



HAL
open science

Synthèse totale d'un précurseur biomimétique des chalasines polycycliques et développement d'une méthodologie de photooxygénation bioinspirée

Benjamin Laroche

► To cite this version:

Benjamin Laroche. Synthèse totale d'un précurseur biomimétique des chalasines polycycliques et développement d'une méthodologie de photooxygénation bioinspirée. Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2016. Français. NNT : 2016PA066267 . tel-01445564

HAL Id: tel-01445564

<https://theses.hal.science/tel-01445564>

Submitted on 25 Jan 2017

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

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

**THESE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

Ecole doctorale 406, Chimie Moléculaire

Molécules de Communication et Adaptation des Micro-organismes (UMR 7245, CNRS-MNHN)

Laboratoire de Chimie des Produits Naturels Fongiques

Spécialité

CHIMIE ORGANIQUE

Présentée par

BENJAMIN LAROCHE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

**SYNTHESE TOTALE D'UN PRECURSEUR
BIOMIMETIQUE DES CHALASINES
POLYCYCLIQUES
ET
DEVELOPPEMENT D'UNE METHODOLOGIE DE
PHOTOXYGENATION BIOINSPIREE**

Soutenu le 3 OCTOBRE 2016

devant le jury composé de :

Pr. Dr. Jean-Marc Campagne
Pr. Dr. Delphine Joseph
Dr. Cyril Ollivier
Dr. Jean-Pierre Vors
Dr. Bastien Nay

Rapporteur
Rapporteur
Examinateur
Examinateur
Directeur de thèse

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Dr. **Bastien Nay**, mon directeur de thèse, pour m'avoir fait confiance en m'acceptant en tant que doctorant dans son équipe. Réaliser une thèse sur un sujet aussi passionnant que la synthèse totale de produits naturels a été une source de motivation constante, et tu as su me donner les clefs pour que tous mes travaux se déroulent au mieux. Même si j'ai encore beaucoup à apprendre, ton esprit critique, ton expertise et ta rigueur accrue m'ont fait grandement évoluer. Pour ta patience et la confiance que tu as placée en moi et en mon travail, je te suis grandement reconnaissant.

Je remercie Pr. **Jean-Marc Campagne** ainsi que Pr. **Delphine Joseph** d'avoir accepté le rôle de rapporteurs de ces travaux de thèse. Je remercie également Dr. **Cyril Olliver** et Dr. **Jean-Pierre Vors** d'avoir accepté d'en être les examinateurs.

Je souhaite aussi remercier Pr. **Sylvie Rebuffat** et Pr. **Philippe Grellier** qui m'ont permis de réaliser mes travaux de recherche dans ce lieu chargé d'Histoire qu'est le muséum. Je veux sincèrement remercier Pr. **Bernard Bodo**, qui est en plus d'être passionné et passionnant, m'a aussi témoigné toute sa sympathie sachant que nous venions tous deux de la même école (à quelques années près...).

Je remercie Dr. **Didier Buisson** non seulement pour sa jovialité et son entrain quotidien, mais aussi pour m'avoir permis de m'exercer à certaines biotransformations (sans succès, malheureusement !). Merci également de m'avoir aidé concernant concernant la CPG et les excès énantiomériques, et de m'avoir permis de participer avec grand intérêt aux enseignements de TP de l'université de Créteil.

Je remercie Dr. **Sébastien Prévost**, présent depuis seulement une année seulement, mais qui m'a déjà beaucoup apporté, tant par sa bienveillance que par ses connaissances (même si je ne suis pas tout à fait d'accord avec toi concernant ta théorie des couleurs réactionnelles☺).

Je remercie Dr. **Caroline Kuntz**, Dr. **Stéphane Mann**, et Pr. **Soizic Prado**, tous trois membres permanents de l'équipe CPNF pour les nombreuses conversations enrichissantes que nous avons eu (notamment autour du café salvateur du matin).

J'adresse aussi mes remerciements à **Alain Blond** et **Alexandre Deville** pour la qualité de leur travail concernant la plateforme de RMN, ainsi qu'à **Arul Marie** et à **Lionel Dubost** pour toutes les données de spectrométrie de masse.

Je remercie **Morgane Detraz** ainsi que **Thomas Bouvarel**, les deux stagiaires que j'ai eu la chance de superviser pendant cette thèse. Grâce à vous et à vos formidables travaux, j'ai beaucoup avancé, tant sur mes résultats de recherche que sur la façon de transmettre mes connaissances.

Merci à **Aimilia Meihanetzoglou** et **Johan Garderès** pour les bons moments que l'on a passé dans et en dehors du laboratoire. Merci également aux doctorants **Agathe Lecointe**, **Jimmy Mevaere** et **Mehdi Zaghouni**, pour le partage de nos galères respectives durant ces trois ans et pour nos quelques soirées bien arrosées (!). Merci à **Wei Zhang** et **Cécile Anne**, les nouvelles recrues du laboratoire qui ont su me supporter durant toute cette fin de thèse.

Je remercie les membres passés comme présents de l'unité MCAM, qui ont participé de près comme de loin au bon déroulement de ma thèse : **Séverine Amand**, **Christine Bailly**, **Brice Mollinelli**, **Laura Guédon**, **Margot Bärenstrauch**, **Ambre Dezaire**, **Anne Tourneroché**, **Marine Vallet**, **Alexandre Ear**, **Xu Wen Li**, **Zhilai Hong**, **Alison Besse**, **Michel Cheminant**, **Djéna Mokhtari**, **Cethaise Hyacinthe**.

Une pensée très importante à mes plus fidèles compagnons de route, **Justin Jacquot** et **Martin Le Conte**, pour leur amitié depuis de nombreuses années.

Un immense merci à mes parents, à ma sœur, et à toute ma famille, pour le soutien qu'ils m'ont apporté pendant toutes mes années d'études.

Enfin, merci à toi, Gaëlle.

Table des matières

Remerciements	3
ABBREVIATIONS	9
CHAPITRE 1 : LES CHALASINES POLYCYCLIQUES, UN MODELE D'ETUDE DU FONCTIONNEMENT DU VIVANT	11
CHAPITRE 1 : Etude bibliographique.....	13
1. Introduction générale.....	13
1.1. La synthèse organique biomimétique : la nature comme source d'inspiration.....	13
1.2. Les cibles de synthèse : la trichoderone A (9) et la trichoderme (10)	15
2. Les chalasines : une diversité chimique et biologique.....	16
2.1. Origine et structure des chalasines.....	16
2.2. Activités biologiques des chalasines.....	17
2.3. Stratégies de synthèses totales des chalasines.....	21
3. Processus d'oxygénations enzymatiques, spontanés et bioinspirés	28
3.1. Généralités sur les oxydations <i>in vivo</i>	28
3.2. Mécanisme des monooxygénases	28
3.3. Processus d'oxydation non-enzymatique par les dérivés réactifs de l'oxygène	30
3.4. Les photo-oxygénations : des réactions biomimétiques ?.....	31
4. Stratégie de fonctionnalisation tardive par oxygénation des chalasines	43
4.1. Origine de la diversité des chalasines oxygénées	43
4.2. Hypothèses d'oxydations tardives des chalasines.....	43
5. Biosynthèse des chalasines polycycliques : exemple du précurseur potentiel de biosynthèse de la trichoderone A (9) et la trichoderme (10)	50
5.1. Biosynthèse hypothétique d'un précurseur commun.....	50
5.2. Stratégie de fonctionnalisation tardive vers la trichoderone A (9)	53
5.3. Stratégie de fonctionnalisation tardive vers la trichoderme (10).....	54

CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE TOTALE DU PRÉCURSEUR BIOMIMÉTIQUE DES CHALASINES POLYCYCLIQUES OXYGÈNES..... 59

- 1. Stratégie bio-inspirée vers la synthèse de la trichoderone A (9) et de la trichoderme (10)..... 61**
- 2. Premiers essais vers la synthèse du fragment polyénique 62**
- 3. Stratégies alternatives vers le précurseur biomimétique commun 150..... 65**
 - 3.1. Formation initiale de l'heptacycle : étude rétrosynthétique..... 65
 - 3.2. Voie A : étude synthétique vers la formation du cyclo-aldéhyde 188..... 66
 - 3.3. Voie B : étude rétrosynthétique vers le vinyl cyclo-alcène 187 74
 - 3.4. Synthèse de la fonction triène 93
 - 3.5. Synthèse du précurseur tétracyclique de biosynthèse 150 des chalasines polycycliques..... 106
 - 3.6. Essais d'oxydations biomimétiques sur le squelette chalasine polycyclique 117
- 4. Vers une synthèse à grande échelle du précurseur 150 : voie C ? 121**
- 5. Conclusion et perspectives..... 126**
 - 5.1. Conclusions..... 126
 - 5.2. Perspectives..... 127

CHAPITRE 3 : PHOTOOXYGÉNATIONS BIOMIMÉTIQUES DE DITERPÈNES. 130

- 1. Structures, origine naturelle et activités biologiques 132**
- 2. Biosynthèse des acides résiniques 133**
- 3. Fonctionnalisation tardive des diterpènes..... 134**
- 4. Résultats et discussions 136**
 - 4.1. Mise au point du montage expérimental 136
 - 4.2. Réactions de Schenk-ène sur les acides résiniques 95, 116, 296 et 301 136
 - 4.3. Réactions de Schenk-ène couplés aux réarrangements de Kornblum-DeLaMare et de Hock 138
 - 4.4. Lactonisation des cétones 315 et 317..... 142
 - 4.5. Test d'activités biologiques 143

4.6. Conclusions et perspectives	144
Conclusion générale	146
PARTIE EXPERIMENTALE	150
Experimental section	152
General informations	152
Chapitre 2 : les chalasines polycycliques.....	153
Chapitre 3 : les diterpènes	199
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	216
Références bibliographiques	217
ANNEXE 1 : STRATEGIE ALTERNATIVE	232
Annexe 1 : stratégie alternative.....	234

ABBREVIATIONS

APCI : ionisation chimique à pression atmosphérique
Atm. : atmosphère
9-BBN : 9-borabicyclo[3.3.1]nonane
BQ : benzoquinone
Cat. : catalyseur
CBS : catalyseur de Corey-Bakshi-Shibata (acide α,α -diphényl-D-prolinol boronique)
CCM : chromatographie sur couche mince
CDI : carbonyldiimidazole
CoA : coenzyme A
Conv. : conversion
 δ : déplacement chimique
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DIBALH : hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA : di-isopropyl-éthylène-diamine
DMAP : diméthylaminopyridine
DMAPP : dipyrophosphate de diméthylallyle
Dpppf : 1,1'-bis(siphenylphosphino)ferrocène
Dr : diastéréosélectivité relative
DRO : dérivés réactifs de l'oxygène
EDCI : 1-éthyl-3-(3(diméthylaminopropyl)carbodiimide
Eq. : équivalent
ESI : ionisation électrospray (mode positif ou négatif)
FAD : flavine adénine dinucleotide
FPPS : pyrophosphate de farnésyle synthase
GGPPS : pyrophosphate de géranylgeranyl
GLUT : transporteur de glucose
GII : catalyseur de Grubbs de seconde génération
Hept : heptuplet
HGII : catalyseur de Hoveyda-Grubbs de seconde génération
HMDS : bis(triméthylsilyl)amine
HOMO : orbitale moléculaire la plus haute occupée
HRMS : spectrométrie de masse à haute résolution
HWE : Horner-Wadsworth-Emmons
IC₅₀ : concentration inhibitrice médiane (à 50 % *in vitro*)
IMDA : Diels-Alder intramoléculaire
IR : infrarouge
J : constante de couplage
L : lévogyre
L : ligand (sur un métal)
LB : lysogeny broth
LUMO : orbitale moléculaire la plus basse vacante
m-CPBA : acide métachloroperbenzoïque
m : multiplet
MIDA : acide *N*-méthyliminodiacétique
MMPP : magnésium mono-péroxyphthalate
MW : micro-onde
NADP : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (forme oxydée)
NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogéné (forme réduite)

NHC : carbène *N*-hétérocyclique
NRPS : synthétase des peptides non-ribosomiques
o/n : durant la nuit
PCC : pyridinium chlorochromate
PEG: polyethylene glycol
PG: prostaglandine
PKS: polycétide synthase
ppm : partie par million
q : quadruplet
quint : quintuplet
RCEYM : métathèse d'ényne cyclisante
R_f: rapport frontal
RMN ou NMR : résonance magnétique nucléaire
Rpm : tour par minute
rt : température ambiante
s : singulet
SAM : *S*-adénosylméthionine
t : triplet
T° : température
t.a. : température ambiante
TBAF : fluorure de tétrabutylammonium
TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle
TMS : triméthylsilyle
T_f: température de fusion
Tf : triflate (trifluorométhanesulfonate)
TFA : acide trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
TPP : tétraphénylporphyrine
UPLC-MS : chromatographie en phase liquide couplée à un spectromètre de masse
UV : ultraviolet
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
YMS : yeast malt soybean
[α] : pouvoir rotatoire spécifique

**CHAPITRE 1 : LES CHALASINES POLYCYCLIQUES, UN MODELE
D'ETUDE DU FONCTIONNEMENT DU VIVANT**

CHAPITRE 1 : Etude bibliographique

1. Introduction générale

1.1. La synthèse organique biomimétique : la nature comme source d'inspiration

Si nous prenons la nature pour guide, nous ne nous égarerons jamais

Cicéron

Le mot nature provient du latin *natura* qui signifie l'ensemble des êtres et des choses. Elle est une source d'inspiration universelle, notamment pour les physiciens en Grèce antique qui se sont attachés à ne plus expliquer les phénomènes naturels par le biais des mythes mais par l'observation de la nature elle-même (φύσις, *nature*). S'inspirer de la nature pour comprendre dans quel environnement l'homme évolue et améliorer son confort constitue un défi de taille pour la communauté scientifique.

Jamais la nature ne nous trompe ; c'est toujours nous qui nous trompons.

Jean-Jacques Rousseau

La synthèse organique biomimétique ou biologiquement inspirée est une branche de la chimie organique, visant à synthétiser des produits naturels en utilisant les stratégies du vivant. Ces stratégies, intimement liées à la biochimie et à la synthèse totale, suscitent des questionnements et des hypothèses biosynthétiques en lien avec la stratégie de synthèse à employer. Le rôle et le fonctionnement exact de certaines enzymes étant parfois peu clair, la synthèse biomimétique est entreprise dans des conditions chimiquement contrôlées permettant de répondre aux hypothèses de génération de la complexité moléculaire. Historiquement, la première synthèse biomimétique a été rapportée par Robinson pour sa synthèse de l'alcaloïde tropinone.¹ L'intérêt croissant pour cette stratégie au cours de ces dernières dizaines d'années confirme l'attrait et la pertinence du raisonnement que confère la synthèse totale bio-inspirée. Un exemple intéressant est la fonctionnalisation tardive par oxydations de produits naturels ou de précurseurs de biosynthèse peu fonctionnalisés. Cette logique, qui a amplement été développée par l'équipe de Baran,² s'inspire de la biosynthèse des produits naturels et se décompose en deux phases. La première phase consiste en la formation du squelette carboné par l'intermédiaire de

¹ R. Robinson, *J. Chem. Soc. Trans.* **1917**, 111, 762-768.

² Voir par exemple : (a) K. Foo, I. Usui, D. C. G. Götz, E. W. Werner, D. Holte, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11491-11495; (b) S. J. McKerrall, L. Jorgensen, C. A. Kuttruff, F. Ungeheuer, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 5799-5810; (c) C. Yuan, Y. Jin, N. C. Wilde, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 8280-8284; (d) S. Kawamura, H. Chu, J. Felding, P. S. Baran, *Nature* **2016**, 532, 90-93.

transformations enzymatiques. Par exemple, dans le cas des diterpénoïdes d'*Euphorbia* à l'origine de la biosynthèse de l'ingénol (1)³ et du phorbol (2),⁴ le diphosphate de diméthylallyle (DMAPP) (3) est transformé par les enzymes pyrophosphate de farnesyle synthase (FPPS) et pyrophosphate de géranylgeranyl synthase (GGPS) en pyrophosphate de géranyl géranyl (4) (Schéma 1).⁵ Il s'en suit différentes phases de constructions de liaisons carbone-carbone, notamment celle du squelette des casbanes (5) par une casbène synthase,⁵ puis des transformations successives hypothétiques des squelettes lathyrane (6), tigliane (7) et ingénane (8).^{2b,d}

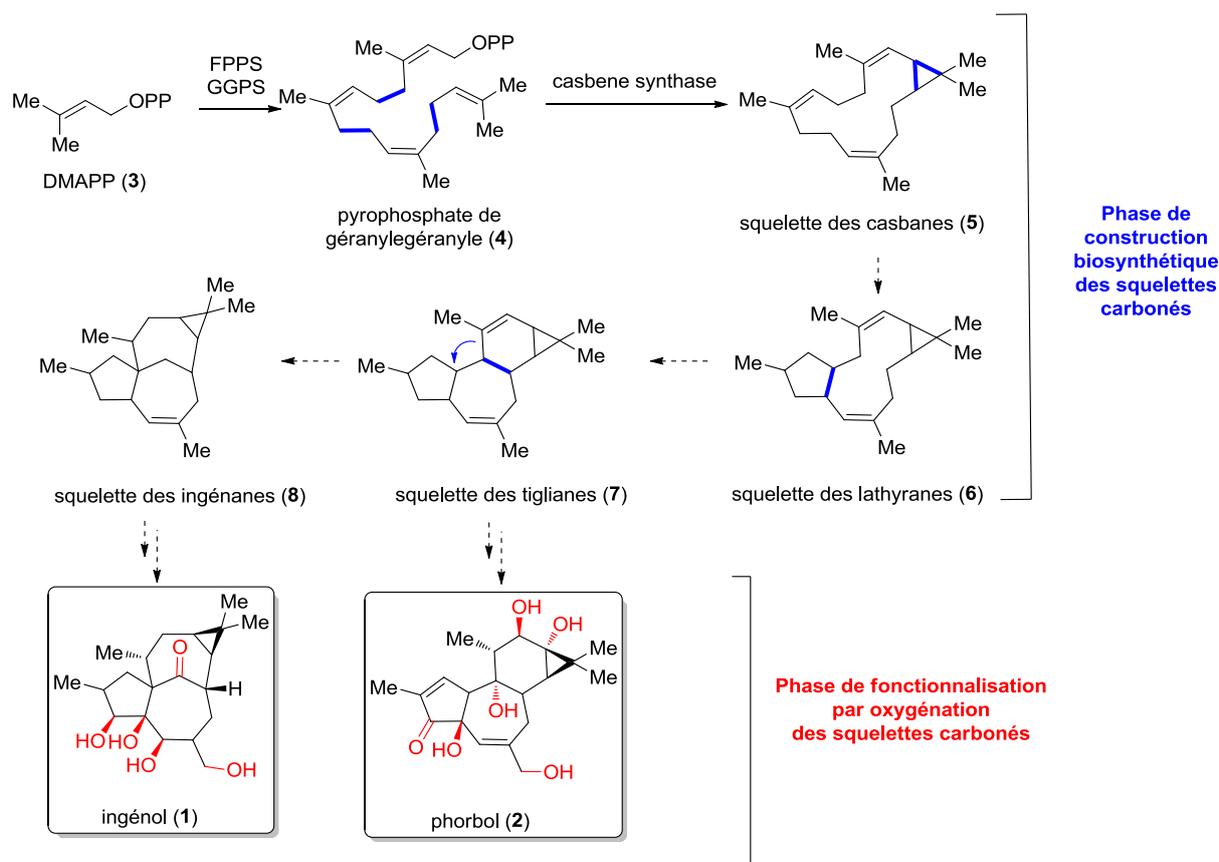


Schéma 1. Logique synthétique et biosynthétique de la construction de l'ingénol 1 et du phorbol 2⁶

Une fois ces squelettes carbonés biosynthétisés, la deuxième étape consiste en une fonctionnalisation dite tardive par oxygénations régio- et stéréosélectives de liaisons C-H (en rouge), fréquentes *in vivo*.⁷ Ainsi, dans le cas des squelettes tigliane (7) et ingénane (8), on peut

³ E. Hecker, *Cancer Res.* **1977**, *28*, 2338-2348.

⁴ B. Flaschenträger, R. Wolffersdorff, *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17* (1), 1444-1452.

⁵ J. Kirby, M. Nishimoto, J. G. Park, S. T. Withers, F. Nowroozi, E. J. Garcia Rutledge, J. L. Fortman, H. E. Johnson, J. V. Anderson, J. Keasling, *Phytochemistry* **2010**, *71*, 1466-1473.

⁶ Schéma inspiré des travaux de Baran (voir références 2b et 2d).

⁷ Voir la partie dédiée aux processus d'oxygénations enzymatiques, spontanés et bio-inspirés page 20.

imaginer la formation de l'ingénol (**1**) et du phorbol (**2**) au travers des oxygénations tardives. Cette stratégie ne s'applique pas uniquement aux diterpénoïdes mais peut s'étendre à toutes les familles de produits naturels ayant des fonctions oxygénées.

Le rôle du chimiste organicien biomimétique est de synthétiser par voie chimique les précurseurs hypothétiques de biosynthèse (les squelettes carbonés), pour ensuite étudier leurs comportements lors de transformations oxygénantes, de préférence en utilisant des conditions bio-inspirées. Ainsi, l'accès aux produits naturels par cette voie peut être qualifiée de biomimétique, et peut donner, en plus de l'accès à des structures inédites, une explication sur la biosynthèse de ces métabolites secondaires. En outre, l'opportunité de former de nouvelles liaisons chimiques et d'activer des sites supposés inertes, conduit à un panel de diversité moléculaire inégalable. Sommes-nous capables, en tant que chimistes organiciens, de comprendre comment la nature génère la chimio-diversité ? Pouvons-nous mimer la nature pour en comprendre son fonctionnement ?

Ce manuscrit développera et tentera d'expliquer la diversité associée aux phénomènes d'oxydations par fonctionnalisation tardive de produits naturels, à partir de deux plateformes d'études que sont les chalasines polycycliques (projet de thèse principal) et les diterpènes (projet de synthèse secondaire visant à soutenir méthodologiquement le précédent). La synthèse totale d'un précurseur potentiel de la biosynthèse des chalasines et le développement de méthodologies organiques d'oxygénations biomimétiques seront les outils pour répondre aux questions fondamentales liées à la chimio-diversité dans ces deux séries de produits naturels.

1.2. Les cibles de synthèse : la trichoderone A (**9**) et la trichodermone (**10**)

La trichoderone A (**9**)⁸ et la trichodermone (**10**)⁹ sont deux chalasines polycycliques récemment isolées du champignon endophyte *Trichoderma gaamsi*. Ce dernier est issu de la plante chinoise *Panax notoginseng* Burk., utilisée en médecine traditionnelle. Structuralement, la trichoderone A (**9**) est constituée d'un système pentacyclique 7/6/6/5/5 unique, biosynthétiquement issu de la L-leucine et de 8 unités acétates. La trichodermone (**10**) est quant à elle la première spiro-chalasinose composée d'un squelette tétracyclique 7/5/6/5, ayant la même origine biosynthétique (Figure 1).

⁸ G. Ding, H. Whang, L. Li, A. J. Chen, L. Chen, H. Chen, H. Zhang, W. Liu, Z. Zou, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2516-2519.

⁹ G. Ding, H. Wang, L. Li, B. Song, H. Chen, H. Zhang, X. Liu, Z. Zou, *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 164-167.

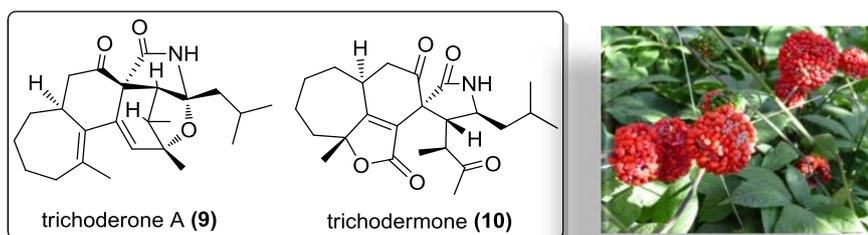


Figure 1. A gauche : structures de la trichoderone A (9) et de la trichodermone (10); à droite : *Panax notoginseng*.

En plus de leurs structures originales, elles disposent toutes les deux d'activités inhibitrices modérées envers la lignée cellulaire cancéreuse HeLa (IC_{50} (9) = 40 μ M ; IC_{50} (10) = 5.72 μ M). Leurs faibles rendements d'extraction (0.003% pour 9 et 0.004% pour 10)^{8,9} et leur structure complexe en font des candidats de choix pour la synthèse totale. Bien que plusieurs chalasines polycycliques aient déjà succombé à la synthèse totale,¹⁰ la trichoderone A (9) et la trichodermone (10), récemment isolées, n'ont encore jamais été synthétisées.

2. Les chalasines : une diversité chimique et biologique

2.1. Origine et structure des chalasines

Les chalasines sont des polycétides d'origine fongique biosynthétisées par la voie des polycétides synthèses hybridées à des synthétases de peptides non-ribosomiques (PKS-NRPS). Ces métabolites secondaires dérivés d'acides aminés sont caractérisés par leur structure de type isoindolone (en vert, Figure 2), fusionnée généralement avec un macrocycle de type carbocycle, lactone ou carbonate cyclique. La nomenclature des chalasines se réfère à leur acide aminé respectif. Par exemple, les cytochalasines, comme la cytochalasine A (11), sont substituées par un groupement benzyle provenant de l'acide aminé L-phénylalanine. De la même manière, les pyrivalasines comportent un groupement *p*-méthoxybenzyle issu de la L-tyrosine (scoparasine A (12)), les chaetoglobosines un (indol-3-yl)méthyle issu du L-tryptophane (pénochalasin C (13)), les aspochalasines un 2-méthylpropyle dérivé de la L-leucine (aspergilline PZ (14)) ou encore un méthyle pour lesalachalasin issues de l'alanine.

¹⁰ Voir par exemple : (a) G. Stork, Y. Nakahara, Y. Nakahara, W.J. Greenlee, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100 (24), 7775-7777; (b) H. Dyke, P. G. Steel, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 525-528; (c) E. Merifield, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 3269-3283; (d) S. M. Canham, L. E. Overman, P. S. Tanis, *Tetrahedron* **2011**, 67 (51), 9837-9843; voir également le Tableau 1 page 14.

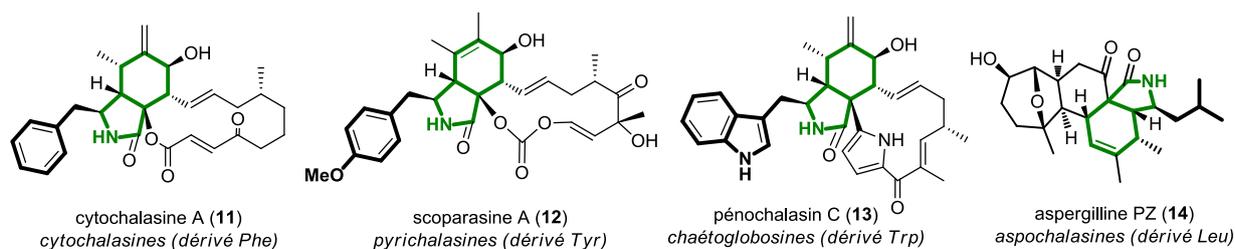


Figure 2. Exemple de structures de chalasines dérivées d'acides aminés différents

Les combinaisons possibles d'acides aminés, de tailles des macrocycles, ainsi que des fonctionnalisations annexes issues d'oxydations confèrent aux chalasines une grande diversité structurale. Aujourd'hui, plus de cent analogues de chalasines ont été rapportées, pour la plupart tricycliques.¹¹

2.2. Activités biologiques des chalasines

2.2.1. Effets sur les microfilaments d'actine

Cette grande diversité structurale associée aux chalasines se retrouve dans la polyvalence de leurs activités biologiques. Leur propriété principale s'oriente vers les microfilaments d'actine, qui interviennent dans de nombreux processus cellulaires comme la cytokinèse (phase finale de la division cellulaire), la motilité intracellulaire (déplacements intracellulaires des vésicules et organelles) ainsi que l'exo- et l'endocytose (libération ou internalisation des biomolécules à travers la membrane).¹² Le filament d'actine est une structure dynamique qui est polymérisé selon un mécanisme de tapis roulant, en partant des monomères d'actine-G activé par l'ATP qui se lie au noyau par nucléation (Figure 3).¹³ Les monomères s'associent préférentiellement à l'extrémité barbue (+) et se dissocient à l'extrémité pointue (-), c'est la phase d'élongation.¹⁴ Les chalasines bloquent la polymérisation de l'actine en encapsulant le bout de la chaîne barbue (+) (en noir) ; elles inhibent donc la cytokinèse sans avoir d'effet sur la division cellulaire.¹⁵

¹¹ Pour une revue : K. Scherlach, D. Boettger, N. Remme, C. Hertweck, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 869-886.

¹² (a) I. Foissner, G. O. Wasteneys, *Plant. Cell. Physiol.* **2007**, 48, 585-597; (b) W. Berger, M. Mickske, L. Elbling, *Exp. Cell Res.* **1997**, 237, 307-317; (c) T. Hirose, Y. Izawa, K. Koyama, S. Natori, K. Lida, I. Yahara, S. Shimaoka, K. Maruyama, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 971-974; (d) J. R. Peterson, T. J. Mitchison, *Chem. Biol.* **2002**, 9, 1275-1285.

¹³ *Molecular Cell Biology* (4th edition), H. Lodish, A. Berk, S.L. Zipursky, P. Matsudaira, D. Baltimore, J. Darnell (**2000**), New York, section 18.2, *The dynamics of Actin Assembly*.

¹⁴ Les filaments d'actines sont décorés de myosines, ce qui leur confère des extrémités dites pointue (-) et barbue (+).

¹⁵ D. W. Goddette, C. Frieden, *J. Biol. Chem.* **1986**, 261, 15974-15980 et références incluses.

Ainsi à concentration subtoxique, elles favorisent l'émergence de cellules polynucléaires. A des concentrations cytotoxiques, elles peuvent également entraîner la dénucléation cellulaire, effet largement utilisé pour étudier les procédés cellulaires.^{12d,16}

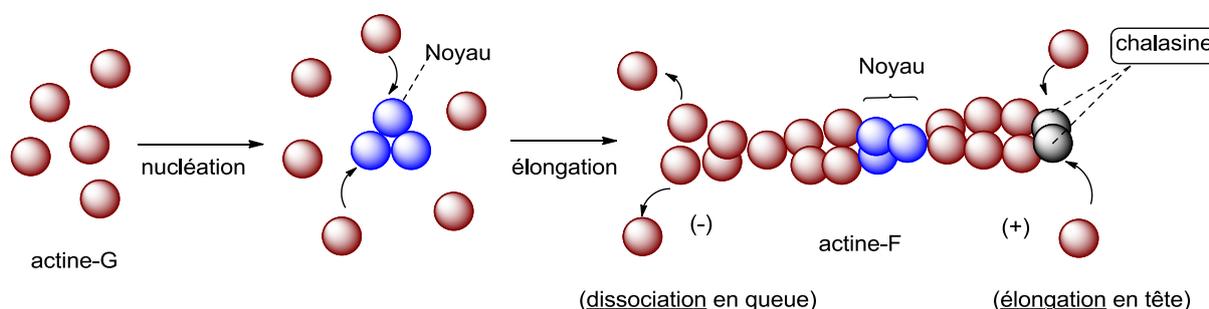


Figure 3. Formation simplifiée des filaments d'actine et du blocage de la polymérisation par les chaldasines

2.2.2. Propriétés cytotoxiques et potentiel anti-tumoral

Les chaldasines interviennent dans des procédés cellulaires fondamentaux, ce qui leur confère des propriétés cytotoxiques et potentiellement anti-tumorales.¹⁷ Bien que les chaldasines soient susceptibles d'inhiber la polymérisation de l'actine, celles-ci semblent aussi inhiber les transporteurs de glucose (GLUT).¹⁸ Très récemment, l'équipe de Waldmann a synthétisé le premier inhibiteur sélectif de transport de glucose (dont la consommation est accrue chez les cellules cancéreuses) par l'inhibition d'un transporteur GLUT.¹⁹ Se basant sur la cytochalasine B (**15**) (Figure 4), une librairie d'analogues a été synthétisée grâce à une réaction de Diels-Alder intramoléculaire.

Même si à l'heure actuelle aucune chaldasine n'est entrée en essai clinique à cause de leur faible sélectivité et de leur forte cytotoxicité,²⁰ elles restent des cibles prometteuses pour la chimiothérapie anticancéreuse.²¹ Pour ce qui est des relations structure-activité, le motif

¹⁶ J. A. Cooper, *J. Cell Biol.* **1987**, *105*, 1473-1478.

¹⁷ (a) S. B. Carter, *Nature* **1967**, *213*, 261-264; (b) S. Sekita, k. Yoshihira, S. Natora, S. Udagawa, F. Sakabe, H. Kurata, M. Umeda, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1609-1617; (c) H. Oikawa, Y. Murakami, A. Ichihara, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4533-4536; (d) W. Jiao, Y. Feng, J. W. Blunt, A. L. Cole, M. H. Munro, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1722-1725; (e) K. A. Alvi, B. Nair, H. Pu, R. Ursino, C. Gallo, U. Mocek, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2148-2151; (f) T. Udagawa, J. Yuan, D. Panigrahy, Y. H. Chang, J. Shah, R. J. D'Amato, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, *294*, 421-427.

¹⁸ (a) C. Y. Jung, A. L. Rampal, *J. Biol. Chem.* **1977**, *252* (15), 5456-5463; (b) H. B. Pinkofsky, D. S. Dwyer, R. J. Bradley, *Life Sci.* **2000**, *66* (3), 271-278.

¹⁹ M. Sellstedt, M. Schwalfenber, S. Ziegler, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (1), 50-54.

²⁰ J. R. Stehn, G. Schevzov, G. M. O'Neill, P. W. Gunning, *Curr. Cancer Drug Targets* **2006**, *6*, 245-256.

²¹ (a) J. S. Allingham, V. A. Klenchin, I. Rayment, *Cell. Mol. Life Sci.* **2006**, *63*, 2119-2134; (b) I. Spector, F. Braet, N. R. Shochet, M. R. Rubb, *Microsc. Res. Tech.* **1999**, *47*, 18-37.

isoindolone semble être la partie la plus importante pour l'activité biologique et la cytotoxicité, ainsi que la présence du macrocycle (même si sa taille semble avoir peu d'influence).^{12c} Les chalasines contenant des dérivés aromatiques (phényle pour les cytochalasines, et indolyte pour les chaétoglobosines) ont une activité similaire sur la polymérisation de l'actine et l'encapsulation des lymphocytes, alors que les aspochalasines (isopropyles) semblent moins actives.^{12c}

2.2.3. Activités antimicrobiennes et anti-parasitaires

En plus de leurs activités cytotoxiques, les chalasines ont exhibé des activités antimicrobiennes et antifongiques. Par exemple, la cytochalasine A (**11**) inhibe la croissance des bactéries *Bacillus subtilis* et *Escherichia coli* et exerce une activité antifongique sur *Botrytis cinerea*.²² Il a également été démontré que la cytochalasine A (**11**) est un agent bactériostatique qui inhibe de nombreux processus physiologiques comme l'induction enzymatique et le transport de substrats exogènes chez les bactéries Gram-positives.²³ En termes de relations structure-activité, la présence sur le macrocycle du groupement carbonyle α,β -insaturé et d'une fonction lactame non-substituée semblent être essentielles pour l'activité des chalasines sur les bactéries Gram-positives.²⁴

2.2.4. Autres activités

D'autres activités biologiques n'ayant pas de lien direct avec les filaments d'actine et le transport des monosaccharides ont été rapportées (Figure 4). Pour ce qui est des activités sur les cellules humaines, la cytochalasine B (**15**) inhibe la sécrétion hormonale thyroïdienne²⁵ ou la libération des hormones de croissance.²⁶ La cytochalasine A (**11**) et la 19,20-époxyctochalasine Q (**16**) ont également montré des activités liées à l'infection du VIH (Figure 4).²⁷ Les cytochalasines B (**15**), F (**17**), Z₂ (**18**) et Z₃ (**19**) et la déoxaphomine (**20**) ont d'autre part démontré des activités phytotoxiques,²⁸ notamment sur le cirse des champs (*Cirsium arvense*) et sur *Sonchus arvensis*. D'autre part, certaines chalasines ont des activités en tant

²² V. Betina, D. Micekova, P. Nemeč, *J. Gen. Microbiol.* **1972**, 71, 343-349.

²³ D. Cunningham, D. Schafer, S. W. Tanenbaum, M. Flashner, *J. Bacteriol.* **1979**, 137, 925-932.

²⁴ M. Flashner, J. Rasmussen, B. H. Patwardhan, S. W. Tanenbaum, *J. Antibiot.*, **1982**, 35, 1345-1350.

²⁵ J. A. Williams, J. Wolff, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1971**, 44, 422-425.

²⁶ J. G. Schofield, *Nature New Biol.* **1971**, 234, 215-216.

²⁷ Voir par exemple pour (**3**): J. Ondeyka, O. D. Hensens, D. Zink, R. Ball, R. B. Lingham, G. Bills, A. Dombrowski, M. Goetz, *J. Antibiot.* **1992**, 45, 679-685; pour (**12**): H. Jayasuriya *et. al.*, *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1036-1038.

²⁸ (a) A. Cimmino, A. Andolfi, A. Berestetskiy, A. Evidente, *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 6304-6309; (b) A. Berestetskiy, A. Dmitriev, G. Mitina, I. Lisker, A. Andolfi, A. Evidente, *Phytochemistry* **2008**, 69, 953-960.

qu'herbicides (cytochalasine Z₂ (**18**)),^{28b} sans oublier leur importance toxicologique et leur impact sur la détérioration des aliments.²⁹

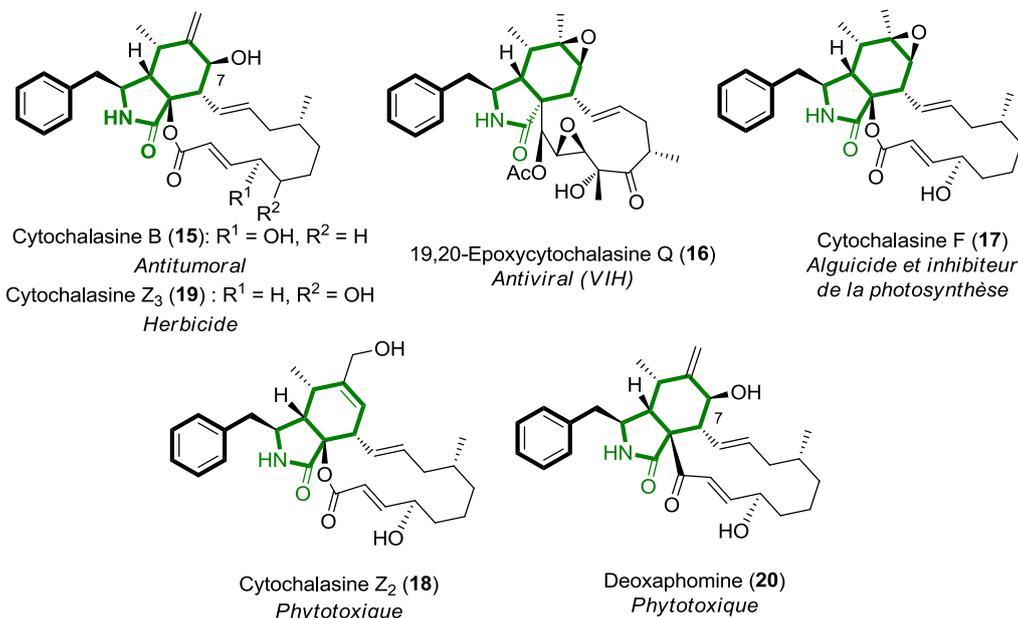


Figure 4. Structures de chalazines polycycliques actives sur d'autres cibles que l'actine

2.2.5. Les cytochalasines : un rôle écologique ?

Le nombre de chalazines isolées et la multitude de champignons impliqués dans leur production posent la question de leur rôle dans des interactions écologiques. Peu d'exemples démontrent le rôle exact des chalazines dans des relations symbiotiques ou pathogéniques.³⁰ En particulier, la question de la diversité et du rôle des oxydations des chalazines demeurent inconnues. Comment les micro-organismes synthétisent-ils ces chalazines polyoxygénées ? Pour quelles raisons ce type d'oxydation a-t-il lieu ? Est-ce pour permettre à l'organisme de se défendre contre les pathogènes ou bien encore de s'autoréguler ? Les oxydations des chalazines, ou des produits naturels en général, pourraient-elles résulter d'un artefact d'isolement ? Autant de questions auxquelles la chimie organique sera capable de répondre. C'est donc dans ce contexte que la synthèse totale des chalazines joue un rôle majeur. L'accès à ces structures pourra en effet permettre, en plus d'étudier en profondeur leurs activités biologiques, la compréhension des phénomènes naturels liés à ces métabolites secondaires, et de connaître leur rôle exact au sein de leur environnement de naissance.

²⁹ Voir par exemple : G. S. Shepard, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 2468-2477.

³⁰ Voir par exemple : A. Vilcinskis, V. Matha, P. Gotz, *J. Insect Physiol.*, **1997**, 43, 1149-1159.

2.3. Stratégies de synthèses totales des chalasines

Le corps tricyclique des chalasines peut être décomposé de différentes manières, menant à deux stratégies de synthèse principales. Une première voie réalise la synthèse d'un précurseur linéaire mimant la voie biosynthétique, incluant l'étape finale de macrocyclisation par une réaction de Diels-Alder intramoléculaire (IMDA). Cette voie de synthèse, inaugurée par Stork pour la synthèse totale de la cytochalasine B (**15**),³¹ a été la plus utilisée. Alternativement, le motif isoindolone peut être synthétisé en premier, notamment par une réaction de Diels-Alder intermoléculaire, puis fusionné à un fragment « polycétide », avec pour étape finale la macrocyclisation (par exemple, la synthèse de l'aspochalasine B (**21**) par Trost suit cette stratégie).³² Les synthèses totales de chalasines décrites jusqu'à présent sont rassemblées dans le Tableau 1, avec les structures associées dans la Figure 5.

Tableau 1. Liste chronologique des chalasines synthétisées

Groupe [Ref.]	Année	Cibles synthétisées
Trost [32]	1979	aspochalasine B (21)
Stork [31]	1983	cytochalasine B (15)
Thomas [33]	1986	cytochalasine H (22)
Thomas [34]	1986	cytochalasine G (23)
Vedjs [35]	1988	zygosporeine E (24)
Thomas [36]	1990	cytochalasine D (25)
Thomas [37]	1999	cytochalasine O (26)
Myers [38]	2004	L-696474 (27) et cytochalasine B (15)
Overman [39]	2011	aspergilline-PZ (14)
Tang [40]	2016	périconiasines A-E (28-32)
Nay [41]	2016	Périconiasine G (32bis)

³¹ G. Stork, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5510-5512.

³² B. M. Trost, F. W. Gowland, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3448-3450.

³³ E. J. Thomas, J. W. F. Whitehead, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 727-728.

³⁴ H. Dyke, R. Sauter, P. Steel, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1447-1449.

³⁵ E. Vedejs, J. D. Rodgers, S. J. Wittenberger, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (14), 4822-4823.

³⁶ E. Merifield, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 464-466.

³⁷ E. Merifield, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1999**, 3269-3283.

³⁸ A. M. Haidle, A. G. Myers, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 12048-12053.

³⁹ S. M. Canham, L. E. Overman, P. S. Tanis, *Tetrahedron* **2011**, *67* (51), 9837-9843.

⁴⁰ C. Tian, X. Lei, Y. Wang, Z. Dong, G. Liu, Y. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (24), 6992-6996.

⁴¹ M. Zaghouani, B. Nay, *Soumis pour publication*.

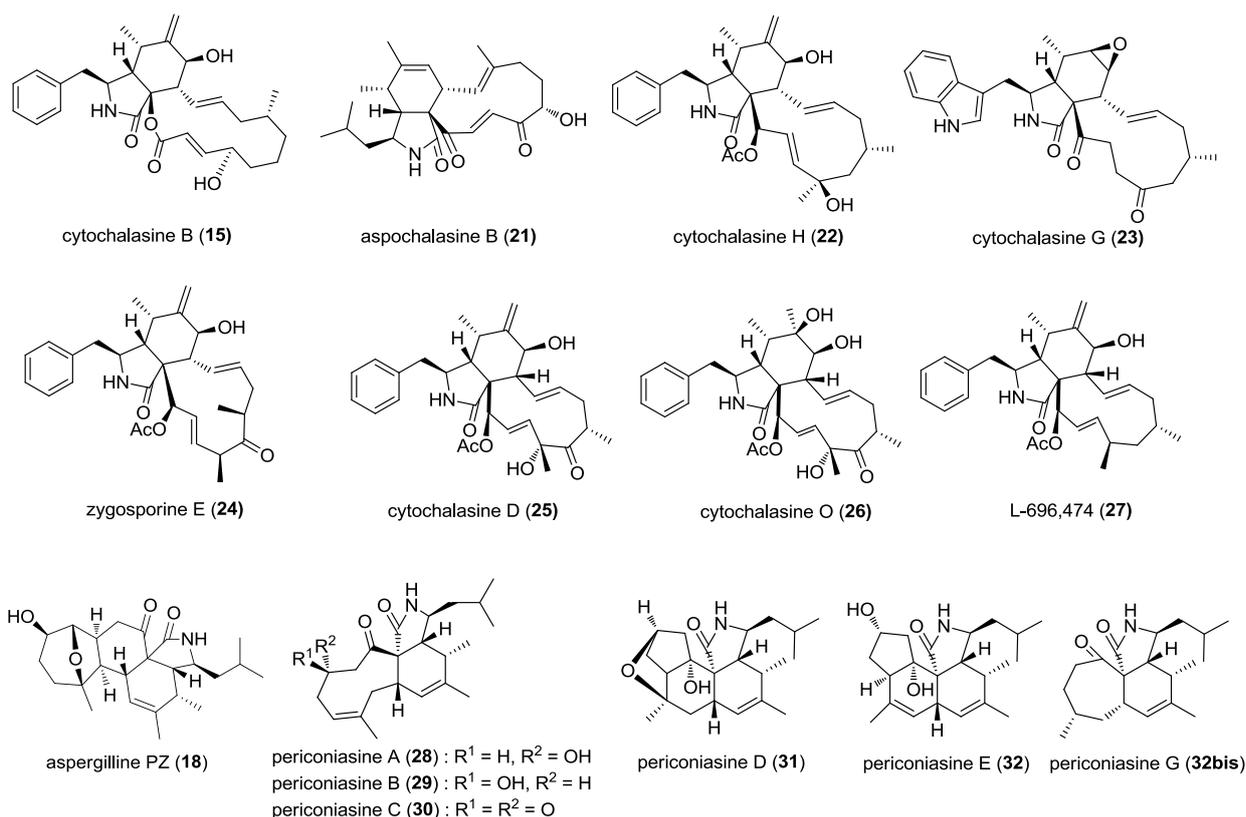


Figure 5. Structures des chalazines synthétisées jusqu'à présent

Les exemples de synthèses totales des cytochalasine D (25) et O (26) par Thomas,^{36,37} et de l'aspergilline PZ (14) par Overman³⁹ ont fortement inspiré nos travaux de recherche, et seront développées plus précisément ci-après.

2.3.1. Synthèses totales des cytochalasines D (25) et O (26) par Merifield et Thomas^{36,37}

Les cytochalasines D (25) et O (26) proviennent des squelettes tricycliques oxydés 33 et 34 en 13 et 9 étapes respectives, correspondant à des phases de protections et déprotections pour obtenir les fonctionnalisations désirées (Schéma 2). Ces deux fragments oxygénés 33 et 34 sont issus du même précurseur tricyclique 35 par dihydroxylation en présence du couple OsO₄/pyridine, soit sur la double liaison du cycle à 6 chaînons (diol 33), soit en plus sur une deuxième double liaison du macrocycle (tétraol 34) (les doubles liaisons soumises aux oxydations sont représentées en bleu).

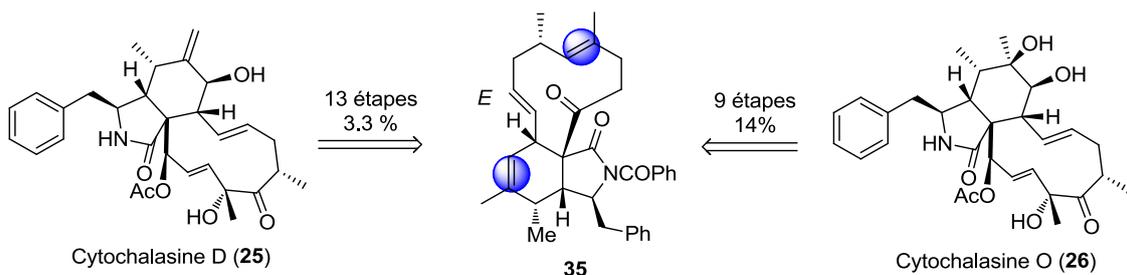


Schéma 2. Mise en place des fonctions oxygénées sur le squelette 35 pour la synthèse totale des cytochalasines D (25) et O (26)

Ce précurseur tricyclique 35 provient d'une réaction IMDA constituant l'étape clef pour l'accès au squelette carboné, après élimination oxydante sur le dérivé sélénié 36 en présence de *m*-CPBA et H₂O₂ générant le diénophile (Schéma 3).

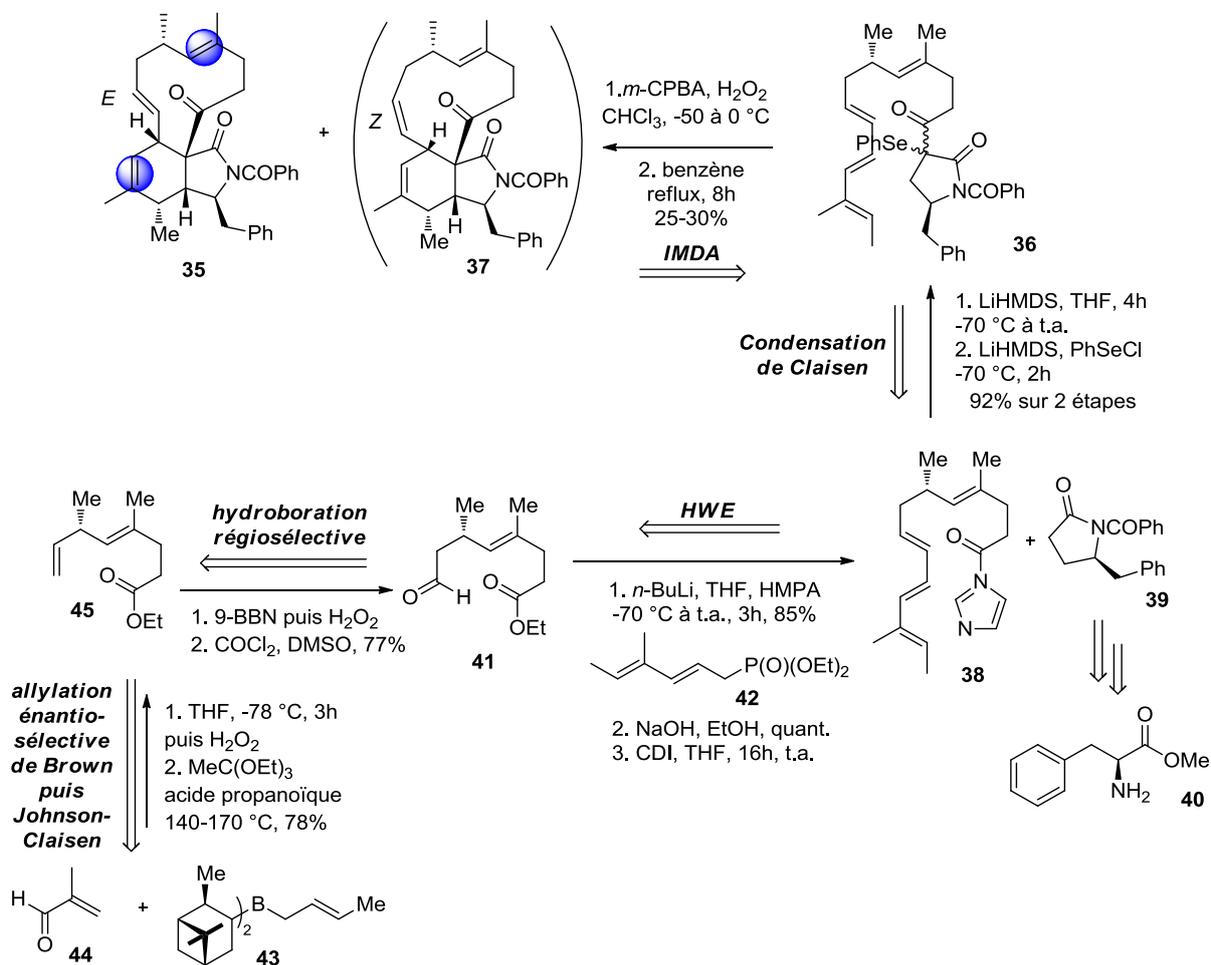


Schéma 3. Accès au squelette carboné des cytochalasines D (24) et O (25) par réaction IMDA

On notera également la présence du composé 37 issu de l'isomérisation de la double liaison endocyclique, et du faible rendement associée à cette réaction (30%), deux problèmes récurrents dans la synthèse de cytochalasines. L'accès au précurseur sélénié 36 vient de la séléniation de

l'anion en α des groupements carbonyles par le PhSeCl, et d'un couplage de Claisen entre l'imidazolide **38** et la pyrrolidinone benzoylée **39**. Cette dernière est issue de l'ester méthylique **40** de la L-phénylalanine selon les conditions décrites par Yamada.⁴² La fonction triène de l'imidazolide **38** provient d'une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)⁴³ sur l'aldéhyde **41** en présence du phosphonate **42**, suivie de la saponification de l'ester d'éthyle en acide carboxylique, qui est activé avec le CDI. Enfin, l'accès à l'aldéhyde chiral **41** provient de la réaction entre le crotylborane **43** et la méthacroléine **44**, suivi d'un réarrangement de Johnson-Claisen.⁴⁴ L'alcène terminal intermédiaire **45** subit une hydroboration suivie d'une oxydation de Swern⁴⁵ donnant l'aldéhyde **41**.

Ainsi, les cytochalasines D (**25**) et O (**26**) ont été synthétisées par Merifield et Thomas avec 0.2 et 0.3% de rendements globaux respectifs. La stratégie employée suit la voie de biosynthèse des PKS-NRPS, en passant par un précurseur linéaire sélénié **36**, qui est ensuite cyclisé par élimination oxydante et réaction IMDA. Cette étape-clef donne accès au squelette carboné **35**, mais elle est également l'étape limitante en termes de rendement (30% au maximum). Enfin, les conditions d'oxydations par le tétraoxyde d'osmium manquent de sélectivité, et induisent un nombre d'étapes important (Schéma 2), comprenant notamment des phases de protections-déprotections des fonctions diols. Néanmoins, cette faible sélectivité a rendu ces travaux particulièrement intéressants puisqu'elle a conduit aux deux cytochalasines D (**25**) et O (**26**) selon des stratégies similaires à la suite d'un travail colossal.^{36,37}

Comme dit précédemment, les synthèses des cytochalasines D (**25**) et O (**26**) par Merifield et Thomas ont grandement influencé nos travaux de recherches, notamment pour l'accès à la fonction triène conjuguée par une réaction de HWE, ainsi qu'une réaction IMDA pour obtenir le squelette carboné **35** (voir la partie Résultats et Discussions, chapitre 2).

⁴² C. C. Tseng, S. Terashima, S.-I. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, 25, 29.

⁴³ L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 61-63.

⁴⁴ W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Li, D. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92 (3), 741-743.

⁴⁵ K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, 34 (11), 1651-1660.

2.3.2. Synthèse totale de l'aspergilline PZ (14) par Overman

Le groupe d'Overman a réalisé la synthèse totale de l'aspergilline PZ (14) en utilisant une stratégie de cyclisation terminale par élimination oxydante puis réaction IMDA sur le précurseur sélénié **46**, mais cette fois en fonctionnalisant le cycle à 7 chaînons **47** au préalable (Schéma 4).⁴⁶

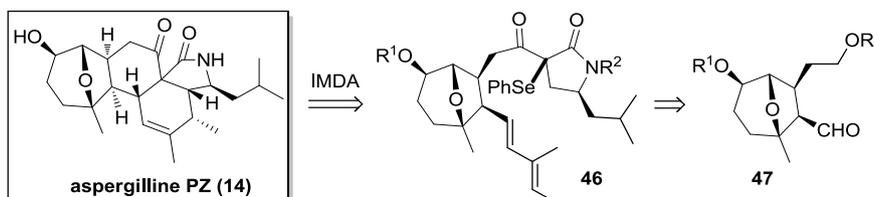


Schéma 4. Analyse rétrosynthétique de l'aspergilline PZ (14) par Overman

La difficulté majeure de cette synthèse est l'accès à l'aldéhyde *cis* **47**. En partant de l'ester dihydropyrane énantiométrique **48**, le tétrahydropyrane **49** est obtenu après 8 étapes avec 60% de rendement (Schéma 5).

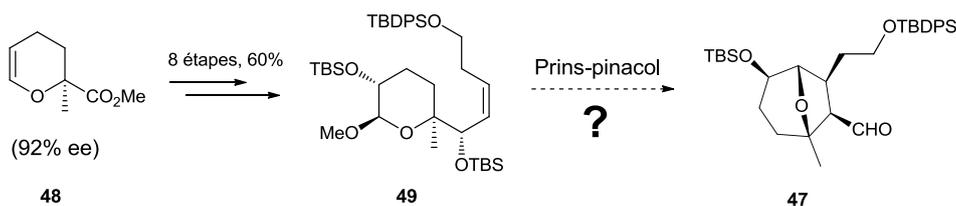


Schéma 5. Obtention de l'aldéhyde *trans* **49** à partir du tétrahydropyrane **48**

En présence de SnCl_4 , la formation de l'aldéhyde *cis* **47** devrait procéder *via* un réarrangement de type Prins-pinacol.⁴⁷ En passant par l'oxonium **50** à la suite du départ du groupement méthoxy, le cation oxabicyclononane **51** devrait être formé par réaction de Prins, qui par un réarrangement pinacolique donnerait le squelette bicyclique oxygéné **52**, et finalement l'aldéhyde *cis* **47** désiré (Schéma 7). Malheureusement, seul l'aldéhyde *trans* **53** a été obtenu dans ces conditions. L'équipe d'Overman a donc postulé pour un réarrangement sigmatropique du type 2-oxonia[3,3]/aldol,⁴⁸ pour laquelle la formation de l'aldéhyde *trans* **53** proviendrait de la formation de l'oxycation **50** par SnCl_4 , puis d'un réarrangement de type oxonia formant l'espèce cationique **54**, qui après aldolisation donnerait l'aldéhyde *trans* **53**. L'obtention de l'aldéhyde *trans* **53** par ce réarrangement inattendu a considérablement rallongé la synthèse et

⁴⁶ S. M. Canham, L. E. Overman, P. S. Tanis, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9837-9843.

⁴⁷ (a) H. J. Prins, *Chem. Weekb.* **1919**, *16*, 1510; (b) R. Fittig, *Liebigs Ann.* **1860**, *114*, 54-63.

⁴⁸ Ce genre de réactivité a déjà été observé: S. D. Rychnovsky, S. Marumoto, J. J. Jaber, *Org. Lett.* **2001**, *3* (23), 3815-3818 et références incluses.

diminué son rendement global. En effet, l'aldéhyde *cis* **47** a été obtenu après résolution de l'aldéhyde *trans* **53** au travers sept étapes avec 27% de rendement.

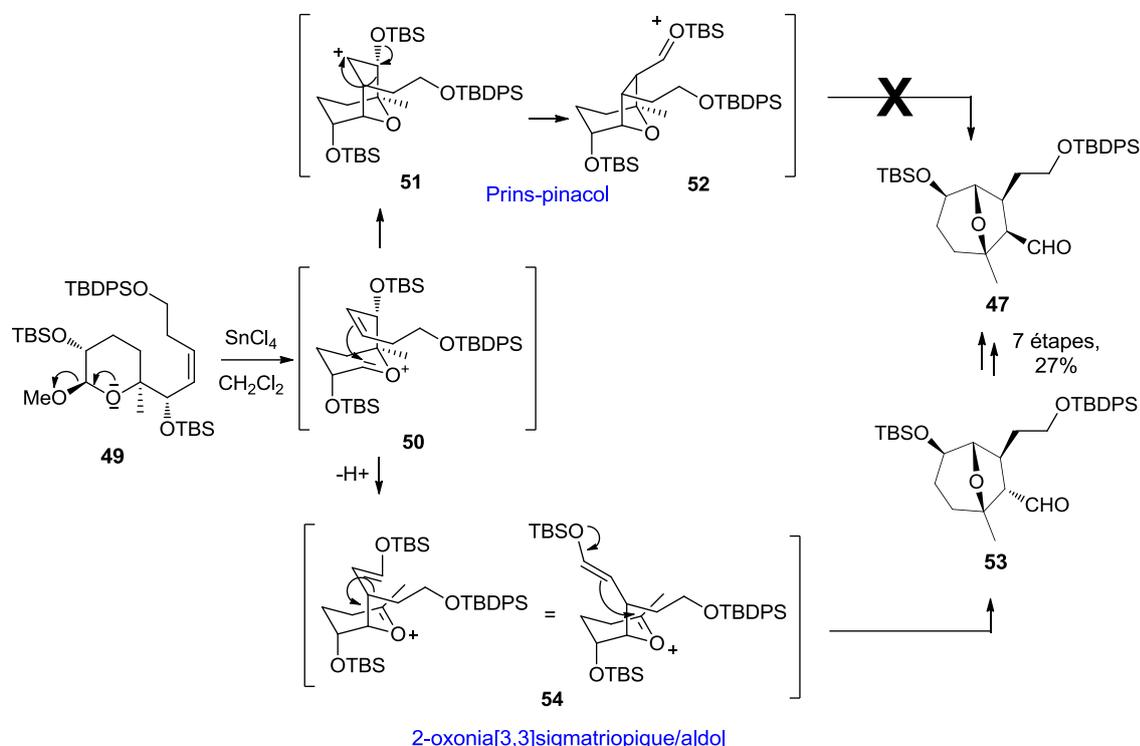


Schéma 6. Mécanismes postulés pour expliquer la synthèse de l'aldéhyde *trans* **52**

Ayant l'aldéhyde *cis* **47** en main, la synthèse du diène **55** a été conduite par l'intermédiaire d'une réaction de Takai⁴⁹ avec 44% de rendement, puis d'un couplage croisé de Suzuki-Miyaura⁵⁰ avec l'acide boronique **56** (93%) (Schéma 7). Après déprotection de l'éther silylé primaire et oxydation de Swern, l'aldéhyde obtenu est couplé avec l'anion de la pyrrolidinone **57** (préalablement synthétisé par la méthode d'Eissenstat)⁵¹ avec 90% de rendement. Il s'en suit une étape d'oxydation de l'alcool **58** par le périodinane de Dess-Martin (DMP) avec 57% de rendement, suivie d'une sélénation avec PhSeCl (83%). L'élimination oxydante du sélénide **46** formé donne la formation *in situ* du précurseur linéaire de la réaction IMDA. Après quelques heures à 100 °C dans le toluène, le squelette de l'aspergilline PZ (**59**) est obtenu avec une

⁴⁹ K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408-7410.

⁵⁰ N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *36*, 3437-3440.

⁵¹ M. Smrcina, P. Majer, E. Majerova, T. A. Guerassina, M. A. Eissenstat, *Tetrahedron* **1997**, *38* (53), 12867-12874.

sélectivité *endo* totale (56%), suivi de deux déprotections successives donnant le produit naturel **14**.

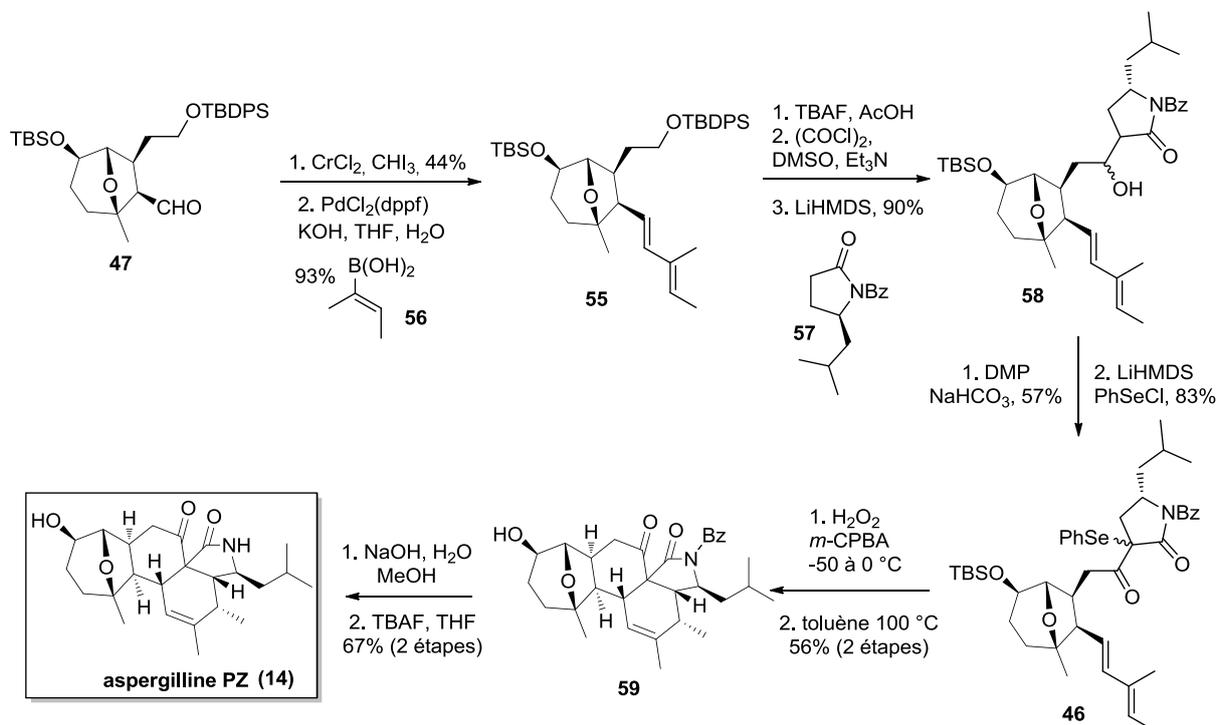


Schéma 7. Synthèse totale de l'aspergilline PZ (**14**) par Overman

La particularité de cette synthèse avec comme étape-clé une réaction IMDA est la fonctionnalisation préalable du cycle à 7 chaînons **47**. Malheureusement, la formation de l'aldéhyde *cis* **47** à partir du tétrahydropyrane **49** est gouvernée par un réarrangement sigmatropique du type 2-oxonia[3,3]/aldol en présence de SnCl_4 , conduisant uniquement à l'aldéhyde *trans* **53**. La transformation de cet aldéhyde *trans* **53** nécessite sept étapes pour le convertir en son isomère *cis* **47**. De manière intéressante, la conformation *cis* des groupements exocycliques du précurseur de la réaction IMDA induit un état de transition *endo* unique, fournissant stéréospécifiquement le squelette carboné **59** et enfin l'aspergilline PZ (**14**). Cette synthèse a amplement inspiré nos travaux, notamment pour la mise en place de la fonction diène **55** par une réaction de Suzuki et de la réaction IMDA pour la construction du squelette carboné **59**.

3. Processus d'oxygénations enzymatiques, spontanés et bioinspirés

3.1. Généralités sur les oxydations *in vivo*

Le phénomène d'oxydation est un phénomène naturel omniprésent dans la nature. L'abondance d'eau et d'oxygène dans l'air provoque cette réaction chimique constante avec tout ce qui nous entoure, notamment les aliments, les plantes mais aussi les matériaux. Ce constat visuel se retrouve d'un point de vue intracellulaire chez tous les organismes aérobies. L'hydroxylation des alcanes et la peroxydation des doubles liaisons par la super-famille d'enzymes à cytochromes P450 (CYP450) en est le parfait exemple (Schéma 8, page 29). D'un point de vue plus général, de nombreuses enzymes sont responsables d'oxydations *in vivo* (les oxydases), générant une diversité chimique exceptionnelle. Cependant, elles ne sont pas les seules espèces à générer des oxydations. De nombreux processus auto-oxydatifs sont également mis en jeu, multipliant les possibilités intrinsèques de diversifications des produits naturels.

3.2. Mécanisme des monooxygénases

Les oxygénases catalysent l'addition directe de l'oxygène provenant de l'oxygène moléculaire de manière régio- et stéréospécifiques. Elles sont subdivisées en deux catégories : les monooxygénases et les dioxygénases selon le nombre d'atomes d'oxygènes introduits dans les substrats. Nous développerons ici le cas le plus fréquent des monooxygénases dépendantes des cytochromes-P450. C'est dans les années 1950 que Hayaishi démontra pour la première fois l'activation et le transfert d'oxygène sur le catechol pour donner l'acide *cis*-muconique *via* des enzymes contenant un atome de fer (les CYP450).⁵² De la même manière, la biosynthèse des stéroïdes comme le cholestérol⁵³ ou les prostaglandines⁵⁴ dérivent de l'insertion d'un ou de plusieurs atomes d'oxygène provenant de l'oxygène moléculaire *via* les CYP450. Structurellement, ces metalloenzymes sont constituées d'un squelette proto-porphyrine IX avec à leur centre un atome de fer (Schéma 8).⁵⁵

⁵² O. Hayaishi, M. Katagiri, S. Rothberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5450-5451.

⁵³ Pour une revue : G. F. Gibbons, *Lipids* **2002**, 37 (12), 1163-1170.

⁵⁴ Par exemple: U. Roy, R. Joshua, R. L. Stark, M. Balazy, *Biochem.* **2005**, 390 (3), 719-727.

⁵⁵ I. G. Desinov, T. M. Makris, S. G. Sligar, I. Schlichting, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2253-2277.

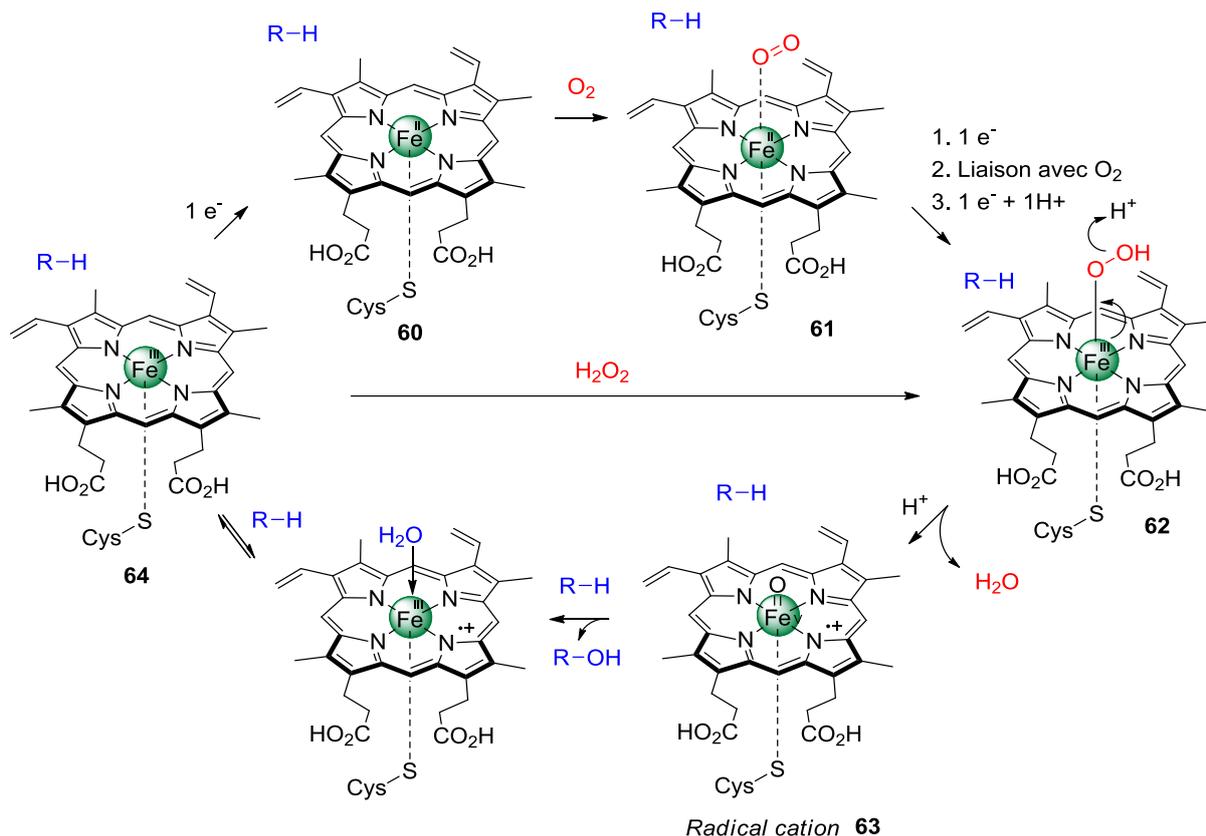


Schéma 8. Mécanisme d'oxydation par une CYP450

D'un point de vue catalytique,⁵⁶ l'approche de l'oxygène sur le CYP450 ferreux **60** donne le complexe dioxygène-CYP450 **61**. Une réduction intervient grâce à l'électron fourni par l'enzyme NADPH et donne le complexe fer-hydroperoxyde **62**. La protonation et le clivage hétérolytique de la liaison O-O génère une molécule d'eau ainsi que l'espèce cation radical active **63**. C'est sur cet intermédiaire porteur d'un atome de fer au degré d'oxydation IV que les substrats endogènes et exogènes (notés RH sur le schéma) vont pouvoir s'oxyder. Le complexe ferrique **63** ainsi formé retrouve sa structure initiale **60** suite à un deuxième transfert d'électron, bouclant ainsi le cycle catalytique. L'interaction d'un hydroperoxyde avec le complexe **63** produirait également la formation directe du complexe **62**. Ainsi et selon les substrats, les CYP450 ont des activités de monooxygénases comme présenté, ou encore peroxygénases⁵⁷ et isomérases.⁵⁸ Le processus d'époxydation enzymatique des doubles liaisons pouvant intervenir chez les chalasines et d'autres produits naturels ferait intervenir un

⁵⁶ Pour une revue : B. Meunier, S. P. de Visser, S. Shaik, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3497-3980.

⁵⁷ Par exemple : G. P. McCallum, A. C. Weedon, P. Krug, J. R. Bend, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, *278* (3), 1188-1194.

⁵⁸ R. Kupfer, S. Y. Liu, A. J. Allentoff, J. A. Thompson, *Biochemistry* **2001**, *40* (38), 11490-11501.

mécanisme similaire.⁵⁹ La double liaison, en contact avec l'espèce hydroperoxyde **62** conduirait à l'époxyde et l'hydroxyle ferrique correspondants. D'autres mécanismes enzymatiques non-hémiques peuvent être responsables de la formation d'époxydes et d'hydroxyles *in vivo*, comme par exemple les lipooxygénases chez les acides gras polyinsaturés,⁶⁰ mais ne seront pas développés ici.

3.3. Processus d'oxydation non-enzymatique par les dérivés réactifs de l'oxygène

Contrairement aux processus enzymatiques, les oxydations spontanées proviennent des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO), à savoir les radicaux hydroxyles, alkoxydes, les anions radicaux superoxydes, l'oxygène singulet, l'ozone et le peroxyde d'hydrogène. Ces DRO sont à l'origine du métabolisme de l'oxygène.⁶¹ Par exemple, l'oxygène singulet, état excité de l'oxygène, provient de la transformation de l'oxygène triplet en présence de lumière (irradiation) et d'un photo-sensibilisateur (PS) comme la chlorophylle c1 (**65**, Schéma 9). Sous l'effet de la lumière, le photo-sensibilisateur (PS) passe de son état fondamental PS à son état excité singulet $^1\text{PS}^*$, qui est directement converti en état triplet $^3\text{PS}^*$ plus stable par des conversions intersystèmes.⁶²

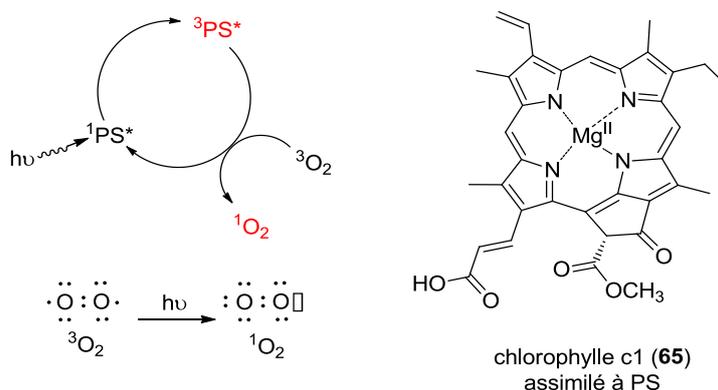


Schéma 9. Génération d'oxygène singulet par irradiation d'un photosensibilisateur comme la chlorophylle c1 (65**) en présence d'oxygène triplet**

D'autres espèces actives comme le peroxydinitrite, le protoxyde d'azote, et les radicaux carbonocentrés peuvent intervenir dans le processus d'abstraction d'hydrogène.⁶³ Il a également été montré que les auto-oxydations peuvent être déclenchées par des ions de métaux de transitions comme le Cu^{I} ou l'ion Fe^{II} en présence d'ascorbate ou de complexes au fer hémiques dans des

⁵⁹ Par exemple : A. D. N. Vaz, D. F. McGinnity, M. J. Coon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, 95 (7), 3555-3560.

⁶⁰ Pour une revue : A. Andreou, I. Feussner, *Phytochemistry* **2009**, 70, 1504-1510.

⁶¹ B. Halliwell, J. M. C. Gutteridge, *Free radicals in biology and medicine* **1989**, Clarendon Press.

⁶² Processus photophysique de transition entre deux états électroniques de multiplicité différente (singulet et triplet).

⁶³ B. Halliwell, M. Whiteman, *Br. J. Pharmacol.* **2004**, 142, 231-255.

conditions aérobies.⁶⁴ L'auto-oxydation n'est donc ni régio- ni stéréosélective comme dans les voies enzymatiques, et génère la formation d'espèces racémiques. Les réactions associées sont généralement réversibles, allongeant la durée de vie des radicaux et permettant la biosynthèse des dérivés les plus stables en accord avec les conditions physiologiques de l'organisme.⁶⁵

3.4. Les photo-oxygénations : des réactions biomimétiques ?

3.4.1. Généralités sur les réactions de photo-oxygénation

Les photo-oxygénations sont des réactions d'oxydations induites par la lumière, en présence de dioxygène, source oxydante la plus abondante et accessible. C'est en 1900 que Raab a observé pour la première fois la toxicité influencée par la combinaison de la lumière, de l'oxygène et d'un photo-sensibilisateur sur les cellules.⁶⁶ Ces réactions, désormais grandement utilisées en synthèse organique, sont initiées par un photo-sensibilisateur (PS) excité par irradiation sous sa forme triplet ($^3\text{PS}^*$), dont les plus courants sont les porphyrines **66**, le bleu de méthylène **67** ou encore le rose Bengale **68** (Schéma 10). Ces molécules sont en effet capables d'absorber les radiations électromagnétiques et de transférer cette énergie à l'oxygène ou directement au substrat.

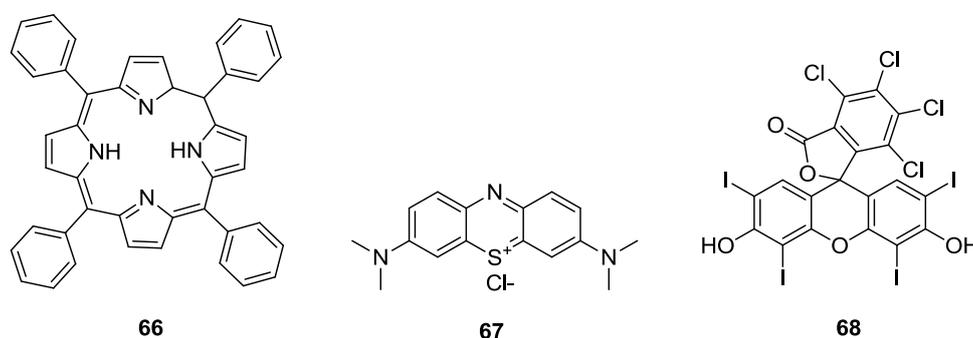


Schéma 10. Photo-sensibilisateurs les plus fréquemment utilisés et diagramme de transfert d'énergie

Cet état excité $^3\text{PS}^*$ réagit dans les trois types de photo-oxygénations : type I, type II et type III (Schéma 11). Les réactions de type I induisent la formation d'un substrat radical *via* la photo-activation du substrat par $^3\text{PS}^*$. Ce substrat radical réagit ensuite avec l'oxygène triplet $^3\text{O}_2$ (état fondamental) pour donner un radical substrat- O_2 , qui est généralement stoppé par l'abstraction d'un hydrogène d'un autre substrat ou du solvant. La photo-oxygénation de type II est la plus courante, et consiste en un transfert d'énergie du $^3\text{PS}^*$ directement sur l'oxygène $^3\text{O}_2$ pour créer

⁶⁴ Voir la revue: Z. Cheng, Y. Li, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 748-766.

⁶⁵ K. Rahman, *Clin. Interv. Aging.* **2007**, *2* (2), 219-236.

⁶⁶ O. Raab, *Z. Biol.* **1900**, *39*, 524.

l'espèce $^1\text{O}_2$. L'oxygène singulet $^1\text{O}_2$ s'additionne ensuite sur le substrat par cycloadditions [4+2] ou [2+2], ou *via* la réaction de Schenck-ène.

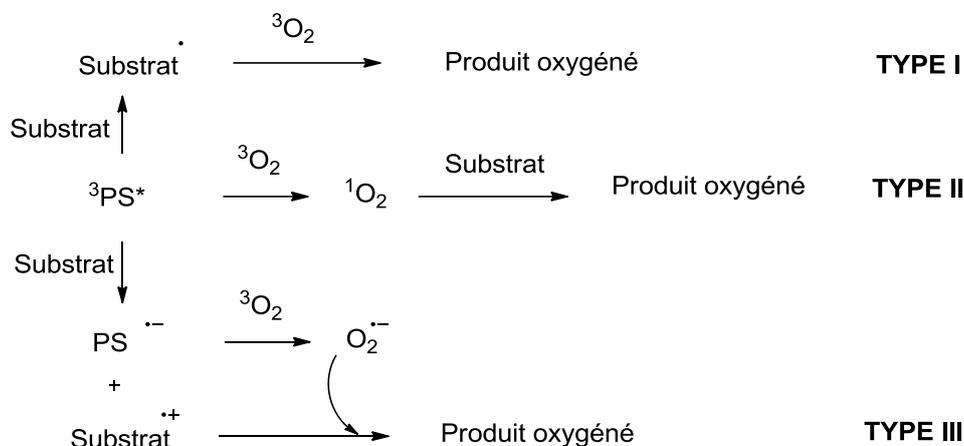


Schéma 11. Différents types de photo-activation

Pour ce qui est de la réaction de type III, un transfert d'électron s'effectue entre le $^3\text{PS}^*$ et le substrat formant un PS anionique et un substrat cationique. Un nouveau transfert d'électron s'effectue entre le PS anionique et l'oxygène $^3\text{O}_2$ donnant lieu à l'anion superoxyde O_2^- , qui réagit enfin avec le substrat cationique pour produire le substrat oxygéné. La première utilisation en synthèse de l'oxygène singulet a été réalisée par Schenck et Ziegler lors de la synthèse du (+/-)-ascaridole,⁶⁷ avec la chlorophylle **65** comme photo-sensibilisateur.

3.4.1. La réaction de Schenck-ène – aspects mécanistiques

La réaction de Schenck-ène est une photo-oxygénation de type II, qui génère l'insertion de l'oxygène sur une oléfine pour former un hydroperoxyde allylique. Le mécanisme de formation des hydroperoxydes par la réaction de Schenck-ène est un processus suprafacial⁶⁸ qui débute avec la formation d'un exciplexe⁶⁹ grâce à la stabilisation du dioxygène électrophile par la double liaison. Le taux de réaction est environ 10^3 fois moins important que le taux de diffusion, avec une enthalpie d'activation faible voir légèrement négative et une entropie d'activation très négative.⁷⁰ Deux mécanismes ont été communément discutés,⁷¹ à savoir un mécanisme concerté où l'étape d'abstraction d'un hydrogène est l'étape cinétiquement déterminante, et un

⁶⁷ G. O. Schenck, K. Ziegler, *Naturwissenschaften* **1954**, *32*, 157.

⁶⁸ E. L. Clennan, *Tetrahedron* **2000**, *56* (47), 9151-9179.

⁶⁹ Molécules hétéronucléaires qui ne sont stables que dans des états électroniquement excités.

⁷⁰ (a) J. R. Hurst, S. L. Wilson, G. B. Schuster, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 2191 ; (b) A. A. Gorman, I. Hamblett, C. Lambert, B. Spencer, M. C. Standen, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8053.

⁷¹ (a) Z. Song, D. R. Chrisope, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (17), 3938-3940; (b) Z. Song, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (22), 8126-8134.

mécanisme séquentiel (Schéma 12). Concernant ce dernier, l'oxygène s'insère sur la double liaison en formant une espèce perépoxyde, qui subit ensuite l'abstraction d'un hydrogène pour donner l'hydroperoxyde allylique. La formation de cet intermédiaire peut être soit rapide et réversible suivie d'une abstraction d'hydrogène lente, soit sa formation peut être lente (étape cinétiquement déterminante) et l'abstraction d'hydrogène rapide.

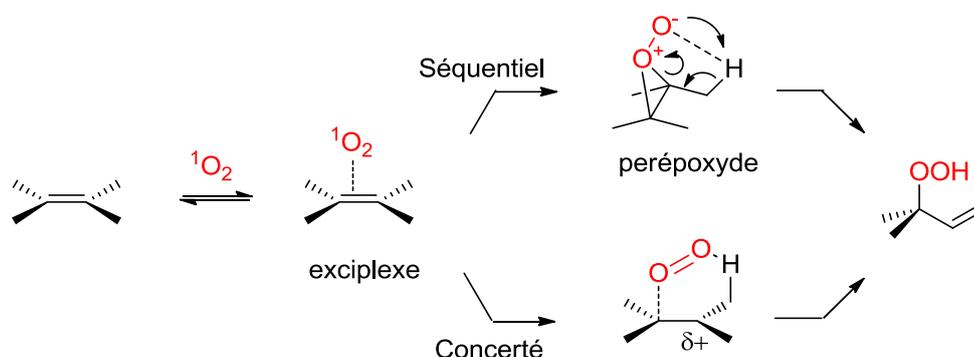


Schéma 12. Mécanisme de la réaction de Schenk-ène

Un aspect mécanistique important de l'oxygénation par $^1\text{O}_2$ est appelé « l'effet *cis* ». Cet effet montre que les produits formés majoritairement sont issus de l'abstraction de l'hydrogène par le perépoxyde sur le proton le plus encombré de la position allylique (Schéma 13).

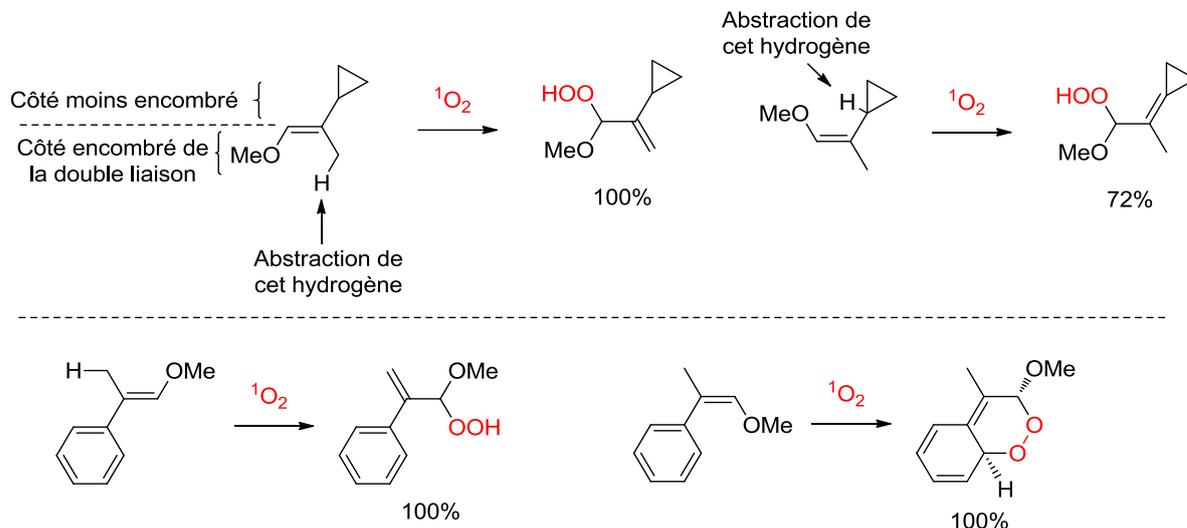


Schéma 13 Effet *cis* de l'abstraction d'hydrogène

Plusieurs modèles ont été établis pour expliquer cet effet, notamment par Fukui⁷² et Stephenson⁷³ montrant que le recouvrement des orbitales entre la HOMO de l'alcène et la

⁷² S. Inagaki, H. Fujimoto, K. Fukui, *Chem. Lett.* **1976**, 749-752.

⁷³ L. M. Stephenson, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1005-1008.

LUMO de l'oxygène est maximal sur la face la plus encombrée. Plus tard, Houk le redémontra par des calculs de modélisation.⁷⁴

D'autre part, la réaction de Schenk-ène est également sensible aux effets stériques. L'approche de l'oxygène sur l'oléfine se fait majoritairement sur la face la moins encombrée, comme dans les exemples de Paquette⁷⁵ où la présence des méthyles influence sur la face d'attaque des produits (Schéma 14). Dans le premier cas, la face du dessous du tricyclic **69** est plus encombrée à cause du groupement méthyle fusionné aux cycles à 5 et à 7 chaînons et empêche l'approche de l'oxygène singulet « vers le bas ». L'aspect stérique contrôle l'addition de l'oxygène et l'abstraction d'hydrogène, formant le diastéréoisomère **70** unique. Dans le deuxième cas avec la lactone tricyclique **71**, le groupement méthyle sur la jonction de cycles à 6 chaînons restreint une nouvelle fois l'approche de l'oxygène et l'abstraction d'hydrogène, induisant la formation de l'hydroperoxyde allylique vers le bas majoritairement (**72**).

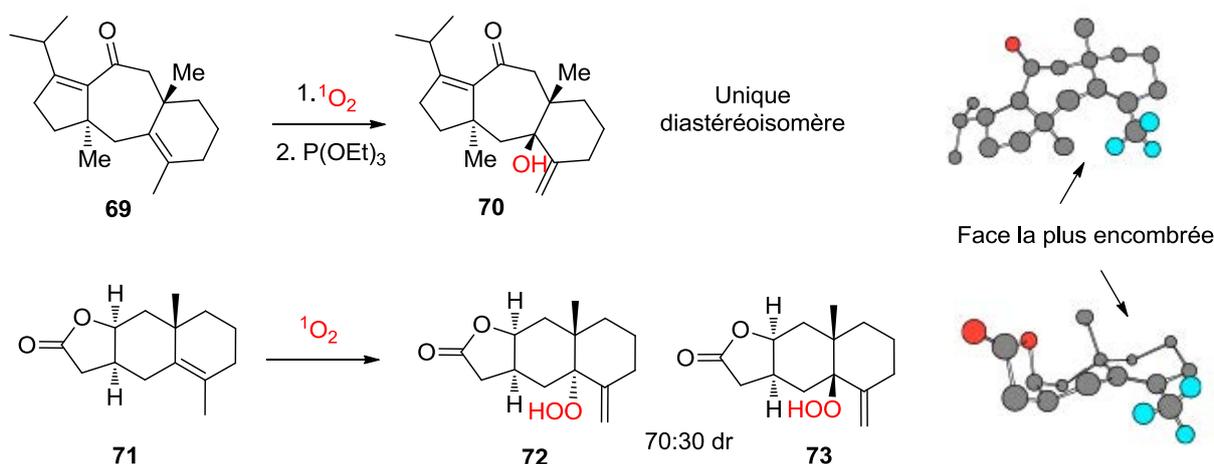


Schéma 14. Influence de l'effet stérique sur la stéréochimie de la réaction de Schenk-ène

Orfanopoulos et Adam ont montré également dans le cadre d'alcènes substitués par des groupements alkyles, que l'abstraction d'hydrogène se produit préférentiellement en position géminal du groupement le plus encombrant de la double liaison, à savoir des carbonyles, aldimines, oxazolines, cyano, sulfoxyde ou encore vinylsilanes et stannanes.⁷⁶ Le groupement géminal contrôle la stéréochimie de la réaction soit par des effets stériques dans le cadre de groupements uniquement alkyles, soit en opposition par des effets électroniques comme les

⁷⁴ D. A. Singleton, C. Hang, M. J. Szymanski, M. P. Meyer, A. G. Leach, K. T. Kuwata, J. S. Chen, A. Greer, C. S. Foote, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1319-1328.

⁷⁵ S.-H. Lin, L. A. Paquette, *Synth. Comm.* **1986**, *16*, 1275.

⁷⁶ (a) M. Orfanopoulos, M. Stratakis, Y. Elemes, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (17), 6417-6419; (b) W. Adam, M. J. Richter, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (52), 8423-8426.

vinylstannanes. Des explications basées sur la théorie des orbitales moléculaires⁷⁷ et également de calculs théoriques ont été proposées.⁷⁸ Par exemple, Adam a étudié la photooxygénation des vinylstannanes par comparaison avec des analogues oléfiniques carbonés et silylé (Schéma 15).^{77b} Le haut degré de sélectivité pour l'abstraction d'hydrogène en position géminal provient d'un mélange de facteurs stériques (comme on peut le voir avec le *t*-Bu (**74**)) et électroniques (SiMe₃ (**75**) et SnMe₃ (**76**)) de l'intermédiaire perépoxyde. En comparaison de ces trois exemples, l'effet stéréoélectronique l'emporte sur l'effet stérique.

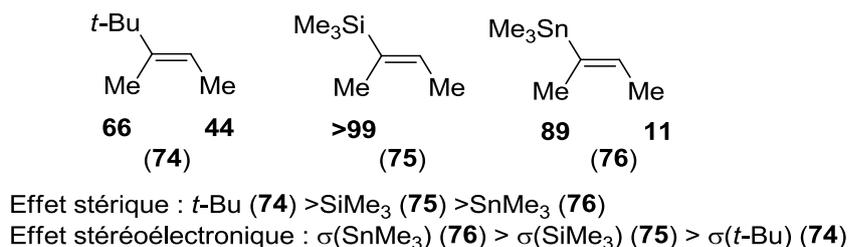


Schéma 15. Effets stériques et électroniques du groupement géminal

La réaction de Schenck-ène permet donc la formation d'hydroperoxydes allyliques régio- et parfois stéréocontrôlée, qui peuvent ensuite former de nouvelles entités oxydées par l'intermédiaire de réarrangements comme le clivage de Hock⁷⁹ et le réarrangement de Kornblum-DeLaMare,⁹⁰ qui ont probablement un lien *in vivo* et qu'on peut qualifier de biomimétiques. La réduction de l'hydroperoxyde mène également à la formation d'alcool allylique, fonction très présente chez les chalasines (partie 4.2.2).

3.4.2. Le réarrangement de Hock⁷⁹

3.4.2.1. Définition et utilité

Le réarrangement, la fragmentation ou encore le clivage de Hock⁷⁹ est une réaction chimique qui transforme un dérivé hydroperoxyde *via* la coupure d'une liaison carbone-carbone en deux espèces carbonylées. L'hydroperoxyde initial est généré par la réaction de Schenck-ène utilisant l'oxygène singulet comme source d'oxydation. Par exemple, cette transformation est à l'origine de la formation d'aldéhydes au sein des lipides (Schéma 16), et est également utilisée industriellement dans la préparation du phénol et de l'acétone à partir de l'hydroperoxyde de cumène (procédé découvert par Hock).⁷⁹ Pour prendre l'exemple de la métabolisation des

⁷⁷ (a) W. E. Fristad, T. R. Bailey, L. A. Paquette, R. Gleiter, M. C. Boehm, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (15), 4420-4423; (b) W. Adam, P. Klug, *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (12), 3416-3420.

⁷⁸ (a) K. J. Okada, T. Mukai, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 6509-6510 ; (b) L. A. Paquette, L. W. Hertel, R. Gleiter, M. Boehm, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 6510-6512 ; (c) Y. D. Wu, Y. Li, J. Na, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1993**, 4625-4628.

⁷⁹ H. Hock, S. Lang, *Ber. Deutsch Chem. Ges.* **1944**, *77*, 257-264.

acides gras polyinsaturés,⁸⁰ le clivage de l'hydroperoxyde **77** (issu du 13(*S*)-HPODE, produit de l'oxydation de l'acide linoléique par des lipoxygénases) peut être soumis à un clivage de Hock catalysé en milieu acide par formation de l'ion oxonium **78**. Un des carbonnes sp² migre sur le peroxyde formant l'espèce cationique **79**, qui après hydrolyse conduit à l'hémiacétal **80** instable. L'instabilité de ce dernier induit la formation de l'acide 9-oxononanoïque **81** et du 4-hydroperoxyxonénal **82**, produit cytotoxique majeur de la peroxydation des lipides dans les cellules.⁸⁰

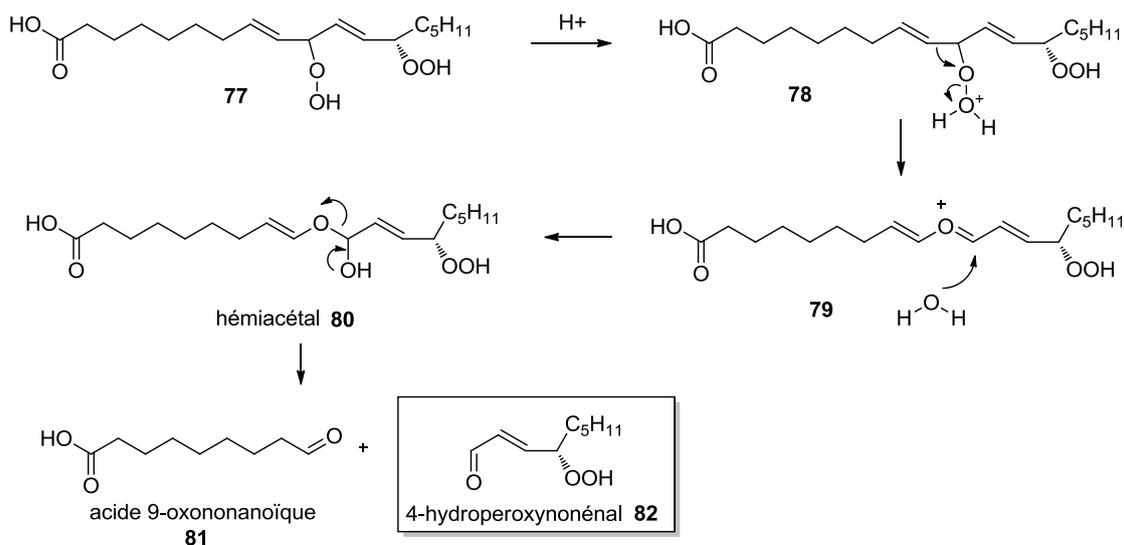


Schéma 16. Hypothèse de biosynthèse du 4-hydroperoxyxonénal **82** via un réarrangement de Hock

3.4.2.2. Hémissynthèse de l'artémisinine (**83**) par le réarrangement de Hock

Malgré sa fréquence *in vivo* et son utilisation dans l'industrie, le clivage de Hock reste très peu utilisé en synthèse totale de produits naturels. Récemment, l'équipe de Seeberger a développé l'hémissynthèse de l'artémisinine (**83**), utilisant comme étapes-clefs une réaction de Schenck-ène suivie d'un réarrangement de Hock le tout en flux continu.⁸¹ Alors que de 1979 à 2012, de nombreuses synthèses totales de l'artémisinine **83** ont été recensées,⁸² aucune d'entre elles n'a pu aboutir à un projet d'industrialisation pour cause du nombre d'étapes et du coût élevé

⁸⁰ (a) C. Schneider, W. E. Boeglin, H. Yin, D. F. Stec, D. L. Hachey, N. A. Porter, A. R. Brash, *Lipids* **2005**, *40*, 1155-1162; (b) W. Zhang, M. Sun, R. G. Salomon, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5607-5615.

⁸¹ F. Lévesque, P. H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1706-1709.

⁸² (a) J.-M. Liu, M.-Y. Ni, J.-F. Fan, Y.-Y. Tu, Z.-H. Wu, Y.-L. Wu, W.-S. *Huaxue Xuebao* **1979**, *37*, 129; (b) G. Schmid, W. Hofheinz, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 624; (c) X. X. Xu, J. Zhu, D. Z. Huang, W. S. Zhou, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 819; (d) M. A. Avery, C. Jennings-White, W. K. M. Chong, *Tet. Lett.* **1987**, *28*, 4629; (e) T. Ravindranathan, M. A. Kumar, R. B. Menon, S. V. Hiremath, *Tet. Lett.* **1990**, *31*, 755; (f) M. A. Avery, W. K. M. Chong, C. Jennings-White, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 974-979; (g) H. J. Liu, W. L. Yeh, S. Y. Chew, *Tet. Lett.* **1993**, *34*, 4435; (h) M. G. Constantino, M. Beltrame, G. V. J. DaSilva, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 321; (i) H. J. Liu, W. L. Yeh, *Heterocycles* **1996**, *42*, 493; (j) Y. S. Yadav, B. Thirupathaiiah, P. Srihari, *Tetrahedron* **2010**, *66* (11), 2005-2009; (k) C. Zhu, S. P. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (33), 13577-13579

associé. La stratégie de Seeberger s'est basée sur les travaux de production biotechnologique d'acide artémisinique **84**,⁸³ fournissant une grande quantité de ce précurseur (100 mg/L, Schéma 17).

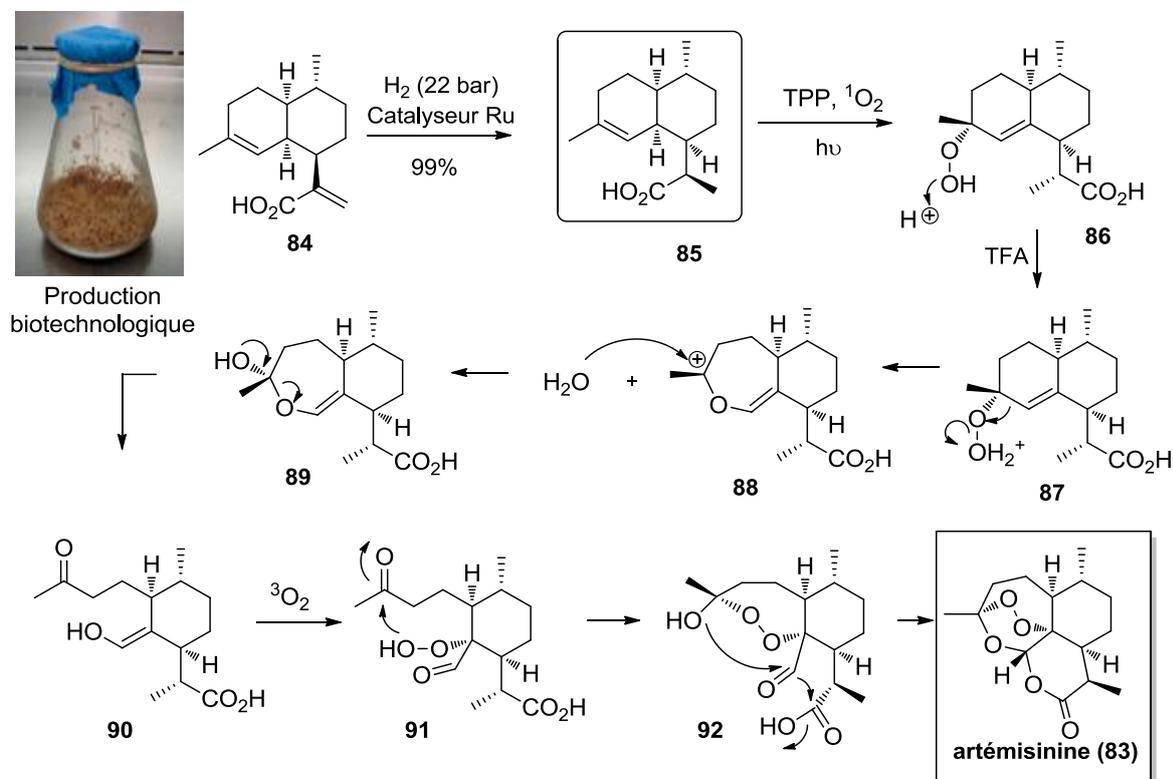


Schéma 17. Hémisynthèse de l'artémisinine **83** par Seeberger

La réduction de l'acide artémisinique **84** donne l'acide dihydro-artémisinique **85**, qui réagit en présence d'oxygène singulet $^1\text{O}_2$ via la réaction de Schenck-ène, produisant l'hydroperoxyde allylique **86**. Il s'en suit un réarrangement de Hock en présence de TFA, en passant par l'intermédiaire oxonium **87**, le cation **88** et l'hémiacétal **89**, fournissant l'énol **90** qui se réarrange en hydroperoxyde **90** après addition d'une deuxième molécule de dioxygène $^3\text{O}_2$. La réaction intramoléculaire de l'hydroperoxyde sur la cétone conduit à l'endoperoxyde **92**, qui après deux cyclisations en chaîne fournit l'artémisinine (**83**) avec un rendement global de 39% à partir de l'acide artémisinique **84**.

Considérant la demande mondiale colossale en artémisine **83** qui, avec son homologue biosynthétique la dihydroartémisinine, forment une des thérapies les plus efficaces contre le paludisme, la combinaison Schenck-ène/réarrangement de Hock a été d'une importance

⁸³ D. K. Ro, E. M. Paradise, M. Ouellet, K. J. Fisher, K. L. Newman, J. M. Ndungu, K. A. Ho, R. A. Eachus, T. S. Ham, J. Kirby, M. C. Y. Chang, S. T. Withers, Y. Shiba, R. Sarpong, J. D. Keasling, *Nature* **2006**, *440*, 940-943.

capitale pour la fonctionnalisation tardive de l'acide dihydro-artémisinique **85**.⁸⁴ Une synthèse industrielle de l'artémisinine **83** a été développée par Sanofi suivant la stratégie de Seeberger (Figure 6), fournissant 55% de rendement global depuis l'acide artémisinique **84**. En 2013, 35 tonnes du sesquiterpène ont pu être ainsi synthétisées, permettant de sécuriser l'approvisionnement d'une partie des besoins mondiaux et de maintenir le prix de cette matière première à des niveaux acceptables.⁸⁵



Figure 6. Procédé industriel de l'artémisinine **83** chez Sanofi

3.4.2.3. Hypothèse de biosynthèse de diterpènes résiniques *via* la réaction de Hock

Les acides résiniques sont des acides carboxyliques diterpéniques non volatiles isolés des résines d'arbres comme les pins. Il existe plusieurs types d'acides résiniques, classés selon leur squelette carboné comme les abiétanes et les pimaranes. Les acides résiniques sont des diterpènes très intéressants car leur fonctionnalisation donne lieu à une impressionnante diversité chimique. Ces molécules sont pertinentes dans le cadre de ce manuscrit puisqu'elles sont susceptibles de subir des oxydations tardives expliquant la structure complexe de certains de ces diterpènes. L'hypothèse du réarrangement de Hock sur ces espèces, après hydroperoxydation, est bien évidemment concevable, et pourrait par exemple expliquer l'isolement des aldéhydes **93** et **94** et leur biosynthèse à partir de l'acide néoabiétique **95**. Ce dernier pourrait en effet se transformer en hydroperoxyde allylique **96** en présence d'oxygène singulet $^1\text{O}_2$, et subir un réarrangement de Hock (Schéma 18). Selon la régiosélectivité du clivage de la liaison C-C allylique sur l'intermédiaire **98**, il est possible d'obtenir les deux aldéhydes **93** et **94**. L'acide **93** a été isolé une première fois des cônes de *Larix kaempferi*⁸⁶ puis

⁸⁴ A. Burgard, M. P. Fethn K. Rossen, *WO 2013164367 A1*, 2013.

⁸⁵ Le prix de revient de l'artémisinine **81** se situe entre 315 et 360 euros le kilogramme.

⁸⁶ H. Ohtsu, R. Tanaka, Y. In, S. Matsunaga, H. Tokuda, H. Nishino, *Planta Med.* **2001**, 67 (1), 55-60.

de la résine de pin,⁸⁷ et a déjà été synthétisé.⁸⁸ L'acide **94** est plus rarement cité dans la littérature et a été isolé de *Pinus massonina*.⁸⁹

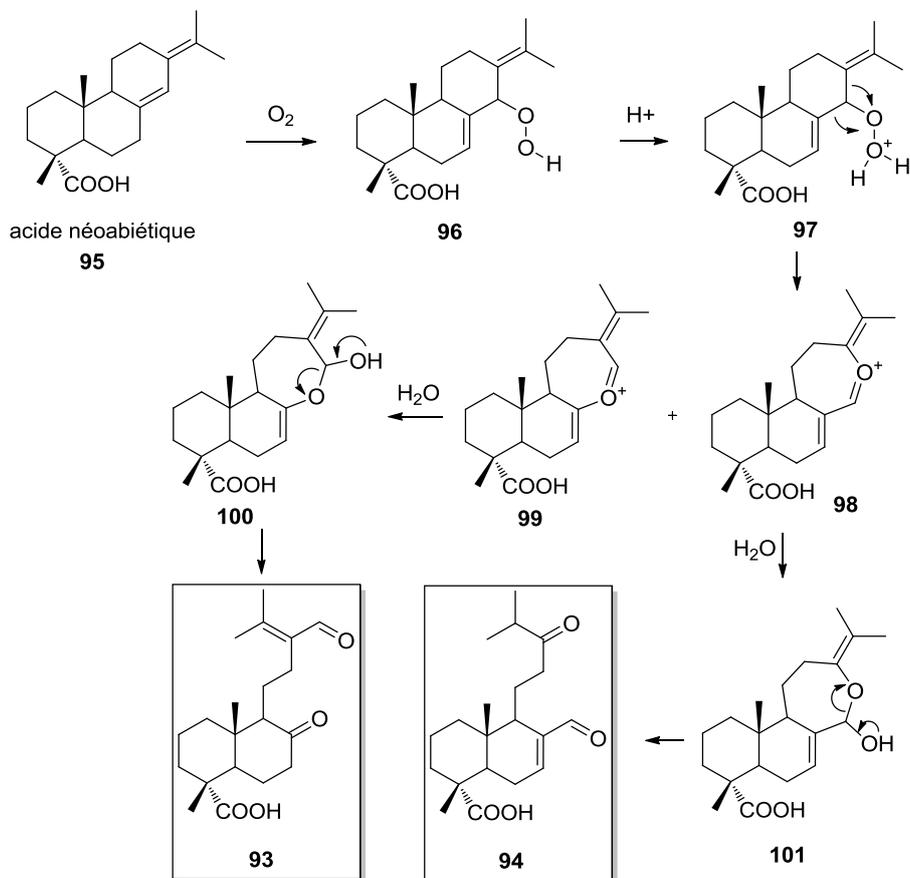


Schéma 18. Hypothèse de biosynthèse des aldéhydes **93** et **94**

Ces remarques et ces mécanismes seront repris lorsqu'il s'agira d'appliquer ces transformations dans nos travaux, en particulier lors de la mise au point de la réaction de Hock sur des diterpènes communs, en vue du développement d'une méthode de fonctionnalisation tardive des chalasines polycycliques.

3.4.3. Le réarrangement de Kornblum-DeLaMare

3.4.3.1. Généralités et mécanisme

En 1951, Kornblum et DeLaMare ont rapporté la décomposition catalysée en milieu basique d'un peroxyde di-alkylé en carbonyle et en alcool.⁹⁰ Cette transformation est désormais plus

⁸⁷ S. F. H. Zaidi, S. Awale, S. K. Kalauni, Y. Tezuka, H. Esumi, S. Kadota, *Planta Med.* **2006**, *72* (13), 1231-1234.

⁸⁸ Voir par exemple : R. J. Rafferty, R. W. Hicklin, K. A. Maloof, P. J. Hergenrother, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (1), 220-224.

⁸⁹ N.-Y. Yan, W.-W. Tao, J.-A. Duan, L.-J. Tian, *Phytochem.* **2010**, *71* (13), 1528-1533.

⁹⁰ N. Kornblum, H. E. DeLaMare, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73* (2), 880-881.

connue sous le nom de réarrangement de Kornblum-DeLaMare, et se généralise aux peroxydes primaires ou secondaires, moyennant l'utilisation d'une base plus ou moins forte (NaOH, KOH, *t*-BuOK, DBU ou Et₃N) (Schéma 19). La base arrache donc le proton disponible en position α du peroxyde **102**, générant un anion **103** qui se réarrange en cétone **104** et en alcoolate **105**. Le proton précédemment capté par la base est récupéré pour former l'alcool **106**, régénérant ainsi la base de façon catalytique.

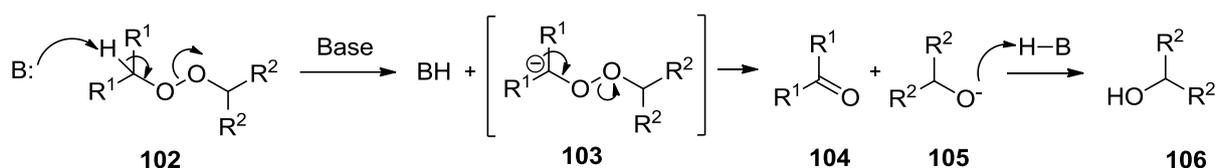


Schéma 19. Mécanisme du réarrangement de Kornblum-DeLaMare

3.4.3.2. Biosynthèse des prostaglandines par la réaction de Kornblum-DeLaMare

Ce réarrangement est observé *in vivo*, par exemple chez les acides gras polyinsaturés comme l'acide arachidonique **107** lors de la biosynthèse des prostaglandines (Schéma 20). Dans ce cas, la réaction est catalysée par des enzymes appelées prostaglandines synthases, qui transforment l'endoperoxyde **108** en β -cétol alcools **109** et **110**. Le réarrangement de Kornblum-DeLaMare sur la prostaglandine H₂ **108**, issue elle-même de l'oxydation de l'acide arachidonique **107** par des cyclooxygénases, permet la formation des prostaglandines E₂ **109** et D₂ **110**.

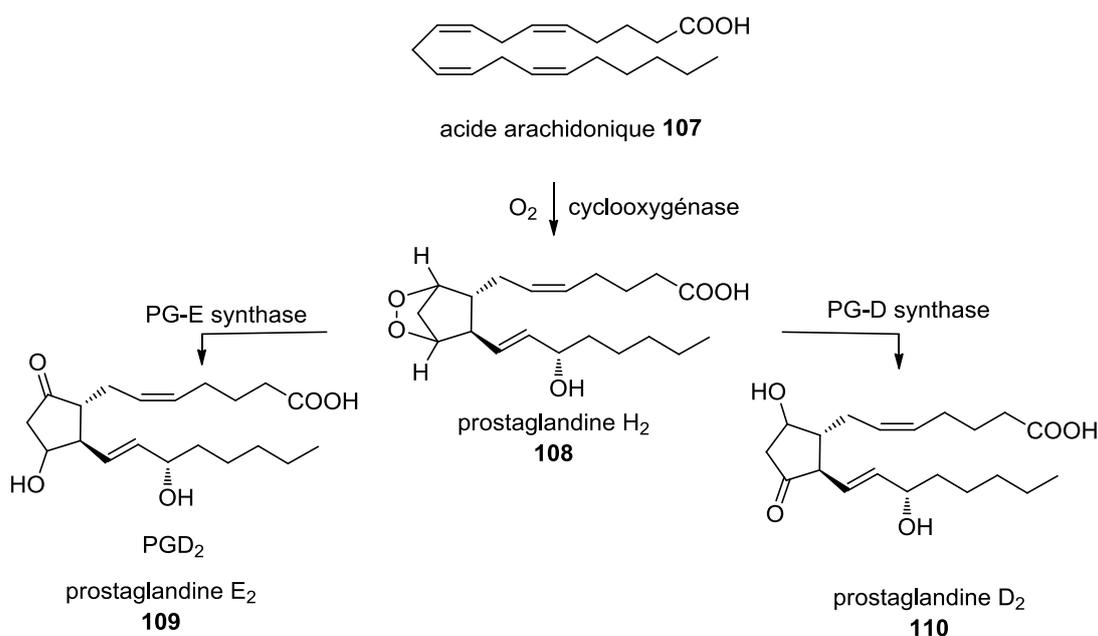


Schéma 20. Biosynthèse des prostaglandines H₂ (**107**), E₂ (**108**) et D₂ (**109**)

Fréquemment présentes dans le métabolisme des lipides, la réaction de Kornblum-DeLaMare a inspiré plusieurs synthèses totales de produits naturels par fonctionnalisation tardive oxydante, comme par exemple la synthèse totale de l'harringtonolide (**111**)⁹⁵ qui sera brièvement décrite ci-après.

3.4.3.3. Réaction de Kornblum-DeLaMare : utilisation pour la synthèse totale de l'harringtonolide (**111**)

L'harringtonolide (**111**) est un norditerpène complexe extrait pour la première fois en 1978 de *Cephalotaxus harringtonia*⁹¹ puis de *Cephalotaxus hainanensis*.⁹² Il a été également extrait en 2003 des graines de *Cephalotaxus drupacea*, et a suscité de nombreux travaux en synthèse totale, au laboratoire.⁹³ Alors que la première synthèse totale de l'harringtonolide (**111**) avait été décrite par Mander en 1998,⁹⁴ c'est en 2013 que l'équipe de Tang a rapporté la première synthèse totale asymétrique de l'harringtonolide (**111**) et de son précurseur biosynthétique l'hainanolidol (Schéma 21).⁹⁵

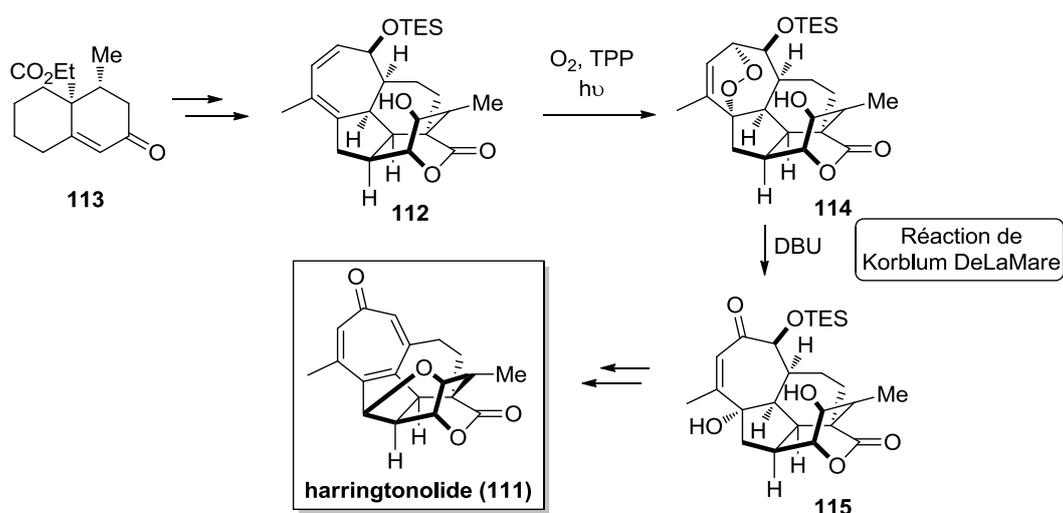


Schéma 21. Synthèse totale de l'harringtonolide (**111**) par Tang

Le diène **112** a été synthétisé en 24 étapes à partir de la cétone **113**. La suite de la synthèse fait intervenir une cycloaddition [5+2] du diène **112** avec l'oxygène pour former l'endopéroxyde

⁹¹ J.G. Buta, J. L. Flippin, W. R. Lusby, *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (5), 1002.

⁹² N. J. Sun, Z. Xue, X. T. Liang, L. Huan, *Acta. Pharm. Sinica.* **1979**, *14* (1), 39-44.

⁹³ (a) L. Evanno, A. Jossang, j. Nguyen-Pouplin, B. Nay, *Planta Medica* **2008**, *74* (8), 870-872; (b) H. Abdelkafi, L. Evanno, P. Herson, B. Nay, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (27), 3447-3450; (c) H. Abdelkafi, P. Herson, B. Nay, *Org. Lett.* **2012**, 1270-1273.

⁹⁴ B. Frey, A. P. Wells, D. R. Rogers, L. N. Mander, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1914-1915.

⁹⁵ M. Zhang, N. Liu, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (33), 12434-12438.

114. L'ajout de DBU provoque le réarrangement de Kornblum-DeLaMare produisant la cyclohepténone **115**, intermédiaire vers le cycle troponone de l'harringtonolide (**111**).

3.4.3.4. Hypothèse de biosynthèse de diterpènes résiniques *via* la réaction de Kornblum-DeLaMare

Certains diterpènes résiniques peuvent subir des transformations de Kornblum-DeLaMare. L'acide isopimarique **116**, un des principaux acides résiniques, pourrait subir une réaction de Schenk-ène formant l'hydroperoxyde **117** suivie d'un réarrangement de Kornblum-DeLaMare pour former la cétone α,β -insaturée **118** (Schéma 22). **118** est en réalité un produit naturel qui a été isolée de plusieurs organismes vivants, tout d'abord de *Thuja occidentalis*,⁹⁶ mais aussi d'une algue marine *Rhizoclonium hieroglyphicum*.⁹⁷ Malgré ses activités à la fois antibactériennes et antitumorales,⁹⁸ cette molécule n'a jamais été synthétisée (Schéma 22). Nous verrons que cette réaction peut expérimentalement être reproduite, dans des conditions bio-inspirées, pour conduire au produit naturel **118**.

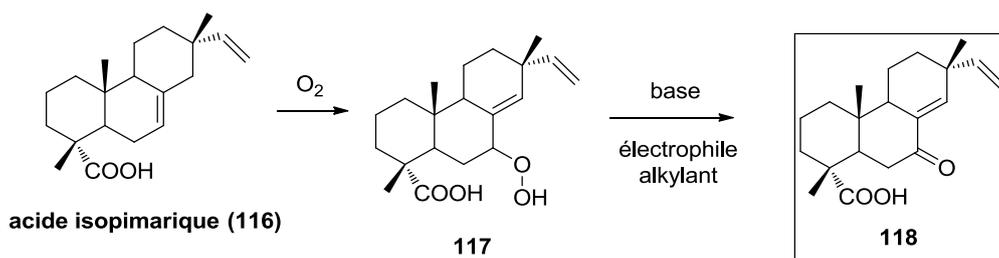


Schéma 22. Hypothèse de biosynthèse de la cétone **118** à partir de l'acide isopimarique **116**

Ainsi, tous ces processus d'oxygénations, enzymatiques ou spontanés, pourraient être à l'origine de la grande diversité des produits naturels oxygénés, nous pouvons donc nous en inspirer en synthèse organique. Nous avons pris quelques exemples d'hypothèses de fonctionnalisation tardive des diterpènes résiniques, mais cette stratégie pourrait également s'étendre à toutes les familles de produits naturels comportant des fonctions oxygénées. Dans la suite de ce manuscrit, des hypothèses de biosynthèses des chalasines oxygénées seront données en s'inspirant de ces processus, envisageant de les appliquer à nos synthèses bio-inspirées.

⁹⁶ L. C. Chang, L. L. Lynda, E. J. Park, L. Luyengi, K. J. Lee, N. R. Norman, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63 (9), 1235-1238.

⁹⁷ P. Gutierrez, R. Martha, G. B. Efrén, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2011**, 13 (10), 934-941.

⁹⁸ Y. Chen, Z.-X. Lin, *Linchan Huaxue Yu Gongye* **2008**, 28 (5), 113-119

4. Stratégie de fonctionnalisation tardive par oxygénation des chalasinés

4.1. Origine de la diversité des chalasinés oxygénés

Le peu de chalasinés déjà représentés dans ce manuscrit illustre la grande diversité associée à ces squelettes polycycliques. Notamment, la complexité générée par les fonctions oxygénées suggère l'existence de précurseurs biomimétiques communs (squelettes carbonés) subissant des oxydations tardives. En se basant sur les fonctions oxygénées rencontrées, il est possible d'établir un noyau général regroupant l'isoindolone, fusionné à un macrocycle. Les chalasinés peuvent être ensuite distingués par leurs fonctions oxygénées respectives, comme les α -hydroxycétones et diols, les hydroxyles allyliques et les cétones α,β -insaturées, les macrolactones et les carbonates macrocycliques, ainsi que les époxydes. Toutes ces entités oxygénées pourraient provenir d'oxydations tardives enzymatiques ou même spontanées, transposables à des réactions chimiques biomimétiques comme les photo-oxygénations et les réarrangements associés discutés précédemment, ainsi que l'oxydation de Baeyer-Villiger. La suite de ce chapitre donnera donc un point de vue chimique sur la formation tardive hypothétique de ces fonctions oxygénées sur les chalasinés, en se basant sur des hypothèses de biosynthèse, sur la réactivité des produits naturels et la littérature associée.

4.2. Hypothèses d'oxydations tardives des chalasinés

4.2.1. Hypothèse d'hydroxylation et d'époxydation tardives des chalasinés

De nombreuses chalasinés isolées comportent les fonctions hydroxyles et époxydes. Ces fonctions oxygénées peuvent provenir de processus enzymatiques ou auto-oxydants sur le motif commun isoindolone-macrocycle (Schéma 23). Par exemple, la cytochalasine Z₂ (**11**) pourrait provenir de l'hydroxylation tardive du méthyle en position 6 de l'isoindolone. La cytochalasine E (**119**) et la chaetoglobosine C (**120**) pourraient provenir d'une époxydation tardive de la double liaison du cyclohexène, alors que les fonctions diols de la scoparasine B (**121**) proviendraient soit d'une dihydroxylation, soit d'une ouverture d'époxyde tardive. La plupart des réactions seraient enzymatiques, faisant intervenir des oxydases. En effet, plusieurs analyses génétiques des clusters de gènes fongiques liés à la biosynthèse des chalasinés, et plus généralement des métabolites PKS-NRPS, ont montré la présence de gènes associés à des enzymes d'oxydation, par exemples à cytochrome P450.⁹⁹

⁹⁹ (a) T. L. Schneider, B. Shen, C. T. Walsh, *Biochemistry* **2003**, *42*, 9722-9730; (b) A. Koglin, C. T. Walsh, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*(8), 987-1000; (c) T. Ugai, A. Minami, R. Fujii, M. Tanaka, H. Oguri, K. Gomi, H. Oikawa,

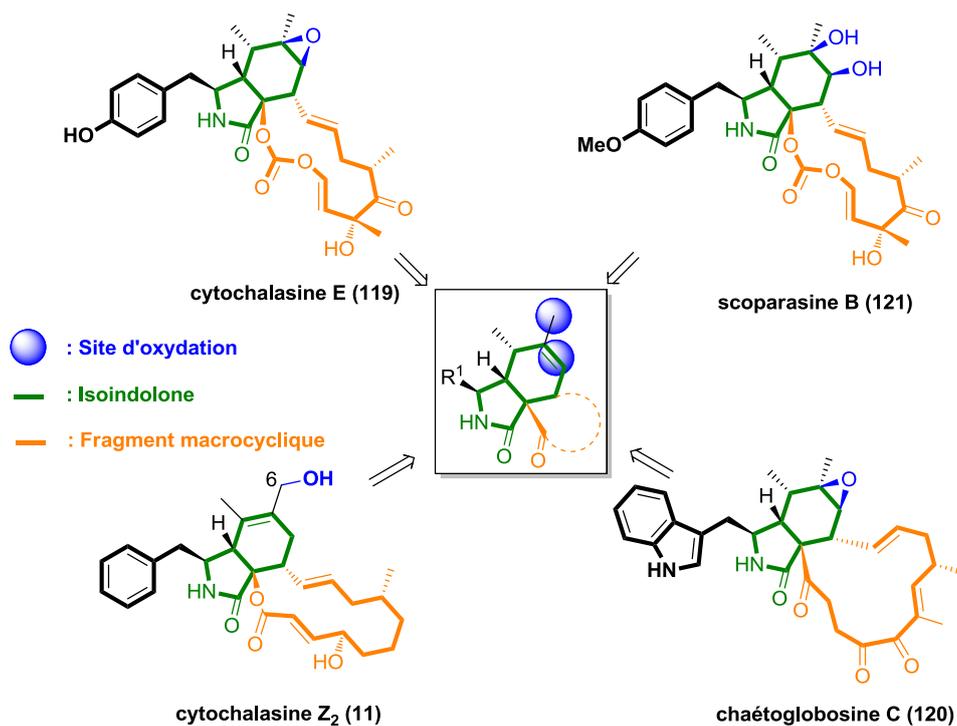


Schéma 23. Hypothèse d'époxydation et d'hydroxylation tardives chez les chalasines

4.2.2. Hypothèse de formation des alcools allyliques chez les chalasines

La fonction alcool allylique est très présente chez les chalasines (Schéma 24). Elle pourrait provenir d'une réaction de Schenk-ène (catalysée ou non) sur le cyclohexène fusionné au lactame, pour donner l'hydroperoxyde allylique. Ce dernier peut être réduit pour donner les chalasines naturelles (encadré).

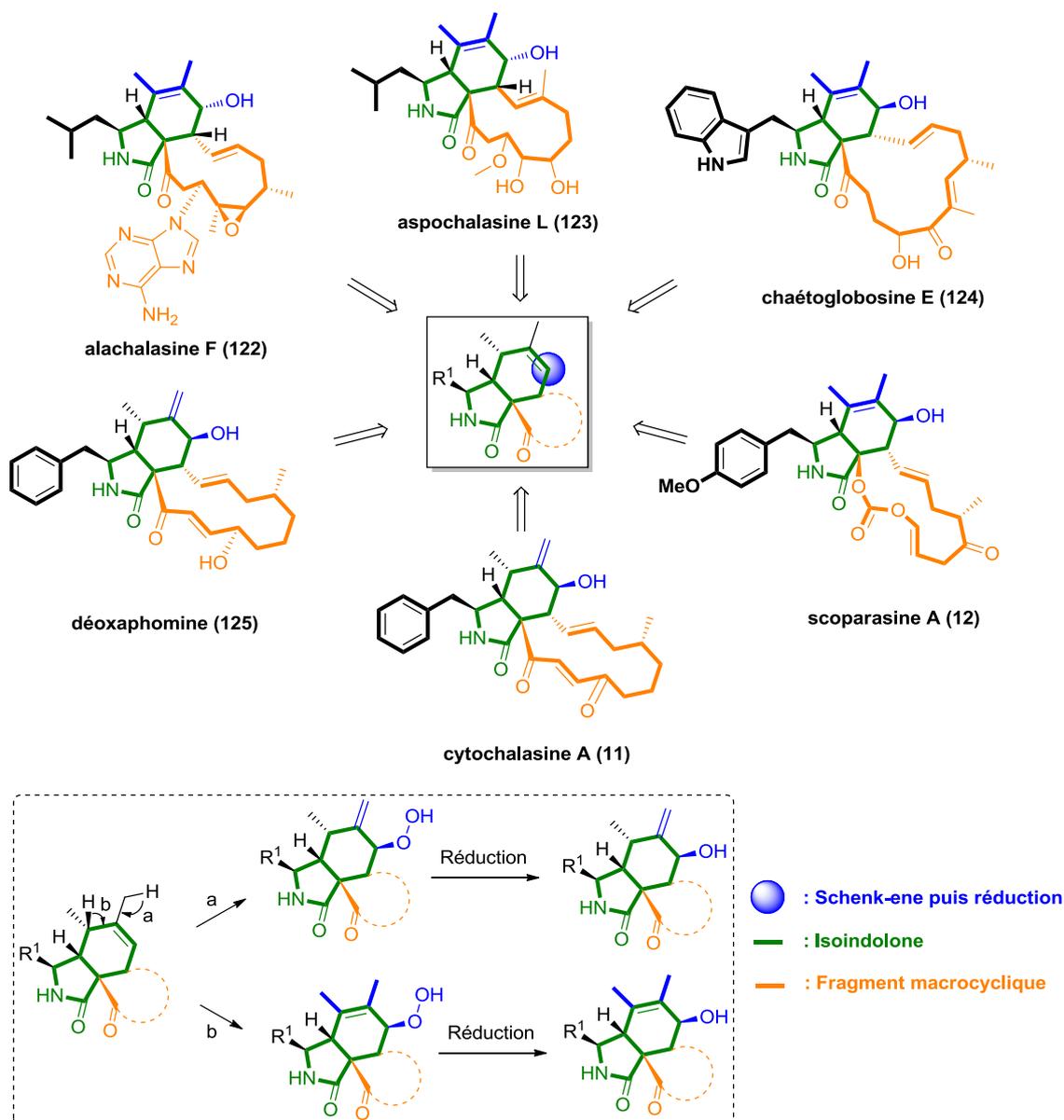


Schéma 24. Hypothèse de formation tardive des fonctions alcools allyliques chez les chalasines

La réduction de la fonction hydroperoxyde est une réaction pouvant être catalysée par des enzymes, les peroxydases, et qui est également réalisable en synthèse organique par l'utilisation de PPh_3 ou encore Me_2S pour capter l'oxygène partant. Cette réaction peut donc avoir lieu *in vivo*, pouvant peut-être expliquer la formation de certaines chalasines polycycliques comme l'alachalasmine F (122),¹⁰⁰ l'aspochalasmine L (123),¹⁰¹ la chaëtoglobosine E (124),¹⁰² ou encore la déoxaphomine (125),²⁹ la cytochalasmine A (11)²⁷ ou encore la scoparasine A (12).¹⁰⁷ On peut noter que ce mécanisme n'est qu'une hypothèse de travail et n'exclut pas d'autres possibilités

¹⁰⁰ Y. Zhang, R. Tian, S. Liu, X. Chen, X. Liu, Y. Che, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16 (5), 2627-2634.

¹⁰¹ S. Rochfort, J. Ford, S. Ovenden, S. S. Wan, S. George, *J. Antibiot.* **2005**, 58 (4), 279-283.

¹⁰² S. Udagawa, T. Muroi, H. Kurata, S. Sekita, K. Yoshihira, S. Natori, M. Umeda, *Can. J. Microbiol.* **1979**, 25, 170-177.

comme, par exemple, l'époxydation de la double liaison suivie d'un réarrangement par ouverture d'époxyde pour former un alcool allylique.

4.2.3. Hypothèse de biosynthèse de la fonction cétone α,β -insaturée chez les chalazines

Certaines chalazines polycycliques comportent la fonction cétone α,β -insaturée sur le motif isoindolone, comme la protophomine **126** (Schéma 25). Curieusement, la protophomine **126** a été isolée du champignon *Phoma* (souche S 298) en même temps que son analogue à un degré d'oxydation inférieur, la proxiphomine **127**.¹⁰³ Il est donc fortement plausible que la protophomine **165** soit issue de l'oxydation de la proxiphomine **127** par un réarrangement de Kornblum-DeLaMare *in vivo*. D'autre part, la cytochalasine F **128** est composée d'un squelette similaire à la proxiphomine **127**, à l'exception d'un groupement époxyde qui pourrait provenir de l'époxydation de la double liaison *via* une enzyme monooxygénase. D'autre part, l'oxygène supplémentaire au sein du macrocycle formant une lactone semble être issu d'une oxydation de type Baeyer-Villiger de la cétone macrocyclique de la proxiphomine **127**. L'origine des fonctions lactones et carbonates seront développées ci-après.

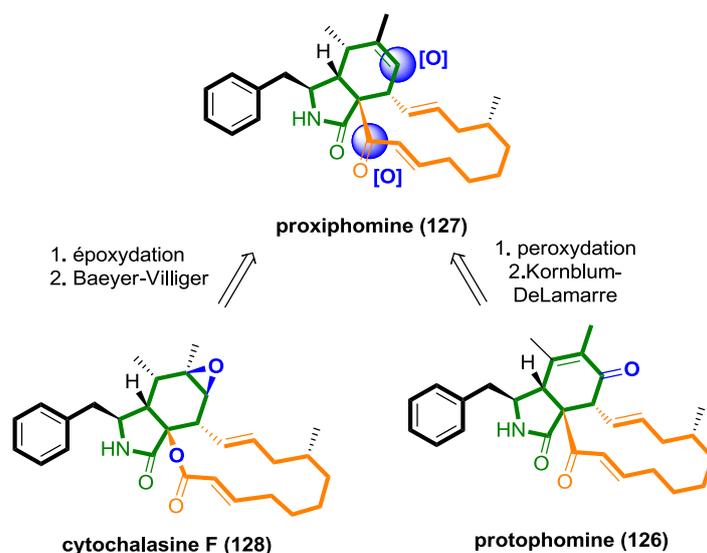


Schéma 25. Rétrosynthèse de la protophomine (126) par oxydation tardive de la proxiphomine (127)

4.2.4. Hypothèses de biosynthèse de chalazines macrocycliques comportant les fonctions lactone et carbonate

Comme souligné précédemment, les fonctions lactone et carbonate sont présentes chez les chalazines et pourraient provenir d'une ou de deux oxydations successives de Baeyer-Villiger.

¹⁰³ M. Binder, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56 (7), 2387-2396.

Cette réaction très utilisée en synthèse organique, consiste en une oxydation de cétone par un peracide formant un groupement ester (Schéma 26).¹⁰⁴ L'oxydation de Baeyer-Villiger a aussi son homologue biochimique. En effet, des enzymes de type monooxygénases, dépendantes de flavine adénine dinucléotides (FAD) sont capables de transformer des cétones en esters avec l'aide d'oxygène et de NADPH.¹⁰⁵ Dans le mécanisme classique, un peracide (par exemple *m*-CPBA) attaque la cétone pour donner un peracétal, qui se réarrange par la migration d'un groupement alkyle pour donner l'ester. Un mécanisme enzymatique similaire mettant en jeu un peroxyde de flavine et une « Baeyer-Villigerase » donnerait l'ester correspondant, où l'oxygène ajouté proviendrait donc du dioxygène.

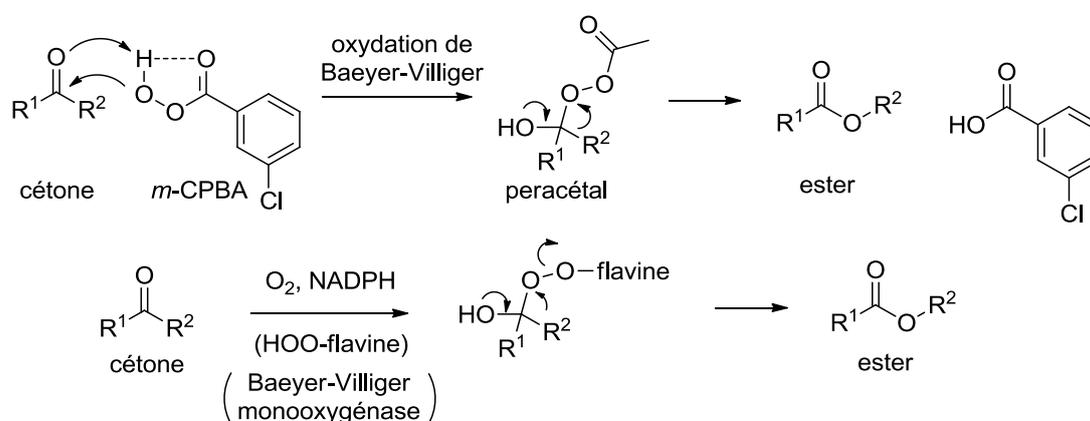


Schéma 26. Mécanismes de la réaction de Baeyer-Villiger

Comme pour la cytochalasine F (**128**), de nombreuses chalazines comportent le motif lactone dans le macrocycle, qui pourrait provenir de l'oxydation de Baeyer-Villiger tardive de précurseurs macrocycliques carboxylés. Un autre exemple est celui de la phomacine B (**129**), qui, selon ce même mécanisme, devrait être biosynthétisé à partir de la phomacine C (**130**)¹⁰⁶ par l'intermédiaire d'une Baeyer-Villiger monooxygénase ou « Baeyer-Villigerase » (Schéma 27).

¹⁰⁴ A. Baeyer, V. Villiger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 33, 858-864.

¹⁰⁵ N. M. Kamerbeek, D. B. Janssen, W. J. H. van Berkel, M. W. Fraaije, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 345 (6), 667-678.

¹⁰⁶ K. A. Alvi, B. Nair, H. Pu, R. Ursino, C. Gallo, U. Mocek, *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (7), 2148-2151.

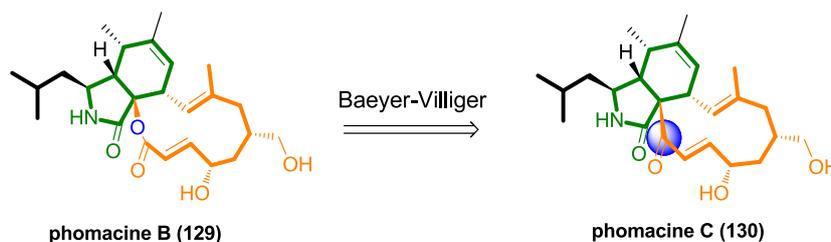


Schéma 28. Hypothèse de biosynthèse de la phomacine B à partir de la phomacine C

Les fonctions carbonates sont aussi présentes dans des chalazines macrocycliques lactoniques. On pourrait envisager, par le même processus, une double oxydation de Baeyer-Villiger, donnant l'accès aux chalazines porteuses de la fonction carbonates au sein du macrocycle à partir de la cétone correspondante. Les scoparasines A **12** et B **121**¹⁰⁷ ainsi que la cytochalasine E (**119**)¹⁰⁸ en sont de bons exemples (Schéma 29).

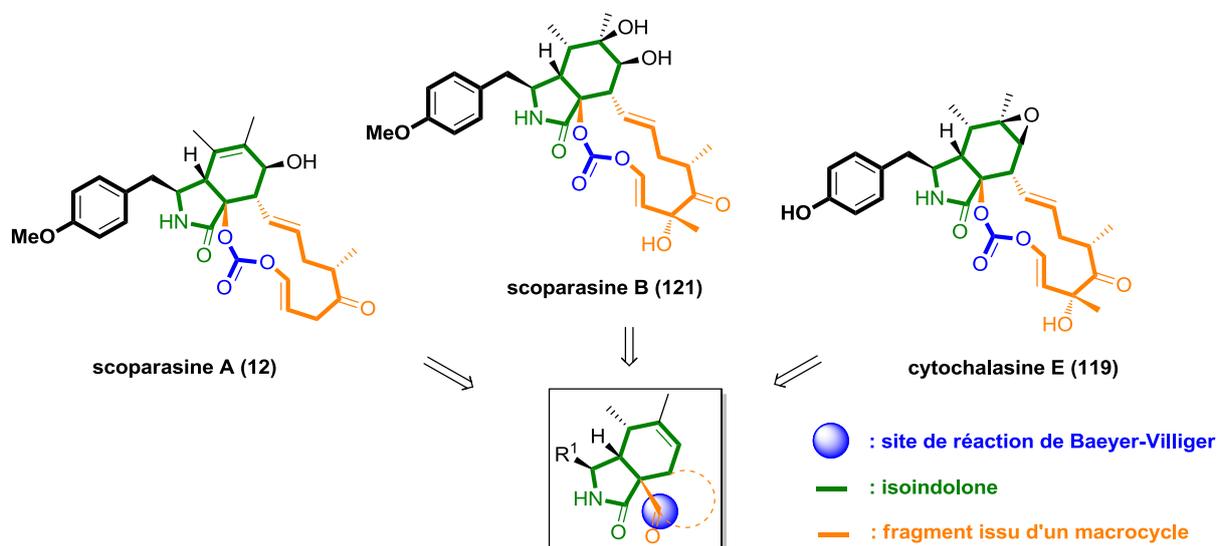


Schéma 29. Hypothèses de biosynthèse du groupement carbonate des scoparasines A (**12**) et B (**121**) et de la cytochalasine E (**119**)

4.2.5. Hydrolyse des carbonates chez les chalazines

Une autre transformation successive à la double oxydation de Baeyer-Villiger serait l'hydrolyse de la fonction carbonate. Ceci pourrait en effet rationaliser l'existence de plusieurs chalazines dont le macrocycle laisse place à une chaîne linéaire fonctionnalisée avec des fonctions alcools et un hydroxyle en position α du lactame (Schéma 30).

¹⁰⁷ W. Pongcharoen, V. Rukachaisirikul, S. Phongpaichit, N. Rungjindamai, J. Sakayaroj, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69 (5), 856-858.

¹⁰⁸ I. A. El-Kady, M. E. Mostafa, *Folia Microbiol.* **1995**, 40 (3), 301-303.

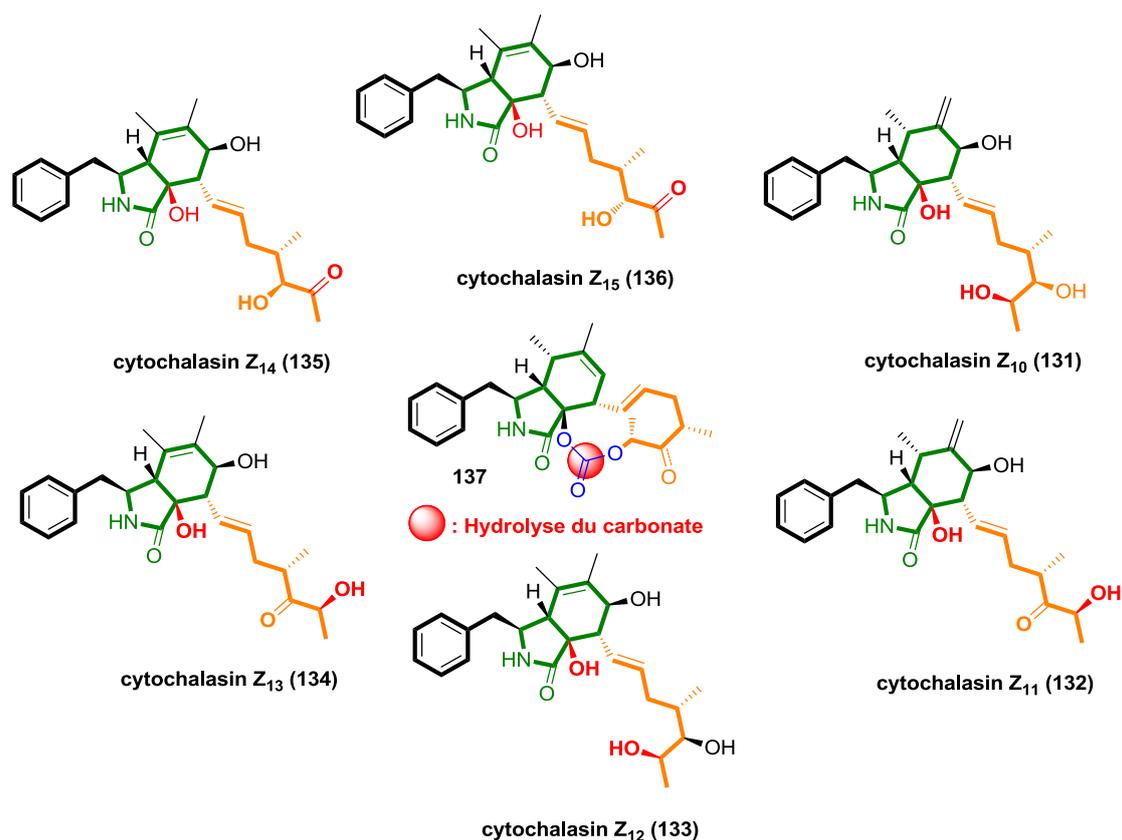


Schéma 30. Hypothèse de biosynthèse des chalasines hydroxylées non-macrocycliques

De plus, des enzymes catalysant l'hydrolyse des carbonates cycliques ont déjà été isolées,¹⁰⁹ ce qui renforce cette hypothèse. La famille des cytochalasines Z₁₀-Z₁₅ (131-136) pourrait donc être originaire biosynthétiquement de la chalasine carbonatée 137. Ainsi, l'occurrence naturelle d'une grande partie des chalasines oxygénées connues à l'heure actuelle peut être rationalisée par des transformations oxydantes. Les fonctions hydroxyles ou époxydes pourraient faire intervenir des enzymes à CYP450. Les fonctions alcools allyliques pourraient quant à elle provenir de la réduction des hydroperoxydes allyliques issus de réactions Schenk-ène, alors que des réarrangements de Kornblum-DeLaMare pourraient expliquer l'existence des cétones α,β -insaturées. Enfin, des fonctions lactones, carbonates et seco-diols (comportant une chaîne linéaire) pourraient être issues de mono- ou de dioxydations de Baeyer-Villiger suivie d'une hydrolyse. Toutes ces transformations sont transposables à tout type de produits naturels oxygénés, rendant cette stratégie d'oxygénation tardive très polyvalente. Le réarrangement de Hock, dont on n'a pas mentionné l'utilité dans la fonctionnalisation tardive des chalasines, sera

¹⁰⁹ Y.-L. Yang, S. G. Ramaswamy, W. B. Jakoby, *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 7814-7817.

développé plus en détail lors des hypothèses de biosynthèse de nos cibles de synthèse, à savoir la trichoderone A (**9**) et la trichoderme (**10**).

5. Biosynthèse des chalasines polycycliques : exemple du précurseur potentiel de biosynthèse de la trichoderone A (**9**) et la trichoderme (**10**)

5.1. Biosynthèse hypothétique d'un précurseur commun

La biosynthèse des chalasines polycycliques suit la voie des PKS-NRPS. Contrairement à leurs homologues bactériens, où chaque module contrôle une étape d'élongation,¹¹⁰ ces mégasynthases d'origine fongique assemblent la partie polycétide de manière itérative avant l'introduction de l'acide aminé par la NRPS.¹¹¹ L'exemple qui suit s'inspire des travaux réalisés sur la biosynthèse des chaétoglobosines,¹¹² et montre l'hypothèse de biosynthèse d'un précurseur potentiel biomimétique des cibles de nos travaux de synthèse : trichoderone A (**9**) et trichoderme (**10**).

La biosynthèse des polycétides démarre dans le module kéto-synthase (KS) avec un acétyl-CoA (**138**), fournissant le premier maillon carbonyle à deux carbones de la chaîne polycétide (Schéma 31). La chaîne s'allonge ensuite grâce aux extenseurs malonyl-CoA (**139**), qui sont amenés sur la protéine transporteuse d'acyle (ACP) à l'aide des domaines acyl transférases (AT). Après chaque élongation, les domaines de kéto-réductases (KR) réduisent les fonctions cétones en β du thioester en alcool, et les déshydratases (DH) génèrent les doubles liaisons par déshydratation de l'alcool précédemment formé. Les enoyl réductases (ER) sont capables de réduire ces doubles liaisons à la fin de chaque cycle itératif. Les groupements méthyles sont introduits par les méthyltransférases en α des carbonyles en présence de *S*-adénosyl-méthionine (SAM (**140**)). Une fois que la chaîne **141** est terminée, l'amine d'un acide aminé activé (Leu (**142**), en jaune) lié au module NRPS par une fonction thioester, attaque le thioester de la chaîne polycétide pour donner un amide (**143**). Ici, une réduction du thioester en aldéhyde **144** suivi d'une condensation de Knoevenagel conduit au cycle lactame **145** et libère le précurseur linéaire du module NRPS.¹¹³ Le précurseur linéaire **145** ainsi formé est un substrat potentiel

¹¹⁰ (a) J. Piel, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 996-1047; (b) X. H. Chen, J. Vater, J. Piel, P. Franke, R. Scholz, K. Schneider, A. Koumoutsis, G. Hitzeroth, N. Grammel, A. W. Strittmatter, G. Gottschalk, R. D. Sussmuth and R. Borriss, *J. Bacteriol.* **2006**, *188*, 4024-4036.

¹¹¹ Z. Song, R. J. Cox, C. M. Lazarus and T. J. Simpson, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 1196-1203.

¹¹² J. Schemann, C. Hertweck, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9564-9565.

¹¹³ (a) U. Oppermann *et al.*, *Chem-Biol. Interact.*, **2003**, *143-144*, 247-253 ; (b) J. W. Sims, E. W. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 11149-11155; (c) L. M. Halo *et al.*, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 585-594.

pour une réaction intramoléculaire de Diels-Alder (IMDA) conduisant au squelette des chalasines.

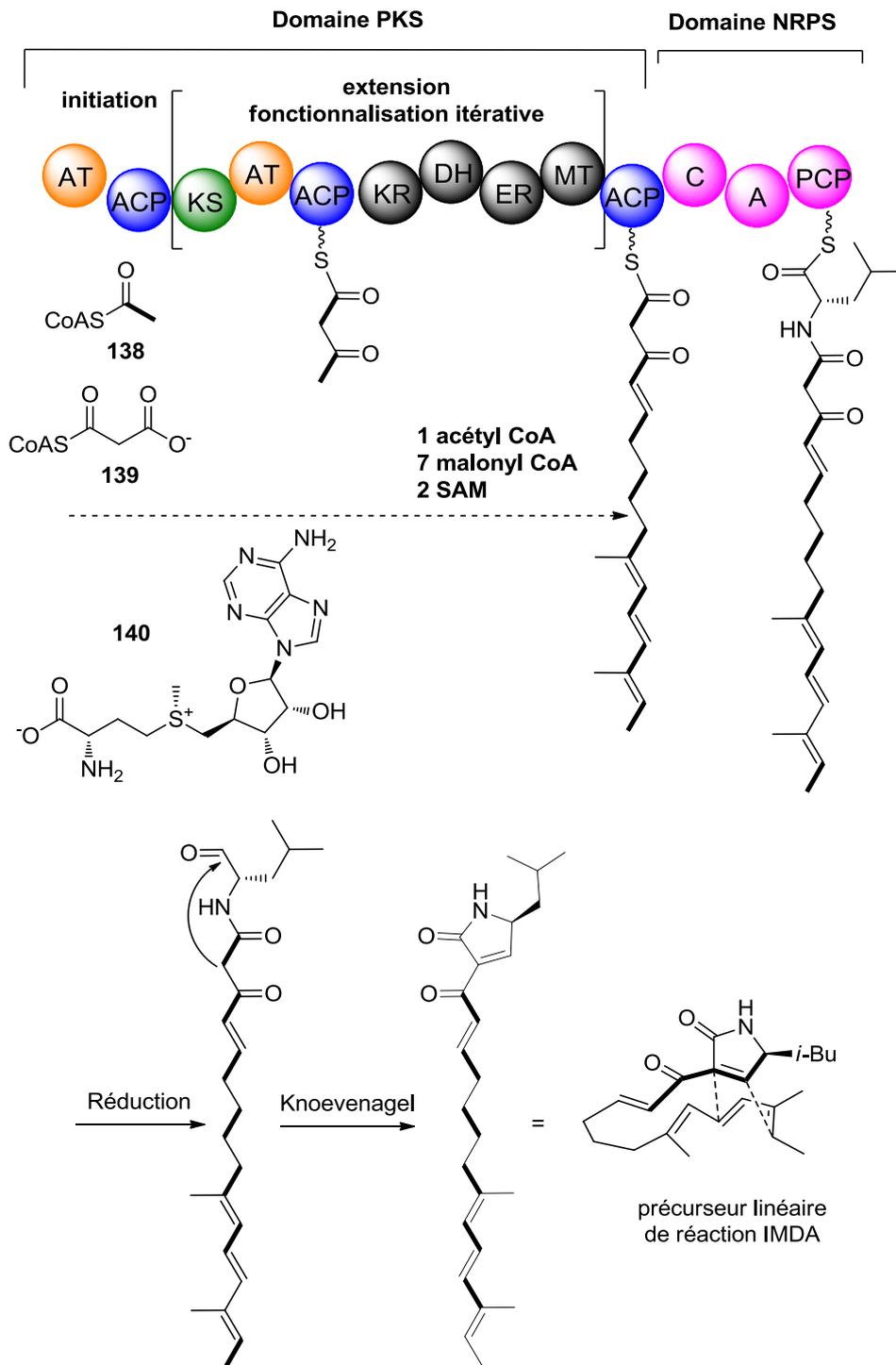


Schéma 31. Hypothèse de biosynthèse du précurseur linéaire de IMDA 145 vers nos chalasines cibles

En réalité, de nombreux polycétides sont sujets à des cycloadditions [4+2] conduisant aux squelettes décalines, spirotétronates, *as*-indacenes, indanes et bien sûr isoindolones.¹¹⁴ L'action d'une « Diels-Aldérase » pour catalyser cette réaction *in vivo* est toujours discutée,¹¹⁵ même si les conditions difficiles de cyclisation en synthèse totale suggèrent sa présence.¹¹⁶ Notamment, l'accumulation de données génétiques et biochimiques sur un grand nombre de polycétides fongiques, dont les chaéotoglobosines, ont permis de discuter l'existence de telles enzymes.¹¹² La cycloaddition [4+2] pourrait d'ailleurs se produire pendant ou après la phase d'élongation. Des travaux intéressants ont été réalisés à ce sujet concernant la biosynthèse des équisétines **146** et de l'aspochalasine Z (**147**)¹¹⁷ en partant du précurseur linéaire (Schéma 32).

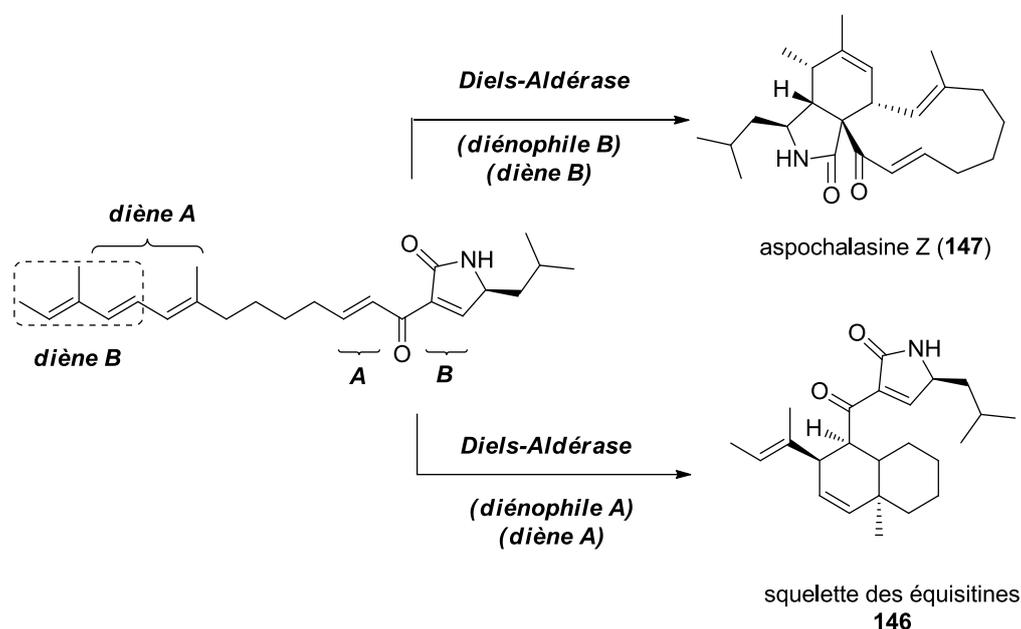


Schéma 32. Voie de biosynthèse proposée de l'aspochalasine Z (**147**)¹¹⁸

Alors que la cycloaddition des structures de type équisétine **146** peut se produire avant ou après la phase d'extension (diénophile A concerné), la cycloaddition de l'aspochalasine Z (**147**) se

¹¹⁴ (a) A. Ichihara, H. Oikawa, *Curr. Org. Chem.* **1998**, 2, 365-394; (b) H. Oikawa, T. Tokiwano, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 321-352; (c) H. Oikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 537-554; (d) H. Oikawa, *Comprehensive Natural Products II: Chemistry and Biology* **2010**, 8 (eds. L. Mander and H.-W. Liu), Elsevier, Oxford, 277-314; (e) E. M. Stocking, R. M. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3078-3115.

¹¹⁵ K. Auclair, A. Sutherland, J. Kennedy, D. J. Witter, J. P. Van den Heever, C. R. Hutchinson, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11519-11520.

¹¹⁶ On peut prendre l'exemple de la formation du squelette carboné de l'aspergilline PZ (**14**) par réaction IMDA qui nécessite un chauffage à 100 °C, voir référence 39.

¹¹⁷ (a) J. Schumann, C. Hertwerck, *J. Biotechnol.* **2006**, 124, 690-703; (b) A. Holtzel, D. G. Schmid, G. J. Nicholson, P. Krastel, A. Zeeck, K. Gebhardt, H. P. Fiedler, G. Jung, *J. Antibiot.* **2004**, 57, 715-720.

¹¹⁸ Schéma inspiré du livre : *Biomimetic Organic Synthesis*, E. Poupon, B. Nay (**2011**), vol. 2, 762.

produit après l'étape d'extension de la chaîne et des condensations de Knoevenagel (diénophile B concerné). Ainsi, la présence des groupements carbonyles adjacents aux diénophiles formés peut expliquer la formation à la fois des structures de type équisétine **146** et aspochalasine-Z (**147**), dépendamment du diénophile A ou B et du diène A ou B utilisés pendant la cycloaddition.

Pour revenir à nos chalasines, le précurseur linéaire **145** pourrait donc subir une réaction IMDA catalysée ou non par une Diels-Aldérase, formant le motif isoindolone fusionné à un macrocycle **148**. Enfin, une cyclisation électrophile catalysée ou non fournirait le tétracycle **150**, qui est un précurseur hypothétique de biosynthèse de la trichoderone A (**9**), de la trichoderme (**10**) et également a fortiori de l'aspergilline PZ (**14**). En effet, des processus d'oxygénation tels qu'une cyclisation oxydante, un clivage de Hock ou encore la fonctionnalisation de liaisons C-H non activées pourraient donner **9**, **10**, et **14** respectivement (Schéma 33). Ces mécanismes seront discutés en détails ci-après pour les composés **9** et **10**.

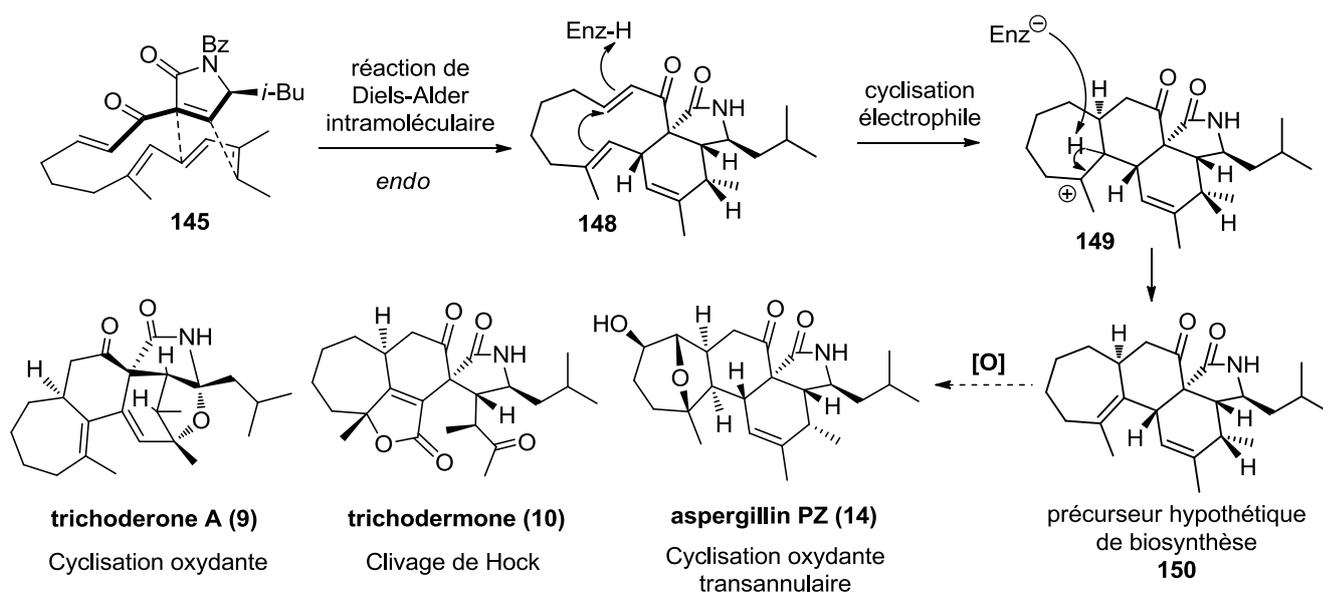


Schéma 33. Hypothèse de biosynthèse d'un précurseur biomimétique commun vers les chalasines **9**, **10** et **14**

5.2. Stratégie de fonctionnalisation tardive vers la trichoderone A (**9**)

Notre première cible de synthèse, la trichoderone A (**9**), dispose d'une fonction oxygénée tétrahydrofurane qui pourrait provenir de l'oxydation tardive du précurseur **150** par divers processus. On pourrait envisager une première oxydation par abstraction de l'hydrogène sur le carbone bis-allylique formant un radical peroxyde **151** (réaction de Schenck-ène). Le

réarrangement de ce radical **151** en radical au pied de l'atome d'azote du lactame **152** pourrait former le tétrahydrofurane et donner la trichoderone A (**9**). La mono-hydroxylation spontanée au pied de l'azote au préalable est aussi envisageable, donnant l'espèce hydroxylée **153** dont divers congénères naturels ont été rapportés.¹¹⁹ La séquence d'abstraction d'hydrogène se ferait encore sur l'hydrogène du carbone bis-allylique, formant un intermédiaire carbocationique **154**. Un doublet de l'oxygène de la fonction hydroxyle préalablement installée pourrait donc attaquer ce carbocation pour former le cycle tétrahydrofurane et accéder à la trichoderone A (**9**) (Schéma 34).¹²⁰

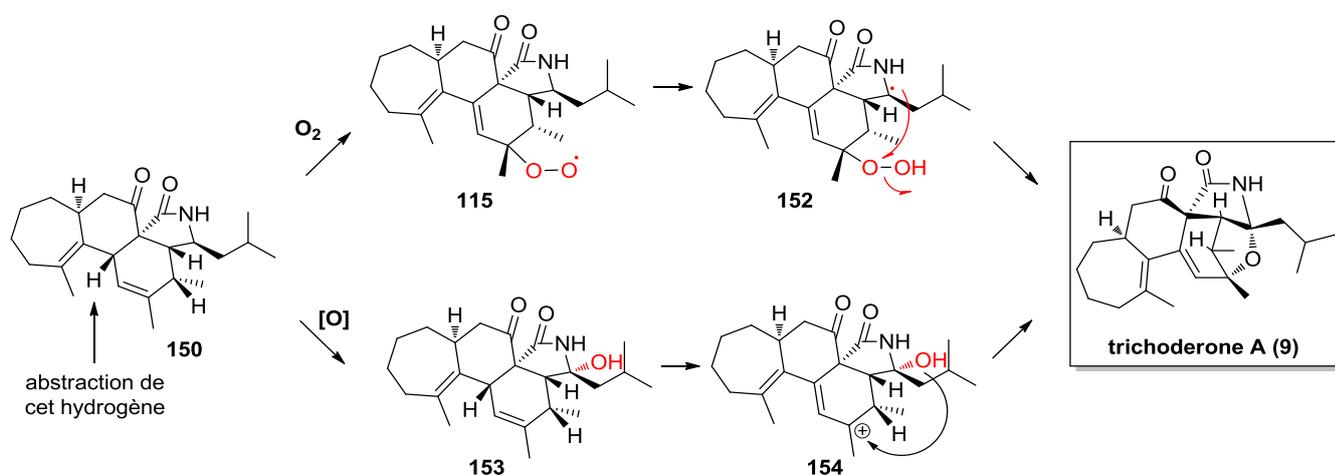


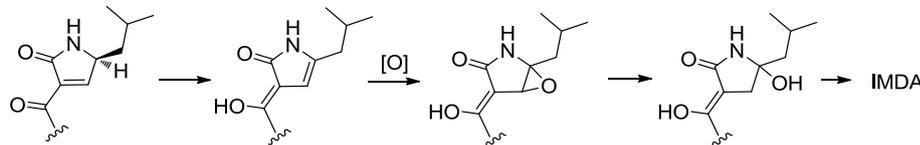
Schéma 34. Hypothèses de fonctionnalisation oxydante tardive vers la trichoderone A (**9**)

5.3. Stratégie de fonctionnalisation tardive vers la trichoderme (10)

La synthèse de la trichoderme (**10**) peut également être envisagée par fonctionnalisation tardive sur le même précurseur tétracyclique carboné **150** en utilisant le couple réactionnel Schenck-ène/clivage de Hock décrit précédemment (Partie 3.4.2). L'abstraction de l'hydrogène sur le carbone bis-allylique par l'oxygène singulet donnerait l'hydroperoxyde allylique **155**, qui se réarrangerait en milieu acide *via* un clivage de Hock, donnant après réorganisation de l'hémiacétal **158**, un aldéhyde et une cétone **159** de façon intramoléculaire (Schéma 35). Plusieurs oxydations sont possibles ensuite, par exemple une seconde réaction de Schenck-ène sur la

¹¹⁹ B. Nay, N. Riache, L. Evanno, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1044-1062.

¹²⁰ Une troisième voie de sur-oxydation de la pyrrolone pourrait également être envisagée comme il suit :



double liaison du cycle à 7 chaînons, induisant la formation d'un hydroperoxyde **160**. Ce dernier pourrait attaquer l'aldéhyde adjacent pour donner un 1-hydroxy-1,2-dioxolane endopéroxyde **161**, qui s'ouvrirait en milieu acide (ou en milieu basique *via* la réaction de Kornblum-DeLaMare) pour former un acide et un alcool **162**. Ce précurseur pourrait ensuite former la lactone **163**, qui après rotation de la liaison carbone-carbone n'est autre que la structure de la trichoderme (**10**). Ces mécanismes sont très proches de ceux discutés précédemment en série diterpénique (page 38).

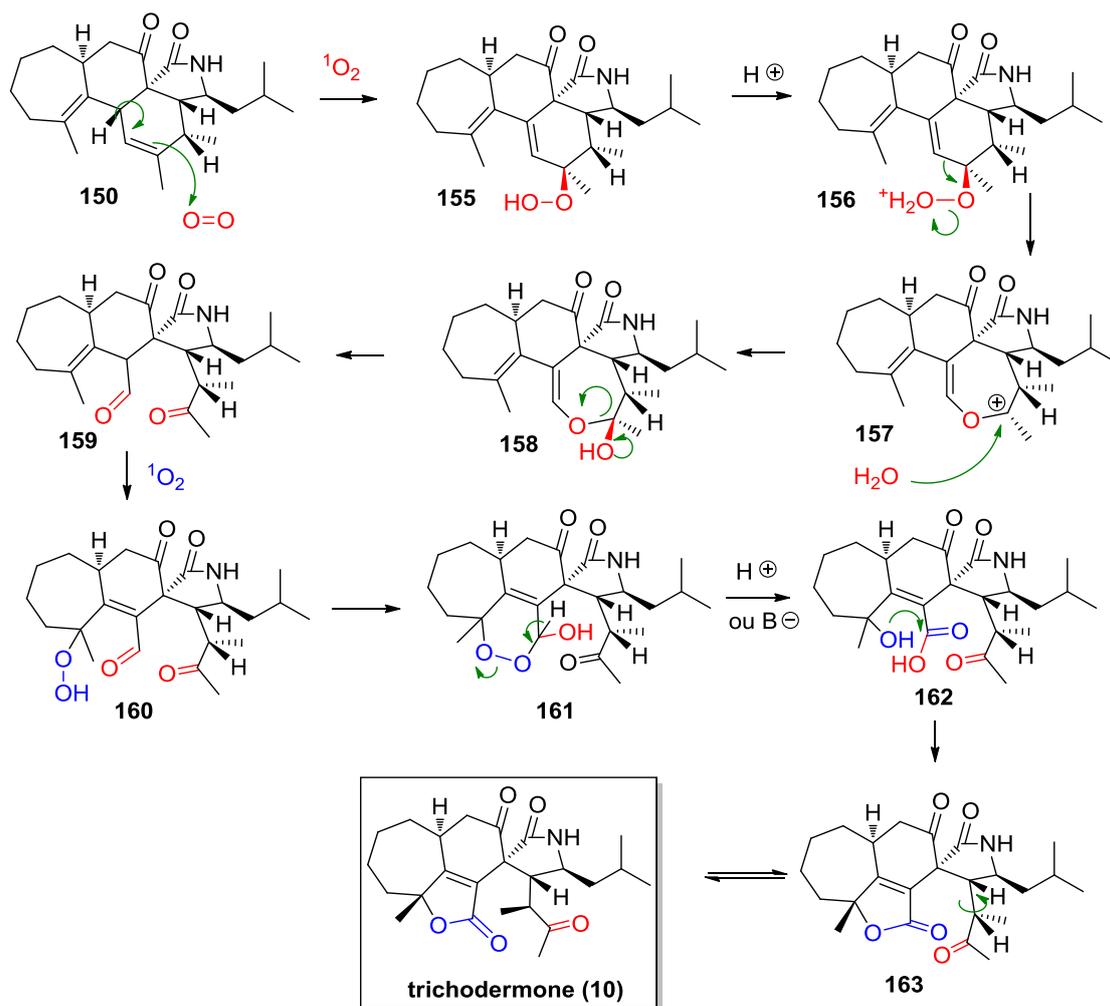


Schéma 35. Hypothèse d'oxydation tardive du précurseur vers la trichoderme (**10**)

Les hypothèses d'oxygénations tardives postulées jusqu'à présent font uniquement intervenir l'abstraction de l'hydrogène sur le carbone en position bis-allylique. Le précurseur **150** étant une plateforme d'étude complexe, d'autres hydrogènes peuvent subir le même sort. Concernant la synthèse de la trichoderme (**10**), on pourrait imaginer en premier lieu l'abstraction

d'hydrogène du carbone en position bis-allylique, mais cette fois l'insertion de l'oxygène singulet se ferait sur le carbone au pied du méthyle dans le cycle à 7 chaînons, formant l'hydroperoxyde allylique **164** (Schéma 36). Une deuxième oxydation par l'oxygène singulet pourrait induire une abstraction d'hydrogène du méthyle en position allylique (flèche verte, intermédiaire **165**) ou de l'hydrogène sur le carbone tertiaire adjacent (flèche orange), suivie de l'insertion de l'hydroperoxyde (**166**). Enfin, des conditions acides pourraient entraîner la formation d'un hydroperoxonium qui, par réarrangement de Hock, donnerait l'espèce **160** commune à l'hypothèse précédente (Schéma 35). Dans tous les cas, la réaction de l'oxygène singulet devrait être dépendante des caractéristiques stériques et électroniques du substrat, comme discuté précédemment (page 32).

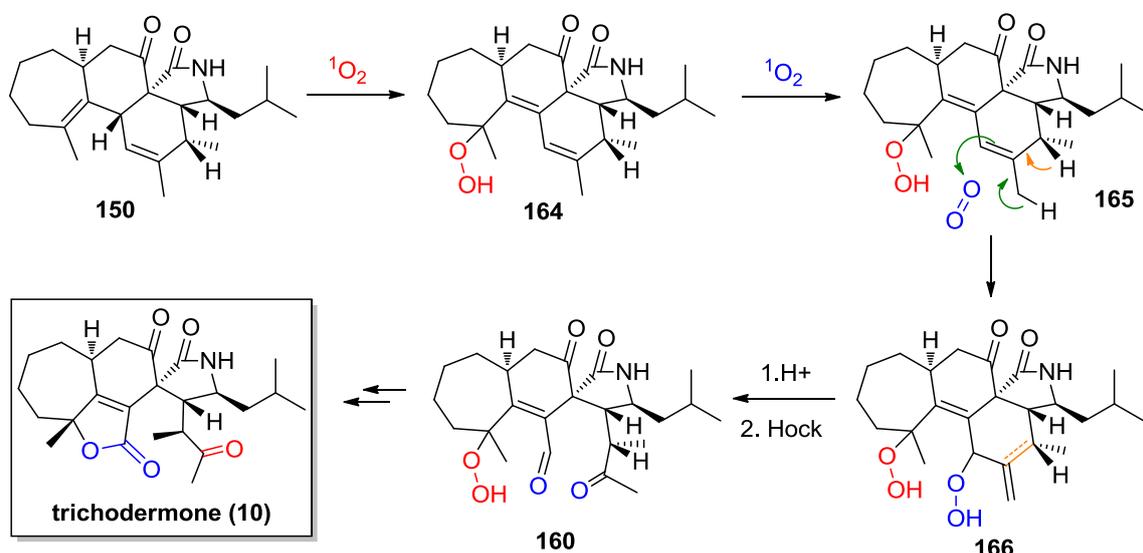


Schéma 36. Autre hypothèse de formation de la trichoderme (**10**) par un réarrangement de Hock

Ainsi, la synthèse du précurseur hypothétique de biosynthèse **150** fera partie intégrante de nos travaux vers la synthèse des chalasines **9** et **10**. Plus qu'une cible de synthèse, l'accès à ce précurseur hypothétique **150** permettra d'envisager la compréhension des phénomènes de fonctionnalisation tardive par oxygénation des chalasines polycycliques.

Pour résumer, les chalasines sont un modèle de diversité chimique et biologique. Pour la plupart de ces polycétides isolés de la nature, il est possible de déduire des précurseurs biosynthétiques communs les liants les uns aux autres. En se basant sur des hypothèses de biosynthèse et notamment en série PKS-NRPS, l'origine du squelette initial comprenant l'isoindolone et le macrocycle peuvent être aisément expliquées. Les phénomènes d'oxydations étant très fréquents *in vivo*, il est également possible de rationaliser biochimiquement la plupart des structures chalasines oxygénées naturelles. A travers l'étude synthétique des chalasines

polycycliques, nous tenterons de valider les hypothèses de biosynthèse de ces magnifiques structures, tout en développant des nouvelles méthodologies pour accéder à cette complexité. Ceci pourra éventuellement déboucher sur des études d'activités biologiques dans un contexte de recherche de nouveaux candidats-médicaments.

**CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE TOTALE DU PRÉCURSEUR
BIOMIMÉTIQUE DES CHALASINES POLYCYCLIQUES
OXYGÉNÉES**

CHAPITRE 2 : Synthèse totale du précurseur biomimétique de chalazines polycycliques oxygénées

1. Stratégie bio-inspirée vers la synthèse de la trichoderone A (9) et de la trichoderme (10)

Le tétracycle **150** est un précurseur hypothétique de biosynthèse de chalazines polycycliques oxygénées tels que la trichoderone A (**9**), la trichoderme (**10**) et l'aspergilline PZ (**14**).⁹ Il est possible d'imaginer un clivage de Hock ainsi qu'une cyclisation oxydante, donnant accès aux deux polycétides désirés comme décrit dans le chapitre précédent. La synthèse biomimétique de l'aspergilline PZ (**14**) pourrait également être envisagée à partir de ce même précurseur par le biais d'une cyclisation trans-annulaire *via* un diol *syn* ou un époxyde, mais nécessiterait dans ce cas un précurseur polycyclique légèrement modifié (Schéma 37).

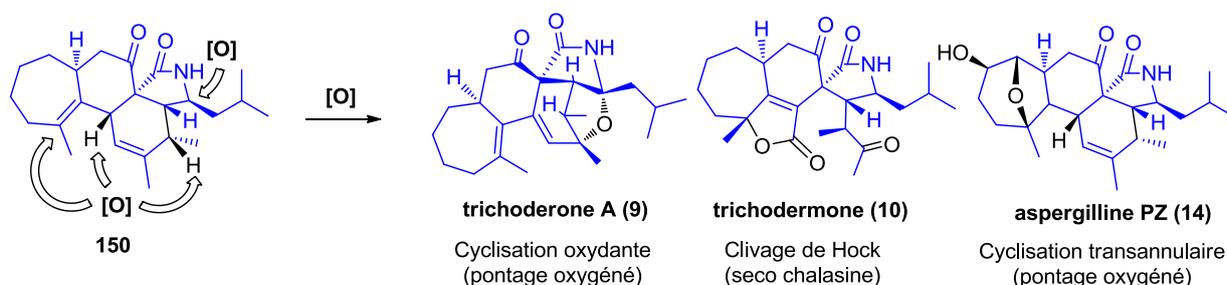


Schéma 37. Positions oxydables du précurseur biomimétique 150

Dans le cadre d'une première approche rétrosynthétique, l'accès au squelette carboné a été envisagé de façon bio-inspirée, c'est-à-dire en partant du précurseur linéaire de biosynthèse **167** *via* une réaction de Diels-Alder intramoléculaire donnant **168** suivie d'une phase de déprotection du groupement tosylo et d'une cyclisation électrophile (Schéma 38). Une métathèse croisée couplerait les fragments pyrrolidinone **169** et polyène **170**, suivie d'une sélénation et d'une élimination oxydante en position α des groupements carbonyles pour donner le précurseur linéaire de la réaction de Diels-Alder **167**. Le fragment pyrrolidinone tosylé **169** pourrait provenir du L-leucinol **171** suite à une ditosylation suivie par une cyclisation utilisant le dérivé malonate adéquat.¹²¹ Le fragment polyénique **170** pourrait quant à lui être synthétisé à partir de l'alcool silylé correspondant *via* une déprotection suivie d'une oxydation et d'une réaction de Wittig à partir de l'intermédiaire **172**. Enfin, ce triène **172** semble être accessible

¹²¹ Inspiré de : A. P. Craven, H. J. Dyke, E. J. Thomas, *Tetrahedron* **1989**, 45 (8), 2417-2429.

par une carbozirconiation de l'alcyne **173** puis couplage de Negishi avec le dérivé iodé **174** (Schéma 38). Il est notable ici que cette première tentative était une approche mimant la voie de biosynthèse des PKS-NRPS pour la synthèse du précurseur **150**.

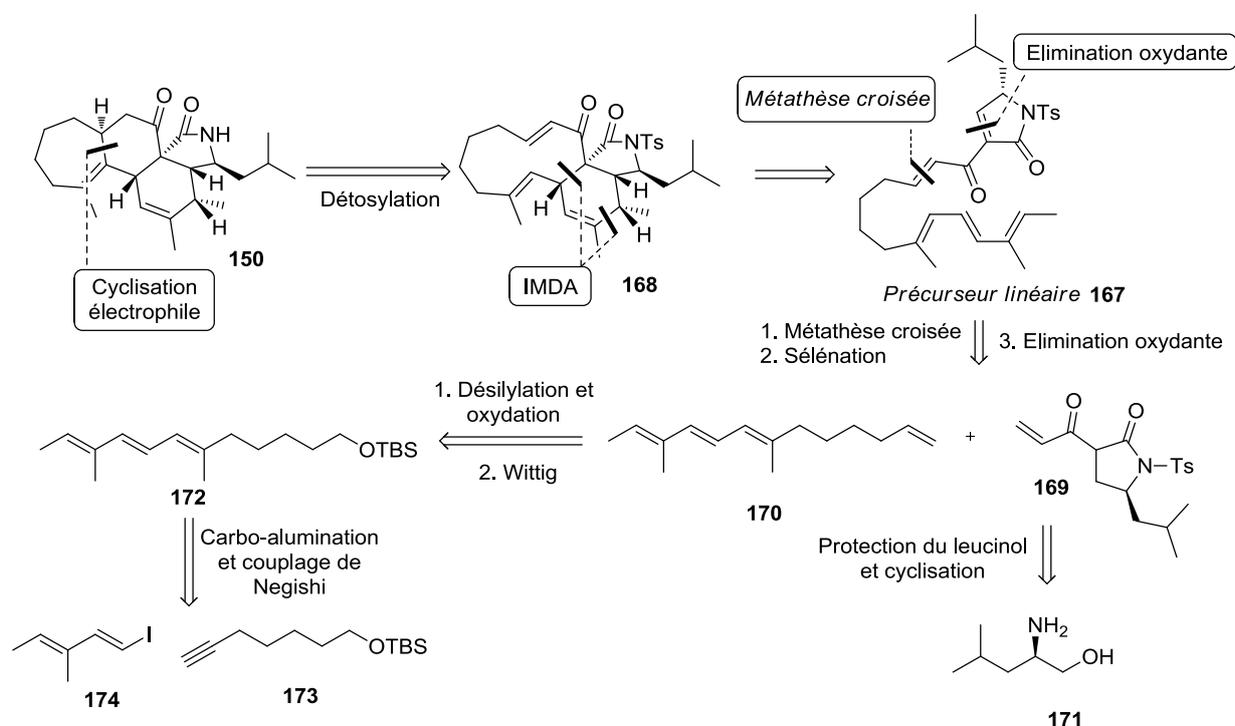


Schéma 38. Etude rétrosynthétique biomimétique vers le précurseur **150**

2. Premiers essais vers la synthèse du fragment polyénique

La synthèse du fragment polyénique **170** a débuté avec la mono-protection d'un des groupements hydroxyle du 1,5-pentandiol **175** commercial (Schéma 39). Utilisant NaH comme base et TBSCl comme agent silylé, le diol monoprotégé **176** a été obtenu en 59% de rendement à l'échelle multi gramme. Ce rendement, plutôt satisfaisant pour ce type de mono-protection sélective souvent plus difficile qu'avec l'homologue 1,4-butanediol (et a fortiori le 1,3-butanediol), nous a permis d'activer l'hydroxyle restant en groupement espèce tosylée **177**, puis de le substituer par une fonction alcyne donnant **173** en utilisant l'acétylure de sodium. Pour ce faire, l'alcyne **173** a tout d'abord été mis en présence de triméthylaluminium et du dichloro-zirconocène, pour générer l'espèce active de type alumino-alcène **178** comme décrit pour la première fois par Negishi,¹²² qui en présence du dérivé iodé **174**, d'un catalyseur de type palladium ou nickel et d'une source de zinc devrait donner le produit **172** désiré. En

¹²² Premier exemple : D. E. Van Horn, E.-I. Negishi **1978**, *100*, 2252-2254.

parallèle, le diène iodé **174** a été obtenu par une réaction de Takai sur l'aldéhyde tiglique **179** avec un bon rendement de 76% malgré son caractère très volatil. Etant en possession des deux fragments **173** et **174**, la réaction de carbo-alumination couplée à un couplage de Negishi a été investiguée dans le but de former le triène linéaire **172**.

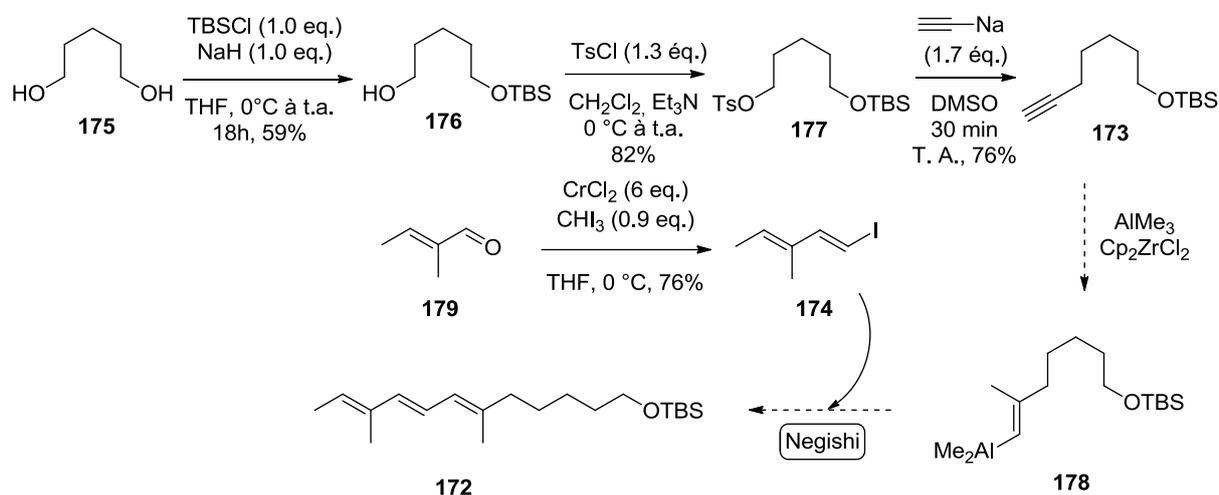
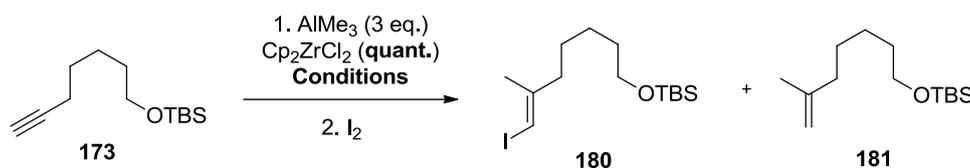


Schéma 39. Synthèse des fragments **173** et **174**, précurseurs de la réaction de Negishi

Pour l'étude de cette réaction, l'efficacité de la carbo-alumination sur notre substrat **173** a été testée dans différentes conditions, et la réaction a été neutralisée par du diiode pour donner l'intermédiaire iodure de vinyle **180** dans un premier temps (Tableau 2).

Tableau 2. Essais de carbo-alumination d'alcynes sur le substrat **173**

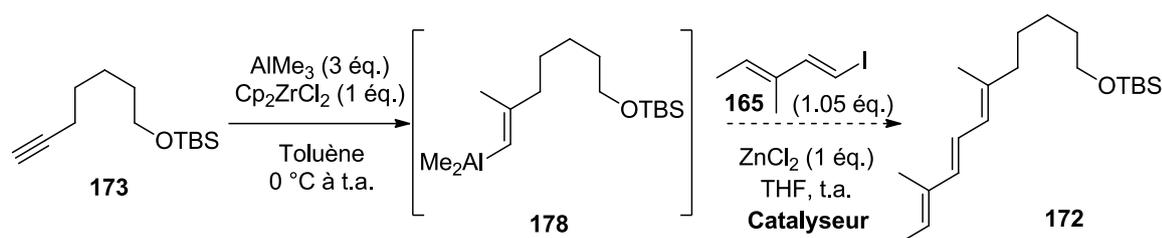


Entrée	Cp ₂ ZrCl ₂	Conditions	Résultats
1	1 éq.	THF, 0 °C à t.a.	-
2	1 éq.	DCE, 0 °C à t.a.	12% 180 ; 24% 181
3	0.2 éq.	DCE, -20 °C à t.a.	-
4	1 éq.	DCE, -20 °C ; H ₂ O (1.5 éq.)	-
5	1 éq.	CH ₂ Cl ₂ , -20 °C ; H ₂ O (1.5 éq.)	-
6	1 éq.	Toluène, 0 °C à t.a.	41% 180

- : pas de réaction : le produit de départ est récupéré

Alors que la réaction ne fonctionne pas du tout dans le THF (entrée 1), le dichloroéthane et le toluène semblent plus adaptés, avec également la formation du produit d'hydrolyse **181** dans le dichloroéthane (entrées 2 et 6). Une quantité stœchiométrique de Cp_2ZrCl_2 est nécessaire pour l'avancement de la réaction (entrée 3), et la présence d'eau à basse température n'accélère pas la réaction, contrairement aux exemples décrits par Wipf.¹²³ En se servant des meilleures conditions trouvées (entrée 6), le couplage de Negishi a donc pu être testé avec différents catalyseurs dans différentes conditions (Tableau 3).

Tableau 3. Essais de couplage croisés de Negishi



Entrée	Catalyseur	Résultats ^a
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.5 mol %)	-
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2.5 mol %)	traces 172 (UPLC-MS)
3	$\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2.5 mol %)	-
4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.5 mol %), PPh_3 (12.5 mol %)	traces 172 (UPLC-MS)
5	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2.5 mol %), PPh_3 (7.5 mol %)	traces 172 (UPLC-MS)

^a - : dégradation

Malheureusement, aucune des conditions testées n'a abouti à la formation du produit désiré. Alors que certains catalyseurs au palladium forment des traces éventuelles de triène **172** observé par UPLC-MS (entrées 2, 4 et 5), le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (entrée 1) et le catalyseur au nickel $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (entrée 4) entraînent la dégradation du produit de départ **173** sans formation de produit majoritaire distinguable. Les difficultés rencontrées ici, notamment pour la formation de l'intermédiaire aluminium avec un rendement moyen et les échecs du couplage de Negishi nous ont forcé à considérer d'autres stratégies en parallèle.

¹²³ (a) P. Wipf, S. Lim, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1993**, *32*, 1068 ; (b) P. Wipf, C. Kendall, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *122*, 761.

3. Stratégies alternatives vers le précurseur biomimétique commun 150

3.1. Formation initiale de l'heptacycle : étude rétrosynthétique

De nombreuses stratégies alternatives vers la formation du précurseur **150** sont envisageables. C'est pour cela qu'il a été décidé d'évoluer vers une synthèse plus directe du précurseur **150** en s'affranchissant de certaines étapes possiblement problématiques. Le précurseur linéaire **167** étant probablement instable et complexe à manipuler, l'idée de former le cycle à 7 chaînons fonctionnalisés au préalable semblerait plutôt pertinente. De plus, si l'on se réfère une nouvelle fois aux travaux réalisés par Merifield et Thomas pour la synthèse totale de la cytochalasine D (**25**) (Schéma 3, page 23), la réaction IMDA avec le triène linéaire **36** fournit deux isomères *Z* et *E* de la double liaison restante et conduit à plusieurs isomères du squelette cytochalasine.³⁶ Synthétiser le cycle à 7 chaînons au préalable nous permettrait de nous affranchir de ce problème. Ainsi, l'étape clef de cette stratégie correspond donc toujours à une réaction IMDA sur le précurseur **182** suivie d'une déprotection du groupement benzoyle, pour donner le précurseur hypothétique **150** (Schéma 40).

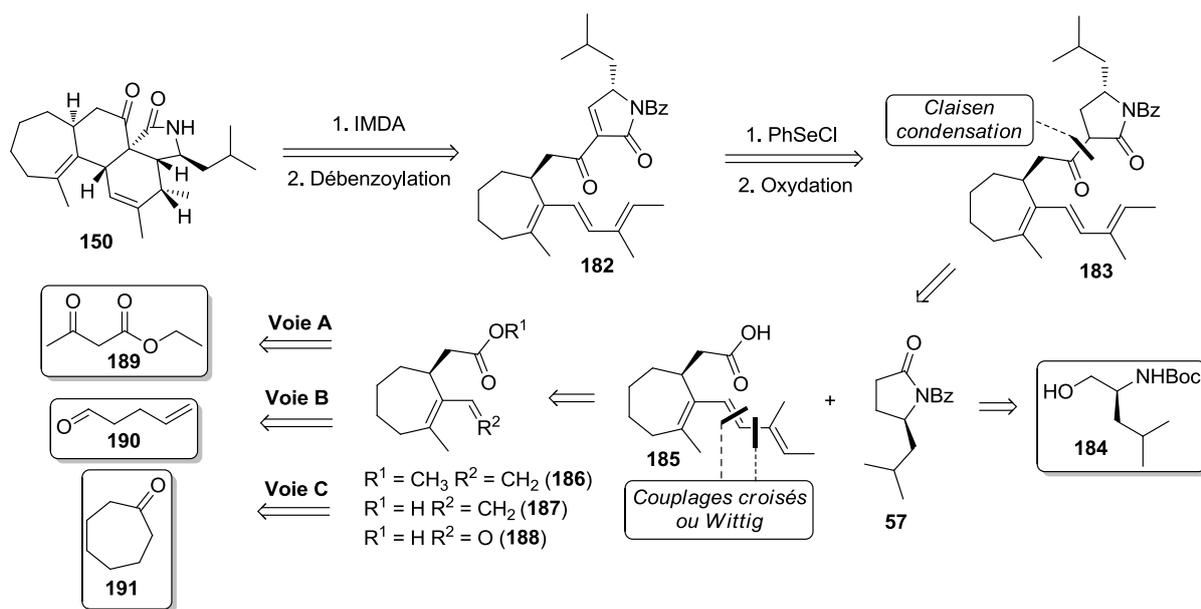


Schéma 40. Etude rétrosynthétique vers la formation du précurseur **150** par formation préalable du cycle à 7 chaînons

Le choix du groupement protecteur benzoyle n'est pas anodin puisqu'il a été montré dans plusieurs cas que la déprotection du lactame était possible dans des situations similaires.⁴⁶ Le Boc, qui paraît plus capricieux à éliminer, est également électrophile et pourrait poser problème lors d'étapes de couplages par exemple. Très récemment, l'équipe de Liu et Tang a démontré l'importance du groupement protecteur du lactame sur la réaction IMDA, qui dans leur cas est

favorisée lorsque le benzoyle est fonctionnalisé en position *ortho* par un groupement méthyle, une propriété mise à profit dans la synthèse totale des périconiasines A-E (**28-32**),¹²⁴ également cibles de synthèse dans notre laboratoire.¹²⁵

Le diènophile **182** proviendrait de l'oxydation du dérivé sélénié construit à partir du cétoamide **183**, lui-même issu d'un couplage de Claisen entre la pyrrolidinone benzoylée **57** (synthétisée à partir de la *N*-Boc-leucine **184**)⁵¹ et l'acide **185** activé. La fonction triène du composé **185** peut être issue de couplages croisés de type Suzuki, Heck, ou encore métathèse croisée à partir de l'ester de méthyle **186**, de l'acide carboxylique **187**, mais aussi de l'aldéhyde **188** par réactions de type Wittig avec des ylures judicieusement choisis. Ainsi, les heptacycles **186**, **187** et **188** constituent les squelettes simplifiés à synthétiser pour accéder aux cibles désirées. Trois voies principales ont donc été envisagées à partir de trois produits commerciaux, à savoir l'acétoacétate d'éthyle **189** (voie A), le 4-penténal **190** (voie B), et la cycloheptanone **191** (voie C).

3.2. Voie A : étude synthétique vers la formation du cyclo-aldéhyde **188**

3.2.1. Stratégie envisagée

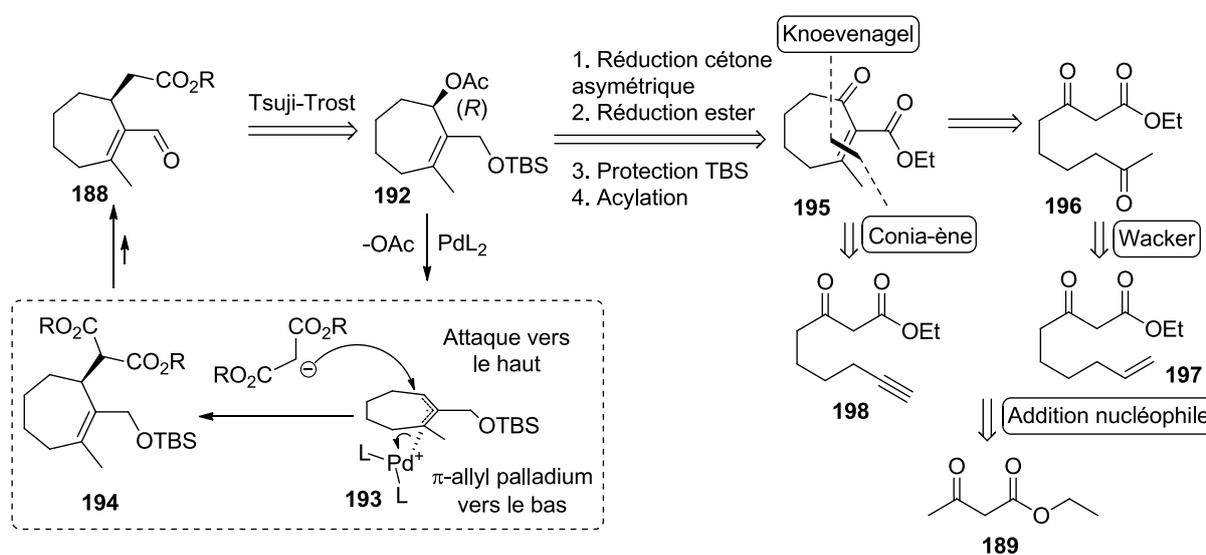
Le cyclo-énal **188** comporte un carbone asymétrique, qu'il est nécessaire de prendre en compte pour la rétrosynthèse. Une méthode très utilisée avec rétention de configuration dans ce cas est la réaction de Tsuji-Trost, qui est une allylation pallado-catalysée de nucléophiles, à partir d'acétates d'allyle chiraux.¹²⁶ Au travers de cette réaction, le produit de départ serait l'acétate de (*R*)-allyle **192** et subirait la π -allylation pallado-catalysée du côté le moins encombré, c'est-à-dire du côté opposé au groupement acétate (Schéma 41). Après départ de l'acétate donnant l'intermédiaire **193**, le malonate étant un nucléophile « mou » peut donc attaquer le carbone le moins encombré sur la face stériquement favorable, du côté opposé au palladium. Le malonate **194** de configuration *R* peut donc être obtenu à la suite d'une double inversion de configuration, qui après décarboxylation, déprotection du groupement TBS et oxydation de l'alcool donne l'aldéhyde **188**. L'acétate d'allyle cyclique **192** peut provenir du β -cétoester **195** par une séquence de réduction et acétylation. La cétone **195** doit tout d'abord être réduite de manière asymétrique pour donner l'alcool secondaire de géométrie *R*, suivie de la réduction de l'ester en alcool primaire. L'alcool primaire devrait réagir préférentiellement à une protection silylée

¹²⁴ C. Tian, X. Lei, Y. Wang, Z. Dong, G. Liu, Y. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6992-6996.

¹²⁵ Thèse de Mehdi Zaghouani, UPMC.

¹²⁶(a) J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tet. Lett.* **1965**, *49*, 4387-4388; (b) B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292-294.

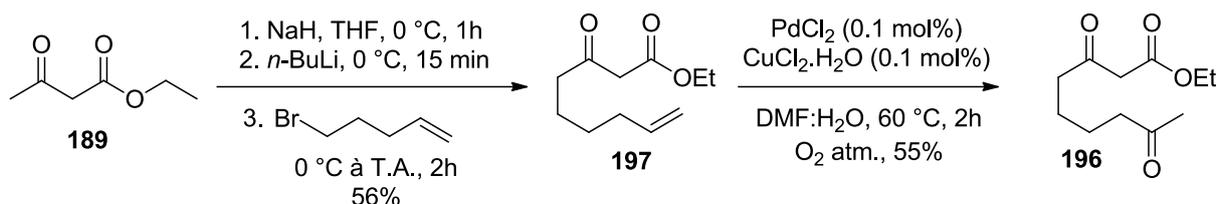
(TBS), puis le deuxième alcool pourrait être acylé pour donner l'acétate d'allyle **192**. Plusieurs solutions pour synthétiser le β -cétoester **195** sont envisageables, à commencer par une condensation de Knoevenagel à partir du dicéto-ester **196**, issu de l'alcène **197** par oxydation de Wacker. L'alcène peut être obtenu par addition nucléophile sur l'acétoacétate d'éthyle **189** avec l'électrophile adéquat. D'un autre côté, une synthèse plus directe pourrait mettre en œuvre une cyclisation de Conia-ène à partir de l'alcyne primaire **198**, qui pourrait lui-même provenir d'une addition nucléophile sur l'acétoacétate d'éthyle **189**. Cette stratégie est légitime de par le faible coût de l'acétoacétate d'éthyle, avec au maximum 9 étapes pouvant favoriser une synthèse à l'échelle multi-gramme de l'énal **188**.

Schéma 41. Étude rétrosynthétique de la synthèse de l'énal **188**

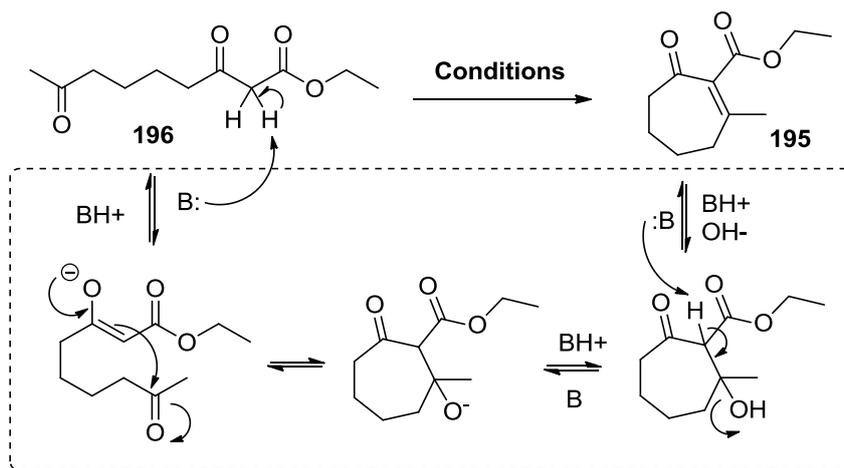
3.2.2. Tentatives de synthèse du cyclo-aldéhyde **188** par la voie A

3.2.2.1. Stratégie de condensation de Knoevenagel

La première étape de cette stratégie est l'addition nucléophile du dianion de l'acétoacétate d'éthyle **189** sur le 5-bromopentène (Schéma 42). Cette réaction fonctionne grâce aux différents pKa des protons de l'acétoacétate d'éthyle **189**. Le premier proton en α des deux groupements carbonylés a un pKa d'environ 10, tandis que le proton du méthyle a un pKa d'environ 20, ce qui permet de déprotoner séquentiellement le proton le plus acide en premier avec NaH (pKa~35), puis d'utiliser le *n*-BuLi (pKa~50). Ainsi, l'alcène **197** a été synthétisé avec un rendement moyen de 56%, puis oxydé par la méthode de Wacker avec 55% de rendement pour donner le dicéto-ester **196**. Ces rendements moyens n'ont pas été optimisés.


Schéma 42. Synthèse de la cétone 196 à partir de l'acétoacétate d'éthyle 189

La condensation de Knoevenagel fut quant à elle plus compliquée. Des essais ont été réalisés dans différentes conditions, notamment en faisant varier la base et les équivalents utilisés, les solvants ainsi que la température. Le problème principal de cette réaction est la fragilité du substrat en condition basique. Pour tous les exemples cités (Tableau 4), des produits de décomposition non identifiés et difficilement séparable par CCM se forment, notamment avec NaH (entrée 1), mais aussi par les méthodes de Fioravanti¹²⁷ se servant d'une quantité catalytique de pipéridine et de proline (entrée 4-6). L'activation de la cétone **196** par un acide de Lewis (TiCl_4) en présence d'un excès de pyridine ne donne pas de meilleurs résultats (entrée 7). Des traces de produit cyclisé **195** ont été tout de même observé en présence d'un excès de K_2CO_3 et de DBU (entrées 2 et 8), sans toutefois pouvoir l'isoler avec un rendement quantifiable. Curieusement, en chauffant à 80°C en présence de K_2CO_3 , le produit de départ **187** est encore décomposé sans observer la moindre trace de produit cyclisé **195** (entrée 3).

Tableau 4. Essais de condensation de Knoevenagel intramoléculaire sur le substrat 196


Entrée	Conditions	Résultats
1	NaH (1.1 éq.), THF, 0°C à t.a.	Produits de décomposition ^a

¹²⁷ S. Fioravanti, L. Pellacani, P. A. Tardella, M. C. Vergari, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1449-1451.

2	K ₂ CO ₃ (10 éq.), DMF, t.a.	Traces 195 (RMN ¹ H)
3	K ₂ CO ₃ (10 éq.), DMF, 80 °C	Produits de décomposition ^a
4	Pipéridine (6 mol%), MS 4Å, CH ₂ Cl ₂ , T.A.	Produits de décomposition ^a
5	Pipéridine (6 mol%), MS 4Å, toluène, 100 °C	Produits de décomposition ^a
6	Proline (0.1 mol%), DMSO, 0 °C à t.a.	Produits de décomposition ^a
7	TiCl ₄ (2 éq.), pyridine (4 éq.), THF 0 °C à t.a.	Produits de décomposition ^a
8	DBU (1.1 éq.), THF, 0 °C à t.a.	Traces 195 (RMN ¹ H)

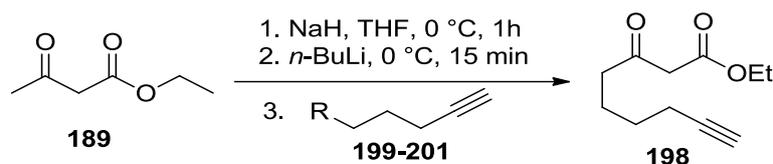
^a Récupération du produit de départ et produits de décomposition non identifiés

Connaissant la valeur du pKa du proton en α des deux groupements carbonyles (environ 10), la déprotonation en cette position doit se faire en premier dans les conditions citées. Cependant, d'autres protons peuvent être sensibles aux bases utilisées, notamment le proton méthylique en α de la cétone (pKa environ 20). La formation de produits de décomposition pourrait dériver du manque de régiosélectivité des bases testées, entraînant des réactions secondaires sur notre substrat de départ **196**.

3.2.1.2. Stratégie de cyclisation *via* Conia-ène

Au vu de la difficulté causée par la condensation de Knoevenagel intramoléculaire, la voie utilisant une cyclisation de type Conia-ène a été investiguée en parallèle. Le début de la synthèse est similaire à la stratégie qui précède puisque qu'il s'agit d'une addition nucléophile du dianion de l'acétoacétate d'éthyle **189** sur un dérivé halogéné à 5 carbones avec un alcyne vrai en bout de chaîne (Tableau 5). En utilisant les mêmes conditions que précédemment, aucune formation de produit **198** n'est observée et le produit de départ **189** est récupéré entièrement (entrée 1). La présence du co-solvant HMPA pour éviter l'agrégation des sels de lithium au sein du milieu réactionnel s'est avérée inefficace (entrée 2). L'influence du groupe partant a ensuite été étudiée, en changeant le brome par un groupement tosylate (**200**) (entrées 3-5). Alors que sans l'ajout d'additif la réaction n'évolue pas, les premières traces d'alcyne **198** ont été synthétisées en présence d'HMPA en fournissant un mélange brut d'environ 1:1:1 **189:200:198** (entrée 4). Encouragés par ce résultat, la présence du co-solvant DMPU (moins toxique que son homologue phosphoré) a été testé mais sans résultat concluant (entrée 5). Ce n'est qu'en présence du dérivé iodé (**201**) synthétisé à partir du pentyn-1-ol¹²⁸ que la réaction procède avec succès, donnant un rendement d'alcyne **198** de 72% (entrée 6).

¹²⁸ A. T. Placzek, J. L. Houghland, R. A. Gibbs, *Org. Lett.* **2012**, *14* (16), 4038-4041.

Tableau 5. Conditions expérimentales pour la synthèse de l'alcyne **198**

Entrée	R	Additif	Résultats
1	Br (199)	-	Pas de réaction
2	Br (199)	HMPA	Pas de réaction
3	TsO (200)	-	Pas de réaction
4	TsO (200)	HMPA	Mélange 1:1:1 (189:200:198)
5	TsO (200)	DMPU	Pas de réaction
6	I (201)	-	72% 198

-: aucun additif ajouté

Ayant l'alcyne **198** en main, il était possible de réaliser la réaction de Conia-ène en s'inspirant des travaux réalisés par Nakamura et Hatakeyama.¹²⁹ La cyclisation de Conia-ène étant bien développée pour la formation de cycles à 5 et 6 chaînons, Nakamura a rapporté l'efficacité du catalyseur $\text{In}(\text{OTf})_3$ pour la formation de cycles de taille moyenne et de macrocycles de 7 à 15 chaînons. Appuyé par des calculs théoriques, le mécanisme postulé pour cette transformation est une double activation par l'indium qui active de manière électrophile la triple liaison sur lequel s'ajoute nucléophiliquement l'énolate d'indium à partir de l'intermédiaire **202** (Schéma 43). Il s'en suit la formation de l'alcène exocyclique **203**, qui s'isomérisise *in situ* pour donner les deux isomères d'alcène endocycliques **195** et **204**. La reproduction des expériences de l'équipe de Nakamura nous a bien donné la formation des cycles à 7 chaînons **195** et **204** séparables avec des rendements de 43 et 32% respectivement, comparable à leurs résultats. Cette réaction a tout de même été tentée par chauffage au micro-onde (1h à 120 °C), donnant un rendement et une proportion en isomères **195** et **204** identiques.

¹²⁹ (a) H. Tsuji, K.-I. Yamagata, Y. Itoh, K. Endo, M. Nakamura, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8060-8062; (b) K. Takahashi, M. Midori, K. Kawano, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6244-6246; (c) Y. Itoh, H. Tsuji, K.-I. Yamagata, K. Endo, I. Tanaka, M. Nakamura, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17161-17167.

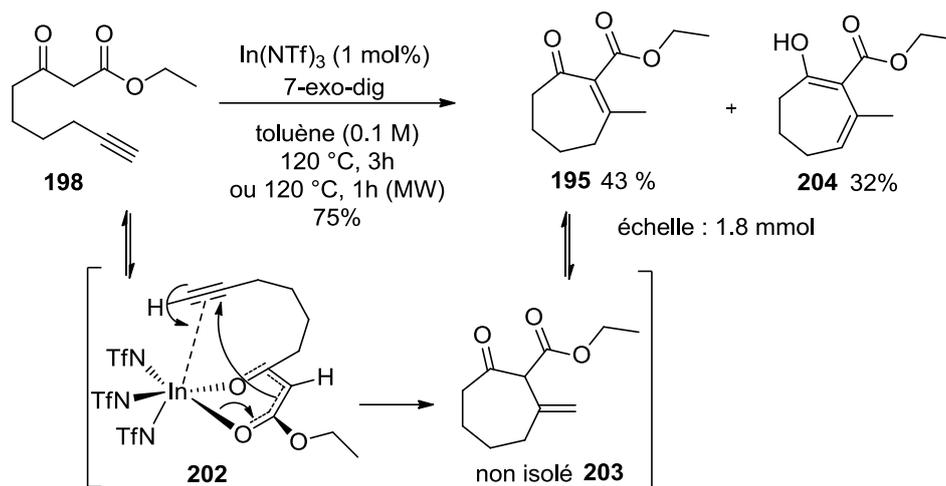


Schéma 43. Réaction de Conia-ène sur l'alcyne 198

3.2.1.3. Essais de réduction asymétrique de la cétone cyclique 195

Malgré le rendement moyen, l'accès original à ce dérivé cyclisé **195** cher à notre synthèse, selon une élégante méthode de la littérature, a tout de même permis de faire quelques essais sur l'étape suivante, à savoir la réduction asymétrique de la cétone. La réduction de Corey-Bakshi-Shibata est une réduction de cétones énantiosélective (**205**) en alcool (**206**) utilisant du borane en présence d'un catalyseur chiral oxazaborolidine (catalyseur CBS (**207**), Schéma 44). Le groupement R est généralement un méthyle, mais peut aussi être un hydrogène ou encore un groupement alkyle plus encombré pour augmenter la sélectivité de la réaction.¹³⁰

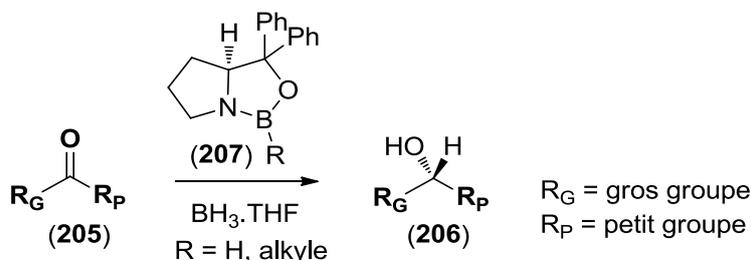


Schéma 44. Réaction de Corey-Bakshi-Shibata

Comme cité précédemment, le mécanisme communément proposé fait intervenir le catalyseur CBS (**207**) qui est activé par BH_3 , augmentant le caractère acide de Lewis de l'atome de bore endocyclique, et qui confère au complexe **208** une réactivité de donneur d'hydrure (Schéma 45). Le bore endocyclique peut donc se coordonner à l'atome d'oxygène de la cétone **205** en se liant au doublet le moins encombré stériquement (R_P). Cet état de transition **209** minimise les

¹³⁰ (a) A. Hirao, S. Istuno, S. Nakahama, N. Yamazaki, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1981**, 7, 315; (b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551-5553; (c) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7925-7926.

interactions stériques entre le groupement R du catalyseur et la cétone **205** (le gros groupement, R_G , est dirigé vers l'extérieur), et aligne le carbonyle et le borane coordonné, générant un transfert d'hydruire avec une sélectivité faciale et donnant l'intermédiaire **210**. Deux voies de régénération du catalyseur peuvent être envisagées (voie 1 donnant directement l'alcoolate **211** et voie 2, passant par l'intermédiaire à 6 chaînons **212**), et enfin l'alcool **206** est généré après un traitement acide.

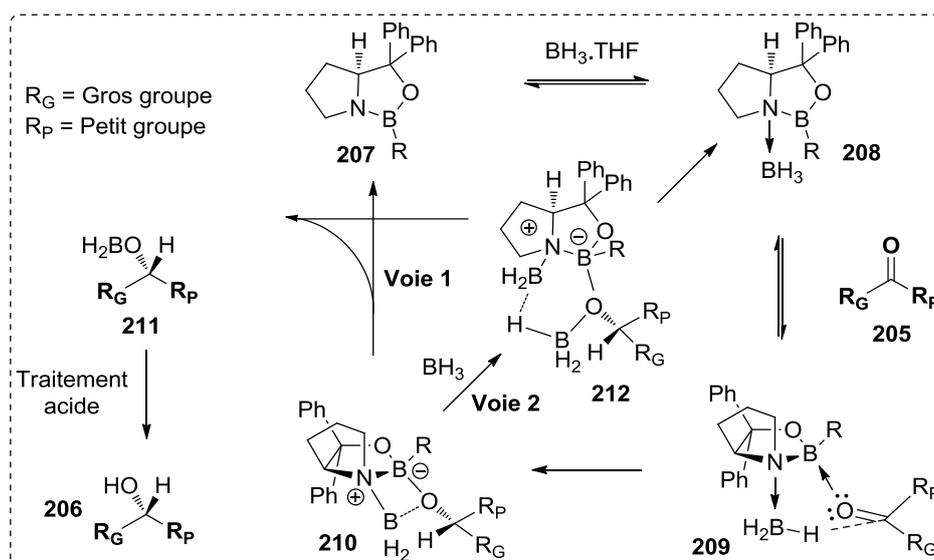
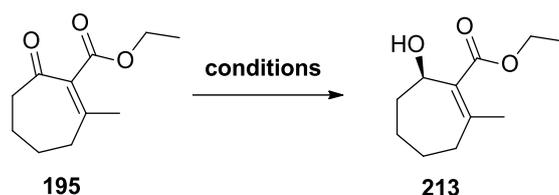


Schéma 45. Mécanisme proposé de la réaction de Corey-Bakshi-Shibata

La réduction de Corey-Bakshi-Shibata a donc été testée sur notre substrat **195** dans différentes conditions (Tableau 6). Alors que la cétone **195** ne réagit pas à basse température (entrée 1), la réaction évolue à -10 °C et le produit de départ **195** est consommé en 2h, donnant un rendement en alcool **213** faible de 32% et un excès énantiomérique également faible de 33% mesuré par GC sur colonne chirale de type CP-chirasil-Dex-CB (entrée 2). L'explication du rendement provient de la forte réactivité du catalyseur **207** sur le substrat **195**, donnant un grand nombre de produits secondaires. L'augmentation de la température à 25 °C favorise d'autant plus la formation de produits secondaires d'où le rendement encore plus faible, et diminue également l'excès énantiomérique (entrée 3). Deux réductions par des micro-organismes ont été testées, à savoir *E. coli* et *S. cerevisiae*, mais sont malheureusement restées inertes vis-à-vis de notre substrat **195** (entrée 4 et 5).

Tableau 6. Essais de réduction asymétrique de la cétone **195**

Entrée	Réactifs	Conditions	Rendement (213)	e.e. ^c
1	<i>S</i> -2-Methyl-CBS (10 mol%), BH ₃ .THF (1 éq.)	THF, -78 °C	-	-
2	<i>S</i> -2-Methyl-CBS (10 mol%), BH ₃ .THF (1 éq.)	THF, -10 à 0 °C, 2h	32%	33%
3	<i>S</i> -2-Methyl-CBS (10 mol%), BH ₃ .THF (1 éq.)	THF, 25 °C, 25 min	22%	8%
4	<i>E. coli</i> ^a	2 j, 27 °C ^a	-	-
5	<i>S. cerevisiae</i> ^b	2 j, 27 °C ^a	-	-

^a Ensemencement en milieu LB – agitation 160 rpm pendant 24h, centrifugation, élimination surnageant, ajout de tampon phosphate 7,2, puis ajout du substrat.

^b Ensemencement en milieu YMS (yeast malt soybean) – conditions identiques à *E. coli*.

^c Les excès énantiomériques ont été calculés par analyse en chromatographie en phase gazeuse avec une colonne de type CP-chirasil-Dex-CB 25mm-0.32mm-25µm; gaz vecteur Helium : 15 psi – Injecteur, détecteur : 250 °C – Range 12 - Gradient colonne 100°C pendant 7 min puis 5°C par min.

Les faibles rendements et excès énantiomériques n'ont pas empêché de continuer la synthèse puisque la cyclohepténone **195** peut tout de même être réduite avec un rendement quantitatif dans les conditions de Luche (Schéma 46).¹³¹ La réduction au DIBAL de l'ester **214** fournit le diol **215** désiré (observé en RMN ¹H), mais avec impossibilité de le purifier correctement. Les nombreuses impuretés présentes avec l'ester **214** sont une explication plausible de l'échec de la protection TBS de l'alcool primaire en **216** qui suit, où uniquement de la dégradation a été observée. Dans ce contexte, et du fait que plusieurs voies de synthèses sont testées en parallèle, la voie A a été rapidement abandonnée, ce qui explique le nombre restreint de tentatives de réductions de la cétone de manière asymétrique.

¹³¹ (a) J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227; (b) A. L. Gemal, J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.

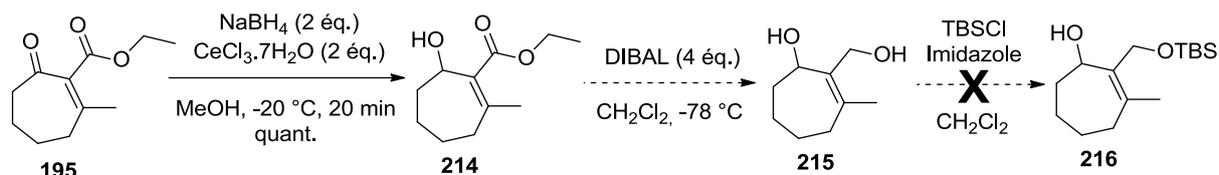


Schéma 46. Echec de la synthèse du diol 215

3.3. Voie B : étude rétrosynthétique vers le vinyl cyclo-alcène 187

3.3.1. Stratégie de synthèse

En parallèle de la voie A, une autre stratégie a été envisagée pour accéder au motif vinylcycloalcène **187** (Schéma 40, page 65). Gardant à l'esprit le défi du carbone asymétrique, un réarrangement d'Ireland-Claisen ou une réaction de Tsuji-Trost avec un malonate suivie d'une décarboxylation semblaient être tout à fait adaptés, à partir de l'acétate allylique cyclique **217** pour conserver la stéréochimie initiale. L'ényne **218** pourrait se réarranger en l'acétate allylique cyclique **217** au travers d'une métathèse d'ényne cyclisante. L'accès à cette ényne **218** pourrait provenir d'une addition d'acétylure énantiosélective sur l'oct-7-èn-2-one **219** puis d'une protection par un groupement acyle. La cétone **221** peut elle-même être issue du 4-penténal **190** au travers d'une réaction de Wittig suivie d'une réduction-1,4 de l'énone intermédiaire **220** (voir Schéma 48, page 75). L'intermédiaire ényne **218** a été privilégié car il est le précurseur direct de l'acétate allylique cyclique **217**. Cependant nous verrons par la suite que d'autres énynes comme **221** et **222** ont été synthétisées pour étudier la réaction de métathèse d'ényne cyclisante. Cette voie B est très intéressante puisqu'elle apparaît plus convergente que la précédente, avec la possibilité d'éviter l'utilisation de groupements protecteurs (Schéma 47).

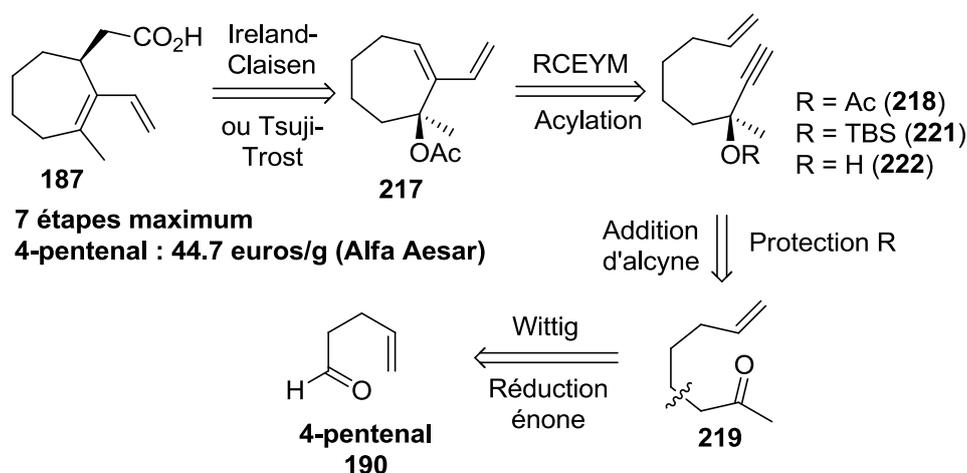


Schéma 47. Etude rétrosynthétique vers le diène 187 par la voie B

3.3.2. Synthèse du fragment vinylocaloalcène 187

3.3.2.1. Synthèse des énynes 218, 221 et 222

Pour accéder à aux énynes **218**, **221** et **222**, la stratégie envisagée était de passer dans un premier temps par l'oct-7-èn-2-one **219**. L'équipe de Zhou a récemment publié une méthodologie de synthèse très judicieuse de cette cétone **221** et de motifs similaires par l'intermédiaire d'une réaction de Wittig économique en atomes, en tandem avec une réduction-1,4 d'énone.¹³² La particularité de cette méthodologie est qu'elle utilise l'oxyde de triphénylphosphine **223** formé au cours de la réaction de Wittig comme catalyseur/co-catalyseur de la réaction suivante, à savoir la réduction-1,4 de l'énone **220** (Schéma 48). En effet, il a été rapporté que les bases de Lewis HMPA et Ph₃PO catalysent la réduction de cétones α,β-insaturées en présence de trichlorosilane.¹³³ Ainsi, le 4-penténal **190** réagit en quantité stoechiométrique avec le phosphorane **224** dans le dichloroéthane à 50 °C pendant une nuit, formant l'énone **220** et un équivalent d'oxyde de triphénylphosphine après passage par un intermédiaire oxaphosphétane **225**. En ajoutant deux équivalents de trichlorosilane à 0 °C, ce dernier va alors réagir avec le Ph₃PO (**223**) généré *in situ* et se complexer à l'énone **220** dans un état de transition cyclique à 6 chaînons **226**. Ainsi, après traitement en milieu basique de l'intermédiaire **227**, l'oct-7-èn-2-one **219** est obtenue avec un très bon rendement de 80%.

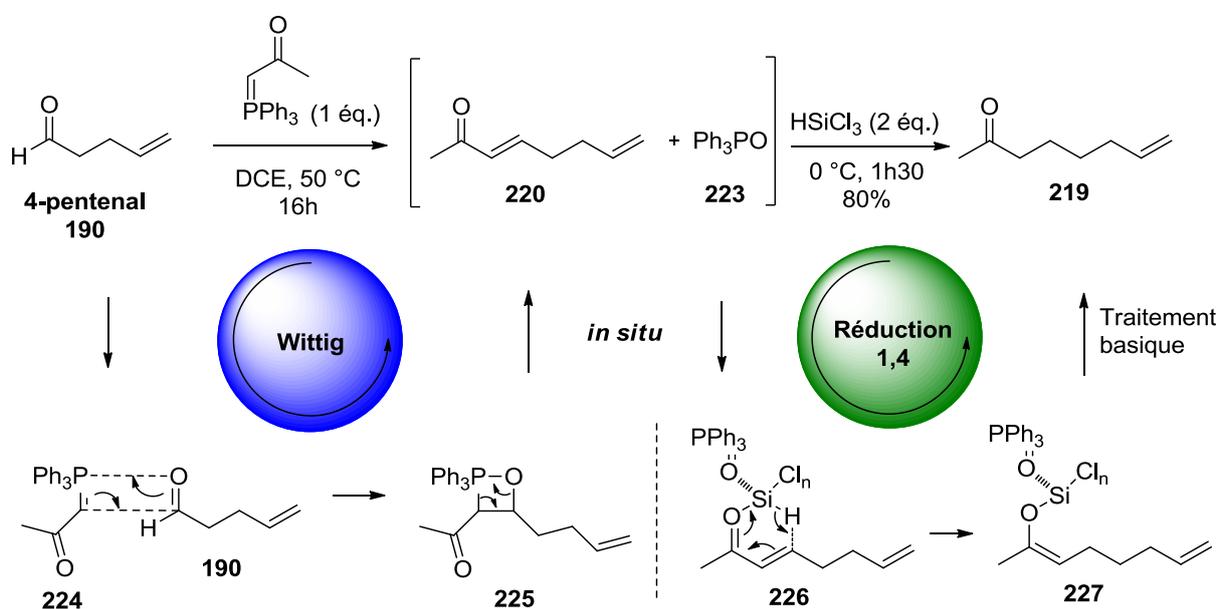


Schéma 48. Formation de l'énone **219** par une réaction tandem Wittig-réduction-1,4

¹³² J.-J. Cao, F. Zhou, J. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4976-4980.

¹³³ M. Sugiura, N. Sato, S. Kotani, M. Nakajima, *Chem. Comm.* **2008**, 4309-4311.

Souhaitant valider la stratégie postulée en voie B, il était primordial d'accéder rapidement aux énynes **218**, **221** et **222**, pour tester à la fois la réaction de métathèse d'ényne cyclisante et le réarrangement d'Ireland-Claisen. Connaissant la capacité des fonctions alcools (pour **222**) et acétates (pour **218**) à piéger les catalyseurs au ruthénium et donc à perturber le bon fonctionnement des réactions de métathèse,¹³⁴ trois substrats de type ényne substitués en position propargylique par les groupements -OH (**222**), -OTBS (**221**) et -OAc (**218**) ont été synthétisés en parallèle pour maximiser les chances de succès (Schéma 49). L'addition de l'acétylure de sodium commercial sur l'oct-7-èn-2-one **219** fournit l'alcool propargylique **222** avec 89% de rendement après neutralisation aqueuse par NH₄Cl. Etant dans des conditions favorables à une substitution nucléophile (THF), neutraliser l'alcoolate de sodium formé par ajout de TBSOTf ou de Ac₂O a fourni les deux autres substrats **218** et **221** *in situ* avec des très bons rendements. Il est à noter que la voie énantioselective est mise de côté ici.

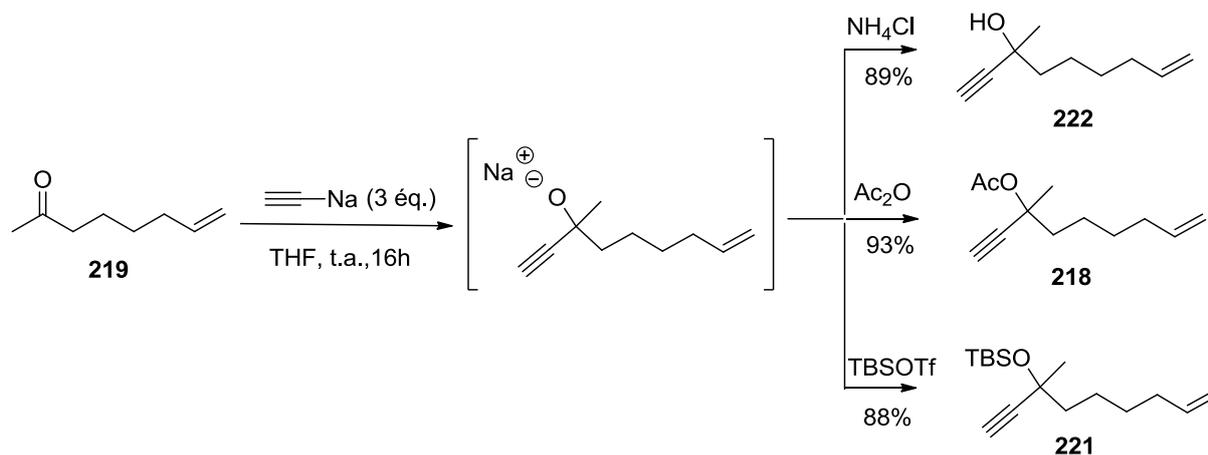


Schéma 49. Addition d'acétylure et synthèses des énynes **218**, **221**, **222**

3.3.2.2. Métathèse d'ényne cyclisante

La métathèse d'ényne cyclisante est un réarrangement intramoléculaire d'ényne fournissant, par le biais d'un catalyseur comprenant un métal de transition fonctionnalisé par un alkyldène, des diènes *endo* et/ou *exo* cycliques. La première réaction de métathèse d'ényne a été découverte par Katz en 1985, utilisant un catalyseur au tungstène.¹³⁵ Alors que Mori rapportait quelques années plus tard l'utilisation d'un catalyseur au chrome pour effectuer des métathèses d'ényne cyclisantes,¹³⁶ les découvertes des premiers catalyseurs au ruthénium par Grubbs et les

¹³⁴ A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136.

¹³⁵ T. J. Katz, T. M. Sivavec, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107* (3), 737-738.

¹³⁶ S. Watanuki, N. Ochifuji, M. Mori, *Organometallics* **1995**, *14*, 5062-5067.

génération qui suivirent ont délibérément propulsé ces entités chimiques comme les catalyseurs de choix pour toutes les réactions de métathèse. Aujourd'hui, on connaît tous les catalyseurs de Schrock (**228**),¹³⁷ et surtout les catalyseurs Grubbs de première **GI**¹³⁸ et deuxième génération **GII**,¹³⁹ qui diffèrent par la présence d'un NHC-carbène sur le métal central, conférant au **GII** une stabilité thermique supérieure ainsi qu'une grande tolérance vis-à-vis de groupements fonctionnels. Le catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de seconde génération **HGII** est également très utilisé, et montre une stabilité thermique encore plus importante que son prédécesseur **GII** (Schéma 50).¹⁴⁰

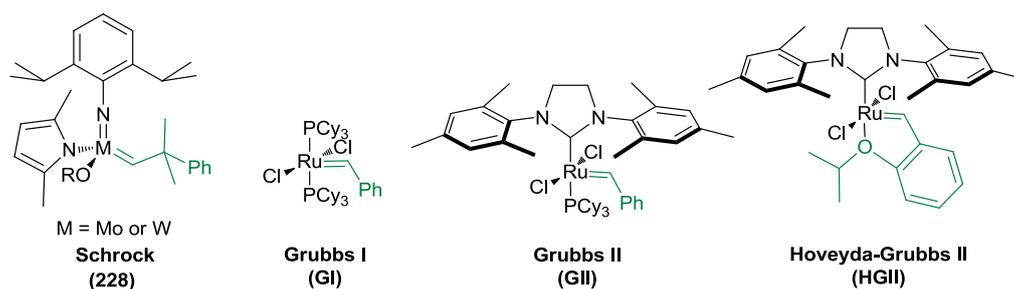


Schéma 50. Les catalyseurs classiques utilisés dans les réactions de métathèse

L'exactitude du mécanisme de la métathèse d'ényne cyclisante, basé sur le mécanisme de Chauvin,¹⁴¹ est encore controversée puisque deux voies mécanistiques sont envisageables. En premier lieu, le catalyseur peut engendrer une cycloaddition sur l'alcène (voie a dite « yne-d'abord ») ou sur l'alcyne (voie b dite « ène-d'abord », Schéma 51). Dans les deux cas, le ruthénacyclobutane formé induit une cyclo-élimination, liant le catalyseur au substrat sous la forme d'un carbène de ruthénium. Ce dernier réagit de façon intramoléculaire avec soit la triple liaison (**voie a**), soit la double liaison (**voie b**), donnant le carbène vinylique, qui réagit avec un autre substrat présent dans le milieu pour donner le diène cyclisé par transfert de méthylène, bouclant ainsi le cycle catalytique. La régiosélectivité de l'insertion du catalyseur sur le substrat détermine la structure du cycle formé, à savoir *endo* (n+1) si le carbène de ruthénium formé est terminal ou *exo* (n) s'il est interne. Ce type de réaction est souvent réalisé dans des milieux dilués pour favoriser la cyclisation en compétition avec les métathèses d'énynes ou d'alcènes croisées formant des dimères. Ainsi, la disponibilité du méthylène est l'étape cinétiquement

¹³⁷ R. R. Schrock, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19* (11), 342.

¹³⁸ P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34* (18), 2039-2041.

¹³⁹ M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1* (6), 953-956.

¹⁴⁰ S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (34), 8168-8179.

¹⁴¹ J.-L. Hérisson, Y. Chauvin, *Macromol. Chem.* **1971**, *141*, 161.

déterminante. L'équipe de Mori a proposé une méthode de métathèse d'ényne cyclisante sous atmosphère d'éthylène, améliorant ainsi la régénération du catalyseur.¹⁴²

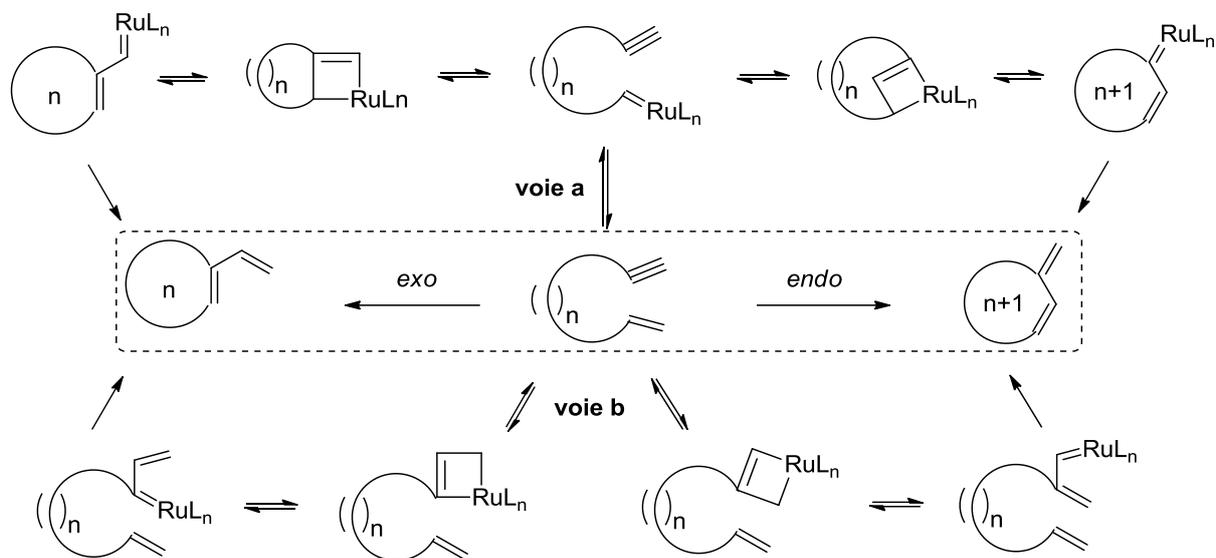


Schéma 51. Mécanismes proposés pour la métathèse d'ényne cyclisante

3.3.2.3. Application de la métathèse d'ényne cyclisante à nos substrats

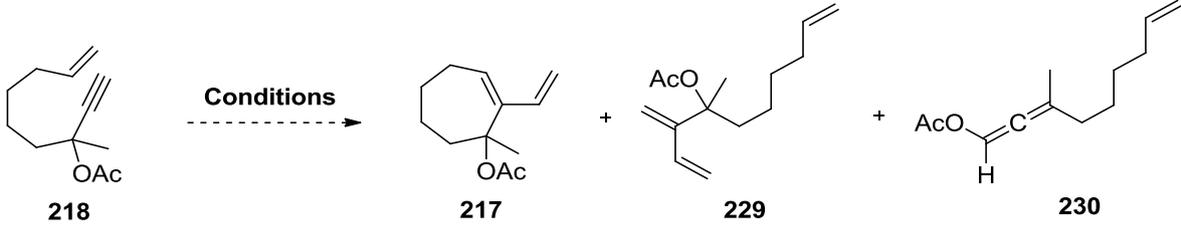
Les premiers essais de métathèse d'ényne cyclisante ont été réalisés sur le substrat acylé **218**, précurseur direct pour le réarrangement d'Ireland-Claisen qui suit. Les résultats, rassemblés dans le Tableau 7, montrent l'inefficacité des catalyseurs classiques **GI**, **GII** et **HGII** face à ce substrat encombré en position propargylique. En effet, le **GI** décompose le produit de départ **218** en un mélange complexe à 80 °C (entrée 1), et ne réagit pas à température ambiante en présence d'éthylène (entrée 2).

Le groupement acétate, pouvant séquestrer le catalyseur par formation de chélates stables, peut être soumis aux conditions développées par Fürstner pour éviter ce genre de chélation par l'ajout d'acides de Lewis faibles comme Ti(OiPr₄).¹³⁴ Néanmoins, l'ajout de Ti(OiPr₄) (30 mol%) à 40 °C n'a pas amélioré les résultats (entrée 3). Le catalyseur **GII** ne s'est pas montré beaucoup plus efficace dans des conditions classiques à température ambiante, 40 et 80 °C (entrées 5, 6 et 8). Le changement de solvant pour du THF, ainsi que la dilution élevée du milieu réactionnel d'influence pas la réactivité (entrées 7 et 8). C'est seulement en présence d'éthylène que les premiers produits issus du substrat **218** sont apparus. Malheureusement, la présence d'éthylène à température ambiante favorise la formation du diène linéaire **229**, et n'induit aucune cyclisation ultérieure même en milieu dilué (entrées 9 et 10). Le catalyseur **HGII** ne

¹⁴² M. Mori, N. Sakakibaran A. Kinoshita, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6082-6083.

réagit pas à température ambiante et à 40 °C, même sous atmosphère d'éthylène (entrées 11 et 12). Une expérience utilisant le PtCl₂ a montré la formation de l'allène **230** correspondant (entrée 13) selon une réactivité déjà connue.¹⁴³

Tableau 7. Conditions testées pour la métathèse d'ényne cyclisante du substrat acylé **218**



The reaction scheme shows substrate **218** (a cycloheptane ring with an acetoxy group and an enyne side chain) reacting under various conditions to yield three products: **217** (a diene with an acetoxy group), **229** (a diene with an acetoxy group and a methyl group), and **230** (an allene with an acetoxy group).

Entrée	Catalyseur ^a	Atm	Solvant ^b	T, Temps	Résultats ^c
1	GI	Ar	toluène	80 °C, 48h	Décomposition
2	GI	CH ₂ =CH ₂	CH ₂ Cl ₂	T. A., 6j	-
3	GI , Ti(OiPr) ₄	Ar	CH ₂ Cl ₂	40 °C, 48h	-
4	GII	Ar	CH ₂ Cl ₂	40 °C, 48h	-
5	GII	Ar	toluène	T. A., 2j	-
6	GII	Ar	toluène	80 °C, 24h	Décomposition
7	GII	Ar	THF	T.A., 24h	-
8	GII	Ar	CH ₂ Cl ₂ (0.002M)	40 °C, 24h	-
9	GII	CH ₂ =CH ₂	toluène	T.A., 48h	49% 229
10	GII	CH ₂ =CH ₂	CH ₂ Cl ₂ (0.03M)	T. A., 48h	1 (218):0.9 (229)
11	HGII	Ar	toluène	T.A., 48h	-
12	HGII	CH ₂ =CH ₂	CH ₂ Cl ₂	40 °C, 6j	-
13	PtCl ₂	Ar	toluène	T.A., 3h	46% 230

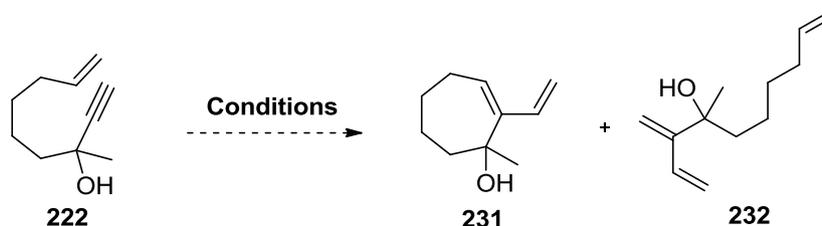
^a Pour chaque expérience, 10 mol% de catalyseur ont été utilisées ; ^b Sauf exceptions précisées, les réactions sont diluées à 0.1 M ; ^c - : pas de réaction, le produit de départ est récupéré.

Forcés de constater la difficulté de cette réaction sur le substrat acylé **218**, l'expérience a été renouvelée sur le substrat contenant la fonction hydroxyle **222** (Tableau 8). Encore une fois, l'utilisation des catalyseurs classiques s'est montrée impuissante et nous n'avons pas réussi à former le diène **231**. Le catalyseur **GI** à température ambiante et à 40 °C n'a prouvé aucune

¹⁴³ S. Montserrat, I. Alonso, F. Lopez, J. L. Mascarenas, A. Lledos, G. Ujaque, *Dalton Trans.* **2011**, 40 (42), 11095-11105.

réactivité (entrée 1), ainsi que le catalyseur **HGI** à 40 °C avec ou sans éthylène (entrées 4 et 5). A 80 °C, le catalyseur **GII** décompose le produit de départ en un mélange de produits non identifiables, alors qu'en présence d'éthylène à température ambiante on observe la formation rapide du diène acyclique **232** sans cyclisation (entrée 2).

Tableau 8. Conditions testées pour la métathèse d'ényne cyclisante du substrat hydroxylé 222

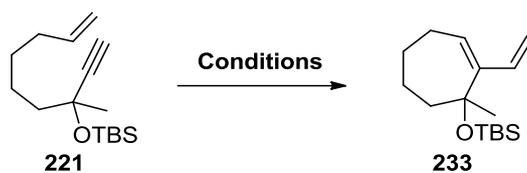


Entrée	Catalyseur ^a	Atm.	Solvant ^b	T, Temps	Résultats ^c
1	GI	Ar	CH ₂ Cl ₂	t.a. à 40°C, 48h	-
2	GII	CH ₂ =CH ₂	toluène	t.a., 2h30	25% 232
3	GII	Ar	toluène	80 °C, 24h	Décompositio n
4	HGI	Ar	CH ₂ Cl ₂	40 °C, 48h	-
5	HGI	CH ₂ =CH ₂	CH ₂ Cl ₂	40 °C, 48h	-

^a Pour chaque expérience 10 mol% de catalyseur ont été utilisées ; ^b Sauf exceptions précisées, les réactions sont diluées à 0.1 M ; ^c -: pas de réaction, le produit de départ est récupéré.

Convaincus de la faible probabilité de succès pour ce substrat, pour des raisons de stabilité, de volatilité et du possible empoisonnement par protonation du catalyseur, les essais se sont rapidement orientés sur le substrat silylé **221** (Tableau 9). Alors que **GI** décompose en un mélange complexe notre produit de départ, c'est le catalyseur **GII** qui nous a donné le premier résultat positif. En effet, la formation du produit strictement *exo*-cyclique **233** a été observé pour la première fois avec un mélange de 9:1 en faveur du produit de départ au bout de 2h dans le toluène à 80°C sous atmosphère d'argon (entrée 4). L'éthylène n'ayant aucun effet sur la réaction (entrée 3 et 6), un premier rendement de 33% du produit désiré a pu être obtenu à 80 °C pendant 24h en milieu très dilué (0.005M) (entrée 4). Après optimisation, c'est-à-dire augmentation de la charge catalytique de 10 à 20 mol% et diminution de la dilution (0.03M), un rendement maximal de 36% du produit **233** a été obtenu (entrée 5).

Tableau 9. Conditions testées pour la métathèse d'ényne cyclisante du substrat silylé 221



Entrée e	Catalyseur ^a	Atm	Solvant ^b	T°, Temps	Résultats ^c
1	GI	CH ₂ =CH 2	CH ₂ Cl ₂	40°C, 4h	Mélange complexe
2	GII	CH ₂ =CH 2	CH ₂ Cl ₂	40 °C, 24h	-
3	GII	Ar	toluène	80 °C, 2h	9 (221):1(233)
4	GII	Ar	toluène (0.005M)	80 °C, 24h	33% 233
5	GII (20 mol%)	Ar	toluène (0.03M)	40 °C, 48h	36% 233
6	HGII	CH ₂ =CH 2	CH ₂ Cl ₂	40 °C, 48h	-

^a Pour chaque expérience 10 mol% de catalyseur ont été utilisées (sauf pour l'entrée 5) ; ^b Sauf exceptions précisées, les réactions sont diluées à 0.1 M ; ^c -: pas de réaction, le produit de départ est récupéré.

3.3.2.4. Optimisation de la réaction de métathèse d'ényne cyclisante

Satisfaits des premiers milligrammes de produits cyclisés **233** en main, il fallait trouver une solution quant au faible rendement de cette réaction. En effet, cette métathèse étant la troisième étape de la synthèse totale, il était indispensable d'optimiser son rendement pour pouvoir l'appliquer à l'échelle minimale du gramme. Les difficultés rencontrées pour la formation du diène cyclique ont mis en évidence le problème de l'encombrement stérique de l'alcyne propargylique. Dans la littérature, seulement deux publications font références à ce problème. L'équipe de Diver, au travers d'une étude mécanistique sur la métathèse d'ényne intermoléculaire, a montré que l'encombrement stérique en position propargylique accélère les taux réactionnels pour les métathèses croisées.¹⁴⁴ Paradoxalement, Grimaud a évoqué l'importance de l'encombrement stérique en position propargylique lors de l'étude de la synthèse de la paulitin.¹⁴⁵ Dans notre cas, l'encombrement stérique semble empêcher le bon

¹⁴⁴ B. R. Galan, A. J. Giessert, J. B. Keister, S. T. Diver, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (16), 5762-5763.

¹⁴⁵ E. Vedrenne, F. Royer, J. Oble, L. El Kaïm, L. Grimaud, *Synlett* **2005**, *15*, 2379-2381.

fonctionnement de la réaction, et c'est pour cela que nous avons décidé de comparer l'activité de douze autres catalyseurs, susceptibles d'améliorer le rendement (Schéma 52). Les catalyseurs **C1** (catalyseur de Zhan 1-B),¹⁴⁶ **C2** et **C3** sont composés d'un carbène NHC substitué par des groupements mesityles, comme les catalyseurs de **GII** et **HGII**. Ils diffèrent uniquement par leurs groupes fonctionnels sur le benzylidène, à savoir une sulfonamine en *méta* pour **C1**, un trifluorométhamide pour **C3**, ainsi qu'une fonction indénylidène pour **C2**.

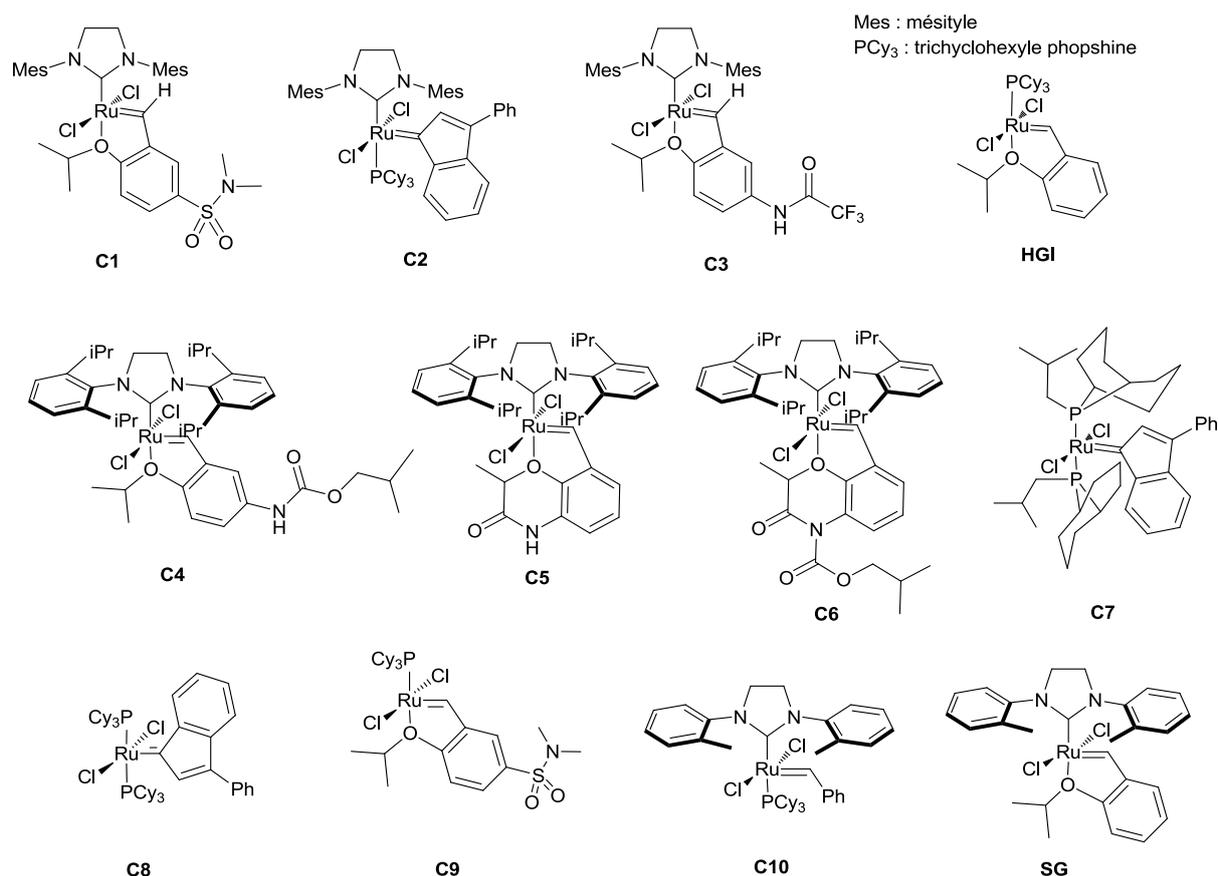


Schéma 52. Liste des catalyseurs testés pour l'optimisation de la métathèse d'ényne cyclisante

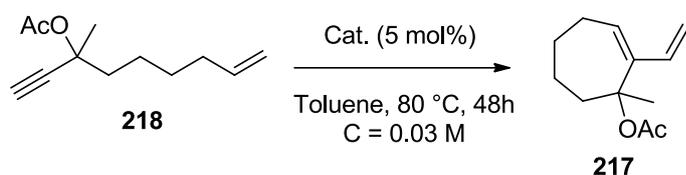
Le catalyseur d'Hoveyda-Grubbs I (**HGI**), moins courant que son homologue de seconde génération a également été testé, ainsi que des catalyseurs ayant des fonctions bis-*ortho*-isopropyles sur le phényle du carbène NHC (**C4**, **C5** et **C6**). Quelques catalyseurs plutôt exotiques ont également été utilisés comme **C7** fonctionnalisé par des cyclooctanes, **C8** qui ressemble à **GI** mais avec un groupement indénylidène, et l'homologue sulfonamide de **HGI**, à **C9** (catalyseur de Zhan 1-C).¹⁴⁶ Enfin, des catalyseurs très ressemblant à **GII** et **HGII** ont pour

¹⁴⁶ Patents CN1907992A, US 2007/0043180, PCT WO 2007/003135 A1

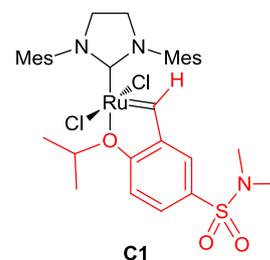
seule différence un groupement *ortho*-tolyl sur le carbène NHC, **C10** et **SG**, ce dernier étant le catalyseur de Stewart-Grubbs.^{147,148}

Tous ces catalyseurs ont été testés tout d'abord dans les conditions préalablement trouvés sur l'ényne acétylé **218** (Tableau 10). Après 48h dans le toluène à 80 °C, de nombreux catalyseurs ne montrent aucune réactivité envers notre substrat **218**, à l'exception de trois touches potentielles avec **C1** (entrée 8), **SG** (entrée 11) et **C10** (entrée 12), donnant respectivement 5, 10 et 7% de conversion (RMN ¹H).

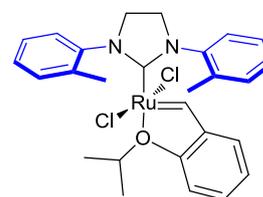
Tableau 10. Test des catalyseurs sur le dérivé acétylé **218**



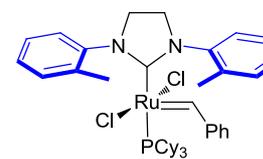
Entrée	Catalyseur	Conversion ^a
1	HGI	-
2	C4	-
3	C3	-
4	C5	-
5	C6	-
6	C8	-
7	C9	-
8	C1	5%
9	C2	-
10	C7	-
11	SG	10%
12	C10	7%



C1



SG



C10

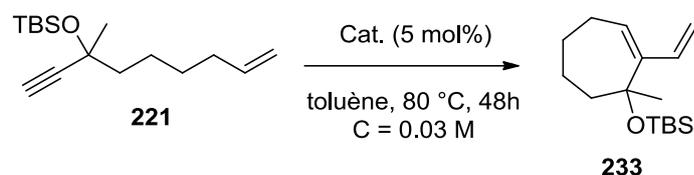
^a Conversion basée sur l'intégration des protons en RMN ¹H
 - : pas de réaction, le produit de départ est récupéré.

¹⁴⁷ Catalyseurs **HGI**, **C10** et **SG**: source Sigma-Aldrich; catalyseurs **C3**, **C4**, **C5**, **C6**: source Oméga cat system ; catalyseurs **C1**, **C2**, **C7**, **C8**, **C9**: source Strem.

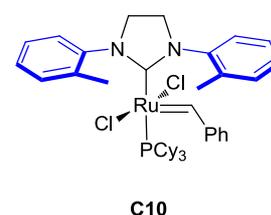
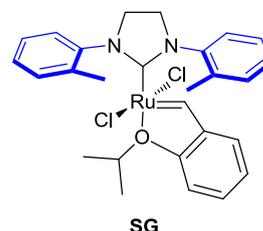
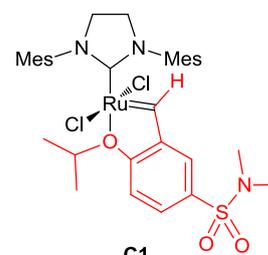
¹⁴⁸ Publication en référence au catalyseur de Stewart-Grubbs **SG** : I. C. Stewart, T. Ung, A. A. Pletnev, J. M. Berlin, R. H. Grubbs, Y. Schrodi, *Org. Lett.* **2007**, 9 (8), 1589-1592.

Connaissant la meilleure réactivité du dérivé silylé **121** au vu des essais précédents, il a ensuite été testé dans les mêmes conditions avec les mêmes catalyseurs. Comme initialement, les résultats sont meilleurs pour le dérivé silylé **121**. Alors que les catalyseurs **C4**, **C3**, **C5** et **C1** forment le produit désiré **233** avec des rendements très faibles (entrées 2, 3, 4 et 8), les catalyseurs **SG** et **C10** montrent une conversion intéressante de 38% (entrées 11 et 12, Tableau 11) comparable aux résultats obtenus avec **GII** (Tableau 9).

Tableau 11. Test des catalyseurs sur le dérivé silylé **221**



Entrée	Catalyseur	Conversion ^a
1	HGI	-
2	C4	3%
3	C3	3%
4	C5	2%
5	C6	-
6	C8	-
7	C9	-
8	C1	4%
9	C2	-
10	C7	-
11	SG	38%
12	C10	38%

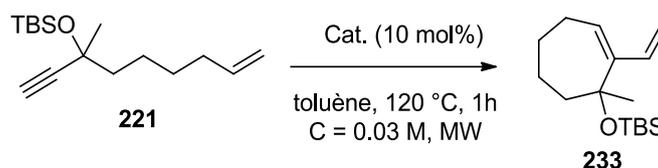


^a Conversion basé sur l'intégration des protons en RMN
 - : pas de réaction, le produit de départ est récupéré.

Grâce à ce criblage de catalyseurs, nous avons sélectionné ceux qui pouvaient être utilisés pour des optimisations ultérieures. En effet, la conversion étant de 38% reste toujours à améliorer. Il est bien connu dans la littérature que les rendements associés aux réactions de métathèses sont très influencés par l'efficacité du chauffage. Pour résoudre ce problème, le chauffage aux

micro-ondes est souvent utilisé,¹⁴⁹ et il s'est révélé très efficace dans notre cas. Après optimisation des conditions, c'est-à-dire en présence de 10 mol% de catalyseur pendant 1h à 120 °C, le diène cyclisé **233** a été obtenu avec 79 et 88% de rendements avec les deux catalyseurs **C10** et **SG** respectivement (entrées 2 et 3, Tableau 12). Comme dans le cas précédent, le catalyseur **C1** donne un rendement inférieur de 17% (entrée 1). L'intérêt particulier de cette optimisation est qu'il était possible de comparer la réactivité de nos deux catalyseurs efficaces avec ceux utilisés en temps normal (**GII** et **HGII**). Il est bien clair, en comparant les entrées 2 et 3 ainsi que les entrées 3 et 5, que la présence du groupement *ortho*-tolyle sur le carbène NHC influence directement l'avancement de la réaction. Le catalyseur **C10** a eu un rendement 6 fois supérieur à son homologue **GII**, alors que le **SG** est presque 4 fois plus efficace que **HGII**. L'efficacité de chauffage au micro-onde est également importante puisqu'à conditions égales dans un tube scellé, le rendement n'excède pas 50% (entrée 6).

Tableau 12. Optimisation de la métathèse d'ényne cyclisante par chauffage au micro-onde



Entrée	Catalyseur	Conv. (%) ^a	Rendement (%)
1	C1	28	17
2	C10	93	79
3	SG	92	88
4	GII	33	13
5	HGII	24	24
6	SG (tube scellé)	-	48

L'impressionnante suprématie de ces catalyseurs **SG** et **C10** peut facilement s'expliquer avec un modèle stérique (Schéma 53). En effet, la fonction *ortho*-tolyle sur le carbène NHC est stériquement moins encombrée dans les intermédiaires ruthénocyclobutane **A'** et **B'** que leurs homologues mesytilés **A''** et **B''**. La formation du ruthénocyclobutane **A'** ou **B'** en est donc clairement affectée, ce qui pourrait expliquer la difficulté de faire réagir l'ényne encombrée

¹⁴⁹ (a) M. Nüchter, U. Müller, B. Ondruschka, A. Tied, W. Lautenschläger, *Chem. Eng. Technol.* **2003**, *26*, 1207–1216 ; (b) A. de la Hoz, A. Loupy, Eds. *Microwaves in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2012** ; (c) Y. Coquerel, J. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *7*, 1125-1132.

avec les catalyseurs classiques (**GI**, **GII**, **HGII**). Selon Grubbs, les fonctions *o*-tolyles s'orienteraient contre-intuitivement dans le même sens. Les deux méthyles se gênant alors l'un et l'autre s'écarteraient « mécaniquement » pour ouvrir une poche, du même côté, où le substrat pourrait se loger.¹⁵⁰

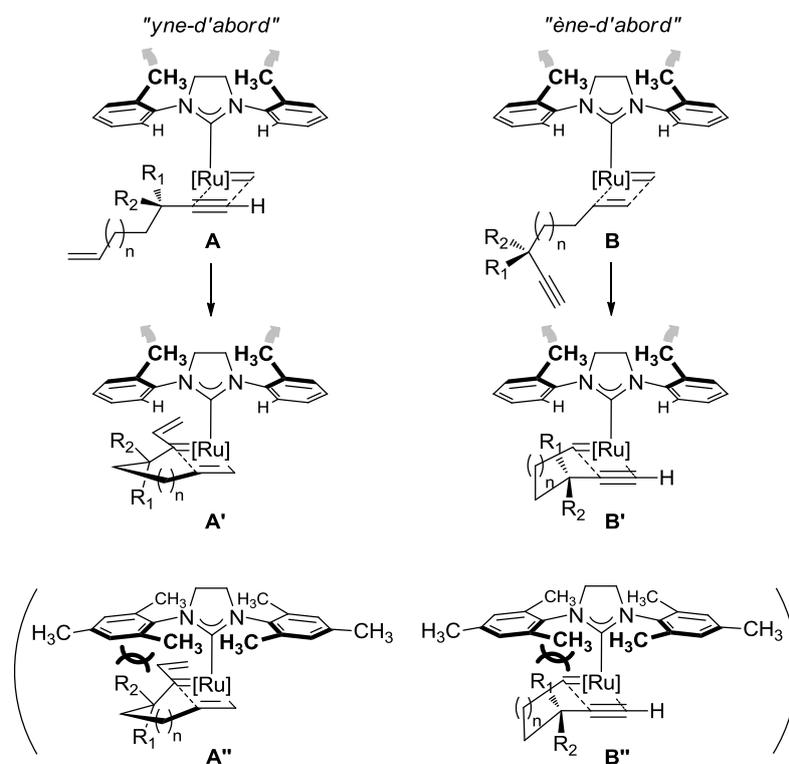


Schéma 53. Un modèle stérique pour expliquer la réactivité des catalyseurs SG ou C10 et GII ou HGII sur un ényne encombré

3.3.2.5. Etendue de la méthodologie

Nous ne sommes pas les premiers à montrer que ces catalyseurs, en particulier celui de Stewart-Grubbs **SG**, sont efficaces pour les métathèses de substrats encombrés. En effet, c'est l'équipe de Grubbs qui a synthétisé pour la première fois ce catalyseur en montrant son efficacité sur des métathèses cyclisantes d'oléfines tétra-substituées.¹⁵¹ Ils ont également mis en évidence l'amélioration de métathèses croisées en présence de ce catalyseur pour la formation d'oléfines di-substituées contenant un ou plusieurs substituants allyliques.¹⁵² Curieusement, l'utilisation

¹⁵⁰ I. C. Stewart, D. Benitez, D. J. O'Leary, E. Tkatchouk, M. W. Day, W. A. Goddard, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (5), 1931-1938.

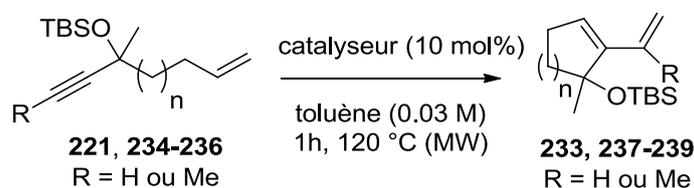
¹⁵¹ D. E. White, I. C. Stewart, R. H. Grubbs, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 810-811.

¹⁵² I. C. Stewart, C. J. Douglas, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 441-444.

de **SG** n'a jamais été rapportée pour des métathèses d'ényne cyclisantes, ce qui nous a amené à étendre notre stratégie à la formation de 1,3-diènes carbo-et oxacycliques.¹⁵³

Comme décrit dans le Tableau 13, la synthèse de différents carbocycles a été réalisée, permettant de comparer la réactivité des catalyseurs classiques **GII** et **HGII** avec le **SG** moins encombré. La réaction fonctionne dans tous les cas avec ces trois catalyseurs. Pour les alcynes terminaux **221** (n=3), **234** (n=1) et **235** (n=2, entrées 1-3), les meilleurs rendements sont observés pour les cycles à 5 (n=1, entrée 1) et 7 chaînons (n=3, entrée 3) avec le catalyseur de **SG**, montrant sa polyvalence. Avec le dérivé propynyl (entrée 4), **SG** n'apporte pas un réel avantage comparé à **GII** et **HGII**, conformément à la littérature notamment dans les séries oxacycliques.¹⁵⁴

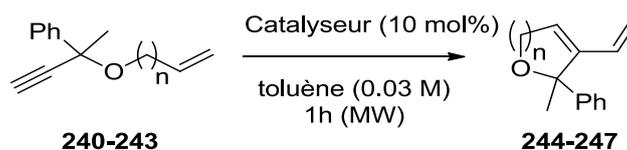
Tableau 13. Synthèse de différents carbocycles par métathèse d'ényne cyclisante



Entrée	n	R	Produits	Rendement par catalyseur (%)		
				GII	HG II	SG
1	1 (234)	H	237	13	40	51
2	2 (235)	H	238	68	74	74
3	3 (221)	H	233	13	24	88
4	3 (236)	Me	239	59	63	63

Cette méthodologie a été étendue aux oxacycles à partir d'alcynes mono-substitués, démontrant encore l'avantage de **SG** en présence d'encombrement en position propargylique (Tableau 14).

Tableau 14. Synthèse de différents oxacycles par métathèse d'ényne cyclisante



¹⁵³ B. Laroche, M. Detraz, A. Blond, L. Dubost, P. Mailliet, B. Nay, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5359-5363.

¹⁵⁴ L.-L. Zhang, W.-Z. Zhang, X. Ren, X.-Y. Tan, X.-B. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3389-3392.

Entrée	n	T (°C)	Produits	Rendement par catalyseur (%)		
				GII	HGII	SG
1	1 (240)	120	244	42	28	95
2	3 (241)	170	245	55	64	70
3	4 (242)	170	246	28	13	63
4	5 (243)	170	247	-	-	-

En plus de fournir des bons, voire des très bons rendements, la combinaison du catalyseur **SG** avec un chauffage au micro-onde à 170 °C permet pour la première fois l'accès à un diène oxacyclique à 8 chaînons par métathèse d'ényne cyclisante (entrée 3, n = 4),^{154,155} avec des rendements remarquablement supérieurs pour **SG** comparé à **GII** et **HGII**. Même si ces résultats ne sont pas applicables pour la formation de cycles à 9 chaînons (entrée 4, n = 5), cette réactivité spectaculaire a confirmé l'efficacité du **SG** pour la métathèse d'ényne cyclisante assistée par micro-ondes pour des substrats encombrés dans la série des oxacycles.

3.3.2.6. Le réarrangement d'Ireland-Claisen et la synthèse du vinylcycloheptadiène 187

Ayant développé une nouvelle méthodologie pour la synthèse du cycle à 7 chaînons **233**, la dernière étape pour l'accès au dérivé vinylcycloheptadiène **187** est un réarrangement d'Ireland-Claisen.¹⁵⁶ Pour cela, l'accès à l'acétate cyclisé **217** était nécessaire. Chandra et Singh ont rapporté la conversion des éthers silylés en acétate correspondants en une étape, utilisant de l'anhydride acétique et du triflate de cuivre.¹⁵⁷ Malheureusement, après quelques tentatives cette transformation ne fonctionne pas sur notre substrat silylé **233** (Schéma 54). Alors que la déprotection du groupement TBS se fait quantitativement à 70 °C, les essais de réarrangement de Johnson-Claisen¹⁵⁸ sur l'alcool tertiaire **231** vers le cycloheptadiène **234** n'ont donné aucun résultat.

¹⁵⁵ J. F. Teichert, S. Zhang, A. W. van Zijl, J. W. Slaa, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4658-4660.

¹⁵⁶ R. E. Ireland, R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (16), 5897.

¹⁵⁷ K. L. Chandra, P. Saravan, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5309-5311.

¹⁵⁸ W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92* (3), 741-743.

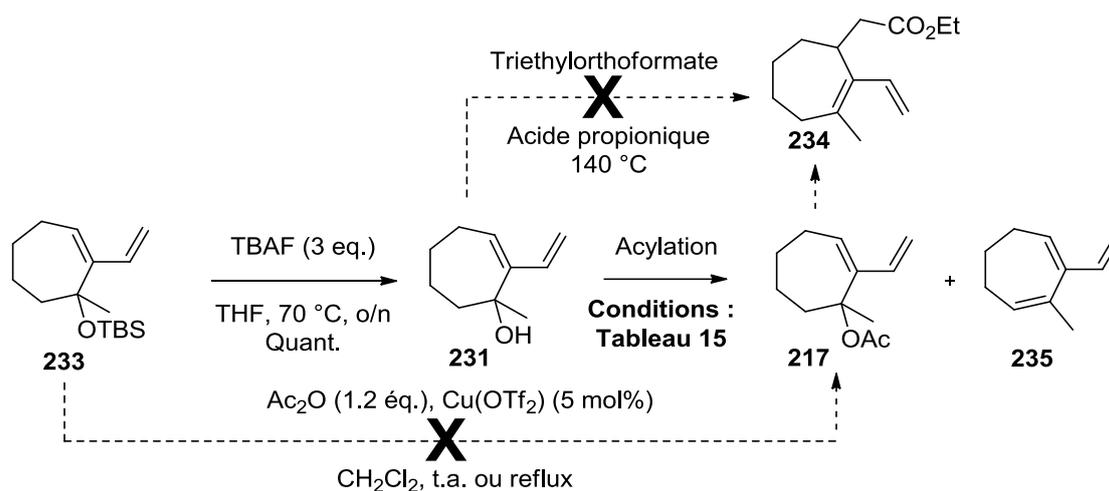


Schéma 54. Accès à l'acétate cyclisé 217

D'autre part, l'acylation de cet alcool **231** donne des rendements plutôt décevants (Tableau 15). La réaction du chlorure d'acétyle sur l'alcool tertiaire **231** dans l'acétonitrile ne donne qu'un mélange complexe de produits non séparables,¹⁵⁹ et l'addition de l'acétate de sodium trihydraté ne réagit pas (entrées 1 et 2).^{159b} En présence d'anhydride acétique, l'acylation fonctionne faiblement (5%) en ajoutant le catalyseur hétérogène et déshydratant P₂O₅/Al₂O₃ (entrée 3).^{159c} Dans des conditions plus classiques avec un excès de pyridine et une quantité catalytique de DMAP, on observe la formation de 32% de dérivé acylé (entrée 4) qui constitue le meilleur rendement obtenu dans cette série. L'ajout de TMSOTf comme catalyseur ne fonctionne pas non plus,^{159d} et forme le triène **235** par déshydratation (entrée 5). Enfin, la triéthylamine semble être inefficace face à notre substrat (entrées 6).

Tableau 15. Conditions d'acylation de l'alcool tertiaire 231

Entrée	Agent acylant	Conditions	Additif	Résultat
1	AcCl (20 éq.)	MeCN, t.a.	-	Décomposition
2	Ac ₂ O (3 éq.)	Sans solvant, t.a.	NaOAc.3H ₂ O (0.1 éq.)	-
3	Ac ₂ O (2 éq.)	Sans solvant, t.a., 4h	P ₂ O ₅ /Al ₂ O ₃ (0.1 éq.)	5% (217)
4	Ac ₂ O (3 éq.)	Pyridine, 80 °C, 16h	DMAP (0.2 éq.)	32% (217)
5	Ac ₂ O (5 éq.)	CH ₂ Cl ₂ , t. a., 16h	TMSOTf (0.03 éq.)	235 observé
6	Ac ₂ O (2 éq.)	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N (2éq.),	DMAP (0.1 éq.)	-

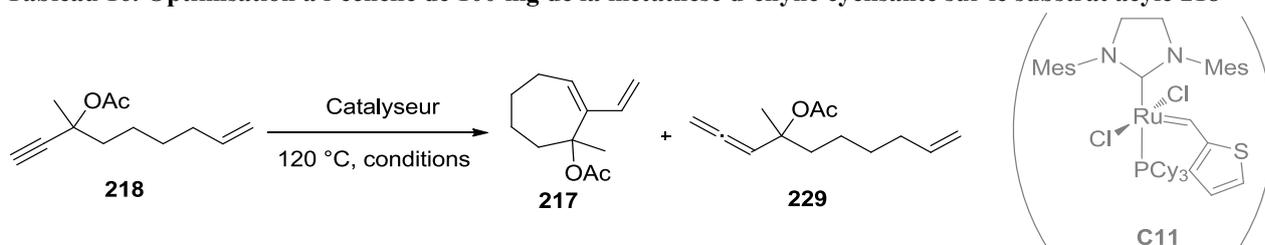
¹⁵⁹ Procédures inspirées de : (a) F. von Nussbaum, R. Hanke, T. Fahrig, J. Benet-Buchholz, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2783-2790 ; (b) M. M. Mojtahedi, S. Samadian, *Journal of Chemistry* **2013**, Article ID 642479, 7 pages ; <http://dx.doi.org/10.1155/2013/642479>; (c) A. Zarei, A. R. Hajipour, L. Khazdooz, *Synthetic Comm.* **2011**, 12, 1772-1785.

t.a. à 40°C

- : pas de réaction, le produit de départ est récupéré.

En parallèle de ces tentatives d'acylation de l'alcool tertiaire **231** plutôt délicates, la réaction de métathèse d'ényne a été optimisée à l'échelle de 100 mg sur le dérivé acylé **218**, permettant ainsi d'éviter les phases de protection-déprotection de l'alcool tertiaire (Tableau 16). Dans des conditions similaires à celles optimisées sur le dérivé silylé **221**, il est possible de synthétiser l'acétate cyclisé **217** à partir de l'ényne **218** en utilisant 15 mol% de catalyseur **SG** avec une conversion totale et un rendement variant entre 58 et 76% (entrée 7). Le rendement variable de ce dérivé cyclisé **217** est associé à sa volatilité. L'élimination des solvants doit être réalisée à froid sans sécher le produit sous la pompe à palettes. D'autre part, les réacteurs spécifiques au micro-onde ayant un volume maximal de 20 mL, soit le volume de toluène nécessaire pour 100 mg de produit de départ, la réaction doit être répétée une dizaine de fois afin d'obtenir un gramme de produit cyclisé. Alors que la réaction nécessite absolument 1h de chauffage (entrée 4), modifier le solvant pour du benzène qui a un point d'ébullition plus bas n'améliore pas le rendement (entrée 3). Quelques catalyseurs supplémentaires ont été testés comme le $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{CO})_6$ ou **C11**, donnant respectivement la formation de l'allène **229** et permettant la récupération du produit de départ (entrées 5 et 6). Augmenter la concentration à 0.6 et à 0.1 mol/L donne des rendements inférieurs autour de 40% (entrées 1 et 2).

Tableau 16. Optimisation à l'échelle de 100 mg de la métathèse d'ényne cyclisante sur le substrat acylé **218**



Entrée	Catalyseur	Solvant	Conc. (mol/L)	Temps	Résultat
1	SG (10 mol%)	toluène	0.06	1h	37%
2	SG (15 mol%)	toluène	0.1	1h	44%
3	SG (15 mol%)	benzène	0.03	1h	54%
4	SG (15 mol%)	toluène	0.03	30 min	Conversion non totale

5	Ru ₂ Cl ₄ (CO) ₆ (10 mol%)	toluène	0.03	1h	229 formé (RMN ¹ H)
6	C11 (10 mol%)	toluène	0.03	1h	-
7	SG (15 mol%)	toluène	0.03	1h	76%

- : le produit de départ est récupéré

Ayant optimisé les conditions de métathèse sur le dérivé acylé **218**, le réarrangement d'Ireland-Claisen a été testé, ainsi qu'une réaction de Tsuji-Trost¹⁶⁰ sur ce substrat (Schéma 55). Par chance, le premier essai d'Ireland-Claisen fut un succès, puisque l'acide carboxylique **187** a été obtenu avec un rendement satisfaisant de 70% en présence de LiHMDS dans le toluène à -78 °C, suivi de l'ajout d'un mélange de TMSCl et de triéthylamine à cette température, puis amené progressivement au reflux. Malheureusement, la réaction de Tsuji-Trost dans les conditions décrites par Zezschwitz¹⁶¹ n'a pas fonctionné.

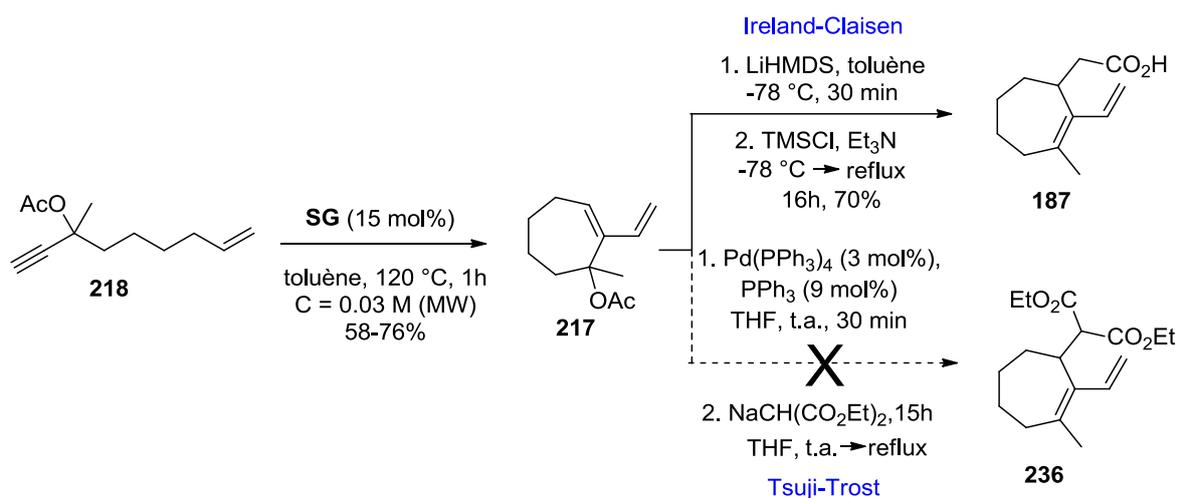


Schéma 55. Synthèse de l'acide **187** par réarrangement d'Ireland-Claisen

Pour résumer, l'acide carboxylique **187** a été synthétisé après optimisations en quatre étapes avec un rendement global de 42%. Cinq cents milligrammes de cet acide **187** ont pu être obtenus, avec pour étape limitante la métathèse d'ényne cyclisante. En effet, le prix du catalyseur de Stewart-Grubbs **SG** est de 340 € pour 500 mg, quantité nécessaire de catalyseur pour environ 1 g de produit de départ **218**. Malgré ce problème de coût, cette stratégie donne

¹⁶⁰ B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 292-294.

¹⁶¹ A. Kolb, W. Zuo, J. Ziewert, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 16366-16373.

l'accès rapide au dérivé **187** déjà très fonctionnalisé de manière rapide et originale (Schéma 56).

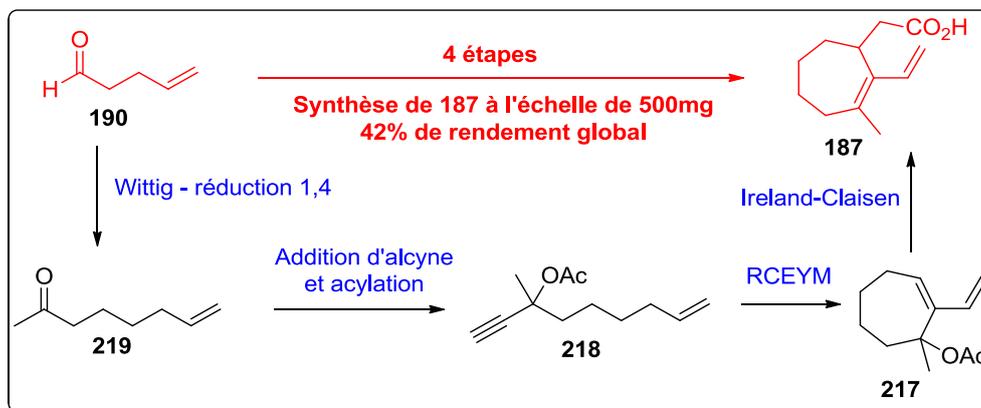


Schéma 56. Synthèse de l'acide **187** en 4 étapes depuis le 4-penténal **190**

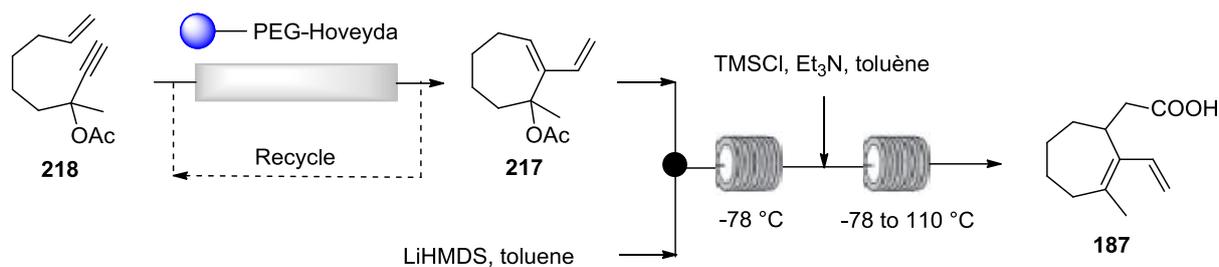
3.3.2.7. Une perspective de chimie en flux ?¹⁶²

Pour remédier à ce problème de coût du catalyseur, la métathèse d'ényne cyclisante et le réarrangement d'Ireland-Claisen ont été réalisés en tandem, pour éviter l'évaporation et la dégradation de l'acétate **217**. Pour ce faire, l'intégralité du milieu réactionnel issu de la métathèse au micro-onde est transféré dans un ballon contenant du LiHMDS dans le toluène à -78°C , mimant les conditions précédentes sans passer par des phases d'évaporation et de purification sur colonne. De manière intéressante, l'acide **187** est formé avec un rendement global sur les deux étapes de 37%, ce qui correspond exactement au rendement obtenu de manière séquentiel.

Ayant besoin d'une grande quantité de ce précurseur **187**, cette stratégie n'est pas valable d'un point de vue pratique. En revanche, une solution judicieuse pourrait être de réaliser ces deux réactions avec un appareil de chimie en flux continu, utilisant par exemple un catalyseur d'Hoveyda sur support solide (comme le PEG),¹⁶³ permettant donc son recyclage. L'acétate cyclisé **217** serait ensuite soumis aux conditions d'Ireland-Claisen envisageables en flux continu, pour obtenir en fin de procédé l'acide stable **187** (Schéma 57).

¹⁶² Poster présenté les 16, 17, et 18 février 2016 à l'occasion de la 6^{ème} conférence internationale de la société de chimie de flux à Cambridge (UK) : B. Laroche, B. Nay, Total synthesis of a key biomimetic precursor towards polycyclic chalasans (financé par l'association LapervencheLif).

¹⁶³ Le PEG-Hoveyda a déjà été utilisé dans la synthèse totale en flux de la (+)-dumetorine : E. Riva, A. Rencurosi, S. Gagliardi, D. Passarella, M. Martinelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 17 (22), 6221-6226.


 Schéma 57. Perspective de synthèse de l'acide **187** en chimie de flux

3.4. Synthèse de la fonction triène

De nombreux efforts ont été dévoués à la synthèse de la fonction triène, que ce soit directement à partir de l'acide carboxylique **187**, de l'amide de Weinreb **237** ou également du produit couplé **238** (Schéma 58). Eviter les phases de protection et déprotection de l'acide carboxylique, et accéder à la fonction triène de manière rapide et originale, en utilisant des couplages croisés ou des coupures oxydantes suivies de réactions du type Wittig était un objectif décisif pour l'efficacité de la synthèse. Ces essais se sont heurtés à de nombreux échecs résumés ci-après.

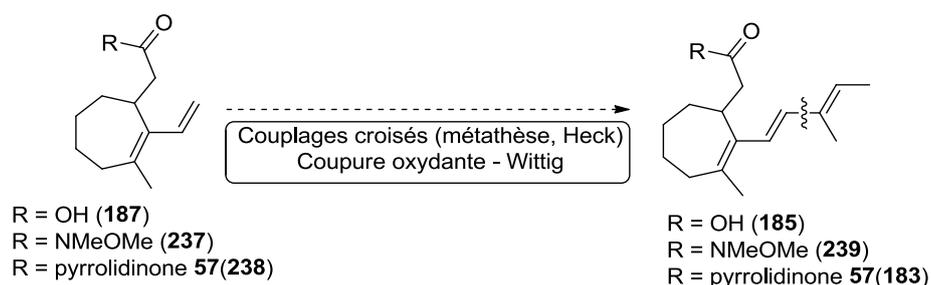


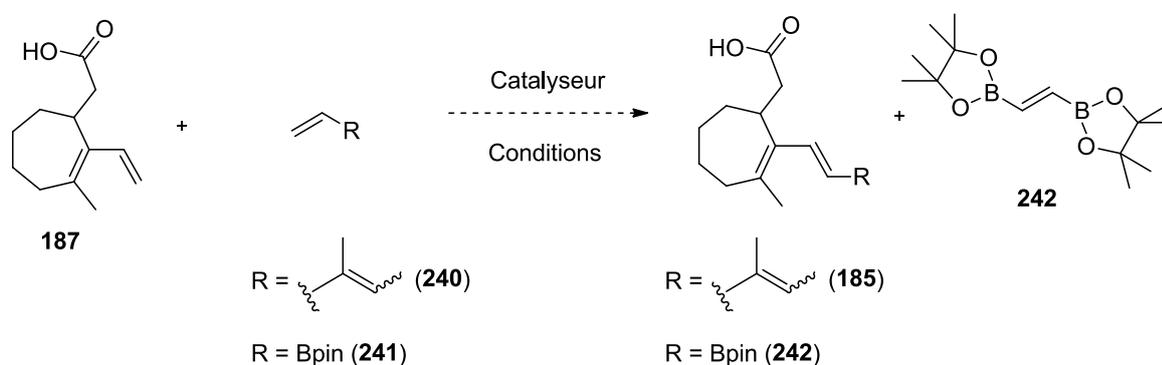
Schéma 58. Stratégies initiales employées vers la synthèse de la fonction triène

3.4.1. Essais de métathèses croisées vers la fonction triène

L'acide **187** a été soumis à des réactions de métathèses croisées dans un premier temps, avec notamment le 3-méthyl-1,3-pentadiène **240** et le vinylboronate de pinacol **241** (Tableau 17). L'intérêt du 3-méthyl-1,3-pentadiène **240** est multiple puisqu'il peut permettre l'accès direct au triène **185**, mais pourrait également faire l'objet d'une étude méthodologique puisqu'à ce jour, aucune métathèse croisée recensée dans la littérature n'utilise ce dérivé pourtant commercial et accessible (111 € pour 5g chez Aldrich). Cette absence de donnée dans la littérature pourrait s'expliquer par le fait que le 3-méthyl-1,3-pentadiène **240** est vendu en mélange *cis/trans* (1:3) au niveau du méthyle terminal. De plus, ce genre de diène volatile est fortement sujet à la polymérisation. Néanmoins, il reste intéressant à étudier dans le cadre de la formation de polyènes conjugués, très présents chez les produits naturels de type polycétide. En utilisant les

catalyseurs **GII** et **HGII** dans différents solvants (toluène, dichlorométhane) et à différentes températures, le réactif de départ est récupéré (entrées 2 à 4). Alors que l'iodure de cuivre a été décrit par Lipshutz comme ayant un effet sur l'accélération des métathèses croisées,¹⁶⁴ l'application de cette méthode à notre substrat ne s'est pas montrée fructueuse (entrée 5). Pensant encore une fois à un problème d'encombrement stérique de la double liaison vinylique, le catalyseur **SG** a été tenté dans des conditions similaires à celles développées ultérieurement, malheureusement sans donner de résultat (entrée 6). L'utilisation du vinylboronate **241** en présence de **HGII** (10 mol%) montre uniquement la formation du dimère **243** (entrée 1).

Tableau 17. Essais de métathèse croisée sur l'acide **187**



Entrée	Catalyseur	Partenaire	Solvant	Conditions	Résultat
1	HGII (10 mol%)	241	CH ₂ Cl ₂	40 °C, 16h	242 uniquement
2	HGII (10 mol%)	240	CH ₂ Cl ₂	40 °C, 16h	-
3	GII (10 mol%)	240	toluène	t.a. à 50 °C	-
4	GII (10 mol%)	240	CH ₂ Cl ₂	16h	-
5	GII (15 mol%), CuI	240	Et ₂ O	35°C, 16h	-
6	SG (10 mol%)	240	toluène	1h, 120 °C, MW	-

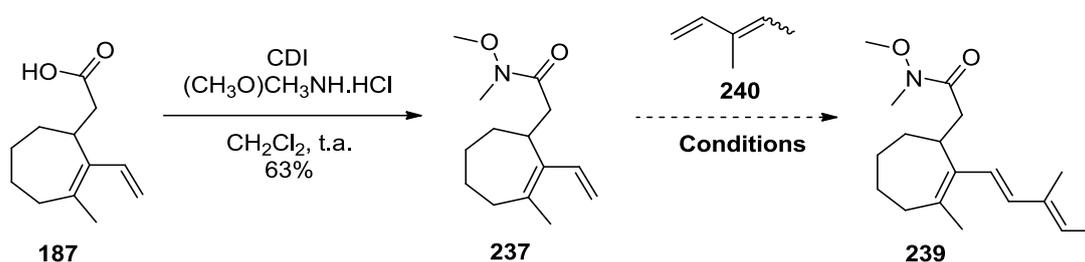
- : pas de réaction, le produit de départ est récupéré.

Ainsi, toutes les métathèses testées avec le 3-méthyl-1,3-pentadiène **240** n'ont pas permis de synthétiser le triène désiré **185**. Souhaitant insister sur l'utilisation du 3-méthyl-1,3-pentadiène **240**, et supposant la difficulté de la métathèse en présence d'un acide carboxylique pouvant piéger le catalyseur au ruthénium, quelques essais ont été réalisés sur l'amide de Weinreb **237**

¹⁶⁴ K. Voigtritter, S. Ghorai, B. H. Lipshutz, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4697-4702.

correspondant (Tableau 18). Le choix de l'amide de Weinreb **237** n'est pas anodin puisque si la réaction de métathèse fonctionne sur ce substrat, il peut être directement couplé par la suite avec la pyrrolidinone **57**. L'acide **187** est activé en présence de CDI et de la *N,O*-diméthylhydroxylamine pour former l'amide de Weinreb **237** avec 63% de rendements. Les quelques essais de métathèse avec le 3-méthyl-1,3-pentadiène **240** ont été plutôt décevants. Les catalyseurs de **GII** et **HGII** dans le dichlorométhane à 40 °C ne suffisent pas à former le produit désiré (entrée 1 et 2). L'utilisation du micro-onde ne s'est pas montrée plus efficace dans ce cas (entrée 3).

Tableau 18. Essais de métathèse croisée sur l'amide de Weinreb **237**



Entrée	Catalyseur (10 mol%)	Solvant	Conditions	Résultat
1	GII	CH ₂ Cl ₂	40 °C, 16h	-
2	HGII	CH ₂ Cl ₂	40 °C, 16h	-
3	GII	toluène	120 °C, 2h, MW	-

- : pas de réaction, le produit de départ est récupéré.

En parallèle, il nous semblait judicieux de tenter la métathèse croisée directement sur le produit couplé **238**, donnant l'accès direct au triène **183**, précurseur de la réaction intramoléculaire de Diels-Alder. Pour cela, la pyrrolidinone **57** a été synthétisée en améliorant légèrement un protocole décrit par Eissenstat (Schéma 59).⁵¹ Le carbamate **243** est obtenu en activant l'acide carboxylique de la Boc-L-leucine **184** par EDCI et une quantité catalytique de DMAP, le tout en présence de l'acide de Meldrum **244**. Etant instable sur colonne de silice, le carbamate **243** est directement engagé sans purification dans une réduction par NaBH₄ en présence d'acide acétique et de MgSO₄. Laisser le milieu réactionnel au réfrigérateur pendant 22h permet l'obtention du dérivé acide de Meldrum **245** avec 83% de rendement sur deux étapes. Ensuite, le carbamate **245** est chauffé au reflux du toluène pendant une nuit, générant l'intermédiaire cétène **246** *in-situ* par décarboxylation et départ d'acétone pour former la Boc-pyrrolidinone **247**. Alors que la procédure développée par Eissenstat décrit l'isolement de cette Boc-pyrrolidinone **247** avec 75% de rendement, nous observons directement la formation

quantitative de pyrrolidinone déprotégée **248** sans purification nécessaire. La protection avec le chlorure de benzoyle en présence de pyridine donne la pyrrolidinone benzoylée **57** avec 63% de rendement sur deux étapes. Ainsi, cette dernière est obtenue avec un rendement global de 52% en quatre étapes en partant de la Boc-L-leucine **184** (contre 40% pour Eissenstat).

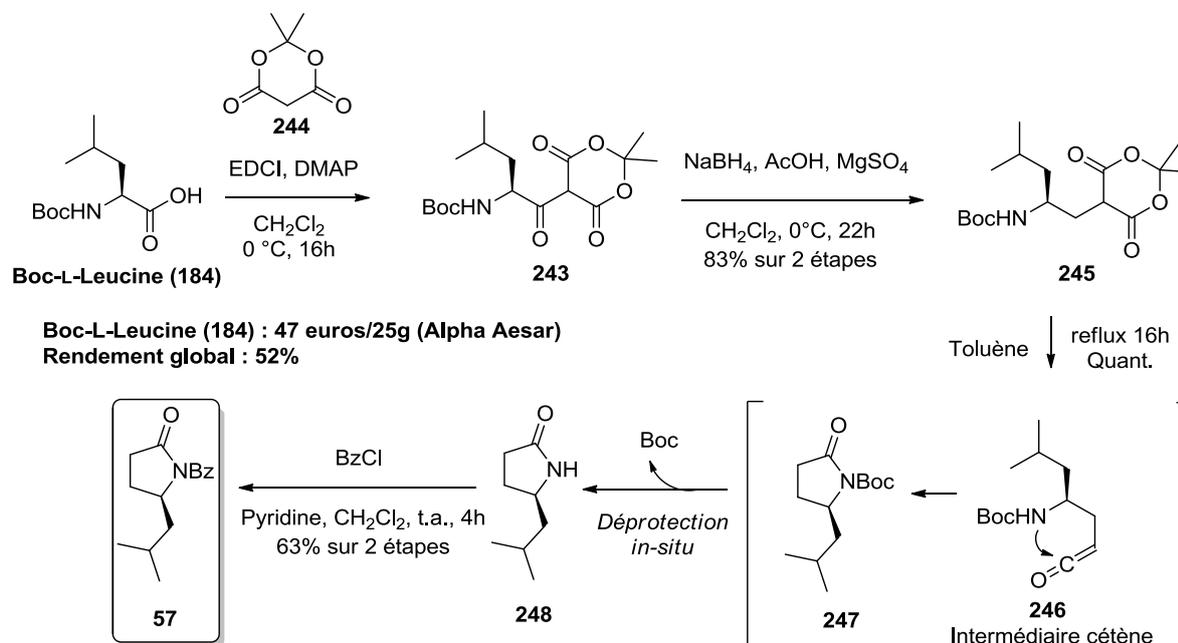


Schéma 59. Synthèse de la pyrrolidinone benzoylée **57** à partir de la Boc-L-leucine (**184**)

Etant en possession de la pyrrolidinone **57**, l'acide **187** est activé sous forme imidazolide **249** en présence de CDI dans le CH_2Cl_2 à température ambiante en présence de Et_3N . Ce dernier subit un couplage de Claisen avec l'anion de la pyrrolidinone **57** fournissant le produit couplé **238** comme un mélange de quatre diastéréoisomères avec un rendement de 76% (Schéma 60).

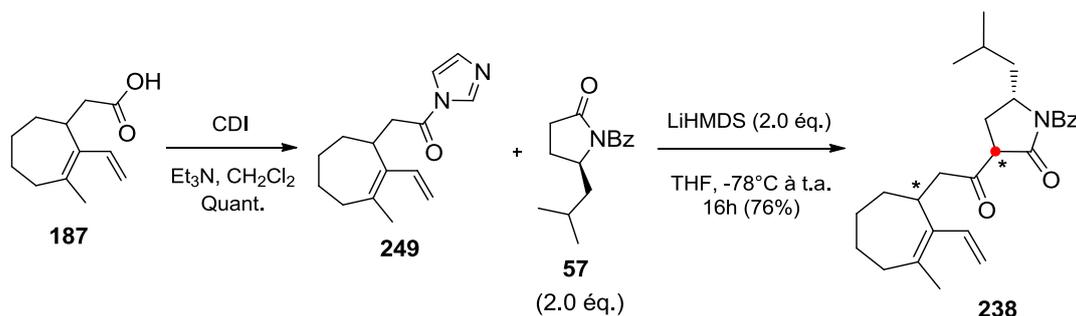


Schéma 60. Synthèse du produit couplé **238**

La métathèse croisée a donc pu être testée sur l'acylpyrrolidinone **238** avec le 3-méthyl-1,3-pentadiène **240** dans différentes conditions (Tableau 19). Alors que **GI** et **HGII** ne semblent pas fonctionner sur ce substrat (entrées 2 et 3), des traces potentielles de produit final **238** ont

été observées en UPLC-MS en analysant la réaction en présence de **GII** à 100 °C pendant un quart d'heure au micro-onde (entrée 4). Dans des conditions thermiques au reflux du dichlorométhane, **GII** ne fonctionne pas (entrée 1), et on observe la décomposition du produit de départ lorsque le diène **240** est remplacé par le vinylboronate **241** (entrée 6).

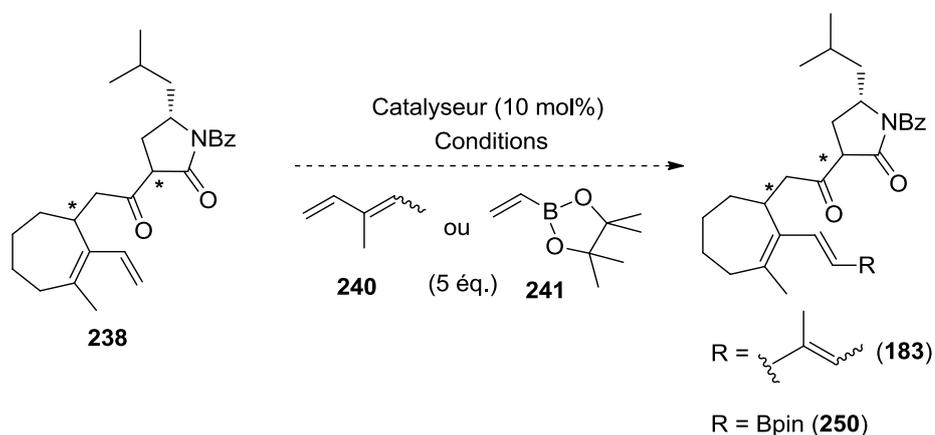


Tableau 19. Métathèse croisée sur l'acylpyrrolidinone 238

Entrée	Catalyseur	Partenaire	Solvant	Conditions	Résultat
e					
1	GII	240	CH ₂ Cl ₂	t.a. à reflux, 16h	-
2	HGII	240	CH ₂ Cl ₂	t.a. à reflux, 16h	-
3	GI	240	CH ₂ Cl ₂	t.a. à reflux, 16h	-
4	GII	240	CH ₂ Cl ₂	100 °C, 15 min (MW)	Traces (UPLC-MS)
5	C4	240	CH ₂ Cl ₂	120 °C, 1h	-
6	GII	241	toluène	120 °C, 15 min	Décomposition

- : pas de réaction, le produit de départ est récupéré.

D'autres stratégies pour l'accès direct à la fonction triène avec le 3-méthyl-1,3-pentadiène **240** ont été testées en parallèle, consultable en annexe 1, page 234.

3.4.2. Vers la synthèse du triène par une réaction de Horner-Wasworth-Emmons ?

Toujours dans l'objectif d'éviter la protection de la fonction acide carboxylique sur le dérivé cyclisé **187**, une stratégie plus commune serait de passer par une réaction de Horner-Wasworth-

Emmons (HWE), certes moins originale¹⁶⁵ mais tout à fait adaptée à notre substrat. Merifield et Thomas ont réalisé la synthèse de la cytochalasine D (**25**) en passant par cette stratégie.³⁶ L'idée serait donc de réaliser un clivage oxydant sur le substrat **187** grâce au periodate de sodium et à une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium, puis de réaliser la réaction HWE en présence du phosphonate **251** synthétisé à partir de l'alcool vinylique **252** par bromation de l'alcool correspondant suivie d'une réaction d'Arbuzov sur le dérivé bromé **253** avec le phosphite de triéthyle (Schéma 61).¹⁶⁶

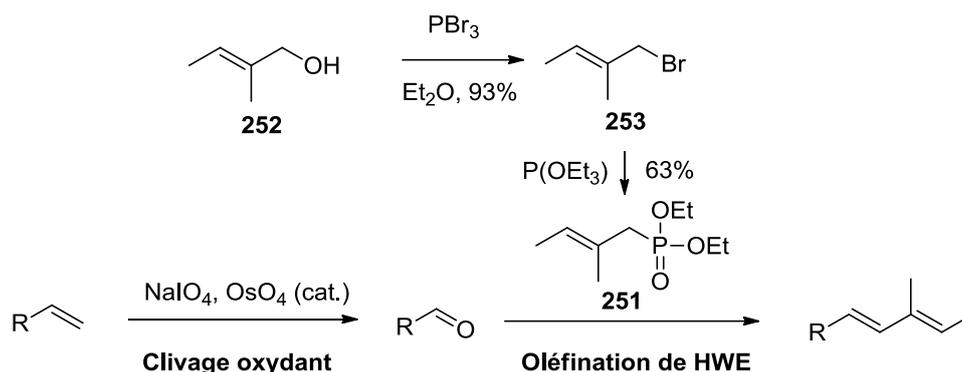
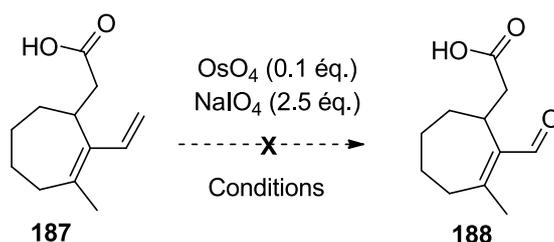


Schéma 61. Stratégie de formation de polyènes conjugués par réaction de HWE

Le clivage oxydant a donc été testé sur l'acide **187** (Tableau 20). Les conditions classiques de clivage oxydant dans un solvant constitué d'acétone et d'eau (1:1) montrent la formation de l'aldéhyde **188** par RMN ¹H du produit brut. Malheureusement, ce produit est instable et se décompose sur colonne de silice (entrée 1).

Tableau 20. Essais de clivage oxydant sur l'acide **187**



Entrée	Conditions	Additif	Résultats
1	Acétone:H ₂ O (1:1)	aucun	188 instable sur colonne
2	Dioxane:H ₂ O (3:1)	2,4,6-collidine	mélange complexe

¹⁶⁵ Par exemple: (a) M. J. Mitton-Fry, A. J. Cullen, T. Sammakia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1066-1070; (b) I. S. Mitchell, G. Pattenden, J. Stonehouse, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4412-4431 (c) J. Deng, B. Zhu, Z. Lu, H. Yu, A. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 920-923

¹⁶⁶ D. Enders, G. Geibel, S. Osborne, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6* (8), 1302-1309.

On peut facilement imaginer la formation d'un lactol en condition acide, issu de l'attaque de l'acide carboxylique sur l'aldéhyde, mais il n'a jamais été observé. L'équipe de Jin a développé des conditions améliorant les rendements des clivages oxydants d'alcène en présence de 2,6-lutidine, en empêchant la formation de réactions secondaires.¹⁶⁷ Ces conditions ont dans notre cas favorisé la formation de produits secondaires, donnant un mélange brut complexe (entrée 2).

3.4.3. Protection de l'acide carboxylique **187** et accès à la fonction triène

Constatant une nouvelle fois un problème de stabilité nous empêchant de progresser dans la synthèse, il était désormais impératif de trouver une solution pour à la fonction triène. Pour s'affranchir des problèmes de stabilité des produits et de la faible réactivité de nos substrats **187**, **237**, **238** et **188** face aux conditions utilisées, l'acide carboxylique **187** a été protégé sous forme d'un ester de méthyle **186** par l'intermédiaire de TMSCHN₂ avec un rendement de 91%. Le mécanisme, prouvé par l'équipe de Lloyd-Jones,¹⁶⁸ procède *via* la libération du diazométhane par méthanolyse (Schéma 62).

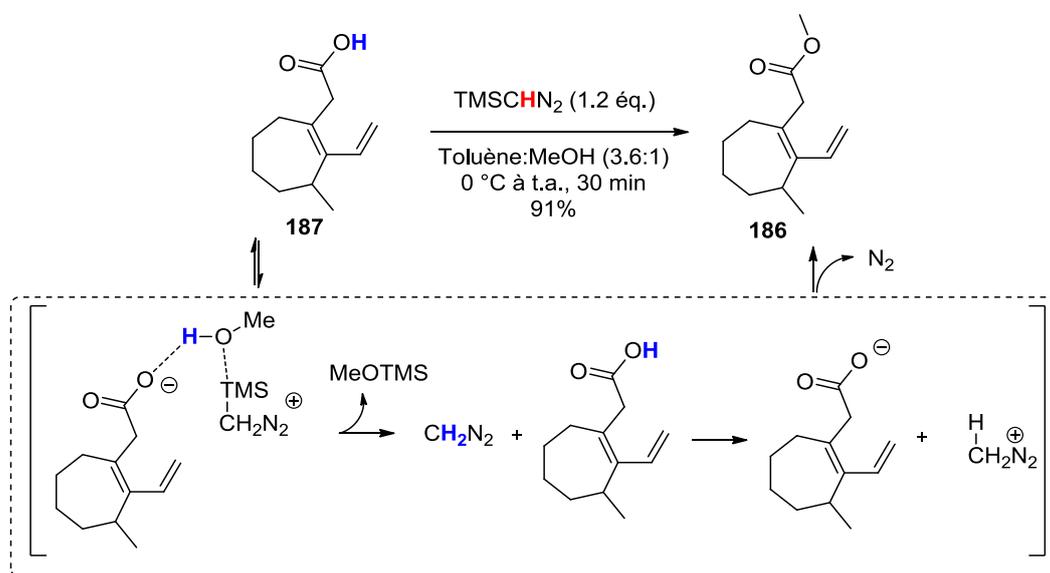


Schéma 62. Méthylation de l'acide carboxylique **187** et mécanisme associé

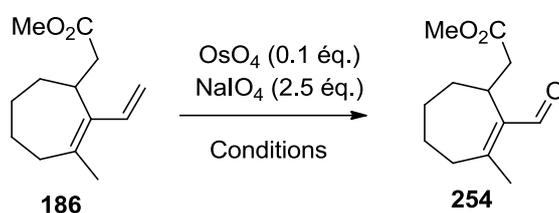
¹⁶⁷ W. Yu, Y. Mei, Y. Kang, Z. Hua, Z. Jin, *Org. Lett.* **2004**, 6 (19), 3217-3219.

¹⁶⁸ E. Kühnel, D. D. P. Laffan, G. C. Lloyd-Jones, T. M. del Campo, I. R. Shepperson, J. L. Slaughter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46 (37), 7075-7078.

3.5.4.1. Synthèse de l'aldéhyde **254** et tentatives de réaction de HWE

Sur notre lancée, des réactions de clivage oxydants ont été testées sur le vinylcycloalcène **188** toujours en utilisant le couple NaIO₄/OsO₄ (Tableau 21). Dans les trois conditions utilisées, l'aldéhyde **254** a pu être synthétisé, confirmant notre hypothèse sur l'instabilité associée au précurseur acide carboxylique **187** pour cette manipulation. Le mélange équimolaire des solvants acétone:eau forme l'aldéhyde **254** avec un rendement de 34%, alors que les conditions de Jin¹⁶⁷ dans le mélange dioxane:eau augmentent le rendement à 48% (entrées 1 et 2). Remplacer l'acétone par de l'acétonitrile n'a pas d'influence sur le rendement final (entrée 3).

Tableau 21. Synthèse de l'aldéhyde **254** par clivage oxydant



Entrée	Conditions	Additif	Rendements (254)
1	acétone:H ₂ O (1:1)	-	34%
2	dioxane:H ₂ O (3:1)	2,4,6-collidine	48%
3	MeCN:H ₂ O (3:1)	-	36%

- : pas d'additif

Etant en possession de l'aldéhyde **254** et du phosphonate **251** par la méthode décrite sur le Schéma 61, la réaction de HWE a été investiguée en s'inspirant des conditions de Merifield et Thomas.³⁶ Alors que la coloration jaune du milieu réactionnel traduit la formation de l'anion du phosphonate **251** en présence de *n*-BuLi, l'aldéhyde **254** de départ semble se décomposer sans former le triène attendu **255**, même en présence de HMPA (Schéma 63).

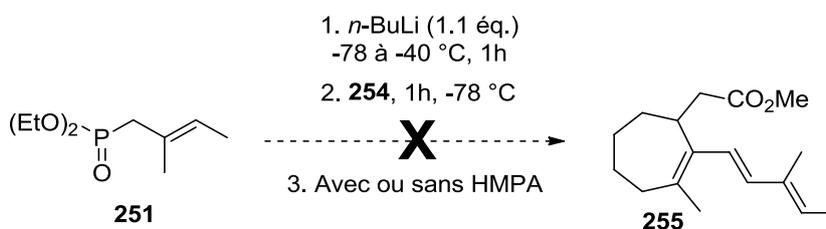


Schéma 63. Essais de HWE sur l'aldéhyde **251**

3.4.4. Essais de couplage de Mizoroki-Heck sur l'ester 186

En parallèle, d'autres stratégies mettant en jeu des couplages croisés de Mizoroki-Heck ont été testées. Cette réaction est une des plus importantes découvertes de ces dernières décennies pour la formation de liaisons carbone-carbone. Découverte par les chimistes Tsutomu Mizoroki et Richard Heck, cette réaction ainsi que les couplages de Suzuki et de Negishi ont été récompensés par le prix Nobel de chimie en 2010. Le couplage de Heck consiste en la formation d'alcènes substitués, induite par la réaction entre un dérivé halogéné ou un triflate insaturé et un alcène en présence d'une base (une base faible est suffisante) et d'un catalyseur au palladium (Schéma 64).

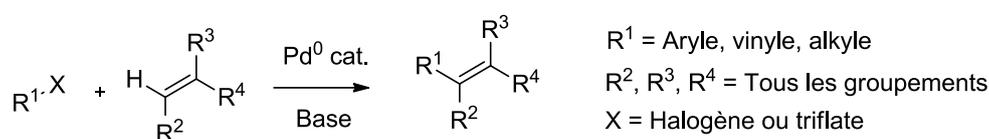


Schéma 64. Réaction de Mizoroki-Heck

La représentation généralement acceptée du mécanisme neutre de cette transformation met en œuvre une catalyse au palladium à l'état initial d'oxydation zéro (Pd^0) en présence de ligands (généralement des phosphines), faisant intervenir une addition oxydante du palladium sur le dérivé halogéné (I), un échange de ligands (II), une insertion 1,2 *syn* de la double liaison (III) et la formation du produit par *syn*- β -élimination (IV, Schéma 65). Le mécanisme cationique permet d'augmenter la stéréosélectivité de la réaction, en présence d'additifs comme des sels d'argents ou quand le dérivé halogéné (ou le triflate) est faiblement coordonné au complexe de palladium.

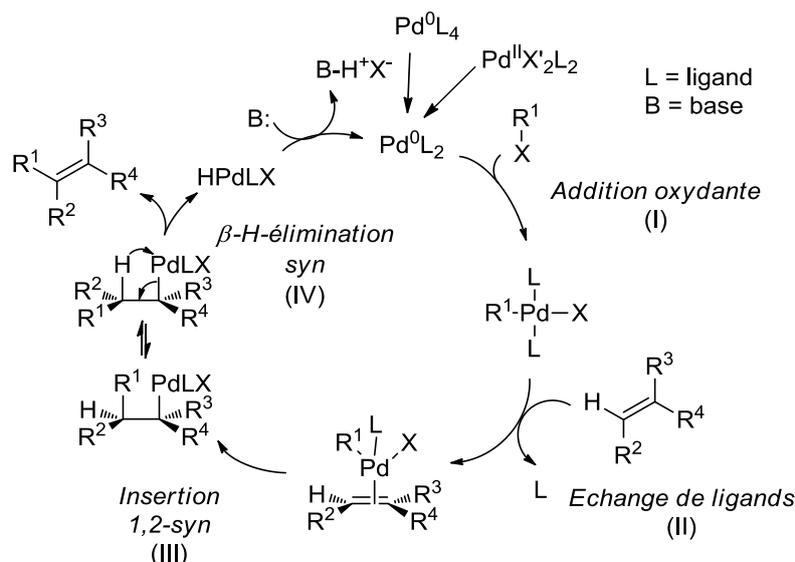


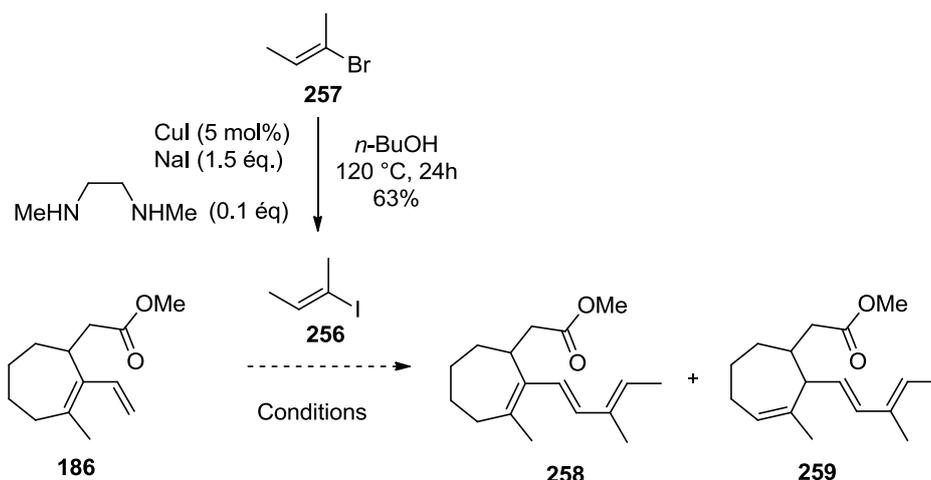
Schéma 65. Mécanisme neutre de la réaction de Mizoroki-Heck

La réaction de Mizoroki-Heck a l'avantage d'être régiosélective, dépendant de la nature de l'alcène. L'insertion d'alcènes inactivés ou déficitaires en électrons se déroule sous contrôle stérique, donc sur le carbone R¹ le moins encombré. Pour les alcènes riches en électrons, l'insertion est sous contrôle orbitalaire, c'est-à-dire sur le carbone en position α du substituant donneur en électron. Pour en revenir à notre synthèse, le couplage de Mizoroki-Heck fonctionnant préférentiellement avec des dérivés iodés, l'iodure de 1,2-diméthylvinyle **256** a été synthétisé avec 63% de rendement à partir du bromure **257** commercial par l'intermédiaire d'une réaction de Finkelstein en s'inspirant des travaux de Klapars et Buchwald.¹⁶⁹ Les premiers essais de couplage de Heck ont été réalisés avec Pd(OAc)₂ comme catalyseur dans l'acétonitrile, en utilisant l'acétate d'argent pour éviter les réactions d'isomérisation, comme décrit par Whiting (Tableau 22).¹⁷⁰

¹⁶⁹ A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 14844-14845.

¹⁷⁰ A. S. Batsanov, J. P. Knowles, A. Whiting, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2525-2532.

Tableau 22. Réaction de Mizoroki-Heck sur l'ester 186



Entrée	Catalyseur	Solvant	Additif	Conditions	Résultats
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%)	MeCN	AgOAc (1.5 éq.)	$50\text{ }^\circ\text{C}$, 23h (obscurité)	-
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%)	MeCN	AgOAc (1.5 éq.)	$80\text{ }^\circ\text{C}$, 23h (obscurité)	259 observé (RMN ^1H)
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%) $\text{P}(o\text{-tol})_3$ (10 mol%)	MeCN	AgOAc (1.5 éq.)	$50\text{ }^\circ\text{C}$, 23h (obscurité)	-
4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mol%) NaHCO_3 (2.5 éq.)	DMF	$n\text{-Bu}_4\text{Cl}$ (1.0 éq.)	t.a. à $80\text{ }^\circ\text{C}$, 23h	décomposition
5	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%)	MeCN	AgOAc (1.5 éq.)	$140\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min (MW)	259 traces (RMN ^1H)
6	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mol%) Et_4NCl (1.0 éq.)	DMA	Cy_2NMe (1.5 éq.)	$80\text{ }^\circ\text{C}$, 23h	décomposition

- : pas de réaction, le produit de départ est récupéré

Alors qu'à $50\text{ }^\circ\text{C}$ la réaction ne fonctionne pas, on observe la formation de l'isomère **259** par RMN ^1H à $80\text{ }^\circ\text{C}$ (entrées 1 et 2). L'utilisation du ligand $\text{P}(o\text{-tol})_3$ ne s'est pas montrée plus efficace (entrée 3), et on peut observer la formation de traces de cet isomère **259** au micro-onde à $140\text{ }^\circ\text{C}$ (entrée 5). Les conditions de Jeffery combinent l'utilisation d'une base insoluble et d'un sel de tétraalkylammonium comme catalyseur de transfert de phase pour accélérer le taux réactionnel,¹⁷¹ mais induisent dans notre cas la décomposition du produit de départ (entrée 4).

¹⁷¹ T. Jeffery, *Tetrahedron* **1996**, 52, 10113-10130.

Le système catalytique publié par Gürtler et Buchwald¹⁷² comprenant de la méthyldicyclohexylamine avec un catalyseur de transfert de phase comme le chlorure de tétraéthylammonium a entraîné dans notre cas la décomposition du produit de départ sans former de produit identifiable (entrée 6). Un essai a également été tenté directement sur le dérivé couplé **238** qui s'était montré précédemment inerte face aux métathèses croisées avec le 3-méthyl-1,3-pentadiène **240**. Malheureusement cette expérience a entraîné une nouvelle fois la décomposition du produit de départ (Schéma 66).

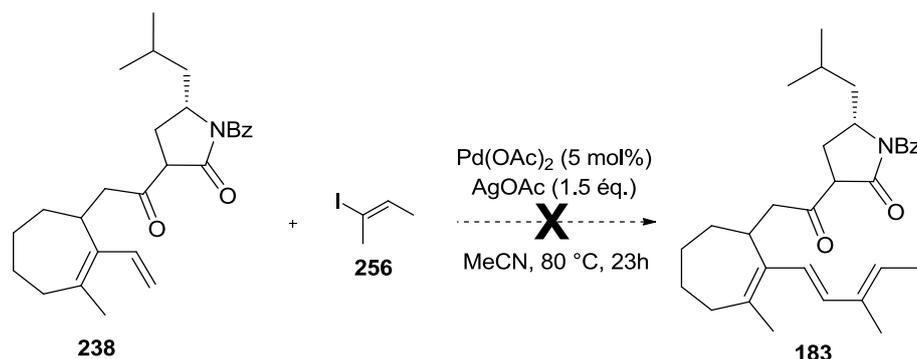


Schéma 66. Tentative de Heck sur le dérivé couplé **238**

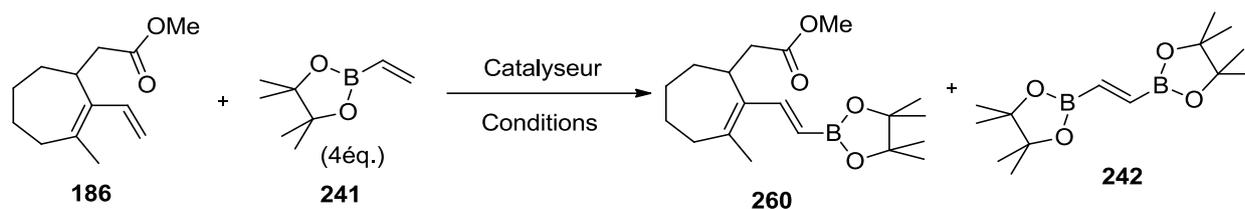
3.4.5. Métathèse croisée sur l'ester **186** et accès au triène **258**

Tous ces échecs des réactions de HWE et de Heck nous ont amené à reconsidérer la synthèse de la fonction triène sur l'ester par l'intermédiaire d'une métathèse croisée (Tableau 23). Sachant la difficulté rencontrée pour coupler le 3-méthyl-1,3-pentadiène **240**, nous avons essayé de coupler le vinylboronate **241** qui a déjà fait ses preuves en méthodologie¹⁷³ et lors de diverses synthèses totales.¹⁷⁴ L'utilisation de **GII** dans le dichlorométhane à 100 °C dans le micro-onde montre la formation unique du dimère **242** (entrée 1). Lorsque l'on réalise la réaction avec ce même catalyseur dans le toluène à 80 °C, la formation de produit de métathèse croisée **260** est observée à 56% (entrée 2). Enfin, l'optimisation des conditions réactionnelles nous a conduit à utiliser le catalyseur **HGII**, plus efficace dans ce cas puisqu'il conduit après deux ajouts successifs de 10 mol% de catalyseur, à la synthèse du diène boronate **260** avec 72% de rendement (entrée 3).

¹⁷² C. Gürtler, S. L. Buchwald, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5* (11), 3107-3112.

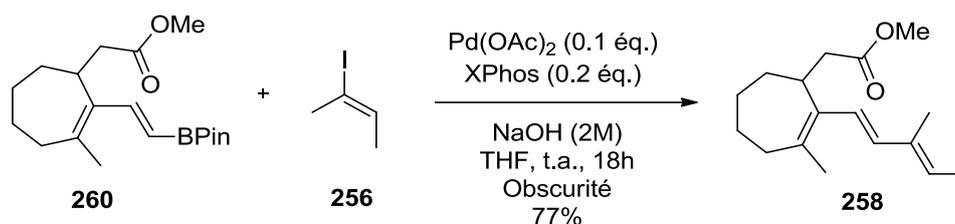
¹⁷³ (a) C. Morril, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6031-6034; (b) E. T. Kiesewetter, R. V. O'Brien, E. C. Yu, S. J. Meek, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (16), 6026-6029.

¹⁷⁴ (a) A. Vincet, J. Prunet, *Synlett* **2006**, *14*, 2269-2271; (b) J. Esteban, A. M. Costa, J. Vilarrasa, *Org. Lett.* **2008**, *10* (21), 4843-4846; (c) C. A. LeClair, M. B. Boxer, C. J. Thomas, D. J. Maloney, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6852-6855; (d) F. Gao, J. L. Carr, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2149-2161.

Tableau 23. Synthèse du vinylboronate **260** par métathèse croisée sur l'ester **186**

Entrée	Catalyseur	Solvant	Conditions	Résultats
1	Grubbs II (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂	100 °C, 50 min (MW)	242 uniquement
2	Grubbs II (10 mol%)	Toluène	80 °C, 2h	56% (260)
3	HG II (2x10 mol%)	Toluène	80 °C, 6h	72% (260)

Sans plus d'optimisation, le boronate **260** a été soumis à une réaction de Suzuki-Miyaura avec l'iodure de 1,2-diméthylvinyle **256** préalablement utilisé dans nos réactions de Heck. Le couplage de Suzuki a été inspiré d'une publication du groupe de Cossy,¹⁷⁵ utilisant le diacétate de palladium comme catalyseur avec le XPhos comme ligand, le tout dans le THF à température ambiante en milieu basique (NaOH). Après agitation pendant 18 heures dans le noir pour éviter les isomérisations, le triène **258** est enfin obtenu avec un très bon rendement de 77% et un stéréocontrôle *E* total (Schéma 67).

Schéma 67. Synthèse du triène **258** par couplage de Suzuki-Miyaura sur le diène boronate **260**

Pour résumer, beaucoup d'efforts ont été dévoués à la synthèse de la fonction triène, notamment en essayant d'éviter les séquences de protections-déprotections de la fonction acide. En vain, la protection de cet acide carboxylique **187** en ester de méthyle **186** s'est montrée utile puisque c'est uniquement par cette voie que la fonction triène a pu être synthétisée. Par l'intermédiaire

¹⁷⁵ J. Cornil, P.-G. Echeverria, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, A. Guérinot, J. Cossy, *Org. Lett.* **2015**, *17* (4), 948-951.

de deux couplages croisés, à savoir une métathèse croisée avec le vinylboronate **241** suivie d'un couplage de Suzuki-Miyaura, le triène **258** a été obtenu avec un stéréocontrôle total.

3.5. Synthèse du précurseur tétracyclique de biosynthèse **150** des chalazines polycycliques

3.5.1. Synthèse du produit couplé sélénié **261**

La suite de la synthèse a une nouvelle fois été inspirée des travaux sur la cytochalasine D (**25**) de Merifield et Thomas³⁶ ainsi que de la synthèse de l'aspergillin PZ (**14**) par Overmann.⁴⁶ L'ester de méthyle **258** se saponifie facilement en présence d'un excès de NaOH, donnant l'acide **185** avec 98% de rendement. La suite jusqu'au produit de couplage **183** est similaire aux travaux précédents sur le diène **187** (Schéma 60, page 96). L'acide carboxylique **185** est activé en présence de CDI et de Et₃N pour former l'imidazolide **262**, conservé une nuit au congélateur avant d'être couplé avec l'anion de la pyrrolidinone *N*-benzoylée **57**. Le couplage fonctionne avec un rendement correct de 68% de rendement, et fournit le triène **183** sous forme d'un mélange de 4 diastéréoisomères. L'ajout de LiHMDS sur le dérivé couplé **183** déprotonne en position α des deux fonctions carbonyles, et l'anion généré réagit par une substitution nucléophile sur le PhSeBr, formant ainsi le produit couplé sélénié **261** avec 88% de rendement et une diastéréosélectivité relative de 5:2 (Schéma 68).

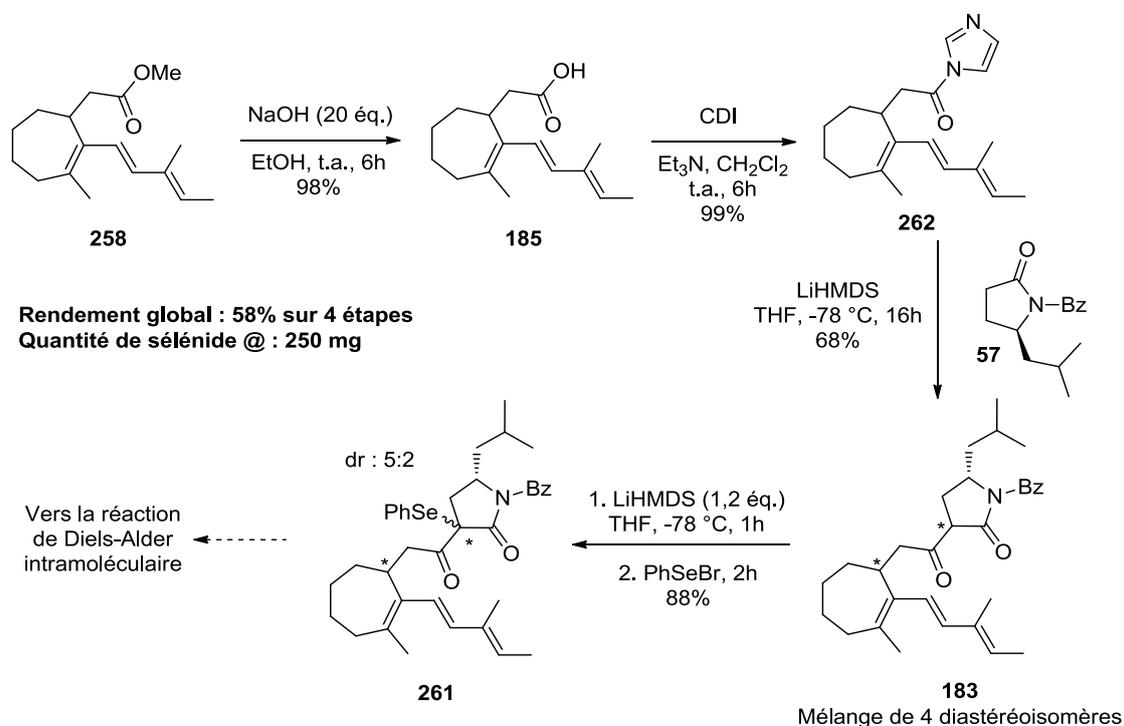


Schéma 68. Synthèse du dérivé sélénié **261** en 4 étapes depuis le triène **258**

3.5.2. Réaction de Diels-Alder intramoléculaire : une sélectivité inattendue

3.5.2.1. La réaction de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder est une cycloaddition [4+2] entre un diénophile et un diène conjugué de configuration *cis* formant un cyclohexène. Otto Diels et Kurt Alder reçurent le prix Nobel de chimie de 1950 pour les travaux relatifs à cette réaction.¹⁷⁶ Sa force motrice est la formation de nouvelles liaisons σ , plus stable que les liaisons π . Pendant cette réaction péri-cyclique, deux nouvelles liaisons se forment en même temps. D'un point de vue orbitalaire, cela signifie que deux orbitales p pleines interagissent avec deux orbitales p vides disponibles au bon endroit avec la bonne symétrie. De ce fait, la réaction de Diels-Alder est favorisée lorsque la différence énergétique entre la HOMO du diène et la LUMO du diénophile est faible. Utiliser un diénophile pauvre en électron (par exemple substitué par une fonction carbonylée) revient à baisser l'énergie de sa LUMO, la réaction de Diels-Alder sera donc favorisée. En suivant la même logique, un diène riche en électron favorisera également la réaction. La puissance de cette transformation est associée à sa stéréospécificité, puisque la stéréochimie du diénophile se retrouve dans celle du produit, des diénophiles *trans* et *cis* donnant des diastéréoisomères différents. La stéréochimie du diène influe aussi sur le produit final donnant des sélectivités *endo* ou *exo*. Dans le cas de la réaction classique de Diels-Alder entre deux molécules distinctes, le produit *endo* est généralement favorisé par contrôle cinétique, de par le recouvrement des orbitales frontières des deux espèces (Schéma 69).

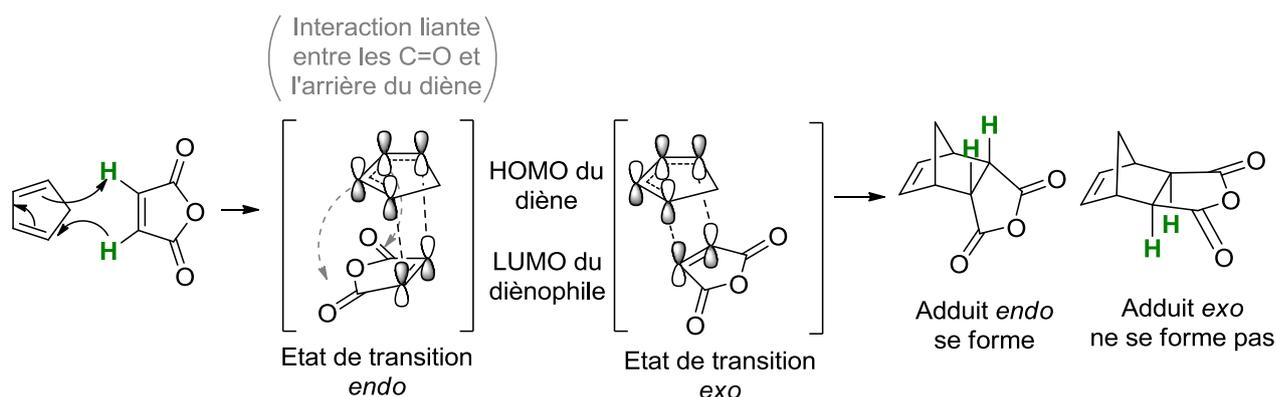


Schéma 69. Stéréospécificité de la réaction de Diels-Alder

¹⁷⁶ (a) O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460 (1), 99-122; (b) O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1929**, 470 (1), 62-103; (c) O. Diels, K. Alder, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, 62 (8), 2081-2087; (d) O. Diels, K. Alder, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, 62 (8), 2087-2090.

La régiosélectivité des réactions de Diels-Alder est gouvernée par la position des substituants du diène et du diénophile. Comme dit précédemment, le diène peut avoir un groupement électro-donneur (comme R = alkyle, aryle, RO, Me₃SiO, R₃N) qui, en fonction de sa position sur le diène, influencera la régiosélectivité de la réaction et entraînera la formation de produits différents.

3.5.2.2. La réaction de Diels-Alder intrmoléculaire (IMDA)

Lors d'une réaction de Diels-Alder intramoléculaire, qui se produit lorsque le diène et le diénophile font partie de la même molécule, le produit *exo* est souvent préféré. En réalité, il semble que ces réactions intramoléculaires soient plus gouvernées par des considérations stériques normales que par la règle *endo* décrite précédemment. Ainsi, les IMDA peuvent donner le produit *endo*, *exo*, ou les deux (Schéma 70). La régiosélectivité peut également être compromise dans les IMDA. A cause des contraintes stériques, il est possible que le rapprochement ne puisse pas se faire selon l'orientation prévue. Des solutions existent pour améliorer les sélectivités désirées, notamment en utilisant des agents chélatants comme les acides de Lewis capables d'influencer la nature des états transitions. Par exemple, l'équipe de Danishefsky¹⁷⁷ a montré l'influence de l'acide de Lewis BF₃.OEt₂ sur la réaction IMDA des cycloalcénones. Sans acide de Lewis (conditions A) la formation de 17% de produit *exo* est observé, alors qu'avec BF₃.OEt₂ (conditions B) l'état de transition *endo* est totalement favorisé.

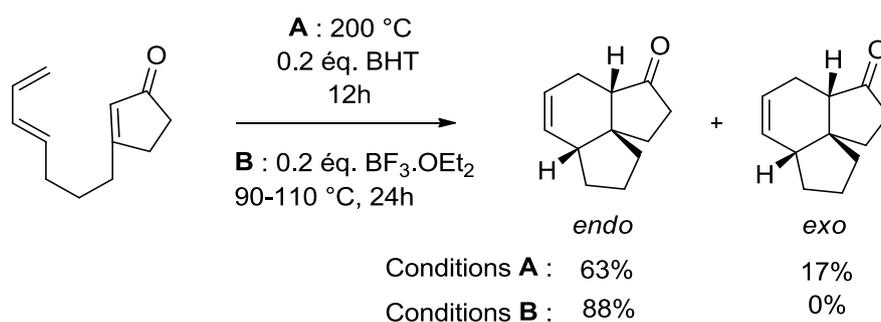


Schéma 70. Stéréospécificité de la réaction IMDA

Le cas le plus ressemblant à notre substrat selenié **261** dans la littérature est la synthèse de l'aspergilline PZ (**14**) par Overman,⁴⁶ décrite dans le premier chapitre de ce manuscrit (page 23). En effet, le squelette carboné est identique au précurseur de Diels-Alder pour notre synthèse, ce qui laisse présager une réactivité et une sélectivité similaire. Dans leur cas, le

¹⁷⁷ A. G. Ross, X. Li, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134 (38), 16080-16084.

précurseur de la réaction IMDA **263** formé à l'issue de l'oxydation du selenide **46** adopte un état de transition exclusivement *endo*, formant le tétracycle puis l'aspergilline PZ (**14**), à la suite d'une déprotection silylée, dans sa configuration naturelle (Schéma 71).

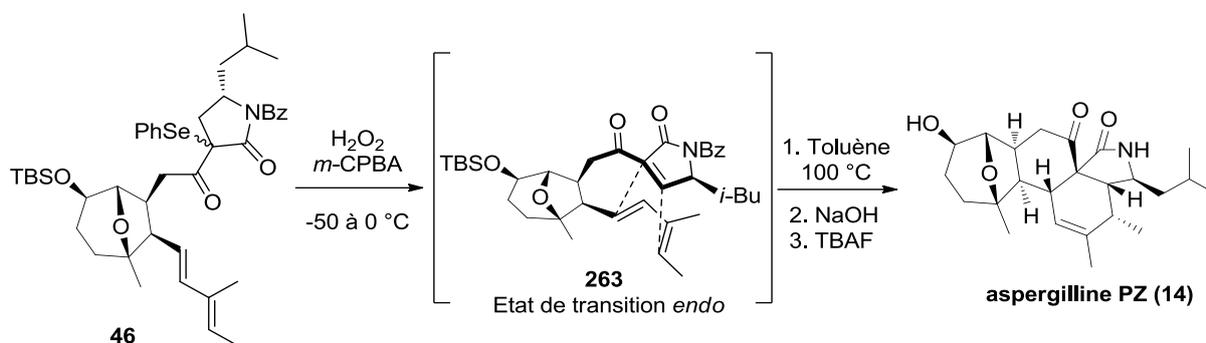


Schéma 71. Etat de transition *endo* lors de la synthèse totale de l'aspergilline-PZ (**14**) par Overman

Concernant notre synthèse, les modèles d'états de transitions *endo* et *exo* ont été réalisés, afin de prévoir les différents produits synthétisables. Sachant que le précurseur **182** est un mélange de deux diastéréoisomères (perte de la stéréochimie du carbone sélénié des dérivés **261a** et **261b** après élimination oxydante), quatre diastéréoisomères (**264**, **265**, **266**, et **267**) principaux peuvent être obtenus à l'issue de la réaction IMDA: les deux produits issus des états de transition *endo* **182a** et **182c**, ainsi que les deux isomères de issus des états de transitions *exo* **182b** et **182d** (Schéma 72).

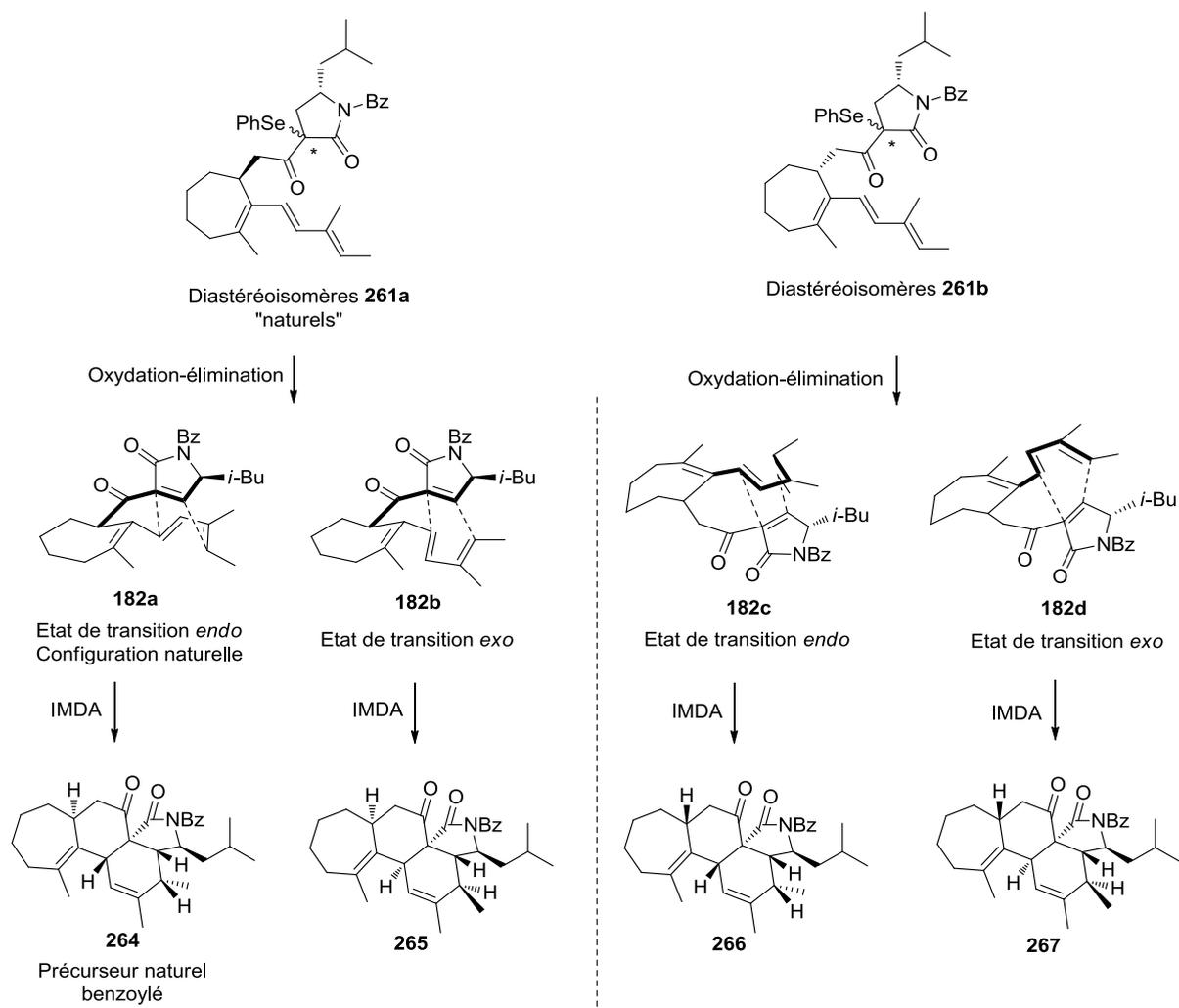
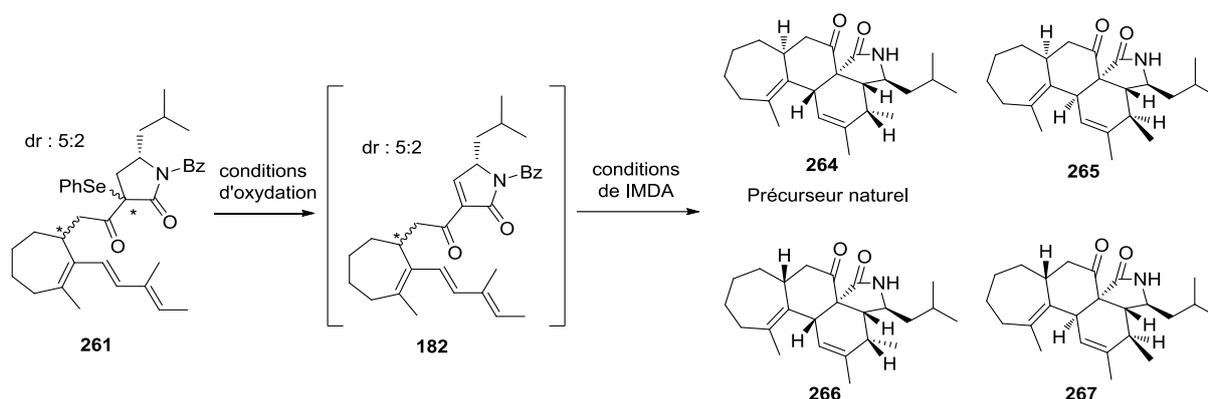


Schéma 72. États de transitions envisageables pour la réaction IMDA

3.5.2.3. Élimination oxydante du sélénide et IMDA : synthèse du précurseur naturel 150

Notre sélénide **261** a donc été soumis à différentes conditions d'élimination oxydante rassemblées dans le Tableau 24. Les premières conditions testées étaient celles d'Overman, à savoir l'utilisation d'un mélange de *m*-CPBA et H₂O₂ comme oxydants dans le chloroforme deutéré pour pouvoir observer la formation de l'intermédiaire **182** (entrées 1 et 2). De manière très intéressante, cet intermédiaire **182** n'a jamais été observé. Cependant, la cyclisation directe pour obtenir **267** se produit avec 14% de rendement sans besoin de chauffage ultérieur. Lorsque la même expérience est répétée, mais cette fois en chauffant le mélange brut réactionnel pendant une nuit à 100 °C, on observe une augmentation du rendement en **267** à 25%, sans formation d'autres isomères (entrée 2).

Tableau 24. Réactions d'élimination oxydante et de IMDA sur le séléénide 261



Entrée	Agent oxydant	Solvant, Température	Conditions IMDA	Résultats
1	<i>m</i> -CPBA (1.1 éq.) H ₂ O ₂ (10 éq.)	CDCl ₃ -50 à 0 °C, 3h	-	14% (267)
2	<i>m</i> -CPBA (1.1 éq.) H ₂ O ₂ (10 éq.)	CDCl ₃ -50 à 0 °C, 5 min	100 °C, 16h CDCl ₃ , tube scellé	25% (267)
3	MMPP (2.0 éq.) NaHCO ₃ (2.1 éq.)	THF 0 °C à T. A., 2h	-	16% (267)
4	MMPP (2.0 éq.) NaHCO ₃ (2.1 éq.)	THF 0 °C à T. A., 16h	-	23% (267)
5	<i>m</i> -CPBA (1.1 éq.) NaHCO ₃ (2.1 éq.)	CH ₂ Cl ₂ -78 °C, 2h30	-	35% (267) 16% (261) récupéré
6	<i>m</i> -CPBA (1.1 éq.) Et ₃ N (3.0 éq.)	CH ₂ Cl ₂ -78 à -40 °C, 2h45	-	19% (267) 28% (261) récupéré
7	MMPP (2.0 éq.) NaHCO ₃ (2.1 éq.)	THF -78 °C, 1h	-	Mélange complexe
8	NaIO ₄ (2.0 éq.)	MeCN/H ₂ O 0 °C à T.A.	-	(261) récupéré
9	<i>m</i> -CPBA (1.5 éq.) NaHCO ₃ (2.1 éq.)	CH ₂ Cl ₂ -78 °C, 2h30	100 °C, 3h Tube scellé	3 isomères (échelle 10 mg)
10	<i>m</i> -CPBA (2.0 éq.) NaHCO ₃ (2.1 éq.)	CH ₂ Cl ₂ -78 °C, 1h	100 °C, 6h Tube scellé	15% (264) et 31% (267)

				(échelle 20 mg)
11	<i>m</i> -CPBA (2.0 éq.)	CH ₂ Cl ₂	100 °C, 6h	20% (264), 13% (266),
	NaHCO ₃ (2.1 éq.)	-78 °C, 1h	Tube scellé	27% (267)
				(échelle 160 mg)

- : réaction stoppée donc non engagée dans des conditions appropriées pour une IMDA

L'utilisation de deux équivalents de magnésium monoperoxyphthalate (MMPP) dans le THF pourrait nous donner la formation de l'intermédiaire hydroxylé au pied du lactame **268**,¹¹⁹ comme dans la synthèse de l'oteromycin par Uchiro.¹⁷⁸ En effet, l'élimination oxydante du séléénide **261** génère la double liaison *endo*-cyclique au sein du lactame, mais le produit **182** peut subir une isomérisation (tautomérie) donnant l'énol **268** (Schéma 73). L'époxydation par un deuxième équivalent de MMPP de la nouvelle double liaison créée, puis l'ouverture oxydante de cet époxyde **269** pourraient donner les précurseur hydroxylés **270** et **271**. La réaction de IMDA sur **271** avec un état de transition *endo* donnerait le squelette de la chalazine hydroxylée **268**.

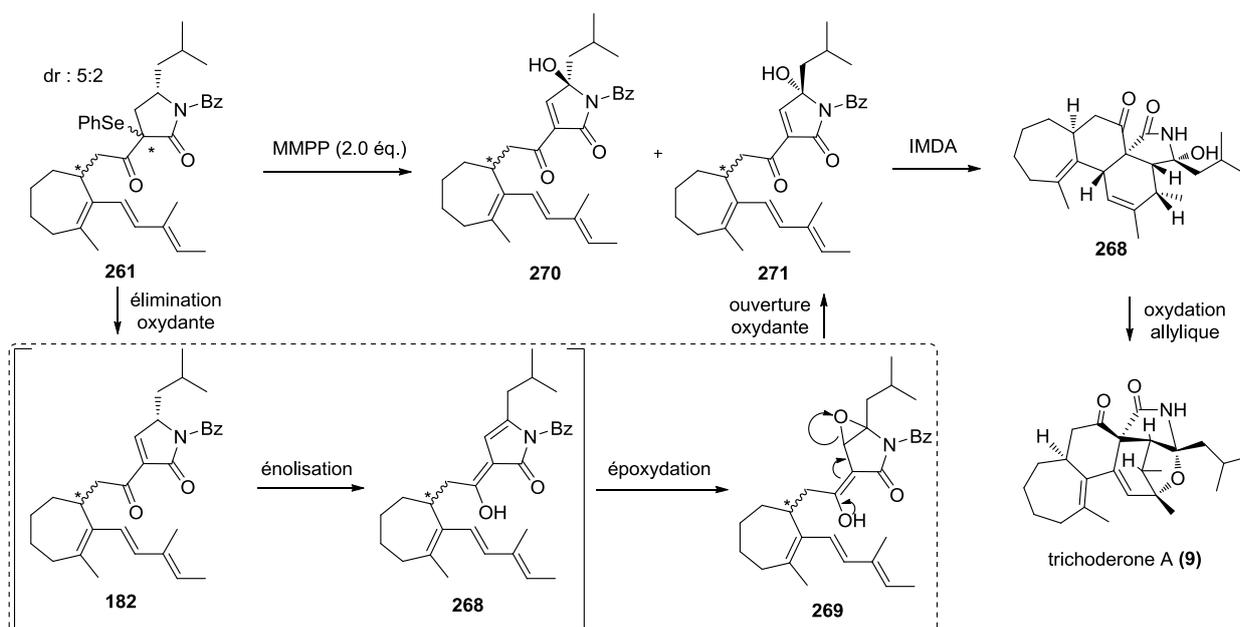


Schéma 73. Hypothèse de synthèse du précurseur de la réaction IMDA hydroxylé **268** avec le MMPP

L'intérêt de l'accès à ce précurseur hydroxylé **268** est considérable puisqu'il pourrait fournir la trichoderone A (**9**) en une étape d'oxydation allylique sur la double liaison du cycle à 6

¹⁷⁸ H. Uchiro, N. Shionozaki, R. Tanaka, H. Kitano, N. Iwamura, K. Makino, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54 (6), 506-511.

chaînon. Cependant, l'inconvénient de cette stratégie est que l'on perd le centre stéréogène du lactame au cours de l'énolisation. Il est donc fort probable de se retrouver avec les deux isomères hydroxylés **270** et **271**, rajoutant une complexité supplémentaire pour la réaction IMDA.

Malheureusement, l'ajout de MMPP n'a pas fourni le dérivé hydroxylé mais toujours le produit de l'état de transition *endo* de l'isomère non naturel, à savoir le tétracycle **267** avec 16% de rendement. L'utilisation de NaHCO₃ sert à neutraliser les acides formés au cours de la réaction (entrées 3 et 4). Dans ce cas, le produit **267** semble se former très facilement, même à basse température. La conformation de l'état de transition *exo* de l'isomère **267** semble idéale pour la cyclisation. En abaissant la température à -78 °C dans le dichlorométhane en présence d'un équivalent de *m*-CPBA et de NaHCO₃ sans chauffage ultérieur, on observe encore la formation de **267** à 35% avec 16% de produit de départ **261** récupéré (entrée 5). Changer NaHCO₃ pour de la triéthylamine diminue le rendement de **267** à 19%, récupérant 28% de produit de départ **261** (entrée 6). Alors que MMPP à -78°C ne fournit qu'un mélange complexe de produits non identifiables, NaIO₄ ne réagit pas sur notre substrat sélénié **261** (entrée 7 et 8).

Le rendement maximum de produit **267** issu de la réaction IMDA a été obtenu à -78 °C dans le dichlorométhane en présence d'un équivalent de *m*-CPBA et deux équivalents de NaHCO₃ (entrée 5). Nous avons choisi d'optimiser la réaction sur ces bases, et notamment de chauffer le mélange brut réactionnel issu de l'élimination oxydante pour observer l'éventuelle formation des autres isomères à plus haute température. Un premier essai à l'échelle de 10 mg de substrat de départ a été réalisé, augmentant la quantité de *m*-CPBA à 1.5 équivalent pour consommer la totalité du sélénié **261**. Après un traitement réducteur (Na₂S₂O₃), le mélange brut issu de l'élimination oxydante est repris dans du dichlorométhane et chauffé à 100 °C pendant 3h, la formation de deux autres isomères a été prouvée par RMN ¹H, mais en quantité trop faible pour déterminer leur structure exacte et leur rendement respectifs (entrée 9). En passant à l'échelle de 20 mg et en ajoutant cette fois 2 équivalents de *m*-CPBA, un autre isomère a pu être isolé et caractérisé, montrant ainsi la synthèse du précurseur naturel **264** avec 15% de rendement, et de l'isomère **267** avec 31% de rendement (entrée 10). Rassurés par ce résultat, cette réaction optimisée a pu être réalisée à l'échelle maximum de 160 mg de substrat de départ, donnant les trois isomères **264**, **266**, **267** avec 20, 13 et 27% de rendement respectivement sans jamais observer la formation de **265** (entrée 11). Cela montre qu'en contrôlant le centre asymétrique du cycle à 7 chaînon, il serait envisageable d'atteindre sélectivement le composé **264**, c'est-à-dire la configuration naturelle de cette série de cytochalasine.

3.5.2.4. Déterminations structurales des isomères 264, 266 et 267

Pour déterminer les structures de ces isomères non cristallins, la RMN à deux dimensions et notamment les couplages NOESY ont été utilisés. En prenant l'exemple du précurseur naturel **264** (Figure 7), la différenciation des protons 17-H en positions géminales est cruciale pour la détermination structurale. Le proton 17-H β couple en NOESY avec le proton 12-H, qui couple lui-même avec les protons 9-H et 3-H. Egalement, le proton 17-H α couple en NOESY avec le proton 16-H et 23-H α . Des analyses identiques ont été réalisées sur les isomères **266** et **267** mais ne sont pas décrites ici.

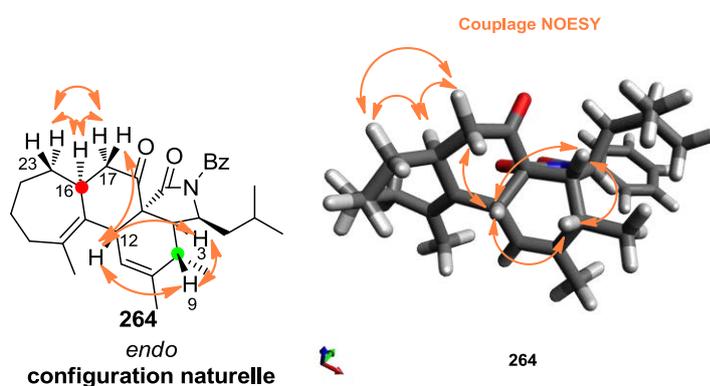


Figure 7. Détermination structurale de 264 par couplage NOESY

3.5.2.5. Explication de la formation des isomères 264, 266 et 267 et synthèse du précurseur biomimétique 150

Comme cité précédemment, la synthèse totale de l'aspergilline PZ (**14**) par Overman passe par un état de transition *endo* **263** très similaire à l'état de transition *endo* **182a** observé pour notre précurseur **182** (Schéma 74).

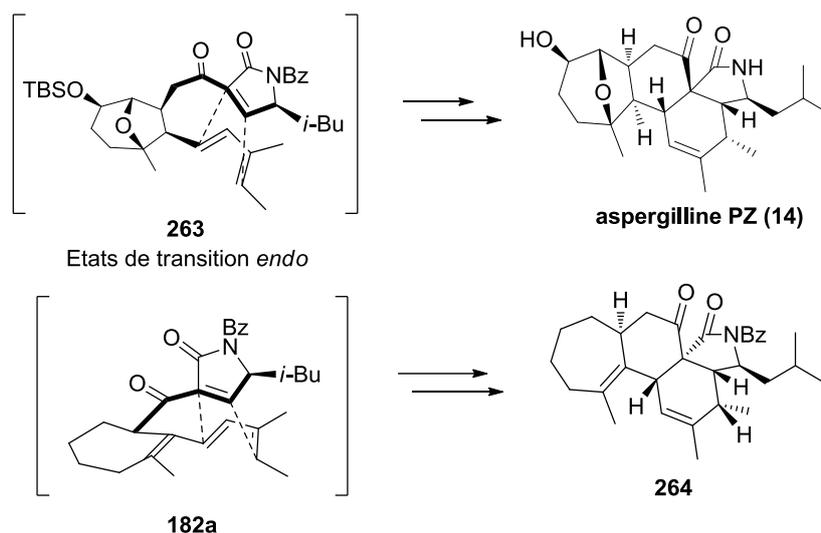


Schéma 74. Comparaison des états de transitions **263** et **182a**

Ainsi, la formation du produit de configuration naturelle **264** provient de la réaction IMDA avec une sélectivité *endo* totale sur le mélange des deux diastéréoisomères **261a** (Schéma 75).

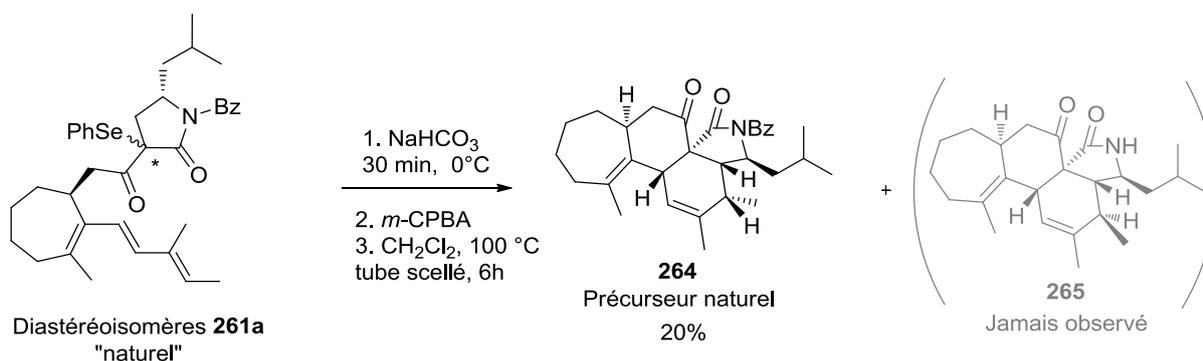


Schéma 75. Explication de la formation du précurseur naturel **264**

Intrinsèquement, les isomères **266** et **267** sont issus du mélange de diastéréoisomères **261b** « non naturel » au travers d'une réaction IMDA avec une sélectivité *exo* majoritaire (Schéma 76). La formation de ces deux diastéréoisomères **266** et **267** aurait donc pu être évitée. Si la synthèse du dérivé sélénié **261** avait été menée de façon stéréocontrôlée (avec la synthèse

unique du mélange de diastéréoisomères **261a**). Dans ce cas, la réaction IMDA aurait uniquement conduit au précurseur naturel benzoylé **264**.

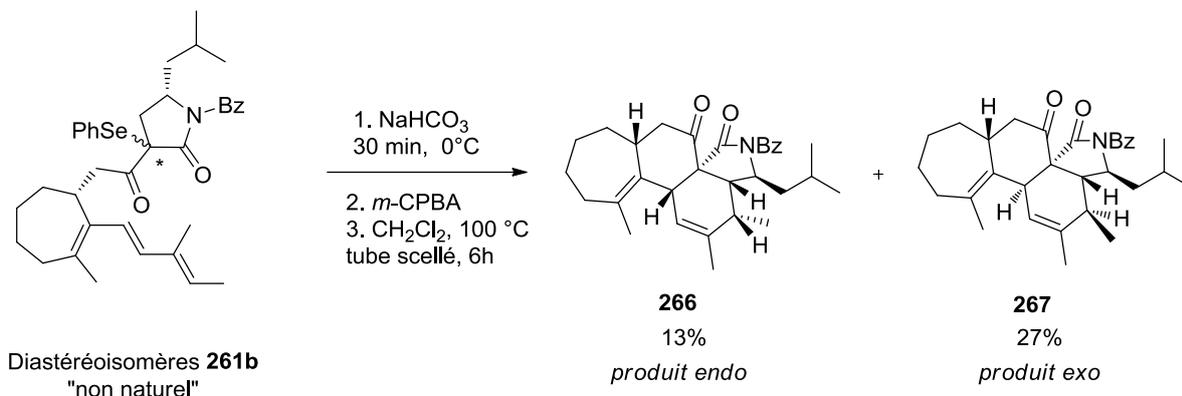


Schéma 76. Explication de la formation des isomères **266** et **267**

Malgré le fait que le précurseur naturel **264** ne soit pas le produit majoritaire de la réaction IMDA, l'obtention de quelques milligrammes de cet isomère **264** a pu déboucher sur la déprotection du groupement benzoylé en présence de NaOH, fournissant ainsi le précurseur hypothétique de biosynthèse **150** de la trichoderone A (**9**) et de la trichodermone (**10**) (Schéma 77).

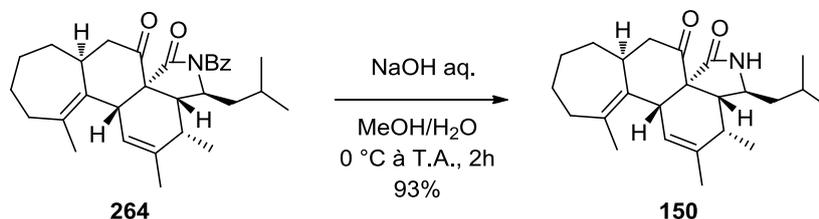


Schéma 77. Synthèse du précurseur biomimétique des chalasines

Pour résumer, le précurseur de biosynthèse des chalasines **150** a été synthétisé à partir de l'acide carboxylique **187** en 9 étapes avec un rendement de 8% (Schéma 78). Ce faible rendement est associé à l'obtention majoritaire des isomères **266** et **267** issus du mélange **261b**. Ce problème, inattendu au vu des travaux réalisés par Overman, provient principalement du fait que la synthèse générale ait été conduite de façon non-diastéréocontrôlée. Les travaux réalisés sont tout de même encourageant puisque le mélange de diastéréoisomères **261a**, de configuration « naturelle » réagit dans le sens désiré en formant uniquement le précurseur naturel benzoylé **264** sans jamais observer la formation du produit de stéréosélectivité *exo* **265**. Pour augmenter significativement le rendement global de la synthèse qui s'élève à 3% à partir du 4-penténal **190**, il suffirait donc de synthétiser uniquement le mélange de diastéréoisomères **261a**.

De plus, le problème de montée en échelle de cette synthèse totale se pose. En effet, la réaction de métathèse d'ényne cyclisante avec le catalyseur **SG** est limitante en termes de coût. Le prix du catalyseur de Stewart-Grubbs **SG** étant très élevé (environ 340 euros les 500 mg chez Aldrich), et ayant besoin d'au minimum 15 mol% pour compléter la réaction, il est inconcevable économiquement parlant de réaliser la synthèse du précurseur **150** à l'échelle du gramme comme nous le souhaiterions. Une optimisation a donc été envisagée (voir paragraphe 4, page 121)

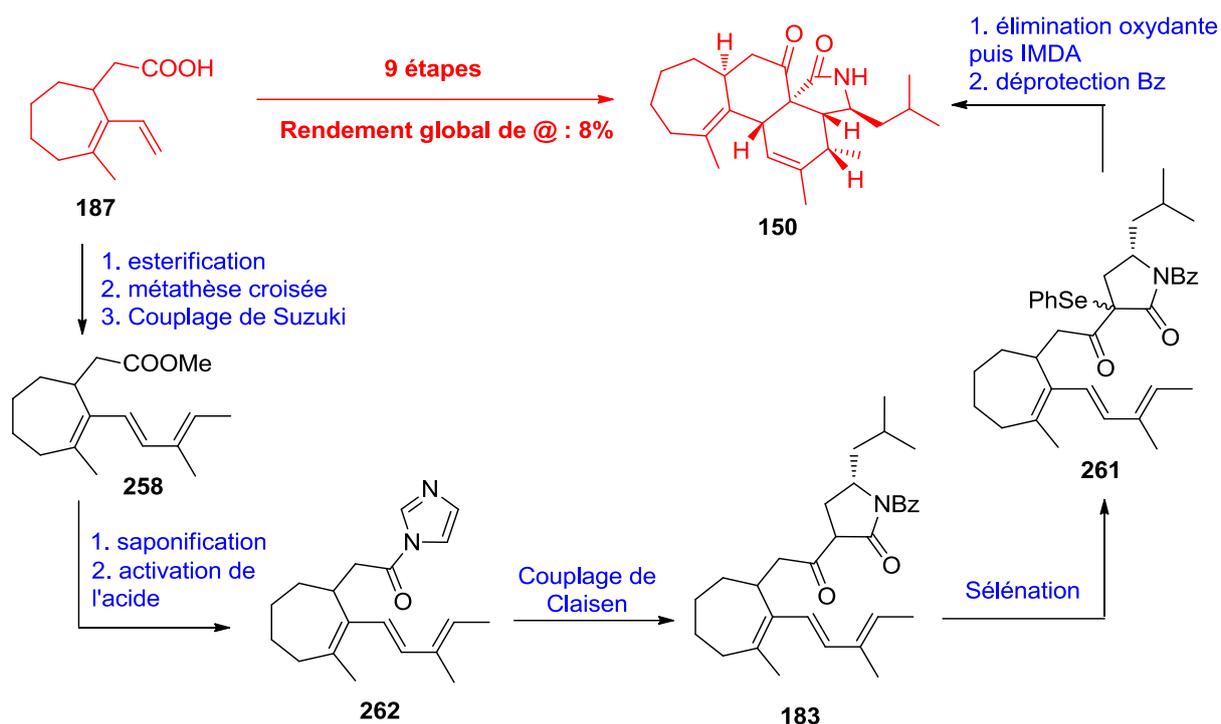
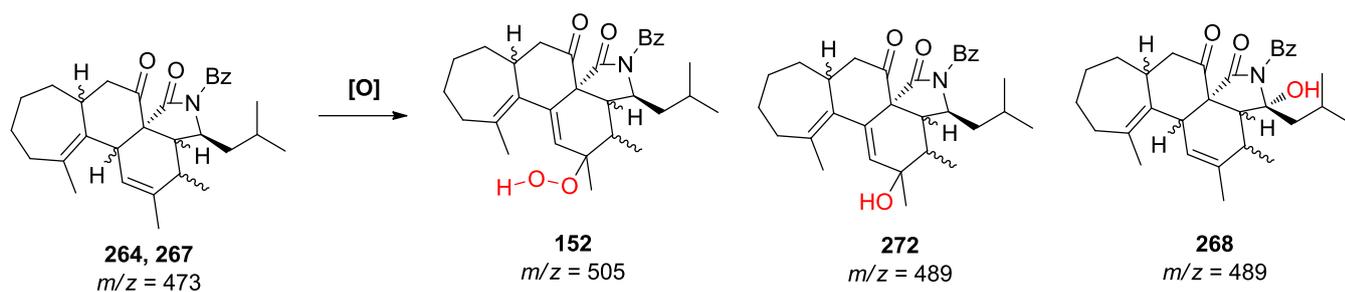


Schéma 78. Synthèse du précurseur de biosynthèse **150** des chalasines en 9 étapes à partir de **187**

3.6. Essais d'oxydations biomimétiques sur le squelette chalasine polycyclique

Malgré ce problème de rendement et de coût global de la synthèse, quelques essais d'oxydations ont été tentés sur les tétracycles obtenus, notamment sur l'isomère **267** dont nous avons obtenu la plus grande quantité. Les manipulations ont été réalisées sur des quantités entre 0.5 et 5 mg pour économiser un maximum les substrats tétracycliques. De ce fait, la plupart des expériences ont été suivies par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (UPLC-MS, mode d'ionisation APCI). Les tétracycles oxydés représentés dans le Tableau 25 (**152**, **272** et **268**) sont les produits hypothétiquement synthétisables dans les conditions utilisées, l'important étant de connaître leur masse molaire pour l'analyse en spectrométrie de masse.

Tableau 25. Essais d'oxydation sur les précurseurs tétracycliques 264 et 267



Entrée	Produit de départ	Agent oxydant	Conditions	Résultats
1	264	CrO ₃ - <i>n</i> Bu ₄ NIO ₄	MeCN/CH ₂ Cl ₂ -40 °C à t.a., 16h	-
2	267	air	K ₂ CO ₃ (2 éq.), DMF, 110 °C, 16h	273 uniquement
3	267	O ₂	TPP, hv, CH ₂ Cl ₂ t.a., 20 min	Conversion complète $m/z = 506$ (M+1), non isolé
4	267	O ₂	TPP, hv, CH ₂ Cl ₂ t.a., 2h	Dégradation
5	267	O ₂	1. TPP, hv, CH ₂ Cl ₂ 2. PPh ₃ t.a., 30min	Conversion complète en $m/z = 489$ (M+1)
6	267	O ₂	1. TPP, hv, CH ₂ Cl ₂ 2. Me ₂ S t.a., 30min	Conversion complète en $m/z = 489$ (M+1)
7	267	O ₂	1. TPP, hv, CH ₂ Cl ₂ , t.a., 20 min 2. TFA (3.0 éq.), 0°C, 1h	2 produits formés en CCM Non identifiables
8	267	O ₂	TFA, CH ₂ Cl ₂	-
9	267	O ₂	TPP, hv, CH ₂ Cl ₂ SiO ₂ , t.a., 2h15	Conversion complète en $m/z = 520$ (M+1)

- : pas de réaction, le produit de départ est récupéré

Ainsi, si le tétracycle subit une réaction de Schenk-ène, l'hydropéroxyde **152** formé aura une masse molaire de 505, soit sous sa forme ionisée 506 [M+H⁺]. L'alcool **272** correspondant a une masse molaire de 489, soit 490 [M+H⁺]. Dans un autre cas, on pourrait imaginer une oxydation au pied du lactame qui donnerait également un produit de masse molaire 489 soit un *m/z* de 490 [M-H⁺] (**268**).

Le premier essai tenté sur le substrat **267** a été inspiré de la synthèse totale de l'isochizogamine par Tokuyama, dans le but d'oxyder la position au pied du lactame.¹⁷⁹ Curieusement, même en présence de doubles liaisons pourtant susceptibles de réagir avec le trioxyde de chrome, la réaction ne fonctionne pas et le substrat de départ a été récupéré (entrée 1). Un autre essai inspiré cette fois des travaux de Van der Eycken en conditions basiques (K₂CO₃) avec l'oxygène de l'air comme agent d'oxydation montre uniquement la formation du produit débenzoylé **273** (entrée 2, Schéma 79).¹⁸⁰

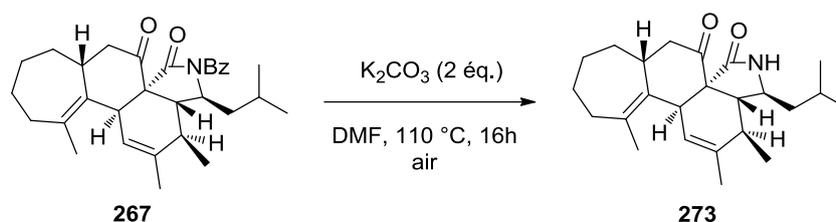


Schéma 79. Débenzoylation de **267** en présence de K₂CO₃ à l'air

La suite des manipulations s'est plus orientée vers des conditions de Schenk-ène utilisant de l'oxygène, la *m*-tétraphénylporphyrine comme photo-sensibilisateur et la lumière (le montage réactionnel sera présenté dans le prochain chapitre). Le premier essai de Schenk-ène s'est montré plutôt encourageant puisque le produit de départ **267** disparaît après exactement 20 minutes d'agitation à température ambiante. Un produit majoritaire formé apparaît en LCMS avec une masse molaire de 506, pouvant donc correspondre à l'ajout d'un hydropéroxyde sur le squelette carboné (**152**). Malheureusement, la faible quantité de substrat de départ **267** utilisée dans cette expérience ne nous a pas permis d'identifier le produit formé par RMN ¹H du mélange brut réactionnel. De plus, le produit récolté après purification semble se dégrader sur colonne de silice et nous n'avons pas pu conclure sur le résultat (entrée 3). Agiter plus longtemps (2 heures) dans les mêmes conditions a conduit à la conversion complète du produit de départ **267** mais a entraîné une dégradation du produit observé à *m/z* 506 [M+H⁺] (entrée 4).

¹⁷⁹ A. Takada, H. Fujiwara, K. Sugimoto, H. Ueda, H. Tokuyama, *Chem. Eur. J.* **2015**, 16400-16403.

¹⁸⁰ T. T. T. Trang, A. A. Peshkov, J. Jacobs, L. Van Meervelt, V. A. Pehskov, E. V. Van der Eycken, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2882-2886.

Dans l'hypothèse de l'instabilité de l'hydroperoxyde **152** formé, il était envisageable de réduire l'hydroperoxyde **152** en hydroxyle **272** en utilisant PPh₃ ou encore Me₂S (Tableau 25). Deux essais ont été réalisés en ajoutant PPh₃ ou Me₂S après conversion complète du produit de départ **267**, la formation d'un pic à $m/z = 489$ [M+H⁺] a été observée dans les deux cas, pouvant correspondre au produit hydroxylé **272**. Malheureusement encore, il nous a été impossible de déterminer la structure du produit formé après chromatographie sur gel de silice, qui semble une nouvelle fois se dégrader (entrées 5 et 6).

Deux essais en conditions acide (TFA) ont été tentés (entrées 7 et 8) en vue d'une tentative de clivage de Hock. L'ajout de TFA à 0 °C après formation du produit de $m/z = 506$ [M+H⁺] conduit à la formation de deux produits majoritaires (spectre UPLC-MS complexe), mais encore une fois non isolables. L'utilisation d'oxygène moléculaire (non-excité) comme agent oxydant en présence de TFA, comme l'ont réalisé Levesque et Seeberger pour leur synthèse de l'artémisinine **81**,⁸¹ s'est montré inefficace sur notre substrat **267** (entrée 8). Enfin, des produits formés manifestement très instables sur colonne de silice ont tout de même été observés par CCM, d'où l'idée de rajouter de la silice dans le milieu réactionnel (le caractère acide de la silice pourrait éventuellement générer un clivage de Hock). Curieusement ici la réaction d'oxydation est plus lente, durant 50 minutes (au lieu de 20 minutes) pour consommer le produit initial **267** en produit di-oxygéné ($m/z = 506$ [M+H⁺], potentiellement **152**, Schéma 80). De manière intéressante, l'agitation pendant 1h30 à température ambiante conduit à la transformation du produit de $m/z = 506$ [M+H⁺] en un produit $m/z = 520$ [M+H⁺], qui pourrait éventuellement correspondre à l'isomère benzoylé **274** de la trichoderme (**10**) (entrée 9, Schéma 80).

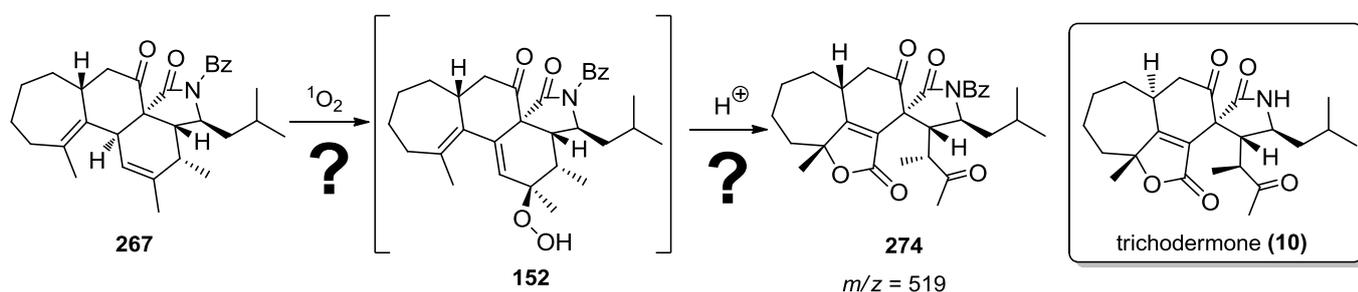


Schéma 80. Possible formation de l'isomère benzoylé **274** de la trichoderme (**10**)

Malheureusement, même si le dernier essai (entrée 9) est très prometteur, ces expériences n'ont pour l'instant pas pu déboucher sur un résultat caractérisable, notamment à cause de la très faible quantité en tétracycles benzoylés **264**, **266**, et **267** disponibles.

Ainsi, il a été décidé d'envisager la synthèse du précurseur **150** avec une stratégie différente, faisant intervenir des réactifs peu onéreux et en envisageant la synthèse diastéréocontrôlée du précurseur de la réaction de Diels-Alder intramoléculaire **150** pour éviter la formation des isomères benzoylés **166** et **167**.

4. Vers une synthèse à grande échelle du précurseur **150** : voie C ?

La première synthèse totale du précurseur **150** hypothétique de biosynthèse de la trichoderone A (**9**) et de la trichoderme (**10**) a été décrite dans la partie précédente. A cause du prix du catalyseur de Stewart-Grubbs (**SG**) et du besoin de contrôle diastéréosélectif de la synthèse, une nouvelle voie (voie C) a été investiguée (pour rappel sur les différentes voies de synthèse envisagées, voir Schéma 40, page 65). Sachant que l'on est capable d'accéder au dérivé sélénié **261** à partir de l'acétate cyclisé **217** avec des rendements corrects et des réactions pouvant être réalisées à l'échelle du gramme, l'idée principale de cette nouvelle voie serait de réaliser la synthèse asymétrique de cet acétate cyclisé **217** à grande échelle (Schéma 81). Pour créer le centre asymétrique de **217**, il serait envisageable de méthyler stéréosélectivement la cyclohepténone **275**, ce qui est normalement favorisé pour les cétones cycliques.¹⁸¹ Cette cyclohepténone **275** pourrait provenir d'un couplage croisé entre un dérivé acide boronique **276** et l' α -diazocycloheptanone **277**, comme décrit récemment par Wang.¹⁸²

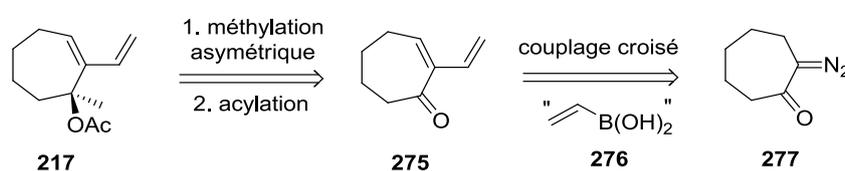


Schéma 81. Etude rétrosynthétique vers l'acétate cyclisé asymétrique **217**

Cette nouvelle stratégie, sous réserve de son bon fonctionnement, pourrait donc nous permettre de solutionner les deux facteurs limitants précédents. La synthèse de l' α -diazocycloheptanone **277** est conduite à partir de la cycloheptanone **191** selon les conditions décrites par Roosen et Vanderwal (Schéma 82).¹⁸³ En présence de sodium et de formate d'éthyle, la cycloheptanone **191** forme l'énol cyclique **278**. Après optimisation, 10 grammes de cet énol **278** ont été obtenus avec 96% de rendement à partir de **191**. En parallèle, la réaction de l'azoture de sodium sur le

¹⁸¹ Voir par exemple : (a) A. Kolb, W. Zuo, J. Siewert, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16366-16373; (b) A. V. R. Madduri, A. J. Minnaard, S. R. Harutyunyan, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1478-1480; (c) K.-H. Wu, D.-W. Chuang, C.-A. Chen, H.-M. Gau, *Chem. Commun.* **2008**, 2343-2345; (d) M. Hatano, T. Miyamoto, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4535-4538.

¹⁸² Y. Xia, Y. Xia, Z. Liu, Y. Zhang, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7711-7717.

¹⁸³ Voir par exemple : P. C. Roosen, C. D. Vanderwal, *Org. Lett.* **2014**, 4368-4371.

chlorure de *para*-toluènesulfonyl **279** a fourni 16 grammes d'azoture de *para*-toluènesulfonyl **280**. L'ajout progressif de **280** sur l'anion de l'énol **278** a conduit après hydrolyse par KOH, à la synthèse de 7 grammes d' α -diazocycloheptanone **277** avec 72% de rendement.

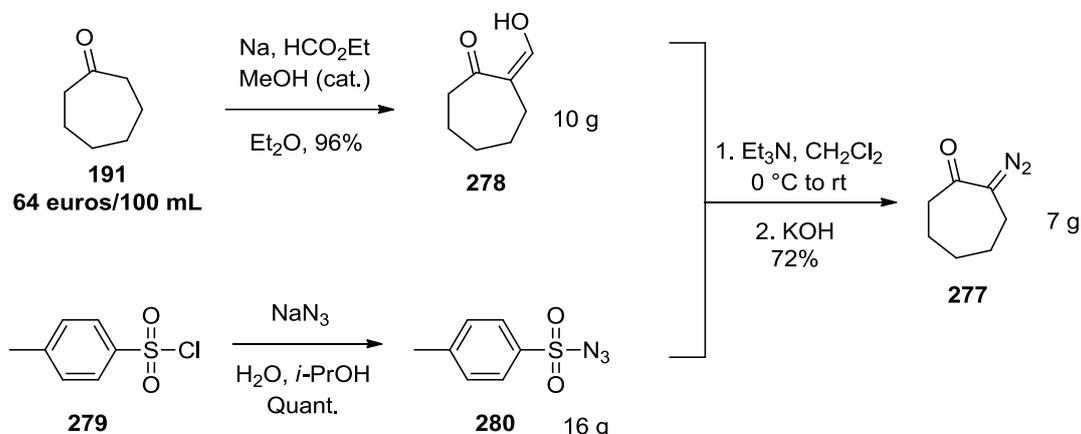


Schéma 82. Synthèse de l' α -diazocycloheptanone **277**

Pour la synthèse du diène **275**, nous nous sommes basés sur les travaux récents de Wang sur la synthèse de 1,3-diènes par couplages croisés catalysés au palladium de dérivés diazo et d'acides boroniques (Schéma 83).

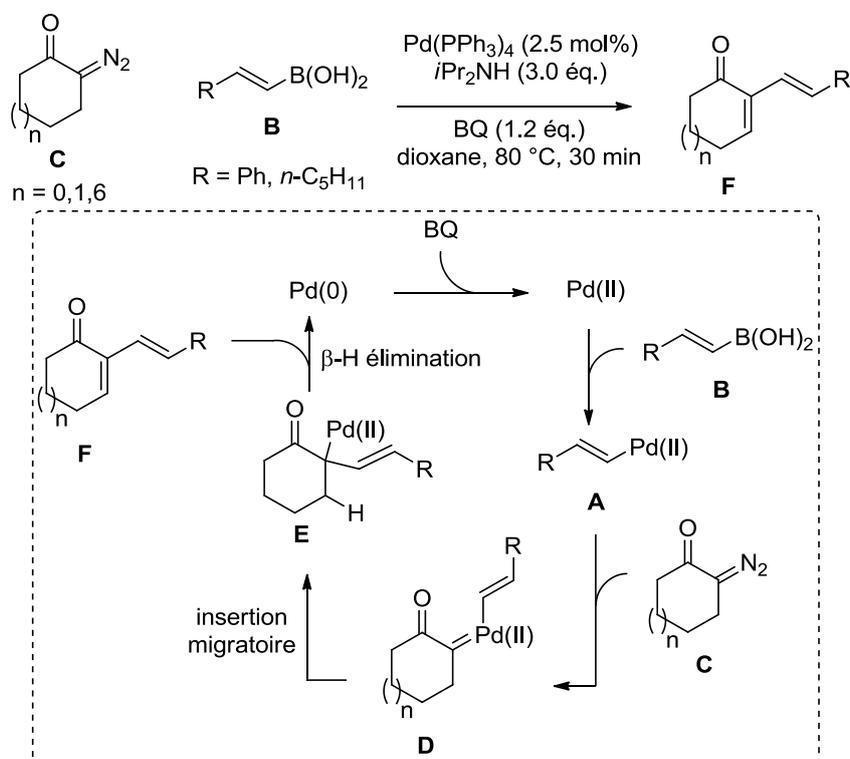


Schéma 83. Synthèse de 1,3-diènes décrite par Wang et mécanisme proposé

Le mécanisme proposé pour ce couplage croisé fait intervenir l'oxydation du Pd(0) en Pd(II) grâce à la *para*-benzoquinone (BQ). L'intermédiaire **A** est alors formé par transmétallation avec l'acide boronique vinylique **B** (les acides boroniques utilisés par Wang sont tous substitués par un groupement R (Ph ou *n*-C₅H₁₁)). La réaction du composé diazo **C** avec l'intermédiaire **A** génère le carbène de palladium **D**, suivie d'une insertion migratoire du groupement vinyle pour donner l'espèce au palladium **E**. Enfin, le composé 1,3-diène **F** est formé *via* une bêta-H élimination.

L'accès à l'échelle multi-gramme de l' α -diazocétone **277** nous a permis de tester quelques variations de la méthodologie de couplage croisé de Wang, notamment avec le vinylboronate **241** qui donnerait directement la cyclohepténone **275** (Schéma 84). Malheureusement, les deux essais tentés en mimant les conditions de Wang (avec la diisopropylamine) ou avec NaOH pour générer l'acide boronique de l'ester **241** *in situ* n'ont pas fonctionné. L' α -diazocycloheptanone **277** se décompose instantanément dans ces conditions sans conduire à des produits identifiables.

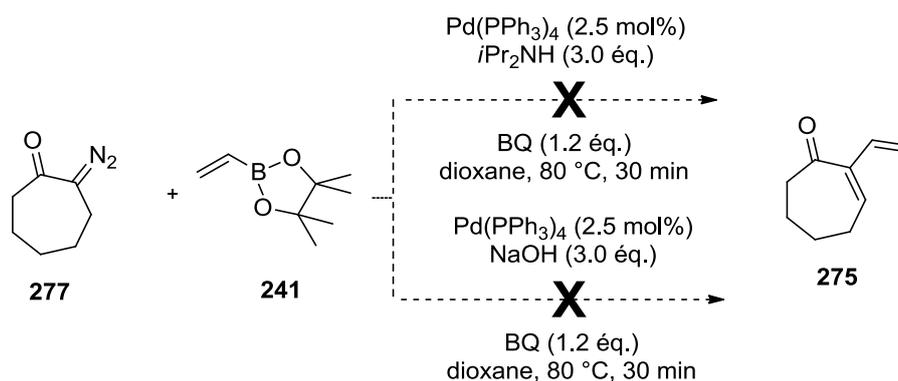


Schéma 84. Tentatives de couplage croisé entre le vinylboronate **241** et l' α -diazocycloheptanone **277**

En revanche, en présence de l'acide (*Z*)-méthylvinylboronique **281** (moins cher que son isomère *E*), la réaction a conduit à la cétone α,β -insaturée **282** méthylée position terminale, en accord avec la publication de Wang,¹⁸² avec 95% de rendement (Schéma 85).

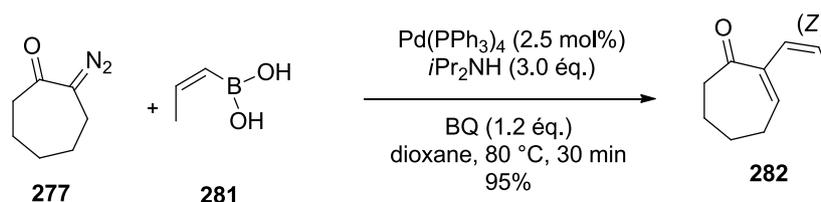


Schéma 85. Synthèse de la cyclohepténone **282** par couplage pallado-catalysé de la diazocétone **277**

Théoriquement, ce substrat (Z)-méthylé **282** est tout à fait envisageable pour la suite de la synthèse. En effet si on persiste dans la même stratégie, la méthylation asymétrique de la (Z)-cyclohepténone **282** suivie de l'acylation de l'alcool tertiaire donnerait l'acétate **283** (Schéma 86). Ce dernier subirait une réaction d'Ireland-Claisen suivie d'une estérification pour donner l'ester **284**, par analogie avec notre stratégie développée précédemment (voie B). La fonction triène étant construite par l'intermédiaire d'une métathèse croisée avec le vinylboronate **241** (paragraphe 3.5.4.3., page 104), le couplage devrait fonctionner sur le diène (Z)-méthylé **284**. Ainsi, il serait possible d'accéder au vinylboronate **260**, intermédiaire clef de notre voie de synthèse précédente (voie B).

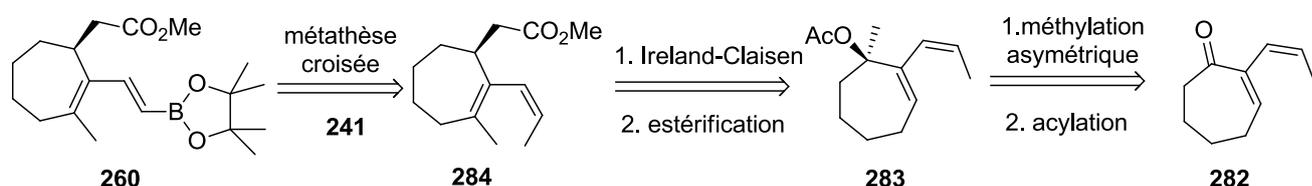


Schéma 86. Révision de la voie C

Ayant le diène cyclisé **282** en main, celui-ci a été dans un premier temps méthylié de façon racémique en utilisant du méthyllithium, fournissant l'alcool tertiaire **285** avec 32% de rendement (réaction non optimisée, Schéma 87).

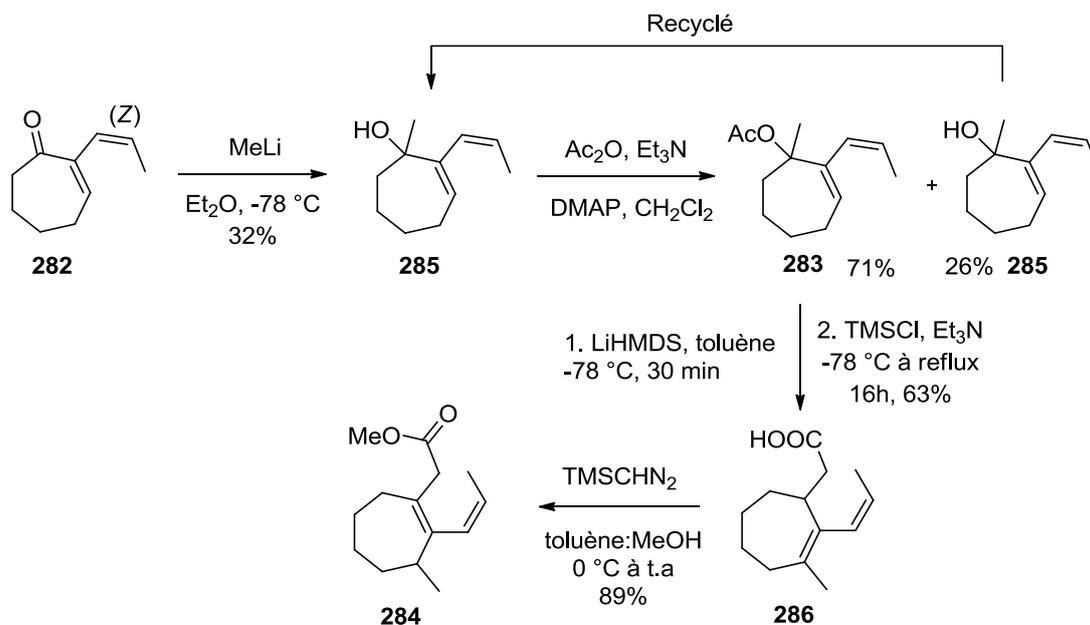


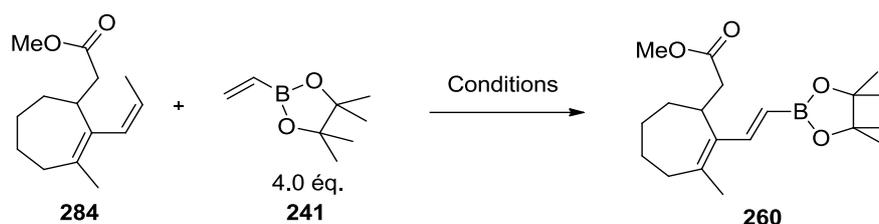
Schéma 87. Synthèse de l'ester **284** en 4 étapes à partir de la cétone **282**

En effet, la voie de synthèse doit tout d'abord être vérifiée avant de s'atteler à la méthylation énantiosélective qui peut être plus délicate. L'alcool tertiaire **285** a été acylé en **283** avec 71% de rendement en présence d'anhydride acétique, l'alcool non-acylé **285** étant recyclé pour de futures acylations. Enfin, la réaction d'Ireland-Claisen a fourni l'acide **286** avec un rendement acceptable de 63%, suivi de l'estérification de l'acide carboxylique en ester de méthyle **284** en présence de TMSCHN₂.

Etant en possession de l'ester **284**, il ne restait plus que l'étape de métathèse croisée pour valider cette voie de synthèse (

Tableau 26). Les premiers essais ont été réalisés par analogie avec la métathèse croisée préalablement optimisée sur le diène **186** (non méthylé), utilisant **HGII** comme catalyseur dans le toluène à une température de 80°C. Après 16h d'agitation, une conversion de seulement 18% a été observée (entrée 1). Connaissant l'efficacité du chauffage au micro-onde pour les réactions de métathèse, nos essais dans ce sens ne se sont pas montrés plus efficaces, avec 12% de conversion pendant 1h à 120 °C, puis 30% de conversion en présence de 3 fois 10 mol% de catalyseur dans le dichlorométhane à 120 °C pendant 3 fois 1h (entrées 2 et 3). Une baisse de la concentration à 0.05M dans le toluène a empêché la métathèse croisée de se produire (entrée 4). Le catalyseur **GII** a semblé plus adapté ici, puisque 10 mol% de catalyseur ont suffi à convertir 27% de produit de départ en boronate désiré **260** dans le dichlorométhane chauffé au micro-onde (entrée 5). Le dichlorométhane semble aussi plus adapté pour cette réaction, car le toluène à 170°C pendant 2h sous chauffage au micro-onde ne montre aucune formation de produit de couplage **260** (entrée 6). L'utilisation du catalyseur **GII** dans des conditions plus classiques, c'est-à-dire dans le dichlorométhane à 40°C pendant 16h n'a conduit à aucune réactivité (entrée 7). De la même manière, le catalyseur **GI** n'est pas efficace sur notre substrat **284** dans ces conditions (entrée 8). Ainsi, les meilleures conditions trouvées sont celles de l'entrée 5 (catalyseur **GII** (10 mol%), 1h30, de 120 à 150 °C, CH₂Cl₂ (0.1M)) avec un rendement de 27%, mais cela reste insuffisant pour une synthèse totale. Cette réaction devra donc être optimisée afin d'obtenir un rendement acceptable en vue d'une synthèse totale du précurseur de biosynthèse **150** à l'échelle du gramme.

Tableau 26. Metathèse croisée avec le vinylboronate 241 sur le diène méthylé 284



Entrée	Catalyseur	Solvant	Conditions	Conversion ^a
1	HGII (10 mol%)	Toluène (0.1 M)	80 °C, 16h	18%
2	HGII (10 mol%)	Toluène (0.1 M)	120 °C, 1h (MW)	12%
3	HGII (3x10 mol%)	CH ₂ Cl ₂ (0.1 M)	120 °C, 3x1h (MW)	30%
4	HGII (10 mol%)	Toluène (0.05 M)	Reflux, 16h	0%
5	GII (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂ (0.1M)	120 °C, 1h puis 150°C, 30 min (MW)	27%
6	GII (10 mol%)	Toluène (0.1M)	170 °C, 2h (MW)	0%
7	GII (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂ (0.1M)	40 °C, 16h	0%
8	GI (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂ (0.1M)	40 °C, 16h	0%

^a Conversion basée sur l'intégration des protons en RMN

5. Conclusion et perspectives

5.1. Conclusions

Pour réaliser la synthèse totale du précurseur **150** hypothétique de biosynthèse des chalasines trichoderone A (**9**) et trichoderme (**10**), nous avons en premier lieu envisagé la synthèse biomimétique du précurseur linéaire **145**, mimant la voie biosynthétique des PKS-NRPS. Se heurtant à une carbo-alumination d'alcyne et un couplage de Negishi délicats, la stratégie globale a été totalement et très tôt revisitée. L'introduction du cycle à 7 chaînons en début de synthèse pouvait en effet nous affranchir de certaines complications, comme l'instabilité d'un précurseur linéaire et la complexité des réactions de cyclisation ultérieures. De ce fait, trois voies de synthèse ont été testées, dont notamment la voie A et la voie B en parallèle (Schéma 40, page 65). La voie A au départ de l'acétoacétate d'éthyle **189**, a particulièrement mis en évidence la formation du cycle à 7 chaînons par l'intermédiaire d'une réaction de Conia-ène. La suite de cette voie basée sur des séquences de protections et déprotections d'alcool, peu élégantes, ainsi que l'avancement en parallèle dans la voie B nous a contraints à abandonner cette stratégie. La voie B a quant à elle permis la synthèse totale du précurseur **150** à partir du

4-penténal **190** en 13 étapes pour un rendement global de 3%. Cette stratégie B a notamment contribué à la découverte d'une méthodologie de synthèse améliorée de vinylocycloalcènes par l'intermédiaire d'une métathèse d'ényne cyclisante sur des substrats encombrés en position propargylique, combinant l'utilisation du catalyseur de Stewart-Grubbs **SG**, encore peu répandu, et un chauffage au micro-onde.¹⁵³ Beaucoup d'efforts ont été dévoués ensuite à la synthèse de la fonction triène par divers chemins, notamment en essayant d'éviter des phases de protection-déprotection de la fonction acide carboxylique **187**. En vain, la protection par la fonction ester de méthyle **186**, suivie d'une métathèse croisée avec le vinylboronate **241** et un couplage de Suzuki efficace ont fourni le triène **258**. La suite de la synthèse s'est parfaitement déroulée jusqu'à la réaction intramoléculaire de Diels-Alder fortement influencée par la configuration des diastéréoisomères **261a** et **261b** en réduisant dramatiquement le rendement global du précurseur hypothétique de biosynthèse **150**, un problème qui pourrait être réglé par la construction énantiosélective du cycle à 7 chaînons. Cette voie B a donc montré ses limites pour la synthèse à grande échelle du précurseur naturel **150** : le prix du catalyseur **SG** et le diastérocontrôle en lien avec la réaction IMDA. Par conséquent, une nouvelle stratégie de synthèse (voie C) a été envisagée, mettant en jeu une réaction clef de couplage entre le dérivé α -diazocétone **277** et un l'acide (*Z*)-méthylvinylboronique **281**. Enfin, malgré toutes les tentatives de métathèse croisées sur le capricieux diène méthylé **284**, une optimisation de cette dernière étape reste à réaliser pour valider cette dernière stratégie, et tenter de synthétiser le précurseur naturel **150** à l'échelle du gramme.

5.2. Perspectives

Convaincus par l'efficacité de la nouvelle stratégie en cours d'investigation, les prochains travaux porteront sur l'amélioration de la métathèse croisée sur le diène méthylé **284**. En parallèle, il est surtout envisagé d'améliorer la méthodologie de couplage du dérivé α -diazocétone **277** avec d'autres partenaires comme les esters MIDA **287**, **288** et **289**, ainsi que l'alcyne **290** ou le divinyltributylétain **291** disponibles commercialement, pour éviter les problèmes associés à la métathèse croisée (Schéma 88).

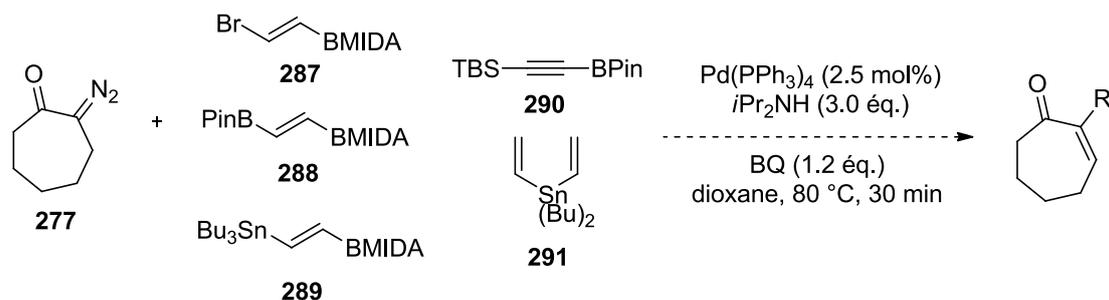


Schéma 88. Essais envisagés de couplage du dérivé diazo **277** avec des dérivés vinyliques disponibles

En cas de succès et de validation de cette stratégie, la méthylation énantioselective de la cétone **282** reste un défi à relever pour éviter les problèmes rencontrés lors de la réaction de IMDA. Enfin, une fois la synthèse du précurseur **150** à grande échelle effectuée, il sera très intéressant de poursuivre les réactions d'oxydation sur **150** soit par voie chimique, soit aussi par bioconversion, dans l'espoir de synthétiser les cibles trichoderone A (**9**) et trichoderme (**10**), ou encore d'autres molécules non-naturelles potentiellement bioactives.

Dans un contexte plus orienté vers la chimie médicinale, mais toujours dans le but de comprendre les fonctionnalisations tardives par oxydation des chalcasines polycycliques, un autre projet est en cours au laboratoire pour la synthèse de petites cytochalcasines tricycliques ayant un squelette carboné similaire au précurseur **292**. En effet, il serait intéressant d'étudier les oxygénations ainsi que le réarrangement de Hock sur cette plateforme structurale simplifiée des chalcasines polycycliques, pour plus tard l'appliquer sur notre substrat plus complexe **150**. Ces études pourraient également déboucher sur une grande diversité moléculaire que l'on connaît importante chez les chalcasines, ainsi qu'à des produits potentiellement bioactifs. Suivant un schéma rétrosynthétique similaire à celui précédemment employé pour le précurseur **150**, on pourrait accéder au tricycle **292** en 9 étapes à partir d'une réaction IMDA, précédée d'une élimination oxydante sur le dérivé sélénié **293**. Ce dernier serait synthétisé à partir de l'acide carboxylique **294** provenant du couplage de Claisen de la pyrrolidinone benzoylée **57** et de l'imidazole issu de l'activation de l'acide carboxylique **294** par le CDI. Comme ultérieurement, le diène **294** pourrait être synthétisé à partir d'une réaction de Suzuki suivie d'une saponification à partir du vinyl boronate correspondant, provenant lui-même d'une métathèse croisée sur le 5-hexénoate de méthyle commercial **295** (Schéma 89).

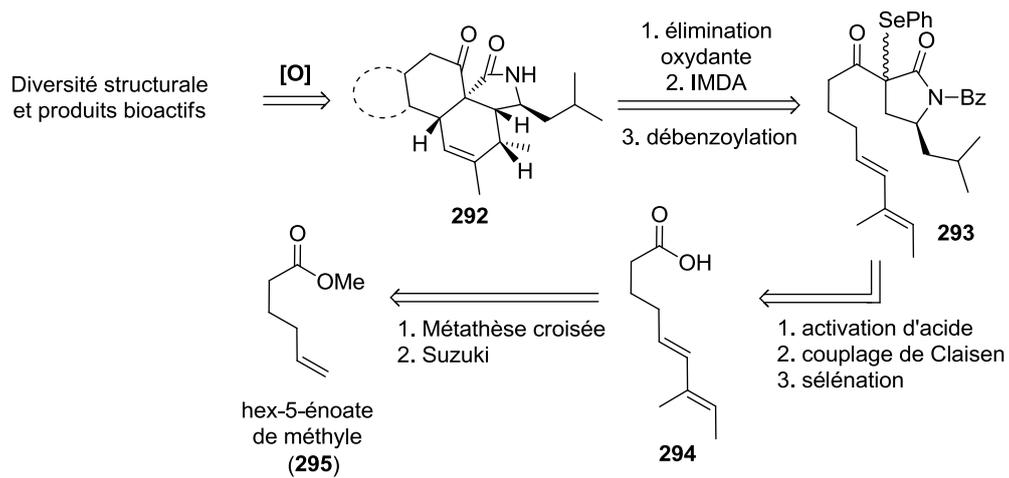


Schéma 89. Etude rétrosynthétique vers la plateforme tricyclique 2

CHAPITRE 3 : PHOTOOXYGENATIONS BIOMIMETIQUES DE DITERPENES

CHAPITRE 3 : Photooxygénations biomimétiques de diterpènes

1. Structures, origine naturelle et activités biologiques

Dans le cadre de nos études sur la fonctionnalisation tardive par oxygénation des produits naturels, un autre modèle d'étude que les chalcines a été investigué, celui des diterpènes polycycliques et notamment les acides résiniques. Structurellement, ces acides carboxyliques disposent d'une formule moléculaire empirique $C_{19}H_{29}COOH$ et sont composés de trois cycles à six chaînons fusionnés. Le plus connu et le plus abondant d'entre eux est l'acide abiétique **296**, diterpène à l'origine de la famille des abiétanes dont font partie les acides déhydroabiétique **297**, néoabiétique **95**, palustrique **298** et lévopimarique **299**. En plus des abiétanes, on distingue une autre classe d'acides résiniques tricycliques à savoir les pimaranes, comprenant les acides pimarique **300**, isopimarique **116** et sandaracopimarique **301** (Figure 8).

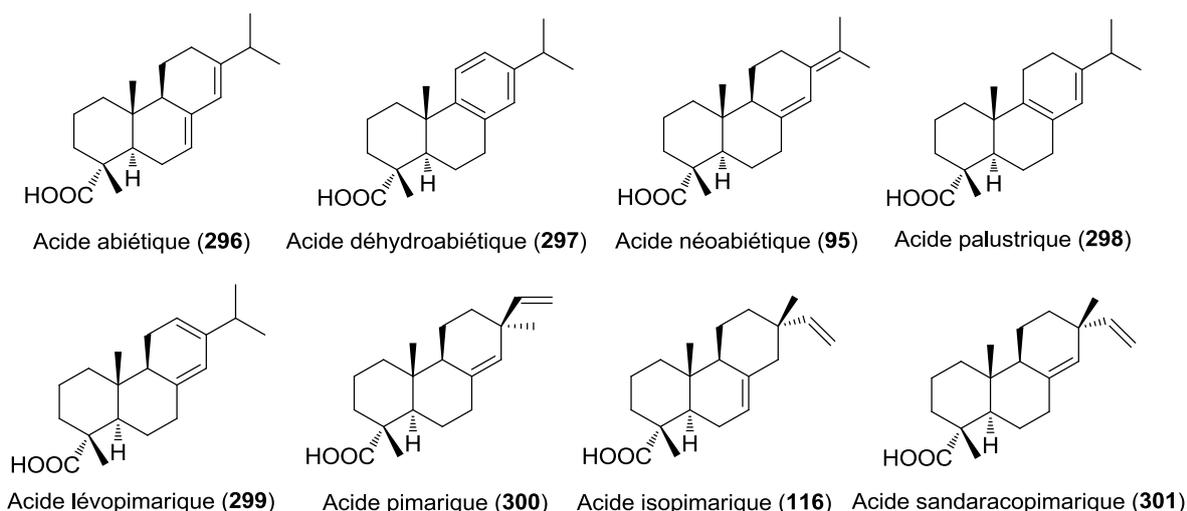


Figure 8. Structure des principaux acides résiniques

Ces diterpènes naturels sont présents au sein de quasiment tous les végétaux, en particulier chez les conifères. L'acide abiétique **296**, par exemple, est un des composés majoritaires des oléorésines plus précisément de la colophane.¹⁸⁴ On peut également retrouver des acides résiniques de type abiétanes et pimaranes dans les aiguilles des pins, comme le pin sylvestre.¹⁸⁵ Aujourd'hui, on ne compte plus le nombre d'espèces naturelles où l'on retrouve ces diterpènes. D'un point de vue botanique, les acides résiniques sont produits par les cellules parenchymateuses qui entourent les canaux résiniques des conifères, ayant un rôle protecteur

¹⁸⁴ F. J. Aranda, J. Villalain, *Biochimica et Biophysica Acta* **1997**, 1327 (2), 171-180.

¹⁸⁵ L. Buratti, J. P. Allais, C. Geri, M. Barbier, *Ann. Sci.* **1990**, 47161-171.

sur le bois. Il a également été montré que la teneur en acides résiniques dans les arbres infectés par des champignons du bleuissement avant leur mort était trois à quatre fois supérieure à la normale, suggérant le rôle de défense de ces diterpènes.¹⁸⁶ En plus de ce rôle écologique, les acides résiniques ont déjà fait l'objet de nombreuses études notamment au niveau de leurs activités biologiques. Depuis le premier stade de leurs investigations, ces diterpènes ont montré leur polyvalence en termes de bioactivités, que ce soit au niveau de la cytotoxicité, de leur caractère antifongique ou de leurs propriétés antivirales.¹⁸⁷

2. Biosynthèse des acides résiniques

De la même manière que la nature élabore le système cyclique des stéroïdes par cyclisation électrophile enzymatique de l'oxyde de squalène, le squelette des diterpènes polycycliques provient de la cyclisation électrophile du précurseur linéaire diphosphate de géranylgeranyle **302** (Schéma 90). L'action de diterpène synthases comme l'abiétadiène et l'isopimaradiène synthases catalysent la conversion du précurseur acyclique **302** en diphosphate de copalyle **303**, puis en espèce cationique pimarényle **304**. Le réarrangement enzymatique de ce carbocation permet l'accès au squelette tricyclique des pimaranes **305** et des abiétanes **306**, montré comme étant à l'origine de la biosynthèse des acides résiniques. Ainsi, les acides isopimariques **116** et abiétiques **296** sont biosynthétisés par l'intermédiaire d'oxydations successives (alcool, aldéhyde puis acide) sur le méthyle en position C-18.¹⁸⁸

¹⁸⁶ C. Villari, A. Battisti, S. Chakeabarty, M. Michelozzi, P. Bonello, M. Faccoli, *Tree Physiol.* **2012**, 32 (7), 867-879.

¹⁸⁷ (a) J. M. Colacino, W. J. Hornback, S. C. Mauldin, J. E. Munroe, J. C.-C. Tang, *PCT Int. Appl.* **1997**, WO 9741849 A1 19971113; (b) S. F. Savluchinske, B. Gigante, J. Carlos Roseiro, M. J. Marcelo-Curto, *J. Microbiol. Methods* **1999**, 35 (3), 201-206; (c) M. A. Gonzalez, J. Correa-Royero, L. Agudelo, A. Mesa, L. Betancur-Galvins, *Eur. J. Med. Chem* **2009**, 44 (6), 2468-2472; (d) Y.-M. Cui, Y. Eriko, Y. Otani, K. Ido, T. Yoshinaga, S. Takashi, T. Ohwada, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18 (24), 8642-8659; (e) W. Gu, S. Whang, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 45 (10), 4692-4696; (f) S. F. H. Zaidi, S. Awale, S. K. Kalauni, Y. Tezuka, H. Esumi, S. Kadota, *Planta. Med.* **2006**, 72 (13), 1231-1234; (g) A. Cerri, M. Gobbini, M. Torri, P. Ferrari, M. Ferrandi, G. Bianchi, *PCT Int. Appl.* **2012**, WO 2012055894 A1 20120503; (h) W. Gu, C. Qiao, S.-F. Wang, Y. Hao, T.-T. Miao, *Bioorg. Chem. Lett.* **2014**, 24 (1), 328-331; (i) H.-W. Ai, Y.-X. Kang, Y. Cao, C.-J. Zheng, *Brit. J. Pharm. Res.* **2014**, 4 (5), 541-548; (j) W. Gu, C. Qiao, G. Zhang, S. Wang, *Faming Zhuanli Shenqing* **2014**, CN 103936654 A 20140723; (k) Y. Cui, X. Liu, H. Lin, *Faming Zhuanli Shenqing* **2015**, CN 105175278 A 20151223.

¹⁸⁸ (a) C. Funk, R. Croteau, *Arch. Biochem. Biophys.* **1994**, 308 (1), 258-266; (b) R. E. LaFever, B. S. Vogel, R. Croteau, *Arch. Biochem. Biophys.* **1994**, 313 (1), 139-149.

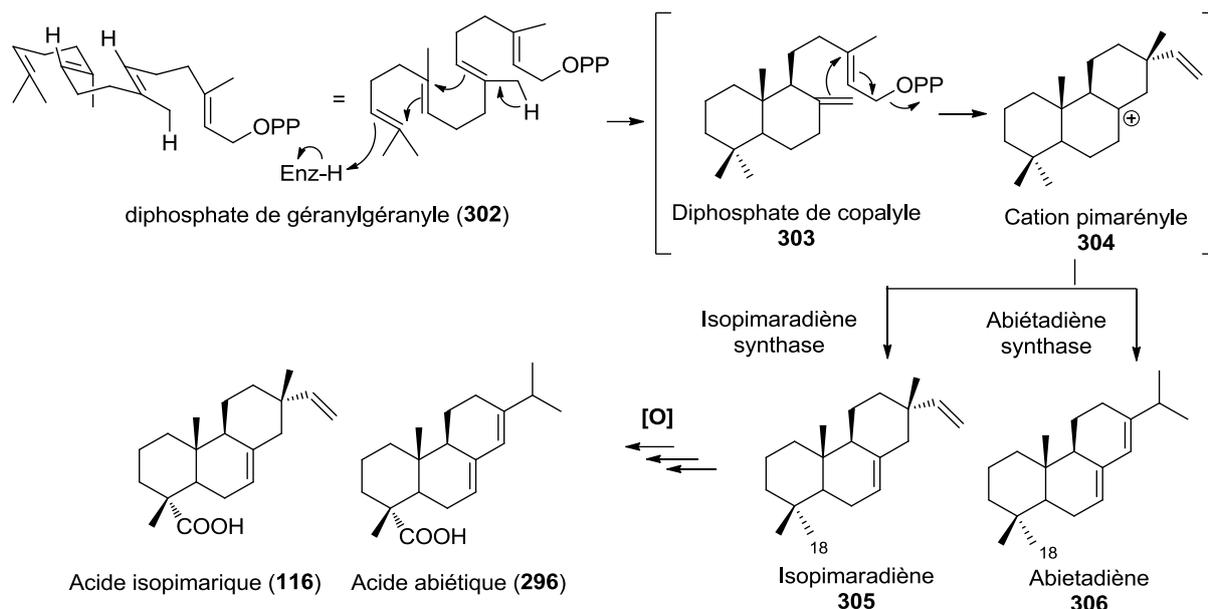


Schéma 90. Biosynthèse des acides résiniques à partir du diphosphate de géranylgeranyle 302

3. Fonctionnalisation tardive des diterpènes

La biosynthèse des acides résiniques démontre une nouvelle fois l'occurrence *in vivo* de la fonctionnalisation tardive par oxydation des produits naturels, et la diversité associée, prouvant la pertinence de notre raisonnement. D'un point de vue purement chimique, de nombreuses études ont également été rapportées sur l'oxygénation des diterpènes en autres produits naturels.¹⁸⁹ Enoki a montré leur capacité à s'auto-oxyder et à s'isomériser dans les solvants chlorés, malgré leur stabilité relative dans les conditions atmosphériques (Schéma 91).¹⁹⁰ Par exemple, l'abiétate de méthyle 307 est capable de s'oxyder dans le chloroforme en déhydroabiétate de méthyle 308, son congénère aromatique. Schuller et Lawrence ont montré que l'acide néoabiétique 95 peut quant à lui se transformer en hydroperoxyde 309 en position C-15 *via* une ène réaction par photo-oxygénation sur la double liaison isopropylidène. Paradoxalement, les acides pimariques 300, isopimariques 116 et déhydroabiétiques 297 se sont révélés inertes dans ces conditions.¹⁹¹

¹⁸⁹ Voir par exemple : (a) F. B. Gonzalez, M. B. Martin, A. F. Mateos, *Can. J. Chem.* **1988**, 66 (9), 2200-2203; (b) A. M. Lobo, S. Prabhakar, *J. Nat. Prod.* **1989**, 52 (1), 85-94 (c) M. Chu, M. Coates, *J. Org. Chem.* **1992**, 57 (17), 4590-4597 ; (d) Y.-I. Matsushita, K. Sugamoto, Y. Iwakiri, S. Yoshida, T. Chaen, T. Matsui, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51 (30), 3931-3934

¹⁹⁰ Dans cette publication, l'auto-oxydation a été décrite comme une déshydrogénation des acides lévopimarique et palustrique en acide déhydroabiétique : A. Enoki, *Wood research: Bulletin of the Wood Research Institute Kyoto University* **1976**, 59/60, 49-57.

¹⁹¹ W. H. Schuller, R. V. Lawrence, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2563-2570.

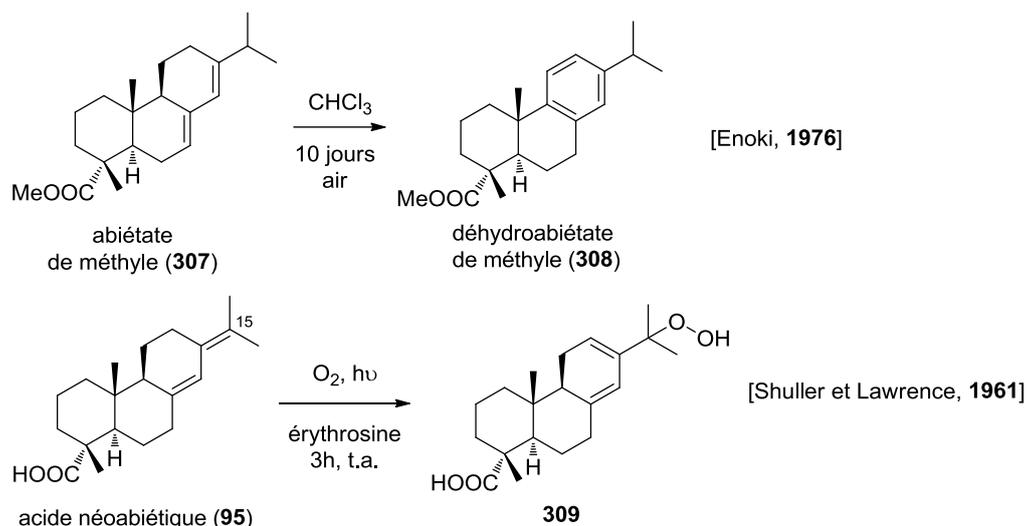


Schéma 91. Réactions d'oxygénations rencontrées sur les espèces 95 et 307

D'autre part, l'oxydation de diterpènes naturels par des métalloporphyrines en présence de donneurs d'atome d'oxygène divers a été investiguée, mimant ainsi l'activité des CYP450.¹⁹² Récemment, Hergenrother a mis en évidence la polyvalence de l'acide abiétique **296** comme source de diversité et de complexité chimique au travers des distortions de cycles, accédant à une myriade de produits naturels et de produits naturels que l'on pourrait qualifier « d'anticipés ».¹⁹³ Curieusement, la plupart des transformations oxydantes décrites dans la littérature sur les acides résiniques utilisent des agents oxydants comme le dioxyde de sélénium (SeO₂) ou le trioxyde de chrome (CrO₃). Ces réactifs sont certes efficaces mais restent toxiques et dangereux pour l'environnement. C'est à partir de ces raisonnements que nous avons décidé d'étudier les oxydations tardives des acides résiniques de manière verte et biomimétique. La photo-oxygénation par l'oxygène singulet des diterpènes **95**, **116**, **296**, **299** et **301** présents au laboratoire couplée à des réarrangements bio-inspirés de type Kornblum-DeLaMare⁹⁰ et Hock⁷⁹ a ainsi été entreprise. Sur un modèle très similaire, le cholestérol, Zielinski et Pratt ont observé très récemment le même genre de réactivité, renforçant nos intuitions à ce sujet.¹⁹⁴ Ils ont en effet trouvé que certains hydroperoxydes formés à différentes positions sur le squelette stéroïdien subissaient des réarrangements de Hock pour donner les sécostérols, impliqués dans les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives.

¹⁹² Pour une revue, voir : M. M. S. Simoes, M. G. P. M. S. Neves, J. A. S. Cavaleiro, *New J. Chem.* **2006**, 1 (1), 1-12.

¹⁹³ R. J. Rafferty, R. W. Hicklin, K. A. Maloof, P. J. Hergenrother, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53 (1), 220-224.

¹⁹⁴ Z. A. M. Zielinski, D. A. Pratt, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 6932-6935.

4. Résultats et discussions

4.1. Mise au point du montage expérimental

Dans le but de réaliser des photooxygénations sur les acides résiniques, nous avons opté pour le montage le plus simple et le plus vert possible, en utilisant une ampoule à économie d'énergie (7W) bon marché comme source de lumière, et des tubes en verres comme réacteurs, le tout recouvert de papier aluminium pour maximiser le transfert d'énergie au mélange réactionnel.¹⁹⁵ Ce montage a été testé dans un premier temps avec une réaction connue de cycloaddition [4+2] par l'oxygène singulet sur l'acide levopimarique **299**,¹⁹⁶ en utilisant le bleu de méthylène (MB) et la *meso*-tétraphenylporphyrine (TPP) comme photosensibilisateurs (Schéma 92). Dès le premier essai, la réaction de cycloaddition a parfaitement fonctionné avec notre montage, donnant 75% d'endopéroxyde (**310**) en 15 minutes avec la TPP, alors que le bleu de méthylène nécessitait 2h30 pour consommer tout l'acide de départ en donnant un rendement de 57%.

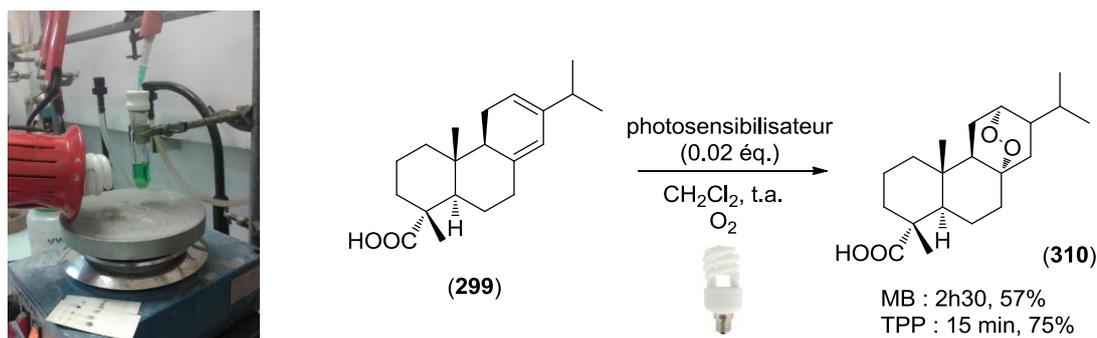


Schéma 92. Première expérience de photooxygénation avec notre montage simple

4.2. Réactions de Schenk-ène sur les acides résiniques **95**, **116**, **296** et **301**

Pour éviter les problèmes de purification et s'assurer de leur meilleure stabilité, les acides résiniques ont été méthylés avant la photooxygénation en utilisant du TMSCHN₂ dans les solvants toluène et méthanol. Malheureusement dans ces conditions, l'acide néoabiétique **95** s'isomérise spontanément en un mélange de 10:3 de son ester de méthyle **310** et d'abiétate de méthyle **307** (Schéma 93).

¹⁹⁵ La réaction en l'absence totale de lumière ne conduit à aucune transformation.

¹⁹⁶ Le premier exemple a été publié en présence de NaOH et EtOH en utilisant le rose bengal comme photosensibilisateur: R. N. Moore, R. V. Lawrence, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81 458-460.

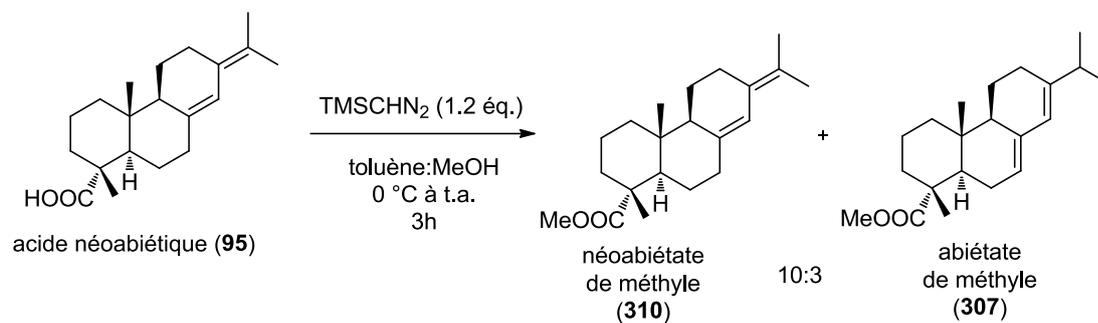


Schéma 93. Autoisomérisation du néoabiétate de méthyle **310** en abiétate de méthyle **307**

De ce fait, la forme acide a été directement utilisée pour l'étape de photooxygénation de l'acide néoabiétique **95**. Les conditions de photooxygénation ci-dessus ont également été appliquées à l'abiétate de méthyle (**307**), l'acide néoabiétique (**95**), l'isopimarate de méthyle (**311**) et le sandaracopimarate de méthyle (**312**) (Schéma 94).

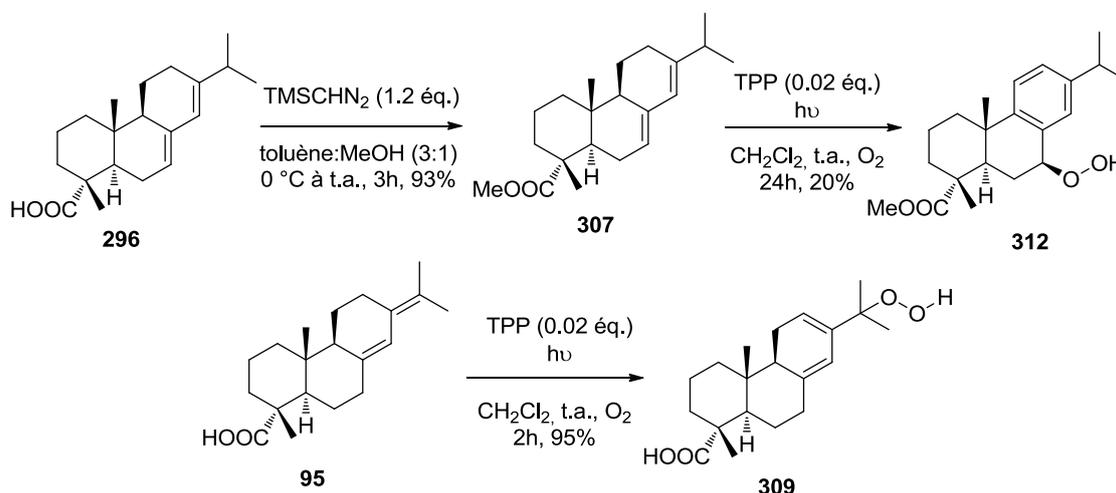


Schéma 94. Réactivité de ¹O sur l'abiétate de méthyle **307** et l'acide néoabiétique **95**

Comme dans la littérature, l'abiétate de méthyle **307** s'est montré très réactif vis-à-vis de l'oxygène singulet. Le produit de départ a été consommé en quelques minutes donnant un mélange complexe de produits instables selon l'analyse par CCM. Cette faible stabilité pourrait expliquer le manque de données concernant la photooxygénation de l'acide abiétique **296**, pourtant très étudié.¹⁹⁷ Ce n'est qu'après 24h d'agitation à température ambiante qu'un composé aromatique a pu être isolé, correspondant à l'hydroperoxyde **312**. Malgré le rendement moyen de 20%, cette transformation a permis une synthèse reproductible et quantifiable du squelette oxygéné déhydroabiétique **312** au travers une photooxygénation en une seule étape à

¹⁹⁷ Voir les travaux de Hergenrother (note de bas de page 88) et les références incluses.

partir de l'abiétate de méthyle **307**.¹⁹⁸ Les mêmes conditions ont donc été appliquées sur l'acide néoabiétique **296** donnant l'hydropéroxyde **309** avec un excellent rendement (95%), comme décrit dans les études précédentes (Schéma 91, page 135).¹⁹¹

Le groupe de Roque a également réalisé la photooxygénation de l'isopimarate de méthyle **311** en utilisant le couple TPP/CCl₄, combiné avec une lampe à mercure de 500 W. Après 4h dans ces conditions, ils ont rapporté la formation de l'hydropéroxyde **313** avec 34% de rendement ainsi que de nombreux produits secondaires.¹⁹⁹ Avec notre montage et nos conditions expérimentales, nous avons réussi à obtenir l'hydropéroxyde **313** avec 92% de rendement après 16h d'agitation (Schéma 95). De la même manière, le sandaracopimarate de méthyle **312** a fourni l'hydropéroxyde **314** correspondant avec 72% de rendements (sous forme d'un mélange de 8:2 avec **313**, provenant de l'autoisomérisation du sandaracopimarate de méthyle **312** en isopimarate de méthyle **311**, prouvé par RMN ¹H).

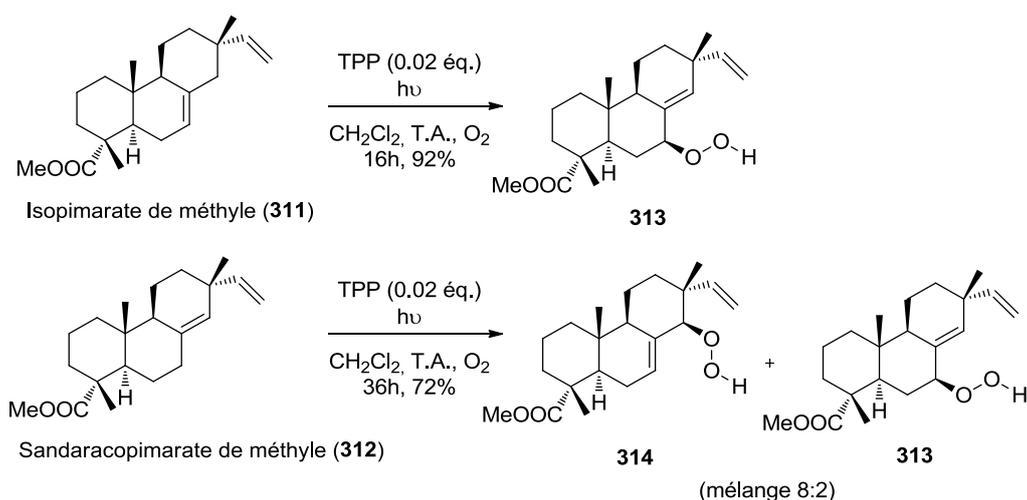


Schéma 95. Réactivité de ¹O sur l'isopimarate de méthyle **311** et le sandaracopimarate de méthyle **312**

4.3. Réactions de Schenck-ène couplés aux réarrangements de Kornblum-DeLaMare et de Hock

4.3.1. Essais sur l'abiétate de méthyle **307**

Dans tous les cas, notre procédure expérimentale a montré son bon fonctionnement, donnant les hydropéroxydes **312**, **309**, **313** et **314** avec des rendements moyens à excellents. Connaissant les conditions de formations de ces hydropéroxydes, les réarrangements de Kornblum-

¹⁹⁸ Cette transformation a également été étudiée *via* une auto-oxydation par la lumière du soleil : A. Enoki, K. Kitao, *Mokuzai Gakkaishi* **1975**, *21* (2), 101-106.

¹⁹⁹ F. G. Cruz, M. D. Cerqueira, N. F. Roque, *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14* (3), 456-460.

DeLaMare et de Hock ont été entrepris sur nos substrats **95**, **307**, **312** et **312** au travers des hydroperoxydes **312**, **309**, **313** et **314**. En s'inspirant des travaux de Lévesque et Seeberger sur l'artémisine **81**,⁸¹ les réarrangements de Hock ont été réalisés en ajoutant trois équivalents d'acide trifluoroacétique à 0 °C sur les hydroperoxydes **312**, **309**, **313** et **314** formés. En parallèle, les réactions de Kornblum-DeLaMare ont été effectuées de manière monotope en présence d'un excès de pyridine et d'anhydride acétique avec la DMAP comme catalyseur, dans le but d'activer *in situ* le réarrangement de l'hydroperoxyde comme décrit par Kamigaito (Schéma 96).²⁰⁰

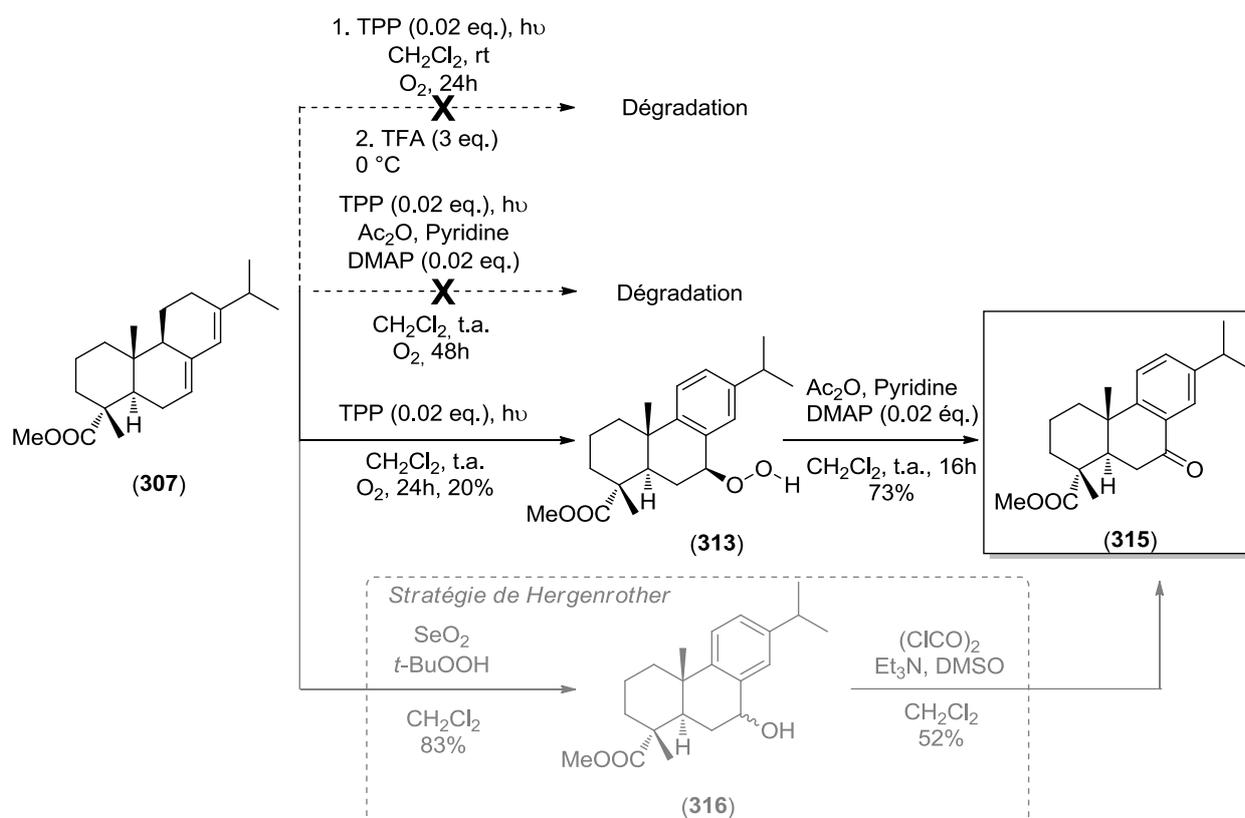


Schéma 96. Synthèse du de la cétone naturelle **315** par photooxygénation et Kornblum-DeLaMare

Malheureusement, les essais de réaction monotope avec l'abiétate de méthyle **307** ont montré uniquement la formation d'un mélange complexe de produits de dégradation non identifiables pour ces deux réarrangements. Cependant, la réalisation du réarrangement de Kornblum-DeLaMare en deux étapes successives à partir de **307** a permis de synthétiser la cétone **315** avec 73%. Cette cétone **315** est en réalité un produit naturel qui a d'abord été synthétisé en 1956 par oxydation de Jones avec le trioxyde de chrome (CrO₃) et l'acide acétique sur l'abiétate de

²⁰⁰ H. Miyaji, K. Satoh, M. Kamigaito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55 (4), 1372-1376.

méthyle **307**,²⁰¹ puis isolé en tant qu'artéfact d'isolement d'acides résiniques provenant de l'huile de pin,²⁰² et enfin extrait de diverses sources de résines d'arbres.²⁰³ Aujourd'hui, pas moins de 130 publications et brevets ont rapportés les synthèses, les isollements ainsi que les activités biologiques de ce composé très précieux.²⁰⁴ Récemment, l'équipe d'Hergenrother a synthétisé cette cétone **315** à l'échelle du gramme à partir de l'acide abiétique **296** en 3 étapes avec un rendement global de 40%, en utilisant une oxydation allylique par SeO₂ comme agent oxydant et une oxydation de Swern sur l'alcool **316** (présenté dans l'encadré du Schéma 96).⁸⁸ Cette stratégie est intéressante d'un point de vue biomimétique, puisque l'on peut désormais discuter la voie de biosynthèse de cette cétone naturelle **315** à partir de l'acide abiétique **296**. Dans les conditions atmosphériques, notamment en présence de lumière et d'oxygène, la formation de l'hydroperoxyde aromatique **313** est en effet envisageable. Enfin, les conditions basiques favorisent le clivage de la liaison O-O par réaction de Kornblum-DeLaMare sur le substrat **313**, ce qui est également envisageable en milieu naturel, *in vivo*.

4.3.2. Essais sur les dérivés pimaranes **311** et **312**

Encouragés par ces résultats, cette réaction monotope de Schenck-ène couplé à une réaction Kornblum-DeLaMare a été appliquée à nos autres substrats, à savoir le sandaracopimarate de méthyle **312** et l'isopimarate de méthyle **311** (Schéma 97). De manière satisfaisante, les conditions de Kamigaito sur **311** et **312** ont permis de fournir les cétones **317** et **318** avec 53 et 10% de rendements respectivement. Il se trouve que ces deux cétones **317** et **318** sont deux produits d'oxydation intéressants des dérivés pimaranes. Alors que **318** est un isomère nouveau d'un composé déjà synthétisé par plusieurs groupes de recherche dans le passé,²⁰⁵ la cétone **317** est un produit naturel isolé de *Salvia fulgens* et *Salvia microphella*.²⁰⁶ Cette cétone naturelle **317** a tout d'abord été obtenue par voie synthétique²⁰⁷ avant d'être isolée dans la nature,²⁰⁶ comme ce fut le cas pour la cétone aromatique **315** précédente. Egalement, il a été montré que cette cétone **317** peut-être synthétisée par biotransformation bactérienne de plusieurs espèces

²⁰¹ T. F. Sanderson, US 2750369 19560612 **1956**.

²⁰² D. F. Zinkel, *Tappi* **1975**, 58 (2), 118-121.

²⁰³ Voir par exemple : a) V. A. Khan, V. I. Bol'shakova, E. N. Shmidt, Z. V. Dubovenko, V. A. Pentegova, *Khimiya Prirodnykh Soedinenii* **1983**, 1, 110 ; (b) J. S. Mills, R. White, J. Laurence, *Chem. Geology* **1984**, 47 (1-2), 15-39.

²⁰⁴ Pour une revue sur la bioactivité des abiétanes aromatiques : M. A. Gonzalez, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32 (5), 684-704.

²⁰⁵ (a) J. W. ApSimon, S. F. Hall, *Can. J. Chem* **1978**, 56 (16), 2156-2162; (b) B. Papillaud, F. Tiffon, M. Tarran, B. Arreguy-San Miguel, B. Delmond, *Tetrahedron* **1985**, 41 (10), 1845-1857; (c) M. John, S. Rudolph, E. Haslinger, *Lieb. Annal. Chem.* **1991**, 9, 885-92; (d) A. F. Luzzio, *Organic Reactions* (Hoboken, NJ, United States) **1998**, 53.

²⁰⁶ B. Esquivel, J. Cardenas, L. Rodriguez-Hahn, T. P. Ramamoorthy, *J. Nat. Prod.* **1987**, 50, 738-740.

²⁰⁷ N. V. Avdyukova, E. N. Shmidt, V. A. Pentegova, *Izvestiya Sibirskogo Otdeleniya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskikh Nauk* **1975**, 5, 85-91

de *Rhodococcus* à partir de l'acide isopimarique **116**.²⁰⁸ De ce fait, notre stratégie de synthèse de la cétone naturelle **317** renforce l'hypothèse de sa biosynthèse au travers une oxygénation photochimique en milieu basique de l'acide isopimarique **116**.

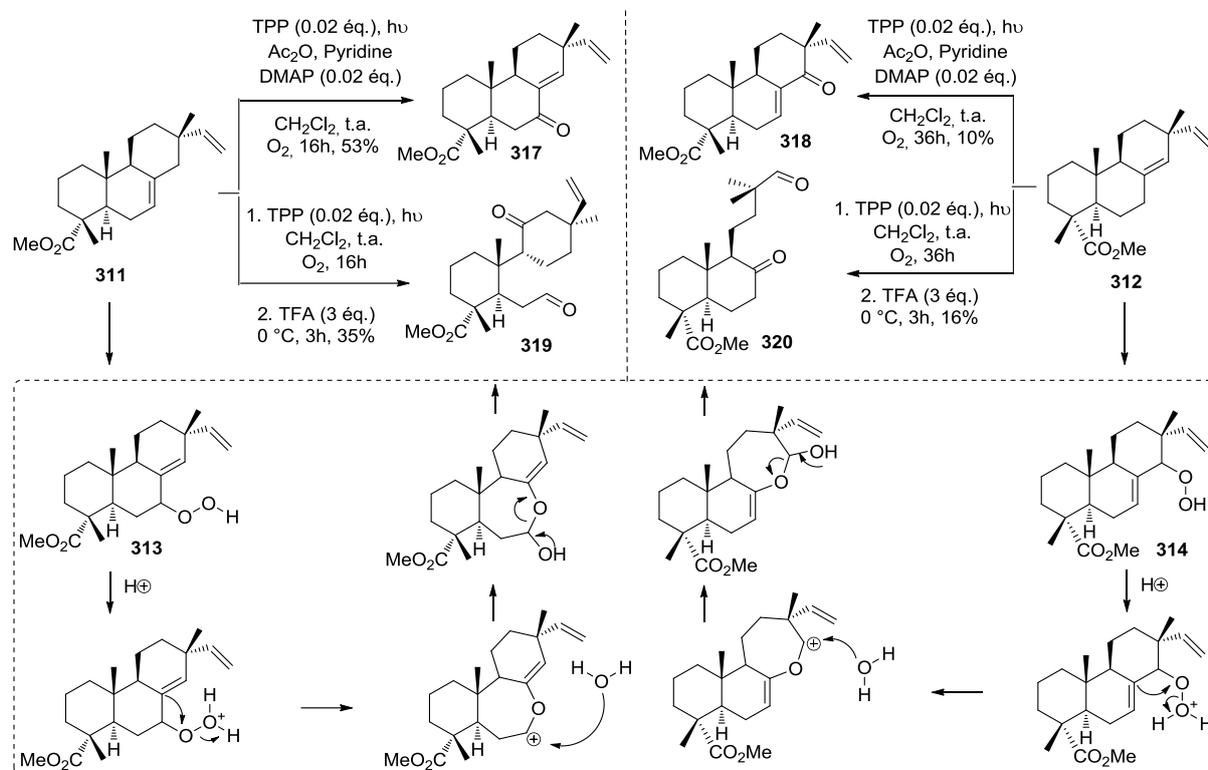


Schéma 97. Transformations des ester **311** et **312** via les réactions Schenk-ène-Kornblum-DeLaMare ou Hock, et mécanismes réactionnels de réaction de Hock vers **319** et **320** (encadré)

En parallèle, le réarrangement de Hock a été testé en ajoutant du TFA à 0°C après transformation complète des esters **311** et **312** en hydroperoxydes **313** et **314**. Cette fois, les résultats ont été très satisfaisants car deux nouveaux aldéhydes **319** et **320** (en mélange 8:2 avec **319** provenant de l'auto-isomérisation de l'ester **312**) ont pu être synthétisés avec 35 et 16% de rendements respectifs (le mécanisme de formation de ces aldéhydes par réarrangement de Hock est détaillé dans l'encadré du Schéma 97). Comme mis en évidence précédemment, beaucoup de diterpènes oxygénés naturels isolés jusqu'ici ont été synthétisés dans un premier temps via une auto-oxydation ou une biotransformation des acides résiniques correspondants, avant d'être découverts dans la nature. Ainsi, bien que les aldéhydes **319** et **320** n'aient jamais été isolés

²⁰⁸ (a) V. V. Grishko, A. V. Vorob'ev, I. B. Ivshina, E. N. Schmidt, L. Pokrovskii, M. S. Kuyukina, G. A. Tolstikov, *Khimiya v Interesakh Ustoichivogo Ravitiya* **2000**, 8 (5), 693-698; (b) A. V. Vorob'ev, V. Aleksei, V. V. Grishko, I. B. Ivshina, E. N. Schmidt, L. M. Pokorvskii, M. S. Kuyukina, G. A. Tolstikov, *Mendeleev Communications* **2001**, 2, 72-73.

auparavant de source naturelle, ils pourraient être des produits naturels. De ce fait, la photo-oxygénation des acides résiniques naturels couplée aux réarrangements de Kornblum-DeLaMare et de Hock pourrait être une stratégie biomimétique valable non seulement pour accéder à nos entités synthétisées, mais aussi à d'autres diterpènes naturels anticipés.

4.4. Lactonisation des cétones **315** et **317**

Les cétones **315** et **317** précédemment synthétisées par photooxygénation couplée au réarrangement de Kornblum-DeLaMare pourraient être soumises à une lactonisation ultérieure pour accéder à des structures tétracycliques plus complexes. Comme décrit par l'équipe de Fraga pour la synthèse d'un analogue de la trachylobagibberellin,²⁰⁹ l'énol **321** est formé en présence de d'oxygène et de *t*-BuOK, qui peut ensuite attaquer la fonction carbonyle de l'ester de méthyle pour former une lactone insaturée **322** à 5 chaînons (Schéma 98).

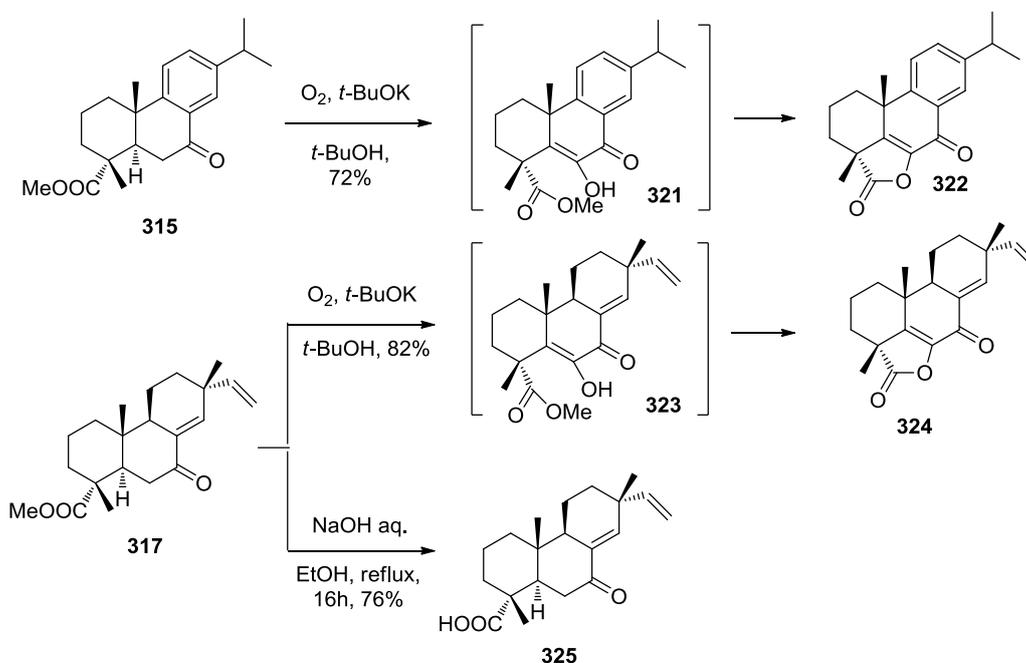


Schéma 98. Formation des lactones insaturées **322** et **324** sur les substrats **315** et **317**

Dans notre cas, cette réaction fonctionne très bien sur les cétones **315** et **317**, puisqu'on obtient les lactones **322** et **324** avec 72% et 82% de rendement respectifs. L'ester de méthyle **317** peut également être saponifié en présence de NaOH pour donner l'acide **325** correspondant, qui est

²⁰⁹ J. D. Arraez, B. M. Fraga, A. G. Gonzalez, J. G. Luis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2, 207-211.

également un produit naturel isolé pour la première fois de *Thuja occidentalis*,²¹⁰ puis ultérieurement d'autres sources.²¹¹

Encore une fois, le diterpène tétracyclique **322** est un produit naturel isolé pour la première fois par Lin en 2004 du bois de cœur de *Picea morrisonicola*, alors qu'il avait déjà été synthétisé en 1961 en tant que dérivé de l'acide déhydroabiétique **297** au préalable.²¹² Récemment, ce produit naturel a été isolé de la résine de *Liquidambar formosana*,²¹³ et a fait l'objet de nouvelles études synthétiques notamment par oxydation de l'acide déhydroabiétique **297** en présence de PCC²¹⁴ ou encore de SeO₂.²¹⁵ Concernant le tétracycle **324** issu de la cétone **315**, celui-ci n'est pas répertorié dans la littérature, mais il ne fait aucun doute que cette structure pourrait être isolée d'une source naturelle comme les autres diterpènes décrits précédemment.

4.5. Test d'activités biologiques

Les diterpènes sont réputés pour leurs activités biologiques, notamment pour leur rôle anti-bactérien.¹⁸⁷ De ce fait nous avons réalisés des premiers tests biologiques sur *Staphylococcus aureus* de six de nos substrats synthétisés. On observe que la majeure partie de nos diterpènes (4 sur 6) sont actifs sur cette souche (Figure 9). Les diamètres d'inhibition donnent un ordre de grandeur de l'activité des molécules testées. On s'aperçoit que parmi les quatre molécules actives, seulement un seul des produits (le tétracycle aromatique **322**) est connu dans la littérature. Notamment, le tétracycle **324** montre un diamètre d'inhibition de 22 mm qui paraît assez élevé. Ainsi, d'autres tests sont en cours pour déterminer la concentration minimale à laquelle nos molécules sont actives sur la souche Gram positive de *Staphylococcus aureus*, et il est également envisagé de tester ces produits sur le staphylocoque doré résistant à la méthicilline (MRSA).

²¹⁰ (a) L. C. Chang, L. L. Song, E. J. Park, L. Luyengi, K. J. Lee, N. R. Farnsworth, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63* (9), 1235-1238; (b) J. H. Cho, J. Y. Lee, S. S. Sim, W. K. Whang, C. J. Kim, *Pulm. Pharmacol. Ther.* **2010**, *23* (3), 190-199; (c) R. M. P. Gutierrez, E. G. Baez, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2011**, *13* (10), 934-941.

²¹¹ C.-I. Chang, W.-C. Chen, Y.-Y. Shao, G.-R. Yeh, N.-S. Yang, W. Chiang, Y.-H. Kuo, *Nat. Prod. Res.* **2008**, *22* (13), 1158-1162.

²¹² (a) E. Wenkert, R. W. J. Carney, C. Kaneko, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4440-4444; (b) G. Defaye, *Publ. Sci. Tech. Min. Air., Notes Tech.* **1969**, *78*; (c) R. C. Cambie, R. A. Franich, *Aust. J. Chem.* **1971**, *24* (3), 571-582; (d) S. M. C. Monteiro, A. J. D. Armando, A. M. S. Silva, A. S. Cavaleiro, V. Felix, M. G. B. Drew, *New J. Chem.* **2001**, *25* (8), 1091-1097.

²¹³ H.-J. Shang, D.-Y. Li, W.-J. Wang, Z.-L. Li, H.-M. Hua, *Nat. Prod. Res.* **2014**, *28* (1), 1-6.

²¹⁴ E.-J. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, J. J. Guardia, M. Lachkar, A. Dahdouh, A. Lara, I. Messouri, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (15), 2577-2580.

²¹⁵ M. Shen, S. Shang, D. Wang, J. Song, X. Rao, Z. Song, *Faming Zhuanli Shenqing* **2015**, CN 104592178 A 20150206.

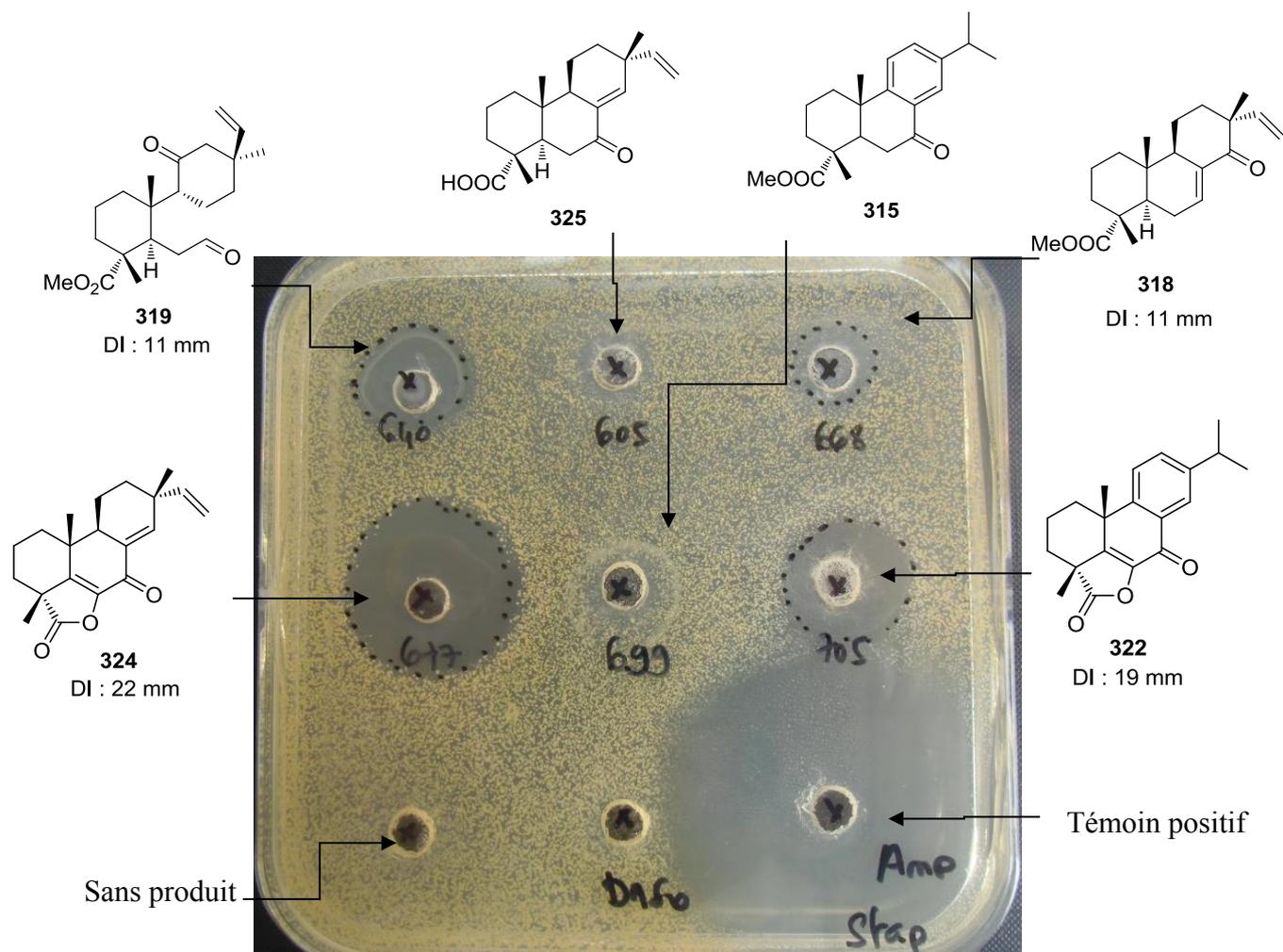


Figure 9. Inhibition de *Staphylococcus aureus* par nos diterpènes synthétisés (DI : diamètre d'inhibition)

4.6. Conclusions et perspectives

La synthèse de diterpènes par l'intermédiaire de photo-oxygénations couplées à des réarrangements de Hock ou de Kornblum-DeLaMare a été réalisée. Cette stratégie peu onéreuse, verte et biomimétique, a permis l'accès à des produits naturels déjà connus dans la littérature ainsi que des produits que nous pourrions qualifier de produits naturels « anticipés ». En plus de donner des indices sur les voies de biosynthèses de ces diterpènes polycycliques, les tests anti-bactériens sur une souche de *Staphylococcus aureus* ont montré des résultats très encourageants, notamment pour les produits naturels anticipés. La diversité associée aux diterpènes oxygénés est ainsi une source inépuisable d'inspiration pour la synthèse organique biomimétique et la compréhension des phénomènes naturels d'oxydation tardifs.

Conclusion générale

Les fonctionnalisations par oxydations tardives des précurseurs hypothétiques de biosynthèses et des produits naturels ont été investiguées sur deux modèles d'études, les chalasines et les diterpènes. En se basant sur la biosynthèse des PKS-NRPS, un précurseur de biosynthèse **150** commun à deux nouvelles chalasines polycycliques (trichoderone A (**9**) et trichodermone (**10**)) ainsi qu'à l'aspergilline PZ (**14**) a été mis en évidence. Sa synthèse totale a été entreprise en envisageant diverses voies rétrosynthétiques. Au terme de ce travail, une voie de synthèse de ce précurseur **150** mettant en jeu notamment une nouvelle méthodologie de métathèse d'ényne cyclisante (RCEYM), combinée à un original réarrangement d'Ireland-Claisen, ainsi que d'une réaction IMDA pour l'accès au squelette carboné, a abouti à la synthèse totale de ce précurseur **150** en 13 étapes avec un rendement global de 3% à partir du 4-penténal **190** (Schéma 99).

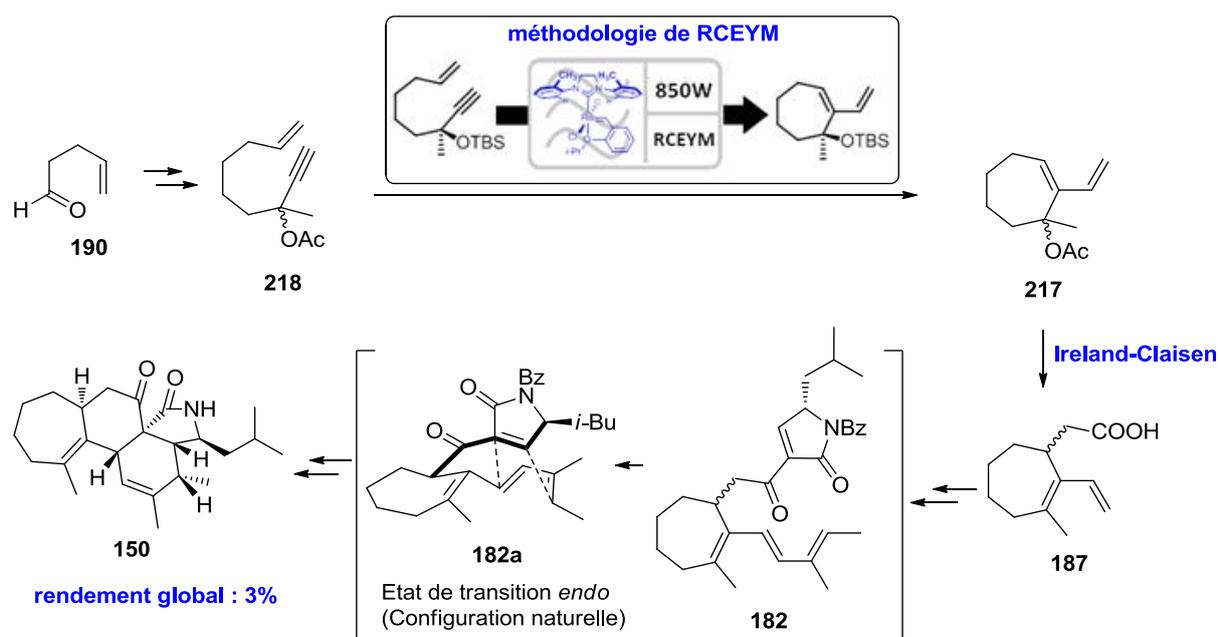


Schéma 99. Synthèse du précurseur **150** à partir du 4-penténal (**190**) en 13 étapes

Ce faible rendement global, associé au non-diastréocontrôle du substrat de départ **187**, induit la formation d'un isomère tétracyclique majoritaire **267** sur lequel des oxydations tardives *via* des réarrangements de Hock ont tout de même pu être testées, avec des résultats encourageants. Pour mener à bien ces oxygénations tardives sur ce modèle complexe, une synthèse à l'échelle du gramme du précurseur hypothétique **150** est envisagée, mettant en jeu une synthèse énantiosélective du dérivé acylé **217** tout en évitant l'utilisation de réactifs coûteux comme le catalyseur de SG. Pour aller encore plus loin, la compréhension des phénomènes d'oxydation

tardifs de cette série de produits naturels est en cours sur des substrats simplifiés, qui pourraient nous donner des résultats rapides et transposables à notre modèle d'étude initial.

En parallèle, la fonctionnalisation par oxygénation tardive des diterpènes a été conduite en réalisant des photooxygénations couplées à des réarrangements bioinspirés de type Hock et Kornblum-DeLaMare. A la suite de la mise en place d'un montage expérimental dédié, simple et respectueux de l'environnement, les diterpènes concernés ont tout d'abord été soumis à une réaction de Schenk-ène pour former les hydroperoxydes correspondants. Ces réactions de Schenk-ène sur les produits naturels du type abiétanes et pimaranes ont toutes aboutis à la formation d'hydroperoxydes sur différentes positions du squelette diterpénique (Figure 10).

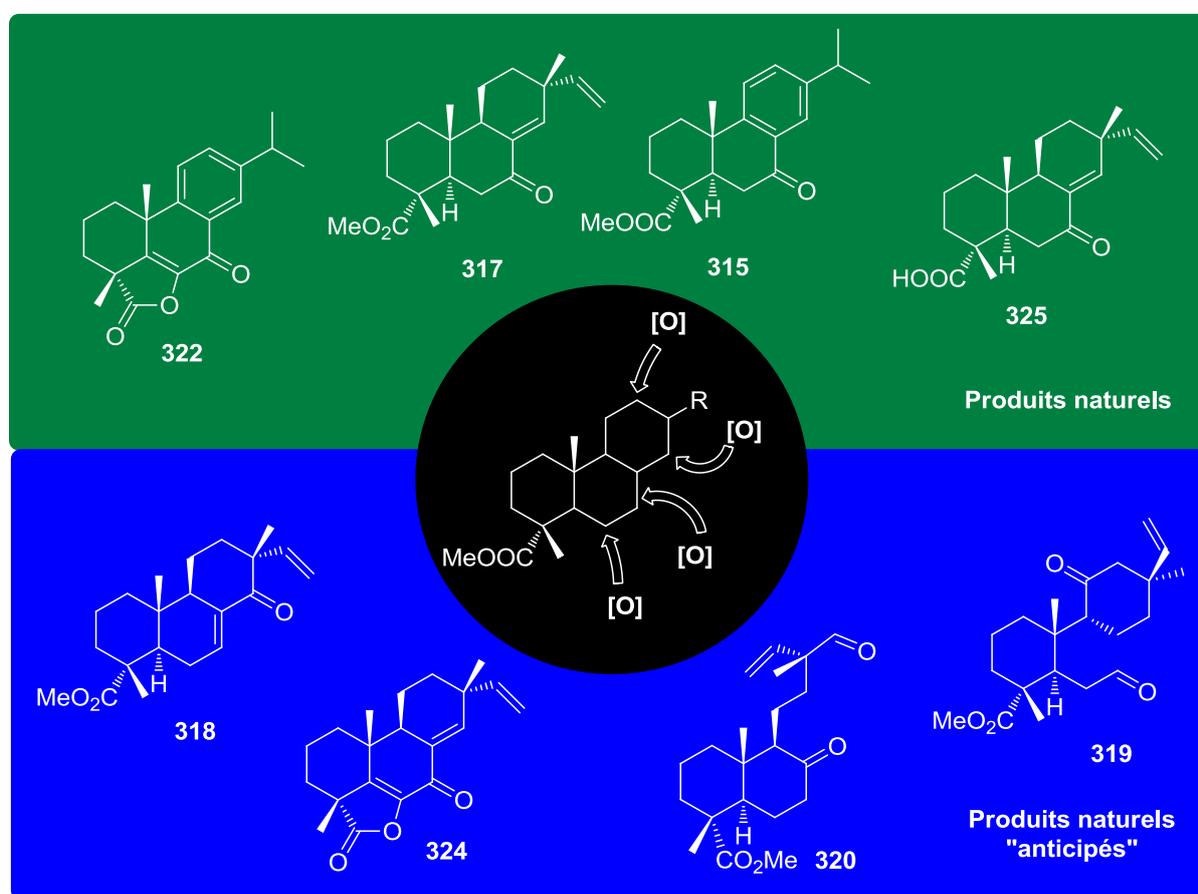


Figure 10. Photooxygénation de diterpènes et synthèse de produits naturels et naturels « anticipés »

Les réarrangements de Hock et de Kornblum DeLaMare ont été réalisés de manière monotope ou séquentielle selon les substrats, et ont abouti à la synthèse de deux produits naturels **315** et **317**, ainsi que trois autres produits **318**, **319** et **320** que l'on pourrait qualifier de produits naturels « anticipés ». D'autres transformations ultérieures comme des lactonisations et une saponification ont conduit une nouvelle fois à la synthèse de deux produits naturels **322** et **325**

et d'un produit naturel « anticipé » **324** du fait de leur existence plausible chez les organismes vivants. En plus de donner des indices sur les voies de biosynthèses des diterpènes naturels (**315**, **317**, **322**, **325**) des premiers tests anti-bactériens sur une souche de *Staphylococcus aureus* ont montré des résultats très encourageants. Notamment, certains diterpènes non naturels comme les dérivés **319** et **324** se sont montrés plus actifs sur la souche testée que leurs homologues naturels. Des études d'activités biologiques supplémentaires sont en cours, pour connaître la concentration minimale d'activités de ces diterpènes, et leurs éventuels effets sur le staphylocoque doré résistant à la méthicilline (MRSA).

Lors de ces travaux de thèse, de nombreux sujets ont été abordés apportant de nouveaux questionnements et de nouveaux éclairages d'intérêt général en chimie des substances naturelles. Tous les résultats en cours, que ce soit sur les chalcasines ou sur les diterpènes, sont très encourageants et devraient nous donner d'ici peu de nouvelles réponses aux questionnements liés à la chimiodiversité de ces familles de produits naturels oxygénés.

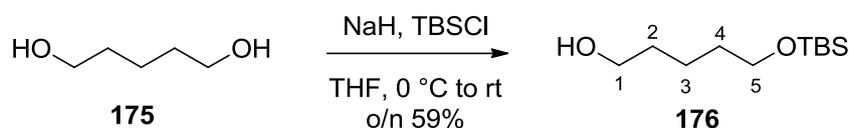
PARTIE EXPERIMENTALE

Experimental section

General informations

- All reactions were carried out in oven-dried vessels under an atmosphere of argon and in anhydrous solvent, unless otherwise noted
- Dry toluene and THF were distilled in the presence of the sodium/benzophenone couple before use. Dichloromethane and dichloroethane were distilled over calcium hydride.
- Reactions under microwave conditions were carried out in an Anton Paar Microwave 300 apparatus (850) equipped with an infrared external temperature sensor and a stirrer.
- Reactions were monitored by TLC on Merck silica gel 60 F254 aluminium sheets (ref. 1.05554.0001), using UV absorption then vanillin-H₂SO₄ (1% vanillin in ethanol + 2% H₂SO₄), or basic permanganate (1% KMnSO₄ + 15% Na₂CO₃ in water), or phosphomolybdic acid (1g of phosphomolybdic acid in 100 mL ethanol), or ninhydrine (2% ninhydrine in acetone) as staining systems.
- The products were purified by flash silica gel column chromatography (Geduran silica gel Si 60, 40-63 μm), or preparative thin layer chromatography (PTLC, Merck silica gel 60 F254 aluminium sheets).
- NMR spectra were recorded on 400 and 600 MHz spectrometers. Chemical shifts (δ) are quoted in ppm with internal calibration from the residual solvent peak (CHCl₃ : 7.27, 77.0 ppm for ¹H and ¹³C NMR respectively). All coupling constant (J) are quoted in Hertz. The following abbreviations are used to designate multiplicities : *s* = singlet, *d* = doublet, *t* = triplet, *q* = quadruplet, *quint* = quintuplet, *m* = multiplet, *quint* = quintet, *hept* = heptuplet, *br* = broad.
- High resolution mass spectra (HRMS) of synthesized compounds were measured on a Qq-ToF spectrometer using electrospray ionization (ESI).
- Infrared spectra were recorded on a Shimadzu 8400S FTIR spectrometer.
- Specific rotations were recorded on a Perkin Elmer 341 polarimeter at 20 °C.
- Melting points were measured on a Büchi B-545 apparatus.

Chapitre 2 : les chalasines polycycliques

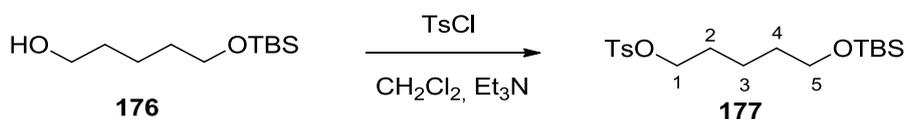
5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-pentan-1-ol **176**²¹⁶

Into a round bottom flask under argon was added NaH (60% in mineral oil, 47.7 mmol) and dry pentane (10 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 10 min. After waiting for settling, the pentane was removed *via* syringe and the operation was repeated once again to remove the mineral oil. To the degreased NaH was added dry THF (30 mL) and 1,5-pentanediol **175** (4.97g, 47.7 mmol) dropwise at 0 °C. After stirring at 0 °C for 5 min and then at rt for 1 hour, TBSCl (7.18 g, 47.7 mmol) was added dropwise at 0 °C and the reaction mixture was stirred at rt overnight. The resulting mixture was neutralized with saturated aqueous NH₄Cl (70 mL) and extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed using water (50 mL), brine (50 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane: EtOAc, 8:3), to give **176** as a colorless oil (5,6 g, 59%).

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.00 (6H, *s*, (CH₃)₂Si), 0.84 (9 H, *s*, (CH₃)₃Si), 1.37 (2H, *m*, 3-H), 1.52 (4H, *m*, 2-H and 4-H), 3.59 (4H, *m*, 1-H and 5-H).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.3 ((CH₃)₂Si), 18.4 (CH₃)₃CSi), 22.0 (C-3), 26.0 ((CH₃)₃CSi)), 32.5 (C-2 and C-4), 62.9 (C-1), 63.0 (C-5).

R_f (8:3 cyclohexane/EtOAc) : 0.23

5-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-1-(4(methylbenzenesulfonyloxy)pentane **177**²¹⁶

Into a round bottom flask under a positive pressure of argon was added alcohol **176** (2.04 g, 9.34 mmol) in CH₂Cl₂ (90 mL) and Et₃N (3.92 mL, 12.14 mmol). After cooling at 0 °C TsCl (2.32 g, 12.14 mmol) was added portionwise and the reaction mixture was stirred at rt overnight.

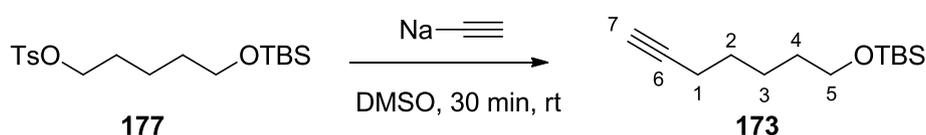
²¹⁶ W. Skuballa, H. Vorbrueggen, B. Raduechel, L. Bernd, O. Loge, P. Vischer, *Eur. Pat. Appl.* **1982**, EP 51558 A1 19820512.

The reaction was neutralized by the addition of water (50 mL), the two layers were separated and the organic phase was washed twice using saturated aqueous NaHCO₃ (3 x 50 mL), water (50 mL) brine (50 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/Cyclohexane, 8:2) to give the **177** as a colorless oil (2.86 g, 82%).

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.06 (6 H, *s*, (CH₃)₂Si), 0.85 (9 H, *s*, (CH₃)₃Si), 1.40 (2H, *m*, 3-H), 1.64 (4H, *m*, 2-H and 4-H), 2.43 (3 H, *s*, CH₃ArSO₂), 3.53 (2H, *t*, J = 6.2 Hz, 5-H), 4.00 (2H, *t*, J = 6.5 Hz, 1-H), 7.32 (2H, *d*, CH₃ArHSO₂), 7.77 (2H, *d*, CH₃ArHSO₂).

R_f (8:2 CH₂Cl₂/cyclohexane) : 0.26.

tert-Butyl(hept-6-yn-1-yloxy)dimethylsilane **173**



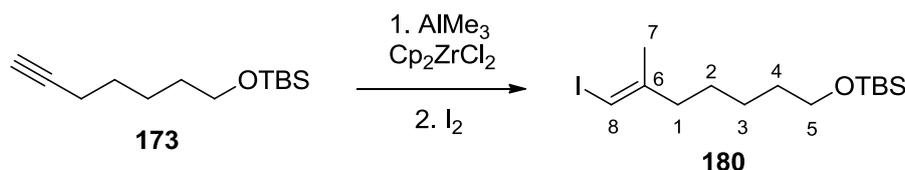
Into a round bottom flask containing tosylate **177** (497 mg, 1.33 mmol) in DMSO (13 mL) cooled in a water bath (15 °C) was added sodium acetylide (18% in mineral oil, 0.61 mL, 2.27 mmol) dropwise. The resulting dark red solution was stirred at this temperature until complete disappearance of starting material (30 min). The reaction mixture was quenched using saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and NH₄Cl solid (0.5 g). The two phases were separated, and the aqueous layer was extracted with pentane (5 x 20 mL) and ether (3 x 20 mL) until no additional product was visible by TLC in the extract. The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure without heating. The crude material was purified by chromatography on silica gel (gradient pentane/Et₂O 1:0 to 99:1), to give the **173** as a colorless oil (227.5 mg, 76%).

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.00 (6H, *s*, (CH₃)₂Si), 0.84 (9H, *s*, (CH₃)₃Si), 1.34-1.44 (2H, *m*, 3-H), 1.44-1.54 (4H, *m*, 2-H and 4-H), 1.89 (1 H, *t*, J = 2.6 Hz, 7-H), 2.12-2.17 (2H, *td*, J = 2.6, 7.0 Hz, 1-H), 3.56 (2H, *t*, J = 6.3 Hz, 5-H).

R_f (99 :1 pentane/ether): 0.30.

All data matched those found in the literature.²¹⁷

²¹⁷ C. J. Moddy, P. Shah, P. Knowles, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1988**, 12, 3249-3254.

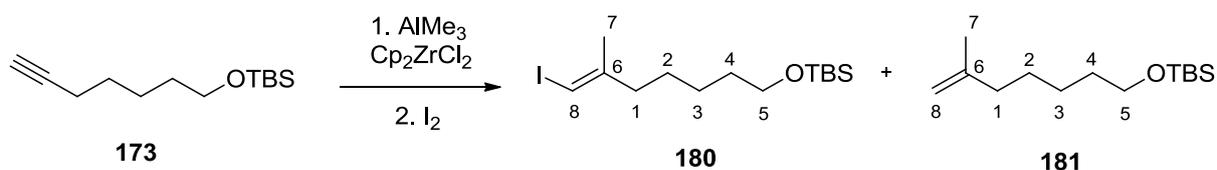
(E)-tert-Butyl((7-iodo-6-methylhept-6-en-1-yl)oxy)dimethylsilane 180

Into a dried schlenk tube was added ZrCp_2Cl_2 (30.2 mg, 0.10 mmol) under argon, followed by dry toluene (1.0 mL). The reaction mixture was cooled down to 0 °C before adding AlMe_3 (2.0 M in toluene, 0.16 mL, 0.31 mmol) and alkyne **173** (23.4 mg, 0.10 mmol) in toluene (1 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 10 min then at rt for 2h before being cooled down to – 30 °C and quenched by a solution of I_2 (32 mg, 0.12 mmol) in toluene (1 mL). After stirring for 30 min at –30 °C, the reaction mixture was warmed to rt, quenched with saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and extracted with Et_2O (3x2 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated and purified by flash chromatography (eluent pentane/ Et_2O 100:1) to give **180** as a yellow oil (15.6 mg, 41%).

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.03 (6H, *s*, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.88 (9H, *s*, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 1.20-1.34 (2H, *m*, 3-H), 1.38-1.47 (2H, *m*, 2-H and 4-H), 1.81 (3H, *s*, 7-H), 2.19 (2H, *t*, $J = 7.2$ Hz, 1-H), 3.58 (2H, *t*, $J = 6.5$ Hz, 5-H), 5.85 (1H, *s*, 8-H).

R_f (100:1 pentane/ether) : 0.28

All data matched those found in the literature.²¹⁸

tert-Butyldimethyl((6-methylhept-6-en-1-yl)oxy)silane 181

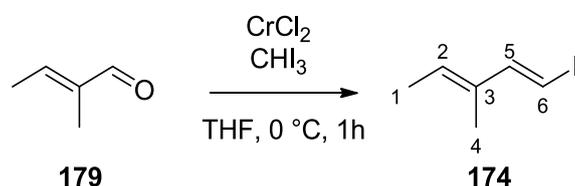
To a solution of AlMe_3 (2.0 M in toluene, 0.39 mL, 0.77 mmol) and ZrCp_2Cl_2 (75.2 mg, 0.26 mmol) in dichloroethane (1 mL) was added alkyne **173** (58.2 mg, 0.26 mmol) in dichloroethane (0.5 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 3h30 before being cooled down to – 30 °C. Then, a solution of I_2 (39.2 mg, 0.31 mmol) in THF (0.5 mL) was added at – 30 °C, and the reaction mixture was slowly warmed to 0 °C before being quenched by a saturated aqueous solution of K_2CO_3 (2 mL). The heterogeneous mixture is thoroughly extracted with pentane

²¹⁸ N. A. Yakelis, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2001**, 3 (6), 957-960.

(4x5 mL), ether (2x5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated. The crude material was purified by chromatography on silica gel (pentane/Et₂O 100:1) to afford **180** (3.7 mg, 12%) and **181** (26.8 mg, 24%). The RMN ¹H data for **180** were identical to those reported before (J. S. Yadav, S. V. Mysorekar, *Synth. Comm.* **1989**, *19* (5-6), 1057-1060).

Compound 181: NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.05 (6H, *s*, (CH₃)₂Si), 0.90 (9H, *s*, (CH₃)₃Si), 1.24-1.38 (2H, *m*, 3-H), 1.40-1.59 (4H, *m*, 2-H and 4-H), 1.72 (3H, *s*, 7-H), 2.01 (1H, *t*, J = 7.4 Hz, 1-H), 3.61 (2H, *t*, J = 6.5 Hz, 5-H), 4.67 (1H, *brs*, 8-Ha), 4.69 (1H, *brs*, 8-Hb).

(1*E*,3*E*)-1-iodo-3-methylpenta-1,3-diene **174**

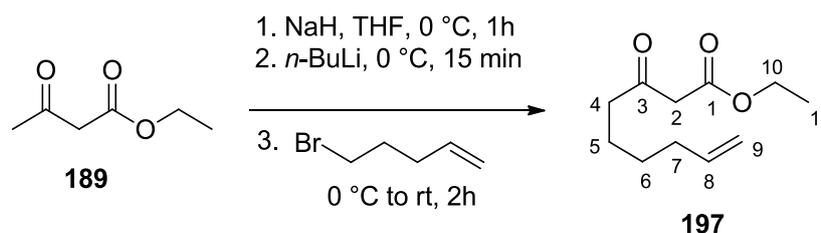


Anhydrous CrCl₂ (678 mg, 5.52 mmol) is suspended in dry THF (10 mL) under argon. A solution of CHI₃ (543 mg, 1.38 mmol) and **179** (0.2 mL, 2.07 mmol) in dry THF (10 mL) was added dropwise to the suspension at 0 °C. After stirring at 0 °C for 1 hour, the reaction mixture was quenched by water (25 mL), extracted using Et₂O (3 x 15 mL), washed with brine (15 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure without heating. The excess of aldehyde was removed *in vacuo* for a few seconds to give **174** as a mixture of *E/Z* stereoisomers (96:4) (220 mg, 76%). The crude material was used without any further purification.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.71 (3H, *s*, 1-H), 1.73 (3H, *s*, 4-H), 5.59 (1H, *q*, J = 6.8 Hz, 2-H), 6.14 (1H, *d*, J = 14.5 Hz, 5-H), 7.06 (1H, *d*, J = 14.5 Hz, 6-H).

R_f (pentane) : 0.77

Ethyl- 3-oxonon-8-enoate **197**



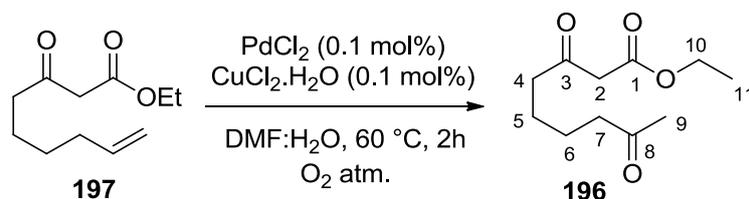
To a stirred suspension of NaH (60% in mineral oil, 185 mg, 4.6 mmol) in dry THF (30 mL) in an argon purged schlenk flask was added ethyl acetoacetate **189** (547 mg, 4.2 mmol) in THF (5 mL) at 0 °C over a period of 3 min *via* syringe. The resulting mixture was stirred for 1h at 0 °C before adding *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 2.1 mL, 4.4 mmol) over 2 min. The reaction mixture was stirred 15 min at 0 °C and 5-bromopent-1-ene (752 mg, 5.0 mmol) in THF (5 mL) was added over 2 min. The cooling bath was removed and the mixture left to stir at rt for 2h before being poured into a mixture of water (10 mL), concentrated HCl (37%, 10 mL), and Et₂O (50 mL). The organic layers were extracted with Et₂O (3x20 mL), washed with water (20 mL), brine (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated. The resulting crude material was purified by chromatography on silica gel (pentane/ether 9:1) to give **197** as a colorless oil (470 mg, 56%).

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.27 (3H, *t*, J = 7.1 Hz, 11-H), 1.34-1.46 (2H, *m*, 6-H), 1.55-1.67 (2H, *m*, 5-H), 2.00-2.09 (2H, *m*, 7-H), 2.54 (2H, *t*, J = 7.2 Hz, 4-H), 3.42 (2H, *s*, 2-H), 4.19 (2H, *q*, J = 7.1 Hz, 10-H), 4.90-5.04 (2H, *m*, 9-H), 5.70-5.85 (1H, *m*, 8-H).

R_f (pentane/Et₂O 9:1): 0.33

All data matched those found in the literature.²¹⁹

Ethyl- 3,8-dioxononanoate **196**



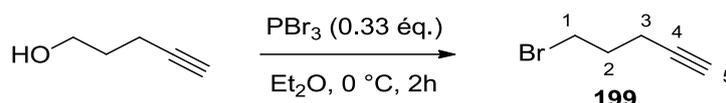
PdCl₂ (34.4 mg, 0.19 mmol), CuCl₂.H₂O (34.7 mg, 0.19 mmol) were dissolved in a mixture of DMF/H₂O (4:1, 20 mL) and submitted to an oxygen flow. The mixture was heated to 60 °C and **197** (385.6 mg, 1.94 mmol) was added dropwise over 20 min. After stirring for 2h until complete conversion of the starting material, DMF was removed by evaporation and the crude material was extracted with EtOAc (5x20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated. The resulting crude material was purified by chromatography on silica gel (pentane/Et₂O 1:1) to afford **196** as a pale yellow liquid (230 mg, 55%).

²¹⁹ L. Crombie, S. H. Harper, *J. Chem. Soc.* **1952**, 869-875.

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.28 (3H, *t*, $J = 7.2$ Hz, 11-H), 1.51-1.65 (4H, *m*, 5-H and 6-H), 2.13 (3H, *s*, 9-H), 2.44 (2H, *t*, $J = 6.5$ Hz, 7-H), 2.56 (2H, *t*, $J = 6.7$ Hz, 4-H), 3.42 (2H, *s*, 2-H), 4.19 (2H, *q*, $J = 7.2$ Hz, 10-H).

All data matched those found in the literature.²²⁰

5-bromopent-1-yne **199**

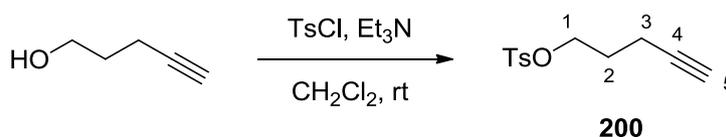


PBr_3 (34 μL , 0.36 mmol) was added to a mixture of pentynol (0.1 mL, 1.08 mmol) in Et_2O (10 mL) at 0 °C. After 1 h stirring at 0 °C, water (5 mL) was added, the organic layer was extracted with Et_2O (3x10 mL), washed with brine (10 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by chromatography on silica gel (pentane/ Et_2O 1:1) to afford **199** as a colorless liquid (116 mg, 73%).

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.90 (2H, *quint*, $J = 6.4$ Hz, 2-H), 1.98 (1H, *t*, $J = 2.7$ Hz, 5-H), 2.34 (2H, *td*, $J = 2.7, 6.9$ Hz, 3-H), 4.20 (2H, *tt*, $J = 6.4, 8.0$ Hz, 1-H).

All data matched those found in the literature.²²¹

Pent-4-yn-1-yl- 4-methylbenzenesulfonate **200**



Into a round bottom flask under a positive pressure of argon was added 4-pentyn-1-ol (435 mg, 5.39 mmol) in CH_2Cl_2 (55 mL) and Et_3N (2.26 mL, 16.2 mmol). After cooling at 0 °C TsCl (1.34 g, 7.01 mmol) was added by portion and the reaction mixture was stirred at rt overnight. The reaction was neutralized by the addition of water (25 mL), the two layers were separated and the organic phase was washed twice using saturated aqueous NaHCO_3 (3 x 25 mL), water (25 mL) brine (25 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude

²²⁰ C. R. Holmquist, E. J. Roskamp, *J. Org. Chem.* **1989**, 54 (14), 3258-3260.

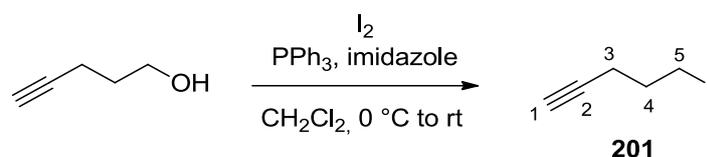
²²¹ G. Eglinton, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1950**, 3650-3656.

material was purified by chromatography on silica gel (pentane/ether, 9:1) to give **200** as a colorless liquid (1.25 g, 98%).

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.82-1.90 (2H, *m*, 2-H), 2.26 (1H, *td*, $J = 2.6, 6.9$ Hz, 3-H), 2.45 (3H, *s*, $\text{CH}_3\text{Ar-}$), 4.15 (1H, *t*, $J = 6.1$ Hz, 5-H), 4.15 (2H, *t*, $J = 6.1$ Hz, 1-H), 7.35 (2H, *d*, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.80 (2H, *d*, $J = 8.3$ Hz, ArH).

All data matched those found in the literature.²²¹

5-iodopent-1-yne **201**

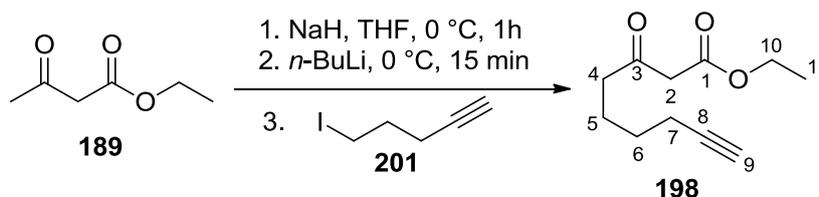


A round bottom flask was charged with PPh_3 (1.7 g, 6.5 mmol) and pentyn-1-ol (0.5 mL, 5.4 mmol) dissolved in CH_2Cl_2 (50 mL). This solution was cooled down to 0 °C before adding I_2 (1.65 g, 6.5 mmol) by portions. The ice bath was removed and the reaction was stirred at rt for 4 hours until complete disappearance of starting material. The reaction mixture was extracted with Et_2O (3x25mL), washed with a saturated aqueous solution of Na_2SO_4 (25 mL), brine (25 mL) and concentrated under reduced pressure. The crude material was passed through a short pad of silica gel with pentane ($R_f = 0.53$) as eluent and concentrated to afford 5-iodopent-1-yne **201** as a pale yellow liquid (895 mg, 85%).

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.96-2.01 (2H, *m*, 4-H), 2.03 (1H, *t*, $J = 6.8$ Hz, 1-H), 2.35 (2H, *td*, $J = 2.6, 6.6$ Hz, 3-H), 3.32 (2H, *t*, $J = 6.8$ Hz, 5-H).

All data matched those found in the literature.²²¹

Ethyl-3-oxonon-8-ynoate **198**



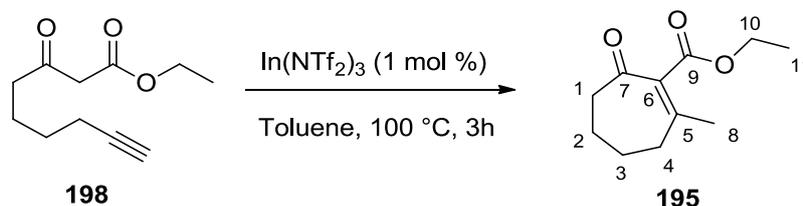
To a stirred suspension of NaH (60% slurry in xylene, 141.3 mg, 3.53 mmol) in dry THF (30 mL) was added ethyl acetoacetate **189** (425.5 mg, 3.26 mmol) in THF (1 mL) dropwise at 0 °C.

After stirring at this temperature for 1h, *n*-BuLi (2.1M in hexane, 1.62 mL, 3.40 mmol) was added carefully dropwise over 3 minutes during which time the colorless solution gradually turns yellow/orange. This was stirred for an extra 20 min before adding *5-iodopent-1-yne* **201** in THF (1 mL) and the cooling bath was removed. After 30 min at rt the reaction mixture was poured into water (15 mL), a concentrated aqueous solution of HCl (37%, 15 mL) and Et₂O (15 mL). The reaction mixture was extracted with Et₂O (3x15 mL), washed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (2x15 mL), brine (15 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford **198** as a crude yellow liquid (460 mg, 72%). The crude material was used for the next step without any further purification.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.29 (3H, *t*, J = 7.2 Hz, 11-H), 1.47-1.61 (2H, *m*, 6-H), 1.67-1.77 (2H, *m*, 5-H), 1.95 (1H, *t*, J = 2.6 Hz, 4-H), 2.20 (1H, *td*, J = 2.7, 7.1 Hz, 7-H), 2.27 (1H, *s*, 9-H), 2.58 (1H, *t*, J = 7.2 Hz, 1-H), 3.43 (2H, *s*, 2-H), 4.15-4.24 (2H, *m*, 10-H).

All data matched those found in the literature.²²²

Ethyl 2-methyl-7-oxocyclohept-1-en-1-ylcarboxylate **195**



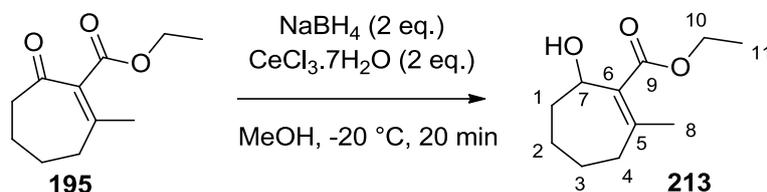
A dry round bottom flask was charged with In(NTf₂)₃ (16.7 mg, 0.02 mmol) under argon, followed by toluene (18 mL) and **198** (336.5 mg, 1.75 mmol). The mixture was stirred at 100 °C for 3h until complete conversion of the starting material. After cooling down to rt, the reaction mixture was filtered through a pad of silica gel using Et₂O as eluent. The resulting crude mixture was purified by silica gel chromatography (pentane/ether, 7:3) as eluent to afford **195** as a yellow oil (149 mg, 43 %).

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.30 (3H, *t*, J = 7.3 Hz, 11-H), 1.75-1.87 (4H, *m*, 2-H and 3-H), 2.04 (3H, *s*, 8-H), 2.44 (2H, *t*, J = 5.2 Hz, 4-H), 2.62 (2H, *t*, J = 7.0 Hz, 1-H), 4.25 (2H, *q*, J = 7.3 Hz, 10-H).

²²² A. Palani, J. Su, D. Xiao, X. Huang, A. U. Rao, X. Chen, H. Tang, J. Qin, Y. Huang, R. G. Aslanian, *PCT Int. Appl.* **2006**, WO2006124490 A2 20061123.

All data matched those found in the literature.^{129c}

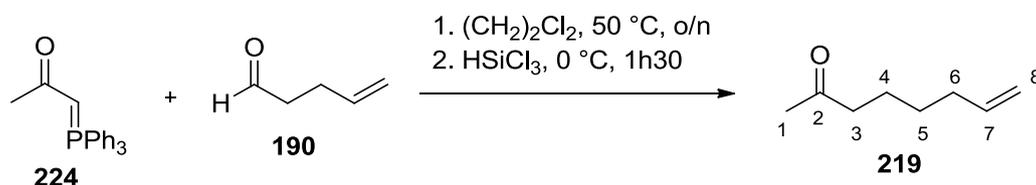
Ethyl- 7-hydroxy-2-methylcyclohept-1-en-1-ylcarboxylate **213**



To a solution of **185** (18.6 mg, 0.09 mmol) in MeOH (1 mL) at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (70.5 mg, 0.19 mmol) followed by NaBH_4 (7.2 mg, 0.19 mmol). After stirring for 20 min, the reaction mixture was quenched with Et_2O (3x2 mL), washed with brine (2 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure, to afford **213** as a yellow oil (17.8 mg, 100%). The crude material was used for the next step without further purification or analysis.

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.31 (3H, *t*, $J = 7.1$ Hz, 11-H), 1.38-1.51 (2H, *m*, 3-H), 1.55-1.71 (3H, *m*, 1-Ha and 2-H), 1.77-1.85 (2H, *m*, 4-H), 1.90 (3H, *s*, 8-H), 1.91-1.99 (1H, *m*, 1-Hb), 2.25 (1H, *td*, $J = 3.0, 6.8$ Hz, 4-H), 2.36 (1H, *brs*, -OH), 4.24 (2H, *q*, $J = 7.1$ Hz, 10-H), 4.60 (1H, *dd*, $J = 3.0, 7.6$ Hz, 7-H).

Oct-7-en-2-one **219**^{223,224}



Into a round bottom flask were added **224** (1.59 g, 5 mmol) and dichloroethane (13 mL) under argon, followed by 4-pentenal **190** (0.44 mL, 5 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ before being cooled down to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Trichlorosilane (1.01 mL, 10 mmol) was added in one portion while the color turned from red to yellow. The reaction mixture was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1h30 before being quenched carefully by a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (15 mL) and Et_2O (15 mL). The mixture was stirred for 1 h and then passed through a pad of Celite using ether as eluent, extracted with Et_2O (3x15 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude

²²³ J.-J. Cao, F. Zhou, J. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49 (29), 4976-4980.

²²⁴ M. Rosillo, E. Arnáiz, D. Abdi, J. Blanco-Urgoiti, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3917.

material was purified by silica gel chromatography (pentane:ether 100:5), to afford the *oct-7-en-2-one* **219** as a volatile colorless liquid (503 mg, 80%).

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34-1.43 (2H, *m*, 5-H), 1.54-1.63 (2H, *m*, 4-H), 2.06 (2H, *q*, $J = 7.1$ Hz, 6-H), 2.14 (3H, *s*, 1-H), 2.43 (2H, *t*, $J = 7.4$ Hz, 3-H), 4.92-5.04 (2H, *m*, 8-H), 5.73-5.86 (1H, *m*, 7-H).

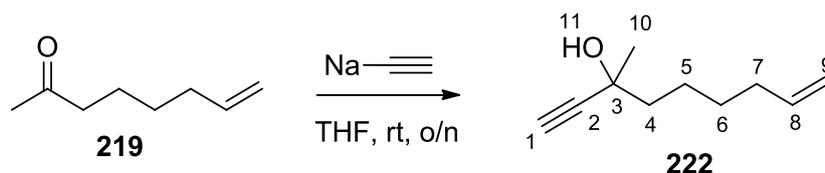
NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 23.3 (C-4), 28.4 (C-5), 29.9 (C-1), 33.5 (C-6), 43.6 (C-3), 114.7 (C-8), 138.5 (C-7), 209.1 (C-2).

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3077, 2999, 2976, 2930, 2859, 1705, 1640.

MS (ESI+) m/z : 127.1138 (MH⁺) ; calculated for $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}^+$ 127.1117.

R_f (cyclohexane/EtOAc 9:1) : 0.31

3-methylnon-8-en-1-yn-3-ol **222**



Into a solution of *oct-7-en-2-one* **219** (114.8 mg, 0.91 mmol) in dry THF (10 mL) was added sodium acetylide (18% slurry in xylene, 0.56 mL, 1.82 mmol) and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched using a saturated aqueous solution of NH_4Cl (8 mL), extracted with Et_2O (3x10 mL), washed with brine (10 mL) and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (pentane/ether 8:2) as eluent, to afford 3-methylnon-8-en-1-yn-3-ol **222** as a pale yellow liquid (123.6 mg, 89%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.39-1.59 (7H, *m*, 5-H, 6-H and 10-H), 1.64-1.71 (2H, *m*, 4-H), 1.84 (1H, *brs*, 11-H), 2.05-2.13 (2H, *m*, 7-H), 2.43 (1H, *s*, 1-H), 4.91-5.06 (2H, *m*, 9-H), 5.75-5.88 (1H, *m*, 8-H).

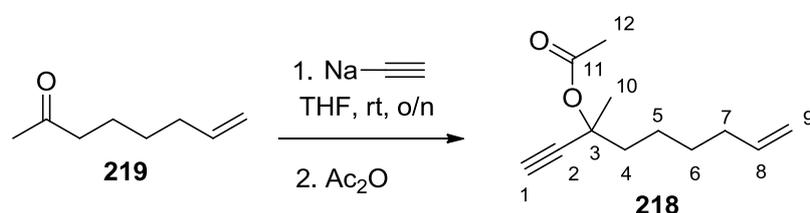
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 24.1 (C-5), 29.0 (C-6), 29.7 (C-10), 33.7 (C-7), 43.3 (C-4), 68.1(C-1), 71.3 (C-3), 87.7 (C-2), 114.5 (C-9), 138.8 (C-8).

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3391, 3078, 2978, 2936, 2858, 2110, 1643, 1373, 1265, 910, 741.

HRMS (ESI+) m/z : 135.1164 $[M-OH]^+$; calculated for $C_{10}H_{15}^+$ 135.1168.

R_f (cyclohexane/EtOAc 8:2) : 0.34

3-methylnon-8-en-1-yn-3-yl acetate **218**



Into a solution of oct-7-en-2-one **219** (26.1 mg, 0.21 mmol) in dry THF (2 mL) was added sodium acetylide (18% slurry in xylene, 0.13 mL, 0.41 mmol) and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched using acetic anhydride (30 μ L, 0.31 mmol) while the mixture turned from yellow to white and was stirred 30 min at room temperature until complete conversion. H₂O (2 mL) was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x2 mL), washed with brine (2 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (pentane/ether 95:5) as eluent, to afford 3-methylnon-8-en-1-yn-3-yl acetate **218** as a colorless liquid (38.1 mg, 93%).

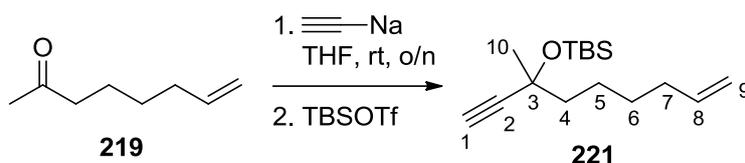
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.37-1.57 (4H, *m*, 5-H and 6-H), 1.67 (3H, *s*, 10-H), 1.76-2.00 (2 H, *m*, 4-H), 2.03 (3H, *s*, 12-H), 2.04-2.12 (2H, *m*, 7-H), 2.54 (1H, *s*, 1-H), 4.92-5.06 (2H, *m*, 9-H), 5.75-5.87 (1H, *m*, 8-H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 22.0 (C-12), 23.5 (C-5), 26.4 (C-10), 28.7 (C-6), 33.6 (C-7), 41.1 (C-4), 68.1 (C-3), 73.3 (C-1), 75.0 (C-2), 114.5 (C-9), 138.7 (C-8), 169.4 (C-11).

IR (NaCl) ν cm⁻¹: 3296, 3077, 2978, 2935, 2857, 2118, 1740, 1639, 1368, 1240.

HRMS (ESI+) m/z : 217.1190 $[MNa]^+$; calculated for $C_{12}H_{18}NaO_2^+$ 217.1199.

R_f (cyclohexane/EtOAc 8:2) : 0.59

tert-Butyldimethyl[(3-methylnon-8-en-1-yn-3-yl)oxy]silane 221

Into a solution of oct-7-en-2-one **219** (106.2 mg, 0.84 mmol) in dry THF (10 mL) was added sodium acetylide (18% slurry in xylene, 0.52 mL, 1.68 mmol) and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched using TBSOTf (0.39 mL, 1.68 mmol) while the mixture turned from yellow/orange suspension to clear yellow solution. After stirring for 10 min a saturated aqueous solution of NH_4Cl was added (10 mL), and the two phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et_2O (3x15 mL), the combined layers were washed with brine (15 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Volatile residues were removed azeotropically with toluene, and the crude material was passed through a short pad of silica gel using pentane as eluent to afford compound **221** as a colorless liquid (212 mg, 95%).

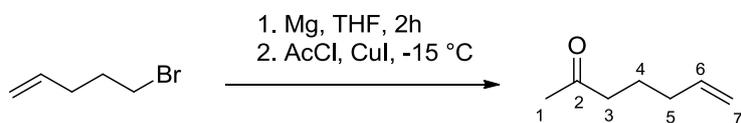
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.17 (6H, *s*, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (9H, *s*, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.36-1.67 (9H, *m*, 4-H, 5-H, 6-H and 10-H), 2.03-2.10 (2H, *m*, 7-H), 2.39 (1H, *s*, 1-H), 4.89-5.05 (2H, *m*, 9-H), 5.76-5.88 (1H, *m*, 8-H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: -3.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -2.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 24.0 (C-5), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 29.0 (C-6), 30.9 (C-10), 33.7 (C-7), 45.0 (C-4), 69.0 (C-1), 71.7 (C-3), 88.4 (C-2), 114.3 (C-9), 139.0 (C-8).

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3310, 3078, 2978, 2953, 2930, 2907, 2888, 2857, 2110, 1642, 1472, 1464, 1252.

HRMS (ESI+) m/z : 267.2153 $[\text{MH}]^+$; calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{OSi}^+$ 267.2139.

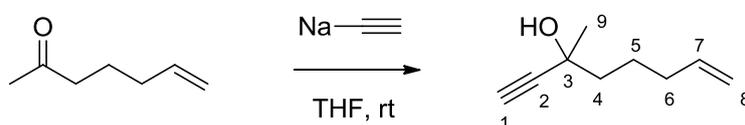
R_f (pentane): 0.81

Hept-6-en-2-one

To a solution of acetyl chloride (1.21 mL, 16.9 mmol) in dry THF (20 mL) was added copper iodide. The resulting suspension was cooled to -15°C and a solution of pent-3-enylmagnesium bromide prepared from 4-bromopent-1-ene (2.52 g, 16.9 mmol) and magnesium turnings (419.3 mg, 17.2 mmol) in THF (20 mL) was added dropwise over 1h, while the temperature was maintained below -10°C . The reaction mixture was stirred at the same temperature for an additional hour and was then allowed to reach room temperature. Most of the solvent was removed by rotary evaporation. CH_2Cl_2 (30 mL) and an aqueous solution of HCl (1M, 20 mL) was added to the residue. The organic layer was separated and filtered to remove a small amount of copper salts. The filtered organic solution was washed with NaHCO_3 and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed by rotary evaporation and the crude product was purified by chromatography on silica gel (9:1 pentane/ether) as eluent to afford *hept-6-en-2-one* as a colorless liquid (1.38g, 73%), whose data were consistent with those reported elsewhere.²²⁵

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.68 (2H, pseudo-*quint*, $J = 7.3$ Hz, 4-H), 2.02-2.08 (2H, *m*, 5-H), 2.13 (3H, *s*, 1-H), 2.43 (2H, *t*, $J = 7.3$ Hz, 3-H), 4.94-5.05 (2H, *m*, 7-H), 5.70-5.83 (1H, *m*, 6-H).

3-Methyloct-7-en-1-yn-3-ol



Into a solution of *hept-6-en-2-one* (201 mg, 1.78 mmol) in dry THF (18 mL) was added sodium acetylide (18% slurry in xylene, 0.66 mL, 2.15 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 6h. The reaction mixture was quenched using a saturated aqueous solution of NH_4Cl (18 mL), extracted with Et_2O (3x20 mL), washed with brine (20 mL) and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (pentane/ether 8:2) as eluent, to afford the *3-methyloct-7-en-1-yn-3-ol* as a pale yellow liquid (76.6 mg, 31%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.49 (3H, *s*, 9-H), 1.52-1.72 (4H, *m*, 5-H and 4-H), 1.91 (1H, *s*, OH), 2.10 (2H, *dd*, $J = 6.9, 13.9$ Hz, 6-H), 2.43 (1H, *s*, 1-H), 4.94-5.06 (2H, *m*, 8-H), 5.75-5.87 (1H, *m*, 7-H).

²²⁵ D. V. Gribkov, K. C. Hultzsich, F. Hampel *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (11), 3748–3759.

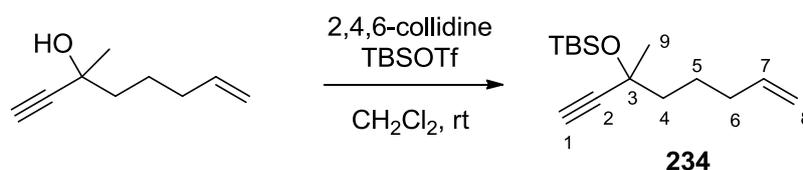
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 23.8 (C-5), 29.8 (C-9), 33.6 (C-6), 42.9 (C-4), 68.0 (C-1), 71.3 (C-3), 87.6 (C-2), 114.8 (C-8), 138.4 (C-7).

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3391, 3306, 3078, 2978, 2943, 2866, 2843, 2110, 1643, 1492, 1443, 1373, 1157, 1119, 914.

HRMS (ESI⁺) m/z : $[\text{M}-\text{OH}]^+$ 121.1018 ; calculated for $\text{C}_9\text{H}_{13}^+$ 121.1012.

R_f (8:2 pentane/ether) : 0.22

tert*-Butyldimethyl[(3-methyloct-7-en-1-yn-3-yl)oxy]silane **234*



To a solution of *3-methyloct-7-en-1-yn-3-ol* (42.1 mg, 0.31 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) were added 2,4,6-collidine (81 μL , 0.61 mmol) and TBSOTf (70 μL , 0.31 mmol). The reaction mixture was stirred for 1.5 h before adding a saturated aqueous solution of NH_4Cl (3 mL). The layer were separated, and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3x10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (100% pentane) as eluent, to afford **234** as a colorless liquid (61.4 mg, 80%).

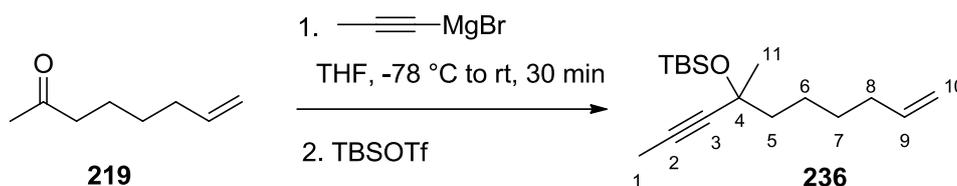
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.16 (6H, *s*, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 0.86 (9H, *s*, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 1.43 (3H, *s*, 9-H), 1.53-1.67 (4H, *m*, 4-H and 5-H), 2.06 (2H, *dt*, $J = 6.5, 12.9$ Hz, 6-H), 2.39 (1H, *s*, 1-H), 4.90-5.07 (2H, *m*, 8-H), 5.75-5.88 (1H, *m*, 7-H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: -3.1 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), -2.9 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 18.0 (C-5), 23.7 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 25.7 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 31.0 (C-9), 33.7 (C-6), 44.6 (C-4), 69.0 (C-1), 71.8 (C-3), 88.3 (C-2), 114.4 (C-8), 138.9 (C-7).

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3310, 3078, 2951, 2931, 2859, 2112, 1474, 1254, 1119, 1084, 837, 775.

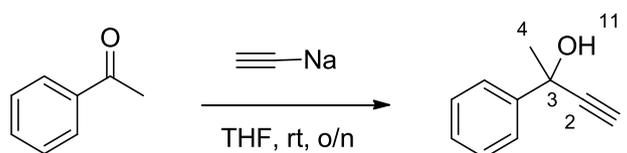
HRMS (ESI⁺) m/z : $[\text{MH}]^+$ 253.1980 ; calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{OSi}^+$ 253.1982.

R_f (pentane) : 0.68

tert-Butyldimethyl[(4-methyldeca-9-en-2-yn-4-yl)oxy]silane 236

To a solution of propynylmagnesium bromide (0.97 mL, 0.5 M, 1.94 mmol) in dry THF (20 mL) was added oct-7-en-2-one **219** (204.3 mg, 1.62 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was allowed to stir to room temperature for 30 min and TBSOTf (0.57 mL, 3.24 mmol) was added and stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched using a saturated aqueous solution of NH_4Cl (20 mL), and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (100 % pentane) to afford the product **236** as a colorless liquid (336.3 mg, 74%) whose data were consistent with those reported elsewhere.²²⁶

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.13 (3H, *s*, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.14 (3H, *s*, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), (0.85 (9H, *s*, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.37 (3H, *s*, 11-H), 1.37-1.60 (6H, *m*, 5-H, 6-H and 7-H), 1.81 (3H, *s*, 1-H), 2.06 (2H, pseudo-*q*, $J = 7.2\text{ Hz}$, 8-H), 4.89-5.05 (2H, *m*, 10-H), 5.76-5.88 (1H, *m*, 9-H).

3-Phenylbut-1-yn-3-ol²²⁷

Acetophenone (1 g, 8.32 mmol) was dissolved in dry THF (80 mL) under argon, and sodium acetylide (18% slurry in xylene, 7.7 mL, 24.97 mmol) was added dropwise at room temperature. The reaction mixture was stirred overnight before being quenched by a saturated aqueous solution of NH_4Cl (50 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3x50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on

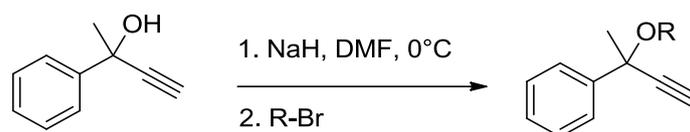
²²⁶ M. Egi, Y. Yamaguchi, N. Fujiwara, S. Akai, *Org. Lett.* **2008**, *10* (9), 1867–1870.

²²⁷ i.e. : E. Y. Schmidt, N. A. Cherimickina, I. A. Bidusenko, N. I. Protzuk, B. A. Trofimov, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4663-4670.

silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) as eluent to afford *3-phenylbut-1-yn-3-ol* as a yellow solid (640 mg, 52%).

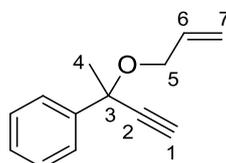
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.67 (3H, *s*, 4-H), 2.41 (1H, *brs*, 11-H), 7.19 (1H, *m*, p-PhH), 7.26 (2H, *m*, m-PhH), 7.55 (2H, *m*, o-PhH).

General procedure for tertiary alcohol alkylation of *3-phenylbut-1-yn-3-ol*²²⁸



Into a solution of NaH (60% in mineral oil, 1.2 eq.) in dry DMF (5 mL) was added *3-phenylbut-1-yn-3-ol* (1.0 eq.) in dry DMF (2 mL) at 0 °C. After stirring at 0 °C for 2h, bromo-alkene (1.2 eq.) was added dropwise at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 13h and quenched with water (10 mL) and then extracted with Et_2O (3 x 10 mL). Combined layers were washed with water and brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel to afford the compounds **240-243**.

[3-(Allyloxy)but-1-yn-3-yl]benzene **240**



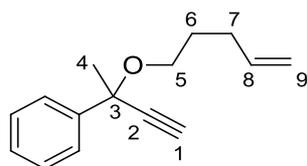
From *3-phenylbut-1-yn-3-ol* (174.7 mg, 1.19 mmol) was obtained **240** (110.0 mg, 49%) as a colorless liquid. Data consistent with those reported in the literature.²²⁹

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.76 (3H, *s*, 4-H), 2.72 (1H, *s*, 1-H), 3.67 (1H, *ddt*, $J = 12.1, 5.6, 1.4$ Hz, 5- H^a), 4.11 (1H, *ddt*, $J = 12.1, 5.6, 1.4$ Hz, 5- H^b), 5.11-5.16 (1H, *m*, 7- H^Z), 5.24-5.32 (1H, *m*, 7- H^E), 5.87-5.98 (1H, *m*, 6-H), 7.29 (1H, *m*, p-PhH), 7.36 (2H, *m*, m-PhH), 7.1 (2H, *m*, o-PhH).

[3-(Pent-4-en-1-yloxy)but-1-yn-3-yl]benzene **241**

²²⁸ L-L. Zhang, W-Z. Zhang, X. Ren, X-Y. Tan, X-B. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3389-3392.

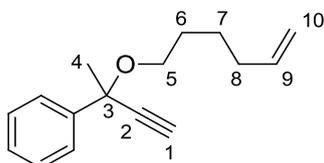
²²⁹ M. Picquet, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Comm.* **1998**, 20, 2249-2250.



From *3-phenylbut-1-yn-3-ol* (100.0 mg, 0.68 mmol) was obtained **241** (84.4 mg, 58%) as a colorless liquid. Data consistent with those reported in the literature.²²⁷

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.68 (2H, *m*, 6-H), 1.74 (3H, *s*, 4-H), 2.03-2.20 (2H, *m*, 7-H), 2.70 (1H, *s*, 1-H), 3.10-3.18 (1H, *m*, 5-Ha), 3.56-3.63 (1H, *m*, 5-Hb), 4.90-5.04 (2H, *m*, 9-H), 5.74-5.86 (1H, *m*, 8-H), 7.29 (1H, *m*, *p*-PhH), 7.36 (2H, *m*, *m*-PhH), 7.60 (2H, *m*, *o*-PhH).

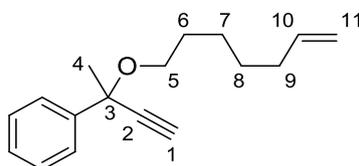
[3-(Hex-5-en-1-yloxy)but-1-yn-3-yl]benzene **242**



From *3-phenylbut-1-yn-3-ol* (162.5 mg, 1.11 mmol) was obtained **242** (181.6 mg, 72%) as a colorless liquid. Data consistent with those reported in the literature.²²⁷

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.39-1.50 (2H, *m*, 7-H), 1.54-1.64 (2H, *m*, 6-H), 1.73 (3H, *s*, 4-H), 2.00-2.08 (2H, *m*, 8-H), 2.70 (1H, *s*, 1-H), 3.08-3.16 (1H, *m*, 5-Ha), 3.54-3.62 (1H, *m*, 5-Hb), 4.90-5.02 (2H, *m*, 10-H), 5.73-5.86 (1H, *m*, 9-H), 7.29 (1H, *m*, *p*-PhH), 7.33-7.39 (2H, *m*, *m*-PhH), 7.60 (2H, *m*, *o*-PhH).

[3-(Hept-6-en-1-yloxy)but-1-yn-3-yl]benzene **243**



From *3-phenylbut-1-yn-3-ol* (212.0 mg, 1.45 mmol) was obtained **243** (322.4 mg, 92%) as a colorless liquid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.30-1.42 (4H, *m*, 7-H and 8-H), 1.58 (2H, *pseudo quint*, *J* = 7.5 Hz, 6-H), 1.73 (3H, *s*, 4-H), 2.04 (2H, *m*, 9-H), 2.69 (1H, *s*, 1-H), 3.07-3.15 (1H, *m*, 5-

Ha), 3.52-3.60 (1H, *m*, 5-Hb), 4.88-5.03 (2H, *m*, 11-H), 5.73-5.85 (1H, *m*, 10-H), 7.29 (1H, *m*, p-PhH), 7.36 (2H, *m*, m-PhH), 7.60 (2H, *m*, o-PhH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 25.7 (C-7), 28.7 (C-8), 29.8 (C-6), 32.9 (C-4), 33.7 (C-9), 64.9 (C-5), 75.1 (C-1), 75.6 (C-3), 84.3 (C-2), 114.2 (C-11), 125.9 (o-PhCH), 127.7 (p-PhCH), 128.2 (m-PhCH), 139.0 (C-10) 142.9 (i-PhC).

IR (film on NaCl) ν cm^{-1} : 3302, 3063, 3028, 2990, 2932, 2862, 2112, 1447, 1223, 1096, 1072, 910, 764, 698.

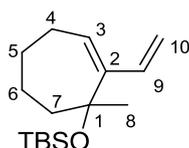
HRMS (ESI⁺) m/z : 243.1758 [MH]⁺; calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}^+$ 243.1743.

R_f (cyclohexane/EtOAc 100:2): 0.53

General procedure for microwave-assisted ring-closing enyne metathesis

Into a microwave tube containing enynes **218**, **221**, **234-236**, **240-243** in dry toluene ($c = 0.03$ M) was added the catalyst (10 mol%) under a positive pressure of argon. The resulting reaction mixture was stirred at 120 °C for 1h under microwave irradiations (850 W) and the solvent was then evaporated. The crude material was purified by silica gel chromatography to afford the corresponding dienes **217**, **233**, **237-239**, **244-247**.

tert-Butyldimethyl[(1-methyl-2-vinylcyclohepta-2-en-1-yl)oxy]silane **233**



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.07 (3H, *s*, Si(CH₃)₂), 0.09 (9H, *s*, SiC(CH₃)₃), 1.33 (3H, *s*, 8-H), 1.49-1.67 (3H, *m*, 5-H, 6-Ha), 1.70-1.87 (2H, *m*, 6-Hb, 7-Ha), 1.88-2.02 (1H, *m*, 7-Hb), 2.04-2.15 (1H, *m*, 4-Ha), 2.16-2.28 (1H, *m*, 4-Hb), 4.85 (1H, *dd*, $J = 10.7, 2.20$ Hz, 10-H^Z), 5.21 (1H, *dd*, $J = 17.1, 2.20$ Hz, 10-H^E), 5.88 (1H, *t*, $J = 6.6$ Hz, 3-H), 6.46-6.62 (1H, *m*, 9-H).

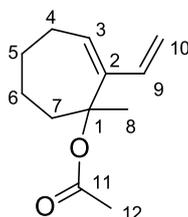
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: -0.04 (Si(CH₃)₂), -0.03 (Si(CH₃)₂), 20.2 (SiC(CH₃)₃), 25.2 (C-6), 27.8 (SiC(CH₃)₃), 27.8 (C-5), 28.3 (C-4), 30.1 (C-8), 42.5 (C-7), 80.1 (C-1), 113.6 (C-10), 126.6 (C-3), 141.2 (C-9), 150.2 (C-2).

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3082, 2928, 2855, 1462, 1254, 1103, 1037, 995, 837, 775, 744.

HRMS (ESI⁺) *m/z*: 267.2153 [MH]⁺; calculated for C₁₆H₃₀OSi⁺ 267.2139.

R_f (pentane) : 0.62

1-methyl-2-vinylcyclohept-2-en-1-yl acetate 217



NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.50 (3H, *s*, 8-H), 1.52-1.60 (1H, *m*, 5-Ha), 1.62-1.89 (4H, *m*, 6-H, 7-Ha, 5-Hb), 2.06-2.17 (1H, *m*, 4-Ha), 1.96 (3H, *s*, H₁₂), 2.26-2.37 (1H, *m*, 4-Hb), 2.65-2.77 (1H, *m*, 7-Hb), 4.88 (1H, *dd*, *J* = 1.90, 11.0 Hz, 10-H^Z), 5.25 (1H, *dd*, *J* = 1.90, 17.1 Hz, 10-H^E), 5.89-5.94 (1H, *m*, 9-H).

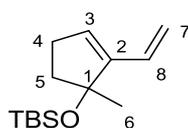
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 22.1 (C-12), 23.3 (C-6), 25.6 (C-8), 25.8 (C-5), 26.8 (C-4), 36.3 (C-7), 85.0 (C-1), 113.1 (C-10), 129.6 (C-3), 138.1 (C-9), 144.4 (C-2), 169.7 (C-11).

MS (ESI⁺) *m/z* : 217.1205 [MNa]⁺ ; calculated for C₁₂H₁₈NaO₂⁺ 217.1199.

IR (NaCl) ν cm⁻¹ : 2978, 2932, 2866, 1740, 1366, 1246, 1227.

R_f (95:5 pentane/ether) : 0.24

***tert*-Butyldimethyl(1-methyl-2-vinylcyclopent-2-en-1-yloxy)silane 237**



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.06 (3H, *s*, Si(CH₃)₂), 0.10 (3H, *s*, Si(CH₃)₂), (0.87 (9H, *s*, SiC(CH₃)₃), 1.39 (3H, *s*, 6-H), 1.96-2.11 (2H, *m*, 5-H), 2.15-2.27 (1H, *m*, 4-Ha), 2.30-2.41 (1H, *m*, 4-Hb), 5.08 (1H, *d*, *J* = 11.0 Hz, 7-H^Z), 5.60 (1H, *d*, *J* = 17.5 Hz, 7-H^E), 5.69 (1H, *t*, *J* = 2.9 Hz, 3-H), 6.22-6.33 (1H, *m*, 8-H).

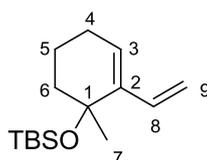
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: -2.5 (Si(CH₃)₂), -2.0 (Si(CH₃)₂), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 27.8 (C-6), 29.1 (C-4), 42.2 (C-5), 85.4 (C-1), 115.2 (C-7), 128.3 (C-3), 130.9 (C-6), 148.4 (C-2).

HRMS (ESI⁺) *m/z* : [MNa]⁺ 261.1635; calculated for C₁₄H₂₆NaOSi⁺ 261.1645.

IR (NaCl) ν cm⁻¹: 2955, 2928, 2855, 1254, 1088, 1030, 837, 775, 745.

R_f (pentane) = 0.77

***tert*-Butyldimethyl[(1-methyl-2-vinylcyclohex-2-en-1-yl)oxy]silane 238**



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.06 (3H, *s*, Si(CH₃)₂), 0.09 (3H, *s*, Si(CH₃)₂), 0.86 (9H, *s*, SiC(CH₃)₃), 1.34 (3H, *s*, 7-H), 1.48-2.17 (6H, *m*, 4-H, 5-H, and 6-H), 4.96 (1H, *d*, *J* = 11.1 Hz, 9-H^Z), 5.36 (1H, *d*, *J* = 17.9 Hz, 9-H^E), 5.80 (1H, *t*, *J* = 4.10 Hz, 3-H), 6.33-6.45 (1H, *m*, 8-H).

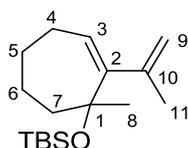
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: -2.1 (Si(CH₃)₂), -1.7 (Si(CH₃)₂), 18.5 (SiC(CH₃)₃), 20.5 (C-5), 25.9 (C-4), 26.1 (SiC(CH₃)₃), 29.2 (C-7), 40.1 (C-6), 73.3 (C-1), 113.1 (C-9), 123.8 (C-3), 136.2 (C-8), 143.0 (C-2).

HRMS (ESI⁺) *m/z* : 275.1809 [MNa]⁺ calculated for C₁₇H₃₂NaOSi⁺ : 275.1802.

IR (NaCl) ν cm⁻¹: 3082, 3013, 2932, 2893, 2859, 2835, 1250, 1126, 1103, 1034, 833, 772.

R_f (pentane) = 0.53

***tert*-Butyldimethyl{[1-methyl-2-(propen-2-yl)cyclohept-2-en-1-yl]oxy}silane 239**



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.09 (6H, *s*, Si(CH₃)₂), 0.87 (9H, *s*, SiC(CH₃)₃), 1.43 (3H, *s*, 8-H), 1.45-1.51 (2H, *m*, 5-H), 1.58-1.66 (2H, *m*, 6-H), 1.77-1.87 (2H, *m*, 7-H), 1.88 (3H, *s*, 11-H), 2.01-2.21 (2H, *m*, 4-H), 4.59-4.69 (2H, *m*, 9-H), 5.50 (1H, *dd*, *J* = 5.2, 8.1 Hz, 3-H).

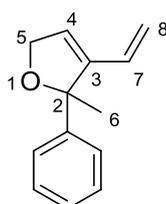
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: -1.64 (Si(CH₃)₂), -1.59 (Si(CH₃)₂), 18.5 (SiC(CH₃)₃), 25.4 (C-6), 25.6 (C-11), 26.1 (SiC(CH₃)₃), 27.1 (C-5), 27.6 (C-4), 28.4 (C-8), 42.4 (C-7), 78.9 (C-1), 111.5 (C-9), 125.2 (C-3), 150.6 (C-10), 154.7 (C-4).

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3078, 2928, 2859, 1250, 833, 775.

HRMS (ESI⁺) m/z : [MNa]⁺ : 303.2132 ; calculated for C₁₇H₃₂NaOSi⁺ : 303.2115.

R_f (pentane) = 0.86

2-Methyl-2-phenyl-3-vinyl-2,5-dihydrofuran **244**



From **240** was obtained **244** as a colorless liquid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.81 (3H, *s*, 6-H), 4.78 (2H, *brs*, 5-H), 5.00-5.13 (2H, *m*, 8-H), 6.00 (1H, *brs*, 4-H), 6.17-6.29 (1H, *m*, 7-H), 7.26 (1H, *m*, *p*-PhH), 7.34 (2H, *m*, *m*-PhH), 7.43 (2H, *m*, *o*-PhH).

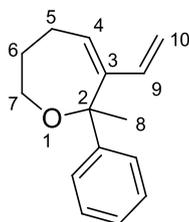
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 24.5 (C-6), 73.3 (C-5), 89.9 (C-2), 117.1 (C-8), 124.3 (C-7), 126.2 (*o*-PhCH), 127.6 (*p*-PhCH), 128.4 (*m*-PhCH), 128.9 (C-4), 144.6 (C-3), 144.8 (*i*-PhC).

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3095, 2986, 1420, 895, 737, 706.

HRMS (ESI⁺) m/z : (MH⁺) 187.1116 ; calculated for C₁₃H₁₅O⁺ 187.1117.

R_f (100:2 Cyclohexane/EtOAc): 0.26.

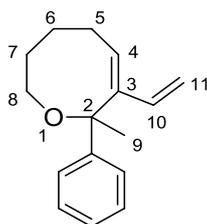
2-Methyl-2-phenyl-3-vinyl- 2,5,6,7-tetrahydrooxepine **245**



From **241** was obtained **245** as a colorless liquid whose data were consistent with those reported elsewhere.²³⁰

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.61-1.80 (5H, *m*, 5-H and 8-H), 2.28-2.46 (2H, *m*, 6-H), 3.46-3.54 (1H, *m*, 7-Ha), 3.66-3.75 (1H, *m*, 7-Hb), 4.87 (1H, *dd*, *J* = 1.8, 11.0 Hz, 10-H^Z), 5.15 (1H, *dd*, *J* = 1.8, 17.2 Hz, 10-H^E), 6.08-6.18 (2H, *m*, 4-H and 9-H), 7.28 (1H, *m*, p-PhH), 7.35 (2H, *m*, m-PhH), 7.48 (2H, *m*, o-PhH).

(Z)-2-Methyl-2-phenyl-3-vinyl-5,6,7,8-tetrahydro-2H-oxocine 246



From **242**, was obtained (Z)-2-Methyl-2-phenyl-3-vinyl-5,6,7,8-tetrahydro-2H-oxocine **246** as a colorless liquid.

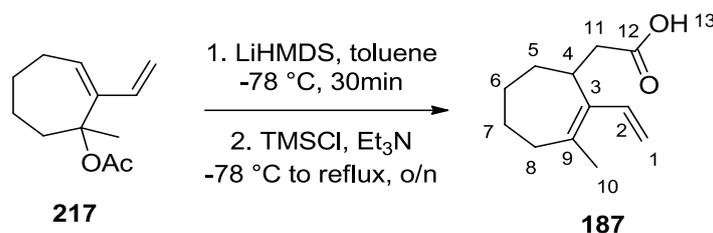
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.42-1.82 (7H, *m*, 5-H, 6-H and 9-H), 1.95-2.30 (1H, *m*, 7-Ha), 2.62-2.88 (1H, *m*, 7-Hb), 3.63-3.91 (2H, *m*, 8-H), 4.93 (1H, *dd*, *J* = 1.9, 10.9 Hz, 11-H^Z), 5.21 (1H, *d*, *J* = 17.1 Hz, 11-H^E), 5.97 (1H, *t*, *J* = 9.0 Hz, 4-H), 6.25-6.37 (1H, *m*, 10-H), 7.23 (1H, *m*, p-PhH), 7.31 (2H, *m*, m-PhH), 7.52 (2H, *m*, o-PhH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 25.2 (C-6), 26.1 (C-9), 26.7 (C-7), 28.4 (C-5), 64.2 (C-8), 81.7 (C-2), 113.9 (C-11), 126.0 (o-PhCH), 126.8 (p-PhCH), 128.0 (m-PhCH), 130.0 (C-4), 139.3 (C-10), 143.1 (C-3).

IR (NaCl) ν cm⁻¹: 3082, 3059, 2970, 2924, 2866, 1493, 1447, 1223, 1099, 1072, 1030, 910, 760, 698.

HRMS (ESI⁺) *m/z*: [MH]⁺ 229.1588; calculated for C₁₆H₂₁O⁺ : 229.1587.

R_f (8:2 pentane/CH₂Cl₂) = 0.18.

2-(3-methyl-2-vinylcyclohept-2-en-1-yl)acetic acid 187

Into a solution of *1-methyl-2-vinylcyclohept-2-en-1-yl acetate* **217** (564 mg, 2.90 mmol) in toluene (10 mL) at -78 °C was added dropwise LiHMDS (1M in THF, 3.48 mL, 3.48 mmol). After stirring at this temperature for 30 min, a solution of freshly distilled TMSCl (0.59 mL, 4.64 mmol) and Et₃N (0.65 mL, 4.64 mmol) in toluene (10 mL) was added dropwise. After stirring for 30 min, the cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred at rt for 1h, before being refluxed overnight. After cooling the mixture was poured into an aqueous solution of NaOH (2M, 11 mL, 22 mmol) and stirred for 15 min, followed by dilution with Et₂O (10 mL) and extraction with aqueous NaOH (3x20 mL, 2M). The combined aqueous phases were acidified to pH 3 with hydrochloric acid (2M) and extracted with Et₂O (3x20 mL). Drying (MgSO₄) and evaporation of the solvent afforded the **187** as a pale yellow oil (335 mg, 59%). The crude material was taken on without further purification.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.39-1.51 (1H, *m*, 6-Ha), 1.59-1.79 (5H, *m*, 5-H, 6-Hb, 7-H), 1.83 (3H, *s*, 10-H), 2.04-2.17 (1H, *m*, 8-Ha), 2.31-2.43 (1H, *m*, 8-Hb), 2.49-2.65 (2H, *m*, 11-H), 3.23-3.33 (1H, *m*, 4-H), 5.00 (1H, *d*, J = 11.2 Hz, 1-H^Z), 5.20 (1H, *d*, J = 17.5 Hz, 1-H^E), 6.59 (1H, *dd*, 2-H).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 22.7 (C-10), 25.0 (C-7), 25.9 (C-6), 29.3 (C-5), 35.1 (C-4), 35.3 (C-8), 36.7 (C-11), 111.6 (C-1), 134.8 (C-9), 136.0 (C-2), 138.6 (C-3), 179.5 (C-12).

IR (NaCl) ν cm⁻¹ : 3055, 2986, 1420, 1265, 895, 737, 706.

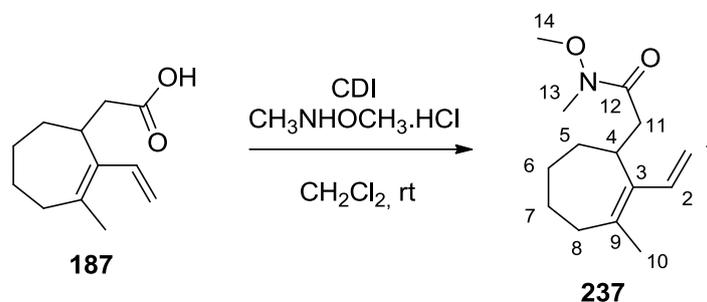
MS (ESI+) *m/z* : 195.1383 [MH]⁺ ; calculated for C₁₂H₁₉O₂⁺ 195.1380.

R_f (8:2 Cyclohexane/EtOAc) : 0.25.

***N*-methoxy-*N*-methyl-2-(2-methyl-2-vinylcyclohept-2-en-1-yl)acetamide 237**

CDI (37.5 mg, 0.23 mmol) was added portionwise at rt to a solution of **187** (40.8 mg, 0.21 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL). The mixture was stirred at rt for 1h before adding *N,O*-dimethylhydroxylamine.HCl (22.5 mg, 0.23 mmol). After stirring at rt o/n, the organic mixture

was poured into an aqueous solution of HCl (1N, 2 mL), washed with an aqueous solution of K₂CO₃ (2mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was engaged for the next step without further purification (31.3 mg, 63%).

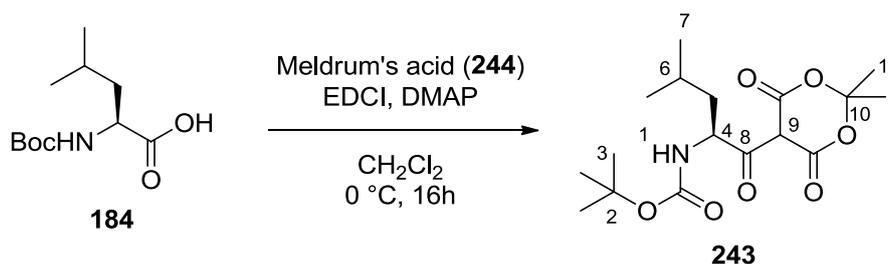


NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.57-1.78 (6H, *m*, 5-H, 6-H and 7-H), 1.82 (3H, *s*, 10-H), 2.04-2.15 (1H, *m*, 8-Ha), 2.37-2.47 (1H, *m*, 8-Hb), 2.53 (1H, *dd*, *J* = 5.20, 15.2 Hz, 11-Ha), 2.67-2.80 (1H, *m*, 11-Hb), 3.18 (3H, *s*, 13-H), 3.32-3.45 (1H, *m*, 4-H), 3.68 (3H, *s*, 14-H), 4.99 (1H, *d*, *J* = 11.4 Hz, 1-H^Z), 5.22 (1H, *d*, *J* = 17.3 Hz, 1-H^E), 6.59 (1H, *dd*, *J* = 11.4 and 17.3 Hz, 2-H).

R_f (8:2 Cyclohexane/EtOAc) : 0.28

Synthesis of the pyrrolidinone fragment 57 (according to ref. 51)

(*S*)-*tert*-butyl,(1-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)carbamate 243

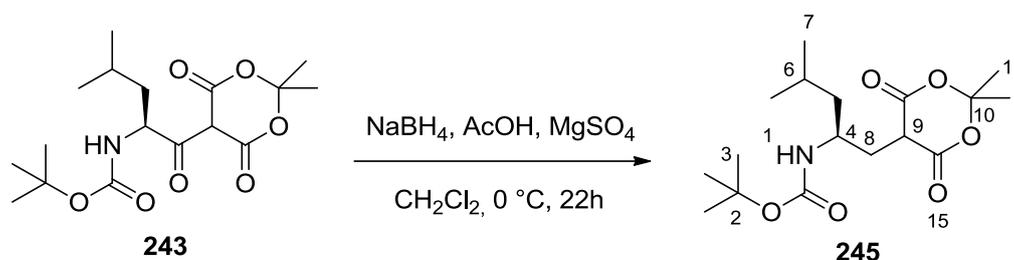


NBoc-Leucine **184** (2.01 g, 8.69 mmol) was dissolved with Meldrum's acid **244** (1.25 g, 8.69 mmol) and DMAP (2.12 g, 17.38 mmol) in CH₂Cl₂ (87 mL). The reaction mixture was cooled to 0 °C and EDCI (3.07 mL, 17.38 mmol) was added dropwise over 1h. The mixture was allowed to slowly warm up to rt and was stirred overnight. The resulting mixture was washed with an aqueous solution of KHSO₄ (5%, 3x50 mL). The aqueous layer was further extracted once with CH₂Cl₂ (50 mL). Combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried

over MgSO_4 and concentrated. The resulting crude yellow solid was engaged for the next step without further purification or analysis.

R_f (EtOAc:MeOH:AcOH, 95:3:2) = 0.55

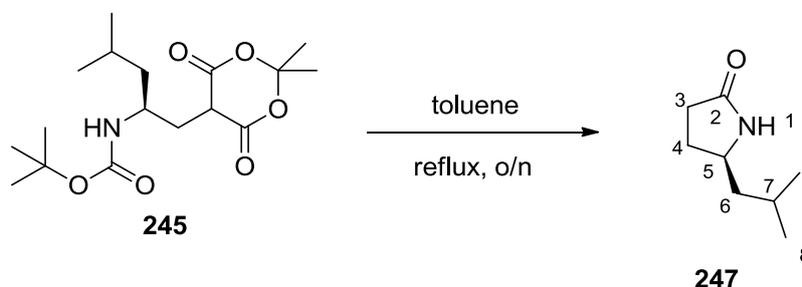
(S)-tert-butyl,(1-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-4-methylpentan-2-yl)carbamate **243**



Crude material **243** from previous reaction (3.11 g, 8.69 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (87 mL) and MgSO_4 (1 spatula) was added. The mixture was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$ and acetic acid (7.46 mL, 130.36 mmol) was added. Then NaBH_4 (1.64 g, 43.45 mmol) was added in one portion while stirring and gas release was observed. The reaction mixture was left in the fridge for 22h at $5\text{ }^\circ\text{C}$. Brine was added and the mixture was stirred in air for 10 minutes. When no further hydrogen release was observed, the mixture was filtered under cotton and then washed with brine and water. Organic phase was dried with MgSO_4 , filtered and evaporated to dryness. Crude material was purified by silica gel chromatography with dichloromethane/methanol (98:2) as eluents to afford **245** as a white solid (2.44 g, 83% over two steps).

All spectral and physical data matched published value.⁵¹

(R)-5-isobutylpyrrolidin-2-one **247**

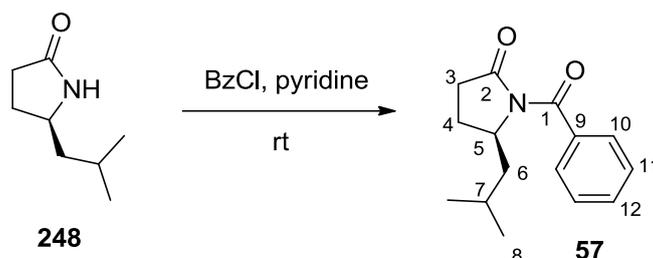


Carbamate **245** (2.44g, 7.12 mmol) was vigorously refluxed in toluene (50 mL) overnight. Toluene was removed *in vacuo* to afford *the title compound* as a crude pale yellow solid (1.0 g, 100%). The crude material **247** was engaged for the next step without further purification.

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.92 (3H, *s*, 8-H and 7-CH₃), 0.94 (3H, *s*, 8-H and 7-CH₃), 1.28-1.38 (1H, *m*, 4-Ha), 1.39-1.50 (3H, *s*, 4-Hb), 1.57-1.67 (2H, *m*, 3-H), 2.20-2.29 (1H, *m*, 7-H), 2.29-2.36 (2H, *m*, 6-H), 3.71 (1H, *quint*, $J = 7.1$ Hz, 5-H), 6.02 (1H, *brs*, 1-H).

All spectral and physical data matched published value.⁵¹

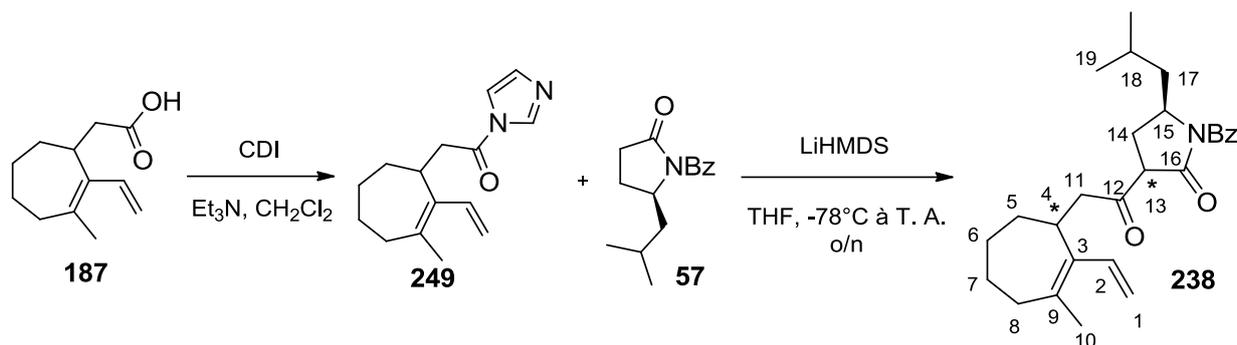
(*R*)-1-benzoyl-5-isobutylpyrrolidin-2-one 57



Benzyl chloride (1.50 mL, 12.89 mmol) was added to (*R*)-5-isobutylpyrrolidin-2-one **248** (909.9 mg, 6.44 mmol) in pyridine (17.5 mL) and stirred at rt for 4h. Et_2O was added (20 mL) and the mixture was filtrated on Celite. The mixture was evaporated and toluene was added and reconcentrated azeotropically. The resulting crude material was purified on silica gel chromatography with CH_2Cl_2 as eluent, to afford **57** as a pale yellow solid (1.01 g, 63%).

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.98 (3H, *d*, $J = 6.5$ Hz, 8-H and 7-CH₃), 1.00 (3H, *d*, $J = 6.5$ Hz, 8-H and 7-CH₃), 1.37-1.47 (1H, *m*, 6-Ha), 1.65-1.77 (1H, *m*, 7-H), 1.80-1.91 (2H, *m*, 6-Hb and 4-Ha), 2.21-2.34 (1H, *m*, 4-Hb), 2.44-2.56 (1H, *m*, 3-Ha), 2.61-2.73 (1H, *m*, 3-Hb), 4.48-4.60 (1H, *m*, 5-H), 7.41 (2H, *pseudo-t*, $J = 7.7$ Hz, 11-H), 7.51 (1H, *tt*, $J = 1.3, 7.4$ Hz, 12-H), 7.60 (2H, *dd*, $J = 1.3, 7.7$ Hz, 10-H).

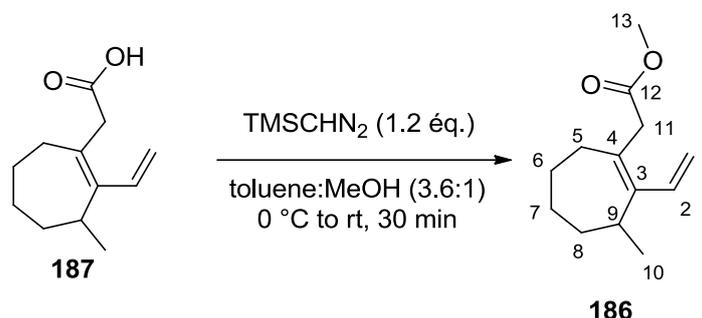
All spectral and physical data matched published value.⁵¹

(5R)-1-benzoyl-5-isobutyl-3-[(2-(3-methyl-2-vinylcyclohept-2-en-1-yl)acetyl)]pyrrolidin-2-one 238

Carboxylic acid **187** (97.4 mg, 0.50 mmol) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (5 mL) and triethylamine was added (70 μL , 0.50 mmol), followed by 1,1'-carbonyldiimidazole (105.7 mg, 0.65 mmol) portionwise over 15 min. The reaction mixture was stirred at rt for 5 h before being quenched by cold water and the layers were separated. The organic layer was washed with cold water (5x3 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The remaining CDI was precipitate using Et_2O , filtrated and concentrated to afford **249** as a crude yellow oil (122 mg, 100%). The resulting material was taken on for the next step without further purification or analysis.

Into a flame dried round bottom flask was dissolved 1-benzoylpyrrolidinone **57** (100.4 mg, 0.41 mmol) in dry THF (2 mL) and LiHMDS (1M in THF, 0.41 mL, 0.41 mmol) was added dropwise at -78°C . The reaction mixture was stirred at this temperature for 1h before adding cold imidazolide **249** (50 mg, 0.20 mmol) in dry THF (1 mL) *via* cannula. After stirring o/n at -78°C , the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (3 mL) at -78°C and left to warm at rt. The organic layer was extracted with Et_2O (3x5mL), then dried with Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. A purification by chromatography on silica gel (9:1 cyclohexane/ Et_2O) afforded **238** as a pale yellow oil (31.3 mg, 36%, mixture of 4 diastereoisomers in a mixture with its enol form (3,9:1 in favor of ketone form).

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.91-1.04 (6H, *m*, 19-H and 18- CH_3), 1.32-1.49 (3H, *m*, 7-H and 5-Ha), 1.56-1.75 (6H, *m*, 5-Hb, 6-H, 17-H, and 18-H), 1.76-1.92 (5H, *m*, 8-H and 10-H), 1.96-2.58 (5H, *m*, 4-H, 11-H, and 14-H), 3.21-3.48 (1H, *m*, 13-H), 4.33-4.59 (1H, *m*, 15-H), 4.87-5.26 (2H, *m*, 1-H), 6.44-6.68 (1H, *m*, 2-H), 7.37-7.45 (2H, *m*, ArH), 7.48-7.55 (1H, *m*, ArH), 7.55-7.64 (2H, *m*, ArH).

Methyl- 2-(3(-methyl-2-vinylcyclohept-2-en-1-yl)acetate **186**

To a stirred solution of **187** (330.3 mg, 0.31 mmol) in toluene/methanol (3.6:1; 17 mL) at 0 °C was added TMSCHN₂ (2.0 M in Et₂O, 0.94 mL, 1.87 mmol) dropwise. The cooled bath was removed and the mixture was stirred for 30 min before being concentrated. The crude material was purified by chromatography on silica gel (100:3 cyclohexane/EtOAc) to afford **186** as a colorless oil (317.3 mg, 91%).

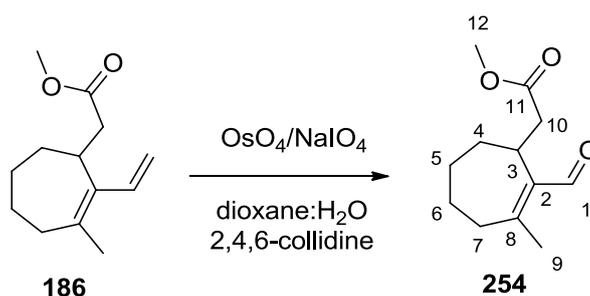
NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.37-1.51 (1H, *m*, 6-Ha), 1.58-1.76 (5H, *m*, 5-H, 6-Hb, 7-H), 1.82 (3H, *s*, 10-H), 2.02-2.14 (1H, *m*, 8-Ha), 2.31-2.44 (1H, *m*, 8-Hb), 2.45-2.61 (2H, *m*, 11-H), 3.23-3.32 (1H, *m*, 4-H), 3.66 (3H, *s*, 13-H), 5.00 (1H, *d*, J = 11.1 Hz, 1-H^Z), 5.19 (1H, *d*, J = 17.2 Hz, 1-H^E), 6.57 (1H, *dd*, J = 11.1, 17.2 Hz, 2-H).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 22.6 (C-10), 24.9 (C-7), 25.7 (C-6), 29.4 (C-5), 35.1 (C-4), 35.2 (C-8), 36.5 (C-11), 51.4 (C-13), 111.3 (C-1), 134.9 (C-9), 136.0 (C-2), 138.3 (C-3), 173.6 (C-12).

IR (NaCl) ν cm⁻¹ : 3055, 2986, 2928, 1732, 1424, 1265, 895.

MS (ESI⁺) *m/z* : 209.1539 [MH]⁺ ; calculated for C₁₃H₂₁O₂⁺ 209.1536.

R_f (100:3 Cyclohexane/EtOAc) : 0.31.

Methyl- 2-(2-formyl-3-methylcyclohept-2-en-1-yl)acetate **254**

To a solution of **186** (16.0 mg, 0.077 mmol) in dioxane-water (3:1, 0.8 mL) were added 2,4,6-collidine (20 μ L, 0.15 mmol), OsO₄ (4% in H₂O, 10 μ L, 0.0015 mmol) and NaIO₄ (65.7 mg, 0.31 mmol). The reaction was stirred at rt o/n and water (1 mL) followed by CH₂Cl₂ (1 mL) were added. The organic layer was separated, and the water layer was extracted by CH₂Cl₂ (3x1 mL). The combined organic layers were washed with brine (1 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed, and the resulting crude material was purified by silica gel chromatography (cyclohexane/EtOAc, 7:3) to give **254** as a colorless oil (7.7 mg, 48%).

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.32-1.87 (7H, *m*), 2.20 (3H, *s*), 2.16-2.26 (1H, *m*), 2.50 (2H, *m*, 10-H), 2.58-2.68 (1H, *m*), 3.64 (3H, *s*), 10.0 (1H, *s*).

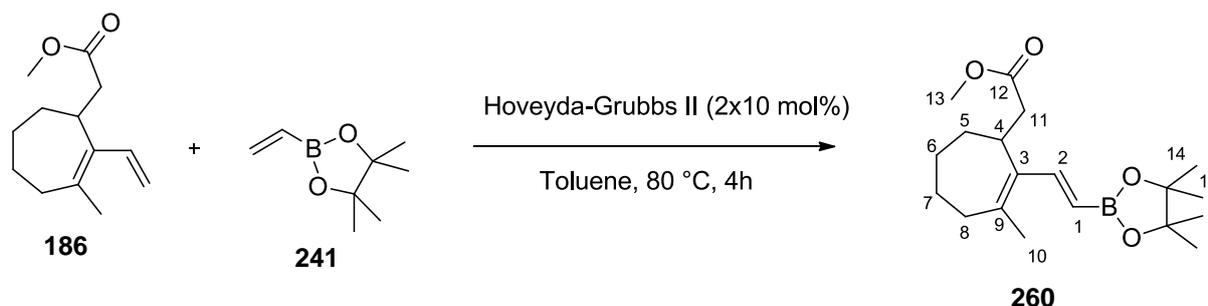
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 21.0 (C-9), 25.0 (C-6), 25.4 (C-5), 29.4 (C-4), 31.4 (C-3), 36.1 (C-7), 37.4 (C-10), 51.5 (C-12), 139.9 (C-2), 161.9 (C-8), 172.8 (C-11), 190.9 (C-1).

IR (NaCl) v cm⁻¹ : 3055, 2986, 2932, 2859, 1732, 1663, 1605, 1450, 1265, 895.

MS (ESI+) *m/z* : 211.1330 [MH]⁺; calculated for C₁₂H₁₉O₃⁺ 211.1329.

R_f (pentane/Et₂O, 8:2) : 0.11

(E)-methyl- 2-(3-methyl-2-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl)cyclohept-2-en-1-yl)acetate 260



Into a dried round bottom flask was added second generation Hoveyda-Grubbs catalyst (83.8 mg, 0.13 mmol), followed by **186** (278.4 mg, 1.34 mmol) in dry toluene (13 mL) and pinacol boronate (0.91 mL, 5.35 mmol). The reaction mixture was stirred at 80 °C for 2 hours, and a second portion of the Hoveyda-Grubbs catalyst was added (83.8 mg, 0.13 mmol). After 2 extra hours at 80°C and entire consumption of the starting material, the reaction mixture was cooled down to rt and concentrated. The resulting crude material was purified by chromatography on silica gel (100% CH₂Cl₂) to afford **260** as a pale yellow oil (320 mg, 72%).

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.27 (12H, *s*, 15-H), 1.34-1.46 (1H, *m*, 6-Ha), 1.54-1.78 (5H, *m*, 5-H, 6-Hb, 7-H), 1.92 (3H, *s*, 10-H), 2.02-2.13 (1H, *m*, 8-Ha), 2.37-2.49 (2H, *m*, 11-H), 2.53-2.63 (1H, *m*, 8-Hb), 3.32-3.42 (1H, *m*, 4-H), 3.64 (3H, *s*, 13-H), 5.57 (1H, *d*, $J = 18.3$ Hz, 1-H), 7.37 (1H, *d*, $J = 18.3$ Hz, 2-H).

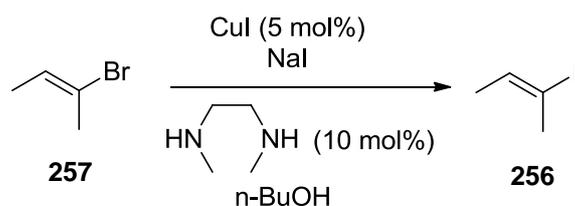
NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 22.9 (C-10), 24.5 (C-7), 24.7 (C-15a), 24.8 (C-15b), 25.6 (C-6), 29.0 (C-5), 34.6 (C-4), 35.5 (C-8), 36.4 (C-11), 51.4 (C-13), 83.0 (C-14), 135.9 (C-9), 142.8 (C-3), 148.7 (C-2), 173.3 (C-12). C-1 has never been observed.

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3042, 2978, 2928, 2857, 1732, 1615, 1593, 1379, 1371, 1343, 1321, 1146.

MS (ESI+) m/z : 335.2404 $[\text{MH}]^+$; calculated for $\text{C}_9\text{H}_{32}\text{BO}_4^+$ 335.2394.

R_f (CH_2Cl_2) : 0.33.

(*E*)-2-iodobut-2-ene **256**

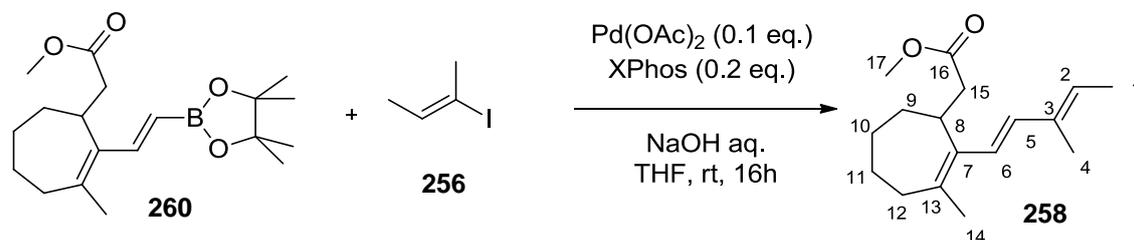


A schlenk tube was charged with CuI (95.2 mg, 0.50 mmol, 5.0 mol%), NaI (2.25 g, 15.0 mmol), evacuated and backfilled with argon. *N,N'*-Dimethylethylenediamine (0.11 mL, 1.00 mmol, 10 mol%), (*E*)-2-bromobut-2-ene **257** (1.01 mL, 10.0 mmol), and *n*-butanol (5 mL) were added under argon. The Schlenk tube was sealed and the reaction mixture was stirred at 120 °C for 24 h. The resulting tan suspension was allowed to reach room temperature, poured into pentane (50 mL) and washed with a solution of 20% aqueous ammonia (3 mL) in water (50 mL), followed by water (3×50 mL). The organic phase was dried (MgSO_4) and concentrated to ~2 mL volume. The residue was distilled collecting the fraction boiling at 116-122 °C to give 1.155 g (63% yield) of **256** as a colorless liquid.

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.61 (3H, *dq*, $J = 1.2, 6.9$ Hz, 1-H), 2.36 (3H, *pseudo-quint*, $J = 1.2$ Hz, 4-H), 6.21 (1H, *qq*, $J = 1.2, 6.9$ Hz, 2-H).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 16.0 (C-1), 27.0 (C-4), 93.8 (C-3), 135.5 (C-2).

IR(NaCl) ν cm^{-1} : 3036, 2970, 2947, 2916, 2855, 1640, 1597, 1427, 1377, 1115, 1050, 995, 814.

Methyl- 2-{3-methyl-2-[(1E,3E)-3-methylpenta-1,3-dien-1-yl]cyclohept-2-en-1-yl}acetate **258**

Pd(OAc)₂ (21 mg, 0.093 mmol) and XPhos (89 mg, 0.19 mmol) were added in a round bottom flask under argon, and stirred in dry THF (7 mL) at rt for 30 min (brown solution). Then iodide **256** (187 mg, 1.03 mmol) in THF (1 mL), diene boronate **260** (312 mg, 0.93 mmol) in THF (1 mL) and an aqueous solution of NaOH (2M, 2.3 mL, 4.67 mmol) were added, and the mixture was stirred for 16h at rt under darkness. The reaction was quenched using a saturated solution of NH₄Cl (8 mL), extracted with Et₂O (2x10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by chromatography on silica gel (100:3 cyclohexane/EtOAc) to afford **258** as an orange oil (188.6 mg, 77%).

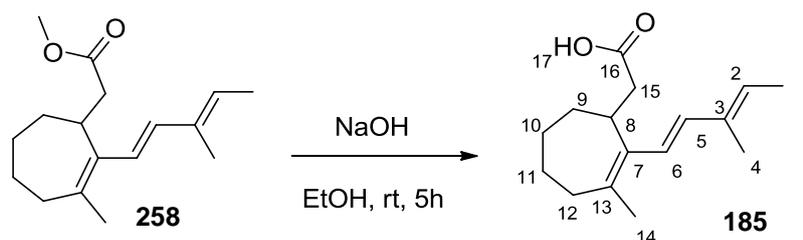
NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.40-1.48 (1H, *m*, 10-Ha), 1.57-1.70 (4H, *m*, 9-H, 10-Hb, 11-Ha), 1.69-1.74 (1H, *m*, 11-Hb), 1.76 (3H, *d*, *J* = 7.0 Hz, 1-H), 1.80 (3H, *s*, 4-H), 1.86 (3H, *s*, 14-H), 2.09-2.15 (1H, *m*, 12-Ha), 2.36-2.44 (1H, *m*, 12-Hb), 2.50 (1H, *dd*, *J* = 5.6, 14.9 Hz, 15-Ha), 2.59 (1H, *d*, *J* = 10.1, 14.9 Hz, 15-Hb), 3.28-3.34 (1H, *m*, 8-H), 3.66 (3H, *s*, 17-H), 5.59 (1H, *q*, *J* = 7.0, 14.0 Hz, 2-H), 6.28 (1H, *d*, *J* = 16.0 Hz, 6-H), 6.34 (1H, *d*, *J* = 16.0 Hz, 5-H).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 12.1 (C-4), 14.0 (C-1), 22.8 (C-14), 25.1 (C-11), 26.0 (C-10), 29.6 (C-9), 35.3 (C-12), 36.0 (C-8), 36.8 (C-15), 51.5 (C-17), 125.4 (C-6), 126.3 (C-2), 131.7 (C-5), 134.9 (C-13), 135.2 (C-3), 137.1 (C-7), 173.7 (C-16).

IR (NaCl) ν cm⁻¹ : 3061, 2988, 2922, 2855, 1738, 1435, 1287, 1265, 1244, 1167, 1138.

MS (ESI+) *m/z* : 263.2004 [MH]⁺ ; calculated for C₁₇H₂₇O₂⁺ 263.2006.

R_f (100:3 Cyclohexane/EtOAc) : 0.33

2-{3-methyl-2-[(1E,3E)-3-methylpenta-1,3-dien-1-yl]cyclohept-2-en-1-yl}acetic acid **185**

An argon-bubbled aqueous solution of NaOH (14.8 M, 1.02 mL, 15.1 mmol) was added to a solution of ester **258** (198.2 mg, 0.76 mmol) in EtOH also previously argon-bubbled (8 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 7 h in the dark before being quenched by an aqueous solution of tartaric acid (0.73M, 20.28 mL, 14.81 mmol) and extracted with Et₂O (4 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to afford **185** as an orange oil without further purification (180.3 mg, 96%).

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.38-1.51 (1H, *m*, 10-Ha), 1.58-1.72 (5H, *m*, 9-H, 10-Hb, 11-H), 1.74 (3H, *d*, *J* = 7.0 Hz, 1-H), 1.78 (3H, *s*, 4-H), 1.85 (3H, *s*, 14-H), 2.06-2.16 (1H, *m*, 12-Ha), 2.31-2.43 (1H, *m*, 12-Hb), 2.51 (1H, *dd*, *J* = 5.0, 15.2 Hz, 15-Ha), 2.62 (1H, *dd*, *J* = 10.4, 15.2 Hz, 15-Hb), 3.24-3.35 (1H, *m*, 8-H), 5.58 (1H, *q*, *J* = 7.0, 14.0 Hz, 2-H), 6.27 (1H, *d*, *J* = 16.0 Hz, 6-H), 6.33 (1H, *d*, *J* = 16.0 Hz, 5-H).

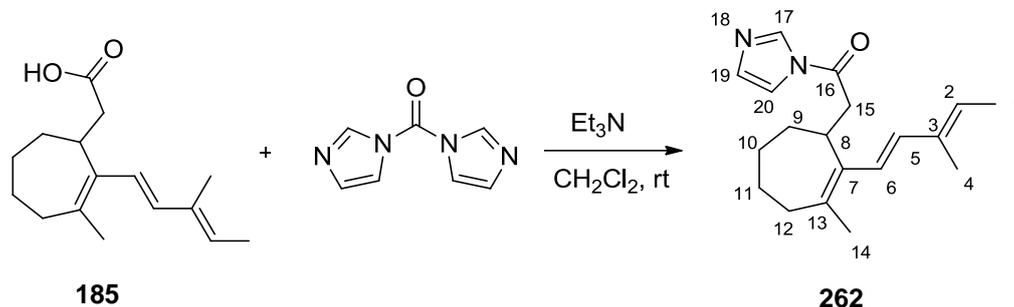
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 12.1 (C-4), 14.0 (C-1), 22.9 (C-14), 24.9 (C-11), 25.8 (C-10), 29.3 (C-9), 35.2 (C-12), 35.8 (C-8), 36.7 (C-15), 125.2 (C-6), 126.4 (C-2), 131.8 (C-5), 134.7 (C-13), 135.1 (C-3), 137.1 (C-7), 179.7 (C-16).

IR (NaCl) ν cm⁻¹ : 3053, 2986, 2924, 2857, 1705, 1441, 1410, 1288, 1265, 741, 704.

MS (ESI+) *m/z* : 249.1852 [MH]⁺ ; calculated for C₁₆H₂₅O₂+ 249.1849.

R_f (95:5 CH₂Cl₂/MeOH) : 0.41.

1-(1*H*-imidazol-1-yl)-2-(3-methyl-2-((1*E*,3*E*)-3-methylpenta-1,3-dien-1-yl)cyclohept-2-en-1-yl)ethanone **262**



Carboxylic acid **187** (148.9 mg, 0.60 mmol) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (6 mL) and triethylamine was added (83 μL , 0.60 mmol), followed by 1,1'-carbonyldiimidazole (194.4 mg, 1.20 mmol) portionwise over 15 min. The reaction mixture was stirred at rt for 5 h in the dark before being quenched by cold water and the layers were separated. The organic layer was washed with cold water (5x3 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The remaining CDI was precipitate using Et_2O , filtrated and concentrated to afford **262** as a yellow oil (175.7 mg, 98%). The resulting material was taken on for the next step without further purification.

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.42-1.55 (1H, *m*, 10-Ha), 1.60-1.78 (11H, *m*, 9-H, 10-Hb, 11-H, 1-H and 4-H), 1.85 (3H, *s*, 14-H), 2.10-2.21 (1H, *m*, 12-Ha), 2.32-2.44 (1H, *m*, 12-Hb), 2.99 (1H, *dd*, $J = 5.9, 15.8$ Hz, 15-Ha), 3.06 (1H, *dd*, $J = 8.7, 15.8$ Hz, 15-Hb), 3.42-3.52 (1H, *m* 8-H), 5.51 (1H, *q*, $J = 6.7, 13.1$ Hz, 2-H), 6.13 (1H, *d*, $J = 16.1$ Hz, 6-H), 6.25 (1H, *d*, $J = 16.1$ Hz, 5-H), 7.06 (1H, *brs*, 19-H), 7.43 (1H, *brs*, 20-H), 8.10 (1H, *s*, 17-H).

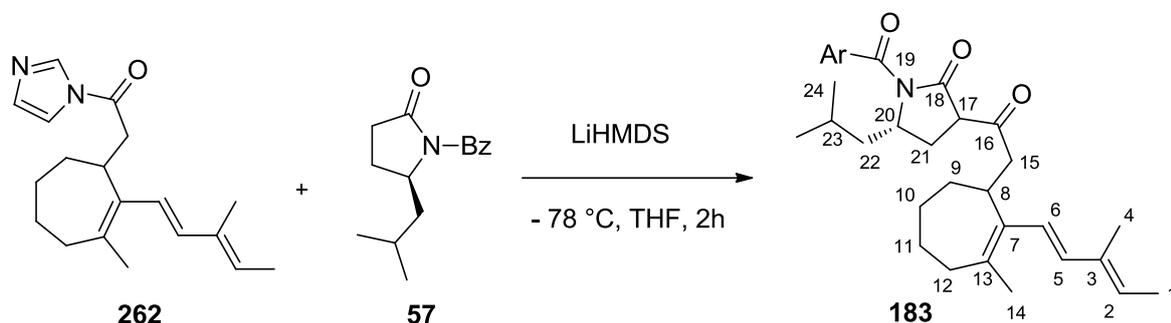
NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 12.1 (C-4), 14.0 (C-1), 22.8 (C-14), 25.0 (C-11), 25.7 (C-10), 29.6 (C-9), 35.3 (C-12), 35.6 (C-8), 37.9 (C-15), 124.9 (C-6), 127.1 (C-2), 131.0 (C-20), 132.4 (C-5), 134.3 (C-13), 134.9 (C-3), 135.9 (C-19), 136.3 (C-17), 137.5 (C-7), 169.2 (C-16).

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 2922, 2855, 1732, 1474, 1379, 1294, 1233, 1093, 1040, 955.

MS (ESI^+) m/z : 299.2119 $[\text{MH}]^+$; calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}^+$: 299.2118.

R_f (95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) : 0.59

(5S)-1-benzoyl-5-isobutyl-3-(2-(3-methyl-2-((1E,3E)-3-methylpenta-1,3-dien-1-yl)cyclohept-2-en-1-yl)acetyl)pyrrolidin-2-one **183**



Into a flame dried round bottom flask was dissolved 1-benzoylpyrrolidinone **57** (232.5 mg, 0.95 mmol) in dry THF (3 mL) and LiHMDS (1M in THF, 0.95 mL, 0.95 mmol) was added dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was stirred at this temperature for 1h before adding cold imidazolid **262** (141.4 mg, 0.47 mmol) in dry THF (1 mL) *via* cannula. After 2h at this temperature in the dark, the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (3 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and left to warm at rt. The organic layer was extracted with Et_2O (3x5mL), then dried with Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. A purification by chromatography on silica gel (9:1 cyclohexane/ Et_2O) afforded **183** as a pale yellow oil (159.5 mg, 68%) (mixture of 4 diastereoisomers).

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.93-1.04 (6H, *m*, 24-H and 23- CH_3), 1.27-1.51 (3H, *m*, 9-Ha, 10-H), 1.52-1.92 (17H, *m*, 1-H, 4-H, 9-Hb, 11-H, 12-H, 14-H, 22-H, 23-H), 1.98-2.60 (5H, *m*, 8-H, 15-H and 21-H), 3.22-3.50 (1H, *m*, 17-H), 4.31-4.62 (1H, *m*, 20-H), 5.46-5.65 (1H, *m*, 2-H), 6.05-6.46 (2H, *m*, 5-H and 6-H), 7.35-7.45 (2H, *m*, ArH), 7.48-7.65 (3H, *m*, ArH).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 12.6 (C-4), 14.0 (C-1), 21.6 (C-14), 22.8 (C-23), 23.8 (C-24 and 23- CH_3), 25.4 (C-11), 25.8 (C-10), 27.0 (C-9), 29.9 (C-21), 30.1 (C-12), 34.8 (C-8) 43.3 (C-15), 45.5 (C-22), 54.5 (C-20), 56.0 (C-17), 125.6 (C-6), 126.4 (C-2), 127.9 (CH^{Ar}), 129.1 (CH^{Ar}), 131.9 (CH^{Ar}), 132.1 (C-5), 134.4 (*ipso-C}^{\text{Ar}}), 135.1 (C-13), 135.4 (C-3), 136.8 (C-7), 170.6 (C-19), 172.6 (C-18), 204.1 (C-16).*

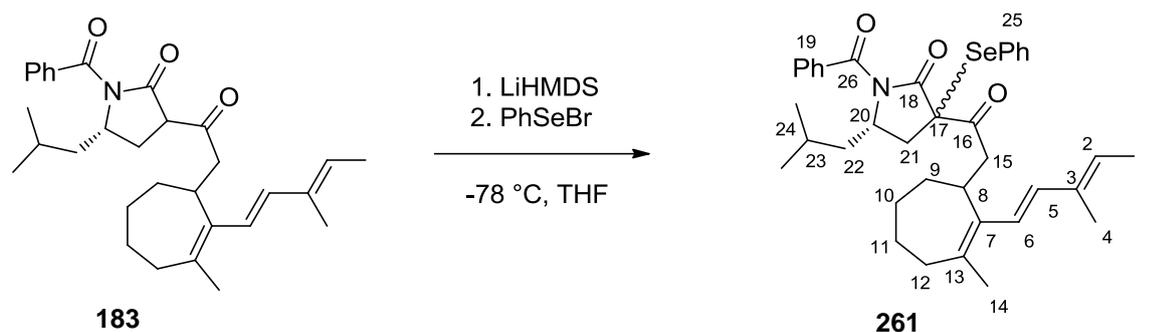
MS (ESI+) m/z : 476.3162 [MH] $^+$; calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{NO}_3$ + 476.3159.

$[\alpha]_{589} = +95.7$ for $c = 1$ (CHCl_3)

R_f (9:1 Cyclohexane/Et₂O) : 0.27

IR (NaCl) ν cm⁻¹ : 3059, 3030, 2957, 2926, 2868, 2855, 1713, 1665, 1632, 1449, 1290, 1281, 1236.

(5S)-1-benzoyl-5-isobutyl-3-(2-(3-methyl-2-((1E,3E)-3-methylpenta-1,3-dien-1-yl)cyclohept-2-en-1-yl)acetyl)-3-(phenylselanyl)pyrrolidin-2-one 261



To a stirring solution of LiHMDS (1M in THF, 0.37 mL, 0.37 mmol) in dry THF (1 mL) was added at -78 °C **183** (154.2 mg, 0.31 mmol) in dry THF (1.5 mL) *via* cannula, and rinsed twice with dry THF (2 x 0.3 mL). After maintaining the resulting yellow solution at -78 °C for 1h, PhSeBr (95.4 mg, 0.40 mmol) in dry THF (1 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 2h at this temperature before being quenched using a saturated aqueous solution of NH₄Cl (2 mL). After warming to rt, water (2 mL) was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x3 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. A purification by chromatography on silica gel (20:1 cyclohexane/Et₂O) afforded **261** as a pale yellow gum as a mixture of 4 diastereoisomers (d.r. 1:0.4, 173.2 mg, 88%).

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.76-0.96 (6H, *m*, 24-H and 23-CH₃), 1.08-1.38 (3H, *m*, 9-H_a, 10-H), 1.46-1.90 (19H, *m*, 1-H, 4-H, 9-H_b, 11-H, 12-H, 14-H, 21-H, 22-H, 23-H), 1.93-2.55 (3H, *m*, 8-H, 15-H), 4.06-4.38 (1H, *m*, 20-H), 5.36-5.63 (1H, *m*, 2-H), 6.06-6.42 (2H, *m*, 5-H and 6-H), 7.27-7.68 (10H, *m*, ArH).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 12.3, 14.1, 21.2, 22.8, 23.9, 24.8, 25.2, 25.9, 29.7, 32.6, 35.4, 40.5, 53.1, 54.2, 60.7, 125.9, 128.1, 129.3, 129.4, 130.2, 131.4, 132.7, 134.5, 135.3, 137.2, 137.6, 170.9, 200.3, 201.3.

MS (ESI+) *m/z*: 632.2628 [MH]⁺; calculated for C₃₇H₄₆NO₃Se⁺ 632.2637.

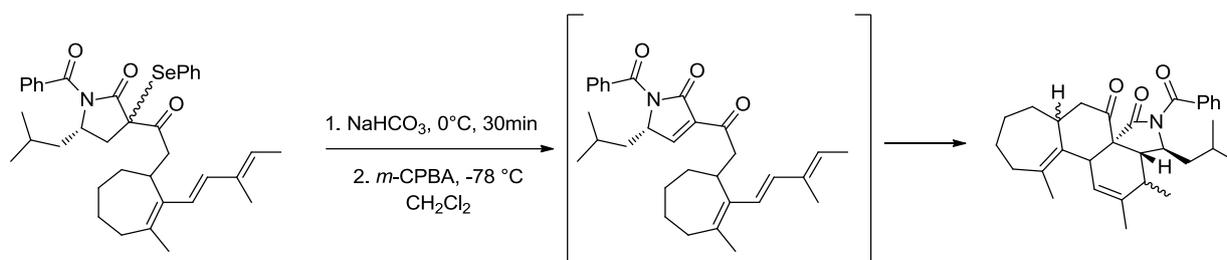
[α]₅₈₉ = +41.9 for *c* = 0.5 (CHCl₃)

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 2957, 2924, 2866, 2857, 1724, 1690, 1288, 1273, 1231.

R_f dia(Se) **1**(20:1 Cyclohexane/Et₂O) : 0.57

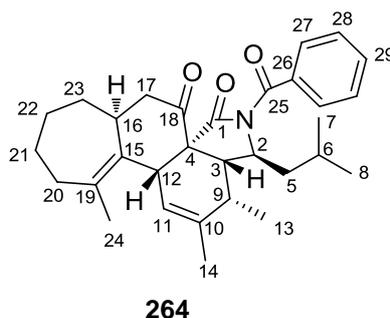
R_f dia(Se) **2**(20:1 Cyclohexane/Et₂O) : 0.46

General conditions for the oxydative elimination of the selenide **261** and IMDA reaction



To a stirring solution of selenyl **261** (164.4 mg, 0.26 mmol) in CH₂Cl₂ (24 mL) was added NaHCO₃ (46.0 mg, 0.55 mmol) at 0°C. After stirring for 30 min, the reaction mixture was cooled down to –78°C and *m*-CPBA (70%, 128.5 mg, 0.52 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added. After stirring 1h at this temperature, the reaction was quenched using a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (15 mL) and heated up to rt. The mixture was transferred into a separating funnel and the layers were separated. The organic phase was washed with cold water (15 mL), cold brine (15 mL), dried over Na₂SO₄ and transferred into a flame-dry sealed tube. The resulting solution was stirred at 100 °C for 6h before being cooled down to rt and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (gradient from 20:1 to 9:1 cyclohexane/Et₂O) to afford the following three separated isomers (**264**: 24.4 mg, R(**264**) = 20%; **266**: 33.1 mg, R(**266**) = 27%; **267**: 15.5mg, R(**267**) = 13%) as three white powders (R = 60%).

(3*R*,3*aR*,4*S*,6*aS*,8*aR*,13*bR*)-5*N*-benzoyl-4-isobutyl-2,3,13-trimethyl-4,5,8,8*a*,9,10,11,12-octahydro-3*H*-cyclohepta[3,4]benzo[1,2-*d*]isoindole-6,7(3*aH*,13*bH*)-dione (264**)**



NMR ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.98 (3H, *d*, $J = 4.5$ Hz, 7-H or 8-H), 0.99 (3H, *d*, $J = 4.5$ Hz, 7-H or 8-H), 1.31 (3H, *d*, $J = 7.3$ Hz, 13-H), 1.47-1.54 (3H, *m*, 6-H, 21-H and 22-H), 1.56-1.64 (3H, *m*, 5-H and 23-H), 1.65 (3H, *s*, 24-H), 1.67-1.72 (2H, *m*, 21-H and 22-H), 1.79 (3H, *s*, 14-H), 1.79-1.85 (1H, *m*, 5-H), 2.09-2.20 (2H, *m*, 20-H), 2.30 (1H, *dd*, $J = 11.3, 16.6$ Hz, 17-H β), 2.44-2.56 (1H, *m*, 9-H), 2.69 (1H, *dd*, $J = 5.6, 16.6$ Hz, 17-H α), 2.75 (1H, *dd*, $J = 1.7, 6.3$ Hz, 3-H), 3.35 (1H, *brs*, 12-H), 3.48-3.56 (1H, *m*, 16-H), 4.30-4.33 (1H, *m*, 2-H), 5.78 (1H, *brs*, 11-H), 7.38 (2H, *t*, $J = 7.5$ Hz, ArH), 7.50 (3H, *d*, $J = 7.8$ Hz, ArH).

NMR ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ ppm : 13.5 (C-13), 19.4 (C-14), 21.9 (C-7 or C-8), 24.1 (C-7 or C-8), 24.2 (C-24), 24.4 (C-21), 27.3 (C-23), 24.7 (C-6), 33.7 (C-22), 34.5 (C-9), 35.0 (C-20), 37.3 (C-16), 43.2 (C-12), 44.7 (C-5), 46.0 (C-3), 47.7 (C-17), 54.4 (C-2), 69.6 (C-4), 128.0 (C-28), 128.74 (C-27), 129.8 (C-11), 132.1 (C-29), 133.4 (C-15), 134.8 (C-26), 135.1 (C-19), 137.1 (C-10), 170.5 (C-25), 171.7 (C-1), 208.4 (C-18).

MS (ESI+) m/z : 474.3022; calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{NO}_3$ + 474.3003.

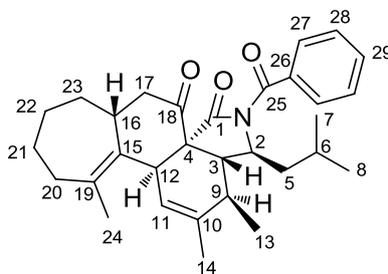
$[\alpha]_{589} = +93$ for $c = 0.2$ (CHCl_3)

IR (KBr) ν cm^{-1} : 2959, 2928, 2868, 2857, 1736, 1701, 1672, 1653, 1448, 1287, 1221, 1207, 1161, 696, 660.

R_f (9:1 Cyclohexane/Et $_2$ O) : 0.43

T_f = 59.9-61.1 $^\circ\text{C}$

(3*R*,3*aR*,4*S*,6*aS*,8*aR*,13*bS*)-5*N*-benzoyl-4-isobutyl-2,3,13-trimethyl-4,5,8,8*a*,9,10,11,12-octahydro-3*H*-cyclohepta[3,4]benzo[1,2-*d*]isoindole-6,7(3*aH*,13*bH*)-dione (266)



266

NMR ^1H (600 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ ppm : 0.90 (3H, *d*, $J = 6.3$ Hz, 7-H or 8-H), 0.95 (3H, *d*, $J = 6.3$ Hz, 7-H or 8-H), 1.12 (3H, *d*, $J = 7.3$ Hz, 13-H), 1.21-1.27 (1H, *m*, 21-H α), 1.35-1.45 (3H, *m*,

21-Hb, 22-Ha, 23-Ha), 1.63 (3H, *d*, *J* = 1.4 Hz, 24-H), 1.65-1.71 (1H, *m*, 23-Hb), 1.77 (3H, *s*, 14-H), 1.78-1.85 (1H, *m*, 5-Ha), 1.85-1.96 (4H, *m*, 5-Hb, 6-H, 20-Ha, 22-Hb), 2.16-2.21 (1H, *m*, 9-H), 2.23 (1H, *dd*, *J* = 11.1, 14.4 Hz, 20-Hb), 2.33 (1H, *dd*, *J* = 4.0, 13.4 Hz, 17-H α), 2.73 (1H, *dd*, *J* = 3.5, 8.4 Hz, 3-H), 2.95-3.00 (1H, *m*, 16-H), 3.06 (1H, *dd*, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 17-H β), 3.71-3.74 (1H, *m*, 12-H), 4.38-4.44 (1H, *m*, 2-H), 5.37 (1H, *brs*, 11-H), 7.31-7.35 (2H, *m*, ArH), 7.40-7.43 (1H, *m*, ArH), 7.45-7.98 (2H, *m*, ArH).

NMR ^{13}C (151 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ ppm : 19.0 (C-13), 21.5 (C-24), 21.7 (C-14), 23.4 (C-7 or C-8), 23.6 (C-7 or C-8), 25.1 (C-21), 25.1 (C-6), 30.4 (C-23), 32.9 (C-9), 33.4 (C-22), 35.7 (C-20), 39.1 (C-16), 39.6 (C-12), 42.1 (C-5), 46.9 (C-17), 49.9 (C-3), 58.3 (C-2), 60.2 (C-4), 125.6 (C-11), 128.4 (C-28), 130.3 (C-27), 133.0 (C-29), 133.3 (C-15), 135.2 (C-26), 135.9 (C-19), 136.6 (C-10), 172.0 (C-25), 174.2 (C-1), 210.6 (C-18).

MS (ESI+) *m/z*: 474.3006 $[\text{MH}]^+$; calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{NO}_3^+$ 474.3003.

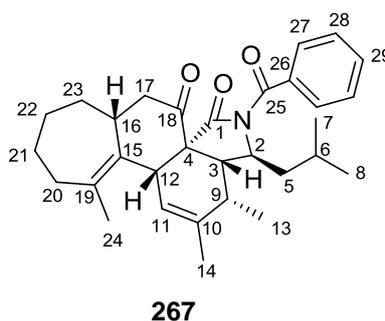
$[\alpha]_{589} = +143$ for *c* = 0.2 (CHCl_3)

IR (KBr) ν cm^{-1} : 2957, 2922, 2853, 1740, 1705, 1682, 1449, 1283.

R_f (9:1 cyclohexane/Et₂O) : 0.25

T_f = 62.3-63.4 °C

(3*R*,3*aR*,4*S*,6*aS*,8*aR*,13*bR*)-5-benzoyl-4-isobutyl-2,3,13-trimethyl-4,5,8,8*a*,9,10,11,12-octahydro-3*H*-cyclohepta[3,4]benzo[1,2-*d*]isoindole-6,7(3*aH*,13*bH*)-dione (267)



NMR ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.92 (3H, *d*, *J* = 6.4 Hz, 7-H or 8-H), 0.97 (3H, *d*, *J* = 6.4 Hz, 7-H or 8-H), 1.13 (3H, *d*, *J* = 7.4 Hz, 13-H), 1.16-1.20 (1H, *m*, 21-Ha), 1.28-1.36 (1H, *m*, 23-H β), 1.46-1.60 (1H, *m*, 23-H α), 1.54-1.62 (1H, *m*, 22-Ha), 1.63 (3H, *d*, *J* = 1.6 Hz, 24-H), 1.66-1.71 (2H, *m*, 5-Ha and 21-Hb), 1.71-1.78 (2H, *m*, 5-Hb and 6-H), 1.80 (3H, *s*, 14-H), 1.84-

2.00 (2H, *m*, 20-Ha and 22-Hb), 2.09-2.17 (1H, *m*, 9-H), 2.24-2.31 (2H, *m*, 20-Hb, 17-H α), 2.32 (1H, *t*, *J* = 4.3 Hz, 3-H), 2.69 (1H, *t*, *J* = 13.2 Hz, 17-H β), 2.84-2.92 (1H, *m*, 16-H), 3.47-3.51 (1H, *m*, 12-H), 4.20-4.24 (1H, *m*, 2-H), 5.45-5.48 (1H, *m*, 11-H), 7.37-7.41 (2H, *m*, ArH), 7.48-7.52 (1H, *m*, ArH), 7.73-7.77 (2H, *m*, ArH).

NMR ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ ppm : 18.5 (C-13), 21.3 (C-24), 21.6 (C-14), 23.0 (C-7 or C-8), 23.5 (C-7 or C-8), 24.8 (C-6), 25.1 (C-21), 26.9 (C-23), 31.7 (C-22), 33.1 (C-9), 36.1 (C-20), 38.9 (C-16), 39.4 (C-12), 42.6 (C-5), 45.2 (C-17), 49.5 (C-3), 57.9 (C-2), 60.4 (C-4), 125.3 (C-11), 128.0 (C-28), 129.8 (C-27), 135.9 (C-15), 132.8 (C-29), 134.3 (C-26), 136.6 (C-10), 137.05 (C-19), 171.7 (C-25), 173.4 (C-1), 211.6 (C-18).

MS (ESI+) *m/z*: 474.3005 $[\text{MH}]^+$; calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{NO}_3$ 474.3003.

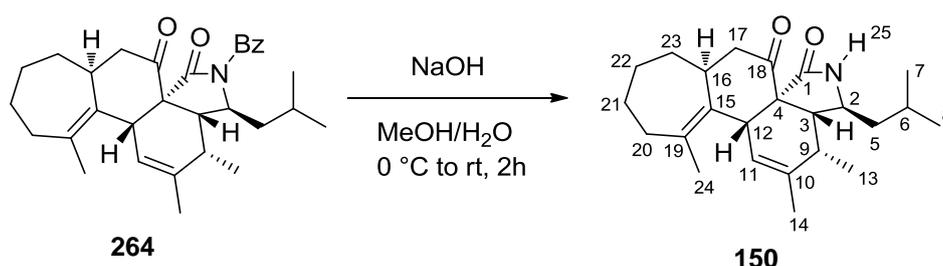
$[\alpha]_{589} = +234$ for *c* = 0.2 (CHCl_3)

IR (KBr) ν cm^{-1} : 2957, 2922, 2851, 1740, 1736, 1701, 1684, 1653, 1448, 1283, 1244, 1201, 1163, 721, 694, 660.

***R_f* (9:1 Cyclohexane/Et₂O) : 0.19**

T_f = 59-61.3 °C

(3*S*, 3*aR*, 4*S*, 6*aS*, 8*aS*, 13*bR*)-4-isobutyl-2,3,13-trimethyl-4,5,8,8*a*,9,10,11,12-octahydro-3*H*-cyclohepta[3,4]benzo[1,2-*d*]isoindole-6,7(3*aH*,13*bH*)-dione (150**)**



To a solution of tetracycle **264** (3.6 mg, 0.0076 mmol) in MeOH (0.3 mL) at 0 °C was added an aqueous solution of NaOH (14.8 M, 10 μL , 0.15 mmol). The reaction was left to stir 2h from 0 °C to rt and quenched with water (0.3 mL), extracted with Et₂O (3x0.3 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by chromatography on silica gel (95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$) to afford **150** as a colorless oil (2.6 mg, 93%).

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.92 (3H, *d*, $J = 6.80$ Hz, 7-H or 8-H), 0.97 (3H, *d*, $J = 6.80$ Hz, 7-H or 8-H), 1.17 (3H, *d*, $J = 7.20$ Hz, 13-H), 1.28-1.36 (1H, *m*, 21-Ha), 1.41-1.71 (6H, *m*, 5-Ha, 21-Hb, 22-H, and 23-H), 1.73 (3H, *s*, 24-H), 1.76 (3H, *s*, 14-H), 1.79-1.88 (1H, *m*, 5-Hb), 2.08-2.19 (1H, *m*, 20-Ha), 2.28 (1H, *dd*, $J = 12.2, 17.3$ Hz, 17-H β), 2.28-2.42 (2H, *m*, 9-H and 20-Hb), 2.56 (1H, *dd*, $J = 5.50, 17.3$ Hz, 17-H α), 2.69 (1H, *dd*, $J = 3.50, 5.30$ Hz, 3-H), 3.16 (1H, *td*, $J = 3.50, 10.1$ Hz, 2-H), 3.28 (1H, *brs*, 12-H), 3.53-3.64 (1H, *m*, 16-H), 5.58 (1H, *s*, 25-H), 5.94 (1H, *s*, 11-H).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 13.6 (C-13), 20.2 (C-14), 21.5 (C-7 and C-8), 23.7 (C-24), 24.2 (C-6), 28.2 (C-21), 33.5 (C-20 and C-23), 34.7 (C-9), 35.7 (C-22), 36.6 (C-16), 41.6 (C-12), 47.2 (C-5), 47.8 (C-17), 51.1 (C-3), 51.2 (C-2), 65.8 (C-4), 128.5 (C-11), 133.6 (C-15), 134.9 (C-19), 136.9 (C-10), 173.3 (C-1), 210.5 (C-18).

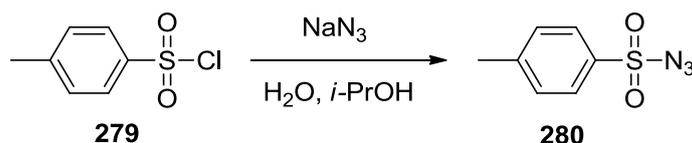
MS (ESI+) m/z : 370.2730 $[\text{MH}]^+$; calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NO}_2$ 370.2741.

$[\alpha]_{589} = +22$ for $C = 0.1$ (CHCl_3)

IR (NaCl) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 2957, 2922, 2851, 1688, 1653, 1554, 1273, 1264, 745, 696, 664.

R_f (95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$): 0.29

4-methylbenzenesulfonyl azide **280**



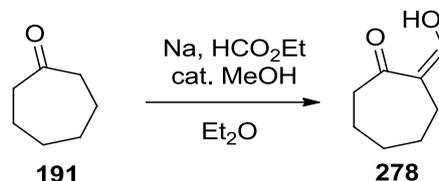
Sodium azide (6.26 g, 96.3 mmol) in water (26 mL) was added in one portion to a stirring mixture of 4-toluenesulfonyl chloride **279** (15.3 g, 80.3 mmol) in isopropyl alcohol (46 mL). The resulting mixture was stirred at rt for 1h30. Water (200 mL) was added and the mixture was stirred at rt for 1h. The aqueous mixture was extracted with CH_2Cl_2 (4x100 mL). The organic extracts were combined, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford **280** as a colorless liquid (15.8 g, 100%).

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.49 (3H, *s*, CH_3), 7.41 (2H, *d*, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.85 (2H, *d*, $J = 8.4$ Hz, ArH).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 21.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 127.6 (HC^{Ar}), 130.3 (HC^{Ar}), 135.5 (HC^{Ar}), 146.2 (HC^{Ar}).

Data matched those found in the literature.²³¹

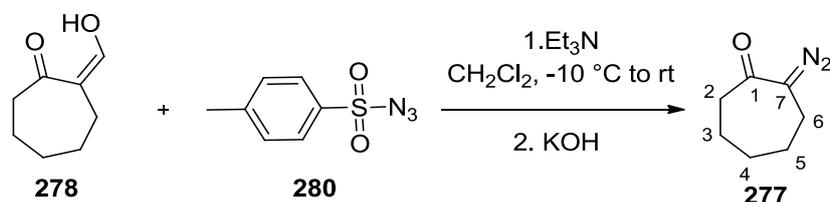
(Z)-2-hydroxymethylene-cycloheptanone **278**



To an ice cooled solution of Na (2.25 g, 97.9 mmol) in dry Et_2O (210 mL) was added cycloheptanone **191** (10.5 mL, 89.0 mmol), ethyl formate (10.8 mL, 133.5 mmol) and MeOH (1 mL) at 0°C . The iced bath was allowed to melt over the course of 2 hours and stirred for further 2 hours at rt. The mixture was quenched with H_2O (100 mL), the phases were separated and the aqueous phase was washed twice with Et_2O (2x100 mL). The aqueous layer was acidified with HCl (1N, 100 mL), and extracted twice with Et_2O (2x100 mL). These organic layers were combined, washed with H_2O (100 mL), a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (100 mL), brine (100 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material **278** was engaged for the next step without further purification (11.92 g, 96%).

Analytical data matched those found in the literature.²³²

2-diazocycloheptanone **277**



To a solution of enol **278** (10.28 g, 73.3 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) cooled to -10°C was added Et_3N (14.84 mL, 146.7 mmol) and *p*-toluenesulfonyl azide **280** (13.77 g, 69.8 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) over 1h. The cooling bath was removed and the mixture was allowed to stir for 2h at rt. Then KOH (4.31 g, 76.8 mmol) in H_2O (56 mL) was added and the mixture was stirred for

²³¹ T. Curtius, W. Klavehn, *J. Prakt. Chem.* **1926**, 112, 65-87.

²³² Z. Wu, Y. Li, Y. Cai, J. Yuan, C. Yuan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 4903.

15 min. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2x100 mL). The combined organic layers were washed with aqueous 0.25N KOH (100 mL) and water (100 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by silica gel chromatography (8:2 cyclohexane/EtOAc) to afford **277** as a yellow liquid (6.92 g, 72%).

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.66-1.88 (6H, *m*, 3-H, 4-H and 5-H), 2.51-2.60 (4H, *m*, 2-H and 6-H).

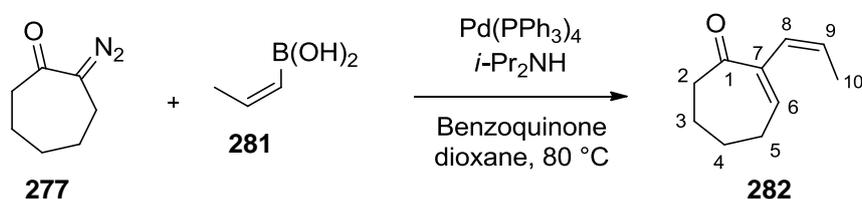
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 24.3 (C-3), 25.3 (C-5), 29.7 (C-4), 31.3 (C-6), 43.6 (C-2), 59.8 (C-7), 199.1 (C-1).

IR (NaCl) ν cm⁻¹ : 2926, 2853, 2077, 1624, 1449, 1356, 1446, 1186, 947.

MS (ESI+) *m/z* : 139.0870 [MH]⁺; calculated for C₇H₁₁N₂O 139.0866.

R_f (8:2 cyclohexane/EtOAc) : 0.22.

(*Z*)-2-(prop-1-en-1-yl)cyclohept-2-enone **282**



Under argon atmosphere, Pd(PPh₃)₄ (272 mg, 0.24 mmol), *p*-benzoquinone (1.22 g, 11.3 mmol) and boronic acid **281** (808.5 mg, 9.41 mmol) were added into a flame-dried round bottom flask. After adding degassed dioxane (94 mL) and distilled *i*-PrNH (398 mL, 28.2 mmol) the mixture was heated to 80 °C before adding diazoketone **277** (1.95 g, 14.1 mmol) over 5 min. The reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min before being cooled down to rt, filtrated over a short pad of silica gel (Et₂O) and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by silica gel chromatography (gradient from 11:1, 9:1 to 8:2 with pentane/Et₂O) to afford **282** as an orange oil (940 mg, 67%).

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.68 (3H, *dd*, *J* = 1.9, 7.0 Hz, 10-H), 1.73-1.87 (4H, *m*, 3-H and 4-H), 2.46 (2H, *q*, *J* = 6.2, 11.9 Hz, 5-H), 2.61-2.66 (2H, *m*, 2-H), 5.63-5.75 (1H, *m*, 9-H), 6.06 (1H, *dq*, *J* = 1.3, 11.5 Hz, 8-H), 6.55 (1H, *t*, *J* = 6.6 Hz, 6-H).

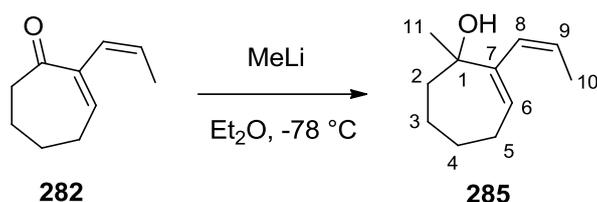
NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 14.7 (C-10), 21.8 (C-3), 25.0 (C-4), 27.7 (C-5), 42.5 (C-2), 127.2 (C-6 and C-8), 140.1 (C-7), 142.9 (C-9), 205.3 (C-1).

IR (NaCl) v cm^{-1} : 3053, 3023, 2986, 2942, 2918, 2868, 2849, 1663, 1266.

MS (ESI+) m/z : 151.1116 $[\text{MH}]^+$; calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2$ 151.1117.

R_f (100% CH_2Cl_2) : 0.29

(Z)-1-methyl-2-(prop-1-en-1-yl)cyclohept-2-enol 285



MeLi (5.59 mL, 8.94 mmol) was added dropwise to a stirred solution of enone **282** (610.6 mg, 4.06 mmol) in dry Et_2O (41 mL) at -78°C under argon. The resulting solution was stirred at -78°C for 30 min, then water (30 mL) was added, and the reaction mixture was allowed to warm to rt. A saturated aqueous solution of NH_4Cl (30 mL) was added and the layers were separated. Aqueous layer was extracted with Et_2O (3x30 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated. The resulting crude material was purified by silica gel chromatography (100% CH_2Cl_2) to afford **285** as a colorless liquid (480 mg, 71%).

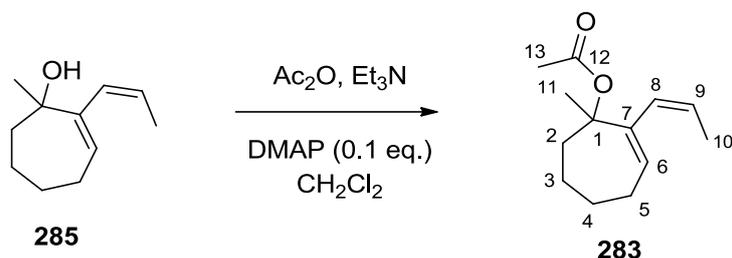
NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.32 (3H, *s*, 11-H), 1.50-1.69 (4H, *m*, 3-H and 4-H), 1.71 (3H, *dd*, $J = 1.8, 6.8$ Hz, 10-H), 1.76-1.92 (2H, *m*, 2-H), 2.09-2.26 (2H, *m*, 5-H) 5.54 (1H, *t*, $J = 6.6$ Hz, 6-H), 5.60-5.70 (1H, *m*, 9-H), 6.09 (1H, *d*, $J = 11.4$ Hz, 8-H).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 14.2 (C-10), 23.8 (C-3), 26.6 (C-4), 26.8 (C-5), 26.9 (C-11), 40.4 (C-2), 75.8 (C-1), 126.7 (C-6), 128.3 (C-9), 130.3 (C-8), 144.1 (C-7).

IR (NaCl) v cm^{-1} : 3012, 2931, 2859, 1734, 1684, 1653, 1636, 1616, 1558, 1506, 1456.

MS (ESI+) m/z : 189.1247 $[\text{MNa}]^+$; calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{ONa}$ 189.1255.

R_f (100% CH_2Cl_2) : 0.23.

(Z)-1-methyl-2-(prop-1-en-1-yl)cyclohept-2-en-1-yl acetate 283

Alcohol **285** (343.8 mg, 2.07 mmol), Et_3N (0.58 mL, 4.14 mmol), Ac_2O (0.41 mL, 4.34 mmol) and DMAP (25.3 mg, 0.21 mmol) were stirred in CH_2Cl_2 (4 mL) at rt for 45h. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (140 mL), and washed with an aqueous solution of KHSO_4 (5%, 30 mL), NaHCO_3 (sat. aqueous, 20 mL) and water (2x20 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by silica gel chromatography (gradient from 95:5 to 8:2 pentane/ Et_2O) to afford **283** as a colorless oil (307.1 mg, 71%) and the starting material **285** recovered (89.7 mg, 26%).

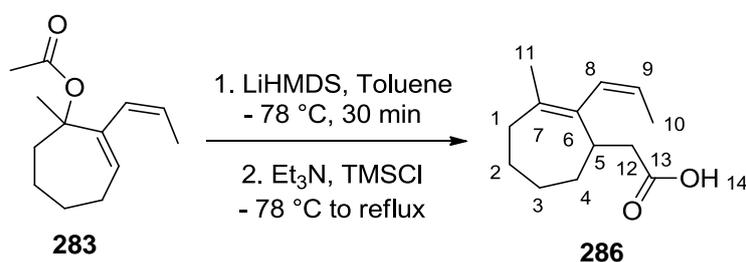
NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.44 (3H, *s*, 11-H), 1.49-1.93 (8H, *m*, 2-Ha, 3-H, 4-H, 10-H), 1.97 (3H, *s*, 13-H), 2.05-2.18 (1H, *m*, 2-Hb), 2.26-2.38 (1H, *m*, 5-Ha), 2.51-2.62 (1H, *m*, 5-Hb), 5.48-5.59 (1H, *m*, 9-H), 5.63 (1H, *t*, $J = 6.8$ Hz, 6-H), 5.98 (1H, *d*, $J = 11.4$ Hz, 8-H).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 14.2 (C-10), 22.1 (C-11), 24.2 (C-3), 25.6 (C-13), 26.6 (C-4), 27.0 (C-5), 37.0 (C-2), 85.2 (C-1), 125.6 (C-6), 130.2 (C-9), 130.7 (C-8), 141.2 (C-7), 169.8 (C-12).

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3015, 2980, 2976, 2935, 2862, 1727, 1717, 1684, 1653, 1558, 1506, 1456, 1368, 1266, 1252, 1167, 1066.

MS (ESI+) m/z : 231.1344 [MNa] $^+$; calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NaO}_2$ 231.1361.

R_f (95:5 pentane/ether) : 0.21.

(Z)-2-(3-methyl-2-(prop-1-en-1-yl)cyclohept-2-en-1-yl)acetic acid 286

Into a solution of (*Z*)-1-methyl-2-(prop-1-en-1-yl)cyclohept-2-en-1-yl acetate **283** (213.3 mg, 1.02 mmol) in toluene (5 mL) at -78 °C was added LiHMDS (1M in THF, 1.33 mL, 1.33 mmol) dropwise. After stirring at this temperature for 30 min, a solution of freshly distilled TMSCl (0.21 mL, 1.64 mmol) and Et₃N (0.23 mL, 1.64 mmol) in toluene (5 mL) was added dropwise. After stirring for 30 min, the cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred at rt for 1h, before being refluxed overnight. After cooling the mixture was poured into an aqueous solution of NaOH (2M, 3.6 mL, 7.14 mmol) and stirred for 15 min, followed by dilution with Et₂O (20 mL) and extraction with aqueous NaOH (3x 20 mL, 2M). The combined aqueous phases were acidified to pH 3 with hydrochloric acid (2M) and extracted with Et₂O (3x20 mL). Drying (MgSO₄) and evaporation of the solvent afforded **286** as a colorless oil (134.1 mg, 63%). The crude material was taken on without further purification.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.39-1.51 (2H, *m*, 2-Ha and 4-Ha), 1.48 (3H, *dd*, J = 1.8, 6.8 Hz, 10-H), 1.54-1.64 (2H, *m*, 2-Hb and 4-Hb), 1.60 (3H, *s*, 11-H), 1.64-1.74 (1H, *m*, 3-Ha), 1.78-1.90 (1H, *m*, 3-Hb), 2.09 (1H, *dd*, J = 8.5, 14.8 Hz, 1-Ha), 2.29-2.40 (2H, *m*, 1-Hb and 12-Ha), 2.52 (1H, *dd*, J = 6.8, 15.9 Hz, 12-Hb), 2.91 (1H, *q*, J = 7.7, 15.9 Hz, 5-H), 5.47-5.57 (1H, *m*, 9-H), 5.77 (1H, *brd*, J = 11.6 Hz, 8-H).

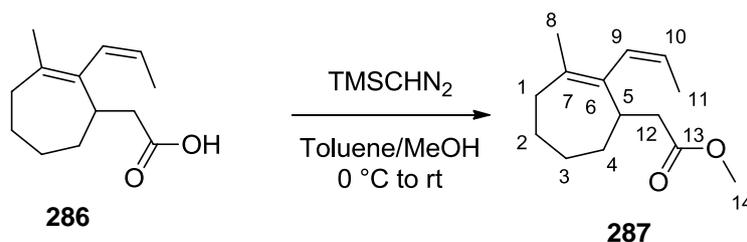
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 14.3 (C-11), 23.1 (C-10), 25.5 (C-2), 28.7 (C-3), 31.3 (C-4), 34.1 (C-1), 38.1 (C-12), 38.9 (C-5), 126.1 (C-9), 129.9 (C-8), 133.4 (C-7), 135.3 (C-6), 179.6 (C-13).

IR (NaCl) ν cm⁻¹ : 2997, 2920, 2851, 2717, 2687, 1699, 1435, 1296.

MS (ESI+) *m/z* : 209.1533 [MH]⁺; calculated for C₁₃H₂₁O₂ 209.1536.

R_f (CH₂Cl₂) = 0.27

(Z)-methyl-2(-3-methyl-2-(prop-1-en-1-yl)cyclohept-2-en-1-yl)acetate 287



To a stirred solution of **286** (134.1 mg, 0.64 mmol) in toluene/methanol (3.6:1; 6.4 mL) at 0 °C was added TMSCHN₂ (2.0 M in Et₂O, 0.42 mL, 0.84 mmol) dropwise. The cooled bath was

removed and the mixture was stirred for 30 min before being concentrated. The crude material was purified by chromatography on silica gel (100:5 cyclohexane/EtOAc) to afford **287** as a colorless oil (127.5 mg, 89%).

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34-1.46 (2H, *m*, 2-Ha and 4-Ha), 1.48 (3H, *dd*, $J = 1.8, 6.8$ Hz, 11-H), 1.51-1.64 (2H, *m*, 2-Hb and 4-Hb), 1.60 (3H, *s*, 8-H), 1.64-1.74 (1H, *m*, 3-Ha), 1.77-1.90 (1H, *m*, 3-Hb), 2.10 (1H, *dd*, $J = 8.5, 14.8$ Hz, 1-Ha), 2.26-2.39 (2H, *m*, 1-Hb and 12-Ha), 2.48 (1H, *dd*, $J = 6.8, 15.9$ Hz, 12-Hb), 2.92 (1H, *q*, $J = 7.7, 15.9$ Hz, 5-H), 3.64 (3H, *s*, 14-H), 5.45-5.58 (1H, *m*, 10-H), 5.75 (1H, *brd*, $J = 11.6$ Hz, 9-H).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 14.6 (C-11), 23.2 (C-8), 25.5 (C-2), 28.5 (C-3), 31.4 (C-4), 34.1 (C-1), 38.2 (C-12), 39.1 (C-5), 51.4 (C-14), 125.7 (C-10), 130.2 (C-9), 133.6 (C-7), 135.2 (C-6), 173.8 (C-13).

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 2996, 2918, 2851, 1740, 1435, 1371, 1360, 1287, 1251, 1229, 1106, 1169, 1146, 1134.

MS (ESI+) m/z : 223.1684 $[\text{MH}]^+$; calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_2$ 223.1693.

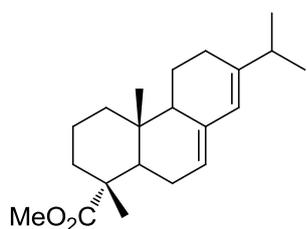
R_f (9:1 cyclohexane/EtOAc) = 0.83.

Chapitre 3 : les diterpènes

General procedure A for the methylation of carboxylic acids

To a stirred solution of acid **296**, **116** or **301** in toluene/methanol (3.6:1; 0.1 M) at 0 °C was added TMSCHN₂ (2.0 M in Et₂O, 1.1 eq.) dropwise. The cooled bath was removed and the reaction mixture was stirred for 3h before being concentrated. The crude material was purified by chromatography on silica gel (100:5 cyclohexane/EtOAc) to afford the corresponding ester **307**, **311** or **312**.

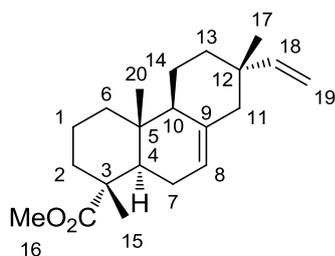
(1*R*,4*aR*,4*bR*,10*aR*)-methyl -7-isopropyl-1,4*a*-dimethyl-1,2,3,4,4*a*,4*b*,5,6,10,10*a*-decahydrophenanthrene-1-carboxylate – Methyl abietate **307**



Methyl abietate **307** was obtained as a white solid from abietic acid **296** (567.9 mg, 1.88 mmol) following the general procedure A (555.1 mg, 93%).

All data matched published value.²³³

(1*R*,4*aR*,4*bS*,7*S*,10*aR*)-methyl-1,4*a*,4-trimethyl-vinyl-1,2,3,4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,10,10*a*-dodecahydrophenanthrene-1-carboxylate – Methyl isopimarate **311**



Methyl isopimarate **311** was obtained as a white solid from isopimaric acid **116** (124.4 mg, 0.47 mmol) following the general procedure A (148.2 mg, 99%).

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.86 (3H, *s*, 17-H), 0.90 (3H, *s*, 20-H), 1.06-1.17 (1H, *m*, 6-H_a), 1.27 (3H, *s*, 15-H), 1.33-1.41 (2H, *m*, 13-H_a and 14-H_a), 1.45-1.50 (1H, *m*, 13-H_b), 1.51-1.63 (5H, *m*, 1-H, 2-H_a, 7-H_a, 14-H_b), 1.72-1.81 (2H, *m*, 2-H_b and 10-H), 1.82-2.03 (5H, *m*, 4-H, 6-H_b, 11-H, 7-H_b), 3.64 (3H, *s*, 16-H), 4.86 (1H, *dd*, *J* = 1.3, 10.8 Hz, 19-H^Z), 4.93 (1H, *dd*, *J* = 1.3, 17.5 Hz, 19-H^E), 5.28-5.33 (1H, *m*, 8-H), 5.80 (1H, *dd*, *J* = 10.8, 17.5 Hz, 18-H).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 15.3 (C-20), 17.4 (C-15), 18.0 (C-1), 20.0 (C-14), 21.5 (C-17), 25.2 (C-7), 35.1 (C-5), 36.1 (C-13), 36.8 (C-12), 37.0 (C-2), 38.9 (C-6), 45.3 (C-4),

²³³ B. Zhou, X. Li, H. Feng, L. Yuanchao, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5396.

46.1 (C-11), 46.6 (C-3), 51.9 (C-16), 52.0 (C-10), 109.2 (C-19), 121.0 (C-8), 135.6 (C-9), 150.3 (C-18), 179.2 (CO_2Me).

IR(NaCl) ν cm^{-1} : 3019, 2974, 2955, 2926, 1717, 1522, 1476, 1427, 1215, 928.

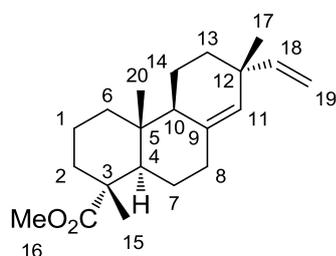
MS (ESI+) m/z : 317.2466 $[\text{MH}]^+$; calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_2$ 317.2475.

$[\alpha]_{589}$ = -7.2 for $c = 1$ (CHCl_3) (literature:²³⁴ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 0$ for $c = 2\%$ in 95% EtOH)

R_f (100:5 cyclohexane/EtOAc) : 0.41

T_f = 63-64°C (literature:²³⁴ 61.5-62 °C)

(1*R*,4*aR*,4*bS*,7*R*,10*aR*)-methyl 1,4*a*,7-trimethyl-7-vinyl-1,2,3,4,4*a*,4*b*,5,6,7,9,10,10*a*-dodecahydrophenanthrene-1-carboxylate – Methyl sandaracopimarate **312**



Methyl sandaracopimarate **312** was obtained as a white solid from sandaracopimaric acid **301** (405.6 mg, 1.34 mmol) following the general procedure A (423.2 mg, 100%). This compound was obtained in an inseparable mixture of 8:2 with the spontaneously formed isomer methyl isopimarate **311**.

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.83 (3H, *s*, 20-H), 1.04 (3H, *s*, 17-H), 1.08-1.17 (2H, *m*, 6-Ha and 7-Ha), 1.20 (3H, *s*, 15-H), 1.34-1.40 (1H, *m*, 13-Ha), 1.42-1.50 (2H, *m*, 7-Hb and 13-Hb), 1.50-1.65 (5H, *m*, 1-H, 2-Ha, 14-H), 1.72-1.79 (2H, *m*, 2-Hb and 6-Hb), 1.82 (1H, *t*, $J = 8.2$ Hz, 10-H), 1.91 (1H, *dd*, $J = 2.5, 12.5$ Hz, 4-H), 2.06-2.15 (1H, *m*, 8-Ha), 2.21 (1H, *ddd*, $J = 1.9, 4.7, 14.2$ Hz, 8-Hb), 3.66 (3H, *s*, 16-H), 4.87-4.93 (2H, *m*, 19-H), 5.22 (1H, *s*, 11-H), 5.77 (1H, *dd*, $J = 10.6, 17.5$ Hz, 18-H).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 15.3 (C-20), 17.0 (C-15), 18.2 (C-1), 18.6 (C-14), 24.9 (C-7), 26.0 (C-17), 24.5 (C-13), 35.5 (C-8), 37.0 (C-2), 37.4 (C-12), 37.8 (C-5), 38.3 (C-6), 47.5 (C-3), 49.2 (C-4), 50.6 (C-10), 51.9 (C-16), 110.2 (C-19), 129.0 (C-11), 136.7 (C-9), 148.9 (C-18), 179.4 (CO_2Me).

IR(NaCl) ν cm^{-1} : 3019, 2976, 2953, 2926, 1717, 1606, 1420, 1215, 928.

MS (ESI+) m/z : 317.2463 $[\text{MH}]^+$; calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_2$ 317.2475.

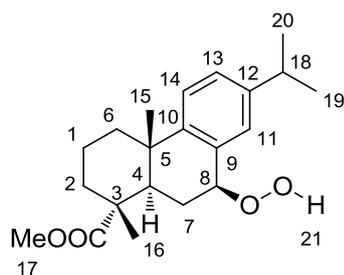
²³⁴ N. Mason Joye, R. V. Lawrence, *J. Chem. Eng. Data* **1967**, 12 (2), 279-282.

$[\alpha]_{589} = -14.9$ for $c = 1$ (CHCl_3) (literature:²³⁴ $[\alpha]_{25}^D = -21$ for $c = 2\%$ in 95% EtOH)

R_f (100:5 cyclohexane/EtOAc) : 0.41

$T_f = 68-69$ °C (literature:²³⁴ 68-69 °C)

(1R,4aS,9S,10aR)-methyl-9-hydroperoxy-7-isopropyl-1,4a-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenantrene-1-carboxylate 313



307 (136.6 mg, 0.45 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (30 mL) and TPP (5.5 mg, 0.009 mmol) was added before bubbling oxygen for 15 min. The reaction mixture was then exposed to visible light o/n and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by chromatography on silica gel (9:1 cyclohexane/EtOAc) to afford **313** as a yellow oil (24 mg, 15%).

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.24-1.25 (6H, *m*, 19-H and 20-H), 1.25 (3H, *s*, 15-H), 1.37 (3H, *s*, 16-H), 1.41-1.48 (1H, *m*, 6-Ha), 1.58-1.63 (1H, *m*, 2-Ha), 1.71-1.78 (1H, *m*, 1-Ha), 1.81-1.92 (3H, *m*, 1-Hb, 2-Hb, 7-Ha), 2.22-2.29 (2H, *m*, 6-Hb and 7-Hb), 2.72 (1H, *d*, $J = 12.4$ Hz, 4-H), 2.88 (1H, *hept*, $J = 6.9$ Hz, 18-H), 3.74 (3H, *s*, 17-H), 5.05 (1H, *t*, $J = 2.4$ Hz, 8-H), 7.17-7.23 (3H, *m*, 11-H, 13-H and 14-H), 9.77 (1H, *s*, 21-H).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 17.1 (C-16), 18.6 (C-1), 23.8 (C-19 or C-20), 24.0 (C-19 or C-20), 24.5 (C-15), 25.2 (C-7), 33.5 (C-18), 37.0 (C-2), 37.4 (C-6), 38.0 (C-5), 38.3 (C-4), 46.5 (C-3), 52.4 (C-17), 81.3 (C-8), 124.7 (C-13), 127.7 (C-14), 129.6 (C-11), 130.0 (C-9), 146.3 (C-12), 148.1 (C-10), 180.4 (CO_2Me).

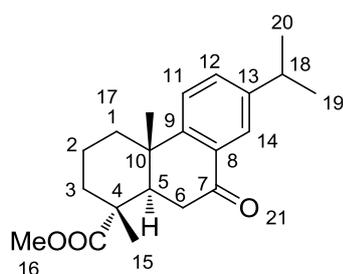
IR(NaCl) ν cm^{-1} : 3418, 2953, 2930, 1725, 1705, 1558, 1246, 1190, 1127, 1113, 1043.

MS (ESI+) m/z : 369.2038 $[\text{MH}]^+$; calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NaO}_4$ 369.2036.

$[\alpha]_{589} = +2.4$ for $c = 1$ (CHCl_3)

R_f (8:2 cyclohexane/Et₂O) : 0.41

(1R,4aS,10aR)-methyl-7-isopropopyl-1,4a-dimethyl-9-oxo-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene-1-carboxylate 315



Onto a reaction tube containing hydroperoxyde **313** (21.4 mg, 0.062 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added pyridine (0.3 mL, 3.72 mmol), Ac_2O (0.3 mL, 3.17 mmol) and DMAP (0.15 mg, 0.0012 mmol) and the mixture was bubbled under oxygen for 20 min. The reaction mixture was then stirred at rt for 24h before being quenched with cold water, extracted three times with CH_2Cl_2 , washed with a saturated solution of CuSO_4 , brine, water, and dried over Na_2SO_4 . The resulting crude material was purified by column chromatography on silica gel to afford **315** as a colorless oil (14.8 mg, 73%).

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.24 (3H, *s*, 17-H), 1.26 (6H, *m*, 19-H and 20-H), 1.34 (3H, *s*, 16-H), 1.58-1.87 (5H, *m*, 1-Ha, 2-H, and 3-H), 2.27-2.41 (2H, *m*, 1-Hb and 6-Ha), 2.66-2.77 (2H, *m*, 5-H and 6-Hb), 2.93 (1H, *hept*, $J = 6.9$ Hz, 18-H), 3.65 (3H, *s*, 15-H), 7.29 (1H, *d*, $J = 8.1$ Hz, 11-H), 7.40 (1H, *dd*, $J = 2.1, 8.1$ Hz, 12-H), 7.87 (1H, *d*, $J = 2.1$ Hz, 14-H).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 18.2 (C-16), 18.3 (C-2), 23.7 (C-19 or C-20), 23.8 (C-19 or C-20), 23.8 (C-17), 33.6 (C-18), 36.6 (C-3), 37.1 (C-1), 37.3 (C-10), 37.9 (C-6), 43.8 (C-5), 46.7 (C-4), 52.2 (C-15), 123.5 (C-11), 125.0 (C-14), 130.7 (C-8), 132.6 (C-12), 147.0 (C-13), 153.0 (C-9), 177.8 (CO_2Me), 198.7 (C-7).

IR(NaCl) ν cm^{-1} : 3019, 2963, 2955, 2936, 1719, 1684, 1559, 1252, 1215.

MS (ESI+) m/z : 329.2114 $[\text{MH}]^+$; calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_3$ 329.2111.

$[\alpha]_{589} = +11.4$ for $c = 1$ (CHCl_3) (Not referred in the literature).

R_f (9:1 cyclohexane/Et₂O) : 0.33

Comparison with the literature:^{211d} (calibration not given in the literature)

H	Reference [211d]	Synthesized
19 et 20	1.25 (6H, <i>d</i> , $J = 7.2$ Hz)	1.26 (6H, <i>brs</i>)
17	1.26 (3H, <i>s</i>)	1.24 (3H, <i>s</i>)
16	1.34 (3H, <i>s</i>)	1.34 (3H, <i>s</i>)
1a,2,3	1.61-1.82 (5H, <i>m</i>)	1.58-1.87 (5H, <i>m</i>)
1b, 6a	2.28-2.40 (2H, <i>m</i>)	2.27-2.41 (2H, <i>m</i>)
5, 6b	2.71-2.74 (2H, <i>m</i>)	2.66-2.77 (2H, <i>m</i>)

18	2.90 (1H, <i>hept</i> , J = 6.9 Hz)	2.93 (1H, <i>hept</i> , J = 6.9 Hz)
15	3.64 (3H, <i>s</i>)	3.65 (3H, <i>s</i>)
11	7.30 (1H, <i>d</i> , J = 8.1 Hz)	7.29 (1H, <i>d</i> , J = 8.1 Hz)
12	7.41 (1H, <i>dd</i> , J = 8.4, 2.2 Hz)	7.40 (1H, <i>dd</i> , J = 8.1, 2.2 Hz)
14	7.87 (1H, <i>d</i> , J = 2.4)	7.87 (1H, <i>d</i> , J = 2.2 Hz)

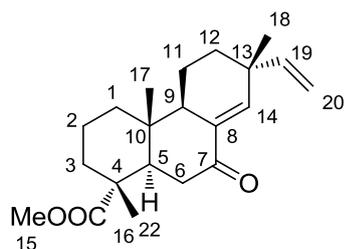
C	Référence [211d] (δ ppm)	Synthétisé (δ ppm)
16	16.2	16.4
2	18	18.3
19 et 20	23.6	23.7 et 23.8
17	23.7	23.8
18	33.5	33.6
3	36.9	36.6
1	37.0	37.1
10	37.2	37.3
6	37.7	37.9
5	43.6	43.8
4	46.5	46.7
15	52.1	52.2
11	123.4	123.5
14	124.9	125.0
8	130.5	130.7
12	132.5	132.6
13	146.8	147.0
9	152.9	153.0
<u>CO</u> ₂ Me	177.7	177.8
7	198.4	198.7

General**procedure B for the one-pot Schenck-ene/Kornblum-DeLaMare rearrangement**

In a reaction tube containing **311** or **312** (1.0 eq.) in CH₂Cl₂ (0.06 M) was added TPP (0.02 eq.), pyridine (60 eq.), Ac₂O (50 eq.) and DMAP (0.02 eq.) and the mixture was bubbled under oxygen for 20 min. The reaction mixture was then stirred under visible light at rt for 16 or 36h.

The mixture was quenched with cold water, extracted three times with CH₂Cl₂, washed with a saturated solution of CuSO₄, brine, water, and dried over Na₂SO₄. The resulting crude material was purified by column chromatography on silica gel to afford the compounds **317**, **318**.

(1R,4aR,4bR,7R,10aR)-methyl 1,4a,7-trimethyl-9-oxo-7-vinyl-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahydrophenanthrene-1-carboxylate 317



317 was obtained as a white solid from methyl isopimarate **311** (23.0 mg, 0.0073 mmol) following the general procedure B (12.6 mg, 53%).

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.87 (3H, *s*, 17-H), 1.10 (3H, *s*, 18-H), 1.18-1.23 (1H, *m*, 1-Ha), 1.24 (3H, *s*, 16-H), 1.39-1.47 (1H, *m*, 11-Ha), 1.49-1.54 (1H, *m*, 12-Ha), 1.58-1.66 (3H, *m*, 2-H and 12-Hb), 1.66-1.71 (1H, *m*, 3-Ha), 1.72-1.80 (2H, *m*, 3-Hb and 11-Hb), 1.80-1.85 (1H, *m*, 1-Hb), 2.14-2.19 (1H, *m*, 9-H), 2.20-2.26 (1H, *m*, 6-Ha), 2.28-2.38 (2H, *m*, 5-H and 6-Hb), 3.65 (3H, *s*, 15-H), 4.97 (1H, *dd*, *J* = 0.8, 17.5 Hz, 20-H^E), 4.98 (1H, *dd*, *J* = 0.8, 10.6 Hz, 20-H^Z), 5.80 (1H, *dd*, *J* = 10.6, 17.5 Hz, 19-H), 6.74 (1H, *s*, 14-H).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 14.2 (C-17), 16.3 (C-16), 17.9 (C-2), 18.8 (C-11), 25.8 (C-18), 34.0 (C-12), 35.6 (C-10), 36.9 (C-3), 37.9 (C-1), 38.7 (C-6), 38.7 (C-13), 44.6 (C-5), 46.3 (C-4), 51.0 (C-9), 52.1 (C-15), 111.9 (C-20), 135.1 (C-8), 144.8 (C-14), 146.3 (C-19), 178.1 (C=O₂Me), 199.4 (C-7).

IR(NaCl) ν cm⁻¹ : 3019, 3005, 2978, 2934, 2874, 1598, 1445, 1383, 1352, 1217, 1112.

MS (ESI⁺) *m/z* : 331.2271 [MH]⁺; calculated for C₂₁H₃₁O₃ 331.2268.

[α]₅₈₉ = - 9.0 for *c* = 0.25 (CHCl₃) (literature : [α]₅₈₉ = - 40 for *c* = 0.15 (CHCl₃))²⁰⁶

R_f(8:2 pentane/Et₂O) : 0.26

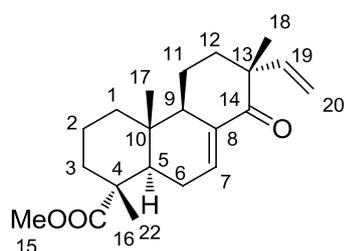
T_f = 93.5-94.3 °C (literature: 87-90 °C)²⁰⁶

Comparison with literature (calibration not given in the literature) :²⁰⁶

H	Référence [206]	Synthétisé
17	0.85 (3H, <i>s</i>)	0.87 (3H, <i>s</i>)
18	1.10 (3H, <i>s</i>)	1.10 (3H, <i>s</i>)
1a	unfurnished	1.18-1.23 (1H, <i>m</i>)
16	1.20 (3H, <i>s</i>)	1.24 (3H, <i>s</i>)
11a	unfurnished	1.39-1.47 (1H, <i>m</i>)
12a	unfurnished	1.49-1.54 (1H, <i>m</i>)
2 et 12b	unfurnished	1.58-1.66 (3H, <i>m</i>)
3a	unfurnished	1.66-1.71 (1H, <i>m</i>)
3b, 11b	unfurnished	1.72-1.80 (2H, <i>m</i>)
1b	unfurnished	1.80-1.85 (1H, <i>m</i>)
9	unfurnished	2.14-2.19 (1H, <i>m</i>)
6a	unfurnished	2.20-2.26 (1H, <i>m</i>)
5 et 6b	unfurnished	2.28-2.38 (2H, <i>m</i>)
15	3.60 (3H, <i>s</i>)	3.65 (3H, <i>s</i>)
20 ^E	4.89 (1H, <i>dd</i> , J = 1, 18 Hz)	4.97 (1H, <i>dd</i> , J = 0.8, 17.5 Hz)
20 ^Z	4.95 (1H, <i>dd</i> , J = 1, 10 Hz)	4.98 (1H, <i>dd</i> , J = 0.8, 10.6 Hz)
No ¹³ C		
19	5.80 (1H, <i>dd</i> , J = 10, 18 Hz)	5.80 (1H, <i>dd</i> , J = 10.6, 17.5 Hz)
14	6.70 (1H, <i>d</i> , J = 2 Hz)	6.74 (1H, <i>s</i>)

spectrum furnished in the literature.

(1*R*,4*aR*,4*bR*,7*R*,10*aR*)-methyl 1,4*a*,7-trimethyl-8-oxo-7-vinyl-1,2,3,4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,10,10*a*-dodecahydrophenanthrene 318



318 was obtained as a colorless oil from methyl sandaracopimarate **312** (16.3 mg, 0.052 mmol) following the general procedure B (1.7 mg, 10%).

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.88 (3H, *s*, 15-H), 1.13-1.21 (1H, *m*, 6-Ha), 1.18 (3H, *s*, 18-H), 1.26 (3H, *s*, 16-H), 1.54-1.67

(4H, *m*, 1-H, 2-Ha and 14-Ha), 1.73-1.82 (3H, *m*, 2-Hb, 13-Ha and 14-Hb), 1.83-1.90 (2H, *m*, 6-Hb and 13-Hb), 1.90-1.96 (1H, *m*, 7-Ha), 2.05 (1H, *dd*, $J = 4.3, 12.2$ Hz, 4-H), 2.10-2.18 (1H, *m*, 7-Hb), 2.23-2.30 (1H, *m*, 10-H), 3.65 (3H, *s*, 17-H), 5.05 (1H, *dd*, $J = 1.0, 17.6$ Hz, 20-H^E), 5.10, (1H, *dd*, $J = 1.0, 10.8$ Hz, 20-H^Z), 6.18 (1H, *dd*, $J = 10.8, 17.6$ Hz, 19-H), 6.88 (1H, *td*, $J = 2.6, 2.7$ Hz, 8-H).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 14.2 (C-15), 16.8 (C-16), 18.0 (C-1), 18.3 (C-14), 23.9 (C-18), 26.3 (C-7), 33.9 (C-13), 34.9 (C-5), 36.8 (C-2), 37.9 (C-6), 43.9 (C-4), 46.2 (C-3), 48.6 (C-12), 52.0 (C-17), 52.5 (C-10), 112.6 (C-20), 135.7 (C-9), 137.4 (C-8), 143.6 (C-19), 178.5 (CO₂Me), 203.1 (C-11).

IR(NaCl) ν cm⁻¹ : 2947, 2926, 1726, 1684, 1615, 1558, 1456, 1387, 1367, 1245, 1189.

MS (ESI+) m/z : 353.2077 [MNa]⁺; calculated for C₂₁H₃₀NaO₃+ 353.2087.

[α]₅₈₉ = - 29 for $c = 0.2$ (CHCl₃)

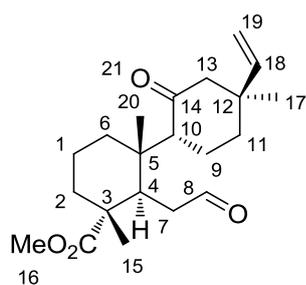
R_f (8:2 pentane/Et₂O) : 0.25

General procedure C for the one-pot Schenck-ene/Hock rearrangement

Esters **311** or **312** were dissolved in CH₂Cl₂ (0.01M) and TPP (0.02 eq.) was added before bubbling oxygen for 20 min. The reaction mixture was then exposed to visible light for 16 or 36h before adding TFA (3 eq.) dropwise at 0°C and stirred 3h at this temperature. The reaction was quenched with a saturated solution of NaHCO₃, extracted three times with CH₂Cl₂, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by chromatography on silica gel to afford the compounds **319**, **320**.

(1*S*,1'*R*,2*R*,3*R*,4'*S*)-methyl 1,3,4'-trimethyl-2'-oxo-2-(2-oxoethyl)-4'-vinyl-[1,1'-bi(cyclohexane)]-3-carboxylate **319**

319 was obtained as a colorless oil from methyl isopimarate **311** (18.5 mg, 0.058 mmol) following the general procedure C (7.1 mg, 35%).



NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.95 (3H, *s*, 17-H), 1.07 (3H, *s*, 20-H), 1.18 (3H, *s*, 15-H), 1.34-1.46 (2H, *m*, 2-Ha and 6-Ha), 1.49-1.55 (2H, *m*, 1-H), 1.62-1.79 (4H, *m*, 6-Hb, 9-Ha, 11-H), 1.82-1.91 (1H, *m*, 2-Hb), 2.00-2.08 (2H, *m*, 9-Hb, 13-Ha), 2.25-2.37 (3H, *m*, 7-Ha, 10-H, 13-Hb), 2.48 (1H, *ddd*, $J = 2.40, 5.4, 17.7$ Hz, 7-Hb), 3.09 (1H, *app brs*, 4-H), 3.64 (3H, *s*, 16-H), 4.92 (1H, *d*, $J = 10.7$ Hz, 19- H^Z), 4.94 (1H, *d*, $J = 17.4$ Hz, 19- H^E), 5.79 (1H, *dd*, $J = 10.7, 17.4$ Hz, 18-H), 9.75 (1H, *app t*, $J = 2.1$ Hz, 8-H).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 17.9 (C-1), 20.7 (C-20), 22.6 (C-15 and C-17), 23.9 (C-9), 32.0 (C-6), 34.0 (C-2), 36.6 (C-11), 38.4 (C-4), 38.5 (C-5), 42.4 (C-12), 42.7 (C-7), 42.9 (C-10), 46.9 (C-3), 52.2 (C-16), 54.7 (C-13), 110.4 (C-19), 147.5 (C-18), 178.8 (CO_2Me), 202.7 (C-8), 210.7 (C-14).

IR(NaCl) ν cm^{-1} : 3019, 2916, 2849, 1720, 1595, 1215, 1125.

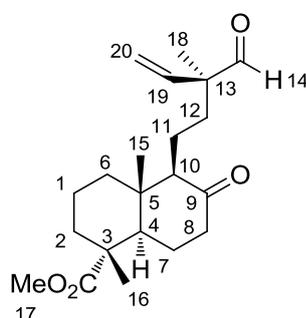
MS (ESI+) m/z : 371.2206 [MNa] $^+$; calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NaO}_4$ 371.2193.

$[\alpha]_{589}$ = +5.2 for $c = 1$ (CHCl_3)

R_f (7:3 cyclohexane/ Et_2O) : 0.25.

(1*R*,4*aS*,5*R*,8*aR*)-methyl 5-((*S*)-3-formyl-3-methylpent-4-en-1-yl)-1,4*a*-dimethyl-6-oxodecahydronaphthalene-1-carboxylate **320**

320 was obtained from methyl sandaracopimarate **312** (23.7 mg, 0.075 mmol) as a colorless oil (4.2 mg, 16%) in an inseparable mixture of 76:24 with isopimarate aldehyde **319**.



NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.72 (3H, *s*, 15-H), 1.18 (6H, *s*, 16-H and 18-H), 1.24-1.32 (2H, *m*, 6-Ha and 12-Ha), 1.50-1.80 (10H, *m*, 1-H, 2-H, 6-Hb, 7-H, 11-H, 12-Hb), 2.11 (1H, *brd*, $J = 10.0$ Hz, 10-H), 2.33-2.40 (3H, *m*, 4-H, 8-H), 3.70 (3H, *s*, 17-H), 5.15 (1H, *d*, $J = 17.4$ Hz, 20- H^E), 5.28 (1H, *d*, $J = 10.6$ Hz, 20- H^Z), 5.79 (1H, *dd*, $J = 10.6, 17.4$ Hz, 19-H), 9.42 (1H, *s*, 14-H).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 15.0 (C-15), 16.2 (C-1), 16.6 (C-18), 17.7 (C-11), 17.8 (C-16), 25.9 (C-7), 34.8 (C-12), 37.0 (C-2), 38.1 (C-6), 42.0 (C-5), 42.3 (C-8), 47.3 (C-3), 48.5

(C-4), 52.2 (C-17), 53.1 (C-13), 64.9 (C-10), 116.7 (C-20), 138.7 (C-19), 178.8 (CO₂Me), 203.1 (C-14), 210.9 (C-9).

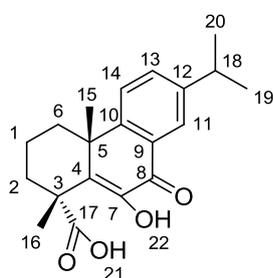
IR(NaCl) v cm⁻¹ : 3154, 2951, 2872, 2851, 1717, 1559, 1506, 1472, 1456, 1435, 1387, 1251.

MS (ESI+) m/z : 349.2372 [MH]⁺; calculated for C₂₁H₃₃O₄ 349.2373.

[α]₅₈₉ = - 9.0 for C = 0.5 (CHCl₃)

R_f (7:3 cyclohexane/Et₂O) : 0.25.

(1aR,4aR)-10-hydroxy-7-isopropyl-1,4a-dimethyl-9-oxo-1,2,3,4,4a,9-hexahydrophenanthrene-1-carboxylic acid 321



Into a solution of ester **315** (14.8 mg, mmol) in *t*-BuOH (1 mL) was added *t*-BuOK (126.2 mg, 1.12 mmol) under an oxygen atmosphere. The reaction mixture was stirred 24h at rt before being quenched by cold water. The aqueous phase was acidified to pH 6 using an aqueous solution of HCl (1N) and extracted with CHCl₃ (3x3 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated. The resulting crude material was purified by column chromatography on silica gel (95:5 CH₂Cl₂/MeOH) to afford **321** (10.1 mg, 72%) as a colorless oil.

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.28 (3H, *d*, J = 1.5 Hz, 19-H or 20-H), 1.29 (3H, *d*, J = 1.5 Hz, 19-H or 20-H), 1.53 (3H, *s*, 15-H), 1.62 (3H, *s*, 16-H), 1.79-2.06 (5H, *m*, 1-H, 2-H and 6-Ha), 2.39-2.48 (1H, *m*, 6-Hb), 2.98 (1H, *hept*, J = 6.9 Hz, 18-H), 6.90 (1H, *very brs*, 22-H), 7.46 (2H, *app brs*, 13-H and 14-H), 8.02 (1H, *s*, 11-H).

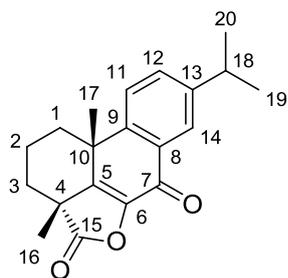
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 17.6 (C-1), 22.1 (C-16), 23.8 (C-19 and C-20), 33.7 (C-15), 34.0 (C-6), 34.8 (C-2), 35.6 (C-18), 39.3 (C-5), 45.9 (C-3), 124.3 (C-11), 124.9 (C-14), 127.7 (C-7), 132.0 (C-13), 136.1 (C-4), 143.8 (C-9), 147.3 (C-12), 151.7 (C-10), 180.1 (C-17), 181.3 (C-8).

IR(NaCl) v cm⁻¹ : 3019, 2963, 2930, 2872, 2857, 1804, 1701, 1636, 1608, 1265, 1215.

MS (ESI+) m/z : 311.4648 [MH]⁺; calculated for C₂₀H₂₃O₃ 311.4642.

[α]₅₈₉ = -1.2 for c = 1 (CHCl₃)

R_f (95:5 CH₂Cl₂/MeOH) = 0.35

(3aR,10bR)-8-isopropyl-3a,10b-dimethyl-3,3a-dihydro-1H-phenanthro[10,1-bc]furan-4,6(2H, 10bH)-dione (322)

Lactone **322** was obtained as a white solid after spontaneous lactonisation of **321** in the freezer at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ over one week.

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.29 (6H, *d*, $J = 6.9$ Hz, H-19 and H-20), 1.36 (1H, *td*, $J = 3.6, 13.4$ Hz, 1-Ha), 1.52 (1H, *td*, $J = 3.6, 13.4$ Hz, 1-Hb), 1.61 (3H, *s*, 17-H), 1.65 (3H, *s*, 16-H), 1.80-1.91 (1H, *m*, 2-Ha), 2.00-2.11 (1H, *m*, 2-Hb), 2.11-2.19 (1H, *m*, 3-Ha), 2.35-2.45 (1H, *m*, 3-Hb), 3.00 (1H, *hept*, $J = 6.9$ Hz, 18-H), 7.45 (1H, *d*, $J = 8.2$ Hz, 11-H), 7.51 (1H, *dd*, $J = 2.0, 8.2$ Hz, 12-H), 8.16 (1H, *d*, $J = 2.0$ Hz, 14-H).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 19.0 (C-2), 21.1 (C-16), 23.7 (C-19 or C-20), 23.8 (C-19 or C-20), 24.4 (C-17), 33.8 (C-18), 36.0 (C-3), 38.9 (C-10), 42.4 (C-1), 47.1 (C-4), 124.7 (C-14), 125.8 (C-11), 130.7 (C-8), 131.8 (C-12), 142.4 (C-6), 145.6 (C-5), 148.1 (C-13), 148.4 (C-9), 174.0 (C-7), 179.7 (C-15).

IR(NaCl) ν cm^{-1} : 3028, 2959, 2930, 2870, 1805, 1674, 1653, 1001.

MS (ESI+) m/z : 311.4648 $[\text{MH}]^+$; calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_3$ 311.4642.

$[\alpha]_{589} = -16$ for $c = 0.3$ (CHCl_3) (No data furnished in the literature).

R_f (CH_2Cl_2) = 0.31

T_f = 189,5-192,2 $^{\circ}\text{C}$. (literature : 191-192 $^{\circ}\text{C}$)^{211d}

Comparison with the literature (calibration not given in the literature):^{212d}

H	Reference [211d]	Synthesized
19 et 20	1.29 (6H, <i>d</i> , $J = 6.9$ Hz)	1.29 (6H, <i>d</i> , $J = 6.9$ Hz)
1a	1.36-1.42 (1H, <i>m</i>)	1.36 (1H, <i>td</i> , $J = 3.60, 13.4$ Hz)
17	1.61 (3H, <i>s</i>)	1.61 (3H, <i>s</i>)
16	1.65 (3H, <i>s</i>)	1.65 (3H, <i>s</i>)
2	1.83-1.90 (2H, <i>m</i>)	1.80-1.91 (1H, <i>m</i>), 2.00-2.11 (1H, <i>m</i>)
3	2.05-2.18 (2H, <i>m</i>)	2.11-2.19 (1H, <i>m</i>), 2.35-2.45 (1H, <i>m</i>)
1b	2.37-2.44 (1H, <i>m</i>)	1.52 (1H, <i>td</i> , $J = 3.60, 13.4$ Hz)
18	3.01 (1H, <i>hept</i> , $J = 6.9$ Hz)	3.00 (1H, <i>hept</i> , $J = 6.90$ Hz)

11	7.46 (1H, <i>d</i> , J = 8.2 Hz)	7.45 (1H, <i>d</i> , J = 8.20 Hz)
12	7.52 (1H, <i>dd</i> , J = 2.0, 8.2 Hz)	7.51 (1H, <i>dd</i> , J = 2.0, 8.20 Hz)
14	8.16 (1H, <i>d</i> , J = 1.9 Hz)	8.16 (1H, <i>d</i> , J = 2.0 Hz)

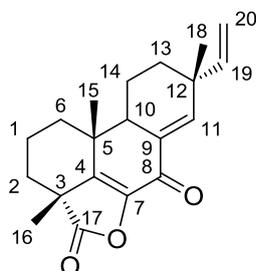
C	Référence [211d] (δ ppm)	Synthétisé (δ ppm)
2	18.9	19.0
16	21.0	21.1
C19 et C20	23.7 et 23.8	23.7 et 23.8
17	24.4	24.4
18	33.8	33.8
3	35.9	36.0
10	38.9	38.9
1	42.3	42.4
4	47.1	47.1
14	124.6	124.7
11	125.8	125.8
8	130.7	130.8
12	131.6	131.6
6	142.4	142.5
5	145.6	145.6
13	148.0	148.1
9	148.4	148.4
7	174.0	174.0

15

179.6

179.7

(3aR,8R,10bR)-3a,8,10b-trimethyl-8-vinyl-3,3a,8,9,10,10a-hexahydro-1H-phenanthro[10,1-bc]furan-4,6(2H,10bH)-dione 324



Into a mixture containing ester **317** (14.9 mg, 0.045mmol) in *t*-BuOH (1 mL) was added *t*-BuOK (126.2 mg, 1.12 mmol) under an oxygen atmosphere. The reaction mixture was stirred 24h at rt before being quenched by cold water. The aqueous phase was acidified to pH 6 using an aqueous solution of HCl (1N) and extracted with CHCl₃ (3x3 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated. The resulting crude material was purified by column chromatography on silica gel (95:5 CH₂Cl₂/MeOH) to afford **324** as a colorless oil (11 mg, 78%).

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.11 (3H, *s*, 15-H), 1.16 (3H, *s*, 18-H), 1.41 (1H, *td*, J = 4.7, 13.0 Hz, 6-Ha), 1.49 (3H, *s*, 16-H), 1.54 (1H, *dd*, J = 3.3, 13.0 Hz, 13-Ha), 1.63 (1H, *dt*, J = 2.3, 13.0 Hz, 14-Ha), 1.65-1.76 (3H, *m*, 1-H and 13-Hb), 1.76-1.87 (3H, *m*, 2-Ha, 6-Hb and 14-Hb), 1.93 (1H, *td*, J = 4.7, 13.0 Hz, 2-Hb), 2.64-2.69 (1H, *m*, 10-H), 5.02 (1H, *d*, J = 10.6 Hz, 20-H^Z), 5.04 (1H, *d*, J = 17.5 Hz, 20-H^E), 5.84 (1H, *dd*, J = 10.6, 17.5 Hz, 19-H), 7.01 (1H, *s*, 11-H).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 17.3 (C-1), 19.0 (C-14), 22.0 (C-16), 24.5 (C-15), 25.1 (C-18), 33.2 (C-13), 36.2 (C-6), 36.7 (C-2), 37.3 (C-5), 38.5 (C-12), 45.6 (C-3), 47.2 (C-10), 112.2 (C-20), 132.2 (C-7), 139.2 (C-4), 143.8 (C-9), 145.8 (C-11), 146.0 (C-19), 181.8 (C-17), 182.4 (C-8).

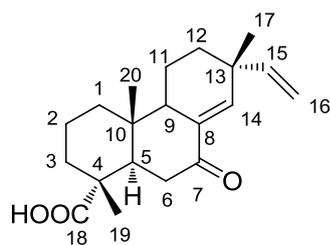
IR(NaCl) ν cm⁻¹ : 3047, 2942, 2868, 1734, 1695, 1684, 1653, 1647, 1506, 1457, 1270, 1028, 992.

MS (ESI+) *m/z* : 313.1792 [MH]⁺; calculated for C₂₀H₂₅O₃ 313.1798.

[α]₅₈₉ = - 114 for *c* = 0.2 (CHCl₃)

R_f (95:5 CH₂Cl₂/MeOH) : 0.21.

1R, 4aR, 7R)-1,4a,7-trimethyl-9-oxo-7-vinyl-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahydrophenanthrene-1-carboxylic acid 325



317 (9.1 mg, 0.028 mmol) was dissolved into EtOH (0.3 mL) and an aqueous solution of NaOH (14.8 M, 37 μ L, 0.55 mmol) was added and the reaction mixture was refluxed o/n. After cooling to rt, the reaction was quenched with water (1 mL), extracted with Et₂O (3x1 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced

pressure. The resulting crude material was purified by chromatography on silica gel (95:5 CH₂Cl₂/Et₂O) to afford acide **325** as a colorless oil (6.6 mg, 76%).

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.88 (3H, *s*, 20-H), 1.10 (3H, *s*, 17-H), 1.17-1.24 (1H, *m*, 1-Ha), 1.25 (3H, *s*, 19-H), 1.39-1.48 (1H, *m*, 11-Ha), 1.52 (1H, *td*, *J* = 2.8, 13.5 Hz, 12-Ha), 1.57-1.69 (3H, *m*, 3-H, 11-Hb), 1.71-1.87 (4H, *m*, 1-Hb, 2-H, 12-Hb), 2.08-2.17 (1H, *m*, 9-H), 2.25-2.34 (1H, *m*, 6-Ha), 2.34-2.45 (3H, *m*, 5-H and 6-Hb), 4.98 (1H, *dd*, *J* = 0.9 and 10.7 Hz, 16-H^Z), 4.99 (1H, *dd*, *J* = 0.8, 17.5 Hz, 16-H^E), 5.80 (1H, *dd*, *J* = 10.6, 17.5 Hz, 15-H), 6.74 (1H, *s*, 14-H).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 14.2 (C-20), 16.2 (C-19), 17.9 (C-2), 18.9 (C-11), 25.8 (C-17), 34.0 (C-12), 35.6 (C-10), 36.8 (C-3), 37.9 (C-6), 38.6 (C-13), 38.7 (C-1), 44.4 (C-5), 46.0 (C-4), 51.0 (C-9), 112.0 (C-16), 135.1 (C-8), 145.0 (C-14), 146.3 (C-15), 180.0 (C-18), 199.8 (C-7).

IR(NaCl) ν cm⁻¹ : 3080, 2938, 2868, 1773, 1734, 1717, 1684, 1653, 1647, 1636, 1506, 1271, 1238.

MS (ESI+) *m/z* : 317.2118 [MH]⁺ ; calculated for C₂₀H₂₉O₃+ 317.2111.

[α]₅₈₉ = - 30 for *c* = 0.2 (CHCl₃) (literature: +63.8 for *c* = 0.03 (CHCl₃))^{209a}

R_f (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) = 0.25.

Comparison with the literature:^{210a}

H	Reference [209a] (δ ppm)	Synthesized (δ ppm)
20	0.88 (3H, <i>s</i>)	0.88 (3H, <i>s</i>)
17	1.10 (3H, <i>s</i>)	1.10 (3H, <i>s</i>)
1a	-	1.17-1.24 (1H, <i>m</i>)
19	1.25 (3H, <i>s</i>)	1.25 (3H, <i>s</i>)
11a et 12a	-	1.38-1.57 (2H, <i>m</i>)

1b, 2, 3, 11b et	-	1.58-1.70 (7H, <i>m</i>)
12b		
9	-	2.08-2.17 (1H, <i>m</i>)
6a	-	2.25-2.34 (1H, <i>m</i>)
5 et 6b	-	2.34-2.45 (3H, <i>m</i>)
5	2.36 (1H, <i>m</i>)	-
16 ^Z	4.98 (1H, <i>dd</i> , J = 1.9, 10.5 Hz)	4.98 (1H, <i>dd</i> , J = 0.8, 10.7 Hz)
16 ^E	5.00 (1H, <i>dd</i> , J = 1.9, 17.6 Hz)	4.99 (1H, <i>dd</i> , J = 0.8, 17.5 Hz)
15	5.80 (1H, <i>dd</i> , J = 10.5, 17.6 Hz)	5.80 (1H, <i>dd</i> , J = 10.6, 17.5 Hz)
14	6.70 (1H, <i>s</i>)	6.74 (1H, <i>s</i>)

C	Reference [209a] (δ ppm)	Synthesized (δ ppm)
20	14.4	14.2
19	16.4	16.2
2	18.0	17.9
11	19.0	18.9
17	25.9	25.8
12	34.2	34.0
10	35.7	35.6
3	37.0	36.8
6	38.0	37.9
13	38.7	38.6
1	38.9	38.7
5	44.5	44.4
4	46.1	46.0
9	51.7	51.0
16	112.1	112.0
8	135.2	135.1
14	145.2	145.0

15	146.4	146.3
18	181.0	180.0
7	199.9	199.8

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

1. R. Robinson, *J. Chem. Soc. Trans.* **1917**, 111, 762-768.
2. Voir par exemple : (a) K. Foo, I. Usui, D. C. G. Götz, E. W. Werner, D. Holte, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11491-11495; (b) S. J. McKerrall, L. Jorgensen, C. A. Kuttruff, F. Ungeheuer, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 5799-5810; (c) C. Yuan, Y. Jin, N. C. Wilde, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 8280-8284; (d) S. Kawamura, H. Chu, J. Felding, P. S. Baran, *Nature* **2016**, 532, 90-93.
3. E. Hecker, *Cancer Res.* **1977**, 28, 2338-2348.
4. B. Flaschenträger, R. Wolffersdorff, *Helv. Chim. Acta* **1934**, 17 (1), 1444-1452.
5. J. Kirby, M. Nishimoto, J. G. Park, S. T. Withers, F. Nowroozi, E. J. Garcia Rutledge, J. L. Fortman, H. E. Johnson, J. V. Anderson, J. Keasling, *Phytochemistry* **2010**, 71, 1466-1473.
6. Schéma inspiré des travaux de Baran (voir références 2b et 2d).
7. Voir la partie dédiée aux processus d'oxygénations enzymatiques, spontanés et bio-inspirés page 28.
8. G. Ding, H. Whang, L. Li, A. J. Chen, L. Chen, H. Chen, H. Zhang, W. Liu, Z. Zou, *Eur. J. Org. Chem.* **2012** 2516-2519.
9. G. Ding, H. Wang, L. Li, B. Song, H. Chen, H. Zhang, X. Liu, Z. Zou, *J. Nat. Prod.* **2014**, 77, 164-167.
10. Voir par exemple : (a) G. Stork, Y. Nakahara, Y. Nakahara, W.J. Greenlee, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100 (24), 7775-7777; (b) H. Dyke, P. G. Steel, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 525-528; (c) E. Merifield, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 3269-3283; (d) S. M. Canham, L. E. Overman, P. S. Tanis, *Tetrahedron* **2011**, 67 (51), 9837-9843; voir également le Tableau 1 page 21.
11. Pour une revue : K. Scherlach, D. Boettger, N. Remme, C. Hertweck, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 869-886.
12. (a) I. Foissner, G. O. Wasteneys, *Plant. Cell. Physiol.* **2007**, 48, 585-597; (b) W. Berger, M. Mickske, L. Elbling, *Exp. Cell Res.* **1997**, 237, 307-317 ; (c) T. Hirose, Y. Izawa, K. Koyama, S. Natori, K. Lida, I. Yahara, S. Shimaoka, K. Maruyama, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 971-974 ; (d) J. R. Peterson, T. J. Mitchison, *Chem. Biol.* **2002**, 9, 1275-1285.
13. *Molecular Cell Biology* (4th edition), H. Lodish, A. Berk, S.L. Zipursky, P. Matsudaira, D. Baltimore, J. Darnell (**2000**), New York, section 18.2, *The dynamics of Actin Assembly*.

14. Les filaments d'actines sont décorés de myosines, ce qui leur confère des extrémités dites pointue (-) et barbue (+).
15. D. W. Goddette, C. Frieden, *J. Biol. Chem.* **1986**, *261*, 15974-15980 et références incluses.
16. J. A. Cooper, *J. Cell Biol.* **1987**, *105*, 1473-1478.
17. (a) S. B. Carter, *Nature* **1967**, *213*, 261-264; (b) S. Sekita, k. Yoshihira, S. Natora, S. Udagawa, F. Sakabe, H. Kurata, M. Umeda, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1609-1617; (c) H. Oikawa, Y. Murakami, A. Ichihara, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4533-4536; (d) W. Jiao, Y. Feng, J. W. Blunt, A. L. Cole, M. H. Munro, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1722-1725; (e) K. A. Alvi, B. Nair, H. Pu, R. Ursino, C. Gallo, U. Mocek, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2148-2151; (f) T. Udagawa, J. Yuan, D. Panigrahy, Y. H. Chang, J. Shah, R. J. D'Amato, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, *294*, 421-427.
18. (a) C. Y. Jung, A. L. Rampal, *J. Biol. Chem.* **1977**, *252* (15), 5456-5463; (b) H. B. Pinkofsky, D. S. Dwyer, R. J. Bradley, *Life Sci.* **2000**, *66* (3), 271-278.
19. M. Sellstedt, M. Schwalfenber, S. Ziegler, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (1), 50-54.
20. J. R. Stehn, G. Schevzov, G. M. O'Neill, P. W. Gunning, *Curr. Cancer Drug Targets* **2006**, *6*, 245-256.
21. (a) J. S. Allingham, V. A. Klenchin, I. Rayment, *Cell. Mol. Life Sci.* **2006**, *63*, 2119-2134; (b) I. Spector, F. Braet, N. R. Shochet, M. R. Rubb, *Microsc. Res. Tech.* **1999**, *47*, 18-37.
22. V. Betina, D. Micekova, P. Nemecek, *J. Gen. Microbiol.* **1972**, *71*, 343-349.
23. D. Cunningham, D. Schafer, S. W. Tanenbaum, M. Flashner, *J. Bacteriol.* **1979**, *137*, 925-932.
24. M. Flashner, J. Rasmussen, B. H. Patwardhan, S. W. Tanenbaum, *J. Antibiot.*, **1982**, *35*, 1345-1350.
25. J. A. Williams, J. Wolff, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1971**, *44*, 422-425.
26. J. G. Schofield, *Nature New Biol.* **1971**, *234*, 215-216.
27. Voir par exemple pour (3): J. Ondeyka, O. D. Hensens, D. Zink, R. Ball, R. B. Lingham, G. Bills, A. Dombrowski, M. Goetz, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 679-685; pour (12): H. Jayasuriya *et. al.*, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1036-1038.
28. (a) A. Cimmino, A. Andolfi, A. Berestetskiy, A. Evidente, *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 6304-6309; (b) A. Berestetskiy, A. Dmitriev, G. Mitina, I. Lisker, A. Andolfi, A. Evidente, *Phytochemistry* **2008**, *69*, 953-960.

29. Voir par exemple : G. S. Shepard, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 2468-2477.
30. Voir par exemple : A. Vilcinskas, V. Matha, P. Gotz, *J. Insect Physiol.*, **1997**, 43, 1149-1159.
31. G. Stork, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5510-5512.
32. G. Stork, Y. Nakahara, Y. Nakahara, W. J. Greenlee, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 7775-7777.
33. B. M. Trost, F. W. Gowland, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3448-3450.
34. E. J. Thomas, J. W. F. Whitehead, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 727-728.
35. H. Dyke, R. Sauter, P. Steel, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1447-1449.
36. E. Vedejs, J. D. Rodgers, S. J. Wittenberger, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110 (14), 4822-4823.
37. E. Merifield, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 464-466.
38. E. Merifield, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1999**, 3269-3283.
39. A. M. Haidle, A. G. Myers, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, 101, 12048-12053.
40. S. M. Canham, L. E. Overman, P. S. Tanis, *Tetrahedron* **2011**, 67 (51), 9837-9843.
41. C. Tian, X. Lei, Y. Wang, Z. Dong, G. Liu, Y. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55 (24), 6992-6996.
42. M. Zaghouani, B. Nay, *Soumis pour publication*.
43. C. C. Tseng, S. Terashima, S.-I. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, 25, 29.
44. L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 61-63.
45. W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Li, D. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92 (3), 741-743.
46. K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, 34 (11), 1651-1660.
47. S. M. Canham, L. E. Overman, P. S. Tanis, *Tetrahedron* **2011**, 67, 9837-9843.
48. (a) H. J. Prins, *Chem. Weekb.* **1919**, 16, 1510; (b) R. Fittig, *Liebigs Ann.* **1860**, 114, 54-63.
49. Ce genre de réactivité a déjà été observé: S. D. Rychnovsky, S. Marumoto, J. J. Jaber, *Org. Lett.* **2001**, 3 (23), 3815-3818 et références incluses.
50. K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7408-7410.
51. N. Miyaoura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 36, 3437-3440.
52. M. Smrcina, P. Majer, E. Majerova, T. A. Guerassina, M. A. Eissenstat, *Tetrahedron* **1997**, 38 (53), 12867-12874.
53. O. Hayashi, M. Katagiri, S. Rothberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5450-5451.

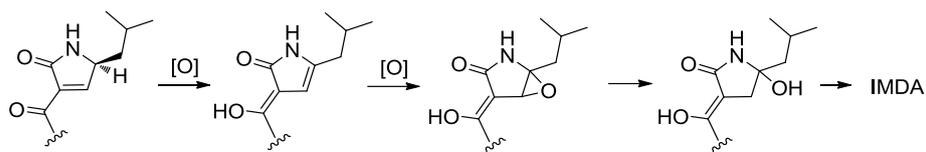
54. Pour une revue : G. F. Gibbons, *Lipids* **2002**, 37 (12), 1163-1170.
55. Par exemple: U. Roy, R. Joshua, R. L. Stark, M. Balazy, *Biochem.* **2005**, 390 (3), 719-727.
56. I. G. Desinov, T. M. Makris, S. G. Sligar, I. Schlichting, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2253-2277.
57. Pour une revue : B. Meunier, S. P. de Visser, S. Shaik, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3497-3980.
58. Par exemple : G. P. McCallum, A. C. Weedon, P. Krug, J. R. Bend, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, 278 (3), 1188-1194.
59. R. Kupfer, S. Y. Liu, A. J. Allentoff, J. A. Thompson, *Biochemistry* **2001**, 40 (38), 11490-11501.
60. Par exemple : A. D. N. Vaz, D. F. McGinnity, M. J. Coon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, 95 (7), 3555-3560.
61. Pour une revue : A. Andreou, I. Feussner, *Phytochemistry* **2009**, 70, 1504-1510.
62. B. Halliwell, J. M. C. Gutteridge, *Free radicals in biology and medicine* **1989**, Clarendon Press.
63. Processus photophysique de transition entre deux états électroniques de multiplicité différente (singulet et triplet).
64. B. Halliwell, M. Whiteman, *Br. J. Pharmacol.* **2004**, 142, 231-255.
65. Voir la revue: Z. Cheng, Y. Li, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 748-766.
66. K. Rahman, *Clin. Interv. Aging.* **2007**, 2 (2), 219-236.
67. O. Raab, *Z. Biol.* **1900**, 39, 524.
68. G. O. Schenck, K. Ziegler, *Naturwissenschaften* **1954**, 32, 157.
69. E. L. Clennan, *Tetrahedron* **2000**, 56 (47), 9151-9179.
70. Molécules hétéronucléaires qui ne sont stables que dans des états électroniquement excités.
71. (a) J. R. Hurst, S. L. Wilson, G. B. Schuster, *Tetrahedron*, **1985**, 41, 2191 ; (b) A. A. Gorman, I. Hamblett, C. Lambert, B. Spencer, M. C. Standen, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8053.
72. (a) Z. Song, D. R. Chrisope, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1987**, 52 (17), 3938-3940; (b) Z. Song, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112 (22), 8126-8134.
73. S. Inagaki, H. Fujimoto, K. Fukui, *Chem. Lett.* **1976**, 749-752.
74. L. M. Stephenson, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1005-1008.

75. D. A. Singleton, C. Hang, M. J. Szymanski, M. P. Meyer, A. G. Leach, K. T. Kuwata, J. S. Chen, A. Greer, C. S. Foote, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1319-1328.
76. S.-H. Lin, L. A. Paquette, *Synth. Comm.* **1986**, *16*, 1275.
77. (a) M. Orfanopoulos, M. Stratakis, Y. Elemes, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (17), 6417-6419; (b) W. Adam, M. J. Richter, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (52), 8423-8426.
78. (a) W. E. Fristad, T. R. Bailey, L. A. Paquette, R. Gleiter, M. C. Boehm, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (15), 4420-4423; (b) W. Adam, P. Klug, *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (12), 3416-3420.
79. (a) K. J. Okada, T. Mukai, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 6509-6510 ; (b) L. A. Paquette, L. W. Hertel, R. Gleiter, M. Boehm, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 6510-6512 ; (c) Y. D. Wu, Y. Li, J. Na, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1993**, 4625-4628.
80. H. Hock, S. Lang, *Ber. Deutsch Chem. Ges.* **1944**, *77*, 257-264.
81. (a) C. Schneider, W. E. Boeglin, H. Yin, D. F. Stec, D. L. Hachey, N. A. Porter, A. R. Brash, *Lipids* **2005**, *40*, 1155-1162; (b) W. Zhang, M. Sun, R. G. Salomon, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5607-5615.
82. F. Lévesque, P. H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1706-1709.
83. (a) J.-M. Liu, M.-Y. Ni, J.-F. Fan, Y.-Y. Tu, Z.-H. Wu, Y.-L. Wu, W.-S. *Huaxue Xuebao* **1979**, *37*, 129 ; (b) G. Schmid, W. Hofheinz, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 624 ; (c) X. X. Xu, J. Zhu, D. Z. Huang, W. S. Zhou, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 819 ; (d) M. A. Avery, C. Jennings-White, W. K. M. Chong, *Tet. Lett.* **1987**, *28*, 4629 ; (e) T. Ravindranathan, M. A. Kumar, R. B. Menon, S. V. Hiremath, *Tet. Lett.* **1990**, *31*, 755; (f) M. A. Avery, W. K. M. Chong, C. Jennings-White, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 974-979 ; (g) H. J. Liu, W. L. Yeh, S. Y. Chew, *Tet. Lett.* **1993**, *34*, 4435 (h) M. G. Constantino, M. Beltrame, G. V. J. DaSilva, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 321 ; (i) H. J. Liu, W. L. Yeh, *Heterocycles* **1996**, *42*, 493 ; (j) Y. S. Yadav, B. Thirupathaiyah, P. Srihari, *Tetrahedron* **2010**, *66* (11), 2005-2009 ; (k) C. Zhu, S. P. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (33), 13577-13579
84. D. K. Ro, E. M. Paradise, M. Ouellet, K. J. Fisher, K. L. Newman, J. M. Ndungu, K. A. Ho, R. A. Eachus, T. S. Ham, J. Kirby, M. C. Y. Chang, S. T. Withers, Y. Shiba, R. Sarpong, J. D. Keasling, *Nature* **2006**, *440*, 940-943.
85. A. Burgard, M. P. Fethn K. Rossen, *WO 2013164367 A1*, **2013**.
86. Le prix de revient de l'artémisinine **81** se situe entre 315 et 360 euros le kilogramme.
87. H. Ohtsu, R. Tanaka, Y. In, S. Matsunaga, H. Tokuda, H. Nishino, *Planta Med.* **2001**, *67* (1), 55-60.

88. S. F. H. Zaidi, S. Awale, S. K. Kalauni, Y. Tezuka, H. Esumi, S. Kadota, *Planta Med.* **2006**, *72* (13), 1231-1234.
89. Voir par exemple : R. J. Rafferty, R. W. Hicklin, K. A. Maloof, P. J. Hergenrother, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (1), 220-224.
90. N-Y. Yan, W.-W. Tao, J.-A. Duan, L.-J. Tian, *Phytochem.* **2010**, *71* (13), 1528-1533.
91. N. Kornblum, H. E. DeLaMare, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73* (2), 880-881.
92. J.G. Buta, J. L. Flippin, W. R. Lusby, *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (5), 1002.
93. N. J. Sun, Z. Xue, X. T. Liang, L. Huan, *Acta. Pharm. Sinica.* **1979**, *14* (1), 39-44.
94. (a) L. Evanno, A. Jossang, j. Nguyen-Pouplin, B. Nay, *Planta Medica* **2008**, *74* (8), 870-872; (b) H. Abdelkafi, L. Evanno, P. Herson, B. Nay, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (27), 3447-3450; (c) H. Abdelkafi, P. Herson, B. Nay, *Org. Lett.* **2012**, 1270-1273.
95. B. Frey, A. P. Wells, D. R. Rogers, L. N. Mander, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1914-1915.
96. M. Zhang, N. Liu, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (33), 12434-12438.
97. L. C. Chang, L. L. Lynda, E. J. Park, L. Luyengi, K. J. Lee, N. R. Norman, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63* (9), 1235-1238.
98. P. Gutierrez, R. Martha, G. B. Efrén, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2011**, *13* (10), 934-941.
99. Y. Chen, Z.-X. Lin, *Linchan Huaxue Yu Gongye* **2008**, *28* (5), 113-119
100. (a) T. L. Schneider, B. Shen, C. T. Walsh, *Biochemistry* **2003**, *42*, 9722-9730; (b) A. Koglin, C. T. Walsh, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*(8), 987-1000; (c) T. Ugai, A. Minami, R. Fujii, M. Tanaka, H. Oguri, K. Gomi, H. Oikawa, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1878; (d) Y. Ye, A. Minami, Y. Igarashi, M. Izumikawa, M. Umemura, N. Nagano, M. Machida, T. Kawahara, K. Shin-ya, K. Gomi, H. Oikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (28), 8072-8075. Y. Zhang, R. Tian, S. Liu, X. Chen, X. Liu, Y. Che, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16* (5), 2627-2634.
101. S. Rochfort, J. Ford, S. Ovenden, S. S. Wan, S. George, *J. Antibiot.* **2005**, *58* (4), 279-283.
102. S. Udagawa, T. Muroi, H. Kurata, S. Sekita, K. Yoshihira, S. Natori, M. Umeda, *Can. J. Microbiol.* **1979**, *25*, 170-177.
103. M. Binder, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56* (7), 2387-2396.
104. A. Baeyer, V. Villiger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *33*, 858-864.
105. N. M. Kamerbeek, D. B. Janssen, W. J. H. van Berkel, M. W. Fraaije, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *345* (6), 667-678.

106. K. A. Alvi, B. Nair, H. Pu, R. Ursino, C. Gallo, U. Mocek, *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (7), 2148-2151.
107. W. Pongcharoen, V. Rukachaisirikul, S. Phongpaichit, N. Rungjindamai, J. Sakayaroj, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69 (5), 856-858.
108. I. A. El-Kady, M. E. Mostafa, *Folia Microbiol.* **1995**, 40 (3), 301-303.
109. Y.-L. Yang, S. G. Ramaswamy, W. B. Jakoby, *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 7814-7817.
110. (a) J. Piel, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 996-1047; (b) X. H. Chen, J. Vater, J. Piel, P. Franke, R. Scholz, K. Schneider, A. Koumoutsis, G. Hitzeroth, N. Grammel, A. W. Strittmatter, G. Gottschalk, R. D. Sussmuth and R. Borriss, *J. Bacteriol.* **2006**, 188, 4024-4036.
111. Z. Song, R. J. Cox, C. M. Lazarus and T. J. Simpson, *ChemBioChem* **2004**, 5, 1196-1203.
112. J. Schemann, C. Hertweck, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9564-9565.
113. (a) U. Oppermann *et al.*, *Chem-Biol. Interact.*, **2003**, 143-144, 247-253 ; (b) J. W. Sims, E. W. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 11149-11155; (c) L. M. Halo *et al.*, *ChemBioChem* **2008**, 9, 585-594.
114. (a) A. Ichihara, H. Oikawa, *Curr. Org. Chem.* **1998**, 2, 365-394; (b) H. Oikawa, T. Tokiwano, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 321-352; (c) H. Oikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 537-554; (d) H. Oikawa, *Comprehensive Natural Products II: Chemistry and Biology* **2010**, 8 (eds. L. Mander and H.-W. Liu), Elsevier, Oxford, 277-314; (e) E. M. Stocking, R. M. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3078-3115.
115. K. Auclair, A. Sutherland, J. Kennedy, D. J. Witter, J. P. Van den Heever, C. R. Hutchinson, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11519-11520.
116. On peut prendre l'exemple de la formation du squelette carboné de l'aspergilline PZ (14) par réaction IMDA qui nécessite un chauffage à 100 °C, voir référence 39.
117. (a) J. Schumann, C. Hertwerck, *J. Biotechnol.* **2006**, 124, 690-703; (b) A. Holtzel, D. G. Schmid, G. J. Nicholson, P. Krastel, A. Zeeck, K. Gebhardt, H. P. Fiedler, G. Jung, *J. Antibiot.* **2004**, 57, 715-720.
118. Schéma inspiré du livre : *Biomimetic Organic Synthesis*, E. Poupon, B. Nay (2011), vol. 2, 762.
119. B. Nay, N. Riache, L. Evanno, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 1044-1062.

120. Une troisième voie de sur-oxydation de la pyrrolone pourrait également être envisagée



comme il suit :

121. Inspiré de : A. P. Craven, H. J. Dyke, E. J. Thomas, *Tetrahedron* **1989**, 45 (8), 2417-2429.

122. Premier exemple : D. E. Van Horn, E.-I. Negishi **1978**, 100, 2252-2254.

123. (a) P. Wipf, S. Lim, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 1068 ; (b) P. Wipf, C. Kendall, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 122, 761.

124. C. Tian, X. Lei, Y. Wang, Z. Dong, G. Liu, Y. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 6992-6996.

125. Thèse de Mehdi Zaghouani, UPMC.

126. (a) J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tet. Lett.* **1965**, 49, 4387-4388; (b) B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 292-294.

127. S. Fioravanti, L. Pellacani, P. A. Tardella, M. C. Vergari, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1449-1451.

128. A. T. Placzek, J. L. Houghland, R. A. Gibbs, *Org. Lett.* **2012**, 14 (16), 4038-4041.

129. (a) H. Tsuji, K.-I. Yamagata, Y. Itoh, K. Endo, M. Nakamura, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 46, 8060-8062; (b) K. Takahashi, M. Midori, K. Kawano, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6244-6246; (c) Y. Itoh, H. Tsuji, K.-I. Yamagata, K. Endo, I. Tanaka, M. Nakamura, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17161-17167.

130. (a) A. Hirao, S. Istuno, S. Nakahama, N. Yamazaki, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1981**, 7, 315; (b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551-5553; (c) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7925-7926.

131. (a) J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2226-2227; (b) A. L. Gemal, J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5454-5459.

132. J.-J. Cao, F. Zhou, J. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4976-4980.

133. M. Sugiura, N. Sato, S. Kotani, M. Nakajima, *Chem. Comm.* **2008**, 4309-4311.

134. A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9130-9136.

135. T. J. Katz, T. M. Sivavec, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107 (3), 737-738.

136. S. Watanuki, N. Ochifuji, M. Mori, *Organometallics* **1995**, 14, 5062-5067.

137. R. R. Schrock, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19* (11), 342.
138. P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34* (18), 2039-2041.
139. M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1* (6), 953-956.
140. S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (34), 8168-8179.
141. J.-L. Hérisson, Y. Chauvin, *Macromol. Chem.* **1971**, *141*, 161.
142. M. Mori, N. Sakakibaran A. Kinoshita, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6082-6083.
143. S. Montserrat, I. Alonso, F. Lopez, J. L. Mascarenas, A. Lledos, G. Ujaque, *Dalton Trans.* **2011**, *40* (42), 11095-11105.
144. B. R. Galan, A. J. Giessert, J. B. Keister, S. T. Diver, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (16), 5762-5763.
145. E. Vedrenne, F. Royer, J. Oble, L. El Kaïm, L. Grimaud, *Synlett* **2005**, *15*, 2379-2381.
146. Patents CN1907992A, US 2007/0043180, PCT WO 2007/003135 A1
147. Catalyseurs **HGI**, **C10** et **SG**: source Sigma-Aldrich; catalyseurs **C3**, **C4**, **C5**, **C6**: source Oméga cat system ; catalyseurs **C1**, **C2**, **C7**, **C8**, **C9**: source Strem.
148. Publication en référence au catalyseur de Stewart-Grubbs **SG** : I. C. Stewart, T. Ung, A. A. Pletnev, J. M. Berlin, R. H. Grubbs, Y. Schrodi, *Org. Lett.* **2007**, *9* (8), 1589-1592.
149. (a) M. Nüchter, U. Müller, B. Ondruschka, A. Tied, W. Lautenschläger, *Chem. Eng. Technol.* **2003**, *26*, 1207-1216 ; (b) A. de la Hoz, A. Loupy, *Eds. Microwaves in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2012** ; (c) Y. Coquerel, J. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *7*, 1125-1132.
150. I. C. Stewart, D. Benitez, D. J. O'Leary, E. Tkatchouk, M. W. Day, W. A. Goddard, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (5), 1931-1938.
151. D. E. White, I. C. Stewart, R. H. Grubbs, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 810-811.
152. I. C. Stewart, C. J. Douglas, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 441-444.
153. B. Laroche, M. Detraz, A. Blond, L. Dubost, P. Mailliet, B. Nay, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5359-5363.
154. L.-L. Zhang, W.-Z. Zhang, X. Ren, X.-Y. Tan, X.-B. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3389-3392.
155. J. F. Teichert, S. Zhang, A. W. van Zijl, J. W. Slaa, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4658-4660.
156. R. E. Ireland, R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (16), 5897.

157. K. L. Chandra, P. Saravan, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5309-5311.
158. W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92* (3), 741-743.
159. Procédures inspirées de : (a) F. von Nussbaum, R. Hanke, T. Fahrig, J. Benet-Buchholz, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2783-2790 ; (b) M. M. Mojtahedi, S. Samadian, *Journal of Chemistry* **2013**, Article ID 642479, 7 pages ; <http://dx.doi.org/10.1155/2013/642479>; (c) A. Zarei, A. R. Hajipour, L. Khazdooz, *Synthetic Comm.* **2011**, *12*, 1772-1785.
160. B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292-294.
161. A. Kolb, W. Zuo, J. Ziewert, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16366-16373.
162. Poster présenté les 16, 17, et 18 février 2016 à l'occasion de la 6^{ème} conférence internationale de la société de chimie de flux à Cambridge (UK) : B. Laroche, B. Nay, Total synthesis of a key biomimetic precursor towards polycyclic chalasans (financé par l'association LapervencheLif).
163. Le PEG-Hoveyda a déjà été utilisé dans la synthèse totale en flux de la (+)-dumetorine : E. Riva, A. Rencurosi, S. Gagliardi, D. Passarella, M. Martinelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *17* (22), 6221-6226.
164. K. Voigtritter, S. Ghorai, B. H. Lipshutz, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4697-4702.
165. Par exemple: (a) M. J. Mitton-Fry, A. J. Cullen, T. Sammakia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1066-1070; (b) I. S. Mitchell, G. Pattenden, J. Stonehouse, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4412-4431 (c) J. Deng, B. Zhu, Z. Lu, H. Yu, A. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 920-923.
166. D. Enders, G. Geibel, S. Osborne, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6* (8), 1302-1309.
167. W. Yu, Y. Mei, Y. Kang, Z. Hua, Z. Jin, *Org. Lett.* **2004**, *6* (19), 3217-3219.
168. E. Kühnel, D. D. P. Laffan, G. C. Lloyd-Jones, T. M. del Campo, I. R. Shepperson, J. L. Slaughter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (37), 7075-7078.
169. A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 14844-14845.
170. A. S. Batsanov, J. P. Knowles, A. Whiting, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2525-2532.
171. T. Jeffery, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113-10130.
172. C. Gürtler, S. L. Buchwald, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5* (11), 3107-3112.
173. (a) C. Morril, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6031-6034; (b) E. T. Kiesewetter, R. V. O'Brien, E. C. Yu, S. J. Meek, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (16), 6026-6029.

174. (a) A. Vincet, J. Prunet, *Synlett* **2006**, *14*, 2269-2271; (b) J. Esteban, A. M. Costa, J. Vilarrasa, *Org. Lett.* **2008**, *10* (21), 4843-4846; (c) C. A. LeClair, M. B. Boxer, C. J. Thomas, D. J. Maloney, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6852-6855; (d) F. Gao, J. L. Carr, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2149-2161.
175. J. Cornil, P.-G. Echeverria, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, A. Guérinot, J. Cossy, *Org. Lett.* **2015**, *17* (4), 948-951.
176. (a) O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460* (1), 99-122; (b) O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1929**, *470* (1), 62-103; (c) O. Diels, K. Alder, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, *62* (8), 2081-2087; (d) O. Diels, K. Alder, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, *62* (8), 2087-2090.
177. A. G. Ross, X. Li, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (38), 16080-16084.
178. H. Uchiro, N. Shionozaki, R. Tanaka, H. Kitano, N. Iwamura, K. Makino, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (6), 506-511.
179. A. Takada, H. Fujiwara, K. Sugimoto, H. Ueda, H. Tokuyama, *Chem. Eur. J.* **2015**, 16400-16403.
180. T. T. T. Trang, A. A. Peshkov, J. Jacobs, L. Van Meervelt, V. A. Peshkov, E. V. Van der Eycken, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2882-2886.
181. Voir par exemple : (a) A. Kolb, W. Zuo, J. Siewert, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16366-16373; (b) A. V. R. Madduri, A. J. Minnaard, S. R. Harutyunyan, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1478-1480; (c) K.-H. Wu, D.-W. Chuang, C.-A. Chen, H.-M. Gau, *Chem. Commun.* **2008**, 2343-2345; (d) M. Hatano, T. Miyamoto, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4535-4538.
182. Y. Xia, Y. Xia, Z. Liu, Y. Zhang, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7711-7717.
183. Voir par exemple : P. C. Roosen, C. D. Vanderwal, *Org. Lett.* **2014**, 4368-4371.
184. F. J. Aranda, J. Villalain, *Biochimica et Biophysica Acta* **1997**, *1327* (2), 171-180.
185. L. Buratti, J. P. Allais, C. Geri, M. Barbier, *Ann. Sci.* **1990**, 47161-171.
186. C. Villari, A. Battisti, S. Chakeaborty, M. Michelozzi, P. Bonello, M. Faccoli, *Tree Physiol.* **2012**, *32* (7), 867-879.
187. (a) J. M. Colacino, W. J. Hornback, S. C. Mauldin, J. E. Munroe, J. C.-C. Tang, *PCT Int. Appl.* **1997**, *WO 9741849 A1 19971113*; (b) S. F. Savluchinske, B. Gigante, J. Carlos Roseiro, M. J. Marcelo-Curto, *J. Microbiol. Methods* **1999**, *35* (3), 201-206; (c) M. A. Gonzalez, J. Correa-Royero, L. Agudelo, A. Mesa, L. Betancur-Galvins, *Eur. J. Med. Chem* **2009**, *44* (6), 2468-2472 ; (d) Y.-M. Cui, Y. Eriko, Y. Otani, K. Ido, T. Yoshinaga, S. Takashi, T. Ohwada, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18* (24), 8642-8659; (e) W. Gu, S; Whang,

- Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 45 (10), 4692-4696; (f) S. F. H. Zaidi, S. Awale, S. K. Kalauni, Y. Tezuka, H. Esumi, S. Kadota, *Planta. Med.* **2006**, 72 (13), 1231-1234; (g) A. Cerri, M. Gobbin, M. Torri, P. Ferrari, M. Ferrandi, G. Bianchi, *PCT Int. Appl.* **2012**, WO 2012055894 A1 20120503 ; (h) W. Gu, C. Qiao, S.-F. Wang, Y. Hao, T.-T. Miao, *Bioorg. Chem. Lett.* **2014**, 24 (1), 328-331; (i) H.-W. Ai, Y.-X. Kang, Y. Cao, C.-J. Zheng, *Brit. J. Pharm. Res.* **2014**, 4 (5), 541-548 ; (j) W. Gu, C. Qiao, G. Zhang, S. Wang, *Faming Zhuanli Shenqing* **2014**, CN 103936654 A 20140723; (k) Y. Cui, X. Liu, H. Lin, *Faming Zhuanli Shenqing* **2015**, CN 105175278 A 20151223.
188. (a) C. Funk, R. Croteau, *Arch. Biochem. Biophys.* **1994**, 308 (1), 258-266 ; (b) R. E. LaFever, B. S. Vogel, R. Croteau, *Arch. Biochem. Biophys.* **1994**, 313 (1), 139-149.
189. Voir par exemple : (a) F. B. Gonzalez, M. B. Martin, A. F. Mateos, *Can. J. Chem.* **1988**, 66 (9), 2200-2203; (b) A. M. Lobo, S. Prabhakar, *J. Nat. Prod.* **1989**, 52 (1), 85-94 (c) M. Chu, M. Coates, *J. Org. Chem.* **1992**, 57 (17), 4590-4597 ; (d) Y.-I. Matsushita, K. Sugamoto, Y. Iwakiri, S. Yoshida, T. Chaen, T. Matsui, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51 (30), 3931-3934
190. Dans cette publication, l'auto-oxydation a été décrite comme une déshydrogénation des acides lévopimarique et palustrique en acide déhydroabiétique : A. Enoki, *Wood research: Bulletin of the Wood Research Institute Kyoto University* **1976**, 59/60, 49-57.
191. W. H. Schuller, R. V. Lawrence, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2563-2570.
192. Pour une revue, voir : M. M. S. Simoes, M. G. P. M. S. Neves, J. A. S. Cavaleiro, *New J. Chem.* **2006**, 1 (1), 1-12.
193. R. J. Rafferty, R. W. Hicklin, K. A. Maloof, P. J. Hergenrother, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53 (1), 220-224.
194. Z. A. M. Zielinski, D. A. Pratt, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 6932-6935.
195. La réaction en l'absence totale de lumière ne conduit à aucune transformation.
196. Le premier exemple a été publié en présence de NaOH et EtOH en utilisant le rose bengal comme photosensibilisateur: R. N. Moore, R. V. Lawrence, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81 458-460.
197. Voir les travaux de Hergenrother (note de bas de page 88) et les références incluses.
198. Cette transformation a également été étudiée *via* une auto-oxydation par la lumière du soleil : A. Enoki, K. Kitao, *Mokuzai Gakkaishi* **1975**, 21 (2), 101-106.
199. F. G. Cruz, M. D. Cerqueira, N. F. Roque, *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, 14 (3), 456-460.
200. H. Miyaji, K. Satoh, M. Kamigaito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55 (4), 1372-1376.
201. T. F. Sanderson, US 2750369 19560612 **1956**.

202. D. F. Zinkel, *Tappi* **1975**, *58* (2), 118-121.
203. Voir par exemple : a) V. A. Khan, V. I. Bol'shakova, E. N. Shmidt, Z. V. Dubovenko, V. A. Pentegova, *Khimiya Prirodnykh Soedinenii* **1983**, *1*, 110 ; (b) J. S. Mills, R. White, J. Laurence, *Chem. Geology* **1984**, *47* (1-2), 15-39.
204. Pour une revue sur la bioactivité des abiétanes aromatiques : M. A. Gonzalez, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32* (5), 684-704.
205. (a) J. W. ApSimon, S. F. Hall, *Can. J. Chem* **1978**, *56* (16), 2156-2162; (b) B. Papillaud, F. Tiffon, M. Tarran, B. Arreguy-San Miguel, B. Delmond, *Tetrahedron* **1985**, *41* (10), 1845-1857; (c) M. John, S. Rudolph, E. Haslinger, *Lieb. Annal. Chem.* **1991**, *9*, 885-92; (d) A. F. Luzzio, *Organic Reactions* (Hoboken, NJ, United States) **1998**, 53.
206. B. Esquivel, J. Cardenas, L. Rodriguez-Hahn, T. P. Ramamoorthy, *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 738-740.
207. N. V. Avdyukova, E. N. Shmidt, V. A. Pentegova, *Izvestiya Sibirskogo Otdeleniya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskikh Nauk* **1975**, *5*, 85-91.
208. (a) V. V. Grishko, A. V. Vorob'ev, I. B. Ivshina, E. N. Shmidt, L. Pokrovskii, M. S. Kuyukina, G. A. Tolstikov, *Khimiya v Interesakh Ustoichivogo Ravitiya* **2000**, *8* (5), 693-698; (b) A. V. Vorob'ev, V. Aleksei, V. V. Grishko, I. B. Ivshina, E. N. Schmidt, L. M. Pokrovskii, M. S. Kuyukina, G. A. Tolstikov, *Mendeleev Communications* **2001**, *2*, 72-73.
209. J. D. Arraez, B. M. Fraga, A. G. Gonzalez, J. G. Luis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, *2*, 207-211.
210. (a) L. C. Chang, L. L. Song, E. J. Park, L. Luyengi, K. J. Lee, N. R. Farnsworth, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63* (9), 1235-1238 ; (b) J. H. Cho, J. Y. Lee, S. S. Sim, W. K. Whang, C. J. Kim, *Pulm. Pharmacol. Ther.* **2010**, *23* (3), 190-199; (c) R. M. P. Gutierrez, E. G. Baez, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2011**, *13* (10), 934-941.
211. C.-I. Chang, W.-C. Chen, Y.-Y. Shao, G.-R. Yeh, N.-S. Yang, W. Chiang, Y.-H. Kuo, *Nat. Prod. Res.* **2008**, *22* (13), 1158-1162.
212. (a) E. Wenkert, R. W. J. Carney, C. Kaneko, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4440-4444; (b) G. Defaye, *Publ. Sci. Tech. Min. Air., Notes Tech.* **1969**, 78; (c) R. C. Cambie, R. A. Franich, *Aust. J. Chem.* **1971**, *24* (3), 571-582; (d) S. M. C. Monteiro, A. J. D. Armando, A. M. S. Silva, A. S. Cavaleiro, V. Felix, M. G. B. Drew, *New J. Chem.* **2001**, *25* (8), 1091-1097.
213. H.-J. Shang, D.-Y. Li, W.-J. Wang, Z.-L. Li, H.-M. Hua, *Nat. Prod. Res.* **2014**, *28* (1), 1-6.

214. E.-J. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, J. J. Guardia, M. Lachkar, A. Dahdouh, A. Lara, I. Messouri, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (15), 2577-2580.
215. M. Shen, S. Shang, D. Wang, J. Song, X. Rao, Z. Song, *Faming Zhuanli Shenqing* **2015**, CN 104592178 A 20150206.
216. W. Skuballa, H. Vorbrueggen, B. Raduechel, L. Bernd, O. Loge, P. Vischer, *Eur. Pat. Appl.* **1982**, EP 51558 A1 19820512.
217. C. J. Moddy, P. Shah, P. Knowles, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 12, 3249-3254.
218. N. A. Yakelis, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2001**, 3 (6), 957-960.
219. L. Crombie, S. H. Harper, *J. Chem. Soc.* **1952**, 869-875.
220. C. R. Holmquist, E. J. Roskamp, *J. Org. Chem.* **1989**, 54 (14), 3258-3260.
221. G. Eglinton, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1950**, 3650-3656.
222. A. Palani, J. Su, D. Xiao, X. Huang, A. U. Rao, X. Chen, H. Tang, J. Qin, Y. Huang, R. G. Aslanian, *PCT Int. Appl.* **2006**, WO2006124490 A2 20061123.
223. J.-J. Cao, F. Zhou, J. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49 (29), 4976-4980.
224. M. Rosillo, E. Arnáiz, D. Abdi, J. Blanco-Urgoiti, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3917.
225. D. V. Gribkov, K. C. Hultsch, F. Hampel *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (11), 3748-3759.
226. M. Egi, Y. Yamaguchi, N. Fujiwara, S. Akai, *Org. Lett.* **2008**, 10 (9), 1867-1870.
227. i.e. : E. Y. Schmidt, N. A. Cherimickina, I. A. Bidusenko, N. I. Protzuk, B. A. Trofimov, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4663-4670.
228. L-L. Zhang, W-Z. Zhang, X. Ren, X-Y. Tan, X-B. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3389-3392.
229. M. Picquet, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Comm.* **1998**, 20, 2249-2250.
230. T. Curtius, W. Klavehn, *J. Prakt. Chem.* **1926**, 112, 65-87.
231. Z. Wu, Y. Li, Y. Cai, J. Yuan, C. Yuan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 4903.
232. B. Zhou, X. Li, H. Feng, L. Yuanchao, *Tetrahedron* **2010**, 66, 5396.
233. N. Mason Joye, R. V. Lawrence, *J. Chem. Eng. Data* **1967**, 12 (2), 279-282.

ANNEXE 1 : STRATEGIE ALTERNATIVE

Annexe 1 : stratégie alternative

A. Métathèse croisée du 3-méthyl-1,3-pentadiène

Insister sur l'utilisation du 3-méthyl-1,3-pentadiène **240** nous a permis d'envisager des stratégies alternatives, basées sur le potentiel intéressant de ce réactif (Schéma 100). Pour des raisons de convergence, il serait judicieux d'insérer la fonction triène au préalable. Par exemple, le dérivé acylé **217** déjà synthétisé par la métathèse d'ényne pourrait également réagir avec le 3-méthyl-1,3-pentadiène **240** afin d'obtenir le triène **326** sans nécessité de revoir l'intégralité de la synthèse (voie 1).

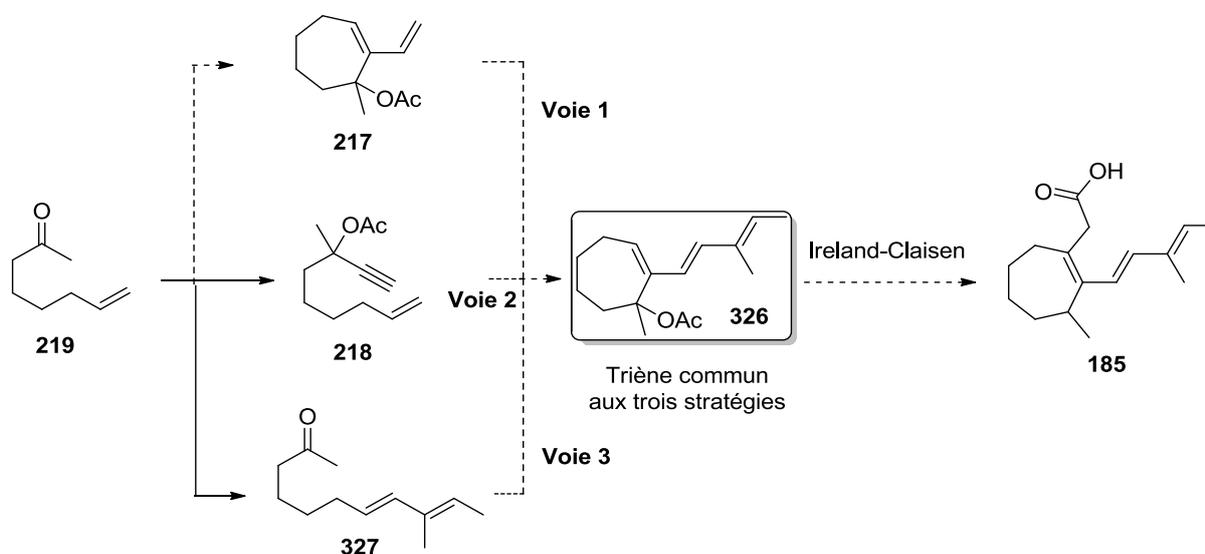
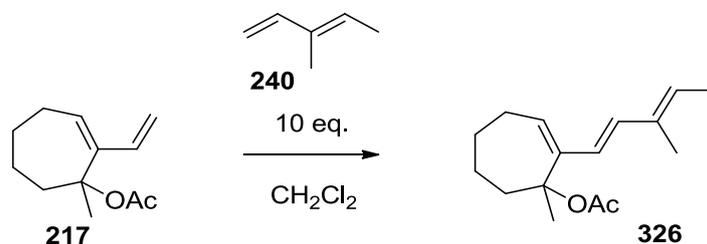


Schéma 100. Stratégies alternatives de couplage du 3-méthyl-1,3-pentadiène vers la fonction triène

Malgré l'instabilité possible de ce triène **326**, la réaction d'Ireland-Claisen devrait théoriquement fonctionner et donner ainsi l'accès à l'acide **185** de manière rapide. D'un autre côté, on pourrait imaginer des réactions tandem ou séquentielles de RCEYM-CM ou CM-RCEYM à partir de l'acétate linéaire **218** (voie 2). De plus, la cétone **219** pourrait subir une réaction de métathèse avec le 3-méthyl-1,3-pentadiène **240** pour donner le diène **327**, qui serait ensuite transformé en triène cyclique acylé **326** avec nos conditions de métathèse d'ényne cyclisante préalablement mises au point (voie 3). Etant déjà en possession du cycle acylé **217**, nos premières expériences ont suivi la voie 1 (Tableau 27). Le catalyseur **GII** a été privilégié ici, s'étant montré plus prometteur que son homologue **HGII** dans les expériences précédentes. Pour maximiser les chances de couplage, un large excès de 3-méthyl-1,3-pentadiène **240** (10 équivalents) a été employé. A température ambiante ainsi qu'à 40 °C, aucune réactivité n'est observée (entrée 1 et 2). En augmentant la température à 100 °C sous pression dans le micro-

onde, le substrat de départ est encore récupéré (entrée 3), la volatilité du 3-méthyl-1,3-pentadiène **240** pouvant expliquer cet échec. Enfin, le catalyseur **GI** à 40 °C ne s'est pas montré plus efficace (entrée 4).

Tableau 27. Essais de métathèse croisée avec le 3-méthyl-1,3-pentadiène **240** sur le substrat acylé **217**



Entrée	Catalyseur (10 mol%)	Conditions	Résultat
1	GII	t.a., 16h	-
2	GII	40 °C, 16h, tube scellé	-
3	GII	100 °C, 3x15 min, MW	-
4	GI	40 °C, 16h	-

- : pas de réaction, le produit de départ est récupéré.

En parallèle, les essais de réaction en tandem (voie 2, Schéma 101) n'ont également pas abouti, que ce soit avec le 3-méthyl-1,3-pentadiène **240** ou encore le vinylboronate **241**. Tous les réactifs à savoir l'acétate linéaire **218**, le partenaire de couplage en excès (10 équivalents) puis le catalyseur **SG** nécessaires à la cyclisation sont dissouts dans le toluène à température ambiante pendant 5 minutes. L'ensemble du mélange réactionnel est alors placé à 120 °C pendant 1h au micro-onde. Dans les deux cas, on récupère le diène cyclisé **217** sans réussir à prolonger la réactivité vers une métathèse croisée supplémentaire.

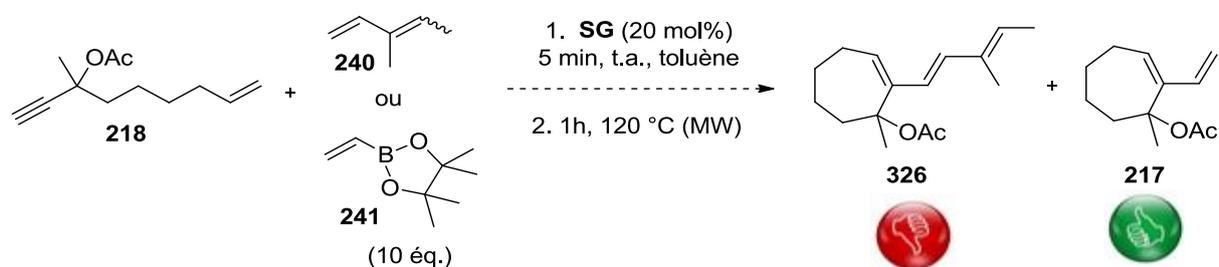
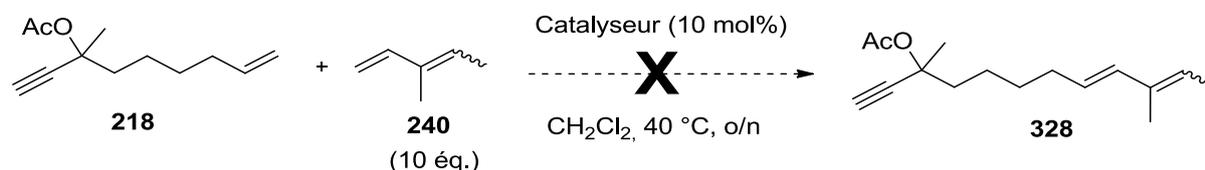


Schéma 101. Essais de métathèses en tandem sur le dérivé linéaire **218**

Suite à ces résultats, cette réaction a été testée de manière séquentielle en essayant la métathèse croisée sur l'ényne **218** (Tableau 28). Ici, la sélectivité est plus complexe puisque qu'il existe

une possibilité de compétition entre une métathèse d'ényne et la métathèse d'alcènes désirée. Les essais n'ont malheureusement pas fonctionné avec tous les catalyseurs testés (**GI**, **GII**, **HGII**, et **SG**, entrées 1 à 4). La procédure de Fürstner¹³⁴ utilisant le $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ s'est également montrée inefficace avec les catalyseurs **GII** et **SG** (entrées 5 et 6).

Tableau 28. Essais de métathèses croisées sur l'ényne acylée **218** avec le le 3-méthyl-1,3-pentadiène **240**

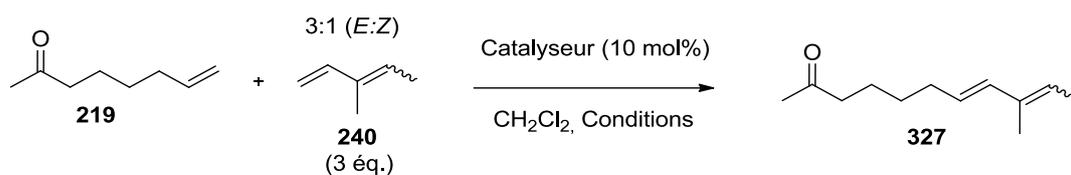


Entrée	Catalyseur (10 mol%)	Résultat
1	GI	-
2	GII	-
3	HGII	-
4	SG	-
5	GII , $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$	-
6	SG , $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$	-

- : pas de réaction, le produit de départ est récupéré

Enfin, les essais vers la voie 3 se sont montrés plus prometteurs puisque la réaction de métathèse croisée fonctionne sur la cétone **219** (Tableau 29). Que ce soit avec le catalyseur **GI**, **GII** ou **HGII**, le diène **327** est obtenu en 20, 48 et 30% de rendement, respectivement (entrées 1 à 3). Il est intéressant de noter ici que la nature du catalyseur semble influencer la réactivité du 3-méthyl-1,3-pentadiène **240** puisque les ratios *E/Z* de la double liaison terminale sont différents dans chaque cas. Alors que les catalyseurs comportant un carbène NHC (**GII** et **HGII**) semblent favoriser la réactivité du (*Z*)-3-méthyl-1,3-pentadiène (entrées 2 et 3), le catalyseur de **GI** conserve la stéréochimie relative du diène **327** avec un ratio *E/Z* de 3:2 pour la double liaison terminale, légèrement supérieur au ratio de départ (entrée 1). Le but principal de ces travaux étant de valider la stratégie pour accéder rapidement au triène **326**, quelques optimisations de cette réaction ont été tentées avec le catalyseur **GII** qui offre un rendement supérieur. En réalisant la même expérience mais à température ambiante, le rendement de diène **327** ainsi que le ratio *E/Z* de la double liaison terminale sont conservés (entrée 4). Changer de solvant pour le toluène diminue le rendement global de la réaction (36%, entrée 5).

Tableau 29. Métathèse croisée sur l'alcène 219 avec le 3-méthyl-1,3-pentadiène 240



Entrée	Catalyseur (10 mol%)	Conditions	Rendements 327 (ratios)
1	GI	CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 24h	20% (<i>E/Z</i> 3:2)
2	GII	CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 24h	48% (<i>E/Z</i> 9:15)
3	HGII	CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 24h	30% (<i>E/Z</i> 6:9)
4	GII	CH ₂ Cl ₂ , t.a., 16h	48% (<i>E/Z</i> 9:15)
5	GII	toluène, t.a., 16h	36% (<i>E/Z</i> 13:23)

Le diène **327** obtenu avec un rendement de 48% pour un ratio *E/Z* de 9:15 (entrées 2 et 4) réagit comme précédemment en présence d'acétylure de sodium pour former l'alcool tertiaire qui est neutralisé *in situ* par l'anhydride acétique (Schéma 102). L'acétate tertiaire **328** ainsi formé a pu être testé dans les conditions de métathèse d'ényne cyclisante préalablement optimisées, mais malheureusement sans possibilité d'isoler le triène **326**. Curieusement, la réaction a semblé fonctionner puisque le produit de départ est totalement consommé, mais la stabilité du produit formé semble être critique et empêche son isolement. Après plusieurs essais, le triène **326** n'a jamais pu être obtenu, remettant en question la validité des trois voies envisagées (Schéma 100) convergeant toutes vers ce dérivé instable.

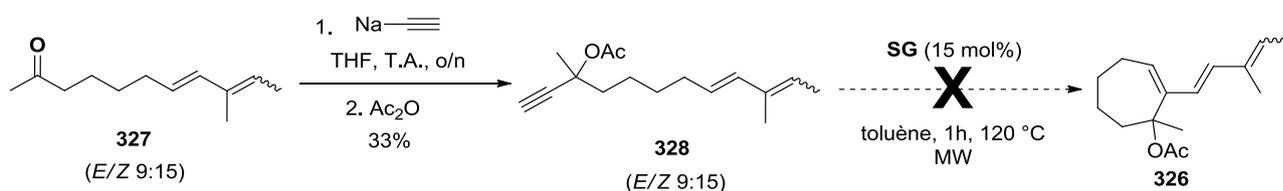


Schéma 102. Essais vers la synthèse du triène 326 par la voie

