



HAL
open science

Synthèse totale de la mallotojaponine C et bromofonctionnalisations de polyprénoïdes initiées par l'iode(III) hypervalent

Tatyana Grayfer

► **To cite this version:**

Tatyana Grayfer. Synthèse totale de la mallotojaponine C et bromofonctionnalisations de polyprénoïdes initiées par l'iode(III) hypervalent. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2017. Français. NNT : 2017SACLS349 . tel-01630351

HAL Id: tel-01630351

<https://theses.hal.science/tel-01630351>

Submitted on 7 Nov 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.

Synthèse totale de la mallotojaponine C et bromofonctionnalisations de polyprénoïdes initiées par l'iode(III) hypervalent

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Paris-Sud

École Doctorale n°571 : Sciences Chimiques :
Molécules, Matériaux, Instrumentation et Biosystèmes (2MIB)
Spécialité de doctorat : Chimie

Thèse présentée et soutenue à Gif-sur-Yvette, le 18/10/2017, par

Tatyana GRAYFER

Composition du Jury :

Cyrille KOUKLOVSKY Professeur, Université Paris-Sud	Président
Nicolas BLANCHARD Directeur de recherche, CNRS, Université de Strasbourg	Rapporteur
Isabelle GILLAIZEAU Professeur, Université d'Orléans	Rapporteur
Mélanie ÉTHEVE-QUELQUEJEU Professeur, Université Paris Descartes	Examinatrice
Kevin CARIOU Chargé de recherche, CNRS, ICSN	Directeur de thèse
Joëlle DUBOIS Directrice de recherche, CNRS, ICSN	Directrice de thèse

We live only to discover beauty. All else is a form of waiting.
Kahlil Gibran, *Sand and Foam*

I don't even know what I was running for — I guess I just felt like it.
Jerome D. Salinger, *The Catcher in the Rye*

Remerciements

Maintenant que ma thèse arrive à sa fin, j'aimerais remercier toutes les merveilleuses personnes dont j'ai eu la chance d'être entourée pendant ces trois ans.

Je remercie tout d'abord le Pr Max Malacria, l'ancien directeur de l'ICSN, de m'avoir permis d'intégrer le laboratoire. Je remercie également sa successeuse, le Dr Angela Marinetti, de m'avoir permis de réaliser cette thèse dans de bonnes conditions.

Je souhaiterais ensuite remercier tous mes encadrants, Kevin, Joëlle et Robert, qui ont conçu ce projet inter-équipe et qui m'ont donné la chance de pouvoir y contribuer.

Je suis très reconnaissante à Joëlle, ma co-directrice de thèse, qui m'a appris tant de choses à l'interface chimie-biologie et qui a toujours été de bon conseil lorsque j'avais des problèmes. Merci de votre gentillesse et de votre soutien, ainsi que de la confiance que vous m'avez accordée tout au long de cette thèse.

Je tiens également à remercier Robert qui m'a accueillie au sein de son équipe. Merci pour tout le savoir que vous m'avez apporté, tant au niveau scientifique qu'humain (notamment pour toutes les histoires et les vidéos rigolotes, ça fait bien tomber le niveau de stress !). Vous avez su créer une ambiance amicale et motivante dans l'équipe, et c'était un vrai plaisir d'y travailler.

Enfin, je voudrais tout particulièrement remercier Kevin, mon co-directeur de thèse. Quelle que soit la langue, je pense que je n'arriverai jamais à exprimer à quel point je te suis reconnaissante pour tout ce que tu m'as appris ! Merci pour ta disponibilité et ta bonne humeur, pour ton soutien (et patience) à tous les moments difficiles, pour tes conseils, tes corrections, et aussi pour la liberté que tu me laissais pour la réalisation de ce projet. Merci aussi pour toute la musique bizarre et pour tous les mots inutiles que tu m'as fait découvrir (j'attends toujours le jour où je pourrais utiliser le mot « akène » dans une conversation^^), pour les mini-concerts de guitare acoustique, pour toutes les séances du jeu de lettres (même si tu pourrais perdre un peu plus souvent...) et aussi d'avoir appris l'alphabet cyrillique, je suis sûre que ça te servira un jour !

J'aimerais ensuite remercier les membres de mon jury de thèse. Je suis très reconnaissante envers le Dr Nicolas Blanchard et le Pr Isabelle Gillaizeau d'avoir accepté d'examiner ce travail en tant que rapporteurs. Je remercie vivement les Prs Cyrille Kouklovsky et Mélanie Éthève-Quellejeu d'avoir pris le temps de juger ce manuscrit en tant qu'examineurs.

Je suis très reconnaissante à nos collaborateurs du Muséum National d'Histoire Naturelle : le Pr Philippe Grellier et Elisabeth Mouray qui ont effectué la plupart des tests biologiques et le Dr Didier Buisson qui m'a appris énormément de choses sur les bioconversions.

Je souhaite ensuite remercier toutes les personnes de l'ICSN qui ont contribué à ce projet, en particulier le Dr Nicolas Elie qui a effectué une grande partie d'analyses de mes composés par HRMS et le Dr Pascal Retailleau qui a effectué les analyses par diffraction des rayons X.

Je passe maintenant à tous les membres des équipes 46 et 48. Tout d'abord, merci à Laure, c'était vraiment chouette d'être deux doctorantes dans l'équipe ! Merci pour tout ce qu'on a rigolé ensemble pendant les pauses gâteau (ta tarte au citron valait bien un an d'attente !) et de partager mon mécontentement par rapport aux mecs qui partent en Angleterre, et bon courage pour les deux ans qui te restent ! Kamsana, tu vas me manquer, avec qui d'autre je vais parler de films d'horreur et du shopping et puis apprendre des mots indispensables tels que risoni ?? Enfin, je voudrais remercier Sylviane. Même si on n'a pas passé beaucoup de temps ensemble, c'était toujours un plaisir de te parler !

Je voudrais également remercier tous les anciens de mes deux équipes, en commençant par Eugénie, tu es vraiment quelqu'un de formidable ! Merci pour tous les gâteaux, les lasagnes et les crêpes, pour tes petites surprises trop mignonnes pour Pâques et pour Noël, pour ta bonne humeur communicative et pour toutes les histoires pas du tout gênantes que tu nous racontais, on en est sorties plus décomplexées... Je remercie aussi Mohamed, on a bien rigolé ensemble ! Merci pour toutes nos discussions sur la recherche et sur la vie en général, c'était vraiment super de travailler avec toi. Je voudrais aussi dire merci à Akila, mon inimitable voisine du labo, pour ta franchise et ta bonne humeur, on s'est bien marrés les six mois que tu es restée parmi nous. Je remercie également Nadia, mon autre voisine. C'est toujours plus sympa de bosser à côté de quelqu'un qui danse de la zumba en faisant ses manips ! Je dis un grand merci à Sandrine qui était toujours là pour nous motiver à sortir ou pour donner un conseil de shopping, ça me manque tes taquinages subtiles... Je voudrais aussi remercier Marion qui m'avait tant aidé quand je venais juste d'arriver à l'institut, c'est rare de rencontrer quelqu'un avec tant de gentillesse, on a passé de super moments ensemble ! Un grand obrigado à Laura qui par sa présence nous a donné un petit goût du soleil brésilien, et bien sûr un énorme merci à Raphaël, les six mois que tu as passés au labo c'était bien trop court. J'en connais pas d'autres qui aient toujours la banane comme toi ;) Enfin, un grand merci à Vida, ton sens de l'humour et tempérament non-tempéré rendaient nos discussions inoubliables !

Je vais maintenant remercier toutes les personnes externes à mes deux équipes, en commençant par Rémy (même si au final tu n'es plus tellement externe !). Je n'en reviens toujours pas de la chance qu'on a eue d'avoir été pris dans le même labo et je ne sais pas comment j'aurais fait si tu n'étais pas là. Merci d'avoir toujours été à mes côtés pour me soutenir, pour me passer de la musique ou des petits gâteaux, et aussi pour les journées de rédaction qu'on a passées côte-à-côte, ça a fait des merveilles à mon efficacité... Спасибо!

Merci à tous les membres de mon CEI, merci à Val, à chaque fois qu'on s'est parlé c'était un plein de bonne humeur ! Et puis merci de m'avoir appris plein de petites astuces de chimie et aussi que le reggae c'est plutôt cool. Je suis sûre qu'un jour on arrivera à reproduire le dialogue « Kak dila ? Kharacho » sans indices ! Je remercie aussi Romain pour toutes les pauses clope sur notre balcon, pour tout ce qu'on s'est marrés, pour toutes les conversations sur l'avenir, l'univers (ou le multivers...) et puis de m'avoir fait découvrir Malcolm qui a égayé ma troisième année de thèse, et de m'avoir permis de t'arroser de café, c'était une chouette expérience ! Merci à Laurent, tu étais

irremplaçable quand il s'agissait de finir un gâteau... Je remercie également Charlotte, les trajets RER entre Gif et Massy étaient beaucoup moins pénibles quand on discutait ! Merci à Roxane, même si on ne s'était pas beaucoup parlées avant la dernière année, c'était toujours sympa de discuter avec toi, je te souhaite plein de courage pour poursuivre tes rêves ! Enfin, merci à Lucie, Margaux et Tiphaine, j'ai beaucoup apprécié les moments qu'on a passés ensemble.

Je voudrais ensuite remercier Guillaume pour ton unique façon de me faire peur et puis pour le cadeau dont je ne me souviens pas... En vrai c'était quand même vachement sympa quand tu passais dans mon labo, tu arrives toujours à me faire rire ! Je remercie Eddy qui est arrivé au bon moment pour diluer un peu notre équipe de filles... Merci à Gus avec ton énergie et tes sourires inépuisables, et à nos supers informaticiens, Guillaume et David, qui, même en s'écroulant sous le boulot, arrivent toujours à trouver un petit moment pour t'aider à sauver ton ordi.

Enfin, je remercie tous les autres gens à l'institut avec qui j'ai pu échanger durant ma thèse, votre bonne humeur malgré toutes les difficultés contribue énormément à la bonne ambiance qui persiste à l'ICSN.

Mes remerciements vont maintenant à mes amis externes à l'institut. Моя Аня, мой самый любимый муж, спасибо тебе, что всегда была рядом, что выслушивала все мои жалобы и отпаивала меня вибришем, в общем ты сама всё знаешь! Merci à Nico pour les séances de la bonne musique française et pour tes blagues un peu douteuses... Je remercie aussi Lucie pour toutes nos soirées-détente, ainsi que Vincent, Rania, Timour, Charles, Claire, Aurore, Niki et Vangelis, и я бы хотела сказать спасибо моим русским друзьям, Викуле, Лёше, Лене, Василисе, Сане, Люде, Пече и Алине, хоть мы и нечасто видимся, я знаю, что всегда могу на вас положиться!

Je voudrais remercier Maxence (pour qui cette thèse était sans doute des fois plus dure que pour moi...). Merci d'avoir toujours été là pour moi, de te réjouir quand ça allait bien et de me reconforter quand ça n'allait pas, de m'avoir nourrie de gâteaux et de promesses que ça allait bien se passer (et de fait tu avais presque toujours raison !) Je ne sais vraiment pas comment j'aurais fait sans toi !

Je remercie également mes belles familles pour leur soutien constant au cours de ces trois années.

Наконец, я бы хотела сказать самое большое и важное спасибо моей семье. Спасибо моим родителям за то, что вы всегда и во всём меня поддерживали, начиная с моего отъезда во Францию и заканчивая аспирантурой, и спасибо Кате и Егору за поддержку, за все наши дискуссии и за прекрасные путешествия, и Кабачку за то, что Кабачок неисчерпаемый источник позитива! Большое спасибо бабе Майе, деду Пете и бабе Гале и всей нашей большой семье.

Table des matières

TABLE DES MATIERES	1
ABRÉVIATIONS	7
INTRODUCTION	13
1. LE PALUDISME : UNE BATAILLE EN COURS	19
1.1. Introduction	19
1.2. Le cycle de vie de <i>Plasmodium</i>	21
1.3. L'arsenal chimique dans la lutte contre le paludisme	23
1.3.1. Les antipaludéens actuellement sur le marché	23
1.3.2. Le développement de nouveaux antipaludéens.....	28
1.3.2.1. Approche par conception rationnelle	30
1.3.2.2. Criblage sur cibles moléculaires.....	33
1.3.2.3. Criblage cellulaire	34
1.4. Les mallotojaponines et les bromophycolides : nouvelles structures, nouvel espoir ?	38
1.4.1. Les mallotojaponines	39
1.4.2. Les bromophycolides	41
1.5. Conclusion	44
2. MALLOTOJAPONINES B ET C : SYNTHÈSE TOTALE, ACTIVITÉ ANTIPARASITAIRE, ÉTUDES DES RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITÉ	47
2.1. État de l'art	47
2.1.1. Famille des méthylène-bis(phloroglucinols).....	47
2.1.2. Approches synthétiques des polyphénols dimériques.....	49
2.2. Synthèse totale de la mallotojaponine C	55
2.2.1. Analyse rétrosynthétique de la mallotojaponine C.....	55
2.2.2. Stratégie I : dimérisation au préalable.....	57
2.2.3. Stratégie II : prénylation au préalable	61
2.2.3.1. Stratégie IIa : avec groupement protecteur.....	61
2.2.3.2. Stratégie IIb : sans groupement protecteur	65
2.2.4. Conclusion.....	71

2.3.	Synthèse des analogues de la mallotojaponine C	73
2.3.1.	Modifications ciblées	73
2.3.2.	Variations des groupements R ₂ et R ₄	74
2.3.2.1.	Synthèse des monomères.....	74
2.3.2.2.	Synthèse des dimères.....	77
2.3.2.3.	Optimisation de la synthèse des dimères	80
2.3.3.	Variations des groupements R ₁ et R ₃	82
2.4.	Évaluation biologique des composés synthétisés	83
2.4.1.	Les cibles.....	83
2.4.1.1.	Trypanosomiase africaine : une maladie négligée	83
2.4.1.2.	Protéine farnésyltransférase : une cible potentielle	87
2.4.2.	Analyse des résultats	88
2.4.2.1.	Confirmation de l'activité des produits naturels.....	88
2.4.2.2.	Étude de relations structure-activité.....	89
2.4.2.3.	Récapitulatif des résultats des tests	94
2.6.	Conclusion	96
3.	BROMOFONCTIONNALISATIONS DE POLYPRENOÏDES INITIÉES PAR L'IODE(III) HYPERVALENT	99
3.1.	Bromophycolide A : état de l'art	99
3.1.1.	Approche synthétique du Dr I. Krauss <i>et al.</i>	99
3.1.2.	Bromocarbocyclisations de polyprénoïdes	102
3.2.	Les réactifs d'iode hypervalent : des oxydants pas comme les autres	106
3.2.1.	Définition et structure des composés hypervalents	106
3.2.2.	Les composés d'iode hypervalent : généralités.....	107
3.2.3.	La réactivité des composés d'iode(III) hypervalent.....	109
3.2.3.1.	Échange de ligands et élimination réductrice	110
3.2.3.2.	Bromations initiés par l'iode(III) hypervalent	111
3.2.4.	Conclusion.....	116
3.3.	Bromofonctionnalisations de polyprénoïdes initiées par l'iode(III) hypervalent 117	
3.3.1.	Synthèse des produits de départ	117
3.3.1.1.	Produits de départ possédant un groupement électroattracteur	117
3.3.1.2.	Produits de départ arylés	118
3.3.2.	Optimisation des bromofonctionnalisations	122
3.3.2.1.	Transformations d'alcools terpéniques et de leurs acétates.....	123

3.3.2.1.1.	Oxybromations	123
3.3.2.1.2.	Tentatives de cyclisation : dibromations	124
3.3.2.2.	Transformations de l'homogéranylebenzène	131
3.3.2.2.1.	Essais de cyclisation dans l'acétonitrile : acyloxybromations	131
3.3.2.2.2.	Essais de cyclisation dans des nitroalcanes : bromocyclisations	134
3.3.2.2.3.	Autres essais de bromocyclisation	139
3.3.2.3.	Conclusion.....	141
3.3.3.	Étendue des nouvelles réactions	144
3.3.3.1.	Dibromations	144
3.3.3.2.	Trifluoroacétoxybromations.....	145
3.3.3.3.	Bromocyclisations	147
3.3.3.3.1.	Bromocyclisations de dérivés d'homogéranyle	148
3.3.3.3.2.	Bromocyclisations de dérivés de géranyle	152
3.4.	Conclusion	156
 CONCLUSION ET PERSPECTIVES		159
 4. EXPERIMENTAL SECTION.....		165
4.1.	Materials and methods.....	165
4.2.	Biological evaluation	165
4.3.	Compounds from chapter 2.....	167
4.3.1.	General procedures	167
4.3.2.	Procedures and analytical data	168
4.3.2.1.	Phloroacetophenone monomeric derivatives	168
4.3.2.2.	Phloroacetophenone dimeric derivatives	189
4.4.	Compounds from chapter 3.....	202
4.4.1.	General procedures	202
4.4.2.	Procedures and analytical data	204
4.4.2.1.	Substrates for bromofunctionalizations.....	204
4.4.2.2.	Transformations of terpene alcohols and of their acetates	221
4.4.2.3.	Transformations of homogéranylebenzène 137	227
4.4.2.4.	Dibromination products	231
4.4.2.5.	Trifluoroacetoxy-bromination products	240
4.4.2.6.	Bromocyclization products.....	247
 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....		273

Abréviations

Abréviations

Ac	Acétyle
ACT	Thérapie combinée à base d'artémisinine
Alk	Alkyle
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Ar	Aryle
aq.	Aqueux
APPI	<i>Atmospheric pressure ionization</i>
atm.	Atmosphère
BDSB	Bromopentachloroantimonate de bromodiéthylsulfonium
BINOL	1,1'-Bi-2-naphtol
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
Bu	Butyle
cat.	Catalytique
Cbz	Carboxybenzyle
cf.	Confer
CI₅₀	Concentration inhibitrice médiane
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
cpdr	Comptant le produit de départ récupéré
CRET	Hexachloroantimonate de 1,4,5,8-diméthano-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-9,10-diméthoxyanthracénium
DBDMH	1,3-Dibromo-5,5-diméthylhydantoïne
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM	Dichlorométhane
DEAD	Azodicarboxylate de diéthyle
DEPT	<i>Distortionless Enhanced Polarization Transfer</i>
DHP	Dihydropyrane
DIAD	Azodicarboxylate de diisopropyle
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DL₅₀	Dose létale médiane
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Diméthylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide

DMP	Periodinane de Dess-Martin
DMSO	Diméthylsulfoxyde
e⁻	Électron
ee	Excès énantiomérique
équiv.	Équivalents
ESI	<i>Electrospray ionization</i>
Et	Éthyle
FabI	Gène codant pour l'énoyl-[<i>acyl-carrier-protein</i>] réductase
FPIFA	[Bis(trifluoroacétoxy)iodo]pentafluorobenzène
FTase	Protéine farnésyltransférase
Ger	Géranyle, 3,7-diméthyl-2,6-octadiène-1-yle
GSK	GlaxoSmithKline
h	Heure
HBI	1-Hydroxy-1,2-benziodoxolin-3-one
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HMBC	<i>Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy</i>
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
HRMS	Spectrométrie de Masse Haute Résolution
HSQC	<i>Heteronuclear single quantum coherence spectroscopy</i>
<i>i</i>-Bu	Isobutyle
<i>i</i>-Pr	Isopropyle
IR	Infrarouge
j	Jours
L	Ligand
<i>m</i>	<i>Méta</i>
M	Mol/L
<i>m</i>CPBA	Acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
Me	Méthyle
min	Minute
MMV	<i>Medicines for Malaria Venture</i>
MNBA	Anhydride 2-méthyl-6-nitrobenzoïque
MOM	Méthoxyméthyle
Ms	Méthanesulfonyle
MTBE	Méthyl <i>tert</i> -butyl éther
n	Nombre

NBP	<i>N</i> -bromophthalimide
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
<i>n</i>-BuLi	<i>n</i> -butyllithium
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
Ns	4-nitrobenzènesulfonyle
Nu	Nucléophile
<i>o</i>	<i>Ortho</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
<i>p</i>	<i>Para</i>
<i>P. falciparum</i> ou <i>P. f.</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
<i>P. ovale</i>	<i>Plasmodium ovale</i>
<i>P. malariae</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
<i>P. knowlesi</i>	<i>Plasmodium knowlesi</i>
<i>P. cynomolgi</i>	<i>Plasmodium cynomolgi</i>
PE	Éther de pétrole
<i>Pf</i>DHODH	Dihydroorotate déshydrogénase de <i>Plasmodium falciparum</i>
Ph	Phényle
PIDA	(Diacétoxyiodo)benzène
PIFA	Bis[(trifluoroacétoxy)iodo]benzène
Piv	Pivaloyl, triméthylacétyle
PMHS	Polymethylhydrosiloxane
PPTS	<i>p</i> -Toluènesulfonate de pyridinium
Pr	Propyle
Pre	Prényle, 3-méthyl-but-2-ène-1-yle
Py	Pyridine
quant.	Quantitatif
r.d.	Ratio diastéréomérique
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
rr	Ratio régioisomérique
RT	<i>Room temperature</i>
S_N1	Substitution nucléophile d'ordre 1
S_N2	Substitution nucléophile d'ordre 2
T	Température

<i>t</i> _{1/2}	Temps de demi-vie
TA ou t.a.	Température ambiante
<i>T. b. brucei</i> ou <i>T. b. b.</i>	<i>Trypanosoma brucei brucei</i>
<i>T. b. gambiense</i>	<i>Trypanosoma brucei gambiense</i>
<i>T. b. rhodesiense</i>	<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>
<i>t</i>-Bu	<i>tert</i> -Butyle
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBCO	2,4,4,6-Tétrabromo-2,5-cyclohexadiénone
TBDMS ou TBS	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyle
TEA	Triéthylamine
TEABr	Bromure de tétraéthylammonium
TES	Triéthylsilyle
Tf	Trifluorométhylsulfonate
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahydropyrane
TM	Tamis moléculaires
TMS	Triméthylsilyle
Tol	Tolyle
TPPBr	Bromure de triphénylphosponium
Ts	4-toluènesulfonyle
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
Z	Carboxybenzyle

Introduction

Introduction

Le paludisme est une maladie subtropicale causée par des parasites protozoaires du genre *Plasmodium*, transmis par des moustiques. En 2015, 212 millions de cas de paludisme ont été enregistrés et des centaines de milliers de personnes en sont mortes. La lutte contre le paludisme passe, d'un côté, par des mesures préventives visant à limiter l'épidémie, et de l'autre côté, par des traitements médicamenteux. Malgré l'abondance de ces derniers sur le marché, leur efficacité a tendance à baisser avec le temps suite à l'émergence de résistances chez les parasites. Très récemment, les premiers signes de résistances à l'artémisinine et à ses dérivés ont été décrits alors que cette famille de composés – connus pour leur efficacité unique – était la seule à en être encore exempte. L'impact de la découverte de l'artémisinine sur la société avait été reconnu en 2015 par l'attribution du Prix Nobel de physiologie ou médecine à son auteure le Dr Youyou Tu.

Les généralités sur le paludisme ainsi que l'état actuel de l'arsenal antipaludique sont traités en détail dans le premier chapitre de ce manuscrit.

L'artémisinine, extraite d'une plante dont les vertus médicinales étaient connues en Chine depuis plus de 2000 ans, est un exemple particulièrement frappant de l'importance des produits naturels comme sources d'inspiration pour le développement de médicaments, et c'est dans cette perspective que s'inscrit ce projet de thèse.

Cherchant à découvrir de nouveaux candidats pour le traitement du paludisme, nous nous sommes intéressés à deux familles de produits naturels isolés récemment et possédant des propriétés antipaludiques : les mallotojaponines et les bromophycolides (Figure 1). Les premières sont des dimères de phloroglucinols isolés de *Mallotus oppositifolius*, une euphorbe de Madagascar. Les seconds sont des macrocycles terpéniques polybromés isolés de *Callophycus serratus*, une algue rouge des îles Fidji. Les structures chimiques de ces molécules, originales au sein de l'arsenal thérapeutique actuel ou en développement, permettent d'espérer que leur activité biologique ne sera pas affectée par des résistances déjà existantes.

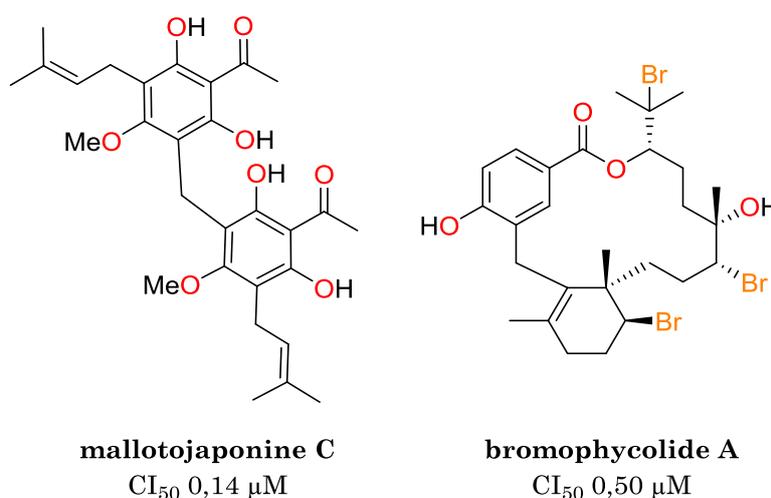


Figure 1. Structures de la mallotojaponine C et du bromophycolide A. Concentrations inhibitrices médianes contre *Plasmodium falciparum*

Ce travail de thèse est constitué de deux parties : la synthèse des mallotojaponines et le développement d'approches synthétiques aux principales fonctionnalités des bromophycolides, qui sont décrites dans les deuxième et troisième chapitres de ce manuscrit, respectivement.

Notre premier objectif était d'effectuer une synthèse totale du représentant le plus actif de la famille des mallotojaponines, la mallotojaponine C, qui n'avait alors jamais été synthétisée. Après une brève présentation de la famille des méthylène-bis(phloroglucinols) naturels proches structurellement de la mallotojaponine C dans la section 2.1, les différentes voies d'accès au pont méthylène entre deux noyaux phloroglucinols seront exposées dans la section 2.2. La description de nos résultats en ce qui concerne la synthèse totale de la mallotojaponine C, l'obtention de nouveaux analogues et leur évaluation biologique constitue l'essentiel du deuxième chapitre (sections 2.3, 2.4, 2.5, respectivement).

En ce qui concerne le bromophycolide A, aucune synthèse totale de ce composé n'a été décrite à ce jour. La difficulté majeure pour accéder à son squelette consiste en l'introduction sélective des trois atomes de brome sur une chaîne terpénique. Dans la section 3.1, nous allons présenter des précédents de telles bromations décrits dans la littérature.

Dans le cadre de cette thèse, nous voulions développer une approche synthétique originale et efficace pour accéder à ces motifs structuraux terpéniques bromés, en vue d'une application potentielle à la synthèse du bromophycolide A. Pour ce faire, nous nous sommes proposé de nous servir des réactifs d'iode(III) hypervalent en tant qu'oxydants pour générer des espèces bromonium réactives à partir de bromures. La réaction de ces espèces réactives avec un terpène simple mènerait à la formation d'un bromonium ponté qui, en fonction de la présence ou de l'absence d'un nucléophile externe dans le milieu réactionnel, peut évoluer vers des produits linéaires ou cycliques (Schéma 1). Les deux motifs sont présents dans la structure du bromophycolide A. Les généralités sur les réactifs d'iode hypervalent ainsi que sur leur utilisation pour les bromations seront détaillées dans la section 3.2.

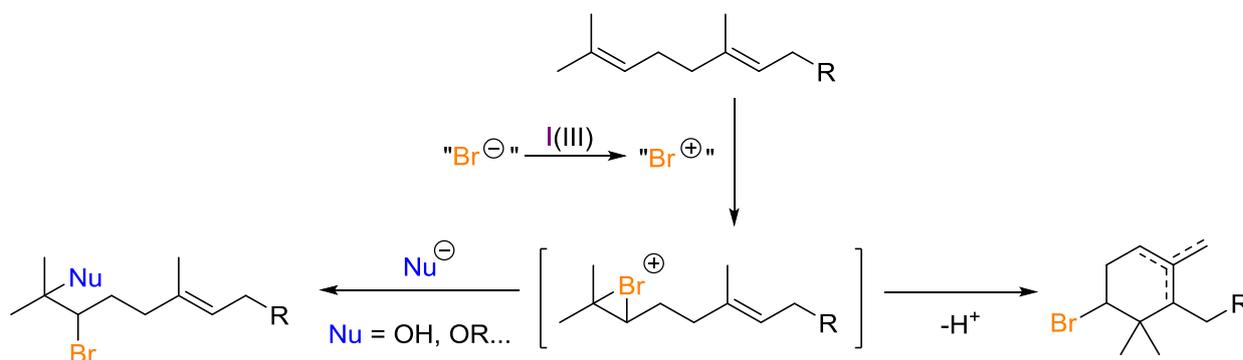


Schéma 1. Proposition de bromo-fonctionnalisations de polyprénoïdes initiées par l'iode(III) hypervalent

Notre objectif était donc d'optimiser les deux types de réactions en faisant varier les conditions réactionnelles mais en conservant toujours le concept d'inversion de polarité

(*umpolung*) de bromures par l'iode hypervalent. Cette optimisation ainsi que le champ d'application de nouvelles réactions seront présentés dans la section 3.3.

Le paludisme : une bataille en cours

1. Le paludisme : une bataille en cours

1.1. Introduction

Le paludisme est une maladie infectieuse parasitaire particulièrement répandue en Afrique, en Amérique du Sud et en Asie (Figure 2), l'Afrique représentant 90% des cas mondiaux. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 212 millions de cas de paludisme ont été enregistrés en 2015.¹ L'une des caractéristiques les plus frappantes de cette maladie est le fait qu'elle soit particulièrement dangereuse pour les femmes enceintes et pour les enfants. En 2015, sur 429 000 décès dus au paludisme plus de 70% furent des enfants âgés de moins de 5 ans.²

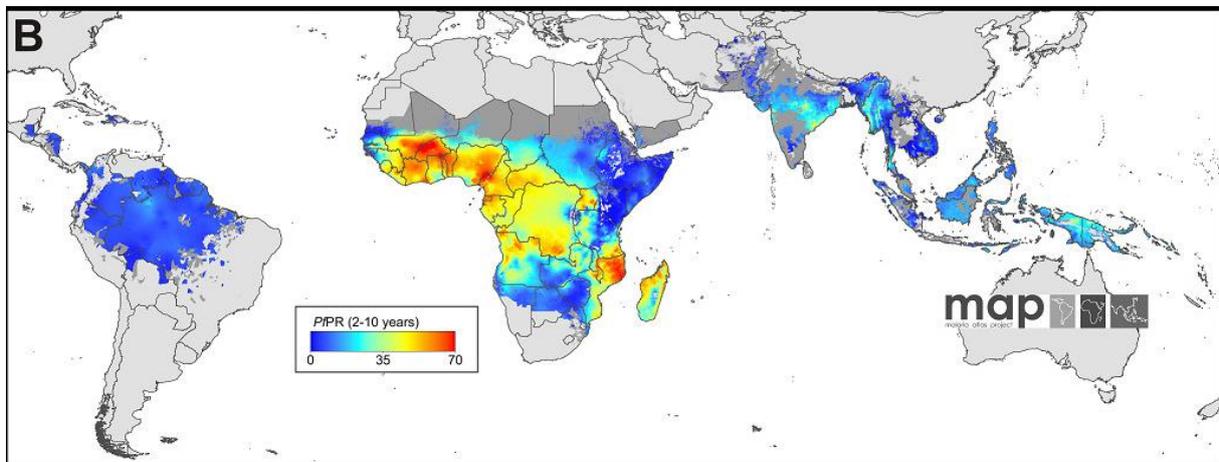


Figure 2. Distribution géographique du paludisme dû à *Plasmodium falciparum* en 2010³

Le paludisme est causé par les parasites du genre *Plasmodium*. Ces parasites sont transportés par les femelles des moustiques anophèles et transmis par piqûre. Ce mode de transmission est une des raisons pour lesquelles la propagation du paludisme est aussi difficile à contrôler. Il existe plus de 150 espèces de *Plasmodium*, dont seulement cinq sont capables d'infecter l'homme dans les conditions naturelles⁴ :

- *Plasmodium falciparum* : la variante la plus dangereuse et la plus répandue, responsable de 80% des nouveaux cas de paludisme et de 90% des décès.⁵ Les autres espèces sont habituellement moins virulentes ;
- *Plasmodium vivax* : la deuxième variante en termes d'abondance, la plus répandue en Asie du Sud-Est et en Amérique latine. Cette espèce est capable de rester sous forme « dormante » dans le foie et de provoquer des rechutes ;

¹ Paludisme : Aide-mémoire N°94, 2017, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/>.

² Top 10 causes of death, 2017, http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/.

³ Gething, P. W.; Patil, A. P.; Smith, D. L.; Guerra, C. A.; Elyazar, I. R.; Johnston, G. L. *et al.* *Malar. J.* 2011, 10, 378.

⁴ Singh, B.; Daneshvar, C. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013, 26, 165.

⁵ Arévalo-Herrera, M.; Lopez-Perez, M.; Medina, L.; Moreno, A.; Gutierrez, J. B.; Herrera, S. *Malar. J.* 2015, 14, 154.

- *Plasmodium ovale* : représente un pourcentage faible d'infections, peut également causer des rechutes ;
- *Plasmodium malariae* : l'espèce la moins dangereuse, provoquant des accès paludiques bénins ;
- *Plasmodium knowlesi* : souvent confondue avec *P. malariae*, cette forme endémique à l'Asie du Sud-Est est rarement fatale.

En 2014, le premier exemple d'infection humaine naturelle par une sixième espèce de *Plasmodium*, *P. cynomolgi*, a été décrit.⁶

Comme pour toute maladie, les deux facettes de la lutte contre le paludisme sont la prévention et le traitement.

Parmi les méthodes préventives, la plus importante reste l'utilisation des insecticides qui permet d'éliminer les moustiques avant qu'ils ne transmettent le parasite à l'homme. En effet, selon une étude récente,⁷ si l'incidence du paludisme en Afrique a baissé de 40% entre 2000 et 2015, c'est largement grâce aux moustiquaires imprégnées d'insecticides et à la pulvérisation d'insecticides à l'intérieur des habitations (contribution estimée à 73–88%).

La recherche d'un vaccin antipaludique reste l'un des plus grands défis dans la lutte contre le paludisme. En juillet 2015, le vaccin RTS,S/AS01 (distribué sous la marque Mosquirix) a reçu un avis favorable de l'Agence européenne des médicaments (EMA) à la suite de la phase III de l'étude clinique menée auprès de 15 459 enfants dans sept pays d'Afrique subsaharienne.^{8,9} C'est un résultat remarquable car Mosquirix est non seulement le premier vaccin antipaludique mais également le premier vaccin autorisé contre une maladie parasitaire. Néanmoins, son efficacité reste modérée et l'OMS considère que même à terme il ne pourra pas remplacer les méthodes existantes.¹



Figure 3. Mosquirix, le premier vaccin antipaludique¹⁰

Enfin, il existe de nombreux médicaments antipaludiques qui agissent contre le parasite dans l'homme. Bien que leur contribution à la baisse de l'incidence du paludisme soit

⁶ Ta, T. H.; Hisam, S.; Lanza, M.; Jiram, A. I.; Ismail, N.; Rubio, J. M. *Malar. J.* **2014**, *13*, 68.

⁷ Bhatt, S.; Weiss, D. J.; Cameron, E.; Bisanzio, D.; Mappin, B.; Dalrymple, U. *et al. Nature* **2015**, *526*, 207.

⁸ RTS,S Clinical Trials Partnership, *The Lancet*, **2015**, *386*, 31.

⁹ Développement du vaccin antipaludique, **2016**, <http://www.who.int/malaria/areas/vaccine/fr/>.

¹⁰ <http://www.knoe.com/home/headlines/Worlds-first-Malaria-vaccine-318591051.html>.

plus faible que celle des insecticides, les antipaludéens représentent un moyen de lutte indispensable pour les cas de paludisme qui subsistent (cf. chapitre 1.3.1). De nombreux antipaludiques sont également utilisés d'une manière préventive.

Malgré les méthodes de prévention et de traitement énumérées ci-dessus, l'élimination et, à terme, l'éradication du paludisme au niveau mondial restent des défis extrêmement complexes, et ce pour de nombreuses raisons. Pour n'en citer que quelques-unes :

- la capacité de mutation de *Plasmodium* est très élevée, menant rapidement aux résistances qui affectent aussi bien l'activité des insecticides que celle des médicaments. Des résistances sont déjà apparues à tous les traitements disponibles sur le marché ;
- les parasites possèdent un cycle de vie très complexe, ce qui rend le développement d'un médicament universel difficile ;
- il n'existe pas de vaccin antipaludique suffisamment efficace ;
- les pays où le paludisme cause le plus de ravages ne sont pour la plupart pas suffisamment équipés pour suivre toutes les recommandations de l'OMS et pour effectuer une veille efficace.

Dans ce contexte, la recherche de nouvelles armes permettant de lutter contre le paludisme conserve toute sa pertinence.

Dans ce manuscrit nous nous sommes intéressés plus particulièrement à la recherche de nouveaux médicaments antipaludiques. Afin de mieux comprendre cette problématique, il est nécessaire d'avoir une notion du cycle de vie de *Plasmodium*.

1.2. Le cycle de vie de *Plasmodium*

Les parasites du genre *Plasmodium* se développent entre deux hôtes : l'homme et l'anophèle (Figure 4). On distingue globalement quatre phases de vie chez ces parasites, les trois premières ayant lieu dans l'homme et la quatrième dans l'anophèle.¹¹

1. *Phase hépatique.* Après une piqûre, le parasite (forme dite *sporozoïte*) circule dans le sang entre 30 min et 3 h avant de pénétrer dans les hépatocytes, les cellules du foie.¹² Une fois à l'intérieur, il commence à se multiplier, formant un corps polynucléaire dit *schizonte*. Après 2–10 jours (en fonction de l'espèce), les schizontes éclatent, libérant des *mérozoïtes* qui sont transférés dans le sang. Un autre scénario est possible dans le cas de *P. vivax* et *P. ovale*, où les parasites peuvent rester dans le foie sous forme « dormante » nommée *hypnozoïte* pendant plusieurs années avant de se réactiver, causant des récidives après la guérison apparente.
2. *Phase sanguine.* Les mérozoïtes relâchés dans le sang envahissent les globules rouges. La prolifération rapide mène de nouveau à la formation des schizontes polynucléaires (Figure 5). Il est estimé que le nombre de mérozoïtes ainsi formés est multiplié par 16 à 32 au cours de 48 h.¹² La membrane érythrocytaire est ensuite détruite et les mérozoïtes ainsi libérés peuvent infecter de nouveaux globules rouges.

¹¹ Biamonte, M. A.; Wanner, J.; Le Roch, K. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2829.

¹² Cowman, A. F.; Healer, J.; Marapana, D.; Marsh, K. *Cell* **2016**, *167*, 610.

C'est à ce stade-là que les premiers symptômes de la maladie commencent à apparaître : fièvres, maux de tête, nausées... Néanmoins, ces symptômes ne sont pas spécifiques au paludisme.

3. *Phase sanguine sexuée.* Jusque-là, la reproduction des parasites était asexuée. Après une succession de cycles décrits ci-dessus, démarrent des cycles érythrocytaires dits

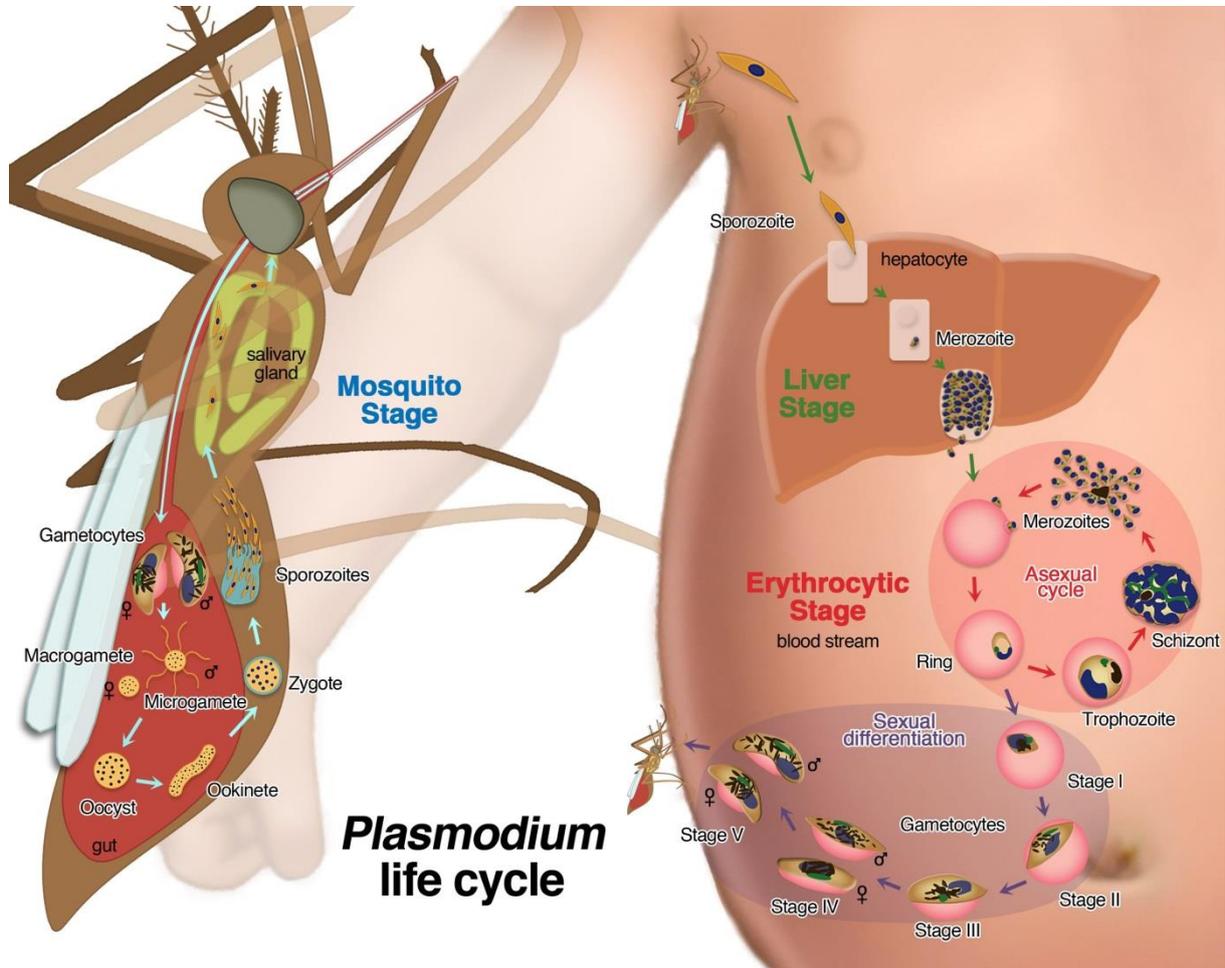


Figure 4. Le cycle de vie de *Plasmodium* : développement dans le moustique, transmission, phases hépatique et sanguine chez l'homme¹¹

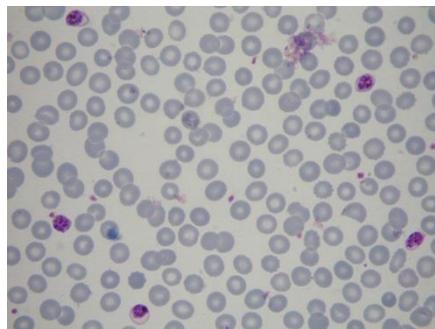


Figure 5. Globules rouges (cercles violets pâles) infectés par *P. falciparum* avec une densité élevée de schizontes (tâches violettes)¹³

¹³ Case Report: Clinically uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria with high schizontaemia, **2008**, <http://www.shoklo-unit.com/about/photo-gallery/microscopy/p-falciparum/case-report>.

gamogoniques préparant les formes sexuées de *Plasmodium* qui ne comportent que la moitié des chromosomes. Leur développement dans le cas de *P. falciparum* dure 11 jours et résulte en la formation des *gamétocytes* mâles et femelles qui peuvent infecter des anophèles. Si la personne infectée n'est pas piquée, les gamétocytes disparaissent au bout de 20 jours.

4. *Cycle sporogonique chez l'anophèle.* Ingérés par le moustique, les gamétocytes mâles et femelles fusionnent pour former, après une série de transformations, un *zigote*. Ce dernier va se diviser pour former des sporozoïtes qui, ayant migré jusqu'aux glandes salivaires, pourront être transmis à l'homme après une piqûre. La durée de ce cycle dépend de la température extérieure et varie entre 10 et 40 jours.

Chacune de ces phases doit être considérée lors du développement des traitements antipaludiques. Les médicaments ciblant la phase hépatique sont importants pour la prévention tandis que ceux ciblant la phase sanguine permettent de contrôler les symptômes et de réduire les taux de mortalité. Une autre catégorie de traitements ciblant la phase sporogonique dans l'anophèle permet de prévenir la transmission du paludisme. Enfin, dans le cas de *P. vivax* et *P. ovale* il est important de cibler la forme dormante de *Plasmodium*, les hypnozoïtes, afin d'éviter la rechute après le traitement.¹¹

1.3. L'arsenal chimique dans la lutte contre le paludisme

1.3.1. Les antipaludéens actuellement sur le marché

Il existe actuellement plus de 30 médicaments pour la prévention et le traitement du paludisme.¹⁴ Ces médicaments comportent soit des composés purs, soit des mélanges de composés (thérapies combinées).

Dans ce chapitre nous n'allons considérer que les antipaludéens actuels les plus importants en suivant l'ordre chronologique de leur apparition dans la mesure du possible.

La quinine et les aminoquinolines

La quinine (1, Figure 6) est l'un des antipaludéens utilisés en Europe depuis le plus longtemps. Bien avant que ce principe actif soit mis en évidence, les écorces de quinquina, un arbuste originaire d'Amérique du Sud et riche en quinine, étaient utilisées pour traiter le paludisme. Après son isolement en 1820, il est devenu le premier composé chimique pur à être utilisé pour traiter une maladie infectieuse.¹⁵

La quinine agit sur la forme sanguine de *Plasmodium*. Il est supposé qu'elle intervient dans le processus de digestion de l'hémoglobine par le parasite. En effet, une fois dans le globule rouge, le parasite digère l'hémoglobine afin de récupérer des acides aminés. Cela mène à la libération des molécules d'hème qui sont autoxydées pour former des molécules d'hématine. Ces dernières sont hautement toxiques pour le parasite et sont

¹⁴ Medications for Malaria, 2017, https://www.drugs.com/condition/malaria.html?page_number=2.

¹⁵ Achan, J.; Talisuna, A. O.; Erhart, A.; Yeka, A.; Tibenderana, J. K.; Baliraine, F. N. *et al.* *Malar. J.* 2011, 10, 144.

alors stockées sous une forme dimérique cristalline appelée *hémozoïne* qui, elle, n'est pas toxique. L'implication exacte de la quinine dans ce processus n'a pas été élucidée.¹⁵ En plus de ce mécanisme, il a été démontré que la quinine possède une activité gamétocytocide.

La quinine peut entraîner des effets secondaires considérables, des nausées et maux de tête jusqu'à la perte de vue, la perte d'ouïe, l'hypotension, l'hypoglycémie, etc. Son utilisation devient donc de moins en moins fréquente depuis les années 1940 grâce au développement des médicaments plus efficaces et moins toxiques, tels que la chloroquine (2). De plus, l'activité de la quinine est affectée par des résistances depuis les années 1910.¹⁵

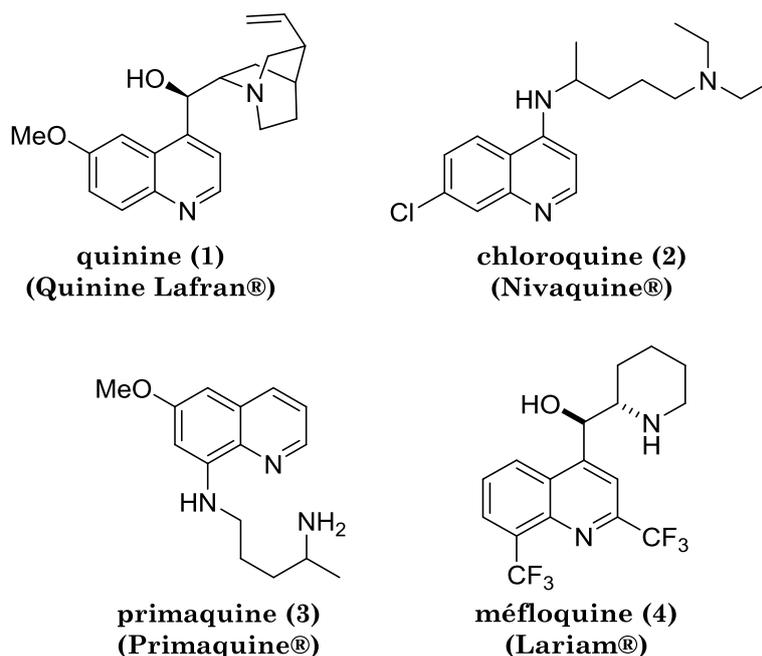


Figure 6. Aminosquinolines à activité antipaludique, naturel (1) et synthétiques (2–4)

La chloroquine (2, Figure 6), le premier antipaludique synthétique, a été mise sur le marché en 1949. Résultant d'une modification de la structure de la quinine, elle intervient également au cours de la digestion de l'hémoglobine. Après avoir pénétré dans le globule rouge contaminé, la chloroquine rentre dans la vacuole digestive du parasite. Cette dernière étant acide, la chloroquine se protone et ne peut donc plus s'échapper. Elle forme ensuite un complexe avec l'hème, empêchant ainsi sa cristallisation. Ce complexe, comme l'hématine libre, est hautement toxique pour le parasite.¹⁶

Malheureusement, depuis les années 1960 des résistances à la chloroquine se sont répandues partout dans le monde, en partie à la suite des campagnes massives de distribution des antipaludéens. Les mutations dans les parasites mènent à l'efflux de la chloroquine de la vacuole digestive et la concentration en complexe chloroquine-hème devient trop faible pour tuer le parasite.¹¹ Ce traitement reste néanmoins employé dans les zones non-affectées par les résistances.

¹⁶ Foley, M.; Tilley, L. *Int. J. Parasitol.* **1997**, *27*, 231.

La primaquine (**3**, Figure 6), un dérivé 8-aminoquinolinique, a également été introduite dans les années 1940.¹⁷ Elle possède une activité gamétocytocide et reste actuellement le seul médicament sur le marché actif contre la forme hépatique dormante de *P. vivax* et *P. ovale*, les hypnozoïtes (cf. section 1.2). La primaquine est oxydée en quinone *in vivo* ; ce métabolite inhibe la chaîne respiratoire mitochondriale, arrêtant ainsi le métabolisme du parasite.

Malheureusement, la primaquine entraîne des effets secondaires considérables. Elle cause, notamment, une anémie hémolytique chez les patients avec un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase qui représentent ~10% de la population mondiale. Pour différentes raisons,¹⁸ il est difficile d'estimer le taux de résistance de *Plasmodium* à la primaquine ; néanmoins, il est supposé que les premières résistances ne sont apparues que dans les années 1990.

La méfloquine (**4**, Figure 6) a été mise sur le marché en 1985.¹⁹ À l'heure actuelle, elle reste le seul antipaludique individuel capable de tuer le parasite en une dose.¹¹ Elle est également utilisée à des fins préventives grâce à son temps de demi-vie élevé dans le sang (2 à 4 semaines). Son mécanisme d'action est supposé être similaire à celui de la chloroquine, la seule différence étant la lipophilie plus importante de la méfloquine qui augmente son affinité pour les globules rouges et qui est responsable d'un transport spécifique de la méfloquine au sein du parasite.¹⁷ Malgré son efficacité contre les souches résistantes à la chloroquine, son utilisation est limitée par sa toxicité (elle provoque, notamment, des troubles neuropsychiatriques). Des résistances sont également rapportées depuis les années 1970.

Combinaison sulfadoxine-pyriméthamine

La pyriméthamine (**5**) est utilisée pour traiter le paludisme depuis les années 1950.²⁰ Elle inhibe la synthèse des acides nucléiques dans le parasite, empêchant sa reproduction. Afin de limiter la propagation des résistances à ce principe actif et d'augmenter son efficacité, il n'est plus utilisé seul. En effet, depuis 1967 il est vendu en combinaison avec la sulfadoxine (**6**), un médicament qui agit également sur la synthèse des acides nucléiques et possède un temps de demi-vie bien plus important. Les deux molécules agissent alors d'une manière synergique. La combinaison **5/6** est utilisée pour le traitement aussi bien que pour la prévention du paludisme.

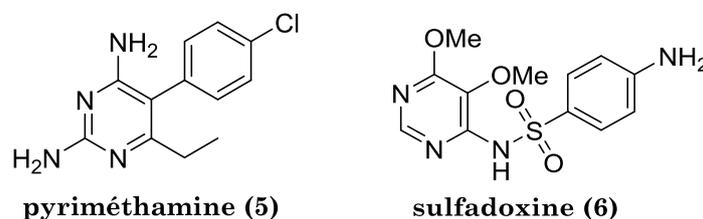


Figure 7. Combinaison sulfadoxine-pyriméthamine

¹⁷ Foley, M.; Tilley, L. *Pharmacol. Ther.* **1998**, *79*, 55.

¹⁸ Fernando, D.; Rodrigo, C.; Rajapakse, S. *Malar. J.* **2011**, *10*, 351.

¹⁹ Kimura, M.; Tanabe, M.; Ogata, Y.; Wataya, Y. *Japanese Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **1996**, *24*, 171.

²⁰ Abdul-Ghani, R.; Farag, H. F.; Allam, A. F. *Acta Trop.* **2013**, *125*, 163.

Malgré diverses précautions, des résistances à ce traitement sont apparues très vite, l'année même de sa mise sur le marché.²⁰ La combinaison sulfadoxine-pyriméthamine (vendue sous le nom Fanisdar®) demeure à ce jour la seule combinaison de produits efficace en une seule dose.¹¹

L'artémisinine et ses dérivés

La découverte de l'artémisinine, le médicament le plus efficace et le plus utilisé de nos jours, résulte d'un effort incroyable des chercheurs chinois à la suite d'une initiative lancée par l'armée chinoise en 1964, pendant la guerre du Viêt Nam.²¹ Le Dr Youyou Tu, une jeune chercheuse en tête du projet de recherche de nouveaux antipaludiques, fut l'une des premières à avoir adopté l'approche de criblage bioguidé pour la recherche de nouveaux principes actifs (cf. section 1.3.2.3). Après avoir créé un catalogue des herbes traditionnellement utilisées dans les campagnes chinoises pour traiter le paludisme, son groupe a méthodiquement analysé les extraits de ces plantes avant de retrouver une activité exceptionnelle d'un extrait de *Artemisia annua*. Un an plus tard, malgré des conditions de travail très difficiles dues à la Révolution culturelle chinoise, l'artémisinine (7, Figure 8) – le principe actif de cet extrait – a été isolée et caractérisée. Les essais cliniques accélérés notamment par l'initiative des chercheurs qui étaient prêts à tester la toxicité du produit sur eux-mêmes²¹ ont permis la mise sur le marché rapide de l'artémisinine, de ses dérivés et de leurs combinaisons avec d'autres antipaludéens (à partir de 1986). La découverte de l'artémisinine par le groupe du Dr Youyou Tu a été récompensée par un Prix Nobel de physiologie ou médecine en 2015.

L'artémisinine est une lactone sesquiterpénique dont une particularité structurale est la présence d'un pont peroxyde. Les études de relations structure-activité ont mené au développement des dérivés de l'artémisinine dont l'activité dépasse celle du composé parent : la dihydroartémisinine (8), l'artéméther (9) et l'artesunate (10, Figure 8).

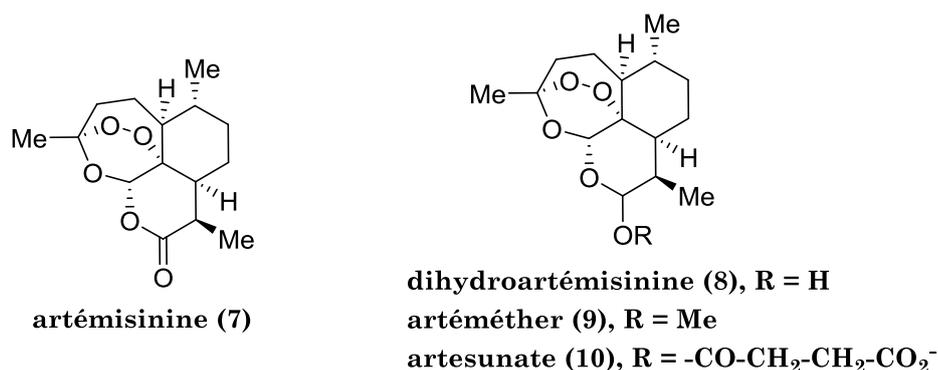


Figure 8. L'artémisinine et ses dérivés synthétiques

Malgré des efforts considérables visant la compréhension du mécanisme d'action de l'artémisinine, celui-ci n'a pas encore été élucidé complètement. Toutefois, le rôle crucial du pont peroxyde est largement reconnu. La coupure de la liaison O–O réalisée par l'hème et/ou des ions Fe²⁺ libres mènerait à la formation des espèces oxygénées réactives (radicaux et/ou superoxydes) qui détruisent plusieurs enzymes du parasite, entraînant

²¹ Tu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10210.

sa dégradation.^{22,23} L'artémisinine est également capable de former des liaisons covalentes avec l'hématine, empêchant sa cristallisation.²³

Les composés **7–10** ont pour avantage d'agir rapidement sur toutes les formes intraérythrocytaires de *Plasmodium*. En revanche, ils sont éliminés assez vite ($t_{1/2} \sim 1$ h chez l'humain).¹¹ C'est pour cette raison qu'ils sont habituellement utilisés en combinaison avec des médicaments moins efficaces mais possédant un temps de demi-vie plus important, ce qui leur permet d'éliminer des parasites résiduels (Figure 9). Qui plus est, l'utilisation des combinaisons des principes actifs pourrait empêcher la propagation des résistances. Ces combinaisons avec des dérivés de l'artémisinine sont appelées des ACT (de l'anglais « *Artemisinin-based combination therapies* »). Les ACT disponibles sur le marché sont les suivantes : dihydroartémisinine-pipéraquline (**8** et **11**, Duo-Cotecxin® et Artekin®), artéméter-luméfandrène (**9** et **12**, Coartem® et Riamet®), artésunate-amodiaquine (**10** et **13**, Coarsucam™), artésunate-méfloquine (**10** et **4**, Artequin®), artésunate-sulfadoxine-pyriméthamine (**10**, **6** et **5**, Amalar Plus), artésunate-pyronaridène (**10** et **14**, Pyramax®).

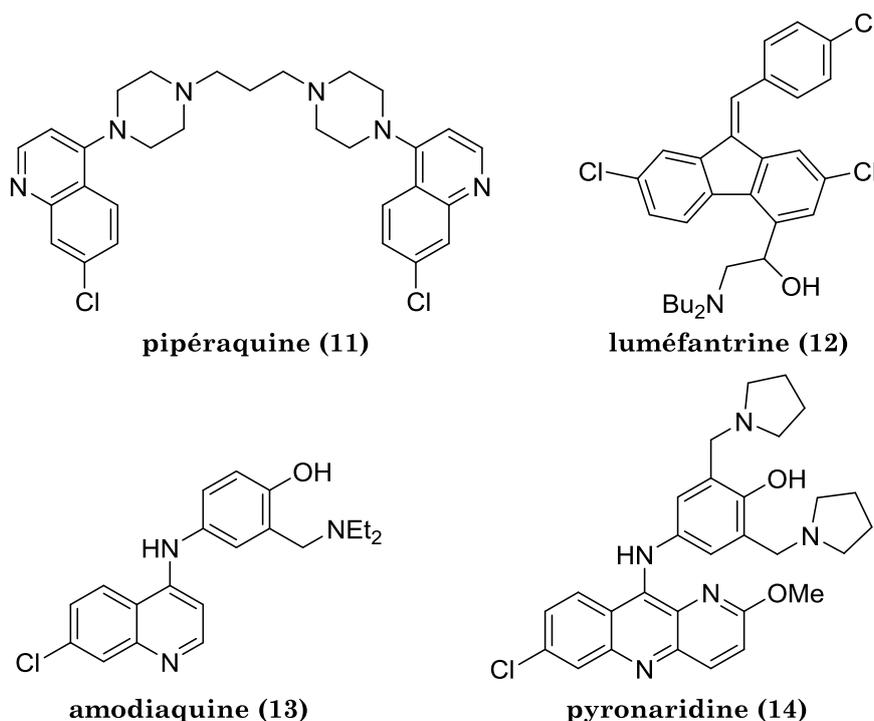


Figure 9. Médicaments-partenaires dans les ACT

Le développement de ces médicaments a apporté un réel bénéfice dans le traitement du paludisme dans le monde piégé par les résistances aux médicaments classiques (quinolines, sulfadoxine/pyriméthamine, etc.). Néanmoins, l'artémisinine et ses dérivés n'ont pas échappé au problème de résistance. Leur émergence a commencé vers 2001 en Asie du Sud-Est et leur propagation ne cesse de croître.²⁴ Très récemment, les premières

²² Cravo, P.; Napolitano, H.; Culleton, R. *Acta Trop.* **2015**, *148*, 1.

²³ Meunier, B.; Robert, A. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1444.

²⁴ Status report on artemisinin resistance, **2014**,

http://www.who.int/malaria/publications/atoz/status_rep_artemisinin_resistance_jan2014.pdf.

apparitions de résistances en Afrique ont été décrites.²⁵ Bien que les sites précis de mutations dans *Plasmodium* menant à l'apparition des résistances ne soient pas encore complètement élucidés, il est supposé que ces mutations permettent au parasite de ralentir son métabolisme le temps que les artémisinines soient dégradées et d'échapper ainsi à leur action.²⁶

Le développement des médicaments antipaludiques reste donc un problème d'actualité.

L'émergence des résistances aux différents médicaments décrits dans ce chapitre est représentée schématiquement dans la Figure 10. On peut remarquer que la vitesse d'apparition des résistances est inversement proportionnelle à la complexité du mécanisme d'action de l'antipaludique en question.²⁷

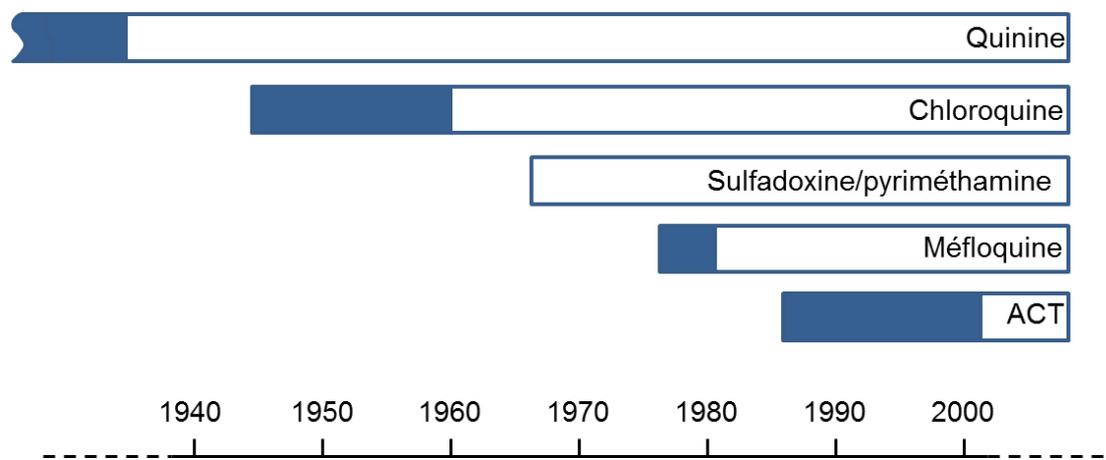


Figure 10. Émergence des résistances aux principaux antipaludéens.²⁷ Les portions bleues correspondent à l'efficacité maximale d'une molécule, les portions blanches représentent l'apparition des résistances

1.3.2. Le développement de nouveaux antipaludéens

Malgré le besoin urgent du développement de nouveaux antipaludiques, le taux de découverte de nouveaux traitements est en baisse depuis les années 1980.²⁸ En effet, aucune nouvelle classe d'antipaludiques n'a été mise sur le marché depuis 1996. Ceci résulte en partie d'un désintéressement des industries pharmaceutiques, découragées par les réglementations de plus en plus strictes et le retour sur investissement minime. Des établissements avec de nouveaux modes de fonctionnement, notamment des partenariats entre des organismes privés et publics tels que le *Medicines for Malaria Venture* (MMV) fondé en 1999, devraient prendre le relais.²⁹ Il existe également des fondations finançant des projets de recherche de nouveaux antipaludéens. À titre

²⁵ Muwanguzi, J.; Henriques, G.; Sawa, P.; Bousema, T.; Sutherland, C. J.; Beshir, K. B. *Malar. J.* **2016**, *15*, 36.

²⁶ Flannery, E. L.; Chatterjee, A. K.; Winzeler, E. A. *Nature reviews. Microbiology* **2013**, *11*, 849.

²⁷ Eklund, E. H.; Fidock, D. A. *Int. J. Parasitol.* **2008**, *38*, 743.

²⁸ Guiguemde, W. A.; Shelat, Anang A.; Garcia-Bustos, Jose F.; Diagana, T. T.; Gamo, F.-J.; Guy, R. K. *Chem. Biol.* **2012**, *19*, 116.

²⁹ Lezaun, J.; Montgomery, C. M. *Science, Technology & Human Values* **2015**, *40*, 3.

d'exemple, la Fondation de Bill et Melinda Gates s'implique activement dans les programmes visant l'éradication du paludisme depuis 2007.

Un antipaludéen idéal est difficile à concevoir. Il devrait répondre à de nombreux critères :

- contourner le problème de résistances ;
- agir rapidement sur le parasite ;
- rester suffisamment longtemps dans le sang afin d'éliminer les parasites résiduels ;
- ne pas présenter de risque pour les femmes enceintes et les enfants ;
- être efficace en une seule dose car de nombreux patients ne suivent pas les traitements sur plusieurs jours ;
- être efficace contre toutes les espèces de *Plasmodium* qui infectent l'homme ;
- cibler les phases hépatique, érythrocytaire et sporogonique de l'infection afin de combattre les symptômes, d'éviter les rechutes et de bloquer l'étape de transmission (cf. section 1.2).

Le développement d'un tel médicament présente donc un véritable défi. L'utilisation des combinaisons de plusieurs principes actifs (comme les ACT), dont de nouveaux à développer, reste l'option la plus prometteuse.

Il existe deux approches générales dans la recherche de nouveaux antipaludiques : l'approche par conception rationnelle et le criblage. Les criblages sont réalisés soit sur des cellules entières, soit sur des cibles moléculaires individuelles.²⁶ De nombreux projets antipaludéens sont développés grâce à l'application de ces méthodes. Fin 2016, 33 projets étaient en phase de tests précliniques et cliniques, et encore 11 projets avaient reçu une validation (Figure 11).³⁰

Il faut noter qu'à ce jour parmi les nouveaux traitements approuvés aucun ne présente de nouveaux principes actifs. En effet, il s'agit soit de nouvelles combinaisons, soit de nouvelles formulations des médicaments déjà sur le marché.

Parmi les 33 projets en phase de tests (pré)cliniques, seulement quelques exemples représentatifs de chaque approche seront présentés dans ce manuscrit.

³⁰ Global Portfolio of Antimalarial Medicines, 2016, <https://www.mmv.org/research-development/mmv-supported-projects>.

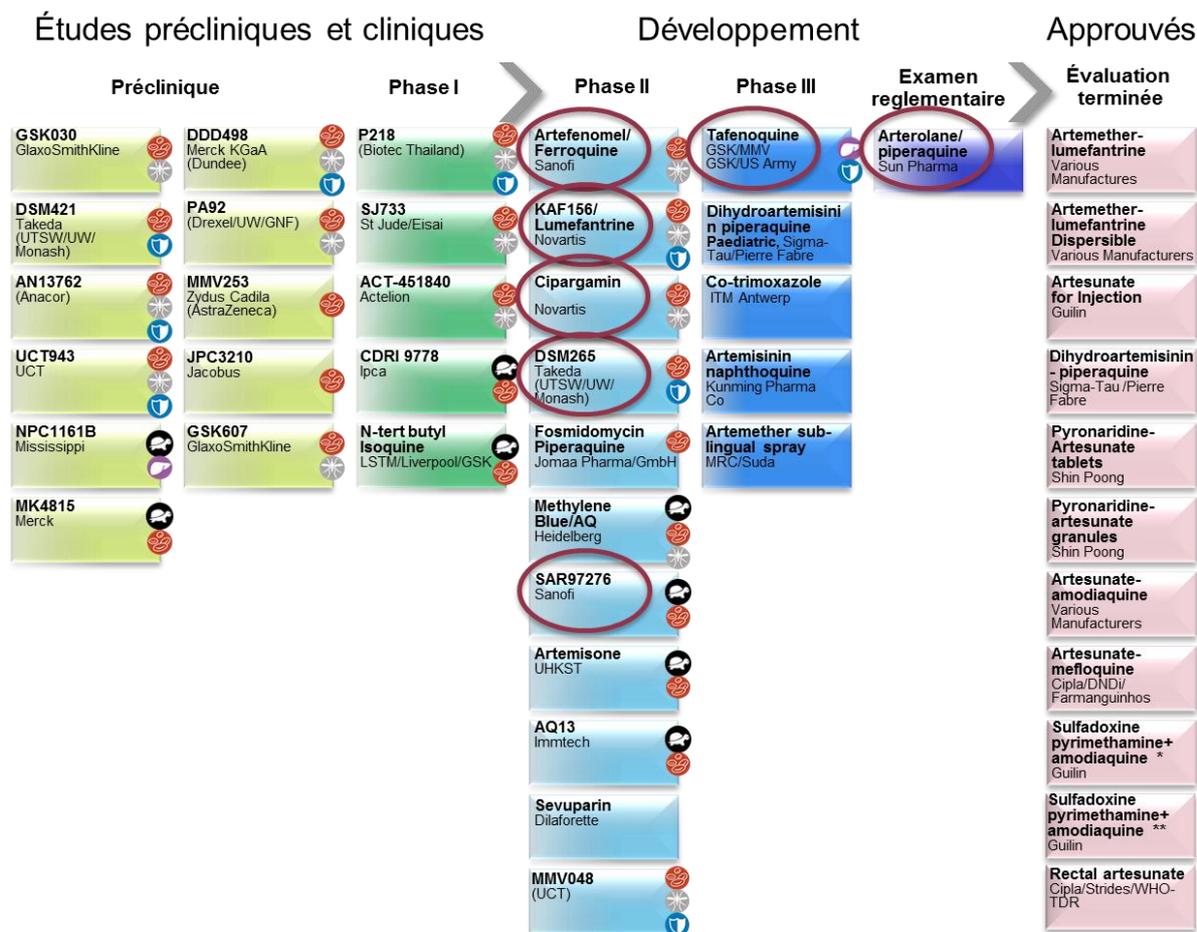


Figure 11. Projets antipaludiques en cours de développement.³⁰ 🟡 : activité sur la phase sanguine asexuée ; 🟢 : prévention de la rechute ; 🟣 : baisse de la transmission ; 🟤 : prévention chimique ; 🟦 : pas de mise à jour depuis 2 ans. Les projets entourés seront traités dans ce manuscrit

1.3.2.1. Approche par conception rationnelle

Dans cette approche synthétique, les médicaments antipaludiques connus constituent le point de départ. Leur structure est modifiée dans le but d'accéder à des dérivés plus puissants tout en diminuant les effets secondaires qu'ils peuvent entraîner.

Un inconvénient intrinsèque de cette approche est l'absence de médicament « parfait » sur le marché actif contre toutes les formes du parasite. Tous les points de départ contiennent donc par défaut de nombreuses failles.²⁶ Néanmoins, la conception rationnelle reste une approche très fructueuse qui a mené à la découverte de nombreux produits aux propriétés améliorées.

Les ozonides : l'artérolane et l'artéfénomel

Les ozonides constituent l'un des meilleurs exemples de réussite de l'approche chimique. Ils résultent d'une volonté d'améliorer les propriétés des artémisinines tout en contournant le problème de résistance. En effet, comme il a été démontré dans le chapitre 1.3.1, l'effet thérapeutique de cette famille de composés repose sur la présence d'un pont endopéroxyde dans leur structure. Cependant, l'efficacité des artémisinines est

limitée par leur faible durée de vie. Pour résoudre ce problème, des ozonides synthétiques, tels que l'artérolane (aussi appelé OZ277, **15**) et l'artéfénomel (aussi appelé OZ439, **16**), ont été développés (Figure 12). Tout comme les artémisinines, ils comportent un pont endopéroxyde ; mais ils diffèrent par la présence d'un noyau adamantane encombré qui augmente considérablement leur stabilité dans le plasma.²⁶

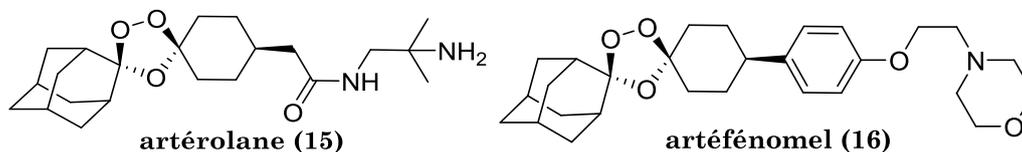


Figure 12. Les ozonides synthétiques en cours de développement

L'artérolane **15** fut le premier candidat ozonide à rentrer en phase II de tests cliniques. Néanmoins, son activité s'est avérée insuffisante pour continuer son développement en tant que médicament individuel (70% d'efficacité après 7 jours de traitement). La combinaison artérolane/pipéraquline est commercialisée en Inde depuis 2012.³¹ La pipéraquline étant métabolisée beaucoup plus lentement, les deux médicaments agissent d'une manière complémentaire.

L'artéfénomel **16** résulte d'une optimisation des propriétés de **15**. L'introduction d'un noyau aromatique à la place d'un substituant aliphatique a permis d'augmenter la stabilité de sa liaison O–O. Par conséquent, **16** est beaucoup plus stable dans le plasma ($t_{1/2} \sim 25\text{--}30$ h par rapport à 1 h pour l'artémisinine) et possède plus de potentiel pour l'élimination des parasites résiduels.¹¹ Qui plus est, sa biodisponibilité est supérieure à celles de **15**, de l'artémisinine et de ses dérivés. Néanmoins, **16** est sujet à la même limitation que **7–10**, à savoir il n'est actif que sur la phase sanguine de l'infection. La combinaison artéfénomel/ferroquine est actuellement en phase IIb d'essais cliniques.³⁰

La ferroquine

La ferroquine (**17**, Figure 13) fut développée par modification de la structure de la chloroquine suite à l'apparition de résistances à cette dernière. Ce composé organométallique est actif sur les souches du parasite résistantes à la chloroquine. Il est, en effet, capable de s'accumuler dans les vacuoles digestives et d'empêcher la cristallisation de l'hématine (cf. chapitre 1.3.1). En plus de ce mécanisme proposé également dans le cas de la chloroquine, la partie ferrocène de la ferroquine peut être oxydée dans la vacuole digestive, ce qui induit la formation des espèces réactives de l'oxygène détruisant les membranes cellulaires. La complexité du mécanisme d'action de la ferroquine en fait un candidat très prometteur ; néanmoins, son coût de fabrication élevé limite son utilisation potentielle.

La ferroquine a un temps de demi-vie important dans le sang, ce qui justifie son utilisation en combinaison avec l'artéfénomel.

³¹ Ranbaxy launches new anti-malarial Synriam, **2012**, <https://www.chemistryworld.com/news/ranbaxy-launches-new-anti-malarial-synriam/4967.article>.

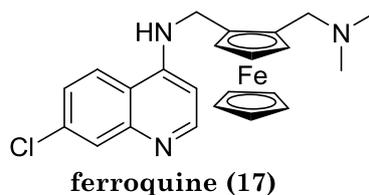


Figure 13. Structure de la ferroquine

Le bromure d'albitiazolium, ou SAR97276

Ce candidat développé grâce à une collaboration entre le CNRS, l'Université de Montpellier et Sanofi présente un autre joli exemple de conception rationnelle.

Après l'invasion des globules rouges, le parasite privilégie la synthèse de nouvelles membranes cellulaires. La phosphatidylcholine est le précurseur commun dans la synthèse des phospholipides qui constituent les membranes. Le bication d'albitiazolium (**18**, Figure 14) a été conçu pour mimer la phosphatidylcholine et empêcher ainsi la biogénèse de nouvelles membranes.³² Il est capable d'éliminer les parasites dans le rat en une seule dose même quand les taux de parasitémie sont très élevés. Le bromure d'albitiazolium est actuellement en phase II d'essais cliniques.

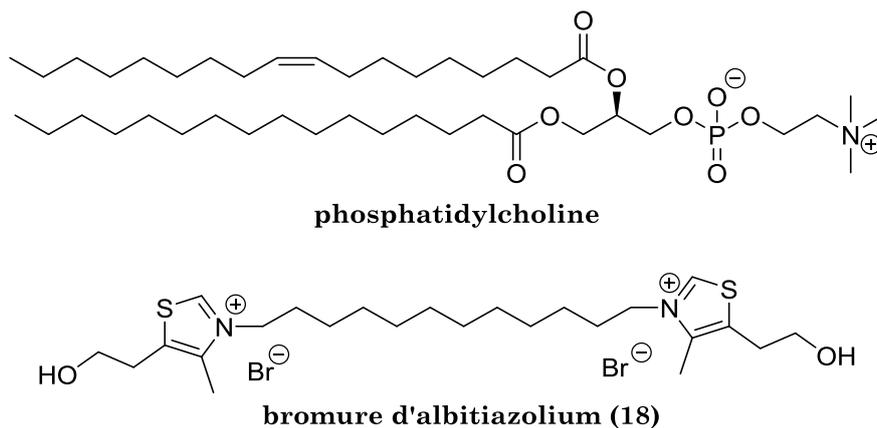


Figure 14. Structure du bromure d'albitiazolium

La tafénoquine

La tafénoquine (**19**, Figure 15) a été obtenue en modifiant la structure de la primaquine, le seul médicament sur le marché actif contre la forme dormante de *Plasmodium*, les hypnozoïtes. Bien qu'elle mène aux mêmes effets indésirables que la primaquine **3** (cf. chapitre 1.3.1), elle a pour avantage de pouvoir éliminer tous les parasites en une seule dose.¹¹ La tafénoquine est en phase III d'essais cliniques.

³² Wengelnik, K.; Vidal, V.; Ancelin, M. L.; Cathiard, A.-M.; Morgat, J. L.; Kocken, C. H. *et al. Science* **2002**, *295*, 1311.

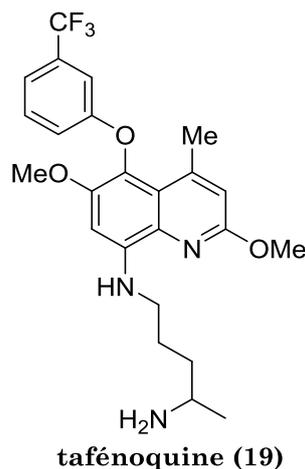


Figure 15. Structure de la tafénoquine

1.3.2.2. Criblage sur cibles moléculaires

Afin de s'affranchir du problème des résistances dans les parasites, il est souhaitable d'accéder à des antipaludéens possédant de nouvelles structures et de nouveaux mécanismes d'action. Les criblages ont émergé en tant que moyen rapide et relativement peu onéreux d'accéder à des produits bioactifs d'une grande diversité moléculaire. Dans le cas des criblages sur cibles moléculaires, il s'agit de tester des chimiothèques entières comportant un grand nombre de composés plus ou moins aléatoires sur une cible donnée, ici – sur des enzymes individuelles isolées de *Plasmodium*. Les structures des composés actifs issus de ces criblages peuvent ensuite être affinées par les moyens de la chimie médicinale.

L'avantage évident de cette méthode est le fait que le choix préalable de la cible et, par conséquent, du mécanisme d'action du candidat, peut limiter le risque de résistances chez le parasite. La popularité du criblage sur cible a considérablement augmenté grâce à la révolution génomique. Le séquençage du génome de *Plasmodium falciparum* en 2002 a révélé 5 268 gènes.³³ Parmi ces gènes, environ 60% codent pour des protéines qui ne seraient pas présentes chez l'homme et pourraient donc constituer des cibles pour des traitements antipaludiques.

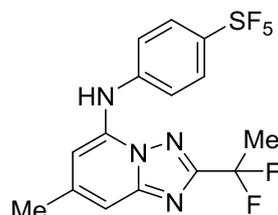
La difficulté majeure dans cette approche est le passage de l'enzyme à la cellule entière. En effet, il existe de nombreux exemples où un produit possédant une bonne activité enzymatique s'avère complètement inactif lors des tests cellulaires. Pour n'en citer qu'un, le gène FabI codant l'énoyl-[acyl-carrier-protein] réductase est resté pendant longtemps une cible de choix pour la recherche de nouveaux antipaludiques.³⁴ Cette enzyme est impliquée dans la synthèse des acides gras nécessaires pour la biogénèse des membranes cellulaires du parasite. GSK a mené trois campagnes massives de criblage sur plus de 900 000 composés, identifiant trois familles distinctes de *hits*. L'optimisation

³³ Gardner, M. J.; Hall, N.; Fung, E.; White, O.; Berriman, M.; Hyman, R. W. *et al. Nature* **2002**, *419*, 10.1038/nature01097.

³⁴ Perozzo, R.; Kuo, M.; Sidhu, A. b. S.; Valiyaveetil, J. T.; Bittman, R.; Jacobs, W. R. *et al. J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 13106.

a donné plusieurs inhibiteurs puissants de l'énoyl réductase.³⁵ Néanmoins, cette activité ne fut jamais reproduite lors des tests cellulaires. Les études ultérieures ont montré que cette enzyme n'est probablement pas indispensable lors du cycle érythrocytaire de *Plasmodium*.³⁶ Par conséquent, cette cible dont le développement a duré presque dix ans a été abandonnée.

Malgré toutes les difficultés, il existe également des exemples de réussite de l'approche reposant sur une cible, dont le plus parlant est celui du DSM265 (**20**, Figure 16), actuellement en phase II d'essais cliniques.³⁷ Cette molécule inhibe la dihydroorotate déshydrogénase (*Pf*DHODH), une enzyme essentielle pour la synthèse de la pyrimidine nécessaire pour l'assemblage des acides nucléiques du parasite.³⁸ Il résulte d'un criblage de 220 000 composés effectué par un laboratoire public aux États-Unis. Grâce à une collaboration avec deux autres laboratoires, la structure du premier *hit* a été optimisée pour donner le DSM265, un inhibiteur puissant de la *Pf*DHODH conservant son activité lors du passage à la cellule entière, sélectif vis-à-vis de l'enzyme humaine et actif sur les souches résistantes aux traitements actuels.³⁹ DSM265 est actuellement en phase II d'essais cliniques.



DSM265 (**20**)

Figure 16. Structure du DSM265

Néanmoins, au vu des difficultés rencontrées avec de nombreuses autres cibles, la méthode de choix pour la découverte de nouveaux antipaludiques reste le criblage cellulaire.

1.3.2.3. Criblage cellulaire

Dans cette approche, le criblage est effectué non pas sur une enzyme isolée mais sur une cellule entière. Les années 2000 ont connu plusieurs grandes campagnes de criblages, notamment celles réalisées par Novartis, par GSK et par le *St. Jude Children's Research Hospital* aux États-Unis.³⁵ Au total, plus de 5 millions de composés ont été criblés,

³⁵ Guiguemde, W. A.; Shelat, A. A.; Garcia-Bustos, J. F.; Diagana, T.; Gamo, F.-J.; Guy, R. K. *Chem. Biol.* **2012**, *19*, 116.

³⁶ Vaughan, A. M.; O'Neill, M. T.; Tarun, A. S.; Camargo, N.; Phuong, T. M.; Aly, A. S. I. *et al. Cell. Microbiol.* **2009**, *11*, 506.

³⁷ DSM265: A potential single-dose cure for malaria, **2015**, <https://www.mmv.org/newsroom/film/dsm265>.

³⁸ Phillips, M. A.; Gujjar, R.; Malmquist, N. A.; White, J.; El Mazouni, F.; Baldwin, J. *et al. J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3649.

³⁹ Coteron, J. M.; Marco, M.; Esquivias, J.; Deng, X.; White, K. L.; White, J. *et al. J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5540.

menant à la découverte de milliers de composés actifs.⁴⁰ Une grande partie de ces molécules ont été mises à disposition de la communauté scientifique gratuitement afin de stimuler la recherche de nouveaux médicaments. On peut citer notamment la création en 2011 de la « *Malaria Box* », une collection de 400 composés originaux à activité antipaludique disponibles commercialement. Cette collection était disponible sur commande sans frais jusqu'en 2015.⁴¹

Dans cette section, nous allons décrire brièvement les campagnes de criblage les plus importantes avec quelques exemples des candidats antipaludiques avancés qui en sont issus.

Les criblages cellulaires de Novartis

Chez Novartis, plus de 2 millions de composés ont été criblés. En 2008, les résultats d'un criblage de ~1.7 millions de composés sur la forme intra-érythrocytaire de *Plasmodium falciparum* ont été publiés.⁴² Environ 17 000 de ces composés ont démontré un taux d'inhibition de croissance des parasites supérieur à 50% à la concentration de 1,25 μ M. Les CI_{50} de ces molécules furent alors mesurées, et 648 produits avec des CI_{50} inférieures à 100 nM ont été retenus. Parmi ces 648 produits, 95% possèdent des squelettes inédits dans le traitement du paludisme. Dès lors, de nombreuses séries de molécules ont été développées à partir de ces 648 composés ; notamment, l'un des candidats en phase II des tests cliniques, le KAF156 (**21**, Figure 17), est un fruit de ce criblage.⁴³

À la suite de ce criblage massif, 4 000 composés avec des CI_{50} inférieures à 1 μ M contre la forme intra-érythrocytaire de *Plasmodium* ont été sélectionnés et criblés, à leur tour, sur la forme hépatique du parasite.⁴⁴ Très peu parmi ces molécules se sont avérées actives contre les deux types de cellules. Ce résultat est un autre exemple frappant de la difficulté que représente la recherche de nouveaux antipaludiques efficaces, et de la persévérance nécessaire pour y parvenir. Toutefois, parmi les composés actifs sur la forme sanguine comme sur la forme hépatique, la famille des imidazolopipérazines a émergé. Après une mise au point par dérivatisation et études de relations structure-activité, la structure optimisée de **21** a été proposée.⁴³ En plus d'être actif aux deux stades de l'infection, **21** serait également capable de bloquer la transmission. En cas de réussite, **21** ferait partie des médicaments actifs contre les formes exo-érythrocytaires du parasite, qui sont peu nombreux mais pourtant nécessaires à la prévention du paludisme.¹¹

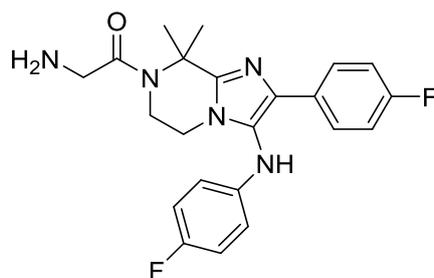
⁴⁰ Over 5 million compounds screened, **2010**, <https://www.mmv.org/newsroom/news/over-5-million-compounds-screened>.

⁴¹ Spangenberg, T.; Burrows, J. N.; Kowalczyk, P.; McDonald, S.; Wells, T. N. C.; Willis, P. *PLoS One* **2013**, *8*, e62906.

⁴² Plouffe, D.; Brinker, A.; McNamara, C.; Henson, K.; Kato, N.; Kuhen, K. *et al. Proceedings of the National Academy of Sciences* **2008**, *105*, 9059.

⁴³ Nagle, A.; Wu, T.; Kuhen, K.; Gagaring, K.; Borboa, R.; Francek, C. *et al. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4244.

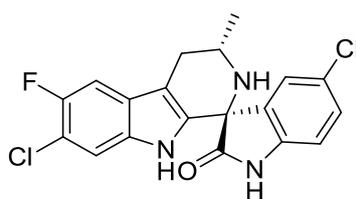
⁴⁴ Meister, S.; Plouffe, D. M.; Kuhen, K. L.; Bonamy, G. M. C.; Wu, T.; Barnes, S. W. *et al. Science (New York, N.Y.)* **2011**, *334*, 1372.



KAF156 (21)

Figure 17. Structure du KAF156

Une autre campagne de criblage initiée par Novartis fut réalisée sur une chimiothèque composée de 12 000 produits naturels et leurs dérivés.⁴⁵ La famille des spiroindolones a alors été identifiée comme très intéressante en termes d'activité contre la forme sanguine de *Plasmodium falciparum*. La cipargamine (aussi appelée NITD609, **22**, Figure 18), la molécule la plus prometteuse de la série, est depuis rentrée en phase II d'essais cliniques. C'est le premier candidat visant une nouvelle cible biologique à avoir avancé aussi loin dans les tests cliniques depuis 20 ans. En effet, elle inhibe l'enzyme *PfATP4*, ce qui perturbe l'homéostasie du sodium et mène à la mort du parasite. La cipargamine est caractérisée par une action rapide, une durée de demi-vie suffisante dans le plasma et une capacité à bloquer la transmission de l'infection.



cipargamine (22)

Figure 18. Structure de la cipargamine

Les criblages cellulaires de GSK

Chez GSK, une chimiothèque comportant 1 986 056 produits a été criblée en 2009.⁴⁶ Parmi ces composés, 13 533 démontraient un taux d'inhibition de croissance supérieur à 80% à la concentration de 2 μM . Les analyses ultérieures ont montré que seulement 15% de ces composés présentent une cytotoxicité importante, tandis que 82% parmi ces molécules possèdent des structures originales. Une sélection manuelle a mené à l'identification de 5 séries de molécules prometteuses. Les cyclopropyle carboxamides étaient la série prioritaire jusqu'à ce que l'on découvre l'émergence des résistances extrêmement rapide à ce traitement.⁴⁷ Pour différentes raisons, aucune des autres séries n'a encore atteint un stade avancé de développement.⁴⁸

⁴⁵ Rottmann, M.; McNamara, C.; Yeung, B. K. S.; Lee, M. C. S.; Zou, B.; Russell, B. *et al. Science (New York, N.Y.)* **2010**, *329*, 1175.

⁴⁶ Gamo, F.-J.; Sanz, L. M.; Vidal, J.; de Cozar, C.; Alvarez, E.; Lavandera, J.-L. *et al. Nature* **2010**, *465*, 305.

⁴⁷ Sanz, L. M.; Jiménez-Díaz, M. B.; Crespo, B.; De-Cozar, C.; Almela, M. J.; Angulo-Barturen, I. *et al. Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 5740.

⁴⁸ Williamson, A. E.; Ylioja, P. M.; Robertson, M. N.; Antonova-Koch, Y.; Avery, V.; Baell, J. B. *et al. ACS Central Science* **2016**, *2*, 687.

Les criblages cellulaires du St Jude Children's Research Hospital

Cet hôpital possédant une forte activité de recherche a également mené, en partenariat avec GSK et Novartis, une campagne de criblage de 309 474 composés sur le cycle érythrocytaire de *Plasmodium falciparum*.⁴⁹ Environ 1 300 molécules à taux d'inhibition de croissance supérieur à 80% à la concentration de 7 μM ont été sélectionnées. Suite à trois autres tours de sélection (essais sur des souches résistantes, sélection des produits à $\text{CI}_{50} < 2 \mu\text{M}$, confirmation), 172 candidats ont été retenus. Comme dans les cas décrits précédemment, la plupart des chimiotypes identifiés était nouveaux. Trois séries de composés issus de ce criblage sont étudiées actuellement : les dihydroisoquinolones, les dihydropyridines et les diamino-naphtoquinones.⁵⁰ L'un des candidats, le SJ733, est récemment entré en phase I d'essais cliniques.⁵¹

Il est intéressant de noter une grande convergence des résultats de ces trois criblages. En effet, plus de 50% des squelettes des *hits* des trois criblages corrént. Néanmoins, les composés les plus actifs pour chaque série prometteuse étaient différents dans chaque groupe.³⁵

Autres criblages cellulaires

Ci-dessus, nous n'avons détaillé que les criblages récents les plus importants. Il faut garder à l'esprit que de nombreuses autres campagnes ont été menées dans les années 2000, évaluant l'activité de centaines de milliers de produits. On peut citer, notamment, le criblage de 70 000 composés par le *Broad Institute* et par la *Harvard Medical School*,⁵² de 10 000 composés par plusieurs laboratoires publics financé par l'OMS,⁵³ de 500 000 composés par AstraZeneca,⁵⁴ de 100 000 composés du *Broad Institute* par plusieurs laboratoires publics⁵⁵ et bien d'autres. Les composés issus de ces criblages sont en cours d'évaluation.

Parmi les *hits* des criblages décrits dans ce chapitre, les produits naturels ne représentent qu'une petite partie. Pourtant, les produits naturels ont joué un rôle crucial dans la découverte des antipaludiques.⁵⁶ La plupart des médicaments actuellement sur le marché soit ont été isolés à partir de sources naturelles, soit ont été inspirés par des produits naturels. Nous avons déjà mentionnée la quinine, l'un des traitements antipaludiques les plus anciens, et l'artémisinine, le traitement le plus récent et le plus

⁴⁹ Guiguemde, W. A.; Shelat, A. A.; Bouck, D.; Duffy, S.; Crowther, G. J.; Davis, P. H. *et al. Nature* **2010**, *465*, 311.

⁵⁰ Floyd, D. M.; Stein, P.; Wang, Z.; Liu, J.; Castro, S.; Clark, J. A. *et al. J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 7950.

⁵¹ Jiménez-Díaz, M. B.; Ebert, D.; Salinas, Y.; Pradhan, A.; Lehane, A. M.; Myrand-Lapierre, M.-E. *et al. Proceedings of the National Academy of Sciences* **2014**, *111*, E5455.

⁵² Barker, R. H.; Urgaonkar, S.; Mazitschek, R.; Celatka, C.; Skerlj, R.; Cortese, J. F. *et al. Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 2612.

⁵³ Nwaka, S.; Besson, D.; Ramirez, B.; Maes, L.; Matheeuessen, A.; Bickle, Q. *et al. PLoS Negl. Trop. Dis.* **2011**, *5*, e1412.

⁵⁴ Hameed P, S.; Solapure, S.; Patil, V.; Henrich, P. P.; Magistrado, P. A.; Bharath, S. *et al. Nature Communications* **2015**, *6*, 6715.

⁵⁵ Kato, N.; Comer, E.; Sakata-Kato, T.; Sharma, A.; Sharma, M.; Maetani, M. *et al. Nature* **2016**, *538*, 344.

⁵⁶ Wells, T. N. C. *Malar. J.* **2011**, *10*, S3.

efficace de nos jours. Les deux molécules ont été isolées à partir de plantes et les deux ont donné naissance à des familles d'analogues possédant d'excellents profils pharmacologiques.

L'artémisinine a été découverte grâce à une approche appelée *fractionnement bioguidé*. Cette approche consiste à cribler des extraits bruts de plantes sur une cible (ici – sur des cellules de *Plasmodium*). Dans une grande partie des projets, les plantes étudiées sont celles traditionnellement utilisées pour combattre les symptômes du paludisme. Les extraits possédant une activité biologique intéressante sont sélectionnés et leurs composants sont séparés afin d'identifier le(s) molécule(s) responsable(s) de cette activité. L'avantage de travailler sur des extraits bruts de plantes est la grande diversité moléculaire par échantillon qui peut être atteinte à un coût relativement bas. Le fractionnement bioguidé est employé dans de nombreux laboratoires et a mené à la découverte d'un grand nombre de familles d'antipaludiques potentiels.^{56,57,58} À titre d'exemple, entre janvier 2009 et novembre 2010, 360 produits naturels à activité antiplasmodiale ont été découverts.⁵⁹ Parmi ces composés, on peut citer des terpènes, des alcaloïdes, des flavonoïdes, des chalcones, des peptides, des xanthones, des naphthopyrones, des polycétides, des benzophénones, des macrolides, des phénols, des polyacétylènes, des quinones, des coumarines, et bien d'autres.

Dans le cadre de cette thèse, deux familles de produits naturels à activité antipaludique ont attiré notre attention : les mallotojaponines et les bromophycolides.

1.4. Les mallotojaponines et les bromophycolides : nouvelles structures, nouvel espoir ?

Ces deux familles de composés ont été isolées et caractérisées récemment. Les études d'inhibition de croissance de *Plasmodium falciparum* dans ces séries ont révélé leur activité antipaludique, les dérivés les plus actifs étant la mallotojaponine C (**23**) et le bromophycolide A (**24**, Figure 19). Les deux produits se caractérisent par des CI_{50} dans l'intervalle submicromolaire. Ces composés n'ont pas d'analogues structuraux parmi les traitements antipaludiques disponibles sur le marché, ni parmi ceux en cours de développement, ce qui permet d'espérer que leur activité dans le parasite ne soit pas affectée par des résistances provenant de l'usage d'autres antipaludiques.

Bien que les structures chimiques de ces deux composés puissent paraître très différentes, on peut néanmoins souligner quelques points d'homologie structurale, tels que le pont méthylène entre deux cycles à six chaînons et la présence de plusieurs unités prényliques.

⁵⁷ Amoa Onguéné, P.; Ntie-Kang, F.; Lifongo, L. L.; Ndom, J. C.; Sippl, W.; Mbaze, L. M. a. *Malar. J.* **2013**, *12*, 449.

⁵⁸ Ntie-Kang, F.; Onguéné, P. A.; Lifongo, L. L.; Ndom, J. C.; Sippl, W.; Mbaze, L. M. a. *Malar. J.* **2014**, *13*, 81.

⁵⁹ Nogueira, C. R.; Lopes, L. M. X. *Molecules* **2011**, *16*, 2146.

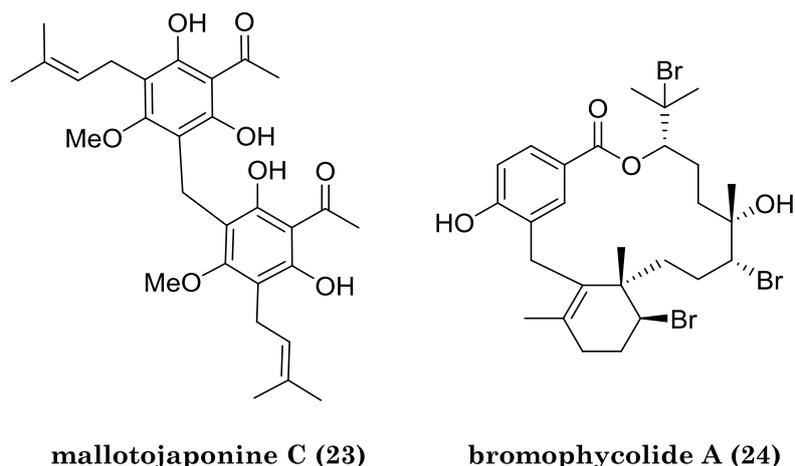


Figure 19. Structures de la mallotojaponine C et du bromophycolide A

1.4.1. Les mallotojaponines

Les mallotojaponines B (25) et C (23, Figure 20) ont été isolées pour la première fois en 2013 par le groupe du Pr D. G. I. Kingston de Virginia Tech⁶⁰ à partir des feuilles et des fleurs de *Mallotus oppositifolius*. Cette plante est une euphorbe africaine utilisée traditionnellement au Nigéria comme bâton à mâcher pour ses nombreuses vertus médicales.⁶¹ Il faut noter que le premier représentant de cette famille, la mallotojaponine A, a été découvert en 1991 en analysant des extraits des graines de *Mallotus japonicus*.⁶² Cependant, son activité antipaludique n'a pas été testée, bien qu'elle ait démontré une activité antitumorale intéressante.

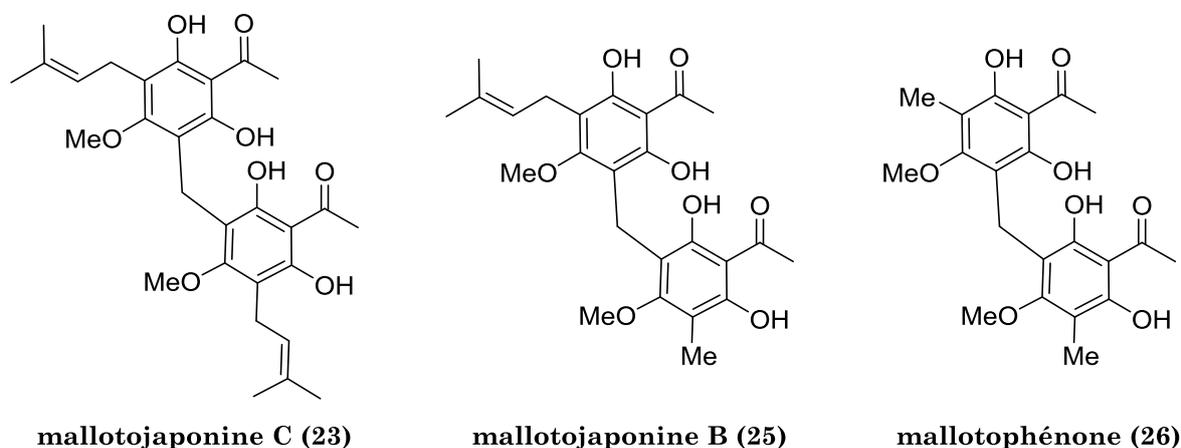


Figure 20. Structures des mallotojaponines extraites de *Mallotus oppositifolius*

L'extrait éthanolique de *Mallotus oppositifolius* avait déjà été étudié pour ses propriétés antifongiques ;⁶¹ néanmoins, sa composition chimique n'a jamais été étudiée avant 2013. Le fractionnement bioguidé effectué par le groupe du Pr Kingston ciblait initialement l'activité antiproliférative de cet extrait. La séparation des constituants de la partie de

⁶⁰ Harinantenaina, L.; Bowman, J. D.; Brodie, P. J.; Sledobnick, C.; Callmander, M. W.; Rakotobe, E. *et al. J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 388.

⁶¹ Adekunle, A. A.; Ikumapayi, A. M. *West Indian Med. J.* **2006**, *5*, 219.

⁶² Arisawa, M.; Fujita, A.; Morita, N.; Okuyama, T.; Nishino, H. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1409.

cet extrait soluble dans l'hexane a permis d'isoler **23** et **25**, ainsi que leur analogue mallotophénone⁶³ (**26**, Figure 20) qui ne comporte pas de groupements prényles. Il s'est avéré que l'activité antipaludique de ces composés est bien plus intéressante que leur activité antiproliférative qui avait guidé le fractionnement au départ.

Les trois composés ont été testés sur différentes formes de *Plasmodium falciparum*. Les tests ont été effectués sur des souches résistantes à la chloroquine et à la méfloquine (Dd2) et sur des souches sensibles à la chloroquine (HB3 et NF54).

Au total, quatre types d'activité ont été évalués dont les trois premières sont présentées dans le Tableau 1.

Activité Composé	Cytostatique, CI ₅₀ , μM		Cytocide, DL ₅₀ , μM		Gamétocytocide, CI ₅₀ , μM
	Résistant (Dd2)	Sensible (NF54)	Sensible (HB3)	Résistant (Dd2)	Sensible (NF54)
23	0,14 ± 0,04	0,07 ± 0,01	0,81 ± 0,05	0,80 ± 0,02	3,6 ± 0,2
25	0,75 ± 0,30	N/D	14,6 ± 0,7	6,7 ± 0,2	inactif
26	inactif	N/D	N/D	N/D	N/D
chloroquine	0,195 ± 0,25 ⁶⁴	0,009 ± 0,004 ⁶⁵	0,10 ± 0,01	15,3 ± 0,09	N/D

Tableau 1. Activités antiplasmodiales de **23**, **25** et **26**.⁶⁰ N/D = non-déterminé

- L'activité cytotatique caractérise la capacité d'un composé d'inhiber la croissance du parasite sans le tuer.
- L'activité cytocide caractérise la capacité d'un composé de tuer les parasites.
- L'activité gamétocytocide caractérise la capacité d'un composé de tuer les gamétocytes responsables de la transmission du paludisme.
- L'activité antigamétocytogénétique caractérise la capacité d'un composé d'empêcher la formation des gamétocytes. Afin d'estimer cette activité, des cultures *in vitro* de *Plasmodium falciparum* ont été incubées avec **25** (0,76 μM ~ CI₅₀ et 44 μM ~ CI₁₀₀) et avec **23** (0,14 μM ~ CI₅₀ et 39 μM ~ CI₁₀₀) pendant 13 jours. Dans le cas de la concentration de 0,14 μM de **23**, aucune formation de gamétocytes n'a été observée.

Le composé **23**, la mallotojaponine C, a alors émergé comme un point de départ prometteur pour le développement d'une nouvelle famille d'antipaludiques. Son activité est inférieure à celle de la chloroquine seulement d'un ordre de grandeur.

La comparaison des activités de ces trois produits permet de tirer les premières conclusions concernant la relation structure-activité dans cette famille. En effet, dans

⁶³ Arisawa, M.; Fujita, A.; Suzuki, R.; Hayashi, T.; Morita, N.; Kawano, N. *et al. J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 455.

⁶⁴ Sidhu, A. B. S.; Verdier-Pinard, D.; Fidock, D. A. *Science (New York, N.Y.)* **2002**, *298*, 210.

⁶⁵ Wittlin, S.; Eklund, E.; Craft, J. C.; Lotharius, J.; Bathurst, I.; Fidock, D. A. *et al. Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 703.

tous les tests **23** s'avère plus efficace que **25** qui est lui-même plus actif que **26**. Les groupements prényles de **23** sembleraient donc importants pour son action biologique.

Afin d'approfondir la compréhension des parties pharmacophores de **23**, les auteurs ont ensuite méthylé tous les groupements hydroxyles de ce dernier. Le composé hexaméthoxy (**27**, Figure 21) s'est avéré 15 fois moins actif que **23**, suggérant l'importance de la présence des groupements phénol libres.

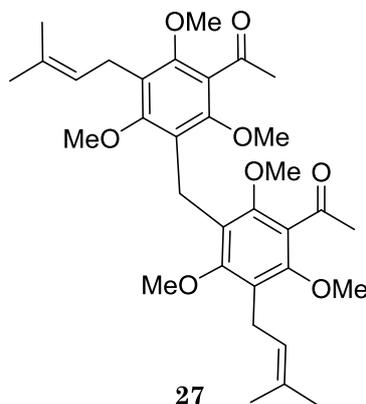


Figure 21. Structure du dérivé hexaméthylé de **23**

Toutes ces données expérimentales, ainsi que des études antérieures,⁶⁶ ont permis d'émettre quelques hypothèses concernant le mécanisme d'action des mallotojaponines. Selon l'une d'elles, les composés de cette famille pourraient empêcher la cristallisation de l'hématine grâce aux interactions π - π entre leurs noyaux aromatiques riches en électrons et ceux de la porphyrine, ou grâce à la coordination des mallotojaponines aux ions de Fe^{2+} de l'hème menant à la formation des liaisons Fe-O. Une autre hypothèse repose sur la capacité des acylphloroglucinols de former des radicaux stabilisés. En effet, l'oxydation de l'hème en l'hématine dans la vacuole digestive du parasite est accompagnée par la production des espèces réactives de l'oxygène, qui, en plus d'être toxiques eux-mêmes, pourraient soustraire des électrons des mallotojaponines. Les radicaux ainsi formés sont également toxiques. Une autre voie de formation de ces radicaux toxiques serait une réaction directe de l'hématine avec les mallotojaponines.

1.4.2. Les bromophycolides

Les premiers bromophycolides ont été isolés en 2005 par le groupe de la Pr J. Kubanek à Georgia Tech à partir d'une algue rouge des îles Fidji, *Callophycus serratus*.⁶⁷ Comme dans le cas des mallotojaponines, le fractionnement bioguidé initial ne ciblait pas l'activité antipaludique des extraits. En effet, les efforts du groupe se focalisaient au départ sur les activités anticancéreuses et anti-VIH. Des criblages successifs ont permis par la suite d'isoler 28 membres de la famille des bromophycolides avant la découverte

⁶⁶ Verotta, L. *Phytochem. Rev.* **2002**, *1*, 389.

⁶⁷ Kubanek, J.; Prusak, A. C.; Snell, T. W.; Giese, R. A.; Hardcastle, K. I.; Fairchild, C. R. *et al.* *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5261.

de leur activité antipaludique en 2009.⁶⁸ Celle-ci s'est avérée bien plus intéressante que les autres activités étudiées auparavant, plusieurs produits montrant des CI_{50} contre *Plasmodium falciparum* inférieures à 1 μM (Figure 22). Les tests ont été effectués sur une souche 3D7 sensible à la chloroquine.

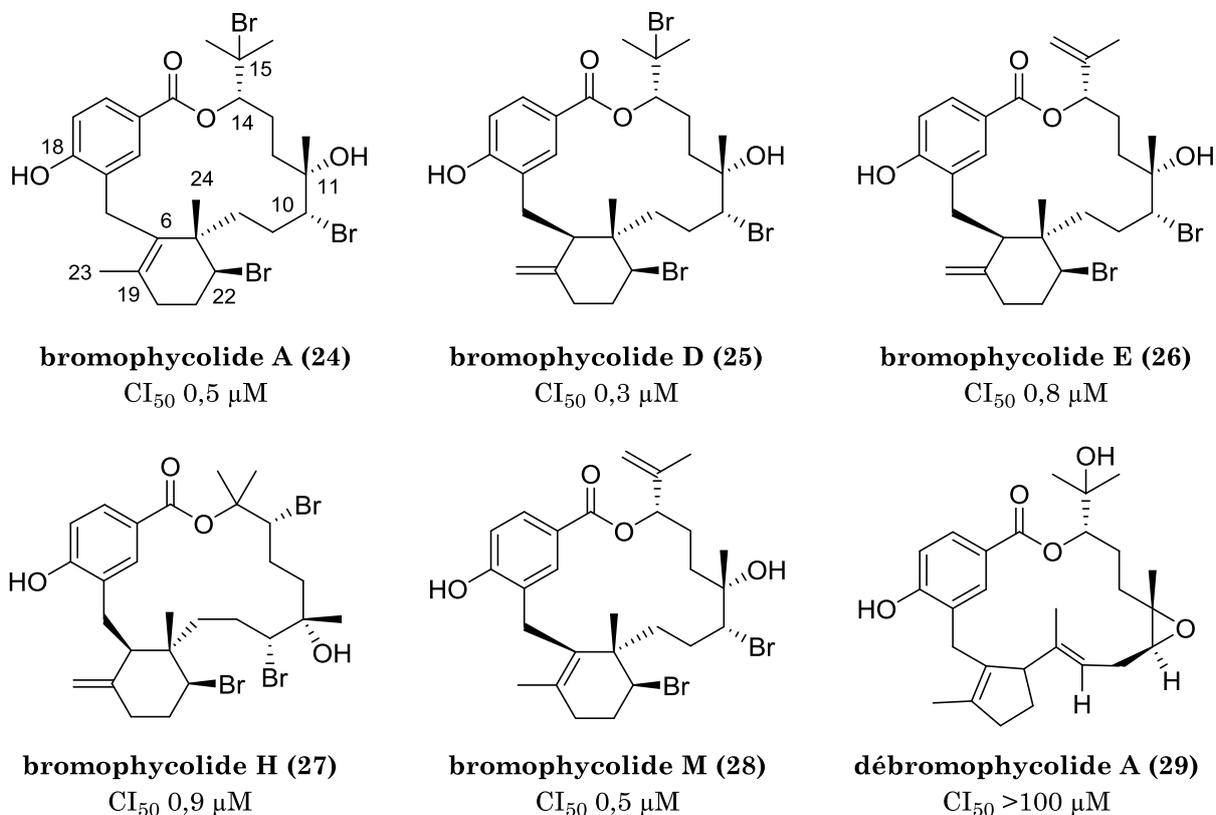


Figure 22. Exemples représentatifs de la famille des bromophycolides^{68,69}

Les bromophycolides sont uniques d'un point de vue structural. En effet, ils présentent des squelettes macrocycliques diterpéniques comportant une liaison benzoate, un groupement phénol et, en général, plusieurs atomes de brome, ce qui en fait des candidats très originaux pour le développement de nouveaux antipaludéens, mais aussi des composés difficiles d'accès. En effet, aucune synthèse totale de bromophycolide n'a été décrite à ce jour.

L'abondance des analogues naturels du bromophycolide A a permis de mener la première étude des relations structure-activité sur cette famille de composés.^{68,69,70} Pour la commodité de lecture, les structures des bromophycolides B, C, F, G, I–L, N–U ne seront pas indiquées dans ce manuscrit car leurs activités biologiques sont moins intéressantes.

⁶⁸ Lane, A. L.; Stout, E. P.; Lin, A.-S.; Prudhomme, J.; Le Roch, K.; Fairchild, C. R. *et al. J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2736.

⁶⁹ Stout, E. P.; Cervantes, S.; Prudhomme, J.; France, S.; La Clair, J. J.; Le Roch, K. *et al. ChemMedChem* **2011**, *6*, 1572.

⁷⁰ Lin, A.-S.; Stout, E. P.; Prudhomme, J.; Roch, K. L.; Fairchild, C. R.; Franzblau, S. G. *et al. J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 275.

- La structure macrocyclique est indispensable pour l'activité car les analogues acycliques des bromophycolides, les acides callophycoliques et les callophycols, sont moins actifs contre *P. falciparum*.⁶⁸
- Le mode de cyclisation du macrolide (cf. par exemple **25** et **27**) ne semble pas être crucial.
- La substitution en position 15 est importante ; les composés bromés et les alcènes terminaux ont tendance à conserver l'activité tandis que leurs analogues hydroxylés sont moins actifs.
- Le groupement hydroxy en position 11 est bénéfique, les époxydes correspondants étant moins actifs.
- La position de la double liaison du cyclohexène (6–19 ou 19–23) ne semble pas importante (cf. **24** et **25**).
- La présence d'un atome de brome dans le cyclohexène augmente légèrement l'activité.
- La substitution du groupement hydroxy en position 18 semble être cruciale. En effet, le produit naturel non-substitué **24** ainsi que son analogue synthétique acétylé possèdent de bonnes activités (0,5 et 0,24 μM , respectivement), tandis que le composé synthétique méthylé est 30 fois moins actif que **24**.⁶⁹

Le groupe de la Pr Kubanek a également étudié le mécanisme d'action du bromophycolide A.⁶⁹ Deux types d'expériences ont permis de conclure qu'il intervient probablement lors de la cristallisation de l'hématine. Dans la première expérience, le bromophycolide A fonctionnalisé avec un groupement fluorescent a été suivi à l'intérieur des érythrocytes infectés par *Plasmodium falciparum*. Il a été démontré que **24** s'accumule au niveau des lipides neutres intracellulaires. Sachant que la cristallisation de l'hématine a lieu dans des nanosphères de lipides neutres, c'était la première preuve indirecte du mécanisme d'action des bromophycolides. Dans la deuxième expérience, la capacité de **24** et de ses dérivés synthétiques d'inhiber la cristallisation de l'hème isolé a été évaluée. Ce processus étant non-enzymatique, ce type de test est un moyen rapide et efficace de vérification du mode d'action des antipaludiques. Différentes analyses ont montré que les bromophycolides possèdent une bonne affinité pour l'hème (par exemple, la CI_{50} de l'inhibition de la cristallisation de 1 équivalent d'hème pour **24** est de 2,5 équivalents). Les auteurs suggèrent que l'hème est coordonné au groupement hydroxy du phénol de **24**.

Quelques cibles protéiniques potentielles ont également été évaluées ; cependant, les résultats de ces expériences se sont révélés peu concluants.⁶⁹

Dans une étude plus récente,⁷¹ le profil pharmacocinétique détaillé du bromophycolide A ainsi que son métabolisme et son activité *in vivo* ont été établis. Il est caractérisé par un effet pharmacologique et une absorption rapides ainsi que par une bonne biodisponibilité. Néanmoins, son inconvénient majeur est un temps de demi-vie faible ($0,75 \pm 0,11$ h). Le bromophycolide A est stable dans le sérum mais est rapidement métabolisé par les enzymes du foie humain, ce qui pourrait expliquer en partie son faible

⁷¹ Teasdale, M. E.; Prudhomme, J.; Torres, M.; Braley, M.; Cervantes, S.; Bhatia, S. C. *et al.* *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 989.

temps de demi-vie. Un autre désavantage est sa faible solubilité dans des tampons aqueux.

Les travaux décrits ci-dessus ont permis de cerner des modifications structurales qui pourraient permettre d'améliorer les propriétés du bromophycolide A. Notamment, les auteurs proposent des fonctionnalisations du groupement phénolique en position 18 ainsi que l'introduction d'atomes d'halogènes et/ou des groupements trifluorométhyle sur les positions susceptibles de réagir lors du métabolisme de **24**. Qui plus est, il est possible d'envisager l'introduction de groupements alkoxy amines et/ou du groupement phosphate afin d'améliorer la solubilité de **24**. La dernière stratégie s'est déjà révélée efficace dans le cas d'un agent anticancéreux, la combrétastatine A-4 phosphate.⁷²

1.5. Conclusion

Malgré des progrès significatifs dans la lutte contre le paludisme depuis le début du XXI^e siècle, cette bataille est loin d'être gagnée. Le nombre de personnes infectées tous les ans reste extrêmement élevé, et, compte tenu de la capacité de mutation rapide de *Plasmodium*, tous les traitements actuels perdent progressivement leur efficacité avec l'émergence des résistances. Il faut donc continuer la recherche de nouveaux médicaments tout en améliorant les méthodes de prévention de la propagation du paludisme.

Afin de s'affranchir des problèmes de résistances dans les parasites, il est souhaitable de développer des principes actifs avec des structures originales, différentes de celles des médicaments disponibles sur le marché. La nature reste une source d'inspiration inépuisable pour la recherche de nouveaux squelettes moléculaires. Dans ce projet, nous avons focalisé notre attention sur deux familles de produits naturels originaux à activité antipaludique : les mallotojaponines et les bromophycolides. Isolés récemment, ces molécules n'avaient jamais été synthétisées avant le début de ce projet.

⁷² Ma, M.; Sun, L.; Lou, H.; Ji, M. *Chem. Cent. J.* **2013**, *7*, 179.

**Mallotojaponines B et C : synthèse
totale, activité antiparasitaire, études
des relations structure-activité**

2. Mallotojaponines B et C : synthèse totale, activité antiparasitaire, études des relations structure-activité

2.1. État de l'art

2.1.1. Famille des méthylène-bis(phloroglucinols)

Les mallotojaponines sont des polyphénols naturels appartenant à la famille des méthylène-bis(phloroglucinols) dont de nombreux membres possèdent des activités biologiques intéressantes. Le composé parent de ce type de molécules, le bis(2,4,6-trihydroxyphényl)méthane, est représenté à la Figure 23.

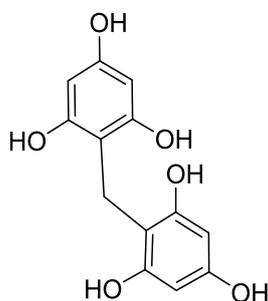


Figure 23. Structure du bis(2,4,6-trihydroxyphényl)méthane

La rottlérine (**30**, Figure 24) est, sans doute, le composé le plus étudié de cette famille. Isolée pour la première fois d'une plante *Mallotus philippinensis* en 1855,^{73,74} la rottlérine a depuis été étudiée tant d'un point de vue chimique que biologique. Elle possède un profil pharmacologique très riche et complexe. Notamment, **30** a été étudiée pendant des décennies en tant qu'inhibiteur sélectif de la protéine kinase C δ , une enzyme qui joue un rôle clef dans la mort cellulaire et présente donc une cible potentielle pour le développement de nouveaux antitumoraux, ou de nouveaux traitements pour des troubles cardio-vasculaires.⁷⁵ Cependant, sa sélectivité ainsi que son mode d'action ont été contestés.⁷⁶ Elle reste néanmoins étudiée pour d'autres activités biologiques.⁷⁷

La même plante, *Mallotus philippinensis*, a permis d'isoler d'autres phloroglucinols dimériques bioactifs, notamment des mallotophilippènes (**31** et **32**, Figure 24).⁷⁸ Les composés de cette famille possèdent des propriétés antiinflammatoires et antihistaminiques. Notons que les différences entre les structures de **30**, **31** et **32** se limitent à leurs groupements acyles, et que les trois produits portent des unités isoprène.

⁷³ McGookin, A.; Reed, F. P.; Robertson, A. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1937**, 748.

⁷⁴ McGookin, A.; Robertson, A.; Simpson, T. H. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1951**, 2021.

⁷⁵ Clements, R. T.; Cordeiro, B.; Feng, J.; Bianchi, C.; Sellke, F. W. *Circulation* **2011**, *124*, S55.

⁷⁶ Soltoff, S. P. *Trends Pharmacol. Sci.* **2007**, *28*, 453.

⁷⁷ Juneja, M.; Kobelt, D.; Walther, W.; Voss, C.; Smith, J.; Specker, E. *et al. PLoS Biol.* **2017**, *15*, e2000784.

⁷⁸ Daikonya, A.; Katsuki, S.; Wu, J.-B.; Kitanaka, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1566.

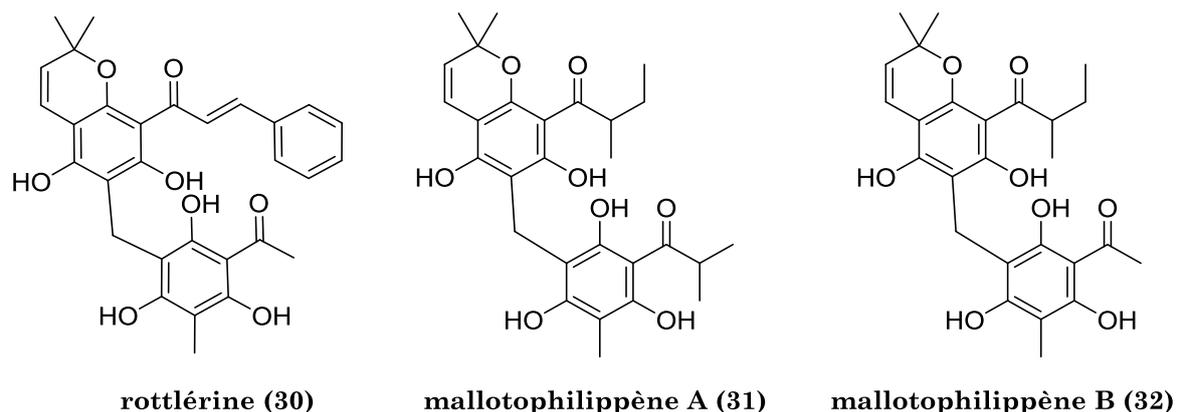


Figure 24. Structures des phloroglucinols bioactifs de *Mallotus philippinensis*

Les plantes de la famille *Hypericum* communes en Amérique du Sud sont également très riches en phloroglucinols à activité biologique.⁷⁹ On peut citer, par exemple, les aspidines (33, Figure 25) évaluées actuellement pour le traitement des fibroses⁸⁰ et les uliginosines (34, Figure 25) possédant une activité analgésique.⁸¹ Notons que dans les deux cas il s'agit des formes *p*-quinones du phloroglucinol.

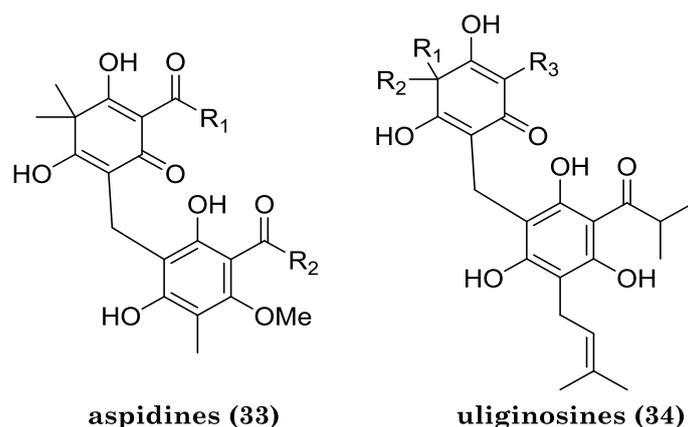


Figure 25. Structures des phloroglucinols bioactifs isolés des plantes *Hypericum*

L'euphorbe *Mallotus japonicus* contient de la mallotojaponine A (35, cf. section 1.4.1) mais aussi de la mallotophénone 26 et du mallotochromène 36 (Figure 26) qui présentent des cytotoxicités modérées sur les cellules de leucémie chez la souris.^{62,63}

⁷⁹ Ccana-Capatinta, G. V.; de Barros, F. M. C.; Bridi, H.; von Poser, G. L. *Phytochem. Rev.* **2015**, *14*, 25.

⁸⁰ Song, R.; Li, G.; Li, S. *Chem. Biol. Interact.* **2015**, *238*, 66.

⁸¹ Stolz, E. D.; Hasse, D. R.; von Poser, G. L.; Rates, S. M. K. *J. Pharm. Pharmacol.* **2014**, *66*, 1774.

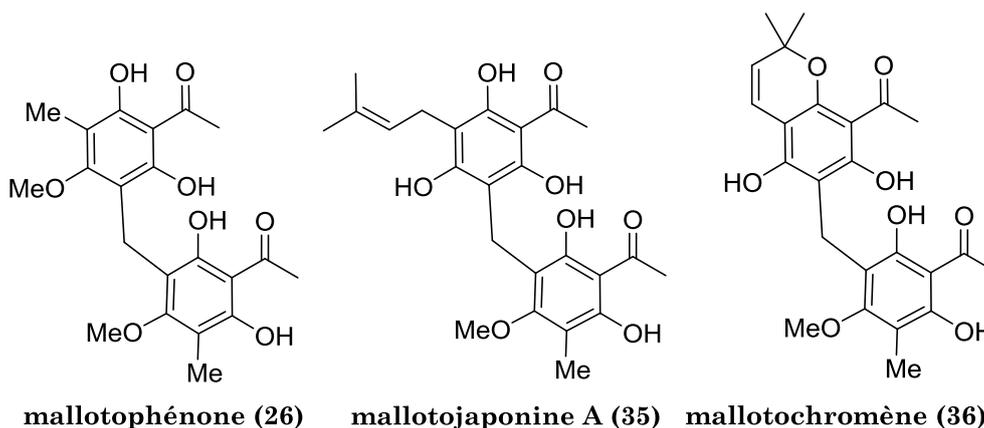


Figure 26. Structures des phloroglucinols bioactifs de *Mallotus japonicus*

Enfin, *Mallotus oppositifolius* qui a permis d'isoler les mallotojaponines B et C ainsi que la mallotophénone (cf. section 1.4.1) contient également des dérivés de l'aspidine.⁸² Le méthylène-bis(aspidinol) (37, Figure 27) possède une activité submicromolaire contre *Plasmodium falciparum* et contre *Trypanosoma brucei brucei* responsable de la trypanosomiase africaine.

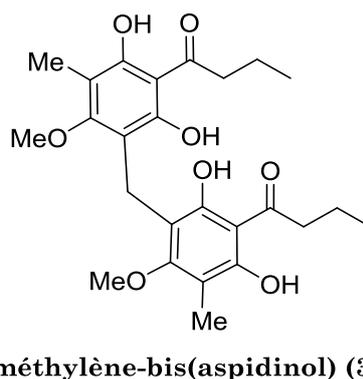


Figure 27. Structure du méthylène-bis(aspidinol) isolé de *Mallotus oppositifolius*

La vaste gamme des activités biologiques des méthylène-bis(phloroglucinols) soulève la problématique de leur synthèse. L'étape-clef commune pour tous ces composés est la formation d'un pont méthylène entre deux noyaux phénoliques. En effet, malgré de nombreuses approches décrites dans la littérature, cette transformation est connue pour être délicate et dépendante du substrat.

2.1.2. Approches synthétiques des polyphénols dimériques

L'approche la plus intuitive pour accéder aux méthylène-bis(polyphénols) serait de partir des deux monomères polyphénols et d'utiliser un équivalent de groupement méthylène afin de former le pont (Figure 28).

⁸² Kabran, F. A.; Okpekon, T. A.; Roblot, F.; Séon-Méniel, B.; Leblanc, K.; Bories, C. *et al.* *Fitoterapia* **2015**, *107*, 100.

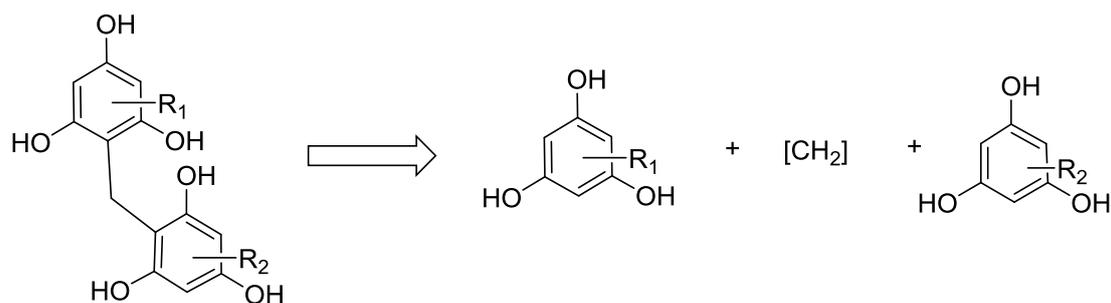


Figure 28. Approche synthétique des méthylène-bis(polyphénols)

C'est, en effet, la première stratégie décrite dans la littérature en 1903.⁸³ Le phloroglucinol et ses dérivés réagissent avec le formaldéhyde en proportion 2 : 1 en milieu acide pour donner les dimères correspondants. Cette méthode a pour avantage d'être facile à mettre en œuvre, le formaldéhyde étant un réactif stable et peu onéreux. Néanmoins, de nombreux défauts limitent son application. Ces transformations nécessitent souvent des températures et des temps de réaction élevés, l'excès de formaldéhyde peut mener à la formation de produits secondaires (notamment, des produits oligomériques), et la nécessité d'une catalyse acide rend cette méthode difficilement applicable à des substrats sensibles. Typiquement, les méthylène-bis(phloroglucinols) non-symétriques tels que la rottlérine **30** sont susceptibles de subir une dismutation appelée un *échange rottlérone*⁷⁴ qui mène à la formation de deux produits symétriques (Schéma 2). Cette méthode n'est donc pas optimale pour la synthèse des produits non-symétriques à partir d'un mélange de monomères.

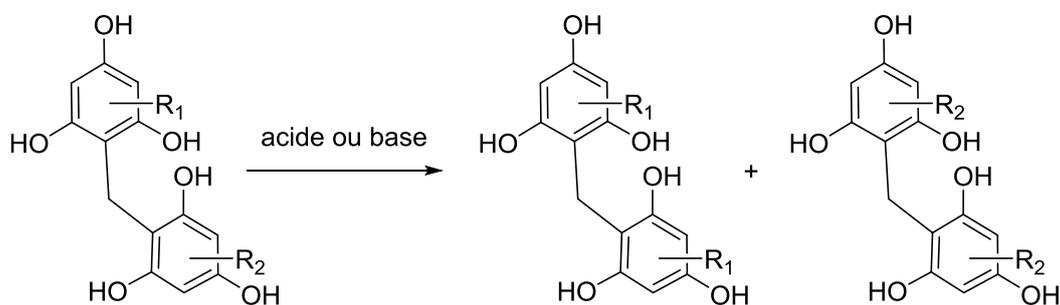


Schéma 2. Échange rottlérone

Malgré les inconvénients énumérés ci-dessus, la dimérisation avec le formaldéhyde a été utilisée avec succès dans de nombreux cas, y compris récemment.^{84,85}

Les méthodes plus récentes consistent généralement soit à utiliser une autre source de groupement méthylène que le formaldéhyde, soit à introduire ce groupement ou son précurseur sur l'un des monomères avant la dimérisation.

Dimérisation par activation des monomères

Le développement de cette approche a permis de surmonter en partie le problème de synthèse des méthylène-bis(polyphénols) non-symétriques. En effet, l'introduction

⁸³ Boehm, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1903**, 329, 269.

⁸⁴ Solladié, G.; Gehrold, N.; Maignan, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2309.

⁸⁵ Li, Y.; Yu, B.; Wang, R. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1856.

préalable d'un précurseur du pont méthylène sur l'un des monomères permet en général d'augmenter la sélectivité vis-à-vis de la formation de l'hétérodimère (Schéma 3). Le défaut intrinsèque à cette stratégie est la nécessité d'étapes supplémentaires de synthèse pour fonctionnaliser l'un des monomères avant la dimérisation.

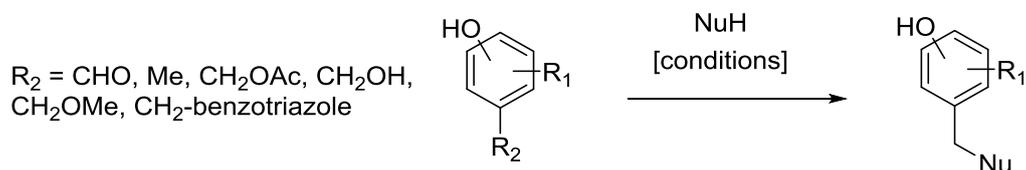


Schéma 3. Exemples de monomères activés pour la synthèse de dimères

L'utilisation des benzaldéhydes en tant que monomères activés permet d'obtenir des dimères non-symétriques avec des rendements modestes à excellents. Par exemple, une méthode employant une catalyse au palladium avec le dihydrogène comme réducteur a fourni des dimères avec des rendements de 33-54% (Schéma 4a).⁸⁶ Dans une autre approche, la catalyse par un acide de Lewis en combinaison avec le polyméthylhydrosiloxane en tant que réducteur a permis d'obtenir plusieurs dimères de polyphénols non-symétriques avec d'excellents rendements (Schéma 4b).⁸⁷ D'un point de vue mécanistique, il s'agit, probablement, d'une activation électrophile du groupement carbonyle suivie par l'attaque nucléophile du dérivé phénolique, suivie d'une réduction.

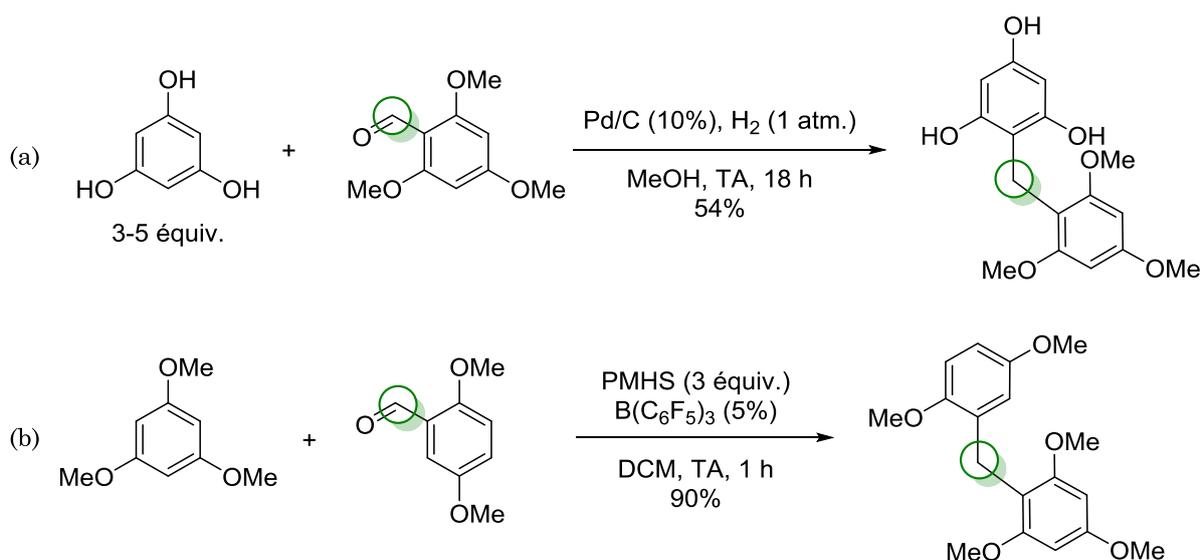


Schéma 4. Emploi de benzaldéhydes pour la synthèse de méthylène-bis(polyphénols)

Parmi d'autres monomères activés, on peut également citer les alcools benzyliques et les éthers ou esters correspondants. Notamment, les acétates ont été utilisés en tant que précurseurs d'*o*-méthylène quinones qui sont de très bons accepteurs de Michael. Générés *in situ* dans des conditions acides⁸⁸ (Schéma 5a) ou à températures élevées⁸⁹ (Schéma 5b), ils sont rapidement piégés par des nucléophiles carbonés. Dans le cas

⁸⁶ Boyer, F.-D.; Ducrot, P.-H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5177.

⁸⁷ Chandrasekhar, S.; Khatun, S.; Rajesh, G.; Raji Reddy, C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6693.

⁸⁸ Teshirogi, I.; Matsutani, S.; Shirahase, K.; Fujii, Y.; Yoshida, T.; Tanaka, K. *et al. J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 5183.

⁸⁹ Spence, J. T. J.; George, J. H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3891.

d'activation thermique, cette stratégie a permis de synthétiser la *ent*-pénilactone A par deux additions successives de l'acide (*S*)-5-méthyle tétronique sur deux molécules d'*o*-méthylène quinone (Schéma 5b).

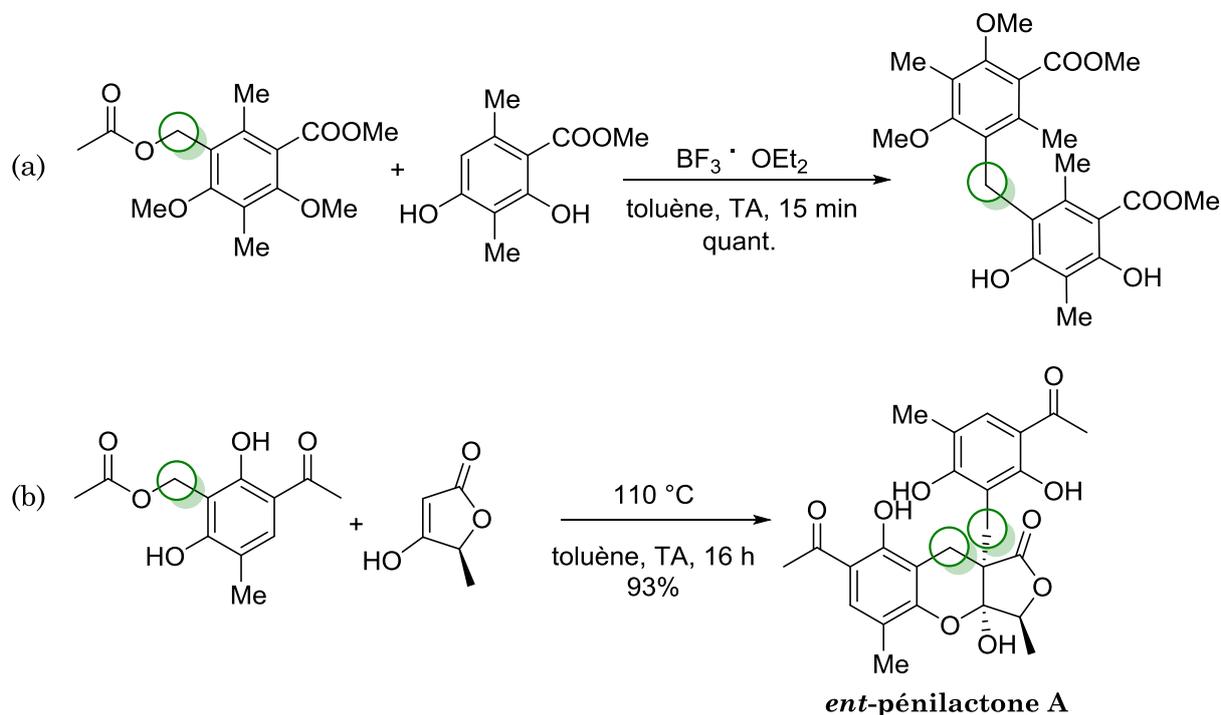


Schéma 5. Benzylacétates pour la synthèse des méthylène-bis(polyphénols)

Il a également été démontré que les *o*-méthylène quinones obtenues à partir des *o*-méthyle phénols par oxydation avec Ag_2O peuvent être stabilisés avec un ylure de sulfonium.⁹⁰ Cette stabilisation permet d'obtenir des homodimères de phloroglucinols avec de bons rendements. Cette stratégie a notamment été appliquée avec succès à la synthèse d'un produit naturel à activité vermifuge, la margaspidine.

Dans un exemple plus récent, une dimérisation introduisant un pont méthylène a été observée en tant que réaction parasite lors de la synthèse totale de la rottlérine.⁸⁵ En effet, lorsque l'alcool benzylique **38** était mis dans les conditions classiques d'acétylation (anhydride acétique/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), l'homodimère correspondant a été obtenu avec un bon rendement (Schéma 6). Cette transformation peut être rationalisée en tant que réaction rétro de Friedel-Crafts accompagnée par la génération de formaldéhyde.

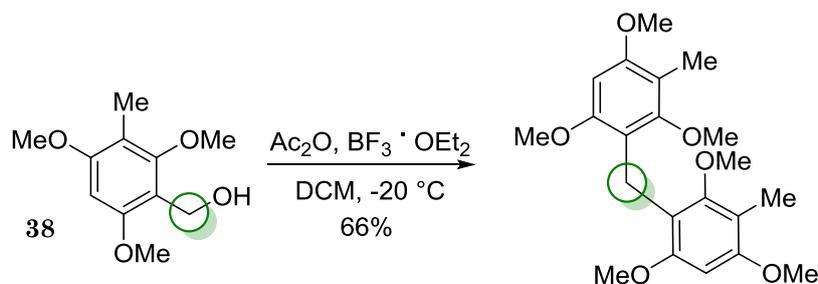


Schéma 6. Dimérisation d'un alcool benzylique dans des conditions d'acétylation

⁹⁰ Patel, A.; Netscher, T.; Rosenau, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2442.

Une approche originale a été proposée pour l'obtention des dimères symétriques à partir des éthers benzyliques correspondants. En présence d'une quantité catalytique de $[\text{NO}]^+[\text{BF}_4]^-$ ou du sel analogue d'un cation-radical d'un éther d'hydroquinone CRET, les produits attendus se forment dans des conditions douces avec de très bons rendements (Schéma 7).⁹¹ Le mécanisme de ce type de transformation est assez complexe et implique probablement une catalyse acide et/ou un transfert d'électrons.

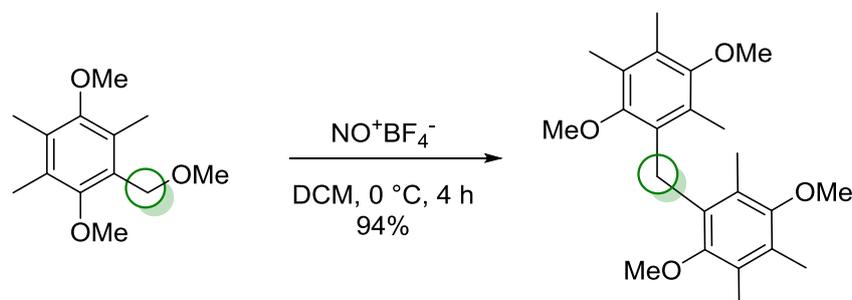


Schéma 7. Dimérisation d'un éther benzylique

Enfin, une stratégie un peu moins avantageuse car à économie d'atomes faible consiste à introduire un groupement partant benzotriazole en position benzylique de phénols avant de les faire réagir avec des nucléophiles carbonés (Schéma 8).⁹² Les rendements dans ces réactions sont généralement modestes mais dans certains cas peuvent monter au-delà de 80%.

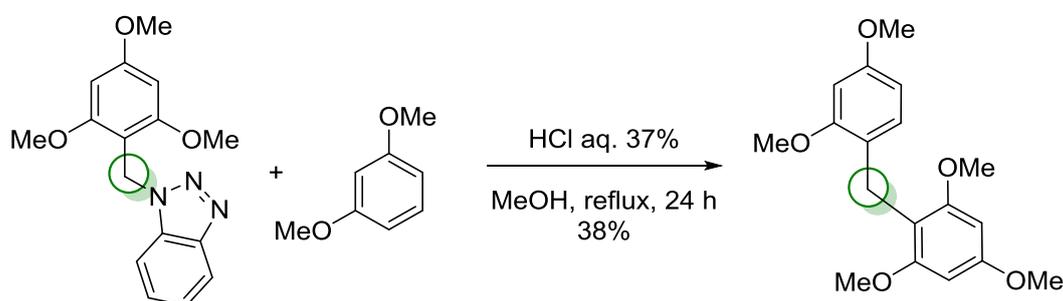


Schéma 8. Benzotriazoles pour la synthèse de méthylène-bis(polyphénols)

Notons que dans plusieurs des méthodes décrites ci-dessus le champ d'application n'a pas été étendu aux hétérodimères, bien qu'elles paraissent prometteuses à cet égard.

Dimérisation à partir des monomères non-activés

La formation lente du formaldéhyde *in situ* peut être l'une des solutions pour augmenter la sélectivité des dimérisations à partir des monomères non-activés, supprimant l'oligomérisation. L'une des variantes les plus anciennes est l'utilisation du trioxane en milieu acide qui permet notamment d'obtenir le dimère ponté de l'aldéhyde salicylique avec un rendement de 48%.^{93,94}

⁹¹ Rathore, R.; Kochi, J. K. *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 114.

⁹² Katritzky, A. R.; Lan, X.; Lam, J. N. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1819.

⁹³ Marvel, C. S.; Tarköy, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6000.

⁹⁴ Nagaraj, A.; Reddy, C. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 1181.

Une autre source de formaldéhyde est le diméthoxyméthane en milieu acide utilisé pour l'oligomérisation de benzofuranes enrichis en électrons.⁹⁵

Notre groupe a récemment développé une méthode efficace de méthylation de phloroglucinol avec le chlorure de méthoxyméthyle (MOMCl) qui sert probablement de source de formaldéhyde (Schéma 9).⁹⁶ Le MOMCl peut être généré *in situ* à partir du diméthoxyméthane. Cette méthode permet d'obtenir des homodimères avec des rendements allant de 24% à 91%.

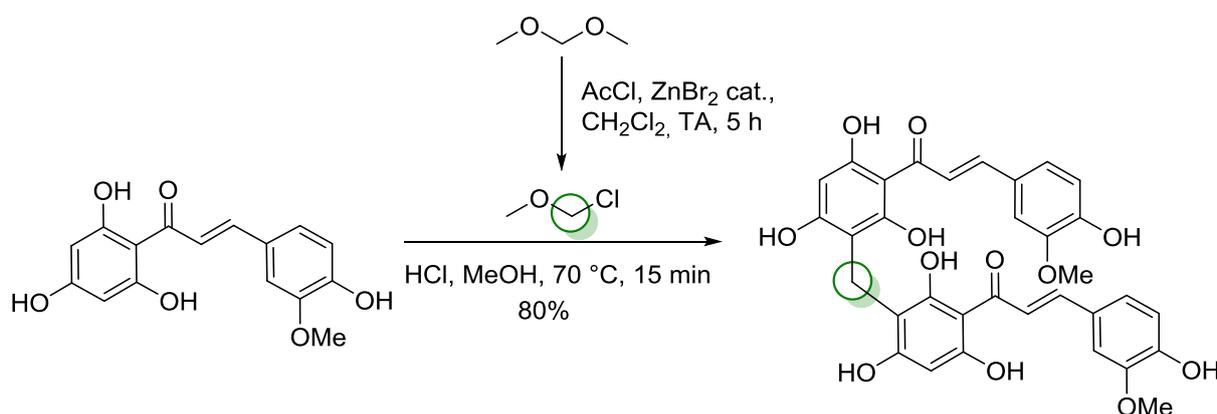


Schéma 9. Dimérisation des phloroglucinol initiée par le MOMCl

Il n'existe que très peu de méthodes de dimérisation partant des monomères non-activés et qui ne passent pas par la formation d'un équivalent de formaldéhyde. On peut citer, notamment, deux méthodes qui emploient des sels d'iminium. La première a été découverte en tant que réaction secondaire lors du développement d'une approche synthétique aux *N*-arylméthylarènes à partir d'azoture de benzyle.⁹⁷ Il a été proposé que les amines du type **39** puissent former en milieu acide des méthylène quinones qui sont susceptibles de réagir avec un deuxième équivalent du phénol de départ pour donner des dimères du type **40** (Schéma 10). Dans certains cas, la sélectivité pouvait être ajustée en faisant varier le temps de réaction : les amines pouvaient être isolées après à des expositions courtes, et les dimères après des expositions prolongées.

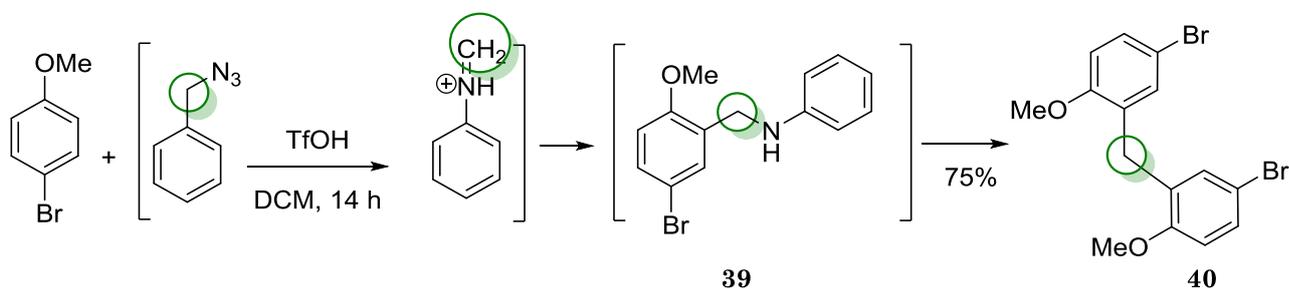


Schéma 10. Dimérisation des phénols initiée par un sel d'iminium

⁹⁵ Black, D. S. C.; Craig, D. C.; Kumar, N.; Rezie, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4803.

⁹⁶ Thévenin, M.; Mouray, E.; Grellier, P.; Dubois, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2986.

⁹⁷ Tummatorn, J.; Thongsornkleeb, C.; Ruchirawat, S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4732.

Dans un autre exemple, le sel d'Eschenmoser (**41**) a été utilisé par le groupe du Pr G. Appendino lors de la synthèse d'un produit naturel à activité anti-inflammatoire, l'arzanol (**42**, Schéma 11).⁹⁸ Le phloroglucinol silylé **43** déprotégé *in situ* réagit facilement avec **41** pour donner l'adduit de Mannich activé intermédiaire, qui lui réagit avec la lactone **44** pour donner le produit attendu avec un bon rendement. La différence de réactivité entre **43** et **44** permet d'atteindre une bonne sélectivité vis-à-vis de la formation de l'hétérodimère.

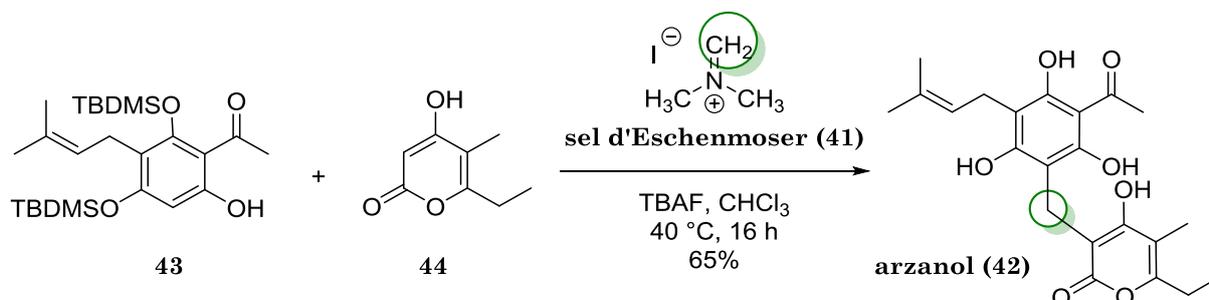


Schéma 11. Synthèse de l'arzanol avec le sel d'Eschenmoser

2.2. Synthèse totale de la mallotojaponine C

La mallotojaponine C (**23**) est un méthylène-bis(phloroglucinol) symétrique d'origine naturelle qui a démontré une activité antipaludique prometteuse (cf. section 1.4.1). Avant le début de cette thèse, ce composé n'avait jamais été synthétisé en laboratoire.

2.2.1. Analyse rétrosynthétique de la mallotojaponine C

Nous avons envisagé la synthèse totale de la mallotojaponine C à partir de la phloroacétophénone **45** commerciale. Les trois transformations à effectuer afin d'accéder à la mallotojaponine C sont alors :

- une *O*-méthylation sélective en position *para* du groupement acétyle ;
- une *C*-prénylation sélective ;
- une dimérisation introduisant un pont méthylène.

La mallotojaponine C peut être obtenue soit par prénylation du dimère **47** (stratégie I), soit par dimérisation du monomère prénylé **48** (stratégie II, Schéma 12). Le produit de départ commun dans les deux stratégies est le monomère méthylé **46** qui pourrait être obtenu à partir de la phloroacétophénone **45**.

⁹⁸ Minassi, A.; Cicione, L.; Koeberle, A.; Bauer, J.; Laufer, S.; Werz, O. *et al. Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 772.

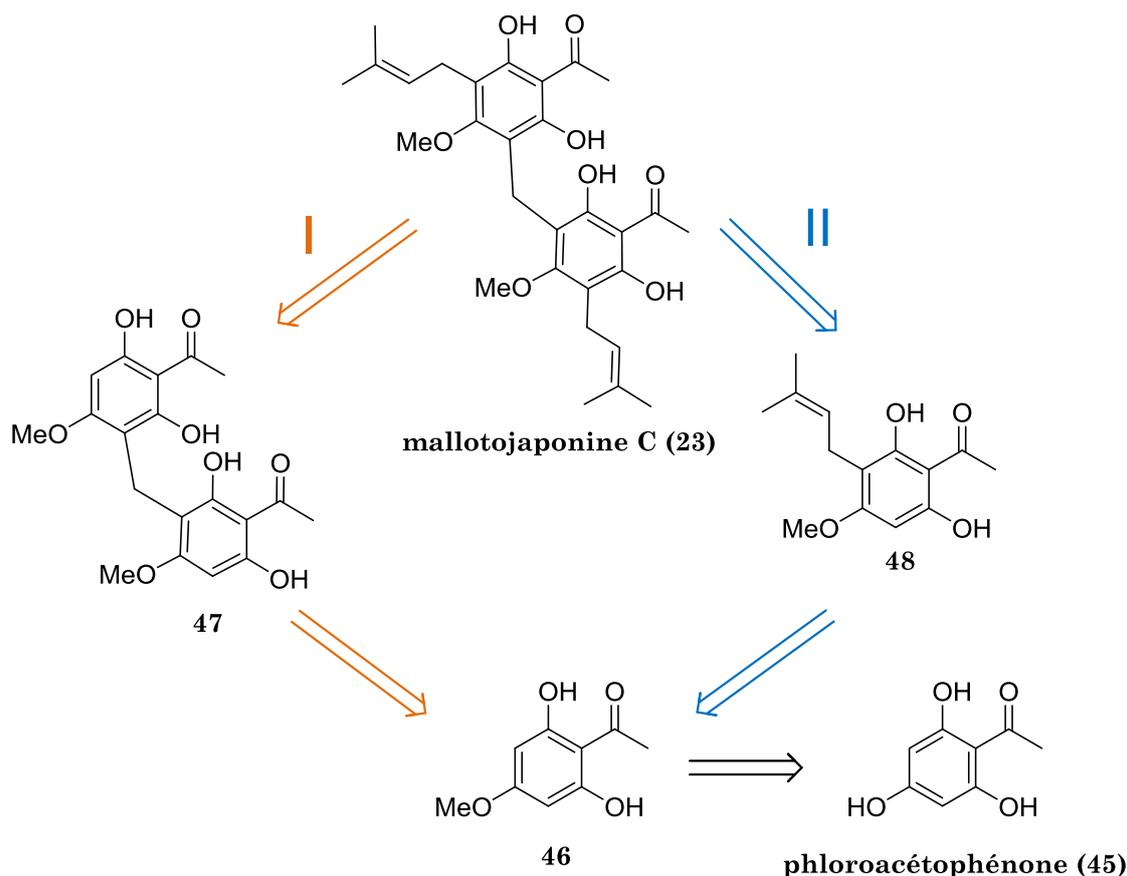


Schéma 12. Analyse rétrosynthétique de la mallotojaponine C

Pour ce qui concerne la formation du pont méthylène, lors de cette synthèse totale nous voulions employer la méthode développée par notre groupe⁹⁶ (cf. Schéma 9). En effet, celle-ci s'est révélée très efficace pour la synthèse des dimères symétriques. Afin de s'affranchir des problèmes éventuels de sélectivité, nous avons d'abord privilégié la stratégie I où un monomère plus simple subirait la dimérisation.

La C-prénylation sélective des polyphénols reste un défi synthétique, malgré de nombreuses approches décrites dans la littérature.⁹⁹ La particularité des phloroglucinol est la présence de cinq sites nucléophiles, oxygénés et carbonés, qui peuvent réagir avec les halogénures de prényle employés habituellement. Outre les problèmes de régio- et chimiosélectivité, une autre difficulté liée à la prénylation des polyphénols est leur tendance à former des produits polysubstitués (cf. section 2.2.3.2).^{100,101}

⁹⁹ Hoarau, C.; Pettus, T. R. R. *Synlett : accounts and rapid communications in synthetic organic chemistry* **2003**, 127.

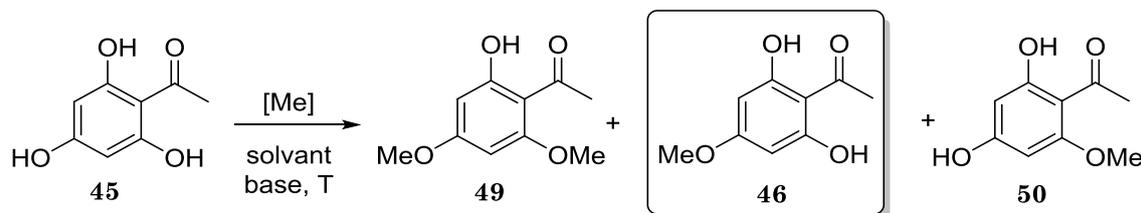
¹⁰⁰ Bharate, J. B.; Batarseh, Y. S.; Wani, A.; Sharma, S.; Vishwakarma, R. A.; Kaddoumi, A. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5488.

¹⁰¹ Crombie, L.; Jones, R. C. F.; Palmer, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 317.

Néanmoins, la *O*-méthylation sélective de la phloroacétophénone est bien décrite dans la littérature.^{102,103,104} Nous avons toujours commencé par cette étape, cette méthylation préalable permettant déjà de limiter le nombre de sites nucléophiles potentiels.

O-méthylation de la phloroacétophénone

La *O*-méthylation sélective en position *para* du groupement acétyle avec le sulfate de méthyle en milieu basique à reflux d'acétone a été décrite.^{103,104} Cependant, en reproduisant la réaction dans les mêmes conditions, nous n'avons observé quasiment aucune sélectivité vis-à-vis de la position *para* et le composé désiré a été obtenu en mélange avec le produit diméthylé **49** et le composé *ortho*-méthylé **50** (Tableau 2, entrée 1). La diminution de la température n'a pas changé l'issue de la réaction (Tableau 2, entrées 2 et 3). En revanche, l'utilisation du triméthylsilyldiazométhane en milieu neutre a permis d'obtenir le produit souhaité avec une bonne sélectivité à l'échelle d'un gramme (Tableau 2, entrée 4), bien que la conversion ne soit pas totale.¹⁰² Le produit de départ n'ayant pas réagi peut toutefois être récupéré d'une manière quantitative et réengagé dans la réaction.



N ^o	[Me]	Solvant	Base	T	Rendement, %			Conversion, %
					49	46	50	
1	Me ₂ SO ₄	Acétone	K ₂ CO ₃	reflux	13	17	13	66
2	Me ₂ SO ₄	Acétone	K ₂ CO ₃	20 °C	17	23	9	71
3	Me ₂ SO ₄	Acétone	K ₂ CO ₃	0 °C	17	25	9	84
4	TMSCHN ₂	CHCl ₃ -MeOH	-	0°C→TA	6	43	5	56

Tableau 2. Optimisation de la *O*-méthylation de la phloroacétophénone

2.2.2. Stratégie I : dimérisation au préalable

Le monomère méthylé **46** mis dans les conditions de méthylation au MOMCl développées précédemment⁹⁶ a fourni le dimère recherché **47** sans difficulté et avec un excellent rendement (Schéma 13). Notons que la méthode classique employant du formaldéhyde (10 équiv.) à reflux de dichlorométhane pendant 20 h a également permis d'obtenir **47** avec un bon rendement, mais dans ce cas le produit était contaminé par des oligomères correspondants et la séparation de ces produits s'est avérée difficile.

¹⁰² Basabe, P.; de Román, M.; Marcos, I. S.; Diez, D.; Blanco, A.; Boderro, O. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4258.

¹⁰³ Huang, C.; Da, S.; Li, Y.; Li, Y. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 277.

¹⁰⁴ Gray, C. A.; Kaye, P. T.; Nchinda, A. T. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1144.

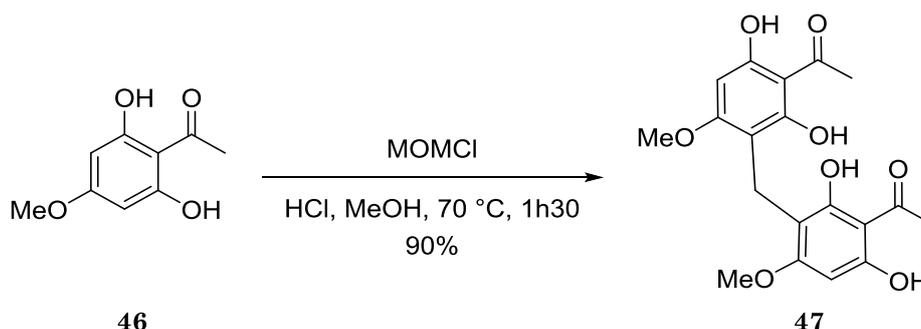


Schéma 13. Dimérisation de 46

Encouragés par ce résultat, nous avons procédé à des essais de double *C*-prénylation sur 47. L'approche classique de cette transformation est l'utilisation du bromure de prényle (51) en milieu basique.

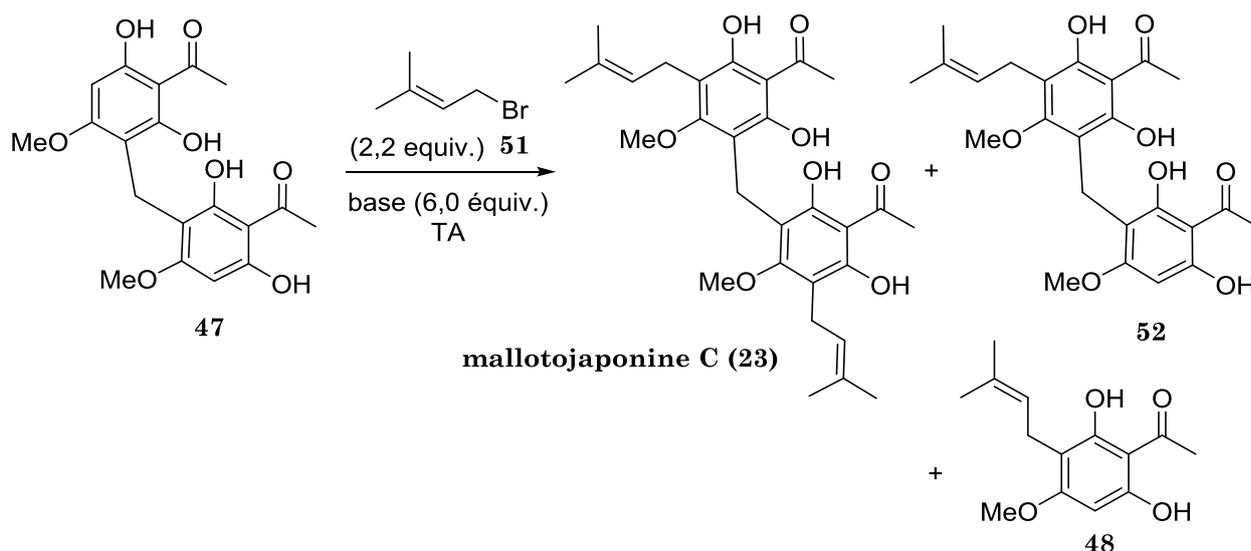
Dans nos recherches des conditions de prénylation, nous nous sommes inspirés de nombreux cas décrits pour l'allylation, la prénylation voire la géranylation de divers dérivés du phloroglucinol. Par exemple, la substitution du bromure de géranyle (qui présente une unité isoprène en plus par rapport à 51) par un phloroglucinol en présence de la DIPEA dans le DMF à TA a été décrite.¹⁰⁵ En reproduisant les conditions exactes de la publication, nous avons réussi à isoler la mallotojaponine C 23 avec un rendement de 15%. Nous avons également observé la formation du dimère monoprénylé 52 et, de façon inattendue, du monomère 48 (Tableau 3, colonne 1). En revanche, nous n'avons pas détecté de produits *O*-prénylés. Afin de vérifier que la formation de 48 ne provenait pas de l'instabilité de 23 en milieu basique, nous l'avons remis en présence de DIPEA dans le DMF pendant 72 h. Aucune trace de dégradation n'a été détectée.

En espérant limiter la « dédimérisation » de 47 et ainsi augmenter le taux de la diprénylation, nous avons essayé de modifier les conditions de la réaction. L'ajout d'iodure de potassium pour activer 51, l'inversion de l'ordre d'addition des réactifs (51 puis la DIPEA) ainsi que de la proportion 51/base (3/1 au lieu de 1/3) ne se sont pas avérés bénéfiques. Il faut noter que dans tous les cas la séparation des produits est difficile à cause de leurs polarités proches.

L'utilisation d'autres solvants au lieu du DMF a été évaluée et ni le MeCN, le DCM ou le méthanol n'ont permis d'isoler de produit attendu en quantité appréciable (Tableau 3, colonne 2). Nous avons alors procédé à un criblage de plusieurs combinaisons base azotée/solvant afin de surmonter ce problème.

Aucune réaction ne se produit entre 51 et 47 en employant la triéthylamine, même en chauffant (Tableau 3, colonne 3).

¹⁰⁵ Wang, X.; Lee, Y. R. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9179.



Base \ Solvant	DIPEA	NEt ₃	DBU	DMAP
DMF	23 : 15% 52 : 10% 48 : 13%	pas de réaction	23 : 6% 52 : 17% 48 : 6%	23 + 52 + 48 : <30%
DCM	mélange complexe	23 + 52 + 48 : <15%	23 : <5% 52 : <10% 48 : 12%	23 : <5% 52 : 10% 48 : 6%
THF			23 : 0% 52 : 25% 48 : 6%	
MeOH	mélange complexe			

Tableau 3. Optimisation de la prénylation de **47** en présence d'amines (exemples sélectionnés)

La prénylation de la phloroacétophénone par le bromure de prényle en présence du DBU dans le THF a été décrite.¹⁰⁶ Dans le cas de **47**, seulement la monoprénnylation et la dédimérisation ont été observées dans ces conditions (Tableau 3, colonne 4). La conversion dans la réaction n'était pas totale, mais l'utilisation d'un excès de **51** n'a pas aidé à améliorer le rendement, tout comme les variations de solvants.

Nous avons ensuite testé la DMAP dans le DMF et dans le DCM, mais la réaction s'est avérée peu efficace, caractérisée par un faible taux de conversion (Tableau 3, colonne 5). L'imidazole n'a pas non plus fourni de résultat concluant.

Nous avons testé quelques autres conditions de prénylation avec **51** avec des bases alcalines, à savoir K₂CO₃/acétone,¹⁰⁷ Na/MTBE,¹⁰⁸ KH/toluène,¹⁰⁹ KOH/MeOH,

¹⁰⁶ Lee, Y. R.; Li, X.; Kim, J. H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4313.

¹⁰⁷ Sun, Q.; Schmidt, S.; Tremmel, M.; Heilmann, J.; König, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 621.

LiOH/MeOH, NaOH/EtOH/H₂O/THF,¹¹⁰ NaOMe/MeOH,¹¹¹ mais aucune de ces méthodes n'a permis d'isoler plus de 15% de produit désiré.

À la suite de cet échec, nous nous sommes tournés vers des stratégies de prénylation en conditions neutres. L'équipe du Pr Theodorakis a développé une méthode de prénylation « inverse » mettant en jeu une variante du couplage de Tsuji-Trost.¹¹² Dans cette approche, un groupement régioisomère du prényle, le 3,3-diméthylallyle, est introduit sur l'un des groupements phénoliques. Un réarrangement de Claisen permet ensuite d'obtenir des produits C-prénylés avec de bons rendements (Schéma 14).

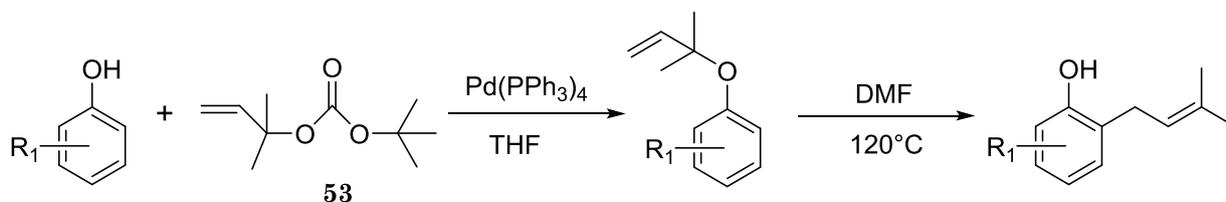


Schéma 14. Prénylation « inverse » des phénols

Appliquée au dimère **47**, la première étape de cette méthode n'a pas permis d'accéder au dérivé bis(*O*-3,3-diméthylallyle). En fait, le seul produit que nous avons pu isoler est le monomère déjà réarrangé **48** (Schéma 15).

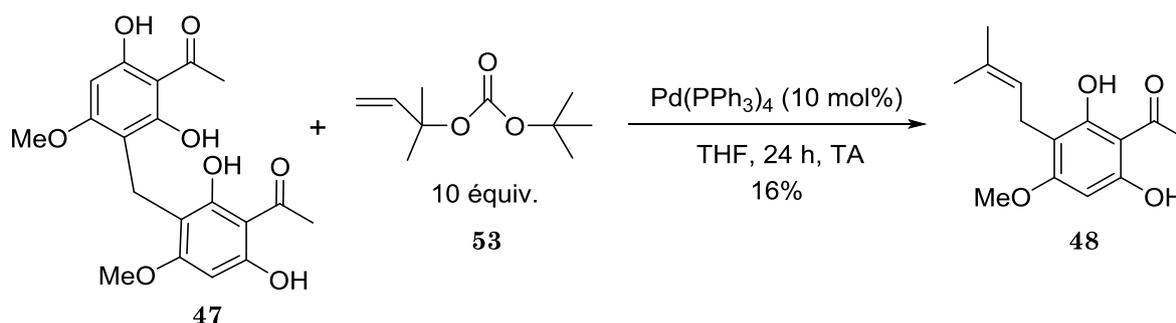


Schéma 15. Prénylation « inverse » de **47**

Nous avons également testé des couplages avec les alcools prénylique et 3,3-diméthylallylique catalysés au palladium en présence de la triéthylborane,¹¹³ mais ces essais n'ont donné que des mélanges complexes de produits.

Enfin, nous avons tenté d'utiliser un réactif de prénylation électrophile à base d'un sel de sulfonium,¹¹⁴ mais cette approche ne s'est pas non plus révélée fructueuse.

Les conditions qui nous ont permis d'obtenir le rendement le plus satisfaisant restent donc celles de prénylation avec le bromure de prényle dans le DMF initiée par la DIPEA.

¹⁰⁸ Bouzbouz, S.; Kirschleger, B. *Synthesis* **1994**, 1994, 714.

¹⁰⁹ Zhao, X.; Liu, J.; Xie, Z.; Li, Y. *Synthesis* **2012**, 44, 2217.

¹¹⁰ Gissot, A.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6807.

¹¹¹ Asakawa, Y.; Kondo, K.; Takikawa, N. K.; Tori, M.; Hashimoto, T.; Ogawa, S. *Phytochemistry* **1991**, 30, 219.

¹¹² Chantarasriwong, O.; Cho, W. C.; Batova, A.; Chavasiri, W.; Moore, C.; Rheingold, A. L. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4886.

¹¹³ Kimura, M.; Fukasaka, M.; Tamaru, Y. *Synthesis* **2006**, 2006, 3611.

¹¹⁴ Brajeul, S.; Delpech, B.; Marazano, C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5597.

Pour conclure sur cette première stratégie, elle a fourni la mallotojaponine C en seulement 3 étapes à partir de la phloroacétophénone commerciale avec un rendement global de 5,5% (ou 9,5% en prenant en compte le produit de départ récupéré lors de la première étape, cf. Tableau 2). Les étapes de méthylation et de dimérisation se sont avérées efficaces, tandis que la prénylation finale n'a donné le produit attendu qu'avec un rendement modeste. C'est pour cette raison que pour la suite de ce projet nous nous sommes orientés vers d'autres stratégies de synthèse.

2.2.3. Stratégie II : prénylation au préalable

Cette approche nécessite de mettre au point la C-prénylation sélective du monomère méthylé **46** et la dimérisation du produit formé dans des conditions qui n'affecteraient pas le groupement prényle. Les essais préliminaires ayant montré qu'il est difficile d'atteindre une bonne sélectivité *O/C* lors de la prénylation de **46**, nous avons décidé dans un premier temps de protéger l'un des groupements hydroxy de **46** afin de nous affranchir de ce problème.

2.2.3.1. Stratégie IIa : avec groupement protecteur

Nous avons opté pour le *t*-butyldiméthylsilyle (TBS) en tant que groupement protecteur car il est facile à installer et à enlever. La protection s'est passée sans difficulté (Schéma 16) et nous avons pu procéder à la prénylation. Nous avons envisagé d'effectuer une *O*-prénylation sélective suivie par un double réarrangement de Claisen-Cope¹¹⁵ afin d'accéder au monomère clef **56** tel que décrit par le groupe du Pr Appendino.¹¹⁶

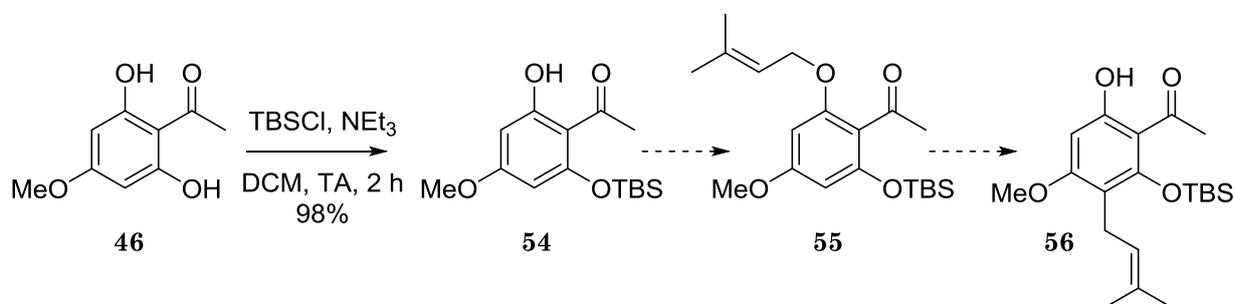


Schéma 16. Approche à la synthèse de l'intermédiaire clef **56**

Nous avons d'abord testé des conditions de *O*-prénylation avec le bromure de prényle en présence de K_2CO_3 qui fonctionnent bien avec un dérivé diméthoxyméthyle de **45**.¹¹⁷ En reproduisant la réaction à reflux, nous n'avons observé que la déprotection et la dégradation partielle de **54**. En répétant la réaction à température ambiante, nous n'avons pas observé de *O*-prénylation ; en revanche, nous avons pu isoler **46** déprotégé ainsi que les chromanes **57** et **58** (Schéma 17). Visiblement, K_2CO_3 est suffisamment basique pour enlever le groupement TBS,¹¹⁸ et l'intermédiaire déprotégé activé est plus susceptible de subir une/des C-prénylation(s). En milieu basique les groupements

¹¹⁵ Burling, E. D.; Jefferson, A.; Scheinmann, F. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2653.

¹¹⁶ Minassi, A.; Giana, A.; Ech-Chahad, A.; Appendino, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2267.

¹¹⁷ Vogel, S.; Ohmayer, S.; Brunner, G.; Heilmann, J. *Biorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4286.

¹¹⁸ Buchgraber, P.; Snaddon, T. N.; Wirtz, C.; Mynott, R.; Goddard, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8450.

phénols peuvent être déprotonés et attaquer les doubles liaisons des groupements prényles introduits pour fournir les cycles observés.¹⁰²

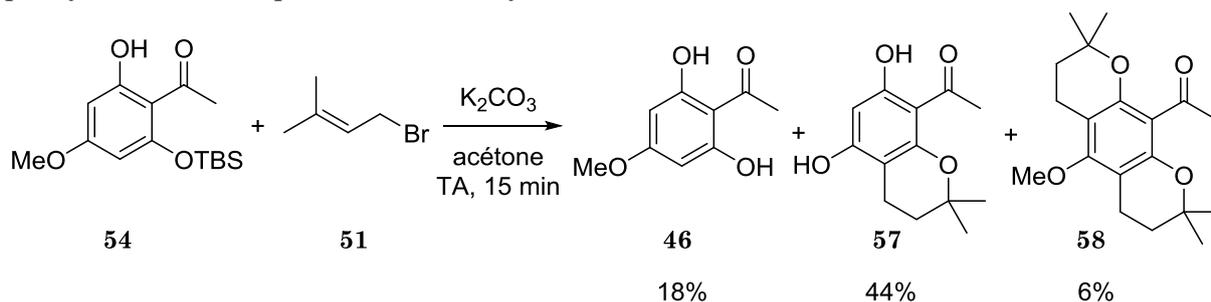


Schéma 17. Tentative de prénylation de 54 en milieu basique

Aucune de nos autres tentatives de prénylation en milieu basique (K₂CO₃/DMF, NaH/DMF) n'a fonctionné.

Pour s'assurer que la préférence pour la C-prénylation et la cyclisation successive provenait du groupement protecteur silylé, nous avons prénylé le monomère diméthylé 49 dans les mêmes conditions. Dans ce cas-là, la réaction s'est avérée très efficace et sélective vis-à-vis du groupement phénol (Schéma 18). Le groupement TBS est donc inadapté pour les transformations en milieu basique.

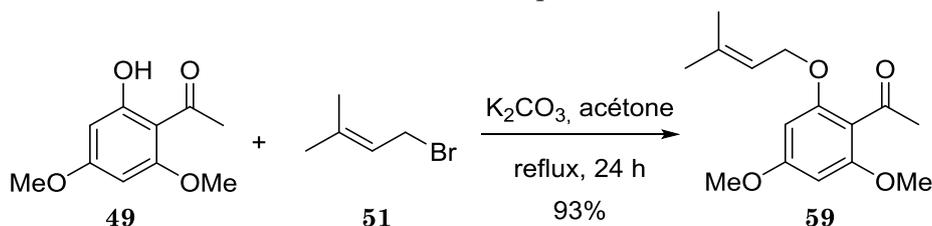


Schéma 18. O-prénylation de 49

Nous nous sommes alors tournés vers la prénylation en milieu neutre. La réaction de Mitsunobu avait déjà été utilisée pour la O-prénylation des phénols.^{116,119} Après une optimisation, nous avons réussi à obtenir le produit souhaité avec un rendement de 56% (Schéma 19).

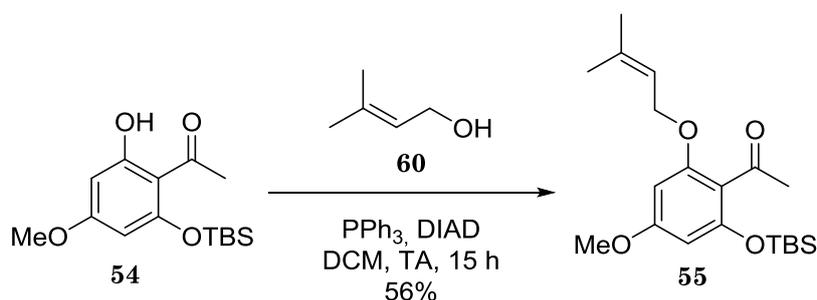


Schéma 19. O-prénylation de 54 dans les conditions de Mitsunobu

Il a fallu alors mettre au point un double réarrangement de Claisen-Cope afin d'accéder à l'intermédiaire 56 prêt pour la dimérisation. Le réarrangement de Claisen est une isomérisation thermique favorisée par les températures élevées, les produits C-substitués étant thermodynamiquement plus stables que les O-substitués.¹²⁰

¹¹⁹ Gester, S.; Metz, P.; Zierau, O.; Vollmer, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1015.

¹²⁰ Martín Castro, A. M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939.

L'utilisation d'un catalyseur acide peut permettre de travailler à des températures plus basses.

Nous avons d'abord voulu essayer les conditions décrites pour le double réarrangement de **61**, un analogue disilylé de **55**.¹¹⁶ Le composé **61** avait fourni le produit C-prénylé **62** souhaité dans une réaction catalysée par un sel d'euprium¹²¹ (Schéma 20a). Toutefois, en appliquant cette méthode à **55**, nous nous sommes aperçus que la formation du produit attendu **56** était accompagnée par une cyclisation 5-*exo-trig* menant au produit bicyclique **63** (Schéma 20b). Ce type de transformation a déjà été décrit sur des substrats similaires avec des promoteurs acides de Brønsted ou dans des conditions neutres.^{122,123}

Il est intéressant de noter que lorsque l'analogue diméthylé **59** a été mis dans les conditions de réarrangement catalysé par l'euprium, la voie de cyclisation est devenue prépondérante (Schéma 20c). Toutefois, vu que cette approche n'a pas permis d'obtenir de rendement satisfaisant de **56**, nous avons concentré nos efforts sur des méthodes non catalysées de réarrangement de Claisen à températures élevées.

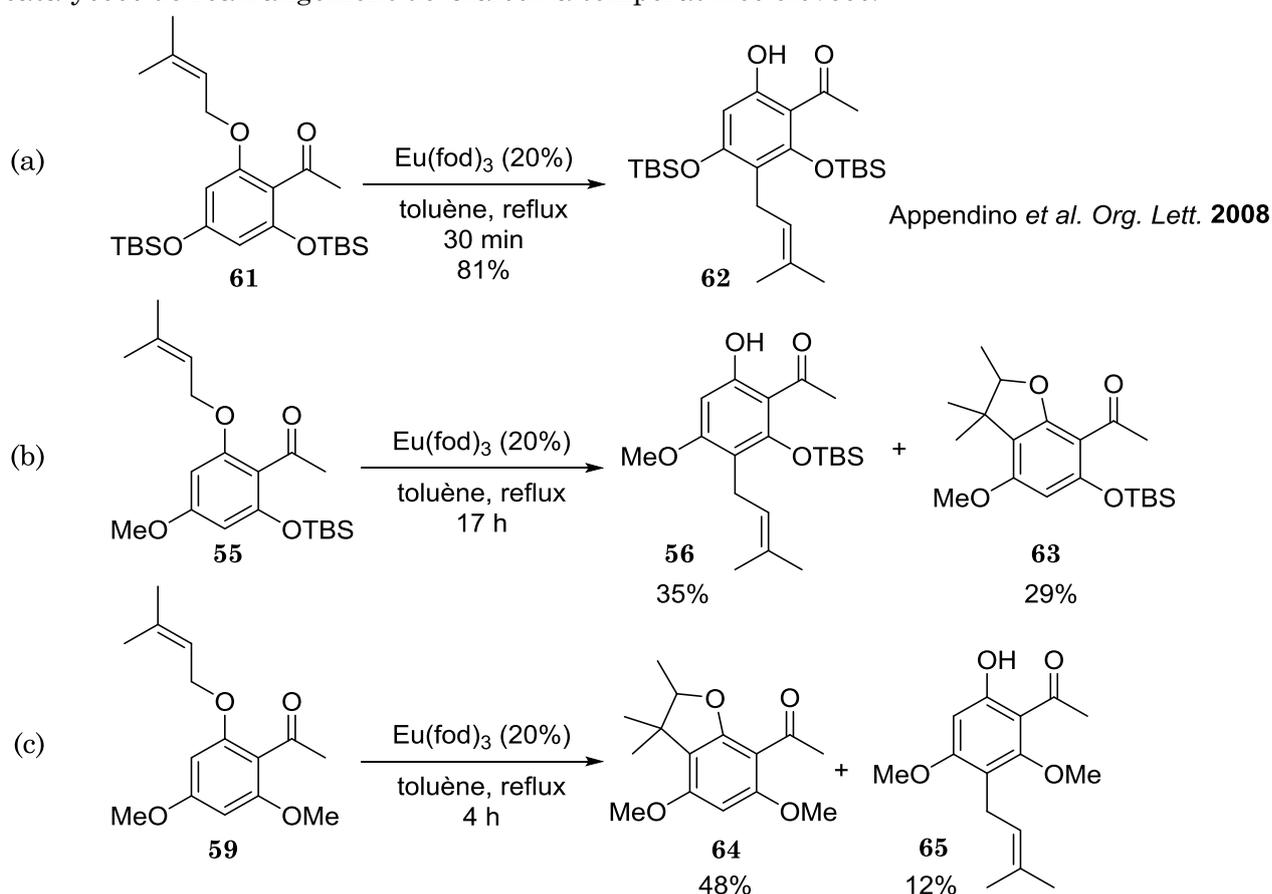


Schéma 20. Influence des groupements protecteurs sur le double réarrangement de Claisen-Cope catalysé par l'Eu(fod)₃

Aucune conversion n'a été observée en chauffant **55** à 120 °C dans le DMF. En revanche, en chauffant **55** à 210 °C dans la *N,N*-diméthylaniline, le produit attendu **56** a pu être

¹²¹ Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 815.

¹²² Raghavan, S.; Subba Rao, G. S. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 119.

¹²³ Poerwono, H.; Sasaki, S.; Hattori, Y.; Higashiyama, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2086.

isolé avec un rendement supérieur à 30%, mais le réarrangement était accompagné par une forte dégradation du substrat. Quand **55** a été chauffé à 215 °C sans solvant, **56** a pu être isolé avec un rendement de 46% ; néanmoins, une déprénylation partielle a également été observée. Enfin, en baissant la température jusqu'à 200 °C, nous avons réussi à obtenir **56** avec un rendement quantitatif (Schéma 21).

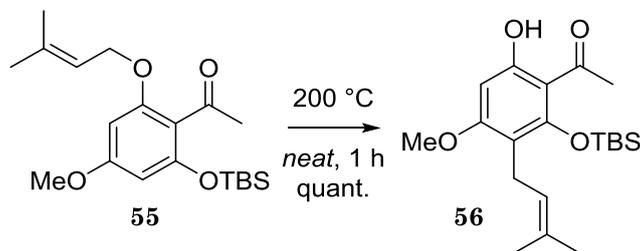


Schéma 21. Double réarrangement de Claisen-Cope sur **55**

Avec cet intermédiaire clef, nous avons pu procéder à des essais de dimérisation afin d'accéder à la mallotojaponine C, de préférence avec une coupure du groupement silyle *in situ*. L'application de la méthode de méthylation au MOMCl⁹⁶ qui nous avait servi auparavant (cf. section 2.2.2) a mené à la formation du chromane **57** avec un rendement quantitatif (Schéma 22). Ce résultat est probablement dû au chauffage prolongé en milieu acide qui initie le clivage du groupement TBS et active la double liaison du groupement prényle vis-à-vis de la *O*-cyclisation. Ce type de cyclisation en milieu acide a, en effet, déjà été constaté.¹²⁴

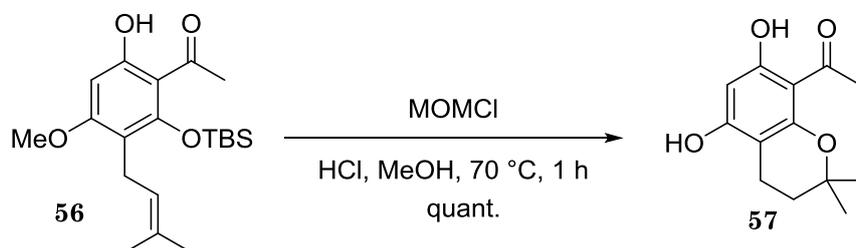


Schéma 22. Formation du chromane **57** dans les conditions de dimérisation au MOMCl

Afin de limiter ces réactions secondaires, nous avons tenté de reproduire la réaction à -10 °C. Néanmoins, même à cette température nous n'avons pu isoler qu'un mélange de **57** et du monomère désilylé **48**. Il est devenu clair alors que les conditions acides ne sont pas compatibles avec **56**.

Nous avons tenté d'effectuer la dimérisation dans des conditions classiques avec le formaldéhyde en tant que source du groupement méthylène, mais, après 3 h à reflux de DCM avec 10 équivalents de formaldéhyde, aucune conversion n'a été observée.

Nous nous sommes alors demandé si la méthode de dimérisation avec le sel d'Eschenmoser évoquée par le Pr Appendino *et al.*⁹⁸ (cf. section 2.1.2) dans un contexte similaire ne serait pas une solution. Nous espérons qu'en déprotégeant **56** *in situ* avec le TBAF il serait activé pour réagir avec **41** pour donner l'*o*-méthylène quinone qui pourrait être piégée par un deuxième équivalent de **56** déprotégé. C'est, en effet, ce qui s'est passé

¹²⁴ Narender, T.; Reddy, K. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7628.

lorsque l'on a chauffé **56** avec les deux réactifs à 40 °C pendant 2 h (Schéma 23). La mallotojaponine C a été obtenue avec un rendement de 40%.

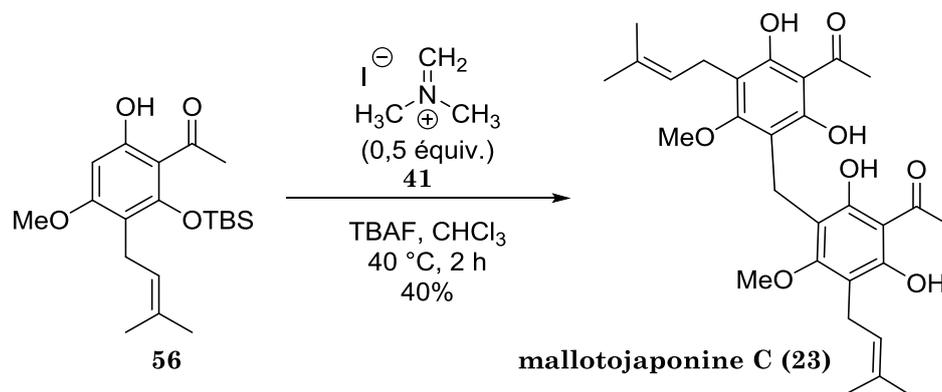


Schéma 23. Déprotection-dimérisation de **56**

Pour conclure, en utilisant un groupement protecteur et en effectuant la prénylation préalable, nous avons réussi à synthétiser la mallotojaponine C en 5 étapes avec un rendement global de 9% (ou 15% en prenant en compte le produit de départ récupéré lors de la première étape, cf. Tableau 2). Cette stratégie est plus efficace que la première décrite dans la section précédente qui a fourni **23** avec 5,5% (9,5% cpdr) de rendement global. Néanmoins, elle comporte deux étapes en plus et plusieurs transformations nécessitent des températures élevées. Qui plus est, c'est une stratégie à faible économie d'atomes car elle passe par une séquence protection-déprotection et utilise la réaction de Mitsunobu. Nous avons donc songé à une troisième approche, plus courte et plus efficace.

2.2.3.2. Stratégie IIb : sans groupement protecteur

L'utilisation d'un groupement protecteur dans l'approche décrite ci-dessus a été proposée afin de limiter les problèmes éventuels de sélectivité *O/C* lors de la prénylation. Cependant, des exemples concluants de prénylation directe de dérivés du phloroglucinol sont connus.^{106,107,114} Nous nous sommes alors demandé s'il serait possible d'accéder au monomère **48** directement à partir de **46** (Schéma 24). En cas de succès, ce monomère prénylé pourrait être dimérisé pour donner la mallotojaponine C en 3 étapes au total.

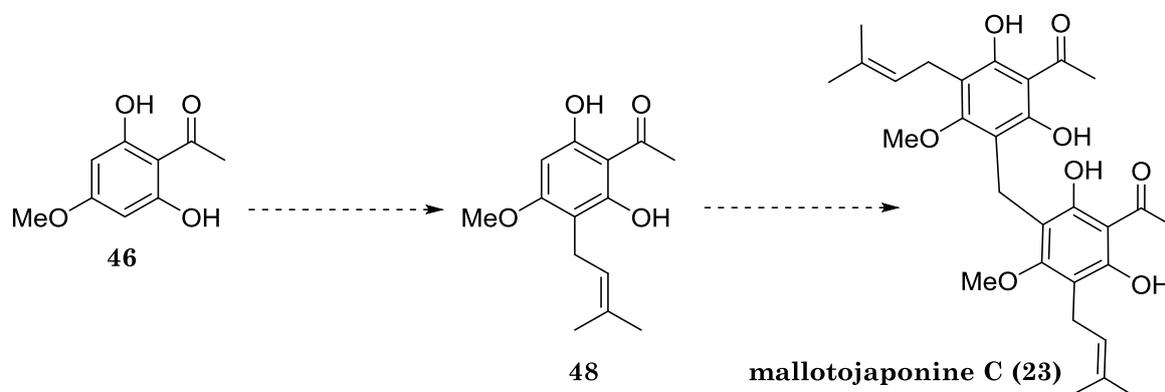
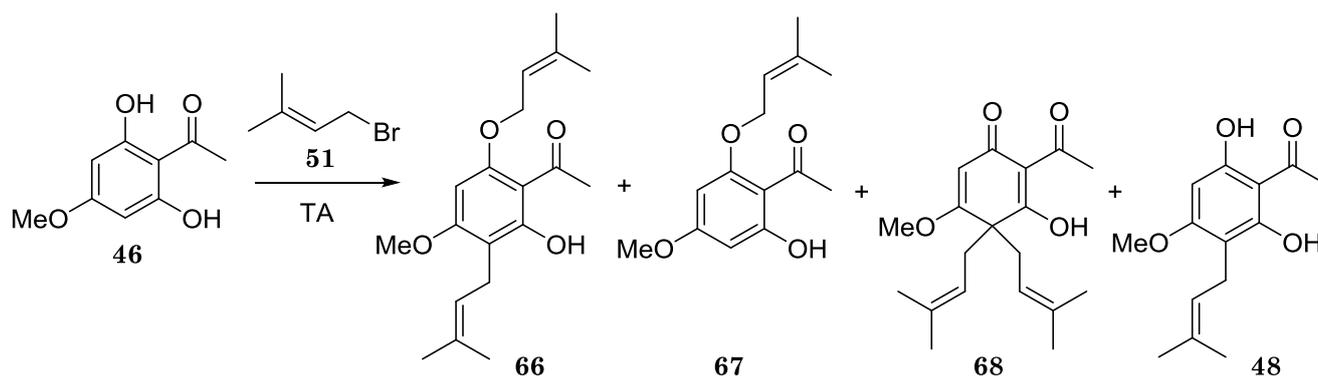


Schéma 24. Proposition d'une synthèse totale de **23** sans groupement protecteur

Nous nous sommes donc lancés à la recherche des conditions de *C*-prénylation sélective de **46**. Ayant déjà testé un certain nombre de conditions pour la prénylation du dimère

47 (cf. section 2.2.2), nous voulions d'abord vérifier si elles s'avéraient plus efficaces dans le cas du monomère 46.

Nous avons commencé, comme dans le cas de 47, par tester différentes conditions de prénylation avec le bromure de prényle 51 en présence d'une base (Tableau 4). Dans aucune de nos tentatives la conversion n'était totale, mais le produit de départ pouvait toutefois être récupéré et réutilisé. Nous nous sommes rapidement rendu compte que, mis à part le problème de sélectivité *O/C*, une autre difficulté à surmonter était la formation des produits polyprénylés tels que 66 et 68. En effet, même en utilisant un seul équivalent du bromure de prényle et malgré une faible conversion, la formation de ces produits reste difficile à supprimer.



N ^o	Solvant	Base	Rendements, % (%)*			Conversion, %
			48	67	66 + 68	
1	acétone	K ₂ CO ₃	11 (19)	>5	20	59
2	EtOH/THF/H ₂ O	NaOH	12 (14)	>7	>12	85
3	MeOH	KOH (+CaCl ₂)	22 (31)	N/D	7	71
4	MeOH	NaOMe	20 (49)	4	2	41
5	MeCN	DBU	3	9	4	<50
6	MeCN	NEt ₃	pas de réaction			0
7	DMF	NEt ₃	pas de réaction			0
8	MeCN	DIPEA	10 (13)	15	>7	77
9	DMF	DIPEA	18 (28)	20	6	64
10	DCM	DIPEA	25 (30)	7	22	83

Tableau 4. Optimisation de la prénylation de 46 par 51. *Rendements prenant en compte le produit de départ récupéré

Les conditions d'alkylation classiques en présence de K₂CO₃¹⁰⁷ ou NaOH¹¹⁰ n'ont pas permis d'atteindre une bonne sélectivité (Tableau 4, entrées 1–2). La prénylation dans le

méthanol en présence de KOH et CaCl₂ qui sert à désactiver les groupements phénol¹²⁵ était plus sélective (Tableau 4, entrée 3) ; néanmoins, le rendement et la conversion restaient faibles. La réaction en présence du méthylate de sodium dans le méthanol¹¹¹ a également été sélective, mais la conversion restait très faible et la réaction était extrêmement lente (Tableau 4, entrée 4).

Nous avons ensuite testé quelques amines. Avec le DBU aucun des produits n'a été obtenu avec un rendement appréciable (entrée 5). Aucune réaction n'est observée en présence de triéthylamine (entrées 6–7). La prénylation en présence de la DIPEA dans l'acétonitrile ou dans le DMF se faisait préférentiellement sur l'oxygène (entrées 8–9) ; en revanche, en effectuant la réaction dans le dichlorométhane la réactivité a pu être inversée (entrée 10). Toutefois, le rendement restait faible et un taux de polyprénylation non-négligeable a été observé.

Nous avons essayé sans succès quelques autres combinaisons base/solvant, telles que DIPEA/MeOH, TBAOH/DCM/toluène ou LiOH/MeOH, mais ces essais ne se sont pas révélés plus concluants.

Nous nous sommes donc de nouveau tournés vers des prénylations dans des conditions neutres. L'application de la méthode du Pr Theodorakis¹¹² catalysée au Pd(0) (cf. Schéma 14, page 60) à **46** a donné **48** (16%) accompagné de **67** (5%), avec un faible taux de conversion de 53%. L'utilisation d'un sel de sulfonium prénylé **69** a été décrite pour la C-prénylation des phénols en milieu neutre ;¹¹⁴ néanmoins, dans notre cas la réaction ne démarrait pas en l'absence de base. En présence de DIPEA, elle a fourni **48** avec un rendement modéré (Schéma 25).

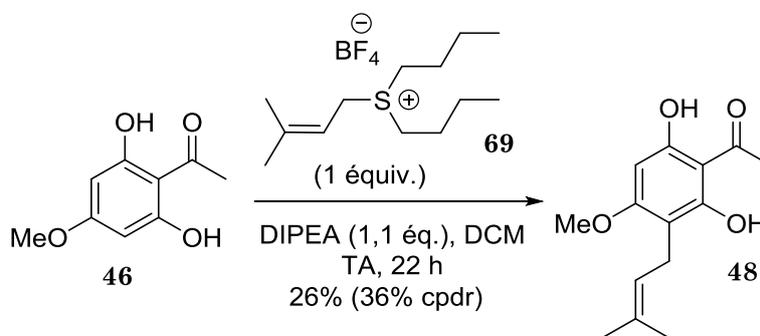


Schéma 25. Prénylation de **46** avec un sel de sulfonium

Nous avons aussi tenté d'utiliser la réaction de Mitsunobu sur **46** en vue d'effectuer par la suite un double réarrangement pour accéder à **48**. À notre surprise, le produit attendu **67** ne s'est formé qu'avec un rendement de 7%, le produit majoritaire **70** provenant de la réaction directe entre **46** et le DEAD (Schéma 26). Des aminations similaires, sur des arènes riches en électrons avec des azodicarboxylates ont déjà été décrites,^{126,127} mais jamais dans les conditions de réaction de Mitsunobu.

¹²⁵ Haga, Y.; Tonoï, T.; Anbiru, Y.; Takahashi, Y.; Tamura, S.; Yamamoto, M. *et al. Chem. Lett.* **2010**, *39*, 622.

¹²⁶ Diels, O. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1921**, *54*, 213.

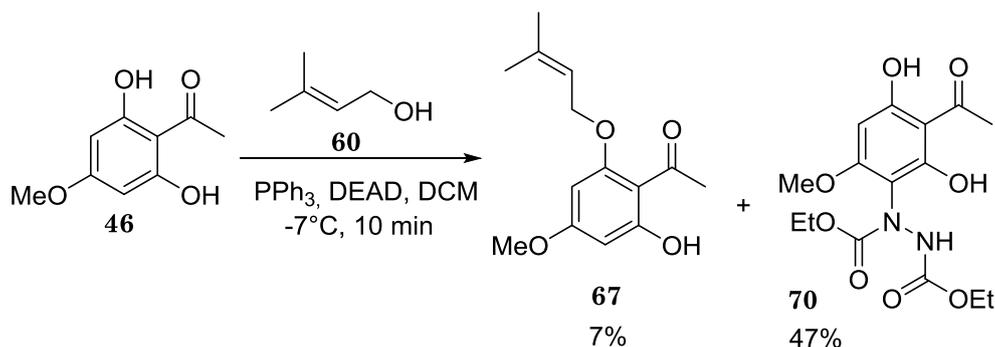


Schéma 26. Réaction de Mitsunobu entre 46 et 60

Il faut noter que, lors de tous ces essais, des concentrations assez élevées de 46 (0,1–0,2 M) étaient employées. Nous nous sommes demandé si en conditions de haute dilution nous ne pourrions pas au moins limiter la formation des produits polyprénylés pour augmenter le rendement de 48. En reprenant les conditions de prénylation avec 51 en présence de DIPEA dans le DCM (Tableau 4, entrée 10), nous avons remarqué qu'à la concentration de 0,01 M après 24 h de réaction (au lieu de 3 h pour 0,1 M) 48 se formait avec un rendement de 36% (ou 52% en prenant en compte le produit de départ récupéré, Schéma 27).

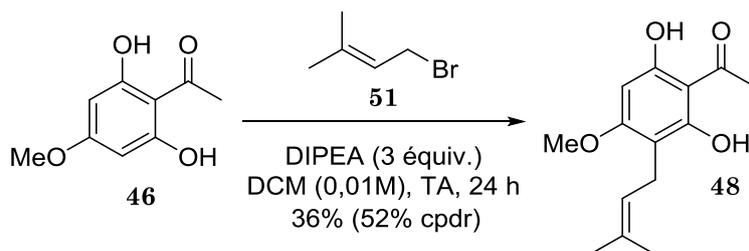


Schéma 27. Prénylation optimisée de 46 à haute dilution

Avec ces conditions optimisées bien que non idéales, nous avons pu procéder à l'optimisation de la dimérisation de 48.

Comme nous l'avons vu auparavant (cf. section 2.2.3.1), les conditions de dimérisation au MOMCl⁹⁶ que nous voulions employer au départ ne sont pas compatibles avec la fonctionnalité *o*-prénylphénol. Nous avons donc commencé par des essais de dimérisation initiée par le formaldéhyde dans les conditions classiques. La conversion restait faible après 4 h de chauffage de 48 à 40 °C avec 10 équivalents de formaldéhyde. En prolongeant la réaction jusqu'à 24 h et en rajoutant 15 équivalents de formaldéhyde, nous avons réussi à obtenir la mallotojaponine C avec un rendement de 22% (29% cpdr, Schéma 28). Nous avons également vérifié si l'utilisation d'un acide (HCl)⁷⁴ ou d'une base (Na₂CO₃)⁸⁴ ne serait pas bénéfique pour la conversion de 48, mais dans les deux cas seulement des mélanges complexes de produits se sont formés.

¹²⁷ Brandes, S.; Niess, B.; Bella, M.; Prieto, A.; Overgaard, J.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6039.

Notons que le substrat non-prénylé **46** mis dans les conditions détaillées sur le Schéma 28 a donné le dimère correspondant **47** avec un bon rendement, mais la réaction était accompagnée d'une oligomérisation non-négligeable.

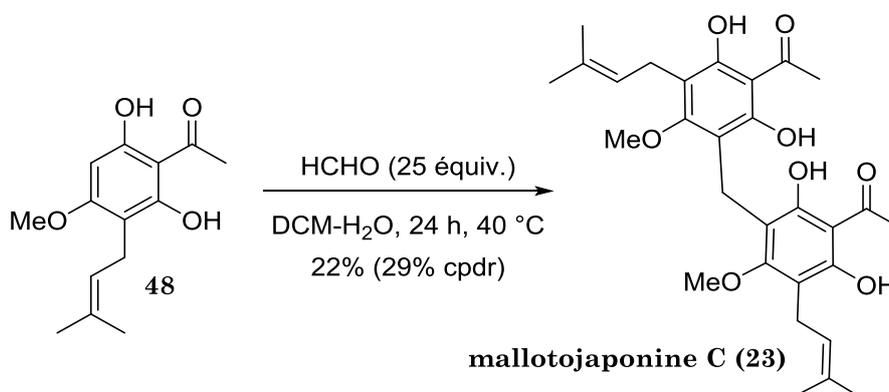


Schéma 28. Dimérisation de **48** avec le formaldéhyde

Nous avons ensuite tenté d'employer l'azoture de benzyle en milieu acide en tant que source du groupement méthylène⁹⁷ (cf. Schéma 10, page 54). Cependant, quand le substrat modèle **46** était mis dans les conditions réactionnelles, une dégradation était constatée.

Nous nous sommes donc proposé une nouvelle fois de tester la méthode de dimérisation avec le sel d'Eschenmoser.⁹⁸ Encouragés par les résultats préliminaires de dimérisation de **56** (cf. Schéma 23, page 65), nous avons appliqué les mêmes conditions à **48** ce qui nous a permis d'obtenir le produit final avec un rendement de 35% (42% cpdr, Schéma 29).

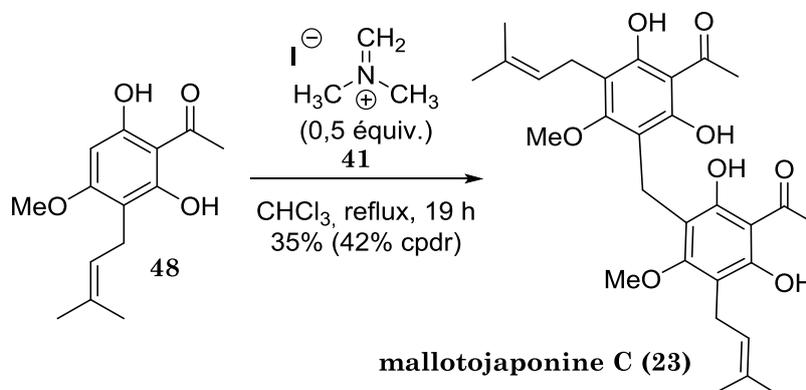


Schéma 29. Dimérisation de **48** avec le sel d'Eschenmoser

La conversion ne s'est pas améliorée en utilisant un excès du monomère **48**. En revanche, quand nous avons introduit 1,1 équivalent du sel **41** au lieu de 0,5 équivalent nécessaire pour la stœchiométrie, nous avons réussi à isoler le sel de benzylammonium **71** intermédiaire provenant d'une réaction de Mannich. L'utilisation de 3 équivalents de **41** a permis d'isoler **71** avec un rendement presque quantitatif (Schéma 30).

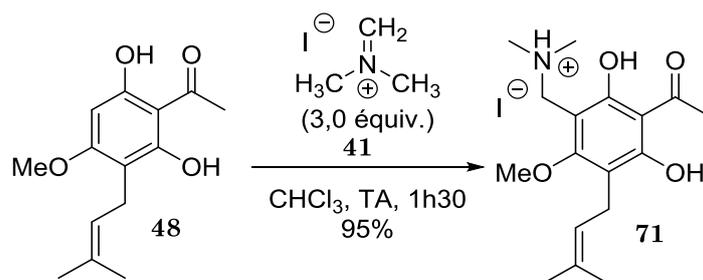
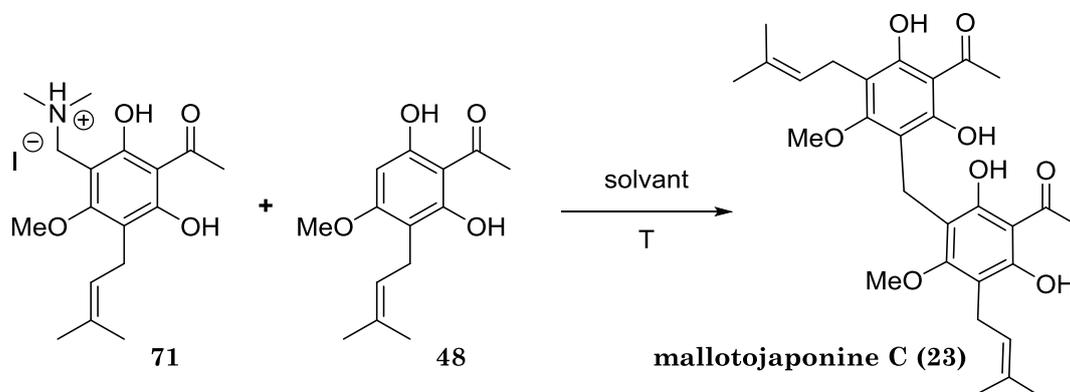


Schéma 30. Réaction de 48 avec un excès de sel d'Eschenmoser

Cette réactivité est typique pour le sel d'Eschenmoser,¹²⁸ bien que le plus souvent une activation par une base soit nécessaire pour accéder à des benzylamines comme 71.^{129,130} C'est vraisemblablement le passage par cet intermédiaire qui permet d'obtenir le dimère attendu 23. Effectivement, la diméthylamine étant un bon groupement partant, 71 peut former une *o*-méthylène quinone qui réagit avec un deuxième équivalent de 48 pour donner 23. Nous avons donc supposé qu'en remettant ce sel d'ammonium en présence du monomère 48 on pourrait facilement obtenir le dimère 23.

C'est, en effet, ce qui s'est passé lorsque nous avons mis en réaction 71 et 48. Après 12 h à 60 °C (reflux de chloroforme), la mallotojaponine C a été obtenue avec un bon rendement de 61% (Tableau 5, entrée 1). Une réaction plus rapide à 160 °C (chlorobenzène) a fourni 23 avec un rendement quantitatif (Tableau 5, entrée 2). Enfin, nous nous sommes aperçu que 110 °C (toluène) est une température suffisante pour obtenir le produit désiré rapidement et avec un rendement quantitatif (entrée 3).



N°	Solvant	Température	Temps	Rendement, %
1	CHCl ₃	60 °C	12 h	61
2	PhCl	160 °C	0,3 h	quant.
3	toluène	110 °C	1h15	quant.

Tableau 5. Optimisation de la synthèse de la mallotojaponine C

¹²⁸ Palmer, A. M.; Chiesa, V.; Schmid, A.; Münch, G.; Grobbel, B.; Zimmermann, P. J. *et al. J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3645.

¹²⁹ Zanaletti, R.; Freccero, M. *Chem. Commun.* **2002**, 1908.

¹³⁰ Anwar, H. F.; Skattebøl, L.; Hansen, T. V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9997.

Cette approche à la synthèse de la mallotojaponine C nous a paru particulièrement intéressante car l'isolement de l'intermédiaire activé **71** permettait non seulement d'améliorer grandement l'efficacité de la dimérisation mais ouvrait également un accès à des analogues non-symétriques de la mallotojaponine C en utilisant différents monomères non-activés. Ces analogues nous seraient utiles pour effectuer une étude des relations structure-activité dans la famille des mallotojaponines qui faisait partie de ce projet.

Pour conclure sur cette dernière stratégie, une prénylation C-sélective suivie par une dimérisation avec le sel d'Eschenmoser nous ont permis de synthétiser la mallotojaponine C à l'échelle de 0,2 g en 4 étapes avec un rendement global de 15% (ou 37% en prenant en compte les produits de départ récupérés lors des deux premières étapes) sans avoir recours à des groupements protecteurs.

2.2.4. Conclusion

Nous avons ainsi développé trois « générations » de synthèse totale de la mallotojaponine C (Schéma 31). La stratégie I « dimérisation au préalable » était la plus rapide (3 étapes) mais aussi la moins efficace en termes de rendement. La stratégie IIa « prénylation au préalable » avec groupement protecteur était plus longue (5 étapes) mais aussi plus efficace, avec un rendement moyen par étape de 55%. Enfin, la stratégie IIb sans groupement protecteur s'est avérée la plus efficace parmi les trois, ayant fourni la mallotojaponine C en 4 étapes avec un bon rendement global. En outre, cette stratégie est aussi celle qui nous a permis d'accéder à de nombreux analogues non symétriques (cf section 2.3.2.3).

Quelques mois après la publication de nos travaux,¹³¹ le groupe du Pr D. G. I. Kingston qui avait décrit l'isolement des mallotojaponines B et C à partir de *Mallotus oppositifolius* a publié une nouvelle synthèse totale de la mallotojaponine C et de ses dérivés.¹³² En partant de **46** commercial, ils ont, comme nous, opté pour la prénylation directe en milieu basique (NaOH/EtOH) pour obtenir **48** avec un rendement de 33%, comparable à celui que nous avons obtenu avec la combinaison DIPEA/DCM. La dimérisation a été effectuée en milieu acide avec le formaldéhyde en tant que source du groupement méthylène, pour donner la mallotojaponine C avec un rendement de 10%.

¹³¹ Grayfer, T. D.; Grellier, P.; Mouray, E.; Dodd, R. H.; Dubois, J.; Cariou, K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 708.

¹³² Eaton, A. L.; Dalal, S.; Cassera, M. B.; Zhao, S.; Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 1679.

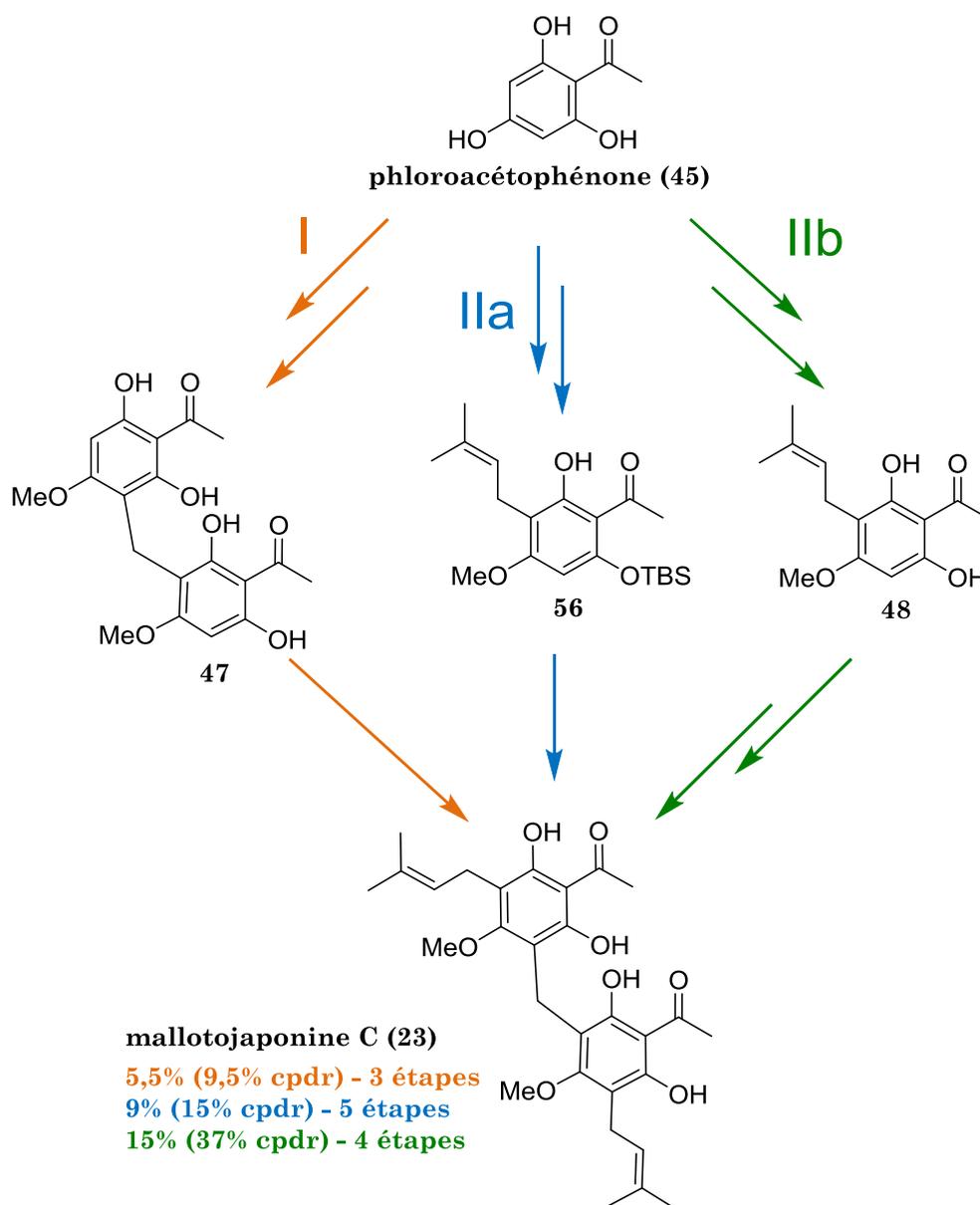
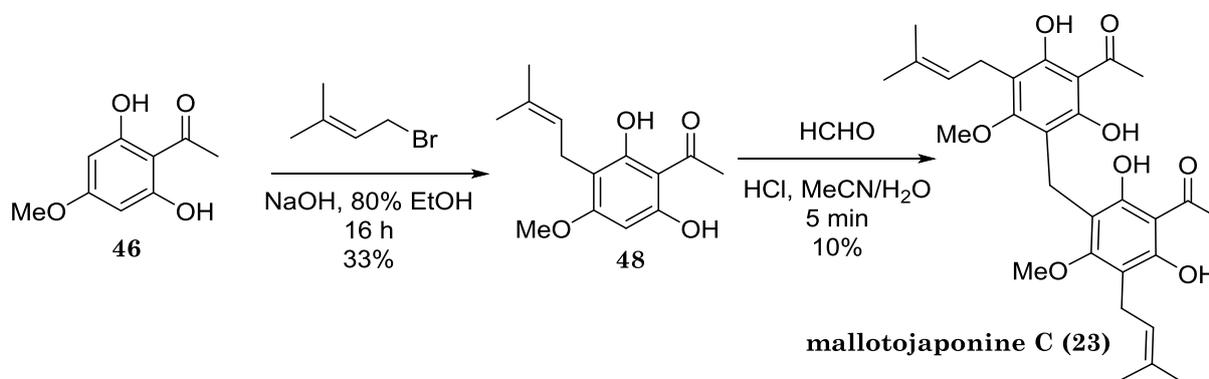


Schéma 31. Récapitulatif de nos synthèses totales de la mallotojaponine C

Schéma 32. Synthèse totale de la mallotojaponine C par le groupe du Pr Kingston¹³²

2.3. Synthèse des analogues de la mallotojaponine C

2.3.1. Modifications ciblées

Ayant mis au point la synthèse de la mallotojaponine C, nous voulions ensuite en synthétiser divers analogues structuraux afin de mener des études de relations structure-activité dans cette famille. Nous avons déjà mentionné (section 1.4.1) que la mallotojaponine C (**23**) a été isolée d'une plante contenant deux autres composés qui possèdent des structures similaires, la mallotojaponine B (**25**) et la mallotophénone (**26**).⁶⁰ Il a été démontré que l'activité antipaludique dans cette série diminue avec le nombre d'unités prényles sur les positions 3 et 3' (Figure 29). Notre premier objectif a donc été de synthétiser **25** et **26** afin de vérifier leur activité biologique. Nous nous sommes également demandé si le remplacement des groupements prényles par des groupements géranyles qui comportent une unité isoprène en plus ne serait pas bénéfique pour l'activité des mallotojaponines.

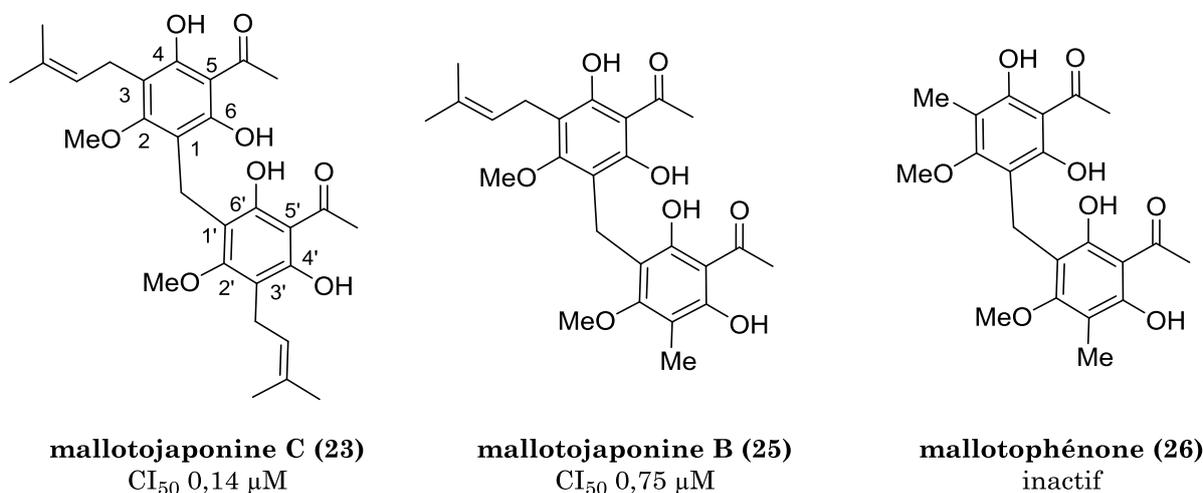


Figure 29. Structures des mallotojaponines extraites de *Mallotus oppositifolius* avec leurs activités contre *Plasmodium falciparum*

Nous voulions ensuite étudier l'influence de la position du groupement méthoxy sur le noyau aromatique. Il a été démontré que le dérivé perméthylé de **23** est 15 fois moins actif que le composé parent ce qui indique l'importance de la présence des groupements hydroxy libres pour l'activité ; cependant, il restait à démontrer si le positionnement des groupements méthoxy en 2/2' est important.

Un résumé des modifications que nous avons ciblées est présenté sur la Figure 30.

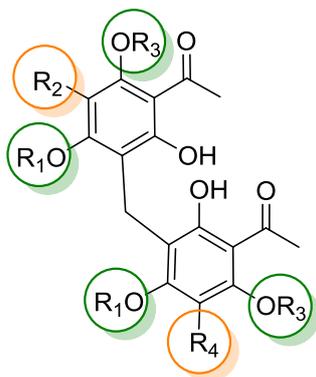


Figure 30. Modifications ciblées de la structure de la mallotojaponine C

2.3.2. Variations des groupements R₂ et R₄

À partir de la structure de la mallotojaponine C (**23**) nous avons choisi d'évaluer différentes combinaisons des groupements R₂ et R₄ suivants : méthyle, allyle, prényle et géranyle. Nous avons dans un premier temps synthétisé les monomères portant ces groupements.

2.3.2.1. Synthèse des monomères

Monomère méthylé en 3

Ce monomère nous permettrait d'accéder à la mallotophénone et à la mallotojaponine B. Pour le synthétiser, nous avons d'abord testé une approche décrite dans la littérature qui part du phlorobenzaldéhyde (**72**, Schéma 33).¹³³ Le groupement carbonyle de **72** peut être réduit par NaBH₃CN pour donner le produit **74** C-méthylé. Il est intéressant de noter que dans notre cas une réaction secondaire menant à la formation du dimère **73** a été observée.

Il a fallu ensuite introduire une fonctionnalité C-acétyle. Pour ce faire, nous avons réalisé une acétylation exhaustive suivie par une saponification des groupements esters formés dans des conditions qui n'affectent pas le groupement carbonyle. Malgré une saponification partielle des groupements acétates nous avons pu isoler le composé **75** à la hauteur de 30% (litt. 75%).

La dernière étape consistait en l'introduction du groupement méthoxy en position *para* de l'acétyle. En utilisant le triméthylsilyldiazométhane en tant qu'agent méthylant, nous avons obtenu **76** avec un rendement de 32% (litt. 47%). Nous n'avons toutefois pas réussi à atteindre la même sélectivité que les auteurs, ni celles que nous avons observée dans le cas de **46** (cf. section 2.2.1).

¹³³ Nakagawa-Goto, K.; Lee, K.-H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8263.

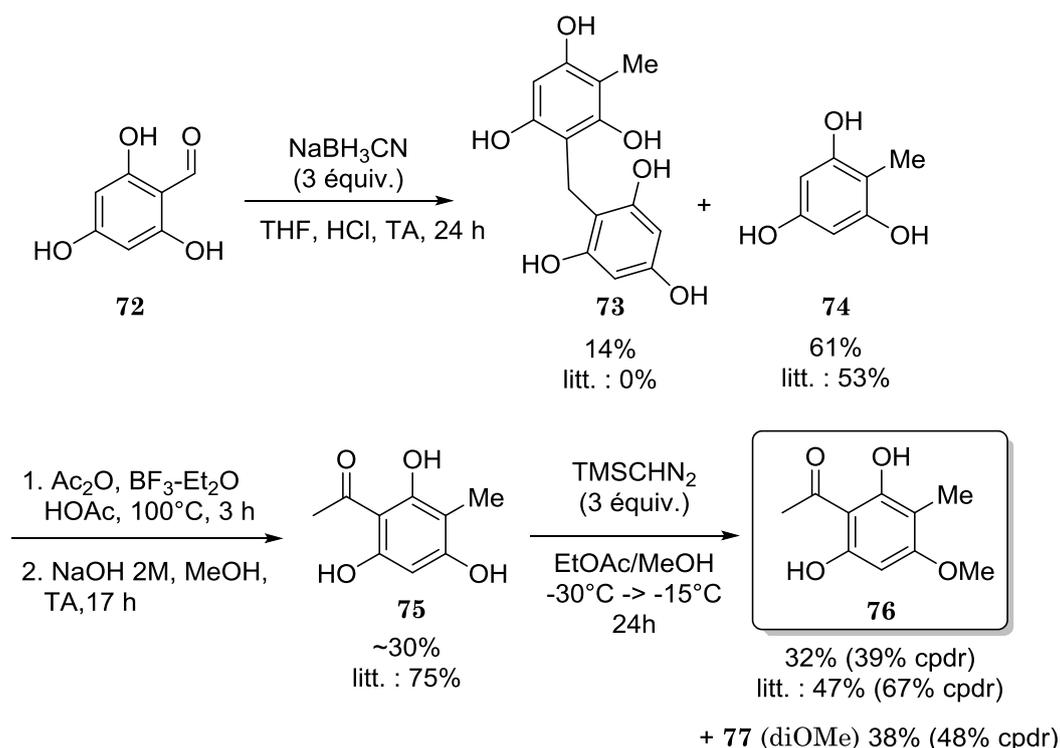


Schéma 33. Synthèse du monomère C-méthylé **76**¹³³

Globalement, bien que cette approche nous ait permis d'accéder au produit attendu **76**, elle s'est avérée peu efficace, ce qui nous a poussés à étudier une autre voie de synthèse.

Afin d'avoir une stratégie commune, nous voulions synthétiser tous les monomères en partant de la phloroacétophénone méthylée **46**. Il suffirait alors d'effectuer une formylation et une réduction chimiosélective de l'aldéhyde résultant pour obtenir **76**. La formylation dans les conditions de Vilsmeier-Haack¹³⁴ a donné l'aldéhyde souhaité avec un rendement modeste et peu reproductible (20-44%). La réaction de Duff¹³⁵ a mené à un mélange complexe de produits. En revanche, une formylation par l'éther dichlorométhyle méthylique en présence de TiCl_4 ¹³⁶ a donné le benzaldéhyde attendu **78** avec un bon rendement (Schéma 34). La réduction par NaBH_3CN qui s'était déjà avérée efficace dans le cas de **72** a conduit sélectivement au monomère **76**.

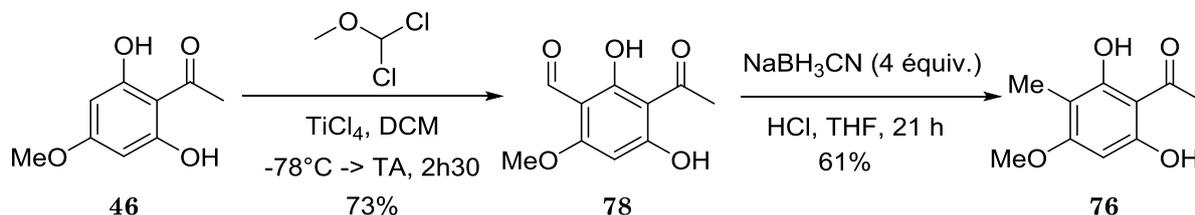


Schéma 34. Synthèse optimisée du monomère **76**

¹³⁴ Bielitzka, M.; Pietruszka, J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8300.

¹³⁵ Long, L.; Zhou, L.; Wang, L.; Meng, S.; Gong, A.; Du, F. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8214.

¹³⁶ García, O.; Nicolás, E.; Albericio, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4961.

Dans une approche alternative, nous voulions synthétiser le sel de benzylammonium de **46** en utilisant le sel d'Eschenmoser (cf. la synthèse de **71**, page 70) et réduire celui-ci en utilisant une source d'hydrure. La synthèse du sel a été efficace et a fourni le produit souhaité **79** avec un rendement presque quantitatif; néanmoins, avec tous les réducteurs que nous avons essayés (Bu_3SnH , NaBH_4 , $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{HCl}$, LiBH_4 , LiAlH_4) seule la dégradation du substrat a été observée (Schéma 35).

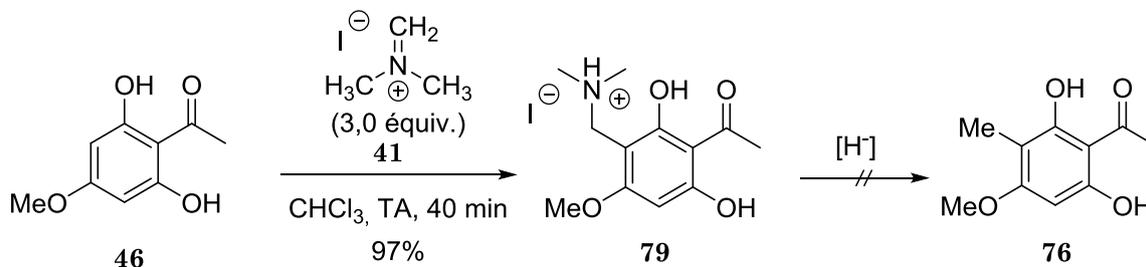


Schéma 35. Synthèse d'un sel de benzylammonium de **46** et tentatives de réduction

La séquence formylation-réduction était donc la plus efficace pour la synthèse de **76**. Elle a, en effet, fourni le produit désiré avec un rendement de 45% sur 2 étapes, tandis que le rendement dans la stratégie décrite dans la littérature¹³³ n'était que de 6% sur 3 étapes.

Monomère allylé en 3

Le monomère **81** a pu être synthétisé facilement à partir de **46**. Une *O*-allylation sélective suivie par un réarrangement de Claisen-Cope a conduit au produit attendu avec un excellent rendement (Schéma 36). Il est intéressant de noter la différence de réactivité entre le bromure de prényle et le bromure d'allyle dans ces conditions. En effet, dans le cas du premier, il est difficile d'atteindre une telle sélectivité en faveur du groupement hydroxy (cf. section 2.2.3.2).

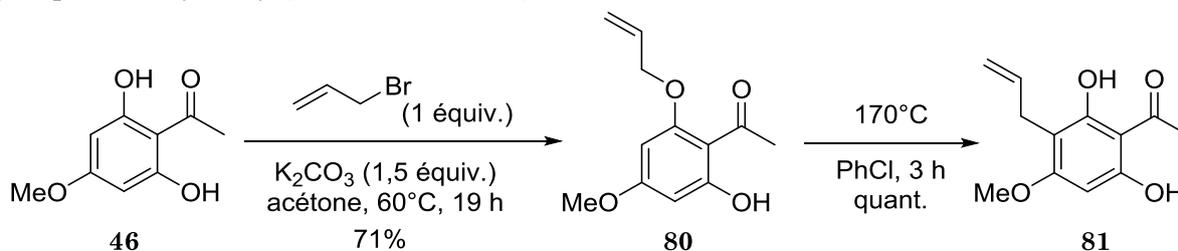


Schéma 36. Synthèse du monomère C-allylé **81**¹³⁷

Monomère géranylé en 3

Ce monomère comportant une unité prényle en plus par rapport à **48** a été synthétisé en utilisant la même méthode en présence de la base de Hünig dans le DMF (Schéma 37).

¹³⁷ Boyce, J. H.; Porco, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7832.

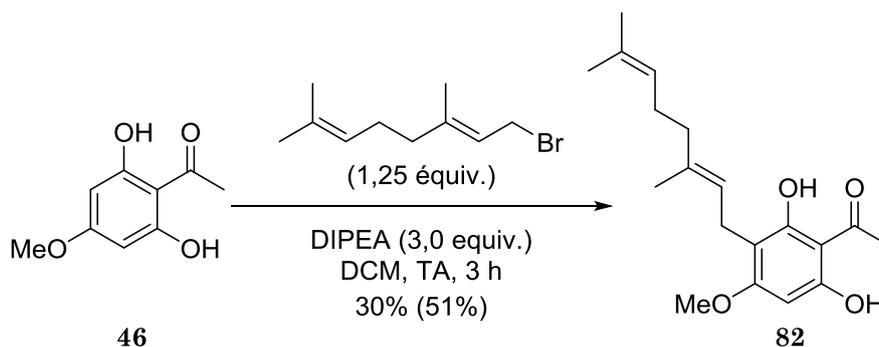


Schéma 37. Synthèse du monomère C-géranylé **82**

2.3.2.2. Synthèse des dimères

Nous avons dans un premier temps tenté d'utiliser des méthodes classiques afin d'accéder aux dimères symétriques.

La mallotophénone

Étant donné que **76**, contrairement à **48**, ne comporte pas de groupement alcène sensible aux conditions acides, nous voulions tout d'abord tester la méthode de dimérisation au MOMCl qui a bien fonctionné dans le cas du monomère non-substitué **46**. Nous étions déçus de constater que même après 17 h à reflux **76** ne réagit pas et peut être récupéré du milieu réactionnel d'une manière quantitative. Nous nous sommes alors tournés vers la méthode qui emploie le sel d'Eschenmoser sans isolement du sel de benzylammonium activé intermédiaire. Dans ce cas, la conversion a également été très faible et une dégradation partielle a été observée.

Néanmoins, la dimérisation classique avec le formaldéhyde en tant que source du groupement méthylène a permis d'obtenir la mallotophénone **26** avec un rendement satisfaisant (Schéma 38).

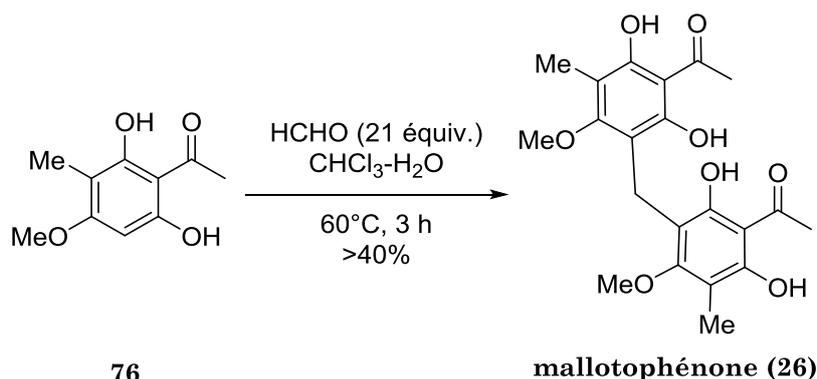


Schéma 38. Dimérisation de **76**

Dimère diallylé

De même que **76**, le monomère allylé **81** s'est avéré inerte dans les conditions de dimérisation au MOMCl (Schéma 39). La réaction avec 0,5 équivalents du sel d'Eschenmoser a permis d'isoler le dimère attendu **83** avec un faible rendement, tandis que la dimérisation au formaldéhyde s'est avérée efficace et a fourni **83** avec un rendement de 58%.

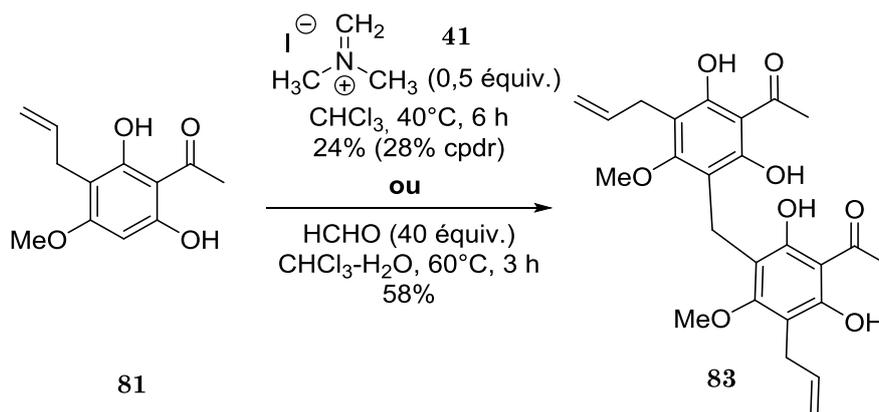


Schéma 39. Dimérisation de 81

Dimère digéranyle

La dimérisation employant le sel d'Eschemoser ainsi que celle avec le formaldéhyde ont fourni le dimère attendu 84, bien qu'avec des rendements modestes (Schéma 40).

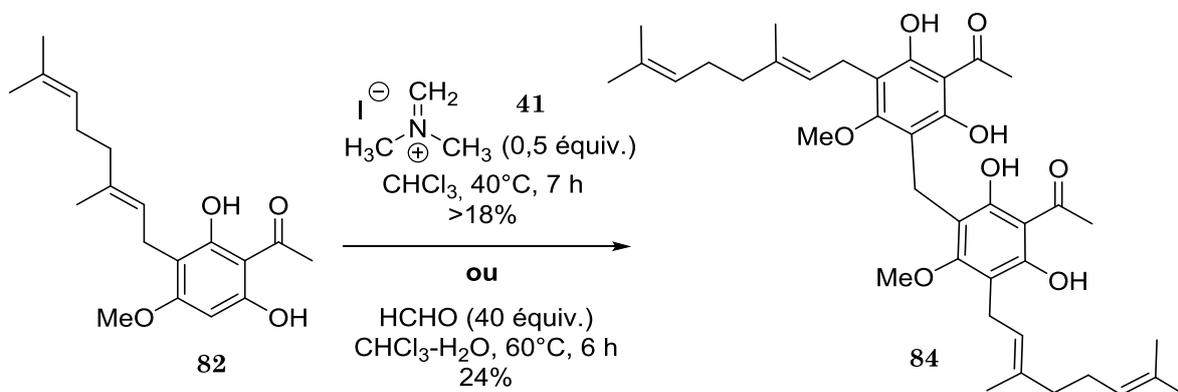


Schéma 40. Dimérisation de 82

Dimère diisoamyle

Afin d'étudier l'importance de la présence des insaturations sur les chaînes latérales dans la structure de la mallotojaponine C, nous nous sommes proposé de les réduire en utilisant le dihydrogène en présence de palladium sur charbon. Le produit attendu 85 a été obtenu avec un rendement quantitatif (Schéma 41).

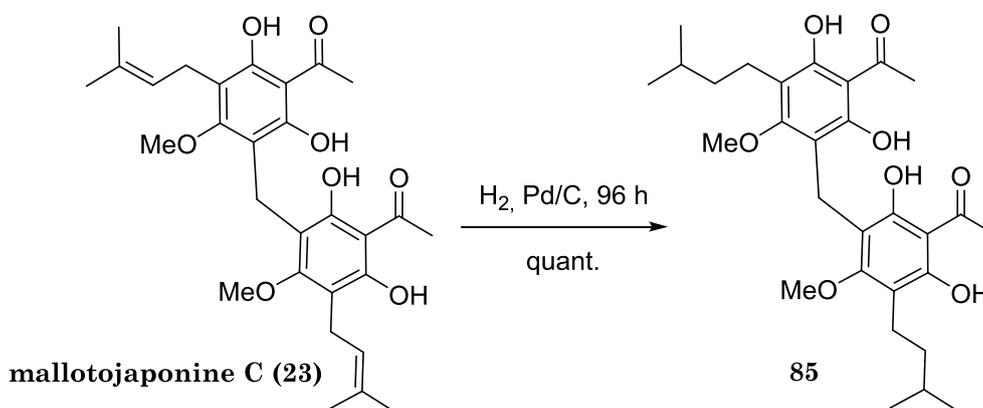
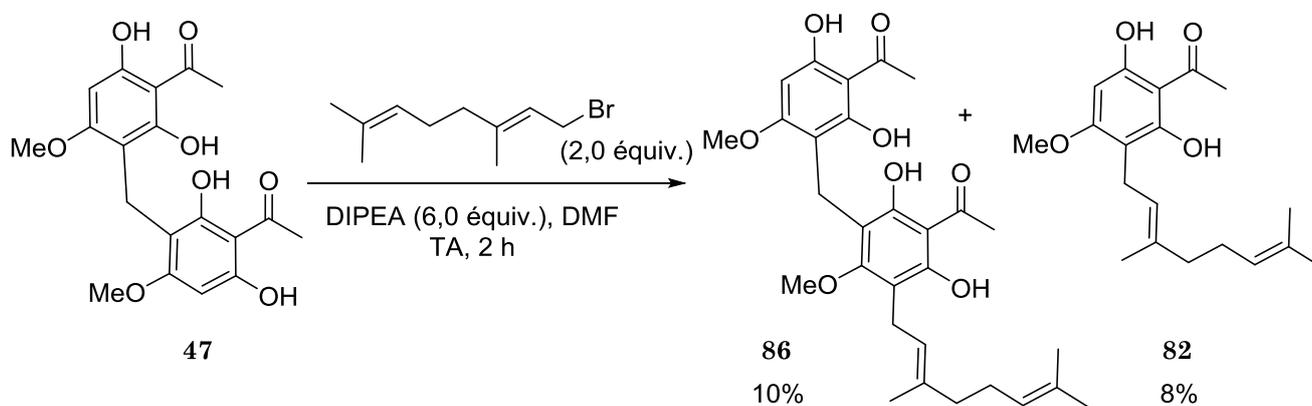


Schéma 41. Réduction des groupements prényles de la mallotojaponine C

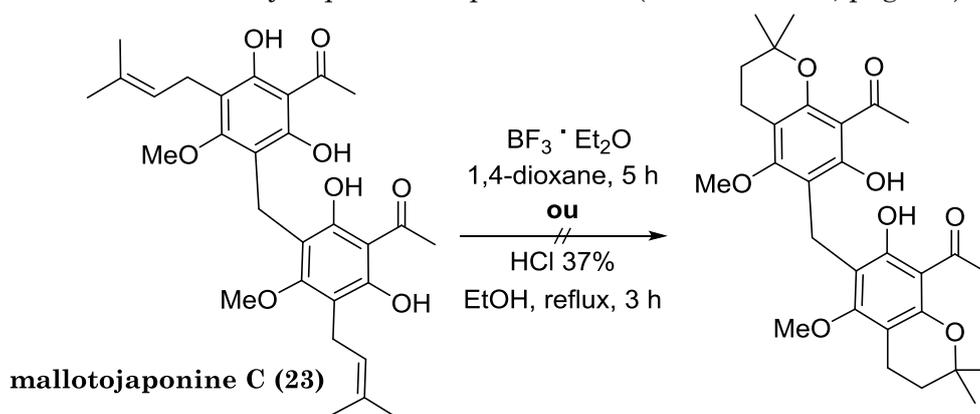
Dimère monogéranylé

Lorsque les conditions de prénylation de **47** qui avaient fourni la mallotojaponine C (**23**) avec 15% de rendement (cf. section 2.2.2) ont été employées avec le bromure de géranyle, le dimère monogéranylé a pu être obtenu avec un faible rendement (Schéma 42). Comme dans le cas de la synthèse de **23**, une dédimérisation était observée en tant que réaction parasite.



Tentatives de synthèse de dimères infructueuses

Certains de nos efforts synthétiques se sont avérés infructueux malgré de nombreuses tentatives. Par exemple, nous n'avons jamais réussi à accéder au dimère comportant deux fonctionnalités chromanes à partir de la mallotojaponine C (Schéma 43). En effet, **23** s'est montré très stable dans les conditions acides qui permettent pourtant d'obtenir facilement les monomères cycliques correspondants¹²⁴ (cf. Schéma 22, page 64).



Observations générales concernant les méthodes de dimérisation

Lors de nos essais de dimérisation mettant en jeu des conditions classiques, nous avons pu noter quelques limitations de deux méthodes : celle au formaldéhyde en milieu neutre et celle au MOMCl. En effet, en ce qui concerne la première, nous n'avons pas réussi à détecter de conversion dans le cas des produits qui ne comportent qu'un seul groupement phénol, tels que le monomère silylé **56**. Visiblement, ils ne sont pas suffisamment nucléophiles pour réagir avec le formaldéhyde. En ce qui concerne la dimérisation initiée par le MOMCl, dans notre expérience, les composés qui ne comportent qu'un carbone

aromatique non-substitué (tels que **56**, **76** ou encore **81**) ne sont pas réactifs, contrairement à ceux qui en comportent deux (cf. section 2.3.3).

2.3.2.3. Optimisation de la synthèse des dimères

Bien que les synthèses décrites ci-dessus nous aient permis d'obtenir suffisamment de matière pour effectuer des tests biologiques, les limitations de ces méthodes nous ont conduit à essayer d'établir une voie de synthèse plus efficace en utilisant la méthode qui nous a servi à achever la synthèse de la mallotojaponine C (Schéma 44). L'isolement de l'espèce active ammonium pourrait nous permettre d'accéder à des analogues symétriques aussi bien que non-symétriques, tels que la mallotojaponine B, qui ne semblaient pas être accessibles avec les méthodes classiques.

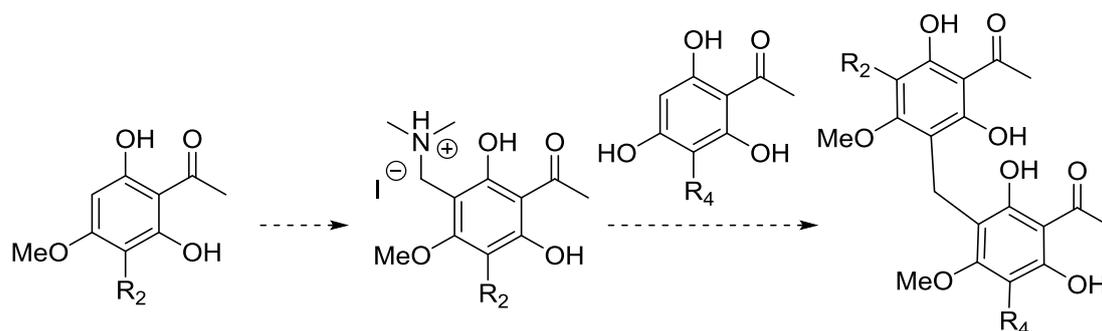
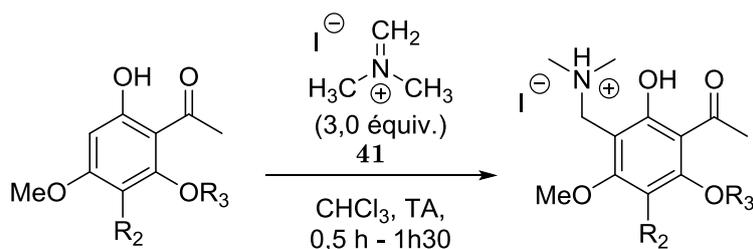


Schéma 44. Approche générale aux analogues de la mallotojaponine C

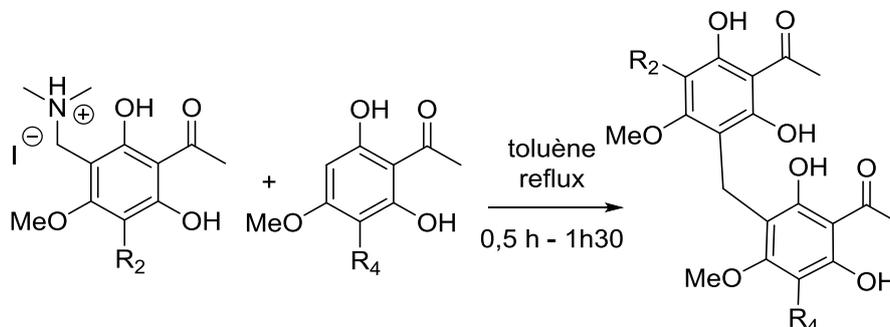
Nous avons commencé par la synthèse des sels de benzylammonium activés des monomères. Les conditions réactionnelles qui ont bien fonctionné dans le cas de **48** ont pu être appliquées avec succès aux autres substrats (Tableau 6). Dans le cas du dérivé **89** qui comporte deux groupements méthoxy, une température plus élevée et un temps de réaction plus important ont été nécessaires pour atteindre la conversion totale. Dans tous les cas les réactions ont donné d'excellents rendements.



N°	Produit de départ	R ₂	R ₃	Produit d'arrivée	Rendement, %
1	46	H	H	79	97
2	76	Me	H	87	quant. ^a
3	48	Pre	H	71	95
4	82	Ger	H	88	82
5	49	H	Me	89	94 ^b

Tableau 6. Synthèse des monomères activés avec le sel d'Eschenmoser. ^a1,0 équivalent de **41**. ^b17 h à reflux de CHCl₃

Tous les monomères activés ont ensuite été engagés dans des essais visant l'obtention des dimères, symétriques ou non. Cette approche s'est avérée robuste et a fourni les produits attendus avec de bons rendements (Tableau 7). Dans le cas des produits **26**, **52** et **84** une nette amélioration des rendements par rapport aux synthèses décrites auparavant a été observée.



N ^o	Ammonium, R ₂	Phénol, R ₄	Produit d'arrivée	Temps de réaction, min	Rendement, %
1	87, Me	76, Me	26, mallotophénone	50	94
2	71, Pre	48, Pre	23, mallotojaponine C	75	quant.
3	88, Ger	82, Ger	84	90	98
4	71, Pre	82, Ger	90	75	83
5	71, Pre	76, Me	25, mallotojaponine B	45	62
6	88, Ger	76, Me	91	60	68
7	79, H	48, Pre	52	60	60

Tableau 7. Synthèse des dimères avec différents substituants R₂ et R₄

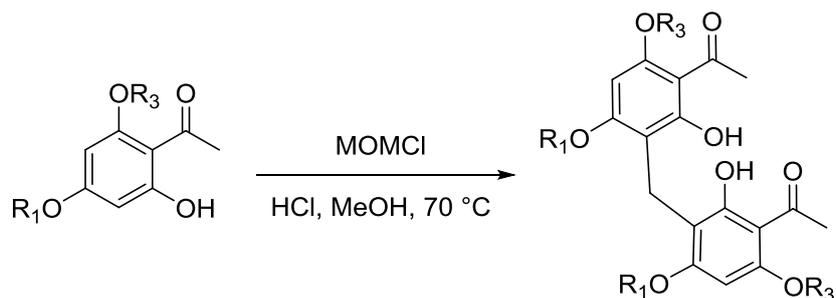
Les réactions étaient les plus efficaces dans le cas des dimères symétriques. En effet, lors de la synthèse des dimères non-symétriques, l'échange rottlérone (cf. section 2.1.2) a été observé en tant qu'une réaction secondaire. Par exemple, lors de la synthèse de la mallotojaponine B (**25**, 62%) nous avons également isolé de la mallotojaponine C (**23**, 15%) et de la mallotophénone (**26**, 14%).

Pendant que ces travaux étaient en cours de finalisation, une approche similaire à la synthèse totale de la rottlérine, un autre méthylène-bis(phloroglucinol) non-symétrique, a été publiée par le groupe du Pr Kumar.¹³⁸ En effet, en passant par une benzylamine activée obtenue grâce à une réaction d'un des monomères avec le sel d'Eschenmoser, les auteurs ont réussi à obtenir la rottlérine avec un rendement de 63%, comparable aux nôtres. C'était la première synthèse totale de la rottlérine, un composé pourtant connu et étudié depuis plus de 150 ans, ce qui souligne une nouvelle fois la difficulté que présente la synthèse des composés de cette famille.

¹³⁸ Hong, K. K. C.; Ball, G. E.; Black, D. S.; Kumar, N. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10668.

2.3.3. Variations des groupements R₁ et R₃

Nous nous sommes focalisés dans un premier temps sur des analogues de la mallotojaponine C ne portant pas de groupement prényle par souci de facilité de synthèse. Ayant à notre disposition les monomères **49** et **50** provenant des méthylations non-sélectives de la phloroacétophénone, nous avons pu accéder aux dimères correspondants en appliquant la méthode de dimérisation au MOMCl (Tableau 8). Notons que la méthylation de **49** qui ne comporte qu'un groupement phénol libre a nécessité un temps de réaction plus important.



N ^o	Produit de départ	R ₁	R ₃	Produit d'arrivée	Temps de réaction, h	Rendement, %
1	46	Me	H	47	1,5	90
2	49	Me	Me	92	20	82
3	50	H	Me	93	1,5	86

Tableau 8. Synthèse des dimères avec les positions variables des groupements méthoxy

2.4. Évaluation biologique des composés synthétisés

2.4.1. Les cibles

Tous les composés que nous avons synthétisés, ainsi que la majorité des intermédiaires de synthèse et des sous-produits intéressants, ont été testés sur trois cibles :

- *Plasmodium falciparum*, le protozoaire parasite responsable de la forme la plus mortelle du paludisme ;
- *Trypanosoma brucei brucei*, le protozoaire parasite responsable de la trypanosomiase chez le bétail ;¹³⁹
- l'enzyme protéine farnésyltransférase de *Trypanosoma brucei brucei*.

Les deux dernières cibles ont été incluses dans ce projet suivant l'intérêt de notre groupe dans la recherche de nouveaux agents antiparasitaires ainsi que de leurs mécanismes d'action.^{96,140,141,142,143} Les enjeux de la recherche de nouveaux antipaludiques ont déjà été détaillés dans le chapitre 1. Ci-dessous nous allons expliquer brièvement la problématique de la recherche de nouveaux agents trypanocides, avant de passer à la description des résultats des tests biologiques de nos produits.

2.4.1.1. Trypanosomiase africaine : une maladie négligée

La trypanosomiase africaine, aussi appelée la maladie du sommeil, est une infection parasitaire transmise par des mouches tsé-tsé, aussi appelées glossines. Avec environ 20 000 cas documentés en 2015, dont 70% sont endémiques à la République Démocratique de Congo (Figure 31),¹⁴⁴ cette maladie possède un profil très différent de celui du paludisme. Vu que les personnes souffrant de la trypanosomiase africaine sont peu nombreuses et ne peuplent qu'une faible partie d'un continent, cette maladie a un statut d'orpheline, ou négligée. De ce fait, il n'existe pas de traitement efficace pour lutter contre cette maladie.

L'Afrique a connu plusieurs épidémies massives de trypanosomiase, notamment celle des années 1920. Suite à des efforts considérables (dont l'abattage des animaux contaminés, la déforestation de larges parties de l'Afrique sub-Saharienne ainsi que les campagnes de dépistage), l'épidémie était arrêtée et très peu de cas furent documentés dans les années 1960.¹⁴⁵ Ceci a mené à un désintéressement public dans le contrôle de la trypanosomiase.

¹³⁹ Il a été démontré que ce parasite est un modèle valable de la trypanosomiase humaine, cf. : Keita, M.; Bouteille, B.; Enanga, B.; Vallat, J.-M.; Dumas, M. *Exp. Parasitol.* **1997**, *85*, 183.

¹⁴⁰ Bosc, D.; Mouray, E.; Cojean, S.; Franco, C. H.; Loiseau, P. M.; Freitas-Junior, L. H. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *109*, 173.

¹⁴¹ Bosc, D.; Mouray, E.; Grellier, P.; Cojean, S.; Loiseau, P. M.; Dubois, J. *MedChemComm* **2013**, *4*, 1034.

¹⁴² Lethu, S.; Bosc, D.; Mouray, E.; Grellier, P.; Dubois, J. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2013**, *28*, 163.

¹⁴³ Cadelis, M. M.; Bourguet-Kondracki, M.-L.; Dubois, J.; Kaiser, M.; Brunel, J. M.; Barker, D. *et al. Biorg. Med. Chem.*

¹⁴⁴ Trypanosomiase humaine africaine (maladie du sommeil) : Aide-mémoire N°259, **2017**, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs259/fr/>.

¹⁴⁵ Kennedy, P. G. E. *The Lancet Neurology*, *12*, 186.

Ce désintéressement combiné avec des facteurs indépendants tels que les guerres civiles et la famine dans les régions affectées sont les principales raisons de la nouvelle épidémie qui a surgi dans les années 1970 et qui n'a pu être stoppée qu'à la fin des années 1990.

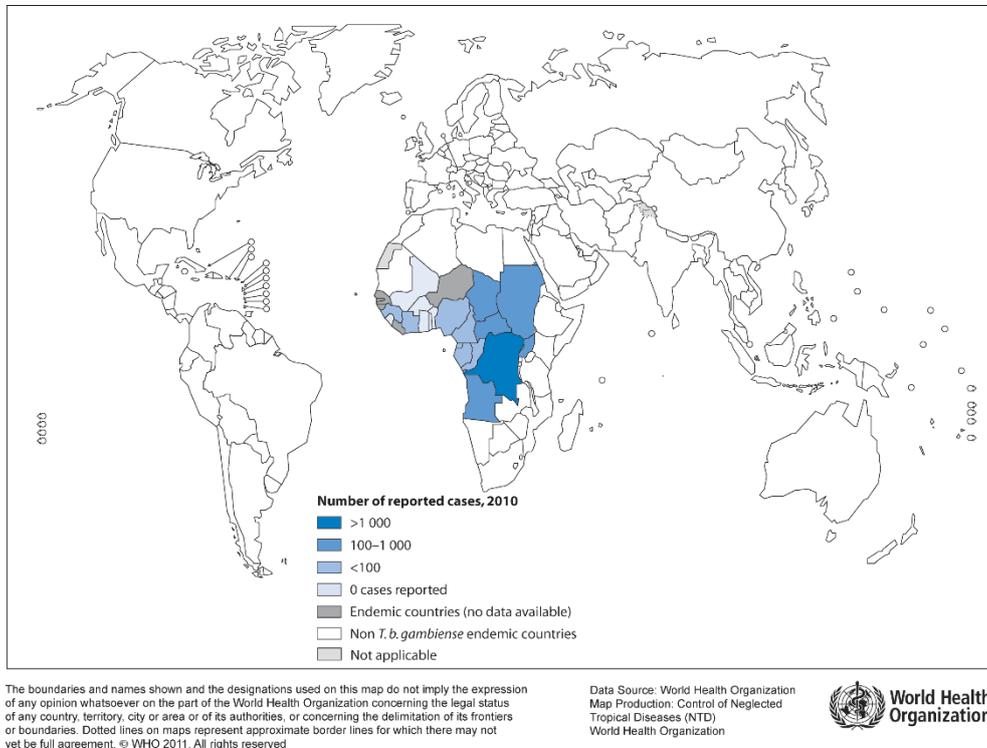


Figure 31. Distribution géographique de la trypanosomiase africaine due à *Trypanosoma brucei gambiense*

Dès lors, l'incidence de la maladie du sommeil ne cesse de décroître. Néanmoins, il est indispensable de continuer les travaux visant son élimination afin d'éviter de tomber dans le même piège que dans les années 1960.

La trypanosomiase humaine peut être causée par deux espèces de parasites : *Trypanosoma brucei gambiense*, qui représente 97% des cas de maladie du sommeil, et *Trypanosoma brucei rhodesiense*, responsable des 3% des cas.¹⁴⁵ Les symptômes provoqués par ces deux espèces sont sensiblement différents. En effet, *T. b. gambiense* provoque une infection chronique qui peut durer des mois voire des années avant de se manifester, tandis que *T. b. rhodesiense* est responsable des infections aiguës.¹⁴⁴

Les animaux peuvent servir de réservoirs de *T. b. gambiense* et *T. b. rhodesiense*, avant de les transmettre à l'humain. D'autres espèces de *Trypanosoma* sont dangereuses pour les animaux, notamment *Trypanosoma brucei brucei*. La trypanosomiase chez les animaux est un problème socio-économique important qui empêche le développement de nombreuses zones rurales en Afrique.

L'infection par *Trypanosoma brucei* passe par deux stades :¹⁴⁵

- *stade hémolympatique* : après la piqûre par une mouche tsé-tsé, le parasite pénètre dans le courant sanguin (Figure 32) et se propage dans les ganglions lymphatiques et dans les organes systémiques (la rate, le cœur, le foie...)

→ *stade encéphalique* : le parasite passe la barrière hémato-encéphalique et entre dans le système nerveux central. C'est durant ce stade que les symptômes les plus graves apparaissent, dont les troubles de sommeil qui ont donné le nom à cette maladie.

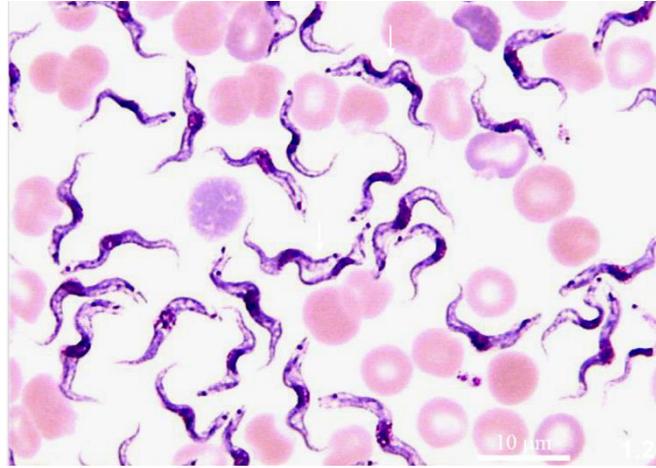


Figure 32. Trypomastigotes de *Trypanosoma brucei* dans le sang¹⁴⁶

De nombreuses difficultés empêchent l'éradication totale de la trypanosomiase africaine. Bien que les entreprises pharmaceutiques soient désormais activement impliquées dans le contrôle et la surveillance de la maladie du sommeil,¹⁴⁷ le dépistage de cette infection reste problématique, tant à cause de la mise en place des tests qu'à cause de la particularité de cette maladie de se développer sans symptômes caractéristiques au premier stade. Qui plus est, la surveillance est compliquée par les conditions socio-économiques difficiles dans les pays en danger épidémique.

Nous avons déjà mentionné qu'il n'existe pas de traitement efficace contre la maladie du sommeil. Seulement cinq agents trypanocides recommandés par l'OMS sont disponibles sur le marché aujourd'hui (pour plusieurs dizaines d'agents antipaludiques, par exemple). Traditionnellement, la maladie du sommeil a été traitée par des médicaments à base d'arsenic¹⁴⁸ ; cependant, quelques médicaments moins toxiques sont disponibles actuellement.

Traitements de la phase hémolympatique

La suramine (**94**, Figure 33) est actuellement utilisée pour le traitement des infections causées par *T. b. rhodesiense*. Son action est accompagnée par de nombreux effets secondaires au niveau cutané, neurologique et rénal.

La pentamidine (**95**, Figure 33) est utilisée pour traiter les infections dues à *T. b. gambiense*. Elle est généralement bien tolérée, bien qu'elle possède une toxicité rénale, pancréatique et hématologique non-négligeable.

¹⁴⁶ *Trypanosoma brucei* trypomastigotes in blood **2017**, <https://www.studyblue.com/notes/n/parasitology/deck/15392301>.

¹⁴⁷ Simarro, P. P.; Diarra, A.; Ruiz Postigo, J. A.; Franco, J. R.; Jannin, J. G. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2011**, *5*, e1007.

¹⁴⁸ Ollivier, G.; Legros, D. *Trop. Med. Int. Health* **2001**, *6*, 855.

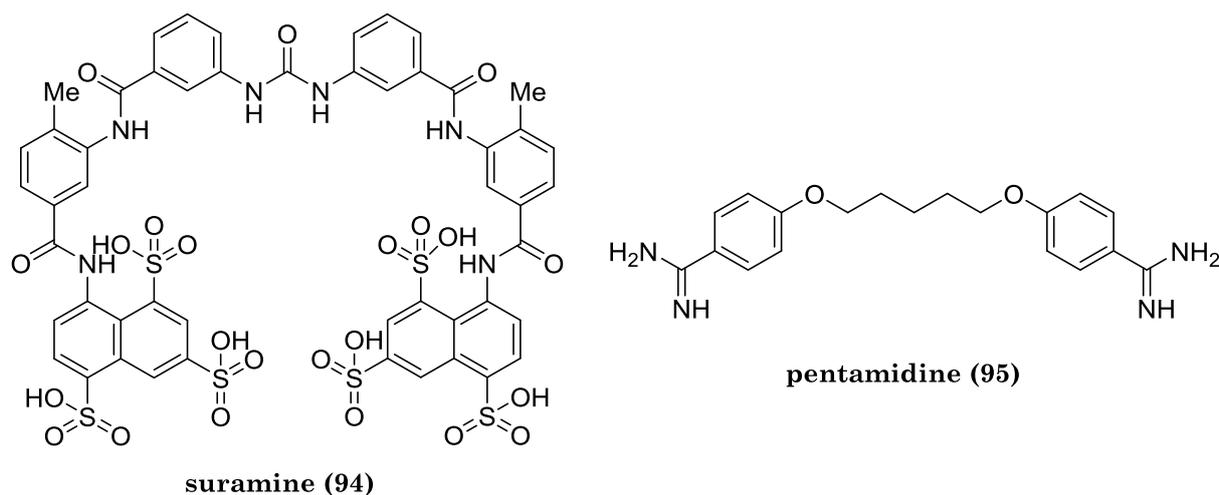


Figure 33. Traitements de la phase hémolympatique de la trypanosomiase africaine

Traitements de la phase encéphalique

Le méflarsoprol (**96**, Figure 34) reste le médicament de référence pour le traitement des stades avancés de la trypanosomiase à *T. b. rhodesiense*, et le second choix dans le cas de la trypanosomiase à *T. b. gambiense*.¹⁴⁴ Malgré son efficacité antiparasitaire, il induit de nombreux effets indésirables graves (tels que l'encéphalopathie) et dans certains cas peut s'avérer létal. Qui plus est, certaines souches de parasites ont développé des résistances à ce traitement.¹⁴⁸

Le traitement de référence pour les infections à *T. b. gambiense* est l'éflornithine (**97**, Figure 34). Cette molécule était initialement développée par Gillette pour traiter l'hirsutisme facial des femmes, et ses propriétés trypanocides ne furent découvertes qu'au cours des années 1980. L'éflornithine était fabriquée par Aventis jusqu'à l'arrêt de sa production en 1995 à cause d'un retour sur investissement insuffisant.¹⁴⁸ La production n'a été rétablie qu'en 2001 suite à une collaboration entre l'OMS et Aventis. Ironiquement, pendant ces 6 ans de hiatus l'éflornithine était toujours vendue sous forme de crème pour le traitement de l'hirsutisme facial.

L'éflornithine est moins toxique que le méflarsoprol ; néanmoins, elle est plus chère et son mode d'administration est complexe et difficile à appliquer (56 injections intraveineuses de plus de 30 minutes sur 14 jours).¹⁴⁹ Plus récemment, une combinaison de l'éflornithine avec un autre composé, le nifurtimox (**98**, Figure 34), a été mise sur le marché. L'administration de cette combinaison est plus commode que celle de l'éflornithine individuelle, mais elle reste assez compliquée du point de vue logistique (14 injections d'éflornithine sur 7 jours puis prise orale de nifurtimox pendant 10 jours).¹⁴⁷

¹⁴⁹ Malvy, D.; Chappuis, F. *Clin. Microbiol. Infect.*, 17, 986.

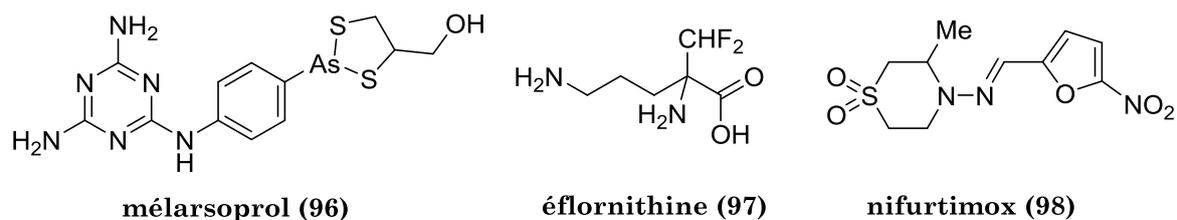


Figure 34. Traitements de la phase encéphalique de la trypanosomiase africaine

La recherche de nouveaux traitements trypanocides reste ainsi un problème d'actualité en vue de l'éradication de cette maladie.

Comme nous l'avons déjà précisé dans le chapitre 1, la recherche de nouveaux traitements passe souvent par des criblages sur une cible moléculaire bien définie. Cette approche qui s'est avérée fructueuse pour la recherche de nouveaux antipaludéens (cf. section 1.3.2.2) a été appliquée par notre équipe à la recherche d'autres agents antiparasitaires. Une des cibles explorées est la protéine farnéyltransférase.

2.4.1.2. Protéine farnéyltransférase : une cible potentielle

La protéine farnéyltransférase (FTase) catalyse la formation d'une liaison C–S entre un résidu cystéine d'une protéine et un groupement farnésyle (Schéma 45).¹⁵⁰ La farnésylation a lieu dans la plupart des cellules d'eucaryotes. Cette modification post-traductionnelle rend la protéine plus lipophile et facilite donc son adhésion aux membranes ainsi que ses interactions avec d'autres protéines.¹⁵¹ L'inhibition de la FTase mène à un mauvais positionnement de la protéine dans la cellule et l'empêche de remplir ses fonctions, ce qui peut induire des dysfonctionnements et, potentiellement, la mort cellulaire.

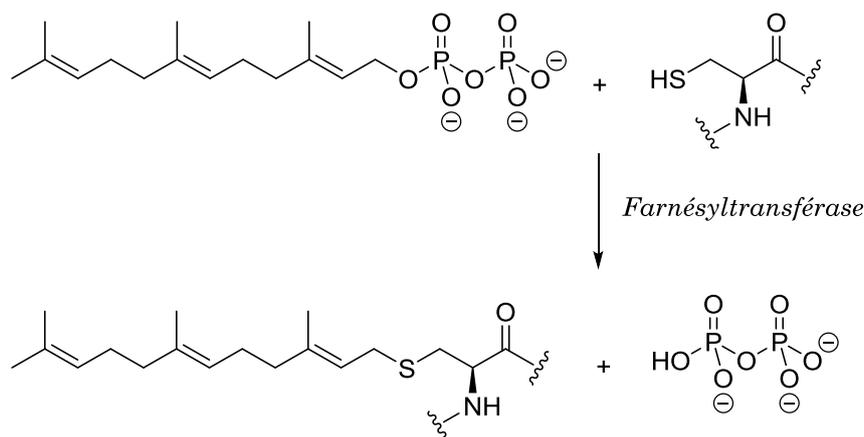


Schéma 45. Farnésylation des protéines

¹⁵⁰ Furfine, E. S.; Leban, J. J.; Landavazo, A.; Moomaw, J. F.; Casey, P. J. *Biochemistry* **1995**, *34*, 6857.

¹⁵¹ Eastman, R. T.; Buckner, F. S.; Yokoyama, K.; Gelb, M. H.; Van Voorhis, W. C. *J. Lipid Res.* **2006**, *47*, 233.

Les inhibiteurs de la FTase ont été initialement développés en tant qu'anticancéreux.¹⁵² Plus récemment, il a été démontré que l'inhibition de la FTase permet de supprimer la croissance des protozoaires sans affecter les cellules mammifères, ce qui permet d'espérer que tels composés pourraient devenir de nouveaux candidats médicaments antiparasitaires (y compris antipaludiques et trypanocides).¹⁵¹

Parmi les inhibiteurs de la FTase, on peut distinguer des mimes de peptides et des isoprénoïdes, ainsi que des mimes « bisubstrats » comportant les deux parties.¹⁵³ Certains inhibiteurs, notamment des composés hétérocycliques, peuvent coordonner l'ion zinc qui se trouve au site actif de l'enzyme, empêchant ainsi son fonctionnement normal.

Notre groupe a récemment effectué un criblage sur la FTase qui a abouti à la mise au point d'inhibiteurs à base d'acides 3-arylthiophénecarboxyliques qui présentent de bonnes activités enzymatiques et des sélectivités satisfaisantes vis-à-vis des cellules humaines.^{140,141}

Les mallotojaponines et les analogues que nous avons synthétisés présentant plusieurs unités isoprènes, les tests sur la FTase nous ont paru pertinents. On pourrait, en effet, imaginer qu'elles puissent agir en tant que mimes du pyrophosphate de farnésyle et empêcher ainsi le fonctionnement normal de la FTase.

2.4.2. Analyse des résultats

2.4.2.1. Confirmation de l'activité des produits naturels

L'activité des produits synthétisés contre *Plasmodium falciparum* a été évaluée grâce à une mesure du taux d'incorporation de l'hypoxanthine-[³H].¹⁵⁴ L'activité contre *T. b. brucei* a été déterminée suite à des tests de conversion d'un colorant redox-sensible en un produit fluorescent effectuée par des cellules vivantes.¹⁵⁵ Les tests d'activité sur la protéine farnésyltransférase de *T. b. brucei* ont été effectués sur un peptide fonctionnalisé avec un groupement dansyle fluorescent.¹⁴²

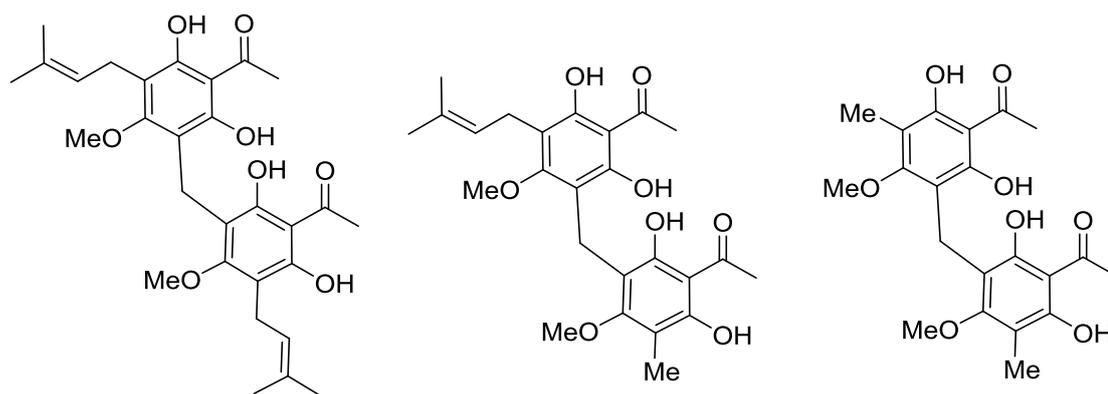
Grâce à ces tests, nous avons pu dans un premier temps confirmer l'activité antiplasmodiale des mallotojaponines B et C (**25** et **23**), ainsi que la tendance observée auparavant de diminution d'activité avec la diminution du nombre d'unités isoprène par molécule (Tableau 9, lignes 1 et 2). Quelques mois après la publication de ces travaux, l'équipe du Pr D. G. I. Kingston a achevé une autre synthèse totale de la mallotojaponine C.¹³² L'activité du produit synthétique corrèle bien avec celle que nous avons observée bien qu'elle soit légèrement inférieure à celle du produit naturel (ligne 3). Notons que tous les tests étaient effectués sur des souches résistantes à la chloroquine.

¹⁵² Leonard, D. M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2971.

¹⁵³ Ochocki, J. D.; Distefano, M. D. *MedChemComm* **2013**, *4*, 476.

¹⁵⁴ Desjardins, R. E.; Canfield, C. J.; Haynes, J. D.; Chulay, J. D. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, *16*, 710.

¹⁵⁵ Rüz, B.; Iten, M.; Grether-Bühler, Y.; Kaminsky, R.; Brun, R. *Acta Trop.* **1997**, *68*, 139.



mallotojaponine C (23)

mallotojaponine B (25)

mallotophénone (26)

CI_{50} exp.	0,75 μ M	3,4 μ M	12,9 μ M
CI_{50} litt. ⁶⁰	0,14 μ M	0,75 μ M	inactif
CI_{50} litt. ¹³²	0,64 μ M	N/D	N/D

Tableau 9. Comparaison des activités des mallotojaponines naturelles et synthétiques contre *P. falciparum*

2.4.2.2. Étude de relations structure-activité

Les différentes observations concernant les relations entre la structure des molécules et leur activité sont détaillées ci-après. Après avoir confirmé l'activité antipaludique des mallotojaponines, nous avons pu constater que, de manière générale, elles possèdent également une activité trypanocide prometteuse. Qui plus est, pour tous les produits présentant de bonnes activités nous avons observé une corrélation nette entre les valeurs de CI_{50} contre *P. falciparum* et *T. b. brucei*. Pour cette raison toutes les observations que nous avons faites concernant les relations structure-activité pour *P. falciparum* s'avèrent aussi vraies pour *T. b. brucei*.

Pour ce qui concerne les tests sur la protéine farnésyltransférase de *T. b. brucei*, les valeurs de CI_{50} que nous avons obtenues étaient beaucoup plus élevées. Certains produits actifs contre *T. b. brucei* avaient une activité non-nulle sur l'enzyme, mais nous ne pouvons toutefois pas constater de corrélation nette.

Influence du nombre d'unités prényles

En faisant varier la longueur des substituants alkyles sur les carbones aromatiques, nous avons observé une augmentation de l'activité en passant des chaînes courtes (mallotophénone) à des chaînes moyennes. Avec deux unités isoprène par molécule, la mallotojaponine C et l'analogue géranylé **91** sont les représentants les plus actifs de cette série (Figure 35). En revanche, une augmentation supplémentaire de la longueur des chaînes a mené à une chute d'activité. Ainsi, **90** comportant une unité isoprène en plus (un prényle et un géranyle) est 2 fois moins actif, et **84** avec ses deux groupements géranyles est 6 fois moins actif que **23** (deux prényles) et **91** (un méthyle et un géranyle).

Une explication possible de ce résultat serait qu'une certaine lipophilie est nécessaire pour que les mallotojaponines pénètrent dans la cellule de parasite, d'où la différence d'activité entre **26** et **23**. Cependant, une lipophilie trop importante doit mener à une

baisse de solubilité et donc de biodisponibilité. Par conséquent, l'activité des mallotojaponines devrait décroître, ce qui a été observé dans le cas de **90** et de **84**.

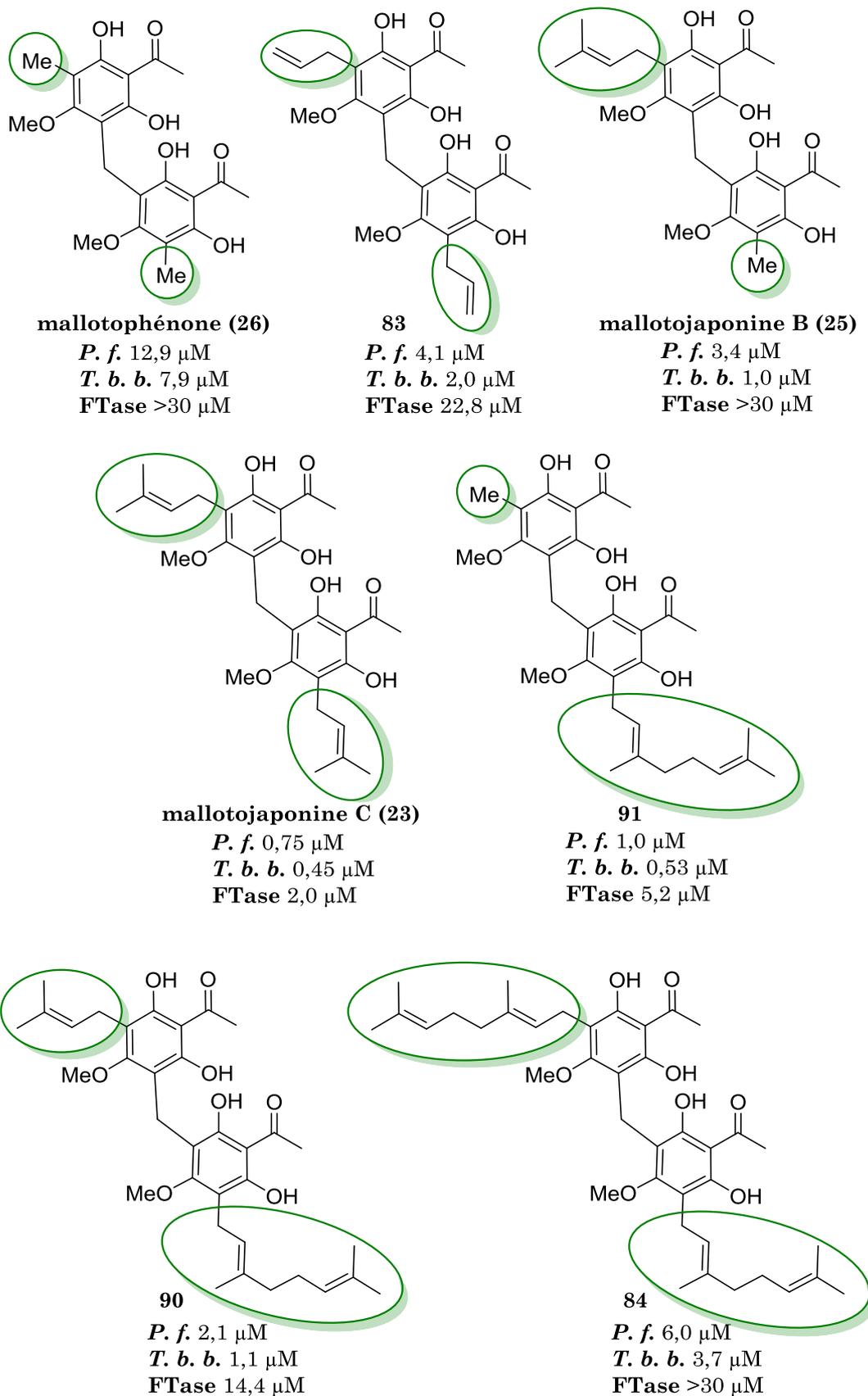


Figure 35. Influence du nombre d'unités prényles sur l'activité des mallotojaponines

Influence de la substitution ou non des carbones aromatiques

Lorsque tous les autres substituants sont identiques, les composés comportant des groupements méthyles en position 3/3' sont légèrement plus actifs que ceux qui n'y sont pas substitués (Figure 36).

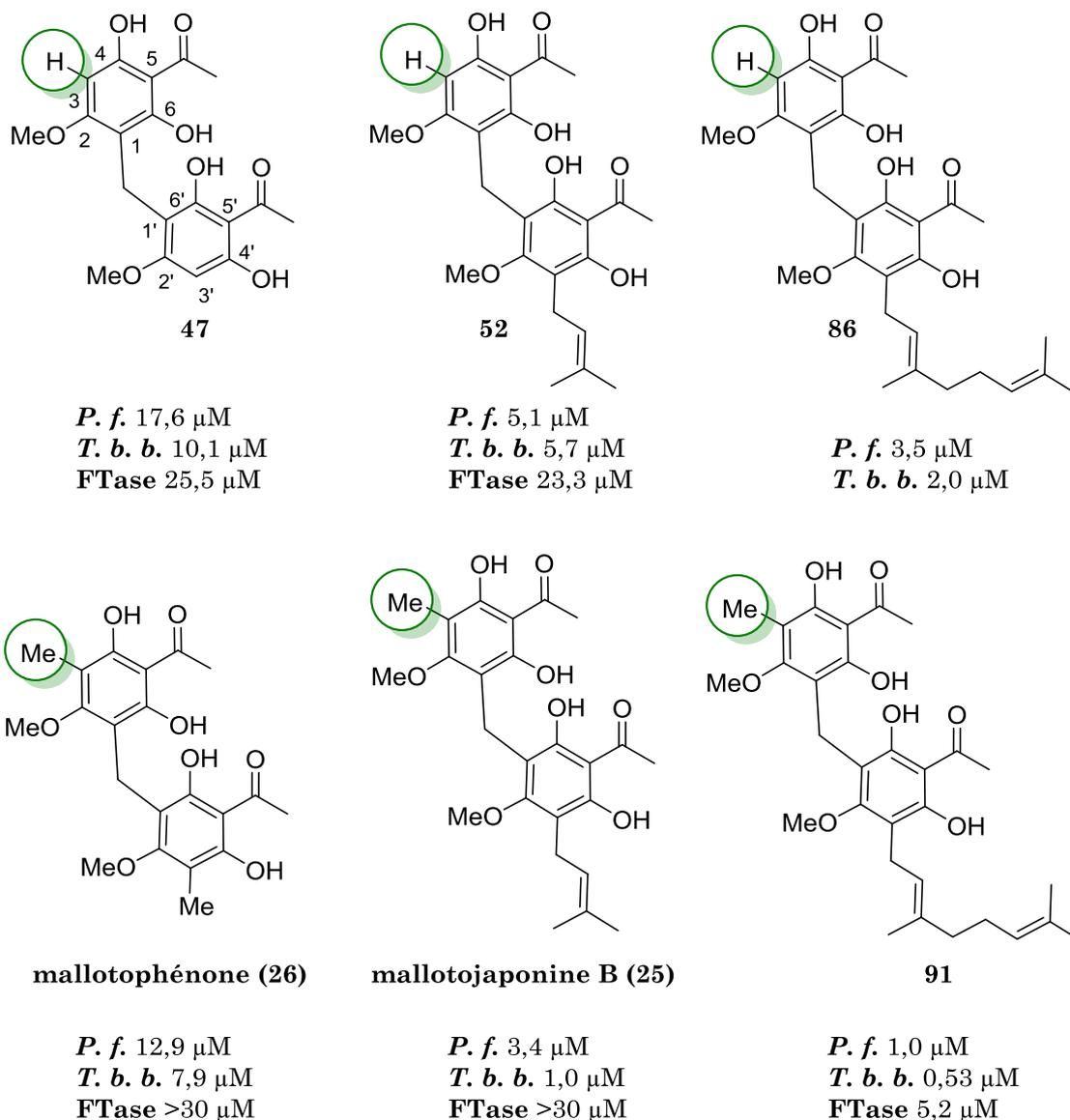


Figure 36. Comparaison des dérivés C-méthylés par rapport aux non-substitués

Dimères vs. monomères

Dans la série des mallotojaponines, les monomères sont systématiquement moins actifs que les dimères correspondants (Figure 37). Une tendance analogue avait déjà été observée par notre groupe dans une autre série de méthylène-bis(phloroglucinols).⁹⁶

La seule exception ici est le monomère géranylé (**82**) qui est légèrement plus actif que le dimère correspondant (**84**, Figure 38). Ceci pourrait s'expliquer également par la différence de lipophilie entre les deux composés.

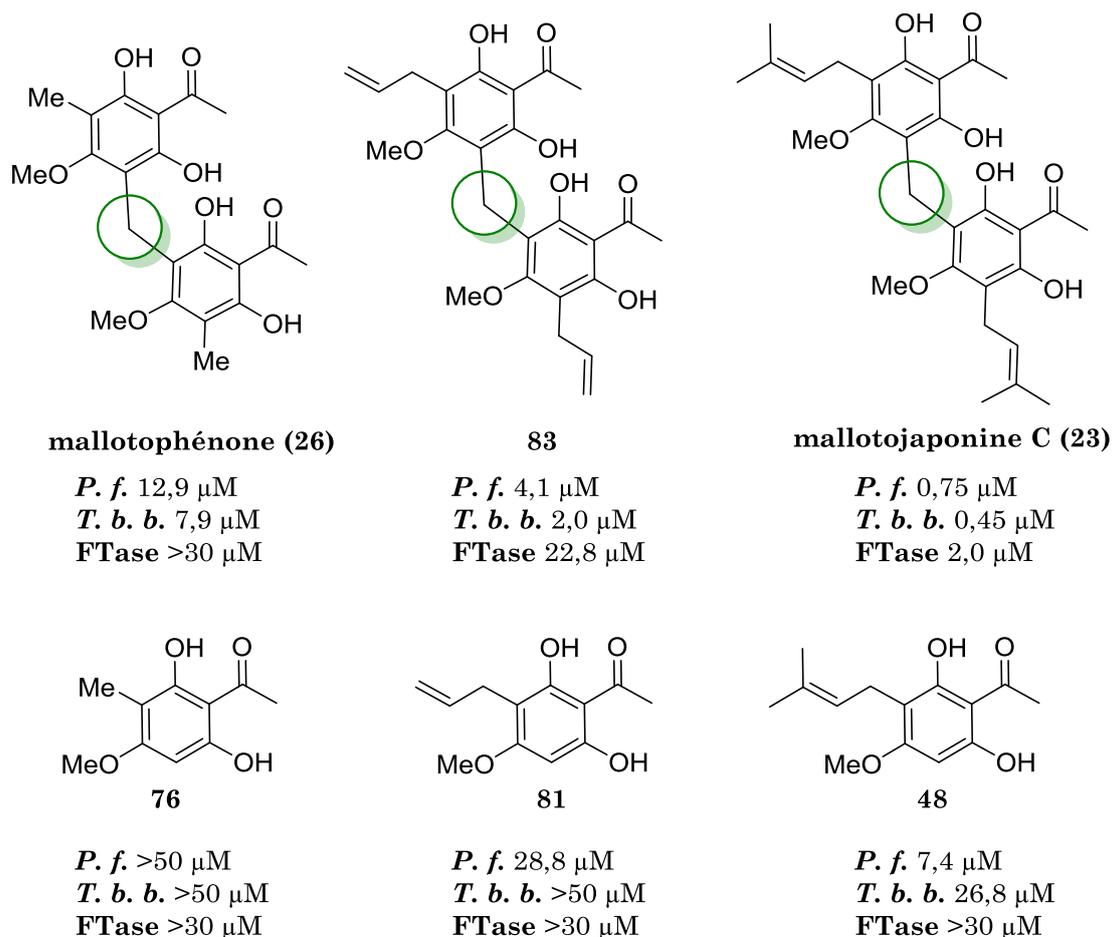


Figure 37. Importance de la structure dimérique pour l'activité des mallotojaponines

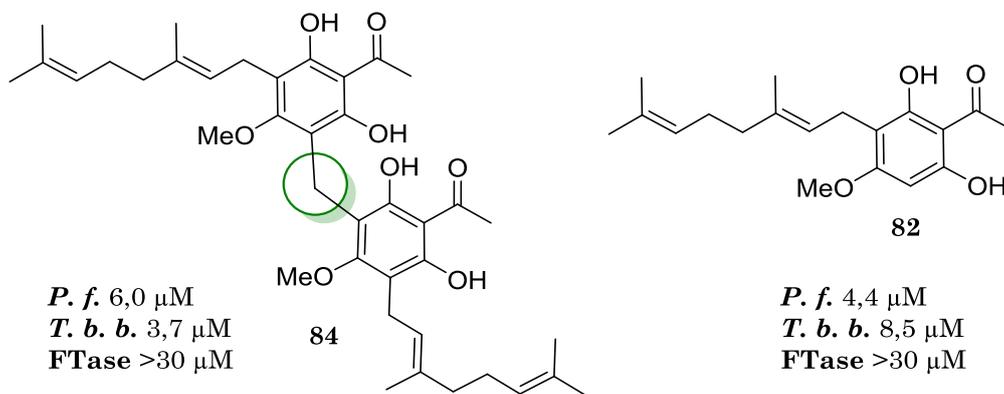


Figure 38. Activité particulière des composés géranylés

Influence de la position du groupement méthoxy

Parmi les dimères non-substitués en positions 3 et 3', le seul qui a démontré une activité non-nulle était 47, méthoxylé en position *para* du groupement acétyle (Figure 39). Le composé 93 comportant un groupement hydroxy en *para* et un groupement méthoxy en *ortho*, est inactif. L'inactivité de 92 tétraméthylé n'est pas étonnante en vue de l'importance supposée des groupements hydroxy libres pour l'activité des mallotojaponines (cf. section 1.4.1).

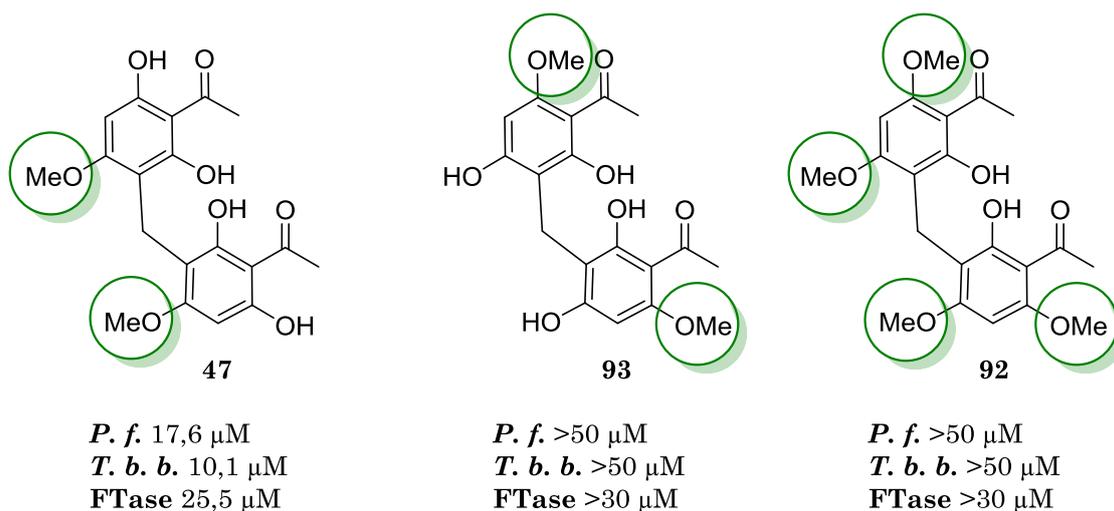


Figure 39. Influence de la position du groupement méthoxy

Influence de la saturation des chaînes prényles

L'analogue **85** comportant des groupements isoamyloxy est légèrement moins actif que la mallotojaponine C parente. Visiblement, la présence des doubles liaisons sur les chaînes latérales est favorable à l'activité mais n'est toutefois pas indispensable.

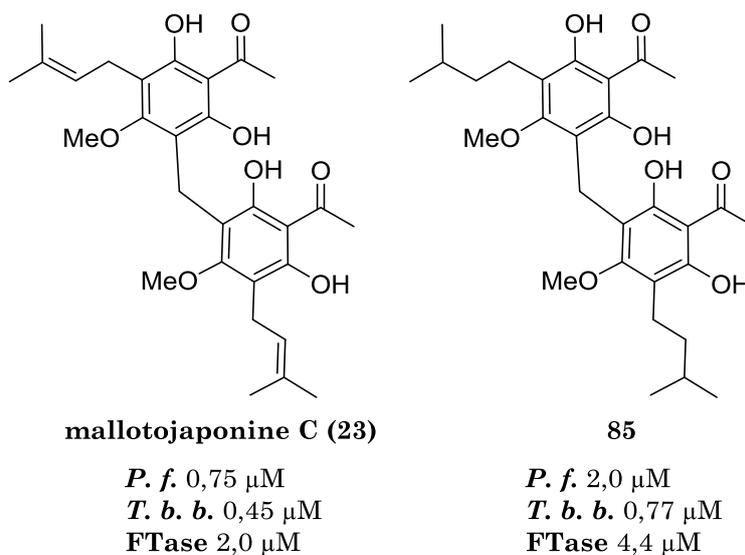


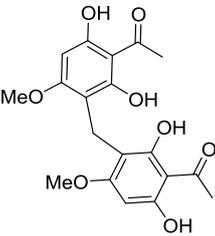
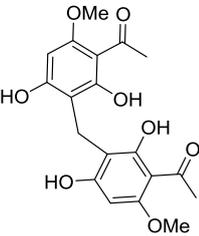
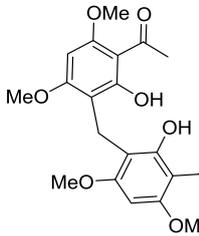
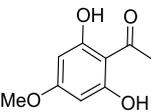
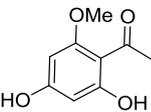
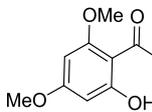
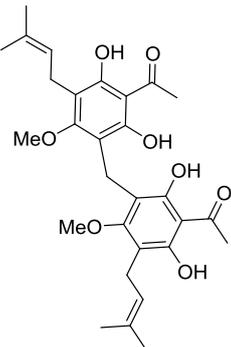
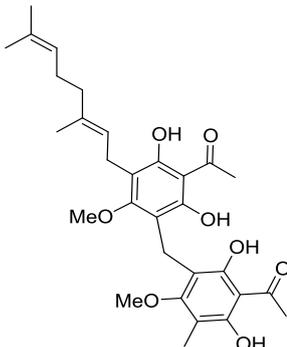
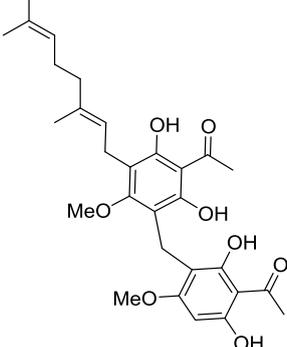
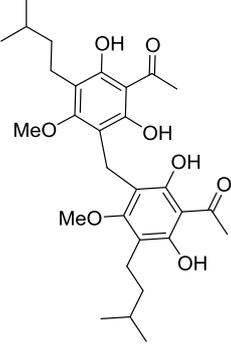
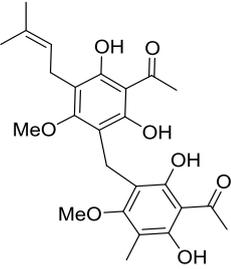
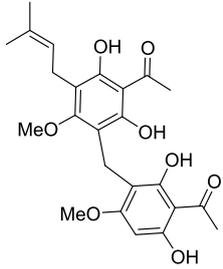
Figure 40. Influence de la saturation des chaînes prényles

Autres observations

Parmi les intermédiaires réactionnels et les sous-produits que nous avons testés, la plupart se sont avérés moyennement actifs ou inactifs. Ainsi, les sels de benzylammonium **71**, **79**, **88** et **89** ne sont que peu actifs contre *P. falciparum* et *T. b. brucei*. Les monomères tétrasubstitués **46**, **49** et **50** sont complètement inactifs, tout comme l'adduit **70**.

2.4.2.3. Récapitulatif des résultats des tests

Ci-dessous (Tableau 10) sont présentés les résultats des tests biologiques pour tous les composés que nous avons évalués.

 <p>47 17,6 ± 4,3 ; 10,1 ± 1,1 ; 25,5 ± 2,9</p>	 <p>93 >50 ; >50 ; >30</p>	 <p>92 >50 ; >50 ; >30</p>
 <p>46 >50 ; >50 ; >30</p>	 <p>49 >50 ; >50 ; >30</p>	 <p>50 >50 ; >50 ; >30</p>
 <p>23 0,75 ± 0,11 ; 0,45 ± 0,01 ; 2,0 ± 0,3</p>	 <p>91 1,0 ± 0,8 ; 0,53 ± 0,03 ; 5,2 ± 0,5</p>	 <p>86 3,5 ± 0,1 ; 2,0 ± 0,2 ; N/D</p>
 <p>85 2,0 ± 1,3 ; 0,77 ± 0,08 ; 4,40 ± 0,77</p>	 <p>25 3,4 ± 0,2 ; 1,0 ± 0,1 ; >30</p>	 <p>52 5,1 ± 0,4 ; 5,7 ± 0,4 ; 23,3 ± 1,9</p>

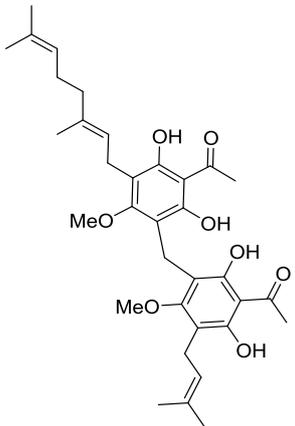
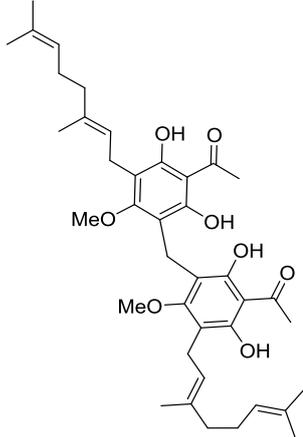
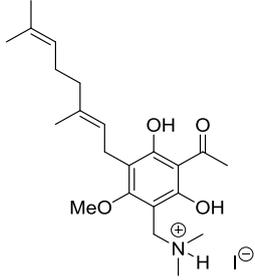
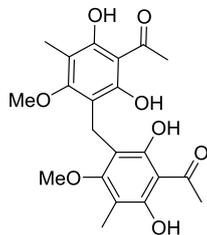
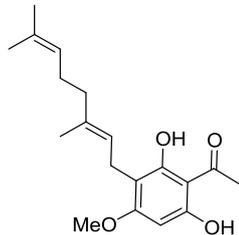
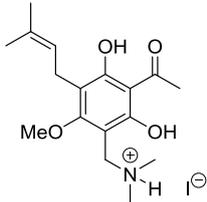
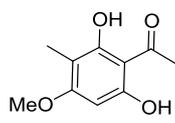
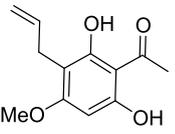
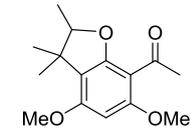
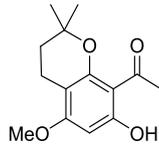
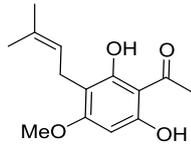
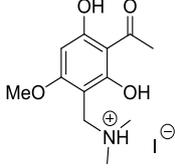
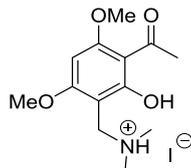
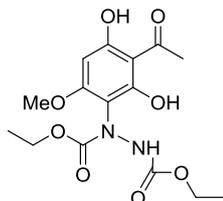
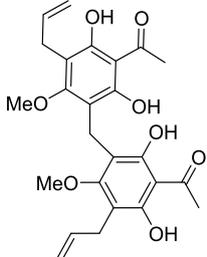
 <p>90 $2,1 \pm 1,3$; $1,05 \pm 0,04$; $14,4 \pm 2,4$</p>	 <p>84 $6,0 \pm 0,4$; $3,7 \pm 0,2$; >30</p>	 <p>88 $3,7 \pm 0,1$; $8,4 \pm 0,6$; >30</p>
 <p>26 $12,9 \pm 4,6$; $7,9 \pm 0,4$; >30</p>	 <p>82 $4,4 \pm 1,3$; $8,5 \pm 0,2$; >30</p>	 <p>71 $3,5 \pm 0,5$; $4,1 \pm 0,1$; >30</p>
 <p>76 >50 ; >50 ; >30</p>	 <p>81 $28,8 \pm 1,2$; >50 ; >30</p>	 <p>64 >50 ; >50 ; >30</p>
 <p>57 >50 ; >50 ; >30</p>	 <p>48 $7,4 \pm 1,1$; $26,8 \pm 0,8$; >30</p>	 <p>79 $42,3 \pm 2,9$; $26,6 \pm 3,6$; >30</p>
 <p>89 $13,6 \pm 1,5$; $34,6 \pm 1,2$; >30</p>	 <p>70 >50 ; >50 ; >30</p>	 <p>83 $4,1 \pm 0,9$; $2,0 \pm 0,2$; $22,8 \pm 6,9$</p>

Tableau 10. Récapitulatif des résultats des tests biologiques. Codes : CI₅₀ (μM) sur *P. falciparum*, *T. b. brucei*, protéine farnésyltransférase de *T. b. brucei*

2.6. Conclusion

Dans la première partie de cette thèse, nous avons mis au point la première synthèse totale de la mallotojaponine C en passant par trois voies différentes. Lors de l'élaboration de la dernière stratégie qui s'est avérée la plus efficace, nous avons développé une nouvelle méthodologie donnant accès à des dimères de phloroglucinols, symétriques ou non. Par la suite, nous avons synthétisé une petite bibliothèque d'analogues des mallotojaponines naturelles. Ces analogues, ainsi que les intermédiaires réactionnels clefs et certains sous-produits intéressants ont été testés sur trois cibles : les parasites *Plasmodium falciparum* responsables de la forme la plus mortelle du paludisme, les parasites *Trypanosoma brucei brucei* responsables de la trypanosomiase africaine chez le bétail, et la protéine farnésyltransférase de *T. b. brucei*, une enzyme indispensable pour la survie de ces derniers. Nous avons confirmé l'activité antiplasmodiale des mallotojaponines et avons également découvert leur activité trypanocide. De plus, nous avons pu constater une corrélation nette entre les activités antipaludique et trypanocide des produits testés. Les résultats des tests sur la protéine farnésyltransférase sont moins concluants.

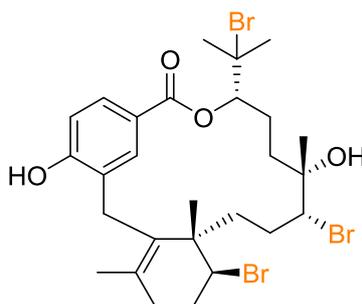
L'analyse des résultats des tests sur les analogues a permis d'établir les premiers traits des relations structure-activité dans la famille des mallotojaponines. La structure dimérique avec un pont méthylène, la présence de deux unités isoprène par molécule et de quatre groupements hydroxy libres ainsi que la position des groupements méthoxy semblent être cruciales pour l'activité biologique de ces composés.¹³¹

**Bromofonctionnalisations de
polyprénoïdes initiées par l'iode(III)
hypervalent**

3. Bromofonctionnalisations de polyprénoïdes initiées par l'iode(III) hypervalent

3.1. Bromophycolide A : état de l'art

Les bromophycolides sont des produits naturels possédant des propriétés antipaludiques intéressantes (cf. section 1.4.2). Parmi les dizaines de bromophycolides isolés à ce jour, le bromophycolide A (**24**, Figure 41) est l'un des plus prometteurs en termes d'activité biologique.⁶⁹



bromophycolide A (24)

Figure 41. Structure du bromophycolide A

D'un point de vue synthétique, les bromophycolides représentent un vrai défi pour les chimistes. En effet, leurs squelettes macrocycliques diterpéniques incorporant une liaison benzoate, plusieurs atomes de brome et cinq centres asymétriques ne semblent pas faciles d'accès. D'ailleurs, depuis leur isolement en 2005,⁶⁷ aucun laboratoire n'a réussi à synthétiser un bromophycolide. Cependant, une approche synthétique qui a donné un intermédiaire avancé pour la synthèse totale du bromophycolide A a été décrite récemment par le groupe du Dr I. Krauss de l'Université Brandeis.¹⁵⁶ Ci-dessous nous allons détailler brièvement cette synthèse et les difficultés rencontrées lors de sa réalisation.

3.1.1. Approche synthétique du Dr I. Krauss *et al.*

Avant de songer à la synthèse totale du bromophycolide A, il est utile de se poser la question de sa biosynthèse. Elle provient, probablement, d'une triple bromation et d'une macrolactonisation d'un substrat portant une chaîne géranylgeranyle, comme **99** (Schéma 46). Il serait donc logique de tenter de concevoir sa synthèse totale de la même manière, en partant d'un précurseur diterpénique linéaire.

¹⁵⁶ Lin, H.; Pochapsky, S. S.; Krauss, I. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1222.

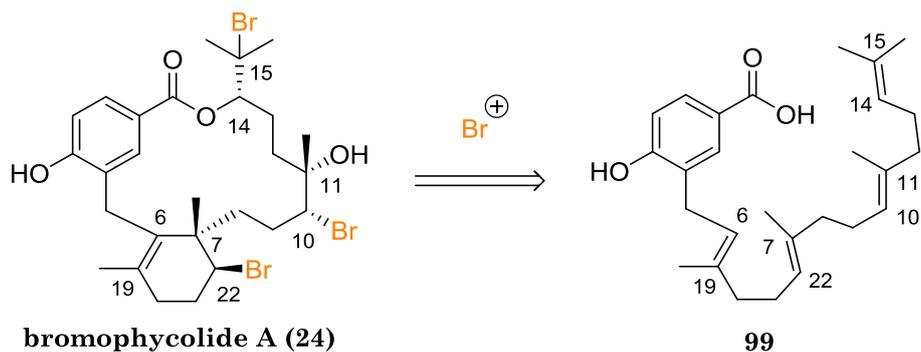


Schéma 46. Hypothèse de la biosynthèse de 24

Le groupe du Dr I. Krauss a adopté cette approche biomimétique. Une analyse stéréochimique a montré que si la macrolactonisation du précurseur géranylgeranylé **100** est effectuée au préalable, les doubles liaisons 6-19, 22-7 et 10-11 du macrolide formé **101** seraient suffisamment différenciées pour effectuer une bromocyclisation et une hydroxybromation de manière régiosélective (Schéma 47).

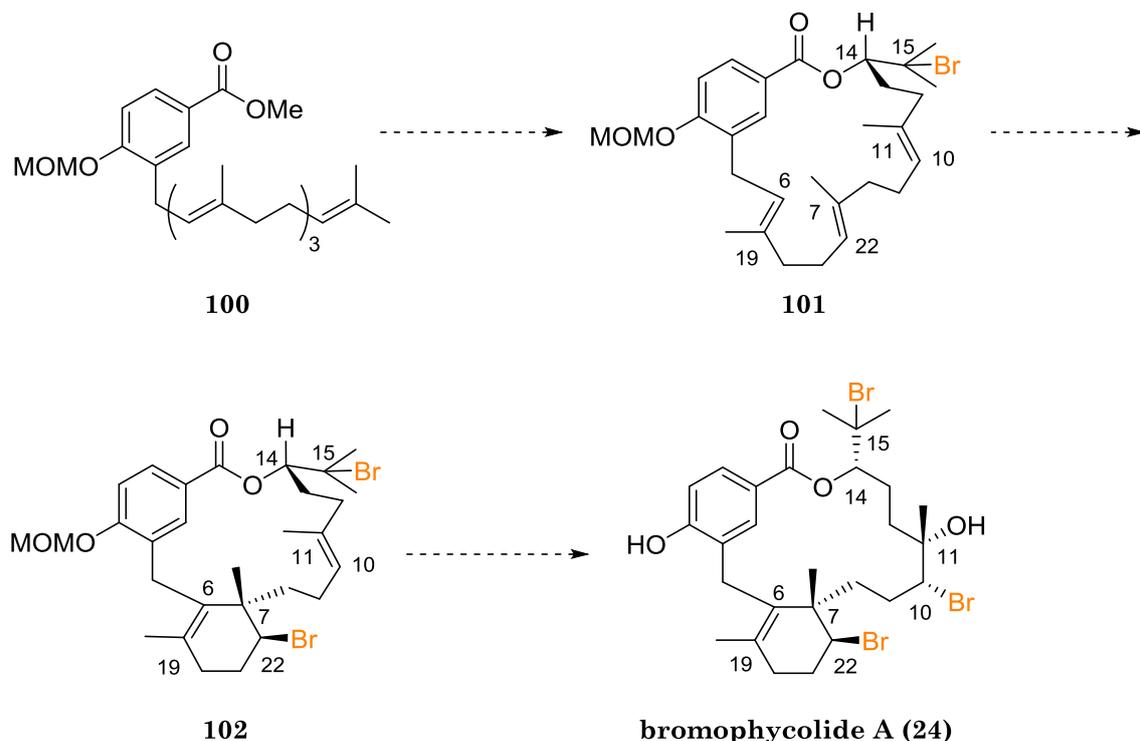
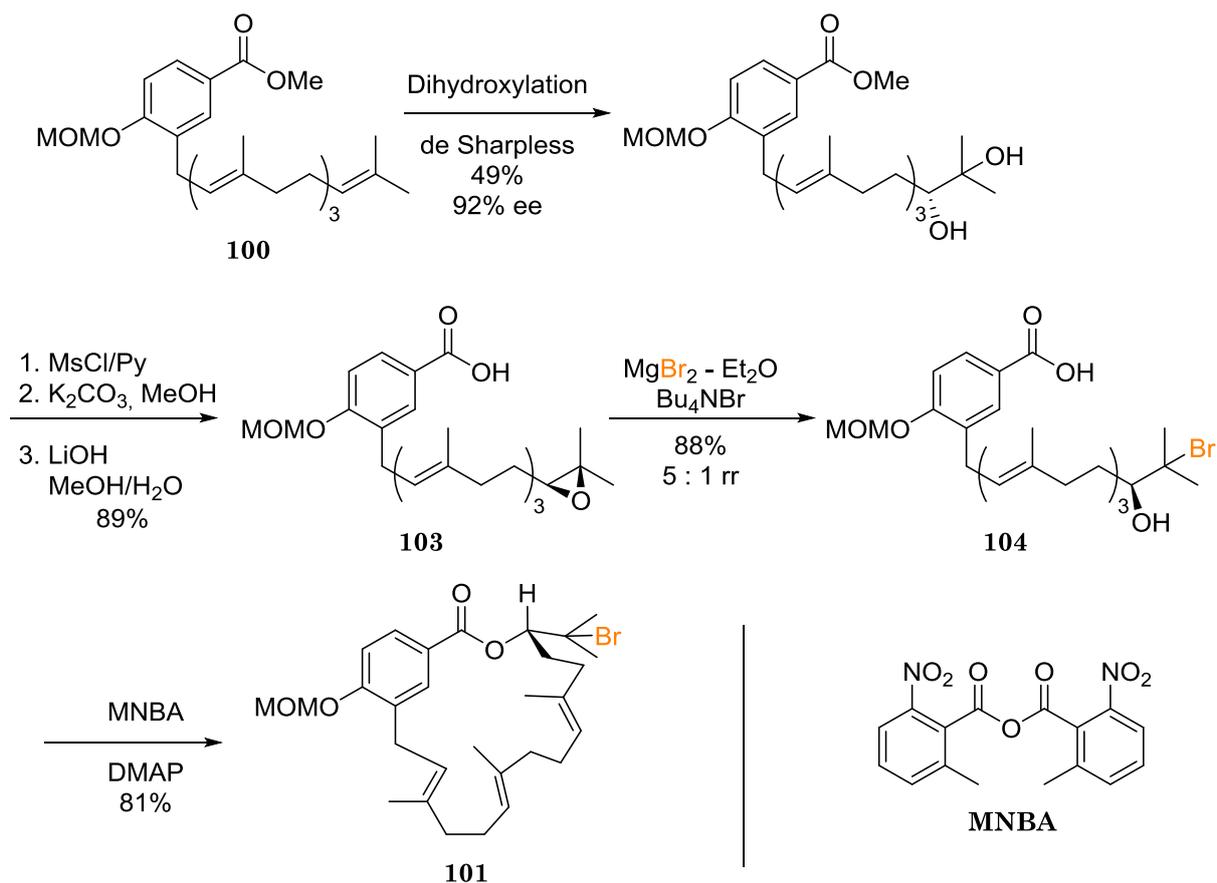


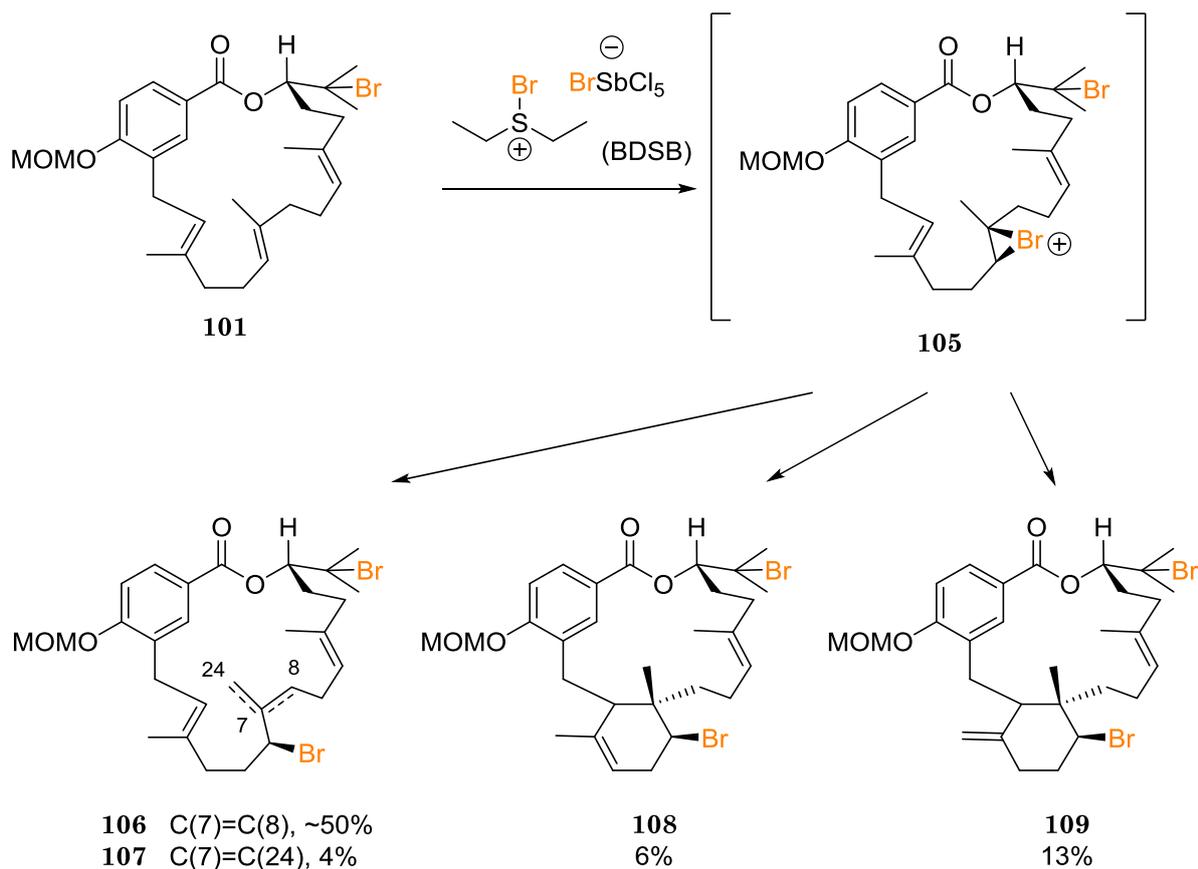
Schéma 47. Stratégie de synthèse du bromophycolide A par bromofonctionnalisations successives

La synthèse du macrocycle **101** à partir de **100** a été effectuée en 6 étapes (Schéma 48). Le premier centre asymétrique en position 14 a été installé grâce à une dihydroxylation de Sharpless. Une fermeture en époxyde avec une inversion de la configuration du centre stéréogène suivie par une saponification et une ouverture de l'époxyde par un bromure, en présence d'un acide de Lewis, a fourni la bromohydrine **104** en cinq étapes avec un bon rendement global. La macrolactonisation de Shiina a permis d'obtenir l'intermédiaire clef **101** avec un rendement de 81%.

Schéma 48. Synthèse de l'intermédiaire clef **101**

La prochaine étape serait une bromocyclisation transannulaire de **101** pour accéder à l'intermédiaire dibromé **102**. À cet égard, parmi de nombreux réactifs de bromation électrophile testés par les auteurs le seul qui a permis d'isoler des produits cycliques avec un rendement appréciable était le bromopentachloroantimonate de bromodiéthylsulfonium (BDSB) développé par le groupe du Pr S. Snyder. La méthode de cyclisation au BDSB est connue pour son efficacité sur une vaste gamme de polyprénoïdes (cf. section 3.1.2).¹⁵⁷ Néanmoins, dans le cas de la bromocyclisation de **101**, la sélectivité s'est avérée relativement faible. En effet, la majorité des produits provenaient de l'élimination d'un proton en position α de l'espèce bromonium ponté intermédiaire **105** (**106** et **107**, Schéma 49). Toutefois, deux produits cycliques avec des stéréochimies attendues, **108** et **109**, ont pu être isolés avec un rendement combiné de 19%. Bien que la position de la double liaison de **109** ne corresponde pas à celle du bromophycolide A, cet isomère correspondrait au squelette du bromophycolide D dont l'activité antipaludique est tout aussi intéressante.⁶⁸ Ainsi, si la double liaison endocyclique de **109** pouvait être hydroxybromée d'une manière sélective, cette stratégie pourrait permettre d'accéder directement au bromophycolide D protégé.

¹⁵⁷ Snyder, S. A.; Treitler, D. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7899.

Schéma 49. Bromocyclisation transannulaire de **101** par le BDSB

L'hydroxybromation de **109** s'est avérée extrêmement difficile. L'utilisation de différents agents de bromation électrophile en présence d'eau a seulement mené à une élimination de protons en position α du pont bromonium intermédiaire formé à partir de **109**, avec la formation de bromures d'allyle analogue à la formation de **106** et **107** à partir de **105**. Ceci pourrait probablement s'expliquer par une géométrie du bromonium qui serait défavorable à l'attaque de ce dernier par l'eau.

Cette synthèse est un exemple très parlant de la difficulté que présentent les bromofonctionnalisations sélectives de terpénoïdes. Le profil de la bromocyclisation de **101** est assez typique de ce genre de transformations, connues pour être délicates et substrat-dépendantes. En particulier, les terpènes cycliques bromés étant répandus parmi les produits naturels bioactifs,¹⁵⁸ la mise au point de méthodes de bromocyclisation sélectives présente un grand intérêt et a suscité de nombreux travaux, dont les plus aboutis sont présentés ci-après.

3.1.2. Bromocyclisations de polyprénoïdes

Il existe des procédés robustes de lactonisation, de lactamisation et d'étherification cyclisantes initiées par un bromonium.¹⁵⁹ Cependant, les bromocyclisations des polyènes sont en général plus délicates et très dépendantes du substrat de départ. Ceci peut s'expliquer par le fait que la double liaison interne dont l'addition est censée ouvrir le

¹⁵⁸ Cabrita, M. T.; Vale, C.; Rauter, A. P. *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 2301.

¹⁵⁹ Snyder, S. A.; Treitler, D. S.; Brucks, A. P. *Aldrichimica Acta* **2011**, *44*, 27.

bromonium intermédiaire formé durant la première étape n'est pas un nucléophile très fort et les nucléophiles externes entrent facilement en concurrence, menant à des produits linéaires disubstitués (Schéma 50, voie 1). De plus, même en l'absence de nucléophile externe, lorsque la vitesse de cyclisation n'est pas suffisante, une simple élimination de proton peut mener à des produits secondaires du type bromure d'allyle (voie 2), comme on l'a vu dans la section précédente. Favoriser la voie 3 n'est donc pas une tâche évidente.

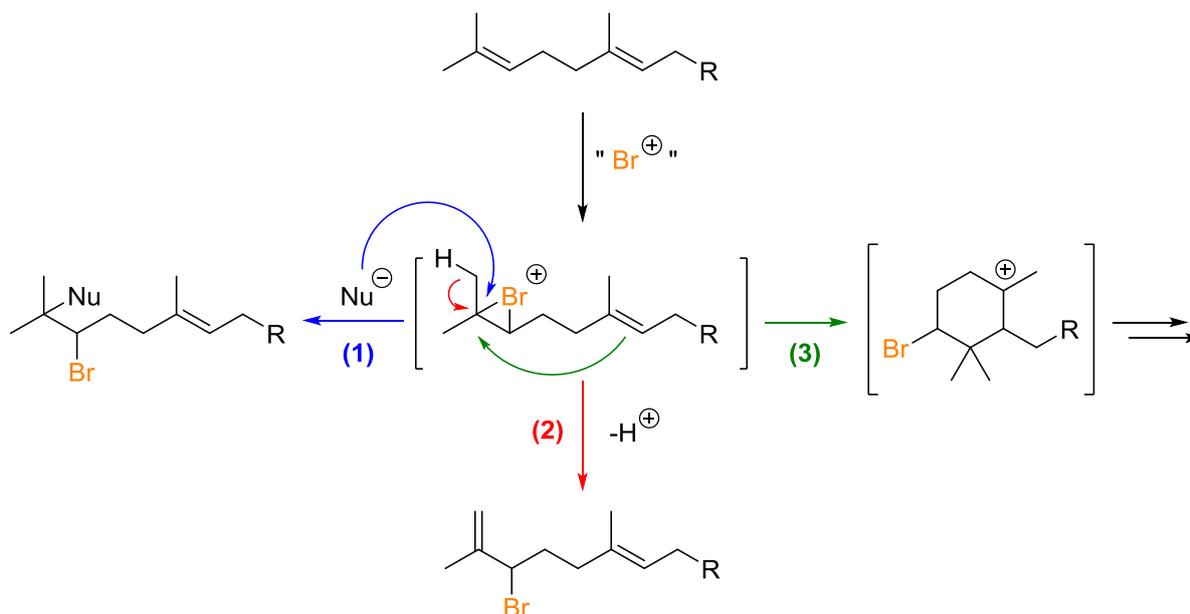


Schéma 50. Transformations des simples terpénoïdes initiées par un bromonium

Un bond en avant dans ce domaine est survenu en 2007 lorsque le groupe du Pr K. Ishihara de l'Université de Nagoya a publié une méthode d'halocyclisation de polyprénoïdes initiée par des promoteurs nucléophiles.¹⁶⁰ Ce projet était centré sur l'iodocyclisation mais des résultats intéressants ont également été obtenus dans le cas du brome. Dans cette approche, en utilisant des agents d'halogénéation électrophiles classiques (NBS et NIS) et des promoteurs phosphorés, des dérivés de géraniol portant des noyaux aromatiques (tels que le *p*-homogéranyltoluène **110**) ont pu être cyclisés avec de bons rendements et une diastéréosélectivité totale (Schéma 51). Notons qu'après la première cyclisation menant à la formation d'un carbocation tertiaire décrit sur le Schéma 50, une deuxième cyclisation sur le noyau aromatique serait possible, menant au produit tricyclique **113**. En réalité, dans un premier temps, un mélange de ce tricycle et des produits partiellement cyclisés **111** et **112** a été obtenu. Cependant, ce mélange peut facilement être converti en tricycle **113** par réaction en milieu acide (ClSO₃H).

¹⁶⁰ Sakakura, A.; Ukai, A.; Ishihara, K. *Nature* **2007**, *445*, 900.

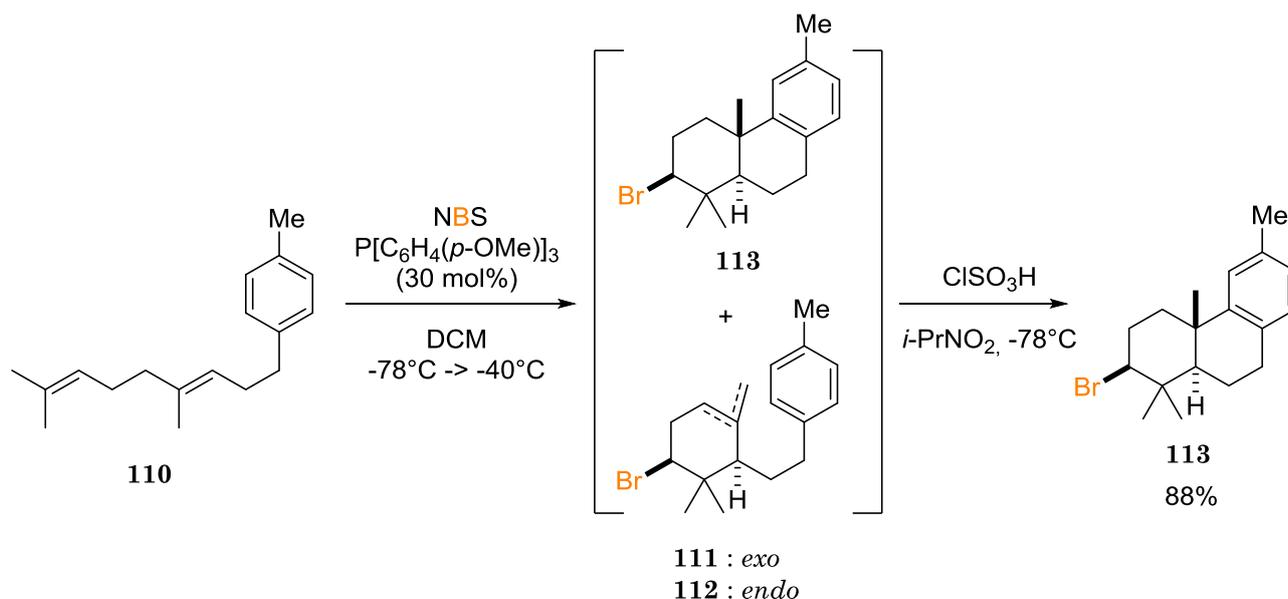


Schéma 51. Bromocarbocyclisation d'un dérivé de géraniol catalysée par une phosphine

En ce qui concerne le mécanisme de cette réaction, il a été suggéré que l'interaction entre le NBS et la phosphine mène à la formation d'une espèce bromophosphonium réactive intermédiaire. Cette espèce effectue la bromation d'une double liaison de **110**, et le bromonium ponté ainsi formé est ensuite ouvert par la deuxième double liaison (Schéma 52).

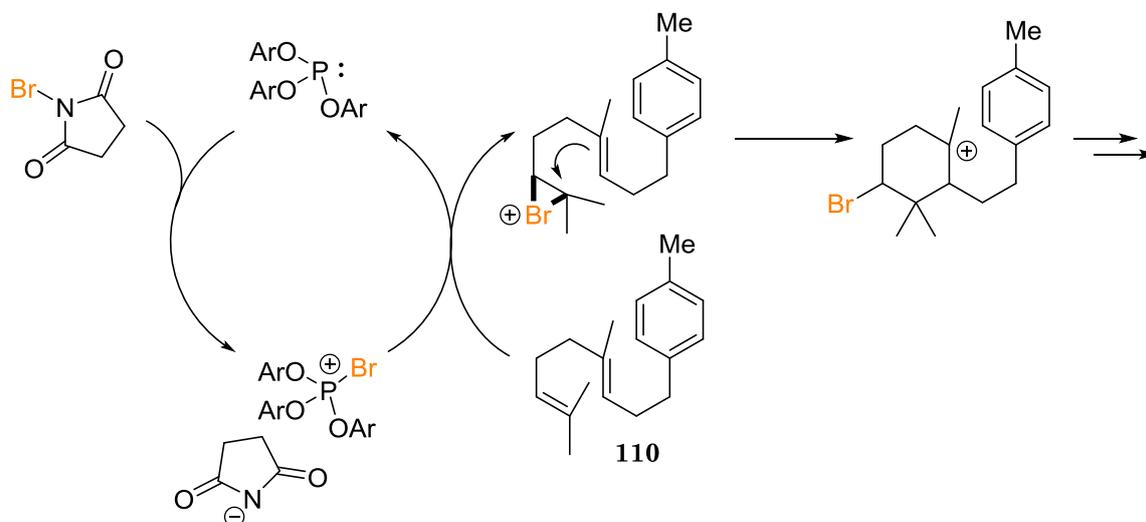


Schéma 52. Mécanisme supposé de bromation par un couple $P(OAr)_3/NBS$

Dans cette approche, une charge importante en phosphine est nécessaire. Afin d'augmenter l'efficacité de cette transformation, le groupe du Pr Ishihara a par la suite développé une méthode de bromocarbocyclisation de polyprénoïdes entièrement catalytique. L'utilisation de catalyseurs à base de phosphite-urées tels que **114** (Figure 42) a permis de baisser la charge catalytique jusqu'à 0,5 mol% et d'augmenter le rendement global en **113** jusqu'à 99% (toujours après un traitement acide).¹⁶¹

¹⁶¹ Sawamura, Y.; Nakatsuji, H.; Sakakura, A.; Ishihara, K. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4181.

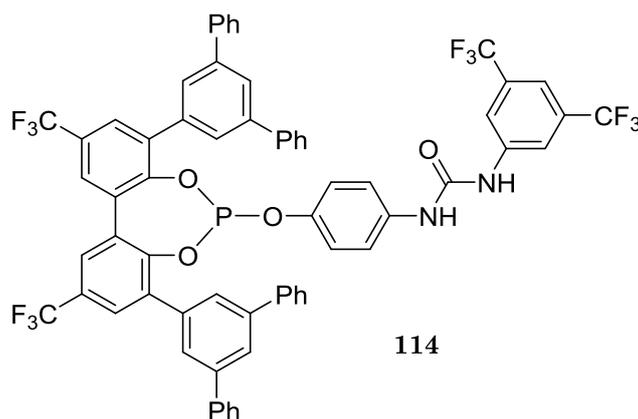


Figure 42. Catalyseur de bromocyclisations de dérivés de géranol avec le NBS

Dans une approche similaire développée par le groupe du Pr H. Yamamoto de l'Université de Chubu, des anilines ont été utilisées en tant que promoteurs nucléophiles de bromocyclisation de polyprénoïdes.¹⁶²

Bien que la méthode du groupe du Pr Ishihara permette d'effectuer des iodocyclisations d'une manière énantiosélective grâce à l'utilisation des phosphoramidites,¹⁶⁰ elle n'a pas donné d'excès énantiomériques importants dans le cas des bromocyclisations. Récemment, la première version énantiosélective de bromocyclisations à la DBDMH (1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne, un autre agent de bromation électrophile) en présence de quantités catalytiques des thiophosphoramides chiraux dérivés du BINOL a été décrite par le groupe du Pr Yamamoto (Schéma 53).¹⁶³ Avec une charge catalytique en **115** de 5%, **110** et les homogéranylarènes similaires cyclisent facilement et avec de bons excès énantiomériques.

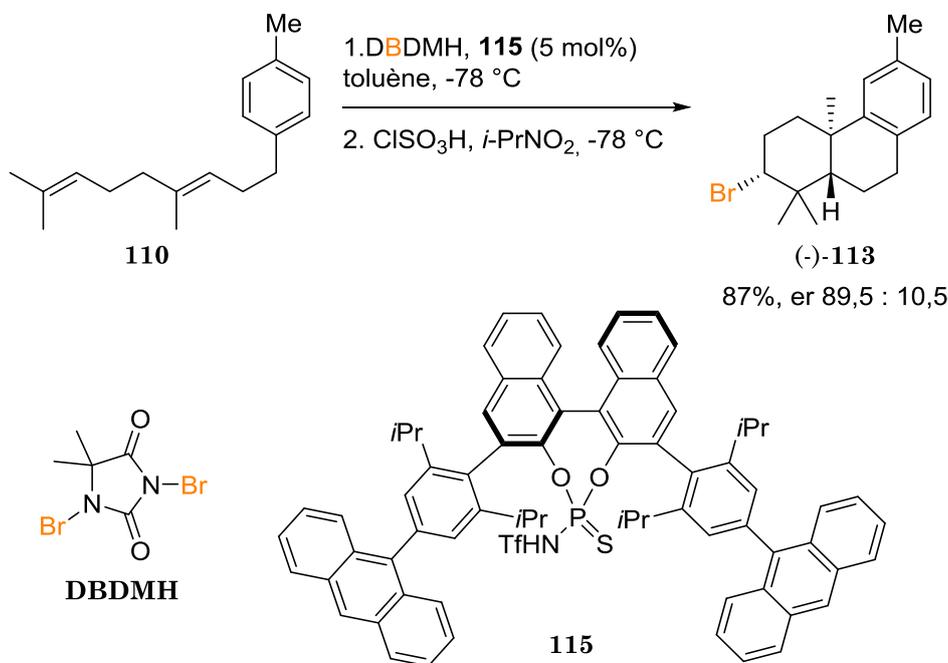


Schéma 53. Bromocarbocyclisation énantiosélective catalytique d'un dérivé de géranol

¹⁶² Samanta, R. C.; Yamamoto, H. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11976.

¹⁶³ Samanta, R. C.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1460.

En complément de ces méthodes qui emploient des agents de bromation électrophile classiques avec des promoteurs nucléophiles, le groupe du Pr S. Snyder de l'Université de Chicago a travaillé sur le développement d'agents d'halogénéation électrophile suffisamment réactifs pour limiter l'utilisation des promoteurs. Ces travaux ont abouti à la mise au point du BDSB qui a par la suite été commercialisé et est à ce jour considéré comme le mètre étalon pour la bromocyclisation des polyènes.¹⁵⁷ Parmi tous les réactifs de bromation électrophile, le BDSB est le seul qui permet de cycliser même les dérivés de géraniol appauvris en électrons, tels que l'acétate de géranyle **116** (Schéma 54).

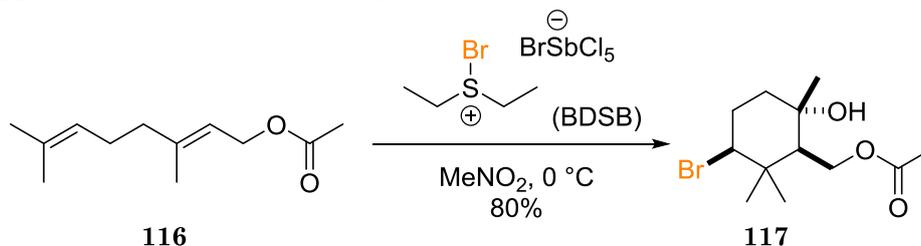


Schéma 54. Bromocyclisation de l'acétate de géranyle initiée par le BDSB

Les homogéranylarènes étudiés par les groupes des Prs Ishihara et Yamamoto peuvent également être cyclisés avec le BDSB. Contrairement aux autres réactifs, le BDSB permet d'obtenir les tricycles tels que **113** directement sans passer par l'étape de traitement acide.

L'inconvénient intrinsèque de cette méthode est la haute toxicité du BDSB et son instabilité. En effet, bien qu'il soit disponible commercialement, il est préférable de le synthétiser directement avant l'utilisation. Cette synthèse est rapide et efficace mais elle met en jeu du dibrome, du sulfure de diméthyle et du pentachlorure d'antimoine, dont la manipulation nécessite de nombreuses précautions.

Dans le cadre de cette thèse, nous voulions développer une méthodologie ajustable qui permettrait d'accéder, au choix, à des polyprénoïdes bromés cycliques ou linéaires. À notre connaissance, aucune des méthodes décrites ci-dessus ne permet une telle flexibilité. Pour ce faire, nous nous sommes proposé d'utiliser des bromures et des réactifs d'iode hypervalent afin de générer des espèces de brome électrophiles *in situ*. Avant de passer à la description des résultats de ce projet, nous allons présenter dans la partie suivante un rappel des caractéristiques essentielles des réactifs d'iode hypervalent et de leur emploi dans des réactions de bromation.

3.2. Les réactifs d'iode hypervalent : des oxydants pas comme les autres

3.2.1. Définition et structure des composés hypervalents

La définition de l'hypervalence a été proposée en 1969 par le Pr J. I. Musher.¹⁶⁴ Il définit en tant qu'hypervalents « les molécules et les ions formés par des éléments des groupes 15–18 du tableau périodique dans tout état de valence différent de leur état le plus bas ». Autrement dit, un composé peut être appelé « hypervalent » lorsqu'il comporte un atome

¹⁶⁴ Musher, J. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 54.

qui a plus de 8 électrons dans sa couche de valence et ne respecte donc pas la règle de l'octet telle qu'elle a été formulée par Lewis.¹⁶⁵ Dans le cas de l'iode, cette définition s'applique donc à tous les composés où sa valence excède I.

Les liaisons hypervalentes sont souvent décrites comme des liaisons à trois centres et quatre électrons (3c-4e). Ce modèle est connu sous le nom de *modèle à trois centres de Pimentel-Rundle*.^{166,167} Si l'on considère un composé hypervalent simple à base d'iode RIL_2 , la liaison $L-I-L$ résulte d'une combinaison d'une orbitale atomique p remplie de l'iode et de deux orbitales atomiques p semi-remplies des ligands. Trois orbitales moléculaires sont ainsi formées : une liante remplie, une non liante remplie et une antiliante non-remplie (Figure 43).

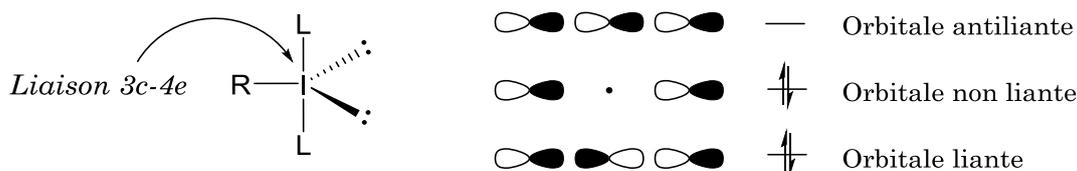


Figure 43. Les orbitales moléculaires de la liaison 3c-4e d'un composé d'iode(III) hypervalent

L'orbitale moléculaire la plus haute occupée ne présente aucune densité électronique autour de l'atome d'iode. Ceci montre, d'un côté, que de fait les composés du type RIL_2 respectent la règle de l'octet, et de l'autre côté, que la polarisation sur l'axe de cette liaison à trois centres est très élevée. C'est pour cette raison que les atomes plus électronégatifs ont tendance à occuper les positions axiales (ce qui stabilise cet édifice), tandis que les substituants carbonés se trouvent dans la position équatoriale. Les composés du type RIL_2 présentent donc une géométrie en « T », avec un angle de 90° entre les liaisons $R-I$ et $L-I$.

3.2.2. Les composés d'iode hypervalent : généralités

Les composés d'iode hypervalent sont connus depuis plus d'un siècle. Le premier parmi eux, le (dichloroiodo)benzène $PhICl_2$, fut synthétisé en 1886 par le chimiste allemand C. Willgerodt.¹⁶⁸ À la suite de cette découverte, de nombreux autres composés d'iode(III) ont été obtenus. En 1914, Willgerodt a publié une revue exhaustive sur ce sujet dans laquelle il comptait presque 500 dérivés d'iode hypervalent.¹⁶⁹ Après cette publication, la chimie de l'iode hypervalent a été un peu « oubliée », la revue de Willgerodt donnant peut-être l'impression que tout ce qui était à savoir sur ces composés était déjà connu.¹⁷⁰ Ce n'est qu'à la fin du XX^e siècle que la chimie de l'iode hypervalent est redevenue en vogue.

¹⁶⁵ La définition de Musher ainsi que la pertinence du terme « hypervalent » ont été contestées plus récemment : Gillespie, R. J.; Silvi, B. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *233*, 53. Néanmoins, ce terme est largement accepté par les chimistes et est utilisé pour la description des géométries et des réactivités des molécules en question.

¹⁶⁶ Rundle, R. E. *J. Chem. Phys.* **1949**, *17*, 671.

¹⁶⁷ Pimentel, G. C. *J. Chem. Phys.* **1951**, *19*, 446.

¹⁶⁸ Willgerodt, C. *Journal für Praktische Chemie* **1886**, *33*, 154.

¹⁶⁹ Zhdankin, V. V. *Hypervalent Iodine Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd, 2013.

¹⁷⁰ Moriarty, R. M.; Prakash, O. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 244.

Avant de passer à la discussion des propriétés chimiques de ces composés, rappelons brièvement leur classification et la nomenclature.

L'atome d'iode dans ses dérivés hypervalents se trouve dans l'état d'oxydation de +3, +5 ou +7. La nomenclature largement utilisée pour la description des composés hypervalents s'appelle *la désignation Martin-Arduengo N-X-L*,^{171,172} où X est l'atome central (ici l'iode), N est le nombre formel des électrons de valence et L est le nombre de ligands de l'atome X. Les principaux types de composés d'iode polyvalent sont présentés sur la Figure 44 (le premier exemple correspond aux sels d'iodonium qui ne sont formellement pas hypervalents ; cependant, ils peuvent être considérés comme tels si l'on prend en compte les électrons des anions associés).

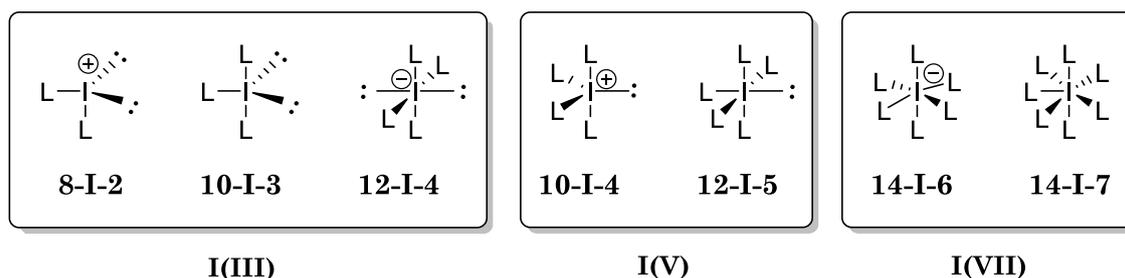


Figure 44. Types principaux de dérivés d'iode hypervalent

Les composés d'iode(III) ont traditionnellement été appelés des *iodinanes*, et les composés d'iode(V) des *periodinanes*. Néanmoins, selon les recommandations de l'IUPAC de 1983, ces anciennes appellations ne doivent plus être utilisées et sont remplacées par une nomenclature plus homogène dite la *nomenclature lambda*. Ainsi, les composés d'iode(III) sont appelés des λ^3 -iodanes et les composés d'iode(V) des λ^5 -iodanes (le symbole λ^n est utilisé pour indiquer tout hétéroatome dont l'état de valence (n) est différent de l'état le plus bas).¹⁶⁹ Cependant, la nomenclature lambda n'est pas employée pour la description des composés les plus courants, tels que ArICl_2 , $\text{ArI}(\text{OAc})_2$, ArIO , ArIO_2 , etc. En effet, les noms de ces quatre molécules sont composés en ajoutant des préfixes « dichloroiodo- », « diacétoxyiodo- », « iodossyl- » et « iodyl- », respectivement.

Seuls les organoiodanes- λ^3 seront traités dans ce manuscrit. Ces composés peuvent être classés en trois familles : RIL_2 , R_2IL et R_3I , où R représente des ligands carbonés et L des ligands hétéroatomiques monovalents.

- Les composés RIL_2 comportant deux ligands électroattracteurs sont généralement utilisés dans des réactions d'oxydation.¹⁷³
- Les composés R_2IL comportant deux ligands carbonés sont utilisés dans des réactions de transfert de ligands.^{174,175}
- Les composés R_3I comportant trois ligands carbonés sont en général peu stables et, par conséquent, peu étudiés en synthèse organique.

¹⁷¹ Martin, J. C. *Science* **1983**, *221*, 509.

¹⁷² Perkins, C. W.; Martin, J. C.; Arduengo, A. J.; Lau, W.; Alegria, A.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7753.

¹⁷³ Zhdankin, V. V. *ARKIVOC* **2009**, 1.

¹⁷⁴ Merritt, E. A.; Olofsson, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052.

¹⁷⁵ Li, Y.; Hari, D. P.; Vita, M. V.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4436.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés à des composés du type RIL_2 à propriétés oxydantes. Parmi ces λ^3 -iodanes, on peut distinguer neuf principales classes de dérivés qui sont utilisés couramment : les (difluoriodo)arènes (**a**), les (dichloriodo)arènes (**b**), les iodosylarènes qui sont oligomériques (**c**), les [bis(acyloxy)iodo]arènes (**d**), les organosulfates d'aryliodanes(III) comme le réactif de Koser (**e**), les hétérocycles benziodoxoles à 5 chaînons comme le réactif de Togni (**f**), les sels d'aryliodonium (**g**), les ylures d'aryliodonium (**h**), et les imides d'aryliodonium ou iminoiodanes (**i**, Figure 45).

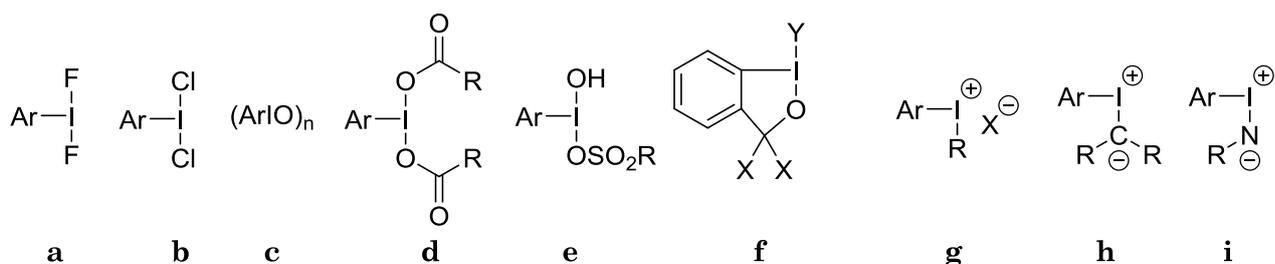


Figure 45. Principales classes des λ^3 -iodanes du type RIL_2

3.2.3. La réactivité des composés d'iode(III) hypervalent

Les réactifs d'iode(III) hypervalent sont couramment utilisés en tant qu'oxydants doux, peu chers et respectueux de l'environnement.¹⁷⁶ Par exemple, les (difluoriodo)arènes (**a**) et les di(chloriodo)arènes (**b**) sont des agents efficaces de fluoration et de chloration électrophiles, respectivement, tandis que les [bis(acyloxy)iodo]arènes (**d**) ont trouvé une application en tant qu'agents d'oxygénation et pour diverses fonctionnalisations oxydantes.

La richesse de la chimie des réactifs d'iode hypervalent peut être expliquée par leur caractère électrophile prononcé ainsi que par le fait que les iodoarènes sont d'excellents groupements partants.

L'un des traits caractéristiques de cette famille de composés est leur similarité aux complexes de métaux de transition en ce qui concerne leur structure et réactivité. En effet, maintes réactions faisant intervenir des composés d'iode hypervalent sont rationalisées comme des réactions d'échange de ligands, d'addition oxydante, d'élimination réductrice et de couplage de ligands, des réactivités typiques pour les complexes de métaux de transition. En outre, les réactions mettant en jeu des composés d'iode hypervalent peuvent se faire selon des modes radicalaires, par coupure homolytique et par réaction de transfert monoélectronique.¹⁷⁷

Nous n'allons traiter ici que des réactions ioniques impliquant des échanges de ligands et des éliminations réductrices.

¹⁷⁶ Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328.

¹⁷⁷ Dohi, T.; Ito, M.; Yamaoka, N.; Morimoto, K.; Fujioka, H.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10797.

3.2.3.1. Échange de ligands et élimination réductrice

Ces deux types d'étapes élémentaires sont au cœur de nombreuses transformations initiées par l'iode hypervalent. Si l'on considère un cas général de réaction d'un λ^3 -iodane avec un nucléophile, ce dernier remplace dans un premier temps l'un des ligands sur l'atome d'iode sans changer son état d'oxydation (*échange de ligands*, Schéma 55). L'espèce ainsi formée peut subir une *élimination réductrice* favorisée par le départ d'iodoarène, libérant un équivalent de nucléophile à polarité inversée qui peut s'ajouter sur le ligand. Dans un autre scénario, une pseudo-rotation autour de l'atome central peut mener à un rapprochement entre le ligand de départ et le nucléophile, ce qui induit un *couplage de ligands* pour conduire au même adduit, avec extrusion de l'iodoarène.¹⁷⁶

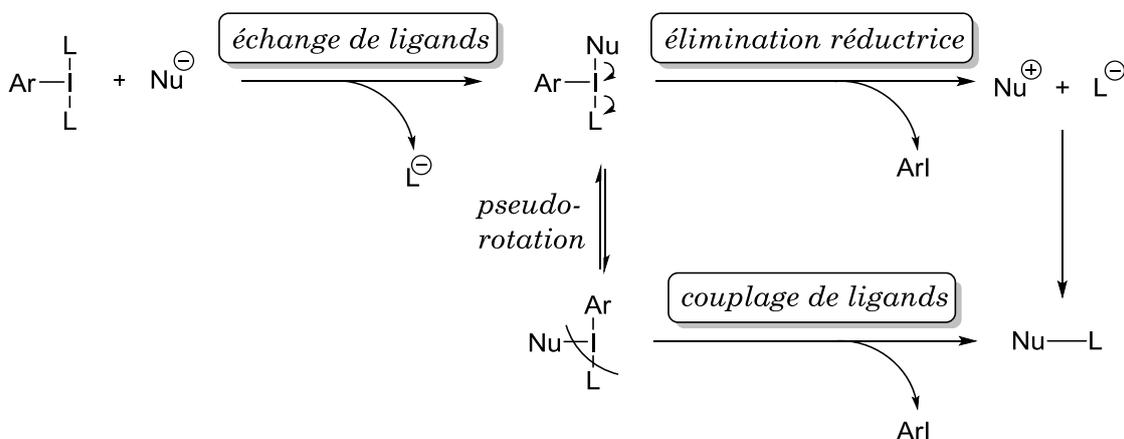


Schéma 55. Mécanisme général d'une réaction de λ^3 -iodanes avec des nucléophiles

Le mécanisme détaillé de ce processus n'est pas connu à ce jour. En ce qui concerne l'échange de ligands, deux mécanismes ont été proposés : un *dissociatif* et un *associatif* (Schéma 56).¹⁷⁰ Dans le cas du premier, l'échange commence par le départ d'un des ligands sur l'iode avec la formation d'une espèce *8-I-2* qui est ensuite attaquée par le nucléophile. Les espèces *8-I-2* ne sont *a priori* pas très stables et cette voie est donc considérée comme moins probable.¹⁶⁹

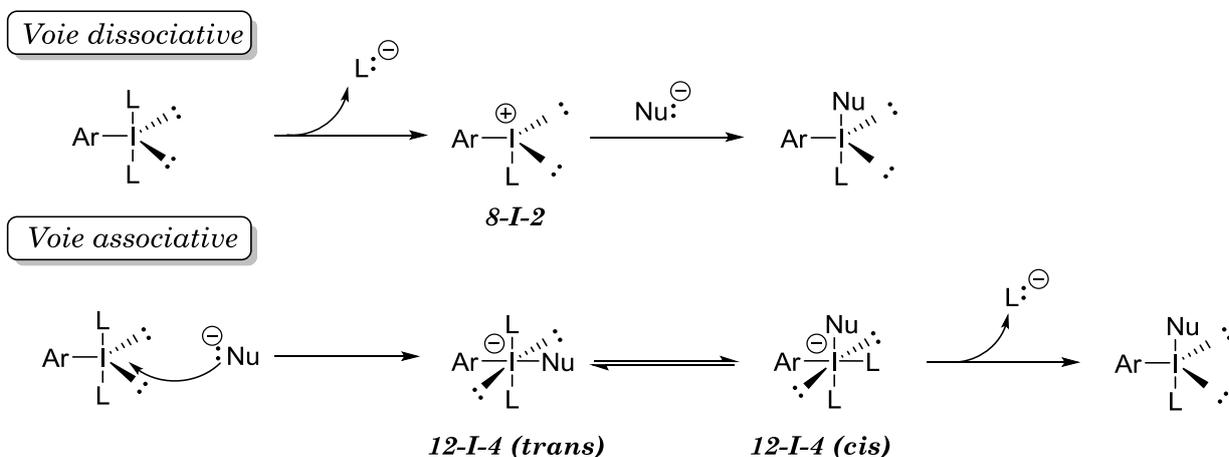


Schéma 56. L'échange de ligands des λ^3 -iodanes par voies dissociative et associative

Dans l'approche associative, le nucléophile s'additionne directement sur le λ^3 -iodane avec la formation d'une espèce *12-I-4*. Une isomérisation suivie par une élimination de l'un des ligands fournit l'iodane final trisubstitué. Les espèces *12-I-4* sont plus stables que les *8-I-2* ; plusieurs parmi elles ont été isolées et caractérisées par diffraction des rayons X. Cette voie réactionnelle devrait donc être favorisée par rapport à la voie dissociative.

L'échange de ligands est suivi par l'élimination d'une molécule d'iodure d'aryle soit par voie de couplage de ligands, soit par élimination réductrice. Dans tous les cas, ce processus est favorisé par le fait que les ArI sont d'excellents groupements partants, $8 \cdot 10^5$ fois meilleurs que le groupement triflate par exemple.¹⁷⁸

L'élimination réductrice menant à un *umpolung* formel du nucléophile ($\text{Nu}^- \rightarrow \text{Nu}^+$) est retrouvée dans de nombreux exemples de réactivité des composés d'iode hypervalent, notamment dans les réactions d'halogénéation qui seront explicitées dans la section suivante.

Le couplage de ligands nécessite une pseudo-rotation préalable autour de l'atome d'iode. Peu d'études mécanistiques ont été menées à cet effet. Ce type de réactivité est caractéristique notamment pour les sels d'iodonium.

3.2.3.2. Bromations initiés par l'iode(III) hypervalent

Les bromations de polyènes, cyclisantes ou non, initiées par des réactifs d'iode hypervalent sont au cœur de ce projet de thèse. Il serait donc utile de mentionner brièvement les précédents de ce type de transformations décrits dans la littérature.

Les réactifs d'iode hypervalent chlorés et fluorés tels que PhICl_2 et PhIF_2 sont relativement stables grâce à l'électronégativité des atomes de chlore et de fluor (cf. section 3.2.1). Ils peuvent ainsi être isolés et employés directement pour l'halogénéation électrophile. Ceci n'est pas le cas de PhIBr_2 , l'électronégativité du brome n'étant pas suffisante pour stabiliser l'édifice hypervalent.¹⁷⁹ Les méthodes de bromation à l'iode(III) sont donc en général indirectes, les espèces bromées électrophiles étant générées *in situ* à partir des bromures selon le mécanisme décrit sur le Schéma 55. La nature exacte de ces espèces peut varier selon la réaction en question (Schéma 57).¹⁸⁰

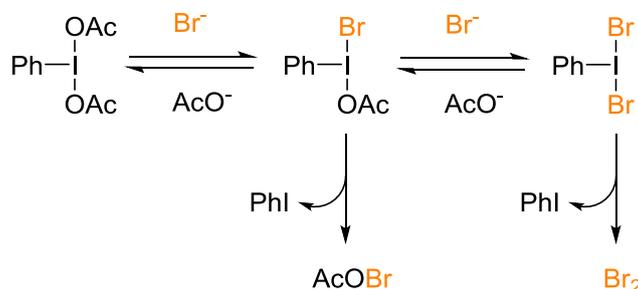


Schéma 57. Formation d'espèces actives lors d'une bromation initiée par l'iode(III) hypervalent

¹⁷⁸ Okuyama, T.; Takino, T.; Sueda, T.; Ochiai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3360.

¹⁷⁹ Varvoglis, A. *Synthesis* **1984**, *1984*, 709.

¹⁸⁰ Nocquet-Thibault, S.; Retailleau, P.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1842.

Cette stratégie constitue une alternative intéressante à l'utilisation des agents d'halogénéation électrophile qui ne sont pas toujours faciles à employer. En effet, différentes combinaisons bromure–iode(III) hypervalent ont trouvé une application pour la fonctionnalisation des alcènes ainsi que des carbonyles, des arènes riches en électrons voire des liaisons C–H aliphatiques. Notons que ce concept ne se limite pas aux bromations. A titre d'exemple, une méthode de chloration électrophile avec des chlorures en présence des réactifs d'iode(III) hypervalent a été développée par notre groupe.¹⁸¹

Bromations des alcènes

L'un des premiers exemples de bromofonctionnalisation d'alcènes initiée par l'iode hypervalent a été décrit par le groupe du Pr A. Kirschning. L'utilisation de la combinaison PIDA – bromure de tétraéthylammonium (TEABr) a permis d'effectuer des acétoxybromations de plusieurs oléfines cycliques, y compris des glycals (Schéma 58).¹⁸² Notons que la régiosélectivité dans ces transformations était excellente tandis que la stéréosélectivité variait considérablement suivant les conditions opérationnelles.

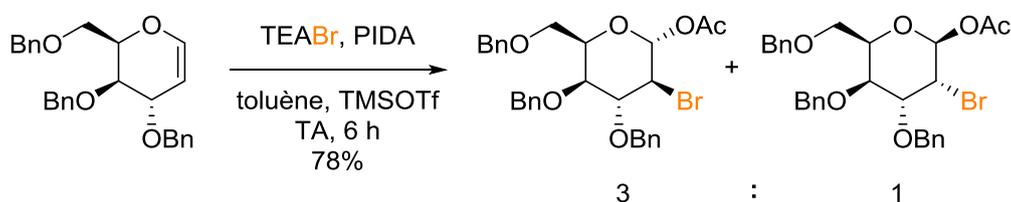


Schéma 58. Acétoxybromation d'un glycal en utilisant le PIDA et le TEABr

Une approche similaire a été employée pour la bromation des flavones (Schéma 59).¹⁸³ Les 3-bromoflavones qui en résultent sont des synthons très intéressants pour des transformations ultérieures. Notons que dans ce cas, la double liaison est régénérée après la formation du bromonium intermédiaire, grâce à une abstraction de proton. Visiblement, dans ce cas particulier l'ouverture du bromonium par un acétate menant aux produits acétoxybromés est plus lente que l'abstraction de proton.

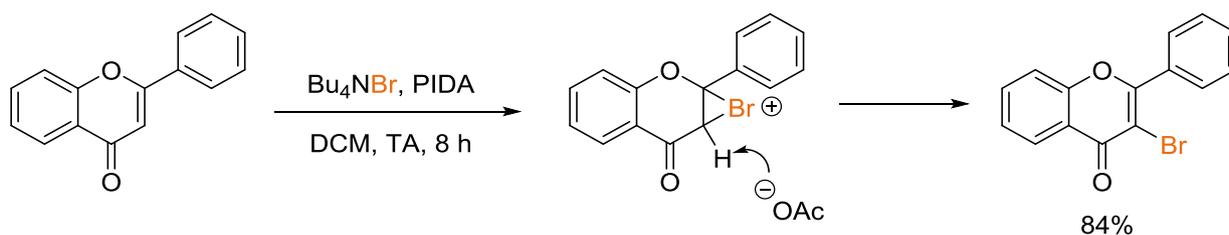


Schéma 59. Bromation d'une flavone en utilisant le PIDA et un bromure d'ammonium

¹⁸¹ Nocquet-Thibault, S.; Minard, C.; Retailleau, P.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6769.

¹⁸² Hashem, M. A.; Jung, A.; Ries, M.; Kirschning, A. *Synlett* **1998**, *1998*, 195.

¹⁸³ Rho, H. S.; Ko, B.-S.; Kim, H. K.; Ju, Y.-S. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1303.

Dans la même lignée, la combinaison PIDA–LiBr a été utilisée par le groupe du Dr S. A. Hermitage pour effectuer différentes bromations des alcènes et des noyaux aromatiques.¹⁸⁴ Deux exemples représentatifs sont décrits sur le Schéma 60.

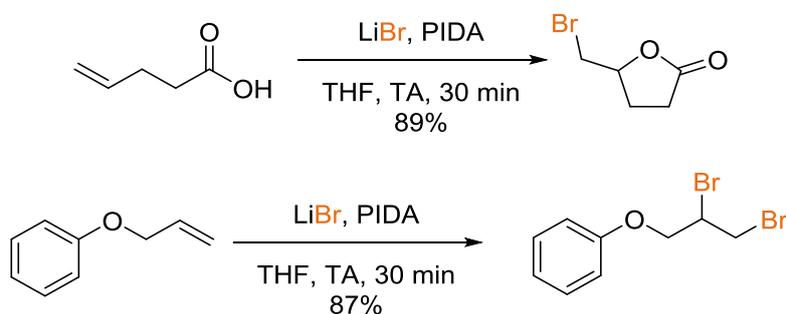


Schéma 60. Bromofonctionnalisation des alcènes dépendante du substrat

Une autre variante de bromofonctionnalisation a été développée par le groupe du Pr D. K. Maiti.¹⁸⁵ En utilisant la combinaison PIDA–NaBr en milieu aqueux en présence d'un surfactant, ils ont mis au point des hydroxybromations de différents alcènes (Schéma 61). Les réactions auraient lieu dans des nanoréacteurs lipophiles formés par le surfactant, ce qui permet d'atteindre d'excellentes régio- et stéréosélectivités vis-à-vis de l'addition *anti*. Cette méthode a pu être extrapolée à d'autres halogénations d'alcènes ainsi qu'aux dibromations d'alcynes.

Lorsque l'eau est remplacée par le dichlorométhane, un transfert de groupements acétoxy du PIDA a lieu, comme cela a été décrit par le groupe du Pr Kirschning.

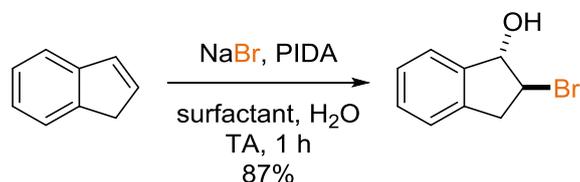


Schéma 61. Hydroxybromation d'un alcène en utilisant le PIDA et le NaBr dans des nanoréacteurs

Une méthode d'éthoxybromation d'énamides en utilisant le PIDA et le LiBr en présence d'éthanol a récemment été développée par notre groupe (Schéma 62).¹⁸⁰ Cette méthode a pu être appliquée à une large gamme de substrats portant différents groupements protecteurs sur l'azote ainsi que des fonctionnalités ester et alcool. Des variantes d'éthoxychloration¹⁸¹ et d'éthoxyiodation¹⁸⁶ d'énamides ont également été mises au point.



Schéma 62. Éthoxybromation des énamides en utilisant le PIDA et le LiBr

¹⁸⁴ Braddock, D. C.; Cansell, G.; Hermitage, S. A. *Synlett* **2004**, 2004, 461.

¹⁸⁵ Pandit, P.; Gayen, K. S.; Khamarui, S.; Chatterjee, N.; Maiti, D. K. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6933.

¹⁸⁶ Beltran, R.; Nocquet-Thibault, S.; Blanchard, F.; Dodd, R. H.; Cariou, K. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 8448.

Une approche légèrement différente à la bromofonctionnalisation des alcènes mettant en jeu des réactifs d'iode(III) hypervalent en tant que catalyseurs a été proposée par le groupe du Pr G.-W. Wang.¹⁸⁷ Il a été démontré qu'une aminobromation des oléfines déficientes en électrons peut être effectuée en utilisant une combinaison PIDA–NBS–TsNH₂ (Schéma 63). Cette transformation serait différente de celles décrites ci-dessus d'un point de vue mécanistique car elle passe probablement par l'activation de l'amine et non pas de la source de brome.

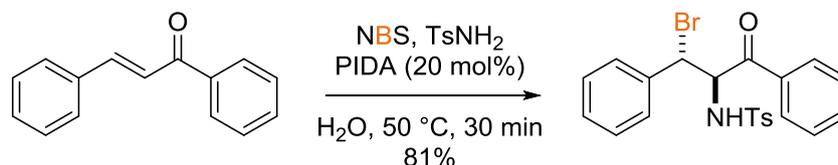


Schéma 63. Aminobromation d'un alcène catalysée par l'iode(III) hypervalent

Les bromations cyclisantes à l'aide des réactifs d'iode hypervalent sont beaucoup moins répandues. Mis à part l'exemple de bromolactonisation dans les conditions d'Hermitage (cf. Schéma 60), on peut notamment citer la méthode développée par le groupe du Pr S. Chiba.¹⁸⁸ À partir d'alkényle carbonitriles, une addition d'un réactif de Grignard suivie par une solvolysse et un traitement par le PIDA permettent d'obtenir des bromométhyle dihydropyrroles et des bromométhyle dihydroisoquinolines avec des rendements bons à excellents, la source de bromure étant les sels provenant des organomagnésiens mixtes (Schéma 64). Le champ d'application de cette méthode est relativement large malgré les conditions réactionnelles assez drastiques.

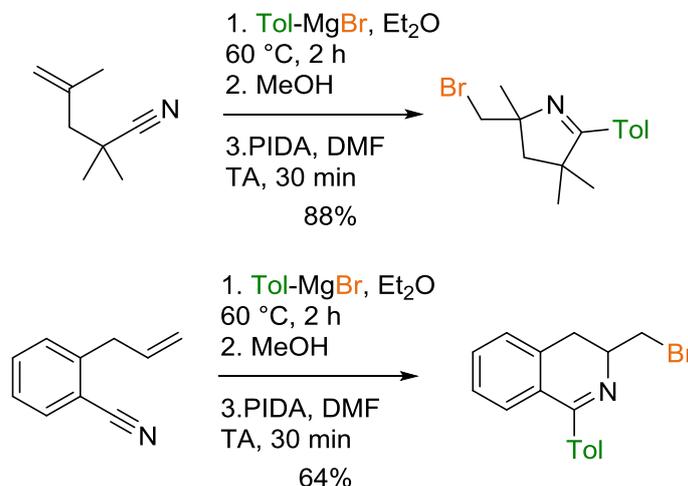


Schéma 64. Iminobromations cyclisantes utilisant des réactifs de Grignard et le PIDA

Un autre exemple de bromation cyclisante a été décrit récemment par notre groupe.¹⁸⁹ En partant des guanidines allylées linéaires, la combinaison réactif de Koser – LiBr permet d'obtenir des guanidines cycliques bromométhylées avec de bons rendements (Schéma 65). Cette méthode s'est avérée efficace sur une large gamme de substrats

¹⁸⁷ Wu, X.-L.; Wang, G.-W. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8802.

¹⁸⁸ Sanjaya, S.; Chiba, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 590.

¹⁸⁹ Daniel, M.; Blanchard, F.; Nocquet-Thibault, S.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10624.

portant des groupements allyles différemment substitués (cycliques, aromatiques, prényle...). Elle est également applicable à la chlorocyclisation des guanidines et à l'obtention de cycles à 6 et 7 chaînons.



Schéma 65. Bromocyclisation d'une guanidine insaturée initiée par le réactif de Koser

Autres bromations

Les combinaisons bromure–I(III) ont trouvé une application pour la fonctionnalisation en α des groupements carbonyles. Par exemple, les composés 1,3-dicarbonylés peuvent être bromés sélectivement en utilisant le PIDA et le bromure de titane(IV) qui sert à la fois de source de brome et d'acide de Lewis pour activer les groupements carbonyles (Schéma 66).¹⁹⁰ L'utilisation du chlorure de titane(IV) permet également d'obtenir des composés α -chlorés.

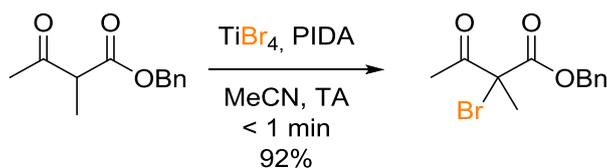


Schéma 66. α -Bromation d'un β -cétoester en utilisant le PIDA et le TiBr_4

Des approches similaires visant la bromation des noyaux aromatiques riches en électrons ont été étudiées. La méthode de bromation mettant en jeu la combinaison PIDA – LiBr développée par le groupe du Dr S. A. Hermitage qui a été appliquée avec succès à la fonctionnalisation des doubles liaisons (cf. Schéma 60) s'est avérée aussi efficace pour la bromation des arènes portant des substituants électrodonneurs.¹⁸⁴ Dans un autre exemple, une combinaison PIDA – TMSBr a été utilisée pour bromer des naphthalènes riches en électrons (Schéma 67).¹⁹¹ Il est intéressant de noter qu'en faisant varier le nombre d'équivalents des réactifs et l'ordre d'addition, il est possible de réorienter la réaction vers l'acétoxybromation ou la dibromation avec une régénération de la double liaison.

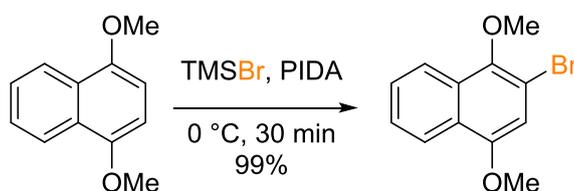


Schéma 67. Bromation d'un naphthalène riche en électrons avec le PIDA et le TMSBr

¹⁹⁰ Akula, R.; Galligan, M.; Ibrahim, H. *Chem. Commun.* **2009**, 6991.

¹⁹¹ Evans, P. A.; Brandt, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6443.

3.2.4. Conclusion

L'arsenal de composés d'iode hypervalent dont la communauté scientifique dispose à ce jour permet d'effectuer de nombreuses transformations chimiques originales, notamment des oxydations et des transferts de ligands. Récemment, des versions asymétriques de certaines de ces réactions ont été mises au point.^{192,193} Les réactifs d'iode hypervalent sont peu chers, faciles à manipuler et respectueux de l'environnement, ce qui en fait dans plusieurs cas une alternative intéressante aux métaux de transition. Cependant, malgré l'intérêt considérable suscité par ce domaine depuis une trentaine d'années, de nombreuses applications des composés d'iode hypervalent restent encore à découvrir et à exploiter. Ainsi, l'halogénéation de terpénoïdes initiée par l'iode hypervalent n'a jamais été étudiée avant le début de ce projet, malgré l'importance qu'elle pourrait avoir pour la synthèse de produits naturels à activité biologique.

¹⁹² Liang, H.; Ciufolini, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11849.

¹⁹³ Parra, A.; Reboredo, S. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17244.

3.3.1.2. Produits de départ arylés

Nous avons ensuite synthétisé des arènes portant des groupements terpéniques, notamment des géranyl- et des homogéranylarènes.

Géranylarènes

Le géranylbenzène **127** a été synthétisé selon une méthode connue.^{196,197} Une tetrahydropyranylation du géraniol suivie par une substitution avec le bromure de phénylmagnésium en présence d'une quantité catalytique de cuivre(I) a fourni le produit désiré avec un excellent rendement (Schéma 71).

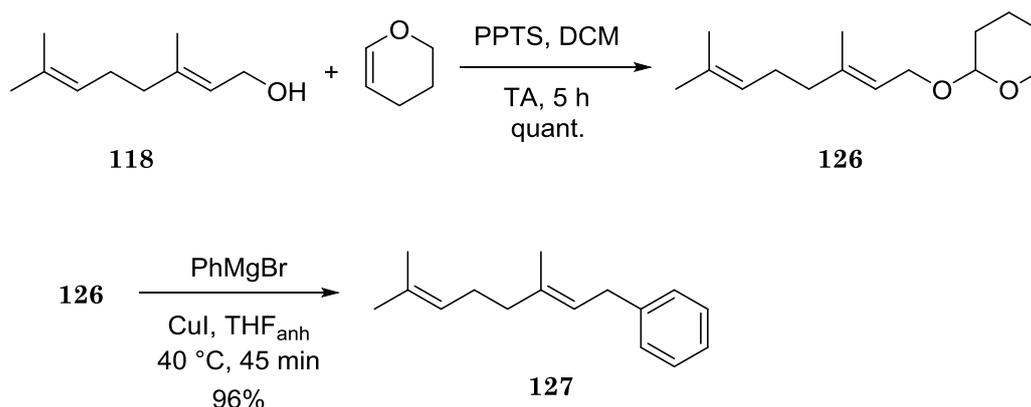


Schéma 71. Synthèse du géranylbenzène

Nous avons aussi procédé à la synthèse d'un dérivé *o*-phénolique du géranylbenzène (**128**). Il a été obtenu à partir du phénol par *C*-alkylation avec du bromure de géranyle (Schéma 72).¹⁹⁸



Schéma 72. Synthèse de l'*o*-géranylphénol

La méthylation de **128** avec le sulfate de diméthyle a ensuite permis d'obtenir l'*o*-méthoxygéranylbenzène **129** avec un rendement quantitatif (Schéma 73).

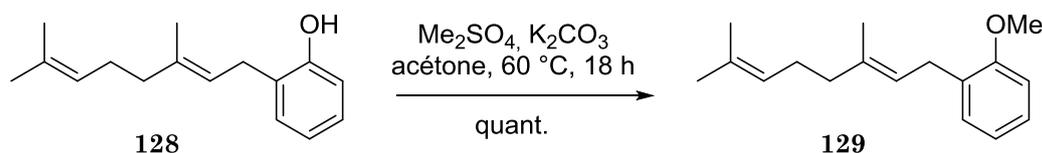


Schéma 73. Méthylation de l'*o*-géranylphénol

¹⁹⁶ Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772.

¹⁹⁷ Mechelke, M. F.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4821.

¹⁹⁸ Jacolot, M.; Jean, M.; Tumma, N.; Bondon, A.; Chandrasekhar, S.; van de Weghe, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7169.

Nous avons enfin tenté de synthétiser un dérivé oxybenzoate **132** qui se rapproche structurellement d'un précurseur du bromophycolide A (Schéma 74 ; cf. **100**, Schéma 47). Pour ce faire, nous nous sommes servis d'une méthode développée par le groupe du Pr W. Steglich pour la synthèse des acides 3-géranylgéranyl-4-hydroxybenzoïques.¹⁹⁹ La protection de l'acide benzoïque iodé **130** disponible commercialement a donné l'intermédiaire **131** qui a ensuite été engagé dans une réaction d'échange halogène-métal avec un réactif de Grignard suivie par une géranylation catalysée au cuivre (Schéma 74). Malheureusement, malgré plusieurs tentatives, cette synthèse n'a permis d'isoler **132** qu'en faible quantité et avec des impuretés. En effet, nous avons observé la formation de plusieurs produits secondaires ; notamment, la formation des produits déiodés **133** et **134** témoigne de la présence d'eau dans le milieu réactionnel, malgré toutes les précautions que nous avons prises. Vraisemblablement, cette eau provient de la solution commerciale de chlorocuprate(II) de lithium qui est connu pour être hygroscopique, car tous les autres réactifs ont été séchés avant utilisation et le réactif de Grignard a été dosé.

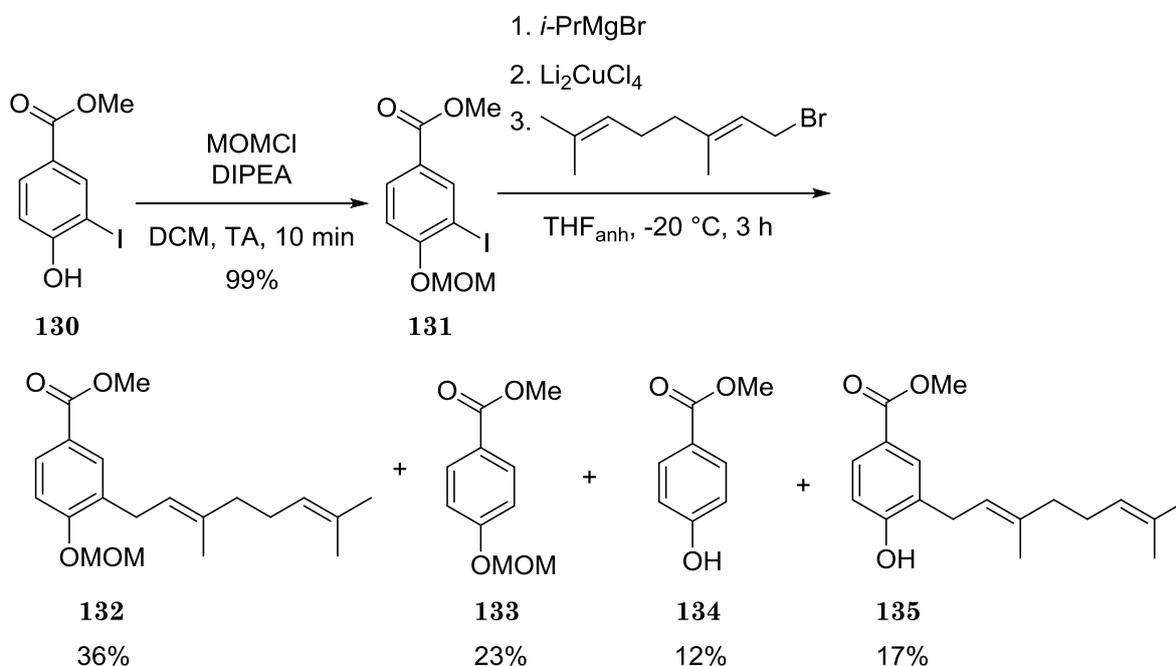


Schéma 74. Synthèse d'un composé modèle d'un précurseur du bromophycolide A

Homogéranylarènes

La plupart des homogéranylarènes utilisés dans ce projet ont été synthétisés selon la méthode employée par le groupe du Pr S. Snyder.¹⁵⁷ Dans un premier temps, le géranol (**118**) a été converti en diéthylphosphate de géranyle **136** (Schéma 75). Le groupement phosphate devait ensuite être substitué par un réactif de Grignard benzylique. La synthèse de ces derniers s'est révélée assez délicate. Nous avons pu constater qu'il est crucial d'avoir des copeaux de magnésium bien activés auparavant (par rinçage acide ou par activation mécanique) et de ne pas dépasser 0 °C lors de leur synthèse, sinon le couplage de Wurtz devient la réaction prépondérante. Toutefois, en prenant en compte

¹⁹⁹ Lang, M.; Steglich, W. *Synthesis* **2005**, 6, 1019.

ces particularités, nous avons réussi à synthétiser cinq homogéranylarènes différemment substitués avec des rendements satisfaisants à très bon.

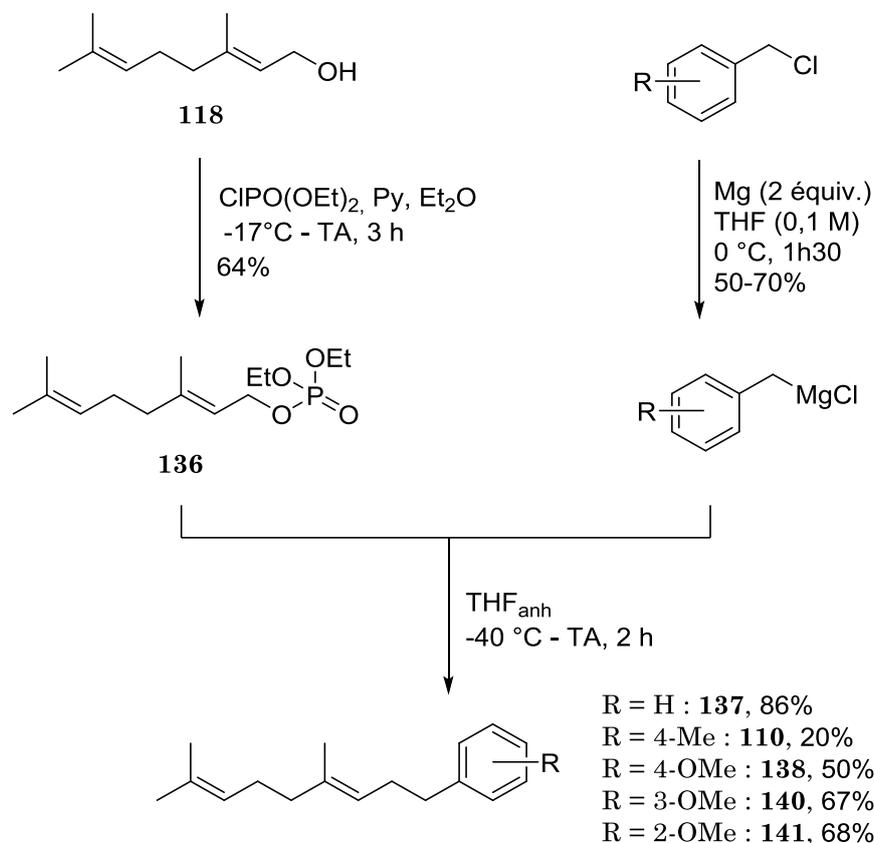


Schéma 75. Synthèse d'homogéranylarènes

Mis à part le couplage de Wurtz, une autre réaction parasite récurrente lors de ces synthèses magnésiennes était une substitution S_N2' du phosphate menant à des produits branchés. Cette réaction secondaire a pu être maîtrisée dans tous les cas sauf le substrat *p*-méthoxy **138**. Ce dernier a alors été utilisé en mélange avec son isomère branché **139** (14%, Figure 46) car ces deux produits sont difficilement séparables.

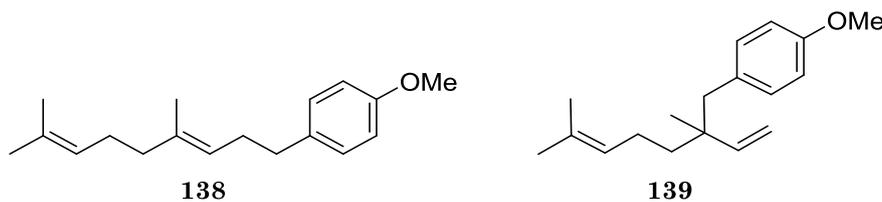


Figure 46. Substrat *p*-méthoxy **138** et son régioisomère branché **139**

Une approche similaire a été appliquée à la synthèse de l'homofarnésylbenzène **143** (Schéma 76). Cependant, dans ce cas la formation du phosphate de farnésyle **142** à partir du farnésol s'est révélée problématique. Nous avons réussi à obtenir le produit souhaité avec 8% de rendement seulement (contre 85% décrits par Snyder *et al.*¹⁵⁷). Une partie des produits étaient volatiles et n'ont pas pu être caractérisés ; d'autres produits sont des polyènes provenant probablement de l'élimination du groupement phosphate lors de la réaction, pendant le traitement ou pendant la purification sur gel de silice. Néanmoins,

la réaction de **142** avec le chlorure de benzylmagnésium a fourni l'homofarnésylbenzène **143** en quantité suffisante pour effectuer quelques essais.

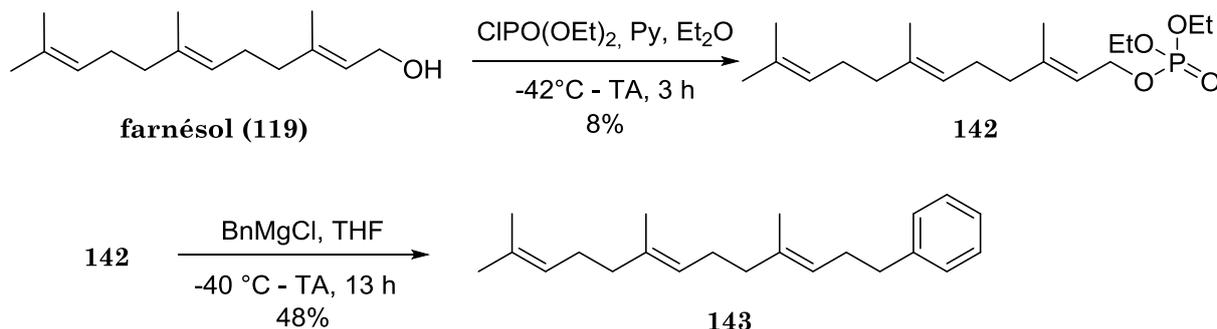


Schéma 76. Synthèse de l'homofarnésylbenzène

Certains homogéranylbenzènes se sont avérés inaccessibles par cette méthode, malgré l'existence de précédents de la littérature.^{161,200} Ainsi, nous n'avons pas réussi à reproduire la synthèse du 1-(homogéranyl)naphtalène à partir du 1-(chlorométhyl)naphtalène. Dans le THF, aucune formation de réactif de Grignard n'a été observée. Dans l'éther diéthylique le chlorure de (1-naphtyl)-méthylmagnésium a pu être obtenu avec un bon rendement de ~80% ; cependant, sa réaction avec le phosphate **136** n'a pas permis d'isoler le produit souhaité, quel que soit le solvant (THF ou Et₂O, Schéma 77).

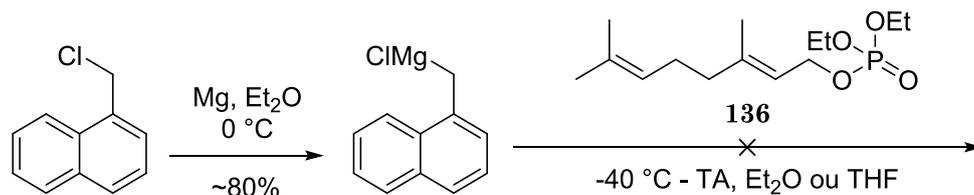


Schéma 77. Tentative de synthèse de 1-(homogéranyl)naphtalène

Les chlorures de 3,5-diméthylbenzyle et de 3,5-diméthoxybenzyle n'étaient pas disponibles commercialement pendant que cette partie du projet était réalisée, contrairement aux bromures correspondants. D'après notre expérience, la réactivité des bromures de benzylmagnésium ne permet pas la substitution du groupement phosphate de **136**. Nous nous sommes donc tournés vers une autre méthode qui emploie des bromures de benzylmagnésium avec l'acétate de géranyle en présence d'une quantité catalytique de Li₂CuCl₄.²⁰¹ Malheureusement, les deux bromures testés n'ont pas conduit aux réactifs de Grignard dans le THF (Schéma 78). Quand la réaction du bromure de 3,5-diméthylbenzyle avec le magnésium était effectuée dans l'éther diéthylique, le réactif de Grignard correspondant a pu être obtenu avec un rendement de ~50%. Cependant, les seuls produits que nous avons réussi à identifier après sa réaction avec l'acétate de géranyle en présence de Li₂CuCl₄ étaient le produit de départ et le géraniol (Schéma 78). Nous nous sommes donc retrouvés face à la même difficulté que lors de la synthèse de **132** ; visiblement, le problème provenait de l'hygroscopicité du chlorocuprate. La présence d'impuretés dans les bromures commerciaux a pu également jouer un rôle.

²⁰⁰ Snyder, S. A.; Treitler, D. S.; Schall, A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4796.

²⁰¹ Surendra, K.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11992.

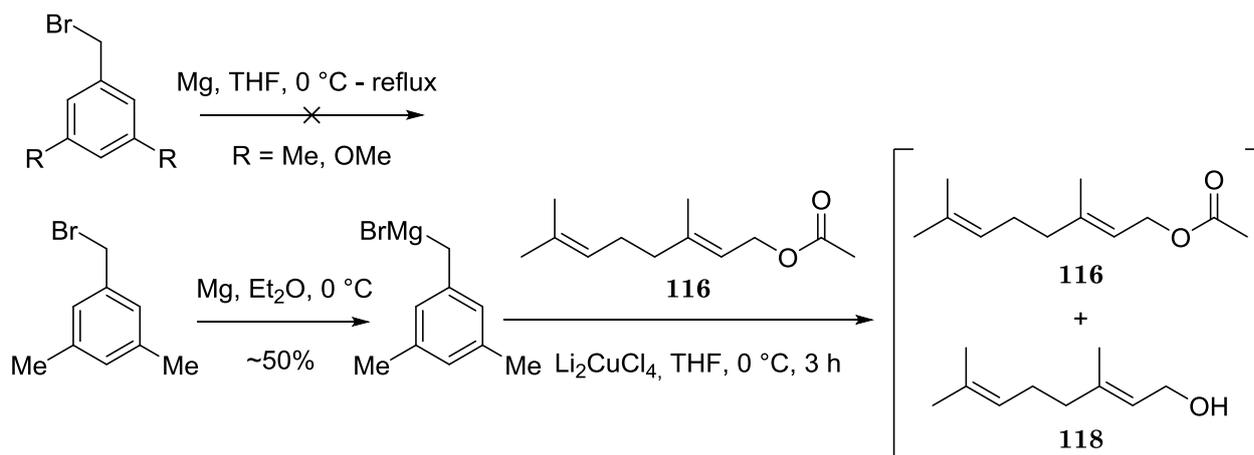


Schéma 78. Tentatives de synthèse d'homogéranylarènes trisubstitués

Suite à ces échecs, nous avons décidé de profiter des composés dont nous disposions déjà, notamment des anisoles **138**, **140** et **141**, afin de synthétiser de nouveaux substrats. Une déméthylation pourrait donner des homogéranylphénols qui, à notre connaissance, n'ont jamais été engagés dans des réactions de bromocarbocyclisation. Dans les conditions de déméthylation classiques au tribromure de bore le dérivé 4-méthoxy **138** s'est dégradé, ce qui n'a pas paru très surprenant vu la présence d'une chaîne géranyle insaturée dans sa structure. Une autre méthode de déméthylation avec l'éthanethiolate²⁰² a été utilisée par le groupe du Pr H. Yamamoto sur les anisoles géranylés.²⁰³ Dans les conditions de la publication en chauffant à 80 °C aucune conversion n'a été observée ; cependant, nous avons constaté que lorsque la réaction est effectuée à 140 °C les trois produits méthoxylés peuvent être déméthylés avec d'excellents rendements (Schéma 79).

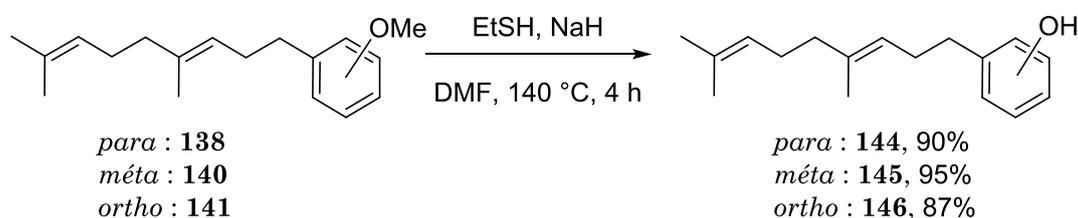


Schéma 79. Déméthylation des méthoxy-homogéranylbenzènes

Ayant préparé 18 substrats portant des chaînes géranyles et des groupements électroattracteurs ainsi que électrodonneurs, nous avons pu procéder à l'optimisation de différentes bromofonctionnalisations.

3.3.2. Optimisation des bromofonctionnalisations

Dans les méthodes d'halogénations initiées par l'iode(III) hypervalent développées par notre groupe antérieurement, la chimiosélectivité était principalement dictée par les substrats. En effet, les énammides hautement polarisés se prêtent facilement aux éthoxybromations avec une combinaison PIDA–LiBr dans l'éthanol,¹⁸⁰ et les guanidines allylées subissent aisément des cyclisations intramoléculaires avec une combinaison réactif de Koser – LiBr dans le dichlorométhane (Schéma 80).¹⁸⁹ La question que nous

²⁰² Feutrill, G. I.; Mirrington, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 1327.

²⁰³ Ishihara, K.; Ishibashi, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3647.

nous sommes posée alors était s'il serait possible en faisant varier les conditions réactionnelles d'obtenir les deux types de réactivité à partir d'un même substrat afin d'accéder, au choix, à des produits bromés linéaires ou cycliques (Schéma 80). Il nous a semblé pertinent de vérifier d'abord s'il serait possible d'effectuer l'éthoxybromation sélective de nos substrats terpéniques, et ensuite si en remplaçant l'éthanol par un autre solvant polaire mais non-nucléophile nous pourrions favoriser la cyclisation par rapport à l'éthoxybromation. Ces deux types de transformations donneraient des fonctionnalités que l'on retrouve dans la structure du bromophycolide A (cf. section 3.1).

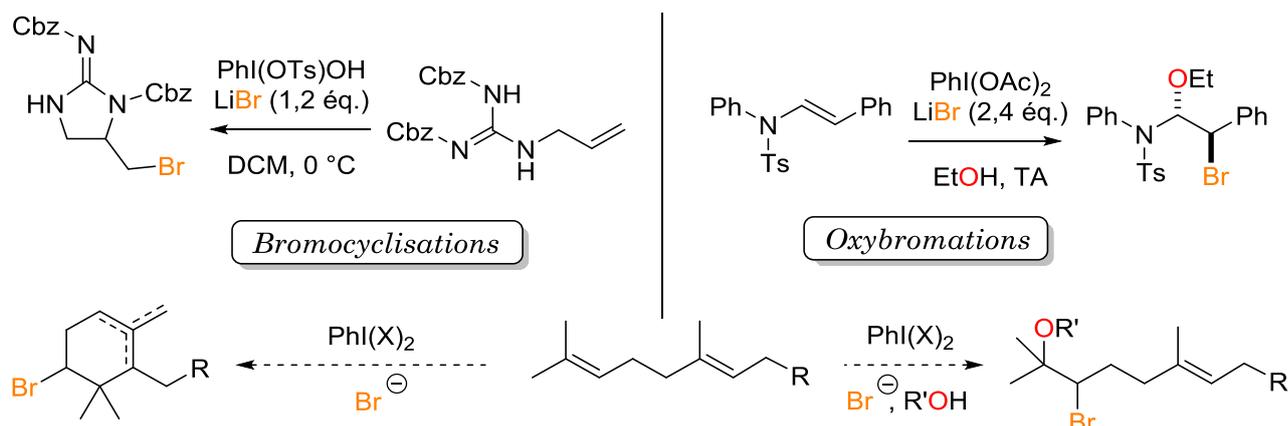


Schéma 80. Proposition des bromofonctionnalisations chimiodivergentes de polyprénoïdes

3.3.2.1. Transformations d'alcools terpéniques et de leurs acétates

Nous nous sommes dans un premier temps focalisés sur les alcools terpéniques insaturés disponibles commercialement et leurs acétates car ces composés sont les plus faciles d'accès.

3.3.2.1.1. Oxybromations

La réaction du géraniol **118** dans les conditions développées auparavant par notre groupe (PIDA (1,2 équiv.) – LiBr (2,4 équiv.) dans l'éthanol) a fourni un mélange de produits polybromés ainsi que des produits éthoxybromés attendus en faibles quantités. Cependant, quand l'acétate de géranyle **116** a été mis dans ces conditions, le composé éthoxybromé **147** a été obtenu avec un bon rendement (Schéma 81), accompagné du produit dibromé **148** isolé en faible quantité. L'utilisation d'un équivalent de bromure au lieu de deux est nécessaire pour limiter la dibromation.

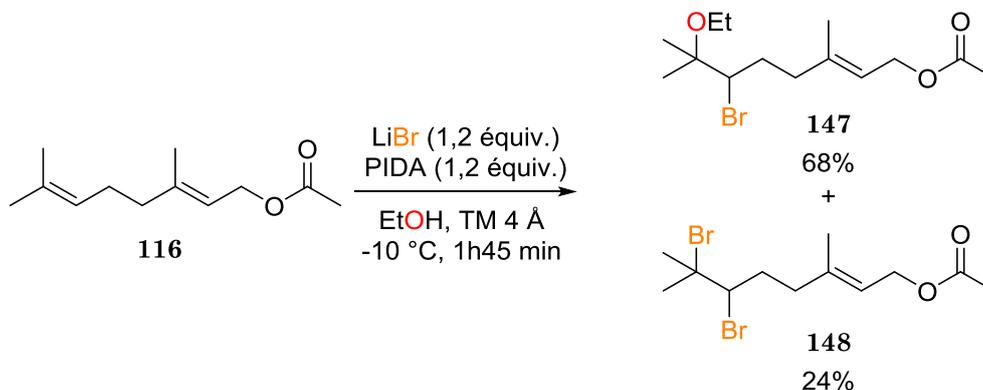


Schéma 81. Éthoxybromation de l'acétate de géranyle

De la même manière, quand l'éthanol était remplacé par un mélange acétonitrile/eau, la bromohydrine **149** a pu être obtenue avec un bon rendement (Schéma 82).

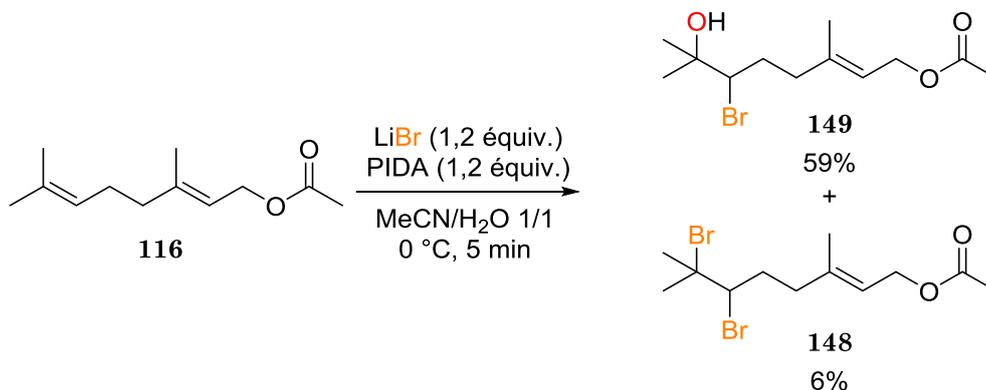


Schéma 82. Hydroxybromation de l'acétate de géranyle

Encouragés par ces résultats préliminaires, nous nous sommes ensuite tournés vers des essais visant à la bromocyclisation.

3.3.2.1.2. Tentatives de cyclisation : dibromations

Lorsque le géraniol **118** a été mis en présence du LiBr et du PIDA dans l'acétonitrile pur, seules les dibromations des doubles liaisons (l'une ou l'autre ou les deux, **150**, **152** et **151** respectivement) ont été observées (Schéma 83), et aucun produit de cyclisation n'a pu être isolé. En revanche, nous n'avons pas non plus observé d'oxydation d'alcool.

Le produit majoritaire dibromé **150** remis dans les mêmes conditions peut être converti en produit tétrabromé **151** avec un rendement de 86%.

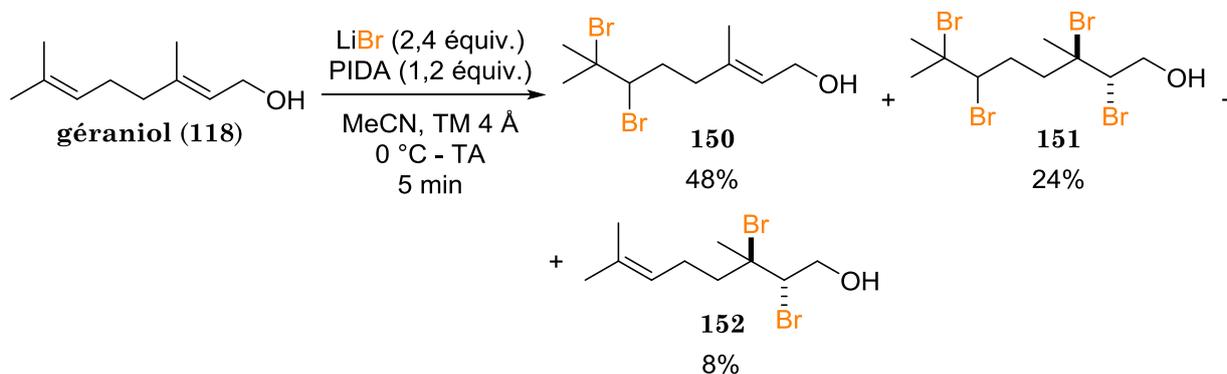


Schéma 83. Réaction du géraniol avec le LiBr et le PIDA dans l'acétonitrile

Le (*Z*)-isomère du géraniol, le nérol **121**, a réagi de la même manière mais avec une sélectivité plus élevée pour la double liaison distale (Schéma 84). Nous avons tenté de favoriser la bromocyclisation de **121** en effectuant une addition lente d'une solution d'un équivalent de LiBr (nécessaire pour la stœchiométrie) à une solution de **121** et PIDA dans le MeCN afin de limiter la présence de l'anion bromure nucléophile dans le milieu à tout instant, mais le seul produit que nous avons détecté dans cette réaction restait le **153** dibromé.

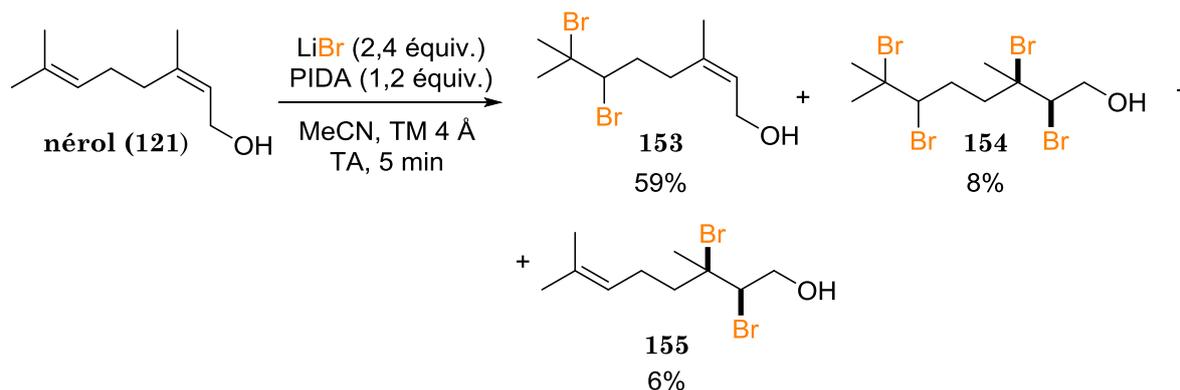
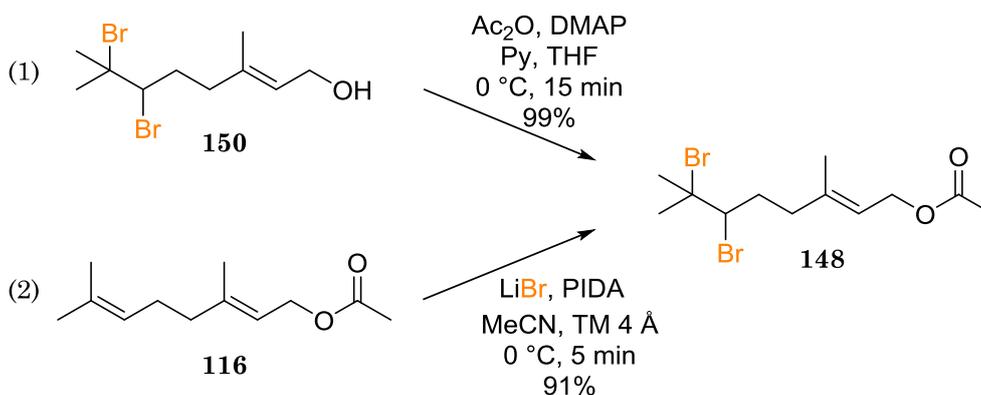


Schéma 84. Réaction du nérol avec le LiBr et le PIDA dans l'acétonitrile

Le farnésol **119** mis dans ces conditions réactionnelles a formé un mélange complexe de produits.

Notons que l'identification du composé dibromé **150** (et de ses régio- et stéréoisomères) a été compliquée par le fait qu'il n'ait jamais été décrit dans la littérature. En effet, son spectre RMN permet seulement de constater la présence d'une double liaison, et son spectre de masse ne présente pas de motif isotopique caractéristique des composés bromés. Nous avons pu confirmer sa structure d'une manière indirecte en le transformant en acétate correspondant **148** qui lui avait été décrit auparavant (Schéma 85, équation 1).²⁰⁴

Nous nous sommes alors demandés s'il serait possible de dibromer sélectivement l'acétate de géranyle **116** pour accéder au même produit. En utilisant les conditions qui ont fonctionné dans le cas du géraniol et du nérol, nous avons pu obtenir le produit souhaité **148** avec un excellent rendement de 91% (Schéma 85, équation 2).

Schéma 85. Synthèses de l'acétate de géranyle dibromé **148**

Nous avons ainsi décidé d'étudier la réactivité des acétates d'alcools terpéniques. Le champ d'application de la dibromation a pu être étendu à l'acétate de néryle (Schéma 86, équation 1), et l'utilisation de l'iodure de potassium au lieu de bromure de lithium a permis d'accéder aux dérivés diiodés correspondants (Schéma 86, équations 2 et 3). En revanche, quand le chlorure de fer(III) a été utilisé dans la réaction, seul le produit monochloré **160** a été obtenu dans le cas de **116** (Schéma 86, équation 4).

²⁰⁴ Moiseenkov, A. M.; Dragan, V. A.; Lozanova, A. V.; Veselovskii, V. V. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science* **1988**, *37*, 1603.

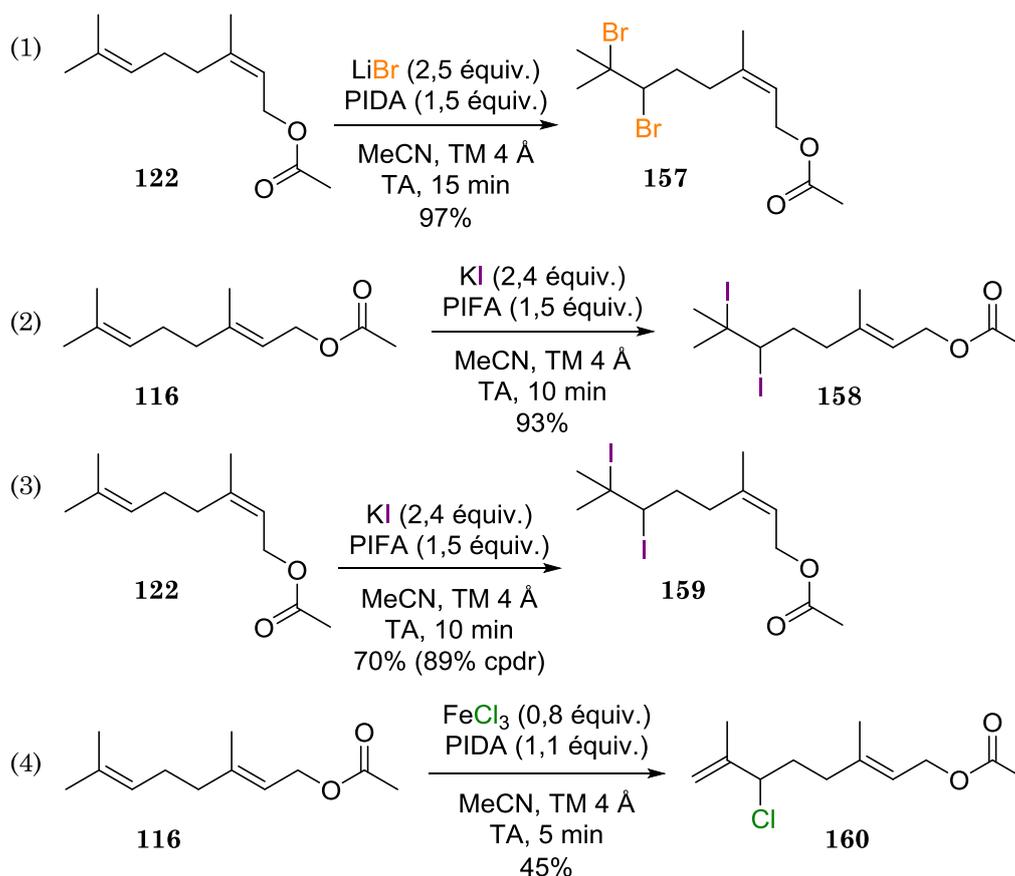


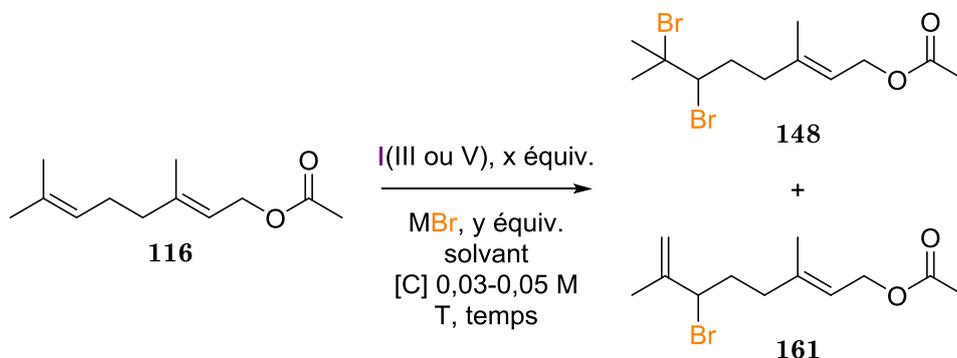
Schéma 86. Halogénations d'acétates d'alcools terpéniques

Tout comme dans le cas de **118** et de **121**, aucun produit de cyclisation n'a été détecté dans ces réactions. Nous avons essayé de reproduire la bromation de **122** à haute dilution (0,004 M), mais même dans ces conditions le produit dibromé **157** a été obtenu avec un rendement de 91%. Dans un autre essai, le produit diiodé **159** a été chauffé à 60 °C pendant 4 h. L'iodure étant un bon groupement partant, nous espérions régénérer l'iodonium qui pourrait ensuite être ouvert par la double liaison. Néanmoins, **159** s'est révélé stable dans ces conditions et a pu être récupéré quantitativement du milieu réactionnel.

Nous avons par la suite criblé un certain nombre de paramètres pour essayer de déclencher la cyclisation de **116** (Tableau 11). Le remplacement de l'acétonitrile par le nitrométhane (qui est plus polaire et pourrait donc stabiliser davantage le cation bromonium intermédiaire) a mené à la formation du produit dibromé **148** avec un rendement plus faible (entrée 1) ; de plus, la conversion n'était pas totale et nous avons observé la formation du produit monobromé **161** provenant d'une élimination d'un proton de l'espèce bromonium intermédiaire. En employant un équivalent de LiBr au lieu de deux en présence du réactif de Koser (Figure 47), nous avons de nouveau détecté **148** mais la conversion restait très faible (entrée 2). L'utilisation du periodinane de Dess-Martin (DMP, Figure 47) avec un excès de LiBr a fourni **148** avec une excellente sélectivité (entrée 3).

Nous nous sommes ensuite demandé si en effectuant l'addition du bromure plus lentement nous pourrions favoriser la cyclisation par rapport à la dibromation. Quand

une solution d'un équivalent de LiBr était ajoutée lentement à une solution de **116** et de DMP, nous avons observé une baisse de conversion ainsi que la formation de **161** (entrée 4). Ce produit n'a pas été observé lorsque le DMP était remplacé par un réactif d'iode hypervalent cyclique, la 1-hydroxy-1,2-benziodoxolin-3-one (HBI, Figure 47) ; toutefois, nous n'avons pas détecté de produit de cyclisation (entrée 5).



N ^o	I, x	M, y	Solvant	T	Temps	Rendements (%) ^a 148 : 161 : 116
1	PIDA, 1,2	Li, 2,4	MeNO ₂	0 °C – 20 °C	1h30	45 : 5 : 8
2	Koser, 1,1	Li, 1,1	MeCN	0 °C	15 min	[33 : 0 : 67]
3	DMP, 1,1	Li, 3,0	MeCN	0 °C	2 min	[100 : 0 : 0]
4	DMP, 1,1	Li, 1,1	MeCN	-10 °C	30 min ^b	[41 : 24 : 35]
5	HBI, 1,1	Li, 1,1	MeCN	0 °C	30 min ^b	[70 : 0 : 30]
6	DMP, 1,1	TMS, 1,1	MeCN	-10 °C	30 min ^b	[0 : 17 : 83]
7	PIDA, 1,0	TMS, 1,1	MeCN	0 °C	20 min ^b	[56 : 11 : 33]
8	Koser, 1,1	TMS, 1,1	MeCN	-10 °C	30 min ^b	0 : 9 : 8
9	HBI, 1,0	TMS, 1,0	MeCN	20 °C	15 h ^c	[76 : 7 : 17]
10	DBDMH, 1,1		DCM	20 °C	15 min ^b	mélange complexe
11	NBS, 1,0		DCM	20 °C	24 h	5 : 16 : 20
12	BDSB ^d , 1,0		MeNO ₂	0 °C	5 min	31 : 0 : 0

^aRendements isolés, les valeurs en italique entre crochets correspondent aux ratios calculés à partir des spectres RMN ¹H des mélanges réactionnels bruts. ^bAddition lente d'une solution de MBr (2[C]) durant la période indiquée à une solution de **116** (2[C]). ^cUne solution de HBI (2[C]) a été agitée avec le TMSBr pendant 20 min puis une solution de **116** (2[C]) a été ajoutée. ^dAcheté chez Sigma Aldrich.

Tableau 11. Tentatives de bromocyclisation de **116**

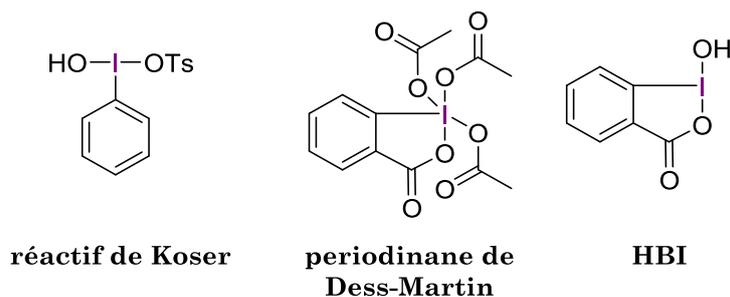


Figure 47. Structures de réactifs d'iode hypervalent

Le bromure de lithium se caractérise par une solubilité modérée dans les solvants organiques, ce qui pourrait peut-être expliquer la préférence pour la dibromation dans nos conditions. Nous voulions donc par la suite tester un bromure qui serait plus soluble. Notre choix s'est porté sur le bromotriméthylsilane (TMSBr). Son addition lente (en solution) à une solution de **116** et de DMP n'a donné que **161** avec un taux de conversion très bas (entrée 6). La conversion s'est améliorée quand le DMP était remplacé par le PIDA mais, là encore, aucune cyclisation n'a été observée (entrée 7). L'utilisation du réactif de Koser a mené à une dégradation partielle du substrat (entrée 8). Enfin, nous avons essayé de prémélanger le HBI et le TMSBr dans l'espoir de convertir quantitativement tout le bromure en bromo-benziodoxole avant de réaliser l'addition sur le substrat, mais dans ce cas-là aussi le produit majoritaire provenait de la dibromation (entrée 9).

Nous avons également effectué quelques essais avec des réactifs de bromation électrophile commerciaux : la 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne (DBDMH), le NBS et le BDSB (entrées 10, 11 et 12, respectivement). Les résultats décevants obtenus avec les deux premiers ne sont pas étonnants, tandis qu'ils le sont plus pour le BDSB qui est connu pour sa capacité de cycliser les polyprénoïdes, même appauvris en électrons (cf. section 3.1.2). Dans notre expérience le BDSB commercial n'a fourni que le composé **148** (dibromé) avec un rendement modeste. Les analyses ont montré que le réactif avait commencé à se dégrader. Cette dégradation entraîne la libération de dibrome qui est, probablement, responsable de la formation préférentielle de **148**.

Nous nous sommes donc retrouvés face à l'impossibilité d'effectuer une bromocyclisation de **116** en utilisant des combinaisons I(III) – bromure.

Une approche alternative à ce genre de transformations serait de générer un réactif d'iode hypervalent bromé *in situ* à partir d'un composé d'iode(I) et d'un agent de bromation électrophile. Cette stratégie a déjà été utilisée avec succès par le groupe du Dr S. A. Hermitage pour la bromolactonisation d'acides carboxyliques insaturés (Schéma 87).²⁰⁵ Les auteurs proposent que l'amidine **162** (utilisé en quantité catalytique) réagisse avec le NBS pour former un λ^3 -iodane cyclique bromé qui lui initie la bromocyclisation (plus rapidement que le NBS seul). Dans certains cas, l'isolement et l'utilisation de telles espèces cycliques sont possibles (cf. section 3.3.2.2.3, page 141).

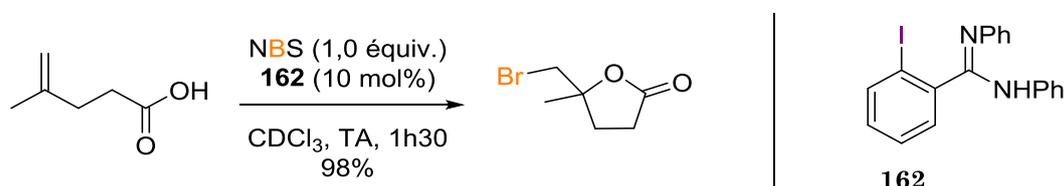


Schéma 87. Bromolactonisation d'un acide carboxylique insaturé catalysée par un iodoarène

Le groupe du Dr T. Gulder a développé une approche similaire pour la bromocyclisation d'acrylo-anilines menant à différents oxindoles (Schéma 88, équation 1)²⁰⁶ et à la

²⁰⁵ Braddock, D. C.; Cansell, G.; Hermitage, S. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2483.

²⁰⁶ Fabry, D. C.; Stodulski, M.; Hoerner, S.; Gulder, T. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10834.

dibromation d'alcènes différemment substitués (équation 2).²⁰⁷ Notons que dans le premier cas la bromocyclisation souhaitée est accompagnée de bromation du noyau aromatique qui ne peut être évitée mais peut toutefois être utile pour des fonctionnalisations ultérieures.

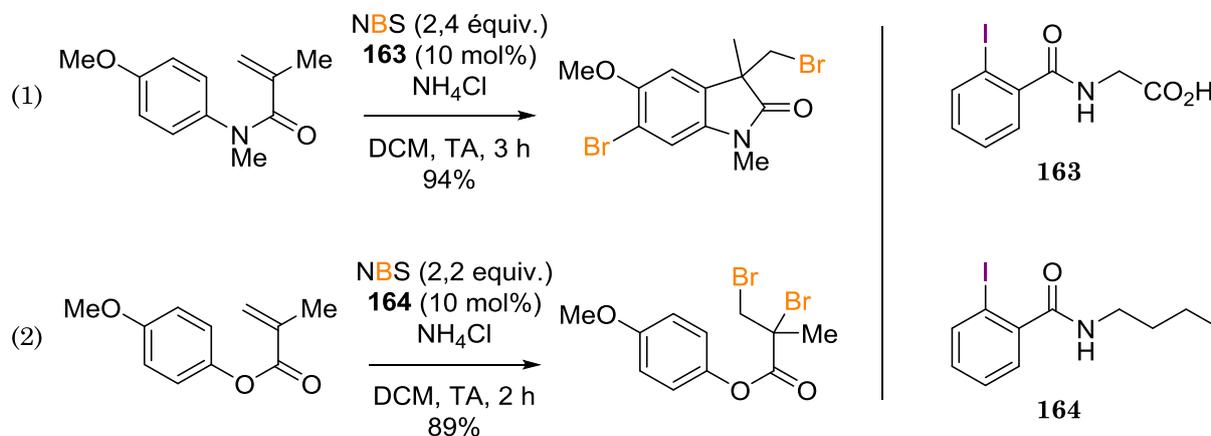


Schéma 88. Bromofonctionnalisations d'alcènes avec des combinaisons I(I)/NBS

Inspirés par ces exemples, nous voulions tester quelques combinaisons I(I) – « Br⁺ » pour la cyclisation de **116**. L'acide 2-iodobenzoïque (**165**) disponible commercialement est un bon promoteur des bromolactonisations décrites par Hermitage *et al.*²⁰⁵ Le dérivé de glycine **163** utilisé par le groupe de T. Gulder peut être obtenu facilement en trois étapes à partir de **165** (Schéma 89).²⁰⁶ Nous avons jugé ces deux promoteurs suffisamment représentatifs pour nos essais.

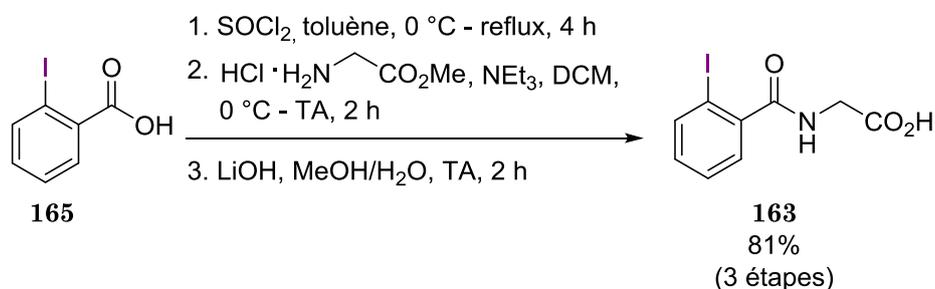
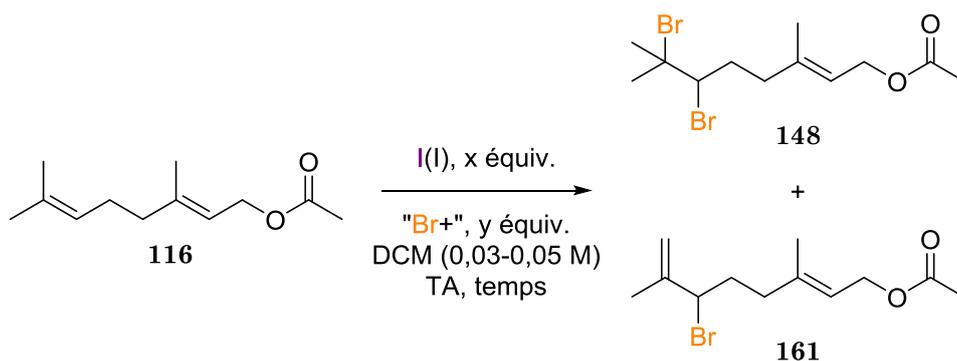


Schéma 89. Synthèse de l'o-iodobenzamide **163**

Nous avons dans un premier temps testé la combinaison **165** – NBS avec des quantités stœchiométriques des deux réactifs (Tableau 12, entrée 1). La réaction était très lente. Aucun produit de cyclisation n'a été détecté et le taux de conversion restait faible, le produit majoritaire étant **161**, de manière assez semblable à l'emploi de NBS seul (cf. Tableau 11, entrée 11). Quand le NBS était remplacé par la DBDMH, la réaction était beaucoup plus rapide mais a mené à une forte dégradation (entrée 2). Le seul produit que nous avons réussi à identifier provenait d'une acyloxybromation de **116** par **165** (**166**, Figure 48).

²⁰⁷ Stodulski, M.; Goetzinger, A.; Kohlhepp, S. V.; Gulder, T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3435.



N°	I(I), x	"Br+", y	Temps d'addition	Temps de réaction	Rendements (%) ^a 148 : 161 : 116
1	165, 1,1	NBS, ^b 1,1	1 h	24 h	[0 : 59 : 41]
2	165, 1,0	DBDMH, ^b 1,0	30 min	-	dégradation ^c
3	163, 1,0	NBS, ^d 1,2	-	15 h	6 : 33 : 0
4	163, 1,0	NBS, ^d 1,1 + 0,3 x 3	-	8 h	11 : 19 : 0
5	163, 1,0	DBDMH, ^b 1,1	30 min	-	dégradation

^aRendements isolés, les valeurs en italique entre crochets correspondent aux ratios calculés à partir des spectres RMN ¹H des mélanges réactionnels bruts. ^bAddition lente d'une solution de « Br⁺ » (2[C]) durant la période indiquée à une solution de **116** (2[C]). ^cDes traces du transfert de 2-iodobenzoate ont été détectées. ^dAddition directe de « Br⁺ ».

Tableau 12. Tentatives de bromocyclisation de **116**

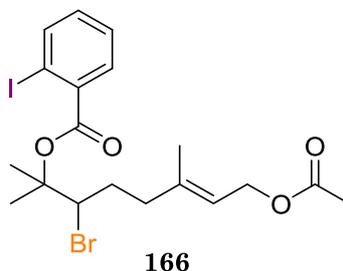


Figure 48. Produit d'acyloxybromation de **116** par **165**

Nous sommes alors passés à **163** qui s'est montré efficace pour la bromocyclisation d'acrylo-anilines.²⁰⁶ En présence du NBS, nous avons réussi à atteindre une conversion totale mais les seuls produits que nous avons identifiés étaient toujours **148** et **161** (Tableau 12, entrées 3 et 4). Dans le dernier essai, le NBS était remplacé par la DBDMH, mais ici encore seule une dégradation a été observée (entrée 5).

Le géraniol, le farnésol et l'acétate de farnésol mis dans les conditions de l'entrée 1 ont fourni des mélanges complexes de produits comportant des composés polybromés et des bromures allyliques analogues à **148** et **161**.

Après tous ces essais, il est devenu clair qu'il était impossible d'accéder aux produits cycliques à partir d'alcools terpéniques insaturés ou de leurs acétates dans nos conditions. Il a fallu donc songer à changer de famille de substrats. Nous avons effectué quelques essais de cyclisation des éthers benzyliques de géranyle et de néryle (**123** et

124), mais, là encore, les seuls produits que nous avons pu identifier provenaient des polybromations.

Nous avons donc renoncé à essayer d'effectuer des bromocyclisations de terpénoïdes portant des groupements électroattracteurs, et avons continué notre optimisation sur la famille d'homogéranylarènes utilisés en tant que substrats modèles dans les études d'halocyclisations de Ishihara et Yamamoto.^{161,163}

3.3.2.2. Transformations de l'homogéranylbenzène

Nous avons choisi en tant que substrat modèle le dérivé le plus simple : l'homogéranylbenzène **137** non-substitué.

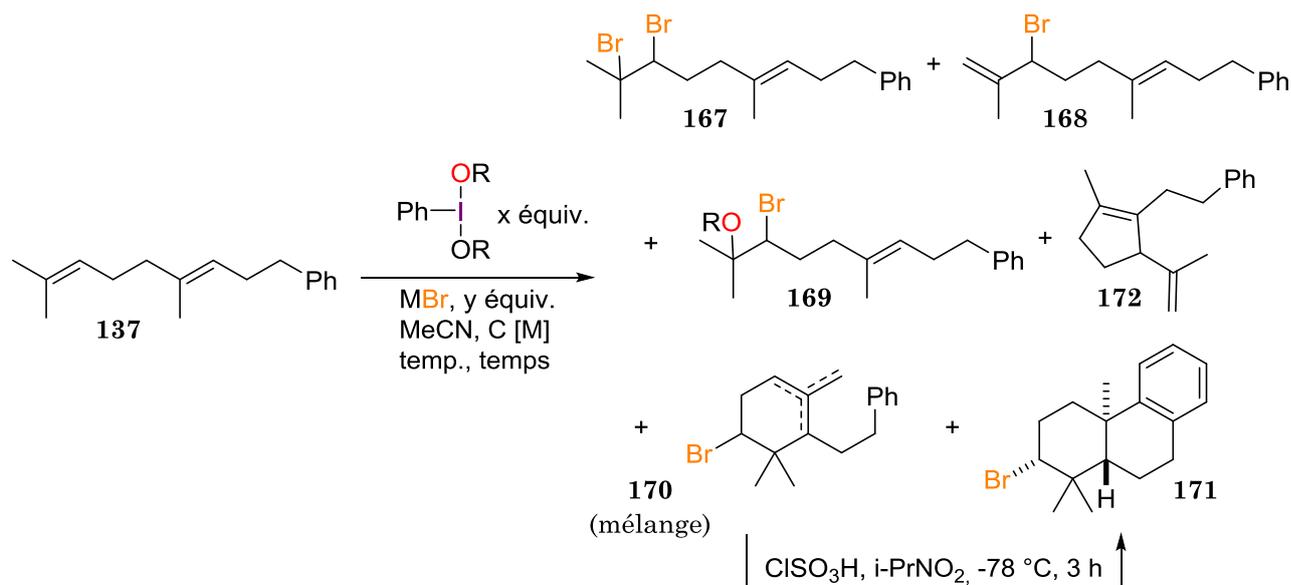
3.3.2.2.1. Essais de cyclisation dans l'acétonitrile : acyloxybromations

Nous avons commencé par vérifier si la différence de réactivité entre **116** et **137** permettrait d'atteindre un meilleur résultat dans les conditions initiales avec le PIDA et le bromure de lithium dans l'acétonitrile. Malheureusement, avec une addition lente d'un seul équivalent de LiBr, la formation du produit dibromé **167** était de nouveau majoritaire (Tableau 13, entrée 1). L'addition directe de deux équivalents de LiBr a permis d'obtenir **167** avec un bon rendement de 63% (entrée 2) ; cependant, nous avons également isolé les produits secondaires provenant de la dibromation de la deuxième double liaison (9%) et de la tétrabromation (9%).

L'addition directe du bromure nous a alors semblé moins pertinente à cause des réactions parasites de polybromations, et tous les essais qui ont suivi ont été effectués avec une addition lente. Notons que LiBr n'est que moyennement soluble dans les solvants organiques, et son addition lente n'est donc pas toujours aisée. Dans le but de le solubiliser, dans certains essais nous avons rajouté de l'acétone à la suspension à additionner, mais dans aucun cas une solubilisation complète n'a pu être atteinte.

En nous demandant si l'on pourrait favoriser la formation des produits cycliques en utilisant d'autres réactifs d'iode hypervalent, nous avons d'abord, comme pour **116**, criblé quelques combinaisons I(III ou V) – LiBr. Le réactif de Koser n'a pas permis d'atteindre de conversion totale, et seuls **167** et le produit monobromé **168** résultant de l'élimination d'un proton en α du bromonium intermédiaire ont été isolés (entrée 3). Lorsque le HBI a été utilisé, nous n'avons pas observé la formation de **168**, mais la conversion restait faible (entrée 4). En revanche, quand le HBI était remplacé par le DMP plus réactif, nous avons pu détecter des produits cycliques dans le milieu réactionnel (entrée 5), mais la conversion n'était pas totale et le taux de dibromation restait important. Le PIFA nous a permis d'isoler un mélange de produits cycliques **170** et **171** pour la première fois (avec un rendement global de 39%), mais ils étaient accompagnés de **168** (entrée 6). Rappelons que la formation d'un mélange d'alcènes partiellement cyclisés **170** est typique pour la bromocyclisation des homogéranylarènes et qu'ils peuvent facilement être convertis en tricycle **171** par un traitement acide (cf. section 3.1.2).

Nous avons ensuite voulu tester d'autres bromures, de préférence plus solubles dans les solvants organiques ce qui rendrait l'addition lente plus simple d'un point de vue expérimental. Notre choix s'est d'abord porté sur les sels d'ammonium.



N ^o	R, x	M, y	[C], M ^a	T	Temps d'addition ^b	Rendement ^c (%) 167 : 168 : 169 : (170+171) : 137
1	Ac, 1,1	Li, 1,1	0,02 ^d	0 °C	2 min	46 : 0 : 0 : 0 : 17
2	Ac, 1,2	Li, 2,4	0,05	0 °C	5 min ^e	63 : 0 : 0 : 0 : 0
3	H/Ts, 1,1	Li, 1,1	0,01	0 °C	30 min	9 : 7 : 0 : 0 : 32
4	HBI, 1,1	Li, 1,1	0,01	-10 °C	30 min	<i>[50 : 0 : 0 : 0 : 50]</i>
5	DMP, 1,1	Li, 1,1 + 0,5	0,01 ^d	0 °C	15 + 20 min	<i>[38 : 0 : 0 : 38 : 24]</i>
6	C(O)CF ₃ , 1,1	Li, 1,1	0,01	0 °C	30 min	0 : 7 : 0 : 39 : 0
7	C(O)CF ₃ , 1,2	<i>n</i> -Bu ₄ N, 1,1	0,01	0 °C	10 min	traces : 3 : 44 : 15 : 0
8	C(O)CF ₃ , 1,2	<i>n</i> -Bu ₄ N, 1,1	0,04	0 °C	5 min	10 : 0 : 60 : 9 : 0
9	C(O)CF ₃ , 1,2	<i>n</i> -Bu ₄ N, 1,2	0,05	0 °C	5 min ^e	ND : ND : 54 : ND : ND
10	C(O)CF ₃ , 1,1	PyH, 1,1	0,01	0 °C	10 min	0 : 4 : 6 : 28 : 0
11	C(O)CF ₃ , 1,2	Et ₃ NH, 1,1	0,01	0 °C	10 min	0 : traces : 6 : 33 : 0
12	C(O)CF ₃ , 1,1	TMS, 1,1	0,01	0 °C	20 min	ND : ND : ND : 46 : ND
13	C(O)CF ₃ , 1,1	TES, 1,1	0,01	0 °C	15 min	0 : 5 : 0 : 48^f : 0
14	C(O)CF ₃ , 1,1	TMS, 1,1	0,02 ^g	20 °C	15 min	<i>[8 : 8 : 0 : 59 : 25^h]</i>
15	H/Ts, 1,1	TMS, 1,1	0,01	0 °C	30 min	<i>[5 : 10 : 0 : 37 : 48]</i>
16	HBI, 1,1	TMS, 1,1	0,02	20 °C	30 min	<i>[30 : 2 : 0 : 34 : 34]</i>
17	HBI, 1,1	TMS, 1,1	0,02	0 °C	3 h	<i>[22 : 4 : 0 : 32 : 32]</i>
18	C(O)CMe ₃ , 1,1	TMS, 1,1	0,01	0 °C	15 min	<i>[16 : traces : 0 : 50 : 33]</i>

^aConcentration finale après l'addition. ^bAddition lente d'une solution de MBr (2[C]) durant la période indiquée à une solution de **137** (2[C]). ^cRendements isolés, les valeurs en italique entre crochets correspondent aux ratios calculés à partir des spectres RMN ¹H des mélanges réactionnels bruts. ND = non-déterminé. ^dL'acétone (3 gouttes) a été ajouté pour solubiliser le LiBr. ^eAddition directe du LiBr. ^f6% de **172**. ^g100 équiv. de HFIP ont été utilisés en tant que co-solvant. ^hUne dégradation rapide a été observée.

Tableau 13. Tentatives de bromocyclisation de **137** dans l'acétonitrile

La combinaison PIFA – *n*-Bu₄NBr a fourni un mélange de produits cycliques avec un faible rendement de 15% (entrée 7). En outre, nous avons cette fois-ci détecté la formation d'un nouveau produit provenant d'un transfert d'un ligand du PIFA. En effet, le produit trifluoroacétoxybromé **169** a été isolé avec un rendement de 44%. Ce rendement a pu être amélioré jusqu'à 60% à une concentration plus élevée avec une addition de bromure plus rapide (entrée 8). Ce rendement ne change que très peu quand l'addition est effectuée directement (entrée 9).

La formation de **169**, bien qu'inattendue, nous a semblé très intéressante. Il n'existe que très peu d'exemples d'acyloxybromation directe des polyprénoïdes,²⁰⁸ les produits analogues de **169** étant en général synthétisés à partir des bromohydrines correspondantes.²⁰⁹ Nous pensions d'abord que ce changement de réactivité provenait de l'hygroscopicité du bromure de tetrabutylammonium (qui idéalement devrait être manipulé dans une boîte à gants). Il était, en effet, tentant de supposer que l'eau piégée par le sel favorisait une hydrolyse partielle du PIFA menant ainsi à la libération d'acide triflique qui ouvrirait le bromonium ponté intermédiaire. Nous avons alors effectué diverses expériences en introduisant des quantités contrôlées d'eau dans le milieu réactionnel mais elles n'ont mené qu'à une diminution de rendement et à de la dégradation.

Nous avons continué le criblage d'autres bromures en présence du PIFA en espérant pouvoir trouver des conditions de bromocyclisation. L'hydrobromure de pyridinium n'a pas permis d'orienter la réaction vers la formation d'un seul produit (entrée 10). L'hydrobromure de triéthylammonium ne s'est montré que légèrement plus sélectif vis-à-vis de la cyclisation (entrée 11). Dans les deux cas, le transfert de trifluoroacétate a été observé en tant qu'une réaction secondaire.

Nous avons ensuite voulu tester des bromosilanes en tant que sources de bromure. La combinaison PIFA – bromotriméthylsilane (TMSBr) a permis d'obtenir un mélange des produits cyclisés avec un rendement prometteur de 46% (entrée 12). Aucun transfert de ligands du PIFA n'était observé cette fois-ci.

Le bromotriéthylsilane (TES) a montré la même réactivité que le TMSBr (entrée 13). Dans cette réaction nous avons également isolé le cyclopentène **172** que nous avons souvent détecté en tant que produit secondaire par la suite. Ce produit pourrait provenir d'une contraction de cycle de **170**.^{67,210}

Nous voulions ensuite vérifier si l'addition du hexafluoropropan-2-ol (HFIP) dans le milieu réactionnel serait bénéfique pour la cyclisation. Ce solvant hautement polaire est souvent utilisé pour accroître la réactivité des composés d'iode hypervalent.^{211,212}

²⁰⁸ Schulze, K.; Haufe, G.; Köhler, G. *Zeitschrift für Chemie* **1980**, *20*, 293.

²⁰⁹ Braddock, D. C.; Marklew, J. S.; Thomas, A. J. F. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9051.

²¹⁰ Kato, T.; Mochizuki, M.; Hirano, T.; Fujiwara, S.; Uyehara, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1077.

²¹¹ Colomer, I.; Batchelor-McAuley, C.; Odell, B.; Donohoe, T. J.; Compton, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8855.

²¹² Kita, Y.; Morimoto, K.; Ito, M.; Ogawa, C.; Goto, A.; Dohi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1668.

Cependant, dans notre cas son utilisation a mené à une baisse de conversion et de sélectivité (entrée 14).

Nous avons procédé au criblage d'autres réactifs d'iode hypervalent en combinaison avec le TMSBr. Le réactif de Koser s'est de nouveau montré insuffisamment actif (entrée 15). La conversion n'était pas totale lors de l'utilisation du HBI, et les cycles s'étaient formés en même quantité que le produit dibromé **167** (entrée 16). Nous nous sommes demandé si en effectuant l'addition encore plus lentement il serait possible de supprimer la dibromation dans ces conditions. Le même mélange de produits a été obtenu lorsque l'addition était effectuée sur 3 h à l'aide d'un pousse-seringue (entrée 17) ; cependant, ce résultat pourrait provenir du fait que le TMSBr se soit dégradé pendant l'addition car nous avons observé un changement net de couleur de la solution lors de l'addition.

Enfin, nous avons testé le bis(*tert*-butylcarbonyloxy)iodobenzène (PhI(OPiv)₂) qui s'est révélé plus sélectif que le réactif de Koser et le HBI, mais sa réactivité n'était guère plus élevée (entrée 18).

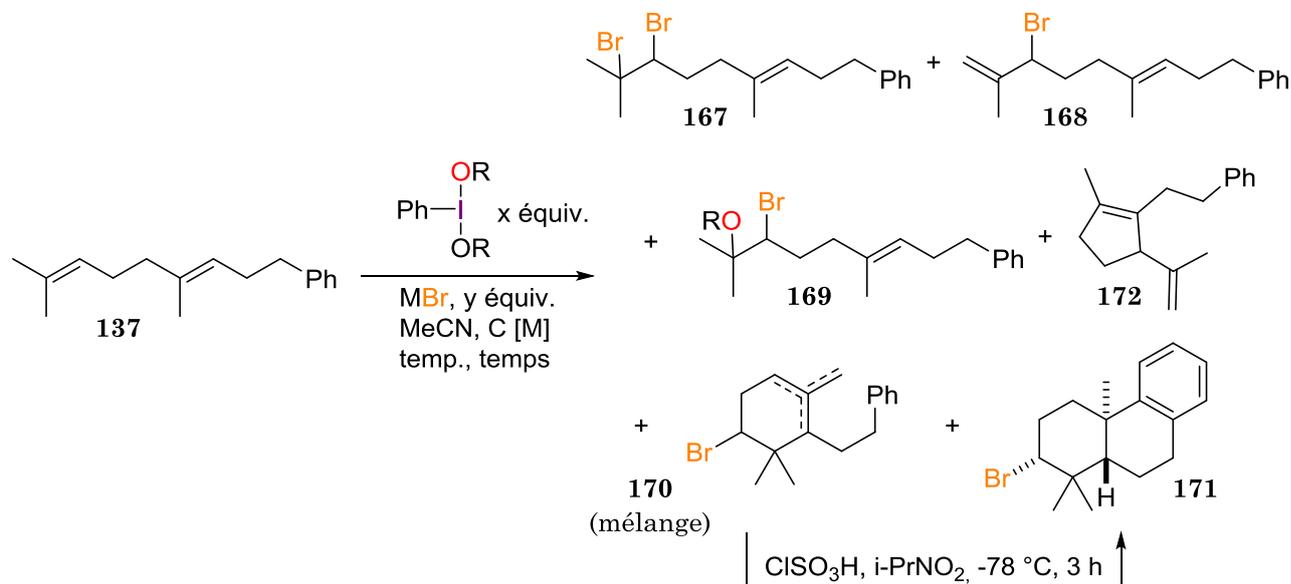
Nous avons ainsi eu l'impression que nous ne pourrions pas dépasser les 46-48% de rendement en produits cycliques atteints avec les combinaisons PIFA – TESBr/TMSBr dans l'acétonitrile. Nous avons donc choisi de tester d'autres solvants afin d'augmenter la sélectivité vis-à-vis de la cyclisation.

3.3.2.2.2. Essais de cyclisation dans des nitroalcanes : bromocyclisations

Les nitroalcanes sont couramment utilisés en tant que solvants dans des réactions nécessitant une stabilisation d'une espèce réactive intermédiaire chargée ; en particulier, les cyclisations au BDSB s'effectuent de coutume dans le nitrométhane.¹⁵⁷ Nous avons donc commencé par effectuer quelques essais dans ce solvant (Tableau 14).

Le PIFA a été utilisé dans nos premiers tests. Comme dans les cas décrits précédemment, le bromure de lithium qui fonctionne bien dans les réactions de dibromation n'a pas permis d'obtenir de produits cycliques avec une bonne sélectivité (Tableau 14, entrée 1). L'ajout du HFIP dans le milieu a aidé à augmenter légèrement la sélectivité mais a entraîné une baisse de conversion (entrée 2). L'hydrobromure de triéthylammonium qui s'est montré le plus efficace parmi les sels lors de nos essais dans l'acétonitrile a permis d'obtenir le tricycle **171** avec un rendement de 43% après une recyclisation avec l'acide chlorosulfonique (ClSO₃H) ; néanmoins, les produits **167–169** ont également été détectés (entrée 3). En revanche, le TMSBr a de nouveau montré une bonne sélectivité vis-à-vis de la cyclisation ; cependant, la conversion était assez basse et nous avons également détecté la formation de quelques produits secondaires non-identifiés (entrée 4). Ceci pourrait s'expliquer par une dégradation partielle du TMSBr (qui est un composé assez sensible) lors de l'addition. Souhaitant augmenter la conversion tout en conservant la sélectivité, nous avons testé quelques autres réactifs d'iode hypervalent en combinaison avec le TMSBr ou le TESBr qui, montrant une réactivité comparable voire supérieure (cf. entrées 4 *vs* 5), a pour avantage d'être un peu plus facile à manipuler.

Lorsque le PIFA était remplacé par l'iodosobenzène (PhIO), la dibromation a été détectée (entrée 6). Dans le cas du DMP, la dibromation et la formation de **168** ont également été observées (entrée 7). Néanmoins, le mélange des produits cyclisés obtenu avec le DMP a fourni le tricyclic **171** avec un rendement de 39%. Le *N*-nosyliminophényliodine (PhI=NNs) a fourni un résultat similaire mais avec un taux de conversion plus faible (entrée 8). Enfin, le dipivalate PhI(OPiv)₂ a montré une sélectivité prometteuse (entrée 9), permettant d'obtenir un rendement isolé combiné en produits cycliques de 48%.



N ^o	R, x	M, y	[C], M ^a	T	Temps d'addition ^b	Ratio RMN ¹ H (%)
						167 : 168 : 169 : (170+171) : 137
1	C(O)CF ₃ , 1,1	Li, 1,1	0,02	-10 °C	20 min	[28 : 14 : 29 : 29 : 0]
2	C(O)CF ₃ , 1,1	Li, 1,1	0,02 ^c	-15 °C	20 min	[18 : traces : traces : 54 : 27]
3	C(O)CF ₃ , 1,1	Et ₃ NH, 1,1	0,02	0 °C	10 min	[20 : 10 : 10 : 60 : 0]
4	C(O)CF ₃ , 1,1	TMS, 1,1	0,01	-10 °C	20 min	[0 : traces : traces : 42 : 57]
5	C(O)CF ₃ , 1,1	TES, 1,1	0,01	0 °C	15 min	traces : 0 : 5 : (27 + 20) : 9 ^d
6	PhIO, 1,1	TMS, 1,1	0,02	0 °C	15 min	[13 : traces : 0 : 62 : 25]
7	DMP, 1,1	TES, 1,1	0,01	0 °C	15 min	[8 : 17 : 0 : 75 : 0]
8	PhI=NNs, 1,1	TES, 1,1	0,03	0 °C	15 min	[traces : 9 : 0 : 76 : 14]
9	C(O)CMe ₃ , 1,1	TES, 1,1	0,01	0 °C	15 min	[6 : 6 : 0 : 69 : 19 ^e]
10	C(O)CMe ₃ , 1,1	TES, 1,1	0,01	38 °C	15 min	[8 : 15 : 0 : 62 : 15]
11	C(O)CMe ₃ , 1,1	TES, 1,1	0,02	0 °C	15 min	[8 : 8 : 0 : 69 : 15]
12	C(O)CMe ₃ , 1,1	TES, 1,1	0,075	0 °C	15 min	[8 : 8 : 0 : 68 : 16]
13	C(O)CMe ₃ , 1,1	TES, 1,1	0,02 ^c	0 °C	15 min	[14 : 0 : 0 : 58 : 28]
14	BDSB, 1,0		0,05	-15 °C	1 min	[15 : 2 : 0 : (24+29) : 30]

^aConcentration finale après l'addition. ^bAddition lente d'une solution de MBr (2[C]) durant la période indiquée à une solution de **137** (2[C]). ^c50 équiv. de HFIP ont été utilisés en tant que co-solvant. ^dRendements isolés. ^e3% de **172**.

Tableau 14. Optimisation de la bromocyclisation de **137** dans le nitromethane

Nous avons ensuite fait varier quelques autres paramètres avec cette combinaison $\text{PhI}(\text{OPiv})_2 - \text{TESBr}$. À une température plus élevée, les réactions secondaires étaient favorisées (entrée 10). Nous avons alors continué les tests à 0 °C et nous sommes demandés maintenant si la concentration jouait un rôle important pour la cyclisation (entrée 11 et 12). De fait, même à 0,075 M l'issue de la réaction restait la même. Néanmoins, pour la suite de l'optimisation nous avons utilisé une dilution un peu plus importante afin de faciliter l'addition lente du bromure.

Nous avons également tenté une dernière fois d'ajouter le HFIP dans le milieu réactionnel mais, tout comme dans les cas décrits auparavant, ceci n'a pas aidé à augmenter la sélectivité et a mené à une baisse de conversion (entrée 13).

Lorsque le BDSB commercial neuf était engagé dans la réaction, nous n'avons pas observé de réactivité décrite par Snyder *et al.* (entrée 14).¹⁵⁷ En effet, au lieu de la formation exclusive de **171**, nous avons obtenu un mélange des produits cycliques et de **167** et **168**, avec une conversion de 70% seulement. Ce résultat semblable à celui obtenu dans le cas de l'acétate de géranyle **116** (cf. Tableau 11, page 127) confirmerait qu'une dégradation partielle du BDSB a également eu lieu pour ce nouveau lot.

La différence entre les résultats obtenus à 0 °C et à 38 °C (entrées 9 et 10) nous a poussés à évaluer l'influence de la température sur l'issue de la réaction. Afin de descendre à -78 °C, il a fallu changer de solvant car le nitrométhane gèle à -28 °C. Nous avons d'abord testé le 2-nitropropane ($T_f = -93$ °C) qui est utilisé habituellement lors de la recyclisation de **170** en milieu acide.

Le premier essai à -78 °C avec le PIFA et le TESBr s'est montré très prometteur (Tableau 15, entrée 1). En effet, nous avons presque réussi à supprimer la formation de **167** et de **168** tout en maintenant une conversion totale. Pour montrer que cette sélectivité s'explique effectivement par une basse température, nous avons refait un essai dans les mêmes conditions à température ambiante (entrée 2). La sélectivité a baissé considérablement et nous avons également observé le transfert de trifluoroacétate du PIFA qui ne se produisait pas à -78 °C.

À ce stade il est devenu clair qu'il n'est pas possible de favoriser la formation du tricycle **171** par rapport aux produits partiellement cyclisés **170** dans nos conditions. L'étape de recyclisation en milieu acide est devenue alors inévitable. Ishihara *et al.* effectuaient cette recyclisation après une séparation des produits cycliques de tous les autres produits par chromatographie.¹⁶¹ Dans nos essais, nous avons constaté que le traitement acide appliqué directement au brut réactionnel fournit les mêmes résultats. Nous avons ensuite voulu voir s'il serait possible d'aller encore plus loin et d'ajouter l'acide directement au mélange réactionnel après le bromure. Malheureusement, dans ce cas le rendement en **171** était très faible (entrée 3), probablement dû aux réactions secondaires induites par l'interaction de l'acide avec d'autres composants du mélange.

N ^o	R, x	M, y	[C], M ^a	T	Temps d'addition ^b	Ratio RMN ¹ H (%) 167 : 168 : 169 : (170+171) : 137
1	C(O)CF ₃ , 1,1	TES, 1,1	0,02	-78 °C	5 min	[8 : 5 : 0 : 87 : 0]
2	C(O)CF ₃ , 1,1	TES, 1,1	0,02	20 °C	5 min	[traces : 16 : 33 : 50 : traces]
3	C(O)CF ₃ , 1,1	TES, 1,1	0,02	-78 °C	5 min ^c	ND : ND : ND : 15 ^d : ND

^aConcentration finale après l'addition. ^bAddition lente d'une solution de MBr (2[C]) durant la période indiquée à une solution de 137 (2[C]). ^cClSO₃H a été ajouté directement après l'addition de TESBr. ^dRendement isolé, ND = non-déterminé.

Tableau 15. Optimisation de la bromocyclisation de **137** dans le 2-nitropropane

L'inconvénient du 2-nitropropane est son coût relativement élevé. Lors de nos tentatives finales d'optimisation, nous avons opté pour le nitroéthane qui est bien moins onéreux et qui possède un point de fusion tout aussi bas (-90 °C).

Nous avons d'abord vérifié le comportement de diverses combinaisons déjà testées dans les autres solvants en commençant par le couple PIDA – LiBr à -78 °C (Tableau 16, entrée 1). Dans ce cas, la conversion était très faible et le seul produit que nous avons détecté était **167** dibromé. Ce résultat pourrait probablement s'expliquer par la solubilité très basse de LiBr à cette température. Nous avons donc procédé à des essais avec des composés d'iode hypervalent plus réactifs et des bromures plus solubles.

N ^o	R, x	M, y	[C], M ^a	T	Temps d'addition ^b	Ratio RMN ¹ H (%) 167 : 168 : 169 : (170+171) : 137
1	Ac, 1,1	Li, 1,3 + 1,2 + 1,1	0,03 ^c	-78 °C	10 min	[12 : 0 : 0 : 0 : 88]
2	C(O)CF ₃ , 1,1	TMS, 1,1	0,03	-78 °C	10 min	[traces : 0 : 10 : 15 : 74]
3	C(O)CF ₃ , 1,1	TES, 1,1	0,03	-78 °C	10 min	[traces : 0 : 20 : 70 : 0 ^d]
4	C(O)CMe ₃ , 1,1	Ph ₃ PH, 1,1 + 1,1	0,03 ^e	-78 – 20 °C	10 min + 2 h ^f	[29 : 0 : 0 : 14 : 57]
5	C(O)CF ₃ , 1,1	Ph ₃ PH, 1,1 + 0,6	0,03 ^e	0 – 20 °C	10 min + 2 h ^f	[0 : 0 : 17 : 25 : 58]
6	C(O)CMe ₃ , 2,2	Ph ₃ PH, 2,0	0,04 ^e	20 °C	10 min + 2 h ^f	[37 : 12 : 0 : traces : 50]
7	C(O)CMe ₃ , 1,1	Bi(Br ₃), 1,2	0,03	-78 °C	10 min	[12 : 0 : 0 : (46+31) : 12 ^d]
8	C(O)CMe ₃ , 1,1	Al(Br ₃), 0,5	0,03	-78 °C	10 min	[traces : 0 : 0 : (70+30) : 0 ^d]
9	C(O)CMe ₃ , 1,1	TES, 1,1	0,04	-78 °C	10 min	ND : ND : ND : 54 ^g : ND
10	C(O)CMe ₃ , 1,1	TES, 1,1	0,04	-78 °C	10 min	ND : ND : ND : 67 ^h : ND

^aConcentration finale après l'addition. ^bAddition lente d'une solution de MBr (2[C]) durant la période indiquée à une solution de 137 (2[C]). ^cL'acétone (20 vol%(MeCN)) a été ajouté pour solubiliser le LiBr. ^dPlusieurs produits non-identifiés ont été détectés sur le spectre RMN ¹H. ^eLe dichlorométhane a été ajouté afin de solubiliser le TPPBr. ^fLe mélange réactionnel a été laissé revenir à TA pendant 2h après l'addition. ^gRendement isolé après une recyclisation avec ClSO₃H. ^hRendement isolé après une recyclisation avec MeSO₃H

Tableau 16. Optimisation de la bromocyclisation de **137** dans le nitroéthane à basse température

La combinaison PIFA – TMSBr à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ n'a pas donné une bonne conversion (entrée 2). Ceci pourrait là encore s'expliquer par une dégradation partielle du TMSBr ; en effet, lors de l'addition nous avons observé un changement de couleur de sa solution. En revanche, la combinaison PIFA – TESBr a permis d'obtenir une conversion totale, mais d'autres produits secondaires ont également été détectés dans ce cas (entrée 3). L'utilisation de l'analogue pentafluoré du PIFA, le FPIFA, en combinaison avec le TESBr a mené à la formation de produits cycliques mais une dégradation rapide a également été observé dans ce cas (non affiché). Notons que dans tous ces essais aucune formation de l'alcène terminal **168** n'a été observée, ce qui nous a encouragés à continuer à travailler à cette température. La formation de **167** nous semblait moins inquiétante car normalement elle pourrait être contrôlée dans les conditions d'addition lente.

Bien que le TESBr soit un peu plus stable que le TMSBr, c'est un composé fragile qui se dégrade rapidement au contact de l'air. Nous voulions donc tester encore quelques bromures plus faciles à manipuler. Nous avons pensé au bromure de triphénylphosphonium (TPPBr) qui se conserve à température ambiante, est stable à l'air et bien soluble dans le dichlorométhane. Malheureusement, à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en présence de $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$ (qui est plus soluble et moins sujet au transfert de ligand acyloxy) la réaction ne démarrait pas (entrée 4). En rajoutant du TPPBr et en laissant le mélange réactionnel revenir à température ambiante, nous n'avons observé qu'une faible conversion avec une préférence pour la dibromation. Lorsque la réaction a été effectuée à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ avec le PIFA, la conversion restait faible et la formation du composé d'oxybromation **169** était observée (entrée 5). Nous avons par la suite de l'optimisation renoncé à l'utilisation du PIFA afin de limiter le transfert de ligand trifluoroacétoxy menant à ce produit.

Dans notre dernier essai avec le TPPBr, nous avons tenté de réaliser la réaction directement à température ambiante avec un excès de TPPBr, mais même dans ce cas la conversion restait faible (entrée 6).

Nous avons ensuite testé deux autres bromures, BiBr_3 et AlBr_3 . Ces bromures nous ont semblé particulièrement intéressants car ils pourraient potentiellement catalyser le passage de **170** à **171** *in situ* grâce à leurs propriétés d'acide de Lewis et pourraient donc nous aider à nous affranchir de l'étape de recyclisation. On peut noter que le triflate de bismuth(III) a déjà été utilisé pour la cyclisation en cascade de polyènes.²¹³

Malheureusement, dans nos conditions en présence de BiBr_3 la formation du tricycle **171** n'était pas favorisée (entrée 7). Après une recyclisation avec ClSO_3H , nous n'avons isolé que 26% de **171**. Tel fut également le cas de bromure d'aluminium qui a donné une réaction plus propre mais n'a pas rendu la formation de **171** préférentielle (entrée 8).

L'acide bromhydrique HBr pourrait également jouer à la fois le rôle de source de bromure et d'acide de Brønsted pour la recyclisation. Malheureusement, les seules solutions d'HBr disponibles commercialement sont à base de l'eau ou de l'acide acétique qui ne seraient pas inertes dans nos conditions réactionnelles. Nous avons essayé de préparer sa solution dans l'acétonitrile en utilisant une méthode douce de génération

²¹³ Godeau, J.; Olivero, S.; Antoniotti, S.; Duñach, E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3320.

d'HBr par dégradation lente de TPPBr.²¹⁴ La solution que nous avons obtenue était d'une couleur orange vive ce qui pourrait témoigner de la présence du dibrome (sa formation est une réaction secondaire connue lors de la dégradation de TPPBr). En effet, quand cette solution a été utilisée pour la bromocyclisation de **137**, la dibromation s'est trouvée largement favorisée par rapport à la cyclisation (non affiché).

Nous nous sommes de nouveau tournés vers le TESBr qui, malgré son instabilité relative, peut être manipulé sans problème particulier sous atmosphère inerte. La cyclisation en présence de $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$ à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ était assez efficace et a fourni **171** avec un rendement de 54% après une recyclisation avec ClSO_3H (entrée 9). Enfin, quand le même brut réactionnel était recyclisé avec l'acide méthanesulfonique (MeSO_3H) employé par Snyder *et al.*,¹⁵⁷ le tricycle a été obtenu avec un bon rendement de 67% (entrée 10).

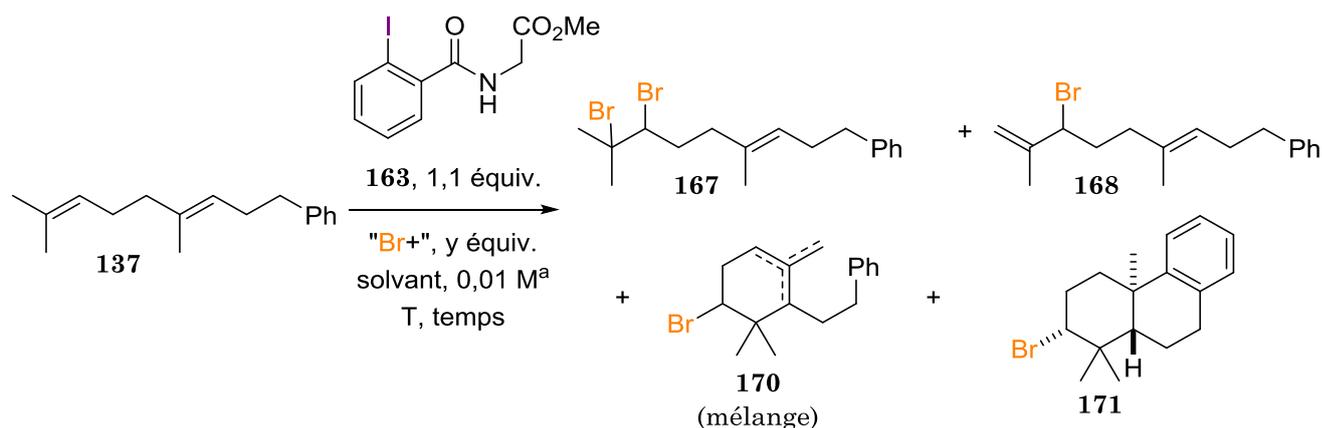
3.3.2.2.3. Autres essais de bromocyclisation

En essayant d'augmenter davantage le rendement en produits cyclisés, nous avons également testé quelques autres approches mettant en jeu les réactifs d'iode hypervalent, notamment des combinaisons $\text{I}(\text{I}) - \text{« Br}^+ \text{»}$ (comme nous l'avons vu dans la section 3.3.2.1.2) et un réactif d'iode(III) hypervalent bromé synthétisé au préalable.

Comme lors de nos essais sur l'acétate de géranyle l'acide 2-iodobenzoïque **165** s'est montré inférieur à son dérivé amide **163**, nous n'avons testé que ce dernier pour la bromocyclisation de **137**. Nous avons dans un premier temps opté pour la DBDMH en tant que source de brome (Figure 49), toujours dans les conditions d'addition lente.

Dans le dichlorométhane à température ambiante la cyclisation était accompagnée par la formation de **168** en quantité importante (Tableau 17, entrée 1). Nous avons également observé la formation de nombreux autres produits que nous n'avons pas réussi à identifier. Lorsque le dichlorométhane était remplacé par le nitrométhane, la sélectivité vis-à-vis des cyclisations s'était améliorée, mais plusieurs produits secondaires ont également été détectés (entrée 2). L'addition du HFIP a permis de favoriser la formation de **170** et **171** par rapport à **167** et **168** mais ici une forte dégradation a eu lieu (entrée 3).

²¹⁴ Hercouet, A.; Le Corre, M. *Synthesis* **1988**, 1988, 157.



N ^o	"Br ⁺ ", y	Solvant	T	Temps d'addition ^b	Ratio RMN ¹ H (%) ^c 167 : 168 : (170+171) : 137
1	DBDMH, 0,5	DCM	20 °C	10 min	[traces : 55 : 45 : 0]
2	DBDMH, 0,5	MeNO ₂	20 °C	20 min	[0 : 14 : 86 : 0]
3	DBDMH, 0,5	MeNO ₂ , HFIP ^d	20 °C	15 min	[0 : traces : 99 : 0]
4	NBS, 1,8	MeNO ₂	20 °C	20 min	[0 : 0 : (15+20) ^e : 0]
5	TBCO, 1,1	MeCN	0 °C	15 min	[0 : 0 : 0 : 100]
6	NBP, 1,1	MeCN	0 °C	10 min	[0 : 20 : 80 : 0]

^aConcentration finale après l'addition. ^bAddition lente d'une solution de MBr (2[C]) durant la période indiquée à une solution de 137 (2[C]). ^cDans tous les cas, plusieurs produits non-identifiés ont été détecté sur le spectre RMN ¹H. ^d1000 équiv. ^eRendements isolés.

Tableau 17. Tentatives de bromocyclisation de 137 avec 163 et différentes sources de « Br⁺ »

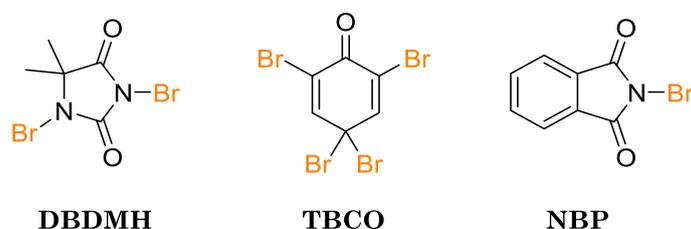


Figure 49. Agents de bromation électrophile

Lorsque la DBDMH était remplacée par le NBS, le brut réactionnel était difficile à analyser ; toutefois, après une purification, nous avons isolé des produits cyclisés avec un rendement global de 35% (entrée 4). La 2,4,4,6-tétrabromo-2,5-cyclohexadiénone (TBCO, Figure 49), un autre agent de bromation électrophile, s'est montrée inerte dans nos conditions (entrée 5). Enfin, un homologue aromatique du NBS, le *N*-bromophthalimide (NBP), a permis d'initier la cyclisation mais, tout comme dans les cas précédents, elle était accompagnée de nombreuses réactions secondaires (entrée 6).

Au vu de ces résultats, il serait nécessaire d'élucider les réactions parasites (autres que la dibromation et la formation de 168 qui sont minoritaires dans ces conditions) ayant lieu lors des réactions de DBDMH, NBS et NBP afin de pouvoir optimiser les rendements des produits cycliques. Sachant que la bromation avec la combinaison

PhI(OPiv)₂ – TESBr décrite dans la section précédente permet déjà d'obtenir de bons rendements, nous avons jugé cette voie moins intéressante ; de plus, les bromocyclisations avec des agents de bromation électrophile et des promoteurs sont bien étudiées dans la littérature et présentent donc un intérêt moins important.

La dernière chose que nous voulions tester était un agent d'iode(III) hypervalent bromé. Les composés de ce type constitueraient normalement des espèces réactives intermédiaires dans les réactions décrites dans ce chapitre. Comme nous l'avons déjà mentionné dans la section 3.2.3.2, le dibromiodobenzène et ses analogues linéaires ne sont pas suffisamment stables pour être isolés. En revanche, certains parmi leurs homologues cycliques ont été isolés et caractérisés.²¹⁵ Leur réactivité a été brièvement étudiée, et ils se sont montrés efficaces pour la dibromation, l'oxybromation et la bromolactonisation de composés insaturés.²¹⁶ Nous avons alors voulu tester l'iodane **173** qui s'était montré le plus efficace dans ces transformations. Il a été synthétisé en deux étapes à partir du méthyle 2-iodobenzoate (Schéma 90). La double méthylation par un réactif de Grignard suivie par une bromation oxydante ont fourni **173** avec un rendement de 49%.

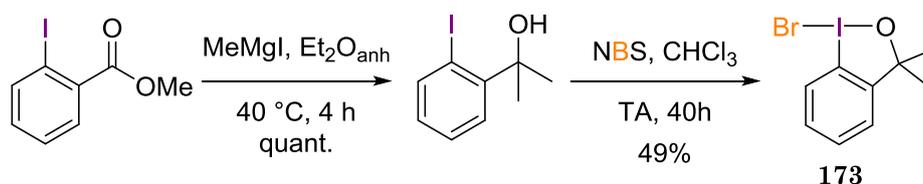


Schéma 90. Synthèse d'un composé d'iode(III) hypervalent cyclique bromé

Malheureusement, **173** ne s'est montré que très peu réactif face à **137**. Après 17 h de réaction, nous avons observé la formation d'un mélange **167** : **168** : (**170**+**171**) : **137** dans un ratio 4 : 13 : (16+9) : 58. La conversion était donc faible et la cyclisation n'était pas favorisée par rapport à d'autres chemins réactionnels.

Enfin, nos tentatives de synthétiser d'autres composés d'iode(III) hypervalent cycliques bromés se sont soldées par un échec.

3.3.2.3. Conclusion

Au cours de ces travaux d'optimisation, nous avons testé différentes approches pour la bromation de polyprénoïdes initiée par des réactifs d'iode(III) hypervalent dans le but de mettre au point des conditions d'oxybromation et de bromocyclisation sélectives en vue de leur application potentielle à la synthèse du bromophycolide A (**24**, Schéma 91). Nous nous sommes vite rendu compte de l'influence de l'environnement électronique des substrats sur leur réactivité. En effet, l'homogéranylbenzène dont la chaîne aliphatique est riche en électrons peut subir une bromocyclisation dans nos conditions (I(III)/bromure), ce qui n'est pas le cas de l'acétate de géranyle incorporant un groupement électroattracteur. En revanche, nous avons pu mettre au point des bromofonctionnalisations des deux substrats menant à des produits linéaires.

²¹⁵ Amey, R. L.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1779.

²¹⁶ Braddock, D. C.; Cansell, G.; Hermitage, S. A.; White, A. J. P. *Chem. Commun.* **2006**, 1442.

Notamment, dans le cas de l'acétate de géranyle, en changeant de solvant nous pouvons orienter la réaction vers l'hydroxybromation, l'éthoxybromation ou la dibromation. Dans le dernier cas, en employant les halogénures correspondants, il est aussi possible d'effectuer des diiodations ou une chloration allylique. En ce qui concerne l'homogéranylbenzène, en faisant varier plusieurs paramètres (source de bromure et mode d'addition, réactif d'iode(III), solvant, température...), nous avons mis au point à la fois sa dibromation, sa trifluoroacétoxybromation et sa bromocarbocyclisation (Schéma 91).

L'étape suivante de ce projet était l'étude de l'étendue de ces nouvelles réactions. Nous avons dans un premier temps décidé de n'étudier que trois parmi elles.

La bromocyclisation pourrait nous permettre d'accéder à la partie sud du bromophycolide A (Schéma 91). Le défi que présente ce type de réactions a été détaillé dans la section 3.1.2.

L'hydroxybromation directe serait l'idéal pour synthétiser la partie est de **24** ; néanmoins, les tests préliminaires ont montré que cette transformation serait *a priori* difficile à effectuer dans nos conditions sur des substrats qui sont riches en électrons comme le précurseur du bromophycolide A. Nous avons donc décidé de développer la trifluoroacétoxybromation, les produits qui en résultent pouvant probablement être saponifiés en conditions douces pour donner des bromohydrines. De plus, cette transformation est originale et n'a que très peu de précédents dans la littérature.

Enfin, nous avons voulu étudier la réaction de dibromation. Cette transformation, classique dans la synthèse organique, est le plus souvent effectuée en utilisant du dibrome, ce qui n'est pas optimal du point de vue environnemental et conduit souvent à des réactions parasites. Notre méthode constituerait donc une alternative plus « verte », avec un mode opératoire facile à appliquer et ne nécessitant pas de précautions en particulier. Qui plus est, la post-fonctionnalisation des dérivés dibromés ouvrirait également des perspectives synthétiques intéressantes.

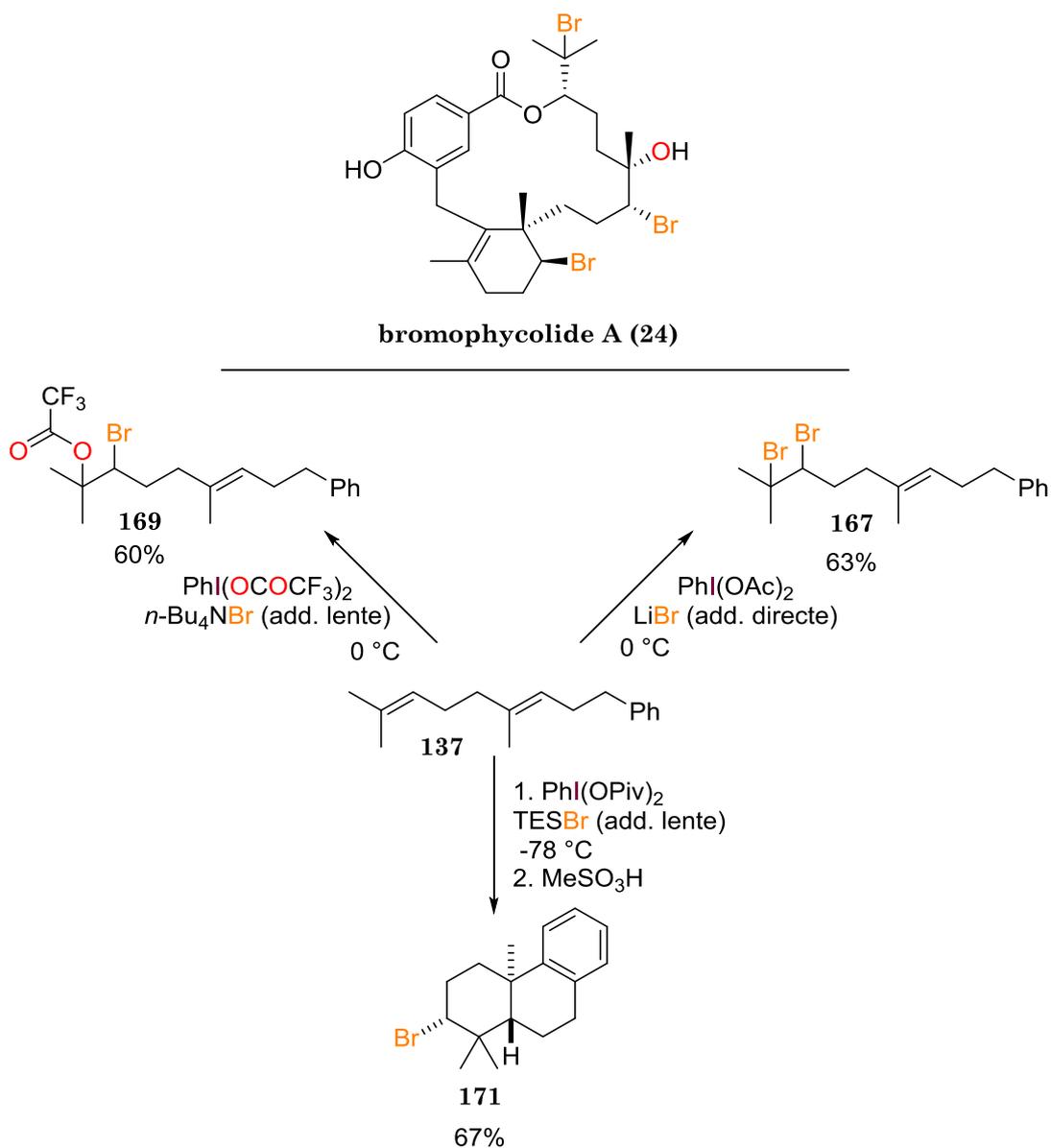


Schéma 91. Bromofonctionnalisations chimiodivergentes de l'homogéranylbenzène (en vue de la synthèse du bromophycolide A)

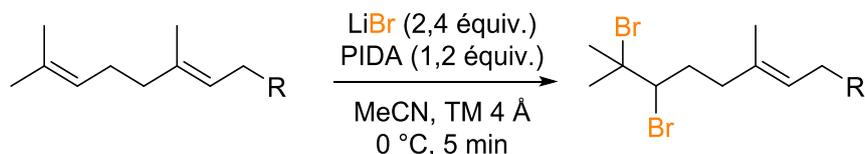
3.3.3. Étendue des nouvelles réactions

3.3.3.1. Dibromations

Afin d'étudier le champ d'application de la dibromation, nous avons sélectionné six substrats dont nous disposons en quantité suffisante, trois portant des groupements électroattracteurs et trois incorporant des noyaux aromatiques.

La dibromation du géraniol commercial **118** décrite dans la section 3.3.2.1.2 avait donné le produit attendu **150** avec un rendement de 48%, accompagné du produit dibromé sur la double liaison proximale et du produit tétrabromé. Simplement en diminuant la température à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, nous avons réussi à limiter ces réactions secondaires, et **150** a pu être obtenu avec un bon rendement de 63% (Tableau 18, entrée 1). La dibromation de l'acétate de géranyle **116** décrite dans la même section donne le produit attendu **148** avec un excellent rendement (entrée 2). Le rendement dans le cas de l'homogéranylbenzène **137** était comparable à celui de la dibromation du géraniol (entrée 3), car, ici aussi, la double liaison proximale a réagi (cf. section 3.3.2.2.1). La diminution de température à $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ n'a pas permis d'améliorer la sélectivité.

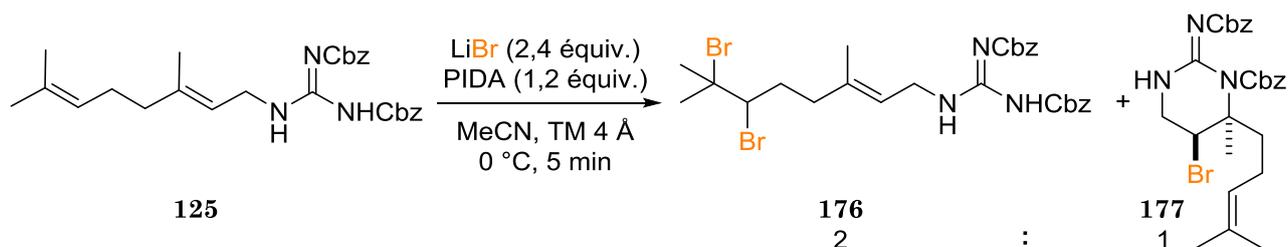
Des résultats comparables ont été obtenus dans le cas de l'*o*-méthoxyhomogéranylbenzène **141** et du géranylbenzène **127** qui ont fourni les produits dibromés correspondants avec des rendements satisfaisants (entrée 4 et 5).



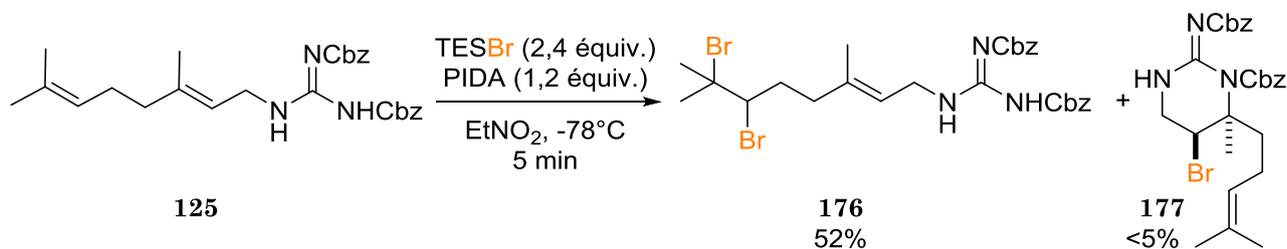
N ^o	Produit de départ	R	Produit d'arrivée	Rendement, %
1	118	OH	150	63 ^a
2	116	OAc	148	91
3	137	Bn	167	63
4	141	<i>o</i> -MeOBn	174	52
5	127	Ph	175	55
6	125	NHC(NZ)NHZ	176	52 ^b

Tableau 18. Étendue de la réaction de dibromation. ^aRéaction à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^bConditions modifiées, voir le texte

Nous avons enfin voulu effectuer une dibromation de la guanidine géranylée **125**. Cependant, dans les conditions que nous avons mises au point, **125** a donné un mélange du produit dibromé attendu **176** et du cycle bromé **177** en proportion 2 : 1 (Schéma 92). Les guanidines allylées de cette famille sont, en effet, connues pour cycliser facilement dans les conditions de bromation initiée par l'iode hypervalent, supposément suite à la participation de l'atome d'azote dans l'échange de ligands sur l'iode.¹⁸⁹ Il a donc fallu adapter notre mode opératoire afin de supprimer la bromocyclisation.

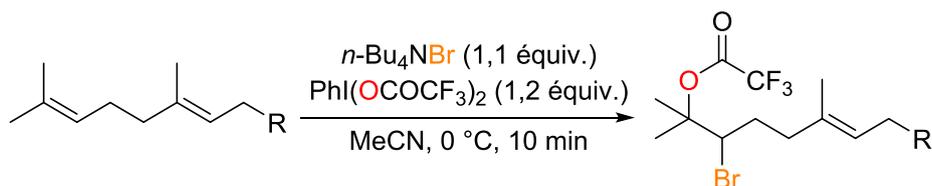

 Schéma 92. Tentative de dibromation sélective de **125**

Nous avons d'abord voulu vérifier si la dibromation serait favorisée à basse température. À -78 °C dans le nitroéthane la réaction ne démarrerait pas, probablement dû à la solubilité insuffisante du bromure de lithium. Lorsque le mélange réactionnel était laissé revenir à température ambiante, la réaction a démarré et une solubilisation lente a conduit à la formation préférentielle du cycle **177** (59%). Nous avons donc refait la même manipulation en remplaçant le LiBr par le TESBr (qui avait été choisi pour sa solubilité lors de nos essais de bromocyclisation), et cette fois-ci le produit dibromé **176** a pu être obtenu avec un bon rendement (Schéma 93 ; Tableau 18, entrée 6).


 Schéma 93. Dibromation sélective de **125**

3.3.3.2. Trifluoroacétoxybromations

Les six mêmes substrats ont été utilisés afin d'étudier la trifluoroacétoxybromation initiée par l'iode hypervalent. Les résultats que nous avons obtenus étaient comparables à ceux des dibromations ; en effet, dans les conditions optimisées tous les substrats mis à part **125** ont fourni les produits attendus avec de bons rendements (Tableau 19).



N°	Produit de départ	R	Produit d'arrivée	Rendement, %
1	118	OH	178	57
2	116	OAc	179	77
3	137	Bn	169	60
4	141	<i>o</i> -MeOBn	180	56
5	127	Ph	181	64
6	125	NHC(NZ)NHZ	182	22

Tableau 19. Étendue de la réaction de trifluoroacétoxybromation

Dans le cas de **125**, nous avons observé une concurrence entre les trois chemins réactionnels que nous cherchions à différencier : la trifluoroacétoxybromation, la cyclisation et la dibromation (Schéma 94). Malgré l'addition directe du bromure (au lieu d'addition lente appliquée pour tous les autres substrats), le produit majoritaire dans cette réaction était le cycle **177**. Notons que même avec une addition directe la trifluoroacétoxybromation est plus rapide que la dibromation, **176** n'étant isolé qu'avec un faible rendement.

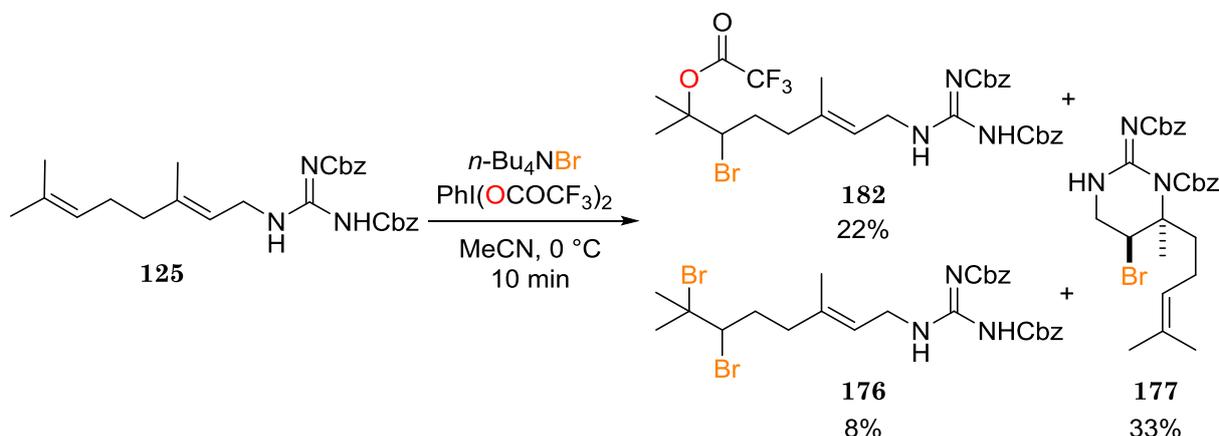


Schéma 94. Trifluoroacétoxybromation non-sélective de **125**

Sachant que la cyclisation est défavorisée à basse température, nous avons refait un essai dans le nitroéthane à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Après l'addition directe de $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$, tous les trois produits ont commencé à se former. Nous avons laissé le mélange réactionnel revenir à température ambiante en espérant limiter la dibromation, mais les rendements isolés des produits issus de cet essai étaient essentiellement les mêmes : 25% de **182**, 31% de **177** et 13% de **176**. Dans ce cas nous avons également détecté la formation d'une bromohydrine correspondante en très faible quantité ($<3\%$). Lorsque l'addition du bromure était effectuée à $-40\text{ }^\circ\text{C}$, nous avons observé la formation du même mélange de produits.

La différenciation entre la trifluoroacétoxybromation et la bromocyclisation de **125** ne semble donc pas réalisable dans nos conditions.

Après cette étude du champ d'application, nous nous sommes posé la question de la fonctionnalisation de nos produits acyloxybromés. La saponification du groupement trifluoroacétate pourrait fournir des bromohydrines que l'on retrouve souvent dans des produits naturels, notamment dans le bromophycolide A.

La saponification de l'homogéranylbenzène trifluoroacétoxybromé **169** avec du carbonate de potassium a mené directement à la formation de l'époxyde **183**, sans doute à cause des conditions réactionnelles basiques (Schéma 95).

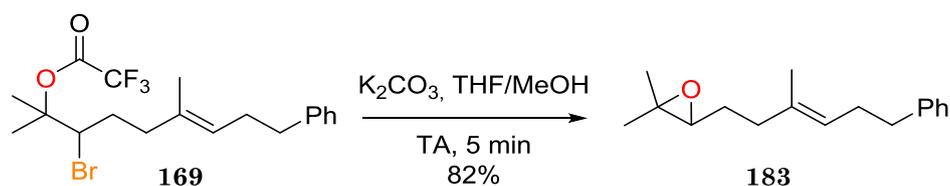


Schéma 95. Tentative de saponification de **169**

Afin de limiter la formation d'époxyde, nous avons ensuite essayé de réduire le trifluoroacétate. Le cyanoborohydrure de sodium s'est révélé inactif sur notre substrat ; en revanche, le borohydrure de sodium a fourni la bromohydrine attendue **184** avec un bon rendement (Schéma 96).

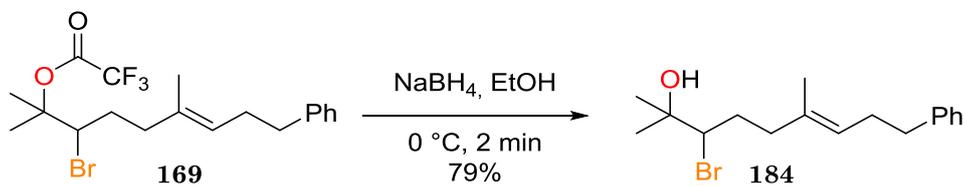


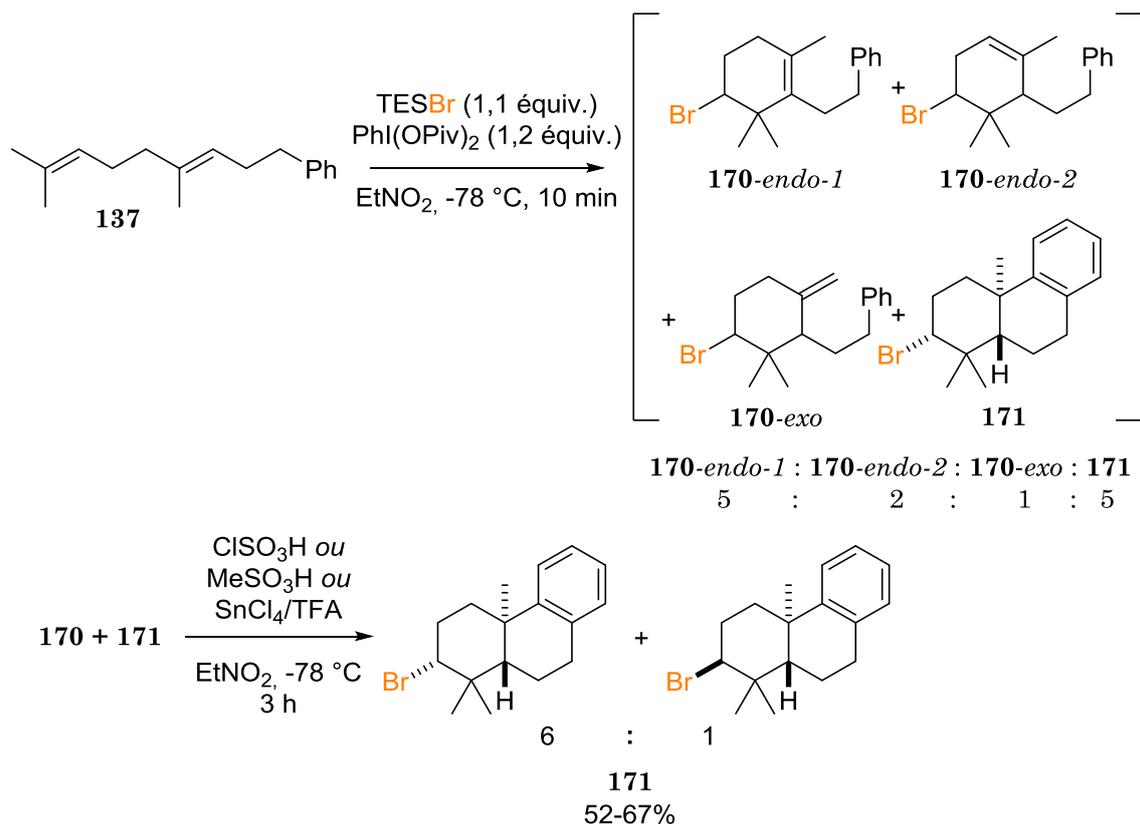
Schéma 96. Régénération d'une bromohydrine à partir de **169**

Nous avons enfin voulu voir si l'acyloxybromation initiée par l'iode hypervalent serait applicable à d'autres ligands que le trifluoroacétate en remplaçant le PIFA par d'autres réactifs d'iode(III) hypervalent. Malheureusement, PhI(OPiv)₂ s'est montré inerte dans nos conditions. Le réactif de Koser, PhI(OH)(OTs), a fourni un mélange complexe qui consistait majoritairement du produit de départ et du produit dibromé **167**.

3.3.3.3. Bromocyclisations

La bromocyclisation que nous avons optimisée sur l'homogéranyle **137** a été appliquée à 12 autres substrats portant des groupements géranyle, homogéranyle et homofarnésyle. Avant de passer à la description des résultats obtenus à partir de ces composés, considérons la cyclisation de **137** un peu plus en détail.

Comme nous l'avons déjà mentionné, dans toutes les méthodes de bromocyclisation de polyènes (mis à part celle développée par Snyder *et al.*¹⁵⁷) la formation de produits partiellement cyclisés du type **170** est observée (Schéma 97). Il est intéressant de noter qu'avec notre méthode, les trois alcènes possibles sont formés, le cyclohexène tétrasubstitué **170-endo-1** étant le produit majoritaire, tandis qu'habituellement seulement **170-exo** et le cyclohexène trisubstitué **170-endo-2** sont formés.^{161,163} Cependant, le ratio global **170/171** est comparable à ceux observés par les groupes des Prs Ishihara et Yamamoto.



Sch\u00e9ma 97. Bromocyclisation de 137

Une autre observation importante concerne la diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9 de cette r\u00e9action. Nous avons en effet obtenu **171** avec un bon ratio diast\u00e9rom\u00e9rique 6 : 1, et une s\u00e9paration partielle des deux st\u00e9roisom\u00e8res a \u00e9t\u00e9 possible. La configuration relative de l'isom\u00e8re majoritaire a \u00e9t\u00e9 confirm\u00e9e par diffraction des rayons X (Figure 50).

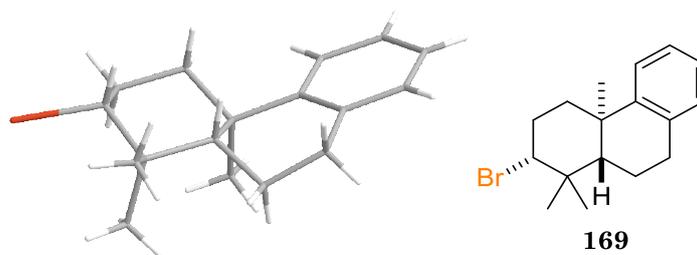


Figure 50. Clich\u00e9 de diffraction des rayons X de 171

A une exception pr\u00e8s, toutes les bromocyclisations r\u00e9alis\u00e9es au cours de ce projet se d\u00e9roulaient avec une diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9 \u00e9gale ou sup\u00e9rieure \u00e0 6 : 1.

3.3.3.3.1. Bromocyclisations de d\u00e9riv\u00e9s d'homog\u00e9ranyle

Nous avons dans un premier temps test\u00e9 les homog\u00e9ranylar\u00e8nes **110**, **138**, **140**, **141** et **143**–**146**.

L'homog\u00e9ranyltolu\u00e8ne **110** a fourni le tricycle attendu **113** apr\u00e8s un traitement par l'acide chlorosulfonique avec un bon rendement (Sch\u00e9ma 98).

La cyclisation du dérivé *p*-méthoxy **138** a été compliquée par la présence d'une impureté inséparable dans le produit de départ. En effet, lors de sa synthèse magnésienne la présence de l'isomère branché **139** (provenant d'une substitution de type S_N2') a également été détectée (cf. section 3.3.1.2, page 120). Ces deux isomères sont difficilement séparables, et la présence de **139** dans notre échantillon de **138** était néfaste pour le rendement de la bromocyclisation car cet isomère minoritaire est également capable de subir des bromations. Une autre difficulté que nous avons réussi à surmonter par la suite était la recyclisation en milieu acide. En effet, les produits partiellement cyclisés provenant de **138** mis en présence de ClSO₃H se dégradent. Heureusement, le chlorure d'étain en combinaison avec le TFA, utilisé habituellement pour les cyclisations des polyènes,^{161,217} a permis d'obtenir le tricycle attendu **185** avec un rendement satisfaisant et une excellente diastéréosélectivité (Schéma 98).

L'*o*-méthoxyhomogéranylbenzène **141** a fourni le produit cyclique attendu **186** avec un bon rendement. Ce tricycle est le seul obtenu avec une faible diastéréosélectivité (2 : 1) dans nos conditions (Schéma 98).

Le *m*-méthoxyhomogéranylbenzène **140** a pu être cyclisé dans les mêmes conditions pour donner deux tricycles régioisomères attendus **187** et **188**, le majoritaire provenant d'une cyclisation en position *para* (Schéma 98). Lors de notre premier essai de cyclisation de **140**, nous avons pour la première fois détecté un produit provenant d'une bromation du noyau aromatique du substrat, **189**, dont la structure a été confirmée par un cliché de diffraction des rayons X (Schéma 99). Cependant, il reste à démontrer si la formation de **189** résulte de l'*umpolung* du bromure induit par l'iode hypervalent ou de la dégradation partielle du TESBr menant à la libération du dibrome.

En outre, nous avons pu cycliser l'homofarnésylbenzène **143** incorporant une unité isoprène en plus, bien que dans ce cas le rendement en tétracycle **191** fût assez modeste (Schéma 98). Ceci peut s'expliquer par un problème de sélectivité car **143** comporte trois doubles liaisons et chacune d'entre elles peut subir une bromation. Cependant, étant donné que dans cette réaction trois liaisons C–C et une liaison C–Br sont créées, ce rendement peut être jugé satisfaisant.

²¹⁷ Janssen, C. G. M.; Godefroi, E. F. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3600.

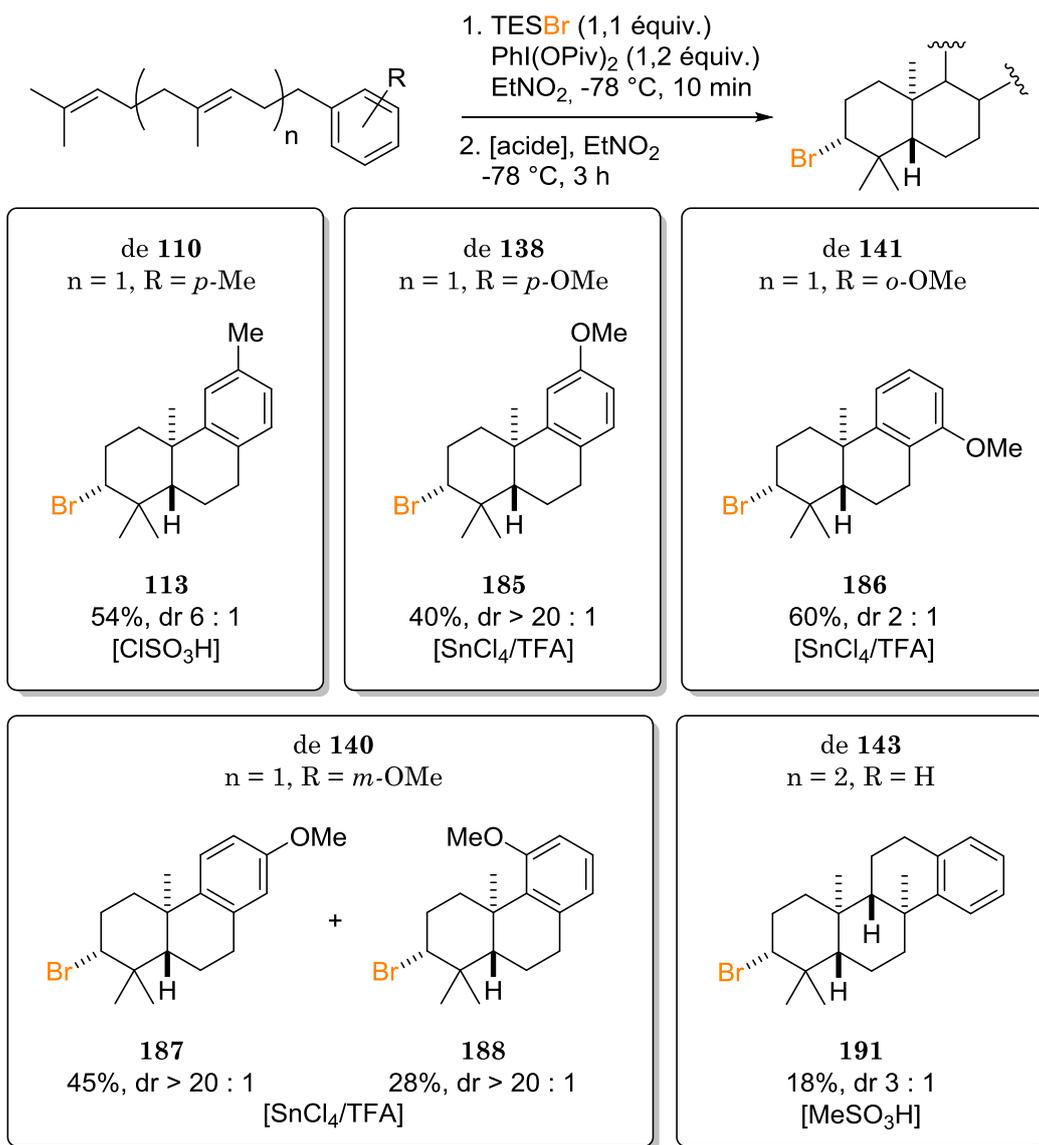
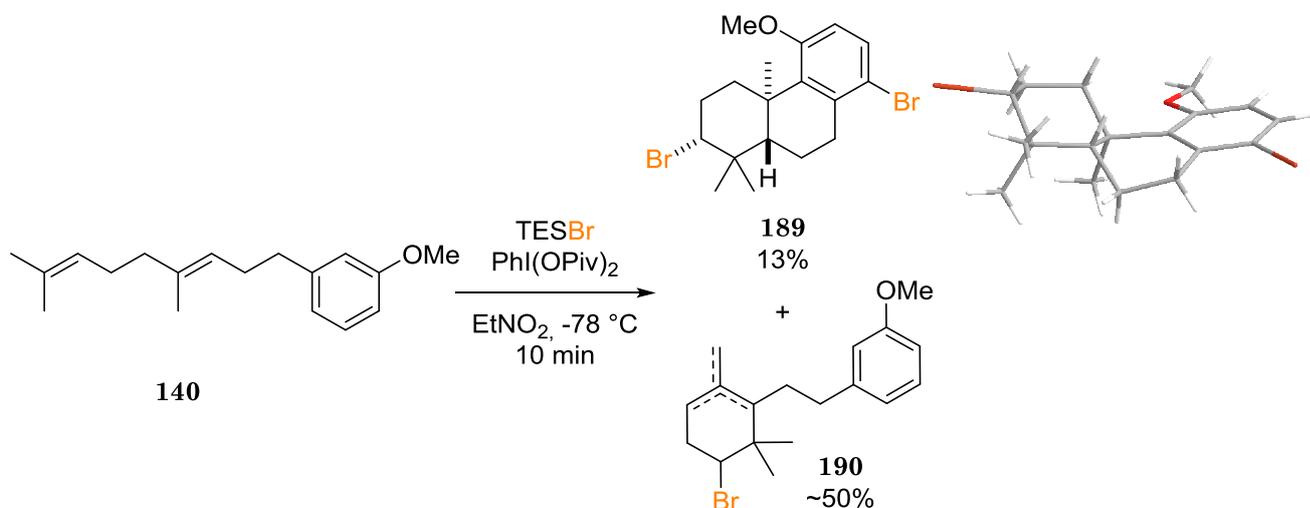


Schéma 98. Bromocyclisation d'homopolyprénylarènes

Schéma 99. Bromocyclisation de **140** accompagnée de formation de **189** dibromé ; cliché de diffraction des rayons X de **189**

Nous sommes ensuite passés aux homogéranylphénols **144**–**146**. La bromocyclisation a bien fonctionné sur **145** et **146**. Cependant, la bromocyclisation du dérivé *p*-hydroxy **144** était compliquée par la présence d'impuretés inséparables qui proviennent de celles présentes dans son précurseur **138** (cf. ci-dessus). Ainsi, nous n'avons jamais réussi à isoler de produit cyclique provenant de **144** avec une pureté satisfaisante.

La recyclisation des mélanges de produits cycliques obtenus à partir de **145** et **146** s'est avérée problématique. En présence des acides sulfoniques ClSO_3H et MeSO_3H nous avons observé une forte dégradation. La combinaison SnCl_4/TFA a permis d'isoler les tricycles attendus avec de faibles rendements qui ne corrôlaient pas avec les rendements intermédiaires en produits partiellement cyclisés. Nous avons donc décidé d'isoler et de caractériser la totalité des produits obtenus après la première étape.

L'*o*-homogéranylphénol **146** a fourni cinq cycles bromés, avec un rendement global de 60% (Schéma 100). Nous avons observé la formation de trois produits partiellement cyclisés **192**, ainsi que de deux tricycles : **193** provenant d'une cyclisation sur un carbone aromatique et **194** provenant d'une cyclisation sur le groupement phénol. La structure de **194** incorporant un cycle à 7 chaînons a été confirmée par diffraction des rayons X.

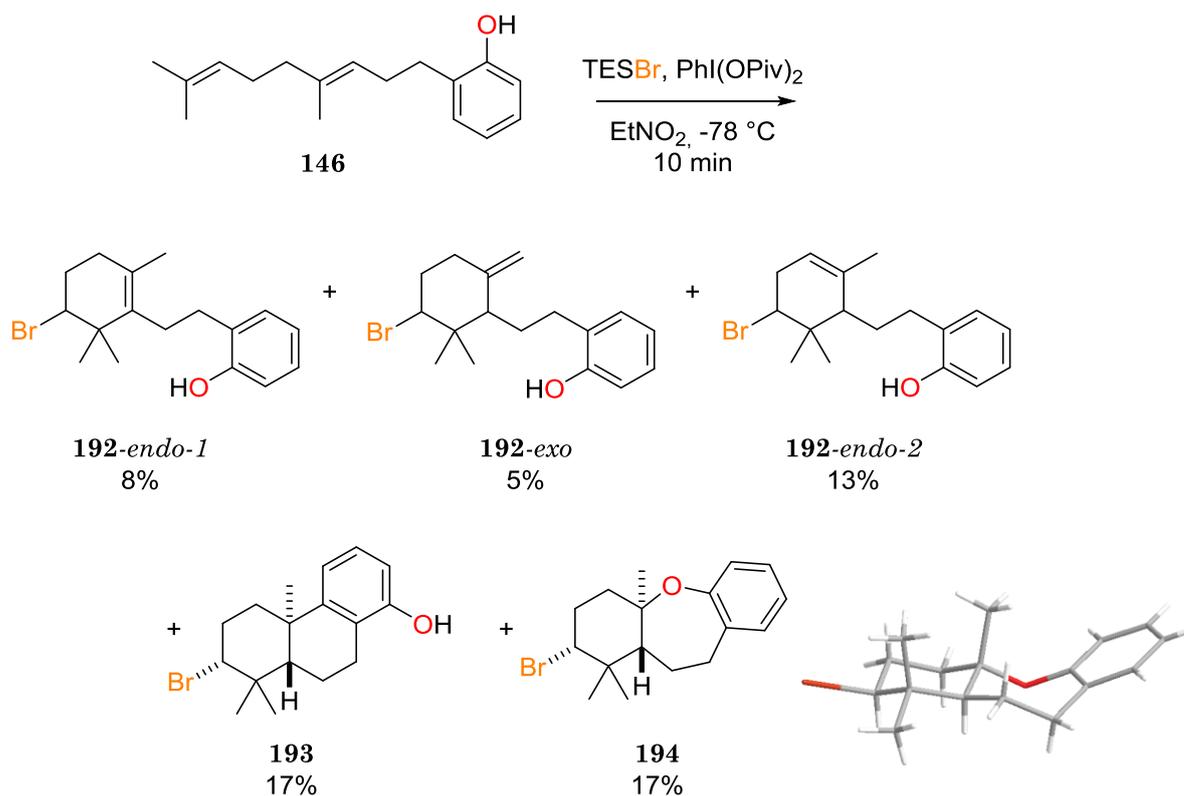


Schéma 100. Produits de bromocyclisation de l'*o*-homogéranylphénol **146** ; cliché de diffraction des rayons X de **194**

Le *m*-homogéranylphénol **145** a également fourni cinq produits, avec un rendement global de 59% (Schéma 101). Mis à part les trois produits partiellement cyclisés **195**, nous avons également isolé deux tricycles : **196** provenant d'une cyclisation en position *para* du groupement phénol et **197** provenant d'une cyclisation en *ortho*, avec un rapport

2 : 1 qui corrèle avec celui obtenu dans le cas du substrat de départ méthylé **140** correspondant (cf. Schéma 98).

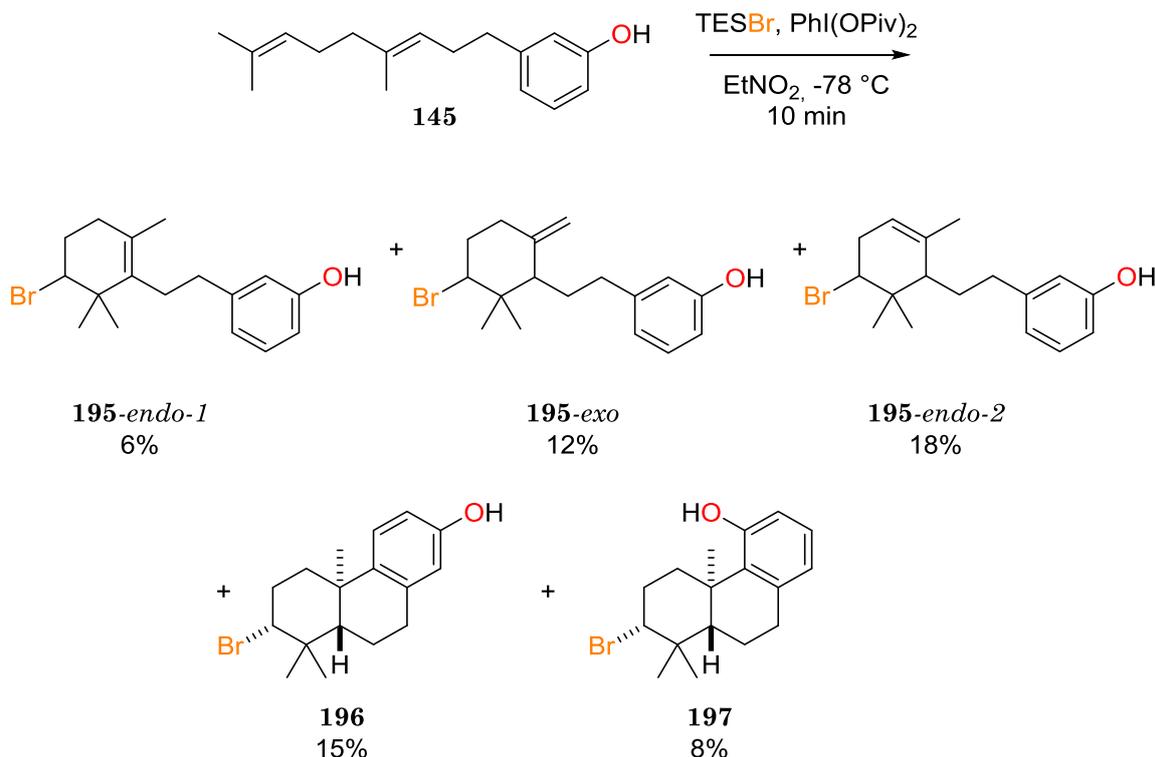


Schéma 101. Produits de bromocyclisation du *m*-homogéranylphénol **145**

3.3.3.3.2. Bromocyclisations de dérivés de géranyle

Nous avons ensuite étudié la bromocyclisation de substrats géranylés possédant une unité méthylène en moins : **125**, **127–129** ainsi que le géraniol commercial.

Le géranylbenzène non-substitué **127** mis dans nos conditions a fourni un mélange d'alcènes **198-exo** et **198-endo** avec un rendement global de 43% (Schéma 102). Notons que dans ce cas, nous n'avons pas observé de formation d'un cyclohexène tétrasubstitué (comme **170-endo-1** qui était le produit majoritaire lors de la cyclisation de l'homogéranylbenzène **137**).

L'*o*-géranylphénol **128** a fourni deux produits cycliques avec un rendement global de 53% (Schéma 102). Le tricycle majoritaire **199** provient d'une bromocyclisation cascade à la suite de la bromation de la double liaison distale, tandis que la formation du bicyclic **200** peut s'expliquer par la bromation initiale de la double liaison proximale. C'était la première fois que nous avons observé une cyclisation partant de la double liaison proximale dans nos conditions. La formation de **200** pourrait s'expliquer par la participation du groupement phénol dans la cyclisation. En effet, le groupement hydroxy pourrait initier un échange de ligands sur l'atome d'iode hypervalent à la place du bromure. Si un tel échange de ligands avait lieu, la double liaison la plus proche de l'oxygène pourrait réagir *via* une oxy-iodation et le dérivé iodé(III) intermédiaire pourrait être substitué par un bromure (Schéma 103).

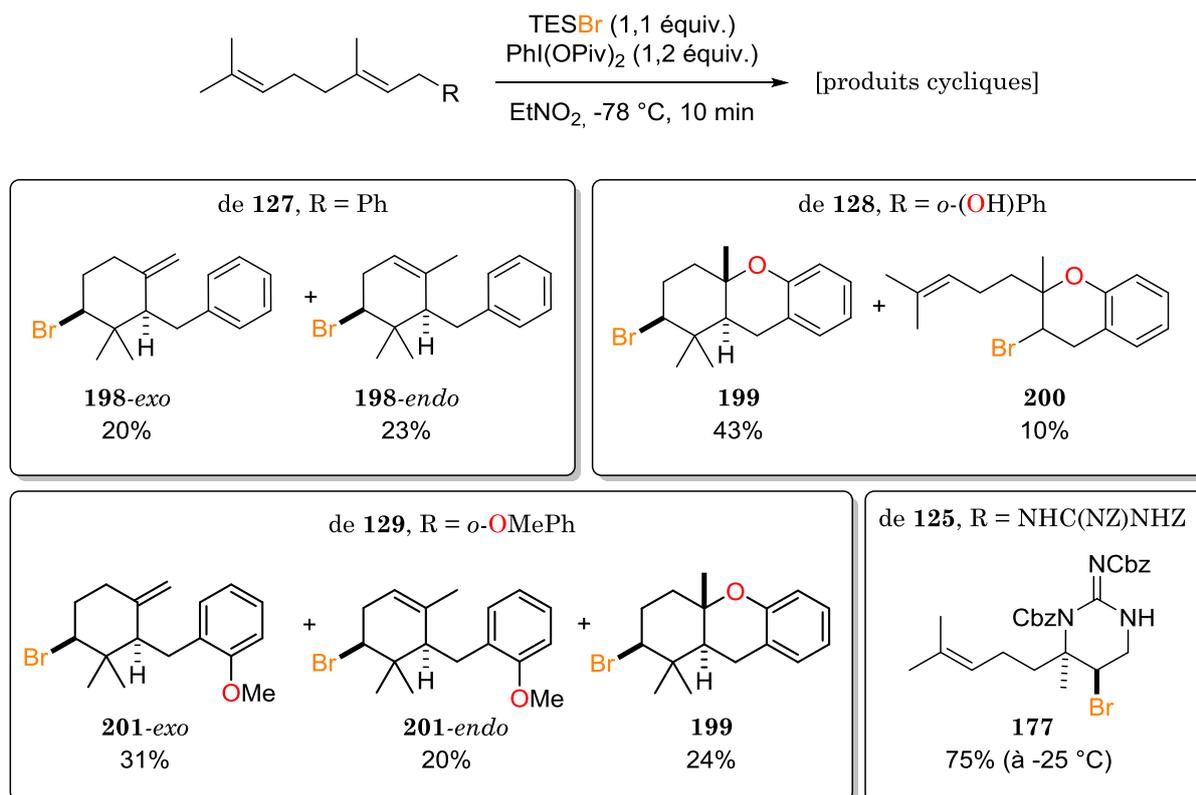
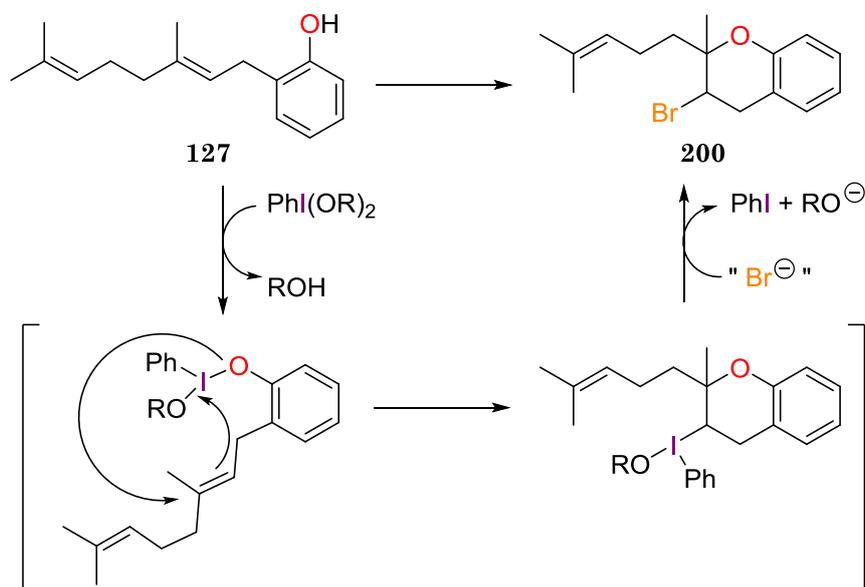


Schéma 102. Bromocyclisations de dérivés géranylés


 Schéma 103. Mécanisme proposé pour la formation de **200**

Le dérivé méthylé de **128**, l'*o*-méthoxygéranylbenzène **129**, a donné trois produits cycliques avec un rendement global de 75% (Schéma 102). Mis à part les deux alcènes **201** analogues à ceux obtenus à partir de **127**, nous avons également observé la formation du tricycle **199** provenant probablement d'une déméthylation d'un produit de bromocyclisation en cascade de **129** (Schéma 104).

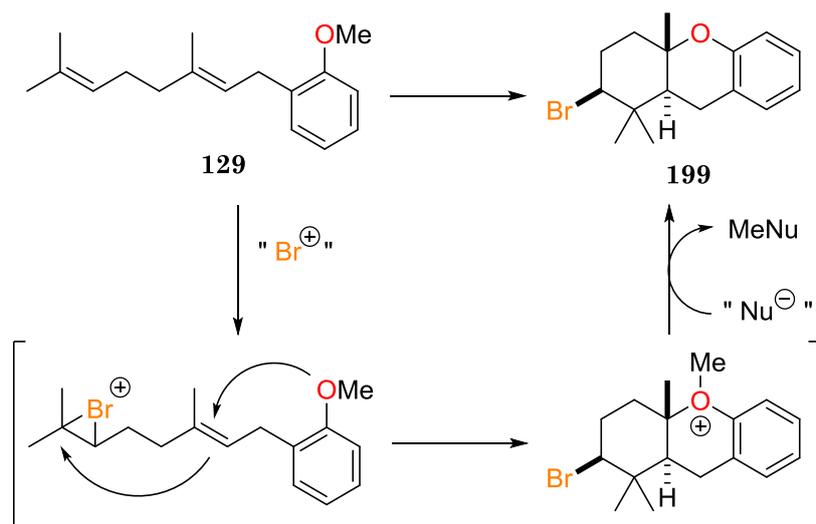


Schéma 104. Mécanisme proposé pour la formation de **199** à partir de **129**

Enfin, nous avons réussi à cycliser le dérivé de guanidine **125**. Dans ce cas, un seul produit, **177**, a été formé avec un bon rendement de 75% (Schéma 102). La réaction a été effectuée à $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ au lieu de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ car nous avons pu constater auparavant que la vitesse de cyclisation est plus faible à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (cf. section 3.3.3.1). Il est intéressant de noter que **177**, comme **200**, provient d'une bromation de la double liaison proximale, ce qui pourrait résulter d'une participation de l'atome d'azote dans l'échange de ligands sur l'iode. Ce dernier pourrait conduire à la formation d'un aziridinium, qui serait ouvert par un bromure (Schéma 105).

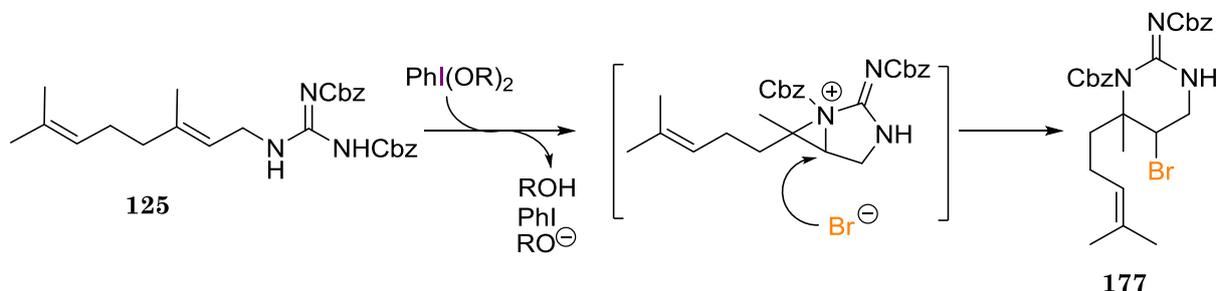


Schéma 105. Mécanisme proposé pour la formation de **177** à partir de **125**

Lorsque nous avons appliqué le protocole optimisé à l'acétate de géranyle **116**, seulement un mélange du produit dibromé **148**, du bromure allylique **161** et du produit de départ a été obtenu.

Nous avons plus d'espoir en ce qui concerne le géraniol **118**. En effet, sa double liaison interne qui devrait ouvrir le bromonium ponté intermédiaire pour former un cycle serait plus nucléophile que la double liaison correspondante dans **116**; par exemple, contrairement à cette dernière, elle n'était pas inerte lors de nos essais de dibromation

(cf. section 3.3.2.1.2). Néanmoins, à notre connaissance, la bromocyclisation du géraniol n'a jamais été effectué par des moyens chimiques.²¹⁸

Lorsque le géraniol **118** a été mis dans nos conditions de bromocyclisation, nous avons, en effet, pu isoler un produit cyclique **202** avec un rendement de 2% (Schéma 106). Cependant, malgré l'addition lente du bromure, le produit largement majoritaire dans cette réaction restait le **150** dibromé. En nous disant que la cyclisation était peut-être trop lente à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, nous avons refait une expérience à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dans ce cas nous avons pu isoler 11% de **202**, toujours avec **150** en tant que produit majoritaire. Qui plus est, dans ce dernier cas nous avons isolé un deuxième produit cyclique **203** dont la structure supposée est présentée sur le Schéma 106.

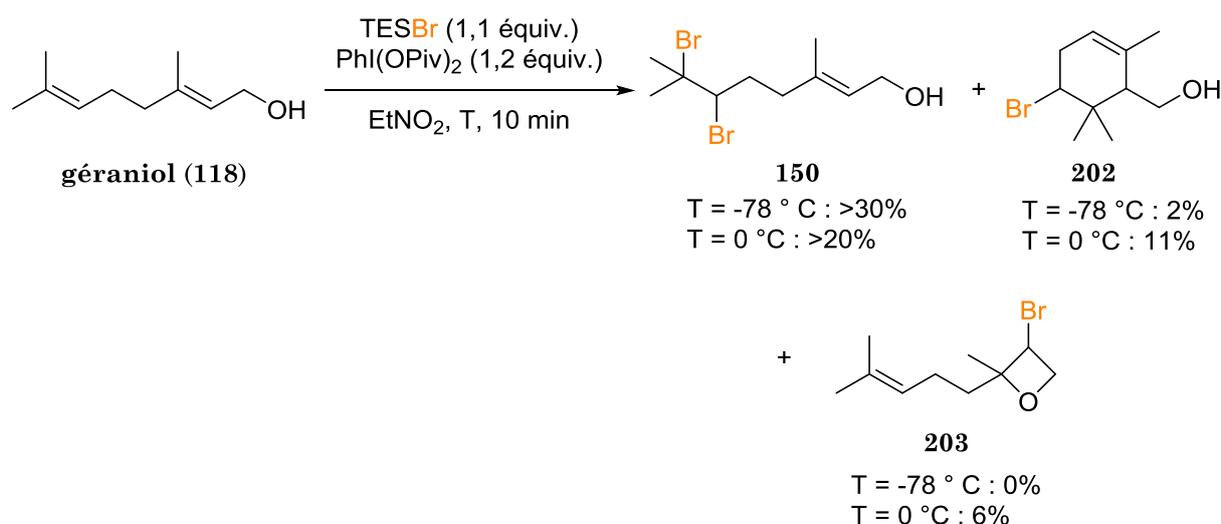


Schéma 106. Tentatives de cyclisation du géraniol

²¹⁸ Une approche enzymatique à la bromocyclisation du géraniol a été décrite : Carter-Franklin, J. N.; Parrish, J. D.; Tschirret-Guth, R. A.; Little, R. D.; Butler, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3688.

3.4. Conclusion

Dans la deuxième partie de cette thèse, nous avons mis au point une méthodologie ajustable et chimiodivergente de bromofonctionnalisations de polyprénoïdes. En utilisant des réactifs d'iode hypervalent et des bromures et en faisant varier certains paramètres opérationnels (solvant, température, ordre d'addition des réactifs...), nous avons réussi à optimiser des conditions de dibromation, de trifluoroacétoxybromation et de bromocarbocyclisation sélectives. Les produits qui résultent de ces transformations incorporent des motifs structuraux qui peuvent être trouvés dans de nombreux produits naturels, tels que le bromophycolide A actuellement étudié pour son activité antipaludique.

En plus de ces transformations, nous avons obtenu des résultats préliminaires prometteurs pour le développement d'autres halofonctionnalisations initiées par des réactifs de l'iode hypervalent, notamment des diiodations et des chlorations allyliques.

Le champ d'application de nouvelles méthodologies de bromation a été étudié sur des polyprénoïdes représentatifs, portant des groupements plus ou moins riches en électrons. La dibromation et la trifluoroacétoxybromation menant à des produits linéaires se sont avérées efficaces sur les deux types de substrats, tandis que les bromocarbocyclisations, connues pour être difficiles à mettre en œuvre, se limitent à des polyènes relativement enrichis en électrons. Dans tous les cas, nos réactions sont rapides, faciles à mettre en place et n'emploient que des produits disponibles commercialement et peu toxiques, ce qui fait une alternative intéressante aux autres méthodes de bromofonctionnalisations de polyprénoïdes.²¹⁹

²¹⁹ Grayfer, T. D.; Retailleau, P.; Dodd, R. H.; Dubois, J.; Cariou, K. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4766.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Les travaux réalisés au cours de cette thèse avaient pour but de développer des approches synthétiques pour deux classes de produits naturels à activité antipaludique : les mallotojaponines et les bromophycolides.

Dans la première partie de ce projet, nous avons mis au point la première synthèse totale de la mallotojaponine C. Nous avons testé trois voies différentes dont la plus efficace est présentée sur le Schéma 107. Une méthylation de la phloroacétophénone commerciale suivie par une C-prénylation sélective a fourni l'intermédiaire-clef **48**. Afin d'introduire un pont méthylène, nous avons développé une nouvelle méthode passant par un sel de benzylammonium activé **71**. Ce dernier a réagi avec **48** pour donner la mallotojaponine C avec un rendement global de 15% (37% cpdr) sur 4 étapes.

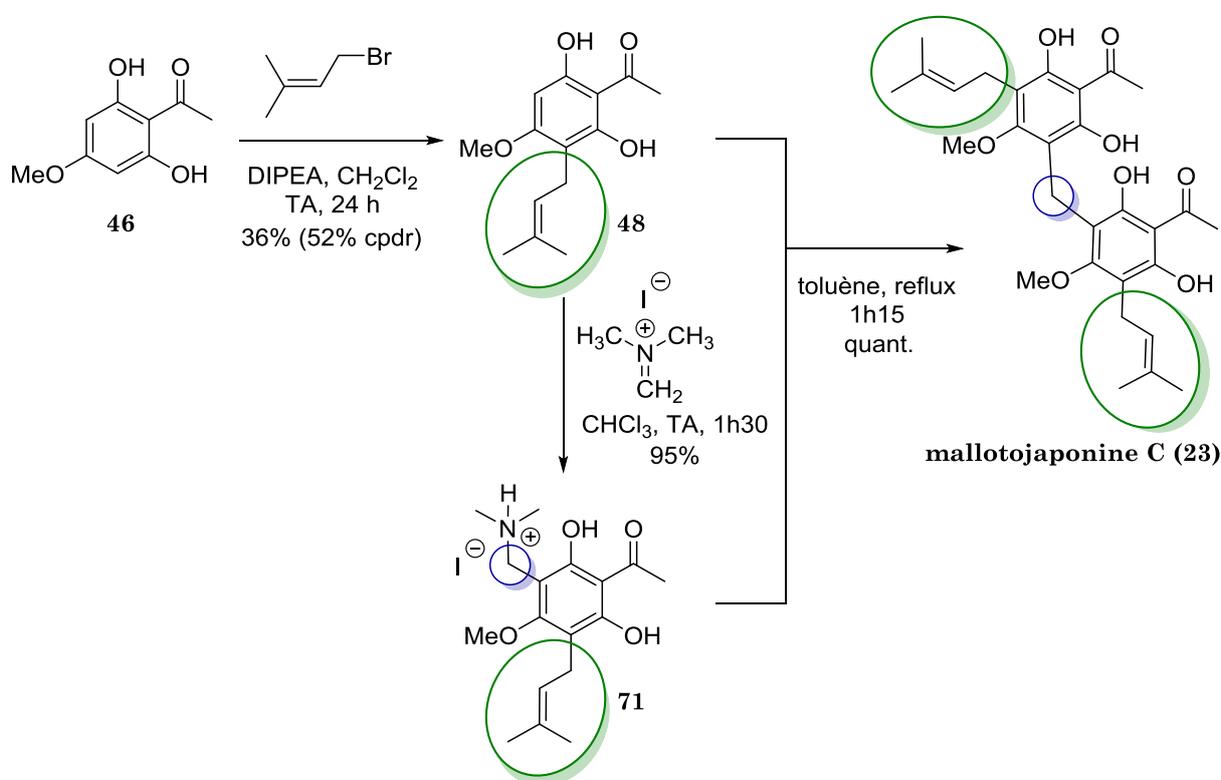


Schéma 107. Synthèse totale de la mallotojaponine C

La méthode de méthylation que nous avons mise au point a pu permettre la première synthèse totale de la mallotojaponine B et celle de cinq autres analogues dimériques. Nous avons testé tous ces composés, ainsi que les intermédiaires réactionnels-clefs et les produits secondaires intéressants (27 molécules au total) contre *Plasmodium falciparum*, la forme la plus mortelle du paludisme, contre *Trypanosoma brucei brucei* responsable de la trypanosomiase africaine et sur la protéine farnésyltransférase de ce dernier. Nous avons dans un premier temps pu confirmer l'activité antiplasmodiale de la mallotojaponine C. Nous avons également constaté qu'elle possède une activité trypanocide intéressante. En comparant les activités de tous les produits testés contre les deux souches de parasites, nous nous sommes aperçus d'une corrélation nette entre ces résultats. En revanche, les résultats des tests sur la protéine farnésyltransférase

sont moins concluants, ce qui suggère que cette enzyme n'est pas impliquée dans l'activité antiparasitaire des mallotojaponines.

Nous avons ainsi mis en évidence les premiers traits des relations structure-activité dans la famille des mallotojaponines. Parmi les éléments cruciaux pour l'activité biologique de ces composés, on peut citer la structure dimérique avec un pont méthylène ainsi que la présence de deux unités isoprène par molécule et de quatre groupements hydroxy libres.

À l'avenir, il serait intéressant de synthétiser des analogues des mallotojaponines plus solubles dans l'eau. En effet, leur faible solubilité peut être l'un des facteurs qui atténuent leur potentiel thérapeutique. À cet égard, nous avons commencé des essais de bioconversion de la mallotojaponine C par des microorganismes. Les résultats préliminaires que nous avons obtenus avec des bactéries *Streptomyces platensis* témoignent d'une oxygénation du substrat qui pourrait être bénéfique pour la solubilité.

Dans la seconde partie de ce projet, nous avons développé une méthodologie chimiodivergente et ajustable de bromo-fonctionnalisations de polyprénoïdes donnant accès aux fonctionnalités principales du bromophycolide A (Schéma 108) dont la synthèse totale n'a jamais été accomplie. En nous appuyant sur l'expérience antérieure de notre groupe, nous avons choisi une approche de bromation où des espèces de brome électrophiles sont générées *in situ* par *umpolung* de bromures à l'aide de réactifs d'iode hypervalent. Notre objectif était de pouvoir accéder au choix à des polyprénoïdes bromés linéaires ou cycliques. Le deuxième type de transformations constituait le plus grand défi dans cette partie du projet car les bromocarbocyclisations des chaînes géranyles sont connues pour être difficiles à mettre en œuvre.

Nos premiers essais ont été effectués sur l'acétate de géranyle dont la chaîne insaturée est appauvrie en électrons. Bien que n'ayant jamais pu effectuer une cyclisation de ce substrat, nous avons néanmoins pu l'utiliser pour optimiser plusieurs bromations menant à des produits linéaires, notamment une dibromation, une hydroxybromation et une éthoxybromation avec une combinaison (diacétoxy)iodobenzène/LiBr. Qui plus est, en remplaçant LiBr par KI ou FeCl₃, nous avons obtenu des résultats préliminaires encourageants pour la diiodation et la chloration allylique de dérivés du géraniol.

Nous avons continué l'optimisation sur l'homogéranylbenzène dont la chaîne géranyle est plus enrichie en électrons. En faisant varier un certain nombre de paramètres tels que la source de bromure, le réactif d'iode hypervalent, le solvant, la température, la concentration et l'ordre d'addition des réactifs, nous avons mis au point une méthode de trifluoroacétoxybromation en utilisant le couple bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène/*n*-Bu₄NBr et nous avons enfin pu accéder à des produits cycliques avec la combinaison bis(pivaloyloxy)iodobenzène/Et₃SiBr.

Nous avons sélectionné trois réactions afin d'étudier leur champ d'application : la dibromation, la trifluoroacétoxybromation et la bromocyclisation. Les deux premières réactions se sont avérées assez générales et ont pu être appliquées à 6 substrats. Nous avons démontré que les produits acyloxybromés peuvent être convertis en

bromohydrines correspondantes par une simple réduction, ce qui pourrait permettre d'accéder à la partie « est » du bromophycolide A (Schéma 108).

La bromocyclisation a été étudiée plus en détail. Nous avons démontré qu'elle s'applique à une assez large gamme de polyprénoïdes, dont 10 portent des noyaux aromatiques et deux possèdent des substituants électroattracteurs (Schéma 108). Cette méthode pourrait être utilisée pour accéder à la partie « sud » du bromophycolide A.

Les trois réactions que nous avons développées sont toutes rapides (moins de 20 min) et faciles à mettre en œuvre. Qui plus est, elles n'emploient que des produits disponibles commercialement, peu coûteux et, dans la plupart des cas, peu toxiques, ce qui en fait des alternatives intéressantes à d'autres méthodes de bromation de polyprénoïdes.

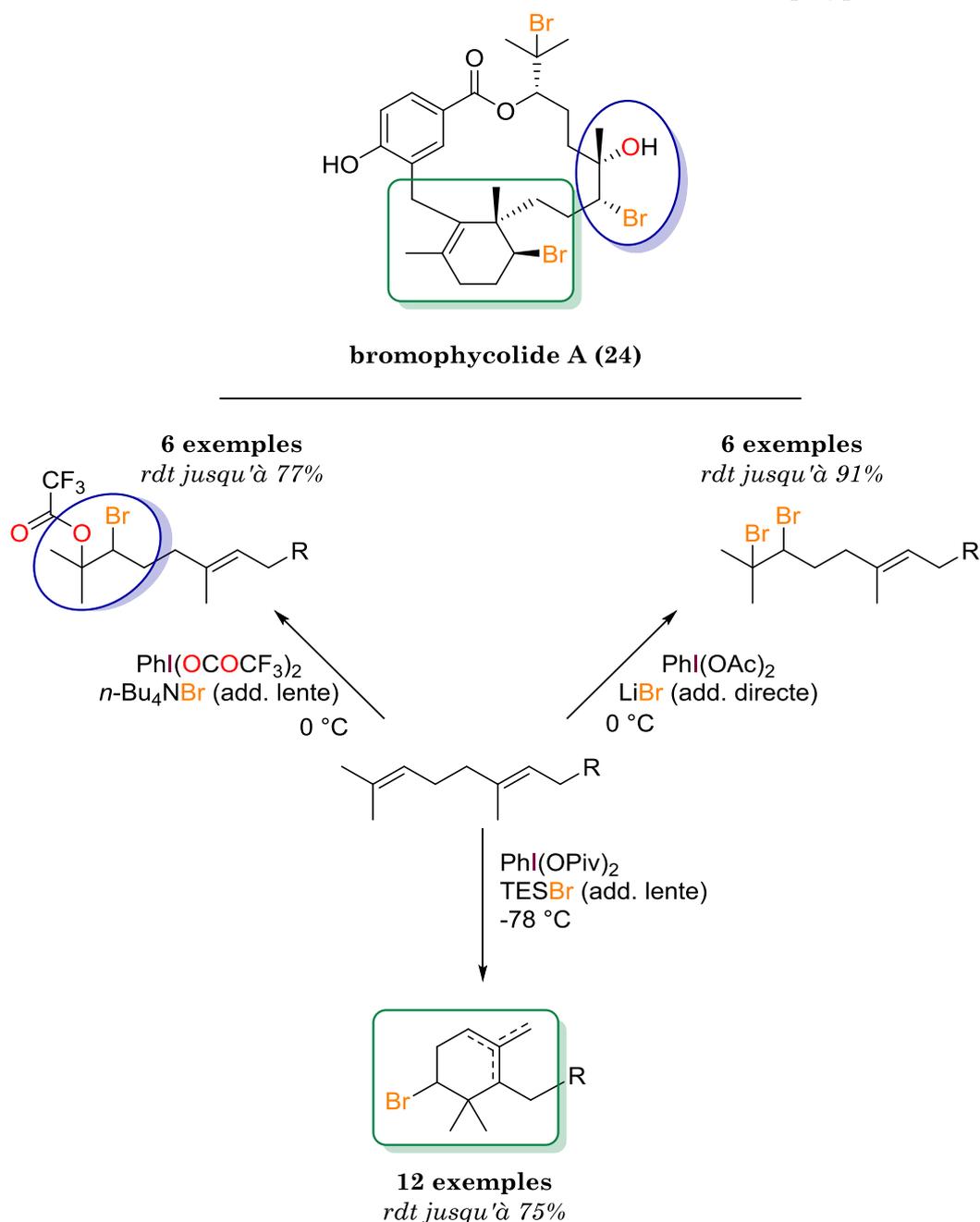


Schéma 108. Récapitulatif des méthodologies mises au point au cours de cette thèse en vue de la synthèse du bromophycolide A

En ce qui concerne l'avenir de ce projet, il serait tout d'abord intéressant de vérifier la possibilité de convertir les produits dibromés en bromohydrines portant un brome sur un carbone tertiaire (c'est-à-dire les régioisomères de celles que nous avons obtenues par la trifluoroacétoxybromation), ce qui permettrait d'accéder à la partie « nord » du bromophycolide A. Nous pourrions également procéder à des tests de faisabilité de bromocyclisations d'un précurseur du bromophycolide A dans nos conditions.

Par la suite, il serait intéressant d'essayer de développer une version énantiosélective et, idéalement, catalytique de ces transformations, en employant un iodoarène chiral comme catalyseur en combinaison avec un oxydant externe (Schéma 109).

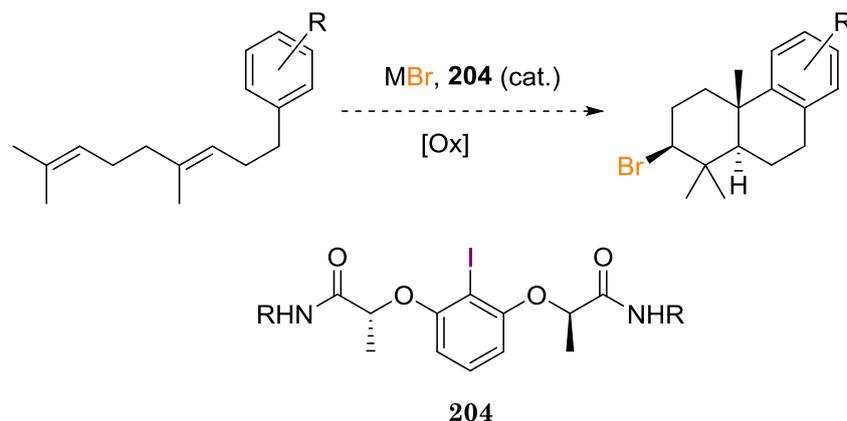


Schéma 109. Proposition d'une version énantiosélective de bromocyclisations de polyprénoïdes avec le catalyseur de Ishihara

Un autre axe de recherche serait l'application de nos méthodes de bromofonctionnalisations aux mallotojaponines et leurs dérivés et l'évaluation des activités antipaludique et trypanocide de ces nouveaux composés.

Enfin, il serait pertinent d'étudier le champ d'application des nouvelles réactions qui n'ont été testées que sur les alcools terpéniques ou leurs acétates, notamment l'hydroxybromation, l'éthoxybromation, la diiodation et la chloration allylique.

Partie expérimentale

4. Experimental section

4.1. Materials and methods

Melting points were measured in capillary tubes on a Büchi B-540 apparatus and are uncorrected. Infrared spectra were recorded on a Perkin Elmer Spectrum BX FT-IR spectrometer. Proton (^1H) and carbon (^{13}C) NMR spectra were recorded on Bruker spectrometers: Avance 300 MHz (QNP - ^{13}C , ^{31}P , ^{19}F - probe or Dual ^{13}C probe) and Avance 500 MHz (BB0 - ATM probe or BBI - ATM probe). Carbon NMR (^{13}C) spectra were recorded at 125 or 75 MHz, using a broadband decoupled mode with the multiplicities obtained using a DEPT sequence. NMR experiments were carried out in deuteriochloroform (CDCl_3), chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) with reference to CDCl_3 (^1H : 7.26; ^{13}C : 77.16), deuteromethanol (CD_3OD), chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) with reference to CD_3OD (^1H : 3.34; ^{13}C : 49.86) and deuterodimethylsulfoxide ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) with reference to $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (^1H : 2.54; ^{13}C : 40.45). The following abbreviations are used for the proton spectra multiplicities: s: singlet, bs: broad singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, s: septuplet, m: multiplet, br: broad. Coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz). Atom numbering is provided in order to facilitate attribution of the NMR peaks but does not necessarily follow nomenclature rules. Mass spectra were obtained either with a LCT (Micromass) instrument using electrospray ionization (ESI) or atmospheric pressure ionization (APPI), or from a Time of Flight analyzer (ESI-MS) for the high resolution mass spectra (HRMS). Thin-layer chromatography was performed on silica gel 60 F₂₅₄ on aluminium plates (Merck) and visualized under a UVP Mineralight UVLS-28 lamp (254 nm) and with 4-anisaldehyde or phosphomolybdic acid stains in ethanol. Flash chromatography was conducted on Merck silica gel 60 (40-63 μm) on a CombiFlash apparatus (Serlabo Technologies) at medium pressure (300 mbar), using standard settings.

All reagents were obtained from commercial suppliers unless otherwise stated. Where necessary, organic solvents were routinely dried and/or distilled prior to use and stored over molecular sieves under nitrogen. All reactions were conducted in oven-dried glassware under an argon atmosphere, unless stated otherwise.

4.2. Biological evaluation

Assay for *in vitro* inhibition of *P. falciparum* growth

The chloroquine-resistant FcB1/Colombia strain of *Plasmodium falciparum* was maintained *in vitro* in human erythrocytes in RPMI 1640 reaction mixture supplemented by 8% (v/v) heat-inactivated human serum, at 37 °C, under an atmosphere of 3% CO_2 , 6% O_2 , and 91% N_2 . *In vitro* drug susceptibility assays were measured by

[³H]-hypoxanthine incorporation as described.^{154,220,221} Drug solutions were prepared in DMSO at a 10 mM concentration. Compounds were serially diluted two-fold with 100 µL culture medium in 96-well plates. Asynchronous parasite cultures (100 µL, 1% parasitaemia and 1% final hematocrite) were then added to each well and incubated for 24 h at 37 °C prior to the addition of 0.5 µCi of [³H]-hypoxanthine (GE Healthcare, France, 1 to 5 Ci mmol/mL) per well. After a further incubation of 24 h, plates were frozen and thawed. Cell lysates were then collected onto fiberglass filters and counted in a liquid scintillation spectrometer. The growth inhibition for each drug concentration was determined by comparison of the radioactivity incorporated in the treated culture with that in the control culture maintained on the same plate. The concentration causing 50% growth inhibition (IC₅₀) was obtained from the drug concentration-response curve and the results were expressed as the mean values ± standard deviations determined from several independent experiments. Chloroquine was used as antimalarial drug control (IC₅₀ = 0.072 ± 0.0074 µM).

Assay for *in vitro* inhibition of *T. brucei brucei* growth

Bloodstream forms of *Trypanosoma brucei brucei* strain 93 were cultured in HMI9 medium supplemented with 10% FCS at 37°C under an atmosphere of 5% CO₂. In all experiments, log-phage cell cultures were harvested by centrifugation at 3,000 x g and immediately used. Drug assays were based on the conversion of a redox-sensitive dye (resazurin) to a fluorescent product by viable cells⁵ and were performed according to the manufacturer recommendations (AlamarBlue® Assay, Invitrogen Corporation). Drug stock solutions were prepared in pure DMSO. *T. b. brucei* bloodstream forms (3x10⁴ cells/ml) were cultured as described above in 96-well plates (200 µL per well) either in the absence or in the presence of different concentrations of inhibitors with a final DMSO concentration that did not exceed 1%. After a 72 h incubation, resazurin solution was added to each well at the final concentration of 45µM. Fluorescence was measured at 530 nm excitation and 590 nm emission wavelengths after a further 4 h incubation. The percentage of inhibition of parasite growth rate was calculated by comparing the fluorescence of parasites maintained in the presence of drug to that in the absence of drug. DMSO was used as control. Pentamidine was used as anti-trypanosomal drug control (IC₅₀ = 0.011 ± 0.0017 µM). IC₅₀'s were determined from the dose-response curves with drug concentrations ranging from 100 µM to 50 nM. IC₅₀ value is the mean +/- the standard deviation of three independent experiments.

Assay for *in vitro* inhibition of *T. brucei* FTase

Assays were realized on 96-well plates, prepared with Biomek NKMC and Biomek 3000 from Beckman Coulter and read on a Wallac Victor fluorimeter from Perkin-Elmer. Per well 20 µL of farnesyl pyrophosphate (10 µM) was added to 180 µL of a solution containing 2 µL of varied concentrations of potential inhibitors (dissolved in DMSO) and 178 µL of a solution composed by 15 µL of partially purified *T. brucei* recombinant FTase (1.0 mg/mL) and 1.0 mL of Dansyl-GCAIM peptide in the following buffer: 5.8 mM DTT,

²²⁰ Guillon, J.; Grellier, P.; Labaied, M.; Sonnet, P.; Léger, J.-M.; Déprez-Poulain, R. *et al. J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1997.

²²¹ Bosc, D.; Lethu, S.; Mouray, E.; Grellier, P.; Dubois, J. *MedChemComm* **2012**, *3*, 1512.

6 mM MgCl₂, 12 μM ZnCl₂ and 0.18% (w/v) octyl-D-glucopyranoside, 53 mM Tris/HCl, pH 7.5.¹⁴² Then the fluorescence development was recorded for 15 min (0.7 seconds per well, 15 repeats) at 30°C with an excitation filter at 340 nm and an emission filter at 486 nm. Each measurement was realized twice as duplicate or triplicate. In these conditions, the commercially available inhibitor FTI-276 displayed an IC₅₀ = 0.010 ± 0.002 μM.¹⁴²

4.3. Compounds from chapter 2

4.3.1. General procedures

Procedure A: Methylene bridge formation using freshly prepared MOMCl

Acetyl chloride (4.0 equiv.) was added to a solution of dimethoxymethane (4.0 equiv.) and ZnBr₂ (10⁻⁴ equiv.) in CH₂Cl₂. The solution was stirred at RT under an argon atmosphere for 5 h. It was then added to a 0.08 M solution of the monomer (1.0 equiv.) in methanol and 37% aqueous HCl (40 equiv.). The resulting solution was heated under reflux for the time indicated, then cooled to RT. The precipitate formed was filtered off and dried *in vacuo*.

Procedure B: Methylene bridge formation using Eschenmoser's salt

To a 0.2 M solution of monomer in chloroform a 0.1 M suspension of Eschenmoser's salt (0.5 equiv.) in chloroform was added under an argon atmosphere. After stirring at the indicated temperature for the indicated time, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ and washed with 1N aqueous HCl and brine. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ twice. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel.

Procedure C: Methylene bridge formation using formaldehyde

To a 0.1 M solution of monomer in chloroform 37% aqueous formaldehyde (20-50 equiv.) was added. After stirring at the temperature indicated for the time indicated, the reaction mixture was evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel.

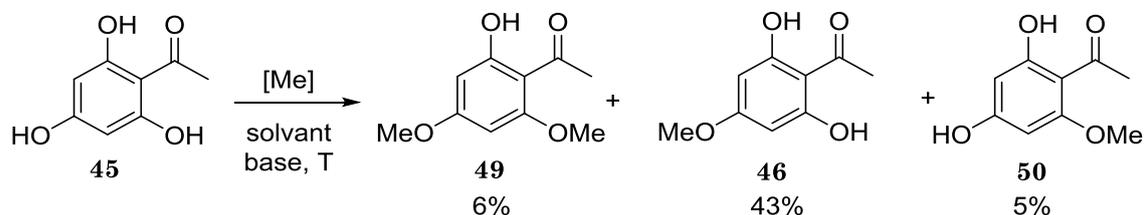
Procedure D: Arylation of dimethylammonium salts

A solution of monomer (0.07 M, 1.0 equiv.) with the corresponding dimethylaminomethylated monomer (0.07 M, 1.0 equiv.) in toluene was heated to reflux for the time indicated. The reaction mixture was evaporated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel.

4.3.2. Procedures and analytical data

4.3.2.1. Phloroacetophenone monomeric derivatives

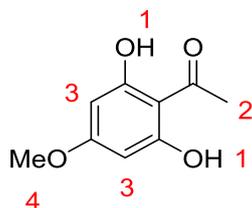
Methylation of phloroacetophenone¹⁰²



To a solution of phloroacetophenone hydrate (3.00 g, 16.1 mmol, 1.0 equiv.) in methanol (18 ml) and chloroform (35 ml) at 0°C TMSCHN₂ (2.0 M in hexanes, 26.7 ml, 53.4 mmol, 3.0 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 15 min at 0°C then 24 h at RT. It was then cooled to 0°C, 15 drops of glacial acetic acid were added and the reaction mixture was stirred at 0°C for another 30 minutes. The solvent was evaporated and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc 100/0 → 75/25) to afford, by order of elution: **49** (0.19 g, 6%), **46** (1.28 g, 43%), **50** (0.13 g, 5%) and unreacted starting material (1.31 g, 44%) as white powders.

The chemical shifts of the products are in accordance with literature.^{96,103,222}

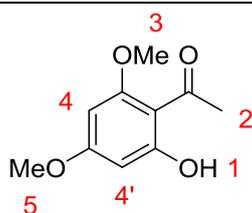
1-(2,6-dihydroxy-4-methoxyphenyl)ethanone (46)



C₉H₁₀O₄, 182.1750 g/mol

NMR ¹H (300 MHz, DMSO): δ = 2.58 (s, 3H, **2**), 3.74 (s, 3H, **4**), 5.94 (s, 2H, **3**), 12.33 (s, 2H, **1**).

1-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)ethanone (49)

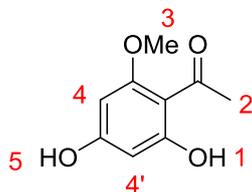


C₁₀H₁₂O₄, 196.2020 g/mol

²²² Kavvadias, D.; Sand, P.; Youdim, K. A.; Qaiser, M. Z.; Rice-Evans, C.; Baur, R. *et al. Br. J. Pharmacol.* **2004**, *142*, 811.

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.59 (s, 3H, **2**), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 5.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 14.02 (s, 1H, **1**).

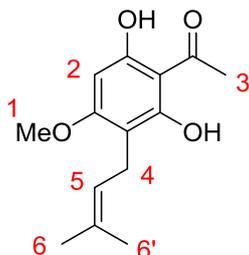
1-(2,4-dihydroxy-6-methoxyphenyl)ethanone (50)



$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$, 182.1750 g/mol

NMR ^1H (300 MHz, DMSO): δ = 2.52 (s, 3H, **2**), 3.82 (s, 3H, **3**), 5.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 5.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 10.64 (s, 1H, OH), 13.81 (s, 1H, OH).

1-(2,6-dihydroxy-4-methoxy-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)ethan-1-one (48)



$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$, 250.2940 g/mol

To a solution of **46** (300 mg, 1.65 mmol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (100 ml) DIPEA (0.86 ml, 5.0 mmol, 3.0 equiv.) and prenyl bromide (190 μl , 1.65 mmol, 1.0 equiv.) were added. The reaction mixture was stirred at RT for 24 h then diluted with CH_2Cl_2 and washed with 1N aqueous HCl and brine. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 100/0 \rightarrow 95/5) to afford **48** (149 mg, 36%) and unreacted **46** (99 mg, 33%).

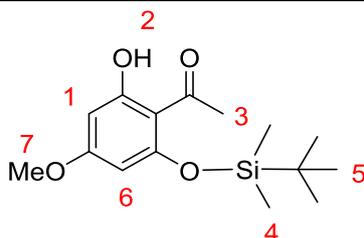
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.74 (d, J = 1.3 Hz, 3H, **6'**), 1.80 (s, 3H, **6**), 2.64 (s, 3H, **3**), 3.30 (d, J = 7.2 Hz, 2H, **4**), 3.79 (s, 3H, **1**), 5.16 (th, J = 7.2, 1.3 Hz, 1H, **5**), 5.99 (s, 1H, **2**), 7.64–8.34 (bs, 1H, OH), 11.60–12.46 (bs, 1H, OH).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 18.1 (CH_3), 21.7 (CH_2), 26.1 (CH_3), 33.2 (CH_3), 56.0 (CH_3), 92.1 (CH), 105.3 (C_q), 105.6 (C_q), 121.9 (CH), 135.8 (C_q), 159.7 (C_q), 163.2 (C_q), 163.3 (C_q), 203.8 (C=O). *Note:* peaks corresponding to the chemical shifts *in italics* were not visible on the ^{13}C spectrum and were recovered from the HMBC analysis.

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 251.1278; found 251.1290.

IR (cm^{-1}): 3303, 2919, 1635, 1588, 1522, 1429, 1361, 1277, 1217, 1170, 1106, 1075, 911, 800, 693.

1-(2-((tert-butyltrimethylsilyloxy)-6-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethan-1-one
(54)¹¹⁶

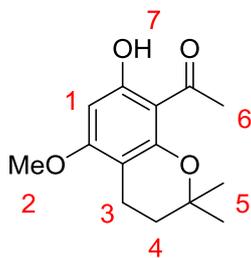


C₁₅H₂₄O₄Si, 296.4380 g/mol

To a suspension of **46** (200 mg, 1.1 mmol, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (4 ml) triethylamine (50 μl, 3.6 mmol, 3.2 equiv.) and TBDMSCl (182 mg, 1.2 mmol, 1.1 equiv.) were added sequentially. The mixture was stirred for 3 h then diluted with CH₂Cl₂ and washed with 1N aqueous HCl. The aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford **54** (318 mg, 98%) that could be used without further purification.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.32 (s, 6H, **4**), 0.98 (s, 9H, **5**), 2.61 (s, 3H, **3**), 3.76 (s, 3H, **7**), 5.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 13.73 (s, 1H, OH).

1-(7-Hydroxy-5-methoxy-2,2-dimethylchroman-8-yl)ethan-1-one (57)



C₁₄H₁₈O₄, 250.2940 g/mol

1. To a stirred solution of **54** (83 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv.) in acetone (2.5 ml) under an argon atmosphere were added, successively, potassium carbonate (58 mg, 0.42 mmol, 1.5 equiv.) and prenyl bromide (50 μl, 0.43 mmol, 1.5 equiv.). After 15 minutes of stirring, the white suspension became yellow. The reaction mixture was filtered and the solvent was evaporated. The crude residue was purified by chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 → 92/8) to afford the bicyclic **57** (31 mg, 44%) as a pale yellow solid as well as the tricyclic **58** (5 mg, 6%) as a white powder and the deprotected **46** (9 mg, 18%).

2. To a stirred suspension of **46** (100 mg, 0.55 mmol, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (2.0 ml) under an argon atmosphere triethylamine (0.24 ml, 1.7 mmol, 3.0 equiv.) and prenyl bromide (65 μl, 0.56 mmol, 1.0 equiv.) were added. The reaction mixture was stirred at RT for 24 h, and then heated under reflux for 4 h. An additional 1 equivalent of prenyl bromide was added and the reaction mixture was heated under reflux for another hour. After 48 h at RT it was diluted in CH₂Cl₂ and washed with brine twice. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and the solvent was evaporated. The crude residue was purified by chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 → 92/8) to afford

the bicyclic **57** (65 mg, 47%) as well as the tricyclic **58** (3 mg, 2%) and unreacted **46** (10 mg, 10%).

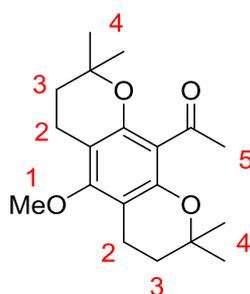
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (s, 6H, **5**), 1.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H, **4**), 2.52 (t, J = 6.9 Hz, 2H, **3**), 2.61 (s, 3H, **6**), 3.81 (s, 3H, **2**), 5.99 (s, 1H, **1**), 13.87 (s, 1H, **7**).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 16.6 (CH_2), 27.0 (2CH_3), 33.5 (CH_3), 31.8 (CH_2), 55.8 (CH_3), 91.6 (CH), 100.8 (C_q), 106.3 (C_q), 122.5 (C_q), 156.6 (C_q), 163.8 (C_q), 165.7 (C_q), 203.6 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_4^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 251.1278, found 251.1279.

IR (cm^{-1}): 2967, 2921, 1616, 1582, 1443, 1366, 1256, 1209, 1152, 1110, 1076, 964, 877, 807.

1-(5-methoxy-2,2,8,8-tetramethyl-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrano[3,2-g]chromen-10-yl)ethan-1-one (58)



$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$, 318.4130 g/mol

The structure of **58** was attributed by analogy with known compounds.²²³

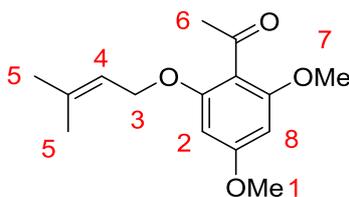
NMR ^1H (300 MHz, DMSO): δ = 1.22 (s, 12H, **4**), 1.70 (t, J = 6.8 Hz, 4H, **3**), 2.27 (s, 3H, **5**), 2.60 (t, J = 6.8 Hz, 4H, **2**), 3.68 (s, 3H, **1**).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_4$, $[\text{M}+\text{H}]$ 319.1904, found 319.1909.

IR (cm^{-1}): 1977, 2934, 2858, 1703, 1594, 1442, 1416, 1369, 1345, 1285, 1258, 1193, 1157, 1135, 1116, 1080, 1039, 970, 940, 922, 886, 824, 743, 701.

²²³ Monache, F. D.; Mac-Quhae, M. M.; Monache, G. D.; Bettolo, G. B. M.; De Lima, R. A. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 227.

1-(2-hydroxy-4-methoxy-6-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)phenyl)ethan-1-one (59)



C₁₄H₁₈O₄, 264.3210 g/mol

To a solution of **49** (100 mg, 0.51 mmol, 1.0 equiv.) in acetone (3 ml) K₂CO₃ (281 mg, 2.0 mmol, 4.0 equiv.) and prenyl bromide (90 μl, 0.78 mmol, 1.5 equiv.) were added and the reaction mixture was heated under reflux for 20 h. The suspension was filtered and the filtrate was evaporated to afford **59** (125 mg, 93%) as a yellow oil.

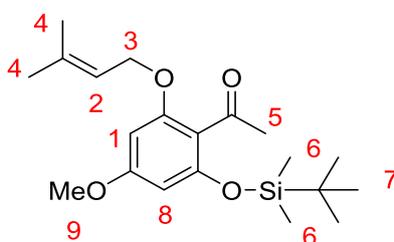
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.69 (bs, 3H, **5**), 1.74 (bs, 3H, **5**), 2.44 (s, 3H, **6**), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 4.48 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, **3**), 5.39 (th, *J* = 6.6, 1.5 Hz, 1H, **4**), 6.07 (m, 2H, CH_{Ar}).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.4 (CH₃), 25.9 (CH₃), 32.7 (CH₃), 55.6 (CH₃), 56.0 (CH₃), 65.9 (CH₂), 90.9 (CH), 92.0 (CH), 119.6 (CH), 138.0 (C_q), 157.9 (C_q), 158.4 (C_q), 162.3 (C_q), 202.0 (C=O).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₆H₂₁NO₄Na⁺, [M+MeCN+Na]⁺ 328.1520, found 328.1509.

IR (cm⁻¹): 2939, 2843, 1967, 1586, 1455, 1417, 1246, 1222, 1201, 1156, 1117, 812.

1-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-methoxy-6-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)phenyl)ethan-1-one (55)



C₂₀H₃₂O₄Si, 364.5512 g/mol

A solution of **54** (315 mg, 1.06 mmol, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (4 ml) was cooled to 0°C under an argon atmosphere. Prenyl alcohol (215 μl, 2.12 mmol, 2.0 equiv.), triphenylphosphine (472 mg, 1.80 mmol, 1.7 equiv.), and diisopropylazodicarboxylate (0.84 ml, 4.24 mmol, 4.0 equiv.) were then added, and the mixture was stirred at 0°C for 2h30 before letting it warm up to RT. After stirring for 15 h an additional 490 mg of triphenylphosphine was added and the reaction mixture was stirred for another 20 min until the conversion was complete. The crude residue was purified by chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 → 95/5) to afford **55** (215 mg, 56%).

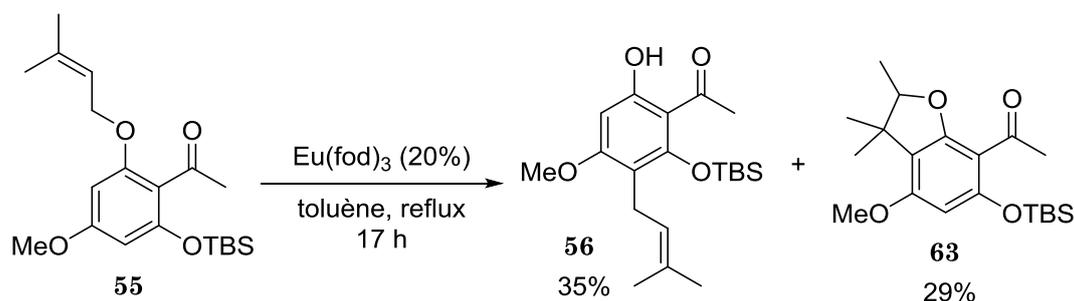
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.19 (s, 6H, **6**), 0.93 (bs, 9H, **7**), 1.68 (bs, 3H, **4**), 1.74 (s, 3H, **4**), 2.41 (s, 3H, **5**), 3.74 (s, 3H, **9**), 4.46 (d, J = 6.6 Hz, 2H, **3**), 5.39 (th, J = 6.6, 1.3 Hz, 1H, **2**), 5.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H, **8**), 6.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H, **1**).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.1 (2 CH_3), 18.3 (C_q), 18.4 (CH_3), 25.8 (3 CH_3), 25.9 (CH_3), 32.7 (CH_3), 55.5 (CH_3), 65.8 (CH_2), 93.0 (CH), 97.9 (CH), 117.5 (C_q), 119.7 (CH), 137.7 (C_q), 154.1 (C_q), 157.7 (C_q), 161.6 (C_q), 201.9 (C=O).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.2143, found 365.2146.

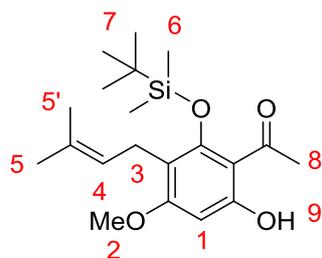
IR (cm^{-1}): 2931, 2859, 1699, 1601, 1579, 1425, 1250, 1215, 1196, 1156, 1098, 830, 816, 780.

Catalytic rearrangement of **55**



To a solution of **55** (31 mg, 0.085 mmol, 1.0 equiv.) in toluene (0.5 ml) $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (17 mg, 0.016 mmol, 0.19 equiv.) was added and the mixture was heated under reflux for 17 h. The solvent was evaporated. The crude residue was purified by chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 \rightarrow 98/2) to afford **56** (11 mg, 35%) and **63** (9 mg, 29%).

1-(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxy-4-methoxy-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)ethan-1-one (**56**)



$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$, 364.5570 g/mol

Optimised procedure: **55** (243 mg, 0.67 mmol) was heated to 200°C under an argon atmosphere without solvent for 1 h. Crude **56** (243 mg, >99%) could be used without further purification.

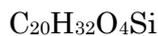
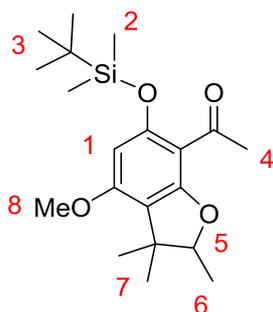
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.32 (s, 6H, **6**), 1.00 (s, 9H, **7**), 1.65 (s, 3H, **5'**), 1.74 (s, 3H, **5**), 2.60 (s, 3H, **8**), 3.23 (d, J = 7.0 Hz, 2H, **3**), 3.78 (s, 3H, **2**), 5.16 (t, J = 7.0 Hz, 1H, **4**), 5.90 (s, 1H, **1**), 13.63 (s, 1H, **9**).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -3.2$ (2CH_3), 18.0 (CH_3), 19.1 (C_q), 21.6 (CH_2), 26.0 (CH_3), 26.4 (3CH_3), 33.1 (CH_3), 55.6 (CH_3), 94.1 (CH), 108.5 (C_q), 110.3 (C_q), 122.9 (CH), 131.6 (C_q), 158.2 (C_q), 163.2 (C_q), 162.9 (C_q), 203.6 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.2143, found 365.2148.

IR (cm^{-1}): 2932, 2857, 1614, 1592, 1447, 1418, 1408, 1287, 1256, 1218, 1153, 1101, 877, 835, 787.

1-(6-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-4-methoxy-2,3,3-trimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)ethanone (63)



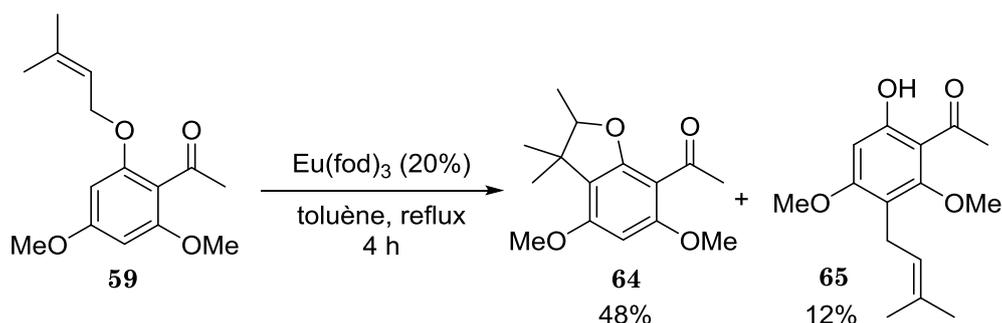
364.5512 g/mol

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.19$ (s, 6H, **2**), 0.96 (s, 9H, **3**), 1.09 (s, 3H, **7**), 1.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, **6**), 1.33 (s, 3H, **7**), 2.48 (s, 3H, **4**), 3.75 (s, 3H, **8**), 4.36 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, **5**), 5.86 (s, 1H, **1**).

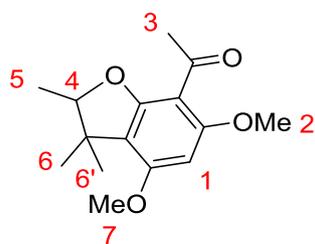
NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.0$ (2CH_3), 14.4 (CH_3), 18.5 (C_q), 21.0 (CH_3), 25.7 (CH_3), 26.0 (3CH_3), 32.5 (CH_3), 43.7 (C_q), 55.4 (CH_3), 90.2 (CH), 96.5 (CH), 111.3 (C_q), 116.8 (C_q), 155.6 (C_q), 159.2 (C_q), 158.5 (C_q), 198.8 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS: m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{Si}^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.2143, found 365.2140.

IR (cm^{-1}): 2957, 2897, 1592, 1399, 1380, 1287, 1267, 1246, 1206, 1121, 1057, 1033, 849, 810, 786.

Catalytic rearrangement of **59**

To a solution of **59** (100 mg, 0.38 mmol, 1.0 equiv.) in toluene (2 ml) $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (79 mg, 0.076 mmol, 0.2 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred under reflux for 4 h. The solvent was evaporated. The crude residue was purified by chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 \rightarrow 90/10) to afford **64** (48 mg, 48%), **65** (12 mg, 12%) and unreacted **59** (6 mg, 6%) as white powders.

1-(4,6-dimethoxy-2,3,3-trimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)ethan-1-one (64)

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$, 264.3210 g/mol

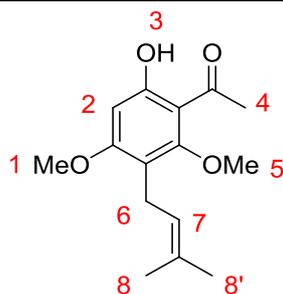
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.10 (s, 3H, Me), 1.33 (s, 3H, Me), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H, **5**), 2.49 (s, 3H, **3**), 4.37 (q, J = 6.6 Hz, 1H, **4**), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 5.95 (s, 1H, **1**).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.4 (CH_3), 21.0 (CH_3), 25.7 (CH_3), 32.8 (CH_3), 43.5 (C_q), 56.3 (CH_3), 55.5 (CH_3), 88.3 (CH), 90.3 (CH), 108.4 (C_q), 116.4 (C_q), 159.1 (C_q), 160.3 (C_q), 159.9 (C_q), 198.5 (C=O).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265.1435, found 265.1444.

IR (cm^{-1}): 2968, 2935, 1675, 1594, 1462, 1361, 1349, 1239, 1224, 1205, 1116, 1110, 1065, 1034, 868, 788.

1-(6-hydroxy-2,4-dimethoxy-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)ethan-1-one (65)

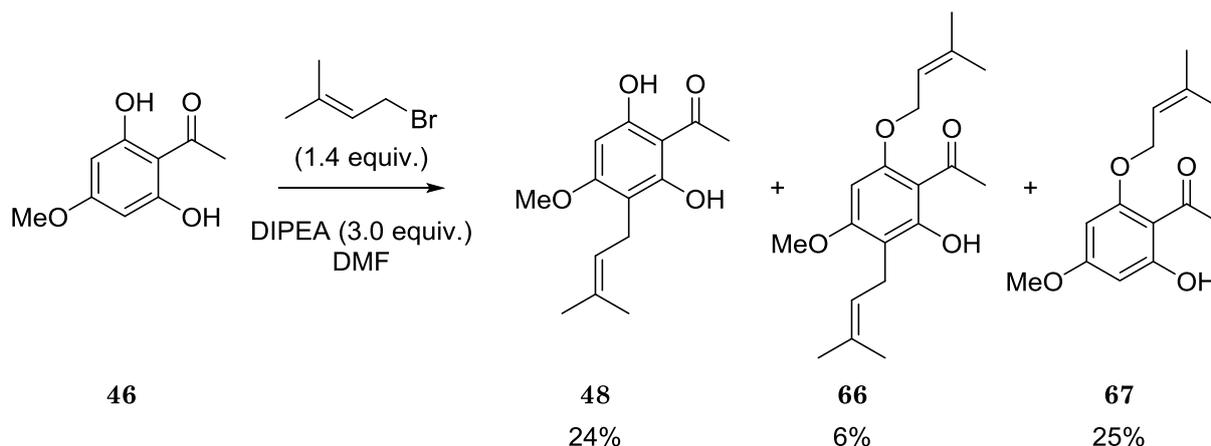


$C_{15}H_{20}O_4$, 264.3210 g/mol

The structure of **58** was attributed by analogy with **48**.

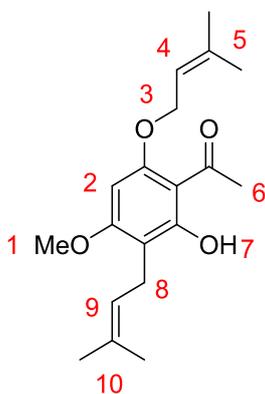
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.66 (s, 3H, Me), 1.76 (s, 3H, Me), 2.61 (s, 3H, **4**), 3.26 (d, J = 7.1 Hz, 2H, **6**), 3.89 (s, 6H, **1** and **5**), 5.17 (ts, J = 7.1, 1.4 Hz, 1H, **7**), 5.95 (s, 1H, **2**), 13.94 (s, 1H, **3**).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{15}H_{21}O_4$, $[M+H]^+$ 265.1435, found 265.1439.

Non-selective prenylation of **46** : I

To a solution of **46** (40 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (1 ml) DIPEA (115 μ l, 0.66 mmol, 3.0 equiv.) and prenyl bromide (36 μ l, 0.31 mmol, 1.4 equiv.) were added. The reaction mixture was stirred at RT for 24 h then diluted with EtOAc and washed with 1N aqueous HCl and brine. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to afford **66** (4 mg, 6%), **67** (14 mg, 25%), **48** (13 mg, 24%), unreacted **46** (9 mg, 23%) and various polyprenylated products.

1-(2-hydroxy-4-methoxy-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)-6-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)phenyl)ethan-1-one (66)



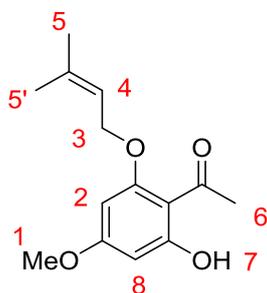
$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$, 318.4130 g/mol

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.66 (s, 3H, Me), 1.76 (s, 6H, 2Me), 1.81 (s, 3H, Me), 2.61 (s, 3H, **6**), 3.26 (d, J = 7.0 Hz, 2H, **8**), 3.87 (s, 3H, **1**), 4.58 (d, J = 6.8 Hz, 2H, **3**), 5.18 (ts, J = 7.0, 1.4 Hz, 1H, **9**), 5.49 (ts, J = 6.8, 1.4 Hz, 1H, **4**), 5.95 (s, 1H, **2**), 13.94 (s, 1H, **7**).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 18.0 (CH_3), 18.5 (CH_3), 21.5 (CH_2), 26.0 (2 CH_3), 33.6 (CH_3), 55.7 (CH_3), 65.6 (CH_2), 87.1 (CH_{Ar}), 106.4 (C_q), 109.7 (C_q), 119.1 (CH), 122.9 (CH), 131.6 (C_q), 138.7 (C_q), 161.3 (C_q), 163.4 (C_q), 163.7 (C_q), 203.7 (C=O).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{19}H_{27}O_4$, $[M+H]^+$ 319.1904, found 319.1932.

1-(2-hydroxy-4-methoxy-6-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)phenyl)ethan-1-one (67)



$C_{14}H_{18}O_4$, 250.2940 g/mol

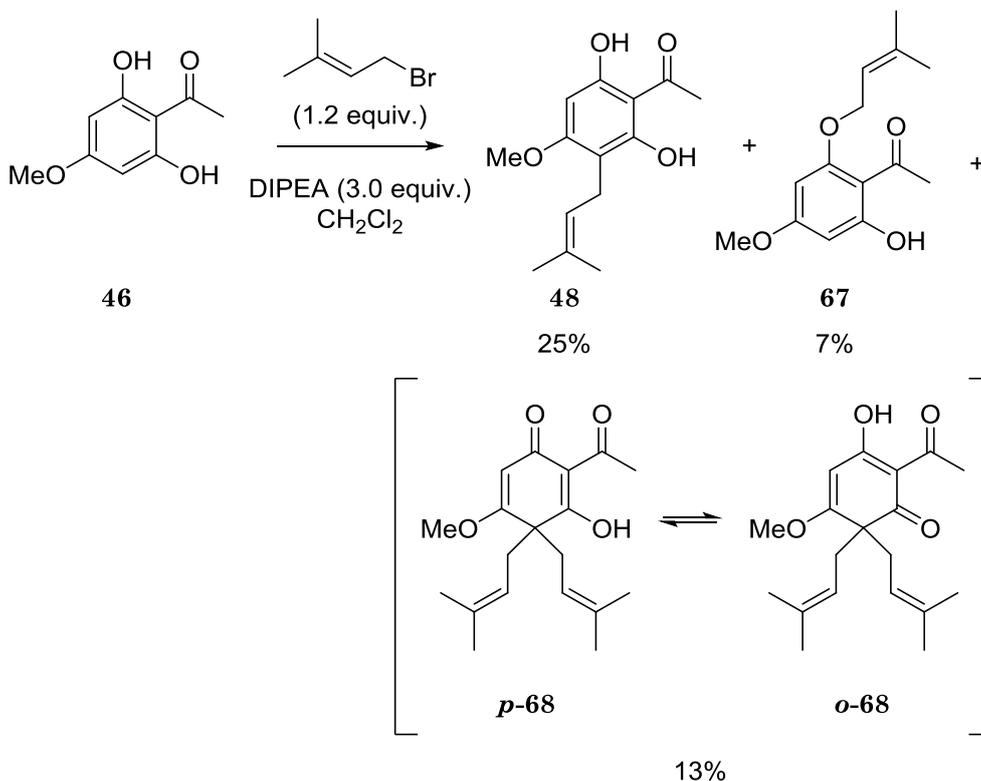
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.72 (s, 3H, **5'**), 1.78 (s, 3H, **5**), 2.59 (s, 3H, **6**), 3.79 (s, 3H, **1**), 4.51 (d, J = 6.6 Hz, 2H, **3**), 5.47 (ts, J = 6.6, 1.3 Hz, 1H, **4**), 5.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H, **2**), 6.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H, **8**), 14.02 (s, 1H, **7**).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.5 (CH_3), 26.0 (CH_3), 33.3 (CH_3), 55.7 (CH_3), 65.8 (CH_2), 93.5 (CH), 91.7 (CH), 106.4 (C_q), 118.9 (CH), 138.8 (C_q), 162.4 (C_q), 166.2 (C_q), 167.8 (C_q), 203.5 ($C=O$).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{14}H_{19}O_4^+$, $[M+H]^+$ 251.1278, found 251.1273

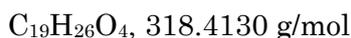
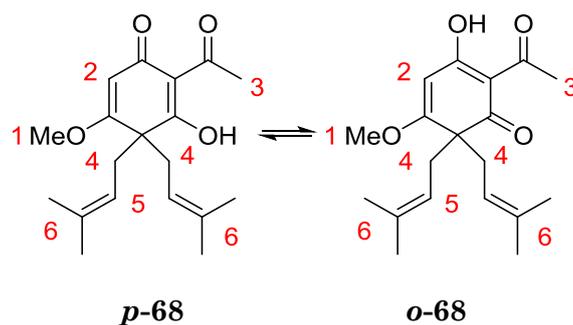
IR (cm^{-1}): 3450, 2917, 1616, 1588, 1423, 1364, 1268, 1205, 1160, 1100, 819.

Non-selective prenylation of 46 : II



To a solution of **46** (70 mg, 0.38 mmol, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (3 ml) DIPEA (0.20 ml, 1.15 mmol, 3.0 equiv.) and prenyl bromide (53 μl, 0.46 mmol, 1.2 equiv.) were added. The reaction mixture was stirred at RT for 2 h then diluted with EtOAc and washed with 1N aqueous HCl and brine. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) to afford **67** (7 mg, 7%), **68** (16, 13%), **48** (24 mg, 25%), unreacted **46** (11 mg, 16%) and various polyprenylated products.

2-acetyl-3-hydroxy-5-methoxy-4,4-bis(3-methylbut-2-en-1-yl)cyclohexa-2,5-dien-1-one (p-68) & 2-acetyl-3-hydroxy-5-methoxy-6,6-bis(3-methylbut-2-en-1-yl)cyclohexa-2,4-dien-1-one (o-68)



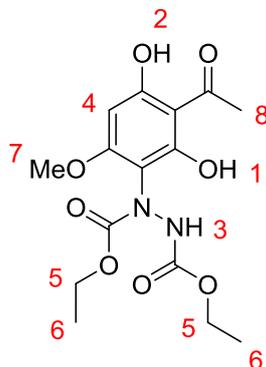
Compound **68** in solution exists in tautomeric equilibrium in a 3.5 : 1 ratio. The structure of **68** was attributed by analogy with known polyprenylated products,²²⁴ and precise attribution was only done when possible.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.53 (s, 6H, 2Me), 1.56 (s, 6H, 2Me), 2.43–2.51 (m, 2H, **4**), 2.58 (s, 3H, **3** (major)), 2.59–2.68 (m, 2H, **4**), 2.68 (s, 3H, **3** (minor)), 3.68 (s, 3H, **1** (minor)), 3.77 (s, 3H, **1** (major)), 4.71–4.77 (m, 2H, **5**), 5.51 (s, 1H, **2**).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 17.9 (2CH₃), 26.0 (2CH₃), 28.6 (CH₃ major), 29.9 (CH₃ minor), 36.8 (2CH₂ minor), 38.1 (2CH₂ major), 53.9 (C_q minor), 55.8 (CH₃ minor), 56.4 (CH₃ major), 58.4 (C_q major), 97.6 (CH major), 104.2 (CH minor), 117.6 (CH minor), 118.2 (CH major), 135.0 (C_q major), 135.6 (C_q major), 171.1 (C_q minor), 178.5 (C_q major), 185.5 (C_q minor), 189.5 (C_q major), 196.4 (C_q major), 197.4 (C_q minor), 201.1 (C_q major), 202.4 (C_q minor).

²²⁴ de Oliveira, C. M. A.; Porto, A.; Bittrich, V.; Vencato, I.; Marsaioli, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6427.

Diethyl 1-(3-acetyl-2,4-dihydroxy-6-methoxyphenyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (70)



$C_{15}H_{20}N_2O_8$, 356.3310 g/mol

To a solution of **46** (100 mg, 0.55 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (2 ml) cooled to $-7^{\circ}C$ DEAD (0.17ml, 1.08 mmol, 2.0 equiv.), polymer-bound PPh_3 (1.5-2 mmol/g, 367 mg, 0.55-0.75 mmol, 1.0-1.25 equiv.) and prenyl alcohol (0.105 ml, 0.60 mmol, 1.1 equiv.) were added under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at $-7^{\circ}C$ for 30 minutes, then warmed up to room temperature and stirred for another 3 h. The PPh_3 was filtered off and the filtrate was evaporated. The crude residue was purified by chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 \rightarrow 90/10) to afford **70** (93 mg, 47%, a light yellow solid) and **67** (10 mg, 7%).

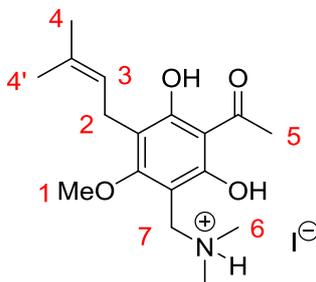
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.29 (m, 6H, **6**), 2.69 (s, 3H, **8**), 3.79 (s, 3H, **7**), 4.04–4.32 (m, 4H, **5**), 5.98 (s, 1H, **4**), 7.19 (s, 1H, **3**), 9.84 (s, 1H, **2**), 14.08 (s, 1H, **1**).

NMR ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.5 (CH_3), 14.6 (CH_3), 32.9 (CH_3), 56.2 (CH_3), 63.6 ($2CH_2$), 92.0 (CH), 105.4 (C_q), 109.9 (C_q), 156.7 (C_q), 158.5 (C_q), 160.1 (C_q), 161.7 (C_q), 167.4 (C_q), 204.2 (C_q).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{15}H_{21}N_2O_8^+$, $[M+H]^+$ 356.1220, found 356.1203.

IR (cm^{-1}): 3239, 2991, 2920, 1713, 1691, 1622, 1582, 1520, 1443, 1363, 1310, 1242, 1265, 1205, 1167, 1123, 1069, 1040, 961, 824, 792.

1-(3-acetyl-2,4-dihydroxy-6-methoxy-5-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)-N,N-dimethylmethanaminium iodide (71)



$C_{17}H_{26}INO_4$, 435.3025 g/mol

1. To a solution of **48** (20 mg, 0.080 mmol, 1.0 equiv.) in chloroform (0.7 ml) a suspension of Eschenmoser's salt (44 mg, 0.24 mmol, 3.0 equiv.) in chloroform (0.8 ml) was added under an argon atmosphere. After stirring for 3 h at RT, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and washed with 1N aqueous HCl. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 3 times. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford **71** (33 mg, 95%) as a viscous yellow oil. The product was used without further purification.

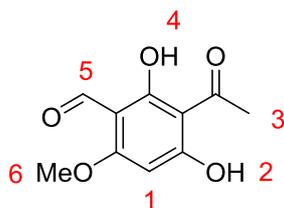
2. (Scale-up x7.5) To a solution of **48** (150 mg, 0.60 mmol, 1.0 equiv.) in chloroform (7 ml) a suspension of Eschenmoser's salt (333 mg, 1.80 mmol, 3.0 equiv.) in chloroform (5 ml) was added under an argon atmosphere. After stirring for 4 h at RT, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and washed with 1N aqueous HCl. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 2 times. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford **71** (228 mg, 87%).

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.73 (s, 3H, **4'**), 1.79 (s, 3H, **4**), 2.76 (s, 3H, **5**), 2.77 (d, J = 4.4 Hz, 6H, **6**), 3.32 (d, J = 6.6 Hz, 2H, **2**), 3.77 (s, 3H, **1**), 4.16 (d, J = 4.4 Hz, **7**), 5.18 (t, J = 6.6 Hz, 1H, **3**), 10.88 (1H, OH or NH), 11.07 (1H, OH or NH), 11.38 (1H, OH or NH).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.0 (CH_3), 23.1 (CH_2), 25.8 (CH_3), 33.6 (CH_3), 42.5 ($2CH_3$), 50.9 (CH_2), 62.5 (CH_3), 103.8 (C_q), 110.4 (C_q), 114.6 (C_q), 121.4 (CH), 134.9 (C_q), 160.4 (C_q), 164.2 (C_q), 163.4 (C_q), 205.3 (C=O).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{17}H_{26}NO_4^+$ [M-I] $^+$ 308.1856; found 308.1860.

IR (cm^{-1}): 3400, 2965, 2699, 1615, 1587, 1422, 1363, 1277, 1161, 1142, 1123, 1083, 961, 849.

3-acetyl-2,4-dihydroxy-6-methoxybenzaldehyde (78)

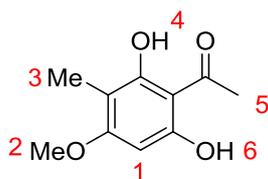
$C_{10}H_{10}O_5$, 210.1850 g/mol

A suspension of **46** (100 mg, 0.55 mmol, 1.0 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (10 ml) was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under an argon atmosphere then $TiCl_4$ (0.32 ml, 2.9 mmol, 5.3 equiv.) was added. After stirring for 10 min the resulting dark red solution was treated with Cl_2CHOMe (0.44 ml, 5.8 mmol, 11 equiv.) and stirred for 15 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ then 3 h at RT. The reaction mixture was cooled to $-50\text{ }^\circ\text{C}$, quenched with water and stirred for another 30 min at RT. Then it was diluted with CH_2Cl_2 and washed with brine. The aqueous layer was extracted four times with CH_2Cl_2 , the combined organic layers were washed with brine and water, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel ($CH_2Cl_2/EtOAc$ 99/1) to afford **78** as a white powder (84 mg, 73%).

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²²⁵

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.70 (s, 3H, **3**), 3.90 (s, 3H, **6**), 5.91 (s, 1H, **1**), 10.01 (s, 1H, **5**), 14.52 (s, 1H, OH), 14.90 (s, 1H, OH).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{10}H_{11}O_5^+$ $[M+H]^+$ 211.0601; found 211.0603.

1-(2,6-dihydroxy-4-methoxy-3-methylphenyl)ethan-1-one (76)

$C_{10}H_{12}O_4$, 196.2020 g/mol

To a solution of **78** (84 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.) in THF (30 ml) $NaBH_3CN$ (75 mg, 1.2 mmol, 3.0 equiv.) and methyl orange (~ 0.1 mg) were added. Hydrochloric acid (1 M) was regularly added to the reaction mixture in order to maintain the pH value of the solution below 4 (monitored by maintaining the red color of the solution). After stirring for 4 h, more $NaBH_3CN$ (28 mg, 0.45 mmol, 1.1 equiv.) were added and the reaction mixture was stirred for an additional 15 h. Another 23 mg (0.37 mmol, 0.9 equiv.) of $NaBH_3CN$ were then added and the resulting solution was stirred for 2 more hours. The mixture was diluted with EtOAc, washed with brine and the layers were separated. The aqueous

²²⁵ Schulte, K. E.; Rücker, G.; Klewe, U. *Arch. Pharm.* **1973**, *306*, 857.

layer was extracted with EtOAc 4 times; the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 90/10 → 80/20) to afford **76** (48 mg, 61%) as a pale beige solid and unreacted **78** (6 mg, 7%).

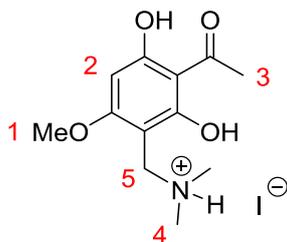
NMR ¹H (300 MHz, DMSO): δ = 1.86 (s, 3H, **3**), 2.59 (s, 3H, **5**), 3.78 (s, 3H, **2**), 6.10 (s, 1H, **1**), 10.91 (s, 1H, **6**), 13.67 (s, 1H, **4**).

NMR ¹³C (75 MHz, DMSO): δ = 7.2 (CH₃), 32.7 (CH₃), 55.4 (CH₃), 90.2 (CH), 102.2 (C_q), 104.5 (C_q), 160.8 (C_q), 161.9 (C_q), 163.3 (C_q), 203.2 (C=O).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₀H₁₃O₄⁺ [M+H]⁺ 197.0809; found 197.0811.

IR (cm⁻¹): 3301, 2924, 1638, 1592, 1516, 1432, 1361, 1270, 1215, 1118, 1076, 1002, 892, 788, 674.

1-(3-acetyl-2,4-dihydroxy-6-methoxyphenyl)-N,N-dimethylmethanaminium iodide (79)



C₁₂H₁₈INO₄, 367.1835 g/mol

To suspension of **46** (75 mg, 0.41 mmol, 1.0 equiv.) in chloroform (2 ml) a suspension of the Eschenmoser's salt (78 mg, 0.42 mmol, 1.0 equiv.) in chloroform (2 ml) was added under an argon atmosphere. After stirring during 40 min at RT the reaction mixture was quenched with 1N aqueous HCl and the solvents were removed to afford **79** (150 mg, 97%) as a pale yellow powder.

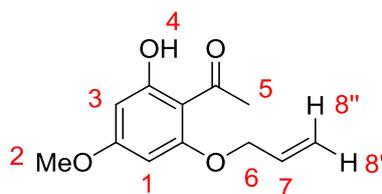
NMR ¹H (300 MHz, MeOD): δ = 2.66 (s, 3H, **3**), 2.85 (s, 6H, **4**), 3.94 (s, 3H, **1**), 4.24 (s, 2H, **5**), 6.15 (s, 1H, **2**).

NMR ¹³C (75 MHz, MeOD): δ = 33.2 (CH₃), 43.5 (2CH₃), 51.5 (CH₂), 57.0 (CH₃), 91.7 (CH), 97.8 (C_q), 106.0 (C_q), 165.9 (C_q), 166.2 (C_q), 166.3 (C_q), 205.6 (C=O).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₂H₁₈NO₄⁺ [M-I]⁺ 240.1230; found 240.1242.

IR (cm⁻¹): 3149, 2997, 2539, 1628, 1596, 1434, 1362, 1241, 1150, 1101, 929, 811.

1-(2-(allyloxy)-6-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethan-1-one (80)



$C_{12}H_{14}O_4$, 222.2400 g/mol

To a solution of **46** (127 mg, 0.70 mmol, 1.0 equiv.) in acetone (14 ml) was added potassium carbonate (145 mg, 1.05 mmol, 1.5 equiv.). Allyl bromide (63 μ l, 0.73 mmol, 1.0 equiv.) was then added dropwise. The reaction mixture was stirred for 6 h at RT then 19 h at 60 °C. After cooling, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 , washed with water, the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 twice then the combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel ($CH_2Cl_2/EtOAc$ 100/0 \rightarrow 95/5) to afford **80** as a pale yellow oil (110 mg, 71%).

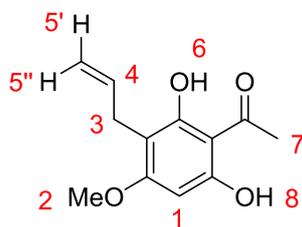
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.62 (s, 3H, **5**), 3.79 (s, 3H, **2**), 4.55 (dt, J = 5.7, 1.3 Hz, 2H, **6**), 5.32 (dq, J = 10.5, 1.3 Hz, 1H, **8'**), 5.40 (dq, J = 17.1, 1.3 Hz, 1H, **8''**), 5.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H, **3** or **1**), 6.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H, **3** or **1**), 6.06 (ddt, J = 17.1, 10.5, 5.7 Hz, 1H, **7**), 14.01 (s, 1H, **4**).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 33.4 (CH_3), 55.8 (CH_3), 70.0 (CH_2), 92.0 (CH), 93.9 (CH), 106.4 (C_q), 119.0 (CH_2), 132.5 (CH), 162.0 (C_q), 166.2 (C_q), 167.8 (C_q), 203.4 (C=O).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{12}H_{15}O_4^+$ [M+H] $^+$ 223.0965; found 223.0964.

IR (cm^{-1}): 3075, 2938, 2700, 1611, 1590, 1420, 1363, 1263, 1205, 1159, 1104, 1082, 1005, 960, 930, 886, 829, 808.

1-(3-allyl-2,6-dihydroxy-4-methoxyphenyl)ethan-1-one (81)



$C_{12}H_{14}O_4$, 222.2400 g/mol

A solution of **80** (106 mg, 0.48 mmol) in chlorobenzene (2.5 ml) was heated in a sealed tube for 2 h at 160°C then 3 h at 170°C. The solvent was removed *in vacuo* to afford **81** (105 mg, 99%) as a pale yellow powder.

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.65 (s, 3H, **7**), 3.65 (ddd, J = 6.0, 1.7, 1.5 Hz, 2H, **3**), 3.80 (s, 3H, **2**), 5.08 (dq, J = 10.0, 1.5 Hz, 1H, **5'**), 5.11 (dq, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H, **5''**), 5.91

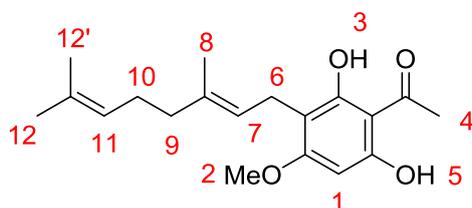
(ddt, $J = 17.1, 10.0, 6.0$ Hz, 1H, **4**), 6.00 (s, 1H, **1**), 8.16–8.94 (bs, 1H, OH), 10.78–11.61 (bs, 1H, OH).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.8$ (CH_2), 33.1 (CH_3), 56.0 (CH_3), 91.9 (CH), 105.1 (C_q), 105.5 (C_q), 115.9 (CH_2), 136.3 (CH), 160.3 (C_q), 163.1 (C_q), 163.5 (C_q), 204.0 (C=O).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 223.0965; found 223.0961.

IR (cm^{-1}): 3219, 2982, 1624, 1586, 1514, 1430, 1413, 1356, 1267, 1208, 1125, 1065, 994, 968, 923, 812, 682.

(*E*)-1-(3-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-2,6-dihydroxy-4-methoxyphenyl)ethan-1-one (82**)**



$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$, 318.4130 g/mol

To a solution of **46** (100 mg, 0.55 mmol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (50 ml) DIPEA (0.29 ml, 1.65 mmol, 3.0 equiv.) and geranyl bromide (109 μl , 0.55 mmol, 1.0 equiv.) were added. The reaction mixture was stirred at RT for 24 h then diluted with CH_2Cl_2 and washed with 1N aqueous HCl and brine. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 100/0 \rightarrow 95/5) to afford **82** (52 mg, 30%) and unreacted **46** (41 mg, 41%).

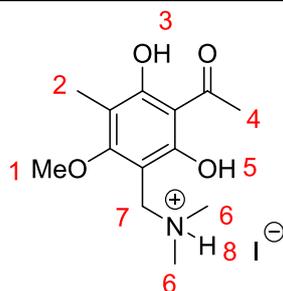
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.58$ (s, 3H, **12'**), 1.65 (s, 3H, **12**), 1.79 (s, 3H, **8**), 2.00–2.15 (m, 4H, **9** and **10**), 2.64 (s, 3H, **4**), 3.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, **6**), 3.80 (s, 3H, **2**), 5.03 (m, 1H, **11**), 5.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, **7**), 6.01 (s, 1H, **1**), 7.41–8.21 (bs, 1H, OH), 11.85–12.60 (bs, 1H, OH).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.4$ (CH_3), 17.9 (CH_3), 21.6 (CH_2), 25.9 (CH_3), 26.5 (CH_2), 33.1 (CH_3), 39.9 (CH_2), 55.9 (CH_3), 92.0 (CH), 105.6 (C_q), 106.4 (C_q), 121.9 (CH), 124.0 (CH), 132.1 (C_q), 139.2 (C_q), 159.9 (C_q), 163.4 (C_q), 163.5 (C_q), 203.9 (C=O).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319.1904; found 319.1909.

IR (cm^{-1}): 3126, 2918, 1645, 1589, 1520, 1431, 1367, 1288, 1254, 1214, 1176, 1095, 1083, 796, 775.

1-(3-acetyl-2,4-dihydroxy-6-methoxy-5-methylphenyl)-N,N-dimethylmethanaminium iodide (87)



$C_{13}H_{20}INO_4$, 381.2105 g/mol

To a suspension of **76** (10 mg, 0.051 mmol, 1.0 equiv.) in chloroform (0.5 ml) Eschenmoser's salt (9.4 mg, 0.51 mmol, 1.0 equiv.) was added under an argon atmosphere. After stirring for 30 min at RT, another 2 mg (0.01 mmol, 0.2 equiv.) of Eschenmoser's salt were added and stirring was continued for 1 min. 5 drops of water were then added to the reaction mixture and it was evaporated. The crude product was triturated in MTBE containing ca. 10% of CH_2Cl_2 , the precipitate was recovered in methanol and the resulting solution was evaporated and dried *in vacuo* to afford **87** (19 mg, 98%) as a pale yellow powder.

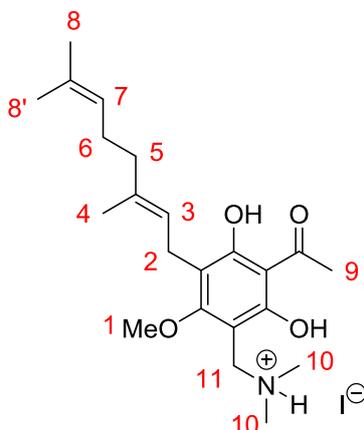
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.10 (s, 3H, **2**), 2.77 (s, 3H, **4**), 2.80 (s, 6H, **6**) 3.76 (s, 3H, **1**), 4.16 (s, 2H, **7**), 9.19–9.52 (bs, 1H, OH or NH), 9.19–10.09 (bs, 1H, OH or NH), 12.81–13.69 (bs, 1H, OH or NH).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.5 (CH_3), 34.0 (CH_3), 42.5 ($2CH_3$), 52.0 (CH_2), 61.5 (CH_3), 104.5 (C_q), 111.3 (C_q), 112.2 (C_q), 159.0 (C_q), 163.5 (C_q), 165.6 (C_q), 205.9 (C_q).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{13}H_{20}NO_4^+$ $[M-I]^+$ 254.1387; found 254.1389.

IR (cm^{-1}): 3297, 2959, 1594, 1472, 1458, 1429, 1369, 1308, 1274, 1211, 1161, 1144, 1101, 1011, 969, 949, 938, 903, 841, 826.

(E)-1-(3-acetyl-5-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-2,4-dihydroxy-6-methoxyphenyl)-N,N-dimethylmethanaminium iodide (88)



$C_{22}H_{34}INO_4$, 503.4215 g/mol

To a solution of **82** (20 mg, 0.063 mmol, 1.0 equiv.) in chloroform (0.5 ml) a suspension of Eschenmoser's salt (35 mg, 0.19 mmol, 3.0 equiv.) in chloroform (0.5 ml) was added under an argon atmosphere. After stirring for 1 h 15 at RT, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and washed with 1N aqueous HCl. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 3 times. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford **88** (26 mg, 82%) as a viscous yellow oil. The product was used without further purification.

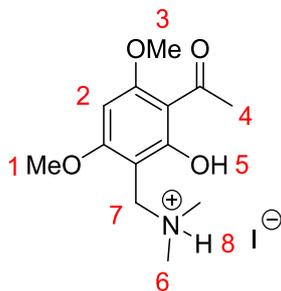
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.56 (s, 3H, **8'**), 1.62 (s, 3H, **8**), 1.76 (s, 3H, **4**), 1.97–2.10 (m, 4H, **5** and **6**), 2.76 (s, 3H, **9**), 2.77 (s, 6H, **10**), 3.31 (d, J = 6.4 Hz, 2H, **2**), 3.75 (s, 3H, **1**), 4.16 (s, 2H, **11**), 5.01 (t, J = 6.2 Hz, 1H, **7**), 5.17 (t, J = 6.4 Hz, 1H, **3**), 10.71 (1H, OH or NH), 11.25 (1H, OH or NH), 11.7 (1H, OH or NH).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.5 (CH_3), 17.9 (CH_3), 23.2 (CH_2), 25.9 (CH_3), 26.6 (CH_2), 33.8 (CH_3), 39.8 (CH_2), 42.4 (2 CH_3), 51.2 (CH_2), 62.4 (CH_3), 104.1 (C_q), 110.8 (C_q), 115.1 (C_q), 121.7 (CH), 124.0 (CH), 131.9 (C_q), 138.2 (C_q), 160.3 (C_q), 163.6 (C_q), 164.8 (C_q), 205.6 (C=O).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{22}H_{34}NO_4^+$ [M-I]⁺ 376.2482; found 376.2470.

IR (cm^{-1}): 3243, 2919, 1616, 1592, 1420, 1364, 1275, 1165, 1128, 1079, 994, 961, 835.

1-(3-acetyl-2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)-N,N-dimethylmethanaminium iodide (89)



$C_{13}H_{20}INO_4$, 381.2105 g/mol

To suspension of **49** (40 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) in chloroform (3 ml) a suspension of the Eschenmoser's salt (37 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) in chloroform (3 ml) was added under an argon atmosphere. After stirring during 17 h under reflux the reaction mixture was cooled down to RT, diluted with CH_2Cl_2 and washed with 1N aqueous HCl. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 three times. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford **89** as a white powder (72 mg, 94%).

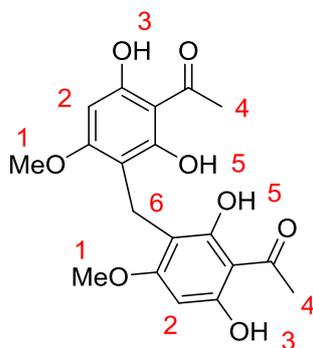
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.61 (s, 3H, **4**), 2.75 (s, 6H, **6**), 3.95 (s, 3H, OMe), 4.03 (s, 3H, OMe), 4.19 (s, 2H, **7**), 6.01 (s, 1H, **2**), 9.7–10.1 (bs, 1H, **8**), 14.59 (s, 1H, **5**).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 33.3 (CH_3), 43.2 ($2CH_3$), 49.7 (CH_2), 56.2 (CH_3), 56.9 (CH_3), 86.5 (CH), 97.2 (C_q), 105.7 (C_q), 165.2 (C_q), 165.6 (C_q), 165.6 (C_q), 203.9 (C=O).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{13}H_{20}INO_4^+$ $[M-I]^+$ 254.1387; found 254.1384.

IR (cm^{-1}): 3404, 2938, 2702, 1616, 1581, 1473, 1456, 1422, 1372, 1355, 1288, 1258, 1215, 1159, 1145, 1111, 1003, 982, 907, 808, 698.

4.3.2.2. Phloroacetophenone dimeric derivatives

1,1'-(Methylenebis(2,6-dihydroxy-4-methoxy-3,1-phenylene))bis(ethan-1-one) (47)

C₁₉H₂₀O₈, 376.3610 g/mol

General procedure A was applied to **46** (500 mg, 2.74 mmol) during 1 h to afford **47** (466 mg, 90%) as a pale yellow powder.

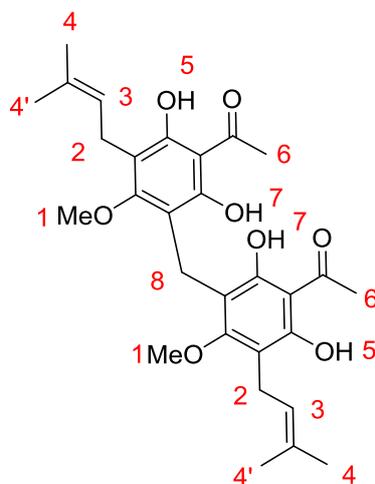
NMR ¹H (300 MHz, DMSO): δ = 2.56 (s, 6H, **4**), 3.60 (s, 2H, **6**), 3.68 (s, 6H, **1**), 6.00 (s, 2H, **2**), 10.85 (s, 2H, **3**), 13.49 (s, 2H, **5**).

NMR ¹³C (75 MHz, DMSO): δ = 15.2 (CH₂), 32.7 (2CH₃), 55.4 (2CH₃), 90.2 (2CH), 104.3 (2C_q), 106.4 (2C_q), 160.8 (2C_q), 162.2 (2C_q), 163.9 (2C_q), 203.1 (2C=O).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₉H₂₁O₈⁺ [M+H]⁺ 377.1231; found 377.1232.

IR (cm⁻¹): 3137, 2998, 2941, 1629, 1588, 1558, 1429, 1303, 1288, 1244, 1216, 1148, 1130, 1069, 967, 800, 781.

1,1'-(methylenebis(2,6-dihydroxy-4-methoxy-5-(3-methylbut-2-en-1-yl)-3,1-phenylene))bis(ethan-1-one) (23, mallotojaponin C)



$C_{29}H_{36}O_8$, 512.5990 g/mol

1. To a solution of **47** (25 mg, 0.066 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (0.7 ml) DIPEA (70 μ l, 0.40 mmol, 6.0 equiv.) and prenyl bromide (15 μ l, 0.13 mmol, 2.0 equiv.) were added. After stirring for 24 h under an argon atmosphere the reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with 1N aqueous HCl and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2 /EtOAc 100/0 \rightarrow 95/5) to afford **23** (5 mg, 15%), **52** (3 mg, 10%) and **48** (4 mg, 13%).

2. General procedure C was applied to **48** (20 mg, 0.080 mmol) during 25 h at 40°C. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to afford **23** (5 mg, 22%) and the unreacted starting material **48** containing several impurities (7 mg, 33%).

3. General procedure B was applied to **48** (12 mg, 0.050 mmol) during 17 h under reflux. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to afford **23** (4.5 mg, 35%) and the unreacted starting material (2 mg, 17%).

4. General procedure D was applied to **48** (15 mg, 0.06 mmol) and **71** (26 mg, 0.06 mmol) during 1h15. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to afford **23** (30 mg, >99%) as a white powder.

5. (Scale-up x8) General procedure D was applied to **48** (122 mg, 0.49 mmol) and **71** (213 mg, 0.49 mmol) during 1h30. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to afford **23** (224 mg, 89%) as well as 27 mg of a mixture of **48** and some degradation products of **71**.

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.66 (s, 6H, **4'**), 1.75 (s, 6H, **4**), 2.68 (s, 6H, **6**), 3.29 (d, J = 6.6 Hz, 4H, **2**), 3.66 (s, 2H, **8**), 3.96 (s, 6H, **1**), 5.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H, **3**), 9.04 (s, 2H, **7**), 13.49 (s, 2H, **5**).

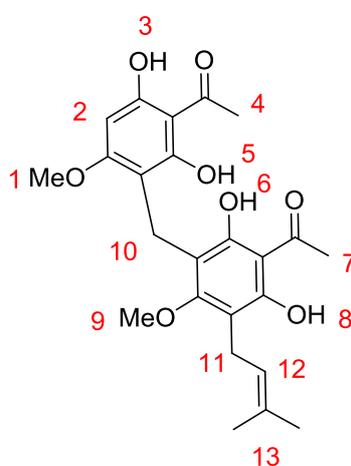
NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 18.0 (CH_2), 18.1 (2CH_3), 23.0 (2CH_2), 25.9 (2CH_3), 33.9 (2CH_3), 63.1 (2CH_3), 109.3 (2C_q), 108.6 (2C_q), 114.3 (2C_q), 122.8 (2CH), 132.3 (2C_q), 157.6 (2C_q), 159.7 (2C_q), 162.9 (2C_q), 205.5 ($2\text{C}=\text{O}$).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 513.2483; found 513.2476.

IR (cm^{-1}): 3245, 2962, 2915, 2852, 1621, 1585, 1420, 1365, 1279, 1218, 1172, 1131, 1081, 1064, 961, 889, 849, 805.

The data are identical to that reported for mallotojaponin C isolated from *Mallotus oppositifolius*.⁶⁰

1-(3-(3-acetyl-2,4-dihydroxy-6-methoxy-5-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzyl)-2,6-dihydroxy-4-methoxyphenyl)ethan-1-one (52)



$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_8$, 444.4800 g/mol

Procedure D was applied to **48** (7.3 mg, 0.02 mmol) and **79** (5 mg, 0.02 mmol) during 2 h. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to afford a mixture of **52** and **48** in a 2 : 1 ratio (7 mg, 60% and 30%, respectively).

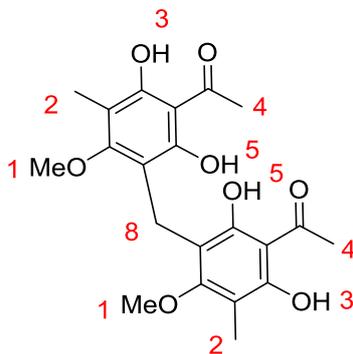
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.62 (s, 3H, **13**), 1.71 (s, 3H, **13**), 2.62 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{Me}$), 2.63 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{Me}$), 3.25 (d, J = 6.6 Hz, 2H, **11**), 3.64 (s, 2H, **10**), 3.90 (s, 3H, OMe), 3.97 (s, 3H, OMe), 5.15 (ts, J = 6.6, 1.3 Hz, 1H, **12**), 6.05 (s, 1H, **2**), 8.60 (s, 1H, OH), 9.13 (s, 1H, OH), 13.23 (s, 1H, OH), 13.64 (s, 1H, OH).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 16.7 (CH_2), 18.2 (CH_3), 23.1 (CH_2), 25.9 (CH_3), 33.6 (CH_3), 33.9 (CH_3), 56.6 (CH_3), 63.1 (CH_3), 92.4 (CH_{Ar}), 104.2 (C_q), 107.0 (C_q), 108.9 (C_q), 109.0 (C_q), 114.4 (C_q), 122.7 (CH), 132 (C_q), 157.3 (C_q), 159.4 (C_q), 160.1 (C_q), 161.0 (C_q), 162.7 (C_q), 165.5 (C_q), 204.7 ($\text{C}=\text{O}$), 205.3 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445.1857; found 445.1867.

IR (cm^{-1}): 3289, 2958, 2922, 2851, 1723, 1616, 1587, 1421, 1362, 1286, 1270, 1207, 1151, 1104, 1071, 1026, 960, 849, 811.

1,1'-(methylenebis(2,6-dihydroxy-4-methoxy-5-methyl-3,1-phenylene))bis(ethan-1-one) (26, mallotophenone)



$C_{21}H_{24}O_8$, 404.4150 g/mol

1. Procedure C was applied to **76** (17 mg, 0.087 mmol) during 3 h at 60°C. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to afford two fractions: a pure **26**, 5 mg (28%) as well as its mixture with the starting material, 5 mg (28%).

2. Procedure D was applied to **76** (4.1 mg, 0.021 mmol) and **87** (8.0 mg, 0.021 mmol) during 50 min. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to afford **26** (8.0 mg, 94%) as a pale yellow powder.

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.12 (s, 6H, **2**), 2.70 (s, 6H, **4**), 3.67 (s, 2H, **8**), 3.98 (s, 6H, **1**), 8.97 (s, 2H, OH), 13.65 (s, 2H, OH).

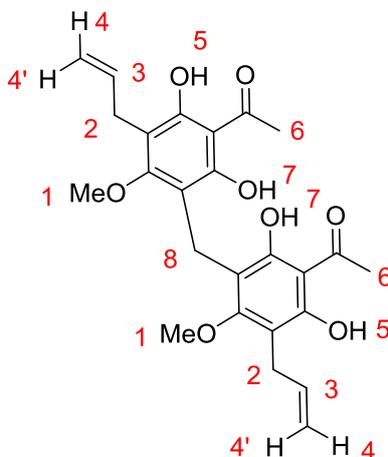
NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.0 (2 CH_3), 18.1 (CH_2), 34.0 (2 CH_3), 62.2 (2 CH_3), 108.4 (2 C_q), 109.0 (2 C_q), 110.1 (2 C_q), 157.2 (2 C_q), 159.9 (2 C_q), 163.0 (2 C_q), 205.5 (2 C_q).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{21}H_{25}O_8^+$ [M+H] $^+$ 405.1544; found 405.1548.

IR (cm^{-1}): 3264, 2954, 2922, 1598, 1442, 1416, 1366, 1354, 1295, 1273, 1165, 1129, 1092, 1079, 1023, 993, 938, 917, 876, 803.

The data are identical to that reported for mallotophenone isolated from *Mallotus oppositifolius*.⁶⁰

1,1'-(methylenebis(5-allyl-2,6-dihydroxy-4-methoxy-3,1-phenylene))bis(ethan-1-one) (83)



$C_{25}H_{28}O_8$, 456.4910 g/mol

1. Procedure B was applied to **81** (60 mg, 0.27 mmol) in 3 ml of chloroform during 22 h at RT then during 6 h at 40°C. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to afford **83** (20 mg, 24%) as a white powder and the unreacted starting material (10 mg, 17%).

2. Procedure C was applied to **81** (17 mg, 0.076 mmol) during 15 h at 40°C then during 3 h at 60°C. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to afford **83** (10 mg, 58%).

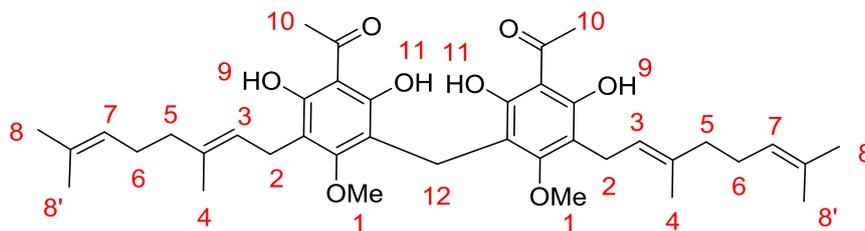
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.69 (s, 6H, **6**), 3.38 (dt, J = 5.7, 1.7 Hz, 4H, **2**), 3.68 (s, 2H, **8**), 3.99 (s, 6H, **1**), 4.94 (dq, J = 16.2, 1.7 Hz, 2H, **4'**), 4.96 (dq, J = 9.0, 1.7 Hz, 2H, **4**), 6.00 (ddt, J = 16.2, 9.0, 1.7 Hz, 2H, **3**), 9.00 (s, 2H, **7**), 13.56 (s, 2H, **5**).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.8 (CH_2), 28.0 ($2CH_2$), 33.7 ($2CH_3$), 63.3 ($2CH_3$), 108.4 ($2C_q$), 109.0 ($2C_q$), 112.1 ($2C_q$), 114.9 ($2CH_2$), 136.4 ($2CH$), 157.7 ($2C_q$), 159.7 ($2C_q$), 162.8 ($2C_q$), 205.3 ($2C=O$).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{25}H_{29}O_8^+$ $[M+H]^+$ 457.1857; found 457.1856.

IR (cm^{-1}): 3219, 2947, 1592, 1420, 1355, 1277, 1165, 1133, 1071, 1056, 993, 951, 911, 851.

1,1'-(methylenebis(5-((E)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-2,6-dihydroxy-4-methoxy-3,1-phenylene))bis(ethan-1-one) (84)



$C_{39}H_{52}O_8$, 648.8370 g/mol

1. Procedure B was applied to **82** (33 mg, 0.10 mmol) during 7 h at 40°C. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to afford **84** (6 mg, 18%) as a pale yellow oil.

2. Procedure C was applied to **82** (25 mg, 0.079 mmol) during 15 h at 40°C then during 6h at 60°C. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to afford **84** (6 mg, 24%).

3. Procedure D was applied to **82** (14 mg, 0.044 mmol) and **88** (22 mg, 0.044 mmol) during 1h30. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to afford **84** (28 mg, 98%).

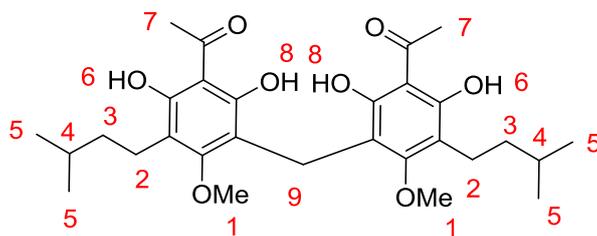
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.54 (s, 6H, **8'**), 1.61 (s, 6H, **8**), 1.75 (s, 6H, **4**), 1.90–2.10 (m, 8H, **5** and **6**), 2.68 (s, 6H, **10**), 3.30 (d, J = 6.2 Hz, 4H, **2**), 3.67 (s, 2H, **12**), 3.96 (s, 6H, **1**), 5.02 (t, J = 7.0 Hz, 2H, **7**), 5.19 (t, J = 6.2 Hz, 2H, **3**), 9.07 (s, 2H, **11**), 13.44 (s, 2H, **9**).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.5 (2 CH_3), 17.9 (2 CH_3), 18.0 (CH_2), 23.0 (2 CH_2), 25.9 (2 CH_3), 26.8 (2 CH_2), 33.9 (2 CH_3), 39.8 (2 CH_2), 63.0 (2 CH_3), 108.6 (2 C_q), 109.3 (2 C_q), 114.3 (2 C_q), 122.9 (2CH), 124.5 (2CH), 131.5 (2 C_q), 135.9 (2 C_q), 157.6 (2 C_q), 159.8 (2 C_q), 163.0 (2 C_q), 205.5 (2C=O).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{39}H_{53}O_8^+$ [M+H] $^+$ 649.3735; found 649.3732.

IR (cm^{-1}): 3246, 2919, 2850, 1615, 1594, 1420, 1360, 1281, 1165, 1131, 1064, 957, 841.

1,1'-(methylenebis(2,6-dihydroxy-5-isopentyl-4-methoxy-3,1-phenylene))bis(ethan-1-one) (85)



$C_{29}H_{40}O_8$, 516.6310 g/mol

To a solution of **23** (10 mg, 0.020 mmol) in methanol (1 ml) was added Pd on charcoal (10%, 2.0 mg) and the resulting suspension was stirred under a hydrogen atmosphere during four days. The reaction mixture was filtered on celite and the solvent was evaporated to afford **85** containing traces of the starting material (11 mg, >99%) as a yellow oil.

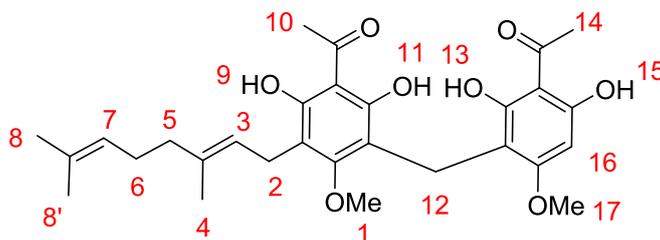
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 12H, **5**), 1.41 (dt, J = 7.8, 7.4 Hz, 4H, **3**), 1.56 (dh, J = 7.4, 6.6 Hz, 2H, **4**), 2.57 (t, J = 7.8 Hz, 4H, **2**), 2.67 (s, 6H, **7**), 3.65 (s, 2H, **9**), 3.99 (s, 6H, **1**), 8.87 (s, 2H, OH), 13.61 (s, 2H, OH).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.1 (2 CH_2), 22.0 (2 CH_2), 22.8 (4 CH_3), 28.5 (2CH), 34.0 (2 CH_3), 38.6 (CH_2), 63.2 (2 CH_3), 108.3 (2 C_q), 109.3 (2 C_q), 115.5 (2 C_q), 157.4 (2 C_q), 159.6 (2 C_q), 163.1 (2 C_q), 205.6 (2C=O)

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{29}H_{41}O_8^+$ $[M+H]^+$ 517.2796; found 517.2816.

IR (cm^{-1}): 3238, 2952, 2928, 2860, 1612, 1595, 1423, 1366, 1274, 1132, 1060, 894, 845.

(E)-1-(3-(3-acetyl-2,4-dihydroxy-6-methoxybenzyl)-5-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-2,6-dihydroxy-4-methoxyphenyl)ethan-1-one (86)



$C_{29}H_{36}O_8$, 512.5990 g/mol

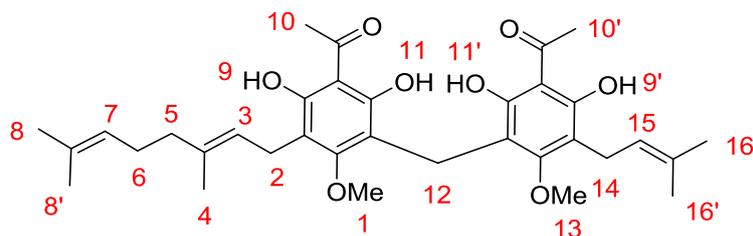
To a solution of **47** (15 mg, 0.040 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (0.4 ml) DIPEA (42 μ l, 0.24 mmol, 6.0 equiv.) and géranyl bromide (16 μ l, 0.08 mmol, 2.0 equiv.) were added. After stirring for 2 h under an argon atmosphere the reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with 1N aqueous HCl and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/ CH_2Cl_2 100/0 \rightarrow 0/100) to afford **86** (2 mg, 10%) and **82** (2 mg, 8%).

The structure of **86** was attributed by analogy with **47** and **23**.

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.58 (s, 3H, Me), 1.63 (s, 3H, Me), 1.78 (s, 3H, Me), 1.96–2.10 (m, 4H, **5** and **6**), 2.69 (s, 3H, C(O)Me), 2.71 (s, 3H, C(O)Me), 3.33 (d, J = 6.4 Hz, 2H, **2**), 3.71 (s, 2H, **12**), 3.96 (s, 3H, OMe), 4.04 (s, 3H, OMe), 5.01–5.07 (m, 1H, **7**), 5.22 (bt, J = 6.4 Hz, 1H, **2**), 6.12 (s, 1H, **16**), 8.74 (s, 1H, OH), 9.18 (s, 1H, OH), 13.22 (s, 1H, OH), 13.73 (s, 1H, OH).

IR (cm^{-1}): 3214, 2964, 2928, 2856, 1720, 1619, 1582, 1423, 1377, 1363, 1288, 1220, 1152, 1105, 1076, 963, 913, 800, 730.

(E)-1-(3-(3-acetyl-2,4-dihydroxy-6-methoxy-5-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzyl)-5-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-2,6-dihydroxy-4-methoxyphenyl)ethan-1-one (90)



$C_{34}H_{44}O_8$, 580.7180 g/mol

Procedure D was applied to **82** (17 mg, 0.050 mmol) and **71** (23 mg, 0.050 mmol) during 1h15. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to afford **90** (24 mg, 83%) as a yellow oil.

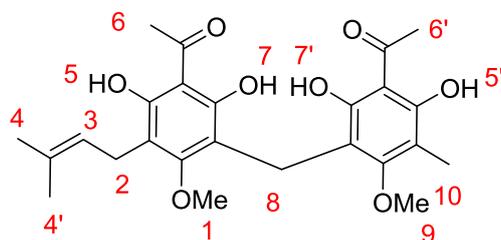
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.54 (s, 3H, **8'**), 1.61 (s, 3H, **8**), 1.66 (s, 3H, **16'**), 1.75 (s, 6H, **4** and **16**), 1.9–2.1 (m, 4H, **5** and **6**), 2.67 (s, 3H, Ac), 2.68 (s, 3H, Ac), 3.30 (bd, $J \sim 6.2$ Hz, 4H, **2** and **14**), 3.66 (s, 2H, **12**), 3.95 (s, 3H, OMe), 3.96 (s, 3H, OMe), 5.02 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, **7**), 5.19 (bt, $J \sim 6.2$ Hz, 1H, **3** and **15**), 9.04 (s, 1H, OH), 9.07 (s, 1H, OH), 13.44 (s, 1H, OH), 13.48 (s, 1H, OH).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.5 (CH_3), 17.9 (CH_3), 18.0 (CH_2), 18.2 (CH_3), 23.0 ($2CH_2$), 25.9 ($2CH_3$), 26.8 (CH_2), 33.9 ($2CH_3$), 39.8 (CH_2), 63.0 (CH_3), 63.1 (CH_3), 108.6 ($2C_q$), 109.3 ($2C_q$), 114.3 ($2C_q$), 122.9 ($2CH$), 124.5 (CH), 131.6 (C_q), 132.3 (C_q), 135.9 (C_q), 157.6 ($2C_q$), 159.7 (C_q), 159.8 (C_q), 163.0 ($2C_q$), 205.5 ($2C=O$).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{34}H_{44}O_8Na^+$ $[M+Na]^+$ 603.2928; found 603.2922.

IR (cm^{-1}): 3236, 2920, 1615, 1594, 1420, 1372, 1360, 1280, 1165, 1131, 1079, 1064, 956, 844.

1-(3-(3-acetyl-2,4-dihydroxy-6-methoxy-5-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzyl)-2,6-dihydroxy-4-methoxy-5-methylphenyl)ethan-1-one (25, mallotojaponin B)



$C_{25}H_{30}O_8$, 458.5070 g/mol

Procedure D was applied to **76** (13.5 mg, 0.069 mmol) and **71** (30 mg, 0.069 mmol) during 45 min. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 95/5 → 90/10) to afford **25** (20 mg, 62%) as a white powder, as well as **23** (5 mg, 15%) and **26** (4 mg, 14%).

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.66 (d, J = 1.3 Hz, 3H, **4'**), 1.75 (s, 3H, **4**), 2.11 (s, 3H, **10**), 2.69 (s, 6H, Ac), 3.29 (d, J = 6.6 Hz, 2H, **2**), 3.66 (s, 2H, **8**), 3.96 (s, 3H, OMe), 3.97 (s, 3H, OMe), 5.19 (th, J = 6.6, 1.3 Hz, 1H, **3**), 8.97 (s, 1H, OH), 9.05 (s, 1H, OH), 13.51 (s, 1H, OH), 13.64 (s, 1H, OH).

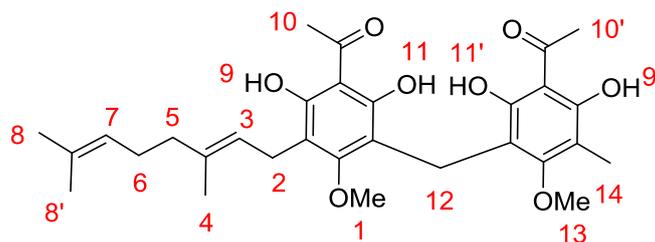
NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.0 (CH_3), 18.1 (CH_2), 18.2 (CH_3), 23.0 (CH_2), 25.9 (CH_3), 34.0 ($2CH_3$), 62.2 (CH_3), 63.1 (CH_3), 108.4 (C_q), 108.6 (C_q), 109.3 (C_q), 110.1 (C_q), 114.3 (C_q), 122.8 (CH), 129.7 (C_q), 132.3 (C_q), 157.3 (C_q), 157.5 (C_q), 159.6 (C_q), 159.9 (C_q), 163.0 ($2C_q$), 205.5 ($2C=O$).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{25}H_{31}O_8^+$ $[M+H]^+$ 459.2014; found 459.2012.

IR (cm^{-1}): 3226, 2926, 2857, 1314, 1596, 1421, 1359, 1282, 1167, 1134, 1064, 1019, 992, 934, 859.

The data are identical to that reported for mallotojaponin B isolated from *Mallotus oppositifolius*.⁶⁰

(E)-1-(3-(3-acetyl-2,4-dihydroxy-6-methoxy-5-methylbenzyl)-5-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-2,6-dihydroxy-4-methoxyphenyl)ethan-1-one (91)



$C_{30}H_{38}O_8$, 526.6260 g/mol

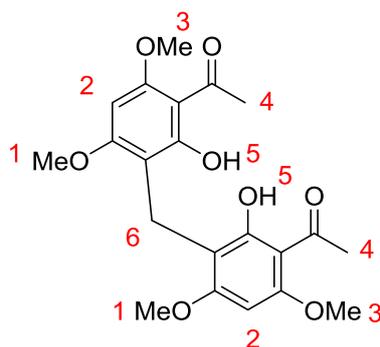
Procedure D was applied to **76** (8.2 mg, 0.042 mmol) and **87** (21 mg, 0.042 mmol) during 1 h. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/CH₂Cl₂/EtOAc 90/8/2) to afford **91** (15 mg, 68%) as a yellow oil, as well as **26** (4 mg, 24%) and **84** (4.5 mg, 17%).

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.54 (s, 3H, **8'**), 1.61 (s, 3H, **8**), 1.75 (s, 3H, **4**), 1.92–2.06 (m, 4H, **5** and **6**), 2.11 (s, 3H, **14**), 2.68 (s, 3H, Ac), 2.69 (s, 3H, Ac), 3.30 (d, J = 6.4 Hz, 2H, **2**), 3.66 (s, 2H, **12**), 3.96 (s, 3H, OMe), 3.97 (s, 3H, OMe), 5.02 (t, J = 6.6 Hz, 1H, **3**), 5.19 (t, J = 6.4 Hz, 1H, **7**), 8.97 (s, 1H, OH), 9.08 (s, 1H, OH), 13.48 (s, 1H, OH), 13.64 (s, 1H, OH).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 9.0 (CH₃), 16.5 (CH₃), 17.9 (CH₃), 18.1 (CH₂), 23.0 (CH₂), 25.9 (CH₃), 26.8 (CH₂), 34.0 (2CH₃), 39.8 (CH₂), 62.2 (CH₃), 63.0 (CH₃), 108.4 (C_q), 108.6 (C_q), 108.9 (C_q), 109.2 (C_q), 110.1 (C_q), 114.3 (C_q), 122.9 (CH), 124.4 (CH), 131.6 (C_q), 135.9 (C_q), 157.3 (C_q), 157.6 (C_q), 159.7 (C_q), 159.9 (C_q), 163.0 (2C_q), 205.5 (2C=O).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₃₀H₃₈O₈Na⁺ [M+Na]⁺ 549.2459; found 549.2473.

IR (cm⁻¹): 3229, 2926, 1615, 1596, 1421, 1359, 1283, 1167, 1134, 1064, 1015, 993, 862.

1,1'-(methylenebis(2-hydroxy-4,6-dimethoxy-3,1-phenylene))bis(ethan-1-one) (92)

C₂₁H₂₄O₈, 404.4150 g/mol

Procedure A was applied to **49** (100 mg, 0.51 mmol) during 20 h to afford **92** (85 mg, 82%) as a white powder.

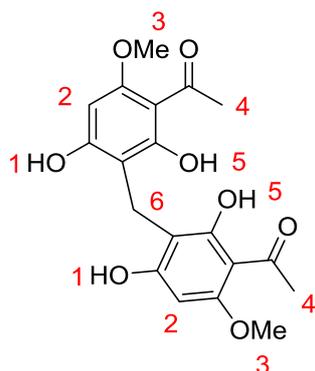
NMR ¹H (300 MHz, DMSO): δ = 2.53 (s, 6H, **4**), 3.67 (s, 2H, **6**), 3.80 (s, 6H, **1**), 3.89 (s, 6H, **3**), 6.15 (s, 2H, **2**), 13.87 (s, 2H, **5**).

NMR ¹³C (75 MHz, DMSO): δ = 15.3 (CH₂), 32.9 (2CH₃), 55.8 (4CH₃), 87.0 (2CH), 104.8 (2C_q), 107.8 (2C_q), 161.5 (2C_q), 163.0 (2C_q), 164.0 (2C_q), 202.9 (2C=O).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₁H₂₄O₈Na⁺ [M+Na]⁺ 427.1363; found 427.1363.

IR (cm⁻¹): 2946, 1619, 1580, 1418, 1382, 1267, 1227, 1206, 1126, 1113, 897, 792.

1,1'-(methylenebis(2,4-dihydroxy-6-methoxy-3,1-phenylene))bis(ethan-1-one) (93)



$C_{19}H_{20}O_8$, 376.361 g/mol

Procedure A was applied to **50** (75 mg, 0.41 mmol) during 1 h to afford **93** (66 mg, 86%) as a pale yellow powder.

NMR 1H (300 MHz, DMSO): δ = 2.50 (s, 6H, **4**; overlaps with the residual solvent peak), 3.64 (s, 2H, **6**), 3.77 (s, 6H, **3**), 5.94 (s, 2H, **2**), 10.21 (s, 2H, **1**), 14.22 (s, 2H, **5**).

NMR ^{13}C (75 MHz, DMSO): δ = 15.4 (CH_2), 32.6 ($2CH_3$), 55.4 ($2CH_3$), 90.5 ($2CH$), 104.0 ($2C_q$), 106.5 ($2C_q$), 160.8 ($2C_q$), 163.0 ($2C_q$), 164.5 ($2C_q$), 202.1 ($2C=O$).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{19}H_{21}O_8^+$ $[M+H]^+$ 377.1231; found 377.1233.

IR (cm^{-1}): 3294, 2949, 2587, 1619, 1582, 1459, 1424, 1361, 1268, 1198, 1149, 1105, 1001, 925, 901, 835.

4.4. Compounds from chapter 3

4.4.1. General procedures

Procedure E: acetylation of polyprenyl alcohols¹⁵⁷

To a solution of alcohol in THF (1 M) DMAP (0.10 equiv.), acetic anhydride (2.0 equiv.) and pyridine (2.0 equiv.) were added at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 5 min, quenched with 1N aqueous HCl and extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel.

Procedure F: syntheses of homogeranylarenes¹⁵⁷

Magnesium turnings (4.0 equiv.) were activated with an acidic rinse and thoroughly dried. A portion of THF, a few drops of dibromoethane and of benzyl chloride were then added. Once the reaction had started, the flask was cooled to 0 °C and the remaining benzyl chloride (2.0 equiv.) in THF (0.5 M) was added dropwise. After 1 h of stirring at 0 °C, the resultant benzyl magnesium chloride solution (titrated with menthol in the presence 1,10-phenanthroline beforehand) was cooled to -40 °C and cannulated or added quickly via syringe to a solution of geranyl diethyl phosphate (1.0 equiv.) in THF at -40 °C. The resultant reaction mixture was then allowed to warm slowly to 25 °C over the course of 4 h. Upon completion, the reaction contents were cooled to 0 °C, quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted three times with PE:EtOAc (2:1). The combined organic layers were then washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, and concentrated. The crude residue was purified by flash column chromatography (PE).

Procedure G: demethylation of methoxyhomogeranylbenzenes²⁰²

A solution of ethanethiol (5.8 equiv.) in DMF (1 M) was added dropwise to a suspension of sodium hydride (60% oil dispersion, 6.7 equiv.) in DMF (1 M) at 0 °C, and the suspension was stirred for 30 min at room temperature. A solution of the appropriate methoxyhomogeranylbenzene (1.0 equiv.) in DMF (0.2 M) was then added dropwise at room temperature and the mixture was heated under reflux for 3 h, until the light yellow solution turned dark brown. The reaction mixture was then cooled down to 0 °C and quenched with 1 N aqueous HCl. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated. The resultant crude brown tar was purified by flash column chromatography.

Procedure H: dibromination of polyprenoids

To a solution of the geranyl derivative (1.0 equiv.) in acetonitrile (0.05 M) at 0 °C lithium bromide (2.0–2.4 equiv.), 4 Å molecular sieves (1.0 mass. equiv.) and PIDA (1.2–1.4 equiv.) were added. After stirring for 5 min, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure before purification by flash chromatography.

Procedure I: trifluoroacetoxy-bromination of polyprenoids

To a solution of the geranyl derivative (1.0 equiv.) in acetonitrile (0.07 M) cooled to 0 °C PIFA (1.1 equiv.) was added. A solution of tetrabutylammonium bromide (1.1 equiv.) in acetonitrile (0.07 M) was then added dropwise over 5 min. The reaction mixture was then diluted with EtOAc, saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure before purification by flash chromatography.

Procedure J: bromocyclization of polyprenoids

To a solution of a geranyl derivative (1.0 equiv.) in nitroethane (0.08 M) bis(tert-butylcarbonyloxy)iodobenzene (1.1 equiv.) was added and the resulting mixture was cooled to -78 °C. A solution of bromotriethylsilane (1.1 equiv.) in nitroethane (0.08 M) was then added dropwise over 10 min. The reaction mixture was diluted with EtOAc, saturated aqueous Na₂S₂O₃ and saturated aqueous NaHCO₃ were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure before purification by flash chromatography.

When needed, the resulting mixture composed of tricycle and cyclohexenes was submitted to an acidic treatment to promote full conversion to the tricycle:

J1: To a solution of the crude mixture in nitroethane (0.1 M) cooled to -78 °C ClSO₃H (5.0 equiv.) was added. After stirring at -78 °C for 4 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and the aqueous layer was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure before purification by flash chromatography.

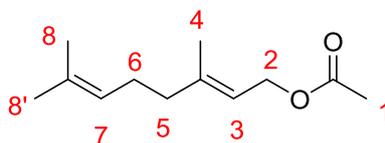
J2: To a solution of the crude mixture in nitroethane (0.1 M) cooled to -78 °C TFA (10 equiv.) and SnCl₄ (1 M solution in heptane, 2.0 equiv.) were added. After stirring at -40 °C for 24 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and the aqueous layer was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure before purification by flash chromatography.

J3: To a solution of the crude mixture in nitroethane (0.1 M) cooled to -78 °C methanesulfonic acid (20 equiv.) was added. After stirring at -25 °C for 24 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and the aqueous layer was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure before purification by flash chromatography.

4.4.2. Procedures and analytical data

4.4.2.1. Substrates for bromofunctionalizations

(E)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl acetate (116)



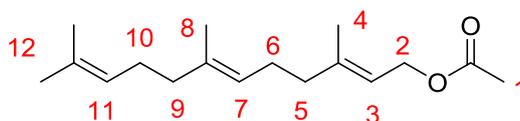
C₁₂H₂₀O₂, 196.2860 g/mol

Compound **116** (633 mg, 99%, a colorless oil) was prepared from geraniol according to the general procedure E.

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.¹⁵⁷

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (s, 3H, **4**), 1.68 (s, 3H, **8**), 1.70 (s, 3H, **8**), 2.02–2.14 (m, 4H, **5** and **6**), 2.06 (s, 3H, **1**), 4.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, **2**), 5.08 (bt, *J* = 6.6 Hz, 1H, **7**), 5.34 (bt, *J* = 7.2 Hz, 1H, **3**).

(2E,6E)-3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-yl acetate (120)

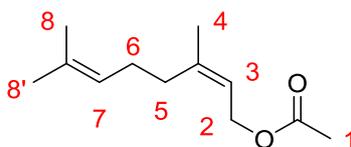


C₁₇H₂₈O₂, 264.4090 g/mol

Compound **120** (548 mg, >99%, a colorless oil) was prepared from farnesol according to the general procedure E. The chemical shifts of the products are in accordance with literature.²²⁶

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (s, 6H, 2Me), 1.68 (s, 3H, Me), 1.70 (s, 3H, Me), 1.94–2.13 (m, 8H, **5**, **6**, **9** and **10**), 2.05 (s, 3H, **1**), 4.58 (d, *J* = 7.2 Hz, **2**), 5.10 (m, 2H, **7** and **11**), 5.34 (m, 1H, **3**).

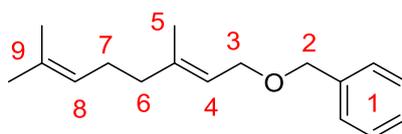
²²⁶ Li, J.; Lan, J.; Liu, Z.; Li, Y. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 92.

(Z)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl acetate (122)

C₁₂H₂₀O₂, 196.2900 g/mol

Compound **122** (610 mg, 96%, a colorless oil) was prepared from nerol according to the general procedure E. The chemical shifts of the products are in accordance with literature.¹⁵⁷

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.62 (s, 3H, Me), 1.70 (s, 3H, Me), 1.78 (s, 3H, Me), 2.07 (s, 3H, **1**), 2.09–2.14 (m, 4H, **5** and **6**), 4.57 (d, *J* = 7.3 Hz, **2**), 5.11 (m, 1H, **7**), 5.38 (bt, *J* = 7.3 Hz, 1H, **3**).

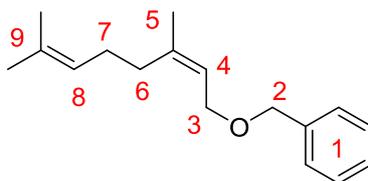
(E)-(((3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)oxy)methyl)benzene (123)¹⁹⁵

C₁₇H₂₄O, 244.3780 g/mol

To a suspension of sodium hydride (128 mg (60% suspension in mineral oil), 3.20 mmol, 1.6 equiv.) in THF (10 ml) geraniol (0.35 ml, 2.0 mmol, 1.0 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 1 h. Benzyl bromide (0.39 ml, 3.30 mmol, 1.7 equiv.) was then added and the reaction mixture was stirred for 24 h at RT and then 2 h under reflux. The resulting suspension was diluted with MTBE, quenched with 1N aqueous HCl, the layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 97/3 → 80/20) to afford **123** (231 mg, 47%, a colorless oil) and unreacted geraniol in mixture with various by-products (230 mg, <50%).

The chemical shifts of the products are in accordance with literature.¹⁹⁵

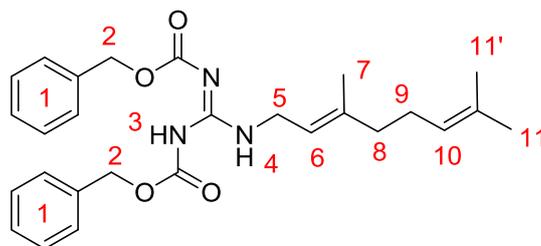
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.61 (s, 3H, Me), 1.65 (s, 3H, Me), 1.69 (s, 3H, Me), 2.03–2.15 (m, 4H, **6** and **7**), 4.83 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, **3**), 4.51 (s, 2H, **2**), 5.11 (bt, *J* = 6.8 Hz, 1H, **8**), 5.41 (bt, *J* = 6.8 Hz, 1H, **4**), 7.25–7.41 (m, 5H, **1**).

(Z)-(((3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)oxy)methyl)benzene (124)¹⁹⁵C₁₇H₂₄O, 244.3780 g/mol

To a suspension of sodium hydride (128 mg (60% suspension in mineral oil), 3.20 mmol, 1.6 equiv.) in THF (10 ml) nerol (0.35 ml, 2.0 mmol, 1.0 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 1 h. Benzyl bromide (0.39 ml, 3.30 mmol, 1.7 equiv.) was then added and the reaction mixture was stirred for 24 h at RT and then 2 h under reflux. The resulting suspension was diluted with MTBE, quenched with 1N aqueous HCl, the layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 97/3 → 80/20) to afford **124** (269 mg, 55%, a colorless oil) and unreacted nerol (220 mg, <50%).

The chemical shifts of the products are in accordance with literature.¹⁹⁵

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.61 (s, 3H, Me), 1.70 (s, 3H, Me), 1.79 (s, 3H, Me), 2.09 (m, 4H, **6** and **7**), 4.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, **2**), 4.53 (s, 2H, **2**), 5.11 (m, 1H, **8**), 5.45 (bt, *J* = 6.8 Hz, 1H, **4**), 7.27–7.44 (m, 5H, **1**).

***N*-Geranyl-*N'*,*N''*-bis-Cbz-guanidine (125)**¹⁸⁹C₂₇H₃₃N₃O₄, 463.5686 g/mol

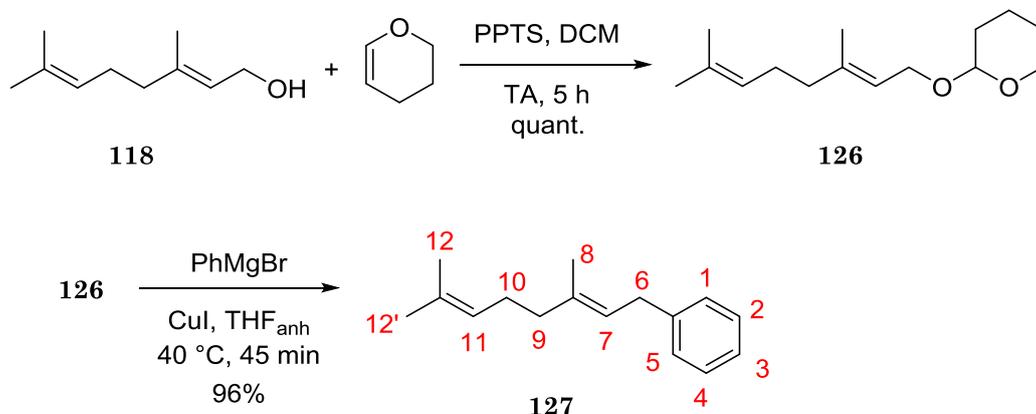
To a solution of 1,3-bis(benzoxycarbonyl)-2-methyl-2-isothiourea (358 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) in acetonitrile (30 ml) geranylamine (0.37 ml, 2.0 mmol, 2.0 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 24 h. The solvent was evaporated and the crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (PE/EtOAc 95/5 → 80/20) to afford **125** (441 mg, 95%) as a viscous light brown oil.

The chemical shifts of the products are in accordance with literature.¹⁸⁹

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (s, 3H, **7**), 1.66 (s, 3H, **11**), 1.68 (s, 3H, **11**), 1.98–2.13 (m, 4H, **8** and **9**), 4.01 (dd, *J* = 6.9, 4.4 Hz, 2H, **5**), 5.07 (bt, *J* = 6.5 Hz, **10**), 5.14 (s,

2H, **2**), 5.17 (s, 2H, **2**), 5.23 (bt, $J = 6.9$ Hz, 1H, **6**), 7.27–7.43 (m, 10H, **1**), 8.16 (bt, $J = 4.4$ Hz, 1H, NH, **4**), 11.7 (s, 1H, NH, **3**).

(E)-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)benzene (127)¹⁹⁷



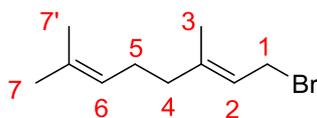
$\text{C}_{16}\text{H}_{22}$, 214.3459 g/mol

To a solution of PPTS (75 mg, 0.30 mmol, 0.10 equiv.) in CH_2Cl_2 (20 ml) geraniol **118** (0.53 ml, 3.0 mmol, 1.0 equiv.) and dihydropyran (0.46 ml, 5.0 mmol, 1.7 equiv.) were added and the reaction mixture was stirred for 4 h at RT. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and washed with brine. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude THP-protected alcohol **126** (834 mg, quant.) was used without further purification. It (358 mg, 1.5 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in THF (15 ml) and then CuI (29 mg, 0.15 mmol, 0.10 equiv.) and a freshly prepared solution of PhMgBr in THF (5 ml, 1.8 M, 9 mmol, 6.0 equiv.) were added. The resulting suspension was stirred for 4 h at 50 °C and then was cooled down to 0 °C. The reaction mixture was diluted with EtOAc , quenched with saturated aqueous NH_4Cl and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc . The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE) to afford **127** (360 mg, 96%) as a colorless oil.

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.¹⁹⁷

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.61$ (s, 3H, CH_3), 1.69 (s, 3H, CH_3), 1.72 (s, 3H, CH_3), 2.02–2.16 (m, 4H, **9** and **10**), 3.37 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, **6**), 5.11 (bt, $J = 6.4$ Hz, 1H, **11**), 5.35 (bt, $J = 7.3$ Hz, 1H, **7**), 7.15–7.31 (m, 5H).

(E)-1-bromo-3,7-dimethylocta-2,6-diene (geranyl bromide)¹⁵⁷

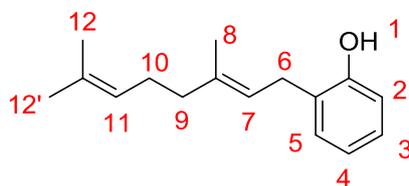
 $C_{10}H_{17}Br$, 217.1500 g/mol

PBr₃ (0.37 ml, 3.9 mmol, 0.60 equiv.) was added dropwise over the course of 10 min to a solution of geraniol (1.14 ml, 6.5 mmol, 1.0 equiv.) in Et₂O (20 ml) at -15 °C. The resultant reaction mixture was allowed to warm to 0 °C over 1 h 30. Upon completion, water (20 ml) was added dropwise to the reaction contents, the layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with PE. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford geranyl bromide (1.3 g, 92%) as a colorless oil.

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²²⁷

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (s, 3H, CH₃), 1.68 (s, 3H, CH₃), 1.73 (s, 3H, CH₃), 2.05–2.14 (m, 4H, **4** and **5**), 4.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, **1**), 5.07 (bs, 1H, **6**), 5.53 (bt, *J* = 8.5 Hz, 1H, **2**).

(E)-2-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)phenol (128)¹⁹⁸

 $C_{16}H_{22}O$, 230.3453 g/mol

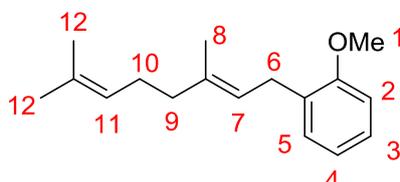
To a solution of phenol (250 mg, 2.7 mmol, 1.0 equiv.) in Et₂O (8 ml) sodium (230 mg, 9.6 mmol, 3.6 equiv.) was added and the mixture was stirred for 1 h 30 at RT. A solution of geranyl bromide (586 mg, 2.7 mmol, 1.0 equiv.) in THF (5 ml) was then added dropwise and the reaction mixture was stirred for 20 h under reflux. The remaining sodium was filtered off and the filtrate was quenched with 1N aqueous HCl. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc, the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/CH₂Cl₂ 97/3 → 90/10) to afford **128** (355 mg, 58%) as a light brown oil.

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.¹⁹⁸

²²⁷ Zgani, I.; Menut, C.; Seman, M.; Gallois, V.; Laffont, V.; Liautard, J. *et al. J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4600.

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.60 (s, 3H, **CH₃**), 1.69 (s, 3H, **CH₃**), 1.77 (s, 3H, **CH₃**), 2.06–2.15 (m, 4H, **9** and **10**), 3.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H, **6**), 5.07 (m, 1H, **11**), 5.33 (bt, J = 7.2 Hz, 1H, **7**), 6.79–6.89 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.02–7.14 (m, 2H, CH_{Ar}).

(*E*)-1-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-2-methoxybenzene (129**)**



$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}$, 244.3780 g/mol

To a solution of 2-geranylphenol **128** (115 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.) in acetone (10 ml) potassium carbonate (76 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and dimethyl sulfate (51 μl , 0.55 mmol, 1.1 equiv.) were added and the reaction mixture was heated to 60 $^{\circ}\text{C}$ for 8 h. Additional dimethyl sulfate (25 μl , 0.27 mmol, 0.5 equiv.) was added and the mixture was heated at 60 $^{\circ}\text{C}$ overnight. An additional 10 μl (0.11 mmol, 0.2 equiv.) of dimethyl sulfate were then added and the mixture was heated at 60 $^{\circ}\text{C}$ for a further 1 h. The remaining potassium carbonate was filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE) to afford **129** (126 mg, quant.) as a colorless oil.

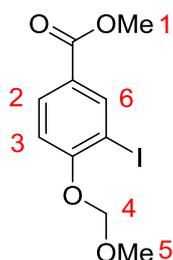
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.60 (s, 3H, **8**), 1.68 (s, 3H, CH_3), 1.69 (s, 3H, CH_3), 2.02–2.14 (m, 4H, **9** and **10**), 3.33 (d, J = 7.2 Hz, **6**), 3.83 (s, 3H, **1**), 5.12 (m, 1H, **11**), 5.32 (bt, J = 7.2 Hz, **7**), 6.80–6.92 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.09–7.20 (m, 2H, CH_{Ar}).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 16.0 (CH_3), 17.7 (CH_3), 25.7 (CH_3), 26.7 (CH_2), 28.1 (CH_2), 39.8 (CH_2), 55.3 (CH_3), 110.1 (CH), 120.4 (CH), 122.3 (CH), 124.4 (CH), 126.8 (CH), 129.2 (CH), 130.0 (C_q), 131.4 (C_q), 136.1 (C_q), 157.3 (C_q).

HRMS (APPI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}$, $[\text{M}]^{+}$ 244.1822, found 244.1822.

IR (cm^{-1}): 2965, 2915, 2855, 1600, 1588, 1492, 1463, 1438, 1240, 1109, 1051, 1032, 749.

Methyl 3-iodo-4-(methoxymethoxy)benzoate (131)¹⁹⁹



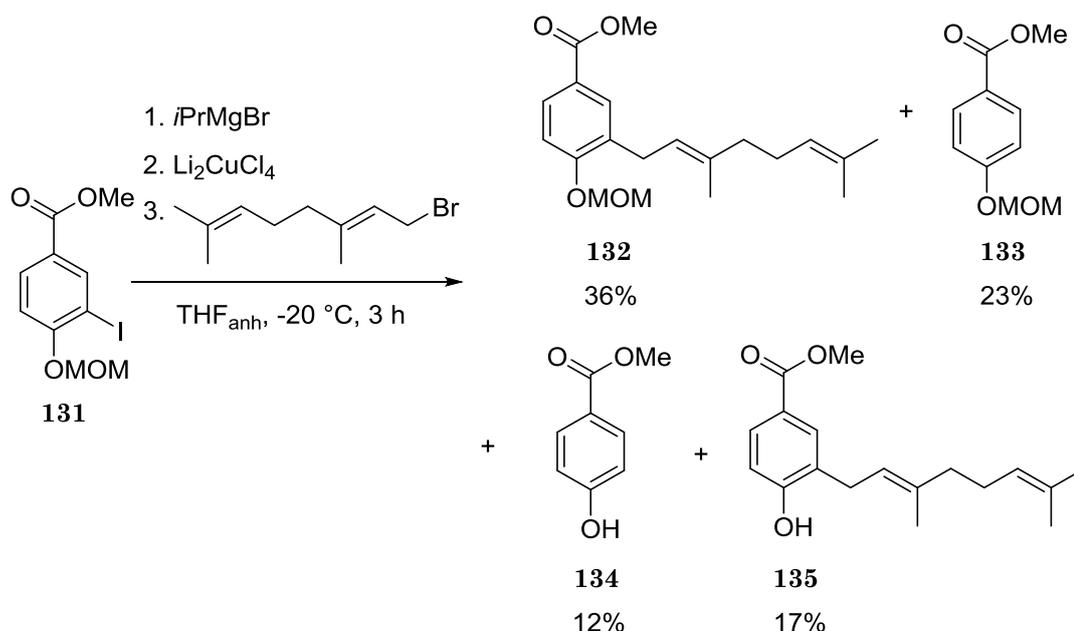
C₁₀H₁₁IO₄, 322.0985 g/mol

To a solution of methyl 3-iodo-4-hydroxybenzoate (139 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (1.5 ml) DIPEA (0.21 ml, 1.20 mmol, 2.4 equiv.) and MOMCl (57 μ l, 0.75 mmol, 1.5 equiv.) were added dropwise. After stirring for 10 min at RT, the reaction mixture was diluted with EtOAc and quenched with saturated aqueous NaHCO₃. The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 \rightarrow 90/10) to afford **131** (160 mg, 99%) as a white powder.

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.¹⁹⁹

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.51 (s, 3H, **5**), 3.89 (s, 3H, **1**), 5.30 (s, 2H, **4**), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H, **3**), 7.97 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H, **2**), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H, **6**).

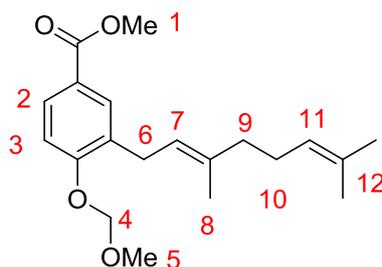
Attempt of geranylation of 131¹⁹⁹



To a solution of aryl iodide **131** (158 mg, 0.49 mmol, 1.0 equiv.) in THF (2.5 ml) cooled to -20 °C, freshly prepared solution of *i*-PrMgBr in diethyl ether (0.75 ml, 0.60 mmol, 1.2 equiv.) was added. After stirring for 20 min at -20 °C, a 0.1 M solution of Li₂CuCl₄ (0.20

ml, 0.02 mmol, 0.04 equiv.) was added, and the stirring was continued for 20 min at -20 °C. Then a solution of geranyl bromide (89 μ l, 0.45 mmol, 0.92 equiv.) in THF (2.5 ml) was added dropwise over 30 min. After stirring for 2 h at -20 °C, the cooling bath was removed and the solution was allowed to warm to RT. Then saturated aq. NH_4Cl was added and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 99/1 \rightarrow 90/10) to afford **132** (53 mg, 36%), **133** (22 mg, 23%), and a mixture of **134** and **135** in a $\sim 1 : 1.5$ ratio (33 mg, 12% and 17%, respectively).

Methyl (E)-3-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-4-(methoxymethoxy)benzoate (132)

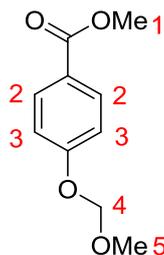


$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$, 332.4400 g/mol

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²²⁸

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.59 (s, 3H, Me), 1.66 (s, 3H, Me), 1.72 (s, 3H, Me), 1.98–2.14 (m, 4H, **9** and **10**), 3.36 (d, J = 7.2 Hz, 2H, **6**), 3.48 (s, 3H, **5**), 3.87 (s, 3H, **1**), 5.10 (m, 1H, **11**), 5.26 (s, 2H, **4**), 5.30 (bt, J = 7.2 Hz, 1H, **7**), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.82–7.88 (m, 2H, 2CH_{Ar}).

Methyl 4-(methoxymethoxy)benzoate (133)



$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$, 196.2020 g/mol

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.48 (s, 3H, **5**), 3.89 (s, 3H, **1**), 5.22 (s, 2H, **4**), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H, 2CH_{Ar}), 7.99 (d, J = 8.9 Hz, 2H, 2CH_{Ar}).

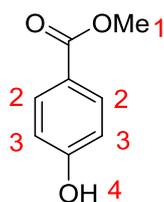
The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²²⁹

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 197.0808, found 197.0798.

²²⁸ Yao, Y.-Y.; Liu, X.-Y.; Li, X.-Y.; Yang, H.-G.; Li, L.; Jiao, X.-Z. *et al.* *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2016**, *18*, 976.

²²⁹ Xia, Y.; Mo, Z.; Sun, L.; Zou, L.; Zhang, W.; Zhang, J. *et al.* *Journal of Chemical Research* **2017**, *41*, 296.

Methyl 4-hydroxybenzoate (134)



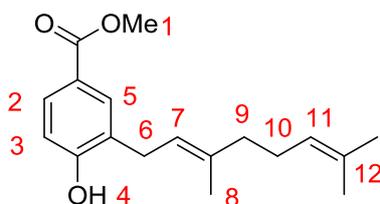
C₈H₈O₃, 152.1490 g/mol

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.89 (s, 3H, **1**), 5.90 (bs, 1H, **4**), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2CH_{Ar}), 7.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2CH_{Ar}).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₈H₈O₃⁺, [M+H]⁺ 153.0546, found 153.0518.

Methyl (E)-3-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-4-hydroxybenzoate (135)

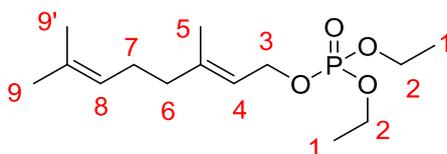


C₁₈H₂₄O₃, 288.3870 g/mol

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²³⁰

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.59 (s, 3H, Me), 1.68 (s, 3H, Me), 1.78 (s, 3H, Me), 2.06–2.15 (m, 4H, **9** and **10**), 3.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, **6**), 3.89 (s, 3H, **1**), 5.07 (m, 1H, **11**), 5.31 (bt, *J* = 7.1 Hz, 1H, **7**), 5.78 (s, 1H, **4**), 6.81 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.79–7.84 (m, 2H, 2CH_{Ar}).

²³⁰ Zhu, C.; Wang, R.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3494.

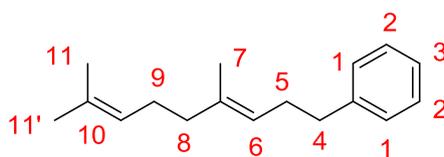
(E)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl diethyl phosphate (136)¹⁵⁷

C₁₄H₂₇O₄P, 290.3398 g/mol

To a solution of geraniol (1.75 ml, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) and pyridine (2.42 ml, 30.0 mmol, 3.0 equiv.) in Et₂O (2 ml) cooled to -15 °C diethyl chlorophosphate (2.17 ml, 15.0 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise over 5 min. The resulting reaction mixture was stirred at -15 °C for 30 min then left to warm up to room temperature over 3 h. Upon completion, the reaction contents were cooled to 0 °C and 2N aqueous NaOH (15 ml) was added dropwise. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc, the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 → 60/40) to afford **136** (1.9 g, 64%) as a colorless oil.

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.¹⁵⁷

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **1**), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **1**), 1.60 (s, 3H, CH₃), 1.67 (s, 3H, CH₃), 1.70 (s, 3H, CH₃), 2.02–2.12 (m, 4H, **6** and **7**), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **2**), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **2**), 4.56 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, **3**), 5.08 (ts, *J* = 6.8, 1.4 Hz, **8**), 5.40 (tq, *J* = 7.1, 1.2 Hz, **4**).

(E)-(4,8-dimethylnona-3,7-dien-1-yl)benzene (137)

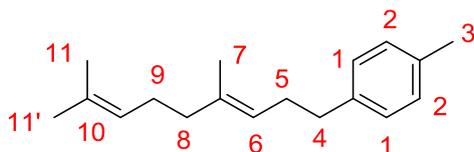
C₁₇H₂₄, 228.3725 g/mol

General procedure F was applied to benzyl magnesium chloride and geranyl diethyl phosphate **136**. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE) to afford **137** (1.57 g, 86%) as a colorless oil.

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.¹⁵⁷

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.61 (s, 3H, CH₃), 1.66 (s, 3H, CH₃), 1.74 (s, 3H, CH₃), 2.01–2.15 (m, 4H, **8** and **9**), 2.35 (dt, *J* = 7.8, 7.1 Hz, 2H, **5**), 2.70 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, **4**), 5.15 (bt, *J* = 6.7 Hz, 1H, **10**), 5.24 (bt, *J* = 7.1 Hz, 1H, **6**), 7.21–7.36 (m, 5H, CH_{Ar}).

(E)-1-(4,8-dimethylnona-3,7-dien-1-yl)-4-methylbenzene (110)

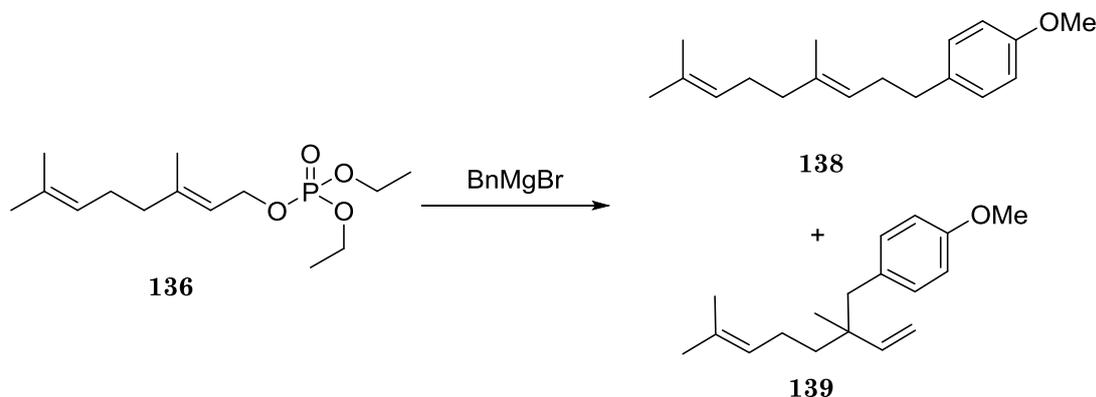


C₁₈H₂₆, 242.3990 g/mol

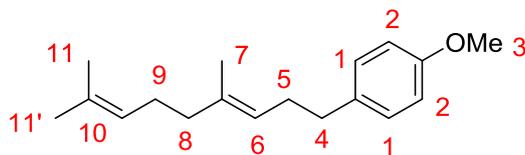
General procedure F was applied to 4-methylbenzyl magnesium chloride and geranyl diethyl phosphate **136**. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE) to afford **110** (96 mg, 20%) as a colorless oil.

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.¹⁶¹

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.56 (s, 3H, CH₃), 1.60 (s, 3H, CH₃), 1.69 (s, 3H, CH₃), 1.94–2.10 (m, 4H, **8** and **9**), 2.28 (dt, J = 7.9, 7.0 Hz, 2H, **5**), 2.32 (s, 3H, **3**), 2.60 (t, J = 7.9 Hz, 2H, **4**), 5.09 (bt, J = 6.6 Hz, 1H, **10**), 5.19 (bt, J = 7.0 Hz, 1H, **6**), 7.09 (s, 4H, CH_{Ar}).

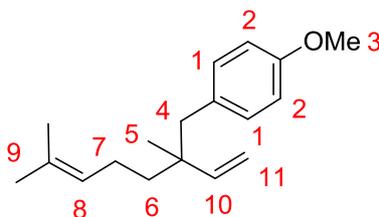
Geranylation of *p*-methoxybenzyl chloride

General procedure F was applied to 4-methoxybenzyl magnesium chloride and geranyl diethyl phosphate **136**. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE) to afford **138** (607 mg, 50%) as a colorless oil. The product is contaminated by the branched regioisomer **138a** (14%). The chemical shifts of the products are in accordance with literature.²³¹

(E)-1-(4,8-dimethylnona-3,7-dien-1-yl)-4-methoxybenzene (**138**)

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}$, 258.3984 g/mol

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.55 (s, 3H, **CH₃**), 1.61 (s, 3H, **CH₃**), 1.69 (s, 3H, **CH₃**), 1.95–2.09 (m, 4H, **8** and **9**), 2.27 (dt, J = 7.8, 7.1 Hz, 2H, **5**), 2.58 (t, J = 7.8 Hz, 2H, **4**), 3.79 (s, 3H, **3**), 5.09 (bt, J = 6.4 Hz, 1H, **10**), 5.18 (bt, J = 7.1 Hz, 1H, **6**), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}).

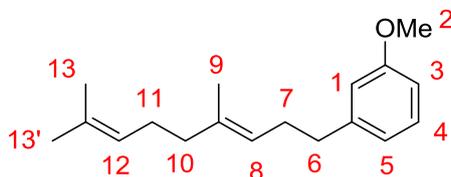
1-(2,6-dimethyl-2-vinylhept-5-en-1-yl)-4-methoxybenzene (**139**)

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}$, 258.4050 g/mol

²³¹ Braddock, D. C.; Marklew, J. S.; Foote, K. M.; White, A. J. P. *Chirality* **2013**, *25*, 692.

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.76 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H, **10**), 5.00 (dd, J = 10.8, 1.3 Hz, 1H, **11**), 4.82 (dd, J = 17.6, 1.3 Hz, 1H, **11**), 0.94 (s, 3H, **5**). Other resonances could not be discerned for this compound.

(E)-1-(4,8-dimethylnona-3,7-dien-1-yl)-3-methoxybenzene (140)



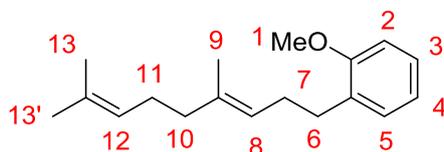
$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}$, 258.4050 g/mol

General procedure F was applied to 3-methoxybenzyl magnesium chloride and geranyl diethyl phosphate **136**. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE) to afford **140** (398 mg, 67%) as a colorless oil.

The chemical shifts of the products are in accordance with literature.²³²

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.56 (s, 3H, CH_3), 1.60 (s, 3H, CH_3), 1.68 (s, 3H, CH_3), 1.95–2.09 (m, 4H, **10** and **11**), 2.30 (dt, J = 7.9, 7.1 Hz, 2H, **7**), 2.61 (t, J = 7.9 Hz, 2H, **6**), 3.80 (s, 3H, **2**), 5.09 (bt, J = 6.7 Hz, 1H, **12**), 5.18 (bt, J = 7.1 Hz, 1H, **8**), 6.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H, **3** or **5**), 6.75 (s, 1H, **1**), 6.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H, **3** or **5**), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 2H, **4**).

(E)-1-(4,8-dimethylnona-3,7-dien-1-yl)-2-methoxybenzene (141)



$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}$, 258.4050 g/mol

General procedure F was applied to 2-methoxybenzyl magnesium chloride and geranyl diethyl phosphate **136**. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE) to afford **141** (527 mg, 68%) as a colorless oil.

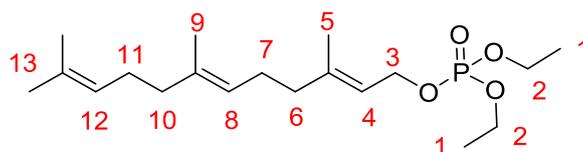
The chemical shifts of the products are in accordance with literature.²³³

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.56 (s, 3H, CH_3), 1.61 (s, 3H, CH_3), 1.69 (s, 3H, CH_3), 1.95–2.09 (m, 4H, **10** and **11**), 2.27 (dt, J = 7.5, 7.2 Hz, 2H, **7**), 2.63 (t, J = 7.5 Hz, 2H, **6**), 3.82 (s, 3H, **1**), 5.10 (bt, J = 6.7 Hz, 1H, **12**), 5.22 (bt, J = 7.2 Hz, 1H, **8**), 6.83–6.90 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.11–7.20 (m, 2H, CH_{Ar}).

²³² Zhao, J.-F.; Zhao, Y.-J.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2008**, 1353.

²³³ Lin, S.-C.; Chein, R.-J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1575.

Diethyl ((2*E*,6*E*)-3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-yl) phosphate (142)



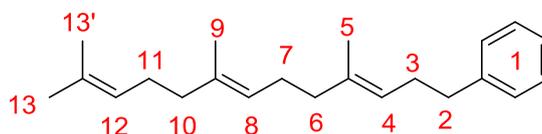
$C_{19}H_{35}O_4P$, 358.4588 g/mol

To a solution of farnesol **119** (3.04 ml, 12.0 mmol, 1.0 equiv.) and pyridine (4.80 ml, 60.0 mmol, 5.0 equiv.) in Et₂O (10 ml) cooled to -40 °C diethyl chlorophosphate (3.50 ml, 24.0 mmol, 2.0 equiv.) was added dropwise over 5 min. The resulting reaction mixture was stirred at -40 °C for 30 min then left to warm up to room temperature over 3 h. Upon completion, the reaction contents were cooled to 0 °C and 2N aqueous NaOH (15 ml) was added dropwise. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc, the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 → 60/40) to afford **142** (360 mg, 8%) as a colorless oil.

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²³⁴

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (bt, *J* = 7.1 Hz, 6H, **1**), 1.60 (s, 6H, 2Me), 1.68 (s, 3H, Me), 1.70 (s, 3H, Me), 2.01–2.14 (m, 8H, **6**, **7**, **10** and **11**), 4.10 (dq, *J* = 7.6, 7.1 Hz, 4H, **2**), 4.57 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 2H, **3**), 5.10 (m, 2H, **8** and **12**), 5.40 (m, 1H, **4**).

((3*E*,7*E*)-4,8,12-trimethyltrideca-3,7,11-trien-1-yl)benzene (143)



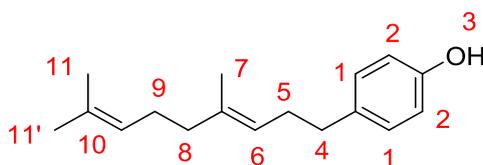
$C_{22}H_{32}$, 296.4980 g/mol

General procedure F was applied to benzyl magnesium chloride and farnesyl diethyl phosphate **142**. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE) to afford **143** (189 mg, obtained as a mixture **143**/dibenzyl 3/4.5, 48%) as a colorless oil.

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.¹⁵⁷

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.58 (s, 3H, CH₃), 1.63 (s, 3H, CH₃), 1.65 (s, 3H, CH₃), 1.72 (s, 3H, CH₃), 1.98–2.14 (m, 8H, **6**, **7**, **10** and **11**), 2.33 (dt, *J* = 7.8, 6.5 Hz, 2H, **3**), 2.67 (bt, *J* = 7.8 Hz, 2H, **2**), 5.14 (m, 2H, **4** and **8**), 5.22 (bt, *J* = 7.2 Hz, 1H, **12**), 7.20–7.34 (m, 5H, **1**).

²³⁴ Nowotny, S.; Tucker, C. E.; Jubert, C.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2762.

(E)-4-(4,8-dimethylnona-3,7-dien-1-yl)phenol (144)

C₁₇H₂₄O, 244.3780 g/mol

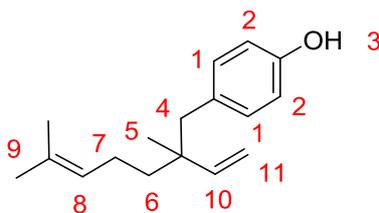
General procedure G was applied to **138**. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 → 97/3) to afford **144** (88 mg, 90%) as a colourless oil. The product was contaminated with 8% of the branched regioisomer **144a** (from the demethylation of **138a**).

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.55 (s, 3H, CH₃), 1.61 (s, 3H, CH₃), 1.69 (s, 3H, CH₃), 1.95–2.09 (m, 4H, **8** and **9**), 2.26 (dt, *J* = 7.3, 7.1 Hz, 2H, **5**), 2.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, **4**), 4.38–4.77 (bs, 1H, **3**), 5.09 (bt, *J* = 6.7 Hz, 1H, **10**), 5.17 (bt, *J* = 7.1 Hz, 1H, **6**), 6.74 (bd, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.05 (bd, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.2 (CH₃), 17.9 (CH₃), 25.9 (CH₃), 26.9 (CH₂), 30.4 (CH₂), 35.4 (CH₂), 39.9 (CH₂), 115.2 (2CH_{Ar}), 123.8 (CH), 124.6 (CH), 129.8 (2CH_{Ar}), 131.5 (C_q), 134.9 (C_q), 135.9 (C_q), 153.7 (C_q).

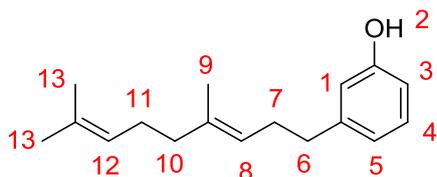
HRMS (APPI): *m/z* calcd for C₁₇H₂₄O, [M]⁺ 244.1822, found 244.1822.

IR (cm⁻¹): 3326, 2966, 2921, 2855, 1614, 1598, 1513, 1444, 1375, 1224, 1172, 1102, 825.

1-(2,6-dimethyl-2-vinylhept-5-en-1-yl)-4-methoxybenzene (144a)

C₁₇H₂₄O, 244.3780 g/mol

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.76 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H, **10**), 5.00 (dd, *J* = 10.8, 1.3 Hz, 1H, **11**), 4.82 (dd, *J* = 17.6, 1.3 Hz, 1H, **11**), 0.93 (s, 3H, **5**). Other resonances could not be discerned for this compound.

(E)-3-(4,8-dimethylnona-3,7-dien-1-yl)phenol (145)

$C_{17}H_{24}O$, 244.3780 g/mol

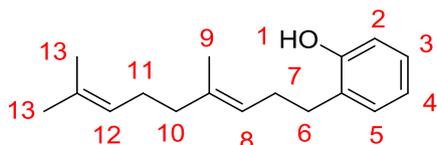
General procedure G was applied to **140** (122 mg, 0.47 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 → 95/5) to afford **145** (111 mg, 95%) as a colorless oil.

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.57 (s, 3H, CH_3), 1.61 (s, 3H, CH_3), 1.69 (s, 3H, CH_3), 1.95–2.09 (m, 4H, **10** and **11**), 2.29 (dt, J = 7.8, 7.1 Hz, 2H, **7**), 2.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H, **6**), 5.10 (bt, J = 6.2 Hz, 1H, **12**), 5.18 (bt, J = 7.1 Hz, 1H, **8**), 6.63–6.69 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H, **4**).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.2 (CH_3), 17.9 (CH_3), 25.9 (CH_3), 26.9 (CH_2), 30.0 (CH_2), 36.2 (CH_2), 39.9 (CH_2), 112.8 (CH_{Ar}), 115.6 (CH_{Ar}), 121.3 (CH_{Ar}), 123.7 (CH), 124.6 (CH), 129.6 (CH_{Ar}), 131.6 (C_q), 136.1 (C_q), 144.6 (C_q), 155.6 (C_q).

HRMS (APPI): m/z calcd for $C_{17}H_{24}O$, $[M]^+$ 244.1822, found 244.1825.

IR (cm^{-1}): 3337, 2966, 2922, 2855, 1589, 1487, 1455, 1376, 1329, 1272, 1243, 1154, 941, 861, 780, 694.

(E)-2-(4,8-dimethylnona-3,7-dien-1-yl)phenol (146)

$C_{17}H_{24}O$, 244.3780 g/mol

General procedure G was applied to **141** (52 mg, 0.20 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 → 97/3) to afford **146** (43 mg, 87%) as a colorless oil.

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.57 (s, 3H, CH_3), 1.62 (s, 3H, CH_3), 1.70 (s, 3H, CH_3), 1.97–2.10 (m, 4H, **10** and **11**), 2.32 (td, J = 7.6, 7.2 Hz, 2H, **7**), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H, **6**), 4.69–4.86 (bs, 1H, **1**), 5.11 (bt, J = 6.7 Hz, 1H, **12**), 5.25 (bt, J = 7.2 Hz, 1H, **8**), 6.77 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H, **5**), 6.87 (td, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H, **3**), 7.09 (ddd, J = 7.9, 7.3, 1.7 Hz, 1H, **4**), 7.13 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, **2**).

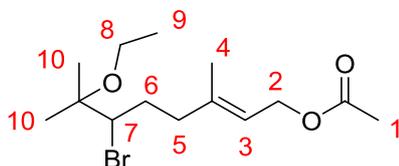
NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 16.2 (CH_3), 17.9 (CH_3), 25.9 (CH_3), 26.9 (CH_2), 28.5 (CH_2), 30.6 (CH_2), 39.9 (CH_2), 115.6 (CH_{Ar}), 121.0 (CH_{Ar}), 123.7 (CH), 124.5 (CH), 127.4 (CH_{Ar}), 128.4 (C_q), 130.6 (CH_{Ar}), 131.6 (C_q), 136.9 (C_q), 153.8 (C_q).

HRMS (APPI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}$, $[\text{M}]^{+}$ 244.1822, found 244.1825.

IR (cm^{-1}): 3457, 2965, 2922, 2855, 1572, 1503, 1490, 1455, 1376, 1328, 1231, 1170, 1149, 1098, 1043, 834, 749.

4.4.2.2. Transformations of terpene alcohols and of their acetates

(E)-6-bromo-7-ethoxy-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl acetate (**147**)



$C_{14}H_{25}BrO_3$, 321.2550 g/mol

1. To a solution of geranyl acetate **116** (50 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.) in ethanol (6 ml) lithium bromide (53 mg, 0.61 mmol, 2.4 equiv.), 4 Å molecular sieves (50 mg) and PIDA (99 mg, 0.31 mmol, 1.2 equiv.) were added. After stirring at RT for 5 min, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 → 97/3) to afford **147** (40 mg, 50%) and **148** (44 mg, 50%) as colorless oils.

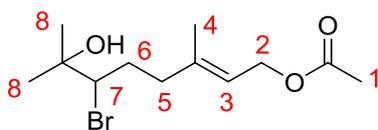
2. To a solution of geranyl acetate **116** (39 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) in ethanol (5 ml) lithium bromide (21 mg, 0.24 mmol, 1.2 equiv.) and 4 Å molecular sieves (40 mg) were added. The suspension was cooled to -10°C and PIDA (77 mg, 0.24 mmol, 1.2 equiv.) was added. After stirring at -10 °C for 1h15, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 → 97/3) to afford **147** (44 mg, 68%) and **148** (17 mg, 24%).

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H, **9**), 1.27 (s, 3H, CH_3), 1.33 (s, 3H, CH_3), 1.64 (s, 3H, **4**), 1.72–1.79 (m, 1H, **6**), 2.04 (s, 3H, **1**), 2.08–2.21 (m, 2H, **5** and **6**), 2.35–2.44 (m, 1H, **5**), 3.37 (dq, J = 8.5, 7.0 Hz, 1H, **8**), 3.46 (dq, J = 8.5, 7.0 Hz, 1H, **8**), 3.90 (dd, J = 11.2, 1.4 Hz, 1H, **7**), 4.58 (d, J = 7.0 Hz, 2H, **2**), 5.40 (bt, J = 7.0 Hz, 1H, **3**).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.2 (CH_3), 16.6 (CH_3), 21.2 (CH_3), 22.0 (CH_3), 24.7 (CH_3), 31.2 (CH_2), 38.1 (CH_2), 57.2 (CH_2), 61.5 (CH_2), 63.6 (CH), 76.6 (C_q), 119.6 (CH), 141.0 (C_q), 171.2 (C=O).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{14}H_{25}BrO_3Na$, $[M+Na]^+$ 343.0879, found 343.0877.

IR (cm^{-1}): 2978, 2932, 1738, 1443, 1382, 1366, 1228, 1130, 1066, 1022, 956, 757.

(E)-6-bromo-7-hydroxy-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl acetate (149)

$C_{12}H_{21}BrO_3$, 293.2010 g/mol

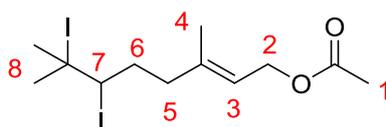
To a solution of geranyl acetate **116** (50 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.) in acetonitrile (3 ml) and water (3 ml) lithium bromide (53 mg, 0.61 mmol, 2.4 equiv.) and PIDA (99 mg, 0.31 mmol, 1.2 equiv.) were added. After stirring at RT for 5 min, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 98/2 → 75/25) to afford **148** (5 mg, 6%) and **149** (43 mg, 59%) as colorless oils.

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.21 (s, 3H, **8**), 1.26 (s, 3H, **8**), 1.67 (s, 3H, **4**), 1.62–1.70 (m, 1H, **6**), 2.00 (s, 3H, **1**), 2.05–2.12 (m, 1H, **5**), 2.17–2.23 (m, 1H, **6**), 2.27–2.32 (m, 1H, **5**), 3.82 (bd, J = 10.2 Hz, 1H, **7**), 4.54 (d, J = 7 Hz, 2H, **2**), 4.82 (s, OH), 5.34 (bt, J = 7.0 Hz, 1H, **3**).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.2 (CH_3), 20.8 (CH_3), 25.0 (CH_3), 28.4 (CH_3), 30.7 (CH_2), 37.6 (CH_2), 60.5 (CH_2), 67.9 (CH), 71.3 (C_q), 119.3 (CH), 140.3 (C_q), 170.3 (C=O).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{12}H_{21}BrO_3Na$, $[M+Na]^+$ 315.0566, found 315.0572.

IR (cm^{-1}): 3456, 2978, 1736, 1717, 1443, 1366, 1229, 1151, 1119, 1022, 954, 907, 774.

(E)-6,7-diiodo-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl acetate (158)

$C_{12}H_{20}I_2O_2$, 450.0989 g/mol

To a solution of geranyl acetate **116** (59 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) in acetonitrile (3 ml) at RT, potassium iodide (120 mg, 0.72 mmol, 2.4 equiv.), 4 Å molecular sieves (50 mg) and a solution of PIFA (194 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) in acetonitrile (3 ml) were added. After stirring for 10 min, the reaction mixture was diluted with EtOAc, saturated aqueous $Na_2S_2O_3$ solution was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford **158** (126 mg, 93%) as a colorless oil.

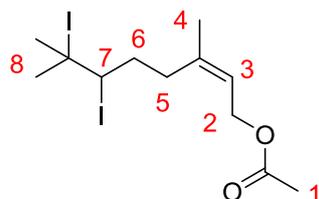
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.69 (s, 3H, **4**), 1.75 (s, 3H, **8**), 1.76 (s, 3H, **8**), 1.70–1.94 (m, 2H, CH_2), 2.06 (s, 3H, **1**), 2.07–2.20 (m, 1H, CH_2), 2.35–2.45 (m, 1H, CH_2), 4.48 (dd, J = 10.6, 2.9 Hz, 1H, **7**), 4.59 (d, J = 7.2 Hz, 2H, **2**), 5.43 (bt, J = 7.2 Hz, 1H, **3**).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 16.5 (CH_3), 21.2 (CH_3), 23.0 (CH_3), 26.0 (CH_3), 32.7 (CH_2), 39.4 (CH_2), 41.9 (CH), 61.3 (CH_2), 89.5 (C_q), 120 (CH), 139.8 (C_q), 171.3 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{IO}_2^+$, $[\text{M}-\text{I}]^+$ 323.0502, found 323.0516.

IR (cm^{-1}): 2945, 1778, 1736, 1444, 1367, 1218, 1158, 1137, 1112, 1022, 956, 870, 773, 729.

(Z)-6,7-diiodo-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl acetate (159)



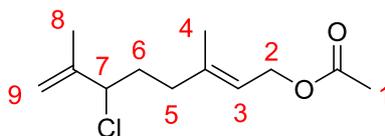
$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{I}_2\text{O}_2$, 450.0989 g/mol

To a solution of neryl acetate **122** (59 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) in acetonitrile (3 ml) at RT potassium iodide (120 mg, 0.72 mmol, 2.4 equiv.), 4 Å molecular sieves (50 mg) and a solution of PIFA (194 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) were added. After stirring for 10 min, the reaction mixture was diluted with EtOAc, saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 99/1 \rightarrow 95/5) to afford **159** (95 mg, 70%, a colorless oil) and unreacted **122** (13 mg, 21%).

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.75 (s, 6H, 2Me), 1.76 (s, 3H, Me), 1.75–1.87 (m, 2H, **6**), 2.05 (s, 3H, **1**), 2.31–2.37 (m, 2H, **5**), 4.45–4.50 (m, 1H, **7**), 4.63 (d, J = 7.0 Hz, 2H, **2**), 5.46 (bt, J = 7.0 Hz, 1H, **3**).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 21.1 (CH_3), 22.7 (CH_3), 23.1 (CH_3), 25.7 (CH_3), 32.0 (CH_2), 33.1 (CH_2), 41.7 (CH), 60.9 (CH_2), 89.3 (C_q), 121.3 (CH), 140.2 (C_q), 171.0 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (cm^{-1}): 2944, 1778, 1736, 1446, 1366, 1217, 1156, 1136, 1110, 1021, 956, 869, 773, 729.

(E)-6-chloro-3,7-dimethylocta-2,7-dien-1-yl acetate (160)

$C_{12}H_{19}ClO_2$, 230.7320 g/mol

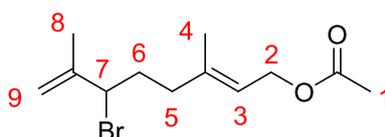
To a solution of geranyl acetate **116** (50 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.) in acetonitrile (6 ml) at RT, iron(III) chloride (32 mg, 0.20 mmol, 0.8 equiv.), 4 Å molecular sieves (50 mg) and PIDA (89 mg, 0.28 mmol, 1.1 equiv.) were added. After stirring for 5 min, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 99/1 → 95/5) to afford **160** (26 mg, 45%) as a colorless oil.

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.70 (s, 3H, **4**), 1.80 (s, 3H, **8**), 1.85–2.17 (m, 4H, **5** and **6**), 2.05 (s, 3H, **1**), 4.33 (t, J = 7.1 Hz, 1H, **7**), 4.58 (d, J = 7.2 Hz, 2H, **2**), 4.90 (m, 1H, **9**), 5.00 (m, 1H, **9**), 5.37 (bt, J = 7.2 Hz, 1H, **3**).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.7 (CH_3), 17.2 (CH_3), 21.2 (CH_3), 34.6 (CH_2), 36.7 (CH_2), 61.4 (CH_2), 66.3 (CH), 114.5 (CH_2), 119.5 (CH), 140.7 (C_q), 144.3 (C_q), 171.3 (C=O).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{10}H_{16}Cl^+$, $[M-OAc]^+$ 171.0935, found 171.0935.

IR (cm^{-1}): 2951, 1736, 1445, 1366, 1228, 1112, 1021, 955, 906, 791, 763.

(E)-6-bromo-3,7-dimethylocta-2,7-dien-1-yl acetate (161)

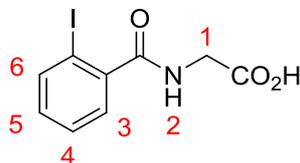
$C_{12}H_{19}BrO_2$, 275.1860 g/mol

To a solution of geranyl acetate **116** (49 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (3 ml) NBS (90 mg, 0.50 mmol, 2.0 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 24 h. The resulting solution was diluted with EtOAc, saturated aqueous $Na_2S_2O_3$ solution was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 99/1 → 96/4) to afford **161** (11 mg, 16%), **148** containing several impurities (5 mg, <6%) and unreacted **116** (10 mg, 20%).

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²⁰⁴

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.70 (s, 3H, **4**), 1.85 (s, 3H, **8**), 1.91–2.20 (m, 4H, **5** and **6**), 2.06 (s, 3H, **1**), 4.50 (m, 1H, **7**), 4.58 (d, J = 7.0 Hz, 2H, **2**), 4.89 (m, 1H, **9**), 5.06 (m, 1H, **9**), 5.37 (bt, J = 7.0 Hz, 1H, **3**).

(2-iodobenzoyl)glycine (163)²⁰⁶



$\text{C}_9\text{H}_8\text{INO}_3$, 305.0715 g/mol

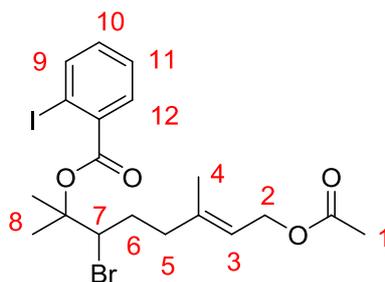
To a solution of 2-iodobenzoic acid (1.00 g, 4.03 mmol, 1.0 equiv.) in toluene (8 ml) SOCl_2 (0.585 ml, 8.06 mmol, 2.0 equiv.) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred under reflux for 4 h and the solvent was evaporated. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (2 ml) and added to a solution of glycine methyl ester hydrochloride (557 mg, 4.43 mmol, 1.1 equiv.) and triethylamine (1.10 ml, 8.06 mmol, 2.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (22 ml) at 0 °C. After stirring for 1 h at 0 °C and 1 h at RT, water was added to the reaction mixture and the layers were separated. The organic layer was washed with 1N aqueous HCl and 5% aqueous NaHCO_3 , dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting white powder was suspended in $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (8 ml) and LiOH (290 mg, 21.1 mmol, 3.0 equiv.) was added. After stirring for 2 h at RT, MeOH was evaporated under reduced pressure, the pH of the resulting solution was adjusted to ~2 with 1N aqueous HCl and it was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford **163** (1.00 g, 81%) as a white powder.

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²⁰⁶

NMR ^1H (300 MHz, DMSO): δ = 3.89 (d, J = 6.0 Hz, 2H, **1**), 7.18 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H, **5**), 7.35 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H, **3**), 7.47 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H, **4**), 7.89 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H, **6**), 8.69 (t, J = 6.0 Hz, **2**).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{INO}_3^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305.9633, found 305.9622.

(E)-8-acetoxy-3-bromo-2,6-dimethyloct-6-en-2-yl 2-iodobenzoate (166)



$C_{19}H_{24}BrIO_4$, 523.2055 g/mol

To a solution of geranyl acetate **116** (39 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and DMP (89 mg, 0.21 mmol, 1.1 equiv.) in nitromethane (3 ml) at 0 °C 4 Å molecular sieves (50 mg) and a solution of TMSBr (28 μ l, 0.21 mmol, 1.1 equiv.) in nitromethane (3 ml) were added. After stirring for 5 min, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 99/1 \rightarrow 50/50) to afford **166** (3 mg, 3%).

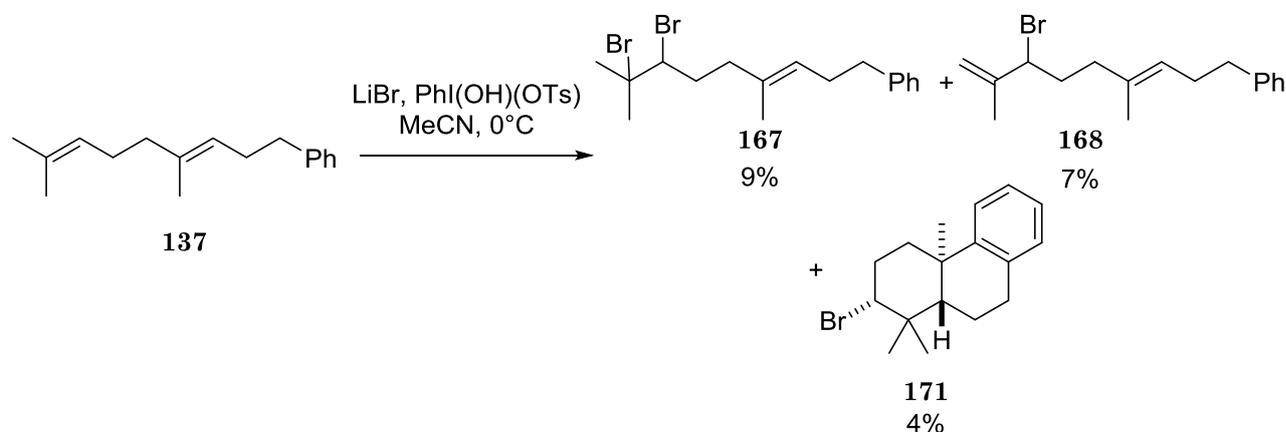
The structure attribution was carried out by analogy with **179**.

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.71 (s, 3H, CH_3), 1.73 (s, 3H, CH_3), 1.76 (s, 3H, CH_3), 1.79–1.89 (m, 1H, CH_2), 1.99–2.22 (m, 2H, CH_2), 2.06 (s, 3H, **1**), 4.59 (d, J = 7.0 Hz, 2H, **2**), 4.71 (dd, J = 11.4, 1.7, 1H, **7**), 5.42 (bt, J = 7.0 Hz, 1H, **3**), 7.14 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H, **11**), 7.39 (td, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H, **10**), 7.76 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H, **12**), 7.96 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, **9**).

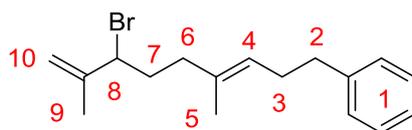
HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{19}H_{24}BrIO_4Na^+$, $[M+Na]^+$ 544.9795, found 544.9820.

4.4.2.3. Transformations of homogeranylbenzene 137

Reaction of homogeranylbenzene 137 with LiBr and Koser's reagent at 0 °C



To a solution of homogeranylbenzene **137** (34 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) and Koser's reagent (63 mg, 0.16 mmol, 1.1 equiv.) in MeCN (7 ml) at 0 °C a solution of LiBr (15 mg, 0.17 mmol, 1.1 equiv.) in MeCN (7 ml) was added dropwise over 30 min and the reaction mixture was stirred at RT for 30 min. The resulting solution was diluted with CH₂Cl₂, brine was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE) to afford **167** (5 mg, 9%), a mixture of **168** and **171** in a 2 : 1 ratio (7% and 4%, respectively) and unreacted **137** (11 mg, 32%).

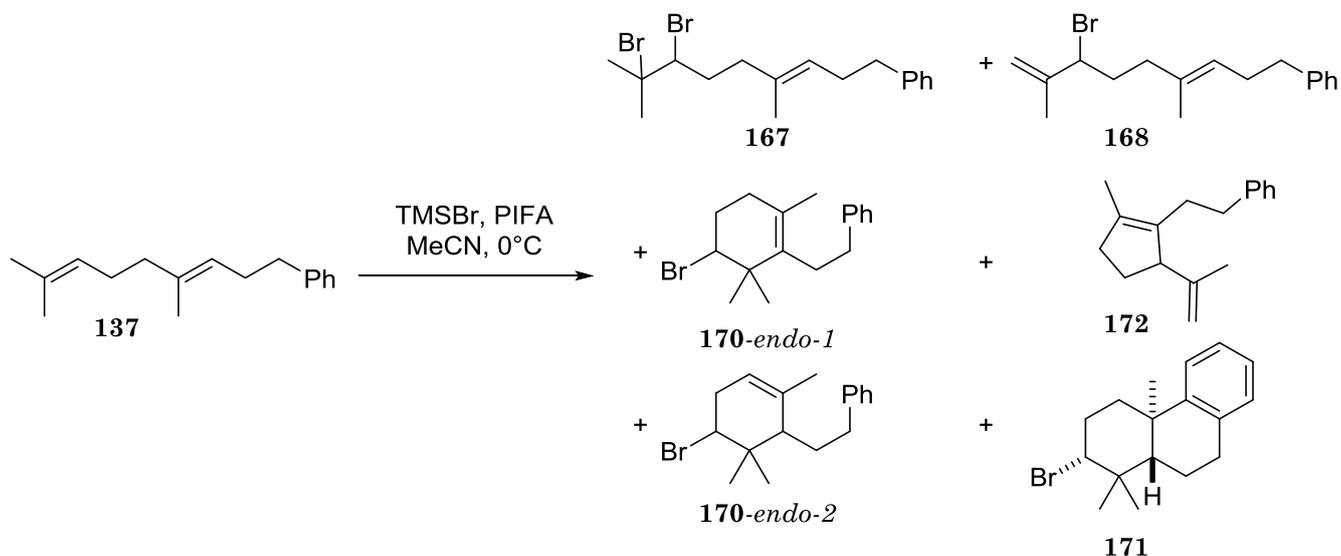
(E)-(7-bromo-4,8-dimethylnona-3,8-dien-1-yl)benzene (**168**)

C₁₇H₂₃Br, 307.2750 g/mol

The structure attribution was carried out by analogy with **160** and **161**.

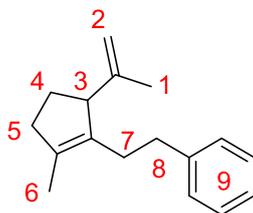
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.53 (s, 3H, CH₃), 1.84 (s, 3H, CH₃), 1.90–2.10 (m, 4H, 2CH₂), 2.27–2.36 (m, 2H, CH₂), 2.62–2.67 (m, 2H, **2**), 4.47 (m, 1H, **8**), 4.87 (m, 1H, **10**), 5.01 (m, 1H, **10**), 5.22 (bt, *J* = 6.7 Hz, 1H, **4**), 7.17–7.31 (m, 5H, **1**).

 Reaction of homogeranylbene 137 with TMSBr and PIFA at 0 °C



To a solution of homogeranylbene **137** (160 mg, 0.70 mmol, 1.0 equiv.) in MeCN (35 ml) bis(trifluoroacetoxy)iodobenzene (314 mg, 0.73 mmol, 1.05 equiv.) was added and the resulting mixture was cooled to 0 °C. A solution of bromotrimethylsilane (96 μ l, 0.73 mmol, 1.05 equiv.) in MeCN (35 ml) was then added dropwise over 30 min. The reaction mixture was diluted with EtOAc, saturated aqueous Na₂S₂O₃ and saturated aqueous NaHCO₃ were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-pentane) to afford **170-endo-1** (containing ca. 25% of the other double bond isomers of **170**, 10 mg, 3%), a mixture of partially cyclized products **170** (26 mg, 13%), **172** (12 mg, 8%), and a mixture of **171** and **168** in a 4.5 : 1 ratio (51 mg, 19% and 4%, respectively) as light yellow oils.

 (2-(2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclopent-1-en-1-yl)ethyl)benzene (**172**)



C₁₇H₂₂, 226.3630 g/mol

The structural attribution for this compound was performed by comparison with its known analogues.^{235,236}

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.55 (s, 3H, **6**) 1.58 (s, 3H, **1**), 1.59–1.74 (m, 1H, **4**), 1.91–2.02 (m, 1H, **4**), 2.01–2.13 (m, 1H, **7**), 2.16–2.35 (m, 2H, **5**), 2.34–2.47 (m, 1H, **7**),

²³⁵ Srikrishna, A.; Pardeshi, V. H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8160.

²³⁶ Naemura, K.; Hasegawa, T.; Miyabe, H.; Chikamatsu, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 203.

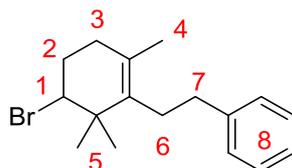
2.47–2.56 (m, 1H, **8**), 2.66–2.77 (m, 1H, **8**), 3.32–3.39 (m, 1H, **3**), 4.71–4.75 (m, 2H, **2**), 7.12–7.30 (m, 5H, **9**).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.1 (CH_3), 18.7 (CH_3), 27.9 (CH_2), 29.0 (CH_2), 34.5 (CH_2), 37.7 (CH_2), 56.2 (CH), 110.8 (CH_2), 125.8 (CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 134.4 (C_q), 135.5 (C_q), 142.9 (C_q), 148.8 (C_q).

HRMS (APPI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}^+$, $[\text{M}]^+$ 226.1722, found 226.1710.

IR (cm^{-1}): 2924, 2854, 1643, 1496, 1454, 1373, 1058, 1030, 888, 748, 697.

(2-(5-bromo-2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)ethyl)benzene (170-endo-1)



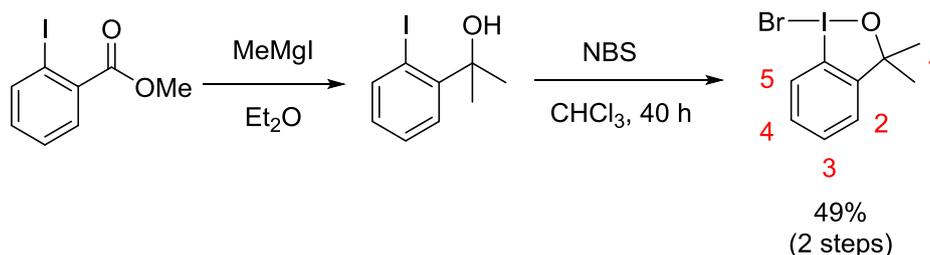
$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Br}$, 307.2750 g/mol

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.20 (s, 3H, **5**), 1.26 (s, 3H, **5**), 1.69 (s, 3H, **4**), 2.09–2.17 (m, 2H, **3**), 2.18–2.29 (m, 2H, **2**), 2.25–2.39 (m, 2H, **6**), 2.64–2.70 (m, 2H, **7**), 4.28–4.32 (m, 1H, **1**), 7.17–7.32 (m, 5H, **8**).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 19.8 (CH_3), 24.8 (CH_3), 27.7 (CH_3), 30.6 (CH_2), 32.3 (CH_2), 32.7 (CH_2), 36.5 (CH_2), 40.7 (C_q), 66.8 (CH), 126.1 (CH_{Ar}), 127.2 (C_q), 128.3 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 135.2 (C_q), 142.8 (C_q).

HRMS (APPI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Br}$, $[\text{M}]^+$ 306.0978, found 306.0979.

IR (cm^{-1}): 2971, 2946, 1496, 1453, 1364, 1228, 1160, 1030, 8786, 750, 720, 697.

1-bromo-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-1*h*3-benzo[*d*][1,2]iodaoxole (173)^{216,237}

$C_9H_{10}BrIO$, 340.9865 g/mol

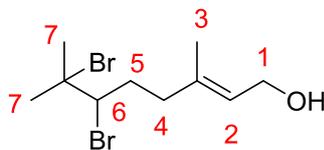
To a solution of freshly prepared MeMgI in Et₂O (4 ml, 6.4 mmol, 3.2 equiv.) at 0 °C a solution of methyl 2-iodobenzoate (295 μl, 2.0 mmol, 1.0 equiv.) in Et₂O (1 ml) was added dropwise over 15 min. The reaction mixture obtained was allowed to warm to RT and then refluxed for 1 h. The resulting brown suspension was cooled to 0 °C and added dropwise to a mixture of saturated aqueous NH₄Cl and Et₂O. The layers were separated, the aqueous layer was extracted twice with Et₂O, the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue (546 mg, quant.) was dissolved in chloroform (5 ml) and NBS (382 mg, 2.1 mmol) was added. After stirring for 40 h at RT, the reaction mixture was diluted with chloroform, washed with brine and the layers were separated. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting brown powder was recrystallized to afford **173** (331 mg, 49% over 2 steps) as yellow crystals.

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²¹⁶

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.55 (s, 6H, **1**), 7.12–7.16 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.51–7.57 (m, 2H, 2CH_{Ar}), 7.96–8.01 (m, 2H, 2CH_{Ar}).

²³⁷ Bollikonda, S.; Mohanarangam, S.; Jinna, R. R.; Kandirelli, V. K. K.; Makthala, L.; Sen, S. *et al. J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3891.

4.4.2.4. Dibromination products

(E)-6,7-dibromo-3,7-dimethyloct-2-en-1-ol (150)

$C_{10}H_{18}Br_2O$, 314.0573 g/mol

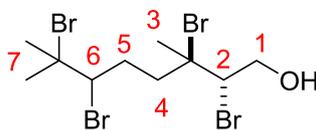
General procedure H was applied to geraniol **118** (53 mg, 0.34 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to afford **150** (67 mg, 63%) as a colorless oil.

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.71 (s, 3H, **3**), 1.81 (s, 3H, CH_3), 1.81–1.96 (m, 1H, **5**), 1.98 (s, 3H, CH_3), 2.15–2.25 (m, 1H, **4**), 2.36–2.45 (m, 1H, **4**), 2.53–2.64 (m, 1H, **5**), 4.15 (dd, J = 11.1, 1.3 Hz, 1H, **6**), 4.18 (bd, J = 6.8 Hz, 2H, **1**), 5.52 (bt, J = 6.8 Hz, 1H, **2**).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.4 (CH_3), 28.3 (CH_3), 33.7 (CH_2), 35.6 (CH_3), 37.8 (CH_2), 59.5 (CH_2), 65.8 (CH), 68.9 (C_q), 125.2 (CH), 137.7 (C_q).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{10}H_{16}Br$, $[M-Br-H_2O]^+$ 215.0430, found 215.0432.

IR (cm^{-1}): 3322, 2976, 2928, 2860, 1440, 1386, 1370, 1227, 1096, 997.

2,3,6,7-tetrabromo-3,7-dimethyloctan-1-ol (151, mixture of diastereomers)

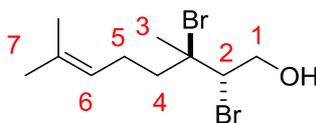
$C_{10}H_{18}Br_4O$, 473.8690 g/mol

General procedure H was applied to **150** (20 mg, 0.064 mmol) to afford **151** (26 mg, 86%, a mixture of diastereomers in ca. 1 : 1 ratio) as a white powder.

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.83 (s, 3H, **7**), 1.84 (s, 3H, **7**), 2.00 (s, 3H, **3**), 2.01–2.17 (m, 2H, CH_2), 2.37–2.62 (m, 1H, CH_2), 2.71–2.81 (m, 1H, CH_2), 3.96–4.05 (m, 1H, **1**), 4.14–4.20 (m, 1H, **2**), 4.36–4.45 (m, 2H, **1** and **6**).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 27.8 (CH_3), 28.4 (CH_3), 32.3 (CH_2), 35.5 (CH_3), 44.7 and 45.1 (CH_2), 65.5 and 65.8 (CH), 65.9 and 66.0 (CH_2), 66.0 and 66.1 (CH), 68.3 and 68.5 (C_q), 68.8 and 69.2 (C_q).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{12}H_{21}Br_3NO^+$, $[M-Br+MeCN]^+$ 431.9168, found 431.9176.

2,3-dibromo-3,7-dimethyloct-6-en-1-ol (152)

$C_{10}H_{18}Br_2O$, 314.0610 g/mol

To a solution of geraniol **118** (60 μ l, 0.34 mmol, 1.0 equiv.) in acetonitrile (6 ml) at 0 °C lithium bromide (71 mg, 0.82 mmol, 2.4 equiv.), 4 Å molecular sieves (50 mg) and PIDA (131 mg, 0.41 mmol, 1.2 equiv.) were added. After stirring for 5 min, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to afford **150** (51 mg, 48%) and a mixture of **151** and **152** in a 3 : 1 ratio (24% and 8%, respectively).

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²³⁸

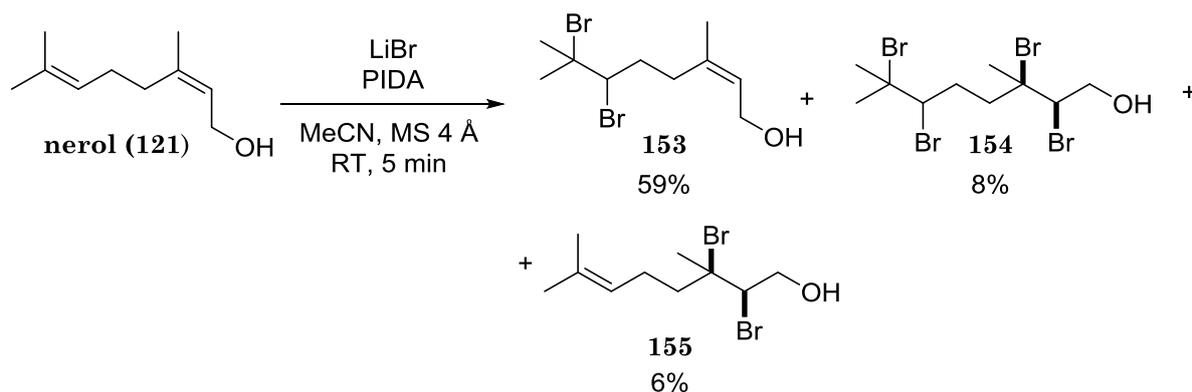
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.65 (s, 3H, **7**), 1.70 (s, 3H, **7**), 1.80 (s, 3H, **3**), 5.13 (ts, J = 7.1, 1.4 Hz, 1H, **6**). Other resonances could not be discerned for this compound.

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.8 (CH_3), 24.0 (CH_2), 25.7 (CH_3), 45.6 (CH_2), 70.0 (C_q), 122.4 (CH), 133.0 (C_q). Other resonances could not be discerned for this compound.

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{12}H_{20}Br_2NO^+$, $[M-H+MeCN]^+$ 351.9906, found 351.9967.

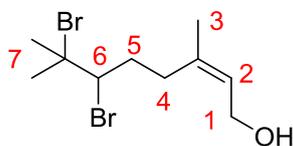
²³⁸ Hu, D. X.; Seidl, F. J.; Bucher, C.; Burns, N. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3795.

Dibromination of nerol 121



To a solution of nerol **121** (60 μ l, 0.34 mmol, 1.0 equiv.) in acetonitrile (6 ml) at 0 °C lithium bromide (71 mg, 0.82 mmol, 2.4 equiv.), 4 Å molecular sieves (50 mg) and PIDA (131 mg, 0.41 mmol, 1.2 equiv.) were added. After stirring for 5 min, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography to afford **153** (67 mg, 59%, a colorless oil) and a mixture of **154** and **155** in a 1.25 : 1 ratio (8% and 6%, respectively).

(Z)-6,7-dibromo-3,7-dimethyloct-2-en-1-ol (153**)**



$C_{10}H_{18}Br_2O$, 314.0610 g/mol

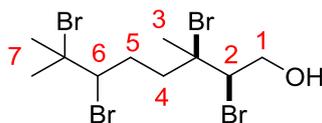
The structure attribution was carried out by analogy with **150**.

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.80 (s, 3H, **7**), 1.82 (s, 3H, **7**), 1.83–1.97 (m, 1H, CH_2), 2.00 (s, 3H, **3**), 2.26–2.35 (m, 1H, CH_2), 2.42–2.52 (m, 1H, CH_2), 2.57–2.67 (m, 1H, CH_2), 4.14 (dd, J = 11.1, 1.1 Hz, 1H, **6**), 4.23 (bd, J = 7.0 Hz, 2H, **1**), 5.56 (bt, J = 7.2 Hz, 1H, **2**).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.4 (CH_3), 28.2 (CH_3), 30.2 (CH_2), 34.1 (CH_2), 35.6 (CH_3), 59.3 (CH_2), 65.9 (CH), 68.7 (C_q), 126.6 (CH), 137.8 (C_q).

IR (cm^{-1}): 3317, 2969, 2928, 2855, 1455, 1386, 1371, 1226, 1097, 999, 864, 800, 772.

(2R)-2,3,6,7-tetrabromo-3,7-dimethyloctan-1-ol (154)

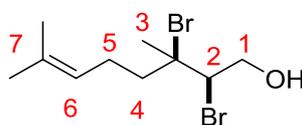


$C_{10}H_{18}Br_4O$, 473.8690 g/mol

The structure attribution was carried out by analogy with **151**.

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.94–4.10 (m, 2H, CH_2), 4.26–4.36 (m, 2H, CH_2). Other resonances could not be discerned for this compound.

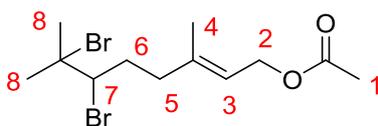
(2R)-2,3,6,7-tetrabromo-3,7-dimethyloctan-1-ol (155)



$C_{10}H_{18}Br_4O$, 473.8690 g/mol

The structure attribution was carried out by analogy with **152**.

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.64 (s, 3H, **7**), 1.69 (s, 3H, **7**), 4.13–4.18 (m, 1H, **1**), 4.42–4.47 (, 2H, **1** and **2**), 5.11 (ts, J = 7.1, 1.4 Hz, 1H, **6**). Other resonances could not be discerned for this compound.

(E)-6,7-dibromo-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl acetate (148)

$C_{12}H_{20}Br_2O_2$, 356.0980 g/mol

General procedure H was applied to geranyl acetate **116** (28 mg, 0.14 mmol) to afford **148** (48 mg, 91%) as a colorless oil.

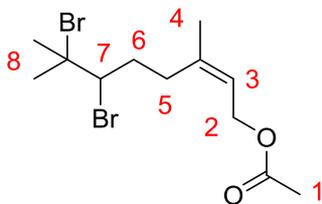
The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²⁰⁴

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.73 (s, 3H, **4**), 1.80 (s, 3H, CH_3), 1.82–1.95 (m, 1H, **6**), 1.97 (s, 3H, CH_3), 2.05 (s, 3H, **1**), 2.15–2.25 (m, 1H, **5**), 2.35–2.46 (m, 1H, **5**), 2.52–2.62 (m, 1H, **6**), 4.11 (dd, J = 10.0, 1.2 Hz, 1H, **7**), 4.59 (d, J = 7.0 Hz, 2H, **2**), 5.43 (bt, J = 7.0 Hz, **3**).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.6 (CH_3), 21.2 (CH_3), 28.3 (CH_3), 33.7 (CH_2), 35.6 (CH_3), 37.9 (CH_2), 61.4 (CH_2), 65.8 (CH), 68.8 (C_q), 120.2 (CH), 140.3 (C_q), 171.2 (C=O).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{10}H_{16}Br$, $[M-Br-HOAc]^+$ 215.0430, found 215.0438.

IR (cm^{-1}): 2978, 2929, 1737, 1454, 1386, 1370, 1227, 1097, 1021, 1022, 955, 869, 820, 777.

(Z)-6,7-dibromo-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl acetate (157)

$C_{12}H_{20}Br_2O_2$, 356.0980 g/mol

General procedure H was applied to neryl acetate **122** (50 mg, 0.25 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 98/2 \rightarrow 95/5) to afford **157** (86 mg, 97%) as a colorless oil.

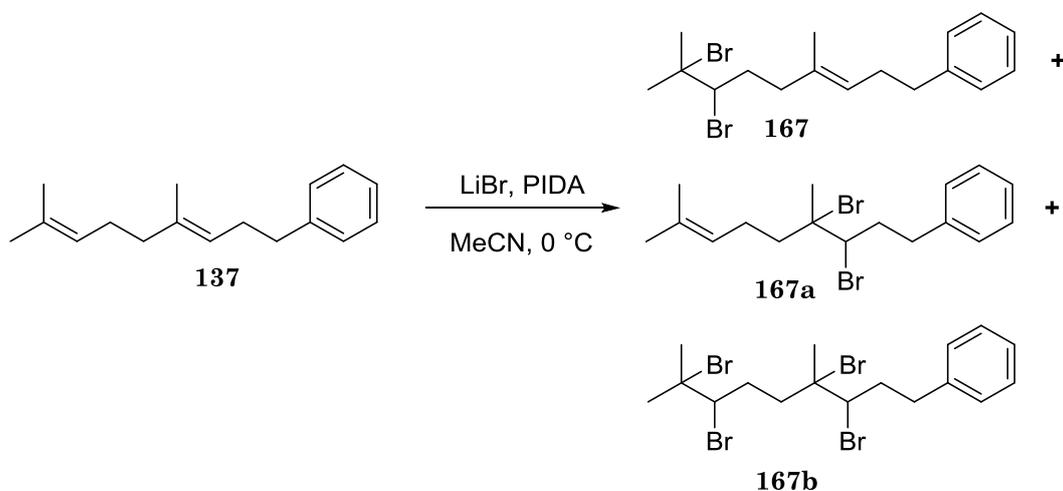
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.79 (s, 6H, **8**), 1.96 (s, 3H, **4**), 1.81–1.95 (m, 1H, CH_2), 2.04 (s, 3H, **1**), 2.26–2.63 (m, 3H, CH_2), 4.10 (dd, J = 11.0, 1.4 Hz, 1H, **7**), 4.62 (m, 2H, **2**), 5.45 (bt, J = 7.3 Hz, 1H, **3**).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.3 (CH_3), 23.5 (CH_3), 28.1 (CH_3), 30.4 (CH_2), 34.1 (CH_2), 35.6 (CH_3), 61.2 (CH_2), 65.7 (CH), 68.7 (C_q), 121.2 (CH), 140.9 (C_q), 171.2 (C=O).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{10}H_{16}Br^+$, $[M-Br-HOAc]^+$ 215.0430, found 215.0430.

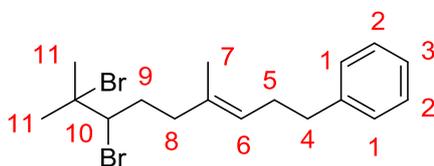
IR (cm⁻¹): 2975, 2933, 1737, 1456, 1442, 1371, 1226, 1097, 1021, 954.

Dibromination of homogeranylbenzene **137**



General procedure H was applied to homogeranylbenzene **137** (46 mg, 0.20 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE) to afford **167** (63% combined; the first fraction was contaminated with **167a** and unreacted **137** – 28 mg, 22%, 9% and 9%, respectively – the second fraction was pure – 32 mg, 41%) and **167b** (10 mg, 9%) as a white solid.

(*E*)-(7,8-dibromo-4,8-dimethylnon-3-en-1-yl)benzene (**167**)



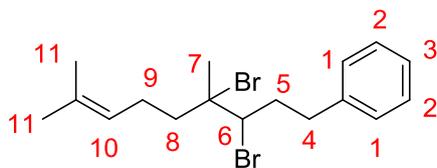
C₁₇H₂₄Br₂, 388.1805 g/mol

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.63 (s, 3H, **7**), 1.86 (s, 3H, **11**), 1.87–1.95 (m, 1H, **9**), 2.02 (s, 3H, **11**), 2.16–2.27 (m, 1H, **8**), 2.33–2.43 (m, 3H, **5** and **8**), 2.51–2.61 (m, 1H, **9**), 2.72 (bt, *J* = 7.7 Hz, 2H, **4**), 4.14 (dd, *J* = 11.1, 1.3 Hz, 1H, **10**), 5.35 (bt, *J* = 7.0 Hz, 1H, **6**), 7.20–7.36 (m, 5H, CH_{Ar}).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.0 (CH₃), 28.5 (CH₃), 30.1 (CH₂), 33.9 (CH₂), 35.6 (CH₃), 36.2 (CH₂), 37.9 (CH₂), 66.1 (CH), 69.0 (C_q), 125.8 (CH_{vin}), 125.9 (CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 133.9 (C_{q vin}), 142.4 (C_{q Ar}).

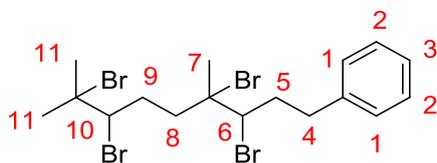
HRMS (APPI): *m/z* calcd for C₁₇H₂₃, [M–HBr–Br]⁺ 227.1794, found 227.1793.

IR (cm⁻¹): 3084, 3025, 2975, 2927, 2854, 1940, 1603, 1495, 1453, 1385, 1370, 1097, 747, 698, 533.

(3,4-dibromo-4,8-dimethylnon-7-en-1-yl)benzene (167a)

$C_{17}H_{24}Br_2$, 388.1805 g/mol

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.64 (s, 3H, CH_3), 1.70 (s, 3H, CH_3), 1.79 (s, 3H, CH_3), 4.19 (d, J = 10.7 Hz, 1H, **6**), 5.08–5.14 (m, 1H, **10**). Other resonances could not be discerned for this compound.

(3,4,7,8-tetrabromo-4,8-dimethylnonyl)benzene (167b)

$C_{17}H_{24}Br_4$, 547.9950 g/mol

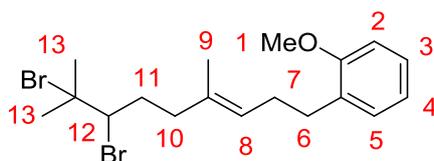
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.82–1.84 (m, 6H, **11**), 1.93–2.20 (m, 3H), 1.99 (s, 3H, **7**), 2.45–2.62 (m, 1H), 2.67–2.84 (m, 3H), 3.04–3.14 (m, 1H), 4.13–4.19 (m, 2H, **6** and **10**), 7.21–7.34 (m, 5H, **1–3**).

The structure attribution was performed by analogy with tetrabrominated geranyl aryl ether that has previously been characterized.²³⁹

HRMS (APPI): m/z calcd for $C_{17}H_{23}Br_2$, $[M-HBr-Br]^+$ 385.0161, found 385.0151.

IR (cm^{-1}): 3062, 3026, 2924, 2852, 1634, 1495, 1453, 1385, 1370, 1097, 749, 699, 547.

²³⁹ Ritchie, E.; Taylor, W. C.; Vautin, T. K. *Aust. J. Chem.* **1965**, *18*, 2021.

(E)-1-(7,8-dibromo-4,8-dimethylnon-3-en-1-yl)-2-methoxybenzene (174)

$C_{18}H_{26}Br_2O$, 418.2130 g/mol

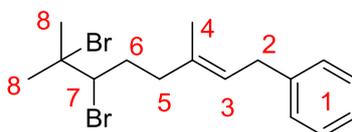
General procedure H was applied to **141** (39 mg, 0.15 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/ CH_2Cl_2 100/0 \rightarrow 96/4) to afford **174** (33 mg, 52%) as a colorless oil.

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.59 (s, 3H, **9**), 1.82 (s, 3H, **13**), 1.78–1.90 (m, 1H, **11**), 1.98 (s, 3H, **13**), 2.12–2.21 (m, 1H, **10**), 2.27–2.39 (m, 3H, **7** and **10**), 2.47–2.58 (m, 1H, **11**), 2.67 (t, J = 7.7 Hz, 2H, **6**), 3.84 (s, 3H, **1**), 4.12 (dd, J = 10.9, 1.3 Hz, 1H, **12**), 5.33 (bt, J = 7.1 Hz, 1H, **8**), 6.84–6.91 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.12–7.21 (m, 2H, CH_{Ar}).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 15.9 (CH_3), 28.4 (CH_2), 28.5 (CH_3), 30.7 (CH_2), 34.0 (CH_2), 35.6 (CH_3), 38.0 (CH_2), 55.5 (CH), 66.2 (CH), 69.1 (C_q), 110.4 (CH_{Ar}), 120.5 (CH_{Ar}), 126.3 (CH), 127.2 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 130.8 (C_q), 133.6 (C_q), 157.7 (C_q).

HRMS (APPI): m/z calcd for $C_{18}H_{26}Br_2O$, $[M]^+$ 416.0345, found 416.0322.

IR (cm^{-1}): 2926, 2854, 2835, 1601, 1588, 1493, 1456, 1438, 1386, 1370, 1241, 1177, 1112, 1096, 1052, 1033, 750, 731.

(E)-(6,7-dibromo-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl)benzene (175)

$C_{16}H_{22}Br_2$, 374.1539 g/mol

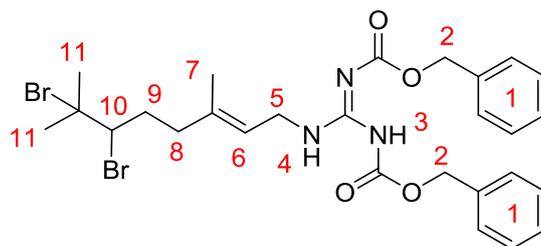
General procedure H was applied to **127** (30 mg, 0.14 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE) to afford **175** (29 mg, 55%) as a colorless oil.

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.68 (s, 3H, **4**), 1.74 (s, 3H, **8**), 1.74–1.88 (m, 1H, **6**), 1.89 (s, 3H, **8**), 2.11–2.21 (m, 1H, **5**), 2.28–2.38 (m, 1H, **5**), 2.46–2.56 (m, 1H, **6**), 3.31 (d, J = 7.3 Hz, 2H, **2**), 4.09 (dd, J = 10.9, 1.1 Hz, 1H, **7**), 5.41 (bt, J = 7.3 Hz, 1H, **3**), 7.08–7.25 (m, 5H, **1**).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.3 (CH_3), 28.4 (CH_3), 33.9 (CH_2), 34.5 (CH_2), 35.7 (CH_3), 37.9 (CH_2), 66.0 (CH), 69.0 (C_q), 125.2 (CH), 126.0 (CH_{Ar}), 128.5 (2 CH_{Ar}), 128.6 (2 CH_{Ar}), 134.4 (C_q), 141.7 (C_q).

HRMS (APPI): m/z calcd for $C_{27}H_{34}Br_2N_3O_4$, $[M]^+$ 372.0083, found 372.0086.

IR (cm^{-1}): 3082, 3026, 2976, 2928, 2853, 1943, 1871, 1802, 1603, 1493, 1453, 1385, 1370, 1097, 970, 743, 697, 544, 526.

(E)-6,7-dibromo-3,7-dimethyloct-2-en-1-N,N-bis-Cbz guanidine (176)

$C_{27}H_{33}Br_2N_3O_4$, 623.3860 g/mol

To a solution of **125** (46 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) in nitroethane (2 ml) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Et_3SiBr (41 μl , 0.24 mmol, 2.4 equiv.) was added followed by PIDA (57 mg, 0.17 mmol, 1.7 equiv.). After stirring at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 5 min, the reaction mixture was diluted with EtOAc, saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and saturated aqueous NaHCO_3 were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic extracts were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 100/0 \rightarrow 95/5) to afford **176** (32 mg, 52%) as a colorless oil.

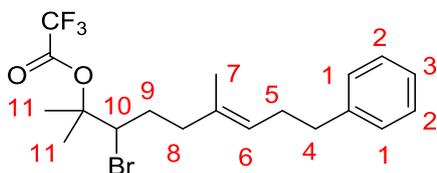
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.71 (s, 3H, **7**), 1.81 (s, 3H, **11**), 1.83–1.97 (m, 1H, **9**), 1.98 (s, 3H, **11**), 2.14–2.25 (m, 1H, **8**), 2.34–2.43 (m, 1H, **8**), 2.51–2.62 (m, 1H, **9**), 4.05 (dd, J = 7.0, 4.7 Hz, 2H, **5**), 4.12 (d, J = 10.7 Hz, 1H, **10**), 5.14 (s, 2H, **2**), 5.17 (s, 2H, **2**), 5.16 (bt, J = 7.0 Hz, 1H, **6**), 7.28–7.41 (m, 10H, **1**), 8.21 (bt, J = 4.7 Hz, 1H, **4**), 11.7 (bs, 1H, **3**).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 16.5 (CH_3), 128.4 (CH_3), 33.7 (CH_2), 35.6 (CH_3), 37.8 (CH_2), 39.3 (CH_2), 65.8 (CH), 67.4 (CH_2), 68.3 (CH_2), 68.8 (C_q), 120.7 (CH), 128.1 (CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 128.6 (4CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 134.9 (C_q), 137.0 (C_q), 139.2 (C_q), 154.0 (C=O), 155.9 (C=O), 163.9 (C=N).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{27}H_{34}Br_2N_3O_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 622.0911, found 622.0910.

IR (cm^{-1}): 3340, 3066, 3034, 2929, 2854, 1727, 1635, 1619, 1567, 1498, 1423, 1381, 1329, 1303, 1237, 1201, 1131, 1096, 1082, 1049, 1028, 978, 310, 803, 732, 695.

4.4.2.5. Trifluoroacetoxy-bromination products

(E)-3-bromo-2,6-dimethyl-9-phenylnon-6-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (169) $C_{19}H_{24}BrF_3O_2$, 421.2919 g/mol

General procedure I was applied to **137** (34 mg, 0.15 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 100/0 \rightarrow 75/25) to afford **169** (38 mg, 60%) as a colorless oil.

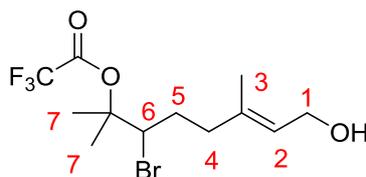
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.59 (s, 3H, **7**), 1.74 (s, 3H, **11**), 1.75 (s, 3H, **11**), 1.71–1.86 (m, 1H, **9**), 1.93–2.04 (m, 1H, **9**), 2.13–2.24 (m, 1H, **8**), 2.32–2.43 (m, 3H, **5** and **8**), 2.72 (bt, J = 7.3 Hz, 2H, **4**), 4.37 (bd, J = 11.1 Hz, 1H, **10**), 5.34 (bt, J = 7.0 Hz, 1H, **6**), 7.23–7.35 (m, 5H, CH_{Ar}).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 15.8 (CH_3), 22.6 (CH_3), 24.2 (CH_3), 30.1 (CH_2), 31.4 (CH_2), 36.1 (CH_2), 37.7 (CH_2), 59.7 (CH), 89.6 (C_q), 114.4 (q, J = 286 Hz, CF_3), 125.9 (CH), 126.1 (CH), 128.5 (2CH), 128.7 (2CH), 133.5 ($C_{q\text{ vin}}$), 142.4 ($C_{q\text{ Ar}}$), 155.8 (q, J = 42 Hz, C=O).

NMR ^{19}F (282 MHz, $CDCl_3$): δ = -75.6.

HRMS (APPI): m/z calcd for $C_{17}H_{23}$, $[M-Br-HOCOCF_3]^+$ 227.1794, found 227.1795.

IR (cm^{-1}): 2924, 1779, 1454, 1368, 1218, 1154, 1115, 870, 850, 775, 748, 730, 698.

(E)-3-bromo-8-hydroxy-2,6-dimethyloct-6-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (178)

$C_{12}H_{18}BrF_3O_3$, 347.1722 g/mol

General procedure C was applied to geraniol **118** (46 mg, 0.30 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 100/0 → 80/20) to afford **178** (59 mg, 57%) as a colorless oil.

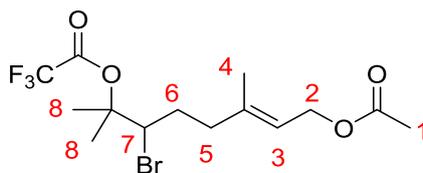
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.66 (s, 3H, **3**), 1.69 (s, 3H, **7**), 1.70 (s, 3H, **7**), 1.76–1.88 (m, 1H, **5**), 1.92–2.03 (m, 1H, **5**), 2.11–2.22 (m, 1H, **4**), 2.33–2.43 (m, 1H, **4**), 4.16 (d, J = 6.8 Hz, 2H, **1**), 4.40 (dd, J = 11.3, 1.9 Hz, 1H, **6**), 5.48 (bt, J = 6.8 Hz, **2**).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.2 (CH_3), 22.5 (CH_3), 24.3 (CH_3), 31.2 (CH_2), 37.5 (CH_2), 59.2 (CH), 59.4 (CH_2), 89.6 (C_q), 114.4 (q, J = 287 Hz, CF_3), 125.6 (CH), 137.4 (C_q), 156.1 (q, J = 42 Hz, C=O).

NMR ^{19}F (282 MHz, $CDCl_3$): δ = -75.6.

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{12}H_{18}BrF_3O_3Cl$, $[M+Cl]^-$ 381.0085, found 381.0076.

IR (cm^{-1}): 3380–3340, 2991, 2927, 2857, 1781, 1670, 1463, 1446, 1370, 1222, 1165, 1117, 1004, 870, 848, 775, 730, 635, 526.

(E)-8-acetoxy-3-bromo-2,6-dimethyloct-6-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (179)

$C_{14}H_{20}BrF_3O_4$, 389.2092 g/mol

General procedure I was applied to **116** (39 mg, 0.20 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 100/0 → 95/5) to afford **179** (60 mg, 77%) as a colorless oil.

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.70 (s, 9H, **4** and **8**), 1.77–1.87 (m, 1H, **6**), 1.92–2.04 (m, 1H, **6**), 2.05 (s, 3H, **1**), 2.13–2.23 (m, 1H, **5**), 2.36–2.45 (m, 1H, **5**), 4.36 (dd, J = 11.1, 2.1 Hz, 1H, **7**), 4.59 (d, J = 7.0 Hz, 2H, **2**), 5.42 (tq, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H, **3**).

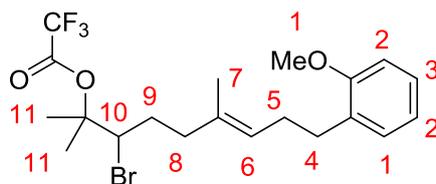
NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.5 (CH_3), 21.2 (CH_3), 22.5 (CH_3), 24.3 (CH_3), 31.2 (CH_2), 37.6 (CH_2), 59.4 (CH), 61.3 (CH_2), 89.5 (C_q), 114.4 (q, J = 287 Hz, CF_3), 120.5 (CH), 140.0 (C_q), 156.0 (q, J = 42 Hz, C=O), 171.3 (C_q).

NMR ^{19}F (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -75.6$.

HRMS (APPI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BrF}_3\text{O}_4$, $[\text{M}-\text{Br}]^{+\cdot}$ 309.1308, found 309.1319.

IR (cm^{-1}): 2993, 2950, 1780, 1737, 1446, 1367, 1218, 1159, 1116, 1023, 957, 871, 852, 774, 730.

(*E*)-3-bromo-9-(2-methoxyphenyl)-2,6-dimethylnon-6-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (180)



$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{BrF}_3\text{O}_3$, 451.3242 g/mol

General procedure I was applied to **141** (39 mg, 0.15 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE) to afford **180** (38 mg, 56%) as a colorless oil.

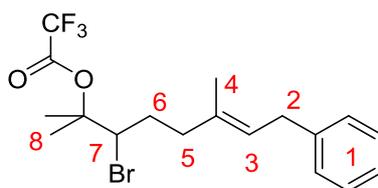
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.54$ (s, 3H, **7**), 1.70 (s, 6H, **11**), 1.66–1.81 (m, 1H, **9**), 1.89–2.00 (m, 1H, **9**), 2.07–2.17 (m, 1H, **8**), 2.30 (m, 3H, **5** and **8**), 2.65 (bt, $J = 7.8$ Hz, 2H, **4**), 3.83 (s, 3H, **1**), 4.32 (dd, $J = 11.3, 2.0$ Hz, 1H, **10**), 5.31 (bt, $J = 6.8$ Hz, 1H, **6**), 6.82–6.89 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.11–7.20 (m, 2H, CH_{Ar}).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.7$ (CH_3), 22.6 (CH_3), 24.2 (CH_3), 28.4 (CH_2), 30.6 (CH_2), 31.5 (CH_2), 37.7 (CH_2), 55.5 (CH_3), 59.8 (CH), 89.6 (C_q), 110.4 (CH_{Ar}), 114.2 (q, $J = 287$ Hz, CF_3), 120.5 (CH_{Ar}), 126.5 (CH), 127.2 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 130.7 (C_q), 133.3 (C_q), 157.7 (C_q). The signal of the $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ group was not visible.

NMR ^{19}F (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -75.6$.

HRMS (APPI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{BrF}_3\text{O}_3$, $[\text{M}]^{+\cdot}$ 450.1012, found 450.1013.

IR (cm^{-1}): 2994, 2939, 2856, 2838, 1779, 1602, 1588, 1494, 1465, 1439, 1391, 1368, 1242, 1218, 1155, 1113, 1052, 1033, 870, 849, 775, 751, 730.

(E)-3-bromo-2,6-dimethyl-8-phenyloct-6-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (181)

$C_{18}H_{22}BrF_3O_2$, 407.2653 g/mol

General procedure C was applied to **127** (32 mg, 0.15 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE) to afford **181** (39 mg, 64%) as a colorless oil.

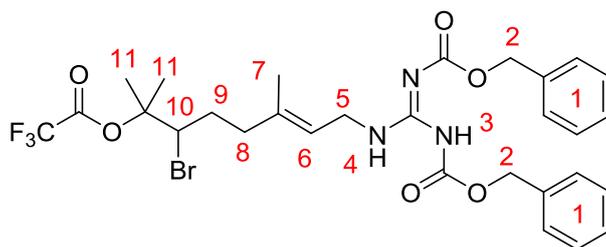
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.62 (bs, 6H, 2CH₃), 1.63 (s, 3H, CH₃), 1.68–1.80 (m, 1H, **6**), 1.86–2.00 (m, 1H, **6**), 2.07–2.18 (m, 1H, **5**), 2.28–2.37 (m, 1H, **5**), 3.30 (d, J = 7.2 Hz, 2H, **2**), 4.30 (dd, J = 11.3, 1.3 Hz, 1H, **7**), 5.38 (bt, J = 7.2 Hz, 1H, **3**), 7.09–7.24 (m, (H, **1**).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.1 (CH₃), 22.5 (CH₃), 24.3 (CH₃), 31.4 (CH₂), 34.5 (CH₂), 37.7 (CH₂), 89.6 (C_q), 114.5 (q, J = 287 Hz, CF₃), 125.5 (CH), 126.0 (CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 134.0 (C_q), 141.6 (C_q), 156.0 (d, J = 42 Hz, C=O).

NMR ^{19}F (282 MHz, $CDCl_3$): δ = -75.6.

HRMS (APPI): m/z calcd for $C_{18}H_{22}BrF_3O_2$, [M]⁺ 406.0750, found 406.0752.

IR (cm⁻¹): 3086, 3025, 2919, 2851, 1782, 1602, 1494, 1453, 1368, 1223, 1173, 1118, 869, 775, 698.

(E)-3-bromo-8- N,N-bis-Cbz guanidine -2,6-dimethyloct-6-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (182)

$C_{29}H_{33}BrF_3N_3O_6$, 656.4880 g/mol

To a solution of **125** (46 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) in nitroethane (3 ml) PIFA (47 mg, 0.11 mmol, 1.1 equiv.) was added and the solution was cooled to -78 °C. Tetrabutylammonium bromide (40 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) was then added and the reaction mixture was allowed to warm to RT. The reaction mixture was diluted with EtOAc, saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude residue was

purified by flash column chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 → 90/10) to afford **182** (16 mg, 25%), **176** (8 mg, 13%) and **177** (17 mg, 31%) as colorless oils.

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.67 (s, 3H, **7**), 1.70 (s, 6H, **11**), 1.76–1.87 (m, 1H, **9**), 1.91–2.06 (m, 1H, **9**), 2.11–2.22 (m, 1H, **8**), 2.34–2.44 (m, 1H, **8**), 4.04 (dd, J = 6.9, 4.5 Hz, 2H, **5**), 4.33 (dd, J = 11.3, 1.9 Hz, 1H, **10**), 5.14 (s, 2H, **2**), 5.17 (s, 2H, **2**), 5.33 (bt, J = 6.9 Hz, 1H, **6**), 7.28–7.41 (m, 10H, **1**), 8.22 (bt, J = 4.5 Hz, 1H, **4**), 11.73 (bs, 1H, **3**).

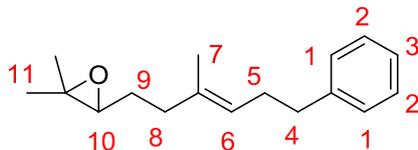
NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 16.4 (CH_3), 22.5 (CH_3), 24.2 (CH_3), 31.2 (CH_2), 37.6 (CH_2), 39.3 (CH_2), 59.5 (CH), 67.4 (CH_2), 68.4 (CH_2), 89.5 (C_q), 120.9 (CH), 128.1 (CH_{Ar}), 128.4 (2 CH_{Ar}), 128.6 (4 CH_{Ar}), 128.9 (2 CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 134.9 (C_q), 137.0 (C_q), 138.8 (C_q), 154.0 (C_q), 155.9 (C_q), 163.8 (C_q). The signals of two carbons of the trifluoroacetoxy group were not visible.

NMR ^{19}F (282 MHz, CDCl_3): δ = -75.6.

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_6$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 656.1578, found 656.1553.

IR (cm^{-1}): 3340, 2925, 1780, 1729, 1636, 1621, 1567, 1425, 1380, 1369, 1331, 1304, 1214, 1163, 1131, 1117, 1051, 1028, 1003, 804, 773, 741, 696.

Removal of the trifluoroacetoxy group: (*E*)-2,2-dimethyl-3-(3-methyl-6-phenylhex-3-en-1-yl)oxirane (183**)**



C₁₇H₂₄O, 244,3780 g/mol

To a solution of **169** (38 mg, 0.09 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (0.5 ml) and THF (0.5 ml) K₂CO₃ (77 mg, 0.56 mmol, 6.2 equiv.) was added at RT. After stirring for 30 min, K₂CO₃ was filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 → 80/20) to afford **183** (18 mg, 82%).

The chemical shifts of the products are in accordance with literature.²³²

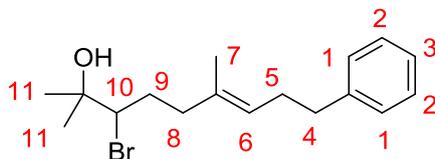
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (s, 3H, **11**), 1.36 (s, 3H, **11**), 1.64 (s, 3H, **7**), 1.65–1.73 (m, 2H, CH₂), 2.07–2.27 (m, 2H, CH₂), 2.34–2.42 (m, 2H, CH₂), 2.67–2.77 (m, 3H, **4** and **10**), 5.30 (bt, *J* = 7.2 Hz, 1H, **6**), 7.22–7.36 (m, 5H, **1–3**).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.2 (CH₃), 19.0 (CH₃), 25.1 (CH₃), 27.7 (CH₂), 30.1 (CH₂), 36.2 (CH₂), 36.5 (CH₂), 58.5 (C_q), 64.4 (CH), 124.4 (CH), 125.9 (CH), 128.4 (2CH), 128.7 (2CH), 135.1 (C_q), 142.4 (C_q).

HRMS (APPI): *m/z* calcd for C₁₇H₂₅O⁺, [M+H]⁺ 245.1900, found 245.1901.

IR (cm⁻¹): 2960, 2924, 2856, 1496, 1454, 1377, 1249, 1122, 900, 872, 746, 698.

Removal of the trifluoroacetoxy group: (*E*)-3-bromo-2,6-dimethyl-9-phenylnon-6-en-2-ol (184)



C₁₇H₂₅BrO, 325.2900 g/mol

To a solution of **169** (55 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.) in ethanol (3 ml) cooled to -8 °C in a brine-ice bath NaBH₄ (10 mg, 0.26 mmol, 2.0 equiv.) was added. Following the addition, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, quenched with water and 1N aqueous HCl and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and the solvent was evaporated. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (PE/EtOAc 99/1 → 97/3) to afford **184** (34 mg, 79%) as a colorless oil.

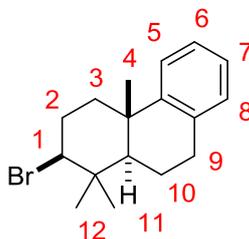
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.31 (s, 3H, **11**), 1.32 (s, 3H, **11**), 1.46 (s, 3H, **7**), 1.68–1.83 (m, 1H, **9**), 1.88–2.02 (m, 1H, **9**), 2.06–2.16 (m, 1H, **8**), 2.27–2.36 (m, 3H, **5** and **8**), 2.63–2.68 (m, 2H, **4**), 3.92 (dd, *J* = 11.3, 2.1 Hz, 1H, **10**), 5.27 (bt, *J* = 6.9 Hz, **6**), 7.15–7.30 (m, 5H, **1–3**).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.0 (CH₃), 26.0 (CH₃), 26.8 (CH₃), 30.1 (CH₂), 32.2 (CH₂), 36.2 (CH₂), 38.3 (CH₂), 71.0 (CH), 72.7 (C_q), 125.6 (CH), 125.9 (CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 134.0 (C_q), 142.4 (C_q).

HRMS (APPI): *m/z* calcd for C₁₇H₂₅O, [M–Br]⁺ 245.1900, found 245.1897.

IR (cm⁻¹): 3432, 3027, 2976, 2925, 2855, 1740, 1496, 1454, 1368, 1334, 1204, 1156, 1114, 961, 906, 749, 699.

4.4.2.6. Bromocyclization products

2-bromo-1,1,4a-trimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene (171)

$C_{17}H_{23}Br$, 307.2750 g/mol

General procedure J was applied to homogeranylbenzene **137** (34 mg, 0.15 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (PE) to afford **171** (treatment J1: 25 mg, 54%, dr 5:1; treatment J3: 31 mg, 67%, dr 6:1) as a white solid. An analytical sample of the product could be recrystallized from PE; the resulting mono-crystals were submitted to X-ray analysis.

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.^{157,161}

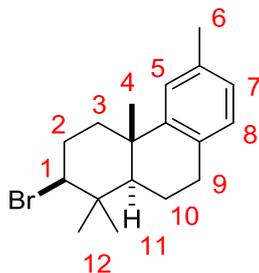
Melting point: 97–100 °C (lit. 100–101.5 °C).¹⁵⁷

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.07 (s, 3H, CH_3), 1.16 (s, 3H, CH_3), 1.25 (s, 3H, **4**), 1.47 (dd, J = 12.0, 2.3 Hz, 1H, **11**), 1.59 (dt, J = 14.5, 4.0 Hz, 1H, **3**), 1.73–1.89 (m, 1H, **10**), 1.93–2.02 (m, 1H, **10**), 2.14–2.35 (m, 3H, **2** and **3**), 2.74–2.92 (m, 2H, **9**), 3.97 (dd, 1H, J = 12.1, 4.3 Hz, **1**), 6.95–7.14 (m, 4H, CH_{Ar}).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.5 (CH_3), 20.8 (CH_2), 25.1 (CH_3), 30.8 (CH_3), 40.0 (CH_2), 31.7 (CH_2), 38.1 (C_q), 40.1 (C_q), 40.2 (CH_2), 51.4 (CH), 69.1 (CH), 124.7 (CH), 125.8 (CH), 126.1 (CH), 129.2 (CH), 134.9 (C_q), 148.9 (C_q).

HRMS (APPI): m/z calcd for $C_{17}H_{23}$, $[M-Br]^+$ 227.1794, found 227.1792.

IR (cm^{-1}): 2972, 2911, 2849, 2836, 1487, 1477, 1461, 1447, 1392, 1379, 1369, 1260, 1214, 1193, 1157, 1065, 1044, 967, 939, 875, 755, 762, 727, 694.

2-bromo-1,1,4a,6-tetramethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene (113)

$C_{22}H_{33}Br$, 321.3020 g/mol

General procedure J1 was applied to **110** (29 mg, 0.12 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (PE) to afford **113** (21 mg, 54%) as a white solid.

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.¹⁶¹

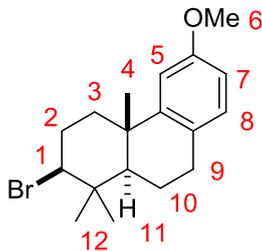
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.06 (s, 3H, CH_3), 1.15 (s, 3H, CH_3), 1.43 (s, 3H, **4**), 1.45 (dd, J = 12.0, 2.3 Hz, 1H, **11**), 1.53–1.63 (m, 1H, **3**), 1.70–1.86 (m, 1H, **10**), 1.91–1.99 (m, 1H, **10**), 2.22–2.42 (m, 3H, **2** and **3**), 2.29 (s, 3H, **6**), 2.76–2.95 (m, 2H, **9**), 4.05 (dd, J = 12.0, 4.2 Hz, 1H, **1**), 6.89–7.00 (m, 3H, CH_{Ar}).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.5 (CH_3), 20.9 (CH_2), 21.5 (CH_3), 25.1 (CH_3), 30.6 (CH_2), 30.8 (CH_3), 31.8 (CH_2), 38.1 (C_q), 40.1 (C_q), 40.3 (CH_2), 51.6 (CH), 69.2 (CH), 125.2 (CH), 126.7 (CH), 129.1 (CH), 135.4 (C_q), 135.4 (C_q), 148.8 (C_q).

HRMS (APPI): m/z calcd for $C_{22}H_{33}$, $[M-Br]^+$ 320.1140, found 320.1139.

IR (cm^{-1}): 2973, 2961, 2916, 2850, 1502, 1476, 1461, 1450, 1439, 1392, 1376, 1261, 1250, 1216, 1178, 1159, 1067, 990, 970, 955, 887, 866, 835, 807, 757, 734, 719, 692.

2-bromo-6-methoxy-1,1,4a-trimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene
(185)



$C_{22}H_{33}BrO$, 337.3010 g/mol

General procedure J2 was applied to **138** (39 mg, 0.15 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (PE/CH₂Cl₂ 98.5/1.5) to afford **185** (20 mg, 40%) as a white solid.

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.^{157,161}

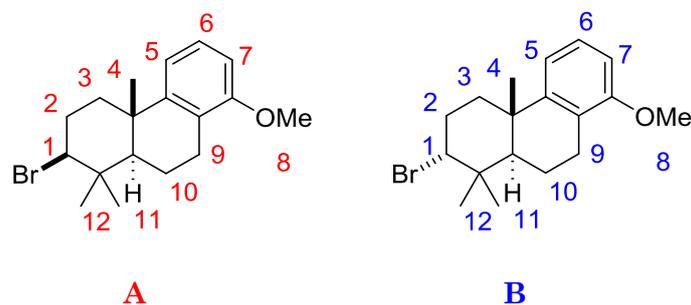
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (s, 3H, CH₃), 1.16 (s, 3H, CH₃), 1.24 (s, 3H, CH₃), 1.45 (dd, J = 12.1, 2.3 Hz, 1H, **11**), 1.55–1.63 (m, 1H, **3**), 1.68–1.86 (m, 1H, **10**), 1.91–1.99 (m, 1H, **10**), 2.22–2.44 (m, 3H, **2** and **3**), 2.74–2.95 (m, 2H, **9**), 3.77 (s, 3H, **6**), 4.04 (dd, J = 12.4, 4.1 Hz, 1H, **1**), 6.68 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H, **7**), 6.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H, **5**), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H, **8**).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.5 (CH₃), 21.0 (CH₂), 25.0 (CH₃), 30.2 (CH₂), 30.8 (CH₃), 31.8 (CH₂), 38.3 (C_q), 40.1 (C_q), 40.3 (CH₂), 51.5 (CH), 55.5 (CH₃), 69.0 (CH), 110.4 (CH_{Ar}), 111.4 (CH_{Ar}), 127.1 (C_q), 130.0 (CH_{Ar}), 150.2 (C_q), 158.0 (C_q).

HRMS (APPI): m/z calcd for C₂₂H₃₃BrO, [M]⁺ 336.1083, found 336.1089.

IR (cm⁻¹): 2991, 2969, 2956, 2934, 2919, 2850, 2834, 1612, 1574, 1501, 1482, 1462, 1438, 1390, 1377, 1370, 1360, 1309, 1282, 1263, 1217, 1192, 1158, 1130, 1092, 1061, 1043, 1005, 991, 968, 952, 868, 860, 805, 794, 757, 728, 713, 700, 688.

2-bromo-8-methoxy-1,1,4a-trimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene
(186)



$C_{18}H_{25}BrO$, 337.3010 g/mol

General procedure J2 was applied to **141** (52 mg, 0.20 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (PE) to afford **186** as an inseparable mixture of 2 diastereomers, **A** and **B** (41 mg, 60%, **A**:**B** = 2 : 1, a white solid). When possible, precise attribution of NMR signals was performed using 2D NMR experiments (COSY, HSQC and HMBC).

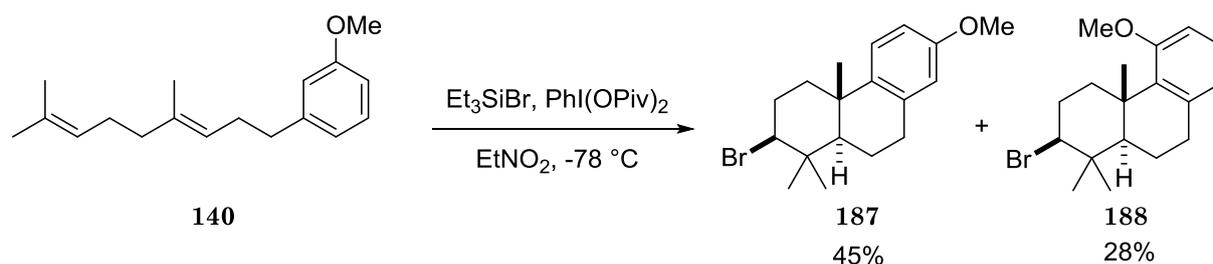
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.07 (s, 3H, **12**), 1.13 (s, 3H, **12**), 1.14 (s, 3H, **12**), 1.17 (s, 3H, **12**), 1.23 (s, 3H, **4**), 1.26 (s, 3H, **4**), 1.44 (dd, J = 12.1, 1.9 Hz, 1H, **11**), 1.52–2.48 (m, 6H **A** + 6H **B**, **2**, **3**, **10**), 1.89 (m, 1H, **11**), 2.54–2.72 (m, 1H **A** + 1H **B**, **9**), 2.87–2.96 (m, 1H **A** + 1H **B**, **9**), 3.81 (s, 3H, **8**), 3.82 (s, 3H, **8**), 4.05 (m, 1H, **1**), 4.40 (t, J = 2.8 Hz, 1H, **1**), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H, **5**), 6.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **5**), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H, **6**), 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H, **6**), 7.11–7.18 (m, 1H **A** + 1H **B**, **7**).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.1 (CH_2 , **B**), 18.5 (CH_3 , **A**), 20.2 (CH_2 , **A**), 22.4 (CH_3 , **B**), 24.3 (CH_2 , **B**), 24.9 (CH_3 , **A**), 25.2 (CH_2 , **A**), 25.7 (CH_3 , **B**), 29.0 (CH_2 , **B**), 30.8 (CH_3 , **A**), 31.8 (CH_2 , **A**), 33.4 (CH_2 , **B**), 33.6 (CH_3 , **B**), 37.8 (C_q , **B**), 38.1 (C_q , **A**), 38.6 (C_q , **B**), 40.1 (C_q , **A**), 40.5 (CH_2 , **A**), 43.4 (CH , **B**), 51.1 (CH , **A**), 55.4 (2 CH_3 , **A** and **B**), 69.0 (CH , **A**), 69.1 (CH , **B**), 106.7 (CH_{Ar} , **B**), 106.8 (CH_{Ar} , **A**), 116.6 (CH_{Ar} , **B**), 116.7 (CH_{Ar} , **A**), 124.1 (C_q , **A**), 124.2 (C_q , **B**), 126.4 (CH_{Ar} , **B**), 126.5 (CH_{Ar} , **A**), 150.3 (C_q , **A**), 150.8 (C_q , **B**), 157.3 (C_q , **A** and **B**).

HRMS (APPI): m/z calcd for $C_{22}H_{33}BrO$, $[M]^+$ 336.1083, found 336.1094.

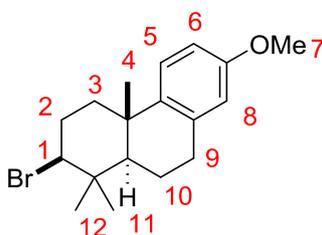
IR (cm^{-1}): 2967, 2944, 2854, 2834, 1601, 1579, 1457, 1434, 1391, 1377, 1340, 1303, 1258, 1243, 1225, 1206, 1061, 1044, 881, 850, 781, 753, 719, 701, 680.

Bromocyclization of 139



General procedure J2 was applied to **140** (52 mg, 0.20 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (PE) to afford **187** (31 mg, 45%) and **188** (19 mg, 28%) as white powders.

2-bromo-7-methoxy-1,1,4a-trimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene (187)



$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BrO}$, 337.3010 g/mol

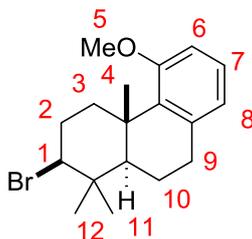
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.06 (s, 3H, **12**), 1.16 (s, 3H, **12**), 1.22 (s, 3H, **4**), 1.44 (dd, J = 11.9, 2.3 Hz, 1H, **11**), 1.52–1.63 (m, 1H, **3**), 1.76–1.99 (m, 2H, **10**), 2.22–2.44 (m, 3H, **2** and **3**), 2.79–2.97 (m, 2H, **9**), 3.76 (s, 3H, **7**), 4.04 (dd, J = 12.4, 4.2 Hz, 1H, **1**), 6.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H, **8**), 6.70 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H, **6**), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H, **5**).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 18.4 (CH_3), 20.9 (CH_2), 25.2 (CH_3), 30.8 (CH_3), 31.3 (CH_2), 31.8 (CH_2), 37.6 (C_q), 40.0 (C_q), 40.5 (CH_2), 51.7 (CH), 55.4 (CH_3), 69.2 (CH), 112.4 (CH_{Ar}), 113.4 (CH_{Ar}), 125.8 (CH_{Ar}), 136.3 (C_q), 141.5 (C_q), 157.5 (C_q).

HRMS (APPI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{BrO}$, $[\text{M}]^+$ 336.1083, found 336.1095.

IR (cm^{-1}): 2985, 2957, 2909, 2830, 1608, 1575, 1497, 1459, 1452, 1423, 1391, 1374, 1370, 1321, 1285, 1268, 1250, 1161, 1148, 1097, 1041, 1013, 970, 915, 890, 882, 869, 806, 755, 735, 723, 712, 689.

2-bromo-5-methoxy-1,1,4a-trimethyl-1,2,3,4,9,10,10a-octahydrophenanthrene
(188)



$C_{18}H_{25}BrO$, 337.3010 g/mol

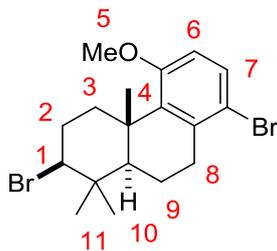
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.06 (s, 3H, **12**), 1.17 (s, 3H, **12**), 1.34 (s, 3H, **4**), 1.27–1.39 (m, 1H, **2**), 1.38–1.42 (m, 1H, **11**), 1.55–1.71 (m, 1H), 1.86–1.94 (m, 1H), 2.12–2.20 (m, 1H, **3**), 2.26–2.40 (m, 1H, **3**), 2.85–2.90 (m, 2H, **9**), 3.16 (dt, J = 13.8, 3.7 Hz, 1H, **2**), 3.78 (s, 3H, **5**), 4.07 (dd, J = 12.8, 4.5 Hz, 1H, **1**), 6.67–6.70 (m, 2H, 2 CH_{Ar}), 7.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H, CH_{Ar}).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.1 (CH_3), 19.8 (CH_3), 20.7 (CH_2), 31.2 (CH_3), 32.1 (CH_2), 33.3 (CH_2), 38.2 (CH_2), 39.9 (C_q), 40.6 (C_q), 54.5 (CH), 55.2 (CH_3), 69.9 (CH), 109.4 (CH_{Ar}), 122.4 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 136.3 (C_q), 138.0 (C_q), 158.7 (C_q).

HRMS (APPI): m/z calcd for $C_{22}H_{33}BrO$, $[M]^+$ 336.1083, found 336.1088.

IR (cm^{-1}): 2996, 1952, 2930, 2857, 2837, 1728, 1597, 1576, 1498, 1463, 1453, 1438, 1391, 1379, 1370, 1277, 1255, 1244, 1225, 1187, 1156, 1141, 1095, 1082, 1061, 1034, 1017, 998, 972, 876, 831, 799, 775, 737, 698, 678.

2,8-dibromo-5-methoxy-1,1,4a-trimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene (189)



$C_{18}H_{24}Br_2O$, 416.1970 g/mol

General procedure J was applied to **140** (39 mg, 0.15 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (PE) to afford **189** (8 mg, 13%) as a white powder.

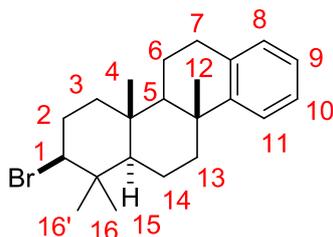
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.06 (s, 3H, **11**), 1.17 (s, 3H, **11**), 1.23–1.34 (m, 2H, **3** and **10**), 1.64 (dddd, J = 12.8, 12.6, 12.2, 5.5 Hz, 1H, **9**), 1.97 (ddm, J = 12.8, 6.8 Hz, 1H, **9**), 2.14 (dddd, J = 13.6, 4.5, 4.5, 3.6 Hz, 1H, **2**), 2.32 (dddd, J = 13.6, 12.8, 3.6, 3.6, 1H, **2**), 2.67 (ddd, J = 17.8, 12.6, 6.8 Hz, 1H, **8**), 2.91 (ddm, J = 17.8, 5.5 Hz, 1H, **8**), 3.14 (ddd, J = 13.6, 3.6, 3.6 Hz, 1H, **3**), 3.78 (s, 3H, **5**), 4.04 (dd, J = 12.8, 4.5 Hz, 1H, **1**), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, CH_{Ar}), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH_{Ar}).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.1 (CH_3), 19.4 (CH_3), 20.7 (CH_2), 31.1 (CH_3), 32.0 (CH_2), 35.1 (CH_2), 38.0 (CH_2), 40.2 (C_q), 40.5 (C_q), 53.8 (CH), 55.5 (CH_3), 69.3 (CH), 111.1 (CH), 117.5 (C_q), 130.5 (CH), 136.9 (C_q), 138.9 (C_q), 157.9 (C_q).

HRMS (APPI): m/z calcd for $C_{18}H_{24}Br_2O$, $[M]^+$ 414.0188, found 414.0197.

IR (cm^{-1}): 2964, 2925, 1578, 1562, 1449, 1430, 1369, 1284, 1239, 1186, 1157, 1077, 1063, 1021, 998, 975, 876, 797, 772, 743, 702, 681.

2-bromo-1,1,4a,10b,12a-pentamethyl-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10b,11,12,12a-dodecahydrochrysene (191)



$C_{22}H_{31}Br$, 375.3940 g/mol

General procedure J3 was applied to **143** (63 mg of a mixture **4j**/dibenzyl = 6/4, 0.15 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 → 99/1) to afford **191** (10 mg, 18%, d.r. = 3:1) as a brown oil.

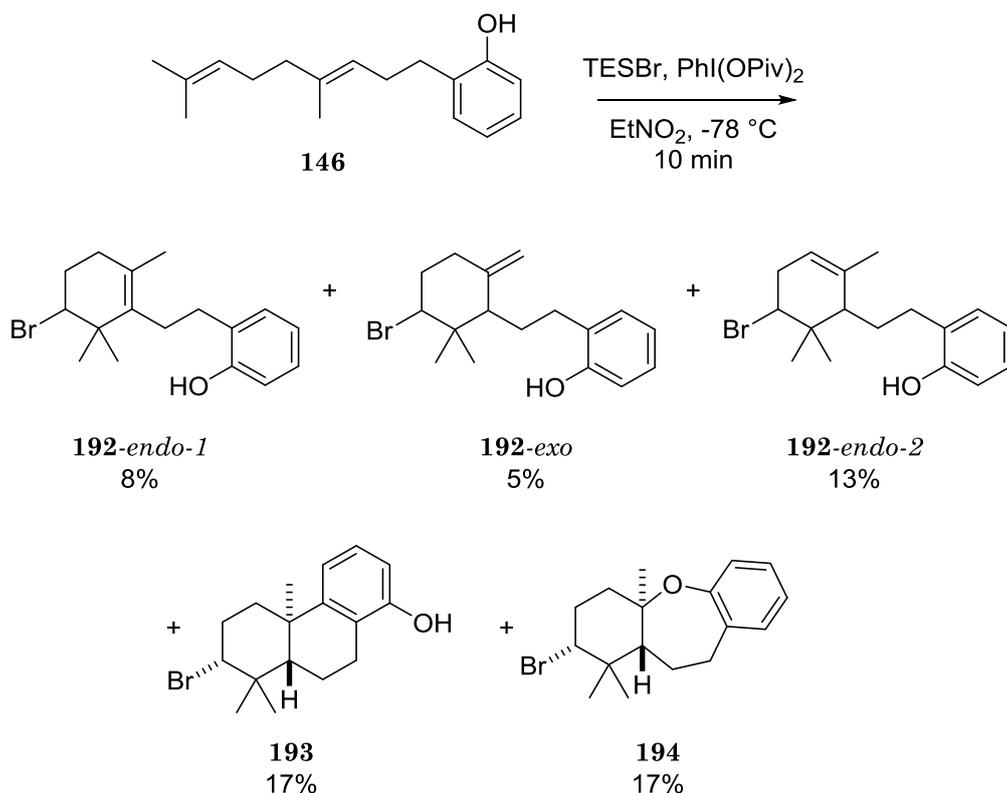
The chemical shifts of the product are in accordance with literature.¹⁵⁷

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.99 (s, 3H, **4**), 0.99–1.04 (m, 1H, **15**), 1.00 (s, 3H, **16**), 1.03–1.14 (m, 1H, **3**), 1.08 (s, 3H, **16**), 1.21 (s, 3H, **12**), 1.26–1.32 (m, 1H, **5**), 1.50–1.61 (m, 1H, **13**), 1.58–1.87 (m, 4H, **6** and **14**), 1.81–1.89 (m, 1H, **3**), 2.07–2.17 (m, 1H, **2**), 2.26 (qd, J = 13.4, 4.1 Hz, 1H, **2**), 2.41 (dt, J = 12.8, 3.2 Hz, 1H, **13**), 2.74–2.99 (m, 2H, **7**), 4.01 (dd, J = 12.6, 4.6 Hz, 1H, **1**), 7.00–7.30 (m, 4H, **8–11**).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.5 (CH_3), 18.3 (CH_3), 18.3 (CH_2), 20.8 (CH_2), 26.2 (CH_3), 30.7 (CH_3), 30.9 (CH_2), 31.2 (CH_2), 37.9 (C_q), 40.0 (C_q), 40.8 (CH_2), 41.6 (CH_2), 55.3 (CH), 56.9 (CH), 70.0 (CH), 124.7 (CH_{Ar}), 125.5 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 135.1 (C_q), 150.0 (C_q).

HRMS (APPI): m/z calcd for $C_{22}H_{31}$, $[M-Br]^+$ 295.2420, found 295.2412.

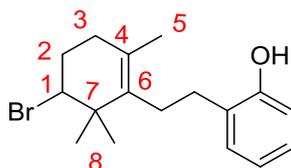
IR (cm^{-1}): 3059, 2945, 2926, 2871, 2852, 1488, 1463, 1449, 1390, 1379, 1368, 1323, 1268, 1236, 1196, 1160, 1090, 1045, 1007, 981, 956, 871, 788, 758, 732, 723, 702, 666.

Bromocyclization of *o*-homogeranylphenol **146**

General procedure J was applied to **145** (60 mg, 0.24 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (PE) to afford **193** (13 mg, 17%, white solid), **194** (13 mg, 17%, white solid), a fraction containing a mixture of **192-endo-1**, **192-endo-2** and **146a** (1:2:1 ratio, 22 mg, 20% of cyclized products) and a fraction containing a mixture of **192-endo-1**, **192-exo**, **192-endo-2** and **146a** (1:1.5:1:1 ratio, 15 mg, 14% of cyclized products).

For compounds **192** and **146a** that were obtained as mixtures, only the characteristic resonances are listed. Other resonances could not be discerned for these compounds. The structural attribution was performed by analogy with known bromo-cyclohexenes,²⁴⁰ as well as with tetrasubstituted alkene **170-endo-1** isolated from the reaction of **137**. 2D NMR experiments (COSY, HSQC and HMBC) were used to refine the attribution.

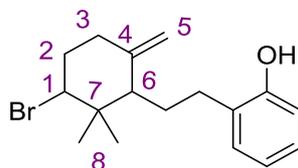
²⁴⁰ Recsei, C.; McErlean, C. S. P. *Aust. J. Chem.* **2015**, *68*, 555.

2-(2-(5-bromo-2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)ethyl)phenol (192-endo-1)

$C_{17}H_{23}BrO$, 323.2740 g/mol

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.20 (s, 3H, **8**), 1.27 (s, 3H, **8**), 1.71 (3H, **5**), 4.28–4.33 (m, 1H, **1**).

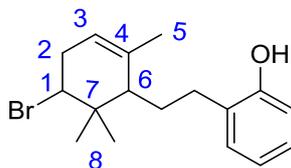
NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.8 (CH_3 , **5**), 24.7 (CH_3 , **8**), 27.6 (CH_3 , **8**), 67.1 (CH, **1**), 135.3 (C_q , **6**).

2-(2-(3-bromo-2,2-dimethyl-6-methylenecyclohexyl)ethyl)phenol (192-exo)

$C_{17}H_{23}BrO$, 323.2740 g/mol

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.83 (s, 3H, **8**), 1.12 (s, 3H, **8**), 1.78–1.85 (m, 1H, **6**), 4.08–4.14 (m, 1H, **1**), 4.88 (s, 1H, **5**), 5.02 (s, 1H, **5**).

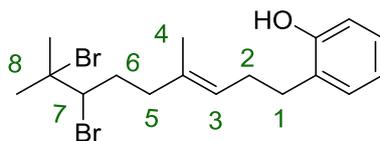
NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.6 (CH_3 , **8**), 28.5 (CH_3 , **8**), 52.4 (CH, **6**), 67.6 (CH, **1**), 109.4 (CH_2 , **5**).

2-(2-(5-bromo-2,6,6-trimethylcyclohex-2-en-1-yl)ethyl)phenol (192-endo-2)

$C_{17}H_{23}BrO$, 323.2740 g/mol

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.89 (s, 3H, **8**), 1.07 (s, 3H, **8**), 1.81 (s, 3H, **5**), 4.19 (dd, J = 9.5, 7.1 Hz, 1H, **1**), 5.23 (bs, 1H, **3**).

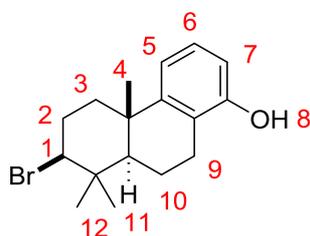
NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 15.7 (CH_3 , **8**), 28.4 (CH_3), 28.5 (CH_3), 121.0 (CH, **3**).

(E)-2-(7,8-dibromo-4,8-dimethylnon-3-en-1-yl)phenol (146a)

$C_{17}H_{24}Br_2O$, 404.1860 g/mol

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.71 (s, 3H, **4**), 1.82 (s, 3H, **8**), 1.98 (s, 3H, **8**), 4.12 (bd, J = 11.1 Hz, 1H, **7**), 5.34 (bt, J = 7.2 Hz, **3**).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.8 (CH_3 , **4**), 35.6 (CH_3 , **8**).

7-bromo-4b,8,8-trimethyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthren-1-ol (193)

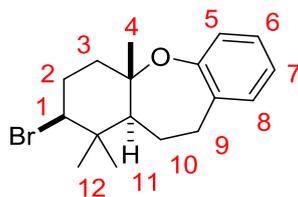
$C_{17}H_{23}BrO$, 323.2740 g/mol

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.07 (s, 3H, **12**), 1.17 (s, 3H, **12**), 1.25 (s, 3H, **4**), 1.45 (dd, J = 12.4, 2.1 Hz, 1H, **11**), 1.53–1.64 (m, 1H, **3**), 1.70–1.88 (m, 1H, **10**), 2.00–2.09 (m, 1H, **10**), 2.23–2.42 (m, 3H, **2** and **3**), 2.63 (ddd, J = 17.3, 11.6, 7.6 Hz, 1H, **9**), 2.88 (dd, J = 17.3, 6.0 Hz, 1H, **9**), 4.04 (dd, J = 12.1, 4.3 Hz, 1H, **1**), 6.59 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H, **5**), 6.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H, **7**), 7.03 (t, J = 7.9 Hz, 1H, **6**).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.4 (CH_3), 20.1 (CH_2), 24.8 (CH_2), 25.0 (CH_3), 30.8 (CH_3), 31.8 (CH_2), 38.1 (C_q), 40.1 (C_q), 40.5 (CH_2), 51.0 (CH), 69.0 (CH), 111.9 (CH_{Ar}), 117.1 (CH_{Ar}), 121.6 (C_q), 126.8 (CH_{Ar}), 150.9 (C_q), 153.4 (C_q).

HRMS (APPI): m/z calcd for $C_{17}H_{23}BrO$, $[M]^+$ 322.0927, found 322.0916.

IR (cm^{-1}): 3358, 2972, 2922, 2851, 1711, 1581, 1464, 1377, 1273, 1100, 976, 863, 782, 720.

2-bromo-1,1,4a-trimethyl-1,2,3,4,4a,10,11,11a-octahydrodibenzo[b,f]oxepine (194)

C₁₇H₂₃BrO, 323.2740 g/mol

An analytical sample of the product was recrystallized from PE; the resulting monocrystals were submitted to X-ray analysis.

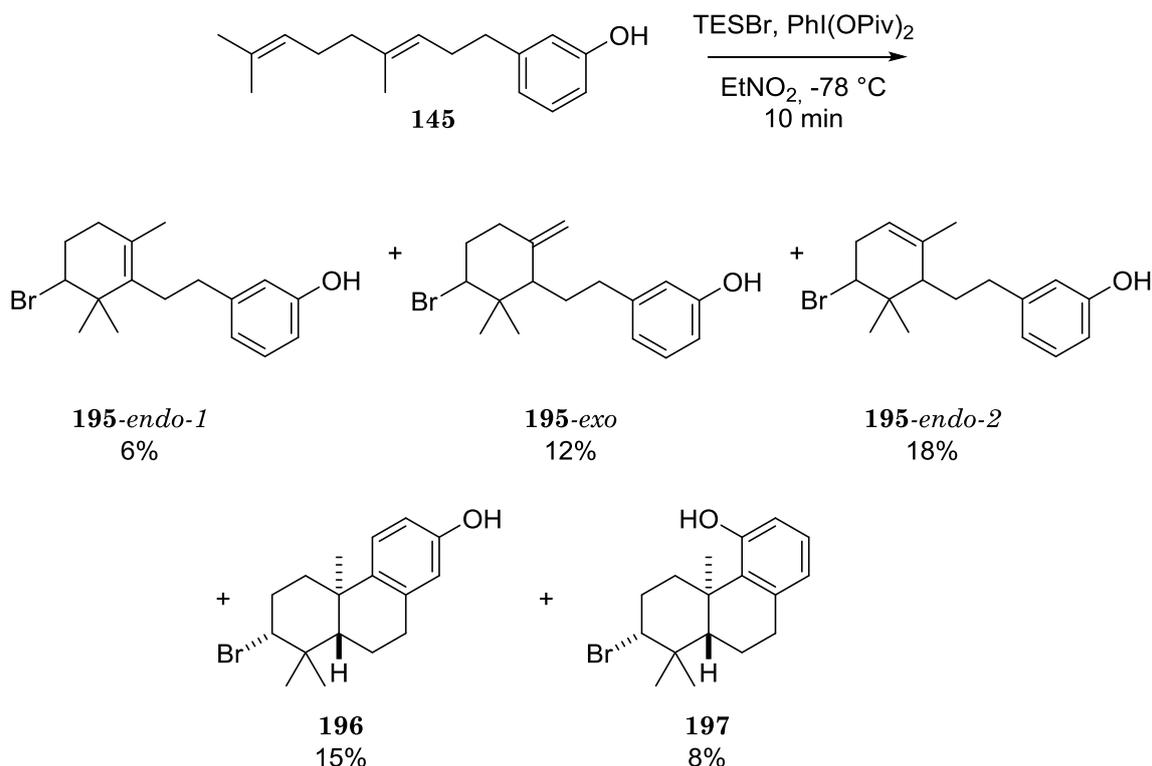
Melting point: 79–81 °C.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (s, 3H, **12**), 1.03 (s, 3H, **4**), 1.20 (s, 3H, **12**), 1.45–1.57 (m, 1H, **10**), 1.76 (dd, *J* = 11.7, 2.3 Hz, 1H, **11**), 1.89–2.31 (m, 5H, **2**, **3**, **10**), 2.72–2.82 (m, 2H, **9**), 4.08 (dd, *J* = 12.4, 4.3 Hz, 1H, **1**), 6.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ar), 6.94–7.00 (m, 1H, Ar), 7.07–7.13 (m, 2H, Ar).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 17.9 (CH₃), 20.6 (CH₃), 24.0 (CH₂), 30.7 (CH₃), 32.6 (CH₂), 34.4 (CH₂), 40.8 (C_q), 42.9 (CH₂), 58.7 (CH), 67.3 (CH), 80.2 (C_q), 123.8 (CH_{Ar}), 123.9 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 136.2 (C_q), 155.3 (C_q).

HRMS (APPI): *m/z* calcd for C₁₇H₂₃O, [M–Br]⁺ 242.1665, found 242.1678.

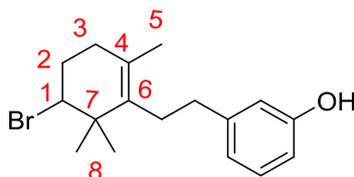
IR (cm⁻¹): 3072, 2976, 2945, 2874, 2845, 1600, 1582, 1487, 1463, 1454, 1436, 1392, 1382, 1370, 1320, 1245, 1233, 1220, 1144, 1128, 1102, 1079, 1066, 1039, 1017, 1005, 944, 901, 873, 865, 815, 770, 755, 737, 709, 699.

Bromocyclization of *m*-homogeranylphenol 145

General procedure J was applied to **145** (49 mg, 0.20 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 \rightarrow 95/5) to afford **195** (*endo-1* : *exo* : *endo-2* = 1 : 2.5 : 3 ratio, 23 mg, 36%, a brown oil), **196** (10 mg, 15%, a white solid), and **197** (5 mg, 8%, a white solid).

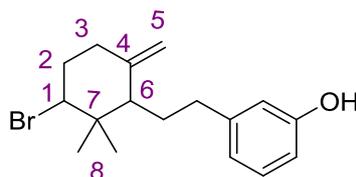
For compounds **195** that were obtained as mixtures, only the characteristic resonances are listed. Other resonances could not be discerned for these compounds. The structural attribution was performed by analogy with known bromo-cyclohexenes,²⁴⁰ as well as with **192** isolated from the reaction of **146**. 2D NMR experiments (COSY, HSQC and HMBC) were used to refine the attribution.

3-(2-(5-bromo-2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)ethyl)phenol (195-endo-1)

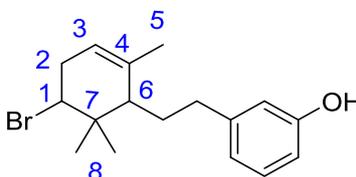


$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{BrO}$, 323.2740 g/mol

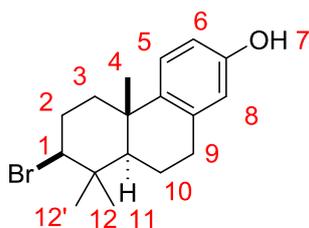
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.19 (s, 3H, **8**), 1.25 (s, 3H, **8**), 4.27–4.31 (m, 1H, **1**). Other resonances could not be discerned for this compound. The attribution was carried out by analogy with **192-endo-1**.

3-(2-(3-bromo-2,2-dimethyl-6-methylenecyclohexyl)ethyl)phenol (195-*exo*)C₁₇H₂₃BrO, 323.2740 g/mol

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.83 (s, 3H, **8**), 1.14 (s, 3H, **8**), 4.18 (dd, *J* = 9.1, 7.3 Hz, 1H, **1**), 4.75 (s, 1H, **5**), 5.00 (s, 1H, **5**). Other resonances could not be discerned for this compound. The attribution was carried out by analogy with **192-*exo***.

3-(2-(5-bromo-2,6,6-trimethylcyclohex-2-en-1-yl)ethyl)phenol (195-*endo-2*)C₁₇H₂₃BrO, 323.2740 g/mol

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (s, 3H, **8**), 1.08 (s, 3H, **8**), 4.08–4.13 (m, 1H, **1**), 5.25 (bs, 1H, **3**). Other resonances could not be discerned for this compound. The attribution was carried out by analogy with **192-*endo-2***.

7-bromo-4b,8,8-trimethyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthren-2-ol (196)C₁₇H₂₃BrO, 323.2740 g/mol

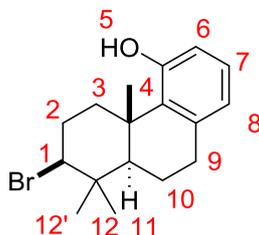
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (s, 3H, **12**), 1.15 (s, 3H, **12**), 1.21 (s, 3H, **4**), 1.43 (dd, *J* = 11.9, 2.3 Hz, 1H, **11**), 1.51–1.64 (m, 2H, **3**), 1.72–1.86 (m, 1H, **10**), 1.90–1.98 (m, 1H, **10**), 2.22–2.40 (m, 2H, **2**), 2.77–2.92 (m, 2H, **9**), 4.04 (dd, *J* = 12.3, 4.2 Hz, 1H, **1**), 4.42–4.68 (bs, 1H, **7**), 6.50 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, **8**), 6.61 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H, **6**), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, **5**).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.4 (CH₃), 20.8 (CH₂), 25.2 (CH₃), 30.8 (CH₃), 31.1 (CH₂), 31.8 (CH₂), 37.6 (C_q), 40.0 (C_q), 40.5 (CH₂), 51.7 (CH), 69.1 (CH), 113.4 (CH_{Ar}), 115.0 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 136.6 (C_q), 141.7 (C_q), 153.3 (C_q).

HRMS (APPI): *m/z* calcd for C₁₇H₂₃BrO, [M]⁺ 322.0927, found 322.0925.

IR (cm⁻¹): 3480, 2960, 2933, 2871, 1703, 1648, 1602, 1578, 1456, 1392, 1380, 1371, 1315, 1284, 1265, 1248, 1223, 1176, 1157, 1141, 1076, 1061, 1042, 1001, 974, 963, 942, 888, 877, 832, 805, 778, 739, 700, 676.

7-bromo-4b,8,8-trimethyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthren-4-ol (197)



C₁₇H₂₃BrO, 323.2740 g/mol

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (s, 3H, **12**), 1.17 (s, 3H, **12**), 1.37 (s, 3H, **4**), 1.38–1.48 (m, 2H, **3** and **11**), 1.55–1.73 (m, 1H, **10**), 1.87–1.95 (m, 1H, **10**), 2.17 (dq, *J* = 13.9, 3.9 Hz, 1H, **2**), 2.34 (dq, *J* = 13.3, 3.7 Hz, 1H, **2**), 2.85–2.89 (m, 2H, **9**), 3.21 (dt, *J* = 13.7, 3.8 Hz, 1H, **3**), 4.08 (dd, *J* = 12.8, 4.5 Hz, 1H, **1**), 4.68 (bs, 1H, **5**), 6.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar), 6.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar), 6.94 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, **7**).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.1 (CH₃), 19.8 (CH₃), 20.7 (CH₂), 31.2 (CH₃), 32.0 (CH₂), 33.2 (CH₂), 38.1 (CH₂), 39.6 (C_q), 40.5 (C_q), 54.3 (CH), 69.8 (CH), 114.2 (CH_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 134.5 (C_q), 138.6 (C_q), 154.1 (C_q).

HRMS (APPI): *m/z* calcd for C₁₇H₂₃BrO, [M]⁺· 322.0927, found 322.0926.

IR (cm⁻¹): 3479, 2957, 2924, 2857, 1705, 1602, 1578, 1455, 1432, 1393, 1380, 1371, 1314, 1283, 1265, 1247, 1222, 1175, 1157, 1141, 1060, 1041, 1000, 974, 963, 942, 888, 877, 803, 778, 738, 699, 675.

An analytical sample of the product could be recrystallized from PE. The resulting monocrystals were submitted to X-ray analysis.

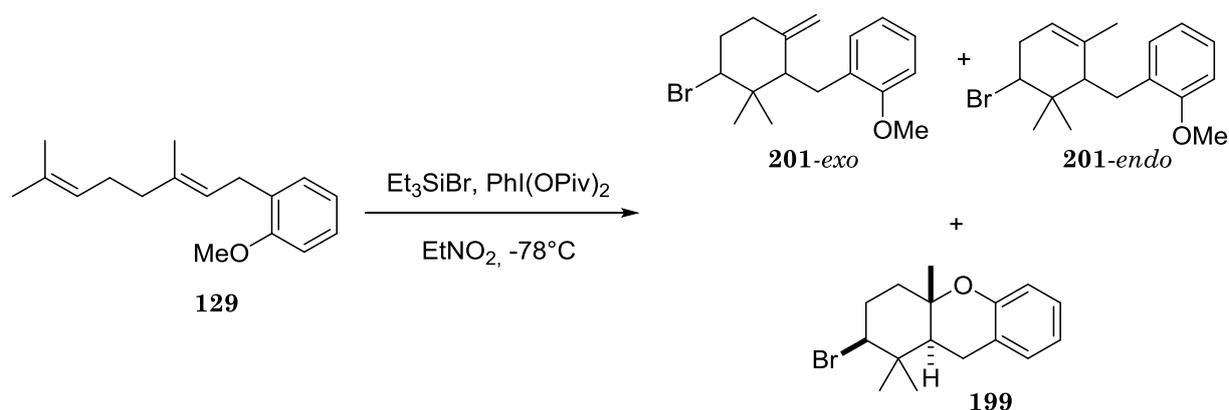
Melting point: 62–65 °C.

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.02 (s, 3H, **12**), 1.25 (s, 3H, **12**), 1.46 (bs, 3H, **4**), 2.47–2.63 (m, 4H, **2**, **10** and **11**), 3.07 (d, J = 14.9 Hz, 1H, **10**), 4.27 (dd, J = 9.4, 6.8 Hz, **1**), 5.21 (bs, 1H, **3**), 7.15–7.31 (m, 5H, **5–9**).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 16.3 (CH_3), 23.4 (CH_3), 29.0 (CH_3), 35.5 (CH_2), 35.9 (CH_2), 39.1 (C_q), 51.4 (CH), 65.1 (CH), 120.8 (CH), 125.9 (CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 137.0 (C_q), 143.4 (C_q).

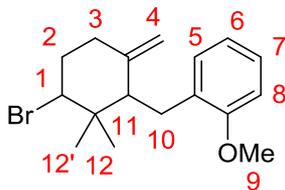
HRMS (APPI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Br}$, $[\text{M}]^{+\cdot}$ 292.0821, found 292.0823.

IR (cm^{-1}): 3023, 2978, 2938, 2851, 1601, 1495, 1451, 1441, 1369, 1312, 1156, 1121, 1054, 1032, 973, 863, 832, 786, 768, 726, 708, 694.

Bromocyclization of *o*-geranylanisole **129**

General procedure J was applied to **128** (37 mg, 0.15 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 → 95/5) to afford **199** (11 mg, 24%, a white solid) and **201-exo** (15 mg, 31%, a light yellow oil), **201-endo** (10 mg, 20%, a white solid).

1-((3-bromo-2,2-dimethyl-6-methylenecyclohexyl)methyl)-2-methoxybenzene (201-exo)



$C_{17}H_{23}BrO$, 323.2740 g/mol

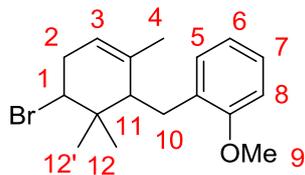
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.92 (s, 3H, CH₃), 1.22 (s, 3H, CH₃), 1.95–2.02 (m, 2H, **2**), 2.18–2.32 (m, 3H, **3** and **11**), 2.77–2.92 (m, 2H, **10**), 3.76 (s, 3H, **9**), 4.14–4.19 (m, 1H, **1**), 4.62 (bs, 1H, **4**), 4.75 (bs, 1H, **4**), 6.74–6.80 (m, 2H, Ar), 7.00–7.10 (m, 2H, Ar).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.2 (CH₃), 26.8 (CH₂), 28.8 (CH₃), 36.1 (CH₂), 37.3 (CH₂), 42.3 (C_q), 52.3 (CH), 55.4 (CH₃), 67.7 (CH), 110.3 (CH₂), 110.4 (CH_{Ar}), 120.3 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 130.0 (C_q), 145.7 (C_q).

HRMS (APPI): m/z calcd for $C_{17}H_{23}BrO$, $[M]^+$ 322.0927, found 322.0933.

IR (cm⁻¹): 2934, 2870, 2852, 2836, 1648, 1601, 1587, 1493, 1463, 1438, 1389, 1369, 1288, 1240, 1111, 1051, 1031, 894, 874, 831, 780, 748, 718, 684.

1-((5-bromo-2,6,6-trimethylcyclohex-2-en-1-yl)methyl)-2-methoxybenzene (201-endo)



$C_{17}H_{23}BrO$, 323.2740 g/mol

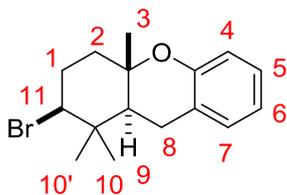
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.03 (s, 3H, **CH₃**), 1.21 (s, 3H, **CH₃**), 1.46 (s, 3H, **CH₃**), 2.55–2.63 (m, 3H, **11** and **2**), 2.82 (d, J = 5.8 Hz, 2H, **10**), 3.83 (s, 3H, **9**), 4.28 (dd, J = 9.7, 6.5 Hz, 1H, **1**), 5.19 (m, 1H, **3**), 6.83 (dm, J = 8.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.91 (dm, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.16 (dm, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.22 (dm, J = 8.2 Hz, 1H, H_{Ar}).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.0 (**CH₃**), 22.7 (**CH₃**), 28.7 (**CH₃**), 29.6 (**CH₂**), 35.6 (**CH₂**), 39.3 (**C_q**), 49.7 (**CH**), 55.3 (**CH₃**), 65.9 (**CH**), 110.6 (**CH_{Ar}**), 120.5 (**CH**), 120.6 (**CH_{Ar}**), 127.0 (**CH_{Ar}**), 130.0 (**CH_{Ar}**), 131.4 (**C_q**), 137.8 (**C_q**), 157.4 (**C_q**).

HRMS (APPI): m/z calcd for $C_{17}H_{23}BrO$, $[M-Br]^+$ 242.1665, found 242.1673.

IR (cm^{-1}): 3025, 3002, 2989, 2966, 2919, 2860, 2834, 1599, 1585, 1492, 1465, 1455, 1435, 1388, 1370, 1299, 1287, 1241, 1220, 1163, 1120, 1106, 1054, 1035, 1024, 995, 972, 930, 920, 869, 846, 825, 777, 761, 745, 710.

2-bromo-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-xanthene (199)



$C_{16}H_{21}BrO$, 309.2413 g/mol

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²⁴¹

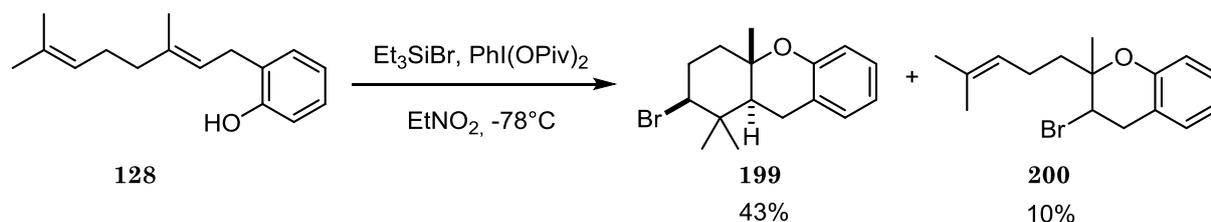
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.04 (s, 3H, **10**), 1.18 (s, 3H, **10**), 1.78 (s, 3H, **3**), 1.78–1.84 (m, 2H, **2** and **9**), 1.98–2.08 (m, 1H, **2**), 2.11–2.21 (m, 1H, **1**), 2.24–2.33 (m, 1H, **1**), 2.69–2.83 (m, 2H, **8**), 4.06 (dd, J = 12.4, 4.1 Hz, 1H, **11**), 6.75 (bd, J = 8.1 Hz, 1H, **4**), 6.84 (dt, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H, **6**), 7.05–7.12 (m, 2H, **5** and **7**).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.1 (**CH₃**), 20.1 (**CH₃**), 24.8 (**CH₂**), 29.9 (**CH₃**), 31.8 (**CH₂**), 39.4 (**C_q**), 41.0 (**CH₂**), 48.3 (**CH**), 66.2 (**CH**), 76.0 (**C_q**), 117.3 (**CH_{Ar}**), 120.2 (**CH_{Ar}**), 121.9 (**C_q**), 127.6 (**CH_{Ar}**), 129.7 (**CH_{Ar}**), 152.3 (**C_q**).

HRMS (APPI): m/z calcd for $C_{16}H_{21}BrO$, $[M]^+$ 308.0770, found 308.0782.

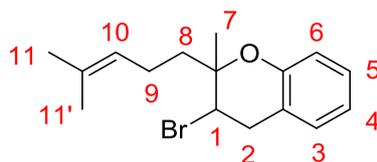
IR (cm^{-1}): 2974, 2938, 2866, 1723, 1584, 1488, 1454, 1379, 1241, 1149, 1130, 754.

Bromocyclization of *o*-geranylphenol **128**



General procedure D was applied to *o*-geranylphenol **128** (35 mg, 0.15 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (PE/CH₂Cl₂ 100/0 → 95/5) to afford **200** (5 mg, 10%, a light yellow oil) and **199** (20 mg, 43%, a white solid). The chemical shifts of the products are in accordance with literature.²⁴¹

3-bromo-2-methyl-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)chromane (200)



C₁₆H₂₁BrO, 309.2470 g/mol

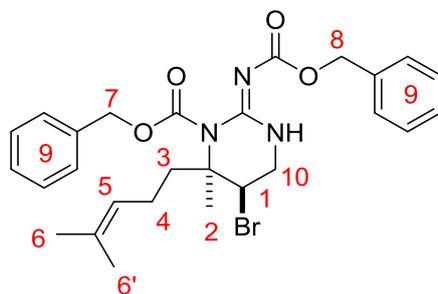
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (s, 3H, **7**), 1.62 (s, 3H, **11**), 1.69 (s, 3H, **11**), 1.77–1.87 (m, 2H), 2.11–2.22 (m, 2H), 3.27 (dd, *J* = 16.9, 9.3 Hz, 1H, **2**), 3.37 (dd, *J* = 16.9, 5.9 Hz, 1H, **2**), 4.35 (dd, *J* = 9.3, 5.9 Hz, 1H, **1**), 5.14 (ts, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 1H, **10**), 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **6**), 6.87 (dd, *J* = 7.5, 7.3 Hz, 1H, **4**), 7.01 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, **3**), 7.13 (dd, *J* = 8.1, 7.5 Hz, 1H, **5**).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 17.8 (CH₃), 20.0 (CH₃), 21.7 (CH₂), 25.9 (CH₃), 34.3 (CH₂), 39.4 (CH₂), 50.9 (CH), 78.5 (C_q), 117.6 (CH_{Ar}), 120.1 (C_q), 120.7 (CH_{Ar}), 123.9 (CH), 128.2 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 132.4 (C_q), 153.1 (C_q).

HRMS (APPI): *m/z* calcd for C₁₆H₂₁O, [M]⁺ 308.0770, found 308.0764.

IR (cm⁻¹): 2923, 2854, 1585, 1488, 1456, 1377, 1300, 1262, 1238, 1166, 1140, 1111, 1075, 1035, 951, 932, 908, 819, 753, 711.

Benzyl (E)-2-(((benzyloxy)carbonyl)imino)-5-bromo-6-methyl-6-(4-methylpent-3-en-1-yl) tetrahydropyrimidine -1(2H)-carboxylate (177)



$C_{27}H_{32}BrN_3O_4$ 542.4740 g/mol

To a solution of **125** (46 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) in nitroethane (3 ml) bis(tert-butylcarbonyloxy)iodobenzene (45 mg, 0.11 mmol, 1.1 equiv.) was added and the resulting mixture was cooled to $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solution of bromotriethylsilane (26 μl , 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in nitroethane (3 ml) was then added dropwise over 20 min. The reaction mixture was diluted with EtOAc, 1N aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and saturated aqueous NaHCO_3 were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic extracts were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (PE/EtOAc 95/5 \rightarrow 80/20) to afford **177** (41 mg, 75%, a light yellow oil).

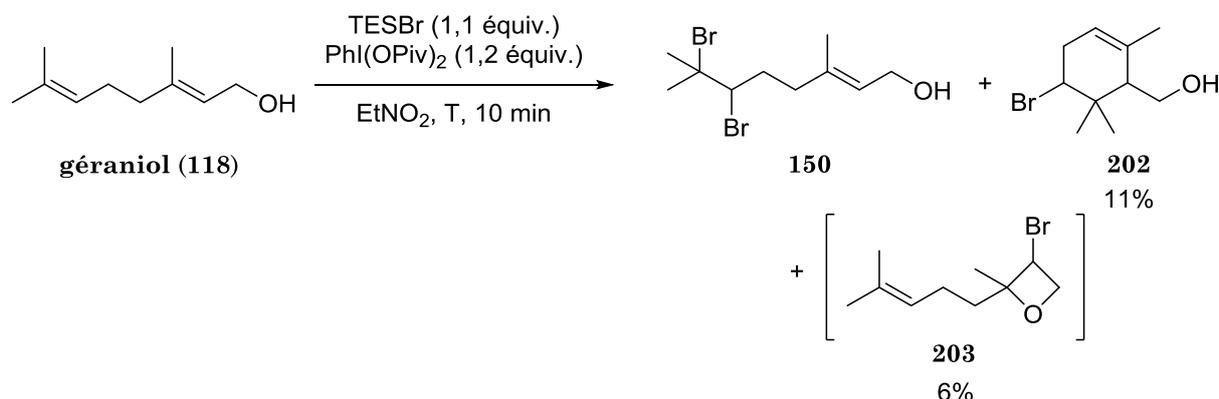
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.48 (s, 3H, **2**), 1.57 (s, 3H, **6**), 1.66 (s, 3H, **6**), 1.92–2.12 (m, 4H, **3** and **4**), 3.66 (dd, J = 13.5, 7.7 Hz, 1H, **10**), 3.84 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1H, **10**), 4.31 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, **1**) 4.91 (m, 1H, **5**), 5.09 (s, 2H, **8**), 5.23 (d, J = 12.1 Hz, 1H, **7**), 5.31 (d, J = 12.1 Hz, 1H, **7**), 7.22–7.49 (m, 10H, **9**).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 17.9 (CH_3), 21.7 (CH_2), 22.3 (CH_3), 25.8 (CH_3), 37.6 (CH_2), 44.6 (CH_2), 47.1 (CH), 61.3 (C_q), 67.2 (CH_2), 70.3 (CH_2), 122.4 (CH), 127.9 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 133.1 (C_q), 134.8 (C_q), 137.4 (C_q), 154.0 (C=O), 157.4 (C_q), 163.9 (C=O).

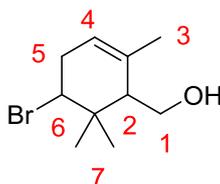
HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{BrN}_3\text{O}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 542.1649, found 542.1652.

IR (cm^{-1}): 3252, 3064, 3033, 2932, 1745, 1633, 1600, 1497, 1455, 1384, 1342, 1254, 1235, 1204, 1139, 1119, 1094, 1027, 1003, 910, 799, 734, 696, 678.

Bromocyclization of geraniol 118



General procedure J was applied to geraniol (77 mg, 0.50 mmol) at 0 °C. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 → 90/10) to afford **202** (17 mg contaminated with 33% of geraniol, 11%) and **203** (7 mg, 6%).

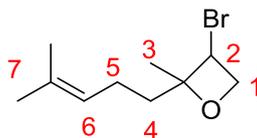
(5-bromo-2,6,6-trimethylcyclohex-2-en-1-yl)methanol (202)

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{BrO}$, 233.1490 g/mol

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²¹⁸

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.01 (s, 3H, **7**), 1.20 (s, 3H, **7**), 1.79 (s, 3H, **4**), 2.53–2.60 (m, 2H, **5**), 3.85 (dd, J = 11.5, 4.0 Hz, 1H, **1**), 3.97 (dd, J = 11.5, 4.0 Hz, 1H, **1**), 4.16 (m, 1H, **6**), 5.39 (m, 1H, **4**).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{Br}^+$, $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 215.0430, found 215.0431.

3-bromo-2-methyl-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)oxetane (203)

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{BrO}$, 233.1490 g/mol

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.66 (s, 3H, **7**), 1.70 (s, 3H, **7**), 1.80 (s, 3H, **3**), 1.87–2.10 (m, 2H, CH_2), 2.17–2.28 (m, 2H, CH_2), 3.99 (dd, J = 12.4, 8.2 Hz, 1H, **1**), 4.38 (bd, J = 12.4 Hz, 1H, **1**), 4.46 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H, **2**), 5.13 (ts, J = 7.1, 1.3 Hz, 1H, **6**).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 18.0 (CH_3), 24.2 (CH_2), 25.9 (CH_3), 27.9 (CH_3), 45.8 (CH_2), 66.1 (CH), 66.3 (CH_2), 70.3 (C_q), 122.6 (CH), 133.2 (C_q).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{BrO}^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233.0536, found 233.0528.

IR (cm^{-1}): 3400, 2969, 2927, 2856, 1725, 1446, 1379, 1289, 1230, 1164, 1063, 1041, 1012, 960, 852, 820, 746.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Paludisme : Aide-mémoire N°94, **2017**,
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/>.
2. Top 10 causes of death, **2017**,
http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/.
3. Gething, P. W.; Patil, A. P.; Smith, D. L.; Guerra, C. A.; Elyazar, I. R.; Johnston, G. L. *et al. Malar. J.* **2011**, *10*, 378.
4. Singh, B.; Daneshvar, C. *Clin. Microbiol. Rev.* **2013**, *26*, 165.
5. Arévalo-Herrera, M.; Lopez-Perez, M.; Medina, L.; Moreno, A.; Gutierrez, J. B.; Herrera, S. *Malar. J.* **2015**, *14*, 154.
6. Ta, T. H.; Hisam, S.; Lanza, M.; Jiram, A. I.; Ismail, N.; Rubio, J. M. *Malar. J.* **2014**, *13*, 68.
7. Bhatt, S.; Weiss, D. J.; Cameron, E.; Bisanzio, D.; Mappin, B.; Dalrymple, U. *et al. Nature* **2015**, *526*, 207.
8. RTS,S Clinical Trials Partnership, *The Lancet*, **2015**, *386*, 31.
9. Développement du vaccin antipaludique, **2016**,
<http://www.who.int/malaria/areas/vaccine/fr/>.
10. <http://www.knoe.com/home/headlines/Worlds-first-Malaria-vaccine-318591051.html>.
11. Biamonte, M. A.; Wanner, J.; Le Roch, K. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2829.
12. Cowman, A. F.; Healer, J.; Marapana, D.; Marsh, K. *Cell* **2016**, *167*, 610.
13. Case Report: Clinically uncomplicated Plasmodium falciparum malaria with high schizontaemia, **2008**, <http://www.shoklo-unit.com/about/photo-gallery/microscopy/p-falciparum/case-report>.
14. Medications for Malaria, **2017**,
https://www.drugs.com/condition/malaria.html?page_number=2.
15. Achan, J.; Talisuna, A. O.; Erhart, A.; Yeka, A.; Tibenderana, J. K.; Baliraine, F. N. *et al. Malar. J.* **2011**, *10*, 144.
16. Foley, M.; Tilley, L. *Int. J. Parasitol.* **1997**, *27*, 231.
17. Foley, M.; Tilley, L. *Pharmacol. Ther.* **1998**, *79*, 55.
18. Fernando, D.; Rodrigo, C.; Rajapakse, S. *Malar. J.* **2011**, *10*, 351.
19. Kimura, M.; Tanabe, M.; Ogata, Y.; Wataya, Y. *Japanese Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **1996**, *24*, 171.
20. Abdul-Ghani, R.; Farag, H. F.; Allam, A. F. *Acta Trop.* **2013**, *125*, 163.
21. Tu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10210.
22. Cravo, P.; Napolitano, H.; Culleton, R. *Acta Trop.* **2015**, *148*, 1.
23. Meunier, B.; Robert, A. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1444.
24. Status report on artemisinin resistance, **2014**,
http://www.who.int/malaria/publications/atoz/status_rep_artemisinin_resistance_jan_2014.pdf.
25. Muwanguzi, J.; Henriques, G.; Sawa, P.; Bousema, T.; Sutherland, C. J.; Beshir, K. *B. Malar. J.* **2016**, *15*, 36.
26. Flannery, E. L.; Chatterjee, A. K.; Winzeler, E. A. *Nature reviews. Microbiology* **2013**, *11*, 849.
27. Eklund, E. H.; Fidock, D. A. *Int. J. Parasitol.* **2008**, *38*, 743.
28. Guiguemde, W. A.; Shelat, Anang A.; Garcia-Bustos, Jose F.; Diagana, T. T.; Gamo, F.-J.; Guy, R. K. *Chem. Biol.* **2012**, *19*, 116.
29. Lezaun, J.; Montgomery, C. M. *Science, Technology & Human Values* **2015**, *40*, 3.
30. Global Portfolio of Antimalarial Medicines, **2016**, <https://www.mmv.org/research-development/mmv-supported-projects>.

31. Ranbaxy launches new anti-malarial Synriam, **2012**,
<https://www.chemistryworld.com/news/ranbaxy-launches-new-anti-malarial-synriam/4967.article>.
32. Wengelnik, K.; Vidal, V.; Ancelin, M. L.; Cathiard, A.-M.; Morgat, J. L.; Kocken, C. H. *et al. Science* **2002**, *295*, 1311.
33. Gardner, M. J.; Hall, N.; Fung, E.; White, O.; Berriman, M.; Hyman, R. W. *et al. Nature* **2002**, *419*, 10.1038/nature01097.
34. Perozzo, R.; Kuo, M.; Sidhu, A. b. S.; Valiyaveetil, J. T.; Bittman, R.; Jacobs, W. R. *et al. J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 13106.
35. Guiguemde, W. A.; Shelat, A. A.; Garcia-Bustos, J. F.; Diagana, T.; Gamo, F.-J.; Guy, R. K. *Chem. Biol.* **2012**, *19*, 116.
36. Vaughan, A. M.; O'Neill, M. T.; Tarun, A. S.; Camargo, N.; Phuong, T. M.; Aly, A. S. I. *et al. Cell. Microbiol.* **2009**, *11*, 506.
37. DSM265: A potential single-dose cure for malaria, **2015**,
<https://www.mmv.org/newsroom/film/dsm265>.
38. Phillips, M. A.; Gujjar, R.; Malmquist, N. A.; White, J.; El Mazouni, F.; Baldwin, J. *et al. J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3649.
39. Coteron, J. M.; Marco, M.; Esquivias, J.; Deng, X.; White, K. L.; White, J. *et al. J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5540.
40. Over 5 million compounds screened, **2010**,
<https://www.mmv.org/newsroom/news/over-5-million-compounds-screened>.
41. Spangenberg, T.; Burrows, J. N.; Kowalczyk, P.; McDonald, S.; Wells, T. N. C.; Willis, P. *PLoS One* **2013**, *8*, e62906.
42. Plouffe, D.; Brinker, A.; McNamara, C.; Henson, K.; Kato, N.; Kuhen, K. *et al. Proceedings of the National Academy of Sciences* **2008**, *105*, 9059.
43. Nagle, A.; Wu, T.; Kuhen, K.; Gagaring, K.; Borboa, R.; Francek, C. *et al. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4244.
44. Meister, S.; Plouffe, D. M.; Kuhen, K. L.; Bonamy, G. M. C.; Wu, T.; Barnes, S. W. *et al. Science (New York, N.Y.)* **2011**, *334*, 1372.
45. Rottmann, M.; McNamara, C.; Yeung, B. K. S.; Lee, M. C. S.; Zou, B.; Russell, B. *et al. Science (New York, N.Y.)* **2010**, *329*, 1175.
46. Gamo, F.-J.; Sanz, L. M.; Vidal, J.; de Cozar, C.; Alvarez, E.; Lavandera, J.-L. *et al. Nature* **2010**, *465*, 305.
47. Sanz, L. M.; Jiménez-Díaz, M. B.; Crespo, B.; De-Cozar, C.; Almela, M. J.; Angulo-Barturen, I. *et al. Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 5740.
48. Williamson, A. E.; Ylioja, P. M.; Robertson, M. N.; Antonova-Koch, Y.; Avery, V.; Baell, J. B. *et al. ACS Central Science* **2016**, *2*, 687.
49. Guiguemde, W. A.; Shelat, A. A.; Bouck, D.; Duffy, S.; Crowther, G. J.; Davis, P. H. *et al. Nature* **2010**, *465*, 311.
50. Floyd, D. M.; Stein, P.; Wang, Z.; Liu, J.; Castro, S.; Clark, J. A. *et al. J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 7950.
51. Jiménez-Díaz, M. B.; Ebert, D.; Salinas, Y.; Pradhan, A.; Lehane, A. M.; Myrand-Lapierre, M.-E. *et al. Proceedings of the National Academy of Sciences* **2014**, *111*, E5455.
52. Barker, R. H.; Uргаonkar, S.; Mazitschek, R.; Celatka, C.; Skerlj, R.; Cortese, J. F. *et al. Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 2612.
53. Nwaka, S.; Besson, D.; Ramirez, B.; Maes, L.; Matheussen, A.; Bickle, Q. *et al. PLoS Negl. Trop. Dis.* **2011**, *5*, e1412.
54. Hameed P, S.; Solapure, S.; Patil, V.; Henrich, P. P.; Magistrado, P. A.; Bharath, S. *et al. Nature Communications* **2015**, *6*, 6715.
55. Kato, N.; Comer, E.; Sakata-Kato, T.; Sharma, A.; Sharma, M.; Maetani, M. *et al. Nature* **2016**, *538*, 344.

56. Wells, T. N. C. *Malar. J.* **2011**, *10*, S3.
57. Amoa Ongué, P.; Ntie-Kang, F.; Lifongo, L. L.; Ndom, J. C.; Sippl, W.; Mbaze, L. M. a. *Malar. J.* **2013**, *12*, 449.
58. Ntie-Kang, F.; Ongué, P. A.; Lifongo, L. L.; Ndom, J. C.; Sippl, W.; Mbaze, L. M. a. *Malar. J.* **2014**, *13*, 81.
59. Nogueira, C. R.; Lopes, L. M. X. *Molecules* **2011**, *16*, 2146.
60. Harinantenaina, L.; Bowman, J. D.; Brodie, P. J.; Sleboznick, C.; Callmander, M. W.; Rakotobe, E. *et al. J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 388.
61. Adekunle, A. A.; Ikumapayi, A. M. *West Indian Med. J.* **2006**, *5*, 219.
62. Arisawa, M.; Fujita, A.; Morita, N.; Okuyama, T.; Nishino, H. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1409.
63. Arisawa, M.; Fujita, A.; Suzuki, R.; Hayashi, T.; Morita, N.; Kawano, N. *et al. J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 455.
64. Sidhu, A. B. S.; Verdier-Pinard, D.; Fidock, D. A. *Science (New York, N.Y.)* **2002**, *298*, 210.
65. Wittlin, S.; Ekland, E.; Craft, J. C.; Lotharius, J.; Bathurst, I.; Fidock, D. A. *et al. Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 703.
66. Verotta, L. *Phytochem. Rev.* **2002**, *1*, 389.
67. Kubanek, J.; Prusak, A. C.; Snell, T. W.; Giese, R. A.; Hardcastle, K. I.; Fairchild, C. R. *et al. Org. Lett.* **2005**, *7*, 5261.
68. Lane, A. L.; Stout, E. P.; Lin, A.-S.; Prudhomme, J.; Le Roch, K.; Fairchild, C. R. *et al. J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2736.
69. Stout, E. P.; Cervantes, S.; Prudhomme, J.; France, S.; La Clair, J. J.; Le Roch, K. *et al. ChemMedChem* **2011**, *6*, 1572.
70. Lin, A.-S.; Stout, E. P.; Prudhomme, J.; Roch, K. L.; Fairchild, C. R.; Franzblau, S. G. *et al. J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 275.
71. Teasdale, M. E.; Prudhomme, J.; Torres, M.; Braley, M.; Cervantes, S.; Bhatia, S. C. *et al. ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 989.
72. Ma, M.; Sun, L.; Lou, H.; Ji, M. *Chem. Cent. J.* **2013**, *7*, 179.
73. McGookin, A.; Reed, F. P.; Robertson, A. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1937**, 748.
74. McGookin, A.; Robertson, A.; Simpson, T. H. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1951**, 2021.
75. Clements, R. T.; Cordeiro, B.; Feng, J.; Bianchi, C.; Sellke, F. W. *Circulation* **2011**, *124*, S55.
76. Soltoff, S. P. *Trends Pharmacol. Sci.* **2007**, *28*, 453.
77. Juneja, M.; Kobelt, D.; Walther, W.; Voss, C.; Smith, J.; Specker, E. *et al. PLoS Biol.* **2017**, *15*, e2000784.
78. Daikonya, A.; Katsuki, S.; Wu, J.-B.; Kitanaka, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1566.
79. Ccana-Capatinta, G. V.; de Barros, F. M. C.; Bridi, H.; von Poser, G. L. *Phytochem. Rev.* **2015**, *14*, 25.
80. Song, R.; Li, G.; Li, S. *Chem. Biol. Interact.* **2015**, *238*, 66.
81. Stolz, E. D.; Hasse, D. R.; von Poser, G. L.; Rates, S. M. K. *J. Pharm. Pharmacol.* **2014**, *66*, 1774.
82. Kabran, F. A.; Okpekon, T. A.; Roblot, F.; Séon-Méniel, B.; Leblanc, K.; Bories, C. *et al. Fitoterapia* **2015**, *107*, 100.
83. Boehm, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1903**, *329*, 269.
84. Solladié, G.; Gehrold, N.; Maignan, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2309.
85. Li, Y.; Yu, B.; Wang, R. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1856.
86. Boyer, F.-D.; Ducrot, P.-H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5177.

87. Chandrasekhar, S.; Khatun, S.; Rajesh, G.; Raji Reddy, C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6693.
88. Teshirogi, I.; Matsutani, S.; Shirahase, K.; Fujii, Y.; Yoshida, T.; Tanaka, K. *et al. J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 5183.
89. Spence, J. T. J.; George, J. H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3891.
90. Patel, A.; Netscher, T.; Rosenau, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2442.
91. Rathore, R.; Kochi, J. K. *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 114.
92. Katritzky, A. R.; Lan, X.; Lam, J. N. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1819.
93. Marvel, C. S.; Tarköy, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6000.
94. Nagaraj, A.; Reddy, C. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 1181.
95. Black, D. S. C.; Craig, D. C.; Kumar, N.; Rezie, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4803.
96. Thévenin, M.; Mouray, E.; Grellier, P.; Dubois, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2986.
97. Tummatorn, J.; Thongsornkleeb, C.; Ruchirawat, S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4732.
98. Minassi, A.; Cicione, L.; Koeberle, A.; Bauer, J.; Laufer, S.; Werz, O. *et al. Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 772.
99. Hoarau, C.; Pettus, T. R. R. *Synlett : accounts and rapid communications in synthetic organic chemistry* **2003**, 127.
100. Bharate, J. B.; Batarseh, Y. S.; Wani, A.; Sharma, S.; Vishwakarma, R. A.; Kaddoumi, A. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5488.
101. Crombie, L.; Jones, R. C. F.; Palmer, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 317.
102. Basabe, P.; de Román, M.; Marcos, I. S.; Diez, D.; Blanco, A.; Boderó, O. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4258.
103. Huang, C.; Da, S.; Li, Y.; Li, Y. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 277.
104. Gray, C. A.; Kaye, P. T.; Nchinda, A. T. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1144.
105. Wang, X.; Lee, Y. R. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9179.
106. Lee, Y. R.; Li, X.; Kim, J. H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4313.
107. Sun, Q.; Schmidt, S.; Tremmel, M.; Heilmann, J.; König, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 621.
108. Bouzbouz, S.; Kirschleger, B. *Synthesis* **1994**, *1994*, 714.
109. Zhao, X.; Liu, J.; Xie, Z.; Li, Y. *Synthesis* **2012**, *44*, 2217.
110. Gissot, A.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6807.
111. Asakawa, Y.; Kondo, K.; Takikawa, N. K.; Tori, M.; Hashimoto, T.; Ogawa, S. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 219.
112. Chantarasriwong, O.; Cho, W. C.; Batova, A.; Chavasiri, W.; Moore, C.; Rheingold, A. L. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4886.
113. Kimura, M.; Fukasaka, M.; Tamaru, Y. *Synthesis* **2006**, *2006*, 3611.
114. Brajeul, S.; Delpech, B.; Marazano, C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5597.
115. Burling, E. D.; Jefferson, A.; Scheinmann, F. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2653.
116. Minassi, A.; Giana, A.; Ech-Chahad, A.; Appendino, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2267.
117. Vogel, S.; Ohmayer, S.; Brunner, G.; Heilmann, J. *Biorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4286.
118. Buchgraber, P.; Snaddon, T. N.; Wirtz, C.; Mynott, R.; Goddard, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8450.
119. Gester, S.; Metz, P.; Zierau, O.; Vollmer, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1015.
120. Martín Castro, A. M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939.
121. Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 815.
122. Raghavan, S.; Subba Rao, G. S. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 119.
123. Poerwono, H.; Sasaki, S.; Hattori, Y.; Higashiyama, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2086.
124. Narender, T.; Reddy, K. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7628.

125. Haga, Y.; Tonoi, T.; Anbiru, Y.; Takahashi, Y.; Tamura, S.; Yamamoto, M. *et al. Chem. Lett.* **2010**, *39*, 622.
126. Diels, O. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1921**, *54*, 213.
127. Brandes, S.; Niess, B.; Bella, M.; Prieto, A.; Overgaard, J.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6039.
128. Palmer, A. M.; Chiesa, V.; Schmid, A.; Münch, G.; Grobbel, B.; Zimmermann, P. J. *et al. J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3645.
129. Zanaletti, R.; Freccero, M. *Chem. Commun.* **2002**, 1908.
130. Anwar, H. F.; Skattebøl, L.; Hansen, T. V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9997.
131. Grayfer, T. D.; Grellier, P.; Mouray, E.; Dodd, R. H.; Dubois, J.; Cariou, K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 708.
132. Eaton, A. L.; Dalal, S.; Cassera, M. B.; Zhao, S.; Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 1679.
133. Nakagawa-Goto, K.; Lee, K.-H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8263.
134. Bielitzka, M.; Pietruszka, J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8300.
135. Long, L.; Zhou, L.; Wang, L.; Meng, S.; Gong, A.; Du, F. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8214.
136. Garcia, O.; Nicolás, E.; Albericio, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4961.
137. Boyce, J. H.; Porco, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7832.
138. Hong, K. K. C.; Ball, G. E.; Black, D. S.; Kumar, N. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10668.
139. Keita, M.; Bouteille, B.; Enanga, B.; Vallat, J.-M.; Dumas, M. *Exp. Parasitol.* **1997**, *85*, 183.
140. Bosc, D.; Mouray, E.; Cojean, S.; Franco, C. H.; Loiseau, P. M.; Freitas-Junior, L. H. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *109*, 173.
141. Bosc, D.; Mouray, E.; Grellier, P.; Cojean, S.; Loiseau, P. M.; Dubois, J. *MedChemComm* **2013**, *4*, 1034.
142. Lethu, S.; Bosc, D.; Mouray, E.; Grellier, P.; Dubois, J. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2013**, *28*, 163.
143. Cadelis, M. M.; Bourguet-Kondracki, M.-L.; Dubois, J.; Kaiser, M.; Brunel, J. M.; Barker, D. *et al. Biorg. Med. Chem.*
144. Trypanosomiase humaine africaine (maladie du sommeil) : Aide-mémoire N°259, **2017**, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs259/fr/>.
145. Kennedy, P. G. E. *The Lancet Neurology*, *12*, 186.
146. Trypanosoma brucei trypomastigotes in blood **2017**, <https://www.studyblue.com/notes/n/parasitology/deck/15392301>.
147. Simarro, P. P.; Diarra, A.; Ruiz Postigo, J. A.; Franco, J. R.; Jannin, J. G. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2011**, *5*, e1007.
148. Ollivier, G.; Legros, D. *Trop. Med. Int. Health* **2001**, *6*, 855.
149. Malvy, D.; Chappuis, F. *Clin. Microbiol. Infect.*, *17*, 986.
150. Furfine, E. S.; Leban, J. J.; Landavazo, A.; Moomaw, J. F.; Casey, P. J. *Biochemistry* **1995**, *34*, 6857.
151. Eastman, R. T.; Buckner, F. S.; Yokoyama, K.; Gelb, M. H.; Van Voorhis, W. C. *J. Lipid Res.* **2006**, *47*, 233.
152. Leonard, D. M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2971.
153. Ochocki, J. D.; Distefano, M. D. *MedChemComm* **2013**, *4*, 476.
154. Desjardins, R. E.; Canfield, C. J.; Haynes, J. D.; Chulay, J. D. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, *16*, 710.
155. Rätz, B.; Iten, M.; Grether-Bühler, Y.; Kaminsky, R.; Brun, R. *Acta Trop.* **1997**, *68*, 139.
156. Lin, H.; Pochapsky, S. S.; Krauss, I. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1222.

157. Snyder, S. A.; Treitler, D. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7899.
158. Cabrita, M. T.; Vale, C.; Rauter, A. P. *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 2301.
159. Snyder, S. A.; Treitler, D. S.; Brucks, A. P. *Aldrichimica Acta* **2011**, *44*, 27.
160. Sakakura, A.; Ukai, A.; Ishihara, K. *Nature* **2007**, *445*, 900.
161. Sawamura, Y.; Nakatsuji, H.; Sakakura, A.; Ishihara, K. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4181.
162. Samanta, R. C.; Yamamoto, H. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11976.
163. Samanta, R. C.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1460.
164. Musher, J. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 54.
165. Gillespie, R. J.; Silvi, B. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *233*, 53.
166. Rundle, R. E. *J. Chem. Phys.* **1949**, *17*, 671.
167. Pimentel, G. C. *J. Chem. Phys.* **1951**, *19*, 446.
168. Willgerodt, C. *Journal für Praktische Chemie* **1886**, *33*, 154.
169. Zhdankin, V. V. *Hypervalent Iodine Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd, 2013.
170. Moriarty, R. M.; Prakash, O. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 244.
171. Martin, J. C. *Science* **1983**, *221*, 509.
172. Perkins, C. W.; Martin, J. C.; Arduengo, A. J.; Lau, W.; Alegria, A.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7753.
173. Zhdankin, V. V. *ARKIVOC* **2009**, 1.
174. Merritt, E. A.; Olofsson, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052.
175. Li, Y.; Hari, D. P.; Vita, M. V.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4436.
176. Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328.
177. Dohi, T.; Ito, M.; Yamaoka, N.; Morimoto, K.; Fujioka, H.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10797.
178. Okuyama, T.; Takino, T.; Sueda, T.; Ochiai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3360.
179. Varvoglis, A. *Synthesis* **1984**, *1984*, 709.
180. Nocquet-Thibault, S.; Retailleau, P.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1842.
181. Nocquet-Thibault, S.; Minard, C.; Retailleau, P.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6769.
182. Hashem, M. A.; Jung, A.; Ries, M.; Kirschning, A. *Synlett* **1998**, *1998*, 195.
183. Rho, H. S.; Ko, B.-S.; Kim, H. K.; Ju, Y.-S. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1303.
184. Braddock, D. C.; Cansell, G.; Hermitage, S. A. *Synlett* **2004**, *2004*, 461.
185. Pandit, P.; Gayen, K. S.; Khamarui, S.; Chatterjee, N.; Maiti, D. K. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6933.
186. Beltran, R.; Nocquet-Thibault, S.; Blanchard, F.; Dodd, R. H.; Cariou, K. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8448.
187. Wu, X.-L.; Wang, G.-W. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8802.
188. Sanjaya, S.; Chiba, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 590.
189. Daniel, M.; Blanchard, F.; Nocquet-Thibault, S.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10624.
190. Akula, R.; Galligan, M.; Ibrahim, H. *Chem. Commun.* **2009**, 6991.
191. Evans, P. A.; Brandt, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6443.
192. Liang, H.; Ciufolini, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11849.
193. Parra, A.; Reboredo, S. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17244.
194. Tago, K.; Arai, M.; Kogen, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2073.
195. Hoemann, M. Z.; Agrios, K. A.; Aubé, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11087.
196. Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772.
197. Mechelke, M. F.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4821.
198. Jacolot, M.; Jean, M.; Tumma, N.; Bondon, A.; Chandrasekhar, S.; van de Weghe, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7169.

199. Lang, M.; Steglich, W. *Synthesis* **2005**, *6*, 1019.
200. Snyder, S. A.; Treitler, D. S.; Schall, A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4796.
201. Surendra, K.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11992.
202. Feutrill, G. I.; Mirrington, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 1327.
203. Ishihara, K.; Ishibashi, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3647.
204. Moiseenkov, A. M.; Dragan, V. A.; Lozanova, A. V.; Veselovskii, V. V. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science* **1988**, *37*, 1603.
205. Braddock, D. C.; Cansell, G.; Hermitage, S. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2483.
206. Fabry, D. C.; Stodulski, M.; Hoerner, S.; Gulder, T. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10834.
207. Stodulski, M.; Goetzinger, A.; Kohlhepp, S. V.; Gulder, T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3435.
208. Schulze, K.; Haufe, G.; Köhler, G. *Zeitschrift für Chemie* **1980**, *20*, 293.
209. Braddock, D. C.; Marklew, J. S.; Thomas, A. J. F. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9051.
210. Kato, T.; Mochizuki, M.; Hirano, T.; Fujiwara, S.; Uyehara, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1077.
211. Colomer, I.; Batchelor-McAuley, C.; Odell, B.; Donohoe, T. J.; Compton, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8855.
212. Kita, Y.; Morimoto, K.; Ito, M.; Ogawa, C.; Goto, A.; Dohi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1668.
213. Godeau, J.; Olivero, S.; Antoniotti, S.; Duñach, E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3320.
214. Hercouet, A.; Le Corre, M. *Synthesis* **1988**, *1988*, 157.
215. Amey, R. L.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1779.
216. Braddock, D. C.; Cansell, G.; Hermitage, S. A.; White, A. J. P. *Chem. Commun.* **2006**, 1442.
217. Janssen, C. G. M.; Godefroi, E. F. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3600.
218. Carter-Franklin, J. N.; Parrish, J. D.; Tschirret-Guth, R. A.; Little, R. D.; Butler, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3688.
219. Grayfer, T. D.; Retailleau, P.; Dodd, R. H.; Dubois, J.; Cariou, K. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4766.
220. Guillon, J.; Grellier, P.; Labaied, M.; Sonnet, P.; Léger, J.-M.; Déprez-Poulain, R. *et al. J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1997.
221. Bosc, D.; Lethu, S.; Mouray, E.; Grellier, P.; Dubois, J. *MedChemComm* **2012**, *3*, 1512.
222. Kavvadias, D.; Sand, P.; Youdim, K. A.; Qaiser, M. Z.; Rice-Evans, C.; Baur, R. *et al. Br. J. Pharmacol.* **2004**, *142*, 811.
223. Monache, F. D.; Mac-Quhae, M. M.; Monache, G. D.; Bettolo, G. B. M.; De Lima, R. A. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 227.
224. de Oliveira, C. M. A.; Porto, A.; Bittrich, V.; Vencato, I.; Marsaioli, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6427.
225. Schulte, K. E.; Rücker, G.; Klewe, U. *Arch. Pharm.* **1973**, *306*, 857.
226. Li, J.; Lan, J.; Liu, Z.; Li, Y. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 92.
227. Zgani, I.; Menut, C.; Seman, M.; Gallois, V.; Laffont, V.; Liautard, J. *et al. J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4600.
228. Yao, Y.-Y.; Liu, X.-Y.; Li, X.-Y.; Yang, H.-G.; Li, L.; Jiao, X.-Z. *et al. J. Asian Nat. Prod. Res.* **2016**, *18*, 976.
229. Xia, Y.; Mo, Z.; Sun, L.; Zou, L.; Zhang, W.; Zhang, J. *et al. Journal of Chemical Research* **2017**, *41*, 296.
230. Zhu, C.; Wang, R.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3494.
231. Braddock, D. C.; Marklew, J. S.; Foote, K. M.; White, A. J. P. *Chirality* **2013**, *25*, 692.
232. Zhao, J.-F.; Zhao, Y.-J.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2008**, 1353.

233. Lin, S.-C.; Chein, R.-J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1575.
234. Nowotny, S.; Tucker, C. E.; Jubert, C.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2762.
235. Srikrishna, A.; Pardeshi, V. H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8160.
236. Naemura, K.; Hasegawa, T.; Miyabe, H.; Chikamatsu, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 203.
237. Bollikonda, S.; Mohanarangam, S.; Jinna, R. R.; Kandirelli, V. K. K.; Makthala, L.; Sen, S. *et al. J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3891.
238. Hu, D. X.; Seidl, F. J.; Bucher, C.; Burns, N. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3795.
239. Ritchie, E.; Taylor, W. C.; Vautin, T. K. *Aust. J. Chem.* **1965**, *18*, 2021.
240. Recsei, C.; McErlean, C. S. P. *Aust. J. Chem.* **2015**, *68*, 555.
241. Sawamura, Y.; Ogura, Y.; Nakatsuji, H.; Sakakura, A.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6068.

Titre : Synthèse totale de la mallotojaponine C et bromofonctionnalisations de polyprénoïdes initiées par l'iode(III) hypervalent

Mots clés : paludisme, terpènes, iode hypervalent, bromation, produits naturels

Résumé : Le paludisme est une maladie parasitaire qui présente une problématique de santé majeure, touchant actuellement plus de 200 millions de personnes dans le monde. Le développement de nouveaux médicaments est nécessaire pour succéder aux traitements existants qui perdent progressivement leur efficacité suite à l'émergence des résistances. Les produits naturels constituent une source d'inspiration inépuisable pour la recherche de nouveaux médicaments. Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés à deux familles de produits à propriétés antipaludiques : les mallotojaponines et les bromophycolides. Dans la première partie du projet, nous avons effectué la première synthèse totale de la mallotojaponine C. Nous avons également synthétisé une bibliothèque de ses analogues.

Tous ces composés ont été testés contre *Plasmodium falciparum* responsable du paludisme et contre *Trypanosoma brucei* responsable de la maladie du sommeil. Nous avons confirmé l'activité antipaludique des mallotojaponines et découvert leur activité trypanocide. Dans la deuxième partie de ce projet, nous avons mis au point une méthode sélective et chimiodivergente de bromation des terpènes qui pourrait ensuite être appliquée à la synthèse des bromophycolides. En utilisant des réactifs d'iode(III) hypervalent pour générer des espèces bromonium électrophiles *in situ* à partir des bromures, nous avons réussi à mettre au point des conditions de bromocarbocyclisation, d'oxybromation et de dibromation des chaînes terpéniques. Dans tous les cas, les réactions sont rapides et faciles à mettre en œuvre.

Title: Total Synthesis of Mallotojaponin C and Iodine(III)-Promoted Bromofunctionalisations of Polyprenoids

Keywords: malaria, terpenes, hypervalent iodine, bromination, natural products

Abstract: Malaria is a parasitic disease affecting more than 200 million people in the world. The development of new antimalarial drugs is necessary in order to replace the existing treatments that are progressively becoming less efficient due to resistance phenomena. Natural products are an inexhaustible source of inspiration for the discovery of new drugs. In this project, we focused our attention on two natural products families exhibiting antimalarial properties: mallotojaponins and bromophycolides. In the first part of this project, we carried out the first total synthesis of mallotoajaponin C. We also synthesised a library of its analogues. All of these compounds were tested against *Plasmodium falciparum*

responsible for malaria and against *Trypanosoma brucei* responsible for African sleeping sickness. We have confirmed the antimalarial activity of mallotojaponins and discovered their trypanocidal activity. In the second part of the project, we developed a chemodivergent and selective method of bromination of terpenes that could later be applied to the synthesis of bromophycolides. Using simple bromides and hypervalent iodine(III) reagents to generate electrophilic bromonium species *in situ*, we have shown that the reaction can be steered selectively towards the bromocarbocyclisation, the oxybromination or the dibromination of terpene chains. In all cases, the reactions are fast and easy to perform.