Le triflate bromé **C144** a conduit à un mélange

251 Werle, S.; Fey, T.; Neudorfl, J. M.; Schmalz, H.-G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3555-3558.

252 Thompson, A. L. S.; Kabalka, G. W.; Akula, M. R.; Huffman, J. W. *Synthesis* **2005**, *2005*, 547-550.

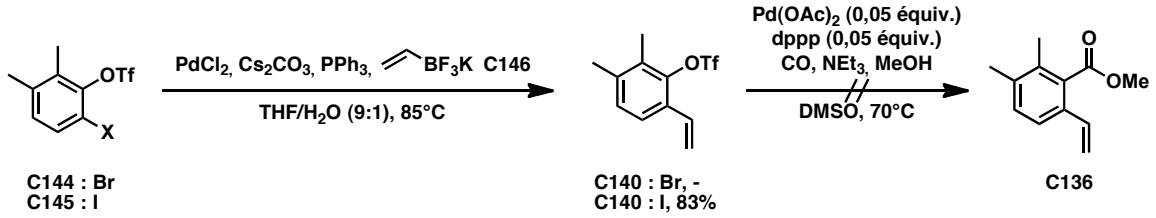
253 Cacchi, S.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1109-1112.

254 Akiba, K. Y.; Yamashita, M.; Yamamoto, Y.; Nagase, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10644-10645.

255 Molander, G. A.; Felix, L. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3950-3956.

256 Molander, G. A.; Brown, A. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9681-9686.

complexe de produits secondaires. Le dérivé iodé **C145** a permis l'obtention du vinyltriflate **C140** désiré avec un bon rendement de 83%.



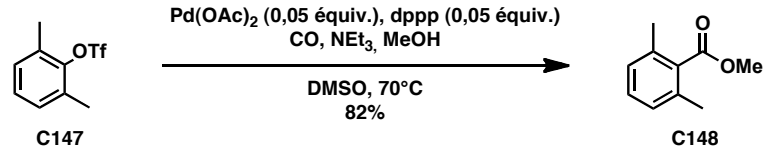
C144 : Br
C145 : I

C140 : Br, -
C140 : I, 83%

C136

Schéma 138 : voie alternative pour la synthèse de l'intermédiaire clef C127

De nouveaux essais de carbonylation ont été effectués avec le vinyltriflate **C140** en présence du $Pd(OAc)_2$, du ligand bidendate 1,3-bis(diphénylphosphino)propane (dppp), de NEt_3, de méthanol dans le DMSO à 70°C. Ces conditions ont été utilisées par Dolle *et al* pour effectuer la carbonylation d'un triflate encombré (Schéma 139).[257] Cependant, aucune conversion n'a été observée dans le cas du triflate **C140**.



C147

C148

Schéma 139 : carbonylation d'un triflate encombré par Dolle *et al*[257]

L'insertion de CO via la catalyse homogène n'ayant pas abouti, un nouvel essai de formylation directe a été essayé via la réaction de Casiraghi à partir du 3,4-diméthylphénol **C127** en présence du tétrachlorure d'étain ($SnCl_4$), de la tributylamine (NBu_3) et du paraformaldéhyde dans le toluène à 100°C (Schéma 140).[258] Par avance, il est clair que le régioisomère désiré **C149** n'est pas le plus favorisé à cause de l'encombrement stérique de la position souhaitée. Cependant, cette voie ne serait pas totalement inintéressante si le composé désiré était obtenu en proportion substantielle. En effet, la réaction de Casiraghi, relativement simple, serait la première étape de la voie synthétique. Elle pourrait être effectuée sur une échelle importante pour fournir le régioisomère **C149** en quantité suffisante pour la suite. Malheureusement, seul le mauvais régioisomère **C150** a été obtenu avec un rendement très faible de 9%.

---

257 Dolle, R. E.; Schmidt, S. J.; Kruse, L. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 865-956.

258 Casiraghi, G.; Casnati, G.; Puglia, G.; Sartori, G.; Terenghi, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, *1980*, 1862-1865.

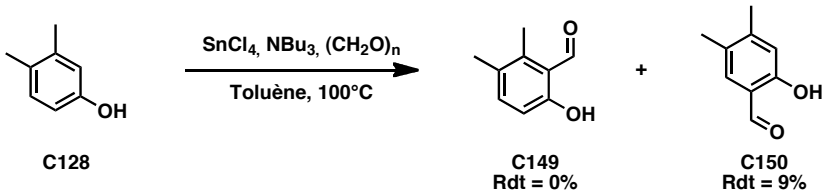


Schéma 140 : essai de carbonylation directe via la réaction de Casiraghi

d. Voie par réarrangement de Claisen

Le résultat de l'essai de la réaction de Casiraghi était décevant par rapport aux prévisions initiales mais il indique une très grande sélectivité entre les 2 positions en *ortho* du phénol. Ainsi, en se basant sur cette constatation, nous avons cherché à exploiter cette sélectivité pour effectuer judicieusement une protection régiosélective de la position 6 (Schéma 141) qui permettrait le réarrangement régiosélectif de Claisen conduisant potentiellement après quelques transformations fonctionnelles à l'intermédiaire clef **C127**.

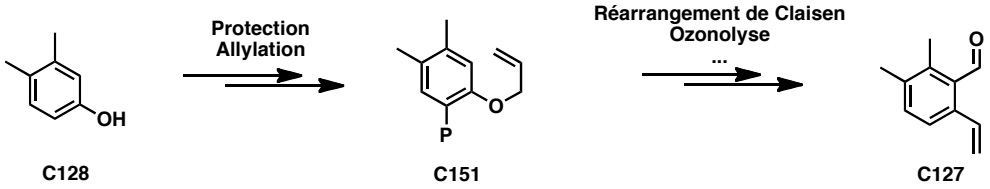
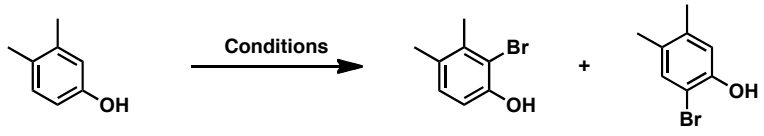


Schéma 141 : nouvelle stratégie synthétique du composé CII24

Le 3,4-diméthylphénol **C128** a été alors mis dans différentes conditions de bromation (Schéma 142). Le premier essai a été effectué dans les conditions de bromation précédentes[251] conduisant avec un rendement quantitatif à un mélange équimolaire des 2 régioisomères (Tableau 25 : entrée 1). Suite à ce résultat non satisfaisant, un nouvel essai a été effectué en présence du dibrome additionné goutte à goutte dans le tétrachlorure de carbone (CCl_4) à 0°C conduisant toujours avec un rendement quantitatif à un ratio 9 : 1 en faveur du régioisomère désiré **C153** (Tableau 25 : entrée 2).[259] Des conditions moins toxiques ont été validées avec l'utilisation du dichlorométhane (Tableau 25 : entrée 3).

[259] Nilsson, J. L. G.; Selander, H.; Sievertsson, H.; Skanberg, I.; Svensson, K. G. *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 94-100.



C128 **C152** **C153**

Schéma 142 : essais de bromation

N°	Réactifs	Solvant	T°C	Produit (ratio)	Rendement
1	NBS + DIPA	CH_2Cl_2	TA	**C152/C153** (5:5)	100%
2	Br_2	CCl_4	0	**C152/C153** (1:9)	100%
3	Br_2	CH_2Cl_2	0	**C152/C153** (1:9)	100%

Tableau 25 : essais de bromation

Le phénol bromé **C153** isolé par recristallisation dans le pentane est dans un premier temps mis en condition de formylation directe en présence du dichlorure de magnésium ($MgCl_2$), de NEt_3 et du paraformaldéhyde dans l'acétonitrile à 100°C conduisant au mélange 4:6 de régioisomères inséparables **C154** et **C155** avec un rendement de 70% (Schéma 143).[260] La sélectivité n'étant pas suffisante, une alternative a été trouvée. En passant par l'allylation du phénol **C153**, nous avons obtenu l'allyléther **C156** qui subit alors un réarrangement de Claisen en présence du chlorure de diéthylaluminium donnant le composé **C157** avec un rendement quantitatif sur 2 étapes.[261] La double liaison de ce dernier est isomérisée[262] en présence du *t*-BuOK dans le THF à température ambiante. L'ozonolyse de **C158** fournit le phénol **C155** pur en 4 étapes avec un rendement de 79%.

260 Hofslokken, N. U.; Skattebol, L. *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 258-262.

261 Duffy, K. J.; Shaw, A. N.; Delorme, E.; Dillon, S. B.; Erickson-Miller, C.; Giampa, L.; Huang, Y.; Keenan, R. M.; Lamb, P.; Liu, N.; Miller, S. G.; Price, A. T.; Rosen, J.; Smith, H.; Wiggall, K. J.; Zhang, L.; Luengo, J. I. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3573-3575.

262 Nguyen Van, T.; Debenedetti, S.; De Kimpe, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4199-4201.

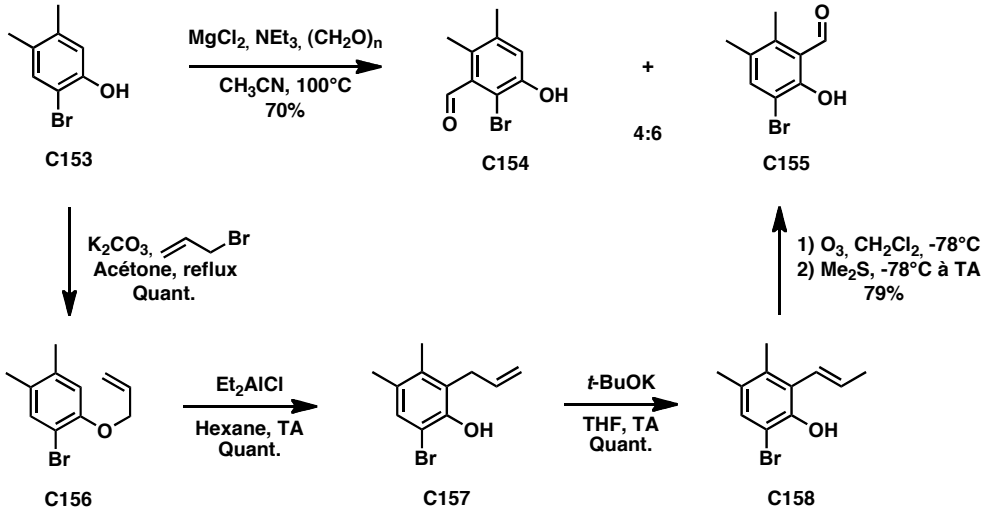


Schéma 143 : voie de synthèse par réarrangement de Claisen de l'intermédiaire clef C127

Le bromophénol **C155** est alors déshalogéné par catalyse hétérogène en présence de Pd/C sous atmosphère d'hydrogène dans le méthanol tamponné par de la triéthylamine à TA.[263] L'alcool **C159** est converti en triflate correspondant **C160** dans les conditions précédentes et ce dernier conduit à l'intermédiaire clef **C127** désiré via un couplage de Suzuki dans les conditions optimisées par Molander *et al* avec un très bon rendement de 90%.[256] Ainsi, le vinylbenzaldéhyde tétrasubstitué **C127** a été obtenu par aménagements fonctionnels à partir du 3,4-diméthylphénol en 8 étapes avec un bon rendement global de 41% sur une échelle de 20 g (160 mmol).

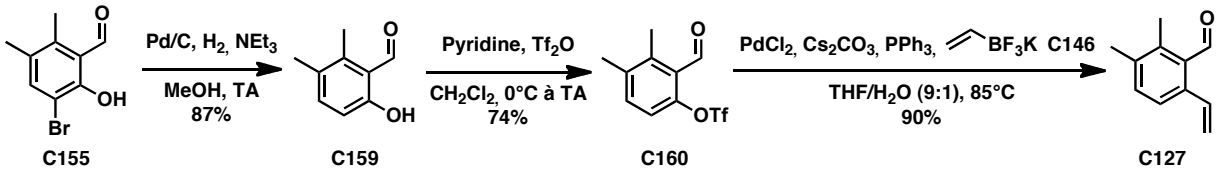


Schéma 144 : synthèse de l'intermédiaire clef CII24

3. Synthèse du (±)-solanacol

a. Obtention du corps tricyclique

Le benzaldéhyde **C127** en main, la synthèse a été poursuivie suivant la séquence établie lors de l'obtention des analogues GR24-4OR. En premier lieu, une vinylation en présence du

[263] Ambroise, Y.; Mioskowski, C.; Djega-Mariadassou, G.; Rousseau, B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7183-7186.

bromure de vinylmagnésium (1 M dans le THF) à température ambiante conduit à l'allylalcool **C126** qui est ensuite cyclisé en indénol **C125** dans les mêmes conditions que précédemment. Ce dernier est alors trichloroacétylé avec un rendement de 98% pour conduire au précurseur **C124** qui a été cyclisé par une catalyse au cuivre(I) donnant ainsi le tricycle chloré **C161** dont la structure relative caractérisée par un cliché de rayons X (Figure 46) montre une nouvelle fois la totale diastéréosélectivité lors de cette étape d'ATRC.

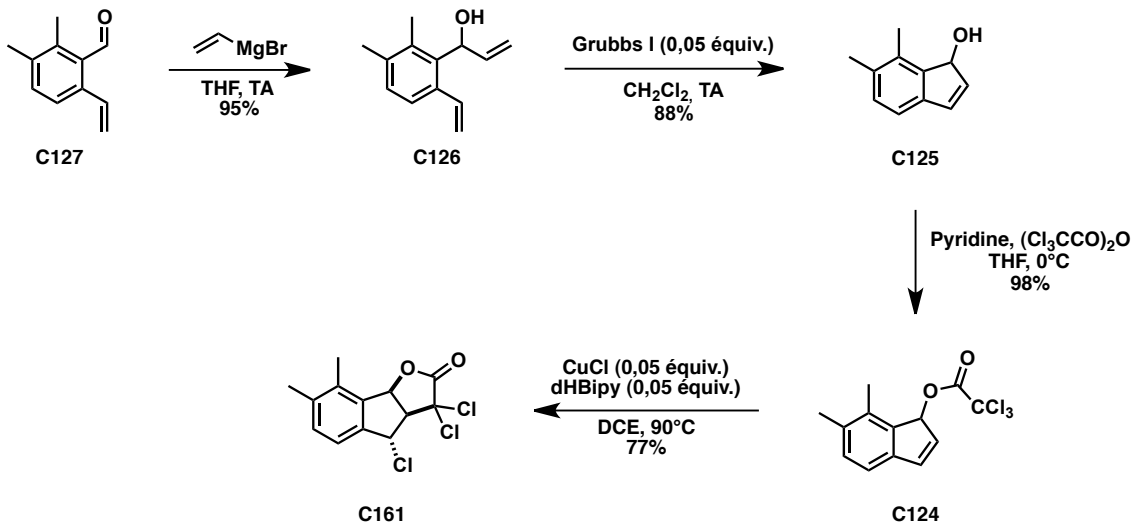


Schéma 145 : obtention du tricycle chloré C161

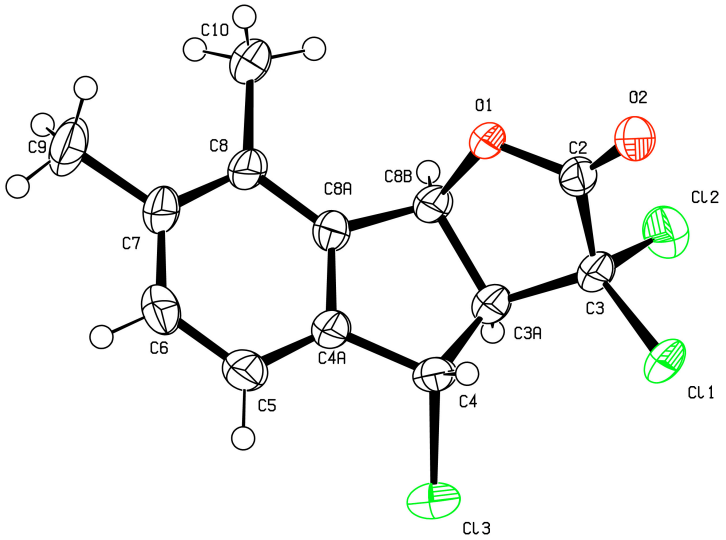


Figure 46 : cliché RX de C161; vert : chlore; rouge : oxygène (Pascal Retailleau)

b. Aménagements fonctionnels de la lactone tricyclique

Le tricycle **C161** a été mis en conditions d'hydroxylation en présence du MeONa dans un mélange 1:1 de méthanol et d'eau à température ambiante et le suivi de la réaction a montré que le produit désiré a bien été obtenu mais sous la forme d'un mélange inséparable de régioisomères **C162** et **C163**!

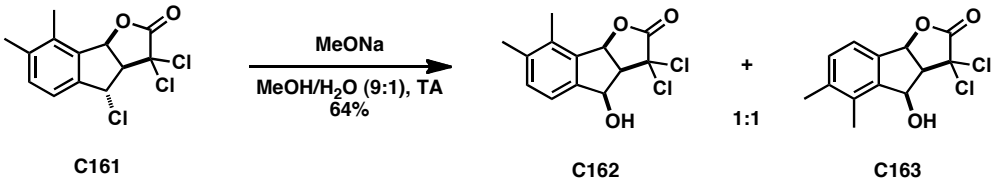


Schéma 146 : essai d'hydroxylation dans les conditions mises au point précédemment

Le mauvais régioisomère **C163** serait obtenu par ouverture de la lactone rendue très électrophile à cause du *gem*-dichlore en α puis fermeture statistique (Schéma 147).

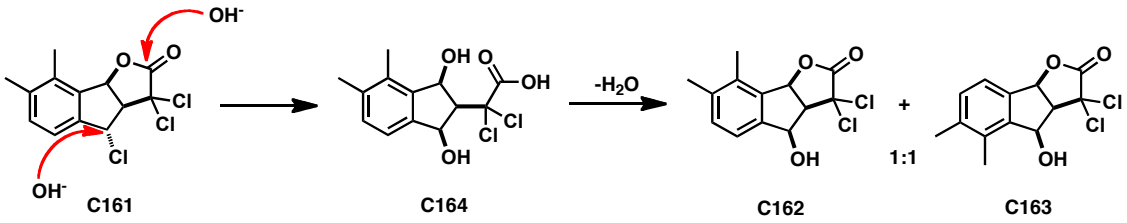


Schéma 147 : mécanisme d'obtention du mélange de régioisomères en conditions d'hydroxylation

Cette ouverture du motif lactone n'a pas été décelée dans la voie de synthèse des analogues GR24-4OR car on avait alors affaire à un intermédiaire *méso* (Schéma 148),

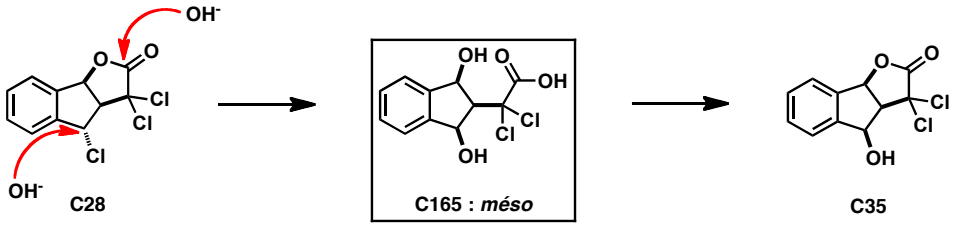


Schéma 148 : mécanisme d'hydroxylation dans la voie synthétique des analogues GR24-4OR

Suite à ces résultats, de nouvelles conditions d'hydroxylation ont été testées en utilisant une base plus faible, la carbonate de calcium ($CaCO_3$), dans un mélange acétone – eau au reflux conduisant à un mélange de 4 stéréoisomères (Schéma 149).[264] L'analyse de la réaction a

[264] Hartwell, J. L.; Schrecker, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *73*, 2909-2916.

montré que le régioisomère *trans* **C166** a été obtenu majoritairement mais en mélange inséparable avec les autres isomères.

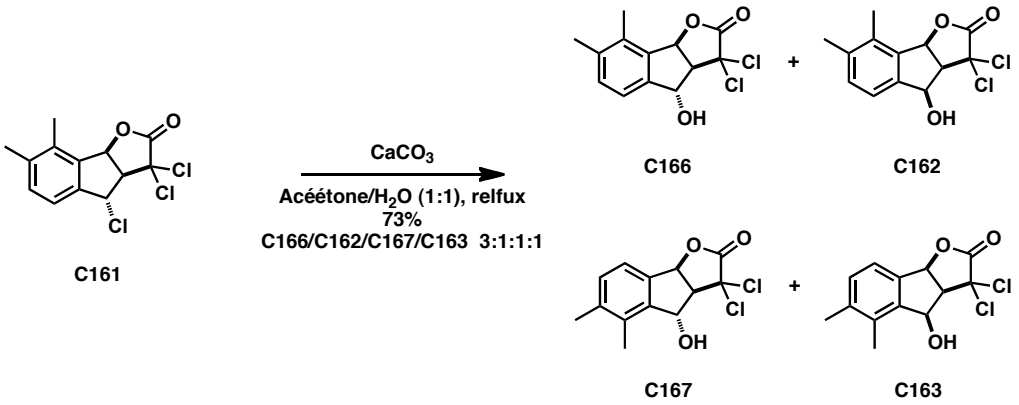


Schéma 149 : nouvel essai d'hydroxylation en présence d'une base faible

De nouveaux essais d'hydroxylation ont été effectués en condition acide pour favoriser une réaction de type S_N1 tout en évitant l'ouverture de la lactone (Schéma 150). Le premier essai effectué en présence d'eau dans l'acide trifluroacétique au reflux a conduit uniquement à de la dégradation (Tableau 26 : entrée 1). L'utilisation de l'hexafluoroisopropanol (HFIP)[265] en tant que solvant polaire protique favorisant les S_N1 a alors été testée en présence d'eau (Tableau 26 : entrées 2). L'eau en tant que nucléophile a conduit à un mélange 9:1 en faveur du diastéréoisomère *trans* **CII77** désiré avec un rendement quantitatif.

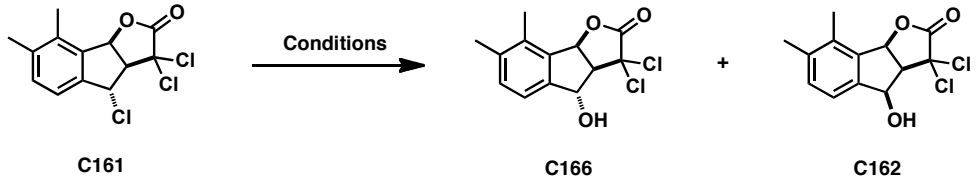


Schéma 150 : essais d'hydroxylation en milieu acide

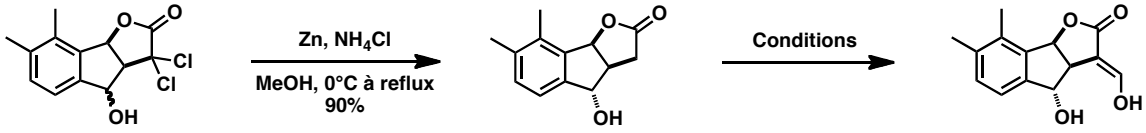
N°	Réactifs	Solvant	T°C	Produit (ratio)	Rendement
1	H_2O	TFA	Reflux	Dégradation	-
2	H_2O	HFIP	90	**C166**/**C162**(9:1)	Quant.

Tableau 26 : essais d'hydroxylation en milieu acide

Le mélange de diastéréoisomères **C166** et **C162** inséparables est alors mis en présence de Zn et de NH_4Cl conduisant après isolement sur gel de silice à la lactone tricyclique sous la forme d'un seul diastéréoisomère **C123** avec un rendement de 90% (Schéma 151). Ce dernier est

265 Schadt, F. L.; Schleyer, P. v. R.; Bentley, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2335-2338.

formylé dans les conditions précédentes avec addition du *t*-BuOK à un mélange de la lactone **C123** et du formiate d'éthyle dans le THF à -10°C (Tableau 27 : entrée 1). Le suivi de la réaction a montré que de la dégradation seule a été obtenue. Un nouvel essai a été effectué en abaissant la température à -78°C conduisant à l'énol **C168** avec un rendement de 69% au bout de 12 h (Tableau 27 : entrée 2). Après optimisation, 6 h de réaction dans les conditions précédentes à -40°C permet l'obtention de l'énol **C168** avec un rendement 75% (Tableau 27 : entrée 3). Ce dernier est relativement difficile à isoler et donc une version monotope avec l'étape d'O-alkylation a été mise au point.



C166/C162 9:1 **C123** **C168**

Schéma 151 : déshalogénation et essais de formylation

N°	Base	Réactif	Solvant	T°C	Durée	Produit
1	*t*-BuOK	Formiate d'éthyle	THF	-10	6 h	**C123**+dégradation
2	*t*-BuOK	Formiate d'éthyle	THF	-78	12 h	**C168** (69%)
3	*t*-BuOK	Formiate d'éthyle	THF	-40	6 h	**C168** (75%)

Tableau 27 : essais de formylation

c. Obtention du (±)-solanacol et détermination de la stéréochimie relative en C2'

Ainsi, en s'appuyant sur les travaux de Zwanenburg *et al*,[266] une version monotope de la réaction de formylation et d'O-alkylation a été développée conduisant aux composés **C169** et **A11**. La stéréochimie relative en C2' a été identifiée de manière formelle par des analyses RX des épimères **C169** (Figure 47) et **A11** (Figure 48). De plus, la comparaison des spectres RMN ^{1}H avec celui de l'échantillon naturel[16,267] a montré que le produit naturel correspond au composé le plus polaire **A11**.

[266] Mangnus, E. M.; Vanvliet, L. A.; Vandenput, D. A. L.; Zwanenburg, B. *J. Agric. Food Chem.* **1992**, *40*, 1222-1229.

[267] Lopez-Raez, J. A.; Charnikhova, T.; Mulder, P.; Kohlen, W.; Bino, R.; Levin, I.; Bouwmeester, H. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 6326-6332.

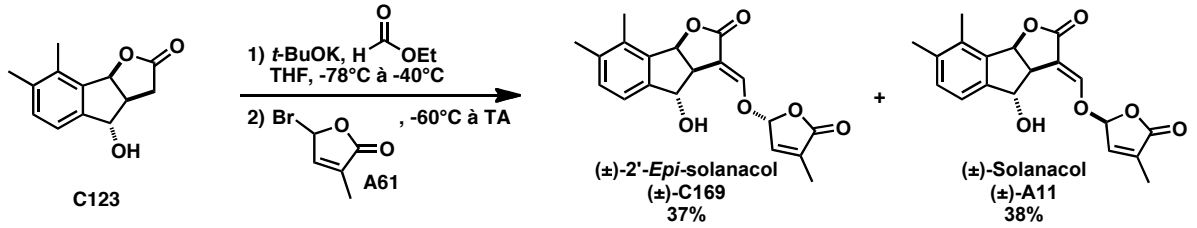


Schéma 152 : obtention du (±)-solanacol et détermination de la stéréochimie en C2'

Il est à noter que la stéréochimie en C2' est remarquable car sur les treize strigolactones connues, seules trois d'entre elles (solanacol, 2'-*épi*-orobanchol et fabacylacétate) possèdent cette stéréochimie relative *cis* (Figure 3, p 28).

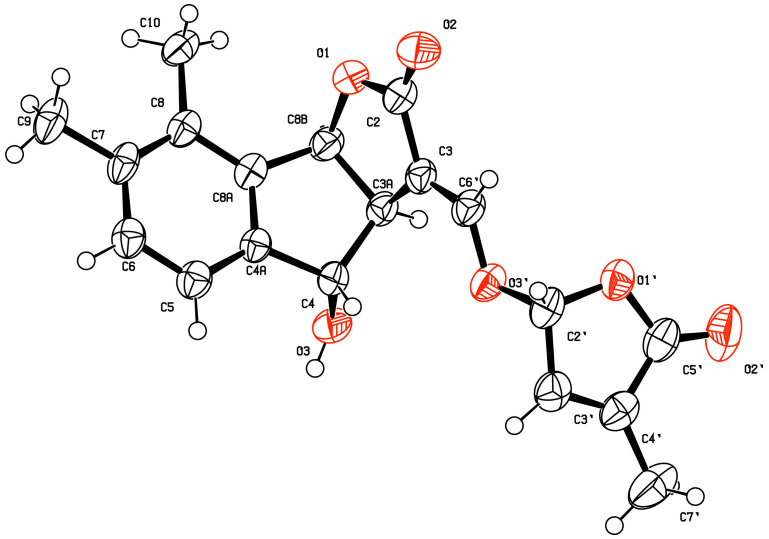


Figure 47 : cliché RX de C169; rouge : oxygène (Pascal Retailleau)

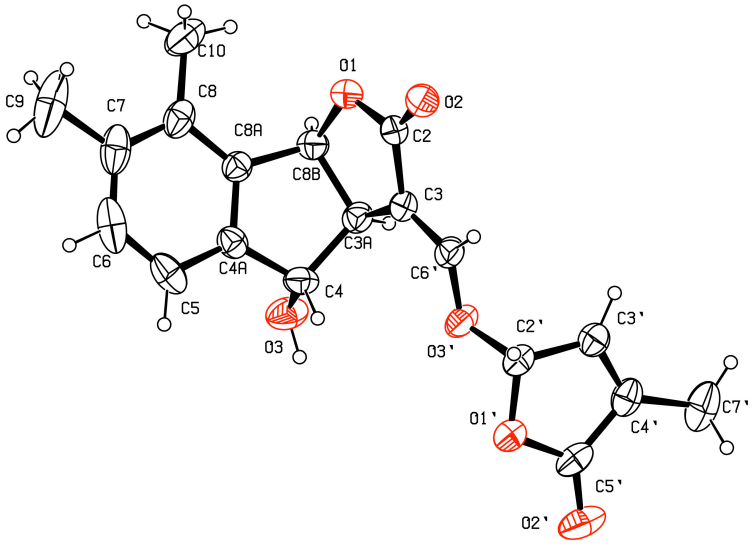


Figure 48 : cliché RX de A11; rouge : oxygène (Pascal Retailleau)

d. Synthèse des analogues acétylés

A partir des composés du 2'-épi-solanacol **C169** et solanacol **A11** et en vue des tests biologiques, les analogues acétylés correspondants **C170** et **C171** ont été synthétisés à partir du mélange d'épimères correspondants dans les conditions classiques (Schéma 153).

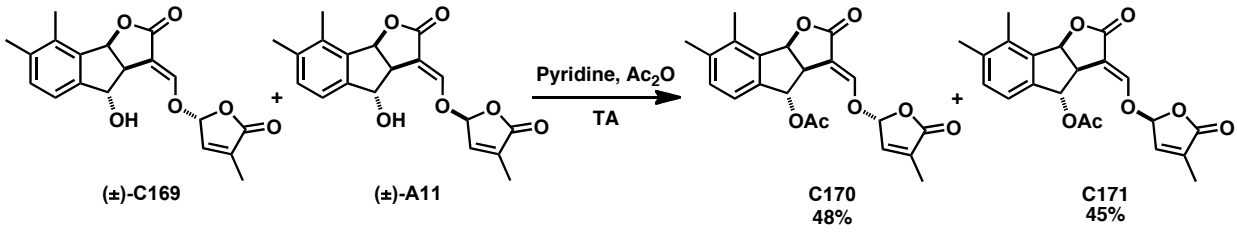


Schéma 153 : synthèse des analogues acétylés C170 et C171

b. Synthèse asymétrique du (−)-solanacol

i. Premiers travaux sur un modèle simplifié

Suite aux résultats précédents qui ont permis la levée de l'indétermination du centre C2', la stéréochimie absolue du solanacol restait inconnue. Il s'agissait de mettre au point une synthèse asymétrique pour obtenir les 2 énantiomères du (±)-solanacol et d'effectuer les spectres de dichroïsme circulaire correspondants pour les comparer à celui du produit naturel.[16]

Pour cela, la méthode du dédoublement cinétique enzymatique nous a semblé la plus efficace pour l'obtention et la séparation des énantiomères. En s'appuyant sur les travaux de littérature,[268] nous avons travaillé dans un premier temps sur le modèle aromatique simple.

1. Mise au point du dédoublement cinétique enzymatique

L'indénol **C4** a été dans un premier temps acétylé en présence de NEt_3, d'Ac_2O et d'une quantité catalytique de DMAP dans le THF à 0°C avec un rendement de 82% pour donner l'acétylindénol **C172** (l'utilisation de pyridine/Ac_2O a conduit à l'isomérisation de la double liaison) (Schéma 154). Ce dernier est mis en conditions de dédoublement cinétique

[268] (a) Onaran, M. B.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8136-8141 (b) Kadnikova, E. N.; Thakor, V. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1053-1058.

enzymatique mises au point par Seto *et al.*[268a] La purification sur gel de silice a conduit au **(+)-C172** et au **(−)-C4** avec d'excellents rendements et excès énantiomériques.

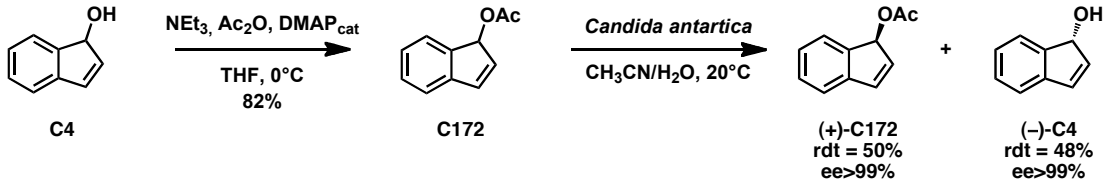


Schéma 154 : mise au point du dédoublement cinétique enzymatique sur un modèle aromatique simplifié

2. Vers une synthèse asymétrique des analogues GR24-4OR

Suite au dédoublement cinétique enzymatique précédent, les composés **(+)-C172** et **(−)-C4** ont été utilisés pour la synthèse asymétrique des analogues GR24-4OR (Schéma 155). L'acétate **(+)-C172** a été saponifié en présence du K_2CO_3 dans le méthanol à 0°C pour donner le composé **(+)-C4** avec un rendement de 87%. Ce dernier a été engagé dans la séquence synthétique mise au point auparavant pour la version racémique parallèlement à son énantiomère **(−)-C4**.

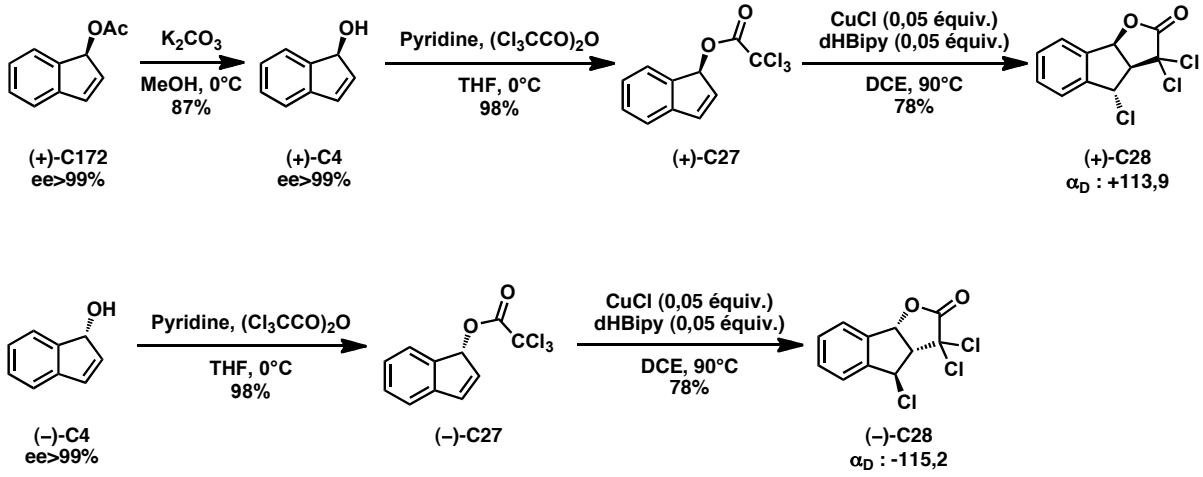


Schéma 155 : vers une synthèse asymétrique des analogues GR24-4OR

Nous avons retrouvé comme attendu les rendements de la synthèse racémique. Les chlorés **(+)-C28** et **(−)-C28** ont été alors mis en conditions d'hydroxylation dans un mélange 1:1 de HFIP et de H_2O à 90°C (Schéma 156). Le suivi de la réaction a montré que la durée de la réaction est beaucoup plus longue (4 h au lieu de 1 h) pour avoir une conversion totale. De plus, les mesures d'α_D ont montré une racémisation totale. Une explication plausible à ces résultats inattendus et décevants serait que dans le cas du solanacol, la formation du

carbocation benzylique est favorisée par les effets donneurs des substituants méthyle du noyau aromatique. Dans le cas du modèle aromatique simple, le carbocation ne se formerait que très minoritairement; on aurait principalement un passage par un mécanisme de type S_N2 avec ouverture/fermeture de la lactone (Schéma 156).

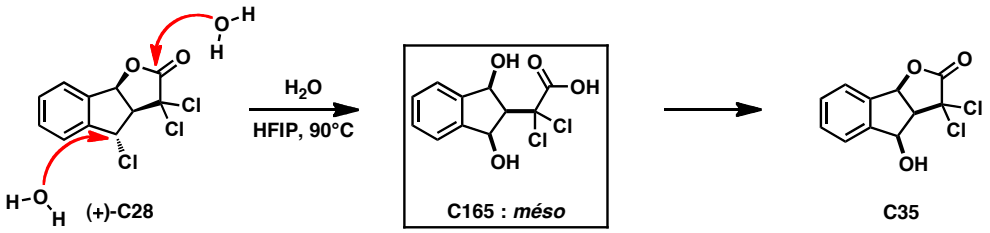


Schéma 156 : essais d'hydroxylation

Il est à noter que la version d'hydrolyse basique initialement utilisée dans la synthèse des analogues GR24-4OR racémiques conduirait à la même racémisation du substrat.

3. Synthèse asymétrique formelle du GR24

Les résultats précédents n'ont pas permis l'obtention des différents stéréoisomères énantiopurs des analogues GR24-4OR,[108] cependant les intermédiaires énantiopurs **C28** peuvent être utilisés pour la synthèse asymétrique du GR24. En effet, il n'existe pas de méthode asymétrique pour leur synthèse et les seuls composés énantiopurs testés dans les différents modèles biologiques sont issus de séparation en HPLC chirale.

Les trichlorés **(+)-C28** et **(−)-C28** ont alors été réduits en présence d'une quantité catalytique d'AIBN et de Bu_3SnH dans le toluène à 90°C avec un rendement de 92% en lactones tricycliques **(+)-AII91** et **(−)-AII91** correspondantes permettant ainsi une synthèse formelle asymétrique des énantiomères du GR24 (Schéma 157).

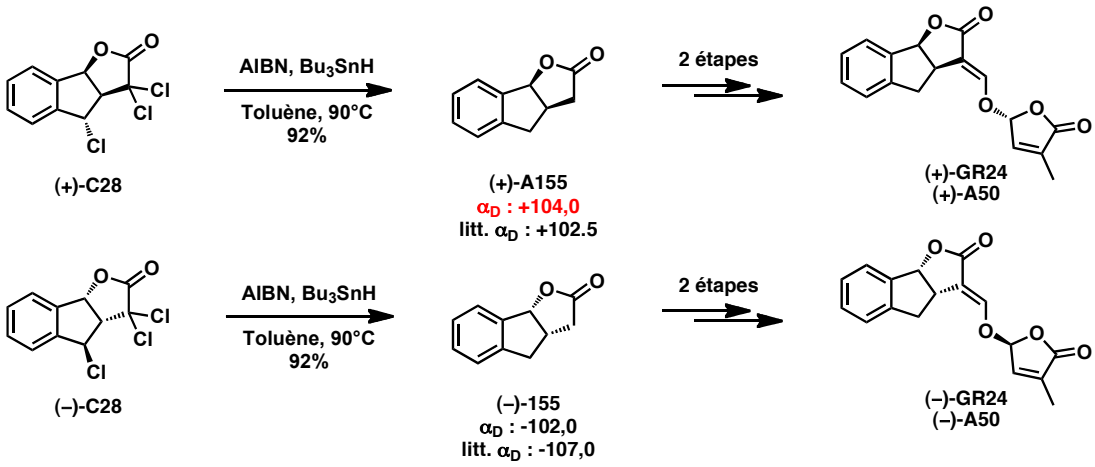


Schéma 157 : synthèse formelle asymétrique des analogues GR24[72]

ii. Application à la synthèse totale du (−)-solanacol

1. Dédoublement cinétique enzymatique

Suite aux résultats obtenus sur le modèle aromatique simplifié, l'indénol **C125** est acétylé en présence de pyridine et d'anhydride acétique sans observer d'isomérisation de la double liaison (Schéma 158) conduisant à l'acétate **C173**. Celui-ci est placé dans les conditions de dédoublement cinétique enzymatique précédentes donnant après isolement l'acétate **(+)-C173** et l'indénol **(−)-C125** énantiopurs (attribution des configurations absolues par analogie avec la littérature)[268a] avec des rendements de 50% et des excès énantiomériques supérieurs à 99%.

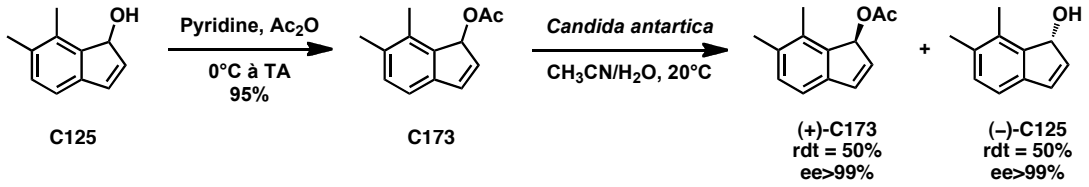


Schéma 158 : acétylation et dédoublement cinétique enzymatique

2. Synthèse de la lactone tricyclique

L'acétate **(+)-C173** a été clivé en milieu basique en présence du MeONa dans le méthanol à 0°C pour donner le **(+)-C125** avec un rendement de 92% (Schéma 159). Les indénols **(+)-C125** et **(−)-C125** ont été engagés parallèlement dans la séquence synthétique mise au point auparavant pour la version racémique.

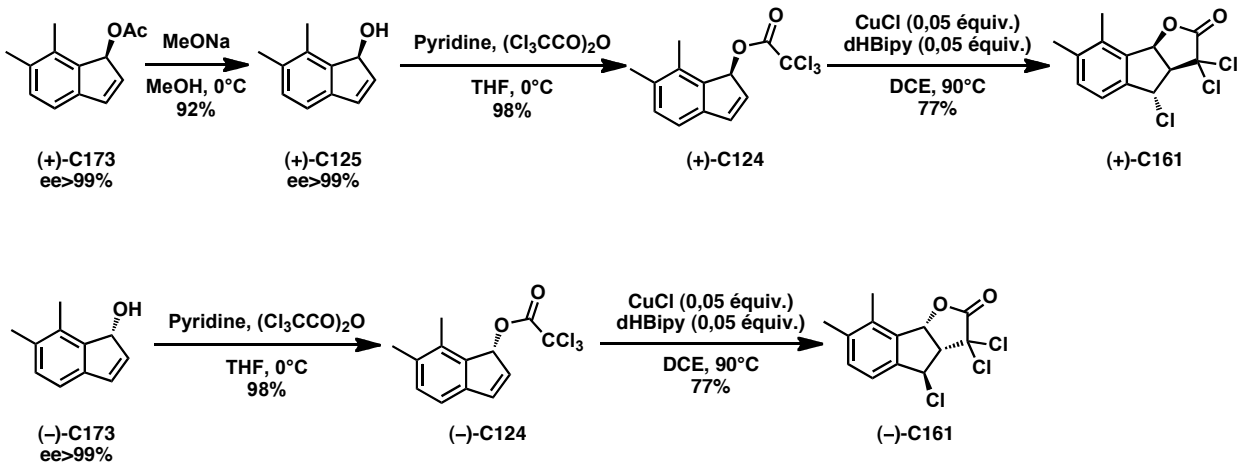


Schéma 159 : vers une synthèse asymétrique du solanacol

Les chlorés **(+)-C161** et **(−)-C161** ont été ensuite hydrolysés dans un mélange 1:1 de HFIP et de H_2O à 90°C sans épimérisation conduisant après déshalogénation dans les conditions classiques et purification sur gel de silice aux lactones tricycliques **(+)-C123** et **(−)-C123** (Schéma 160).

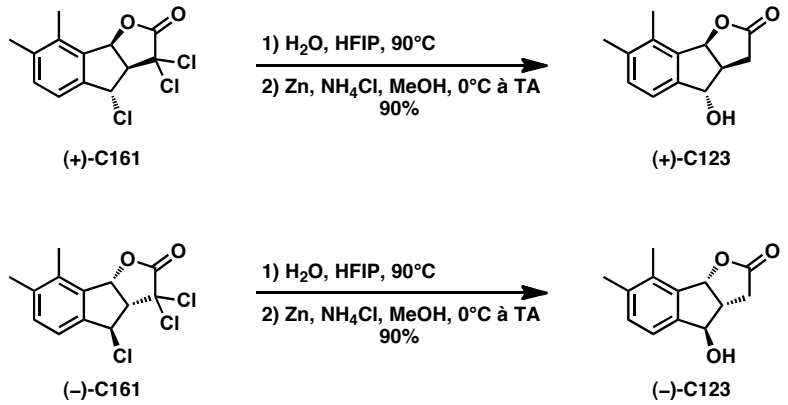


Schéma 160 : obtention des lactones tricycliques (+)-C123 et (–)-C123

3. Obtention du (−)-solanacol et détermination de la stéréochimie absolue

Enfin, les lactones tricycliques **(+)-C123** et **(−)-C123** ont été soumises aux conditions de formylation et d'O-alkylation dans le même pot pour conduire au (−)-solanacol **(−)-A11** et à ses stéréoisomères énantiopurs (Schéma 161). L'analyse du spectre de dichroïsme circulaire (Figure 49) en comparaison ave celui du produit naturel de la littérature[16] a permis d'identifier la configuration absolue du solanacol : (−)-(2'*R*,3a*R*,4*R*,8b*R*,*E*)-solanacol. Ainsi, la synthèse totale du (−)-solanacol a été effectuée en 17 étapes linéaires avec un rendement global de 3,6%.[269]

[269] Chen, V. X.; Boyer, F.-D.; Rameau, C.; Retailleau, P.; Vors, J.-P.; Beau, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13941-13945.

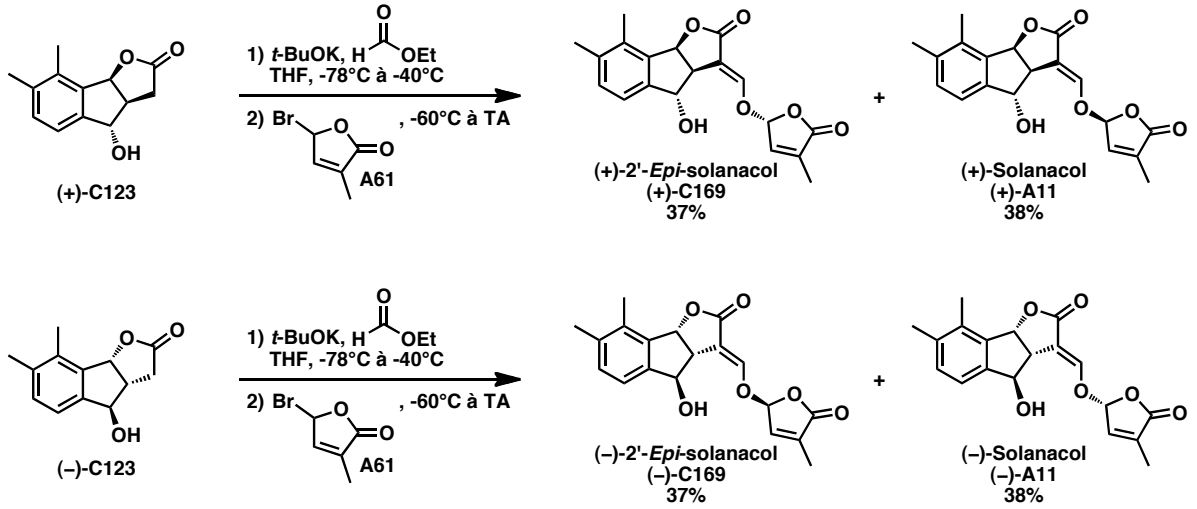


Schéma 161 : obtention du (–)-solanacol et des ses stéréoisomères énantiopurs

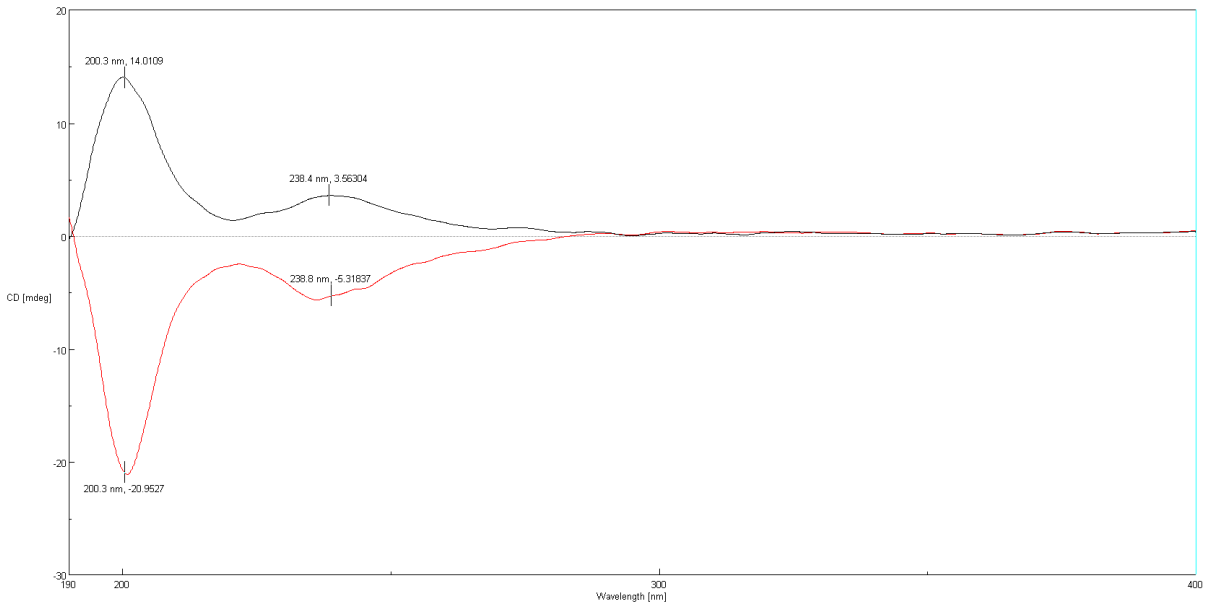


Figure 49 : spectres de dichroïsme circulaire; (+)-solanacol en noir et (–)-solanacol en rouge

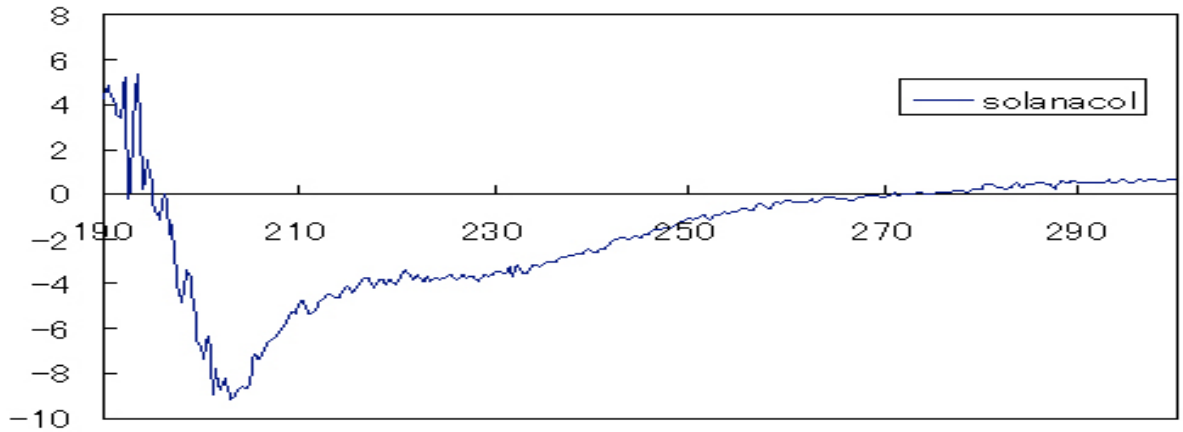


Figure 50 : spectre de dichroïsme circulaire du solanacol naturel

4. Synthèse des analogues acétylés énantiopurs

A partir des stéréoisomères énantiopurs précédemment obtenus, les analogues acétylés correspondants ont été synthétisés dans les conditions classiques en vu des tests biologiques (Schéma 162).

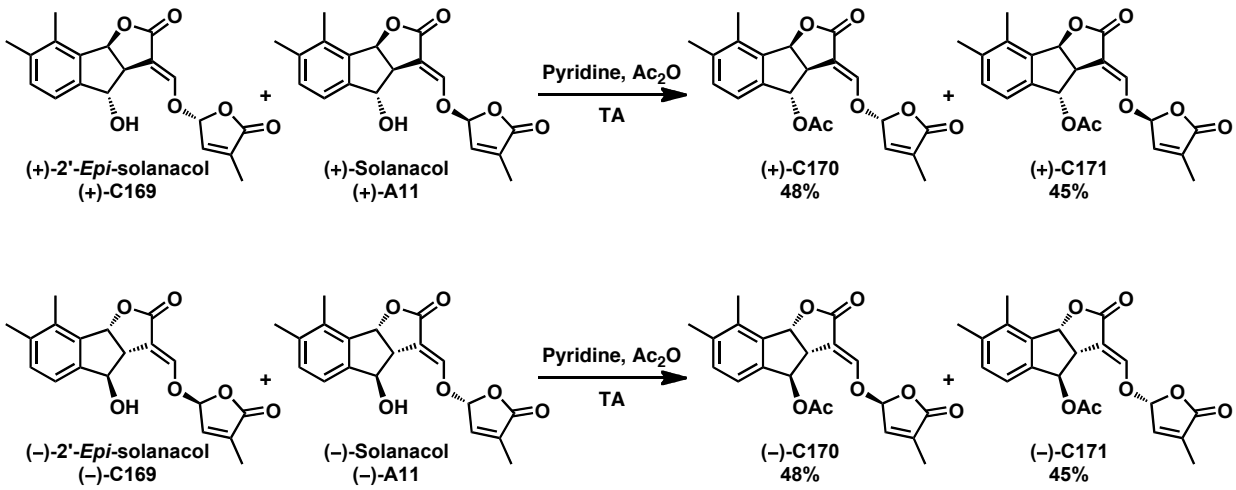


Schéma 162 : synthèse des analogues acétylés énantiopurs

c. Nouvelle voie de synthèse du solanacol par métathèse ène-yne tandem

Durant la mise au point de la synthèse du solanacol, les difficultés principales résidaient dans l'obtention efficace de l'intermédiaire aromatique tétra-fonctionnalisé **C127**. Une alternative à la voie mise au point serait la construction du cycle aromatique par une réaction de métathèse ène-yne que nous avons commencée à développer (Schéma 163).

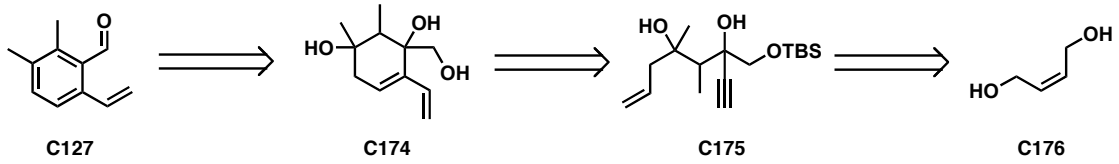


Schéma 163 : nouvelle stratégie rétrosynthétique par métathèse ène-yne pour l'obtention de l'intermédiaire clef CII24

Le précurseur commercial utilisé est le butèn-1,4-diol qui est transformé en aldéhyde **C180** après une première étape de protection par un éther silylé avec un rendement quantitatif suivie

d'une ozonolyse via des protocoles connus de la littérature.[270] L'aldéhyde **C180** est mis en présence d'une quantité catalytique de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), de méthylvinylcétone dans le THF à température ambiante pour conduire à l'adduit de Baylis-Hillman **C181** avec un rendement de 58% dont la reproductibilité est très dépendante de la qualité du DABCO utilisé. Après hydrogénation et allylation, le diol **C183** est obtenu en 5 étapes avec un rendement intermédiaire de 32% sous la forme d'un mélange de 4 diastéréoisomères rendant l'analyse relativement complexe.

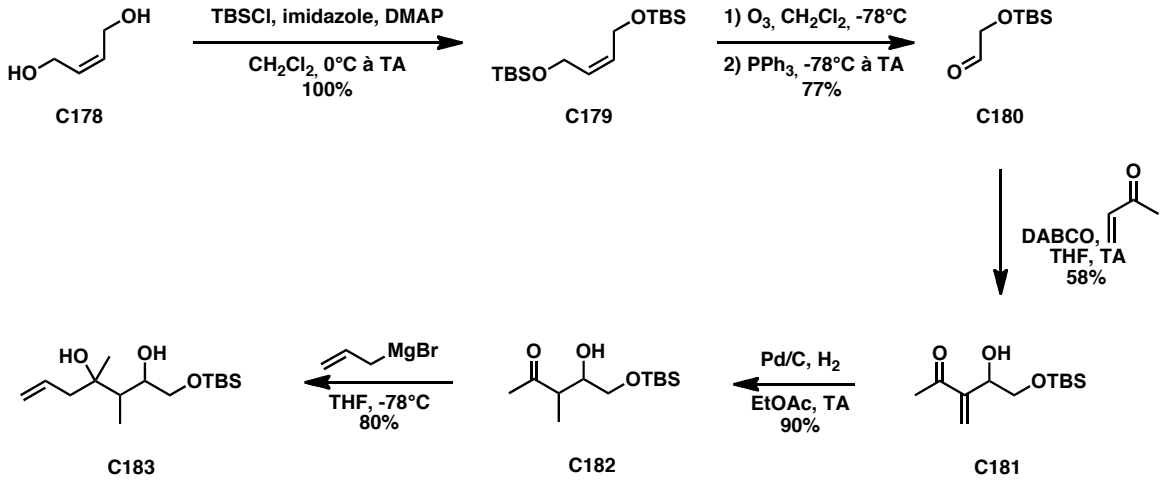


Schéma 164 : voie de synthèse de l'intermédiaire clef CII24 par métathèse ène-yne

Le diol **C183** est alors oxydé en présence de DMP dans le dichlorométhane pour conduire à la cétone **C184** qui subit une allylation par le magnésien du bromure de propargyle dans le THF pour conduire au précurseur de métathèse ène-yne **C175** avec un rendement moyen de 50%.

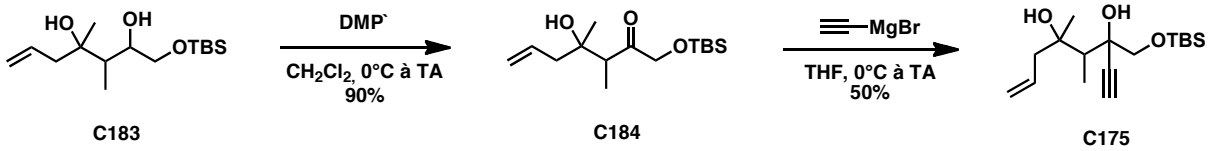


Schéma 165 : synthèse du précurseur de métathèse ène-yne

Le précurseur **C175** ainsi obtenu est mis en condition de métathèse en présence du catalyseur de Grubbs I dans le dichlorométhane à température ambiante. Le suivi de la réaction a montré qu'aucune conversion n'a été observée, tout comme le nouvel essai effectué avec le catalyseur

[270] (a) Hayes, M. P.; Hatala, P. J.; Sherer, B. A.; Tong, X.; Zanatta, N.; Borer, P. N.; Kallmerten, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1515-1524 (b) Enders, D.; Schuler, T. *Synthesis* **2002**, *2002*, 2280,2288 (c) Abraham, E.; Cooke, J. W. B.; Davies, S. G.; Naylor, A.; Nicholson, R. L.; Price, P. D.; Smith, A. D. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5855-5872.

de Grubbs II dans les mêmes conditions (Schéma 166). Il a déjà été reporté dans la littérature que le catalyseur de Grubbs est relativement sensible aux alcools tertiaires d'où une protection nécessaire.[271]

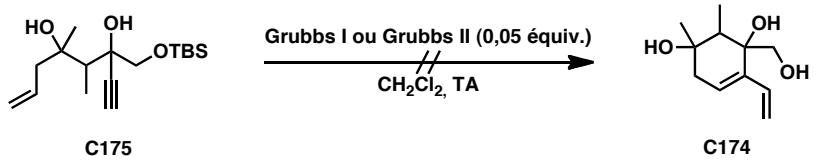


Schéma 166 : essais de métathèse ène-yne sur le diol non protégé C175

En raison du rendement moyen de l'allylation et de la non-réactivité en métathèse, l'alcool **C184** a été protégé sous forme de silyléther **C185** en présence du triméthylsilylimidazole pur à 50°C avec un rendement de 97% permettant ainsi d'augmenter le rendement de l'étape de propargylation à 75% (Schéma 167).

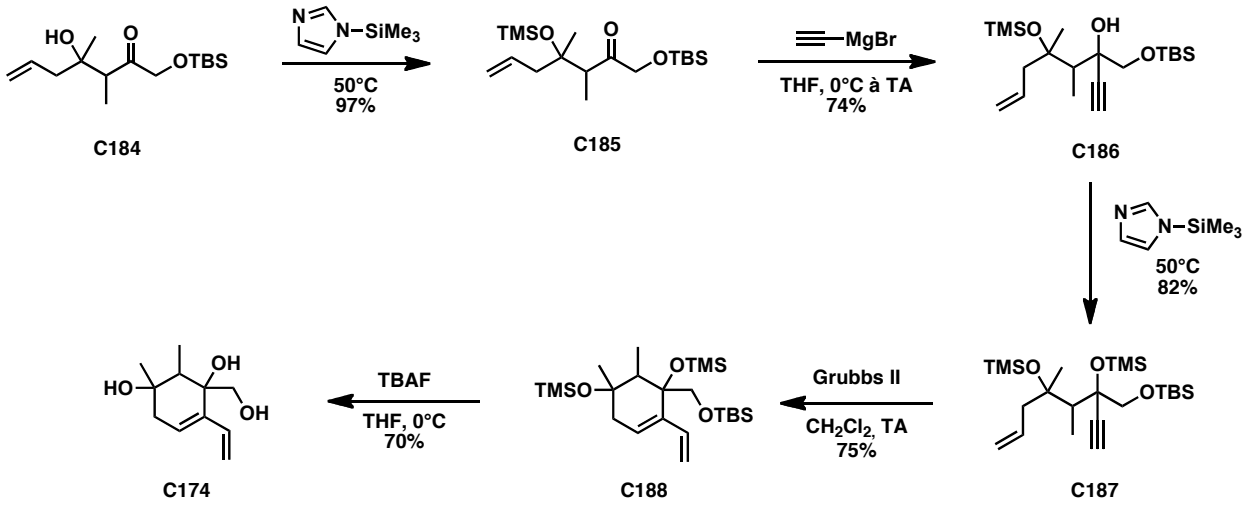


Schéma 167 : voie de synthèse de l'intermédiare clef C127 via métathèse ène-yne

La protection indispensable de l'alcool tertiaire pour la réaction de métathèse a été effectuée comme précédemment avec le TMS-imidazole pour former **C187** avec 82% de rendement. Ce dernier a été mis en présence du catalyseur de Grubbs II (0,05 équiv.) conduisant au diène triol cyclique **C174** après déprotection des éthers silylés.

Le triol **C174** est alors mis en condition de déshydratation en milieu acide (Schéma 168). L'utilisation catalytique d'APTS dans le toluène à température ambiante n'a permis aucune conversion du triol de départ **C174** (Tableau 28 : entrée 1). Enfin, le chauffage au reflux dans le dichlorométhane via une catalyse par l'acide acétique n'a pas non plus conduit à des

[271] Boyer, F.-D.; Hanna, I. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2293-2295.

améliorations (Tableau 28 : entrée 2) tout comme l'essai au reflux dans le toluène (Tableau 28 : entrée 3).

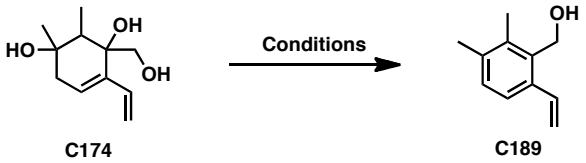


Schéma 168 : essais de déshydratation en milieu acide

N°	Catalyseur	Solvant	T°C	Produit
1	APTS	Toluène	TA	**C174**
2	AcOH	CH_2Cl_2	Reflux	**C174**
3	APTS	Toluène	Reflux	**C174**

Tableau 28 : essais de déshydratation en milieu acide

Au vu de ces résultats, une voie alternative a été tentée via des essais d'oxydation de l'alcool primaire **C174** (Schéma 169). Le suivi de l'essai en présence de TEMPO et de TCCA dans le dichlorométhane à 0°C a montré que seule de la dégradation a été obtenue (Tableau 29 : entrée 1). L'essai avec l'acide *ortho*-iodoxybenzoïque (IBX) dans le DMSO à température ambiante a conduit à un mélange de produits correspondant au diol **C190** désiré et un produit secondaire majoritaire issu de la coupure oxydante **C191** (Tableau 29 : entrée 2) ne permettant pas l'obtention en quantité ou proportion suffisante du produit issu de l'oxydation sélective **C190**.

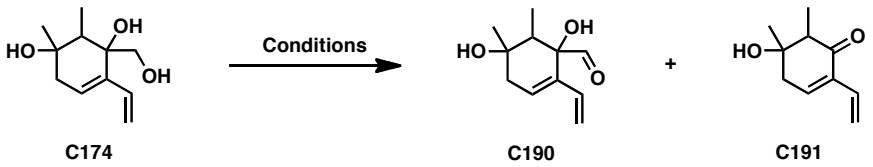


Schéma 169 : essais d'oxydation de l'alcool primaire CII37

N°	Réactif	Solvant	T°C	Produit
1	TEMPO / TCCA	CH_2Cl_2	0	Dégradation
2	IBX	DMSO	TA	**C190**+**C191** (1:3)

Tableau 29 : essais d'oxydation de l'alcool primaire CII37

A ce stade, nos efforts se concentrent sur l'aromatisation de l'intermédiaire **C174** qui mènerait à l'intermédiaire **C127** déjà rencontré dans la synthèse du solanacol.

Chapitre D : Résultats biologiques

Chapitre D : Résultats biologiques

I. Tests de stabilités

Etant donné que les strigolactones naturelles sont des molécules instables en milieu aqueux ou alcoolique,[11] la stabilité des analogues synthétisés est importante pour évaluer l'intérêt de ces composés.

Pour cela, des tests de stabilités en milieu aqueux ont été effectués sur certaines des molécules obtenues (Figure 51) en utilisant une solution à 50 µg/mL du composé étudié contenant un étalon interne (indan-1-ol). L'ensemble est incubé à 28°C et le pourcentage du composé étudié est mesuré dans le temps en utilisant l'UPLC et la détection UV.

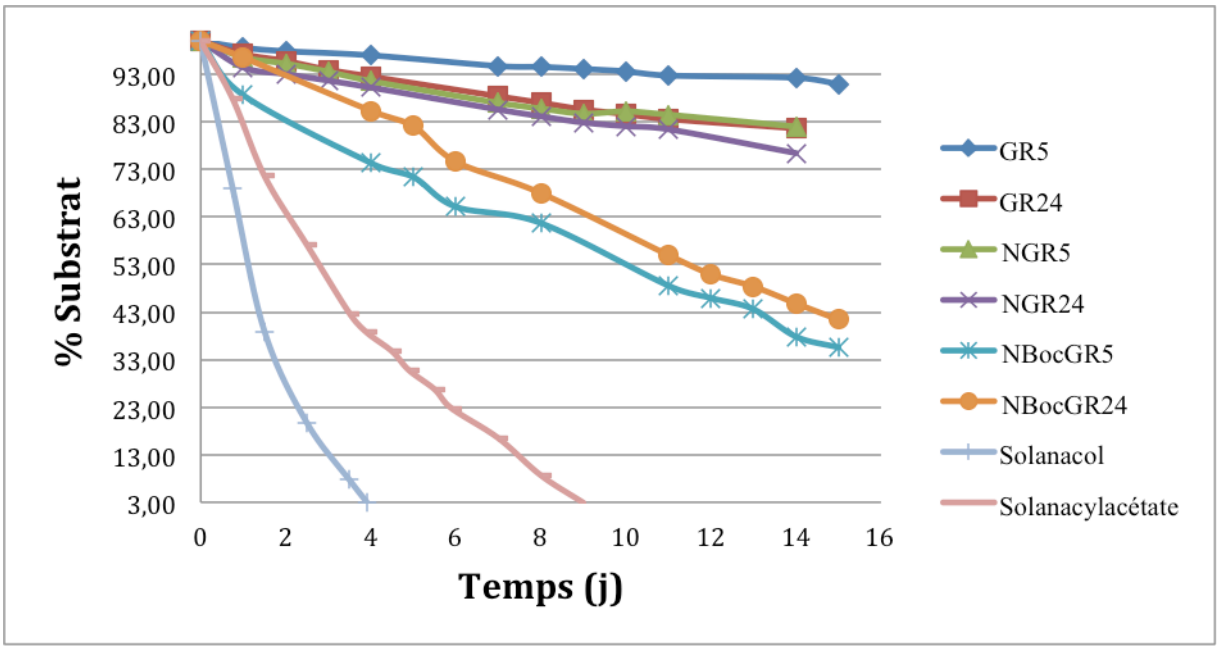


Figure 51 : résultats des tests de stabilité à pH = 6,71

Les résultats montent que le solanacol et son analogue acétylé sont les plus instables avec une dégradation totale au bout de respectivement 4 j et 9 j. Les composés issus de la dégradation sont le tricycle ABC **C41** et un dérivé du cycle D **A4** (caractérisés en spectrométrie de masse).[11]

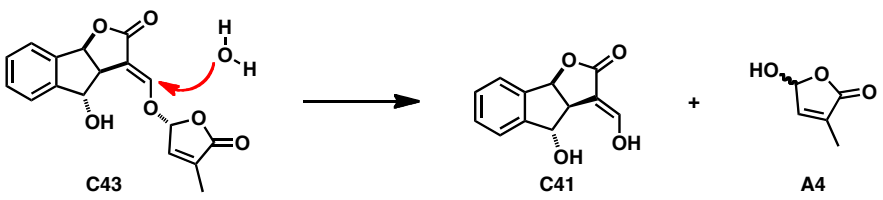
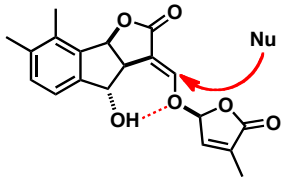


Schéma 170 : dégradation du GR24-4OH par l'eau en tricycle ABC et dérivé du cycle D

Comparativement à son analogue acétylé, le solanacol est encore moins stable. Cela pourrait être expliqué par une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'alcool benzylique et l'éther d'énol qui faciliterait l'attaque au niveau de l'accepteur de Michael (Figure 52).



(±)-Solanacol
(±)-A11

Figure 52 : liaison hydrogène intramoléculaire

La synthèse des analogues azotés NGR5 et NGR24 a permis de gagner en stabilité par rapport aux strigolactones naturelles (solanacol). Ces produits sont comparables au GR5 et GR24. Cependant, les analogues protégés NBocGR5 et NBocGR24 possèdent des stabilités moindres puisque l'accepteur de Michael, site actif de la dégradation, est plus activé par l'effet mésomère accepteur (–M) du Boc.

II. Activité sur la germination des graines de plantes parasites

Il faut noter que c'est l'activité que nous cherchons à inhiber ou diminuer dans l'élaboration de nos analogues.

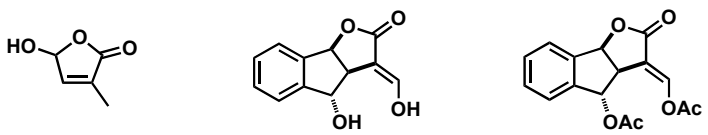
a. Analogues synthétiques

Les molécules synthétisées ont été testées en germination des plantes parasites à l'université de Nantes au sein du Laboratoire de Biologie et Pathologie Végétales (LBPV). Dans ce test est déterminée la concentration à laquelle le composé étudié fait germer 50% des graines de *Phelipanche ramosa* pathovar C. (EC_{50}) avec comme référence l'analogue synthétique GR24 (Figure 53). Ce dernier s'est révélé être le composé le plus actif dans ce modèle biologique.

L'importance de la liaison éther d'énol a été vérifiée puisque le tricycle **C41** et **E1** et le cycle D **A4** ont été testés indépendamment et se sont révélés bien moins actifs que le GR24.

De plus, les analogues hydroxylés GR24-4OH ont été trouvés globalement plus actifs que les composés acétylés GR24-4OAc correspondants.

Enfin, les analogues azotés NBocGR5 et NBocGR24 sont des composés potentiellement intéressants avec des activités plus faibles de respectivement 16 000 et 500 fois par rapport au GR24.



A4 **C41** **D1**

Schéma 171 : structure d'analogues simplifiés testés en germination des plantes parasites

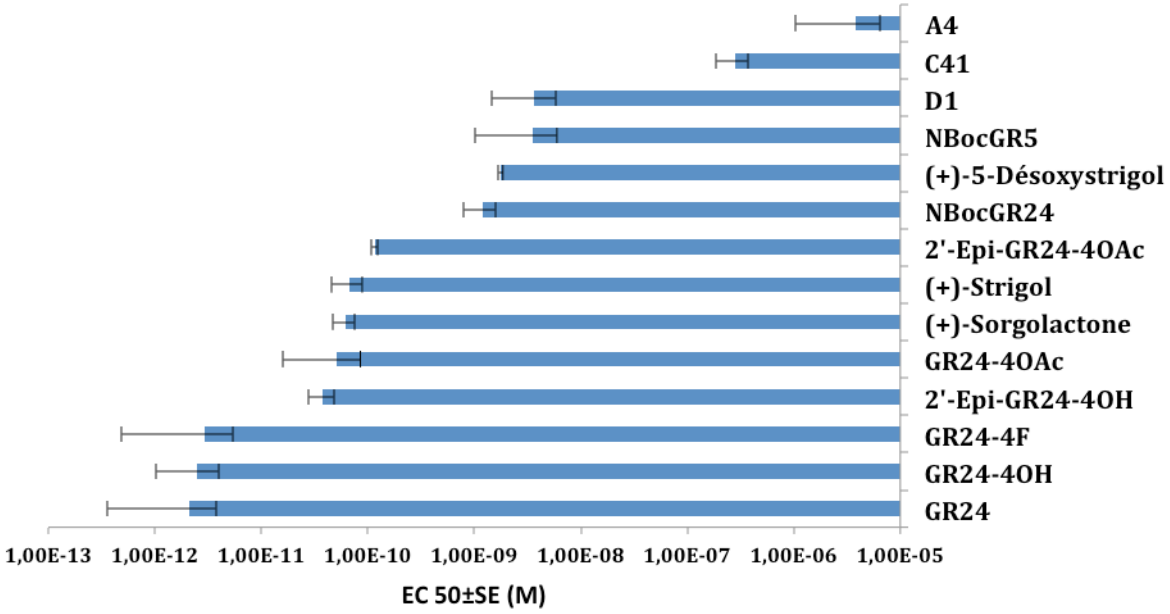


Figure 53 : résultats des tests en germination de *Phelipanche ramosa* pathovar C. des analogues synthétiques

Durant ce travail, Zwanenburg *et al*[106] ont publié une voie d'accès aux analogues GR24-4OH et GR24-4OAc et ont effectué leurs évaluations biologiques sur *Orobanche ramosa* (= *Phelipanche ramosa*) (Tableau 30 : entrées 1, 2, 3 et 4). Les résultats ont montrés qu'il n'y a pas de différence significative entre les épimères en C2' (par exemple GR24-4OH et 2'-*Epi*-GR24-4OH) mais les analogues acétylés (d'activités équivalentes au GR24) possèdent une activité 10 000 fois plus forte que leurs équivalents hydroxylés, ce qui est contraire à nos tests. Ces différences peuvent être expliquées par l'utilisation d'une souche différente de plantes parasites dont les auteurs ont omis de préciser l'origine (plusieurs pathovars différents existent pour *Phelipanche ramosa*).

N°	Référence	Genre	Espèce	EC_{50} (M)	Tx d'erreur
1	GR24-4OH[106]	*Orobanche*	*ramosa*	**$2{,}5 \times 10^{-8}$**	$5{,}0 \times 10^{-10}$
2	2'-*Epi*-GR24-4OH[106]	*Orobanche*	*ramosa*	**$5{,}5 \times 10^{-8}$**	$1{,}1 \times 10^{-10}$
3	GR24-4OAc[106]	*Orobanche*	*ramosa*	**$< 1{,}0 \times 10^{-12}$**	-
4	2'-*Epi*-GR24-4OAc[106]	*Orobanche*	*ramosa*	**$< 1{,}0 \times 10^{-12}$**	-

Tableau 30 : résultats des tests en germination des plantes parasites

b. Solanacol et dérivés

Ces mêmes tests ont été effectués sur le solanacol et ses dérivés. Les composés testés se sont révélés à nouveau moins actifs que le GR24. La même tendance que dans le cas des analogues synthétiques a été observée avec une activité plus importante des composés hydroxylés par rapport aux acétylés correspondants. De plus, les résultats ont montré que la stéréochimie n'est pas un critère influent dans ce modèle biologique, contrairement à ce qu'avait montré le groupe de Zwanenburg.[72-73]

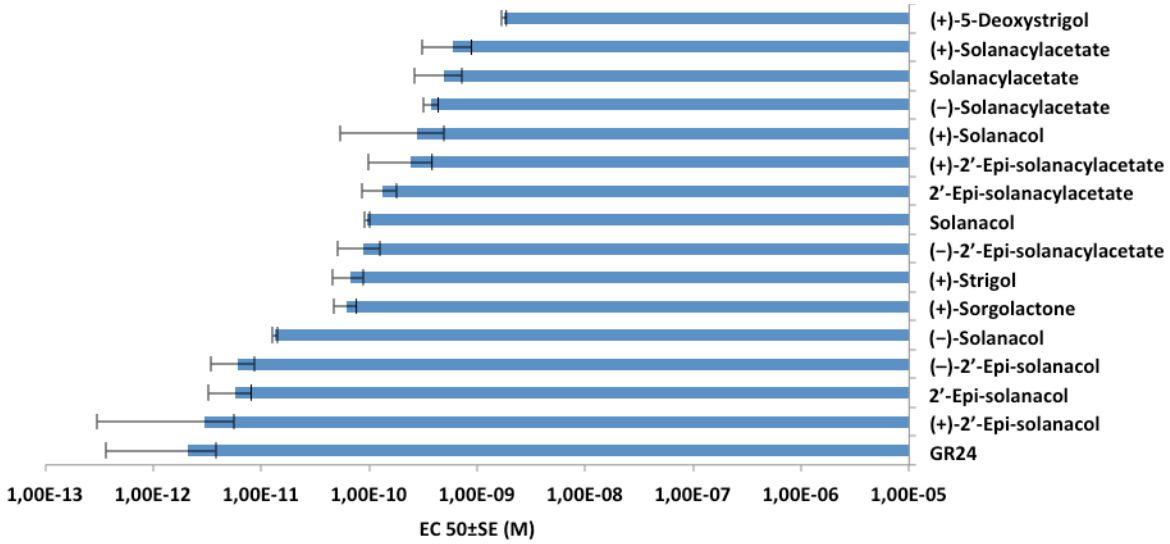


Figure 54 : résultats des tests en germination de *Phelipanche ramosa* pathovar C du solanacol et de ses dérivés

Dans le modèle des plantes parasites, activité indésirable dans le cadre de notre projet, les analogues lactames se sont révélés être des composés intéressants possédant des activités bien plus faibles que le GR24.

III. Activité en mycorhization

C'est l'activité qui était ciblée en priorité au début de cette thèse. Pour cela, les molécules synthétisées ont été testées en mycorhization dans un test de germination des spores de champignons mycorhiziens (*Glomus intraradices*) par la société BayerCropScience. Ce test est différent de celui mis au point par Akiyama *et al* et par l'équipe de Bécard qui mesure la croissance des ramifications des hyphes (*Gigaspora margarita et Gigaspora rosea*) en fonction de la molécule testée. Il a été montré normalement que ces 2 types de tests sont équivalentes pour déterminer l'activité d'un composé (Figure 11 : page 44).[21]

Les composés ont été testés à 3 concentrations différentes : 10^{-6} M, 10^{-7} M et 10^{-8} M toujours avec comme référence le GR24 (Tableau 31). Les taux de germination ont été mesurés au bout du 3^{e} jours et les résultats sont donnés en comparaison au GR24.

Les résultats montrent que tous les analogues synthétisés sont actifs aux 3 concentrations testées et possèdent des activités proches ou supérieures au GR24.

L'analogue 2'-*Epi*-NBocGR24 s'est révélé être un moins actif que le GR24 (Tableau 31 : entrée 5). Et contrairement aux observations d'Akiyama *et al*,[11] le (–)-solanacol, strigolactone naturelle, et ses dérivés se sont révélés globalement moins actifs que l'analogue synthétique GR24 (Tableau 31 : entrées 6, 7, 8, 9, 10, 11 et 12).

N°	Référence	Concentration 10^{-6} M	Concentration 10^{-7} M	Concentration 10^{-8} M
1	GR24-4OH	+	idem	−
2	2'-*Epi*-GR24-4OH	idem	−	idem
3	GR24-4OAc	idem	idem	idem
4	2'-*Epi*-GR24-4OAc	idem	idem	idem
5	2'-*Epi*-NBocGR24	idem	−	−
6	(−)-Solanacol	idem	−	−
7	(+)-Solanacol	idem	idem	idem
8	(−)-2'-*Epi*-solanacol	idem	−	−
9	(+)-2'-*Epi*-solanacol	idem	−	idem
10	(+)-Solanacylacétate	−	−	−
11	(−)-2'-*Epi*-solanacylacétate	idem	Idem	idem
12	(+)-2'-*Epi*-solanacylacétate	+	−	−
13	(+)-Sorgolactone	-	-	+
14	(+)-5-désoxystrigol	+	+	+

Tableau 31 : résultats en mycorhzation; – : activité inférieure entre 5% et 10% au GR24; idem : activité comparable (écart < 5%) au GR24; + : activité supérieure entre 5% et 10% au GR24

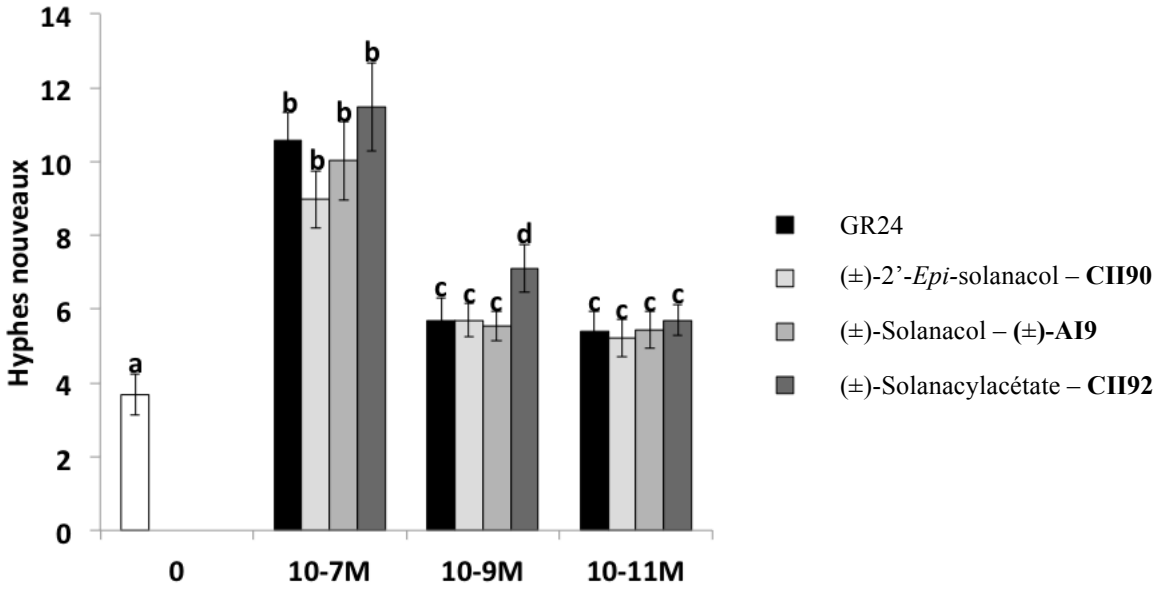


Figure 55 : résultats des tests en mycorhization à Toulouse

De plus, des tests complémentaires effectués au Laboratoire de Recherche en Sciences Végétales (LRSV) à Toulouse (Figure 55) ont montré dans des études d'effet-dose que le dérivé acétylé du solanacol est plus actif que le composé naturel correspondant.

Suite aux résultats des tests dans les 2 modèles précédents, les dérivés lactames sont potentiellement de bons candidats pour favoriser la mycorhization : ils possèdent une activité proche du GR24 dans ce modèle et se sont révélés bien moins actifs en germination des plantes parasites.

IV. Activité en tant qu'hormone végétale

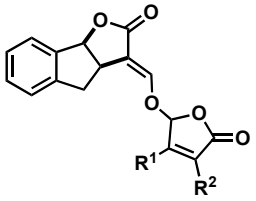
L'activité hormonale des strigolactones sur l'inhibition du démarrage du bourgeon axillaire chez le pois a été testée à l'INRA de Versailles dans l'équipe de C. Rameau. Les molécules testées sont diluées dans l'acétone aux concentrations voulues et appliquées au niveau du bourgeon N4 du mutant déficient en strigolactones *rms1* de la plante de pois *Pisum sativum*. La longueur du bourgeon axillaire N3 ou N4 est mesurée 10 jours après traitement et comparée à celle de la plante traitée par un blanc.

a. Analogues synthétiques

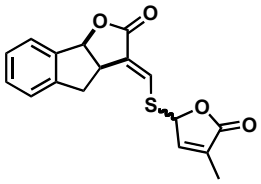
Les résultats sur les analogues synthétiques ont pour référence le GR24 (Tableau 32 : entrée 1) et son épimère (Tableau 32 : entrée 2). Contrairement au modèle des plantes parasites, les analogues acétylés (Tableau 32 : entrées 5 et 6) se sont révélés plus actifs que les composés hydroxylés correspondants (Tableau 32 : entrées 3 et 4). De manière plus générale, tous les composés lipophiles possèdent des activités intéressantes (Tableau 32 : entrées 8, 9, 10 et 11). Cependant, l'introduction d'un acide aminé en 4OH a conduit à des composés faiblement actifs (Tableau 32 : entrée 12) ou inactif (Tableau 32 : entrée 13). Les variations au niveau du cycle D (résultats non publiés de F.-D. Boyer et C. Rameau) (Tableau 32 : entrées 14, 15, 16 et 17) se sont révélées peu fructueuses menant à des composés inactifs. Enfin, le test du composé lactame NGR24 a montré une activité moyenne dans ce modèle mais plus faible que celle du GR24 (Tableau 32 : entrée 7); tout comme le bioisostère issu de l'échange de l'oxygène de la liaison éther d'énol par un atome de soufre **EII8** (Tableau 32 : entrée 18).

N°	Référence	Inhibition de la croissance du bourgeon axillaire
1	GR24 (1 µM)	+++
2	2'-*Epi*-GR24 (1 µM)	+++
3	GR24-4OH (1 µM)	++
4	2'-*Epi*-GR24-4OH (1 µM)	++
5	GR24-4OAc (1 µM)	+++
6	2'-*Epi*-GR24-4OAc (1 µM)	+++
7	NGR24 (1 µM)	++
8	2'-*Epi*-GR24-4OBu (1 µM)	+++
9	2'-*Epi*-GR24-4OOct (1 µM)	++
10	2'-*Epi*-GR24-4OUndec (1 µM)	+++
11	GR24-4F (1 µM)	+++
12	GR24-4NBocPhe (1 µM)	+
13	GR24-4NBocAla (1 µM)	**0**
14	**D2** (1 µM)	**0**
15	**D3** (1 µM)	**0**
16	**D4** (1 µM)	**0**
17	**D5** (1 µM)	+
18	**D6** (1 µM)	++

Tableau 32 : tests d'inhibition de la croissance du bourgeon axillaire au nœud 4 ou 3 : x = "longueur du bourgeon traité par le composé au nœud 4 ou 3"/ "longueur du bourgeon traité par le blanc au nœud 4 ou 3" au bout de 10 jours de traitement; 0 : x > 70%; + : 50% < x ≤ 70%; ++ : 20% < x ≤ 50%; +++ : x ≤ 20%



D2 : $R^1 = R^2 = H$
D3 : $R^1 = Br, R^2 = OMe$
D4 : $R^1 = H, R^2 = OMe$
D5 : $R^1 = OMe, R^2 = H$



D6

Schéma 172 : analogues synthétiques modifiés au niveau du cycle D et de la liaison éther d'énol obtenus par Dr F.-D. Boyer

b. Solanacol et ses dérivés

De manière similaire aux analogues synthétiques, le solanacol et ses dérivés hydroxylés (Tableau 33 : entrées 3, 4, 5, 6, 7 et 8) se sont révélés moins actifs que les composés acétylés correspondants (Tableau 33 : entrées 9, 10, 11, 12 et 13). De plus, la chiralité n'est également pas influente dans ce modèle biologique (Tableau 33 : entrées 3, 7 et 8). Les études d'effet de dose ont montré que le solanacol et son épimère en C2' ne sont plus actifs à 100 nM (Tableau 33 : entrées 4 et 6), alors que le solanacylacétate (Tableau 33 : 9, 10 et 11) garde une activité comparable jusqu'à 10 nM.

N°	Référence	Inhibition de la croissance du bourgeon axillaire
1	GR24 (1 µM)	+++
2	2'-*Epi*-GR24 (1 µM)	+++
3	Solanacol (1 µM)	++
4	Solanacol (100 nM)	**0**
5	2'-*Epi*-solanacol (1 µM)	++
6	2'-*Epi*-solanacol (100 nM)	**0**
7	(−)-Solanacol (1 µM)	++
8	(+)-Solanacol (1 µM)	++
9	Solanacylacetate (1 µM)	+++
10	Solanacylacetate (100 nM)	+++
11	Solanacylacetate (10 nM)	++
12	(−)-Solanacylacetate (1 µM)	+++
13	(+)-Solanacylacetate (1 µM)	++

Tableau 33 : tests d'inhibition de la croissance du bourgeon axillaire au nœud 4 ou 3 : x = "longueur du bourgeon traité par le composé au nœud 4 ou 3"/ "longueur du bourgeon traité par le blanc au nœud 4 ou 3" au bout de 10 jours de traitement; 0 : x > 70%; + : 50% < x ≤ 70%; ++ : 20% < x ≤ 50%; +++ : x ≤ 20%

Chapitre E : Conclusions et perspectives

Chapitre E : Conclusions et perspectives

Au cours de ces travaux de thèse, une nouvelle voie d'accès aux analogues des strigolactones GR24-4OH a été mise au point avec comme réaction clef une cyclisation radicalaire avec transfert d'atome pour fonctionnaliser de manière diastéréosélective la position C4. Cette synthèse a été réalisée en 11 étapes avec un bon rendement global de 24,0% (Schéma 173) (Zwanenburg *et al* proposent en 2011 une synthèse en 8 étapes avec un rendement global de 21,9% mais non diastéréosélective sur la position C4).[105] Via le groupement hydroxyle en C4, 12 dérivés ont été synthétisés.

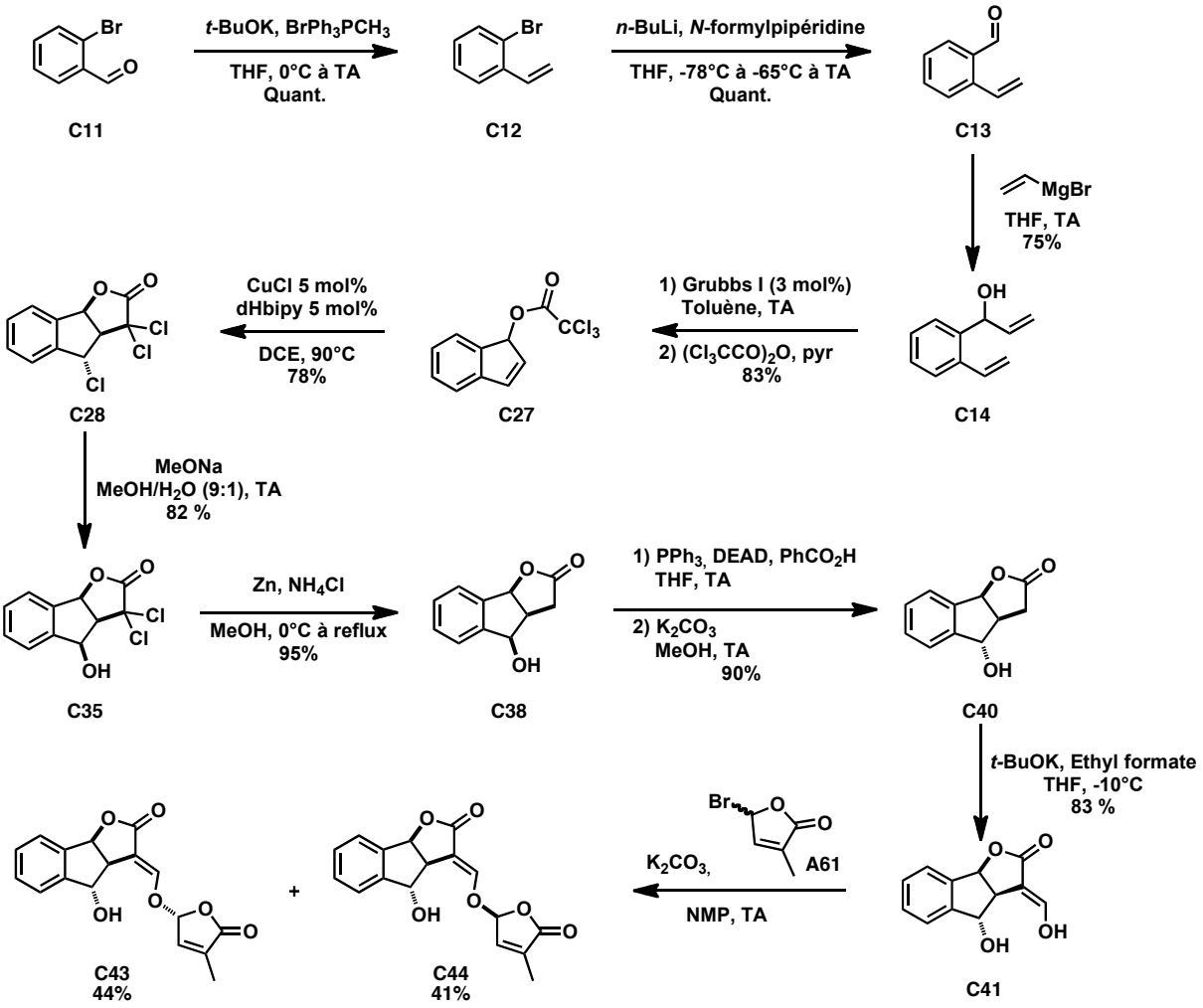


Schéma 173 : schéma de synthèse des analogues GR24-4OH en 11 étapes avec un rendement global de 24,0%

Une voie d'accès aux analogues lactames NGR24 a été également mise au point (Schéma 174). Elle comporte 11 étapes et un rendement global de 4,2%. Il est à noter que Saha *et al* ont décrit la synthèse monotope du lactame **C74** à partir du cétoacide **A154** via une amination

réductrice dont les conditions réactionnelles ne sont pas reproductibles au sein du laboratoire.[228]

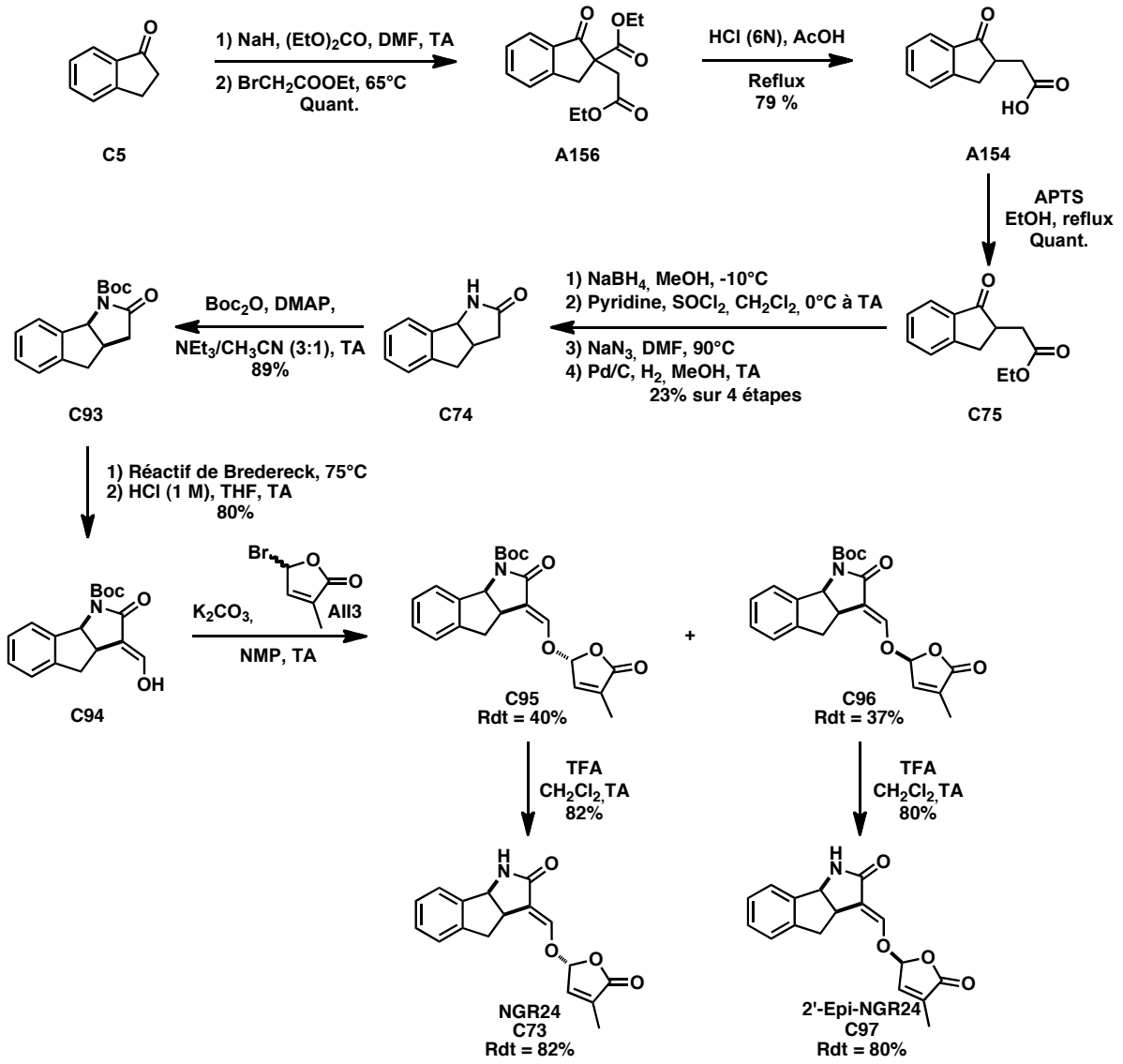


Schéma 174 : voie de synthèse des analogues NGR24

Toujours par une stratégie de fonctionnalisation par ATRC, le (–)-solanacol a pu être synthétisé en 17 étapes linéaires avec un rendement global de 3,6%. Cela a permis la détermination de la stéréochimie relative en C2' et la configuration absolue de cette strigolactone naturelle.[269]

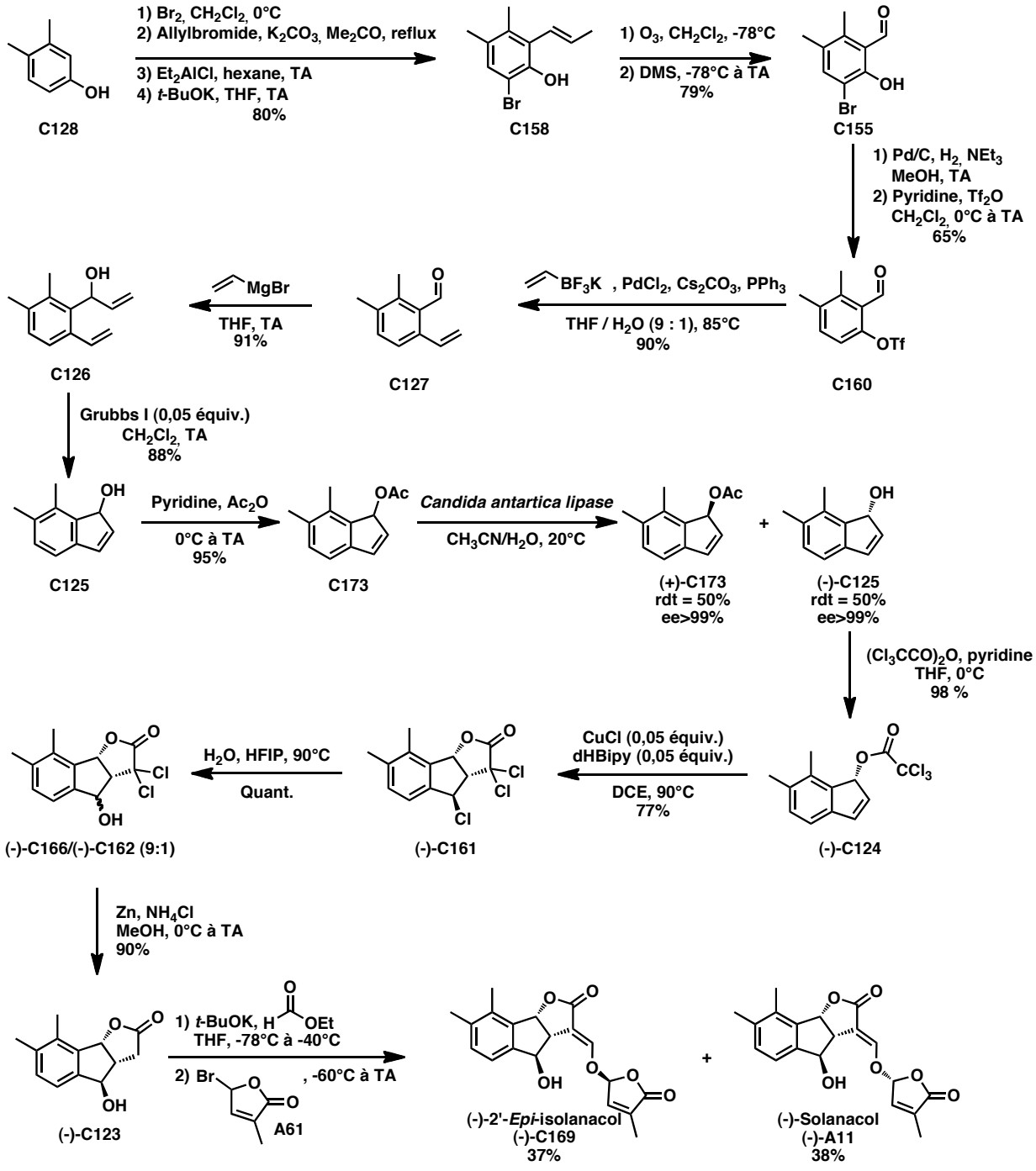


Schéma 175 : voie de synthèse du (–)-solanacol (–)-A11

Un travail en cours consiste en l'élaboration du noyau aromatique par une métathèse ène-yne (Schéma 176). A partir du diol **C178,** est obtenu le triol **C174** en 11 étapes avec un rendement global de 9,1%. L'aménagement de ce composé intermédiaire n'a pas encore abouti à l'obtention de l'intermédiaire clef **C127** puisque les essais de déshydratation directe et d'oxydation sélective ont échoué. Dans un travail futur, de nouveaux essais de déshydratation

pourraient être effectués notamment en utilisant le réactif de Burgess[272] ou le sulfurane de Martin.[273]

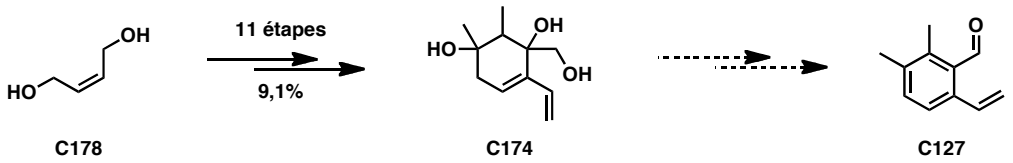


Schéma 176 : synthèse formelle du solanacol par métathèse ène-yne

A terme, notre stratégie de synthèse est de mettre au point une version tandem métathèse diène-yne (RCDEYM) – cyclisation radicalaire avec transfert d'atome (ATRC) à partir de l'intermédiaire hautement fonctionnalisé **E1** qui conduirait directement au tricycle **E2** (Schéma 177). Cette stratégie de synthèse pourrait alors être étendue à d'autres strigolactones naturelles comme l'orobanchol qui possède une activité biologique remarquable dans les modèles choisis.

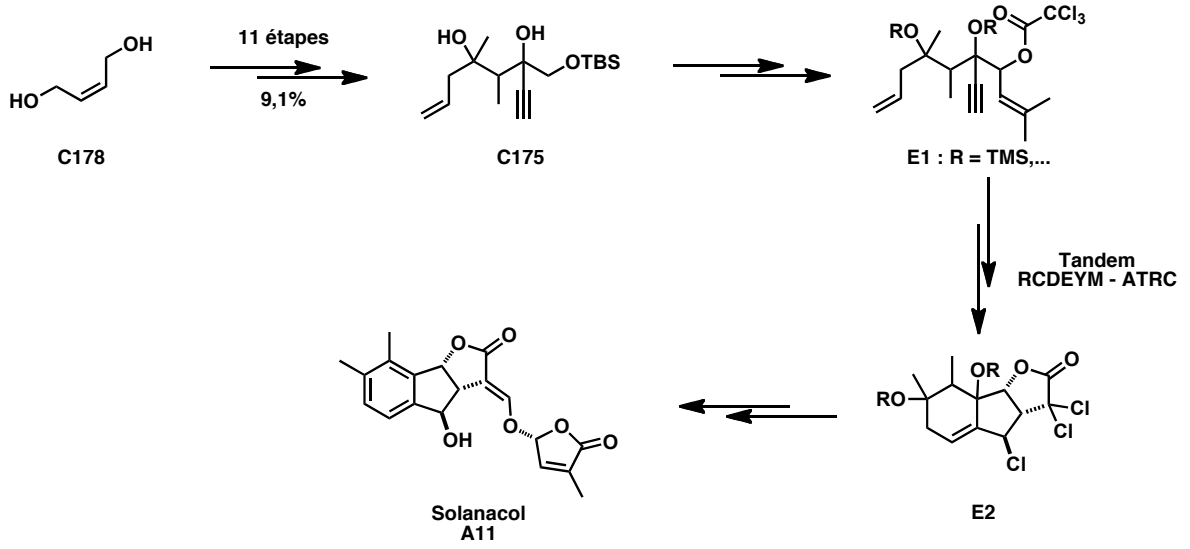


Schéma 177 : stratégie tandem RCDEYM-ATRC pour la synthèse du solanacol

Les différents résultats des tests biologiques ont montré qu'il est très difficile d'être totalement sélectif selon le modèle désiré. Cependant, il est possible de moduler l'activité de ces molécules en favorisant un modèle biologique par rapport aux autres. C'est le cas des composés lactames qui sont des composés possédant une activité tout à fait équivalente à l'analogue de référence (GR24) en mycorhization alors qu'ils sont moins actifs en

272 Atkins, G. M.; Burgess, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4744-4745.

273 Martin, J. C.; Franz, J. A.; Arhart, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4604-4611.

germination des plantes parasites et pour l'inhibition du démarrage du bourgeon axillaire. Des tests biologiques complémentaires sur ces composés doivent être effectués pour confirmer ces résultats encourageants.

Chapitre F : Experimental part

Chapitre F : Experimental part

V. General information

1H NMR-Spectra (300 or 500 MHz), **13C NMR-spectra** (75 MHz) spectra were recorded on Bruker spectrometers. Chemical shifts are given in ppm (δ) and were referenced to the internal solvent signal or to TMS used as an internal standard (1H and 13C NMR). Multiplicities are declared as follow: *s* (singlet), *bs* (broad singlet), *d* (doublet), *t* (triplet), *q* (quadruplet), *quint* (quintuplet), *sept* (septet), *dd* (doublet of doublet), *ddd* (doublet of doublet of doublet), *dt* (doublet of triplet), *m* (multiplet). Coupling constants *J* are given in Hz. All NMR assignements are based upon COSY, DEPT, HSQC, HMBC experiments.

Infrared spectra (IR) were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum BX instrument with an FT-IR system. Absorptions are given in cm^{-1}.

Mass spectra were recorded on a Micromass LCT (ESI).

Optical rotations were measured on a JASCO-810 polarimeter using a cell of 1 dm-length path.

Elemental analyses were performed with a CHN Perkin-Elmer analyzer.

Reactions were performed using oven dried glasswares under an atmosphere of dry argon. Silica gel 60 (35-70 µm) was used for flash chromatography. TLC plates (Merck 60 F254 aluminum sheets) were rendered visible by ultraviolet and/or spraying with phosphomolybdic acid (5%) in MeOH or vanillin (1%) + sulfuric acid (5%) in EtOH or $KMnO_4$ in water followed by heating.

Solvents: Tetrahydrofuran was distilled under argon on sodium-benzophenone. Dichloromethane was distilled under Argon on CaH_2. Unless otherwise noted, all reagent-grade chemicals and solvents were obtained from commercial suppliers (Sigma-Aldrich, Acros Organics) and were used as received.

VI. Compounds listing

(3a*R,8b*S**)-3 3,3a,4,8b-Tetrahydro-2*H*-indeno[1,2-*b*]furan-2-one (A155).....216**

(+)-(3a*R*,8b*S*)-3 3,3a,4,8b-Tetrahydro-2*H*-indeno[1,2-*b*]furan-2-one ((+)-A155). 216

(−)-(3a*S*,8b*R*)-3 3,3a,4,8b-Tetrahydro-2*H*-indeno[1,2-*b*]furan-2-one ((−)-A155). 217

4,4'-Diheptyl-2,2'-bipyridine (B130).....217

Inden-1-ol (C4).....218

(+)-(1*S*)-Inden-1-ol ((+)-C4). 219

(−)-(1*R*)-Inden-1-ol ((−)-C4).....219

Inden-1-one (C7) 220

2,2-Dibromoindan-1-one (C9) 220

2-Bromo-inden-1-one (C10) 221

2-Bromostyrene (C12).....221

2-Vinylbenzaldehyde (C13). 222

1-(2-Vinylphenyl)prop-2-en-1-ol (C14).....223

1-(2'-Ethoxy-3'-iodoethoxy)indene (C16).....224

(2*RS,3a*R**,8b*S**)-2-Ethoxy-3,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]furan (C17).....224**

1-Iodoacetoxyindene (C19). 225

1-(Ethoxycarbonothioyl)thio)acetoxyindene (C20).....225

Inden-3-yl acetate (C22). 226

1-(3',3',3'-Trichloroacetoxy)indene (C27).....226

(+)-(1*S*)-1-(3',3',3'-Trichloroacetoxy)indene ((+)-C27). 227

(−)-(1*R*)-1-(3',3',3'-Trichloroacetoxy)indene ((−)-C27). 227

(3a*R,4*S**,8b*S**)-3,3,4-Trichloro-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C28).....228**

(+)-(3a*R*,4*S*,8b*S*)-3,3,4-Trichloro-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((+)-(3a*R*,4*S*,8b*S*)-C28).....228

(–)-(3a*S*,4*R*,8b*R*)-3,3,4-Trichloro-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((–)-(3a*S*,4*R*,8b*R*)-C28).....229

Tribromoacetyl chloride (C29).....229

1-(3',3',3'-Tribromoacetoxy)indene (C30). 229

(3a*R,4*RS**,8b*S**)-3,3,4-Tribromo-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C31).....230**

(*E*)-3-(2-Vinylphenyl)allyl-2,2,2-trichloroacetate (C33). 231

(3a*S,4*R**,8b*S**)-3,3-Dichloro-4-hydroxy-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C35).....232**

(3a*S,4*R**,8b*S**)-4-Hydroxy-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C38). 233**

(3a*R,4*S**,8b*S**)-4-Hydroxy-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C40). 234**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-4-Hydroxy-3-hydroxymethylene-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C41). 235**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-4-Hydroxy-3-((((*R**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C43). .236**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-4-Hydroxy-3-((((*S**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C44). .236**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-3-((((*R**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl acetate (C45). 238**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-3-((((*S**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl acetate (C46). 238**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-3-((((*R**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl butyrate (C47). 240**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-3-((((*S**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl butyrate (C48). 240**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-3-((((*R**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl octanoate (C49). 242**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-3-((((*S**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl octanate (C50). 242**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-3-((((*R**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl undecanoate (C51). 244**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-3-((((*S**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl undecanoate (C52). 244**

(3a*R,4*S**,8b*S**)-4-Fluoro-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C53). 246**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-4-Fluoro-3-((((*R**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C54a). 247**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-4-Fluoro-3-((((*S**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C54b). 247**

(3a*R*,4*S*,8b*S*,*E*)-3-((((*S*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl (*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoate (C55). 248

(3a*S*,4*R*,8b*R*,*E*))-3-((((*R*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl (*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoate (C56).....248

(3a*R*,4*S*,8b*S*,*E*)-3-((((*S*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl (*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropanoate (C57).....250

(3a*S*,4*R*,8b*R*,*E*))-3-((((*R*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl (*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropanoate (C58).....250

1-(3',3',3'-Trichloroacetamido)indene (C61). 251

***N*-(1-(2-vinylphenyl)pro-2-enyl)-trichloracetamide (C63). 252**

(*E*)-Methyl 3-(2-vinylphenyl)acrylate (C65). 253

(*E*)-3-(2-vinylphenyl)prop-2-en-1-ol (C66).....253

(*E*)-(3-(2-Vinylphenyl)pro-2-enyl)-trichloracetimidate (C67).....254

4-Methyl-*N*-(2-vinylbenzylidene)benzenesulfonamide (C68).....254

4-Methyl-*N*-(1-(2-vinylphenyl)allyl)benzenesulfonamide (C69). 255

(3a*R,8b*S**)-3,3a,4,8b-Tetrahydroindeno[1,2-*b*]pyrrol-2(3*H*)-one (C74).....256**

Ethyl (1-Oxo-indan-2-yl)acetate (C75).....257

(3a*R,8b*S**)-1-*N*-Benzyl-3,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-*b*]pyrrol-2(3*H*)-one (C88). 257**

(3a*R,8b*S**)-1-*N*-Boc-3,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-*b*]pyrrol-2(3*H*)-one (C93). 258**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-3-((((*R**)-4-Methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]pyrrol-2-one (C73).259**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-3-((((*S**)-4-Methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]pyrrol-2-one (C97).259**

(*E*)-1-*N*-Boc-3-(2',5'-dihydro-4'-methyl-5'-oxofuran-2-yloxymethylene)-pyrrolidin-2-one (C102). 261

(*E*)-3-(2',5'-dihydro-4'-methyl-5'-oxofuran-2-yloxymethylene)-pyrrolidin-2-one (C103).....262

3,6-Dimethylphthalic anhydride (C112).....263

4,7-Dimethylphthalide (C113).....264

4,7-Dimethyl-1-hydroxyphthalan (C114).....264

1-(2-(Hydroxymethyl)-3,6-dimethylphenyl)ethanol (C116).....265

1,4,7-Trimethyl-1,3-dihydroisobenzofuran (C118).....265

1-(2-(Hydroxymethyl)-3,6-dimethylphenyl)prop-2-en-1-ol (C120).....266

4,7-Dimethyl-1-vinyl-1,3-dihydroisobenzofuran-1-ol (C122).....266

(3a*S,4*S**,8b*S**)-7,8-Dimethyl-4-hydroxy-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C123).....267**

(+)-(3a*S*,4*S*,8b*S*)-7,8-Dimethyl-4-hydroxy-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((+)-C123).....267

(–)-(3a*R*,4*R*,8b*R*)-7,8-Dimethyl-4-hydroxy-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((–)-C123).....268

1-(3',3',3'-Trichloroacetoxy-6,7-dimethyl)indene (C124).....268

(+)-(1*S*)-1-(3',3',3'-Trichloroacetoxy-6,7-dimethyl)indene ((+)-C124).....269

(–)-(1*R*)-1-(3',3',3'-Trichloroacetoxy-6,7-dimethyl)indene ((–)-C124).....269

6,7-Dimethylinden-1-ol (C125).....270

(+)-(1*S*)-6,7-Dimethylinden-1-ol ((+)-C125).....270

(–)-(1*R*)-6,7-Dimethylinden-1-ol ((–)-C125).....271

1-(2-Vinyl-8,9-dimethylphenyl)prop-2-en-1-ol (C126).....271

5,6-Dimethyl-2-vinylbenzaldehyde (C127).....272

(6-iodo-2,3-dimethylphenyl)methanol (C133).....273

Methyl 2,3-dimethyl-6-nitrobenzoate (C136).....273

Methyl 6-amino-2,3-dimethylbenzoate (C137).....274

Methyl 6-bromo-2,3-dimethylbenzoate (C138).....275

2,3-Dimethyl-6-vinylphenyl trifluoromethanesulfonate (C140). 275

6-Bromo-2,3-dimethylphenol (C142) 276

6-Iodo-2,3-dimethylphenol (C143). 277

6-Bromo-2,3-dimethylphenyl trifluoromethanesulfonate (C144). 277

6-Iodo-2,3-dimethylphenyl trifluoromethanesulfonate (C145). 278

2-Hydroxy-4,5-dimethylbenzaldehyde (C150). 278

2-Bromo-4,5-dimethylphenol (C153) 279

3-Bromo-5,6-dimethyl-2-hydroxybenzaldehyde (C155). 280

2-Bromo-4,5-dimethylphenol (C156) 281

2-Allyl-6-bromo-4,5-dimethylphenol (C157). 282

6-bromo-3,4-dimethyl-2-prop-1'-enylphenol (C158). 283

5,6-Dimethyl-2-hydroxybenzaldehyde (C159). 284

2-Formyl-3,4-dimethylphenyltrifluoromethanesulfonate (C160). 285

(3a*R,4*S**,8b*S**)-7,8-Dimethyl-3,3,4-Trichloro-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C161). 286**

(+)-(3a*R*,4*S*,8b*S*)-7,8-Dimethyl-3,3,4-Trichloro-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((+)-C161). 287

(–)-(3a*S*,4*R*,8b*R*)-7,8-Dimethyl-3,3,4-Trichloro-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((–)-C161). 287

(3a*S,4*RS**,8b*S**)-7,8-Dimethyl-3,3-dichloro-4-hydroxy-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C166/C162). 288**

(+)-(3a*S*,4*RS,8b*S*)-7,8-Dimethyl-3,3-dichloro-4-hydroxy-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((+)-C166/(+)-C162). 288**

(–)-(3a*R*,4*RS,8b*R*)-7,8-Dimethyl-3,3-dichloro-4-hydroxy-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((–)-C166/(–)-C162). 289**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-7,8-Dimethyl-4-hydroxy-3-((((*R**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C169). 290**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-7,8-Dimethyl-4-hydroxy-3-((((*S**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (A11).....290**

(+)-(3a*S*,4*S*,8b*S*,*E*)-7,8-Dimethyl-4-hydroxy-3-((((*R*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((+)-C169).....292

(+)-(3a*S*,4*S*,8b*S*,*E*)-7,8-Dimethyl-4-hydroxy-3-((((*S*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((+)-A11).....292

(–)-(3a*R*,4*R*,8b*R*,*E*)-7,8-Dimethyl-4-hydroxy-3-((((*S*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((–)-C169).....293

(–)-(3a*R*,4*R*,8b*R*,*E*)-7,8-Dimethyl-4-hydroxy-3-((((*R*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((–)-A11).....293

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-7,8-Dimethyl-3-((((*R**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl acetate (C170).....294**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-7,8-Dimethyl-3-((((*S**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl acetate (C171).....294**

(+)-(3a*S*,4*S*,8b*S*,*E*)-7,8-Dimethyl-3-((((*R*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl acetate ((+)-C170). 296

(+)-(3a*S*,4*S*,8b*S*,*E*)-7,8-Dimethyl-3-((((*S*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl acetate ((+)-C170). 296

(–)-(3a*R*,4*R*,8b*R*,*E*)-7,8-Dimethyl-3-((((*S*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl acetate ((–)-C170). 297

(–)-(3a*R*,4*R*,8b*R*,*E*)-7,8-Dimethyl-3-((((*R*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl acetate ((–)-C171). 297

1-Acetoxyindene (C172). 298

(+)-(1*S*)-1-Acetoxyindene ((+)-C172)..... 299

1-Acetoxy-6,7-dimethylindene (C173)..... 299

(+)-(1*S*)-1-Acetoxy-6,7-dimethylindene ((+)-C173)..... 300

(*Z*)-1,4-Bis[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-2-butene (C179). 301

***tert*-Butyldimethylsilyloxyacetaldehyde (C180)..... 301**

5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-3-methylenepentan-2-one (C181). 302

5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-3-methylpentan-2-one (C182). 302

1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3,4-dimethylhept-6-ene-2,4-diol (C183)..... 303

1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-3,4-dimethylhept-6-en-2-one (C184). 304

3-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4,5-dimethyloct-7-en-1-yne-3,5-diol (C175)..... 304

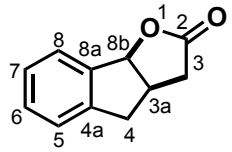
((3-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1,2-dimethyl-4-vinylcyclohex-4-ene-1,3-diyl)bis(oxy))bis(trimethylsilane) (C188)..... 305

3-(Hydroxymethyl)-1,2-dimethyl-4-vinylcyclohex-4-ene-1,3-diol (C174)..... 306

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-4-Acetoxy-3-acetoxymethylene-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (E1)..... 307**

VII. Protocols and characterization

(3a*R**,8b*S**)-3 3,3a,4,8b-Tetrahydro-2*H*-indeno[1,2-*b*]furan-2-one (A155).

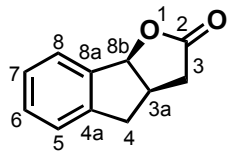


Chemical Formula: $C_{11}H_{10}O_2$

Molecular Weight: 174,20

To an ice cooled solution of 2-ethoxy-3,3a,4,8b-tetrahydro-2H-indeno[1,2-b]furan **C17** (29.8 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) in acetone (5 mL) was added dropwise a solution of chromium (VI) oxide (35.0 mg, 0.35 mmol, 2.4 equiv) in a mixture of 95% H_2SO_4, (37 µL) and water (700 µL). After stirring at room temperature for 3 h, the reaction mixture was poured into ice water and extracted with EtOAc. The organic layer was washed successively with a saturated solution of $NaHCO_3$ and brine, dried on $MgSO_4$, and evaporated. The crude product was purified on silica gel (heptane/EtOAc 80:20). The product **A155** (6.5 mg, 0.04 mmol, 26%) was obtained as a colorless solid (analyses in accordance with the literature).[99].

(+)-(3a*R*,8b*S*)-3 3,3a,4,8b-Tetrahydro-2*H*-indeno[1,2-*b*]furan-2-one ((+)-A155).



Chemical Formula: $C_{11}H_{10}O_2$

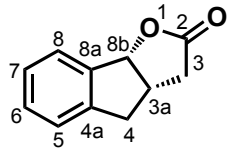
Molecular Weight: 174,20

To a solution of enantiopure trichlorolactone **(+)-C28** (50.0 mg, 0.18 mmol, 1 equiv) and AIBN (1 mg, 0.009 mmol, 0.05 equiv) in toluene (5 mL) was added under argon in one time the tributyltin hydride (204 µL, 0.76 mmol, 1.2 equiv). The mixture was heated reflux for 12 h. The solvent was evaporated and the crude product was directly purified on silica gel (heptane/EtOAc 70:30). The product **(+)-A155** (28.8 mg, 0.17 mmol, 97%) was obtained as a white solid.

Physical and spectral data were in accordance with **A155**.

$[\alpha]_D^{24}$ +104.5 (*c* 1, $CHCl_3$) (lit. +102.5 (*c* 1, $CHCl_3$)).[72]

(–)-(3a*S*,8b*R*)-3 3,3a,4,8b-Tetrahydro-2*H*-indeno[1,2-*b*]furan-2-one ((–)-A155).



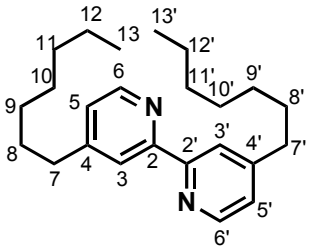
Chemical Formula: $C_{11}H_{10}O_2$

Molecular Weight: 174,20

To a solution of enantiopure trichlorolactone **(–)-C28** (50.0 mg, 0.18 mmol, 1 equiv) and AIBN (1 mg, 0.009 mmol, 0.05 equiv) in toluene (5 mL) was added under argon in one time the tributyltin hydride (204 µL, 0.76 mmol, 1.2 equiv). The mixture was heated reflux for 12 h. The solvent was evaporated and the crude product was directly purified on silica gel (heptane/EtOAc 70:30). The product **(–)-A155** (28.8 mg, 0.17 mmol, 97%) was obtained as a white solid.

Physical and spectral data were in accordance with **A155**.
[α]$_D^{24}$ –102.0 (*c* 1, $CHCl_3$) (lit. –107.0 (*c* 1, $CHCl_3$)).[72]

4,4'-Diheptyl-2,2'-bipyridine (B130)



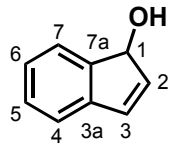
Chemical Formula: $C_{24}H_{36}N_2$

Molecular Weight: 352,56

To a stirred solution of diisopropylamine (1.84 mL, 13.03 mmol, 2.26 equiv) in THF (20 mL) under argon at -78°C was added dropwise *n*-butyllithium (1.37 M in THF, 9.05 mL, 12.40 mmol, 2.28 equiv). After 15 min, the solution was warmed to 0°C and allowed to stir for 15 min. The mixture was cooled to -78°C again, and a solution of 4,4'-dimethyl-2,2'-bipyridine (1.00 g, 5.49 mmol, 1 equiv) in THF (30 mL) was added dropwise. After 3 h, 1-bromohexane (2.30 ml, 16.38 mmol, 3 equiv) was added. The mixture was allowed to warm to room temperature overnight and was then poured into cold brine. The aqueous phase was extracted with EtOAc (Et_2O may also be used). The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuum. Purification by activated neutral aluminum oxide chromatography (heptane/EtOAc 95:5) afforded a pale yellow solid. Recrystallization in acetonitrile gave the pure product **B130** (1.52 g; 4.31 mmol, 79%) as a white solid (analyses in accordance with the literature).[274]

274 Matyjaszewski, K.; Patten, T. E.; Xia, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 674-680.

Inden-1-ol (C4).



Chemical Formula: C_9H_8O

Molecular Weight: 132,16

Method 1: To a solution of indenone **C7** (350.0 g, 2.69 mmol, 1 equiv) in dry Et_2O (10 mL) was added dropwise a solution of lithium aluminium hydride (51.0 mg, 1.35 mmol, 0.5 equiv) in the same solvent (5 mL) at -10°C under argon. After 15 min were added successively 51 µL of water, 51 µL of aqueous NaOH (15 % solution), and 153 µL of water. The obtained solution (containing white precipitate) was stirred for 45 min, and it was filtered and evaporated. The crude product was directly chromatographied on silica gel (heptane/EtOAc 90:10). The pure product (202.6 mg, 1.53 mmol, 57%) was obtained as a white solid.

Method 2: Grubbs' 1st generation catalyst (124 mg, 0.15 mmol, 0.03 equiv) was added under argon to a solution of allyl alcohol **C14** (800 mg, 4.99 mmol, 1 equiv) in dry and degassed toluene (20 mL). The mixture was stirred at room temperature for 12 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was then directly chromatographied on silica gel (heptane/EtOAc 90:10). The pure product **C4** (554 mg, 4.19 mmol, 84%) was obtained as a brownish solid used without further purification for the next step (due to the catalyst residue) (analyses in accordance with the literature data).

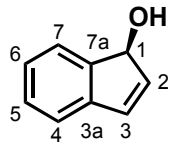
Mp: 57-58 °C (lit. 57-59°C).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.47 (d, $J_{5,4}$ = 7.0 Hz, 1H, H7), 7.33-7.20 (m, 3H, Har), 6.72 (d, $J_{3,2}$ = 5.7 Hz, 1H, H3), 6.34 (dd, $J_{2,3}$ = 5.7 Hz, $J_{2,1}$ = 1.9 Hz, 1H, H2), 5.08 (s, 1H, H1), 3.39 (bs, 1H, OH).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 145.5 (C7a), 142.3 (C3a), 137.8 (C2), 132.4 (C3), 126.3 (Car), 126.0 (Car), 123.5 (C7), 121.3 (Car), 77.1 (C1).

MS (EI): m/z 132.0 $[M]^{+\cdot}$, 131.0 $[M-H]^{+\cdot}$, 129 $[M-2H]^{+\cdot}$.

(+)-(1*S*)-Inden-1-ol ((+)-C4).



Chemical Formula: C_9H_8O

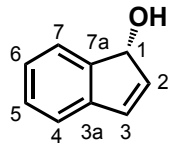
Molecular Weight: 132,16

Potassium carbonate (4.59 g, 33.22 mmol, 2.2 equiv) was added in one portion to a solution of **(+)-C172** (2.63 g, 15.10 mmol, 1 equiv) in methanol (60 mL) under argon at room temperature. After 1 h, the solvent was evaporated and the crude product was directly purified on silica gel (heptane/EtOAc 80:20) to afford pure **(+)-C4** (45 mg, 0.34 mmol, 87%).

Physical and spectral data were in accordance with racemic **XX**.

$[\alpha]_D^{26}$ +233.6 (*c* 1, $CHCl_3$) (lit. +246.9 (*c* 0.48, $CHCl_3$)).[275]

(–)-(1*R*)-Inden-1-ol ((–)-C4).



Chemical Formula: C_9H_8O

Molecular Weight: 132,16

Obtained by kinetic resolution of racemic acetate **C4**. See procedure for **(+)-C172**.

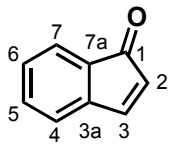
Physical and spectral data were in accordance with racemic **C4**.

$[\alpha]_D^{26}$ -231.4 (*c* 1, $CHCl_3$) (lit. -249.0 ($CHCl_3$)).[276]

[275] Takahashi, M.; Koike, R.; Ogasawara, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1585-1587.

[276] Boyd, D. R.; McMordie, R. A. S.; Sharma, N. D.; Dalton, H.; Williams, P.; Jenkins, R. O. *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* **1989**, 339-340.

Inden-1-one (C7)



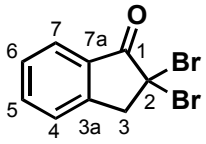
Chemical Formula: C_8H_7Br

Molecular Weight: 183,05

A mixture of indanone (3,00 g, 22,70 mmol, 1 equiv), TMSOTf (20.8 mL, 115,00 mmol, 5 equiv) and triethylamine (22.4 mL, 161.00 mmol, 7.00 equiv) in CH_2Cl_2 (100 mL) was stirred at room temperature under argon. After 24 h, half of the initial amounts of the TMSOTf and trielthylamine were added. Although, the reaction still was not finished after 48 h, the reaction was quenched with an aqueous saturated solution of $NaHCO_3$ (100 mL), extracted with heptane (3×). The combined organic layer was successively washed with water and brine, dried with $MgSO_4$, and evaporated to give dark orange oil which was used to the next step without further purification.

The palladium (II) acetate (2.55 g, 11.35 mmol, 0.5 equiv) and the benzoquinone (1.23 g, 11.35 mmol, 0.5 equiv) were added to a solution of the crude trimethylsilyloxysilane **C6** (4,64 g, 22,70 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (55 mL) at room temperature under argon. After 3 h, the reaction mixture was diluted in EtOAc and it was filtered through celite. The solvent was removed by vacuum and the crude product was chromatographied (heptane/EtOAc 90:10). The obtained pure product **C7** (1.25 g, 6.81 mmol, 34 %) was yellowish oil (analyses in accordance with the literature data).[197]

2,2-Dibromoindan-1-one (C9)

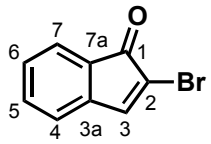


Chemical Formula: $C_9H_6Br_2O$

Molecular Weight: 289,95

A solution of indanone (5.00 g, 37.79 mmol, 1 equiv) in acetic acid (200 mL) was treated dropwise with bromine (4.10 mL, 79.78 mmol, 2.1 equiv) at 110°C over 20 min. The resulting reaction mixture was stirred at 110°C for an additional 2 h before being cooled to room temperature. The mixture was poured into of a solution of water and CH_2Cl_2, and the combined organic solutions were washed with water, saturated aqueous $NaHCO_3$, and saturated brine. The organic solution was dried on $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The crude solid was recrystallized from EtOH to afford the product **C9** as white solid (8.41 g, 29.01 mmol, 77 %). The recrystallization solvent was evaporated, and another batch (2.37, 8.17 mmol, 22%) was obtained (analyses in accordance with the literature data).[199]

2-Bromo-inden-1-one (C10)

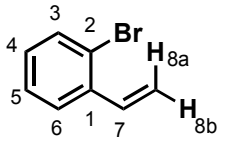


Chemical Formula: C_9H_5BrO

Molecular Weight: 209,04

A solution of 2,2-dibromoindanone **C9** (2.37 g, 8.17 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (60 mL) was treated with triethylamine (1.40 mL, 9.81 mmol, 1.2 equiv), and the reaction mixture was stirred at 40°C for 24 h. The reaction was not finished so half of the initial amount of triethylamine was added. After 48 h, the precipitate formed *in situ* was removed by filtration and the filtrate was concentrated under vacuum to provide a brown-yellow solid, which was directly chromatographied (heptane/EtOAc 95:5). The product **C10** as obtained as a light yellow oil (170.8 mg, 0.82 mmol, 10%), which solidified to a low melting amorphous solid (analyses in accordance with the literature data).[199]

2-Bromostyrene (C12).



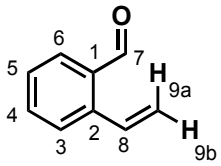
Chemical Formula: C_8H_7Br

Molecular Weight: 183,05

To a solution of methyltriphenylphosphonium bromide (115.85 g, 324.29 mmol, 1.2 equiv) in THF (400 mL) was added potassium *t*-BuOK (33.36 g, 297.27 mmol, 1.1 equiv) at 0°C under argon. After stirring 1 h at this temperature, a solution of 2-bromobenzaldehyde (50.00 g, 270.24 mmol, 1 equiv) in THF (50 mL) was added. After 1 h, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and the product was extracted with Et_2O. The combined extracts were dried over $MgSO_4$. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography (pentane) to give the product **C12** (45.75 g, 249.93 mmol, 93%) as a colorless oil (analyses in accordance with Aldrich's commercial product).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55-7.52 (m, 2H, H3 and H6), 7.26 (bt, 1H, $J_{4,5}$ = 7.3 Hz, H4), 7.09 (td, 1H, $J_{5,4}$ = $J_{5,6}$ = 7.3 Hz, $J_{5,3}$ = 1.7 Hz, H5), 7.04 (dd, 1H, $J_{7,8a}$ = 17.5 Hz, $J_{7,8b}$ =11.1 Hz, H7), 5.68 (dd, 1H, $J_{8a,7}$ = 17.5 Hz, $J_{8a,8b}$ = 0.9 Hz, H8a), 5.35 (dd, 1H, $J_{8b,7}$ = 11.1 Hz, $J_{8b,8a}$ = 0.9 Hz, H8b).

2-Vinylbenzaldehyde (C13).



Chemical Formula: C_9H_8O

Molecular Weight: 132,16

To a solution of 2-bromostyrene **C12** (45.47 g, 248.40 mmol, 1 equiv) in THF (400 mL) was added a solution of *n*-BuLi (1.55 M in hexane, 168.27 mL, 260.82 mmol, 1.05 equiv) at -78°C under argon. The mixture was kept at this temperature for 1 h, and then it was warmed to -65°C to add the freshly distilled *N*-formylpiperidine (30.34 mL, 273.24 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with a saturated solution of NH_4Cl and the product was extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with a 2 N HCl solution, a aqueous saturated solution of $NaHCO_3$, and a saturated solution of brine. After evaporation under reduced pressure, the crude product was chromatographied on silica gel (heptane/EtOAc 95:5) to give the pure product **C13** (30.86 g, 233.50 mmol, 94%) as a pale yellowish oil (analyses in accordance with the literature data).[277]

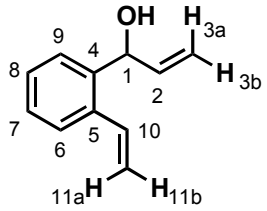
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10.28 (s, 1H, H7), 7.82 (bd, 1H, $J_{ar,ar}$ = 7.5 Hz, Har), 7.57-7.39 (m, 4H, 3 Har and H8), 5.69 (dd, 1H, $J_{9a,8}$ = 17.5 Hz, $J_{9a,9b}$ = 1.3 Hz, H9a), 5.50 (dd, 1H, $J_{9b,8}$ = 10.9 Hz, $J_{9b,9a}$ = 1.3 Hz, H9b).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 192.6 (C7), 140.8 (C1), 134.0 (Car), 133.6 (Car), 133.1 (C1), 131.4 (C8), 128.1 (Car), 127.7 (Car), 119.7 (C9).

IR ν(film, cm^{-1}): 2853, 2352, 1690, 1595, 1185, 770.

277 Hartman, G. D.; Halczenko, W.; Phillips, B. T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2427-2431.

1-(2-Vinylphenyl)prop-2-en-1-ol (C14).



Chemical Formula: $C_{11}H_{12}O$

Molecular Weight: 160,21

To solution of benzaldehyde **C13** (19.50 g, 147.55 mmol, 1 equiv) in THF (200 mL) was added dropwise a solution of vinylmagnesium bromide in THF (1 M in THF, 162.30 mL, 162.30 mmol, 1.1 equiv) under argon and at room temperature. After 3 h, the excess of vinylmagnesium bromide was quenched with a saturated solution of NH_4Cl. The mixture was stirred for 1 h, and the product was extracted with Et_2O. After evaporation, the crude product was chromatographied (heptane/EtOAc 90:10). The pure product **C14** (22.46 g, 140.19 mmol, 95%) was obtained as pale yellow oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49-7.42 (m, 2H, Har), 7.32-7.26 (m, 2H, Har), 7.08 (dd, 1H, $J_{10,11a}$ = 17.1 Hz, $J_{10,11b}$ = 10.9 Hz, H10), 6.06 (ddd, 1H, $J_{2,3a}$ = 17.1 Hz, $J_{2,3b}$ = 10.4 Hz, $J_{2,1}$ = 5.3 Hz, H2), 5.62 (dd, 1H, $J_{11a,10}$ = 17.1 Hz, $J_{11a,11b}$ = 1.5 Hz, H11a), 5.50 (bs, 1H, H1), 5.32 (dd, 1H, $J_{11b,10}$ = 10.9 Hz, $J_{11b,11a}$ = 1.5 Hz, H11b), 5.30 (dt, 1H, $J_{3a,2}$ = 17.1 Hz, $J_{3,3b}$ = $J_{3a,1}$ = 1.5 Hz, H3a), 5.20 (dt, 1H, $J_{3b,2}$ = 10.4 Hz, $J_{3b,3a}$ = $J_{3b,1}$ = 1.5 Hz, H3b).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 140.0 (C2), 139.5 (C4), 136.5 (C5), 134.4 (C10), 128.3 (Car), 128.2 (Car), 126.6 (Car), 126.5 (Car), 116.9 (C11), 115.5 (C3), 73.1 (C1).

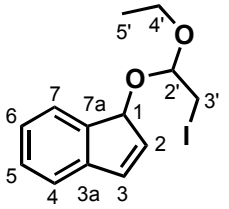
IR ν(film, cm-1): 3328, 3085, 2291, 1840, 1626, 1480, 1409, 1019, 987.

MS (ESI): m/z 159.1 $[M - H]^-$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{11}H_{12}O$ $[M - H]^-$ 159.0810. Found: 159.0816.

Anal.: Calcd for $C_{11}H_{12}O$: C 82.46; H 7.55; O 9.99. Found: C 82.24; H 7.69; O 10.06.

1-(2'-Ethoxy-3'-iodoethoxy)indene (C16)



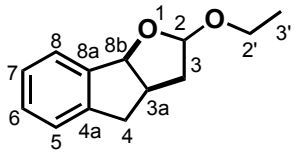
Chemical Formula: $C_{13}H_{15}IO_2$

Molecular Weight: 330,16

To a solution of indenol **C4** (244.0 mg, 1.85 mmol, 1 equiv) and N-iodosuccinimide (473.0 mg, 2.10 mmol, 1.14 equiv) in dry CH_2Cl_2 (8.8 mL) at -50°C under argon (in bath of acetonitrile/dry ice) was added under argon the ethylvinylether (150 µL, 2.77 mmol, 1.50 equiv) diluted in 1.2 mL of the same solvent. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. The solvent was evaporated and the crude product was directly purified on silica gel (heptane/EtOAc 90:10) to afford the product **C16** (595.0mg, 1.80 mmol, 98%) as a colorless oil in a mixture of 2 diasteroisomers.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 7.26-7.16 (m, 6H), 6.76 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 6.43 (ddd, 2H, J = 12.2 Hz, J =5.7 Hz, J =1.7 Hz), 5.25 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.56 (dt, 2H, J = 17.0 Hz, J = 5.3 Hz), 3.70-3.44 (m, 4H), 3.20 (dd, 4H, J = 5.7 Hz, J = 2.6 Hz), 1.28-1.13 (m; 6H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 143.1 (Cq), 142.7 (Cq), 142.6 (Cq), 142.5 (Cq), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 126.1 (CH), 126.0 (CH), 124.2 (CH), 124.1 (CH), 121.5 (CH), 121.4 (CH), 101.4 (CH), 99.9 (CH), 81.7 (CH), 80.7 (CH), 62.2 (CH2), 62.1 (CH2), 15.2 (CH), 15.1 (CH), 6.3 (CH), 6.2 (CH).

(2*RS**,3a*R**,8b*S**)-2-Ethoxy-3,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]furan (C17).



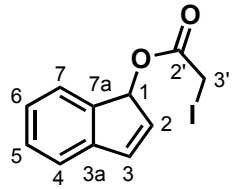
Chemical Formula: C13H16O2

Molecular Weight: 204,26

To a solution of compound **C16** (50.0 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) and AIBN (1 mg, 0.006 mmol, 0.04 equiv) in toluene (5 mL) was added under argon in one time the tributyltin hydride (62 µL, 0.19 mmol, 1.3 equiv). The mixture was heated reflux for 7 h. The solvent was evaporated and the crude product was directly purified on silica gel (heptane/EtOAc 90:10). The product **C17** (29.8 mg, 0.15 mmol, 97%) was obtained as colorless oil in a mixture of 2 diastereoisomers.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.47-7.43 (m, 2H), 7.32-7.16 (m, 6H), 5.62-5.38 (m, 2H), 5.19 (dd, 2H, J = 10.9 Hz, J = 5.3 Hz), 3.89-3.79 (m, 1H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.34-3.12 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 2H), 1.69-1.38 (m, 4H), 1.45-1.34 (m, 4H), 0.95 (t, 6H, J = 7.2 Hz).

1-Iodoacetoxyindene (C19).



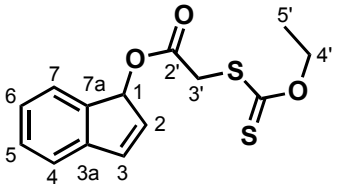
Chemical Formula: $C_{11}H_9IO_2$

Molecular Weight: 300,09

To a solution of indenol **C4** (200. mg, 1.51 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (25 mL) were added 2-iodoacetic acid (1.35 g, 7.26 mmol, 4.8 equiv), DCC (1.50 g, 7.26 mmol, 4.8 equiv), and DMAP (2 mg) at room temperature under argon. The reaction mixture turned into a orange color very quickly and a precipitate appeared. After 3 h, the reaction was diluted in CH_2Cl_2, and it was filtered to remove the urea. The solvent was evaporated. The crude product was directly chromatographied on silica gel (heptane/EtOAc 97:3). The pure product **C19** (448.0 mg, 1.49 mmol, 99%) was obtained as a colorless oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 7.3 Hz, Har), 7.35-7.22 (m, 3H, Har), 6.88 (d, 1H, $J_{3,2}$ = 5.5 Hz, H3), 6.38 (d, 1H, $J_{2,3}$ = 5.5 Hz, H2), 6.26 (s, 1H, H1), 3.80 (s, 2H, H3').

1-(Ethoxycarbonothioyl)thio)acetoxyindene (C20).



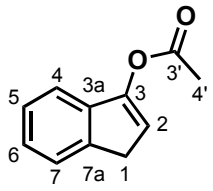
Chemical Formula: $C_{14}H_{14}O_3S_2$

Molecular Weight: 294,39

To a solution of 1-Iodoacetoxyindene **C19** (50.0 mg, 0.17 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (10 mL) was added portionwise the ethylxanthic acid potassium salt (29.5 mg; 0.18 mmol, 1.1 equiv) under argon at room temperature. After 12 h, the solvent was evaporated. The crude product was dissolved in EtOAc and the organic layer was washed with water, dried on $MgSO_4$ and evaporated. The obtained oil was purified on silica gel (heptane/EtOAc 90:10) to afford the pure product **C20** (43.7 mg, 0.15 mmol, 89%) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48-7.43 (m, 1H, Har), 7.36-7.20 (m, 3H, Har), 6.87 (d, 1H, $J_{3,2}$ = 5.8 Hz, H3), 6.38 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 5.8 Hz, $J_{2,1}$ = 1.9 Hz, H2), 6.29 (s, 1H, H1), 4.66 (q, 2H, $J_{4',5'}$ = 7.5 Hz, H4'), 4.02 (s, 2H, H3'), 1.43 (t, 3H, $J_{5',4'}$ = 5.8 Hz, H5').

Inden-3-yl acetate (C22).

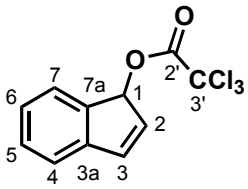


Chemical Formula: $C_{11}H_{10}O_2$
Molecular Weight: 174,20

A stirred solution of EPHP (299 mg, 1.67 mmol, 1.1 equiv) and 1-Iodoacetoxyindene **C19** (50.0 mg, 0.17 mmol, 1 equiv) in dry toluene (5 mL) was heated at reflux under argon for 1 h. AIBN (11 mg, 0.067 mmol) was added and the reflux was continued. A dark precipitate appeared slowly in the reaction mixture. The reaction mixture was stirred 6 h and cooled to room temperature. The solvent was evaporated and the crude product was directly chromatographied on silica gel (heptane/EtOAc 90:10). The product **C22** was obtained as an amorphous hygroscopic solid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37 (d, 1H, Har), 7.25-7.15 (m, 3H, Har), 6.26 (t, 1H, $J_{2,1}$ = 2.3 Hz, H2), 3.35. (d, 2H, $J_{1,2}$ = 2.3 Hz, H1), 2.27 (s, 3H, H4').
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.5 (C3'), 149.3 (C3a or C7a), 142.0 (C3), 139.2 (C3a or C7a), 126.5 (Car), 125.9 (Car), 124.3 (Car), 118.2 (Car), 115.8 (C2), 35.2 (C1), 21.4 (C4').

1-(3',3',3'-Trichloroacetoxy)indene (C27).



Chemical Formula: $C_{11}H_7Cl_3O_2$
Molecular Weight: 277,53

Method 1: Grubbs' 1st generation catalyst (169.1 mg, 0.20 mmol, 0.05 equiv) was added under argon to a solution of allyl alcohol **C14** (650 mg, 4.06 mmol, 1 equiv) in dry and degassed toluene (20 mL). After stirring at room temperature for 12 h, it was cooled to 0°C, and pyridine (394 µL, 4.87 mmol, 1.2 equiv) and trichloroacetic anhydride (890 µL, 4.87 mmol, 1.2 equiv) were successively added. After 15 min, the solvent was evaporated and the crude product was directly chromatographied on silica gel (heptane/EtOAc 98:2). The pure product **C27** (925 mg, 3.33 mmol, 83%) was obtained as a colorless oil.

Method 2: Pyridine (0.27 mL, 3.30 mmol, 1.2 equiv) was added to a mixture of indenol **C4** (440.0 mg, 2.75 mmol, 1 equiv) and trichloroacetic anhydride (0.60 mL, 3.30 mmol, 1.2 equiv) in THF (20 mL) under argon. After 15 min, the solvent was evaporated and the crude product was directly purified on silica gel (heptane neat) to afford the pure product **C27** (820.0 mg, 2.68 mmol, 98 %) as a colorless oil.

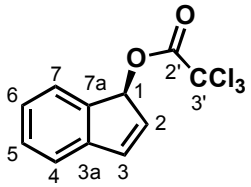
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 7.3 Hz, Har), 7.36-7.27 (m, 2H, Har), 7.22-7.17 (m,1H, Har), 6.90 (bd, 1H, $J_{3.2}$ = 6.0 Hz, H3), 6.38 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 6.0 Hz, $J_{2,1}$ = 1.9 Hz, H2), 6.26 (bs, 1H, H1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 143.0 (C3a or C7a), 140.0 (C3a or C7a), 136.8 (C3), 131.4 (C2), 129.9 (Car), 127.0 (Car), 124.6 (Car), 122.2 (Car), 81.8 (C1), C2' was missing.

IR ν(film, cm^{-1}): 2454, 2318, 1757, 1466, 1287, 1228, 969, 678.

MS (IE): *m/z* 276.0 $[M - H]^{+\cdot}$, 131.0 $[M - COCCl_3]^{+\cdot}$, 115.0 $[M - OCOCCl_3]^{+\cdot}$

(+)-(1*S*)-1-(3',3',3'-Trichloroacetoxy)indene ((+)-C27).



Chemical Formula: $C_{11}H_7Cl_3O_2$

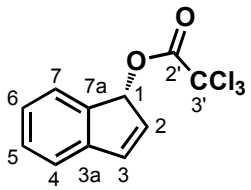
Molecular Weight: 277,53

Same procedure as for **racemic C27**.

Physical and spectral data were in accordance with racemic **C27**

$[\alpha]_D^{26}$ +140.5 (*c* 1, $CHCl_3$).

(–)-(1*R*)-1-(3',3',3'-Trichloroacetoxy)indene ((–)-C27).



Chemical Formula: $C_{11}H_7Cl_3O_2$

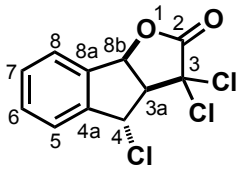
Molecular Weight: 277,53

Same procedure as for racemic **C27**.

Physical and spectral data were in accordance with racemic **C27**.

$[\alpha]_D^{26}$ –140.5 (*c* 1, $CHCl_3$).

(3a*R*,4S*,*8b*S)-3,3,4-Trichloro-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C28).**



Chemical Formula: $C_{11}H_7Cl_3O_2$

Molecular Weight: 277,53

A solution of commercial CuCl (54 mg, 0.54 mmol, 0.05 equiv) and dHbipy **B130** (191 mg, 0.54 mmol, 0.05 equiv) in degassed DCE (10 mL) was prepared and stirred at room temperature under argon. The solution turned into dark brown after 10 min. and a solution of trichloroester **C27** (3.00 g, 10.81 mmol, 1 equiv) in degassed DCE (30 mL) was added to it. The mixture was heated at 90°C for 12 h. The solvent was evaporated and the crude product was directly chromatographied (heptane/EtOAc 95:5). The product **C28** (2.34 g, 8.43 mmol, 78%) was obtained as a very pale yellow solid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58-7.42 (M, 4H, Har), 5.96 (d, 1H, $J_{8b.3a}$ = 6.0 Hz, H8b), 5.43 (d, 1H, $J_{4.3a}$ = 6.0 Hz, H4), 4.02 (t, 1H, $J_{3a.4} = J_{3a.8b}$ = 6.0 Hz, H3a).

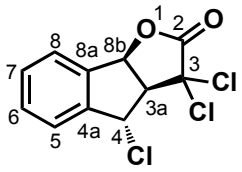
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167 (C2), 143 (C8), 135 (C4a), 132 (Car), 131 (Car), 127 (Car), 126 (Car), 83 (C8b), 79 (C3), 66 (C3a), 60 (C4).

IR ν(film, cm^{-1}): 2929, 1798, 1466, 1249, 1162, 1151, 955, 909, 726.

MS (IE): *m*/*z* 278 $[M + 2H]^{+\cdot}$, 276.0 $[M]^{+\cdot}$, 241 $[M - Cl]^{+\cdot}$.

Anal.: Calcd for $C_{11}H_{13}BrO$: C 47.60; H 2.54; O 11.53. Found: C 47.46; H 2.50; O 11.61.

(+)-(3a*R*,4*S*,8b*S*)-3,3,4-Trichloro-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((+)-(3a*R*,4*S*,8b*S*)-C28).



Chemical Formula: $C_{11}H_7Cl_3O_2$

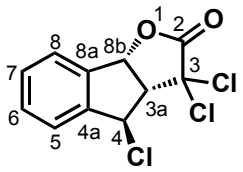
Molecular Weight: 277,53

Same procedure as for racemic **C28**.

Physical and spectral data were in accordance with racemic **C28**.

$[\alpha]_D^{24}$ +113.9 (*c* 1, $CHCl_3$).

(–)-(3a*S*,4*R*,8b*R*)-3,3,4-Trichloro-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((–)-(3a*S*,4*R*,8b*R*)-C28).

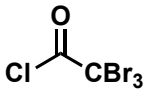


Chemical Formula: $C_{11}H_7Cl_3O_2$
Molecular Weight: 277,53

Same procedure as for racemic **C28**.

Physical and spectral data were in accordance with racemic **C28**.
$[\alpha]_D^{26}$ –115.2 (*c* 1, $CHCl_3$).

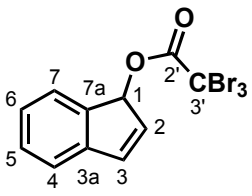
Tribromoacetyl chloride (C29).



Chemical Formula: C_2Br_3ClO
Molecular Weight: 315,19

A mixture of tribromoacetyl acid (10.00 g, 33.70 mmol, 1 equiv), thionyl chloride (2.70 mL, 37.07 mmol, 1.1 equiv) and dimethyl formamide (17 μL, cat) was heated at 70°C during 38 h (until discontinuation of formation of gas phase reaction product). The yellow-orange oil crude product was directly distilled to give the pure product **C29** (7.29 g, 23.13 mmol, 69%) as a pale yellow oil (analyses in accordance with the literature).[278]

1-(3',3',3'-Tribromoacetoxy)indene (C30).



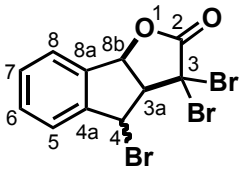
Chemical Formula: $C_{11}H_7Br_3O_2$
Molecular Weight: 410,88

278 Randhawa, H. S.; Walter, W. *J. Mol. Struct.* **1976**, *35*, 303-307.

To a solution of indenol **C4** ((300.0 mg, 1.87 mmol, 1 equiv)) in THF were added the tribromoacetic chloride (410 µL, 2.25 mmol, 1.2 equiv) and the pyridine (180 µL, 2.250 mmol, 1.2 equiv) under argon at 0°C. After 30 min, the solvent was then evaporated and the crude product directly chromatographied on silica gel (heptane/EtOAc 98:2). The pure product **C30** (570.0 mg, 1.39 mmol, 74%) was obtained as a yellow oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.47 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 7.2 Hz,Har), 7.35-7.18 (m, 3H, Har), 6.90 (d, 1H, $J_{3,2}$ = 5.7 Hz, H3), 6.39 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 5.7 Hz, $J_{2,1}$ = 2.1 Hz, H2), 6.27 (bs, 1H, H1).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 152.9 (C2'), 148.4 (C3a or C7a), 143.0 (C3a or C7a), 136.6 (C3), 131.5 (C2), 129.8 (Car), 127.0 (Car), 124.6 (Car), 122.2 (Car), 81.9 (C1), 77.4 (C3').

(3a*R,4*RS**,8b*S**)-3,3,4-Tribromo-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C31).**

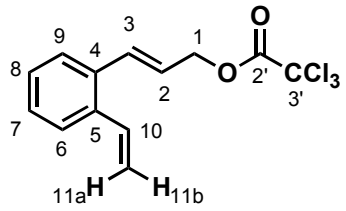


Chemical Formula: $C_{11}H_7Br_3O_2$
Molecular Weight: 410,88

A solution of commercial CuCl (2.2 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv) and dHbipy **B130** (7.8 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv) in degassed dichloroethane (5 mL) was prepared and stirred at room temperature under argon. The solution turned into dark brown after 10 min and a solution of tribromoester (120.0 mg, 0.43 mmol, 1 equiv) in degassed dichloroethane (5 mL) was added to it. After stirring at 100°C overnight, the solvent was evaporated and the crude product was directly purified on silica gel (heptane/EtOAc 95:5). The product **C31** (20.0 mg, 0,05 mmol, 17%) was obtained as a very pale yellow solid as a mixture of 2 diastereoisomers in a ratio of 7:3.

Major diastereoisomer:
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59-7.40 (m, 4H, Har), 5.95 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 5.7 Hz, H8b), 5.48 (d, 1H, $J_{4,3a}$ = 5.7 Hz, H4), 4.17 (t, 1H, $J_{3a,8b}$ = $J_{3a,4}$ = 5.7 Hz, H3a).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.1 (C2), 143.6 (C4a or C8a), 135.0 (C4a or C8a), 132.4 (Car), 130.5 (Car), 126.7 (Car), 126.5 (Car), 83.5 (C8b), 77.4 (C3), 66.2 (C3a), 48.1 (C4).

(*E*)-3-(2-Vinylphenyl)allyl-2,2,2-trichloroacetate (C33).



Chemical Formula: $C_{13}H_{11}Cl_3O_2$

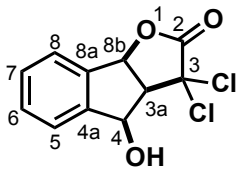
Molecular Weight: 305,58

To a solution of 1-(2-vinylphenyl)prop-2-en-1-ol **C14** (200.0 mg, 1.25 mmol, 1 equiv) and triethylamine (174.0 µL, 1.25 mmol, 1 equiv) in Et_2O (10 mL) was added slowly at 0°C trichloroacetylchloride (139.0 µL, 1.25 mmol, 1 equiv). A precipitate appeared instantly. After 3 h, the precipitate was removed by filtration and the solvent was evaporated. The crude product was then directly purified by flash chromatography (heptane/ EtOAc 98:2). The pure product **C33** (163.0 mg, 53 mmol, 78%) was obtained as colorless oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.47 (t, 2H, $J_{ar,ar}$ = 7.9 Hz, Har), 7.33-7.27 (m, 2H, Har), 7.12 (d, 1H, $J_{3,2}$ = 15.9 Hz, H3), 7.01 (dd, 1H, $J_{10,11a}$ = 17.4 Hz, $J_{10,11b}$ =11.0 Hz, H10), 6.23 (dt, 1H, $J_{2,3}$ = 15.9 Hz, $J_{2,1}$ = 6.4 Hz, H2), 5.65 (d, 1H, $J_{11a,10}$ = 17.4 Hz, H11a), 5.40 (d, 1H, $J_{11b,10}$ = 11.0 Hz, H11b), 5.05 (d, 2H, $J_{1,2}$ = 6.4 Hz, H1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.0 (C2'), 136.8 (C4 or C5), 134.7 (Car), 134.5 (C10), 134.1 (C4 or C5), 128.8 (Car), 128.1 (C3), 126.9 (Car), 126.8 (Car), 123.1 (C2), 117.4 (C11), 90.1 (C3'), 69.8 (C1).

(3a*S,4*R**,8b*S**)-3,3-Dichloro-4-hydroxy-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C35).**



Chemical Formula: $C_{11}H_8Cl_2O_3$

Molecular Weight: 259,09

Sodium methoxide (1.15 g, 21.19 mmol, 1 equiv) was added to a solution of trichlolactone **C28** (5.88 g, 21.19 mmol, 1 equiv) in a mixture of methanol / water (150 mL / 15 mL) under argon at room temperature. After 4 h, the solvent evaporated and the crude product was directly chromatographied (heptane/EtOAc 70:30). The pure product **C35** (4.48 g, 17.29 mmol, 82%) was obtained as a amorphous white solid.

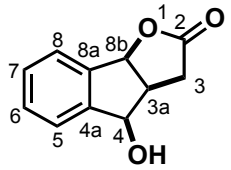
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65-7.62 (m, 1H, Har), 7.53-7.45 (m, 3H, Har), 5.78 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 4.7 Hz, H8b), 5.36 (t, 1H, $J_{4,3a}$ = $J_{4,OH}$ = 5.1 Hz, H4), 3.59 (dd, 1H, $J_{3a,4}$ = 5.1 Hz, $J_{3a,8b}$ = 4.7 Hz, H3a), 2.32 (d, 1H, $J_{OH,4}$ = 5.1 Hz, OH).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 182.8 (C2), 145.3 (C4a or C8a), 136.9 (C4a or C8a), 131.8 (Car), 130.4 (Car), 127.2 (Car), 125.6 (Car), 83.2 (C8b), 77.2 (C3), 74.1 (C4), 59.7 (C3a).

IR ν(film, cm^{-1}): 3352, 3050, 1794, 1347, 1176, 1480, 964.

Anal.: Calcd: C 50.99; H 3.11; O 18.53. Found: C 51.51; H 3.09; O 18.04.

(3a*S,4*R**,8b*S**)-4-Hydroxy-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C38).**



Chemical Formula: $C_{11}H_{10}O_3$

Molecular Weight: 190,20

To a stirred solution of the dichlorolactone **C35** (1.00 g, 3.86 mmol, 1 equiv) in dry methanol (50 mL) were added zinc dust (1.41 g, 21.61 mmol, 5.6 equiv) and ammonium chloride (1.20 g, 22.39 mmol, 5.8 equiv). The resulting mixture was placed in an oil bath at 70°C and heated for 3 h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was chromatographied (heptane/EtOAc 50:50) to afford the title compound **C38** as a white solid (701 mg, 3.69 mmol, 95%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48-7.32 (m, 4H, Har), 5.65 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 7.0 Hz, H8b), 5.22 (bs, 1H, H4), 3.43 (m, 1H, H3a), 2.79 (dd, 1H, $J_{3,3}$ = 18.5 Hz, $J_{3,3a}$ = 5.8 Hz, H3), 2.59 (dd, 1H, $J_{3,3}$ = 18.5 Hz, $J_{3,3a}$ = 10.2 Hz, H3).

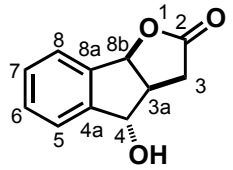
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 177.2 (C2), 144.3 (C4a or C8a), 138.5 (C4a or C8a), 138.5 (Car), 130.8 (Car), 129.9 (Car), 126.6 (Car), 84.4 (C8b), 73.7 (C4), 43.7 (C3a), 29.0 (C3).

IR ν(film, cm^{-1}): 3386, 2928, 1744, 1409, 1203, 1002, 945, 766.

MS (ESI): m/z 245.1 $[M + Na + MeOH]^+$, 213.0 $[M + Na]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{11}H_{10}O_3Na$ $[M + Na]^+$: 213.0528. Found: 213.0526.

(3a*R,4*S**,8b*S**)-4-Hydroxy-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C40).**



Chemical Formula: $C_{11}H_{10}O_3$

Molecular Weight: 190,20

To a stirred solution of the benzyl alcohol **C38** (701 mg, 3.68 mmol, 1 equiv) in THF (50 mL) were added successively triphenylphosphine (3.20 g, 12.15 mmol, 3.3 equiv), benzoic acid (1.48 g, 12.15 mmol, 3.3 equiv) and DIAD (2.39 mL, 12.15 mmol, 3.3 equiv) under argon at room temperature. After 12 h, the solvent was evaporated and the crude product was directly chromatographied (heptane/EtOAc 80:20). The pure product **C38a** was obtained a colorless and amorphous solid (1.08 g, 3.687 mmol, 100%).

To a solution of previously obtained benzoate lactone **C38a** (1.08 g, 3.68 mmol, 1 equiv) in methanol (60 mL) was portionwise added potassium carbonate (0.71 g, 5.16 mmol, 1.4 equiv). After 2 h, the reaction was quenched with HCl (1 N), extracted with EtOAc, washed with brine and water. The crude product was then chromatographied (heptane/EtOAc 50:50). The product **C40** was obtained as a white amorphous solid (630 mg, 3.31 mmol, 90%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51-7.38 (m, 4H, Har), 6.01 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 7.0 Hz, H8b), 5.11 (dd, 1H, $J_{4,OH}$ = 5.8 Hz, $J_{4,3a}$ = 2.1 Hz, H4), 3.25-3.17 (m, 1H, H3a), 2.91 (dd, 1H, $J_{3,3}$ = 18.3 Hz, $J_{3,3a}$ = 10.4 Hz, H3), 2.59 (dd, 1H, $J_{3,3}$ = 18.3 Hz, $J_{3,3a}$ = 6.0 Hz, H3), 2.25 (d, 1H, $J_{OH,4}$ = 5.8 Hz, OH).

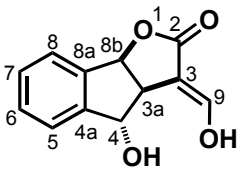
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 176.5 (C2), 144.1 (C4a or C8a), 139.1 (C4a or C8a), 130.9 (Car), 130.3 (Car), 126.9 (Car), 125.6 (Car), 86.0 (C8b), 80.6 (C4), 48.2 (C3a), 33.3 (C3).

IR ν(film, cm^{-1}): 3386, 2931, 2818, 1758, 1415, 1169, 1018, 919, 683.

MS (ESI): m/z 245.1 $[M + Na + MeOH]^+$, 213.0 $[M + Na]^+$**.**

HRMS (ESI): Calcd for $C_{11}H_{10}O_3Na$ $[M + Na]^+$: 213.0528. Found: 213.0526.

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-4-Hydroxy-3-hydroxymethylene-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C41).**



Chemical Formula: $C_{12}H_{10}O_4$

Molecular Weight: 218,21

To a solution of lactone **C40** (312 mg, 1.64 mmol, 1 equiv) and freshly distilled ethyl formate (1.33 mL, 16.40 mmol, 10 equiv) in THF (25 ml) was added *t*-BuOK (405 mg, 3.61 mmol, 2.2 equiv) in small portions at -10°C under argon. After 6 h, the reaction was quenched with HCl 1N and the product was extracted with EtOAc. The crude product was then purified by flash chromatography (heptane/EtOAc 100:0, then 50:50). The pure product **C41** was obtained as a white solid (295 mg, 1.35 mmol, 83%) in a mixture of diastereoisomers.

Major diastereoisomer

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone): δ 9.99 (bs, 1H, 9OH), 7.65 (d, 1H, $J_{9,3a}$ = 2.4 Hz, H9), 7.50-7.39 (m, 4H, Har), 6.02 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 7.5 Hz, H8b), 5.36 (s, 1H, H4), 3.81 (m, 1H, H3), 2.93 (bs, 1H, 4OH).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone): δ 172.3 (C2), 154.5 (C9), 146.5 (C4a or C8a), 141.5 (C4a or C8a), 130.7 (Car), 130.0 (Car), 126.9 (2 Car), 105.6 (C3), 84.1 (C8b), 79.4 (C4), 51.1 (C3a).

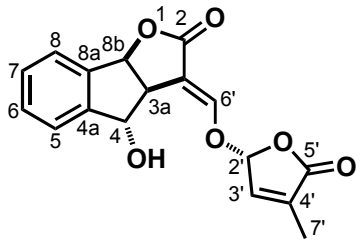
IR ν(film, cm^{-1}): 3176, 2948, 1712, 1651, 1462, 1196, 986.

MS (ESI): m/z 273.1 $[M + Na + MeOH]^+$, 241.1 $[M + Na]^+$**.**

HRMS (ESI): Calcd for $C_{12}H_{10}O_4Na$ $[M + Na]^+$: 241.0477. Found: 241.0470.

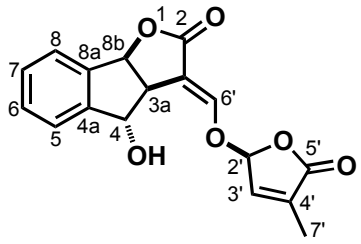
(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-4-Hydroxy-3-((((*R**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C43).**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-4-Hydroxy-3-((((*S**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C44).**



Chemical Formula: $C_{17}H_{14}O_6$

Molecular Weight: 314,29



Chemical Formula: $C_{17}H_{14}O_6$

Molecular Weight: 314,29

To a solution of enol **C41** (100.0 mg, 0.46 mmol, 1 equiv) in freshly distilled *N*-methylpyrrolidone (2 mL) was added potassium carbonate (129.9 mg, 0.94 mmol, 2.05 equiv) at room temperature under argon. To this mixture was added a solution of (±)-4-bromo-2-methyl-2-buten-4-olide[76] **A61** (166.4 mg, 0.94 mmol, 2.05 equiv) in *N*-methylpyrrolidone (2 mL). After 3 h, the reaction was quenched with a solution of HCl (1 M) and the product was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with water, brine and dried on $MgSO_4$. The crude product was purified by preparative TLC (heptane/EtOAc 70:30) to afford the two diastereoisomers as two pure fractions (F1 = **C43**: 63.6 mg, 0.20 mmol, 44%; F2 = **C44**: 59.3 mg, 0.19 mmol, 41%) as amorphous white solids.

- **C43**

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone): δ 7.52-7.49 (m, 2H, Har and H6'), 7.43-7.39 (m, 3H, Har), 6.97 (t, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',7'} = 1.5$ Hz, H3'), 6.21 (t, 1H, $J_{2',3'} = 1.5$ Hz, H2'), 6.05 (d, 1H, $J_{8b,3a} = 7.3$ Hz, H8b), 5.29 (bs, 1H, OH), 5.27 (s, 1H, H4), 3.79 (dt, 1H, $J_{3a,8b} = 7.3$ Hz, $J_{3a,6'} = 2.6$ Hz, H3a), 2.01 (t, 3H, $J_{7',3'} = 1.5$ Hz, H7').

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone): δ 170.9 (C2), 170.3 (C5'), 151.9 (C6'), 144.0 (C8a), 141.0 (C3'), 139.4 (C4a), 136.5 (C4'), 130.9 (Car), 130.4 (Car), 126.8 (Car), 125.8 (Car), 110.4 (C3), 100.7 (C2'), 84.4 (C8b), 79.9 (C4), 50.7 (C3a), 11.0 (C7').

IR ν(film, cm^{-1}): 3417, 3076, 2927, 1778, 1745, 1674, 1330, 1183, 733.

MS (ESI): m/z 337.1 $[M + Na]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for C17H14O6Na $[M + Na]^+$: 337.0688. Found: 337.0685.

- **C44**

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone): δ 7.53-7.47 (m, 2H, Har and H6'), 7.42-7.38 (m, 3H, Har), 6.97 (t, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',7'}$ = 1.5 Hz, H3'), 6.20 (t, 1H, $J_{2',3'}$ = 1.5 Hz, H2'), 6.05 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 7.3 Hz, H8b), 5.27 (s, 1H, H4), 3.79 (dt, 1H, $J_{3a,8b}$ = 7.3 Hz, $J_{3a,6'}$ = 2.6 Hz, H3a), 2.01 (t, 3H, $J_{7',3'}$ = 1.5 Hz, H7').

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone): δ 171.0 (C2), 170.4 (C5'), 152.3 (C6'), 144.0 (C8a), 141.2 (C3'), 139.4 (C4a), 136.3 (C4'), 131.0 (Car), 130.3 (Car), 126.7 (Car), 125.9 (Car), 110.3 (C3), 101.0 (C2'), 84.4 (C8b), 79.8 (C4), 50.6 (C3a), 11.0 (C7').

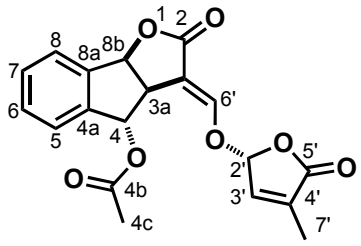
IR ν(film, cm^{-1}): 3415, 3078, 2925, 1776, 1747, 1672, 1332, 1181, 733.

MS (ESI): m/z 337.1 $[M+Na]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{17}H_{14}O_6Na$ $[M + Na]^+$: 337.0688. Found: 337.0680.

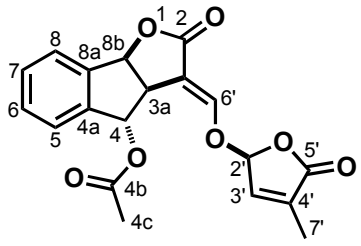
(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-3-((((*R**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl acetate (C45).**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-3-((((*S**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl acetate (C46).**



Chemical Formula: $C_{19}H_{16}O_7$

Molecular Weight: 356,33



Chemical Formula: $C_{19}H_{16}O_7$

Molecular Weight: 356,33

Pyridine (500 μL, excess) was added to a equimolar solution of **C43 and C44** (30.0 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) in acetic anhydride (500 μL, excess) at room temperature under argon. After 12 h, the reaction mixture was evaporated to dryness and the obtained residue was purified on silica gel (heptane/EtOAc 70:30) to afford the two diastereoisomers as two pure fractions (F1 = **C45**: 17.7 mg, 0.05 mmol, 52%; F2 = **C46**: 13.6 mg, 0.04 mmol, 40%) as amorphous white solids.

- **C45**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59-7.39 (m, 5H, Har and H6'), 6.99 (t, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',7'} = 1.5$ Hz, H3'), 6.43 (s, 1H, H4), 6.16 (t, 1H, $J_{2',3'} = 1.5$ Hz, H2'), 6.10 (d, 1H, $J_{8b,3a} = 7.5$ Hz, H8b), 3.85 (dq, 1H, $J_{3a,8b} = 7.5$ Hz, $J_{3a,6'} = 2.6$ Hz, H3a), 2.05 (s, 3H, H4c), 2.01 (t, 3H, $J_{7',3'} = 1.5$ Hz, H7').

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.4 (C2 or C4b or C5'), 170.3 (C2 or C4b or C5'), 170.2 (C2 or C4b or C5'), 153.1 (C6'), 141.2 (C3'), 140.7 (C4a or 8a), 140.6 (C4a or C8a), 136.0 (C4'), 130.9 (Car), 130.8 (Car), 126.8 (Car), 126.7 (Car), 109.0 (C3), 100.8 (C2'), 83.9 (C8b), 79.1 (C4), 47.5 (C3a), 21.4 (C4c), 11.0 (C7').

IR ν(film, cm^{-1}): 2972, 2899, 1781, 1748, 1679, 1372, 1329, 1228, 1080, 863, 744.

MS (ESI): m/z 379.1 $[M + Na]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{19}H_{16}O_7Na$ [M + Na]: 379.0794. Found: 379.0806.

- **C46**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53-7.37 (m, 5H, Har and H6'), 6.96 (s, 1H, H3'), 6.37 (s, 1H, H4), 6.19 (s, 1H, H2'), 6.09 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 7.3 Hz, H8b), 3.86 (bd, 1H, $J_{3a,8b}$ = 7.3 Hz, H3a), 2.03 (s, 6H, H4c and H7').

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.4 (C2 or C4b or C5'), 170.2 (C2 or C4b or C5'), 170.1 (C2 or C4b or C5'), 151.9 (C6'), 141.0 (C3'), 140.7 (C4a or 8a), 140.6 (C4a or C8a), 136.6 (C4'), 130.8 (Car), 130.7 (Car), 126.9 (Car), 126.5 (Car), 109.2 (C3), 100.2 (C2'), 83.9 (C8b), 79.1 (C4), 47.6 (C3a), 21.3 (C4c), 11.0 (C7').

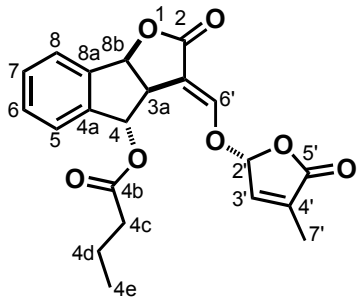
IR ν(film, cm^{-1}): 2970, 2900, 1780, 1747, 1680, 1371, 1330, 1227, 1081, 862, 746.

MS (ESI): m/z 379.1 $[M+Na]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{19}H_{16}O_7Na$ $[M + Na]^+$: 379.0794. Found: 379.0802.

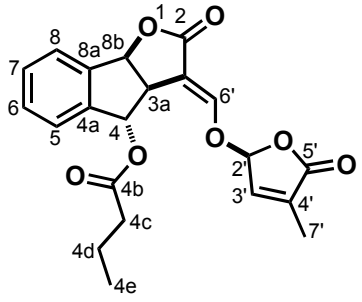
(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-3-((((*R**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl butyrate (C47).**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-3-((((*S**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl butyrate (C48).**



Chemical Formula: $C_{21}H_{20}O_7$

Molecular Weight: 384,38



Chemical Formula: $C_{21}H_{20}O_7$

Molecular Weight: 384,38

To a mixture of alcohols **C43** and **C44** (50.0 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL) were successively added butyric acid (15 µL, 0.17 mmol, 1.05 equiv), DCC (36.0 mg, 0.18 mmol, 1.1 equiv), and DMAP (16.0 mg, 0.13 mmol, 0.80 equiv) at 0°C under argon. After 3 h at room temperature, the solvent was evaporated and the white residue was dissolved in Et_2O and filtered through a celite pad to remove the urea. After evaporation, the crude product was directly purified on silica gel (heptane/EtOAc 97:3) to afford the two diastereoisomers as two pure fractions (F1 = **C47**: 23.0 mg, 0.06 mmol, 38 %; F2 = **C48**: 17.0 mg, 0.04 mmol, 28%) as amorphous white solids.

- **C47**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59 (d, 1H, H6'), 7.55-7.52 (m, 1H, Har), 7.46-7.38 (m, 3H, Har), 6.99 (bs, 1H, H3'), 6.45 (s, 1H, H4), 6.16 (s, 1H, H2'), 6.10 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 7.5 Hz, H8b), 3.86-3.82 (m, 1H, H3a), 2.27 (t, 2H, $J_{4c,4d}$ = 7.3 Hz, H4c) 2.00 (t, 3H, $J_{7',3'}$ = 1.5 Hz, H7'), 1.63 (sext, 2H, $J_{4d,5e}$ = $J_{4d,3c}$ = 7.3 Hz, H4d), 0.91 (t, 3H, $J_{4e,4d}$ = 7.3 Hz, H4e).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.0 (C4b), 170.4 (C2 or C5'), 179.7 (C2 or C5'), 153.1 (C6'), 141.3 (C3'), 141.0 (C4a or 8a), 140.6 (C4a or C8a), 135.8 (C4'), 130.9 (Car), 130.7 (Car), 126.7 (2 Car), 109.3 (C3), 100.8 (C2'), 84.0 (C8b), 79.1 (C4), 47.4 (C3a), 36.5 (C4c), 18.7 (C4d), 13.7 (C4e), 10.9 (C7').

IR ν(film, cm^{-1}): 2966, 2933, 1783, 1751, 1680, 1331, 1184, 1011, 953, 746.

MS (ESI): m/z 385.1 $[M + H]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{21}H_{21}O_7$ $[M + H]^+$: 385.1287. Found: 385.1276.

- **C48**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52-7.35 (m, 5H, Har and H6'), 6.95 (t, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',7'} = 1.5$ Hz, H3'), 6.37 (s, 1H, H4), 6.29 (t, 1H, $J_{2',3'} = 1.5$ Hz, H2'), 6.08 (d, 1H, $J_{8b,3a} = 7.3$ Hz, H8b), 3.85 (dq, 1H, $J_{3a,8b} = 7.3$ Hz, $J_{3a,6'} = 1.5$ Hz, H3a), 2.25 (t, 2H, $J_{4c,4d} = 7.3$ Hz, H4c) 2.01 (t, 3H, $J_{7',3'} = 1.5$ Hz, H7'), 1.61 (sext, 2H, $J_{4d,5e} = J_{4d,3c} = 7.3$ Hz, H4d), 0.90 (t, 3H, $J_{4e,4d} = 7.3$ Hz, H4e).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.7 (C4b), 170.5 (C2 or C5'), 170.2 (C2 or C5'), 151.8 (C6'), 141.0 (C3'), 140.9 (C4a or 8a), 140.6 (C4a or C8a), 136.0 (C4'), 130.9 (Car), 130.8 (Car), 126.8 (Car), 126.5 (Car), 109.5 (C3), 100.2 (C2'), 84.0 (C8b), 79.2 (C4), 47.5 (C3a), 36.4 (C4c), 18.7 (C4d), 13.7 (C4e), 11.0 (C7').

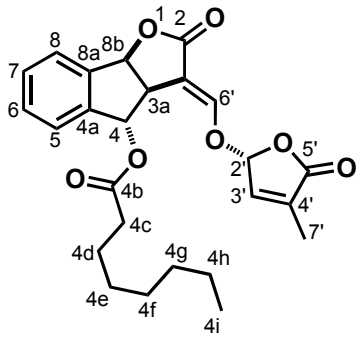
IR ν(film, cm^{-1}): 2964, 2932, 1782, 1749, 1679, 1329, 1182, 1009, 955, 748.

MS (ESI): m/z 385.1 $[M + H]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{21}H_{21}O_7$ $[M + H]^+$: 385.1287. Found: 385.1294.

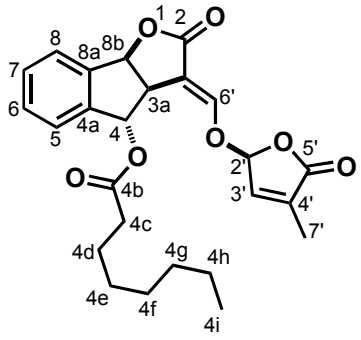
(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-3-((((*R**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl octanoate (C49).**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-3-((((*S**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl octanate (C50).**



Chemical Formula: $C_{25}H_{28}O_7$

Molecular Weight: 440,49



Chemical Formula: $C_{25}H_{28}O_7$

Molecular Weight: 440,49

To a mixture of alcohols **C43** and **C44** (50.0 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL) were successively added butyric acid (15 µL, 0.17 mmol, 1.05 equiv), DCC (36.0 mg, 0.18 mmol, 1.1 equiv), and DMAP (16.0 mg, 0.13 mmol, 0.80 equiv) at 0°C under argon. After 3 h at room temperature, the solvent was evaporated and the white residue was dissolved in Et_2O and filtered through a celite pad to remove the urea. After evaporation, the crude product was directly purified on silica gel (heptane/EtOAc 97:3) to afford the two diastereoisomers as two pure fractions (F1 = **C49**: 30.0 mg, 0.07 mmol, 43%; F2 = **C50**: 26.0 mg, 0.06 mmol, 37%) as amorphous white solids.

- **C49**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60-7.38 (m, 5H, Har and H6'), 6.99 (t, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',7'} = 1.6$ Hz, H3'), 6.44 (s, 1H, H4), 6.25 (t, 1H, $J_{2',3'} = 1.6$ Hz, H2'), 6.10 (d, 1H, $J_{8b,3a} = 7.3$ Hz, H8b), 3.83 (dq, 1H, $J_{3a,8b} = 7.3$ Hz, $J_{3a,6'} = 1.5$ Hz, H3a), 2.28 (t, 2H, $J_{4c,4d} = 7.2$ Hz, H4c) 2.01 (t, 3H, $J_{7',3'} = 1.6$ Hz, H7'), 1.68-1.54 (m, 2H, H4h), 1.24 (bs, 8H, Hd, He, Hf, Hg) 0.85 (t, 3H, $J_{4i,4h} = 7.2$ Hz, H4i).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.9 (C4b), 170.4 (C2 or C5'), 170.3 (C2 or C5'), 153.0 (C6'), 141.2 (C3'), 140.9 (C4a or 8a), 140.6 (C4a or C8a), 135.9 (C4'), 130.9 (Car), 130.7 (Car), 126.7 (2 Car), 109.2 (C3), 100.8 (C2'), 84.0 (C8b), 79.1 (C4), 47.5 (C3a), 34.6 (C4c), 31.8 (C4d or C4e or C4f or

C4g), 29.2 (C4d or C4e or C4f or C4g), 29.1 (C4d or C4e or C4f or C4g), 25.3 (C4h), 22.8 (C4d or C4e or C4f or C4g), 14.3 (C4i), 10.9 (C7').

IR ν(film, cm^{-1}): 2927, 2858, 1785, 1753, 1680, 1330, 1185, 1010, 951, 746.

MS (ESI): m/z 441.2 $[M + H]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{25}H_{29}O_7$ $[M + H]^+$: 441.1913. Found: 441.1935.

- **C50**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53-7.38 (m, 5H, Har and H6'), 6.95 (t, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',7'}$ = 1.3 Hz, H3'), 6.37 (s, 1H, H4), 6.29 (bs, 1H, H2'), 6.09 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 7.5 Hz, H8b), 3.85 (dq, 1H, $J_{3a,8b}$ = 7.5 Hz, $J_{3a,6'}$ = 1.5 Hz, H3a), 2.26 (t, 2H, $J_{4c,4d}$ = 7.3 Hz, H4c) 2.02 (bs, 3H, H7'), 1.65-1.52 (m, 2H, H4h), 1.24 (bs, 8H, Hd, He, Hf, Hg) 0.85 (t, 3H, $J_{4i,4h}$ = 6.2 Hz, H4i).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.9 (C4b), 170.5 (C2 or C5'), 170.2 (C2 or C5'), 151.8 (C6'), 141.0 (C3'), 140.9 (C4a or 8a), 140.6 (C4a or C8a), 136.6 (C4'), 130.8 (Car), 130.7 (Car), 126.8 (Car), 126.5 (Car), 109.5 (C3), 100.1 (C2'), 83.9 (C8b), 79.1 (C4), 47.6 (C3a), 34.6 (C4c), 31.8 (C4d or C4e or C4f or C4g), 29.2 (C4d or C4e or C4f or C4g), 29.1 (C4d or C4e or C4f or C4g), 25.2 (C4h), 22.8 (C4d or C4e or C4f or C4g), 14.2 (C4i), 11.0 (C7').

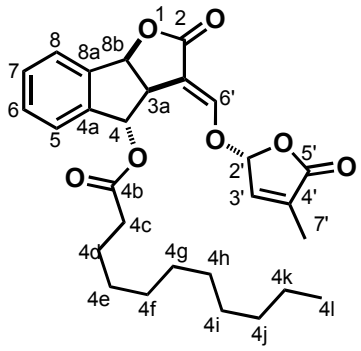
IR ν(film, cm^{-1}): 2927, 2856, 1785, 1752, 1680, 1329, 1183, 1011, 953, 746.

MS (ESI): m/z 441.2 $[M + H]^+$.

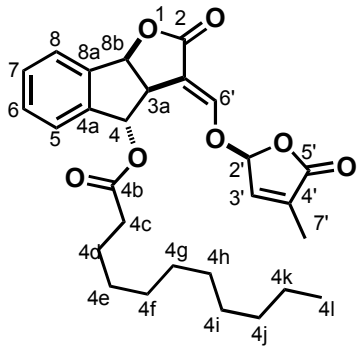
HRMS (ESI): Calcd for $C_{25}H_{29}O_7$ $[M + H]^+$: 441.1913. Found: 441.1912.

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-3-((((*R**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl undecanoate (C51).**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-3-((((*S**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl undecanoate (C52).**



Chemical Formula: $C_{28}H_{34}O_7$
Molecular Weight: 482,57



Chemical Formula: $C_{28}H_{34}O_7$
Molecular Weight: 482,57

To a mixture of alcohols **C43** and **C44** (50.0 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL) were successively added butyric acid (15 µL, 0.17 mmol, 1.05 equiv), DCC (36.0 mg, 0.18 mmol, 1.1 equiv), and DMAP (16.0 mg, 0.13 mmol, 0.80 equiv) at 0°C under argon. After 3 h at room temperature, the solvent was evaporated and the white residue was dissolved in Et_2O and filtered through a celite pad to remove the urea. After evaporation, the crude product was directly purified on silica gel (heptane/EtOAc 97:3) to afford the two diastereoisomers as two pure fractions (F1 = **C51**: 27.0 mg, 0.06 mmol, 35%; F2 = **C52**: 20.0 mg, 0.04 mmol, 26%) as amorphous white solids.

- **C51**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60-7.38 (m, 5H, Har and H6'), 6.99 (t, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',7'} = 1.5$ Hz, H3'), 6.44 (s, 1H, H4), 6.15 (t, 1H, $J_{2',3'} = 1.5$ Hz, H2'), 6.10 (d, 1H, $J_{8b,3a} = 7.5$ Hz, H8b), 3.83 (dq, 1H, $J_{3a,8b} = 7.5$ Hz, $J_{3a,6'} = 1.7$ Hz, H3a), 2.28 (t, 2H, $J_{4c,4d} = 7.2$ Hz, H4c), 2.01 (t, 3H, $J_{7',3'} = 1.5$ Hz, H7'), 1.66-1.53 (m, 2H, H4h), 1.22 (bs, 14H, H4d, H4e, H4f, H4g, H4h, H4i, H4j) 0.86 (t, 3H, $J_{4i,4h} = 7.0$ Hz, H4i).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.2 (C4b), 170.4 (C2 or C5'), 170.3 (C2 or C5'), 153.0 (C6'), 141.2 (C3'), 140.9 (C4a or 8a), 140.6 (C4a or C8a), 135.7 (C4'), 130.9 (Car), 130.7 (Car), 126.7 (2 Car), 109.2 (C3), 100.8 (C2'), 84.0 (C8b), 79.1 (C4), 47.5 (C3a), 34.6 (C4c), 32.1 (C4d or C4e or C4f or C4g or C4h or C4i or C4j), 29.7 (C4d or C4e or C4f or C4g or C4h or C4i or C4j), 29.6 (C4d or C4e or C4f

or C4g or C4h or C4i or C4j), 29.5 (C4d or C4e or C4f or C4g or C4h or C4i or C4j), 29.4 (C4d or C4e or C4f or C4g or C4h or C4i or C4j), 29.3 (C4d or C4e or C4f or C4g or C4h or C4i or C4j), 25.3 (C4h), 22.9 (C4d or C4e or C4f or C4g or C4h or C4i or C4j), 14.3 (C4i), 10.9 (C7').

IR ν(film, cm^{-1}): 2924, 2854, 1782, 1736, 1679, 1330, 1185, 1012, 953, 746.

MS (ESI): m/z 483.2 $[M + H]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{28}H_{35}O_7$ $[M + H]^+$: 483.2383. Found: 483.2384.

- **C52**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53-7.39 (m, 5H, Har and H6'), 6.95 (bs, 1H, H3'), 6.37 (s, 1H, H4), 6.28 (bs, 1H, H2'), 6.09 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 7.3 Hz, H8b), 3.91-3.82 (m, 1H, H3a), 2.26 (t, 2H, $J_{4c,4d}$ = 9.3 Hz, H4c), 2.03 (bs, 3H, H7'), 1.67-1.55 (m, 2H, H4h), 1.23 (bs, 14H, H4d, H4e, H4f, H4g, H4h, H4i, H4j) 0.85 (t, 3H, $J_{4i,4h}$ = 6.8 Hz, H4i).

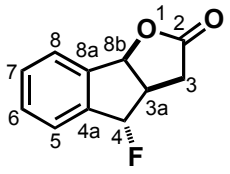
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.9 (C4b), 170.4 (C2 or C5'), 170.2 (C2 or C5'), 151.7 (C6'), 141.0 (C3'), 140.9 (C4a or 8a), 140.6 (C4a or C8a), 136.5 (C4'), 130.8 (Car), 130.6 (Car), 126.8 (Car), 126.5 (Car), 109.5 (C3), 100.1 (C2'), 83.9 (C8b), 79.1 (C4), 47.6 (C3a), 34.6 (C4c), 32.1 (C4d or C4e or C4f or C4g or C4h or C4i or C4j), 29.7 (C4d or C4e or C4f or C4g or C4h or C4i or C4j), 29.6 (C4d or C4e or C4f or C4g or C4h or C4i or C4j), 29.5 (C4d or C4e or C4f or C4g or C4h or C4i or C4j), 29.4 (C4d or C4e or C4f or C4g or C4h or C4i or C4j), 29.2 (C4d or C4e or C4f or C4g or C4h or C4i or C4j), 25.2 (C4h), 22.9 (C4d or C4e or C4f or C4g or C4h or C4i or C4j), 14.3 (C4i), 11.0 (C7').

IR ν(film, cm^{-1}): 2925, 2855, 1785, 1753, 1681, 1329, 1184, 1013, 953, 746.

MS (ESI): m/z 483.2 $[M + H]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{28}H_{35}O_7$ $[M + H]^+$: 483.2383. Found: 483.2388.

(3a*R,4*S**,8b*S**)-4-Fluoro-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C53).**



Chemical Formula: $C_{11}H_9FO_2$

Molecular Weight: 192,19

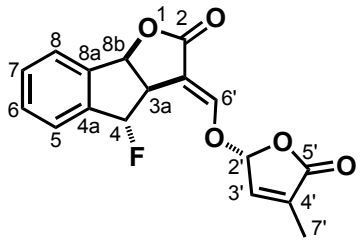
Deoxo-Fluor® (213.0 µL, 1.16 mmol, 2.2 equiv) was added to a solution of alcohol **C38** (100.0 mg, 0.53 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (5 mL) under argon at -78°C. After 2 h, the solvent was evaporated and the crude product was directly purified on silica gel (heptane/EtOAc 80:20) to afford the pure product **C53** (92.0 mg, 0.48 mmol, 91%) as a white amorphous solid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58-7.44 (m, 4H, Har), 6.09 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 7.0 Hz, H8b), 5.83 (d, 1H, $J_{4,F}$ = 55.8 Hz, H4), 3.58-3.40 (m, 1H, H3a), 2.96 (dd, 1H, $J_{3,3}$ = 18.5 Hz, $J_{3,3a}$ = 11.1 Hz, H3), 2.33 (dd, 1H, $J_{3,3}$ = 18.5 Hz, $J_{3,3a}$ = 7.2 Hz, H3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 175.6 (C2, $J_{C\text{-}F}$ = 1.6 Hz), 140.8 (C8a, $J_{C\text{-}F}$ = 4.4 Hz), 138.7 (C4a, $J_{C\text{-}F}$ = 17.0 Hz), 131.6 (Car, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 130.8 (Car, $J_{C\text{-}F}$ = 3.3 Hz), 126.8 (Car, $J_{C\text{-}F}$ = 2.2 Hz), 126.7 (Car, $J_{C\text{-}F}$ = 2.2 Hz), 96.9 (C4, $J_{C\text{-}F}$ = 176.7 Hz), 85.4 (C8b), 45.1 (C3a, $J_{C\text{-}F}$ = 26.9 Hz), 31.7 (C3, $J_{C\text{-}F}$ = 6.0 Hz).

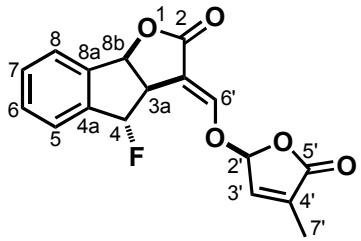
(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-4-Fluoro-3-((((*R**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C54a).**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-4-Fluoro-3-((((*S**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C54b).**



Chemical Formula: $C_{17}H_{13}FO_5$

Molecular Weight: 316,28



Chemical Formula: $C_{17}H_{13}FO_5$

Molecular Weight: 316,28

Potassium *tert*-butoxide (176.0. mg, 1.57 mmol, 3.5 equiv) was added to a mixture of fluorinated lactone **C53** (86.0 mg, 0.45 mmol, 1 equiv) and ethyl formate (0.36 mL, 4.48 mmol, 10 equiv) in THF (5 mL) at -10°C under argon. After 6 h at this temperature, the reaction was quenched with AcOH (1 mL). The solvent was evaporated and the crude product was purified by preparative TLC (heptane/EtOAc 50:50) to afford the enol (72.0 mg, 0.33 mmol, 73%) as white amorphous solid.

To a solution of previously obtained fluorinated enol **C53a** (37.0 mg, 0.12 mmol, 1 equiv) in *N*-methylpyrrolidone (2 mL) was added potassium carbonate (35.0 mg, 0.25 mmol, 2.05 equiv) at room temperature under argon. To this mixture was added a solution of (±)-4-bromo-2-methyl- 2-buten-4-olide (23.0 mg, 0.13 mmol, 2.05 equiv) in *N*-methylpyrrolidone (2 mL). After 3 h, the reaction was quenched with a solution of HCl (1 M) and the product was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with water, brine and dried on $MgSO_4$. The crude product was purified by preparative TLC on silica (heptane/EtOAc 70:30) to afford the pure product **C54** (35.0 mg, 0.11 mmol, 72%) as a mixture of two diastereomers (white amorphous solid).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53-7.38 (m, 10H), 6.94 (t, 2H), 6.17 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 6.07-5.98 (m, 3H), 5.89-5.83 (m, 1H), 4.06-3.93 (3, 2H), 1.99 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 153.1, 152.5, 143.0, 140.8, 140.7, 136.4, 136.2, 131.6, 131.5, 130.8, 130.7, 130.6, 130.5, 100.8, 100.4, 98.5, 98.4, 96.9, 96.1, 96.0, 83.5, 48.0, 47.9, 47.6, 47.5, 10.8, 10.7 (7 carbons were missing).

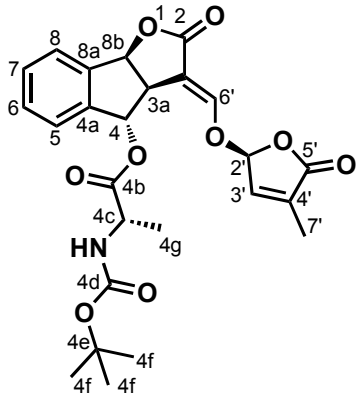
IR ν(film, cm^{-1}): 2926, 1780, 1749, 1678, 1330, 1182, 1008, 948, 734.

MS (ESI): m/z 317.1 $[M + H]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{17}H_{14}O_5F$ $[M + H]^+$: 317.0825. Found: 317.0823.

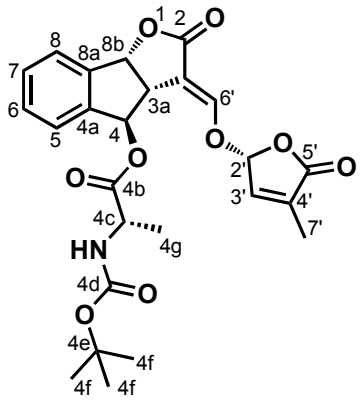
(3a*R*,4*S*,8b*S*,*E*)-3-((((*S*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl (*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoate (C55).

(3a*S*,4*R*,8b*R*,*E*))-3-((((*R*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl (*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoate (C56).



Chemical Formula: $C_{25}H_{27}NO_9$

Molecular Weight: 485,48



Chemical Formula: $C_{25}H_{27}NO_9$

Molecular Weight: 485,48

To a mixture of alcohol **CI35** (50.0 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (5 mL) were added (*S*)-*N*-Boc-alanine (33.0 mg, 0.18 mmol, 1.10 equiv), DCC (36.0 mg, 0.18 mmol, 1.1 equiv), and DMAP (16.0 mg, 0.13 mmol, 0.80 equiv) at 0°C under argon. After 12 h at room temperature, the solvent was evaporated and the white residue was dissolved in Et_2O and filtered through a celite pad to remove the urea. After evaporation, the crude product was directly purified on preparative TLC on silica (heptane/EtOAc 97:3) to afford the two diastereoisomers as two pure fractions (F1 = **CI47**: 29.0 mg, 0.06 mmol, 38 %; F2 = **CI48**: 26.0 mg, 0.05 mmol, 34%) as amorphous white solids.

- **C55**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.61 (d, 1H, $J_{6',3a}$ = 2.6 Hz, H6'), 7.53 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 7.0 Hz, Har), 7.45-7.32 (m, 3H, Har), 7.10 (s, 1H, H3'), 6.43 (s, 1H, H4), 6.17 (bs, 1H, H2'), 6.07 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 7.5 Hz, H8b), 4.95 (d, 1H, $J_{NH,4c}$ = 7.2 Hz, NH), 4.25 (q, 1H, $J_{4c,NH} = J_{4c,4g}$ = 7.5 Hz, H4c), 3.88 (bd, 1H, $J_{3a,8b}$ = 7.5 Hz, H3a), 2.00 (t, 3H, $J_{7',3'}$ = 1.5 Hz, H7'), 1.40 (s, 9H, H4f), 1.27 (d, 3H, $J_{4g,4c}$ = 7.0 Hz, H4g).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.9 (C4b), 170.5 (C2 or C5'), 170.3 (C2 or C5'), 155.3 (C4d), 152.8 (C6'), 141.7 (C3'), 140.4 (C4a or 8a), 140.3 (C4a or C8a), 135.8 (C4'), 131.0 (Car), 130.8 (Car), 126.7 (Car), 126.4 (Car), 109.3 (C3), 100.5 (C2'), 83.9 (C8b), 80.7 (C4), 80.2 (C4e), 49.5 (C3a), 47.1 (C3a), 28.5 (3 C4f), 18.4 (C4g), 10.8 (C7').

IR ν(film, cm^{-1}): 2979, 2930, 1784, 1752, 1710, 1683, 1331, 1184, 1089, 954, 747.

MS (ESI): m/z 486.2 $[M + H]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{25}H_{27}NO_9Na$ $[M + Na]^+$: 508.1584. Found: 508.1580.

$[\alpha]_D^{27}$ +100.4 (*c* 2.2, $CHCl_3$).

- **C56**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60 (d, 1H, $J_{6',3a}$ = 2.6 Hz, H6'), 7.53 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 7.0 Hz, Har), 7.46-7.37 (m, 3H, Har), 6.99 (t, 1H, $J_{3',7'} = J_{3',2'}$ = 1.5 Hz, H3'), 6.41 (s, 1H, H4), 6.17 (t, 1H, $J_{2',3'}$ = 1.5 Hz, H2'), 6.08 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 7.5 Hz, H8b), 4.95 (bs, 1H, NH), 4.22 (q, 1H, $J_{4c,NH} = J_{4c,4g}$ = 7.3 Hz, H4c), 3.83 (dq, 1H, $J_{3a,8b}$ = 7.5 Hz, $J_{3a,6'}$ = 2.1 Hz, H3a), 2.00 (t, 3H, $J_{7',3'}$ = 1.5 Hz, H7'), 1.39 (s, 9H, H4f), 1.32 (d, 3H, $J_{4g,4c}$ = 7.3 Hz, H4g).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.8 (C4b), 170.4 (C2 or C5'), 170.3 (C2 or C5'), 155.1 (C4d), 153.0 (C6'), 141.3 (C3'), 140.5 (C4a or 8a), 140.3 (C4a or C8a), 135.9 (C4'), 131.0 (Car), 130.9 (Car), 126.7 (Car), 126.6 (Car), 109.1 (C3), 100.7 (C2'), 83.9 (C8b), 80.5 (C4), 80.2 (C4e), 49.7 (C3a), 47.3 (C3a), 28.5 (3 C4f), 18.6 (C4g), 10.9 (C7').

IR ν(film, cm^{-1}): 2979, 2931, 1784, 1750, 1710, 1682, 1331, 1184, 1087, 954, 745.

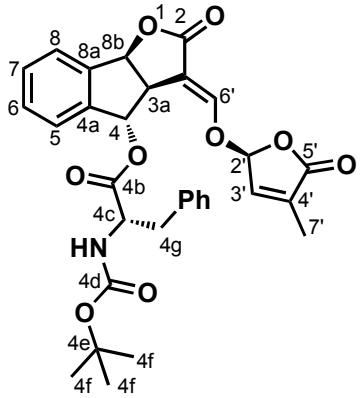
MS (ESI): m/z 486.2 $[M + H]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{25}H_{27}NO_9Na$ $[M + Na]^+$: 508.1584. Found: 508.1603.

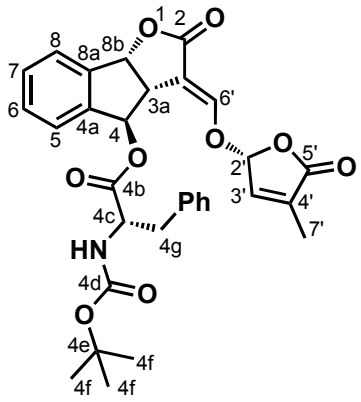
$[\alpha]_D^{27}$ -114.3 (*c* 2.4, $CHCl_3$).

(3a*R*,4*S*,8b*S*,*E*)-3-((((*S*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl (*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropanoate (C57).

(3a*S*,4*R*,8b*R*,*E*))-3-((((*R*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl (*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropanoate (C58).



Chemical Formula: $C_{31}H_{31}NO_9$
Molecular Weight: 561,58



Chemical Formula: $C_{31}H_{31}NO_9$
Molecular Weight: 561,58

To a mixture of alcohol **CI35** (50.0 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (5 mL) were added (*S*)-*N*-Boc-phenylalanine (46.0 mg, 0.18 mmol, 1.10 equiv), DCC (36.0 mg, 0.18 mmol, 1.1 equiv), and DMAP (16.0 mg, 0.13 mmol, 0.80 equiv) at 0°C under argon. After 12 h at room temperature, the solvent was evaporated and the white residue was dissolved in Et_2O and filtered through a celite pad to remove the urea. After evaporation, the crude product was directly purified on TLC (heptane/EtOAc 97:3) to afford the pure products **C57 and C58** (55.0 mg, 0.10 mmol, 62%) as an inseparable mixture of 2 epimers at C2' position (amorphous white solid).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60-7.32 (m, 10H), 7.22-7.05 (m, 9H), 6.98 (t, 1H, J = 1.7 Hz), 6.93-6.90 (m, 2H), 6.41 (s, 2H), §.16 (q, 2H, J = 1.7 Hz), 6.03 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.00 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 4.89 (bd, 2H, J = 7.9 Hz), 4.57-4.42 (m, 2H), 3.83 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 3.62 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 3.02 (d, 1H, J = 6.2 Hz), 2.96 (d, 1H, J = 6.2 Hz), 1.98 (d, 6H, J = 1.5 Hz), 1.37 (s, 18H).

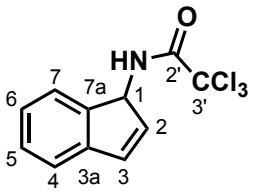
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.5, 171.4, 170.4, 170.3,170.2, 170.1, 155.3, 155.2, 153.0, 152.9, 141.5, 141.3, 141.1, 140.9, 140.8, 140.7, 140.1, 139.9, 135.9, 135.6, 131.0, 130.9, 130.8, 130.7, 129.5 (2 C), 129.4 (2 C), 128.8 (2 C), 128.7 (2 C), 127.4, 127.3, 127.2, 126.9, 126.7, 126.6, 108.9, 108.6, 100.7, 100.5, 83.8, 83.7, 80.6, 80.2, 80.1, 80.0, 55.0, 54.5, 47.2, 47.1, 38.0, 37.9, 28.4 (6 C), 10.9, 10.8.

IR ν(film, cm^{-1}): 2978, 2902, 1786, 1755, 1713, 1683, 1499, 1185, 1083, 955, 747.

MS (ESI): m/z 562.2 $[M + H]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{31}H_{31}NO_9Na$ $[M + Na]^+$: 584.1897. Found: 584.1885.

1-(3',3',3'-Trichloroacetamido)indene (C61).



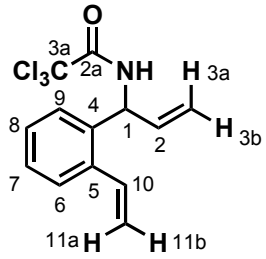
Chemical Formula: $C_{11}H_8Cl_3NO$

Molecular Weight: 276,55

Grubbs' 1st generation catalyst (13.2 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv) was added under argon to a solution of allyl lactam **C63** (50.0 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) in dry and degassed CH_2Cl_2 (5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 12 h, and then the same amount of catalyst (13.2 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv) was added to the mixture. After 24 h, the same amount of catalyst (13.2 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv) was again added to the mixture. After 36 h, the solvent was then evaporated and the crude product directly purified on silica gel (heptane/EtOAc 80:20). The product (36 mg, 0.13 mmol, 80%)was obtained as a brownish amorphous solid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.47 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 7.3 Hz, Har), 7.33-7.21 (m, 3H, Har), 6.89 (dd, 1H, $J_{3,2}$ = 5.7 Hz, $J_{3,1}$ = 1.9 Hz, H3), 6.64 (bs, 1H, NH), 6.40 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 5.7 Hz, $J_{2,1}$ = 2.1 Hz, H2), 5.63 (bd, 1H, $J_{1,NH}$ = 8.7 Hz, H1).

N-(1-(2-vinylphenyl)pro-2-enyl)-trichloracetamide (C63).



Chemical Formula: $C_{13}H_{12}Cl_3NO$

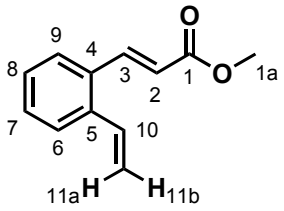
Molecular Weight: 304,60

Bis(acetonitrile)palladium (II) chloride (51.0 mg, 0.20 mmol, 0.1 equiv) was added to a solution of trichloroacetimidate **C67** (600.0 mg, 1.97 mmol, 1 equiv) in dry and degassed toluene (10 mL) under argon at room temperature. It was stirred for 12 h. The solvent was then evaporated and the crude product was directly chromatographied on silica gel (heptane/EtOAc 90:10). The pure product **C63** (4790 mg, 1.58 mmol, 80 %) was obtained as a yellow oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52-7.49 (m, 1H, Har), 7.40-7.26 (m, 3H, Har), 6.99 (dd, 1H, $J_{10,11a}$ = 17.1 Hz, $J_{10,11b}$ = 10.9 Hz, H10), 6.85 (bd, 1H, $J_{NH,14}$ = 7.0 Hz, NH), 6.05 (ddd, 1H, $J_{2,3a}$ = 17.1 Hz, $J_{2,3b}$ = 10.4 Hz, $J_{2,1}$ = 4.5 Hz, H2), 5.83-5.77 (m, 1H, H1), 5.64 (dd, 1H, $J_{11a,10}$ = 17.1 Hz, $J_{11a,11b}$ = 1.1 Hz, H11a), 5.38 (dd, 1H, $J_{11b,10}$ = 10.9 Hz, $J_{11b,11a}$ = 1.1 Hz, H11b), 5.35 (dd, 1H, $J_{3b,2}$ = 10.4 Hz, $J_{3b,3a}$ = 1.7 Hz, H3b), 5.25 (dd, 1H, $J_{3a,2}$ = 17.1 Hz, $J_{3a,3b}$ = 1.7 Hz, H3a).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 137.8 (C4 or C5), 135.7 (C4 or C5), 135.6 (C10), 133.9 (C2), 128.9 (Car), 128.4 (Car), 127.5 (Car), 127.4 (Car), 118.4 (C11), 116.9 (C3), 77.4 (C3a), 54.3 (C1) (C2a is missing).

(*E*)-Methyl 3-(2-vinylphenyl)acrylate (C65).

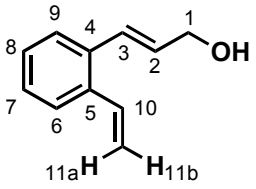


Chemical Formula: $C_{12}H_{12}O_2$
Molecular Weight: 188,22

To a solution of trimethylphosphonoacetate (0.15 mL, 0.91 mmol, 1.2 equiv) in THF (5 mL) was added potassium *tert*-butoxide (93.4 mg, 0.83 mmol, 1.1 equiv) under argon at 0°C. The mixture was kept at this temperature for 10 min, and then the benzaldehyde **C13** (100.0 mg, 0.76 mmol, 1 equiv) was added to it. After 1 h at room temperature, the reaction was quenched with a saturated ammonium chloride solution, diluted with Et_2O, washed with a 2 N hydrochloride aqueous solution, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, and brine. After evaporation, the crude product was purified on silica gel (heptane/EtOAc 90:10) to give the pure product **C65** (142.5 mg, 0.76 mmol, 100%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, 1H, $J_{3,2}$ = 15.6 Hz, H3), 7.50-7.43 (m, 2H, Har), 7.34-7.21 (m, 2H, Har), 7.02 (dd, 1H, $J_{10,11a}$ = 17.3 Hz, $J_{10,11b}$ =10.9 Hz, H10), 6.31 (d, 1H, $J_{2,3}$ = 15.6 Hz, H2), 5.59 (dd, 1H, $J_{11a,10}$ = 17.3 Hz, $J_{11a,11b}$ = 1.3 Hz, H11a), 5.38 (dd, 1H, $J_{11b,10}$ = 10.9 Hz, $J_{11b,11a}$ = 1.3 Hz, H11b), 3.77 (s, 3H, H1a).
IR ν(film, cm^{-1}): 2947, 1712, 1632, 1433, 1317, 1169, 979, 731.

(*E*)-3-(2-vinylphenyl)prop-2-en-1-ol (C66).



Chemical Formula: $C_{11}H_{12}O$
Molecular Weight: 160,21

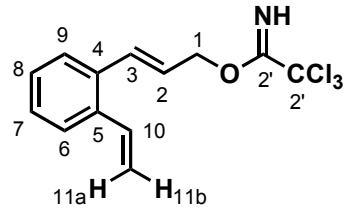
Diisobutylaluminium hydride (0.58 mL, 0.58 mmol, 2.2 equiv) was added dropwise to a solution of ester **C65** (50.0 mg, 0.27 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (5 mL) at 0°C under argon. After 1 h, the reaction was quenched with a saturated aqueous Rochelle salts solution, stirred for 30 min and the resulting solution was extracted with Et_2O (3x). The crude product was then chromatographied on silica gel (heptane/EtOAc 80:20). The pure product **C66** was (38.4 mg, 0.24 mmol, 90%) obtained as a colorless oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45-7.33 (m, 2H, Har), 7.24-7.21 (m, 2H, Har), 7.00 (dd, 1H, $J_{10,11a}$ = 17.4 Hz, $J_{10,11b}$ = 11.0 Hz, H10), 6.69 (d, 1H, $J_{3,2}$ = 15.9 Hz, H3), 6.22 (dt, 1H, $J_{2,3}$ = 15.9 Hz, $J_{2,1}$ = 5.5 Hz, H2), 5.60 (d, 1H, $J_{11a,10}$ = 17.4 Hz, H11a), 5.31 (d, 1H, $J_{11b,10}$ = 11.0 Hz, H11b), 4.55 (t, 2H, $J_{1,2}$ = 5.5 Hz, H1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 136.4 (C4 or C5), 135.2 (C4 or C5), 135.1 (C10), 131.3 (C3), 129.0 (C2), 128.1 (Car), 128.0 (Car), 126.8 (Car), 126.6 (Car), 116.6 (C11), 64.1 (C1).

IR ν(film, cm^{-1}): 3301, 2855, 1624, 1474, 1412, 1098, 966, 764.

(*E*)-(3-(2-Vinylphenyl)pro-2-enyl)-trichloracetimidate (C67).



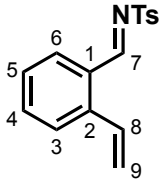
Chemical Formula: $C_{13}H_{12}Cl_3NO$

Molecular Weight: 304,60

DBU (110 μL, 0.72 mmol, 0.15 equiv) was added to a solution of allyl alcohol **C66** (766.0 mg, 4.78 mmol, 1 equiv) and trichloroacetonitrile (1.05 mL, 10.51 mmol, 2.2 equiv) in CH_2Cl_2 (25 mL) at room temperature under argon. After 30 min, the solvent was evaporated and the crude product was directly chromatographied on silica gel (heptane/EtOAc 95:5). The product **C67** (1.27 g, 4.17 mmol, 87%) was obtained as a pale yellow amorphous solid, which was directly used in the next step because of its low stability.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.41 (bs, 1H, NH), 7.50-7.44 (m, 2H, Har), 7.32-7.25 (m, 2H, Har), 7.10 (d, 1H, $J_{3,2}$ = 15.6 Hz, H3), 7.04 (dd, 1H, $J_{10,11a}$ = 17.3 Hz, $J_{10,11b}$ =11.1 Hz, H10), 6.30 (dt, 1H, $J_{2,3}$ = 15.6 Hz, $J_{2,1}$ = 6.0 Hz, H2), 5.66 (dd, 1H, $J_{11a,10}$ = 17.3 Hz, $J_{11a,11b}$ = 1.1 Hz, H11a), 5.38 (dd, 1H, $J_{11b,10}$ = 11.1 Hz, $J_{11b,11a}$ = 1.1 Hz, H11b), 5.03 (d, 2H, $J_{1,2}$ = 6.0 Hz, H1).

4-Methyl-*N*-(2-vinylbenzylidene)benzenesulfonamide (C68).



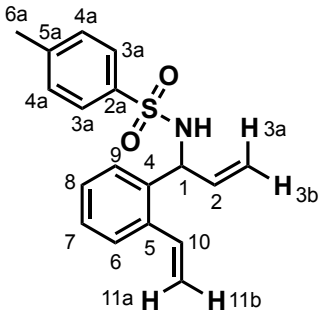
Chemical Formula: $C_{16}H_{15}NO_2S$

Molecular Weight: 285,36

$TiCl_4$ (0.061 mL, 0.053 mmol, 0.55 equiv) was added dropwise to a mixture of 2-vinylbenzaldehyde **C13** (0.133 g, 1.01 mmol, 1 equiv), *p*-toluenesulfonamide (0.172 g, 1.01 mmol, 1 equiv) and

triethylamine (0.417 mL, 3.09 mmol, 3.07 equiv) in dry dichloromethane (5 mL) under argon at 0°C. After 30 min, the reaction mixture was filtered throught celite. The crude product was diluted with CH_2Cl_2 and washed with H_2O and brine. After drying over Na_2SO_4, the crude product (0.227 g, 0.80 mmol, 79%) was pure enough to be directly used in the next step (as it is unstable on silica gel, it can be further purified by recritallization in hexane/EtOAc) (analyses in accordance with the literature data).[279]

4-Methyl-*N*-(1-(2-vinylphenyl)allyl)benzenesulfonamide (C69).



Chemical Formula: $C_{18}H_{19}NO_2S$

Molecular Weight: 313,41

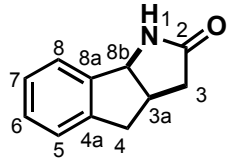
To solution of aldimine **C68** (50.0 mg, 0.18 mmol, 1 equiv) in THF (5 mL) was added dropwise a solution of vinylmagnesium bromide in THF (1 M in THF, 0.23 mL, 0.28 mmol, 1.3 equiv) under argon and at room temperature. After 3 h, the excess of vinylmagnesium bromide was quenched with a saturated solution of NH_4Cl. The mixture was stirred for 1 h, and the product was extracted with Et_2O. After evaporation, the crude product was chromatographied (heptane/EtOAc 90:10) to afford the pure product **C69** (50.0 mg, 0.16 mmol, 89%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (d, 2H, $J_{ar,ar}$ = 8.3 Hz, Har), 7.32-7.29 (m, 1H, Har), 7.17-7.02 (m, 5H, Har), 6.84 (dd, 1H, $J_{10,11a}$ = 17.1 Hz, $J_{10,11b}$ = 10.9 Hz, H10), 5.88 (ddd, 1H, $J_{2,3a}$ = 17.1 Hz, $J_{2,3b}$ = 10.4 Hz, $J_{2,1}$ = 5.1 Hz, H2), 5.47 (dd, 1H, $J_{11a,10}$ = 17.1 Hz, $J_{11a,11b}$ = 1.3 Hz, H11a), 5.26 (dd, 1H, $J_{11b,10}$ = 10.9 Hz, $J_{11b,11a}$ = 1.3 Hz, H11b), 5.26-5.21 (M, 1H, H1), 5.13-4.94 (m, 3H, H3 and NH), 2.34 (s, 3H, H6a).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 143.3 (Cq), 137.7 (Cq), 137.3 (C2), 136.7 (Cq), 136.3 (Cq), 134.1 (C10), 129.5 (C3a or C4a, 2C), 128.1 (Car), 128.0 (Car), 127.6 (Car), 127.3 (C3a or C4a, 2C), 127.0 (Car), 117.8 (C11), 117.2 (C3), 56.8 (C1), 21.7 (C6a).

279 Qiu, X.-L.; Zhu, J.; Wu, G.; Lee, W.-H.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2018-2027.

(3a*R,8b*S**)-3,3a,4,8b-Tetrahydroindeno[1,2-*b*]pyrrol-2(3*H*)-one (C74).**



Chemical Formula: $C_{11}H_{11}NO$

Molecular Weight: 173,21

Sodium borohydride (1.39 g, 36.66 mmol, 1 equiv) was added to a mixture of ketoester **C80** (8.00 g, 36.66 mmol, 1 equiv) in methanol (150 mL) under argon at -10°C. After 3 h, the reaction was quenched with water. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 x), dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated under reduce pressure. The concentrated crude product **C82** was directly placed in the next step in presence of thionyl chloride (4.80 g, 40.32 mmol, 1.10 equiv) and pyridine (3.19 g, 40.32 mmol, 1.10 equiv) in CH_2Cl_2 (150 mL) at 0°C. After 4 h at room temperature, the reaction mixture was concentrated to dryness under reduced pressure. The crude oil **C85** was solubilized in CH_2Cl_2 and washed with water and dried over $MgSO_4$. After evaporation under reduced pressure, the crude oil was dissolved in dry DMF (150 mL) in presence of sodium azide (5.24 g, 80.64 mmol, 2.20 equiv). After heating at 90°C during 3 h, the solvent was removed by evaporation under reduced pressure. The crude product **C80** was then dissolved with CH_2Cl_2 and washed with water. After concentration, it was finally dissolved in methanol (150 mL) in presence of Pd/C 10% (0.92 g, cat) under H_2 atmosphere. After stirring for 6 h at room temperature, the reaction mixture was filtered through a celite pad, and after evaporation of the solvent, the crude product **C74** was purified on silica gel (heptane/EtOAc 50:50) to afford the pure product **C74** (2.03 g, 11.71 mmol, 23%) as a amorphous solid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34-7.23 (m, 4H, Har), 6.95 (bs, 1H, NH), 5.05 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 7.0 Hz, H8b), 3.40-3.27 (m, 2H, H4), 2.94-2.84 (m, 1H, H3a), 2.74 (dd, 1H, $J_{3,3}$ = 17.5 Hz, $J_{3,3a}$ = 9.2 Hz, H3), 2.24 (dd, 1H, $J_{3,3}$ = 17.5 Hz, $J_{3,3a}$ = 4.7 Hz, H3).

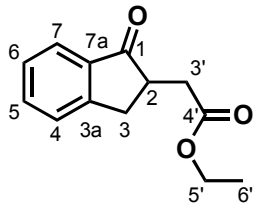
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 177.9 (C2), 142.7 (C4a or C8a), 141.8 (C4a or C8a), 128.8 (Car), 127.5 (Car), 125.5 (Car), 124.9 (Car), 63.6 (C8b), 38.7 (C4), 37.7 (C3 and C3a).

IR ν(film, cm^{-1}): 3178, 3069, 2972, 2934, 1678, 1657, 1329, 931, 747.

MS (ESI): m/z 174.1 $[M + H]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{11}H_{12}NO$ $[M + H]^+$: 174.0919. Found: 174.0911.

Ethyl (1-Oxo-indan-2-yl)acetate (C75).

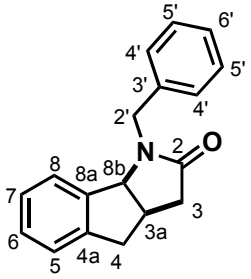


Chemical Formula: $C_{13}H_{14}O_3$

Molecular Weight: 218,25

PTSA (40.0 mg, 0.21 mmol, 0.02 equiv) was added to a refluxing mixture of 1-oxo-2-indanylacetic acid **A154**[99] (2.00 g, 10.52 mmol, 1 equiv) in ethanol (23 mL). After 3 h, the solvent was evaporated and the crude product was directly purified on silica gel (heptane/EtOAc 85:15) to afford the pure product **C75** as a colorless oil (2.29 g, 10.52 mmol, 100%) (analyses in accordance with the literature data).[280]

(3a*R,8b*S**)-1-*N*-Benzyl-3,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-*b*]pyrrol-2(3*H*)-one (C88).**



Chemical Formula: $C_{18}H_{17}NO$

Molecular Weight: 263,33

Sodium hydride (13.0 mg, 0.33 mmol, 1.13 equiv) was added to a mixture of lactam **C74** (50.0 mg, 0.29 mmol, 1 equiv) and benzyl bromide (52.0 mg, 0.30 mmol, 1.05 equiv) in DMF (5 mL) at 0°C. After stirring at room temperature overnight, the reaction was quenched at 0°C with water and the crude product was extracted with EtOAc (3 x). The concentrated crude product was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 70:30) to afford the pure compound **C88** (68.5 mg, 0.26 mmol, 90%) as an amorphous solid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44-7.21 (m, 9H, Har), 5.19 (d, 1H, $J_{2',2'}$ = 15.3 Hz, H2'), 4.80 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 7.0 Hz, H8b), 3.93 (d, 1H, $J_{2',2'}$ = 15.3 Hz, H2'), 3.30 (dd, 1H, $J_{4,4}$ = 16.0 Hz, $J_{4,3a}$ = 9.0 Hz, H4), 3.24-3.13 (m, 1H, H3a), 2.93-2.83 (m, 2H, H3 and H4), 2.54-2.47 (m, 1H, H3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.1 (C2), 142.7 (C4a or C8a or C3'), 139.8 (C4a or C8a or C3'), 136.6 (C4a or C8a or C3'), 129.1 (Car), 129.0 (2 Car), 128.2 (2 Car), 127.7 (Car), 126.8 (Car), 125.9 (Car), 125.6 (Car), 66.1 (C8b), 44.1 (C2'), 39.2 (C4), 37.8 (C3), 35.7 (C3a).

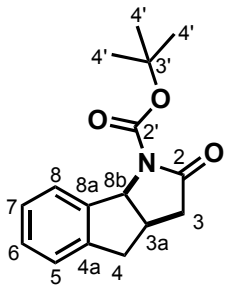
[280] (a) Bergmann, E.; Hoffman, E. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3555-3556 (b) Ozaki, S.; Adachi, M.; Sekiya, S.; Kamikawa, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4586-4589.

IR ν(film, cm^{-1}): 2970, 1683, 1409, 1066, 717.

MS (ESI): m/z 264.1 $[M + H]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{18}H_{18}NO$ $[M + H]^+$: 264.1388. Found: 264.1389.

(3a*R,8b*S**)-1-*N*-Boc-3,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-*b*]pyrrol-2(3*H*)-one (C93).**



Chemical Formula: $C_{16}H_{19}NO_3$

Molecular Weight: 273,33

Boc_2O (0.26 g, 1.18 mmol, 2.05 equiv) was added to a solution of lactam **C74** (100.0 mg, 0.58 mmol, 1 equiv) and DMAP (7544.0 mg, 0.61 mmol, 1.05 equiv) in a mixture of triethylamine-acetonitrile (3:1) (4 mL) under argon at room temperature. After 3 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc. The organic layer was washed successively with HCl (1 M), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and brine. After drying over $MgSO_4$, concentration of the solvent gave a residue, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc neat) to afford the pure desired product **C93** (141.0 mg, 0.52 mmol, 89%) as a hygroscopic white solid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): *δ* 7.51-7.48 (m, 1H, Har), 7.25-7.14 (m, 3H, Har), 5.54 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 7.5 Hz, H8b), 3.16-3.04 (m, 1H, H3a), 2.75 (d, 2H, $J_{4,4}$ = 14.7 Hz, H4), 2.70 (dd, 1H, $J_{3,3}$ = 17.7 Hz, $J_{3,3a}$ = 9.0 Hz, H3), 2.20 (dd, 1H, $J_{3,3}$ = 17.7 Hz, $J_{3,3a}$ = 8.5 Hz, H3), 1.54 (s, 9H, H4').

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): *δ* 173.2 (C2), 150.7 (C2'), 141.8 (C4a or C8a), 140.8 (C4a or C8a), 129.1 (Car), 127.6 (Car), 126.3 (Car), 125.7 (Car), 83.5 (C3'), 66.8 (C8b), 39.3 (C2'), 36.7 (C4), 34.7 (C3), 28.4 (3 C4').

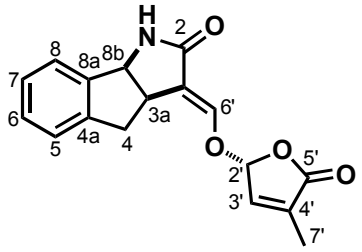
IR ν(film, cm^{-1}): 2978, 1782, 1747, 1708, 1357, 1305, 1151, 745.

MS (ESI): m/z 296.1 $[M + Na]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{16}H_{19}NO_3Na$ $[M + Na]^+$: 296.1263. Found: 296.1261.

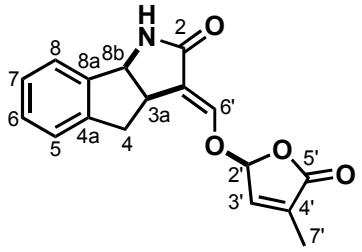
(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-3-((((*R**)-4-Methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]pyrrol-2-one (C73).**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-3-((((*S**)-4-Methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]pyrrol-2-one (C97).**



Chemical Formula: $C_{17}H_{15}NO_4$

Molecular Weight: 297,31



Chemical Formula: $C_{17}H_{15}NO_4$

Molecular Weight: 297,31

C93 (100.0 mg, 0.37 mmol, 1 equiv) was dissolved in *tert*-butoxybis(dimethylamino)methane (Bredereck reagent) (0.30 mL, 1.46 mmol, 4 equiv) under argon at room temperature. After heating at 75°C for 3 h, the cooled reaction mixture was diluted with EtOAc, and the resulting mixture was washed with water and brine, then dried over $MgSO_4$. Concentration of the solvent *in vacuo* gave the crude product, which was directly diluted in a mixture of THF (5 mL) and HCl (1 M) (0.44 mL, 0.44 mmol, 1.20 equiv) and stirred for 1 h at room temperature. The mixture was neutralized with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and diluted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried over $MgSO_4$. Concentration of the solvent *in vacuo* gave a residue, which was purified by flash chromatography (CH_2Cl_2/methanol 95:5) to afford the pure desired product **C94** (96.0 mg, 0.32 mmol, 80%) as an amorphous solid.

To a solution of previously obtained enol **C94** (45.0 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) in *N*-methylpyrrolidone (2 mL) was added potassium carbonate (42.0 mg, 0.31 mmol, 2.05 equiv) at room temperature under argon. To this mixture was added a solution of (±)-4-bromo-2-methyl- 2-buten-4-olide[76] (28.0 mg, 0.16 mmol, 1.05 equiv) in *N*-methylpyrrolidone (2 mL). After 3 h, the reaction was quenched with a solution of HCl 1N and the product was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with water, brine and dried on $MgSO_4$. After evaporation, the crude product was purified by preparative TLC (heptane/EtOAc 97:3) to afford the two epimers as two pure fractions (F1 = **C95**: 23.8 mg, 0.06 mmol, 40%; F2 = **C96**: 22.1 mg, 0.06 mmol, 37%) as amorphous white solids.

To a solution of carbamate **95** (23.8 mg, 0.06 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added trifluoroacetic acid (1.83 mL, 24.00 mmol, 400 equiv) at room temperature under argon. After 5 h, the

reaction mixture was evaporated to dryness and the crude product was purified on preparative TLC on silica to afford the pure product **C73** (14.6 mg, 0.05 mmol, 82%) as a white amorphous solid.
Separetely, to a solution of carbamate **C96** (22.1 mg, 0.06 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added trifluoroacetic acid (1.70 mL, 22.24 mmol, 400 equiv) at room temperature under argon. After 5 h, the reaction mixture was evaporated to dryness and the crude product was purified on preparative TLC on silica to afford the pure product **C97** (13.2 mg, 0.04 mmol, 80%) as a white amorphous solid.

- **C73**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.27-7.18 (m, 5H, Har and H6'), 6.92 (s, 1H, H3'), 6.68 (bs, 1H, NH), 6.12 (s, 1H, H2'), 5.09 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 7.9 Hz, H8b), 3.92-3.84 (m, 1H, H3a), 3.41 (dd, 1H, $J_{4,4}$ = 17.1 Hz, $J_{4,3a}$ = 10.0 Hz, H4), 3.05 (dd, 1H, $J_{4,4}$ = 17.1 Hz, $J_{4,3a}$ = 4.0 Hz, H4), 2.01 (t, 3H, $J_{7',3'}$ = 1.3 Hz, H7').
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.1 (C2), 170.8 (C5'), 146.6 (C6'), 142.7 (C4a or C8a), 141.6 (C4a or C8a), 141.5 (C3'), 135.9 (C4'), 129.0 (Car), 127.5 (Car), 125.7 (Car), 124.8 (Car), 118.5 (C3), 100.9 (C2'), 61.9 (C8b), 38.8 (C3a), 37.9 (C4), 11.0 (C7').

IR ν(film, cm^{-1}): 3226, 2927, 1780, 1704, 1661, 1344, 1172, 1022, 953, 742.

MS (ESI): m/z 320.1 $[M + Na]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{17}H_{15}NO_4Na$ $[M + Na]^+$: 320.0899. Found: 320.0914.

- **C97**

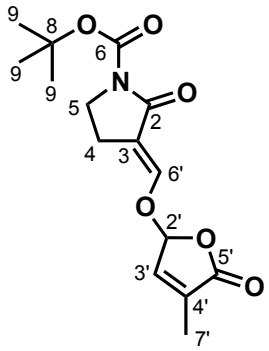
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.23-7.12 (m, 5H, Har and H6'), 6.88 (t, 1H, $J_{3',2'}$ = $J_{3',7'}$ = 1.5 Hz, H3'), 6.67 (bs, 1H, NH), 6.06 (s, 1H, H2'), 5.03 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 7.9 Hz, H8b), 3.88-3.80 (m, 1H, H3a), 3.38 (dd, 1H, $J_{4,4}$ = 16.8 Hz, $J_{4,3a}$ = 9.8 Hz, H4), 3.00 (dd, 1H, $J_{4,4}$ = 16.8 Hz, $J_{4,3a}$ = 3.8 Hz, H4), 1.96 (t, 3H, $J_{7',3'}$ = 1.3 Hz, H7').
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.1 (C2), 170.7 (C5'), 146.6 (C6'), 142.6 (C4a or C8a), 141.7 (C4a or C8a), 141.5 (C3'), 135.9 (C4'), 129.0 (Car), 127.5 (Car), 125.5 (Car), 124.9 (Car), 118.4 (C3), 100.8 (C2'), 61.9 (C8b), 38.9 (C3a), 37.8 (C4), 11.0 (C7').

IR ν(film, cm^{-1}): 3228, 2925, 1779, 1702, 1660, 1342, 1174, 1020, 951, 740.

MS (ESI): m/z 320.1 $[M + Na]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{17}H_{15}NO_4Na$ $[M + Na]^+$: 320.0899. Found: 320.0913.

(*E*)-1-*N*-Boc-3-(2',5'-dihydro-4'-methyl-5'-oxofuran-2-yloxymethylene)-pyrrolidin-2-one (C102).



Chemical Formula: $C_{15}H_{19}NO_6$

Molecular Weight: 309,31

Boc_2O (2.63 g, 12.05 mmol, 2.05 equiv) diluted was added to a solution pyrrolidinone (500.0 mg, 6.88 mmol, 1 equiv) and DMAP (754.0 mg, 6.17 mmol, 1.05 equiv) in a mixture of triethylamine-acetonitrile (3:1) (20 mL) under argon at room temperature. After 3 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc. The organic layer was washed successively with HCl (1 M), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine. After drying over $MgSO_4$, concentration of the solvent gave a residue, which was purified by flash chromatography (EtOAc neat) to afford the pure desired product xx (743.0 mg, 4.01 mmol, 68%) as a pale yellow oil.

The previously obtained product **C99** (250.0 mg, 1.35 mmol, 1 equiv) was dissolved in *tert*-butoxybis(dimethylamino)methane (Bredereck reagent) (1.12 mL, 5.40 mmol, 4 equiv) under argon at room temperature. After heating at 75°C for 3 h, the cooled mixture was diluted with EtOAc, and the organic layer was washed with water and brine, then dried over $MgSO_4$. Concentration of the solvent *in vacuo* gave the crude product, which was directly diluted in a mixture of THF (5 mL) and HCl (1 M) (1.62 mL, 1.62 mmol, 1.20 equiv) and stirred for 1 h at room temperature. The reaction mixture was neutralized with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and diluted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried over $MgSO_4$. Concentration of the solvent *in vacuo* gave a residue, which was purified by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/methanol 95:5) to afford the pure desired product **C101** (200.0 mg, 0.94 mmol, 69%) as an amorphous solid.

To a solution of previously obtained enol **C101** (162.0 mg, 0.76 mmol, 1 equiv) in *N*-methylpyrrolidone (2 mL) was added potassium carbonate (215.3 mg, 1.56 mmol, 2.05 equiv) at room temperature under argon. To this mixture was added a solution of (±)-4-bromo-2-methyl- 2-buten-4-olide (275.7 mg, 1.56 mmol, 2.05 equiv) in *N*-methylpyrrolidone (2 mL). After 3 h, the reaction was quenched with a solution of HCl 1N and the product was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with water, brine and dried on $MgSO_4$. The crude product was purified on preparative TLC on silica to afford the pure product **C102** (140.0 mg, 0.42 mmol, 60%) as a white amorphous solid.

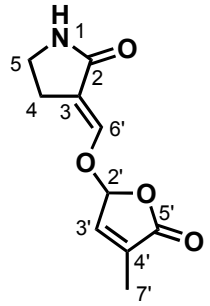
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37 (s, 1H, H6'), 6.89 (s, 1H, H3'), 6.12 (s, 1H, H2'), 3.69 (t, 2H, $J_{4,5}$ = 7.3 Hz, H4), 2.60 (t, 2H, $J_{5,4}$ = 7.3 Hz, H5), 1.96 (s, 3H, H7'), 1.51 (s, 9H, H9).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.6 (C5'), 167.6 (C2), 150.7 (C6), 148.4 (C6'), 141.4 (C3'), 135.7 (C4'), 113.6 (C3), 100.7 (C2'), 83.0 (C8), 43.8 (C4), 28.2 (3C, C9), 19.2 (C5), 10.8 (C7').

IR ν(film, cm^{-1}): 2979, 2931, 1771, 1713, 1678, 1478, 1292, 1148, 954.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{15}H_{18}NO_6$ $[M - H]^-$: 308.1134. Found: 308.1143.

(*E*)-3-(2',5'-dihydro-4'-methyl-5'-oxofuran-2-yloxymethylene)-pyrrolidin-2-one (C103).



Chemical Formula: $C_{10}H_{11}NO_4$

Molecular Weight: 209,20

To a solution of carbamate **C102** (30.0 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added trifluoroacetic acid (8 µL, 0.11 mmol, 1.10 equiv) at room temperature under argon. After 5 h, the reaction mixture was evaporated to dryness and the crude product was purified on on preparative TLC on silica to afford the pure product **C103** (15.0 mg, 0.07 mmol, 74%) as a white amorphous solid.

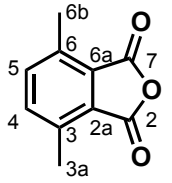
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.20 (s, 1H, H6'), 6.85 (s, 1H, H3'), 6.47 (bs, 1H, NH), 6.06 (s, 1H, H2'), 3.39 (t, 2H, $J_{4,5}$ = 6.8 Hz, H4), 2.72 (t, 2H, $J_{5,4}$ = 6.8 Hz, H5), 1.93 (s, 3H, H7').

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.3 (C2), 170.8 (C5), 145.2 (C6'), 141.6 (C3'), 135.7 (C4'), 113.4 (C3), 100.7 (C2'), 40.0 (C4), 22.6 (C5), 10.9 (C7').

IR ν(film, cm-1): 3238, 1776, 1706, 1662; 1492, 1340, 1167, 1013, 952.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{10}H_{12}NO_4$ $[M + H]^+$: 210.0766. Found: 210.0759.

3,6-Dimethylphthalic anhydride (C112).



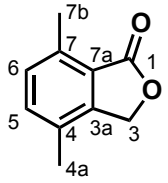
Chemical Formula: $C_{10}H_8O_3$

Molecular Weight: 176,17

To a stirred suspension of anhydride maleic anhydride (9.21 g, 93.94 mmol, 1 equiv) in Et_2O was added the 2,5-dimethylfuran (10.0 mL, 93.94 mmol, 1 eq). The solution was stirred for 3 h until total dissolution of the anhydride maleic. A white precipitate appeared and was filtered off and washed with Et_2O (20 mL). The mother liquid was concentrated to afford the product **C111** (13.75 g, 70.81 mmol, 75%) as a pale yellow solid which was directly added in small portions to 18 M H_2SO_4 (140 mL) cooled at -10°C. The mixture was stirred vigorously. After the total dissolution of the endoxide **C111**, the mixture became orange at it was allowed to rise slowly to room temperature. The mixture was poured slowly onto crushed ice (500 g). The resulting white crystals were filtered off and washed with iced water. The crystals were dissolved in a solution of NaOH (7 g in 70 mL). Glacial AcOH (15 mL) was added to the solution and it was filtered to remove the insoluble materials and was acidified with 36% HCl (8 mL). The resulting precipitate was collected and washed with water until the washing was neutral. The precipitate was added to toluene and the mixture was evaporated under reduced pressure. The filtrate was concentrated and the precipitate combined with the first crop. This operation was repeated 2 times. The pure product **C112** (5.37 g, 30.48 mmol, 43%) was obtained as a brown solid (analyses in accordance to literature).[281]

[281] Chan, T.-L.; Mak, T. C. W.; Poon, C.-D.; Wong, H. N. C.; Jia, J. H.; Wang, L. L. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 655-661.

4,7-Dimethylphthalide (C113).



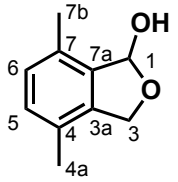
Chemical Formula: $C_{10}H_{10}O_2$

Molecular Weight: 162,19

The anhydride **C112** (1.90 g, 10.79 mmol, 1 equiv) and the zinc dust (7.05 g, 107.85 mmol, 10 equiv) were heated at 100°C in glacial acetic acid (50 mL). After 96 h, the reaction mixture was filtered hot, and residual solids were rinsed with acetic acid and chloroform. The combined filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was chromatographied (heptane/EtOAc 80:20) to afford the pure product **C113** (1.24 g, 7.66 mmol, 71%) as a white solid.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone): δ 7.41 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 7.7 Hz, Har), 7.28 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 7.7 Hz, Har), 6.76 (d, 1H, $J_{3,3}$ = 7.5 Hz, H3), 6.64 (d, 1H, $J_{3,3}$ = 7.5 Hz, H3), 2.56 (s, 3H, H4a or H7b), 2.42 (s, 3H, H4a or H7b).

4,7-Dimethyl-1-hydroxyphthalan (C114).



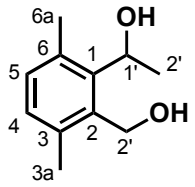
Chemical Formula: $C_{10}H_{12}O_2$

Molecular Weight: 164,20

C113 (50 mg, 0.31 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (15 mL), and the solution was cooled to -60°C. DIBAL-H (0.37 mL of 1 M solution, 0.37 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise to the stirring solution via syringe over 15 minutes. After 1 h, 0.5 equiv of DIBAL-H was added. After 2 h, the reaction was quenched with an aqueous solution of NaOH (15%). The product was then extracted with CH_2Cl_2. After concentration, the pure product **C114** (46.3 mg, 0.28 mmol, 91%) was obtained as a white amorphous solid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.09-7.02 (m, 2H, Har), 6.47 (s, 1H, H1), 5.18 (d, 1H, $J_{3,3}$ = 12.8 Hz, H3), 4.93 (d, 1H, $J_{3,3}$ = 12.8 Hz, H3), 4.78 (bs, 1H, OH), 2.38 (s, 3H, H4a or H7b), 2.21 (s, 3H, H4a or H7b).

1-(2-(Hydroxymethyl)-3,6-dimethylphenyl)ethanol (C116).



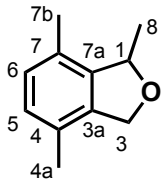
Chemical Formula: $C_{11}H_{16}O_2$

Molecular Weight: 180,24

To the lactol **C114** (137.0 mg, 0.83 mmol, 1 equiv) in ether (15 ml) was added a 1.6 M solution of methyllithium in Et_2O (1.2 ml, 1.84 mmol, 2.2 equiv) dropwise at 0°C. The mixture was then heated under reflux for 0.5 h. After cooling to room temperature, it was quenched by careful addition of saturated ammonium chloride solution and water. Extraction with diethylether followed by evaporation of the organic layer conduct to the crude product, which was then chromatographied on silica gel (heptane/EtOAc 60:40). The pure product **C116** (130.0 mg, 0.72 mmol, 96%) was obtained as an amorphous white solid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.01-6.93 (m, 2H, Har), 5.28 (q, 1H, $J_{1,2}$ = 6.7 Hz, H1'), 4.91 (d, 1H, $J_{2',2'}$ = 11.6 Hz, H2'), 4.53 (d, 1H, $J_{2',2'}$ = 11.6 Hz, H2'), 3.86 (bd, 2H, OH), 2.35 (s, 3H, H3a or H6a), 2.25 (s, 3H, H3a or H6a), 1.49 (d, 3H, $J_{2',1'}$ = 6.7 Hz, H2').

1,4,7-Trimethyl-1,3-dihydroisobenzofuran (C118).



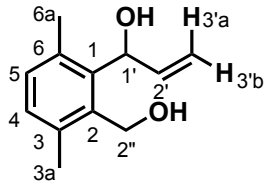
Chemical Formula: $C_{11}H_{14}O$

Molecular Weight: 162,23

PTSA (1.0 mg, cat) was added to a solution of benzylalcohol **C116** (137.0 mg, 0.83 mmol, 1 equiv) in toluene (2 mL). The resulting mixture was heated at 90°C for 30 min, cooled to room temperature and evaporated under reduced pressure to give **C118** as a crude product (135.3 mg, 0.83 mmol, 100%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.94 (s, 2H, Har), 5.41 (d, 1H, $J_{1,8}$ = 4.6 Hz, H1), 5.11 (d, 1H, $J_{3,3}$ = 12.2 Hz, H3), 4.97 (d, 1H, $J_{3,3}$ = 12.2 Hz, H3), 2.23 (s, 3H, H4a or H7b), 2.17 (s, 3H, H4a or H7b), 1.46 (d, 3H, $J_{8,1}$ = 4.6 Hz, H8).

1-(2-(Hydroxymethyl)-3,6-dimethylphenyl)prop-2-en-1-ol (C120).



Chemical Formula: $C_{12}H_{16}O_2$

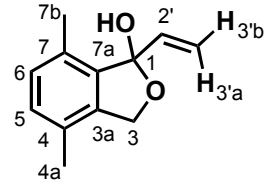
Molecular Weight: 192,25

To a solution of lactol **C114** (100.0 mg, 0.61 mmol, 1 equiv) in THF (5 mL) was added dropwise a solution of 1 M vinylmagnesium bromide in THF (0.67 mL, 0.67 mmol, 1.1 equiv) under argon at room temperature. After 3 h, the excess of vinylmagnesium bromide was quenched with a saturated aqueous solution of ammonium chloride. The mixture was stirred for 1 h at room temperature and the product was extracted with diethylether (3 X). After concentration, the crude product was chromatographied on silica gel (heptane/EtOAc 60:40) to give **C120** as an amorphous white solid (105.0 mg, 0.55 mmol, 90%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.01-6.93 (m, 2H, Har), 6.06 (ddd, 1H, $J_{2',3'a}$ = 17.1 Hz, $J_{2',3'b}$ = 10.4 Hz, $J_{2',1'}$ = 6.0 Hz, H2'), 5.28 (quint, 1H, $J_{1',2'}$ = 6.0 Hz, H1'), 5.09-4,99 (m, 2H, H3'), 4.91 (d, 1H, $J_{2'',2''}$ = 11.6 Hz, H2"), 4.53 (d, 1H, $J_{2'',2''}$ = 11.6 Hz, H2"), 3.96 (bd, 2H, OH), 2.35 (s, 3H, H3a or H6a), 2.25 (s, 3H, H3a or H6a).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 140.0 (C2'), 139.8 (Cq), 137.5 (Cq), 136.8 (Cq), 133.8 (Cq), 130.5 (Car), 130.2 (Car), 114.7 (C3'), 71.9 (C1'), 59.1 (C2"), 20.5 (C3a or C6a), 19.5 (C3a or C6a).

4,7-Dimethyl-1-vinyl-1,3-dihydroisobenzofuran-1-ol (C122).



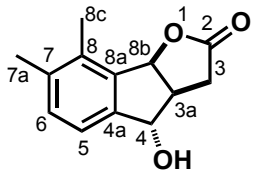
Chemical Formula: $C_{12}H_{14}O_2$

Molecular Weight: 190,24

To a solution of benzyl alcohol **C120** (50.0 mg; 0.26 mmol, 1 equiv) in $CHCl_3$ (10 mL) was added manganese dioxide (226.1 mg, 2.60 mmol, 10 equiv) at room temperature under argon. After 1 h, the solvent was evaporated and the crude product was directly chromatographied on silica gel (heptane/EtOAc 70:30). The obtained product isolated in small amount was characterized to be the lactol **C122**.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.14-7.00 (m, 2H, Har), 6.18 (dd, 1H, $J_{2',3'a}$ = 17.1 Hz, $J_{2',3'b}$ = 10.5 Hz, H2'), 5.50 (dd, 1H, $J_{3'a,2'}$ = 17.1 Hz, $J_{3'a,3'b}$ = 1.3 Hz, H3'a), 5.30 (dd, 1H, $J_{3'b,2'}$ = 10.5 Hz, $J_{3'b,3'a}$ = 1.3 Hz, H3'b), 5.14 (d, 1H, $J_{3,3}$ = 12.8 Hz, H3), 4.98 (d, 1H, $J_{3,3}$ = 12.8 Hz, H3), 3.03 (bs, 1H, OH), 2.35 (s, 3H, H4a or H7b), 2.22 (s, 3H, H4a or H7b).

(3a*S,4*S**,8b*S**)-7,8-Dimethyl-4-hydroxy-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C123).**

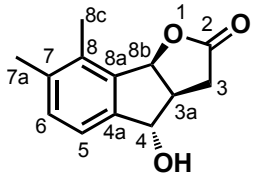


Chemical Formula: $C_{13}H_{14}O_3$
Molecular Weight: 218,25

To a stirred solution of the dichlorolactone **C166** and **C162** (94.0 mg, 0.33 mmol, 1 equiv) in dry methanol (5 mL) were added zinc dust (120.8 mg, 1.85 mmol, 5.6 equiv) and ammonium chloride (102.4 mg, 1.91 mmol, 5.8 equiv) at 0°C under argon. The resulting mixture was placed in an oil bath at 70°C and heated for 3 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was chromatographied on silica gel (EtOAc neat) to afford the title compound **C123** (70.0 mg, 0.32 mmol, 98%) as a white amorphous solid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 7.9 Hz, H6), 7.11 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 7.9 Hz, H5), 6.01 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 7.0 Hz, H8b), 4.98 (s, 1H, H4), 3.14-3.05 (m, 1H, H3a), 2.90 (bs, 1H, OH), 2.85 (dd, 1H, $J_{3,3}$ = 18.5 Hz, $J_{3,3a}$ = 10.5 Hz, H3), 2.85 (dd, 1H, $J_{3,3}$ = 18.5 Hz, $J_{3,3a}$ = 5.5 Hz, H3), 2.28 (s, 3H, H8c), 2.26 (s, 3H, H7a).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 177.0 (C2), 142.1 (C4a), 138.7 (C7), 137.7 (C8a), 135.5 (C8), 133.0 (C6), 122.4 (C5), 86.0 (C8b), 80.6 (C4), 47.8 (C3a), 33.5 (C3), 19.7 (C7a), 15.6 (C8c).
IR ν(film, cm^{-1}): 3390, 1760, 1155,1005, 921, 829.
MS (ESI): m/z 249.0 $[M + CH_3OH - H]^-$, 217 $[M - H]^-$.
HRMS (ESI): Calcd for $C_{13}H_{13}O_3$ $[M - H]^-$: 217.0865. Found: 217.0871.

(+)-(3a*S*,4*S*,8b*S*)-7,8-Dimethyl-4-hydroxy-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((+)-C123).

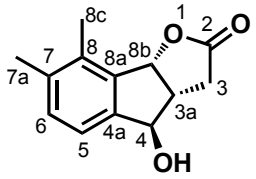


Chemical Formula: $C_{13}H_{14}O_3$
Molecular Weight: 218,25

Same procedure as for racemic **C123**.

Physical and spectral data were in accordance with racemic **C123**.
$[\alpha]_D^{24}$ 117.5.2 (*c* 1.03, $CHCl_3$).

(–)-(3a*R*,4*R*,8b*R*)-7,8-Dimethyl-4-hydroxy-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((–)-C123).

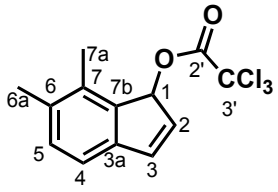


Chemical Formula: $C_{13}H_{14}O_3$
Molecular Weight: 218,25

Same procedure as for racemic **C123**.

Physical and spectral data were in accordance with racemic **C123**.
$[\alpha]_D^{24}$ -122.7 (*c* 1.03, $CHCl_3$).

1-(3',3',3'-Trichloroacetoxy-6,7-dimethyl)indene (C124).

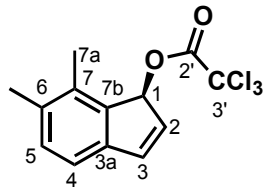


Chemical Formula: $C_{13}H_{11}Cl_3O_2$
Molecular Weight: 305,58

Pyridine (0.27 mL, 3.30 mmol, 1.2 equiv) was added to a mixture of indenol **C125** (440.0 mg, 2.75 mmol, 1 equiv) and trichloroacetic anhydride (0.60 mL, 3.30 mmol, 1.2 equiv) in THF (20 mL) under argon. After 15 min, the solvent was evaporated and the crude product was directly purified on silica gel(heptane neat) to afford the pure product **C124** (820.0 mg, 2.68 mmol, 98%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12 (d, 1H, $J_{5,4}$ = 7.3 Hz, H5), 7.02 (d, 1H, $J_{4,5}$ = 7.3 Hz, H4), 6.83 (dd, 1H, $J_{3,2}$ = 5.7 Hz, $J_{3,1}$ = 1.1 Hz, H3), 6.31 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 5.7 Hz, $J_{2,1}$ = 1.9 Hz, H2), 6.26 (bs, 1H, H1), 2.28 (s, 3H, H6a), 2.25 (s, 3H, H7a).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.6 (C2'), 140.9 (C3a), 138.1 (C7b), 137.0 (C3), 136.1 (C7), 134.3 (C6), 131.3 (C5), 129.9 (C2), 119.5 (C4), 81.9 (C1), 77.4 (C3'), 19.7 (C6a), 15.7 (C7a).
IR ν(film, cm^{-1}): 1758, 1226, 980, 926, 844, 824.
MS m/z 160.0 $[M + H - COCCl3]^+$.

(+)-(1*S*)-1-(3',3',3'-Trichloroacetoxy-6,7-dimethyl)indene ((+)-C124).



Chemical Formula: $C_{13}H_{11}Cl_3O_2$

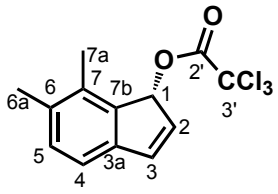
Molecular Weight: 305,58

Same procedure as for racemic **C124**.

Physical and spectral data were in accordance with racemic **C124**.

$[\alpha]_D^{26}$ 255.1 (*c* 1, $CHCl_3$).

(–)-(1*R*)-1-(3',3',3'-Trichloroacetoxy-6,7-dimethyl)indene ((–)-C124).



Chemical Formula: $C_{13}H_{11}Cl_3O_2$

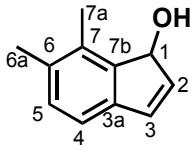
Molecular Weight: 305,58

Same procedure as for racemic **C124**.

Physical and spectral data were in accordance with racemic **C124**.

$[\alpha]_D^{26}$ -255.9 (*c* 1, $CHCl_3$).

6,7-Dimethylinden-1-ol (C125).



Chemical Formula: $C_{11}H_{12}O$
Molecular Weight: 160,21

Grubbs' I catalyst (172.0 mg, 0.21 mmol, 0.05 equiv) was added to a solution of allyl alcohol **C126** (787.0 mg, 4.18 mmol, 1 equiv) in dry and degassed CH_2Cl_2 (25 mL). The resulting mixture was stirred for 12 h at room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was directly chromatographied on silica gel (heptane/EtOAc 95:5) to give the pure indenol **C125** (590.0 mg, 3.68 mmol, 88%) as a white solid.

Mp: 92-94 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.04 (d, 1H, $J_{5,4}$ = 7.5 Hz, H5), 6.95 (d, 1H, $J_{4,5}$ = 7.5 Hz, H4), 6.65 (dd, 1H, $J_{3,2}$ = 5.7 Hz, $J_{3,1}$ = 1.3 Hz, H3), 6.30 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 5.7 Hz, $J_{2,1}$ = 1.3 Hz, H2), 5.22 (d, 1H, $J_{1,OH}$ = 10.0 Hz, H1), 2.39 (s, 3H, H7a), 2.27 (s, 3H, H6a), 1.40 (d, 1H, $J_{OH,1}$ = 10.0 Hz, OH).

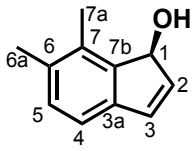
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 143.4 (C7b), 140.4 (C3a), 136.8 (C2), 135.5 (C6), 134.0 (C7), 133.0 (C3), 130.1 (C5), 118.9 (C4), 77.5 (C1), 19.9 (C6a), 15.3 (C7a).

IR ν(film, cm^{-1}): 3230, 1469, 1254, 1046, 969, 828, 714. `

MS (ESI): m/z 160.0 $[M]^+$.

HRMS (APCI): Calcd for $C_{11}H_{12}O$ $[M]^{+\cdot}$: 160.0888. Found: 160.0894

(+)-(1*S*)-6,7-Dimethylinden-1-ol ((+)-C125).



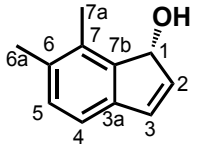
Chemical Formula: $C_{11}H_{12}O$
Molecular Weight: 160,21

Sodium methoxide (74 mg, 1.37 mmol, 1.1 equiv) was added in one portion to a solution of **(+)-C173** (251 mg, 1.24 mmol, 1 equiv) in methanol (10 mL) under argon at room temperature. After 1 h, the solvent was evaporated and the crude product was directly purified on silica gel (heptane/EtOAc 80:20) to afford pure **(+)-C125** (186 mg, 1.16 mmol, 94%) as a white solid.

Physical and spectral data were in accordance with racemic **C125**.

$[\alpha]_D^{24}$ 221.6 (*c* 1, $CHCl_3$).

(–)-(1*R*)-6,7-Dimethylinden-1-ol ((–)-C125).



Chemical Formula: $C_{11}H_{12}O$

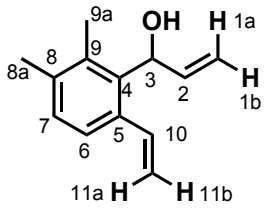
Molecular Weight: 160,21

Obtained by kinetic resolution of racemic acetate **C125**. See procedure for **(+)-C173**.

Physical and spectral data were in accordance with racemic **C125**.

$[\alpha]_D^{24}$ -223.8 (*c* 1, $CHCl_3$).

1-(2-Vinyl-8,9-dimethylphenyl)prop-2-en-1-ol (C126).



Chemical Formula: $C_{13}H_{16}O$

Molecular Weight: 188,27

To solution of benzaldehyde **C127** (924.0mg, 5.77 mmol, 1 equiv) in THF (35 mL) was added dropwise a solution of 1 M vinylmagnesium bromide in THF (6.34 mL, 6.34 mmol, 1.1 equiv) under argon at room temperature. After 3 h; the excess of vinylmagnesium bromide was quenched with a saturated aqueous solution of ammonium chloride. The resulting mixture was stirred for 1 h and the product was extracted with Et_2O (3 X). After evaporation, the residue was chromatographied on silica gel (heptane/EtOAc 90:10) to give the alcohol **C126** (985.0 mg, 5.23 mmol, 91%) as a hygroscopic solid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18 (d, 1H, $J_{6,7}$ = 7.9 Hz, H6), 7.17 (dd, 1H, $J_{10,11a}$ = 17.3 Hz, $J_{10,11b}$ = 10.9 Hz, H10), 7.07 (d, 1H, $J_{7,6}$ = 7.9 Hz, H7), 6.18 (ddd, 1H, $J_{2,1a}$ = 17.3 Hz, $J_{2,1b}$ = 10.5 Hz, $J_{2,3}$ = 4.3 Hz, H2), 5.80-5.75 (m, 1H, H3), 5.50 (dd, 1H, $J_{11a,10}$ = 17.3 Hz, $J_{11a,11b}$ = 1.7 Hz, H11a), 5.23 (dd, 1H, $J_{11b,10}$ = 10.9 Hz, $J_{11b,11a}$ = 1.7 Hz, H11b),5.21-5.14 (m, 2H, H1), 2.29 (s, 3H, H9a), 2.27 (s, 3H, H8a), 2.01 (d, 1H, $J_{OH,3}$ = 4.3 Hz, OH).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 139.5 (C2), 137.5 (C9), 137.3 (C8), 136.8 (C10), 136.0 (C4), 135.3 (C5), 129.8 (C7), 125.3 (C6), 116.1 (C11), 115.0 (C1), 72.0 (C3), 21.1 (C9a), 16.4 (C8a).

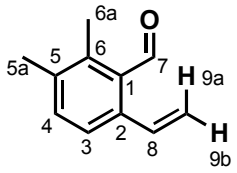
IR ν(film, cm^{-1}): 3356, 1475, 1445, 1384, 1022, 987, 913, 822.

MS (ESI): m/z 171.1 $[M + H - H_2O]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{13}H_{16}NaO$ $[M + Na]^+$: 211.1093. Found: 211.1095.

Anal.: Calcd for $C_{11}H_{12}O$: C, 82.94; H, 8.57; O, 8.50. Found: C, 83.13; H, 8.80; O, 8.42.

5,6-Dimethyl-2-vinylbenzaldehyde (C127).



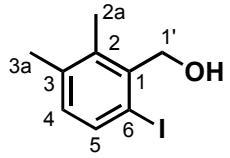
Chemical Formula: $C_{11}H_{12}O$

Molecular Weight: 160,21

A mixture of potassium vinyltrifluoroborate[255] (3.56 g, 26.57 mmol, 1.5 equiv), $PdCl_2$ (0.16 g, 0.89 mmol, 0.05 equiv), PPh_3 (0.70 mg, 2.66 mmol, 0.15 equiv), Cs_2CO_3 (17.31 g, 53.13 mmol, 3 equiv) in sealed flask undergoes vacuum / argon cycle (3 ×). Then, triflate **C160** (5.00 g, 17.71 mmol, 1 equiv) in THF/H_2O (9:1) (66 mL) was added to it under an argon flow. The resulting mixture was then heated at 85 °C for 24 h. It was then cooled to room temperature, diluted with H_2O and extracted with CH_2Cl_2 (3 X). The solvent was removed under reduced pressure, and the crude product was purified on silica gel (pentane/ Et_2O 95:5) to give the pure alkene **C127** (2.53 g, 15.79 mmol, 90%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10.55 (s, 1H, H7), 7.29 (d, 1H; $J_{4,3}$ = 7.9 Hz, H4), 7.23 (d, 1H, $J_{3,4}$ = 7.9 Hz, H3), 7.18 (dd, 1H, $J_{8,9a}$ = 17.3 Hz, $J_{8,9b}$ = 10.9 Hz, H8), 5.51 (dd, 1H, $J_{9a,8}$ = 17.3 Hz, $J_{9a,9b}$ = 1.1 Hz, H9a), 5.39 (dd, 1H, $J_{9b,8}$ = 10.9 Hz, $J_{9b,9a}$ = 1.1 Hz, H9b), 2.46 (s, 3H, H6a), 2.31 (s, 3H, H5a).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 194.9 (C7), 139.1 (C5), 138.3 (C6), 137.7 (C2), 135.0 (C8), 134.5 (C4), 132.9 (C1), 125.4 (C3), 118.5 (C9), 20.4 (C5a), 15.7 (C6a).
IR ν(film, cm^{-1}): 1686, 1472, 1385, 1226, 986, 829.
MS (ESI): m/z 178.0 $[M + H_2O]^+$, 160 $[M]^+$.
Anal.: Calcd for $C_{11}H_{12}O$: C, 82.46; H, 7.55; O, 9.99. Found: C, 82.42; H, 7.78; O, 9.79.

(6-iodo-2,3-dimethylphenyl)methanol (C133).



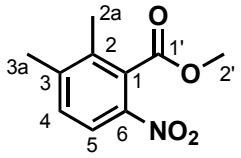
Chemical Formula: $C_9H_{11}IO$

Molecular Weight: 262,09

To a solution of ester **C131** (100.0 mg, 0.75 mmol, 1 equiv) in dry Et_2O (5 mL) was added dropwise a solution of LAH (14.1 mg, 0.37 mmol, 0.5 equiv) in the same solvent (2 mL) at -10°C under argon. After 5 min were added successively 14 µL of water, 14 µL of aqueous NaOH (15% solution), and 42 µL of water. The obtained solution was stirred for 45 min, and then it was filtered and evaporated. The pure product was obtained as a white solid which was dissolved in CH_2Cl_2 (5 mL) at room temperature under argon. Then were added iodine (186.3 mg, 0.73 mmol, 1 equiv) and trifluoroacetic acid silver salt (178.3 mg, 0.81 mmol, 1.1 equiv) and the resulting mixture was strirred overnight at room temperature. The crude product was purified by flash chromatography (heptane/EtOAc 50:50) to afford the good regioisomer **C133** as an amorphous white solid (19.7 mg, 0.80 mmol, 10%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 8.1 Hz, Har), 6.90 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 8.1 Hz, Har), 4.65 (s, 2H, H1'), 2.48 (s, 3H, H2a or H3a), 2.34 (s, 3H, H2a or H3a).

Methyl 2,3-dimethyl-6-nitrobenzoate (C136).



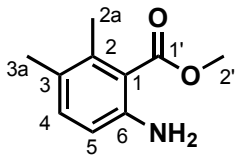
Chemical Formula: $C_{10}H_{11}NO_4$

Molecular Weight: 209,20

Sodium nitrate (3.40 g, 39.93 mmol, 3 equiv) was added to a solution of the benzoic acid **C134** (2.00 g, 13.31 mmol) in TFA (50 ml) at room temperature. The solution was stirred overnight and TFA was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc (50 mL??) and saturated aqueous $NaHCO_3$ solution (50 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (2 × 50 mL). The combined extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo.* The residue as a mixture of regioisomers was refluxed in thionyl chloride (7.98 mL, 109.38 mmol, 8 equiv) for 2 h under argon. $SOCl_2$ was evaporated *in vacuo* and methanol (50 mL) was added to the crude intermediate. The mixture was refluxed overnight. The reaction mixture was then cooled to room temperature and evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographied on silica gel (heptane/EtOAc 90:10) to afford the desired regioisomer **C136** (0.85 g, 4.04 mmol, 30%) was obtained as a pale yellow solid (analyses in accordance with the literature data).[282]

[282] Divekar, P. V.; Vining, L. C. *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 63-68.

Methyl 6-amino-2,3-dimethylbenzoate (C137).



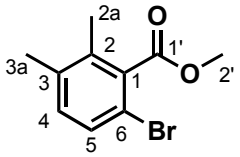
Chemical Formula: $C_{10}H_{13}NO_2$

Molecular Weight: 179,22

Method 1: A mixture containing the nitrobenzene **C136** (0.11 g, 0.53 mmol, 1 equiv) and tin (0.63 g, 5.30 mmol, 10 equiv) in ethanol (5 ml) and 12 N HCl (2 ml) was heated at reflux for 1 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, evaporated *in vacuo* to remove the ethanol and then adjusted to pH 8 by the addition of saturated $NaHCO_3$ aqueous solution. Insoluble tin salts were removed by filtration over celite. The mixture was extracted with EtOAc (3 × 25 mL), the combined extracts were dried over $MgSO_4$ and evaporated *in vacuo* to afford crude product which was purified on silica gel (heptane/EtOAc 95:5) to afford the pure amine **C137** (65 mg, 0.36 mmol, 69%) as a pale yellow oil (analyses in accordance with the literature data).[282]

Method 2: The nitrobenzene **C136** (0.50 g, 2.59 mmol, 1 equiv) was dissolved in methanol (10 mL) with Pd/C (10% in weight, 50 mg). The mixture was then flushed by H_2 and stirred under this atmosphere for 12 h. The reaction mixture was then filtered through a pad of celite and the solvent was evaporated *in vacuo*. The crude product was purified on silica gel (heptane/EtOAc 90:10). The pure amine **C137** (393.0 mg, 2.19 mmol, 92%) was obtained as a pale yellow oil (analyses in accordance with the literature data).[282]

Methyl 6-bromo-2,3-dimethylbenzoate (C138).

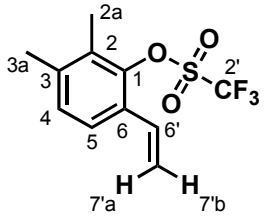


Chemical Formula: $C_{10}H_{11}BrO_2$

Molecular Weight: 243,10

HBr (48% in water, 8 mL) was added to amine **C137** (2.50 g, 13.95 mmol, 1 equiv), and the mixture was stirred vigorously. The slurry was further diluted with HBr (48% in water, 3.5 mL) and cooled (0 °C). A cooled (0 °C) solution of $NaNO_2$ (1.01 g, 14.65 mmol, 1.05 equiv) in water (1 mL) was added dropwise maintaining the temperature of the reaction mixture below 5°C. The resulting brownish red solution was stored in an ice bath and was added dropwise, to a refluxing solution (100°C) of CuBr (1.32 g, 9.21 mmol, 0.66 equiv) in HBr (48% in water, 3.5 mL). The color of the reaction mixture changed from deep purple to black and later to brown. Upon completion of the addition, heating was continued for 10 min. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with boiling Et_2O (100 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (5 × 250 mL) until extraction was complete (TLC control). The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, and evaporated. The crude product was then purified on silica gel (heptane/EtOAc 95:5) to afford the desired product **C138** (0.34 g, 1.40 mmol, 10%) (analyses in accordance with the literature data).[248]

2,3-Dimethyl-6-vinylphenyl trifluoromethanesulfonate (C140).



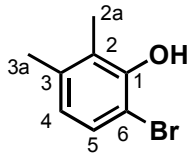
Chemical Formula: $C_{11}H_{11}F_3O_3S$

Molecular Weight: 280,26

A mixture of potassium vinyltrifluoroborate[255] (134.0 mg, 1.00 mmol, 1 equiv), $PdCl_2$ (8.9 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv), PPh_3 (39.3 mg, 0.15 mmol, 0.15 equiv), Cs_2CO_3 (977.5 mg, 3.00 mmol, 3 equiv) in sealed flask undergoes vacuum / argon cycle ((3 ×). Then, iodobenzene **C145** (380.1 mg, 1.00 mmol, 1 equiv) in THF/H_2O (9:1) (5.5 mL) was added to it under an argon flow. The whole mixture was then heated at 85°C for 24 h. It was then cooled to room temperature. The reaction mixture was diluted with H_2O, followed by extraction with CH_2Cl_2. The solvent was removed *in vacuo*, and the crude product was purified on silica gel (heptane/EtOAc 98:2) to give the product **C140** (228.1 mg, 0.60 mmol, 60%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 (d, 1H; $J_{ar,ar}$ = 8.1 Hz, Har), 7.13 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 8.1 Hz, Har), 6.90 (dd, 1H, $J_{6',7'a}$ = 17.5 Hz, $J_{6',7'b}$ = 10.9 Hz, H6'), 5.74 (d, 1H, $J_{7'a,6'}$ = 17.5 Hz, H7'a), 5.38 (d, 1H, $J_{7'b,6'}$ = 10.9 Hz, H7'b), 2.30 (s, 3H, H2a or H3a), 2.27 (s, 3H, H2a or H3a).

6-Bromo-2,3-dimethylphenol (C142).



Chemical Formula: C_8H_9BrO

Molecular Weight: 201,06

2,3-Dimethylphenol (5.00 g, 40.90 mmol, 1 equiv) and diisopropylamine (0.58 mL, 4.09 mmol, 0.1 equiv) were dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (50 mL), and a solution of *N*-bromosuccinimide (7.29 g, 40.90 mmol, 1 equiv) in anhydrous CH_2Cl_2 (200 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature and then treated with 50 ml of 2 M H_2SO_4. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 ×). The combined organic layers were washed with water and brine, and dried over $MgSO_4$. The solvent was evaporated to give a crude product, which was then purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 100:0). The pure product **C142** (5.58 g, 27.75 mmol, 68%) was obtained as a colorless oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.17 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 8.1 Hz, Har), 6.62 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 8.1 Hz, Har), 5.51 (s, 1H, OH), 2.22 (s, 3H, H2a or H3a), 2.21 (s, 3H, H2a or H3a).

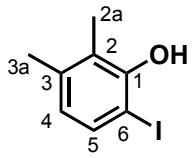
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 150.1 (C1), 138.1 (C2 or C3), 128.4 (Car), 124.6 (C2 or C3), 123.0 (Car), 107.7 (C6), 20.0 (C2a or C3a), 12.8 (C2a or C3a).

IR ν(film, cm^{-1}): 3511, 2922, 1574, 1475, 1453, 1240, 1075, 839, 787.

MS (ESI): m/z 199.0 $[M]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_8H_8Br(79)O$ $[M - H]^+$: 198.9759. Found: 198.9751.

6-Iodo-2,3-dimethylphenol (C143).

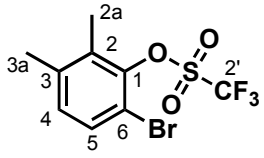


Chemical Formula: C_8H_9IO
Molecular Weight: 248,06

2,3-Dimethylphenol (5.00 g, 40.90 mmol, 1 equiv) and diisopropylamine (0.58 mL, 4.09 mmol, 0.1 equiv) were dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (50 mL), and a solution of *N*-iodosuccinimide (9.21 g, 40.90 mmol, 1 equiv) in anhydrous CH_2Cl_2 (200 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature and then treated with 50 ml of 2 M H_2SO_4. The layers were separated and the aqueous layer was extracted Et_2O (3 ×). The combined organic layers were washed with water and brine, and dried over $MgSO_4$. The solvent was evaporated to give a crude product, which was then purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 100:0). The pure product **C143** (8.15 g, 32.85 mmol, 80%) was obtained as an amorphous solid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 8.1 Hz, Har), 6.51 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 8.1 Hz, Har), 5.23 (s, 1H, OH), 2.23 (s, 6H, H2a and H3a).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 152.6 (C1), 139.2 (C2 or C3), 134.6 (Car), 124.1 (Car), 123.8 (C2 or C3), 83.0 (C6), 20.0 (C2a or C3a), 13.3 (C2a or C3a).
IR ν(film, cm^{-1}): 3486, 2918, 2857, 1568, 1448, 1307, 1235, 1072, 832, 787.
MS (ESI): m/z 247.0 $[M - H]^+$.
HRMS (ESI): Calcd for $C_8H_8I(127)O$ $[M - H]^+$: 246.9620. Found: 246.9611.

6-Bromo-2,3-dimethylphenyl trifluoromethanesulfonate (C144).

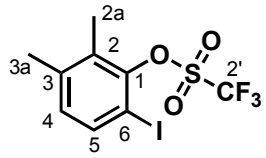


Chemical Formula: $C_9H_8BrF_3O_3S$
Molecular Weight: 333,12

Triflic anhydride (4.03 mL, 24 mmol, 1.2 equiv) was added to a mixture of bromobenzene **C142** (4.03 g, 20.00 mmol, 1 equiv) and pyridine (3.23 mL, 40.00 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 (200 mL) at 0°C. The mixture was then warmed to room temperature. After 1 h, the solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (heptane/EtOAc 95:5). The pure product **C144** (6.50 g, 19.50 mmol, 98%) was obtained a colorless oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 8.1 Hz, Har), 7.02 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 8.1 Hz, Har), 2.31 (s, 3H, H2a or H3a), 2.27 (s, 3H, H2a or H3a).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 145.6 (C1), 139.3 (C2 or C3), 132.7 (C2 or C3), 131.4 (Car), 130.6 (Car), 116.7 (C2'), 113.4 (C6), 20.3 (C2a or C3a), 14.8 (C2a or C3a).

6-Iodo-2,3-dimethylphenyl trifluoromethanesulfonate (C145).

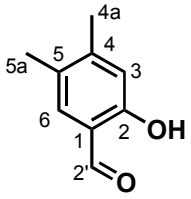


Chemical Formula: $C_9H_8F_3IO_3S$
Molecular Weight: 380,12

Triflic anhydride (1.10 mL, 6.53 mmol, 1.2 equiv) was added to a mixture of iodobenzene **C143** (1.35 g, 5.44 mmol, 1 equiv) and pyridine (0.88 mL, 10.88 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 (60 mL) at 0°C. After 1 h, the solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (heptane/EtOAc 95:5). The pure product **C145** (1.58 g, 4.16 mmol, 76%) was obtained a colorless oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 8.1 Hz, Har), 6.87 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 8.1 Hz, Har), 2.31 (s, 3H, H2a or H3a), 2.27 (s, 3H, H2a or H3a).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 148.3 (C1), 140.3 (C2 or C3), 137.8 (Car), 132.2 (C2 or C3), 131.0 (Car), 116.7 (C2'), 85.5 (C6), 20.1 (C2a or C3a), 15.0 (C2a or C3a).
IR ν(film, cm^{-1}): 2974, 1464, 1449, 1405, 1204, 1135, 1049, 907, 799.
MS (ESI): m/z 378.9 $[M - H]^+$.
HRMS (ESI): Calcd for $C_9H_7F_3I(127)O_3S$ $[M - H]^+$: 378.9113. Found: 378.9098.

2-Hydroxy-4,5-dimethylbenzaldehyde (C150).

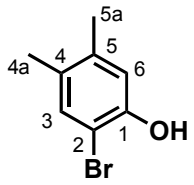


Chemical Formula: $C_9H_{10}O_2$
Molecular Weight: 150,17

To a solution of 3,4-dimethylphenol (5.00 g, 40.90 mmol, 1 equiv) in toluene (8.5 ml) was added tin(IV) chloride (0.48 mL, 4.09 mmol, 0.1 equiv) and tributylamine (3.90 mL. 16.36 mmol, 0.4 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 30 min before adding paraformaldehyde (23.44 g, 89.98 mmol, 2.2 equiv) and the resulting mixture was heated at reflux for 16 h. The mixture was then cooled, quenched with water (250 ml), acidified to pH 2 with concentrated HCl and extracted with CH_2Cl_2 (300 ml). The combined organic layers were dried, filtered evaporated under reduced pressure. The yellow residue was purified on silica gel (heptane/EtOAc 95 :5) to give the required aldehyde **C150** as a amorphous solid (0,61 g, 4.09 mmol, 9%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10.86 (s, 1H; H2'), 9.78 (s, 1H, OH), 7.24 (s, 1H, Har), 6.78 (s, 1H, Har), 2.29 (s, 3H, H4a or H5a), 2.24 (s, 3H, H4a or H5a).

2-Bromo-4,5-dimethylphenol (C153).



Chemical Formula: C_8H_9BrO

Molecular Weight: 201,06

Bromine (8.19 mL, 320.00 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 (320 mL) was added dropwise to a mixture of 3,4-dimethylphenol (19.55 g, 160.00 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1 L) and Et_2O (80 mL) at 0°C. After addition of bromine, the solvent was directly evaporated. NMR analysis showed that the product was obtained as a mixture of regioisomers in a ratio of 9 to 1 for the desired isomer. Recrystallization in pentane gave the desired pure regioisomer **C153** (28.95 g, 144 mmol, 90%) as white needles (analyses in accordance with the literature data).[259]

Mp: 76-78°C (lit. 77-79°C).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.17 (s, 1H, H3), 6.80 (s, 1H, H6), 5.16 (br s, 1H, OH), 2.16 (s, 3H, H4a), 2.15 (s, 3H, H5a).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 150.2 (C1), 138.1 (C4), 132.4 (C3), 130.4 (C5), 117.3 (C6), 106.7 (C2), 19.8 (C5a), 18.9 (C4a).

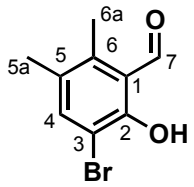
IR ν(film, cm^{-1}): 3324, 1604, 1503, 1402.

MS (ESI): m/z 199.0 $[M - H]^-$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_8H_9Br(79)O$ $[M - H]^-$: 198.9759. Found: 198.9762.

Anal.: Calcd for $C_8H_9Br(79)O$: C, 47.79; H, 4.51; O, 7.96. Found: C, 47.93; H, 4.40; O, 7.96.

3-Bromo-5,6-dimethyl-2-hydroxybenzaldehyde (C155).



Chemical Formula: $C_9H_9BrO_2$

Molecular Weight: 229,07

Ozone was bubbled through a stirred solution of alkene **C158** (25.02 g, 103.77 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (300 mL) at -78 °C until the solution turned green. O_2 was then bubbled through the solution until it turned yellow. Methyl sulfide (42.73 mL, 581.09 mmol, 5.6 equiv) was added via syringe and the reaction mixture warmed to room temperature and stirred for 12 h. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure and the residue was chromatographied on silica gel (heptane/EtOAc 95:5) to give the pure aldehyde **C155** (18.51 g, 80.80 mmol, 79%) as a yellow solid.

Mp: 104-106 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 12.50 (s, 1H, OH), 10.33 (s, 1H, H7), 7.55 (s, 1H, H4), 2.46 (s, 3H, H6a), 2.22 (s, 3H, H5a).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 195.6 (C7), 158.0 (C2), 142.1 (C4), 139.9 (C5), 129.4 (C6), 119.5 (C1), 108.2 (C3), 19.3 (C5a), 14.0 (C6a).

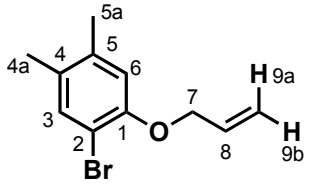
IR ν(film, cm^{-1}): 2902, 1645, 1441, 1280, 1243, 1200, 1075, 790, 728.

MS (ESI): m/z 227.0 $[M - H]^-$, 229 (98%).

HRMS (ESI): Calcd for C_9H_8BrO $[M - H]^-$: 226.9708. Found: 226.9711.

Anal.: Calcd for $C_{11}H_{13}BrO$: C, 47.19; H, 3.96; O, 13.97. Found: C, 47.08; H, 3.80; O, 14.03.

2-Bromo-4,5-dimethylphenol (C156).



Chemical Formula: $C_{11}H_{13}BrO$

Molecular Weight: 241,12

Allyl bromide (16.36 mL, 189.00 mmol, 1.26 equiv) was added to a mixture of phenol **C153** (30.16 g, 150.00 mmol, 1 equiv) and potassium carbonate (41.46 g, 300.00 mmol, 2 equiv) in acetone (150 mL) at room temperature under argon. The mixture was heated to reflux (100 °C) for 3 h. It was then cooled to room temperature and filtered through celite. After evaporation, the pure product **C156** (36.17 g, 150.00 mmol, 100%) was obtained as a colorless oil and used in the next step without further purification.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (s, 1H, H3), 6.68 (s, 1H, H6), 6.05 (ddt, $J_{8,9}$ = 17.3 Hz, $J_{8,9}$ = 10.5 Hz, $J_{8,7}$ = 4.9 Hz, 1H, H8), 5.45 (dq, $J_{9a,8}$ = 17.3 Hz, $J_{9a,9b}$ = 3.2 Hz, $J_{9a,7}$ = 1.5 Hz, 1H, H9), 5.26 (dq, $J_{9b,8}$ = 10.5 Hz, $J_{9b,9a}$ = 3.2 Hz, $J_{9b,7}$ = 1.5 Hz, 1H, H9b), 4.55 (dt, $J_{7,8}$ = 4.9 Hz, $J_{7,9}$ = 1.5 Hz, 2H, H7), 2.19 (s, 3H, H4a), 2.15 (s, 3H, H5a).

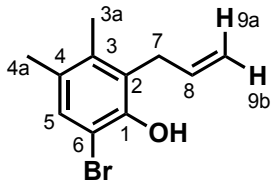
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 153.0 (C1), 136.9 (C4), 134.1 (C3), 133.1 (C8), 130.6 (C5), 117.7 (C9), 115.7 (C6), 109.0 (C2), 70.2 (C7), 20.1 (C5a), 18.8 (C4a).

IR ν(film, cm^{-1}): 1598, 1495, 1450.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{11}H_{13}BrNaO$ $[M + Na]^+$: 263.0047. Found: 263.0037.

Anal.: Calcd for $C_{11}H_{13}BrO$: C, 54.79; H, 5.43; O, 6.64. Found: C, 54.64; H, 5.38; O, 6.71.

2-Allyl-6-bromo-4,5-dimethylphenol (C157).



Chemical Formula: $C_{11}H_{13}BrO$

Molecular Weight: 241,12

Diethylaluminium chloride (22.58 mL, 180.00 mmol, 1.2 equiv) was added to a mixture of allylether **C156** (36.17 g, 150.00 mmol, 1equiv) in hexane under argon at room temperature. The reaction mixture was stirred for 6 h (after 1 h, a white precipitate appeared). The reaction mixture was then cooled to 0 °C, quenched with HCl (1N) and the mixture extracted with Et_2O (3 X). The combined organic layers were dried ($MgSO_4$), evaporated and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 95:5) to afford the pure product **C157** (36.17 g, 150.00 mmol, 100%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12 (s, 1H, H3), 5.91 (ddt, 1H, $J_{8,9}$ = 17.0 Hz, $J_{8,9}$ = 10.2 Hz, $J_{8,7}$ = 5.9 Hz, H8), 5.35 (s, 1H, OH), 4.99 (dq, 1H, $J_{9b,8}$ = 10.2 Hz, $J_{9b,9a}$ = 3.4 Hz, $J_{9b,7}$ = 1.7 Hz, H9b), 4.93 (dq, 1H, $J_{9a,8}$ = 17.0 Hz, $J_{9a,9a}$ = 3.4 Hz, $J_{9a,7}$ = 1.7 Hz, H9a), 3.48 (dt, 2H, $J_{7,8}$ = 5.9 Hz, $J_{7,9}$ = 1.7 Hz, H7), 2.18 (s, 3H, H4a), 2.12 (s, 3H, H3a).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 148.4 (C1), 136.6 (C4), 135.7 (C8), 130.4 (C3), 130.3 (C5), 125.9 (C6),115.2 (C9),107.1 (C2), 31.8 (C7), 20.1 (C4a), 15.6 (C3a).

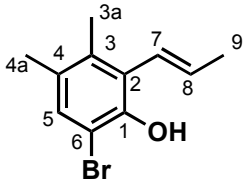
IR ν(film, cm^{-1}): 3509, 1636, 1458, 1305, 1247, 1179, 908.

MS (ESI): *m/z* 241.1 $[M]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{11}H_{13}BrO$ $[M - H]^+$: 239.0072. Found: 239.0112.

Anal.: Calcd for $C_{11}H_{13}BrO$: C, 54.79; H, 5.43; O, 6.64. Found: C, 54.87; H, 5.41; O, 6.55.

6-bromo-3,4-dimethyl-2-prop-1'-enylphenol (C158).



Chemical Formula: $C_{11}H_{13}BrO$

Molecular Weight: 241,12

t-BuOK (67.33 g, 600.00 mmol, 4 equiv) was added portionwise to a mixture of bromophenol **C157** (36.17 g, 150.00 mmol, 1 equiv) in THF (700 mL) under argon at room temperature. The reaction was stirred at this temperature for 48 h. It was then quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl, and extracted with Et_2O (3 X). After evaporation of the solvent, the crude product was purified on silica gel (heptane/EtOAc 95:5) to give the pure alkene **C158** (32.60 g, 135.20 mmol, 90%) as a white hygroscopic solid.

Mp: 63-65 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.14 (s, 1H, H5), 6.33 (dd, 1H, $J_{7,8}$ = 16.0 Hz, $J_{7,9}$ = 1.5 Hz, H7), 5.98 (dq, 1H, $J_{8,7}$ = 16.0 Hz, $J_{8,9}$ = 6.6 Hz, H8), 5.57 (s, 1H, OH), 2.16 (s, 3H, H4a), 2.12 (s, 3H, H3a), 1.94 (dd, 3H, $J_{9,8}$ = 6.6 Hz, $J_{9,7}$ = 1.5 Hz, H9).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 147.8 (C1), 135.3 (C4), 133.2 (C8), 131.4 (C5), 130.0 (C3), 125.9 (C6), 125.8 (C2), 125.6 (C7), 19.9 (C4a), 19.3 (C9), 16.8 (C3a).

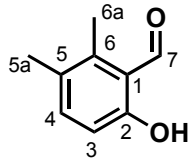
IR ν(film, cm^{-1}): 3488, 1447, 1232, 1163, 982.

MS (ESI): m/z 239.0 $[M - H]^-$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{11}H_{12}BrO$ $[M - H]^-$: 239.0072. Found: 239.0088.

Anal.: Calcd for $C_{11}H_{13}BrO$: C, 54.79; H, 5.43; O, 6.64. Found: C, 54.99; H, 5.44; O, 6.51.

5,6-Dimethyl-2-hydroxybenzaldehyde (C159).



Chemical Formula: $C_9H_{10}O_2$

Molecular Weight: 150,17

Bromophenol **C155** (18.51 g, 80.81 mmol, 1 equiv) and triethylamine (112.6 mL, 808.05 mmol, 10 equiv) were dissolved in methanol (500 mL) under argon. The mixture undergoes vacuum / argon cycles (3 ×). Then, the palladium on carbon (10% in weight, 1.85 g) was added to the mixture under argon flush. The mixture was then flushed by H_2 and kept under H_2 for 2 h. The crude mixture was filtered through a pad of celite and the solvent was evaporated *in vacuo*. The crude product was purified on silica gel (heptane/EtOAc 95:5) to give the pure product **C159** (10.52 g, 70.05 mmol, 87%) as a pale yellow solid.

Mp: 62-64 °C.

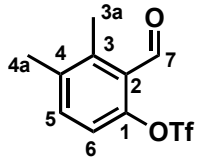
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 11.90 (s, 1H, OH), 10.39 (s, 1H, H7), 7.27 (d, 1H, $J_{4,3}$ = 8.7 Hz, H4), 6.71 (d, 1H, $J_{3,4}$ = 8.7 Hz, H3), 2.48 (s, 3H, H6a), 2.22 (s, 3H, H5a).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 195.8 (C7), 161.5 (C2), 139.8 (C6), 139.6 (C4), 127.6 (C5), 118.6 (C1), 115.1 (C3), 19.3 (C5a), 13.9 (C6a).

IR ν(film, cm^{-1}): 3352, 3050 1648, 1465, 1278, 1197, 1164, 783.

Anal.: Calcd for $C_9H_{10}O$: C, 71.97; H, 6.71; O, 21.31. Found: C, 71.89; H, 6.63; O, 21.07.

2-Formyl-3,4-dimethylphenyltrifluoromethanesulfonate (C160).



Chemical Formula: $C_{10}H_9F_3O_4S$

Molecular Weight: 282,24

Triflic anhydride (13.14 mL, 78.23 mmol, 1.2 equiv) was added to a mixture of phenol **C159** (9.79 g, 65.19 mmol, 1 equiv) and pyridine (10.52 mL, 130.39 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 (150 mL) at 0 °C under argon. The mixture was then warmed to room temperature. After 1 h, the solvent was evaporated and the crude product was directly chromatographied (hetpane/EtOAc 95:5). The pure product **C160** (13.52 g, 47.90 mmol, 74%) was obtained a colorless oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10.48 (s, 1H, H7), 7.40 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 7.9 Hz, H5), 7.12 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 7.9 Hz, H6), 2.52 (s, 3H, H3a), 2.34 (s, 3H, H4a).

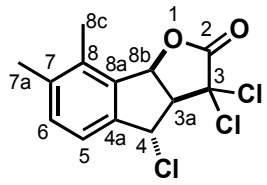
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 189.6 (C7), 149.1 (C1), 141.6 (C4), 139.2 (C3), 135.7 (C5), 127.4 (C2), 119.4 (C6), 126.7 (CF_3), 20.4 (C4a), 16.1 (C3a).

IR ν(film, cm^{-1}): 1699, 1600, 1422, 1204, 1136, 843.

MS (ESI): m/z 305.0 $[M + Na]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{10}H_9F_3NaO_4S$ $[M + Na]^+$: 305.0058. Found: 305.0057.

(3a*R,4*S**,8b*S**)-7,8-Dimethyl-3,3,4-Trichloro-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C161).**



Chemical Formula: $C_{13}H_{11}Cl_3O_2$

Molecular Weight: 305,58

A solution of commercial CuCl (5.0 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv) and dHbipy (19.0 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv) in degassed dichloroethane (2 mL) was prepared and stirred at room temperature under argon. The solution turned to dark brown after 10 min and a solution of trichloroester **C124** (328.0 mg, 1.07 mmol, 1 equiv) in degassed dichloroethane (4 mL) was added. The mixture was heated at 90°C for 6 h, cooled to RT and the solvent evaporated under reduced pressure. The crude product was directly chromatographied on silica gel (heptane/EtOAc 95:5). The tricycle **C161** (271 mg, 0.89 mmol, 83%) was obtained as a white solid.

Mp: 135-137 °C.

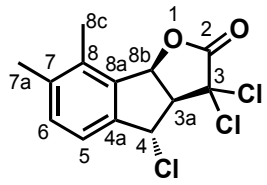
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 7.9 Hz, H6), 7.20 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 7.9 Hz, H5), 6.03 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 5.8 Hz, H8b), 5.40 (d, 1H, $J_{4,3a}$ = 5.8 Hz, H4), 3.98 (t, 1H, $J_{3a,4} = J_{3a,8b}$ = 5.8 Hz, H3a), 2.34 (s, 3H, H10), 2.31 (s, 3H, H9).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.1 (C2), 140.3 (C4a), 139.1 (C7), 135.2 (C8), 133.9 (C8a), 133.8 (C6), 122.7 (C5), 82.3 (C8b), 78.9 (C3), 66.0 (C3a), 60.6 (C4), 19.6 (C9), 15.4 (C10).

IR ν(film, cm^{-1}): 1794, 1481, 1161, 955, 825.

Anal.: Calcd for $C_{13}H_{11}Cl_3O$: C, 51.10; H, 3.63; O, 10.47. Found: C, 51.05; H, 3.56; O, 10.32

(+)-(3a*R*,4*S*,8b*S*)-7,8-Dimethyl-3,3,4-Trichloro-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((+)-C161).

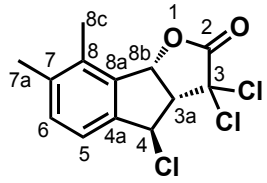


Chemical Formula: $C_{13}H_{11}Cl_3O_2$
Molecular Weight: 305,58

Same procedure as for racemic **C161**.

Physical and spectral data were in accordance with racemic **C161**.
$[\alpha]_D^{24}$ +125.2 (*c* 1.03, $CHCl_3$).

(–)-(3a*S*,4*R*,8b*R*)-7,8-Dimethyl-3,3,4-Trichloro-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((–)-C161).

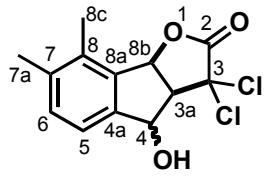


Chemical Formula: $C_{13}H_{11}Cl_3O_2$
Molecular Weight: 305,58

Same procedure as for racemic **C161**.

Physical and spectral data were in accordance with racemic **C161**.
$[\alpha]_D^{24}$ –130.5 (*c* 1.03, $CHCl_3$).

(3a*S,4*RS**,8b*S**)-7,8-Dimethyl-3,3-dichloro-4-hydroxy-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C166/C162).**



Chemical Formula: $C_{13}H_{12}Cl_2O_3$
Molecular Weight: 287,14

Benzylic chloride **C161** (271.0 mg, 0.89 mmol, 1 equiv) was added to a mixture of water (2 mL) and HFIP (2 mL). The mixture was heated to 90°C for 1 h. The solvent was evaporated and the crude product was directly purified on silica gel (heptane/EtOAc 60:40) to give the pure alcohols **C166 and C162** (255.0 mg, 0.89 mmol, 100%) in a mixture of 2 diastereoisomers (ratio 9:1) as a hygroscopic and amorphous solid.

Major isomer (*trans* diastereoisomer)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 7.7 Hz, H6), 7.16 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 7.7 Hz, H5), 5.98 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 5.8 Hz, H8b), 5.40 (d, 1H, $J_{4,3a}$ = 5.8 Hz, H4), 3.62 (t, 1H, $J_{3a,4}$ = 5.8 Hz, $J_{3a,8b}$ = 5.8 Hz, H1), 2.33 (s, 3H, H10), 2.30 (s, 3H, H9).

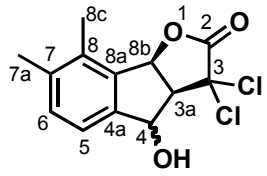
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.7 (C2), 142.3 (C8), 138.7 (C7 or C8a), 135.5 (C4a), 133.7 (C6), 132.2 (C7 or C8a), 121.9 (C5), 82.4 (C8b), 80.0 (C3), 77.2 (C4), 66.0 (C3a), 19.8 (C9), 15.5 (C10).

IR ν (film, cm^{-1}): 3404, 1790, 1702, 1223,1163, 954, 829.

MS (ESI): *m/z* 309.0 $[M + Na]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{13}H_{12}Cl_2NaO_3$ $[M + Na]^+$: 309.0061. Found: 309.0059.

(+)-(3a*S*,4*RS,8b*S*)-7,8-Dimethyl-3,3-dichloro-4-hydroxy-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((+)-C166/(+)-C162).**

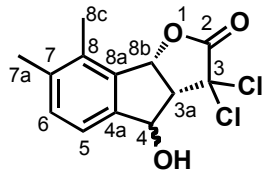


Chemical Formula: $C_{13}H_{12}Cl_2O_3$
Molecular Weight: 287,14

Same procedure as for racemic **C166 and C162**.

Physical and spectral data were in accordance with racemic **C166 and C162**.

(–)-(3a*R*,4*RS,8b*R*)-7,8-Dimethyl-3,3-dichloro-4-hydroxy-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((–)-C166/(–)-C162).**



Chemical Formula: $C_{13}H_{12}Cl_2O_3$

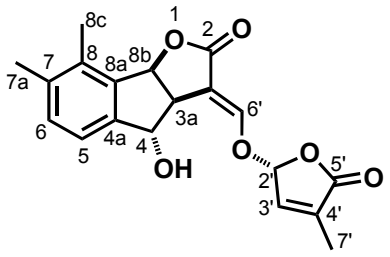
Molecular Weight: 287,14

Same procedure as for racemic **C166 and C162**.

Physical and spectral data were in accordance with racemic **C166 and C162**.

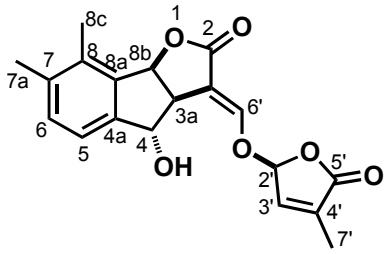
(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-7,8-Dimethyl-4-hydroxy-3-((((*R**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (C169).**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-7,8-Dimethyl-4-hydroxy-3-((((*S**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (A11).**



Chemical Formula: $C_{19}H_{18}O_6$

Molecular Weight: 342,34



Chemical Formula: $C_{19}H_{18}O_6$

Molecular Weight: 342,34

Potassium *tert*-butoxide (67.9 mg, 0.61 mmol, 2.2 equiv) was added to a mixture of lactone **C123** (60.0 mg, 0.28 mmol, 1 equiv) and ethyl formate (0.23 mL, 2.80 mmol, 10 equiv) in THF (1 mL) at -78 °C under argon. It was then warmed to -40 °C and was stirred for 6 h at this temperature. The mixture was then cooled to -60 °C and (±)-4-bromo-2-methyl-2-buten-4-olide[76] **A61** (99.8 mg, 0.56 mmol, 2.05 equiv) was gradually added. The mixture was then warmed to room temperature. The reaction was quenched with AcOH (1 mL) after 12 h at this temperature. The solvent was evaporated and the crude product was purified on preparative thin layer chromatography (heptane/EtOAc 50:50) to afford the two diastereomers as two pure fractions (F1 = **C169**: 36.0 mg, 0.11 mmol, 38%; F2 = **A11**: 36.0 mg, 0.11 mmol, 38%) as colorless oil.

- **C169**:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54 (d, 1H, $J_{6',3a}$ = 2.6 Hz, H6'), 7.25 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 7.7 Hz, H6), 7.17 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 7.7 Hz, H5), 7.00 (t, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',7'}$ = 1.5 Hz, H3'), 6.24 (t, 1H, $J_{2',3} = J_{2',7'}$ = 1.5 Hz, H2'), 6.15 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 7.5 Hz, H8b), 5.27 (d, 1H, $J_{4,3a}$ = 5.8 Hz, H4), 3.81 (ddd, 1H, $J_{3a,8b}$ = 7.5 Hz, $J_{3a,4}$ = 5.8 Hz, $J_{3a,6'}$ = 2.6 Hz, H3a), 2.37 (s, 3H, H8c), 2.31 (s, 3H, H7a), 2.08 (d, 1H, OH), 2.05 (t, 3H, $J_{7',2'} = J_{7',3'}$ = 1.5 Hz,. H7').

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.0 (C2), 170.2 (C5'), 151.5 (C6'), 141.9 (C4a or C8), 141.0 (C3'), 139.0 (C7 or C8a), 138.4 (C7 or C8a), 136.6 (C4'), 135.7 (C4a or C8), 132.9 (C6), 122.5 (C5), 110.9 (C3), 100.7 (C2'), 84.2 (C8b), 80.3 (C4), 50.8 (C3a), 19.8 (C7a), 15.8 (C8c), 11.1 (C7').

IR ν(film, cm^{-1}): 3437, 1780, 1740,1677, 1334, 1186, 1092, 1016, 957.

MS (ESI): *m/z* 365.0 $[M + Na]^+$, 343 $[M + H]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{19}H_{18}NaO_6$ $[M + Na]^+$: 365.1001. Found: 365.1010.

- **A11**:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (d, 1H, $J_{6',3a}$ = 2.6 Hz, H6'), 7.23 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 7.7 Hz, H6), 7.16 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 7.7 Hz, H5), 6.99 (t, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',7'}$ = 1.5 Hz, H3'), 6.22 (t, 1H, $J_{2',3'} = J_{2',7'}$ = 1.5 Hz, H2'), 6.15 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 7.5 Hz, H8b), 5.25 (d, 1H, $J_{4,3a}$ = 5.8 Hz, H4), 3.81 (ddd, 1H, $J_{3a,8b}$ = 7.5 Hz, $J_{3a,4}$ = 5.8 Hz, $J_{3a,6'}$ = 2.6 Hz, H3a), 2.37 (s, 3H, H8c), 2.30 (s, 3H, H7a), 2.06 (d, 1H, OH), 2.05 (t, 3H, $J_{7',2'} = J_{7',3'}$ = 1.5 Hz, H7').

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.0 (C2), 170.3 (C5'), 151.8 (C6'), 141.9 (C4a or C8), 141.1 (C3'), 138.9 (C7 or C8a), 138.3 (C7 or C8a), 136.4 (C4'), 135.6 (C4a or C8), 132.9 (C6), 122.6 (C5), 110.8 (C3), 100.9 (C2'), 84.3 (C8b), 80.2 (C4), 50.6 (C3a), 19.8 (C7a), 15.8 (C8c), 11.0 (C7').

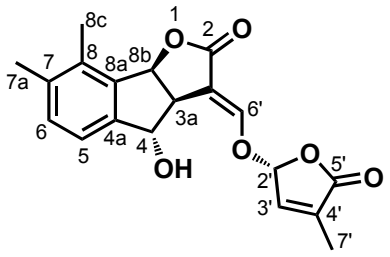
IR ν(film, cm^{-1}): 3333, 1781, 1737,1675, 1329, 1183, 953.

MS (ESI): *m/z* 365.0 $[M + Na]^+$, 343 $[M + H]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{19}H_{18}NaO_6$ $[M + Na]^+$: 365.1001. Found: 365.1015.

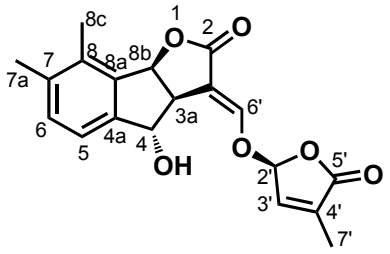
(+)-(3a*S*,4*S*,8b*S*,*E*)-7,8-Dimethyl-4-hydroxy-3-((((*R*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((+)-C169).

(+)-(3a*S*,4*S*,8b*S*,*E*)-7,8-Dimethyl-4-hydroxy-3-((((*S*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((+)-A11).



Chemical Formula: $C_{19}H_{18}O_6$

Molecular Weight: 342,34



Chemical Formula: $C_{19}H_{18}O_6$

Molecular Weight: 342,34

Same procedure as racemic **C169** and **A11.**

- **(+)-C169**:

Physical and spectral data were in accordance with **C169**.

$[\alpha]_D^{24}$ +178.6 (*c* 1, $CHCl_3$).

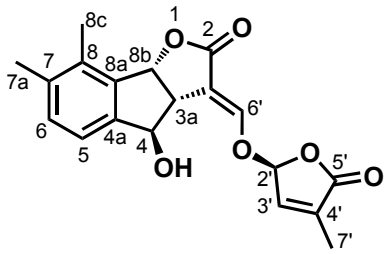
- **(+)-A11**:

Physical and spectral data were in accordance with **A11**.

$[\alpha]_D^{26}$ +162.7 (*c* 1, $CHCl_3$).

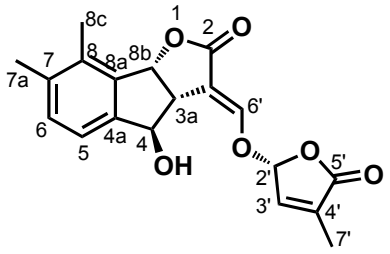
(–)-(3a*R*,4*R*,8b*R*,*E*)-7,8-Dimethyl-4-hydroxy-3-((((*S*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((–)-C169).

(–)-(3a*R*,4*R*,8b*R*,*E*)-7,8-Dimethyl-4-hydroxy-3-((((*R*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one ((–)-A11).



Chemical Formula: $C_{19}H_{18}O_6$

Molecular Weight: 342,34



Chemical Formula: $C_{19}H_{18}O_6$

Molecular Weight: 342,34

Same procedure as racemic C169 and **A11.**

- **(–)-C169:**

Physical and spectral data were in accordance with **C169.**

$[\alpha]_D^{26}$ –176.4 (*c* 1.7, $CHCl_3$).

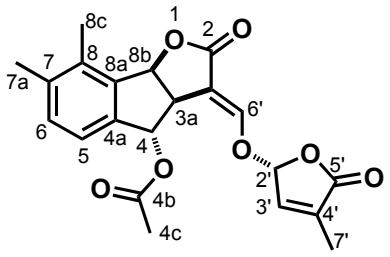
- **(–)-A11:**

Physical and spectral data were in accordance with **A11.**

$[\alpha]_D^{26}$ –164.2 (*c* 2.2, $CHCl_3$).

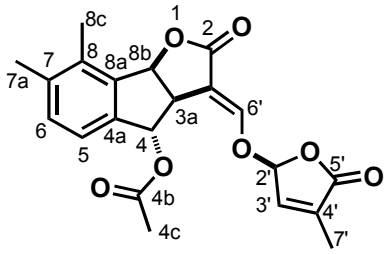
(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-7,8-Dimethyl-3-((((*R**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl acetate (C170).**

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-7,8-Dimethyl-3-((((*S**)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl acetate (C171).**



Chemical Formula: $C_{21}H_{20}O_7$

Molecular Weight: 384,38



Chemical Formula: $C_{21}H_{20}O_7$

Molecular Weight: 384,38

To a mixture of solanacol **C169** and 2'-*epi*-solanacol **A11** (50.0 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) in dry pyridine (1 mL) was added acetic anhydride (0.5 mL). The mixture was stirred overnight. After 12 h, the solvent was evaporated and the crude product was purified on silica gel (heptane/EtOAc 70:30). Two fractions corresponding to the 2 epimers were collected in pure form (F1= **C170**: 27.0 mg, 0.07 mmol, 48%; F2 = **C171**: 25.3 mg, 0.07 mmol, 45%) as amorphous white solids.

- **C170:**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59 (d, 1H, $J_{6',3a}$ = 2.6 Hz, H6'), 7.20 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 7.7 Hz, Har), 7.11 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 7.7 Hz, Har), 6.99 (t, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',7'}$ = 1.3 Hz, H3'), 6.40 (bs, 1H, H4), 6.16 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 7.5 Hz, H8b), 6.15 (d, 1H, $J_{2',3'}$ = 1.3 Hz, H2'), 3.84 (dt, 1H, $J_{3a,8b}$ = 7.5 Hz, $J_{3a,4} = J_{3a,6'}$ = 2.6 Hz, H3a), 2.35 (s, 3H, H7a or H8c), 2.28 (s, 3H, H7a or H8c), 2.03 (bs, 3H, H4c), 2.02 (d, 3H, $J_{7',3'}$ = 1.3 Hz, H7').

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.4 (C2, C4b or C5'), 170.3 (C2, C4b or C5'), 170.1 (C2, C4b or C5'), 152.8 (C6'), 141.2 (C3'), 139.6 (C4', C4a, C7, C8 or C8a), 139.5 (C4', C4a, C7, C8 or C8a), 138.6 (C4', C4a, C7, C8 or C8a), 135.9 (C4', C4a, C7, C8 or C8a), 135.7 (C4', C4a, C7, C8 or C8a), 132.8 (C5 or C6), 123.5 (C5 or C6), 109.5 (C3), 100.8 (C2'), 83.9 (C8b), 79.6 (C4), 47.4 (C3a), 21.5 (C4c), 19.8 (C7a or C8c), 15.9 (C7a or C8c), 10.9 (C7').

IR ν(film, cm^{-1}): 2926, 1785, 1745, 1681, 1372, 1233, 1014, 751.

MS (ESI): *m/z* 385.1 $[M + H]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{21}H_{21}O_7$ $[M + H]^+$: 385.1287. Found: 385.1287.

- **C171:**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (d, 1H, $J_{6',3a}$ = 2.4 Hz, H6'), 7.17 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 7.7 Hz, Har), 7.10 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 7.7 Hz, Har), 6.96 (s, 1H, H3'), 6.32 (s, 1H, H4), 6.19 (s, 1H, H2'), 6.14 (d, 1H, $J_{8b,3a}$ = 7.5 Hz, H8b), 3.84 (d, 1H, $J_{3a,8b}$ = 7.5 Hz, H3a), 2.33 (s, 3H, H7a or H8c), 2.26 (s, 3H, H7a or H8c), 2.01 (bs, 3H, H7'), 2.00 (s, 3H, H4c).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.6 (C2, C4b or C5'), 170.3 (C2, C4b or C5'), 170.1 (C2, C4b or C5'), 151.5 (C6'), 141.1 (C3'), 139.4 (C4', C4a, C7, C8 or C8a), 139.3 (C4', C4a, C7, C8 or C8a), 138.5 (C4', C4a, C7, C8 or C8a), 136.4 (C4', C4a, C7, C8 or C8a), 135.5 (C4', C4a, C7, C8 or C8a), 132.7 (C5 or C6), 123.6 (C5 or C6), 109.7 (C3), 100.1 (C2'), 83.9 (C8b), 79.6 (C4), 47.5 (C3a), 21.3 (C4c), 19.8 (C7a or C8c), 15.8 (C7a or C8c), 11.0 (C7').

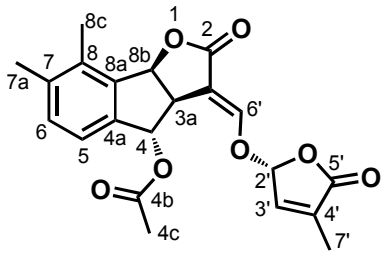
IR ν(film, cm^{-1}): 2924, 1783, 1747, 1682, 1372, 1231, 1015, 750.

MS (ESI): *m/z* 385.1 $[M + H]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{21}H_{21}O_7$ $[M + H]^+$: 385.1287. Found: 385.1289.

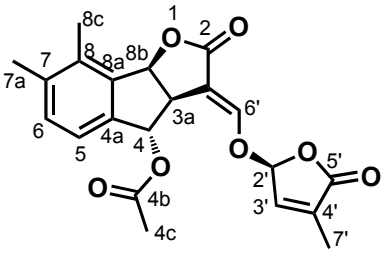
(+)-(3a*S*,4*S*,8b*S*,*E*)-7,8-Dimethyl-3-((((*R*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl acetate ((+)-C170).

(+)-(3a*S*,4*S*,8b*S*,*E*)-7,8-Dimethyl-3-((((*S*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl acetate ((+)-C170).



Chemical Formula: $C_{21}H_{20}O_7$

Molecular Weight: 384,38



Chemical Formula: $C_{21}H_{20}O_7$

Molecular Weight: 384,38

Same procedure as racemic **C170** and **C171.**

- **(+)-C170:**

Physical and spectral data were in accordance with **C170.**

$[\alpha]_D^{26}$ +99.6 (*c* 2.34, $CHCl_3$).

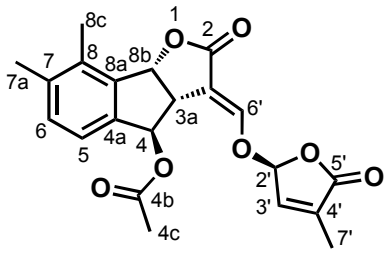
- **(+)-C171:**

Physical and spectral data were in accordance with **C171.**

$[\alpha]_D^{27}$ +52.1 (*c* 3.11, $CHCl_3$).

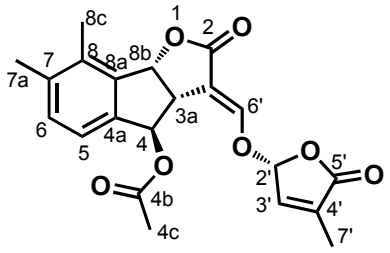
(–)-(3a*R*,4*R*,8b*R*,*E*)-7,8-Dimethyl-3-((((*S*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl acetate ((–)-C170).

(–)-(3a*R*,4*R*,8b*R*,*E*)-7,8-Dimethyl-3-((((*R*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)oxy)methylene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-4-yl acetate ((–)-C171).



Chemical Formula: $C_{21}H_{20}O_7$

Molecular Weight: 384,38



Chemical Formula: $C_{21}H_{20}O_7$

Molecular Weight: 384,38

Same procedure as racemic **C170**and **C171.**

- **(–)-C170:**

Physical and spectral data were in accordance with **C170.**

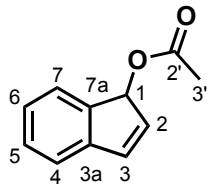
$[\alpha]_D^{27}$ –88.4 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

- **(–)-C171:**

Physical and spectral data were in accordance with **C171.**

$[\alpha]_D^{27}$ –52.8 (*c* 1.1, $CHCl_3$).

1-Acetoxyindene (C172).



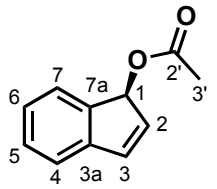
Chemical Formula: $C_{11}H_{10}O_2$

Molecular Weight: 174,20

Method 1: Triethylamine (3.82 mL, 27.36 mmol, 1.80 equiv), acetic anhydride (1.51 mL, 16.45 mmol, 1.05 equiv), and DMAP (93 mg, 0.76 mmol, 0.05 equiv) were successively added to a solution of indenol **C4** (2.01 g, 15.20 mmol, 1 equiv) in dry THF (50 mL) at 0°C. After 1 h, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and the product was extracted with CH_2Cl_2. After evaporation, the crude product was purified on silica gel (heptane/EtOAc 98:2) to afford the pure product **C172** (2.34 g, 13.43 mmol, 88%) as a colorless oil (analyses in accordance with the literature data).[268a]

Method 2: Grubbs' 1st generation catalyst (515 mg, 0.62 mmol, 0.05 equiv) was added under argon to a solution of allyl alcohol **C14** (2.00 g, 12.48 mmol, 1 equiv) in dry and degassed toluene (50 mL). The mixture was stirred at room temperature for 12 h. After cooling to 0°C, triethylamine (3.12 mL, 22.47 mmol, 1.80 equiv), acetic anhydride (1.27 mL, 13.48 mmol, 1.05 equiv), and DMAP (76 mg, 0.64 mmol, 0.05 equiv) were successively added. After 1 h, the reaction was quenched with a saturated solution of NH_4Cl and the product was extracted with CH_2Cl_2. After evaporation, the crude product was purified on silica gel (heptane/EtOAc 98:2) to afford the pure product **C172** (1.71 g, 9.82 mmol, 78%) as a colorless oil (analyses in accordance with the literature data).[268a]

(+)-(1*S*)-1-Acetoxyindene ((+)-C172).



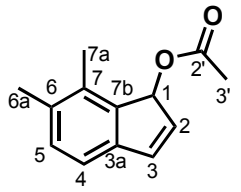
Chemical Formula: $C_{11}H_{10}O_2$
Molecular Weight: 174,20

Candida antartica lipase (418.0 mg) was added to a solution of racemic acetate **C172** (910 mg, 5.22 mmol, 1 equiv) in water (50 mL) and acetonitrile (50 mL). The flask was vigorously shaked at 20°C for 24 h (50% conversion as determined by the ^{1}H NMR spectrum of an aliquot (100 µL) of the reaction mixture after removal of the solvent by rotary evaporation). The immobilized enzyme was removed by filtration and the acetonitrile was eliminated by evaporation. Extraction by EtOAc afforded after evaporation the crude product, which was purified on silica gel (heptane/EtOAc 80:20) to give indenyl acetate **(+)-C172** as a colorless oil (455 mg, 2.61 mmol, 50%) in 99% ee as judged by indirect SFC analysis on the corresponding indenol **(+)-C4** obtained by chemical cleavage [Potassium carbonate (0.12 g, 0.86 mmol, 2.2 equiv) was added in one portion to a solution of previously obtained indenyl acetate **(+)-C172** (68 mg, 0.39 mmol, 1 equiv) in methanol (5 mL) under argon at 0°C. After 1 h, the solvent was evaporated and the crude product was directly purified on silica gel (heptane/EtOAc 80:20) to afford pure indenol **(+)-C4** (45 mg, 0.34 mmol, 87%) in 99% ee by SFC analysis (Chiralcel OD-H column, CO_2/2-propanol 97:3, 220 nm UV detection, t_R=5.52 min for **(+)-C4** and t_R=6.33 min for **(–)-C4**)]. The chromatographic purification also yielded indenol **(–)-C4** as a white solid (330 mg, 2.50 mmol, 48%) in 99% ee as judged by SFC analysis (same analysis conditions as previously). **(–)-C4**: Physical and spectral data were in accordance with racemic **C4**.

- **(+)-C172**:

Physical and spectral data were in accordance with racemic **C172**.
$[\alpha]_D^{26}$ +64.7 (*c* 1, $CHCl_3$) (lit. +82.3 (*c* 0.21, $CHCl_3$)).[275]

1-Acetoxy-6,7-dimethylindene (C173).



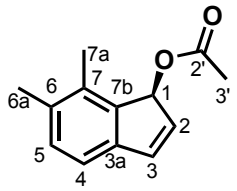
Chemical Formula: $C_{13}H_{14}O_2$
Molecular Weight: 202,25

Acetic anhydride (2.86 mL, 30.34 mmol, 6 equiv) was added to a mixture of indenol **C125** (810. mg, 5.06 mmol, 1 equiv) and pyridine (6.12 mL, 75.84 mmol, 15 equiv) under argon at 0°C. After stirring at

room temperature overnight, the reaction mixture was evaporated to dryness and the crude product was directly purified on silica gel(heptane/EtOAc 95:5) to afford the pure acetate **C173** (967 mg, 4.78 mmol, 95%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.07 (d, 1H, $J_{5,4}$ = 7.5 Hz, H5), 6.99 (d, 1H, $J_{4,5}$ = 7.5 Hz, H4), 6.73 (dd, 1H, $J_{3,2}$ = 5.7 Hz, $J_{3,1}$ = 0.9 Hz, H3), 6.28 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 5.7 Hz, $J_{2,1}$ = 2.1 Hz, H2), 5.26 (br s, 1H, H1), 2.26 (s, 3H, H9), 2.20 (s, 3H, H8), 2.12 (s, 3H, H3').
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.5 (C2'), 141.1 (C3a), 139.8 (C7b), 135.6 (C6), 135.1 (C3), 133.7 (C7), 132.3 (C2), 130.6 (C5), 119.2 (C4), 77.4 (C1), 21.2 (C3), 19.7 (C7a), 15.3 (C6a).
IR ν(film, cm^{-1}): 2923, 1732, 1472, 1368, 1224, 1028, 972, 826, 722.
Anal.: Calcd for $C_{13}H_{14}O_2$: C, 77.20; H, 6.98. Found: C, 77.00; H, 7.07.

(+)-(1*S*)-1-Acetoxy-6,7-dimethylindene ((+)-C173).



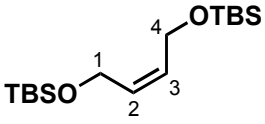
Chemical Formula: $C_{13}H_{14}O_2$
Molecular Weight: 202,25

Candida antartica lipase (328.0 mg) was added to a solution of racemic acetate **C173** (510.0 mg, 2.52 mmol, 1 equiv) in water (25 mL) and acetonitrile (25 mL). The flask was vigorously shaken at 20°C for 16 h (50% conversion as determined by the ^{1}H NMR spectrum of an aliquot (40 µL) of the reaction mixture after removal of the solvent by rotary evaporation). The immobilized enzyme was removed by filtration and the solvent was evaporated. The crude product was directly purified on silica gel (heptane/EtOAc 80:20) to afford **(+)-C173** as a colorless oil (255.0 mg, 1.26 mmol, 50%) in 99% ee as judged by indirect SFC analysis on the corresponding indenol **(+)-C125** obtained by chemical cleavage [Sodium methoxide (1.8 mg, 0.03 mmol, 1 equiv) was added in one portion to a solution of previously obtained **(+)-C173** (10.0 mg, 0.03 mmol, 1 equiv) in methanol (2 mL) under argon at room temperature. After 15 min, the solvent was evaporated and the crude product was directly purified on silica gel (heptane/EtOAc 80:20) to afford pure **(+)-C125** (4.8 mg, 0.03 mmol, 92%) in 99% ee by SFC analysis (Chiralcel AD-H column, CO_2/2-propanol 95:5, 230 nm UV detection, t_R=6.31 min for **(+)-C125** and t_R=7.83 min for **(–)-C125**]. The chromatographic purification also yielded **(–)-C125** as a white solid (200.5 mg, 1.26 mmol, 50%) in 99% ee as judged by SFC analysis (same analysis conditions as previously).

- **(+)-C173**:

Physical and spectral data were in accordance with racemic **C173**.
$[\alpha]_D^{26}$ +235.4 (*c* 1, $CHCl_3$).

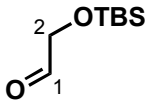
(*Z*)-1,4-Bis[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-2-butene (C179).



Chemical Formula: $C_{16}H_{36}O_2Si_2$
Molecular Weight: 316,63

TBDMSCl (30.14 g, 200.00 mmol, 2 equiv) was added in one portion to a stirred solution of 2-butene-1,4-diol (8.22 mL, 100.00 mmol, 1 equiv), imidazole (13.62 g, 200.00 mmol, 2 equiv) and DMAP (100 mg, cat) in CH_2Cl_2 (200 mL) at 0°C under argon. After stirring for 12h at room temperature, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*, the residue was dissolved in Et_2O and washed with a 1N aqueous HCl solution, dried and concentrated *in vacuo* to give the pure product **C179** as a colorless oil (31.66 g, 100.00 mmol, 100%) use in the next step without further purification (analyses in accordance with the literature data).[270c]

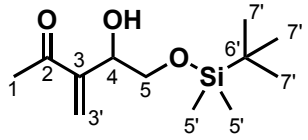
***tert*-Butyldimethylsilyloxyacetaldehyde (C180).**



Chemical Formula: $C_8H_{18}O_2Si$
Molecular Weight: 174,31

Ozone was bubbled through a stirred solution of crude alkene **C179** (7.63 g, 24.10 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (50 mL) at -78 °C until the solution turned blue (45 min). O_2 was then bubbled through the solution until it turned colorless (a little bit bluish). Methyl sulfide (10 mL, 137.36 mmol, 5.6 equiv) was added dropwise via syringe and the reaction mixture stirred for 12 h at room temperature under argon. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, the residue was dissolved in Et_2O and washed with H_2O, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The crude product was chromatographied on silica gel (heptane/EtOAc 70:30) to give the pure product **C180** (16.90 g, 96.95 mmol, 77%) as a colorless oil (analyses in accordance with the literature data).[270c]

5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-3-methylenepentan-2-one (C181).



Chemical Formula: $C_{12}H_{24}O_3Si$

Molecular Weight: 244,40

Aldehyde **C180** (14.21 g, 81.52 mmol, 1 equiv), methyl vinyl ketone (19.84 mL, 244.56 mmol, 3 equiv), and DABCO (0.92 g, 8.15 mmol, 0.1 equiv) were dissolved in THF (350 mL) and stirred at 25 °C for 72 h. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 70:30) to give the pure product **C181** as a colorless oil (11.52 g, 47.14 mmol, 58%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.16 (d, 2H, $J_{3',4}$ = 6.2 Hz, H3'), 4.58-4.54 (m, 1H, H4), 3.77 (dd, 1H, $J_{5,5}$ = 9.8 Hz, $J_{5,4}$ = 3.8 Hz, H5), 3.34 (dd, 1H, $J_{5,5}$ = 9.8 Hz, $J_{5,4}$ = 6.6 Hz, H5), 3.02 (bs, 1H, OH), 2.30 (s, 3H, H1), 0.84 (s, 9H, H7'), 0.01 (s, 3H, H5'), 0.00 (s, 3H, H5').

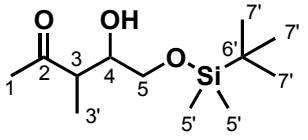
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 199.6 (C2), 147.6 (C3), 127.0 (C3'), 70.4 (C4), 66.7 (C5), 29.9 (C6'), 26.4 (C1), 26.0 (3 C7'), -5.2 (C5'), -5.3 (C5').

IR ν(film, cm^{-1}): 3446, 2953, 2929, 1675, 1471, 1362, 1252, 1095, 834, 776.

MS (ESI): m/z 267.1 $[M + Na]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{12}H_{24}O_3NaSi$ $[M + Na]^+$: 267.1392. Found: 267.1381.

5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-3-methylpentan-2-one (C182).



Chemical Formula: $C_{12}H_{26}O_3Si$

Molecular Weight: 246,42

Palladium on charcoal (1.15 g, 10% wt) was added to a solution of allyl alcohol **C181** (11.52 g, 47.14 mmol, 1 equiv) in EtOAc (250 mL) under argon at room temperature. Then, hydrogen was flushed in the flask to saturate the medium. The reaction mixture was stirred for 12 h under H_2, then filtered through a pad of celite and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (heptane/EtOAc 70:30) to give the desired product **C182** (10.50 g, 42.61 mmol, 90%) in a mixture of diastereoisomers.

Major diastereoisomer

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.70-3.46 (m, 3H, H4 and H5), 2.87 (bs, 1H, OH), 2.77-2.65 (m, 1H, H3), 2.19 (s, 3H, H1), 1.07 (d, 3H, $J_{3',3}$ = 7.2 Hz, H3'), 0.86 (s, 9H, H7'), 0.04 (s, 6H, H5').

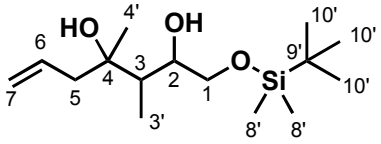
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 213.0 (C2), 74.0 (C4), 65.2 (C5), 46.7 (C3), 30.0 (C6'), 26.0 (3 C7' and C1), 13.6 (C3'), -5.2 (2 C5').

IR ν(film, cm^{-1}): 3446, 2956, 2930, 1707, 1462, 1393, 1252, 1079, 836, 776.

MS (ESI): m/z 269.1 $[M + Na]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{12}H_{26}O_3NaSi$ $[M + Na]^+$: 269.1549. Found: 269.1536.

1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3,4-dimethylhept-6-ene-2,4-diol (C183).



Chemical Formula: $C_{15}H_{32}O_3Si$

Molecular Weight: 288,50

Allylmagnesium bromide (1 M in Et_2O, 8.12 mL, 8.12 mmol, 4 equiv) was added to a solution of ketone **C182** (0.50 g, 2.30 mmol, 1 equiv) in THF (25 mL) at -78 °C under argon. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 12 h. Then, the same amount of allylmagnesium bromide was slowly added at room temperature and stirred for 24 h. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution (5 mL), extracted with Et_2O, dried on $MgSO_4$, and was purified on silica gel (heptane/EtOAc 90:10) to give the pure product **C183** (0.53 g, 1.84 mmol, 80%) as a colorless oil.

Major diastereoisomer

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.88-5.69 (m, 1H, H6), 5.11-5.06 (m, 2H, H7), 4.16-4.09 (m, 1H, H2), 3.77-3.43 (m, 2H, H1), 2.78-2.66 (m, 1H, H3), 2.18 (d, 2H, $J_{5,6}$ = 3.4 Hz, H5), 0.94 (d, 3H, $J_{3',3}$ = 7.0 Hz, H3'), 0.87 (s, 12H, H4' and H10'), 0.05 (s, 6H, H8').

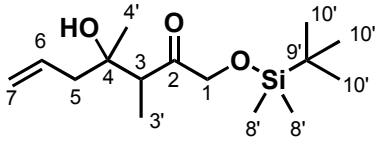
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 134.5 (C6), 118.5 (C7), 74.0 (C4), 71.6 (C2), 66.1 (C1), 46.3 (C3), 40.8 (C5), 30.0 (C9'), 26.1 (3 C10'), 25.0 (C4'), 13.6 (C3'), -5.2 (2 C8').

IR ν(film, cm^{-1}): 3393, 2956, 2929, 1705, 1463, 1392, 1252, 1079, 834, 775.

MS (ESI): m/z 311.2 $[M + Na]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{15}H_{32}O_3NaSi$ $[M + Na]^+$: 311.2018. Found: 311.2018.

1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-3,4-dimethylhept-6-en-2-one (C184).



Chemical Formula: $C_{15}H_{30}O_3Si$
Molecular Weight: 286,48

Dess-Martin periodinane (279.3 mg, 0.66 mmol, 2 equiv) was added at room temperature to a mixture of alcohol **C183** (95.0 mg, 0.33 mmol, 1 equiv) in technical CH_2Cl_2 (10 mL). After 6 h, the reaction was quenched with a mixture of saturated aqueous solutions of $NaHCO_3$ and $Na_2S_2O_3$. The reaction mixture was extracted with Et_2O, dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel (heptane/EtOAc 90:10) to give the pure product **C184** (85.0 mg, 0.30 mmol, 90%) as a colorless oil.

Major diastereoisomer

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.82-5.61 (m, 1H, H6), 5.07 (d, 2H, $J_{7,6}$ = 10.4 Hz, H7), 4.19 (s, 2H, H1), 3.34 (bs, 1H, OH), 2.94 (q, 1H, $J_{3,3'}$ = 7.2 Hz, H3), 2.34-2.28 (m, 2H, H5), 1.08 (s, 3H, H4'), 1.05 (d, 3H, $J_{3',3}$ = 7.2 Hz, H3'), 0.88 (s, 9H, H10'), 0.04 (s, 6H, H8').

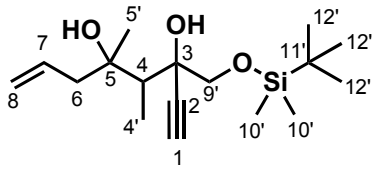
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 215.6 (C2), 133.9 (C6), 118.7 (C7), 73.8 (C4), 69.9 (C1), 47.0 (C3), 46.6 (C5), 29.9 (C9'), 25.9 (3 C10'), 23.5 (C4'), 12.2 (C3'), -5.3 (C8'), -5.4 (C8').

IR ν(film, cm^{-1}): 3502, 2956, 2930, 2901, 1715, 1462, 1378, 1253, 1076, 835, 778.

MS (ESI): m/z 309.2 $[M + Na]^+$.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{15}H_{30}O_3NaSi$ $[M + Na]^+$: 309.1862. Found: 309.1867.

3-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4,5-dimethyloct-7-en-1-yne-3,5-diol (C175).



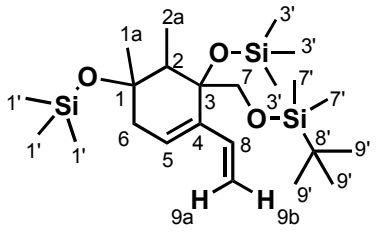
Chemical Formula: $C_{17}H_{32}O_3Si$
Molecular Weight: 312,52

Ethynylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 2.56 mL, 1.28 mmol, 5 equiv) was added neat on the ketone **C184** (74 mg, 0.26 mmol, 1 equiv) at 0 °C under argon. After stirring at room temperature for 12 h, the reaction was quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution, extracted with Et_2O, dried over $MgSO_4$, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified on silica gel (heptane/EtOAc 90:10) to give the pure product **C175** (40.0 mg, 0.13 mmol, 50%) as a colorless oil.

Major diastereoisomer

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.97-5.82 (m, 1H, H6), 5.13-5.05 (m, 2H, H8), 3.79 (s, 1H, H1), 3.50 (bs, 1H, OH), 3.16 (bs, 1H, OH), 2.57-2.17 (m, 4H, H6 and H9'), 2.03 (q, 1H, $J_{4,4'}$ = 7.0 Hz, H4), 1.27 (s, 3H, H5'), 1.10 (d, 3H, $J_{4',4}$ = 7.0 Hz, H4'), 0.90 (s, 9H, H12'), 0.09 (s, 6H, H10').

((3-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1,2-dimethyl-4-vinylcyclohex-4-ene-1,3-diyl)bis(oxy))bis(trimethylsilane) (C188).



Chemical Formula: $C_{23}H_{48}O_3Si_3$

Molecular Weight: 456,88

The alcohol **C184** (0.87 g, 3.04 mmol, 1 equiv) was heated at 50°C in neat TMS-imidazole (2.23 mL, 15.22 mmol, 10 equiv) under argon for 1 h. The reaction was quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution and the product was extracted with pentane. The crude silyl ether (1.06 g, 2.94 mmol, 97%) was obtained as a colorless oil and used in the next step without further purification.

Ethynylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 1.96 mL, 0.98 mmol, 2 equiv) was added neat on the ketone **C185** (174.0 mg, 0.49 mmol, 1 equiv) at 0°C under argon. After stirring 12 h at room temperature, the reaction was quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution, and the reaction mixture was extracted with Et_2O, dried over $MgSO_4$, and concentrated *in vacuo*. It was purified on silica gel (heptane/EtOAc 90:10) to offer the pure product **C186** (138.0 mg, 0.36 mmol, 74%) as a colorless oil.

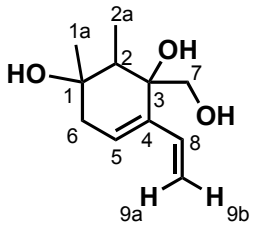
The previously obtained alcohol **C186** (138.0 mg, 0.36 mmol, 1 equiv) was heated at 50°C in neat TMS-imidazole (0.53 mL, 3.59 mmol, 10 equiv) under argon for 1 h. The reaction was quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution and the product was extracted with pentane. The pure alkene **C187** (134.0 mg, 0.29 mmol, 82%) was obtained as a colorless oil.

Grubbs'2nd generation catalyst (12.5 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv) was added to a mixture of alkene **C187** (134.0 mg, 0.29 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1 mL) under argon at room temperature and the resulting mixture was stirred for 12 h at RT. The solvent was evaporated and the residue was purified on silica gel (heptane/EtOAc 90:10) to give the pure product **C188** (100.0 mg, 0.22 mmol, 75%) as a colorless oil.

Major diastereoisomer

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.54 (dd, 1H, $J_{8,9a}$ = 17.5 Hz, $J_{8,9b}$ = 10.9 Hz, H8), 5.77 (t, 1H, $J_{5,6}$ = 4.0 Hz, H5), 5.27 (dd, 1H, $J_{9a,8}$ = 17.5 Hz, $J_{9a,9b}$ = 1.7 Hz, H9a), 4.87 (dd, 1H, $J_{9b,8}$ = 10.9 Hz, $J_{9b,9a}$ = 1.7 Hz, H9b), 3.82 (d, 1H, $J_{7,7}$ = 10.7 Hz, H7), 3.73 (d, 1H, $J_{7,7}$ = 10.7 Hz, H7), 2.27 (d, 2H, $J_{6,5}$ = 4.0 Hz, H6), 1.76 (q, 1H, $J_{2,2a}$ = 7.0 Hz, H2), 1.26 (s, 3H, H1a), 1.06 (d, 3H, $J_{2a,2}$ = 7.0 Hz, H2a), 0.88 (s, 9H, H9'), 0.08 (s, 24H, H1', H3' and H7').

3-(Hydroxymethyl)-1,2-dimethyl-4-vinylcyclohex-4-ene-1,3-diol (C174).



Chemical Formula: $C_{11}H_{18}O_3$

Molecular Weight: 198,26

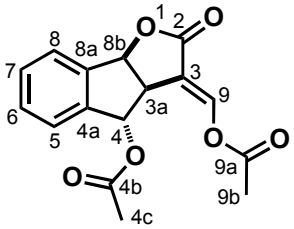
TBAF (1 M in THF, 0.82 mL, 0.82 mmol, 3.3 equiv) was added to a mixture of sillated alcohol **C188** (100.0 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) in dry toluene (1 mL) at room temperature under argon. After 3 h, 0.42 mL of TBAF was added to the reaction mixture. After 2 h, the solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified on silica gel (heptane/EtOAc 50:50) to afford the pure product **C174** (30.0 mg, 0.15 mmol, 70%) as a colorless oil.

Major diastereoisomer

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.39 (dd, 1H, $J_{8,9a}$ = 17.5 Hz, $J_{8,9b}$ = 10.9 Hz, H8), 5.97 (t, 1H, $J_{5,6}$ = 4.0 Hz, H5), 5.50 (d, 1H, $J_{9a,8}$ = 17.5 Hz, H9a), 5.07 (d, 1H, $J_{9b,8}$ = 10.9 Hz, H9b), 3.70 (d, 1H, $J_{7,7}$ = 11.1 Hz, H7), 3.56 (d, 1H, $J_{7,7}$ = 11.1 Hz, H7), 2.30 (d, 2H, $J_{6,5}$ = 4.0 Hz, H6), 1.87 (q, 1H, $J_{2,2a}$ = 7.0 Hz, H2), 1.22 (s, 3H, H1a), 1.14 (d, 3H, $J_{2a,2}$ = 7.0 Hz, H2a).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 135.6 (C4), 135.0 (C8), 126.8 (C5), 115.4 (C9), 75.4 (C3), 70.8 (C1), 62.4 (C7), 49.7 (C2), 41.7 (C6), 28.7 (C1a), 8.1 (C2a).

(3a*S,4*S**,8b*S**,*E*)-4-Acetoxy-3-acetoxymethylene-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno-[1,2-*b*]furan-2-one (E1).**



Chemical Formula: $C_{16}H_{14}O_6$

Molecular Weight: 302,28

To a mixture of diol **C41** (50.0 mg, 0.229 mmol, 1 equiv) in dry pyridine (1 mL) was added acetic anhydride (0.5 mL). The mixture was stirred overnight. The solvent was then evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc 70:30). The pure product **E1** was obtained an amorphous white solid (41.0 mg, 0,19 mmol, 60%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.33 (s, 1H, 1H, $J_{9,3a}$ = 2.7 Hz, H9), 7.55 (d, 1H, $J_{ar,ar}$ = 7.3 Hz, Har), 7.46-7.40 (m, 3H, Har), 6.49 (s, 1H, H8b), 6.13 (d, 1H, 1H, $J_{4,3a}$ = 7.3 Hz, H4), 3.91 (bd, 1H, 1H, $J_{3a,4}$ = 7.3 Hz, H3a), 2.30 (s, 3H, H9b), 2.09 (s, 3H, H4c).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.2 (C4b or 9a), 170.1 (C4b or 9a), 166.2 (C2), 145.3 (C9), 140.7 (C4a or C8a), 140.4 (C4a or C8a), 130.9 (Car), 130.8 (Car), 126.7 (Car), 126.6 (Car), 111.2 (C3), 83.8 (C8b), 79.0 (C4), 47.8 (C3a), 21.3 (C4c or C9b), 20.6 (C4c or C9b).

IR ν(film, cm^{-1}): 3079, 2932, 1778, 1737, 1682, 1224, 11145, 984.

Chapitre G : Bibliographie

Chapitre G : Bibliographie

(1) (a) Tsuchiya, Y.; McCourt, P. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2009**, *12*, 556-561; (b) Beveridge, C. A.; Kyozuka, J. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2010**, *13*, 34-39; (c) Walter, M. H.; Floss, D. S.; Strack, D. *Planta* **2010**, *232*, 1-17; (d) Yoneyama, K.; Awad, A. A.; Xie, X.; Yoneyama, K.; Takeuchi, Y. *Plant Cell Physiol.* **2010**, 1095-1103.

(2) Matusova, R.; Rani, K.; Verstappen, F. W. A.; Franssen, M. C. R.; Beale, M. H.; Bouwmeester, H. J. *Plant Physiol.* **2005**, *139*, 920-934.

(3) Cook, C. E.; Whichard, L. P.; Turner, B.; Wall, M. E. *Science* **1966**, *154*, 1189-1190.

(4) Cook, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6198-6199.

(5) Brooks, D. W.; Bevinakatti, H. S.; Powell, D. R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3779-3781.

(6) Siame, B. A.; Weerasuriya, Y.; Wood, K.; Ejeta, G.; Butler, L. G. *J. Agric. Food Chem.* **1993**, *41*, 1486-1491.

(7) (a) Yasuda, N.; Sugimoto, Y.; Kato, M.; Inanaga, S.; Yoneyama, K. *Phytochemistry* **2003**, *62*, 1115-1119; (b) Sato, D.; Awad, A. A.; Takeuchi, Y.; Yoneyama, K. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **2005**, *69*, 98-102.

(8) Hauck, C.; Shildknecht, H. *J. Plant Physiol.* **1990**, *136*, 126-128.

(9) Hauck, C.; M¸ller, S.; Schildknecht, H. *J. Plant Physiol.* **1992**, *139*, 474-478.

(10) Müller, S.; Hauck, C.; Schildknecht, H. *J. Plant Growth Regul.* **1992**, *11*, 77-84.

(11) Akiyama, K.; Ogasawara, S.; Ito, S.; Hayashi, H. *Plant Cell Physiol.* **2010**, *51*, 1104-1117.

(12) Sato, D.; Awad, A. A.; Chae, S. H.; Yokota, T.; Sugimoto, Y.; Takeuchi, Y.; Yoneyama, K. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 1162-1168.

(13) Yokota, T.; Sakai, H.; Okuno, K.; Yoneyama, K.; Takeuchi, Y. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1967-1973.

(14) Xie, X.; Yoneyama, K.; Kusumoto, D.; Yamada, Y.; Yokota, T.; Takeuchi, Y.; Yoneyama, K. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 427-431.

(15) (a) Yoneyama, K.; Xie, X.; Sekimoto, H.; Takeuchi, Y.; Ogasawara, S.; Akiyama, K.; Hayashi, H.; Yoneyama, K. *New Phytol.* **2008**, *179*, 484-494; (b) Xie, X. N.; Yoneyama, K.; Harada, Y.; Fusegi, N.; Yamada, Y.; Ito, S.; Yokota, T.; Takeuchi, Y.; Yoneyama, K. *Phytochemistry* **2009**, *70*, 211-215; (c) Yoneyama, K.; Xie, X.; Yoneyama, K.; Takeuchi, Y. *Pest Manage. Sci.* **2009**, *65*, 467-470.

(16) Xie, X.; Kusumoto, D.; Takeuchi, Y.; Yoneyama, K.; Yamada, Y.; Yoneyama, K. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 8067-8072.

(17) Takikawa, H.; Jikumaru, S.; Sugimoto, Y.; Xie, X.; Yoneyama, K.; Sasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4549-4551.

(18) Awad, A. A.; Sato, D.; Kusumoto, D.; Kamioka, H.; Takeuchi, Y.; Yoneyama, K. *Plant Growth Regul.* **2006**, *48*, 221-227.

(19) Umehara, M.; Hanada, A.; Yoshida, S.; Akiyama, K.; Arite, T.; Takeda-Kamiya, N.; Magome, H.; Kamiya, Y.; Shirasu, K.; Yoneyama, K.; Kyozuka, J.; Yamaguchi, S. *Nature* **2008**, *455*, 195-200.

(20) Goldwasser, Y.; Yoneyama, K.; Xie, X. *Plant Growth Regul.* **2008**, *55*, 21-28.

(21) Akiyama, K.; Matsuzaki, K.; Hayashi, H. *Nature* **2005**, *435*, 824-827.

(22) Evidente, A.; Fernandez-Aparicio, M.; Cimmino, A.; Rubiales, D.; Andolfi, A.; Motta, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6955-6958.

(23) Bajguz, A.; Piotrowska, A. *Phytochemistry* **2009**, *70*, 957-969.
(24) Walter, M. H.; Strack, D. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 663-692.
(25) Bouwmeester, H. J.; Matusova, R.; Zhongkui, S.; Beale, M. H. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2003**, *6*, 358-364.
(26) Bouwmeester, H. J.; Roux, C.; Lopez-Raez, J. A.; Becard, G. *Trends Plant Sci.* **2007**, *12*, 224-230.
(27) Penuelas, J.; Munne-Bosch, S. *Trends Plant Sci.* **2005**, *10*, 166-169.
(28) Bouvier, F.; Isner, J.-C.; Dogbo, O.; Camara, B. *Trends Plant Sci.* **2005**, *10*, 187-194.
(29) Humphrey, A. J.; Beale, M. H. *Phytochemistry* **2006**, *67*, 636-640.
(30) Rani, K.; Zwanenburg, B.; Sugimoto, Y.; Yoneyama, K.; Bouwmeester, H. J. *Plant Physiology and Biochemistry* **2008**, *46*, 617-626.
(31) Gomez-Roldan, V.; Fermas, S.; Brewer, P. B.; Puech-Pages, V.; Dun, E. A.; Pillot, J.-P.; Letisse, F.; Matusova, R.; Danoun, S.; Portais, J.-C.; Bouwmeester, H.; Becard, G.; Beveridge, C. A.; Rameau, C.; Rochange, S. F. *Nature* **2008**, *455*, 189-194.
(32) Logan, D. C.; Stewart, G. R. *Plant Physiol.* **1991**, *97*, 1435.
(33) Yoneyama, K.; Ogasawara, M.; Takeuchi, Y.; Konnai, M.; Sugimoto, Y.; Seto, H.; Yoshida, S. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **1998**, *62*, 1448-1450.
(34) Yoneyama, K.; Takeuchi, Y.; Ogasawara, M.; Konnai, M.; Sugimoto, Y.; Sassa, T. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 1583-1586.
(35) Joel, D. M.; Chaudhuri, S. K.; Plakhine, D.; Ziadna, H.; Steffens, J. C. *Phytochemistry* **2010**, *72*, 624-634.
(36) http://malherbologie.cirad.fr/Adventrop/especes/s/strhe/strhe_a.html.
(37) http://fr.wikipedia.org/wiki/Orobanche_ramosa.
(38) Aly, R. *In Vitro Cell Dev. Biol. Plant* **2007**, *43*, 304-317.
(39) Dubé, M. P.; Olivier, A. *Botany* **2001**, *79*, 1225-1240.
(40) Yoder, J. I. *Curr. Opin. Plant Biol.* **1999**, *2*, 65-70.
(41) Keyes, W. J.; O'Malley, R. C.; Kim, D.; Lynn, D. G. *J. Plant Growth Regul.* **2000**, *19*, 217-231.
(42) Remy, W.; Taylor, T. N.; Hass, H.; Kerp, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1994**, *91*, 11841.
(43) Bucher, M. *New Phytol.* **2007**, *173*, 11-26.
(44) Al-Karaki, G.; McMichael, B.; Zak, J. *Mycorrhiza* **2004**, *14*, 263-269.
(45) Schussler, A.; Schwarzott, D.; Walker, C. *Mycol. Res.* **2001**, *105*, 1413-1421.
(46) Smith, S. E.; Read, D. J. *Mycorrhizal symbiosis*; Academic Pr, 2008.
(47) Balestrini, R.; Lanfranco, L. *Mycorrhiza* **2006**, *16*, 509-524.
(48) Bécard, G.; Kosuta, S.; Tamasloukht, M.; Séjalon-Delmas, N.; Roux, C. *Botany* **2004**, *82*, 1186-1197.
(49) Maillet, F.; Poinsot, V.; Andre, O.; Puech-Pages, V.; Haouy, A.; Gueunier, M.; Cromer, L.; Giraudet, D.; Formey, D.; Niebel, A.; Martinez, E. A.; Driguez, H.; Becard, G.; Denarie, J. *Nature* **2011**, *469*, 58-63.
(50) Bonfante, P.; Requena, N. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2011**.
(51) Genre, A.; Chabaud, M.; Timmers, T.; Bonfante, P.; Barker, D. G. *The Plant Cell Online* **2005**, *17*, 3489.
(52) Reinhardt, D. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2007**, *10*, 98-105.
(53) Strack, D.; Fester, T. *New Phytol.* **2006**, *172*, 22-34.
(54) Requena, N.; Serrano, E.; Ocon, A.; Breuninger, M. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 33-40.

(55) Besserer, A.; Puech-Pages, V.; Kiefer, P.; Gomez-Roldan, V.; Jauneau, A.; Roy, S.; Portais, J. C.; Roux, C.; Becard, G.; Sejalon-Delmas, N. *PLoS Biol.* **2006**, *4*, 1239-1247.

(56) (a) Alabadi, D.; Blazquez, M. A.; Carbonell, J.; Ferrandiz, C.; Perez-Amador, M. A. *Int. J. Dev. Biol.* **2009**, *53*, 1597-1608; (b) Busch, W.; Benfey, P. N. *Development* **2010**, *137*, 1215.

(57) Gomez-Roldan, V. *Thesis* **2008**.

(58) Ongaro, V.; Leyser, O. *J. Exp. Bot.* **2008**, *59*, 67.

(59) Thimann, K. V.; Skoog, F. *Proc. R. Soc. London, B* **1934**, *114*, 317-339.

(60) (a) Brown, B.; Foster, C.; Phillips, J.; Rattigan, B. *Planta* **1979**, *146*, 475-480; (b) Everat-Bourbouloux, A.; Bonnemain, J. L. *Physiol. Plant.* **1980**, *50*, 145-152.

(61) Foo, E.; Turnbull, C. G. N.; Beveridge, C. A. *Plant Physiol.* **2001**, *126*, 203.

(62) Vogel, J. T.; Tan, B. C.; McCarty, D. R.; Klee, H. J. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 11364.

(63) Kapulnik, Y.; Delaux, P. M.; Resnick, N.; Mayzlish-Gati, E.; Wininger, S.; Bhattacharya, C.; Séjalon-Delmas, N.; Combier, J. P.; Bécard, G.; Belausov, E. *Planta* **2011**, *233*, 209-216.

(64) Ruyter-Spira, C.; Kohlen, W.; Charnikhova, T.; van Zeijl, A.; van Bezouwen, L.; de Ruijter, N.; Cardoso, C.; Lopez-Raez, J. A.; Matusova, R.; Bours, R.; Verstappen, F.; Bouwmeester, H. *Plant Physiol.* **2011**, *155*, 721-734.

(65) Waters, C. M.; Bassler, B. L. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **2005**, *21*, 319-346.

(66) Proust, H.; Hoffmann, B.; Xie, X.; Yoneyama, K.; Schaefer, D. G.; Yoneyama, K.; Nogué, F.; Rameau, C. *Development* **2011**, *138*, 1531-1539.

(67) Zwanenburg, B.; Mwakaboko, A. S.; Reizelman, A.; Anilkumar, G.; Sethumadhavan, D. *Pest Manage. Sci.* **2009**, *65*, 478-491.

(68) Johnson, A. W.; Gowda, G.; Hassanali, A.; Knox, J.; Monaco, S.; Razavi, Z.; Rosebery, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1734-1743.

(69) Johnson, A.; Rosebery, G.; Parker, C. *Weed Research* **1976**, *16*, 223-227.

(70) Vail, S. L.; Dailey, O. D.; Blanchard, E. J.; Pepperman, A. B.; Riopel, J. L. *J. Plant Growth Regul.* **1990**, *9*, 77-83.

(71) Mangnus, E. M.; Zwanenburg, B. *J. Agric. Food Chem.* **1992**, *40*, 1066-1070.

(72) Thuring, J. W. J. F.; Nefkens, G. H. L.; Zwanenburg, B. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, *45*, 2278-2283.

(73) Sugimoto, Y.; Wigchert, S. C. M.; Thuring, J.; Zwanenburg, B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1259-1267.

(74) Thuring, J.; Heinsman, N.; Jacobs, R.; Nefkens, G. H. L.; Zwanenburg, B. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, *45*, 507-513.

(75) (a) Heather, J. B.; Mittal, R. S. D.; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1976-1977; (b) Heather, J. B.; Mittal, R. S. D.; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3661-3669.

(76) (a) MacAlpine, G. A.; Raphael, R. A.; Shaw, A.; Taylor, A. W.; Wild, H.-J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 834 - 835; (b) Macalpine, G. A.; Raphael, R. A.; Shaw, A.; Taylor, A. W.; Wild, H. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 410-416.

(77) Frank-Neumann, M.; Berger, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 4067-4069.

(78) Malik, H.; Rutjes, F.; Zwanenburg, B. *Synthesis* **2010**, 3271-3273.

(79) Thuring, J. W. J. F.; Nefkens, G. H. L.; Schaafstra, R.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5047-5056.

(80) Newman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4740-4742.

(81) (a) Brooks, D. W.; Bevinakatti, H. S.; Kennedy, E.; Hathaway, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 628-632; (b) Berlage, U.; Schmidt, J. r.; Peters, U.; Welzel, P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3091-3094; (c) Dailey, O. D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1984-

1989; (d) Samson, E.; Frischmuth, K.; Berlage, U.; Heinz, U.; Hobert, K.; Welzel, P. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1411-1416.

(82) (a) Matsui, J.; Yokota, T.; Bando, M.; Takeuchi, Y.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 2201-2210; (b) Mori, K.; Matsui, J.; Yokota, T.; Sakai, H.; Bando, M.; Takeuchi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 943-946.

(83) Reizelman, A.; Zwanenburg, B. *Synthesis* **2000**, 1952-1955.

(84) Frischmuth, K.; Samson, E.; Kranz, A.; Welzel, P.; Meuer, H.; Sheldrick, W. S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9793-9806.

(85) Steiner, U.; Willhalm, B. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 1752-1756.

(86) Shoji, M.; Suzuki, E.; Ueda, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3966-3969.

(87) Mukaiyama, T.; Kagayama, A.; Shiina, I. *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 1107-1108.

(88) Buckle, D. R.; Morgan, N. J.; Ross, J. W.; Smith, H.; Spicer, B. A. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1334-1339.

(89) Kitahara, S.; Tashiro, T.; Sugimoto, Y.; Sasaki, M.; Takikawa, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 724-726.

(90) Berlage, U.; Schmidt, J. r.; Milkova, Z.; Welzel, P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3095-3098.

(91) Hirayama, K.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2211-2217.

(92) Sugimoto, Y.; Wigchert, S. C. M.; Thuring, J.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2321-2324.

(93) Mangnus, E. M.; Zwanenburg, B. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 783-786.

(94) Zwanenburg, B.; Thuring, J. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 651-654.

(95) Matsui, J.; Bando, M.; Kido, M.; Takeuchi, Y.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 2183-2194.

(96) Reizelman, A.; Zwanenburg, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 810-814.

(97) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327-9343.

(98) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3543-3544.

(99) Mangnus, E. M.; Dommerholt, F. J.; Dejong, R. L. P.; Zwanenburg, B. *J. Agric. Food Chem.* **1992**, *40*, 1230-1235.

(100) Babiker, A. G. T.; Hamdoun, A. M.; Rudwan, A.; Mansi, N. G.; Faki, H. H. *Weed Research* **1987**, *27*, 173-178.

(101) Babiker, A. G. T.; Ibrahim, N. E.; Edwards, W. G. *Weed Research* **1988**, *28*, 1-6.

(102) Mangnus, E. M.; Stommen, P. L. A.; Zwanenburg, B. *J. Plant Growth Regul.* **1992**, *11*, 91-98.

(103) Groves, L. H.; Swan, G. A. *J. Chem. Soc.* **1951**, 867-870.

(104) House, H. O.; Babad, H.; Toothill, R. B.; Noltes, A. W. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4141-4146.

(105) Malik, H.; Rutjes, F. P. J. T.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7198-7203.

(106) Malik, H.; Kohlen, W.; Jamil, M.; Rutjes, F. P. J. T.; Zwanenburg, B. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2286-2293.

(107) Nakanishi, M.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 861-864.

(108) Takikawa, H.; Imaishi, H.; Tanaka, A.; Jikumaru, S.; Fujiwara, M.; Sasaki, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1166-1168.

(109) Mwakaboko, A. S.; Zwanenburg, B. *Plant & cell physiology* **2011**, *52*, 699-715.

(110) Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scott, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3327-3329.

(111) (a) Anderson, A. W.; Merckling, N. G. *U.S. Patent 2,721,189,* **1955**; (b) Eleuterio, H. S. *German Patent 1,072,811* **1960**; (c) Eleuterio, H. S. *Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 16005; (d) Eleuterio, H. S. *J. Mol. Catal.* **1991**, *65*, 55-61.

(112) Banks, R. L.; Bailey, G. C. *Ind. Eng. Chem. Res. Dev.* **1964**, *3*, 170-&.

(113) Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis, Wiley-VCH* **2003**.

(114) Herisson, J. L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-&.

(115) (a) Bazan, G. C.; Khosravi, E.; Schrock, R. R.; Feast, W. J.; Gibson, V. C.; O'Regan, M. B.; Thomas, J. K.; Davis, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8378-8387; (b) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.

(116) (a) Schrock, R. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8141-8153; (b) Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 4592-4633.

(117) (a) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1998**, 371-388; (b) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *34*, 18-29.

(118) Michelotti, F. W.; Keaveney, W. P. *Journal of Polymer Science Part A: General Papers* **1965**, *3*, 895-905.

(119) Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975.

(120) (a) Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897; (b) Aagaard, O. M.; Meier, R. J.; Buda, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7174-7182; (c) Adlhart, C.; Hinderling, C.; Baumann, H.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8204-8214; (d) Sanford, M. S.; Ulman, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749-750; (e) Adlhart, C.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3496-3510.

(121) (a) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039-2041; (b) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.

(122) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.

(123) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 4490-4527.

(124) Lozano-Vila, A. M.; Monsaert, S.; Bajek, A.; Verpoort, F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4865-4909.

(125) (a) Samojłowicz, C.; Bieniek, M. Ç.; Grela, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3708-3742; (b) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2009**, *110*, 1746-1787.

(126) Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791-799.

(127) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.

(128) Buchmeiser, M. R. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1565-1604.

(129) (a) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199-2238; (b) McReynolds, M. D.; Dougherty, J. M.; Hanson, P. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239-2258; (c) Monfette, S.; Fogg, D. E. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3783-3816.

(130) Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370.

(131) (a) Mortreux, A.; Blanchard, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 786-787; (b) Sashuk, V.; Ignatowska, J.; Grela, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7748-7751; (c) Furstner, A.; Davies, P. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2307-2320; (d) Bindl, M.; Stade, R.; Heilmann, E. K.; Picot, A.; Goddard, R.; FuÃàrstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9468-9470; (e) Heppekausen, J.; Stade, R.; Goddard, R.; Furstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11045-11057.

(132) (a) Poulsen, C. S.; Madsen, R. *Synthesis* **2003**, *1*, 0001,0018; (b) Diver, S. T.; Giessert, A. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317-1382.

(133) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695-705.

(134) (a) Trost, B. M.; Tanoury, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1636-1638; (b) Trost, B. M.; Trost, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1850-1852; (c) Trost, B. M.; Yanai, M.; Hoogsteen, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5294-5295.

(135) Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813-834.

(136) Kinoshita, A.; Mori, M. *Synlett* **1994**, *1994*, 1020,1022.

(137) Kim, S.-H.; Bowden, N.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10801-10802.

(138) Fürstner, A.; Ackermann, L.; Gabor, B.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Mynott, R.; Stelzer, F.; Thiel, O. R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236-3253.

(139) Kitamura, T.; Sato, Y.; Mori, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 678-693.

(140) Stragies, R.; Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2518-2520.

(141) (a) Smulik, J. A.; Diver, S. T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2271-2274; (b) Mori, M.; Tonogaki, K.; Nishiguchi, N. *J. Org. Chem.* **2001**, *67*, 224-226; (c) Giessert, A. J.; Brazis, N. J.; Diver, S. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3819-3822; (d) Kulkarni, A. A.; Diver, S. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3463-3466.

(142) (a) Donohoe, T. J.; Orr, A. J.; Bingham, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 2664-2670; (b) Donohoe, T. J.; Fishlock, L. P.; Procopiou, P. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5716-5726; (c) van Otterlo, W. A. L.; de Koning, C. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3743-3782.

(143) (a) Moreno-Manas, M.; Pleixats, R.; Santamaria, A. *Synlett* **2001**, *2001*, 1784,1786; (b) Rosillo, M.; Casarrubios, L.; DomInguez, G.; PÈrez-Castells, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7029-7031; (c) Guo, H.; Madhushaw, R. J.; Shen, F.-M.; Liu, R.-S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5627-5637; (d) Dolhem, F.; Lièvre, C.; Demailly, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 2336-2342; (e) Lee, H.-Y.; Kim, H. Y.; Tae, H.; Kim, B. G.; Lee, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3439-3442; (f) Chattopadhyay, S. K.; Roy, S. P.; Ghosh, D.; Biswas, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6895-6898; (g) Ikeuchi, Y.; Saitoh, T.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2477-2480; (h) Virolleaud, M.-A.; Piva, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 1606-1612; (i) Ben-Othman, R.; Othman, M.; Coste, S.; Decroix, B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 559-567; (j) Ogasawara, M.; Watanabe, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *Organometallics* **2008**, *27*, 6565-6569; (k) Spandl, R. J.; Rudyk, H. A. l.; Spring, D. R. *Chem. Commun.* **2008**, 3001-3003; (l) Aljarilla, A.; Murcia, M. C.; Csákÿ, A. G.; Plumet, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 822-832; (m) Kotha, S.; Meshram, M.; Tiwari, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2065-2092.

(144) (a) Kotha, S.; Halder, S.; Brahmachary, E.; Ganesh, T. *Synlett* **2000**, *2000*, 0853,0855; (b) Kotha, S.; Halder, S.; Brahmachary, E. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9203-9208.

(145) (a) Castagnolo, D.; Renzulli, M. L.; Galletti, E.; Corelli, F.; Botta, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2893-2896; (b) Castagnolo, D.; Giorgi, G.; Spinosa, R.; Corelli, F.; Botta, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 3676-3686.

(146) Peppers, B. P.; Kulkarni, A. A.; Diver, S. T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2539-2542.

(147) (a) Kotha, S.; Sreenivasachary, N.; Brahmachary, E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2805-2808; (b) Kotha, S.; Sreenivasachary, N.; Brahmachary, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 787-792.

(148) Schramm, M. P.; Reddy, D. S.; Kozmin, S. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 4274-4277.

(149) (a) Furstner, A.; Szillat, H.; Gabor, B.; Mynott, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8305-8314; (b) Kitamura, T.; Sato, Y.; Mori, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9649-9657;

(c) Gonz·lez-GÛmez, l.; DomÌnguez, G.; PÈrez Castells, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7267-7270; (d) Dieltiens, N.; Moonen, K.; Stevens, C. V. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 203-214.

(150) Rosillo, M.; Dominguez, G.; Casarrubios, L.; Amador, U.; Perez-Castells, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2084-2093.

(151) (a) Evanno, L.; Nay, B.; Bodo, B. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1559 - 1565; (b) Yang, Y.-K.; Choi, J.-H.; Tae, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6995-6998.

(152) (a) Matyjaszewski, K.; Xia, J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2921-2990; (b) Clark, A. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 1-11; (c) Chen, X.; Zheng, Y.; Shen, Y. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1777-1830; (d) Tsarevsky, N. V.; Matyjaszewski, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2270-2299; (e) Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395-3442; (f) Pintauer, T.; Matyjaszewski, K. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1087-1097; (g) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A. *Chem. Rev.* **2009**; (h) Eckenhoff, W. T.; Pintauer, T. *Catal. Rev.-Sci. Eng.* **2010**, *52*, 1-59.

(153) Kharasch, M. S.; Engelmann, H.; Mayo, F. R. *J. Org. Chem.* **1937**, *02*, 288-302.

(154) (a) Kharasch, M. S.; Jensen, E. V.; H., U. W. *Science* **1945**, *102*, 128; (b) Kharasch, M. S.; Urry, W. H.; Jensen, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1626-1626.

(155) De Malde, M.; Minisci, F.; Pallini, U.; Volterra, E.; Quilico, A. R. *Chim. Ind. (Milan, Italy)* **1956**, *38*, 371-382.

(156) (a) Minisci, F. *Gazz. Chim. Ital.* **1961**, *91*, 386-389; (b) Minisci, F.; Pallini, U. *Gazz. Chim. Ital.* **1961**, *91*, 1030-1036; (c) Minisci, F.; Galli, R. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 533-538; (d) Minisci, F.; Cecere, M.; Galli, R. *Gazz. Chim. Ital.* **1963**, *93*, 1288-1294; (e) Minisci, F.; Galli, R. *Chim. Ind. (Milan, Italy)* **1963**, *45*, 1400-1401; (f) Minisci, F. *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 165-171.

(157) (a) Steiner, E.; Martin, P.; Belluš, D. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 983-985; (b) Metzger, J. O.; Mahler, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 902-904.

(158) (a) Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N. K. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 519-564; (b) Forti, L.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2077-2078; (c) Bellesia, F.; Forti, L.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 961 - 971; (d) Forti, L.; Ghelfi, F.; Libertini, E.; Pagnoni, U. M.; Soragni, E. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17761-17768.

(159) Severin, K. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 217-224.

(160) Gossage, R. A.; van de Kuil, L. A.; van Koten, G. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 423-431.

(161) (a) Caronna, T.; Citterio, A.; Ghirardini, M.; Minisci, F. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 793-796; (b) Baban, J. A.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1981**, 161-166.

(162) (a) Asscher, M.; Vofsi, D. *J. Chem. Soc.* **1961**, 2261-2264; (b) Truce, W. E.; Wolf, G. C. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1727-1732; (c) Amiel, Y. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3867-3870; (d) Kamigata, N.; Sawada, H.; Kobayashi, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3793-3796; (e) Block, E.; Aslam, M.; Eswarakrishnan, V.; Gebreyes, K.; Hutchinson, J.; Iyer, R.; Laffitte, J. A.; Wall, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4568-4580.

(163) (a) Szwarc, M. *Nature* **1956**, *178*, 1168-1169; (b) Szwarc, M.; Levy, M.; Milkovich, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2656-2657.

(164) (a) Kato, M.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M.; Higashimura, T. *Macromolecules* **1995**, *28*, 1721-1723; (b) Wang, J.-S.; Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5614-5615.

(165) Coessens, V.; Pintauer, T.; Matyjaszewski, K. *Prog. Polym. Sci.* **2001**, *26*, 337-377.

(166) Matyjaszewski, K.; Davis, T. P. *Handbook of Radical Polymerization, Wiley-VCH* **2002**.

(167) (a) Curran, D. P. *Synthesis* **1988**, *1988*, 489,513; (b) Curran, D. P. *Synthesis* **1988**, *1988*, 417,439; (c) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237-1286; (d) Curran, D. *Comprehensive organic synthesis, Pergamon Press, Oxford* **1992**.

(168) Giese, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 553-565.

(169) Curran, D. P.; Chen, M. H.; Kim, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2489-2490.

(170) (a) Nagashima, H.; Wakamatsu, H.; Itoh, K.; Tomo, Y.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2395-2398; (b) Nagashima, H.; Seki, K.; Ozaki, N.; Wakamatsu, H.; Itoh, K.; Tomo, Y.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 985-990.

(171) (a) Pirrung, F. O. H.; Hiemstra, H.; Nico Speckamp, W.; Kaptein, B.; Schoemaker, H. E. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12415-12442; (b) De Campo, F.; Lastecoueres, D.; Verlhac, J.-B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2000**, 575-580.

(172) (a) Nagashima, H.; Wakamatsu, H.; Itoh, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 652-653; (b) Nagashima, H.; Ara, K.-i.; Wakamatsu, H.; Itoh, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 518-519; (c) Nagashima, H.; Ozaki, N.; Ishii, M.; Seki, K.; Washiyama, M.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 464-470.

(173) Iwamatsu, S.-I.; Matsubara, K.; Nagashima, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9625-9631.

(174) (a) Iwamatsu, S.-I.; Kondo, H.; Matsubara, K.; Nagashima, H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1687-1706; (b) Yang, D.; Yan, Y.-L.; Zheng, B.-F.; Gao, Q.; Zhu, N.-Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5757-5760.

(175) (a) Pirrung, F. O. H.; Hiemstra, H.; Kaptein, B.; Sobrino, M. E. M.; Petra, D. G. I.; Schoemaker, H. E.; Speckampa, W. N. *Synlett* **1993**, *1993*, 739,740; (b) Pirrung, F. O. H.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N.; Kaptein, B.; Schoemaker, H. E. *Synthesis* **1995**, *1995*, 458,472.

(176) (a) Haddleton, D. M.; Crossman, M. C.; Hunt, K. H.; Topping, C.; Waterson, C.; Suddaby, K. G. *Macromolecules* **1997**, *30*, 3992-3998; (b) Haddleton, D. M.; Duncalf, D. J.; Kukulj, D.; Crossman, M. C.; Jackson, S. G.; Bon, S. A. F.; Clark, A. J.; Shooter, A. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, *1998*, 1799-1806; (c) Clark, A. J.; Dell, C. P.; Ellard, J. M.; Hunt, N. A.; McDonagh, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8619-8623; (d) Clark, A. J.; Battle, G. M.; Heming, A. M.; Haddleton, D. M.; Bridge, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2003-2005.

(177) (a) Benedetti, M.; Forti, L.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M.; Ronzoni, R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14031-14042; (b) Ghelfi, F.; Bellesia, F.; Forti, L.; Ghirardini, G.; Grandi, R.; Libertini, E.; Montemaggi, M. C.; Pagnoni, U. M.; Pinetti, A.; De Buyck, L.; Parsons, A. F. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5839-5852; (c) Ghelfi, F.; Parsons, A. F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6249-6253.

(178) Clark, A. J.; De Campo, F.; Deeth, R. J.; Filik, R. P.; Gatard, S.; Hunt, N. A.; Lastecoueres, D.; Thomas, G. H.; Verlhac, J.-B.; Wongtap, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2000**, 671-680.

(179) Clark, A. J.; Battle, G. M.; Bridge, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4409-4412.

(180) Tang, W.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2006**, *39*, 4953-4959.

(181) Pintauer, T.; Matyjaszewski, K. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1155-1184.

(182) Matyjaszewski, K.; Paik, H.-j.; Zhou, P.; Diamanti, S. J. *Macromolecules* **2001**, *34*, 5125-5131.

(183) Gillies, M. B.; Matyjaszewski, K.; Norrby, P.-O.; Pintauer, T.; Poli, R.; Richard, P. *Macromolecules* **2003**, *36*, 8551-8559.

(184) (a) Jakubowski, W.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2005**, *38*, 4139-4146; (b) Jakubowski, W.; Min, K.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2005**, *39*, 39-45; (c) Min, K.; Gao, H.; Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3825-3830;

(d) Jakubowski, W.; Matyjaszewski, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 4482-4486; (e) Matyjaszewski, K.; Jakubowski, W.; Min, K.; Tang, W.; Huang, J.; Braunecker, W. A.; Tsarevsky, N. V. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2006**, *103*, 15309-15314; (f) Min, K.; Gao, H.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2007**, *40*, 1789-1791.

(185) (a) Quebatte, L.; Thommes, K.; Severin, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7440-7441; (b) Eckenhoff, W. T.; Pintauer, T. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5844-5846; (c) Eckenhoff, W. T.; Garrity, S. T.; Pintauer, T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *2008*, 563-571; (d) Pintauer, T.; Eckenhoff, W. T.; Ricardo, C.; Balili, M. N. C.; Biernesser, A. B.; Noonan, S. J.; Taylor, M. J. W. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 38-41.

(186) Munoz-Molina, J. M. a.; Caballero, A.; Duaz-Requejo, M. M.; Trofimenko, S.; Belderraun, T. s. R.; Perez, P. J. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7725-7730.

(187) (a) Matsumoto, H.; Nakano, T.; Nagai, Y. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 5147-5150; (b) Matsumoto, H.; Nikaido, T.; Nagai, Y. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 899-902; (c) Matsumoto, H.; Nikaido, T.; Nagai, Y. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 396-398; (d) Matsumoto, H.; Nakano, T.; Kato, M.; Nagai, Y. *Chem. Lett.* **1978**, 223-226; (e) Matsumoto, H.; Nakano, T.; Ohkawa, K.; Nagai, Y. *Chem. Lett.* **1978**, 363-366.

(188) Lee, G. M.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1281-1285.

(189) Tallarico, J. A.; Malnick, L. M.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 344-345.

(190) Lee, B. T.; Schrader, T. O.; MartIn-Matute, B.; Kauffman, C. R.; Zhang, P.; Snapper, M. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7391-7396.

(191) Seigal, B. A.; Fajardo, C.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16329-16332.

(192) Schmidt, B.; Pohler, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5552-5555.

(193) Faulkner, J.; Edlin, C. D.; Fengas, D.; Preece, I.; Quayle, P.; Richards, S. N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2381-2385.

(194) Ulman, M.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7202-7207.

(195) Simal, F.; Delfosse, S.; Demonceau, A.; Noels, A. F.; Denk, K.; Kohl, F. J.; Weskamp, T.; Herrmann, W. A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3047-3052.

(196) (a) Hock, E. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2732,2738 ; (b) Friedrich, E. C.; Taggart, D. B. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 720-723; (c) Szmant, H. H.; Nanjundiah, R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1835-1837; (d) Walling, C.; El-Taliawi, G. M.; Amarnath, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7573-7578; (e) Ito, S.; Kasai, M.; Ziffer, H.; Sllverton, J. V. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 574-582; (f) Boyd, D. R.; McMordie, R. A. S.; Sharma, N. D.; Dalton, H.; Williams, P.; Jenkins, R. O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 339-340.

(197) Kumamoto, T.; Tabe, N.; Yamaguchi, K.; Yagishita, H.; Iwasa, H.; Ishikawa, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2717-2728.

(198) Nicolaou, K. C.; Gray, D. L. F.; Montagnon, T.; Harrison, S. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 996-1000.

(199) Boger, D. L.; Zhu, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3453-3458.

(200) Phung, N. Thesis, 2004 Technischen Universität Darmstadt

(201) Dieltiens, N.; Stevens, C. V. *Synlett* **2006**, *2006*, 2771-2776.

(202) Stork, G.; Sher, P. M.; Chen, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6384-6385.

(203) Busato, S.; Tinembart, O.; Zhang, Z.-D.; Scheffold, R. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3155-3166.

(204) Zhu, T.; Gu, J.; Yu, K.; Lucas, J.; Cai, P.; Tsao, R.; Gong, Y.; Li, F.; Chaudhary, I.; Desai, P.; Ruppen, M.; Fawzi, M.; Gibbons, J.; Ayral-Kaloustian, S.; Skotnicki, J.; Mansour, T.; Zask, A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1373-1378.

(205) Pave, G.; Usse-Versluys, S.; Viaud-Massuard, M. C.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4253-4256.

(206) (a) Graham, S. R.; Murphy, J. A.; Coates, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2415-2416; (b) Graham, S. R.; Murphy, J. A.; Kennedy, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3071-3073.

(207) (a) Khan, T. A.; Tripoli, R.; Crawford, J. J.; Martin, C. G.; Murphy, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2971-2974; (b) Murphy, J. A.; Tripoli, R.; Khan, T. A.; Mali, U. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3287-3289.

(208) Ollivier, C.; Bark, T.; Renaud, P. *Synthesis* **2000**, *2000*, 1598-1602.

(209) (a) Curran, D. P.; Chen, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6558-6560; (b) Harendza *Synlett* **1993**, 286-288.

(210) (a) Quayle, P.; Fengas, D.; Richards, S. *Synlett* **2003**, *14*, 1797-1800; (b) Edlin, C. D.; Faulkner, J.; Helliwell, M.; Knight, C. K.; Parker, J.; Quayle, P.; Raftery, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3004-3015.

(211) Burton, H. *J. Chem. Soc.* **1930**, 248-252.

(212) Boivin, J.; Yousfi, M.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5629-5632.

(213) Kitahara, T.; Nishi, T.; Mori, K. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6999-7006.

(214) Mori, K.; Matsui, J.; Bando, M.; Kido, M.; Takeuchi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2507-2510.

(215) (a) Bohm, H. J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Muller, K.; Obst Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637-643; (b) Muller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881.

(216) Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574-578.

(217) Kohlen, W.; Charnikhova, T.; Liu, Q.; Bours, R.; Domagalska, M. A.; Beguerie, S.; Verstappen, F.; Leyser, O.; Bouwmeester, H.; Ruyter-Spira, C. *Plant Physiol.* **2011**, *155*, 974-987.

(218) Weyers, J. D. B.; Paterson, N. W. *New Phytol.* **2001**, *152*, 375-407.

(219) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 597-599.

(220) Trost, B. M.; Stiles, D. T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2763-2766.

(221) Brittelli, D. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *46*, 2514-2520.

(222) Swift, M. D.; Donaldson, A.; Sutherland, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3241-3244.

(223) Swift, M. D.; Sutherland, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5239-5242.

(224) Wu, X.-F.; Vovard-Le Bray, C.; Bechki, L.; Darcel, C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7380-7384.

(225) Jin, T.-S.; Yu, M.-J.; Liu, L.-B.; Zhao, Y.; Li, T.-S. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2339 - 2344.

(226) Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3725-3728.

(227) Rachita, M. A.; Slough, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6821-6824.

(228) De, A. U.; Saha, B. P. *J. Pharm. Sci.* **1973**, *62*, 1363-1364.

(229) Ito, H.; Saito, A.; Kakuuchi, A.; Taguchi, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12741-12750.

(230) Orito, K.; Miyazawa, M.; Nakamura, T.; Horibata, A.; Ushito, H.; Nagasaki, H.; Yuguchi, M.; Yamashita, S.; Yamazaki, T.; Tokuda, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5951-5958.

(231) Saxena, I.; Borah, R.; Sarma, J. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2000**, *2000*, 503-504.

(232) Miriyala, B.; Bhattacharyya, S.; Williamson, J. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1463-1471.

(233) Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862.

(234) Moglioni, A.; Moltrasio Iglesias, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. **1998**, 3459-3462.

(235) Dong, L.; Aleem, S.; Fink, C. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5210-5212.

(236) Arp, F. O.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10482-10483.

(237) Baughman, T. W.; Sworen, J. C.; Wagener, K. B. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10943-10948.

(238) Bremner, J. B.; Perkins, D. F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2659-2665.

(239) Bredereck, H.; Simchen, G.; Rebsdat, S.; Kantlehn, W.; Horn, P.; Wahl, R.; Hoffmann, H.; Grieshab, P. *Chem. Ber.-Recl.* **1968**, *101*, 41-50.

(240) Katoh, T.; Nagata, Y.; Kobayashi, Y.; Arai, K.; Minami, J.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6221-6238.

(241) Diels, O.; Alder, K. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1929**, *62*, 554-562.

(242) Newman, M. S.; Lord, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 733-735.

(243) Rainbolt, J. E.; Miller, G. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3020-3030.

(244) Coutts, S. J.; Wallace, T. W. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11755-11780.

(245) De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3041-3043.

(246) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625-1627.

(247) (a) Trost, B. M.; Caldwell, C. G.; Murayama, E.; Heissler, D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3252-3265; (b) Highet, R. J.; Wildman, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4399-4401.

(248) Raphalen, D. *C. R. Hbd. Acad. Sci.* **1965**, *261*, 2234-2235.

(249) Warrener, R.; Russell, R.; Marcuccio, S. *Aust. J. Chem.*, *33*, 2777-2779.

(250) Lee, J. G.; Cha, H. T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3167-3168.

(251) Werle, S.; Fey, T.; Neudorfl, J. M.; Schmalz, H.-G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3555-3558.

(252) Thompson, A. L. S.; Kabalka, G. W.; Akula, M. R.; Huffman, J. W. *Synthesis* **2005**, *2005*, 547-550.

(253) Cacchi, S.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1109-1112.

(254) Akiba, K. Y.; Yamashita, M.; Yamamoto, Y.; Nagase, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10644-10645.

(255) Molander, G. A.; Felix, L. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3950-3956.

(256) Molander, G. A.; Brown, A. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9681-9686.

(257) Dolle, R. E.; Schmidt, S. J.; Kruse, L. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 865-956.

(258) Casiraghi, G.; Casnati, G.; Puglia, G.; Sartori, G.; Terenghi, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, *1980*, 1862-1865.

(259) Nilsson, J. L. G.; Selander, H.; Sievertsson, H.; Skanberg, I.; Svensson, K. G. *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 94-100.

(260) Hofslokken, N. U.; Skattebol, L. *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 258-262.

(261) Duffy, K. J.; Shaw, A. N.; Delorme, E.; Dillon, S. B.; Erickson-Miller, C.; Giampa, L.; Huang, Y.; Keenan, R. M.; Lamb, P.; Liu, N.; Miller, S. G.; Price, A. T.; Rosen, J.; Smith, H.; Wiggall, K. J.; Zhang, L.; Luengo, J. I. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3573-3575.

(262) Nguyen Van, T.; Debenedetti, S.; De Kimpe, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4199-4201.

(263) Ambroise, Y.; Mioskowski, C.; Djega-Mariadassou, G.; Rousseau, B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7183-7186.

(264) Hartwell, J. L.; Schrecker, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *73*, 2909-2916.

(265) Schadt, F. L.; Schleyer, P. v. R.; Bentley, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2335-2338.

(266) Mangnus, E. M.; Vanvliet, L. A.; Vandenput, D. A. L.; Zwanenburg, B. *J. Agric. Food Chem.* **1992**, *40*, 1222-1229.

(267) Lopez-Raez, J. A.; Charnikhova, T.; Mulder, P.; Kohlen, W.; Bino, R.; Levin, I.; Bouwmeester, H. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 6326-6332.

(268) (a) Onaran, M. B.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8136-8141; (b) Kadnikova, E. N.; Thakor, V. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1053-1058.

(269) Chen, V. X.; Boyer, F.-D.; Rameau, C.; Retailleau, P.; Vors, J.-P.; Beau, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13941-13945.

(270) (a) Hayes, M. P.; Hatala, P. J.; Sherer, B. A.; Tong, X.; Zanatta, N.; Borer, P. N.; Kallmerten, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1515-1524; (b) Enders, D.; Schuler, T. *Synthesis* **2002**, *2002*, 2280,2288; (c) Abraham, E.; Cooke, J. W. B.; Davies, S. G.; Naylor, A.; Nicholson, R. L.; Price, P. D.; Smith, A. D. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5855-5872.

(271) Boyer, F.-D.; Hanna, I. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2293-2295.

(272) Atkins, G. M.; Burgess, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4744-4745.

(273) Martin, J. C.; Franz, J. A.; Arhart, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4604-4611.

(274) Matyjaszewski, K.; Patten, T. E.; Xia, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 674-680.

(275) Takahashi, M.; Koike, R.; Ogasawara, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1585-1587.

(276) Boyd, D. R.; McMordie, R. A. S.; Sharma, N. D.; Dalton, H.; Williams, P.; Jenkins, R. O. *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* **1989**, 339-340.

(277) Hartman, G. D.; Halczenko, W.; Phillips, B. T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2427-2431.

(278) Randhawa, H. S.; Walter, W. *J. Mol. Struct.* **1976**, *35*, 303-307.

(279) Qiu, X.-L.; Zhu, J.; Wu, G.; Lee, W.-H.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2018-2027.

(280) (a) Bergmann, E.; Hoffman, E. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3555-3556; (b) Ozaki, S.; Adachi, M.; Sekiya, S.; Kamikawa, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4586-4589.

(281) Chan, T.-L.; Mak, T. C. W.; Poon, C.-D.; Wong, H. N. C.; Jia, J. H.; Wang, L. L. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 655-661.

(282) Divekar, P. V.; Vining, L. C. *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 63-68.