



HAL
open science

Nouvelle stratégie d'accès aux diarylheptanoïdes cycliques : vers la synthèse totale du myricanol

Paul Massé

► **To cite this version:**

Paul Massé. Nouvelle stratégie d'accès aux diarylheptanoïdes cycliques : vers la synthèse totale du myricanol. Chimie organique. Université de Strasbourg, 2020. Français. NNT : 2020STRAF034 . tel-03428093

HAL Id: tel-03428093

<https://theses.hal.science/tel-03428093v1>

Submitted on 15 Nov 2021

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.

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES**UMR 7042 – Laboratoire d’Innovation Moléculaire et Applications**

THÈSE

présentée par :

Paul MASSÉsoutenue le : **13 Novembre 2020**pour obtenir le grade de : **Docteur de l’Université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie organique

Nouvelle stratégie d’accès aux diarylheptanoïdes cycliques : Vers la synthèse totale du myricanol
--

THÈSE dirigée par :
Dr. HANQUET Gilles

Directeur de recherche CNRS, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :
Pr. CASTANET Anne-Sophie
Pr. PIVA OlivierProfesseur, Université du Maine
Professeur, Université de Lyon**EXAMINATEUR :**
Dr. NAY Bastien

Directeur de recherche CNRS, Ecole Polytechnique

MEMBRES INVITÉS :
Pr. COLOBERT Françoise
Dr. CHOPPIN SabineProfesseur, Université de Strasbourg
Maître de conférences, Université de Strasbourg

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le **Pr Anne-Sophie Castanet**, le **Pr. Olivier Piva** ainsi que le **Dr Bastien Nay** qui m'ont fait l'honneur d'accepter de juger ces travaux de thèse et d'être présents en visioconférence lors de ma soutenance qui s'est déroulée dans des conditions très particulières. Merci pour les suggestions, les commentaires et la qualité des discussions scientifiques.

Je voudrais remercier l'Université de Strasbourg, l'école doctorale des sciences chimiques (ED 222) et le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche pour avoir financé ces travaux de thèse sous la forme d'un contrat doctoral.

Gilles, je t'ai rencontré en TP puis en cours de rétrosynthèse et j'étais dès lors impressionné par ta culture scientifique et ton expertise à toute épreuve. Je te remercie de m'avoir laissé choisir mon sujet de thèse après mon stage de M2. Merci pour la confiance et la patience que tu m'as accordée, mais aussi pour l'autonomie et la liberté dont j'ai pu bénéficier. Merci pour tes visites ponctuelles au bureau ou au labo pour une session chant et danse, et pour tes invitations aux sessions de l'orchestre philharmonique de Strasbourg.

Françoise, vos cours à l'ECPM m'ont passionné, vous m'avez conforté dans ma décision de poursuivre dans le domaine de la recherche. Je vous remercie de m'avoir accueilli au sein de votre laboratoire et de m'avoir incité à choisir ce sujet palpitant et stimulant. Merci pour les conseils prodigués, votre aide précieuse et votre sourire permanent. Votre porte est toujours ouverte, et j'ai énormément apprécié votre humanité, votre compassion incommensurable et nos conversations au détour d'un couloir sur la musique du labo. Pour finir, merci de m'avoir donné carte blanche pour organiser nos team-buildings sur la route des vins !

Sabine, après m'avoir supervisé pendant les TP à l'ECPM, tu m'as contacté en 2016 pour un stage que j'ai tout d'abord gentiment décliné, avant de revenir rapidement sur ma décision... C'est ainsi que j'ai pu faire mon stage de M2 puis ma thèse dans ce labo. Je te remercie tout d'abord pour ta présence quotidienne, ton soutien, tes encouragements mais aussi ta sagacité et ton abnégation. Ton bureau est toujours grand ouvert malgré tes nombreuses prérogatives. Merci d'avoir été pointilleuse sur mes rapports et sur ce manuscrit spécialement, tu m'as aidé à atteindre la rigueur que je pense avoir aujourd'hui – même si tu n'auras que de façon sporadique réussi à me faire lever plus tôt le matin...

Lucia Chiumminto, you have always been able to motivate and congratulate me on my work, even from Italy. Thank you for spurring me to persevere on my subject. I am deeply grateful that, thanks to you, we successfully explored the *ortho-meta*-diarylheptanoids family. I hope we will cross paths again.

Je souhaite vivement remercier **Catherine Jeunesse** pour m'avoir donné l'opportunité d'encadrer les travaux pratiques de chimie (in)organique à l'IUT. Tu m'as épaulé et fait confiance pendant ces deux

années. Merci pour ta bienveillance et ta gentillesse à toute épreuve. Merci également à **Samir Mameri** et **Eric Brenner**.

Merci à **Lucie Schiavo** de m'avoir encadré et formé pendant mon stage de M2, tu m'as tout appris à la paillasse et je t'en suis extrêmement reconnaissant. J'ai été subjugué par ta pugnacité face à ce sujet qui ne t'a pas toujours fait de cadeaux.

Je souhaite également exprimer ma gratitude envers mes stagiaires. **Thibaud Brégent**, j'ai eu la chance de travailler avec toi cinq mois pendant ma première année de thèse, tu as repris la suite de mon stage de M2. Je te remercie d'avoir travaillé en tandem avec moi sur ce sujet vraiment pas évident. Merci à **Dan Louvel**, **Ann-Sophie Paschke**, **Joris Langlois** et **Yann Berthomé** pour avoir donné le meilleur de vous-mêmes lors de vos stages en interaction avec la recherche, j'ai grandement apprécié travailler à vos côtés pendant quelques semaines.

Merci aux autres permanents de l'unité et particulièrement **Nicolas Blanchard** pour avoir participé à ma soutenance de mi-thèse aux côtés de **Lucia Chiumminto**, **Armen Panossian** pour ton abnégation et ton dévouement pour la vie du couloir, **Damien Hazelard** pour ton humour, **Frédéric Leroux** pour ton rôle de directeur d'UMR qui te tient à cœur, **Joanna Wencel-Delord** pour ton expertise, je te souhaite une belle carrière, **Morgan Donnard** pour nos discussions scientifiques ou non, **Nicolas Kern** pour avoir partagé une infime partie de tes connaissances ainsi que pour les discussions décalées et **Philippe Compain** pour tes cours très pédagogiques et pour nos discussions sur la musique.

J'aimerais aussi adresser mes remerciements au pôle administratif et logistique, composé de **Sandrine Krauth**, **Bouchra El Fahssi**, **Virginie Maurin**, **Maxime Muller**, **Didier Boettger** et **Arlette Klein**. Merci **Sandrine** pour ta gentillesse, ta bonne humeur, et les places de concerts que tu m'as gentiment offertes. Une fois de plus, je te prie de bien vouloir m'excuser du boucan qu'on a émis depuis la porte d'en face... Merci **Didier** des services que tu nous rends quotidiennement. Que ferions-nous sans toi ? C'est bien toi qui permet de faire tourner la boutique. Je te remercie également pour toutes les discussions que nous avons eues. Merci également à **Arlette** pour ta sagesse, les discussions de soutien dans les moments difficiles et les petites anecdotes sur le labo.

Merci à **Emeric Wasielewski** pour le temps que tu m'as consacré pour la RMN, à **Matthieu Chessé** pour la séparation de mes produits sur l'HPLC semi-préparative et à **Alexandre Desthèves** pour nos discussions au détour d'un couloir et les manips que tu as pu réaliser pour moi. J'en profite pour remercier le service de spectrométrie de masse ainsi que le service de radiocristallographie pour leur support analytique dans la caractérisation de l'ensemble des composés de ce manuscrit.

Merci à **Alexandra Elbakyan** de permettre un accès universel et gratuit au savoir scientifique.

Un merci spécial à la directrice de l'ECPM, **Sylvie Bégin**, de m'avoir laissé rédiger en STRAC.

Maria Fernanda Cespedes Davila, aka FDC, c'était un réel plaisir de t'avoir comme voisine de paillasse même si on s'est souvent battus pour savoir qui était la brebis galeuse – il faut avouer qu'on s'est sauvés mutuellement de nombreuses zouaveries et autres « ahurissades »... Merci pour ta bonne humeur, merci d'avoir partagé mes angoisses, merci d'avoir épongé mes expressions et de les avoir ressorties à toutes les sauces, merci pour tes esclaffements si communicatifs et merci pour la chanson des trois cafés gourmands que je ne suis pas prêt d'oublier !

Amélia Messara, c'est toi qui a remplacé Maria derrière moi et fort heureusement. Je me serais senti bien seul autrement. Merci de m'avoir accompagné au Top Music Live voir Vita'a entre autres, grâce aux places offertes par Sandrine. Quant à toi, **Laura Santos**, merci d'avoir apporté le soleil du Portugal au labo avec ta musique brésilienne. Je me souviendrai longtemps de notre soirée raclette et Cerveoise à Sélestat... On aura formé un sacré trio pendant le confinement par écrans interposés, merci pour tous nos délires et fous rires, votre (immense) grain de folie, votre spontanéité et vos rires tout droit issus de l'enfer. Je vous abandonne à mon grand regret et vous allez me manquer (même si vous ne connaissez pas le mot tréteau).

Jordan Berreur & Fanny Perrez, mes voisins d'appartement cette fois-ci... Merci pour les bons moments (nos soirées sushis), pour votre gentillesse, merci d'avoir été présents pendant le confinement à la suite de mon opération et de m'avoir tant aidé. Vous êtes des personnes en or. Je te souhaite beaucoup de réussite pour ton post-doc en Angleterre, Jordan, je ne me soucie aucunement pour toi, tu manies la chimie avec brio !

Lucas Guillemard, Gaspard Hédouin et Nicolas Jacob, le trio infernal... Je ne suis pas prêt d'oublier vos personnalités si cocasses. Lucas, merci pour tes expressions gratinées à souhait et tes anecdotes à table qui nous ont valu de sacrés fous rires. *Gaston*, merci pour toutes les blagues et délires qu'on a partagés. On a commencé notre thèse en même temps et je te remercie d'avoir toujours été présent pour moi, on a su se serrer les coudes. *Barnab*, merci d'avoir mis le feu à la paillasse avec le heat gun, j'ai pu mettre en œuvre mes compétences avec l'extincteur... J'espère que tu finiras par avouer ta zouaverie, et ce, au paragraphe me concernant dans tes remerciements de thèse ☺.

Augustin Manel alias Jean-Michel Ragix, copain avant collègue, déjà surnommés les « compères » par Françoise pendant ses cours... Merci pour les échanges de memes, les discussions philosophiques, nos déplacements partagés pour partir en week-end, la cuisine indienne, ta personnalité atypique et ton vocabulaire sophistiqué. Bon courage pour la fin de ta thèse et fais quand même attention à ne pas finir en burn !

Merci à tous les doctorants, post-doctorants et autres énergumènes du laboratoire que j'ai côtoyé et qui ont croisé mon chemin : **Aabid Mohd** pour les discussions profondes et ton optimisme permanent, **Ayyoub Selka** pour ta bonne humeur, ton humour, tes encouragements et ta ténacité que j'admire, **Chloé Batisse** pour ta gentillesse inégalable, ton écoute, ton entraide, ta douceur et ta générosité, **David Augros** pour ton calme mais aussi ton tempérament de râleur, ta détermination et ta dérision, **Ivana Kovacevic** pour ta gaieté, nos démonstrations vocales sur voyage voyage, c'est

tellement dommage que tu sois restée si peu de temps en France, **Jérémy Saiter** alias le chanteur de fosse à purin... Merci pour ton énergie et ta bonne humeur, **Johanna Frey** pour ta gentillesse, ton implication et ton entraide sans faille, **Julien Bortoluzzi** pour ta personnalité haute en couleur et tes blagues bien grasses, **Maëva Pichon** que ce soit à l'école, en TP où tu m'as appris énormément de choses mais aussi pendant la thèse, au Grincheux et au Garde Fou, **Pierre Hansjacob** pour ton enthousiasme, tes goûts musicaux, ton humour et ton accent alsacien, **Soufyan Jerhaoui** pour ta curiosité à toute épreuve, **Thomas Guérin** pour ton allégresse, nos exercices du midi et je salue la persévérance dont tu as fait preuve pendant ta thèse. Merci aussi à **Alberto Diez de la Varga**, **Anthony Fernandes**, **Antonio Macchia**, **Clotilde Plaçais**, **Francesco Scorzelli**, **Guillaume Masson**, **Marie-Charlotte Belhomme**, **Matus Hlavac**, **Matteo Lanzi**, **Pauline Poutrel**, **Peter Sramel**, **Quentin Dherbassy**, **Racha Abdine**, **Rajesh Nomula**, **Stefania Gambaro**, **Stéphane Golling**, **Zhihao Yen** ainsi que tous les membres passés ou présents au LIMA. Merci pour tous les bons moments passés en votre compagnie et pour la bonne ambiance qui a régné au labo.

Merci à **Chloé** et **Eline** pour nos pauses (méridiennes ou non), pour avoir tant ri et embelli mes journées, vous avez été mon petit soleil pendant les jours moroses ! Je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur dans le futur.

Merci à toute la « tjeam » strasbourgeoise, **Cécile**, **Chloé**, **Eline**, **Hugo**, **Geoffrey**, **Gola**, **Guillaume**, **Maëva**, **Marion**, **Sophie**, **Vincent** puis plus récemment **Antoine**, **Justine**, **Kim**, **Lazare** et **Sibylina** pour toutes nos chouettes parties de rigolade ! Un merci spécial à Cécile et Hugo qui m'ont longuement supporté dans les moments difficiles, merci pour toutes les bouffes. Merci à ma team CS, **Augustin**, **Charlotte**, **Clara**, **Gabi**, **Joris**, **Karo**, **Laurène**, **Marie**, **Martin**, **Thiebault** et **Tricas** pour l'organisation régulier de week-ends. Merci à mes fillots et fillotes adorés de l'ECPM et particulièrement à **Milane** d'avoir été mon exutoire et d'avoir enduré mes (nombreux) coups de gueule. Merci d'avoir eu le courage de corriger attentivement la première version de ce manuscrit. Je te souhaite beaucoup de courage pour la fin de ta thèse et oublie pas de mmc. Merci à ma meilleure amie **Chloé** et à tous les autres disséminés partout en France et à l'étranger. Je pourrais citer des moments de folie avec chacun mais cela deviendrait un roman. Je sais que je vous ai tous bassiné avec ma thèse, que l'on ait passé des moments de près ou de loin ensemble. Merci d'avoir partagé mes angoisses et mes paniques. Dans tous les cas, ces trois longues années n'auraient jamais été les mêmes sans avoir été entouré comme je l'ai été. Vous êtes géniaux.

Enfin, merci à mes parents **Pascal** et **Rose-Marie** à qui je dois énormément, qui m'ont accompagné là où j'en suis aujourd'hui. Merci pour votre soutien indéfectible, votre aide dans les moments les plus compliqués ainsi que votre confiance. Vous avez toujours cru en ma réussite et m'avez donné les moyens d'y parvenir. Je vous aime fort et j'espère que vous êtes fiers de moi.

Ces trois années ont été éminemment compliquées pour moi. Toutefois, merci à tous d'avoir contribué à votre façon dans cette aventure pleine de challenges, de frustration, de désillusions mais aussi de moments inoubliables en votre compagnie. Ce que vous vous apprêtez à lire est une incursion dans le monde ingrat de la synthèse totale...

Sommaire

Remerciements	5
Sommaire	9
Abréviations	13
Introduction générale	15
Chapitre I – Etude bibliographique	21
I – Le myricanol	23
I – 1) Les myricacées	23
I – 2) Caractérisation et structure du myricanol	24
I – 3) Biosynthèse	25
I – 4) Activités biologiques du myricanol et de la myricanone	28
I – 1) a. Activité anti-androgénique	28
I – 1) b. Activité antihistaminique	28
I – 1) c. Activité anti-inflammatoire	29
I – 1) d. Activité anti-cancéreuse	29
I – 1) e. Activité anti-tuberculeuse	30
I – 1) f. Activité anti-tau	30
I – 1) g. Activité anti-oxydante	30
I – 1) h. Activités anti-obésité et anti-diabétique	30
I – 1) i. Activités anti-atrophie et faiblesse musculaire	31
II - Etat de l'art de la synthèse	32
II – 1) Synthèses totales du myricanol 6 et de la myricanone 5 par Whiting <i>et al.</i> (1980)	32
II – 2) Synthèse totale du myricanol par Dickey <i>et al.</i> (2015)	33
II – 3) Synthèse totale du myricanol 6 par Colobert <i>et al.</i> (2018)	34
III – Développement d'une nouvelle stratégie de synthèse du myricanol	36
III – 1) Approche rétrosynthétique du myricanol	36
III – 2) La métathèse d'oléfines	37
III – 2) a. La métathèse croisée	38
III – 2) b. La métathèse cyclisante	40
III – 2) c. Métathèse cyclisante pour la préparation de macrocycles tendus	43
III – 2) a. i. Métathèse cyclisante de macrocycles tendus à 13 chaînons	43
III – 2) a. ii. Métathèses cyclisantes de macrocycles tendus à 12 chaînons	48
III – 2) a. iii. Métathèses cyclisantes de cycles tendus à diverses tailles de cycles	50
III – 2) d. Macrocyclisation par RCAM	51
III – 3) La réaction de Suzuki-Miyaura	52
III – 3) a. Les acides boroniques	53
III – 3) b. Les esters boroniques	55
III – 3) c. Les trifluoroborates	56
IV – Famille des <i>ortho,méta</i>-diarylheptanoïdes et leurs dérivés	60
IV – 1) L'isomyricanone	60
IV – 1) a. Structure et activités biologiques	60
IV – 1) b. Proposition de mécanisme pour la synthèse de l'isomyricanone	61
IV – 2) L'actinidione	62
IV – 3) L' <i>ortho,méta</i> -diarylheptanoïde tétracyclique	62
IV – 4) Rétrosynthèse envisagée	63
Chapitre II – Vers la synthèse du myricanol	65
I - Etape du couplage de Suzuki-Miyaura	68

I – 1) Préparation du premier fragment nord B	68
I – 1) a. Préparation d'un substrat modèle du fragment nord B (P = Me)	68
I – 1) b. 1 ^{ère} voie d'accès au fragment nord B	70
I – 1) c. 2 ^{ème} voie d'accès au fragment nord B	72
I – 1) d. 3 ^{ème} voie d'accès au fragment nord B	73
I – 1) d. i. Via l'iodation du 2-hydroxy-3,4-diméthoxybenzaldéhyde 22	73
I – 1) d. ii. Via l'iodation du 2,3,4-triméthoxybenzaldéhyde 15	75
I – 1) e. Synthèse du premier partenaire de couplage A à partir du 2-hydroxy-5-iodo-3,4-diméthoxybenzaldéhyde 30	77
I – 1) f. 4 ^{ème} voie d'accès au fragment nord B	79
I – 1) g. Synthèse d'espèces boroniques	79
I – 1) g. i. Préparation de l'acide et de l'ester boronique	79
I – 1) g. ii. Sel de trifluoroborate	84
I – 1) h. Récapitulatif des voies d'accès au fragment A	85
I – 2) Accès au 2 ^{ème} partenaire de couplage C	87
I – 2) a. Accès à l'amide de Weinreb	88
I – 2) b. Voie d'accès au substrat modèle	89
I – 2) c. Voie d'accès au deuxième partenaire de couplage C	91
I – 2) d. Récapitulatif de la synthèse du deuxième fragment C	92
I – 3) Essais de couplage de Suzuki-Miyaura	94
II - Etape de macrocyclisation par métathèse cyclisante	97
II – 1) Essais de RCM sur le premier <i>seco</i> -précurseur 57	97
II – 2) Préparation des <i>seco</i> -précurseurs 63 et 65 possédant une oléfine de type II	100
II – 3) Essais de RCM sur les <i>seco</i> -précurseurs 63 et 65 possédants une oléfine de type II	102
II – 4) Formation inattendue de dimères au cours de la synthèse de diarylheptanoïdes	104
II – 5) Récapitulatif des essais de RCM	107
III - Alternative à la RCM : la métathèse cyclisante relais	109
III – 1) Définition de la métathèse cyclisante relais	109
III – 2) Liste exhaustive de macrocycles préparés par RRCM	110
III – 3) Nouvelle approche rétrosynthétique <i>via</i> une RRCM	114
III – 4) Préparation du nouveau <i>seco</i> -précurseur de RRCM	115
III – 5) Essais de RRCM	117
III – 6) Récapitulatif des essais de RRCM	118
IV - Preuve de concept : vers la préparation du cycle analogue à 14 chaînons du myricanol	120
IV – 1) Approche rétrosynthétique de l'analogue à 14 chaînons	120
IV – 2) Préparation des <i>seco</i> -précurseurs de l'analogue à 14 chaînons	121
IV – 3) Essais de RCM sur les <i>seco</i> -précurseurs de l'analogue à 14 chaînons	122
V - Conclusion	123
Chapitre III – Accès à la famille des ortho,méta-diarylheptanoïdes cycliques	125
I - Accès aux précurseurs clé de la famille des ortho,méta-diarylheptanoïdes : l'isomyricanone 12 et l'isomyricanol 13	129
I – 1) Première voie d'accès à l'isomyricanone 12 et à l'isomyricanol 13	129
I – 1) a. Préparation du fragment nord 96	129
I – 1) b. Couplage de Suzuki-Miyaura entre les deux partenaires de couplage 96 et 67	131
I – 1) c. Essais de métathèses cyclisantes et d'hydrogénation pour accéder à l'isomyricanone 12	132
I – 1) d. Préparation de l'isomyricanol 13, deuxième précurseur clé	134
I – 1) e. Récapitulatif de la synthèse de l'isomyricanone 12 et de l'isomyricanol 13	135
I – 2) Les règles de synthèse « idéale »	137
I – 3) Optimisation de la synthèse de l'isomyricanone selon les règles de synthèse « idéale »	137
I – 3) a. Optimisation de la synthèse du <i>seco</i> -précurseur 95	137
I – 3) b. Optimisation du couplage de Suzuki-Miyaura	140
II – Préparation de la tétraline 14, ce dérivé tétracyclique prometteur	145

III – Synthèse totale de l’actinidione 11, premier <i>ortho,méta</i> -diarylheptanoïde naturel _____	148
IV - Conclusion _____	149
<i>Conclusion générale & Perspectives</i> _____	153
<i>Contributions scientifiques</i> _____	163
<i>Partie expérimentale</i> _____	165
<i>Références bibliographiques</i> _____	229
<i>Annexe</i> _____	237

Abréviations

18-C-6 : éther couronne 18-couronne-6
3D : tridimensionnel
[α]_D²⁰ : pouvoir rotatoire à 20 °C (raie D1 de Na)
Å : Ångström
Ac : acétyl
ACN : acétonitrile
ADMET : métathèse de polymérisation des diènes acycliques
APTS : acide *para*-toluènesulfonique
aq. : solution aqueuse
Ar : aryl
BBN : 9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Bn : benzyl
Boc : *tert*-butyloxycarbonyl
Bu : butyl
°C : degré Celsius
cat. : catalyseur
Cbz : benzyloxycarbonyl
CCM (ou TLC) : Chromatographie sur couche mince
CM : métathèse croisée
CoA : coenzyme A
Cy : cyclohexyl
dba : dibenzylidèneacétone
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE : dichloroéthane
DCM : dichlorométhane
DHP : 3,4-dihydro-2*H*-pyrane
DIBAL-H : hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA : *N,N*-diisopropyléthylamine
DMF : diméthylformamide
DMP : periodinane de Dess-Martin
DMSO : diméthylsulfoxyde
dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
d.r. : ratio diastéréoisomérique
EC₅₀ (ou IC₅₀ ou MIC₅₀) : concentration efficace médiane
e.e. : ratio énantiomérique
éq (ou eq.) : nombre d'équivalents
ESI : ionisation par électronébuliseur
Et : éthyl
et al. : *et alli*
FG : groupement fonctionnel
g : gramme
GI : catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération
GII : catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération
GC-MS : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
GD : groupement directeur
h ν : photons
HFIP : hexafluoroisopropanol
HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance
HRMS : spectrométrie de masse haute résolution
Hz : Hertz
i : iso
L : ligand

LDA : diisopropylamidure de lithium
LSD : diéthylamide de l'acide lysergique
Me : méthyl
mol% : pourcentage molaire
MOM : méthoxyméthyl
m.p. : point de fusion
MS : tamis moléculaire
m/z : rapport masse sur charge
MW : micro-ondes
n : linéaire
NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NIS : *N*-iodosuccinimide
Ox : oxydation
p : *para* (position)
P : groupement protecteur
PCC : chlorochromate de pyridinium
Ph : phényl
PIDA : diacétate d'iodobenzène
pin : pinacolato
PMB : *para*-méthoxybenzyl
PPTS : pyridinium *para*-toluènesulfonate
Pr : propyl
Py (ou Pyr) : pyridine
R/S : stéréodescripteurs de chiralité
RCAM : métathèse cyclisante d'alcynes
RCM : métathèse cyclisante d'alcènes
Rdt : rendement
Red-Al : bis(2-méthoxyéthoxy)aluminohydrure de sodium
R_f : rapport frontal
RMN (NMR) : résonance magnétique nucléaire
ROM : métathèse d'ouverture de cycle
RRCM : métathèse cyclisante relais
RX : rayons X
SM : Suzuki-Miyaura
SN₂ : substitution nucléophile bimoléculaire
SPhos : 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényl
t : tertio
T₃P : anhydride propylphosphonique
t.a. (ou r.t.) : température ambiante
TBAB : bromure de tétrabutylammonium
TBAF : fluorure de tétrabutylammonium
TBS (ou TBDPS) : *tert*-butyldiméthylsilyl
THF : tétrahydrofurane
THP : tétrahydropyrane
Tf : trifluorométhanesulfonyl
TFA : acide trifluoroacétique
TFAA : anhydride trifluoroacétique
TMEDA : tétraméthyléthylènediamine
TMS : tétraméthylsilyl
TPA : 12-*O*-tétradécanoylphorbol-13-acétate
Ts : *para*-toluènesulfonyl
UV : ultraviolet
w% : pourcentage massique
X : halogène

Introduction générale

Introduction générale

Les molécules naturelles ont toujours suscité un grand intérêt de la part de la communauté scientifique tant pour leurs activités biologiques que pour le défi qu'elles représentent pour le chimiste de synthèse.

Dans ce contexte, Vogel et Pelletier ont isolé en 1815 une « matière colorante jaune » des rhizomes du *Curcuma longa* et l'ont nommée curcumine.^[1] Un siècle s'est passé avant que sa structure soit élucidée, cette dernière représentant le premier diarylheptanoïde.^[2] La curcumine, désormais appelée « l'épice d'or », est connue pour ses vertus « miraculeuses » (Figure 1).^[3] Toutefois, son métabolisme rapide dans le foie et dans la paroi intestinale affaiblit sa biodisponibilité. Cette dernière peut être améliorée de 154% en présence de pipérine, extraite du poivre noir.^[4]

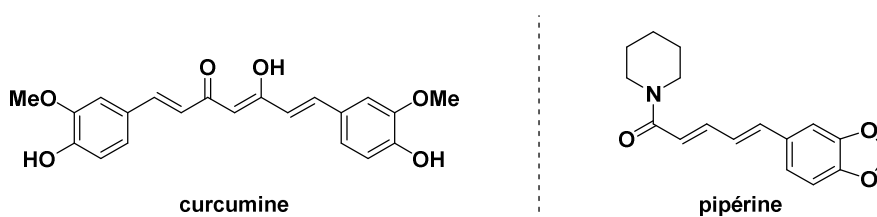


Figure 1 : Formules de la curcumine et de la pipérine

Depuis lors, des centaines de diarylheptanoïdes ont été isolés principalement de la tige, de l'écorce des racines, des rhizomes mais aussi des extraits de feuilles et de brindilles de plusieurs familles de plantes, notamment les *acéracées*, les *actinidiacées*, les *bétulacées*, les *burséracées*, les *casuarinacées*, les *dioscorécées*, les *iacées*, les *juglandacées*, les *légumineuses*, les *myricacées*, les *santalacées* et les *zingibéracées*.^[5] Les extraits de ces plantes sont utilisés depuis la nuit des temps en médecine orientale traditionnelle en Chine, en Inde, au Japon et en Corée, ainsi qu'en ethnomédecine au sein des pays occidentaux.^[6]

Leurs caractéristiques structurales uniques ainsi que leur large éventail de propriétés biologiques ont contribué à leur popularité, ce qui a conduit à leur isolement continu, l'élucidation de leur structure, l'évaluation de leurs propriétés biologiques et l'attrait pour leur synthèse totale.^[5,7,8]

Par définition, les macrocycles sont des molécules comportant un cycle de 12 atomes minimum.^[9] Un cyclophane, contraction des mots *cycle*, *phényle*, *alcane*, est une molécule très contrainte stériquement, contenant au moins un cycle aromatique et une chaîne aliphatique reliée par deux positions non adjacentes du cycle.^[10,11] Les cyclophanes sont par définition cycliques. Quant aux diarylheptanoïdes, ce sont des métabolites secondaires possédant une structure qui consiste généralement en la présence de 2 cycles aromatiques reliés par une chaîne linéaire alkyle oxygénée à 7 carbones.^[5] Ils peuvent eux-mêmes être subdivisés en deux familles distinctes : les linéaires (avec ou sans cycle sur la chaîne heptyle) et les macrocycliques où ces derniers sont représentés par les biphényles éther *méta,para*-pontés, les biphényles *méta,méta*-pontés ainsi que les biphényles *ortho,méta*-pontés. Des exemples typiques sont présentés dans la Figure 2. Par exemple, la juglanine A **2** et l'asadanine **10** ont été extraits des noisettes, et c'est cette dernière qui est responsable de leur arrière-goût amer.^[12]

Introduction générale

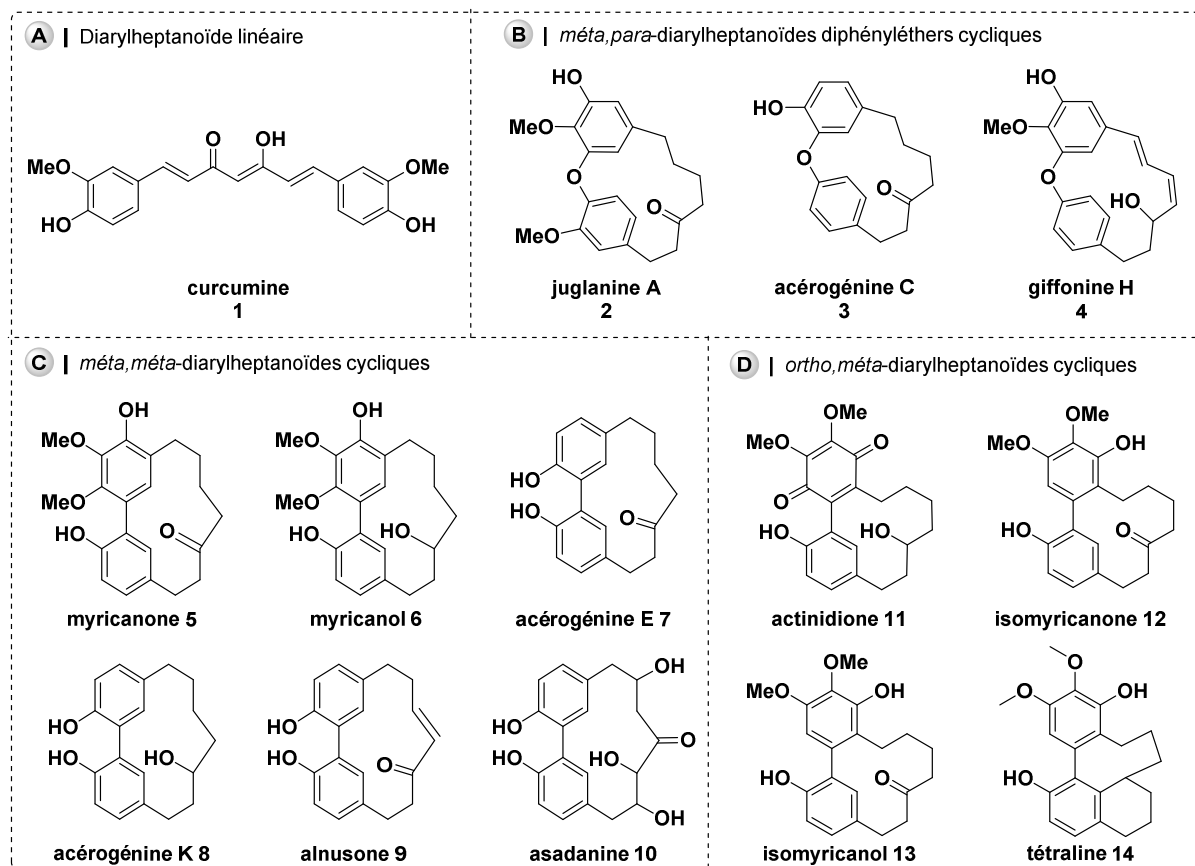
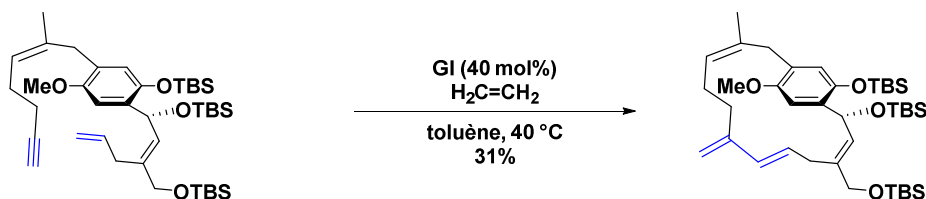


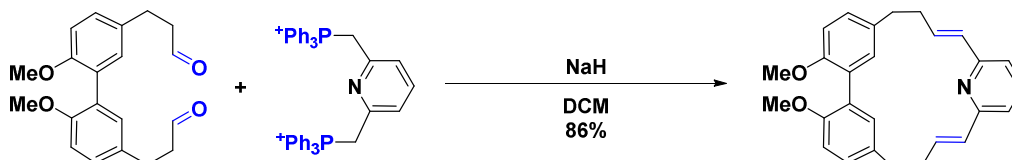
Figure 2 : Exemples des 4 grandes classes de diarylheptanoïdes : linéaires, diphenyléthers, *méta,méta*-biphényles, *ortho,méta*-biphényles.

De nombreux chercheurs se sont consacrés au développement de différentes stratégies de macrocyclisation. En effet, il est difficile d'universaliser une stratégie unique de synthèse de macrocycles pour tous les systèmes acycliques.^[9] En règle générale, les réactions de macrocyclisation les plus fréquemment rapportées pour les cyclophanes sont notamment les métathèses cyclisantes,^[13] les réactions de Wittig intramoléculaires,^[14] les réactions catalysées par les métaux de transition,^[15] et les substitutions nucléophiles aromatiques intramoléculaires^[16]. Quelques exemples sont donnés dans le Schéma 1.^{[13][14][15][16]}

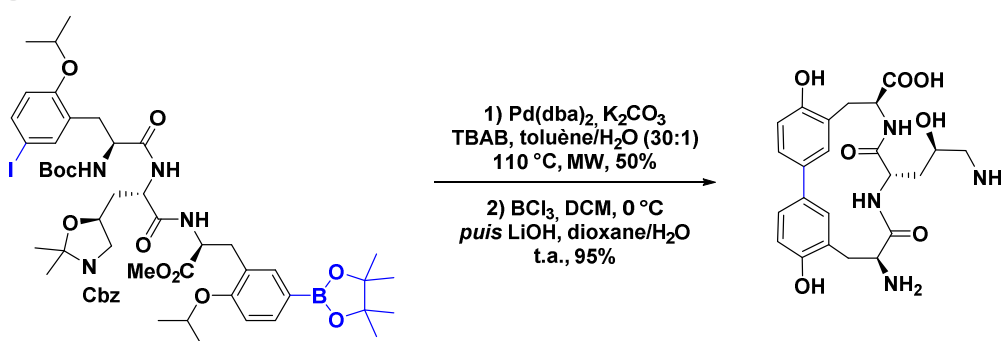
A | Macrocyclisation par métathèse ène-yne



B | Macrocyclisation par réaction de Wittig



C | Macrocyclisation par couplage de Suzuki-Miyaura



D | Macrocyclisation par substitution nucléophile aromatique

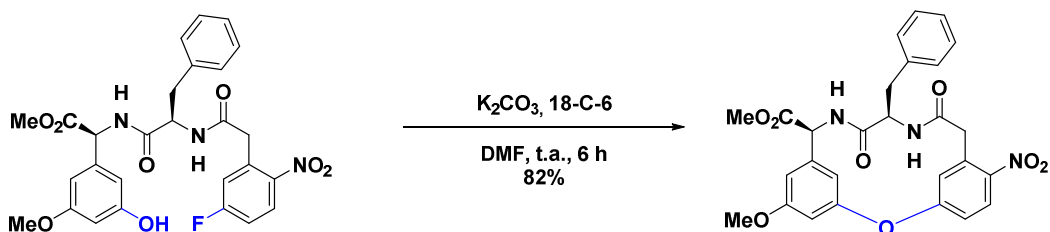


Schéma 1 : Illustrations de macrocyclisations de cyclophanes courantes

Le biaryle est un motif prédominant dans de nombreux composés biologiquement actifs comme la vancomycine. En conséquence, pendant plus d'un siècle, les chimistes organiciens ont cherché à développer de nouvelles méthodes de formation de liaisons aryl-aryle plus efficaces.^[15] En ce qui concerne la synthèse de [7,0]-métacyclophanes tendus, ils peuvent être obtenus soit par macrocyclisation utilisant un couplage aryl-aryle (disconnexion A, Schéma 2), ou par macrocyclisation avec formation de la chaîne *ansa* sur un précurseur biarylique (disconnexion B, Schéma 2). Dans les deux cas, ces macrocyclisations ne sont pas triviales et sont soumises à de nombreuses contraintes lors de la cyclisation : la contrainte de torsion dans le système ; les interactions stériques entre les hydrogènes à l'intérieur du cycle à 13 chaînons ; et les effets stériques et électroniques autour des sites de couplage.^[17]

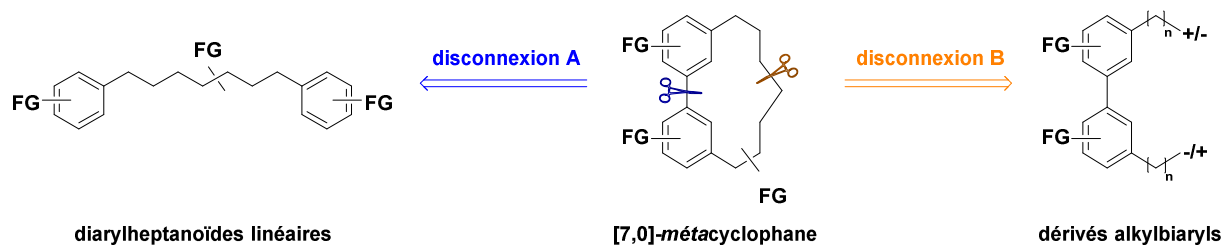


Schéma 2 : Approches synthétiques des diarylheptanoïdes cycliques

La disconnexion B (*vide supra*) pour les *méta,méta*-diarylheptanoïdes a été peu explorée. D'autre part, aucune voie d'accès aux *ortho,méta*-diarylheptanoïdes n'a été rapportée dans la littérature. Dans ce cadre, et compte tenu de l'intérêt que suscite cette famille de macrocycles tendus, le premier objectif de cette thèse consiste à développer une voie d'accès efficace pour accéder au myricanol racémique en explorant une nouvelle méthodologie de synthèse pour la formation de son squelette intrigant. Le second objectif est de proposer une stratégie de synthèse à d'autres composés de cette large famille, les *ortho,méta*-diarylheptanoïdes et leurs dérivés, en respectant les règles de synthèse « idéale », notamment décrites par Baran *et al.*.

Chapitre I – Etude bibliographique

I – Le myricanol

I – I) Les myricacées

Myrica est un genre végétal d'environ 35 à 50 espèces de petits arbres et arbustes de la famille des Myricacées. Ces espèces sont largement présentes dans le monde excepté en Océanie (Figure 3).^[18]

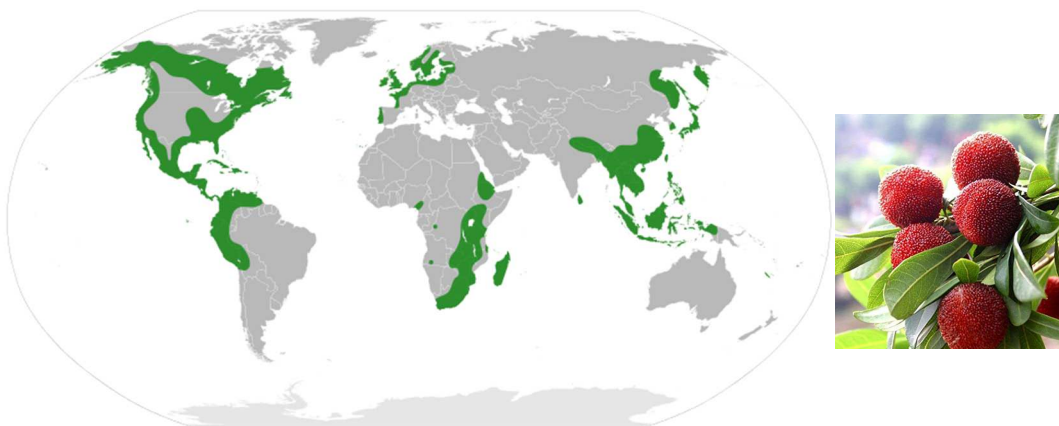


Figure 3 : Distribution des myricacées dans le monde (à gauche) ; fruit du *Myrica rubra* (à droite)

Les myricacées sont communément appelées myrique baumier, myrte des marais, laurier sauvage, ou encore piment royal et bois-sent-bon en Amérique du Nord francophone. Le fruit du *Myrica rubra* est communément appelé fraise chinoise (Figure 3). Son nom est dérivé du mot grec μυρική (*myrike*), qui signifie « parfum ». De surcroît, l'enrobage de cire sur le fruit de ces espèces est traditionnellement utilisé pour fabriquer des bougies.

Le feuillage de *Myrica gale* et de *Myrica nagi* est un insectifuge traditionnel, utilisé par les campeurs pour repousser les insectes hors des tentes. L'écorce de *Myrica nagi* est également piscicide et possède une multitude d'usages en médecine traditionnelle japonaise et chinoise.^[19] La culture du fruit de *Myrica rubra* est économiquement importante en Chine, vendu frais, séché, en conserve, en jus ou dans les boissons alcoolisées, pour épicer les bières au Danemark.^[20]

L'isolement des feuilles, des racines, de l'écorce et des fruits de nombreux métabolites secondaires des espèces de *Myrica* sont très largement décrits dans la littérature. Les caractérisations chimiques et leurs propriétés biologiques sont également rapportées. Les diarylheptanoïdes cycliques, notamment le myricanol **6**, ont pu être isolés de *Myrica Cerifera*,^[21] *Myrica Rubra*,^[22] *Myrica nagi*,^[23] *Myrica esculenta*,^[24] *Myrica nana*,^[25] *Myrica adenophora*,^[26] *Myrica arborea*,^[27] *Myrica gale*,^[28] *Morella salicifolia*.^[29] En raison de leur nature phénolique, les solvants polaires et/ou protiques sont communément employés pour leur extraction.^[27]

I – 2) Caractérisation et structure du myricanol

Les diarylheptanoïdes cycliques myricanol **6** et myricanone **5** ont été extraits et caractérisés structurellement pour la première fois en 1970 par le groupe de Whiting et Begley.^[30] Ils ont isolé ces deux composés de l'écorce du tronc de la plante indienne *Myrica nagi*. Confrontés à des structures chimiques peu courantes et à des difficultés pour définir la bonne position des substituants méthoxy, une étude par rayons X a été menée afin de déterminer sans ambiguïté la structure de ces nouveaux composés. Par conséquent, la molécule extraite a été bromée et la structure du 16-bromomyricanol **Br-6** obtenue à partir de l'analyse aux rayons X a été corrélée au myricanol **6** et à la myricanone **5** extraits, définissant alors la structure correcte des deux produits naturels comme illustré sur la Figure 4.

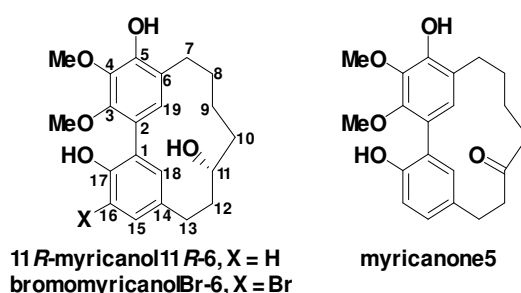


Figure 4 : Structure du 11R-myricanol, bromomyricanol et de la myricanone

Ces études cristallographiques ont révélé deux liaisons hydrogène intramoléculaires dans le **Br-6**, 17-OH-3-O (2,7 Å) et 5-OH-4-O (2,8 Å) et une liaison intermoléculaire 11-OH-5'-O (2,8 Å).^[23,30] Dans le bromomyricanol **Br-6**, nous pouvons observer une caractéristique frappante de flexion du noyau biphenyle comme conséquence du pont *méta-méta*. Les deux angles en C1-C2-C3 et C2-C1-C17 sont respectivement de 130° et 126° et C1-C2-C19 et C2-C1-C18 de 114° et 115°. Les angles autour de la liaison biarylique (C1-C2) soutiennent l'allégation d'une telle distorsion. Cette liaison est étroitement coplanaire avec le cycle A (Figure 5). Quant à lui, C-15 est 0,26 Å au-dessus du plan moyen du cycle A. L'angle dièdre entre les plans moyens des deux noyaux aromatiques A et B est de 33°. L'analyse aux rayons X du 16-bromomyricanol **Br-6** a donc montré que la molécule était tendue de telle manière que le biphenyle n'est pas coplanaire et que son axe est déformé de la linéarité dans les deux directions possibles.

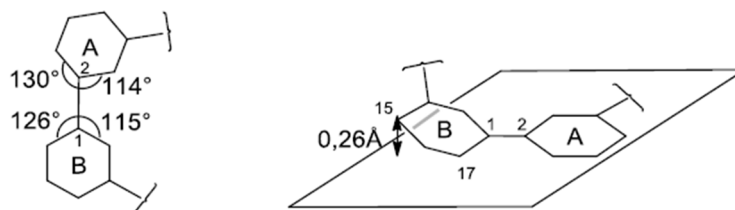


Figure 5 : Configuration spatiale du bromomyricanol **Br-6** (analyse aux rayons X)

Whiting *et al.* ont permis d'attribuer la configuration absolue 11R au myricanol extrait de *Myrica Naji* ($[\alpha]_D^{27.5}$ (CHCl₃) = -65,6). Par la suite, Joshi *et al.* ont publié une analyse aux rayons X du myricanol racémique **6** en 1996.^[31] Ils ont pu observer que les angles C1-C2-C3 et C2-C1-C17 sont d'approximativement 128° et C1-C2-C19 et C2-C1-C18 d'environ 116°. Ils ont aussi trouvé des liaisons hydrogène intermoléculaires dont 17-OH-11'-O (2,783 Å), 5-OH-11'-O (2,731 Å) et 11-OH-5'-O (2,771 Å). Ces valeurs sont très proches de celles du bromomyricanol **Br-6**.

Le myricanol **6** possède une chiralité axiale en raison du biphenyle tordu et contient également un centre asymétrique. C'est pourquoi le diarylheptanoïde cyclique pourrait exister sous forme de 2 diastéréoisomères (Schéma 3), chacun sous la forme d'une paire d'énantiomères : (aS,S), (aS,R), (aR,S), (aR,R).

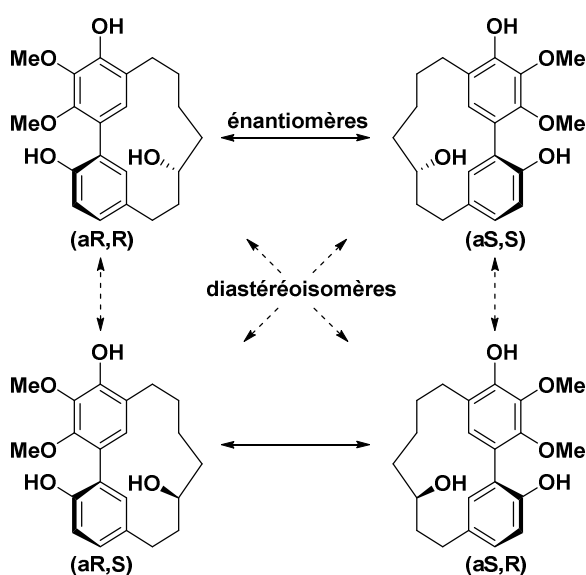


Schéma 3 : Différents stéréoisomères du myricanol **6**

En considérant ces informations précédemment rapportées sur la structure du myricanol **6** et en faisant correspondre les données de RMN avec les données de rayons X, Jones *et al.* ont rapporté pour la première fois l'isolement du (+)-aR,11S-myricanol énantiomériquement enrichi de *Myrica Cerifera* ;^[21] Yoshikawa *et al.* ayant décrit 9 années auparavant le glycoside naturel correspondant.^[32] Il est important de souligner que le (+)-aR,11S-myricanol a été extrait avec de l'éthanol de la poudre d'écorce de la racine (0,00024% de la masse totale) sous forme d'un mélange racémique avec 86% d'excès énantiomérique et non sous forme énantiopure.

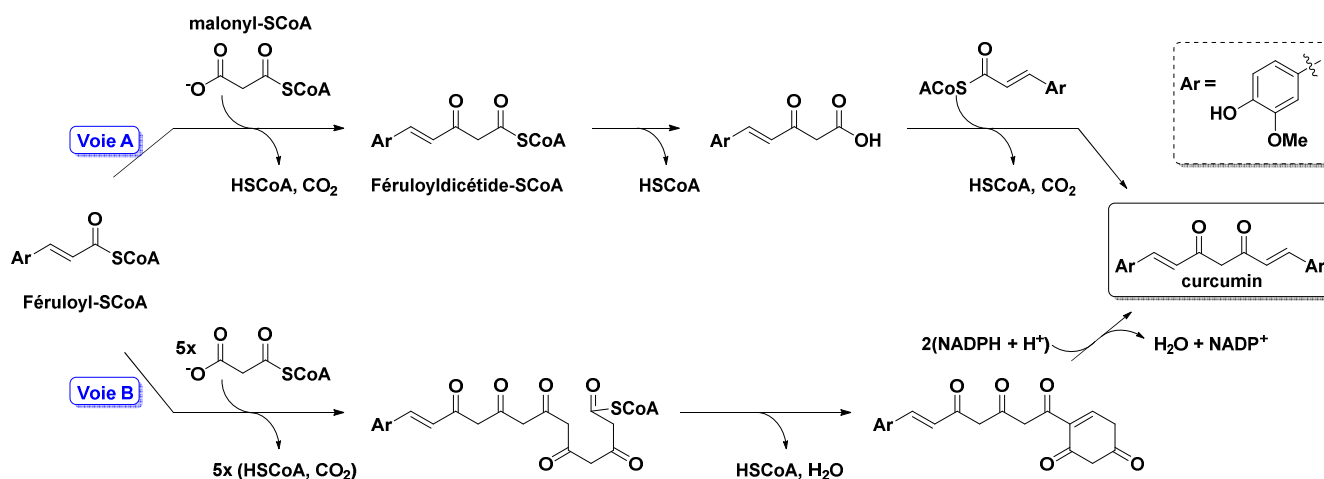
I – 3) Biosynthèse

En 1971, Whiting *et al.* ont proposé une biosynthèse de la curcumine **I**, autrement appelée diféruloylméthane, par le biais de deux unités féruloyl-CoA et un groupe central méthylène fourni par le malonyl-CoA (Voie A, Schéma 4A).^[33] Toutefois, après avoir mené des expériences en utilisant des marqueurs radio-isotopiques, le groupe a plutôt suggéré un mécanisme dans lequel une unité féruloyl-CoA réagit avec cinq unités malonyl-CoA suivie d'une cyclisation (Voie B, Schéma 4A).^[34] Plus

Etude bibliographique

récemment, Gang *et al.* ont détecté l'activité de la curcuminoïde synthase dans le curcuma, nécessitant deux unités *para*-coumaroyl-CoA et une unité malonyl-CoA pour la biosynthèse des curcuminoïdes.^[35] La curcumine I serait générée *via* la bisdéméthoxycurcumine, où les groupements méthoxy seraient insérés par les activités de l'hydroxylase suivie de la *O*-méthyltransférase (Schéma 4B).

A | Biosynthèses proposées par Whiting *et al.*



B | Biosynthèse proposée par Gang *et al.*

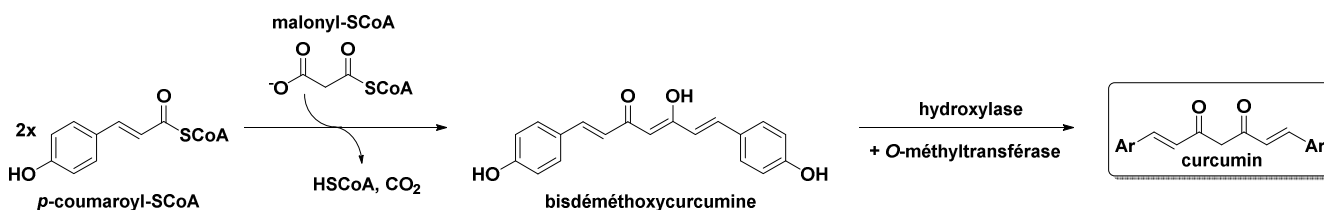


Schéma 4 : Biosynthèse de la curcumine

Quant à la formation de diarylheptanoïdes macrocycliques, elle se produit probablement par un couplage oxydant phénolique intramoléculaire.^[36] En raison de la position *para* des groupements phénol par rapport à la chaîne linéaire, les produits naturels biphenyles cyclisés seront *méta,méta* (tel l'acérogénine K **8**) et *méta,para* dans le cas des cyclophanes diphenylétherés (Schéma 5).^[37]

Chapitre I

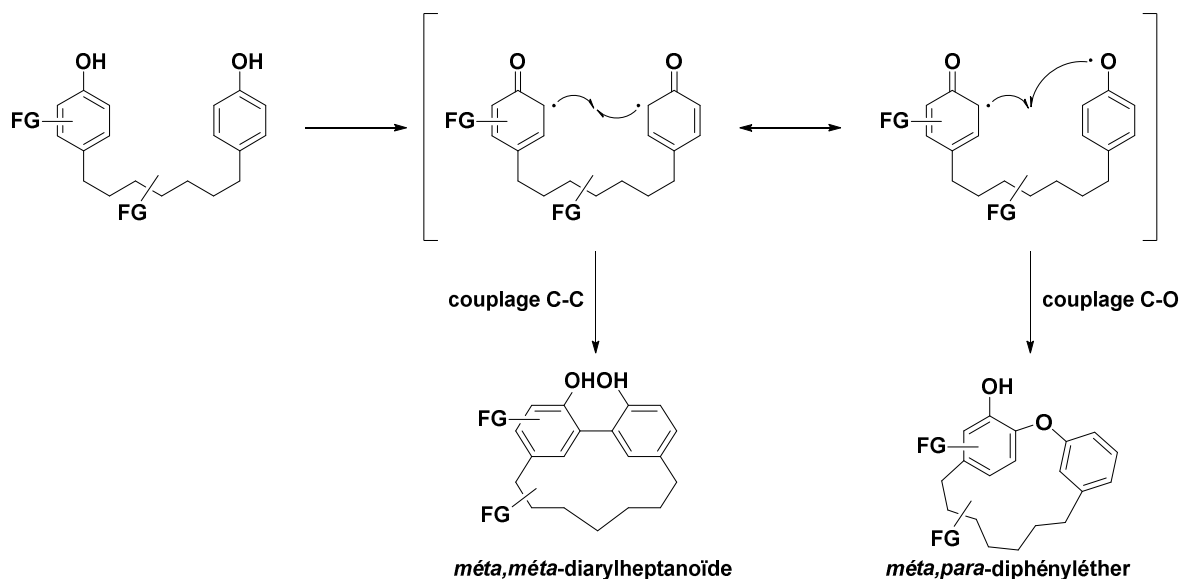


Schéma 5 : Macrocyclisation par couplage oxydant

En 2008, Kawai *et al.* ont rapporté la biosynthèse du myricanol **6** et de la myricanone **5**.^[6] Ces derniers ont effectué des expériences *in vivo* en utilisant de l'acide coumarique marqué au ¹³C pour cultiver de jeunes pousses de *Myrica rubra*. La spectrométrie de masse et les analyses RMN ¹³C ont indiqué l'implication de deux molécules d'acide 4-coumarique pour la formation de ces deux diarylheptanoïdes cycliques. Cependant, il est délicat de savoir précisément si la structure saturée du myricanol **6** provient de l'acide phlorétique. Celle-ci pourrait provenir de l'acide coumarique, qui, après condensation, subit une réduction avant ou après l'étape de cyclisation (*Schéma 6*).

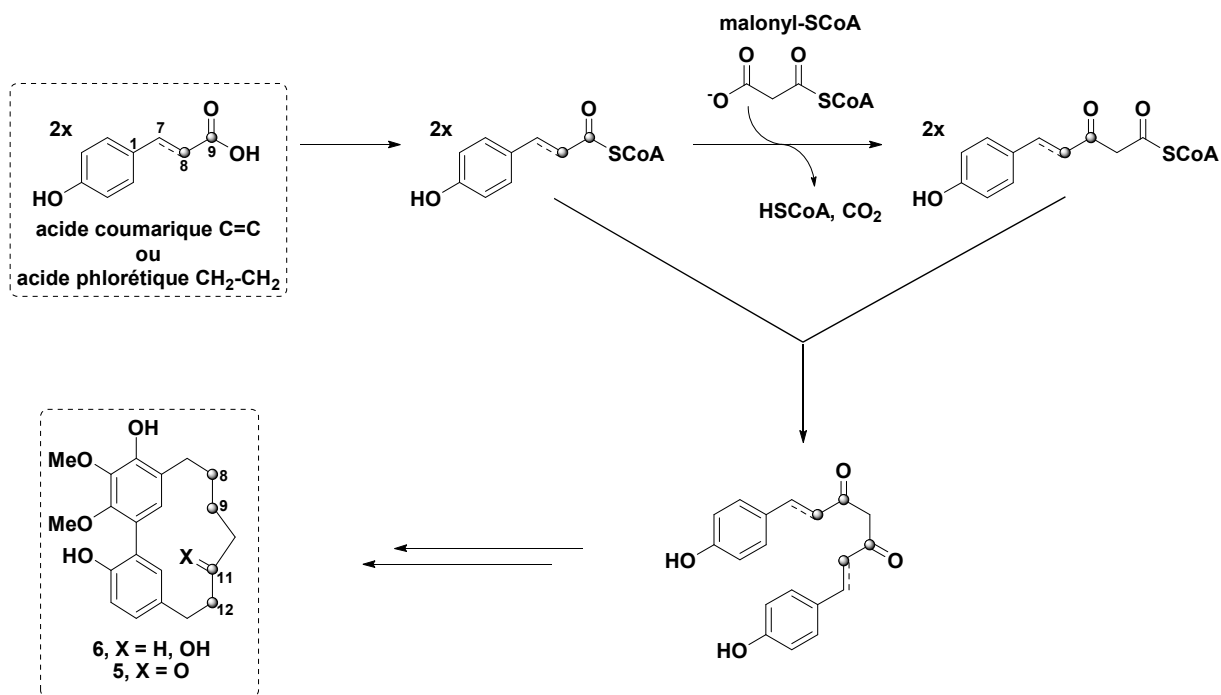


Schéma 6 : Biosynthèse du myricanol 6 et de la myricanone 5 proposées par Kawai et al.

Les seconds travaux réalisés par Kawai *et al.* en 2010 ont révélé que l'acide coumarique et son dérivé saturé, l'acide phlorétique, étaient tous deux incorporés dans le myricanol **6** (Schéma 7).^[38] Des études de RMN ¹³C ont montré que l'hydroxylation suivie de la méthylation se produisent préférentiellement sur l'acide coumarique pour former le cycle A, avant de former le squelette diarylheptanoïde. Ce résultat est apparu très intéressant pour expliquer la structure non symétrique du myricanol **6**. En effet, ce dernier possède 2 types de cycles aromatiques, le premier porte deux groupements méthoxy et un hydroxyle (cycle A), et le second une seule fonction hydroxyle (cycle B). Toutefois, des incertitudes restent encore à élucider à l'heure actuelle sur le mécanisme exact de la biosynthèse.

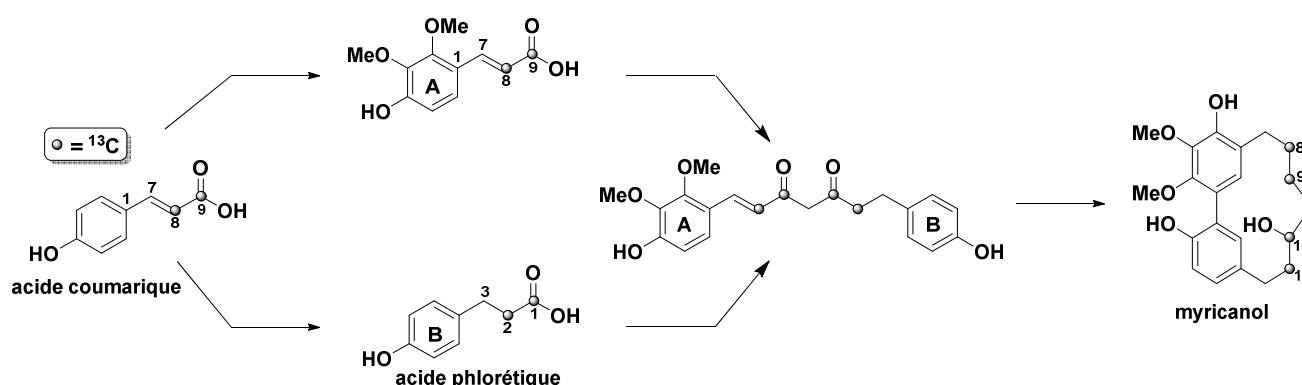


Schéma 7 : Deuxième biosynthèse proposée pour le myricanol **6** par Kawai *et al.*

I – 4) Activités biologiques du myricanol et de la myricanone

Myrica rubra est l'une des plantes les plus largement répandues des Myricacées en Chine et au Japon. Son écorce est utilisée depuis l'antiquité dans la médecine traditionnelle comme astringent, anti-diarrhéique, antibactérien, antioxydant et anti-inflammatoire. Des revues récentes sur la plante *Myrica Nagi* communiquent en détail les propriétés versatiles et « miraculeuses » des extraits, montrant des activités hépatoprotectrice, anti-oxydante, antibactérienne, antifongique, anti-inflammatoire et antiasthmatique.^[24,39,40] De surcroît, le myricanol **6** et la myricanone **5** sont des agents bioactifs polyvalents. En effet, de nombreuses activités biologiques ont été décrites ces vingt dernières années. Plus récemment, depuis 2019, de nouvelles études ont été menées et montrent des activités inédites.

I – 1) a. Activité anti-androgénique

En 2001, l'effet inhibiteur des extraits de *Myrica rubra* sur la testostérone 5 α -réductase a été démontrée par Matsuda *et al.* chez des hamsters et des souris *in vivo*.^[41] Le myricanol **6** et la myricanone **5** dévoilent de bonnes activités (respectivement IC₅₀ = 3,7 mM et 3,8 mM). Ces deux composés pourraient être des candidats potentiels pour traiter l'alopecie (chute de cheveux).

I – 1) b. Activité antihistaminique

L'inhibition de la dégranulation des cellules RBL-2H3 permet d'empêcher les réactions allergiques immédiates. Celle-ci a été examinée en 2002 par la libération de β -hexosaminidase, et plusieurs

diarylheptanoïdes dont le myricanol **6**, le (+)-*S*-**6** et la myricanone **5** révèlent de bonnes activités (respectivement $IC_{50} = 63, 28$ et $46 \mu M$).^[32]

I – I) c. Activité anti-inflammatoire

En 2002, Yoshikawa *et al.* ont travaillé sur l'activité du myricanol **6** et de la myricanone **5**.^[42] Ces derniers ont un effet inhibiteur sur la production d'oxyde nitrique dans les lipopolysaccharides induisant l'inflammation sur des macrophages péritonéaux de souris ($IC_{50} = 23 \mu M$). Cet effet anti-inflammatoire puissant semble corroborer les effets traditionnels connus de ce médicament naturel pour le traitement de l'inflammation. Le myricanol **6** et la myricanone **5** arborent également un effet puissant sur l'oxyde nitrique synthase inductible (respectivement $IC_{50} = 7,5$ et $1,0 \mu M$).^[26]

D'après la traduction d'un résumé de brevet chinois, l'invention propose en 2018 l'application du myricanol **6** à la préparation d'un médicament pour prévenir et/ou traiter les maladies inflammatoires de l'intestin – comme la maladie de Crohn.^[43] Celui-ci aurait, chez les souris, un effet inhibiteur sur les facteurs inflammatoires des cytokines IL-6, TNF- α et IL-1 β sécrétés par les cellules macrophages. Le myricanol **6** n'aurait pas d'effet toxique et secondaire évident et la zone de l'ulcère serait effectivement réduite. Selon eux, le myricanol **6** aurait un meilleur effet curatif que les médicaments à base d'acide aminosalicylique.

I – I) d. Activité anti-cancéreuse

En 2000 et 2002, Ishida *et al.* ont décrit l'effet des diarylheptanoïdes cycliques dans l'inhibition vis-à-vis de tumeurs cutanées^[44] et leur utilisation comme chimiopréventifs.^[45] Plus précisément, c'est la myricanone **5** qui possède une activité inhibitrice envers les antigènes précoces du virus d'Epstein-Barr causant des lymphomes et carcinomes ($IC_{50} = 260$ mol ratio/TPA).

En 2012, un brevet déposé par Dai *et al.* montre l'application du myricanol **6** et de la myricanone **5** dans la préparation de médicaments antitumoraux.^[46] Le résumé de l'invention parle de médicaments antitumoraux pour prévenir et traiter notamment les cancers du foie, les cancers du poumon, la leucémie et les cancers de l'estomac. Ils ont prouvé que le myricanol **6** et la myricanone **5** ont de bons effets anti-tumoraux et provoquent une faible toxicité pour les cellules normales.

En 2014, le même groupe de recherche a révélé l'activité puissante du myricanol **6** extrait de l'écorce de *Myrica Rubra* pour inhiber la croissance des cellules de l'adénocarcinome pulmonaire A549 humain ($EC_{50} = 4,85 \mu M$).^[47] Le myricanol **6** permet également d'induire une apoptose programmée de ces cellules, stratégie préventive de contrôle du cancer. En effet, le cancer est la conséquence d'une prolifération cellulaire incontrôlée et d'une dérégulation de l'apoptose, conduisant à la mort. En 2015, une seconde étude du même groupe a permis l'exploration de l'effet inhibiteur et du mécanisme du myricanol **6** sur le volume tumoral des xénogreffes de l'adénocarcinome pulmonaire A549 chez la souris nude. Le myricanol **6** peut ralentir considérablement la croissance des xénogreffes A549 *in vivo* en induisant l'apoptose, pour cette raison, il pourrait être un candidat clinique pour prévenir et traiter le cancer du poumon.

I – I) e. Activité anti-tuberculeuse

En 2014, une autre activité intéressante du (-)-**6** isolé de *Myrica adenophora* a été découverte. En effet, ce dernier possède une activité anti-tuberculeuse contre les bactéries *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv *in vitro* (MIC = 30,0 µM).^[26]

I – I) f. Activité anti-tau

Les protéines tau sont présentes dans les neurones où elles jouent un rôle important dans la stabilisation des microtubules. Ces dernières sont responsables du maintien de la forme cellulaire et du flux axoplasmique. Une hyperphosphorylation des protéines tau peut provoquer la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires qui entraîne la désintégration des microtubules et conduit à la mort du neurone par apoptose. Ceci conduit aux maladies neurodégénératives, communément appelées tauopathies, dont la maladie d'Alzheimer et de Parkinson font partie.^{[48][49]}

Dickey *et al.* ont fortement travaillé dans ce contexte en 2011, puis en 2015 en concentrant leur attention sur le pouvoir du myricanol **6**, extrait de *Myrica Cerifera*, pour déstabiliser la protéine tau associée aux microtubules. Ils ont isolé le (-)-aS,11R-**6** de *Myrica Cerifera* (en mélange scalémique avec un e.e. de 86%) et ont examiné les niveaux de protéines tau dans les cellules HeLa-C3.^[50] Celui-ci permet de réduire considérablement les niveaux de protéines tau dans les cellules cultivées et dans les coupes cérébrales *ex vivo* à partir d'un modèle murin de tauopathie (EC₅₀ = 35 µM).^[51] Deux brevets font état de ces travaux depuis lors.^{[52][53]}

I – I) g. Activité anti-oxydante

La myricanone **5** et le (-)-**6** montrent une activité intéressante pour le piégeage des radicaux ABTS avec des valeurs respectives de SC₅₀ = 19,6 et 22,3 µM.^[26]

De plus, en 2019, une étude *in vivo* chez les rats suggèrent que le myricanol **6** exerce un rôle cardio-protecteur sur les infarctus du myocarde induit par l'isoprotérénol, ceci en atténuant les dommages oxydatifs et l'apoptose des cardiomyocytes H9c2.^[54] Cette étude a également révélé que le myricanol **6** permet la descente du niveau d'enzymes cardiaques – le taux d'enzymes étant anormalement élevé en cas d'attaque cardiaque.

I – I) h. Activités anti-obésité et anti-diabétique

En 2019, grâce à une stratégie d'amarrage virtuel (*docking*), le myricanol **6** a été découvert comme activateur de la protéine kinase de l'adénosine monophosphate, protéine mise en jeu dans le processus de libération de glucose en situation de stress.^[55] Chez le poisson zèbre nourri avec une haute teneur en matières grasses, le myricanol **6** a inhibé l'accumulation de lipides en assurant leur combustion (IC₅₀ = 57,7 µM). De plus, le myricanol **6** a amélioré l'absorption du glucose stimulée par l'insuline.

Dans une seconde publication, il a également été montré que chez les souris nourries avec une haute teneur en matières grasses, le traitement au myricanol **6** a atténué l'adiposité et la résistance à l'insuline en améliorant l'assimilation des lipides et la production d'irisine dans le muscle tout en induisant un brunissement de la graisse inguinale.^[56] En somme, ces résultats indiquent que le myricanol **6** pourrait être un agent thérapeutique potentiel contre la résistance à l'insuline et l'obésité.

I – I) i. Activités anti-atrophie et faiblesse musculaire

En 2019, une étude montre que le myricanol **6** permet de délivrer l'atrophie musculaire et le dysfonctionnement induits par la dexaméthasone dans les myotubes C2C12 ($IC_{50} = 10 \mu M$).^[57] L'atrophie et la faiblesse musculaire sont des effets néfastes dus à une dose élevée ou à l'utilisation prolongée de glucocorticoïdes. La perte de mitochondries et la dégradation des protéines sont fortement corrélées à un dysfonctionnement musculaire. La désacétylase sirtuine I (SIRT1) joue un rôle essentiel dans le remodelage musculaire. En activant la désacétylation SIRT1, le myricanol **6** inhibe la dégradation des protéines, induit l'autophagie pour améliorer la dégradation des protéines musculaires et favorise la biogenèse mitochondriale. Chez les souris ayant un dysfonctionnement induit par la dexaméthasone, le traitement au myricanol **6** prévient l'atrophie, réduit la perte de masse musculaire et améliore la faiblesse musculaire. Ceci se traduit par une meilleure force d'adhérence et un temps de nage prolongé des souris. Le myricanol **6** pourrait donc être développé comme agent thérapeutique pour le traitement de l'atrophie et de la faiblesse musculaire.

II - Etat de l'art de la synthèse

II – I) Synthèses totales du myricanol **6** et de la myricanone **5** par Whiting *et al.* (1980)

En 1980, les premières synthèses totales du myricanol **6** et de la myricanone **5** racémiques ont été rapportées par Whiting *et al.*, après avoir déjà réalisé l'isolement ainsi que l'élucidation de la structure de ce produit naturel.^{[58][59]}

La synthèse commence par une acylation de Friedel-Crafts sur le pyrogallol **A** suivie de la transformation de l'aryl-acyle **B** en bromure d'aryl-alkyle **C** correspondant, lui-même converti en réactif de Grignard (voie A, Schéma 8). Ce dernier a réagi avec le *p*-benzyloxypropionaldéhyde **D** pour fournir l'intermédiaire commun **E**, avec un rendement de 42%. D'autre part, le diarylheptanoïde cyclique **G** a pu être construit en utilisant la stratégie d'*umpolung* de Corey-Seebach *via* le dithiane **H** et le bromoarène **C** en présence de *n*-BuLi (Voie B). L'hydrolyse du dithiane **I** avec de l'oxyde de mercure en présence d'éthérate de trifluorure de bore a pu fournir la cétone **G**.

Ensuite, l'intermédiaire **F**, obtenu par protection de **E** avec un groupement acétate, a subi une bisiodation pour fournir **J** suivie du couplage catalysé au nickel(0), ce qui a permis de confectionner le précurseur protégé du myricanol désiré avec un rendement étonnement bas (7,3%, Voie C) puisque ce couplage oxydant avait déjà été réalisé avec un rendement de 52% pour la préparation de l'alnusone **9**.^[60] Finalement, le myricanol **6** a été obtenu en 14 étapes avec un rendement global de 0,21%.

Quant à la myricanone **5**, deux approches différentes de macrocyclisation ont été menées. Comme précédemment, l'intermédiaire diiodé **K** a donné naissance au précurseur protégé de la myricanone par couplage catalysé au nickel(0). Cette fois, la cyclisation a été exécutée avec un rendement de 10% (Voie C'). En outre, la mono-bromation de l'intermédiaire commun suivie d'une oxydation au chrome a pu donner naissance à la bromocétone **L**. Celle-ci a pu subir une macrocyclisation photocatalysée pour produire le diarylheptanoïde cyclique avec un rendement de 10% uniquement sur cette étape. L'hydrogénation a permis la déprotection chimiosélective des éthers benzyliques pour fournir la myricanone **5** (Voie D).

hydrogénation et le myricanol **6** après réduction de l'alcool sur la chaîne heptyle. Le rendement global est de 2% sur un total de 7 étapes. La réaction clé étant le couplage de Suzuki-Miyaura intramoléculaire qui a donné le meilleur résultat de macrocyclisation jusqu'à maintenant pour l'installation du squelette du myricanol **6**. Il est à noter que ce rendement global n'est pas correct puisque les réactifs de départ ne sont pas commercialement disponibles et nécessitent plusieurs étapes de synthèse additionnelles.

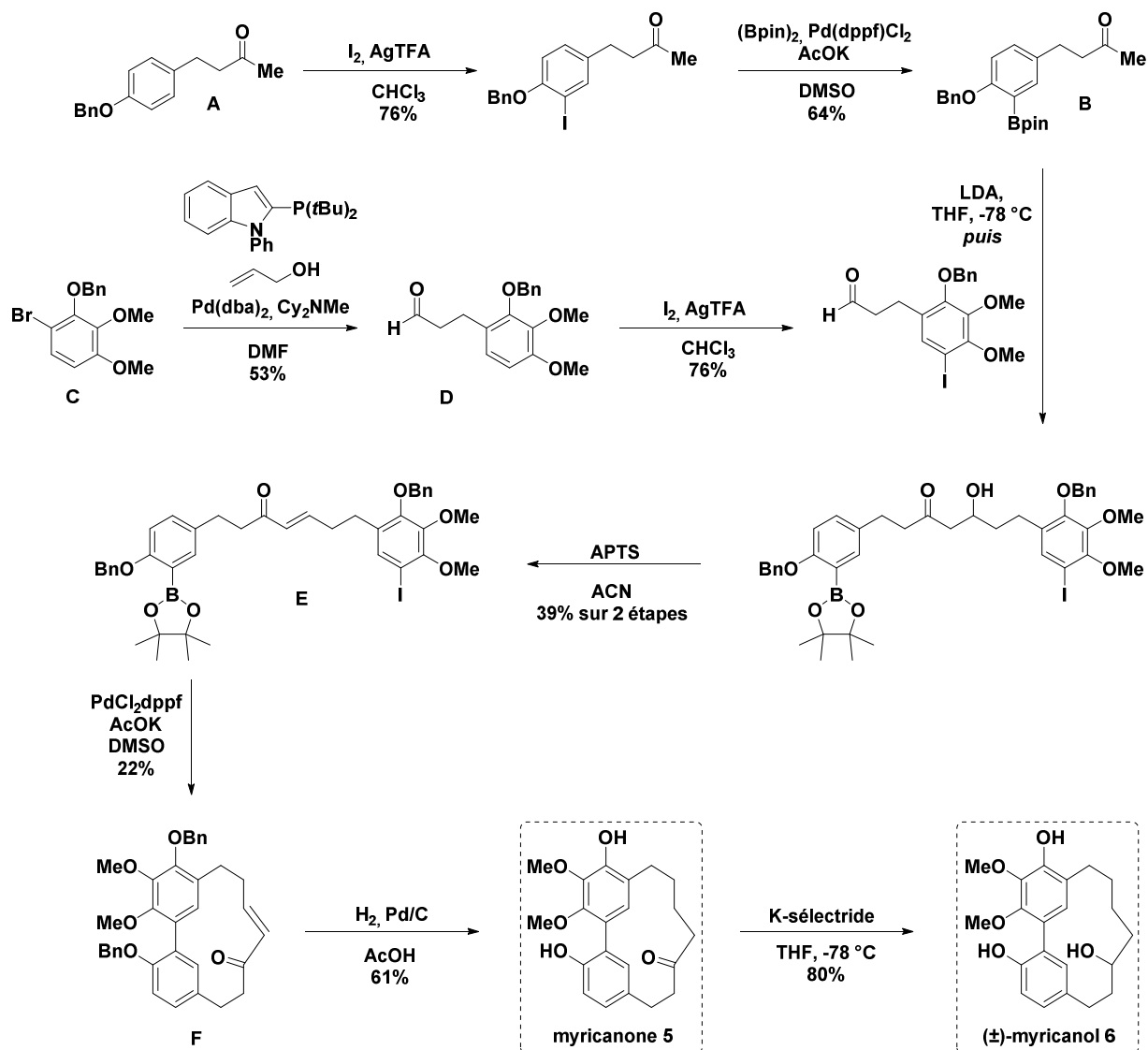


Schéma 9 : Synthèse totale du myricanol **6** et de la myricanone **5** par Dickey et al.

II – 3) Synthèse totale du myricanol **6** par Colobert et al. (2018)

La troisième synthèse totale du myricanol racémique **6** a été développée par notre groupe en 2018 (Schéma 10).^[62] La synthèse commence par une réaction de Williamson entre le 2,3-diméthoxyphénol **A** et le bromure d'allyle, suivie d'un réarrangement de Claisen pour obtenir le dérivé allylarène **B**. En parallèle, la réduction du 3-(4-benzyloxyphényl)propanoate de méthyle **C**, suivie d'une oxydation au réactif de Dess-Martin et addition du bromure d'allylmagnésium a permis de générer l'alcool homoallylique **D**. Avec ces deux fragments **B** et **D** en main, une métathèse croisée à basse température a été réalisée pour obtenir le diarylheptanoïde linéaire **E**. Après réduction de l'oléfine à l'aide du

Chapitre I

diimide, protection et iodation, la macrocyclisation de **F** a pu être effectuée par réaction d'arylboration domino de Miyaura – couplage de Suzuki croisé avec un rendement de 12%. Une débenzylation et une déacétylation ont été nécessaires pour conduire au myricanol **6** en 12 étapes avec un rendement global de 4,5%.

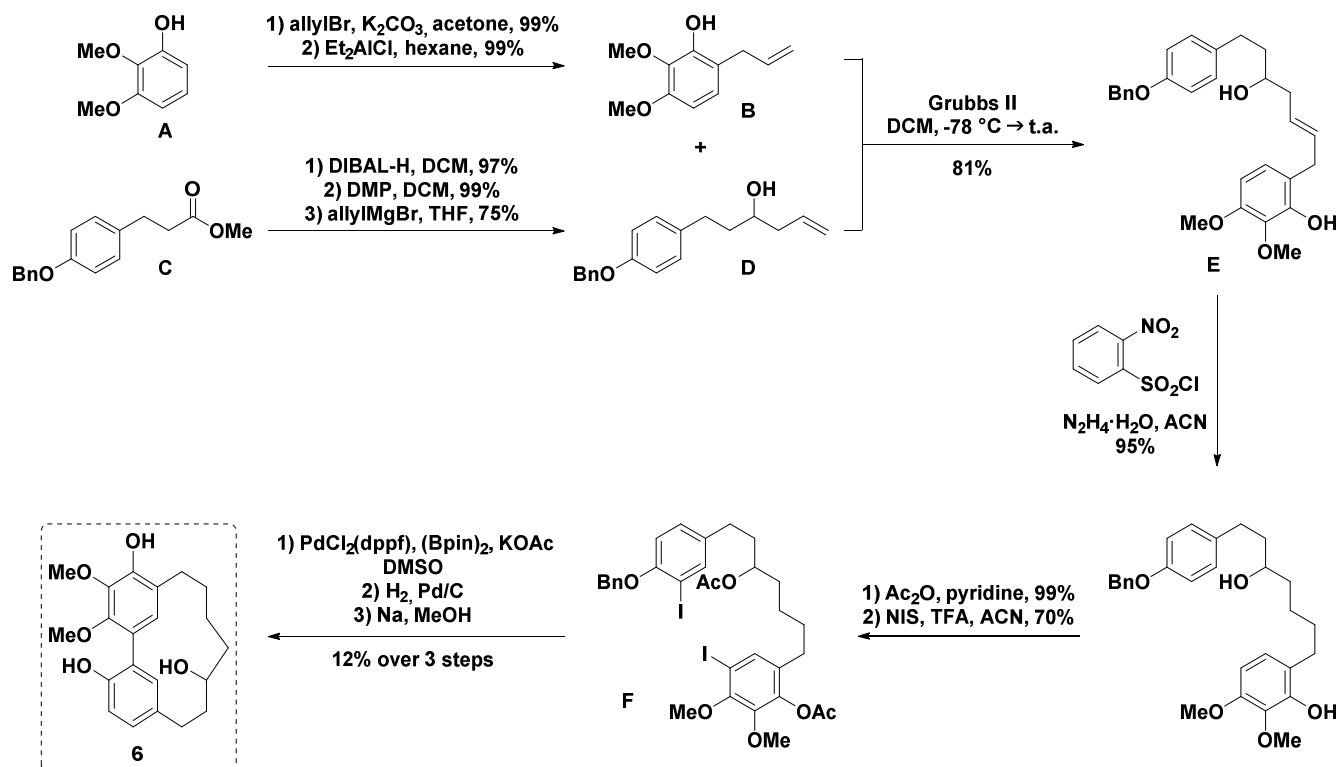


Schéma 10 : Synthèse totale du myricanol par Colobert et al.

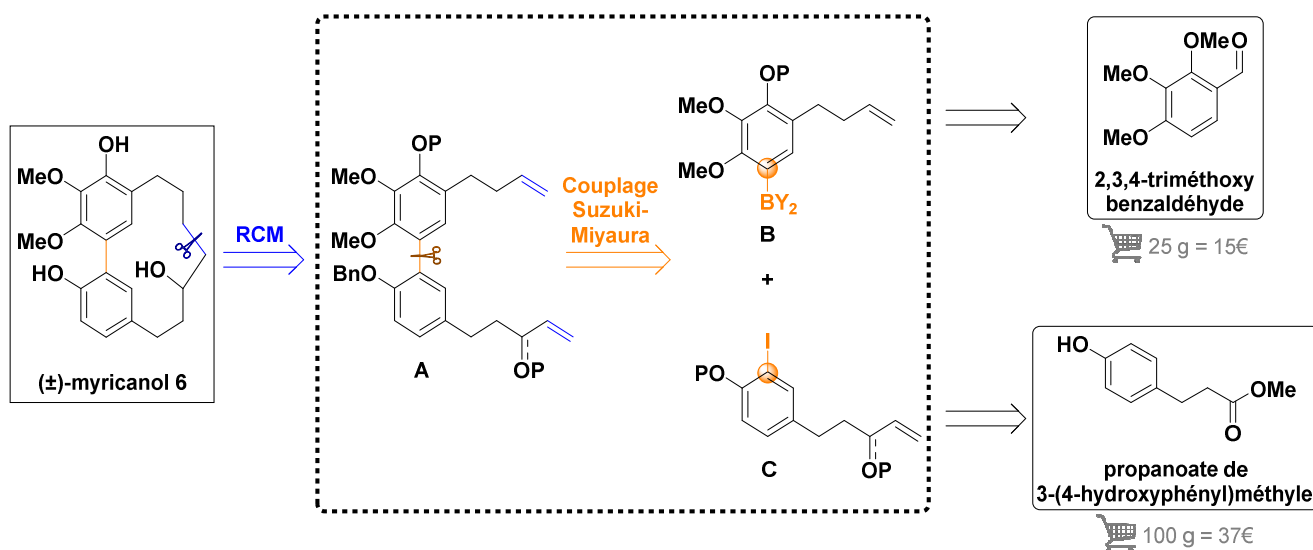
Trois synthèses racémiques du (\pm)-myricanol **6** ont déjà été décrites, à savoir avec 0,21% de rendement global en 14 étapes pour Whiting et al., puis avec 2% de rendement global sur 7 étapes par Dickey et al. avec des réactifs de départ déjà avancés et enfin avec 4,5% de rendement global sur 12 étapes par Colobert et al. Ces trois voies de synthèses font état d'une étape de macrocyclisation par couplage biarylique. Aucune synthèse asymétrique n'a pour le moment été rapportée.

III – Développement d'une nouvelle stratégie de synthèse du myricanol

III – I) Approche rétrosynthétique du myricanol

Eu égard à la structure des diarylheptanoïdes cycliques, il est indéniable d'affirmer que l'étape de macrocyclisation représente le principal défi de la synthèse de ces composés à 13 chaîons. En effet, comme inhérente à tous les composés cycliques, la macrocyclisation est l'étape la plus critique qui détermine l'efficacité globale d'une voie de synthèse.^[10] Deux disconnexions apparaissent ici évidentes et la rétrosynthèse implique alors une synthèse convergente avec deux étapes clés. Ainsi, nous avons décidé de recourir à la métathèse cyclisante (RCM), à partir du *seco*-précurseur **A** illustré sur le Schéma 11. Une attention particulière a été donnée à la longueur des chaînes. En effet, comme le montre certains exemples dans la littérature, il est important que les chaînes soient de la même taille pour favoriser la macrocyclisation. Ce point sera discuté dans la partie traitant de la RCM (voir Schéma 16). De surcroît, le problème de régiosélectivité *cis* vs. *trans* rencontré dans ce type de réaction est peu préoccupant puisque nous envisageons d'hydrogéner le produit issu de la RCM afin d'obtenir la chaîne heptyle saturée.

Pour la construction du squelette biarylique, nous avons envisagé comme seconde étape clé de faire usage d'un couplage croisé entre **B** et **C**, et plus précisément du couplage de Suzuki-Miyaura, largement étayé dans la littérature. Le fragment nord **B**, fragment le plus enrichi en électrons, portera l'espèce boronique. Ceci s'explique par le fait que le complexe « ate » formé *in situ* sera plus stable. Pour finir, les partenaires de couplage **B** et **C** seraient préparés à partir de deux réactifs bon marché commercialement disponibles, le 2,3,4-triméthoxybenzaldéhyde et l'ester méthylique de l'acide phlorétique.



Cette séquence de réactions envisagée ci-dessus a, à notre connaissance, été explorée par le groupe de Cook (Université de Dakota du Nord) et le groupe de Schmidt (Université de Potsdam).^[63] Toutefois, les travaux menés, vraisemblablement peu probants, n'ont pas fait l'objet de publication. Le groupe de Prizzano (Université du Kansas) a pour sa part travaillé sur un couplage de Suzuki-Miyaura intramoléculaire atroposélectif influencé par le centre stéréogène sur la chaîne heptyle mais leurs investigations n'ont jamais donné lieu à la publication de résultats.^[64]

Bien qu'aucune référence à la RCM ne puisse être trouvée dans la littérature pour la synthèse de *méta,méta*-diarylheptanoïdes, une grande variété de composés naturels avec de petits, moyens ou macrocycles peuvent désormais être obtenus en tirant pleinement parti du large éventail de possibilités offert par la métathèse des oléfines.^[65,66]

III – 2) La métathèse d'oléfines

La métathèse est une réaction d'échange de motifs vinyliques entre deux oléfines, catalysée par des carbènes de métaux de transition. Le premier exemple de métathèse des oléfines a été rapporté dans les années 50 dans l'industrie pétrolière par Anderson et Merckling.^[67] Cependant, ce n'est qu'en 1967 que le terme « métathèse » (du grec *metáthêsis* μετάθῃσις = permutation) a été utilisé par Calderon et al.^[68] Cette réaction connut jusqu'aux années 90 une période creuse puisque les systèmes catalytiques utilisés ne répondaient pas à la demande des chimistes organiciens, malgré les travaux pionniers de Shrock à la fin des années 1980, ayant permis l'utilisation du molybdène comme un des premiers métaux de transition pour la métathèse des oléfines.^[69]

Par la suite, Grubbs et al. ont décrit en 1992 le premier complexe de ruthénium stable **G0** (Figure 6).^[70] De nouvelles améliorations ont permis de préparer le catalyseur de Grubbs de première génération **G1** (Figure 6), stable à l'air et à l'humidité et hautement tolérant vis-à-vis des groupements fonctionnels, mais peu vis-à-vis des oléfines tri/tétrasubstituées.^[71] Dès lors, la métathèse s'est avérée être un puissant outil incontournable pour la synthèse organique moderne. En effet, cet essor a notamment été rendu possible grâce au développement et à la disponibilité commerciale de pré-catalyseurs performants, faciles d'utilisation (stables à l'air) et tolérants vis-à-vis d'un plus grand nombre de groupements fonctionnels.

En 1999, Grubbs a rapporté un catalyseur de deuxième génération **GII** dans lequel l'une des deux phosphines a été remplacée par un ligand carbène N-hétérocyclique fortement donneur d'électrons, ce qui améliore considérablement la stabilité des espèces actives et accélère le taux d'initiation (Figure 6).^[72] Ce dernier demeure indéniablement à l'heure actuelle le catalyseur le plus employé. Un an plus tard, le groupe d'Hoveyda a rapporté la synthèse du catalyseur communément appelé catalyseur de Hoveyda-Grubbs de deuxième génération **HGII**, dans lequel une fonction oxygénée est chélatée au métal, ce qui le rend encore plus stable que **GII**.^[73] Le catalyseur de Grubbs de 3^{ème} génération **GIII** a été décrit en 2002.^[74] Il est synthétisé par coordination de la 3-bromopyridine au **GII** et permet une initiation plus rapide. A l'heure actuelle, une grande variété de catalyseurs est disponible dans le commerce avec certains plus exotiques comme celui de Grela^[75] (**nG**) possédant un groupement nitro

Chapitre I

- Les oléfines de type I homodimérisent rapidement puisqu'elles sont peu encombrées et généralement riches en électrons
- Les oléfines de type II homodimérisent lentement : les oléfines impliquées sont monosubstituées, souvent plus pauvres en électrons ou plus encombrées
- Tandis que celles de type III n'homodimérisent pas compte tenu de la gêne stérique voire de la densité électronique
- Et celles de type IV sont inertes en conditions de métathèse dû à leur encombrement stérique et/ou leur désactivation par un groupement fortement électroattracteur.

Tableau I : Classification des oléfines selon le catalyseur GI et GII

Oléfine	GI	GII
Type I (homodimérisation rapide)		
Type II (homodimérisation lente)		
Type III (pas d'homodimérisation)		
Type IV (oléfines spectatrices)		

Chauvin a proposé pour la première fois en 1971 le mécanisme catalytique de la métathèse des oléfines.^[82] Ces travaux lui ont valu, entre autres, le prix Nobel en 2005 aux côtés de Grubbs et Schrock. Les catalyseurs organométalliques utilisés dans les réactions de métathèse sont en réalité des pré-catalyseurs, capables de fournir l'espèce **A** après un premier cycle catalytique (Schéma 13). Une première oléfine va se coordiner sur le complexe de ruthénium pour former **B** puis un métallocyclobutane **C** par cycloaddition [2+2].^[83,84] Une cycloréversion [2+2] va permettre le relargage

d'une molécule d'éthylène et conduire à un carbène métallique **D** portant le substrat. Il s'ensuit la coordination d'une deuxième oléfine sur le complexe **E**, cycloaddition [2+2] pour former à nouveau un métallocyclobutane **F** puis une cycloréversion [2+2] finale permettant la régénération du catalyseur métallique d'alkylidène **A** ainsi que l'oléfine réticulée escomptée.

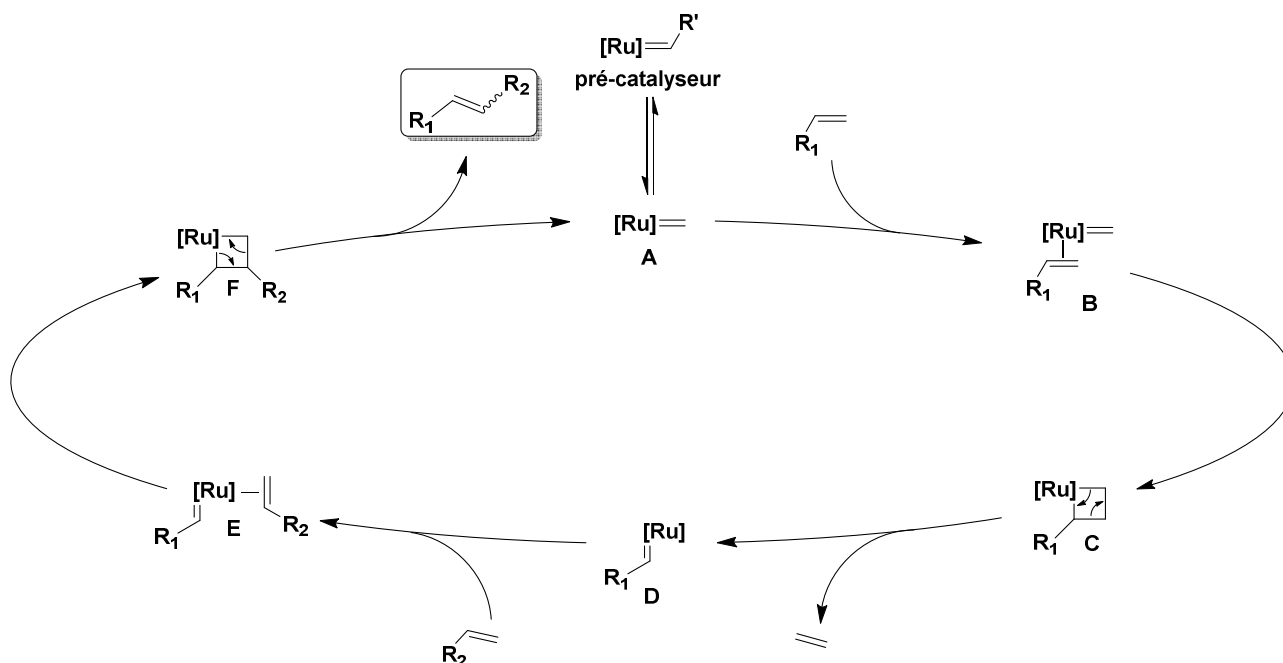


Schéma 13 : Cycle catalytique général de la métathèse croisée d'oléfines

III – 2) b. La métathèse cyclisante

La métathèse de fermeture de cycle (RCM), autrement appelée métathèse cyclisante est potentiellement la métathèse la plus utilisée en chimie organique pour la synthèse de produits naturels complexes.^[85] En effet, de nombreuses cibles synthétiques sont des molécules cycliques (produits naturels, médicaments, etc.).^[86] Le pouvoir de la RCM est principalement dû à son application à la formation de systèmes insaturés. La double liaison endocyclique finale peut être soit conservée, soit réduite par hydrogénation selon la molécule ciblée. De surcroît, cette méthode est économe en atomes puisqu'elle met en jeu un diène, plus précisément deux oléfines terminales qui pourront permettre la (macro)cyclisation intramoléculaire après dégagement d'éthylène – seul sous-produit formé (Schéma 14). Cette dernière constitue également l'une des approches les plus efficaces pour réaliser un système macrocyclique par rapport à toutes les alternatives actuelles.^[87]

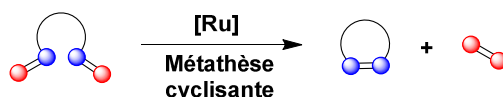


Schéma 14 : Réaction de métathèse cyclisante (RCM)

Habituellement, la RCM est favorisée entropiquement par rapport à une CM, spécialement pour les petits cycles. Selon Fürstner *et al.*, puisque la RCM génère deux molécules à partir d'une seule (produit cyclisé et libération d'éthylène), le gain d'entropie doit fournir une force motrice suffisante pour la formation d'un macrocycle hautement flexible à partir d'un précurseur de diène acyclique également flexible.^[88]

En ce qui concerne la synthèse des macrocycles, le diène peut subir une RCM avec élimination d'éthylène mais peut également donner un oligomère par polymérisation *via* la métathèse du diène acyclique (ADMET), comme le montre le Schéma 15. La compétitivité entre la RCM et l'ADMET dépend de la taille du cycle et du substrat (groupes fonctionnels et facteurs stériques). Néanmoins, le taux d'oligomérisation peut essentiellement être contrôlé en travaillant à une dilution élevée ou en ajoutant lentement le diène à la solution de catalyseur.^[89] A côté de cela, la configuration d'isomères *E/Z* peut être contrôlée en utilisant des contraintes conformationnelles cycliques.^[90]

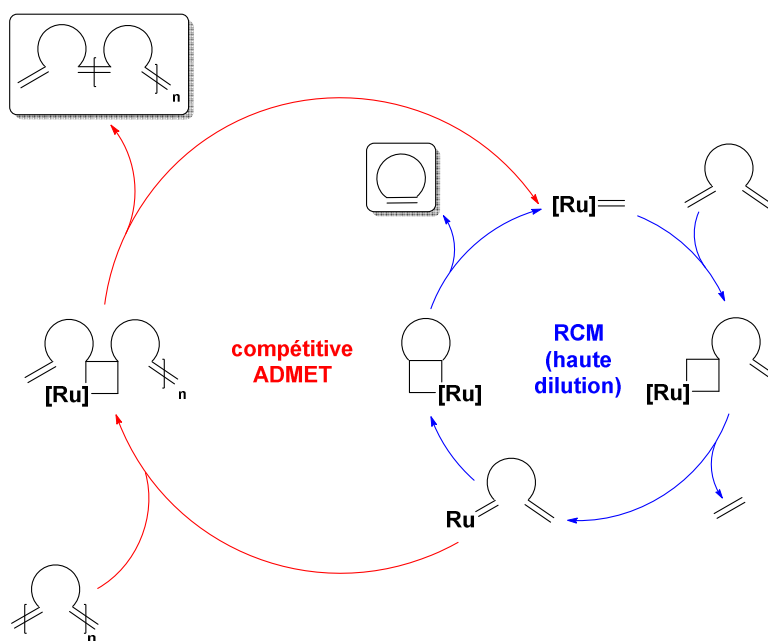


Schéma 15 : Mécanisme proposé de compétition entre la RCM et l'ADMET

Avant que Fürstner ne travaille sur la famille des macrolactones,^[91,92] il était admis que seuls les diènes conformationnellement prédisposés pouvaient être utilisés pour la formation de systèmes cycliques.^[93] Toutefois, les synthèses totales de nombreux macrolides naturels rapportées plus tard ont montré que les *seco*-précurseurs dépourvus de toute contrainte conformationnelle peuvent être efficacement cyclisés par RCM.^[94] Les principaux facteurs influençant la cyclisation semblent être les groupes fonctionnels coordinants (ester, cétone, éther, etc.) pouvant interagir avec le catalyseur et en outre la bonne distance entre les oléfines. Deux exemples significatifs ont été illustrés dans le Schéma 16.

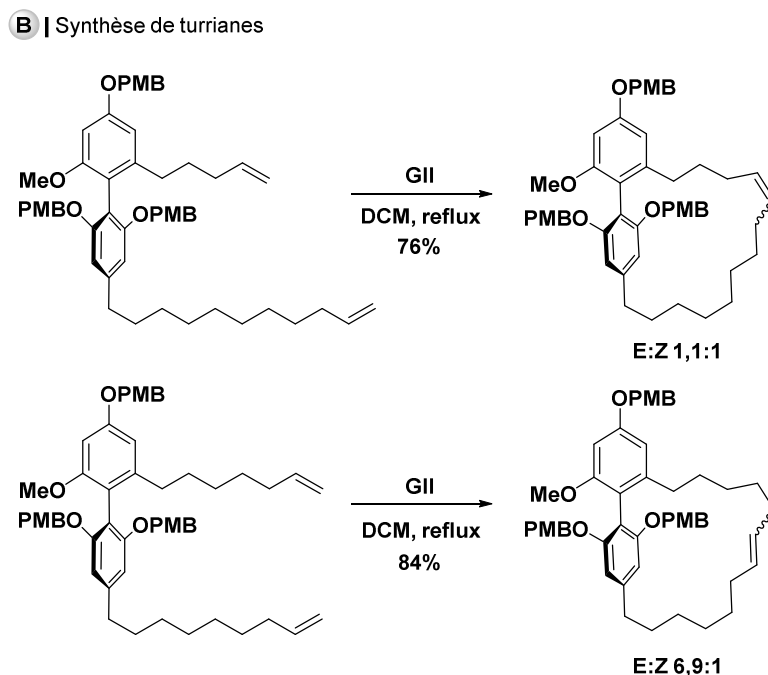
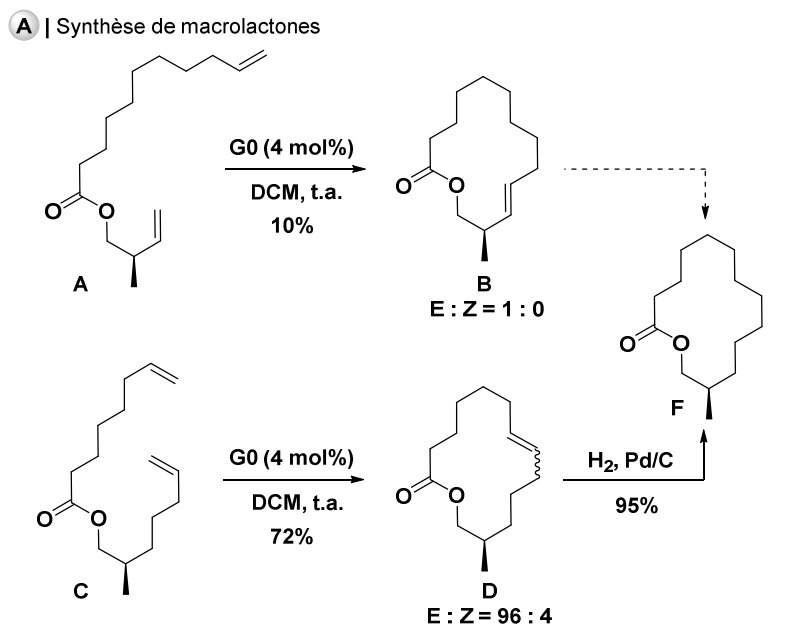


Schéma 16 : Influence de la longueur des chaînes en RCM

Dans le premier exemple (Schéma 16A), la fermeture du cycle s'est révélée être plus dépendante du site de la fermeture que de la taille du cycle formé. En effet, Fürstner *et al.* ont préparé deux précurseurs d'alcènes terminaux différents **A** et **C** pour la formation du macrolide à odeur musquée **E**.^[88] Ils ont révélé que le composé cyclisé a été obtenu avec un rendement beaucoup plus bas à partir de **A** (10%) qu'avec **C** (72%) dans les mêmes conditions. La mauvaise réactivité de **A** a été expliquée par la possible entrave stérique du substituant méthyle adjacent à l'alcène terminal et/ou par une éventuelle coordination du catalyseur avec le groupe ester à proximité, donnant naissance à un complexe chélate inerte. Cet effet ne s'est pas produit sur le substrat **C** où les oléfines terminales sont correctement distantes, évitant ainsi les effets stériques ainsi qu'une éventuelle coordination.^[95,96]

Dans le second exemple (Schéma 16B), la longueur des chaînes a un effet majeur sur l'efficacité de la RCM. En effet, Fürstner a également décrit la synthèse des turrianes à 19 chaînons par RCM en 2002.^[97] Cette RCM s'est avérée être efficace, flexible et pratique. Cependant, les données illustrent également l'une des limitations de la RCM. Bien que les cycloalcènes se forment avec des rendements acceptables, il est instructif de voir comment un changement du site de fermeture du cycle au sein de la cible a un impact assez important sur le résultat. En somme, la longueur de chaîne est vraisemblablement très importante : la RCM est plus favorable lorsque les chaînes ont peu ou prou la même taille.

Un troisième exemple nous permet d'appuyer nos propos (Schéma 17). Bien que la taille du cycle formé (de 13 à 17 chaînons) soit un facteur décisif sur l'aboutissement de la réaction, nous pouvons observer que le rendement tend à se stabiliser autour de 85% lorsque les chaînes atteignent la même taille (9 d'un côté, 4 de l'autre dans le cas du cycle à 13 chaînons ; 9 d'un côté, 8 de l'autre dans le cas du cycle à 17).^[98]

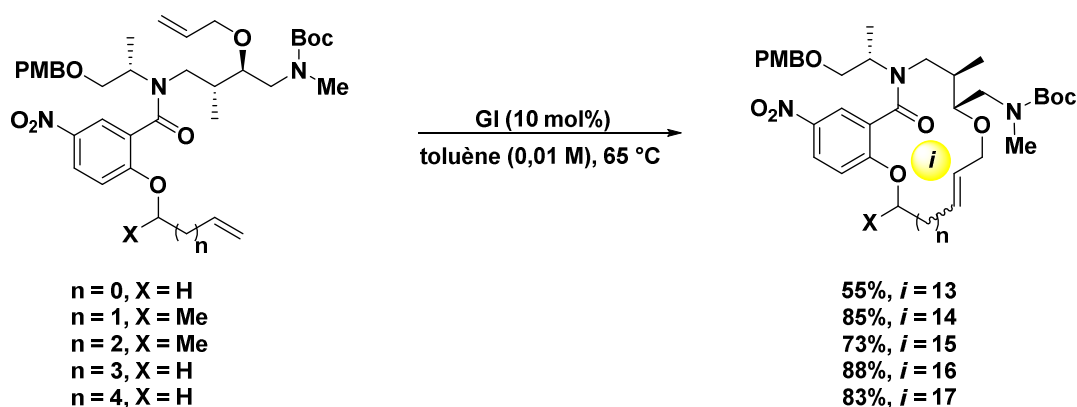


Schéma 17 : Influence de la taille de chaîne en RCM

III – 2) c. Métathèse cyclisante pour la préparation de macrocycles tendus

Dans le contexte de notre approche rétrosynthétique du myricanol **6**, nous prévoyons de recourir à la RCM, puissant outil pour la formation de macrocycles. Néanmoins, le myricanol **6** possède une contrainte cyclique élevée. Ainsi, une large analyse de la littérature a dû être réalisée pour prévoir la faisabilité de la RCM envisagée. C'est pourquoi des métathèses cyclisantes de macrocycles tendus à 13 et 12 chaînons principalement sont exemplifiées ci-après.

III – 2) a. i. Métathèse cyclisante de macrocycles tendus à 13 chaînons

En 1999, Martin *et al.* se sont tournés vers la synthèse de l'ircinal A et de la manzamine A, deux composés naturels et biologiquement actifs (Schéma 18).^[99] Dans cette optique, la RCM a été choisie comme étape déterminante pour réaliser le squelette tricyclique de ces composés. Le triène a été engagé dans des conditions classiques de RCM, en haute dilution, pour fournir le macrocycle tendu à 13 chaînons désiré avec un rendement de 67%. Contrairement à une observation antérieure dans la littérature, la protonation de l'amine tertiaire pour éviter la complexation de **GI** n'a pas été nécessaire.

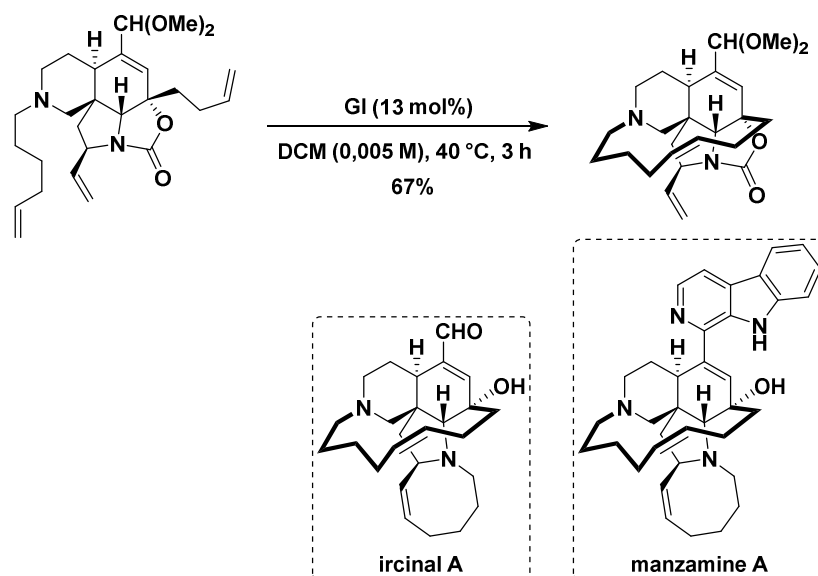


Schéma 18 : Vers la synthèse de l'ircinal A et la manzamine A par Martin et al.

Une autre application de la RCM de cycle tendu a été rapportée en 2000 par Hiemstra et al. pour la synthèse formelle de la roséophiline (Schéma 19).^[100] Dans le premier exemple, le triène a été traité avec **GI** pour fournir le produit macrotricyclique attendu avec un excellent rendement de 91%. La RCM est particulièrement favorable en raison de l'effet de contrainte conformationnelle pré-existante induite par la sulfone et la forme concave rigide du noyau bicyclique. Ces deux facteurs opèrent simultanément pour amener les oléfines terminales impliquées à proximité immédiate. Dans le second exemple par Fürstner et al., la construction de la chaîne *ansa* est nettement plus délicate.^[101] En effet, le bicyclic n'est plus concave. Ainsi, une première tentative de RCM du diène a échoué, y compris dans des conditions de haute dilution (X = H). Cependant, lorsqu'un groupe triisopropylsiloxy est présent sur la chaîne en tant qu'élément de contrôle conformationnel, les chaînes latérales sont forcées de se rapprocher davantage, la barrière entropique est abaissée et la cyclisation se produit avec aisance (Schéma 19).

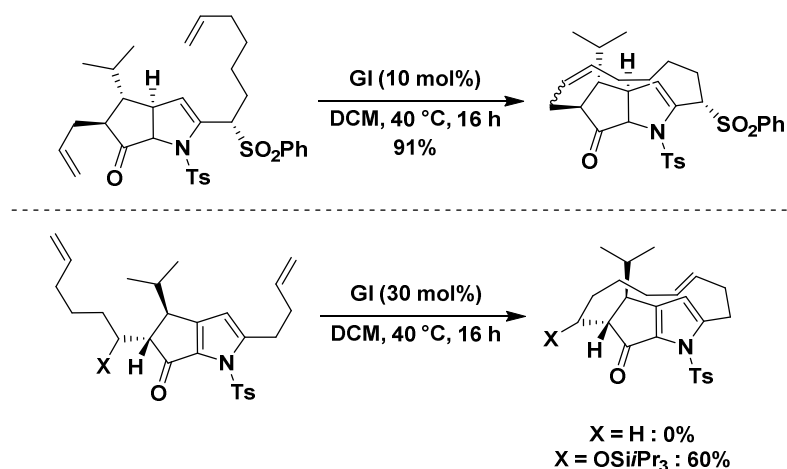


Schéma 19 : Vers la synthèse de la roséophiline

En 2003, Piva *et al.* se sont intéressés à la synthèse de la pondapline, une macrolactone *ansa*-pontée à 13 chaînons extrêmement contrainte (Schéma 20).^[102] L'ester a d'abord été engagé dans des conditions de RCM en présence du catalyseur **GII**. Seule la formation d'espèces oligomériques a été observée ($n = 1$, $R = H$, Me), malgré la présence d'une double liaison de configuration *Z* qui aurait dû induire une bonne prédisposition conformationnelle et par conséquent favoriser la macrocyclisation. Néanmoins, l'ester analogue portant une chaîne plus longue (à 16 chaînons, $n = 4$) a pu fournir l'*ansa*-lactone désirée avec un rendement de 16%. En insérant un atome de fluor, l'analogue fluoré de la pondapline a pu être obtenu avec un rendement de 11% (et 23% de dimères). La présence d'un atome de fluor a joué un rôle bénéfique au cours de la macrocyclisation et empêche effectivement toute métathèse sur la double liaison conjuguée en évitant la formation de structures oligomériques (Schéma 20).

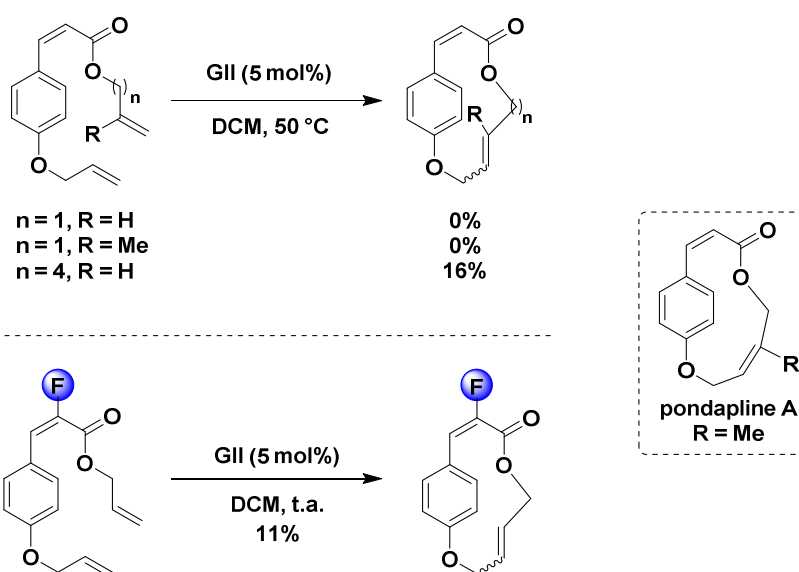


Schéma 20 : Synthèse d'un analogue fluoré de la pondapline par Piva *et al.*

La synthèse de la (-)-okilactomycine, un polycétide à 13 membres hautement fonctionnalisé, a été accomplie en 2007 par Smith *et al.* (Schéma 21).^[103] L'étape clé impliquait une RCM avec obtention de l'oléfine de configuration *Z*, suivie d'une hydrogénation permettant de délivrer le macrocycle avec un excellent rendement. L'exposition à l'air avant évaporation *in vacuo* permet de détruire le catalyseur et ainsi d'éviter toute polymérisation compétitive.

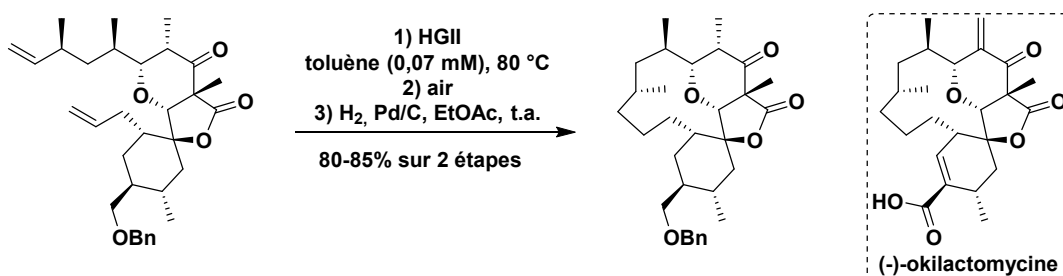


Schéma 21 : Exemple de RCM pour la synthèse de la (-)-okilactomycine par Smith *et al.*

La synthèse totale de la paliurine E, un alcaloïde possédant un système cyclique à 13 chaînons, a été publiée en 2008 par Evano *et al.* et représente le premier exemple réussi d'application de la RCM ène-énamide à la synthèse de macrocycle (Schéma 22).^[66] Une différence spectaculaire a été observée sur la base de changements mineurs sur le fragment d'énamide après traitement avec le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération. En effet, la RCM a pu délivrer le noyau cyclopeptidique désiré avec un rendement de 49% en ajoutant un groupement méthyle sur le fragment énamide.

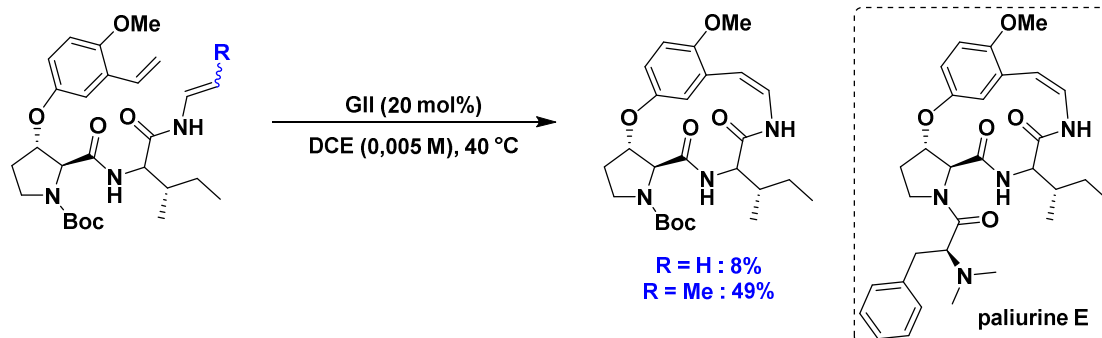


Schéma 22 : Vers la synthèse de la paliurine E par Evano *et al.*

L'ovalifolioline B a été extrait de *Boswellia ovalifoliolata* et possède une activité antibactérienne intéressante contre le *Staphylococcus aureus* et le *Chromobacterium violaceum*.^[104] Celui-ci conduit à l'acérogénine C **3** après déméthylation et hydrogénation. Sa synthèse a été réalisée par le groupe de Natarajan en 2008 (Schéma 23).^[105] D'une part, la réaction intermoléculaire d'Ullmann a pu fournir le précurseur préalable à la RCM (Voie A). Cette dernière a été testée en criblant des combinaisons de catalyseurs de Grubbs, de solvants, de concentrations et de températures, en vain. Dans le but de sonder la tension de cycle et les effets électroniques du RCM, plusieurs analogues ont été synthétisés. Le macrocycle désiré n'a été obtenu dans aucun des cas. C'est pourquoi une métathèse croisée puis une substitution nucléophile aromatique intramoléculaire ont été réalisées afin de générer le composé désiré (Voie B). A notre connaissance, c'est l'unique tentative publiée de métathèse cyclisante dans le but de synthétiser un diarylheptanoïde, en l'occurrence un diphényléther *méta,para* ponté.

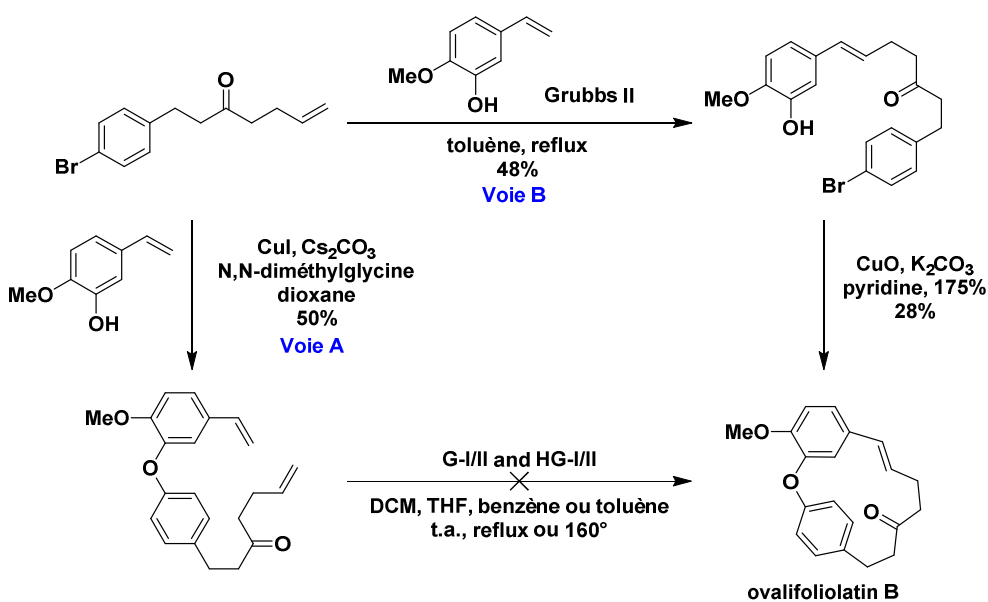


Schéma 23: Synthèse de l'ovalifoliolatine B par Natarajan et al.

La synthèse des imidazolophanes à 13 chaînons a été tentée en 2009 par Ishida et al. en utilisant la RCM (Schéma 24).^[106] De l'acide chlorhydrique a été ajouté pour éviter la coordination du complexe de ruthénium sur les atomes d'azote. Cependant, seule une réaction intermoléculaire se déroulait et fournissait ainsi un mélange d'oligomères indésirables, y compris dans des conditions très diluées. Cette stratégie s'est cependant avérée applicable pour des imidazoles avec une anse plus grande de deux carbones.^[107]



Schéma 24 : Vers la synthèse d'imidazolophanes par Ishida et al.

En 2012, Kotha et al. ont synthétisé le plus petit [4,3]-métacyclophane à l'aide d'une RCM (Schéma 25).^[108] Il s'agissait d'un produit minoritaire généré avec un rendement de 15% dans la construction d'une famille de cyclophanes dimériques macrocycliques. Il est intéressant de noter que seul l'isomère E a été obtenu. De surcroît, il a été découvert très tôt que la présence d'un groupe fonctionnel « directeur » aidait grandement à la formation des macrocycles (groupements R = CO₂Et et phtalodiy). Cependant, de tels groupes peuvent également conduire à des chélates stables qui séquestrent le catalyseur. Le groupe de Fürstner a découvert que l'utilisation d'acides de Lewis doux tels que Ti(OiPr)₄ pouvait parer à cette chélation dans leur synthèse de la (-)-gléosporone.^[92]

Etude bibliographique

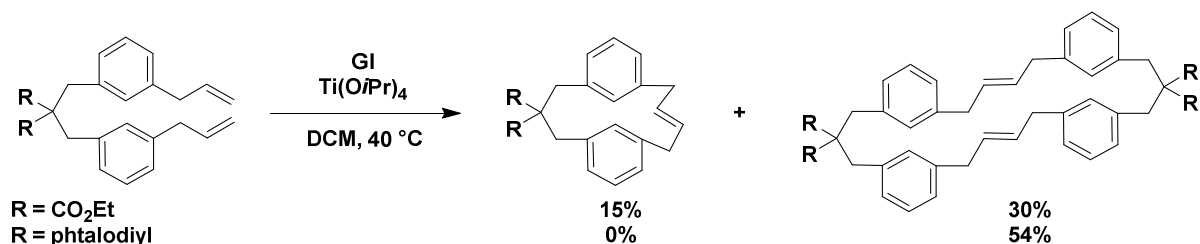


Schéma 25 : Synthèse d'un [4,3]-métacyclophane par Kotha *et al.*

En 2014, Mulzer *et al.* ont rapporté la synthèse du 17-déoxyprovidencine, un diterpénoïde très contraint stériquement d'après eux.^[109] Une RCM a été entreprise avec succès puisque le produit désiré à 13 chaînons a été fourni avec un rendement de 76% et une sélectivité Z (Schéma 26).

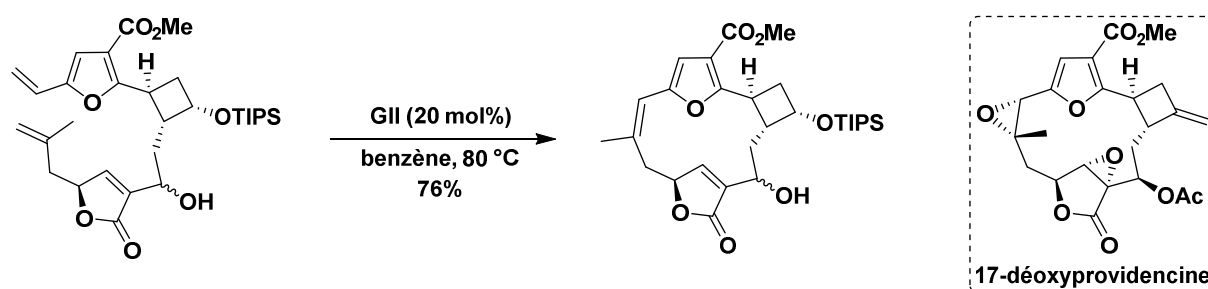


Schéma 26 : Vers la synthèse du 17-déoxyprovidencine par Mulzer *et al.*

La RCM permet dans de nombreux cas de former des macrocycles à 13 chaînons, notamment en présence de **GII**. Toutefois, aucun diarylheptanoïde n'a jusqu'alors été préparé *via* cette méthode. Nous allons ensuite décrire quelques métathèses cyclisantes de macrocycles tendus à 12 chaînons utiles pour la synthèse des *ortho,méta*-diarylheptanoïdes.

III – 2) a. ii. Métathèses cyclisantes de macrocycles tendus à 12 chaînons

En 2010, Kündig *et al.* ont réalisé la synthèse de la vertine, communément appelée cryogénine (Schéma 27).^[110] Cet alcaloïde détient un squelette de type *ortho,méta*-diarylheptanoïde et possède des propriétés anti-inflammatoires similaires à celles de l'aspirine, abaisse la tension artérielle et joue un rôle important dans la régulation du glucose dans le sang. Ils ont envisagé la synthèse de ce composé par RCM. En effet, la cyclisation a pu être réalisée à l'aide du catalyseur de **HGII** à partir du *seco*-précurseur conformationnellement prédisposé à macrocycliser. Dans le dichlorométhane au reflux, le rendement isolé était uniquement de 20%. En remplaçant le dichlorométhane par du toluène et en chauffant à une température de 70 °C, le rendement est légèrement meilleur. En chauffant à reflux, un rendement de 37% a pu être obtenu avec une configuration sélective Z. L'ajout de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ n'a pas amélioré le rendement. Le groupement protecteur a pu être éliminé à l'aide de TBAF de façon quantitative.

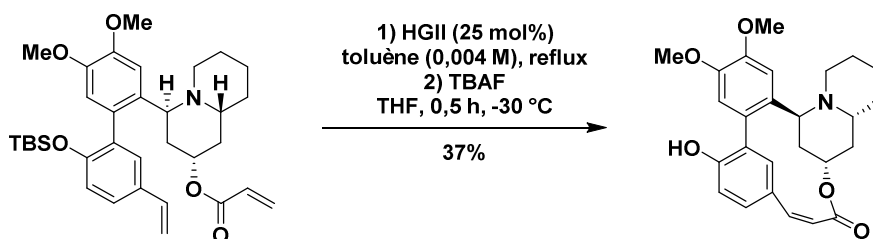


Schéma 27 : Synthèse de la vertine par Kündig et al.

Bristol-Myers Squibb a décrit une série de composés macrocycliques contenant des hétérocycles, capables d'inhiber le facteur de coagulation XIA et pouvant soigner les troubles thromboemboliques notamment l'hémophilie de type C (Schéma 28).^[11] Dans cet exemple représentatif, le macrocycle à 12 chaîons de type hétéro[7,0]-*ortho,métacyclophane* a été formé par RCM avec **GII** et avec un bon rendement. L'ajout de TsOH permet de former le tosylate de pyridinium, ceci afin d'éviter que l'atome d'azote n'empoisonne le catalyseur au ruthénium. En effet, la présence de groupes polaires et/ou d'un encombrement stérique à proximité des doubles liaisons diminue considérablement le rendement du fait de la coordination avec le complexe de ruthénium.^[12]

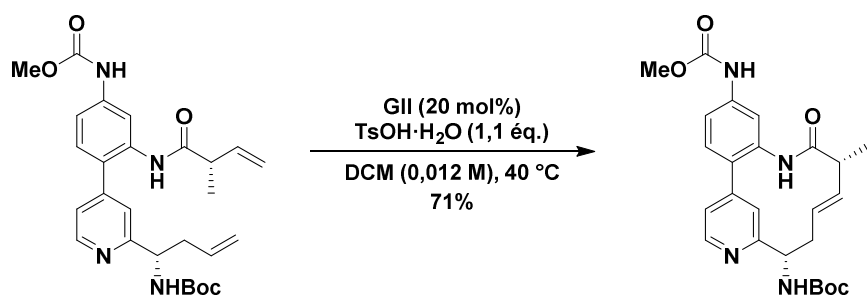


Schéma 28 : Synthèse d'un [7,0]ortho,métacyclophane par Bristol-Myers Squibb

En 2015, le groupe de Kotha a tenté une approche générale pour la synthèse des *paracyclophanes* par RCM (Schéma 29).^[13] À cet égard, plusieurs substrats à 12 chaîons ont été choisis pour tester la faisabilité de la RCM en présence du catalyseur **GI** dans le dichlorométhane à température ambiante. Cependant, aucun produit cyclisé n'a pu être isolé. En modifiant les conditions opératoires avec le catalyseur **GII** dans des conditions de reflux de toluène, les cyclisations étaient toujours infructueuses. Des analogues à 14 membres n'ont pas pu donner les produits désirés non plus. La longueur de la chaîne est cruciale pour le succès de la cyclisation ainsi que la tension de cycle impliquée dans la molécule finale.

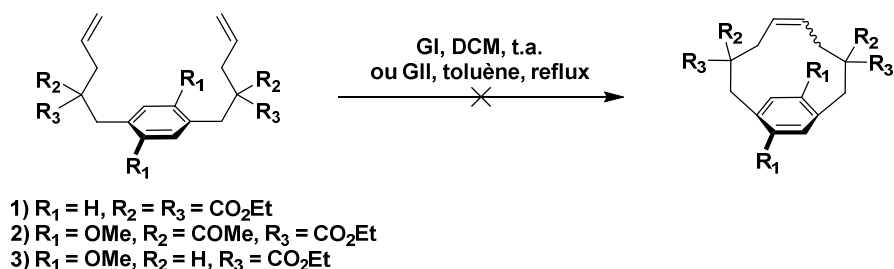


Schéma 29 : Tentatives infructueuses de RCM pour la synthèse de paracyclophanes par Kotha et al.

III – 2) a. iii. Métathèses cyclisantes de cycles tendus à diverses tailles de cycles

Fürstner *et al* ont travaillé sur la cyclisation par RCM des aspercyclides, produits naturels à 11 chaînons très tendus (Schéma 30).^[114] Le produit principal de la réaction lorsqu'une quantité stœchiométrique de catalyseur **GII** ou **HGII** est utilisée est l'alcène portant l'unité benzylidène du complexe de ruthénium. Pour tenter de défavoriser ce transfert d'alkylidène, le complexe d'indénylidène **M2** a été utilisé. Même si ce catalyseur a fourni le produit souhaité avec un rendement de 43%, une charge catalytique allant jusqu'à un équivalent devait être utilisée pour assurer une consommation complète du diène de départ et la teneur élevée en ruthénium résultante a rendu difficile l'isolement du cycloalcène pur. La synthèse envisagée des aspercyclides *via* RCM a donc été abandonnée.

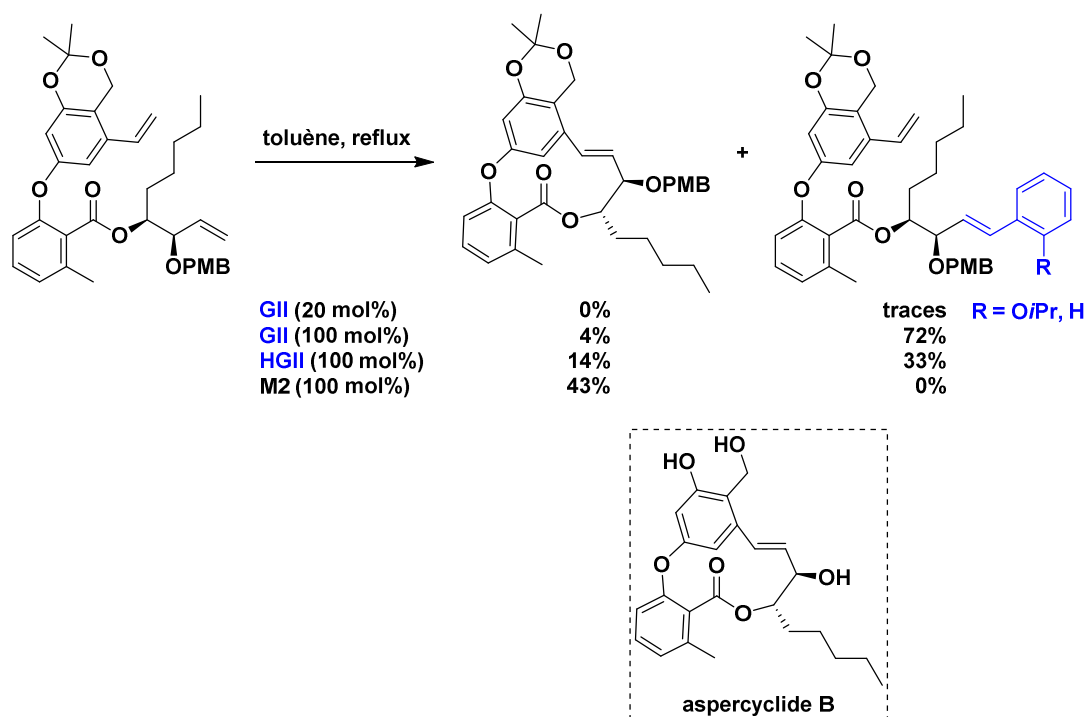


Schéma 30 : Vers la synthèse des aspercyclides par Fürstner *et al*.

Collins *et al*. en 2010 ont développé une méthodologie de macrocyclisation de cyclophanes rigides à 16 chaînons en utilisant un additif permettant une interaction π -cation (Schéma 31).^[115] L'additif utilisé est un sel de quinolinium et va permettre d'induire une interaction supramoléculaire avec le cycle aromatique, ce qui implique que les chaînes ne soient plus de part et d'autre du cycle et donc favoriser l'entropie de la macrocyclisation. Cet additif, qui peut être préparé en deux étapes à partir de l'isoquinoline, est efficace et agit comme un élément de contrôle conformationnel. En effet, en l'absence de l'additif quinolinium, le rendement est de 0%. Cet additif est aisément synthétisé, hautement modifiable, et récupérable par simple filtration.

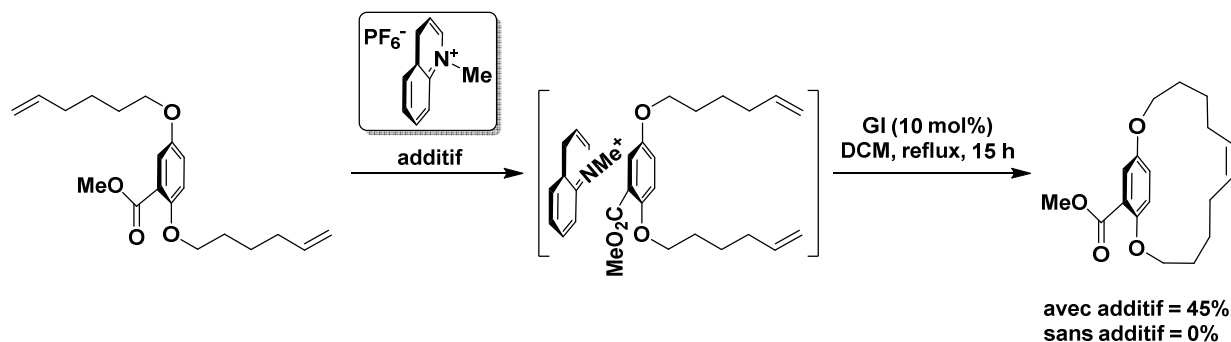


Schéma 31 : Synthèse de cyclophanes rigides avec un additif de type quinolinium par Collins et al.

Cette large liste d'exemples montre qu'il est possible de préparer des macrocycles tendus par RCM, nonobstant quelques limites. Cela nous a permis de conforter notre objectif de préparation du myricanol par cette voie.

III – 2) d. Macrocyclisation par RCAM

La métathèse cyclisante d'alcynes est également une RCM mais en présence d'alcynes et permet de former de nouvelles triple liaisons. Fürstner a décrit en 2014 la synthèse totale de la lythranidine par le biais d'une RCAM entre un alcool propargylique et un alcyne disubstitué. Un excellent rendement de macrocyclisation a été obtenu à l'aide du catalyseur au molybdène, extrêmement instable en dehors de la boîte à gants.

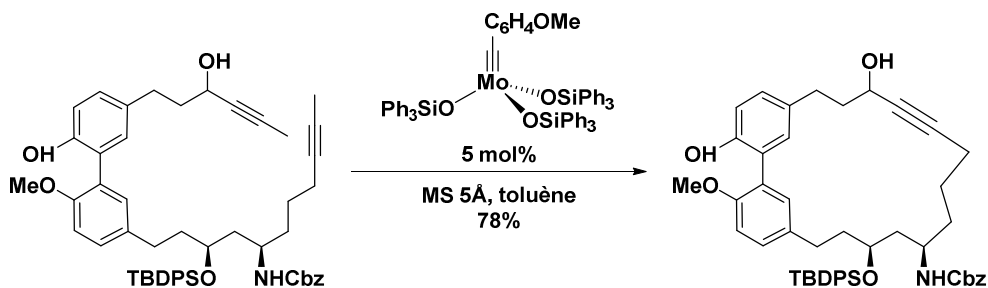


Schéma 32 : RCAM pour la synthèse de la lythranidine

Dans notre cas, la contrainte stérique étant déjà importante, ajouter deux atomes Csp ne favoriserait pas plus la macrocyclisation. De plus, en raison de la stabilité de ces catalyseurs, malgré l'existence des catalyseurs stabilisés avec des phénanthrolines, la RCAM n'a pas été envisagée.

III – 3) La réaction de Suzuki-Miyaura

Notons que notre approche rétrosynthétique du myricanol envisage une RCM mais aussi une réaction de Suzuki-Miyaura comme réaction clé. En effet, la catalyse par les métaux de transition a connu un essor fulgurant depuis plusieurs décennies. La réaction de Suzuki-Miyaura permet de coupler des espèces boroniques avec des dérivés halogénés en présence d'une base et d'un catalyseur organométallique (Schéma 33). C'est l'une des méthodes les plus largement appliquées en chimie organique synthétique moderne.^[116] Depuis sa découverte à la fin des années 1970,^[117,118] le couplage de Suzuki-Miyaura a émergé comme une méthode synthétique facile à mettre en œuvre, tolérante envers un large éventail de groupements fonctionnels et offrant un accès fiable et efficace pour la formation de liaisons C-C.^[119] Cette réaction a trouvé de nombreuses applications aussi bien dans le domaine académique que pharmaceutique.^[120]

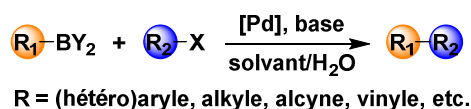


Schéma 33 : Couplage de Suzuki-Miyaura

Le couplage biarylique est connu depuis plus d'un siècle avec notamment les couplages catalysés par le cuivre ou le nickel.^[121] Ce n'est qu'en 1981 que les motifs biaryliques ont été synthétisés par Suzuki et Miyaura, à partir d'un acide boronique et d'un halogénoarène en présence d'un catalyseur au palladium.^[122] Cette méthode présente l'avantage d'obtenir des biaryles dissymétriques hautement fonctionnalisés. Par ailleurs, l'emploi de l'eau comme solvant ou co-solvant est également un point fort de cette réaction.^[123] En revanche, la réaction étant substrat-dépendante, les conditions opératoires doivent être adaptées en conséquence.

Ce couplage procède selon trois étapes principales : (i) l'addition oxydante, (ii) la transmétallation du réactif organométallique, (iii) l'élimination réductrice, comme illustré sur le Schéma 34.

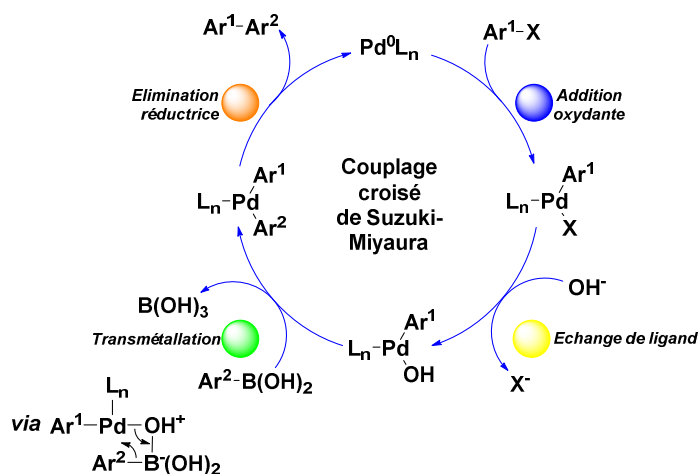


Schéma 34 : Cycle catalytique général du couplage de Suzuki-Miyaura

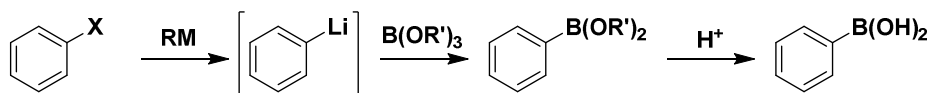
Le couplage débute par la décomplexation successive de 2 ligands triphénylphosphine dans le cas de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ afin de générer le complexe de palladium(0) à 14 électrons. Ce dernier est engagé par la suite dans une réaction d'addition oxydante avec le dérivé halogéné, étape limitante du cycle catalytique. D'autre part, le rôle de la base dans cette réaction est versatile. En effet, elle permet de former un « ate-complexe » du bore, permettant ainsi l'augmentation du caractère nucléophile du groupe organique lié à l'atome de bore. Elle peut aussi permettre de former une espèce alkoxy-palladiée après échange de ligand, ceci afin de faciliter et d'accélérer la transmétallation autrement lente entre l'acide boronique et le complexe $\text{Ar}^1\text{-Pd-X}$. La transmétallation peut également être l'étape limitante de la réaction, notamment dans le cas des dérivés iodés.^[124] En outre, l'élimination réductrice des deux fragments en position *cis* permet la libération du produit de couplage croisé $\text{Ar}^1\text{-Ar}^2$ ainsi que la régénération du complexe palladium(0).

III – 3) a. Les acides boroniques

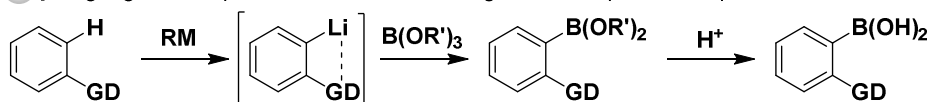
Le premier acide boronique a été isolé et caractérisé par Frankland en 1860.^[125] De nombreux travaux ont émergé dès lors.^[126] Les acides boroniques sont composés d'un atome de bore portant deux groupements hydroxyles, un fragment organique ainsi qu'une lacune et sont donc hybridés sp^2 . Ce sont donc des acides au sens de Lewis malgré la conjugaison de la lacune avec les paires d'électrons libres des groupements hydroxyles. La disponibilité commerciale et la préparation relativement simple des acides boroniques ont notamment favorisé l'essor de la réaction de Suzuki-Miyaura.

Le piégeage électrophile de dérivés organométalliques est généralement privilégié pour générer un acide boronique.^[126] Cette voie d'accès permet l'introduction de squelettes (hétéro)aryles, vinyles, alkyles ou alcynes. Elle met en jeu un composé organométallique avec un ester de borate (triméthyl ou triisopropyl borate) à basse température puis l'ester boronique intermédiaire formé *in situ* est hydrolysé pour fournir l'acide boronique. L'espèce organométallique peut être obtenue par échange halogène-métal avec du butyllithium (Schéma 35A),^[127] ou par métallation en *ortho* d'un groupement directeur coordinant dans le cas des arènes (Schéma 35B).

A | Piégeage électrophile d'un intermédiaire organométallique obtenu par échange halogène-métal



B | Piégeage électrophile d'un intermédiaire organométallique obtenu par *ortho*-métallation



GD = ester, amide, amine, éther, etc.

Schéma 35 : Deux principales voies d'accès aux acides boroniques

Etude bibliographique

Deux exemples récents de couplage de Suzuki-Miyaura utilisant un acide boronique et un iodoarène portant des groupements électro-donneurs ont été choisis et décrits ci-dessous. En effet, ces exemples sont proches du couplage de Suzuki-Miyaura envisagé dans notre approche rétrosynthétique (voir chapitre I III – I) *Approche rétrosynthétique du myricanol*).

En 2011, Alami *et al.* ont décrit un couplage de Suzuki entre l'acide 2-méthoxyphénylboronique et un iodoarène riche en électrons portant une oléfine disubstituée (Schéma 36).^[128] En utilisant du tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) avec l'hydrogénocarbonate de sodium dans un mélange DME/H₂O, ils ont pu obtenir le biaryl escompté avec un rendement de 71%.

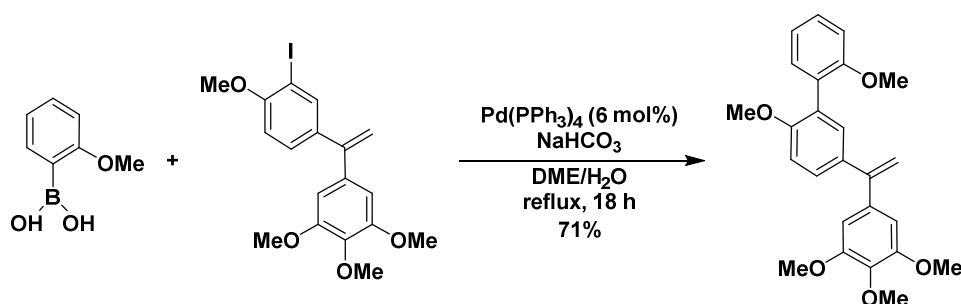


Schéma 36 : Couplage de Suzuki-Miyaura par Alami *et al.*

Soorukram *et al.* ont décrit la synthèse asymétrique de la (-)-gymnothéline V en 2018 (Schéma 37).^[129] Une étape clé de cette synthèse est le couplage de Suzuki-Miyaura entre l'acide boronique enrichi en électrons et l'iodure portant la γ -butyrolactone en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) avec l'hydrogénocarbonate de sodium dans un mélange DME/H₂O. Le produit désiré a été approvisionné avec un excellent rendement de 72%.

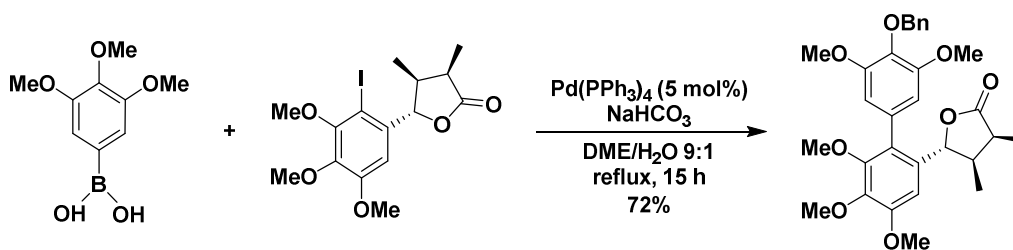


Schéma 37 : Couplage de Suzuki-Miyaura par Soorukram *et al.*

Bien que les acides boroniques soient largement employés dans les couplages de Suzuki-Miyaura, il existe des inconvénients notoires à cette famille de composés. Ces derniers peuvent être instables et se décomposer en boroxines, ce qui complique leur caractérisation ainsi que leur isolement. Les esters boroniques, les boronates issus de l'acide N-méthyliminodiacétique (MIDA), et les trifluoroborates de potassium ont donc été développés pour pallier ces problèmes.

III – 3) b. Les esters boroniques

Les esters boroniques peuvent être préparés par estérification d'un acide boronique avec le diol correspondant (exemple : pinacol, *Schéma 38A*).^[130] Ces derniers peuvent également provenir du piégeage électrophile d'un intermédiaire organométallique généré par échange halogène-métal ou par *ortho*-métallation (*Schéma 38B*). Ces esters sont plus stables que les acides boroniques correspondants et permettent l'obtention de produits de couplage de Suzuki-Miyaura avec des rendements comparables.^[131,132]

Les méthodes traditionnelles décrites ci-dessus sont limitées par la compatibilité des espèces organométalliques avec de nombreuses fonctionnalités. Des conditions plus douces se prêtant à une plus large gamme de substrats et de fonctionnalités ont alors été recherchées. Par conséquent, Miyaura *et al.* ont constaté que B₂pin₂ peut être impliqué dans une réaction de couplage croisé pallado-catalysée avec des dérivés halogénés pour former les esters pinacol boroniques correspondants (*Schéma 38C*).^[133] HBpin peut être un réactif de choix comme l'a montré Masuda.^[134,135] Buchwald a également mis au point un système amélioré en utilisant le ligand SPhos.^[136]

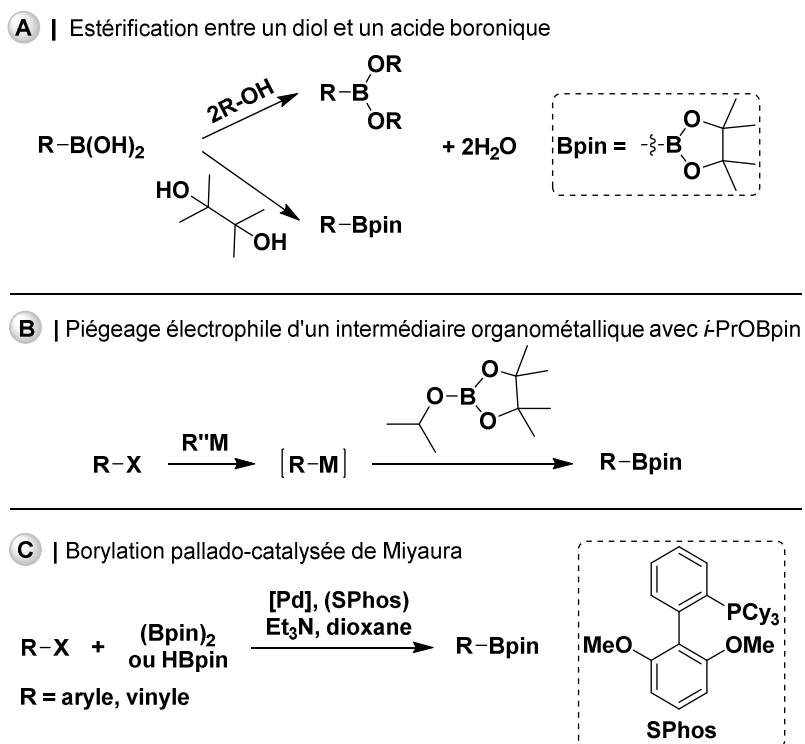


Schéma 38 : Trois voies d'accès aux esters pinacol boroniques

Deux exemples de couplage de Suzuki-Miyaura utilisant un ester boronique et un halogénoarène ont été choisis et décrits ci-dessous. En effet, ces exemples sont proches du couplage de Suzuki-Miyaura envisagé dans notre approche rétrosynthétique (voir chapitre III – 1) *Approche rétrosynthétique du myricanol*).

Baudoin a décrit en 2003 un couplage de Suzuki-Miyaura entre un ester boronique encombré enrichi en électrons et un iodoarène. Celui-ci a été catalysé à l'acétate de palladium(II) en présence d'un ligand biphenylphosphine, de l'hydroxyde de barium jouant le rôle de base, le tout en présence d'un mélange dioxane/H₂O au reflux (Schéma 39).^[137] Le biaryl obtenu avec un rendement de 63% possède trois groupement en *ortho* de l'axe biarylique, ce qui permet le contrôle de la diastéréosélectivité de la réaction de couplage.

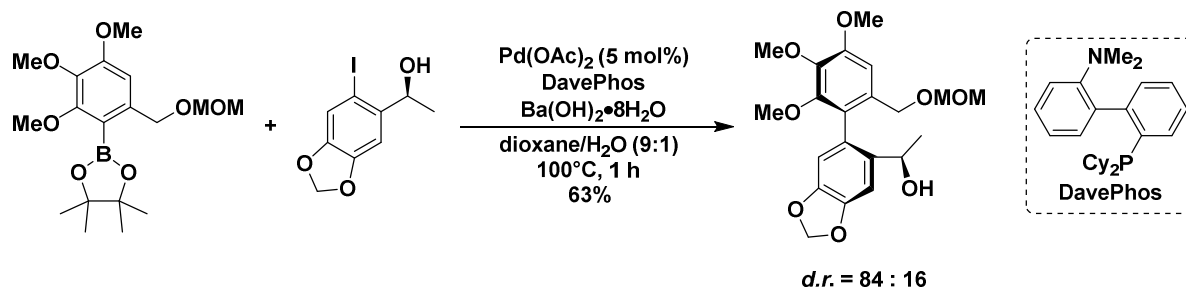


Schéma 39 : Couplage de Suzuki-Miyaura atroposélectif par Baudoin et al.

Donohoe *et al.* ont décrit la synthèse formelle de la stréptonigrine en 2011 (Schéma 40).^[138] Pour cela, la pénultième étape de la synthèse consistait à réaliser le couplage de Suzuki-Miyaura entre l'ester boronique encombré enrichi en électrons et le partenaire bromopyridine encombré, en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) et de phosphate de tripotassium dans le dioxane au reflux. Le composé a été obtenu avec un rendement de 74%.

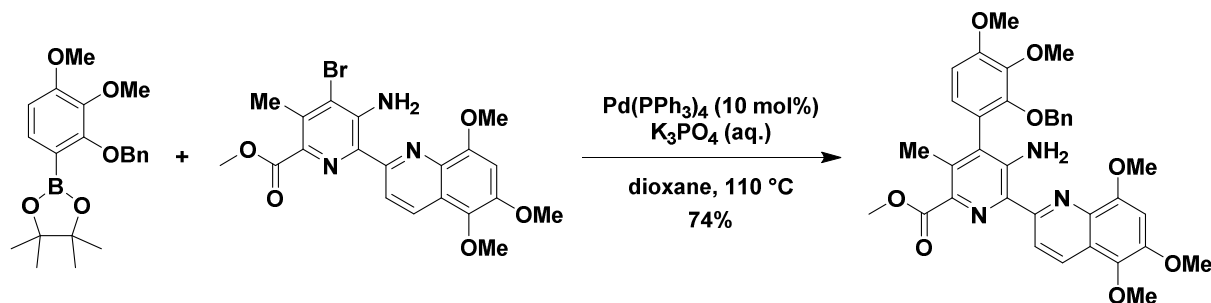


Schéma 40 : Couplage de Suzuki-Miyaura par Donohoe et al.

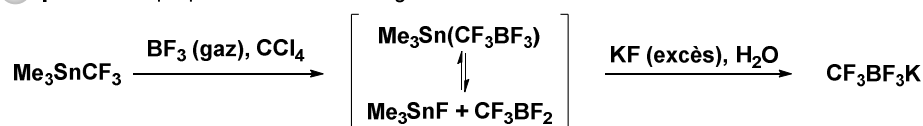
La conversion directe des esters pinacol boroniques en acide boronique correspondant est problématique du fait des difficultés de séparation, de purification et également de la recombinaison de l'acide boronique et du diol. Il est donc possible de recourir aux sels de trifluoroborate qui se recristallisent sans difficulté.^[139]

III – 3) c. Les trifluoroborates

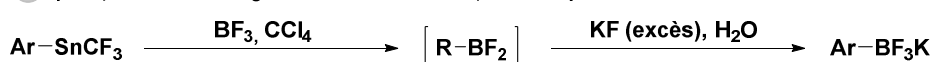
Chambers *et al.* ont rapporté en 1960 la synthèse du premier organotrifluoroborate stable, réalisé à partir de trifluorométhyltriméthylstannane et de trifluorure de bore gazeux (Schéma 41A).^[140] Kaufmann *et al.* ont préparé les aryltrifluoroborates à partir de fluorure de potassium et de dihalogénoboranes hautement réactifs et instables (Schéma 41B). Enfin, Vedejs en 1995 a décrit une

procédure élégante permettant l'utilisation de bifluorure de potassium sur les acides boroniques dans le méthanol aqueux (Schéma 41C),^[141] en s'inspirant des travaux de Umland et Thierig en 1967.^[142] C'est la méthode la plus commune et utilisée de nos jours, qui a permis que de nombreux trifluoroborates soient disponibles commercialement. De plus, les trifluoroborates ont montré un intérêt manifeste dans la synthèse organique contemporaine bien que les mécanismes participants ne soient pas tous totalement compris.

A | Première préparation d'un sel d'organotrifluoroborate



B | Préparation des organotrifluoroborates à partir d'arylstannanes



C | Préparation des organotrifluoroborates à partir d'acides et d'esters boroniques

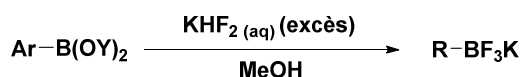


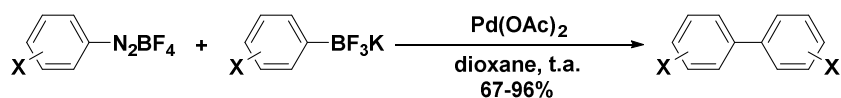
Schéma 41 : Préparation des sels de trifluoroborates à partir d'un acide ou d'un ester boronique par Vedejs et al.

Expérimentalement, la préparation des sels de trifluoroborate *via* traitement avec KHF_2 des acides boroniques et des esters boroniques est aisée et évite l'isolement difficile des composés boronés trivalents.^[143] Les sels de trifluoroborates sont thermiquement stables et résistent à l'eau et à l'air.^[144] Ces composés peuvent être synthétisés sur grande échelle, recristallisés et conservés à température ambiante et à l'air.^[141] Ils sont solubles dans les solvants polaires et leur pureté est facilement vérifiable par RMN ^1H , ^{11}B et ^{19}F . Cependant, ils sont corrosifs pour la verrerie, sensibles au gel de silice, et instable en présence d'acides de Lewis.

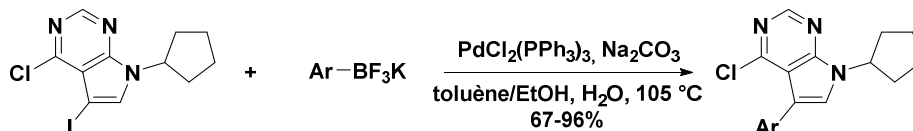
Genêt et al. ont décrit le premier couplage croisé pallado-catalysé entre un organotrifluoroborate et un tétrafluoroborate d'arènediazonium en l'absence de base (Schéma 42A).^[145] Ce couplage fut bien plus efficace qu'avec l'acide boronique correspondant. En d'autres termes, la transmétallation de ces espèces avec un métal de transition fut possible. Il s'en sont suivis les premiers couplages croisés entre un organotrifluoroborate et un composé halogéné dans un brevet de BASF en 1998 (Schéma 42B),^[146] dans un brevet de Hofmann-La Roche en 2000 (Schéma 42C),^[147] puis par Molander et al. en 2002 (Schéma 42D).^[148] Par la suite, Molander et al. ont pu préparer des biaryles par couplage entre des aryltrifluoroborates et des halogénoarènes (Schéma 42E).^[149] Dans cette publication, Molander indique que le trifluoroborate est plus réactif que l'ester pinacol boronique correspondant. D'autre part, il est possible de réaliser le couplage de Suzuki-Miyaura avec le ligand SPhos comme décrit par Buchwald en 2004,^[150] ou sans ligand comme démontré par Molander.^[151]

Etude bibliographique

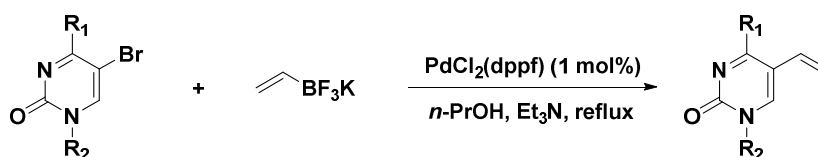
- A** | Premier couplage pallado-catalysé entre un organotrifluoroborate et un tétrafluoroborate d'arènediazonium



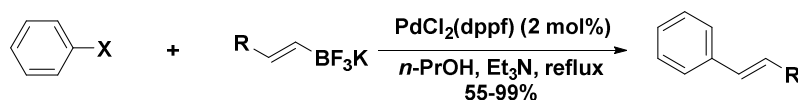
- B** | Premier couplage pallado-catalysé entre un organotrifluoroborate et un hétéroïdoarène



- C** | Préparation d'une vinylpyrimidine à partir d'une bromopyridine et du vinyltrifluoroborate



- D** | Couplage croisé pallado-catalysé entre des halogénoarènes et des alkényltrifluoroborates



- E** | Synthèse de biaryles *via* le couplage pallado-catalysé d'aryltrifluoroborates et d'halogénoarènes

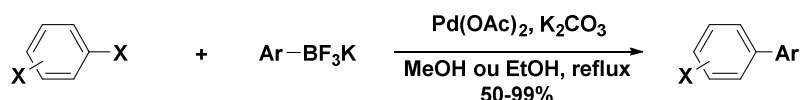


Schéma 42 : Premiers couplages pallado-catalysés à partir d'organotrifluoroborates

Bien que ces dérivés soient des complexes « ate », l'ajout d'une base demeure nécessaire dans le cas d'un couplage avec un composé halogéné.^[152] En effet, les études mécanistiques démontrent que le trifluoroborate n'est pas l'espèce active qui se transmétalle mais plutôt l'acide boronique libéré lentement *via* des espèces intermédiaires partiellement hydrolysées fluoro-hydroxyboronates (Schéma 43).^{[153][154]} Ainsi, l'eau est généralement utilisée comme co-solvant et le HF libéré peut être séquestré par le verre *via* formation de liaisons Si-F. Par conséquent, les trifluoroborates peuvent être appréciés comme des acides boroniques masqués *ad hoc*, protégés à moindre coût. Etant donné la distribution lente de l'acide boronique pendant la réaction, le couplage avec un trifluoroborate est plus efficace qu'avec un acide boronique. Ceci n'est pas dû à une transmétallation plus rapide mais plutôt à une diminution des réactions concurrentes d'oxydation, de protodéboronation et d'homocouplage oxydant.^{[155][156]}

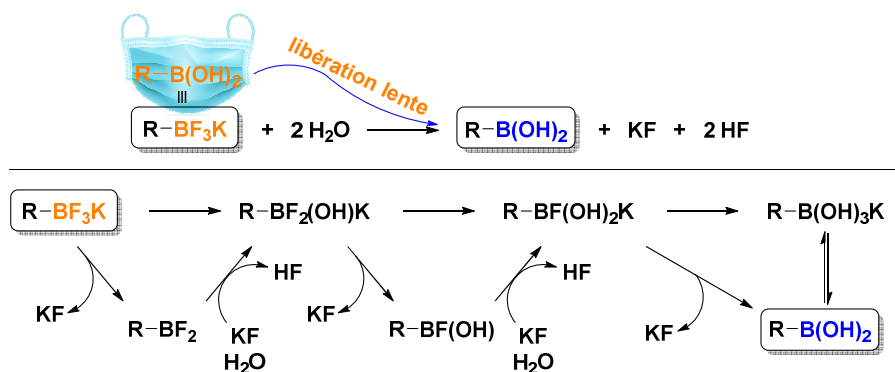


Schéma 43 : Hydrolyse d'un organotrifluoroborate libérant l'acide arylboronique avec des sous-produits HF/KF

Deux exemples récents de couplage de Suzuki-Miyaura utilisant un sel de trifluoroborate et un composé halogéné ont été décrits ci-dessous. En effet, le premier exemple montre une macrocyclisation à 12 chaînons efficace et le deuxième se rapproche du couplage de Suzuki-Miyaura envisagé dans notre approche rétrosynthétique (voir III – I) *Approche rétrosynthétique du myricanol*).

Molander a mis en exergue sa méthodologie sur les trifluoroborates et a pu synthétiser l'oximidine II en 2004, une macrolactone polyinsaturée à 12 chaînons *via* un couplage de Suzuki-Miyaura intramoléculaire entre le trifluoroborate et le bromure de vinyle (Schéma 44).^[157] Il est à noter que le résultat de la réaction dépend de la concentration, du catalyseur au palladium ainsi que du solvant. L'emploi d'un sel de trifluoroborate a procuré d'excellents résultats pour la construction de ce macrocycle contraint.

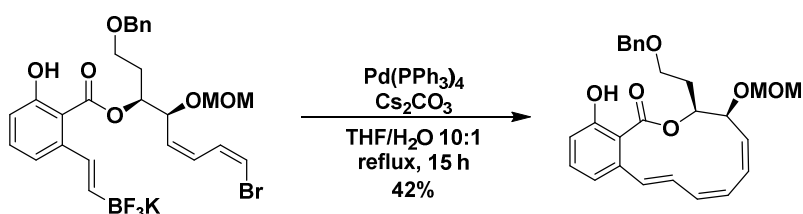


Schéma 44 : Couplage de Suzuki-Miyaura par Molander et al.

Dans le cadre de la synthèse totale de la trityrosine, une double arylation pallado-catalysée entre un trifluoroborate et un diiodure a été mise au jour par Hutton et al. avec un rendement de 74% (Schéma 45).^[158] Les tentatives avec des esters pinacol boroniques n'ont pas été concluantes, contrairement à celles réalisées avec des sels de trifluoroborate qui, quant à elles, ont été fructueuses.

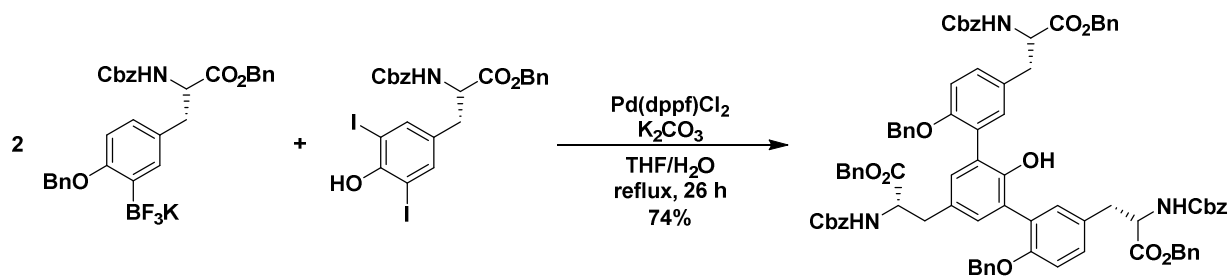


Schéma 45 : Couplage de Suzuki-Miyaura par Hutton et al.

IV – Famille des *ortho,méta*-diarylheptanoïdes et leurs dérivés

IV – I) L'isomyricanone

IV – I) a. Structure et activités biologiques

L'isomyricanone **12** est le premier *ortho,méta*-diarylheptanoïde à 12 membres, préparé pour la première fois par Whiting *et al.* en 1971 par isomérisation de la myricanone **5** naturelle avec l'éthérate de trifluorure de bore (Schéma 46).^[30] L'isomyricanone **12** révèle une puissante activité inhibitrice ($IC_{50} = 350$ mol ratio/TPA) contre les antigènes précoces du virus d'Epstein-Barr, induisant des lymphomes ainsi que des carcinomes.^[45]

Le groupe pensait de prime abord qu'une migration de la chaîne alkyle sur le cycle aromatique de la position *méta* à *ortho* était opérée afin de relâcher la tension de cycle. La structure **12'** a donc été rapportée en conséquence (Schéma 46). Toutefois, Nagai *et al.* en 1991 ont révisé la structure suite à des études RMN plus approfondies.^[22] L'isomyricanone **12** ne résulte pas donc d'une migration de la chaîne alkyle mais de la migration du cycle de la myricanone de C-1 à C-19. Il était effectivement peu trivial d'envisager un réarrangement de la liaison biarylique.

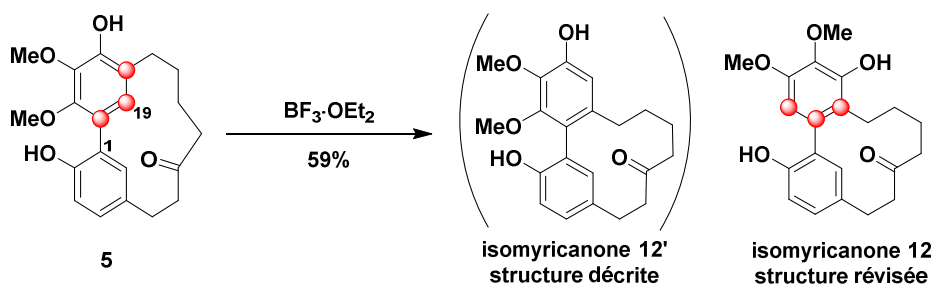


Schéma 46 : Synthèse de l'isomyricanone **12** et structure révisée

Par ailleurs, la première synthèse de l'isomyricanol **13** a été réalisée par Dickey *et al.* en 2015 par le biais d'une réduction de l'isomyricanone **12** au borohydride de sodium, avec un rendement de 89% (Schéma 47).^[51]

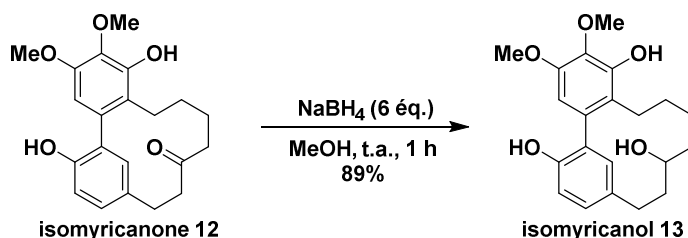


Schéma 47 : Préparation de l'isomyricanol **13** à partir de l'isomyricanone **12**

IV – I) b. Proposition de mécanisme pour la synthèse de l'isomyricanone

Au meilleur de notre connaissance, deux exemples uniquement de migration d'axe biarylique ont été rapportés dans la littérature, y compris l'isomérisation de la myricanone **5**. Le second exemple similaire a été rapporté depuis, avec la contraction de la complestatine à 17 membres pour la synthèse de la chloropeptine à 16 membres par réaction avec du TFA à 50 °C (Schéma 48).^[159] À titre de comparaison, aucune migration ne s'est produite dans un système acyclique analogue, ce qui indique que le facteur contrainte du cycle est nécessaire pour conduire à la migration de l'arène.

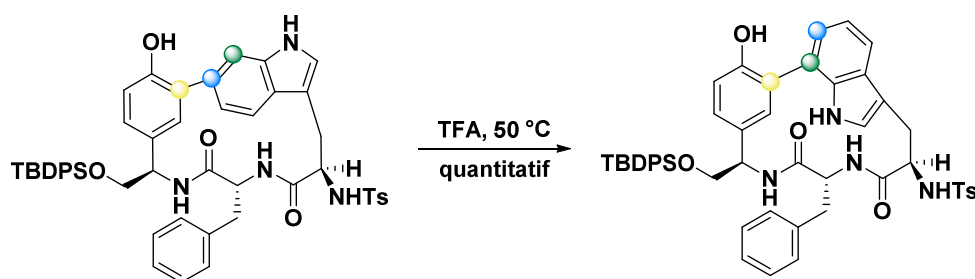


Schéma 48 : Contraction de la complestatine en chloropeptine

Afin de réaliser une hypothèse de mécanisme pour le réarrangement et la contraction de la myricanone en isomyricanone, nous nous sommes inspirés du mécanisme décrit pour la contraction de la complestatine en chloropeptine.^[160] Dans un premier temps, l'éthérate de trifluorure de bore étant oxophile, il se coordine au phénol (Schéma 49). Celui-ci libère un acide de Brönsted, l'acide fluorohydrique qui vient activer le fragment nord. Le phénol du fragment sud peut venir s'additionner sur ce motif cétone α - β -insaturée très électrophile pour former un intermédiaire cyclopropylique phénonium. Après réarrangement, réaromatisation et hydrolyse, l'isomyricanone peut être engendrée.

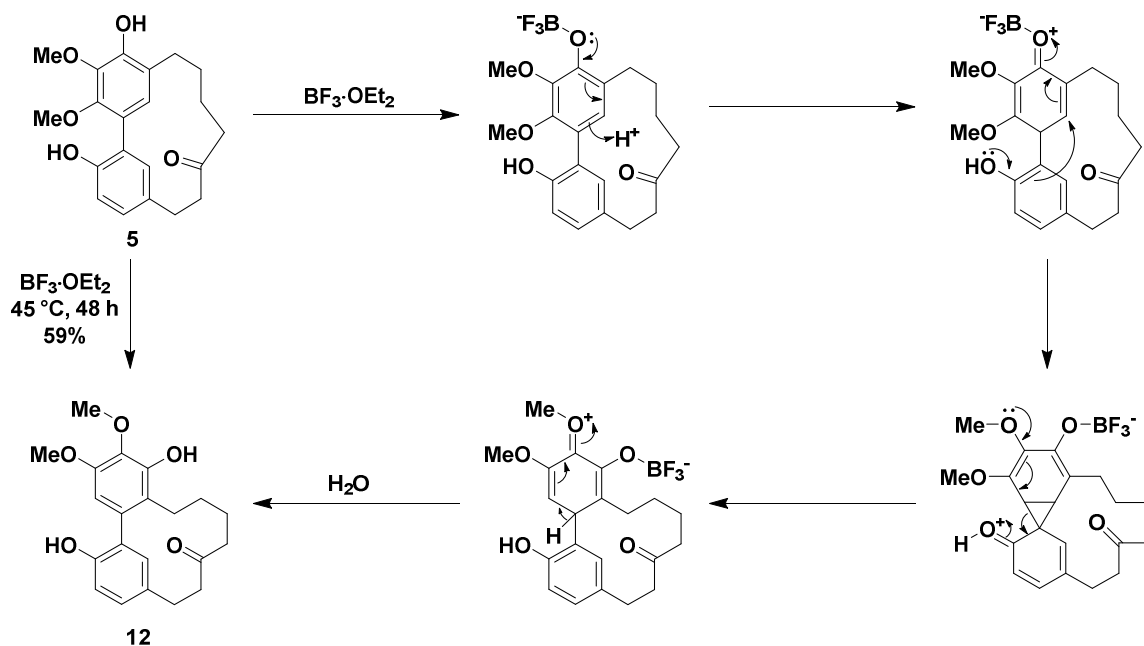
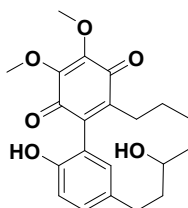


Schéma 49 : Mécanisme proposé pour l'isomérisation de la myricanone **5** en isomyricanone **12**

A l'évidence, la force motrice de cette contraction est due à la forte tension de cycle indéniable de la myricanone **5**. Il est à noter que dans l'hypothèse de ce mécanisme, la présence du méthoxy en *ortho* du phénol est *a priori* indispensable.

IV – 2) L'actinidione

L'actinidione **11** a été isolée en 2006 by Zhang *et al.* des feuilles et des rameaux d'Actinidiacées, des espèces endémiques de Chine (Figure 7).^[161] Ses racines séchées à l'air sont utilisées comme remède populaire pour la hernie, l'hépatite, l'hématémèse et les maladies rhumatismales. C'est à notre connaissance, le premier diarylheptanoïde cyclique naturel portant un squelette de [7.0]-*ortho,métacyclophane*, et le seul jusqu'à présent. C'est également le premier contenant un motif 1,4-benzoquinone.



actinidione 11

Figure 7 : Structure de l'actinidione 11

Il a été montré que sa cytotoxicité était prometteuse pour les lignées cellulaires du cancer du sein chez l'humain (Bre-04, GI₅₀ = 26,67 μM), le cancer du poumon (Lu-06, GI₅₀ = 31,82 μM) et le névrome (Neu-04, GI₅₀ = 15,02 μM). Ce composé a ensuite été isolé de l'écorce de *Myrica nana*, de *Myrica rubra* et de *Myrica adenophora* plus récemment.^[26,162,163] Comme on peut s'y attendre du fait du motif 1,4-benzoquinone, l'actinidione **11** a montré une forte activité antioxydante (IC₅₀ = 7,93 μM) contre la superoxyde dismutase.^[163]

IV – 3) L'*ortho,méta*-diarylheptanoïde tétracyclique

Un autre composé intéressant de cette famille de composés est l'*ortho,méta*-diarylheptanoïde tétracyclique **14** (Schéma 50). Il a été préparé par Dickey *et al.* et résulte d'une cyclodéshydratation du myricanol **6** catalysée par l'acide *para*-toluènesulfonique.^[51] Une étude de la relation structure-activité a révélé que ce composé possède une activité anti-tau robuste, comparable au (-)-aS,11R-myricanol (EC₅₀ = 35 μM) (voir I – I) f. *Activité anti-tau*). La molécule réarrangée est inattendue du fait de son axe de chiralité de type *ortho,méta*-diarylheptanoïde mais aussi par la présence du motif tétraline. Un mélange de deux énantiomères a été obtenu et leurs structures ont été élucidées par analyse aux rayons X. La séparation chirale par HPLC a fourni les rotations optiques (+)-**14** ([α]_D²⁰ = +93.6) et (-)-**14** ([α]_D²⁰ = -100) mais n'ont pas été attribuées aux structures. Les deux énantiomères ont été étudiés séparément pour l'effet d'abaissement des protéines tau et ont une activité similaire. Cela

suggère que dans ce cas, l'activité anti-tau est indépendante de la chiralité. En revanche, les groupements sur la chaîne heptyle seraient les pharmacophores de la molécule.

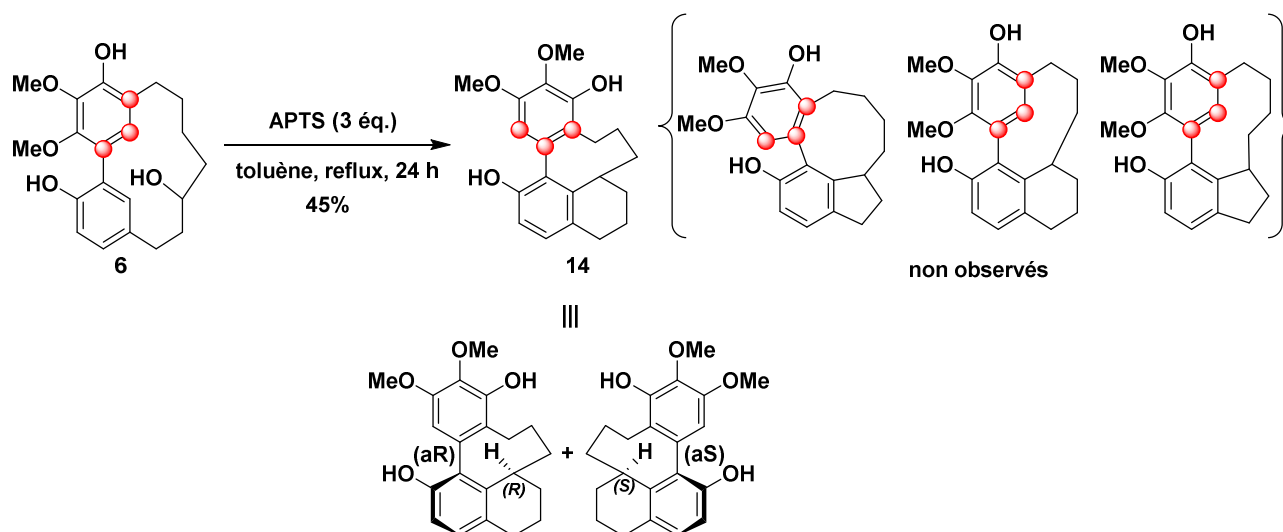


Schéma 50 : Dérivé tétracyclique **14** du myricanol **6** ayant une robuste activité anti-tau

IV – 4) Rétrosynthèse envisagée

La famille des *méto,méto*-diarylheptanoïdes a été largement étudiée pour leur structure unique. En revanche, à notre connaissance, la famille des *ortho,méto*-diarylheptanoïdes a été peu explorée. En effet, aucune approche synthétique directe n'a été décrite pour préparer ces macrocycles à 12 chaînons. C'est pourquoi nous allons détailler un accès modulaire et versatile à cette famille attractive de composés *via* un intermédiaire clé, l'isomyricanone **12** (Schéma 51). Nous avons envisagé la même approche synthétique que pour le myricanol **6**, c'est-à-dire *via* deux réactions clés métallo-médiées : le couplage de Suzuki-Miyaura et la métathèse cyclisante sur **A** entre une oléfine de type I et une oléfine de type II pour l'étape de macrocyclisation. Pour finir, les partenaires de couplage **B** et **C** seraient préparés à partir de deux réactifs bon marché commercialement disponibles, le 3,4,5-triméthoxybromobenzène et le 3-(4-benzyloxyphényl)propanoate de méthyle, dérivé de l'acide phlorétique.

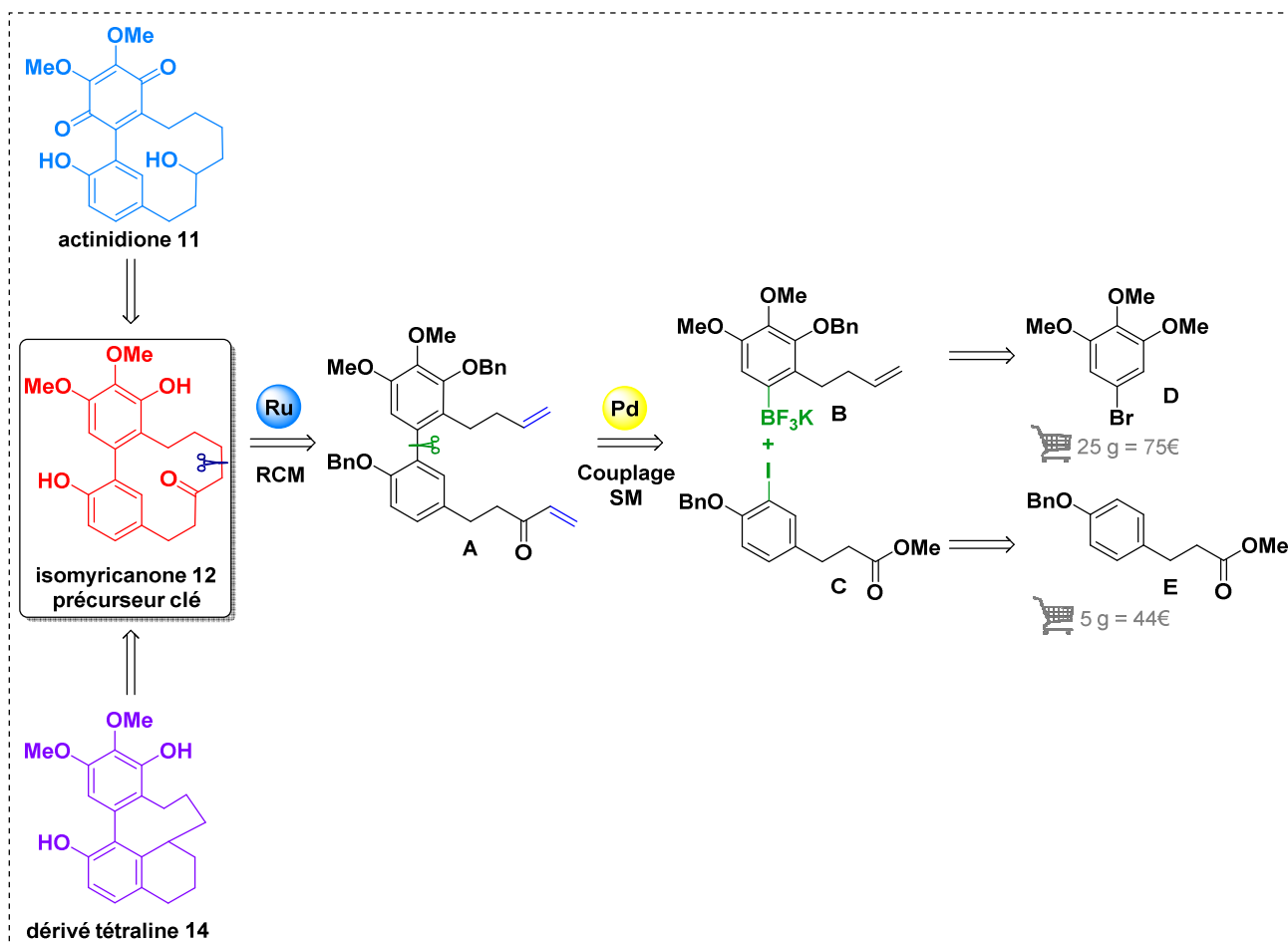


Schéma 51 : Approche rétrosynthétique des ortho,méta-diarylheptanoïdes

Dans la littérature, seuls deux exemples de RCM pour la formation de macrocycle à 12 chaînons comportant un (hétéro)biaryl ont été décrits (voir III – 2) a. ii. *Métathèses cyclisantes de macrocycles tendus à 12 chaînons*.

Dans la suite de ce manuscrit, nous nous sommes tournés vers la synthèse du myricanol **6**, un *méta,méta*-diarylheptanoïde prometteur pour le second chapitre. Dans un troisième chapitre, nous nous axerons sur l'accès à la famille des *ortho,méta*-diarylheptanoïdes.

Chapitre II – Vers la synthèse du myricanol

Chapitre II

Dans ce chapitre, nous avons envisagé la synthèse totale du myricanol **6**, un *méta,méta*-diarylheptanoïde tendu à 13 chaînons *via* deux réactions clés : un couplage de Suzuki-Miyaura suivie d'une métathèse cyclisante. L'analyse rétrosynthétique est rappelée ci-dessous (Schéma 52).

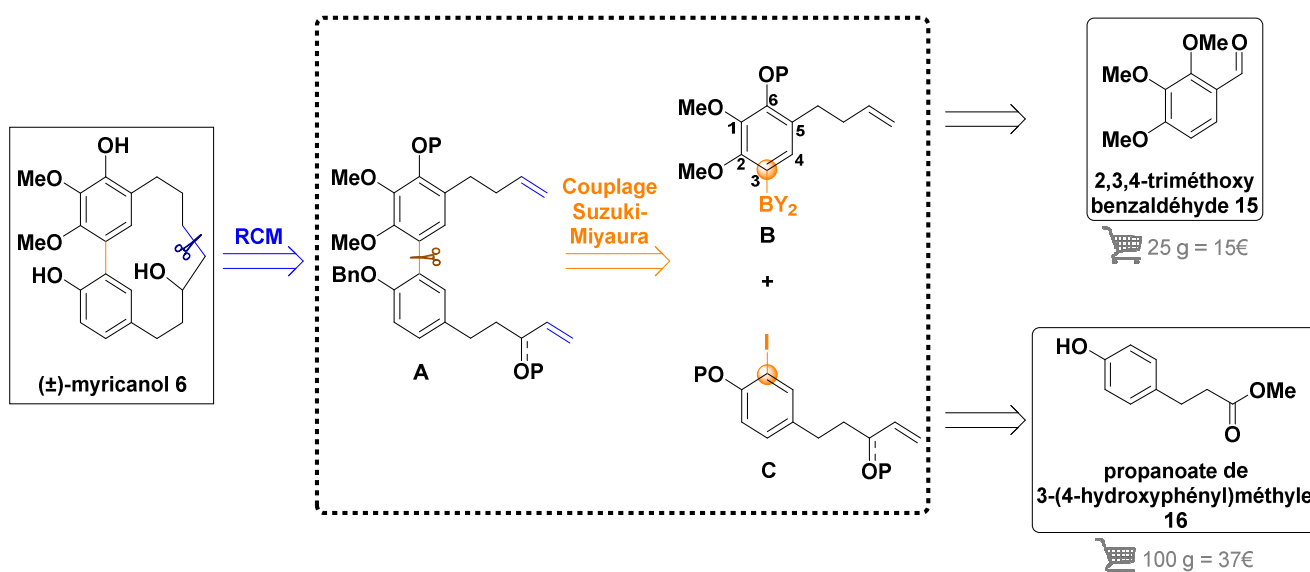


Schéma 52 : Analyse rétrosynthétique du myricanol **6**

Le premier partenaire du couplage de Suzuki-Miyaura **B** comporte des substituants spécifiques : une chaîne homoallylique en C5, une espèce boronique en C3 et un groupement protecteur sur le phénol en C6. Ce synthon pourrait provenir du 2,3,4-triméthoxybenzaldéhyde **15** commercialement disponible et bon marché. En effet, il a été question de devoir synthétiser l'espèce boronique sur un des deux partenaires de couplage. Le choix de cette dernière s'est réalisé préférentiellement sur le fragment le plus enrichi en électrons, c'est-à-dire sur le fragment nord **B**.

Le second partenaire du couplage de Suzuki-Miyaura **C** possède plusieurs caractéristiques notoires. En effet, c'est un phénol protégé disubstitué, comportant un halogène en position *ortho* et une chaîne à 5 atomes de carbone en position *para*. Cette chaîne détient un alcool allylique protégé terminal. Ce synthon pourrait provenir du 3-(4-hydroxyphényl)propanoate de méthyle **16** commercialement disponible et bon marché.

Nous allons de prime abord nous concentrer sur la synthèse de ces deux fragments cruciaux pour le couplage de Suzuki-Miyaura.

I - Etape du couplage de Suzuki-Miyaura

I – I) Préparation du premier fragment nord B

La voie de synthèse du fragment **B** a été envisagée *via* une déméthylation régiosélective du 2,3,4-triméthoxybenzaldehyde **15** commercialement disponible et bon marché. Cette étape serait suivie d'une protection du phénol libre. Une réaction de Grignard avec le bromure d'allylmagnésium pourrait former un carbinol homoallylique qui serait réduit à l'aide d'un organosilane en milieu acide. Cet intermédiaire subirait ensuite une étape d'halogénéation. La dernière étape consisterait à réaliser un échange halogène-lithium sur le synthon dans le but de former l'espèce boronique (*Schéma 53*).

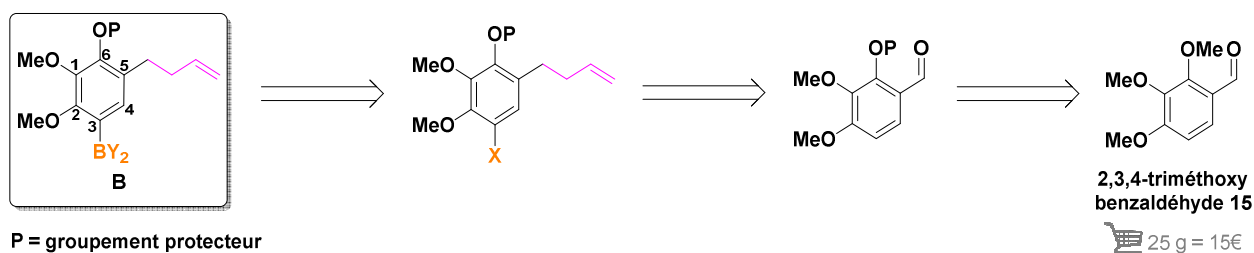


Schéma 53 : Approche rétrosynthétique du synthon B

Nous avons alors débuté les premiers essais pour la formation de cette espèce boronique.

I – I) a. Préparation d'un substrat modèle du fragment nord B (P = Me)

La synthèse a tout d'abord démarré avec un substrat modèle portant trois groupements méthoxy (P = Me, *Schéma 53*), de manière à tester l'enchaînement des réactions envisagées sans la présence du groupement phénolique, qu'il soit protégé ou non.

Le traitement de l'aldéhyde du 2,3,4-triméthoxybenzaldehyde **15** avec le bromure d'allylmagnésium dans le THF nous a permis d'homologuer la chaîne carbonée de façon efficace et d'obtenir l'alcool homoallylique **17**.^[164] Le carbinol résultant a été réduit à l'aide de triéthylsilane et d'anhydride trifluoroacétique dans le dichlorométhane pour fournir **18**.^[165] Ces deux étapes sont quantitatives et aucune purification n'a été nécessaire.

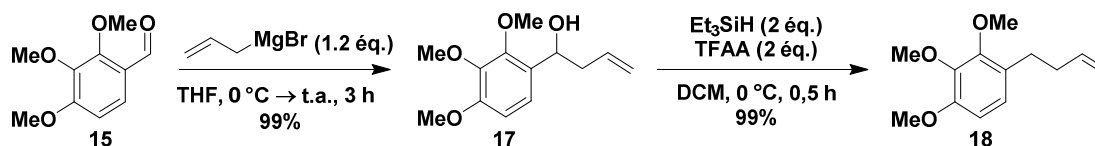


Schéma 54 : Séquence réactionnelle d'obtention du dérivé **18** portant la chaîne homoallylique

Une étape d'halogénéation est alors nécessaire pour la suite de la synthèse. Notre choix s'est porté sur l'atome d'iode afin de mettre en exécution la préparation de l'espèce boronique avec le plus d'aisance possible. Le groupement méthoxy étant un excellent groupement *ortho*-directeur, plusieurs tentatives

d'*ortho*-métallation ont été effectuées.^[166,167] Ces essais ont été réalisés en modulant le choix de la base organométallique (*n*-BuLi, *i*-PrMgCl et *t*-BuLi) et en piégeant l'espèce organométallique avec du diiode. Le *Tableau 2* ci-dessous récapitule les essais.

Tableau 2 : Essais d'*ortho*-métallation de **18** suivi du piégeage *in situ* par I₂

Entrée	Base	Additif	Température	Rendement isolé 19
1	<i>n</i> -BuLi	-	-78 °C → t.a.	0%
2	<i>i</i> -PrMgCl	-	-78 °C → t.a.	0%
3	<i>n</i> -BuLi	-	-78 °C → 60 °C	25%
4	<i>t</i> -BuLi	-	-78 °C → t.a.	21%
5	<i>n</i> -BuLi	TMEDA	-78 °C → t.a.	0%

Le produit désiré **19** n'a pas pu être isolé dans le cas de l'utilisation de *n*-BuLi ou *i*-PrMgCl (Entrées 1-2, *Tableau 2*). Le substrat étant enrichi en électrons, l'hydrogène est donc peu acide, il a donc fallu chauffer ou utiliser une base plus forte. En chauffant le milieu réactionnel après ajout de l'électrophile, un très faible rendement a été obtenu (Entrée 3, *Tableau 2*). Parallèlement, un essai avec *t*-BuLi a été réalisé et un rendement de 21% a été obtenu (Entrée 4, *Tableau 2*). Dans le but d'améliorer le rendement, nous avons décidé d'ajouter de la TMEDA dans le milieu réactionnel afin de conduire à une réduction du degré d'agrégation des organolithiens et donc une meilleur réactivité de l'espèce lithiée formée, en vain (Entrée 5, *Tableau 2*).^[168] Il est délicat de déterminer si l'espèce lithiée intermédiaire s'est bien formée sans réagir avec l'électrophile ou si le réactif de départ n'a simplement pas été métallé.

Etant donné que les essais d'*ortho*-métallations ont conduit à un faible rendement, la substitution électrophile aromatique pour insérer l'iode en position *para* du phénol a été une alternative attrayante.^[169] Un essai a été réalisé avec des conditions particulières (en présence de diiode et de *tert*-butylamine) afin d'éviter que la double liaison terminale ne réagisse. Toutefois, aucune conversion du réactif de départ **18** n'a été observée (*Schéma 56*).

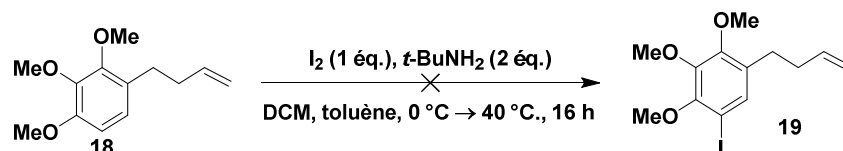


Schéma 55 : Essai d'iodation de **18**

Néanmoins, cette réaction a été exécutée dans la littérature sur un substrat très similaire au nôtre **20**, possédant une chaîne allyle et fournissant **21** avec un excellent rendement (*Schéma 56*).^[169] La réactivité de ces espèces est sans doute dépendante de la présence du phénol libre. N'ayant pas eu de résultats

concluants avec cette voie de synthèse, nous nous sommes tournés directement vers la synthèse du substrat essentiel à la synthèse du myricanol avec P = H (Schéma 53).

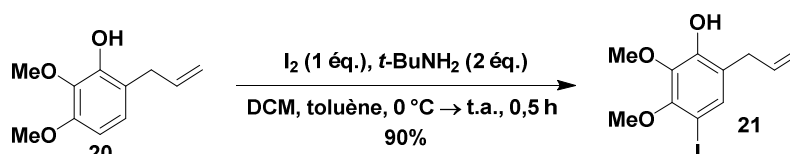
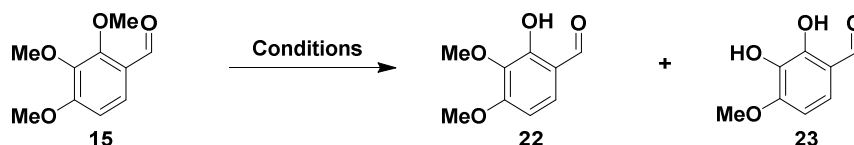


Schéma 56: Iodation de **20** en présence de diiode et de tert-butylamine

I – I) b. 1^{ère} voie d'accès au fragment nord B

Cette voie de synthèse a débuté en prenant P = H (Schéma 53). La première étape de cette voie de synthèse consiste alors à déméthyle le 2,3,4-triméthoxybenzaldéhyde **15** de façon régiosélective en position *ortho* de l'aldéhyde en présence de chlorure d'aluminium (Tableau 3). Bien que cette réaction ait été décrite de multiples fois sur ce même substrat dans la littérature, aucune procédure n'a pu être reproduite avec les mêmes aboutissements au laboratoire.^[170–173] En effet, tandis qu'un rendement quantitatif est attendu, un mélange du substrat de départ **15**, du produit attendu **22** et du sous-produit bis-déméthylé **23** a été obtenu dans notre cas. Nous avons alors dû procéder à une ré-optimisation des conditions expérimentales.

Tableau 3: Optimisation de la déméthylation régiosélective de **15**



Entrée	AlCl ₃	NaI	Solvant	Température	Temps	Rendement isolé 22
1	1 équ.	1 équ.	Benzène	t.a. → 40 °C	168 h	0%
2	1 équ.	-	Benzène	85 °C	5 h	60%
3	1 équ.	1,5 équ.	ACN	0 °C	2 h	25%
4	1 équ.	1,3 équ.	ACN	85 °C	20 h	53%
5	1 équ.	-	DCM	t.a.	5 h	29%
6	3 équ.	-	DCM	t.a.	3 h	61%
7	6 équ.	-	DCM	15 °C	3 h	80%

Dans le benzène à 40 °C en présence d'un équivalent d'AlCl₃, avec de l'iodure de sodium, le réactif **15** n'a pas du tout été converti (Entrée 1, Tableau 3). En chauffant au reflux pendant 5 h, **22** a été isolé avec 60% de rendement (Entrée 2, Tableau 3). En remplaçant le benzène par l'acétonitrile et en ajoutant une quantité superstœchiométrique d'iodure de sodium, le rendement est compris entre 25% et 53% selon la température (Entrées 3-4, Tableau 3).^[173] En remplaçant à nouveau le solvant par du dichlorométhane, un rendement médiocre est obtenu (Entrée 5, Tableau 3). Toutefois, il a fallu veiller à ce que la réaction soit totale puisque la séparation sur colonne du substrat **15** et du produit escompté **22** est impossible – les R_f étant identiques. Le nombre d'équivalents d'AlCl₃ a alors été augmenté (Entrée 6, Tableau 3). Un rendement de 61% a été obtenu. Finalement, après optimisation du nombre d'équivalents de chlorure d'aluminium, du solvant et du temps de réaction, un rendement de 80% a enfin pu être atteint (Entrée 7, Tableau 3). Après avoir reproduit cette réaction fréquemment, la

température au laboratoire s'est avérée être un paramètre capital. En effet, la formation du sous-produit **23** peut être évitée en appliquant une température strictement inférieure à 20 °C.

A *posteriori*, l'allylation du carbaldéhyde **22** avec le bromure d'allylmagnésium s'est convenablement déroulée, à l'instar du substrat modèle **17** (voir Schéma 54). Un premier équivalent du réactif de Grignard est utilisé afin de déprotoner le phénol libre puis un second s'additionne sur l'aldéhyde pour engendrer l'alcool homoallylique **24** avec un rendement de 98% (Schéma 57). La réduction au triéthylsilane en présence d'anhydride trifluoroacétique nous a permis d'obtenir **25** avec 65% de rendement cette fois-ci.

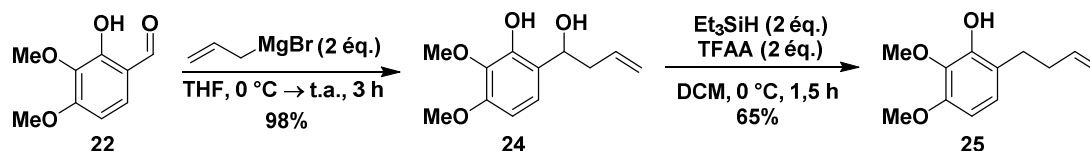


Schéma 57 : Allylation de **22** et réduction de **24** à l'aide d'un silane

Le composé **25** désormais en main, il s'agit de vérifier notre hypothèse sur le fait que le phénol soit indispensable pour ioder en position *para* du phénol avec le complexe diiode/*tert*-butylamine (Schéma 58). Finalement, le composé attendu **26** n'a pas été obtenu, malgré la présence de ce phénol libre. En revanche, le tétrahydropyranne **27** a été isolé avec un rendement de 58% par le biais d'une iodoéthérfication 6-*exo*-trig.

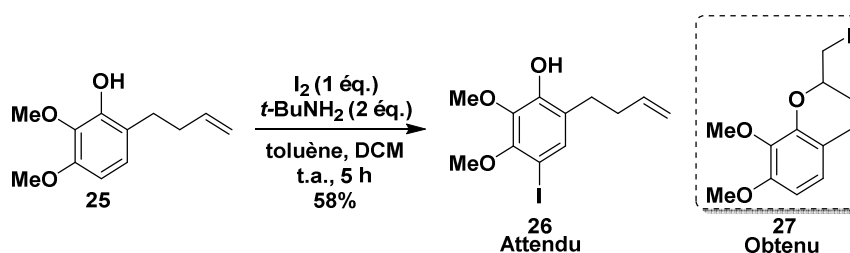


Schéma 58 : Iodation de **25** en présence de *tert*-butylamine

L'obtention de ce produit s'explique à travers une addition électrophile de l'atome d'iode sur la double liaison terminale afin de former un pont iodonium. Il s'ensuit une addition du phénol, formant ainsi le tétrahydropyranne **27**. Un exemple de la littérature décrit par Barrett *et al.* en 2013 montre une réaction similaire dans ces conditions d'iodation rigoureusement identiques (Schéma 59).^[174] Dans ce cas, un dérivé benzotétrahydrofurane a été obtenu *via* une iodoéthérfication 5-*exo*-trig. Ce dernier a également été partiellement iodé. Étonnamment, l'iodoéthérfication 5-*exo*-trig n'a pas été réalisée sur le composé **20** (Schéma 56).

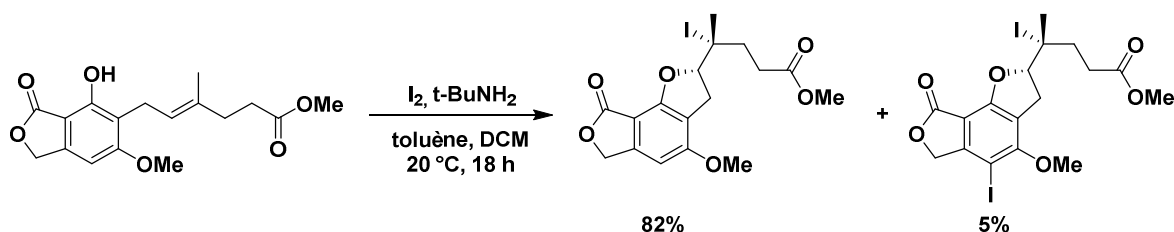


Schéma 59: Iodation avec le phénol libre en présence d'une double liaison

Compte tenu du fait que l'étape d'iodation n'a pas été probante, une nouvelle voie d'accès au fragment nord B été abordée.

I – I) c. 2^{ème} voie d'accès au fragment nord B

En parallèle, une deuxième voie d'accès au fragment nord B été entreprise. Il s'agit de protéger le phénol **22** formé par déméthylation du 2,3,4,-triméthoxybenzaldéhyde **15** sous forme de groupement benzyloxy (Schéma 60). Les conditions classiques de protection d'un phénol ont été appliquées en employant le bromure de benzyle, en présence de carbonate de potassium dans l'acétone à reflux. L'iodure de sodium en quantité catalytique induit une réaction de Finkelstein sur le bromure de benzyle de manière à générer un meilleur nucléofuge. Cette assistance basique n'a pas été très probante, le composé **28** étant obtenu avec un rendement de seulement 10% après une semaine au reflux dans l'acétone. L'utilisation d'une base plus forte ou du benzyltrichloroacétimidate aurait sans doute permis d'atteindre un meilleur rendement.

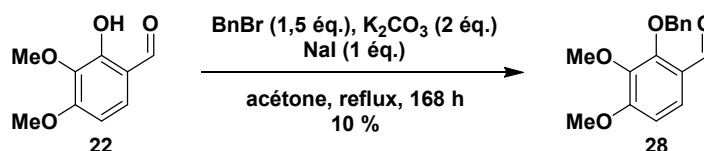


Schéma 60 : Benzylation du phénol libre **22**

En outre, Zhang *et al.* ont décrit en 2013 une voie d'accès directe à une chaîne homoallyle à partir d'un aldéhyde *via* une synthèse monotope en présence de bromure d'allylsamarium formé *in situ*, puis de diéthylphosphite (Schéma 61).^[175] Le bromure d'allylsamarium possède deux fonctions dans cette réaction. Il intervient à la fois comme réactif d'addition allylique et comme agent de transfert mono-électronique. Ceci nous aurait permis de nous affranchir de l'étape de réduction au triéthylsilane. Malheureusement, cette réaction n'a pas donné le résultat attendu. Un mélange de produit de départ **28** et de produit de dégradation a été récupéré. Le produit désiré **29** n'a pas été observé. Par ailleurs, le rendement de protection de **28** étant de seulement 10%, cette route synthétique a été abandonnée.

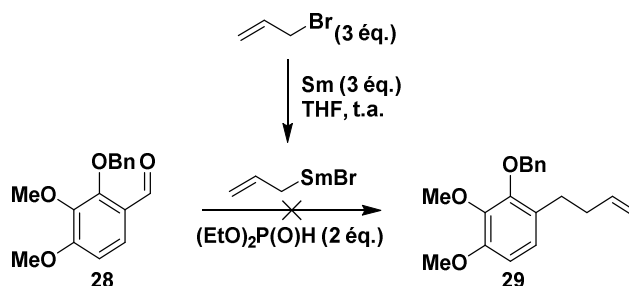


Schéma 61 : Homologation de **28** à l'aide du bromure d'allylsamarium

I – I) d. 3^{ème} voie d'accès au fragment nord B

Dans cette voie d'accès au fragment nord, nous avons parallèlement comparé l'iodation du 2-hydroxy-3,4-diméthoxybenzaldéhyde **22** (issu de la déméthylation du 2,3,4-triméthoxybenzaldéhyde **15**) (Voie A, Schéma 62) face à l'iodation directe de **15** commercialement disponible suivie de la déméthylation de **31** pour générer l'intermédiaire **30** (Voie B, Schéma 62). En effet, étant donné les difficultés rencontrées pour effectuer l'iodation du composé **26** en présence de la double liaison terminale, y compris avec le complexe iode/*tert*-butylamine, nous avons dû réviser notre stratégie et ioder plus en amont de la synthèse.

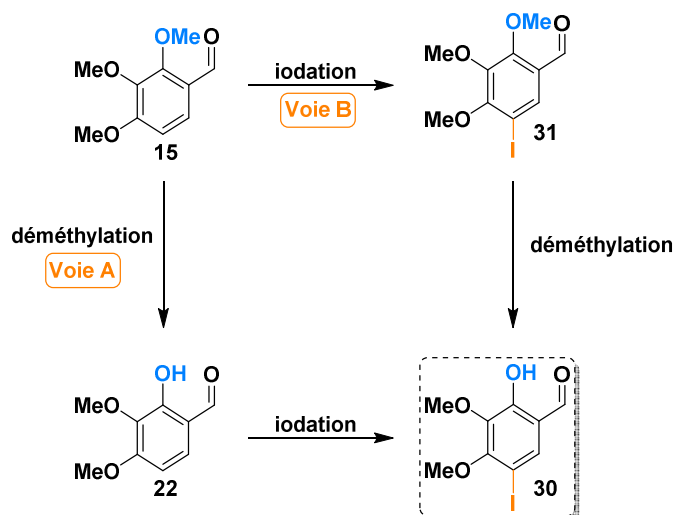
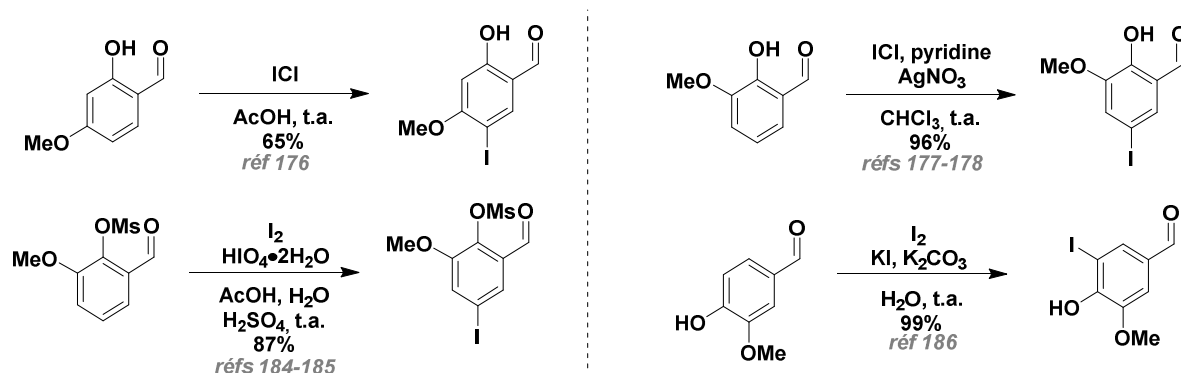


Schéma 62 : Comparaison de l'iodation et déméthylation successives

I – I) d. i. Via l'iodation du 2-hydroxy-3,4-diméthoxybenzaldéhyde **22**

Nous avons tout d'abord étudié l'iodation de **22** après déméthylation du 2,3,4-triméthoxybenzaldéhyde **15**. Une large gamme d'iodation décrites dans la littérature sur des substrats similaires est illustrée dans le Schéma 63. Quelle que soit la nature du système, nous pouvons remarquer que l'iodation a lieu régiosélectivement en position *para* du phénol avec des rendements allant de 65% dans le cas d'ICl dans l'acide acétique jusqu'à 96% dans le cas d'ICl, de pyridine et de nitrate d'argent. L'iodation se produit en position *ortho* du phénol lorsque la position *para* n'est pas libre.



Vers la synthèse du myricanol

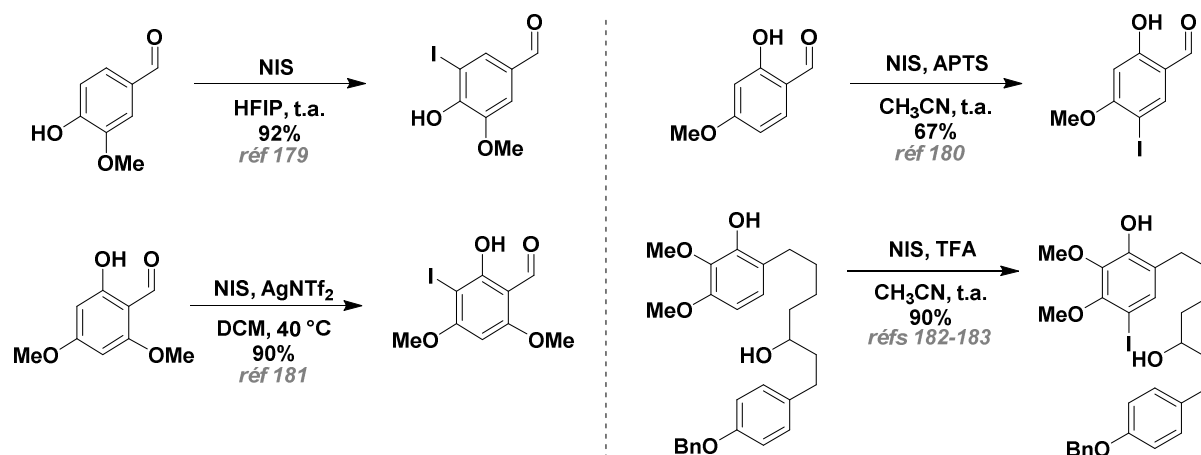
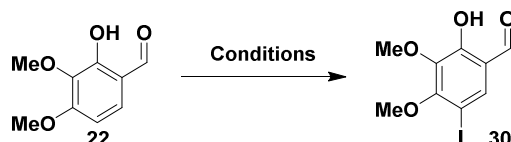


Schéma 63 : Iodations décrites sur des substrats similaires

Nous avons alors effectué une large étude en utilisant notamment les agents d'iodation I_2 , ICl et NIS. Cette étape a été problématique (Tableau 4). En effet, aucun test nous a permis d'obtenir un rendement quantitatif (*vide infra*).

Tableau 4 : Tableau de conditions d'iodation de **22**



Entrée	Conditions	Conversion 1H RMN de 30 (rendement isolé)
1	ICl (1 éq.), AcOH, t.a., 24 h	Mélange inséparable
2	ICl (1 éq.), pyridine (6 éq.), AgNO ₃ (1 éq.), CHCl ₃ , t.a., 5 h	62% (34%)
3	ICl (1 éq.), pyridine (6 éq.), AgNO ₃ (1 éq.), CHCl ₃ , t.a., 24 h	75% (45%)
4	NIS (1 éq.), HFIP, t.a., 16 h	Dégradation
5	NIS (1 éq.), APTS (50 mol%), ACN, t.a., 24 h	Dégradation
6	NIS, AgNTf ₂ (7 mol%), DCM, t.a., 16 h	50% (40%)
7	NIS, AgNTf ₂ (14 mol%), DCM, 40 °C, 16 h	50% (40%)
8	NIS (1,5 éq.), TFA (30 mol%), ACN, t.a., 72 h	-
9	I ₂ (1 éq.), AcOH, t.a., 16 h	-
10	I ₂ (0,5 éq.), HIO ₄ (0,2 éq.), H ₂ SO ₄ (3 éq.), AcOH, H ₂ O, 75 °C, 24 h	-
11	I ₂ (1 éq.), KI (1,5 éq.), K ₂ CO ₃ (1,25 éq.), H ₂ O, t.a., 16 h	10%
12	I ₂ (0,5 éq.), PhI(OAc) ₂ (0,5 éq.), H ₂ SO ₄ (1 éq.), AcOH, Ac ₂ O, t.a., 16 h	-
13	I ₂ (2 éq.), t-BuNH ₂ (4 éq.), DCM, toluène, t.a., 16 h	-
14	I ₂ (1,5 éq.), Ag ₂ SO ₄ (1,5 éq.), DCM, t.a., 16 h	39% (22%)
15	I ₂ (1,5 éq.), AgTFA (1,5 éq.), DCM, t.a., 16 h	Dégradation
16	I ₂ (1,5 éq.), Ag ₂ SO ₄ (4 éq.), DCM, t.a., 16 h	Dégradation
17	I ₂ (1,5 éq.), Ag ₂ SO ₄ (1,5 éq.), DCM, 40 °C, 16 h	76% (38%)
18	I ₂ (1,5 éq.), Ag ₂ SO ₄ (1,5 éq.), DCM, 40 °C, 72 h	54% (4%)
19	I ₂ (1,5 éq.), Ag ₂ SO ₄ (1,5 éq.), DCM, t.a., 72 h	99% (51%)
20	I ₂ (1,5 éq.), Ag ₂ SO ₄ (1,5 éq.), DCE, t.a., 72 h	83% (42%)

L'iodation a de prime abord été engagée en présence de monochlorure d'iode. Dans le premier cas, en présence d'acide acétique, un mélange inséparable de produits mono-iodés a été obtenu (Entrée 1, Tableau 4).^[176] La réaction n'a pas été régiosélective. Dans le deuxième essai, en utilisant l'iodonitrate préparé *in situ* à partir de monochlorure d'iode et de nitrate d'argent dans un mélange chloroforme/pyridine, le produit désiré **30** a été fourni avec un rendement modeste de 34% au bout de 6 h, puis un rendement plus encourageant de 45% après 24 h (Entrées 2-3, Tableau 4).^[177,178]

De facto, l'agent d'iodation a été remplacé par le N-iodosuccinimide (NIS). Une dégradation du réactif de départ a été observée dans l'hexafluoroisopropanol (HFIP),^[179] mais également en combinant le NIS avec l'APTS dans l'acétonitrile (Entrées 4-5, Tableau 4).^[180] Avec une quantité catalytique de triflimide d'argent, **30** a été délivré avec un rendement isolé de 40% (Entrées 6-7, Tableau 4).^[181] Un chauffage à 40 °C du milieu réactionnel n'a pas permis une amélioration du rendement mais n'a pas non plus dégradé le réactif. L'utilisation du trifluoroacétate d'iode, formé *in situ* par la réaction entre le NIS et le TFA n'a pas délivré le résultat escompté (Entrée 8, Tableau 4).^[182,183]

En conséquence, et ce afin d'essayer d'améliorer le rendement de cette réaction, l'agent d'iodation a été une nouvelle fois suppléé par le diiode. Dans l'acide acétique, aucune réaction n'a pu se réaliser, y compris en présence d'acide périodique et d'acide sulfurique (Entrées 9-10, Tableau 4).^[184,185] Avec de l'iodure de potassium et du carbonate de potassium, seule une conversion de 10% en produit désiré **30** a pu être observée après 16 h d'agitation à température ambiante (Entrée 11, Tableau 4).^[186] Aucune conversion n'a été observée avec le diacétate d'iodobenzène (PIDA) en milieu acide,^[187] ni même avec le complexe de I₂/t-BuNH₂ décrit précédemment (Entrées 12-13, Tableau 4).^[169]

Pour finir, un mélange d'I₂ et de sulfate d'argent à température ambiante dans le dichlorométhane sans lumière a permis de générer **30** avec un rendement de 22% (Entrée 14, Tableau 4).^[188] Le remplacement du sulfate d'argent par du trifluoroacétate d'argent ou augmenter le nombre d'équivalents d'Ag₂SO₄ a mené à la dégradation du produit de départ (Entrées 15-16, Tableau 4).^[61] Le chauffage du milieu réactionnel augmente la conversion mais le rendement chute lourdement lorsqu'il est chauffé plus de 24 h (Entrée 17-18, Tableau 4). Finalement, la meilleure conversion fut obtenue avec du diiode et du sulfate d'argent avec un léger excès (1,5 équivalent de chaque) dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 72 heures (Entrée 19, Tableau 4). En revanche, le rendement de cette réaction est seulement de 50%. Ceci peut s'expliquer par le fait que les sels d'argent formés *in situ* « emprisonnent » le produit. En effet, malgré de multiples extractions, ou après l'incorporation des sels dans un grand volume de dichlorométhane au bain à ultrasons pendant plusieurs heures, aucune amélioration du rendement n'a pu être décelée. Il est à noter qu'en substituant le dichlorométhane par du dichloroéthane, le rendement décroît légèrement (Entrée 20, Tableau 4).

I – I) d. ii. Via l'iodation du 2,3,4-triméthoxybenzaldéhyde **15**

Compte tenu de nos difficultés pour réaliser l'iodation de **22** après la déméthylation, nous avons également envisagé d'ioder **15** avant la déméthylation.

Vers la synthèse du myricanol

L'iodation du 2,3,4-triméthoxybenzène **15** commercialement disponible en présence de NIS et de triflimide d'argent, décrite sur un substrat analogue, a très bien fonctionné, **31** étant obtenu avec 94% de rendement.^[18] Néanmoins, le principal inconvénient de cette réaction est que le triflimide d'argent est assez coûteux (100€/l g) et doit être introduit à 10 mol% (c'est-à-dire 1 g pour 6 g de réactif de départ). Une purification sur gel de silice est également nécessaire. En effet, un curieux sous-produit **32** a cependant pu être isolé dans lequel l'aldéhyde a été substitué par un atome d'iode.

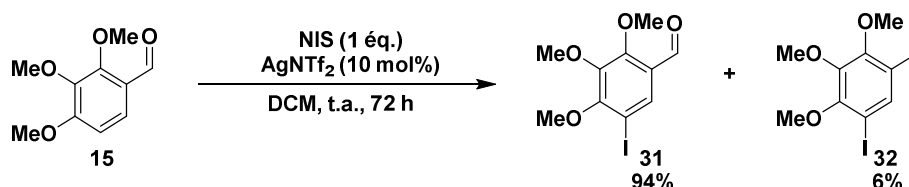
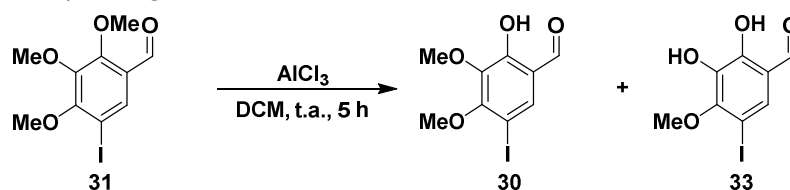


Schéma 64 : Iodation du 2,3,4-triméthoxybenzaldéhyde **15**

Les essais de déméthylation sur **31** ont ensuite été effectués. Dans les conditions optimisées précédemment, c'est-à-dire avec 6 équivalents de trichlorure d'aluminium dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 5 h, le réactif a majoritairement été bis-diméthylé de façon à obtenir **33** (Entrée 1, Tableau 5). Une nouvelle optimisation des conditions expérimentales a dû être effectuée. En réduisant à un unique équivalent d' AlCl_3 , la conversion de **31** n'était pas totale (Entrée 2, Tableau 5). En ré-augmentant légèrement à 2 équivalents d' AlCl_3 , la conversion en produit escompté est de 90% par RMN ^1H (Entrée 3, Tableau 5). Cependant, le réactif de départ **31** et le produit désiré **30** ne sont pas séparables sur colonne chromatographique. Il a donc fallu ré-augmenter le nombre d'équivalents de façon à ce que la conversion soit totale. En plafonnant à 2,5 équivalents, la conversion est honorable – 90% de produit attendu **30** ainsi que 10% de sous-produit séparable **33** (Entrée 4, Tableau 5). Toutefois, la masse du mélange de brut réactionnel ne dépassait pas les 50% de la masse engagée au départ et l'étape nécessitait une purification sur colonne difficile. Passer de 2,5 équivalents à 3 équivalents de chlorure d'aluminium augmente de façon spectaculaire le pourcentage de sous-produit **33**.

Tableau 5 : Essais de déméthylation régiosélective de **31**



Entrée	AlCl_3	Réactif	Conversion ^1H RMN 30 (rendement isolé)	Conversion ^1H RMN 33
1	6 équ.	0%	17%	83%
2	1 équ.	65%	35%	0%
3	2 équ.	10%	90%	0%
4	2,5 équ.	0%	90% (44%)	10%
5	3 équ.	0%	50%	50%

Du fait de l'utilisation d'un catalyseur peu économique et des essais de déméthylation peu fructueux sur ce substrat, il nous a donc paru plus judicieux de déméthyle puis d'ioder, sans aucune purification nécessaire (Voie A, Schéma 65).

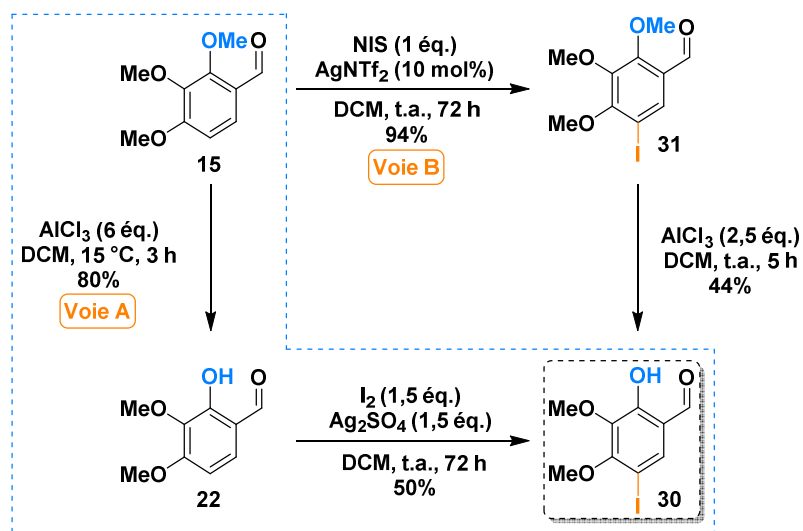


Schéma 65 : Obtention du 2-hydroxy-5-iodo-3,4-diméthoxybenzaldéhyde **30**

I – 1) e. Synthèse du premier partenaire de couplage **A** à partir du 2-hydroxy-5-iodo-3,4-diméthoxybenzaldéhyde **30**

Une fois l'espèce monoiodée obtenue **30**, la synthèse a été poursuivie par le traitement de l'aldéhyde avec le bromure d'allylmagnésium afin d'obtenir l'alcool homoallylique **34** (Schéma 66). Le deuxième équivalent de réactif de grignard permet la déprotonation du phénol. Aucune purification particulière n'est nécessaire et le rendement est de 87%. Cependant, le produit **34** dégage une odeur nauséabonde, et une filtration sur charbon actif est utile afin d'amenuiser les effets olfactifs.

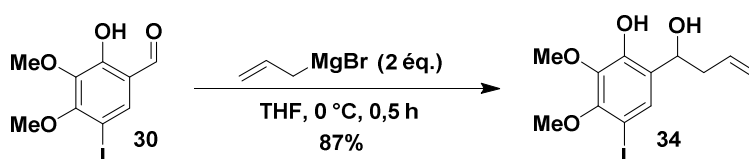


Schéma 66 : Alkylation de **30**

Le carbinol formé en position benzylique de **34** est aussitôt réduit à l'aide de triéthylsilane et d'anhydride trifluoroacétique dans le dichlorométhane à 0 °C (Schéma 67).^[165] Lors du premier essai, deux produits ont pu être isolés, le phénol désiré **26** et le produit *O*-silylé **35** dans un ratio 7:3.

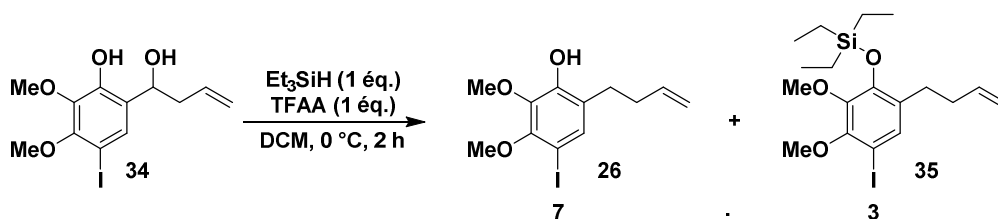


Schéma 67 : Réduction du carbinol de **34** à l'aide de triéthylsilane en présence d'anhydride trifluoroacétique

Un traitement au fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) sur le mélange brut réactionnel est alors nécessaire afin d'hydrolyser l'espèce silylée **35** et ainsi libérer le phénol libre **26** (Schéma 68). Il est important de souligner que lorsque le TBAF est introduit trop rapidement ou lorsque la réaction est réalisée sur grande échelle, il se produit des échauffements locaux et deux nouveaux sous-produits inséparables sont engendrés, à savoir la dioléfine conjuguée **36** ainsi que le produit déiodé **25**. L'obtention de ces sous-produits est évitée par l'ajout du TBAF après un rapide traitement aqueux du mélange brut réactionnel. Le rendement sur deux étapes est de 70% en produit d'intérêt, sans purification nécessaire. Toutefois, une autre précaution est à apporter lors des extractions : il faut veiller à employer un mélange HCl/Et₂O afin d'éliminer les sels d'ammonium.

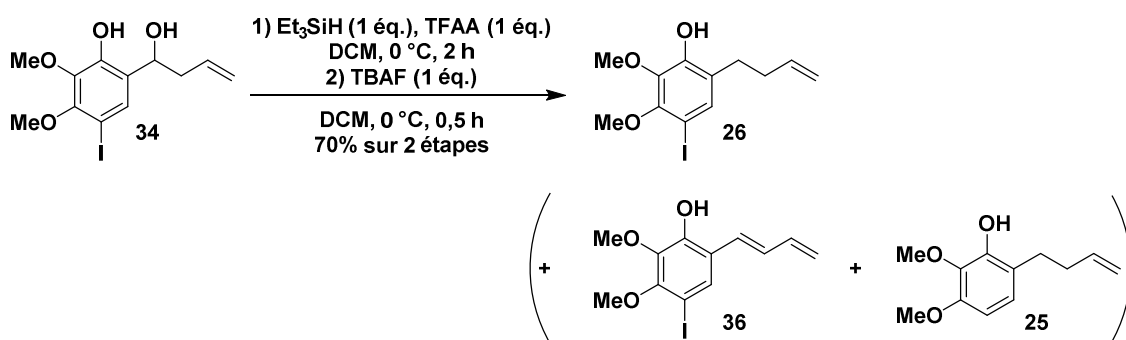


Schéma 68 : Réduction du carbinol de **34** et traitement au TBAF

Le phénol **34** a en partie été protégé par un groupement triéthylsilyle et la formation de ce sous-produit **35** peut s'expliquer par le mécanisme proposé en Schéma 69. En effet, l'alcool secondaire peut réagir avec l'anhydride trifluoroacétique pour former *in situ* le trifluoroacétate servant de groupe partant lors de l'addition du donneur d'hydrure. L'hypothèse d'une métathèse de liaison σ *via* un intermédiaire à 4 centres a été émise par Eaborn *et al.* en 1964.^[189] Le phénol pourrait ensuite réagir avec l'électrophile formé *in situ* et ainsi être partiellement protégé par un groupement triéthylsilyle.

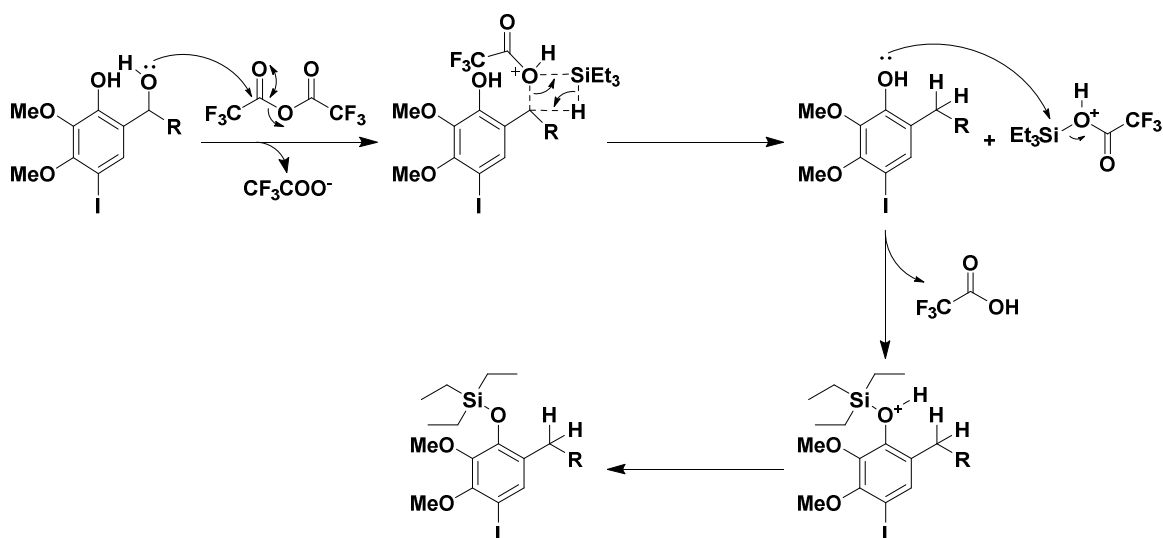


Schéma 69 : Mécanisme proposé de la réduction au triéthylsilane et triéthylsilylation du phénol

I – I) f. 4^{ème} voie d'accès au fragment nord B

Une alternative plus économique en atomes a été entreprise afin d'éviter l'utilisation de deux équivalents de réactif d'organomagnésien et d'éviter l'étape d'hydrolyse au TBAF en vue de la formation de la chaîne homoallylique.

Ainsi, nous avons protégé **30** par un groupement benzyle, puis successivement allylé **37** et réduit la fonction alcool de **38** (Schéma 70). L'étape de protection s'est déroulée sans encombre à l'aide d'hydruire de sodium et de bromure de benzyle. L'étape d'allylation, effectuée avec un seul équivalent de bromure d'allylmagnésium, a permis d'isoler **38** avec un rendement correct de 59%. La présence du groupement benzyle en tant que groupement protecteur pose manifestement un problème d'encombrement stérique puisque sans groupement benzyle, cette étape s'est réalisée avec un rendement de 87% (Schéma 66). Enfin, les conditions de réduction en présence de triéthylsilane ont malheureusement conduit à la dégradation de **38**. A ce stade, nous avons cessé l'exploration de cette voie et avons étudié la synthèse des espèces boroniques, nécessaires au couplage de Suzuki-Miyaura, à partir de **26**, par le biais de l'approche précédente (I – I) e. Synthèse du premier partenaire de couplage A à partir du 2-hydroxy-5-iodo-3,4-diméthoxybenzaldéhyde (**30**).

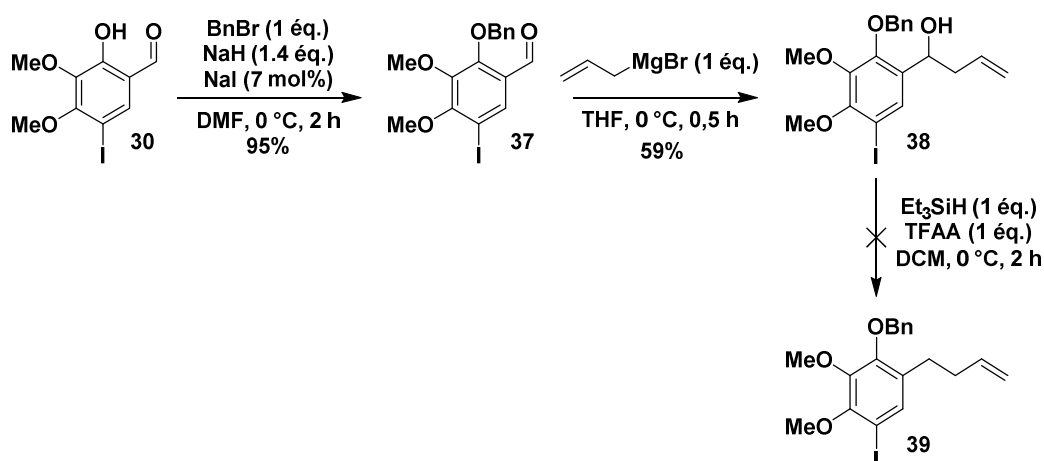


Schéma 70 : Réduction au triéthylsilane sur le composé **38** protégé par un groupement benzyle

I – I) g. Synthèse d'espèces boroniques

Dans le cadre du couplage de Suzuki-Miyaura, nous envisageons de réaliser les essais en employant différentes formes d'espèces boroniques, notamment l'acide boronique, l'ester pinacol boronique voire le sel de trifluoroborate.

I – I) g. i. Préparation de l'acide et de l'ester boronique

Afin de finaliser la synthèse de notre premier partenaire de couplage, nous devons synthétiser l'espèce boronique. Rappelons que le choix de cette dernière s'est réalisé préférentiellement sur le fragment le plus enrichi en électrons, c'est-à-dire sur le fragment nord.

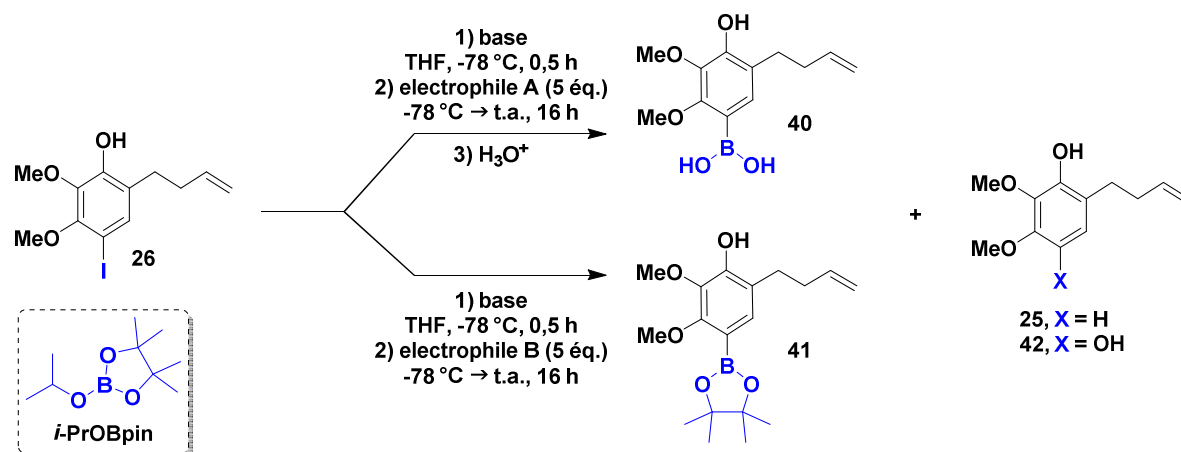
Vers la synthèse du myricanol

Dans un premier temps, nous avons décidé de synthétiser l'acide boronique à partir du dérivé iodé **26** sans protéger le phénol libre (*Tableau 6*). Un échange iode-lithium a alors été réalisé en présence de deux équivalents de la base organométallique *n*-BuLi (3 équivalents pour *t*-BuLi) à basse température. Le lithien intermédiaire formé *in situ* a été piégé avec différents électrophiles, les esters de triméthylborate B(OMe)₃ et de triisopropylborate B(O*i*-Pr)₃, dans le but de former l'acide boronique **40** correspondant après hydrolyse acide (Entrées 1-4, *Tableau 6*). L'échange iode-lithium a bel et bien eu lieu, la conversion du substrat **26** étant totale. Toutefois, aucun des deux électrophiles n'a réagi avec l'espèce lithiée. Seul le produit déiodé **25** a ainsi été récupéré.

Au vu de ces résultats, nous avons décidé de préparer l'ester pinacol boronique correspondant. Ce dernier peut être envisagé par le biais d'un échange iode-lithium et condensation, soit par un couplage pallado-catalysée de Miyaura.

Par conséquent, nos premiers essais se sont portés sur l'échange iode-lithium suivi de la condensation sur l'électrophile. Le type d'électrophile utilisé a été modifié et le dérivé organométallique intermédiaire formé *in situ* a été piégé avec l'*i*-PrOBpin de manière à former l'ester boronique correspondant **41**.^{[190][191][192]} Dans le cas du *n*-BuLi, le produit attendu a pu être isolé avec un rendement de 25% (Entrées 5-6, *Tableau 6*). Cependant, un sous-produit étonnant a été mis au jour, le diphenol **42**. Celui-ci aurait pu être généré grâce à une hydrolyse basique et oxydante, ce qui n'est pas le cas ici. La seule explication vraisemblable serait la présence d'oxygène dans le milieu réactionnel, un dégazage du milieu réactionnel aurait alors été nécessaire.

Tableau 6 : Essais pour la synthèse d'espèces boroniques



Entrée	Base	Electrophile A	Electrophile B	Conversion ¹ H RMN 40 ou 41/25/42 (rendement isolé 41)
1	<i>n</i> -BuLi (2 éq.)	B(OMe) ₃	-	0/100/0
2	<i>t</i> -BuLi (3 éq.)	B(OMe) ₃	-	0/100/0
3	<i>n</i> -BuLi (2 éq.)	B(O <i>i</i> -Pr) ₃	-	0/100/0
4	<i>t</i> -BuLi (3 éq.)	B(O <i>i</i> -Pr) ₃	-	0/100/0
5	<i>n</i> -BuLi (2 éq.)	-	<i>i</i> -PrOBpin	39/51/10 (25%)
6	<i>n</i> -BuLi (2 éq.)	-	<i>i</i> -PrOBpin ^a	30/60/10 (17%)
7	<i>t</i> -BuLi (3 éq.)	-	<i>i</i> -PrOBpin	0/100/0

^a: le bain de carboglace/acétone n'a pas été retiré afin de permettre une élévation lente en température.

En raison des rendements faibles obtenus, une borylation pallado-catalysée de Miyaura a été mise en œuvre.^[193] Cette dernière a été réalisée à partir de pinacol borane, de triéthylamine, d'acétate de palladium(II) et d'un ligand SPhos dans le dioxane à 80 °C (Schéma 71). Dans ces conditions, le produit **41** a été obtenu avec un rendement de 37%. Cependant, nous avons eu la surprise d'observer une isomérisation de la double liaison sur la chaîne alkyle.

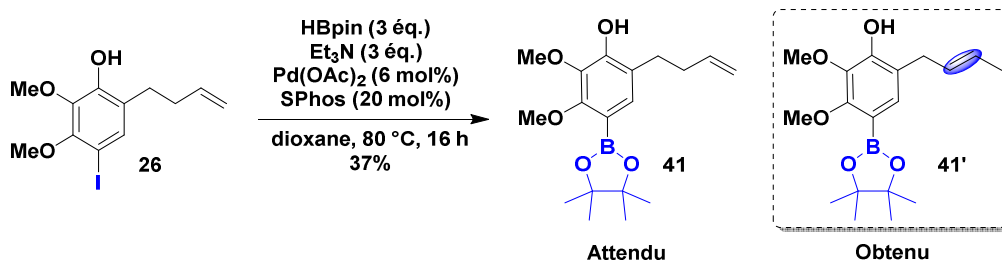


Schéma 71 : Borylation de Miyaura de **26**

Cette isomérisation peut s'expliquer au moyen de deux mécanismes différents (Schéma 72).^[194-200] Dans le premier cas, un complexe de type π -allyle peut se former et ainsi libérer un hydrure de palladium. Dans le deuxième cas, une insertion migratoire d'un hydrure de palladium formé *in situ* à partir de HBpin, suivie d'une β -élimination pourrait expliquer la formation du produit isomérisé **41'**. A la suite de ces résultats inopportuns, il a été envisagé de protéger le phénol **26** avec un groupement benzyle puis de réitérer les essais d'échanges iode-lithium.

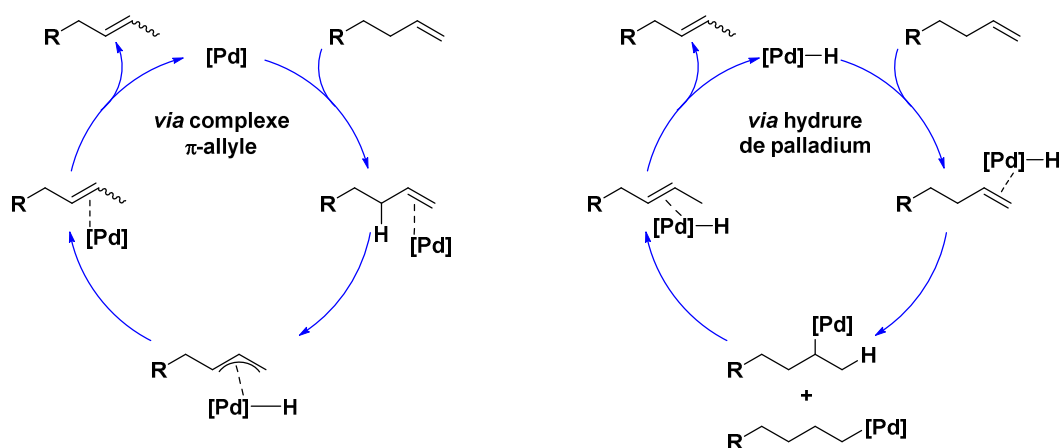


Schéma 72 : Mécanisme proposé d'isomérisations des chaînes homoallyles

La protection du phénol **26** avec un groupement benzyle s'est convenablement déroulée et **39** a été obtenu avec un rendement de 95% (Schéma 73). Un équivalent précisément doit être utilisé pour le bromure de benzyle sans quoi ce dernier et le produit protégé **39** sont péniblement séparables, ces deux composés étant apolaires.

Vers la synthèse du myricanol

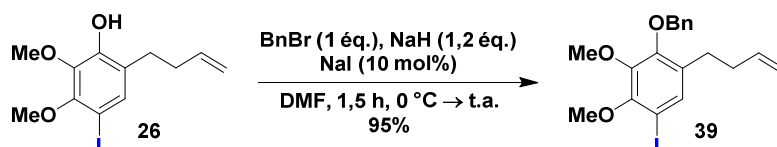
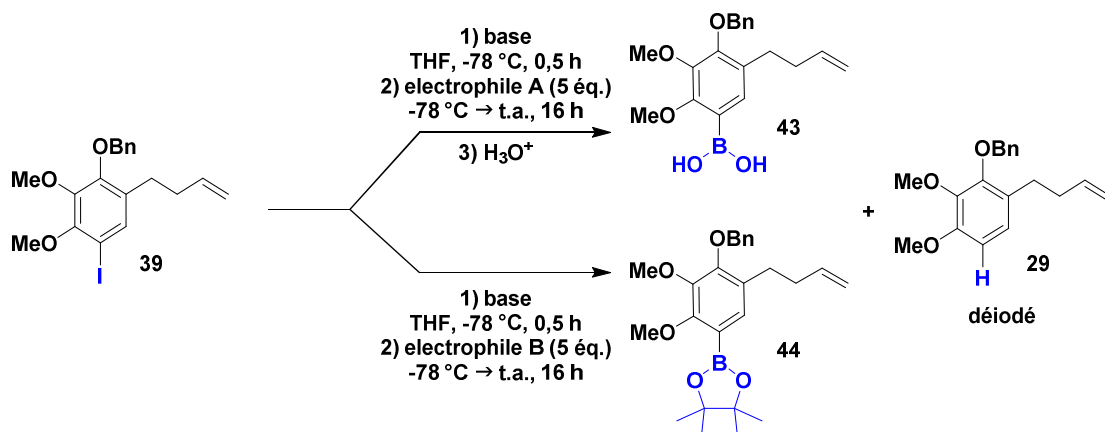


Schéma 73 : Benzyltion du phénol de **26**

A partir du composé protégé **39**, nous avons à nouveau essayé de préparer l'acide boronique **43** puis l'ester boronique **44**. Les essais de piégeage des dérivés organométalliques lithiés, formés *in situ* à partir de *n*-BuLi et de *t*-BuLi, avec les esters de borates B(OMe)₃ et B(O*i*-Pr)₃ ont conduit de manière quantitative au produit réduit **29** (Entrées 1-4, Tableau 7).

Tableau 7 : Essais d'optimisation de la synthèse des espèces boroniques



Entrée	Base	Electrophile A	Electrophile B	Solvant	Conversion	Rendement
					¹ H RMN 43 ou 44/29	isolé 44
1	<i>n</i> -BuLi (1 éq.)	B(OMe) ₃	-	THF	0/100	
2	<i>t</i> -BuLi (2 éq.)	B(OMe) ₃	-	THF	0/100	
3	<i>n</i> -BuLi (1 éq.)	B(O <i>i</i> -Pr) ₃	-	THF	0/100	
4	<i>t</i> -BuLi (2 éq.)	B(O <i>i</i> -Pr) ₃	-	THF	0/100	
5	<i>n</i> -BuLi (1 éq.)	-	<i>i</i> -PrOBpin	THF	69/31	44%
6	<i>n</i> -BuLi (1 éq.) ^a	-	<i>i</i> -PrOBpin	THF	31/69	20%
7	<i>n</i> -BuLi (1 éq.)	-	HBpin	THF	-	34%
8	<i>n</i> -BuLi (1 éq.)	-	(Bpin) ₂	THF	68/32	43%
9	<i>n</i> -BuLi (1 éq.)	-	<i>i</i> -PrOBpin	toluène	78/22	34%
10	<i>t</i> -BuLi (2 éq.)	-	<i>i</i> -PrOBpin	toluène	83/17	55%
11	<i>n</i> -BuLi (1 éq.)	-	<i>i</i> -PrOBpin	hexane	87/13	58%
12	<i>t</i> -BuLi (2 éq.)	-	<i>i</i> -PrOBpin	hexane	90/10	59%

^a: Ajout de TMEDA (1 éq.).

Les expériences ont été renouvelées en changeant d'électrophiles afin de former l'ester boronique **44**. Dans le cas d'*i*-PrOBpin et de (Bpin)₂, un mélange de produit déiodé **29** et du produit désiré **44** a été obtenu avec des rendements isolés de 44% et 43% respectivement (Entrée 5 et Entrée 8, Tableau 7). L'ajout de TMEDA qui devrait stabiliser l'espèce lithiée a malheureusement fait chuter le rendement (Entrée 6, Tableau 7). Un mélange de produits a été obtenu dans le cas du HBpin, avec toutefois un rendement honorable de 34% en ester désiré **44** (Entrée 7, Tableau 7).^[201] Pour des raisons économiques, nous avons plutôt conservé l'essai avec *i*-PrOBpin et optimisé la réaction en testant

différents solvants (Entrées 9-12, *Tableau 7*). En remplaçant le *n*-BuLi dans le THF par du *t*-BuLi dans le toluène, toujours à basse température, le rendement a pu s'élever à 55%. Finalement, c'est dans l'hexane que la conversion a été améliorée à 90% et que le rendement isolé culmine à 59%.^[202]

La différence entre la conversion de 90% et le rendement isolé 59% peut répondre du fait que l'ester boronique **44** n'est pas totalement stable sur gel de silice, y compris lorsque ce dernier est traité avec de la triéthylamine. La conversion étant satisfaisante, le rendement isolé ne l'est toutefois peu. Une chute de ce dernier a été observée lors de la montée en échelle (2 g, 4,72 mmol), avec l'obtention d'un rendement plus faible de 25%.

En parallèle, la borylation pallado-catalysée de Miyaura a été étudiée, en présence de pinacol borane, de triéthylamine, de Pd(dppf)Cl₂ dans le toluène à reflux (*Schéma 74*).^[183] Deux nouveaux isomères de position **44'** et **44''** ont été obtenus avec un ratio 4:1 et un rendement de 72% pour ce mélange inséparable. Cette fois-ci, l'oléfine a été isomérisée une fois puis une deuxième fois, de façon à être conjuguée avec le noyau aromatique (voir *Schéma 72* pour l'isomérisation).

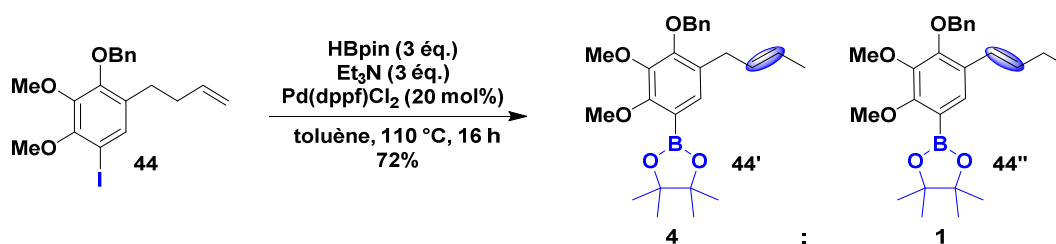


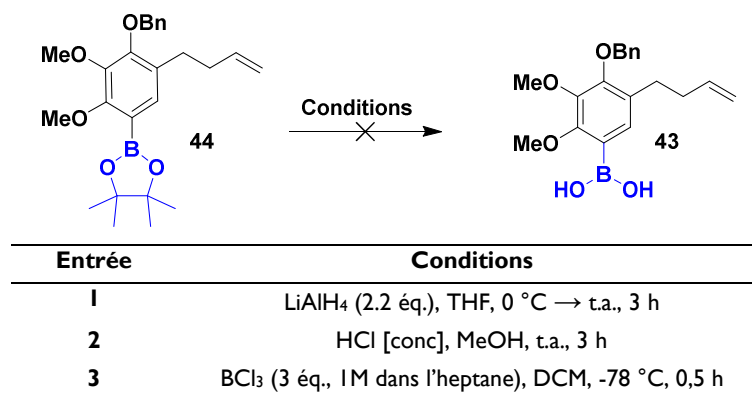
Schéma 74 : Borylation de Miyaura

A défaut d'avoir pu préparer l'acide boronique **43** directement et afin de pouvoir comparer le couplage de Suzuki-Miyaura avec les différentes espèces boroniques (à savoir l'acide boronique **43**, l'ester boronique **44** et le sel de trifluoroborate correspondant), nous avons dans un premier temps décidé d'hydrolyser l'ester boronique **44** en acide boronique **43**.

Plusieurs essais ont été réalisés, tout d'abord en conditions réductrices décrites par Chaumeil *et al.* avec du tétrahydruure de lithium et d'aluminium mais la tentative a été infructueuse (Entrée 1, *Tableau 8*).^[203] En condition acide avec un acide de Brønsted (HCl concentré), l'acide boronique escompté **43** n'a pas non plus été obtenu (Entrée 2, *Tableau 8*). Notons que dans ces deux cas, le réactif de départ **44** n'a pas été dégradé et a pu être récupéré entièrement, les esters boroniques étant très robustes à l'hydrolyse.^[204]

Vers la synthèse du myricanol

Tableau 8 : Essais de conversion de l'ester pinacol boronique **44** en acide boronique **43**



D'autre part, dans le cadre de la synthèse totale de l'avrainvilleol, un ester pinacol boronique a été converti en acide boronique correspondant *via* 2 équivalents de BCl₃ malgré la présence d'un groupement méthoxy (Schéma 75).^[205] Dans notre cas, en appliquant ces conditions, nous avons obtenu un mélange complexe et inséparable de produits déméthylés et débenzylés (Entrée 3, Tableau 8).

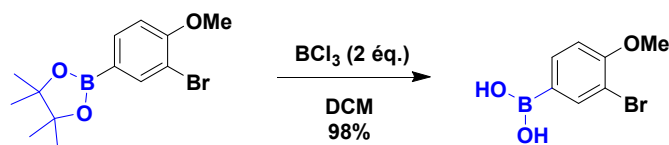


Schéma 75 : Conversion d'un ester pinacol boronique en acide boronique *via* BCl₃ en présence d'un groupement méthoxy

Aucune de ces conditions nous aura permis de préparer l'acide boronique correspondant **43**. Cependant, étant donné que nous avons réussi à préparer l'ester boronique **44**, nous pouvons envisager d'accéder au sel de trifluoroborate correspondant **45** à partir de celui-ci.

1 – 1) g. ii. Sel de trifluoroborate

Compte tenu de l'utilisation de plus en plus répandue des organotrifluoroborates dans les couplages de Suzuki-Miyaura, nous avons trouvé opportun d'en préparer afin de tester sa réactivité, en parallèle de celle de l'ester boronique.

Par conséquent, nous l'avons directement obtenu par dérivation de l'ester boronique **44**. L'avantage de cette méthode tient au fait que l'ester boronique intermédiaire **44** ne nécessite pas d'être isolé, il est donc possible d'engager directement le mélange brut réactionnel contenant l'ester boronique **44** avec le bifluorure de potassium KHF₂.^[144] D'une part, seul l'ester boronique **44** va pouvoir réagir. D'autre part, grâce aux jeux de précipitation et de solubilisation, il est possible de retirer toutes les impuretés organiques – dont le composé réduit **29** – et inorganiques, ce qui évite également une purification par chromatographie sur colonne. Nous obtenons un rendement de 85% en sel de trifluoroborate **45** sur 2 étapes comparé à 59% pour la synthèse de l'ester boronique **44** seul (Schéma 76).

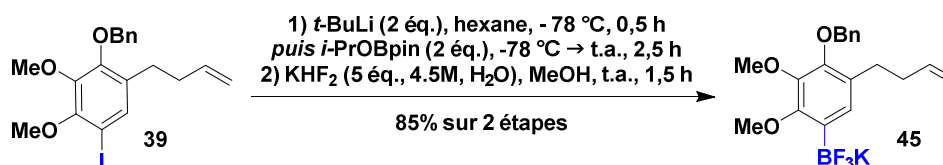


Schéma 76 : Synthèse du sel de trifluoroborate **45**

Il n'est malheureusement pas possible d'accomplir cette synthèse de façon monotope, l'hexane possédant une constante diélectrique trop faible, il n'est pas possible de former un sel dans ce solvant. En outre, l'eau est indispensable dans cette deuxième étape. En effet, le KHF₂ n'est pas soluble dans le MeOH contrairement à ce que Nakamura *et al.* ont décrit dans une publication de 2006.^[206]

Les trifluoroborates de potassium nous ont paru, dans un premier temps, comme des dérivés simples à préparer bien que leur utilisation nécessite l'emploi de KHF₂, libérant du HF en solution. Pour cela, Lloyd-Jones *et al.* ont développé des conditions plus pratiques et moins corrosives pour le verre.^[207] Cette alternative utilise de l'acide tartrique et du fluorure de potassium. Ces conditions ont été testées dans notre cas, mais le rendement était de seulement 60% sur 2 étapes, moins efficace que les conditions utilisant le KHF₂ (Schéma 77).

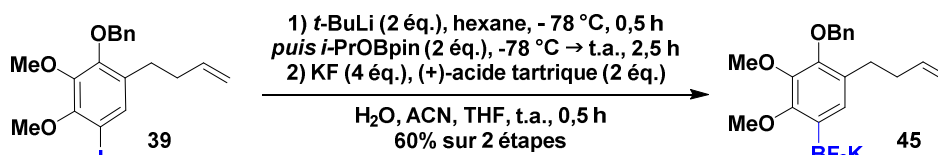
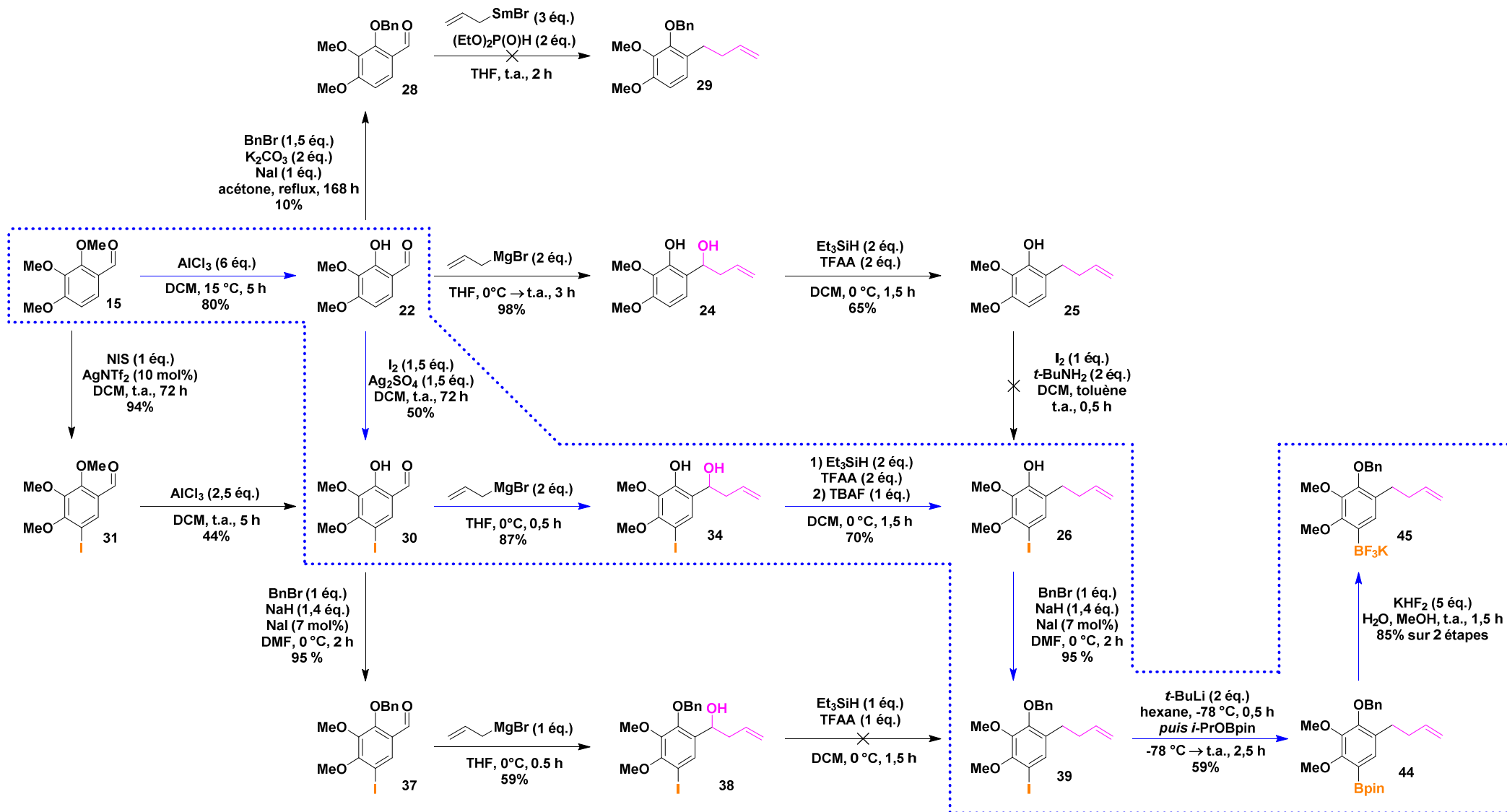


Schéma 77 : Synthèse du sel de trifluoroborate **45** par une méthode moins corrosive

I – I) h. Récapitulatif des voies d'accès au fragment A

Un récapitulatif des différentes voies d'accès aux deux espèces boroniques **44** et **45** est référencé en Schéma 78. La voie privilégiée est encadrée et permet d'arriver en 6 étapes avec un rendement global de 14% à l'ester boronique **44**. Cette même voie permet d'accéder en 7 étapes avec un rendement global de 20% au trifluoroborate **45**. Rappelons qu'un rendement de 59% est obtenu pour la préparation de la synthèse de l'ester boronique **44** tandis qu'un rendement de 85% est obtenu en sel de trifluoroborate **45** sur 2 étapes. Ceci permet d'expliquer pourquoi le rendement global en **45** est meilleur, même avec une étape de plus. Ces deux partenaires de couplages sont primordiaux pour la réalisation du couplage de Suzuki-Miyaura.

Chapitre II



Sch\u00e9ma 78 : R\u00e9capitulatif des diff\u00e9rentes voies d'acc\u00e8s au 1^{er} partenaire de couplage

I – 2) Accès au 2^{ème} partenaire de couplage C

Afin de préparer le deuxième synthon utile au couplage de Suzuki-Miyaura, une protection du 3-(4-hydroxyphenyl)propanoate de méthyle **16** commercialement disponible et bon marché a été envisagée (Schéma 79). L'ester méthylique pourrait ensuite être dérivé en amide de Weinreb, puis halogéné en *ortho* du phénol protégé. Cet intermédiaire pourrait subir une réaction de Grignard avec le bromure de vinylmagnésium afin d'homologuer la chaîne carbonée. La cétone α - β -insaturée résultante serait ensuite réduite de manière chimiosélective par une réduction de Luche. Pour finir, l'alcool allylique serait protégé.

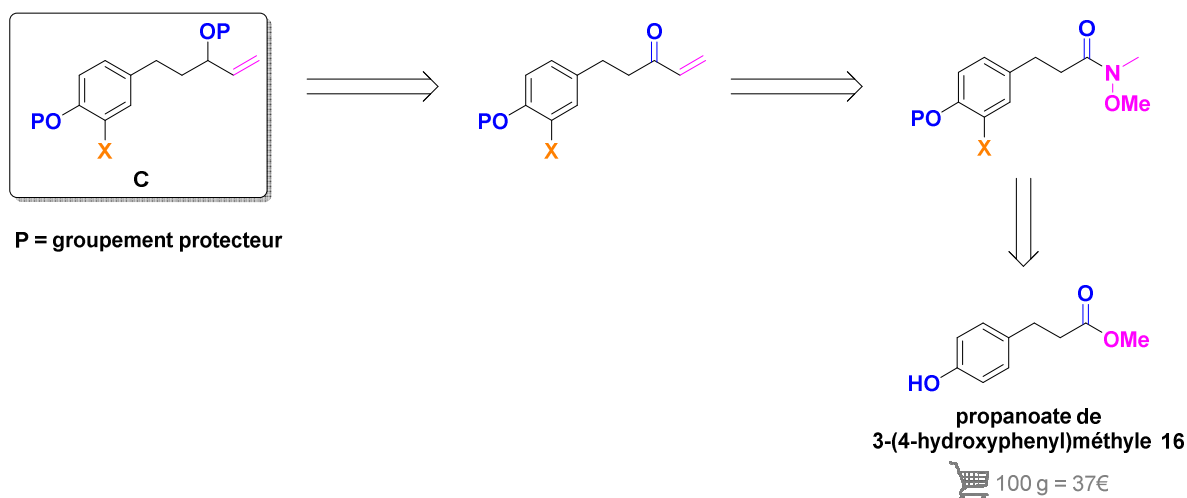


Schéma 79 : Approche rétrosynthétique du synthon C

Ainsi, la première étape de la synthèse du second partenaire de couplage consiste à protéger le phénol libre **16** sous forme d'un groupement benzyle. Cette réaction est réalisée en condition basique dans l'acétone avec le bromure de benzyle, l'iodure de sodium en quantité catalytique et portée au reflux pendant 20 h (Schéma 80).^[208] Le carbonate de potassium joue le rôle d'assistance basique. L'iodure de sodium permet de réaliser une réaction de Finkelstein de manière à se pourvoir d'un meilleur nucléofuge. La réaction a été réalisée à l'échelle multigramme (28 g, 155 mmol). Une simple trituration dans l'hexane est réalisée afin de purifier le produit **46** et se délester de l'excès de bromure de benzyle. Le rendement est de 98%. Le composé **46** est également disponible commercialement mais moins bon marché (44€ les 5 g pour **46** versus 37€ les 100 g pour le réactif de départ **16** chez Fluorochem).

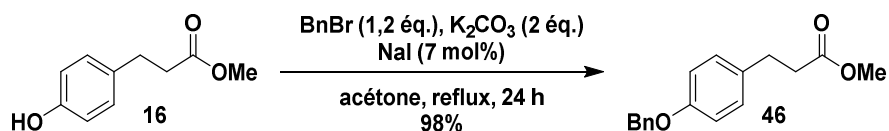


Schéma 80 : Benzylation du phénol libre **16**

Pour la suite de la synthèse, l'ester sera transformé en amide de Weinreb afin d'homologuer la chaîne carbonée et d'obtenir la cétone α - β insaturée correspondante.

I – 2) a. Accès à l'amide de Weinreb

Les amides de Weinreb sont des dérivés de *N,O*-diméthylhydroxylamine, introduits par Weinreb et *al.* dans les années 80. Ces derniers sont des intermédiaires de synthèses précieux pour les chimistes organiciens. Ils peuvent être préparés notamment à partir d'un acide carboxylique, d'un chlorure d'acyle ou d'un ester (Schéma 81). L'acide carboxylique est converti en anhydride mixte, hautement réactif, à l'aide d'un agent de couplage peptidique, avant de réagir avec le chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine (Voie A).^[209] De surcroît, le chlorure d'acyle réagit en présence d'une base avec le chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine (Voie B).^[210] De la même manière, l'amide de Weinreb peut, entre autres, provenir de la réaction entre un ester et un réactif de type dialkylaluminium, formé *in situ* via le chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine et le triméthylaluminium, extrêmement pyrophorique (Voie C).^[211,212]

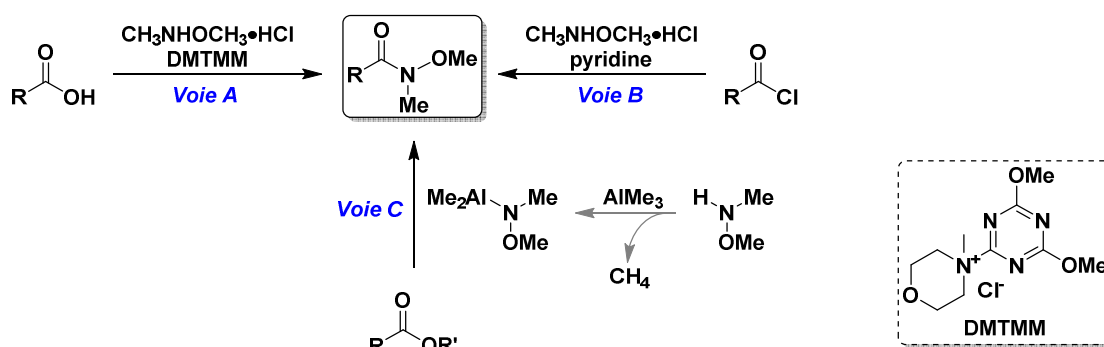


Schéma 81 : Préparation des amides de Weinreb

Les amides de Weinreb sont réactifs face aux hydrures métalliques, formant ainsi des aldéhydes *via* un complexe tétraédrique stable *in situ* (Schéma 82A). Ils réagissent également avec les organolithiens ou les réactifs de Grignard et permettent ainsi l'accès aux cétones désirées avec généralement d'excellents rendements (Schéma 82B). L'intermédiaire chélaté est stable dans le milieu réactionnel et conduit après traitement aqueux acide à la cétone correspondante.^[211] Cette méthode permet d'éviter la sur-addition du dérivé organométallique sur la cétone, conduisant à l'alcool tertiaire correspondant.

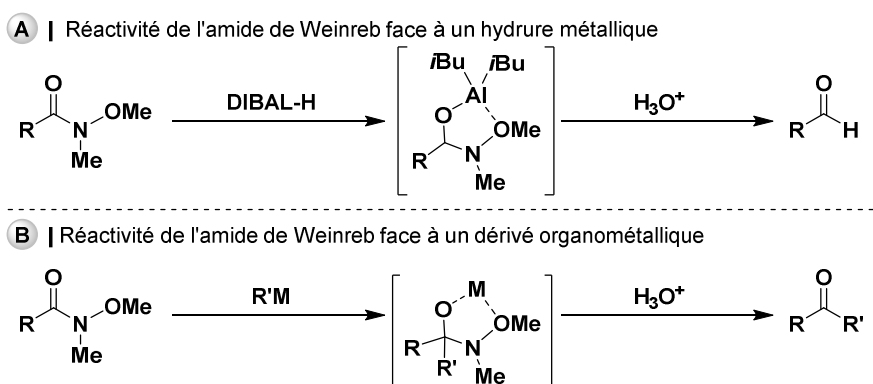


Schéma 82 : Réactivité des amides de Weinreb

L'amide de Weinreb **47** a alors été synthétisé suivant la méthodologie décrite ci-dessus par traitement de l'ester méthylique correspondant **46** avec le chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine et le triméthylaluminium (Tableau 9).^[213] La réaction entre ces deux derniers permet la formation d'un complexe réagissant violemment avec l'ester **46**. Dans le dichlorométhane, la réaction n'est pas totale et nous avons observé la dégradation partielle du réactif de départ (Entrée 1, Tableau 9). Sachant que le AlMe_3 est en solution dans le toluène, la réaction a directement été réalisée dans le toluène, de manière à s'affranchir de l'effet d'un mélange de solvants. Des sous-produits non identifiés ont été observés lorsque la réaction dure au-delà de 24 h (Entrées 2-4, Tableau 9). D'autre part, le milieu réactionnel doit être hydrolysé rapidement avec HCl concentré, autrement la réaction est réversible et une colonne chromatographique est nécessaire pour séparer les deux produits (Entrée 5, Tableau 9). C'est une réaction lente mais quantitative qui se réalise, suite à une optimisation, à température ambiante dans le toluène, de l'échelle milligramme à celle du multigramme (11 g, 41 mmol). Finalement, il n'y a pas de purification particulière à réaliser sur le composé, il peut donc être utilisé directement pour la prochaine étape.

Tableau 9 : Optimisation de la dérivation de l'ester **46** en amide de Weinreb **47**

Entrée	Solvant	Température	Temps	Rendement 47	Hydrolyse
1	DCM	Reflux	24 h	/	Lente
2	Toluène	t.a.	20 h	70%	Lente
3	Toluène	t.a.	24 h	72%	Lente
4	Toluène	t.a.	72 h	62%	Lente
5	Toluène	t.a.	24 h	99%	Rapide

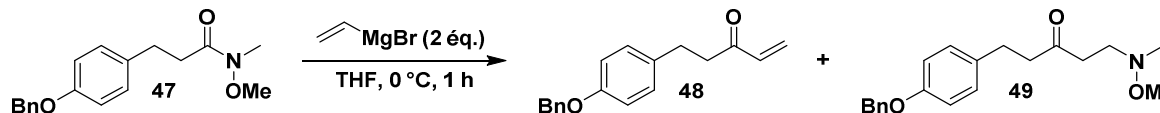
Tout d'abord, nous avons souhaité tenter l'enchaînement de réactions directement sur cet amide de Weinreb **47**, bien qu'un halogène soit nécessaire pour le couplage de Suzuki-Miyaura.

I – 2) b. Voie d'accès au substrat modèle

Avec l'amide de Weinreb **47** en main, le bromure de vinylmagnésium nous a permis d'accéder à la cétone α - β insaturée attendue.^[214-216] Les premiers essais avec deux équivalents d'organomagnésien en effectuant une hydrolyse à 0 °C avec une solution aqueuse saturée en NH_4Cl ont conduit à la formation du produit désiré **48** avec un rendement de seulement 9% (Entrée 1, Tableau 10). Toutefois, il est possible de discerner en RMN ^1H un deuxième système vinylique intégrant pour 10% lorsque le milieu réactionnel est monté en température. Celui-ci pourrait provenir de traces d'un sous-produit de double addition du grignard malgré le recours à un amide de Weinreb. En restant à 0 °C, **48** est obtenu avec un rendement de 34% (Entrée 2, Tableau 10).

Vers la synthèse du myricanol

Tableau 10 : Optimisation de la préparation de la cétone α - β -insaturée **48**



Entrée	Température	Temps	Rendement 48	Rendement 49	Hydrolyse à 0 °C
1	0 °C à t.a.	16 h	9%	61%	NH ₄ Cl
2	0 °C	0,75 h	34%	55%	NH ₄ Cl
3	0 °C	1 h	63%	/	HCl (10%)

Par ailleurs, si l'hydroxylamine relarguée dans le milieu durant la réaction n'est pas protonée en milieu suffisamment acide pendant l'hydrolyse, celle-ci peut réaliser une addition de Michael sur la cétone α , β -insaturée et former la β -aminocétone **49**. Afin de rationaliser la formation de cette aminocétone **49**, deux mécanismes de formation ont été proposés par Gomtsyan (Schéma 83).^[217] L'intermédiaire tétraédrique peut subir l'hydrolyse et former la vinylicétone qui réagirait *in situ* avec l'amidure de magnésium pour former la β -aminocétone (Voie A, Schéma 83). Dans la deuxième hypothèse, l'énolate de magnésium est formé après réarrangement de l'intermédiaire tétraédrique, avant l'hydrolyse (Voie B, Schéma 83). Lorsque le milieu réactionnel est hydrolysé rapidement à l'aide d'HCl concentré, **48** a été isolé avec un rendement de 63% et aucune trace du sous-produit **49** n'a pu être observée (Entrée 3, Tableau 10). Ceci signifierait que l'amidure de magnésium a été hydrolysé rapidement et donc que la Voie A du mécanisme de formation de la β -aminocétone **49** serait la plus plausible.

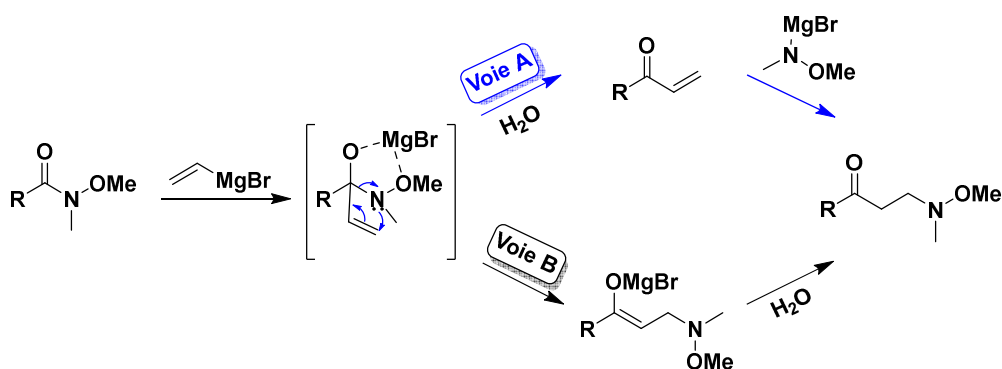


Schéma 83 : Mécanismes plausibles d'obtention de la β -aminocétone

Afin de poursuivre la synthèse en vue de préparer l'alcool allylique, une réduction au borohydrure de sodium en présence du réactif de Luche (CeCl_3) à basse température a été appliquée sur **48** afin de réduire la fonction carbonyle de la cétone α - β insaturée chimiosélectivement. Ainsi, l'oléfine terminale n'est pas réduite et nous obtenons l'alcool allylique désiré **50** avec un excellent rendement de 83% sans purification nécessaire (Schéma 84). Le rendement global de **50** sur 4 étapes est de 50%.

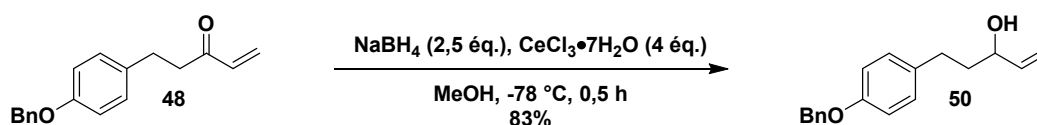
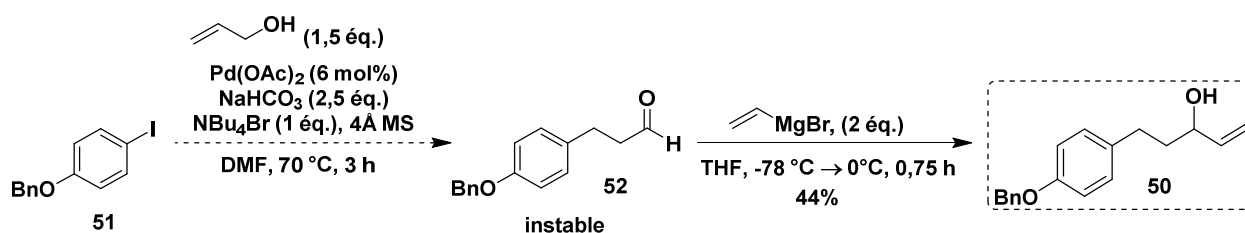


Schéma 84 : Réduction de Luche de **48**

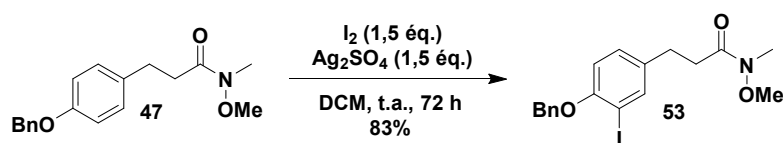
Une autre approche avait été envisagée pour synthétiser cet alcool allylique avec une voie de synthèse plus courte. En effet, une réaction a été décrite par Martin *et al.* en 2017 sur un analogue de notre molécule portant un groupement méthoxy à la place du benzyloxy avec un rendement sur deux étapes de 25%. Dans notre cas, un couplage de Heck entre l'alcool allylique et le dérivé aromatique iodé **51** aurait conduit à l'aldéhyde **52**, qui, suivi de l'addition du réactif de Grignard aurait pu conduire à **50** (Schéma 85).^[218] *De facto*, seulement deux étapes auraient été mises en jeu au lieu de quatre. Cependant, les rendements sont très faibles sur le couplage de Heck dans cette approche et le rendement global aurait été moins bon. Rappelons que nous avons obtenu **50** avec un rendement global de 50% sur 4 étapes. D'autre part, l'intermédiaire aldéhyde **52** se dégrade très facilement et n'est pas purifiable par chromatographie sur colonne.^[183] Cette approche n'a donc pas été poursuivie.



Par conséquent, la succession de ces quatre étapes étant un succès sur le substrat dit « modèle » **50** (X = H, Schéma 79), il s'agit désormais d'ioder le noyau aromatique avant l'insertion de l'oléfine, pour ne pas risquer une addition de l'iode sur la double liaison, puis de réitérer les réactions successives avec X = I (Schéma 79).

I – 2) c. Voie d'accès au deuxième partenaire de couplage C

L'iodation a été réalisée sur l'amide de Weinreb **47** en présence de diiode et de sulfate d'argent en quantité superstœchiométrique afin d'insérer régiosélectivement l'iode en *ortho* du groupement benzyloxy (Schéma 86). La réaction ne peut pas être suivie par CCM, les rapports frontaux étant rigoureusement identiques. D'après les suivis par RMN ¹H et GC-MS, la réaction est totale après 72 h. Néanmoins, les sels formés pendant la réaction « emprisonnent » le produit et malgré différents essais d'extraction liquide-liquide, de filtration mais aussi de sonication, il a été impossible d'obtenir un rendement supérieur à 75%, même à l'échelle multigramme. Cependant, en divisant par 2 la concentration du milieu réactionnel de 0,12 M à 0,06 M, un rendement de 83% a pu être obtenu en définitive. Le mélange brut réactionnel ne nécessite pas de purification mais le produit n'est pas stable plus de quelques heures, même conservé sous atmosphère inerte d'argon au congélateur. **53** doit donc être engagé directement dans l'étape suivante.



Le traitement de l'amide de Weinreb nouvellement iodé **53** avec le bromure de vinylmagnésium suivi d'une hydrolyse rapide nous a permis d'obtenir la cétone α - β insaturée correspondante **54** (Schéma 87). Nous craignons un éventuel échange magnésium-iodure avec le réactif de grignard mais la réaction s'est en réalité mieux déroulée que sur l'amide de Weinreb témoin **47**, 99% versus 63% sans la présence de l'atome d'iode (Tableau 10). Nous avons obtenu le produit de façon quantitative sans requérir de purification. Il s'en est suivie la réduction au borohydrure de sodium catalysée par le réactif de Luche. La conversion est totale et le produit **55** ne nécessite pas non plus de purification particulière.

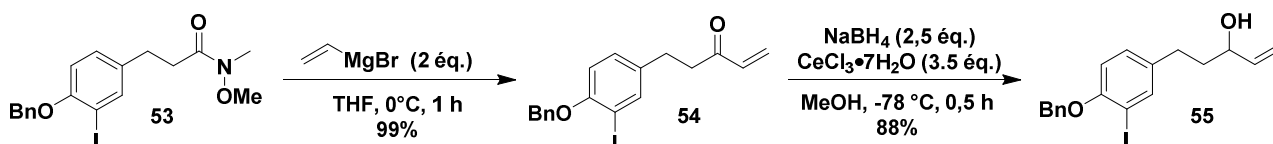


Schéma 87 : Addition du réactif de Grignard sur l'amide de Weinreb et réduction de Luche

Avant de réaliser les essais de couplage de SM, nous avons préféré protéger la fonction alcool de l'alcool allylique **55**. En ce qui concerne notre approche synthétique, aucune protection orthogonale n'est nécessaire. En effet, la métathèse cyclisante nous donnera accès à une oléfine que l'on souhaitera réduire par hydrogénation pour parvenir à la molécule ciblée. Les groupements benzyles pourront être hydrogénés simultanément. Nous avons donc choisi le groupement benzyle pour protéger l'alcool allylique ici et profiter de cette étape finale d'hydrogénation, nécessaire pour se délester de nos groupements protecteurs en une seule action.

Le groupement benzyle a alors été introduit à l'aide d'une base forte et d'une quantité catalytique d'iodure de sodium en présence de bromure de benzyle (Schéma 88). Une assistance basique n'est pas envisageable ici puisque le pK_a de l'alcool allylique ($pK_a \approx 16$) est plus élevé que celui d'un phénol ($pK_a \approx 10$). Le produit escompté **56** a été pourvu avec un excellent rendement. D'autres essais ont été réalisés avec un léger excès de bromure de benzyle dans le but d'atteindre un rendement quantitatif. Cependant, le rapport frontal du bromure de benzyle (ou de l'iodure de benzyle formé *in situ* par réaction de Finkelstein avec l'iodure de sodium) est égal à celui du produit d'intérêt **56**. Il est donc laborieux de purifier le composé lorsque le bromure de benzyle a été introduit en excès. Les meilleures conditions restent donc celles utilisant une quantité stœchiométrique de bromure de benzyle.

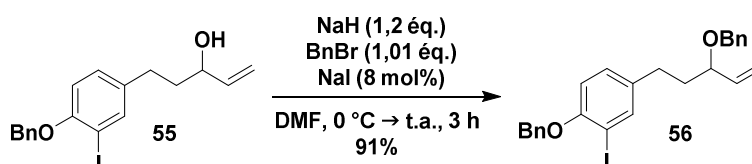
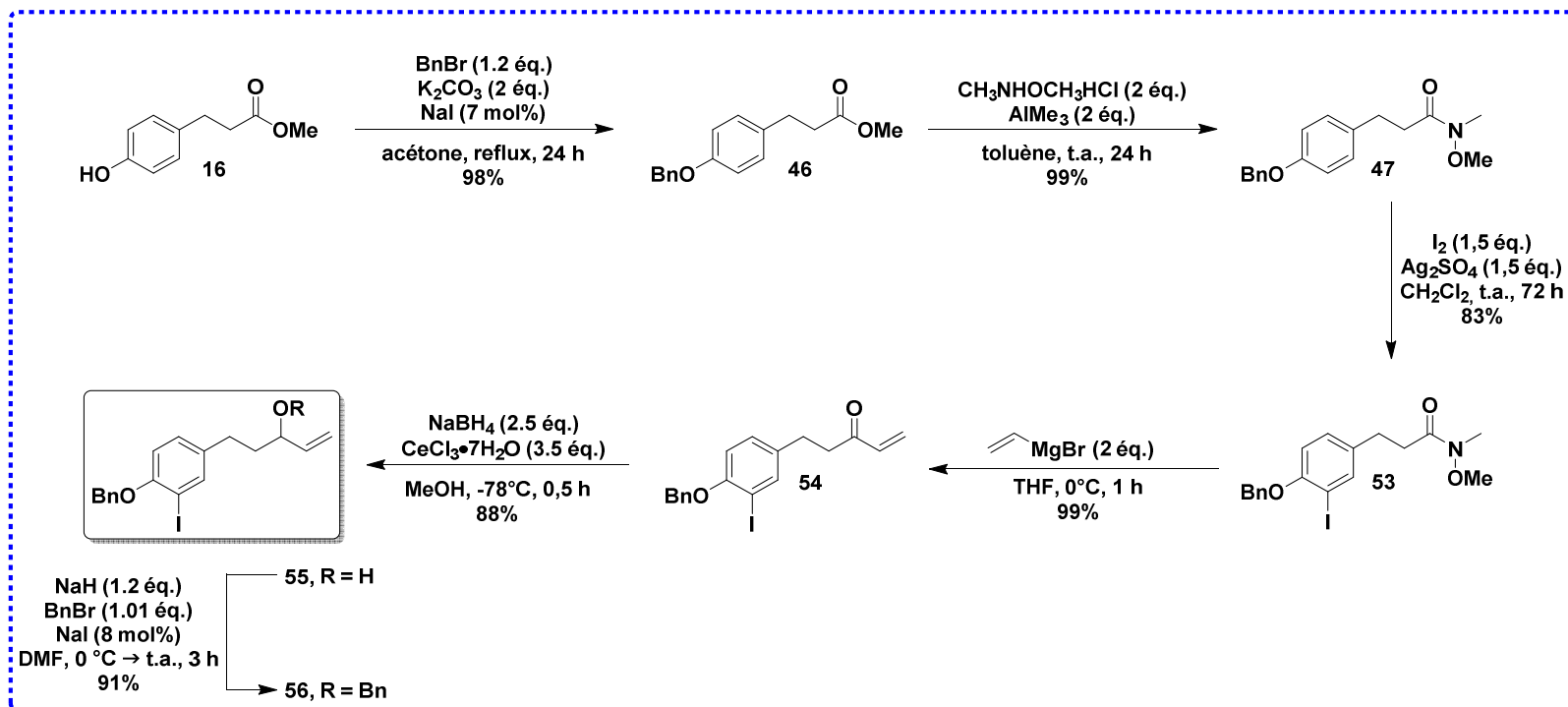


Schéma 88 : Protection de l'alcool allylique **55** avec un groupement benzyl

I – 2) d. Récapitulatif de la synthèse du deuxième fragment C

Le deuxième partenaire de couplage protégé **56** a donc été obtenu à l'échelle multigramme (6,5 g, 13,5 mmol) en 6 étapes avec un rendement global de 63%. Aucune colonne chromatographique n'a été requise pour ces étapes récapitulées dans le Schéma 89.



Sch\u00e9ma 89 : Voie d'acc\u00e8s au second partenaire de couplage

I – 3) Essais de couplage de Suzuki-Miyaura

Avec les différents partenaires de couplage en main, à savoir l'ester boronique **44**, le trifluoroborate **45** et l'iodoarène **56**, le couplage de Suzuki-Miyaura a été abordé. Etant donné l'impossibilité de générer l'acide boronique **43**, nous avons d'une part réalisé les premiers essais avec l'ester pinacol boronique **44** en présence de l'iodoarène **56** dans diverses conditions de couplage (Entrées 1-6, *Tableau 11*).^[15,138,180,219–222] D'après les travaux de la littérature pour ce type de couplage, nous avons testé des systèmes en présence d'une sélection de plusieurs catalyseurs ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$) avec l'ajout d'un ligand comme le 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle (SPhos). En outre, différentes bases (KF , K_3PO_4 , $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, K_2CO_3) et solvants (THF, toluène, dioxane, H_2O) ont été choisis arbitrairement. Les résultats sont regroupés dans le *Tableau 11*.

Tableau 11 : Essais de couplage de Suzuki-Miyaura

Entrée	Espèce boronique	Catalyseur	Base	Ligand (20 mol%)	Solvant	Rdt 57	Rdt 57'
1	44	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	KF	-	THF/ H_2O (9/1)	-	-
2	44	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	KF	-	dioxane	-	-
3	44	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	K_3PO_4	-	toluène	-	-
4	44	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	$\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	SPhos	dioxane/ H_2O (9/1)	22%	-
5	44	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	K_2CO_3	SPhos	dioxane/ H_2O (9/1)	22%	-
6	44	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	K_2CO_3	SPhos	dioxane/ H_2O (9/1)	11%	-
7	45	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	K_2CO_3	SPhos	dioxane/ H_2O (9/1)	-	48%
8	45	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	K_2CO_3	PPh_3	dioxane/ H_2O (9/1)	-	-
9	45	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	K_2CO_3	-	dioxane/ H_2O (9/1)	-	-
10	45	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	K_2CO_3	SPhos	dioxane/ H_2O (9/1)	-	-
11	45	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	K_2CO_3	-	dioxane/ H_2O (9/1)	-	-
12	45	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	K_2CO_3	SPhos	dioxane/ H_2O (9/1)	-	-
13	45	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	K_2CO_3	-	dioxane/ H_2O (9/1)	-	-
14	45	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	K_2CO_3	SPhos	dioxane/ H_2O (9/1)	-	23%
15	45	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	K_2CO_3	-	dioxane/ H_2O (9/1)	58%	-
16	45	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	K_2CO_3	-	dioxane	28%	-
17	45	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	K_2CO_3	-	dioxane/ H_2O 8/2	65%	-
18	45	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	K_2CO_3	-	dioxane/ H_2O 1/1	78%	-
19	45	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	K_2CO_3	-	dioxane/ H_2O 2/8	80%	-
20	45	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	K_2CO_3	-	H_2O^a	83%	-

^a : Ajout de TBAB (1 éq.).

Parmi les différents essais de couplage réalisés avec l'ester boronique **44** et le dérivé iodé **56**, seule l'utilisation du $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ou du palladium *tetrakis*(triphénylphosphine) avec le ligand SPhos dans un mélange dioxane/ H_2O ont permis de préparer le biaryle désiré **57** avec un rendement de 22% (Entrées 4-5, *Tableau 11*). De façon surprenante, un mélange inséparable du biaryle escompté **57** et du biaryle avec l'oléfine terminale ayant isomérisée **57'** a été obtenu en utilisant de l'acétate de palladium(II) (Entrée 6, *Tableau 11*) (voir *Schéma 72* pour l'isomérisation).

Nous avons ensuite testé ce couplage entre le dérivé trifluoroborate **45** et le même dérivé iodé **56** afin d'examiner si ce rendement médiocre pouvait être amélioré. Une fois de plus, le biaryle portant l'oléfine isomérisée **57'** a été isolé avec un rendement de 48% (Entrée 7, *Tableau 11*). Il semblerait que l'isomérisation se produise en utilisant de l'acétate de palladium(II) et/ou le palladium *tetrakis*(triphénylphosphine) en présence d'un ligand, plus particulièrement le ligand de Buchwald (SPhos) (Entrée 7 et Entrée 14, *Tableau 11*).^{[136][223]} En criblant différents catalyseurs ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), le biaryle escompté **57** a finalement pu être préparé avec un rendement de 58% après 15 h de réaction, à partir de *tetrakis*(triphénylphosphine)palladium(0), de carbonate de potassium, sans ligand (Entrée 15, *Tableau 11*). Il est à noter que dans ces conditions et au-delà de 20 h de réaction, l'oléfine terminale commence à s'isomériser.

De surcroît, nous avons pu observer que le couplage de Suzuki-Miyaura est dépendant du ratio entre le solvant organique et l'eau.^[123] Différents ratios dioxane/ H_2O ont par conséquent été testés, dans le but d'améliorer le rendement (Entrées 16-20, *Tableau 11*). Dans le dioxane seul, le rendement chute à 28%. Lorsque le ratio dioxane/ H_2O est modifié en augmentant la quantité d' H_2O , le rendement s'accroît en faveur du produit de couplage **57** et passe à 68%. Avec un mélange équiproportionnel d'eau et de dioxane, voire avec un excès d'eau, le rendement augmente jusqu'à 80%. Enfin, en utilisant uniquement de l'eau comme solvant de réaction et en insérant un équivalent de TBAB, le rendement culmine à 83% (Entrée 20, *Tableau 11*).

Afin de rationaliser ce dernier excellent résultat, il semblerait que le TBAB joue à la fois le rôle de catalyseur de transfert de phase en facilitant la solvatisation des espèces réactionnelles, et d'accélérateur de la réaction de couplage en activant l'espèce boronique par formation du complexe « ate » $[\text{ArB}(\text{OH})_3]^-[\text{R}_4\text{N}]^+$.^[149,224-226] Rappelons que les sels de trifluoroborates sont des acides boroniques masqués (voir Chapitre I III – 3) c. *Les trifluoroborates*). Ces deux facteurs contribueraient à réduire l'étendue de la protodéboronation. Pour finir, une atmosphère inerte n'est pas indispensable, le même rendement est obtenu lorsque la réaction est réalisée à l'air. Néanmoins, lors de la montée en échelle (5 g), le rendement peut osciller, voire chuter jusqu'à 50%.

Dans tous les cas de figures, les réactifs de départ ont été entièrement convertis, la transmétallation se déroule donc correctement. Cependant, quatre sous-produits principaux ont été générés et isolés (*Figure 8*). On retrouve généralement un mélange de réactif déborylé **29**, de réactif déiodé **58**, de l'homodimère **59** issu d'un homocouplage oxydant et du phénol **60** (ce dernier est seulement obtenu dans les couplages avec l'ester boronique **44**).

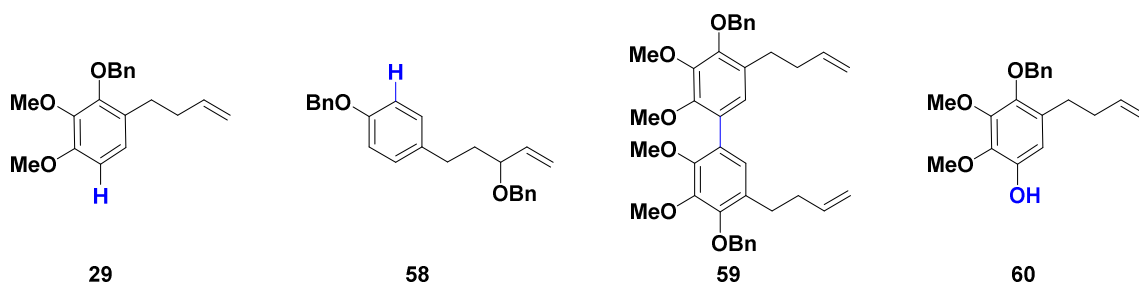


Figure 8 : Principaux sous-produits générés lors du couplage de Suzuki-Miyaura

Le mécanisme de l'homocouplage oxydant est illustré en Schéma 90. Dans notre cas, malgré la formation de l'homodimère **59** via l'intermédiaire peroxyo $[Pd(\eta^2-O_2)]$, aucune trace du phénol **60** n'a pu être observé en ayant recours aux trifluoroborates.^[227] En effet, Lloyd-Jones *et al.* se sont aperçus qu'en utilisant les trifluoroborates, en comparaison avec les acides boroniques dans les mêmes conditions, ceux-ci empêchaient la formation du phénol, bien que l'acide boronique soit l'espèce réactive *in situ*.^[228] Ceci représente une nouvelle fois l'intérêt et le pouvoir ostensible des trifluoroborates.

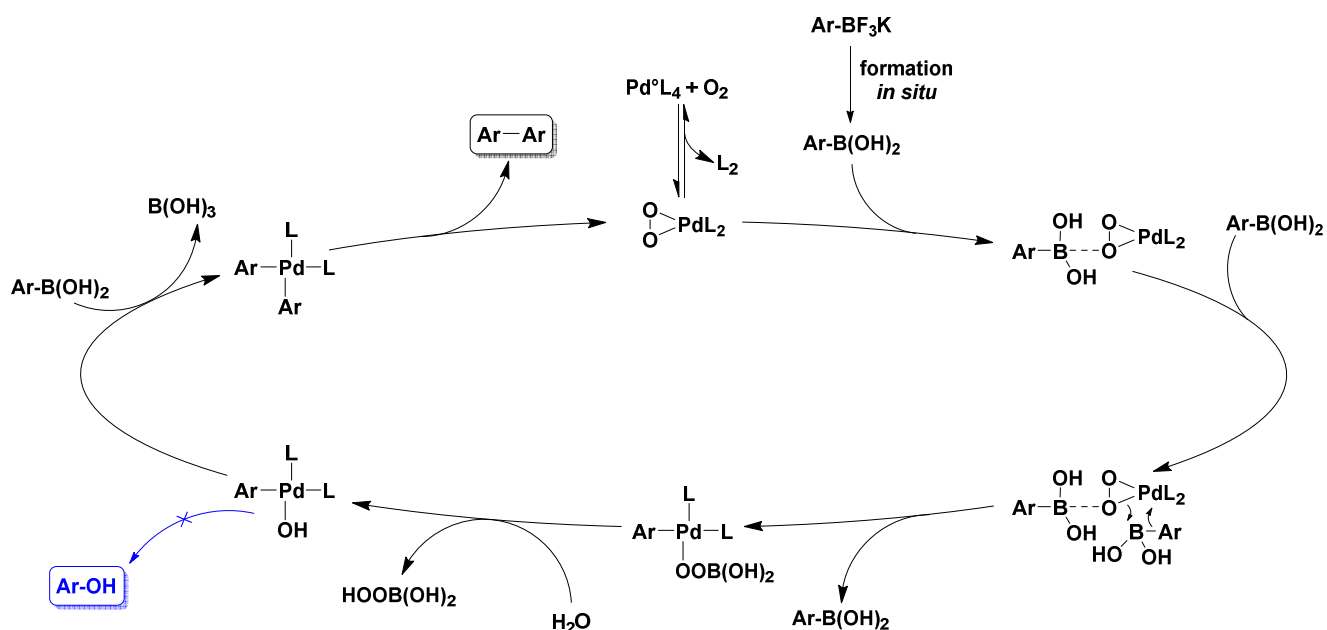


Schéma 90 : Mécanisme de l'homocouplage des acides boroniques formés *in situ* à partir de trifluoroborates

II - Etape de macrocyclisation par métathèse cyclisante

II – I) Essais de RCM sur le premier seco-précurseur **57**

A présent que l'optimisation du couplage de Suzuki-Miyaura a été un succès, nous disposons du biaryle **57**. L'étape suivante consiste à préparer le myricanol par métathèse cyclisante (RCM) (Schéma 91). Cette réaction étant délicate à mettre en œuvre, nous allons travailler sur des paramètres tels que l'influence du catalyseur, du solvant, de la température et de la concentration afin de contrôler avec précision le processus de RCM. En effet, étant donné la difficulté de cette macrocyclisation, la concentration doit être de l'ordre de 10^{-3} M. De plus, une température élevée est nécessaire pour outrepasser la barrière entropique et pour compenser la haute dilution.^[229] Par ailleurs, la régiosélectivité *Z* ou *E* de **61** est peu préoccupante puisque nous envisageons d'hydrogéner le produit issu de la RCM afin d'obtenir la chaîne heptyle saturée du produit naturel.

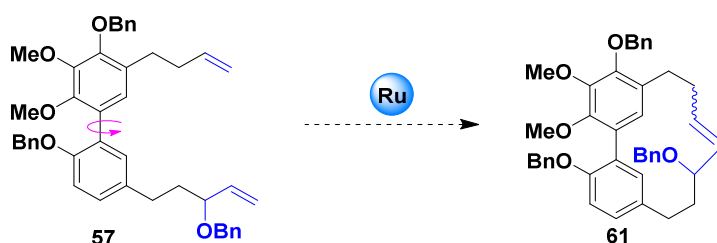


Schéma 91 : Métathèse cyclisante envisagée sur le seco-précurseur **57**

Les premiers essais ont été accomplis sur le seco-précurseur **57**, portant une oléfine de type I et une de type III, en criblant divers solvants (DCM, toluène, DCE, Et₂O, H₂O), catalyseurs (**G1**, **GII**, **HGII**, **M71**, **M2** illustrés en Figure 9) et températures (40–110 °C). Dans un premier temps, **GII** est apparu comme le meilleur catalyseur pour réaliser nos premiers essais de macrocyclisation de ce système contraint, comme montré dans les exemples du Chapitre I (III – 2) c. Métathèse cyclisante pour la préparation de macrocycles tendus) pour la réalisation de RCM de systèmes contraints.

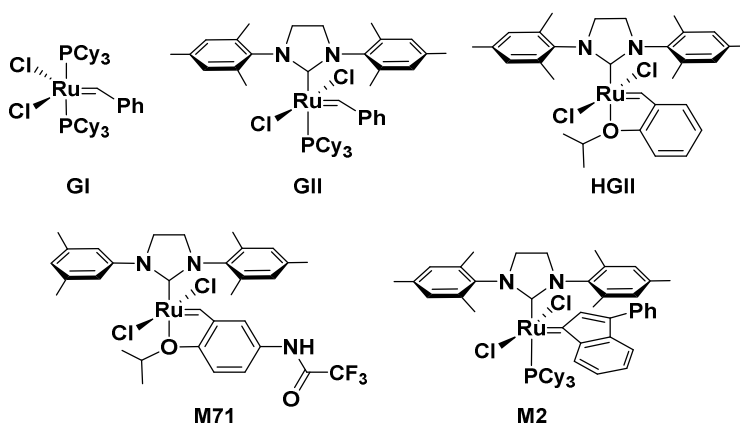
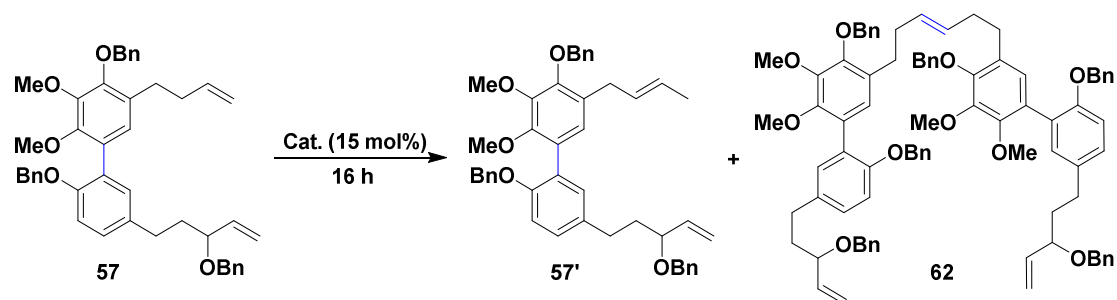


Figure 9 : Catalyseurs **G1**, **GII**, **HGII**, **M71** et **M2**

Vers la synthèse du myricanol

En utilisant le catalyseur **GII** au reflux du dichlorométhane à une concentration de 2 mM, l'essai n'a pas pu donner lieu à l'isolation du produit à 13 chaînons attendu **6I** (Entrée 1, *Tableau 12*). En effet, le substrat de départ **57** a été récupéré, avec toutefois un faible rendement. Cela est dû à l'oligomérisation du composé par métathèse du diène acyclique (ADMET, voir Chapitre I III – 2) *b. La métathèse cyclisante*), malgré les conditions de haute dilution. En augmentant la concentration, **6I** n'a pas pu être généré non plus (Entrée 2, *Tableau 12*).

Tableau 12 : Premiers essais de RCM sur **57**



Entrée	Catalyseur	Solvant	Température	Concentration	Conversion
1	GII	DCM	40 °C	2 mM	-
2	GII	DCM	40 °C	20 mM	-
3	GII	Toluène	110 °C	2 mM	100% 57'
4	GII	Toluène	110 °C MW	2 mM	-
5	GII^a	Et ₂ O	40 °C	2 mM	-
6	GII^b	H ₂ O	100 °C	2 mM	-
7	GII	DCE	80 °C	2 mM	-
8	HGII	DCE	80 °C	2 mM	-
9	M7I	DCM	40 °C	2 mM	Traces 62
10	M2	Toluène	80 °C	2 mM	-

^a Ajout de CuI (20 mol%). ^b Ajout de TBAB (1 éq.).

Une fois de plus, l'isomérisation de la double liaison terminale a été réalisée dans un cas où le milieu réactionnel est chauffé au reflux du toluène (Entrée 3, *Tableau 12*). Ceci peut s'expliquer par le fait que le complexe de ruthénium **GII** peut se décomposer thermiquement, générant ainsi un hydrure de ruthénium (*Schéma 92A*).^[230,231] Ce dernier peut être responsable des isomérisations compétitives. Un mécanisme d'isomérisation de chaînes alkyles a été décrit par Grubbs *et al.* Cette isomérisation proviendrait de l'insertion migratoire de l'hydrure de ruthénium suivi d'une β -élimination (*Schéma 92B*).^[232,233]

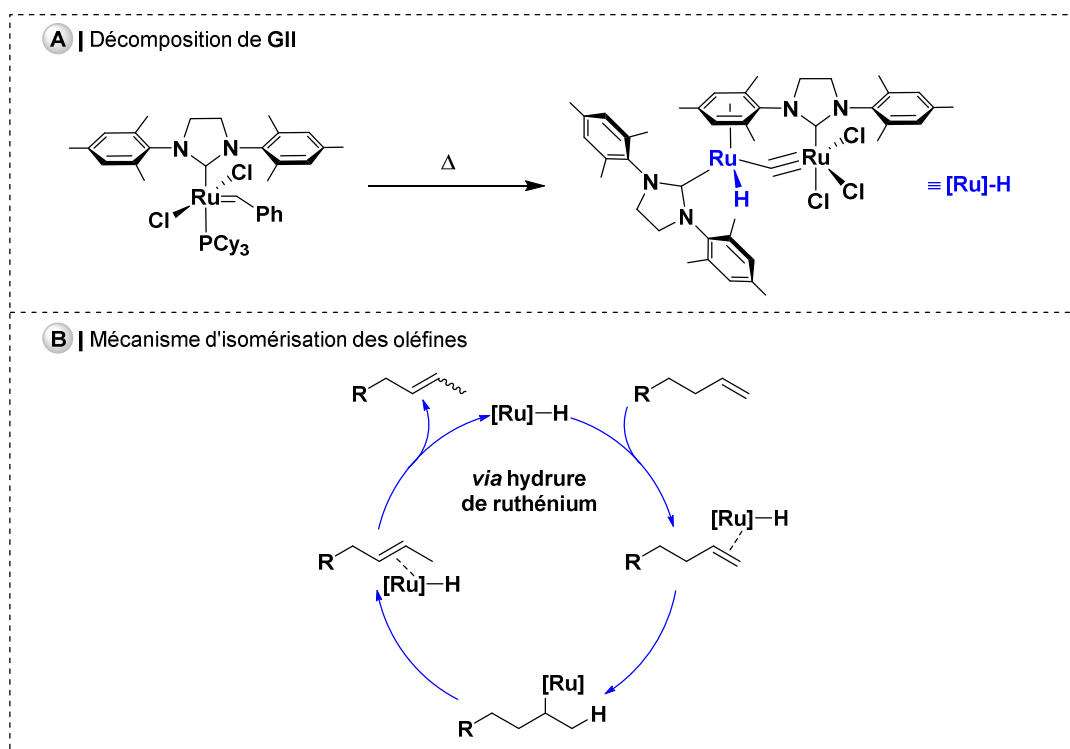


Schéma 92 : Décomposition de **GII** et mécanisme d'isomérisation d'oléfines

En outre, un essai au micro-ondes, connu pour améliorer l'efficacité des RCM, a entraîné la dégradation du réactif de départ **57** sans conduire au produit **61** (Entrée 4, *Tableau 12*).^[234] Par ailleurs, d'après Lipshutz *et al.*, l'iodure de cuivre aurait pu co-catalyser la réaction mais cet essai n'a pas abouti (Entrée 5, *Tableau 12*).^[235] En effet, l'iodure devient un ligand stabilisant du catalyseur et prolonge par conséquent sa durée de vie. Quant au cuivre, il permettrait de séquestrer les phosphines relarguées par le complexe. Un autre essai de RCM dans l'eau avec un catalyseur de transfert de phase aurait pu engendrer la formation de micelles et ainsi rapprocher les chaînes (Entrée 6, *Tableau 12*).^[236] Malheureusement, le résultat ne va pas dans ce sens puisque le composé de départ **57** a été récupéré. Le changement de solvant (DCE) et de catalyseur (**HGII**) n'a pas été probant (Entrée 7-8, *Tableau 12*). Des catalyseurs plus exotiques ont été testés comme **M7I**^[76,237] et **M2**^[78,238,239] (Entrée 9-10, *Tableau 12*). Dans le premier cas, le tube n'était pas bien scellé, une quantité non négligeable de solvant s'est évaporée et le dimère **62** a été observé. En reprenant la réaction dans des conditions strictes de haute dilution, le réactif de départ **57** a été récupéré et le dimère **62** n'a finalement pas été observé.

Finalement, les premières tentatives de RCM entre les deux oléfines terminales ont échoué, malgré les différentes combinaisons testées (catalyseurs, solvants et températures) et les conditions de haute dilution. Cet échec peut s'expliquer de deux façons. La première étant que la rotation autour de l'axe biarylique de **57** est libre. Les chaînes alkyles ne peuvent que difficilement se rencontrer contrairement à un *seco*-précurseur conformationnellement prédisposé à cycliser. La deuxième raison étant que l'alcool allylique protégé par un groupement benzyle peut être qualifié d'oléfine de type III, elle est *de facto* peu réactive en métathèse.^[240] Nous avons alors voulu poursuivre nos essais avec l'alcool allylique libre **63** ou avec la cétone α,β -insaturée **65** correspondante, ces composés possédant une oléfine de type II, donc plus enclins à réagir en RCM (*Schéma 93*).^{[241][242][65,243-246][247]}

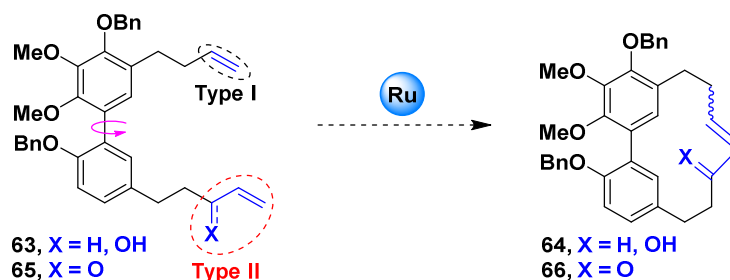


Schéma 93 : Méta-thèses cyclisantes envisagées sur les composés **63** et **65** possédant une oléfine de type II

II – 2) Préparation des seco-précurseurs **63** et **65** possédant une oléfine de type II

Nous avons tout d'abord envisagé la préparation du composé **63** à partir de **57**. Néanmoins, la déprotection régiosélective de **57** en conditions réductrices n'est pas envisageable. En effet, il est impossible d'accéder directement à l'alcool allylique libre **63** à partir de l'alcool allylique protégé par un groupement benzyle **57**, étant donné la présence des phénols protégés par les groupements benzyles. Par conséquent, il a été nécessaire de revenir en amont de la synthèse et d'effectuer le couplage de Suzuki-Miyaura entre notre sel de trifluoroborate **45** et l'alcool allylique libre **55** (Route A, Schéma 94). Dans les conditions de couplage optimisées précédemment, le biaryle **63** escompté a été obtenu avec un faible rendement (20%).

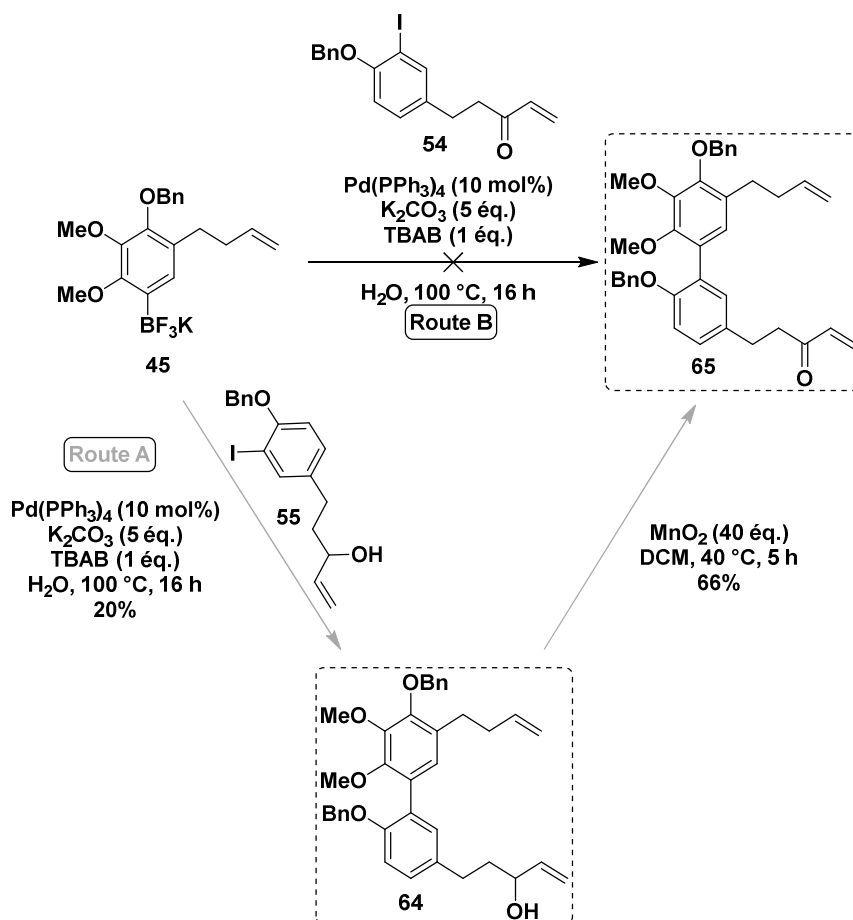


Schéma 94 : Différentes routes pour accéder à **64** et **65**

Parallèlement, nous avons envisagé la préparation du composé **65**, en tentant le couplage entre le trifluoroborate **45** et la cétone α,β -insaturée **54**. Dans les conditions optimisées avec $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, nous n'avons malheureusement pas pu accéder directement au biaryle désiré **65** (Route B, Schéma 94). Le composé se dégrade dans ces conditions réactionnelles, même à température ambiante. Les énonés terminales seraient visiblement non compatibles avec ces conditions de réaction. En effet, aucuns travaux de la littérature ne rapportent un couplage de Suzuki-Miyaura en présence d'une énone terminale. Ceci est indéniablement dû à la possibilité d'un couplage de Heck secondaire intramoléculaire ou intermoléculaire.^[248]

Afin d'obtenir le biaryle **65** portant l'énone terminale, le biaryle portant l'alcool allylique **63** a été oxydé à l'aide d'une suspension de dioxyde de manganèse en large excès. **65** a été obtenu avec un rendement correct (66%). Il est à noter que certains lots de MnO_2 ne sont pas activés et ne permettent pas de convertir totalement le réactif de départ. Malgré la montée en température et les équivalents multiples, il nous a été impossible d'améliorer le rendement de **65**.

Une voie alternative à la préparation de l'alcool allylique **63** a été étudiée afin de pallier ces rendements modestes. Ainsi, nous avons choisi de protéger l'alcool allylique **55** avec un groupement tétrahydropyrane (THP). En effet, c'est un groupement protecteur de choix étant donné qu'il est facilement accessible, facile à introduire, peu cher et facile à déprotéger orthogonalement (stabilité envers tout ce qui n'est pas acide), bien que nous obtenions des diastéréoisomères. Sur la base de ces résultats, nous avons en outre procédé à une séquence en trois étapes en utilisant **55**. Ce dernier a été protégé par le groupement THP en présence de DHP et de PPTS. L'alcool allylique protégé **67** résultant a été couplé avec le trifluoroborate **45** pour obtenir le biaryle désiré **68** avec un excellent rendement de 86% (Schéma 95). Enfin, l'élimination du groupe THP a été quantitative en milieu acide. Un solvant protique est nécessaire pour cette déprotection, toutefois **68** n'est pas soluble dans le méthanol. C'est pourquoi un mélange méthanol/DCM (ratio 1 :1) a été nécessaire. Nous avons donc préparé le biaryle d'intérêt **63** avec un bien meilleur rendement de 67% sur 3 étapes. Avec ces deux nouveaux seco-précurseurs **63** et **65** en main, de nouveaux essais de couplage par RCM ont été envisagés.

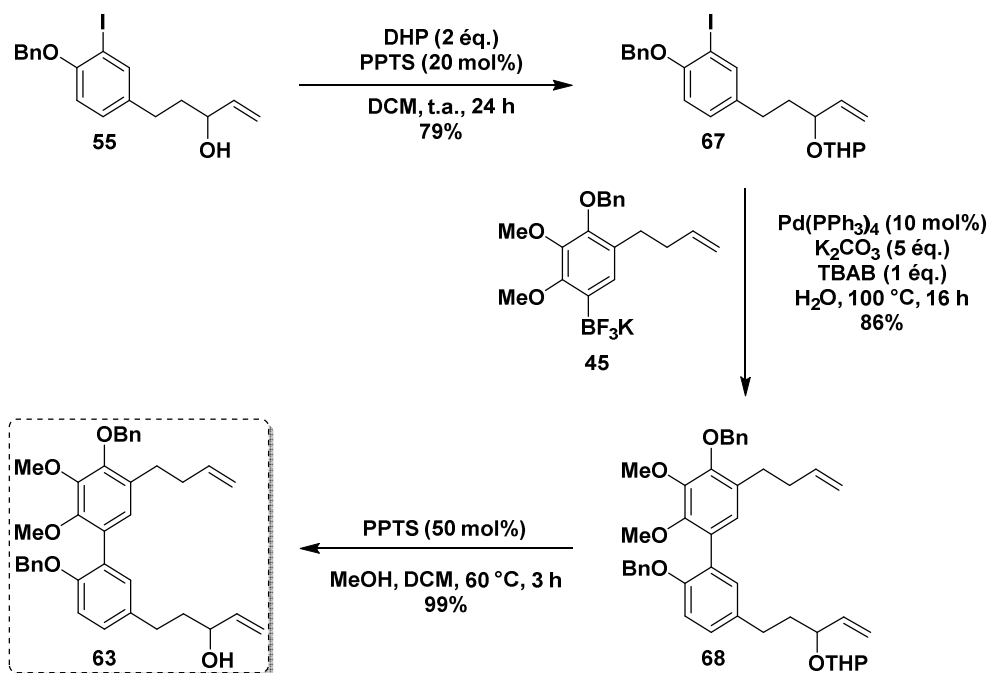


Schéma 95 : Obtention du biaryle **63** portant l'alcool allylique libre via une protection avec un THP

II – 3) Essais de RCM sur les seco-précurseurs **63** et **65** possédants une oléfine de type II

Avec les biaryles portant l'alcool allylique **63** et l'énone terminale **65**, d'autres tentatives de RCM ont pu être exécutées. Nos efforts se sont tout d'abord tournés vers le biaryle **63** portant l'alcool allylique. Aucune conversion du réactif de départ n'a pu être discernée au reflux du dichlorométhane. Étonnement, deux régioisomères **69** et **69'** ont été obtenus dans le toluène à reflux (Schéma 96).

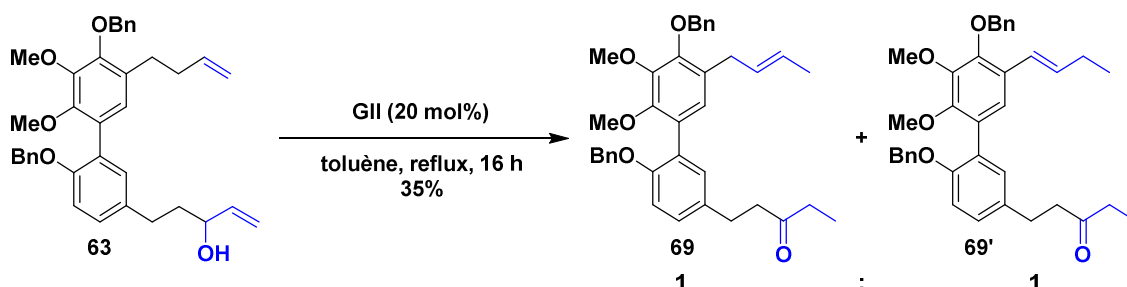


Schéma 96 : Essai de RCM sur le biaryle **63** portant l'alcool allylique

A l'aide d'analyses spectroscopiques avancées, nous avons été capable d'identifier ces sous-produits inattendus. En effet, l'alcool allylique a été isomérisé en éthylcétone correspondante suivant le mécanisme décrit par Bäckvall *et al.* comme illustré en Schéma 97.^[233,249,250] L'alcool allylique **A** se coordine au complexe de ruthénium puis conduit à la formation de **B**. Ensuite, l'hydruure de ruthénium est formé *in situ* par β -élimination et coordine l'énone **C**. Cette dernière subit ensuite une insertion migratoire de cet hydruure pour fournir **D**. Après protonation, l'éthylcétone **E** est relarguée. Sur l'autre chaîne latérale, la double liaison terminale a également été isomérisée une première fois pour donner **69**. L'isomérisation a continué de façon à obtenir l'oléfine **69'**, conjuguée avec le noyau aromatique.^[230] Ces deux composés **69** et **69'** ont été générés avec un rapport 1 : 1.^[251]

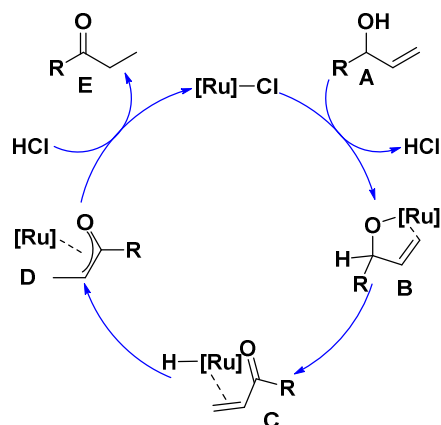


Schéma 97 : Mécanisme d'isomérisation des alcools allyliques terminaux en éthylcétone

Afin d'empêcher ces isomérisations indésirables, la 1,4-benzoquinone a été additionnée dans le milieu réactionnel dans le but de piéger les hydrures de ruthénium formés (Schéma 98).^[252]

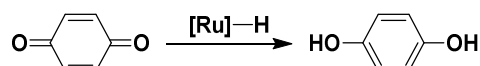


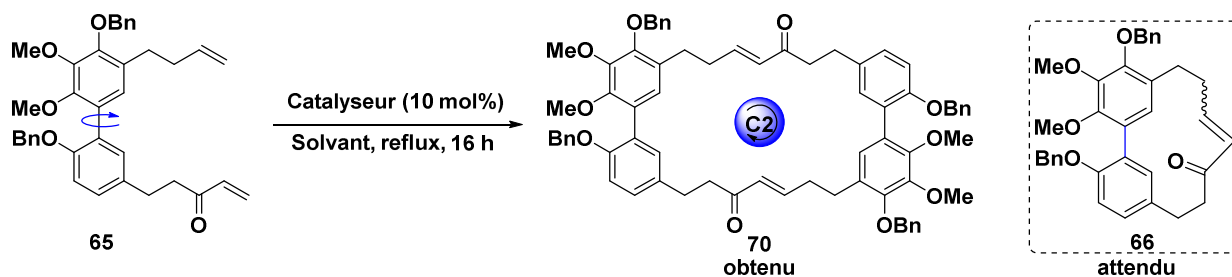
Schéma 98 : Emploi de la 1,4-benzoquinone pour empêcher l'isomérisation

Malgré cet ajout, la réaction est restée infructueuse et le réactif de départ **63** a été récupéré. Encore une fois, l'échec de cette RCM pourrait être expliquée par la rotation libre autour de l'axe biarylique augmentant ainsi la difficulté des deux alcènes terminaux à se rencontrer. Par ailleurs, la présence d'un Csp³ peut conduire également à une chaîne plus tendue par rapport à la présence d'un Csp², ce dernier permettant la réduction de la contrainte d'angle de Baeyer et des interactions H-H dans le cycle (contrainte de torsion de Pitzer et contrainte transannulaire de Prelog).^[59]

C'est pourquoi la RCM a été tentée sur le biaryle **65** portant la cétone α-β-insaturée, susceptible d'être plus sujette à macrocycliser en raison de la présence du Csp². Nous avons donc réalisé une étude exploratoire sur le composé **65** avec différents catalyseurs et solvants en jouant également sur la dilution (Tableau 13). Ainsi, nous avons été agréablement surpris puisque pour le premier essai avec le catalyseur **GII** dans le DCM à reflux, nous avons obtenu un produit de cyclisation (Entrée 1, Tableau 13). En ne considérant que la spectroscopie RMN ¹H, nous pensions avoir obtenu le composé cyclisé attendu **66**. Nonobstant, en complétant avec l'analyse spectrométrique de masse haute résolution, nous avons réalisé que nous avons plutôt formé le dimère tête-queue **70**, comportant une symétrie C₂. Ce résultat confirme que les oléfines sont bien réactives l'une envers l'autre mais que la formation du cycle **66** à 13 chaînons est moins favorisée que celui à 26 chaînons **70**. En changeant le solvant, la nature du catalyseur, en augmentant la dilution, ou en ajoutant le réactif de départ ou le catalyseur *via* une seringue autopulsée sur une longue période, aucune de ces modifications n'a permis de contourner notre problème et d'obtenir le composé **66** désiré (Entrées 2-7, Tableau 13). Cependant, nous avons pu améliorer le rendement en produit dimérisé **70** jusqu'à 39%.

Vers la synthèse du myricanol

Tableau 13 : Essais de RCM sur le biaryle **65** portant l'énone terminale



Entrée	Catalyseur	Solvant	Concentration (mM)	Rendement dimère 70
1	GII	DCM	2	20%
2	GII	toluène	2	30%
3	GII	toluène	0.5	39%
4	GIII	toluène	0.5	39%
5	M7I	toluène	0.5	37%
6	GI	toluène	0.5	-
7	nG-I₂²	toluène	0.5	17%

Le dimère **70** a été ré-engagé dans une réaction en présence de **GII** dans le but de réaliser un tandem métathèse d'ouverture de cycle suivie d'une RCM (Schéma 99). Malheureusement, le réactif de départ a été récupéré de manière quantitative.

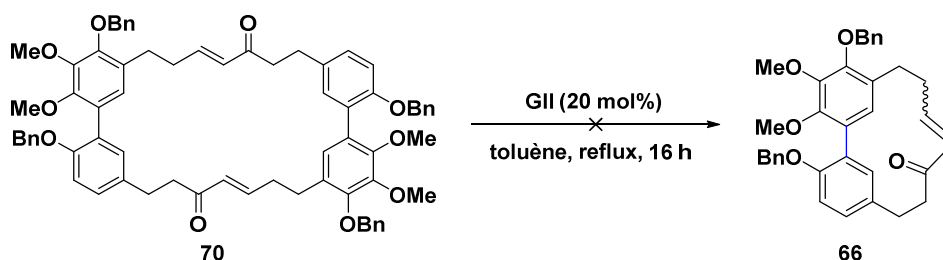


Schéma 99 : Synthèse monoïpe de **66** via une ROM suivie d'une RCM

La formation de ces dimères tête-queue a déjà été observé dans la littérature pour la formation de *méta,méta*-diarylheptanoïdes.

II – 4) Formation inattendue de dimères au cours de la synthèse de diarylheptanoïdes

A notre connaissance, les efforts de macrocyclisation pour préparer des diarylheptanoïdes *méta,méta*-pontés dans la littérature autrement que par couplage biarylique ont échoué jusqu'à présent.

En effet, Brown *et al.* ont porté leur attention sur la synthèse du tridéoxyasadaniène **H**, un diarylheptanoïde, extrait de *Ostrya japonica* (Schéma 100).^[253] La synthèse commence par la construction du squelette biarylique symétrique par couplage d'Ullmann à partir de l'iodoarène **A**. Le

² Ce catalyseur a été développé par Apeiron synthesis. C'est l'analogue du nitro-Grela avec des atomes d'iode à la place des atomes de chlore.

produit de couplage résultant **B** a été homologué de 2 carbones par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons pour fournir l'ester diéthylénique intermédiaire. Une hydrogénation pallado-catalysée permet de générer **C** portant la chaîne saturée. S'ensuit une réduction au LiAlH₄ puis le diol résultant est à son tour converti en groupement tosyle **D**, lui-même converti à son tour en dinitrile **E**, précurseur nécessaire pour réaliser la condensation de Thorpe-Ziegler. Cependant, le cycle à 13 membres désiré **G** n'a jamais été observé. Effectivement, des dimères à 26 membres **F** et **F'** ont été obtenus. Ceci peut s'expliquer par la forte tension de cycle du composé attendu qui empêche les chaînes de se rapprocher l'une de l'autre.

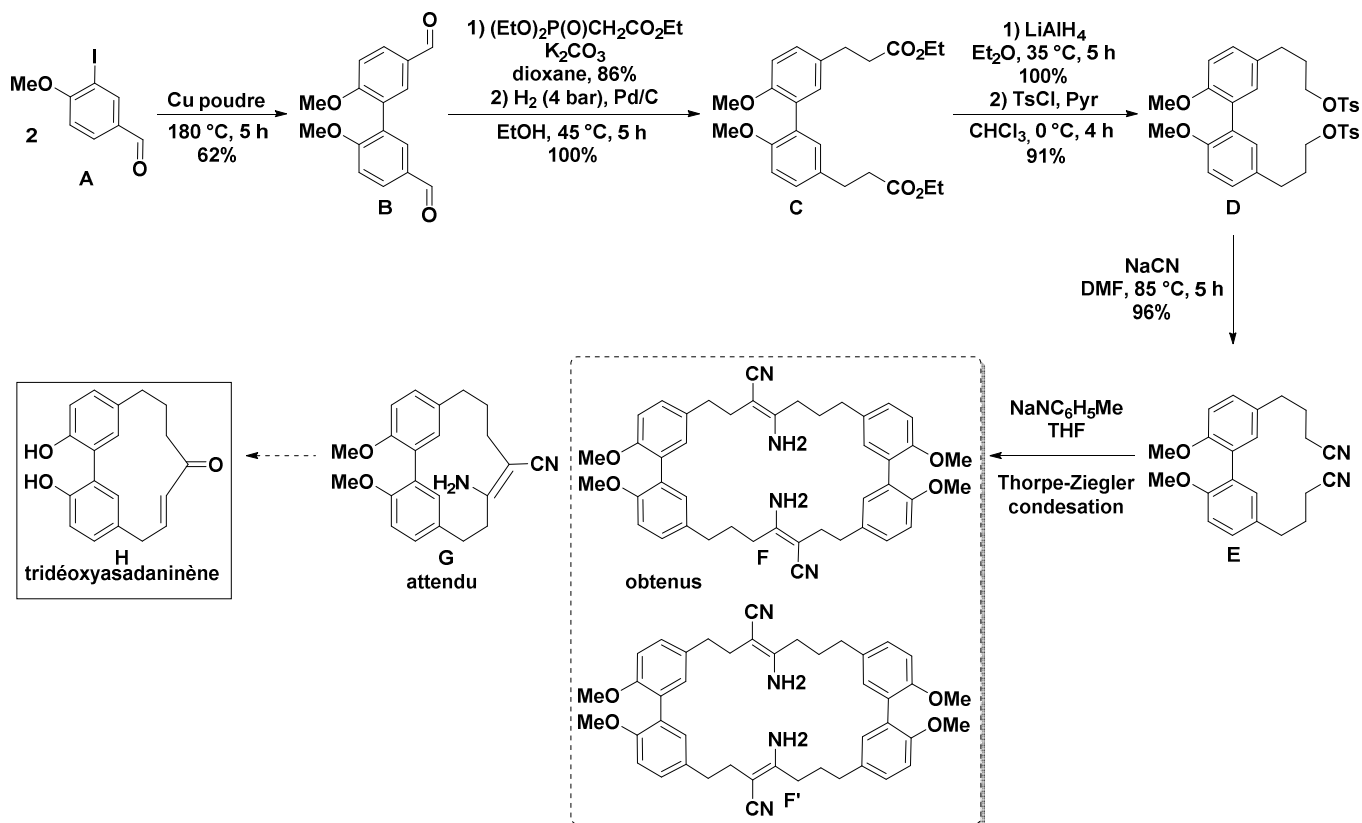


Schéma 100 : Vers la synthèse du tridéoxyasadaninène par Brown et al.

Harrowven a quant à lui rapporté une réactivité inattendue en s'intéressant sans nul doute à la synthèse d'un composé de type acérogénine **E 7** ou acérogénine **K 8**, bien qu'il ne l'ait pas mentionné *verbatim* (Schéma 101).^[254] La synthèse commence avec le biphenol **A** subissant une mono-méthylation. Ensuite, la régiosélectivité de l'iodation est dictée par le phénol libre qui est protégé en méthyléther à son tour. Un couplage de Suzuki-Miyaura entre **B** avec un alkylborane **C**, préparé *in situ* par traitement du 4-penténol avec le 9-BBN, est alors entrepris. Une protection de l'alcool primaire avec un groupement acétate a été nécessaire pour pouvoir ioder régiosélectivement et fournir **D**. Une succession de déprotection oxydation et addition du chlorure de vinylmagnésium ont permis d'obtenir l'alcool allylique **E** avec un rendement quasi quantitatif. Il s'agissait alors de réaliser un couplage de Heck pour macrocycliser, ce qui a échoué. En effet, avec l'alcool allylique **E**, seule une dégradation du réactif de départ a été observée. L'alcool allylique a donc été oxydé à l'aide du réactif de Dess-Martin périodine afin de fournir la cétone α-β-insaturée **F**, elle-même engagée dans des conditions de couplage de Heck

Vers la synthèse du myricanol

en conditions de haute dilution. C'est avec surprise qu'ils ont pu observer la formation du dimère tête-queue **G** avec un rendement de 54% et non le macrocycle à 13 chaînons attendu. Ce résultat montre l'ampleur de la tension de cycle qui a conduit à un couplage séquentiel tandem inter-intramoléculaire avec un rendement relativement bon.

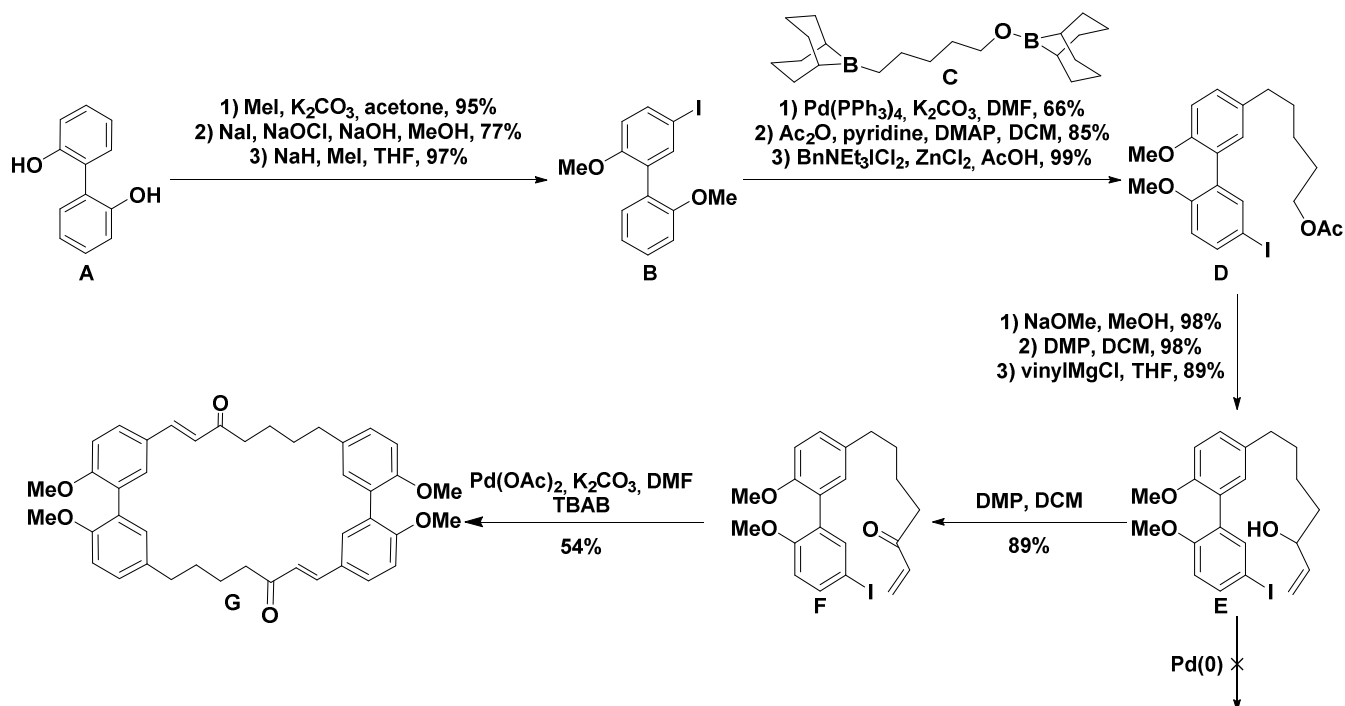


Schéma 101 : Vers la synthèse d'un composé de type acérogénine E ou K par Harrowven et al.

Un troisième exemple d'obtention de dimère tête-queue a été décrit par Nogradi *et al.* en 1998 au cours de la synthèse d'un *méta,para*-diarylheptanoïde diphenyléther (Schéma 102).^[37] En effet, la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons intramoléculaire entre l'aldéhyde et le phosphonate a fourni le dimère tête-queue à 30 chaînons avec un rendement de 13% au lieu du diarylheptanoïde *méta,para*-ponté désiré. Celui-ci aurait dû conduire à l'acérogénine **C 3** après déméthylation et hydrogénation.

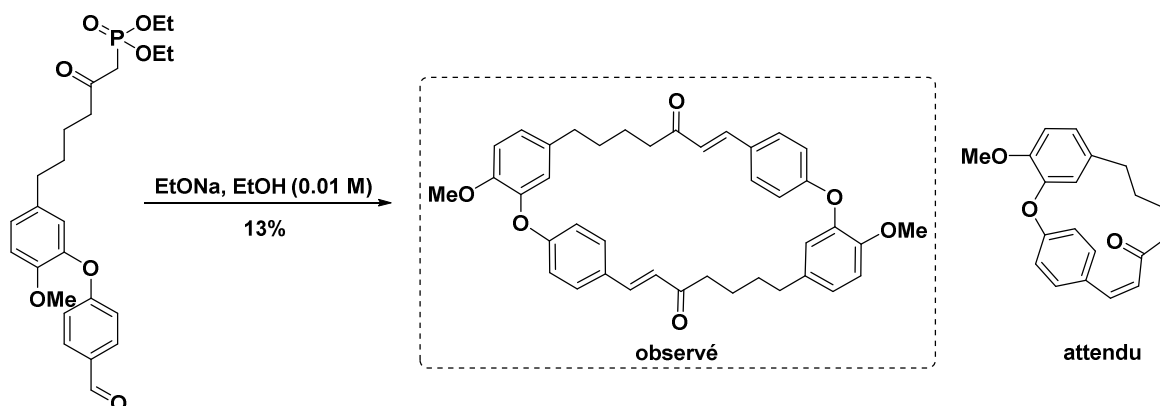


Schéma 102 : Obtention d'un dimère tête-queue via une réaction HWE

II – 5) Récapitulatif des essais de RCM

L'obtention de ces dimères dans la littérature démontre la forte contrainte cyclique de la famille des diarylheptanoïdes cycliques à 13 chaînons. Afin de mieux visualiser les différentes stratégies étudiées pour la préparation du myricanol **6**, nous les avons résumées dans le schéma ci-après (*Schéma 103*).

Vers la synthèse du myricanol

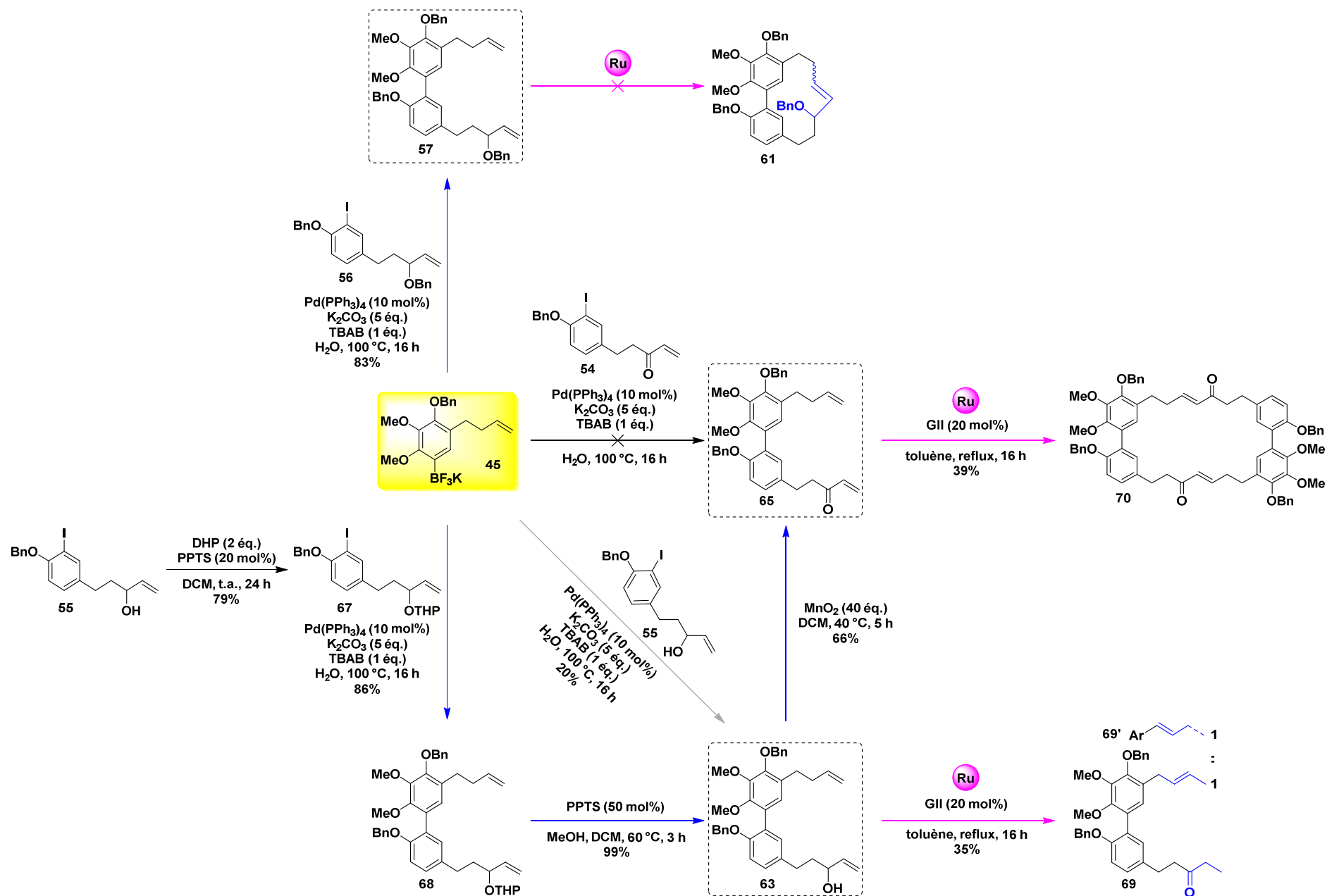


Schéma 103 : Récapitulatif des essais de RCM

III - Alternative à la RCM : la métathèse cyclisante relais

Etant donné que les oléfines n'ont pas réagi entre elles en conditions de RCM et pour pallier ces inconvénients de synthèse, nous avons sollicité le concept de métathèse cyclisante relais (RRCM).

III – I) Définition de la métathèse cyclisante relais

En 1998, Parrain et Santelli ont observé qu'un cétal de cyclopropénone ne réagissait pas directement avec le catalyseur de Grubbs et ont donc additionné une oléfine supplémentaire dans le mélange réactionnel afin de promouvoir la réaction.^[255] Ils ont été les pionniers de la description d'une métathèse cyclisante relais (RCM en cascade ou RRCM), sans que ce nom ne lui soit encore donné.

Le concept de RRCM n'a commencé à être réellement étudié qu'à partir de 2004 avec les travaux de Hoye *et al.*^[256] Cette stratégie permet de contourner le problème d'oléfines ne réagissant pas dans des conditions classiques de RCM, du fait de leur désactivation pour des raisons stériques et/ou électroniques. La mise en place d'une stratégie relais implique alors l'incorporation d'une chaîne latérale transitoire et temporaire possédant une double liaison terminale monosubstituée donc réactive sur le substrat de départ. Cette oléfine terminale de type I pourra réagir avec le catalyseur et former le carbène de ruthénium en bout de chaîne, espèce plus réactive. Une première métathèse peut alors se produire et expulser le cycle à 5 chaînons dérivé du pentène généralement volatile, ce qui est la force motrice de cette réaction. Ainsi, le carbène envisagé au départ est obtenu et la RCM peut maintenant se produire avec un bon rendement.

En résumé, la difficulté est principalement l'initiation du cycle catalytique et ceci peut être surmonté grâce à l'utilisation de la RRCM. Hoye *et al.* ont pu appliquer cette méthodologie sur un composé muni de deux oléfines terminales *gem*-disubstituées. En présence du catalyseur **GII**, celles-ci sont trop encombrées pour permettre au carbène de ruthénium de se former et aucune réaction n'a pu avoir lieu (Voie A, Schéma 104). En revanche, avec la chaîne latérale, la cyclisation s'effectue avec un bon rendement (Voie B, Schéma 104).

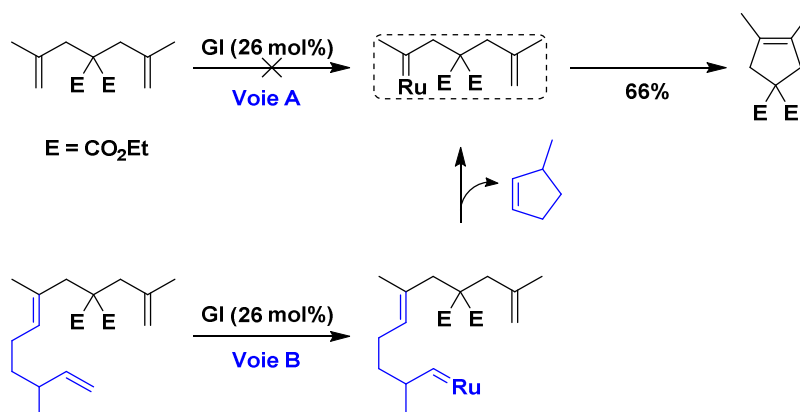


Schéma 104 : Premier exemple de RRCM par Hoye *et al.*

III – 2) Liste exhaustive de macrocycles préparés par RRCM

La RRCM a rapidement été appliquée à la synthèse totale de produits naturels trop tendus dont l'accès était impossible par RCM. Une liste exhaustive de macrocycles préparés par RRCM est présentée ci-après.

En 2004, Porco *et al.* ont rapporté l'utilisation de cette méthodologie pour la synthèse de l'oximidine III, possédant un cycle à 12 chaînons (Schéma 105).^[257] Alors que le produit de cyclisation par simple RCM a été pourvu avec un rendement de seulement 15%, ils ont pu augmenter leur rendement jusqu'à 71% en ayant recours à la RRCM avec le même catalyseur.

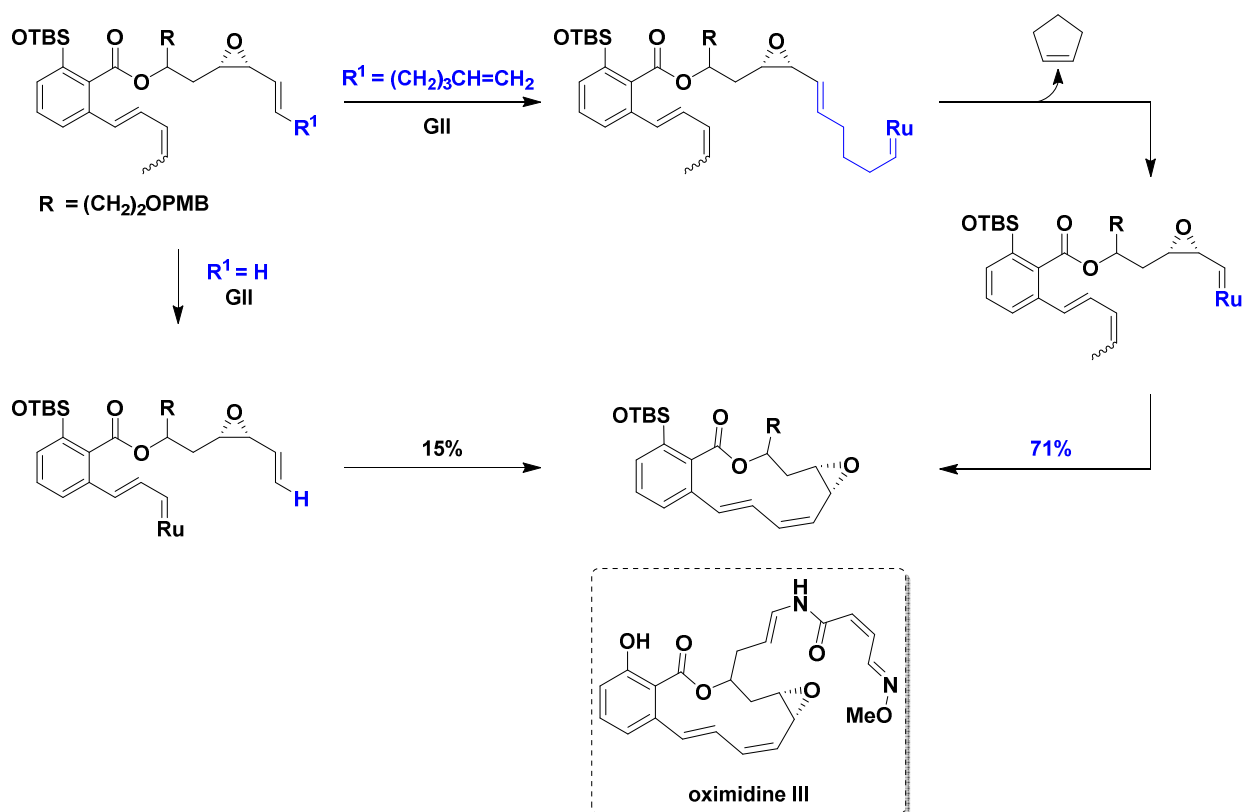
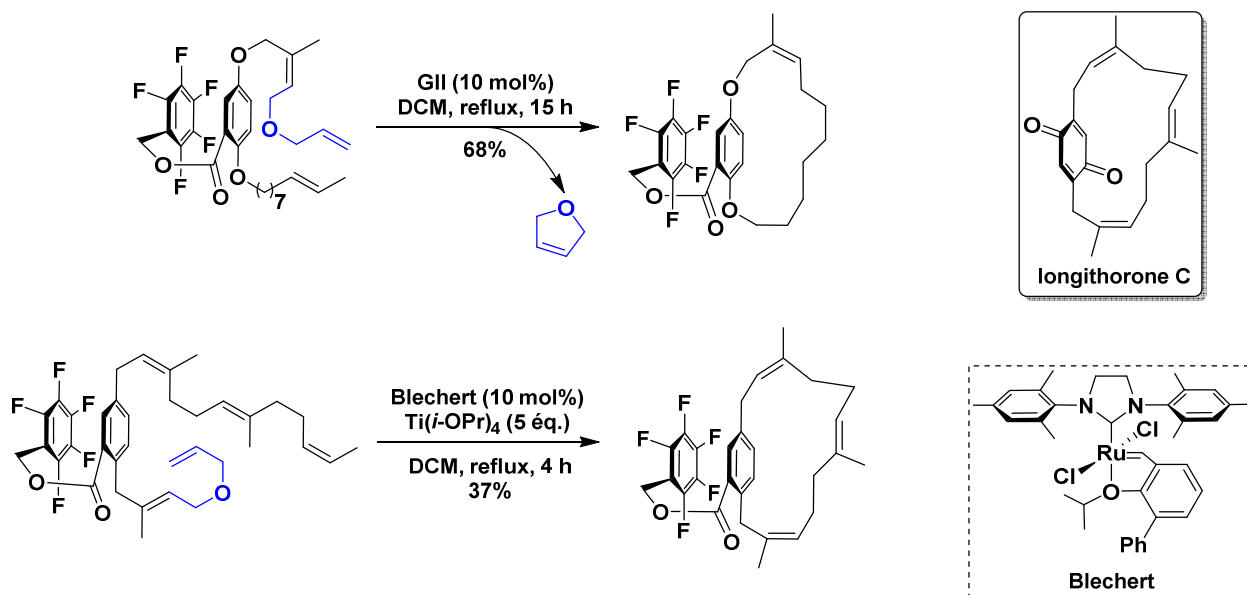


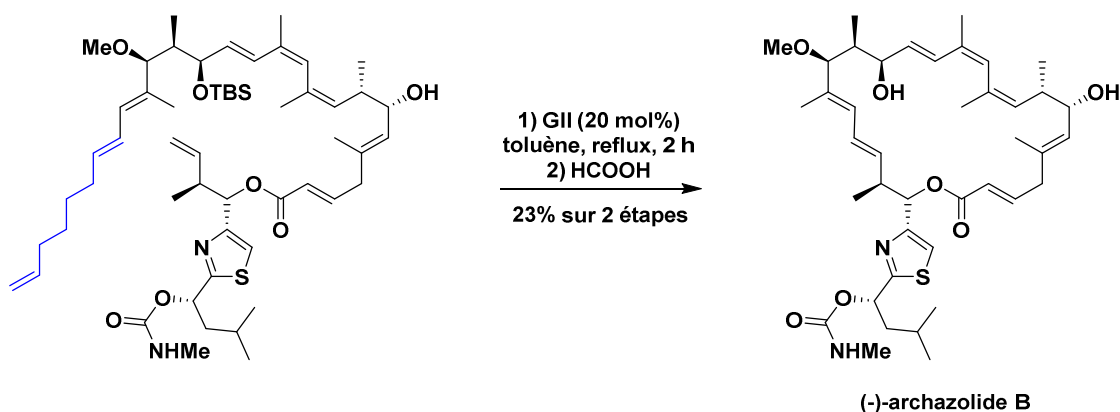
Schéma 105 : Vers la synthèse de l'oximidine III par Porco *et al.*

En 2006, les études de Collins *et al.* montrent les interactions pentafluorophényl-phényle pour la macrocyclisation par métathèse (Schéma 106).^[258] En effet, l'introduction d'un groupe benzyle déficient en électrons conduit à des interactions intramoléculaires d'empilement π - π ,^[259] le but étant de rapprocher les deux oléfines. Un agencement face à face des deux systèmes aromatiques induit donc les deux chaînes latérales à pointer préférentiellement vers le même côté du système aromatique auquel elles sont liées et fournissent ainsi un avantage entropique aux réactions de métathèse. Sur la molécule modèle, le rendement est de 68%. Cette tactique a ensuite été appliquée à la synthèse totale de la longithorone C par le même groupe, dont une étape clé a été la RRCM qui a pu fournir le macrocycle escompté avec un rendement de 37% par le biais du catalyseur de Blechert, encombré en position *ortho* de l'atome d'oxygène.^[260] Aucune information sur la RCM classique n'a été rapportée, il

est donc impossible de comparer avec la RRCM et d'observer le pouvoir de cette méthode dans ce cas précis.



De façon encore plus ambitieuse en 2007, la RRCM a pu être appliquée par Trauner et *al.* à la pénultième étape de la synthèse de la (-)-archazolide B, un macrocycle à 24 chaînons (Schéma 107).^[261] Le rendement de macrocyclisation est assez faible (27%), mais peut néanmoins être considéré remarquable compte tenu de la complexité et de la taille du cycle. Visiblement, aucune cyclisation n'a été observée en conditions de RCM classiques avec un substrat sans la chaîne provisoire, ce qui souligne l'utilité de cette approche par RRCM. La dernière étape à l'acide formique permet de déprotéger le groupement silylé.



En 2008, Njardarson et *al.* ont décrit les premiers efforts de synthèse vers l'hypoestoxyde, un diterpène naturel à 12 chaînons (Schéma 108).^[262] Pour eux, il était avantageux d'utiliser le concept de RRCM afin de réunir un carbène plus substitué avec une extrémité moins encombrée pour minimiser les voies de dimérisation concurrentes. Ils ont obtenu ce motif bicyclique, isomère de l'hypoestoxyde, par

Vers la synthèse du myricanol

RRCM médiée par l'isopropoxyde de titane avec un excellent rendement de 95%. Ils ont construit directement leur rétrosynthèse avec la RRCM et n'ont pas comparé avec une RCM classique.

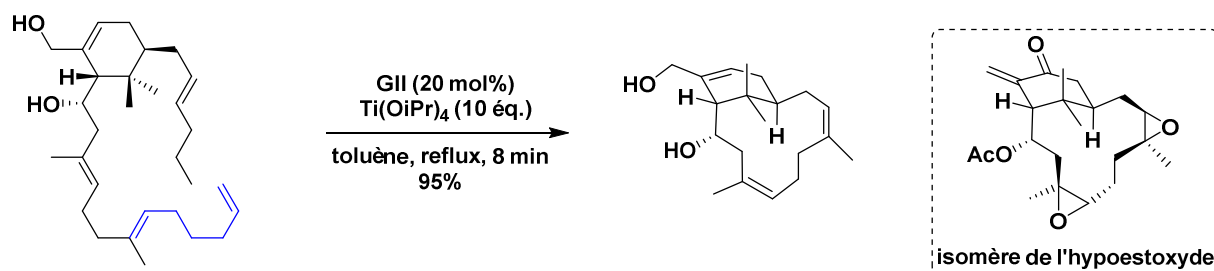


Schéma 108 : Vers la synthèse d'un isomère de l'hypoestoxyde par Njardarson et al.

En 2009, Waldmann et al. ont réalisé la synthèse totale de la jasplakinolide (Schéma 109).^[263] Le groupe de recherche a pu comparer les résultats donnés par RCM et par RRCM. Le macrocycle souhaité a été procuré avec un rendement plus élevé dans des conditions de RRCM (51% versus 32%). Le fait que seule une amélioration modérée en termes de rendement soit observée indique que la formation du carbène métallique est accélérée en conditions de RRCM mais l'étape de limitation de vitesse reste la fermeture finale du cycle qui dépend de la flexibilité conformationnelle du précurseur diénique.



Schéma 109 : Synthèse de la Jasplakinolide par Waldmann et al.

En 2010, Hoye et al. ont travaillé sur la synthèse totale de la (-)-callipeltoside A (Schéma 110).^[264] Leur approche initiale de la synthèse visait à utiliser une réaction classique de RCM. Malheureusement, le produit de macrocyclisation à 14 chaînons envisagé n'a pas pu être observé. Le problème était d'après eux dû à une initiation lente du cycle catalytique, la stratégie de relais était donc viable pour surmonter ce problème. Ils ont donc réalisé la synthèse de deux précurseurs de RRCM, avec l'alcène terminal nécessaire à la RRCM en l'introduisant à un bout (C1) ou à l'autre bout de la molécule (C15). Malheureusement la formation du produit souhaité n'a pas été observé mais a donné à la place, le substrat de départ pour l'étude RCM initiale. En effet, lorsque le catalyseur de métathèse réagit en conditions de RRCM, le relais pour produire le carbène de ruthénium procède vraisemblablement comme prévu, comme en témoigne la formation concomitante de 3,4-dihydrofurane. Cependant, la macrocyclisation n'a pas lieu, probablement à cause d'événements concurrents (par exemple la décomposition du catalyseur de ruthénium ou une métathèse croisée intermoléculaire). Aucune

information sur les conditions opératoires n'a été explicitée. La synthèse totale du produit naturel a finalement été réalisée *via* une autre stratégie.

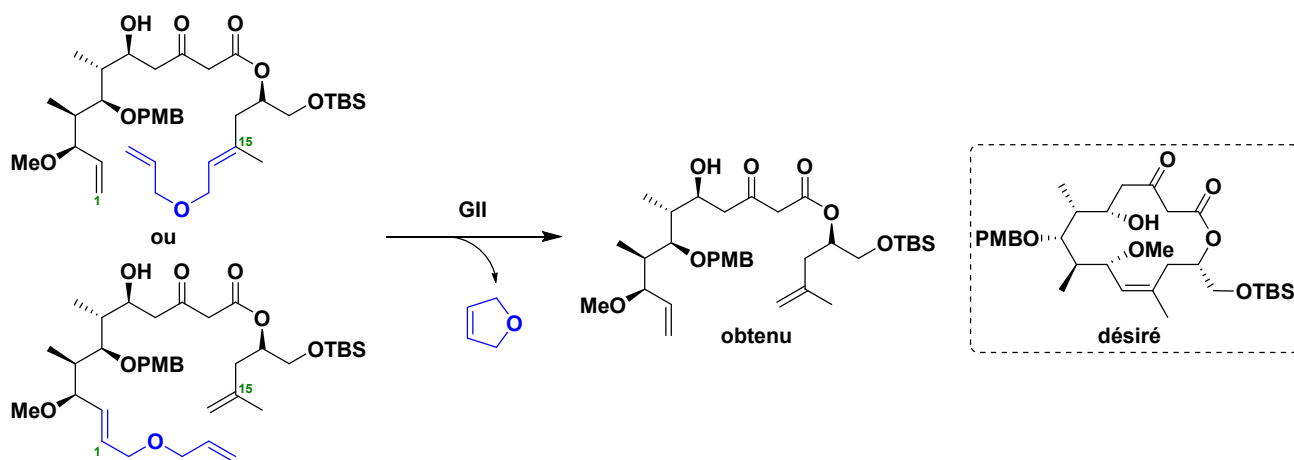


Schéma 110 : RRCM non aboutie pour la synthèse de la callipeltoside A par Hoye et al.

En 2011, White et al. ont réalisé la synthèse d'un noyau cyclohexane tétrasubstitué des phomactines (Schéma 111).^[265] Ils ont choisi la RRCM pour ses meilleures chances de réussite face à la RCM étant donné la présence de l'oléfine *gem*-disubstituée de départ. Le macrocycle à 12 chaînons ayant un squelette diterpénoïde de type phomactine a été obtenu avec un rendement élevé.

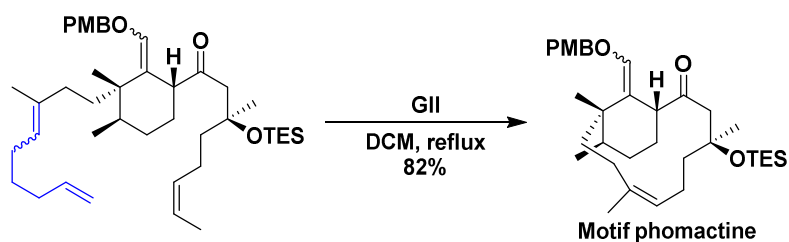


Schéma 111 : Synthèse d'un motif de type phomactine par White et al.

En 2015, Waldmann et al. ont concentré leurs efforts sur la synthèse de la séragamide A (Schéma 112).^[266] Étant donné l'encombrement stérique de l'oléfine disubstituée incorporée dans le composé de départ, ils ont réalisé l'étape clé de cyclisation par RRCM avec une attache relais supportée sur résine. La séragamide A a pu être isolée avec un rendement de 34% pour la macrocyclisation puis déprotection soit 65% de rendement sur 2 étapes. En employant cette stratégie RRCM unique, le problème de CM irréversible cinétiquement peut être contourné. La synthèse sur phase solide des précurseurs permet aussi de faciliter grandement les manipulations.

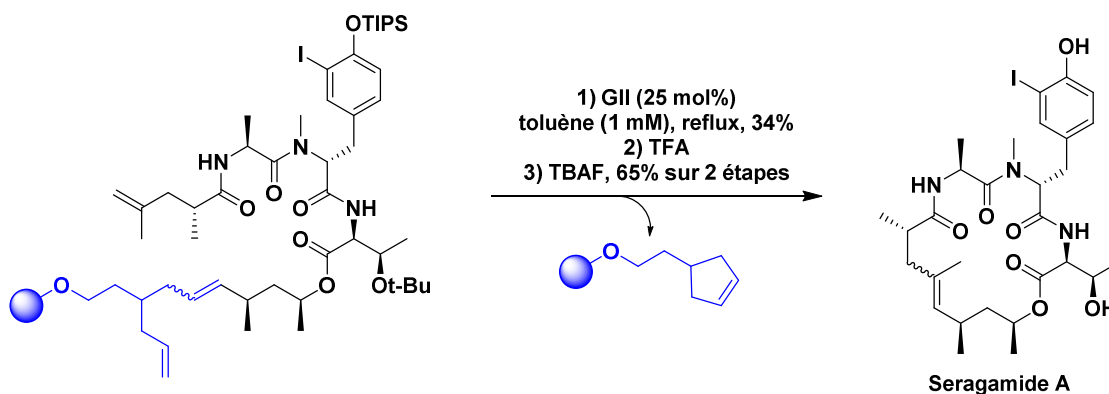


Schéma 112 : Synthèse de la séragamide A par Waldmann et al.

Comme cette liste exhaustive le montre, le recours à la RRCM pour la synthèse de produits naturels a permis de pallier les difficultés de cyclisation en conditions classiques de RCM. C'est pourquoi nous avons conçu une nouvelle approche rétrosynthétique du myricanol par le biais d'une RRCM.

III – 3) Nouvelle approche rétrosynthétique via une RRCM

Dans notre cas, nous avons choisi de mettre un groupement malonate sur la chaîne transitoire afin d'améliorer l'efficacité de notre RRCM. En effet, Hoyer et al. ont montré en 2011 que la sous-unité utile à l'initiation de la RRCM pouvait être composée d'un motif allylmalonate, améliorant ainsi son efficacité (Schéma 113).^[267] Ceci peut s'expliquer par l'effet de type *gem*-diméthyle (effet Thorpe-Ingold), capable d'accélérer la phase initiale de la RRCM. En effet, l'éjection du diméthylcyclopentène-1,1-dicarboxylate de la sphère de coordination du ruthénium devrait être plus rapide que pour le cyclopentène usuel. Un exemple de ce nouvel activateur relais est montré en Schéma 113. La cyclisation a pu être obtenue avec un rendement de 88% tandis que dans des réactions de RCM classiques des problèmes de régiosélectivité étaient observés.

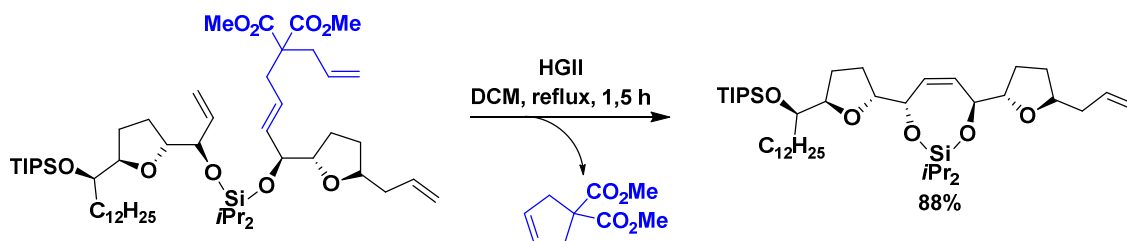


Schéma 113 : Le motif allylmalonate, nouvel activateur pour la RRCM

Avec toujours pour objectif la préparation du myricanol, une nouvelle voie rétrosynthétique a été proposée *ex nihilo* dans le Schéma 114. Le myricanol a été envisagé à partir des nouveaux précurseurs de la RRCM **71**, **72** et **73**. Ce composé serait obtenu à partir du couplage de Suzuki-Miyaura entre **45** et **74**. Le nouvel alcool allylique **74** devrait être préparé à partir du synthon **55** par métathèse croisée.

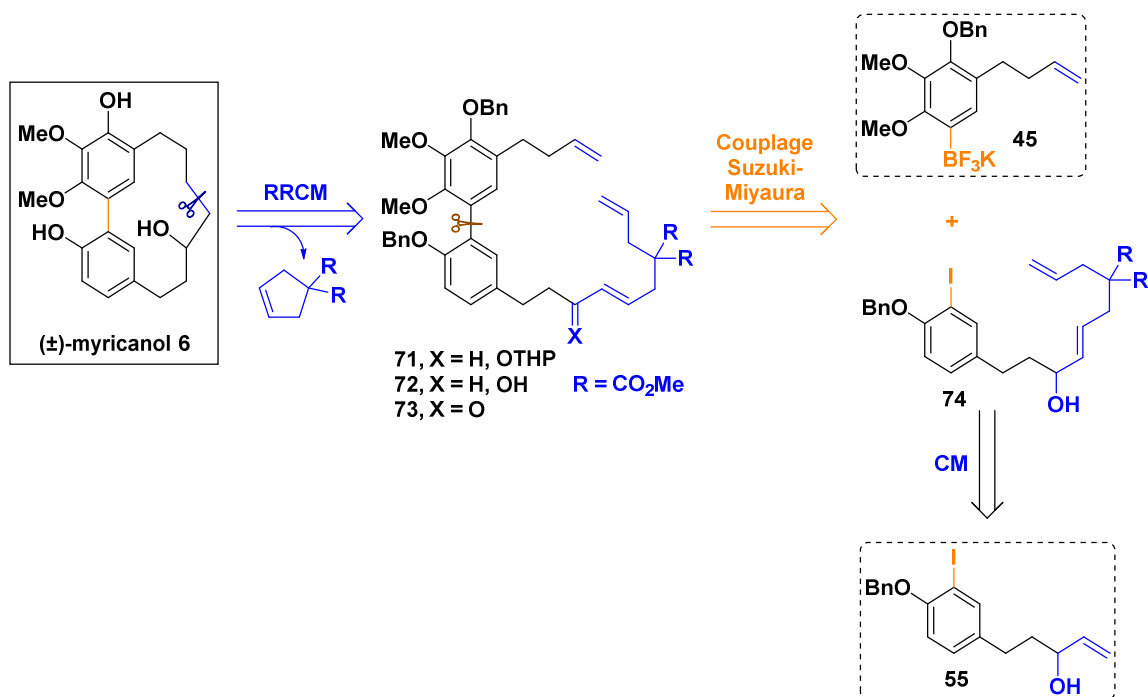


Schéma 114 : Nouvelle voie rétrosynthétique via RRCM

III – 4) Préparation du nouveau seco-précurseur de RRCM

Compte tenu de notre nouvelle stratégie mise en place, nous avons envisagé la préparation du seco-précurseur **71**. De ce fait, une métathèse croisée a été mise en jeu entre l'alcool allylique protégé par un groupement benzyle **56** et l'allylmalonate de diméthyle **75** commercialement disponible. Plusieurs essais avec les catalyseurs **GII** et **HGII** au reflux du dichlorométhane n'ont pas été concluants. En effet, **56** est une oléfine de type III, peu réactive et **75** est une oléfine de type I, qui a effectivement homodimérisé pour donner **77**.

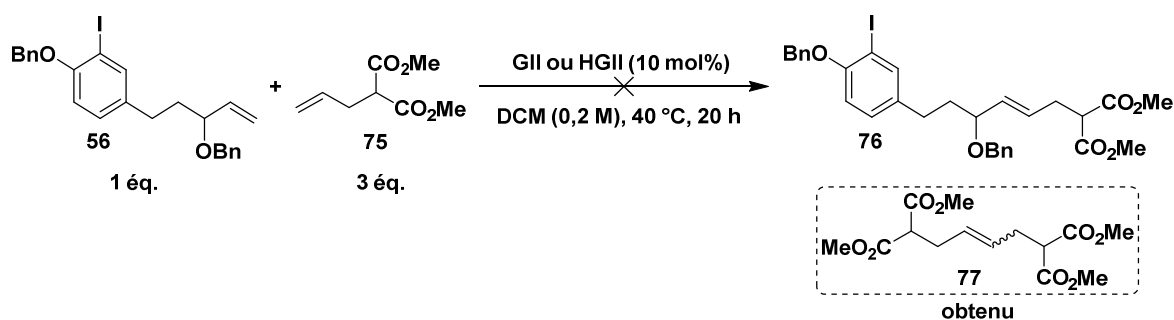
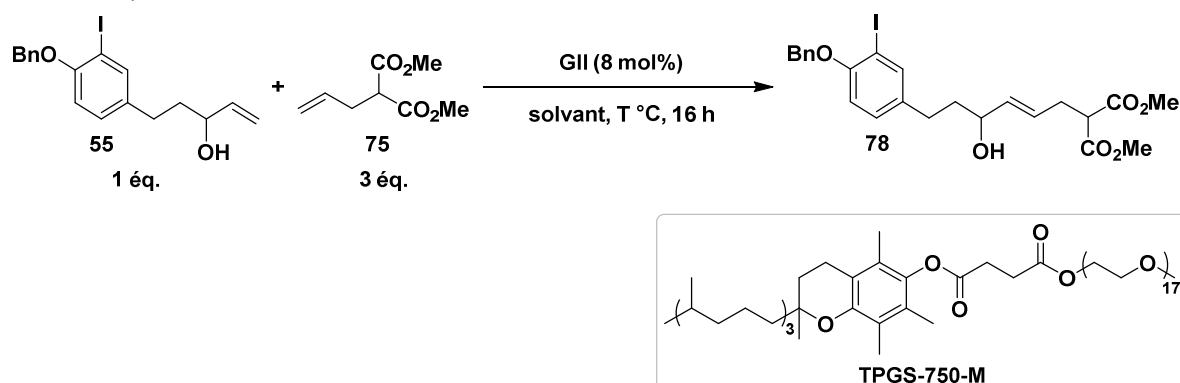


Schéma 115 : Premier essai de CM non concluant

Nous avons donc entrepris la métathèse croisée avec l'alcool allylique libre **55** dont l'oléfine est de type II, plus enclin à réagir en conditions de CM (Tableau 14). L'allylmalonate **75** s'homodimérisant facilement a été introduit en excès (3 équivalents). Le rendement obtenu dans des conditions classiques était de seulement 15% (Tableau 14). Cependant, dans les conditions de Lipshutz *et al.* où cette dernière est catalysée par l'iodure de cuivre, le rendement a été doublé (31%).^[235] En modifiant les conditions

et en utilisant de l'eau comme solvant et le tensioactif TPGS-750-M, le rendement de **78** a pu être augmenté jusqu'à 55%.

Tableau 14 : Optimisation des conditions de CM



Entrée	Solvant	Température	Additif	Rendement 78
1	DCM	40 °C	-	15%
2	Et ₂ O	40 °C	CuI (8 mol%)	31%
3	H ₂ O	t.a.	CuI (8 mol%) + TPGS-750-M (8 mol%, 2,5w%)	30%
4	H ₂ O	40 °C	CuI (8 mol%) + TPGS-750-M (8 mol%, 2,5w%)	55%

L'alcool allylique **78** a ensuite été protégé avec un groupement THP comme précédemment. L'homologation par SN₂ *via* déprotonation du méthylène actif du motif malonate de **79** suivi du piégeage avec le bromure d'allyle s'est aisément déroulée. Ces deux étapes sont quantitatives et conduisent au synthon **80**.

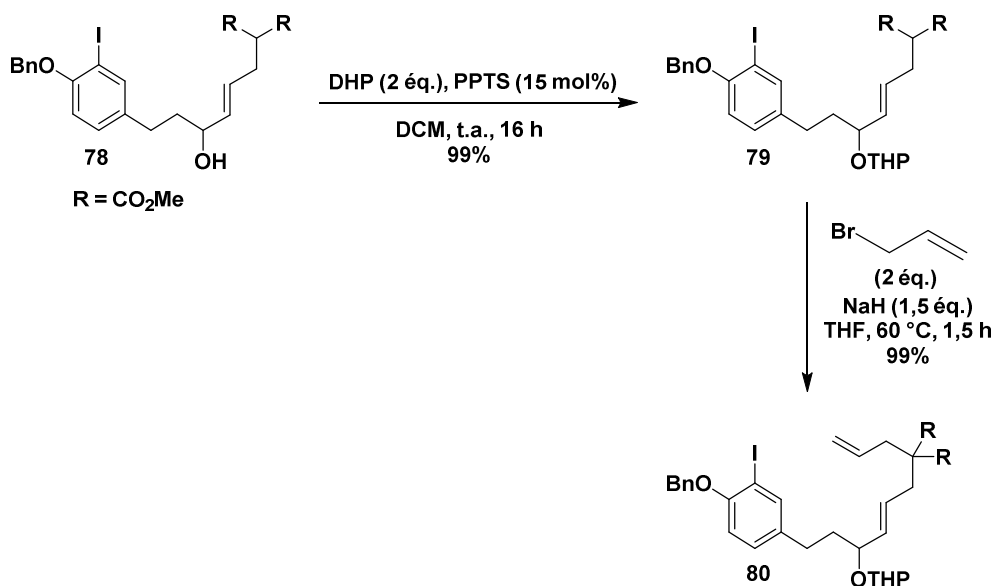


Schéma 116 : Protection de **78** avec un groupement THP et allylation de l'éther obtenu

Désormais, le couplage de Suzuki-Miyaura a pu être exécuté entre le sel de trifluoroborate **45** et **80**, nouvellement formé (Schéma 117). Dans les conditions optimisées précédemment, à savoir en présence de Pd(PPh₃)₄, de K₂CO₃ dans l'eau avec un équivalent de TBAB, le biaryle **71** attendu a été obtenu avec un excellent rendement de 74%. Le groupement protecteur THP a ensuite été déprotégé

de façon quantitative en présence de pyridinium *para*-toluènesulfonate. Retenons que le substrat **71** est peu soluble dans le méthanol, ce qui explique une nouvelle fois l'utilisation d'un co-solvant, le DCM en ratio 1 : 1 avec le méthanol. En vue de tester la RRCM également en présence de l'énone **73**, l'alcool allylique **72** a été oxydé avec un excès d'oxyde de manganèse avec toujours un rendement correct de 65%. A l'issue de ces essais, nous avons dès lors obtenu les trois différents *seco*-précurseurs **71**, **72** et **73** de la RRCM.

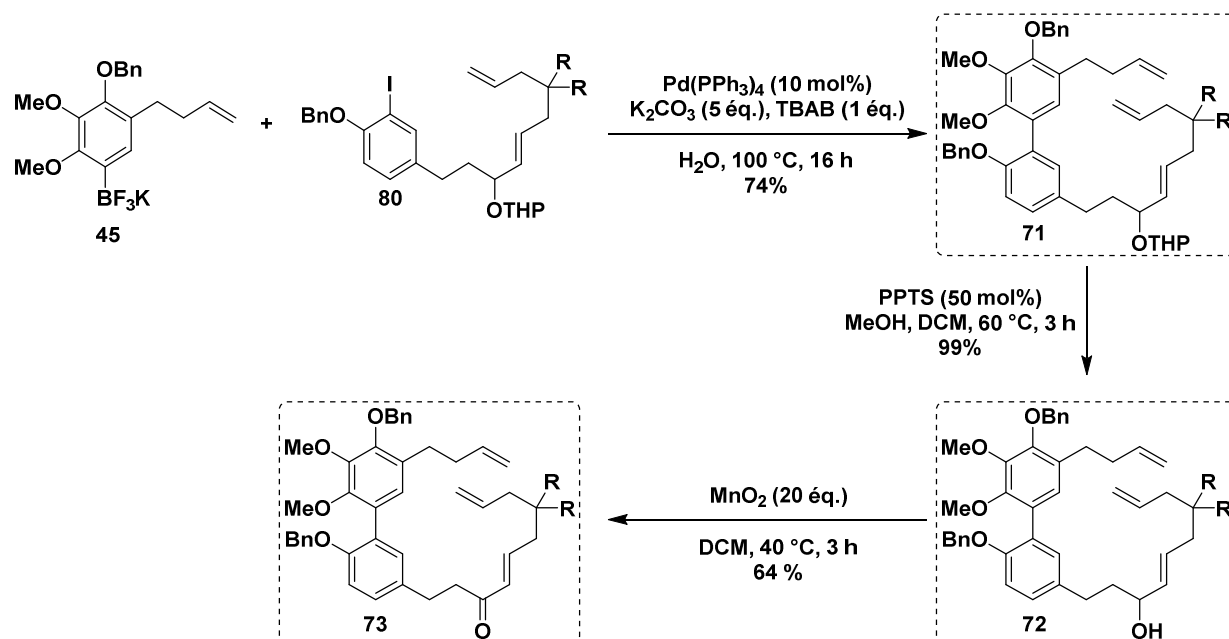


Schéma 117 : Obtention des *seco*-précurseurs **71**, **72** et **73** de RRCM via couplage de Suzuki-Miyaura, déprotection et oxydation

III – 5) Essais de RRCM

Les tests de RRCM ont de prime abord été réalisés sur l'alcool allylique protégé par un groupement THP **71** en présence de **GII** au reflux du dichlorométhane (Schéma 118). Les résultats, bien que négatifs, sont plutôt encourageants puisque le composé biarylique **68** a été obtenu, prouvant que le cycle à 5 chaînons a bien été expulsé. En répétant l'essai avec un flux d'argon continu dans le but d'expulser l'éthylène du milieu réactionnel, le macrocycle attendu n'a également pas été obtenu.^[268]

Nous avons poursuivi nos essais avec la RRCM sur l'alcool allylique libre **72**. A nouveau, le cycle à 5 chaînons a été expulsé mais l'alcool allylique s'est isomérisé en éthylcétone, comme précédemment en conditions de RCM (Schéma 96). Notons que l'oléfine terminale s'est également isomérisée, ce qui démontre la formation d'un hydrure de ruthénium. Le mélange des deux oléfines **69** et **69'** a été obtenu avec un rendement de 32%.

En ce qui concerne le *seco*-précurseur **73** portant l'énone dans la chaîne latérale, ce dernier s'est dégradé dans les conditions de RRCM, même à température ambiante. Les essais n'ont pas été probants malgré les conditions de haute dilution.

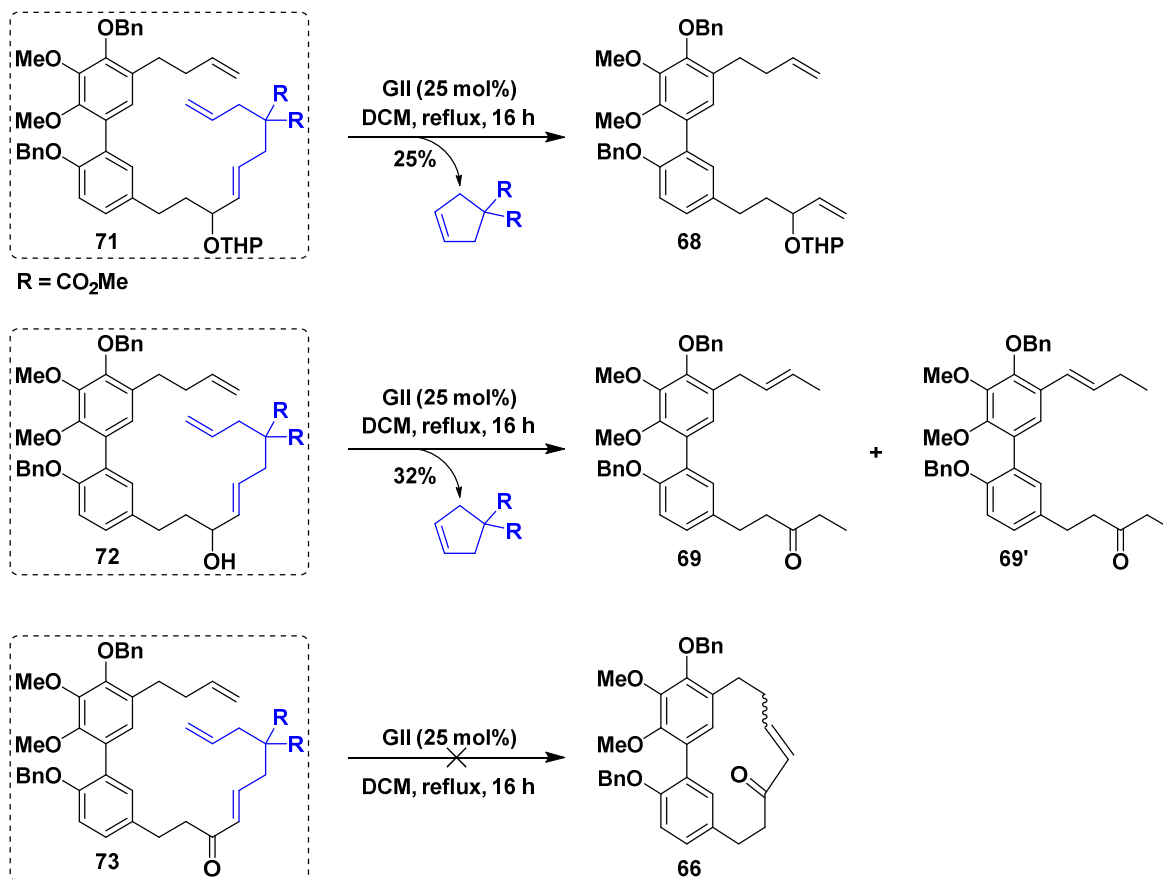


Schéma 118 : Essais de RRCM

III – 6) Récapitulatif des essais de RRCM

Les essais de RRCM n'ont pas été concluants, que ce soit avec l'alcool allylique protégé **71**, l'alcool allylique libre **72** ou la cétone α,β -insaturée **73**. Ces essais ont été récapitulés dans le schéma ci-après (Schéma 119).

Chapitre II

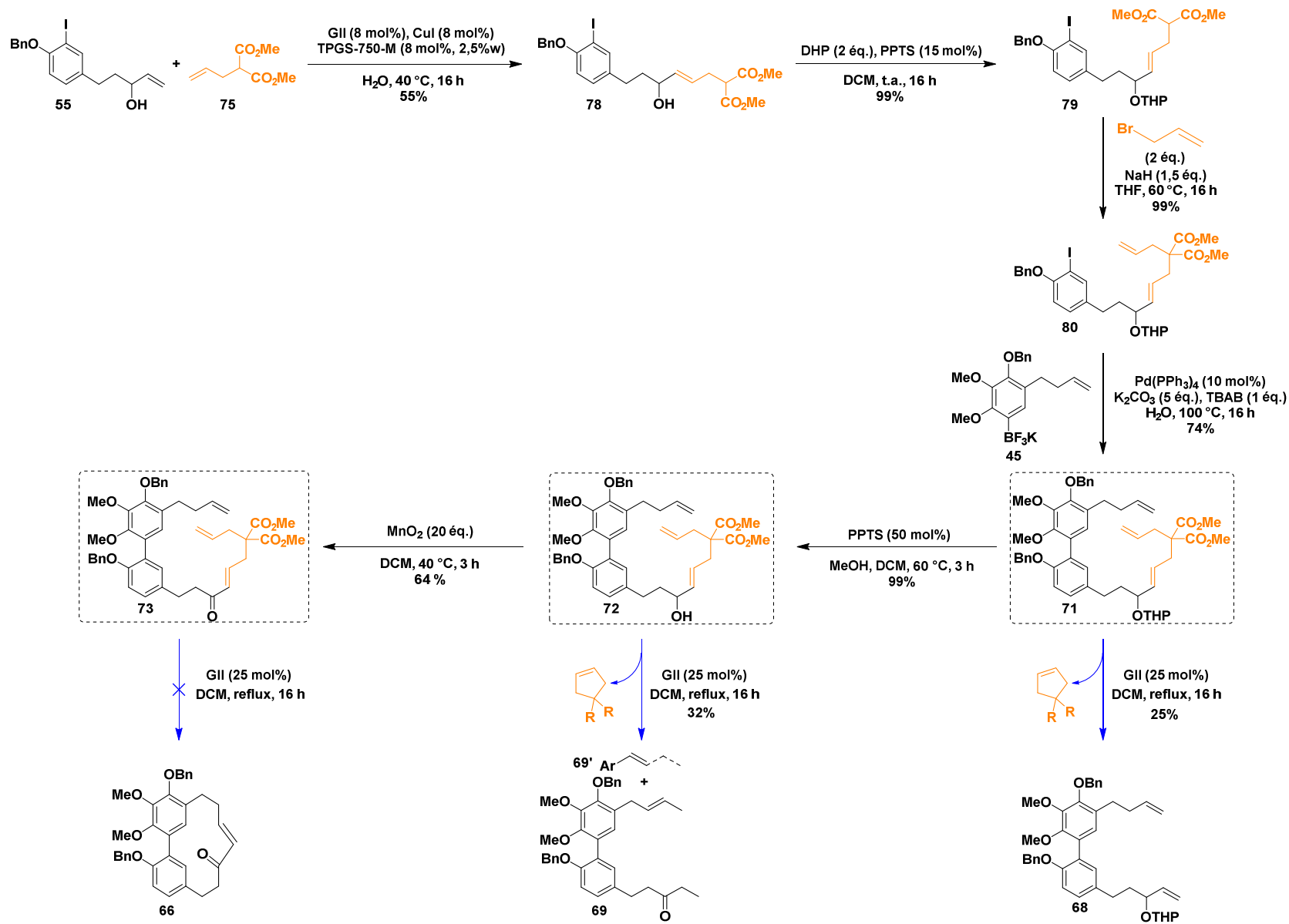


Schéma 119 : Récapitulatif des essais de RRCM

IV - Preuve de concept : vers la préparation du cycle analogue à 14 chaînons du myricanol

La rotation libre autour de l'axe biarylique combinée à la congestion élevée du composé à 13 chaînons désiré peut indéniablement expliquer l'absence de réaction. En conséquence, nous avons entrepris la préparation d'analogues du myricanol moins tendus à 14 chaînons **83** et **84**, plus prompts à subir la macrocyclisation, et ceci comme preuve de concept de notre stratégie de synthèse (Schéma 120). Le composé à 14 chaînons comporte une chaîne octyle (le myricanol **6** porte quant à lui une chaîne heptyle).

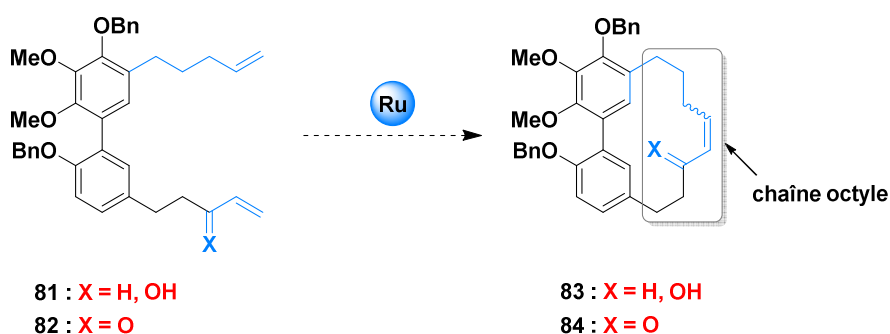


Schéma 120 : RCM envisagée pour le cycle analogue à 14 chaînons

IV – I) Approche rétrosynthétique de l'analogue à 14 chaînons

Nous avons donc envisagé d'homologuer d'un carbone le fragment nord en passant d'une chaîne à 4 carbones vers un bras à 5 carbones à l'aide du réactif d'homoallyle Grignard, afin de former une chaîne octyle (précédemment heptyle en ce qui concerne le myricanol). Compte tenu de notre expérience, nous avons envisagé de débiter l'étude avec les composés qui ont le plus de chance de réagir en RCM, les dérivés **81** et **82** porteurs de l'alcool allylique et de l'énone terminale (Schéma 121).

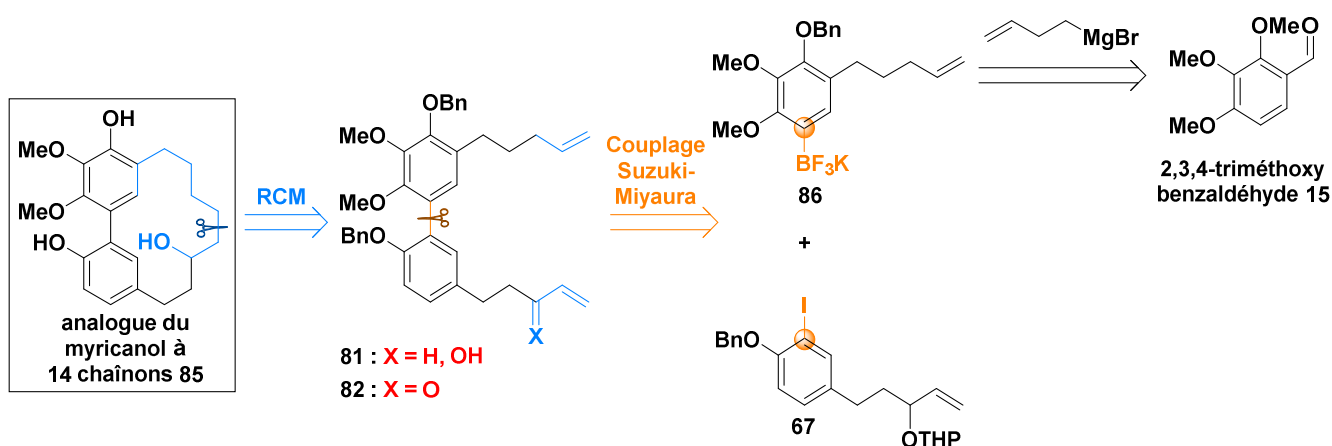


Schéma 121 : Analyse rétrosynthétique de l'analogue du myricanol à 14 chaînons

IV – 2) Préparation des seco-précurseurs de l'analogue à 14 chaînons

La synthèse débute avec l'introduction d'une chaîne à 5 chaînons sur le composé **30**. Ainsi, au lieu d'utiliser le réactif d'allyle Grignard commercial comme pour préparer les précédents précurseurs de la RCM, la chaîne a été introduite *via* le réactif d'homoallyle Grignard préparé *in situ*, condensé sur **30** de manière quantitative (Schéma 122). La suite de la synthèse comprend une réduction de **87** et la protection successive avec un groupement benzyle pour fournir **89**. Le sel de trifluoroborate **86** est obtenu avec un excellent rendement par échange iode-lithium suivi du piégeage de l'électrophile (*i*-PrOBpin) et de l'ajout de KHF_2 . A nouveau, un lavage du composé avec de l'hexane et Et_2O a permis d'isoler le sel fluoré pur avec un rendement de 93%. Par conséquent, le couplage de Suzuki-Miyaura en présence de **89** et **67** a été entrepris dans les conditions précédemment optimisées ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , TBAB dans l'eau). Le mélange brut contenant le biaryle escompté est introduit sans purification supplémentaire dans l'étape de déprotection du THP en conditions douces et permet de générer le nouveau seco-précurseur **81** à 14 chaînons. En effet, la purification par colonne chromatographique est plus aisée après déprotection qu'après le couplage de Suzuki-Miyaura, où les produits sont tous apolaires. **81** a été obtenu avec un rendement global de 5% sur 14 étapes. En comparaison le biaryle **63** pour la synthèse du myricanol avait été obtenu avec un rendement global de 17%.

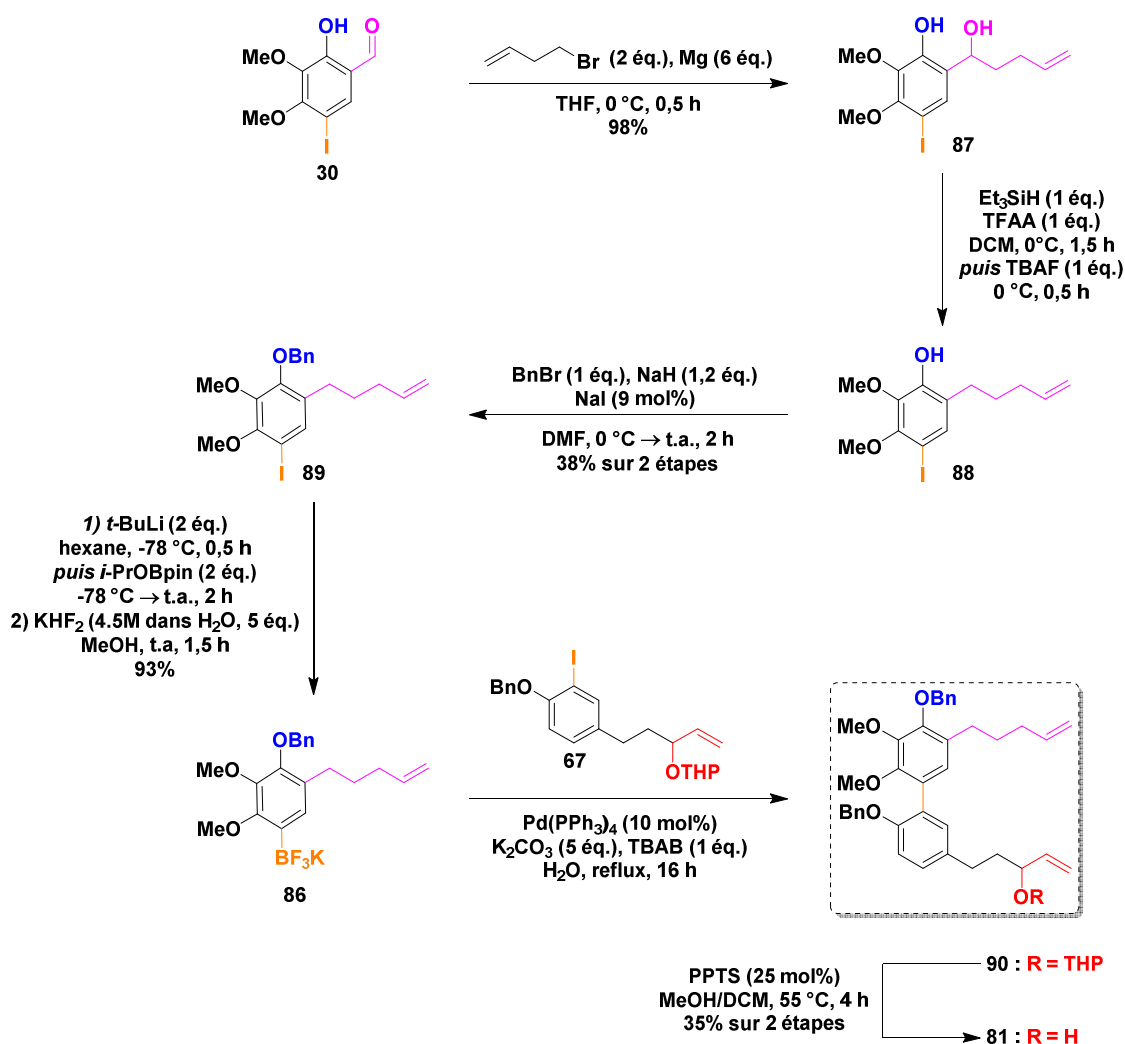


Schéma 122 : Synthèse du seco-précurseur de l'analogue du myricanol à 14 chaînons

IV – 3) Essais de RCM sur les seco-précurseurs de l'analogue à 14 chaînons

L'essai de RCM sur **81** a été engagé avec **GII** au reflux du toluène (Schéma 123). Une myriade de composés a été générée. Contrairement aux essais de RCM avec le précurseur à 13 chaînons **63** (Schéma 96), nous avons réussi à faire réagir les doubles liaisons terminales et le macrocycle à 28 chaînons **91** a été obtenu. Ce dernier est issu d'un couplage tête-queue avec un rendement de 11%. En outre, le biaryle avec une chaîne de type éthylcétone **92** a été isolée avec un rendement de 13%.

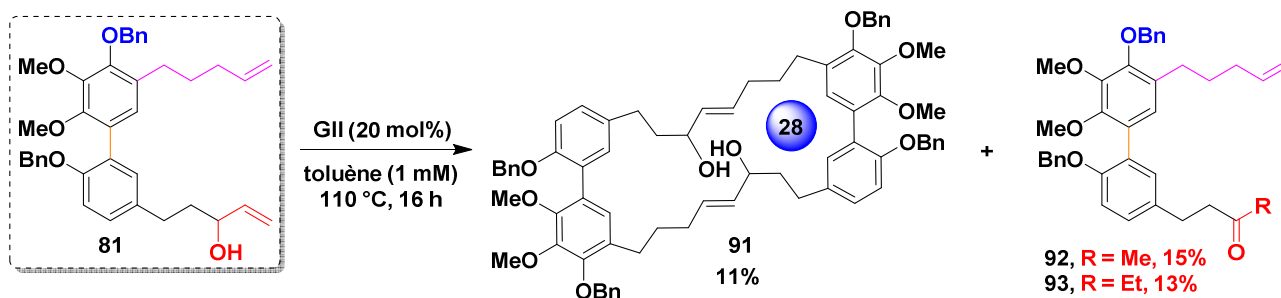


Schéma 123 : Essais de RCM sur l'analogue à 14 chaînons **81** et obtention des dimères à 28 chaînons

D'autre part, la particularité ici a été l'obtention inattendue de la méthylcétone **93**. Ceci peut s'expliquer par la fragmentation de l'alcool allylique **81** (Schéma 124).^[269] Le mécanisme implique la formation du carbène, un réarrangement générant un hydruure de ruthénium suivi d'une tautomérisation céto-énolique.^{[233,252,269-271][247]} Un essai supplémentaire en ajoutant de la 1,4-benzoquinone a été réalisé mais n'a pas permis d'empêcher l'isomérisation.

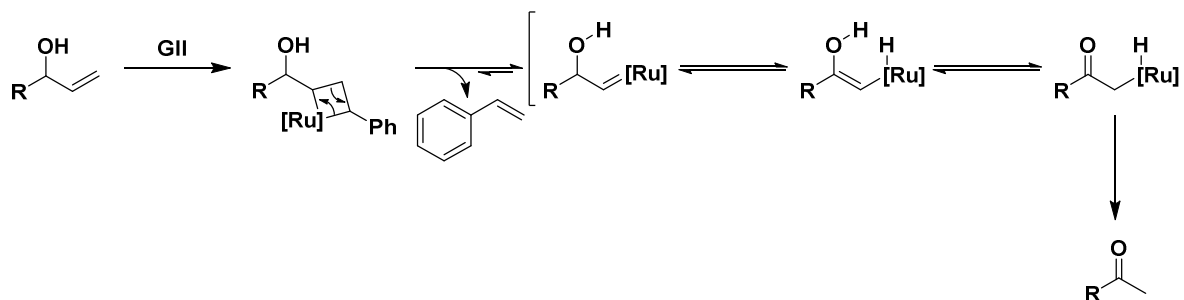
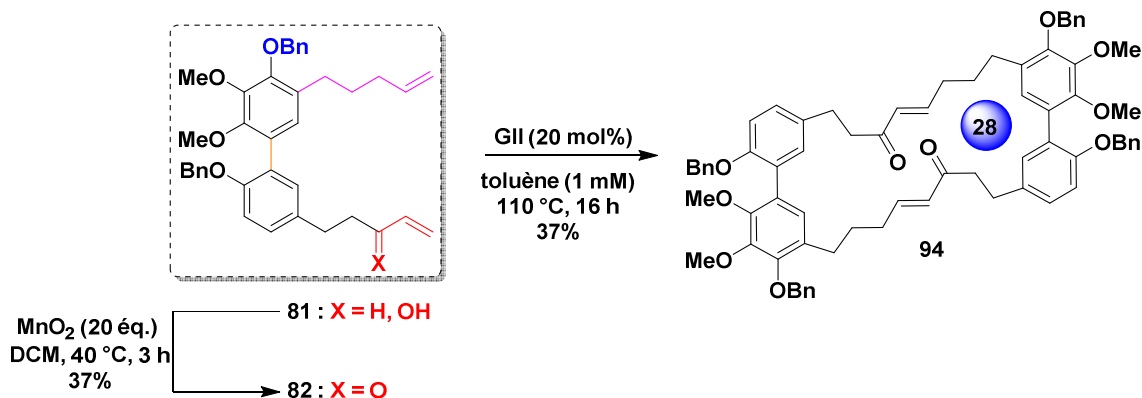


Schéma 124 : Mécanisme d'isomérisation des alcools allyliques terminaux en méthylcétone

A ce stade de l'étude et compte tenu de ces premiers résultats prometteurs, nous avons voulu tester la réaction de macrocyclisation avec l'énone **82** en vue de tester l'influence de la présence d'un Csp² dans la chaîne malgré la présence de la vinylicétone déficiente en électrons. Nous avons préparé le nouveau seco-précurseur par oxydation de **81** à l'aide d'oxyde de manganèse. La cétone α-β insaturée **82** a été obtenue avec un rendement de 37%. Cette dernière n'a pas réagi avec **GII** au reflux du dichlorométhane. En chauffant dans le toluène au reflux, cette dernière nous a également fourni un dimère tête-queue **94** à 28 chaînons avec un rendement de 37% (Schéma 125).

Schéma 125 : Oxydation et essai de RCM avec l'énone terminale **82**

Le biaryl à 13 chaînons étant extrêmement contraint, nous avons homologué le cycle d'un carbone afin d'abaisser la gêne stérique. Cependant, les dimère tête-queue **91** et **94** ont été isolés dans les deux cas. Nous pouvons en déduire que la contrainte cyclique est extrêmement forte, ce qui impacte la réactivité en RCM, y compris dans nos tentatives de préparation du macrocycle à 14 membres. Ce problème pourrait également provenir du fait que les chaînes se rencontrent difficilement, le substrat n'étant pas conformationnellement prédisposé à cycliser.

V - Conclusion

Ce chapitre avait pour objectif la préparation d'une nouvelle voie d'accès convergente pour la synthèse du myricanol, cyclophane tendu à 13 chaînons. Nous avons envisagé une approche convergente avec deux étapes clés, le couplage de Suzuki-Miyaura ainsi qu'une métathèse cyclisante. Ce projet était motivé par les dernières avancées dans le développement de nouveaux catalyseurs de métathèse employés pour des réactions de plus en plus contraintes stériquement.

En conclusion, les deux partenaires de couplages **45** et **56** ont été respectivement obtenus en 7 et 6 étapes avec d'excellents rendements globaux (20% et 63%). Une optimisation des conditions du couplage de Suzuki-Miyaura nous a permis d'obtenir un excellent rendement de 83%, engendrant ainsi le *seco*-précurseur **57** de la RCM avec succès. Celui-ci a été préparé *via* une synthèse convergente avec un rendement global de 17% sur 14 étapes (Schéma 126). Malheureusement, après un large criblage de conditions réactionnelles, la RCM n'a pas pu avoir lieu.

Vers la synthèse du myricanol

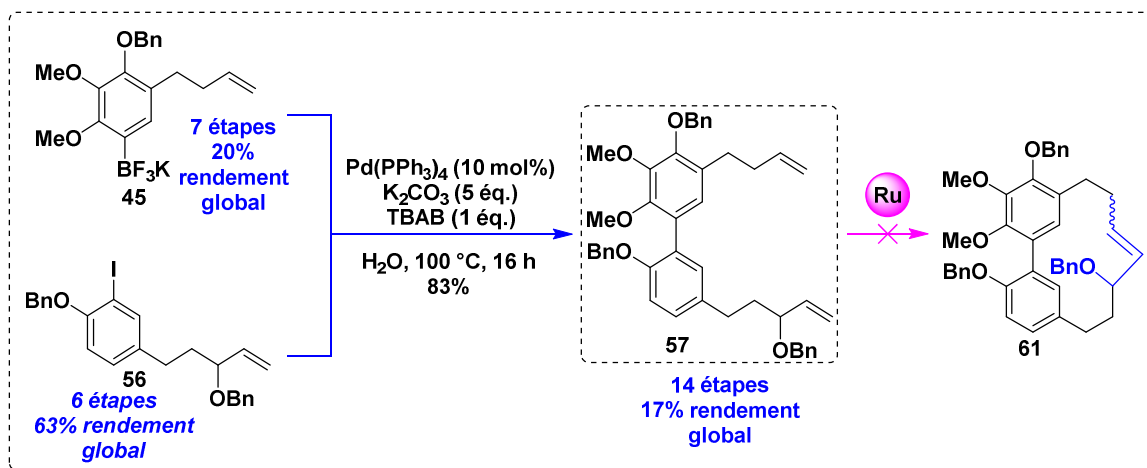


Schéma 126 : Bref récapitulatif de la synthèse globale

Nous avons démontré au cours de ce chapitre que le parcours pour accéder au myricanol a mené à de nombreux obstacles, détours et embûches, mais aussi à des découvertes fortuites. En effet, un dimère tête-queue à 26 chaîons **70** a tout de même pu être obtenu par RCM du *seco*-précurseur du cycle à 13 chaîons **65** en remplaçant l'alcool allylique protégé terminal par une cétone α,β -insaturée (Schéma 127).

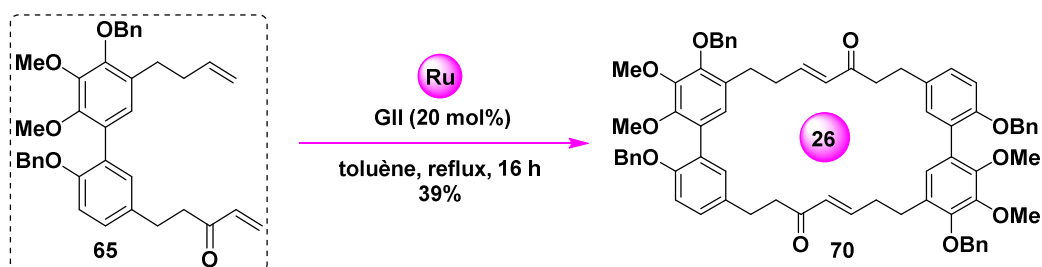


Schéma 127 : Obtention d'un dimère tête-queue à 26 chaîons

De plus, nous avons recouru à une autre stratégie de synthèse par métathèse cyclisante relais. Cette dernière n'aura pas résolu nos difficultés de macrocyclisation. Afin de prouver l'existence de cette forte tension de cycle, nous avons voulu synthétiser l'analogue du myricanol à 14 chaîons comme preuve de concept. Dans ce cas, des dimères tête-queue à 28 chaîons **91** et **94** ont également été obtenus (Schéma 128).

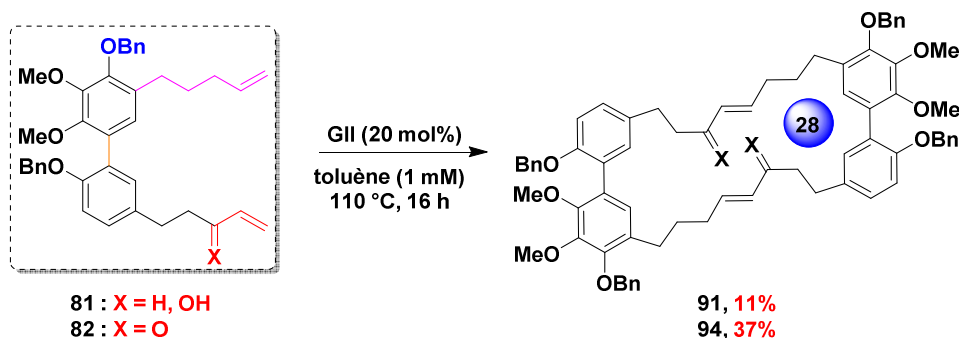
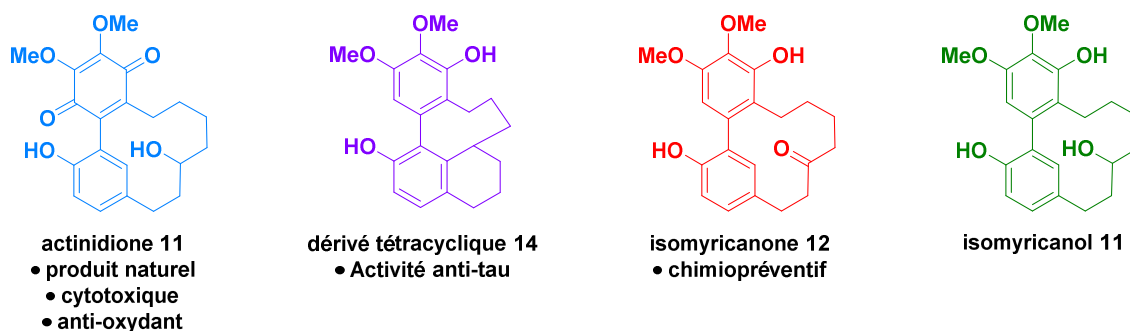


Schéma 128 : Obtention de dimères tête-queue à 28 chaîons via le *seco*-précurseur à 14 chaîons

Nous nous sommes alors dirigés vers la synthèse des *ortho,méta*-diarylheptanoïdes cycliques, illustrée dans le chapitre suivant.

**Chapitre III –
Accès à la famille des *ortho,méta-*
diarylheptanoïdes cycliques**

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons comme second objectif la préparation des dérivés *ortho-méta*-diarylheptanoïdes. En effet, cette sous-famille de cyclophanes est attrayante du fait de ses propriétés intéressantes et prometteuses. Une liste exhaustive des composés de cette famille est illustrée en *Figure 10*. L'actinidione **11** est un produit naturel ayant des propriétés cytotoxiques et anti-oxydantes. Quant au dérivé tétracyclique **14**, il montre une activité anti-Alzheimer robuste (voir Chapitre I IV – 3) *L'ortho,méta-diarylheptanoïde tétracyclique*). L'isomyricanone **12** est un chimiopréventif de cancers et aucun test biologique n'a été décrit à ce jour pour l'isomyricanol **11**.



*Figure 10 : Liste exhaustive des ortho,méta-diarylheptanoïdes décrits dans la littérature, l'actinidione **11**, le dérivé tétracyclique **14**, l'isomyricanone **12** et l'isomyricanol **11***

Rappelons que l'isomyricanone **12** a été préparée à partir de la myricanone **5** par un réarrangement en milieu acide (*Schéma 129*).^[61] Toutefois, malgré des propriétés biologiques intéressantes et prometteuses, à notre connaissance, aucune synthèse générale pour accéder à cette famille d'*ortho,méta*-diarylheptanoïdes n'a été proposée jusqu'à présent. C'est pourquoi nous avons envisagé la préparation de la famille des *ortho-méta*-diarylheptanoïdes.

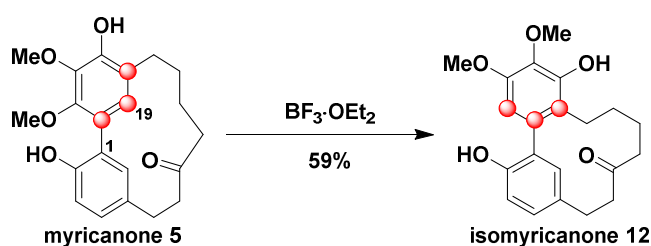


Schéma 129 : Réarrangement de la myricanone en isomyricanone

Pour la préparation de ces différents produits d'intérêt **11**, **14**, **12** et **13**, nous avons donc envisagé converger vers deux molécules clés, l'isomyricanone **12** et l'isomyricanol **13** (*Schéma 130*). Le nouveau schéma rétrosynthétique est proposé ci-dessous. **12** et **13** pourraient être construits *via* une métathèse cyclisante du synthon **95**, qui lui-même serait obtenu à partir d'un couplage de Suzuki-Miyaura entre **96** et **67**. L'espèce boronique **96** pourrait provenir du 3,4,5-triméthoxybromobenzène **97**, commercialement disponible et bon marché. De la même manière que dans le chapitre II, nous avons envisagé de préparer une espèce boronique **96** sur le fragment nord, à savoir le plus enrichi en électrons. Ces diarylheptanoïdes à 12 chaînons étant *ortho,méta*-pontés devraient être conformationnellement plus disposés à macrocycliser. En effet, les chaînes portant les oléfines pointent dans la même direction, bien qu'il existe une rotation autour de l'axe biarylique. Ces composés

devraient également être moins tendus que le myricanol. Toutefois, la réactivité de ces espèces pourrait changer étant donné que les positions des substituants sur le fragment nord sont différentes. En ce qui concerne le fragment sud, ce dernier resterait le même que dans le chapitre précédent, c'est-à-dire le dérivé **67** portant l'alcool allylique protégé par un groupement THP.

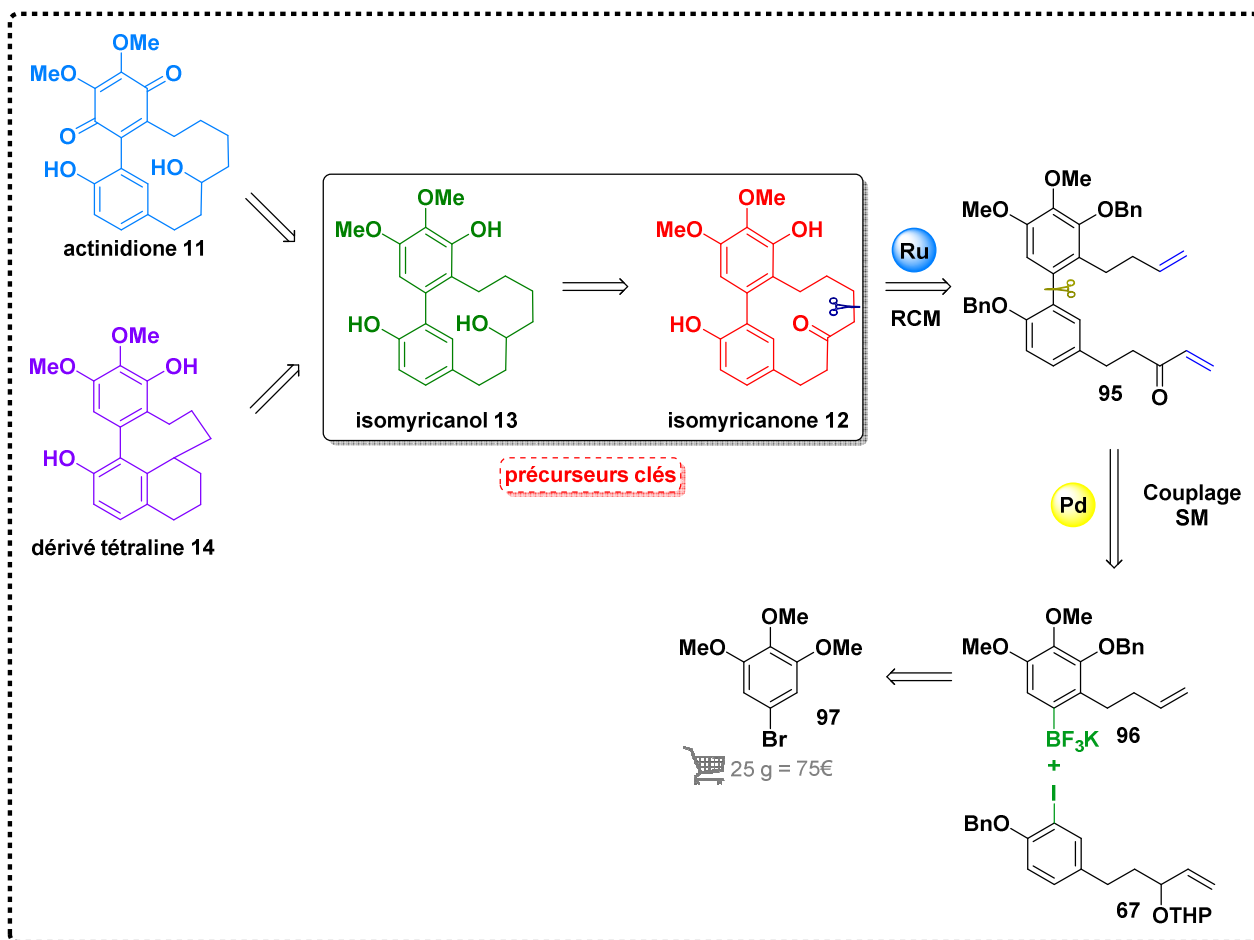


Schéma 130 : Approche rétrosynthétique des *ortho,méta*-diarylheptanoïdes **11**, **14**, **12** et **13**

Nous nous sommes de prime abord concentrés sur la synthèse directe de l'isomyricanone **13** et de l'isomyricanol **12** via un couplage de Suzuki-Miyaura et une RCM.

I - Accès aux précurseurs clé de la famille des *ortho,méta*-diarylheptanoïdes : l'isomyricanone **12** et l'isomyricanol **13**

I – I) Première voie d'accès à l'isomyricanone **12** et à l'isomyricanol **13**

I – I) a. Préparation du fragment nord **96**

La synthèse démarre par la préparation du premier noyau aromatique *via* une formylation de Rieche sur un substrat bromé enrichi en électrons **97**, d'après un protocole décrit dans la littérature (Schéma 131).^[272] Le dichlorométhyl méthyl éther agit comme source d'aldéhyde et le tétrachlorure de titane y est employé comme activateur de ce dernier. L'aldéhyde **98** a été synthétisé avec un rendement quantitatif, y compris à l'échelle multigramme (25 g, 101 mmol).

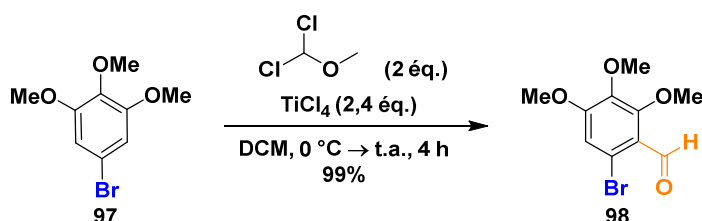
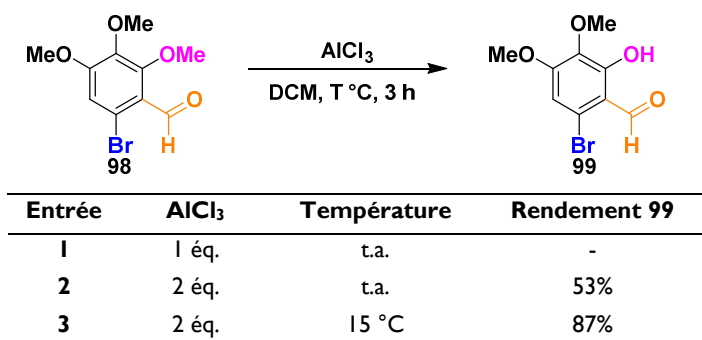


Schéma 131 : Formylation de Rieche sur le 3,4,5-triméthoxybromobenzène **97**

Nous avons alors procédé aux essais de déméthylation régiosélective (Tableau 15). Avec un équivalent d' AlCl_3 , le produit attendu **99** n'a pas pu être obtenu. En présence de deux équivalents d' AlCl_3 , le rendement a pu atteindre 53% mais la formation de produits bis-déméthylés a pu être constatée. Enfin, la variation de température fut à nouveau un paramètre capital puisqu'un rendement de 87% a pu être atteint en refroidissant le milieu réactionnel à 15 °C et en réalisant l'hydrolyse à 0 °C.

Tableau 15 : Essais de déméthylation régiosélective



Subséquentement, une addition de deux équivalents de bromure d'allylmagnésium dans le THF a permis d'obtenir le dérivé **100** de façon quantitative (Schéma 132). Il s'en est suivi la réduction du carbinol résultant au moyen de triéthylsilane et d'anhydride trifluoroacétique, ce qui a permis l'obtention de la chaîne homoallylique de **101** avec un rendement de 70%. Une étape de déprotection au TBAF est nécessaire puisque le phénol libre a été protégé partiellement par un groupement triéthylsilyle. C'est

à l'échelle multigramme que le rendement culmine à 92%. Nous avons préféré protéger le phénol **101** pour la suite de la synthèse à l'aide d'un groupement benzyle, par traitement à l'hydrure de sodium et ajout de bromure de benzyle en présence de NaI dans le DMF. **102** a alors été obtenu avec un rendement de 90%.

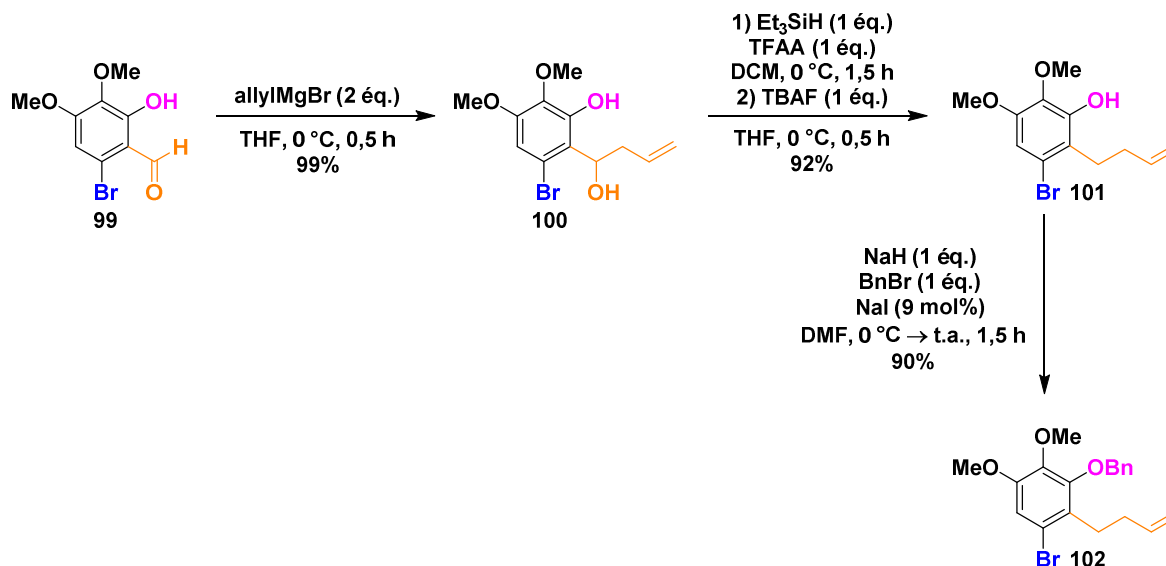


Schéma 132 : Alkylation de **99**, déoxygénation et protection par un groupement benzyle

Une fois le dérivé bromé protégé **102** en main, nous avons poursuivi la synthèse vers la formation de l'espèce boronique. Compte tenu de notre expérience, nous n'avons pas tenté de préparer l'acide boronique ni l'ester pinacol boronique et nous nous sommes focalisés sur la synthèse du trifluoroborate correspondant. En réitérant les conditions réactionnelles développées pour la préparation du sel de trifluoroborate (à savoir préparer l'ester boronique par un échange halogène-lithium suivi du piégeage *in situ* avec *i*-PrOBpin puis engager le mélange brut réactionnel avec du bifluorure de potassium), nous n'avons pas obtenu le produit envisagé **96** (Entrée 1, Tableau 7). En effet, la principale différence est que l'espèce lithiée formée n'est plus en position *ortho* d'un groupement méthoxy stabilisant. De plus, nous sommes cette fois-ci en présence d'un atome de brome, ce qui a nécessité une optimisation des conditions opératoires. Avec un léger excès de *t*-BuLi, la conversion du réactif de départ **102** a légèrement été accrue (Entrée 2, Tableau 7). En modifiant le solvant lors de l'échange brome-lithium, c'est-à-dire en passant de l'hexane au THF, la conversion de **102** est totale, que ce soit avec *n*-BuLi ou *t*-BuLi (Entrées 3-4, Tableau 7). Le rendement isolé de **96** sur deux étapes est quant à lui faible (respectivement 34% et 41%) puisque le produit réduit **103** représente entre 30% et 40% de la conversion du réactif de départ **102**. Il a fallu augmenter le nombre d'équivalents de *t*-BuLi à 2,5 équivalents pour augmenter faiblement la conversion et obtenir un rendement de 45% (Entrée 5, Tableau 7). Dans l'Entrée 6, l'électrophile a été introduit avant la base pour réaliser un piégeage *in situ*. Mais dans ce cas, nous n'avons pas détecté la formation du produit désiré **96**. C'est finalement en chauffant le milieu réactionnel après ajout de l'électrophile que **96** a pu être obtenu avec un rendement de 81% (Entrée 7, Tableau 7).

Tableau 16 : Protection et essais d'optimisation de la synthèse du sel de trifluoroborate **96**

Entrée	Base	Solvant	Température	Conversion ¹ H RMN 102/96/103	Rendement isolé de 96 sur 2 étapes
1	<i>t</i> -BuLi (2 éq.)	hexane	-78 °C → t.a.	90/10/0	-
2	<i>t</i> -BuLi (2,5 éq.)	hexane	-78 °C → t.a.	40/60/0	-
3	<i>n</i> -BuLi (1 éq.)	THF	-78 °C → t.a.	0/60/40	34%
4	<i>t</i> -BuLi (2 éq.)	THF	-78 °C → t.a.	0/66/33	41%
5	<i>t</i> -BuLi (2,5 éq.)	THF	-78 °C → t.a.	0/75/25	45%
6	<i>t</i> -BuLi (2,5 éq.) ^a	THF	-78 °C → t.a.	100/0/0	-
7	<i>t</i> -BuLi (2,5 éq.) ^a	THF	-78 °C → 40 °C	-	81%

^a: Piégeage *in situ* d'*i*-PrOBpin.

Le fragment nord **96** a été obtenu en 7 étapes avec un rendement global de 57%. Par ailleurs, le fragment sud **67** a d'ores-et-déjà été préparé dans le chapitre précédent. Ainsi, avec ces deux fragments en main, le couplage de Suzuki-Miyaura a pu être testé.

I – I) b. Couplage de Suzuki-Miyaura entre les deux partenaires de couplage **96** et **67**

Les essais de couplage de Suzuki-Miyaura ont été engagés entre **96** nouvellement formé et **67** selon le système optimisé précédemment (Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, H₂O et TBAB au reflux). Le biaryle **104** a été isolé avec un rendement de seulement 24%. Il nous a fallu revoir les conditions et c'est en ajoutant un solvant organique de type dioxane dans un ratio 1 : 1 avec l'eau que **104** a pu être obtenu avec un rendement de 63% (Schéma 133).

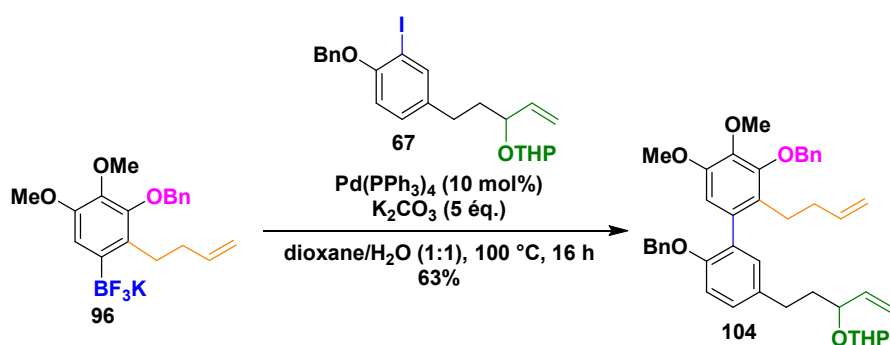


Schéma 133 : Couplage de Suzuki-Miyaura optimisé entre les fragments **96** et **67**

Afin de tester la réactivité de différents composés en conditions de RCM, nous avons également préparé l'alcool allylique non protégé **105** et la cétone α,β -insaturée **95** correspondante (Schéma 134). Ainsi, la déprotection de la fonction THP du composé **104** en condition acide s'est déroulée sans encombre, pour conduire quantitativement à l'alcool allylique **105**. Puis, l'oxydation de ce dernier par le dioxyde de manganèse a permis d'obtenir l'énone terminale **95** avec un rendement moyen de 54%.

Au vu du rendement peu élevé, nous avons tenté une oxydation de Parikh-Doering à l'aide de DMSO, ce dernier jouant le rôle à la fois de solvant et d'oxydant lorsqu'il est activé par le complexe de trioxyde de soufre-pyridine en présence de triéthylamine.^[273] Toutefois, aucune conversion n'a été observée dans ces conditions.

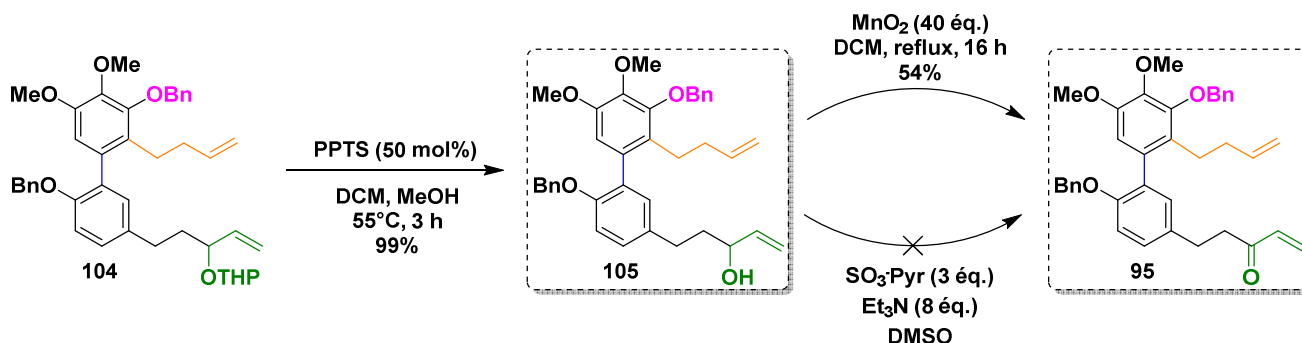


Schéma 134 : Déprotection de **104** et oxydation de **105**

I – I) c. Essais de métathèses cyclisantes et d'hydrogénation pour accéder à l'isomyricanone **12**

Ayant les deux *seco*-précurseurs **105** portant l'alcool allylique et **95** portant l'énone terminale en main, les essais de RCM ont pu être réalisés avec le catalyseur **GII** au reflux du dichlorométhane dans des conditions de haute dilution (A, Schéma 135).

De manière très satisfaisante, ces conditions ont permis l'obtention de l'*ortho,méta*-diarylheptanoïde désiré **106** portant l'alcool allylique avec un rendement de 23%. Une analyse par spectrométrie de masse haute résolution nous a permis de confirmer que nous avons bien généré le macrocycle à 12 chaînons attendu et non le dimère tête-queue correspondant à 24 chaînons.

Dans le cas de **95** portant la cétone α,β -insaturée terminale, la conversion du réactif de départ a également été totale (B, Schéma 135). Une seule addition de catalyseur a été nécessaire pour atteindre le synthon macrocyclisé attendu **107** avec un excellent rendement de 85%. Néanmoins, il est à noter que ce rendement peut être divisé par deux lors de la montée en échelle (800 mg) mais il suffit d'allonger le temps de réaction et d'ajouter par portions le catalyseur pour pallier cette chute de rendement.

Ces résultats démontrent sans surprise que la contrainte cyclique d'un *ortho,méta*-diarylheptanoïde est moins importante et entièrement libérée par rapport à un *méta,méta*-diarylheptanoïde.

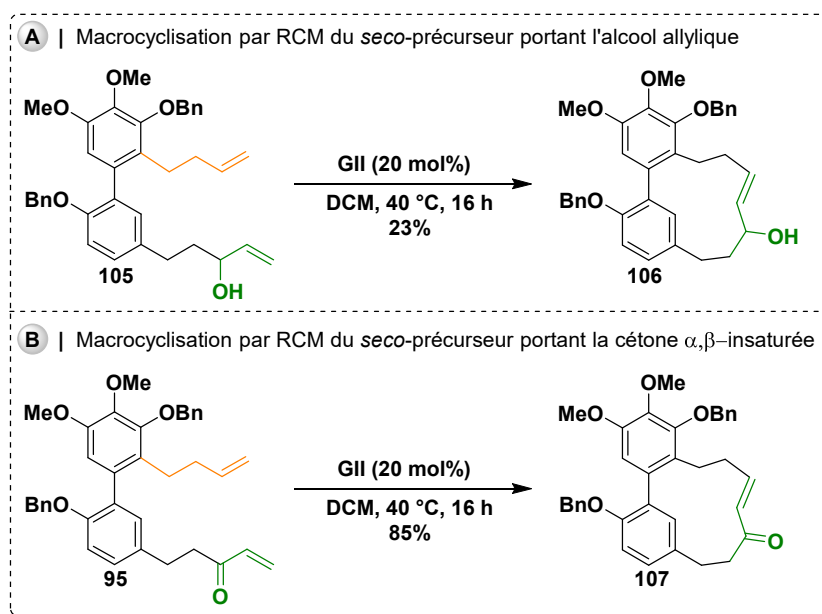


Schéma 135 : Essais concluants de RCM sur **105** et **95**

Afin de poursuivre la synthèse vers la préparation de notre premier intermédiaire clé, l'isomyricanol **13**, une hydrogénation a été mise en œuvre dans le but de saturer la chaîne heptyle, tout en déprotégeant les éthers benzylés (Schéma 136). De plus, cette étape d'hydrogénation permettrait de séquestrer les résidus de ruthénium par coordination avec le Pd/C.^[274] Quoiqu'il en soit, le traitement réalisé à la fin de la réaction demeure une simple filtration sur silice et charbon actif, afin d'éliminer le maximum de traces de ruthénium.^[275]

Pour cela, l'acétate d'éthyle a été utilisé en guise de solvant étant donné que notre substrat **106** n'est pas soluble dans le MeOH ni l'EtOH. Un premier essai réalisé avec un ballon d'hydrogène conduit à un mélange d'isomyricanol **13** et d'isomyricanone **12**, générés avec un rendement respectif de 64% et 36% après une simple colonne chromatographique sur gel de silice. Ceci peut s'expliquer une fois de plus par l'isomérisation de l'alcool allylique par insertion de l'hydruire de palladium formé *in situ* en présence de Pd/C et de dihydrogène, suivie de la β -élimination.^[276] Il est à noter que la réduction au (S)-BINAL-H n'a pas permis de contrôler la sélectivité du centre stéréogène.

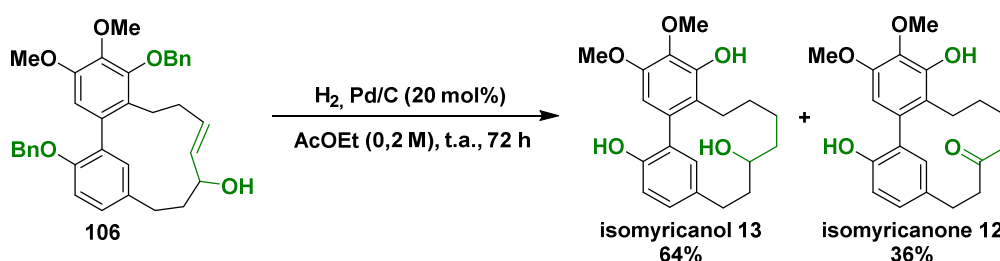
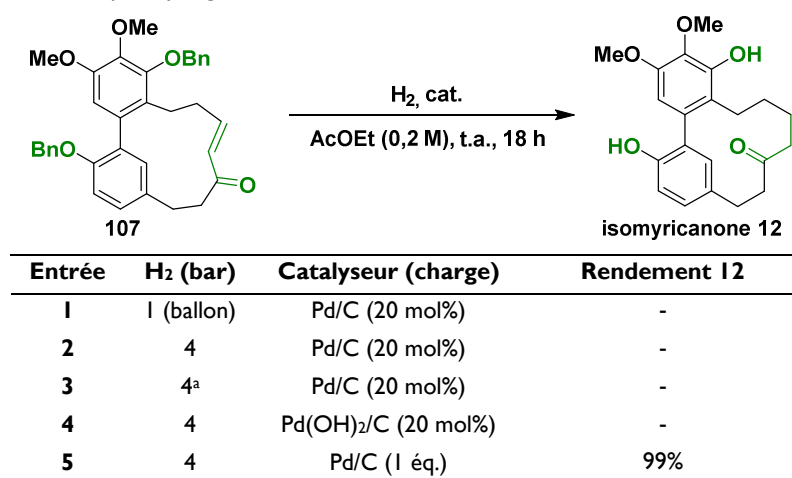


Schéma 136 : Hydrogénation de **106**

D'autre part, la cétone α,β -insaturée **107** a également été hydrogénée dans les mêmes conditions que ci-dessus, dans le but d'obtenir l'isomyricanone **12**. Seul un mélange de produits partiellement convertis a été obtenu, y compris en utilisant un réacteur sous pression (Entrées 1-2, Tableau 17). En ajoutant

de l'acide acétique, la conversion n'a pas été améliorée (Entrée 3, *Tableau 17*).^[61] En modifiant le Pd/C par du Pd(OH)₂/C, seule l'oléfine a été réduite, les groupements benzyles étant restés intacts (Entrées 4, *Tableau 17*). C'est avec une quantité stœchiométrique du catalyseur Pd/C que l'hydrogénation a finalement été un succès. Le Pd/C étant bon marché, l'ajout d'un équivalent n'est pas problématique. De plus, une filtration sur célite permet d'éliminer les particules de palladium. L'isomyricanone **12** a donc été isolée avec un rendement isolé de 99%, y compris lors de la montée en échelle. Néanmoins, il a fallu mettre l'accent sur la pression afin d'assurer la reproductibilité de la réaction. Ainsi, l'isomyricanone **12**, intermédiaire clé à 12 membres, a été fournie en 17 étapes avec un rendement global de 16%.

Tableau 17 : Optimisation de l'étape d'hydrogénation



^a: AcOH (0,01 M) a été ajouté.

I – 1) d. Préparation de l'isomyricanol **13**, deuxième précurseur clé

Etant donné que la RCM sur **105** portant l'alcool allylique n'a pas été probante et au vu de l'hydrogénation fournissant deux produits, nous avons préféré envisager la post-dérivation en isomyricanol **13** via l'isomyricanone **12** (*Schéma 137*). L'isomyricanol **13**, le deuxième précurseur clé, a alors été formé par une réduction de l'isomyricanone **12** au borohydrure de sodium avec un rendement de 84%.^[61]

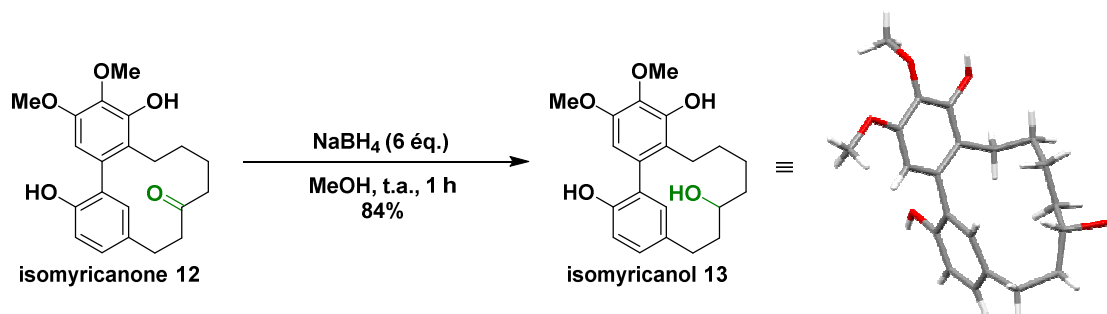


Schéma 137 : Réduction de l'isomyricanone 12 à l'aide de borohydrure de sodium

L'isomyricanol **13** a été recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle et de chloroforme à température ambiante. Un monocristal a été isolé, conduisant à la première structure RX de ce composé. D'après cette analyse, nous pouvons observer que l'angle dièdre entre les plans moyens des deux cycles aromatiques est de 80° , ce qui est bien plus élevé que pour le myricanol (33°). Ce composé est effectivement moins contraint stériquement.

I – I) e. Récapitulatif de la synthèse de l'isomyricanone **12** et de l'isomyricanol **13**

Nous avons décrit la première synthèse directe du squelette *ortho,méta*-diarylheptanoïde. Un schéma global de synthèse se trouve ci-dessous (*Schéma 138*). Rappelons que le deuxième partenaire de couplage **67** a été synthétisé à partir de la cétone α,β -insaturée **54** via une réduction de Luche et une protection à l'aide d'un groupement THP. Après le couplage de Suzuki-Miyaura, une étape de déprotection est nécessaire. Pour finir, une oxydation et une réduction sont fondamentales afin d'obtenir l'isomyricanol **13**. Afin d'éviter cette succession d'étapes d'oxydation, de réduction et de protection (mises en exergue dans le *Schéma 138*), nous avons fait appel aux règles de synthèse idéale.

Accès à la famille des *ortho,méto*-diarylheptanoïdes

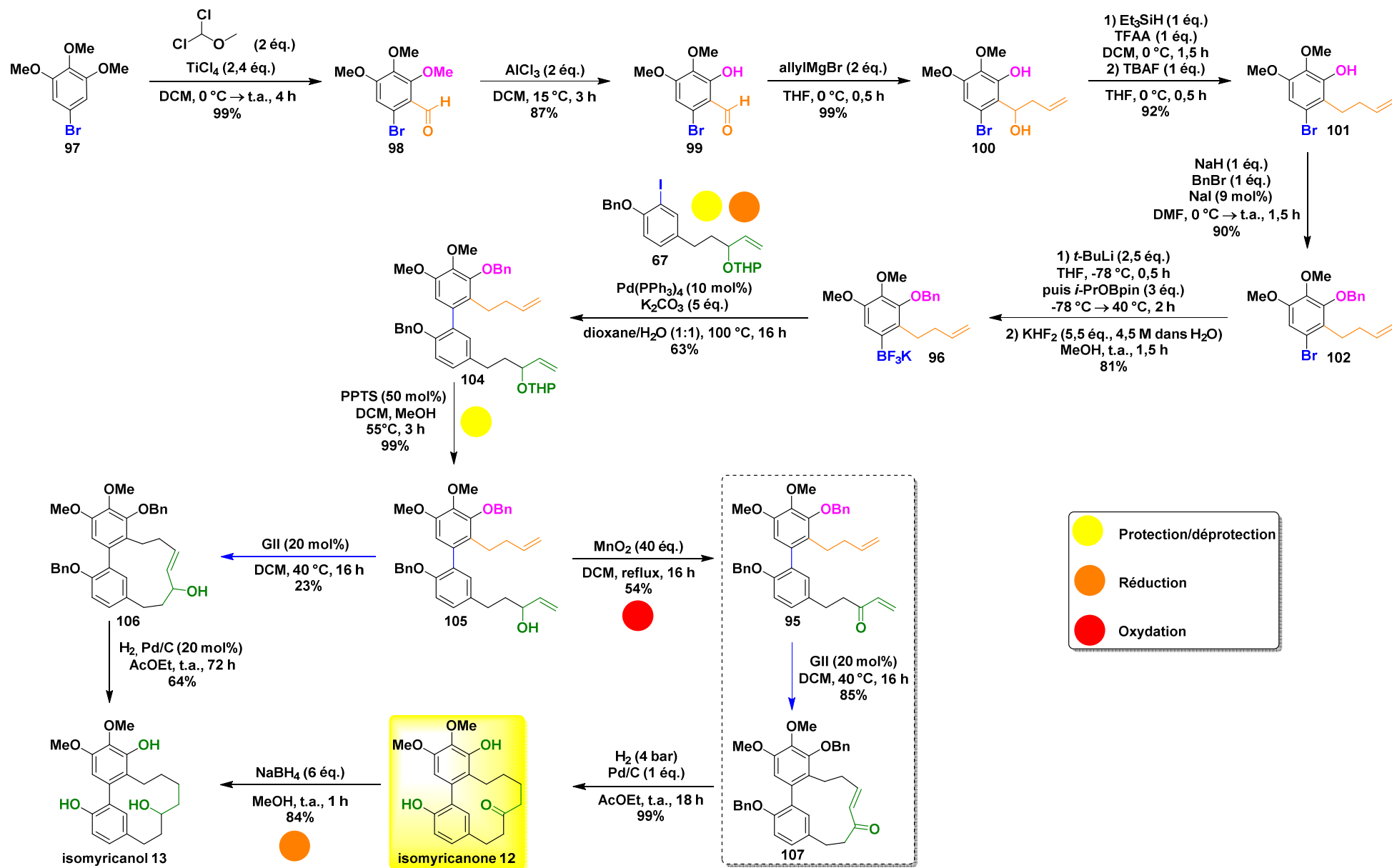


Schéma 138 : Récapitulatif de la synthèse de l'*isomyricanone* et de l'*isomyricanol*

I – 2) Les règles de synthèse « idéale »

En 1975, Hendrickson a introduit le concept de la « synthèse idéale », définie par la création d'une molécule complexe à travers une séquence de réactions de construction n'impliquant aucune re-fonctionnalisation intermédiaire et conduisant directement au squelette de la cible avec sa fonctionnalité correctement placée.^[277]

Par la suite, en 1991, Trost met l'accent sur « l'économie d'atomes », c'est-à-dire l'idée de concevoir une transformation en injectant autant de masse de réactifs que possible dans le produit, en maximisant la durabilité, tout en minimisant les déchets.^[278]

Wender en 1993 perfectionne la définition de la « synthèse idéale » : la molécule ciblée est préparée à partir de produits commercialement disponibles en une étape simple, sûre, écologiquement acceptable, économe en ressources, procédant rapidement et avec un rendement quantitatif.^[279]

En 2010, Baran a approfondi le sujet en proposant que la synthèse idéale soit conçue selon deux axes : les réactions de construction de liaisons C-C ou C-hétéroatome et les réactions d'oxydo-réductions stratégiques. En revanche, les interconversions de groupes fonctionnels, les réactions redox non stratégiques ainsi que les manipulations de groupes protecteurs sont des réactions dites de « concession », bien qu'elles soient souvent inéluctables. De surcroît, le pourcentage d'idéalité d'une synthèse est calculé selon le nombre d'étapes stratégiques sur le nombre d'étapes au total. Baran ajoute que certaines situations (notamment la facilité des purifications, réactifs bon marché, économie d'atomes plus élevée, rendement global plus élevé, aucune manipulation de groupements protecteurs etc.) pourraient outrepasser le choix d'un chemin ayant une idéalité élevée.^[280-282]

En ce qui concerne les groupements protecteurs, ils sont utilisés pour masquer les groupements fonctionnels réactifs afin d'éviter des réactions indésirables tout au long de la synthèse. Cependant, l'ajout de cette protection puis sa suppression ultérieure engendre des étapes supplémentaires. Baran a été l'un des principaux promoteurs des approches synthétiques sans groupements protecteurs. Ces derniers peuvent souvent être évités avec succès dans la conception des synthèses. En réalité, il est difficile de s'en affranchir, ils sont parfois un mal nécessaire.^[283]

I – 3) Optimisation de la synthèse de l'isomyricanone selon les règles de synthèse « idéale »

I – 3) a. Optimisation de la synthèse du seco-précurseur 95

Nous avons alors visé une construction plus « idéale », efficace et reproductible de l'isomyricanone, tendant également vers la minimisation des étapes. Quelques étapes supplémentaires peuvent ne pas sembler être problématique. Toutefois, l'impact est cumulatif. Chaque étape de synthèse et processus de purification entraînent inévitablement une perte de matière.

Le but est donc d'optimiser la synthèse en s'abstenant des réactions redox non stratégiques (c'est-à-dire par exemple réduire une cétone en alcool pour l'oxyder à nouveau en cétone plus tard dans la synthèse). Nous cherchons également à réduire le nombre d'étapes ainsi qu'à éviter autant que possible les groupements protecteurs.

Etant donné que la RCM fonctionne mieux avec l'énone **95** que l'alcool allylique **105**, il s'agit d'optimiser la synthèse de **95** portant l'énone terminale. Comme nous pouvons le remarquer sur le Schéma 139 (Voie A), le seco-précurseur **95** de la RCM a été fourni en 5 étapes à partir de l'énone **54** (voir chapitre II II – 2) Préparation des seco-précurseurs **63** et **65** possédant une oléfine de type II). C'est pourquoi un couplage de Suzuki-Miyaura direct entre **54** et **96** a alors été entrepris (Voie B, Schéma 139). Le produit escompté **95** n'a pas pu être préparé de cette manière.

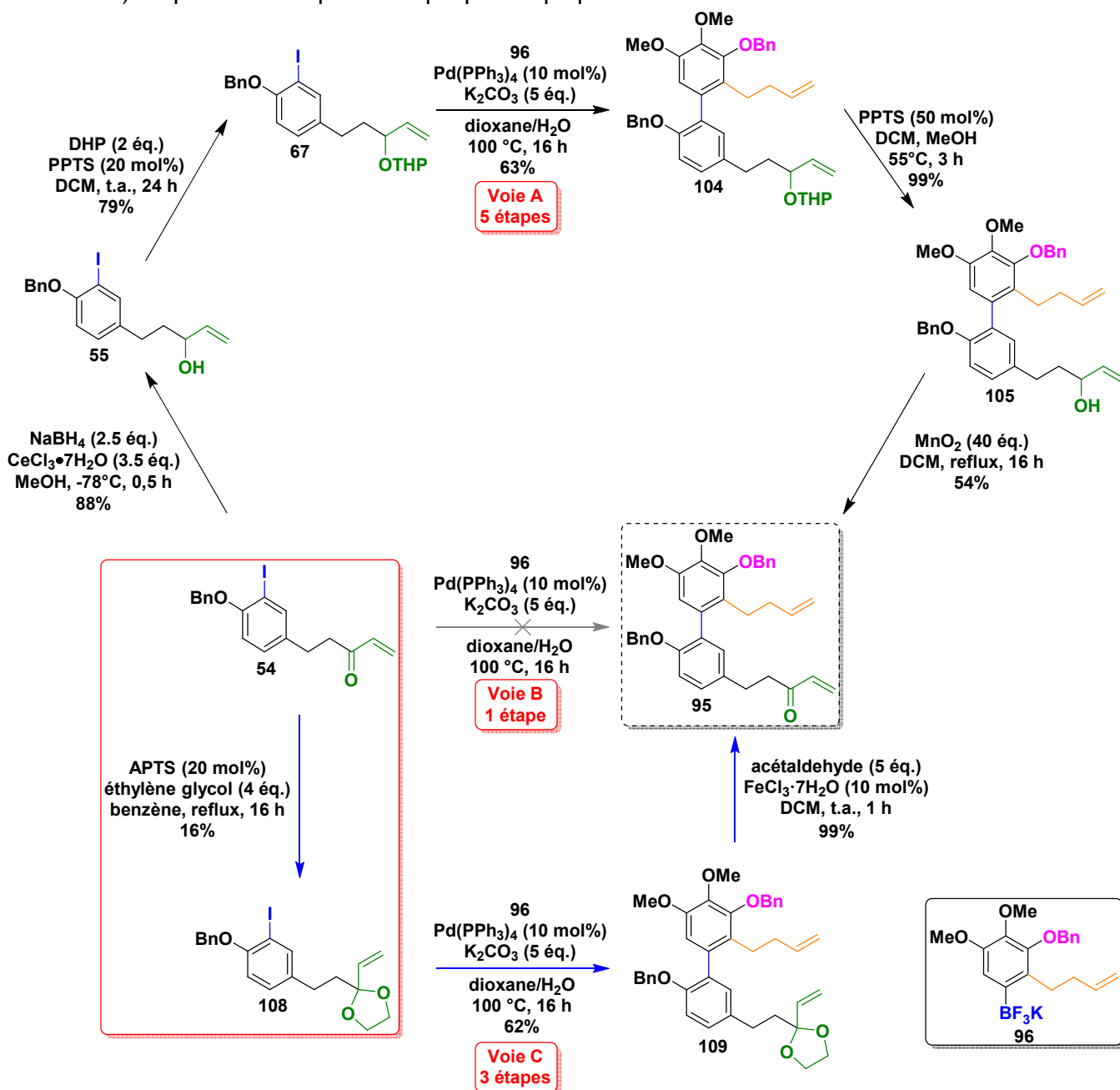
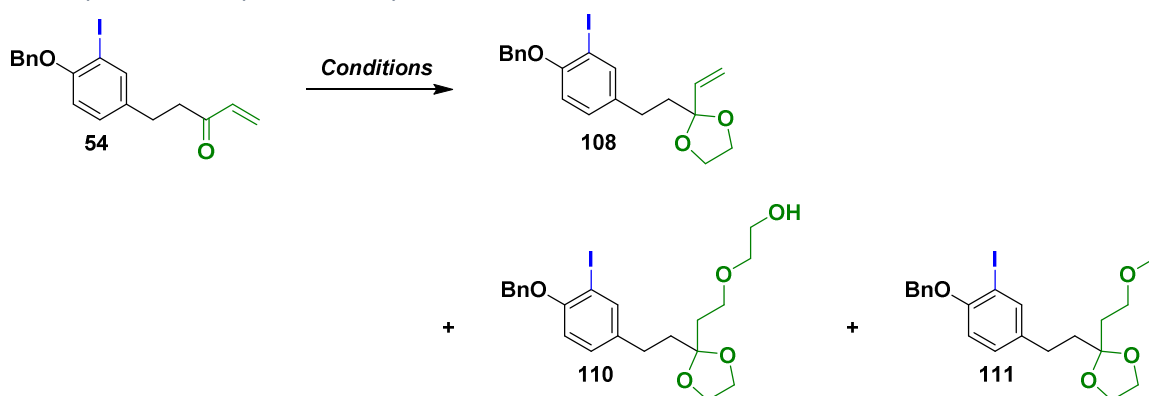


Schéma 139 : Synthèse du seco-précurseur de RCM **95** et alternatives d'optimisation du couplage de Suzuki-Miyaura

Nous avons alors choisi de recourir à un nouveau groupement protecteur, le dioxolane, permettant de protéger les fonctions carbonyles (Voie C, Schéma 139). Un premier essai a permis de préparer le vinyldioxolane **108** avec un rendement faible de 16% à partir d'éthylène glycol en présence d'un acide organique dans le benzène au reflux. Avant de poursuivre vers une optimisation des conditions pour la préparation du dioxolane **108**, nous avons préféré tester la fin de la synthèse. Ainsi, le couplage de Suzuki-Miyaura entre le vinyldioxolane **108** et le trifluoroborate **96** a été exécuté pour fournir **109** avec 62% de rendement dans les conditions optimisées précédemment ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , dioxane/ H_2O au reflux). Enfin, le système acétaldéhyde/ FeCl_3 hydraté a permis une transacétalisation et donc une déprotection quantitative.^[284] Deux étapes ont été économisées mais le rendement de la protection est extrêmement faible (mise en exergue dans la voie C du Schéma 139). Comme la voie C était prometteuse, nous avons procédé à une optimisation de l'étape de protection.

Une étude exploratoire approfondie de cette étape de protection a alors été menée à bien. Les premières conditions utilisant l'APTS avec un appareil de Dean-Stark ont donné naissance au vinyldioxolane **108** attendu avec seulement 16% de rendement. De plus, le sous-produit **110** a également été isolé. Ce dernier est issu de l'addition de Michael de l'éthylène glycol sur l'énone terminale **54** (Entrée 1, Tableau 18). Nous avons alors opté pour des conditions utilisant l'acide camphorsulfonique et du triéthylorthoformiate en tant que desséchant (Entrée 2, Tableau 18).^[285] Le même rendement a été obtenu (16%). Cependant, un nouveau sous-produit **111** a été détecté. Ce dernier est quant à lui issu de l'addition de Michael de l'éthanol sur l'énone terminale **54**. Cette molécule d'éthanol provient de la décomposition du triéthylformiate en milieu acide. Du tamis moléculaire 4Å a été ajouté dans le milieu pour piéger l'éthanol relargué, en vain (Entrée 3, Tableau 18). Le triéthylorthoformiate a été remplacé par le tamis moléculaire mais aucune conversion du réactif de départ n'a été observée (Entrée 4, Tableau 18). Un ajout de chlorure de lithium n'a malheureusement pas favorisé l'addition 1,2 (Entrée 5, Tableau 18).

Tableau 18 : Optimisation de la protection en vinyldioxolane **108**



Entrée	Conditions	Rendement isolé 108
1	APTS (20 mol%), éthylène glycol (4 éq.), benzène, reflux, 16 h	16%
2	ACS (10 mol%), éthylène glycol (4 éq.), $\text{CH}(\text{OEt})_3$ (1 éq.), toluène, t.a., 16 h	16%
3	ACS (10 mol%), éthylène glycol (4 éq.), $\text{CH}(\text{OEt})_3$ (1 éq.), 4Å MS, toluène, t.a., 16 h	-
4	ACS (10 mol%), éthylène glycol (4 éq.), 4Å MS, toluène, t.a., 16 h	-
5	ACS (10 mol%), éthylène glycol (4 éq.), $\text{CH}(\text{OEt})_3$ (1 éq.), LiCl (1 éq.), toluène, t.a., 16 h	-
6	$(\text{CH}_2\text{OTMS})_2$ (10 éq.), TMSOTf (2 éq.), DCM, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow$ t.a., 16 h	-

Finalement, les conditions décrites par Noyori *et al.* utilisant le 1,2-bis(triméthylsiloxy)éthane en présence de TMSOTf n'ont pas été fructueuses non plus (Entrée 6, *Tableau 18*),^[286] bien que plusieurs exemples décrits dans la littérature montrent que ces conditions plus douces permettent la protection d'étones terminales (*Schéma 140*).^[287–289]

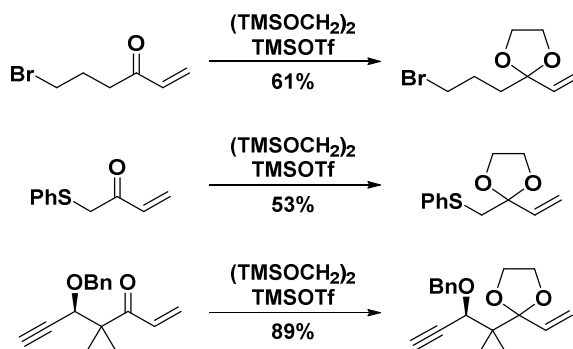


Schéma 140 : Protection d'étones par la méthode de Noyori

I – 3) b. Optimisation du couplage de Suzuki-Miyaura

Comme il nous a été impossible d'améliorer le rendement de **95** et toujours dans le but d'optimiser la synthèse de l'isomyricanone **12**, nous avons décidé de réaliser le couplage de Suzuki-Miyaura plus en amont de la synthèse. La nouvelle approche rétrosynthétique est illustrée dans le *Schéma 141*. Ainsi, le synthon **112** proviendrait du couplage de Suzuki-Miyaura entre **96** et **113**, lui-même issu de **46**. Le gain en nombre d'étapes serait conséquent (12 étapes au lieu de 17).

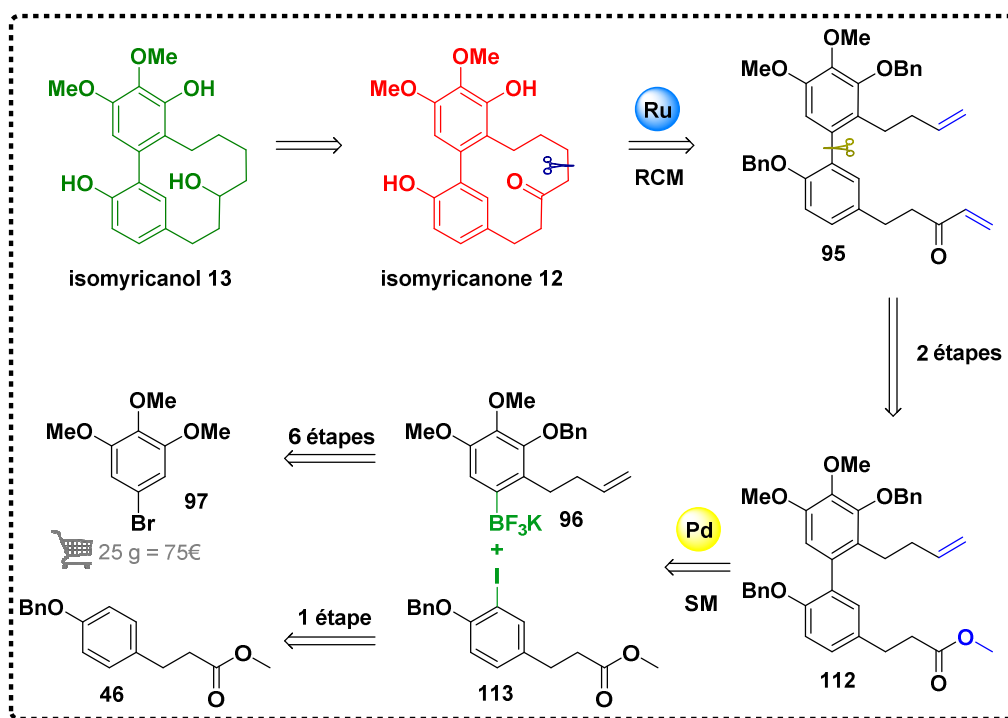
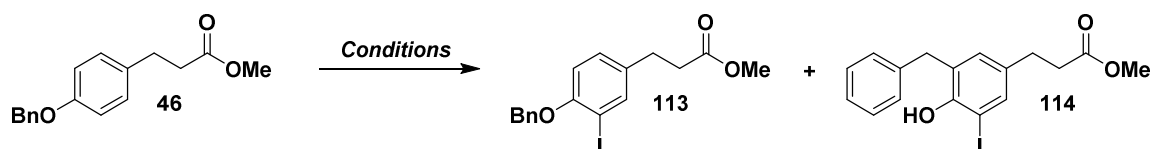


Schéma 141 : Approche rétrosynthétique avec un couplage de Suzuki-Miyaura en amont de la synthèse

Nous avons donc choisi d'ioder l'ester **46** (Tableau 19). Les conditions précédemment optimisées (diode et sulfate d'argent) ont été appliquées dans ce cas. Malheureusement, le réactif de départ a été complètement dégradé (5 g) (Entrée 1, Tableau 19). Sur une échelle de 500 mg, le produit attendu **113** a été fourni de façon quantitative (Entrée 2, Tableau 19). En doublant l'échelle (1 g), le phénol **114** benzylé en position *ortho* a été observé à hauteur de 20% (Entrée 3, Tableau 19). Ce dernier pourrait résulter du réarrangement de l'éther benzylique **113**. Ce type de réaction a déjà été décrit dans la littérature en présence d'un acide de Lewis fort ($\text{Al}(\text{OTf})_3$ et NOBF_4).^[290,291] En diluant le milieu réactionnel et en ajoutant le réactif lentement à 0 °C, la formation du sous-produit **114** est légèrement enrayerée (15%) (Entrée 4, Tableau 19). En doublant une fois de plus l'échelle (2 g), le ratio **113/114** culmine à 1 : 1 (Entrée 5, Tableau 19). Cette réaction est véritablement échelle-dépendante. Nous avons donc décidé de changer l'agent d'iodation par le NIS en présence de TFA dans l'acétonitrile (Entrées 6-7, Tableau 19). Un rendement de 99% peut finalement être obtenu, indépendamment de l'échelle.

Tableau 19 : Optimisation de l'iodation de l'ester **46**



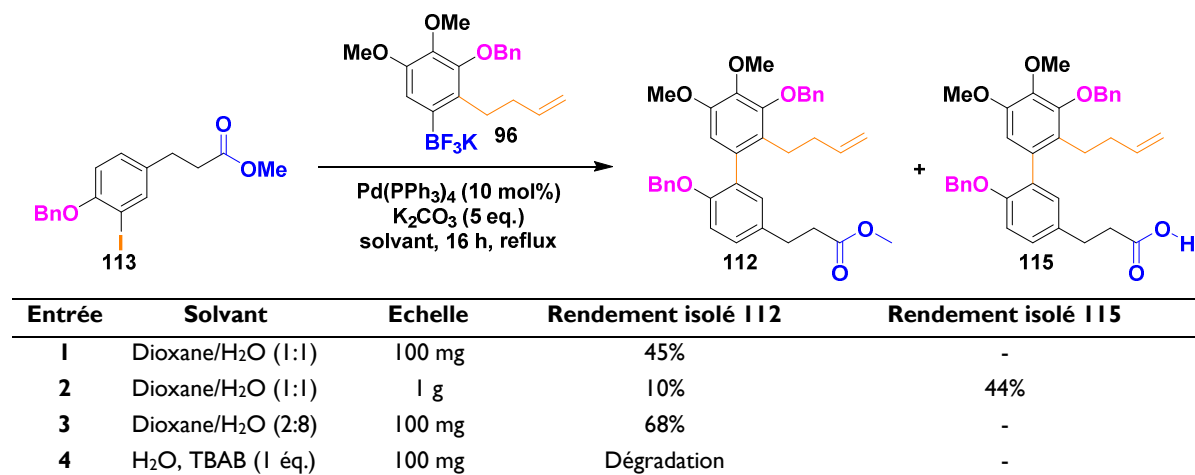
Entrée	Conditions	Echelle	Conversion 113/114 (Rendement isolé)
1	I_2 (1,1 éq.), Ag_2SO_4 (1,1 éq.), DCM (0,06 M), t.a., 16 h	5 g	Dégradation
2	I_2 (1,1 éq.), Ag_2SO_4 (1,1 éq.), DCM (0,06 M), t.a., 16 h	500 mg	100/0 (96%)
3	I_2 (1,1 éq.), Ag_2SO_4 (1,1 éq.), DCM (0,06 M), t.a., 16 h	1 g	80/20
4	I_2 (1,1 éq.), Ag_2SO_4 (1,1 éq.), ^a DCM (0,03 M), t.a., 16 h	1 g	85/15
5	I_2 (1,1 éq.), Ag_2SO_4 (1,1 éq.), ^a DCM (0,03 M), t.a., 16 h	2 g	50/50
6	NIS (1,5 éq.), TFA (30 mol%), MeCN (0,25 M), t.a., 5 h	2 g	100/0 (99%)
7	NIS (1,5 éq.), TFA (30 mol%), MeCN (0,25 M), t.a., 5 h	10 g	100/0 (99%)

^a: addition lente d' Ag_2SO_4 à 0 °C.

Il s'en est suivi le couplage de Suzuki-Miyaura entre le trifluoroborate **96** et l'iodoarène **113** nouvellement formé. Dans les conditions optimisées précédemment, l'ester escompté a été fourni avec un rendement de 45% (Entrée 1, Tableau 20). En montant en échelle (1 g), l'acide carboxylique **115** a été obtenu avec un rendement de 44% (Entrée 2, Tableau 20). Celui-ci proviendrait d'une saponification *in situ*. En modifiant le ratio eau/solvant organique en faveur de l'eau, la production de l'acide carboxylique a pu être stoppée et l'ester **112** a pu être pourvu avec un rendement de 68% (Entrée 3, Tableau 20). A l'échelle multigramme, le rendement de la réaction est reproductible. En revanche, avec seulement de l'eau et du TBAB, la dégradation du réactif de départ a été observée (Entrée 4, Tableau 20).

Accès à la famille des *ortho,méta*-diarylheptanoïdes

Tableau 20 : Optimisation du couplage de Suzuki-Miyaura



L'étape suivante consiste à dériver l'ester **112** en amide de Weinreb **116**. Elle ne s'est de prime abord pas déroulée comme prévu (Schéma 142). En effet, en utilisant la *N,O*-hydroxylamine et le triméthylaluminium dans le toluène, l'alcool tertiaire **117** a malheureusement été obtenu avec un rendement de 89%. Ceci est sans doute dû à l'ajout à température ambiante, conduisant de façon surprenante à l'addition du triméthylaluminium sur l'ester. Un autre essai à 0 °C a ensuite été réalisé et l'amide de Weinreb **116** escompté a pu être synthétisé avec un rendement de 99%. De surcroît, afin de valoriser la formation de l'acide carboxylique **115**, un couplage peptidique a été mis en place à l'aide de T₃P pour former l'amide de Weinreb **116** avec un excellent rendement. Finalement, avec l'amide de Weinreb **116** en main, l'addition du réactif de Grignard a permis d'accéder au seco-précurseur de la RCM **95** de façon quantitative.

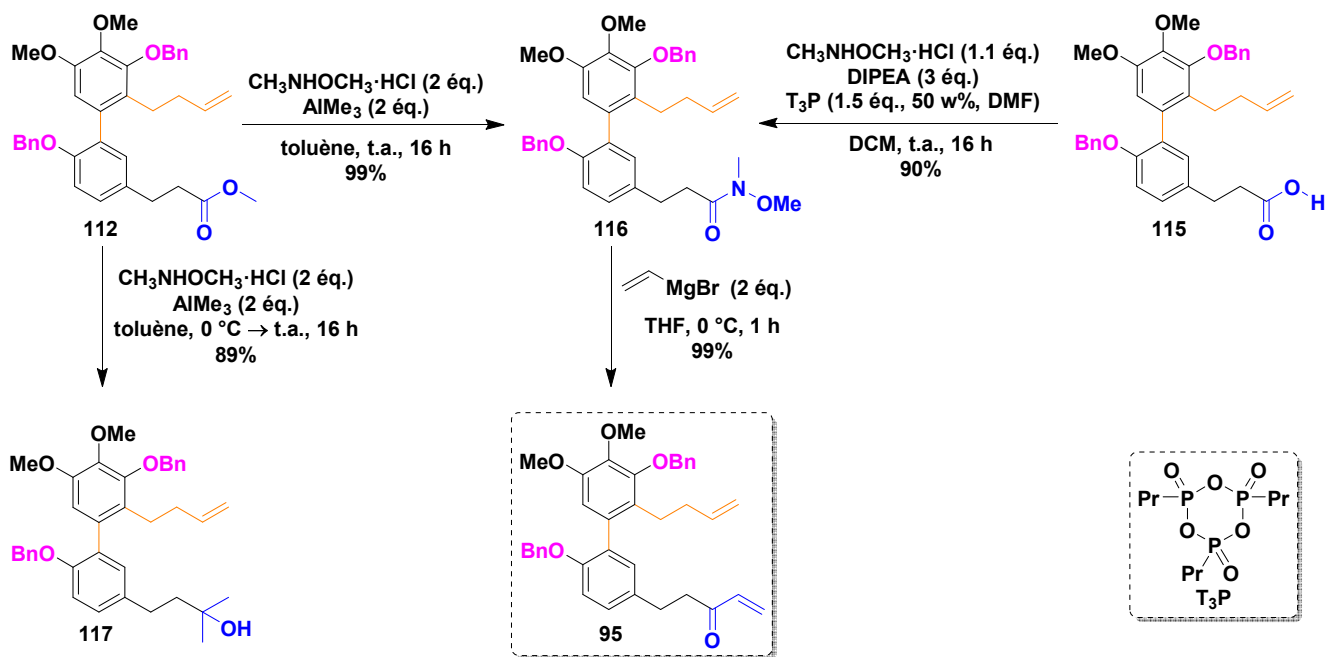
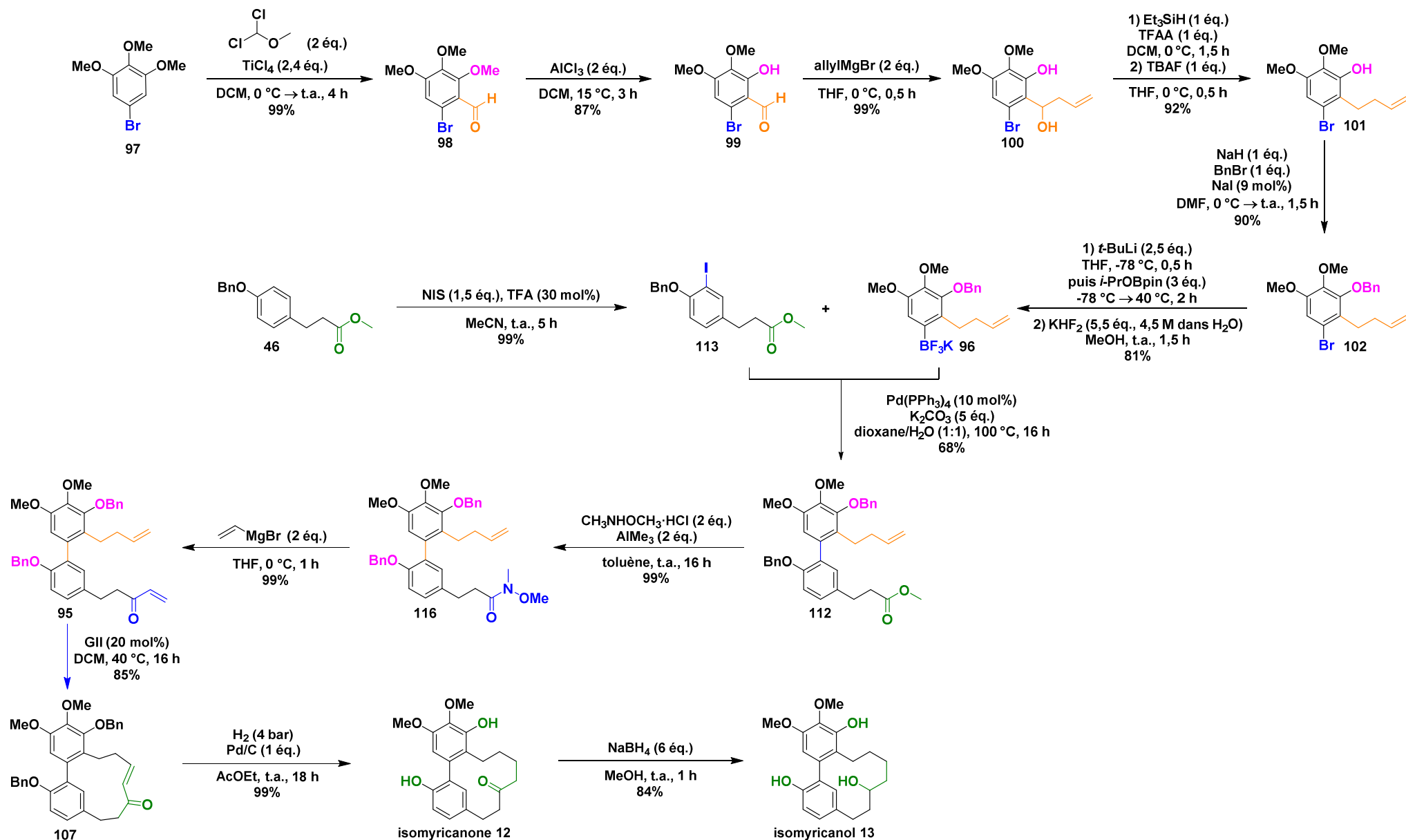


Schéma 142 : Essais de dérivation de l'ester **112** en amide de Weinreb **116** et addition du réactif de Grignard

A la suite de cette optimisation très fructueuse, cinq étapes ont été économisées et le rendement global de l'isomyricanone **12** a pu être doublé. En effet, l'isomyricanone **12** a été préparé sur 12 étapes avec un rendement global de 32% alors que précédemment ce dernier a été obtenu sur 17 étapes avec un rendement global de 16%. A titre de comparaison, Dickey *et al.* ont quant à eux décrit la synthèse de l'isomyricanone **12** via le myricanol **6** en 7 étapes avec un rendement de 3,3% (en réalité minimum 10 étapes puisque les réactifs de départ sont déjà avancés et non commercialement disponibles). Notre rendement est dix fois meilleur, bien que notre synthèse soit certes moins convergente qu'avant optimisation. Le Schéma 143 ci-dessous récapitule la voie d'accès optimisée à l'isomyricanol **13** ainsi qu'à l'isomyricanone **12** par le biais d'une macrocyclisation par RCM hautement efficace à partir de **95**. Nous avons donc décrit la première synthèse directe d'un *ortho,méta*-diarylheptanoïde avec une synthèse idéale de 12 étapes et un rendement global de 32%.

Accès à la famille des *ortho*,*mé*ta-diarylheptanoïdes



Sch\u00e9ma 143 : Synth\u00e8se optimis\u00e9e de l'*isomyricanone* **12** et l'*isomyricanol* **13**

II – Préparation de la tétraline **14**, ce dérivé tétracyclique prometteur

A ce stade, nous avons envisagé la post-dérivation de l'isomyricanol **13** pour accéder à d'autres dérivés d'intérêt. Comme présenté dans le chapitre I, le composé tétracyclique **14** est issu de la migration de l'axe biarylique du myricanol **6** associé à une cyclodéshydratation. *De facto*, nous avons émis l'hypothèse que la tétraline **14** pourrait être issue de l'isomyricanol **13**, ce dernier possédant déjà un squelette *ortho,méta*-diarylheptanoïde, par simple déshydratation de **13** en milieu acide suivie d'une substitution aromatique électrophile (Schéma 144).

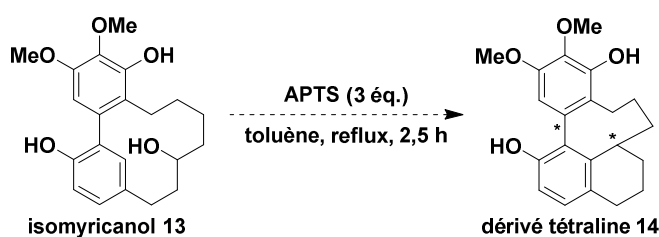


Schéma 144 : Synthèse de la tétraline à partir de l'isomyricanol

La réaction a alors été testée dans les conditions de Dickey *et al.* utilisant de l'APTS (3 équivalents) au toluène à reflux.^[61] Le composé désiré **14** se distingue nettement sur le spectre ¹H du mélange brut réactionnel. Cependant, un deuxième composé est visible, le ratio entre les deux étant de 5 : 1. En effet, les pics correspondant aux aromatiques, aux phénols ainsi qu'aux groupements méthoxy sont clairement dédoublés (Figure 11). Nous avons de prime abord pensé à la présence d'une paire de diastéréoisomères, étant donné la présence d'une chiralité centrale et d'une chiralité axiale sur **14**.

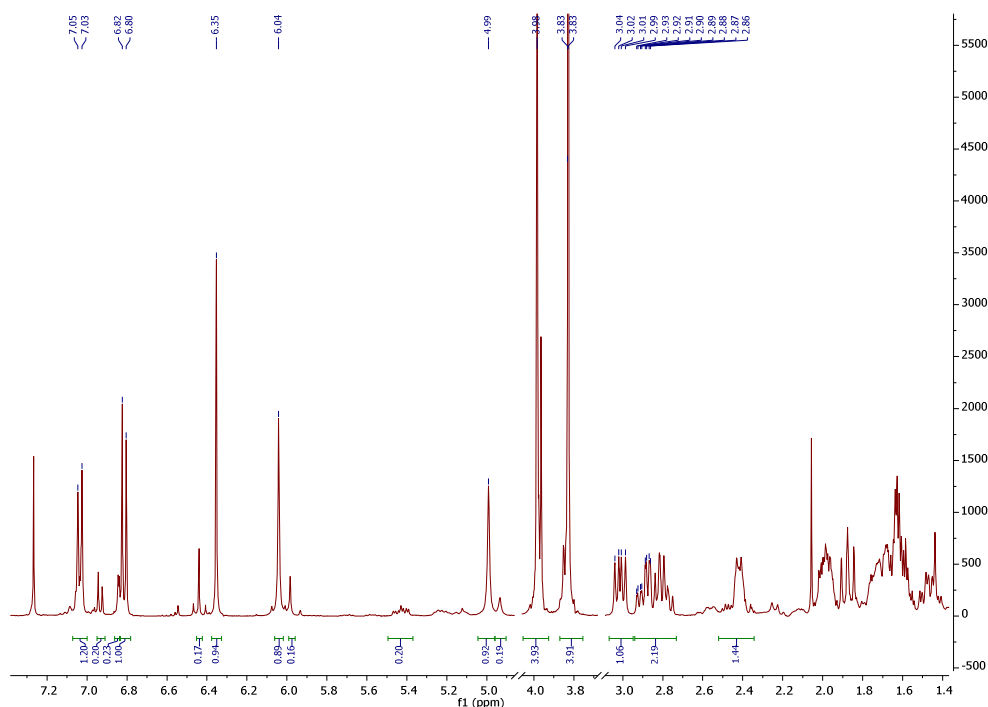


Figure 11 : Spectre ¹H RMN du mélange brut réactionnel

Par ailleurs, un seul pic est présent sur le chromatogramme de GC-MS. Ceci confirmerait la présence de diastéréoisomères. Toutefois, nous avons été dans l'incapacité de séparer ces deux composés par colonne chromatographique sur gel de silice. Des essais de ^1H RMN à haute température ont été réalisés pour vérifier si nous étions en présence de rotamères. En effet, il a été démontré que deux produits naturels similaires portant un motif indane et indène sont en équilibre rotamérique (*Schéma 145*).^[292] Dans le premier cas, les rotamères du tédarène B proviennent de la chiralité planaire de l'alcène. Dans le cas du zosteraphénol, retourner l'oléfine *cis* est géométriquement impossible, les rotamères sont donc induits par la rotation de l'axe de chiralité du système biarylique. Toutefois, ces essais de ^1H RMN à haute température n'ont pas permis de discerner une quelconque coalescence.

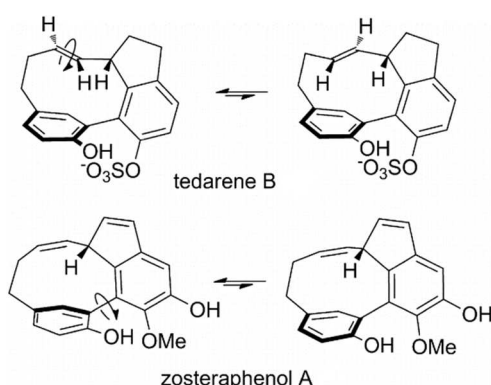


Schéma 145 : Rotamères du tédarène B et du zosteraphénol A^[292]

Nous avons alors voulu vérifier notre hypothèse sur l'existence de diastéréoisomères en réalisant une analyse HPLC chirale. D'après le chromatogramme, il est clair que nous pouvons observer la présence de trois pics, un pic dédoublé et un second pic non dédoublé. Nous avons envisagé la présence d'une paire d'énantiomères et d'un potentiel diastéréoisomère. En modifiant la colonne ainsi que les conditions d'éluion, ce deuxième pic n'a jamais pu être dédoublé. Nous avons donc décidé de séparer les produits sur HPLC semi-préparative. Après collecte des différentes fractions et des analyses spectroscopiques approfondies (RMN ^1H et ^{13}C , ^1D et ^2D), il ne s'agissait finalement pas de diastéréoisomères mais principalement d'un mélange entre la tétraline **14** sous forme d'énantiomères et de l'oléfine **118** avec un ratio 5 : 1 (*Schéma 146*). En effet, des systèmes vinyliques sont présents entre 5 et 5,5 ppm (*Figure 11*). Finalement, le dérivé tétracyclique **14** a pu être obtenu avec un rendement de 79%.

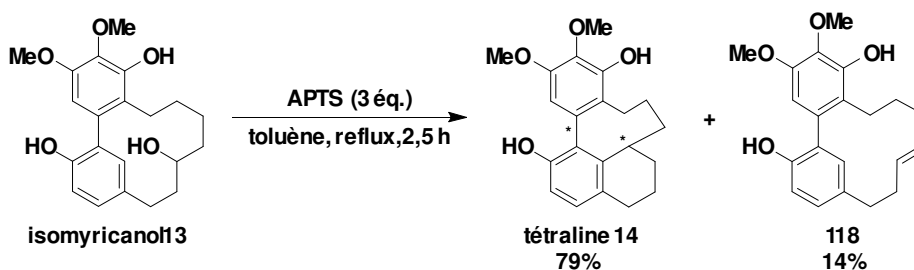


Schéma 146 : Obtention de la tétraline 14 et de l'oléfine 118

Nous avons re-testé ces conditions à température ambiante cette fois-ci. Cependant, le substrat n'est pas soluble dans le toluène en dessous de 60 °C. La cyclodéshydratation a pu s'établir à 90 °C mais les résultats sont semblables à ceux obtenus au reflux. Deux exemples de la littérature montrent des

cyclodéshydratations similaires pour la synthèse des calaménènes en milieu acide (Schéma 147).^[293,294] Le troisième exemple montre une cyclisation cationique 6-endo pour former une iodotétraline à partir d'une oléfine.^[295] L'oléfine **118** pourrait donc être potentiellement l'intermédiaire de la réaction par simple déshydratation de **13** en milieu acide suivie d'une substitution électrophile aromatique. D'après Baldwin, les cyclisations cationiques 5-exo-trig sont peu favorables face aux cyclisations cationiques 6-endo-trig.^[296]

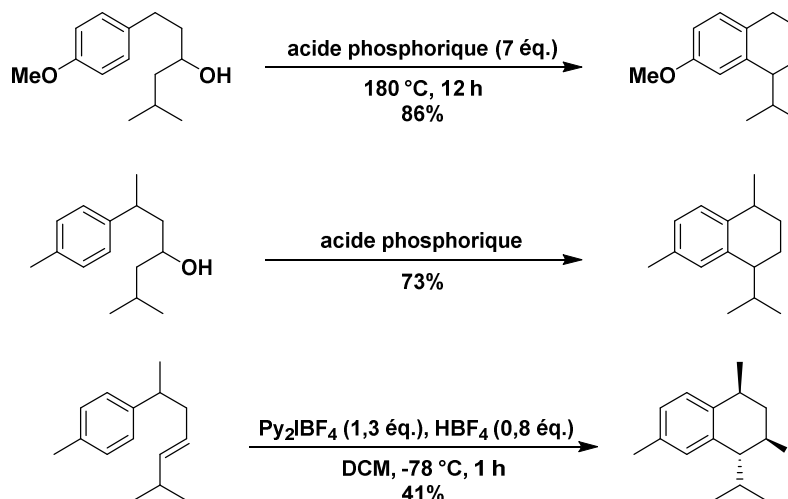


Schéma 147 : Cyclodéshydratations 6-endo dans la littérature

Par ailleurs, Dickey *et al.* ont également observé la formation d'une seule paire d'énantiomères (a*S,S*)-**14** et (a*R,R*)-**14**.^[61] Une structure RX de ce composé a également été décrite par ce groupe (Figure 12). D'après les prédictions Chemdraw 3D, l'énantiomère (a*S,S*) requiert une énergie de 44.8 kcal/mol *via* une conformation bateau pour que la chaîne soit en pseudo-équatoriale. En ce qui concerne l'énantiomère (a*S,R*), une énergie de 47.12 kcal/mol serait nécessaire. *A contrario*, une conformation demi-chaîse est obtenue, toutefois avec la chaîne demeurant en pseudo-axiale. Sur cette dernière, les CH₂ sont éclipsés, ce qui apporte une contrainte trans-annulaire élevée et donc une plus haute énergie. Cette hypothèse pourrait expliquer pourquoi une seule paire d'énantiomères ait été obtenue.

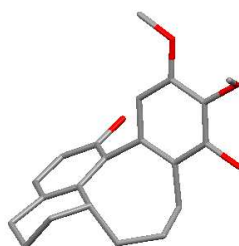


Figure 12 : Structure RX de la tétraline **14** proposée par Dickey *et al.*^[61]

Finalement, le troisième *ortho,méta*-diarylheptanoïde de la famille, le dérivé tétracyclique **14**, a été obtenu en une étape à partir de l'isomyricanol **13** avec un rendement de 79%.

III – Synthèse totale de l'actinidione **11**, premier *ortho,méta*-diarylheptanoïde naturel

D'autre part, l'objectif de la dernière post-dérivation est de délivrer l'actinidione **11**, composé biologiquement actif isolé en 2006 (voir chapitre I IV – 2) *L'actinidione*). A notre connaissance, la synthèse de ce produit naturel n'a jamais été élaborée. Pour parvenir à un tel résultat, nous avons envisagé l'oxydation de l'isomyricanol **13** afin de former la quinone correspondante (Schéma 148).

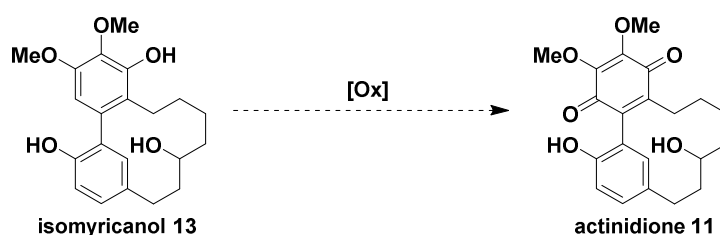


Schéma 148 : Oxydation de l'isomyricanol **13** en actinidione **11**

Plusieurs oxydations décrites dans la littérature ont attiré notre attention, notamment celles utilisant le nitrosodisulfonate de potassium, communément appelé le sel de Frémy. Par ailleurs, la salcomine (un salen de cobalt) en milieu aérobique permet également d'oxyder des substrats extrêmement similaires au fragment nord de l'isomyricanol (Schéma 149).^[297,298]

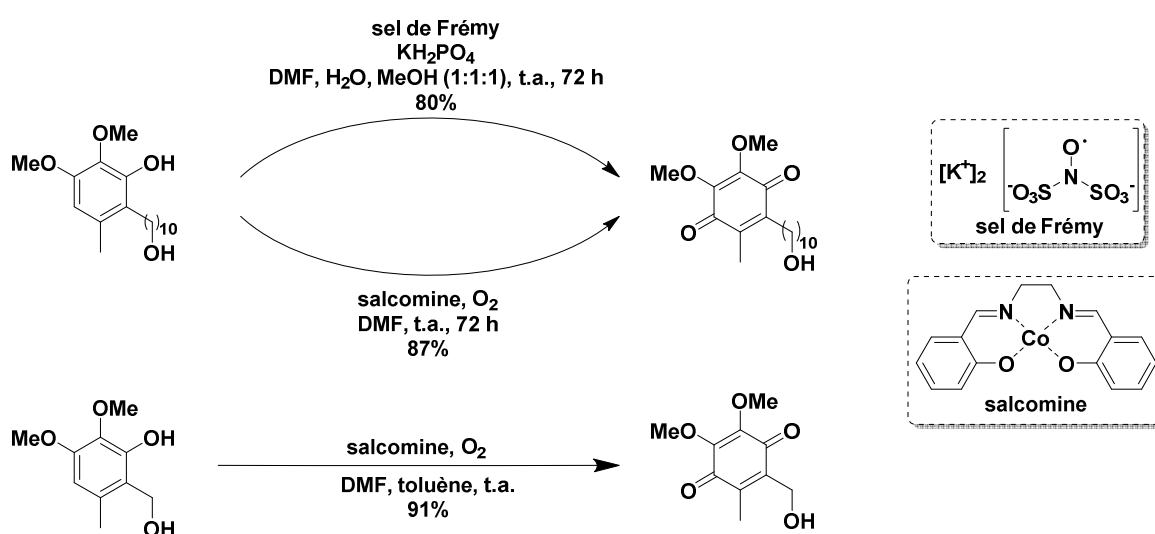


Schéma 149 : Oxydations en quinone sur des substrats similaires

Nous nous sommes inspirés de ces essais pour oxyder l'isomyricanol **13** en actinidione **11**. En utilisant le sel de Frémy en présence d'un catalyseur de transfert de phase (Aliquat 336) et un tampon phosphate dans un mélange de solvants (H₂O, DCM, MeOH), la quinone attendue **11** n'a malheureusement pas été isolée (Schéma 150). Cependant, le catéchol **119** a été isolé. Cette structure a été confirmée par HRMS et les analyses spectroscopiques RMN ¹H et ¹³C, ¹D et ²D.

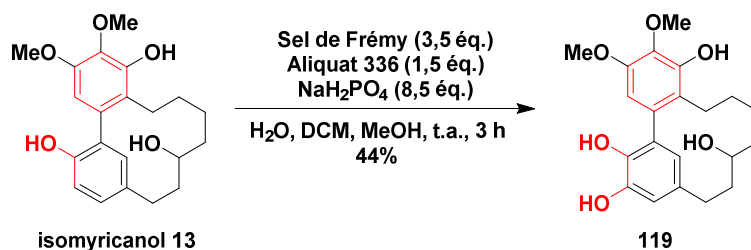


Schéma 150 : Oxydation de l'isomyricanol **13** avec le sel de Frémy

Un seul exemple de ce type de transformation avec le sel de Frémy a été décrite en 1964 par Hoffmann *et al.* (Schéma 151). Ces derniers ont décrit la synthèse de dérivés du LSD à l'aide du sel de Frémy. Dans ce cas, une déshydrogénation suivie d'une *ipso*-hydroxylation a été observée. Aucun rendement n'a cependant été mentionné.^[299,300]

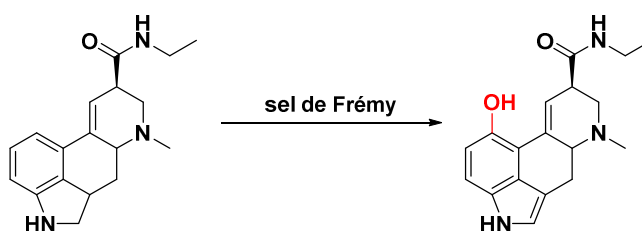


Schéma 151 : Exemple de déshydrogénation-hydroxylation par le sel de Frémy

Nous nous sommes tournés vers les conditions alternatives engageant la salcomine en présence de dioxygène dans le DMF à température ambiante (Schéma 152). L'oxydation en quinone a été une réussite. L'actinidione **11** a été isolée avec un rendement de 68% sous la forme d'un solide orange après une purification sur CCM préparative. Néanmoins, le dioxygène doit être bullé en continu dans le milieu réactionnel, faute de quoi la réaction n'avance plus.

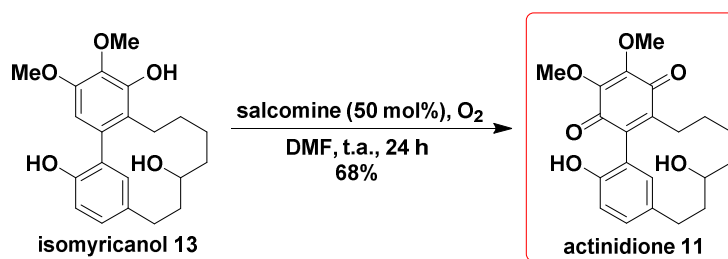
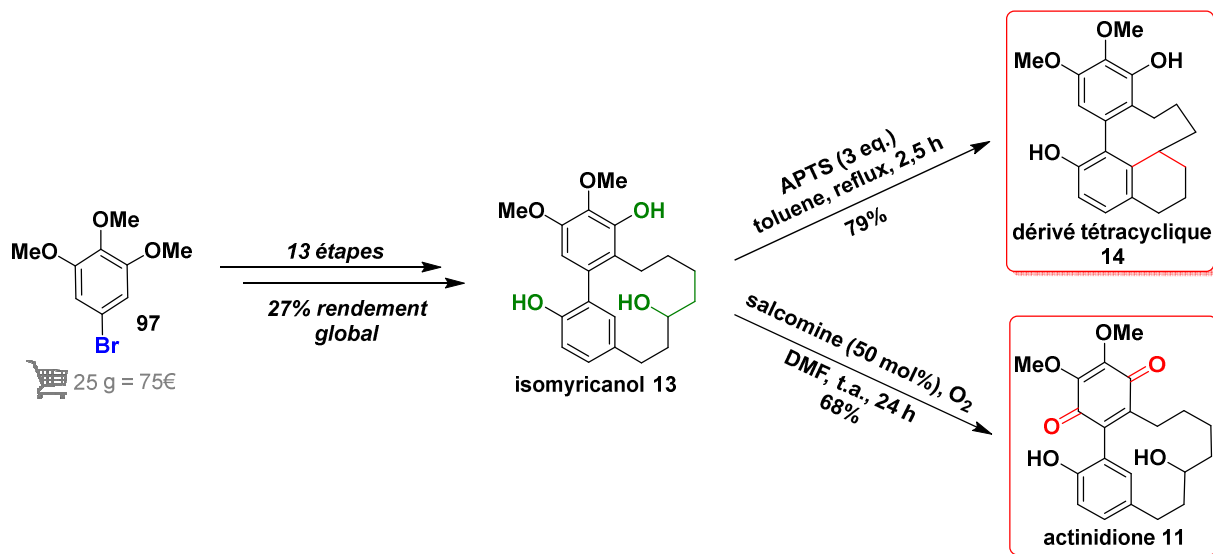


Schéma 152 : Synthèse de l'actinidione via une oxydation de l'isomyricanol à l'aide de salcomine

IV - Conclusion

Pour la première fois, la RCM est utilisée efficacement pour la préparation de diarylheptanoïdes cycliques. Il convient de noter que l'isomyricanone **12** a été obtenu en 12 étapes avec un rendement global de 33%. Quant à l'isomyricanol **13**, il a été obtenu en 13 étapes avec un rendement global de 27% et sa diversification à un stade avancé donne accès à deux composés prometteurs, le composé tétracyclique **14** ainsi que l'actinidione **11**, composé naturel synthétisé pour la première fois. De plus, nous avons atteint un haut degré d'idéalité combiné à un rendement global honorable pour l'actinidione **11** (18%), tout en

essayant de respecter au maximum les règles de « synthèse idéale ». Les synthèses de l'actinidione **11** et de la tétraline **14** ont été récapitulées dans le *Schéma 153* ci-après.



Par ailleurs, la synthèse de l'isomyricanone **12** décrite dans la littérature n'est pas directe, elle dérive de l'isomérisation du myricanol **6** avec un rendement global de seulement 3,3%. En somme, nous avons donc développé la première approche directe, efficace et versatile de l'attrayante famille des *ortho,méta*-diarylheptanoïdes à 12 membres par le biais de deux réactions métallo-médiées clés (couplage de Suzuki-Miyaura et RCM).

De surcroît, dans le but d'optimiser notre synthèse de l'actinidione **11**, nous avons tâché d'économiser le nombre d'étapes en évitant au maximum l'utilisation de groupements protecteurs, ceci afin d'atteindre une idéalité suffisante, tout en gardant à l'esprit la complexité de la molécule ciblée. Nous nous sommes également concentrés sur l'optimisation de chaque étape afin d'obtenir un rendement global élevé, y compris lors de la montée en échelle.

Dans cette mesure, Christmann *et al.* ont récemment développé en 2018 un organigramme à code couleurs afin de visualiser les étapes stratégiques et ainsi d'appréhender l'efficacité d'une synthèse.^[30]

Chaque étape est représentée par un carré de couleur :

- Le vert foncé représente la formation de liaisons C-C
- Le vert clair représente les réactions redox stratégiques
- Le jaune représente les interconversions de groupements fonctionnels
- L'orange représente les réactions redox non stratégiques
- Le rouge représente la manipulation de groupements protecteurs

Enfin, le nombre entouré représente le nombre d'atomes de carbone (en excluant les carbones de groupements protecteurs).

Nous avons sélectionné cet organigramme pour exprimer l'idéalité de la première synthèse totale de l'actinidione **11** (*Schéma 154*). Ce diagramme permet d'illustrer graphiquement l'approche numérique

Chapitre III

décrite par Baran *et al.* Par ailleurs, il est important de garder à l'esprit que l'idéalité est un outil utile aux fins d'autoréflexion et d'auto-évaluation, mais n'est pas la mesure ultime d'une synthèse. Concernant notre synthèse totale de l'actinidione **II**, il est sans équivoque que la plupart des étapes sont vertes, à savoir stratégiques. Nous tenons exclusivement compte de trois interconversions de groupements fonctionnels (iodation, trifluoroboration, préparation de l'amide de Weinreb) et une étape de protection inévitable. En conséquence, nous avons calculé un degré d'idéalité de 71%.

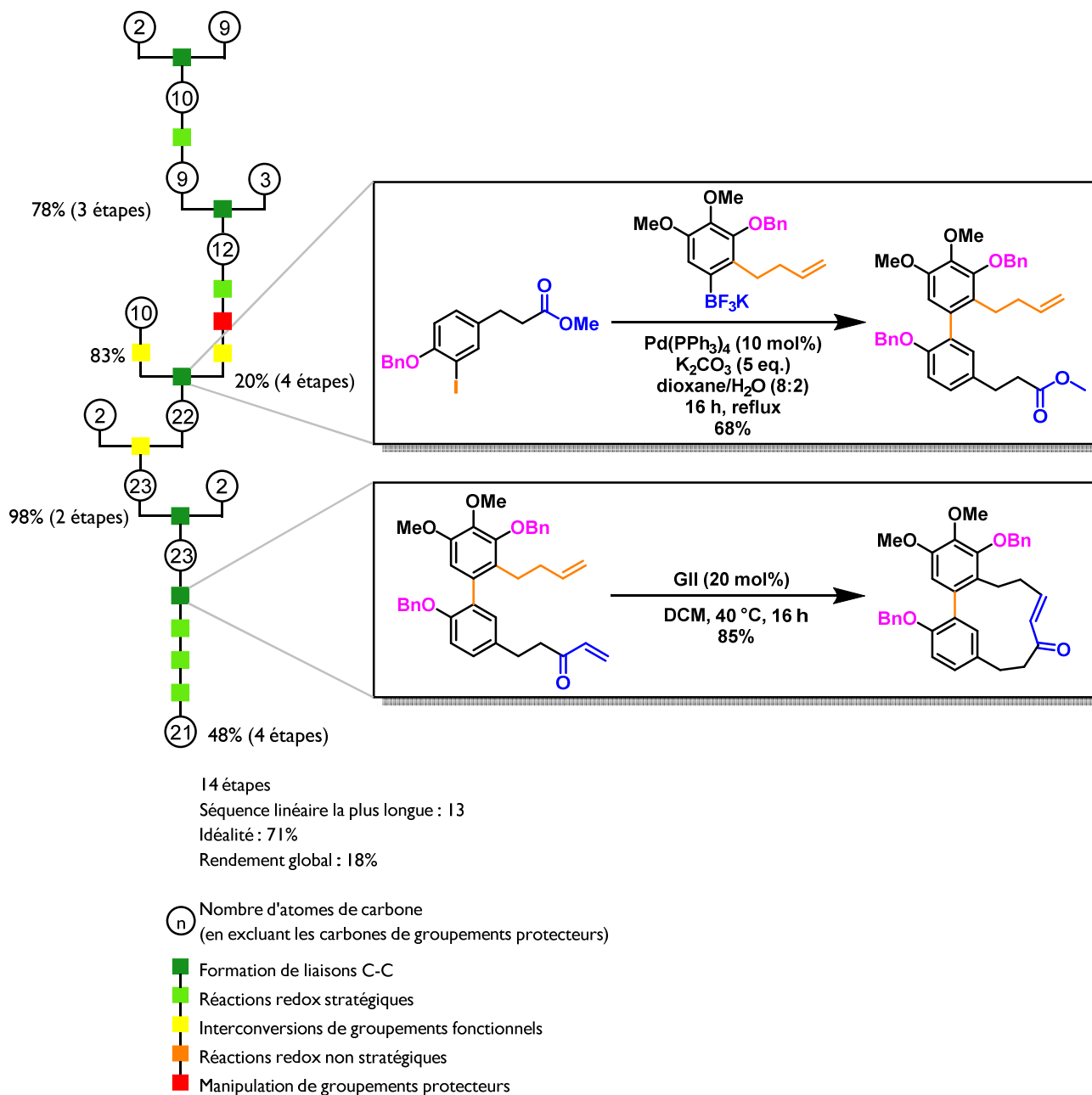


Schéma 154 : Organigramme de Christmann pour la synthèse de l'actinidione **II**

Conclusion générale & Perspectives

Conclusion générale

Les nombreuses activités biologiques du myricanol ainsi que sa structure intrigante ont suscité un grand intérêt dans la communauté de chercheurs pour la construction de son squelette tendu. C'est pourquoi trois synthèses totales *via* une macrocyclisation par couplage biarylique ont été décrites jusqu'alors. L'objectif principal de cette thèse était dans un premier temps de concevoir une nouvelle approche synthétique pour la synthèse de ce *méta,méta*-diarylheptanoïde tendu à 13 chaînons.

Dans ce contexte, nous avons envisagé une nouvelle voie de synthèse du myricanol racémique *via* une synthèse convergente, par le biais d'une métathèse cyclisante, cette étape de macrocyclisation étant la plus critique. Néanmoins, l'élaboration de systèmes contraints par RCM a largement été mis en exergue dans la littérature. Notre approche rétrosynthétique est rappelée ci-dessous dans le *Schéma 155*. Le *seco*-précurseur de la RCM **A**, pourrait être préparé à partir d'un couplage de Suzuki-Miyaura entre un dérivé iodé **C** et une espèce boronique **B**. Ces synthons seraient accessibles par le biais de deux dérivés aromatiques commercialement disponibles et bon marché, le 2,3,4-triméthoxybenzaldéhyde **15** ainsi que l'ester méthylique de l'acide phlorétique **16**.

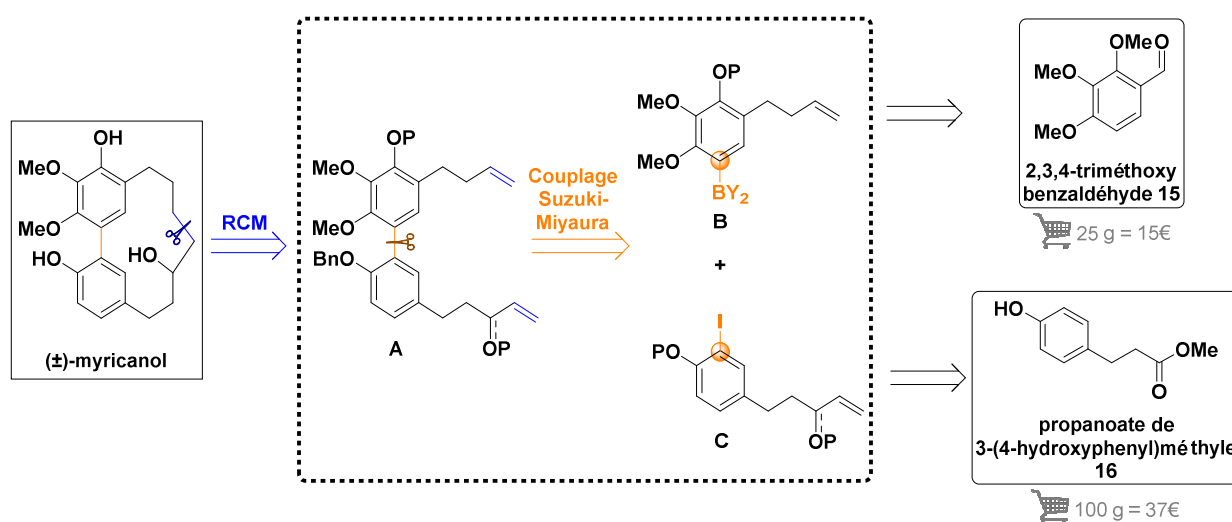


Schéma 155 : Analyse rétrosynthétique envisagée du (±)-myricanol **6**

La première partie de cette thèse a concerné la préparation des deux partenaires de couplage **B** et **C**. Le sel de trifluoroborate **45** a été synthétisé en 7 étapes avec un rendement global de 20% (*Schéma 156*). Quant au dérivé iodé **56**, il a été préparé en 6 étapes avec un rendement de 63%. Le couplage de Suzuki-Miyaura a permis de générer le biaryle dissymétrique hautement fonctionnalisé **57** après optimisation des conditions réactionnelles avec un rendement de 83%. L'étape cruciale de macrocyclisation s'est avérée problématique, quelles que soient les conditions testées. La synthèse a été récapitulée ci-après.

Conclusion générale

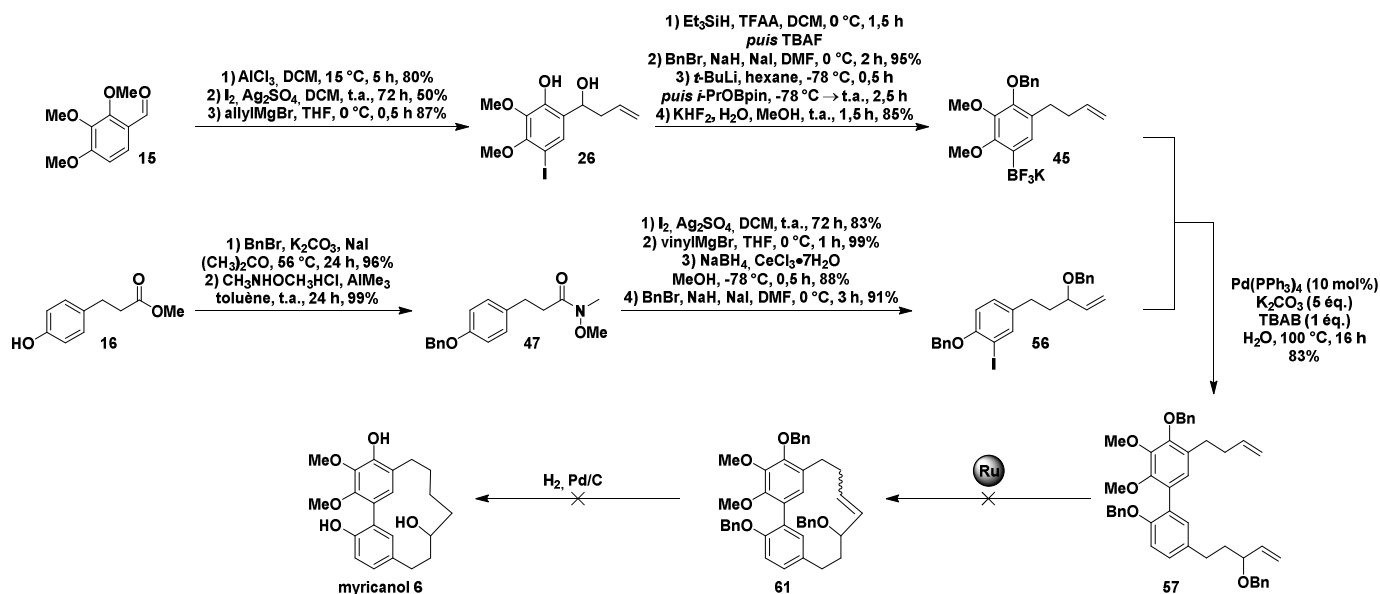


Schéma 156 : Récapitulatif de la synthèse pour accéder au myricanol

En modifiant le type d'oléfines mises en jeu (oléfine de type I face à une oléfine de type II), la réactivité des oléfines entre elles a pu se produire. Toutefois, c'est le dimère tête-queue à 26 chaînons et non le macrocycle escompté tendu à 13 chaînons qui a été obtenu, compte tenu de la rotation libre autour de l'axe biarylique combinée à la haute contrainte stérique (Schéma 157). Une plus haute dilution, le changement de catalyseurs ou même le recours à la métathèse cyclisante relais n'a pas permis de contourner ces problèmes de macrocyclisation. Nous avons ainsi voulu préparer l'analogue à 14 chaînons du myricanol, potentiellement moins tendu du fait de l'homologation de la chaîne alkyle. Ici encore, les dimères tête-queue obtenus montrent que même avec un carbone de plus, la tension de cycle n'a pas été relâchée.

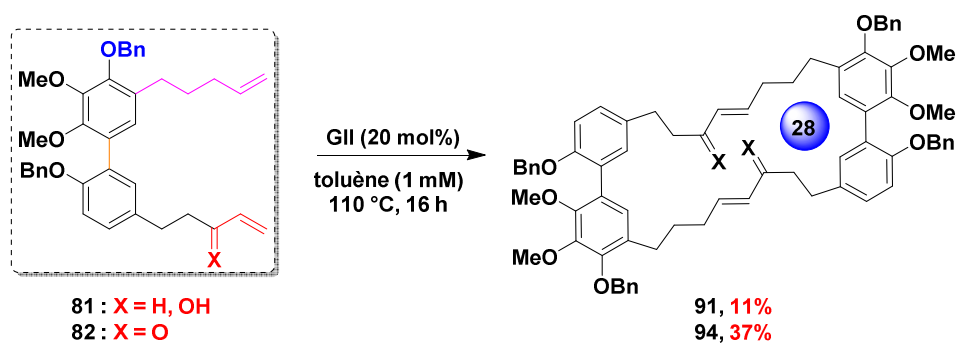


Schéma 157 : Obtention de dimères tête-queue à 28 chaînons via le seco-précurseur à 14 chaînons

D'autre part, nous nous sommes intéressés à l'accès à la famille des *ortho,méta*-diarylheptanoïdes moins tendus mais jamais explorés jusqu'alors. Nous avons alors développé un accès modulaire et versatile aux quatre composés portant ce squelette, l'isomyricanone **12**, l'isomyricanol **13**, le dérivé tétracyclique **14** et l'actinidone **11** via un couplage de Suzuki-Miyaura et une métathèse cyclisante (Schéma 158). Le fragment nord **96** a été obtenu en 7 étapes avec un rendement global de 57%. Le deuxième fragment **113** a été préparé en une seule étape avec un rendement global de 99%. L'intermédiaire clé, l'isomyricanol **13** a été fourni en 13 étapes avec un rendement global de 27%. Une attention particulière a été donnée à l'optimisation, à l'efficacité ainsi qu'à l'idéalité de cette synthèse.

Conclusion générale

En outre, il serait possible d'utiliser l'additif quinolinium comme décrit par Collins et *al.* en 2010 (voir chapitre I III – 2) a. iii. *Métathèses cyclisantes de cycles tendus à diverses tailles de cycles*). Malgré la présence d'un biaryl et non d'un composé aromatique monocyclique, les interactions supramoléculaires auraient potentiellement pu empêcher la rotation libre et ainsi favoriser le rapprochement des chaînes et donc la macrocyclisation.

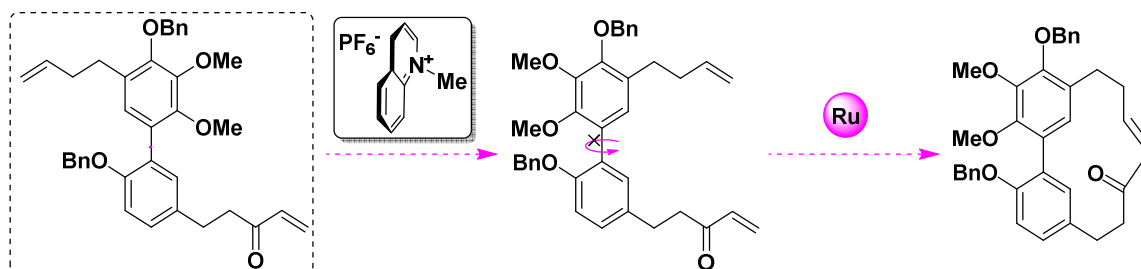


Schéma 160 : Essai de RCM avec un additif de type quinolinium développé par Collins et *al.*

Le principal problème auquel nous ayons fait face est le rapprochement des chaînes. Nguyen et *al.* ont montré en 2008 que l'encapsulation de *seco*-précurseurs de macrolactones insaturées à l'aide d'un acide de Lewis peut promouvoir la macrocyclisation (Schéma 161).^[302] C'est le seul exemple d'encapsulation décrit dans la littérature pour la RCM. Il est à noter que sans acide de Lewis, seul le dimère correspondant est généré. Dans notre cas, cette méthode ne pourrait pas malheureusement être appliquée.

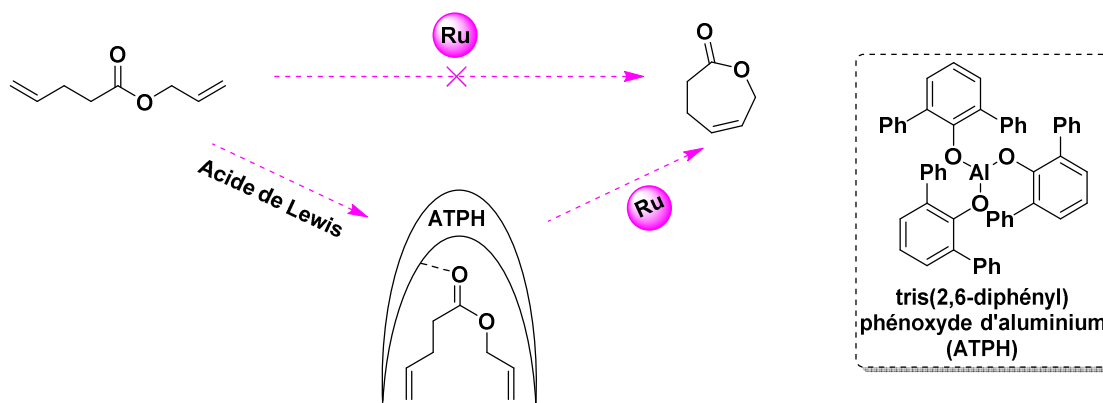


Schéma 161 : Encapsulation du *seco*-précurseur de la RCM

Une deuxième voie rétrosynthétique pourrait être envisagée (Schéma 162). En effet, le myricanol **6** pourrait être obtenu en 13 étapes par métathèse d'ouverture de cycle suivie d'une métathèse de fermeture de cycle de façon monotope à partir de **B**. Ce dernier serait obtenu par couplage de Suzuki-Miyaura entre **C** et **I13**, l'ester serait dérivé en amide de Weinreb, et le bromure d'allylmagnésium serait additionné sur ce dernier. Le trifluoroborate **C** proviendrait de l'allylation du phénol, d'une métathèse croisée intramoléculaire et de la trifluoroboration. **21** est décrit dans la littérature en 3 étapes avec un rendement global de 88% *via* une allylation, un réarrangement de Claisen et une iodation de **D**.^[169]

Conclusion générale

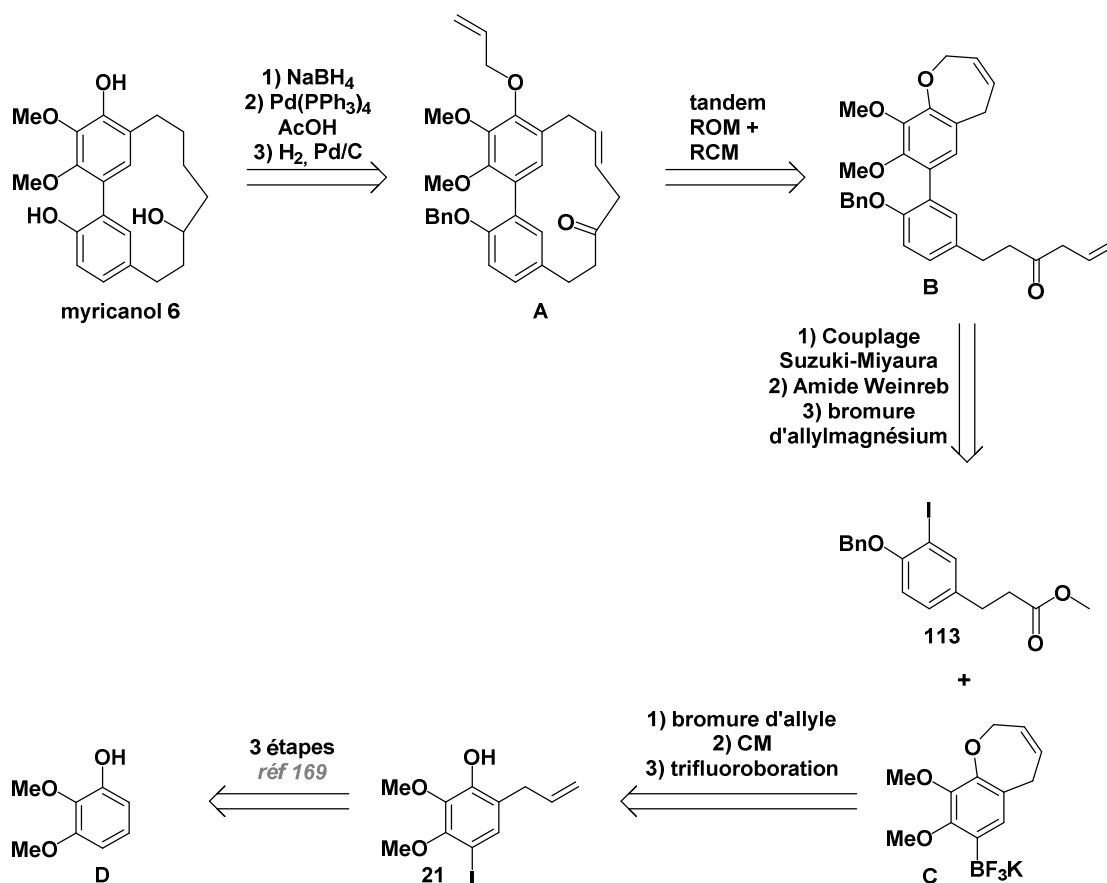


Schéma 162 : Approche rétrosynthétique via ROM et RCM

D'autre part, Shin *et al.* ont décrit en 2019 la synthèse totale de la giffonine H, un *méta,para*-diarylheptanoïde diphényléther à 15 chaînons (Schéma 163).^[303] La macrocyclisation, l'étape la plus délicate de la synthèse, a été réalisée par une réaction intramoléculaire catalysée aux ions fluorure entre la Z-ényne-TMS et l'aldéhyde. Une optimisation de la réaction a été réalisée et TASF (source anhydre d'ions fluorure) a été le meilleur agent pour engendrer cette macrocyclisation. Finalement, l'alcool propargylique a été réduit par le Red-Al pour fournir l'alcool allylique avec un rendement de 80%. L'étape finale consiste à déprotéger le groupement MOM en milieu acide de façon quantitative.

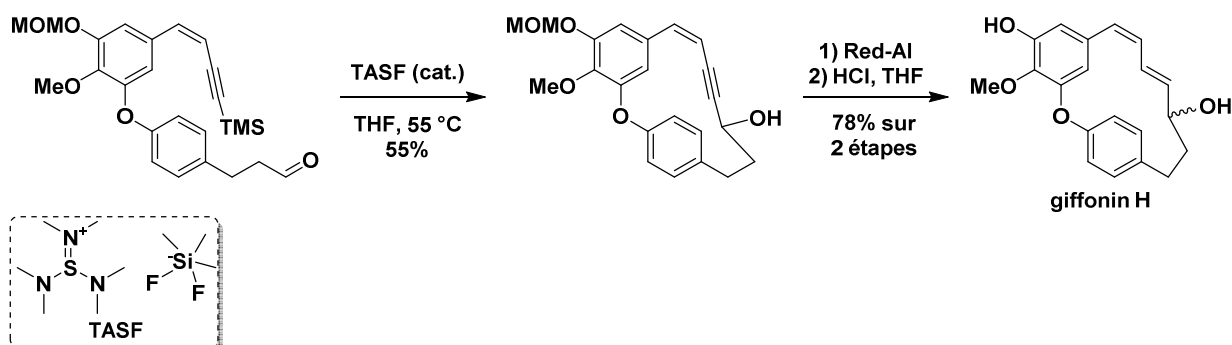
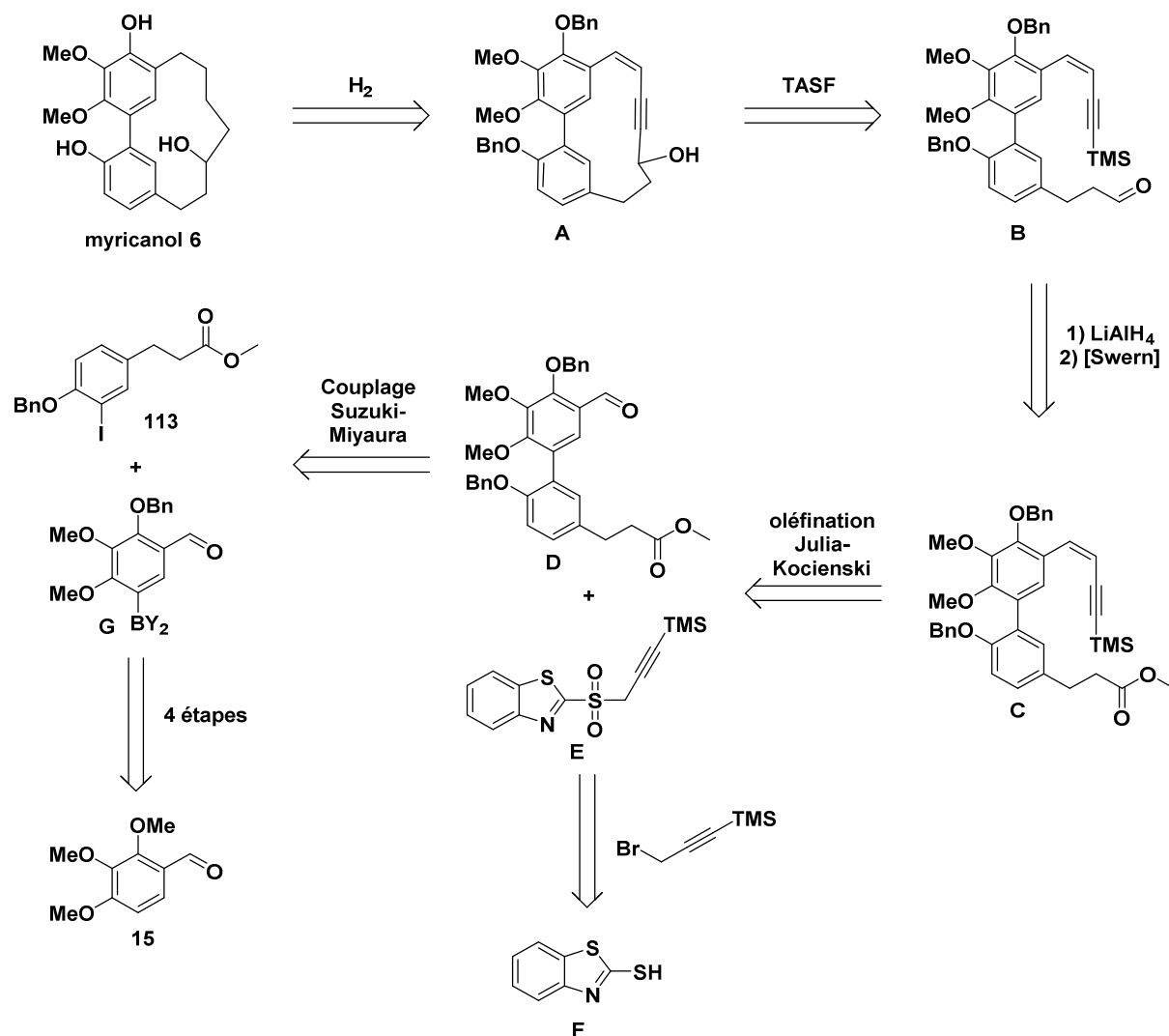


Schéma 163 : Synthèse totale de la giffonine H via macrocyclisation catalysée aux ions fluorure

Nous nous sommes inspirés de la synthèse de la giffonine H pour proposer une nouvelle approche rétrosynthétique élégante pour préparer le myricanol (Schéma 164). Le myricanol pourrait être obtenu en 13 étapes et pourrait provenir de **A** après hydrogénation, lui-même provenant de la réaction fluoro-

Conclusion générale

catalysée mentionnée ci-dessus. L'aldéhyde **B** pourrait être généré *via* la réduction totale de l'ester **C** suivi d'une oxydation de Swern. Cet ester pourrait provenir d'une oléfination de Julia-Kocienski dans les conditions de Barbier (avec la base DBU) entre l'aldéhyde **D** et la benzothiazolysulfone **E**. Cette dernière a été décrite à partir du mercaptobenzothiazole **F** et est obtenue en 2 étapes avec un rendement de 88% *via* une S_N2 avec le bromure de triméthylsilylpropargyle et une oxydation de l'atome de soufre avec un peracide. **D** pourrait être obtenu *via* un couplage de Suzuki-Miyaura entre **113** et **G**, lui-même obtenu en 4 étapes *via **15**. Ces travaux sont réalisés en collaboration avec le Dr. Lucia Chiumminto à l'Université de Potenza (Italie).*



De surcroît, ces différents *seco*-précurseurs du myricanol pourraient être comparés pour leurs activités biologiques. Pour cela, les groupements benzyles ont été déprotégés chimiosélectivement par rapport aux oléfines par réaction de Birch (Schéma 165). En effet, à l'aide d'ammoniac anhydre, et de sodium métallique, **63** a pu être réduit avec un rendement de 63%. De même le dimère symétrique **B** a été obtenu avec un rendement de 38% sur 2 étapes après un couplage de Suzuki-Miyaura entre **45** et **39**, suivi d'une réaction de Birch de **59**. En outre, la découverte fortuite des dimères à 26 chaînons pourrait nous permettre

Conclusion générale

d'également comparer leurs activités biologiques avec celles du myricanol et de la myricanone. Ainsi, il serait possible de comprendre si le macrocycle à 13 chaînons est indispensable pour induire ces activités.

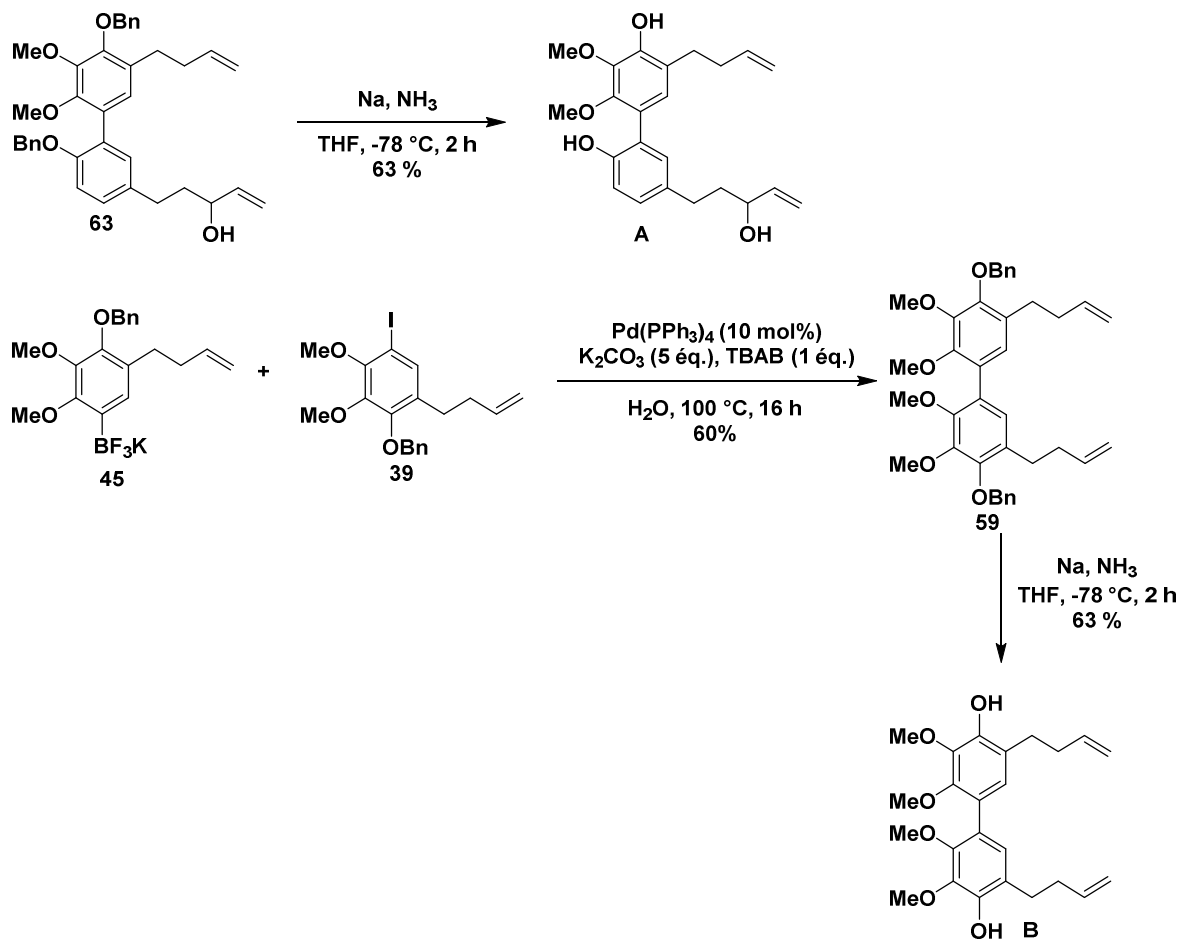


Schéma 165 : Déprotection des groupements benzyles par réaction de Birch

Pour finir, il aurait également été possible d'insérer la sous-unité nécessaire à la RRCM sur le deuxième partenaire de couplage et de comparer les résultats.

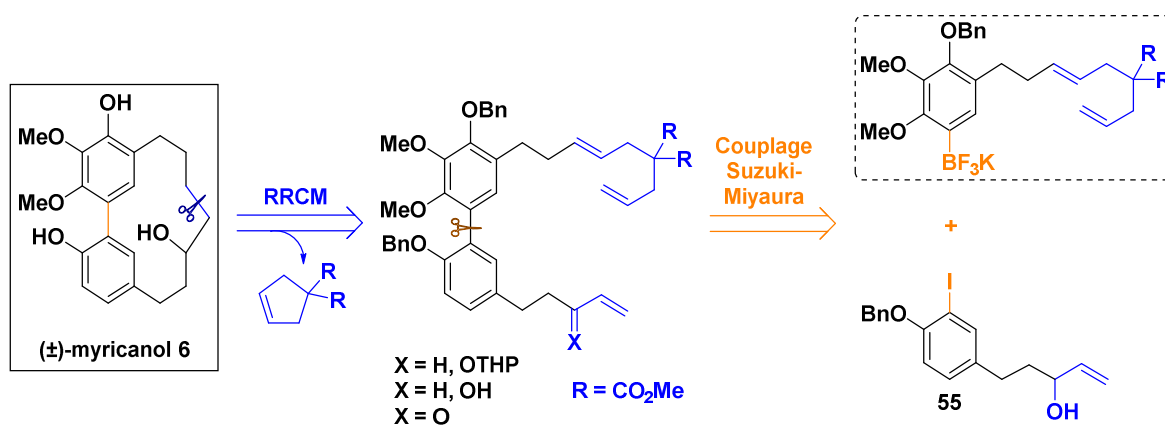
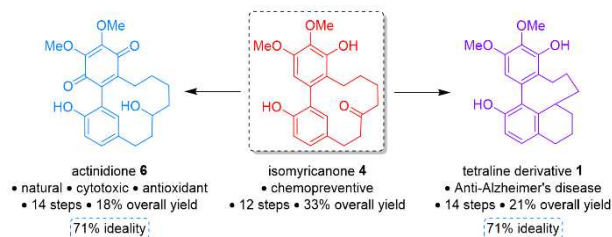


Schéma 166 : Approche rétrosynthétique via RRCM avec l'activateur relais sur le fragment nord

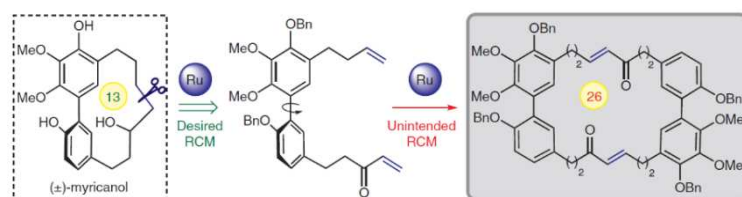
Contributions scientifiques

Publications :

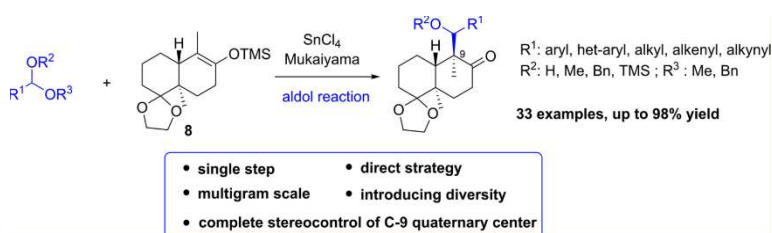
P. Massé, S. Choppin*, L. Chiumminto, F. Colobert, G. Hanquet*, Access to 12-membered Cyclic *ortho,meta*-Diarylheptanoids: Total Synthesis of Actinidione via Isomyricanone. *Accepted manuscript in J. Org. Chem.*



P. Massé, S. Choppin*, L. Chiumminto*, G. Hanquet, F. Colobert, Unintended Formation of a 26-Membered Cycle in the Course of a Novel Approach to Myricanol, a Strained [7,0]-Metacyclophane, *Synlett* **2020**, 36, 559-564.



L. Schiavo, L. Lebedel, P. Massé, S. Choppin, G. Hanquet*, Access to Wieland-Miescher Diketone-Derived Building Blocks by Stereoselective Construction of the C-9 Quaternary Carbon Center Using the Mukaiyama Aldol Reaction, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 6247-6258.



Communications :

Paul Massé, Sabine Choppin, Françoise Colobert, Gilles Hanquet. Novel Synthetic Approach Towards Myricanol, a Strained Cyclophane. French Industrial Chemistry Symposium (FICS 2020), Paris, France. 06/03/2020.

Paul Massé, Sabine Choppin, Françoise Colobert, Gilles Hanquet. Novel synthetic approach towards myricanol, a strained cyclophane. International Symposium on Synthesis and Catalysis (ISySyCat 2019), Evora, Portugal. 03-06/09/2019

Lucie Schiavo, Ludivine Lebedel, Paul Massé, Sabine Choppin, Gilles Hanquet. Access to Wieland-Miescher Diketone-Derived Building Blocks by Stereoselective Construction of the C-9 Quaternary Carbon Center Using the Mukaiyama Aldol Reaction. 8th Francophone Symposium of Total Synthesis (SFST8), Bordeaux, France. 17-18/05/2018

Partie expérimentale

Materials and methods

Reactions were conducted under air atmosphere unless otherwise noted. Liquids and solutions were transferred with needles and syringes. All commercially available reagents were purchased from standard suppliers (Fluorochem, Sigma-Aldrich, TCI, ABCR, Alfa Aesar, Acros) and used as such unless otherwise noted. Products were used without any further purification unless specified otherwise. Yields are always isolated. Dry hexane was purchased in sealed bottles under inert atmosphere. Dry THF was freshly prepared by distillation from sodium and benzophenone. Technical grade solvents for extraction and chromatography (cyclohexane, DCM, EtOAc, Et₂O) were used without purification.

Hydrogenation reactions were performed using a QianCap™ Q-Tube-Purging-12-SS system pressure reactor.

Reactions were monitored either by thin-layer chromatography, NMR (Bruker AV 400) or GC-MS (Agilent 7820A GC-5977E MSD – electronic impact ionization) analysis. Analytical thin-layer chromatography (TLC) were carried out on 0.25 mm Merck silica gel (60-F254) with UV and KMnO₄ solution revealing if necessary and spots were sometimes identified with Compact mass spectrometer (Advion).

Column chromatographies were performed on a flash chromatography (Interchim Puri430) on silica gel 60 (40-63 μm, 230-400 mesh, ASTM) by Merck. Usually, the silica gel was prepared with cyclohexane.

NMR analysis were recorded in CDCl₃ unless otherwise noted. ¹H and ¹³C NMR spectra were either recorded on Bruker AV 400 (¹H: 400 MHz, ¹³C: 100 MHz, ¹¹B NMR: 128 MHz, ¹⁹F NMR : 376 MHz) or Bruker AV 500 (¹H: 500 MHz, ¹³C: 125 MHz, ¹¹B NMR : 160 MHz, CD¹⁹F NMR : 471 MHz). Chemical shifts are reported in parts per million (ppm) and are referenced to the residual solvent resonance as the internal standard (CDCl₃: δ [¹H] = 7.267 and accordingly δ [¹³C] = 77.16 ppm). Data are reported as follows: chemical shift (multiplicity: s = singlet, d = doublet, dd = doublet of doublet, dd = doublet of doublet of doublet, dddd = doublet of doublet of doublet of doublet, t = triplet, td = triplet of doublet, m = multiplet, coupling constants (in Hz), integration, attribution). Spectra were processed with the software MestreNova (Version 12.0.0-20080). The name of the compound was generated using the Chemdraw software and the numerotation by MestreNova software and reported on Chemdraw subsequently.

High Resolution Mass Spectrometry (HRMS, QTOF, measurement accuracy ≤ 15 ppm) analysis was performed by the analytical facility at the University of Strasbourg.

Crystal X-ray diffraction analyses were carried out by the Radiocrystallography Service of the University of Strasbourg by using a Bruker PHOTON III pixel detector diffractometer equipped with two micro-sources 1 μS Mo and 1 μS Dia-mond Cu.

Melting points were determined for crystalline or solid compounds with a Büchi Melting Point M-560 apparatus. Infrared spectra were recorded on Perkin Elmer Spectrum UATR two equipped with a diamond detector and an ATR unit.

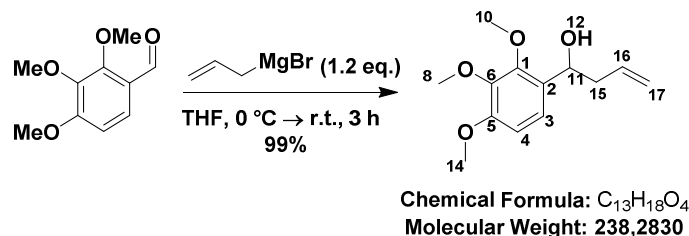
Chiral HPLC measurements were performed on a Shimadzu system with a quaternary low-pressure LC-20AD pump, an automatic SIL-20A HT injector, a CTO-10 AS oven and a SPD-M20 A diode array detector (DAD). The injection volume was 1 μL, the temperature of the oven set to 25°C and the concentration of the sample 1 g/L.

Semi-preparative HPLC was performed with a Varian Prostar 210PDA apparatus equipped with a semi-preparative Daicel column (Chiralpak IA 20 mm x 250 mm, 5 μm) at 215 nm. Gradient solvent system was 10% isopropanol in hexane until 18% isopropanol in hexane at a flow rate of 6 mL min⁻¹.

Chapter II: Towards the total synthesis of myricanol

I – Preparation of the northern fragment

I-(2,3,4-trimethoxyphenyl)but-3-en-1-ol (17)



Allylmagnesium bromide (1.21 eq., 1 M in Et_2O , 13 mL, 12.4 mmol) was added to a stirred solution of 2,3,4-trimethoxybenzaldehyde **15** (1 eq., 2 g, 10.2 mmol) in dry THF (30 mL) at 0 °C. The resulting suspension (grey slurry) was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was quenched at 0 °C by addition of a saturated solution of NH_4Cl (150 mL) over 5 minutes and extracted with $EtOAc$ (3 x 150 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered off and evaporated under vacuum to afford I-(2,3,4-trimethoxyphenyl)but-3-en-1-ol **17** (2.4 g, 10.10 mmol) without any further purification as a colorless oil.

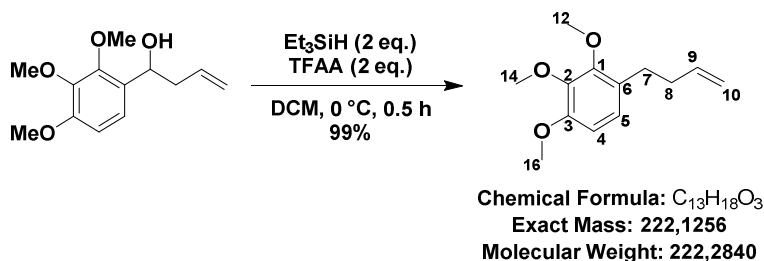
Yield = 99%

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 3), 6.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 4), 5.92 – 5.78 (m, 1H, 16), 5.20 – 5.08 (m, 2H, 17), 4.91 (dt, J = 7.7, 5.0 Hz, 1H, 11), 3.95 (s, 3H, 14), 3.87 (s, 3H, 8), 3.86 (s, 3H, 10), 2.60 – 2.45 (m, 2H, 15), 2.38 (d, J = 4.9 Hz, 1H, 12).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 153.04 (5), 151.00 (1), 141.89 (6), 135.12 (16), 129.55 (2), 121.15 (3), 117.69 (17), 107.18 (4), 68.98 (11), 61.15 (10), 60.72 (8), 55.99 (14), 42.80 (15).

The analytical data are consistent with those reported in the literature.^[304]

I-(but-3-en-1-yl)-2,3,4-trimethoxybenzene (18)



Partie expérimentale

Under inert atmosphere, 1-(2,3,4-trimethoxyphenyl)but-3-en-1-ol **17** (1 eq., 2.36 g, 9.9 mmol) was dissolved in DCM (47 mL) and the mixture was cooled to 0 °C. Triethylsilane (2.06 eq., 3.3 mL, 20.4 mmol) was added then trifluoroacetic anhydride (2.03 eq., 2.8 mL, 20.1 mmol) was added. The reaction was stirred for 5 h at room temperature. The reaction was quenched with water at 0 °C (30 mL). It was stirred for 10 minutes, extracted with EtOAc (3 x 150 mL) and DCM (2 x 150 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was concentrated under reduced pressure to afford 1-(but-3-en-1-yl)-2,3,4-trimethoxybenzene **18** (2.18 g, 9.8 mmol) without any further purification.

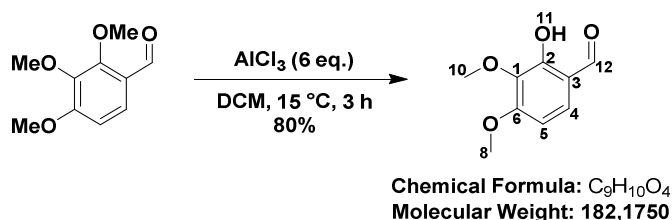
Yield = 99%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 5), 6.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 4), 5.88 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H, 9), 5.09 – 4.94 (m, 2H, 10), 3.89 (s, 3H, 16), 3.88 (s, 3H, 14), 3.85 (s, 3H, 12), 2.69 – 2.63 (m, 2H, 7), 2.32 (tdt, *J* = 7.8, 6.6, 1.4 Hz, 2H, 8).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.07 (3), 142.33 (1), 138.62 (9), 128.05 (2), 123.98 (5), 114.82 (10), 107.30 (4), 61.10 (14), 60.90 (12), 56.15 (16), 35.06 (8), 29.33 (7).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₃H₁₈O₃ [M + Na]⁺: 245.1148; found: 245.1144.

2-hydroxy-5-iodo-3,4-dimethoxybenzaldehyde (**22**)



To a solution of 2,3,4-trimethoxybenzaldehyde **15** (1 eq., 20 g, 101 mmol) in dry DCM (500 mL) was added AlCl₃ (5.89 eq., 80 g, 599 mmol) portionwise at 0 °C under inert atmosphere. The mixture was stirred for 3 h at 15 °C. The flask was dived in an ice bath at 0 °C. The reaction mixture was then poured carefully into a mixture of cold water and HCl (10%) over a few minutes, extracted with DCM (3 x 300 mL). The combined organic layers were washed successively with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (150 mL), brine (50 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered off and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography on silica gel (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 8/2, V/V) to obtain 2-hydroxy-3,4-dimethoxybenzaldehyde **22** (16 g, 81.8 mmol) as a beige powder.

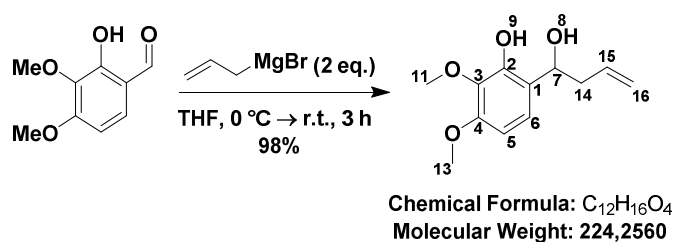
Yield: 80%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.20 (s, 1H, 11), 9.76 (s, 1H, 12), 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 4), 6.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 5), 3.96 (s, 3H, 8), 3.92 (s, 3H, 10).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 194.92 (12), 159.40 (6), 155.80 (2), 136.22 (1), 130.23 (4), 116.59 (3), 104.03 (5), 60.79 (10), 56.29 (8).

The analytical data are consistent with those reported in the literature.^[171]

6-(1-hydroxybut-3-en-1-yl)-4-iodo-2,3-dimethoxyphenol (**24**)



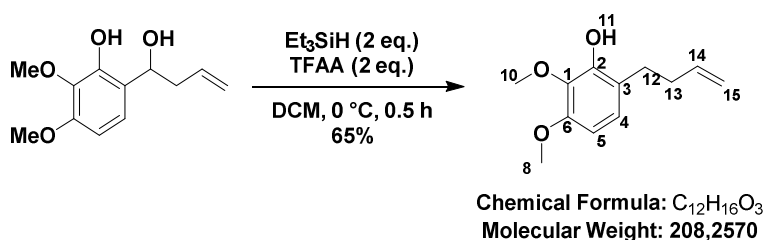
Allylmagnesium bromide (2.01 eq., 1 M in Et₂O, 5.8 mL, 5.51 mmol) was added to a stirred solution of 2-hydroxy-3,4-dimethoxybenzaldehyde **20** (1 eq., 0.5 g, 2.74 mmol) in dry THF (8 mL) at 0 °C. The resulting suspension (grey slurry) was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was quenched at 0 °C by addition of a saturated solution of NH₄Cl (10 mL) over 5 minutes and extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and evaporated under vacuum to afford 6-(1-hydroxybut-3-en-1-yl)-4-iodo-2,3-dimethoxyphenol **24** (0.602 g, 2.69 mmol) without any further purification as a colorless oil.

Yield = 98%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 6), 6.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 5), 6.42 (s, 1H, 9), 5.92 – 5.79 (m, 1H, 15), 5.21 – 5.10 (m, 2H, 16), 4.90 (dt, *J* = 7.8, 5.1 Hz, 1H, 7), 3.91 (s, 3H, 13), 3.86 (s, 3H, 11), 2.66 – 2.52 (m, 2H, 14), 2.47 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, 8).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.93 (4), 147.20 (2), 135.87 (3), 135.02 (15), 122.46 (1), 121.55 (6), 118.17 (16), 103.65 (5), 70.54 (7), 61.08 (11), 55.98 (13), 42.01 (14).

6-(but-3-en-1-yl)-4-iodo-2,3-dimethoxyphenol (**25**)



Partie expérimentale

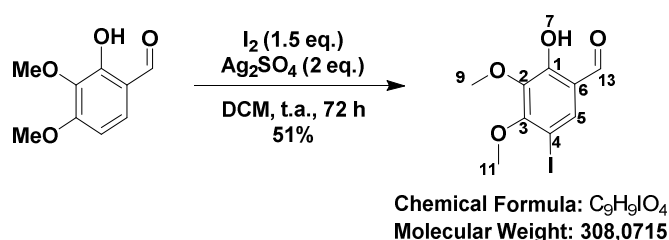
Under inert atmosphere, 6-(1-hydroxybut-3-en-1-yl)-2,3-dimethoxyphenol **24** (1 eq., 123 mg, 0.548 mmol) was dissolved in DCM (2.6 mL) and the mixture was cooled to 0 °C. Triethylsilane (2.03 eq., 129 mg, 0.18 mL, 1.11 mmol) and trifluoroacetic anhydride (2.1 eq., 241 mg, 0.16 mL, 1.15 mmol) were added. The reaction was stirred for 0.5 h at room temperature. The reaction was quenched with water (5 mL) at 0 °C. It was stirred for 10 minutes, extracted with EtOAc (3 x 20 mL) and DCM (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was concentrated under reduced pressure to afford 6-(but-3-en-1-yl)-4-iodo-2,3-dimethoxyphenol **25** (74 mg, 0.356 mmol) as a brownish oil.

Yield = 65%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 4), 6.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 5), 5.97 – 5.79 (m, 2H, 11, 14), 5.12 – 4.87 (m, 2H, 15), 3.91 (s, 3H, 8), 3.85 (s, 4H, 10), 2.68 (dd, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 2H, 12), 2.39 – 2.31 (m, 2H, 13).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₂H₁₇O₃ [M + H]⁺: 208.1178; found: 208.1176.

2-hydroxy-5-iodo-3,4-dimethoxybenzaldehyde (**30**)



To a stirred solution of 2-hydroxy-3,4-dimethoxybenzaldehyde **22** (1 eq., 8.42 g, 46.2 mmol) in DCM (170 mL) were added Ag₂SO₄ (1.5 eq., 21.6 g, 69.4 mmol) and I₂ (1.5 eq., 17.6 g, 69.4 mmol) under inert atmosphere at room temperature. The reaction mixture was stirred over 72 h at room temperature in the dark. After filtration over a pad of silica gel (elution: DCM and EtOAc), the solvent was evaporated. The residue was taken up in EtOAc (300 mL), washed with an aqueous saturated solution of Na₂S₂O₃ (3 x 200 mL). Combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to afford 2-hydroxy-5-iodo-3,4-dimethoxybenzaldehyde **30** (7.26 g, 23.56 mmol) as an oil.

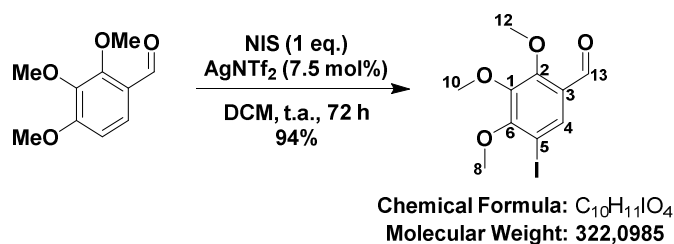
Yield = 51%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.22 (s, 1H, 7), 9.74 (s, 1H, 13), 7.71 (s, 1H, 5), 4.05 (s, 3H, 11), 3.93 (s, 3H, 9).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 194.45 (13), 158.82 (2), 157.35 (6), 140.48 (1), 137.83 (4), 119.74 (5), 79.34 (3), 61.41 (9), 61.18 (11).

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_9H_{10}O_4$ $[M + H]^+$: 308.9618; found: 308.9614.

5-iodo-2,3,4-trimethoxybenzaldehyde (31)



To a solution of 2,3,4-trimethoxybenzaldehyde **15** (1 eq., 6.65 g, 33.9 mmol) in DCM (800 mL) was added $AgNTf_2$ (7.6 mol%, 1 g, 2.58 mmol) under an atmosphere of air. Then, *N*-iodosuccinimide (1.03 eq., 7.85 g, 34.9 mmol) was added in one portion. The brown mixture was stirred at room temperature in the dark over the week-end. The reaction mixture was washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ (150 mL), a saturated solution of $Na_2S_2O_3$ (150 mL) and brine (50 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered off and concentrated under reduced pressure. Crude product (10.85 g) was filtered through a pad of silica/celite/activated charcoal (elution with EtOAc). Crude was purified by flash chromatography on silica gel (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 9/1, V/V) to afford 5-iodo-2,3,4-trimethoxybenzaldehyde **31** (10.26 g, 31.9 mmol) as a yellowish oil.

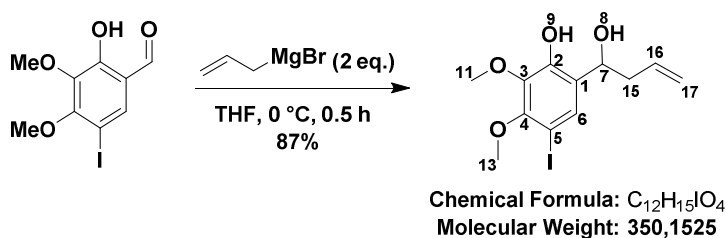
Yield = 94%

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.20 (s, 1H, 13), 8.01 (s, 1H, 4), 4.04 (s, 3H, 12), 3.99 (s, 3H, 10), 3.91 (s, 3H, 8).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 187.82 (13), 159.07 (6), 158.07 (2), 146.17 (1), 132.78 (4), 127.12 (3), 86.01 (5), 62.58 (12), 61.28 (10), 61.19 (8).

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{10}H_{11}O_4$: $[M + Na]^+$: 344.9594; found: 344.9590.

6-(but-3-en-1-yl)-4-iodo-2,3-dimethoxyphenol (34)



Partie expérimentale

Allylmagnesium bromide (2 eq., 1 M in Et₂O, 47 mL, 47 mmol) was added dropwise over 5 minutes to a stirred solution of 2-hydroxy-5-iodo-3,4-dimethoxybenzaldehyde **30** (1 eq., 7.28 g, 23.6 mmol) in dry THF (116 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes. The reaction mixture was quenched at 0 °C by addition of an aqueous saturated solution of NH₄Cl (150 mL), extracted with EtOAc (3 x 200 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under reduced pressure. Crude was filtered through a pad of silica/celite/activated charcoal (elution with EtOAc) to afford 6-(1-hydroxybut-3-en-1-yl)-4-iodo-2,3-dimethoxyphenol **34** (7.19 g, 20.53 mmol) as a viscous yellow oil.

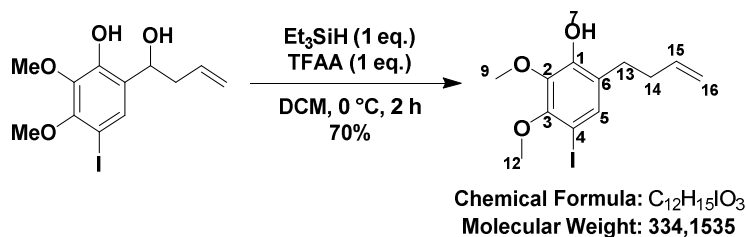
Yield = 87%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 1H, 9), 6.68 (s, 1H, 6), 5.83 (dddd, *J* = 16.8, 10.2, 7.6, 6.5 Hz, 1H, 16), 5.22 – 5.12 (m, 2H, 17), 4.89 – 4.83 (m, 1H, 7), 3.92 (s, 3H, 13), 3.84 (s, 3H, 11), 2.65 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, 8), 2.63 – 2.43 (m, 2H, 15).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.56 (4), 147.96 (2), 140.31 (3), 134.39 (16), 130.57 (6), 127.38 (1), 118.85 (17), 79.88 (5), 69.91 (7), 61.14 (11), 60.70 (13), 41.94 (15).

HRMS (ESI-): *m/z* calcd for C₁₂H₁₅I₃O₄: [M - H]⁺: 348.9942; found: 348.9950.

6-(but-3-en-1-yl)-4-iodo-2,3-dimethoxyphenol (**26**)



Under inert atmosphere, 6-(1-hydroxybut-3-en-1-yl)-4-iodo-2,3-dimethoxyphenol **34** (1 eq., 7.5 g, 21.4 mmol) was dissolved in DCM (100 mL) and the mixture was cooled to 0 °C. Triethylsilane (1.04 eq., 2.59 g, 3.6 mL, 22.3 mmol) and trifluoroacetic anhydride (1.07 eq., 4.83 g, 3.2 mL, 23.0 mmol) were added. The reaction was stirred for 2 h at 0 °C. Then, TBAF (1.07 eq, 1M in THF, 23 mL, 23 mmol) was added over 30 minutes at 0 °C and the mixture was stirred 30 minutes. The reaction was quenched with HCl (2 M, 150 mL) at 0 °C. The solution was stirred for 5 min and extracted thrice with DCM (100 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was concentrated under reduced pressure. Crude was taken up in Et₂O (150 mL) and washed with HCl thrice (50 mL). Crude was purified by flash chromatography on silica gel (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 8/2, V/V) to afford 6-(but-3-en-1-yl)-4-iodo-2,3-dimethoxyphenol **26** (5.0 g, 14.98 mmol) as an oil.

Yield = 70%

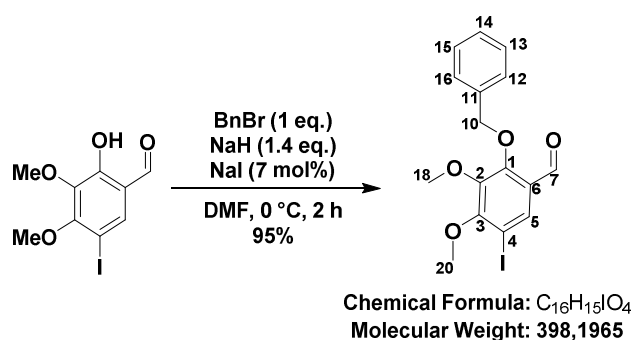
Partie expérimentale

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (s, 1H, 5), 5.87 (ddt, *J* = 16.9, 10.1, 6.6 Hz, 1H, 15), 5.83 (s, 1H, 7), 5.09 – 4.96 (m, 2H, 16), 3.94 (s, 3H, 12), 3.84 (s, 3H, 9), 2.69 – 2.60 (m, 2H, 13), 2.38 – 2.31 (m, 2H, 14).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 150.08 (3), 148.02 (1), 139.61 (2), 138.04 (15), 133.28 (5), 126.25 (6), 114.95 (16), 79.22 (4), 60.97 (9), 60.47 (12), 33.60 (14), 28.94 (13).

HRMS (ESI-): *m/z* calcd for C₁₂H₁₅I O₃: [M - H]⁺: 332.9993; found: 332.9990.

2-(benzyloxy)-5-iodo-3,4-dimethoxybenzaldehyde (**37**)



K₂CO₃ (3 eq., 1.35 g, 9.74 mmol) was added to a solution of 2-hydroxy-5-iodo-3,4-dimethoxybenzaldehyde **30** (1 eq., 1 g, 3.25 mmol) in DMF (13 mL) at room temperature under inert atmosphere. Then, benzyl bromide (1 eq., 20.5 g, 14.3 mL, 119 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h, until complete benzylation of starting phenol. The reaction mixture was filtered off. Et₂O (50 mL) was added and the organic phase was washed with **cold** water (3 x 150 mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under reduced pressure to afford 2-(benzyloxy)-5-iodo-3,4-dimethoxybenzaldehyde **37** (1.23 g, 3.09 mmol) without any purification as a colorless oil.

N.B.: Caution: benzyl bromide is strikingly tear-inducing.

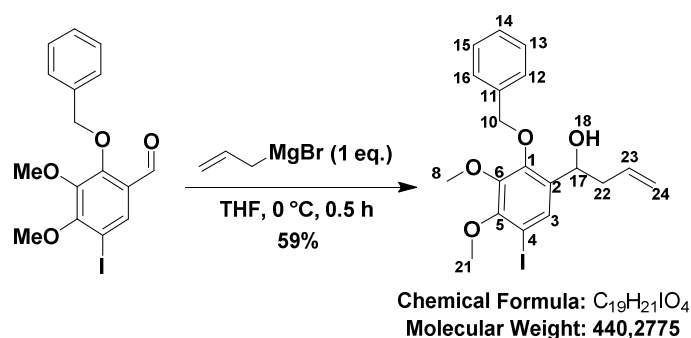
Yield = 95%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.03 (s, 1H, 7), 7.98 (s, 1H, 5), 7.38 (d, *J* = 1.9 Hz, 5H, 12, 13, 14, 15, 16), 5.22 (s, 2H, 10), 4.01 (s, 3H, 20), 3.95 (s, 3H, 18).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 187.84 (7), 159.02 (3), 156.53 (1), 146.34 (2), 136.03 (11), 132.65 (5), 128.95 (14), 128.90 (13, 15), 128.76 (12, 16), 127.65 (6), 86.36 (4), 76.94 (10), 61.40 (18), 61.25 (20).

HRMS (ESI+): *m/z* calcd for C₁₆H₁₅I O₄: [M + Na]⁺: 420.9907; found: 420.9890.

1-(2-(benzyloxy)-5-iodo-3,4-dimethoxyphenyl)but-3-en-1-ol (38)



Allylmagnesium bromide (1.04 eq., 1 M in Et₂O, 0.26 mL, 0.26 mmol) was added to a stirred solution of 2-(benzyloxy)-5-iodo-3,4-dimethoxybenzaldehyde **37** (1 eq., 100 mg, 0.25 mmol) in dry THF (3 mL) at 0 °C under inert atmosphere. The resulting suspension (grey slurry) was stirred at 0 °C for 30 minutes. The reaction mixture was quenched by addition of a saturated solution of NH₄Cl (2 mL) and extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and evaporated under vacuum. Crude was subjected to flash chromatography on silica gel (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 7/3, V/V) to afford 1-(2-(benzyloxy)-5-iodo-3,4-dimethoxyphenyl)but-3-en-1-ol **38** (65 mg, 0.15 mmol) as a colorless oil.

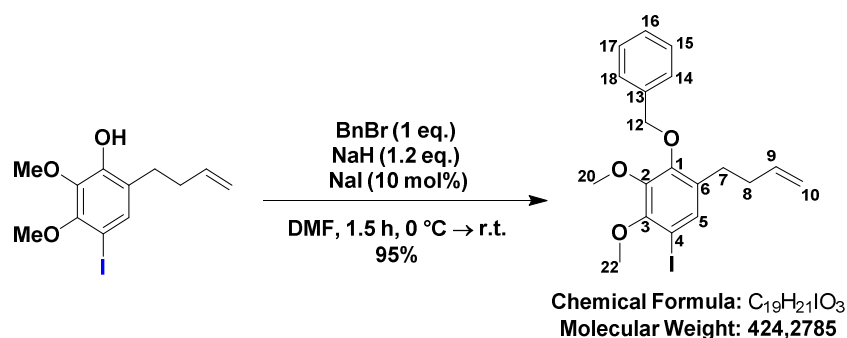
Yield = 59%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, 3), 7.44 – 7.33 (m, 5H, 12, 13, 14, 15, 16), 5.81 – 5.69 (m, 1H, 23), 5.18 – 5.05 (m, 4H, 10, 24), 4.87 – 4.81 (m, 1H, 17), 3.93 (s, 3H, 21), 3.91 (s, 3H, 8), 2.48 – 2.31 (m, 2H, 22), 1.96 (s, 1H, 18).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.13 (5), 150.25 (1), 146.44 (6), 137.21 (11), 135.34 (2), 134.66 (23), 130.59 (3), 128.73 (13, 15), 128.46 (14), 128.33 (12, 16), 118.37 (24), 85.70 (4), 75.51 (10), 67.91 (17), 61.15 (8), 60.99 (21), 42.59 (22).

HRMS (ESI+): *m/z* calcd for C₁₉H₂₁IO₄: [M + Na]⁺: 463.0377; found: 463.0362.

2-(benzyloxy)-1-(but-3-en-1-yl)-5-iodo-3,4-dimethoxybenzene (39)



Partie expérimentale

To a solution of 6-(but-3-en-1-yl)-4-iodo-2,3-dimethoxyphenol **26** (1 eq., 1.5 g, 4.49 mmol) in DMF (18 mL) was added NaH (2.51 eq., 450 mg, 11.3 mmol) at 0 °C under argon. After 10 minutes of stirring, benzyl bromide (1.12 eq., 0.6 mL, 5.02 mmol) and NaI (9 mol%, 60 mg, 0.4 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. An aqueous saturated solution of NH₄Cl (50 mL) was added slowly to quench the reaction at 0 °C. The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 200 mL). Combined organic layers were washed with cold water (3 x 200 mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography on silica gel (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 8/2, V/V) to afford 2-(benzyloxy)-1-(but-3-en-1-yl)-5-iodo-3,4-dimethoxybenzene **39** (1.81 g, 4.27 mmol) as an oil.

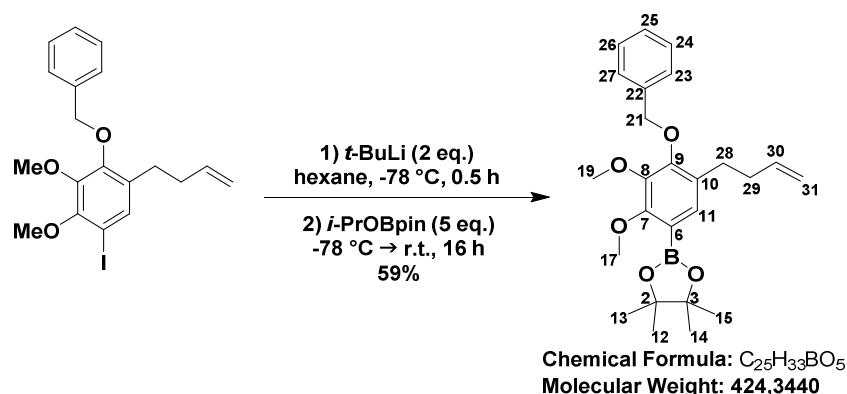
Yield = 95%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.44 (m, 2H, 14, 18), 7.44 – 7.33 (m, 3H, 15, 16, 17), 7.32 (s, 1H, 5), 5.81 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H, 9), 5.05 (s, 2H, 12), 5.04 – 4.94 (m, 2H, 10), 3.92 (s, 3H, 22), 3.90 (s, 3H, 20), 2.63 – 2.55 (m, 2H, 7), 2.29 – 2.24 (m, 2H, 8).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 152.16 (3), 151.52 (1), 146.88 (2), 138.04 (9), 137.63 (13), 133.77 (6), 133.27 (5), 128.64 (15, 17), 128.23 (16), 128.15 (14, 18), 115.15 (10), 85.23 (4), 75.30 (12), 61.14 (20), 61.03 (22), 34.63 (8), 29.32 (7).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₉H₂₁IO₃: [M + H]⁺: 425.0608; found: 425.0603.

2-(4-(benzyloxy)-5-(but-3-en-1-yl)-2,3-dimethoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**44**)



To a solution of 2-(benzyloxy)-1-(but-3-en-1-yl)-5-iodo-3,4-dimethoxybenzene **39** (1 eq., 100 mg, 0.236 mmol) in hexane (4 mL) was added *t*-BuLi (2.02 eq., 1.76 M in pentane, 0.27 mL, 0.475 mmol) dropwise at -78 °C under argon. The solution was stirred for 30 minutes at -78 °C. Then, distilled 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (2.08 eq., 91.2 mg, 0.1 mL, 0.49 mmol) was added at -78 °C. Dry ice bath was evaporated, and the reaction medium was stirred at room

Partie expérimentale

temperature for 2,5 h. H₂O (4 mL) was added at room temperature. The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography on silica gel (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 9/1, V/V) to afford 2-(4-(benzyloxy)-5-(but-3-en-1-yl)-2,3-dimethoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane **44** (60 mg, 0.14 mmol) as an oil.

N.B.: Use directly the crude to have an excellent yield on the synthesis of corresponding trifluoroborate salt (*vide infra*).

Yield = 59%

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.45 (m, 2H, 23, 27), 7.41 – 7.30 (m, 3H, 24, 25, 26), 7.26 (s, 1H, 11), 5.84 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H, 30), 5.10 (s, 2H, 21), 5.04 – 4.89 (m, 2H, 31), 3.92 (s, 3H, 17), 3.88 (s, 3H, 19), 2.66 – 2.58 (m, 2H, 28), 2.32 – 2.23 (m, 2H, 29), 1.36 (s, 12H, 12, 13, 14, 15).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 158.01 (9), 153.64 (7), 146.29 (8), 138.64 (30), 137.97 (22), 131.48 (11), 131.38 (10), 128.55 (23, 27), 128.08 (24, 26), 128.03 (25), 114.64 (31), 83.55 (2, 3), 75.14 (21), 62.14 (19), 61.12 (17), 35.01 (29), 29.84 (28), 24.94 (12, 13, 14, 15).

¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ 31.08.

HRMS (ESI+): *m/z* calcd for C₂₅H₃₃BO₅: [M + Na]⁺: 447.2318; found: 447.2306.

potassium (4-(benzyloxy)-5-(but-3-en-1-yl)-2,3-dimethoxyphenyl)trifluoroborate (45)



Crude of 2-[4-(benzyloxy)-5-(but-3-en-1-yl)-2,3-dimethoxyphenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane **44** was taken up in MeOH (2.4 mL) and potassium hydrogen fluoride (6.05 eq., 4.5 M in H₂O, 0.32 mL, 1.44 mmol) was added at room temperature. The reaction was stirred for 30 minutes at room temperature. Toluene was added, and the mixture was concentrated under reduced pressure. Acetone was added, and the solution was stirred for 10 minutes. Then, mixture was filtered off and the filtrate was evaporated. Hexane was then added (3 x 2 mL) and supernatant was evaporated. White

Partie expérimentale

powder was washed thrice with Et₂O (5 mL) to afford potassium (4-(benzyloxy)-5-(but-3-en-1-yl)-2,3-dimethoxyphenyl)trifluoroborate **45** (85 mg, 0.21 mmol) as a white solid.

N.B.: KHF₂ is not soluble in MeOH contrary to what they claim in this paper.^[206]

Yield = 89% over 2 steps

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.52 – 7.47 (m, 2H, 14, 18), 7.44 – 7.30 (m, 3H, 15, 16, 17), 7.01 (s, 1H, 5), 5.86 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H, 9), 4.99 (s, 2H, 12), 5.06 – 4.86 (m, 2H, 10), 3.86 (s, 3H, 22), 3.79 (s, 3H, 20), 2.64 – 2.55 (m, 2H, 7), 2.31 – 2.19 (m, 2H, 8).

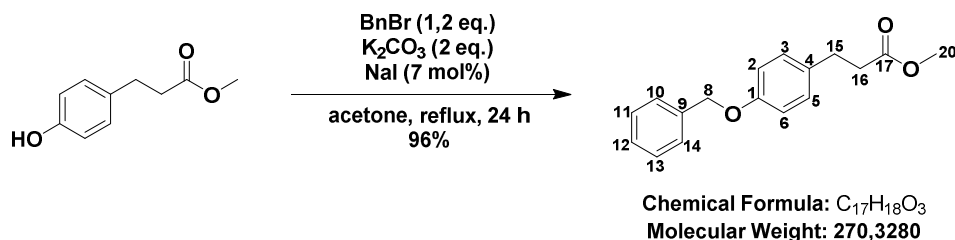
¹¹B NMR (128 MHz, CD₃CN) δ 2.47.

¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃CN) δ -139.15.

HRMS (ESI-): *m/z* calcd for C₁₉H₂₁BF₃KO₃: [M - K]⁺: 365.1563; found: 365.1545.

II – Preparation of the southern fragment

methyl 3-(4-(benzyloxy)phenyl)propanoate (**46**)



K₂CO₃ (2 eq., 27.6 g, 199 mmol) was added to a solution of methyl 3-(4-hydroxyphenyl)propanoate **16** (1 eq., 18 g, 99.9 mmol) in acetone (400 mL) at room temperature. After 10 minutes of stirring, benzyl bromide (1.2 eq., 14.3 mL, 119 mmol) and NaI (7 mol%, 1.05 g, 6.99 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at reflux (60 °C) for 24 h. Once the reaction mixture was cooled down, it was filtered off. The residue was solubilized with EtOAc (300 mL, salts will not be solubilized) and it was filtered off. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Then, the resulting solid was triturated with pentane to eliminate the excess of benzyl bromide to afford pure methyl 3-[4-(benzyloxy)phenyl]propanoate **46** (26.4 g, 97.6 mmol) as a white solid.

Yield = 98%

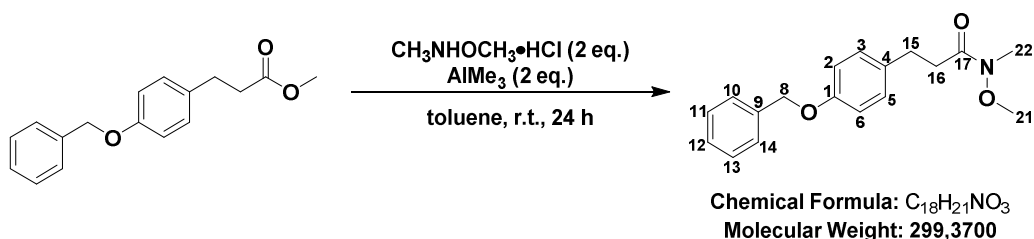
m.p. 75-77 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.30 (m, 5H, 10, 11, 12, 13, 14), 7.02 (A₂B₂, *J* = 8.65 Hz, Δ_{VAB} = 84.29 Hz, 2H, 2, 3, 5, 6), 5.05 (s, 2H, 8), 3.68 (s, 3H, 20), 2.90 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, 15), 2.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, 16).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.41 (17), 157.34 (1), 137.15 (9), 132.90 (4), 129.26 (10, 14), 128.57 (11, 13), 127.92 (12), 127.46 (3, 5), 114.90 (2, 6), 70.06 (8), 51.59 (20), 35.98 (16), 30.13 (15).

The analytical data are consistent with those reported in the literature.^[305]

3-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)-*N*-methoxy-*N*-methylpropanamide (47)



To a slurry mixture of *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (2.11 eq., 7.6 g, 77.9 mmol) (activated by heating under reduced pressure beforehand) in dry toluene (92 mL) was added dropwise trimethylaluminum (2.1 eq, 2 M in toluene, 38.8 mL, 77.6 mmol) over 10 minutes at 0 °C under argon atmosphere (vigorous bubbling was observed). Then, the solution was allowed to warm to room temperature for 1 h. The mixture was recooled at 0 °C and a sonicated solution of methyl 3-[4-(benzyloxy)phenyl]propanoate **46** (1 eq., 10 g, 37 mmol) in toluene (76 mL) was added. The yellow mixture was vigorously stirred at room temperature for 24 h. The reaction was hydrolysed **quickly** at 0 °C with HCl (10%, vigorous bubbling was observed). An aqueous saturated solution of Rochelle's salt (potassium sodium tartrate, 200 mL) was added and it was stirred for 10 minutes. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 300 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (50 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Crude was filtered through a pad of both celite and silica gel (elution with EtOAc) to afford 3-(4-(benzyloxy)phenyl)-*N*-methoxy-*N*-methylpropanamide **47** (11 g, 37 mmol) as an oil.

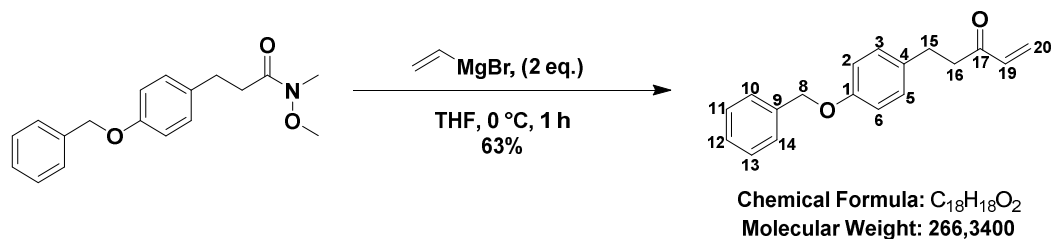
Yield = 99%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.30 (m, 5H, 10, 11, 12, 13, 14), 7.08 (A₂B₂, *J* = 8.64 Hz, Δ_{VAB} = 96.38 Hz, 2H, 2, 3, 5, 6), 5.05 (s, 2H, 8), 3.61 (s, 3H, 21), 3.18 (s, 3H, 22), 2.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 15), 2.71 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, 16).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.87 (17), 157.29 (1), 137.26 (9), 133.81 (4), 129.50 (3, 5), 128.65 (10, 14), 127.99 (12), 127.55 (11, 13), 114.95 (2, 6), 70.12 (8), 61.30 (21), 34.09 (16), 32.27 (22), 29.93 (15).

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{18}H_{21}NO_3$: $[M + Na]^+$: 322.1414; found: 322.1418.

5-(4-(benzyloxy)phenyl)pent-1-en-3-one (48)



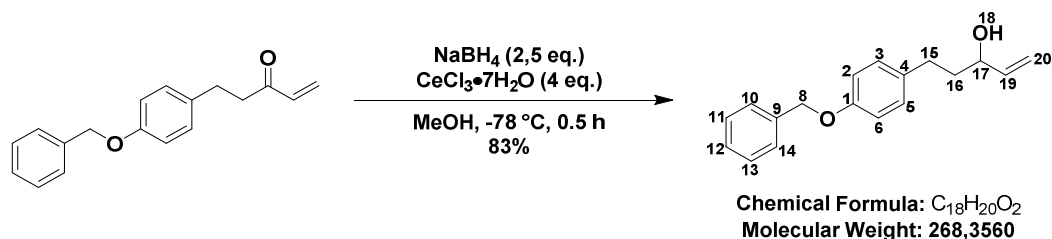
To a stirring solution of 3-[4-(benzyloxy)-3-iodophenyl]-N-methoxy-N-methylpropanamide **47** (1 eq., 100 mg, 0.334 mmol) in THF (0.68 mL) was added vinylmagnesium bromide (2.01 eq., 1 M in THF, 0.67 mL, 0.67 mmol) over 5 min. The yellow mixture was then stirred at 0 °C for 1 h. The reaction mixture was **quickly** quenched at 0 °C with HCl (10%, 3 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 15 mL) and the combined organic layers were washed with brine (3 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to afford 5-(4-(benzyloxy)phenyl)pent-1-en-3-one **48** (56 mg, 0.210 mmol) without any further purification as a colorless oil.

Yield = 63%

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.47 – 7.28 (m, 5H, 10, 11, 12, 13, 14), 7.16 – 7.06 (m, 2H, 3, 5), 6.94 – 6.85 (m, 2H, 2, 6), 6.36 (dd, $J = 17.7, 10.5$ Hz, 1H, 19), 6.21 (dd, $J = 17.7, 1.2$ Hz, 1H, 20 trans), 5.83 (dd, $J = 10.5, 1.1$ Hz, 1H, 20cis), 5.05 (s, 2H, 8), 2.90 (s, 4H, 15, 16).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 200.05 (17), 157.35 (1), 137.27 (19), 136.67 (9), 133.54 (4), 129.45 (3, 5), 128.70 (11, 13), 128.34 (10, 14), 128.05 (12), 127.59 (20), 115.02 (2, 6), 70.19 (8), 41.61 (16), 29.13 (15).

5-(4-(benzyloxy)phenyl)pent-1-en-3-ol (50)



To a solution of 5-[4-(benzyloxy)phenyl]pent-1-en-3-one **48** (1 eq., 0.49 g, 1.84 mmol) in MeOH (37 mL) was added $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (3.72 eq., 2.56 g, 6.86 mmol) at -78 °C. The mixture was stirred at -78 °C for 10 min. Then, $NaBH_4$ (2.59 eq., 0.18 g, 4.76 mmol) was added to the mixture. The mixture was stirred at -78 °C for 30 min. The reaction was quickly quenched by a saturated solution of aqueous

Partie expérimentale

NH_4Cl (80 mL). When the reaction mixture was back to room temperature, it was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The combined organic phases were washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to flash chromatography (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 7/3, V/V) to afford 5-(4-(benzyloxy)phenyl)pent-1-en-3-ol **50** (409 mg, 1.53 mmol) as a colorless oil.

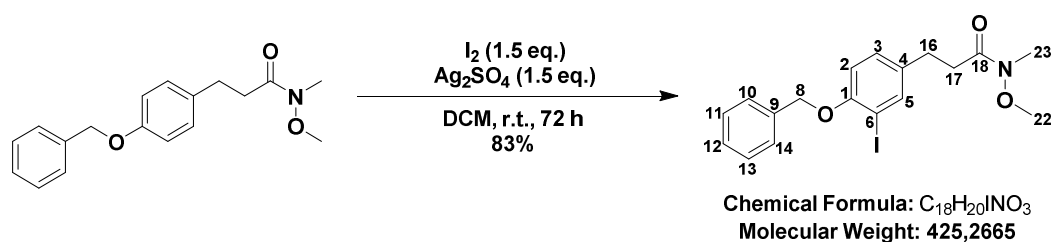
Yield = 83%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 – 7.28 (m, 5H, 10, 11, 12, 13, 14), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 3, 5), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2, 6), 5.91 (ddd, J = 17.2, 10.4, 6.2 Hz, 1H, 19), 5.25 (dt, J = 17.2, 1.4 Hz, 1H, 20_{trans}), 5.14 (dt, J = 10.4, 1.3 Hz, 1H, 20_{cis}), 5.05 (s, 2H, 8), 4.71 (d, J = 5.8 Hz, 1H, 18), 4.14 (q, J = 5.8 Hz, 1H, 17), 2.74 – 2.59 (m, 2H, 15), 1.83 (dtd, J = 7.3, 6.3, 2.3 Hz, 2H, 16).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.2 (1), 141.2 (19), 137.3 (9), 134.3 (4), 129.5 (3, 5), 128.7 (11, 13), 128.0 (12), 127.6 (10, 14), 115.0 (20), 114.9 (2, 6), 72.6 (17), 70.2 (8), 38.8 (16), 30.9 (15).

HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 291.1356; found: 291.1381.

3-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)-*N*-methoxy-*N*-methylpropanamide (**53**)



To a solution of 3-[4-(benzyloxy)phenyl]-*N*-methoxy-*N*-methylpropanamide **47** (1 eq., 36 g, 120.25 mmol) in DCM (2000 mL) were added I_2 (1.5 eq., 45.7 g, 180 mmol) and Ag_2SO_4 (1.5 eq., 56.2 g, 180 mmol) at room temperature under inert atmosphere. The pink reaction medium was stirred for 72 h at room temperature. The solution was yellow with green-grey solid. The solution was filtered off, rinsed with DCM, evaporated a bit under reduced pressure, washed with an aqueous saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 x 300 mL), and brine (100 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to afford 3-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)-*N*-methoxy-*N*-methylpropanamide **53** (42.9 g, 101 mmol) as an oil.

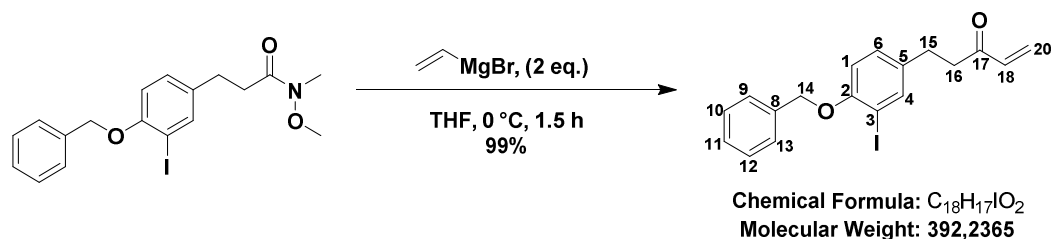
N.B.: The product was directly used or kept at -20°C under argon.

Yield = 83%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 3), 7.50 (dq, *J* = 7.6, 0.7 Hz, 2H, 10, 14), 7.44 – 7.28 (m, 3H, 11, 12, 13), 7.14 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H, 5), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 6), 5.13 (s, 2H, 8), 3.62 (s, 3H, 22), 3.18 (s, 3H, 23), 2.87 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, 16), 2.70 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, 17).

The analytical data are consistent with those reported in the literature.^[306]

5-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)pent-1-en-3-one (54)



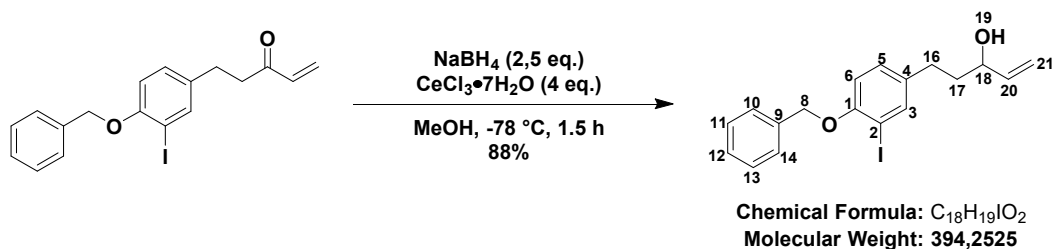
To a stirring solution of 3-[4-(benzyloxy)-3-iodophenyl]-*N*-methoxy-*N*-methylpropanamide **53** (1 eq., 40 g, 94.1 mmol) in dry THF (190 mL) was added vinylmagnesium bromide (2.02 eq., 1 M in THF, 190 mL, 190 mmol) over 2 min at 0 °C. The yellow mixture was then stirred at 0 °C for 1.5 h. The reaction mixture was quickly quenched at 0 °C with HCl (10%, 200 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 300 mL) and the combined organic layers were washed with brine (80 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to afford 5-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)pent-1-en-3-one **54** (36.54 g, 93.2 mmol) as an oil.

Yield = 99%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, 4), 7.51 – 7.47 (m, 2H, 9, 13), 7.43 – 7.27 (m, 3H, 10, 11, 12), 7.11 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H, 6), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 1), 6.36 (X(ABX), *J* = 17.6, 10.5 Hz, 1H, 18), 6.22 (AB(ABX), *J* = 17.7, 10.5, 1.1 Hz, Δ_{VAB} = 152 Hz, 2H, 20), 5.13 (s, 2H, 14), 2.94 – 2.78 (m, 4H, 15, 16).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.54 (17), 155.75 (2), 139.29 (18), 136.69 (8), 136.51 (4), 135.76 (5), 129.48 (11), 128.63 (10, 12), 128.50 (20), 127.94 (6), 127.08 (9, 13), 112.79 (1), 86.95 (3), 71.04 (14), 41.23 (16), 28.41 (15).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₈H₁₇IO₂: [M + Na]⁺: 415.0165; found: 415.0169.

5-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)pent-1-en-3-ol (**55**)

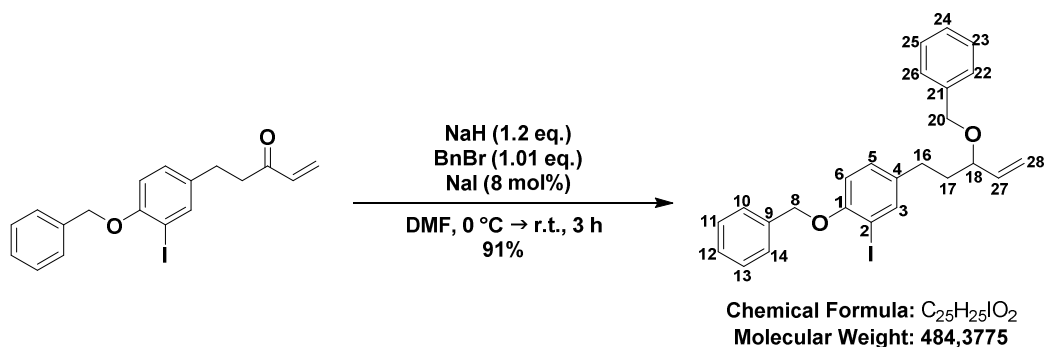
To a sonicated solution of 5-[4-(benzyloxy)phenyl]pent-1-en-3-one **54** (1 eq., 10 g, 25.5 mmol) in MeOH (450 mL) was added CeCl₃·7H₂O (3.73 eq., 35.5 g, 95.3 mmol) at -78 °C under inert atmosphere. The mixture was stirred at -78 °C for 10 min. Then, NaBH₄ (2.55 eq., 2.45 g, 64.7 mmol) was added to the mixture. The mixture was stirred at -78 °C for 1.5 h. The reaction was quickly quenched by an aqueous saturated solution of aqueous NH₄Cl (50 mL). When the reaction mixture was back to room temperature, it was extracted with ethyl acetate (3 × 200 mL). H₂O (200 mL) was added for a better separation of the phases. The combined organic phases were washed with brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. Crude was filtered through a pad of silica gel (elution with EtOAc) to afford 5-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)pent-1-en-3-ol **55** (8.75 g, 22.44 mmol) as an oil.

Yield = 88%

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 3), 7.52 – 7.48 (m, 2H, 10, 14), 7.43 – 7.30 (m, 3H, 11, 12, 13), 7.10 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H, 5), 6.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 6), 5.90 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 6.2 Hz, 1H, 20), 5.28 – 5.14 (m, 2H, 21), 5.13 (s, 2H, 8), 4.16 – 4.07 (m, 1H, 18), 2.71 – 2.55 (m, 2H, 16), 1.85 – 1.76 (m, 2H, 17), 1.50 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, 19).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 155.64 (1), 141.04 (20), 139.49 (3), 136.82 (9), 136.64 (4), 129.46 (5), 128.68 (11, 13), 127.98 (12), 127.15 (10, 14), 115.18 (21), 112.84 (6), 86.98 (2), 72.43 (18), 71.14 (8), 38.63 (17), 30.36 (16).

HRMS (ESI-): *m/z* calcd for C₁₈H₁₉IO₂: [M - H]⁺: 393.0357; found: 393.0344.

1-(benzyloxy)-4-(3-(benzyloxy)pent-4-en-1-yl)-2-iodobenzene (**56**)

To a solution of 5-[4-(benzyloxy)-3-iodophenyl]pent-1-en-3-ol **55** (1 eq., 4.98 g, 14.9 mmol) in DMF (60 mL) was added NaH (1.2 eq., 0.715 g, 17.9 mmol) at 0 °C. After 15 minutes of stirring, benzyl bromide (1.01 eq., 1.8 mL, 17.88 mmol) and NaI (9 mol%, 200 mg, 0.714 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C. An aqueous saturated solution of NH_4Cl (15 mL) was added slowly over 10 minutes. The aqueous phase was extracted with Et_2O (3 x 40 mL). Combined organic layers were washed with **cold** water (3 x 100 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered off and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography on silica gel (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 8/2, V/V) to afford 1-(benzyloxy)-4-(3-(benzyloxy)pent-4-en-1-yl)-2-iodobenzene **56** (6.56 g, 13.56 mmol) as an oil.

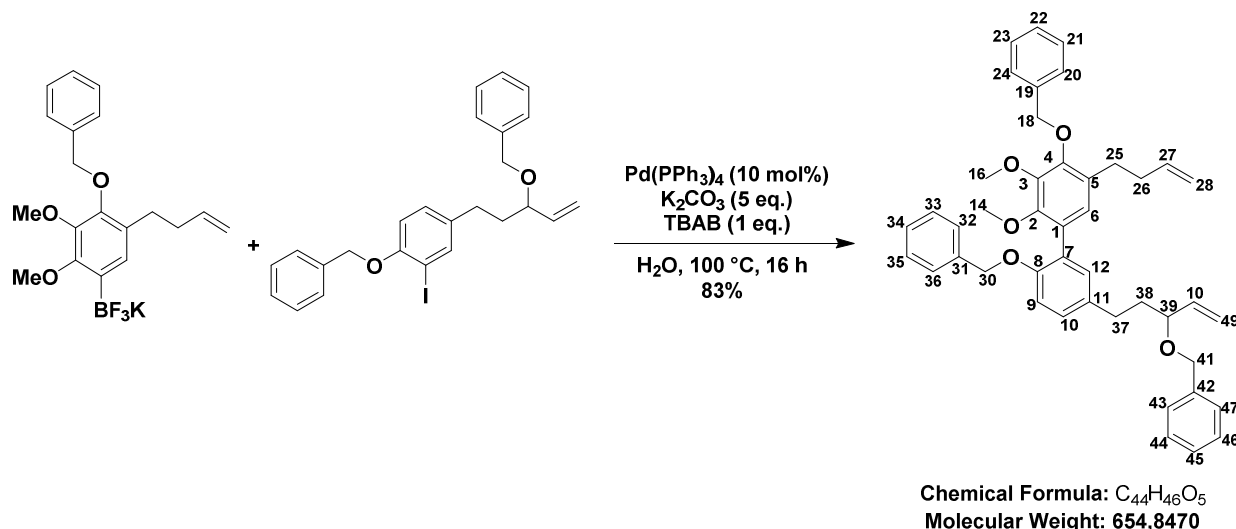
Yield = 91%

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 3), 7.51 – 7.46 (m, 2H, 10, 14), 7.42 – 7.21 (m, 8H, 11, 12, 13, 22, 23, 24, 25, 26), 7.02 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H, 5), 6.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 6), 5.75 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 7.7$ Hz, 1H, 27), 5.27 – 5.18 (m, 2H, 28), 5.09 (s, 2H, 8), 4.45 (AB, $J = 11.8$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 109.1$ Hz, 1H, 20), 3.71 (td, $J = 7.6, 5.3$ Hz, 1H, 18), 2.70 – 2.50 (m, 2H, 16), 1.99 – 1.86 (m, 1H, 17), 1.81 – 1.69 (m, 1H, 17').

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.54 (1), 139.49 (27), 138.86 (3), 138.78 (21), 136.87 (9), 136.85 (4), 129.43 (5), 128.66 (10, 14), 128.52 (11, 13), 127.96 (12, 22, 26), 127.65 (24), 127.15 (23, 25), 117.60 (28), 112.80 (6), 86.90 (2), 79.69 (18), 71.13 (8), 70.28 (20), 37.32 (17), 30.35 (16).

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{25}H_{25}IO_2$: $[M + Na]^+$: 507.0791; found: 507.0763.

III – Suzuki-Miyaura coupling attempts

2',4-bis(benzyloxy)-5'-(3-(benzyloxy)pent-4-en-1-yl)-5-(but-3-en-1-yl)-2,3-dimethoxy-1,1'-biphenyl (**57**)

To a sealed tube was added potassium [4-(benzyloxy)-5-(but-3-en-1-yl)-2,3-dimethoxyphenyl]trifluoroborate **45** (1.5 eq., 50 mg, 0.124 mmol) and 1-(benzyloxy)-4-[3-(benzyloxy)pent-4-en-1-yl]-2-iodobenzene **56** (1 eq., 40 mg, 82.6 · 10⁻³ mmol). Then, H₂O (1.35 mL) was added followed by tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (11.5 mol%, 11 mg, 9.52 · 10⁻³ mmol), dry K₂CO₃ (4.99 eq., 57 mg, 0.412 mmol) and tetrabutylammonium bromide (1 eq., 26.6 mg, 82.6 · 10⁻³ mmol). The tube was sealed and the reaction mixture was stirred at 90 °C for 16 h. Once the reaction mixture was back at room temperature, a saturated solution of NH₄Cl (5 mL) was added. The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 × 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered through a pad of celite (elution with EtOAc) and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 8/2, V/V) to afford 2',4-bis(benzyloxy)-5'-(3-(benzyloxy)pent-4-en-1-yl)-5-(but-3-en-1-yl)-2,3-dimethoxy-1,1'-biphenyl **57** (0.103 mmol) as an oil.

Yield = 83%

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.21 (m, 15H, 20, 21, 22, 23, 24, 32, 33, 34, 35, 36, 43, 44, 45, 46, 47), 7.13 – 7.05 (m, 2H, 10, 12), 6.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 9), 6.84 (s, 1H, 6), 5.89 – 5.73 (m, 2H, 27, 48), 5.27 – 5.19 (m, 2H, 49), 5.10 (s, 2H, 30), 5.01 (s, 2H, 18), 5.02 – 4.89 (m, 2H, 28), 4.47 (AB, *J* = 11.8 Hz, Δ_{VAB} = 127.3 Hz, 1H, 41), 3.93 (s, 3H, 14), 3.77 (td, *J* = 7.5, 5.4 Hz, 1H, 39), 3.61 (s, 3H, 16), 2.78 – 2.60 (m, 2H, 37), 2.69 – 2.61 (m, 2H, 25), 2.34 – 2.25 (m, 2H, 26), 2.05 – 1.95 (m, 1H, 38), 1.88 – 1.78 (m, 1H, 38').

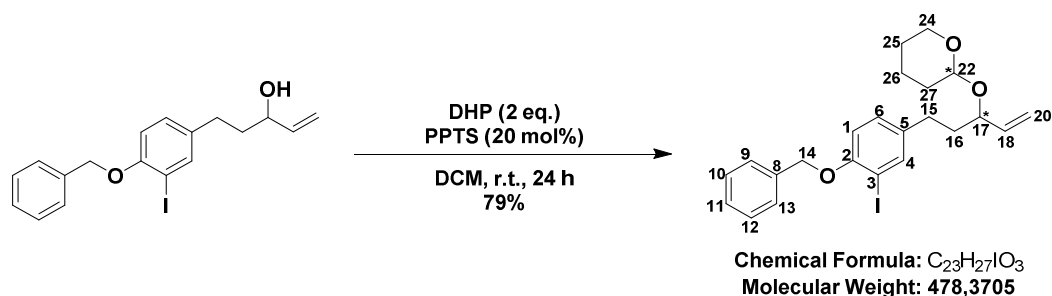
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 154.39, 150.25, 150.00, 146.32, 139.06, 138.87, 138.60, 138.16, 137.74, 134.48, 131.63, 130.30, 128.56, 128.45, 128.40, 128.37, 128.35, 128.23, 128.12, 128.00, 127.88,

127.56, 127.05, 126.49, 117.42, 114.73, 113.41, 79.98, 75.26, 70.83, 70.24, 61.05, 60.97, 37.46, 34.91, 30.88, 29.66.

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{44}H_{46}O_5$: $[M + H]^+$: 655.3418; found: 655.3384.

IV – Preparation of the new seco-precursors

2-((5-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)pent-1-en-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (**67**)



To a solution of 5-[4-(benzyloxy)-3-iodophenyl]pent-1-en-3-ol **55** (1 eq., 2 g, 5.07 mmol) in DCM (40 mL) was added DHP (2.09 eq., 0.97 mL, 10.6 mmol) and pyridinium *p*-toluenesulphonate (20 mol%, 0.255 g, 1.01 mmol) under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. Brine (40 mL) was added. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 120 mL). Combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered off, and solvent was concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography on silica gel (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 8/2, V/V) to afford a ratio 1:1 of 2 diastereomers of 2-((5-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)pent-1-en-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran **67** (1.92 g, 4.00 mmol) as an oil.

Yield = 79% for the mixture of diastereomers

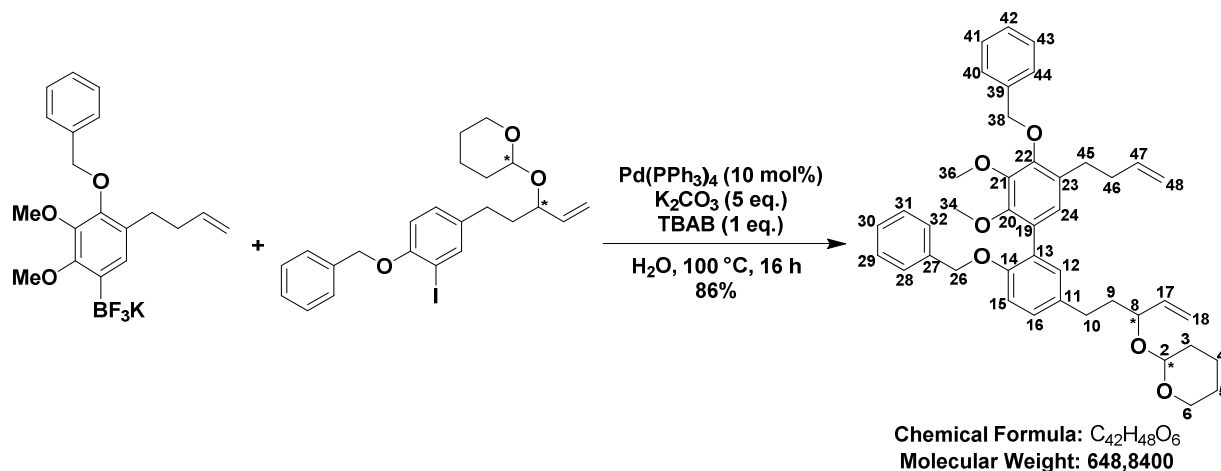
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 4), 7.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 4'), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 4H, 9, 9', 13, 13'), 7.43 – 7.28 (m, 6H, 10, 10', 11, 11', 12, 12'), 7.12 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H, 6), 7.08 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H, 6'), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 1, 1'), 5.93 (ddd, J = 17.2, 10.4, 6.7 Hz, 1H, 18), 5.73 – 5.62 (m, 1H, 18'), 5.29 – 5.14 (m, 4H, 20, 20'), 5.12 (s, 4H, 14, 14'), 4.71 – 4.65 (m, 2H, 22, 22'), 4.15 (td, J = 7.5, 5.8 Hz, 1H, 17), 4.07 (td, J = 6.6, 6.2 Hz, 1H, 17'), 3.97 – 3.86 (m, 2H, 24), 3.58 – 3.44 (m, 2H, 24'), 2.76 – 2.50 (m, 4H, 15, 15'), 1.99 – 1.68 (m, 8H, 16, 16', 27, 27'), 1.67 – 1.49 (m, 8H, 25, 25', 26, 26').

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.58, 155.53, 139.57, 139.55, 139.43, 138.40, 137.05, 136.92, 136.88, 136.84, 129.40, 129.34, 128.67, 127.97, 127.95, 127.15, 117.74, 115.48, 112.85, 112.81, 98.13, 95.50, 94.82, 86.94, 86.87, 77.67, 76.06, 71.14, 63.11, 62.86, 62.72, 37.47, 36.45, 31.08, 30.97, 30.85, 30.58, 30.04, 27.06, 25.71, 25.59, 19.92, 19.90.

Partie expérimentale

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{23}H_{27}IO_3$: $[M + Na]^+$: 501.0897; found: 501.0900.

2-((5-(4',6-bis(benzyloxy)-5'-(but-3-en-1-yl)-2',3'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (68)



To a sealed tube was added potassium [4-(benzyloxy)-5-(but-3-en-1-yl)-2,3-dimethoxyphenyltrifluoroborate **45** (1.5 eq., 2.41 g, 4.89 mmol) and 2-((5-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)pent-1-en-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran **67** (1 eq., 1.6 g, 3.34 mmol). Then, H_2O (53 mL) was added followed by tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (11.4 mol%, 0.42 g, 0.36 mmol), dry K_2CO_3 (4.92 eq., 2.21 g, 16.02 mmol) and tetrabutylammonium bromide (1 eq., 1.06 g, 3.29 mmol). The tube was sealed and the reaction mixture was stirred at 90 °C for 16 h. Once the reaction mixture was back at room temperature, an aqueous solution of saturated NH_4Cl (20 mL) was added. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 70 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered through a pad of celite (elution with EtOAc) and concentrated under reduced pressure. Crude (yellow oil containing a ratio 1:1 of 2 diastereomers of 2-((5-(4',6-bis(benzyloxy)-5'-(but-3-en-1-yl)-2',3'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran **68** and ammonium chains) was directly used as such without any further purification.

Yield = 86% for the mixture of diastereoisomers

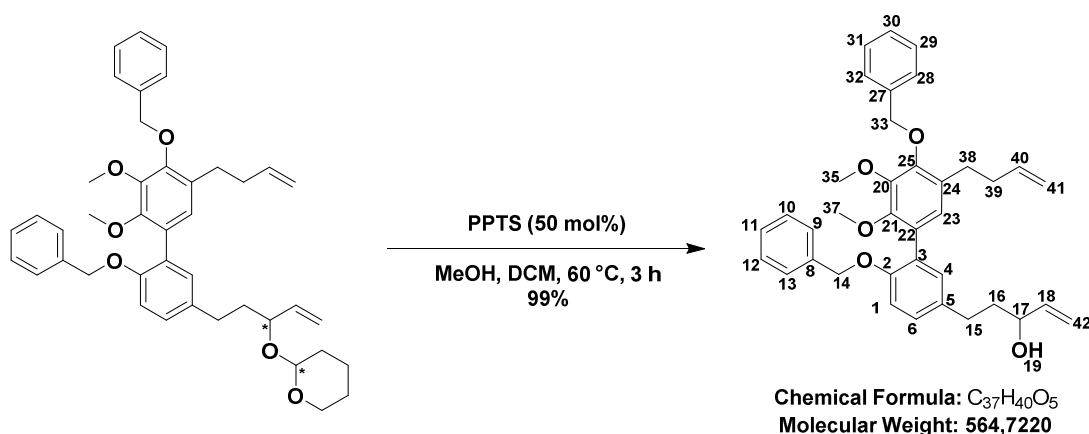
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 – 7.20 (m, 10H, 28, 29, 30, 31, 32, 40, 41, 42, 43, 44), 7.15 – 7.07 (m, 2H, 12, 16), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 15), 6.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, 24), 5.99 – 5.62 (m, 2H, 17, 47), 5.27 – 5.11 (m, 2H, 18), 5.09 (s, 2H, 26), 5.02 (s, 2H, 38), 5.01 – 4.89 (m, 2H, 48), 4.72 – 4.64 (m, 1H, 2), 4.12 (dq, $J = 29.0, 6.7$ Hz, 1H, 8), 3.93 (s, 5H, 34), 3.94 – 3.83 (m, 1H, 6), 3.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H, 36), 3.51 – 3.41 (m, 1H, 6'), 2.83 – 2.56 (m, 4H, 3, 45), 2.34 – 2.22 (m, 2H, 46), 2.05 – 1.45 (m, 8H, 4, 5, 9, 10).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.32, 154.29, 150.17, 150.16, 149.94, 149.90, 146.23, 146.21, 139.63, 138.52, 138.50, 138.44, 138.08, 138.06, 137.68, 137.63, 134.56, 134.39, 131.48, 131.45, 130.19, 128.47, 128.33, 128.30, 128.26, 128.25, 128.20, 128.10, 128.04, 128.02, 127.91, 127.48, 127.45, 126.95,

126.38, 117.59, 115.19, 114.63, 113.36, 113.33, 97.98, 95.16, 77.70, 76.18, 75.17, 70.75, 62.67, 62.37, 60.96, 60.90, 37.49, 36.46, 34.82, 31.04, 30.97, 30.83, 30.45, 29.57, 25.61, 25.49, 19.79, 19.66.

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{42}H_{48}O_6$: $[M + Na]^+$: 671.3343; found: 671.3378.

5-(4',6-bis(benzyloxy)-5'-(but-3-en-1-yl)-2',3'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-ol (63)



To a solution of crude 2-((5-(4',6-bis(benzyloxy)-5'-(but-3-en-1-yl)-2',3'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran **68** (1 eq., 4.5 g, 6.94 mmol) in a mixture of DCM (45 mL) and MeOH (45 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulphonate (26 mol%, 0.45 g, 1.79 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for 3 h. The reaction mixture was filtered through a pad of silica gel (elution with EtOAc), and solvent was concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 7/3, V/V) to afford 5-(4',6-bis(benzyloxy)-5'-(but-3-en-1-yl)-2',3'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-ol **63** (3.91 g, 6.93 mmol) as an oil.

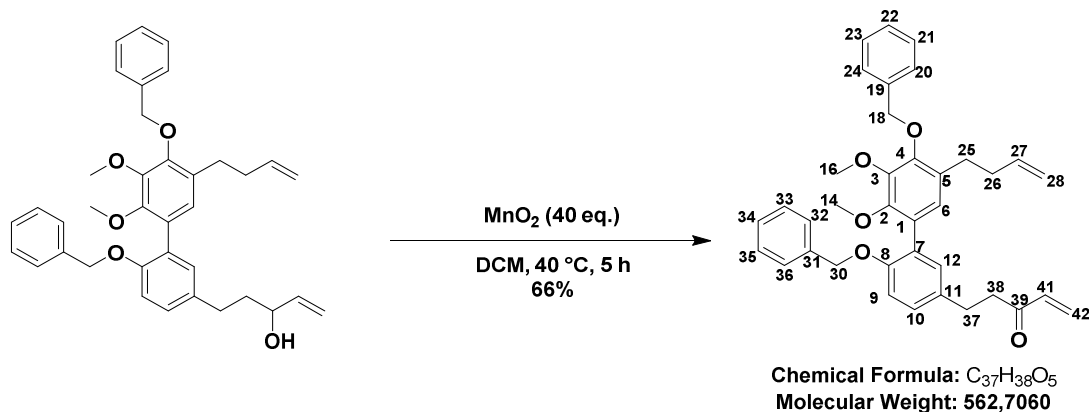
Yield = 99%

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 – 7.25 (m, 10H, 9, 10, 11, 12, 13, 28, 29, 30, 31, 32), 7.15 – 7.11 (m, 2H, 4, 6), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 1), 6.86 (s, 1H, 23), 5.98 – 5.78 (m, 2H, 18, 40), 5.31 – 5.10 (m, 2H, 42), 5.11 (s, 2H, 14), 5.03 (s, 2H, 33), 5.02 – 4.90 (m, 2H, 41), 4.20 – 4.10 (m, 1H, 17), 3.94 (s, 3H, 37), 3.63 (s, 3H, 35), 2.79 – 2.62 (m, 4H, 15, 38), 2.33 – 2.25 (m, 2H, 39), 1.95 – 1.83 (m, 2H, 16), 1.50 (d, J = 4.3 Hz, 1H, 19).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 154.48, 150.23, 150.05, 146.34, 141.20, 138.60, 138.15, 137.71, 134.22, 131.65, 130.33, 128.58, 128.42, 128.37, 128.13, 128.02, 127.59, 127.05, 126.50, 114.97, 114.74, 113.48, 75.27, 72.63, 70.84, 61.07, 61.02, 38.83, 34.91, 30.91, 29.66.

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{37}H_{40}O_5$: $[M + Na]^+$: 587.2768; found: 587.2761.

5-(4',6-bis(benzyloxy)-5'-(but-3-en-1-yl)-2',3'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-one (65)



In a round-bottomed flask, 5-(4',6-bis(benzyloxy)-5'-(but-3-en-1-yl)-2',3'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-ol **63** (1 eq., 1 g, 1.77 mmol) was dissolved in DCM (25 mL) under argon. Then, MnO_2 (40 eq., 6.84 g, 70.81 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at reflux for 5 h. The reaction mixture was filtered through a pad of celite (elution with EtOAc), and solvent was concentrated under reduced pressure to afford 5-(4',6-bis(benzyloxy)-5'-(but-3-en-1-yl)-2',3'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-one **65** (0.62 g, 1.10 mmol) as an oil.

Yield = 66%

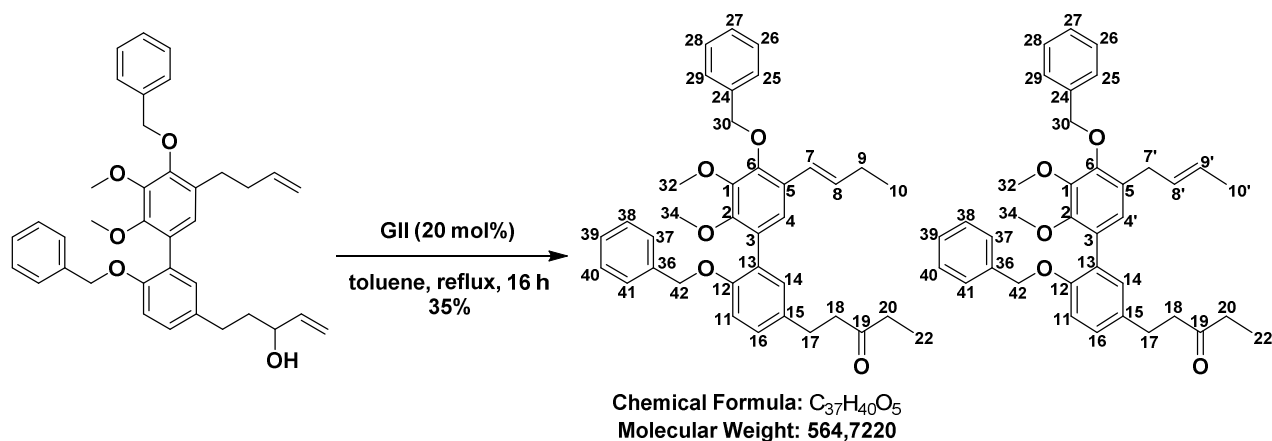
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 – 7.22 (m, 10H, 20, 21, 22, 23, 24, 32, 33, 34, 35, 36), 7.18 – 7.09 (m, 2H, 10, 12), 6.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 9), 6.86 (s, 1H, 6), 6.38 (X(ABX), $J = 17.7, 10.5$ Hz, 1H, 41), 5.98 (AB(ABX), $J = 17.7, 10.2, 1.1$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 159$ Hz, 2H, 42), 5.89 – 5.79 (m, 1H, 27, 27), 5.11 (s, 2H, 30), 5.04 (s, 2H, 18), 5.05 – 4.90 (m, 2H, 28), 3.94 (s, 3H, 14), 3.65 (s, 3H, 16), 2.94 (m, 4H, 37, 38), 2.72 – 2.63 (m, 2H, 25), 2.38 – 2.23 (m, 2H, 26).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 200.11, 154.68, 150.25, 150.13, 146.36, 138.61, 138.16, 137.65, 136.70, 133.42, 131.49, 130.36, 128.59, 128.42, 128.39, 128.35, 128.14, 128.04, 128.01, 127.63, 127.05, 126.47, 114.76, 113.51, 75.28, 70.82, 61.06, 41.57, 34.92, 29.67, 29.20.

HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{O}_5$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 585.2611; found: 585.2773.

V – RCM attempts

(E)-1-(4',6-bis(benzyloxy)-5'-(but-1-en-1-yl)-2',3'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pentan-3-one (**69**) and (E)-1-(4',6-bis(benzyloxy)-5'-(but-2-en-1-yl)-2',3'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pentan-3-one (**69'**)



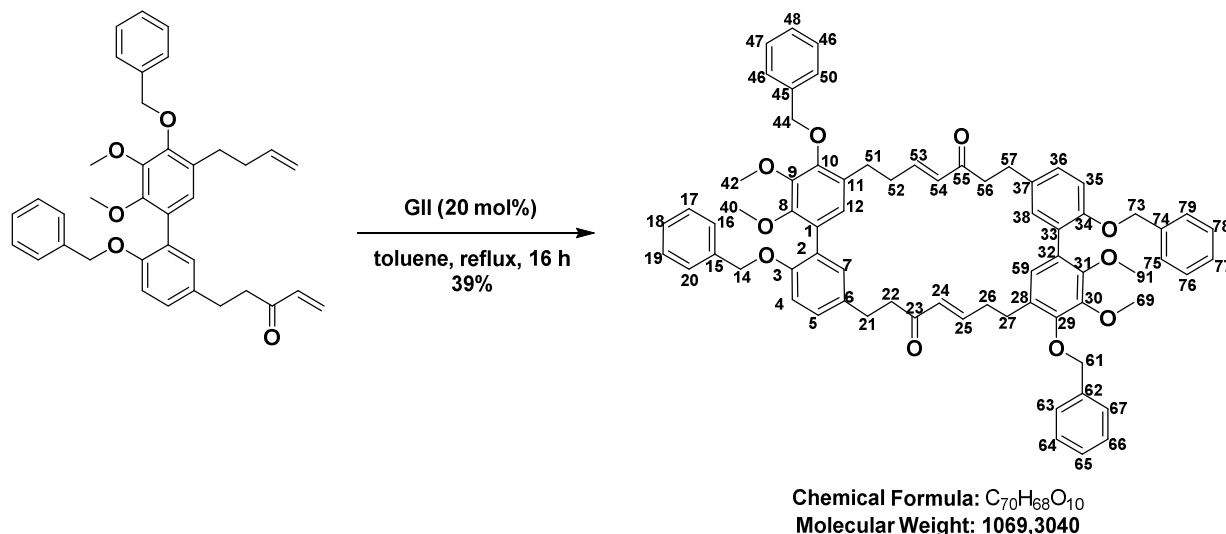
A solution of seco-precursor 5-(4',6-bis(benzyloxy)-5'-(but-3-en-1-yl)-2',3'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-ol **63** (1 eq., 100 mg, 0.18 mmol) in toluene (177 mL) was degassed for 30 minutes under a flow of argon. The reaction mixture was heated at reflux. Then, Grubbs 2nd generation (20 mol%, 30 mg, 0.035 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at reflux for 16 h. The reaction mixture was filtered through a pad of both activated charcoal and silica gel (elution with EtOAc) and solvent was concentrated under reduced pressure to afford a ratio 1:1 of 2 regioisomers (E)-1-(4',6-bis(benzyloxy)-5'-(but-1-en-1-yl)-2',3'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pentan-3-one **69** and (E)-1-(4',6-bis(benzyloxy)-5'-(but-2-en-1-yl)-2',3'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pentan-3-one **69'** (35 mg, 0.063 mmol) as an oil.

Yield = 35% for the mixture

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 – 7.49 (m, 4H, 37, 41), 7.44 – 7.32 (m, 6H, 38, 39, 40), 7.31 – 7.19 (m, 10H, 25, 26, 27, 28, 29), 7.15 – 7.08 (m, 5H, 4, 14, 16), 6.97 – 6.91 (m, 2H, 11), 6.84 (s, 1H, 4'), 6.63 (d, J = 15.8, 1H, 7), 6.15 (dt, J = 15.9, 6.5, 1H, 8), 5.56 – 5.39 (m, 2H, 8', 9'), 5.14 – 4.98 (m, 8H, 30, 42), 3.97 – 3.90 (m, 6H, 34), 3.68 – 3.61 (m, 6H, 32), 3.33 (dd, J = 25.4, 5.8 Hz, 2H, 7'), 2.89 (t, J = 7.6 Hz, 4H, 17), 2.75 (t, J = 7.7 Hz, 4H, 18), 2.41 (q, J = 6.87 Hz, 4H, 20), 2.25 – 2.14 (m, 2H, 9), 1.65 – 1.60 (d, J = 5.2 Hz, 3H, 10'), 1.08 – 1.02 (m, 9H, 10, 22).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 211.00, 154.66, 150.95, 150.29, 146.45, 138.12, 137.89, 137.70, 137.64, 133.52, 133.04, 131.48, 131.36, 128.59, 128.47, 128.41, 128.27, 128.14, 128.06, 127.61, 127.07, 127.03, 123.02, 122.82, 113.44, 113.40, 77.36, 75.75, 75.29, 70.76, 61.18, 61.11, 61.09, 61.06, 44.21, 36.32, 29.24, 26.49, 18.06, 13.84, 7.93.

(6E,15E)-14,26,106,116-tetrakis(benzyloxy)-15,16,104,105-tetramethoxy-1,2,10,11(1,3)-tetrabenzenacyclooctadecaphane-6,15-diene-5,14-dione (70)



A solution of 5-[4',6-bis(benzyloxy)-5'-(but-3-en-1-yl)-2',3'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl]pent-1-en-3-one **65** (1 eq., 51 mg, 0.0906 mmol) in toluene (181 mL) was degassed for 30 minutes under a flow of argon. The reaction mixture was heated at reflux. Then, Grubbs 2nd generation (20 mol%, 15 mg, 0.018 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at reflux for 16 h. The reaction mixture was filtered through a pad of both activated charcoal and silica gel (elution with EtOAc) and solvent was concentrated under reduced pressure to afford (6E,15E)-14,26,106,116-tetrakis(benzyloxy)-15,16,104,105-tetramethoxy-1,2,10,11(1,3)-tetrabenzenacyclooctadecaphane-6,15-diene-5,14-dione **70** (20 mg, 0.035 mmol) as an oil.

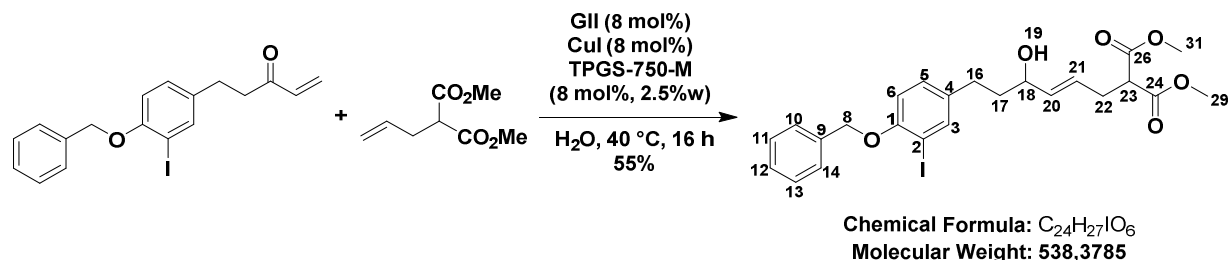
Yield = 39%

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50 – 7.44 (m, 4H, 16, 20, 75, 79), 7.43 – 7.34 (m, 6H, 17, 18, 19, 76, 77, 78), 7.27 – 7.20 (m, 10H, 46, 47, 48, 49, 50, 63, 64, 65, 66, 67), 7.14 – 7.00 (m, 2H, 5, 36), 6.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, 7, 38), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 4, 35), 6.70 – 6.65 (m, 4H, 12, 25, 53, 59), 5.97 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H, 24, 54), 5.13 – 5.08 (m, 4H, 14, 73), 5.05 – 4.90 (m, 4H, 44, 61), 3.99 – 3.82 (m, 6H, 40, 91), 3.64 (s, 6H, 42, 69), 2.94 – 2.71 (m, 8H, 21, 22, 56, 57), 2.57 – 2.48 (m, 4H, 27, 51), 2.46 – 2.35 (m, 4H, 26, 52).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 203.21, 154.64, 150.68, 150.13, 146.32, 138.01, 137.64, 133.60, 131.36, 131.31, 128.82, 128.72, 128.65, 128.36, 128.16, 128.13, 127.62, 127.08, 126.66, 113.24, 75.29, 70.76, 61.00, 60.97, 41.91, 33.25, 29.84, 29.02.

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₇₀H₆₈O₁₀: [M + Na]⁺: 1091.4705; found: 1091.4700.

VI – New strategy – Preparation of RRCM seco-precursors

dimethyl (E)-2-(6-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)-4-hydroxyhex-2-en-1-yl)malonate (**78**)

In a round-bottomed flask was added 5-[4-(benzyloxy)-3-iodophenyl]pent-1-en-3-ol **54** (1.5 eq., 1 g, 2.54 mmol) and 1,3-dimethyl 2-(prop-2-en-1-yl)propanedioate **75** (1 eq., 291 mg, 0.272 mL, 1.69 mmol) under argon. Then, TPGS-750-M (8 mol%, 2.5 w% in H₂O, 0.5 mL, 0.136 mmol), Grubbs 2nd generation (7.57 mol%, 108 mg, 0.128 mmol) and Cul (8.44 mol%, 27.2 mg, 0.143 mmol) were added followed by the addition of H₂O (10.2 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc (20 mL) and filtered through a pad of both activated charcoal and silica gel (elution with EtOAc) and solvent was evaporated. Crude was purified by flash chromatography (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 7/3, V/V) to afford dimethyl (E)-2-(6-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)-4-hydroxyhex-2-en-1-yl)malonate **78** (501 mg, 0.93 mmol) as an oil.

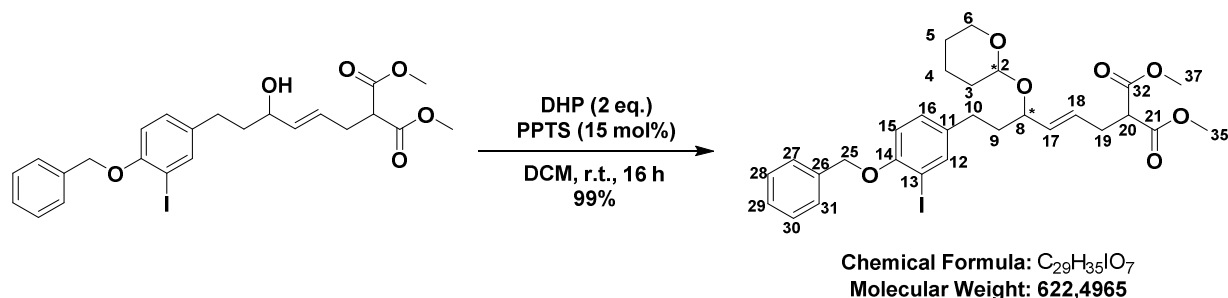
Yield = 55%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, 3), 7.53 – 7.46 (m, 2H, 10, 14), 7.43 – 7.27 (m, 3H, 11, 12, 13), 7.08 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H, 5), 6.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 6), 5.68 – 5.54 (m, 2H, 20, 21), 5.12 (s, 2H, 8), 4.08 – 3.99 (m, 1H, 18), 3.74 (s, 6H, 29, 31), 3.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 23), 2.68 – 2.61 (m, 2H, 22), 2.63 – 2.49 (ddt, *J* = 14.1, 8.9, 6.7 Hz, 2H, 16), 1.86 – 1.65 (m, 3H, 17, 19).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.31 (24, 26), 155.62 (1), 139.43 (3), 136.79 (9), 136.55 (4), 136.28 (20), 129.43 (5), 128.66 (11, 13), 127.96 (12), 127.13 (10, 14), 127.02 (21), 112.83 (6), 86.94 (2), 71.69 (18), 71.12 (8), 52.72 (29, 31), 51.65 (23), 38.73 (17), 31.53 (22), 30.31 (16).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₄H₂₇IO₆: [M + Na]⁺: 561.0745; found: 561.0793.

dimethyl (E)-2-allyl-2-(6-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-2-en-1-yl)malonate (**79**)



To a solution of dimethyl (E)-2-(6-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)-4-hydroxyhex-2-en-1-yl)malonate **78** (1 eq., 500 mg, 0.93 mmol) in DCM (8 mL) under argon was added DHP (1.77 eq., 0.15 mL, 1.64 mmol) and pyridinium *p*-toluenesulphonate (21 mol%, 50 mg, 0.2 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. Brine (10 mL) was added. Aqueous phase was extracted with DCM (3 x 50 mL). Combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered off, and solvent was concentrated under reduced pressure to afford a ratio 1:1 of 2 diastereomers of dimethyl (E)-2-(6-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-2-en-1-yl)malonate **79** (573 mg, 0.92 mmol) as an oil.

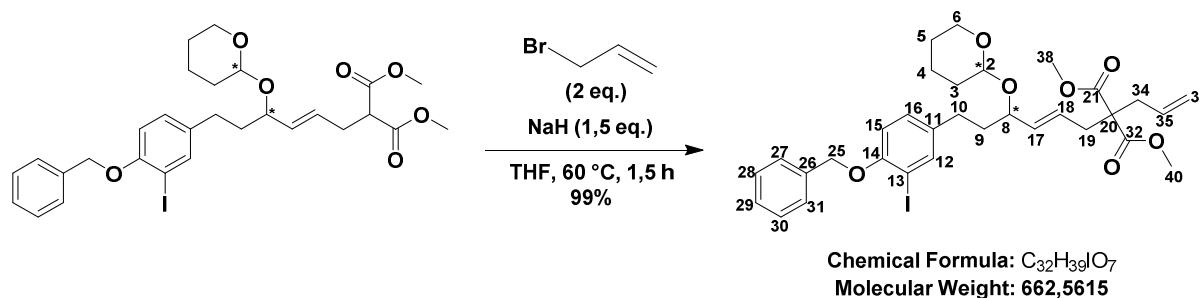
Yield = 99% for the mixture of diastereomers

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 21.5 Hz, 1H, 15), 7.53 – 7.46 (m, 2H, 27, 31), 7.45 – 7.29 (m, 3H, 28, 29, 30), 7.08 (dd, *J* = 14.7, 8.5 Hz, 1H, 16), 6.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 12), 5.68 – 5.55 (m, 1H, 17), 5.38 (dd, *J* = 15.6, 8.1 Hz, 1H, 18), 5.13 (s, 2H, 25), 4.60 (dd, *J* = 27.0, 4.7 Hz, 1H, 2), 4.11 – 3.95 (m, 1H, 8), 3.93 – 3.80 (m, 1H, 20), 3.74 (s, 6H, 35, 37), 3.54 – 3.40 (m, 2H, 6), 2.73 – 2.46 (m, 4H, 10, 19), 1.93 – 1.78 (m, 2H, 9), 1.76 – 1.64 (m, 2H, 3), 1.63 – 1.47 (m, 4H, 4, 5).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.30, 169.19, 155.48, 139.40, 139.28, 136.84, 136.76, 136.72, 134.63, 133.49, 129.31, 129.26, 129.22, 128.56, 127.86, 127.84, 127.04, 126.85, 112.74, 112.70, 97.80, 95.03, 86.82, 86.76, 77.26, 76.60, 74.87, 71.03, 62.66, 62.53, 52.60, 52.57, 51.69, 51.60, 37.43, 36.46, 31.61, 31.56, 30.90, 30.86, 30.43, 29.89, 29.73, 25.58, 25.47, 19.78, 19.75.

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₉H₃₅IO₇: [M + Na]⁺: 645.1320; found: 645.1347.

dimethyl (E)-2-allyl-2-(6-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-2-en-1-yl)malonate (**80**)



In a sealed tube was added dimethyl (E)-2-(6-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-2-en-1-yl)malonate **79** (1 eq., 570 mg, 0.916 mmol) in THF (9 mL) under argon. Then, NaH (1.56 eq., 57 mg, 1.43 mmol) and allyl bromide (2.38 eq., 0.19 mL, 2.18 mmol) were added. The tube was sealed and the reaction mixture was stirred at 70 °C for 1.5 h. An aqueous saturated solution of NH₄Cl (20 mL) was added at room temperature. Aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered off, and solvent was concentrated under reduced pressure to afford a ratio 1:1 of 2 diastereomers of dimethyl (E)-2-allyl-2-(6-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-2-en-1-yl)malonate **80** (601 mg, 0.907 mmol) as an oil.

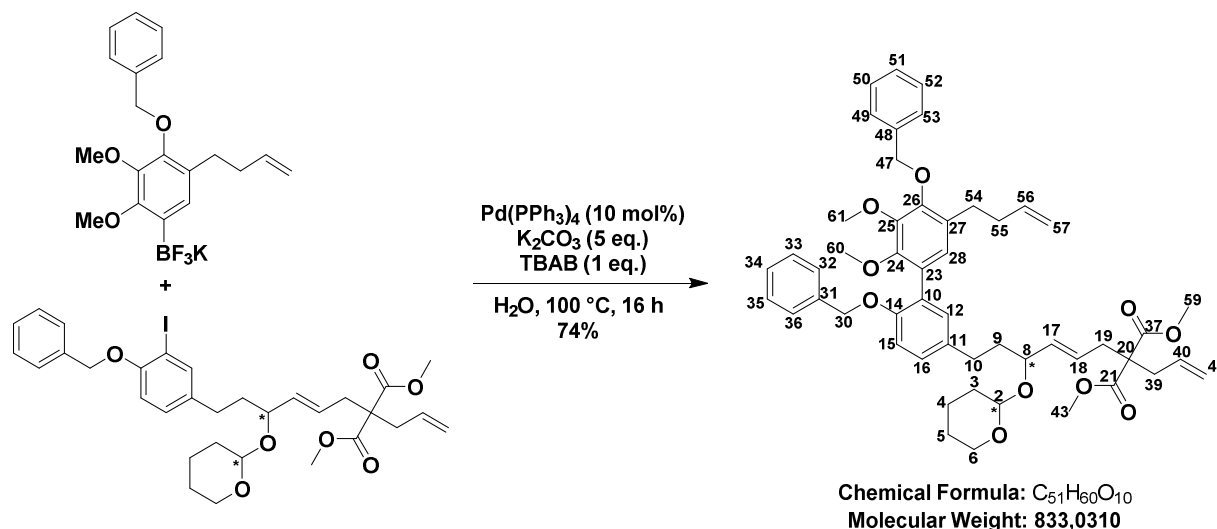
Yield = 99% for the mixture of diastereomers

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (dd, *J* = 21.5, 2.1 Hz, 1H, 12, 12'), 7.52 – 7.47 (m, 2H, 27, 31), 7.43 – 7.29 (m, 3H, 28, 29, 30), 7.09 (ddd, *J* = 14.3, 8.3, 2.2 Hz, 1H, 16, 16'), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 15), 5.73 – 5.58 (m, 1H, 17), 5.53 – 5.42 (m, 1H, 35), 5.40 – 5.33 (m, 1H, 18), 5.17 – 5.08 (m, 4H, 25, 36), 4.64 – 4.58 (m, 1H, 2), 4.12 – 3.94 (m, 1H, 8, 8'), 3.94 – 3.81 (m, 1H, 6), 3.75 – 3.67 (m, 6H, 38, 40), 3.54 – 3.38 (m, 1H, 6'), 2.73 – 2.44 (m, 6H, 10, 19, 34), 1.95 – 1.78 (m, 3H, 9), 1.77 – 1.65 (m, 2H, 3), 1.62 – 1.47 (m, 4H, 4, 5).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.32, 171.31, 171.21, 155.61, 155.57, 139.55, 139.44, 136.96, 136.89, 136.86, 136.84, 136.49, 135.18, 132.46, 132.30, 129.41, 129.37, 128.69, 127.99, 127.97, 127.75, 127.17, 125.13, 119.54, 119.46, 112.89, 112.85, 98.05, 95.27, 86.96, 86.90, 77.05, 75.10, 71.15, 62.92, 62.77, 57.91, 52.61, 52.59, 37.63, 37.12, 37.03, 36.78, 35.59, 35.58, 31.10, 31.02, 30.61, 30.09, 25.72, 25.59, 19.99, 19.95.

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₃₂H₃₉IO₇: [M + Na]⁺: 685.1633; found: 685.1665.

dimethyl (E)-2-allyl-2-(6-(4',6-bis(benzyloxy)-5'-(but-3-en-1-yl)-2',3'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-2-en-1-yl)malonate (**71**)



To a sealed tube was added potassium [4-(benzyloxy)-5-(but-3-en-1-yl)-2,3-dimethoxyphenyltrifluoroborate **45** (1.5 eq., 580 mg, 1.43 mmol), and dimethyl (E)-2-allyl-2-(6-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-2-en-1-yl)malonate **80** (1 eq., 610 mg, 0.92 mmol). Then, H₂O (15 mL) was added followed by tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (11.4 mol%, 124 mg, 0.36 mmol), dry K₂CO₃ (4.92 eq., 633 mg, 4.58 mmol) and tetrabutylammonium bromide (1 eq., 294 mg, 0.91 mmol). The tube was sealed and the reaction mixture was stirred at 90 °C for 16 h. Once the reaction mixture was back to room temperature, an aqueous saturated solution of NH₄Cl (5 mL) was added. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered through a pad of celite (elution with EtOAc) and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 8/2, V/V) to afford a ratio 1:1 of 2 diastereomers of dimethyl (E)-2-allyl-2-(6-(4',6-bis(benzyloxy)-5'-(but-3-en-1-yl)-2',3'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-2-en-1-yl)malonate **71** (567 mg, 0.681 mmol) as an oil.

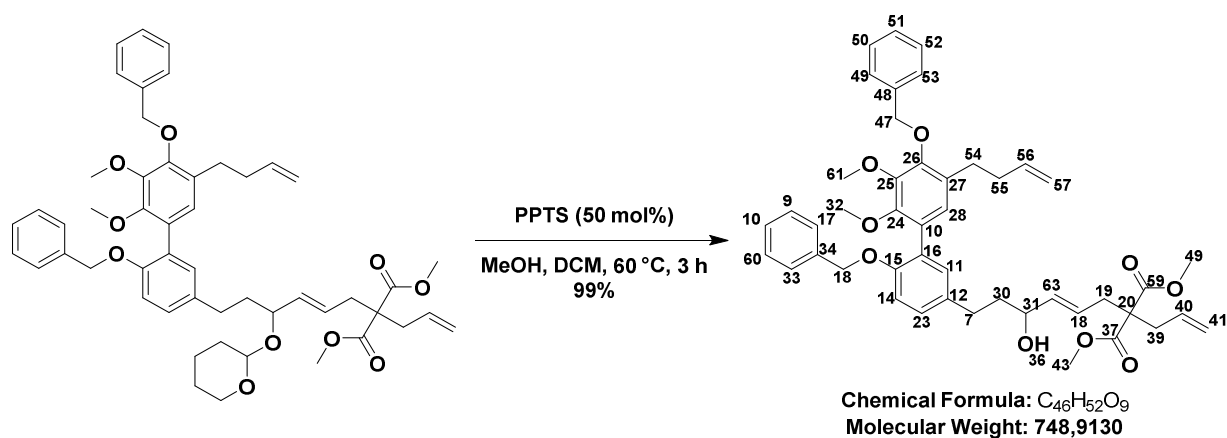
Yield = 74% for the mixture of diastereomers

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 – 7.47 (m, 2H, 32, 36), 7.44 – 7.30 (m, 3H, 33, 34, 35), 7.30 – 7.19 (m, 5H, 49, 50, 51, 52, 53), 7.15 – 7.05 (m, 2H, 16, 28), 6.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 15), 6.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, 12), 5.83 (ddt, *J* = 16.8, 10.1, 6.6 Hz, 1H, 56), 5.70 – 5.57 (m, 1H, 17), 5.54 – 5.42 (m, 1H, 40), 5.42 – 5.31 (m, 1H, 18), 5.17 – 5.05 (m, 4H, 30, 41), 5.02 (s, 2H, 47), 5.01 – 4.88 (m, 2H, 57), 4.68 – 4.56 (m, 1H, 2, 2'), 4.14 – 3.99 (m, 1H, 8, 8'), 3.93 (s, 3H, 61), 3.90 – 3.81 (m, 1H, 6), 3.70 (s, 6H, 43, 59), 3.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H, 60, 60'), 3.52 – 3.40 (m, 1H, 6'), 2.81 – 2.54 (m, 8H, 10, 19, 39, 54), 2.34 – 2.24 (m, 2H, 55), 2.02 – 1.45 (m, 8H, 3, 4, 5, 9).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.29, 171.18, 154.42, 154.40, 150.27, 150.25, 150.03, 149.99, 146.33, 146.30, 138.62, 138.60, 138.18, 138.16, 137.77, 137.73, 136.63, 135.31, 134.57, 134.42, 132.45, 132.28, 131.54, 131.51, 130.31, 130.29, 128.57, 128.43, 128.41, 128.36, 128.35, 128.31, 128.28, 128.24, 128.19, 128.12, 128.00, 127.62, 127.57, 127.55, 127.05, 126.48, 124.89, 119.46, 119.37, 114.72, 113.46, 113.43, 97.96, 95.02, 77.36, 75.33, 75.27, 70.85, 62.79, 62.52, 61.05, 60.99, 57.87, 57.86, 52.55, 52.53, 52.51, 37.78, 37.06, 36.97, 36.90, 35.57, 35.55, 34.93, 31.19, 31.05, 30.95, 30.61, 29.67, 27.04, 25.70, 25.57, 19.91, 19.79.

HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{60}\text{O}_{10}$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 855.4079; found: 855.4060.

dimethyl (E)-2-allyl-2-(6-(4',6-bis(benzyloxy)-5'-(but-3-en-1-yl)-2',3'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-4-hydroxyhex-2-en-1-yl)malonate (72)



To a solution of dimethyl (E)-2-allyl-2-(6-(4',6-bis(benzyloxy)-5'-(but-3-en-1-yl)-2',3'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-2-en-1-yl)malonate **71** (1 eq., 500 mg, 1.80 mmol) in a mixture of DCM (10 mL) and MeOH (10 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulphonate (25 mol%, 113 mg, 0.45 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux (65 °C) for 3 h. The reaction mixture was filtered through a pad of silica gel (elution with EtOAc), and solvent was concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography on silica gel (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 8/2, V/V) to afford dimethyl (E)-2-allyl-2-(6-(4',6-bis(benzyloxy)-5'-(but-3-en-1-yl)-2',3'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-4-hydroxyhex-2-en-1-yl)malonate **72** (809 mg, 1.80 mmol) as an oil.

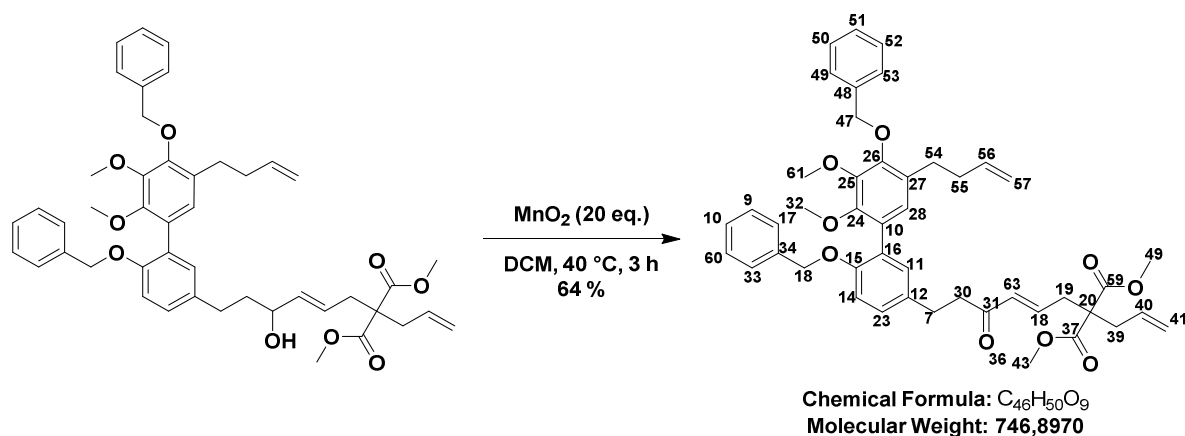
Yield = 99%

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56 – 7.47 (m, 2H, 17, 33), 7.42 – 7.30 (m, 3H, 9, 10, 60), 7.29 – 7.21 (m, 5H, 49, 50, 51, 52, 53), 7.16 – 7.08 (m, 2H, 11, 23), 6.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 14), 6.86 (s, 1H, 28), 5.83 (ddt, $J = 16.8, 10.2, 6.6$ Hz, 1H, 56), 5.69 – 5.46 (m, 3H, 18, 63, 40), 5.15 – 5.06 (m, 4H, 18, 41), 5.02 (s, 2H, 47), 5.01 – 4.89 (m, 2H, 57), 4.13 – 4.06 (m, 1H, 31), 3.93 (s, 3H, 32), 3.69 (s, 6H, 43, 49), 3.63 (s, 3H, 61), 2.71 – 2.60 (m, 8H, 7, 19, 39, 54), 2.33 – 2.26 (m, 2H, 55), 1.94 – 1.72 (m, 2H, 30).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.18, 171.15, 154.39, 150.16, 149.95, 146.25, 138.50, 138.06, 138.03, 137.62, 134.12, 132.20, 131.52, 130.23, 128.48, 128.33, 128.28, 128.07, 128.04, 127.93, 127.50, 126.97, 126.43, 124.85, 119.41, 114.67, 113.38, 75.18, 71.84, 70.73, 60.96, 60.91, 57.84, 52.47, 38.95, 37.03, 35.41, 34.84, 30.87, 29.59.

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₄₆H₅₂O₉: [M + Na]⁺: 771.3504; found: 771.3503.

dimethyl (E)-2-allyl-2-(6-(4',6-bis(benzyloxy)-5'-(but-3-en-1-yl)-2',3'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-4-oxohex-2-en-1-yl)malonate (73)



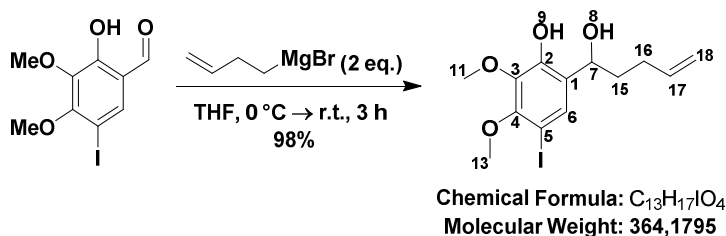
In a round-bottomed flask, dimethyl (E)-2-allyl-2-(6-(4',6-bis(benzyloxy)-5'-(but-3-en-1-yl)-2',3'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-4-hydroxyhex-2-en-1-yl)malonate **72** (1 eq., 100 mg, 0.13 mmol) was dissolved in DCM (2 mL) under argon. Then, MnO₂ (20 eq., 258 mg, 2.67 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at reflux for 3 h. The reaction mixture was filtered through a pad of celite (elution with EtOAc), and solvent was concentrated under reduced pressure to afford dimethyl (E)-2-allyl-2-(6-(4',6-bis(benzyloxy)-5'-(but-3-en-1-yl)-2',3'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-4-oxohex-2-en-1-yl)malonate **73** (62 mg, 0.083 mmol) as an oil.

Yield = 64%

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.53 – 7.49 (m, 2H, 17, 33), 7.42 – 7.31 (m, 3H, 9, 10, 60), 7.29 – 7.20 (m, 5H, 49, 50, 51, 52, 53), 7.11 (dd, *J* = 6.2, 2.4 Hz, 2H, 11, 23), 6.94 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, 14), 6.85 (s, 1H, 28), 6.67 (dt, *J* = 15.5, 7.6 Hz, 1H, 18), 6.12 (dt, *J* = 15.9, 1.4 Hz, 1H, 63), 5.83 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H, 56), 5.62 (ddt, *J* = 16.5, 10.4, 7.3 Hz, 1H, 40), 5.16 – 5.10 (m, 2H, 41), 5.10 (s, 2H, 18), 5.02 (s, 2H, 47), 5.01 – 4.89 (m, 2H, 57), 3.93 (s, 3H, 32), 3.71 (s, 6H, 43, 49), 3.64 (s, 3H, 61), 2.94 – 2.81 (m, 4H, 7, 39), 2.76 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H, 19), 2.69 – 2.59 (m, 4H, 30, 54), 2.33 – 2.23 (m, 2H, 55).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 199.05, 170.67, 154.59, 150.15, 150.04, 146.26, 140.67, 138.51, 138.07, 137.57, 133.64, 133.34, 131.71, 131.43, 130.25, 128.50, 128.30, 128.04, 127.94, 127.91, 127.53, 126.96, 126.39, 119.94, 114.66, 113.41, 75.19, 70.72, 60.96, 57.41, 52.70, 42.05, 37.65, 35.87, 34.83, 29.58, 29.20.

VII – Preparation of the 14-membered analogue

4-iodo-2,3-dimethoxy-6-(pent-4-en-1-yl)phenol (**87**)

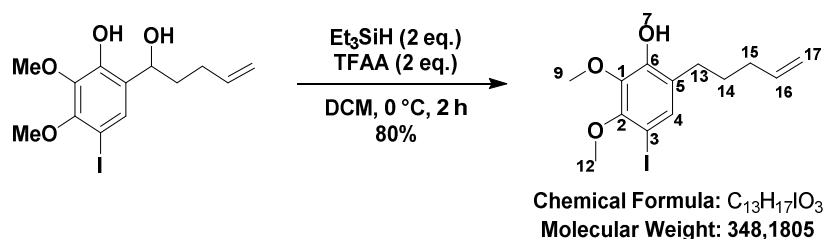
To a mixture of magnesium turnings (6.6 eq., 2.08 g, 85.7 mmol) in THF (50 mL) was added 3-butenylbromide (2.2 eq., 3.86 g, 2.9 mL, 28.6 mmol) slowly at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h to generate but-2-en-1-ylmagnesiumbromide as an ash color solution. After dissolution of magnesium, the flask was dived in an ice bath. Then, 2-hydroxy-5-iodo-3,4-dimethoxybenzaldehyde **30** (1 eq., 4 g, 13 mmol) in THF (15 mL) was added dropwise and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. The reaction mixture was quenched at 0 °C by addition of an aqueous saturated solution of NH₄Cl (40 mL), extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (25 mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under reduced pressure. Crude was filtered through a pad of silica/celite/activated charcoal (elution with EtOAc) to afford 6-(1-hydroxypent-4-en-1-yl)-4-iodo-2,3-dimethoxyphenol **87** (4.64 g, 12.74 mmol) as an oil.

Yield = 98%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (s, 1H, 6), 6.50 (s, 1H, 9), 5.86 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H, 17), 5.11 – 4.98 (m, 2H, 18), 4.84 (dt, *J* = 8.2, 4.9 Hz, 1H, 7), 3.94 (s, 3H, 13), 3.85 (s, 3H, 11), 2.38 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, 8), 2.29 – 2.09 (m, 2H, 16), 1.97 – 1.80 (m, 2H, 15).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 151.53 (4), 148.00 (2), 140.33 (3), 138.19 (17), 130.68 (6), 128.15 (1), 115.29 (18), 79.94 (5), 70.85 (7), 61.16 (11), 60.70 (13), 36.30 (15), 30.22 (16).

HRMS (ESI-): *m/z* calcd for C₁₃H₁₇IO₄: [M - H]⁺: 363.0099; found: 363.0098.

4-iodo-2,3-dimethoxy-6-(pent-4-en-1-yl)phenol (**88**)

Partie expérimentale

Under inert atmosphere, 6-(1-hydroxypent-4-en-1-yl)-4-iodo-2,3-dimethoxyphenol **87** (1 eq., 4.7 g, 12.9 mmol) was dissolved in DCM (65 mL) and the mixture was cooled to 0 °C. Triethylsilane (1.06 eq., 2.2 mL, 13.6 mmol) and trifluoroacetic anhydride (1.11 eq., 2 mL, 14.4 mmol) were added. The reaction was stirred for 2 h at 0 °C. Then, TBAF (1.09 eq, 1M in THF, 65 mL, 14 mmol) was added over 30 minutes and the mixture was stirred 30 minutes. The reaction was quenched with HCl (2 M, 50 mL) at 0 °C. The organic phase was directly separated after shaking. DCM was evaporated. The residue was taken up in Et₂O (200 mL) and washed with HCl (10%, 3 x 75 mL). The combined organic layers were dried Na₂SO₄ and the solvent was concentrated under reduced pressure to afford 4-iodo-2,3-dimethoxy-6-(pent-4-en-1-yl)phenol **88** (3.59 g, 10.32 mmol) as an oil.

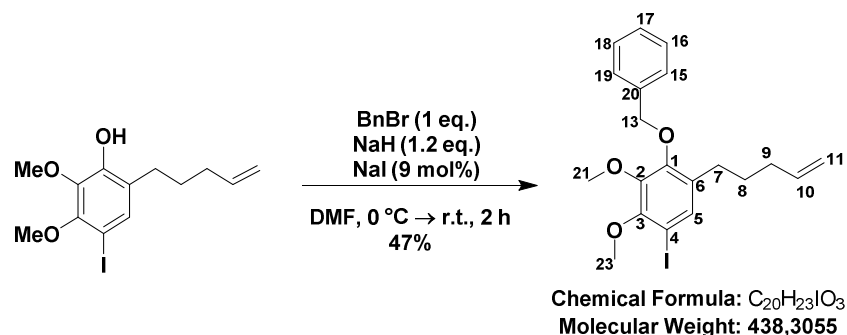
Yield = 80%

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (s, 1H, 4), 5.91 – 5.76 (m, 2H, 7, 16), 5.08 – 4.95 (m, 2H, 17), 3.94 (s, 3H, 11), 3.84 (s, 3H, 9), 2.58 – 2.52 (m, 2H, 13), 2.14 – 2.08 (m, 3H, 15), 1.76 – 1.63 (m, 2H, 14).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 150.12 (2), 148.15 (6), 139.74 (1), 138.72 (16), 133.44 (4), 126.99 (5), 114.84 (17), 79.35 (3), 61.10 (9), 60.61 (11), 33.56 (15), 29.00 (13), 28.91 (14).

HRMS (ESI-): *m/z* calcd for C₁₃H₁₇O₃: [M - H]⁺: 347.0150; found: 347.0159.

potassium (4-(benzyloxy)-2,3-dimethoxy-5-(pent-4-en-1-yl)phenyl)trifluoroborate (**89**)



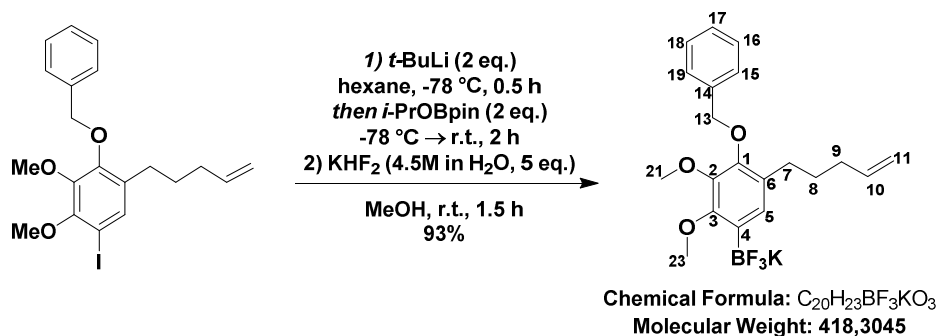
To a solution of 4-iodo-2,3-dimethoxy-6-(pent-4-en-1-yl)phenol **88** (1 eq., 3.75 g, 10.76 mmol) in DMF (40 mL) was added NaH (1.2 eq., 501 mg, 12.75 mmol) at 0 °C under argon. After 10 minutes of stirring, benzyl bromide (1.01 eq., 1.3 mL, 10.8 mmol) and NaI (9 mol%, 132 mg, 0.88 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. An aqueous saturated solution of NH₄Cl was added slowly to quench the reaction at 0 °C. Et₂O was added, the organic phase was separated and washed with cold water (3 x 50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography on silica gel (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 8/2, V/V) to afford 2-(benzyloxy)-5-iodo-3,4-dimethoxy-1-(pent-4-en-1-yl)benzene **89** (2.21 g, 5.06 mmol) as an oil.

Yield = 47%

Partie expérimentale

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.49 – 7.43 (m, 2H, 15, 19), 7.41 – 7.32 (m, 3H, 16, 17, 18), 7.31 (s, 1H, 5), 5.78 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1H, 10), 5.03 (s, 2H, 13), 5.02 – 4.92 (m, 2H, 11), 3.92 (s, 3H, 23), 3.89 (s, 3H, 21), 2.54 – 2.46 (m, 2H, 7), 2.10 – 2.03 (m, 2H, 9), 1.64 – 1.55 (m, 2H, 8).

potassium (4-(benzyloxy)-2,3-dimethoxy-5-(pent-4-en-1-yl)phenyl)trifluoroborate (**86**)



To a solution of 2-(benzyloxy)-5-iodo-3,4-dimethoxy-1-(pent-4-en-1-yl)benzene **89** (1 eq., 2.18 g, 4.97 mmol) in hexane (85 mL) was added *t*-BuLi (2.029 eq., 1.7 M in pentane, 5.8 mL, 10.10 mmol) dropwise at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 30 minutes. Then, distilled 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (2.07 eq., 2.1 mL, 10.29 mmol) was added at -78 °C. Dry ice bath was evaporated after 5 minutes, and the reaction medium was stirred at room temperature for 2,5 h. Solvent was evaporated. Crude mixture was taken up in Et_2O , H_2O was added and was extracted (3 x). Combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Crude was taken up in MeOH (50 mL) and a sonicated solution of potassium hydrogen fluoride (5.609 eq., 2.13 g of KHF_2 , 4.5 M in H_2O , 6.2 mL, 27.9 mmol) was added at room temperature. The reaction was stirred for 1.5 h at room temperature. Toluene was added and the mixture was concentrated under reduced pressure (3 x) and dried under high vacuum. Acetone was added and the mixture was filtered off. The filtrate was evaporated. Hexane was then added (3 x) and supernatant was evaporated. White powder was washed thrice with Et_2O to afford potassium (4-(benzyloxy)-2,3-dimethoxy-5-(pent-4-en-1-yl)phenyl)trifluoroborate **86** (1.93 g, 4.62 mmol) as a white solid.

Yield = 93% over 2 steps

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN) δ 7.53 – 7.45 (m, 2H, 15, 19), 7.45 – 7.29 (m, 3H, 16, 17, 18), 6.97 (s, 1H, 5), 5.83 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H, 10), 4.97 (s, 2H, 13), 5.05 – 4.87 (m, 2H, 11), 3.86 (s, 3H, 23), 3.77 (s, 3H, 21), 2.54 – 2.47 (m, 2H, 7), 2.08 – 2.00 (m, 2H, 9), 1.63 – 1.50 (m, 2H, 8).

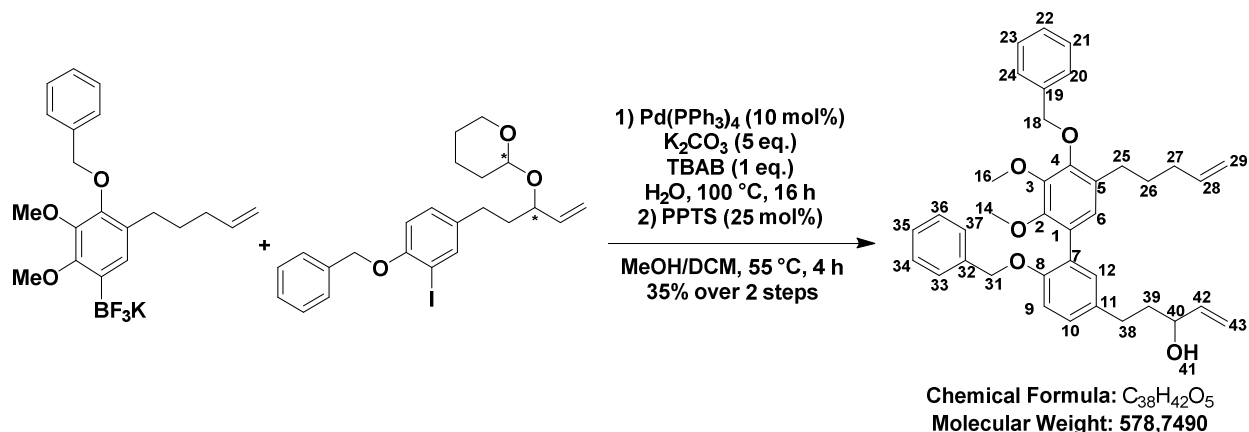
$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CD_3CN) δ 155.73 (3), 149.68 (1), 140.09 (10), 139.61 (2), 130.89 (14), 129.51 (6), 129.33 (5, 15, 19), 129.11 (16, 18), 128.73 (17), 114.87 (11), 75.69 (13), 61.25 (21), 61.01 (23), 34.58 (9), 31.42 (7), 30.46 (8).

$^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CD_3CN) δ 3.08.

^{19}F NMR (377 MHz, CD_3CN) δ -139.42.

HRMS (ESI-): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BF}_3\text{KO}_3$: $[\text{M} - \text{K}]^+$: 379.1701; found: 379.1715.

5-(4',6-bis(benzyloxy)-2',3'-dimethoxy-5'-(pent-4-en-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-ol (81)



To a sealed tube was added potassium (4-(benzyloxy)-2,3-dimethoxy-5-(pent-4-en-1-yl)phenyl)trifluoroborate **86** (1.5 eq., 2.2 g, 4.30 mmol) and 2-((5-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)pent-1-en-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran **67** (1 eq., 1.53 g, 3.19 mmol). Then, H_2O (53 mL) was added followed by tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (11.4 mol%, 0.42 g, 0.36 mmol), dry K_2CO_3 (4.92 eq., 2.21 g, 16.02 mmol) and tetrabutylammonium bromide (1 eq., 1.06 g, 3.29 mmol). The tube was sealed and the reaction mixture was stirred at 90 °C for 16 h. Once the reaction mixture was back to room temperature, an aqueous saturated solution of NH_4Cl (25 mL) was added. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered through a pad of celite (elution with EtOAc) and concentrated under reduced pressure. To a solution of crude (containing both ammonium chains and a ratio 1:1 of 2 diastereomers of 2-((5-(4',6-bis(benzyloxy)-2',3'-dimethoxy-5'-(pent-4-en-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran) (1 eq., 4.6 g, 6.94 mmol) in a mixture of DCM (45 mL) and MeOH (45 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulphonate (25 mol%, 450 mg, 1.79 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux (60 °C) for 3 h. The reaction mixture was filtered through a pad of silica gel (elution with EtOAc), and solvent was concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography on silica gel (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 7/3, V/V) to afford 5-(4',6-bis(benzyloxy)-2',3'-dimethoxy-5'-(pent-4-en-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-ol **81** (646 mg, 1.12 mmol) as an oil.

Yield = 35% over 2 steps

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.57 – 7.52 (m, 2H, 33, 37), 7.47 – 7.36 (m, 3H, 34, 35, 36), 7.31 – 7.26 (m, 5H, 20, 21, 22, 23, 24), 7.20 – 7.13 (m, 2H, 10, 12), 6.98 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H, 9), 6.89 (s, 1H, 6), 5.93 (ddd, J = 16.9, 10.4, 6.2 Hz, 1H, 42), 5.87 – 5.76 (m, 1H, 28), 5.32 – 5.15 (m, 2H, 43), 5.13 (s, 2H, 31), 5.06 (s, 2H, 18), 5.05 – 4.94 (m, 2H, 29), 4.21 – 4.15 (m, 1H, 40), 3.97 (s, 3H, 14), 3.67 (s, 3H, 16),

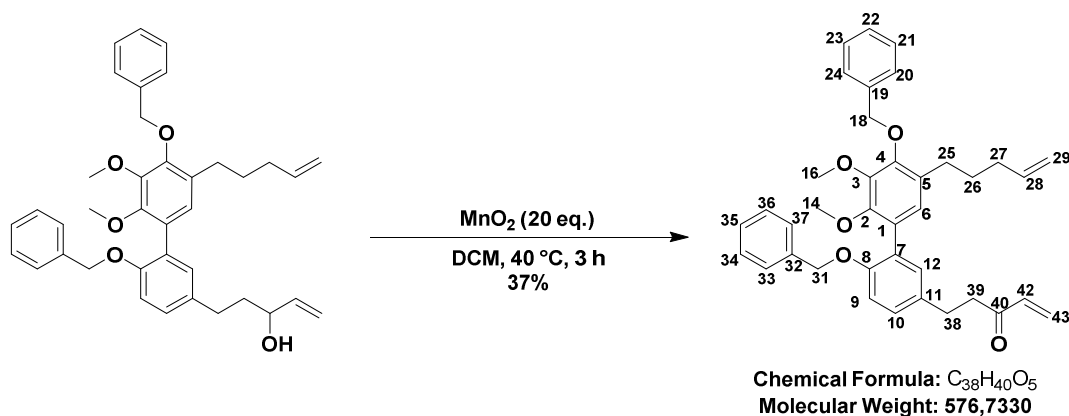
Partie expérimentale

2.80 – 2.67 (m, 2H, 38), 2.64 – 2.59 (m, 2H, 25), 2.14 – 2.08 (m, 2H, 27), 1.94 – 1.87 (m, 2H, 39), 1.74 – 1.63 (m, 3H, 26, 41).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 154.47, 150.11, 150.03, 146.32, 141.20, 138.86, 138.16, 137.70, 134.20, 131.65, 130.94, 128.66, 128.54, 128.44, 128.39, 128.36, 128.16, 128.12, 128.00, 127.56, 127.08, 127.03, 126.51, 114.93, 114.67, 113.46, 77.37, 75.30, 72.60, 70.81, 61.05, 61.00, 38.81, 33.88, 30.90, 30.06, 29.60.

HRMS (ESI+): *m/z* calcd for C₃₈H₄₂O₅: [M + K]⁺: 617.2664; found: 617.2654.

5-(4',6-bis(benzyloxy)-2',3'-dimethoxy-5'-(pent-4-en-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-one (82)



In a round-bottomed flask, 5-(4',6-bis(benzyloxy)-2',3'-dimethoxy-5'-(pent-4-en-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-ol **81** (1 eq., 300 mg, 0.518 mmol) was dissolved in DCM (7.3 mL) under argon. Then, MnO₂ (20 eq., 1.0 g, 10.35 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at reflux for 3,5 h. The reaction mixture was filtered through a pad of celite (elution with EtOAc), and solvent was concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 8/2, V/V) to afford 5-(4',6-bis(benzyloxy)-2',3'-dimethoxy-5'-(pent-4-en-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-one **82** (111 mg, 0.192 mmol) as an oil.

Yield = 37%

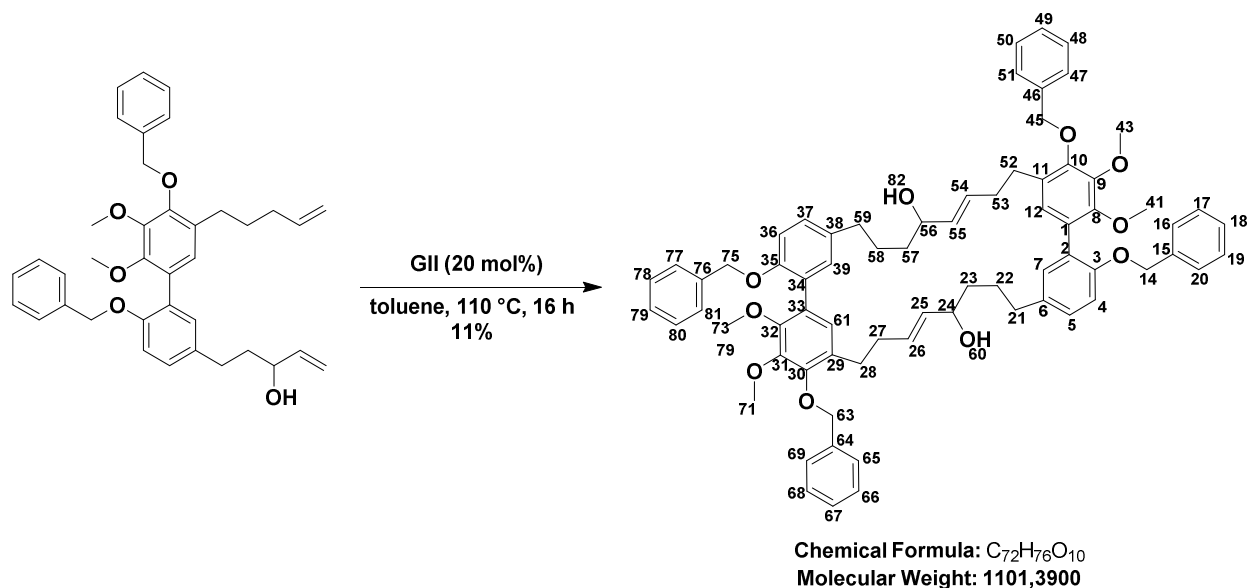
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 – 7.50 (m, 2H, 33, 37), 7.43 – 7.32 (m, 3H, 34, 35, 36), 7.29 – 7.20 (m, 5H, 20, 21, 22, 23, 24), 7.17 – 7.11 (m, 2H, 10, 12), 6.95 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H, 9), 6.85 (s, 1H, 6), 6.36 (X(ABX), *J* = 17.6, 10.5 Hz, 1H, 42), 5.96 (AB(ABX), *J* = 17.7, 10.5, 1.1 Hz, Δ_{VAB} = 162 Hz, 2H, 43), 5.86 – 5.73 (m, 1H, 28), 5.10 (s, 2H, 31), 5.03 (s, 2H, 18), 5.02 – 4.91 (m, 2H, 29), 3.94 (s, 3H, 14), 3.65 (s, 3H, 16), 2.97 – 2.91 (m, 4H, 38, 39), 2.63 – 2.56 (m, 2H, 25), 2.12 – 2.04 (m, 2H, 27), 1.71 – 1.61 (m, 2H, 26).

Partie expérimentale

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 200.02, 154.63, 150.08, 146.30, 138.81, 138.12, 137.60, 136.63, 133.35, 131.45, 130.91, 128.52, 128.35, 128.29, 128.13, 127.98, 127.56, 126.99, 126.45, 114.65, 113.44, 75.27, 70.74, 61.00, 41.51, 33.84, 30.03, 29.57, 29.15.

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{O}_5$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 599.2768; found: 599.2754.

(7E,17E)-14,26,116,126-tetrakis(benzyloxy)-15,16,114,115-tetramethoxy-1,2,11,12(1,3)-tetrabenzenacycloicosaphane-7,17-diene-6,16-diol (**91**)



A solution of 5-(4',6-bis(benzyloxy)-2',3'-dimethoxy-5'-(pent-4-en-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-ol **80** (1 eq., 100 mg, 0.17 mmol) in toluene (173 mL) was degassed for 30 minutes under a flow of argon. The reaction mixture was heated at reflux. Then, Grubbs 2nd generation (20 mol%, 30 mg, 0.035 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at reflux for 16 h. The reaction mixture was filtered through a pad of both activated charcoal and silica gel (elution with EtOAc) and solvent was concentrated under reduced pressure to afford (7E,17E)-14,26,116,126-tetrakis(benzyloxy)-15,16,114,115-tetramethoxy-1,2,11,12(1,3)-tetrabenzenacycloicosaphane-7,17-diene-6,16-diol **91** (6 mg, 0.019 mmol) as an oil.

Yield = 11%

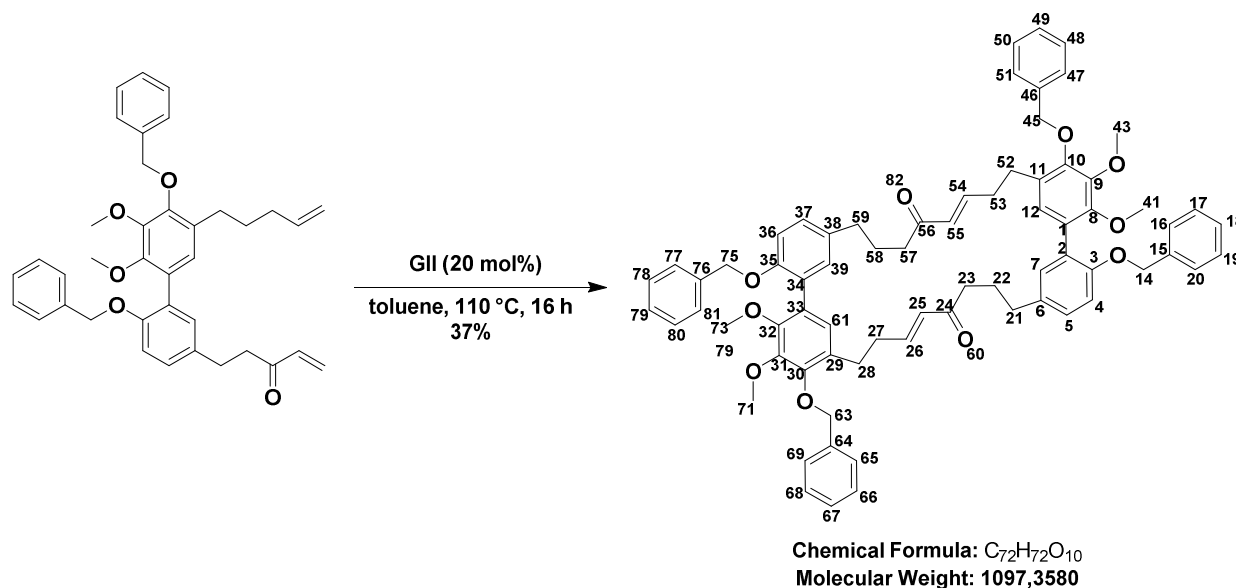
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 – 7.46 (m, 2H, 16, 20, 77, 81), 7.45 – 7.31 (m, 3H, 17, 18, 19, 78, 79, 80), 7.26 – 7.21 (m, 5H, 47, 48, 49, 50, 51, 65, 66, 67, 68, 69), 7.14 – 7.04 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 4, 36), 6.76 (s, 1H, 12, 61), 5.65 (dt, J = 13.6, 6.4 Hz, 1H, 26, 54), 5.49 (dd, J = 15.4, 6.9 Hz, 1H, 25, 55), 5.08 (s, 2H, 14, 75), 5.01 (s, 2H, 45, 63), 4.12 – 4.04 (m, 1H, 24, 56), 3.92 (s, 3H, 41, 73), 3.62 (s, 3H, 43, 71), 2.73 – 2.51 (m, 4H, 21, 28, 52, 59), 2.09 – 2.00 (m, 2H, 27, 53), 1.90 – 1.72 (m, 2H, 22, 58), 1.66 – 1.58 (m, 2H, 23, 57).

Partie expérimentale

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 154.38, 150.10, 149.89, 146.16, 138.10, 137.70, 134.34, 133.05, 132.03, 131.28, 130.62, 128.49, 128.36, 128.25, 128.02, 127.94, 127.45, 126.92, 126.09, 113.33, 75.21, 72.59, 70.73, 60.92, 39.11, 32.15, 31.06, 30.02, 29.42.

HRMS (ESI+): m/z calcd for $(\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_5)_2$: $[\text{M} + \text{K}]^+$: 1139.5070; found: 1139.5062.

(7E,17E)-14,26,116,126-tetrakis(benzyloxy)-15,16,114,115-tetramethoxy-1,2,11,12(1,3)-tetrabenzenacycloicosaphane-7,17-diene-6,16-dione (94)



A solution of 5-(4',6-bis(benzyloxy)-2',3'-dimethoxy-5'-(pent-4-en-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-one **82** (1 eq., 100 mg, 0.17 mmol) in toluene (175 mL) was degassed for 30 minutes under a flow of argon. The reaction mixture was heated at reflux. Then, Grubbs 2nd generation (20 mol%, 29 mg, 0.034 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at reflux for 16 h. The reaction mixture was filtered through a pad of both activated charcoal and silica gel (elution with EtOAc) and solvent was concentrated under reduced pressure to afford (7E,17E)-14,26,116,126-tetrakis(benzyloxy)-15,16,114,115-tetramethoxy-1,2,11,12(1,3)-tetrabenzenacycloicosaphane-7,17-diene-6,16-dione **94** (17 mg, 0.063 mmol) as an oil.

Yield = 37%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 – 7.44 (m, 2H, 16, 20, 77, 81), 7.44 – 7.32 (m, 3H, 17, 18, 19, 78, 79, 80), 7.28 – 7.25 (m, 5H, 47, 48, 49, 50, 51, 65, 66, 67, 68, 69), 7.13 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H, 5, 37), 7.06 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 7, 39), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 4, 36), 6.81 (dt, $J = 16.0, 6.8$ Hz, 1H, 26, 54), 6.76 (s, 1H, 12, 61), 6.08 (dt, $J = 15.9, 1.5$ Hz, 1H, 25, 55), 5.10 (s, 2H, 14, 75), 5.02 (s, 2H, 45, 63), 3.93 (s, 3H, 41, 73), 3.64 (s, 3H, 43, 71), 2.94 – 2.83 (m, 4H, 21, 28, 52, 59), 2.61 – 2.53 (m, 2H, 27, 53), 2.24 – 2.16 (m, 2H, 23, 57), 1.71 – 1.63 (m, 2H, 22, 58).

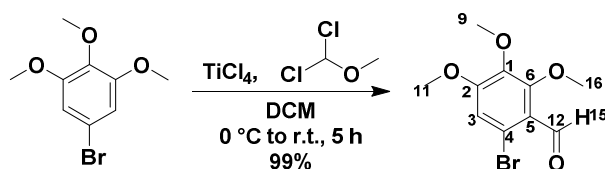
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 199.78, 154.61, 150.35, 150.00, 147.46, 146.28, 138.05, 137.68, 133.77, 131.07, 130.73, 130.12, 128.79, 128.61, 128.52, 128.37, 128.17, 128.13, 127.59, 126.98, 125.96, 113.38, 75.37, 70.73, 61.03, 61.00, 41.85, 32.50, 29.36, 29.28, 29.16.

HRMS (ESI+): m/z calcd for $(\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{O}_5)_2$: $[\text{M} + \text{K}]^+$: 1135.4757; found: 1135.4788.

Chapter III: Access to the family of cyclic *ortho,méta*-diarylheptanoids

I – Preparation of the northern fragment

6-bromo-2,3,4-trimethoxybenzaldehyde (98)



Chemical Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}_4$
Molecular Weight: 275,0980

A magnetically stirred solution of dichloromethyl methyl ether (2.05 equiv., 15 mL, 165.75 mmol) and TiCl_4 (2.25 equiv., 20 mL, 182.4 mmol) in DCM (300 mL) was treated with a solution of 3,4,5-triméthoxybenzène **97** (1 equiv., 20 g, 80.94 mmol) in anhydrous DCM (100 mL) at 0 °C. The red mixture was stirred at room temperature for 5 h. HCl (10%, 40 mL) was added at 0 °C, the stirring was continued for 15 min. The organic layer was then separated, and the aqueous phase extracted with DCM (3 x 200 mL). The combined extracts were washed with a saturated solution of NaHCO_3 (50 mL), brine, dried over MgSO_4 , filtered off and concentrated under reduced pressure to afford 6-bromo-2,3,4-triméthoxybenzaldehyde **98** (22 g, 80.13 mmol) without any further purification as a yellow solid.

Yield = 99%

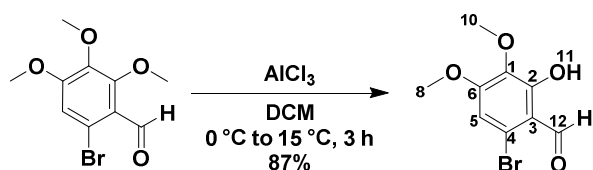
m.p. 51-52 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.25 (s, 1H, 15), 6.97 (s, 1H, 3), 3.96 (s, 3H, 16), 3.94 (s, 3H, 11), 3.87 (s, 3H, 9).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 189.53 (12), 157.98 (2), 157.07 (6), 142.14 (1), 121.73 (5), 119.81 (4), 113.58 (3), 62.58 (16), 61.23 (9), 56.57 (11).

The analytical data are consistent with those reported in the literature.^[307]

6-bromo-2-hydroxy-3,4-dimethoxybenzaldehyde (99)



Chemical Formula: C₉H₉BrO₄
Molecular Weight: 261,0710

To a solution of 6-bromo-2,3,4-trimethoxybenzaldehyde **98** (1 equiv., 10 g, 36.35 mmol) in dry DCM (300 mL) was added AlCl₃ (1 equiv., 4.85 g, 36.35 mmol) portionwise at 0 °C under inert atmosphere. After 1 h, another equivalent of AlCl₃ was added. The mixture was stirred for another 3 h below 15 °C. The flask was dived in an ice bath at 0 °C. The reaction mixture was then poured carefully into a mixture of ice and HCl (10%) over a few minutes, also dived in an ice bath. The mixture was stirred for 1 h. Aqueous phase was extracted with DCM (3 x 200 mL). The combined organic layers were washed successively with a saturated solution of NaHCO₃ (100 mL), brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered off through a pad of silica gel (elution with EtOAc) and concentrated under reduced pressure to afford 6-bromo-2-hydroxy-3,4-dimethoxybenzaldehyde **99** (8.26 g, 31.62 mmol) without any further purification as a yellow oil.

Yield: 87%

R_f 0.31 (SiO₂, CyH/EtOAc 9:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.24 (s, 1H, 11), 10.13 (s, 1H, 12), 6.79 (s, 1H, 5), 3.96 (s, 3H, 8), 3.89 (s, 3H, 10).

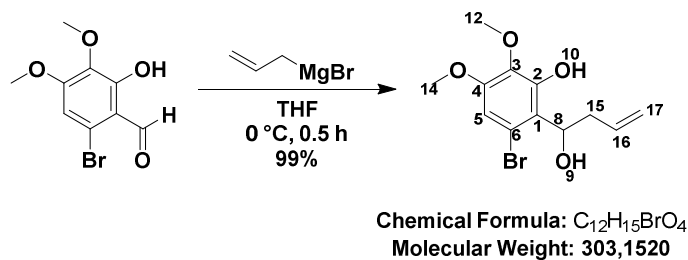
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 196.67 (12), 159.10 (6), 158.02 (2), 135.93 (2), 123.28 (4), 113.46 (3), 109.33 (5), 60.78 (10), 56.60 (8).

IR (cm⁻¹) ν 2988, 2942, 2879, 1644, 1605, 1562, 1491, 1445, 1430, 1411, 1397, 1276, 1255, 1216, 1136, 1037, 973, 933, 820, 721.

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₉H₁₀BrO₄ [M + H]⁺: 260.9757; found: 260.9741.

The analytical data are consistent with those reported in the literature.^[308]

3-bromo-2-(1-hydroxybut-3-en-1-yl)-5,6-dimethoxyphenol (100)



Allylmagnesium bromide (2.09 equiv., 1 M in Et₂O, 72 mL, 72 mmol) was added dropwise over 5 minutes to a stirred solution of 6-bromo-2-hydroxy-3,4-dimethoxybenzaldehyde **99** (1 equiv., 9 g, 34.47 mmol) in THF (170 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes. The reaction mixture was quenched at 0 °C by addition of a saturated solution of NH₄Cl (150 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 200 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under reduced pressure. Crude was filtered through a pad of silica/celite/activated charcoal (elution with EtOAc) to afford 3-bromo-2-(1-hydroxybut-3-en-1-yl)-5,6-dimethoxyphenol **100** (10.44 g, 34.45 mmol) without any further purification as a yellow oil.

Yield = 99%

R_f 0.41 (SiO₂, CyH/EtOAc 7:3)

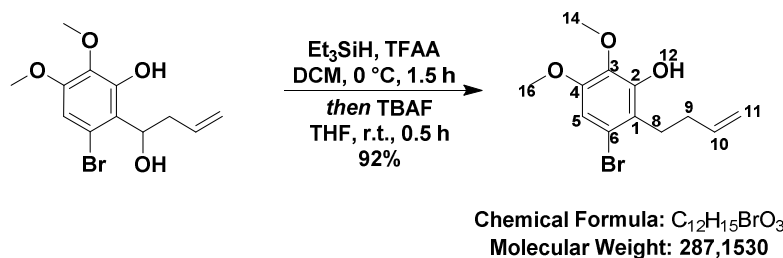
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H, 10), 6.58 (s, 1H, 5), 5.88 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 7.1 Hz, 1H, 16), 5.19 – 5.06 (m, 3H, 8, 17), 3.84 (s, 3H, 14), 3.81 (s, 3H, 12), 2.62 – 2.50 (m, 2H, 15).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 152.38 (4), 149.98 (2), 136.09 (3), 134.30 (16), 120.32 (1), 118.32 (17), 115.89 (6), 108.07 (5), 74.75 (8), 60.98 (12), 56.10 (14), 40.78 (15).

IR (cm⁻¹) ν 3389, 3078, 2935, 2841, 1603, 1571, 1493, 1444, 1417, 1301, 1244, 1123, 1045, 919, 811.

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₂H₁₅BrO₄ [M + Na]⁺: 325.0046; found: 325.0068.

3-bromo-2-(but-3-en-1-yl)-5,6-dimethoxyphenol (101)



Under inert atmosphere, 3-bromo-2-(1-hydroxybut-3-en-1-yl)-5,6-dimethoxyphenol **100** (1 equiv., 5.3 g, 17.52 mmol) was dissolved in DCM (85 mL) and the mixture was cooled to 0 °C. Triethylsilane (1.13 equiv., 3.2 mL, 19.81 mmol) and trifluoroacetic anhydride (1.31 equiv., 3.2 mL, 23.0 mmol) were added. The reaction was stirred for 1.5 h at 0 °C. The reaction mixture was quenched with H₂O (10 mL) at 0 °C and the aqueous phase was extracted with DCM (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in THF (105 mL) and TBAF (1.02 eq, 1M in THF, 18 mL, 18 mmol) was added. The mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. HCl (10%, 50 mL) was added at 0 °C. Et₂O was added and the organic phase was washed with HCl (10%, 3 x 80 mL). Organic layer was washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and the solvent was concentrated under reduced pressure to afford 3-bromo-2-(but-3-en-1-yl)-5,6-dimethoxyphenol **101** (4.63 g, 16.12 mmol) without any further purification as a yellow oil.

Yield = 92%

R_f 0.36 (SiO₂, CyH/EtOAc 9:1)

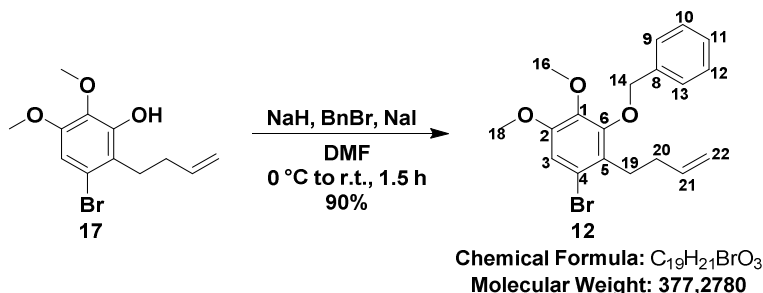
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.69 (s, 1H, 5), 5.97 – 5.84 (m, 2H, 10, 12), 5.11 – 4.91 (m, 2H, 11), 3.89 (s, 3H, 14), 3.84 (s, 3H, 16), 2.88 – 2.77 (m, 2H, 8), 2.32 – 2.27 (m, 2H, 9).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 150.66 (4), 148.07 (2), 138.44 (10), 134.78 (3), 121.26 (1), 118.84 (6), 114.78 (11), 108.06 (5), 61.12 (14), 56.11 (16), 33.03 (9), 29.30 (8).

IR (cm⁻¹) ν 3495, 3071, 2998, 2935, 2853, 1639, 1576, 1607, 1493, 1454, 1421, 1315, 1237, 1197, 1123, 1043, 911, 797.

HRMS (ESI-): *m/z* calcd for C₁₂H₁₄BrO₃ [M - H]⁺: 285.0132; found: 285.0130.

3-(benzyloxy)-1-bromo-2-(but-3-en-1-yl)-4,5-dimethoxybenzene (102)



To a solution of 3-bromo-2-(but-3-en-1-yl)-5,6-dimethoxyphenol **101** (1 equiv., 4.25 g, 14.8 mmol) in DMF (60 mL) was added NaH (1.2 equiv., 710 mg, 17.82 mmol) at 0 °C. After 10 minutes of stirring, benzyl bromide (1.01 equiv., 1.77 mL, 14.8 mmol) and NaI (9 mol%, 200 mg, 1.32 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. A saturated solution of NH₄Cl (25 mL) was added slowly to quench the reaction at 0 °C. The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 100 mL). Combined organic layers were washed with cold water (3 x 250 mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography on silica gel (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 8/2, V/V) to afford 3-(benzyloxy)-1-bromo-2-(but-3-en-1-yl)-4,5-dimethoxybenzene **102** (5.02 g, 13.32 mmol) as a yellow oil.

Yield = 90%

R_f 0.56 (SiO₂, CyH/EtOAc 9:1)

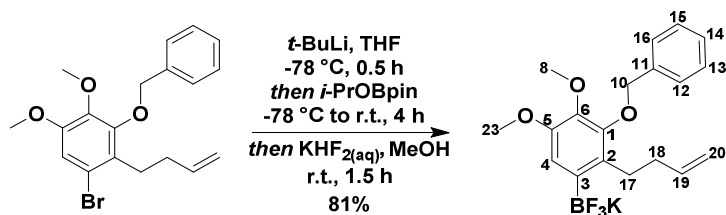
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.44 (m, 2H, 9, 13), 7.43 – 7.32 (m, 3H, 10, 11, 12), 6.90 (s, 1H, 3), 5.87 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H, 21), 5.07 (s, 2H, 14), 5.05 – 4.93 (m, 2H, 22), 3.86 (s, 6H, 16, 18), 2.82 – 2.73 (m, 2H, 19), 2.28 – 2.19 (m, 2H, 20).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 152.29 (2), 151.54 (6), 142.11 (1), 138.31 (21), 137.70 (8), 128.64 (10, 12), 128.47 (5), 128.18 (11), 128.13 (9, 13), 118.31 (4), 114.85 (16), 112.15 (3), 75.58 (14), 61.02 (22), 56.31 (18), 33.78 (20), 29.98 (19).

IR (cm⁻¹) ν 3065, 3031, 2964, 2934, 2841, 1639, 1589, 1481, 1444, 1429, 1412, 1367, 1284, 1231, 1212, 1120, 1091, 1045, 996, 909, 795, 734, 696.

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₉H₂₁BrO₃ [M + K]⁺: 415.0306; found: 415.0305.

Potassium (3-(benzyloxy)-2-(but-3-en-1-yl)-4,5-dimethoxyphenyl)trifluoroborate (96)



Chemical Formula: $C_{19}H_{21}BF_3KO_3$
Molecular Weight: 404,2775

To a solution of 3-(benzyloxy)-1-bromo-2-(but-3-en-1-yl)-4,5-dimethoxybenzene **102** (1 equiv., 4.42 g, 11.72 mmol) in THF (200 mL) was added *t*-BuLi (2.02 equiv., 1.7 M in pentane, 13.7 mL, 23.37 mmol) dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under argon. It was stirred for 30 minutes at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Then, distilled 2-Isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (5 equiv., 0.25 mL, 1.23 mmol) was added quickly at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dry ice bath was removed, and the reaction medium was stirred at room temperature for 4 h. Solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in CH_3OH (120 mL) and a sonicated aqueous solution of potassium hydrogen fluoride (5.57 equiv., 5 g KHF_2 , 4.5 M in H_2O , 14.5 mL H_2O , 65.25 mmol) was added at room temperature. The reaction was stirred for 1.5 h at room temperature. Toluene (3 x 50 mL) was added, and the mixture was concentrated under reduced pressure to eliminate water and to afford a yellowish solid. Acetone was added and the mixture was filtered off to eliminate inorganic salts. The filtrate was evaporated to afford a yellowish solid. Hexane (3 x 20 mL) was then added and supernatant was removed. White powder was washed thrice with Et_2O to afford potassium (3-(benzyloxy)-2-(but-3-en-1-yl)-4,5-dimethoxyphenyl)trifluoroborate **96** (3.84 g, 9.49 mmol) without any further purification.

Yield = 81%

^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 7.52 (d, J = 6.9 Hz, 2H, 12, 16), 7.43 – 7.30 (m, 3H, 13, 14, 15), 6.95 (s, 1H, 4), 5.91 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.5 Hz, 1H, 19), 4.98 (s, 2H, 10), 4.98 – 4.93 (m, 1H, 20 trans), 4.88 (ddt, J = 10.2, 2.4, 1.3 Hz, 1H, 20 cis), 3.80 (s, 3H, 23), 3.78 (s, 3H, 8), 2.81 – 2.76 (m, 2H, 17), 2.26 – 2.19 (m, 2H, 18).

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3CN) δ 151.26 (6), 151.05 (1), 141.47 (5, 19), 139.96 (11), 132.03 (2), 129.31 (12, 16), 128.77 (13, 15), 128.57 (14), 113.71 (20), 112.86 (4), 75.48 (10), 60.99 (8), 56.30 (23), 36.88 (17), 29.49 (18).

^{11}B NMR (160 MHz, CD_3CN) δ 3.31.

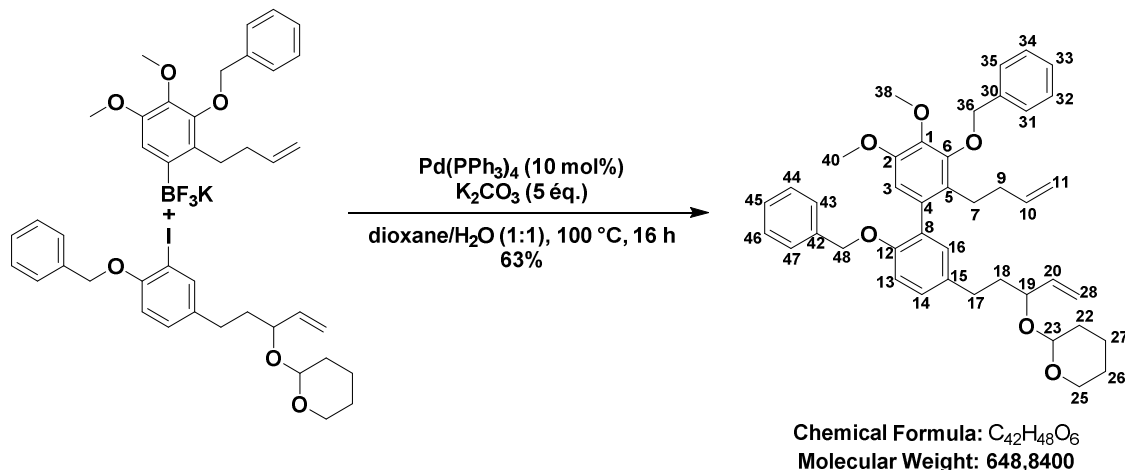
^{19}F NMR (470 MHz, CD_3CN) δ -138.35.

IR (cm^{-1}) ν 3622, 3564, 3034, 3001, 2967, 2938, 2878, 2838, 1648, 1413, 1372, 1318, 1121, 1069, 980, 920, 859, 796, 752, 697.

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{19}H_{21}BF_3O_3$ [$\text{M} - \text{K}$] $^+$: 365.1545; found: 365.1530.

II – Preparation of the RCM seco-precursors

2-((5-(3',6-bis(benzyloxy)-2'-(but-3-en-1-yl)-4',5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (104)



To a sealed tube was added potassium (3-(benzyloxy)-2-(but-3-en-1-yl)-4,5-dimethoxyphenyl)trifluoroborate **96** (1.5 equiv., 99 mg, 0.24 mmol) and 2-((5-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)pent-1-en-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran **67** (1 equiv., 78 mg, 0.16 mmol). Then, H₂O (1.3 mL) and dioxane (1.3 mL) were added followed by tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (11 mol%, 21 mg, 0.018 mmol) and dry K₂CO₃ (5.01 equiv., 113 mg, 0.82 mmol). The tube was sealed and the reaction mixture was stirred at 100 °C for 16 h. Once the reaction mixture was back at room temperature, an aqueous solution of HCl (10%) was added. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography on silica gel (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 8/2, V/V) to afford 2-((5-(3',6-bis(benzyloxy)-2'-(but-3-en-1-yl)-4',5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran **104** (68 mg, 0.105 mmol) as a colorless oil.

Yield = 63%

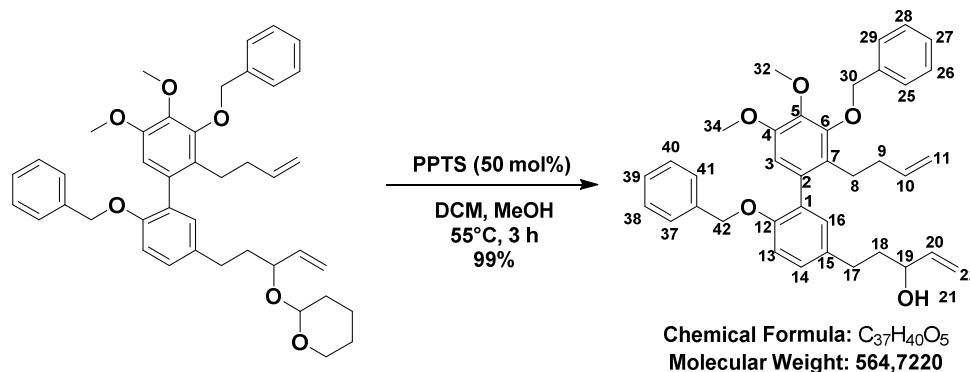
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 – 7.48 (m, 2H, 43, 47), 7.42 – 7.29 (m, 3H, 44, 45, 46), 7.29 – 7.17 (m, 5H, 31, 32, 33, 34, 35), 7.16 – 7.08 (m, 1H, 14), 7.07 – 7.01 (m, 1H, 16), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 13), 6.56 (s, 1H, 3), 5.98 – 5.53 (m, 2H, 10, 20), 5.29 – 5.17 (m, 2H, 22), 5.09 (AB, *J* = 11.0 Hz, Δ_{VAB} = 34.6 Hz, 3H, 48), 4.99 (s, 2H, 36), 4.80 – 4.72 (m, 2H, 11), 4.71 – 4.65 (m, 1H, 23), 4.23 – 4.04 (m, 1H, 19), 3.94 (s, 3H, 40), 3.92 – 3.84 (m, 1H, 25), 3.82 (s, 3H, 38), 3.54 – 3.41 (m, 1H, 25), 2.83 – 2.70 (m, 1H, 17), 2.70 – 2.57 (m, 2H, 7), 2.47 – 2.32 (m, 1H, 17'), 2.17 – 1.48 (m, 10H, 9, 18, 26, 27, 28).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.97, 153.91, 151.08, 151.06, 150.97, 150.94, 141.59, 141.56, 139.67, 139.06, 139.03, 138.50, 138.31, 138.29, 137.68, 137.64, 134.63, 134.43, 134.34, 131.47, 131.41,

131.35, 131.31, 131.23, 128.52, 128.40, 128.35, 128.06, 127.89, 127.60, 127.58, 127.43, 127.42, 126.73, 117.67, 115.35, 114.11, 114.10, 113.21, 113.21, 113.18, 109.98, 98.06, 95.39, 95.34, 77.83, 77.74, 76.30, 76.26, 75.26, 70.42, 62.78, 62.57, 62.54, 61.07, 56.08, 37.68, 37.66, 36.64, 36.61, 34.80, 31.11, 31.07, 30.95, 30.52, 27.70, 25.70, 25.58, 19.87, 19.83, 19.80.

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{42}H_{48}O_6$ $[M + Na]^+$: 672.3343; found: 672.3310.

5-(3',6-bis(benzyloxy)-2'-(but-3-en-1-yl)-4',5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-ol (105)



To a solution of 2-((5-(4',6-bis(benzyloxy)-5'-(but-3-en-1-yl)-2',3'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran **104** (1 equiv., 67 mg, 0.103 mmol) in a mixture of DCM (0.7 mL) and MeOH (0.7 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulphonate (50 mol%, 13 mg, 0.052 mmol). The reaction mixture was stirred at 55 °C for 3 h. H_2O (2 mL) was added. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered off and concentrated under reduced pressure to afford 5-(3',6-bis(benzyloxy)-2'-(but-3-en-1-yl)-4',5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-ol **105** (58 mg, 0.102 mmol) as a light yellow oil.

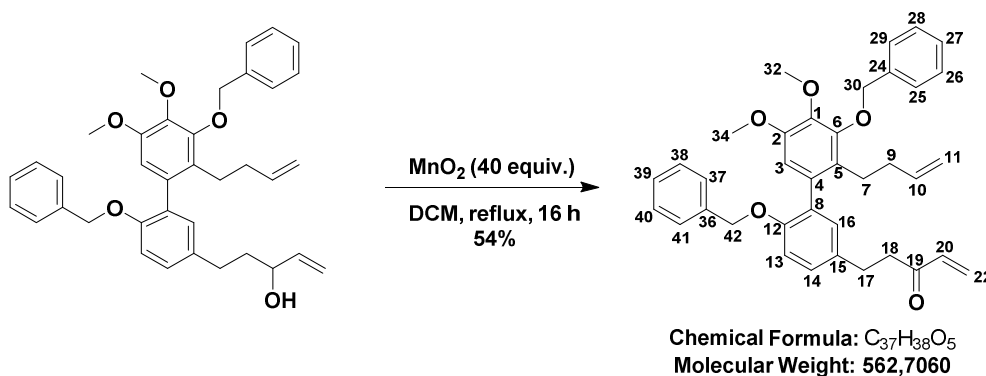
Yield = 99%

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 – 7.47 (m, 2H, 37, 41), 7.42 – 7.28 (m, 3H, 38, 39, 40), 7.30 – 7.17 (m, 5H, 25, 26, 27, 28, 29), 7.15 – 7.11 (m, 1H, 14), 7.07 – 7.02 (m, 1H, 16), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 13), 6.57 (s, 1H, 3), 5.90 (dddd, $J = 27.6, 17.1, 10.4, 6.3$ Hz, 1H, 20), 5.66 – 5.56 (m, 1H, 10), 5.26 – 5.11 (m, 2H, 22), 5.10 (AB, $J = 10.8$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 44.5$ Hz, 2H, 42), 5.00 (s, 2H, 30), 4.80 – 4.71 (m, 2H, 11), 4.13 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, 19), 3.94 (s, 3H, 34), 3.83 (s, 3H, 32), 2.78 – 2.58 (m, 3H, 8, 17), 2.44 – 2.35 (m, 1H, 17'), 2.18 – 1.97 (m, 2H, 9), 1.93 – 1.78 (m, 2H, 18), 1.59 (s, 1H, 21).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 154.03, 151.08, 150.96, 141.60, 141.16, 139.04, 138.29, 137.62, 134.29, 134.18, 131.52, 131.41, 131.33, 128.52, 128.48, 128.42, 128.06, 127.90, 127.61, 127.40, 126.73, 115.01, 114.12, 113.27, 113.22, 109.97, 75.26, 72.53, 70.41, 61.07, 56.09, 38.81, 34.78, 30.84, 27.66.

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{37}H_{40}O_5$: $[M + Na]^+$: 587.2768; found: 587.2730.

5-(3',6-bis(benzyloxy)-2'-(but-3-en-1-yl)-4',5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-one (95)



In a round-bottomed flask, 5-(3',6-bis(benzyloxy)-2'-(but-3-en-1-yl)-4',5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-ol **105** (1 equiv., 58 mg, 0.103 mmol) was dissolved in DCM (1.5 mL) under argon. Then, MnO_2 (20 equiv., 198 mg, 2.054 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at reflux for 3.5 h. The reaction mixture was filtered through a pad of celite (elution with EtOAc), and solvent was removed under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 8/2, V/V) to afford 5-(4',6-bis(benzyloxy)-2',3'-dimethoxy-5'-(pent-4-en-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-one **95** (32 mg, 0.057 mmol) as a colorless oil.

Yield = 55%

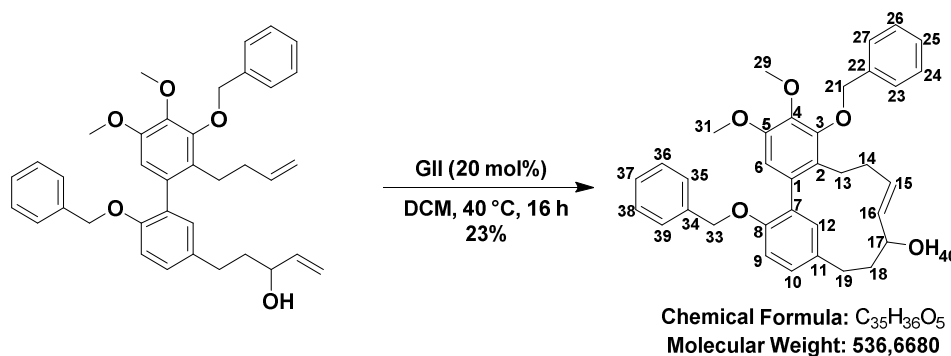
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52 – 7.47 (m, 2H, 37, 41), 7.40 – 7.29 (m, 3H, 38, 39, 40), 7.28 – 7.17 (m, 5H, 25, 26, 27, 28, 29), 7.13 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H, 14), 7.03 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 16), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 13), 6.56 (s, 1H, 3), 6.35 (X(ABX), $J = 17.7, 10.5$ Hz, 1H, 20), 6.02 (AB(ABX), $J = 17.7, 10.5, 0.9$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 156.5$ Hz, 2H, 22), 5.60 (ddt, $J = 17.0, 10.4, 6.7$ Hz, 1H, 10), 5.14 (AB, $J = 10.7$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 36.3$ Hz, 1H, 42), 5.00 (s, 2H, 30), 4.79 – 4.72 (m, 2H, 11), 3.94 (s, 3H, 34), 3.82 (s, 3H, 32), 2.95 – 2.87 (m, 4H, 17, 18), 2.66 – 2.56 (m, 1H, 7), 2.43 – 2.32 (m, 1H, 7'), 2.19 – 1.94 (m, 2H, 9).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 199.97 (19), 154.23 (12), 151.10 (2), 150.99 (6), 141.64 (1), 139.04 (20), 138.29 (24), 137.56 (36), 136.65 (10), 134.15 (4), 133.36 (15), 131.43 (8), 131.32 (16), 128.53 (26, 28), 128.44 (14, 38, 40), 128.39 (22), 128.06 (37, 41), 127.91 (39), 127.63 (27), 127.39 (5), 126.72 (25, 29), 114.09 (11), 113.27 (13), 109.95 (3), 75.26 (42), 70.38 (30), 61.08 (32), 56.10 (34), 41.51 (18), 34.79 (9), 29.13 (17), 27.67 (7).

IR (cm^{-1}) ν 3062, 3034, 2930, 2859, 1702, 1679, 1638, 1596, 1571, 1486, 1453, 1412, 1372, 1340, 1284, 1250, 1123, 1044, 1022, 908, 842, 811, 735, 696.

HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{O}_5$: $[\text{M} + \text{H}]^+$: 563.2792; found: 563.2804.

III – RCM attempts

(E)-13,26-bis(benzyloxy)-14,15-dimethoxy-1(1,2),2(1,3)-dibenzenacyclononaphan-6-en-5-ol (106)

A solution of 5-(3',6-bis(benzyloxy)-2'-(but-3-en-1-yl)-4',5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-ol **105** (1 equiv., 97 mg, 0.170 mmol) in DCM (165 mL) was degassed for 30 minutes under a flow of argon. The reaction mixture was heated at reflux. Then, Grubbs-II catalyst (20 mol%, 30 mg, 0.035 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at reflux for 16 h. The reaction mixture was filtered through a pad of both activated charcoal and silica gel (elution with EtOAc) and solvent was concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 7/3, V/V) to afford (E)-13,26-bis(benzyloxy)-14,15-dimethoxy-1(1,2),2(1,3)-dibenzenacyclononaphan-6-en-5-ol **106** (21 mg, 0.039 mmol) as a colorless oil.

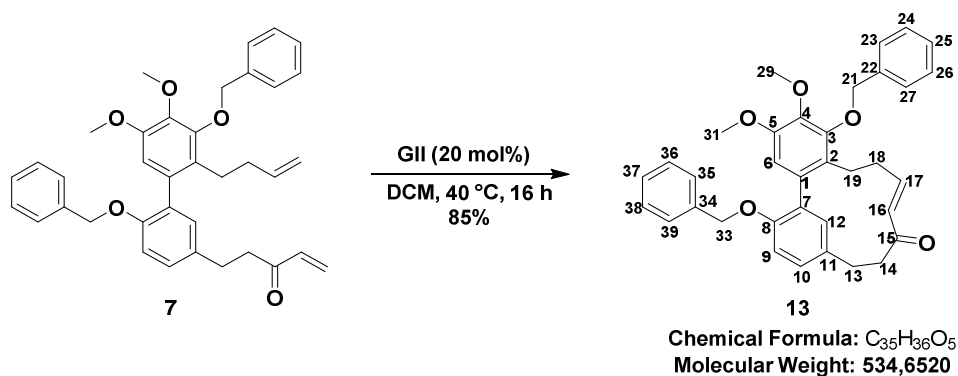
Yield = 23%

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50 – 7.46 (m, 2H, 35, 39), 7.42 – 7.29 (m, 3H, 36, 37, 38), 7.29 – 7.17 (m, 5H, 23, 24, 25, 26, 27), 7.02 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H, 10), 6.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 9), 6.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 12), 6.64 (s, 1H, 6), 5.44 (ddd, *J* = 15.5, 9.6, 5.8 Hz, 1H, 15), 5.15 (AB, *J* = 10.7 Hz, Δ_{VAB} = 57.4 Hz, 2H, 33), 5.00 (AB, *J* = 11.9 Hz, Δ_{VAB} = 21.9 Hz, 2H, 21), 4.87 (dd, *J* = 15.4, 8.9 Hz, 1H, 16), 4.15 – 4.03 (m, 1H, 17), 3.95 (s, 3H, 31), 3.86 (s, 3H, 29), 2.92 – 2.77 (m, 2H, 19, 14), 2.63 (td, *J* = 13.3, 2.8 Hz, 1H, 19'), 2.35 – 2.11 (m, 1H, 13), 2.08 – 1.95 (m, 2H, 18', 13'), 1.84 (td, *J* = 12.8, 3.7 Hz, 1H, 14'), 1.57 (tdd, *J* = 13.0, 10.1, 2.8 Hz, 1H, 18').

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 154.14, 151.49, 151.29, 141.49, 138.31, 137.75, 137.05, 135.15, 135.01, 134.87, 131.92, 129.77, 128.57, 128.46, 128.00, 127.94, 127.91, 127.64, 126.79, 126.74, 126.30, 112.74, 107.98, 76.44, 75.03, 70.53, 61.07, 56.06, 38.32, 33.38, 31.73, 29.13.

HRMS (ESI+): *m/z* calcd for C₃₅H₃₆O₅: [M + Na]⁺: 559.2455; found: 559.2482.

(E)-13,26-bis(benzyloxy)-14,15-dimethoxy-1(1,2),2(1,3)-dibenzenacyclononaphan-6-en-5-one (107)



A solution of 5-(3',6-bis(benzyloxy)-2'-(but-3-en-1-yl)-4',5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-one **95** (1 equiv., 97 mg, 0.170 mmol) in DCM (165 mL) was degassed for 30 minutes under a flow of argon. The reaction mixture was heated at reflux. Then, Grubbs-II catalyst (20 mol%, 30 mg, 0.035 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at reflux for 16 h. The reaction mixture was filtered through a pad of both activated charcoal and silica gel (elution with EtOAc) and solvent was concentrated under reduced pressure to (E)-13,26-bis(benzyloxy)-14,15-dimethoxy-1(1,2),2(1,3)-dibenzenacyclononaphan-6-en-5-one **107** (78 mg, 0.15 mmol) without any further purification as a colorless oil.

Yield = 85%

R_f 0.21 (SiO₂, CyH/EtOAc 9:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.36 (m, 2H, 35, 39), 7.32 – 7.21 (m, 3H, 36, 37, 38), 7.21 – 7.09 (m, 5H, 23, 24, 25, 26, 27), 6.95 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H, 10), 6.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 9), 6.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 12), 6.53 (s, 1H, 6), 5.83 (dt, *J* = 15.8, 7.8 Hz, 1H, 16), 5.56 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, 17), 5.07 (AB, *J* = 11.3 Hz, Δ_{VAB} = 63.9 Hz, 2H, 33), 4.93 (AB, *J* = 12.2 Hz, Δ_{VAB} = 16.5 Hz, 2H, 21), 3.86 (s, 3H, 31), 3.78 (s, 3H, 29), 2.95 – 2.83 (m, 2H, 13, 19), 2.83 – 2.72 (m, 1H, 19'), 2.69 – 2.58 (m, 1H, 18), 2.51 – 2.41 (m, 1H, 18'), 2.29 – 2.08 (m, 2H, 14), 1.88 – 1.76 (m, 1H, 13').

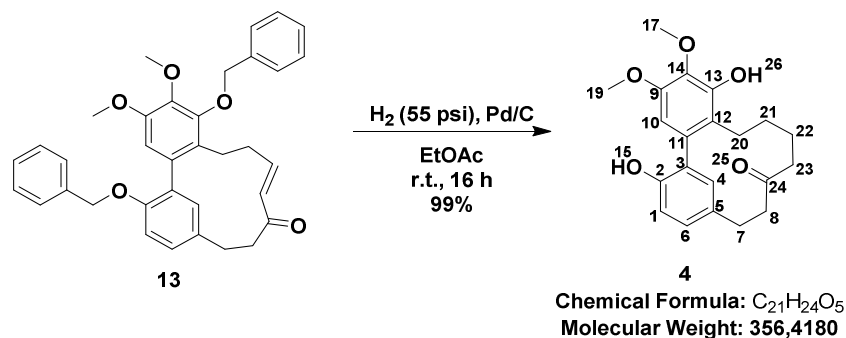
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 203.89 (15), 154.37 (8), 151.89 (5), 151.25 (3), 151.11 (15), 141.49 (4), 138.17 (34), 137.44 (22), 135.71 (12), 134.90 (11), 133.91 (16), 131.97 (1), 130.37 (7), 128.63 (Bn), 128.57 (10), 128.47 (Bn), 127.98 (Bn), 127.91 (Bn), 127.73 (Bn), 126.76 (Bn), 125.74 (2), 112.87 (9), 107.90 (6), 75.10 (33), 70.52 (21), 61.03 (31), 56.03 (29), 40.86 (18), 33.88 (19), 33.55 (14), 27.62 (13).

IR (cm⁻¹) ν 3031, 2924, 2854, 1685, 1654, 1596, 1486, 1415, 1374, 1344, 1249, 1126, 1104, 1023, 736, 697.

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₃₅H₃₆O₅: [M + K]⁺: 573.2038; found: 573.2048.

IV – Access to isomyricanone 12, isomyricanol 13

**1³,2⁶-dihydroxy-14,15-dimethoxy-1(1,2),2(1,3)-dibenzenacyclononaphan-5-one
(isomyricanone 12)**



To a solution of (E)-13,26-bis(benzyloxy)-14,15-dimethoxy-1(1,2),2(1,3)-dibenzenacyclononaphan-6-en-5-one **107** (1 equiv., 50 mg, 0.094 mmol) in EtOAc (1 mL) was added palladium on activated charcoal (1 equiv., 10 mg, 0.103 mmol) and stirred for 16 h under a H₂ atmosphere (55 psi). The reaction mixture was filtered through a pad of celite and solvent (elution with EtOAc) was concentrated under reduced pressure to afford isomyricanone **12** (33 mg, 0.093 mmol) without any further purification as a colorless oil.

Yield = 99%

R_f 0.15 (SiO₂, CyH/EtOAc 7:3)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H, 6), 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 1), 6.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 4), 6.39 (s, 1H, 10), 5.99 (s, 1H, 26), 4.91 (s, 1H, 15), 3.95 (s, 3H, 17), 3.82 (s, 3H, 19), 3.01 (td, *J* = 13.2, 3.5 Hz, 1H, 7), 2.80 (dt, *J* = 12.9, 4.6 Hz, 1H, 7'), 2.57 (ddd, *J* = 13.1, 11.3, 3.5 Hz, 1H, 8), 2.46 – 2.35 (m, 2H, 8', 20), 2.19 – 2.11 (m, 1H, 23), 2.07 – 1.98 (m, 1H, 23'), 1.98 – 1.88 (m, 2H, 21, 22), 1.80 – 1.72 (m, 1H, 20'), 1.42 – 1.32 (m, 1H, 21'), 1.14 – 1.04 (m, 1H, 22').

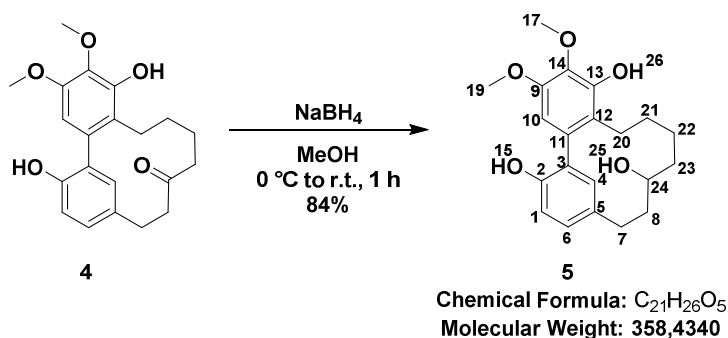
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 213.64 (24), 151.39 (2), 150.39 (9), 148.78 (13), 135.43 (14), 132.08 (11), 130.68 (4), 130.51 (5), 129.08 (6), 126.87 (3), 122.37 (12), 116.11 (1), 104.53 (10), 61.11 (17), 56.01 (19), 44.61 (8), 42.77 (23), 33.35 (7), 26.88 (21), 25.06 (20), 21.03 (22).

IR (cm⁻¹) ν 3424, 2926, 2854, 1702, 1610, 1577, 1490, 1458, 1421, 1356, 1236, 1190, 1141, 1119, 1050, 824, 753.

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₁H₂₄O₅: [M + K]⁺: 395.1255; found: 395.1257.

The analytical data are consistent with those reported in the literature.^[61]

1⁴,1⁵-dimethoxy-1(1,2),2(1,3)-dibenzenacyclononaphane-1³,2⁶,5-triol, (isomyricanol 13)



To a solution of isomyricanone **12** (1 equiv., 200 mg, 0.56 mmol) in CH₃OH (7 mL) was added sodium borohydride (6 equiv., 126 mg, 3.34 mmol) at 0 °C under inert atmosphere and was stirred for 1 h at room temperature. H₂O (5 mL) and EtOAc (25 mL) were added. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). Combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under reduced pressure to afford isomyricanol **13** (168 mg, 0.47 mmol) without any further purification as a white solid.

Yield = 84%

m.p. 187-189 °C

R_f 0.33 (SiO₂, CyH/EtOAc 6:4)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H, 6), 6.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 1), 6.91 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, 4), 6.45 (s, 1H, 10), 5.97 (s, 1H, 26), 4.69 (s, 1H, 15), 3.97 (s, 3H, 19), 3.85 (s, 3H, 17), 3.70 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, 24), 2.87 (dt, *J* = 13.7, 3.2 Hz, 1H, 7), 2.67 (td, *J* = 13.1, 3.7 Hz, 1H, 7'), 2.55 – 2.46 (m, 1H, 20), 1.95 (dt, *J* = 14.2, 4.2 Hz, 1H, 23), 1.91 – 1.81 (m, 1H, 21), 1.79 – 1.70 (m, 1H, 20'), 1.70 – 1.59 (m, 1H, 23'), 1.54 – 1.46 (m, 1H, 22), 1.32 – 1.30 (m, 1H, 21'), 1.19 – 1.14 (m, 1H, 22'), 0.96 – 0.92 (m, 1H, 8), 0.73 – 0.61 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H, 8').

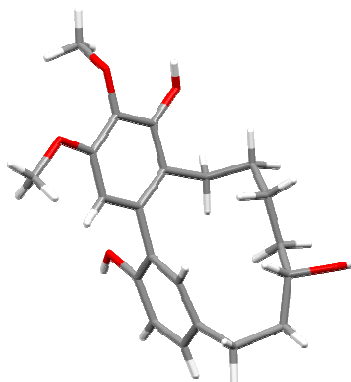
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 151.08 (2), 150.41 (9), 148.66 (13), 135.45 (14), 133.06 (11), 131.55 (4), 131.12 (5), 129.28 (6), 126.69 (3), 122.54 (12), 115.83 (1), 104.60 (10), 72.40 (24), 61.13 (17), 56.03 (19), 40.09 (23), 35.23 (8), 33.86 (7), 26.69 (21), 25.45 (20), 24.00 (22).

IR (cm⁻¹) ν 3449, 3007, 2925, 2856, 1611, 1578, 1490, 1456, 1421, 1353, 1236, 1191, 1120, 756.

HRMS (ESI-): *m/z* calcd for C₂₁H₂₆O₅: [M - H]⁺: 357.1707; found: 357.1708.

An X-ray molecular structure was obtained for this compound (*vide infra*).

The analytical data are consistent with those reported in the literature.^[61]



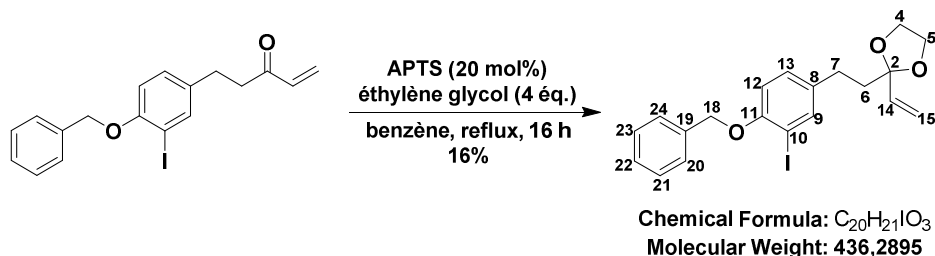
X-ray crystallographic structure was obtained for isomyricanol **13**. The single crystal was prepared from its solution in $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ by slow evaporation of solvent.

CCDC 2012419 contains the supplementary crystallographic data. Crystal data and structure refinement for **13** are recapitulated in the table below:

Formula	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$
Configuration	/
Molecular weight	358,42
Crystal system	Monoclinic
Space group	$P2_1/n$
<i>a</i> (Å)	7.9925(3)
<i>b</i> (Å)	5.3838(2)
<i>c</i> (Å)	40.6231(15)
α (°)	90
β (°)	93.0370(10)
γ (°)	90
Volume (Å³)	1745.56
Z	4
ρ (calcd) (mg.cm³)	1.364
μ (mm⁻¹)	0.096
F(000)	768
θ range	3.01° – 30.10°
T (K)	120
Reflections collected	67882
Unique reflections	5157
R_{int}	0.0222
Goodness-of-fit	1.139
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0249$, $wR_2 = 0.0699$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0273$, $wR_2 = 0.0721$

V – Preparation of the seco-precursor after optimization

2-(4-(benzyloxy)-3-iodophenethyl)-2-vinyl-1,3-dioxolane (108)



In a reflux system equipped with a Dean-Stark apparatus was added a solution of 5-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)pent-1-en-3-one **54** (1 eq., 550 mg, 1.402 mmol) in benzene (10 mL) followed by the addition of ethylene glycol (4 eq., 0.3 l mL, 5.56 mmol) and PTSA (20 mol%, 48 mg, 0.28 mmol) under inert atmosphere. The reaction mixture was stirred for 16 h. Et₂O (50 mL) and a solution of NaOH (6N, 15 mL) were added. The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 50 mL). Combined organic layers were washed with H₂O (30 mL), brine (15 mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 7/3, V/V) to 2-(4-(benzyloxy)-3-iodophenethyl)-2-vinyl-1,3-dioxolane **108** (95 mg, 0.217 mmol) as a colorless oil.

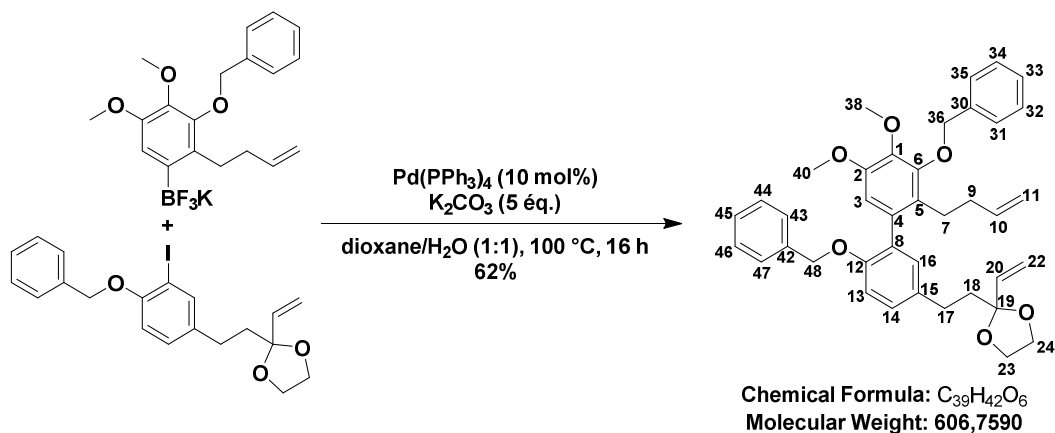
Yield = 16%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 9), 7.52 – 7.48 (m, 2H, 20, 24), 7.44 – 7.29 (m, 3H, 21, 22, 23), 7.09 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H, 13), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 12), 5.77 (X(ABX), *J* = 17.2, 10.6 Hz, 1H, 14), 5.31 (AB(ABX), *J* = 17.1, 10.5, 1.5 Hz, Δ_ν_{AB} = 84.7 Hz, 2H, 15), 5.12 (s, 2H, 18), 4.03 – 3.87 (m, 4H, 4, 5), 2.67 – 2.59 (m, 2H, 7), 2.05 – 1.94 (m, 2H, 6).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.50 (11), 139.36 (14), 137.66 (9), 136.87 (19), 136.81 (8), 129.30 (13), 128.62 (21, 23), 127.91 (22), 127.10 (20, 24), 115.84 (15), 112.79 (12), 108.61 (2), 86.87 (10), 71.08 (18), 64.78 (4, 5), 39.95 (6), 28.35 (7).

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₀H₂₁IO₃: [M + H]⁺: 437.0608; found: 437.0611.

2-(2-(3',6-bis(benzyloxy)-2'-(but-3-en-1-yl)-4',5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-2-vinyl-1,3-dioxolane (**109**)



To a sealed tube was added potassium (3-(benzyloxy)-2-(but-3-en-1-yl)-4,5-dimethoxyphenyl)trifluoroborate **96** (1.5 equiv., 83 mg, 0.205 mmol) and 2-(4-(benzyloxy)-3-iodophenethyl)-2-vinyl-1,3-dioxolane **108** (1 equiv., 60 mg, 0.138 mmol). Then, H₂O (1.1 mL) and dioxane (1.1 mL) were added followed by tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (11 mol%, 18 mg, 0.016 mmol) and dry K₂CO₃ (4.84 equiv., 92 mg, 0.666 mmol). The tube was sealed and the reaction mixture was stirred at 100 °C for 16 h. Once the reaction mixture was back at room temperature, H₂O (5 mL) was added. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography on silica gel (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 8/2, V/V) to afford 2-(2-(3',6-bis(benzyloxy)-2'-(but-3-en-1-yl)-4',5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-2-vinyl-1,3-dioxolane **109** (52 mg, 0.085 mmol) as a colorless oil.

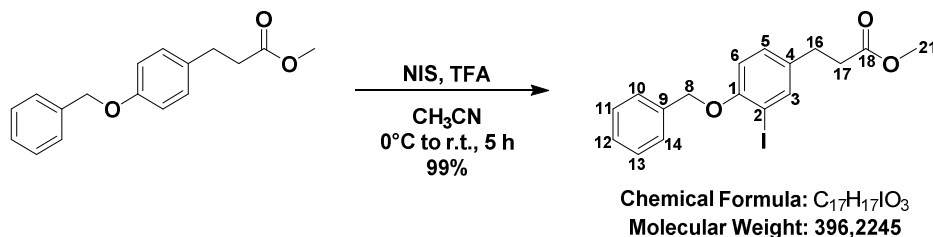
Yield = 62%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 – 7.47 (m, 2H, 43, 47), 7.42 – 7.30 (m, 3H, 44, 45, 46), 7.28 – 7.16 (m, 5H, 31, 32, 33, 34, 35), 7.12 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H, 14), 7.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 16), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 13), 6.57 (s, 1H, 3), 5.78 (X(ABX), *J* = 17.2, 10.6 Hz, 1H, 20), 5.61 (ddt, *J* = 17.1, 10.5, 6.7 Hz, 1H, 10), 5.31 (AB(ABX), *J* = 17.2, 10.6, 1.8 Hz, Δ_{VAB} = 87.2 Hz, 2H, 22), 5.10 (AB, *J* = 11.4 Hz, Δ_{VAB} = 35.9 Hz, 2H, 48), 5.00 (s, 2H, 36), 4.82 – 4.68 (m, 2H, 11), 4.04 – 3.89 (m, 4H, 23, 24), 3.94 (s, 3H, 40), 3.83 (s, 3H, 38), 2.75 – 2.66 (m, 2H, 17), 2.65 – 2.32 (m, 2H, 7), 2.19 – 2.07 (m, 1H, 9), 2.08 – 1.99 (m, 3H, 9', 18).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.95, 151.06, 150.95, 139.06, 138.32, 137.75, 137.67, 134.49, 134.37, 131.38, 131.31, 128.52, 128.41, 128.30, 128.07, 127.90, 127.59, 127.43, 126.74, 115.78, 114.10, 113.21, 109.98, 108.79, 75.26, 70.43, 64.80, 61.07, 56.09, 40.20, 34.80, 28.88, 27.71.

HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₃₉H₄₂O₆: [M + Na]⁺: 629.2874; found: 629.2866.

methyl 3-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)propanoate (I 13)



To a solution of methyl 3-(4-(benzyloxy)phenyl)propanoate **46** (1 equiv., 10 g, 36.99 mmol) in CH₃CN (150 mL) and TFA (0.3 equiv., 0.82 mL, 11.10 mmol) was added NIS (1.5 equiv., 12.5 g, 55.56 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 5 h. EtOAc (300 mL) was added and the organic phase was washed with a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (70 mL) then NaOH (6N, 200 mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under reduced pressure to afford methyl 3-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)propanoate **I 13** (14.7 g, 36.97 mmol) without any further purification as a yellow oil.

Yield = 99%

R_f 0.33 (SiO₂, CyH/EtOAc 9:1)

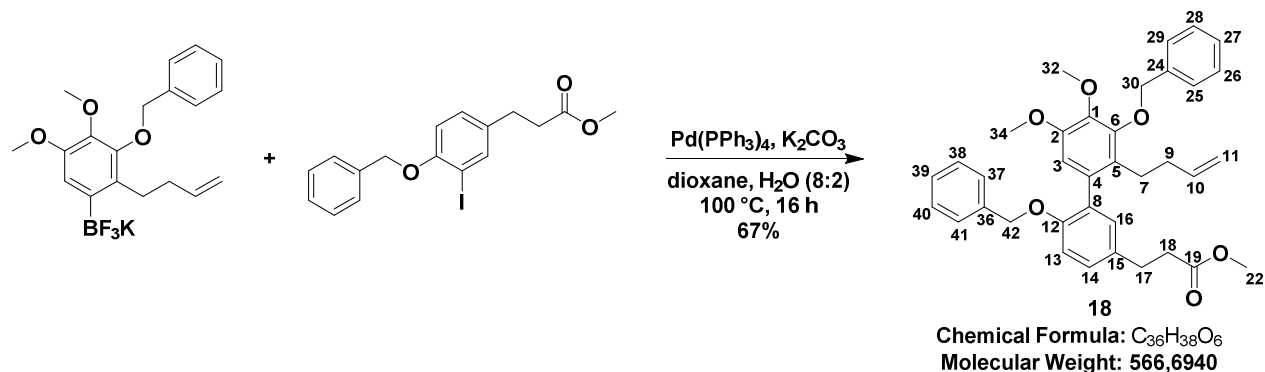
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 3), 7.51 – 7.45 (m, 2H, 10, 14), 7.43 – 7.29 (m, 3H, 11, 12, 13), 7.11 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H, 5), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 6), 5.13 (s, 2H, 8), 3.67 (s, 3H, 21), 2.86 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, 16), 2.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, 17).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.23 (18), 155.92 (1), 139.37 (3), 136.72 (9), 135.22 (4), 129.38 (12), 128.68 (11, 13), 127.99 (5), 127.12 (10, 14), 112.80 (6), 86.98 (2), 71.09 (8), 51.80 (21), 35.84 (17), 29.67 (16).

IR (cm⁻¹) ν 3096, 3065, 3034, 2949, 2924, 2853, 1733, 1598, 1488, 1453, 1435, 1368, 1273, 1250, 1198, 1163, 1044, 1022, 810, 736, 695.

The analytical data are consistent with those reported in the literature.^[306]

methyl 3-(3',6-bis(benzyloxy)-2'-(but-3-en-1-yl)-4',5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoate (112)



To a round-bottomed flask was added trifluoroborate **96** (1.5 equiv., 1.91 g, 4.71 mmol) and methyl 3-(4-(benzyloxy)-3-iodophenyl)propanoate **113** (1 equiv., 1.27 g, 3.21 mmol). Then, H₂O (10 mL) and dioxane (40 mL) were added, followed by tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (11 mol%, 414 mg, 0.358 mmol) and dry K₂CO₃ (5 equiv., 2.22 g, 16.06 mmol). The reaction mixture was stirred at 100 °C for 16 h. Once the reaction mixture was back at room temperature, H₂O (30 mL) was added. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography on silica gel (gradient was performed from 100/0, V/V cyclohexane/ethyl acetate to 8/2, V/V) to afford methyl 3-(3',6-bis(benzyloxy)-2'-(but-3-en-1-yl)-4',5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoate **112** (1.2 g, 2.15 mmol) as a colorless oil.

Yield = 67%

R_f 0.23 (SiO₂, CyH/EtOAc 9:1)

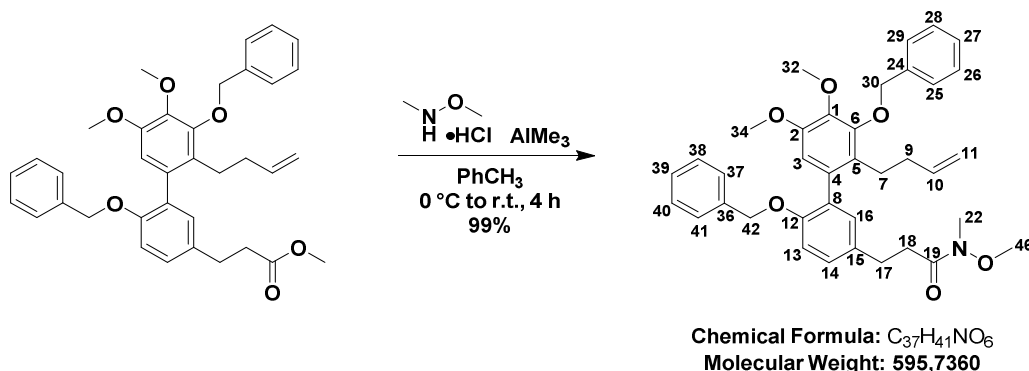
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 – 7.45 (m, 2H, 37, 41), 7.41 – 7.27 (m, 3H, 38, 39, 40), 7.27 – 7.17 (m, 5H, 26, 26, 27, 28, 29), 7.12 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H, 14), 7.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 16), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 13), 6.55 (s, 1H, 3), 5.59 (ddt, *J* = 17.0, 10.4, 6.7 Hz, 1H, 10), 5.09 (AB, *J* = 10.8 Hz, Δ_{VAB} = 36.5 Hz, 2H, 42), 5.00 (s, 2H, 30), 4.79 – 4.71 (m, 2H, 11), 3.94 (s, 3H, 34), 3.82 (s, 3H, 32), 3.66 (s, 3H, 22), 2.92 (t, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 2H, 17), 2.69 – 2.56 (m, 3H, 18, 7), 2.43 – 2.30 (m, 1H, 7'), 2.16 – 1.91 (m, 2H, 9).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.44 (19), 154.29 (12), 151.08 (2), 150.95 (6), 141.62 (1), 138.98 (10), 138.26 (36), 137.52 (24), 134.13 (15), 132.84 (4), 131.40 (8), 131.29 (16), 128.51 (Bn), 128.41 (Bn), 128.34 (Bn), 128.04 (14), 127.89 (Bn), 127.61 (Bn), 127.39 (5), 126.69 (Bn), 114.11 (11), 113.21 (13), 109.92 (3), 75.24 (30), 70.33 (42), 61.05 (32), 56.06 (34), 51.72 (22), 36.04 (18), 34.77 (9), 30.23 (17), 27.65 (7).

IR (cm⁻¹) ν 3065, 3031, 2929, 2856, 1737, 1636, 1599, 1487, 1453, 1414, 1341, 1251, 1126, 1045, 1024, 736, 697.

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{36}H_{38}O_6$: $[M + Na]^+$: 589.2561; found: 589.2533.

3-(3',6-bis(benzyloxy)-2'-(but-3-en-1-yl)-4',5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-methoxy-N-methylpropanamide (I 16)



To a slurry mixture of *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (5 equiv., 1.04 g, 10.66 mmol) in dry Toluene (6 mL) was added dropwise trimethylaluminium (5 eq, 2 M in Toluene, 5.3 mL, 10.6 mmol) over 10 minutes at 0 °C under argon atmosphere (vigorous bubbling was observed). Then, the solution was allowed to warm to room temperature for 1 h. The mixture was re-cooled at 0 °C and a sonicated solution of **I 12** (1 equiv., 1.2 g, 2.12 mmol) in Toluene (6 mL) was added. The yellow mixture was vigorously stirred at room temperature for 4 h. The reaction was hydrolysed slowly at 0 °C with HCl (10%, 20 mL, vigorous bubbling was observed). An aqueous saturated solution of Rochelle's salt (potassium sodium tartrate, 30 mL) was added and it was stirred for 10 minutes. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 150 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous saturated solution of $NaHCO_3$ (100 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered off and concentrated under reduced pressure to afford **I 16** (1.25 g, 2.10 mmol) without any further purification as a colorless oil.

Yield = 99%

R_f 0.22 (SiO_2 , CyH/EtOAc 7:3)

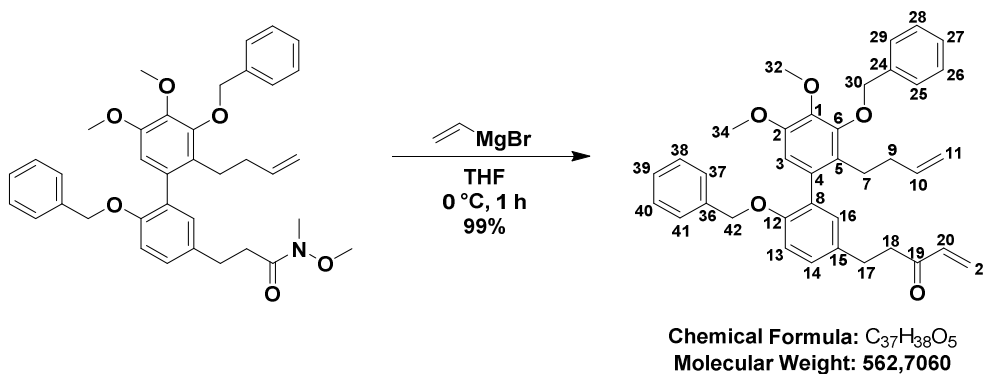
¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 – 7.46 (m, 2H, 37, 41), 7.43 – 7.29 (m, 3H, 38, 39, 40), 7.29 – 7.19 (m, 5H, 25, 26, 27, 28, 29), 7.17 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H, 14), 7.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 16), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 13), 6.57 (s, 1H, 3), 5.61 (ddt, $J = 17.0, 10.4, 6.7$ Hz, 1H, 10), 5.10 (AB, $J = 12.0$ Hz, $\Delta_{\nu AB} = 46.0$ Hz, 2H, 42), 5.00 (s, 2H, 30), 4.83 – 4.65 (m, 2H, 11), 3.94 (s, 3H, 34), 3.83 (s, 3H, 32), 3.61 (s, 2H, 46), 3.18 (s, 3H, 22), 2.97 – 2.91 (m, 2H, 17), 2.77 – 2.71 (m, 2H, 18), 2.66 – 2.57 (m, 1H, 7), 2.44 – 2.33 (m, 1H, 7'), 2.20 – 1.96 (m, 2H, 9).

¹³C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 173.81 (19), 154.19 (12), 151.08 (2), 150.97 (6), 141.61 (1), 139.02 (10), 138.28 (36), 137.57 (24), 134.20 (15), 133.68 (4), 131.39 (16), 131.37 (8), 128.51 (14), 128.41 (Bn), 128.04 (Bn), 127.89 (Bn), 127.61 (Bn), 127.38 (5), 126.71 (Bn), 114.09 (11), 113.24 (13), 109.96 (3), 75.23 (42), 70.36 (30), 61.34 (46), 61.06 (34), 56.08 (32), 34.79 (9), 34.08 (18), 32.32 (22), 29.96 (17), 27.68 (7).

IR (cm⁻¹) ν 3065, 3028, 2933, 2853, 1664, 1596, 1571, 1487, 1453, 1414, 1374, 1341, 1251, 1125, 1024, 908, 736, 697.

HRMS (ESI+): m/z calcd for C₃₇H₄₁NO₆: [M + H]⁺: 596.3007; found: 596.2994.

5-(3',6-bis(benzyloxy)-2'-(but-3-en-1-yl)-4',5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pent-1-en-3-one (95)



To a sonicated solution of **116** (1 equiv., 1.45 g, 2.10 mmol) in dry THF (6 mL) was added vinylmagnesium bromide (2.4 equiv., 1 M in THF, 6 mL, 5.0 mmol) at 0 °C. The yellow mixture was then stirred at 0 °C for 1 h. The reaction mixture was quickly quenched at 0 °C with HCl (10%, 40 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 150 mL) and the combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under reduced pressure to afford **95** (1.37 g, 2.10 mmol) without any further purification as an orange oil.

Yield = 99%

R_f 0.21 (SiO₂, CyH/EtOAc 9:1)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.47 (m, 2H, 37, 41), 7.40 – 7.29 (m, 3H, 38, 39, 40), 7.28 – 7.17 (m, 5H, 25, 26, 27, 28, 29), 7.13 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H, 14), 7.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H, 16), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 13), 6.56 (s, 1H, 3), 6.35 (X(AMX), J = 17.7, 10.5 Hz, 1H, 20), 6.02 (AM(AMX), J = 17.7, 10.5, 0.9 Hz, $\Delta\nu_{AM}$ = 156.5 Hz, 2H, 22), 5.60 (ddt, J = 17.0, 10.4, 6.7 Hz, 1H, 10), 5.14 (AB, J = 10.7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 36.3 Hz, 1H, 42), 5.00 (s, 2H, 30), 4.79 – 4.72 (m, 2H, 11), 3.94 (s, 3H, 34), 3.82 (s, 3H, 32), 2.95 – 2.87 (m, 4H, 17, 18), 2.66 – 2.56 (m, 1H, 7), 2.43 – 2.32 (m, 1H, 7'), 2.19 – 1.94 (m, 2H, 9).

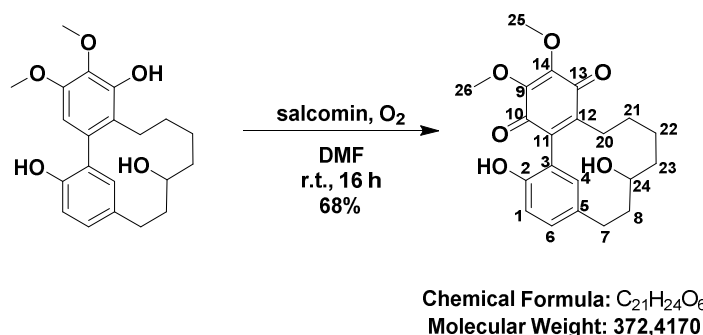
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 199.97 (19), 154.23 (12), 151.10 (2), 150.99 (6), 141.64 (1), 139.04 (20), 138.29 (24), 137.56 (36), 136.65 (10), 134.15 (4), 133.36 (15), 131.43 (8), 131.32 (16), 128.53 (26, 28), 128.44 (14, 38, 40), 128.39 (22), 128.06 (37, 41), 127.91 (39), 127.63 (27), 127.39 (5), 126.72 (25, 29), 114.09 (11), 113.27 (13), 109.95 (3), 75.26 (42), 70.38 (30), 61.08 (32), 56.10 (34), 41.51 (18), 34.79 (9), 29.13 (17), 27.67 (7).

IR (cm⁻¹) ν 3062, 3034, 2930, 2859, 1702, 1679, 1638, 1596, 1571, 1486, 1453, 1412, 1372, 1340, 1284, 1250, 1123, 1044, 1022, 908, 842, 811, 735, 696.

HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₃₇H₃₉O₅: [M + H]⁺: 563.2792; found: 563.2804.

VI – Preparation of actinidione II and tetraline derivative I4

I^{6,7}-dihydroxy-2^{4,25}-dimethoxy-1(1,3)-benzena-2(1,2)-cyclohexanacyclonaphane-2^{1,24}-diene-2^{3,26}-dione (actinidione II)



Isomyricanol **13** (1 equiv., 50 mg, 0.14 mmol) and salcomine (0.4 equiv., 18 mg, 0.054 mmol) were charged and DMF (2.5 mL) was added. Oxygen gas was continuously bubbled through the stirring mixture for 5 h. Afterwards, an additional 18 mg of catalyst was added. The reaction was complete after 16 h under oxygen atmosphere. EtOAc (30 mL) was added. The organic phase was washed with cold H₂O (5x 10 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered off and concentrated under reduced pressure to afford actinidione **II** (35 mg, 0.093 mmol) without any further purification as an orange oil.

Yield = 68%

R_f 0.40 (SiO₂, CyH/EtOAc 3:7)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.73 (t, J = 9.3, 9.3 Hz, 1H), 2.83 (dt, J = 13.8, 4.2, 4.2 Hz, 1H), 2.67 (td, J = 12.9, 12.3, 3.7 Hz, 1H), 2.41 (ddd, J = 12.1, 10.4, 7.6 Hz, 1H), 1.96 (dt, J = 13.7, 4.3, 4.3 Hz, 1H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.73 – 1.55 (m, 1H), 1.25 – 1.12 (m, 1H), 1.06 – 0.96 (m, 1H), 0.79 (t, J = 14.5 Hz, 1H).

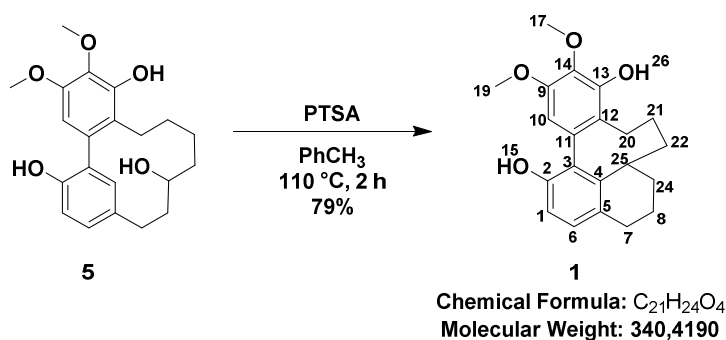
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 184.30 (13), 184.23 (10), 151.09 (2), 146.65 (12), 145.04 (9), 144.54 (14), 141.13 (11), 133.78 (5), 131.24 (4), 130.66 (6), 120.81 (3), 117.66 (1), 72.20 (24), 61.42 (25), 61.38 (26), 39.97 (8), 34.81 (23), 33.79 (7), 26.99 (22), 26.48 (20), 24.27 (21).

IR (cm⁻¹) ν 3391, 3013, 2925, 2854, 1651, 1613, 1599, 1507, 1454, 1287, 1202, 1144, 1130, 1070, 1016, 822, 758.

HRMS (ESI+): m/z calcd for C₂₁H₂₄O₆: [M + Na]⁺: 395.1465; found: 395.1450.

The analytical data are consistent with those reported in the literature.^[161]

(S)-8,9-dimethoxy-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-benzo[4,5]cycloocta[1,2,3-de]naphthalene-7,11-diol (14)



To a solution of isomyricanol **13** (1 equiv., 50 mg, 0.139 mmol) in toluene (10 mL) was added *para*-toluenesulfonic acid (3.3 equiv., 79 mg, 0.459 mmol). The solution was heated at 110 °C for 2 h under air atmosphere. After cooling, Et₂O (15 mL) was added. The organic phase was washed with a saturated solution of NaHCO₃ (5 mL), dried over MgSO₄, filtered off and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by semi-preparative HPLC (see *Materials and Methods*) to afford **14** (37.4 mg, 0.110 mmol) as a pair of enantiomers.

R_f 0.69 (SiO₂, CyH/EtOAc 6:4)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 6), 6.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 1), 6.34 (s, 1H, 10), 6.01 (s, 1H, OH), 4.96 (s, 1H, OH), 3.98 (s, 3H, 17), 3.82 (s, 3H, 19), 3.00 (dd, J = 13.3, 7.9 Hz, 1H, 20), 2.83 (ddd, J = 17.1, 8.0, 2.5 Hz, 2H, 7), 2.78 (ddd, J = 17.4, 10.2, 8.0 Hz, 1H, 25), 2.45 – 2.37 (m, 1H), 2.04 – 1.92 (m, 2H), 1.86 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.61 (dq, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 1.52 – 1.42 (m, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 150.19 (9), 150.04 (2), 147.82 (13), 142.95 (4), 135.30 (14), 130.27 (1), 129.28 (11), 127.09 (5), 125.23 (3), 124.45 (12), 112.70 (6), 104.12 (10), 61.16 (19), 56.00 (17), 37.31 (3), 34.42 (2), 32.08 (24), 27.65 (21), 27.45 (7), 25.31 (20), 17.04 (8).

HRMS (ESI+): m/z calcd for C₂₁H₂₄O₄: [M + H]⁺: 341.1747; found: 341.1751.

The analytical data are consistent with those reported in the literature.^[61]

Partie expérimentale

Chiral HPLC (Chiralpak IC column, eluent: hexane/2-propanol 80:20, flow rate: 0.5 mL/min, λ_{\max} : 213 nm) for **14**: t_{R1} =17.94 min and t_{R2} =19.32 min, racemic mixture.

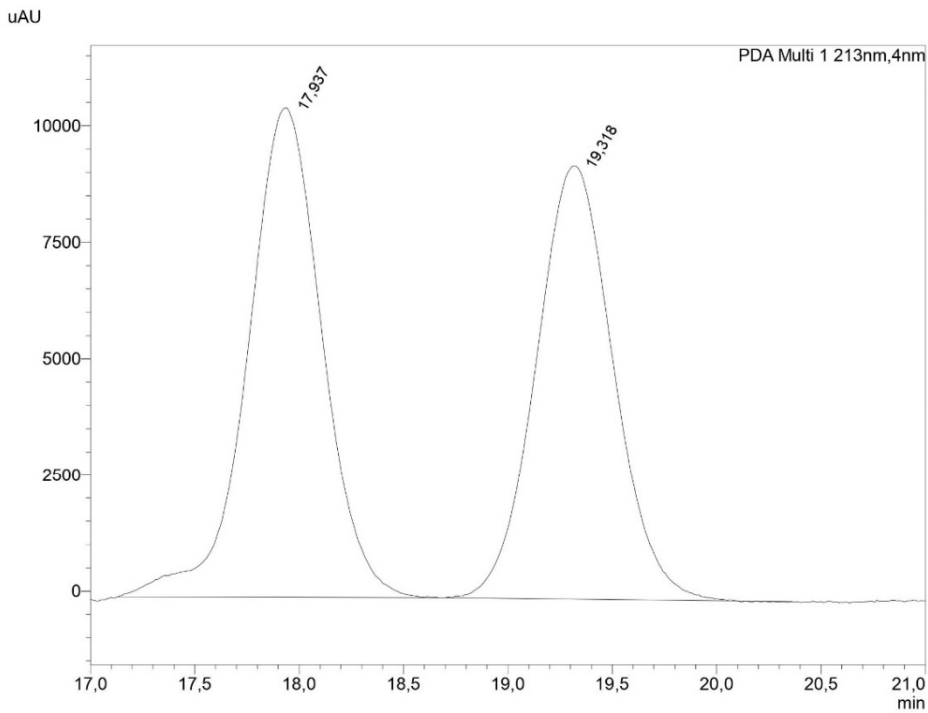
25/08/2020 14:43:35 Page 1 / 1

LCM UMR7042 SynCat Chiral analysis report

<Sample Information>

Sample Name : PM472F1_rac01
Data Filename : PM472F1_rac01_02.lcd
Method Filename : Hex_IPA_8020_0-5ml.lcm
Batch Filename : 2020-06-12.lcb
Vial # : 1-1
Injection Volume : 1 μ L
Date Acquired : 12/06/2020 14:16:58 Acquired by : User-Adv
IC HEX/IPA 80/20 0.5 mL/min

<PDA Chromatogram>



<PDA Chromatogram>

Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%	Capacity Factor(k')	Resolution(USP)	Lambda max
1	17.937	260592	10518	52.077	--	--	211/289/485/420/602
2	19.318	239802	9317	47.923	0,077	2,093	211/289/655/485/462
Total		500393	19835	100,000			

C:\LabSolutions\Data\2020\2020-06-12\PM472F1_rac01_02.lcd

Références bibliographiques

- [1] H. Vogel, J. Pelletier, *J. Pharm. des Sci. Accessoires* **1815**, 289–300.
- [2] J. Milobedzka, S. Van Kostanecki, V. Lampe, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 2163–2170.
- [3] S. C. Gupta, S. Patchva, W. Koh, B. B. Aggarwal, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2012**, 39, 283–299.
- [4] G. Shoba, D. Joy, T. Joseph, M. Majeed, R. Rajendran, P. Srinivas, *Planta Med.* **1998**, 64, 353–356.
- [5] Y. Jahng, J. G. Park, *Molecules* **2018**, 23, 3107–3149.
- [6] S. Kawai, K. Nakata, M. Ohashi, T. Nishida, *J. Wood Sci.* **2008**, 54, 256–260.
- [7] D. J. Sun, L. J. Zhu, Y. Q. Zhao, Y. Q. Zhen, L. Zhang, C. C. Lin, L. X. Chen, *Fitoterapia* **2020**, 142, DOI 10.1016/j.fitote.2020.104490.
- [8] J. Zhu, G. Islas-Gonzalez, M. Bois-Choussy, *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, 32, 505–546.
- [9] K. Zheng, R. Hong, *Nat. Prod. Rep.* **2019**, 36, 1546–1575.
- [10] T. Gulder, P. S. Baran, *Nat. Prod. Rep.* **2012**, 29, 899–934.
- [11] V. V. Kane, W. H. De Wolf, F. Bickelhaupt, *Tetrahedron* **1994**, 50, 4575–4622.
- [12] B. Singldinger, A. Dunkel, T. Hofmann, *J. Agric. Food Chem.* **2017**, 65, 1677–1683.
- [13] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chemie - Int. Ed* **2005**, 44, 4490–4527.
- [14] K. C. Nicolaou, M. W. Härter, J. L. Gunzner, A. Nadin, *Liebigs Ann.* **1997**, 1997, 1283–1301.
- [15] D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174–238.
- [16] J. Zhu, *Synlett* **1997**, 133–144.
- [17] S. E. N. Mohamed, D. A. Whiting, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 2577–2582.
- [18] V. Huguët, M. Gouy, P. Normand, J. F. Zimpfer, M. P. Fernandez, *Mol. Phylogenet. Evol.* **2005**, 34, 557–568.
- [19] D. A. Whiting, A. F. Wood, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1980**, 623–628.
- [20] M. Choate, A. Brachfeld, *At Home in Nature, a User's Guide*, **2015**.
- [21] J. R. Jones, M. D. Lebar, U. K. Jinwal, J. F. Abisambra, J. Koren, L. Blair, J. C. O'Leary, Z. Davey, J. Trotter, A. G. Johnson, et al., *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 38–44.
- [22] N. Sakurai, Y. Yaguchi, T. Hirakawa, M. Nagai, T. Inoue, *Phytochemistry* **1991**, 30, 3077–3079.
- [23] M. J. Begley, D. A. Whiting, *Chem. Commun.* **1970**, 1207–1208.
- [24] D. Sun, Z. Zhao, H. Wong, L. Y. Foo, *Phytochemistry* **1988**, 27, 579–583.
- [25] J.-F. Wang, C.-L. Zhang, Q. Lu, Y.-F. Yu, H.-M. Zhong, C.-L. Long, Y.-X. Cheng, *Helv. Chim. Acta* **2009**, 92, 1594–1599.
- [26] Y. C. Ting, H. H. Ko, H. C. Wang, C. F. Peng, H. S. Chang, P. C. Hsieh, I. S. Chen, *Phytochemistry* **2014**, 103, 89–98.
- [27] M. Tene, H. K. Wabo, P. Kamnaing, A. Tsopmo, P. Tane, J. F. Ayafor, O. Sterner, *Phytochemistry* **2000**, 54, 975–978.
- [28] M. Sylvestre, J. Legault, D. Dufour, A. Pichette, *Phytomedicine* **2005**, 12, 299–304.
- [29] E. Makule, T. J. Schmidt, J. Heilmann, B. Kraus, *Molecules* **2017**, 22, 2266–2281.
- [30] M. J. Begley, R. V. M. Campbell, L. Crombie, B. Tuck, D. A. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1971**, 3634–3642.
- [31] B. S. Joshi, S. W. Pelletier, M. G. Newton, D. Lee, G. B. McGaughey, M. S. Puar, *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 759–764.
- [32] H. Matsuda, T. Morikawa, J. Tao, K. Ueda, M. Yoshikawa, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 208–215.
- [33] P. J. Roughley, D. A. Whiting, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 40, 3741–3746.
- [34] P. J. Roughley, D. A. Whiting, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1973**, 1870, 2379–2388.
- [35] M. C. Ramirez-Ahumada, B. N. Timmermann, D. R. Gang, *Phytochemistry* **2006**, 67, 2017–2029.
- [36] D. H. R. Barton, R. D. Bracho, C. J. Potter, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1974**, 2278–2283.
- [37] J. Zhu, G. Islas-Gonzalez, M. Bois-Choussy, *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, 32, 505–546.
- [38] S. Kawai, K. Nakata, H. Ichizawa, T. Nishida, *J. Wood Sci.* **2010**, 56, 148–153.
- [39] P. Panthari, H. Kharkwal, H. Kharkwal, D. D. Joshi, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2012**, 4, 38–42.
- [40] A. Kumar, A. C. Rana, *Int. Res. J. Pharm.* **2012**, 3, 32–37.
- [41] M. Kubo, M. Yamazaki, H. Matsuda, K. Matsuo, Y. Asanuma, *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, 24, 259–

- 263.
- [42] J. Tao, T. Morikawa, I. Toguchida, S. Ando, H. Matsuda, M. Yoshikawa, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 4005–4012.
- [43] Y. Cao, X. Chen, S. Deng, Z. Li, T. Xu, G. Yu, Y. Yu, G. Yuan, M. Zhang, *Application of Myricanol and/or Myricetin to Preparation of Medicine for Preventing and/or Treating Inflammatory Bowel Diseases*, **2018**, CNI08434127A.
- [44] J. Ishida, M. Kozuka, H. K. Wang, T. Konoshima, H. Tokuda, M. Okuda, X. Yang Mou, H. Nishino, N. Sakurai, K. H. Lee, et al., *Cancer Lett.* **2000**, *159*, 135–140.
- [45] J. Ishida, M. Kozuka, H. Tokuda, H. Nishino, S. Nagumo, K. H. Lee, M. Nagai, *Bioorganic Med. Chem.* **2002**, *10*, 3361–3365.
- [46] G. Dai, F. Yang, Y. Tong, Z. Ren, Y. Chen, *Application of Myricanol and/or Myricanone in Preparing Antitumor Drugs*, **2012**, CNI02552243A.
- [47] G. H. Dai, G. M. Meng, Y. L. Tong, X. Chen, Z. M. Ren, K. Wang, F. Yang, *Phytomedicine* **2014**, *21*, 1490–1496.
- [48] L. Buée, T. Bussièrre, V. Buée-Scherrer, A. Delacourte, P. R. Hof, *Brain Res. Rev.* **2000**, *33*, 95–130.
- [49] T. L. Spires-Jones, W. H. Stoothoff, A. de Calignon, P. B. Jones, B. T. Hyman, *Trends Neurosci.* **2009**, *32*, 150–159.
- [50] L. Blair, A. G. Johnson, C. A. Dickey, E. Weeber, B. J. Baker, J. Koren, M. D. Lebar, J. Trotter, J. C. O’Leary, C. B. Eckman, et al., *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 38–44.
- [51] M. D. Martin, L. Calcul, C. Smith, U. K. Jinwal, S. N. Fontaine, A. Darling, K. Seeley, L. Wojtas, M. Narayan, J. E. Gestwicki, et al., *ACS Chem. Biol.* **2015**, *10*, 1099–1109.
- [52] C. A. Dickey, M. Lebar, B. J. Baker, J. Jones, *Materials and Methods for Reduction of Protein Tau and Treatment of Neurodegenerative Diseases*, **2015**, US2015072029A1.
- [53] C. A. Dickey, J. Umesh, L. Calcul, B. J. Baker, M. Lebar, *Myricanol Derivatives and Uses Thereof for Treatment of Neurodegenerative Diseases*, **2019**, US2019218165A1.
- [54] M. Wang, Y. Liu, R. Le Pan, R. Y. Wang, S. L. Ding, W. R. Dong, G. B. Sun, J. X. Ye, X. B. Sun, *Int. J. Mol. Med.* **2019**, *43*, 2133–2143.
- [55] S. Shen, Q. Liao, Y. Feng, J. Liu, R. Pan, S. M. Y. Lee, L. Lin, *Food Chem.* **2019**, *270*, 305–314.
- [56] S. Shen, Q. Liao, T. Zhang, R. Pan, L. Lin, *Br. J. Pharmacol.* **2019**, *176*, 3983–4001.
- [57] S. Shen, Q. Liao, J. Liu, R. Pan, S. M. Y. Lee, L. Lin, *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle* **2019**, *10*, 429–444.
- [58] P. Henley-Smith, D. A. Whiting, A. F. Wood, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1980**, 614–622.
- [59] D. A. Whiting, A. F. Wood, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2335–2338.
- [60] M. F. Semmelhack, P. Helquist, L. D. Jones, L. Keller, L. Mendelson, L. S. Ryono, J. G. Smith, R. D. Stauffer, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6460–6471.
- [61] M. D. Martin, L. Calcul, C. Smith, U. K. Jinwal, S. N. Fontaine, A. Darling, K. Seeley, L. Wojtas, M. Narayan, J. E. Gestwicki, et al., *ACS Chem. Biol.* **2015**, *10*, 1099–1109.
- [62] A. Bochicchio, L. Schiavo, L. Chiummiento, P. Lupattelli, M. Funicello, G. Hanquet, S. Choppin, F. Colobert, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8859–8869.
- [63] A. J. Ostlund, Attempted Total Syntheses of a Novel Lycopodine-Class Alkaloid and (R)-Myricanol, Compounds for the Treatment of Alzheimer’s Disease, North Dakota University, **2013**.
- [64] A. Riley, T. Prisinzano, in *Planta Med.*, American Society Of Pharmacognosy Annual Meeting, **2015**.
- [65] C. Lecourt, S. Dhambri, L. Allievi, Y. Sanogo, N. Zeghibib, R. Ben Othman, M. I. Lannou, G. Sorin, J. Ardisson, *Nat. Prod. Rep.* **2018**, *35*, 105–124.
- [66] X. Yu, D. Sun, *Molecules* **2013**, *18*, 6230–6268.
- [67] A. W. Anderson, N. G. Merckling, *Polymeric Bicyclo-(2, 2, 1)-2-Heptene*, **1955**, US2721189A.
- [68] N. Calderon, H. Y. Chen, K. W. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3327–3329.
- [69] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. Dimare, M. O’Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875–3886.
- [70] S. B. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858–9859.
- [71] P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chemie - Int. Ed* **1995**, *34*, 2039–

- 2041.
- [72] M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247–2250.
- [73] S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8179.
- [74] J. A. Love, J. P. Morgan, T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Angew. Chemie - Int. Ed* **2002**, *41*, 4035–4037.
- [75] K. Grela, S. Harutyunyan, A. Michrowska, *Angew. Chemie - Int. Ed* **2002**, *41*, 4038–4040.
- [76] D. Rix, F. Caijo, I. Laurent, F. Boeda, H. Clavier, S. P. Nolan, M. Mauduit, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4225–4228.
- [77] H. Clavier, F. Caijo, E. Borré, D. Rix, F. Boeda, S. P. Nolan, M. Mauduit, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4254–4265.
- [78] H. Clavier, C. A. Urbina-Blanco, S. P. Nolan, *Organometallics* **2009**, *28*, 2848–2854.
- [79] S. Kotha, M. K. Dipak, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 397–421.
- [80] M. Bieniek, A. Michrowska, D. L. Usanov, K. Grela, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 806–818.
- [81] A. K. Chatterjee, T. L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370.
- [82] P. Jean-Louis Hérisson, Y. Chauvin, *Die Makromol. Chemie* **1971**, *141*, 161–176.
- [83] T. J. Katz, J. McGinnis, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592–1594.
- [84] E. L. Dias, S. B. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887–3897.
- [85] M. Yu, S. Lou, F. Gonzalez-Bobes, *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 918–946.
- [86] M. Yu, C. Wang, A. F. Kyle, P. Jakubec, D. J. Dixon, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nature* **2011**, *479*, 88–92.
- [87] C. J. Roxburgh, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9767–9822.
- [88] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3942–3943.
- [89] M. D. E. Forbes, T. L. Myers, H. D. Maynard, G. R. Schulz, J. T. Patton, D. W. Smith, K. B. Wagener, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10978–10980.
- [90] M. Delgado, J. D. Martín, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4798–4816.
- [91] A. Fürstner, D. Koch, K. Langemann, W. Leitner, C. Six, *Angew. Chemie - Int. Ed* **1997**, *36*, 2466–2469.
- [92] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130–9136.
- [93] R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446–452.
- [94] V. Martí-Centelles, M. D. Pandey, M. I. Burguete, S. V Luis, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8736–8834.
- [95] G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7324–7325.
- [96] J. Feldman, J. S. Murdzek, W. M. Davis, R. R. Schrock, *Organometallics* **1989**, *8*, 2260–2265.
- [97] A. Fürstner, F. Stelzer, A. Rumbo, H. Krause, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1856.
- [98] S. Dandapani, J. T. Lowe, E. Comer, L. A. Marcaurelle, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8042–8048.
- [99] J. M. Humphrey, Y. Liao, A. Ali, T. Rein, Y.-L. Wong, H.-J. Chen, A. K. Courtney, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8584–8592.
- [100] S. J. Bamford, T. Luker, W. N. Speckamp, H. Hiemstra, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1157–1159.
- [101] A. Fürstner, T. Gastner, H. Weintritt, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2361–2366.
- [102] C. Bressy, O. Piva, *Synlett* **2003**, 87–90.
- [103] A. B. Smith, K. Basu, T. Bosanac, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14872–14874.
- [104] V. Lakshmi Niranjana Reddy, K. Ravinder, M. Srinivasulu, T. Venkateshwar Goud, S. Malla Reddy, D. Srujan Kumar, T. Prabhakar Rao, U. Suryanarayana Murty, Y. Venkateswarlu, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1081–1084.
- [105] G. D. Kishore Kumar, A. Natarajan, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2103–2105.
- [106] Y. Ishida, E. Iwasa, Y. Matsuoka, H. Miyauchi, K. Saigo, *Chem. Commun.* **2009**, 3401–3403.
- [107] G. J. Bodwell, P. R. Nandaluru, *Isr. J. Chem.* **2012**, *52*, 105–138.
- [108] S. Kotha, A. S. Chavan, M. Shaikh, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 482–489.
- [109] N. Toelle, H. Weinstabl, T. Gaich, J. Mulzer, *Angew. Chemie - Int. Ed* **2014**, *53*, 3859–3862.
- [110] L. Chausset-Boissarie, R. Árvai, G. R. Cumming, C. Besnard, E. P. Kündig, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6264–6266.
- [111] D. Hughes, P. Wheeler, D. Ene, *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1938–1962.
- [112] A. Fürstner, *Alkene Metathesis in Organic Synthesis*, Springer Berlin Heidelberg, **1998**.
- [113] S. Kotha, M. E. Shirbhate, *Indian J. Chem.* **2015**, *54B*, 1483–1494.

Références bibliographiques

- [114] J. Pospíšil, C. Müller, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5956–5968.
- [115] P. Bolduc, A. Jacques, S. K. Collins, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12790–12791.
- [116] S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633–9695.
- [117] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, *19*, 866–867.
- [118] L. Liu, Y. Zhang, Y. Wang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6122–6125.
- [119] G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder, M. Breuning, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563–639.
- [120] J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177–2250.
- [121] M. Sainsbury, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3327–3359.
- [122] N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513–519.
- [123] I. Hoffmann, B. Blumenröder, S. Onodi née Thumann, S. Dommer, J. Schatz, *Green Chem.* **2015**, *17*, 3844–3857.
- [124] G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151–8156.
- [125] E. Frankland, B. F. Duppa, *Ann. der Chemie und Pharm.* **1860**, *115*, 319–322.
- [126] D. G. Hall, *Structure, Properties, and Preparation of Boronic Acid Derivatives. Overview of Their Reactions and Applications*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, FRG, **2006**.
- [127] W. Seaman, J. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 711–723.
- [128] A. Hamze, E. Rasolofonjatovo, O. Provot, C. Mousset, D. Veau, J. Rodrigo, J. Bignon, J. M. Liu, J. Wdzieczak-Bakala, S. Thoret, et al., *ChemMedChem* **2011**, *6*, 2179–2191.
- [129] D. Soorukram, M. Pohmakotr, C. Kuhakarn, V. Reutrakul, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4173–4179.
- [130] C. Boehme, G. Frenking, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2039–2046.
- [131] D. A. Wilson, C. J. Wilson, B. M. Rosen, V. Percec, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4879–4882.
- [132] Y. Kitamura, A. Sakurai, T. Udzu, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10596–10602.
- [133] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508–7510.
- [134] M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6458–6459.
- [135] M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 164–168.
- [136] K. L. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5589–5591.
- [137] O. Baudoin, A. Décor, M. Cesario, F. Guéritte, *Synlett* **2003**, *2003*, 2009–2012.
- [138] T. J. Donohoe, C. R. Jones, L. C. A. Barbosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16418–16421.
- [139] A. J. J. Lennox, *Organotrifluoroborate Preparation, Coupling and Hydrolysis*, Springer Theses, **2013**.
- [140] R. D. Chambers, H. C. Clark, C. J. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5298–5301.
- [141] E. Vedejs, R. W. Chapman, S. C. Fields, S. Lin, M. R. Schrimpf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020–3027.
- [142] D. Thierig, F. Umland, *Naturwissenschaften* **1967**, *54*, 563.
- [143] H. A. Stefani, R. Cella, A. S. Vieira, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3623–3658.
- [144] S. Darses, J. P. Genet, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288–325.
- [145] S. Darses, J. P. Genêt, J. L. Brayer, J. P. Demoute, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4393–4396.
- [146] D. J. Calderwood, D. N. Johnston, P. Rafferty, H. L. Twigger, R. Munschauer, L. Arnold, *Pyrrolo[2,3D]Pyrimidines and Their Use as Tyrosine Kinase Inhibitors*, **1998**, WO9841525A1.
- [147] K. Puentener, M. Scalone, *Process for the Preparation of Vinyl Pyrimidine Derivatives*, **2000**, EPI057831A2.
- [148] G. A. Molander, C. R. Bernardi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8424–8429.
- [149] G. A. Molander, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302–4314.
- [150] T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2649–2652.
- [151] G. A. Molander, B. Biolatto, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1867–1870.
- [152] A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020–4028.
- [153] A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7431–7441.
- [154] A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412–443.
- [155] M. Butters, J. N. Harvey, J. Jover, A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, P. M. Murray, *Angew. Chemie - Int. Ed* **2010**, *49*, 5156–5160.
- [156] G. A. Molander, B. Canturk, *Angew. Chemie - Int. Ed* **2009**, *48*, 9240–9261.
- [157] G. A. Molander, F. Dehmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10313–10318.
- [158] O. Skaff, K. A. Jolliffe, C. A. Hutton, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7353–7363.

Références bibliographiques

- [159] A. M. Elder, D. H. Rich, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1443–1446.
- [160] H. Jayasuriya, G. M. Salituro, S. K. Smith, J. V. Heck, S. J. Gould, S. B. Singh, C. F. Homnick, M. K. Holloway, S. M. Pitzenberger, M. A. Patane, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2247–2248.
- [161] H. Guo, B. G. Li, Z. J. Wu, G.-L. Zhang, *Planta Med.* **2006**, *72*, 180–183.
- [162] J. Wang, S. Dong, Y. Wang, Q. Lu, H. Zhong, G. Du, L. Zhang, Y. Cheng, *Bioorganic Med. Chem.* **2008**, *16*, 8510–8515.
- [163] M. Yoshimura, S. Yamakami, Y. Amakura, T. Yoshida, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1798–1802.
- [164] M. Rosillo, G. Domínguez, L. Casarrubios, U. Amador, J. Pérez-Castells, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2084–2093.
- [165] G. Lalic, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4921–4923.
- [166] J. Gorecka-Kobylnska, M. Schlosser, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 222–229.
- [167] T. H. Nguyen, N. T. T. Chau, A. S. Castanet, K. P. P. Nguyen, J. Mortier, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3419–3429.
- [168] J. H. Moon, T. M. Swager, *Macromolecules* **2002**, *35*, 6086–6089.
- [169] A. Bochicchio, R. Cefola, S. Choppin, F. Colobert, M. A. Di Noia, M. Funicello, G. Hanquet, I. Pisano, S. Todisco, L. Chiummiento, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4053–4055.
- [170] B. K. Chan, M. A. Ciufolini, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8489–8495.
- [171] Z.-T. Du, J. Lu, H.-R. Yu, Y. Xu, A.-P. Li, *J. Chem. Res.* **2010**, *34*, 222–227.
- [172] A. M. Mfuh, Y. Zhang, D. E. Stephens, A. X. T. Vo, H. D. Arman, O. V. Larionov, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8050–8053.
- [173] M. Node, T. Kajimoto, K. Nishide, E. Fujita, K. Fuji, *Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ* **1992**, *70*, 308–317.
- [174] P. A. Brookes, J. Cordes, A. J. P. White, A. G. M. Barrett, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 7313–7319.
- [175] Y. Li, Y. Y. Hu, S. L. Zhang, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10635–10637.
- [176] J. Massue, D. Frath, P. Retailleau, G. Ulrich, R. Ziesel, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5375–5386.
- [177] A. V. Joshua, S. K. Sharma, D. N. Abrams, *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 434–440.
- [178] Q. Zhang, C. Deng, L. Fang, W. Xu, Q. Zhao, J. Zhang, Y. Wang, X. Lei, *Chin. J. Chem* **2013**, *31*, 355–370.
- [179] R. J. Tang, T. Milcent, B. Crousse, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 930–938.
- [180] B. Schmidt, S. Krehl, A. Kelling, U. Schilde, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2360–2367.
- [181] D. T. Racy, S. A. I. Sharif, S. L. Pimlott, A. Sutherland, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 772–780.
- [182] A. S. Castanet, F. Colobert, P. E. Broutin, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5047–5048.
- [183] A. Bochicchio, Towards the Atropo-Selective Total Synthesis of Myricanol, **2016**.
- [184] H. Suzuki, K. Nakamura, R. Goto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, *39*, 28–131.
- [185] S. B. Rossington, J. A. Hadfield, S. D. Shnyder, T. W. Wallace, K. J. Williams, *Bioorganic Med. Chem.* **2017**, *25*, 1630–1642.
- [186] G. Varro Lazlogedu, A. Simon, A. Balogh, A. Gru, I. Leveles, B. G. Vetessy, I. Kaas, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 1909–1917.
- [187] A. Kryska, L. Skulski, *J. Chem. Res. - Part S* **1999**, 590–591.
- [188] W.-W. Sy, B. A. Lodge, A. W. By, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 877–880.
- [189] J. D. Austin, C. J. Eaborn, *Chem. Soc.* **1964**, 2279–2280.
- [190] M. D. Levin, F. D. Toste, *Angew. Chemie - Int. Ed* **2014**, *53*, 6211–6215.
- [191] Q. Jiang, M. Ryan, P. Zhichkin, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6618–6620.
- [192] Y. Shi, M. Liang, L. Wang, H. Han, L. You, Z. Sun, S. Xue, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2013**, *5*, 144–153.
- [193] T. Leermann, P. E. Broutin, F. R. Leroux, F. Colobert, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4095–4102.
- [194] A. Sen, T. W. Lai, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 3257–3258.
- [195] A. L. Kocen, M. Brookhart, O. Daugulis, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10010–10013.
- [196] D. Gauthier, A. T. Lindhardt, E. P. K. Olsen, J. Overgaard, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7998–8009.
- [197] N. Davies, *Nature* **1964**, *201*, 490–491.
- [198] H. Ahn, I. Son, J. Lee, H. J. Lim, *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 335–341.
- [199] J. Fan, C. Wan, Q. Wang, L. Gao, X. Zheng, Z. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3168–3172.

Références bibliographiques

- [200] M. Hassam, A. Taher, G. E. Arnott, I. R. Green, W. A. L. Van Otterlo, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5462–5569.
- [201] J. W. Clary, T. J. Rettenmaier, R. Snelling, W. Bryks, J. Banwell, W. T. Wipke, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9602–9610.
- [202] H. Shinokubo, H. Miki, T. Yokoo, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11681–11692.
- [203] V. Diemer, H. Chaumeil, A. Defoin, C. Carré, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 918–929.
- [204] W. Yang, H. He, D. G. Drueckhammer, *Angew. Chemie - Int. Ed* **2001**, *40*, 1714–1718.
- [205] A. Wegener, K. A. Miller, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11655–11658.
- [206] H. Nakamura, H. Kuroda, H. Saito, R. Suzuki, T. Yamori, K. Maruyama, T. Haga, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 729–740.
- [207] A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chemie - Int. Ed* **2012**, *51*, 9385–9388.
- [208] E. Christiansen, M. E. Due-Hansen, C. Urban, N. Merten, M. Pfeleiderer, K. K. Karlsen, S. S. Rasmussen, M. Steensgaard, A. Hamacher, J. Schmidt, et al., *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 345–349.
- [209] L. De Luca, G. Giacomelli, M. Taddei, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2534–2537.
- [210] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.
- [211] A. Basha, M. Lipton, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4171–4172.
- [212] A. R. Prosser, D. C. Liotta, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3005–3007.
- [213] B. M. Trost, M. R. Machacek, B. D. Faulk, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6745–6754.
- [214] R. W. Foster, E. N. Lenz, N. S. Simpkins, D. Stead, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8810–8813.
- [215] S. Chu, N. Münster, T. Balan, M. D. Smith, *Angew. Chemie - Int. Ed* **2016**, *55*, 14306–14309.
- [216] M. Matveenko, G. Liang, E. M. W. Lauterwasser, E. Zubía, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9291–9295.
- [217] A. Gomtsyan, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 11–13.
- [218] M. van Gemmeren, M. Börjesson, A. Tortajada, S. Z. Sun, K. Okura, R. Martin, *Angew. Chemie - Int. Ed* **2017**, *56*, 6558–6562.
- [219] Y. Wang, J. Song, L. Xu, Y. Kan, J. Shi, H. Wang, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2255–2262.
- [220] C. J. O'Brien, E. A. B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G. A. Chass, A. Lough, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4743–4748.
- [221] O. Baudoin, *European J. Org. Chem.* **2005**, *20*, 4223–4229.
- [222] B. Cheng, G. Volpin, J. Morstein, D. Trauner, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4358–4361.
- [223] T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685–4696.
- [224] R. B. Bedford, M. E. Blake, C. P. Butts, D. Holder, *Chem. Commun.* **2003**, 466–467.
- [225] N. E. Leadbeater, M. Marco, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2973–2976.
- [226] R. A. Batey, T. D. Quach, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9099–9103.
- [227] C. Adamo, C. Amatore, I. Ciofini, A. Jutand, H. Lakmini, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6829–6836.
- [228] M. Butters, J. N. Harvey, J. Jover, A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, P. M. Murray, *Angew. Chemie - Int. Ed* **2010**, *49*, 5156–5160.
- [229] K. Yamamoto, K. Biswas, C. Gaul, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3297–3299.
- [230] C. Jun Yue, Y. Liu, R. He, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2006**, *259*, 17–23.
- [231] H. H. Soon, A. G. Wenzel, T. T. Salguero, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7961–7968.
- [232] S. H. Hong, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414–7415.
- [233] B. Schmidt, *European J. Org. Chem.* **2004**, 1865–1880.
- [234] S. Garbacia, B. Desai, O. Lavastre, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9136–9139.
- [235] K. Voigtritter, S. Ghorai, B. H. Lipshutz, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4697–4702.
- [236] J. Tomasek, J. Schatz, *Green Chem.* **2013**, *15*, 2317–2338.
- [237] H. Clavier, F. Caijo, E. Borré, D. Rix, F. Boeda, S. P. Nolan, M. Mauduit, *European J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 4254–4265.
- [238] F. Boeda, H. Clavier, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2008**, 2726–2740.
- [239] A. Dumas, S. Colombel-Rouen, I. Curbet, G. Forcher, F. Tripoteau, F. Caijo, P. Queval, M. Rouen, O. Baslé, M. Mauduit, *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 436–443.

Références bibliographiques

- [240] K. C. Nicolaou, Y. P. Sun, R. Guduru, B. Banerji, D. Y. K. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3633–3644.
- [241] A. K. Chatterjee, T. L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370.
- [242] Y. A. Lin, B. G. Davis, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1219–1228.
- [243] S. Krikstolaitytė, K. Hammer, K. Undheim, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7595–7598.
- [244] J. G. Boiteau, P. Van De Weghe, J. Eustache, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2737–2740.
- [245] L. A. Paquette, I. Efremov, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4492–4501.
- [246] S. Kumar Dey, M. Ataur Rahman, A. Alkhazim Alghamdi, B. V. S. Reddy, J. S. Yadav, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 1684–1692.
- [247] S. Ghosh, S. Ghosh, N. Sarkar, *J. Chem. Sci.* **2006**, *118*, 223–235.
- [248] A. Bianco, C. Cavarischia, M. Guiso, *European J. Org. Chem.* **2004**, 2894–2898.
- [249] J.-E. Bäckvall, U. Andreasson, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5459–5462.
- [250] H. Suzuki, T. Takao, in *Ruthenium Org. Synth.*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2005**, pp. 309–331.
- [251] S. Manzini, A. Poater, D. J. Nelson, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 180–188.
- [252] S. H. Hong, D. P. Sanders, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160–17161.
- [253] B. Dansou, C. Pichon, R. Dhal, E. Brown, S. Mille, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1527–1533.
- [254] D. C. Harrowven, T. Woodcock, P. D. Howes, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9327–9329.
- [255] M. Michaut, J. L. Parrain, M. Santelli, *Chem. Commun.* **1998**, *28*, 2567–2568.
- [256] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, M. A. Tennakoon, J. Wang, H. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10210–10211.
- [257] X. Wang, E. J. Bowman, B. J. Bowman, J. A. Porco, *Angew. Chemie - Int. Ed* **2004**, *43*, 3601–3605.
- [258] Y. El-azizi, A. Schmitzer, S. K. Collins, *Angew. Chemie - Int. Ed* **2006**, *45*, 968–973.
- [259] X. W. Li, A. Ear, B. Nay, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 765–782.
- [260] J. E. Zakarian, Y. El-Azizi, S. K. Collins, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2927–2930.
- [261] P. A. Roethle, I. T. Chen, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8960–8961.
- [262] N. A. McGrath, C. A. Lee, H. Araki, M. Brichacek, J. T. Njardarson, *Angew. Chemie - Int. Ed* **2008**, *47*, 9450–9453.
- [263] R. Tannert, T. S. Hu, H. D. Arndt, H. Waldmann, *Chem. Commun.* **2009**, 1493–1495.
- [264] T. R. Hoye, M. E. Danielson, A. E. May, H. Zhao, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7052–7060.
- [265] K. D. Schwartz, J. D. White, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 248–251.
- [266] H. D. Arndt, S. Rizzo, C. Nöcker, V. N. Wakchaure, L. G. Milroy, V. Bieker, A. Calderon, T. T. N. Tran, S. Brand, L. Dehmelt, et al., *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5311–5316.
- [267] T. R. Hoye, J. Jeon, M. A. Tennakoon, *Angew. Chemie - Int. Ed* **2011**, *50*, 2141–2143.
- [268] A. H. Hoveyda, Z. Liu, C. Qin, T. Koengeter, Y. Mu, *Angew. Chemie - Int. Ed* **2020**, anie.202010205.
- [269] M. K. Gurjar, P. Yakambram, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3633–3636.
- [270] K. Nakashima, S. Okamoto, M. Sono, M. Tori, *Molecules* **2004**, *9*, 541–549.
- [271] S. Ghosh, S. Ghosh, N. Sarkar, *Factors Influencing Ring Closure through Olefin Metathesis-A Perspective*, **2006**.
- [272] W. R. Yang, Y. S. Choi, J. H. Jeong, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3074–3083.
- [273] J. R. Parikh, W. von E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507.
- [274] H. Wang, S. N. Goodman, Q. Dai, G. W. Stockdale, W. M. Clark, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 226–234.
- [275] J. H. Cho, B. M. Kim, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 531–533.
- [276] E. Sadeghmoghaddam, H. Gu, Y. S. Shon, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1838–1845.
- [277] J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784–5800.
- [278] B. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- [279] P. A. Wender, B. L. Miller, *Connectivity Analysis and Multibond-Forming Processes in Organic Synthesis: Theory and Applications*, JAI Press, **1993**.
- [280] T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657–4673.
- [281] N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Angew. Chemie - Int. Ed* **2009**, *48*, 2854–2867.
- [282] T. Newhouse, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010–3021.

Références bibliographiques

- [283] I. S. Young, P. S. Baran, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 193–205.
- [284] L. Schiavo, L. Jeanmart, S. Lanners, S. Choppin, G. Hanquet, *New J. Chem.* **2017**, *41*, 1421–1424.
- [285] L. Schiavo, L. Lebedel, P. Massé, S. Choppin, G. Hanquet, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6247–6258.
- [286] T. Tsunoda, M. Suzuki, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357–1358.
- [287] J. A. Bajgrowicz, A. El Hallaoui, R. Jacquier, C. Pigiere, P. Viallefont, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1833–1843.
- [288] I. Prowotorow, W. Stepanenko, J. Wicha, *European J. Org. Chem.* **2002**, 2727–2735.
- [289] Y. Zhang, Q. Guo, X. Sun, J. Lu, Y. Cao, Q. Pu, Z. Chu, L. Gao, Z. Song, *Angew. Chemie - Int. Ed* **2018**, *57*, 942–946.
- [290] L. Bering, K. Jeyakumar, A. P. Antonchick, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3911–3914.
- [291] A. Cullen, A. J. Muller, D. B. G. Williams, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 42168–42171.
- [292] L. Grauso, Y. Li, S. Scarpato, O. Shulha, L. Rárová, M. Strnad, R. Teta, A. Mangoni, C. Zidorn, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 78–82.
- [293] J. C. Bardhan, D. N. Mukherji, *J. Chem. Soc.* **1956**, 4613–4616.
- [294] J. Alexander, G. S. Krishna Rao, *Chem. Ind.* **1969**, 139.
- [295] R. Appelbe, M. Casey, A. Dunne, E. Pascarella, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7641–7644.
- [296] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734–736.
- [297] G. Goto, K. Okamoto, T. Okutani, I. Imada, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4422–4431.
- [298] B. H. Lipshutz, A. Lower, V. Berl, K. Schein, F. Wetterich, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4095–4097.
- [299] P. A. Stadler, A. J. Frey, F. Troxler, A. Hofmann, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 756–769.
- [300] H. Zimmer, D. C. Lankin, S. W. Horgan, *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 229–246.
- [301] J. Schwan, M. Christmann, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7985–7995.
- [302] E. B. Pentzer, T. Gadzikwa, S. T. Nguyen, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5613–5615.
- [303] S. Park, S. H. Kim, J. H. Jeong, D. Shin, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 704–708.
- [304] Y. Wang, Q. Kang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4190–4193.
- [305] J. V. N. Vara Prasad, F. E. Boyer, J. M. Domagala, E. L. Ellsworth, C. Gajda, H. W. Hamilton, S. E. Hagen, L. J. Markoski, B. A. Steinbaugh, B. D. Tait, et al., *Bioorganic Med. Chem.* **1999**, *7*, 2775–2800.
- [306] A. Bochicchio, L. Schiavo, L. Chiummiento, P. Lupattelli, M. Funicello, G. Hanquet, S. Choppin, F. Colobert, *Org. Biomol. Chem* **2018**, *16*, 8859–8869.
- [307] W. R. Yang, Y. S. Choi, J. H. Jeong, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3074–3083.
- [308] C. Peschko, C. Winkelhofer, A. Terpin, W. Steglich, *Synthesis* **2006**, 3048–3057.

Annexe

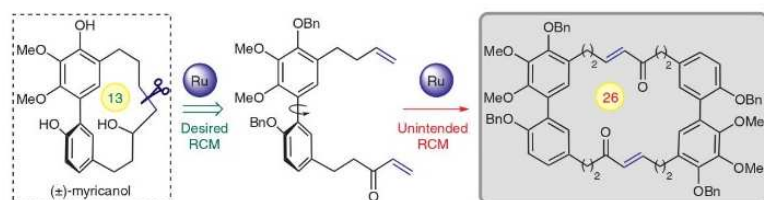
Unintended Formation of a 26-Membered Cycle in the Course of a Novel Approach to Myricanol, a Strained [7,0]-Metacyclophane

Paul Massé^aSabine Choppin^{*a}Lucia Chiumminto^{*b}Gilles Hanquet^aFrançoise Colobert^a

^a Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Applications (UMR CNRS 7042), Université de Strasbourg / Université de Haute-Alsace, ECPM, 25 Rue Becquerel, 67087 Strasbourg, France
sabine.choppin@unistra.fr

^b Department of Science, University of Basilicata, Via dell'Ateneo lucano, 10, 85100 Potenza, Italy
lucia.chiumminto@unibas.it

Published as part of the *ISySyCat2019 Special Issue*



Received: 14.10.2019

Accepted after revision: 17.11.2019

Published online: 29.11.2019

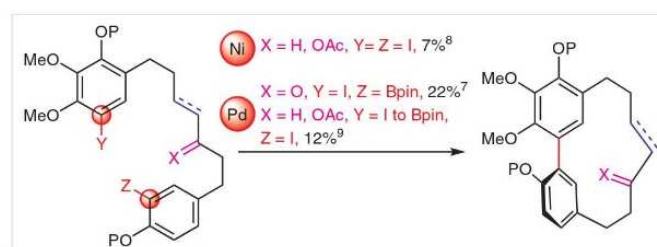
DOI: 10.1055/s-0039-1691523; Art ID: st-2019-b0553-c

Abstract A convergent approach for the synthesis of (\pm)-myricanol, a strained diarylheptanoid isolated from *Myricaceae*, was undertaken using a Suzuki–Miyaura coupling followed by a ring-closing metathesis (RCM). Herein, we report the unintentional formation of a 26-membered macrocycle as RCM product resulting from a head-to-tail dimerization of the *seco*-precursor, even in relay ring-closing metathesis (RRCM) conditions.

Key words myricanol, target-oriented synthesis, diarylheptanoid, natural product, macrocycle, Suzuki–Miyaura cross-coupling, RCM, Alzheimer's disease, biological activities

Myricanol (**1**) was extracted from the stem bark of *Myricaceae* species, trees that produce bayberries, and more particularly from *Myrica nagi* in 1970 by Whiting and co-workers.¹ There is a vivid interest in the community for this strained *meta,meta*-bridged phenolic diarylheptanoid **1** which displays a very intriguing structure with its biaryl system linked by an oxygenated aliphatic heptyl chain.^{2,3} Besides, it exhibits many different biological activities such as antioxidant and antiandrogenic.⁴ Very recently, it was discovered that **1** displays as well anti-inflammatory along with antiobesity and antimuscle atrophy properties and could treat insulin resistance.⁵ This [7,0]-metacyclophane **1** also features anticancer virtues. It was shown to undoubtedly strive against human lung adenocarcinoma A549 cells.⁶ Furthermore, Dickey et al. found that **1** potently reduces the levels of the microtubule-associated protein tau in both cultured cells and *ex vivo* mouse brain slices, which results in an anti-Alzheimer's disease effect, notably owing to the (–)-aS,11R-myricanol enantiomer which has been separated by chiral HPLC.⁷

Three total syntheses have been previously described in a racemic way. The first one was reported by Whiting et al. in 1983.⁸ They achieved the challenging macrocyclization in 7% yield by a nickel-mediated intramolecular oxidative coupling from a linear diiodide diarylheptanoid. Dickey and co-workers reported in 2015 the second total synthesis of racemic myricanol (**1**).⁷ They performed an intramolecular Suzuki–Miyaura cross-coupling between an aryl boronic acid pinacol ester and an aryl iodide delivering the macrocycle in 22% yield. Colobert et al. carried out a Suzuki–Miyaura domino reaction to obtain the expected 13-membered cycle in 12% yield (Scheme 1).⁹

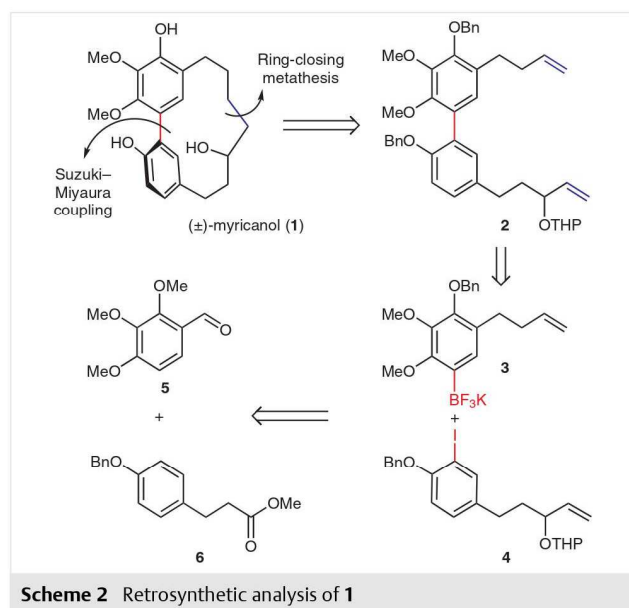


Scheme 1 State-of-the-art on macrocyclizations leading to (\pm)-myricanol

Based on our deep-rooted enthusiasm for the chemistry of bioactive natural products,¹⁰ we were eager to perform the total synthesis of this uncommonly strained compound. The *meta,meta*-cyclic diarylheptanoids are considered as congested cyclophanes because of their high ring strain due to the short heptyl bridge.^{2a,3} As for all cyclic compounds, macrocyclization is the most critical step, which determines the overall efficiency of a synthetic route.³ To the best of our knowledge, endeavor of macrocyclization to prepare *meta,meta*-bridged diarylheptanoids in the literature other than by biaryl coupling have failed so far (Heck coupling and Thorpe–Ziegler reaction).¹¹ However, none of those routes have envisioned a convergent approach of this

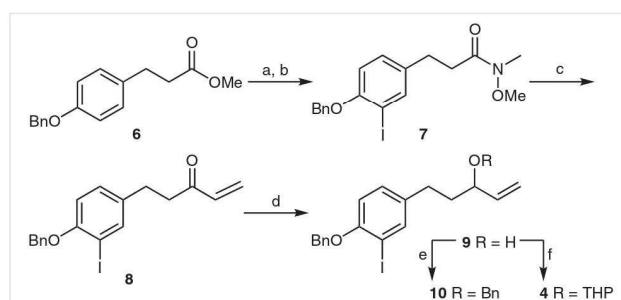
13-membered strained compound **1** via a sequence of two key reactions: a Suzuki–Miyaura coupling followed by a ring-closing metathesis (RCM). RCM is often efficiently applied for the construction of strained natural compounds and with a large variety of substrates.¹² For instance, Kundig et al. prepared a strained 12-membered macrolactone bearing an *ortho,meta*-diarylheptanoid performing a RCM in the presence of Hoveyda–Grubbs second-generation catalyst (**HGII**) in an optimized yield of 37%.¹³

A large variety of catalysts are available for RCM as Grubbs second-generation catalyst (**GII**), **HGII**, but also more exotic catalysts like Mauduit's (Umicore **M71**), Nolan's (Umicore **M2**), and Grela's (**nG-I₂**) which could achieve this challenging macrocyclization (see Scheme 5).¹⁴ Herein, we describe a new convergent retrosynthetic pathway of **1** that could be arisen from **2** by RCM, itself stemming from the Suzuki–Miyaura coupling from key building blocks **3** and **4**, envisaged, respectively, from commercially available compounds **5** and **6** (Scheme 2).



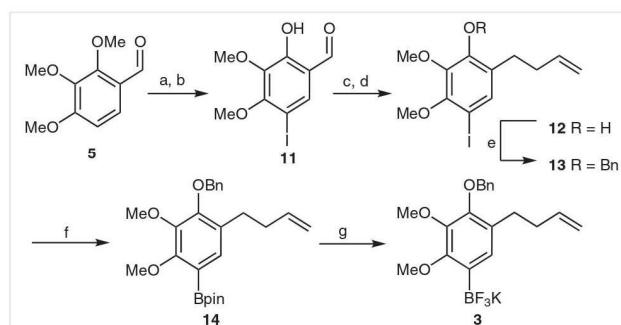
As depicted in Scheme 3, the first building block **10** has been synthesized in 5 steps on a multigram scale without any required purification from the readily available benzyl-protected phenol **6**.¹⁵ The ester moiety was derivatized into the corresponding Weinreb amide in toluene in remarkable yield using AlMe_3 and the corresponding hydroxylamine hydrochloride. The latter underwent a regioselective iodination in *ortho* position of the benzyl ether using I_2 as well as Ag_2SO_4 to give **7** in 83% yield.⁹ Subsequent vinylation of the amide with a Grignard reagent allowed us to isolate the α,β -unsaturated ketone **8** in a quantitative yield upon quick hydrolysis with a strong acid to avoid the formation of a side product coming from the Michael addition of the released hydroxylamine onto **8**.¹⁶ Luche reduction furnished **9** in 88%

yield with complete chemoselectivity. Consecutive protection of the formed allylic carbinol as its corresponding benzyl ether afforded the first building block **10** with an overall yield of 58%. A variant protecting group (**4**, bearing a THP group) was envisaged to perform the remainder of the synthesis.



Scheme 3 Preparation of the first building block **10**. Reagents and conditions: (a) $\text{MeNHOMe}\cdot\text{HCl}$, AlMe_3 , PhMe , r.t., 24 h, 99%; (b) I_2 , Ag_2SO_4 , CH_2Cl_2 , r.t., 3 days, 83%; (c) vinylmagnesium bromide, THF , 0°C , 1 h, 99%; (d) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH , -78°C , 0.5 h, 88%; (e) NaH , BnBr , NaI , DMF , 0°C to r.t., 1.5 h, 91%; (f) DHP , PPTS , CH_2Cl_2 , r.t., 24 h, 79%.

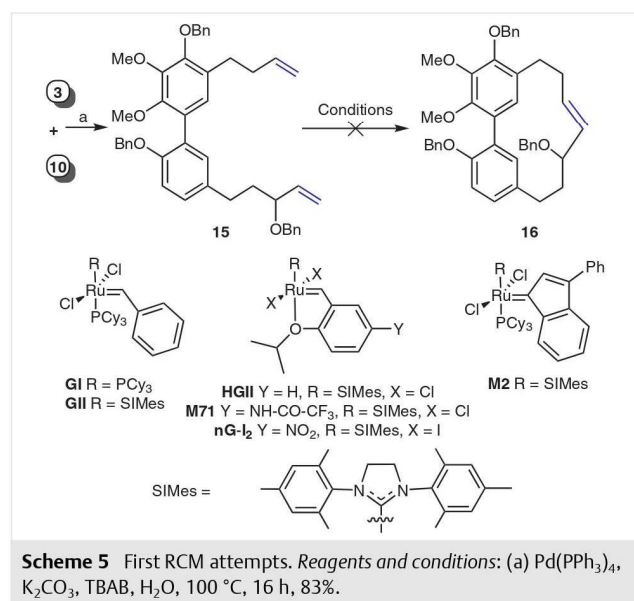
As outlined in Scheme 4, the synthesis of the second key coupling partner **3** started with commercially available trimethoxybenzaldehyde **5** which was regioselectively demethylated in *ortho* position of the aldehyde using a Lewis acid. The reaction has to be performed under 20°C to avoid a second competitive demethylation. Then, regioselective iodination of the aromatic cycle was accomplished and provided **11** exclusively in 51% yield. It should be noted that a complete conversion was observed; however, aryl iodide was trapped in the silver salts and remained unextractable; many experimental conditions were screened to improve yield, without any success. Upon allylation on the aldehyde with a Grignard reagent, homoallylic alcohol was afforded in excellent yield. Thereupon, the formed carbinol was cleaved using triethylsilane in acidic medium,¹⁷ followed by



Scheme 4 Preparation of the second coupling partner **3**. Reagents and conditions: (a) AlCl_3 , CH_2Cl_2 , r.t., 3 h, 81%; (b) I_2 , Ag_2SO_4 , CH_2Cl_2 , r.t., 3 days, 51%; (c) allylmagnesium bromide, THF , 0°C , 0.5 h, 87%; (d) i. TES , TFAA , CH_2Cl_2 , 0°C , 1.5 h; ii. TBAF , THF , 70%; (e) BnBr , NaH , NaI , DMF , 1.5 h , 0°C to r.t., 95%; (f) i. $t\text{-BuLi}$, hexane, -78°C ; ii. $i\text{-PrOBpin}$, -78°C to r.t., 2.5 h; (g) KHF_2 , H_2O , MeOH , r.t., 1.5 h, 89% (over 2 steps).

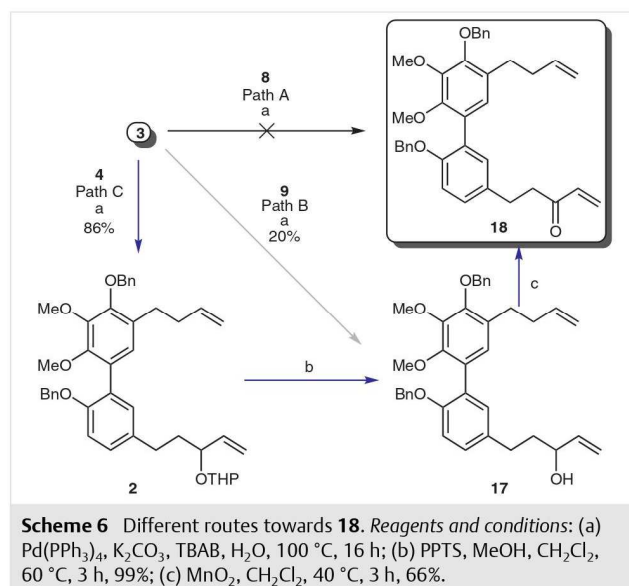
the addition of a solution of TBAF due to the resulting partial triethylsilylation of the phenol group, thus affording **12**. Subsequently, the latter was subjected to a protection to give its corresponding benzyl ether **13** in 95% yield. Aryl iodide **13** was treated with *t*-BuLi and isopropoxy-pinacolborane at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in dry hexane to provide **14** as a boronic acid pinacol ester. Finally, **3** was prepared on exposure to an aqueous solution of KHF_2 in MeOH in 89% yield over two steps. Compound **3** was reached in 7 steps with an overall yield of 25%.¹⁸

With both partners **3** and **10** in hand, we were able to synthesize the biaryl **15** by Suzuki–Miyaura coupling in the presence of palladium(0) (Scheme 5). We have to point out that with the pinacol boronic ester **14**, no reaction occurred; also, we were never able to synthesize the corresponding boronic acid, justifying the selection of the more reactive trifluoroborate salt.¹⁹ Moreover, the yield was low when the reaction was performed in dioxane (28%). By modifying the ratio dioxane/ H_2O up to H_2O only, yield was increased to 83%. With Buchwald conditions (palladium(II) acetate and SPhos ligand), we ended up with the isomerization of the terminal double bond.

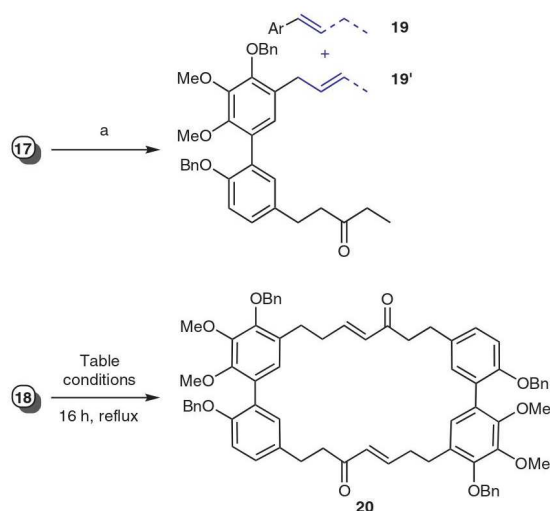


To finalize the preparation of myricanol (**1**), first RCM assays were next attempted with the *seco*-precursor **15** by screening various solvents (CH_2Cl_2 , PhMe, DCE, Et_2O , H_2O) catalysts (**GI**, **GI**, **HGII**, **M71**, **M2**) and temperatures ($25\text{--}110\text{ }^{\circ}\text{C}$). None of those experimental conditions gave us rise to the expected cyclized compound **16** even in the required high-dilution conditions (Scheme 5). The benzyl-protected allylic alcohol being a type III olefin,²⁰ hence less reactive, we therefore tried with the free allylic alcohol along with its corresponding α,β -unsaturated ketone (likely to be more prone to macrocyclize due to the presence of the sp^2 carbon

center). Notwithstanding, it was impossible to deprotect regioselectively the benzyl group on the allylic alcohol vs. the benzyl-protected phenols. Consequently, we tried the Suzuki–Miyaura coupling between our trifluoroborate salt **3** and ketone **8**. Unfortunately, we could not access **18** directly (Path A, Scheme 6). Terminal enones are apparently not compatible with those conditions. Hence, we then attempted the coupling with **9** bearing the free hydroxy group instead, which afforded **17** in order to get by its further oxidation the corresponding ketone **18**. In this way, **17** was obtained in low yield (Path B, Scheme 6). Based on these results, we further proceeded to a three-step sequence using **4** (THP-protected **9** derivative) that was coupled with **3** to obtain biaryl **2** in excellent 86% yield. Finally, removal of THP group and oxidation using MnO_2 followed smoothly (Path C, Scheme 6).



Further RCM attempts on **17** gave us unexpected results: we obtained two regioisomers **19** and **19'**. Allylic alcohol isomerized into the corresponding ethyl ketone,²¹ and terminal double bond isomerized once, but also twice to be conjugated with the aromatic core (both compounds were obtained in a 1:1 ratio).²² The failure of the RCM of **17** could be explained by the free rotation of the biaryl axis which increase the difficulty of the two terminal alkenes to cross path. The presence of a Csp^3 leads also to a more strained chain compared to the presence of a Csp^2 .²³ As for RCM attempts on **18**, we were quite pleased to see by ^1H NMR spectroscopy that we obtained the expected cyclized compound. Nonetheless, we realized we formed the head-to-tail dimer **20** thus involving a C_2 symmetry as evidenced from HR mass spectrum.²⁴ Changing the solvent, the catalyst, lowering the concentration, or adding the starting material *via* a syringe pump over a long period unfortunately did not circumvent our issue (Table 1).

Table 1 Unexpected Results in the Course of RCM Attempts on **19** and **20**^a

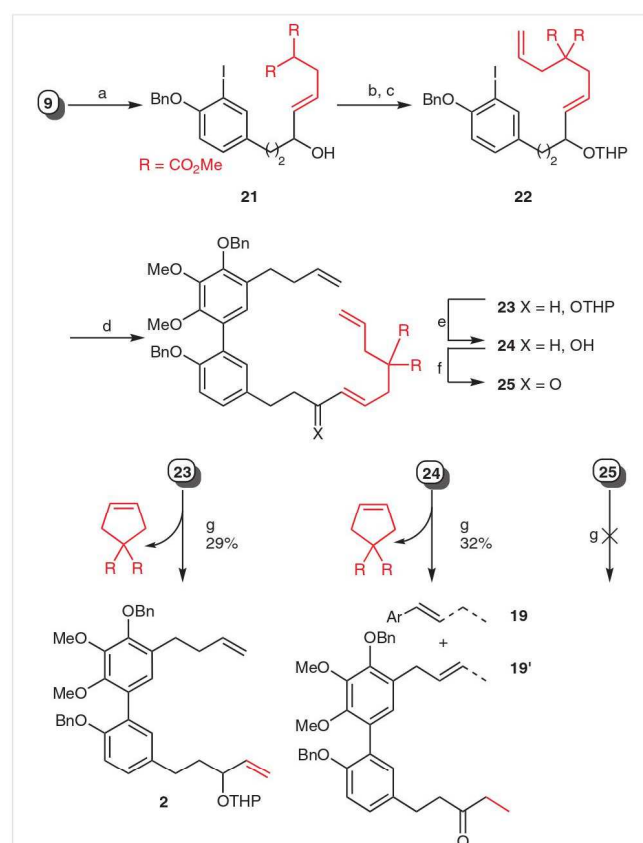
Entry	Catalyst	Solvent	Concentration (mM)	Dimer yield (%)
1	GII	CH ₂ Cl ₂	2	20
2	GII	PhMe	2	30
3	GII	PhMe	0.5	39
4	M71	PhMe	0.5	37
5	GI	PhMe	0.5	n.o.
6	nG-I₂	PhMe	1	17

^a Reaction conditions: (a) **GII**, PhMe (2 mM), 110 °C, 16 h, 35%.

To overcome this synthesis drawback, we next sought to solicit the concept of relay ring-closing metathesis (RRCM).²⁵ RRCM involves the incorporation of a temporary pentenyl tether containing a terminal olefin to initiate the catalytic process. Once you add the catalyst, the ruthenium carbene can be formed on the terminal olefin, a 5-membered ring is extruded which leads to the desired metal carbene that can undergo further cyclization. Porco et al. reported in 2004 the synthesis by RRCM of oximidine III, a 12-membered macrocycle.²⁶ They managed to obtain a yield of 71% for the macrocyclization step whereas with a classical RCM they could not get any traces of the expected compound. In our case, we chose to put a malonate group onto the temporary tether to improve the efficiency of our RRCM by dint of the Thorpe–Ingold effect.²⁵

Starting from **9**, we performed the cross-metathesis with dimethyl allylmalonate in the conditions described by Lipshutz et al., with a surfactant and copper iodide as an additive thus affording **21**.²⁷ Subsequently, both deprotonation of the methylene-active malonate motif followed by the trapping with allyl bromide and protection of the allylic alcohol with a THP group were quantitative. THP was a protecting group of choice given that it is easily accessible and easy to orthogonally deprotect. Afterwards, the Suzuki cou-

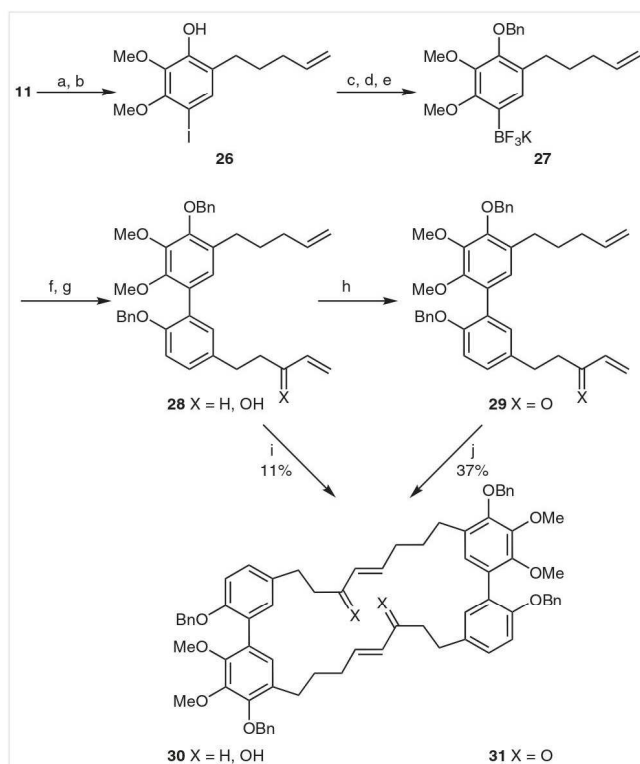
pling between **22** and **3** was implemented in a great yield, and RRCM assays were attempted. RRCM assay on **23** was not conclusive: we extruded the 5-membered ring but the formed carbene did not react further, we therefore ended up with **2**. We proceeded to the RRCM on free allylic alcohol **24**, but we obtained the same results as with the RCM: isomerization of allylic alcohol into ethyl ketone and isomerization of the terminal double bond. **25** bearing the carbonyl function ended up degraded in the RRCM conditions (Scheme 7).



Scheme 7 Synthesis of RRCM precursor and subsequent RRCM attempts. Reagents and conditions: (a) dimethyl allylmalonate, **GII**, CuI, TPGS-750-M, H₂O, 40 °C, 16 h, 55%; (b) DHP, PPTS, DCM, r.t., 16 h, 99%; (c) NaH, allylbromide, THF, 60 °C, 1.5 h, 99%; (d) **3**, Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, TBAB, H₂O, 100 °C, 16 h, 74%; (e) PPTS, MeOH, CH₂Cl₂, 60 °C, 3 h, 99%; (f) MnO₂, CH₂Cl₂, 40 °C, 3 h, 64%; (g) **GII**, PhMe (1 mM), 110 °C, 16 h.

The free rotation of the biaryl axis combined with the high congestion of the desired compound could undeniably explain the uncompletion of the reaction. Accordingly, we attempted to make the less strained 14-membered cycle analogue, more prompt to undergo cyclization, as a proof of concept. Instead of using commercially available allyl Grignard reagent to prepare the RCM precursors, chain was introduced via an *in situ* homoallylic Grignard reagent on **11**. Successive reduction, protection of **26**, lithium–iodine exchange, trifluoroboration, Suzuki–Miyaura coupling on

27 and **4**, deprotection, and oxidation proceeded smoothly to procure **29**. Unfortunately, RCM attempts on **28** gave us notably a 28-membered macrocycle **30** among a myriad of isomerized products (adding benzoquinone to prevent isomerization did not succeed).²⁸ Compound **29** with the ketone gave us also a head-to-tail dimer **31** in 37% yield (Scheme 8).



Scheme 8 Synthesis of corresponding 14-membered macrocycle precursor and subsequent RCM attempts. *Reagents and conditions:* (a) butenylbromide, Mg, THF, 0 °C, 0.5 h, 98%; (b) i. TES, TFAA, CH₂Cl₂, 0 °C, 1.5 h; ii. TBAF, THF, 80%; (c) BnBr, NaH, NaI, DMF, 1.5 h, 0 °C to r.t., 47%; (d) i. *t*-BuLi, hexane, -78 °C; ii. *i*-PrOBpin, -78 °C to r.t., 2.5 h; (e) KHF₂, H₂O, MeOH, r.t., 1.5 h, 93% (over 2 steps); (f) **4**, Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, TBAB, H₂O, 100 °C, 16 h; (g) PPTS, MeOH, CH₂Cl₂, 60 °C, 3 h, 35% (over 2 steps); (h) MnO₂, CH₂Cl₂, 40 °C, 3 h, 37%. (i) **GII**, CH₂Cl₂ (1 mM), 16 h, 11% (j) **GII**, PhMe (1 mM), 16 h, 37%.

In conclusion, a 26-membered macrocycle and two 28-membered macrocycles have been successfully synthesized using RCM in high-dilution conditions. No traces of 13- or 14-membered cyclized products were spotted even with RRCM. We can infer that the strain outpaces the reactivity, even in our attempts to prepare the 14-membered macrocycle.

Funding Information

We thank the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), France as well as the University of Strasbourg, and Paul Massé is

grateful to the French Ministry of Research and Development for financial support.

Acknowledgment

We are really grateful to Marc Mauduit who provided us his catalyst.

Supporting Information

Supporting information for this article is available online at <https://doi.org/10.1055/s-0039-1691523>.

References and Notes

- (1) Begley, M. J.; Campbell, R. V.; Crombie, L.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc.* **1971**, 3634.
- (2) (a) Jahng, Y.; Park, J. G. *Molecules* **2018**, *23*, 3107. (b) Alberti, Á.; Riethmüller, E.; Béni, S. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2018**, *147*, 13. (c) Zhu, J.; Islas-Gonzalez, G.; Bois-Choussy, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, *32*, 505. (d) Sun, C.; Huang, H.; Xu, C.; Li, X.; Chen, K. *Plant Foods Hum. Nutr.* **2013**, *68*, 97.
- (3) (a) Gulder, T.; Baran, P. S. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 899. (b) Joshi, B. S.; Pelletier, S. W.; Newton, M. G.; Lee, D.; McGaughey, G. B.; Puar, M. S. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 759.
- (4) (a) Tao, J.; Morikawa, T.; Toguchida, I.; Ando, S.; Matsuda, H.; Yoshikawa, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 4005. (b) Wang, M.; Liu, Y.; Pan, R. L.; Wang, R. Y.; Ding, S. L.; Dong, W. R.; Sun, G. B.; Ye, J. X.; Sun, X. B. *Int. J. Mol. Med.* **2019**, *43*, 2133. (c) Kubo, M.; Yamazaki, M.; Matsuda, H.; Matsuo, K.; Asanuma, Y. *Biol. Pharm. Bull.* **2002**, *24*, 259.
- (5) (a) Shen, S.; Liao, Q.; Feng, Y.; Liu, J.; Pan, R.; Lee, S. M. Y.; Lin, L. *Food Chem.* **2019**, *270*, 305. (b) Shen, S.; Liao, Q.; Liu, J.; Pan, R.; Lee, S. M. Y.; Lin, L. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2019**, *10*, 429. (c) Cao, Y.; Chen, X.; Deng, S.; Li, Z.; Xu, T.; Yu, G.; Yu, Y.; Yuan, G.; Zhang, M. CN 108434127A, **2018**. (d) Shen, S.; Liao, Q.; Pan, R.; Lin, L. *Br. J. Pharmacol.* **2019**, *176*, 3983.
- (6) Dai, G. H.; Meng, G. M.; Tong, Y. L.; Chen, X.; Ren, Z. M.; Wang, K.; Yang, F. *Phytomedicine* **2014**, *21*, 1490.
- (7) Martin, M. D.; Calcul, L.; Smith, C.; Jinwal, U. K.; Fontaine, S. N.; Darling, A.; Seeley, K.; Wojtas, L.; Narayan, M.; Gestwicki, J. E.; Smith, G. R.; Reitz, A. B.; Baker, B. J.; Dickey, C. A. *ACS Chem. Biol.* **2015**, *10*, 1099.
- (8) Mohamed, S. E. N.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 2577.
- (9) Bochicchio, A.; Schiavo, L.; Chiummiento, L.; Lupattelli, P.; Funicello, M.; Hanquet, G.; Choppin, S.; Colobert, F. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8859.
- (10) (a) Meidlinger, D.; Marx, L.; Bordeianu, C.; Choppin, S.; Colobert, F.; Speicher, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 9160. (b) Norouzi-Arasi, H.; Salom-Roig, X. J.; Lanners, S.; Hanquet, G. *Curr. Org. Synth.* **2017**, *15*, 105. (c) Bensoussan, C.; Rival, N.; Hanquet, G.; Colobert, F.; Reymond, S.; Cossy, J. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 468. (d) Chiummiento, L.; Funicello, M.; Lopardo, M. T.; Lupattelli, P.; Choppin, S.; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 188. (e) Ferreiro-Mederos, L.; Lanners, S.; HENCHIRI, H.; Fekih, A.; Hanquet, G. *Nat. Prod. Res.* **2009**, *23*, 256. (f) Bonini, C.; Chiummiento, L.; Pullez, M.; Solladié, G.; Colobert, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5015.

- (11) (a) Dansou, B.; Pichon, C.; Dhal, R.; Brown, E.; Mille, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1527. (b) Harrowven, D. C.; Woodcock, T.; Howes, P. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9327.
- (12) (a) Lecourt, C.; Dhambri, S.; Allievi, L.; Sanogo, Y.; Zeghib, N.; Ben Othman, R.; Lannou, M.-I.; Sorin, A. J. *Nat. Prod. Rep.* **2018**, 35, 105; and references cited therein. (b) Cheng-Sanchez, I.; Sarabia, F. *Synthesis* **2018**, 50, 3749.
- (13) Chausset-Boissarie, L.; Arvai, R.; Cumming, G. R.; Besnard, C. E.; Kündig, E. P. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6264.
- (14) (a) Clavier, H.; Caijo, F.; Borré, E.; Rix, D.; Boeda, F.; Nolan, S. P.; Mauduit, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4254. (b) Tracz, A.; Matczak, M.; Urbaniak, K.; Skowerski, K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, 11, 1823. (c) Boeda, F.; Clavier, H.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2008**, 2726.
- (15) Christiansen, E.; Due-Hansen, M. E.; Urban, C.; Merten, N.; Pfeleiderer, M.; Karlsen, K. K.; Rasmussen, S. S.; Steensgaard, M.; Hamacher, A.; Schmidt, J.; Drewke, C.; Petersen, R. K.; Kristiansen, K.; Ullrich, S.; Kostenis, E.; Kassack, M. U.; Ulven, T. *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, 1, 345.
- (16) Gomtsyan, A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 11.
- (17) Lalic, G.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4921.
- (18) Yuen, A. K. L.; Hutton, C. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7899.
- (19) Molander, G. A.; Biolatto, B. J. *Org. Chem.* **2003**, 68, 4302.
- (20) Chatterjee, A. K.; Choi, T. L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11360.
- (21) Bäckvall, J.-E.; Andreasson, U. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5459.
- (22) Jun, Yue. C.; Liu, Y.; He, R. J. *Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 259, 17.
- (23) Whiting, D. A.; Wood, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 2335.
- (24) **Preparation of 20**
A solution of **18** (1 equiv, 51 mg, 0.091 mmol) in toluene (180 mL) was degassed for 30 min under a flow of argon. The reaction mixture was heated at reflux. Then, **GII** (20 mol%, 15 mg, 0.018 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at reflux for 16 h. The reaction mixture was filtered through a pad of both activated charcoal and silica gel, and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford **20** (20 mg, 35 mmol, 39%) as an oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.50–7.44 (m, 4 H), 7.43–7.34 (m, 6 H), 7.27–7.20 (m, 10 H), 7.14–7.00 (m, 2 H), 6.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 2 H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.70–6.65 (m, 4 H), 5.97 (d, *J* = 16.0 Hz, 2 H), 5.13–5.08 (m, 4 H), 5.05–4.90 (m, 4 H), 3.99–3.82 (m, 6 H), 3.64 (s, 6 H), 2.94–2.71 (m, 8 H), 2.57–2.48 (m, 4 H), 2.46–2.35 (m, 4 H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 203.21, 154.64, 150.68, 150.13, 146.32, 138.01, 137.64, 133.60, 131.36, 131.31, 128.82, 128.72, 128.65, 128.36, 128.16, 128.13, 127.62, 127.08, 126.66, 113.24, 75.29, 70.76, 61.00, 60.97, 41.91, 33.25, 29.84, 29.02. HRMS (ESI+): *m/z* calcd for C₇₀H₆₈NaO₁₀ [M + Na]⁺: 1091.4705; found: 1091.4700.
- (25) Hoye, T. R.; Jeffrey, C. S.; Tennakoon, M. A.; Wang, J.; Zhao, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10210.
- (26) (a) Wallace, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1912. (b) Wang, X.; Bowman, E. J.; Bowman, B. J.; Porco, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3601.
- (27) Lipshutz, B. H.; Petersen, T. B.; Abela, A. R. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1333.
- (28) Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17160.

Nouvelle stratégie d'accès aux diarylheptanoïdes cycliques : vers la synthèse totale du myricanol

Résumé

Les diarylheptanoïdes macrocycliques possèdent des caractéristiques structurales intrigantes et des propriétés biologiques prometteuses. Dans ce contexte, l'objectif de cette thèse consiste à développer une nouvelle voie de préparation pour cette attrayante famille de composés. Dans une première partie, nous avons envisagé de synthétiser le myricanol, un *méta,méta*-diarylheptanoïde tendu à 13 chaînons, par le biais d'un couplage de Suzuki-Miyaura et d'une métathèse cyclisante. Cette voie d'accès a conduit à la formation fortuite de dimères tête-queue à 26 chaînons du fait de la tension de cycle existante. Dans une deuxième partie, nous avons décrit la première voie d'accès directe, rapide et versatile à la famille des *ortho,méta*-diarylheptanoïdes *via* une stratégie de métathèse cyclisante. Ainsi, nous avons appliqué cette méthode à la synthèse de l'actinidione, produit naturel contenant un motif benzoquinone, en 14 étapes avec un rendement global de 18% et un haut degré d'idéalité dans le choix de la stratégie de synthèse.

Mots-clés : Synthèse totale et idéale, diarylheptanoïdes, myricanol, macrocycle, couplage de Suzuki-Miyaura, métathèse cyclisante.

Abstract

Macrocyclic diarylheptanoids are intriguing and promising due to both their architectural features and biological properties. In this context, the objective of this thesis is to develop a new approach to prepare this appealing family of compounds. In the one hand, we envisioned synthesizing myricanol, a strained 13-membered *meta,meta*-diarylheptanoid, through a Suzuki-Miyaura coupling and a ring-closing metathesis. This pathway led to the unintended formation of 26-membered head-to-tail dimers as a result of the actual ring strain. In the other hand, we describe herein the first, direct, rapid and versatile route to access the *ortho,meta*-diarylheptanoids family *via* a ring-closing metathesis strategy. Hence, we applied this method to the synthesis of actinidione, a natural product bearing a benzoquinone motif, in 14 steps with an overall yield of 18% and a high degree of ideality in the choice of the synthesis strategy.

Key words: Total and ideal synthesis, diarylheptanoids, myricanol, macrocycle, Suzuki-Miyaura coupling, ring-closing metathesis.