



**HAL**  
open science

# Synthèse de composés antidépresseurs et anticancéreux - Contribution méthodologique à la réactivité des époxydes et des dérivés organiques du bismuth

Dinh Vu Nguyen

► **To cite this version:**

Dinh Vu Nguyen. Synthèse de composés antidépresseurs et anticancéreux - Contribution méthodologique à la réactivité des époxydes et des dérivés organiques du bismuth. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2016. Français. NNT : 2016SACLS374 . tel-01400262

**HAL Id: tel-01400262**

**<https://theses.hal.science/tel-01400262>**

Submitted on 21 Nov 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.

NNT : 2016SACLS374

THÈSE DE DOCTORAT  
DE  
L'UNIVERSITÉ PARIS-SACLAY  
PRÉPARÉE À  
UNIVERSITÉ PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE N°571

Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes

**Spécialité de doctorat : Chimie**

Par

**M. Dinh Vu NGUYEN**

Synthèse de composés antidépresseurs et anticancéreux – Contribution  
méthodologique à la réactivité des époxydes et des dérivés organiques du bismuth

**Thèse présentée et soutenue à Saclay, le 24 Octobre 2016 :**

**Composition du jury :**

<i>Président du jury :</i>	M. Erwan POUPON	Professeur (Université Paris-Saclay)
<i>Rapporteurs :</i>	M. Alain WAGNER	Directeur de Recherche (Université Strasbourg)
	M. François-Xavier FELPIN	Professeur (Université Nantes)
<i>Examinatrice :</i>	Mme. Carole ALAYRAC WITULSKI	Chargée de recherche (ENSICAEN)
<i>Directeur de thèse :</i>	M. Eric DORIS	Chercheur (CEA Saclay)



## Remerciement

*Je vais commencer mon manuscrit par remercier toutes les personnes qui m'ont formé au cours de mes stages depuis le début de mes études supérieures : M. Serge SABLE et tous ses collègues merveilleux au labo RMN de Sanofi Vitry, Dr. Jean-Pierre FEREZOU et Dr. Alice CHEVALLEY, Dr. Astrid MALLET et Mlle. Severine DUTEIL, Dr. Peter DALKO et enfin Dr. Christophe MEYER et Dr. Alexis ARCHAMBEAU.*

*Tout d'abord j'adresse mes premiers remerciements à mon directeur de thèse Eric Doris et mon voisin du bureau Edmond GRAVEL pour avoir me proposé ce sujet, pour les orientations scientifiques qu'ils m'ont suggérées et surtout pour avoir pris le temps nécessaire pour la correction de ce manuscrit.*

*Je remercie ensuite Marc Nicolas des Laboratoires Pierre Fabre pour le financement et l'élaboration de ce projet de thèse.*

*Je souhaite remercier aussi les membres du jury d'avoir accepté d'examiner mes travaux de thèse : Docteur Alain Wagner et Professeur Francois-Xavier FELPIN en tant que rapporteurs, ainsi que Professeur Erwan POUPON et Docteur Carole ALAYRAC WITULSKI en tant que membre du jury.*

*Je tiens à remercier tous les membres du Service de Chimie Bioorganique et de Marquage (SCBM) avec qui j'ai effectué ces trois années de thèse. Tout d'abord merci à Bernard d'avoir accepté mon arrivée et à l'actuel chef de service Frédéric qui m'a accueilli dans son laboratoire pendant les trois mois de « sans bureau fixe » ; puis tous les membres de la Recherche, du C14 et de la Combi avec qui j'ai cotôyé au cours de ces trois années. Un grand merci à tous les membres de l'équipe Tritium avec qui j'ai passé la dernière année de thèse : Anäelle, Longhui, Praveen, Bo, Lucie, Emilie, Marielle, Sophie, Déborah, Olivia, Alaric. Un grand merci aussi à Dr. Grégory PIETERS pour des discussions scientifiques (et non scientifiques) ☺*

*Merci beaucoup Florence pour ta bonne humeur tous les matins, pour toutes les substrats que tu as préparés pour moi et tes gâteaux délicieux. Cela fait un grand plaisir de travailler avec toi. Sébastien, tu es le meilleur technicien que j'ai connu, merci beaucoup pour tout ce que tu m'as appris au laboratoire.*

*Bien évidemment je ne peux pas oublier l'équipe d'analyse, David, Céline et Elodie, qui a passé de nombreux échantillons pour mes synthèses. David, à l'heure où je suis en train de rédiger ces remerciements, tu viens de passer un sacré après-midi (vendredi 14 Octobre 2016 à 18h39) avec tous les échantillons (et j'espère que ce sont les derniers) de HPLC chiral de ma synthèse.*

*Je n'oublierai jamais les personnes qui m'ont aidé de manière indirecte tout au long de mon travail, à commencer par Chantal pour tous tes supports administratifs considérables. Je remercie aussi Cristelle et Fabrice non seulement pour leur bonne humeur mais aussi pour s'occuper de mes commandes de produits chimiques et de la réparation technique des appareils.*

*Anäelle, je suis content d'avoir travaillé avec toi au cours de ces deux années de thèse. J'apprécie beaucoup ta façon de travailler et nos moments de discussions lorsque tu fréquentes ma paillasse (tu sais de quoi je parle ☺). Je te souhaite les meilleurs pour ta troisième année, que la chimie soit avec toi et que tu vas finir par trouver un boulot qui te plaira.*

*Lucie, merci beaucoup déjà pour avoir m'hébergé pendant trois mois bien mémorables. Je suis très ravi de connaître quelqu'un comme toi au cours de ces trois années, nous avons beaucoup rigolé et connu aussi des périodes difficiles. Je te souhaite trouver rapidement un travail qui convient à la fois à ta vie professionnelle et personnelle. Je ne connais pas encore où je vais m'installer mais j'espère bien que nos chemins vont un jour se croiser, peut être toujours en France mais pourquoi pas en Singapour ou en Australie....*

*Enfin je voudrais profiter de cette partie de remerciement pour adresser toutes mes reconnaissances à quatre personnes qui m'ont été très chères depuis mon arrivée en France :*

- *Madame Chantal ESCUDIE, je vous remercie énormément pour votre accueil à l'Université Paris-Sud. Vous m'avez aidé de manière considérable pour mes débuts dans les études supérieures en France : mon installation à Fleming, les procédures administratives, les cours de français, ...*
- *Monsieur Serge SABLE, je sais que je t'ai dit merci une pléthore de fois mais je dois te remercier encore une fois cette fois-ci. Tu m'as non seulement donné l'opportunité de découvrir la RMN, mais surtout grâce à toi j'ai pu décrocher deux stages à Sanofi sans quoi je n'ai pas pu valider mes formations pour arriver jusqu'à la thèse. Ton parcours et ta manière de manager une équipe m'ont beaucoup inspiré, je regrette toujours d'avoir refusé de continuer en Licence Professionnelle avec toi mais grâce au stage dans ton laboratoire, j'ai pu trouver un grand nombre de structure de molécule inconnue au cours de ma thèse. Les résultats du 3<sup>e</sup> chapitre ont été sans doute obtenus grâce à toi et tes collègues.*
- *Mon oncle, tu as toujours veillé sur moi depuis mon premier jour en France. Je ne sais pas comment te remercier concrètement pour tout ce que tu as fait pour moi mais sache que je t'ai toujours considéré comme mon deuxième papa.*
- *Binh, thank you so much for being beside me when nobody else was. Your support all the time was the most valuable and the most thoughtful gift of all for me. You know what I mean, do you ☺ ???*

## Liste des abbréviations

Ac	Acétyle
AIBN	Azobisisobutyronitrile
APTS	Acide para-toluènesulfonique
ATC	Antidépresseur tricyclique
(Bpin) <sub>2</sub>	Bis(pinacolato)dibore
COSY	Correlation Spectroscopy
CLHP	Chromatographie Liquide Haute Performance
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DFT	Density Functional Theory
DIAD	Diisopropylazodicarboxylate
DIPT	Tartrate de diisopropyle
DIBAL	Hydrure de diisobutylaluminium
DLS	Dynamic Light Scattering
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
4'-DMEP	4'-Déméthylépipidophyllotoxine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMP	2,2-Diméthoxypropane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppp	1,3-Bis(diphénylphosphino)propane
EDCI	1-Ethyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
EDTA	Ethylènediamine tétraacétique
ee	Excès énantiomérique
EPR	Enhanced Permeation and Retention
ESI-MS	Spectrométrie de Masse par ionisation par électronébuliseur
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
LDA	Diisopropylamidure de lithium
HMPA	Hexaméthylphosphoramide

## Abbréviations

---

IC50	Concentratiion Inhibitrice médiane
IR	Infrarouge
IRSR	Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
KHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LiTMP	2,2,6,6-(Tétraméthylpipéridine)amidure de lithium
LC-MS	Chromatographie Liquide couplée à la Spectrométrie de Masse
<i>m</i> CPBA	Acide métachloroperbenzoïque
MsCl	Chlorure de méthanesulfonyle
MsOH	Acide méthanesulfonique
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMO	<i>N</i> -Méthylmorpholine- <i>N</i> -oxide
PCC	Chlorochromate de pyridium
PEG	Polyéthylène Glycol
Ph	Phényle
Quant.	Quantitatif
rd	rapport diastéréomérique
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SN2	Substitution Nucléophile d'ordre 2
TA	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétra- <i>N</i> -butylammonium
TBHP	Hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
TBSCl	Chlorure de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyl
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
TMSCN	Cyanure de tétraméthylsilyl
TPAP	Perruthénate de tétrapropylammonium
UV	Ultraviolet

## Sommaire

<b>Avant-Propos</b> .....	<b>11</b>
<b>Chapitre 1 : Synthèse d’analogues du Milnacipran</b> .....	<b>15</b>
1.1 Introduction .....	17
1.2 Méthodologies pour construire le motif cyclobutane .....	20
1.2.1 La cycloaddition [2+2] .....	21
1.2.2 Construction de cyclobutanes par addition Michael et aldolisation tandem.....	26
1.2.3 Synthèse de cyclobutanes par organocatalyse .....	28
1.2.4 Synthèse de cyclobutanes par cyclisation intramoléculaire .....	29
1.2.5 Synthèse de cyclobutanes par contraction/extension du cycle .....	32
1.3 Objectifs du projet de thèse .....	34
1.3.1 Approche par cycloaddition [2+2].....	35
1.3.2 Fonctionnalisation par $\beta$ déprotonation (voie B).....	39
1.3.3 Contraction du cycle à partir d’une lactone à sept chaînons (voie C) .....	42
1.3.4 Cyclisation intramoléculaire (voie D) .....	46
1.4 Conclusion.....	57
<b>Chapitre 2 : Formulation nanométrique de podophyllotoxines</b> .....	<b>59</b>
2.1 Présentation de la podophyllotoxine.....	62
2.1.1 Structure et biosynthèse de la podophyllotoxine.....	62
2.1.2 Le développement pharmaceutique de la podophyllotoxine.....	64
2.1.3 Développement du F14512 et son mode d’action .....	65
2.1.4 Les nanomédicaments .....	66
2.1.5 Les nanovecteurs .....	67
2.1.6 Nanomédicaments pour le traitement des cancers solides .....	71
2.2 Objectif du projet.....	72
2.3 Synthèse et caractérisation de l’amphiphile.....	73
2.3.1 Synthèse.....	73
2.3.2 Caractérisation .....	75
2.3.3 Essais biologiques.....	76
2.4 Conclusion et perspectives .....	80

<b>Chapitre 3 : Étude de la réactivité des époxydes en milieu basique fort .....</b>	<b>81</b>
3.1 Présentation de la réactivité des époxydes .....	83
3.1.1 Epoxydes $\alpha$ -métallés comme nucléophiles .....	85
3.1.2 Epoxydes $\alpha$ -métallés et insertion carbénoïde dans une liaison C=C .....	86
3.1.3 Epoxydes $\alpha$ -métallés et insertion d'un carbénoïde dans une liaison C-H .....	87
3.1.4 Insertion d'un carbénoïde dans une liaison R-Li .....	88
3.2 Objectif de l'étude .....	90
3.2.1 Réactivité des $\alpha$ -époxy-cyanhydrines en présence d'une base organolithiée .....	90
3.2.2 Réactivité des $\alpha$ -époxy-éthers allyliques en présence d'une base organolithiée .....	91
3.2.3 Réactivité des $\alpha$ -époxy-éthers linéaires en présence d'une base organolithiée .....	93
3.2.4 Proposition mécanistique .....	95
3.3 Conclusions .....	98
<b>Chapitre 4 : Utilisation de dérivés organiques du bismuth pour l'oxydation d'hydroxylamines en nitrones .....</b>	<b>99</b>
4.1 Généralités .....	101
4.1.1 Préparation .....	102
4.1.2 L'organobismuth(V) en tant qu'agent d'arylation .....	103
4.1.3 Les dérivés organiques du bismuth(V) en tant qu'oxydants .....	104
4.2 Objectif de l'étude .....	105
4.3 Résultats .....	106
4.3.1 Préparation des substrats de départ .....	106
4.3.2 Optimisation de la réaction d'oxydation des hydroxylamines avec $\text{Ph}_3\text{BiCO}_3$ .....	107
4.3.3 Exemplification de la méthode .....	108
4.3.4 Tentatives d'optimisation de la régiosélectivité de l'oxydation .....	110
4.3.5 Proposition mécanistique .....	110
4.3.6 Application à la réaction tandem d'oxydation et de cycloaddition 1,3-dipolaire .....	111
4.4 Conclusion .....	112
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>113</b>
<b>PARTIE EXPERIMENTALE .....</b>	<b>117</b>
Chapitre 1 : Synthèse d'analogues du Milnacipran .....	120
Chapitre 2 : Formulation nanométrique de podophyllotoxines .....	157

Chapitre 3 : Étude de la réactivité des époxydes en milieu basique fort .....	163
Chapitre 4 : Utilisation de dérivés organiques du bismuth pour l'oxydation d'hydroxylamines en nitrones .....	179



# Avant-Propos



Cette thèse s'insère dans le cadre d'une collaboration entre les Laboratoires Pierre Fabre et le Service de Chimie Bioorganique et de Marquage (SCBM) du Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives (CEA) de Saclay. Elle a été co-financée par ces deux organismes.

Nous avons au cours de cette thèse travaillé sur quatre projets. Le premier concerne la synthèse énantiosélective d'un analogue d'anti-dépresseur commercialisé par les Laboratoires Pierre Fabre. Les trois autres projets portent respectivement sur la formulation nanométrique d'un dérivé anticancéreux, un travail méthodologique autour de la réactivité des époxydes en milieu basique fort et enfin le développement d'un procédé d'oxydation avec du triphénylbismuth carbonate. Chaque chapitre inclut une partie bibliographique, les résultats obtenus et une partie expérimentale.

Dans le premier chapitre, nous nous sommes intéressés à la chimie des cyclobutanes pour la synthèse d'un nouveau principe actif aux propriétés anti-dépressives, le « Milnacarré ». Cette molécule est un analogue du Milnacipran commercialisé aujourd'hui par Pierre Fabre sous le nom d'Ixel®. Notre objectif a été de mettre en place une voie de synthèse qui puisse permettre l'accès au « Milnacarré » de façon énantiosélective.

Dans le deuxième chapitre, nous aborderons la formulation nanométrique d'un dérivé de l'épipodophyllotoxine actuellement en phase I d'essais cliniques. Cette nouvelle formulation présente plusieurs avantages par rapport aux dérivés « moléculaires » dont celui de pouvoir être vectorisé vers les foyers tumoraux. Après une brève introduction sur les dérivés d'épipodophyllotoxines, nous détaillerons la synthèse des unités amphiphiles, leur assemblage en micelles et caractérisation ainsi que les résultats biologiques obtenus.

Le troisième chapitre sera consacré à l'étude de la réactivité des époxydes vis-à-vis des organolithiens. Intermédiaires versatiles en synthèse organique de par leur caractère électrophile, les époxydes sont toutefois peu exploités en tant que carbénoïdes. Nous avons étudié au cours de ce travail la réactivité de différents  $\alpha,\beta$ -époxy-éthers en présence d'une base forte organolithiée.

Enfin nous présenterons dans le quatrième et dernier chapitre l'utilisation des dérivés organiques du bismuth comme agent d'oxydation. Nous avons exploité cette propriété pour effectuer l'oxydation d'hydroxylamines en nitrones dans des conditions douces ainsi qu'une réaction tandem oxydation/cycloaddition 1,3-dipolaire avec des alcynes tendus.



# Chapitre 1 : Synthèse d'analogues du Milnacipran

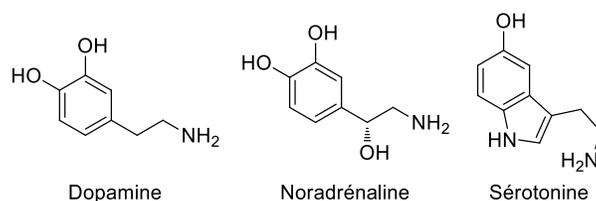


## 1.1 Introduction

La dépression touche environ un cinquième de la population française âgée de 15 à 75 ans, soit près de 8 millions de personnes<sup>1</sup>. La dépression est définie comme « un état psychique associant une modification pénible de l'humeur et un ralentissement de l'activité intellectuelle et motrice »<sup>2</sup>. Elle est caractérisée par plusieurs modifications importantes du comportement et par des altérations psychologiques<sup>3</sup> :

- Un état dysphorique (humeur dépressive)
- Une diminution de l'intérêt et du plaisir (anhédonie)
- Une perte ou un gain de poids ou d'appétit
- Une insomnie ou une hypersomnie
- Une agitation ou un ralentissement psychomoteur
- Un sentiment de dévalorisation ou une culpabilité excessive
- Des troubles de la concentration et des pensées morbides ou suicidaires récurrentes

Certains symptômes de la dépression sont liés à la concentration synaptique de trois neurotransmetteurs monoamine : dopamine, noradrénaline et sérotonine (Figure 1).



**Figure 1 : Structures des trois principaux neurotransmetteurs impliqués dans l'humeur**

Les antidépresseurs agissant sur ces récepteurs peuvent être divisés en trois catégories. Les antidépresseurs tricycliques (ATC, par exemple l'Imipramine, Figure 2), développés dans les années 50 et qui inhibent la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Ces molécules sont caractérisées par un manque de sélectivité vis-à-vis des autres récepteurs à monoamines, ce qui induit de nombreux effets secondaires.

Afin de pallier la faible sélectivité des médicaments de première génération, des antidépresseurs de deuxième génération, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), ont été développés. Bien qu'ils soient mieux tolérés que les ATC, des troubles sexuels et des incompatibilités avec d'autres principes actifs ont été remarquées. Il est important de mentionner que ces molécules de deuxième génération sont parfois moins actives que les ATC, notamment en cas de dépression sévère.

<sup>1</sup> C. Chan Chee, F. Beck, D. Sapinho, P. Guilbert, *La dépression en France*, 2009, INPES, coll. Etudes santé

<sup>2</sup> *Dictionnaire de Médecine de Flammarion*, 1998

<sup>3</sup> *Modélisation de l'impact de la dépression sur le système cardiovasculaire : utilisation du modèle de stress chronique imprédictible chez la souris*, E. Isingrini, Thèse Université Francois-Rabelais, 2010

Compte tenu des défauts des ISRS, des antidépresseurs de troisième génération ont été développés, ils agissent comme inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa). Ces molécules présentent une faible (voire aucune) affinité pour les autres récepteurs aux monoamines, limitant ainsi leurs effets secondaires.

Le Milnacipran (Figure 2) fait partie de cette dernière catégorie. Il s'agit d'un cyclopropane racémique portant deux centres stéréogènes contigus, dont un quaternaire. Le Milnacipran comporte également une fonction amide et une amine primaire qui sont en configuration relative *cis*.

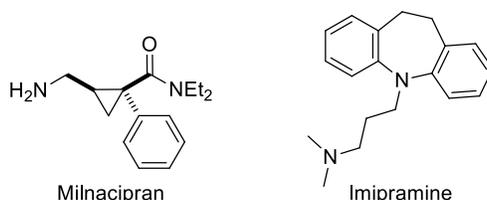


Figure 2 : Structures du Milnacipran et de l'Imipramine

Les propriétés thérapeutiques du Milnacipran ont été mises en évidence dans les années 80 sur des modèles animaux. Elles étaient effectivement supérieures à celles de l'Imipramine, utilisé comme référence depuis 1957<sup>4</sup>. Aujourd'hui le Milnacipran est commercialisé sous le nom d'Ixel® par les laboratoires Pierre Fabre.

En 2003, il a été montré que l'énantiomère lévogyre du Milnacipran (Figure 3) possédait une meilleure activité pharmacologique que le produit racémique et moins d'effets secondaires que l'énantiomère dextrogyre<sup>5</sup>. Outre la dépression, cet énantiomère est approuvé aux Etats-Unis pour le traitement du syndrome fibromyalgique et revendiqué comme utile dans le traitement de la douleur et de la fatigue chronique. Le Lévomilnacipran est commercialisé en Amérique du nord sous le nom de Fetzima®.

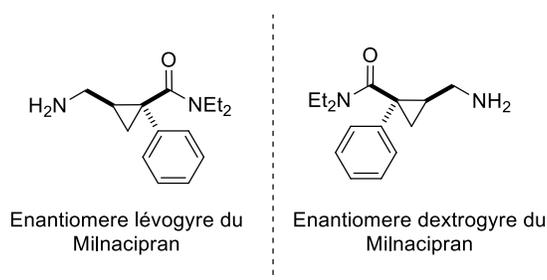


Figure 3 : Structure des énantiomères dextrogyre et lévogyre du Milnacipran

Dans le cadre d'une collaboration antérieure entre notre équipe et les Laboratoires Pierre Fabre, une voie de synthèse du Lévomilnacipran avait été mise au point au CEA. Cette synthèse repose sur une alkylation

<sup>4</sup> B. Bonnaud, H. Cousse, G. Mouzin, M. Briley, A. Strenger, F. Fauran, J. P. Couzinier, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 318-325.

<sup>5</sup> J. Deregnaucourt, R. Grosse, FR2851163(A1).

énantiosélective<sup>6</sup> de l'acide phénylacétique avec du bromure d'allyle en présence de la tétramine chirale de Koga. Le centre stéréogène créé (88 % ee) a ensuite été utilisé pour transférer la chiralité à un motif époxyde *via* une réaction d'iodolactonisation et de méthanolyse de la lactone. Il est à noter que lors de cette dernière étape en milieu basique (méthanolate de sodium), le centre stéréogène en  $\alpha$  de l'ester est entièrement épimérisé. Cependant, cette épimérisation ne compromet pas la suite de la synthèse car l'étape clef de cyclopropanation intramoléculaire va se faire selon une réaction de type  $S_N2$  sur le centre « époxyde » qui porte maintenant l'information chirale. Cette stratégie a permis d'accéder à la lactone bicyclique **I.1**<sup>7</sup> avec un excès énantiomérique conservé de 88 %. Cette lactone, qui est un intermédiaire clef dans la majorité des synthèses déjà décrites du Milnacipran, a ensuite été convertie efficacement en Lévomilnacipran (88 % ee) après quelques aménagements fonctionnels du cyclopropane.

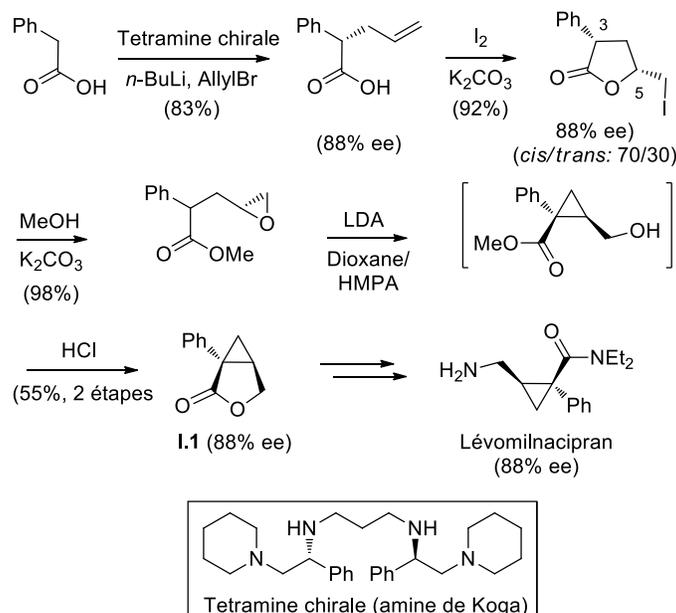


Schéma 1 : Synthèse du Lévomilnacipran par J. Alliot *et al.*

Depuis la découverte initiale du Milnacipran (et du Lévomilnacipran), de nombreux analogues ont été décrits dans la littérature en faisant varier notamment la nature des substituants aromatiques et ceux portés par les fonctions amine et amide. Plus récemment, des analogues incorporant une structure cyclobutane, en lieu et place du cyclopropane, ont été développés par le partenaire industriel (nomenclature générique interne à Pierre Fabre : « Milnacarré », cf. Figure 4). Cette modification structurale conduit à une répercussion majeure sur l'activité pharmacologique des composés cyclobutanes qui sont capables d'améliorer la fonction physique et émotionnelle ainsi que de réduire efficacement la sensation de douleur classiquement liée au syndrome fibromyalgique<sup>8</sup>. En effet, à une

<sup>6</sup> C. E. Stivala, A. Zakarian, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11936-11939.

<sup>7</sup> J. Alliot, E. Gravel, F. Pillon, D. -A. Buisson, M. Nicolas, E. Doris, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8111-8113

<sup>8</sup> [https://www.cadth.ca/media/pdf/E0057\\_Milnacipran-for-Fibromyalgia\\_cetap\\_f.pdf](https://www.cadth.ca/media/pdf/E0057_Milnacipran-for-Fibromyalgia_cetap_f.pdf)

dose de 40 mg/kg, le dérivé « Milnacarré » produit une analgésie trois à quatre fois supérieure à celle du Milnacipran dans un modèle de douleurs aiguës. De même, une activité anti-dépressive a été également observée pour le « Milnacarré » sur des modèles animaux à une dose de 40 mg/kg, contrairement au Milnacipran.

La voie de synthèse mise en place par le partenaire industriel ne permet pas d'accéder à des composés en série optiquement active qui sont aujourd'hui obtenus soit par séparation par CLHP en phase chirale, soit par résolution du mélange racémique. L'obtention de ces énantiomères étant nécessaire pour une étude exhaustive du profil pharmacologique de ce candidat médicament, un des objectifs de mon projet de thèse a donc été de développer une voie de synthèse robuste qui puisse être transposée à la synthèse énantiosélective du « Milnacarré », analogue du Milnacipran (Figure 4).

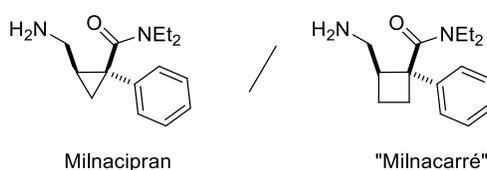


Figure 4 : Comparaison des structures du Milnacipran et du Milnacarré

## 1.2 Méthodologies pour construire le motif cyclobutane

Le cyclobutane<sup>9</sup> et le cyclopropane constituent des outils intéressants en synthèse organique, que ce soit au niveau théorique ou expérimental<sup>10</sup>. En effet, les cycles tendus à trois et quatre chaînons présentent une réactivité élevée du fait de leur tension cyclique<sup>11</sup> (Figure 5). Cette réactivité a été largement employée par les chimistes organiciens pour la construction de molécules complexes.

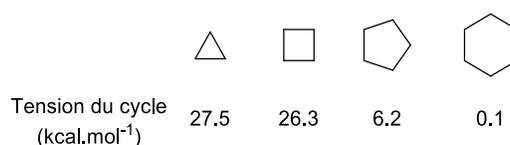


Figure 5 : Tension du cycle en fonction de la taille

Le cyclobutane reste malgré tout sous-exploité malgré une similitude entre ces deux molécules. En effet, la tension cyclique quasi équivalente entre ces deux structures peut être expliquée par une contribution différente d'énergie de la liaison C-C et C-H<sup>12</sup>. Tandis que le cyclopropane possède une énergie de liaison

<sup>9</sup> Revues générales sur les cyclobutanes : (a) E. Lee-Ruff, G. Mladenova, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449-1484; (b) J. C. Namyslo, D. E. Kaufmann, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485-1538

<sup>10</sup> (a) *Strained Organic Molecules*, Editors: A. Greenberg, J. F. Liebman, Academic Press, New York, **1978**; (b) *Carbocyclic Four-Membered Ring Compounds*, Editors: A. de Meijere, Thieme Stuttgart, New York, **1997**

<sup>11</sup> K. B. Wiberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 312-322

<sup>12</sup> P. R. Khoury, J. D. Goddard, W. Tam *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8103-8112

C-C supérieure ( $10.1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ), cette différence est compensée par l'énergie de liaison C-H plus importante du cyclobutane<sup>13</sup> ( $8.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ). De ce fait, le cyclobutane et cyclopropane partagent une réactivité similaire, notamment s'agissant des réactions d'ouverture ou d'extension de cycle.

### 1.2.1 La cycloaddition [2+2]

Parmi les méthodes existantes, la cycloaddition [2+2] entre deux alcènes est une méthode de choix pour assembler un motif cyclobutane. Les deux partenaires oléfiniques peuvent être fonctionnalisés ou non par des groupements électro-donneurs et/ou attracteurs.

#### 1.2.1.1 La photocycloaddition [2+2]

La photocycloaddition [2+2] est incontestablement l'outil le plus efficace pour construire le motif cyclobutane<sup>14</sup>. La réaction implique deux oléfines dont l'une est excitée par la lumière. L'oléfine **I.2a** est tout d'abord activée de son état fondamental  $S_0$  à son état excité  $S_1$  **I.2b** avant de réagir avec la deuxième oléfine en intra- ou inter-moléculaire. Cette transformation peut conduire à deux régioisomères : **I.2e** (position relative 1,2 des substituants) et/ou **I.2e'** (position relative 1,3 des substituants). Ils sont nommés *tête-tête* (TT) et *tête-queue* (TQ) respectivement. Lors de l'étape d'excitation, il est important que l'espèce **I.2c** possède un temps de vie suffisamment long afin de pouvoir réagir avec le partenaire oléfinique. Cette condition est remplie avec des carbonyles  $\alpha,\beta$ -insaturés, qui passent de l'état excité  $S_1$  à l'état triplet  $T_1$  (via un processus de conversion intersystème), dont le temps de vie est de l'ordre de la  $\mu\text{s}$ . L'addition sur partenaire oléfinique mène à un intermédiaire diradical (**I.2d** et/ou **I.2d'**)<sup>15</sup> qui va se recombiner pour former les cycloadduits **I.2e** et/ou **I.2e'** (Schéma 2).

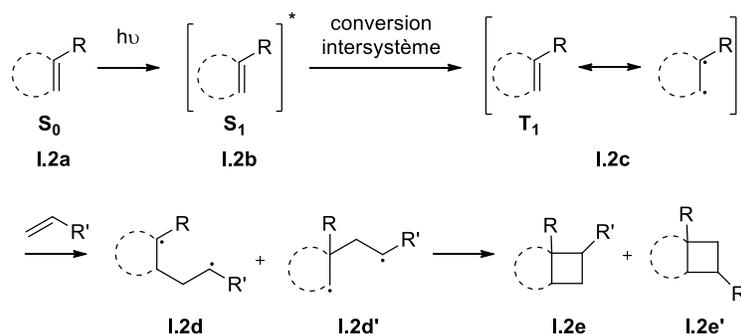


Schéma 2 : La photocycloaddition de l'oléfine **I.2a** en passant par son état triplet **I.2c** ( $T_1$ )

L'état triplet peut être également atteint par transfert d'énergie d'un photosensibilisateur. Cette dernière espèce possédant une durée de vie de l'état triplet de l'ordre de la seconde, elle est capable de transférer efficacement son énergie à l'oléfine. L'avantage qu'apportent les photosensibilisateurs est la possibilité

<sup>13</sup> R. D. Bach, O. Dmitrenko, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4444-4452

<sup>14</sup> (a) T. Bach, J. P. Hehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1000-1045; (b) M. D. Kärkäs, J. A. Porco, C. R. J. Stephenson, *Chem. Rev.* **2016**, ASAP

<sup>15</sup> D. I. Schuster, G. Lem, N. A. Kaprinidis, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 3-22

d'irradier à des longueurs d'onde moins énergétiques > 300 nm. D'un point de vue pratique, les cétones sont couramment employées comme photosensibilisateurs (benzophénone, acétophénone, cf. Schéma 3) et l'acétone peut être utilisée comme solvant.

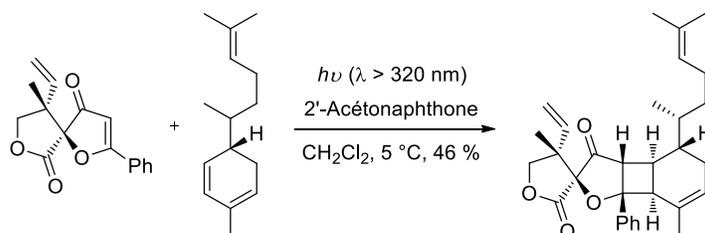


Schéma 3 : Synthèse de la (-)-biyouyanagine A par photocycloaddition [2+2] en présence d'un photosensibilisateur<sup>16</sup>

Dans le cas des photocycloadditions [2+2] intramoléculaires, l'utilisation de catalyseurs métalliques (comme par exemple le triflate de cuivre - CuOTf) permet de complexer le système bis-oléfinique. Les alcènes conjugués (*e.g.* énone) ont un maximum d'absorption situé aux alentours de 300 nm et sont donc facilement excités à l'état triplet *via* une excitation directe. Pour des alcènes non conjugués, il est plus difficile d'atteindre cet état triplet, du fait de leur absorption unique vers 200 nm. Néanmoins, le complexe cuivre(I)-alcène-alcène est capable d'induire une photocycloaddition [2+2] par un processus de transfert de charge<sup>17</sup>, suite à une photoexcitation à des longueurs d'ondes supérieures. Cette transformation est compatible avec le système 1,6-diène afin de former le bicyclo[3.2.0]heptane<sup>18</sup>. Ce processus de photocycloaddition [2+2] catalysée par le cuivre(I) a été appliqué avec succès à la synthèse d'analogues hétérocycliques<sup>19</sup> (Schéma 4), mais également à la synthèse totale ou formelle de plusieurs produits naturels : (±)-grandisol<sup>20</sup>, (±)- $\alpha$ -cedrene<sup>21</sup>, (±)- $\beta$ -necrodol<sup>22</sup>, (±)- $\Delta^{9(12)}$ -capnellene<sup>23</sup> par le groupe de Ghosh.

<sup>16</sup> (a) K. C. Nicolaou, D. Sarlah, D. M. Shaw, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4708-4711; (b) K. C. Nicolaou, T. R. Wu, D. Sarlah, D. M. Shaw, E. Rowcliffe, D. R. Burton, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11114-11121; (c) C. Du, L. Li, Y. Li, Z. Xie, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7853-7856

<sup>17</sup> R. G. Salomon, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 485-575

<sup>18</sup> S. Gosh, S. R. Raychaudhuri, R. G. Salomon, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 83-90

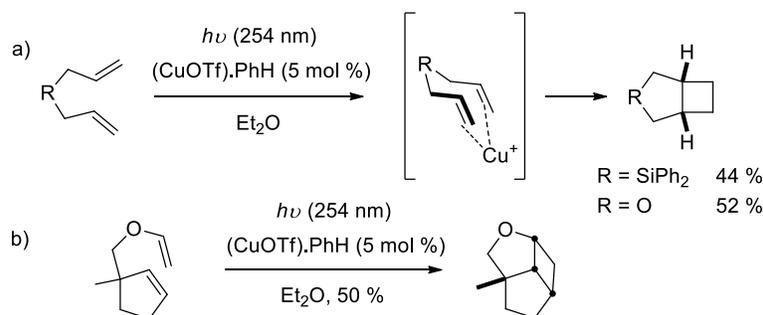
<sup>19</sup> G. Oba, G. Moreira, G. Manuel, M. Koenig, *J. Org. Met. Chem.* **2002**, *643-644*, 324-330

<sup>20</sup> (a) J. Panda, S. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6693-6694; (b) J. Panda, S. Ghosh, S. Ghosh, *ARKIVOC* **2001**, 146-153

<sup>21</sup> (a) S. Ghosh, D. Patra, G. Saha, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 783-784; (b) D. Patra, S. Ghosh, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1995**, 2635-2641

<sup>22</sup> S. Samajdar, A. Ghatak, S. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4401-4402

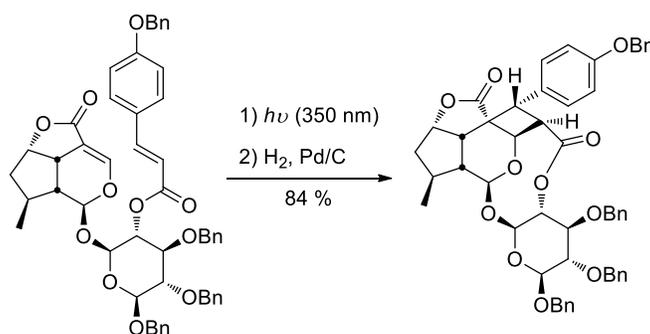
<sup>23</sup> S. Samajdar, D. Patra, S. Ghosh, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1789-1800



**Schéma 4 : Synthèse de l'hétérocycle [3.2.0] heptane (a) et des composés tricycliques (b) par photocycloaddition catalysée par le cuivre(I)**

### 1.2.1.2 Approches photochimiques asymétriques

Une des limitations des approches photochimiques est l'obtention de produits racémiques à partir de substrats prochiraux. Le développement d'une méthodologie asymétrique pour la photochimie reste donc un défi, même si certaines approches ont déjà été décrites<sup>24</sup>. La solution la plus simple consiste à introduire en amont la chiralité qui sert à contrôler l'approche sélective d'une double liaison comme dans la synthèse de la (-)-littoralisone<sup>25</sup> (Schéma 5).



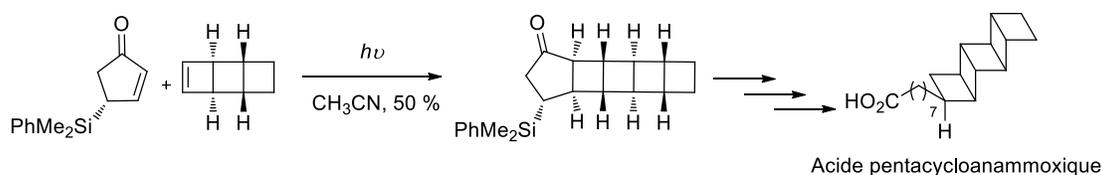
**Schéma 5 : Synthèse de (-)-littoralisone**

Un autre exemple intéressant (en version intermoléculaire) concerne la synthèse de l'acide (+)-pentacycloanammoxique. La stéréosélectivité est ici contrôlée par l'énone de départ utilisé sous sa forme énantiopure<sup>26</sup> (Schéma 6).

<sup>24</sup> (a) C. Müller, T. Bach, *Aust. J. Chem.* **2008**, *61*, 557-564; (b) Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 741-770; (c) H. Rau, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 535-547; (d) C. Yang, Y. Inoue, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4123-4143

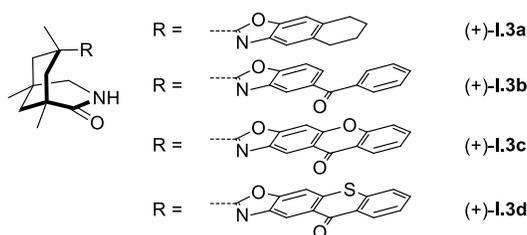
<sup>25</sup> I. K. Mangion, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3696-3697

<sup>26</sup> (a) V. Mascitti, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15664-15665; (b) V. Mascitti, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3118-3119


**Schéma 6 : Synthèse énantiosélective de l'acide (+)-pentacycloanammoxique**

Une autre stratégie pour introduire la chiralité lors de l'étape de photochimie implique l'utilisation d'une molécule optiquement active pour former avec le substrat un environnement chiral. En raison de la structure planaire des doubles liaisons, un encombrement stérique conséquent peut être nécessaire pour différencier les deux faces prochirales. Pour cela, des biomolécules telles que les cyclodextrines<sup>27</sup> ou les protéines<sup>28</sup> ont été utilisées comme inducteurs de chiralité. Il a également été développé des inducteurs dont l'activité repose sur la création de liaisons hydrogène<sup>29</sup> avec le substrat.

Ainsi, l'équipe de Thorsten Bach introduit en 2000 le composé (+)-**I.3a** comportant un motif lactame bicyclique et un benzoxazole<sup>30</sup>. Ce composé bifonctionnel permet la création d'un état de transition structuré *via* des liaisons hydrogène entre l'inducteur chiral et le substrat ce qui induit l'encombrement d'une des faces de la double liaison et favorise l'approche sélective du côté opposé.


**Figure 6 : Inducteurs chiraux développés par l'équipe de Thorsten Bach**

Le composé (+)-**I.2a** induit un excès énantiomérique excellent avec plusieurs types de substrats en version intermoléculaire et intramoléculaire : quinolones<sup>31</sup>, isoquinolones<sup>32</sup>, pyridones<sup>33</sup>, dihydropyridones<sup>34</sup>,

<sup>27</sup> A. Nakamura, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 966-972

<sup>28</sup> M. Nishijima, T. Wada, T. Mori, T. C. S. Pace, C. Bohne, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3478-3479

<sup>29</sup> Pour l'application de l'organocatalyse par liaison hydrogène en photochimie, voir : (a) D. F. Cauble, V. Lynch, M. J. Krische, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 15-21; (b) K. Tanaka, T. Fujiwara, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1501-1503; (c) B. Gerard, S. Sangji, D. J. O'Leary, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7754-7755; (d) J. Mizoguchi, Y. Kawanami, T. Wada, K. Kodama, K. Anzai, T. Yanagi, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6051-6054; (e) Y. Kawanami, T. C. S. Pace, J. Mizoguchi, T. Yanagi, M. Nishijima, T. Mori, T. Wada, C. Bohne, Y. Inoue, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7908-7921

<sup>30</sup> T. Bach, H. Bergmann, K. Harms, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2302-2304

<sup>31</sup> (a) T. Bach, H. Bergmann, B. Grosch, K. Harms, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7982-7990; (b) A. Bakowski, M. Dressel, A. Bauer, T. Bach, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3516-3529; (c) B. Grosch, C. N. Orlebar, E. Herdtweck, M. Kaneda, T. Wada, Y. Inoue, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2179-2189; (d) P. Selig, E. Herdtweck, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3509-3525

<sup>32</sup> (a) K. A. B. Austin, E. Herdtweck, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8416-8419; (b) S. C. Coote, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14948-14951; (c) S. C. Coote, A. Pöthig, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 6906-6912

<sup>33</sup> T. Bach, H. Bergmann, K. Harms, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 601-603

<sup>34</sup> T. Aechtner, M. Dressel, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5849-5851

imidazolidinones<sup>35</sup> et amides aromatiques<sup>36</sup>. Néanmoins, il est important de souligner qu'une quantité (sur-)stœchiométrique (2,5 équiv. en général) est nécessaire pour obtenir un bon excès énantiomérique. Pour créer un état de transition rigide, une basse température, un solvant apolaire (toluène) et une irradiation au-delà de 300 nm sont indispensables afin de préserver la structure du complexe intermédiaire (Schéma 7).

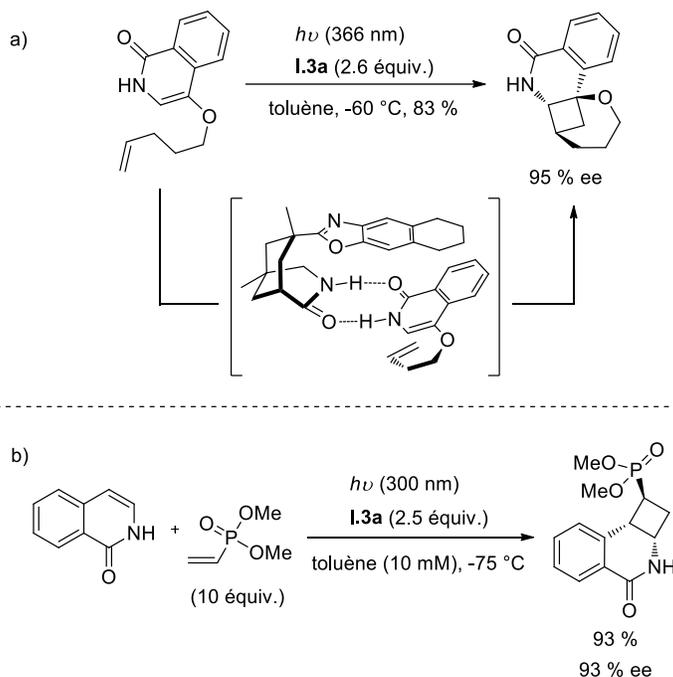


Schéma 7 : Exemples de photocycloadditions énantiosélectives (a) intramoléculaire et (b) intermoléculaire.

Depuis, deux autres générations de catalyseurs efficaces ont été développées en remplaçant le benzoxazole par un groupement photosensibilisateur (benzophénone<sup>37</sup>, xanthone<sup>38</sup> et thioxanthone<sup>39</sup>) (Figure 6). Des composés tricycliques ont été obtenus, à partir d'une quinolone, par voie photochimique avec de très bon excès énantiomériques en utilisant une quantité sous-stœchiométrique de **I.3c** (Schéma 8)<sup>40</sup>. Signalons que le solvant utilisé (ici le trifluorotoluène) ne doit pas contenir des liaisons C<sub>sp3</sub>-H qui peuvent réagir avec le sensibilisateur à l'état triplet.

<sup>35</sup> T. Bach, T. Aechtner, B. Neumüller, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2464-2475

<sup>36</sup> T. Bach, B. Grosch, T. Strassner, E. Herdtweck, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1107-1116

<sup>37</sup> A. Bauer, F. Westkämper, S. Grimme, T. Bach, *Nature* **2005**, *436*, 1139-1140

<sup>38</sup> C. Müller, A. Bauer, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6640-6642

<sup>39</sup> (a) R. Alonso, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4368-4371; (b) M. M. Maturi, A. Pöthig, T. Bach, *Aust. J. Chem.* **2015**, *68*, 1682-1692

<sup>40</sup> M. M. Maturi, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7661-7664

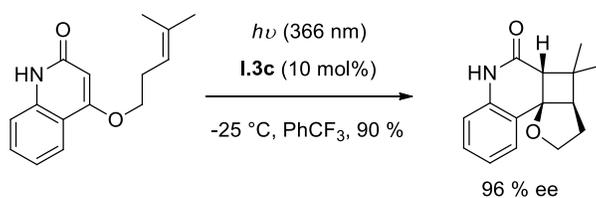


Schéma 8 : Photocycloaddition [2+2] énantiosélective de la quinolone en présence de **I.3c**

Un autre système de type acide de Lewis a été également développé par le groupe de Bach<sup>41</sup> et implique des 5,6-dihydro-4-pyridones (*e.g.* **I.4**). Après complexation entre le carbonyle de l'énone et l'atome d'aluminium du catalyseur **I.5**, le complexe présente un décalage bathochrome significatif (de 291 à 360 nm) qui autorise la réalisation de la photocycloaddition [2+2] intramoléculaire à 365 nm<sup>42</sup> (Schéma 9).

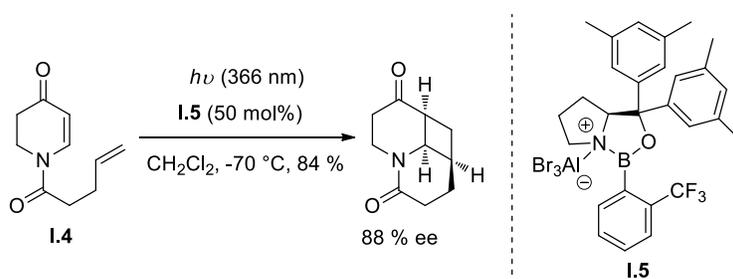


Schéma 9 : Photocycloaddition intramoléculaire énantiosélective de la dihydropyridone **I.4**

### 1.2.2 Construction de cyclobutanes par addition Michael et aldolisation tandem

Malgré l'efficacité de photocycloaddition [2+2], le contrôle de la régiosélectivité et la transposition du montage photochimique à l'échelle industrielle restent des inconvénients majeurs<sup>43</sup>. Pour contourner ces problèmes, des approches synthétiques conduisant aux cyclobutanes par voie ionique peuvent constituer une alternative intéressante. Une partie significative des travaux de la littérature concerne la réaction tandem catalysée par des métaux de transition<sup>44</sup> ou des acides de Lewis. En effet, les acides de Lewis activent de manière efficace les réactions tandem Mukaiyama-aldolisation pour mener à des cyclobutanes

<sup>41</sup> R. Brimiouille, T. Bach, *Science* **2013**, *342*, 840-843

<sup>42</sup> Pour l'application de **I.5** sur les coumarines, voir : (a) R. Brimiouille, H. Guo, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7552-7560 ; (b) H. Guo, E. Herdtweck, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7782-7785

<sup>43</sup> Pour l'application de la photochimie à l'échelle industrielle, voir : J. Turconi, F. Griolet, R. Guevel, G. Odden, R. Villa, A. Geatti, M. Hvala, K. Rossen, R. Göller, A. Burgard, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 417-422

<sup>44</sup> Exemples récents sur la cycloaddition pour former le cyclobutane catalysée par des métaux de transition : (a) S. S. Pantiga, C. H. Diaz, M. Piedrafita, E. Rubio, J. M. Gonzalez, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1651-1657; (b) S. S. Pantiga, C. H. Diaz, E. Rubio, J. M. Gonzalez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11552-11555; (c) N. N. Noucti, E. J. Alexanian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5447-5450; (d) M. Jia, M. Monari, Q. -Q. Yang, M. Bandini, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2320-2323; (e) M. Gulias, A. Collado, B. Trillo, F. Lopez, E. Onate, M. A. Esteruelas, J. L. Mascarenas, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7660-7663; (f) X. -X. Li, L. -L. Zhu, W. Zhou, Z. Chen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 436-439; (g) Y. Su, Y. Zhang, N. G. Akhmedov, J. L. Petersen, X. Shi, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2478-2481; (h) P. B.-Albert, H. Faustino, A. Gimeno, G. Asensio, J. L. Mascarenas, F. Lopez, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6196-6199

de type donneur-accepteur. La transformation implique un intermédiaire zwitterionique **I.6**<sup>45</sup>, issu de l'addition nucléophile de l'éther d'énol silylé sur l'accepteur de Michael. Une réaction d'aldolisation intramoléculaire permet enfin de cycliser les cyclobutanes qui sont obtenus préférentiellement en configuration relative *trans* (Schéma 10). Cependant, il est important de mentionner que le rapport *cis/trans* est dépendant de l'acide de Lewis ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{EtAlCl}_2$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{ZnBr}_2$ <sup>46</sup>,  $\text{ZrCl}_4$ <sup>47</sup>,  $\text{AgOTf}$ <sup>48</sup>) et de la taille du groupement silyle employé<sup>49</sup>.

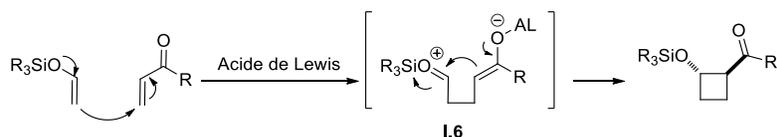


Schéma 10 : Formation du cyclobutane *trans*-1,2-disubstitué par réaction tandem Mukaiyama-aldolisation

En utilisant un auxiliaire chiral ou un catalyseur chiral, cette réaction de cycloaddition peut être conduite en version asymétrique (Schéma 11a). Parmi les auxiliaires chiraux, nous pouvons citer le menthol<sup>50</sup>, l'oxazolidinone d'Evans ou le camphorsultam<sup>51</sup> (Schéma 11a). Quant au catalyseur chiral, nous retrouvons fréquemment les dérivés de l'acide tartrique, l'oxazaborolidine (**I.7**)<sup>52</sup> dont la structure est proche de **I.5** (utilisé pour la photocycloaddition [2+2] asymétrique) (Schéma 11b).

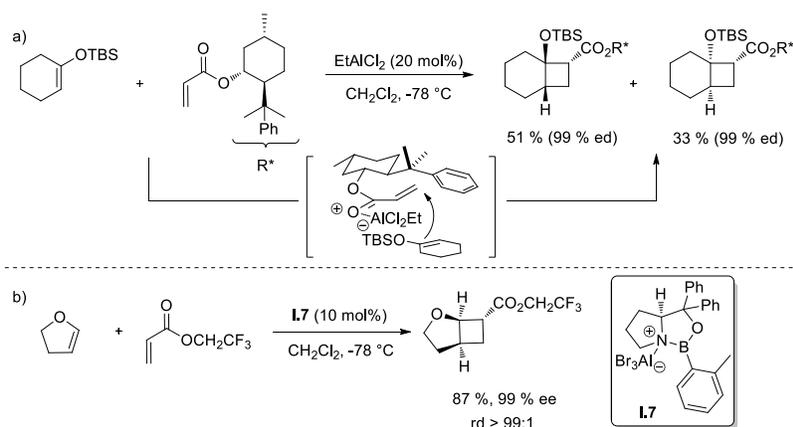


Schéma 11 : Exemples de réactions tandem Mukaiyama-aldolisation en utilisant le menthol comme auxiliaire chiral (a) et un acide de Lewis chiral (b)

<sup>45</sup> R. Huisgen, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 117-124

<sup>46</sup> M. R. Baar, P. Ballesteros, B.W. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2083-2086

<sup>47</sup> A. Quendo, G. Rousseau, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6443-6446

<sup>48</sup> R. F. Sweis, M. P. Schramm, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7442-7443

<sup>49</sup> K. Takasu, M. Ueno, K. Inanaga, M. Ihara, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 517-521

<sup>50</sup> K. Takasu, S. Nagao, M. Ueno, M. Ihara, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2071-2078

<sup>51</sup> (a) K. Takao, N. Hayakawa, R. Yamada, T. Yamaguchi, H. Saegusa, M. Uchida, S. Samejima, K. Tadano, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6452-6461; (b) K. Takao, H. Saegusa, T. Tsujita, T. Washizawa, K. Tadano, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5815-5818

<sup>52</sup> E. Canales, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12686-12687

L'alcène nucléophile peut être modifié en remplaçant l'éther d'énol silylé par un cétène diacétal<sup>53</sup>, un allyl silane<sup>54</sup> ou un ène-imide pour former des aminocyclobutanes<sup>55</sup>. Ces groupements fonctionnels permettent d'obtenir des cyclobutanes facilement fonctionnalisables.

### 1.2.3 Synthèse de cyclobutanes par organocatalyse

L'organocatalyse émerge depuis quelques années comme étant un outil efficace pour la construction de composés cycliques comportant plusieurs centres stéréogènes<sup>56</sup>. Parmi les différentes molécules cycliques produites par cette méthode, les exemples relatifs à la construction de cyclobutanes restent rares. Les équipes de Jorgensen<sup>57</sup> et Vicario<sup>58</sup> ont indépendamment développé la cycloaddition de la nitrooléfine **I.9** et de l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé **I.8** en utilisant un organocatalyseur dérivé de la proline (**I.10**). Ce dernier conduit à la formation d'un intermédiaire de type énamine<sup>59</sup> qui est lié au partenaire oléfinique par des liaisons hydrogène. Ces liaisons associées à une interaction de type  $\pi$ - $\pi$  stacking permettent rigidifier l'architecture supramoléculaire favorisant ainsi l'approche **I.9** d'une seule face (Schéma 12). Les cyclobutanes ont été isolés avec un excès énantiomérique > 99 %.

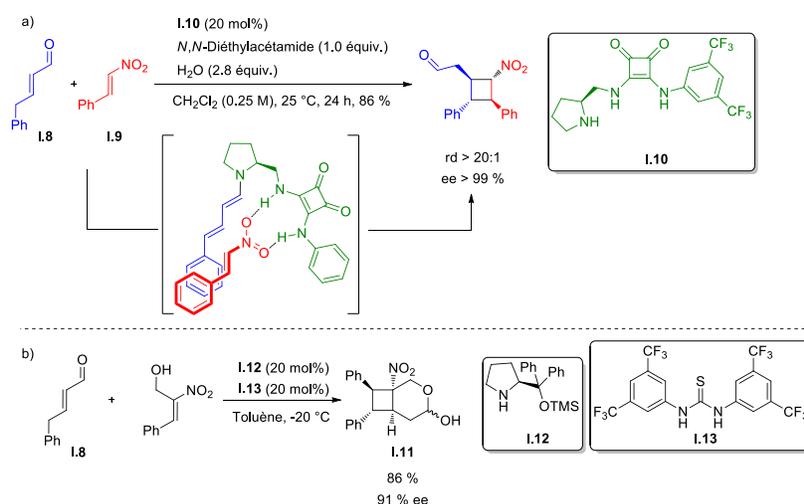


Schéma 12 : Cycloaddition entre l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé **I.8** et la nitrooléfine **I.9** catalysée par le catalyseur squaramide **I.10** (a) et par combinaison de deux catalyseurs **I.12** et **I.13** (b)

<sup>53</sup> A. Avenoz, J. H. Busto, N. Canal, J. M. Peregrina, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 330-333

<sup>54</sup> (a) K. Takasu, N. Hosokawa, K. Inanaga, M. Ihara, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6053-6056; (b) G. Majetich, J. Defauw, C. Ringold, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 50-68

<sup>55</sup> F. de Nanteuil, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9009-9013

<sup>56</sup> J. L. Vicario, *Synlett* **2016**, *27*, 1003-1021

<sup>57</sup> L. Albrecht, G. Dickmeiss, F. C. Acosta, C. R.-Escrich, R. L. Davis, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2543-2546

<sup>58</sup> G. Talavera, E. Reyes, J. L. Vicario, L. Carillo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4104-4107

<sup>59</sup> Pour la construction du cyclobutane par l'organocatalyse de type iminium, voir : (a) K. Ishihara, K. Nakano, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8930-8931; (b) G. -J. Duan, J. -B. Ling, W. -P. Wang, Y. -C. Luo, P. -F. Xu, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4624-4627

Dans une approche analogue, le groupe de Vicario a exploité la synergie entre le prolinol **I.12** et la thiourée **I.13** afin de réaliser la synthèse du lactol **I.11** qui a été obtenu sous la forme de deux anomères  $\alpha$  et  $\beta$  dans un ratio 1:1 (Schéma 12b).

## 1.2.4 Synthèse de cyclobutanes par cyclisation intramolécule

### 1.2.4.1 Fermeture du cycle par substitution nucléophile

La méthode la plus conventionnelle pour construire le motif cyclobutane consiste à réaliser une cyclisation intramolécule par une réaction de type  $S_N2$ . L'avantage de cette approche est la simplicité de préparation des précurseurs, notamment des substrats énantio-purs en cas de synthèse asymétrique. En 1974, le groupe de Stork a démontré que la cyclisation intramolécule d'un époxy-nitrile<sup>60</sup> en milieu basique conduisait préférentiellement au plus petit cycle (valable pour les cycles de trois à six chaînons). L'état de transition de la cyclisation implique un positionnement colinéaire entre l'orbitale du carbanion et celle de l'époxyde, favorisant ainsi la formation du cycle à quatre chaînons (Schéma 13a). Par exemple, le traitement du  $\delta$ -époxy-nitrile **I.14** par du KHMDS conduit exclusivement à la formation du cyclobutyl carbinol **I.15** et non au cyclopentanol **I.16** (Schéma 13b), et ce malgré une tension cyclique plus importante du cyclobutane.

Pour le nitrile  $\alpha$ -substitué **I.17**, la cyclisation mène majoritairement à l'isomère **trans-I.18** qui correspond, selon les auteurs, au produit thermodynamiquement le moins stable (rd 95:5). Ce résultat découle de la plus faible énergie de l'état de transition anionique « *trans* » par rapport à l'état de transition « *cis* ».

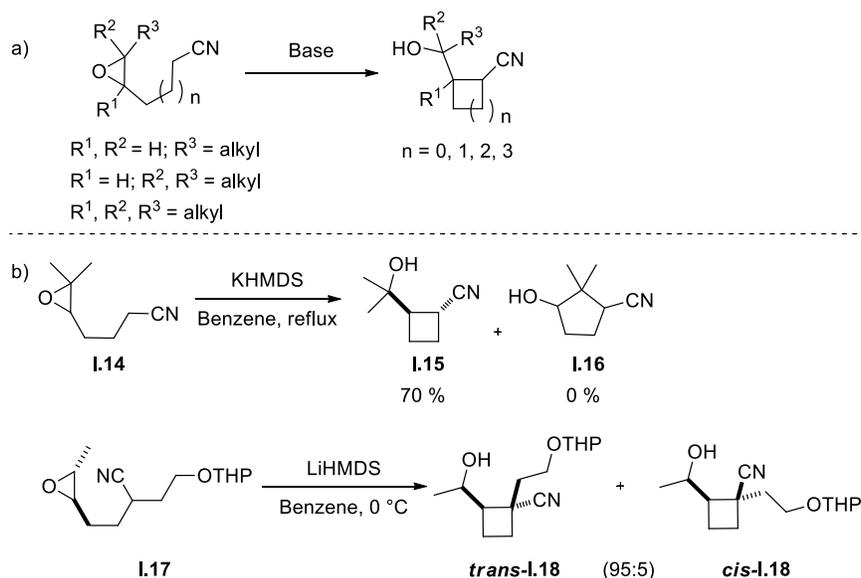


Schéma 13 : Cyclisation intramolécule de l'époxy-nitrile en milieu basique

<sup>60</sup> G. Stork, J. F. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5270-5272



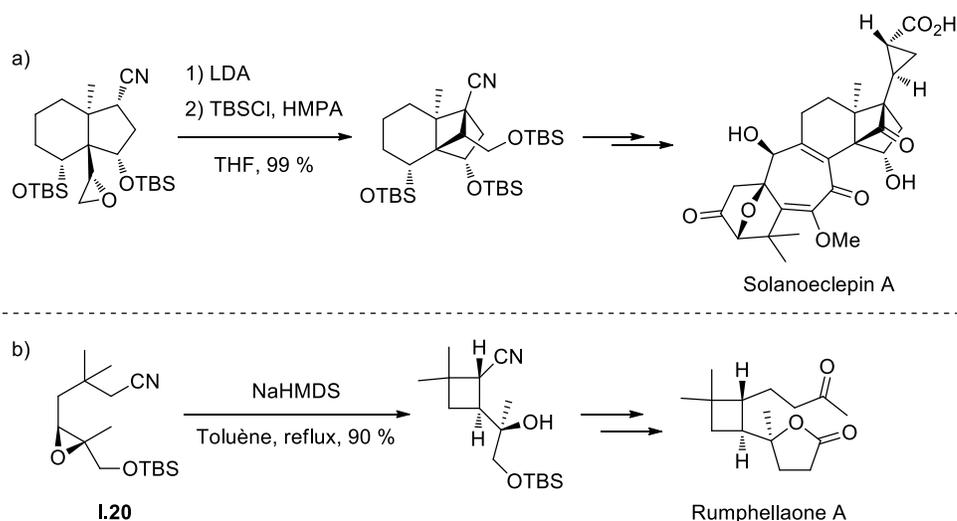


Schéma 15 : Cyclisation intramoléculaire du  $\gamma$ -époxy-nitrile dans la synthèse totale de la salanoeclepin A (a) et de la rumphellaone A (b)

#### 1.2.4.2 Fermeture du cycle catalysée par le cuivre

Une approche apparentée, développée par le groupe d'Ito, consiste à générer le nucléophile *in situ* par cupro-boration du vinyl silane **I.21**<sup>68,69</sup>. Cette cyclisation stéréospécifique permet d'obtenir des cyclobutanes 1,2-disubstitués *cis*-**I.22** ou *trans*-**I.22**<sup>70</sup> qui portent un groupement boronate qui peut être converti facilement en d'autres groupements fonctionnels (Schéma 16).

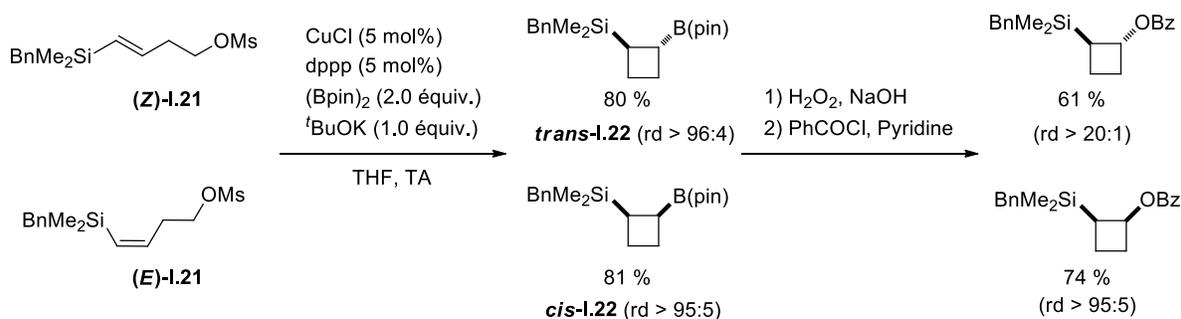


Schéma 16 : Cyclisation intramoléculaire du vinyl silane catalysée par le cuivre(I)

L'équipe de Buchwald a récemment introduit une approche similaire en générant cette fois-ci l'hydrure de cuivre(I) *in situ* pour effectuer la *syn*-hydrocupration d'un alcène portant un groupement aryle ou hétéroaryle<sup>71</sup>. La cyclisation est énantiosélective en utilisant le DTBM-SEGPHOS **I.23** comme ligand et

<sup>68</sup> H. Ito, T. Toyoda, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5990-5992

<sup>69</sup> Pour la même transformation appliquée sur des alcènes non activés, voir : E. Yamamoto, R. Kojima, K. Kubota, H. Ito, *Synlett* **2016**, *27*, 272-276

<sup>70</sup> Pour l'utilisation du phosphonate comme groupe partant, voir : C. Zhong, S. Kunii, Y. Kosaka, M. Sawamura, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11440-11442

<sup>71</sup> Y. -M. Wang, N. C. Bruno, A. L. Placeres, S. Zhu, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10524-10527

permet d'obtenir des cycles de quatre à six chaînons<sup>72</sup> (Schéma 17) avec de bons rendements et un excellent excès énantiomérique.

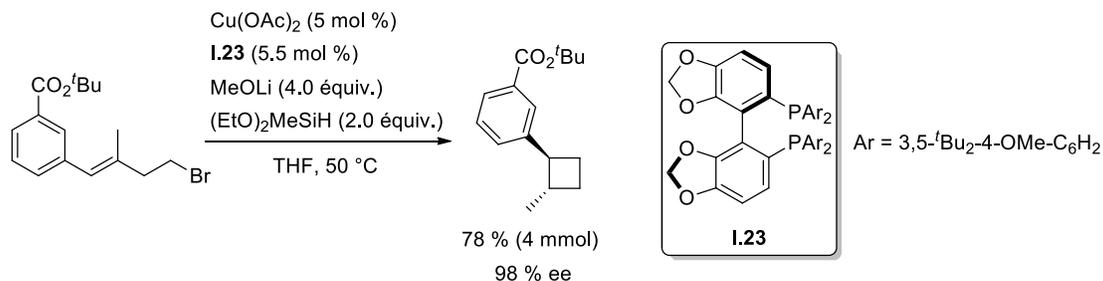


Schéma 17 : Synthèse énantiosélective de cyclobutanes par cyclisation intramoléculaire induite par l'hydrure de cuivre

## 1.2.5 Synthèse de cyclobutanes par contraction/extension du cycle

### 1.2.5.1 Contraction de cycle

L'équipe de Taguchi a introduit une méthode permettant de transformer des vinyl-carbohydrates en carbocycles<sup>73</sup>. Cette réaction s'opère en présence du dérivé de zirconium **I.25**<sup>74,75,76,77</sup> et d'un acide de Lewis. L'avantage de cette transformation est l'utilisation des précurseurs de sucres qui sont abondants, peu onéreux et surtout existent sous forme énantio pure. Ainsi le furanose **I.24** est transformé en cyclobutanol **I.26** avec une bonne diastéréosélectivité et un bon rendement, malgré une augmentation de la tension cyclique (Schéma 18).

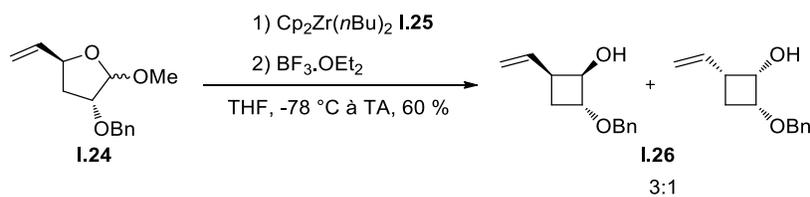


Schéma 18 : Contraction de cycle du furanose en cyclobutanol

<sup>72</sup> Pour la version intermoléculaire, voir : Y. -M. Wang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5024-5027

<sup>73</sup> (a) H. Ito, Y. Motoki, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8835-8836; (b) Y. Hanzawa, H. Kiyono, N. Tanaka, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4615-4618

<sup>74</sup> **I.25** a été préparé *in situ* en traitant  $\text{ZrCl}_2$  (1.0 équiv.) avec *n*BuLi (2.0 équiv.) dans THF (0.2 M)

<sup>75</sup> Pour la synthèse du cyclobutane par contraction en utilisant  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ , voir : S. J. Meek, F. Pradaux, E. H. Demont, J. P. A. Harrity, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5597-5600

<sup>76</sup> Pour la synthèse du cyclobutane par contraction en utilisant  $\text{SmI}_2/\text{Pd}(0)$ , voir : (a) J. M. Aurrecoechea, B. Lopez, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2857-2860; (b) J. M. Aurrecoechea, B. Lopez, M. Arrate, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6493-6501

<sup>77</sup> Pour la synthèse du cyclobutane par contraction impliquant un intermédiaire cyclique boronate, voir : H. -W. Man, W. C. Hiscox, D. S. Matteson, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 379-381

Cette réaction de contraction de cycle permet donc de construire des motifs cyclobutanols polysubstitués<sup>78</sup>. En employant des précurseurs de type carbohydate dont les centres stéréogènes sont placés judicieusement, Léo Paquette a réalisé la synthèse des deux énantiomères de la (+)-fomannosine<sup>79</sup> dont la stéréochimie du carbone quaternaire a été contrôlée par la contraction du cycle du D-glucose (Schéma 19).

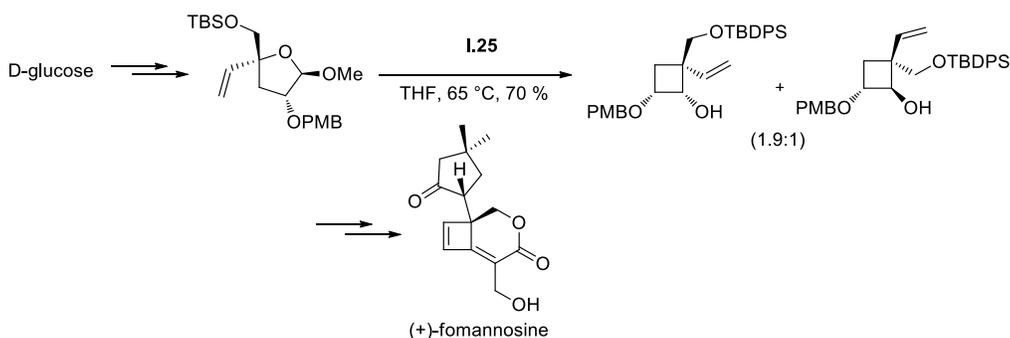


Schéma 19 : Application de la contraction des carbohydrates en synthèse asymétrique de la (+)-fomannosine

### 1.2.5.2 Extension de cycle

Les cyclobutanes peuvent être également obtenus en réalisant une extension de cycle de cyclopropanes. Cette transformation peut être divisée en deux sous catégories : le réarrangement de type Wagner-Meerwein de cyclopropyl-carbinols pour conduire aux cyclobutanols correspondants, et la transposition sigmatropique [1,2] d'oxa-spiropentane en cyclobutanones<sup>80</sup>. Ces deux types de réarrangements nécessitent une catalyse par un acide de Brönsted ou de Lewis. Le carbocation formé subit une extension de cycle vers la formation du carbocation le plus stable (Schéma 20).

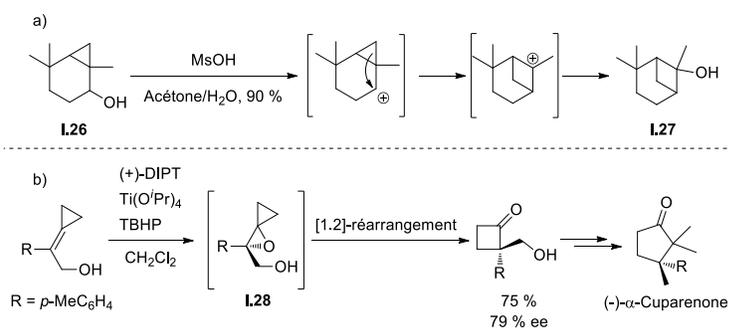


Schéma 20 : a) Réarrangement du cyclopropyl cyclohexanol I.26 en cyclobutanol I.27 catalysé par l'acide méthanesulfonique<sup>81</sup> et b) Synthèse énantiosélective de (-)-α-cuparenone par extension de cycle du oxaspiropentane I.28<sup>82</sup>

<sup>78</sup> Mini revue : L. A. Paquette, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 2083-2088

<sup>79</sup> (a) L. A. Paquette, X. Peng, J. Yang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7817-7819; (b) L. A. Paquette, X. Peng, J. Yang, H. -J. Kang, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4548-4558

<sup>80</sup> B. M. Trost, M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5321-5334

<sup>81</sup> E. E. Tamelen, M. A. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1780-1782

<sup>82</sup> H. Nemoto, H. Ishibashi, M. Nagamochi, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1707-1712

### 1.3 Objectifs du projet de thèse

Notre cible est l'analogue cyclobutane du Milnacipran, le « Milnacarré ». Les approches mises en place devront permettre d'accéder au composé cible avec, si possible, un contrôle de la chiralité. Compte tenu des voies de synthèse déjà développées dans la littérature pour le Milnacipran, nous avons ciblé la lactone bicyclique **I.30** comme l'intermédiaire clef de notre approche pour deux raisons : i) elle assure la configuration relative *cis* du « Milnacarré » et ii) l'aménagement fonctionnel de la lactone pour conduire au « Milnacarré » devrait pouvoir être réalisé selon des étapes similaires à la synthèse du Milnacipran.

Plusieurs stratégies rétrosynthétiques pour la construction énantiosélective du « Milnacarré » ont été envisagées au cours de ce travail (Schéma 21). Notre première stratégie repose sur la photocycloaddition [2+2] qui est incontestablement la méthode la plus simple pour construire le cyclobutane (voie A). Cependant elle ne sera pas exploitée de manière approfondie car la transposition d'une réaction photochimique à l'échelle industrielle n'est pas souhaitable. De plus, la synthèse d'un composé optiquement actif par cette voie semble difficile à mettre en œuvre. Cependant, la synthèse du composé de référence racémique peut être envisagée par cette méthode. Nous nous sommes également intéressés à l'activation C-H pour sa rapidité à fonctionnaliser un motif cyclobutane avec la stéréochimie désirée (voie B). Cette approche implique un cyclobutane de structure simple qui pourra être aménagé par la suite par activation C-H. La troisième voie est la contraction de cycle à partir d'une lactone à sept chaîons **I.33** (voie C). Enfin la dernière approche étudiée est la cyclisation intramoléculaire de l'époxy-nitrile (ou de ses équivalents) **I.34** (voie D) qui pourrait, en contrôlant la stéréochimie de l'époxyde, conduire à la formation du produit souhaité en série optiquement active.

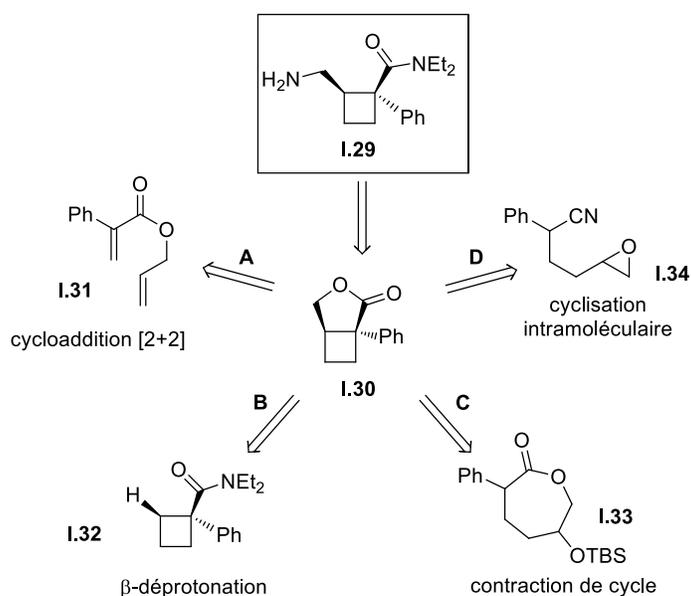
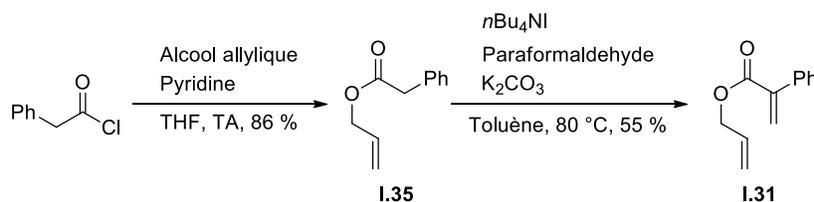
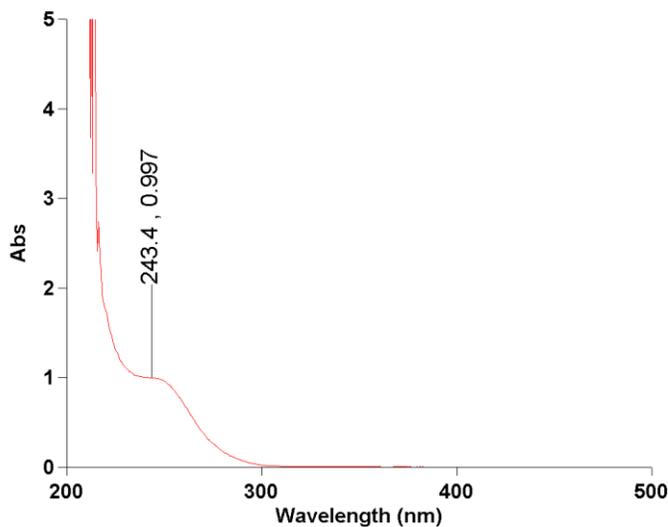


Schéma 21 : Voies rétrosynthétiques envisagées pour la préparation du « Milnacarré » **I.29**

## 1.3.1 Approche par cycloaddition [2+2]

## 1.3.1.1 [2+2] Intramoléculaire (voie A)

La première approche que nous avons envisagée est la cycloaddition [2+2] photo-induite. Même si elle n'autorise pas, a priori, l'accès au composé cible sous sa forme optiquement active, nous avons exploré son potentiel dans la préparation de notre lactone racémique de référence. Nous avons souhaité réaliser, dans un premier temps, la cycloaddition [2+2] en mode intramoléculaire. Le diène **I.31** a été rapidement synthétisé en deux étapes à partir du chlorure de phénylacétyle qui est transformé en ester **I.35** en présence de l'alcool allylique. Le système conjugué est ensuite introduit par condensation en milieu basique avec du paraformaldéhyde et déshydratation *in situ* (Schéma 22). Nous avons ensuite enregistré le spectre d'absorption UV du composé **I.31** (Figure 7), afin d'établir la longueur d'onde à laquelle doit s'opérer la photoactivation. Le spectre UV ne montrant aucune absorbance au-delà de 260 nm, nous avons choisi de travailler à 254 nm.

Schéma 22 : Préparation du diène **I.31**Figure 7 : Spectre d'absorption UV du diène **I.31** à 100 mM dans  $\text{CH}_3\text{CN}$ 

Différentes tentatives en faisant varier les conditions opératoires ont été testées mais le diène **I.31** s'est avéré être inerte après 8 h d'irradiation à 254 nm. Une irradiation prolongée (24 h), conduit quant à elle

à la dégradation du substrat. L'ajout d'un photosensibilisateur (rose bengal ou acétophenone) ou la dilution le milieu réactionnel n'ont apporté aucune amélioration. Nous avons ensuite tenté de faire réagir les deux alcènes en conditions thermiques à l'aide d'un acide de Lewis afin d'activer l'ester conjugué. Bien que la cycloaddition [2+2] thermique ne soit pas favorable selon la règle de Woodward-Hoffmann<sup>83</sup>, des exemples antérieurs ont été publiés sur l'addition d'un alcène non activé<sup>84,85</sup> sur des accepteurs de Michael<sup>86</sup>. Malheureusement le diène **I.31** se dégrade dans ces conditions acides encore plus vite que précédemment (Schéma 23). Parfois, seule l'hydrolyse de l'ester en acide carboxylique a été observée (avec EtAlCl<sub>2</sub> et TMSOTf).

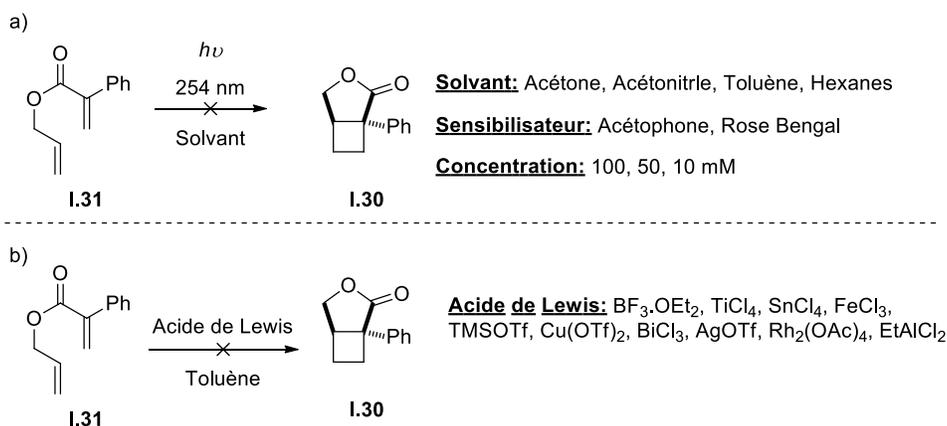


Schéma 23 : Essais de photocycloaddition [2+2] (a) et cycloaddition catalysée par un acide de Lewis (b) du diène **I.31**

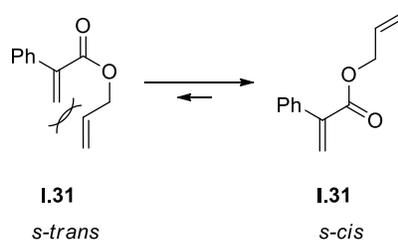
Ce manque de réactivité du composé **I.31** vis-à-vis de la réaction de cycloaddition photo-induite pourrait avoir pour origine la mauvaise conformation adoptée par le groupement allylique qui ne se positionne pas en face de l'alcène conjugué. La conformation *s-trans* requise présente probablement un encombrement stérique qui oriente la conformation de **I.31** vers une forme *s-cis* qui n'est pas favorable à la cycloaddition (Figure 8). De plus nous avons constaté que le diène **I.31** se dégradait lentement à température ambiante selon à un processus de polymérisation, typique des composés de type acrylate.

<sup>83</sup> R. Hoffmann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2046-2048

<sup>84</sup> Pour l'utilisation d'un allyl silane, voir ref. 54b

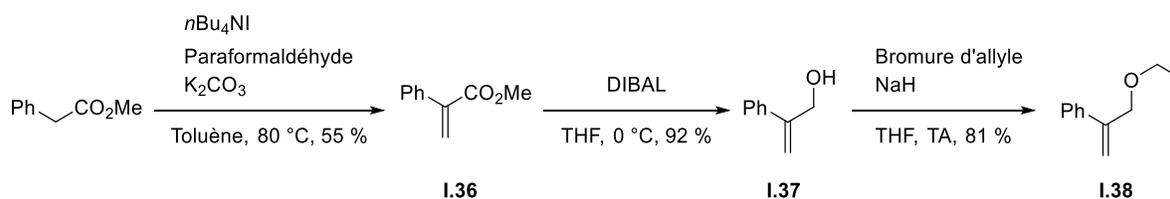
<sup>85</sup> Pour l'utilisation d'un cation allylique, voir : (a) P. G. Gassman, A. C. Lottes, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 157-160; (b) P. G. Gassman, S. P. Chavan, L. B. Fertel, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6489-6492

<sup>86</sup> (a) B. B. Snider, D. J. Rodini, J. Straten, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5872-5880; (b) B. B. Snider, D. K. Spindell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5017-5020; (c) G. Majetich, V. Khetani, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2243-2246; (d) T. Zoller, P. Breuilles, S. Klein, D. Uguen, A. D. Clan, J. Fischer, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9015-9018

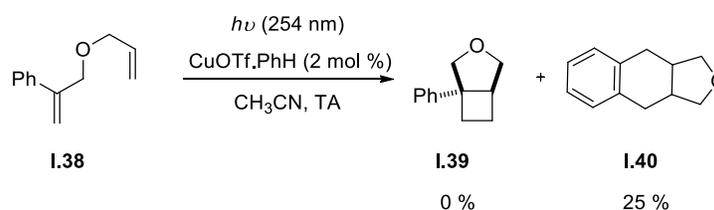

 Figure 8 : L'équilibre de la conformation du diène **I.31**

En supposant que la fonction ester soit à l'origine du manque de réactivité du diène **I.31** et afin d'améliorer la stabilité intrinsèque de notre composé, nous avons envisagé de supprimer le groupement carbonyle au profit d'un groupement méthylène non conjugué. Ce type de substrats diéniques (non substitués) est en effet bien décrit dans la littérature pour réagir *via* une photocycloaddition [2+2] catalysée par des complexes de cuivre(I) (Schéma 4). Le cycloadduit formé pourrait ensuite être oxydé en lactone par action de  $\text{RuO}_4$  pour conduire à l'intermédiaire **I.30**<sup>18</sup>.

Le diallyl éther **I.38** a été préparé en trois étapes à partir du phénylacétate de méthyle. L'introduction du méthylène conjugué est réalisée comme précédemment par addition de paraformaldéhyde. La fonction ester est ensuite réduite par du DIBAL à 0 °C pour donner l'alcool allylique **I.37**. Le diène **I.38** est finalement obtenu par une réaction de Williamson avec un rendement global de 41 % (Schéma 24).


 Schéma 24 : Préparation du diène **I.38**

L'irradiation de **I.38** à 254 nm en présence d'une quantité sous-stœchiométrique de  $\text{CuOTf}$  n'a pas mené au produit attendu **I.39** mais à un mélange de deux nouveaux produits dont un seul (le majoritaire) a pu être identifié et pour lequel nous proposons la structure du tétrahydrofurane symétrique **I.40**. Nous avons constaté qu'en l'absence de complexe de cuivre(I), **I.40** peut être isolé avec un rendement supérieur de 40 % (Schéma 25).


 Schéma 25 : Irradiation du diène **I.38** à 254 nm

Face à ces déconvenues, nous avons supposé que des contraintes stériques induites par noyau phényle rendent incompatible la photocycloaddition [2+2] d'autant que les exemples de la littérature ne décrivent que des substrats portant des substituants aliphatiques. Nous avons donc décidé d'abandonner la voie intramoléculaire au profit de la cycloaddition [2+2] par voie intermoléculaire.

### 1.3.1.2 [2+2] Intermoléculaire

Cette approche nécessite la préparation du buténolide **I.45** qui a été obtenu en trois étapes avec un rendement global de 60 % à partir de l'acide phénylacétique (Schéma 26). Ce dernier est tout d'abord condensé avec le dioxathiolane dioxyde **I.41** en milieu basique et au reflux du THF. Cette réaction permet d'obtenir la lactone intermédiaire **I.42**<sup>87</sup> qui est ensuite bromée en  $\alpha$  du carbonyle par action de NBS. Cette étape a pour objectif d'introduire un groupement partant, précurseur de la double liaison.

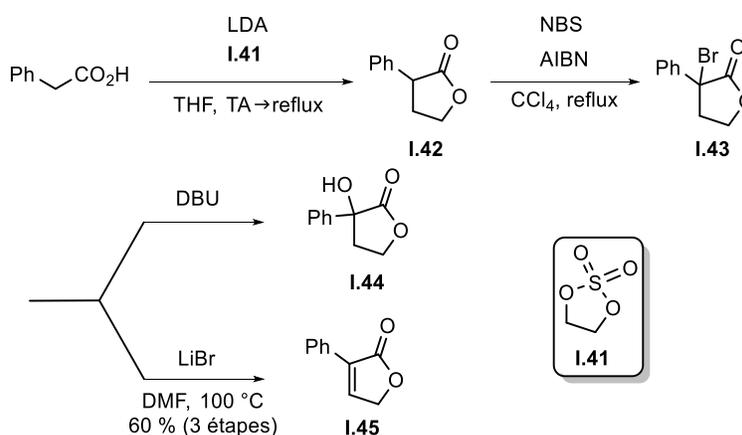


Schéma 26 : Préparation du buténolide **I.45**

Signalons que lors de l'élimination sur l' $\alpha$ -bromo lactone **I.43**, l'utilisation d'une base organique (DBU) conduit au produit de substitution par un groupement hydroxyle **I.44** en mélange avec **I.45**. Une alternative consiste à effectuer l'élimination en chauffant à 100 °C dans le DMF avec une quantité stœchiométrique de LiBr<sup>88</sup>. Le buténolide **I.45** est obtenu au cours de cette étape avec une grande pureté et ne nécessite aucune purification.

Nous avons ensuite regardé quelle était la capacité du buténolide **I.45** à réagir par voie photochimique avec de l'éthylène<sup>89,90</sup>. Ainsi, une solution d'acétone saturée par de l'éthylène gaz et contenant la lactone **I.45** a été irradiée par une lampe à mercure de 400 W dans un montage en pyrex. Après 8 h d'irradiation, nous avons observé la formation du cyclobutane attendu qui a pu être isolé avec un rendement de 67 %

<sup>87</sup> A. H. Mermerian, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4050-4051

<sup>88</sup> J. Gharbi-Benarous, M. M. Essayegh, G. Dana, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 2031-2038

<sup>89</sup> (a) H. Kosugi, S. Sekiguchi, R. Sekita, H. Uda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 520-528; (b) S. Cuisiat, A. N.- Tancredi, O. Vitton, B. Vacher, US2012/0029013(A1)

<sup>90</sup> Expérience réalisée au laboratoire de Synthèse Organique et Méthodologie (Professeur David Aitken) à l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO/Université Paris-Sud XI)

(Schéma 27). Ce résultat positif obtenu pour la cycloaddition intermoléculaire renforce l'hypothèse selon laquelle des contraintes stériques seraient à l'origine de la non-réactivité de notre substrat en version intramoléculaire (*vide supra*). Avec la cyclobutyl-lactone en main, nous avons continué notre synthèse vers l'obtention du « Milnacarré ».

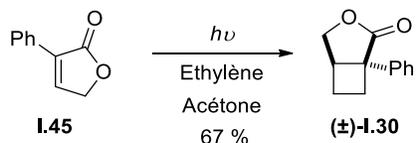


Schéma 27 : Synthèse par voie photochimique de la cyclobutyl-lactone (±)-I.30

Afin de finaliser notre synthèse du « Milnacarré » en série racémique, la lactone (±)-I.30 a été ouverte par l'amidure de diéthylamine<sup>91</sup> (diéthylamine et *n*BuLi) pour conduire au cyclobutyl carbinol I.46. Ce dernier a ensuite été converti en amine primaire en deux étapes : bromation de l'alcool suivie de la substitution nucléophile par l'azoture de sodium, puis l'hydrogénation pour générer l'amine primaire (Schéma 28). Le « Milnacarré » racémique (±)-I.29 a été obtenu avec un rendement de 53 % (à partir du précurseur lactone (±)-I.30).

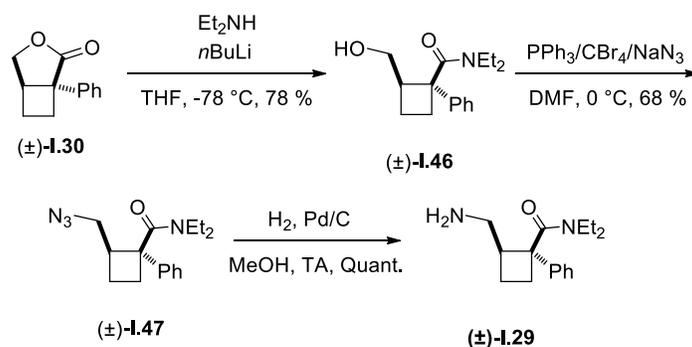


Schéma 28: Fin de la synthèse du « Milnacarré »

Même si nous avons pu obtenir notre molécule cible (« Milnacarré ») par voie photochimique, d'autres approches ont été explorées en parallèle, dont l'aménagement fonctionnel d'un cyclobutane de structure simplifiée.

### 1.3.2 Fonctionnalisation par $\beta$ déprotonation (voie B)

La fonctionnalisation C-H est un outil rapide et efficace qui permet de fonctionnaliser une molécule sans avoir recours à des étapes d'activation ou de protection. Il s'agit de transformer en une seule étape une liaison C-H, qui est la plus abondante dans une molécule organique, en liaison C-C ou C-X (X = O, N,...) sans

<sup>91</sup> Une ouverture directe de la lactone I.30 par NaN<sub>3</sub> dans DMF ou avec Et<sub>2</sub>NH assistée par un acide de Lewis (AlCl<sub>3</sub>) n'ont conduit qu'à la récupération du substrat de départ

perturber la structure environnante. Cette transformation autorise de nouvelles stratégies de synthèse plus directes et plus économes en atome.

La première réaction de type fonctionnalisation C-H sur des composés aliphatiques cycliques date de 1985<sup>92</sup>. Eaton a réussi à fonctionnaliser la position  $\beta$  d'un amide sur le cubane **1.48** en utilisant la LiTMP<sup>93</sup> comme base. La déprotonation est suivie d'une transmétallation par HgCl<sub>2</sub> qui permet d'introduire un atome d'iode (**1.49**) qui peut être utile pour des post-fonctionnalisations. Cette transformation a été transposée au cyclopropane **1.50**<sup>94</sup>, dont l'hybridation de l'atome de carbone est proche de celle du cubane<sup>95,96</sup>. Le dérivé **1.51** peut être soumis à une deuxième transmétallation pour mener au dérivé magnésié **1.52**. La fonctionnalisation est stéréospécifique, c'est-à-dire que le nouveau groupement introduit possède une configuration relative *cis* par rapport au groupement amide (Schéma 29).

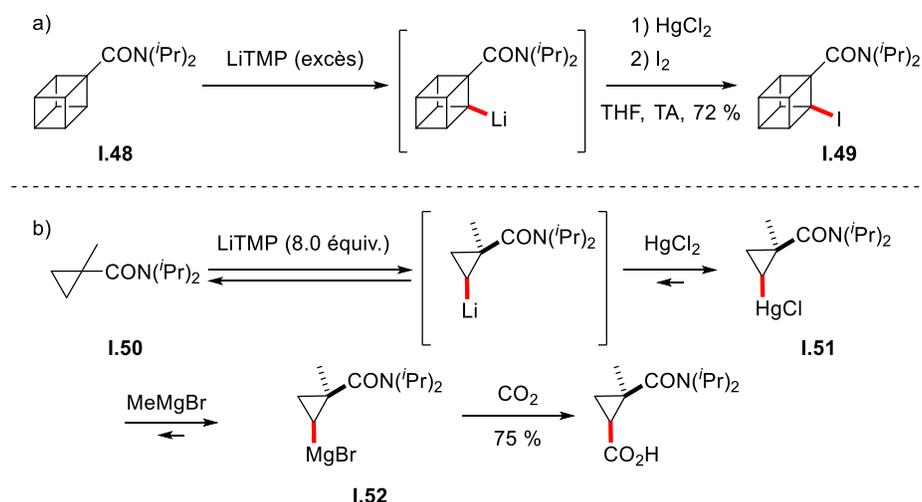


Schéma 29 : La fonctionnalisation du cyclobutane (a) et cyclopropane (b) avec LiTMP comme base

La déprotonation de carbocycles en  $\beta$  a été appliquée par Eaton sur des composés cyclobutanes<sup>97</sup> (Schéma 30a). L'action d'un amidure de magnésium (BuMgN(iPr)<sub>2</sub>)<sup>98,99</sup> sur **1.53** conduit au produit  $\beta$ -métallé correspondant qui peut être piégé par du CO<sub>2</sub> gaz (composé **1.54**) ou MeI (composé **1.55**). De la même manière, cette base a permis de développer une voie de synthèse élégante du Milnacipran en effectuant

<sup>92</sup> P. E. Eaton, G. Castaldi, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 724-726

<sup>93</sup> Préparé par réaction entre *n*BuLi (1.1 équiv.) avec la 2,2,6,6-Tétraméthylpipéridine (1.0 équiv.) dans THF

<sup>94</sup> (a) P. E. Eaton, R. G. Daniels, D. Casucci, G. T. Cunkle, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2100-2102; (b) P. E. Eaton, K. A. Lukin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11370-11375

<sup>95</sup> T. -Y. Luh, L. M. Stock, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3712-3713

<sup>96</sup> Pour une étude de la cinétique de déprotonation des composés cycliques aliphatiques, voir : (a) A. Streitwieser, R. A. Caldwell, W. R. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 529; (b) A. Streitwieser, W. R. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 529-530

<sup>97</sup> (a) M. -X. Zhang, P. E. Eaton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2169-2171; (b) P. E. Eaton, M. -X. Zhang, N. Komiya, C. -G. Yang, I. Steele, R. Gilardi, *Synlett* **2003**, *9*, 1275-1278

<sup>98</sup> Préparé à partir de Diisopropylamine (1.0 équiv.) avec Bu<sub>2</sub>Mg (1.0 équiv.)

<sup>99</sup> Revue : K. W. Henderson, W. J. Kerr, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3430-3437

deux déprotonations successives à partir du cyclopropane **I.56** : i) la première étape est une  $\alpha$ -déprotonation avec installation du noyau phényle, ii) la deuxième est une métallation qui introduit un groupement aldéhyde en position  $\beta$ , qui conduira au Milnacipran (Schéma 30b).

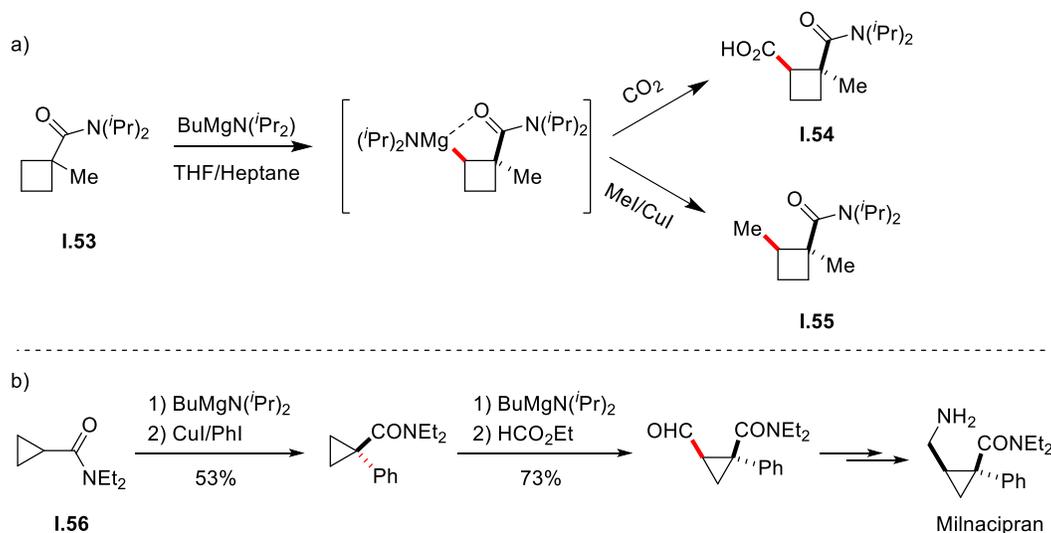


Schéma 30 :  $\beta$  Déprotonation du cyclobutane **I.38** (a) et synthèse de Milnacipran (b) par C-H fonctionnalisation

Ces approches sont donc très efficaces et autorisent un aménagement fonctionnel dirigé par le groupement amide. Ce groupement étant présent le « Milnacarré », nous nous sommes inspirés de la méthodologie développée ci-dessus afin de la transposer à la préparation de notre cyclobutane cible. Quatre raisons nous ont incitées à explorer cette stratégie :

- La molécule clef pour réaliser la  $\beta$ -métallation est structuralement proche de notre cible « Milnacarré » **I.29**, d'autant plus que le groupement amide qui sert d'auxiliaire directeur est déjà présent pour la structure de la molécule finale.
- Le nouveau groupement introduit est en position *syn* par rapport à la fonction amide, ce qui est requis pour la stéréochimie du « Milnacarré ».
- La rapidité de la synthèse sans avoir recours aux groupements protecteurs ou à des étapes d'interconversion de groupements fonctionnels.
- La synthèse de Milnacipran qui utilise  $\text{BuMgN}(i\text{Pr})_2$  comme base nous a conforté dans notre idée de transposer cette voie au Milnacarré<sup>100</sup> (Schéma 30b).

L'objectif ici était d'introduire, post-assemblage du cycle à 4 chaînons, la chaîne latérale méthylène-amine. La présence du groupement amide devait diriger non seulement la métallation mais également la diastéréosélectivité de l'introduction du groupement électrophile. Le cyclobutane comportant un amide comme groupement directeur a été rapidement préparé en trois étapes à partir du phényl acétonitrile.

<sup>100</sup> Pour la fonctionnalisation du cyclopropane par  $\text{BuMgN}(i\text{Pr})_2$  à l'échelle industrielle, voir : S. Cai, M. Dimitroff, T. McKennon, M. Reider, L. Robarge, D. Ryckman ; X. Shang, J. Therrien, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 353-359

Une double condensation sur le 1,3-dibromopropane suivie de l'hydrolyse du nitrile en milieu acide mène à l'acide cyclobutane carboxylique **I.58**. Ce dernier est enfin couplé à la diéthylamine pour donner le diéthyl amide **I.59** (Schéma 31).

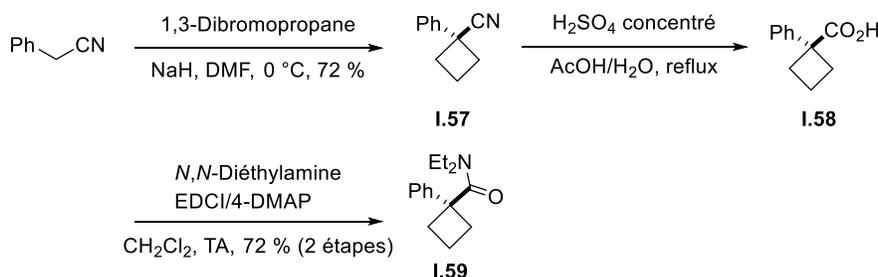


Schéma 31 : Préparation du cyclobutane **I.59** pour la  $\beta$  déprotonation

Des tentatives de déprotonation ont été effectuées en traitant **I.59** avec  $\text{BuMgN}(\text{Pr})_2$  au reflux du THF pendant 12 h afin d'assurer la bonne métallation du cyclobutane **I.59**. Plusieurs électrophiles ont été utilisés pour piéger l'organomagnésien intermédiaire :  $\text{CuI}/\text{MeI}$ ,  $\text{HCHO}$ ,  $\text{CO}_2$  (gaz). Cependant **I.59** a été recouvré intact à l'issue de ces différents essais ce qui semble indiquer que la métallation n'a pas été opérante (Schéma 32). Ce résultat a été confirmé en neutralisant la réaction avec  $\text{D}_2\text{O}$ . Ici encore, aucune incorporation de deutérium n'a été observée. Malgré une grande similitude structurale entre **I.59** et **I.53**, nous ne pouvons expliquer ce manque de réactivité d'autant que la présence du groupement phényle sur la face opposée à la métallation ne semble pas encombrer le motif cyclobutane au point de défavoriser la déprotonation en  $\beta$ .

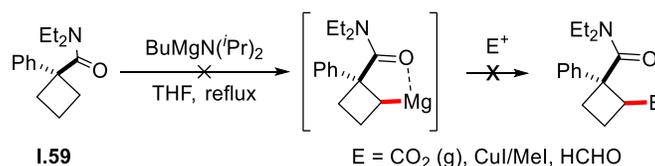
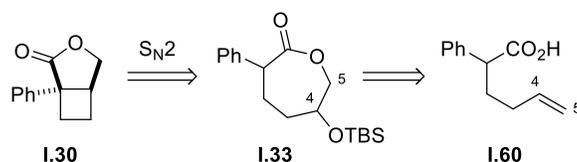


Schéma 32 : Essais de fonctionnalisation du cyclobutane **I.59** par  $\beta$ -déprotonation

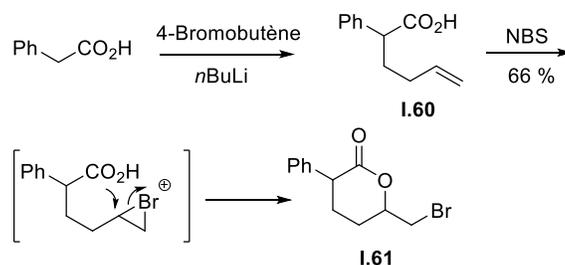
Suite à cette déconvenue, nous avons décidé ne pas explorer plus avant cette approche et nous nous sommes intéressés à la réaction de contraction de cycle pour la construction de notre cyclobutane cible.

### 1.3.3 Contraction du cycle à partir d'une lactone à sept chaînons (voie C)

Afin d'accéder à la lactone **I.30**, nous avons envisagé d'opérer une cyclobutanation intramoléculaire de la lactone à 7 chaînons **I.33** par substitution nucléophile intramoléculaire entre la position en  $\alpha$  de la lactone et un groupement partant placé en position 4. Si cette réaction est opérante, elle revient à contracter l'hétérocycle **I.33** en un système bicyclique tendu. Le composé **I.33** pourrait être obtenu au départ de l'acide phénylacétique **I.60** par activation sélective du carbone 5 et lactonisation (Schéma 33).

Schéma 33 : Rétrosynthèse de la lactone **1.30** par contraction du cycle de **1.33**

Pour la préparation du précurseur de la lactonisation, nous avons traité dans un premier temps l'acide phénylacétique avec 2 équivalents de *n*BuLi. L'utilisation de deux équivalents est nécessaire car le premier équivalent est utilisé pour neutraliser l'acide carboxylique et le deuxième pour la métallation proprement dite. L'anion en  $\alpha$  de l'acide est ensuite piégé par l'addition de 4-bromobutène. Le dérivé homo-allylique obtenu (**1.60**) a été mis à réagir avec du NBS pour activer la double liaison par la formation d'une bromohydrine transitoire<sup>101</sup>. Cependant, le produit isolé a été identifié comme étant la bromo- $\delta$ -valérolactone **1.61**, issue d'une lactonisation 6-*exo-Tet* de l'acide carboxylique sur l'ion bromonium intermédiaire. Pour accéder à la lactone **1.33**, une cyclisation 7-*endo-Tet* aurait été nécessaire mais ne semble pas favorable ici (Schéma 34).

Schéma 34 : Essai de fonctionnalisation de l'acide **1.60** avec NBS

Afin de différencier la réactivité des deux sites de lactonisation possibles (positions 4 et 5 de **1.60**), nous avons envisagé d'activer sélectivement la position 5. La fonction carboxylique a été tout d'abord masquée sous forme d'ester méthylique pour neutraliser la nucléophilie latente de l'acide qui pourrait interférer avec le processus. La double liaison a ensuite été époxydée en présence de *m*CPBA et l'oxirane a été sélectivement ouvert par addition de  $MgBr_2$ . Il est à noter que cette réaction conduit proprement au produit d'ouverture par le brome sur la position la moins encombrée de l'hétérocycle à trois chaînons.

L'alcool secondaire de la bromohydrine **1.63** a ensuite été protégé par TBSCl et l'ester méthylique saponifié par l'action de LiOH<sup>102</sup>. L'acide  $\epsilon$ -bromo carboxylique **1.65** résultant a alors été engagé dans une réaction de lactonisation par traitement avec  $K_2CO_3$  dans le DMF. Il est à noter que le carboxylate de lithium engendré lors de l'étape de saponification n'induit pas de lactonisation spontanée. La lactone protégée

<sup>101</sup> D. R. Dalton, V. P. Dutta, D. C. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5498-5501

<sup>102</sup> La saponification avec NaOH ou KOH n'est pas opérante.

**I.33** est obtenue sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères séparables par chromatographie sur silice (ratio *trans/cis* 4:6 déterminé par analyse RMN du brut réactionnel) (Schéma 35).

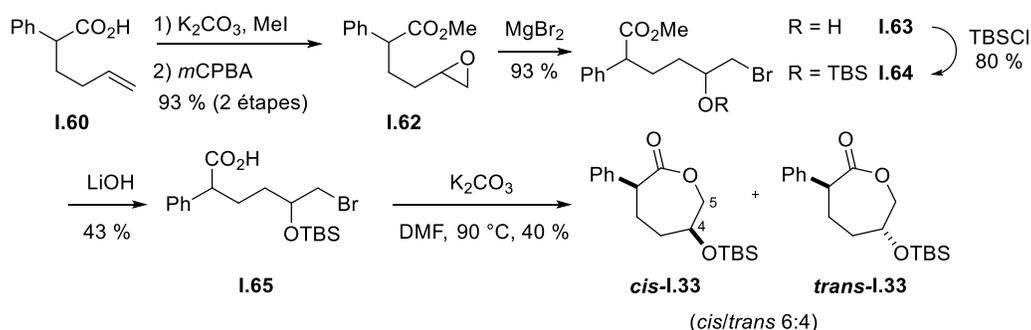


Schéma 35 : Synthèse de la lactone **I.33**

L'attribution de la configuration relative de chaque lactone repose sur la mesure des constantes de couplage  $^3J_{HH}$  entre les protons H<sub>5</sub> et H<sub>6</sub> dont les valeurs sont à comparer à celle de la  $\epsilon$ -lactone **I.66** décrite dans la littérature<sup>103</sup> (Figure 9).

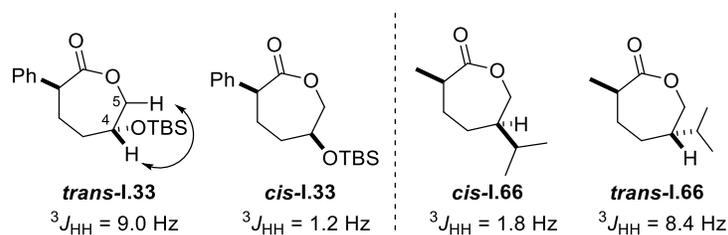


Figure 9 : Attribution de la configuration relative de la lactone **I.33** par comparaison de la constante de couplage avec la lactone **I.66**

À ce stade du travail, il nous restait à déprotéger l'alcool secondaire afin de pouvoir l'activer en groupe partant en vue d'une cyclobutanation intramoléculaire ultérieure. Cependant, cette étape de déprotection s'est avérée être l'étape la plus délicate de notre approche. En effet, des conditions standards (TBAF, HCl, PPTS dans THF) ou neutres (CuSO<sub>4</sub> dans MeOH<sup>104</sup>) n'ont conduit qu'à une dégradation de la lactone. La déprotection a ensuite été tentée avec TBAF en milieu tamponné en présence de NH<sub>4</sub>Cl<sup>105</sup>. Cependant, dans ces conditions, nous n'avons malheureusement isolé que la lactone **I.68** à 6 chaînons qui correspond à un produit de réarrangement de **I.67**. Il est à noter que nous

<sup>103</sup> D. J. Marell, S. J. Emond, A. Kulshrestha, T. R. Hoye, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 752-758

<sup>104</sup> D. G. -Calderón, L. J. B. -Puelba, C. A. G. -González, S. A. -Hernández, A. F. -Benítez, E. C. -Yáñez, D. C. -Becerril, C. G. -Romero, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5130-5132

<sup>105</sup> (a) D. F. Taber, K. Kanai, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11767-11782; (b) D. F. Taber, H. Yu, C. D. Incarvito, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13285-13290

obtenons ce produit réarrangé sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomère<sup>106</sup> alors que la lactone à 7 chaînons de départ était diastéromériquement pure (**trans-I.33**) (Schéma 36). Ce résultat est à mettre sur le compte d'une épimérisation du centre en  $\alpha$  du carbonyle.

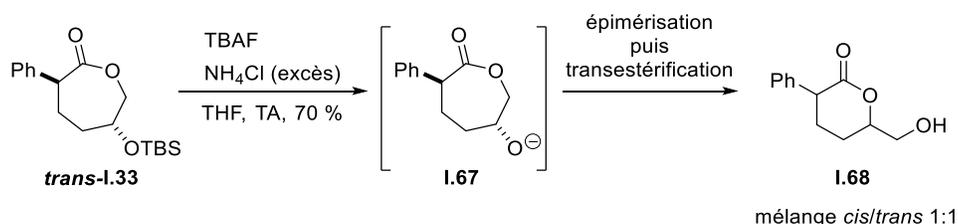


Schéma 36 : La déprotection de **trans-I.33** en milieu tamponé

Cette observation met en évidence une instabilité de l'hydroxy lactone **I.69**. Cette préférence pour l'obtention d'un motif lactone à 6 versus 7 chaînons a déjà été observée par le groupe d'Arseniyadis dans leur synthèse de composés bicycliques<sup>107</sup> (Schéma 37).

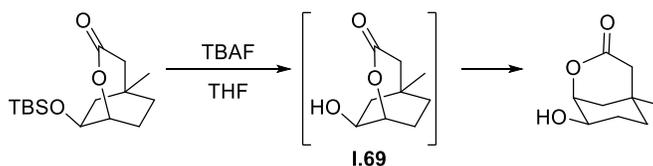


Schéma 37 : La transestérification de l'hydroxy lactone **I.69**

Au vu de l'instabilité de **I.67**, il semblerait concevable de remplacer la fonction lactone par un lactame dont la liaison C(O)-N pourrait probablement résister au réarrangement observé ci-dessus (Schéma 38). Cependant, cette alternative n'a pas été explorée.

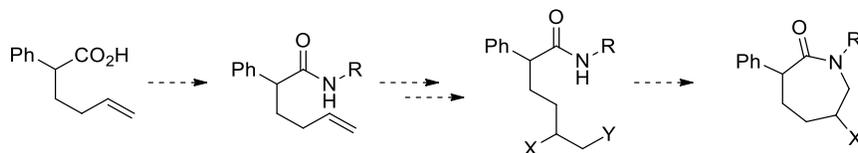


Schéma 38 : Alternative pour éviter la transestérification de l'hydroxy lactone

Face au réarrangement parasite systématiquement observé au cours de cette approche par contraction de cycle, nous sommes finalement intéressés à la réaction de cyclisation intramoléculaire.

<sup>106</sup> La racémisation de la lactone pourrait s'expliquer par la formation de l'alcoolate secondaire **I.67**, malgré un milieu tamponé, qui mène à l'énolisation du carbone en  $\alpha$  de la fonction carbonyle (Schéma 36)

<sup>107</sup> L. Finet, J. L. C. Lena, T. Kaoudi, N. Birlirakis, S. Arseniyadis, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3813-3820

### 1.3.4 Cyclisation intramoléculaire (voie D)

#### 1.3.4.1 Rappels sur la synthèse industrielle du Milnacipran

Pour rappel, notre cible « Milnacarré » est un analogue à 4-chaînon du cyclopropane Milnacipran. Le Milnacipran est aujourd'hui synthétisé à l'échelle kilogramme par les laboratoires Pierre Fabre grâce à un couplage entre le phénylacétonitrile et l'épichlorhydrine **I.70** en milieu basique dans le toluène<sup>108</sup>. L'étape clef de cette synthèse est la formation d'un β-époxy-nitrile intermédiaire dont la cyclopropanation s'opère *in situ*. Le groupement nitrile porté par le cyclopropane est ensuite hydrolysé en milieu basique, puis une lactonisation en milieu acide fournit le composé **I.1** intermédiaire qui est finalement aménagée en quelques étapes en Milnacipran (Schéma 39).

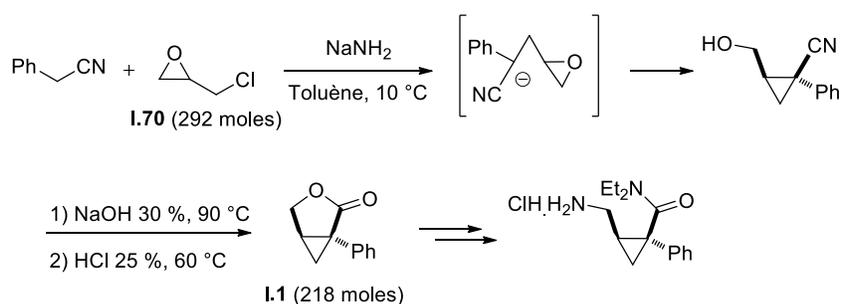


Schéma 39 : Synthèse industrielle du Milnacipran

#### 1.3.4.2 Transposition à la synthèse du Milnacarré

Nous avons souhaité nous inspirer de ce schéma de synthèse pour construire le squelette du « Milnacarré ». Pour cela, nous devons obtenir un γ-époxy-nitrile analogue du β-époxy-nitrile intermédiaire dans la synthèse du Milnacipran. Le γ-époxy-nitrile **I.34**, précurseur de la cyclisation, a donc été synthétisé en deux étapes par condensation du phényle acétonitrile avec le 4-bromo-butène suivie d'une époxydation de la double liaison par *m*CPBA (Schéma 40).

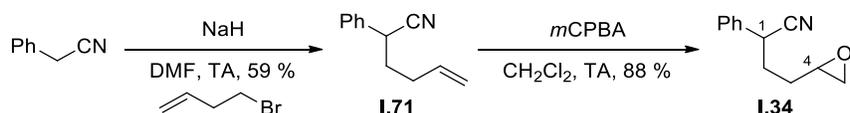


Schéma 40 : Préparation du précurseur **I.73**

Nous avons alors tenté de cycliser cet époxy-nitrile **I.34** en cyclobutane par substitution nucléophile intramoléculaire. En soumettant **I.34** à l'action de *t*BuOK dans THF, nous avons de manière surprenante isolé le *trans*-cyclopropane **I.72**<sup>109</sup> comme produit majoritaire. Les analyses par RMN<sup>110</sup> du <sup>13</sup>C et par

<sup>108</sup> M. Nicolas, P. Hellier, C. Diard, L. Subra, FR2941454

<sup>109</sup> J. Cossy, N. Blanchard, C. Meyer, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 339-348

<sup>110</sup> <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (dt, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.57 (tt, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.48 (td, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.7 Hz, 2H), 3.80 (dd, *J* = 11.6 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 11.3 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.66 (ddd, *J* = 12.4 Hz, *J* = 8.5

spectrométrie infrarouge indiquent une perte de la fonction nitrile et l'apparition d'une fonction cétone (Schéma 41). Ce résultat implique une décyanation oxydante du substrat qui est activée par la présence d'oxygène contaminant dans le milieu<sup>111</sup>.

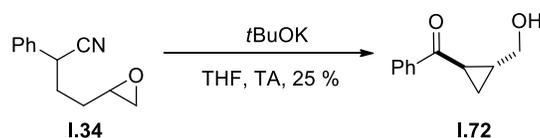


Schéma 41 : Décyanation oxydante de l'époxy-nitrile I.34

Cette réaction parasite a été décrite dans la littérature comme une méthode pour convertir un nitrile secondaire en cétone en milieu basique et sous pression d'oxygène<sup>112</sup>. Le mécanisme implique la formation dans un premier temps de l'anion en  $\alpha$  du nitrile et son évolution vers un intermédiaire cyano-peroxyde **I.74**. Ce dernier peut évoluer selon deux mécanismes différents : une auto-oxydation intramoléculaire, suivie d'une rétro-cycloaddition (voie A) ou la réduction du peroxyde en cyanohydrine **I.75** par un deuxième équivalent de l'anion **I.73** (voie B) (Schéma 42).

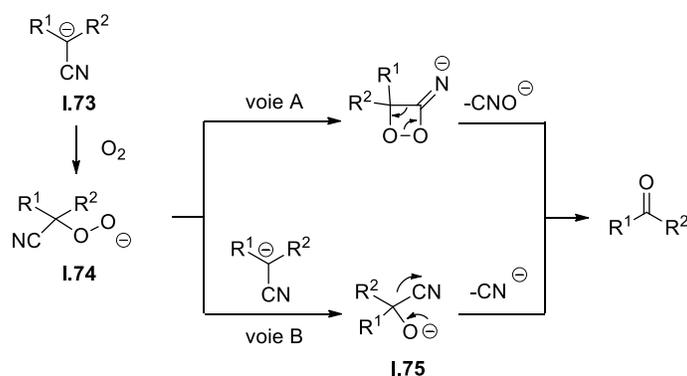


Schéma 42 : Mécanisme suggéré pour la décyanation oxydante

C'est sans doute selon ce mécanisme que s'opère la décyanation de notre époxy-nitrile **I.34**. La cétone résultante est alors métallée en  $\alpha$  par *t*BuOK. S'en suit une cyclopropanation intramoléculaire avec l'oxirane adjacent pour conduire au cyclopropane **I.72**.

Pour éviter la décyanation au cours de notre synthèse, il est donc nécessaire de bien dégazer nos solvants pour éliminer l'oxygène résiduel. Ainsi, le milieu réactionnel a été purgé plusieurs fois à l'argon avant l'addition de la base. Les premiers essais ont été réalisés avec *t*BuOK dans le THF et ont conduit effectivement à un produit cyclique présentant un groupement nitrile conservé. Cependant, cette

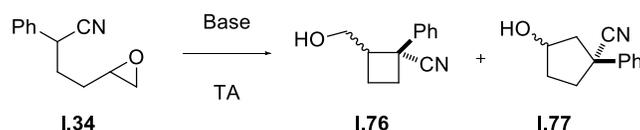
Hz,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.60 (brs, 1H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.10-1.06 (m, 1H) ppm; <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  199.2, 137.7, 132.8, 128.4, 128.0, 64.6, 27.4, 22.6, 15.5 ppm

<sup>111</sup> Pour une décarboxylation oxydante, voir : B. Heckmann, C. Alayrac, C. Mioskowski, S. Chandrasekhar, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5205-5208

<sup>112</sup> (a) R. W. Freerksen, S. J. Selikson, R. R. Wrobe, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4087-4096; (b) S. S. Kulp, M. J. McGee, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4097-4098; (c) A. Donetti, O. Boniardi, A. Ezhaya, *Synthesis* **1980**, 12, 1009-1011

cyclisation s'opère sur la position terminale de l'époxyde et produit le cyclopentanol **1.77** en lieu et place du cyclobutane attendu. Un changement de base ou de solvant, n'a pas eu d'effet bénéfique sur la sélectivité du processus (Tableau 1). Ce résultat va à l'encontre des observations de Stork qui a décrit l'obtention préférentielle du motif cyclobutanol par rapport au cyclopentanol dans le même type de cyclisation de  $\delta$ -époxy-nitrile<sup>60</sup>. Cette différence de réactivité peut être néanmoins expliquée dans le cas de Stork par le fait que ses substrats comportent tous une substitution terminale de l'époxyde qui encombre la position qui mènerait au cyclopentanol. Il obtient donc systématiquement le cyclobutanol correspondant.

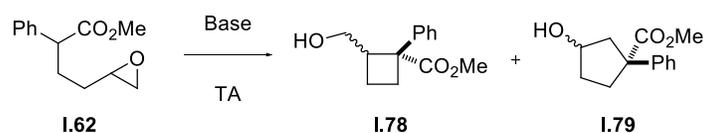
**Tableau 1 : Essais de cyclisation du  $\gamma$ -époxy-nitrile **1.34** en cyclobutyl carbinol**



Entrée	Base	Solvant	1.77/1.76
1	LDA	THF	1:0
2	<i>t</i> BuOK	THF	1:0
3	LiHMDS	THF	1:0
4	NaH	THF	1:0
5	NaH	DMF	1:0
6	NaH	Toluène	1:0

#### 1.3.4.3 Tentatives de cyclisation à partir d'un ester

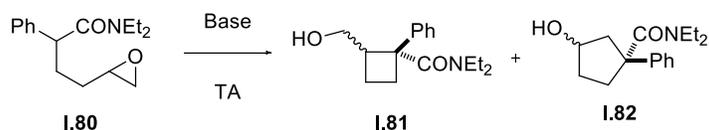
Nous avons ensuite remplacé le nitrile par une fonction ester et regardé si ce changement de groupe activateur avait un effet bénéfique sur la sélectivité de l'étape de cyclisation intramoléculaire (Tableau 2). Malheureusement, aucune des conditions testées n'a permis la formation de produit cyclique, à l'exception du LDA dans le THF. Cependant, le produit formé est une fois encore le cyclopentanol au détriment du cyclobutyl carbinol attendu.

Tableau 2 : Essais de cyclisation de l'époxy-ester **I.62** en cyclobutyl carbinol


Entrée	Base	Solvant	I.78/I.79
1	NaH	THF	-
2	NaH	DMF	-
3	LDA	THF	0/1
4	<i>t</i> BuOK	THF	-
5	LiHMDS	THF	-

#### 1.3.4.4 Tentatives de cyclisation à partir d'un amide

Enfin, le nitrile a été remplacé par une fonction amide et des essais de cyclobutanoxylation ont de nouveau été réalisés (Tableau 3). Ici également, aucune des conditions testées n'a conduit au cyclobutyl carbinol attendu et seule l'utilisation de *i*PrMgCl a permis la formation d'un produit de cyclisation mais à cinq chaînons (cyclopentanol).

 Tableau 3 : Essais de cyclisation de l'époxy-amide **I.80**<sup>113</sup> en cyclobutylcarbinol


Entrée	Base	Solvant	I.81/I.82
1	NaH	THF	-
2	NaH	DMF	-
3	NaNH <sub>2</sub>	DMF	-
4	<i>i</i> PrMgCl	THF	0/1
5	DBU	THF	-
6	<i>t</i> BuOK	THF	-

#### 1.3.4.5 Différenciation de la réactivité de la position 4 et 5 de l'époxyde

Afin d'améliorer la régiosélectivité de la cyclisation en faveur du cyclobutane, l'alcène de **I.71** a été fonctionnalisé dans l'objectif de différencier la réactivité du carbone 4 (vis-à-vis du carbanion) par rapport au carbone 5. Pour cela, nous avons opté pour un aménagement de la double liaison de sorte à introduire

<sup>113</sup> Préparé par époxydation de l'alcène correspondant avec DMDO au lieu de *m*CPBA afin d'éviter l'ouverture de l'époxyde par la fonction carbonyle en milieu acide

un groupement partant unique en position 4 et une fonction « inerte » en position 5. Trois groupements partants ont été installés : un mésylate (Schéma 43), un sulfate cyclique<sup>114</sup> et un atome d'iode (Schéma 44). Seul le nitrile a été retenu comme activateur nucléophile pour la suite de l'étude.

Le premier essai que nous avons réalisé a consisté à ouvrir l'oxirane avec de l'azoture de sodium. Cette réaction s'opère avec une régiosélectivité totale pour donner le composé **I.83** avec un rendement quantitatif. Il y a deux avantages à cette approche, i) nous avons pu différencier les positions 4 et 5 en vue d'une activation ultérieure et ii) le groupement azoture introduit peut servir de précurseur de l'amine primaire du « Milnacarré » par réduction. L'alcool secondaire a donc été transformé en mésylate et le composé intermédiaire **I.84** a été traité en milieu basique pour activer la réaction de cyclobutanation (Schéma 43). Cependant nous n'avons jamais pu observer la formation du cyclobutane attendu, quelles que soient les conditions réactionnelles utilisées (Tableau 4), mais une dégradation du substrat ou une élimination simple du mésylate.

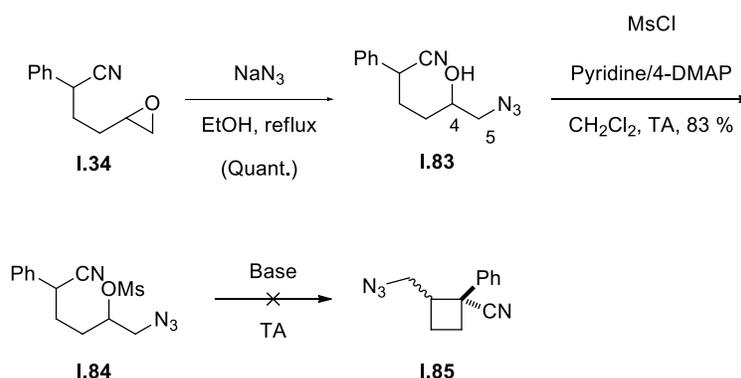


Schéma 43 : Préparation de l'azido-nitrile **I.84** en vue de la cyclisation en azido-cyclobutane **I.85**

Tableau 4 : Essai de la cyclisation de l'azido-nitrile **I.84** en cyclobutane **I.85**

Entrée	Base	Solvant	Remarque
1	NaH	THF	-
2	<i>t</i> BuOK	THF	-
3	<i>t</i> BuOK	DMF	-
4	<i>t</i> BuOK	DMSO	Produit d'élimination
5	KOH	DMSO	-

Face au manque de réactivité de notre substrat dans la plupart de nos tentatives de cyclisation, nous avons envisagé de remplacer le groupement partant mésylate par un halogénure. Ainsi, la substitution du mésylate de **I.84** par NaI nous a permis de préparer le précurseur linéaire iodé nécessaire à nos tentatives de cyclobutanation intramoléculaire (Schéma 44). Ce composé iodé a ensuite été traité dans différentes conditions, notamment avec *t*BuOK dans le THF qui nous a valu l'agréable surprise d'observer la formation

<sup>114</sup> Y. Gao, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7538-7539

du cyclobutane attendu. La cyclisation s'opère avec 64 % de rendement et une sélectivité *cis/trans* de 3/7. Cependant, notre composé cible est le *cis* cyclobutane. Afin d'essayer d'améliorer cette sélectivité *cis/trans*, différentes conditions réactionnelles ont été testées.

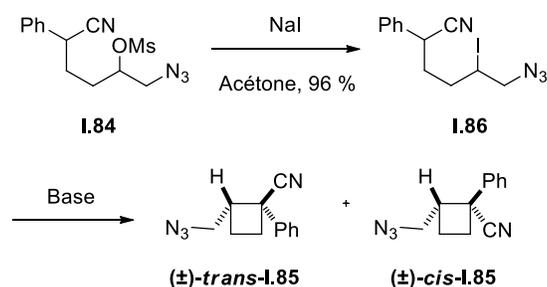


Schéma 44 : Préparation de l'iodo nitrile 1.86 et cyclobutanation

Tableau 5 : Essai de cyclisation du iodo-nitrile 1.86

Entrée	Base	Solvant	Température	<i>cis</i> -1.85 / <i>trans</i> -1.85	Rendement
1	<i>t</i> BuOK	THF	TA	3:7	64 %
2	LDA	THF	TA	3:7	55 %
3	NaH	THF	TA	1:9	42 %
4	NaH	Toluène	TA	-	
5	NaH	DMF	TA	3:7	68 %
6	NaH	DMF/HMPA	TA	4:6	70 %
7	NaH	DMF/HMPA	80 °C	-	

Un échantillonnage de bases dans différents solvants a montré une sélectivité *cis/trans* identique à celle de *t*BuOK (environ 3:7). Cette sélectivité peut être légèrement améliorée en présence d'un agent dissociant (HMPA), néanmoins nous avons constaté que le rapport diastéréoisomérique plafonnait à 6:4 en faveur de l'isomère *trans*. Un milieu réactionnel plus polaire (DMF *versus* THF) limite également la proportion du produit d'élimination d'atome d'iode, soit une augmentation du rendement du produit isolé. La structure de **trans-1.85** a été déterminée par des études en RMN à deux dimensions (COSY, HSQC) et par analyse du déplacement chimique des protons adjacents à l'azoture. En effet, ces protons méthyléniques « *trans* » résonnent à 2,94 ppm à comparer à 3,73 et 3,65 ppm pour les protons *cis*. Ce décalage est attribué à la présence du noyau phényle qui induit un cône de blindage en face du groupement méthylène *trans*. La proportion des deux isomères a été déterminée par RMN du proton du mélange réactionnel brut.

La « mauvaise » sélectivité en faveur de l'isomère *trans* au cours de l'étape de cyclisation intramoléculaire nous a conduit à envisager qu'une épimérisation d'un des centres stéréogènes du cyclobutane pourrait nous permettre d'accéder à l'isomère *cis* souhaité. Cette stratégie implique de convertir l'isomère *trans* en isomère *cis* par activation du centre tertiaire avec un groupement électroattracteur de type aldéhyde.

La présence de ce groupement rendra le proton adjacent plus acide et autorisera une équilibration en milieu basique vers la formation de l'isomère thermodynamiquement le plus stable.

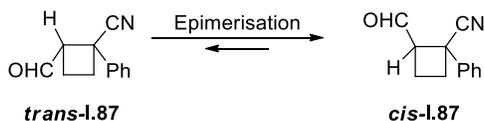


Schéma 45 : Epimérisation du cyclobutane *trans*-1.87 en cyclobutane *cis*-1.87

L'approche décrite ci-dessus nécessite d'avoir une chaîne latérale oxygénée qui pourra être convertie en aldéhyde à l'issue de l'étape de cyclisation. Ainsi, la double liaison portée par **1.71** a été tout d'abord aménagée en diol par dihydroxylation avec du tétra-oxyde d'osmium<sup>115</sup>. Il est à noter que cette étape pourra être adaptée, si besoin, à une synthèse énantiosélective selon, par exemple, le procédé développé par Sharpless<sup>116</sup>. Le diol obtenu est ensuite protégé sélectivement au niveau de la fonction alcool primaire avec TBS. Cette étape nous permet de différencier les deux alcools en vue d'une activation de l'alcool secondaire avec PPh<sub>3</sub>/I<sub>2</sub>.

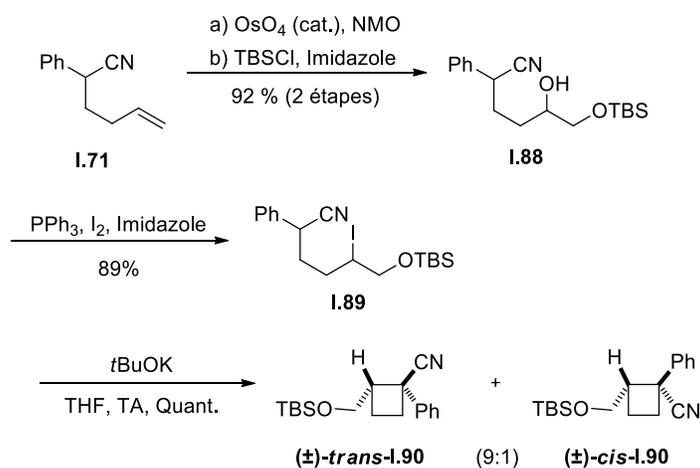


Schéma 46 : Préparation de l'iodo nitrile **1.89** et la cyclobutanation

Le dérivé iodé obtenu a ensuite été traité par *t*BuOK dans THF à température ambiante pour conduire au cyclobutyl carbinol protégé avec un rendement quantitatif (Schéma 46). L'analyse RMN du produit brut montre un mélange de deux diastéréoisomères *trans*-**1.90** et *cis*-**1.90** dans un rapport de 9 pour 1. L'attribution de la configuration relative des deux isomères repose sur l'analyse du déplacement chimique des protons méthyléniques en  $\alpha$  de l'oxygène, de la même manière qu'avec **1.85**. Une optimisation de

<sup>115</sup> V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron. Lett.* **1976**, 17, 1973-1976

<sup>116</sup> (a) K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. -S. H. Jeong, H. -L. Kwong, K. Morikawa, Z. -M. Wang, D. Xu, X. -L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768-2771; (b) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483-2547

cette transformation a été ensuite entreprise en faisant varier trois paramètres : la base, la température et le solvant afin d'augmenter la proportion de **cis-1.90** (Tableau 6).

Tableau 6 : Optimisation de la cyclisation de l'iodonitrile 1.89

Entrée	Base	Solvant	Température	<i>cis</i> -1.90 / <i>trans</i> -1.90	Rendement
1	<i>t</i> BuOK	THF	TA	1:9	99 %
2	LDA	THF	TA	1:9	85 %
3	NaNH <sub>2</sub>	THF	TA	4:6	82 %
4	NaNH <sub>2</sub>	Toluène	TA	-	
5	NaNH <sub>2</sub>	DMF	TA	4:6	95 %
6	NaNH <sub>2</sub>	DMF	90 °C	4:6	80 %
7	NaNH <sub>2</sub>	DMF	-40 °C	-	

En utilisant le THF comme solvant, seul l'amidure de sodium conduit à une proportion significative de l'isomère *cis* (entrée 3). Nous avons constaté qu'un solvant apolaire (entrée 3 à 5) était défavorable à la cyclisation et qu'un chauffage à 90 °C n'apporte aucune amélioration (entrée 6). Nous avons donc retenu l'amidure de sodium et la DMF à température ambiante comme conditions réactionnelles.

Ces résultats semblent montrer que la réaction est sous contrôle cinétique. En effet, des calculs DFT faits par le Dr. Grégory Pieters de notre laboratoire montrent que l'isomère **cis-1.90** correspond au produit thermodynamique et que la différence énergétique entre deux isomères est faible (0,22 kcal.mol<sup>-1</sup>). L'obtention de l'isomère **trans-1.90** majoritaire implique que son état de transition est de plus faible énergie par rapport à l'isomère *cis*. La coordination de la fonction nitrile et de l'éther silylé par le cation métallique intervient probablement dans le positionnement préférentiel du groupement nitrile en position pseudo-équatoriale qui conduit à l'isomère *trans* (Schéma 47). Ainsi, un solvant dissociant devrait favoriser la sélectivité *trans* du processus, or ce n'est pas ce que nous observons expérimentalement.

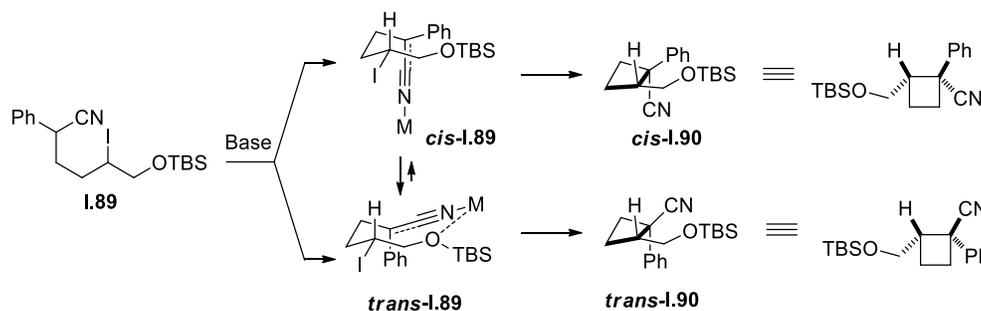


Schéma 47 : Modèle expliquant le rapport diastéréoisomérique obtenu de la cyclisation

Le rapport diastéréoisomérique obtenu au cours de l'étape clef de cyclisation intramoléculaire n'est pas entièrement satisfaisant dans la mesure où l'isomère *trans* est obtenu systématiquement de façon

préférentielle. Afin d'accéder à des proportions plus significatives de l'isomère *cis*, nous envisagé de pouvoir recycler l'isomère *trans* par épimérisation d'un des centres stéréogènes.

### 1.3.4.6 Recyclage de l'isomère *trans*

Pour cela, avons traité le mélange des deux épimères **I.90** avec HCl gaz dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : le cyclobutane *cis* se cyclise en lactone (**±**)-**I.30** alors que le cyclobutane *trans* ne subit qu'une simple déprotection du groupement -OTBS. Ce cyclobutane (**±**)-*trans*-**I.91** est séparé de la lactone (**±**)-**I.30** par chromatographie, puis est oxydé en aldéhyde correspondant (**±**)-**I.92** en présence de TPAP. Le cyclobutanecarbaldéhyde (**±**)-**I.92** est ensuite traité dans des conditions capables d'induire une épimérisation. Nous avons observé, qu'un milieu basique (par exemple K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans MeOH) entraîne rapidement une dégradation du substrat. Nous nous sommes donc tournés vers une épimérisation en milieu acide en traitant l'aldéhyde (**±**)-**I.92** avec de la silice dans MeOH. Le cyclobutane *trans* évolue progressivement par épimérisation pour atteindre une proportion *cis/trans* 40:60 après 12 h à température ambiante (Schéma 48). Ce résultat a été conforté par les calculs théoriques selon lesquels l'isomère *trans*-**I.92** du cyclobutanecarbaldéhyde est thermodynamiquement le plus stable (Figure 10). La réduction de l'aldéhyde en alcool primaire avec NaBH<sub>4</sub> et un traitement avec HCl gaz permettent finalement d'accéder à la lactone cible (**±**)-**I.30** par cette stratégie d'épimérisation.

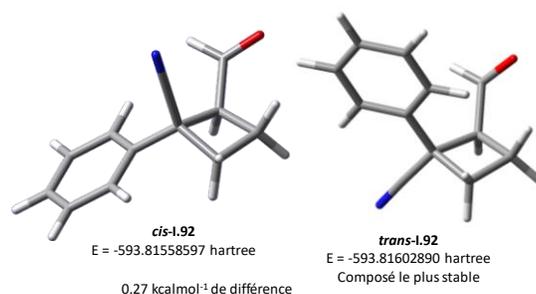


Figure 10 : Calcul DFT de la stabilité thermodynamique des deux isomères de **I.92**

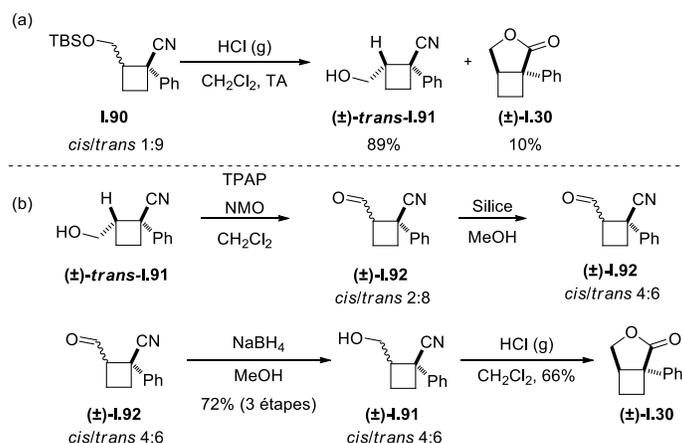
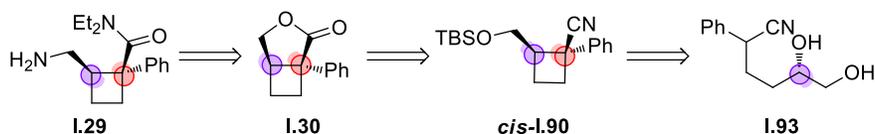


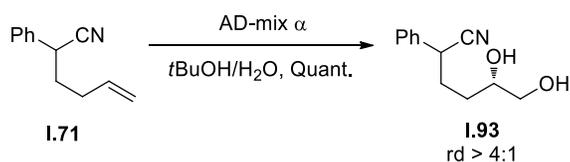
Schéma 48 : Fonctionnalisation du cyclobutane protégé **I.90** pour conduire à la lactone **I.30** (a) et épimérisation du *trans*-(**±**)-**I.91** (b)

## 1.3.4.7 Application à la synthèse énantiosélective du Milnacarré

Cette voie de synthèse, malgré plusieurs étapes d'interconversion de groupements fonctionnels et un manque de selectivité globale, nous permet néanmoins d'envisager une transposition à une synthèse énantiosélective par le contrôle d'un des deux centres stéréogènes (celui du groupement partant). En effet, ce centre pourrait être obtenu par exemple par dihydroxylation asymétrique de Sharpless<sup>116</sup> (composé **I.93**). Cette position permettra de contrôler la stéréochimie absolue du centre adjacent au nitrile au cours de l'étape de cyclisation en cyclobutane **I.90** (Schéma 49).


 Schéma 49 : Rétrosynthèse du Milnacarré **I.29** optiquement pur

Nous avons donc réalisé une dihydroxylation asymétrique de Sharpless avec l'alcène **I.71**. L'utilisation de AD-mix  $\alpha$  permet d'introduire le centre stéréogène porté par le carbone 4 (composé **I.93**) avec la configuration (*S*) selon le modèle de prédiction de Sharpless (Schéma 50)<sup>116</sup>. Une analyse du diol obtenu par CLHP en phase chirale montre la présence de quatre pics deux à deux équivalents en intensité et dans un rapport 80/20. La présence de ces quatre pics a pour origine le centre racémique en  $\alpha$  du nitrile qui conduit à la formation de quatre diastéréomères. Ce résultat semble indiquer que l'induction chirale de AD-mix  $\alpha$  sur **I.73** est modérée (environ 60%), ce qui nous a amené à utiliser en lieu et place une molécule issue du « pool » chiral.


 Schéma 50 : Fonctionnalisation de l'alcène **I.71** par dihydroxylation de Sharpless

Afin d'améliorer la pureté optique du centre  $C_4$ , nous avons décidé d'apporter l'information chirale *via* un substrat optiquement pur et commercialement disponible (le triol **I.94** dérivé de l'acide malique, *ee* 99 %). Une protection sélective de **I.94** en acétonide suivie de la conversion de l'alcool primaire en iode **I.95** permet coupler cette chaîne latérale au phényl acétonitrile. Le diol **I.93** est obtenu après une déprotection de l'acétonide en milieu acide. Ce dernier subit la même séquence réactionnelle que celle décrite au niveau du Schéma 46, à savoir : i) une protection de l'alcool primaire avec TBS ; ii) la conversion de l'alcool secondaire en groupement partant (iode) - il est à noter que cette étape s'opère avec inversion de configuration ; iii) la cyclobutanation intramoléculaire dans les conditions qui conduisent à la formation préférentielle de l'isomère *trans* (tBuOK/THF/TA) dans la mesure où cet isomère sera recyclé en *cis* cyclobutane par épimérisation ; iv) la fonction alcool est démasquée par déprotection de TBS. Il est à noter

que les 10% d'isomère *cis* cyclisent en lactone ce qui permet d'isoler par chromatographie le cyclobutyl nitrile *trans* **I.91**. Ce dernier présente une pureté optique > 99% qui a été conservée tout au long de la synthèse (Schéma 51).

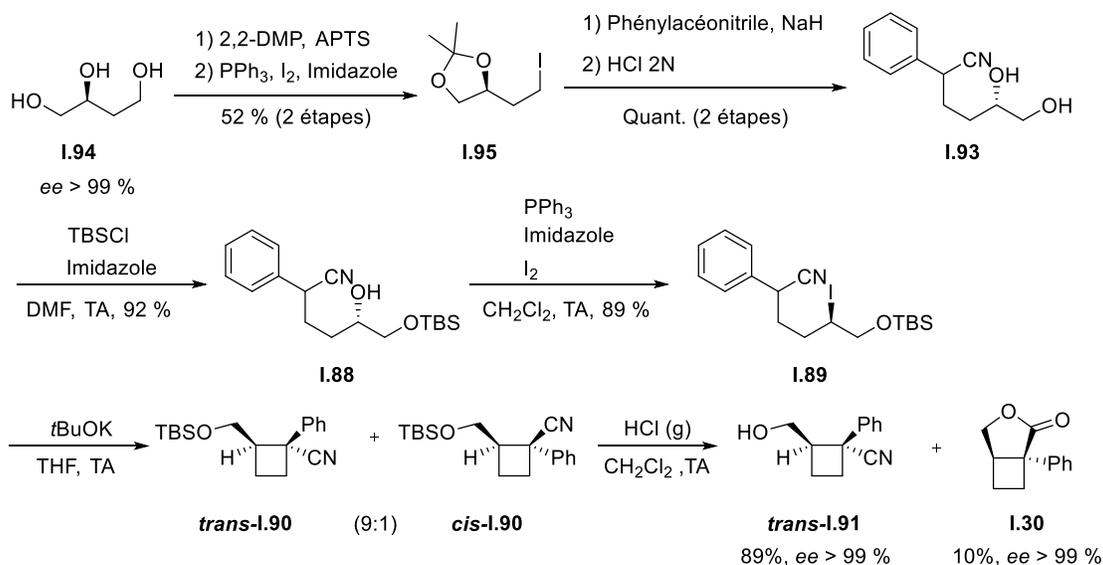


Schéma 51 : Synthèse asymétrique de **I.30** à partir du triol **I.94** chiral

Le cyclobutylcarbinol **trans-I.91** est alors traité avec TPAP/NMO et l'aldéhyde intermédiaire épimérisé sur silice. Comme déjà évoqué ci-dessus, nous obtenons après 12 h une équilibration 6/4 des deux épimères (en faveur du *trans*). Le mélange d'aldéhyde est réduit par NaBH<sub>4</sub> et le cyclobutylcarbinol *cis* lactonisé par traitement à HCl. Une mesure de l'excès énantiomérique par CLHP chirale indique que la lactone présente un ee > à 99 % (Schéma 52). Les centres stéréogènes étant irréversiblement fixés sur cette lactone, sa transformation selon une séquence apparentée à celle mise en place pour le « Milnacarré » racémique devrait permettre d'accéder au « Milnacarré » optiquement « pur ».

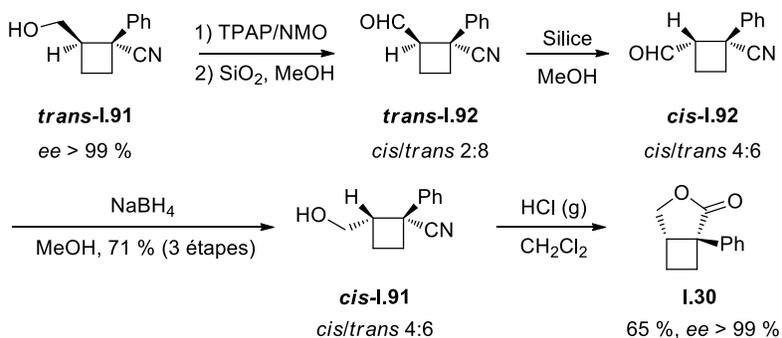


Schéma 52 : Epimérisation de **trans-I.91** en **cis-I.91** suivie de la lactonisation

## 1.4 Conclusion

Nous nous sommes intéressés dans cette partie à la mise en place d'une voie de synthèse énantiosélective du « Milnacarré » qui est un analogue du Milnacipran (antidépresseur commercialisé par les laboratoires pierres Fabre). Plusieurs stratégies de construction du cyclobutane ont été explorées au cours de ce travail dont la photocycloaddition [2+2], l'activation C-H, la contraction de cycle à partir d'une lactone et enfin la cyclisation intramoléculaire d'un équivalent d'époxy-nitrile. C'est cette dernière approche qui nous a permis de développer un schéma réactionnel dans lequel nous avons pu contrôler la stéréochimie absolue du cyclobutane. Même si la *cis*-diastéréosélection de l'étape clef de cyclobutanation est décevante, nous avons pu valoriser l'isomère *trans* majoritaire en l'épimérisant vers le composé *cis* souhaité. La lactone intermédiaire du « Milnacarré » a pu être obtenue avec un excès enantiomérique > 99%. La voie de synthèse développée ici constitue la première approche énantiosélective vers le « Milnacarré ».



# Chapitre 2 : Formulation nanométrique de podophyllotoxines



Les produits naturels jouent un rôle important dans le domaine de la chimie médicinale. Ils constituent un ensemble de molécules pouvant être utilisées sous leur forme d'origine ou après modification par hémisynthèse, notamment dans le domaine de la lutte contre le cancer. Les végétaux sont la source d'approvisionnement principale en produits naturels, de par leur abondance et la possibilité d'en faire la culture. L'Organisation Mondiale de la Santé estime que l'approvisionnement en produits de santé de 65 % de la population mondiale repose sur l'extraction de plantes<sup>117</sup>. Certaines d'entre elles sont utilisées dans la médecine traditionnelle depuis des milliers d'années et ont conduit au développement d'agents anti-cancéreux, comme par exemple la vinblastine, l'indirubine, la rohitukine et la podophyllotoxine (Figure 11).

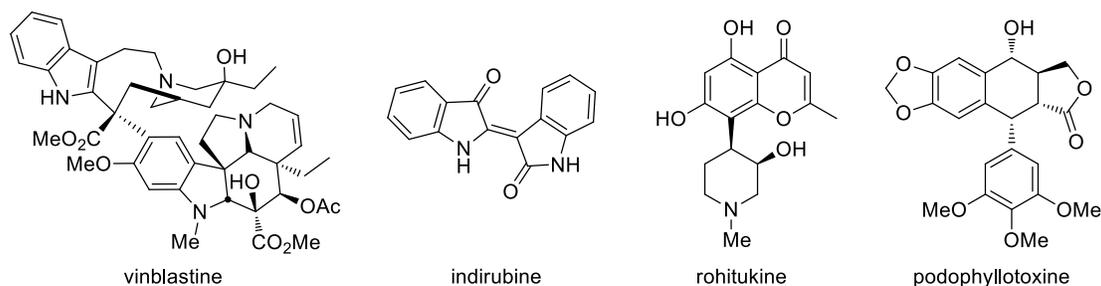


Figure 11 : Agents anti-cancéreux dérivés des plantes présents dans la médecine traditionnelle

Parmi ces molécules, la podophyllotoxine est employée sous forme d'extrait hydro-alcoolique depuis plus de 1000 ans. Il s'agit d'une toxine non-alcaloïdique naturellement présente dans le genre *podophyllum* qui est extraite des rhizomes et racines de certaines espèces. Malgré ses propriétés antinéoplasiques et antivirales, elle est très peu utilisée (utilisation limitée au traitement du condylome par voie topique) en raison de sa toxicité importante pour l'estomac<sup>118</sup>.

Toutefois, le potentiel thérapeutique des podophyllotoxines a conduit au développement d'analogues hémisynthétiques. Citons, par exemple, les recherches du laboratoire Sandoz sur l'épipodophyllotoxine qui ont donné naissance à l'etoposide et au téniposide (Figure 12), deux nouvelles molécules anti-cancéreuses utilisées en clinique, portant un substituant glycosidique en position 4<sup>119</sup>. Il aura cependant fallu attendre vingt ans pour comprendre le mécanisme de leur interaction avec l'ADN. Les dérivés d'épipodophyllotoxine inhibent l'action des topoisomères de type II par stabilisation du complexe que ces enzymes forment avec l'ADN<sup>120</sup>. Dans la mesure où elles sont essentielles à la survie cellulaire, l'inhibition des topoisomères constitue une cible très intéressante pour lutter contre le cancer.

<sup>117</sup> N. R. Farnworth, O. Akerele, A. S. Bingel, *Bull. W. H. O.* **1985**, *63*, 965

<sup>118</sup> T. F. Imbert, *Biochimie*, **1998**, *80*, 207-222

<sup>119</sup> (a) A. Stoll, J. Renz, A. Wartburg, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3103-3104; (b) M. Kuhn, A. Wartburg, *Helv. Chim. Acta.* **1968**, *51*, 1631-1641; (c) M. Kuhn, A. Wartburg, *Helv. Chim. Acta.* **1969**, *52*, 948-955; (d) C. K. -Juslen, M. Kuhn, A. Wartburg, H. Staehelin, *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 936-940

<sup>120</sup> W. Ross, T. Rowe, B. Glisson, J. Yalowich, L. Liu, *Cancer Res.* **1984**, *44*, 5857-5860

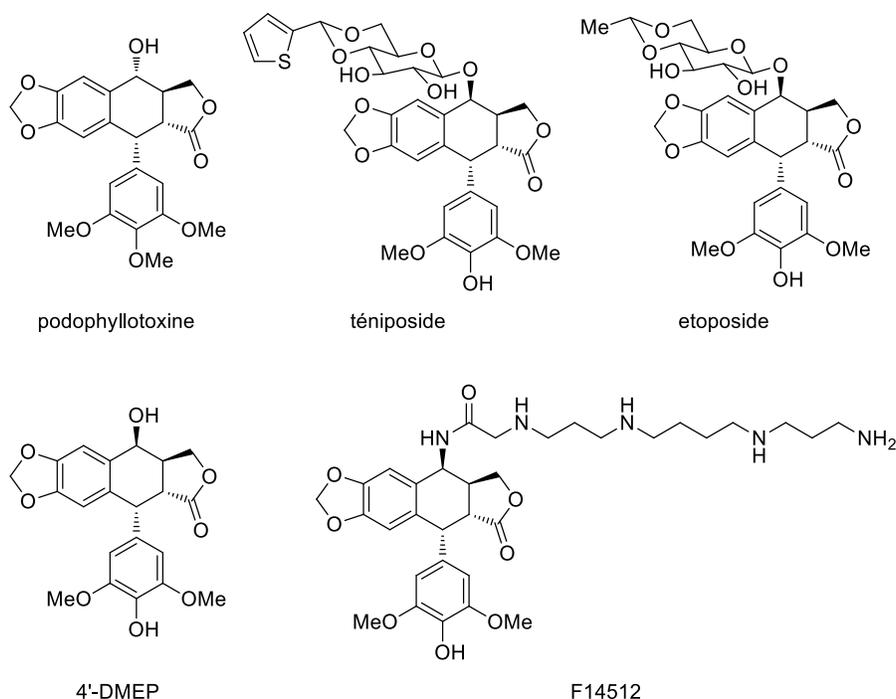


Figure 12 : Structure de différents composés dérivés de podophyllotoxine

## 2.1 Présentation de la podophyllotoxine

Le genre *podophyllum* est connu depuis plusieurs siècles et est naturellement présent en Asie et en Amérique du Nord. Il a été décrit pour la première fois en 1731 par Mark Catesby lors de son périple à la conquête du nouveau monde. À cette époque, les amérindiens utilisent déjà l'extrait aqueux de cette plante comme purgatif, anthelminthique ou cathartique<sup>121</sup>. Il a ensuite fait son apparition dans la pharmacopée américaine en 1820, puis dans la pharmacopée britannique en 1861. Pendant la période de colonisation, les anglais ont mis en place une production industrielle de *podophyllum* à partir de la culture de *podophyllum* indien<sup>122</sup>, dont la teneur est plus importante que celle des espèces américaines (12 % contre 4–6 %).

### 2.1.1 Structure et biosynthèse de la podophyllotoxine

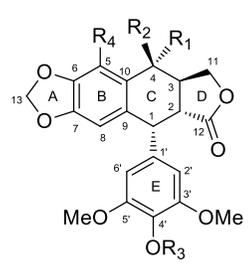
Les dérivés de podophyllotoxine font partie de la famille des lignanes. Leur structure incorpore quatre cycles (A, B, C, et D) accolés qui forment un motif quasi-plan en raison de la jonction *trans* entre le cycle C et D (Tableau 7).

<sup>121</sup> M. Catesby, *Natural History of Carolina, Florida, and the Bahamas Islands*, **1731**, Tome 1, 24

<sup>122</sup> R. Chatterjee, *Economic Botany*, **1952**, 6, 342-354

Les structures des dérivés principaux de podophyllotoxine sont présentées dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Structures des principaux dérivés de podophyllotoxine

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
				
podophyllotoxine	OH	H	Me	H
deoxypodophyllotoxine	H	H	Me	H
4'-déméthylpodophyllotoxine	OH	H	H	H
4'-déméthylépipodophyllotoxine	H	OH	H	H
α-peltatin	H	H	H	OH
β-peltatin	H	H	Me	OH

Les atomes de carbone du cycle A à D sont numérotés 1,2,...n à partir de la position bis-benzylique. Le cycle E relié au carbone 1 par le carbone 1' possède la configuration α, qui correspond à la position derrière le plan. Par conséquent, la configuration β indique la position devant le cycle. Lorsque la position 4 est en position β, cet épimère est nommé de manière conventionnelle *épi*, comme le dérivé 4'-déméthylépipodophyllotoxine (4'-DMEP, Figure 12), alors que l'épimère en position 2 est nommé *micro*-podophyllotoxine (jonction *cis*)

Les études de biosynthèse de la famille des lignanes ont montré l'implication de l'acide cinnamique et de l'acide férulique, qui proviennent tous deux de la phénylalanine. Ils conduisent à l'alcool coniférylique dont la dimérisation mène à la formation du (-)-matairesinol<sup>123</sup>. Ce dernier, après quelques modifications au niveau des cycles aromatiques, conduit à la famille des podophyllotoxines, après une dernière étape permettant la fermeture du cycle C<sup>124</sup> (Schéma 53).

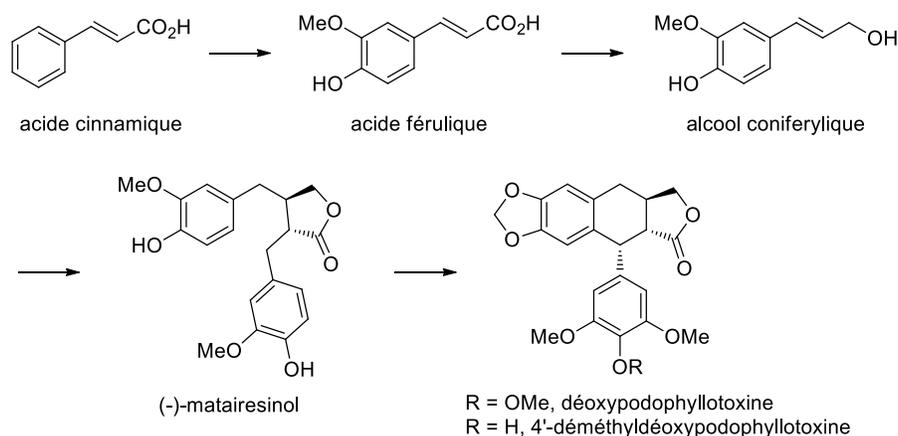


Schéma 53 : Biosynthèse de la podophyllotoxine

<sup>123</sup> W. M. Kamil, P. M. Dewick, *Phytochemistry* **1986**, 25, 2093-2102

<sup>124</sup> (a) D. E. Jackson, P. M. Dewick, *Phytochemistry* **1984**, 23, 1029-1035; (b) D. E. Jackson, P. M. Dewick, *Phytochemistry*, **1984**, 23, 1037-1042

### 2.1.2 Le développement pharmaceutique de la podophyllotoxine

La toxicité de *podophyllum* est connue depuis 1872<sup>118</sup> et les études sur la podophyllotoxine ont confirmé le caractère toxique de cette dernière, se manifestant notamment par de graves irritations gastrointestinales<sup>125</sup>. Pendant plus de cinquante ans, aucune étude supplémentaire n'a été communiquée, ce qui a engendré le retrait de l'extrait de *podophyllum* de la pharmacopée américaine en 1942. Par ailleurs, la faible solubilité aqueuse des podophyllotoxines rend cette famille de molécules moins attractive encore d'un point de vue thérapeutique.

Depuis les années 50, les laboratoires Sandoz s'intéressent de manière approfondie aux dérivés de podophyllotoxine. Afin d'améliorer leur solubilité, les chercheurs ont supposé que ces molécules existeraient également sous une forme glycosylée plus hydrosoluble dans les plantes. Cette hypothèse a été effectivement confirmée lorsque des analogues glycosidiques de podophyllotoxine ont été isolés<sup>118,126,127</sup>. Ceux-ci présentent une meilleure solubilité aqueuse et une toxicité moindre, ce qui implique également une diminution de leur activité biologique (*i.e.* cytotoxicité)<sup>128</sup>.

Cette découverte a stimulé la synthèse de nouveaux analogues glycosylés à partir des extraits bruts et un candidat a été retenu. Il s'agissait d'une composition de plusieurs dérivés glycosidiques dans laquelle le podophyllotoxine- $\beta$ -D-benzylidène glucoside **II.1** est majoritaire (Figure 13). Ce produit a été ensuite commercialisé sous le nom de *Proreside*.

Des études biologiques ont ensuite révélé que **II.1** seul ne pouvait pas induire l'effet thérapeutique, vraisemblablement dû à une synergie d'un ou plusieurs composés minoritaires plus actifs présents dans la préparation de **II.1**. Après des essais de purification, les chercheurs ont identifié un composé capable d'inhiber la croissance des cellules cancéreuses. Il s'agit de **II.2** qui est déméthylé à la position 4' et surtout qui possède la configuration relative  $\beta$  en C<sub>4</sub>. Il est important de mentionner que l'analogue de **II.2**, sans le groupement benzylidène, est naturellement présent dans les plantes du genre *podophyllum* à l'état de traces.

À partir de ce résultat positif, une série d'analogues a été synthétisée en suivant des indications structurales déduites des études biologiques :

- La stéréochimie de la position 4 doit être  $\beta$ , soit des *épipodophyllotoxines*.
- Le groupement benzylidène doit être remplacé par un groupement éthylidène ou vinylidène.
- Le carbone 4' doit porter une fonction phénol.

---

<sup>125</sup> V. Podwyssotzki, *Pharm. J. Trans.* **1881**, 12, 217-218

<sup>126</sup> A. Stoll, J. Renz, A. Wartburg, *Helv. Chim. Acta.* **1954**, 37, 1747-1762

<sup>127</sup> A. Stoll, A. Wartburg, E. Angliker, J. Renz, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 5004-5005

<sup>128</sup> H. F. Stähelin, A. Wartburg, *Cancer Res.* **1991**, 51, 5-15

Soixante composés ont été ainsi préparés et, parmi ceux-ci, le téniposide et l'étoposide ont été sélectionnés. Il est intéressant de mentionner que le vrai mécanisme d'action de ces molécules était inconnu jusqu'en 1974 (douze ans après le début de la synthèse et les premiers essais biologiques sur l'étoposide). Les travaux de Loike *et al.* ont montré une fragmentation de l'ADN induite par l'étoposide et le téniposide<sup>129</sup>. Puis, en 1983, Long et Minocha ont établi la relation entre la coupure des brins d'ADN et l'inhibition de la topoisomérase II<sup>130</sup>. Ceci découle de l'interaction entre l'étoposide et la topoisomérase II, une enzyme essentielle au dépliement de l'ADN au cours de sa réplication.

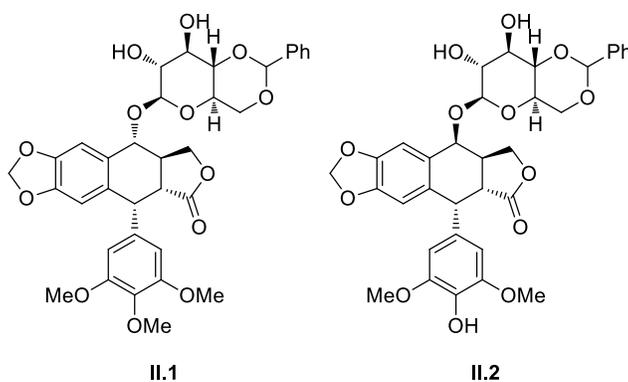


Figure 13 : Structures du  $\beta$ -D-glucoside de podophyllotoxine et de 4'-déméthylpépipodophyllotoxine

### 2.1.3 Développement du F14512 et son mode d'action

Ayant constaté que la partie glycosidique de l'étoposide ne contribue pas à l'interaction de la molécule avec sa cible ou avec l'ADN<sup>131</sup>, les chercheurs des laboratoires Pierre Fabre se sont servis de la position 4 de l'épipodophyllotoxine pour accrocher une molécule polyaminée, afin de cibler les cellules tumorales qui surexpriment un système de transport spécifique des polyamines (STP). C'est ainsi qu'ils mirent au point le F14512<sup>132</sup> (Figure 12).

Cette nouvelle molécule est composée de deux parties : le cœur épipodophyllotoxine responsable de l'activité cytotoxique et la spermine qui apporte trois contributions essentielles :

- Ciblage de la molécule vers les cellules surexprimant le STP
- Amélioration de la solubilité aqueuse
- Augmentation de l'activité de la molécule en stabilisant le complexe ADN/topoisomérase II/F14512

<sup>129</sup> J. D. Loike, S. B. Horwitz, *Biochemistry* **1976**, *15*, 5443-5448

<sup>130</sup> B. H. Long, A. Minocha, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1983**, *24*, 321-326

<sup>131</sup> S. L. Pitts, M. J. Jablonsky, M. Duca, D. Dauzonne, C. Monneret, P. B. Arimondo, C. Anklin, D. E. Graves, N. Osheroff, *Biochemistry* **2011**, *50*, 5058-5066

<sup>132</sup> J. M. Barret, A. Kruczynski, S. Vispé, J. P. Annereau, V. Brel, Y. Guminski, J. G. Delcros, A. Lansiaux, N. Guilbaud, T. Imbert, C. Bailly, *Cancer Res.* **2008**, *68*, 9845-9853

Le dérivé polyamine a fait l'objet d'un brevet des laboratoires Pierre Fabre en 2004<sup>133</sup>. Plusieurs analogues d'acétamide d'épipodophyllotoxine greffés avec des polyamines ont été synthétisés. Leur IC<sub>50</sub>, déterminée sur des cellules de la lignée humaine A549 (cancer du poumon non à petites cellules), a été comparée avec celle de l'etoposide utilisé comme référence. Il en est ressorti que le conjugué épipodophyllotoxine-spermine F14512 possède les meilleures activités avec une IC<sub>50</sub> 9 fois plus faible que celle de l'etoposide (0.2 contre 1.8 µM).

### 2.1.4 Les nanomédicaments

L'un des problèmes récurrents des molécules anti-cancéreuses reste leur manque de sélectivité qui entraîne de nombreux effets secondaires (vomissements, hémorroïdes, perte de cheveux, ...). En effet, lors de son administration, un médicament est distribué à différentes cellules en fonction de ses propriétés physico-chimiques qui ne sont pas toujours maîtrisées. À cela s'ajoute la faible solubilité aqueuse qui compromet le développement d'un grand nombre de candidats médicaments. Afin de pallier ces problèmes, de nouvelles technologies de vectorisation de molécules biologiquement actives vers les foyers tumoraux font l'objet de nombreuses recherches. Parmi les approches étudiées, les nanovecteurs constituent un outil efficace pour encapsuler et véhiculer les molécules thérapeutiques vers leur cible. Pour ce faire, ils doivent présenter certaines propriétés physico-chimiques indispensables :

- Être biocompatibles et facilement fonctionnalisables
- Être solubles dans l'eau ou exister sous forme d'une suspension colloïdale
- Avoir un temps de circulation sanguine suffisamment long

D'autre part, il est important que les nanovecteurs apportent des améliorations physico-chimiques à la molécule embarquée :

- Une protection vis-à-vis du milieu biologique extérieur (interactions avec d'autres agents biologiques)
- Une amélioration de son accumulation dans les tissus tumoraux
- Un contrôle de sa pharmacocinétique et de sa biodistribution
- Une facilitation de son internalisation cellulaire
- Une augmentation de sa solubilité apparente (taux de charge significatif pour compenser la faible solubilité aqueuse intrinsèque de la molécule)

---

<sup>133</sup> J. M. Barret, Y. Guminski, T. Imbert, A. Kruczynski, FR2869035 (A1), 2005

## 2.1.5 Les nanovecteurs

### 2.1.5.1 Nanoparticules polymères

Certains polymères sont capables d'encapsuler, de solubiliser ou de se lier de manière covalente aux molécules organiques (Figure 14). Ces polymères peuvent être formulés de différentes façons. La plus simple est probablement la suspension d'un polymère hydrophobe dans une solution aqueuse de tensioactif. On utilise alors généralement un polymère biodégradable adapté à une application médicale, comme le polyacide lactique (PLA) ou le polycyanoacrylate d'isohexyl (PHCA). Malheureusement, une telle approche entraîne une élimination rapide du polymère après une prise en charge par les macrophages circulants.

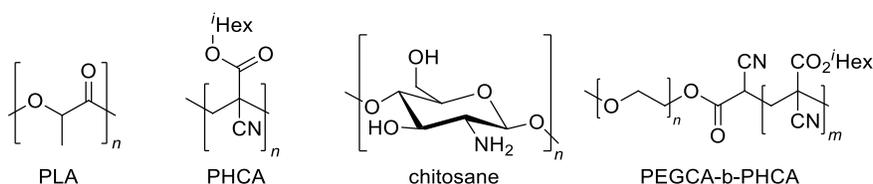


Figure 14 : Structure de quelques polymères utilisés pour des applications médicales

Par contourner ce problème et obtenir des objets nanométriques bénéficiant de temps de circulation plus long, des copolymères portant un motif hydrophile « furtif », par exemple les poly(éthylène glycol) (PEG) ou les dérivés de sucre (chitosane), ont été développés. C'est la stratégie qui fut employée pour la mise au point de nanoparticules de poly(héxadécylcyanoacrylate) recouvertes de PEG par l'équipe de Patrick Couvreur. Ces nanoparticules (PEGCA-co-PHCA) présentent un temps de circulation sanguine amélioré : 30 % du copolymère est toujours détecté dans le sang six heures après l'injection intraveineuse, contrairement au PHCA qui est éliminé après quelques minutes<sup>134</sup>.

### 2.1.5.2 Les liposomes

Le liposome est une vésicule constituée d'une bicouche lipidique et d'un compartiment aqueux (Figure 15), dont le diamètre est compris entre 50 et 500 nm. En fonction du caractère hydrophile ou hydrophobe de la molécule d'intérêt biologique, elle pourra être encapsulée dans la phase aqueuse ou dans la bicouche du liposome.



Figure 15 : Structure d'un liposome

<sup>134</sup> M. T. Perachia, E. Fattal, D. Desmaëlle, M. Besnard, J. P. Noël, J. M. Gomis, M. Appel, J. Angelo, P. Couvreur, *J. Control. Release* **1999**, *60*, 121-128

Ces nano-objets ont attiré l'intérêt de la communauté<sup>135</sup> en raison de la double propriété hydrophile-hydrophobe, qui les rend apte à transporter au choix les molécules thérapeutiques en fonction de l'organe ciblée<sup>136</sup> : le principe actif est encapsulé dans la phase aqueuse quand il est hydrophile et dans la bicouche quand il est hydrophobe. Ainsi plusieurs molécules d'intérêt biologique ont été encapsulées<sup>137</sup> : paclitaxel<sup>138</sup>, acyclovir<sup>139</sup>, tropicamide<sup>140</sup>, artémether<sup>141</sup>, chloroquine diphosphate<sup>142</sup>, cyclosporine<sup>143</sup>, dithranol<sup>144</sup>.

### 2.1.5.3 Les dendrimères

Un dendrimère est une macromolécule dont le diamètre est d'environ 10 nm, constitué de dendrons qui s'associent selon un processus arborescent autour d'un cœur central<sup>145</sup>. Leur synthèse est réalisée selon une série de répétitions pour former plusieurs couches, appelées également générations. Chaque couche supplémentaire crée une cavité hydrophobe à l'intérieur du dendrimère. Ainsi les molécules organiques peuvent être encapsulées. La solubilité de paclitaxel, par exemple, est augmentée d'un facteur 270 avec un dendrimère de poly(glycérol) de troisième génération, et d'un facteur 430 avec un dendrimère de cinquième génération<sup>146</sup>. La molécule d'intérêt peut être également attachée à la surface du dendrimère afin d'être vectorisée. Dans cette structure conjuguée, la molécule transportée se trouve sous forme de pro-drogue.

### 2.1.5.4 Les nanotubes de carbone

Depuis leur découverte<sup>147</sup>, les nanotubes de carbone qui présentent des propriétés uniques ont été étudiés dans le cadre d'applications dans différents domaines<sup>148</sup>, notamment en nanomédecine<sup>149</sup>. Parmi les différentes approches possibles pour la fonctionnalisation covalente des nanotubes de carbone, deux méthodes sont couramment employées : i) l'oxydation avec un mélange d'acides forts ( $H_2SO_4/HNO_3$ ) pour générer des groupements acides carboxyliques en guise de points d'ancrage et accroître l'hydrosolubilité,

---

<sup>135</sup> (a) F. Ahmed, P. J. Photos, D. E. Discher, *Drug. Dev. Res.* **2006**, *67*, 4-14; (b) D. E. Discher, A. Eisenberg, *Science* **2002**, *297*, 967-973

<sup>136</sup> M. R. Mozafari, *Cell. Mol. Biol. Lett.* **2005**, *10*, 711-719

<sup>137</sup> G. Gregoriadis, A. T. Florence, *Drugs* **1993**, *45*, 15-28

<sup>138</sup> J. Wu, Q. Liu, R. J. Lee, *Int. J. Pharm.* **2006**, *316*, 138-153

<sup>139</sup> Z. PAVelic, N. S. -Basnet, J. F. -Grcic, A. Martinac, I. Jalsenjak, *J. Control. Release* **2005**, *106*, 34-43

<sup>140</sup> M. S. Nagarsenker, V. Y. Londhe, G. D. Nadkarni, *Int. J. Pharm.* **1999**, *190*, 63-71

<sup>141</sup> A. A. Al-Angary, M. A. Al-Meshal, M. A. Bayomi, S. H. Khidr, *Int. J. Pharm.* **1996**, *128*, 163-168

<sup>142</sup> L. Qiu, N. Jing, Y. Jin, *Int. J. Pharm.* **2008**, *36*, 56-63

<sup>143</sup> M. A. Al-Meshal, S. H. Khidr, M. A. Bayomi, A. A. Al-Angary, *Int. J. Pharm.* **1998**, *168*, 163-168

<sup>144</sup> R. Agarwal, O. P. Katare, S. P. Vyas, *Int. J. Pharm.* **2001**, *228*, 43-52

<sup>145</sup> A. R. Menjoge, R. M. Kannan, D. A. Tomalia, *Drug Discovery Today* **2010**, *15*, 171-185

<sup>146</sup> a) U. Gupta, H. B. Agashe, A. Asthana, N. K. Jain, *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 649-658; b) T. Ooya, J. Lee, K. Park, *J. Controlled Release* **2003**, *93*, 121-127

<sup>147</sup> S. Iijima, *Nature* **1991**, *354*, 56-58

<sup>148</sup> R. H. Baughman, A. A. Zakhidov, W. A. Heer, *Science* **2002**, *297*, 787-792

<sup>149</sup> A. Bianco, K. Kostarelos, M. Prato, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 674-679



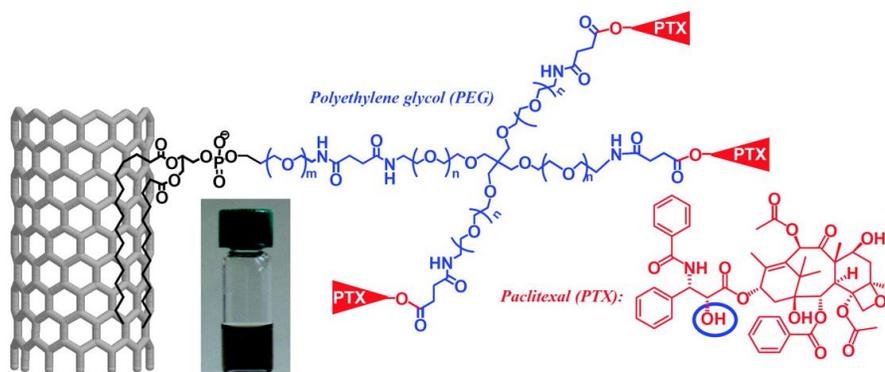


Figure 17 : Nanotubes de carbone fonctionnalisés avec des copolymères phospholipidiques-PEG conjugués au PTX

### 2.1.5.5 Les micelles

L'équipe Nanosciences du SCBM, à laquelle je suis rattaché, s'intéresse depuis une dizaine d'années au développement de formulations micellaires pour la délivrance de médicaments. Les micelles sont obtenues par auto-assemblage de molécules amphiphiles (constituées d'une partie hydrophile et d'une partie lipophile) qui forment des suspensions colloïdales nanométriques (de 5 à 50 nm, en général) en milieu aqueux. La formation des micelles résulte de la mise en commun des régions lipophiles, orientées vers l'intérieur de l'agrégat et formant un réservoir hydrophobe adapté à l'encapsulation des molécules organiques, alors que les têtes polaires s'orientent vers l'extérieur afin d'assurer l'interface avec le milieu aqueux. Les molécules encapsulées peuvent être des principes actifs thérapeutiques, comme l'oestradiol (Estrasorb<sup>®</sup>, formulation micellaire approuvée par la FDA en 2003<sup>153</sup>), ou des agents de contraste pour des applications diagnostiques<sup>154</sup>.

La concentration micellaire critique (CMC) correspond à la teneur en amphiphile à partir de laquelle la première micelle sphérique se forme. En dessous de la CMC, les amphiphiles sont dispersés en solution avec la formation d'une monocouche à la surface du liquide. Une augmentation progressive de la concentration en amphiphiles conduit à leur auto-assemblage pour former des micelles ( $C > CMC$ ) (Figure 18).

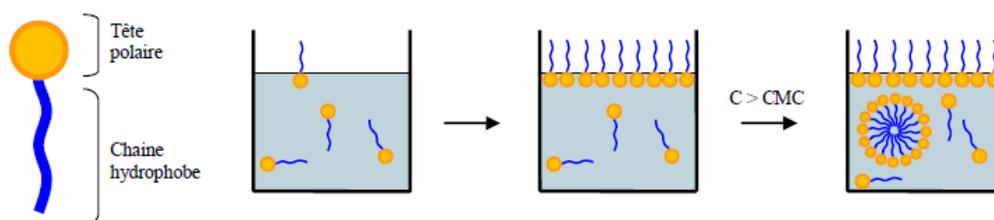


Figure 18 : Structure d'un amphiphile et la formation des micelles en fonction de la CMC

<sup>153</sup> V. P. Torchilin, *Pharm. Res.* **2006**, *24*, 1-16

<sup>154</sup> V. P. Torchilin, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2002**, *54*, 235-252

Ce phénomène est gouverné par des interactions faibles (interactions hydrophobes, forces de van der Waals) entre les chaînes hydrophobes au cœur de la micelle. À cela s'ajoute la diminution des répulsions entre les chaînes hydrophobes et le milieu aqueux, et la stabilité de l'ensemble de l'objet grâce aux têtes polaires orientées vers l'extérieur.

### 2.1.6 Nanomédicaments pour le traitement des cancers solides

Dans le cadre du traitement des tumeurs solides, les nanomédicaments en général, et les micelles en particulier, peuvent bénéficier de deux types de propriétés de ciblage du site pathologique : un ciblage tissulaire (passif) et un ciblage cellulaire (actif).

#### 2.1.6.1 Ciblage passif

Ce mode d'adressage repose sur l'effet EPR (*Enhanced Permeability and Retention*) qui engendre une accumulation progressive du médicament dans les foyers tumoraux. Dans un tissu sain, les jonctions intercellulaires au niveau de l'endothélium vasculaire sont suffisamment serrées pour empêcher les nanoparticules de diffuser hors des vaisseaux sanguins. En revanche, les tissus cancéreux sont irrigués par des vaisseaux sanguins imparfaits, issus d'une croissance en milieu inflammatoire, dont l'endothélium est lâche. Ce phénomène se traduit par la formation des pores de taille nanométrique (entre 200 et 600 nm)<sup>155</sup> qui permettent l'extravasation des nanomédicaments (Figure 19).

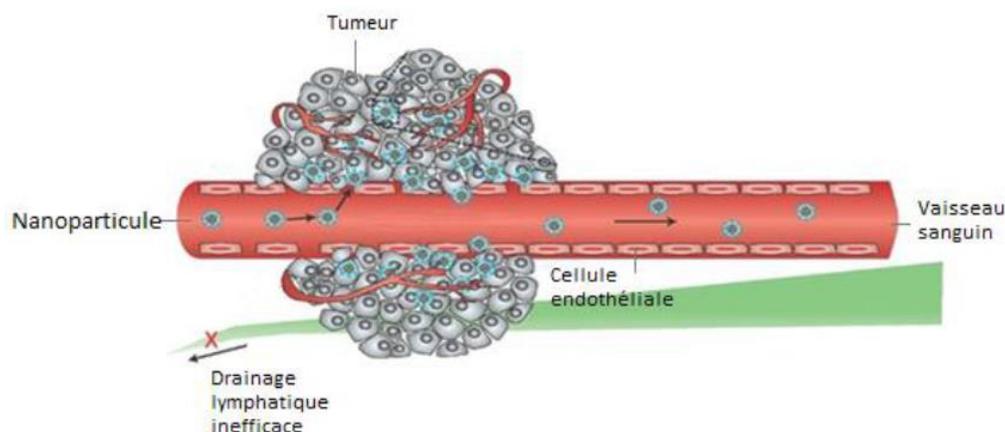


Figure 19 : Représentation schématique de l'effet EPR

Les molécules biologiquement actives embarquées dans les particules vont donc s'accumuler dans la zone tumorale afin d'y exercer leur activité thérapeutique. L'effet EPR optimal nécessite que les particules circulent dans le sang de façon prolongée afin de s'accumuler progressivement à chaque fois qu'elles passent à proximité du site tumoral. Ces objets doivent donc présenter des propriétés fonctionnelles (chimie de surface à caractère « furtif ») et morphologiques (taille et forme) permettant de ralentir leur

<sup>155</sup> S. K. Hobbs, W. L. Monsky, F. Yuan, W. G. Roberts, L. Griffith, V. P. Torchilin, R. K. Jain, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 4607-4612

élimination du flux sanguin, notamment en évitant l'action du système immunitaire. On sait, par exemple, que des particules de diamètre supérieur à 200 nm sont sujettes à une prise en charge plus rapide par les macrophages<sup>156</sup>, alors que des particules de diamètre inférieur à 6 nm passeront le filtre glomérulaire et seront rapidement éliminées par voie urinaire. La taille des particules influence également la biodistribution et la pénétration des nanomédicaments dans la cellule<sup>157</sup>.

### 2.1.6.2 Ciblage actif

Ce deuxième mode d'adressage repose sur une interaction entre des récepteurs surexprimés par les cellules cibles et des ligands greffés en surface du vecteur nanométrique. Autrement dit, il s'agit ici de fonctionnaliser la couche extérieure des nano-objets avec des molécules reconnues spécifiquement par les cellules à traiter. Ainsi, il est possible d'administrer les particules de manière ciblée vers les cellules cancéreuses qui surexpriment certains récepteurs ou protéines. On peut citer plusieurs techniques de fonctionnalisation :

- Des anticorps monoclonaux qui orientent les nanoparticules vers les cellules surexprimant un antigène spécifique.
- Des aptamères (oligonucléotides de 5 à 40 kDa) qui ont une sélectivité et affinité pour leur cible.
- Des ligands naturels comme l'acide folique, par exemple. La majorité des tissus cancéreux surexpriment les récepteurs à l'acide folique alors que ceux-ci sont peu présents dans les tissus sains. L'acide folique est une petite molécule, stable, non-immunogène qui conserve une bonne affinité pour ses récepteurs, même après sa conjugaison avec un principe actif ou un agent de contraste<sup>158</sup>.

## 2.2 Objectif du projet

Dans la continuité des travaux de notre équipe sur les formulations micellaires, nous nous sommes intéressés à la vectorisation des analogues d'épipodophyllotoxine par un ciblage passif. Pour ce faire, nous avons décidé d'apporter une région hydrophile sur la partie « nord » de la 4'-DMEP, et d'aménager sa partie « sud » par ajout d'une chaîne grasse. Le dérivé obtenu présente ainsi un caractère amphiphile, propice à son assemblage en micelles en solution aqueuse. Les objets auto-assemblés auront donc un cœur gras dans lequel un agent de contraste hydrophobe pourra être encapsulé, et une surface pégylée assurant l'interface avec le milieu. Le choix d'utiliser une chimie de surface de type PEG a été guidé par les bonnes propriétés de ces molécules, notamment en termes de biocompatibilité et d'immunogénicité. L'intérêt principal d'une telle approche est que la molécule biologiquement active fait partie intégrante

---

<sup>156</sup> J. Ogier, T. Arnault, E. Doris, *Future Med. Chem.* **2009**, *4*, 693-711

<sup>157</sup> R. A. Petros, J. M. DeSimone, *Nature Reviews Drug Discov.* **2010**, *9*, 615-627

<sup>158</sup> (a) A. Mansoori, K. Brandenburg, A. Shakeri-Zadeth, *Cancers* **2010**, *2*, 1911-1928; (b) G. L. Zwicke, G. A. Mansoori, C. J. Jeffery, *Nano Reviews* **2012**, *3*, 1-11

de la structure de l'amphiphile, ce qui exclut tout risque de relargage excessif ou intempestif du médicament. Par ailleurs, un taux d'incorporation important de la fraction thérapeutique par rapport à la fraction vectrice est assuré (il y a un domaine thérapeutique par unité amphiphile, Figure 20).

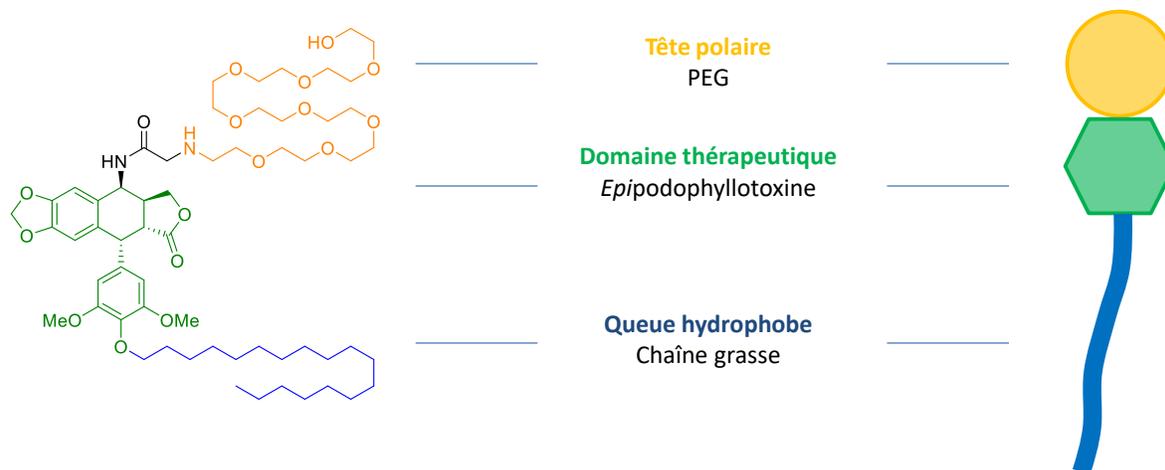


Figure 20 : Motif épipodophyllotoxine dans l'amphiphile (C<sub>18</sub>-ePodo-PEG<sub>400</sub>)

## 2.3 Synthèse et caractérisation de l'amphiphile

### 2.3.1 Synthèse

Sur la structure de la 4'-DMEP, deux points d'accroche « orthogonaux » étaient disponibles pour la mise en place des chaînes hydrophile et hydrophobe : l'alcool secondaire en position 4 et le phénol en position 4'. Nous avons souhaité introduire la partie grasse avant la partie hydrophile, pour limiter la manipulation peu aisée d'un dérivé pégylé.

Dans une première étape, l'alcool secondaire en position 4 a été transformé en groupement chloroacétamide par une réaction de Ritter<sup>159</sup>. Pour ce faire, la 4'-DMEP a été traitée avec une quantité catalytique d'acide sulfurique pour former le carbocation secondaire, immédiatement piégé par l'atome d'azote du chloroacétonitrile utilisé comme solvant (Schéma 54). Bien que le mécanisme implique la formation d'un carbocation, cette fonctionnalisation de 4'-DMEP a été réalisée avec une excellente stéréosélectivité puisque seul l'isomère  $\beta$  a été formé. Ceci s'explique par la structure quasi-plane des cycles ABCD, laissant le positionnement quasi-axial du cycle E guider l'approche du nucléophile par la face opposée.

<sup>159</sup> J. J. Ritter, P. P. Minieri, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4045-4048

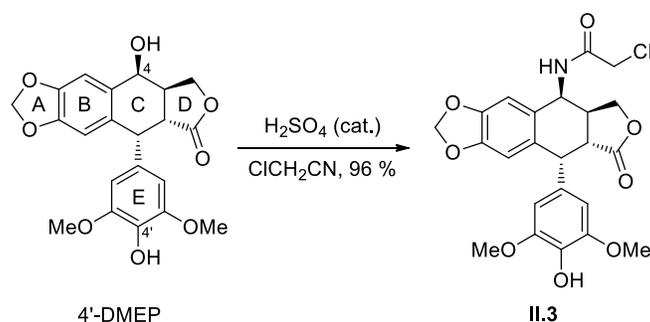
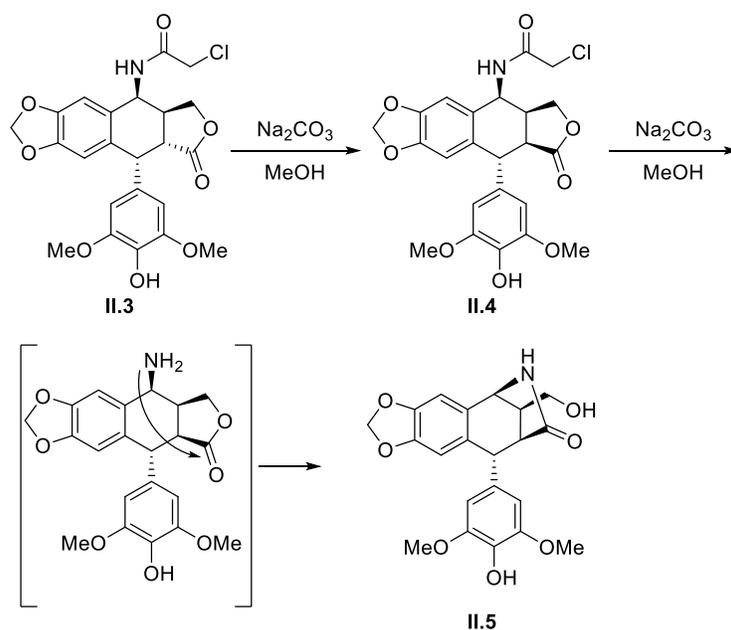


Schéma 54 : La fonctionnalisation de 4'-DMEP par la réaction de Ritter

La deuxième étape a consisté à accrocher la chaîne stéaryle par le biais de la fonction phénol en position 4'. Une *O*-alkylation en milieu légèrement basique a été écartée à cause d'une épimérisation rapide de **II.3** dans ces conditions. Au cours de sa thèse, Julien Alliot a montré qu'un traitement de **II.3** avec  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  dans le MeOH était suffisant pour épimériser la position 2. La micro-4'-DMEP **II.4** formée subissant ensuite une hydrolyse de la fonction amide suivie d'un réarrangement pour conduire au lactame **II.5** (Schéma 55)<sup>160</sup>.

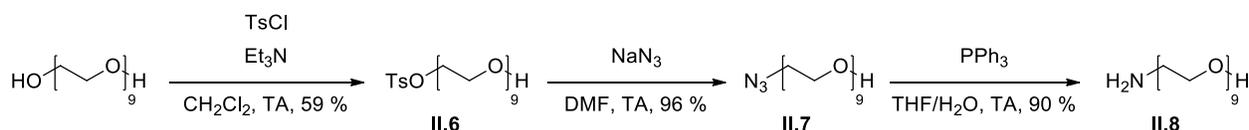
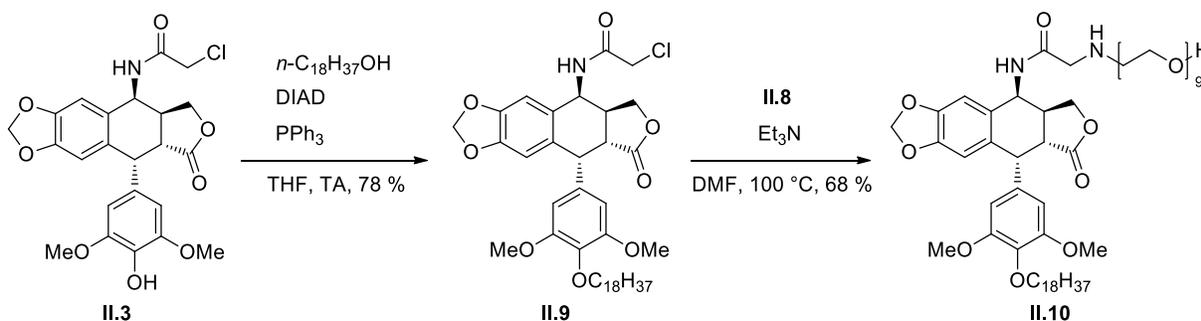

 Schéma 55 : Épimérisation de **II.3** suivie du réarrangement de **II.4** en milieu basique

Par conséquent nous avons opté pour la réaction de Mitsunobu<sup>161</sup> pour cette alkylation du phénol. Une concentration importante (1.0 M) a été nécessaire afin de compenser un manque de réactivité dû à l'encombrement stérique du phénol.

<sup>160</sup> J. Alliot, Thèse Université Paris-Sud XI, **2013**

<sup>161</sup> O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 23802382

La mise en place de la chaîne PEG a nécessité la synthèse du PEG-NH<sub>2</sub> en trois étapes à partir d'un PEG commercial (poids moléculaire 400) : Une mono tosylation suivie du déplacement du groupement tosylate par un azoture a conduit à l'azido alcool **II.7**. Une réduction de Staudinger<sup>162</sup> a ensuite permis d'isoler le PEG-NH<sub>2</sub> **II.8** propre (Schéma 56) et surtout d'éviter une purification par chromatographie sur gel de silice d'un PEG aminé. L'amphiphile **II.10** incorporant la 4'-DMEP a pu être obtenu avec un rendement de 68 %, par déplacement de l'atome de chlore du composé **II.9** par le PEG-NH<sub>2</sub> **II.8** en présence d'une base organique, en chauffant à 100 °C (Schéma 57).

Schéma 56 : Préparation du PEG **II.8**Schéma 57 : Alkylation du phénol et couplage avec **II.8**

### 2.3.2 Caractérisation

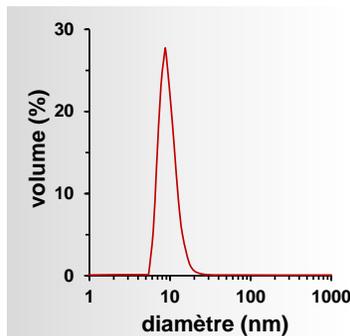
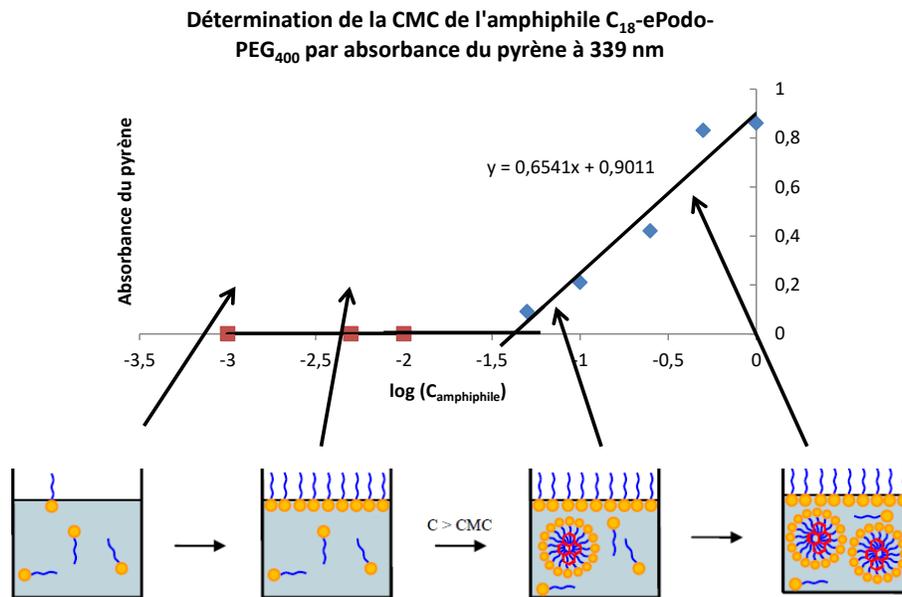
Nous avons évalué la CMC de notre amphiphile **II.10** par mesure de l'absorbance du pyrène en suspension dans les micelles. À une concentration inférieure à la CMC, les micelles ne sont pas encore formées et le pyrène est très peu solubilisé (la solubilité résiduelle dans l'eau pure du pyrène est de  $1.3 \times 10^{-5}$  g.L<sup>-1</sup>), soit une absorbance nulle. Une augmentation progressive de la concentration de l'amphiphile **II.10** entraîne une augmentation de l'absorbance UV reflétant la formation de micelles permettant de solubiliser le pyrène dans l'eau (Figure 21).

On peut tracer une courbe correspondant à la densité optique à 339 nm (maximum d'absorbance du pyrène) en fonction de la concentration en amphiphile (échelle logarithmique). La courbe obtenue est composée de deux droites dont le point d'intersection correspond à la CMC de l'amphiphile **II.10**, qui est de 42 mg.mL<sup>-1</sup>, soit 38 μM. Cela signifie qu'au-delà de cette concentration, les amphiphiles **II.10** s'auto-assemblent pour former des micelles.

La taille des nanoparticules a été mesurée par diffusion dynamique de la lumière (DLS, de l'anglais *Dynamic Light Scattering*). Cette technique est particulièrement adaptée à des particules dont la taille

<sup>162</sup> H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635-646

varie du micron au nanomètre. En l'occurrence, le diamètre des micelles obtenues par auto-assemblage de **II.10** dans l'eau a été mesuré à 8 nm (Figure 22).



Enfin, la charge de surface (potentiel zéta) des micelles a été évaluée. Une valeur quasi nulle ( $+ 0.3 \pm 1.2$  mV) a été mesurée, ce qui reflète une surface non chargée, en bon accord avec la présence de chaînes PEG.

### 2.3.3 Essais biologiques

#### 2.3.3.1 Évaluation *in vitro*

Nous avons, dans un premier temps, vérifié que les micelles C<sub>18</sub>-ePodo-PEG<sub>400</sub> pénétraient bien dans les cellules. Pour ce faire, nous avons utilisé le cœur de la micelle **II.10** pour encapsuler un fluorophore, le DiO. Ce dernier peut être excité à 484 nm pour émettre à 501 nm, ce qui nous a permis de suivre les

micelles *in vitro*, après incubation avec des cellules cancéreuses de lignée U-937<sup>163</sup>. L'internalisation des micelles a été évaluée par cytométrie en flux (FACS, de l'anglais *Fluorescence-Activated Cell Sorting*) (Figure 23). Il est possible, par cette technique, de quantifier la quantité de fluorophore internalisé, et donc par extension la quantité de micelles dans les cellules, en suivant l'intensité du signal. Les résultats obtenus ont montré que nos micelles entrent rapidement dans les cellules, avec une internalisation maximale après environ 5 h d'incubation.

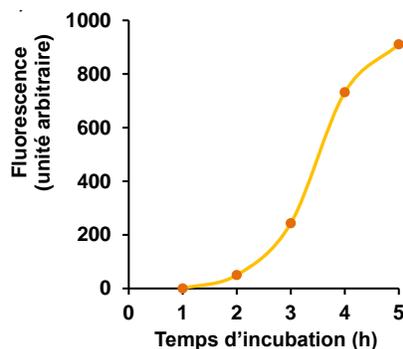


Figure 23 : Internalisation cellulaire de la micelle C<sub>18</sub>-ePodo-PEG<sub>400</sub> dans des cellules de lignée U-937

Afin de vérifier si le potentiel thérapeutique de l'épipodophyllotoxine est bien conservé dans la formulation micellaire, nous avons testé la micelle **II.10** sur la ligné cellulaire A-431 avec le Taxol® utilisé comme référence. La valeur obtenue pour l'IC<sub>50</sub> de **II.10** est de 9 µM contre 20 µM pour le Taxol® (Figure 24), ce qui nous a encouragé à poursuivre nos études biologiques.

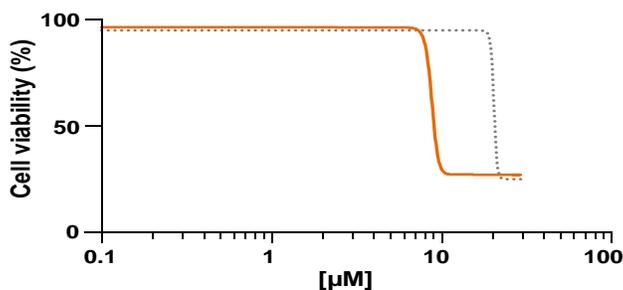


Figure 24 : Mesure de la toxicité de l'amphiphile C<sub>18</sub>-ePodo-PEG<sub>400</sub> (courbe orange) et du Taxol® (courbe grise) sur la lignée cellulaire A-431

### 2.3.3.2 Evaluation *in vivo*

Une fois les tests *in vitro* réalisés, nous avons étudié le comportement *in vivo* des micelles pour évaluer leur propension à effectivement cibler et s'accumuler dans les foyers tumoraux par effet EPR. Pour cela, les micelles ont été chargées avec un fluorophore adapté à leur détection dans un animal entier, le DiR, dont les spectres d'émission et d'absorption sont décalés vers l'infrarouge (750 et 780 nm pour les

<sup>163</sup> J. P. Annereau, V. Brel, C. Dumontet, Y. Guminski, T. Imbert, M. Broussas, S. Vispé, S. Bréand, N. Guilbaud, J. M. Barret, C. Bailly, *Leukemia Res.* **2010**, *34*, 1383-1389

longueurs d'onde d'excitation et d'émission, respectivement). Ce fluorophore facilite le suivi par imagerie optique *in vivo* puisque les tissus biologiques n'absorbent pas dans cette fenêtre de longueur d'onde. La solution de micelles a été injectée par voie intraveineuse à des souris xénotransplantées dans la zone dorsale avec des cellules de cancer du sein humain (MDA-MB-231). La vectorisation de **II.10** a été suivie en temps réel par tomographie optique diffuse (FDOT, de l'anglais *Fluorescence Diffuse Optical Tomography*). L'accumulation est effective au bout de trois heures et la fluorescence atteint son niveau optimal 24 h après injection. Le contraste tissu cancéreux/tissu sain (jambe de la souris prise comme référence) croît progressivement et atteint sa valeur maximale 48 h après injection. Avec un signal 4 fois plus intense que dans le reste du corps (Figure 25), la tumeur est alors nettement visible par imagerie de fluorescence en temps réel sur animal entier.

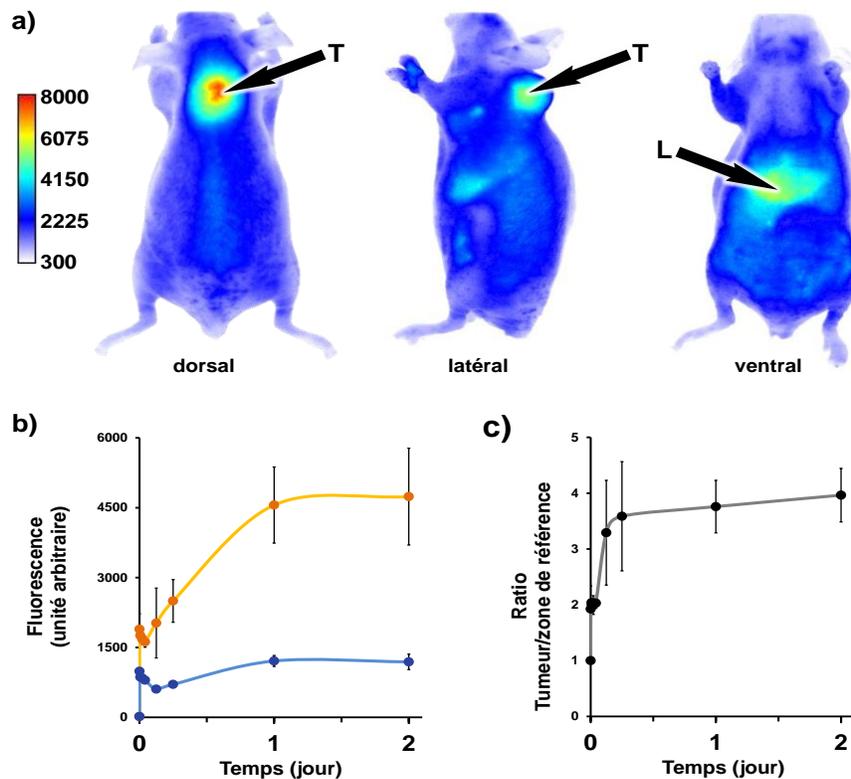


Figure 25 : a) Imagerie par fluorescence *in vivo* de la micelle C<sub>18</sub>-ePodo-PEG<sub>400</sub> après injection intraveineuse à des souris xénotransplantées avec des cellules MDA-MB-231 ; b) Evolution de la fluorescence (courbe orange) par rapport à la zone de référence (jambe, courbe bleue) ; c) Rapport des signaux de fluorescence entre la tumeur et la zone de référence en fonction du temps.

Pour permettre une analyse plus fine de la biodistribution de la micelle **II.10**, les souris ont été sacrifiées afin de collecter leurs organes, 24 h après injection. La fluorescence a été retrouvée de manière intense dans le foie et la rate, organes connus pour l'accumulation des particules nanométriques, puis également dans les reins, les glandes salivaires et les poumons (Figure 26). Il est intéressant de noter que la

fluorescence de la tumeur est comparable à celle du foie qui est habituellement le siège d'une accumulation largement supérieure à celle des autres organes.

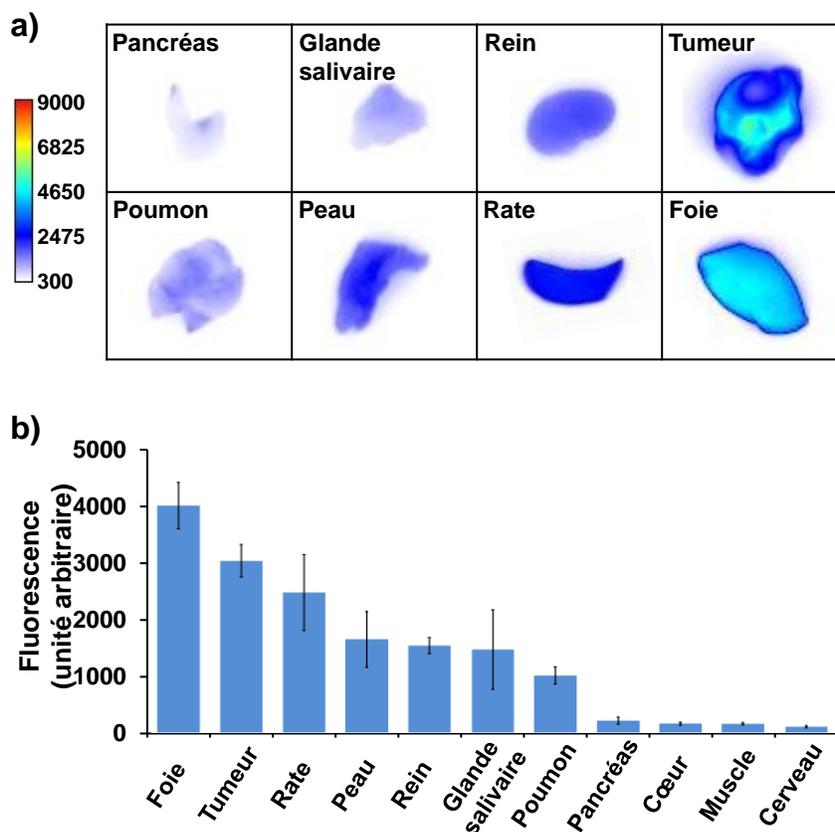


Figure 26 : a) Imagerie par fluorescence de différents organes de la souris 48 h après injection intraveineuse de micelles C<sub>18</sub>-ePodo-PEG<sub>400</sub> ; b) Quantification de la fluorescence des différents organes en tenant compte du phénomène l'autofluorescence.

La micelle **II.10** présentant des propriétés de ciblage spécifique de la tumeur, nous nous sommes intéressés à sa faculté à induire la régression tumorale. Pour ce faire, les micelles ont été injectées de façon régulière pendant plusieurs semaines à des souris xénogreffées. L'évolution du volume des tumeurs a été suivie par mesure au pied à coulisse. Les résultats obtenus avec les micelles **II.10** ont été comparés aux résultats obtenus avec deux témoins : un témoin négatif (souris recevant du sérum physiologique) et un témoin positif (souris recevant un traitement à l'étoposide). Malheureusement, nous n'avons pas constaté l'activité thérapeutique attendue mais le phénomène opposé, c'est-à-dire une croissance du volume de la zone tumorale. Pour l'instant, nous ne sommes pas capables d'expliquer ce phénomène, et des études complémentaires seraient nécessaires afin de déterminer si la structure du vecteur peut être modifiée pour en améliorer les propriétés thérapeutiques.

## 2.4 Conclusion et perspectives

Dans la continuité des travaux de notre équipe sur l'encapsulation et la vectorisation des principes actifs avec des micelles, nous avons synthétisé un amphiphile portant le motif PEG<sub>400</sub> permettant de rendre le nano-objet furtif. Cela confère aux nanoparticules un temps de circulation sanguin plus important, donc une accumulation passive sélective vis-à-vis des tissus inflammatoires. Les micelles ont été évaluées *in vitro* (sur lignées cellulaires cancéreuses) et *in vivo* (sur des souris porteuses de tumeurs). Les résultats obtenus montrent une accumulation efficace dans les foyers tumoraux mais également, et contre toute attente, une croissance du volume de la zone tumorale.

Pour expliquer le manque d'activité thérapeutique *in vivo*, on peut imaginer que la chaîne stéaryle joue un rôle délétère dans l'interaction avec la cible biologique. En effet, la molécule F14512 qui est actuellement en phase I d'essais cliniques ne porte qu'un groupement spermine en position 4 alors que la fonction phénol 4' reste libre. Notre chaîne grasse contribue probablement à la perte d'efficacité thérapeutique *in vivo*, d'où l'absence de régression tumorale observée (reste à comprendre pourquoi l'activité biologique est conservée *in vitro*). Par conséquent, nous envisageons de mettre en place une fonction ester, plus prompte à être clivée dans les milieux biologiques, en lieu et place de l'éther phénolique (Schéma 58).

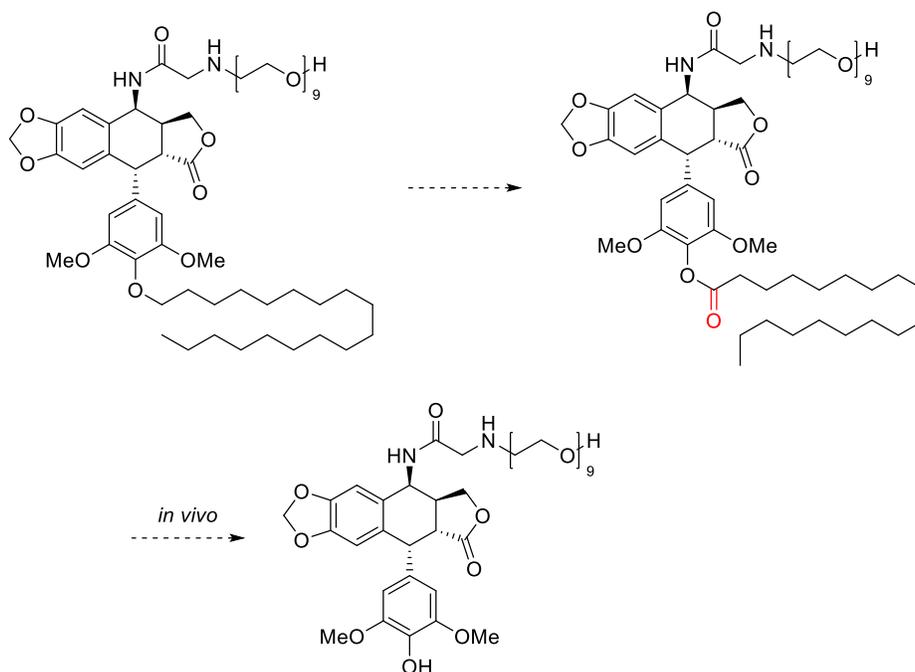


Schéma 58 : Perspective de la modification de C<sub>18</sub>-ePodo-PEG<sub>400</sub> afin de libérer l'épipodophyllotoxine *in vivo*

# Chapitre 3 : Étude de la réactivité des époxydes en milieu basique fort



### 3.1 Présentation de la réactivité des époxydes

Les époxydes sont des intermédiaires versatiles en synthèse organique de par leur tension cyclique élevée. Cette tension intrinsèque est à l'origine d'une réactivité particulière (notamment vis-à-vis de substitutions nucléophiles) qui autorise différentes transformations pour la création de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome. Les époxydes sont des composants encore plus intéressants en synthèse depuis l'avènement de méthodes d'époxydation asymétrique par Sharpless<sup>164</sup>, Jacobsen<sup>165</sup> ou Shi<sup>166</sup> qui permettent d'obtenir des composés optiquement actifs.

Il existe une réactivité des époxydes qui est moins connue, à savoir la métallation directe de l'hétérocycle oxygéné. En effet, les protons portés en  $\alpha$  d'un époxyde présentent un caractère acide (pKa d'environ 30) et peuvent être déprotonés par une base forte telle que des organolithiens ou des amidures de lithium. La première observation d'une transformation passant par un époxyde- $\alpha$ -lithié a été réalisée en 1958 par Cope *et al.* lorsqu'ils ont traité l'époxyde **III.1** avec du phényllithium<sup>167</sup>. Le produit isolé présente une bande d'absorption IR correspondant à un groupement carbonyle et sa structure a été attribuée à la cétone cyclique  $\alpha,\beta$ -insaturée **III.2** (Schéma 59). Cette dernière résulte d'une  $\beta$ -élimination de l'époxyde  $\alpha$ -métallé. Le champ d'application de cette méthodologie a par la suite été exploré plus en détail par le même groupe<sup>168</sup>.

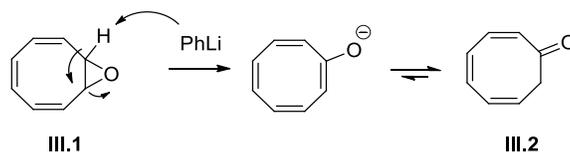


Schéma 59 :  $\alpha$ -lithiation de l'époxyde et l'isomérisation de l'époxyde **III.1a** en milieu basique fort

Ce type d'isomérisation a également été étudié par Crandall *et al.* qui ont traité le substrat *trans*-di-*tert*-butyléthylène oxirane **III.3** avec du *tert*-butyllithium (Schéma 60). Les auteurs ont observé la formation de

<sup>164</sup> (a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976; (b) R. A. Johnson, K. B. Sharpless, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **1993**

<sup>165</sup> (a) W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801-2803; (b) E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-7064; (c) R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7345-7348; (d) Revue: E. M. McGarrigle, D. G. Gilheany, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1563-1602

<sup>166</sup> (a) Y. Tu, Z. -X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806-9807; (b) Revue: Y. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488-496

<sup>167</sup> A. C. Cope, B. D. Tiffany, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4158-4161

<sup>168</sup> (a) A. C. Cope, P. A. Trumbull, E. R. Trumbull, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2844-2849; (b) A. C. Cope, H. -H. Lee, H. E. Petree, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2849-2852; (c) A. C. Cope, M. Brown, H. E. Petree, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2852-2855; (d) A. C. Cope, M. Brown, H. -H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2855-2859. (e) A. C. Cope, J. K. Heeren, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3125-3129

trois produits dans des proportions variables et dont les structures ont été attribuées à la cétone **III.4** et à un cyclopropyl carbinol (mélange de deux diastéréoisomères **III.5** et **III.5'**)<sup>169</sup>.

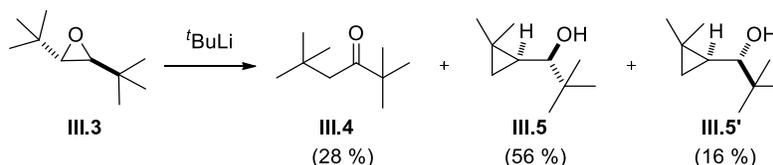


Schéma 60 : Réactivité du *trans*-di-*tert*-butyléthylène oxirane en présence de *t*BuLi

Alors que la formation de la cétone **III.4** pourrait résulter d'un mécanisme analogue à celui proposé par Cope ( $\alpha$ -métallation et  $\beta$ -élimination, *cf.* ci-dessus), les cyclopropyl carbinols découlent d'un autre chemin réactionnel qui implique un intermédiaire de type carbénoïde. Même si la déprotonation par *t*BuLi engendre effectivement l'espèce lithiée **III.3a**, celle-ci est en équilibre avec un alcoxy-carbénoïde **III.3b** qui résulte d'une  $\alpha$ -élimination avec ouverture de l'oxirane. Ce carbénoïde va s'insérer dans une des liaisons C-H du groupement *tert*-butyl adjacent de manière non stéréospécifique pour mener aux deux isomères **III.5** et **III.5'** (Schéma 61).

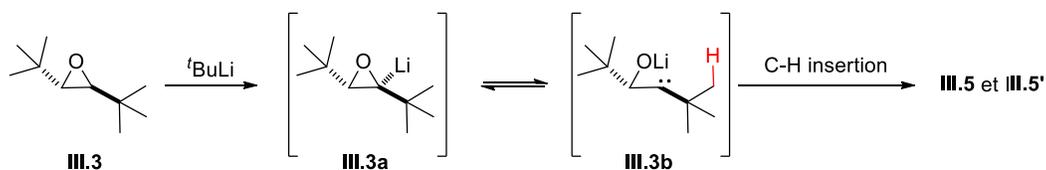


Schéma 61 : Mécanisme de la formation du cyclopropyl carbinol **III.5** et **III.5'** à partir de **III.3**

Un autre exemple intéressant a été décrit dans le même article et implique l'époxy-alcène **III.6** traité par *t*BuLi. Crandall observe ici trois produits de réaction : le cyclopropyl alcool **III.7**, l'alcool oléfinique **III.8** mais surtout le diène **III.9**. La formation de **III.7** peut être rationalisée par une cyclopropanation intramoléculaire du carbénoïde **III.6a**, celle de **III.8** par l'addition nucléophile de l'organolithié sur carbone terminal de l'époxyde, mais la formation du diène **III.9** est plus intrigante. Selon les auteurs, ce produit résulte d'un mécanisme de type insertion-élimination avec l'insertion du carbénoïde dans la liaison carbone-lithium du *t*BuLi suivie d'une élimination de  $\text{Li}_2\text{O}$  au niveau de l'intermédiaire **III.6b** (Schéma 62)<sup>169</sup>.

<sup>169</sup> J. K. Crandall, L. -H. C. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4526-4527

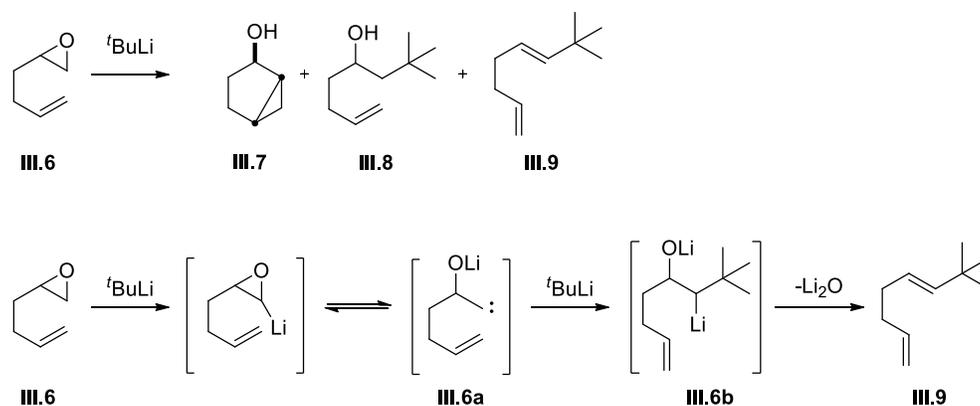


Schéma 62 : Mécanisme proposé pour la formation du diène III.9

Depuis les travaux initiaux de Cope et de Crandall, les époxydes  $\alpha$ -métallés ont été plus largement étudiés dans la littérature et leur réactivité mise à profit essentiellement dans quatre types de transformations<sup>170</sup> :

- i) en tant que nucléophiles ;
- ii) en tant que carbénoïdes avec insertion dans une liaison C=C<sup>171</sup> ;
- iii) insertion dans une liaison C-H<sup>172</sup> ;
- iv) insertion dans la liaison R-Li.

### 3.1.1 Epoxydes $\alpha$ -métallés comme nucléophiles

Malgré l'instabilité de l'époxyde  $\alpha$ -lithié qui conduit généralement à un alcoxy-carbène par  $\alpha$ -élimination (Schéma 61), il est néanmoins possible de piéger cet intermédiaire à basse température et donc de s'en servir en tant que nucléophile. Pour ce faire, il est indispensable de générer l'anion à très basse température et de le stabiliser avec des ligands bidentés. Cette stratégie a été employée par Pfaltz qui a généré l'espèce  $\alpha$ -lithiée par une réaction de transmétallation étain-lithium à  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  en présence de TMEDA<sup>173</sup>. L'oxirane lithié a pu être piégé par des cétones ou des aldéhydes pour conduire à des époxy-alcools polysubstitués. Une méthode plus directe qui ne nécessite pas l'installation du dérivé stannate a été développée par Hodgson et consiste à utiliser des ligands diamines pour accélérer la déprotonation de l'époxyde et minimiser la décomposition de l'oxirane lithié<sup>174</sup> (Schéma 63). Le même type de transformation peut être conduit à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  lorsque l'électrophile (*e.g.* TMSCl) est ajouté concurremment avec l'oxirane sur de l'amidure de tétraméthylpipéridine de lithium (LiTMP)<sup>175</sup>. L'utilisation des amines chirales

<sup>170</sup> Revues: (a) D. M. Hodgson, P. G. Humphreys, S. P. Hughes, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 269-279; (b) D. M. Hodgson, C. D. Bray, P. G. Humphreys, *Synlett* **2006**, 1-22

<sup>171</sup> H. Lebel, J. -F. Marcoux, C. Molinaro, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050

<sup>172</sup> H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861-2903

<sup>173</sup> P. Lohse, H. Loner, P. Acklin, F. Sternfeld, A. Pfaltz, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 615-618

<sup>174</sup> (a) D. M. Hodgson, S. L. M. Norsikian, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 461-463; (b) D. M. Hodgson, N. J. Reynolds, S. J. Coote, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4187-4189

<sup>175</sup> D. M. Hodgson, N. J. Reynolds, S. J. Coote, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7895-7897

permet éventuellement d'effectuer une déprotonation asymétrique pour conduire aux époxydes substitués optiquement actifs à partir de substrats de symétrie méso (Schéma 64)<sup>176</sup>.

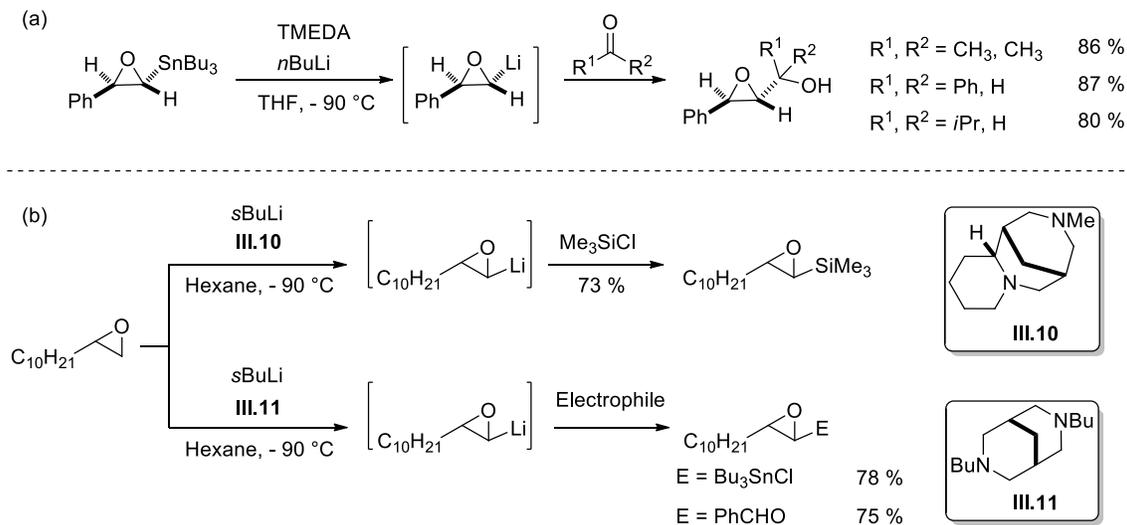


Schéma 63 : Génération de l'oxirane lithié par transmétallation Sn-Li (a) et par déprotonation en présence d'un ligand diamine (b)

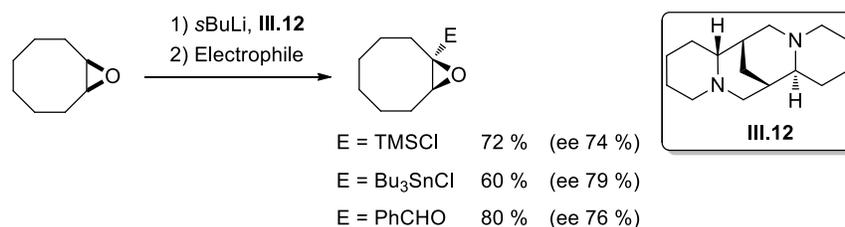


Schéma 64 : Désymétrisation d'époxydes méso avec des ligands chiraux

### 3.1.2 Epoxydes $\alpha$ -métallés et insertion carbénoïde dans une liaison C=C

Une des réactivités des carbènes largement employée en synthèse organique est la réaction de cyclopropanation<sup>171</sup>. En effet cette transformation à l'aide de carbénoïdes métalliques (par exemple la réaction de Simmons-Smith avec Et<sub>2</sub>Zn/CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub><sup>177</sup> ou la décomposition de dérivés diazotés catalysée par des métaux de transition<sup>178</sup> tels le rhodium ou le cuivre) fait partie des méthodes efficaces pour accéder à des molécules complexes<sup>179</sup>. Comme déjà évoqué plus haut, ce même type de réactivité peut être observé

<sup>176</sup> (a) D. M. Hodgson, E. Gras, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2376-2378; (b) D. M. Hodgson, T. J. Buxton, I. D. Cameron, E. Gras, E. H. M. Kirton, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4293-4301

<sup>177</sup> H. E. Simmons, T. L. Cairns, S. A. Vladuchick, C. M. Hoiness, *Org. React.* **1973**, *20*, 1-131

<sup>178</sup> A. Padwa, K. E. Krumpke, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5385-5453

<sup>179</sup> (a) D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, D. -S. Su, T. Kamenecka, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073-10092; (b) J. Cossy, S. Bouzbouz, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5091-5094; (c) C. Meyers, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 694-696; (d) E. J. Corey, G. Wess, Y. B. Xiang, A. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4717-4718; (e) J. R. Falck, B. Mekonnen, J. Yu, J. -Y. Lai, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6096-6097

avec des carbénoïdes dérivés d'époxydes, tel que démontré par exemple par l'équipe de Hodgson avec des époxydes terminaux non activés<sup>180</sup>. L'utilisation d'un partenaire lithié encombré (LiTMP) est nécessaire afin de privilégier la cyclopropanation par rapport à la réaction d'alkylation réductrice. Malgré une chimiocompatibilité limitée des bases organolithiées, cette méthodologie a pu être appliquée à la synthèse totale du (-)-cubebol<sup>181</sup> et à celle de la photo-mycolactone<sup>182</sup> (Schéma 65).

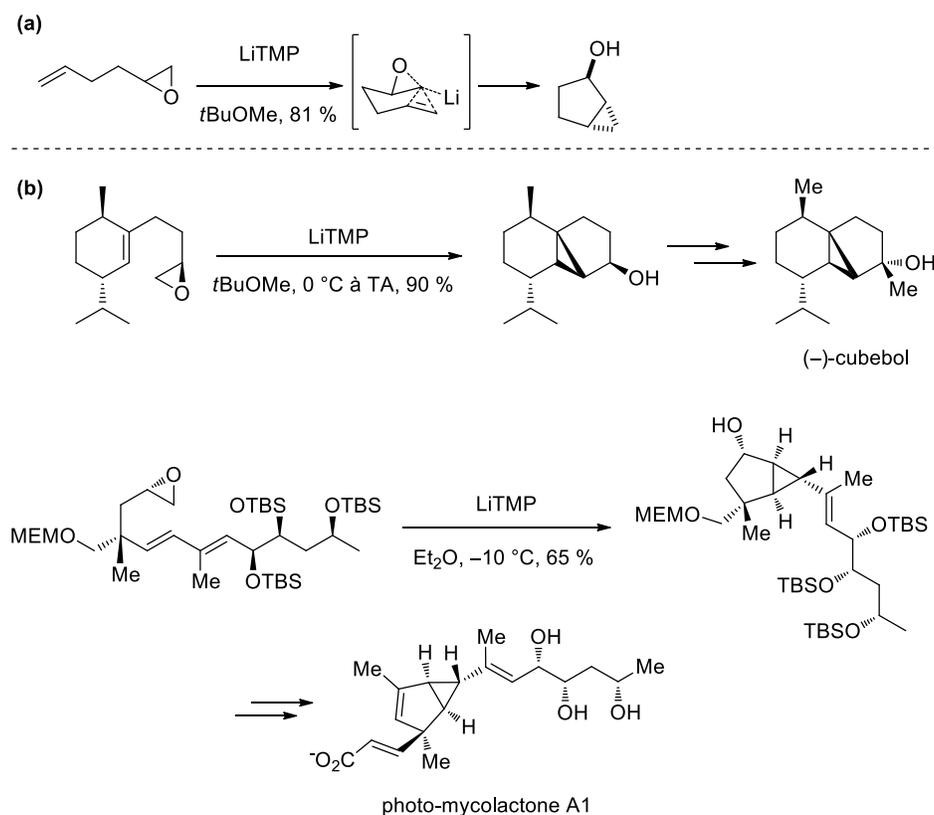


Schéma 65 : Insertion du carbénoïde dans une liaison C=C (a) et applications en synthèse totale (b)

### 3.1.3 Epoxydes $\alpha$ -métallés et insertion d'un carbénoïde dans une liaison C-H

La fonctionnalisation sélective des liaisons C-H représente une approche versatile afin d'accéder à des molécules complexes. Parmi les différents processus, l'insertion de carbénoïdes métalliques dans des liaisons C-H a connu un essor particulier<sup>183</sup> et les carbénoïdes dérivés d'époxydes présentent le même type de réactivité (cf. Schéma 60). Par exemple, Boeckman a décrit en 1977 le réarrangement de l'époxy-cyclooctane **III.13** en alcool bicyclique **III.14** par traitement avec *n*BuLi (3 équiv.)<sup>184</sup>. L'époxyde  $\alpha$ -lithié évolue par une insertion C-H transannulaire pour créer une nouvelle liaison carbone-carbone. En

<sup>180</sup> (a) D. M. Hodgson, Y. K. Chung, J. -M. Paris, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8664-8665; (b) D. M. Hodgson, Y. K. Chung, I. Nuzzo, G. Freixas, K. K. Kuliliewicz, E. Cleator, J. -M. Paris, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4456-4462

<sup>181</sup> D. M. Hodgson, S. Salik, D. J. Fox, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2157-2168

<sup>182</sup> X. Li, V. S. Babu, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3220-3224

<sup>183</sup> H. M. L. Davies, J. R. Manning, *Nature* **2008**, *451*, 417-424

<sup>184</sup> R. K. Boeckman, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4281-4284

employant une amine chirale (par exemple la (-)-spartéine), Hodgson a pu transposer cette transformation en version asymétrique (Schéma 66)<sup>185</sup>.

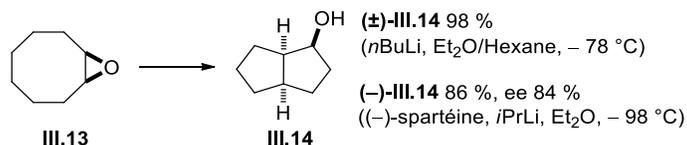


Schéma 66 : Réarrangement transannulaire de III.13 par insertion C-H du carbénoïde

Cette désymétrisation énantiosélective, suivie d'une insertion C-H, a été appliquée à la synthèse énantiosélective du (-)-xialenon A<sup>186</sup>. L'époxy-éther III.15 a été soumis aux conditions mises au point ci-dessus (*i*PrLi, (-)-isospartéine III.16) pour conduire au composé bicyclique III.17 avec trois positions fonctionnalisables. L'interconversion de ces trois groupements fonctionnels ainsi que l'introduction d'un groupement allyle ont permis d'obtenir le produit cible sans aucune érosion de l'information chirale (Schéma 67).

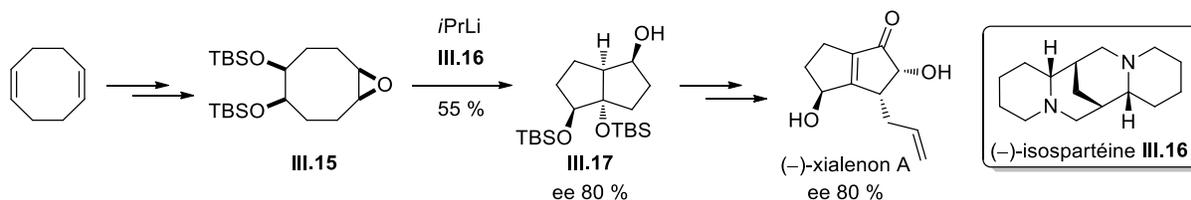
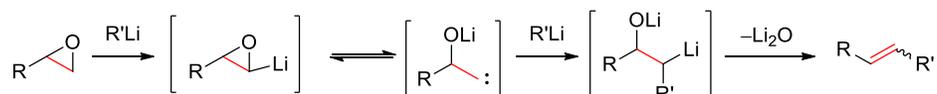


Schéma 67 : Synthèse du (-)-xialenon A par  $\alpha$ -métallation asymétrique/C-H insertion de l'époxyde méso III.15

### 3.1.4 Insertion d'un carbénoïde dans une liaison R-Li

Comme présenté dans la partie introductive de ce chapitre, la fonction époxyde constitue une alternative intéressante pour accéder à des alcènes substitués selon un processus séquentiel en trois temps : i) métallation de l'époxyde, ii) insertion du carbénoïde dérivé de l'époxyde dans la liaison R-Li de l'organolithien présent en excès, et iii) élimination de Li<sub>2</sub>O<sup>187</sup> (

Schéma 68). Ce processus correspond formellement à une réaction d'alkylation réductrice de l'époxyde.



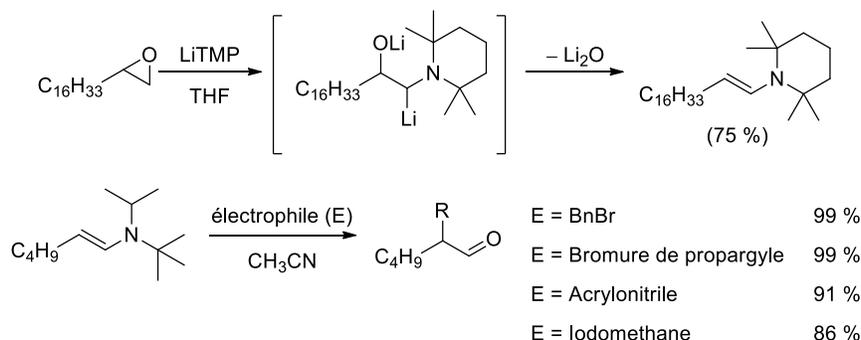
<sup>185</sup> (a) D. M. Hodgson, G. P. Lee, *Chem. Commun.* **1996**, 1015-1016; (b) D. M. Hodgson, G. P. Lee, R. E. Marriott, A. J. Thompson, R. Wisedale, J. Witherington, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2151-2161; (c) D. M. Hodgson, I. D. Cameron, M. Christlieb, R. Green, G. P. Lee, L. A. Robinson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2161-2174; (d) D. M. Hodgson, I. D. Cameron, *Org. Lett.* **2001**, 3, 441-444

<sup>186</sup> (a) D. M. Hodgson, J.-M. Galano, M. Christlieb, *Chem. Commun.* **2002**, 2436-2437; (b) D. M. Hodgson, J.-M. Galano, M. Christlieb, *Tetrahedron* **2003**, 59, 9719-9728

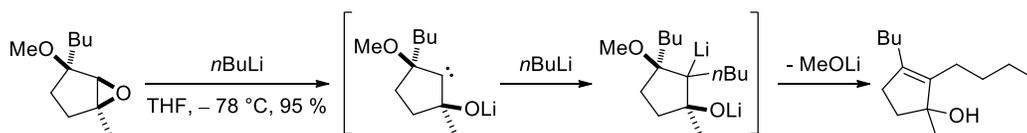
<sup>187</sup> E. Doris, L. Dechoux, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7943-7946

**Schéma 68 : Alkylation réductrice d'époxydes par une base organolithiée**

Outre les alkyllithiums, les amidures de lithium peuvent également réagir avec les époxydes selon le même principe d'insertion/élimination. Cela a été démontré par l'équipe de Hodgson qui a utilisé LiTMP comme base pour la déprotonation de l'oxirane dans le THF. L'époxyde métallé peut ensuite réagir par insertion du carbénoïde dans la liaison N-Li pour conduire à l'énamine correspondante. Différentes énamines ont été produites en fonction de la base azotée utilisée. Ces dernières peuvent ensuite être alkylées avec des électrophiles variés<sup>188,189</sup> (Schéma 69).


**Schéma 69 : réactivité des époxydes en présence d'amidures de lithium et alkylation des énamines correspondantes**

Lorsque le substrat oxirane de départ porte une fonction éther adjacente au groupement époxyde, une insertion de la base organolithiée (*n*BuLi dans ce cas) dans l'espèce carbénoïde est suivie, non pas de l'élimination de Li<sub>2</sub>O, mais de l'éther proximal (sous la forme de MeOLi par exemple). Les alcools allyliques produits par cette méthode sont obtenus régiosélectivement<sup>190</sup> (Schéma 70).


**Schéma 70 : Alkylation réductrice d'α-époxy-éthers par des dérivés organolithiés**

<sup>188</sup> (a) D. M. Hodgson, C. D. Bray, N. D. Kindon, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6870-6871; (b) D. M. Hodgson, C. D. Bray, N. D. Kindon, N. J. Reynolds, S. J. Coote, J. M. Um, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1019-1028

<sup>189</sup> Pour l'alkylation asymétrique via l'énolate masqué sous forme d'époxyde, voir : D. M. Hodgson, N. S. Kaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9958-9960

<sup>190</sup> L. Dechoux, E. Doris, C. Miokowski, *Chem. Commun.* **1996**, 549-550

## 3.2 Objectif de l'étude

La réaction des  $\alpha$ -époxy-éthers en présence d'une base forte organolithiée n'a été que très peu étudiée dans la littérature puisque seule deux équipes ont contribué à cette thématique, celle de Mioskowski<sup>190,191</sup> et celle de Hodgson<sup>192</sup>. Nous nous sommes donc proposé d'explorer plus en détail le comportement de quelques substrats incorporant ce type de motif, afin d'essayer d'identifier une réactivité particulière et de nouvelles transformations potentiellement utiles en synthèse organique.

### 3.2.1 Réactivité des $\alpha$ -époxy-cyanhydrines en présence d'une base organolithiée

L'objectif ici est d'introduire en alpha du groupement époxyde, outre une fonction éther qui pourra servir de groupement partant après insertion du carbénoïde dans R-Li, un groupement nitrile. Si le processus est opérant, nous devrions pouvoir accéder grâce à la réaction d'alkylation réductrice à des composés de type alcools allyliques substitués et fonctionnels. En effet, la métallation de l'époxyde devrait conduire à un carbénoïde intermédiaire dont l'insertion dans R-Li et la  $\beta$ -élimination de l'éther généreront un motif nitrile  $\alpha,\beta$ -insaturé et hydroxylé (Schéma 71).

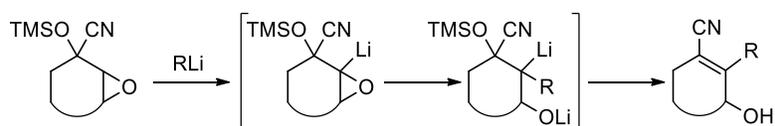
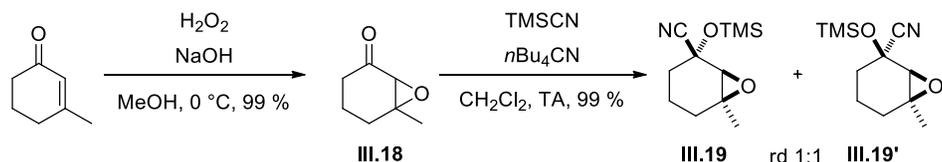


Schéma 71 : Réactivité souhaitée des  $\alpha$ -époxy-cyanhydrines en présence d'une base organolithiée

Notre substrat époxy-éther de départ **III.18** a été préparé en deux étapes à partir de la 3-mécyclohexenone qui a été dans un premier temps époxydée avec  $\text{H}_2\text{O}_2$  en milieu alcalin. L'époxy-cétone **III.18** est obtenue avec un rendement quantitatif. La fonction cétone est ensuite transformée en cyanhydrine silylée par action de  $\text{TMSCN}$ <sup>193</sup>. Il est à noter que l'éther de cyanhydrine **III.19** a été isolé sous forme d'un mélange de deux diastéréomères dans rapport de 1:1 (Schéma 72).



<sup>191</sup> (a) E. Doris, L. Dechoux, C. Mioskowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12700-12704; (b) C. Agami, L. Dechoux, E. Doris, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4071-4074; (c) L. Dechoux, C. Agami, E. Doris, C. Mioskowski, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *21*, 4107-4110

<sup>192</sup> (a) D. M. Hodgson, M. A. H. Stent, F. X. Wilson, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3401-3403; (b) D. M. Hodgson, M. A. H. Stent, R. S. Paton, F. X. Wilson, *Heterocycles* **2012**, *84*, 625-635; (c) D. M. Hodgson, M. A. H. Stent, B. Stefane, F. X. Wilson, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1139-1150; (d) D. M. Hodgson, C. R. Maxwell, T. J. Miles, E. Paruch, M. A. H. Stent, I. R. Matthews, F. X. Wilson, J. Witherington, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4313-4316; (e) D. M. Hodgson, M. A. H. Stent, F. X. Wilson, *Synlett* **2002**, *10*, 1445-1453

<sup>193</sup> A. Aljarilla, R. Córdoba, A. G. Csaky, I. Fernández, F. L. Ortiz, J. Plumet, G. R. Gómez, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *17*, 3969-3976

## Schéma 72 : Préparation de la cyanhydrine silylée III.19

Ce substrat a ensuite été traité par des bases organolithiées dont *n*BuLi dans différentes conditions. Cependant, le traitement de **III.19** avec un excès de *n*BuLi à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  conduit systématiquement à la formation d'un mélange complexe de produits que nous n'avons pas pu d'identifier. Lorsque nous remplaçons le *n*BuLi par MeLi, nous observons cette fois une réaction plus propre mais dont le produit n'est pas l'hydroxy-nitrile  $\alpha,\beta$ -insaturé attendu mais un diol **III.20**. La formation de ce diol peut être rationalisée par la déprotection de l'éther silylé par MeLi, suivie de la régénération *in situ* de la cétone masquée (par élimination de CN<sup>-</sup>). Cette dernière subit alors l'attaque nucléophile de MeLi présent en excès et l'époxyde une  $\beta$ -élimination concomitante (Schéma 73).

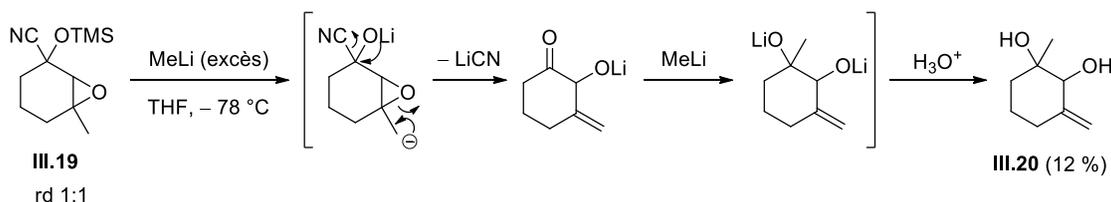
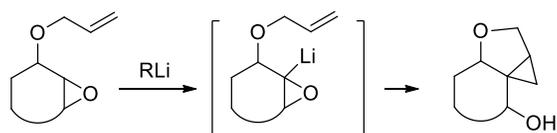


Schéma 73 : Formation de III.20 par traitement de III.19 avec un excès de MeLi

Ce résultat met en exergue une réactivité parasite qui ne nous permet pas d'accéder à la transformation souhaitée. Nous avons ainsi pris le parti de ne pas étudier plus avant ce substrat en interaction avec des bases organolithiées.

3.2.2 Réactivité des  $\alpha,\beta$ -époxy-éthers allyliques en présence d'une base organolithiée

Le deuxième type de réactivité de substrats  $\alpha,\beta$ -époxy-éthers que nous avons souhaité pouvoir étudier est l'insertion intramoléculaire de carbénoïdes dans une liaison C=C adjacente. La double liaison est portée ici par la fonction éther, ce qui, si la réaction attendue est opérante, devrait pouvoir nous conduire à la formation d'hétérocycles polycycliques (Schéma 74). Bien que ce type de motifs  $\alpha,\beta$ -époxy-éthers soit connu pour réagir par insertion dans RLi puis élimination de l'éther, nous pensons que l'addition lente de la base organolithiée devrait permettre de minimiser la concentration locale de base et donc l'alkylation réductrice afin de favoriser la réaction de cyclopropanation souhaitée.

Schéma 74 : Réactivité souhaitée des  $\alpha,\beta$ -époxy-éthers allyliques en présence d'une base organolithiée

Nous avons tout d'abord préparé l'éther allylique **III.23** en trois étapes à partir de la 3-méthylcyclohexènone. Une réduction du carbonyle de la cétone dans les conditions de Luche<sup>194</sup> conduit

<sup>194</sup> J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227

sélectivement à l'alcool allylique **III.21**. L'alcool allylique est ensuite époxydé par action de *m*CPBA dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Il est à noter que nous observons ici la formation préférentielle d'un diastéréomère de l'époxyde. En effet, le groupement alcoolique dirige l'approche de *m*CPBA sur la même face que l'hydroxyle et l'époxy-alcool *syn* est obtenu avec un rapport diastéréomérique de 9:1. Le groupement allylique est finalement installé par alkylation de l'alcool avec du bromure d'allyle en présence de NaH. Notre substrat époxy-éther **III.23** est obtenu avec un rendement global de 54 % (Schéma 75).

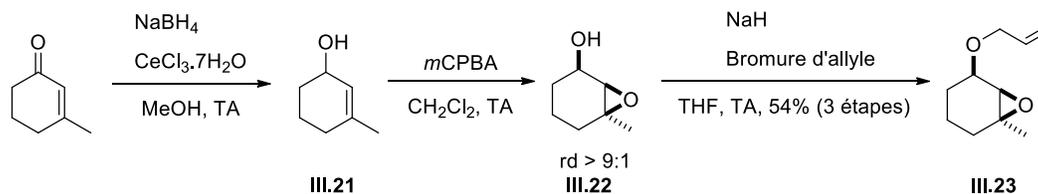


Schéma 75 : Préparation de l'éther allylique **III.23**

Nous avons ensuite traité **III.23** par addition lente d'un équivalent de *n*BuLi dans THF à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Le spectre RMN du produit brut indique que la transformation est propre mais que le produit formé ne correspond pas à l'hétérocycle polycyclique attendu. Nous avons identifié le cyclohexénol **III.24** comme étant l'unique produit de la réaction (Schéma 76). Ce type de réactivité a déjà été observé par l'équipe de Still au cours de leurs études sur les anions oxy-allylique<sup>195</sup>. Les auteurs expliquent qu'une abstraction de proton s'opère en position allylique. Cette métallation est suivie d'une élimination d'acroléine qui s'accompagne également de l'ouverture concomitante de l'oxirane.

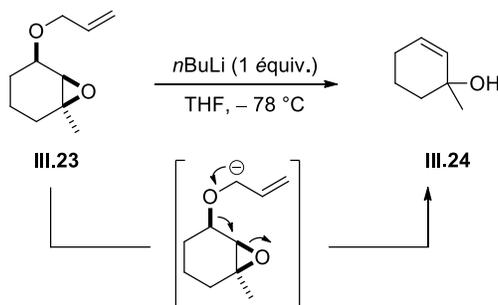


Schéma 76 : Réactivité de **III.23** en présence de *n*BuLi

La métallation préférentielle de la position allylique au détriment de l'époxyde engendre une cascade de réactions qui ne permet pas d'accéder au motif polycyclique attendu par métallation de l'époxyde et cyclopropanation intramoléculaire. Nous avons donc décidé ne pas étudier plus avant ce type de substrat en interaction avec des bases organolithiées.

<sup>195</sup> W. Clark Still, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 25, 2115-2118



Schéma 79 : Produit obtenu en traitant III.25b avec un excès de tBuLi

La complexité du spectre RMN du proton ne nous a pas permis d'élucider spontanément la structure du produit III.27a. Toutefois des analyses complémentaires nous ont apporté des informations essentielles :

- La polarité du produit sur chromatographie sur couche mince (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) est compatible avec la polarité d'un diol.
- Les signaux du spectre <sup>13</sup>C sont dédoublés et ont la même intensité. Cette observation suggère qu'un nouveau centre stéréogène a été introduit et que le rapport diastéréoisomérique est d'environ 1:1.
- Le produit possède un alcool primaire et un alcool secondaire (signaux de -CH<sub>2</sub>-O et -CH-O en spectre RMN du <sup>13</sup>C et DEPT135 et une bande d'élongation -OH en infrarouge à 3351 cm<sup>-1</sup>).

Afin de confirmer sans ambiguïté la structure de III.27a, nous avons envisagé de dégrader le produit par une réaction de coupure oxydante par NaIO<sub>4</sub>. Cette option, présente deux avantages, à savoir qu'elle nous permettra de confirmer la présence d'un motif 1,2-diol si la coupure est opérante et simplifiera considérablement le spectre RMN par la suppression d'un des deux centres stéréogènes. Le traitement du diol III.27a avec NaIO<sub>4</sub> a conduit effectivement à la formation de l'aldéhyde III.28 et à une simplification conséquente du spectre RMN, ce qui nous a permis de confirmer la structure proposée pour III.27a (Schéma 80).

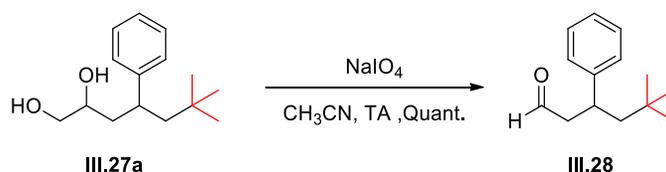
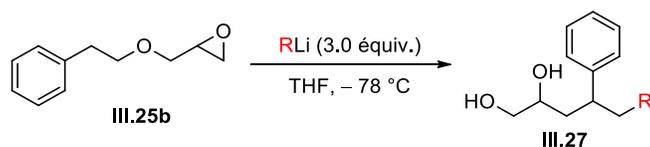


Schéma 80 : Coupure oxydante de III.27a

Le diol obtenu correspond donc à un réarrangement de III.25b avec une incorporation de butyle. La formation de ce produit implique la coupure de la liaison C<sub>2</sub>-O mais également la création d'une nouvelle liaison C<sub>5</sub>-C<sub>1</sub>. Nous avons spéculé que la présence du noyau phényle était indispensable pour que cette transformation ait lieu étant donné que le substrat III.25a qui porte une chaîne aliphatique simple n'a conduit qu'aux produits d'alkylation réductrice III.26a et d'addition nucléophile III.26b.

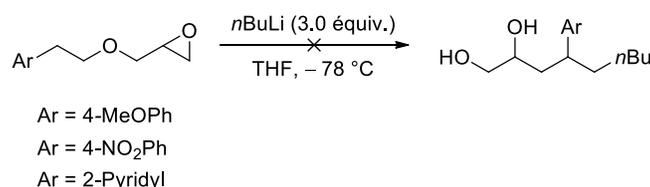
Nous avons testé différentes bases organolithiées sur l'époxy-éther III.25b. Les résultats obtenus montrent que seuls des alkylolithiens mènent au produit réarrangé (entrées 1-4) avec cependant des rendements modestes. PhLi réagit quant à lui principalement par addition nucléophile sur l'époxyde (entrée 5).

Tableau 8 : Variation de la base organolithiée



Entr\u00e9e	RLi (3.0 \u00e9quiv.)	Produit	Rendement
1	<i>t</i> BuLi	27a	50 %
2	MeLi	27b	5 %
3	<i>s</i> BuLi	27c	40 %
4	<i>n</i> BuLi	27d	37 %
5	PhLi	27e	0 %

Nous avons ensuite voulu \u00e9tudier le champ d'application de ce r\u00e9arrangement en faisant varier le caract\u00e8re \u00e9lectronique du noyau aromatique (Sch\u00e9ma 81). Malheureusement aucun autre groupement n'est tol\u00e9r\u00e9 par cette transformation puisque nous n'observons dans aucun des cas \u00e9tudi\u00e9s la formation du diol attendu.



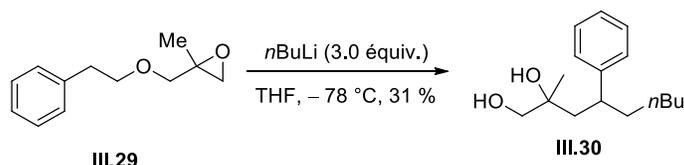
Sch\u00e9ma 81 : Tentatives de r\u00e9arrangement avec des noyaux aromatiques de caract\u00e8re \u00e9lectronique diff\u00e9rent

M\u00eame si les rendements de conversion de la r\u00e9action d\u00e9crite ci-dessus sont peu satisfaisants et que le champ d'application est restreint, nous avons cherch\u00e9 \u00e0 comprendre comment pouvait s'op\u00e9rer le r\u00e9arrangement observ\u00e9 lorsque l'on traite notre  $\alpha,\beta$ -\u00e9poxy-\u00e9ther avec une base forte organolithi\u00e9e.

### 3.2.4 Proposition m\u00e9canistique

Nous avons tout d'abord cherch\u00e9 \u00e0 savoir quel \u00e9tait le site de m\u00e9tallation du substrat par le butyllithium. Il y a en effet sur notre structure trois protons acides port\u00e9s par les deux atomes de carbone de l'\u00e9poxyde (C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub>) et par le carbone benzylique (C<sub>1</sub>).

La m\u00e9tallation de la position 4 est \u00e0 exclure puisque le substrat incorporant un groupement m\u00e9thyle en 4, (\u00e9ther III.29) se r\u00e9arrange \u00e9galement en diol III.30 (Sch\u00e9ma 82). Cette position n'est donc pas le si\u00e8ge de la m\u00e9tallation, il se forme au cours de ce r\u00e9arrangement un centre carbon\u00e9 t\u00e9trasubstitu\u00e9.



Sch\u00e9ma 82 : R\u00e9arrangement de III.29 avec la position 4 m\u00e9thyl\u00e9e

Deux hypothèses mécanistiques ont été proposées afin de rationaliser au mieux la formation du diol au départ de l' $\alpha,\beta$ -époxy-éther.

### 3.2.4.1 Première hypothèse : double métallation

La première hypothèse fait intervenir la métallation simultanée du carbone terminal de l'époxyde et de la position benzylique. Le carbénoïde dérivé de l'époxyde **III.30a** va ensuite s'insérer intramoléculairement dans la liaison C<sub>1</sub>-Li pour conduire à l'intermédiaire **III.30b**. Ce dernier subit une migration 1,2 de proton et l'anion benzylique résultant va se rabattre et induire l'ouverture du motif tétrahydrofuranne. Cette réaction de  $\beta$ -élimination conduit à la formation d'un styrène intermédiaire sur lequel va venir s'ajouter un dernier équivalent de *n*BuLi (Schéma 83).

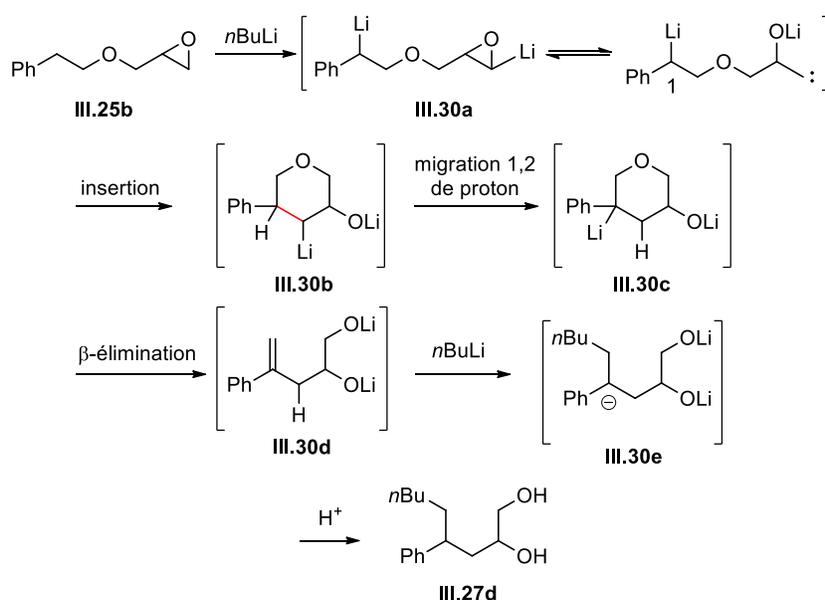


Schéma 83 : Mécanisme proposé du réarrangement de **III.25b** en **III.27d**

Ce mécanisme, même s'il est plausible a néanmoins rapidement été remis en cause par des expériences contrôles qui impliquent du marquage isotopique au deutérium. En effet, lorsque la réaction est neutralisée par D<sub>2</sub>O, nous n'observons pas d'incorporation de deutérium sur notre squelette carboné. Ce résultat semble indiquer que le dernier intermédiaire, avant neutralisation du milieu, n'est pas un carbanion, contrairement à ce qui a été proposé ci-dessus (composé **III.30e**).

De même lorsque le substrat doublement deutéré en position benzylique **III.31** a été traité avec *n*BuLi, nous observons la persistance sur le produit réarrangé d'un atome de deutérium au pied de l'aryle (**III.32**) (Schéma 84). Or selon l'hypothèse mécanistique évoquée ci-dessus, les deux protons (deutérons) benzyliques subissent à une des étapes du processus une abstraction. Nous ne devrions donc pas retrouver, selon la séquence décrite ci-dessus, d'atome de deutérium sur notre composé d'arrivé.

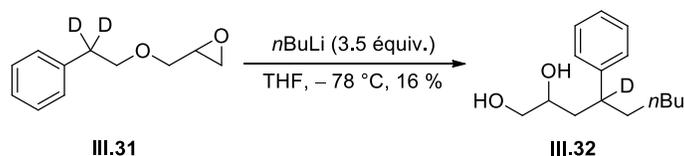


Schéma 84 : Réarrangement de l'éther de glycidol III.26a en diol III.26b marqué au deutérium

Le substrat deutéré **III.31** utilisé dans ces expériences contrôles a été préparé en trois étapes à partir du phénylacétate de méthyle. Le traitement de celui-ci avec du méthanolate de sodium dans MeOD- $d_4$  conduit à l'ester deutéré **III.33** dans lequel la position benzylique a été doublement marquée. L'ester est réduit en alcool par action de LAH et condensé avec l'épichlorohydrine en présence d'un agent de transfert de phase. Le substrat deutéré **III.31** est obtenu avec un rendement global de 76 % pour les trois étapes (Schéma 85).

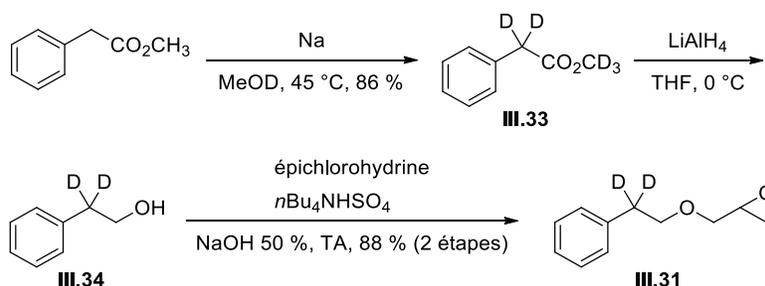


Schéma 85 : Préparation de l'éther glycidique deutéré III.31

### 3.2.4.2 Deuxième hypothèse : fragmentation/recombinaison

La deuxième hypothèse fait intervenir une métallation du substrat sur la position benzylique. L'anion engendré par action du butyllitium va induire un  $\beta$ -élimination de l'alcool-époxyde adjacent pour générer du styrène (**III.35a**) d'une part, et du glycidol (déprotonné) **III.35b** d'autre part. Un deuxième équivalent de  $n\text{BuLi}$  va alors s'additionner sur le styrène<sup>197</sup> et le carbanion benzylique résultant se recombine finalement avec l'époxy-alcoolate **III.35b** pour donner naissance au diol **III.27d** (Schéma 86).

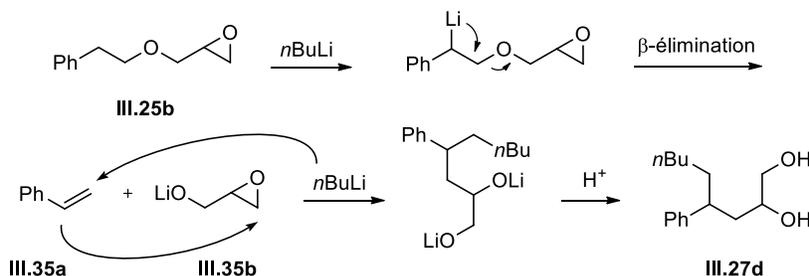


Schéma 86 : Mécanisme proposé du réarrangement avec la métallation en position benzylique

<sup>197</sup> (a) X. Wei, R. J. K. Taylor, *Chem. Commun.* **1996**, 187-188; (b) X. Wei, P. Johnson, R. J. K. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1109-1116

Ce mécanisme est en accord avec les expériences contrôlées conduites avec des composés deutérés :

- Il n'y a pas selon ce mécanisme de carbanion terminal qui puisse être neutralisé par D<sub>2</sub>O, d'où l'absence de marquage au deutérium qui est effectivement observée.

- Un seul des deux protons benzyliques est arraché au cours de ce processus. Il est donc normal de retrouver un atome de deutérium au pied de l'aryle lorsque l'on utilise le substrat marqué isotopiquement

### III.31.

- Enfin, un dernier argument vient conforter cette hypothèse mécanistique puisque nous observons dans certains cas la formation du sous-produit **III.35** qui résulte de l'addition nucléophile du dérivé organolithié sur le glycidol libéré *in situ* (Schéma 87).

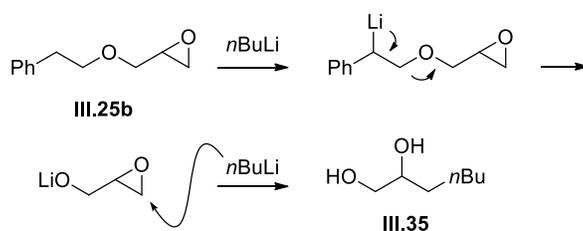


Schéma 87 : Sous-produit de la réaction de réarrangement

Même si nous avons observé au cours de ce travail une transformation originale des éthers de glycidol lorsqu'ils étaient traités par une base forte organolithiée, les rendements de conversion (au mieux 50 %) et le chemin réactionnel « conventionnel » nous ont incités à ne pas explorer plus avant cette réaction et à mettre un terme à notre étude sur les époxydes métallés.

### 3.3 Conclusions

Nous avons, dans ce chapitre, étudié la réactivité de trois types d'époxy-éthers vis-à-vis de bases fortes organolithiées. Les motifs époxy-cyanhydrine cyclique (**III.19**) et époxy-éther allylique (**III.23**) se dégradent malheureusement en présence de l'organolithien. En effet, le groupement cyanhydrine du composé **III.19** ne survit pas à la base forte et conduit à la régénération de la cétone de départ. L'éther allylique quant à lui subit une métallation pour générer un anion oxy-allylique qui se fragmente *in situ*. Parmi les trois approches étudiées, seul l'éther de glycidol linéaire (**III.25b**) conduit à un produit de réarrangement original (**III.27**) pour lequel nous avons cherché à élucider le mécanisme de formation. Des expériences impliquant du marquage isotopique au deutérium ont permis de proposer un chemin réactionnel plausible qui fait intervenir une métallation de la position benzylique suivie d'une fragmentation en styrène et glycidolate de lithium. L'organolithien en excès va alors s'ajouter sur le styrène et l'anion résultant se condense avec le glycidolate pour finalement conduire au diol **III.27**.

# Chapitre 4 : Utilisation de dérivés organiques du bismuth pour l'oxydation d'hydroxylamines en nitrones



## 4.1 Généralités

Le bismuth est connu depuis l'antiquité mais a souvent été confondu avec le plomb ou l'étain. Au seizième siècle, les Incas ont mélangé du bismuth avec du plomb pour fabriquer des couteaux<sup>198</sup>. Bien que le bismuth soit relativement rare (de 0.17 à 0.2 ppm, 64<sup>e</sup> en abondance dans la couche terrestre<sup>199</sup>), il est obtenu en tant que sous-produit lors de l'extraction du cuivre, du plomb et de l'étain. Le bismuth existe à l'état naturel essentiellement sous forme de Bi<sub>2</sub>S<sub>3</sub> et Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

Il s'agit de l'élément 83 de la classification périodique, soit l'isotope stable le plus lourd. Il est situé entre le polonium radioactif (élément 84) et le plomb (élément 82) avec lesquels il possède des similitudes de réactivité chimique. La réactivité du bismuth est également proche de celle des éléments de la colonne XV (azote, phosphore, arsenic et antimoine). Néanmoins, le bismuth et ses dérivés sont le plus souvent moins toxiques que les éléments voisins du tableau périodique<sup>200,201</sup>. Par conséquent, certains dérivés de bismuth ont trouvé leur place dans le domaine de cosmétique ou de la médecine. Par exemple, le nitrate de bismuth pentahydraté Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.5H<sub>2</sub>O est employé comme antiseptique en chirurgie. L'illustration la plus concrète est le Peptobismol<sup>TM</sup> dont le principe actif est le salicylate d'oxyde de bismuth (Figure 27). Ce médicament facilement accessible en Amérique du nord sert à soulager des malaises gastriques.

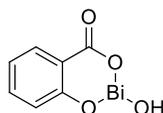


Figure 27: Principe actif du Peptobismol

Les dérivés organiques du bismuth, en particulier les aryl-bismuths, existent sous forme de solides, stables à l'air, et leur utilisation ne nécessite pas de conditions particulières (atmosphère inerte, milieu anhydre etc.). La structure électronique du bismuth est [Xe]4f<sup>14</sup>5d<sup>10</sup>6s<sup>2</sup>6p<sup>3</sup>, les trois électrons de la couche 6p confèrent un degré d'oxydation +3 au bismuth. La participation des deux électrons de la couche 6s forment également deux liaisons supplémentaires pour atteindre le degré d'oxydation +5. Nous nous sommes, au cours de ce travail, intéressés aux dérivés organiques du bismuth de degré d'oxydation +5, nous ne mettons donc pas l'accent sur les dérivés du bismuth(III) dans la partie bibliographique.

<sup>198</sup> R. B. Gordon, J. W. Rutledge, *Science* **1984**, 223, 585-586

<sup>199</sup> J. Emsley, *The Elements*, Oxford University Press, New York, **1989**.

<sup>200</sup> R. Mohan, *Nature Chem.* **2010**, 2, 336

<sup>201</sup> H. Suzuki, Y. Matano, *Organobismuth Chemistry*, Elsevier, **2001**.



### 4.1.2 L'organobismuth(V) en tant qu'agent d'arylation

La liaison carbone-bismuth est potentiellement labile avec une énergie de dissociation de  $193.9 \pm 10.8$  kJ.mol<sup>-1</sup> (pour le triphénylbismuth, BiPh<sub>3</sub>) à comparer à  $321 \pm 21$  kJ.mol<sup>-1</sup> pour la liaison carbone-phosphore de la triphénylphosphine et à  $373.7 \pm 4.2$  kJ.mol<sup>-1</sup> pour la liaison carbone-azote de la triphénylamine Ph<sub>3</sub>N<sup>210</sup>. Par conséquent, les dérivés arylbismuth(V) sont capables de transférer une unité d'aryle à des composés énolisables, des phénols, des alcools et des amines dans des conditions douces (conditions non anhydres, température ambiante)<sup>211</sup>. Une catalyse au cuivre est parfois nécessaire pour activer la réaction d'arylation<sup>212</sup>. Les dérivés du bismuth(V) agissent donc en tant qu'équivalents de cations aryles, cela correspond à une inversion de la réactivité classiquement rencontrée pour les noyaux aromatiques qui présentent généralement un caractère nucléophile.

Les premières observations de la réaction d'arylation ont été faites par Barton au début des années 80 lors de l'oxydation de la quinine en quinone. Lorsque deux équivalents de triphénylbismuth carbonate sont utilisés<sup>213</sup>, la cétone attendue est obtenue mais elle incorpore, en outre, un motif phényle en α de la cétone. Ce composé a été isolé avec un rendement de 75 % sous forme de mélange de deux épimères (Schéma 90).

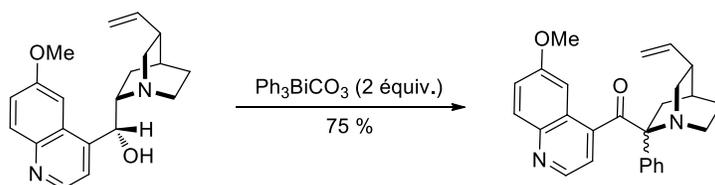


Schéma 90 : Oxydation suivie de l'arylation de la quinine en quinone en utilisant le triphénylbismuth carbonate

Le champ application de cette réaction d'arylation a été étudié sur d'autres composés énolisables (des cétones simples ou des composés 1,3-dicarbonylés)<sup>209,214,215</sup> mais aussi sur des phénols<sup>216</sup> dans des conditions neutres ou basiques. Il est à noter que les dérivés monoarylés sont difficiles à obtenir sélectivement (Schéma 91).

<sup>210</sup> W. V. Steele, *J. Chem. Thermodyn.* **1979**, *11*, 187-192

<sup>211</sup> Revue : (a) D. H. R. Barton, J.-P. Finet, W. B. Motherwell, C. Pichon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 251-259; (b) J.-P. Finet, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1487-1501; (c) A. Fedorov, S. Combes, J.-P. Finet, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1341-1352; (d) S. Combes, J.-P. Finet, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3377-3386; (e) G. I. Elliot, J. P. Konopelski, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5683-5705

<sup>212</sup> D. H. R. Barton, J.-P. Finet, J. Khamssi, C. Pichon, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3619-3622

<sup>213</sup> D. H. R. Barton, D. J. Lester, W. B. Motherwell, M. T. B. Papoula, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 246-247

<sup>214</sup> D. H. R. Barton, J.-C. Blazewski, B. Charpiot, J.-P. Finet, W. B. Motherwell, M. T. B. Papoula, S. P. Stanforth, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2667-2675

<sup>215</sup> D. H. R. Barton, J.-C. Blazewski, B. Charpiot, D. J. Lester, W. B. Motherwell, M. T. B. Papoula, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 827-829

<sup>216</sup> D. H. R. Barton, J.-P. Finet, C. Giannotti, F. Halley, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4483-4494

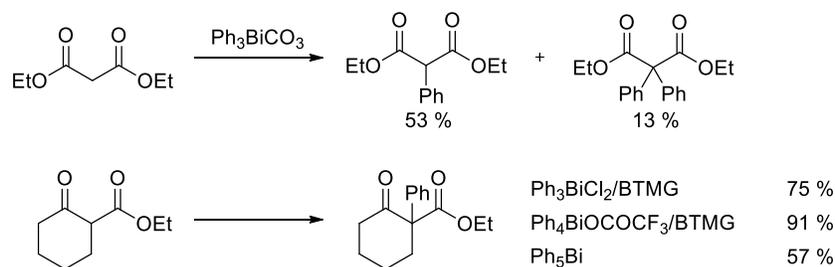


Schéma 91 : Arylation des composés 1,3-dicarbonylés par des dérivés de type organobismuth(V)

Les phénols peuvent également subir une *O*- ou *C*-arylation, en fonction des ligands portés par le dérivé de bismuth(V) et du pH du milieu réactionnel (Schéma 92).

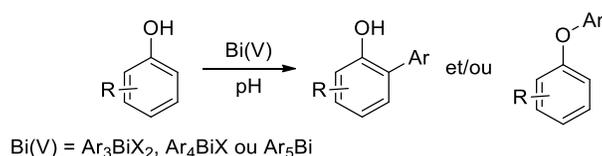


Schéma 92 : Arylation des phénols avec des dérivés de type organobismuth(V)

Les alcools présentent une réactivité similaire vis-à-vis de la réaction d'arylation. La transformation est dépendante du pH et les éthers correspondants sont formés avec des rendements moyens (alcools secondaires) à bons (alcools primaires). Quant aux alcools tertiaires, leur transformation nécessite une quantité catalytique du cuivre<sup>211,217</sup>.

#### 4.1.3 Les dérivés organiques du bismuth(V) en tant qu'oxydants

Le bismuth, comme le plomb qui le précède dans le tableau périodique, est un oxydant efficace grâce au potentiel redox favorable du couple  $\text{Bi(V)}/\text{Bi(III)}$ . De plus son caractère peu toxique le rend beaucoup plus intéressant que le plomb d'un point de vue synthétique.

L'oxydation des alcools par les dérivés de bismuth(V) a été décrite pour la première fois par Challenger en 1934, en utilisant  $\text{Ph}_3\text{Bi(OH)}_2$ <sup>218</sup>. Cette propriété a été ensuite exploitée par Barton<sup>215,219</sup> en utilisant différents composés du bismuth dont le  $\mu$ -oxobis(chlorotriphenylbismuth)<sup>220</sup> ou le carbonate de triphénylbismuth. Il est à noter que  $\text{Ph}_3\text{BiCO}_3$  est chimiosélectif vis-à-vis des alcools (*versus* amine ou thiol). Dans une communication plus récente, Matano décrit un système alternatif utilisant  $\text{Ph}_3\text{BiCl}_2$  associé au DBU<sup>221</sup>. Des expériences de compétition ont montré une efficacité supérieure du bismuth(V) par rapport au réactif de Dess-Martin.

<sup>217</sup> N. Sakurai, K. Ikegai, T. Mukaiyama, *ARKIVOC* **2007**, 254-264

<sup>218</sup> F. Challenger, O. V. Richards, *J. Chem. Soc.* **1934**, 405-411

<sup>219</sup> (a) D. H. R. Barton, D. J. Lester, W. B. Motherwell, M. T. B. Papoula, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 705-707; (b) D. H. R. Barton, J. P. Kitchin, D. J. Lester, W. B. Motherwell, M. T. B. Papoula, *Tetrahedron* **1981**, 37, 73-79

<sup>220</sup> Préparé à partir de  $\text{Ph}_3\text{BiCl}_2$  dans une solution alcaline

<sup>221</sup> Y. Matano, H. Nomura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3028-3031

D'autres groupements fonctionnels oxydables sont également réactifs vis-à-vis du bismuth(V), comme les diols vicinaux<sup>222</sup>, les hydrazines<sup>215</sup>, les hydrazones<sup>215</sup>, les thiois<sup>215</sup>, les oximes<sup>215</sup>, et les phénols<sup>216,223</sup>.

## 4.2 Objectif de l'étude

Au cours de cette étude, nous nous sommes intéressés à la possibilité d'oxyder des hydroxylamines en nitrones grâce aux dérivés de bismuth(V). Notre équipe avait déjà étudié l'oxydation d'urazoles en triazolinediones en présence de  $\text{Ph}_3\text{BiCO}_3$ . Le produit de la réaction a également pu être piégé *in situ* par des anthracènes pour former des cycloadduits de type Diels–Alder (Schéma 93)<sup>224</sup>.

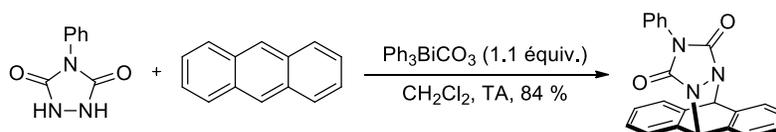


Schéma 93 : Oxydation des urazoles en triazolinediones induite par  $\text{Ph}_3\text{BiCO}_3$

Les nitrones sont des intermédiaires versatiles en synthèse organique<sup>225</sup> qui peuvent intervenir par exemple dans la synthèse d'alcaloïdes<sup>226</sup>. Ils sont classiquement produits par oxydation des hydroxylamines correspondantes en utilisant une variété d'oxydants : méthyltrioxorhenium  $\text{MeReO}_3$ <sup>227</sup>, hypochlorite de sodium  $\text{NaClO}$ <sup>228</sup>, dioxyde de manganèse  $\text{MnO}_2$ <sup>229</sup>, *N*-bromosuccinimide NBS, oxyde de mercure  $\text{HgO}$ <sup>230</sup>, iode, nitrate de cérium et d'ammonium  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ , hydroperoxyde de *tert*butyle<sup>231</sup> ou les iodures hypervalents<sup>232</sup>. Nous avons envisagé de réaliser cette transformation en utilisant les dérivés de bismuth(V) pour leur caractère doux, leur chimiosélectivité et leur toxicité moindre. Notre projet a consisté à explorer le potentiel du bismuth(V) pour l'oxydation des hydroxylamines secondaires en

<sup>222</sup> (a) D. H. R. Barton, S. D. Géro, C. D. Maycock, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1089-1091; (b) D. H. R. Barton, J.-P. Finet, W. B. Motherwell, C. Pichon, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5627-5636

<sup>223</sup> D. H. R. Barton, N. Y. –Bhatnagar, J.-P. Finet, J. Khamisi, W. B. Motherwell, S. P. Stanforth, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 323-332

<sup>224</sup> C. Ménard, E. Doris, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6591-6593

<sup>225</sup> (a) J. Hamer, A. Macaluso, *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 473-495; (b) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3235-3285; (c) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-909; (d) J. Revuelta, S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, *Synthesis* **2007**, *4*, 485-504; (e) J. Yang, *Synlett* **2012**, *23*, 2293-2297; (f) L. L. Anderson, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 9-30; (g)

<sup>226</sup> (a) F. M. Cordero, F. Pisaneschi, M. Gensini, A. Goti, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1941-1951; (b) C. Parmeggiani, D. Martella, F. Cardona, A. Goti, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 2058-2060

<sup>227</sup> R. Saladino, V. Neri, F. Cardona, A. Goti, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 639-647

<sup>228</sup> S. Cicchi, M. Corsi, A. Goti, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7243-7245

<sup>229</sup> S. Cicchi, M. Marradi, A. Goti, A. Brandi, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6503-6505

<sup>230</sup> S. A. Ali, M. I. M. Wazeer, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4339-4354

<sup>231</sup> P. A. S. Smith, S. E. Gloyer, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2508-2512

<sup>232</sup> C. Matassini, C. Parmeggiani, F. Cardona, A. Goti, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4082-4085

nitrones et à étudier la faisabilité d'une réaction tandem *in situ* d'oxydation et de cycloaddition 1,3-dipolaire avec des cyclooctynes<sup>233</sup>.

### 4.3 Résultats

#### 4.3.1 Préparation des substrats de départ

Les substrats hydroxylamines de départ ont été préparés selon différentes approches dont la condensation entre la *N*-benzylhydroxylamine avec l'aldéhyde correspondant, suivie de la réduction *in situ* avec NaBH<sub>3</sub>CN<sup>234</sup> (Schéma 94). Les composés ont été isolés par recristallisation avec des rendements satisfaisants.

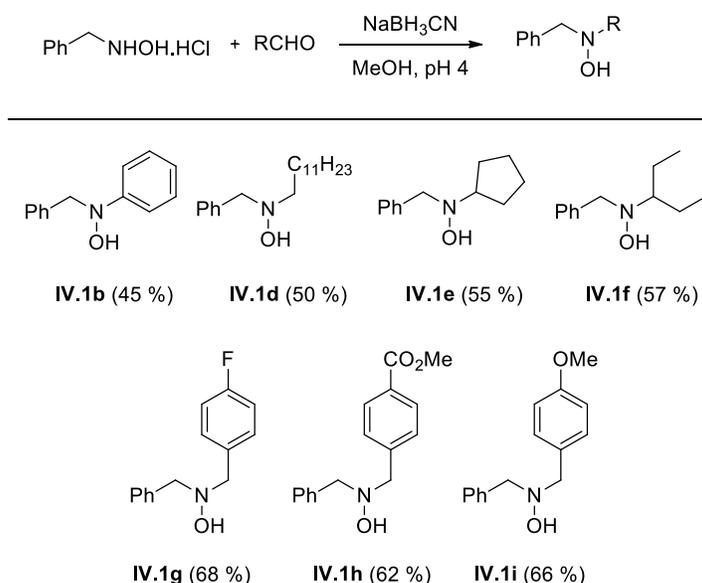


Schéma 94 : Préparation des hydroxylamines IV.1b-IV.1i

Les hydroxylamines linéaires **IV.1c** et cyclique **IV.1j** ont été, quant à elles, obtenues par oxydation à l'oxone<sup>235</sup> de la dioctylamine et tétrahydroisoquinoléine suivi d'une réduction avec NaBH<sub>4</sub> (Schéma 95).

<sup>233</sup> C. S. McKay, J. Moran, J. P. Pazacki, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 931-933

<sup>234</sup> R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2897-2904

<sup>235</sup> C. Gella, E. Ferrer, R. Alibés, F. Busqué, P. March, M. Figueredo, J. Font, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6365-6367

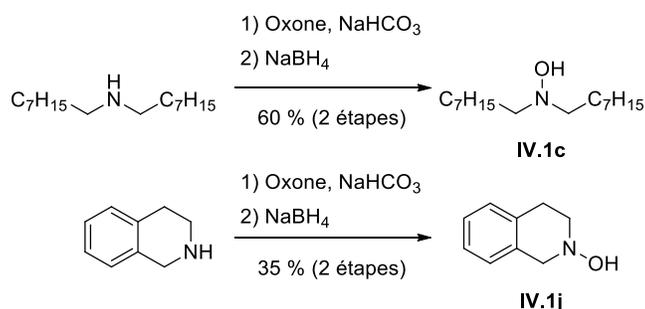


Schéma 95 : Préparation des hydroxylamines IV.1c et IV.1j

Enfin l'hydroxylamine cyclique **IV.1k** a été synthétisée par alkylation de la pipéridine correspondante avec l'acrylonitrile. L'amine tertiaire est ensuite oxydée par *m*CPBA avant de subir une élimination de type rétro-Cope (Schéma 96)<sup>236</sup>.

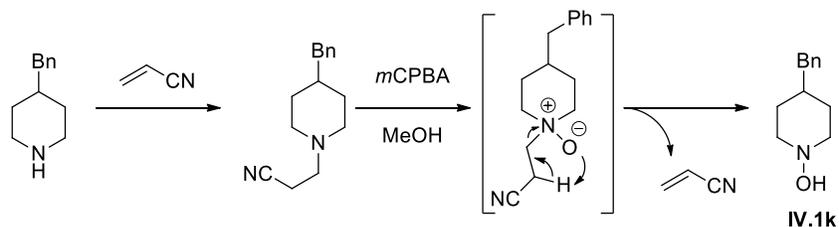


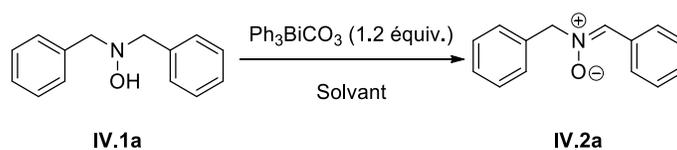
Schéma 96 : Préparation de l'hydroxylamine IV.8b par élimination de type rétro-Cope

#### 4.3.2 Optimisation de la réaction d'oxydation des hydroxylamines avec $\text{Ph}_3\text{BiCO}_3$

Afin d'identifier les conditions réactionnelles optimales pour notre réaction d'oxydation, nous avons passé au crible différents solvants (THF, toluène, AcOEt,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Un substrat modèle (la *N,N*-dibenzylhydroxylamine) a été traité à température ambiante avec 1.2 équivalents de  $\text{Ph}_3\text{BiCO}_3$ . Dans tous les cas étudiés, le produit d'oxydation est obtenu avec un excellent rendement (> 90 %), mais les cinétiques de réaction sont variables (Tableau 9). En effet, alors que la réaction est complète dans le dichlorométhane après seulement 2 h (Entrée 1), l'utilisation de THF (Entrée 2) ne fournit la nitronne **IV.2a** qu'après 24 h. De même, l'utilisation de toluène, d'acétate d'éthyle ou d'acétonitrile est moins efficace puisque 6 à 9 h de réaction sont nécessaires. Il est important de préciser qu'aucune condition particulière (milieu anhydre et/ou atmosphère inerte) n'a été utilisée.

<sup>236</sup> I. A. O'Neil, E. Cleator, D. J. Tapolczay, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8247-8249

Tableau 9 : Étude de l'effet du solvant



Entr\u00e9e	Solvant	Temps	Rendement
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2 h	95 %
2	THF	24 h	95 %
3	Tolu\u00e8ne	6 h	95 %
4	AcOEt	9 h	90 %
5	CH <sub>3</sub> CN	9 h	95 %

### 4.3.3 Exemplification de la m\u00e9thode

Le dichlorom\u00e9thane a donc \u00e9t\u00e9 retenu comme solvant et nous avons appliqu\u00e9 les conditions d\u00e9velopp\u00e9es ci-dessus \u00e0 d'autres substrats (Tableau 10). L'oxydation de la *N*-benzyl-*N*-phenylhydroxylamine **IV.1b** (Entr\u00e9e 2) conduit effectivement \u00e0 la nitrone **IV.2b** qui pr\u00e9sente un caract\u00e8re instable et se d\u00e9grade sur silice. Les hydroxylamines enti\u00e8rement aliphatiques r\u00e9agissent de m\u00eame avec Ph<sub>3</sub>BiCO<sub>3</sub> mais n\u00e9cessitent un temps de r\u00e9action plus long (6 h, Entr\u00e9e 3). Nous avons ensuite \u00e9tudi\u00e9 l'oxydation des hydroxylamines mixtes portant un groupement benzyle et un groupement alkyle (Entr\u00e9es 4\u20136) pour lesquelles nous avons observ\u00e9 une bonne conversion mais une r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9 variable. Alors que les substituants alkyles secondaires (*cf.* compos\u00e9s **IV.1e** et **IV.1f**, Entr\u00e9es 5 et 6) m\u00e8nent \u00e0 une bonne r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9 en faveur de l'oxydation de la position benzylique, le substituant alkyle primaire (**IV.1d**) conduit \u00e0 un m\u00e9lange 4:6 de deux r\u00e9gioisom\u00e8res **IV.2d** et **IV.2d'** (entr\u00e9e 4).

L'influence du caract\u00e8re \u00e9lectronique du groupement benzyle a \u00e9t\u00e9 \u00e9galement \u00e9tudi\u00e9e pour les hydroxylamines aromatiques. Cependant aucune s\u00e9lectivit\u00e9 n'a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e avec des substrats portant un groupement \u00e9lectro-donneur (**IV.1i**, entr\u00e9e 9) ou \u00e9lectro-attracteur (**IV.1g** et **IV.1h**, entr\u00e9e 7 et 8) qui ont conduit au m\u00e9lange \u00e9quimolaire de nitrones avec de bons rendements.

Enfin il est important de souligner que les hydroxylamines cycliques pr\u00e9sentent une r\u00e9activit\u00e9 singuli\u00e8re vis-\u00e0-vis de Ph<sub>3</sub>BiCO<sub>3</sub>. En effet ces substrats ne s'oxydent pas en nitrones sous l'action du carbonate de triph\u00e9nylbismuth mais subissent une r\u00e9action d'arylation de l'atome d'azote (**IV.1j** et **IV.1k**, entr\u00e9e 10 et 11). Les *N*-oxydes aryl\u00e9s sont isol\u00e9s avec un rendement moyen du fait de leur instabilit\u00e9 sur silice. M\u00eame si l'origine de cette r\u00e9activit\u00e9 particuli\u00e8re n'est pas \u00e9lucid\u00e9e, des contraintes g\u00e9om\u00e9triques associ\u00e9es aux hydroxylamines cycliques pourraient favoriser le transfert d'une unit\u00e9 aryle au d\u00e9triment de l'abstraction du proton en  $\alpha$  de l'atome d'azote.

Tableau 10 : Étude de l'oxydation de l'hydroxylamine en nitronne induite par  $\text{Ph}_3\text{BiCO}_3$ 

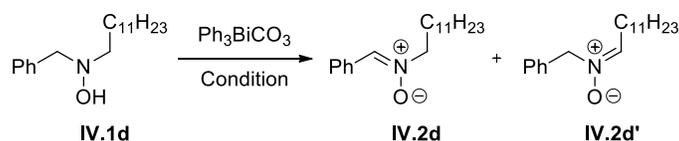
$$\text{R}^1\text{CH}_2\text{N(OH)CH}_2\text{R}^2 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{TA}]{\text{Ph}_3\text{BiCO}_3} \text{R}^1\text{CH}=\text{N}^+\text{R}^2\text{O}^-$$

Entree	Substrat	IV.1	Produit	IV.2	t (h)	Rendement (%)
1		IV.a		IV.2a	2	95
2		IV.1b		IV.2b	2	76
3		IV.1c		IV.2c	6	63
4		IV.1d		IV.2d	4	70
			(ratio 4:6) 			
5		IV.1e		IV.2e	3	91
6		IV.1f		IV.2f	3	94
7		IV.1g		IV.2g	2	99
			(ratio 1:1) 			
8	R = -CO <sub>2</sub> Me	IV.1h		IV.2h	2	98
9	R = -OMe	IV.1i		IV.2i	2	98
10		IV.1j		IV.2j	2	40
11		IV.1k		IV.2k	6	75

#### 4.3.4 Tentatives d'optimisation de la régiosélectivité de l'oxydation

Comme évoqué ci-dessus l'oxydation de substrats dissymétriques conduit à la formation de deux nitrones régioisomères. Ce résultat nous a incités à étudier la faisabilité d'une réaction d'oxydation qui soit régiosélective en faisant varier les paramètres de la réaction (solvant, température, ordre d'addition). Nous avons sélectionné pour cette étude la *N*-benzyl-*N*-dodécylhydroxylamine **IV.1d** comme substrat modèle et avons testé différentes conditions d'oxydation avec  $\text{Ph}_3\text{BiCO}_3$ . Les résultats sont récapitulés dans le Tableau 11 et le rapport des régioisomères a été déterminé par analyse du spectre RMN du mélange réactionnel brut. Malheureusement, la proportion respective des deux régioisomères reste inchangée quels que soient le solvant ou la température. En effet,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , THF ou  $\text{CH}_3\text{CN}$  conduisent tous à un rapport **IV.2d/IV.2d'** de 4:6. Il est toutefois important de signaler que  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  reste le solvant de choix en raison de la cinétique élevée par rapport à THF ou  $\text{CH}_3\text{CN}$ . L'influence de la température a également été étudiée. Nous observons une accélération de la réaction au reflux de du dichlorométhane (Entrée 5, 2 h) et un ralentissement à 0 °C (Entrée 4, 12 h), mais aucun effet sur la régiosélectivité. Finalement, seule une addition inverse des réactifs, c'est-à-dire une addition lente de **IV.1b** sur la solution de  $\text{Ph}_3\text{BiCO}_3$  conduit à une légère augmentation de la proportion de **IV.2d'** puisque nous observons ici un rapport régioisomérique de 3:7.

Tableau 11 : Optimisation de la régiosélectivité de l'oxydation de **IV.1d**



Entrée	Conditions	<b>IV.2d/IV.2d'</b>	t (h)
1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , TA	4:6	4
2	THF, TA	4:6	12
3	$\text{CH}_3\text{CN}$ , TA	4:6	6
4	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C	4:6	12
5	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflux	4:6	2
6	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , TA addition inverse	3:7	4

#### 4.3.5 Proposition mécanistique

Le mécanisme proposé pour cette réaction d'oxydation est illustré dans le Schéma 97. L'hydroxylamine en présence de  $\text{Ph}_3\text{BiCO}_3$  forme un intermédiaire où l'atome d'oxygène est lié au bismuth. Ce type d'intermédiaire O–Bi a été mis en évidence sans ambiguïté par Barton sur des composés phénoliques<sup>237</sup>.

<sup>237</sup> D. H. R. Barton, J. P. Finet, *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 937-946

Le rabattement du doublet de l'azote et l'abstraction concomitante du proton en  $\alpha$  par le carbonate, engendre une cascade d'évènements qui conduit à l'élimination de  $\text{Ph}_3\text{Bi}$ ,  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$ . Une tautomérisation produit finalement la nitrone **IV.1a**.

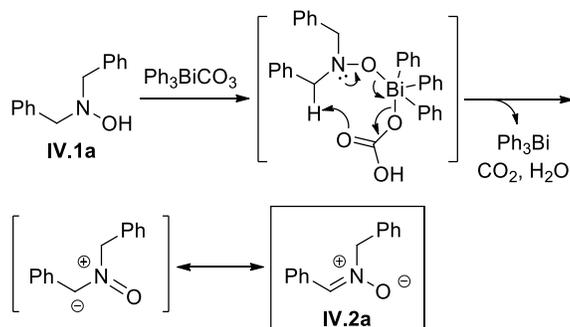


Schéma 97 : Mécanisme postulé pour l'oxydation des hydroxylamines induites par  $\text{Ph}_3\text{BiCO}_3$

#### 4.3.6 Application à la réaction tandem d'oxydation et de cycloaddition 1,3-dipolaire

Les conditions d'oxydation développées étant particulièrement douces, nous avons souhaité pouvoir les transposer à la cycloaddition 1,3-dipolaire *in situ* entre une nitrone issue de l'oxydation au bismuth et des alcynes tendus. Le cyclooctyne sélectionné pour notre étude a été synthétisé en quatre étapes à partir de phénylacétaldéhyde. Une dimérisation induite par TMSI conduit à l'éther cyclique **IV.3** qui est ensuite transformé en alcool **IV.4** par ouverture de l'éther en présence de naphthalénide de sodium. La fonction alcool de **IV.4** est transformée en cétone par action de PCC. La cétone de **IV.5** sert de précurseur à la triple liaison qui est finalement obtenue par réaction avec  $\text{PhNTf}_2$  et deux équivalents de KHMDS (Schéma 98).

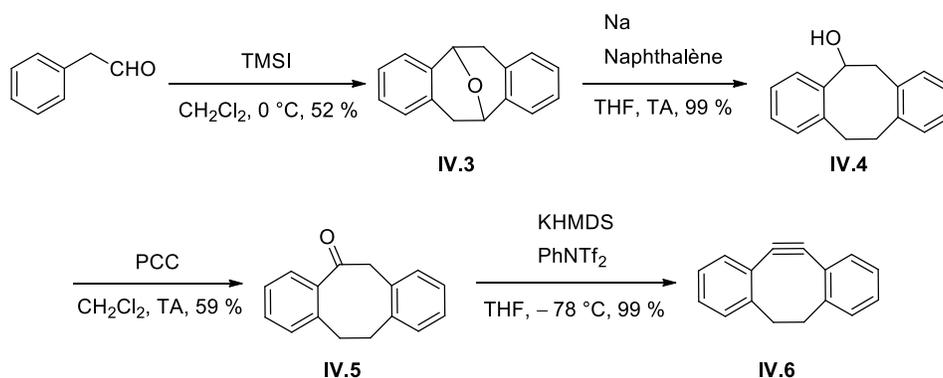
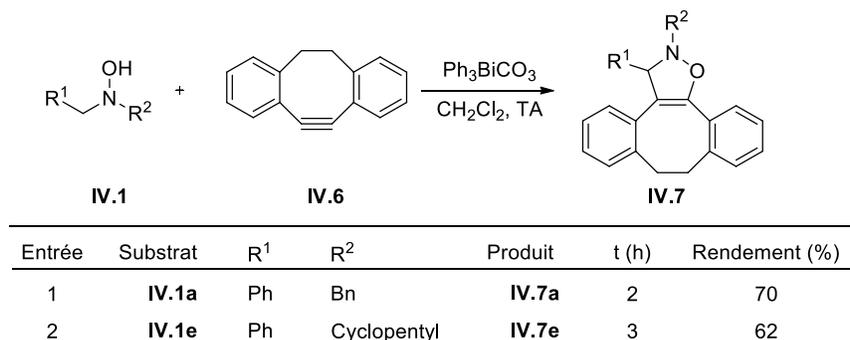


Schéma 98 : Préparation du cyclooctyne **IV.6**

Avec le cyclooctyne **IV.6** en mains, nous avons regardé si une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire pouvait être réalisée *in situ* à partir d'une hydroxylamine secondaire. Ainsi, nous avons fait réagir **IV.1a** avec  $\text{Ph}_3\text{BiCO}_3$  (1.2 équiv.) en présence du cyclooctyne **IV.6** (1.0 équiv.) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à température ambiante. Nous observons après deux heures de réaction la formation du cycloadduit attendu **IV.7a** avec un bon rendement (70 %). La réaction est cependant plus lente que les cycloadditions directes nitrone-

cyclooctyne (30 min) décrites dans la littérature<sup>233</sup>. Le temps de réaction est ici contrôlé par l'étape d'oxydation de **IV.1a**. Autrement dit, l'oxydation de l'hydroxylamine est l'étape cinétique limitante de cette réaction tandem. L'utilisation d'une nitronne dissymétrique (**IV.2e**) conduit également au cycloadduit **IV.7e** avec un rendement satisfaisant (62 %) (Tableau 12).

Tableau 12 : Réaction tandem oxydation-cycloaddition 1,3 dipolaire *in situ* de l'hydroxylamine



#### 4.4 Conclusion

Nous avons développé une méthode simple qui permet d'oxyder des hydroxylamines en nitrones. Par rapport aux méthodes décrites dans la littérature, le triphénylbismuth carbonate permet de conduire cette transformation en milieu non anhydre et à température ambiante. L'oxydation au bismuth est opérante sur une large gamme de substrats mais pas sur les hydroxylamines cycliques pour lesquelles nous observons une réaction d'arylation de l'atome d'azote. Nous avons également pu mettre en place une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire *in situ* de la nitronne générée avec un cyclooctyne tendu. Ces motifs cyclooctynes étant généralement sensibles aux oxydants, nous pouvons considérer que la méthode développée est particulièrement douce puisque compatible avec la réaction click. Cette transformation en tandem pourrait être appliquée à des applications en chimie bioorthogonale en raison du caractère peu toxique des dérivés du bismuth.

# Conclusion générale



Dans la première partie du travail, nous avons développé une voie de synthèse énantiosélective permettant d'accéder aux deux énantiomères du cyclobutane « Milnacarré ». Notre stratégie repose sur une cyclisation intramoléculaire  $S_N2$  d'un précurseur dans lequel le centre stéréogène est issu d'un dérivé de l'acide malique optiquement pur. Bien que nous n'ayons pas réussi à obtenir majoritairement l'isomère *cis* souhaité, nous avons développé un procédé qui autorise le recyclage de l'isomère *trans* majoritaire via une séquence d'épimérisation d'un des centres stéréogènes, sans perte de l'information chirale.

Dans le deuxième chapitre, nous nous sommes intéressés à une formulation nanométrique micellaire de dérivés de podophyllotoxines pour cibler les tumeurs cancéreuses. Pour ce faire, nous avons incorporé à la molécule thérapeutique une chaîne grasse  $C_{18}$  et un motif de PEG afin de lui conférer un caractère amphiphile. Cet amphiphile a été assemblé en micelle puis évalué *in vitro* et *in vivo*. Les résultats obtenus montrent que l'activité thérapeutique est préservée *in vitro* et que la micelle est capable de s'accumuler préférentiellement au niveau de la tumeur *in vivo*. Cependant, nous avons été confrontés à un effet thérapeutique inattendu *in vivo*, puisque nous observons une exaltation du volume tumoral au lieu de la régression souhaitée.

Le troisième chapitre est consacré à l'étude de la réactivité de quelques éthers glycidiques vis-à-vis de bases organolithiées. Nous observons dans certains cas un réarrangement original du substrat. L'utilisation d'un marquage isotopique au deutérium nous a permis de proposer un mécanisme de type fragmentation/recombinaison pour expliquer ce réarrangement.

Enfin dans le dernier chapitre, nous avons mis en place une méthode pour l'oxydation des hydroxylamines en nitrones par des dérivés du bismuth. Nous avons tiré profit des conditions douces de cette transformation pour également effectuer une réaction tandem d'oxydation et de cycloaddition 1,3-dipolaire avec des cyclooctynes.

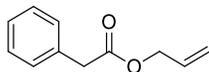


# PARTIE EXPÉRIMENTALE



- Unless otherwise specified, chemicals were purchased from Sigma–Aldrich and used without further purification. Reactions were carried out under nitrogen using dry solvents, unless otherwise stated.
- THF was distilled from sodium/benzophenone before use. Dichloromethane was distilled from CaH<sub>2</sub>.
- UV light experiments were performed in a Rayonet RPR-200 photochemical reactor using the corresponding lamps (16 lamps).
- All degassed experiments were prepared by purging vacuum-Argon (5 cycles) and the reaction was conducted under an atmosphere of Argon.
- Flash chromatography was carried out on Kieselgel 60 (230–240 mesh, Merck) and analytical TLC was performed on Merck precoated silica gel (60 F254); visualization was carried out with UV and/or heating with a solution of KMnO<sub>4</sub> in water and/or with a 5–7% solution of PMA in EtOH.
- NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE DPX 400 spectrometer. <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded at 400 MHz and data are reported as follows: chemical shift in ppm from tetramethylsilane as internal standard, multiplicity: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintuplet, m = multiplet or complex signals), coupling constant (*J*) in Hz, integration. <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded at 100 MHz and data are reported as follows: chemical shift in ppm from tetramethylsilane with the deuterated solvent signal(s) used for calibration, multiplicity with respect to proton (deduced from DEPT experiments, s = quaternary carbon (C), d = CH, t = CH<sub>2</sub>, q = CH<sub>3</sub>).
- Mass spectra were recorded using a Waters Micromass ZQ 2000 ESI spectrometer.
- IR-spectra were recorded using a Perkin-Elmer 2000 FT-IR. Wavenumbers are given in cm<sup>-1</sup> at their maximum intensity.
- Optical rotations were determined using the sodium D line (589 nm) with 1 cm length cell on a Perkin Elmer 341 polarimeter.
- UV spectra were recorded on a Varian Carry 50 Scan UV-Vis in quartz cells.

## Chapitre 1 : Synthèse d'analogues du Milnacipran

**Allyl-2-phenylacetate (I.35)**

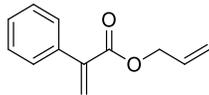
To a solution of phenylacetyl chloride (2.00 mL, 15.1 mmol) in THF (70.0 mL) at RT was added dropwise pyridine (1.4 mL, 17.3 mmol, 1.2 equiv.) and allyl alcohol (1.3 mL, 19.1 mmol, 1.2 equiv.). The resulting mixture was stirred at RT for 16 h, then quenched with an aqueous solution of HCl 1 N. EtOAc was added, the organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with an aqueous saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>, brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (EtOAc/Cyclohexane 5:95) afforded **I.35** (2.16 g, 12.3 mmol, 81%) as a colorless liquid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37–7.26 (m, 5H), 5.92 (ddd, *J* = 17.0 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.28 (ddd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 3.2 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.23 (ddd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 2.6 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.61 (dt, *J* = 5.6 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.1 (s), 133.8 (s), 131.9 (d), 129.2 (d), 128.5 (d), 127.0 (d), 118.1 (t), 65.4 (t), 41.2 (t) ppm

IR 3066, 3030, 2945, 1759 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 177 [M+H]<sup>+</sup>

**Allyl-2-phenylacrylate (I.31)**

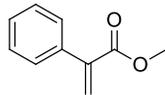
To a solution of ester **I.35** (1.76 g, 10.0 mmol) in toluene (50.0 mL) at RT was successively added tetrabutylammonium iodide (147.7 mg, 0.4 mmol, 0.04 equiv.),  $K_2CO_3$  (4.15 g, 30.0 mmol, 3.0 equiv.) and paraformaldehyde (0.84 g, 28.0 mmol, 2.8 equiv.). The white milky solution was stirred at 80 °C for 16 h. The basic medium was neutralized with an aqueous solution of HCl 5 N, EtOAc was added, the organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/Et<sub>2</sub>O 95:5) afforded **I.31** (919.0 mg, 4.9 mmol, 49%) as colorless liquid.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.74–7.32 (m, 5H), 6.40 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 5.99 (ddd,  $J = 16.2$  Hz,  $J = 10.6$  Hz,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 5.92 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 5.35 (app. dq,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 5.26 (app. dq,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 4.74 (app. dt,  $J = 5.7$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 2H) ppm

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  166.3 (s), 141.2 (s), 136.6 (s), 131.9 (d), 128.2 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 126.9 (t), 118.2 (t), 65.6 (t) ppm

**IR** 3084, 3058, 3026, 1721, 1188, 1091, 983, 774, 700  $cm^{-1}$

**ESI-MS (ES<sup>+</sup>)** 189 [M+H]<sup>+</sup>

**Methyl-2-phenylacrylate (I.36)**

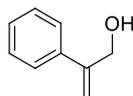
To a solution of methylphenylacetate (3.00 mL, 21.3 mmol) in toluene (26.0 mL) was successively added tetrabutylammonium iodide (295.4 mg, 0.8 mmol, 0.04 equiv.), paraformaldehyde (1.68 g, 56.0 mmol, 2.6 equiv.) and  $K_2CO_3$  (8.28 g, 60.0 mmol, 2.8 equiv.). The white milky solution was stirred at 80 °C for 4 h, cooled down to RT and EtOAc was added, the organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with, brine, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1) afforded **I.36** (1.9 g, 11.7 mmol, 55%) as a yellow oil.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.43–7.34 (m, 5H), 6.37 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 5.90 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H) ppm

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  167.2 (s), 141 (s), 136.7 (s), 128.2 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 126.8 (t), 52.2 (q) ppm

IR 1720, 1200, 700  $cm^{-1}$

ESI-MS ( $ES^+$ ) 163  $[M+H]^+$

**2-phenylprop-2-en-1-ol (I.37)**

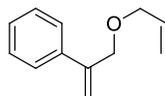
To a solution of ester **I.36** (216.6 mg, 1.34 mmol) in THF (10.0 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  was added DIBAL (4.0 mL, 1.0 M in THF, 4.0 mmol, 3.0 equiv.). The resulting solution was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 3 h, then diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  (10.0 mL) and  $\text{Et}_2\text{O}$  (10.0 mL) before being quenched with an aqueous saturated solution of Rochelle's salt (10.0 mL), then vigorously stirred until two layers were well separated. The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (Pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  8:2) afforded **I.37** (165.0 mg, 1.2 mmol, 92%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47–7.44 (m, 2H), 7.38–7.29 (m, 3H), 5.48 (s, 1H), 5.35 (dd,  $J = 2.7\text{ Hz}$ ,  $J = 1.3\text{ Hz}$ , 1H), 4.55 (s, 2H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.2 (s), 138.3 (s), 128.4 (d), 127.9 (d), 126.0 (d), 112.5 (t), 65.0 (t) ppm

IR 3341, 903, 721  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 135  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**(3-(Allyloxy)prop-1-en-2-yl)benzene (I.38)**

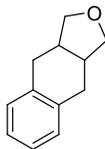
To a solution of alcohol **I.37** (116.6 mg, 0.87 mmol) in THF (5.0 mL) at RT was added NaH (43.8 mg, 95% in mineral oil, 1.73 mmol, 2.0 equiv.). The resulting solution was stirred at RT for 10 min, then allyl bromide (0.38 mL, 4.35 mmol, 5.0 equiv.) was added. The resulting solution was stirred at reflux for 14 h, cooled to RT and an aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl was added. The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1) afforded **I.38** (122.8 mg, 0.7 mmol, 81%) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49–7.46 (m, 2H), 7.37–7.28 (m, 3H), 5.99–5.89 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.36 (dd, *J* = 2.7 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.30 (ddd, *J* = 17.2 Hz, *J* = 3.2 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.20 (ddd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 2.9 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.05 (dt, *J* = 5.6 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.1 (s), 138.7 (s), 134.6 (d), 128.2 (d), 127.7 (d), 126.0 (d), 117.1 (t), 114.2 (t), 71.8 (t), 70.9 (t) ppm

IR 3080, 1125, 1081, 909, 709 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 175 [M+H]<sup>+</sup>

**1,3,3a,4,9,9a-Hexahydronaphtho[2,3-c]furan (I.40)**

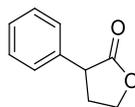
Ether **I.38** (17.4 mg, 0.1 mmol) was dissolved in CH<sub>3</sub>CN (10.0 mL) in a quartz tube and purged with argon for 10 min, then irradiated under UV light (254 nm) for 5 h. The solvent was evaporated and the crude product was directly loaded into a column of silica gel. Flash chromatography (pentane/Et<sub>2</sub>O 10:1 to 8:2) afforded **I.40** (6.9 mg, 0.04 mmol, 40%) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16 (s, 4H), 4.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.49 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.03 (ddd, *J* = 17.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, *J* = 1.0 Hz, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.14-2.02 (m, 2H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.8 (s), 129.6 (d), 125.9 (d), 72.6 (t), 42.3 (d), 32.1 (t) ppm

IR 1488, 1445, 1014, 900, 748 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 175 [M+H]<sup>+</sup>

**3-Phenyldihydrofuran-2(3H)-one<sup>238</sup> (I.42)**

To a solution of phenylacetic acid (136.0 mg, 1.0 mmol) in THF (6.0 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  was added *n*BuLi (1.0 mL, 0.5 M in THF, 2.0 mmol, 2.0 equiv.). The yellow solution was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 20 min then at RT for 40 min before 1,3,2-dioxathiolane 2,2-dioxide<sup>239</sup> (136.4 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) was added was RT. The resulting mixture was stirred at reflux for 5 h, cooled to RT and quenched with an aqueous saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product **I.42** was used in the next step without further purification.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.59 (s, 1H), 7.94–7.76 (m, 5H), 7.51 (dd,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $J = 3.2\text{ Hz}$ , 2H), 4.99 (d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ , 2H) ppm

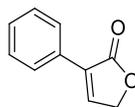
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.3 (s), 136.6 (s), 128.8 (d), 127.8 (d), 127.6 (d), 66.4 (t), 45.4 (d), 31.5 (t) ppm

IR 1763, 1498, 1454, 1372, 1146, 1023, 752  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 163  $[\text{M}+\text{H}]^+$

<sup>238</sup> J. A. Birrell, J.-N. Desrosiers, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13872–13875

<sup>239</sup> O. Rist, P. Carlsen, *Molecules* **2005**, *10*, 1169–1178

**3-Phenylfuran-2(5H)-one<sup>240</sup> (I.45)**

To a solution of lactone **I.42** (1.59 g, 9.86 mmol) in  $\text{CCl}_4$  (20.0 mL) at RT was added NBS (2.6 g, 14.8 mmol, 1.5 equiv.) then AIBN (162.0 mg, 0.9 mmol, 0.1 equiv.). The resulting solution was stirred at reflux in the dark for 5 h. The precipitated was filtered off, washed with  $\text{CCl}_4$ , the crude product was concentrated to dryness, then dissolved in DMF (20.0 mL) and LiBr (1.7 g, 19.7 mmol, 2.0 equiv.) was added. The resulting solution was stirred at 100 °C for 1 h, then cooled to room temperature and water was added. The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (pentane/EtOAc 7:3) afforded **I.45** (946.6 mg, 5.9 mmol, 60% over 3 steps) as a red solid.

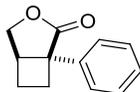
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.65 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 3H), 4.92 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H) ppm

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.3 (s), 144.5 (d), 131.6 (s), 129.5 (s), 129.3 (d), 128.7 (d, x2), 127.0 (d, x2), 69.6 (t) ppm

**IR** 1745, 1347, 1116, 1057, 792  $\text{cm}^{-1}$

**ESI-MS (ES<sup>+</sup>)** 161 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>240</sup> J. Fournier, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7562–7566

**1-Phenyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one<sup>89a</sup> ((±)-I.30)**

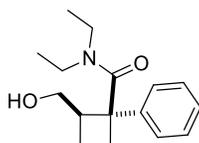
A solution of butenolide **I.45** (400.0 mg, 2.5 mmol) was dissolved in a Pyrex apparatus in acetone (200.0 mL), degassed with argon for 15 min, and then ethylene gas was bubbled for 15 min. The reaction mixture was irradiated with a mercury lamp until complete consumption of the starting material (*ca.* 8 h). The solvent was evaporated and the crude residue was directly loaded to a column of silica. Flash chromatography (pentane/Et<sub>2</sub>O 8:2 to 7:3) afforded **((±)-I.30** (223.5 mg, 1.2 mmol, 67%) as a light yellow oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.30–7.26 (m, 3H), 4.50 (dd, *J* = 9.6 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 15.1 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.70–2.58 (m, 2H), 2.43–2.34 (m, 1H), 2.17–2.07 (m, 1H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.3 (s), 139.3 (s), 128.7 (d), 127.3 (d), 125.6 (d), 72.2 (t), 51.5 (s), 40.8 (d), 30.7 (t), 21.7 (t) ppm

IR 1760, 1158, 1081, 978, 727 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 189 [M+H]<sup>+</sup>

***N,N*-diethyl-2-(hydroxymethyl)-1-phenylcyclobutanecarboxamide ((±)-I.46)**

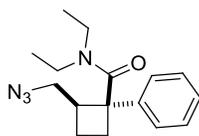
To a solution of freshly distilled diethylamine from CaH<sub>2</sub> (24.3  $\mu$ L, 0.23 mmol, 1.6 equiv.) in THF (0.5 mL) at  $-78$  °C was added *n*BuLi (92.0  $\mu$ L, 2.5 M in hexanes, 0.23 mmol, 1.6 equiv.). The lithiated amine was stirred at  $-78$  °C for 5 min, then 0 °C for 5 min before a solution of lactone **I.30** (27.6 mg, 0.15 mmol) in THF (1.0 mL) was added at  $-78$  °C. The resulting solution was stirred at  $-78$  °C for 2 h, then warmed up to RT and quenched with an aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl. The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (pentane/EtOAc 1:0 to 1:1) afforded ((±)-**I.46** (30.5 mg, 0.12 mmol, 78%) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.44 (dd,  $J = 8.8$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 2H), 7.37 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 5.34 (brs, 1H), 3.94 (dd,  $J = 11.0$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.66–3.60 (m, 1H), 3.35 (ddd,  $J = 20.5$  Hz,  $J = 14.3$  Hz,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.19 (ddd,  $J = 20.6$  Hz,  $J = 14.2$  Hz,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 2.99 (ddd,  $J = 21.4$  Hz,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.78 (ddd,  $J = 21.8$  Hz,  $J = 14.1$  Hz,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.72–2.55 (m, 2H), 2.18–2.09 (m, 1H), 1.58–1.51 (m, 1H), 1.06 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.65 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.8 (s), 143.0 (s), 128.9 (d), 126.5 (d), 125.1 (d), 64.2 (t), 55.5 (s), 50.9 (d), 41.0 (t), 39.8 (t), 29.3 (t), 18.2 (t), 12.6 (q), 12.1 (q) ppm

IR 3398, 1610, 1434, 1275, 1041, 731 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 262 [M+H]<sup>+</sup>

**2-(Azidomethyl)-*N,N*-diethyl-1-phenylcyclobutanecarboxamide ((±)-I.47)**

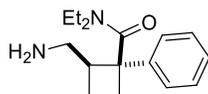
To a solution of hydroxylamide **(±)-I.46** (30.5 mg, 0.12 mmol) in DMF (1.0 mL) at 0 °C was successively added NaN<sub>3</sub> (39.0 mg, 0.6 mmol, 5.0 equiv.), CBr<sub>4</sub> (119.4 mg, 0.36 mmol, 3.0 equiv.) and PPh<sub>3</sub> (97.2 mg, 0.36 mmol, 3.0 equiv.). The resulting solution was stirred at RT for 4 h, diluted with EtOAc and water, the organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and reduced under reduced pressure. Flash chromatography (pentane/EtOAc 1:0 to 9:1) afforded **(±)-I.47** (23.2 mg, 0.08 mmol, 68%) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34–7.39 (m, 4H), 7.23–7.26 (m, 1H), 3.63 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.44 (ddd, *J* = 20.7 Hz, *J* = 14.4 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.09–3.19 (m, 2H), 2.90–3.03 (m, 2H), 2.77 (ddd, *J* = 21.4 Hz, *J* = 14.1 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.25–2.15 (m, 1H), 2.07–2.01 (m, 1H), 1.76–1.69 (m, 1H), 1.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm

<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.8 (s), 143.1 (s), 128.8 (d), 126.5 (d), 125.2 (d), 54.5 (s), 52.6 (t), 42.0 (d), 41.2 (t), 39.6 (t), 30.9 (t), 19.6 (t), 12.3 (q), 11.9 (q) ppm

IR 2095, 1628, 1427, 1273, 1098, 765, 700 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 287 [M+H]<sup>+</sup>

**2-(Aminomethyl)-*N,N*-diethyl-1-phenylcyclobutanecarboxamide ((±)-I.29)**

To a solution of azido amide **(±)-I.47** (23.2 mg, 0.08 mmol) in MeOH (1.5 mL) at RT was added Pd/C 5% (17.0 mg, 8.0  $\mu$ mol, 0.1 equiv.). The resulting solution was vigorously stirred under an atmosphere of H<sub>2</sub> at RT for 3 h. The catalyst was then filtered off on Celite<sup>®</sup> and the solvent was evaporated to afford **(±)-I.29** (20.0 mg, 0.07 mmol, 96%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36–7.33 (m, 4H), 7.25–7.21 (m, 1H), 3.51–3.43 (qd,  $J$  = 13.8 Hz,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 3.15–2.87 (m, 5H + 2H amine), 2.81–2.72 (m, 2H), 2.23–2.14 (m, 1H), 2.04–1.97 (m, 1H), 1.62 (tdd,  $J$  = 10.5 Hz,  $J$  = 5.7 Hz,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 1.07 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.35 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H) ppm

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.7 (s), 143.3 (s), 128.8 (d), 126.4 (d), 125.3 (d), 54.6 (s), 44.4 (d), 42.4 (t), 41.0 (t), 39.5 (t), 31.1 (t), 19.0 (t), 12.2 (q), 12.0 (q) ppm

**IR** 3364, 1622, 1437, 905, 728 cm<sup>-1</sup>

**ESI-MS (ES<sup>+</sup>)** 261 [M+H]<sup>+</sup>

**1-Phenylcyclobutanecarbonitrile<sup>241</sup> (I.57)**

To a cooled solution of NaH (370.0 mg, 95% in mineral oil, 14.7 mmol, 2.2 equiv.) in DMF (6.0 mL) at 0 °C was slowly added a mixture of Phenylacetonitrile (0.77 mL, 6.7 mmol) and 1,3-Dibromopropane (0.75 mL, 7.3 mmol, 1.1 equiv.) in DMF (2.0 mL) (**CAUTION:** hydrogen evolution !!!). The red solution is vigorously stirred at RT for 2.5 h then quenched with *i*PrOH (1.0 mL) at 0 °C, then water (10.0 mL). The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O, the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5 to 9:1) afforded **I.57** (700.6 mg, 4.46 mmol, 67%) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44–7.38 (m, 3H), 7.34–7.29 (m, 2H), 2.86–2.80 (m, 2H), 2.67–2.59 (m, 2H), 2.49–2.38 (m, 1H), 2.13–2.03 (m, 1H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.7 (s), 128.8 (d), 127.7 (d), 125.5 (d), 124.3 (s), 40.1 (s), 34.6 (t), 17.0 (t) ppm

IR 2231, 1495, 1447, 756, 698 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 158 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>241</sup> W. He, B. Zhou, W. Liu, M. Zhang, Z. Shen, Z. Han, Q. Jiang, Q. Yang, C. Song, R. Wang, T. Niu, S. Han, L. Zhang, J. Wu, F. Guo, R. Zhao, W. Yu, J. Chai, J. Chang, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 7341–7348

**1-Phenylcyclobutanecarboxylic acid<sup>241</sup> (I.58)**

To a solution of nitrile **I.57** (78.5 mg, 0.5 mmol) in H<sub>2</sub>O (0.5 mL) and AcOH (0.5 mL) was added H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 98% (0.2 mL). The resulting mixture was heated to reflux for 5 h, cooled to RT and diluted with water and Et<sub>2</sub>O. The organic layer was washed with a solution of NaOH 2 N, the alkaline layer was acidified with an aqueous solution of HCl 5 N and extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product **I.58** obtained as a white solid was used in the next step without further purification.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36–7.22 (m, 5H), 2.89–2.82 (m, 2H), 2.58–2.50 (m, 2H), 2.14–2.03 (m, 1H), 1.93–1.83 (m, 1H) ppm

The <sup>1</sup>H spectrum is in agreement with the literature<sup>242</sup>

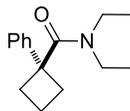
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 181.2 (s), 143.0 (s), 128.2 (d), 126.7 (d), 126.3 (d), 52.0 (s), 32.2 (t), 16.5 (t) ppm

The <sup>13</sup>C spectrum is in agreement with the literature<sup>242</sup>

**IR** 3055, 2991, 1682, 1280 cm<sup>-1</sup>

**ESI-MS (ES<sup>-</sup>)** 175 [M-H]<sup>-</sup>

<sup>242</sup> H. O. House, W. V. Phillips, T. S. B. Sayer, C. -C. Yau, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 700–710

***N,N*-Diethyl-1-phenylcyclobutanecarboxamide (1.59)**

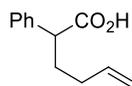
To a solution of acid **1.58** (176.0 mg, 1.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) at RT was successively added SOCl<sub>2</sub> (88.0 μL, 1.2 mmol, 1.2 equiv.) and DMF (5 drops). The resulting solution was stirred at RT for 3 h before a freshly distilled diethylamine from CaH<sub>2</sub> (0.5 mL, 5.0 mmol, 5.0 equiv.) was added at RT. The resulting mixture was stirred at RT for 16 h, then quenched with an aqueous saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>. The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (Pentane/EtOAc 9:1) afforded **1.59** (166.3 mg, 0.72 mmol, 72% over 2 steps) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37–7.22 (m, 4H), 7.24–7.20 (m, 1H), 3.32 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.88–2.80 (m, 4H), 2.37–2.30 (m, 2H), 2.05–1.96 (m, 1H), 1.90–1.81 (m, 1H), 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.61 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.6 (s), 143.8 (s), 128.7 (d), 126.1 (d), 124.9 (d), 52.4 (s), 40.9 (t), 39.3 (t), 32.0 (t), 15.2 (t), 12.6 (q), 12.2 (q) ppm

**IR** 1675, 1428, 727 cm<sup>-1</sup>

**ESI-MS (ES<sup>+</sup>)** 232 [M+H]<sup>+</sup>

**2-Phenylhex-5-enoic acid (I.60)**

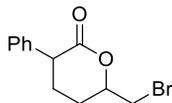
To a solution of phenylacetic acid (2.72 g, 20.0 mmol) in THF (100.0 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  was added a freshly prepared solution of LDA (88.0 mL, 0.5 M in THF, 44.0 mmol, 2.2 equiv.). The reaction mixture was slowly warmed to RT, then stirred at  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 h and cooled to RT before 4-bromobutene (4.0 mL, 40.0 mmol, 2.0 equiv.) was added dropwise and stirred at  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 4 h. The reaction mixture was then cooled to RT, diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (100.0 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (100.0 mL). The layers were separated, the aqueous layer was acidified with a solution of HCl 2 N (100.0 mL) and  $\text{Et}_2\text{O}$  (20.0 mL) was added, the organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ , the combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. **I.60** (3.54 g, 18.6 mmol, 93%) obtained as a yellow liquid was used in the next step without further purification.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35–7,27 (m, 5H), 5,77 (m, 1H), 5.01 (dd,  $J = 18.2\text{ Hz}$ ,  $J = 1.4\text{ Hz}$ , 1H), 4.99 (dd,  $J = 9.5\text{ Hz}$ ,  $J = 1.4\text{ Hz}$ , 1H), 3.59 (t,  $J = 7.7\text{ Hz}$ , 1H), 2.23–2.14 (m, 1H), 2.03 (q,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 2H), 1.93–1.84 (m, 1H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.9 (s), 138.0, 137.2, 128.6, 128.0, 127.4, 115.5, 50.5 (d), 31.9 (t), 31.2 (t) ppm

IR 3402, 3032, 2929, 1707  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^-$ ) 189  $[\text{M}-\text{H}]^-$

**6-(Bromomethyl)-3-phenyltetrahydro-2H-pyran-2-one (I.61)**

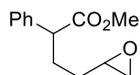
To a solution of acid **I.60** (19.0 mg, 0.1 mmol) in wet DMSO (1.0 mL) was added NBS (21.3 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.). The resulting mixture was stirred at RT for 8 h, then quenched with an aqueous saturated solution of Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (pentane/EtOAc 1:0 to 6:4) afforded **I.61** (19.1 mg, 0.072 mmol, 72%) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38–7.22 (m, 5H), 4.71–4.64 (m, 1H), 3.84 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.63–3.51 (m, 2H), 2.38–2.27 (m, 1H), 2.19–2.07 (m, 2H), 2.00–1.89 (m, 1H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (mixture of 2 diastereoisomers) δ 171.7 (s), 138.7 (s), 138.1 (s), 128.8 (d), 128.6 (d), 128.2 (d), 128.0 (d), 127.4 (d), 79.2 (d), 77.6 (d), 47.9 (d), 45.3 (d), 34.1 (t), 33.1 (t), 28.2 (t), 27.1 (t), 26.3 (t), 24.4 (t) ppm

IR 1736, 1452, 1230, 1145, 1054 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 269 [M+H]<sup>+</sup>

**Methyl 4-(oxiran-2-yl)-2-phenylbutanoate (I.62)**

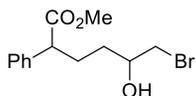
To a solution of acid **I.60** (779.0 mg, 4.1 mmol) in DMF (10.0 mL) was added  $K_2CO_3$  (678.9 mg, 4.9 mmol, 1.2 equiv.) and the mixture was stirred at RT for 10 min before MeI (0.3 mL, 4.9 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise at 0 °C. After 2 h, the reaction was diluted with a saturated aqueous solution of  $NH_4Cl$ , the organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with  $Et_2O$ , the combined organic layer was washed with water and brine, dried over  $MgSO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in  $CH_2Cl_2$  (20.0 mL) and *m*CPBA (2.48 g, 8.2 mmol, 2.0 equiv.) was added in 3 portions. The reaction mixture was stirred at RT for 6 h, quenched with an aqueous saturated solution of  $Na_2SO_3$  (20.0 mL), stirred for 10 min and an aqueous saturated solution of  $NaHCO_3$  (20.0 mL) was added. The organic layer was collected and washed with brine, dried over  $MgSO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (cyclohexane/ $EtOAc$  7:3) afforded **I.62** (838.8 mg, 3.8 mmol, 93% over 2 steps) as a yellow oil.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.34–7.26 (m, 5H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 2.92–2.87 (m, 1H), 2.74–2.70 (m, 1H), 2.42 (ddd,  $J = 12.0$  Hz,  $J = 5.2, 2.6$  Hz, 1H), 2.30–2.17 (m, 1H), 2.01–1.87 (m, 1H), 1.61–1.39 (m, 2H) ppm

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  174.0 (s), 138.5 (s), 128.6 (d x2), 127.8 (d), 127.7 (d), 127.3 (d), 51.9 (q), 51.7 (d x2), 51.0 (d x2), 46.8 (t), 46.7 (t), 30.3 (t), 30.1 (t), 29.7 (t) ppm

IR 3031, 2993, 2952, 1734, 1165  $cm^{-1}$

ESI-MS ( $ES^+$ ) 221  $[M+H]^+$

**Methyl 6-bromo-5-hydroxy-2-phenylheanoate (I.63)**

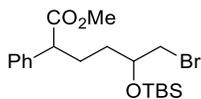
To a solution of ester **I.62** (242.8 mg, 1.1 mmol) in THF (10.0 mL) at 0 °C was added  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  (304.6 mg, 1.7 mmol, 1.5 equiv.). The resulting mixture was stirred at RT for 14 h, then quenched with an aqueous saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude bromohydrine **I.63** (306.4 mg, 1.0 mmol, 93%) was used in the next step without further purification.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34–7.27 (m, 5H), 3.81–3.74 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.57 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 3.49 (ddd,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 3.7$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 3.34 (ddd,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 2.31–2.22 (m, 1H), 1.91–1.81 (m, 1H), 1.59–1.43 (m, 2H) ppm

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  174.2 (s), 174.0 (s), 138.5 (s), 128.6 (d), 127.8 (d), 127.7 (d), 127.3 (d), 70.7 (d), 70.6 (d), 52.0 (q), 51.1 (d), 40.1 (t), 40.0 (t), 32.8 (t), 29.4 (t) ppm

**IR** 3442, 1736, 1138, 748, 675  $\text{cm}^{-1}$

**ESI-MS (ES<sup>+</sup>)** 301 [M+H]<sup>+</sup>

**Methyl 6-bromo-5-((*tert*-butyldimehysilyl)oxy)-2-phenylhexanoate (I.64)**

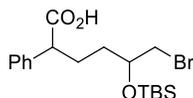
To a solution of bromohydrine **I.63** (306.4 mg, 1.0 mmol) in DMF (4.0 mL) at RT was added imidazole (76.1 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) and TBSCl (168.5 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv.). The resulting mixture was stirred at RT for 12 h, then diluted with water. The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic layer was washed with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2) afforded **I.64** (330.2 mg, 0.79 mmol, 80%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  7.34–7.27 (m, 10H), 3.86–3.79 (m, 2H), 3.65 (q, 6H), 3.52 (t  $\times$  2,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 3.32–3.24 (m, 4H), 2.18–2.02 (m, 2H), 1.93–1.77 (m, 2H), 1.67–1.53 (m, 4H), 0.88 (s, 18H), 0.07 (s  $\times$  2, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  174.1 (s), 138.6 (s  $\times$  2), 128.6 (d), 127.8 (d), 127.2 (d), 71.5 (d), 71.4 (d), 51.9 (q), 51.3 (d  $\times$  2), 37.1 (t), 36.9 (t), 33.1 (t), 33.0 (t), 28.5 (t), 28.2 (t), 25.7 (q), 17.9 (s), –4.5 (q), –4.7 (q) ppm

**IR** 1732, 1138, 837 cm<sup>-1</sup>

**ESI-MS (ES<sup>+</sup>)** 415 [M+H]<sup>+</sup>

**6-Bromo-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-phenylhexanoic acid (I.65)**

To a solution of **I.64** (1.53 g, 3.7 mmol) in THF (5.0 mL) and H<sub>2</sub>O (5.0 mL) at RT was added LiOH·H<sub>2</sub>O (1.56 g, 37.0 mmol, 10.0 equiv.). The resulting mixture was heated to reflux for 24 h, cooled to RT and acidified with HCl 2 N. The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude acid **I.65** (1.18 g, 2.94 mmol, 79%) obtained as a colorless oil was used in the next step without further purification.

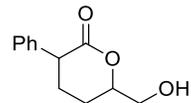
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  7.35–7.27 (m, 10H), 3.86–3.80 (m, 2H), 3.53 (td,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 3.31–3.22 (m, 4H), 2.19–2.06 (m, 2H), 1.94–1.78 (m, 2H), 1.69–1.45 (m, 4H), 0.87 (s, 18H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) ppm

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  137.9 (s), 128.6 (d), 127.9 (s), 127.5 (d), 71.4 (d × 2), 51.1 (d), 36.8 (t), 33.0 (t), 32.9 (t), 27.9 (t), 27.8 (t), 25.6 (q), 17.9 (s), –4.5 (q × 2), –4.7 (q) ppm

**IR** 3400, 1732, 1136, 840 cm<sup>-1</sup>

**ESI-MS (ES<sup>-</sup>)** 399 [M–H]<sup>-</sup>



**6-(Hydroxymethyl)-3-phenyltetrahydro-2H-pyran-2-one (I.68)**

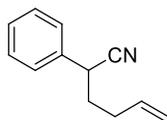
To a solution of **trans-I.33** (32.0 mg, 0.1 mmol) in THF (1.0 mL) at 0 °C was successively added NH<sub>4</sub>Cl (27.0 mg, 0.5 mmol, 5.0 equiv.) and TBAF (0.15 mL, 1.0 M in THF, 0.15 mmol, 1.5 equiv.). The resulting mixture was stirred at RT for 1 h, then quenched with an aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl. The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1 to 0:1) afforded **I.68** as a mixture of 2 diastereoisomers (14.5 mg, 0.07 mmol, 70%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  7.37–7.22 (m, 5H), 4.62–4.53 (m, 2H), 3.86–3.60 (m, 3H), 3.76–3.67 (m, 3H), 2.35–2.24 (m, 2H), 2.17–2.06 (m, 2H), 2.00–1.90 (m, 4H) ppm

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  173.1 (s), 171.9 (s), 139.0 (s), 138.1 (s), 128.7 (d), 128.6 (d), 128.2 (d), 128.0 (d), 127.4 (d), 127.3 (d), 82.0 (d), 79.5 (d), 63.9 (t), 64.6 (t), 48.1 (d), 45.4 (d), 28.4 (t), 26.3 (t), 24.3 (t), 21.9 (t) ppm

**IR** 3408, 1722, 904, 725 cm<sup>-1</sup>

**ESI-MS (ES<sup>+</sup>)** 207 [M+H]<sup>+</sup>

**2-Phenylhex-5-enitrile (I.71)**

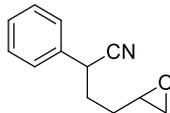
To a solution of NaH (555.8 mg, 95 % in mineral oil, 22.0 mmol, 1.1 equiv.) in DMF (20.0 mL) at 0 °C was added phenylacetonitrile (2.3 mL, 20.0 mmol) over 10 min. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 45 min then 4-bromobutene (2.2 mL, 22.0 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at RT for 16 h and diluted with H<sub>2</sub>O at 0 °C. The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (cyclohexane/Et<sub>2</sub>O 99:1) afforded **I.71** (2.0 g, 11.7 mmol, 59%) as a colorless liquid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40–7.31 (m, 5H), 5.83–5.73 (m, 1H), 5.11 (app. dq, *J* = 16.8 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.08 (app. dq, *J* = 10.1 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.25 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.10–1.90 (m, 2H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.0 (d), 135.6 (s), 129.0 (d), 128.0 (d), 127.2 (d), 120.6 (s), 116.6 (t), 36.4 (d), 34.8 (t), 30.8 (t) ppm

IR 3067, 3032, 2978, 2929, 2240 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 172 [M+H]<sup>+</sup>

**4-(Oxiran-2-yl)-2-phenylbutanenitrile (I.34)**

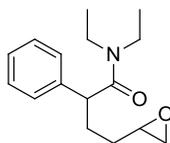
To a solution of nitrile **I.71** (1.0 g, 5.87 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60.0 mL) at RT was added *m*CPBA (1.6 g, 9.11 mmol, 1.2 equiv.) then  $\text{NaHCO}_3$  (0.76 g, 9.11 mmol, 1.2 equiv.). The resulting mixture was stirred at RT for 16 h before being quenched with an aqueous saturated solution of  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , the combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:0 to 7:3) afforded **I.34** (963.6 mg, 5.2 mmol, 88%) as a colorless liquid.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41–7.31 (m, 5H), 3.89 (td,  $J = 7.4, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 2.97–2.89 (m, 1H), 2.76 (t,  $J = 4.6\text{Hz}$ , 1H), 2.49 (app. tt,  $J = 4.7\text{ Hz}, J = 2.7\text{ Hz}$ , 1H), 2.17–2.78 (m, 3H), 1.63–1.51 (m, 1H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (mixture of 2 diastereoisomers) 135.4 (s), 135.2 (s), 129.1 (d), 129.0 (d), 128.1 (d), 127.2 (d), 127.1 (d), 120.4 (d  $\times$  2), 51.3 (d), 51.0 (d), 46.7 (t), 46.6 (t), 37.0 (d), 36.7 (d), 32.4 (t), 32.0 (t), 29.8 (t), 29.3 (t) ppm

IR 2993, 2927, 2241, 1261  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ): 188  $[\text{M}+\text{H}]^+$

***N,N*-Diethyl-4-(oxiran-2-yl)-2-phenylbutanamide (I.80)**

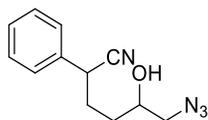
To a solution of acid **I.60** (626.0 mg, 3.3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) at RT was successively added EDCI.HCl (949.0 mg, 4.9 mmol, 1.5 equiv.), 4-DMAP (40.0 mg, 0.33 mmol, 0.1 equiv.) and freshly distilled diethylamine from  $\text{CaH}_2$  (0.7 mL, 6.6 mmol, 2.0 equiv.). The resulting solution was stirred at RT for 12 h, then the organic layer was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in acetone (10.0 mL) and an aqueous saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$  (10.0 mL), then Oxone (4.1 g, 6.6 mmol, 2.0 equiv.) was added at 0 °C. The resulting solution was stirred at 0 °C for 2 h, then extracted with EtOAc, washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography afforded **I.80** (559.8 mg, 2.15 mmol, 65%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29–7.19 (m, 5H), 3.72–3.67 (m, 1H), 3.48–3.20 (m, 4H), 3.16–3.07 (m, 1H), 2.93–2.87 (m, 1H), 2.70 (app. quint.,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 2.46 (dd,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 2.40 (dd,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 2.30–2.16 (m, 1H), 1.88–1.79 (m, 1H), 1.06 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.98 (dd,  $J = 13.4$  Hz,  $J = 7.4$  Hz, 3H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  171.6 (s), 171.4 (s), 140.4 (s), 140.1 (s), 128.8 (d), 128.7 (d), 127.8 (d), 127.6 (d), 126.8 (d), 52.2 (d), 52.1 (d), 48.5 (d), 48.3 (d), 46.8 (t), 46.6 (t), 41.5 (t), 40.3 (t), 32.0 (t), 31.3 (t), 30.8 (t), 30.1 (t), 14.2 (q), 12.7 (q) ppm

IR 1631, 1452, 1431, 903, 727  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 262  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**6-Azido-5-hydroxy-2-phenylhexanenitrile (1.83)**

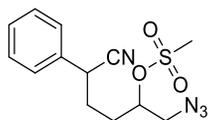
To a solution of epoxy nitrile **1.34** (187.2 mg, 1.0 mmol) in EtOH (6.0 mL) and H<sub>2</sub>O (4.0 mL) at RT was successively added NaN<sub>3</sub> (97.5 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) and NH<sub>4</sub>Cl (80.2 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv.). The reaction mixture was stirred at reflux for 7 h, cooled to RT and diluted with an aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl. The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product **1.83** (179.6 mg, 0.78 mmol, 78 %) was used in the next step without further purification.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41–7.32 (m, 5H), 3.89–3.84 (m, 1H), 3.81–3.72 (m, 1H), 3.39 (dd, *J* = 12.4 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.29–3.22 (m, 1H), 2.20–2.10 (m, 1H), 2.04–1.92 (m, 1H), 1.73–1.59 (m, 2H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (mixture of 2 diastereoisomers) δ 135.3 (s), 135.2 (s), 129.1 (d), 128.1 (d), 127.1 (d × 2), 120.5 (s), 120.4 (s), 70.0 (d), 69.6 (d), 57.1 (t), 57.0 (t), 37.2 (d), 36.8 (d), 32.1 (t), 31.6 (t), 31.3 (t), 30.9 (t) ppm

IR 3442, 2926, 2242, 2101 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 231 [M+H]<sup>+</sup>

**1-Azido-5-cyano-5-phenylpentan-2-yl methanesulfonate (I.84)**

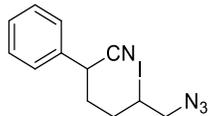
To a solution of **I.83** (408.6 mg, 1.77 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.0 mL) was successively added 4-DMAP (37.0 mg, 0.3 mmol, 0.2 equiv.), mesyl chloride (0.5 mL, 6.5 mmol, 3.6 equiv.) and pyridine (0.4 mL, 4.9 mmol, 2.8 equiv.) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at RT for 4 h before the solvent was evaporated. The residue was taken up in  $\text{Et}_2\text{O}$  and the precipitated was filtered off, the organic layer was collected then water was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2) afforded **I.84** (444.0 mg, 1.44 mmol, 83%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  7.42–7.32 (m, 10H), 4.84–4.78 (m, 1H), 4.77–4.72 (m, 1H), 3.94 (dd,  $J = 9.3$  Hz,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.89 (dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.61 (ddd,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 10.0$  Hz,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 3.45 (ddd,  $J = 13.2$  Hz,  $J = 6.6$  Hz,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.14–1.84 (m, 8H), ppm

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  134.8 (s), 134.6 (s), 129.2 (d x2), 128.3 (d x2), 127.1 (d), 120.0 (s), 79.1 (d), 78.5 (d), 54.0 (t), 53.9 (t), 38.7 (q), 36.8 (d), 36.4 (d), 31.1 (t), 30.9 (t), 29.5 (t) ppm

IR 2923, 2852, 2241, 2105, 1339, 1171  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 309  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**6-Azido-5-iodo-2-phenylhexanenitrile (I.86)**

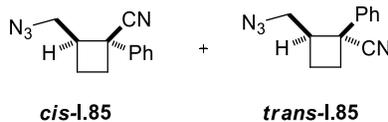
To a solution of **I.84** (1.6 g, 5.2 mmol) in acetone (50.0 mL) at RT was added NaI (1.2 g, 8.0 mmol, 1.5 equiv.). The resulting solution was stirred at RT for 8 h, then an aqueous saturated solution of Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> was added. The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2) afforded **I.86** (1.7 g, 5.1 mmol, 98%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43–7.33 (m, 5H), 4.08–3.99 (m, 1H), 3.87–3.81 (m, 1H), 3.75 (ddd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.61 (dt, *J* = 13.1 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.25–2.15 (m, 1H), 2.05–1.85 (m, 3H) ppm

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (mixture of 2 diastereoisomers) δ 134.8 (s), 129.2 (d), 128.3 (d × 2), 127.1 (d × 2), 120.2 (s), 119.9 (s), 58.7 (t), 36.6 (d), 36.3 (d), 35.4 (t × 2), 34.2 (t), 33.9 (t), 29.4 (d × 2) ppm

**IR** 2240, 2099, 1493, 904, 699 cm<sup>-1</sup>

**ESI-MS (ES<sup>+</sup>)** 341 [M+H]<sup>+</sup>

**2-(Azidomethyl)-1-phenylcyclobutanecarbonitrile (I.85)**

To a degassed solution of *t*BuOK (25.0 mg, 0.23 mmol, 1.5 equiv.) in THF (0.5 mL) at RT was added a degassed solution of idonitrile **I.86** (51.0 mg, 0.15 mmol) in THF (0.5 mL). The reaction mixture was stirred at RT under argon (**CAUTION**: The reaction **MUST** be strictly conducted under argon to avoid the oxidative decyanation issue) and monitored by LCMS. After 2 h, an aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl was added and the mixture was extracted with EtOAc which was then washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The <sup>1</sup>H NMR spectra of the crude product showed a mixture of 2 diastereoisomers at a ratio of *ca.* 7:3. Flash chromatography (pentane/EtOAc 95:5) afforded **I.85** (20.4 mg, 0.1 mmol, 64%) as a colorless oil.

**Compound cis-I.85**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47–7.31 (m, 5H), 3.73 (dd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 12.8 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.02–2.94 (m, 1H), 2.72 (app. tdd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H), 2.61–2.53 (m, 1H), 2.26–2.07 (m, 2H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.6 (s), 128.9 (d), 128.2 (d), 125.7 (d), 121.3 (s), 53.2 (t), 45.3 (s), 44.6 (d), 31.4 (t), 21.5 (t) ppm

IR 2253, 2101, 1449, 903, 725 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 213 [M+H]<sup>+</sup>

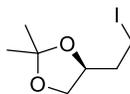
**Compound trans-I.85**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49–7.36 (m, 5H), 3.27 (app. quint., *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.84–2.77 (m, 2H), 2.49–2.37 (m, 1H), 2.04–1.92 (m, 1H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133.6 (s), 129.0 (d), 128.4 (d), 126.8 (d), 125.6 (s), 51.6 (t), 44.4 (d), 41.5 (s), 28.7 (t), 21.5 (t) ppm

IR 2232, 2098, 1447, 1278, 758, 699 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 213 [M+H]<sup>+</sup>

**(S)-4-(2-iodoethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (I.95)**

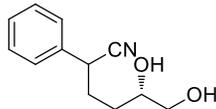
To solution of triol **I.94** (3.0 mL, 33.4 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60.0 mL) at 0 °C were added 2,2-dimethoxypropane (8.0 mL, 66.8 mmol, 2.0 equiv.) and APTS (628.6 mg, 0.33 mmol, 0.1 equiv.). The resulting solution was stirred at RT for 4 h, then quenched with an aqueous saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$ . The mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  which was then washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30.0 mL) and slowly added to a preformed solution of  $\text{PPh}_3$  (10.5 g, 40.1 mmol, 1.2 equiv.),  $\text{I}_2$  (10.2 g, 40.1 mmol, 1.2 equiv.) and imidazole (2.7 g, 40.1 mmol, 1.2 equiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30.0 mL) at 0 °C. The yellow solution was stirred at RT for 12 h, then quenched with an aqueous saturated solution of  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (40.0 mL). The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (pentane/EtOAc 8:2) afforded **I.95** (4.66 g, 18.2 mmol, 54% over 2 steps) as a yellow oil.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.20–4.14 (m, 1H), 4.08 (dd,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.30–3.19 (m, 2H), 2.15–1.99 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.35 (s, 3H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1109.1 (s), 75.6 (d), 68.5 (t), 37.8 (t), 26.9 (q), 25.4 (q), 1.1 (t) ppm

IR 1378, 1213, 1057, 904, 729  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 257  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**(5S)-5,6-Dihydro-2-phenylhexanenitrile (I.93)**

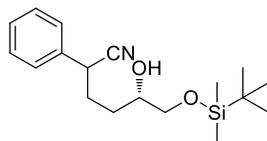
NaH (273.0 mg, 95% in mineral oil, 10.8 mmol, 1.2 equiv.) and phenylacetonitrile (1.25 mL, 10.8 mmol, 1.2 equiv.) were dissolved in DMF (20.0 mL). The resulting mixture was carefully degassed with argon, stirred at RT for 15 min before a degassed solution of **I.95** (2.3 g, 9.0 mmol) was added at 0 °C, then stirred at RT for 12 h. An aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (40.0 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc which was then washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in THF (20.0 mL) and HCl 2 N (20.0 mL) was added. The reaction mixture was stirred at RT for 2 h, then extracted with EtOAc, washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2 to 9:1) afforded **I.93** (1.8 g, 8.8 mmol, 98% over 2 steps) as a yellow oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38–7.28 (m, 5H), 3.85 (tdd, *J* = 9.0, *J* = 6.1 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.72–3.64 (m, 1H), 3.58 (ddd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 2.9 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.40 (ddd, *J* = 18.8 Hz, *J* = 7.6 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.02 (brs, 2H), 2.15–2.05 (m, 1H), 1.99–1.89 (m, 1H), 1.65–1.49 (m, 2H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (mixture of 2 diastereoisomers) δ 135.5 (s), 135.4 (s), 129.0 (d), 128.1 (d), 127.1 (d x2), 120.8 (d), 120.7 (d), 71.5 (d), 71.1 (d), 66.4 (t), 37.2 (d), 36.9 (d), 32.1 (t), 31.7 (t), 30.2 (t), 30.0 (t) ppm

IR 3393, 2932, 2243, 758, 700 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 206 [M+H]<sup>+</sup>

**(5S)-6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxy-2-phenylhexanenitrile (I.88)**

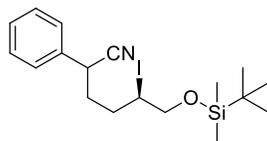
To a solution of diol **I.93** (1.03 g, 5.0 mmol) in DMF (50.0 mL) were successively added imidazole (376.3 mg, 5.5 mmol, 1.1 equiv.) and TBSCl (831.8 mg, 5.5 mmol, 1.1 equiv.). The resulting solution was stirred at RT for 12 h (**CAUTION:** the concentration of diol (0.1 M) and the reaction time (12 h) are crucial to perform the selective mono protection), then diluted in EtOAc. The organic layer was collected, washed with water, brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (pentane/EtOAc 1:0 to 8:2) afforded **I.88** (2.9 g, 9.2 mmol, 92%) as a light yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40–7.29 (m, 5H), 3.90–3.85 (m, 1H), 3.71–3.63 (m, 1H), 3.61 (dd,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 3.41–3.36 (m, 1H), 2.42 (brs, 1H), 2.20–2.11 (m, 1H), 2.02–1.92 (m, 1H), 1.66–1.50 (m, 2H), 0.89 (s  $\times$  2, 9H), 0.06 (s  $\times$  2, 6H) ppm

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  137.5 (s), 135.6 (s), 129.0 (d), 127.9 (d), 127.2 (d), 127.1 (d), 120.7 (s), 120.6 (s), 71.3 (d), 70.6 (d), 66.9 (t  $\times$  2), 37.4 (d), 36.9 (d), 32.4 (t), 31.7 (t), 30.2 (t), 29.6 (t), 25.7 (q), 18.1 (s), –5.4 (q  $\times$  2) ppm

**IR** 3507, 2930, 2361, 1122, 1086, 837, 778, 699 cm<sup>-1</sup>

**ESI-MS (ES<sup>+</sup>)** 320 [M+H]<sup>+</sup>

**(5*R*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-iodo-2-phenylhexanenitrile (1.89)**

PPh<sub>3</sub> (720.0 mg, 2.7 mmol, 1.3 equiv.) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16.0 mL) at 0 °C and I<sub>2</sub> (678.0 mg, 2.7 mmol, 1.3 equiv.) was added, the dark yellow solution was vigorously stirred for 15 min, then imidazole (183.8 mg, 2.7 mmol, 1.3 equiv.) and a solution of **1.88** (639.0 mg, 2.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 mL) were successively added dropwise. The reaction mixture was slowly warmed to RT, stirred for 5 h, then an aqueous saturated solution of Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> was added and stirred until the iodine color dissipated. The organic layer was recovered, washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The solid residue was taken up in Et<sub>2</sub>O and removed by filtration in a short plug of silica, eluted with Et<sub>2</sub>O. The filtrate was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/Et<sub>2</sub>O 9:1) to provide **1.89** (764.1 mg, 1.8 mmol, 89%) as a colorless oil.

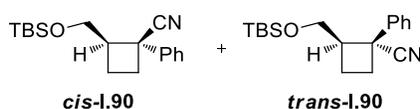
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41–7.31 (m, 5H), 4.06–3.97 (m, 1H), 3.89–3.81 (m, 2H), 3.74–3.68 (m, 1H), 2.27–1.78 (m, 4H), 0.87 (s × 2, 9H), 0.05 (s × 2, 6H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (mixture of 2 diastereoisomers) δ 135.3 (s), 129.1 (d), 128.1 (d), 127.1 (d), 120.1 (s), 68.5 (t), 36.7 (d), 36.4 (d), 35.4 (t), 34.8 (d x2), 33.0 (t), 32.8 (t), 25.7 (q), 18.1 (s), -5.3 (q), -5.4 (q) ppm

IR 2928, 2244, 1254, 1101, 837 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 430 [M+H]<sup>+</sup>

(1*S*,2*R*)-2-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-phenylcyclobutane-1-carbonitrile (*cis*-**1.90**) and (1*R*,2*R*)-2-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-phenylcyclobutane-1-carbonitrile (*trans*-**1.90**)<sup>243</sup>



To a degassed solution of *t*BuOK (280.0 mg, 2.5 mmol, 2.0 equiv.) in THF (2.0 mL) at 0 °C was added a degassed solution of iodocyanide **1.89** (541.8 mg, 1.3 mmol) in THF (2.0 mL) under argon (**CAUTION**: The reaction **MUST** be strictly conducted under argon to avoid the oxidative decyanation issue). The yellow solution was stirred at RT under an atmosphere of argon and monitored by LC-MS. After 3 h, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl, extracted with Et<sub>2</sub>O, washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The NMR analysis of the crude residue showed that **1.90** was obtained as a mixture of 2 diastereoisomers in a ratio of *ca.* 9:1. The crude product (380.3 mg, >99%) obtained was used in the next step without further purification.

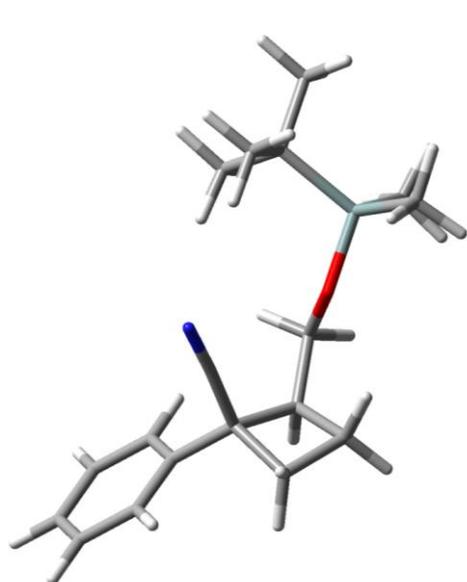
#### **Compound *cis*-1.90**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50–7.28 (m, 5H), 3.99 (dd, *J* = 10.7 Hz, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.03–2.95 (m, 1H), 2.86–2.79 (m, 1H), 2.75–2.67 (m, 1H), 2.55–2.47 (m, 1H), 2.09–2.02 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s, × 2, 6H) ppm

#### **Compound *trans*-1.90**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50–7.28 (m, 5H), 3.31–3.18 (m, 3H), 2.86–2.79 (m, 1H), 2.75–2.67 (m, 1H), 2.39–2.30 (m, 1H), 1.96–1.87 (m, 1H), 0.79 (s, 9H), –0.1 (s, × 2, 6H) ppm

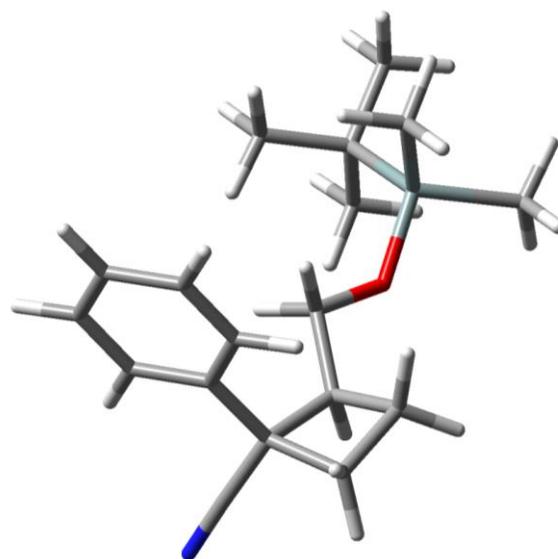
<sup>243</sup> The thermodynamic computations were performed by Dr Gregory PIETERS using Density functional theory (DFT) method at the B3LYP level with the basis sets 6-31-G(d).



***cis*-1.90**

E = -1121.67397756 hartree

Composé le plus stable



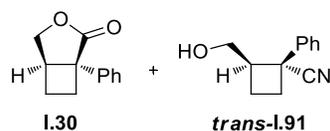
***trans*-1.90**

E = -1121.67361857 hartree

0,22 kcalmol<sup>-1</sup> de différence

Figure 28 : Calcul DFT de la stabilité thermodynamique des deux isomères de 1.90

**(1*S*,5*R*)-1-Phenyl-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one (I.30) and (1*R*,2*R*)-2-(hydroxymethyl)-1-phenylcyclobutane-1-carbonitrile (*trans*-I.91)**



The as-obtained cyclobutane **I.90** was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) and HCl gas was bubbled at 0 °C for 5 min, then the reaction mixture was stirred for 1 h. The crude product was concentrated under reduced pressure, then dissolved in H<sub>2</sub>O (1.0 mL) and HCl 37% (0.5 mL) and stirred for another 5 h. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> which was then washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The <sup>1</sup>H NMR spectra of the crude product showed a mixture of **I.30**/*trans*-**I.91** in a ratio of *ca.* 1:9. Flash chromatography (pentane/EtOAc 8:2 to 6:4) afforded **I.30** (24.1 mg, 0.13 mmol, 10%) as a yellow oil, and *trans*-**I.91** (216.4 mg, 1.16 mmol, 89%) as a yellow oil.

**Compound I.30**

For the spectroscopic data, see (**±**)-**I.30**

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> +67.6 (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>)

**Chiral HPLC** (CHIRALPAK IA 250 x 4.6 mm, Hexane/*i*PrOH 95:5, flow rate 1 mL.mn<sup>-1</sup>, detection at 254 nm),  
t<sub>major</sub> = 12.2 min, t<sub>minor</sub> = 7.7 min, 99% ee

**Compound *trans*-I.91**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50–7.29 (m, 5H), 3.36–3.22 (m, 3H), 2.88–2.80 (m, 1H), 2.78–2.70 (m, 1H), 2.44–2.35 (m, 1H), 1.99–1.90 (m, 1H) ppm

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.4 (s), 128.9 (d), 128.2 (d), 126.8 (d), 124.4 (s), 62.1 (t), 47.2 (d), 41.2 (s), 28.5 (t), 19.9 (t) ppm

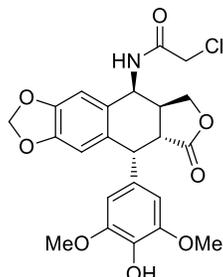
**IR** 3420, 2231, 1447, 1029, 902, 721 cm<sup>-1</sup>

**ESI-MS (ES<sup>+</sup>)** 188 [M+H]<sup>+</sup>

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> -112.4 (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>)

**Chiral HPLC** (CHIRALPAK AD-RH 150 x 4.6 mm, H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 50:50, flow rate 1 mL.mn<sup>-1</sup>, detection at 254 nm), t<sub>major</sub> = 12.5 min, t<sub>minor</sub> = 11.5 min, 99% ee

## Chapitre 2 : Formulation nanométrique de podophyllotoxines

**4 $\beta$ -Chloroacetamide-4'-demethylpodophyllotoxin (II.3)**

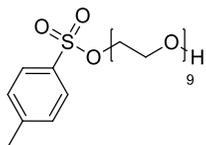
To a suspension of 4'-demethylepipodophyllotoxin (2.0 g, 5.0 mmol) in chloroacetonitrile (5.0 mL) were added three drops of H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 98%. The suspension was stirred for 1 h, then *i*PrOH (25.0 mL) was added. The suspension was stirred for 1 h before filtration. The solid was washed with cold *i*PrOH (2 × 5.0 mL). After drying, **II.3** was isolated as a white solid (2.3 g, 4.8 mmol, 96%).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.74 (s, 1H), 6.64 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, -NH<sub>amide</sub>), 6.55 (s, 1H), 6.29 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.23 (dd,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.42 (dd,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.83–3.77 (m, 7H), 3.09–2.95 (m, 1H), 2.85 (dd,  $J = 14.4$ , 5.0 Hz, 1H) ppm

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.0 (s), 166.3 (s), 148.7 (s), 147.8 (s), 146.5 (s, × 2), 134.2 (s), 132.8 (s), 130.0 (s), 127.8 (s), 110.3 (d), 108.9 (d), 107.8 (d, × 2), 101.8 (t), 68.7 (t), 56.4 (q, × 2), 48.7 (d), 43.6 (d), 42.3 (t), 41.9 (d), 37.2 (d) ppm

**IR** 3454, 3371, 1775, 1508 cm<sup>-1</sup>

**ESI-MS (ES<sup>+</sup>)** 476 [M+H]<sup>+</sup>

**O-Tosyl-nonaethylene glycol (II.6)**

Tosyl chloride (419.8 mg, 2.2 mmol) and triethylamine (0.13 mL, 0.92 mmol, 2.0 equiv.) were added to a solution of PEG<sub>400</sub> (3.9 mL, 11.0 mmol, 5.0 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15.0 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h, then the solvent was evaporated. Flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1 to 95:5) afforded **II.6** (738.0 mg, 1.3 mmol, 59%) as a colorless oil.

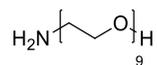
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.15 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.60–3.20 (m, 34H), 2.45 (s, 3H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.6 (s), 132.8 (s), 129.7 (d), 127.9 (d), 72.4 (t), 70.6 (t), 70.5 (t, several), 70.2 (t), 69.1 (t), 68.6 (t), 61.6 (t), 21.6 (t) ppm

IR 3475, 2870, 2363 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 568 [M+H]<sup>+</sup>



**O-Aminoethyl-nonaethylene glycol (II.8)**

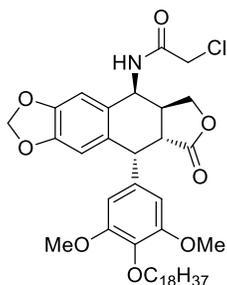
To a solution of **II.7** (1.55 g, 3.5 mmol) in THF (10.0 mL) and H<sub>2</sub>O (0.6 mL) at RT was added triphenylphosphine (1.39 g, 5.2 mmol, 1.5 equiv.). The resulting mixture was stirred at RT for 15 h and monitored by IR (disappearance of the azide signal at 2867 cm<sup>-1</sup>). Toluene and water were added to the mixture and the recovered aqueous layer was washed with fresh toluene and evaporated to afford **II.8** (1.3 g, 3.1 mmol, 90%) as a yellow oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.72–3.47 (m, 34H), 2.85 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 70.5 (t, several), 70.2 (t), 61.5 (t), 41.6 (t) ppm

IR 3475 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 414 [M+H]<sup>+</sup>

**4 $\beta$ -Chloroacetamide-4'-octadecyl-4'-demethylpodophyllotoxin (II.9)**

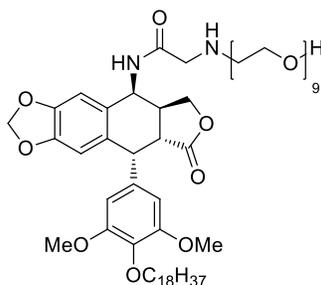
Triphenylphosphine (0.65 g, 2.5 mmol, 1.2 equiv.), 1-octadecanol (0.68 g, 2.5 mmol, 1.2 equiv.) and DIAD (0.49 mL, 2.5 mmol, 1.2 equiv.) were added to a suspension of **II.3** (1.0 g, 2.1 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL). The reaction mixture was stirred at RT for 1.5 h, then quenched with HCl 0.1 N (5.0 mL). The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O which was then washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (Et<sub>2</sub>O/pentane 1:1 to 1:0) afforded **II.9** (1.2 g, 1.7 mmol, 78%) as a white solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.76 (s, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, NH<sub>amide</sub>), 6.58 (s, 1H), 6.29 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.25 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.04–3.00 (m, 1H), 2.86 (dd, *J* = 14.4 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H), 1.75 (quint., *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.45–1.43 (m, 2H), 1.27–1.23 (m, 28H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.8 (s), 166.1 (s), 152.8 (s, × 2), 148.6 (s), 147.8 (s), 136.8 (s), 134.1 (s), 132.6 (s), 127.8 (s), 110.3 (d), 108.8 (d), 108.4 (d, × 2), 101.7 (t), 73.4 (t), 68.6 (t), 56.3 (q, × 2), 48.6 (d), 43.6 (d), 42.2 (t), 41.7 (d), 37.1 (d), 31.8 (t), 30.0 (t), 29.6 (t, × 10), 29.5 (t), 29.4 (t), 29.3 (t), 25.7 (t), 22.6 (t), 14.0 (q) ppm

IR 2924, 1776, 1484 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 728 [M+H]<sup>+</sup>

**Amphiphile C<sub>18</sub>-ePodo-PEG<sub>400</sub> (II.10)**

Triethylamine (80.0  $\mu$ L, 0.57 mmol, 1.5 equiv.) and PEG-NH<sub>2</sub> **II.8** (190.0 mg, 0.46 mmol, 1.2 equiv.) were successively added to a solution of **II.9** (274.7 mg, 0.38 mmol) in DMF (4.0 mL). The solution was stirred at 100 °C for 5 h, cooled to RT, diluted with HCl 2 N (10 drops) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 1:0 to 98:2 to 97:3, column deactivated with an aqueous solution of NH<sub>4</sub>OH) afforded **II.10** (287.2 mg, 0.26 mmol, 68 %) as a yellow oil.

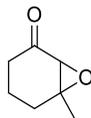
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.68 (d,  $J$  = 8.5 Hz, NH<sub>amide</sub>), 6.76 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 5.99 (s, 2H), 5.28 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 4.63 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 4.41 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 3.92 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 3.88–3.83 (m, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.73–3.69 (m, 2H), 3.68–3.50 (m, 36H), 3.02–2.98 (m, 2H), 2.81–2.77 (m, 2H), 1.74 (quint.,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 1.45–1.43 (m, 2H), 1.27–1.23 (m, 28H), 0.90 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.5 (s), 172.0 (s), 152.8 (s  $\times$  2), 148.3 (d), 147.5 (d), 136.8 (s), 134.6 (s), 132.4 (s), 129.4 (s), 110.1 (d), 109.0 (d), 108.5 (d  $\times$  2), 101.5 (t), 73.5 (t), 72.7 (t), 70.5 (t, several), 70.2 (t), 70.1 (t), 70.0 (t), 68.9 (t), 61.6 (t), 56.3 (q  $\times$  2), 51.9 (t), 49.3 (t), 47.4 (d), 43.8 (d), 41.8 (d), 37.2 (d), 31.9 (t), 30.1 (t), 29.6 (t, several), 29.5 (t), 29.4 (t), 29.3 (t), 25.8 (t), 22.7 (t), 14.1 (q) ppm

IR 3425, 2931, 1770, 1682 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 1106 [M+H]<sup>+</sup>

## Chapitre 3 : Étude de la réactivité des époxydes en milieu basique fort

**6-Methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one (III.18)**

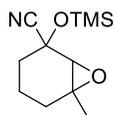
To a solution of 3-methyl-2-cyclohexenone (1.0 mL, 8.8 mmol) in MeOH (10.0 mL) at 0 °C was successively added H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 35% (2.3 mL, 26.3 mmol, 3.0 equiv.) and a solution of NaOH 6 N (0.15 mL, 0.88 mmol, 0.1 equiv.). The resulting solution was stirred at 0 °C for 1 h, then brine was added. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude epoxyketone **III.18** (1.1 g, 8.7 mmol, >99%) was obtained as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.06 (s, 1H), 2.48 (app. dt, *J* = 17.9 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.14–1.82 (m, 4H), 1.67–1.60 (m, 1H), 1.44 (s, 3H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 206.4 (s), 62.3 (s), 61.9 (d), 35.6 (t), 28.3 (t), 22.1 (q), 17.0 (t) ppm

IR 1706, 903, 723 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 127 [M+H]<sup>+</sup>

**6-Methyl-2-(((trimethylsilyl)oxy)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-carbonitrile (III.19)**

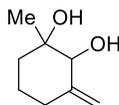
To a solution of **III.18** (378.0 mg, 3.0 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.0 mL) at 0 °C was successively added  $n\text{Bu}_4\text{CN}$  (80.5 mg, 0.3 mmol, 0.1 equiv.) and  $\text{TMSCN}$  (0.75 mL, 6.0 mmol, 2.0 equiv.). The yellow solution was stirred at RT for 2 h, then the solvent was evaporated. The NMR spectra of the crude product showed a mixture of 2 diastereoisomers in a ratio of *ca.* 45:55. Flash chromatography (pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  9:1) afforded **III.19** (672.2 mg, 2.9 mmol, >99%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  3.20 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.09–2.04 (m, 1H), 2.00–1.93 (m, 1H), 1.89–1.42 (m, 10H), 1.37 (s, 6H), 0.28 (s, 9H), 0.27 (s, 9H) ppm

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  120.1 (s), 119.9 (s), 70.8 (s), 68.7 (s), 63.4 (d), 62.6 (d), 61.8 (s), 60.0 (s), 35.0 (t), 31.8 (t), 28.4 (t), 26.6 (t), 23.7 (q), 23.0 (q), 18.7 (t), 14.8 (t), 1.3 (q), 1.2 (q) ppm

**IR** 1255, 1128, 846  $\text{cm}^{-1}$

**ESI-MS ( $\text{ES}^+$ )** 226  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**1-Methyl-3-methylenecyclohexane-1,2-diol<sup>244</sup> (III.20)**

To a solution of **III.19** (45.0 mg, 0.2 mmol) in THF (2.0 mL) at 0 °C was added MeLi (0.32 mL, 1.6 M in Et<sub>2</sub>O, 0.5 mmol, 2.5 equiv.). The resulting solution was stirred at RT for 1 h, then quenched with water. The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O, washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97:3) afforded **III.20** (3.4 mg, 0.02 mmol, 12%) as a colorless oil.

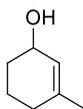
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.98 (dd, *J* = 3.1 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 3.5 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 2.35 (dt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.05 (td, *J* = 12.1 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 1.84 (tdd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 3.7 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 1.70–1.56 (m, 3H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.9 (s), 107.6 (t), 79.1 (d), 74.5 (s), 38.7 (t), 32.9 (t), 22.2 (t), 21.5 (q) ppm

IR 3400, 903, 722 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 143 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>244</sup> U. Groth, M. Jung, T. Vogel, *Synthesis* **2004**, 1054–1058

**3-Methylcyclohex-2-enol (III.21)**

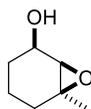
To a solution of 3-methyl-2-cyclohexenone (1.0 mL, 8.8 mmol) in MeOH (20.0 mL) at 0 °C were successively added  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (3.9 g, 10.5 mmol, 1.2 equiv.) and  $\text{NaBH}_4$  (397.0 mg, 10.5 mmol, 1.2 equiv.) in 4 portions. The resulting solution was stirred at 0 °C for 1 h, then quenched with an aqueous saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and water. The mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ , washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude allylic alcohol **III.21** (988.8 mg, 8.8 mmol, >99%) was used in the next step without further purification.

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.49 (ddd,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 3.5$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 1.93–1.84 (m, 2H), 1.79–1.70 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.60–1.54 (m, 2H) ppm

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.0 (s), 124.7 (d), 65.7 (d), 31.6 (t), 30.1 (t), 23.6 (q), 19.2 (t) ppm

**IR** 3343, 3044, 3006, 1449, 1255  $\text{cm}^{-1}$

**ESI-MS ( $\text{ES}^+$ )** 113  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**6-Methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ol (III.22)**

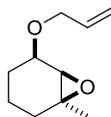
To a solution of **III.21** (1.12 g, 10.0 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50.0 mL) at 0 °C was added *m*CPBA (2.69 g, 12.0 mmol, 1.2 equiv.) in portions. The reaction mixture was stirred at RT for 12 h, then aqueous saturated solutions of  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  and  $\text{NaHCO}_3$  were added. The mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  which was then washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude epoxy-alcohol was used in the next step without further purification.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.00 (s, 1H), 3.14 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 2.09 (brs, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.67–1.60 (m, 1H), 1.55–1.45 (m, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.28–1.21 (m, 1H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  66.3 (d), 62.1 (d), 61.4 (s), 29.0 (t), 28.6 (t), 23.6 (q), 17.5 (t) ppm

IR 3404, 2937, 1426, 1036, 901, 726  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 129  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**5-(Allyloxy)-1-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane (III.23)**

To a solution of **III.22** (38.4 mg, 0.3 mmol) in THF (2.0 mL) at RT was added NaH (15.0 mg, 95% in mineral oil, 0.6 mmol, 2.0 equiv.). The resulting mixture was stirred at RT for 15 min before allyl bromide (50.0  $\mu$ L, 0.6 mmol, 2.0 equiv.) was added at 0 °C, then stirred at RT for 3 h. The reaction was quenched with an aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl, the mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O which was then washed brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (pentane/EtOAc 8:2) afforded **III.23** (27.2 mg, 0.2 mmol, 54% over 3 steps) as a yellow oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.00–5.90 (m, 1H), 5.30 (ddd,  $J = 17.3$  Hz,  $J = 3.2$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 5.17 (ddd,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 3.0$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 4.13 (ddd,  $J = 5.5$  Hz,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 2H), 3.75 (ddd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 5.4$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.11 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 1.85–1.78 (m, 1H), 1.67–1.42 (m, 4H), 1.33 (s, 3H), 1.24–1.17 (m, 1H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  135.2 (d), 116.7 (t), 74.3 (d), 69.2 (t), 60.2 (d), 59.8 (s), 28.3 (t), 24.6 (t), 23.9 (q), 19.3 (t) ppm

IR 1448, 1374, 1075, 906 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 169 [M+H]<sup>+</sup>

**1-Methylcyclohex-2-enol (III.24)**

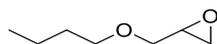
To a solution of **III.23** (35.0 mg, 0.2 mmol) in THF (2.0 mL) at 0 °C was slowly added *n*BuLi (0.13 mL, 1.6 M in hexanes, 0.21 mmol, 1.1 equiv.) over 30 min. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h, then MeOH was added and the solvent was evaporated. Flash chromatography (pentane/EtOAc 85:15) afforded **III.24** (10.1 mg, 0.09 mmol, 45%) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.98 (dt, *J* = 9.8 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.63 (dt, *J* = 10.0 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.07–1.88 (m, 2H), 1.79–1.62 (m, 2H), 1.28 (s, 3H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133.6 (d), 128.9 (d), 67.9 (s), 37.8 (t), 29.2 (q), 24.9 (t), 19.4 (t) ppm

IR 3338, 3026, 1437, 1003 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 113 [M+H]<sup>+</sup>

**2-(Butoxymethyl)oxirane (III.25a)**

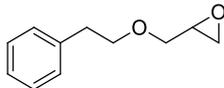
*n*Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (89.0 mg, 0.26 mmol, 0.05 equiv.) and epichlorohydrin (2.0 mL, 25.6 mmol, 5.0 equiv.) were successively added to a solution of NaOH 50 wt% (4.0 mL). At 0 °C, 1-butanol (0.47 mL, 5.17 mmol) was added and the resulting solution was vigorously stirred at RT for 4 h. The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O which was then washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (pentane/Et<sub>2</sub>O 7:3) afforded **III.25a** (672.0 mg, >99%) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.70 (dd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.54–3.43 (m, 2H), 3.38 (dd, *J* = 11.5 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.16–3.12 (m, 1H), 2.79 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 1.60–1.53 (m, 2H), 1.42–1.32 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 71.3 (t, × 2), 50.8 (d), 44.2 (t), 31.6 (t), 19.1 (t), 13.8 (q) ppm

IR 1463, 1106, 905, 725 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 131 [M+H]<sup>+</sup>

**2-(Phenethoxymethyl)oxirane (III.25b)**

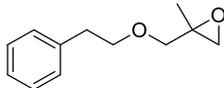
*n*Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (89.0 mg, 0.26 mmol, 0.05 equiv.) and epichlorohydrin (2.0 mL, 25.6 mmol, 5.0 equiv.) were successively added to a solution of NaOH 50 wt% (4.0 mL). At 0 °C, phenethyl alcohol (0.62 mL, 5.17 mmol) was added and the resulting solution was vigorously stirred at RT for 4 h. The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O which was then washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (pentane/Et<sub>2</sub>O 7:3) afforded **III.25b** (936.7 mg, >99%) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31–7.19 (m, 5H), 3.77–3.66 (m, 3H), 3.40 (dd, *J* = 11.7 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.16–3.12 (m, 1H), 2.91 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.79 (dd, app. t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.6 (s), 128.8 (d), 128.3 (d), 126.1 (d), 72.3 (t), 71.4 (t), 50.8 (d), 44.2 (t), 36.2 (t) ppm

IR 1104, 906, 732 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 179 [M+H]<sup>+</sup>

**2-Methyl-2-(phenethoxymethyl)oxirane (III.29)**

To a solution of phenethyl alcohol (0.24 mL, 2.0 mmol) in THF (20.0 mL) was added NaH (68.4 mg, 95% in mineral oil, 3.0 mmol, 1.5 equiv.). The resulting mixture was stirred at RT for 15 min before 3-bromo-2-methylpropene (0.4 mL, 4.0 mmol, 2.0 equiv.) was added, then stirred at RT for 14 h. The reaction mixture was quenched with an aqueous saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , the mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  which was then washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20.0 mL) and *m*CPBA (673.0 mg, 3.0 mmol, 1.5 equiv.) was added. The resulting solution was stirred at RT for 12 h, then the precipitate was filtered off on a pad of Celite. The filtrate was washed with an aqueous saturated solution of  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , an aqueous saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$ , and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (pentane/ $\text{EtOAc}$  9:1) afforded **III.29** (307.2 mg, 1.6 mmol, 80% over 2 steps) as a colorless oil.

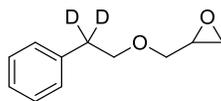
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31–7.19 (m, 5H), 3.74–3.65 (m, 2H), 3.55 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.40 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 2.90 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.71 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 2.60 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 1.33 (s, 3H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.8 (s), 128.8 (s), 128.2 (d), 126.1 (d), 74.0 (t), 72.2 (t), 55.9 (s), 51.4 (t), 36.2 (t), 18.3 (q) ppm

**IR** 1110, 903, 722  $\text{cm}^{-1}$

**ESI-MS (ES<sup>+</sup>)** 193 [M+H]<sup>+</sup>

## Deuterated 2-(phenethoxymethyl)oxirane (III.31)



To a solution of methyl phenylacetate (0.7 mL, 5.0 mmol) in MeOD-*d*4 (10.0 mL) at RT was added sodium (20.0 mg, 0.87 mmol, 0.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 45 °C for 14 h, then cooled to RT and carefully quenched with an aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl. The mixture was extracted with EtOAc which was then washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude deuterated ester was dissolved in THF (10.0 mL) and LiAlH<sub>4</sub> (227.7 mg, 6.0 mmol, 1.2 equiv.) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred at RT for 3 h, then quenched with NaOH 2 N. The mixture was extracted with EtOAc, washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude deuterated alcohol was dissolved in NaOH 50% (4.0 mL), *n*BuNH<sub>4</sub>SO<sub>4</sub> (84.9 mg, 0.25 mmol, 0.05 equiv.) and epichlorohydrin (1.96 mL, 25.0 mmol, 5.0 equiv.) were successively added at 0 °C. The reaction mixture was vigorously stirred at RT for 4 h. The organic layer was extracted with Et<sub>2</sub>O, washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (pentane/Et<sub>2</sub>O 7:3) afforded **III.31** (684.0 mg, 3.8 mmol, 76% over 3 steps) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31–7.19 (m, 5H), 3.77–3.66 (m, 3H), 3.40 (dd, *J* = 11.7 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.16–3.12 (m, 1H), 2.79 (dd, app. t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.6 (s), 128.8 (d), 128.3 (d), 126.1 (d), 72.3 (t), 71.4 (t), 50.8 (d), 44.2 (t) ppm

IR 1100, 880, 732 cm<sup>-1</sup>

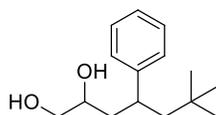
ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 181 [M+H]<sup>+</sup>



**General protocol for the rearrangement of glycidyl ether to 1,2-diol mediated by RLi:**

To a solution of RLi (3.2 equiv.) in THF (1.0 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  was slowly added a solution of glycidyl ether (0.2 mmol) in THF (1.0 mL) in 15 min. The resulting solution was slowly warmed to RT and stirred for 3 h, then quenched with an aqueous saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The mixture was extracted with EtOAc, washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by preparative thin layer chromatography (toluene/EtOAc 7:3) afforded the desired diol.

**6,6-Dimethyl-4-phenylheptane-1,2-diol (III.27a).** Isolated as a colorless oil (23.0 mg, 0.09 mmol, 50%)



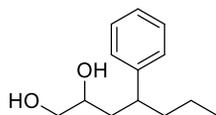
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  7.30–7.25 (m, 4H), 7.22–7.14 (m, 6H), 3.65–3.55 (m, 2H), 3.44–3.21 (m, 4H), 3.02–2.95 (m, 1H), 2.77 (ddd,  $J = 16.2\text{ Hz}$ ,  $J = 8.1\text{ Hz}$ ,  $J = 3.5\text{ Hz}$ , 1H), 1.81 (brs, 2H), 1.76–1.66 (m, 5H), 1.59–1.49 (m, 3H), 0.77 (s, 18H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  146.8 (s), 146.4 (s), 128.5 (d), 128.3 (d), 127.9 (d), 127.6 (d), 126.1 (d), 125.9 (d), 70.7 (d), 69.7 (d), 67.2 (t), 66.3 (t), 51.1 (t), 50.4 (t), 43.0 (t), 42.6 (t), 39.4 (d), 38.3 (d), 31.3 (s), 31.2 (s), 30.0 (q,  $\times 2$ ), 22.4 (t), 13.9 (q) ppm

IR 3300, 1104, 906, 732  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 237  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**4-Phenylheptane-1,2-diol (III.27b).** Isolated as a colorless oil (2.0 mg, 9.6  $\mu\text{mol}$ , 5%)



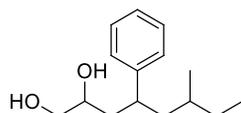
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  7.32–7.18 (m, 10H), 3.69–3.61 (m, 2H), 3.50–3.32 (m, 4H), 2.77–2.70 (m, 1H), 2.59–2.51 (m, 1H), 1.81–1.55 (m, 12H), 0.79 (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 3H), 0.76 (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 3H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  144.8 (s), 144.5 (s), 128.5 (d), 128.4 (d), 127.7 (d), 127.5 (d), 126.3 (d), 126.1 (d), 70.7 (d), 69.9 (d), 67.2 (t), 66.4 (t), 44.4 (d), 43.7 (d), 39.9 (t), 39.5 (t), 30.2 (t), 29.6 (t), 12.1 (q), 11.8 (q) ppm

IR 3362, 1453, 1067, 904, 703  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 209  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**6-Methyl-4-phenyloctane-1,2-diol (III.27c).** Isolated as a colorless oil (18.9 mg, 0.08 mmol, 40%)



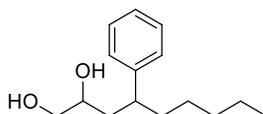
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (mixture of 4 diastereoisomers)  $\delta$  7.30–7.25 (m, 4H), 7.19–7.14 (m, 6H), 3.65–3.59 (m, 2H), 3.45–3.29 (m, 4H), 2.99–2.89 (m, 1H), 2.79–2.68 (m, 1H), 1.71–1.03 (m, 14H), 0.91–0.72 (m, 12H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (mixture of 4 diastereoisomers)  $\delta$  145.3 (s), 145.0 (s), 144.5 (s,  $\times 2$ ), 128.6 (d,  $\times 2$ ), 128.4 (d,  $\times 2$ ), 127.7 (d), 127.6 (d), 127.4 (d), 127.3 (d), 126.2 (d,  $\times 2$ ), 126.1 (d,  $\times 2$ ), 70.8 (d), 70.7 (d), 69.9 (d), 69.8 (d), 67.2 (t,  $\times 2$ ), 66.4 (t), 66.3 (t), 44.6 (d), 44.2 (d), 44.1 (d), 43.5 (d), 41.3 (t), 40.8 (t), 40.3 (t,  $\times 2$ ), 40.2 (d), 40.1 (d), 39.7 (d), 39.2 (d), 31.5 (d,  $\times 2$ ), 31.3 (d,  $\times 2$ ), 30.2 (t), 30.1 (t), 28.5 (t), 28.3 (t), 19.6 (q), 19.5 (q), 18.6 (q), 18.5 (q), 11.1 (q,  $\times 2$ ), 10.9 (q), 10.8 (q) ppm

IR 3340, 1104, 1067, 904, 732  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 237  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**4-Phenylnonane-1,2-diol (III.27d).** Isolated as a colorless oil (17.0 mg, 0.07 mmol, 37%)



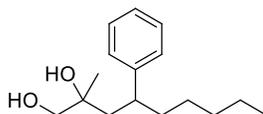
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  7.31–7.28 (m, 4H), 7.21–7.14 (m, 6H), 3.64–3.58 (m, 2H), 3.44–3.28 (m, 4H), 2.85–2.77 (m, 1H), 2.65–2.58 (m, 1H), 2.32 (brs, 2H), 1.79–1.49 (m, 8H), 1.25–1.05 (m, 8H), 0.82 (t,  $J = 6.4$  Hz, 6H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  145.1 (s), 144.8 (s), 128.4 (d,  $\times 2$ ), 127.6 (d), 127.4 (d), 126.2 (d), 126.1 (d), 70.7 (d), 69.9 (d), 67.2 (t), 66.3 (t), 42.7 (d), 41.9 (d), 40.3 (t), 39.9 (t), 37.4 (t), 36.8 (t), 31.8 (t), 27.1 (t), 26.9 (t), 22.4 (t), 13.9 (q) ppm

IR 3360, 1010, 906, 722  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 237  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**2-Methyl-4-phenylnonane-1,2-diol (III.30).** Isolated as a colorless oil (15.5 mg, 0.06 mmol, 31%)



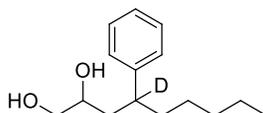
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  7.34–7.30 (m, 4H), 7.25–7.20 (m, 6H), 3.32 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.29 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.20 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.15 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 2.82–2.75 (m, 1H), 2.74–2.67 (m, 1H), 2.06 (dd,  $J = 14.6$  Hz,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 1.97 (dd,  $J = 13.7$  Hz,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 1.88 (dd,  $J = 14.6$  Hz,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 1.80 (dd,  $J = 14.6$  Hz,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 1.68–1.53 (m, 6H), 1.27–1.17 (m, 10H), 1.12 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.84 (t,  $J = 6.7$  Hz, 6H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  146.2 (s), 145.9 (s), 128.7 (d), 128.6 (d), 127.6 (d), 127.5 (d), 126.3 (d), 126.2 (d), 73.4 (s), 73.2 (s), 70.2 (d), 69.7 (d), 45.3 (t), 44.8 (t), 41.7 (d), 41.3 (d), 39.1 (t), 39.0 (t), 31.7 (t), 27.0 (t,  $\times 2$ ), 24.0 (q), 23.6 (q), 22.4 (t), 13.9 (q) ppm

IR 3390, 1455, 1047, 701  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 251  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**4-Phenylnonane-1,2-diol deuterated (III.32).** Isolated as a colorless oil (7.6 mg, 0.03 mmol, 16%)



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  7.31–7.28 (m, 4H), 7.21–7.14 (m, 6H), 3.64–3.58 (m, 2H), 3.44–3.28 (m, 4H), 1.86 (brs, 2H), 1.79–1.49 (m, 8H), 1.25–1.05 (m, 8H), 0.82 (t,  $J = 6.4$  Hz, 6H) ppm

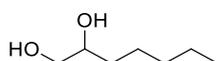
**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (mixture of 2 diastereoisomers)  $\delta$  145.1 (s), 144.8 (s), 128.4 (d,  $\times 2$ ), 127.6 (d), 127.4 (d), 126.2 (d), 126.1 (d), 70.7 (d), 69.9 (d), 67.2 (t), 66.3 (t), 40.3 (t), 39.9 (t), 37.4 (t), 36.8 (t), 31.8 (t), 27.1 (t), 26.9 (t), 22.4 (t), 13.9 (q) ppm

**$^2\text{D}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.80, 2.62 ppm

**IR** 3360, 1010, 906, 722  $\text{cm}^{-1}$

**ESI-MS ( $\text{ES}^+$ )** 238  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### Heptane-1,2-diol (III.35)



**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.74–3.64 (m, 2H), 3.44 (dd,  $J = 10.7$ ,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 1.46–1.41 (m, 3H), 1.34–1.29 (m, 5H), 0.89 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H) ppm

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  72.2 (d), 68.7 (t), 33.1 (t), 31.7 (t), 25.1 (t), 22.5 (t), 13.9 (q) ppm

**IR** 3361, 1734, 1458, 1069  $\text{cm}^{-1}$

**ESI-MS ( $\text{ES}^+$ )** 133  $[\text{M}+\text{H}]^+$

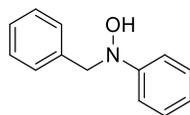
## Chapitre 4 : Utilisation de dérivés organiques du bismuth pour l'oxydation d'hydroxylamines en nitrones

### Synthesis of starting hydroxylamines

- By reductive amination with NaBH<sub>3</sub>CN

To a solution of *N*-benzylhydroxylamine hydrochloride (1.25 equiv.) in H<sub>2</sub>O (0.3 mL) was added a trace amount of bromocresol green. The corresponding aldehyde/ketone (1.2 mmol), MeOH (0.6 mL) were added and a solution of KOH 6 N was added dropwise until the color changed from yellow to green. NaBH<sub>3</sub>CN (0.5 equiv.) was then added, the dark blue solution was stirred at RT for 5 min and a solution of HCl 12 N/MeOH (1:1 v/v) was added dropwise until the color changed from blue to yellow. The resulting mixture was stirred at RT for 7 h, then brought to basic pH with a solution of KOH 1 N. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired hydroxylamine was obtained by recrystallization in hexanes.

***N*-Benzyl-*N*-phenylhydroxylamine<sup>245</sup> (IV.1b).** Isolated as a white powder (107.1 mg, 0.53 mmol, 45%)



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.22–7.28 (m, 7H), 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.26 (s, 2H) ppm

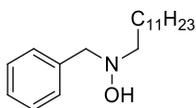
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.3 (s), 136.8 (s), 129.3 (d), 128.7 (d), 128.3 (d), 127.5 (d), 122.7 (d), 117.2 (d), 64.4 (t) ppm

IR 3367, 3030, 1590, 1485, 1448, 1346, 1178 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>): 200 [M+H]<sup>+</sup>

***N*-Benzyl-*N*-dodecylhydroxylamine (IV.1d).** Isolated as a white powder (174.5 mg, 0.6 mmol, 50%)

<sup>245</sup> R. N. Ram, V. K. Soni, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11935–11947



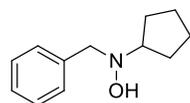
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33–7.27 (m, 5H), 3.76 (s, 2H), 2.68 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.58 (quint,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.31–1.24 (m, 18H), 0.88 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.4 (s), 129.5 (d), 128.2 (d), 127.2 (d), 64.9 (t), 59.9 (t), 31.8 (t), 29.5 (t,  $\times 7$ ), 27.2 (t), 22.6 (t), 14.0 (q) ppm

IR 3234, 1465, 1455, 743, 697  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 292  $[\text{M}+\text{H}]^+$

***N*-Benzyl-*N*-cyclopentylhydroxylamine (IV.1e)**. Isolated as a yellow powder (126.0 mg, 0.66 mmol, 55%)



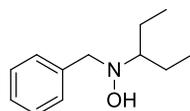
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39–7.26 (m, 5H), 5.30 (brs, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.17 (dd,  $J = 15.1$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 1.93–1.55 (m, 8H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.9 (s), 129.5 (d), 128.4 (d), 127.1 (d), 68.6 (d), 62.9 (t), 29.8 (t), 24.7 (t) ppm

IR 3237, 1450, 1346, 904, 734  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 192  $[\text{M}+\text{H}]^+$

***N*-Benzyl-*N*-(pentan-3-yl)hydroxylamine (IV.1f)**. Isolated as a white powder (132.3 mg, 0.68 mmol, 57%)



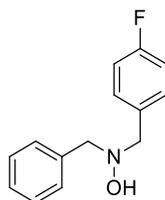
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29–8.26 (m, 2H), 7.49–7.37 (m, 4H), 3.61–3.55 (m, 1H), 2.12–2.00 (m, 2H), 1.67–1.57 (m, 2H), 0.93 (td,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 6H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  134.0 (d), 130.3 (s), 130.0 (d), 128.5 (d), 128.4 (d), 80.7 (d), 25.9 (t), 10.7 (q) ppm

IR 3364, 1622, 1437, 905, 728  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 194  $[\text{M}+\text{H}]^+$

***N*-Benzyl-*N*-(4-fluorobenzyl)hydroxylamine (IV.1g)**. Isolated as a yellow powder (188.2 mg, 0.81 mmol, 68%)



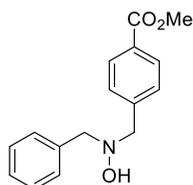
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35–7.25 (m, 7H), 7.00 (tt,  $J = 8.7$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.70 (s, 2H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.1 (s,  $^1J_{\text{C-F}} = 245.6$  Hz), 137.0 (s), 132.9 (s,  $^4J_{\text{C-F}} = 3.2$  Hz), 131.1 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 8.0$  Hz), 129.5 (d), 128.3 (d), 127.4 (d), 115.0 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21.0$  Hz), 114.9 (s), 63.8 (t), 62.9 (t) ppm

IR 3280, 1460, 905, 770  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 232  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Methyl 4-((benzyl(hydroxy)amino)methyl)benzoate (IV.1h)**. Isolated as a yellow powder (201.2 mg, 0.74 mmol, 62%)



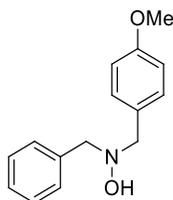
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (dd,  $J = 8.2$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 7.39 (dd,  $J = 8.2$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 7.33–7.26 (m, 5H), 6.14 (brs, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.80 (s, 2H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.9 (s), 142.6 (s), 136.9 (s), 129.5 (d), 129.3 (d), 129.1 (d), 128.3 (d), 127.5 (d), 64.2 (t), 63.4 (t), 52.0 (q) ppm

IR 3360, 1715, 903, 724, 706  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 272  $[\text{M}+\text{H}]^+$

***N*-Benzyl-*N*-(4-methoxybenzyl)hydroxylamine (IV.1i)**. Isolated as a yellow powder (192.4 mg, 0.79 mmol, 66%)



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36–7.26 (m, 7H), 6.87 (dd,  $J = 8.7$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.79 (s, 5H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.8 (s), 137.4 (s), 130.7 (d), 130.5 (s), 129.5 (d), 128.2 (d), 127.3 (d), 113.6 (d), 63.6 (t), 63.3 (t), 55.2 (q) ppm

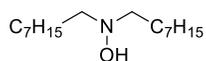
IR 3400, 1250, 1176, 1030, 903, 724  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 244  $[\text{M}+\text{H}]^+$

- By oxydation-reduction with oxone- $\text{NaBH}_4$

To a solution of secondary amine (1.0 mmol) in THF (0.4 mL) and  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1.4 mL) at RT was added  $\text{NaHCO}_3$  (5.0 equiv.), EDTA (1.4 mL, 10 mM in  $\text{H}_2\text{O}$ ) and oxone (1.05 equiv.). The resulting solution was stirred at RT for 2 h, then the mixture was extracted with EtOAc, washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude nitron was dissolved in MeOH (5.0 mL) and  $\text{NaBH}_4$  (2.0 equiv.) was added at RT. The reaction mixture was stirred at RT for 14 h, then quenched with HCl 2 N. The organic layer was extracted with EtOAc, washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography afforded the desired hydroxylamine.

***N,N*-Diocetylhydroxylamine (IV.1c)**. Purified by flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1, silica deactivated with aqueous NH<sub>4</sub>OH). Isolated as a white powder (154.1 mg, 0.6 mmol, 60%)



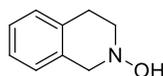
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.59–1.53 (m, 8H), 1.33–1.21 (m, 17H), 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 60.7 (t), 31.8 (t), 29.5 (t), 29.0 (t), 27.3 (t), 27.2 (t), 22.6 (t), 13.9 (q) ppm

IR 3364, 1622, 1437, 905, 728 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 258 [M+H]<sup>+</sup>

**3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-ol<sup>246</sup> (IV.1j)**. Purified by flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2, silica deactivated with aqueous NH<sub>4</sub>OH). Isolated as yellow powder (52.2 mg, 0.35 mmol, 35%)



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23 °C) δ 7.21–6.81 (m, 4H), 4.29 (brs, 1H), 3.92 (brs, 1H), 3.46 (brs, 1H), 3.02 (brs, 3H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133.2 (s), 133.0 (s), 128.3 (d), 126.7 (d), 126.1 (d), 60.2 (t), 55.6 (t), 28.2 (t) ppm

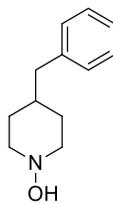
IR 3172, 1476, 1346, 1116, 844 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 150 [M+H]<sup>+</sup>

- By retro-Cope elimination

#### 4-Benzylpiperidin-1-ol (IV.1k)

<sup>246</sup> V. Matousek, E. Pietrasiak, L. Sigrist, B. Czarniecki, A. Togni, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3087–3092



To a solution of 4-benzylpiperidine (0.7 mL, 4.0 mmol) in MeOH (10.0 mL) at RT was added acrylonitrile (1.32 mL, 20.0 mmol, 5.0 equiv.). The resulting solution was stirred at RT for 1 h, then the solvent was evaporated. The crude product was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) and *m*CPBA (1.07 g, 4.8 mmol, 1.2 equiv.) was added. The resulting solution was stirred at RT for 4 h, then quenched by addition of an aqueous saturated solution of Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> and an aqueous saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 1:0 to 96:4, silica deactivated with aqueous NH<sub>4</sub>OH) afforded **IV.1k** (611.2 mg, 3.2 mmol, 80% over 2 steps) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.29–7.25 (m, 2H), 7.18 (tt,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 2H), 3.26 (dt,  $J = 10.9$  Hz,  $J = 3.0$  Hz, 2H), 2.48 (d,  $J = 7.3$ , 2H), 2.41 (ddd,  $J = 12.8$  Hz,  $J = 10.7$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 1.71 (dt,  $J = 13.7$  Hz,  $J = 3.1$  Hz, 2H), 1.58–1.48 (m, 1H), 1.35 (dd,  $J = J = 13.0$ ,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 1.28 (dd,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 3.1$  Hz, 1H) ppm

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  140.3 (s), 128.9 (d), 128.1 (d), 125.8 (d), 58.7 (t), 42.5 (t), 36.8 (d), 31.8 (t) ppm

**IR** 3161, 1448, 906, 734, 702 cm<sup>-1</sup>

**ESI-MS (ES<sup>+</sup>)** 192 [M+H]<sup>+</sup>

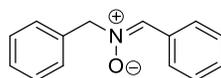
### Preparation of Ph<sub>3</sub>BiCO<sub>3</sub><sup>219b</sup>

To a solution of triphenylbismuth dichloride (13.0 g) in acetone (100.0 mL) at RT was added a solution of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.6 g) in H<sub>2</sub>O (20.0 mL). The reaction mixture was stirred at RT for 5 min, the precipitated triphenylbismuth carbonate was recovered by filtration, washed with acetone and dried in a desiccator to yield 12.7 g of the white solid.

### General procedure for the oxidation of hydroxylamines

To a solution of hydroxylamine (0.05 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) was added Ph<sub>3</sub>BiCO<sub>3</sub> (30.7 mg, 0.06 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at RT for the indicated time, then the solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography to afford the desired nitronne.

**(Z)-N-Benzylidene-1-phenylmethanamine oxide (IV.2a)**<sup>232</sup>



Flash chromatography (Pentane/EtOAc, from 1:0 to 1:1)

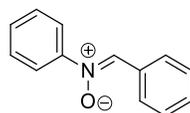
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23–8.18 (m, 2H), 7.52–7.26 (m, 9H), 5.06 (s, 2H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.2 (d), 133.1 (s), 130.4 (d), 130.3 (d), 129.2 (d), 128.9 (d), 128.5 (d), 128.4 (d), 71.1 (t) ppm

IR 1580, 1457, 1147, 903, 724 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 212 [M+H]<sup>+</sup>

**(Z)-N-Benzylideneaniline oxide (IV.2b)**<sup>247</sup>



Flash chromatography (pentane/EtOAc, from 1:0 to 8:2)

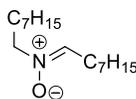
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.41–8.39 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.79–7.77 (m, 2H), 7.51–7.46 (m, 6H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.0 (s), 134.5 (d), 130.9 (s), 129.9 (d), 129.1 (d), 128.9 (d), 128.6 (d), 121.7 (d) ppm

IR 1549, 1484, 1444, 1065, 919, 764 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 198 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>247</sup> D. A. Evans, H. -J. Song, K. R. Fandrick, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3351–3354

**(Z)-N-Octylideneoctan-1-amine oxide (IV.2c)**<sup>235</sup>

Flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH from 1:0 to 98:2)

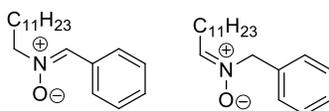
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.64 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.73 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.48 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.89 (qt, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.51 (qt, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.35–1.24 (m, 18H), 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.2 (d), 65.3 (t), 31.6 (t, × 2), 29.3 (t), 29.0 (t, × 2), 28.9 (t), 27.3 (t), 26.5 (t), 26.4 (t), 25.5 (t), 22.5 (t), 14.0 (q) ppm

IR 1600, 1463, 904, 724 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 256 [M+H]<sup>+</sup>

**(Z)-N-Benzylidenedodecan-1-amine oxide (IV.2d) and (E)-N-Dodecylidene-1-phenylmethanamine oxide (IV.2d')**



IV.2d

IV.2d'

Compound **IV.2d** was isolated from compound **IV.2d'** by flash chromatography (pentane/EtOAc, from 1:0 to 7:3 to 0:1, then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

**Compound IV.2d**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25–8.23 (m, 2H), 7.45–7.41 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 3.92 (t, *J* = 7.14 Hz, 2H), 2.00 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.40–1.24 (m, 18H), 0.87 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.1 (s), 130.4 (s), 130.2 (d), 128.4 (d), 121.7 (d), 67.3 (t), 31.8 (t), 29.5 (t), 29.4 (t), 29.3 (t), 29.2 (t), 29.1 (t), 27.7 (t), 26.4 (t), 22.6 (t), 14.0 (q) ppm

IR 1457, 1153, 903, 724 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 290 [M+H]<sup>+</sup>

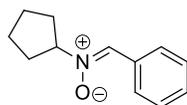
**Compound IV.2d'**

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40–7.33 (m, 5H), 6.62 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.45 (dd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.48–1.40 (m, 2H), 1.31–1.19 (m, 16H), 0.87 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.5 (s), 130.4 (d), 129.3 (d), 128.9 (d), 128.2 (d), 85.8 (t), 31.8 (t), 29.6 (t), 29.5 (t), 29.4 (t), 29.2 (t), 22.6 (t), 14.0 (q) ppm

IR 1777, 1456, 1214, 908, 750  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 290  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**(Z)-N-Benzylidenecyclopentanamine oxide (IV.2e)**

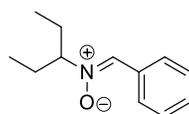
Flash chromatography (pentane/EtOAc, from 1:0 to 8:2)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24–8.22 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.43–7.37 (m, 3H), 4.48–4.41 (m, 1H), 2.33–2.24 (m, 2H), 2.05–1.90 (m, 4H), 1.70–1.60 (m, 2H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132.8 (d), 130.6 (s), 130.0 (d), 128.4 (d,  $\times 2$ ), 76.3 (d), 31.4 (t), 25.5 (t) ppm

IR 1572, 1451, 1328, 140, 903, 726, 695  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ): 190  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**(Z)-N-Benzylidenepentan-3-amine oxide (IV.2f)**

Flash chromatography (pentane/EtOAc, from 1:0 to 7:3)

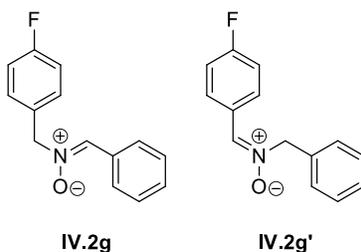
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29–8.26 (m, 2H), 7.49–7.37 (m, 4H), 3.61–3.55 (m, 1H), 2.12–2.00 (m, 2H), 1.67–1.57 (m, 2H), 0.93 (td,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 6H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  134.0 (d), 130.3 (s), 130.0 (d), 128.5 (d), 128.4 (d), 80.7 (d), 25.9 (t), 10.7 (q) ppm

IR 1572, 1455, 1337, 1150  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 192  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**(Z)-N-Benzylidene-1-(4-fluorophenyl)methanamine oxide (IV.2g) and (E)-N-(4-Fluorobenzylidene)-1-phenylmethanamine oxide (IV.2g')**



Flash chromatography (pentane/EtOAc, from 1:0 to 6:4), 1:1 ratio of **IV.2g** and **IV.2g'**

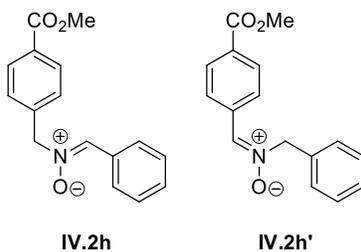
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27–8.18 (m, 4H), 7.47–7.32 (m, 11H), 7.12–7.04 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 4.99 (s, 1.4 H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.3 (s,  $^1J_{\text{C-F}} = 253$  Hz), 163.0 (s,  $^1J_{\text{C-F}} = 253$  Hz), 137.4 (d), 137.0 (d), 134.4 (d), 133.3 (d), 132.8 (s), 131.6 (d), 131.1 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 9$  Hz), 130.9 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 9$  Hz), 130.6 (d), 130.4 (d), 130.1 (s), 126.6 (s,  $^4J_{\text{C-F}} = 3$  Hz), 115.8 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21$  Hz), 115.5 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21$  Hz), 71.0 (t), 70.2 (t) ppm

IR 1597, 1503, 1231, 1147, 846, 703  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 230  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**(Z)-N-Benzylidene-1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)methanamine oxide (IV.2h) and (E)-N-(4-(Methoxycarbonyl)benzylidene)-1-phenylmethanamine oxide (IV.2h')**



Flash chromatography (pentane/EtOAc, from 1:0 to 6:4 to 1:1), 1:1 ratio of **IV.2h** and **IV.2h'**

**Compound IV.2h'**

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.04 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.48–7.40 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 3.91 (s, 3H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  134.0 (s), 133.6 (d), 132.6 (s), 131.1 (s), 129.6 (d), 129.3 (d), 129.1 (d), 129.0 (d), 128.2 (d), 71.5 (t), 52.2 (q) ppm

IR 1715, 1278, 903, 724, 706  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 270  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Compound IV.2h**

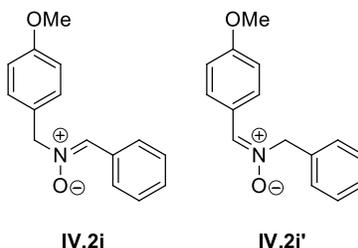
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.22 (dd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 8.07 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.42–7.40 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 3.92 (s, 3H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.0 (s), 130.6 (d), 130.6 (s), 130.1 (d), 128.8 (d), 128.6 (d), 128.4 (d), 70.6 (t), 52.2 (q) ppm

IR 1718, 1279, 903, 723  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 270  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**(Z)-N-Benzylidene-1-(4-methoxyphenyl)methanamine oxide (IV.2i)** and **(E)-N-(4-Methoxybenzylidene)-1-phenylmethanamine oxide (IV.2i')**.



Flash chromatography (pentane/EtOAc, 1:0 to 6:4), 1:1 ratio of **IV.2i** and **IV.2i'**

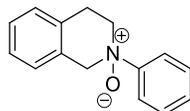
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22–8.18 (m, 4H), 7.47 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.43–7.37 (m, 7H), 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.95–6.89 (m, 4H), 5.04 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 4.97 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H) ppm

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.0 (s), 160.0 (s), 133.9 (d), 133.97(d), 133.3 (s), 130.8 (d), 130.5 (d), 130.3 (d), 129.1 (d), 128.9 (d), 128.8 (d), 128.5 (d), 128.3 (d), 125.1 (s), 123.3 (s), 114.3 (d), 113.7 (d), 70.6 (t, × 2), 55.2 (q) ppm

**IR** 1611, 1513, 1303, 1250, 1176, 1030, 903, 724 cm<sup>-1</sup>

**ESI-MS (ES<sup>+</sup>)** 242 [M+H]<sup>+</sup>

**2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 2-oxide (IV.2j)**<sup>248</sup>



Flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, from 1:0 to 96:4, silica deactivated with aqueous NH<sub>4</sub>OH)

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.49–7.38 (m, 3H), 7.30–7.22 (m, 3H), 7.06 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.17–4.11 (m, 1H), 3.79–3.66 (m, 2H), 2.84 (dt, *J* = 16.4 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H) ppm

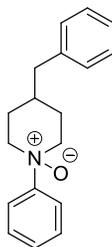
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 131.1 (s), 129.9 (s), 129.1 (d), 129.0 (d), 128.5 (d), 127.5 (d), 126.7 (d), 126.2 (d), 120.5 (d), 71.3 (t), 65.5 (t), 26.2 (t) ppm

**IR** 3223, 1486, 1454, 904, 728, 697 cm<sup>-1</sup>

**ESI-MS (ES<sup>+</sup>)** 226 [M+H]<sup>+</sup>

**4-Benzyl-1-phenylpiperidine 1-oxide (IV.2k)**

<sup>248</sup> H. Ueda, K. Yoshida, H. Tokuyama, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4194–4197



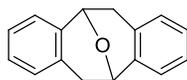
Could not be purified by chromatography,  $^1\text{H}$  NMR spectra provided for the crude product.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.31–7.21 (m, 4H), 7.14 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 4.07 (t,  $J$  = 11.0 Hz, 2H), 3.35–3.30 (m, 2H), 2.67 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 2.56–2.47 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.50–1.43 (m, 2H) ppm

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 268  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Procedure for the synthesis of cyclooctyne IV.6

##### 5,6,11,12-Tetrahydro-5,11-epoxydibenzo[*a,e*][8]annulene (IV.3)



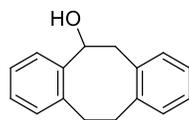
To a solution of phenylacetaldehyde (12.2 mL, 104.2 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50.0 mL) at 0 °C was added iodotrimethylsilane (17.5 mL, 125 mmol, 1.2 equiv.). The reaction was allowed to stand at 5 °C for 7 days. Upon completion, an aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (1 M, 100.0 mL) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100.0 mL) were added, and the mixture was stirred until the iodine color vanished. The mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexanes 6:4 to 1:0) afforded **IV.3** (12.0 g, 54.2 mmol, 52%) as a brown solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16–7.08 (m, 6H), 6.99 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 5.31 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 3.57 (dd,  $J$  = 16.3 Hz,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 2.79 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 2H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.7 (s), 131.5 (s), 129.0 (d), 126.7 (d), 125.9 (d), 125.1 (d), 69.5 (d), 36.0 (t) ppm

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 223  $[\text{M}+\text{H}]^+$

##### 5,6,11,12-Tetrahydrodibenzo[*a,e*][8]annulene-5-ol (IV.4)



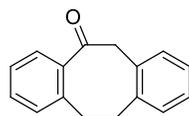
To a suspension of sodium (345.0 mg, 15.0 mmol, 3.0 equiv.) in THF (40.0 mL) was added naphthalene (1.83 g, 15.0 mmol, 3.0 equiv) at RT. The resulting mixture was stirred at RT for 2 h (turning dark blue after 20 min), before a solution of **IV.3** (1.11 g, 5.0 mmol) in THF (10.0 mL) was added at RT. The dark blue solution was stirred at RT for 2 h, then carefully quenched at 0 °C with an aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl. The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O, washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (pentane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> from 1:0 to 0:1, then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 98:2) afforded **IV.4** (1.12 g, 5.0 mmol, >99%) as a white solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.22–7.17 (m, 1H), 7.07–7.02 (m, 2H), 6.99–6.94 (m, 4H), 6.93–6.90 (m, 1H), 5.26 (td, *J* = 8.2 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 14.2 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.43–3.38 (m, 1H), 3.21–3.01 (m, 4H), 1.99 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H) ppm

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (mixture of 2 diastereoisomers) δ 141.4 (s), 140.6 (s), 139.2 (s), 138.0 (s), 137.4 (s), 136.7 (s), 136.1 (s), 134.3 (s), 131.5 (d), 131.4 (d), 130.1 (d, × 2), 130.0 (d), 129.8 (d), 129.3 (d), 128.5 (d), 127.5 (d), 127.3 (d), 127.0 (d), 126.9 (d), 126.4 (d), 126.3 (d), 126.0 (d), 125.8 (d), 74.9 (d, × 2), 43.6 (t), 42.4 (t), 35.0 (t), 33.5 (t) ppm

ESI-MS (ES<sup>+</sup>) 225 [M+H]<sup>+</sup>

#### 11,12-Dihydrodibenzo[*a,e*][8]annulen-5(6*H*)-one (IV.5)



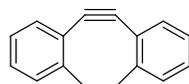
To a solution of alcohol **IV.4** (1.12 g, 5.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50.0 mL) was added molecular sieves 4Å (1.93 g) and PCC (3.76 g, 10.0 mmol, 2.0 equiv.) at RT. The resulting suspension was stirred at RT for 8 h, then filtered on a pad of Celite. Flash chromatography (pentane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> from 1:0 to 4:6) afforded **IV.5** (651.0 mg, 2.9 mmol, 59%) as a white solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.29–7.25 (m, 1H), 7.14–7.08 (m, 2H), 7.05–6.97 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 3.34–3.25 (m, 4H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.5 (s), 138.7 (s), 138.3 (s), 137.8 (s), 133.5 (s), 131.5 (d), 130.8 (d), 130.5 (d), 129.6 (d), 128.0 (d), 127.3 (d), 126.7 (d), 126.5 (d), 51.5 (t), 34.7 (t), 33.7 (t) ppm

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 223  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**5,6-Didehydro-11,12-dihydrodibenzo[*a,e*]cyclooctene (IV.6)**



To a solution of ketone **IV.5** (497.0 mg, 2.24 mmol) and  $\text{PhNTf}_2$  (960.0 mg, 2.69 mmol, 1.2 equiv.) in THF (20.0 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  was added KHMDS (5.4 mL, 0.5 M in Toluene, 2.7 mmol, 1.2 equiv.). The yellow solution was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 15 min, then warmed to  $0^\circ\text{C}$  before KHMDS (5.4 mL, 0.5 M in toluene, 2.7 mmol, 1.2 equiv.) was added over 45 min. The resulting solution was stirred at RT for 30 min, then evaporated to dryness. Flash chromatography (pentane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  from 1:0 to 97:3) afforded **IV.6** (456.0 mg, 2.24 mmol, >99%) as a yellow solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39–7.27 (m, 8H), 3.38–3.29 (m, 2H), 2.51–2.41 (m, 2H) ppm

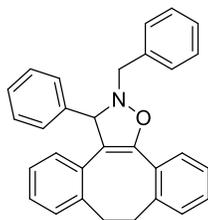
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.5 (s), 129.3 (d), 127.6 (d), 126.4 (d), 126.0 (d), 123.8 (s), 111.4 (s), 36.4 (t) ppm

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ): 205  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**General procedure for the *in situ* oxidation/1,3 dipolar cycloaddition of hydroxylamines**

To a solution of hydroxylamine (0.05 mmol) and benzannulated cyclooctyne **IV.6** (0.05 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL) at RT was added  $\text{Ph}_3\text{BiCO}_3$  (30.7 mg, 0.06 mmol, 1.2 equiv.). The white slurry solution was stirred at RT for 2 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography to afford the desired cycloadduct.

**2-Benzyl-3-phenyl-2,3,8,9-tetrahydrodibenzo[3,4:7,8]cycloocta[1,2-*d*]isoxazole (IV.7a)<sup>233</sup>**



Flash chromatography (pentane/EtOAc from 1:0 to 9:1)

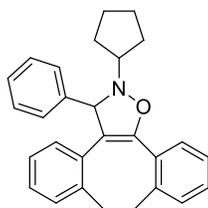
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53–7.50 (m, 3H), 7.39–7.35 (m, 2H), 7.33–7.23 (m, 7H), 7.18–7.11 (m, 4H), 7.09 (td,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.03 (td,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.65 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 4.31 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 3.43–3.35 (m, 1H), 3.22–3.15 (m, 1H), 3.12–3.05 (m, 1H), 2.97–2.90 (m, 1H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.8 (s), 141.3 (s), 140.9 (s), 138.9 (s), 136.1 (s), 132.4 (s), 130.9 (s), 129.9 (d), 129.6 (d), 129.3 (d), 128.5 (d), 128.4 (d,  $\times 2$ ), 127.8 (d), 127.6 (d), 127.4 (d), 126.9 (d), 126.8 (d), 125.6 (d), 125.4 (d), 110.3 (s), 63.0 (s), 36.8 (t), 32.9 (t) ppm

IR 1502, 1382, 872, 735  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS ( $\text{ES}^+$ ) 416  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 2-Cyclopentyl-3-phenyl-2,3,8,9-tetrahydrobenzo[3,4:7,8]cycloocta[1,2-d]isoxazole (IV.7e)



Flash chromatography (pentane/EtOAc from 1:0 to 94:6)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  .42 (dd,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 7.30 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.27–7.22 (m, 1H), 7.17–7.13 (m, 4H), 7.08 (dd,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 3.3$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.83 (quint,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.45–3.38 (m, 1H), 3.23–3.09 (m, 2H), 3.02–2.95 (m, 1H), 2.16–2.03 (m, 2H), 1.97–1.74 (m, 4H), 1.70–1.61 (m, 2H) ppm

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  147.6 (s), 142.1 (s), 140.9 (s), 138.8 (s), 132.6 (s), 130.9 (d), 129.9 (d), 129.5 (d), 128.5 (d), 128.4 (d), 127.7 (d), 127.3 (d), 126.9 (d), 126.7 (d), 125.6 (d), 125.4 (d), 110.2 (s), 77.7 (d), 68.0 (d), 36.9 (t), 33.0 (t), 31.2 (t), 30.3 (t), 24.8 (t), 24.7 (t) ppm

**IR** 1674, 1493, 1451, 1029, 905, 729 cm<sup>-1</sup>

**ESI-MS (ES<sup>+</sup>)** 394 [M+H]<sup>+</sup>

**Titre :** Synthèse de composés antidépresseurs et anticancéreux – Contribution méthodologique à la réactivité des époxydes et des dérivés organiques du bismuth

**Mot clés :** *Milnacarré*, podophyllotoxines, époxyde, triphénylbismuthcarbonate, hydroxylamine, nitrone

**Résumé :** Dans le premier chapitre, nous nous sommes intéressés à la chimie des cyclobutanes pour la synthèse d'un nouveau principe actif aux propriétés anti-dépressives, le « Milnacarré ». Notre objectif a été de mettre en place une voie de synthèse qui puisse permettre l'accès au « Milnacarré » de façon énantiosélective. Dans le deuxième chapitre, nous aborderons la formulation nanométrique d'un dérivé de l'épipodophyllotoxine actuellement en phase I d'essais cliniques. Cette nouvelle formulation présente plusieurs avantages par rapport aux dérivés « moléculaires » dont celui de pouvoir être vectorisé vers les foyers tumoraux. Le troisième chapitre sera consacré à l'étude de la réactivité des époxydes vis-à-vis des organolithiens. Nous avons étudié au cours de ce travail la réactivité de différents  $\alpha,\beta$ -époxy-éthers en présence d'une base forte organolithiée. Enfin nous présenterons dans le quatrième et dernier chapitre l'utilisation des dérivés organiques du bismuth comme agent d'oxydation. Nous avons exploité cette propriété pour effectuer l'oxydation d'hydroxylamines en nitrones dans des conditions douces ainsi qu'une réaction tandem oxydation/cycloaddition 1,3-dipolaire avec des alcynes tendus.

**Title :** Synthesis of antidepressant and anticancer molecules – Investigation on the reactivity of epoxyde and organobismuth derivatives.

**Keywords :** *Milnacarré*, podophyllotoxines, epoxide, triphenylbismuthcarbonate, hydroxylamine, nitrone

**Abstract :** The first chapter involves the enantioselective synthesis of « Milnacarré ». This trisubstituted cyclobutane is recently identified by Pierre Fabre Laboratoires for the treatment of depressive disorder. The second chapter encompasses a formulation of podophyllotoxine derivatives as a micellar formulation. This new assembly selectively vectorized the biologically molecule to the tumor site *via* the EPR effect. Two methodologies were also studied throughout this PhD thesis: i) the reactivity of  $\alpha,\beta$ -epoxy ethers toward organolithium derivatives, ii) oxidation of hydroxylamines to nitrones mediated by triphenylbismuth carbonate.

