



HAL
open science

Vers la synthèse totale de la thapsigargine

Youssef Sanogo

► **To cite this version:**

Youssef Sanogo. Vers la synthèse totale de la thapsigargine. Chimie organique. Université Sorbonne Paris Cité, 2017. Français. NNT : 2017USPCB155 . tel-04461783

HAL Id: tel-04461783

<https://theses.hal.science/tel-04461783>

Submitted on 16 Feb 2024

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.



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

ÉCOLE DOCTORALE MÉDICAMENT
TOXICOLOGIE CHIMIE IMAGERIES

Université Paris-Descartes
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de docteur de l'Université Paris-Descartes

Spécialité : Chimie Organique

Par

Youssef Sanogo

Vers la synthèse totale de la thapsigargine

Laboratoire Synthèse et Méthodes
Université Paris-Descartes-CNRS UMR 8638

Soutenue publiquement le lundi 27 novembre 2017

Devant un jury composé de :

Dr. Nicolas Blanchard	Université de Strasbourg	Rapporteur
Dr. Jean-Luc Parrain	Aix-Marseille Université	Rapporteur
Pr. Janine Cossy	ESPCI Paris	Examineur
Dr. Joëlle Prunet	University of Glasgow	Examineur
Dr. Yvan Six	École Polytechnique	Examineur
Dr. Marie-Isabelle Lannou	Université Paris-Descartes	Examineur
Dr. Geoffroy Sorin	Université Paris-Descartes	Examineur
Pr. Janick Ardisson	Université Paris-Descartes	Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Cette thèse a été effectuée au sein du Laboratoire Synthèse et Méthodes (Université Paris-Descartes/CNRS UMR 8638) dirigé par le Pr. Janick Ardisson. Je la remercie très profondément pour m'avoir accueilli dans son équipe, pour la confiance qu'elle m'a accordée ainsi que pour ses précieux conseils pendant ces trois années de thèse.

Je voudrais ensuite exprimer ma vive reconnaissance à tous les membres du jury : Mesdames Janine Cossy, Joëlle Prunet et Messieurs Nicolas Blanchard, Jean-Luc Parrain et Yvan Six qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail.

Je remercie très sincèrement Geoffroy Sorin et Marie-Isabelle Lannou, infatigables correcteurs de ce manuscrit, pour m'avoir encadré durant ces trois ans, pour leur aide quotidienne, pour leurs conseils et surtout pour leur soutien lorsque tout n'était pas rose.

Je remercie également Philippe Belmont et François-Hugues Porée pour leur joie de vivre ainsi que pour les discussions très enrichissantes lors des différents séminaires.

Je n'oublie évidemment pas Augusto César Hernandez-Perez et Valentin Bochatay qui m'ont appris les bases de la vie dans un laboratoire lors mes stages de M1 et de M2 et qui ont fait de moi un apprenti chimiste. Merci les gars.

Un *grazie* très spécial à Luca, mon collègue de bureau et de laboratoire pendant ces trois ans. J'espère que t'arriveras à désoxygéner un jour. Merci pour tout et bon courage pour la suite.

Un merci très spécial à la très gentille Sabrina, la Dhambrinette, toujours souriante et véritable plaque tournante du laboratoire. Tu nous auras été d'une utilité grandissime. Un grand merci à Narimane (ou RMN pour les plus intimes) pour ses astuces d'Office et son soutien.

J'aimerais ensuite remercier les stagiaires Marion, Angie, Scandeur (avec ses questions existentielles), Yousra (notre tarnaise nationale) pour avoir enduré nos blagues très pourries mais également Raja avec qui j'ai partagé les joies de la remontée de matières.

Je remercie toutes les personnes que j'ai côtoyées durant ces trois ans : Joëlle Pérard, Florence Souquet, Camille, Boubacar, Srikhant, Abdoulaye, Cedrik, Thomas, Karim ainsi que tous mes AMIS.

Mes plus profonds remerciements et reconnaissances vont bien évidemment à mes parents qui n'ont ménagé aucun effort pour nous offrir une meilleure éducation et un meilleur avenir. Finalement, un grand merci à mes cinq frères et sœurs pour leur soutien affectif et chaleureux inconditionnel.

À mes parents, Madihatouma et Kadiatou...

Résumé

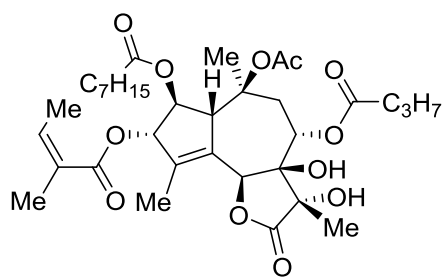
Lactone sesquiterpénique isolée de la plante méditerranéenne *Thapsia garganica* (*Apiaceae*) en 1978, la thapsigargine est un guaianolide inhibiteur subnanomolaire et irréversible des Ca^{2+} adénosine triphosphatases du réticulum sarcoplasmique/endoplasmique (SERCA). Cette remarquable inhibition, conduisant à l'apoptose cellulaire, a fait de la thapsigargine (toxine générale ubiquitaire) une molécule de choix pour la conception d'une prodrogue ciblant les cellules malignes du cancer de la prostate hormono-réfractaire. En 2016, une prodrogue, la *Mipsagargine*, est entrée en essais cliniques phase II pour le traitement du cancer de la prostate. C'est dans ce contexte que le laboratoire s'est intéressé à la synthèse totale de la thapsigargine.

Au cours de ce travail de thèse, deux voies principales ont été étudiées pour accéder au système bicyclique fusionné [5-7] de la thapsigargine à partir d'un même intermédiaire ; ces deux voies étaient basées sur des réactions de cyclocarbonylation soit de type allène-yne (catalysées par des complexes du rhodium) soit ène-yne (catalysées par des complexes du titane, cobalt ou rhodium).

La réaction de Pauson-Khand allène-yne a permis la construction de l'ensemble du squelette carboné du produit naturel. Le produit bicyclique [5-7] obtenu, élaboré grâce à une stratégie robuste et originale, comporte déjà les insaturations ainsi que les configurations nécessaires pour achever la synthèse totale de la thapsigargine.

D'autre part, l'utilisation du complexe $(\eta^2\text{-propène})\text{-Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2$ a montré une grande efficacité dans deux étapes-clés de la synthèse : tout d'abord pour l'élaboration de diols-1,3-*syn* ensuite la cyclisation d'énynes-1,7.

Mots-clés : synthèse totale, thapsigargine, produits naturels, lactones sesquiterpéniques, cancer, guaianolides, cyclocarbonylation, titane, synthèse multi-étapes.



Thapsigargine

Abstract

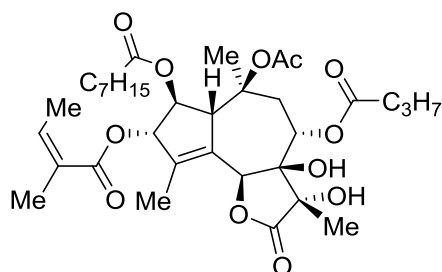
Isolated from the mediterranean plant species *Thapsia garganica* (*Apiaceae*) in 1978, thapsigargin is a highly oxygenated sesquiterpene lactone which belongs to the guaianolide family. Its interest towards the treatment of prostate cancer is based on the potency of this compound as an inhibitor of the sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase (SERCAs), which induces an increase in cytosolic calcium concentration and leads to apoptosis in almost all cells. Noteworthy, thapsigargin has been conjugated to peptides to produce suitable prodrugs which selectively kill prostate cancer cells. One of these prodrugs, called *mipsagargin*, is currently tested in clinical trials phase II (2016). A total synthesis of this challenging natural product was envisaged in the laboratory.

In the course of this PhD work, two main routes to access the [5-7] fused bicycle ring system have been investigated both from the same intermediate: cyclocarbonylation reactions either by Rh-catalyzed allene-yne cyclization and by Ti-, Co- or Rh-catalyzed ene-yne cyclization.

The allene-yne Pauson-Khand reaction approach was very efficient and the whole skeleton of the natural product was built in few steps. With this highly functionalized bicyclic product in hand, further chemical transformations are now required to complete the total synthesis of thapsigargin.

On the other hand, the use of the putative and versatile (η^2 -propène)-Ti(OiPr)₂ complex allowed us to promote two key-steps of the synthesis: the formation of *syn*-1,3-diol from propargylic alcohol and the cyclization of 1,7-enynes.

Keywords: total synthesis, thapsigargin, natural products, sesquiterpene lactones, cancer, guaianolides, cyclocarbonylation, titanium, multi-step synthesis.



Thapsigargin

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	3
Résumé	7
Abstract	9
LISTE DES ABRÉVIATIONS	17
LISTE DES FIGURES	19
LISTE DES SCHÉMAS.....	21
LISTE DES TABLEAUX.....	25
INTRODUCTION GÉNÉRALE ET OBJECTIFS.....	27
Chapitre I : LA THAPSIGARGINE : UNE LACTONE SESQUITERPÉNIQUE.....	31
I.1. Découverte.....	31
I.2. Isolement et structure de la thapsigargine	32
I.3. Biosynthèse	35
I.4. Propriétés biologiques de la thapsigargine.....	37
I.4.1. Inhibition des pompes SERCA	39
I.4.2. Vers un médicament contre le cancer de la prostate ?	43
<i>I.4.2.1. Le cancer de la prostate</i>	<i>43</i>
<i>I.4.2.2. Pharmacophore de la Tg.....</i>	<i>44</i>
<i>I.4.2.3. Conception d'une prodrogue de la Tg</i>	<i>46</i>
I.4.3. Activité antipaludique	47
I.5. Conclusion	48
Chapitre II : APPROCHES SYNTHÉTIQUES DE LA TG	51
II.1. Synthèses totales	52
II.1.1. Construction du bicycle fusionné [A-B]	52
<i>II.1.1.1. Approche de Ley, 2007</i>	<i>53</i>
<i>II.1.1.2. Approche de Baran, 2017</i>	<i>54</i>
<i>II.1.1.3. Approche d'Evans, 2017.....</i>	<i>55</i>
II.1.2. Mise en place des centres stéréogènes C6, C7, C8 et C11.....	56
<i>II.1.2.1. Approche de Ley, 2007</i>	<i>56</i>
<i>II.1.2.2. Approche de Baran, 2017</i>	<i>58</i>
<i>II.1.2.3. Approche d'Evans, 2017.....</i>	<i>59</i>
II.1.3. Installation des centres stéréogènes C1, C2, C3 et C10.....	60
<i>II.1.3.1. Approche de Ley, 2007</i>	<i>61</i>

II.1.3.2.	<i>Approche de Baran, 2017</i>	62
II.1.3.3.	<i>Approche d'Evans, 2017</i>	63
II.1.4.	Synthèse totale d'Evans, 2017	64
II.2.	Synthèses partielles	65
II.2.1.	Construction du bicyclic fusionné [A-B]	65
II.2.1.1.	<i>Travaux de Kaliappan, 2005</i>	65
II.2.1.2.	<i>Travaux de Massanet, 2006 et 2014</i>	66
II.2.1.3.	<i>Travaux de Deprés, 2012</i>	66
II.2.1.4.	<i>Travaux de Férézou-Prunet, 2013</i>	66
II.2.2.	Mise en place des centres stéréogènes C6, C7, C8 et C11	67
II.2.2.1.	<i>Travaux de Kaliappan, 2005</i>	67
II.2.2.2.	<i>Travaux de Massanet, 2006 et 2014</i>	67
II.2.2.3.	<i>Travaux de Deprés, 2012</i>	68
II.2.3.	Installation des centres stéréogènes C1, C2, C3 et C10	69
II.2.3.1.	<i>Travaux de Massanet, 2006 et 2014</i>	69
II.2.3.2.	<i>Travaux de Férézou-Prunet, 2013</i>	70
II.3.	Travaux antérieurs réalisés au laboratoire	70
II.3.1.	Stratégie générale de synthèse	70
II.3.2.	Synthèse du substrat modèle II.84	71
II.3.3.	Vers la synthèse totale du produit naturel	72
II.3.3.1.	<i>Première approche de synthèse</i>	72
II.3.3.2.	<i>Deuxième approche de synthèse</i>	74
II.3.4.	Préparation des systèmes bicycliques [5.3.0] : Réaction de Pauson-Khand alcoxyallène-yne	76
II.4.	Conclusion	79
Chapitre III : VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA THAPSIGARGINE :		
PREMIÈRE APPROCHE		
III.1.	Stratégie de synthèse	83
III.2.	Synthèse en série OPMP	85
III.2.1.	Synthèse de l'alcool propargylique (Z)-III.7a	85
III.2.1.1.	<i>Rappels bibliographiques : Réduction asymétrique de Noyori</i>	85
III.2.1.2.	<i>Rappels bibliographiques : Réduction de Corey-Bakshi-Shibata</i>	86
III.2.1.3.	<i>Résultats</i>	87
III.2.2.	Lactonisation directe en série racémique	88
III.2.2.1.	<i>Rappels bibliographiques : Addition d'un dérivé dianionique de type III.16 sur une cétone</i>	88

III.2.2.2.	<i>Rappels bibliographiques : Addition de dérivés organométalliques sur un pyruvate chiral</i>	90
III.2.2.3.	<i>Résultats</i>	91
III.2.3.	Lactonisation indirecte en série racémique	93
III.2.3.1.	<i>Séquence addition du métal vinylique-clivage de l'éther de silyle</i>	93
III.2.3.2.	<i>Séquence estérification-addition intramoléculaire du métal vinylique</i>	94
III.3.	Synthèse en séries OTBS	95
III.3.1.	Préparation des alcools propargyliques (\pm)-(Z)-III.7b.....	96
III.3.2.	Lactonisation directe.....	99
III.3.2.1.	<i>À partir de l'iodure vinylique (\pm)-(E)-III.7b</i>	99
III.3.2.2.	<i>À partir de l'iodure vinylique (\pm)-(Z)-III.7b</i>	101
III.3.3.	Lactonisation indirecte : Réaction de Heck intramoléculaire.....	103
III.4.	Conclusion	103
Chapitre IV : VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA THAPSIGARGINE :		
DEUXIÈME APPROCHE		107
IV.1.	Stratégie de synthèse	107
IV.2.	Les titanacyclopropènes en synthèse organique	109
IV.2.1.	Introduction	109
IV.2.2.	Réactivité	110
IV.2.2.1.	<i>Couplage réducteur avec une cétone</i>	112
IV.2.2.1.	<i>Cyclocarbonylation d'énynes</i>	114
IV.3.	Voie allène-yne : Synthèse	116
IV.3.1.	Synthèse de l'alcool propargylique IV.1	116
IV.3.2.	Synthèse du vinylsilane IV.6	117
IV.3.2.1.	<i>Mise en place de l'alcool tertiaire en C11</i>	117
IV.3.2.2.	<i>Mise en place de l'ester de méthyle en C12</i>	120
IV.3.3.	Préparation de l'ényne IV.5, intermédiaire clé de la stratégie.....	121
IV.3.3.1.	<i>Halogénodésilylation du vinylsilane IV.6</i>	122
IV.3.3.2.	<i>Réaction de couplage sp^2-sp : Formation de la liaison C5-C6</i>	123
IV.3.4.	Synthèse des allènes	127
IV.3.4.1.	<i>Alcoxyallène IV.2b</i>	127
IV.3.4.1.1.	<i>Rappels bibliographiques</i>	127
IV.3.4.1.2.	<i>Résultats</i>	128
IV.3.4.2.	<i>Méthylallène IV.2a</i>	130
IV.3.5.	Réaction de Pauson-Khand allène-yne	131
IV.3.6.	La réaction de dihydroxylation.....	133

IV.4. Voie ène-yne : Synthèse.....	134
IV.4.1. Synthèse de l'alcool allylique IV.75.....	134
IV.4.2. Réaction de cyclisation ène-yne	135
IV.4.2.1. Réaction de Pauson-Khand ène-yne	135
IV.4.2.1.1. Rappels bibliographiques.....	135
IV.4.2.1.2. Résultats.....	137
IV.4.2.2. Cyclocarbonylation induite par le titane	140
IV.5. Installation précoce des centres C6 et C7 par réaction de dihydroxylation	142
IV.5.1. Dihydroxylation en série ester	143
IV.5.2. Dihydroxylation en série lactonique.....	144
IV.6. Conclusion.....	146
Chapitre V : CONCLUSION GÉNÉRALE.....	151
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	161
Chapitre VI : ANNEXES	167
VI.1. Annexe I : Préparation de IV.94 et IV.88	167
VI.2. Annexe II : Vérification de la configuration du stéréocentre C8.....	167
VI.3. Annexe III : Spectres RMN du diol IV.73 (MeOD)	170
VI.3.1. RMN ¹ H de IV.73	170
VI.3.2. Spectre RMN ¹³ C de IV.73.....	170
VI.4. Annexe IV : Spectres RMN du cycloheptène IV.79 (CDCl₃).....	171
VI.4.1. RMN ¹ H de IV.79	171
VI.4.2. Spectre RMN ¹³ C de IV.79.....	171
Chapitre VII : EXPERIMENTAL SECTION.....	173
VII.1. General considerations	173
VII.1.1. Usual procedures	173
VII.1.2. Physical data and spectroscopic measurements.....	173
VII.2. Experimental procedures and product characterization	175
VII.2.1. First strategy approach.....	175
VII.2.1.1. OPMP series.....	175
VII.2.1.2. OTBS series	181
VII.2.2. Second strategy approach	189
VII.2.2.1. Synthesis of the propargylic alcohol IV.1.....	189
VII.2.2.2. Synthesis of the vinyl iodide IV.46.....	197
VII.2.2.3. Synthesis of the allylic alcohols IV.75a and IV.75b	207
VII.2.2.4. Synthesis of the cycloheptene IV.79.....	214

VII.2.2.5. <i>Synthesis of the cyclopentenone IV.73</i>	217
VII.2.2.6. <i>Carbamate series</i>	224
VII.2.2.7. <i>Lactone series</i>	233
VII.2.3. Preparation of some commercially available reactants	237
Chapitre VIII : SCIENTIFIC PRODUCTION	241
VIII.1. Oral communications	241
VIII.2. Posters	241
VIII.3. Publications.....	241

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Molécules chimiques

APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
BAIB	<i>Bis</i> -(acétoxy)iodobenzène
BINAP	2,2'- <i>bis</i> (diphénylphosphino)-1,1'-naphtyle
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DEAD	Azodicarboxylate de diéthyle
DET	Tartrate de diéthyle
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Diméthylamino)pyridine
2,2-DMP	2,2-Diméthoxypropane
DMP	Dess-Martin Periodinane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EDTA	Éthylène diamine tétraacétique
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
Imid.	Imidazole
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	<i>Bis</i> (triméthylsilyl)amidure de lithium
MPA	Méthoxyphénylacétique
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
NMO	<i>N</i> -Méthylmorpholine- <i>N</i> -oxyde
PMA	Acide phosphomolybdique
PPTS	<i>Para</i> -toluènesulfonate de pyridinium
Pyr	Pyridine
Réactif de Burgess	<i>N</i> -(triéthylammoniumsulfonyl)carbamate de méthyle
TASF	Difluorotriméthylsilicate de tris(diméthylamino)sulfonium
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBHP	Hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
TMANO	Triméthylamine <i>N</i> -oxyde
TMTU	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthylthiourée

Groupements chimiques

Ac	Acétyle
Bn	Benzyle
Cb	Carbamate
Cp	Cyclopentadiényle
<i>c</i> Pent	Cyclopentyle
<i>i</i> Pr	Isopropyle
Me	Méthyle
Més	1,3,5-triméthylbenzène (mésityle)
Mét	Métal
Ms	Méthanesulfonyle
Ph	Phényle
PMP	<i>Para</i> -méthoxyphényle
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle

TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TES	Triéthylsilyle
Tf	Trifluorométhylsulfonate (triflate)
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilyle
Tr	Trityle
<i>Divers</i>	
Å	Angström
APKR	Pauson-Khand allène-alkyne
Atm	Atmosphère
°C	Degrés Celsius
<i>Rd</i>	Rapport diastéréomérique
<i>ee</i>	Excès énantiomérique
<i>ent</i>	Enantiomère
équiv.	Equivalent
GC	Chromatographie gazeuse
GP	Groupement protecteur
H	Heure
Hz	Hertz
IR	Infrarouge
M	Mol.L ⁻¹
MS	Spectrométrie de masse
nM	Nanomolaire
PKR	Réaction de Pauson-Khand
ppm	Partie par million
Quant.	Quantitative
RA	Récepteurs aux androgènes
RMN	Résonance magnétique nucléaire
nOe	Effet nucléaire Overhauser
SERCA	Réticulum sarco/endoplasmique Ca ²⁺ -ATPase
UV	Ultraviolet

LISTE DES FIGURES

Figure I.1. <i>Thapsia garganica</i>	32
Figure I.2. Structure générale des guaianolides	32
Figure I.3. Structure du trilobolide, de la Thapsigargine et de l'époxyde I.1.....	34
Figure I.4. Stéréochimie inverse en C1, C5 et C6 chez les <i>Apiaceae</i> et les <i>Asteraceae</i>	36
Figure I.5. Squelette de base des lactones sesquiterpéniques majeures	38
Figure I.6. Quelques lactones sesquiterpéniques hautement bioactives	38
Figure I.7. Fonctions du SER au niveau du muscle lisse. 1 : Contribution à l'homéostasie calcique par maintenance d'un taux calcique intracellulaire bas par la SERCA. 2 : Contribution à la relaxation de la cellule musculaire lisse par capture de Ca^{2+} par la SERCA. 3 : Contribution à la signalisation calcique et à la contraction par libération de Ca^{2+} via les canaux ioniques-récepteurs IP3 (IP3R) ou ryanodine (Ryr). 4 : Contribution à l'excitabilité membranaire par activation de canaux K et Cl calcium-dépendants. 5 : Facilitation de l'efflux de Ca^{2+} au niveau d'une pompe membranaire Ca^{2+} -ATPase ou d'un échangeur Na/Ca. 6 : Contribution à l'homéostasie Ca^{2+} de microdomaines sub-cellulaires et d'organelles par capture de Ca^{2+} . 7 : Fonctionnement correct du SER pour un développement normal.	40
Figure I.8. Structure cristalline de la SERCA liée à l'ADP et au Ca^{2+} (état E1P). D351 (en rouge) : résidu phosphorylé durant les mouvements d'ions calcium dans le SER. Domaine transmembranaire (M) ; trois domaines cytoplasmiques de phosphorylation (P), de liaison au nucléotide (N) et d'ancrage (A). ADP (en jaune). Ions Ca^{2+} (vert).....	41
Figure I.9. Représentation schématique des changements conformationnels des principaux domaines de la SERCA au cours du cycle de transport du calcium. Domaine transmembranaire (M) ; trois domaines cytoplasmiques de phosphorylation (P), de liaison au nucléotide (N) et d'ancrage (A). Ions Ca^{2+} (bleu). ³²	41
Figure I.10. Inhibition de la SERCA par la thapsigargine. Figures du bas : Structures RX de la SERCA liée à deux ions Ca^{2+} (en jaune) (état E1.P, à gauche) ou à la thapsigargine (en violet) (état E2, à droite).....	42
Figure I.11. Quelques molécules couramment utilisées en chimiothérapie	44
Figure I.12. Site de liaison de la Tg dans la SERCA. Atomes de carbone de la Tg en jaune et atomes d'oxygène en rouge. SERCA en vert (à l'exception d'I829 et E255).....	45
Figure I.13. Pharmacophore de la Tg. Interactions hydrophobes en vert, liaisons H en rouge et configurations absolues importantes en bleu	46
Figure I.14. Structure de la prodrogue G115.....	46
Figure I.15. Structure de la <i>Mipsagargine</i> (G202).....	47
Figure I.16. Inhibition de la SERCA1a et la PfATP6 par la Tg. Atomes de carbone en gris et Atomes d'oxygène en rouge. Résidus impliqués dans la liaison de la Tg à la SERCA1a et conservés dans la liaison à la PfATP6 (en vert) et les nouvelles interactions (en rouge). Résidus SERCA1a indiqués en noir et résidus PfATP6 en blanc..	48
Figure I.17. Structure de la Tg et de la <i>Mipsagargine</i>	49
Figure II.1. Structure de la Tg.....	51
Figure II.2. Motif bicyclique [A-B] de la Tg, des pseudoguaianolides et des hypocréténolides.....	53
Figure II.3. Centres stéréogènes de la partie sud de la Tg.....	56
Figure II.4. Centres stéréogènes de la partie nord de la Tg	61
Figure II.5. Comparaison du substrat modèle II.84 avec la Tg	72
Figure II.6. Exemples de guaïanes oxygénés en C10.....	77

Figure IV.1. Cliché rayons X de l'ent-IV.5.....	126
Figure IV.2. Cliché rayons X de IV.4a	132
Figure IV.3. Spectre RMN ^1H de IV.75a et IV.77	139
Figure IV.4. Spectre nOe de IV.79.....	140
Figure V.1. Structure de la thapsigargine et de la mipsagargine	151
Figure VI.1. Spectre RMN ^1H de IV.73	170
Figure VI.2. Spectre RMN ^{13}C de IV.73	170
Figure VI.3. Spectre RMN ^1H de IV.79	171
Figure VI.4. Spectre RMN ^{13}C de IV.79	171

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma I.1. Biosynthèse du farnésylpyrophosphate FPP	36
Schéma I.2. Biosynthèse de la thapsigargine postulée par Simonsen	37
Schéma II.1. Synthèses totales de la Tg	52
Schéma II.2. Formation du cycle [A-B] selon Ley suivant un enchaînement $6 \rightarrow 5 \rightarrow 5.7$	53
Schéma II.3. Formation du cycle [A-B] selon Baran suivant un enchaînement $6 \rightarrow 6.6 \rightarrow 5.7$	54
Schéma II.4. Mécanisme du réarrangement photochimique de Barton	55
Schéma II.5. Formation du cycle [A-B] selon Evans suivant un enchaînement $6 \rightarrow 5 \rightarrow 5.7$	56
Schéma II.6. Installation des centres C6 et C8 selon Ley	57
Schéma II.7. Installation des centres C7 et C11 selon Ley	58
Schéma II.8. Installation des centres C8 et C11 selon Baran	58
Schéma II.9. Installation des centres C6 et C7 selon Baran	59
Schéma II.10. Installation des centres C6, C7 et C11 selon Evans	60
Schéma II.11. Installation du centre C8 selon Evans	60
Schéma II.12. Installation des centres C2, C3 et C10 selon Ley	62
Schéma II.13. Installation des centres C1, C2, C3 et C10 selon Baran	63
Schéma II.14. Installation des centres C2, C3 et C10 selon Evans	64
Schéma II.15. Synthèse totale de la Tg selon Evans	65
Schéma II.16. Formation du bicycle [A-B] selon Kaliappan	66
Schéma II.17. Formation du cycle [A-B] selon Massanet	66
Schéma II.18. Formation du bicycle [A-B] selon Deprés	66
Schéma II.19. Formation du bicycle [A-B] selon Férézou-Prunet	67
Schéma II.20. Installation du centre C7 selon Kaliappan	67
Schéma II.21. Installation des centres C6, C7 et C11 selon Massanet	68
Schéma II.22. Installation des centres C6, C7 et C8 selon Deprés	69
Schéma II.23. Installation des centres C1, C2 et C10 selon Massanet	69
Schéma II.24. Installation des centres C1, C3 et C10 selon Férézou-Prunet	70
Schéma II.25. Installation de C10 selon Férézou-Prunet	70
Schéma II.26. Stratégie générale de synthèse	71
Schéma II.27. Synthèse du substrat modèle II.84	72
Schéma II.28. Première approche de synthèse : analyse rétrosynthétique	73
Schéma II.29. Première approche de synthèse : vers la synthèse totale de la Tg	74
Schéma II.30. Deuxième approche de synthèse : analyse rétrosynthétique	75
Schéma II.31. Deuxième approche de synthèse : vers la synthèse totale de la Tg	76
Schéma II.32. Stratégie d'accès aux squelettes des guaïanes hydroxylés en C10	77
Schéma II.33. Préparation des précurseurs de la réaction de Pauson-Khand	78

Schéma II.34. Conditions optimisées de la réaction de Pauson-Khand	78
Schéma II.35. Exemplification de la réaction de Pauson-Khand	79
Schéma II.36. Synthèses totales de la Tg : conclusion.....	79
Schéma II.37. Première approche de synthèse : conclusion.....	80
Schéma II.38. Deuxième approche de synthèse : conclusion.....	80
Schéma II.39. Réaction de Pauson-Khand : conclusion.....	81
Schéma III.1. Comparaison de la voie étudiée au cours des travaux antérieurs avec la nouvelle approche de synthèse (Approche I)	83
Schéma III.2. Première approche de synthèse (Approche I) : analyse rétrosynthétique	84
Schéma III.3. Mécanisme de la réduction d'une cétone par le catalyseur de Noyori-Ikariya	86
Schéma III.4. Mécanisme de la réduction énantiosélective de cétones par le CBS	87
Schéma III.5. Synthèse de l'alcool propargylique (Z)-III.7a	88
Schéma III.6. Stratégie de formation de la γ -lactone en une étape.....	88
Schéma III.7. Formation de dianion de type III.16 à partir de III.15	89
Schéma III.8. Synthèse du (-)- <i>ent</i> -jolkinolide D par Kigoshi.....	89
Schéma III.9. Vers la synthèse de la naphthospirozone A par Suzuki	89
Schéma III.10. Synthèse de taxanes par Wender	90
Schéma III.11. Addition nucléophile de PhMgBr sur le pyruvate de (-)-8-phénylmenthol par Whitesell	90
Schéma III.12. Addition nucléophile de PhMgBr sur le pyruvate chiral III.8b par Montchamp	91
Schéma III.13. Voies alternatives d'accès à la γ -lactone (\pm)-(Z)-III.14a	93
Schéma III.14. Essais de lactonisation à partir de l' α -céto-ester (\pm)-(Z)-III.29	95
Schéma III.15. Essai de monoprotection du diol allylique (Z)-III.33	96
Schéma III.16. Stratégie d'installation des centres C7 et C8 sur la lactone (E)-III.14b.....	97
Schéma III.17. Préparation du l'iodure vinylique (E)-III.11b.....	97
Schéma III.18. Synthèse des iodures vinyliques (\pm)-(E)-III.7b et (\pm)-(Z)-III.7b.....	98
Schéma III.19. Stratégie d'installation des centres C7 et C8 sur les lactones (E)-III.14b et (Z)-III.14b.....	101
Schéma III.20. Stratégie de la cyclisation pallado-catalysée.....	103
Schéma III.21. Réaction de Heck intramoléculaire.....	103
Schéma III.22. Lactonisation directe et indirecte en séries OPMP	104
Schéma III.23. Lactonisation directe en séries OTBS.....	105
Schéma III.24. Lactonisation indirecte en séries OTBS.....	105
Schéma IV.1. Comparaison de la voie précédemment étudiée (Approche I) avec la nouvelle stratégie de synthèse (Approche II).....	107
Schéma IV.2. Deuxième approche de synthèse (Approche II) : analyse rétrosynthétique	108
Schéma IV.3. Ényne clé IV.5 : analyse rétrosynthétique	108
Schéma IV.4. Réaction de cyclopropanation de Kulinkovich.....	109
Schéma IV.5. Préparation des titanacyclopropènes selon Sato	110
Schéma IV.6. Effets de quelques groupements fonctionnels R ¹ sur la régiosélectivité du dianion IV.14	111
Schéma IV.7. Exemples de réactivité des titanacyclopropènes.....	111

Schéma IV.8. Cyclisation d'énynes et post fonctionnalisations.....	112
Schéma IV.9. Addition du titanacyclopropène IV.18 sur la cyclohexanone.....	113
Schéma IV.10. Synthèse de diols 1,3- <i>syn</i> selon Yang.....	113
Schéma IV.11. Réaction de couplage pinacolique induite par le Ti(III).....	114
Schéma IV.12. Couplage réducteur de Yang envisagé pour la mise en place de C11 et C6-C7.....	114
Schéma IV.13. Cyclocarbonylation d'énynes selon Buchwald.....	114
Schéma IV.14. Cyclocarbonylation d'énynes selon Sato.....	115
Schéma IV.15. Préparation de cyclopenténones α -fonctionnalisées selon Sato.....	115
Schéma IV.16. Cyclocarbonylation asymétrique d'énynes par le (η^2 -propène)-Ti(O <i>i</i> Pr) ₂	116
Schéma IV.17. Cyclocarbonylation alternative envisagée pour la construction du bicycle [5-7] IV.35.....	116
Schéma IV.18. Synthèse de l'alcool propargylique énanti enrichi IV.1.....	117
Schéma IV.19. Premiers essais d'installation du centre C11 selon la méthode de Yang.....	117
Schéma IV.20. Préparation du titanacyclopropène IV.38.....	118
Schéma IV.21. Vers l'ester de méthyle IV.6 à partir de l'oléfine terminale IV.42.....	120
Schéma IV.22. Essai de préparation de l'ester IV.6 directement à partir de IV.42.....	120
Schéma IV.23. Préparation de l'ester IV.6.....	121
Schéma IV.24. Stratégie de synthèse de l'ényne IV.5 à partir du vinylsilane IV.6.....	122
Schéma IV.25. Mécanisme général des réactions de couplage pallado-catalysées.....	124
Schéma IV.26. Clivage de l'éther de silyle.....	126
Schéma IV.27. Stratégie d'accès aux deux allènes IV.2a et IV.2b.....	127
Schéma IV.28. Voies d'accès aux alcoxyallènes.....	128
Schéma IV.29. Préparation des carbamates IV.49a et IV.49b.....	128
Schéma IV.30. Essais de formation de l'alcoxyallène IV.2b.....	129
Schéma IV.31. Synthèse des alcoxyallènes silylés selon Hoppe.....	129
Schéma IV.32. Tentatives de formation d'alcoxyallène IV.67.....	130
Schéma IV.33. Préparation de l'alcool propargylique IV.69.....	131
Schéma IV.34. Préparation de l'allène IV.2a.....	131
Schéma IV.35. Réaction de Pauson-Khand allène-yne.....	131
Schéma IV.36. Mécanisme de la réaction de Pauson-Khand allène-yne.....	132
Schéma IV.37. Essai de dihydroxylation de la double liaison C6-C7.....	133
Schéma IV.38. Fonctionnalisation préalable de C1-C10 avant la dihydroxylation de C6-C7.....	134
Schéma IV.39. Stratégie d'accès au système bicyclique [5-7] par cyclocarbonylation ène-yne.....	134
Schéma IV.40. Synthèse de l'alcool tertiaire IV.75.....	135
Schéma IV.41. Réaction de Pauson-Khand [2+2+1].....	135
Schéma IV.42. Mécanisme de la réaction de Pauson-Khand classique intermoléculaire.....	137
Schéma IV.43. Essais de réaction de Pauson-Khand séquentielle.....	138
Schéma IV.44. Fonctionnalisation de la fonction hydroxyle en C10.....	139
Schéma IV.45. Réaction de cyclisation induite par le titane (η^2 -propène)-Ti(O <i>i</i> Pr) ₂	140

Schéma IV.46. Tentatives de cyclocarbonylation par insertion de CO	141
Schéma IV.47. Stratégie de synthèse de la cyclopenténone IV.35a par le biais d'une imine	141
Schéma IV.48. Tentatives de cyclocarbonylation par hydrolyse d'iminocyclopentène	142
Schéma IV.49. Installation précoce de C6 et C7	142
Schéma IV.50. Stratégie de mise en place des centres C6 et C7 à partir de la lactone IV.86	144
Schéma IV.51. Préparation des lactones IV.86, IV.88, IV.89 et IV.90	144
Schéma IV.52. Dihydroxylation de IV.88	145
Schéma IV.53. Comparaison de IV.90 avec les lactones (±)-II.98a et (±)-II.98b	145
Schéma IV.54. Dihydroxylation en série acyclique	146
Schéma IV.55. Préparation de l'intermédiaire clé IV.5 à partir du propane-1,3-diol	146
Schéma IV.56. Cyclisation allène-yne	147
Schéma IV.57. Cyclisation ène-yne	148
Schéma IV.58. Dihydroxylation précoce	148
Schéma IV.59. Dihydroxylation en série lactonique	149
Schéma V.1. Synthèses totales décrites	152
Schéma V.2. Stratégie de première approche	152
Schéma V.3. Deuxième approche de synthèse	154
Schéma V.4. Cyclisation palladocatalysée de type Heck	154
Schéma V.5. Accès aux précurseurs de cyclocarbonylation IV.2a, IV.2b et IV.75b à partir de IV.5	154
Schéma V.6. Préparation de l'ényne clé IV.5	155
Schéma V.7. Voie allène-yne	155
Schéma V.8. Cyclisation d'énynes induite le $(\eta^2\text{-propène})\text{-Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2$	156
Schéma V.9. Dihydroxylation de l'ényne IV.48	156
Schéma V.10. Dihydroxylation des lactones	157
Schéma V.11. Dihydroxylation en série acyclique	157
Schéma V.12. Perspectives voie allène-yne	158
Schéma V.13. Cyclisation via une séquence de carbotitanation-réaction sur l'ester	158
Schéma VI.1. Préparation du bromure vinylique IV.94	167
Schéma VI.2. Voie alternative de préparation de la lactone IV.86 et IV.88	167
Schéma VI.3. Détermination de stéréochimie d'alcool secondaire selon Trost	168

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1. Famille des Thapsigargines.....	33
Tableau III.1. Essais de lactonisation directe.....	92
Tableau III.2. Essais d'addition de métal vinylique sur le pyruvate de méthyle.....	94
Tableau III.3. Étude de la réaction d'isomérisation de l'aldéhyde III.1b.....	98
Tableau III.4. Optimisation de la réaction de lactonisation à partir de (±)-(E)-III.7b.....	100
Tableau III.5. Essais de lactonisation à partir de (±)-(Z)-III.7b.....	102
Tableau IV.1. Optimisation de la réaction de formation du diol IV.40.....	119
Tableau IV.2. Optimisation de la réaction d'iododésilylation de IV.6.....	123
Tableau IV.3. Optimisation de la réaction de couplage Csp^2 - Csp	125
Tableau IV.4. Réaction de Pauson-Khand ène-yne.....	138
Tableau IV.5. Étude de la dihydroxylation de l'ényne IV.48.....	143
Tableau VI.1. Déplacements chimiques dus aux effets de blindage du phényle.....	168

INTRODUCTION GÉNÉRALE ET OBJECTIFS

La synthèse totale est un domaine de la chimie organique qui s'intéresse à l'élaboration de molécules complexes, généralement bioactives, à partir de composés simples et disponibles. Très souvent d'origine naturelle, ces molécules ne sont pas toujours disponibles en quantité suffisante pour permettre la réalisation d'une étude approfondie de leurs propriétés biologiques, l'élucidation de leur structure et/ou le développement d'un nouveau médicament. Pour pallier ce problème, la synthèse totale peut constituer un outil puissant et efficace non seulement en vue de la production de la molécule naturelle mais également celle de ses analogues qui peuvent s'avérer être particulièrement intéressants.

Le cancer de la prostate, le plus fréquemment diagnostiqué chez l'homme en France, demeure un problème sociétal. La glande prostatique étant androgéno-dépendante, l'hormonothérapie est souvent exploitée pour traiter ce type de cancer. Toutefois, cette thérapie présente des limites en ce sens qu'une rechute du cancer reste possible. On parle alors de cancer de la prostate hormono-réfractaire.

C'est dans ce cadre que notre laboratoire s'est intéressé à la synthèse totale de la thapsigargine, un produit naturel extrait de la plante *Thapsia garganica*, qui inhibe à une concentration subnanomolaire les Ca^{2+} ATPases du réticulum sarco/endoplasmique (ou SERCAs). Cette inhibition entraîne au sein de la cellule une série de réactions induisant l'apoptose cellulaire, le mode d'action de la thapsigargine est donc indépendant du cycle cellulaire à l'inverse des antimitotiques classiques. Afin d'améliorer la sélectivité et de cibler des cellules spécifiques, des prodrogues dérivées de la thapsigargine ont été préparées et sont actuellement étudiées. Plus particulièrement, la prodrogue mipsagargine, est entrée en essais cliniques phase II en 2016.

Cet intérêt de notre laboratoire a été concrétisé par un financement ANR blanc "Thaser" (2010-2015) en collaboration avec trois autres partenaires :

- les partenaires **1** (Pr Janick Ardisson, Université Paris Descartes, UMR 8638) et **2** (DR Jean-Pierre Férézou, Université Paris-Sud, UMR 8182) avec, pour objectif, le développement de stratégies de synthèse pour accéder au produit naturel,
- le partenaire **3** (Pr Brigitte Deguin, Université Paris Descartes, UMR 8638) visant l'élaboration d'analogues par hémisynthèse,

- le partenaire **4** (Dr Martin Picard, Université Paris Descartes, UMR 8015) permettant l'analyse des interactions des produits synthétisés avec la SERCA, par des expériences de co-cristallisation.

Mon projet de thèse, financé par le Ministère Français des Affaires Etrangères, s'inscrit dans la continuité de ce programme de recherche multidisciplinaire et porte sur le développement de nouvelles stratégies de synthèse suffisamment générales et modulables permettant un accès facile à la thapsigargine ainsi qu'à des analogues structurellement originaux.

Ce manuscrit de thèse comprend sept chapitres et sera présenté comme suit :

- Dans le chapitre I, sera présentée la thapsigargine, notamment sur le plan de sa structure, de sa biosynthèse et de son activité biologique.
- Le chapitre II, de nature bibliographique, sera consacré à la description des synthèses totales et partielles existantes ainsi qu'à celle des travaux antérieurs effectués au laboratoire.
- Dans les chapitres III et IV, seront détaillés mes travaux de thèse avec, plus particulièrement, l'exploration de deux nouvelles approches de synthèse vers la synthèse totale de la thapsigargine.
- Une conclusion générale (chapitre V) reprendra les différentes avancées vers la synthèse du produit naturel.
- Les informations annexes (chapitre VI) et la partie expérimentale (chapitre VII) clôtureront ce manuscrit.

Je vous souhaite une très bonne lecture.

Chapitre I : LA THAPSIGARGINE : UNE LACTONE SESQUITERPÉNIQUE

Dans ce premier chapitre, un rappel sur l'utilisation historique de la plante *Thapsia garganica* sera réalisé avant de décrire de façon détaillée la thapsigargine sur le plan structural et biosynthétique. Son activité biologique sera ensuite décrite en mettant notamment en avant sa capacité inhibitrice des Ca²⁺ adénosine triphosphatases du réticulum sarcoplasmique/endoplasmique (SERCAs) et son rôle dans le cadre du traitement du cancer de la prostate.

I.1. Découverte

La thapsigargine (Tg) est extraite de la plante *Thapsia garganica* (Figure I.1), appartenant à la famille des *Apiaceae* (anciennement connue sous le nom d'ombellifères). Cette plante a été considérablement utilisée en médecine traditionnelle dans les régions méditerranéennes, depuis des milliers d'années.¹ Vers les années 300-400 av. J.-C, l'utilisation médicinale et les propriétés irritantes pour la peau de *Thapsia garganica* ont été décrites par Hippocrate et Théophraste.² En Algérie, il est fait un usage fréquent de la résine issue de l'écorce de la racine, comme agent révulsif ; *Thapsia garganica* est d'ailleurs nommée *bounéfa* en arabe signifiant littéralement « père de la santé ». En 1857, le docteur Reboulleau, alors médecin exerçant à Constantine, suggéra l'emploi de cette résine en médecine européenne, toujours dans cette même indication.³ Il a également été décrit que la résine issue des feuilles ou de la racine pouvait être utilisée pour combattre la stérilité féminine, la toux et les maladies pulmonaires mais aussi pour soulager les douleurs rhumatismales ainsi que les morsures d'animaux enragés ou venimeux.¹ En outre, ces propriétés ont permis à *Thapsia garganica* d'intégrer diverses pharmacopées plus particulièrement la pharmacopée française en 1937.⁴ Malgré une connaissance ancienne des effets de la plante, les substances responsables de son activité sont demeurées inconnues jusqu'à la fin des années 1970.

¹ (a) Gerard, J. *The Herball or Generall Historie of Plantes*; 1597. (b) Bellakhdar, J. *La Pharmacopée Marocaine Traditionnelle: Médecine Arabe Ancienne et Savoirs Populaires*; Ibis Press: Paris, France, **1997**. (c) Ouarghidi, A.; Gary, J. M.; Abbad, A. *J. Med. Plants Res.* **2013**, 7, 2165-2169.

² (a) Stock, E.; Tschirch, A. *Die Harze*. Berlin: Verlag von Gebrüder Bornträger; **1936**. (b) Perrot, E. *Matière Première usuelle du Règne Végétal*. Paris: Masson et cie **1943**; p: 1630-1632.

³ Reboulleau. *Notice sur la résine de Thapsia garganica et sur son emploi en médecine comme agent révulsif sous forme d'emplâtre*; gallica.bnf.fr, **1856**.

⁴ Rasmussen, U. *Thèse faculté de pharmacie, Copenhague, Danemark, 1979*.



Figure I.1. *Thapsia garganica*

I.2. Isolement et structure de la thapsigargine

Afin de mieux comprendre les effets biologiques de *Thapsia garganica*, de nombreuses études ont été entreprises. En 1978, pour la première fois, l'équipe danoise de Christensen est parvenue à isoler de cette plante, par une méthode bioguidée, une fraction présentant des propriétés irritantes.⁵ Des études spectroscopiques de cette fraction ont révélé que les composés à l'origine de l'activité étaient deux guaianolides (Figure I.2) hexa-oxygénés qui ont été dénommés : thapsigargine (pour le produit majoritaire) et thapsigargicine (pour le produit minoritaire).⁶

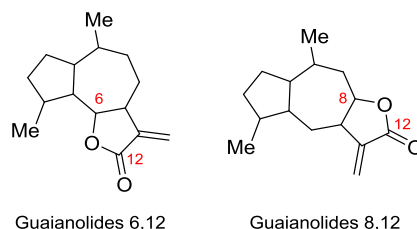


Figure I.2. Structure générale des guaianolides

Plus tard, des études phytochimiques ont permis d'isoler quatorze autres guaianolides, eux aussi, à partir du genre *Thapsia* (comprenant les espèces *garganica* L., *villosa* L. et *maxima* Miller).⁷ Ces composés forment la famille des thapsigargines, avec trois autres guaianolides (le

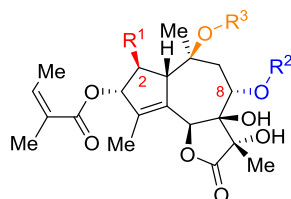
⁵ Rasmussen, U.; Christensen, S. B.; Sandberg, F. *Acta Pharm. Suec.* **1978**, *15*, 133-140.

⁶ Christensen, S. B.; Rasmussen, U.; Christophersen, C. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3829-3830.

⁷ (a) Christensen, S. B.; Andersen, A.; Smitt, U. W. *Program Chem. Natl. Prod.* **1997**, *71*, 131-167. (b) Harmatha, J.; Budesinsky, M.; Vokac, K.; Kostecka, P.; Kmonickova, E.; Zidek, Z. *Fitoterapia* **2013**, *89*, 157-166. (c) Smitt, U. W.; Christensen, S. B. *Planta Med.* **1991**, *57*, 196-197.

nortrilolide, le 2-hydroxy-10-desacétoxytrilobolide et le 2-acétoxytrilobolide) extraits de *Laser tribolum*, également de la famille des *Apiaceae*,⁸ (Tableau I.1).

Tableau I.1. Famille des Thapsigargines



Entrée	Noms	R ¹	R ²	R ³	Origines
1	Thapsigargine (Tg)	O-Oct	But	Ac	<i>Thapsia</i>
2	Thapsigargicine	O-Hex	But	Ac	<i>Thapsia</i>
3	Trilobolide	H	(S)-2-MeBut	Ac	<i>Thapsia</i>
4	Nortrilololide	H	But	Ac	<i>Laser tribolum</i>
5	2-hydroxy-10-desacétoxytrilobolide	OH	(S)-2-MeBut		<i>Laser tribolum</i>
6	2-acétoxytrilobolide	OAc	(S)-2-MeBut	Ac	<i>Laser tribolum</i>
7	Thapsitranstagine	O- <i>i</i> Val	2-MeBut	Ac	<i>Thapsia</i>
8	Thapsivillosine A	O-Ang	Sen	Ac	<i>Thapsia</i>
9	Thapsivillosine B	O-Ang	2-MeBut	Ac	<i>Thapsia</i>
10	Thapsivillosine C	O-Oct	2-MeBut	Ac	<i>Thapsia</i>
11	Thapsivillosine D	O-6-MeOct	Sen	Ac	<i>Thapsia</i>
12	Thapsivillosine E	O-6-MeOct	2-MeBut	Ac	<i>Thapsia</i>
13	Thapsivillosine F	H	Sen	Ac	<i>Thapsia</i>
14	Thapsivillosine G	O-6-MeHep	2-MeBut	Ac	<i>Thapsia</i>
15	Thapsivillosine H	O-Ang ou Sen	Ang ou Sen	Ac	<i>Thapsia</i>
16	Thapsivillosine I	O-Ang	But	Ac	<i>Thapsia</i>
17	Thapsivillosine J	O- <i>i</i> Val	But	Ac	<i>Thapsia</i>
18	Thapsivillosine K	O-Sen	2-MeBut	Ac	<i>Thapsia</i>
19	Thapsivillosine L	O-But	But	Ac	<i>Thapsia</i>

But= butanoyl, Sen= seneciroyl, Ang= angeloyl, Hex= hexanoyl, Hep= heptanoyl, Oct= octanoyl, *i*Val= isovaleroyl.

Premier composé de la famille des thapsigargines à avoir été isolé en 1968, le trilobolide (Figure I.3) a joué un rôle primordial dans l'élucidation structurale de ces molécules. En effet, la dégradation de ce guaianolide pentaoxygéné, l'identification de sa chaîne latérale (S)-2-

⁸ Harmatha, J.; Budesinsky, M.; Vokac, K.; Kostecka, P.; Kmonickova, E.; Zidek, Z. *Fitoterapia* **2013**, 89, 157-166.

méthylbutanoyle en C8 et une analyse cristallographique ont permis la première attribution de la configuration absolue de ses centres stéréogènes.⁹

En 1982, la configuration relative de la Tg a été établie par l'équipe de Christensen grâce à la structure cristalline de l'époxyde **I.1**, formé en traitant la Tg par le chlorure de thionyle.¹⁰ Trois ans plus tard, des études spectroscopiques complémentaires ont permis de déterminer les configurations absolues des centres stéréogènes de la Tg.¹¹ Hautement oxygénée, la Tg possède une structure tricyclique très complexe comprenant :

- un bicyclic fusionné [5-7],
- une γ -lactone,
- huit centres stéréogènes dont trois alcools tertiaires,
- ainsi que quatre fonctions ester différentes (Figure I.3).

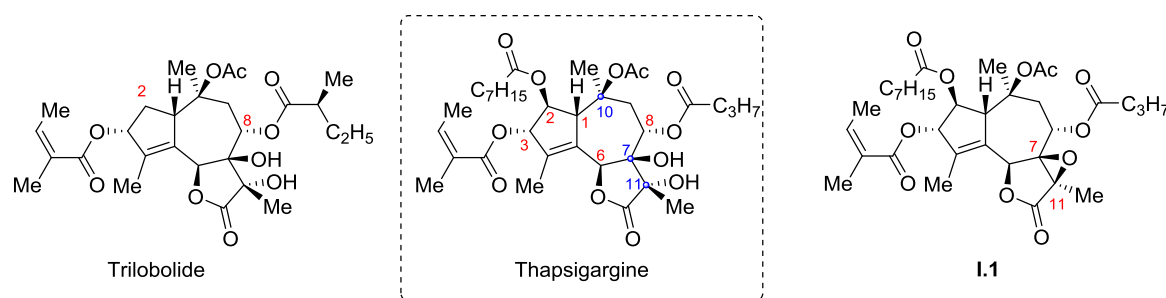


Figure I.3. Structure du trilobolide, de la Thapsigargine et de l'époxyde **I.1**

En 2007, l'équipe italienne d'Appendino a développé une méthode simplifiée, par rapport à celle décrite par Christensen, permettant d'obtenir un mélange de thapsigargines à partir de résines de *Thapsia garganica*. Après chromatographie sur gel de silice et trituration à l'éther, la Tg a été obtenue avec un rendement de 0.32%.¹²

En 2013, dans le cadre de la collaboration ANR Thaser, le développement d'un procédé innovant par Deguin et Boutefnouchet, couplant une extraction automatisée sous pression à la chromatographie par séparation centrifuge, a permis d'isoler la Tg à grande échelle (10 g) à l'Université Paris-Descartes.¹³

⁹ Kutshabsky, I.; Reck, G.; Pfeiffer, D.; Ripperger, H. *Z. Chem.* **1984**, *24*, 24.

¹⁰ Christensen, S. B.; Larsen, I. K.; Rasmussen, U.; Christophersen, C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 649-652.

¹¹ Christensen, S. B.; Norup, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 107-111.

¹² (a) Appendino, G.; Prosperini, S.; Valdivia, C.; Ballero, M.; Colombano, G.; Billington, R. A.; Genazzani, A. A.; Sterner, O. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1213-1217. (b) Pagani, A.; Pollastro, F.; Spera, S.; Ballero, M.; Sterner, O.; Appendino, G. *Nat. Prod. Com.* **2007**, *2*, 637-642.

¹³ Ollivier, A.; Grougnet, R.; Cachet, X.; Meriane, D.; Ardisson, J.; Boutefnouchet, S.; Deguin, B. *J. Chromatogr. B* **2013**, *926*, 16-20.

Compte tenu des résultats prometteurs de la Tg dans le traitement du cancer de la prostate,¹⁴ une demande annuelle d'une tonne environ pourrait être attendue.¹⁵ L'extraction à partir de la plante n'étant pas une solution viable et durable, le développement de nouvelles méthodes de production serait nécessaire pour répondre à cette demande. Une des possibilités consisterait en la production par biotechnologie de la Tg dans un organisme génétiquement modifié.¹⁶ Cependant, cette approche nécessiterait une connaissance approfondie de la biosynthèse du produit naturel.

I.3. Biosynthèse

Les guaianolides représentent un des principaux groupes de lactones sesquiterpéniques (LS). Comme leur nom l'indique, les LS sont constituées de trois unités isopréniques (quinze atomes de carbone) et sont isolées principalement de plantes appartenant à la famille des *Apiaceae* et des *Asteraceae*.¹⁷

L'une des biosynthèses de LS les mieux décrites est celle de l'artémisinine, un agent antipaludique extrait de *Artemisia annua* (*Asteraceae*).¹⁸ En revanche, aucune étude n'a, à ce jour, permis d'élucider le mécanisme biosynthétique des guaianolides issus des *Apiaceae*. Bien que l'artémisinine ne soit pas un guaianolide, il a été postulé que la biosynthèse des guaianolides était très similaire à celle de l'artémisinine. En 2009, un mécanisme pour la biosynthèse des guaianolides, fortement inspiré de celui de l'artémisinine, a été proposé par Simonsen.¹⁹

¹⁴ Christensen, S. B.; Andersen, A.; Kromann, H.; Treiman, M.; Tombal, B.; Denmeade, S.; Isaacs, J. T. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1273-1280.

¹⁵ Simonson, H. T.; Weitzel, C.; Christensen, S. B. in *Natural Products*, (Eds.: K. G. Ramawat, J. M. Mérillon), Springer, Berlin Heidelberg, **2013**, p. 3069-3098.

¹⁶ Simonsen, H. T.; Drew, D. P.; Lunde, C. *Perspect. Med. Chem.* **2009**, *3*, 1-6.

¹⁷ Milosavljevic, S.; Bulatovic, V.; Stefanovic, M. *J. Serb. Chem. Soc.* **1999**, *64*, 397-442.

¹⁸ Berteau, C. M.; Voster, A.; Verstappen, F. W. A.; Maffei, M.; Beekwilder, J.; Bouwmeester, H. J. *Arch. Biochem. Biophys.* **2006**, *448*, 3-12.

¹⁹ (a) Drew, D. P.; Krichau, N.; Reichwald, K.; Simonsen, H. T. *Phytochem. Rev.* **2009**, *8*, 581-599. (b) Schall, A.; Reiser, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2353-2364. (c) Andersen, T.; López, C.; Manczak, T.; Martinez, K.; Simonsen, H. *Molecules* **2015**, *20*, 6113-6127.

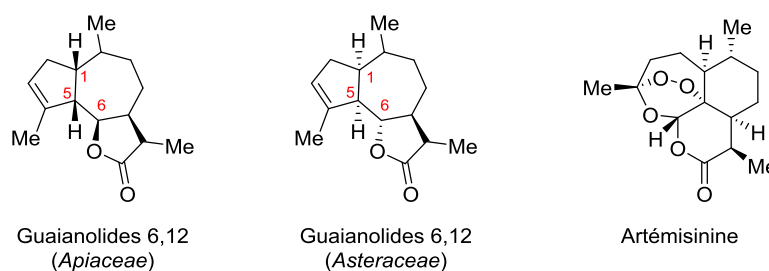
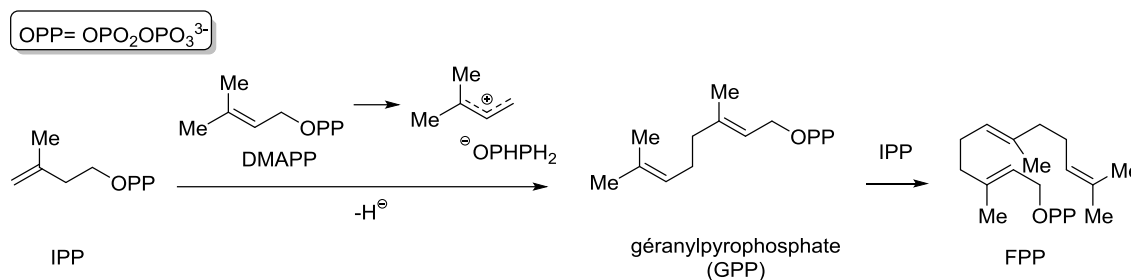


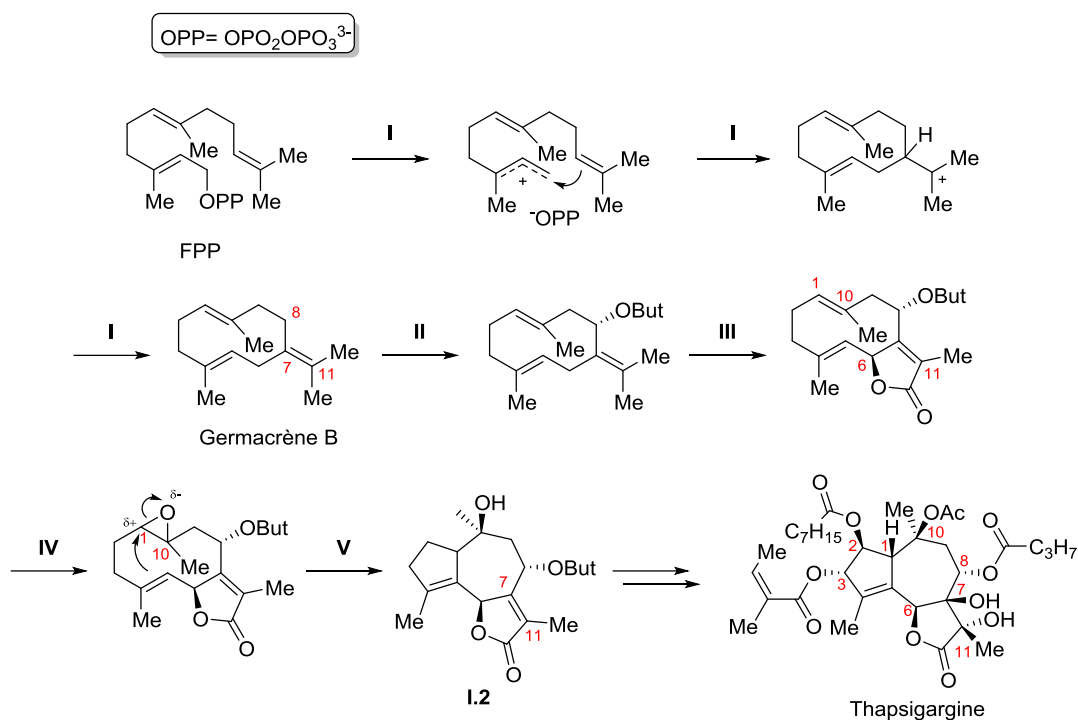
Figure I.4. Stéréochimie inverse en C1, C5 et C6 chez les *Apiaceae* et les *Asteraceae*.

Dans tous les organismes vivants, les farnésylpyrophosphate synthases (FPPS) transforment l'isopenténylpyrophosphate (IPP) en farnésylpyrophosphate (FPP), précurseur de toutes les structures sesquiterpéniques cycliques ou linéaires. L'enzyme FPPS qui est une prényltransférase, catalyse la réaction de condensation entre une unité de diméthylallyldiphosphate (DMAPP) et deux unités d'IPP pour conduire au FPP, *via* le géranylpyrophosphate (GPP) (Schéma I.1).



Plus spécifiquement, pour former la Tg à partir du FPP, il a été proposé que la première étape, **I**, soit catalysée par une germacrène B synthase.

La deuxième étape, **II**, consiste en une oxydation allylique au niveau du carbone C8 du germacrène B, facilement activé par la présence de la double liaison en C7-C11. Les étapes suivantes **III**, **IV** et **V** sont catalysées par des enzymes similaires aux enzymes à cytochrome P450. Lors de la troisième étape, **III**, une acétyltransférase assure l'addition d'un groupement acyloxy sur le carbone C11. Une lactonisation spontanée, après oxydation en 6β clôturé cette étape. La position C8 étant bloquée par le groupement butyloxy, la γ -lactone ne se forme qu'en C6. Le guaianolide **I.2** sera ensuite élaboré en deux étapes, avec une époxydation sélective de l'oléfine en C1-C10 (étape **IV**) suivie de l'action d'une enzyme induisant la formation du bicyclic 5-7 caractéristique (étape **V**) (Schéma I.2).



Les dernières étapes garantissent les configurations $1\beta\text{H}$, $10\alpha\text{CH}_3$ et $11\beta\text{CH}_3$ qui sont généralement retrouvées chez les guaïanolides provenant des *Apiaceae*. L'hydroxylation du centre C7 des guaïanolides est rarement observée et la configuration $7\beta\text{-OH}$ est unique et propre aux thapsigargines. Une explication pour cette configuration unique consisterait en la conversion d'un précurseur possédant une double liaison en position C7-C11 en époxyde qui serait ensuite ouvert pour conduire à un diol vicinal *trans* (Schéma I.2).²⁰

I.4. Propriétés biologiques de la thapsigargine

Les LS constituent une classe de produits naturels communément synthétisés par les plantes. Généralement stables et lipophiles, elles sont composées de trois unités isopréniques ainsi que d'une γ -lactone. Il existe de nombreux sous-groupes de LS classés suivant leur squelette de base, mais les plus représentatifs demeurent les germacranolides, les eudesmanolides, les guaïanolides, les hélénanolides et les pseudoguaïanolides (Figure I.5).^{21,22}

²⁰ Christensen, S. B.; Andersen, A.; Smitt, U. W. *Fortschr. Chem. Org. Naturst* **1997**, *71*, 129-167.

²¹ Hormis les hélénanolides qui n'existent qu'en système 8,12 ; les quatre autres LS citées peuvent être rencontrées soit en 6,12 soit en 8,12.

²² (a) Seaman, F. C. *Bot. Rev.* **1982**, *48*, 121-592. (b) Schmidt, T. J. *Curr. Org. Chem.* **1999**, *3*, 577-608. (c) Da Costa, F. B., Terfloth, L., Gasteiger, J. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 345-353.

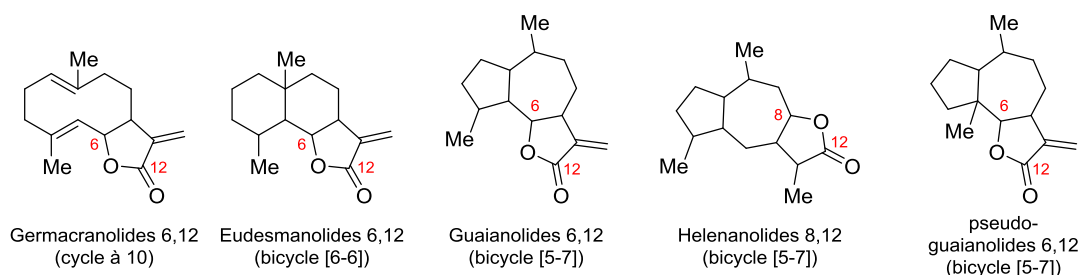


Figure I.5. Squelette de base des lactones sesquiterpéniques majeures

À ce jour, plus de 1500 publications rapportent les propriétés antitumorales, antiparasitaires et anti-inflammatoires des LS.²³ Parmi toutes les LS connues, seuls des dérivés de la thapsigargine, l'artémisinine et le parthénolide ont fait l'objet d'essais cliniques (Figure I.6). Il semblerait que la présence, chez certaines LS, d'une double liaison exocyclique sur le motif lactonique, accepteur de Michael, serait en partie responsable des propriétés biologiques.²⁴ Néanmoins, ce n'est pas le cas de la Tg et de l'artémisinine. Bien que le mécanisme d'action de l'artémisinine ne soit pas totalement compris, il a été suggéré que le pont endoperoxyde générerait des radicaux libres toxiques causant des dérèglements chez différents parasites.²⁵

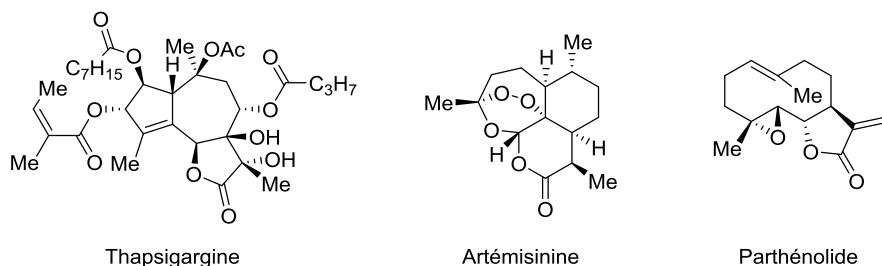


Figure I.6. Quelques lactones sesquiterpéniques hautement bioactives

Comme souligné au début de ce chapitre, les résines issues de la racine et des feuilles de *Thapsia garganica* étaient principalement utilisées pour traiter les douleurs rhumatismales locales. En 1978, l'équipe de Christensen, après avoir isolé les deux constituants actifs principaux de la plante (*cf* paragraphe I.2), a montré que ceux-ci étaient capables de provoquer une libération d'histamine au sein de mastocytes isolés de rat par un mécanisme dépendant

²³ Takada, Y.; Murakami, A.; Aggarwal, B. B. *Oncogene* **2005**, *24*, 6957-6969. (b) Guzman, M. L.; Rossi, R. M.; Karnischky, L.; Li, X.; Peterson, D. R.; Howard, D. S.; Jordan, C. T. *Blood* **2005**, *105*, 4163-4169. (c) Rüngeler, P.; Castro, V.; Mora, G.; Gören, N.; Vichnewski, W.; Pahl, H. L.; Merfort, I.; Schmidt, T. J. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2343-2352. (d) Liu, L.; Zuo, L. F.; Guo, J. W. *Oncol. Lett.* **2013**, *6*, 1475-1481.

²⁴ (a) Kupchan, S. M.; Fessler, D. C.; Eakin, M. A.; Giacobbe, T. J. *Science* **1970**, *168*, 376-378. (b) Schmidt, T. J. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 645-653. (c) Scotti, M. T.; Fernandes, M. B.; Ferreira, M. J.; Emerenciano, V. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2927-2934.

²⁵ (a) Winzeler, E. A.; Manary, M. J. *Genome Biol.* **2014**, *15*, 544-556. (b) Meshnick, S. R. *Int. J. Parasitol.* **2002**, *32*, 1655-1660.

aussi bien du calcium que de l'énergie métabolique.^{5,26} Ils ont ensuite remarqué que la Tg pouvait activer un certain nombre de cellules impliquées dans la réaction inflammatoire chez l'homme.²⁷ En plus d'être irritant pour la peau, la Tg s'est également révélée être un cocarcinogène facilitant le développement du cancer de la peau chez la souris.²⁸ Cependant l'attention particulière de la communauté scientifique ne s'est réellement manifestée que lorsqu'il a été montré que la Tg inhibait sélectivement les pompes SERCA en 1990.²⁹

1.4.1. Inhibition des pompes SERCA

Les signaux spatio-temporels des ions Ca^{2+} régulent une multitude de processus cellulaires.³⁰ Ces ions sont présents dans le cytosol à faible concentration (~ 100 nM) et dans le milieu extracellulaire à une concentration plus élevée (~ 1 mM). Ce gradient de concentration est maintenu grâce aux pompes SERCA, pompes de type P ATPase transmembranaires, qui transportent continuellement les ions Ca^{2+} du cytosol vers le réticulum sarco/endoplasmique (SER). À la fois régulateur de la concentration (homéostasie) et principal lieu de stockage des ions Ca^{2+} , le SER joue un rôle central dans différents processus cellulaires primordiaux telles la signalisation, la prolifération, la différenciation cellulaire et la contractilité musculaire.³⁰ En effet, les ions Ca^{2+} peuvent, en retour, être libérés du SER vers le cytosol, à travers une variété de récepteurs ou canaux [récepteurs du ryanodine (RyR), récepteurs de l'inositol-1,4,5-triphosphate (IP_3), canaux de fuite] (Figure I.7).³¹

²⁶ Norup, E.; Smitt, U. W.; Christensen, S. B. *Planta Med.* **1986**, 251-255.

²⁷ Ali, H.; Christensen, S. B.; Foreman, J. C.; Pearce, F. L.; Piotrowski, W.; Thastrup, O. *Br. J. Pharmacol.* **1985**, 85, 705-712.

²⁸ Hakii, H.; Fujiki, H.; Suganuma, M.; Nakayasu, M.; Tahira, T.; Sugimura, T.; Scheur, P. J.; Christensen, S. B. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* **1986**, 111, 177-181.

²⁹ Thastrup, O.; Cullen, P. J.; Drøbak, B. K.; Hanley, M. R.; Dawson, A. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, 87, 2466-2470.

³⁰ (a) D. Mekahli, D.; Bultynck, G.; Parys, J. B.; De Smedt, H.; Missiaen, L. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **2011**, 3, a004317. (b) Stricker, S. A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2014**, 450, 1182-1187. (c) Verkhatsky, A. *Cell Calcium* **2002**, 32, 393-404. (d) Tran, Q. K.; Ohashi, K.; Watanabe, H. *Cardiovasc. Res.* **2000**, 48, 13-22. (e) Papp, B.; Brouland, J. P.; Arbabian, A.; Gelebart, P.; Kovacs, T.; Bobe, R.; Enouf, J.; Varin-Blank N.; Apati, A. *Biomolecules* **2012**, 2, 165-186.

³¹ (a) Fill, M.; Copello, J. A. *Physiol. Rev.* **2002**, 82, 893-922. (b) Mikoshiba, K. *Biochem. Soc. Symp.* **2007**, 9-22. (c) Guerrero-Hernandez, A. Dagnino-Acosta, A.; Verkhatsky A. *Cell Calcium*, **2010**, 48, 143-149.

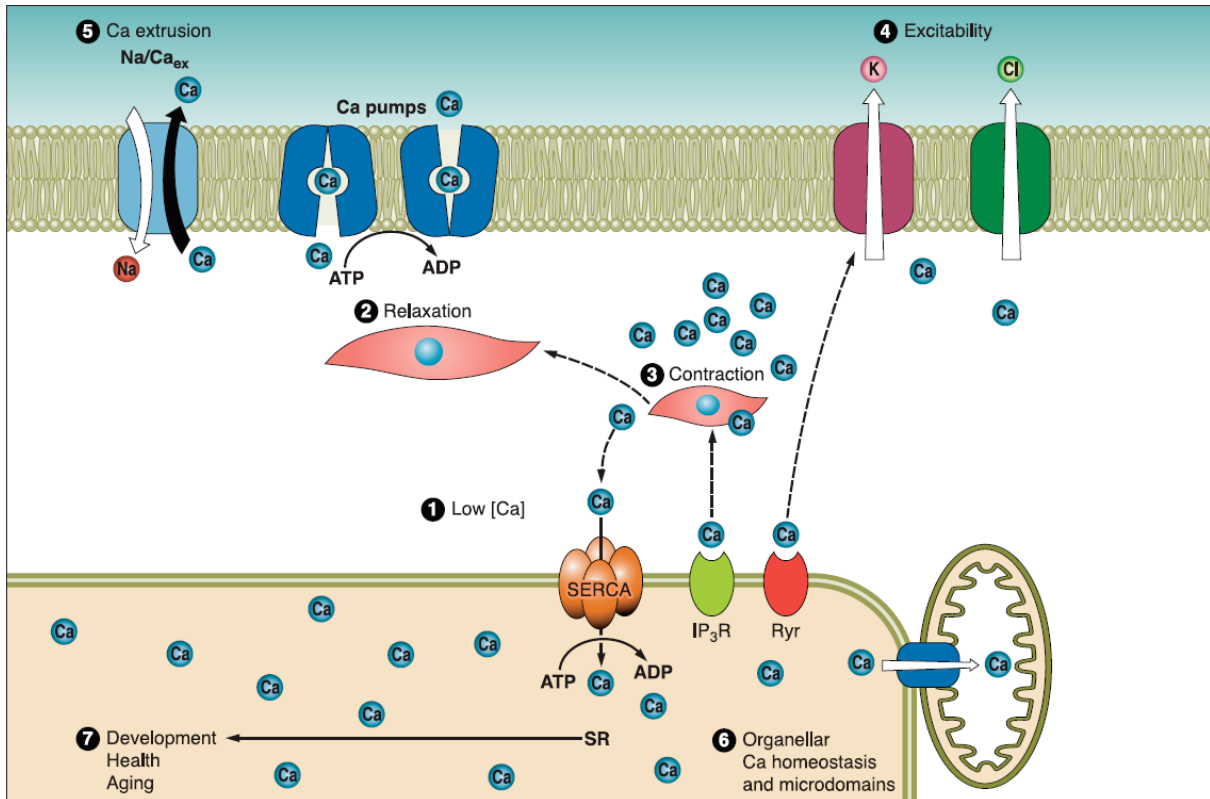


Figure I.7. Fonctions du SER au niveau du muscle lisse. **1** : Contribution à l'homéostasie calcique par maintenance d'un taux calcique intracellulaire bas par la SERCA. **2** : Contribution à la relaxation de la cellule musculaire lisse par capture de Ca^{2+} par la SERCA. **3** : Contribution à la signalisation calcique et à la contraction par libération de Ca^{2+} via les canaux ioniques-récepteurs IP₃ (IP₃R) ou ryanodine (Ryr). **4** : Contribution à l'excitabilité membranaire par activation de canaux K et Cl calcium-dépendants. **5** : Facilitation de l'efflux de Ca^{2+} au niveau d'une pompe membranaire Ca^{2+} -ATPase ou d'un échangeur Na/Ca. **6** : Contribution à l'homéostasie Ca^{2+} de microdomaines sub-cellulaires et d'organelles par capture de Ca^{2+} . **7** : Fonctionnement correct du SER pour un développement normal.³²

La protéine SERCA, dont la structure cristalline a été rapportée par Toyoshima, est constituée de quatre domaines principaux : un domaine transmembranaire (M) et trois domaines cytoplasmiques, de phosphorylation (P), de liaison au nucléotide (N) et d'ancrage (A).³³ Les deux sites de liaison du calcium sont localisés dans le domaine M qui constitue le canal à travers lequel cet ion migre. Ces sites existent sous deux états conformationnels principaux : l'état E1 liant le calcium du cytosol avec une grande affinité et l'état E2 ayant une faible affinité pour cet ion et le libérant donc à l'opposé de la membrane dans le SER (Figure I.8 et Figure I.9).³⁴

³² Brini, M.; Carafoli, E. *Physiol Rev* **2009**, *89*, 1341-1378.

³³ (a) Toyoshima, C.; Nomura, H. *Nature* **2002**, *418*, 605-611. (b) Toyoshima, C.; Nakasako, M.; Nomura, H.; Ogawa, H. *Nature* **2000**, *405*, 647-655. (c) Toyoshima, C.; Nomura, H.; Sugita, Y. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2003**, *986*, 1-8.

³⁴ (a) Olesen, C.; Picard, M.; Winther, A.M.; Gyrupe, C.; Morth, J. P.; Oxvig, C.; Møller, J. V.; Nissen P. *Nature* **2007**, *450*, 1036-1042. (b) Montigny C., Picard, M.; Lenoir, G.; Gauron, C.; Toyoshima, C.; Champeil, P. *Biochemistry* **2007**, *46*, 15162-15174.

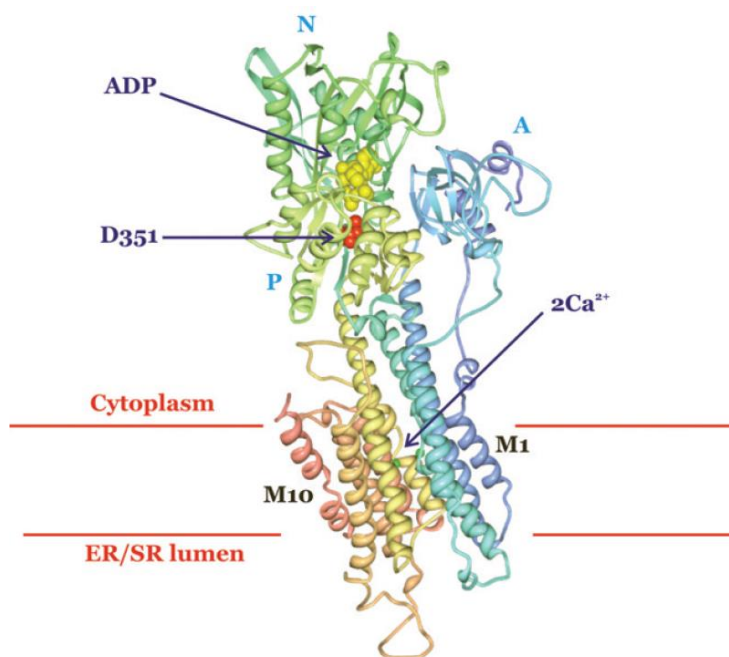


Figure I.8. Structure cristalline de la SERCA liée à l'ADP et au Ca^{2+} (état E1P). D351 (en rouge) : résidu phosphorylé durant les mouvements d'ions calcium dans le SER. Domaine transmembranaire (M) ; trois domaines cytoplasmiques de phosphorylation (P), de liaison au nucléotide (N) et d'ancrage (A). ADP (en jaune). Ions Ca^{2+} (vert).

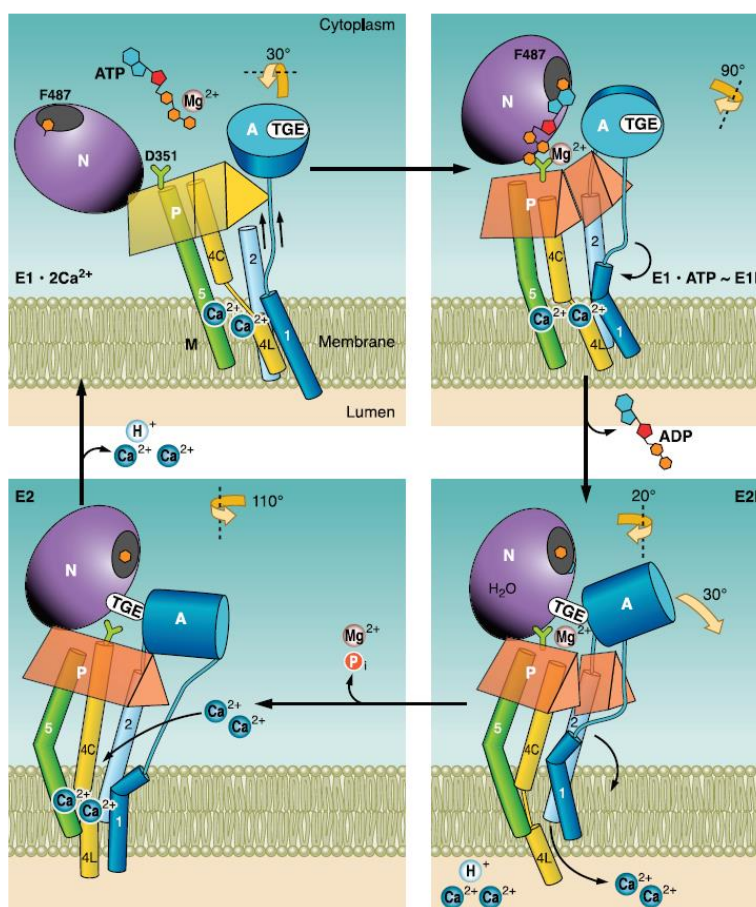


Figure I.9. Représentation schématique des changements conformationnels des principaux domaines de la SERCA au cours du cycle de transport du calcium. Domaine transmembranaire (M) ; trois domaines cytoplasmiques de phosphorylation (P), de liaison au nucléotide (N) et d'ancrage (A). Ions Ca^{2+} (bleu).³²

Les effets biologiques de la Tg sont toujours précédés d'une augmentation de la concentration cytosolique du Ca^{2+} dans les cellules affectées. Cette déstabilisation de l'homéostasie calcique a été rationalisée lorsqu'il a été découvert que la Tg était un inhibiteur spécifique et irréversible des pompes SERCA à l'échelle subnanomolaire (Figure I.10).

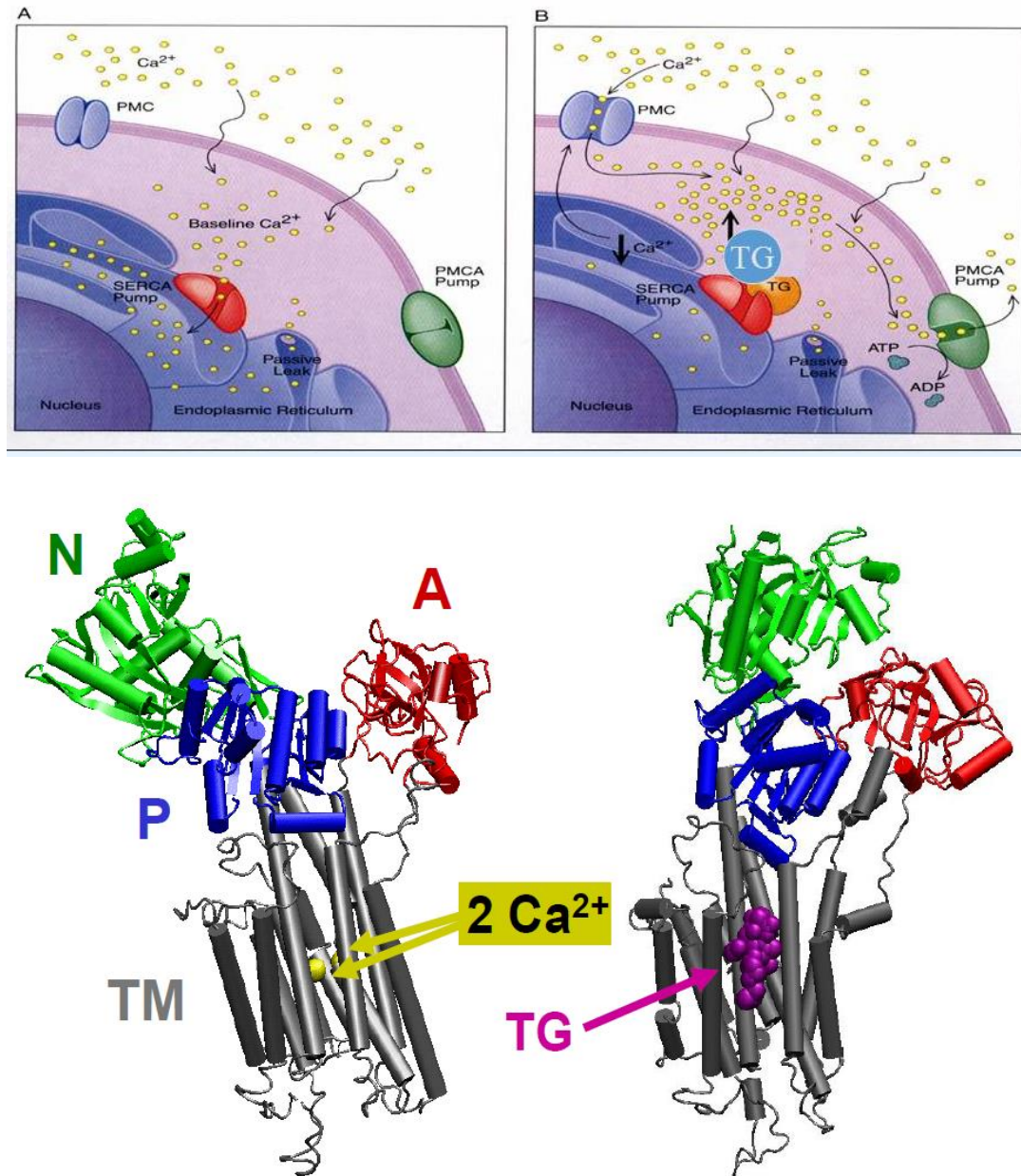


Figure I.10. Inhibition de la SERCA par la thapsigargin. Figures du bas : Structures RX de la SERCA liée à deux ions Ca^{2+} (en jaune) (état E1.P, à gauche) ou à la thapsigargin (en violet) (état E2, à droite).

La famille des SERCAs comporte les produits de trois gènes dénommés SERCA1 (*ATP2A1*), SERCA2 (*ATP2A2*) et SERCA3 (*ATP2A3*).³⁵ À ce jour, il existe au moins quatorze

³⁵ Bobe, R.; Bredoux, R.; Corvazier, E.; Martin, V.; Gelebart, P.; Lacabartz-Porret, C.; Launay, S.; Fanchaouy, M.; Dally, S.; Chaabane, C.; Kovacs, T.; Enouf, J. *Curr. Top. Biochem. Res.* **2005**, 7, 1-16.

isoformes qui sont exprimés par les trois gènes (*ATP2A1-3*).³⁶ Ces trois familles d'enzymes sont inhibées par la Tg avec une constante d'inhibition comprise entre 0.2 et 12 nM.

L'analyse de la structure cristalline du complexe Tg-SERCA, a permis de mieux comprendre son action.^{33,34} La Tg se lie à la pompe SERCA dans sa conformation E2 au niveau de la région transmembranaire, selon une stœchiométrie 1:1. Elle verrouille les segments transmembranaires et empêche les changements de conformation nécessaires au bon fonctionnement de la pompe. La conséquence directe est un blocage du gradient de concentration calcique et donc une augmentation du Ca^{2+} dans le cytosol conjuguée à une diminution de cet ion au niveau du réticulum. Lorsque ce dérèglement se prolonge, il déclenche une cascade réactionnelle qui entraîne l'apoptose suivant un mécanisme qui n'est pas entièrement compris à ce jour.³⁷

D'un point de vue chimiothérapeutique, cette cytotoxicité est très intéressante car les cellules cancéreuses sont tuées d'une manière totalement indépendante de leur mode de prolifération.

I.4.2. Vers un médicament contre le cancer de la prostate ?

I.4.2.1. Le cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est le cancer masculin le plus fréquent en France avec, à titre d'exemple, plus de 57 000 nouveaux cas en 2013. Représentant près de 26% de l'ensemble des cancers incidents masculins loin devant le cancer du poumon (16%) et le cancer colorectal (11.2%), ce cancer advient dans 66% des cas chez des hommes âgés de 65 ans ou plus.³⁸ En plus de l'âge, l'hérédité et l'appartenance ethnique constituent les principaux facteurs de risque. Ce cancer est facilement diagnostiqué par dosage du taux de PSA (Prostate Specific Antigen). Il n'existe à ce jour aucun moyen visant à prévenir le développement de cette maladie.

Le cancer de la prostate, qui n'a pas encore atteint un stade très avancé, peut être traité par prostatectomie ou par radiothérapie. Lorsque le cancer est avancé et/ou métastatique, l'hormonothérapie peut aussi être envisagée pour freiner le développement de la maladie. Un blocage des récepteurs aux androgènes par utilisation d'inhibiteurs de la testostérone tels les agonistes de la LH-RH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone), les anti-androgènes ou les

³⁶ Chemaly, E. R.; Troncone, L.; Lebeche, D. *Cell Calcium* **2017**, (<https://doi.org/10.1016/j.ceca.2017.07.001>)

³⁷ (a) Christensen, S. B.; Skytte, D. M.; Denmeade, S. R.; Dionne, C.; Møller, J. V.; Nissen, P.; Isaacs, J. T. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2009**, *9*, 276-294. (b) Dubois, C.; Abeelee, F. V.; Sehgal, P.; Olesen, C.; Junker, S.; Christensen, S. B.; Prevarskaya, N.; Møller, J. V. *Febs J.* **2013**; *280*, 5430-5440.

³⁸ <http://www.e-cancer.fr/> (page consultée le 08 octobre 2017)

inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, est souvent mis en œuvre et les effets sont bénéfiques mais temporaires (on parle d'hormono-résistance). Pour cibler ces cellules androgéno-indépendantes ou hormono-réfractaires, la chimiothérapie devient alors un traitement de choix.

Les molécules utilisées en chimiothérapie tels le paclitaxel (Taxol®), la vincristine ou la doxorubicine agissent sur les cellules cancéreuses lors de leur prolifération, en interférant au niveau des différentes phases de la mitose (Figure I.11). Par conséquent, les maladies cancéreuses à développement lent tel le cancer de la prostate ne sont pas affectées.³⁹ Tirer profit de la cytotoxicité de la Tg en ciblant la SERCA pourrait s'avérer intéressant. Cependant, cette pompe est essentielle à la survie de presque toutes les cellules, la Tg est donc une toxine cellulaire générale ubiquitaire et son utilisation telle quelle comme médicament est donc exclue. Toutefois, l'emploi d'une prodrogue, visant spécifiquement les cellules cancéreuses de la prostate, semble être une alternative intéressante. L'étude du pharmacophore de la Tg est donc cruciale dans l'optique d'une synthèse de prodrogue.

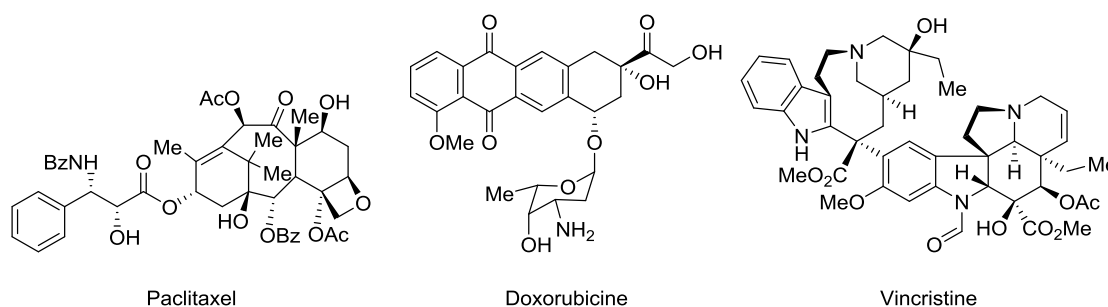


Figure I.11. Quelques molécules couramment utilisées en chimiothérapie

1.4.2.2. Pharmacophore de la Tg

Il a été montré que l'affinité de la Tg pour la SERCA est essentiellement due à des interactions hydrophobes : ainsi, le groupement *O*-3-angéloyle interagit avec les résidus des acides aminés N768, V769 et V263 ; le reste *O*-8-butanoyle avec les résidus P827, L828 et I829, le groupe *O*-10-acétyle avec les résidus Y837 et F834 et enfin le méthyle C15 interfère avec le résidu Q259 de la pompe SERCA.³³ Par contre, l'ester restant, *O*-2-octanoyle, s'étend simplement dans la membrane lipophile avec une interaction limitée avec l'enzyme SERCA.⁴⁰ D'autre part, des liaisons hydrogènes médiées par des molécules d'eau entre le groupement

³⁹ Denmeade, S. R.; Isaacs J. T. *Cancer Biol. Ther.* **2005**, *4*, 14-22.

⁴⁰ Winther, A.-M. L.; Liu, H.; Sonntag, Y.; Olesen, C.; Le Maire, M.; Soehoel, H.; Olsen, C.-E.; Christensen, S. B.; Nissen, P.; Møller, J. V. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 28883-28892.

carbonyle du butanoate en C8 et le C7-hydroxy pourraient également jouer un rôle important dans la stabilisation du complexe (Figure I.12).⁴¹

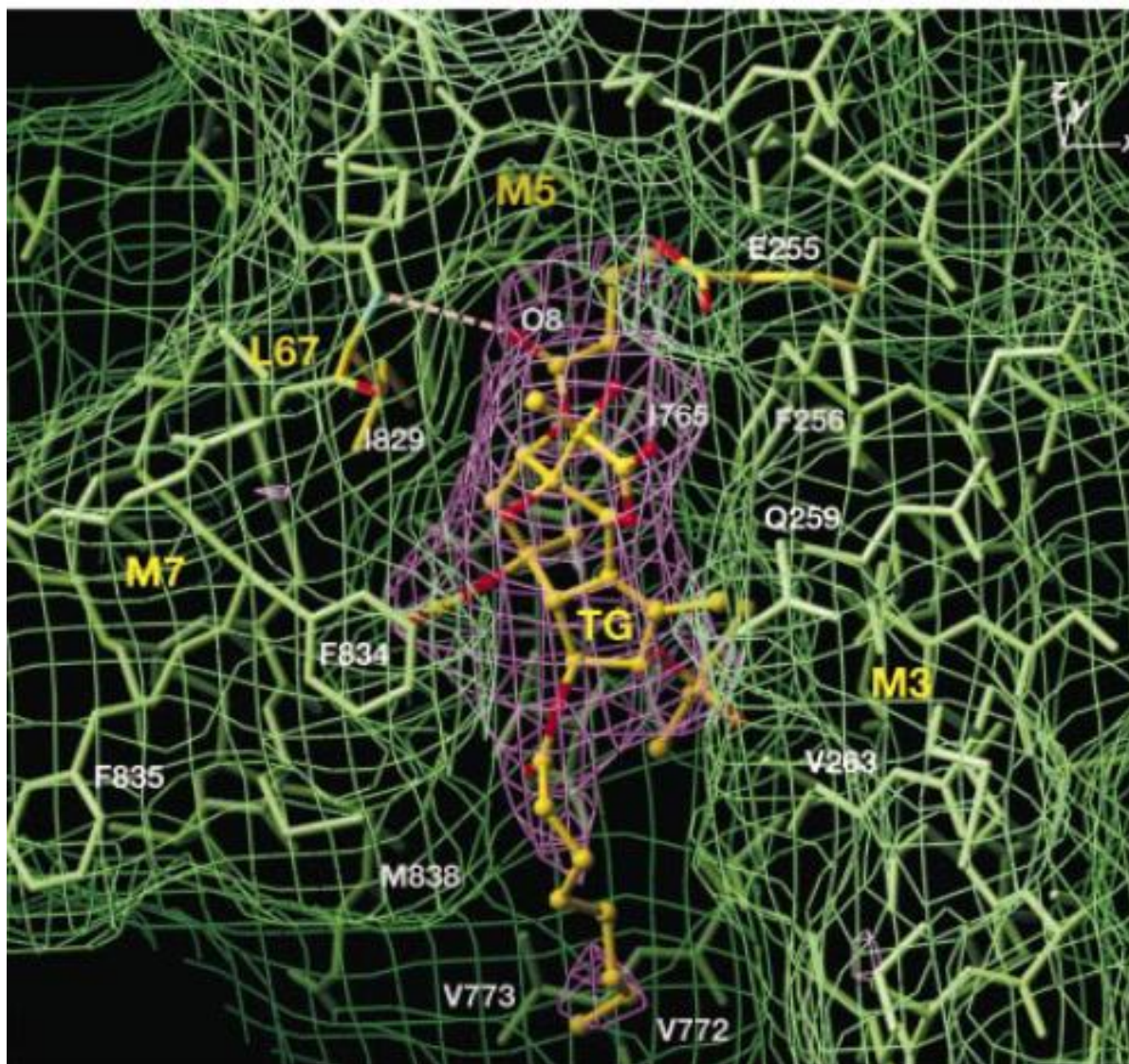


Figure I.12. Site de liaison de la Tg dans la SERCA. Atomes de carbone de la Tg en jaune et atomes d'oxygène en rouge. SERCA en vert (à l'exception d'I829 et E255)

En parallèle, de nombreuses études basées sur la transformation sélective de la Tg ont été entreprises. Il a été montré que la suppression ou l'inversion de la stéréochimie des esters en C3, C8 et C10 entraîne une baisse significative des propriétés inhibitrices de la SERCA.⁴² Ces résultats démontrent bien l'importance de la stéréochimie en ces positions pour assurer les

⁴¹ Paulsen, E. S.; Villadsen, J.; Tenori, E.; Liu, H.; Bonde, D. F.; Lie, M. A.; Bublitz, M.; Olesen, C.; Autzen, H. E.; Dach, I.; Sehgal, R.; Nissen, P.; Møller, J. V.; Schiott, B.; Christensen, S. B. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3609-3619.

⁴² (a) Christensen, S. B.; Andersen, A.; Poulsen, J. C.; Treiman, M. *FEBS Lett.* **1993**, *335*, 345-348. (b) Skytte, D. M.; Møller, J. V.; Liu, H. Z.; Nielsen, H. O.; Svenningsen, L.E.; Jensen, C. M.; Olsen, C. E.; Christensen, S. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5634-5646. (c) Sphoel, H.; Jensen, A. M. L.; Møller, J. V.; Nissen, P.; Denneade, S. R.; Isaacs, J. T.; Olsen, C. E.; Christensen, S. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2810-2815.

interactions hydrophobes. Par contre, l'affinité pour la SERCA est maintenue lorsque le groupement butanoyle en *O*-8 est remplacé par une chaîne acyle longue et flexible (Figure I.13). Ce résultat très intéressant sera mis à profit lors de la conception de prodrogues pour le traitement du cancer de la prostate.

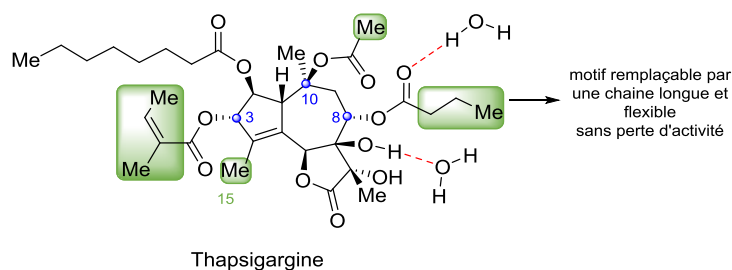


Figure I.13. Pharmacophore de la Tg. Interactions hydrophobes en vert, liaisons H en rouge et configurations absolues importantes en bleu

I.4.2.3. Conception d'une prodrogue de la Tg

Nous avons précisé précédemment que la non sélectivité de la Tg *vis-à-vis* des pompes SERCA présentes dans les cellules excluait toute utilisation telle quelle contre le cancer de la prostate. C'est pourquoi, une stratégie exploitant l'utilisation d'une prodrogue a donc été envisagée. Une approche consiste à tirer profit des activités protéolytiques des enzymes PSA et hK2 (human Kallikrein 2) exprimées dans les tissus de cancer de la prostate. Exprimée exclusivement au niveau de la prostate, l'enzyme PSA est substrat-spécifique, rendant judicieuse la synthèse d'un peptide qui serait clivé uniquement par cette protéase. La plus prometteuse des prodrogues issues de la conjugaison de la Tg à différents peptides, connue sous le nom de G115, a été testée chez la souris. Aucune toxicité n'a été observée et les tumeurs cancéreuses de la prostate inoculées se sont atrophiées. En comparaison, les tumeurs de souris témoins, non traitées par la prodrogue G115, se sont développées de façon exponentielle (Figure I.14).⁴³

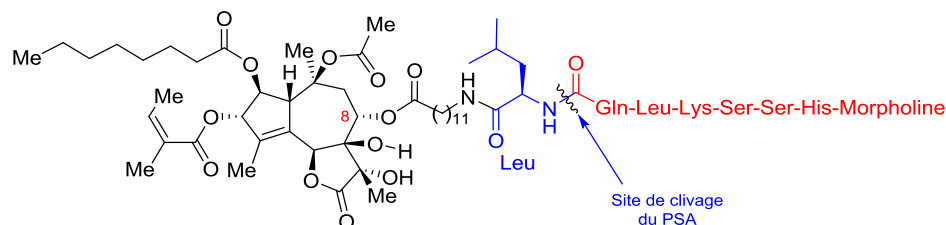


Figure I.14. Structure de la prodrogue G115

Tout comme le PSA, le PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) est également une enzyme protéolytique susceptible de cliver sélectivement un peptide. Contrairement à ce

⁴³ Denmeade, S. R.; Jakobsen, C. M.; Janssen, S.; Khan, S. R.; Garrett, E. S.; Lilja, H.; Christensen, S. B.; Isaacs, J. T. *J. Natl. Cancer Inst.* **2003**, *95*, 990-1000.

qu'indique son nom, cette enzyme n'est pas spécifique de la prostate et sa surexpression peut être reliée à divers cancers (prostate, rein, sein, ovaire, vessie, foie).⁴⁴ Cette enzyme est une glutamate carboxypeptidase, elle va donc cliver préférentiellement les peptides de type poly- γ -glutamyle. Partant de ce constat, une autre prodrogue particulièrement intéressante a été développée, le G202. Elle résulte du couplage peptidique entre un dérivé actif de la Tg, le 12-ADTAsp (12-ADT correspondant à la Tg modifiée [8-(12-aminododécanoyl)-8-debutanoyl]-thapsigargine) et un peptide spécifique tétra- γ -glutamyle du PSMA. Cette prodrogue est entrée en essais cliniques phase II sous le nom de *Mipsagargine*.⁴⁵

Les prodrogues G115 et G202 sont, toutes les deux, développées par la société américaine GenSpera. La mise sur le marché de la *Mipsagargine* est largement espérée dans les années futures (Figure I.15).⁴⁶

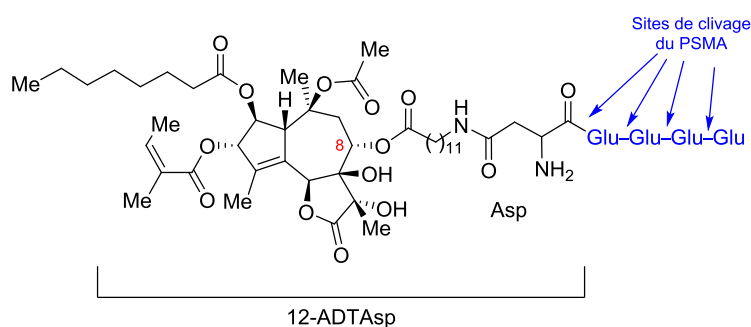


Figure I.15. Structure de la *Mipsagargine* (G202)

I.4.3. Activité antipaludique

Bien que l'activité de la Tg démontre son potentiel dans la mise au point de nouveaux médicaments antipaludiques, ce sujet ne sera que brièvement présenté dans ce manuscrit.

Causant plus d'un million de morts par an dans le monde, la malaria, connue également sous le nom de paludisme, est une pathologie d'origine parasitaire causée par différents types de *Plasmodium*. Elle est transmise à l'homme par la piqûre d'un moustique femelle du genre anophèle que l'on rencontre en Afrique, en Amérique centrale ainsi qu'en Asie du Sud-Est. La résistance des parasites aux médicaments existants telles la chloroquine et l'artémisinine (ainsi que leurs dérivés), constitue une grande inquiétude. Il a été montré que la Tg inhibait la PfATP6 (également appelé PfSERCA ou PfATPase), un transporteur spécifique des ions Ca^{2+} présent

⁴⁴ Denmeade, S. R.; Mhaka, A. M.; Rosen, D. M.; Brennen, W. N.; Dalrymple, S.; Dach, I.; Olesen, C.; Gurel, B.; DeMarzo, A. M.; Wilding, G.; Carducci, M. A.; Dionne, C. A.; Møller, J. V.; Nissen, P.; Christensen, S. B.; Isaacs, J. T. *Sci. Transl. Med.* **2012**, *4*, 140ra86.

⁴⁵ Doan, N. T.; Paulsen, E. S.; Sehgal, P.; Møller, J. V.; Nissen, P.; Denmeade, S. R.; Isaacs, J. T.; Dionne, C. A.; Christensen, S. B. *Steroids* **2014**, *97*, 2-7.

⁴⁶ <http://www.inspyrtx.com/news/press-releases/detail/404/media-advisory-gensperas-g-202-hcc-clinical-trial>

dans le parasite et semblable à l'isoforme SERCA1 des mammifères.⁴⁷ En 2011, une structure cristalline du complexe Tg/PfATP6 a été décrite (Figure I.16).

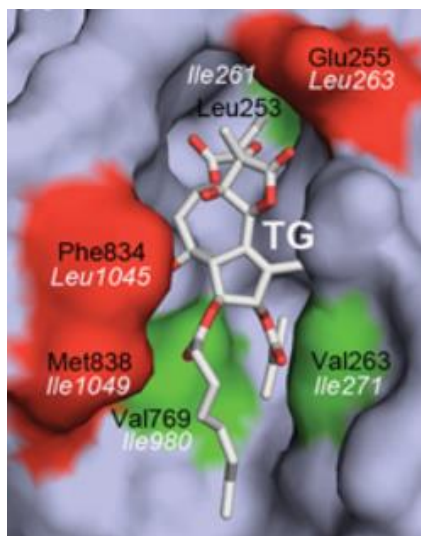


Figure I.16. Inhibition de la SERCA1a et la PfATP6 par la Tg. Atomes de carbone en gris et Atomes d'oxygène en rouge. Résidus impliqués dans la liaison de la Tg à la SERCA1a et conservés dans la liaison à la PfATP6 (en vert) et les nouvelles interactions (en rouge). Résidus SERCA1a indiqués en noir et résidus PfATP6 en blanc.

La synthèse d'analogues de la Tg, inhibiteurs hautement sélectifs de la PfATP6 par rapport à la SERCA1a, pourrait donc être intéressante pour l'élaboration d'un médicament antipaludique.

I.5. Conclusion

La Tg est une lactone sesquiterpénique de type guaianolide isolée de *Thapsia garganica*, une plante qui fut jadis très utilisée pour son potentiel thérapeutique. Après son isolement en 1978, sa structure a été entièrement élucidée en 1985. Elle a montré diverses activités biologiques notamment la libération d'histamine ainsi que l'inhibition à l'échelle subnanomolaire des pompes SERCA. Cette inhibition très remarquable de la SERCA, conduisant à l'apoptose cellulaire, a fait de la Tg (toxine générale ubiquitaire) une molécule de choix pour la conception d'une prodrogue ciblant les cellules malignes du cancer de la prostate hormono-réfractaire. Ainsi, la prodrogue G202, développée par GenSpera, est entrée en essais cliniques phase II en 2016 sous le nom de *Mipsagargine* et sa mise sur le marché est attendue pour les années futures (Figure I.17).

⁴⁷ (a) Eckstein-Ludwig, U., Webb, R. J., Van Goethem, I. D., East, J. M., Lee, A. G., Kimura, M., O'Neill, P. M., Bray, P. G., Ward, S. A.; Krishna, S. *Nature* **2003**, *424*, 957-961. (b) Arnou, B.; Montigny, C.; Morth, J. P.; Nissen, P.; Jaxel, C.; Møller, J. V.; Le Maire, M. *Biochem. Soc. Trans.* **2011**, *39*, 823-831.

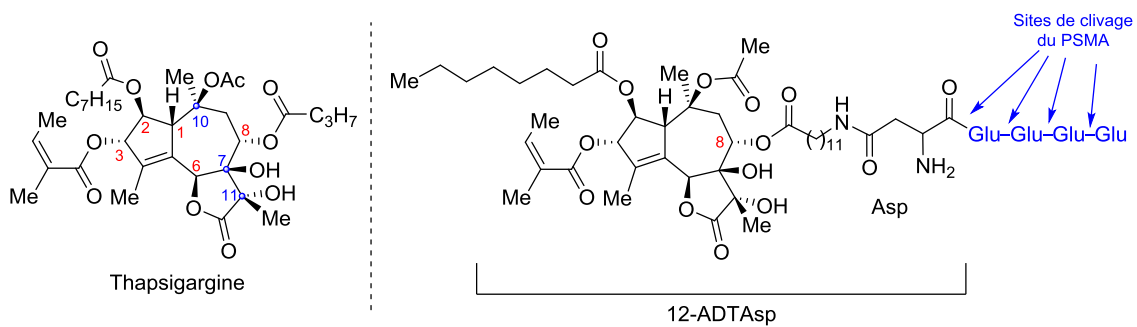


Figure I.17. Structure de la Tg et de la Mipsagargine

Chapitre II : APPROCHES SYNTHÉTIQUES DE LA TG

La thapsigargine (Tg) **1** est une lactone sesquiterpénique de structure complexe capable d'inhiber à l'échelle subnanomolaire les SERCAs, ce qui lui confère une activité biologique remarquable (Figure II.1).

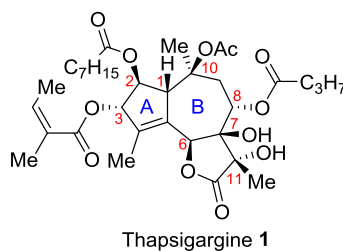


Figure II.1. Structure de la Tg

Plusieurs groupes de recherche se sont donc intéressés à la synthèse de cette molécule naturelle :

- Trois groupes sont parvenus à accomplir la synthèse totale énantiosélective de la Tg, il s'agit des équipes de Ley, de Baran et d'Evans.⁴⁸
- À côté de notre équipe, quatre autres groupes (Kaliappan, Massanet, Deprés et Férézou-Prunet)⁴⁹ ont, quant à eux, rapporté des synthèses partielles de la Tg en décrivant, notamment, des intermédiaires plus ou moins avancés.

La synthèse totale de cette molécule polyoxygénée comportant un motif tricyclique dans un enchaînement de type [5-7-5] ainsi que huit centres stéréogènes constitue un véritable défi et requiert des approches innovantes et efficaces. Dans ce chapitre, nous allons, tout d'abord, exposer les trois synthèses totales décrites en les comparant plus particulièrement au niveau de trois points clés :

- La construction du motif bicyclique fusionné [A-B], caractéristique des guaianolides,

⁴⁸ (a) Oliver, S. F.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5996-6000. (b) Ball, M.; Andrews, S. P.; Wierschem, F.; Cleator, E.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 663-666. (c) Andrews, S. P.; Ball, M.; Wierschem, F.; Cleator, E.; Oliver, S.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Hüniger, U.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5688-5712. (d) Chu, H.; Smith, J. M.; Felding, J.; Baran, P. S. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 47-51. (e) Chen, D.; Evans, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6046-6049.

⁴⁹ (a) Kaliappan, K. P.; Nandurdikar, R. S. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3613-3614. (b) Manzano, F. L.; Guerra, F. M.; Morano-Dorado, F. J.; Jorge, Z. D.; Massanet, G. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2879-2882. (c) Thèse de F. Macé, Université de Grenoble, **2012**. (d) Thèse de M. Jouanneau, Université Paris-Sud, **2013**. (e) Marín-Barrios, R.; García-Cabeza, A. L.; Moreno-Dorado, F. J.; Guerra, F. M.; Massanet, G. M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6501-6509.

- la mise en place des quatre centres stéréogènes contigus C6, C7, C8 et C11 avec comme difficulté supplémentaire la présence d'un diol tertiaire vicinal *trans*, en C7 et C11 situés sur la γ -lactone,
- et enfin l'installation des quatre autres centres stéréogènes C1, C2, C3 et C10 également contigus.

Ensuite une attention particulière sera portée sur les travaux d'Evans, en décrivant sa synthèse totale de façon plus détaillée. Il s'en suivra une étude comparative des quatre synthèses partielles, elles aussi, selon les trois critères précédemment cités. Et enfin, les travaux antérieurs qui ont été effectués au laboratoire seront présentés.

II.1. Synthèses totales

Isolée depuis 1974, la première synthèse totale de la Tg ne fut décrite qu'en 2007 par l'équipe de Ley. Cette synthèse a nécessité 42 étapes en partant de la (*S*)-(+)-carvone pour un rendement global de 0.61%. Très récemment (2017), les équipes de Baran et d'Evans ont également réalisé la synthèse totale du produit naturel en respectivement 11 étapes (avec 0.14% de rendement global) et 12 étapes (avec un rendement global de 5.8%), en partant aussi de dérivés commerciaux de la carvone (Schéma II.1).

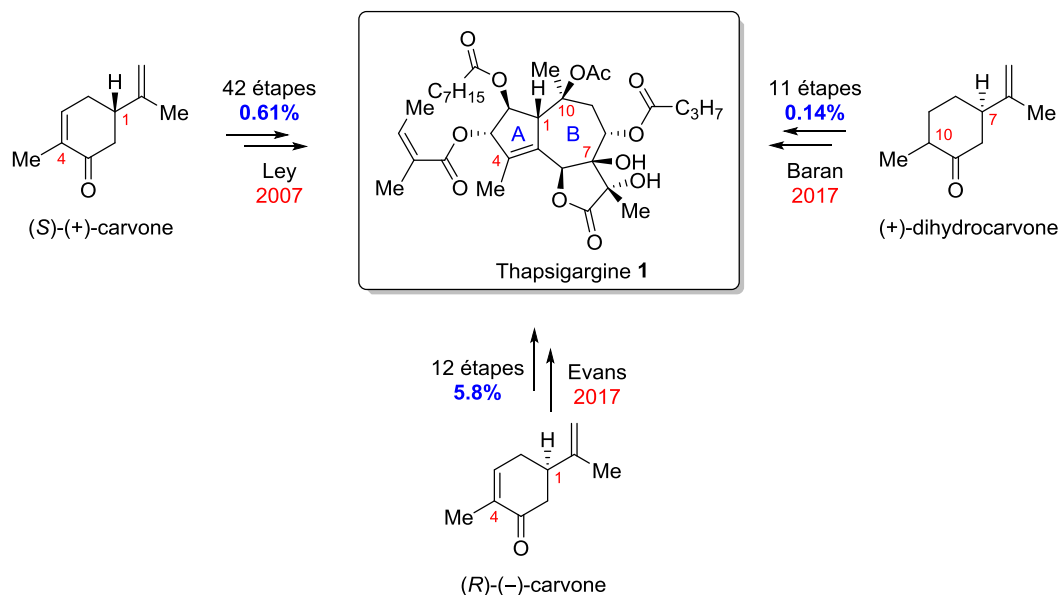


Schéma II.1. Synthèses totales de la Tg

II.1.1. Construction du bicyclic fusionné [A-B]

Le motif bicyclique [5-7] constitue, avec la γ -lactone C, le squelette carboné de la Tg (Figure II.2). Caractérisant aussi bien les guaianolides que les pseudoguaianolides et les

hypocréténolides, sa mise en place est capitale dans le cadre d'une synthèse totale. Les stratégies d'élaboration de ce système bicyclique diffèrent très largement selon les auteurs.

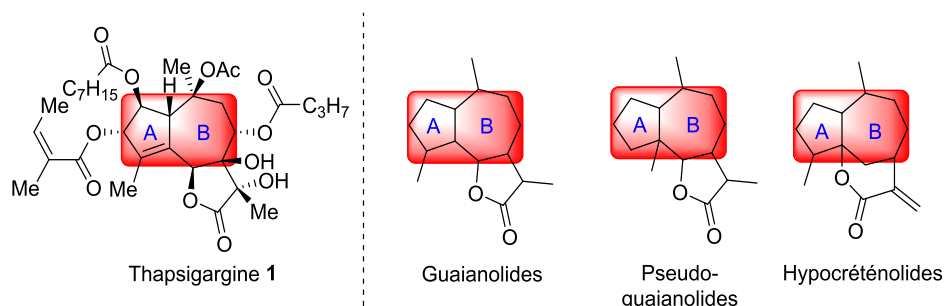


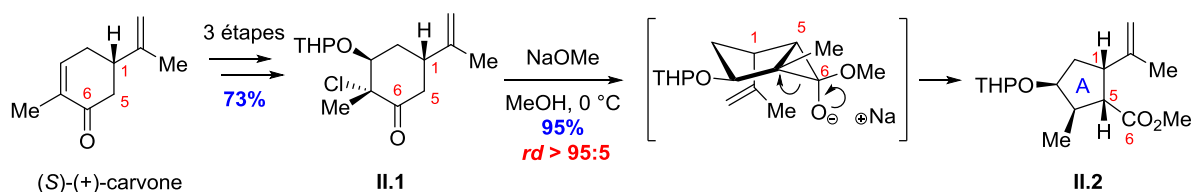
Figure II.2. Motif bicyclique [A-B] de la Tg, des pseudoguaianolides et des hypocréténolides

II.1.1.1. Approche de Ley, 2007

Au cours de ses travaux, Ley a construit le système bicyclique de manière séquentielle. Tout d'abord, le cycle A est synthétisé à partir de la (*S*)-(+)-carvone, en utilisant une contraction de cycle par un réarrangement de type Favorskii. L'ester de méthyle **II.2** est obtenu par addition du méthanolate de sodium dans le méthanol sur le dérivé de la dihydrocarvone **II.1**. La régio- et la stéréosélectivité de cette contraction de cycle peuvent s'expliquer par le passage par un état de transition de type chaise à six chaînons. Il est à noter que l'utilisation de cette stratégie permet d'installer le centre C1, en jonction de cycle, très tôt dans la synthèse.

Ensuite, pour construire le bicyclic **II.4**, Ley a mis en jeu une réaction de métathèse cyclisante catalysée par le réactif de Grubbs seconde génération, du composé **II.3** comportant un éther d'énol et une oléfine terminale (Schéma II.2).

- Cycle A



- Cycle B

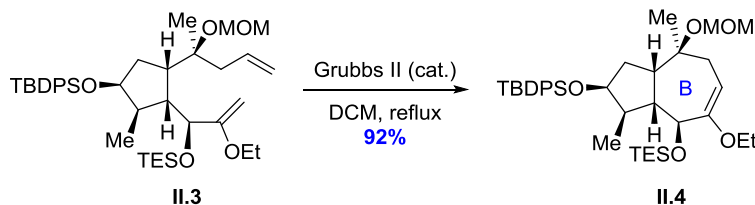


Schéma II.2. Formation du cycle [A-B] selon Ley suivant un enchaînement 6 → 5 → 5.7

II.1.1.2. Approche de Baran, 2017

Pour construire son bicyclic **II.8**, Baran, quant à lui, s'est inspiré d'une transposition photochimique avec transfert de chiralité initialement décrite par Barton en 1957.⁵⁰ Une réaction d'annélation de Robinson entre la (+)-dihydrocarvone et la cétone α,β -insaturée **II.5** a permis l'obtention du bicyclic **II.6** qui, après quatre étapes, fournit le précurseur du réarrangement de Barton **II.7** (Schéma II.3). Ce réarrangement photochimique a, depuis sa mise au point, été utilisé dans la synthèse totale de diverses molécules naturelles complexes⁵¹ notamment par Massanet lors de ses travaux vers la synthèse de la Tg en 2006.

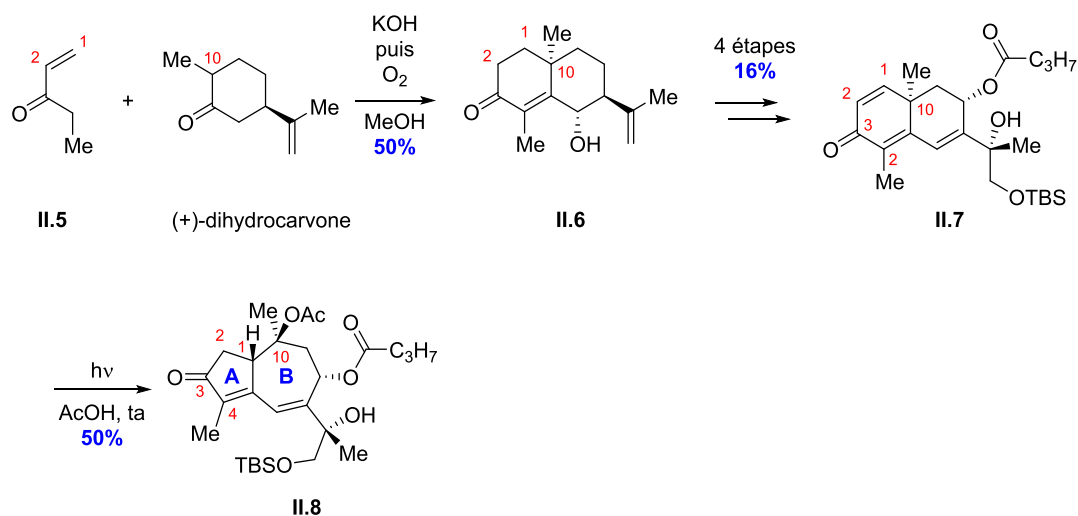


Schéma II.3. Formation du cycle [A-B] selon Baran suivant un enchaînement $6 \rightarrow 6.6 \rightarrow 5.7$

Un mécanisme de la transposition photochimique de Barton pour transformer l' α -santonine en lactone isophotosantonique a été présenté par Zimmerman.⁵² L'irradiation d'une solution d' α -santonine dans l'acide acétique glacial induit une transition électronique de type $n \rightarrow \pi^*$. Le diradical **II.9** subit une cyclopropanation avec formation du radical tertiaire en C4 **II.10**, plus stable. La désexcitation provoquée par une transition électronique de type $\pi^* \rightarrow n$ suivie d'une protonation spontanée du zwitterion fournit le carbocation **II.11**. L'attaque nucléophile de l'acide acétique sur la position C10 implique un clivage de la liaison C5-C10 générant ainsi le motif bicyclique [5-7] **II.12** qui, après tautomérie, conduit à la lactone isophotosantonique (Schéma II.4).

⁵⁰ Barton, D. H. R.; de Mayo, P.; Shafiq, M. *J. Chem. Soc.* **1957**, 929-935.

⁵¹ (a) Zhang, W.; Luo, S.; Fang, F.; Chen, Q.; Hu, H.; Jia, X.; Zhai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18-19. (b) Jackson, S. R.; Johnson, M. G.; Mikami, M.; Shiokawa, S.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2694-2697.

⁵² (a) Zimmerman, H. E.; Schuster, D. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4528-4540. (b) Zimmerman, H. E.; Swenton, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 906-912.

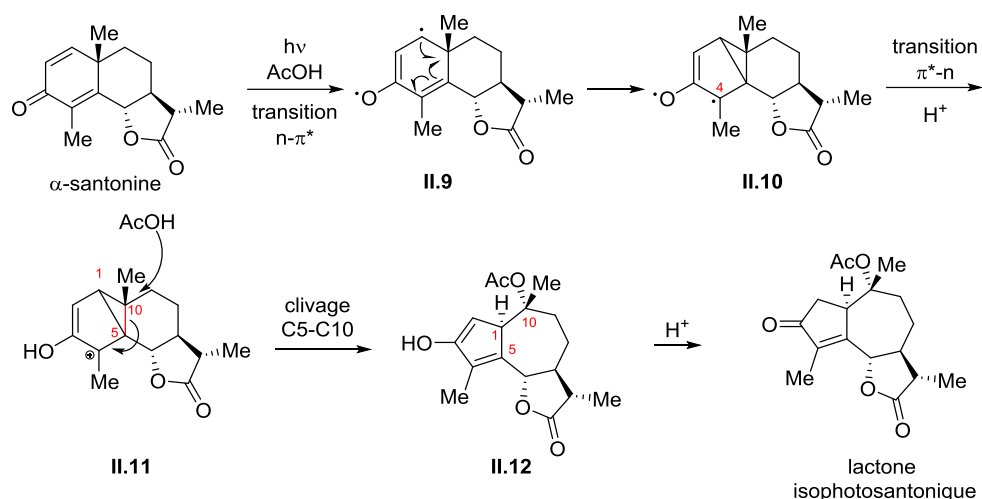


Schéma II.4. Mécanisme du réarrangement photochimique de Barton

II.1.1.3. Approche d'Evans, 2017

À l'instar de Ley, Evans utilise une contraction de cycle du cyclohexène **II.13** dérivé de la (*R*)-(-)-carvone comportant déjà le centre C1. En effet, l'ozonolyse sélective de l'oléfine la plus riche de **II.13** suivie d'une réaction d'aldolisation intramoléculaire, catalysée par 20 mol% d'acétate de pipéridinium, conduit à l'aldéhyde cyclopenténique **II.14**. Cette réaction « one-pot » a permis de mettre en place simultanément la double liaison C4-C5 tétrasubstituée et l'aldéhyde en C6, précurseur de la réaction de couplage pinacolique envisagée pour générer.

Pour générer le bicyclic [A-B], une réaction de couplage pinacolique a été envisagée. Les premiers essais de cyclisation, utilisant les conditions classiques [iodure de samarium (II) ou le chlorure de titane (III)/Mét⁰ (conditions de McMurry)], n'ont pas conduit au produit souhaité. Finalement, c'est en traitant le composé dicarbonylé **II.14** par addition lente d'une solution d'un complexe dimérique de vanadium [V₂Cl₃(THF)₆]₂[Zn₂Cl₆] en présence de HMPA, que la lactone sesquiterpénique attendue **II.15** a été obtenue avec un rendement de 60% et une très bonne diastéréosélectivité supérieure à 19:1 (Schéma II.5).

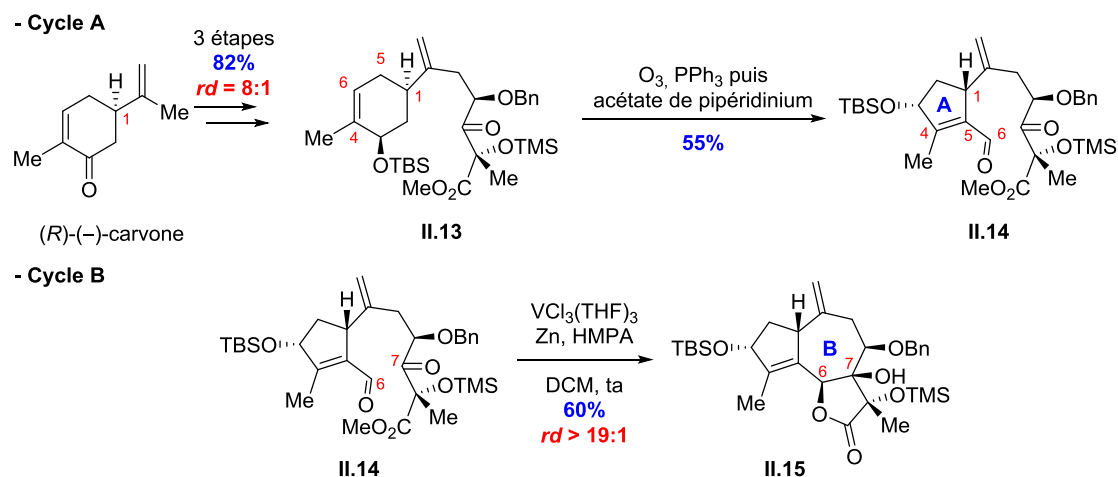


Schéma II.5. Formation du cycle [A-B] selon Evans suivant un enchaînement 6 → 5 → 5.7

II.1.2. Mise en place des centres stéréogènes C6, C7, C8 et C11

La synthèse de cette partie hautement oxygénée de la Tg (Figure II.3) a été abordée par les auteurs selon différentes voies.

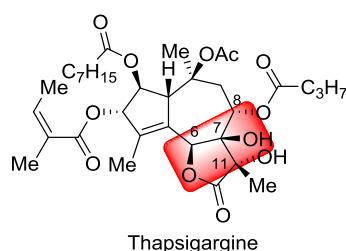


Figure II.3. Centres stéréogènes de la partie sud de la Tg

II.1.2.1. Approche de Ley, 2007

Le centre C6 a été installé par addition nucléophile de l'éther d'énol lithié sur l'aldéhyde **II.16** conduisant à l'alcool allylique **II.17**. La très bonne diastéréosélectivité de cette réaction a pu être rationalisée par le passage par un état de transition de type Felkin-Anh.

Une réaction de dihydroxylation asymétrique de l'éther d'énol **II.4** en C7-C8, fournit la cétone α -hydroxylée **II.18** avec un rendement de 96% et un rapport diastéréomérique supérieur à 19:1. Il convient de mentionner que cette réaction demeure hautement diastéréosélective en absence d'inducteur chiral (90%, *rd* = 16:1). Le stéréocontrôle du centre C8 résulte de l'attaque de la face *endo* du bicyclic par le sel d'osmate (Schéma II.6).

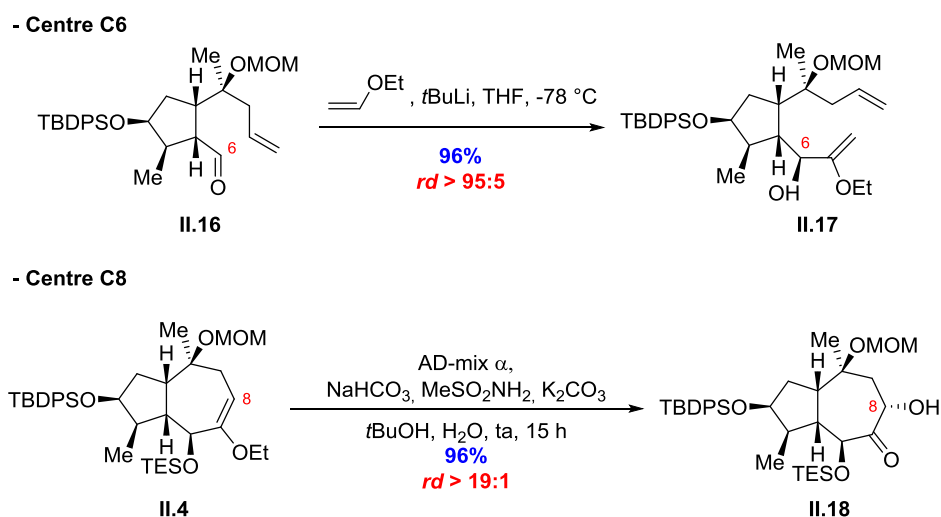


Schéma II.6. Installation des centres C6 et C8 selon Ley

Pour installer les alcools tertiaires C7 et C11, Ley avait prévu d'utiliser, à nouveau, une réaction de dihydroxylation de la double liaison C7-C11 de la lactone α,β -insaturée **II.19**. Cependant, les différents essais d'accès au diol **II.20** se sont montrés infructueux. D'après les auteurs, ce manque de réactivité était vraisemblablement dû à une combinaison d'encombrement stérique et d'effets électroniques défavorables. L'ouverture de la lactone **II.19** et la protection des hydroxyles ainsi générés, conduisant à l'acétate d'allyle **II.21**, ont été nécessaires pour accomplir l'installation de C7 et C11. Malgré cette réduction des contraintes électroniques, la réaction de dihydroxylation, en présence de 2 x 5 mol% de tétraoxyde d'osmium et de quinuclidine notamment, n'a été accomplie que très difficilement en 17 jours à température ambiante: en effet, au bout de 10 jours, la réaction est arrêtée et traitée, le mélange réactionnel brut est ensuite réengagé dans les mêmes conditions pendant 7 jours pour arriver à complétion. Dans ces conditions, le diol **II.22** a été obtenu avec d'excellents rendement et sélectivité (Schéma II.7).

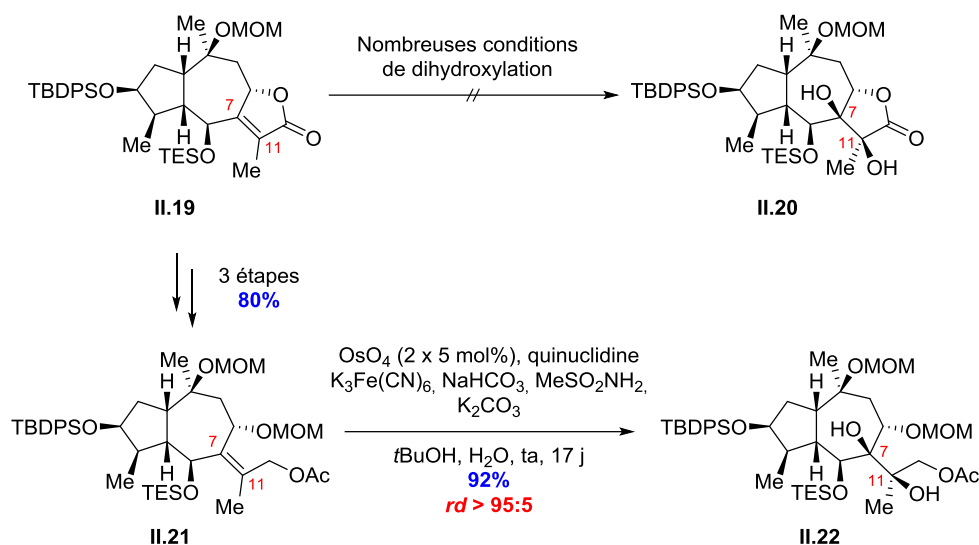
- Centres C7 et C11

Schéma II.7. Installation des centres C7 et C11 selon Ley

II.1.2.2. Approche de Baran, 2017

Une réaction de déshydratation de l'alcool homoallylique **II.23** suivie d'une réaction de dihydroxylation chimio- et diastéréosélective de l'oléfine terminale en utilisant l'AD-mix- α a donné le diol **II.24** avec un rd de 5:1 en faveur de l'isomère de configuration attendue pour le centre C11. Après protection de l'alcool primaire sous forme d'éther silylé, un traitement par le dioxyde de sélénium a permis la formation de l'alcool allylique **II.25** avec le centre stéréogène C8 en configuration inverse par rapport à celle du produit naturel. Pour pallier ce problème, une réaction d'inversion de Mitsunobu, en présence d'acide butyrique et d'une phosphine riche en électrons, a conduit au butanoate **II.7**. Lors de cette transformation, le diastéréoisomère **II.25** réagit plus rapidement que son épimère en C11 d'où l'augmentation du rapport diastéréomérique de 5:1 à 10:1 (Schéma II.8).

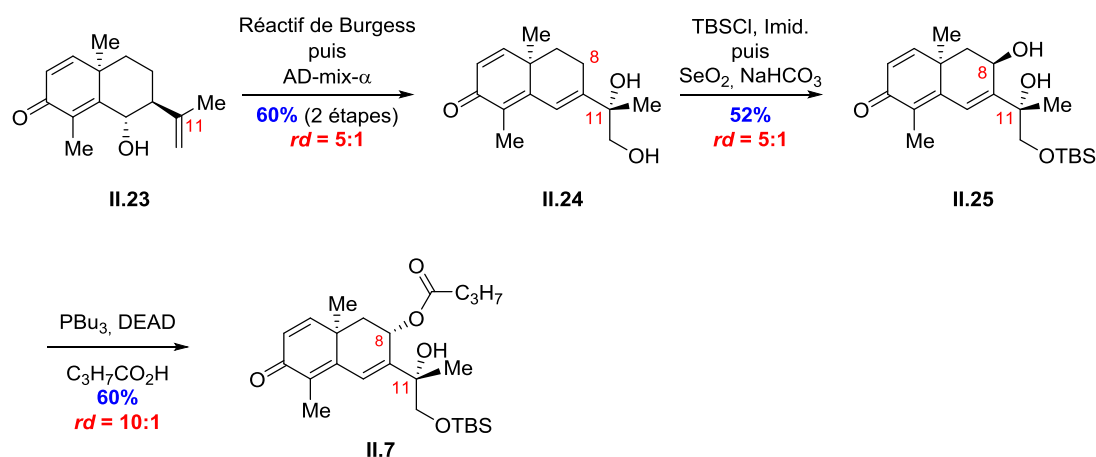


Schéma II.8. Installation des centres C8 et C11 selon Baran

Pour mettre en place les centres C6 et C7 et parachever ainsi la construction de cet enchaînement de quatre centres stéréogènes, Baran a choisi de soumettre la cétone diénique **II.26** aux conditions de dihydroxylation d'Upjohn modifiées par ajout d'acide citrique, pour fournir le triol attendu **II.27** et le tétraol **II.28** issu du clivage du groupement TBS au cours de la réaction. Dans ces conditions optimisées, l'oxydation a lieu uniquement au niveau de la double liaison C6-C7 qui est, à la fois, la plus accessible et la moins appauvrie en électrons (Schéma II.9).

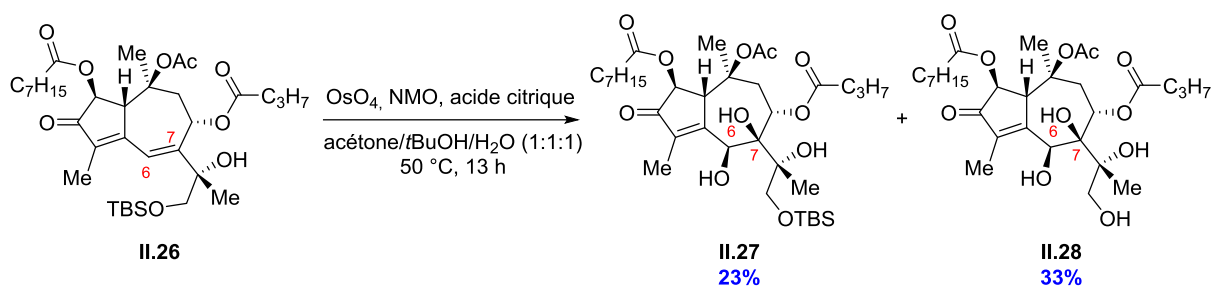


Schéma II.9. Installation des centres C6 et C7 selon Baran

II.1.2.3. Approche d'Evans, 2017

Dans un premier temps, le β -cétoester **II.31** est préparé en trois étapes à partir de l'ester α,β -insaturé **II.29** avec comme étape clé, une réaction de dihydroxylation de Sharpless qui a permis le contrôle du centre stéréogène tertiaire C11 du diol **II.30**. L'alkylation asymétrique du chlorure d'allyle **II.32** par l'énolate de lithium de la cétone **II.31**, généré par action de LiHMDS, a été accomplie en présence de LiCl et d'un catalyseur chiral correspondant au complexe $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-CHCl}_3/(S)\text{-BINAP}$, pour conduire au produit de couplage **II.13** avec un rendement de 93% et un rapport diastéréosélectif de 8:1. Il est à noter que le centre C8 a été obtenu, comme dans la synthèse de Baran, en configuration inverse de celle du produit naturel. Elle ne sera transformée qu'après la réaction de couplage pinacolique à l'origine de la création des centres C6 et C7, comme exposé dans le chapitre II.1.1.3 (Schéma II.10).

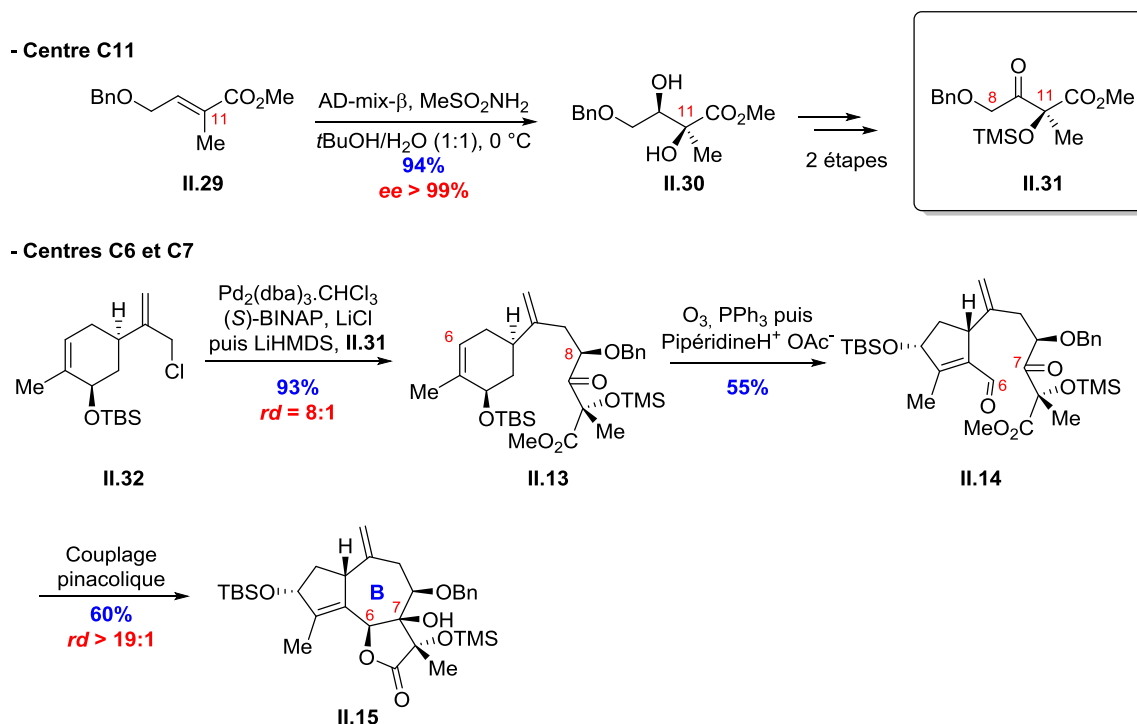


Schéma II.10. Installation des centres C6, C7 et C11 selon Evans

Contrairement à Baran, Evans a décidé d'inverser le centre stéréogène C8 par réduction diastéréosélective de la cétone α,β -dihydroxylée **II.34** correspondante. En effet, un clivage concomitant des groupements benzyle et triméthylsilylile suivi d'une oxydation par l'IBX fournit **II.34** qui est ensuite réduite par le borohydrure de sodium avec un rendement de 94% à partir de **II.33**. L'approche de l'hydrure se fait sur la face convexe, plus dégagée, pour donner le triol attendu **II.35** (Schéma II.11).

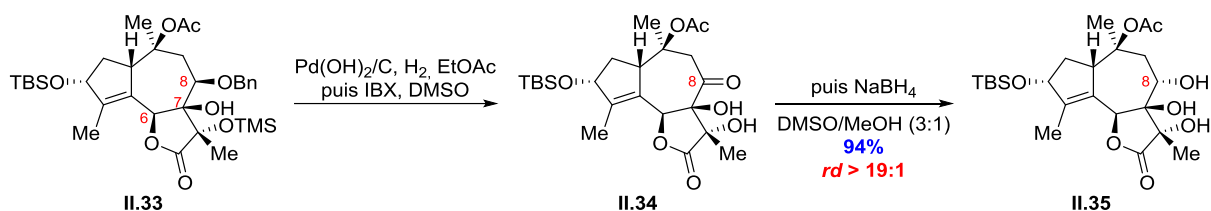


Schéma II.11. Installation du centre C8 selon Evans

II.1.3. Installation des centres stéréogènes C1, C2, C3 et C10

Ley et Evans ont débuté leur synthèse totale à partir, respectivement, de la (*S*)-(+)-carvone et de la (*R*)-(-)-carvone. Ce choix s'explique, en partie, par la présence préalable du centre stéréogène C1, en jonction de cycle, difficile à mettre en place (Figure II.4).

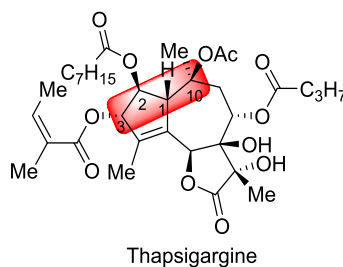


Figure II.4. Centres stéréogènes de la partie nord de la Tg

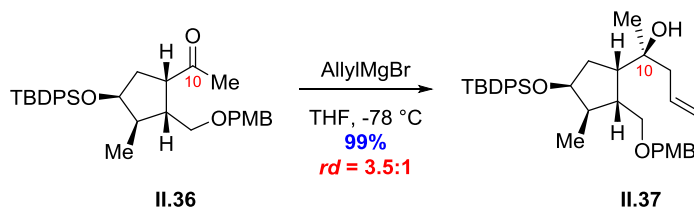
II.1.3.1. Approche de Ley, 2007

Dans l'approche décrite par Ley, le centre stéréogène C10 a été construit par réaction d'addition du bromure d'allylmagnésium sur la méthylcétone **II.36** pour conduire quantitativement à l'alcool homoallylique **II.37** avec une diastéréosélectivité modérée de 3.5:1. Cette réaction a permis non seulement de contrôler le centre C10 mais aussi de mettre en place l'oléfine terminale indispensable à la réaction de métathèse cyclisante.

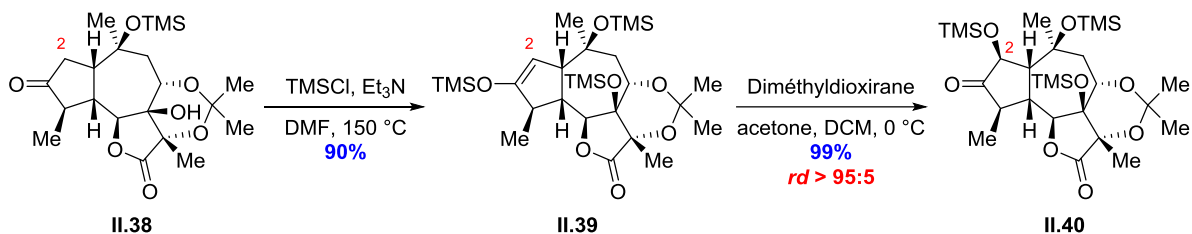
L'aménagement des centres C2 et C3 a, quant à lui, été plus tardif dans la stratégie de Ley. Concernant l'installation du centre C2, l'éther d'énol silylé **II.39**, correspondant à la cétone **II.38**, a pu être époxydé diastéréosélectivement en présence de diméthyldioxirane, pour conduire à la cétone α -alcoylée **II.40**.

Pour la réduction diastéréosélective de la cétone α,β -insaturée **II.41** devant permettre la mise en place du centre C3, les auteurs comptaient s'appuyer sur l'encombrement stérique généré par la configuration du centre C1, qui conférait à la molécule bicyclique une structure tridimensionnelle encombrée sur la face *endo*. Cependant, que ce soit en présence de borohydrure de sodium seul ou encore dans les conditions de Luche, seul l'alcool allylique *epi*-**II.42**, épimère en C3 de celui attendu **II.42** a été obtenu. En fait, l'influence plus importante du centre C2 portant un groupement éther OSEM, force l'approche de l'hydrure sur la face *endo*. L'utilisation du borohydrure de zinc dans l'éther a néanmoins permis d'inverser la diastéréosélectivité, résultant en un rapport diastéréomérique de 88:12 en faveur de la configuration de la Tg. Le produit de réduction étant instable, un traitement par le fluorure de tétrabutylammonium et l'acide éthylène diamine tétraacétique a été nécessaire pour fournir le triol **II.42** avec un bon rendement (Schéma II.12).

- Centre C10



- Centre C2



- Centre C3

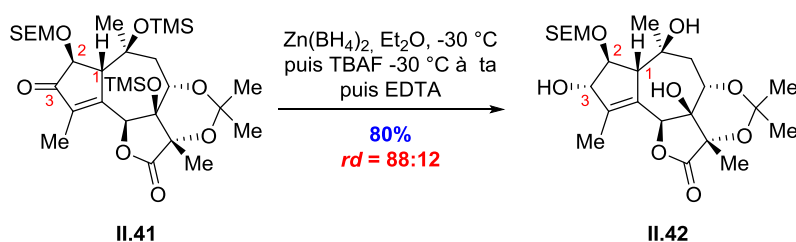


Schéma II.12. Installation des centres C2, C3 et C10 selon Ley

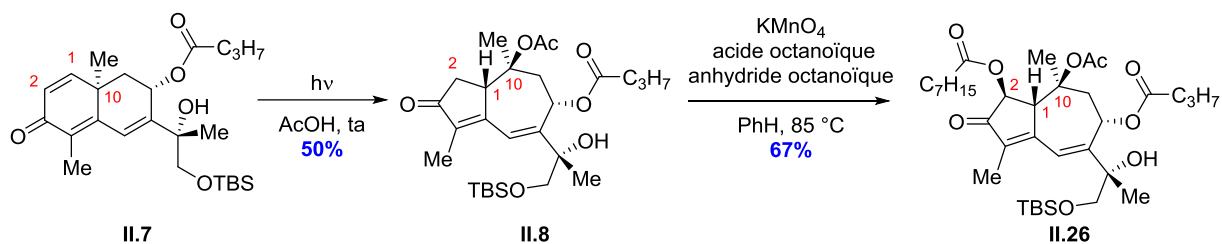
II.1.3.2. Approche de Baran, 2017

Comme décrit dans le chapitre II.1.1.2, la réaction de transposition photochimique utilisée par Baran a permis non seulement de former le système bicyclique mais aussi de générer les centres vicinaux C1 et C10.

Pour introduire le stéréocentre C2, la réaction d'acyloxylation d'énone cycliques initialement décrite par Massanet a été appliquée, en traitant la cyclopentenone **II.8** par du permanganate de potassium en présence d'acide et d'anhydride octanoïques pour fournir la cétone α -octanoylée **II.26** avec une diastéréosélectivité totale.

De manière semblable à l'approche de Ley, une addition nucléophile du borohydrure de zinc sur la cétone α,β -insaturée **II.43** dans le diéthyléther a été utilisée pour contrôler le centre C3, conduisant ainsi à l'alcool allylique attendu **II.44** avec un *rd* supérieur à 98:2, comportant le motif tricyclique [5-7-5] ainsi que les huit centres stéréogènes de la Tg. Après transformation de l'alcool obtenu en ester angélique correspondant, la Tg a finalement été obtenue en 11 étapes avec un rendement global de 0.14% à partir de la (+)-dihydrocarvone (Schéma II.13).

- Centres C1, C2 et C10



- Centre C3

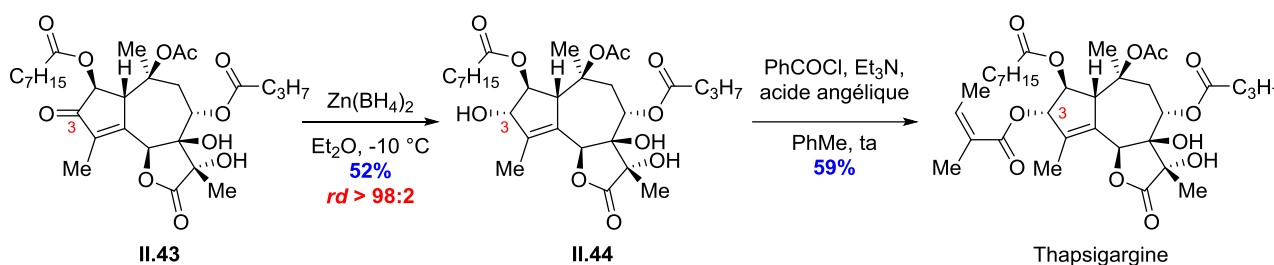


Schéma II.13. Installation des centres C1, C2, C3 et C10 selon Baran

II.1.3.3. Approche d'Evans, 2017

Dans le cas de l'approche d'Evans, l'aménagement du centre quaternaire C10 a été accompli par une réaction d'hydratation sélective de Mukaiyama de la double liaison *exo* C10-C14, la moins encombrée. La réaction, catalysée par l'acétylacétonate de cobalt (II) en présence de phénylesilane, sous atmosphère d'oxygène, a conduit au produit Markovnikov **II.45**.

À l'instar de Baran, Evans s'est lui aussi inspiré de la réaction d'acyloxylation d'étones utilisée par Massanet pour installer le centre en C2, en remplaçant le permanganate de potassium par l'acétate de manganèse (III), un oxydant plus doux.

Comme précédemment, une réduction diastéréosélective de la cétone α,β -insaturée **II.43**, obtenue à partir de **II.46**, par le borohydrure de zinc dans le diéthyléther, suivie d'une réaction d'estérification a conduit à la Tg en 12 étapes et avec un rendement global de 5.8% à partir de la (*R*)-(-)-carvone (Schéma II.14).

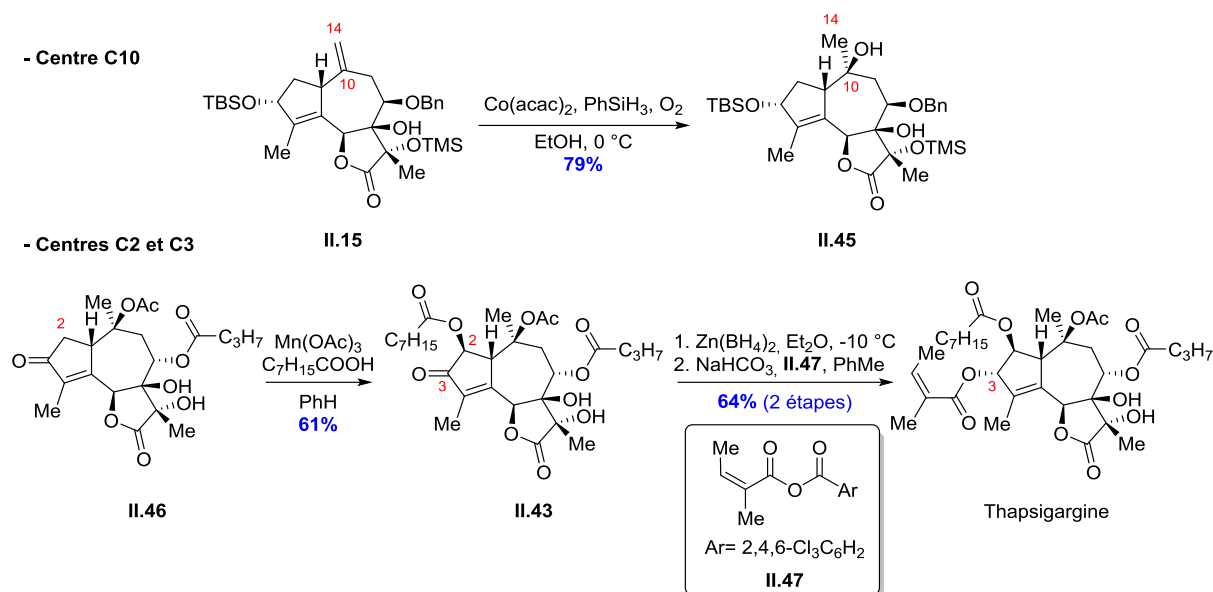


Schéma II.14. Installation des centres C2, C3 et C10 selon Evans

II.1.4. Synthèse totale d'Evans, 2017

Nous allons maintenant présenter la synthèse totale d'Evans (2017) en mettant l'accent sur l'ordre chronologique des différentes étapes.

La synthèse débute par la chloration régiosélective de la (*R*)-(-)-carvone suivie de la réduction diastéréosélective de la cétone α,β -insaturée en C8 et de la protection de l'alcoolate formé sous forme d'éther silylé **II.32**. L'alkylation asymétrique du chlorure d'allyle **II.32** par l'énolate de lithium correspondant au β -cétoester **II.31** conduit au produit de couplage **II.13** avec un rapport diastéromérique de 8:1 en C8. L'ozonolyse sélective de l'oléfine la plus riche en électrons de **II.13** suivie d'une condensation aldolique catalysée par l'acétate de pipéridinium donne le produit de contraction de cycle **II.14** avec un rendement de 55%. Une réaction de couplage pinacolique, promue par un complexe de chlorure de vanadium dans le THF, du composé dicarboxylé **II.14**, est effectuée pour former le motif tricyclique **II.15** du guaianolide. L'hydratation sélective de Mukaiyama permet la mise en place de l'alcool tertiaire en C10 qui est directement acétylé en **II.33** avec un rendement de 67% sur deux étapes. Le clivage simultané des éthers de benzyle et de silyle suivie de l'oxydation de l'alcool en C8 fournit la cétone correspondante qui est directement réduite en **II.35** par addition du borohydrure de sodium sur la face *exo* du guaianolide. L'alcool secondaire est estérifié et un traitement par le trioxyde de chrome permet le clivage de l'éther silylé et l'oxydation *in situ* de l'alcool en C3 en cétone α,β -insaturée **II.46**. L'installation de l'ester d'octanoyle **II.43** est réalisée grâce à une réaction d'acyloxylation en C2. La réduction diastéréosélective de la cétone

II.43 en C3 suivie d'une réaction d'estérification en angélate correspondant a permis l'obtention de la Tg en 12 étapes avec un rendement global de 5.8% (Schéma II.15).

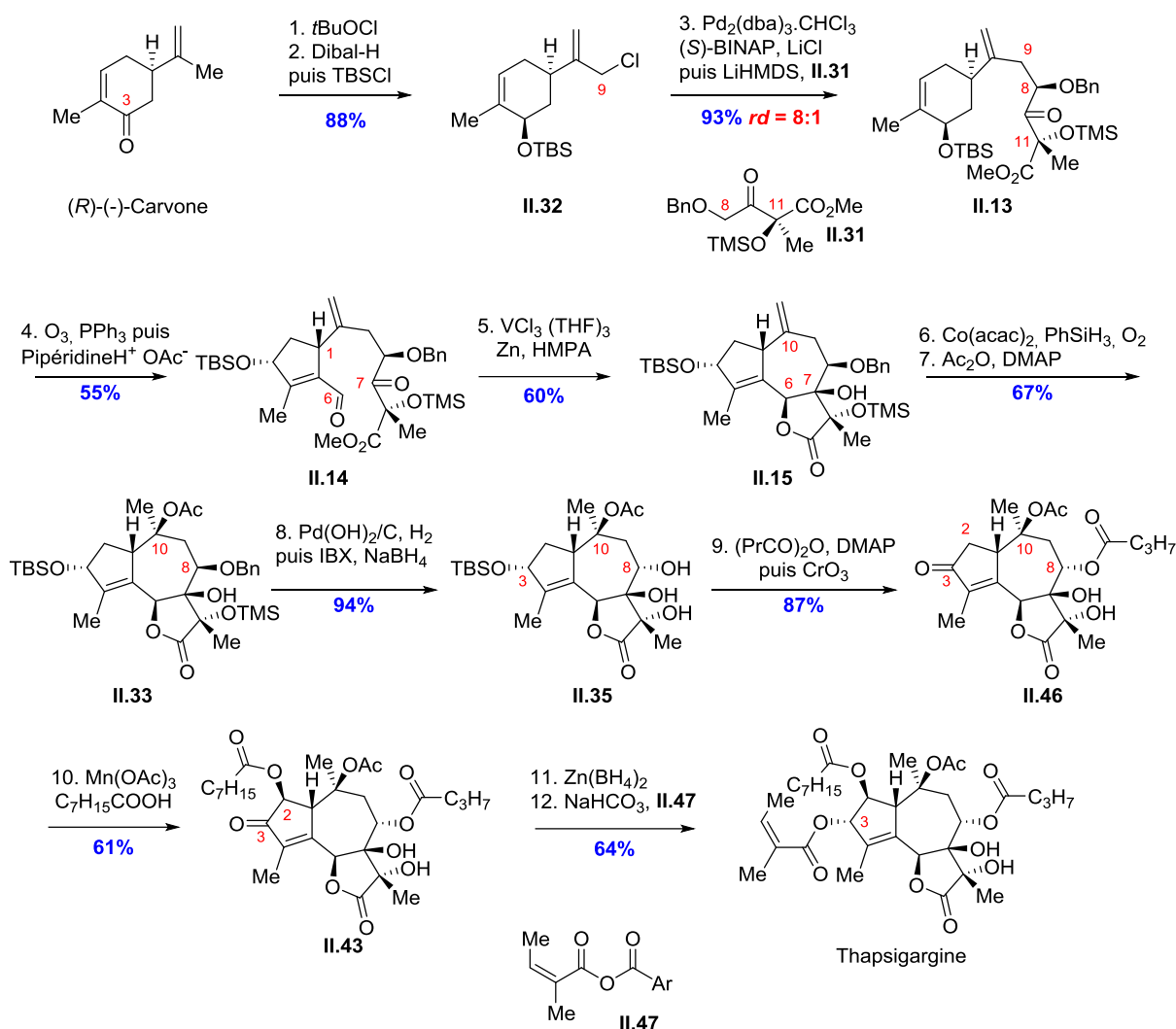


Schéma II.15. Synthèse totale de la Tg selon Evans

II.2. Synthèses partielles

II.2.1. Construction du bicyclic fusionné [A-B]

II.2.1.1. Travaux de Kaliappan, 2005

En 2005, Kaliappan a décrit une approche modulable permettant l'accès facile au squelette des Tgs. En effet, en traitant le diényne **II.49**, formé à partir du furanose **II.48**, par 5 mol% de catalyseur de Grubbs de seconde génération dans le dichlorométhane à reflux, une réaction tandem ényne-métathèse cyclisante a permis d'accéder au système tricyclique **II.50** avec un rendement de 89% (Schéma II.16).

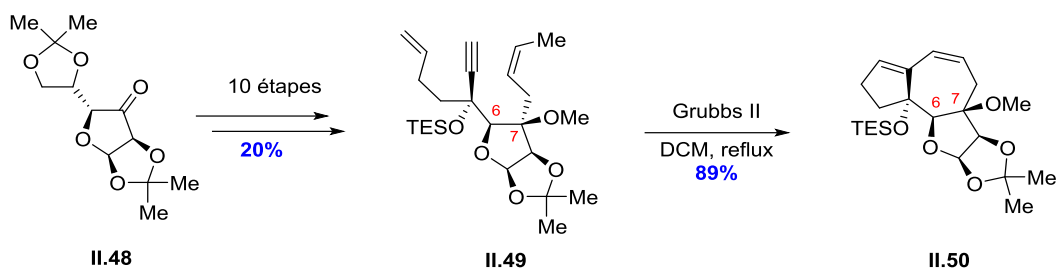


Schéma II.16. Formation du bicycle [A-B] selon Kaliappan

II.2.1.2. Travaux de Massanet, 2006 et 2014

C'est Massanet qui, pour la première fois en 2006, a envisagé de construire le motif bicyclique de la Tg en utilisant une transposition photochimique. Cette approche, utilisée plus tard par Baran lors de sa synthèse totale de la Tg, a permis d'obtenir la cyclopenténone **II.51** à partir de la décalone **II.24** (Schéma II.17). Cette dernière est élaborée à partir de la (+)-dihydrocarvone en quatre étapes.

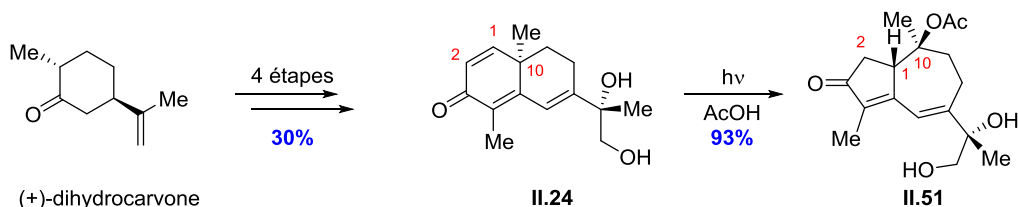


Schéma II.17. Formation du cycle [A-B] selon Massanet

II.2.1.3. Travaux de Deprés, 2012

Deprés a, quant à lui, construit le bicycle [A-B] par une stratégie en deux étapes :

- Dans un premier temps, par cycloaddition [2+2] régio- et stéréocontrôlée entre le dichlorocétène et le méthylcycloheptatriène (\pm)-**II.52** pour conduire à la dichlorocyclobutanone (\pm)-**II.53**,
- Puis, une séquence expansion de cycle/élimination promue par le diazométhane a fourni l'hydroazulénone (\pm)-**II.54** avec un rendement de 52% sur étapes (Schéma II.18).

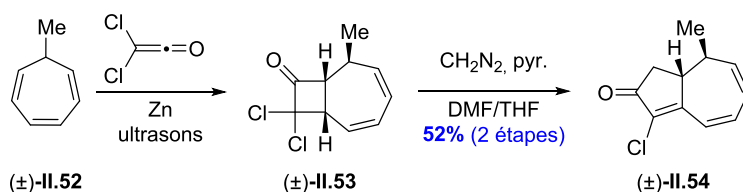


Schéma II.18. Formation du bicycle [A-B] selon Deprés

II.2.1.4. Travaux de Férézou-Prunet, 2013

La stratégie de Férézou-Prunet consiste à former le bicycle [A-B] en utilisant une réaction de métathèse cyclisante de type ène-yne, mettant en jeu l'oléfine terminale et le motif

propiolate du cyclopentène (\pm)-**II.55**. Le triène (\pm)-**II.56** est obtenu en utilisant le catalyseur de Grubbs de seconde génération avec un rendement de 85%. Le motif (\pm)-**II.55** provient de la 2-méthylcyclopentane-1,3-dione commerciale (Schéma II.19).

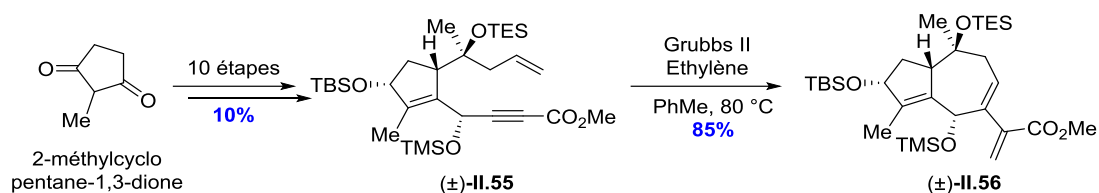


Schéma II.19. Formation du bicyclic [A-B] selon Férézou-Prunet

II.2.2. Mise en place des centres stéréogènes C6, C7, C8 et C11

II.2.2.1. Travaux de Kaliappan, 2005

Le centre stéréogène C7 a été contrôlé à l'aide d'une réaction de propargylation hautement diastéréosélective de l'hexulofuranose **II.49**, par action d'un Grignard d'allényle pour former l'alcool homopropargylique **II.57**. Dans la synthèse de Kaliappan, seul le centre en C6 qui préfigurait déjà sur le sucre **II.49** et celui en C7 créé grâce à un contrôle de type Felkin-Anh, ont été mis en place (Schéma II.20).

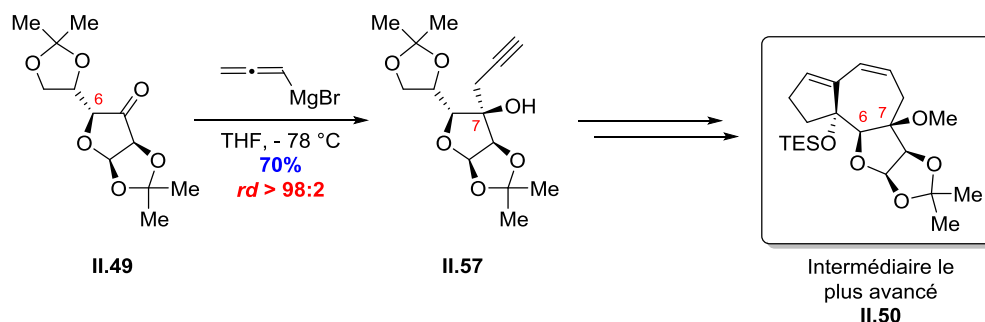


Schéma II.20. Installation du centre C7 selon Kaliappan

II.2.2.2. Travaux de Massanet, 2006 et 2014

Pour installer les centres stéréogènes C6, C7 et C11, l'équipe a eu recours à deux réactions de dihydroxylation :

- Une première asymétrique, en C11-C12 de **II.58**, a permis de contrôler la configuration de l'alcool tertiaire en C11 avec un rapport diastéréomérique de 4:1,
- La deuxième, en C6-C7 de **II.59**, tire profit de la structure spatiale du bicyclic [5-7] et est totalement diastéréosélective et conduit au tétraol **II.60**. Celui-ci, instable sur gel de silice, est immédiatement oxydé en γ -lactone **II.61** avec un rendement de 65% pour deux étapes (Schéma II.21).

Cependant, l'installation du centre C8 n'a pas été possible selon cette stratégie.

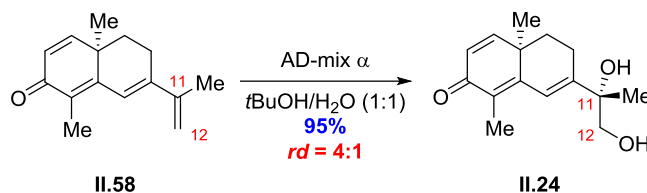
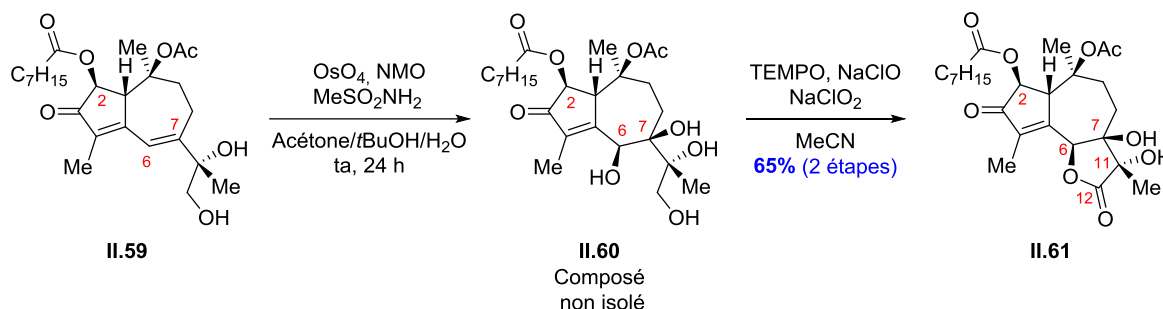
- Centre C11**- Centres C6 et C7**

Schéma II.21. Installation des centres C6, C7 et C11 selon Massanet

II.2.2.3. Travaux de Deprés, 2012

Tout comme Massanet, la stratégie de Deprés prévoyait l'installation du centre C11 par une réaction de dihydroxylation. Le traitement du tétraène (\pm)-II.62 par 5 mol% de tétroxyde d'osmium en présence de NMO à basse température a permis l'obtention du diol correspondant avec une diastéréosélectivité de 4:1 ; celui-ci est ensuite directement protégé sous forme d'acétonide. Il est à noter que la configuration du centre C11 n'a pu être déterminée et que la réaction d'hydroxylation a nécessité une importante mise au point pour résoudre les problèmes de régiosélectivité (entre les doubles liaisons C11-C12 et C8-C9) observés au cours des premiers essais.

L'agencement du centre C8 a été réalisé en soumettant l'acétonide (\pm)-4-(Me)-II.63 à des conditions d'iodo-estérification, pour procurer l'iodo-ester (\pm)-II.64. La diastéréosélectivité de 6:1 s'explique par la formation d'un pont iodonium intermédiaire, l'approche de l'iode électrophile vers l'oléfine C8-C9 se faisant par la face *exo* (plus dégagée) et l'attaque nucléophile d'acide butyrique sur la position C8 en *anti* de l'iode.

Pour la création des centres C6 et C7 par réaction de dihydroxylation, le clivage de l'acétonide s'est révélé nécessaire afin d'obtenir une bonne diastéréosélectivité. Les essais de lactonisation n'ayant pas abouti, le tétraol (\pm)-II.65 représente l'intermédiaire le plus avancé de la stratégie de Deprés (Schéma II.22).

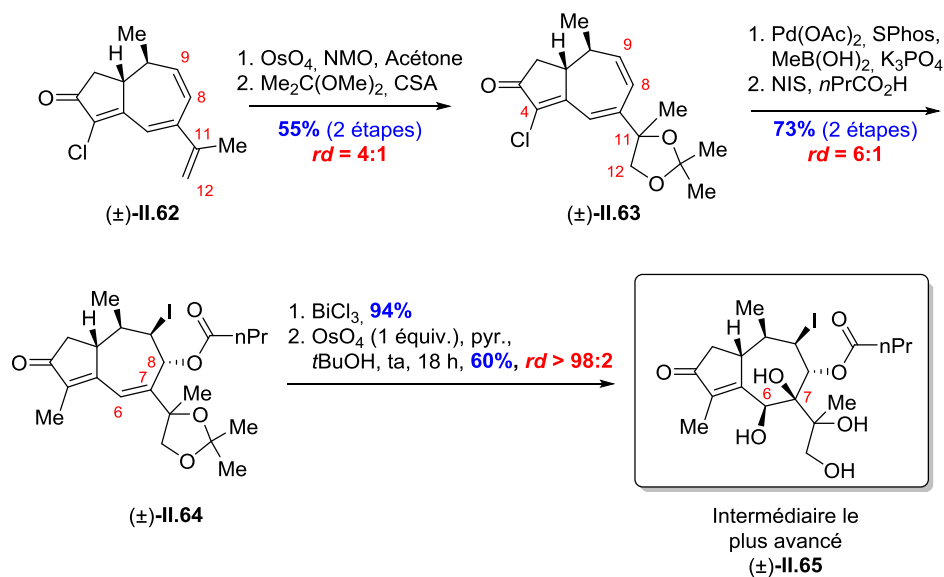


Schéma II.22. Installation des centres C6, C7 et C8 selon Deprés

II.2.3. Installation des centres stéréogènes C1, C2, C3 et C10

II.2.3.1. Travaux de Massanet, 2006 et 2014

Nous avons déjà vu que le contrôle des centres C1 et C10 était assuré lors de la formation du bicyclic [5-7] par réarrangement de Barton (stratégie similaire à celle de Baran).

Le stéréocentre C2 a été aménagé grâce à une réaction d'acyloxylation d'énonés cycliques développée par leur équipe en 2014 et dont Baran s'est fortement inspiré. Malgré la synthèse tricyclic **II.68** très avancé, obtenu en 3 étapes à partir de **II.67**, la position C8 demeure désoxygénée et la synthèse totale n'a jamais été accomplie (Schéma II.23).

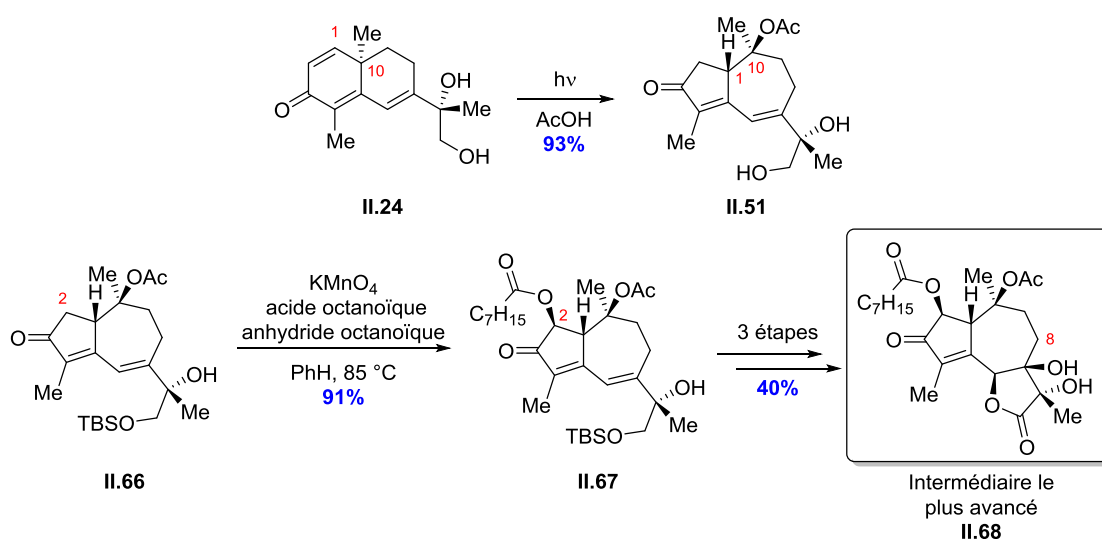


Schéma II.23. Installation des centres C1, C2 et C10 selon Massanet

II.2.3.2. Travaux de Férézou-Prunet, 2013

La réduction diastéréosélective de la cyclopenténone (\pm)-**II.69** en alcool allylique (\pm)-**II.70**, en présence de NaBH₄ dans le méthanol, a permis de mettre en place les centres C1 et C3 avec un rapport diastéréomérique de 9:1. Une version asymétrique de cette réaction a été envisagée en utilisant le complexe (*S*)-Me-CBS fournissant le produit attendu avec un excellent excès énantiomérique et un rendement faible de 18% (Schéma II.24).

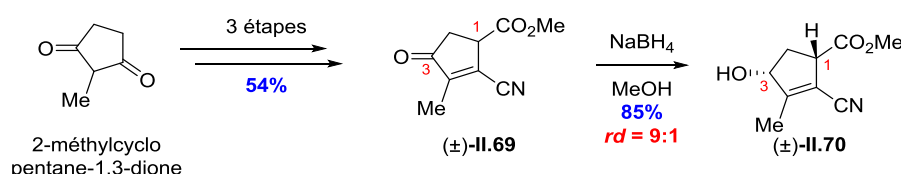


Schéma II.24. Installation des centres C1, C3 et C10 selon Férézou-Prunet

Pour contrôler le centre C10, l'allylation de la méthylcétone **II.71**, similaire à celle utilisée par Ley, a permis d'obtenir l'alcool homoallylique **II.72** avec un rendement de 88% et une diastéréosélectivité de 4:1. Selon cette stratégie, deux intermédiaires assez avancés ont pu être élaborés : **II.73** et **II.74**. Cependant sur les cinq centres créés, deux sont de configuration inverse à la Tg (Schéma II.25).

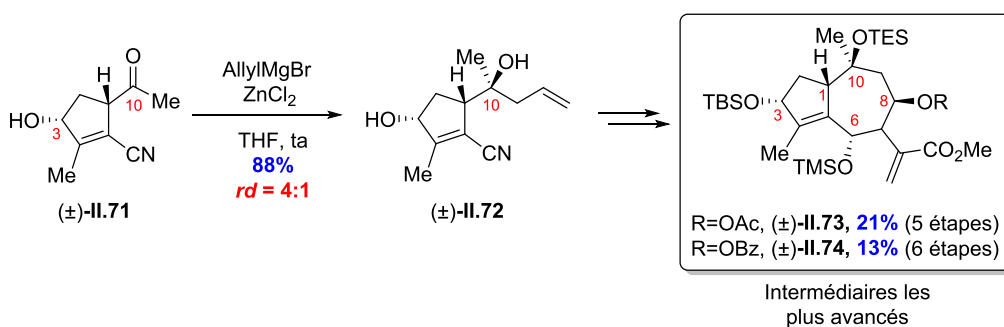


Schéma II.25. Installation de C10 selon Férézou-Prunet

II.3. Travaux antérieurs réalisés au laboratoire⁵³**II.3.1. Stratégie générale de synthèse**

Lors des travaux antérieurs effectués au laboratoire, l'analyse rétrosynthétique définie était basée sur la formation en une étape du système bicyclique [A-B] **II.75** par réaction de Pauson-Khand intramoléculaire à partir de l'allène-yne **II.76** (Schéma II.26).

Par contre, le mode d'introduction des centres stéréogènes a été abordé de façon différente selon les approches mises en œuvre.

⁵³ Thèse d'A. Tap, Université Paris Descartes, 2013.

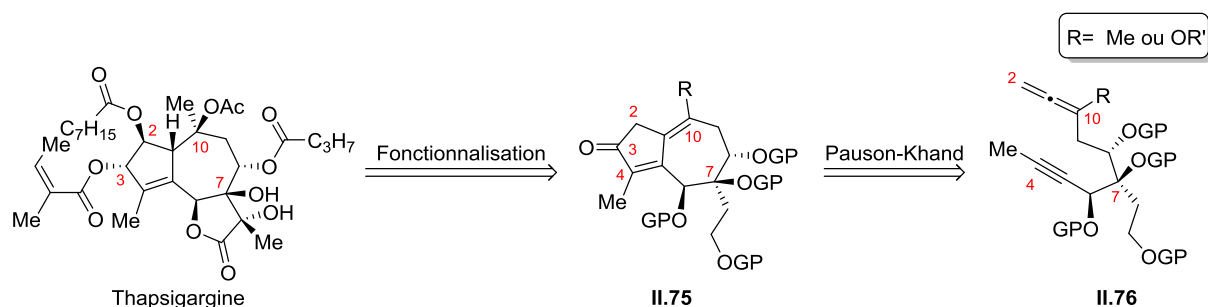


Schéma II.26. Stratégie générale de synthèse

Dans l'objectif de valider la réaction de Pauson-Khand allène-yne, il a été décidé de préparer un substrat modèle de structure simplifiée et de confirmer par la même occasion la stratégie générale de synthèse.

II.3.2. Synthèse du substrat modèle II.84

La synthèse du substrat débute par l'installation précoce de l'alcool tertiaire en C7, à partir duquel sera construit le squelette de la molécule par homologation. Ainsi, après époxydation de Sharpless du diol allylique monoprotégé **II.77** et ouverture de l'époxyde énantiomériquement enrichi **II.78** ainsi obtenu par le bromure de propargylmagnésium, un aménagement fonctionnel du diol **II.79** a permis d'accéder à la cétone propargylique **II.80** en 7 étapes avec un rendement de 19%.

Afin de contrôler le stéréocentre C6, la cétone propargylique est ensuite engagée dans une réaction de réduction asymétrique par le réactif de Corey-Bakshi-Shibata pour conduire à l'alcool propargylique secondaire **II.81** avec un rapport diastéréomérique de 90:10.

Après fonctionnalisation de **II.81**, l'alcool propargylique **II.82** formé est transformé, en deux étapes, en allène **II.83**, précurseur de la réaction de cyclocarbonylation. La réaction de Pauson-Khand allène-yne a été réalisée par action du catalyseur dimérique $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$, sous une atmosphère de monoxyde de carbone dans le toluène. Le produit bicyclique **II.84**, substrat modèle, est finalement obtenu avec un rendement de 80% (Schéma II.27).⁵⁴

⁵⁴ Tap, A.; Jouanneau, M.; Galvani, G.; Sorin, G.; Lannou, M.-I.; Férézou, J.-P.; Ardisson, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8140-8146.

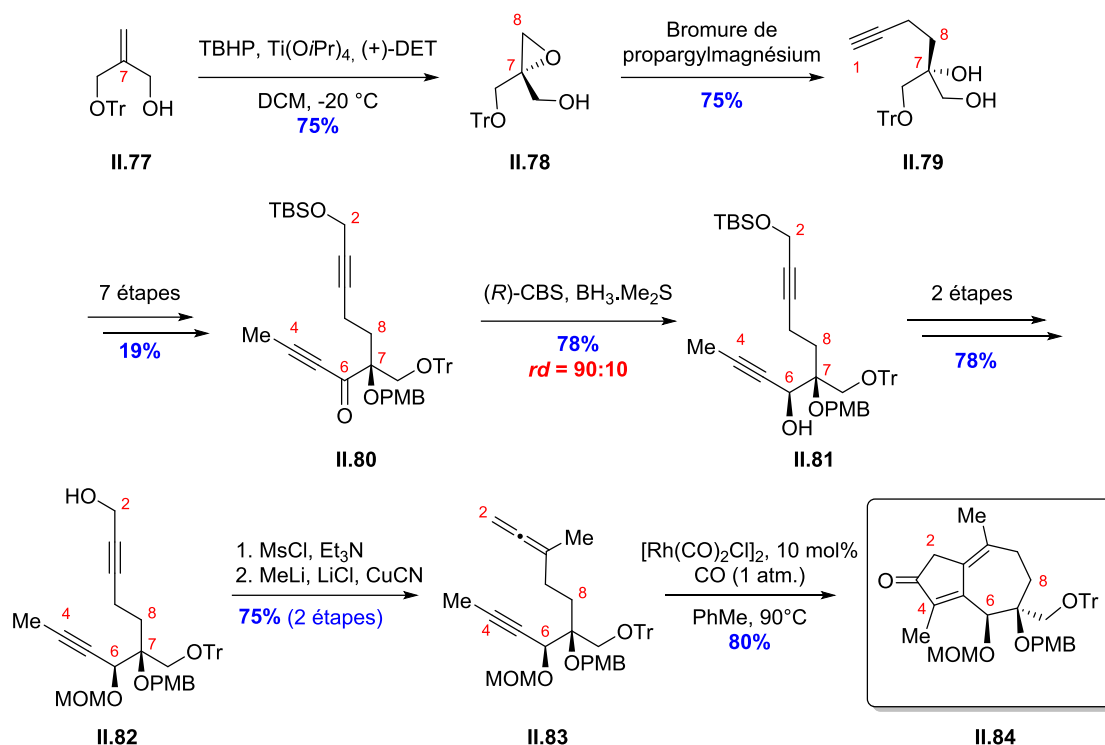


Schéma II.27. Synthèse du substrat modèle II.84

II.3.3. Vers la synthèse totale du produit naturel

La stratégie de synthèse et la faisabilité de la réaction de Pauson-Khand validées, les efforts ont été orientés vers la synthèse totale de la Tg. Cependant certains défis restaient à relever, reliés à la mise en place de l'ensemble des centres stéréogènes, et plus particulièrement ceux en C8 et C11. Ce travail a fait l'objet de plusieurs approches, réalisées en parallèle (Figure II.5).

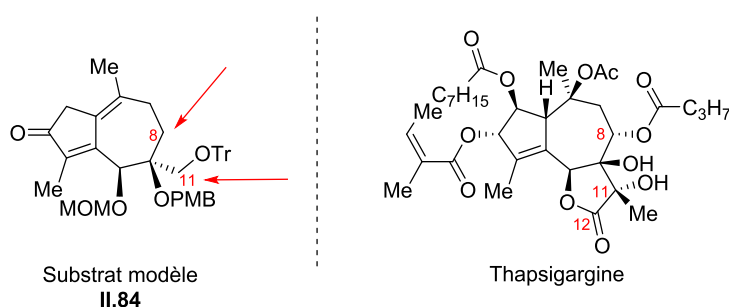


Figure II.5. Comparaison du substrat modèle II.84 avec la Tg

II.3.3.1. Première approche de synthèse

Très inspirée de la voie de synthèse décrite lors de l'élaboration du modèle II.84, la nouvelle stratégie de synthèse (Schéma II.28 et Schéma II.30) reposait sur trois points clés :

- Une réaction de propargylation asymétrique de l'aldéhyde II.88 pour installer le centre en C8 et former II.87,

- La réaction de Pauson-Khand allène-yne pour construire le bicycle fusionné **II.85** à partir de **II.86**,
- Une mise en place modulable de la γ -lactone 6,12 pouvant avoir lieu avant ou après la réaction de Pauson-Khand.

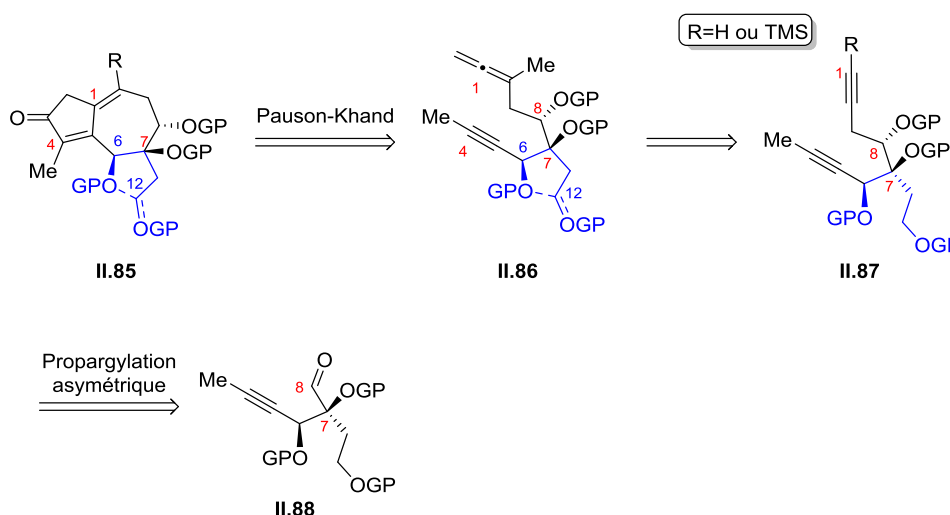


Schéma II.28. Première approche de synthèse : analyse rétrosynthétique

La synthèse débute par la transformation de l'époxyde énantiopur **II.78**, précédemment préparé au cours de la synthèse du composé modèle, en cétone propargylique **II.89** en 6 étapes et avec un rendement de 36%.

Une réduction asymétrique de la cétone, suivie d'un aménagement fonctionnel fournissent l'aldéhyde **II.90** (47% pour 6 étapes), dont les centres en C6 et C7 sont contrôlés et comportant déjà le motif γ -lactonique en 6,12.

La mise en place du centre en C8 s'est révélée problématique. Les réactions de propargylation asymétrique(s) testées se sont montrées décevantes et c'est donc la version non asymétrique de Fandrick⁵⁵ (réaction mettant en jeu le boronate de propargyle en présence d'une quantité catalytique de diéthylzinc) qui a été retenue pour la suite de la synthèse. Cette méthode a permis l'élaboration des alcools homopropargyliques **II.91a** et **II.91b** dans un rapport 60:40. Cependant, à ce stade, il n'a pas été possible d'attribuer la configuration absolue de ce centre.

De plus, en vue de préparer le précurseur de la réaction de Pauson-Khand **II.95**, il était nécessaire de protéger l'alcool secondaire en C8 et de désilyler la triple liaison C1-C10. De façon surprenante, la protection de l'alcool par un groupe TBS, a conduit à un mélange

⁵⁵ Fandrick, D. R.; Fandrick, K. R.; Reeves, J. T.; Tan, Z.; Johnson, C. S.; Lee, H.; Song, J. J.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 88-91.

équimolaire de deux produits de translactonisation **II.92** et **II.93**. En outre, toutes les tentatives de déprotection de la triple liaison, pour former **II.94**, ont échoué, quelle que soit la méthode utilisée (Schéma II.29).

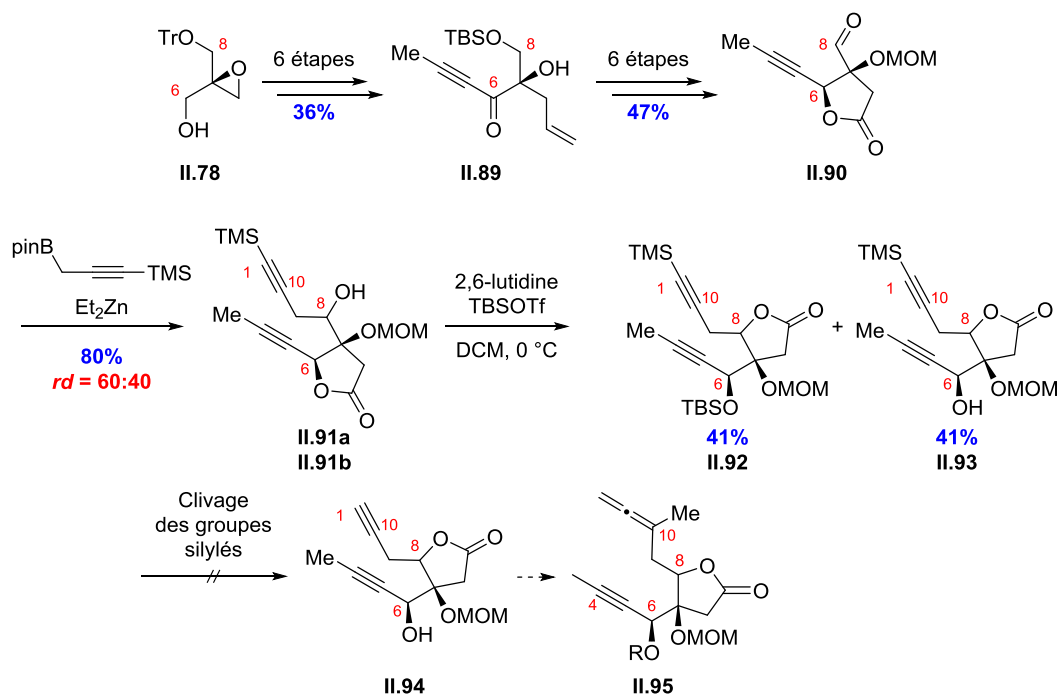


Schéma II.29. Première approche de synthèse : vers la synthèse totale de la Tg

II.3.3.2. Deuxième approche de synthèse

En parallèle, une autre approche de synthèse du produit naturel a été envisagée consistant à introduire dès le début de la synthèse les centres asymétriques contigus en C6, C7, C8 et C11 de la Tg. La stratégie reposait sur la fonctionnalisation de l'énynal **II.100**, produit de départ particulièrement adapté car comprenant déjà :

- l'alcyne méthylylé C4-C5, partenaire de la réaction de Pauson-Khand pour former **II.96** à partir de l'allène **II.97**,
- une double liaison *E* pouvant servir à la mise en place des centres asymétriques en C6 et C7 par réaction de dihydroxylation pour conduire à **II.98**,
- et enfin une fonction aldéhyde en C8 à partir de laquelle pourraient être réalisées l'installation du centre C8 pour élaborer **II.99** ainsi que les réactions d'homologation pour accéder à la chaîne allénique.

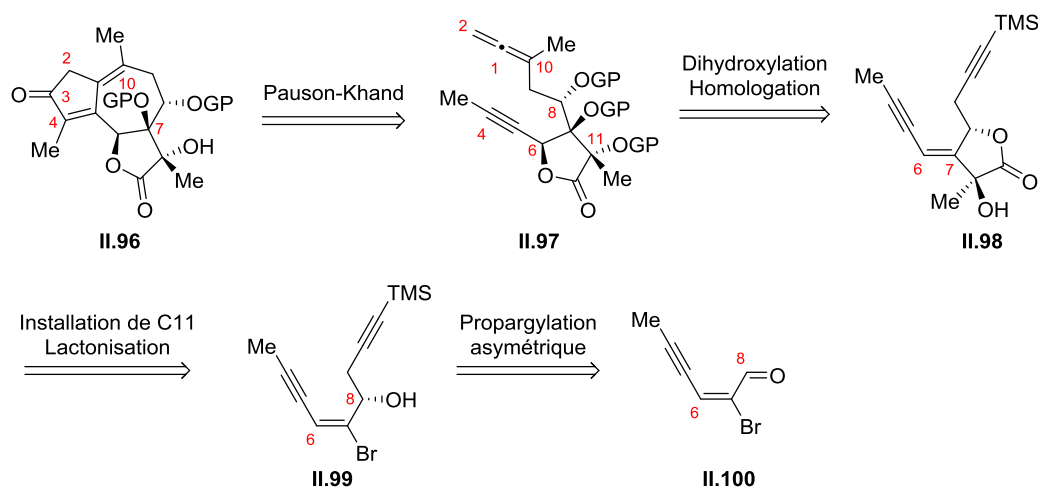


Schéma II.30. Deuxième approche de synthèse : analyse rétrosynthétique

Cette nouvelle approche de synthèse commence par la transformation rapide de l'alcool propargylique commercial, en cinq étapes, en ényne bromé **II.100**.

Ici encore, les différents essais de propargylation énantiosélective pour mettre en place le centre en C8, ne se sont pas révélés concluants et c'est donc la méthode de Fandrick qui a été retenue pour accéder à l'alcool propargylique racémique (\pm)-**II.99**. Il est également à noter que l'oxydation de la fonction alcool en C8 en cétone en vue d'une réduction énantiosélective ultérieure n'a pas abouti.

Le centre en C11 et le motif lactonique ont ensuite été installés simultanément par réaction du lithien correspondant à l'ényne bromé (\pm)-**II.99** avec le pyruvate de méthyle. Un mélange équimolaire séparable de lactones 8,12 diastéréoisomères (\pm)-**II.98a** et (\pm)-**II.98b** a ainsi été obtenu. Il n'a pas été possible de déterminer les configurations relatives des centres en C8 et C11.

À ce stade, il a cependant été décidé de poursuivre la synthèse afin de valider la stratégie. Pour installer les centres C6 et C7, seul un diastéréoisomère (\pm)-**II.98a** a été engagé dans une réaction de dihydroxylation : le diol correspondant **II.101** a été obtenu avec une très bonne diastéréosélectivité, mais, ici encore, malgré des études RMN et des essais de cristallisation, la configuration de ces centres n'a pu être déterminée.

Cette stratégie était donc particulièrement efficace au niveau du nombre d'étapes et du rendement. Néanmoins, pour des raisons diverses, le contrôle des centres asymétriques aussi bien sur le plan relatif qu'absolu n'était pas satisfaisant.

La suite de la synthèse jusqu'à la formation du précurseur allène-yne a cependant été testée. Le clivage du groupement TMS en C1 par des ions fluorures a fourni quantitativement l'alcyne vrai correspondant. Par contre, la protection de l'alcool secondaire en C6 par un groupe TBS s'est révélée plus problématique puisque, à l'issue de la réaction, un mélange de deux lactones 6,12 et 8,12 non séparables [(±)-II.103 et (±)-II.104] dans un rapport 1:2 a été obtenu.

En résumé, cette deuxième approche a été étudiée en série racémique dans l'optique de valider la faisabilité des différentes étapes de la séquence réactionnelle. Cependant certains points restaient à optimiser, comme la réaction de propargylation énantiosélective pour contrôler le centre en C8, la diastéréosélectivité en C11 et le contournement des problèmes de translactonisation (Schéma II.31).

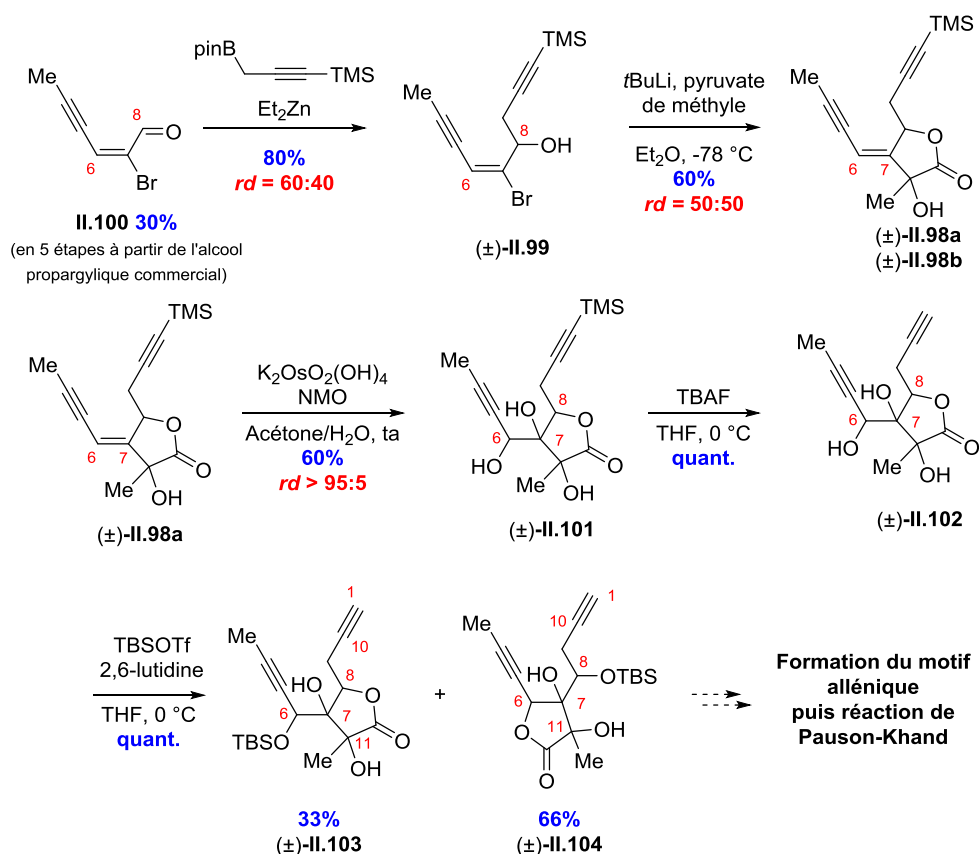


Schéma II.31. Deuxième approche de synthèse : vers la synthèse totale de la Tg

II.3.4. Préparation des systèmes bicycliques [5.3.0] : Réaction de Pauson-Khand alcoxyallène-yne

La mise en place de l'alcool tertiaire en C10 de la Tg constitue un des points importants de la synthèse. Il a donc été envisagé de réaliser une réaction de Pauson-Khand intramoléculaire alcoxyallène-yne en lieu et place de la réaction allène-yne précédemment étudiée.

Ce type de réaction n'ayant jamais été décrit, il a été décidé de réaliser préalablement une étude méthodologique afin de la valider, d'autant plus que de nombreux guaïanes, en marge de la Tg, possèdent également un groupement hydroxyle en C10 (Figure II.6).

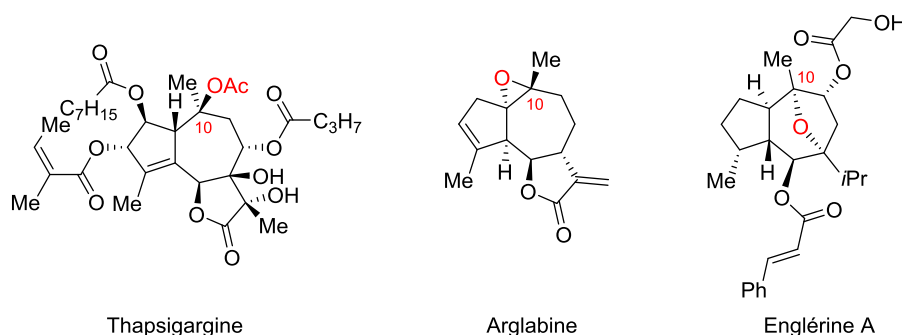


Figure II.6. Exemples de guaïanes oxygénés en C10

Cette stratégie permettait de construire le système bicyclique [A-B] et de générer simultanément un éther d'énol en C10, précurseur logique d'un groupement hydroxyle tertiaire (Schéma II.32).

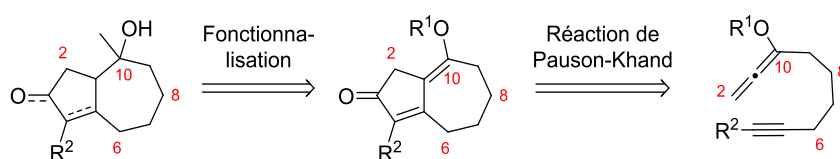


Schéma II.32. Stratégie d'accès aux squelettes des guaïanes hydroxylés en C10

L'étude de la réaction de cyclocarbonylation a été amorcée par la préparation d'une variété d'alcoyallène-yne, en utilisant une stratégie de synthèse simple et robuste. À ce titre, trois séries d'alcoyallènes ont été élaborées : une première série ne comportant que des atomes de carbones sur la chaîne principale et deux autres séries contenant soit un atome d'azote soit un atome d'oxygène sur la même chaîne. Des variations ont aussi été apportées quant à la nature des alcoyallènes : la fonction hydroxyle en C10 a été protégée sous forme de benzyle (Bn), *para*-méthoxybenzyle (PMB) et carbamate C(O)N(*i*Pr)₂ (Cb). Les précurseurs des réactions de Pauson-Khand (±)-II.106 ont été obtenus par addition d'alcoyallènes lithiés sur les aldéhydes II.105 (Schéma II.33).

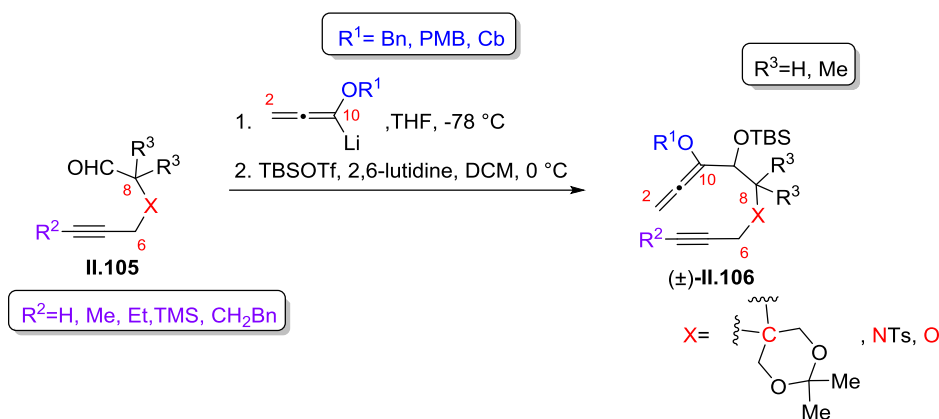


Schéma II.33. Préparation des précurseurs de la réaction de Pauson-Khand

La réaction de cyclocarbonylation a alors été étudiée en examinant notamment l'effet du solvant, de la source métallique du catalyseur, de la nature du ligand utilisé ainsi que l'influence de la température. Les conditions optimales ont consisté à réaliser la réaction par catalyse avec le $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ en présence de 50% de dppp sous une atmosphère de monoxyde de carbone dans le toluène à 110 °C. Ainsi, la cyclisation de $(\pm)\text{-II.106a}$ réalisée en série carbamate a conduit au bicyclic $(\pm)\text{-II.107a}$ avec un rendement de 88% (Schéma II.34).

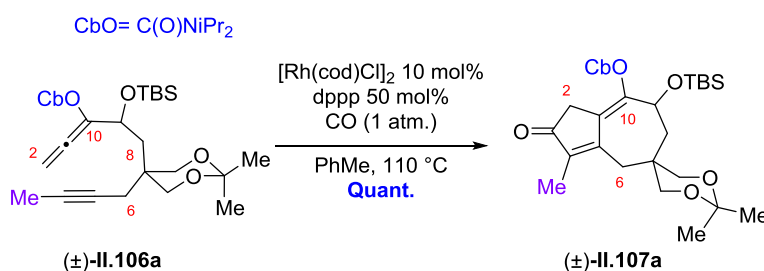


Schéma II.34. Conditions optimisées de la réaction de Pauson-Khand

En utilisant ces conditions optimisées, les différents alcoxyallènes synthétisés $(\pm)\text{-II.106}$ ont ensuite été transformés avec succès en cyclopenténones $(\pm)\text{-II.107}$. Il a donc été clairement démontré le caractère général et la tolérance de cette réaction de cyclocarbonylation. Cependant, il est à noter que les meilleurs résultats ont été observés lorsque l'alcoxyallène utilisé est de type carbamate. Un mécanisme de la réaction sera présenté dans le chapitre IV (IV.3.5).

Il convient de remarquer qu'au de cette étude, le bicyclic fusionné [6-5] $(\pm)\text{-II.108}$, issu de la réaction entre la double liaison proximale de l'alcoxyallène et la triple liaison, n'a jamais été observé (Schéma II.35).

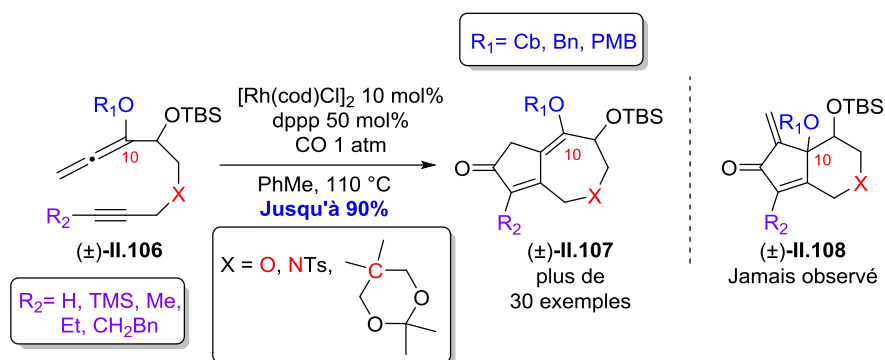


Schéma II.35. Exemple de la réaction de Pauson-Khand

II.4. Conclusion

La Tg possède une activité biologique remarquable et sa synthèse totale présente un réel défi chimique comme en atteste le nombre de synthèses totales et partielles qui lui sont dévolues. En effet, sa structure tricyclique hautement oxygénée dans un enchaînement [5-7-5] a permis aux chimistes d'employer des stratégies de synthèse originales et innovantes.

Ainsi, Ley a réussi la première synthèse totale de la Tg en 42 étapes en 2007. Dix ans plus tard, Baran et Evans ont, à leur tour, accompli des synthèses beaucoup plus courtes et très efficaces (Schéma II.36).

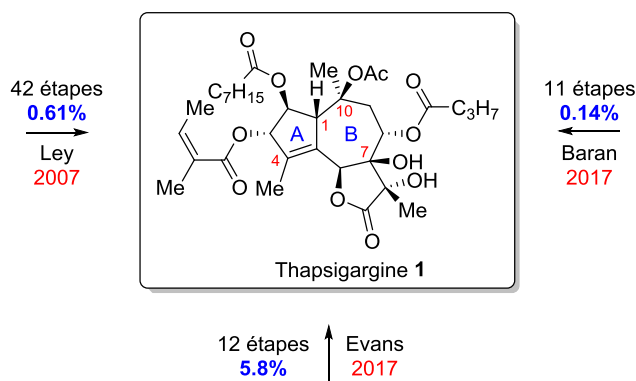


Schéma II.36. Synthèses totales de la Tg : conclusion

Il est également intéressant de constater les problèmes rencontrés lors des différentes synthèses partielles mais aussi l'originalité de ces approches. Une attention particulière mérite d'être portée sur la stratégie de Massanet qui a été reprise avec succès plus tard par Baran pour la construction du bicyclic [A-B] par transposition de Barton ainsi que la mise en place des stéréocentres C1, C2, C6, C7, C10 et C11.

Au cours des travaux antérieurs effectués au laboratoire, deux stratégies de synthèse ont été étudiées. Une première inspirée de la synthèse du substrat modèle II.84 qui consistait à construire le squelette principal autour du centre stéréogène C7. Cependant, la réaction de

propargylation asymétrique de l'aldéhyde **II.90** en C8 ainsi que la mise en place du motif allénique, précurseur de la réaction de Pauson-Khand n'ont été possibles (Schéma II.37).

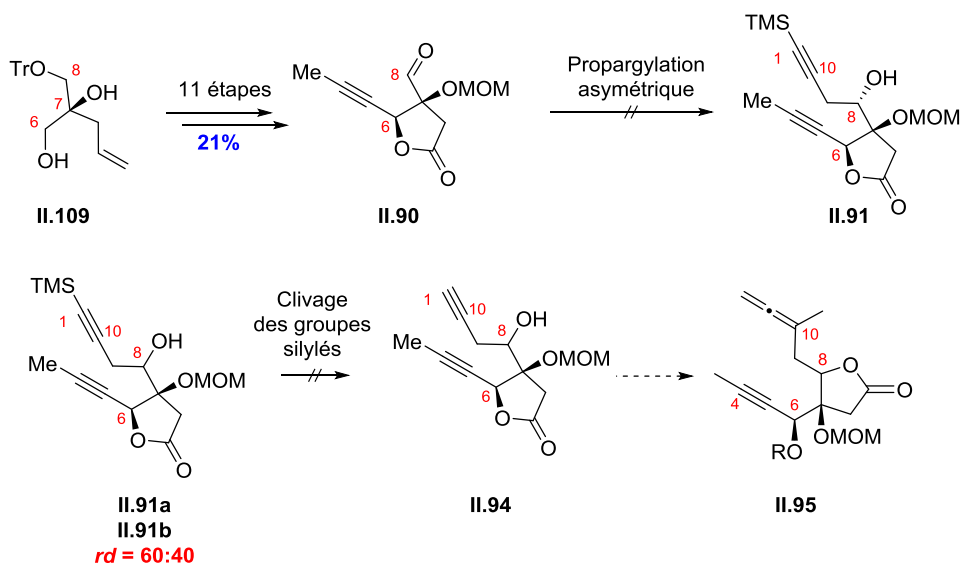


Schéma II.37. Première approche de synthèse : conclusion

Parallèlement à la première stratégie, une deuxième voie a été explorée ayant pour ligne directrice l'installation précoce des quatre centres stéréogènes contigus C6, C7, C8 et C11. Elle était basée sur la fonctionnalisation de l'énynal **II.100** particulièrement approprié. Ici encore, les essais de propargylation asymétrique n'ont pas été concluants. La synthèse a donc été effectuée en version racémique et malgré de nombreuses études spectroscopiques, les configurations relatives des différents centres n'ont pu être déterminées. Cette synthèse très rapide (les lactones (\pm)-**II.103** et (\pm)-**II.104** étant obtenues en très peu d'étapes à partir de l'énynal **II.100**) a été étudiée notamment afin de valider la faisabilité des différentes réactions clés (Schéma II.38).

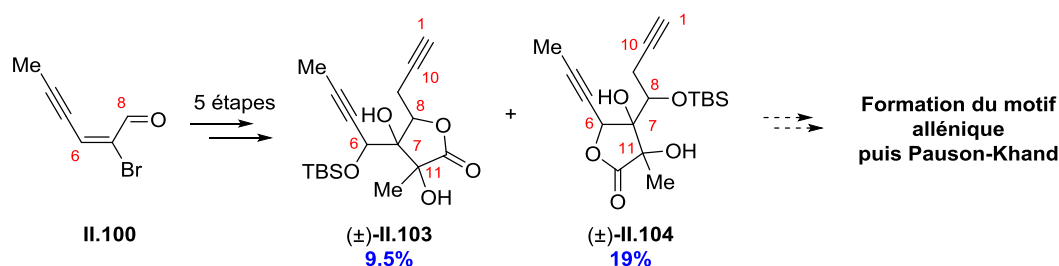


Schéma II.38. Deuxième approche de synthèse : conclusion

Enfin, afin de développer une stratégie d'accès générale aux sesquiterpènes comportant un alcool tertiaire en C10, une étude méthodologique de cyclocarbonylation, mettant en jeu un motif alcoxyallénique et un alcyne, a été réalisée au laboratoire. La réaction s'est montrée

générale et tolérante *vis-à-vis* de différentes fonctions chimiques avec de bons rendements (Schéma II.39).⁵⁶

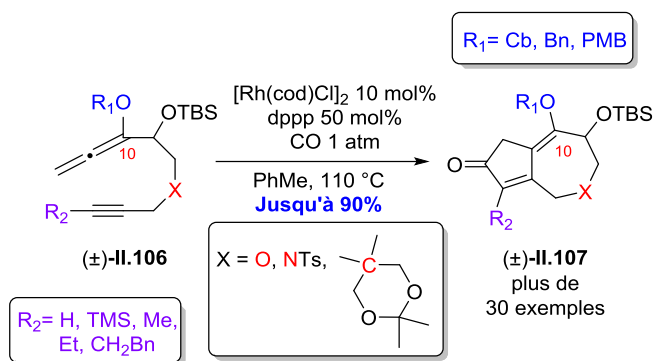


Schéma II.39. Réaction de Pauson-Khand : conclusion

⁵⁶ Tap, A.; Lecourt, C.; Dhambri, S.; Arnould, M.; Galvani, G.; Nguyen Van Buu, O.; Férézou, J.-P.; Ardisson, J.; Lannou, M.-I.; Sorin, G. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4938-4944.

Chapitre III : VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA THAPSIGARGINE : PREMIÈRE APPROCHE

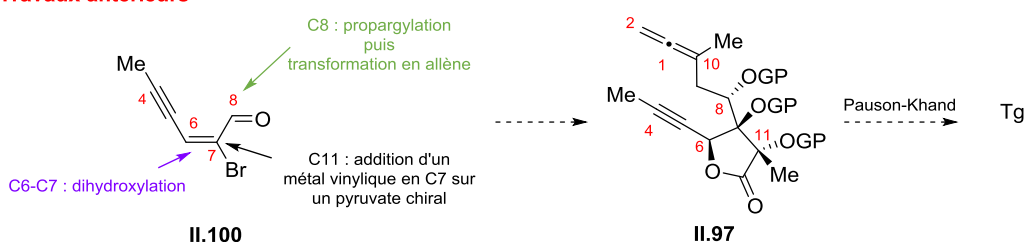
Ce travail s'inscrit dans la continuité du projet de synthèse totale de la thapsigargine entrepris au laboratoire et concrétisé par un financement ANR (2010-2015). Le premier objectif est l'établissement d'une stratégie suffisamment générale et modulable permettant un accès facile à des analogues structurellement originaux.

III.1. Stratégie de synthèse

La stratégie de synthèse de la Tg envisagée au début de mon travail de thèse ([Approche I, en bleu](#)) est inspirée de l'une des voies étudiées antérieurement au laboratoire ([en rouge](#)) (II.3.3.2). Les points communs de ces deux approches résident dans l'installation très précoce des centres stéréogènes C6, C7, C8 et C11 ainsi que dans la formation du bicyclic [5-7] par réaction de Pauson-Khand allène-yne. Par contre, la nouvelle approche se différencie notamment par :

- la nature du précurseur de la réaction de Pauson-Khand **III.2** avec la mise en œuvre d'un alcoxyallène-yne (au lieu d'un allène-yne),
- l'installation des centres stéréogènes C7 et C8 par réaction de dihydroxylation,
- la mise en place de l'alcool tertiaire en C11 par réaction d'un métal vinylique en C7 avec un pyruvate chiral (Schéma III.1).

Travaux antérieurs



Nouvelle voie de synthèse (Approche I)

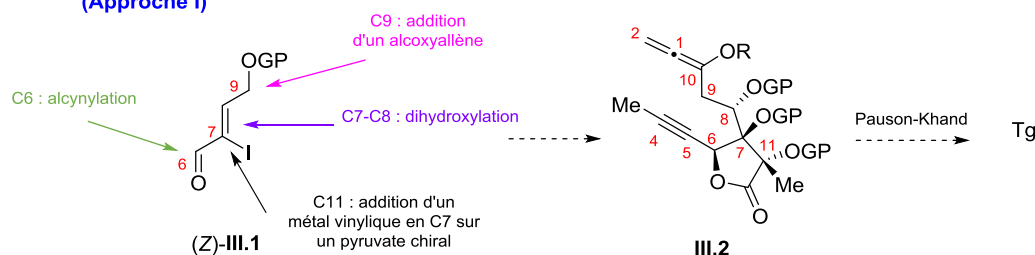


Schéma III.1. Comparaison de la voie étudiée au cours des travaux antérieurs avec la nouvelle approche de synthèse ([Approche I](#))

Plus précisément, le système bicyclique **III.3** pourrait être généré par une réaction de Pauson-Khand intramoléculaire à partir de l'alcoxyallène-yne **III.2**. La formation de cet alcoxyallène-yne **III.2** serait réalisée par réaction entre la lactone hautement fonctionnalisée **III.4** et un motif alcoxyallène métallé **III.5**.

La stratégie pour accéder à la lactone **III.4** serait basée sur la fonctionnalisation de l'aldéhyde (*Z*)-**III.1** comportant une double liaison (*Z*). En effet, une réaction d'alcynylation en C6 associée à une réduction asymétrique de type Corey-Bakshi-Shibata devrait permettre la formation de l'alcool propargylique (*Z*)-**III.7** avec installation du centre stéréogène C6. Puis, une étape importante consisterait à faire réagir un métal vinylique, dérivé de l'iodure vinylique (*Z*)-**III.7**, sur un pyruvate chiral **III.8** pour mettre en place simultanément le motif lactonique et l'alcool tertiaire en C11 permettant ainsi l'accès à la lactone (*Z*)-**III.6**. Enfin, l'installation des centres stéréogènes vicinaux C7 et C8 pourrait être assurée grâce à une réaction de dihydroxylation asymétrique de l'oléfine (*Z*)-**III.6** de géométrie (*Z*) (Schéma III.2).

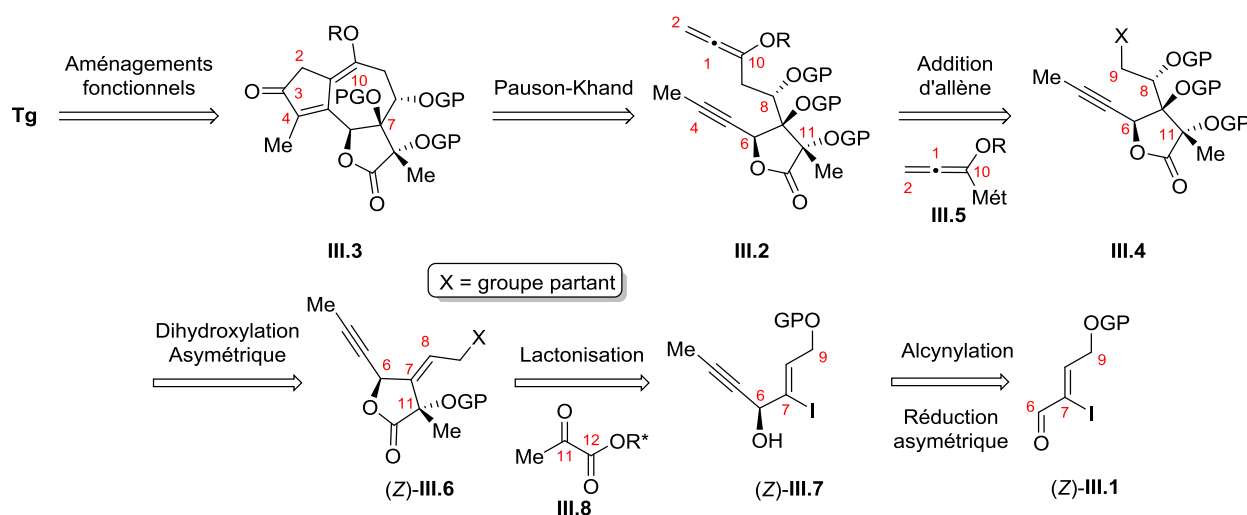


Schéma III.2. Première approche de synthèse (Approche I) : analyse rétrosynthétique

L'alcool propargylique (*Z*)-**III.7** a été préparé avec la fonction alcool primaire en C9 protégée sous forme d'éther soit de *para*-méthoxyphényle (GP = PMP) soit de *tert*-butyldiméthylsilyle (GP = TBS), deux groupements résistants mais facilement clivables après formation de la lactone. Nous allons présenter les résultats obtenus au cours de l'étude de ces deux approches.

III.2. Synthèse en série OPMP

III.2.1. Synthèse de l'alcool propargylique (Z)-III.7a

Un bref rappel bibliographique concernant la réduction asymétrique de cétone par le catalyseur de Noyori-Ikariya ainsi que par le réactif de Corey-Bakshi-Shibata sera réalisé avant d'exposer les différents résultats.

III.2.1.1. *Rappels bibliographiques : Réduction asymétrique de Noyori*

De par sa chimio- et énantiosélectivité ainsi que les conditions réactionnelles douces, la réduction asymétrique de Noyori est une méthode de choix pour synthétiser les alcools propargyliques secondaires énantio-purs à partir d'ynones prochirales.⁵⁷ Sa force réside dans l'utilisation d'une charge catalytique de Ru(II) très faible (~ 1% molaire) et d'isopropanol à la fois comme solvant et comme agent réducteur. Le **catalyseur actif** à 16 électrons, généré par action d'une base sur le **réactif commercial** de Noyori-Ikariya, oxyde l'isopropanol en acétone. Le complexe de ruthénium à 18 électrons ainsi obtenu interagit avec la cétone prochirale conduisant à deux états de transition potentiels. La discrimination faciale est induite grâce à une interaction électronique de type $\pi-\pi$ entre le noyau aromatique du catalyseur et le motif insaturé de la cétone. Le transfert intramoléculaire de l'hydrure sur la cétone conduit ainsi à l'alcool attendu avec d'excellents rendements et excès énantiomériques (Schéma III.3).⁵⁸

⁵⁷ (a) Matsumura, K.; Hashigushi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738-8739. (b) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40-73.

⁵⁸ (a) Dub, P. A.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2604-2619. (b) Dub, P. A.; Henson, N. J.; Martin, R. L.; Gordon, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3505-3521.

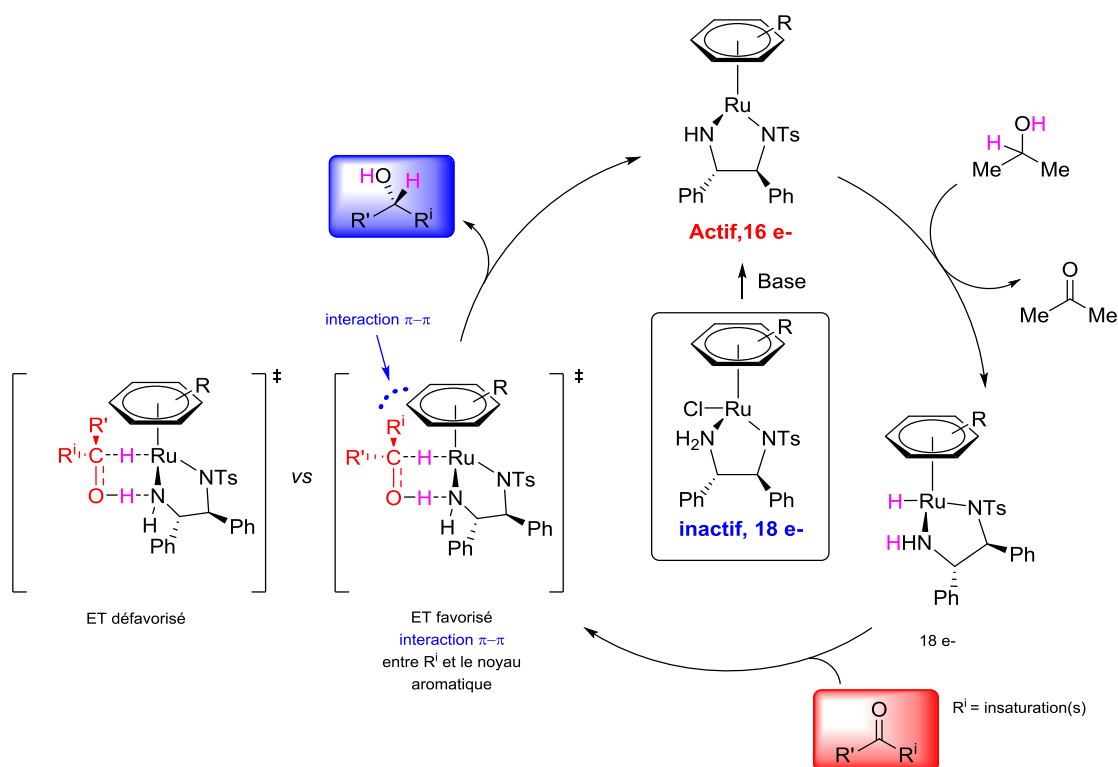


Schéma III.3. Mécanisme de la réduction d'une cétone par le catalyseur de Noyori-Ikariya

III.2.1.2. Rappels bibliographiques : Réduction de Corey-Bakshi-Shibata

La réduction de Corey-Bakshi-Shibata est l'une des méthodes les plus utilisées pour la synthèse asymétrique d'alcools secondaires par réduction énantiosélective de cétones prochirales.⁵⁹ Elle présente une sélectivité élevée ainsi qu'une tolérance *vis-à-vis* d'une large gamme de substrats. Elle met en jeu un borane comme agent réducteur ainsi qu'un auxiliaire chiral de type oxazaborolidine, appelé aussi catalyseur CBS, pour induire la chiralité. L'origine de l'énantiosélectivité est purement stérique ; elle dépend de la taille des deux substituants [R_G (grand) et R_P (petit)] de la cétone qui interagissent avec le ligand. Cependant, le catalyseur CBS étant très sensible à l'humidité et à l'air, des améliorations supplémentaires ont été apportées avec notamment la préparation d'un nouveau catalyseur, le Me-CBS, plus stable et au moins aussi efficace.⁶⁰ Un cycle catalytique constitué de quatre étapes principales a été proposé pour expliquer la réduction. La complexation de l'atome d'azote au borane entraîne une augmentation de l'acidité de Lewis du bore qui pourra ensuite activer la cétone. C'est lors de cette complexation qu'on assiste à une discrimination faciale : le substituant le plus encombrant (R_G) se place à l'opposé du groupement R (Me ou H) porté par l'atome de bore et un transfert d'hydruire intramoléculaire permet la création du centre chiral. Un traitement acide de

⁵⁹ Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.

⁶⁰ Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C.-P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926.

l'alcoxyborane conduit à l'alcool secondaire attendu avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques (Schéma III.4).

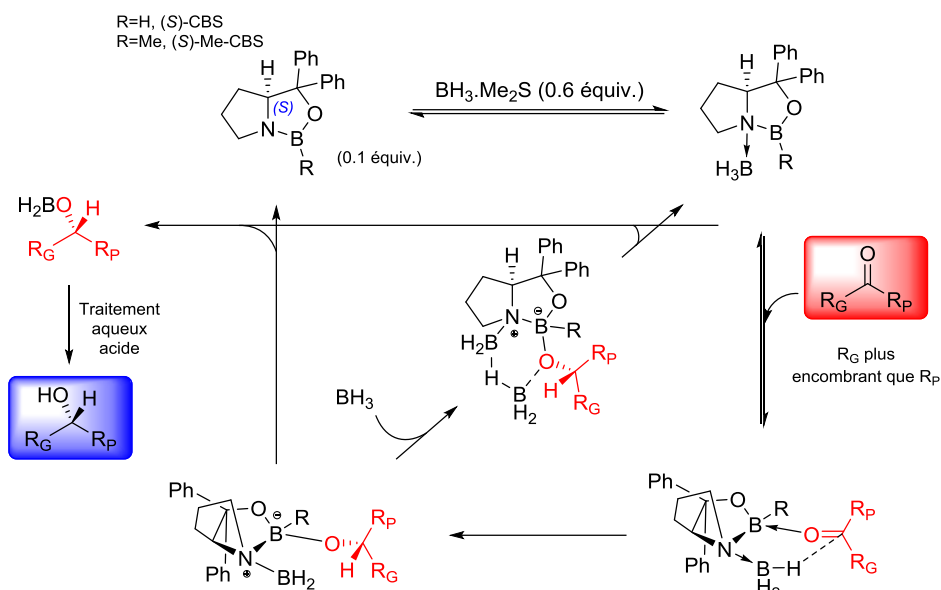


Schéma III.4. Mécanisme de la réduction énantiosélective de cétones par le CBS

La réduction asymétrique par le catalyseur de Noyori-Ikariya est très simple à mettre en œuvre, le traitement ainsi que la purification des alcools propargyliques obtenus sont beaucoup aisés que dans le cas de la réduction par le CBS

III.2.1.3. Résultats

La synthèse de l'alcool propargylique (Z)-**III.7a** OPMP débute par la transformation du but-2-yn-1,4-diol **III.9** en alcène diiodé **III.10** par action d'iodure de triméthylsilyle généré *in situ*. Celui-ci est ensuite traité par le *para*-méthoxyphénol en présence de potasse et de cuivre métallique pour fournir, de façon quantitative, le produit de substitution nucléophile allylique (Z)-**III.11a**.⁶¹ Une séquence comportant une oxydation par le DMP tamponné, puis une addition du bromure de propynylmagnésium sur l'aldéhyde (Z)-**III.1a** conduit à l'alcool propargylique racémique (\pm)-(Z)-**III.7a** avec un rendement de 78%. Une deuxième oxydation par le DMP permet la formation de la cétone propargylique **III.12** avec un rendement de 74%. La réduction énantiosélective est assurée par le complexe Me-CBS/ $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ pour accéder à l'alcool énantioenrichi (Z)-**III.7a** avec un rendement de 63% et un excès énantiomérique de 90% (Schéma III.5).⁶²

⁶¹ Taber, D. F.; Sikkander, M. I.; Berry, J. F.; Frankowski, J. J. *Org. Chem.* **2008**, *73*, 1605-1607.

⁶² La réduction asymétrique de l'ynone **III.12** par le catalyseur de Noyori-Ikariya a également été testée mais aucune conversion n'a été observée.

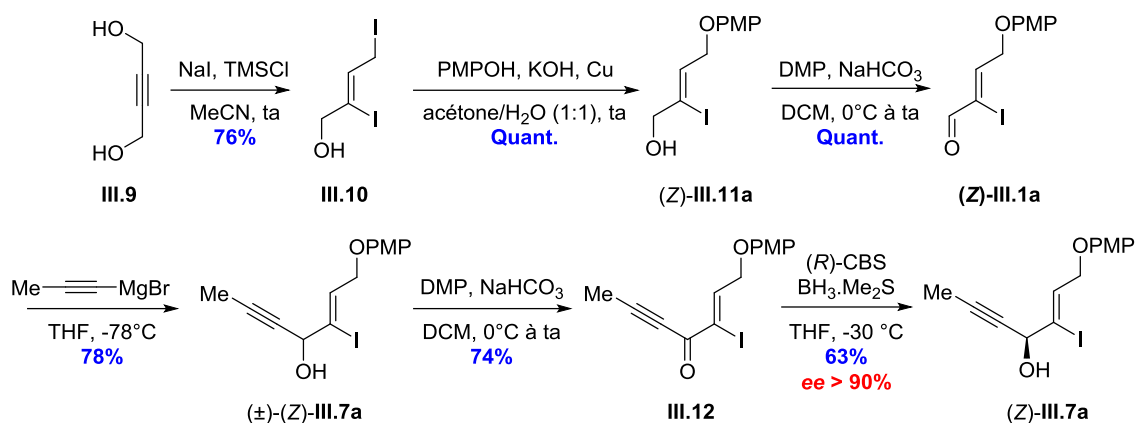
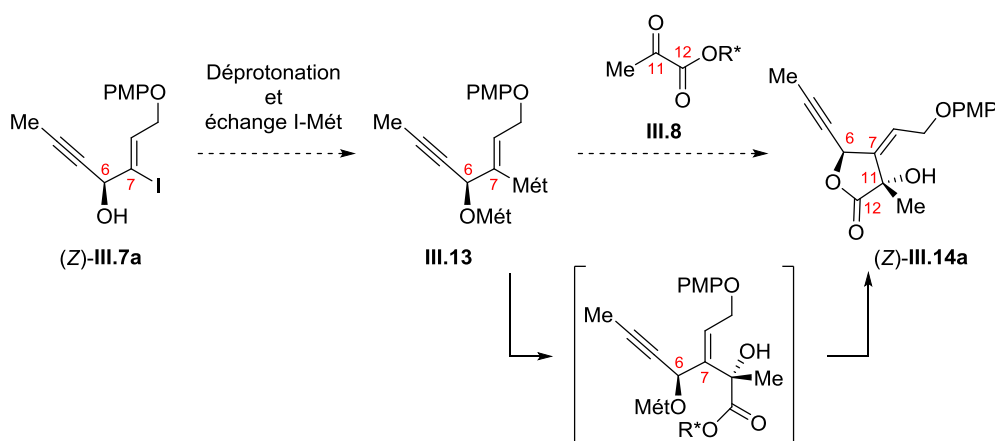


Schéma III.5. Synthèse de l'alcool propargylique (Z)-III.7a

III.2.2. Lactonisation directe en série racémique

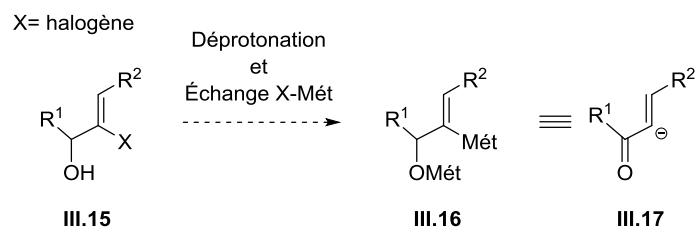
La stratégie envisagée est de former la γ -lactone (Z)-III.14a en un seul pot, *i.e.* par addition nucléophile du métal vinylique III.13, généré *in situ* à partir de l'iodure vinylique (Z)-III.7a, sur un pyruvate chiral III.8, puis par réaction de transestérification intramoléculaire (Schéma III.6).

Schéma III.6. Stratégie de formation de la γ -lactone en une étape

Il nous a paru important d'effectuer, au préalable, un rappel bibliographique sur la formation et l'emploi de réactifs dimétallés de type III.16 ainsi que sur l'utilisation de pyruvates chiraux comme électrophiles en synthèse organique.

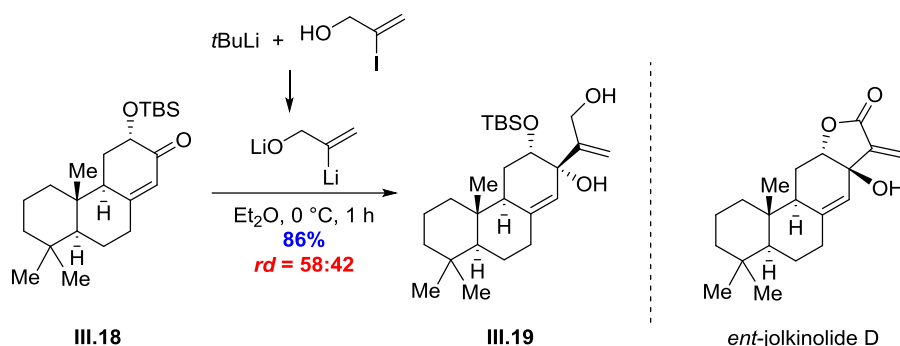
III.2.2.1. Rappels bibliographiques : Addition d'un dérivé dianionique de type III.16 sur une cétone

Les substrats *O*- et *C*-dimétallés III.16 issus de l'alcool 2-halogénoallylique III.15 sont des outils très intéressants en synthèse organique. En effet, ils correspondent à un équivalent synthétique d'une unité d'acroléine nucléophile III.17 (Schéma III.7).

Schéma III.7. Formation de dianion de type **III.16** à partir de **III.15**

Nous présenterons ici certains exemples concernant leur utilisation en synthèse.

Lors de la synthèse totale du (-)-*ent*-jolkinolide D, cette stratégie a été remarquablement utilisée par l'équipe de Kigoshi pour élaborer l'alcool tertiaire **III.19** à partir de la cétone α,β -insaturée **III.18** (Schéma III.8).⁶³

Schéma III.8. Synthèse du (-)-*ent*-jolkinolide D par Kigoshi

Très récemment dans le cadre d'une étude synthétique vers la naphthospironone A, l'équipe de Suzuki a également eu recours à ce type de réaction pour obtenir le diol **III.21** à partir de la cétone **III.20** avec un très bon rendement et une excellente diastéréosélectivité (Schéma III.9).⁶⁴

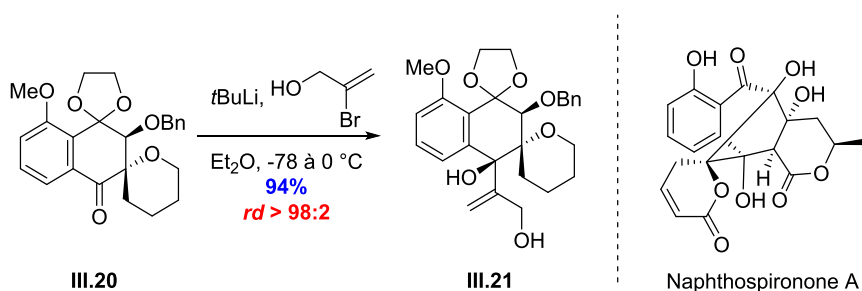


Schéma III.9. Vers la synthèse de la naphthospironone A par Suzuki

Une version intramoléculaire de la réaction a été rapportée par l'équipe de Wender en 1995, pour synthétiser le squelette des taxanes. Les auteurs ont observé qu'en présence d'un excès de *t*BuLi, pour à la fois déprotoner l'alcool secondaire et réaliser l'échange Br/Li sur le

⁶³ Suenaga, K.; Takayanagi, Y.; Yamaura, M.; Kigoshi, H. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 918-919.

⁶⁴ Sakata, J.; Ando, Y.; Ohmori, K.; Suzuki, K. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3746-3749.

bromure vinylique **III.22**, seul le produit de réduction **III.24** était formé. En revanche, une réaction de déprotonation initiale de l'alcool secondaire par de l'hydrure de sodium suivie de la formation du lithien vinylique par action de *t*BuLi a permis l'obtention du produit de cyclisation **III.23** avec un rendement de 83% et un rapport diastéréomérique de 50:50 (Schéma III.10).⁶⁵

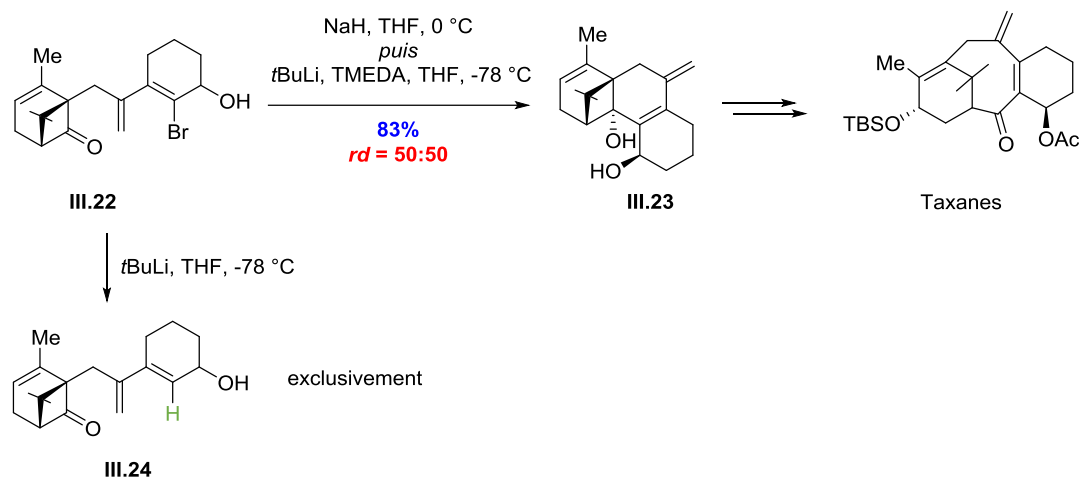


Schéma III.10. Synthèse de taxanes par Wender

III.2.2.2. Rappels bibliographiques : Addition de dérivés organométalliques sur un pyruvate chiral

En 1983, l'équipe de Whitesell a décrit, pour la première fois, une méthode efficace et hautement diastéréosélective de formation de (*S*)- α -hydroxyesters **III.25** par addition nucléophile du bromure de phénylmagnésium sur le pyruvate de (-)-8-phénylmenthol **III.8a** (Schéma III.11).⁶⁶ La réaction a, par ailleurs, été étendue à l'utilisation d'autres nucléophiles tels que les allylsilanes, les éthers d'énol silylés, les acétals de cétènes silylés⁶⁷ ainsi que des phénols.⁶⁸

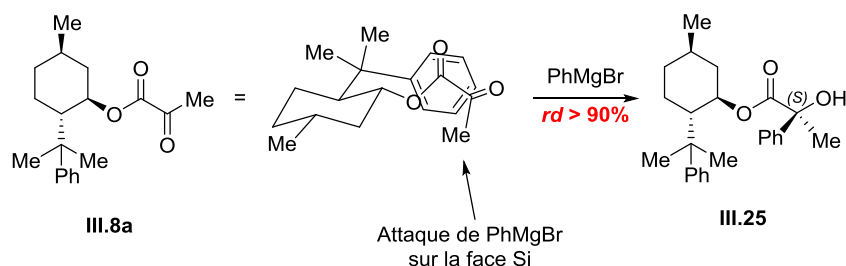


Schéma III.11. Addition nucléophile de PhMgBr sur le pyruvate de (-)-8-phénylmenthol par Whitesell

⁶⁵ Wender, P. A.; Floreancing, P. E.; Glass, T. E.; Natchus, M. G.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4939-4942.

⁶⁶ (a) Whitesell, J. K.; Bhattacharya, A.; Henke, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 988-989. (b) Whitesell, J. K.; Deyo, D.; Bhattacharya, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 802-802.

⁶⁷ (a) Chen, M.-Y.; Fang, J.-M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1737-1741.

⁶⁸ Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1779-1785.

En 2015, l'équipe de Montchamp a décrit une méthode similaire en utilisant un auxiliaire chiral différent. En effet, le pyruvate de (-)-8-phénylmenthol, réactif très onéreux, a été remplacé par le pyruvate de 8-phényltétralol **III.8b**, plus facile à synthétiser et dont l'utilisation est envisageable à grande échelle.⁶⁹ La diastéréosélectivité observée lors de la formation de l'alcool tertiaire **III.26**, résultant de l'addition du bromure de phénylmagnésium sur la face Re (moins encombrée), est similaire à celle reportée par Whitesell (Schéma III.12).

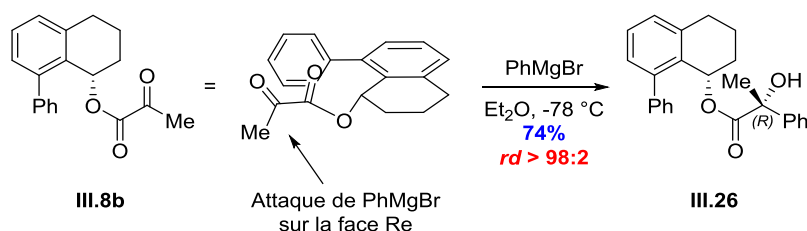


Schéma III.12. Addition nucléophile de PhMgBr sur le pyruvate chiral **III.8b** par Montchamp

III.2.2.3. Résultats

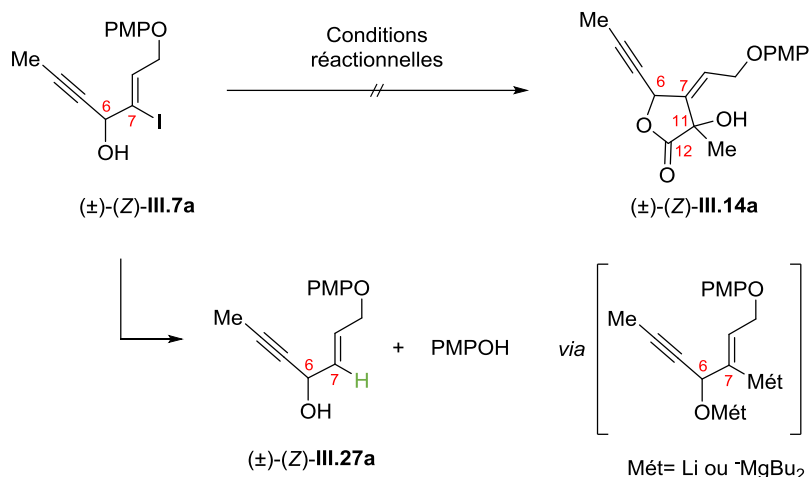
Les premiers essais ont consisté à valider la faisabilité de cette étape de lactonisation, en étudiant la réaction entre l'iodure vinylique racémique (\pm)-(Z)-**III.7a** et le pyruvate de méthyle.

En mettant en œuvre les conditions décrites dans la littérature, à savoir 3 équivalents de *t*BuLi à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, seul le produit de réduction (\pm)-(Z)-**III.27a** est observé par RMN ^1H (Tableau III.1, Entrée 1). Ce résultat est très similaire à celui observé par Wender dans lequel l'échange halogène-métal semblait plus rapide que la réaction de déprotonation de l'hydroxyle.⁶⁵ Nous avons donc décidé d'utiliser NaH comme base avant d'effectuer la réaction d'échange. Le résultat demeure identique et aucune trace de lactone (\pm)-(Z)-**III.14a** n'est observée (Tableau III.1, Entrée 2). Nous avons ensuite testé les conditions décrites par Oshima, en générant *in situ* un complexe « ate » de magnésium *i*Pr*n*Bu₂MgCl par addition de *n*BuLi sur *i*PrMgCl.⁷⁰ Cette méthode d'échange iode-magnésium à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, tolérant de nombreuses fonctions (esters, nitriles, amides), nous semblait intéressante pour accéder à un vinylmagnésiate susceptible de réagir avec le pyruvate. Cependant, comme précédemment, la réaction de lactonisation s'est montrée infructueuse (Tableau III.1, Entrée 3).

⁶⁹ Gelat, F.; Richard, V.; Berger, O.; Montchamp, J.-L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1819-1821.

⁷⁰ Kitagawa, K.; Inoue, A.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2481-2483.

Tableau III.1. Essais de lactonisation directe

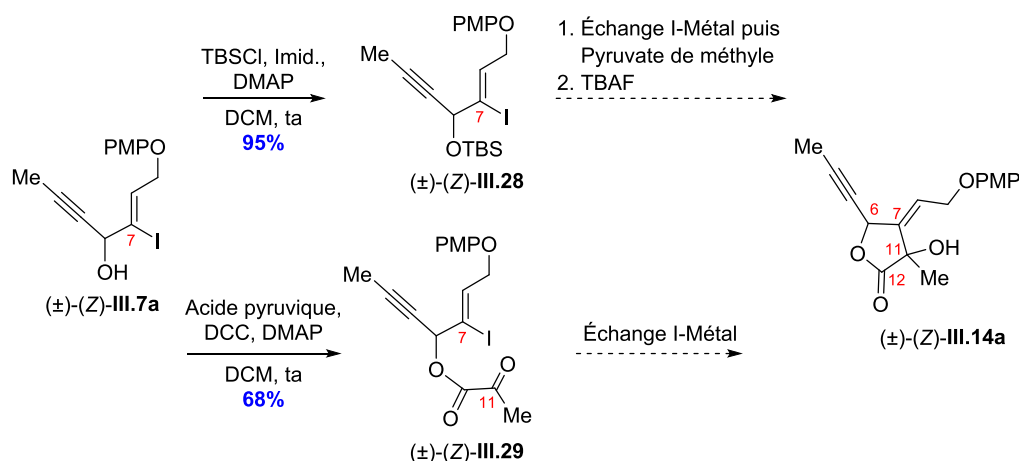


Entrée	Conditions réactionnelles	Conversion ^a	Produits observés ^a
1	1. <i>t</i> BuLi (3.1 équiv.), Et ₂ O, -78 °C, 5 min 2. Pyruvate de méthyle, -78 °C, 2 h	100%	(±)-(Z)- III.27a
2	1. NaH (1.5 équiv.), Et ₂ O, 0 °C, 0.5 h 2. <i>t</i> BuLi (2.1 équiv.), Et ₂ O, -78 °C, 5 min 3. Pyruvate de méthyle, -78 à -35 °C, 16 h	100%	(±)-(Z)- III.27a
3	1. <i>i</i> PrMgCl (1.1 équiv.), THF, 0 °C, 15 min 2. <i>i</i> PrMgBu ₂ MgCl, 0 °C 3. Pyruvate de méthyle, 0 °C à ta, 2 h	100%	(±)-(Z)- III.27a

^a Résultats obtenus après examen RMN ¹H des mélanges réactionnels bruts

Face à ces premiers résultats insatisfaisants, nous avons décidé de tester des méthodes de lactonisation indirecte, par transformation, au préalable, de l'alcool propargylique (±)-(Z)-**III.7a** :

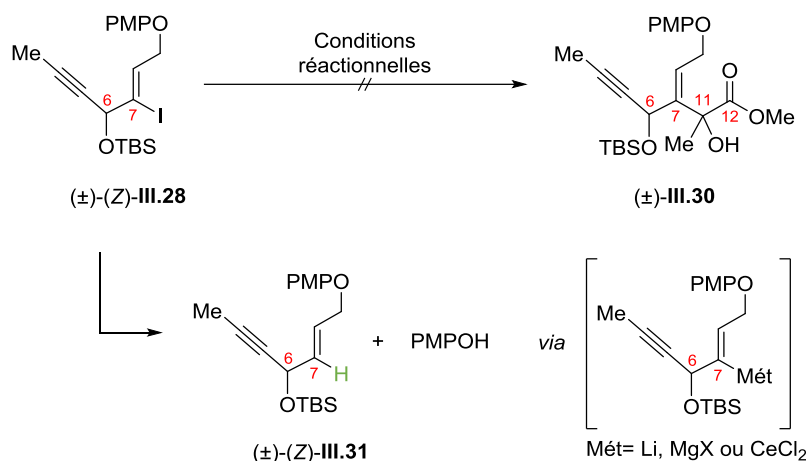
- Tout d'abord en éther silylé (±)-(Z)-**III.28**. Celui-ci est obtenu aisément avec un rendement de 95% par action de TBSCl. Après un échange iode-métal et une réaction avec le pyruvate de méthyle, un clivage de l'éther silylé devrait permettre une lactonisation spontanée,
- ou encore en α-céto-ester (±)-(Z)-**III.29**. Préparé également très facilement en présence d'acide pyruvique, de DCC et de DMAP, avec un rendement de 68%, cet ester pourrait subir une addition nucléophile intramoléculaire, après formation du métal vinylique, pour conduire à la lactone attendue (±)-(Z)-**III.14a** (Schéma III.13).

Schéma III.13. Voies alternatives d'accès à la γ -lactone (±)-(Z)-III.14a

III.2.3. Lactonisation indirecte en série racémique

III.2.3.1. Séquence addition du métal vinylique-clivage de l'éther de silyle

Avec l'éther de silyle (±)-(Z)-III.28 en mains, le premier essai a consisté à piéger le métal vinylique théoriquement formé par du méthanol deutéré afin de mettre en évidence sa formation. Par action de *n*BuLi (2 équivalents), à -78 °C pendant 45 min, le produit réduit (±)-(Z)-III.31 est obtenu avec 60% d'incorporation de deutérium (Tableau III.2, Entrée 1). Malgré ce premier test positif, lorsque la réaction est conduite en présence de pyruvate de méthyle, et ceci quel que soit le réactif d'échange utilisé (*n*BuLi, *n*BuLi/TMEDA, *i*PrMgCl.LiCl ou encore *i*Pr*n*Bu₂MgCl), seul le produit de réduction (±)-(Z)-III.31 est observé accompagné de *para*-méthoxyphénol (PMPOH) (Tableau III.2, Entrées 2-5). Une transmétallation par le chlorure de cérium (III) a également été envisagée pour générer un cérien vinylique à la fois plus nucléophile et moins basique. Là encore, les différents essais n'ont pas conduit à la formation de l'ester α -hydroxylé attendu (Tableau III.2, Entrées 6 et 7).

Tableau III.2. Essais d'addition de métal vinylique sur le pyruvate de méthyle

Entrée	Conditions réactionnelles	Conversion ^a	Produits observés ^b
1	1. <i>n</i> BuLi (2.1 équiv.), Et ₂ O, -78 °C, 45 min 2. MeOD, -78 °C à ta	100%	(±)-(Z)- III.31 (60% D)
2	1. <i>n</i> BuLi (2.1 équiv.), Et ₂ O, -78 °C, 45 min 2. Pyruvate de méthyle, -78 à -35 °C, 16 h	100%	(±)-(Z)- III.31
3	1. <i>n</i> BuLi (2.1 équiv.), TMEDA (3.1 équiv), Et ₂ O, -78 °C, 10 min 2. Pyruvate de méthyle, -78 °C, 2 h	100%	(±)-(Z)- III.31
4	1. <i>i</i> PrMgCl.LiCl (2.1 équiv.), THF, 0 °C, 2 h 2. Pyruvate de méthyle, 0 °C à ta, 2 h	100%	(±)-(Z)- III.31
5	1. <i>i</i> Pr <i>n</i> Bu ₂ MgCl (3.1 équiv.), THF, 0 °C, 1 h 2. Pyruvate de méthyle, 0 °C à ta, 2 h	100%	(±)-(Z)- III.31
6	1. <i>n</i> BuLi (2.1 équiv.), Et ₂ O, -78 °C, 10 min 2. CeCl ₃ , -78 °C, 2 h 3. Pyruvate de méthyle, -78 °C, 5 h	100%	(±)-(Z)- III.31
7	1. <i>t</i> BuLi (2.1 équiv.), THF, -78 °C, 5 min 2. CeCl ₃ , -78 °C, 3 h 3. Pyruvate de méthyle, -78 °C à ta, 14 h	100%	(±)-(Z)- III.31

^a Résultats obtenus après examen RMN ¹H des mélanges réactionnels bruts

III.2.3.2. Séquence estérification-addition intramoléculaire du métal vinylique

En parallèle de ce travail, il nous a paru approprié de disposer de l' α -céto-ester (±)-(Z)-**III.29** dont la proximité entre la fonction méthylcétone en C11 et l'iodure vinylique en C7 pourrait permettre, par une réaction de type Barbier, d'accéder au motif γ -lactonique attendu.

Cependant, cet α -céto-ester (±)-(Z)-**III.29** est relativement instable puisque le produit d'hydrolyse a parfois été observé (notamment sur gel de silice ou encore à une température de 40 °C). De plus, au vu des fonctions présentes sur la molécule, la réaction d'échange iode-métal requerrait un réactif très sélectif. Notre choix s'est alors porté sur le mésityl lithium (MésLi),

une base lithiée non nucléophile susceptible d'effectuer de façon sélective et efficace des réactions d'échange iode-lithium sur des substrats complexes.⁷¹

Lorsque l' α -céto-ester (\pm)-(Z)-**III.29** est mis en réaction avec le MésLi fraîchement préparé (2 équiv.) dans le THF à -78 °C, au bout d'une heure, le produit de départ est totalement consommé, mais seul l'allène (\pm)-**III.32** issu de l'élimination du pyruvate est isolé avec un rendement de 31% accompagné de dégradation (Schéma III.14).

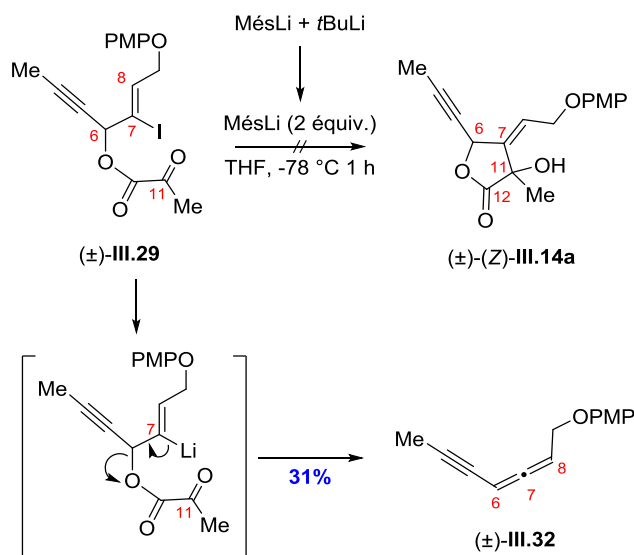


Schéma III.14. Essais de lactonisation à partir de l' α -céto-ester (\pm)-(Z)-**III.29**

De plus, il est à noter l'observation récurrente de *para*-méthoxyphénol (PMPOH) dans les mélanges réactionnels bruts à l'issue des différentes réactions ainsi que la dégradation quasi systématique des produits de départ. Ceci semble signifier que le groupement protecteur PMP sur l'alcool primaire en C9 que nous pensions robuste n'était pas, en fait, adéquat pour cette séquence. C'est pourquoi, nous avons entrepris ces mêmes essais de lactonisation à partir d'alcools propargyliques comportant un groupement protecteur OTBS **III.7b**.

III.3. Synthèse en séries OTBS

L'alcool propargylique protégé sous forme d'éthers OTBS et comportant en C7-C8 une double liaison (Z) [(\pm)-(Z)-**III.7b**] a été préparé puis sa réactivité avec le pyruvate de méthyle a été étudiée. Il est à signaler que la méthode de préparation utilisée précédemment pour la formation de l'alcool propargylique OPMP ((\pm)-(Z)-**III.7a**) n'était pas adaptable dans ce cas et que de nouvelles séquences ont dû être mises en œuvre.

⁷¹ Kondo, Y.; Asai, M.; Miura, T.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 13-15.

III.3.1. Préparation des alcools propargyliques (\pm)-(Z)-III.7b

Pour la synthèse de l'alcool propargylique (\pm)-(Z)-III.7b, il a été décidé de partir, comme précédemment, du but-2-yn-1,4-diol III.9. Une réaction d'hydrostannylation radicalaire catalysée par l'AIBN a permis l'obtention du diol allylique de configuration (Z) (Z)-III.33, avec un rendement de 66%.⁷² Il a alors été envisagé une monoprotection sélective de l'hydroxyle en C9 par action d'un équivalent de TBSCl à basse température, l'alcool en C6 étant théoriquement moins accessible. Cependant, cette réaction a conduit à un mélange de deux éthers monosilylés (Z)-III.34 et (Z)-III.35 dans un rapport 2:1 (Schéma III.15).

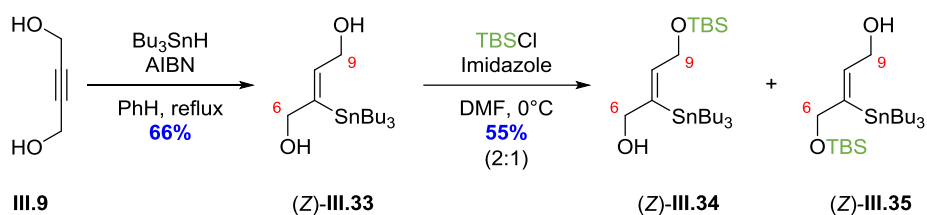


Schéma III.15. Essai de monoprotection du diol allylique (Z)-III.33

Ces deux produits de géométrie (Z) étant inséparables par chromatographie sur gel de silice, nous avons préféré, à ce stade, préparer le diol allylique de géométrie (E) (E)-III.33 pour lequel la monoprotection de l'hydroxyle en C9 devait être plus sélective, étant donné la gêne stérique engendrée en C6 par le groupe tributylstannyle vicinal. La réactivité de l'alcool propargylique de géométrie (E) (\pm)-(E)-III.7b ainsi obtenu *vis-à-vis* du pyruvate de méthyle pourrait ensuite être rapidement testée.

Toutefois, le fait que la lactone (\pm)-(E)-III.14b, qui serait issue de (\pm)-(E)-III.7b, soit de géométrie (E) pouvait constituer un obstacle pour la suite de la synthèse. En effet, la stratégie de synthèse initiale prévoyait d'installer les centres stéréogènes C7 et C8 par réaction de dihydroxylation asymétrique en C7-C8. À partir de (E)-III.14b, il serait donc nécessaire d'inverser, à un stade ultérieur, le stéréocentre C8 (Schéma III.16).

⁷² Commeiras, L.; Santelli, M.; Parrain, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2311-2314.

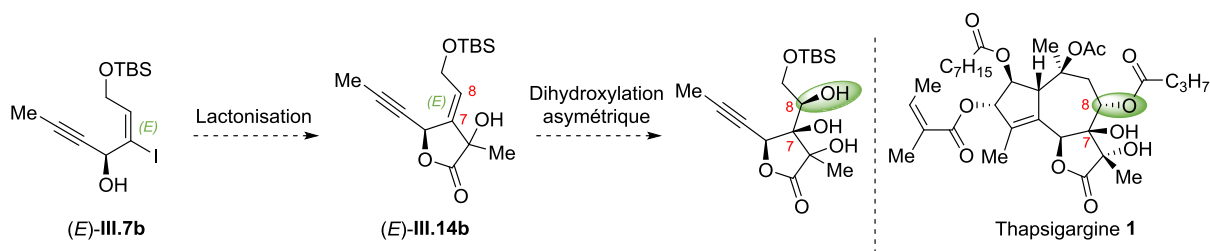


Schéma III.16. Stratégie d'installation des centres C7 et C8 sur la lactone (E)-III.14b

Le diol allylique de configuration (*E*) (E)-III.33 est préparé par réaction d'hydrostannylation *syn* catalysée par le palladium.⁷³ Dans ce cas, la monoprotection en éther (E)-III.34 est totalement sélective et, lorsqu'elle est suivie d'une réaction d'iodolyse, elle permet un accès aisé à l'iodure vinylique (E)-III.11b (Schéma III.17).⁷⁴

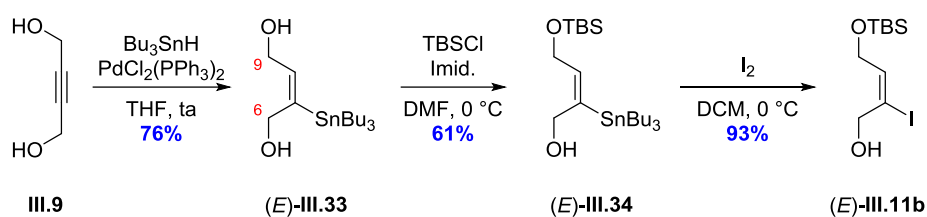
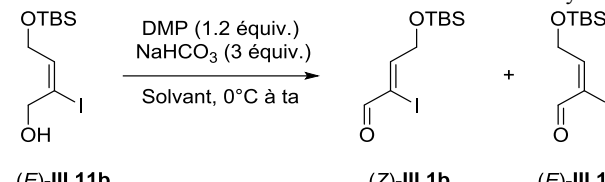


Schéma III.17. Préparation du l'iodure vinylique (E)-III.11b

Les premiers essais d'oxydation de l'alcool allylique (E)-III.11b par le DMP tamponné ont entraîné une isomérisation partielle de la double liaison en C7-C8 [(*Z*)-III.1b /(*E*)-III.1b 0.4:1] maintenant conjuguée à la fonction aldéhyde (Tableau III.3, Entrée 1). De façon remarquable, une chromatographie sur gel de silice (non neutralisée par une base) du mélange brut réactionnel a conduit à une isomérisation totale en faveur de l'isomère (*Z*) (Tableau III.3, Entrée 2). La réalisation de l'oxydation dans le chloroforme deutéré, rendant possible un suivi par RMN sans traitement aqueux, a permis de démontrer qu'il n'y a pas d'isomérisation au cours de la réaction (Tableau III.3, Entrée 3). Nous avons donc décidé d'effectuer un traitement rapide du milieu réactionnel par une solution saturée de thiosulfate de sodium puis d'évaporer le solvant sous vide à température ambiante : dans ces conditions, le rapport (*Z*)/(*E*) observé est de 0.1:1 (Tableau III.3, Entrée 4). Ces résultats particulièrement intéressants nous offre ainsi la possibilité d'accéder sélectivement à l'un ou l'autre aldéhyde (*Z*) ou (E)-III.1b.

⁷³ Zhang, H. X.; Guibé, F.; Balavoine, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857-1867.

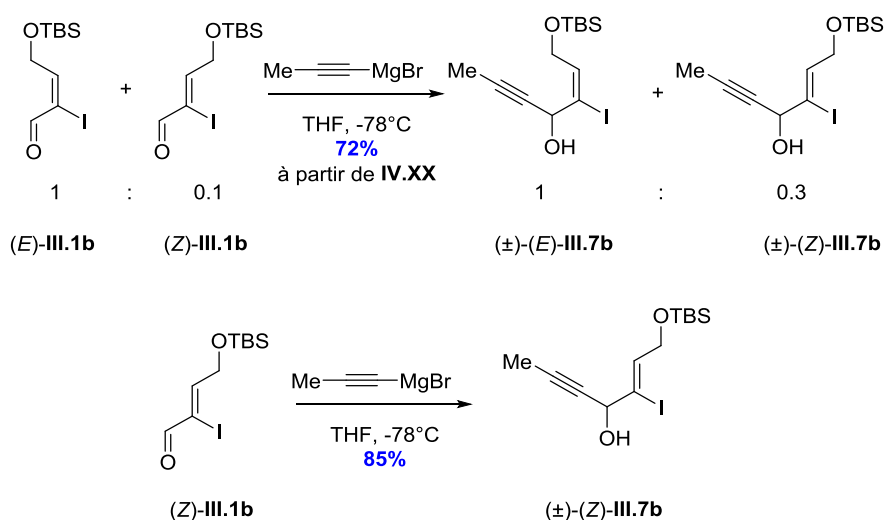
⁷⁴ Pollex, A.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5705-5708.

Tableau III.3. Etude de la réaction d'isomérisation de l'aldéhyde **III.1b**


Entrée	Solvant	Traitement aqueux	Ratio Z/E ^a
1	DCM	Solution saturée de Na ₂ SO ₃	0.4:1
2	DCM	Solution saturée de Na ₂ SO ₃ , puis SiO ₂	1:0
3	CDCl ₃	-	0:1
4	DCM	Solution saturée de Na ₂ SO ₃	0.1:1

^a Rapport déterminé par RMN ¹H du mélange réactionnel brut.

Par la suite, l'addition nucléophile du bromure de propynylmagnésium sur le mélange d'aldéhydes (*Z*)-**III.1b** et (*E*)-**III.1b** en proportion 0.1:1 a conduit à un mélange des deux alcools propargyliques (\pm)-(*Z*)-**III.7b** et (\pm)-(*E*)-**III.7b** dans un rapport 0.3:1. Une isomérisation partielle a donc eu lieu au cours de la réaction, cependant les deux produits, séparables par chromatographie sur gel de silice, pourront être engagés sélectivement dans les réactions de formation de la γ -lactone. Il convient de noter qu'assez logiquement, lorsque l'aldéhyde (*Z*)-**III.1b** est mis en réaction dans les mêmes conditions, seul l'iodure vinylique (\pm)-(*Z*)-**III.7b** est obtenu (Schéma III.18).

**Schéma III.18.** Synthèse des iodures vinyliques (\pm)-(*E*)-**III.7b** et (\pm)-(*Z*)-**III.7b**

Avec les substrats (\pm)-(*E*)-**III.7b** et (\pm)-(*Z*)-**III.7b** ainsi formés, nous nous sommes alors intéressés à l'étude de la réaction de lactonisation, selon deux voies : la lactonisation directe et la lactonisation indirecte.

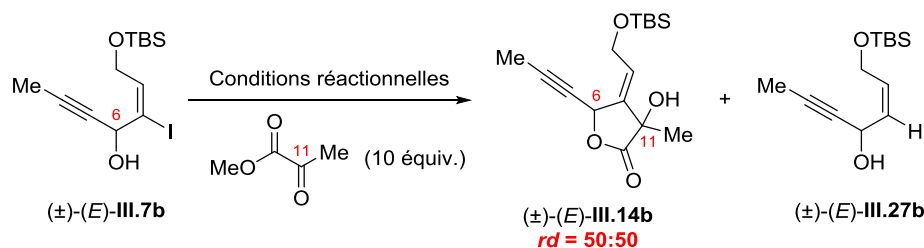
III.3.2. Lactonisation directe

L'optimisation de la réaction de lactonisation directe a été effectuée sur l'iodure vinylique (\pm)-(*E*)-**III.7b** et les conditions optimales ont été appliquées à l'iodure vinylique (\pm)-(*Z*)-**III.7b** de configuration (*Z*).

III.3.2.1. À partir de l'iodure vinylique (\pm)-(*E*)-**III.7b**

Les résultats obtenus dans le cadre de la formation de la lactone (\pm)-(*E*)-**III.14b** sont présentés dans le Tableau III.4. Après déprotonation de l'alcool par NaH et échange iode-lithium par action de 2.1 équivalents de *n*BuLi, sont obtenus après 2 heures : la lactone attendue (\pm)-(*E*)-**III.14b** avec un rendement modeste de 22% et le produit réduit (\pm)-(*E*)-**III.27b** (rendement 56%) (Tableau III.4, Entrée 1). À ce stade, l'observation du produit de réduction semble signifier que la cinétique de l'addition du lithien vinylique est lente. Le même essai a donc été reproduit avec un temps de réaction plus long, mais un résultat similaire a été obtenu (Tableau III.4, Entrée 2). Par contre, en utilisant 3.1 équivalents de *t*BuLi à la fois comme base et promoteur de la réaction d'échange iode-lithium dans le diéthyléther, une nette amélioration de la réactivité a été observée (Tableau III.4, Entrée 3). De plus, lorsque l'addition de pyruvate a été réalisée à plus basse température ($-95\text{ }^{\circ}\text{C}$), la lactone attendue (\pm)-(*E*)-**III.14b** a pu être isolée avec un rendement satisfaisant de 55% accompagnée de 29% de produit réduit (\pm)-(*E*)-**III.27b** (Tableau III.4, Entrée 4). Finalement, l'effet de solvant nous a alors semblé un facteur important à examiner : cependant, le THF n'a pas donné de résultats probants (Tableau III.4, Entrée 5) et par ailleurs, le produit de départ n'était pas soluble dans le pentane à $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Tableau III.4, Entrée 6), ce qui constituait une limitation en terme d'optimisation.

Tableau III.4. Optimisation de la réaction de lactonisation à partir de (±)-(E)-III.7b



Entrée	Conditions réactionnelles	Sélectivité ^a		Rendements ^b	
		Lactone	Réduit	Lactone	Réduit
1	1. NaH (1.5 équiv.), THF, 0 °C, 0.5 h 2. <i>n</i> BuLi (2.1 équiv.), THF, -78 °C, 5 min 3. Pyruvate de méthyle, -78 à -35 °C, 2 h	-	-	22%	56%
2	1. NaH (1.5 équiv.), THF, 0 °C, 0.5 h 2. <i>n</i> BuLi (2.1 équiv.), THF, -78 °C, 5 min 3. Pyruvate de méthyle, -78 à -35 °C, 16 h	-	-	21%	56%
3	1. <i>t</i> BuLi (3.1 équiv.), Et ₂ O, -78 °C, 5 min 2. Pyruvate de méthyle, -78 °C, 2 h	1	1	39%	44%
4	1. <i>t</i> BuLi (3.1 équiv.), Et ₂ O, -95 °C, 5 min 2. Pyruvate de méthyle, -95 °C, 2 h	1	0.5	55%	29%
5	1. <i>t</i> BuLi (3.1 équiv.), THF, -78 °C, 5 min 2. Pyruvate de méthyle, -95 °C, 2 h	0.16	1	-	-
6	1. <i>t</i> BuLi (3.1 équiv.), pentane, -78 °C, 5 min 2. Pyruvate de méthyle, -95 °C, 2 h	-	-	-	-

^a Sélectivité déterminée par RMN ¹H du mélange réactionnel brut. ^b Rendement isolé après purification sur gel de silice.

Ce travail de mise au point de la réaction de lactonisation directe mettant en jeu l'anion lithié dérivé de l'iodure vinylique (±)-(E)-III.7b et le pyruvate de méthyle a permis l'obtention de la lactone attendue (±)-(E)-III.14b avec un rendement satisfaisant de 55%. Ce premier résultat intéressant a permis de valider la séquence de synthèse, toutefois le fait que la lactone attendue (±)-(E)-III.14b soit de géométrie (*E*) pouvait constituer un obstacle pour la suite de la synthèse. En effet, comme précisé précédemment, la stratégie d'installation des centres stéréogènes C7 et C8 par réaction de dihydroxylation asymétrique en C7-C8 nous conduirait à une inversion ultérieure du stéréocentre C8. C'est pourquoi, la transformation de l'alcool propargylique (±)-(Z)-III.7b en lactone (±)-(Z)-III.14b a logiquement été étudiée dans un second temps.

D'autre part l'utilisation d'un pyruvate chiral pourrait pallier le problème de diastéréosélectivité en C11 (Schéma III.19).

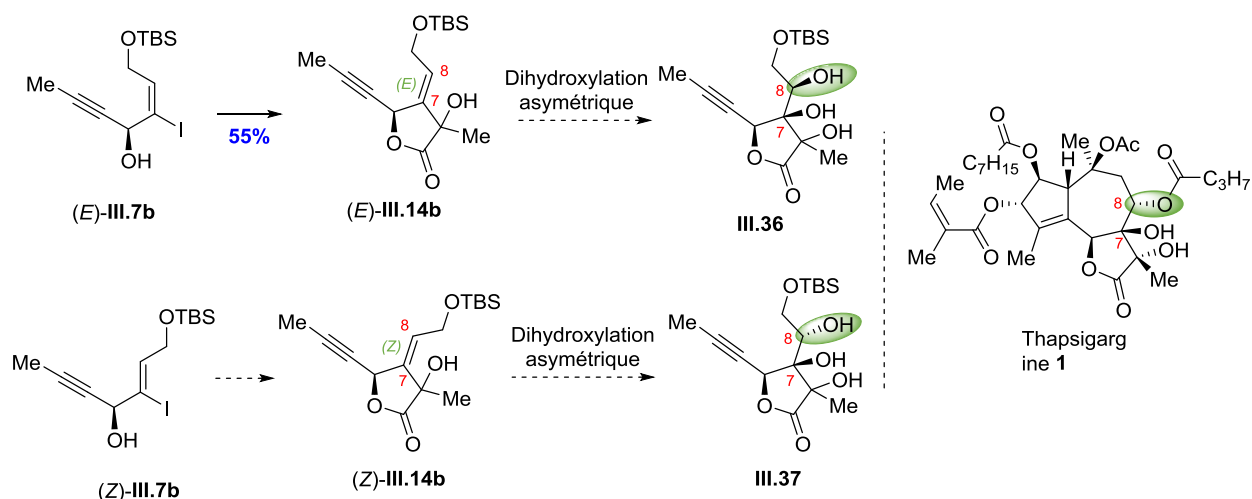
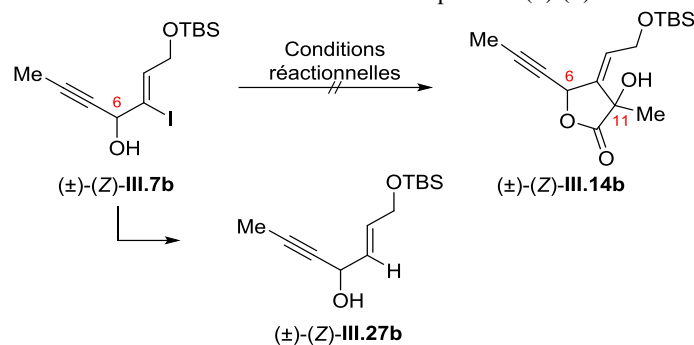


Schéma III.19. Stratégie d'installation des centres C7 et C8 sur les lactones (E)-III.14b et (Z)-III.14b

III.3.2.2. À partir de l'iodure vinylique (\pm)-(Z)-III.7b

L'iodure vinylique (\pm)-(Z)-III.7b a donc été soumis à une réaction de lactonisation selon les conditions optimisées précédemment (Tableau III.4). Cependant, et ceci malgré une étude approfondie (variation de la nature de la base, du solvant, de la température et du temps de réaction), la formation de la lactone (\pm)-(Z)-III.14b n'a jamais été observée, et seul le produit de réduction (\pm)-III.27b, provenant très probablement de la protolyse du lithien vinylique, a été obtenu (Tableau III.5).

Tableau III.5. Essais de lactonisation à partir de (±)-(Z)-III.7b



Entrée	Conditions réactionnelles	Conversion	Sélectivité ^a	
			Lactone	Réduit
1	1. <i>t</i> BuLi (3.1 équiv.), Et ₂ O, -95 °C, 5 min 2. Pyruvate de méthyle, -95 °C, 2 h	100%	0	1
2	1. <i>t</i> BuLi (3.1 équiv.), Et ₂ O, -95 °C, 5 min 2. Pyruvate de méthyle, -95 à -78 °C, 2 h	100%	0	1
3	1. <i>t</i> BuLi (3.1 équiv.), Et ₂ O, -95 °C, 5 min 2. Pyruvate de méthyle, -95 à -35 °C, 16 h	100%	0	1
4	1. <i>t</i> BuLi (3.1 équiv.), Et ₂ O, -95 °C, 5 min 2. Pyruvate de méthyle, -95 °C à ta, 2 h	100%	0	1
5	1. <i>t</i> BuLi (3.1 équiv.), THF, -78 °C, 5 min 2. Pyruvate de méthyle, -95 °C, 2 h	100%	0	1
6	1. NaH (1.5 équiv.), THF, 0 °C, 0.5 h 2. <i>n</i> BuLi (2.1 équiv.), THF, -78 °C, 5 min 3. Pyruvate de méthyle, -78 à -35 °C, 2 h	100%	0	1
7	1. <i>t</i> BuLi (3.1 équiv.), THF, -95 °C, 5 min 2. Pyruvate de méthyle, -95 à ta, 2 h	100%	0	1

^a Sélectivité déterminée par RMN ¹H du mélange réactionnel brut.

L'encombrement engendré par la géométrie de la double liaison C7-C8 pourrait empêcher l'approche de l'électrophile. De plus, le problème de réactivité pourrait être expliqué par l'acidité non négligeable des protons situés en position α du céto-ester.

Parallèlement à cette approche en chimie anionique, nous avons également envisagé de former le motif lactonique par une cyclisation pallado-catalysée de type Heck de l'éther allylique **III.38**. Stratégiquement, cette voie nous offrirait également un accès rapide au motif γ -lactonique (Z)-**III.14b** à partir de l'éther (Z)-**III.38**. Une séquence incluant une réaction de dihydroxylation sélective de l'éther d'énol cyclique **III.40**, issu de l'isomérisation du tétrahydrofurane **III.39**, suivie d'une oxydation du lactol **III.41** obtenu permettrait d'accéder à la γ -lactone (Z)-**III.14b** (Schéma III.20).

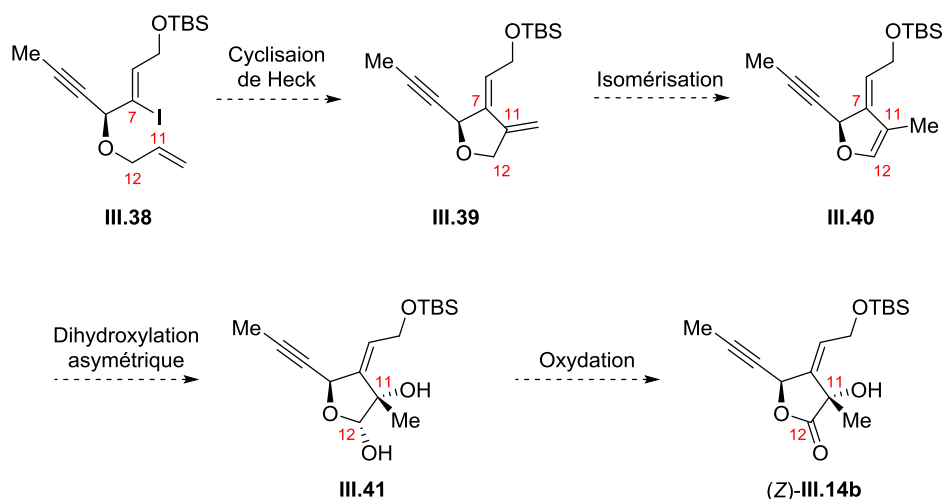


Schéma III.20. Stratégie de la cyclisation pallado-catalysée

III.3.3. Lactonisation indirecte : Réaction de Heck intramoléculaire

Le traitement de l'alcool propargylique (\pm)-(Z)-III.7b par l'hydrure de sodium et le bromure d'allyle conduit au précurseur de la cyclisation pallado-catalysée (\pm)-III.38 avec un rendement de 70%. La réaction de Heck intramoléculaire a été facilement réalisée en présence d'acétate de palladium (II) et de triphénylphosphine à reflux dans l'acétonitrile avec un rendement de 59%.⁷⁵ Cependant, malgré différents essais en utilisant des catalyseurs à base de Ru (II), Ir (I) ou encore Pd (II),⁷⁶ l'isomérisation du tétrahydrofurane (\pm)-III.39 en dihydrofurane (\pm)-III.40 n'a pu être réalisée, seul le produit de départ est récupéré (Schéma III.21).

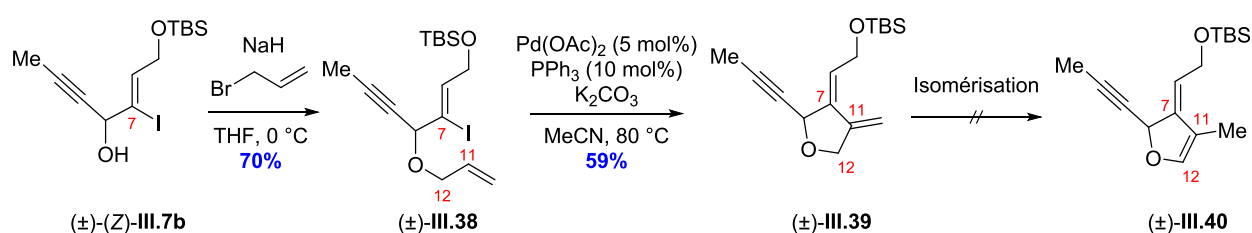


Schéma III.21. Réaction de Heck intramoléculaire

III.4. Conclusion

En conclusion, cette première approche de synthèse (Approche I) visait la mise en place précoce des quatre centres stéréogènes contigus C6, C7, C8 et C11 ainsi que la formation du motif γ -lactonique.

⁷⁵ Körbe, S.; de Meijere, A. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3161-3175.

⁷⁶ (a) Larsen, C. R.; Grotjahn, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10357-10360. (b) Kuźnik, N.; Krompiec, S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 222-233.

Deux séries de précurseurs ont été préparés avec la fonction alcool primaire en C9 protégée sous forme d'éther de PMP ou de TBS.

Le précurseur de lactonisation **III.7a** (OPMP) de géométrie (*Z*) est aisément préparé à partir du but-2-yn-1,4-diol **III.9** en 6 étapes avec un rendement global de 28%. Cependant, les réactions de lactonisation n'ont pu aboutir, le groupement PMP n'étant pas adéquat. Une stratégie de lactonisation indirecte, à partir des iodures vinyliques (*Z*)-**III.28** et (*Z*)-**III.29**, s'est également montrée infructueuse (Schéma III.22).

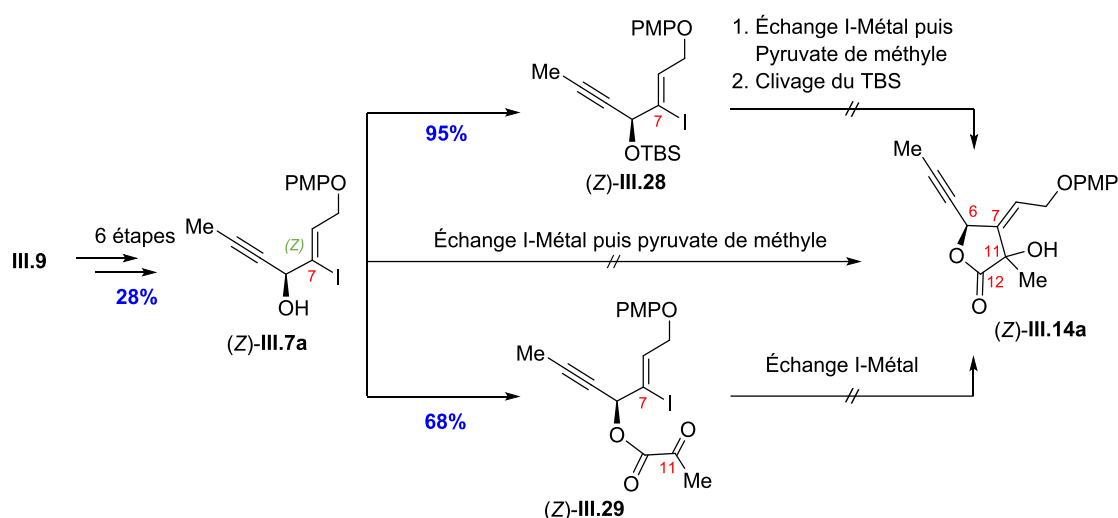


Schéma III.22. Lactonisation directe et indirecte en séries OPMP

Lorsque le groupement hydroxyle en C9 est protégé sous forme d'éther de TBS, l'étude de la réaction d'isomérisation de l'aldéhyde (*E*)-**III.1b** nous a permis d'accéder aux précurseurs de lactonisation (\pm)-(*Z*)-**III.7b** et (\pm)-(*E*)-**III.7b**. Seul l'iodure vinylique (\pm)-(*E*)-**III.7b** a montré des résultats encourageants avec l'obtention de la lactone (\pm)-(*E*)-**III.14b** (55% de rendement, *rd* = 50:50). Toutefois, la configuration de la double liaison C7-C8, nécessitant une inversion du centre stéréogène C8, ainsi que le manque de diastéréosélectivité au niveau du centre C11 nous ont amenés à explorer une approche de cyclisation pallado-catalysée de type Heck (Schéma III.23).

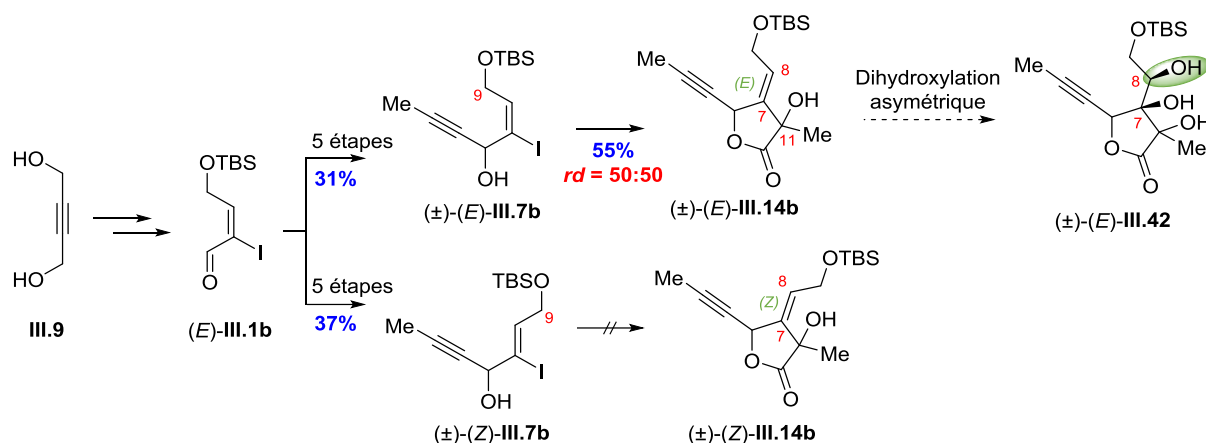


Schéma III.23. Lactonisation directe en séries OTBS

Cette réaction de Heck intramoléculaire a, elle aussi, autorisé un accès au cycle à 5 chaînons (±)-III.39. Néanmoins, la réaction d'isomérisation du tétrahydrofurane (±)-III.39 en dihydrofurane (±)-III.40 n'a pu être concluante (Schéma III.24).

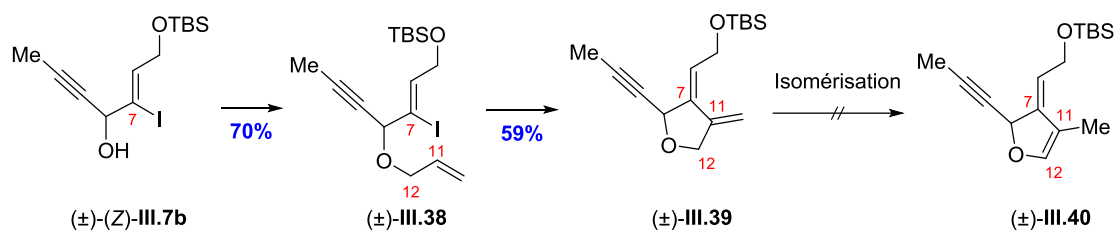


Schéma III.24. Lactonisation indirecte en séries OTBS

En résumé, quel que soit le groupement protecteur (PMP ou TBS), les réactions de lactonisation à partir des différents alcools propargyliques (Z)-III.7a et (±)-(Z)-III.7b, comportant une double liaison C7-C8 (Z) n'ont pu aboutir. La configuration de cette double liaison s'est donc montrée cruciale dans l'accomplissement de la réaction. Avec l'obtention de la lactone (±)-(E)-III.14b, un effet Thorpe-Ingold aurait pu favoriser la réaction de Pauson-Khand intramoléculaire. En revanche, une inversion ultérieure du stéréocentre C8 ainsi que le non-contrôle de C11 pouvaient être problématiques pour la suite de la synthèse.

En conséquence, une deuxième stratégie (Approche II) a été initiée et fera l'objet du chapitre suivant.

Chapitre IV : VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA THAPSIGARGINE : DEUXIÈME APPROCHE

IV.1. Stratégie de synthèse

La nouvelle approche de synthèse considérée (**Approche II**) est très similaire à l'**Approche I** avec comme points communs la mise en place précoce des stéréocentres C8 et C11 ainsi que la réaction de Pauson-Khand allène-yne. Elle prévoit comme étapes clés :

- l'installation du centre C11 par couplage réducteur diastéréosélectif de l'alcool propargylique **IV.1** avec une méthylcétone,
- un couplage pallado-catalysé pour mettre en place la fonction alcyne C4-C5,
- la formation de l'allène (alcoxy **IV.2b** ou méthyle **IV.2a**) au niveau du centre C10,
- et une réaction de dihydroxylation de la double liaison C6-C7 de configuration (*E*) pour construire la lactone (Schéma IV.1).

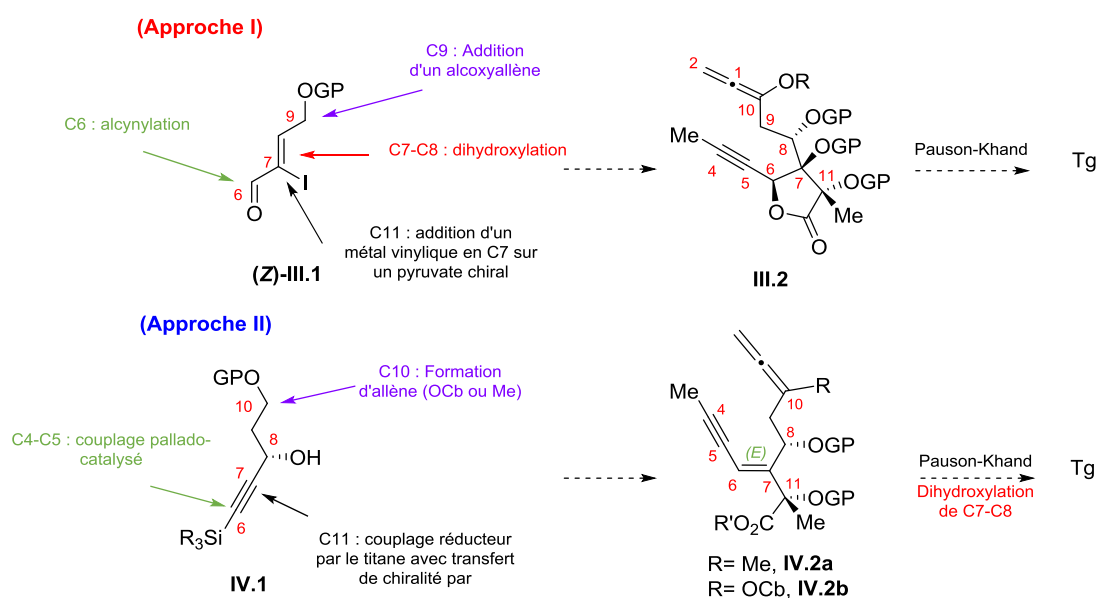


Schéma IV.1. Comparaison de la voie précédemment étudiée (**Approche I**) avec la nouvelle stratégie de synthèse (**Approche II**)

Le système bicyclique [5-7] fusionné **IV.4** (**IV.4a** ou **IV.4b**) pourrait donc être construit par le biais d'une réaction de Pauson-Khand mettant en jeu un allène (**IV.2a** ou **IV.2b**) et une fonction alcyne. Une réaction de dihydroxylation asymétrique de l'oléfine (**IV.4a** ou **IV.4b**) de configuration (*E*), pouvant avoir lieu soit à ce niveau soit à un stade antérieur de la synthèse, permettrait l'installation des centres stéréogènes vicinaux C6 et C7 pour conduire aux systèmes tricycliques (**IV.3a** ou **IV.3b**). Les précurseurs de la réaction de cyclocarbonylation **IV.2a** et

IV.2b pourraient, quant à eux, être obtenus de différentes manières suivant la nature de l'allène mis en jeu à partir de l'intermédiaire clé **IV.5** (Schéma IV.2).

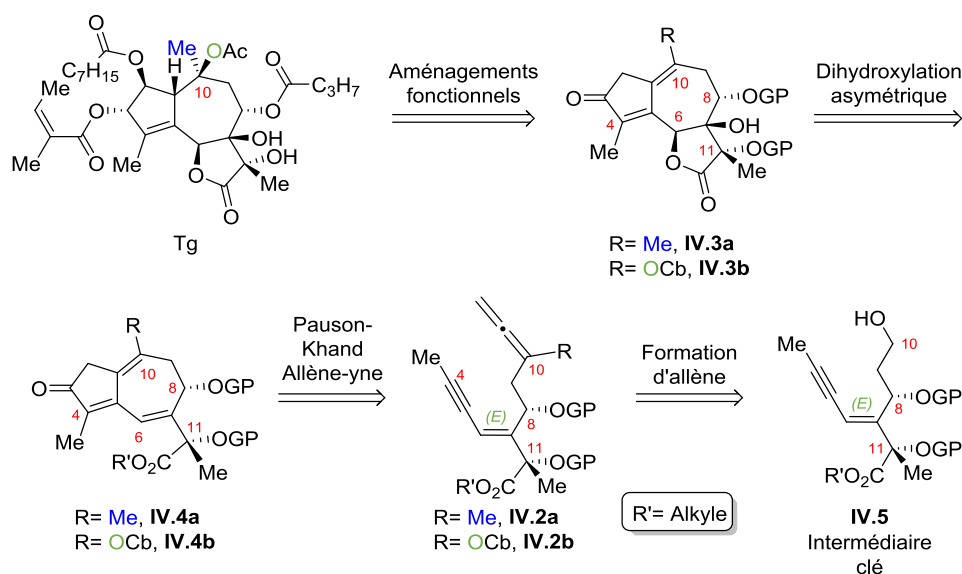


Schéma IV.2. Deuxième approche de synthèse (Approche II) : analyse rétrosynthétique

Dans un premier temps, nous allons nous intéresser à la synthèse de cet ényne hautement fonctionnalisé **IV.5**. Celui-ci pourrait être élaboré grâce à une réaction de couplage pallado-catalysé à partir de l'halogénure vinylique correspondant au vinylsilane **IV.6** de configuration (*E*). L'étape stratégiquement délicate de la synthèse sera la transformation de l'alcool propargylique énantiomériquement enrichi **IV.1**, impliquant un intermédiaire titanacyclopropène, en ester **IV.6** avec un contrôle simultané du stéréocentre C11 et de la double liaison C6-C7. Une réaction de réduction asymétrique de l'ynone **IV.7** permettrait l'obtention de **IV.1** (Schéma IV.3).

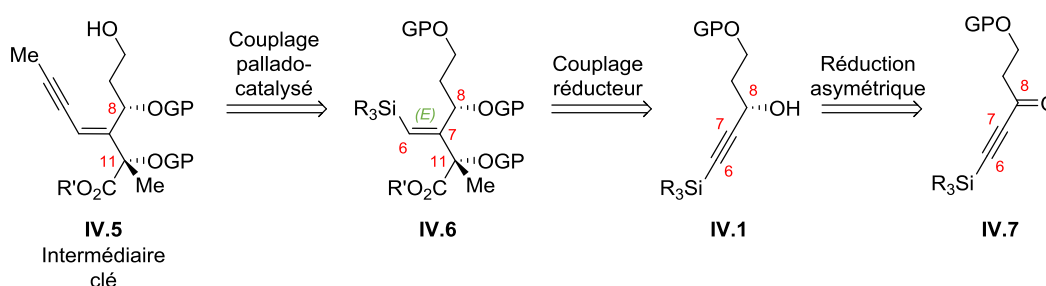


Schéma IV.3. Ényne clé **IV.5** : analyse rétrosynthétique

Avant de présenter les résultats obtenus selon cette deuxième approche, nous allons effectuer un rappel bibliographique consacré aux titanacyclopropènes ainsi qu'à leur emploi en synthèse organique.

IV.2. Les titanacyclopropènes en synthèse organique

IV.2.1. Introduction

En 1989, l'équipe de Kulinkovich a étudié la réaction d'un diisopropytytanacyclopropane **IV.8**, équivalent synthétique du dianion vicinal saturé **IV.10**, avec des esters conduisant à la formation de cyclopropanols **IV.11**.⁷⁷ Ces titanacyclopropanes sont préparés à partir du $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ et de deux équivalents d'un halogénure d'alkylmagnésium possédant au moins un hydrogène en β . La découverte de cette réactivité du Ti(II), forme limite de $(\eta^2\text{-propène})\text{-Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2$ **IV.9**, mettant en œuvre des réactifs peu onéreux et relativement non toxiques, a attiré l'attention de nombreux scientifiques.⁷⁸ Malgré l'utilisation de quantités stœchiométriques de titane pour générer le dianion, cette stratégie est donc envisageable pour des applications à grande échelle notamment dans le cadre d'une synthèse totale (Schéma IV.4).

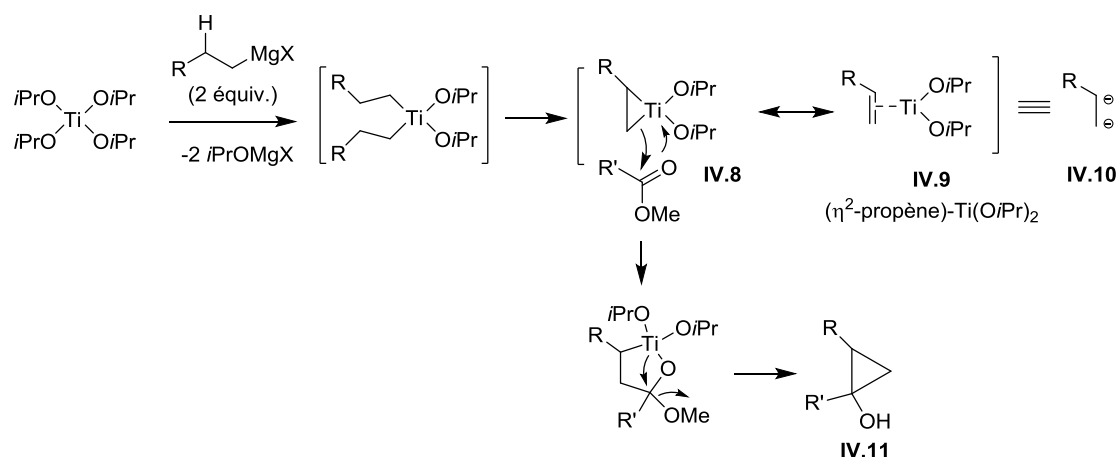


Schéma IV.4. Réaction de cyclopropanation de Kulinkovich

La réaction de type Kulinkovich a, par ailleurs, été étendue à d'autres électrophiles (aldéhydes, cétones, imines, amides, carbonates, nitriles, alcènes) ainsi qu'à des versions catalytiques pour la synthèse de molécules diverses et variées.⁷⁹ Il est à noter que l'utilisation de $\text{ClTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$ ou $\text{MeTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$ comme source de titane ainsi que de réducteurs tels le $n\text{BuLi}$, l' $i\text{PrMgCl}$ ou encore le $c\text{PentMgBr}$, conduit parfois à de meilleurs rendements.⁸⁰

⁷⁷ (a) Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A.; Pritytskaya, T. S. *Zh. Org. Khim.* **1989**, *25*, 2244-2245. (b) Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A. *Synthesis* **1991**, 234-234.

⁷⁸ À titre d'exemple : 1 mol de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ coûte environ 30 € contre 87 € pour 1 mol% de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ou encore 150 € pour 0.1 mmol du catalyseur de Grubbs seconde génération (Sigma-Aldrich).

⁷⁹ (a) Lee, J.; Ha, J. D.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8127-8128. (b) Reddy, L. R.; Fournier, J. F.; Reddy, B. V. S.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8974-8976. (c) Takahashi, M.; Micalizio, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7514-7516.

⁸⁰ Pour des revues, voir : (a) Kulinkovich, O. G.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2789-2834. (b) Wolan, A.; Six, Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 15-61. (c) Wolan, A.; Six, Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3097-3133.

En 1995, l'équipe de Sato a démontré que le $(\eta^2\text{-propène})\text{-Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2$ **IV.9** décrit par Kulinkovich pouvait procéder à un échange de ligand avec un alcyne pour conduire à l'intermédiaire $(\eta^2\text{-alcyne})\text{-Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2$ **IV.12**, équivalent synthétique d'un dianion vicinal vinylique **IV.14**.⁸¹ Le titanacyclopropène **IV.13**, forme limite de **IV.12**, a pu être mis en évidence par piégeage par de l'eau lourde fournissant l'alcène *bis*-deutééré **IV.15** de configuration (*Z*) (Schéma IV.5).

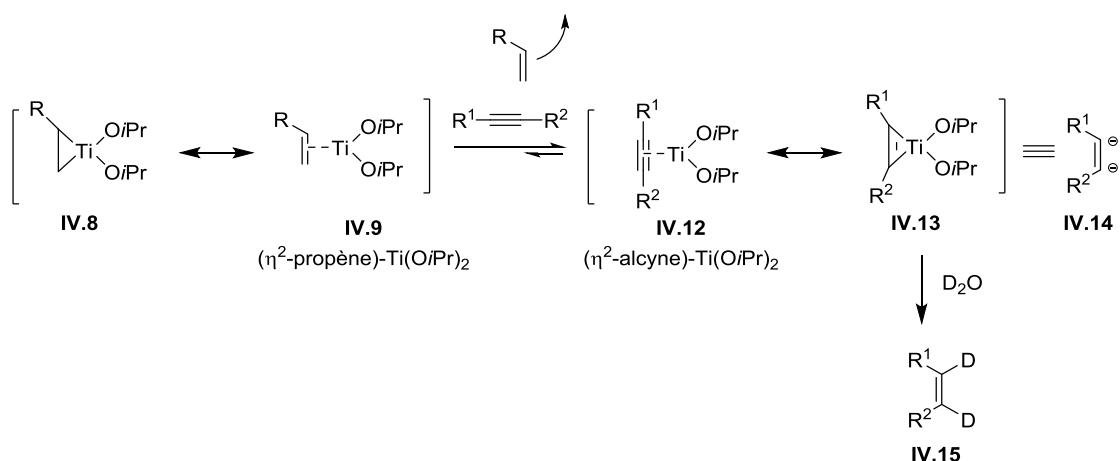


Schéma IV.5. Préparation des titanacyclopropènes selon Sato

Ce titanacyclopropène possède une réactivité très similaire aux zirconocènes et titanocènes décrits par Buchwald,⁸² toutefois, les ligands cyclopentadiényles de ces derniers font que ces complexes sont assez onéreux.

IV.2.2. Réactivité

Beaucoup plus stables que les titanacyclopropanes **IV.8**, les titanacyclopropènes **IV.13** sont généralement préparés autour de $-40\text{ }^\circ\text{C}$.⁸¹ Cette stabilité dépend fortement de la nature du réducteur ainsi que de la présence de groupements pouvant coordiner l'atome de titane. Ainsi l'utilisation d'un organolithien tel le *n*BuLi ou le *s*BuLi peut autoriser des températures de réaction avoisinant les $+50\text{ }^\circ\text{C}$.⁸³

Les titanacyclopropènes **IV.13**, équivalents synthétiques d'un dianion vicinal vinylique, permettent l'accès à des doubles liaisons tétrasubstituées. De plus, le centre de réactivité (α ou β) peut être choisi, de manière séquentielle, en fonction des nombreux groupements fonctionnels présents sur la molécule (Schéma IV.6).⁸⁰

⁸¹ Harada, K.; Urabe, H.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3203-3206.

⁸² Buchwald, S. L.; Watson, B. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2544-2546. Pour une revue, voir: Buchwald, S. L.; Nielsen, R. B.; *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1047-1058.

⁸³ Aquino, C.; Greszler, S.; Micalizio, G. C.; *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2624-2627.

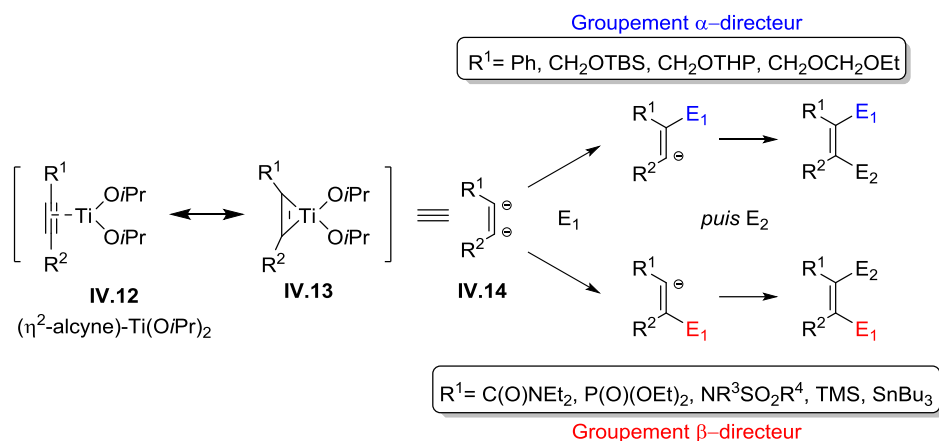


Schéma IV.6. Effets de quelques groupements fonctionnels R¹ sur la régiosélectivité du dianion IV.14

Les titanacyclopropènes IV.13 présentent ainsi une gamme très large de réactivités essentiellement basées sur l'addition nucléophile des deux centres vicinaux sur différents électrophiles (aldéhydes, imines, cétones, nitriles, carbonates, halogénures d'alkyle). Des réactions de couplage (réducteur d'alcynes et/ou d'alcènes) ont également été utilisées pour accéder à des polycétides possédant des structures élaborées (Schéma IV.7).^{80,84}

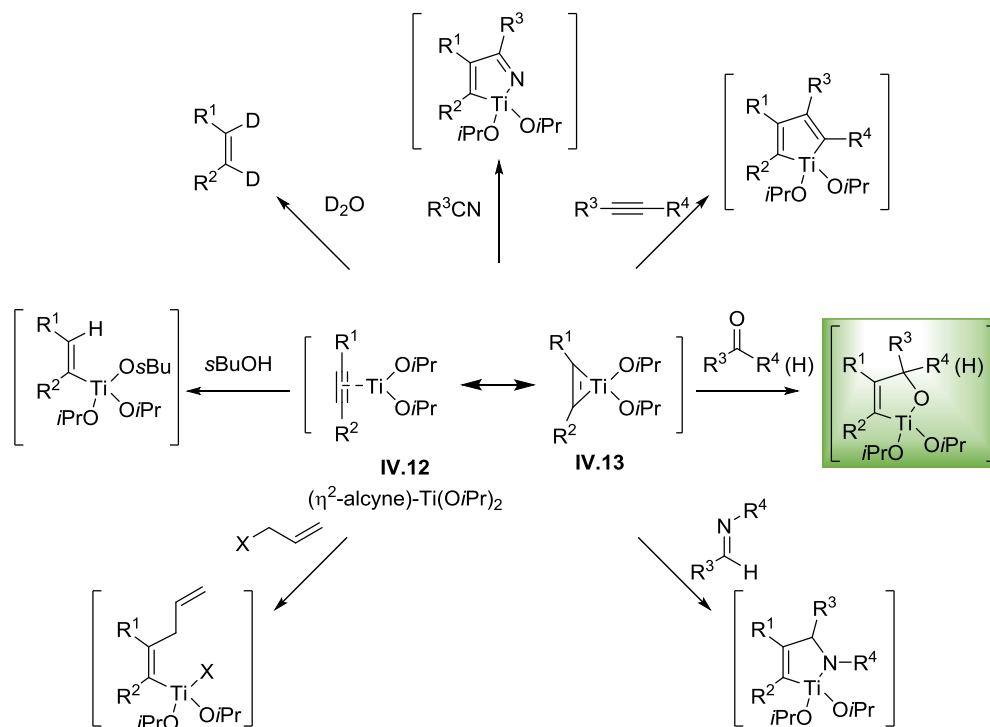


Schéma IV.7. Exemples de réactivité des titanacyclopropènes

⁸⁴ Bahadoor, A. B.; Flyer, A.; Micalizio, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3694-3695. Pour une revue récente, voir: O'Rourke, N. F.; Kier, M. J.; Micalizio, G. C. *Tetrahedron*. **2016**, *72*, 7093-7123. Pour des revues, voir : (a) Sato, F.; Okamoto, S. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 759-784. (b) Sato, F.; Urabe, H.; Okamoto, S. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2835-2886.

Lorsque l'alcyne traité par le (η^2 -propène)-Ti(OiPr)₂ est un ényne-1,6 ou -1,7 **IV.14**, c'est le titanacyclopropène **IV.15** qui se formerait préférentiellement. Celui-ci pourrait ensuite subir une carbotitanation pour former le métallacycle **IV.16** pouvant être diversement fonctionnalisé (réaction avec un électrophile, insertion de CO). Un autre mécanisme de formation de **IV.16** pourrait consister en une complexation simultanée de l'atome de titane aux fonctions alcène et alcyne suivie d'un couplage oxydant. (Schéma IV.8).⁸⁵

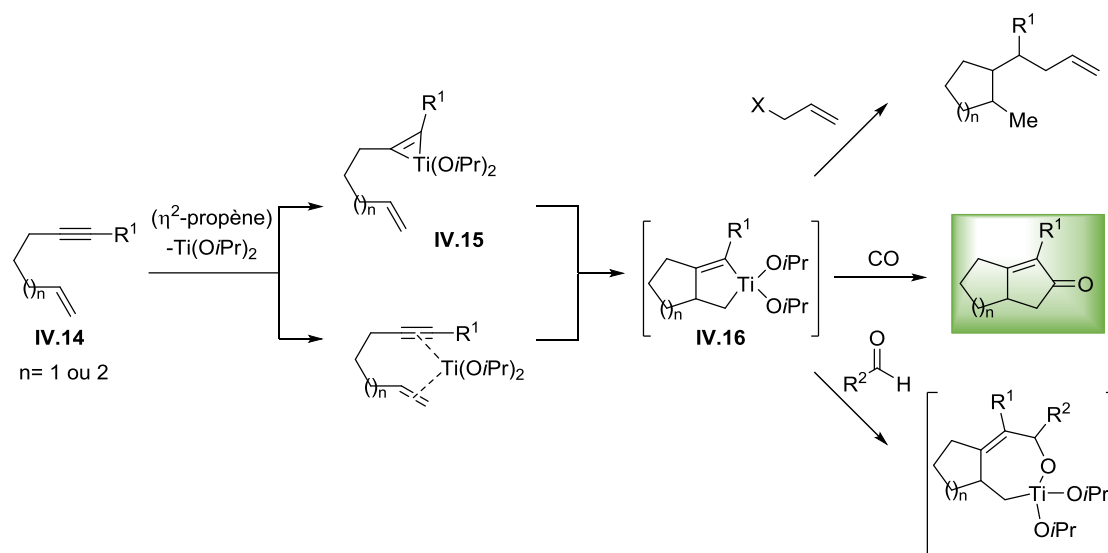


Schéma IV.8. Cyclisation d'énynes et post fonctionnalisations

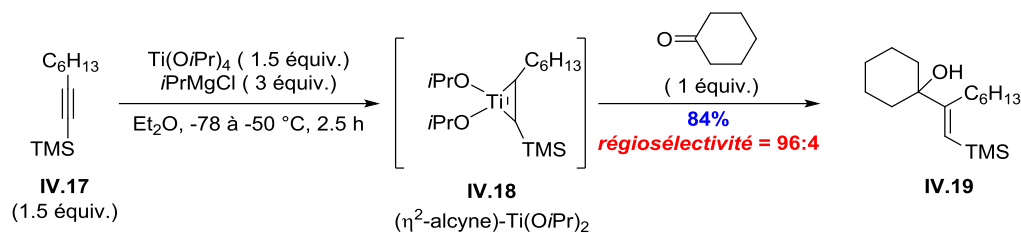
Seules les réactions d'addition de titanacyclopropène sur des cétones et les réactions de cyclocarbonylation, qui ont été examinées au cours de ces travaux de thèse, feront l'objet d'un rappel bibliographique plus détaillé.

IV.2.2.1. Couplage réducteur avec une cétone

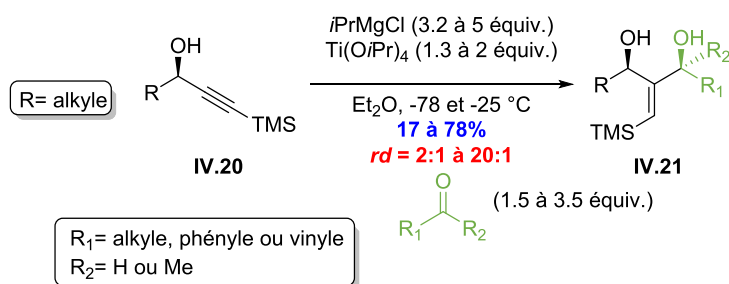
À notre connaissance, le premier exemple de couplage réducteur d'un alcyne avec une cétone, promu par le (η^2 -propène)-Ti(OiPr)₂ **IV.9**, a été rapporté par Sato en 1995.⁸¹ Celui-ci est préparé *in situ* par addition de 3 équivalents de *i*PrMgCl sur un mélange d'alcyne **IV.17** et de 1.5 équivalent de Ti(OiPr)₄ dans l'éther à -78 °C. Après 2 heures d'agitation à -50 °C, la cyclohexanone (1 équiv.) est ajoutée au milieu réactionnel.⁸⁶ Le TMS étant un excellent groupement β -directeur, l'alcool tertiaire **IV.19** est ainsi obtenu sous forme d'un seul régioisomère avec un rendement de 84% (Schéma IV.9).

⁸⁵ Urabe, H.; Hata, T.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4261-4264.

⁸⁶ Une couleur noire est très souvent caractéristique de la formation des titanacyclopropènes.

Schéma IV.9. Addition du titanacyclopropène **IV.18** sur la cyclohexanone

En 2010, l'équipe de Yang a développé une méthodologie de couplage réducteur permettant d'accéder aux diols 1,3-*syn* **IV.21** à partir d'alcools propargyliques **IV.20** et de dérivés carbonylés.⁸⁷ La réduction est dirigée par le groupement hydroxyle libre et d'excellentes diastéréosélectivités peuvent être observées.⁸⁸ Toutefois, aucun mécanisme rationalisant ces résultats n'a été proposé par les auteurs. Même si la réaction montre une très bonne efficacité *vis-à-vis* des aldéhydes, force est de constater que très peu d'exemples sont relatifs aux cétones. De plus, la méthode s'avère être particulièrement substrat-dépendante au vu des conditions opératoires très variables décrites par Yang (Schéma IV.10).

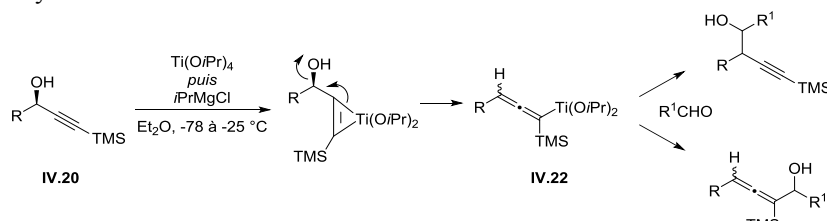
Schéma IV.10. Synthèse de diols 1,3-*syn* selon Yang

La réduction du Ti(IV) en Ti(II) passe par un intermédiaire Ti(III) et celui-ci, à caractère donneur d'électron, peut induire une réaction de couplage pinacolique.⁸⁹ Cette réaction parasite

⁸⁷ Tian, G.-Q.; Kaiser, T. Yang, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 288-290.

En 1996, Sato avait déjà effectué une réaction de couplage non diastéréosélective entre un éther propargylique et des dérivés carbonylés (aldéhydes + la cyclohexanone) : Yamashita, K.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7275-7278.

⁸⁸ Il est important de noter que, dans le cas de Yang, à l'inverse de Sato, c'est le réactif de Grignard qui est additionné en premier sur le substrat **IV.20** puis le $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ afin d'éviter toute élimination de l'hydroxyle avec formation d'un allényltitane **IV.22**.



⁸⁹ (a) Matiushenkov, E. A.; Sokolov, N. A.; Kulinkovich, O. G. *Synlett* **2004**, 77-80. (b) Muramatsu, Y.; Harada, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1088-1090.

pourrait expliquer, en partie, les rendements très modestes dans le cas des cétones α,β -insaturées (Schéma IV.11).

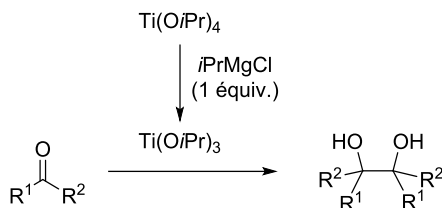


Schéma IV.11. Réaction de couplage pinacolique induite par le Ti(III)

La réaction de couplage réducteur selon Yang sera, dans le cadre de la synthèse de la Tg, mise à profit pour installer, en une seule étape, à la fois le stéréocentre C11 et la double liaison (*E*) C6-C7 à partir de l'alcool propargylique **IV.1**, et ceci, malgré une optimisation des conditions opératoires certaines (Schéma IV.12).

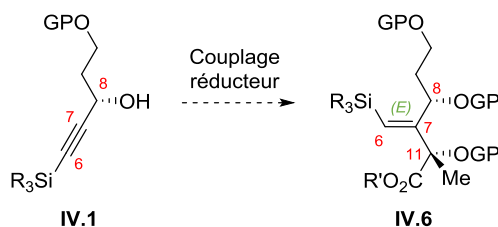


Schéma IV.12. Couplage réducteur de Yang envisagé pour la mise en place de C11 et C6-C7

IV.2.2.1. Cyclocarbonylation d'énynes

Au début des années 1990, l'équipe de Buchwald a montré que l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de titanocène sous atmosphère de CO permettait la transformation d'énynes **IV.23** en cyclopenténones bicycliques **IV.24** (Schéma IV.13).⁹⁰

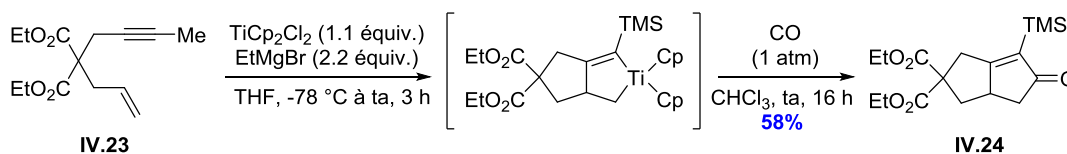


Schéma IV.13. Cyclocarbonylation d'énynes selon Buchwald

En 1995, Sato a rapporté que le (η^2 -propène)-Ti(OiPr)₂ **IV.9** pouvait remplacer les titanocènes décrits par Buchwald et promouvoir le même type de réactions.⁸⁵ Ces cyclocarbonylations d'énynes constituent ainsi une alternative intéressante à la réaction de Pauson-Khand ène-yne intramoléculaire.

⁹⁰ (a) Grossman, R. B.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1803-1805. (b) Berk, S. C.; Grossman, R. B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4912-4913. (c) Hicks, F. A.; Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5881-5898.

Le mode opératoire pour préparer le titanacycle **IV.26** à partir de l'ényne est similaire à celui décrit pour générer le titanacyclopropène **IV.18**. La réaction avec le monoxyde de carbone (1 atm pendant 3 heures à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$) suivie d'une hydrolyse acide permet l'obtention de la cyclopenténone bicyclique **IV.27** avec un rendement de 56% (Schéma IV.14).

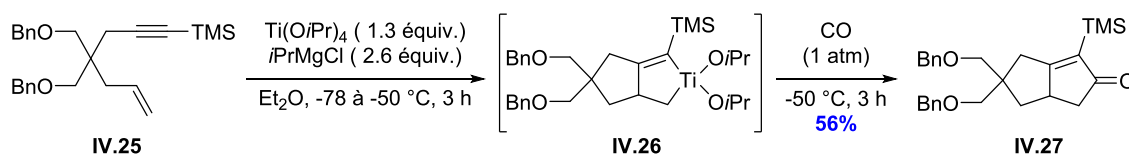


Schéma IV.14. Cyclocarbonylation d'énynes selon Sato

D'autre part, en 1996, Sato a décrit un accès très élégant aux cyclopenténones α -fonctionnalisées grâce à une réaction intramoléculaire entre une fonction alcyne et un ester α,β -insaturé.⁹¹ Le principe de cette réaction de cyclisation tandem est basé sur trois étapes principales :

- une réaction de cyclisation d'énynes **IV.28** par le $(\eta^2\text{-propène})\text{-Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2 **IV.9** conduisant au titanacycle **IV.29**,$
- une fonctionnalisation chimiosélective de la liaison Ti-alkyle (protolyse, deutériolyse ou addition nucléophile sur une cétone),
- et enfin une réaction du carbanion vinylique **IV.30** sur la fonction ester pour générer la cétone α,β -insaturée **IV.31** (Schéma IV.15).

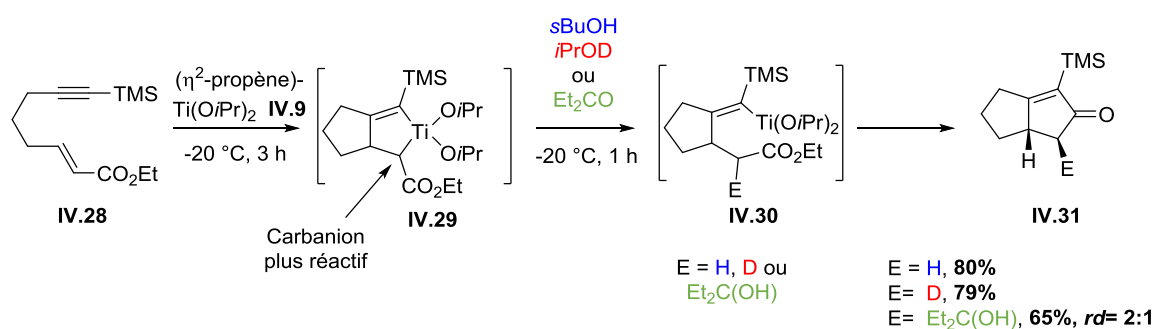


Schéma IV.15. Préparation de cyclopenténones α -fonctionnalisées selon Sato

En 2000, une version asymétrique a également été développée avec l'utilisation d'un ester de $(-)$ -8-phénylmenthol **IV.32**.⁹² Celle-ci permet notamment le contrôle de la stéréochimie en jonction des deux cycles formés. Le stéréocontrôle a lieu lors de l'étape de carbotitanation : le groupement TMS menthyle encombrant la face inférieure, l'approche du titanacyclopropène sur la

⁹¹ (a) Suzuki, K.; Urabe, H.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8729-8730. (b) Urabe, H.; Suzuki, K.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10014-10027.

⁹² Urabe, H.; Hideura, D.; Sato, F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 381-383.

double liaison C-R¹ s'effectue donc par la face supérieure. Les cyclopenténones **IV.33** sont obtenues avec de bons rendements et excès énantiomériques (Schéma IV.16).

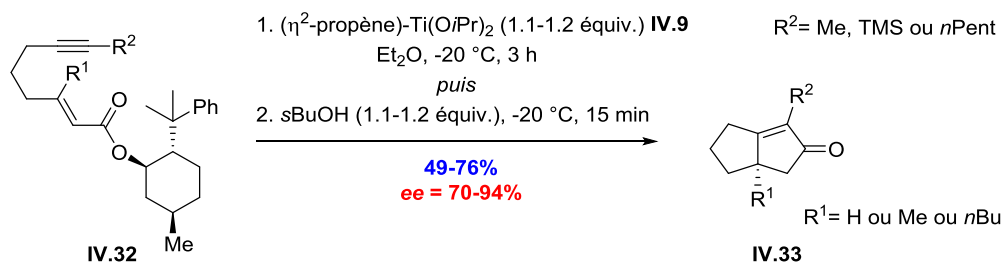


Schéma IV.16. Cyclocarbonylation asymétrique d'énynes par le (η^2 -propène)-Ti(OiPr)₂

Il nous a semblé pertinent de présenter ce type de cyclocarbonylation qui pourrait, dans le cadre de la synthèse de la Tg, constituer une alternative à la réaction de Pauson-Khand allène-yne pour former le bicycle [5-7] **IV.35** à partir de l'énynone **IV.34** (Schéma IV.17).

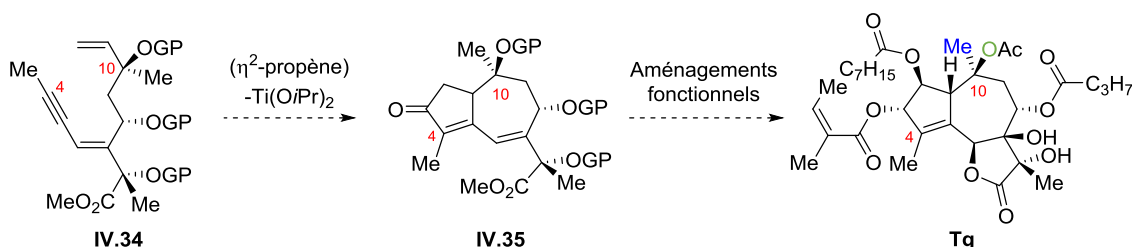


Schéma IV.17. Cyclocarbonylation alternative envisagée pour la construction du bicycle [5-7] **IV.35**

IV.3. Voie allène-yne : Synthèse

Dans ce sous-chapitre, seront exposés les résultats obtenus au cours de la préparation des différents intermédiaires présentés dans les deux analyses rétrosynthétiques (Schéma IV.2 et Schéma IV.3).

IV.3.1. Synthèse de l'alcool propargylique **IV.1**

La synthèse de l'alcool **IV.1** est initiée par la monoprotection du propane-1,3-diol sous forme d'éther de silyle suivie d'une oxydation de Swern⁹³ pour donner quantitativement l'aldéhyde **IV.36**. Une séquence d'addition nucléophile du triméthylsilylacétylure de lithium sur cet aldéhyde, puis d'oxydation de Swern a conduit à l'ynone **IV.37** avec un rendement global de 66% pour 2 étapes. Nous avons décidé d'utiliser, pour ces premières réactions d'oxydation, la méthode développée par Swern qui est très facile à mettre en œuvre à grande échelle et peu onéreuse. À ce stade, il a été choisi de mettre en place le stéréocentre C8 par réduction asymétrique de Noyori.⁵⁸ L'ynone **IV.37** a donc été traitée par 7 mol% de catalyseur

⁹³ Omura, K.; Sharma, A. K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 957-962.

de Noyori-Ikariya, fraîchement préparé, dans l'isopropanol pour accéder à l'alcool propargylique énantiométrique **IV.1** avec un très bon rendement de 93% et un excès énantiomérique de 90% (Schéma IV.18). L'excès énantiométrique ainsi que la configuration absolue du centre C8 créé ont été déterminés grâce à l'étude RMN ¹H des dérivés d'acides mandéliques (cf page 168).

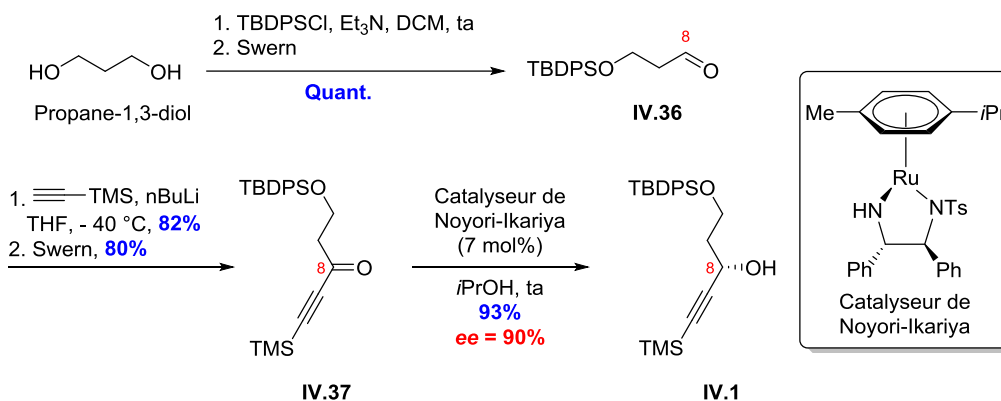


Schéma IV.18. Synthèse de l'alcool propargylique énantiométrique **IV.1**

La stéréochimie du centre C8 ayant été déterminée sans ambiguïté, il a été décidé de poursuivre la synthèse en série racémique en vue d'étudier et de valider les différentes étapes de la stratégie. La version asymétrique sera, ensuite, appliquée afin de synthétiser la Tg.

IV.3.2. Synthèse du vinylsilane **IV.6**

IV.3.2.1. Mise en place de l'alcool tertiaire en C11

Afin d'installer le stéréocentre C11 à partir de l'alcool propargylique **IV.1**, nous avons envisagé d'utiliser la méthode de synthèse de diols-1,3-*syn* selon Yang qui a fait l'objet d'un rappel bibliographique (cf page 113, Schéma IV.10).

L'alcool propargylique **IV.1** a donc été engagé dans les conditions de Yang en utilisant le pyruvate de méthyle comme électrophile. De manière très surprenante, seul le produit de départ a été récupéré malgré différents essais (Schéma IV.19).

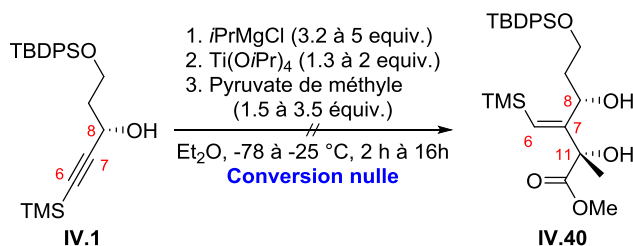


Schéma IV.19. Premiers essais d'installation du centre C11 selon la méthode de Yang

Au vu de la conversion nulle observée, un travail de mise au point a donc été nécessaire afin de mettre en évidence d'une part la formation du titanacycle **IV.38** et d'autre part

d'améliorer la réaction de couplage réducteur. Après déprotonation préalable de l'hydroxyle en C8 par l'*i*PrMgCl, 4 équivalents de Ti(O*i*Pr)₄ sont additionnés avant d'être réduits *in situ* par 8 équivalents de *i*PrMgCl en (η^2 -propène)-Ti(O*i*Pr)₂ **IV.38** correspondant à l'espèce active.⁹⁴ Après 2 heures à -40 °C, l'hydrolyse, par HCl 4M, du mélange réactionnel a permis d'isoler le produit **IV.39** issu de la réduction de la triple liaison avec un rendement de 71% (Tableau IV.1, Entrée 1). Ce test positif a mis en évidence la formation de **IV.38** et ces conditions opératoires ont par la suite été systématiquement mises en œuvre afin de générer la forme active (Schéma IV.20).

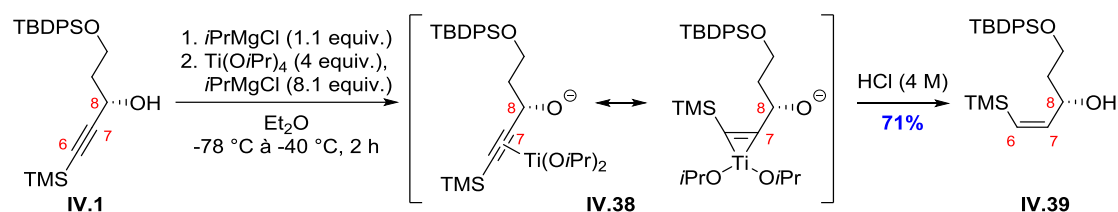


Schéma IV.20. Préparation du titanacyclopropène **IV.38**

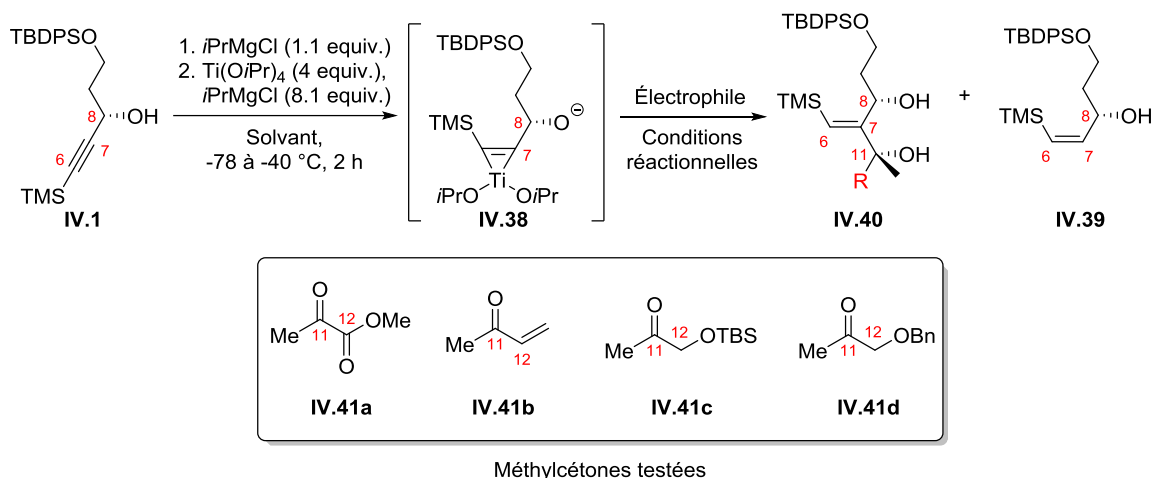
L'optimisation de la fonctionnalisation de la liaison C7-Ti a été effectuée en utilisant l'isobutyraldéhyde comme électrophile. Lorsque 10 équivalents d'aldéhyde sont additionnés sur **IV.38** au lieu de 5, la conversion augmente de 28 à 65% avec une diastéréosélectivité totale en faveur du diol *syn* (Tableau IV.1, Entrées 1 et 2). La méthylvinylcétone **IV.41b**, déjà utilisée par Yang (avec 26% de rendement et un *rd* de 80:20, *cf* page 113, Schéma IV.10), a ensuite été testée dans nos conditions optimisées. Le diol attendu **IV.40** et le produit de réduction **IV.39** sont alors obtenus dans un rapport 37:63 (Tableau IV.1, Entrée 3). Une température de réaction plus basse (-78 °C) n'a pas conduit à une amélioration notable tandis qu'une température plus élevée (0 °C) a entraîné une chute de la diastéréosélectivité *syn/anti* (Tableau IV.1, Entrées 7 et 8). Lorsque le diéthyléther est remplacé par le THF, la très faible conversion observée est probablement due à une cinétique de formation du titanacycle **IV.38** très lente dans ce solvant (Tableau IV.1, Entrée 9). En revanche, l'utilisation du toluène comme solvant a permis l'obtention d'un meilleur résultat, à savoir un rendement de 42% et un rapport *syn/anti* de 87:13 (Tableau IV.1, Entrée 10).

L'utilisation du pyruvate de méthyle **IV.41a** comme électrophile nous aurait permis, non seulement, d'obtenir le motif diol 1,3-*syn* mais également le centre C12 avec le bon degré d'oxydation. Cependant, son utilisation ainsi que celle de deux équivalents synthétiques

⁹⁴ Il est à noter que lorsque nous avons suivi le protocole mis en œuvre par Yang, les résultats obtenus étaient décevants. Celui-ci suggérait l'addition préalable d'*i*PrMgCl (3.2-5 équiv.) puis de Ti(O*i*Pr)₄ (1.3-2 équiv). Nos conditions optimales diffèrent ainsi de celles de Yang dans l'ordre d'addition des réactifs.

oxygénés **IV.41c** et **IV.41d** ont conduit exclusivement à l'alcool propargylique de départ (Tableau IV.1, Entrées 12-14).

Tableau IV.1. Optimisation de la réaction de formation du diol **IV.40**



Méthylcétones testées

Entrée	Électrophile (équiv.)	Conditions réactionnelles	Solvant	Conversion	Ratio diol/réduit	Diol <i>syn/anti</i>	Rendement diol réduit
1	<i>i</i> PrCHO (5)	16 h, -40 °C	Et ₂ O	28%	75:25	> 95:5	-
2	<i>i</i> PrCHO (10)	16 h, -40 °C	Et ₂ O	65%	> 95:05	> 95:5	59% -
3	IV.41b (10)	16 h, -50 °C	Et ₂ O	52%	37:63	87:13	-
4	IV.41b (10)	2 h, -50 °C	Et ₂ O	40%	44:56	87:13	-
5	IV.41b (20)	2 h, -50 °C	Et ₂ O	54%	67:33	87:13	-
6	IV.41b (10)	16 h, -35 °C	Et ₂ O	44%	75:25	87:13	-
7	IV.41b (10)	16 h, -78 °C	Et ₂ O	52%	37:63	87:13	-
8	IV.41b (10)	2 h, 0 °C	Et ₂ O	37%	84:16	60:40	-
9	IV.41b (10)	16 h, -50 °C	THF	17%	0:100	87:13	-
10	IV.41b (10)	16 h, -50 °C	PhMe	62%	82:18	87:13	42% -
11	IV.41b (10)	60 h, -50 °C	PhMe	62%	82:18	87:13	-
12	IV.41a (10)	16 h, -50 °C	PhMe	0%	-	-	-
13	IV.41c (10)	16 h, -50 °C	PhMe	0%	-	-	-
14	IV.41d (10)	16 h, -50 °C	PhMe	0%	-	-	-

Le calcul de la conversion a été effectué en se basant uniquement sur les trois produits **IV.1**, **IV.39**, et **IV.40** sans prendre en compte les processus de dégradation potentielle du titanacyclopropène **IV.38**.

Le rendement de 42% est certes modeste mais cette réaction de couplage nous a permis non seulement de contrôler le stéréocentre C11 mais aussi la géométrie (*E*) de la double liaison C6-C7 qui devra être dihydroxylée pour installer les centres C6 et C7.

La stratégie de synthèse, initialement envisagée, consistait à obtenir directement l'ester méthylique en réalisant la réaction de couplage réducteur entre l'alcool propargylique **IV.1** et

le pyruvate de méthyle. Cependant, la méthode décrite par Yang n'a fonctionné qu'avec la méthylvinylcétone comme électrophile, il a donc été nécessaire de transformer ultérieurement l'oléfine terminale **IV.42** en ester de méthyle **IV.6**.

Pour ce faire, deux voies s'offraient à nous :

- une première voie plus directe par ozonolyse oxydante puis estérification *in situ* pour obtenir **IV.6**,
- et une voie séquentielle comportant une ozonolyse réductrice, une oxydation de l'aldéhyde obtenu en acide suivie d'une réaction d'estérification (Schéma IV.21).

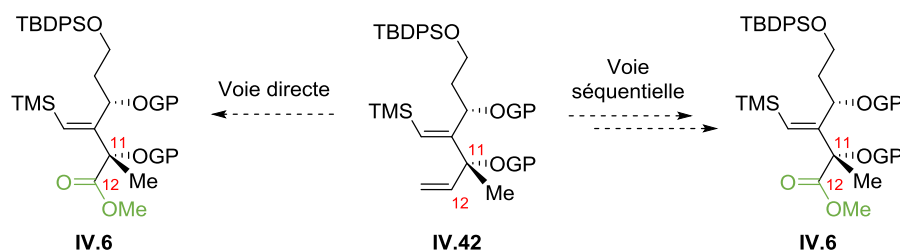


Schéma IV.21. Vers l'ester de méthyle **IV.6** à partir de l'oléfine terminale **IV.42**

IV.3.2.2. Mise en place de l'ester de méthyle en C12

Le traitement du diol **IV.40** par le 2,2-diméthoxypropane en présence de PPTS a conduit à l'acétonide **IV.42** avec un rendement de 91%.⁹⁵ Cependant, en réalisant l'ozonolyse de l'oléfine **IV.42** en présence de soude dans le méthanol, aucune trace du produit attendu **IV.6** n'a été observée et une dégradation du produit de départ a été constatée (Schéma IV.22).

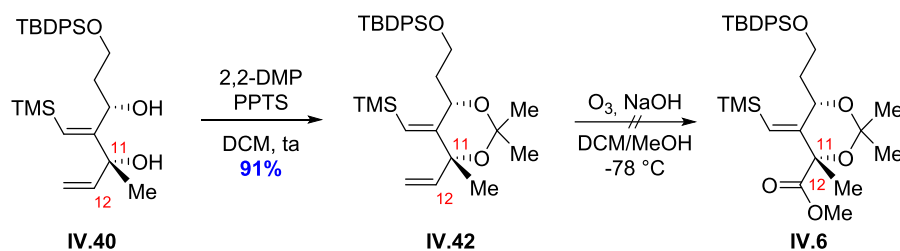


Schéma IV.22. Essai de préparation de l'ester **IV.6** directement à partir de **IV.42**

Face à ce résultat non concluant, nous avons envisagé une approche moins directe mais très efficace. En effet, l'ozonolyse réductrice chimiosélective de **IV.42** suivie d'une oxydation par le réactif de Dess-Martin a permis l'obtention de l'aldéhyde intermédiaire **IV.44**.⁹⁶ Une

⁹⁵ Allais, F.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3655-3657.

⁹⁶ Il est à noter que la réduction de l'ozonide intermédiaire par le sulfure de diméthyle ou par la triphénylphosphine en lieu et place du NaBH₄, pour conduire directement à l'aldéhyde **IV.44**, a entraîné une dégradation du produit de départ. L'oxydation directe de l'alcool primaire **IV.43** en acide carboxylique **IV.45** s'est, elle aussi, montrée infructueuse.

séquence d'oxydation de Kraus-Pinnick⁹⁷ suivie d'une estérification promue par le triméthylsilyldiazométhane a fourni l'ester de méthyle correspondant avec un rendement global de 69% pour 4 étapes et sans purification des différents intermédiaires (Schéma IV.23).

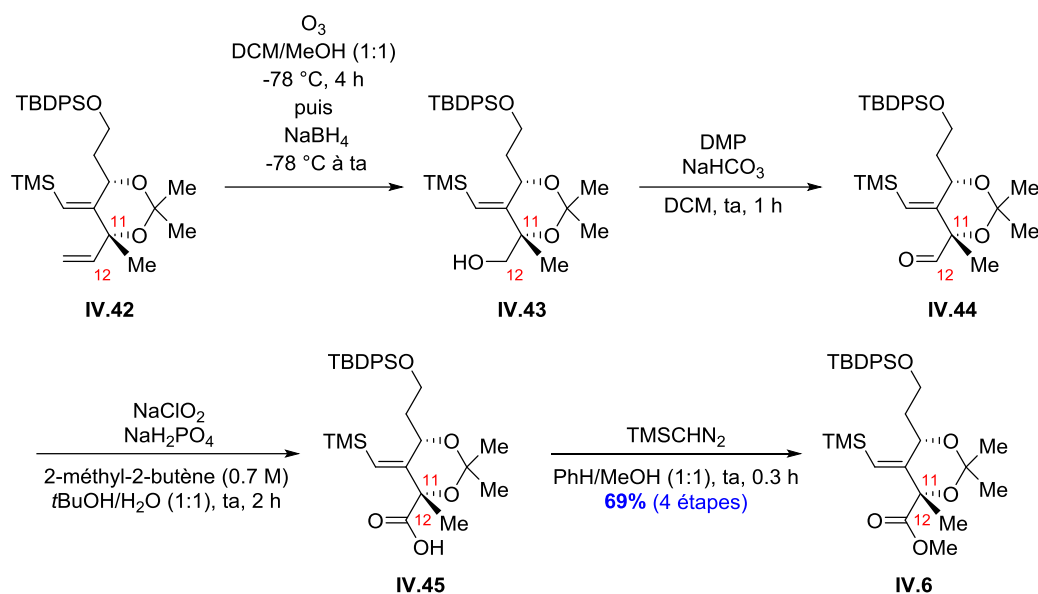


Schéma IV.23. Préparation de l'ester IV.6

IV.3.3. Préparation de l'ényne IV.5, intermédiaire clé de la stratégie

Pour préparer l'ényne IV.5 intermédiaire clé de notre synthèse à partir du vinylsilane IV.6, nous nous sommes orientés vers l'établissement de la liaison C5-C6 puis le clivage de l'éther silylé. La réaction de couplage de Hiyama, servant à former des liens C-C à partir d'une liaison Csp^2-SiR_3 et nécessitant l'utilisation d'un atome de silicium activé ($R = OR'$, $Me_{(3-n)}F_n$ ou encore l'ajout d'un additif tel le TBAF et le TASF)⁹⁸ n'était pas adaptée à notre substrat IV.6.

Pour fonctionnaliser les vinylsilanes, la réaction d'halogénéodésilylation se présente comme une méthode de choix très utilisée en synthèse organique (couplage métallocatalysé, échange halogène-métal).^{98a,99}

Nous avons donc décidé de passer par l'iodure vinylique IV.46 afin de pouvoir effectuer la réaction de couplage permettant l'obtention de l'ényne clé IV.5 (Schéma IV.24).

⁹⁷ (a) Lindgren, B. O.; Hilsson, T. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888-890. (b) Kraus, G. A.; Taschner, M. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1175-1176.

⁹⁸ (a) Denmark, S. E.; Yang, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12432-12440. (b) Denmark, S. E.; Liu, J. H. -C.; Muhuhi, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14188-14189. (c) Minami, T.; Nishimoto, A.; Hanaoka, M.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9505-9508.

⁹⁹ Mahapatra, S.; Carter, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10792-10803.

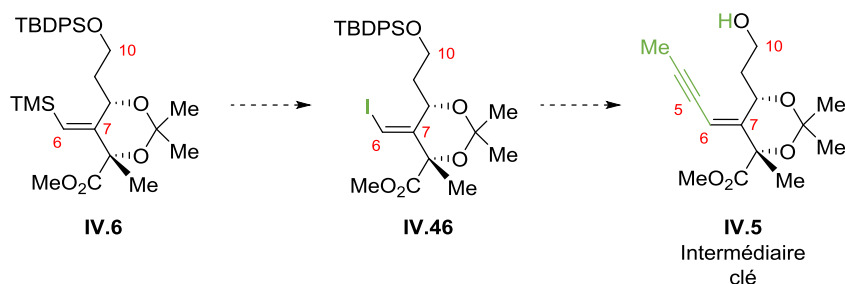


Schéma IV.24. Stratégie de synthèse de l'ényne IV.5 à partir du vinylsilane IV.6

IV.3.3.1. Halogénodésilylation du vinylsilane IV.6

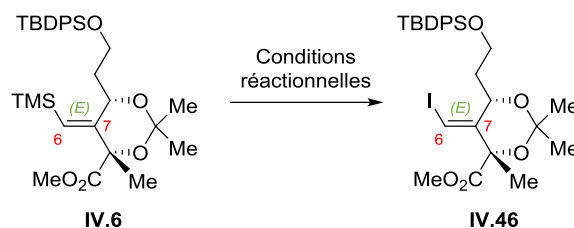
Lorsque le vinylsilane **IV.6** est traité par le *N*-iodosuccinimide¹⁰⁰ (2.5 équiv.) dans l'acétonitrile, soit des conditions classiques d'iododésilylation, seul le produit de départ est récupéré après 24 heures à température ambiante (Tableau IV.2, Entrée 1). Une conversion de 25% est observée dans le cas où la température du milieu réactionnel est portée à 50 °C (Tableau IV.2, Entrée 2). Nous avons, ensuite, testé l'hexafluoroisopropanol, un solvant halogéné réputé accélérer les réactions d'iododésilylation.¹⁰¹ Malgré une amélioration considérable de la cinétique de la réaction, l'iodure vinylique **IV.46** est obtenu sous forme d'un mélange de deux isomères (*Z*)/(*E*) dans un rapport 55:45 (Tableau IV.2, Entrée 3). Un chauffage à reflux dans le DMF conduit uniquement à des produits de dégradation (Tableau IV.2, Entrée 5). Les conditions optimales ont finalement consisté à utiliser 3 équivalents de NIS dans l'acétonitrile avec un chauffage du milieu réactionnel en tube scellé à 120 °C pendant 3 jours (Tableau IV.2, Entrée 6). L'iodure vinylique **IV.46** est ainsi obtenu avec un rendement de 77% et une rétention totale de la configuration de la double liaison C6-C7.

¹⁰⁰ La qualité du NIS s'est avérée un facteur crucial. Lorsque ce dernier n'était pas jaune très clair, les conditions de réaction entraînaient une dégradation du produit.

Il peut être recristallisé à partir d'un mélange dioxane/CCl₄ : Marquez, C. A.; Fabbretti, F.; Metzger, J.; O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6915-6917.

¹⁰¹ Ilardi, E. A.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1727-1730.

Tableau IV.2. Optimisation de la réaction d'iododésilylation de IV.6



Entrée	Solvant	NIS (équiv.)	Conditions réactionnelles	Conversion	Ratio Z/E	Rendement
1	MeCN	2.5	24 h à ta	0%	0:100	-
2	MeCN	2.5	24 h à 50 °C	25%	0:100	-
3	HFIP	2.5	24 h à ta	57%	55:45	-
4	MeCN	3	13 j à 80 °C	64%	0:100	-
5	DMF	3	18 h à 140 °C	100%	- ^a	-
6	MeCN	3	3 j à 120 °C	100%	0:100	77%

^a dégradation

IV.3.3.2. Réaction de couplage sp^2-sp : Formation de la liaison C5-C6

Découvertes dans la deuxième moitié du 20^{ème} siècle, les réactions de couplage palladocatalysées (Mizoroki-Heck, Negishi, Suzuki-Miyaura, Kumada, Stille, Sonogashira) ont révolutionné la chimie organique notamment dans le cadre de la synthèse de molécules très complexes. Deux fragments régio- et stéréodéfinis (un dérivé organométallique et un partenaire électrophile) peuvent ainsi être couplés pour former des liaisons carbone-carbone avec rétention de la géométrie. L'apport exceptionnel apporté par ces réactions a été récompensé par le prix Nobel de chimie décerné à R. F. Heck, E.-I. Negishi et A. Suzuki en 2010.

Le mécanisme général est un cycle catalytique constitué de trois étapes principales (Schéma IV.25) :

- l'addition oxydante, généralement l'étape cinétiquement déterminante, correspond à l'insertion du palladium (0) entre le R¹ et le groupe partant X (Cl, Br, I, OTf, ...),
- le transfert du groupement R² sur le palladium en lieu et place du groupement X, avec formation d'un sel Mét-X, constitue l'étape de transmétallation,
- une étape finale d'élimination réductrice pour former le produit de couplage et régénérer le catalyseur de Pd(0).

En plus de ces trois étapes principales, nous pouvons citer aussi les étapes d'insertion migratoire, d'isomérisation *cis/trans*, de carbopalladation ou encore de β -H élimination.

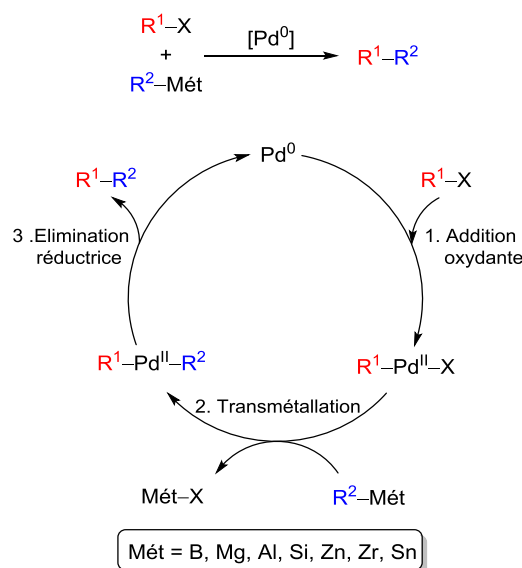


Schéma IV.25. Mécanisme général des réactions de couplage pallado-catalysées

Le couplage de Sonogashira-Linstrumelle est la méthode de choix pour préparer les 1,3-énynes.¹⁰² Cependant, dans notre cas, le partenaire de couplage de l'iodure vinylique **IV.46** serait le propyne, un gaz très inflammable. C'est pourquoi, nous avons envisagé une réaction de couplage mettant en jeu **IV.47** et un dérivé organométallique.

La formation de l'ényne **IV.48** à partir de **IV.46** a nécessité une mise au point avec notamment l'utilisation de différents organométalliques (zinciques, stannylés) préparés par transmétallation à partir du bromure de propynylmagnésium commercial.

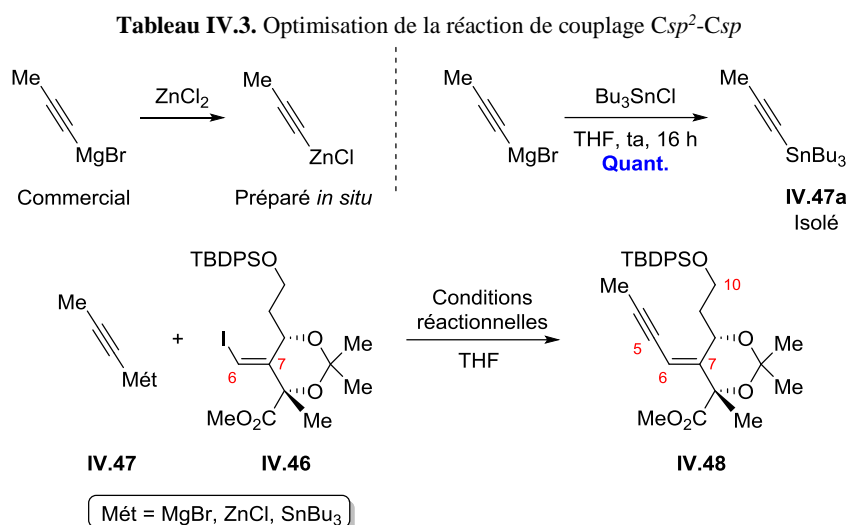
Nous avons réalisé un premier essai de couplage en utilisant les conditions de Negishi. Du fait de la tolérance des organozinciques *vis-à-vis* de nombreuses fonctions chimiques, cette méthode est très utilisée pour effectuer le couplage entre les halogénures vinyliques et le motif propynyle.¹⁰³ Cependant malgré le criblage de différentes conditions (variation de la température de réaction et de la source de palladium), aucune conversion n'a été observée (Tableau IV.3, Entrées 1, 2 et 3). Face à ces premiers résultats inopérants, nous avons décidé de soumettre l'iodure vinylique **IV.46** aux conditions de Kumada-Corriu également très employées dans la synthèse d'énynes.¹⁰⁴ Ici encore, seul le produit de départ est récupéré (Tableau IV.3, Entrées 4 et 5). Finalement, c'est en traitant l'iodure vinylique par le dérivé

¹⁰² (a) Wipf, P.; Graham, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15346-15347. (b) Paterson, I.; Paquet, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2158-2161.

¹⁰³ (a) Ralston, K. J.; Ramstadius, H. C.; Brewster, R. C.; Niblock, H. S.; Hulme, A. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7086-7090. (b) Fürstner, A.; Bonnekessel, M.; Blank, J. T.; Radkowski, K.; Seidel, G.; Lacombe, F.; Gabor, B.; Mynott, R. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8762-8783.

¹⁰⁴ (a) Coleman, R. S.; Walczak, M. C.; Campbell, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16038-16039. (b) White, J. D.; Hanselmann, R.; Wardrop, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1106-1107.

stannylé **IV.47a**¹⁰⁵ en présence de 10 mol% de PdCl₂(PPh₃)₂ et de 10 mol% de CuI dans le THF à 50 °C que l'ényne attendu **IV.48** a été obtenu avec un rendement satisfaisant de 70% (Tableau IV.3, Entrée 6).¹⁰⁶



Entrée	Mét (3 équiv.)	Catalyseur	Additifs	Conditions réactionnelles	Conversion ^a	Rendement
1	ZnCl	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	24 h à ta	0%	-
2	ZnCl	Pd(PPh ₃) ₄	-	24 h à 50 °C	0%	-
3	ZnCl	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	24 h à 50 °C	0%	-
4	MgBr	Pd(PPh ₃) ₄	-	24 h à 50 °C	0%	-
5	MgBr	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	24 h à 50 °C	0%	-
6	SnBu ₃	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	CuI	2 h à 50 °C	100%	70%

^a Conversion déterminée par RMN ¹H du mélange réactionnel brut.

Afin de former la liaison C5-C6, d'autres réactions de couplage ont également été testées. Pour une meilleure lecture du manuscrit, la préparation des halogénures vinyliques utilisés sera décrite dans l'annexe I (page 167).

Le clivage de l'éther de silyle **IV.48** par le fluorure de tétrabutylammonium a ensuite permis l'obtention de l'alcool primaire correspondant **IV.5** avec un rendement de 70% (Schéma IV.26).

¹⁰⁵ **IV.47a** est commercial mais très onéreux, c'est pourquoi il a été décidé de le préparer au laboratoire à grande échelle à partir du bromure de propynylmagnésium commercial.

¹⁰⁶ Betzer, J.-F.; Ardisson, J.; Pancrazi, A. *C. R. Acad. Sci. Paris Chemistry* **2001**, *4*, 695-704.

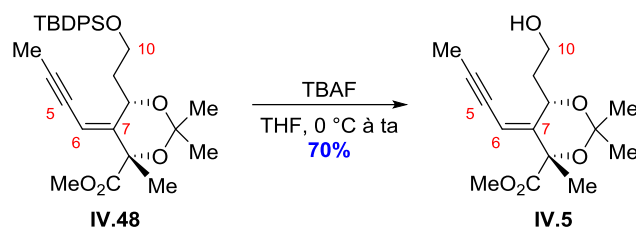
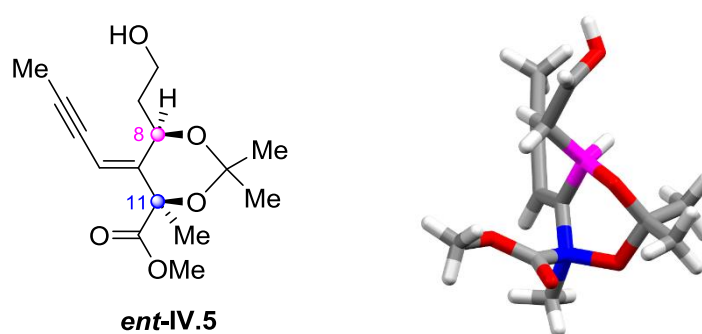


Schéma IV.26. Clivage de l'éther de silyle

Après recristallisation de l'ényne racémique (\pm)-**IV.5** dans un mélange pentane/acétate d'éthyle,¹⁰⁷ les clichés obtenus par diffraction des rayons X ont permis de confirmer sa structure : la stéréochimie relative des centres C8 et C11 ainsi que la configuration de la double liaison C6-C7 (Figure IV.1).

Figure IV.1. Cliché rayons X de l'*ent*-IV.5

Nous nous sommes ensuite tournés vers la mise en place du système bicyclique [5-7] de la Tg.

Afin de préparer les allènes précurseurs de la réaction de Pauson-Khand, avec l'ényne **IV.5** à notre disposition, deux possibilités ont été envisagées :

- par isomérisation du carbamate propargylique **IV.49** pour conduire à l'alcoxyallène **IV.2b**,
- par substitution nucléophile du groupement mésoyle de **IV.50** par le cyanocuprate de méthyle pour fournir le méthylallène **IV.2a** (Schéma IV.27).

¹⁰⁷ Bien que la synthèse ait été également conduite en version asymétrique, les essais de recristallisation ont été réalisés avec l'ényne (\pm)-**IV.5** que nous possédions en grande quantité.

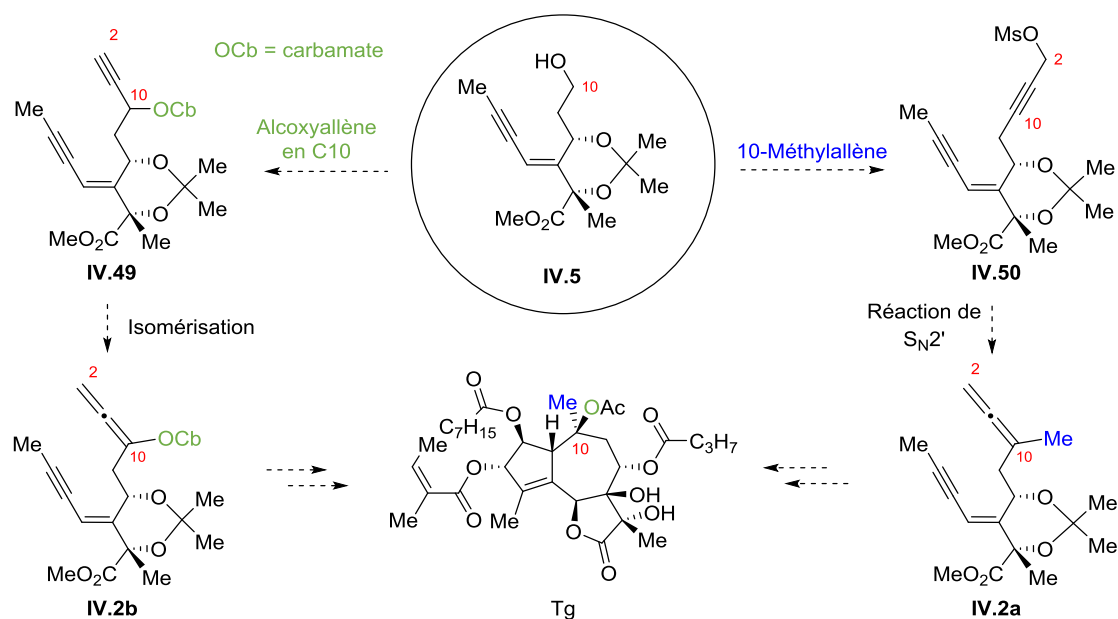


Schéma IV.27. Stratégie d'accès aux deux allènes IV.2a et IV.2b

IV.3.4. Synthèse des allènes

IV.3.4.1. Alcoxyallène IV.2b

Un bref rappel sur la préparation des alcoxyallènes sera suivi de l'exposé des travaux effectués afin d'accéder aux différents allènes précurseurs de la réaction de Pauson-Khand.

IV.3.4.1.1. Rappels bibliographiques

Les alcoxyallènes **IV.52** et **IV.54** sont très souvent synthétisés par le biais de réactions d'isomérisation en milieu basique à partir d'éthers propargyliques **IV.51** et **IV.53** respectivement.¹⁰⁸ Une réaction de transposition d'acétate propargylique **IV.55**, promue par un complexe d'or cationique, peut également conduire à la formation d'alcoxyallènes **IV.56**.¹⁰⁹ Une autre méthode d'obtention des alcoxyallènes **IV.58** consiste en l'addition d'un cuprate sur une cétone propargylique **IV.57** avec piégeage de l'alcoolate formé par l'anhydride acétique (Schéma IV.28).¹¹⁰

¹⁰⁸ Hoppe, D.; Gonschorrer, C.; Schmidt, D.; Egert, E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2457-2466. Pour une revue, voir : Zimmer, R.; Reissig, H.-U. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2888-2903.

¹⁰⁹ French, J. M.; Diver, S. T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5569-5585.

¹¹⁰ Brunette, S. R.; Lipton, M. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5114-5119.

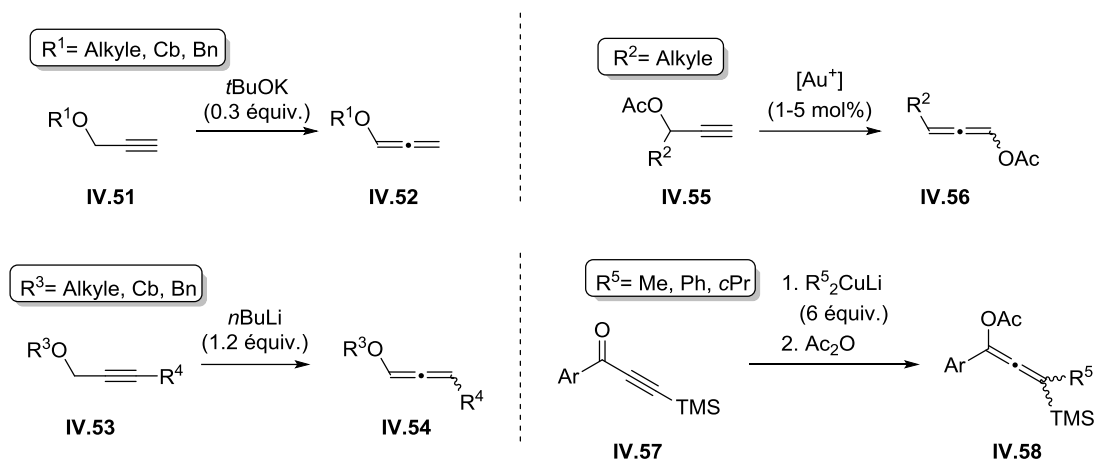
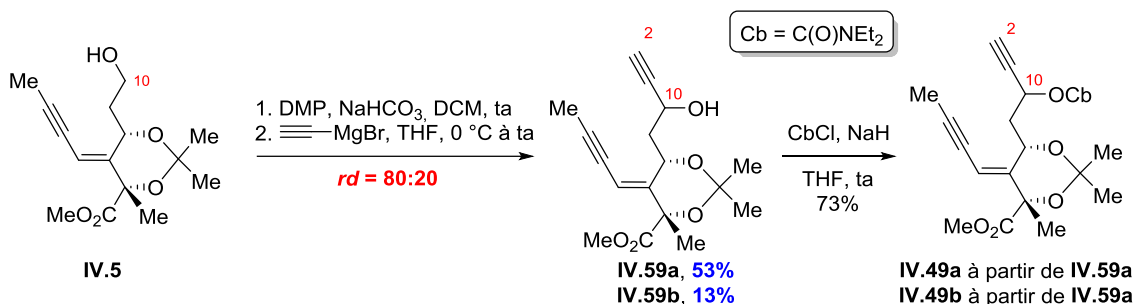


Schéma IV.28. Voies d'accès aux alcoxyallènes

IV.3.4.1.2. Résultats

Les carbamates **IV.49a** et **IV.49b** sont synthétisés en 3 étapes à partir de l'alcool primaire **IV.5**. Une séquence d'oxydation par le DMP puis d'alcynylation a permis l'obtention d'un mélange séparable de deux alcools propargyliques **IV.59a** et **IV.59b** dans un rapport 80:20 et un rendement de 66% pour 2 étapes. Ceux-ci sont ensuite protégés sous forme de carbamate **IV.49a** et **IV.49b** (Schéma IV.29).¹¹¹

Schéma IV.29. Préparation des carbamates **IV.49a** et **IV.49b**

La formation de l'alcoxyallène **IV.2b** était basée sur la réaction d'isomérisation à partir des carbamates **IV.49a** et **IV.49b** comme énoncé au paragraphe (IV.3.4.1.1). Pourtant, en dépit de nombreux essais essentiellement basés sur la variation de la température et du nombre d'équivalents de *t*BuOK, la réaction n'a jamais pu aboutir : seul le produit de départ ou des produits de dégradation ont été observés (Schéma IV.30).

¹¹¹ La stéréochimie du centre C10 créé n'a pas été déterminée. Les deux diastéréoisomères **IV.49a** et **IV.49b** conduiraient au même alcoxyallènes **IV.2b**.

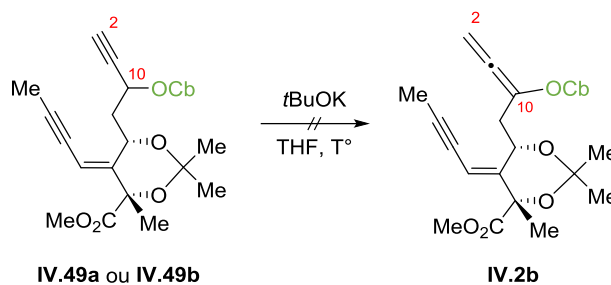


Schéma IV.30. Essais de formation de l'alcoxyallène IV.2b

La nature de la base, nous a paru être un facteur important à prendre en compte. Pour cela, nous nous sommes orientés vers les travaux de Hoppe qui, pour transformer le carbamate IV.60 en alcoxyallène IV.62, utilise un couple *n*BuLi/diamine tertiaire, la diamine pouvant être la (-)-spartéine ou la TMEDA.¹¹² Le lithien propargylique IV.61 est formé grâce à l'action de la base puis une transmétallation en présence de ClTi(O*i*Pr)₃ entraîne un déplacement de l'équilibre métallotropique en faveur de l'allénylmétal qui est ensuite hydrolysé en milieu acide pour fournir IV.62 (Schéma IV.31).

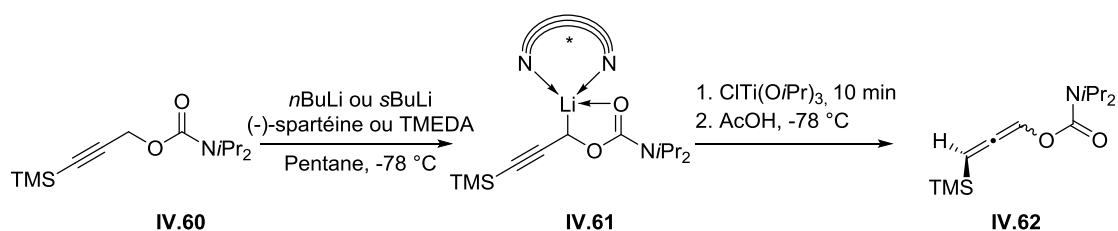


Schéma IV.31. Synthèse des alcoxyallènes silylés selon Hoppe

Les exemples décrits par Hoppe traitant exclusivement des carbamates d'alcool primaire, il a été jugé important de préparer un carbamate modèle d'alcool secondaire afin de valider la faisabilité de la réaction. Ainsi, le carbamate IV.63 a été élaboré à partir de l'alcool propargylique (±)-IV.1 préparé en début de synthèse. Lorsque le carbamate IV.63 est soumis aux conditions de Hoppe, l'alcoxyallène est obtenu avec un rendement de 71%. Un clivage concomitant des groupements TMS et TBDPS conduit à l'allène α,α -disubstitué IV.65 avec un rendement de 56%.

À la suite de ce résultat très encourageant sur ce substrat modèle, nous nous sommes tournés vers la synthèse de l'alcoxyallène, précurseur de la réaction de Pauson-Khand. Toutefois, lorsque la même méthode a été appliquée au carbamate IV.66, malgré l'utilisation de différentes bases (*t*BuLi, *s*BuLi ou *n*BuLi) pour former l'alcoxyallène IV.67, nous avons observé soit la dégradation soit la non réactivité de la molécule de départ IV.66. Ceci peut

¹¹² Schultz-Fademrecht, C.; Wibbeling, B.; Fröhlich, R.; Hoppe, D. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1221-1224.

s'expliquer, d'une part, par l'encombrement stérique généré par l'acétonide, d'autre part par la sensibilité de l'ester de méthyle aux conditions drastiques utilisées (Schéma IV.32).

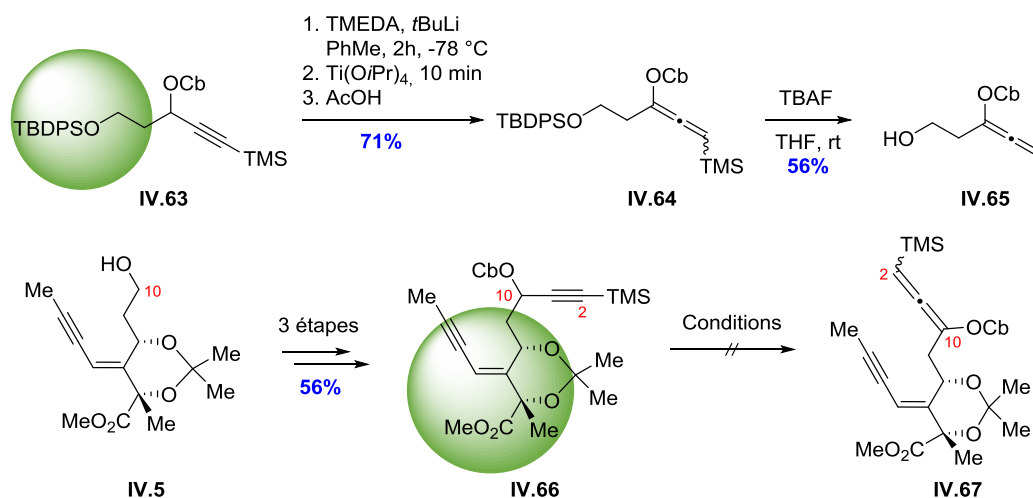


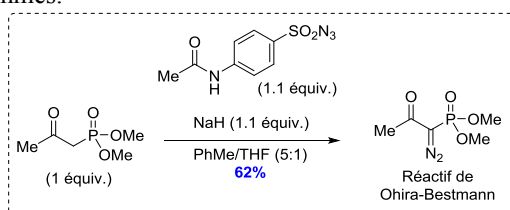
Schéma IV.32. Tentatives de formation d'alcoxyallène IV.67

Face à ces problèmes inattendus de réactivité des différents carbamates, nos efforts se sont orientés vers la synthèse du précurseur méthylallène IV.2a.

IV.3.4.2. Méthylallène IV.2a

L'alcool propargylique primaire IV.69 est obtenu en 3 étapes à partir de l'intermédiaire clé IV.5. Une réaction d'oxydation par le réactif de Dess-Martin suivie d'une homologation d'Ohira-Bestmann de l'aldéhyde correspondant conduit à l'alcyne vrai IV.68 avec un rendement global de 53%.¹¹³ La réaction de formation de l'alcool propargylique IV.69 a été conduite en présence de LiHMDS, préparé *in situ*, et de formaldéhyde.¹¹⁴ La conversion n'est pas totale (64%) mais le produit de départ est récupéré et peut donc être recyclé. Le LDA, base plus forte, a également été testé mais la conversion n'a pu être améliorée (Schéma IV.33).¹¹⁵

¹¹³ (a) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561-564. (b) Mueller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521-522. (c) Le réactif d'Ohira-Bestmann, commercial mais très onéreux, a été préparé au laboratoire à l'échelle d'une dizaine de grammes.



¹¹⁴ (a) Trost, B. M.; Rudd, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4763-4776. (b) Yasuda, S.; Kawagushi, Y.; Okamoto Y.; Mukai, C. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 12181-12188.

¹¹⁵ MacKay, J. A.; Landis, Z. C.; Motika, S. E.; Kench, M. H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7768-7774.

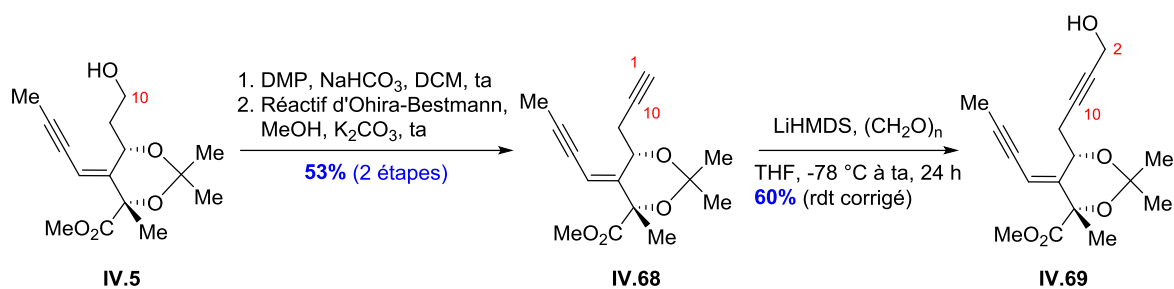


Schéma IV.33. Préparation de l'alcool propargylique IV.69

L'alcool IV.69 est transformé en mésylate correspondant IV.50 par traitement avec le chlorure de mésyle en présence de triéthylamine dans le DCM à 0 °C. Ce dernier, relativement instable, est directement engagé dans la réaction de substitution de type S_N2' par le cyanocuprate de méthyle pour former l'allène IV.2a (Schéma IV.34).^{54,116}

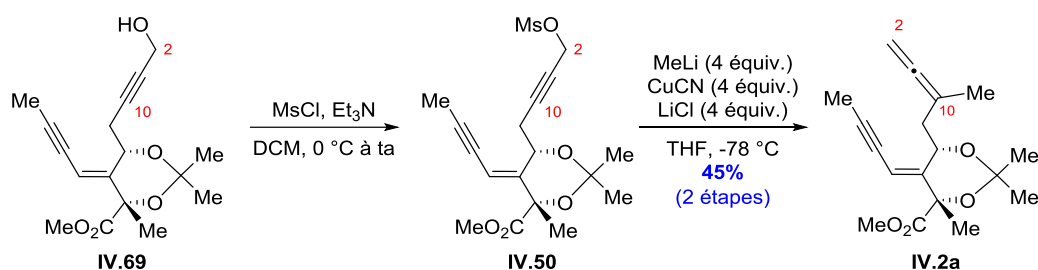


Schéma IV.34. Préparation de l'allène IV.2a

IV.3.5. Réaction de Pauson-Khand allène-yne

La réaction de cyclisation est réalisée en traitant l'allène IV.2a par 10 mol% de [Rh(CO)₂Cl]₂ et 50 mol% de dppp sous une atmosphère de monoxyde de carbone à 90 °C, pendant 24 heures. Dans ces conditions, la cyclopenténone IV.4a est isolée, après chromatographie sur gel de silice, avec un rendement de 71% (Schéma IV.35).

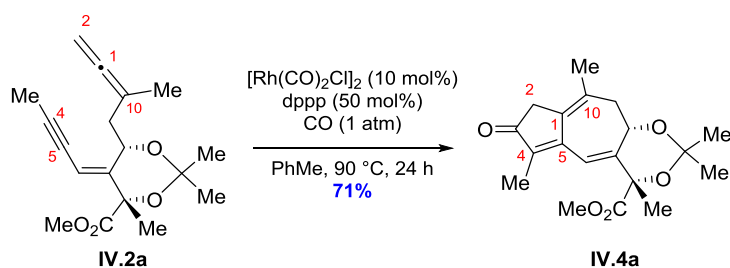


Schéma IV.35. Réaction de Pauson-Khand allène-yne

La structure de la cyclopenténone IV.4a a été confirmée par diffraction des rayons X (Figure IV.2).

¹¹⁶ Hirose, T.; Miyakoshi, N.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1061-1066.

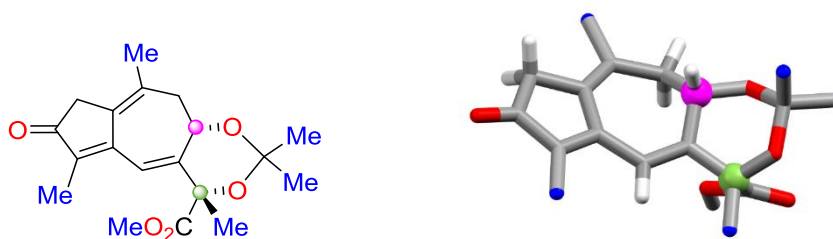


Figure IV.2. Cliché rayons X de IV.4a

La formation du produit **IV.4a** de la réaction de Pauson-Khand allène-yne peut être rationalisée en se basant sur les travaux de Brummond.¹¹⁷ Le rhodium (I) se complexent simultanément aux fonctions alcyne et la double liaison distale de l'allène **IV.2a**. Le complexe **IV.70** subit une addition oxydante du métal ainsi qu'une carborhodation permettant la formation de la liaison C1-C5 avec construction du cycle à 7 chaînons **IV.71**. Une insertion migratoire du monoxyde de carbone dans la liaison Rh-Csp² du rhodacycle **IV.71** assure la mise en place de la cétone α,β -insaturée **IV.72**. Une élimination réductrice fournit le bicyclic **IV.4a** et régénère le rhodium (I) (Schéma IV.36).

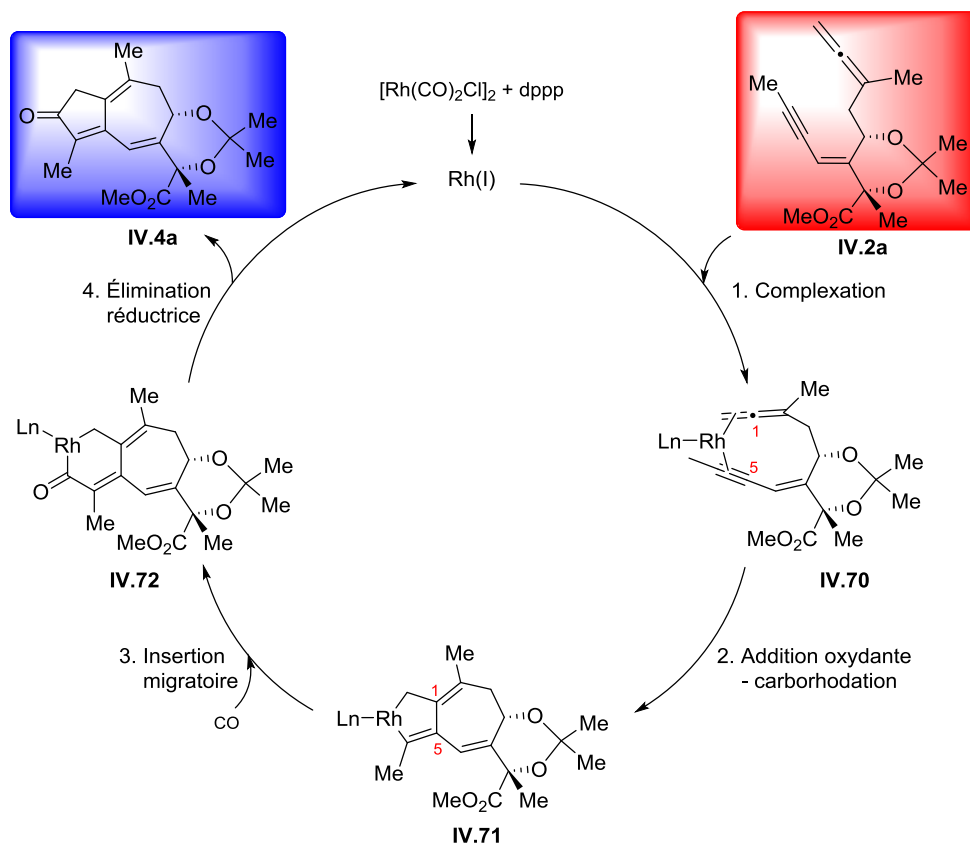


Schéma IV.36. Mécanisme de la réaction de Pauson-Khand allène-yne

¹¹⁷ Grillet, F.; Brummond, K. M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3737-3754.

IV.3.6. La réaction de dihydroxylation

Afin d'installer les centres stéréogènes C6 et C7, une réaction de dihydroxylation régiosélective de la double liaison trisubstituée C6-C7 a été envisagée. Ainsi, lorsque le triène **IV.4a** est soumis aux conditions de dihydroxylation classiques [OsO₄ (5 mol%), NMO (1 équiv.), MeSO₂NH₂ (1 équiv.)], après 3 heures de réaction à ta, le produit de départ est complètement consommé. Cependant, le seul produit formé est le diol **IV.73** issu de l'oxydation de la double liaison C1-C10 qui est pourtant tétrasubstituée. **IV.73** est isolé avec un rendement de 20% (non optimisé) et une diastéréosélectivité totale. Afin de tester la réactivité de la double liaison C6-C7, le diol **IV.73** a été replacé dans les mêmes conditions de dihydroxylation mais encore aucune conversion n'a été notée (Schéma IV.37).

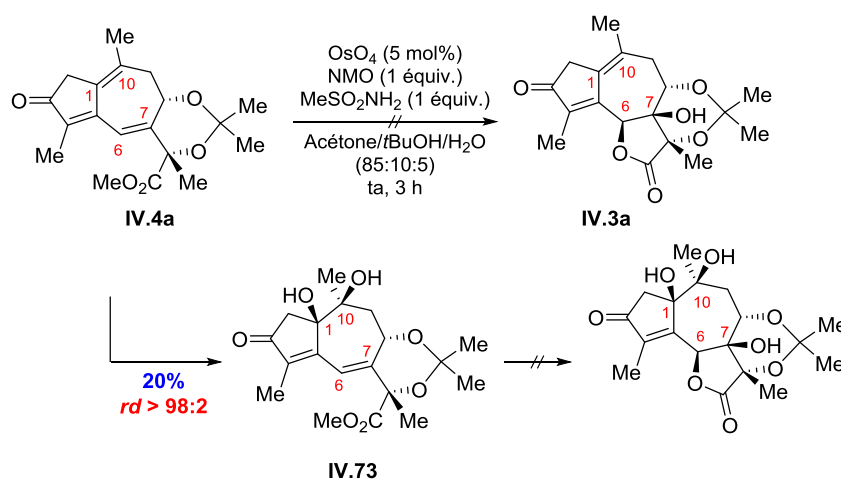


Schéma IV.37. Essai de dihydroxylation de la double liaison C6-C7

Une analyse par RMN NOESY a permis de confirmer la stéréochimie des centres C1 et C10 créés lors de la réaction de dihydroxylation. La sélectivité observée pourrait être expliquée par l'encombrement de la face inférieure par l'acétonide, l'approche de l'atome d'osmium s'effectue par conséquent par la face supérieure.

À ce stade, plusieurs solutions s'offraient à nous (Schéma IV.38) :

- Il était éventuellement possible de s'appuyer sur la différence de réactivité des doubles liaisons, pour hydrater dans un premier temps la double liaison C1-C10 (formation de **IV.91**) puis réétudier la dihydroxylation de l'insaturation en C6-C7, dans diverses conditions,
- Il était également important de vérifier l'influence de l'acétonide sur le manque de réactivité de la double liaison C6-C7, et éventuellement s'affranchir de ce groupement protecteur.

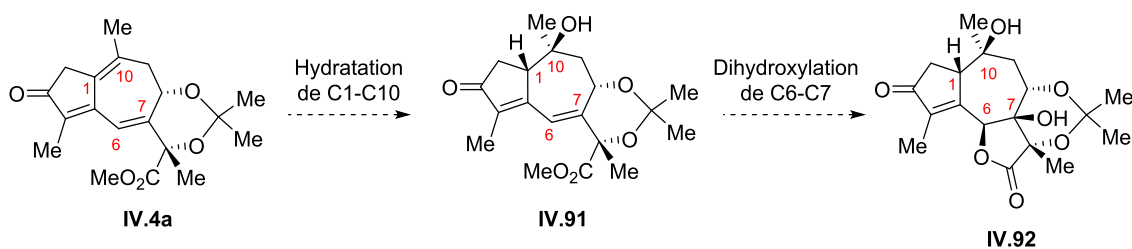


Schéma IV.38. Fonctionnalisation préalable de C1-C10 avant la dihydroxylation de C6-C7

Face à ce problème de régiosélectivité lors de la réaction de dihydroxylation du bicyclic **IV.4a** issu de la réaction de Pauson-Khand allène-yne, une alternative à cette réaction a été envisagée.

IV.4. Voie ène-yne : Synthèse

Cette nouvelle voie de synthèse consiste en une cyclisation ène-yne mettant en jeu une fonction alcyne et une oléfine terminale et permettant ainsi l'obtention de **IV.35** à partir de **IV.34** (Schéma IV.39). Elle présente comme avantages :

- la mise en place du centre tertiaire C10 avant la formation du bicyclic [5-7] évitant ainsi de générer la double liaison C1-C10, qui a montré une plus grande réactivité *vis-à-vis* de la réaction de dihydroxylation lors de l'installation des centres C6 et C7 sur le bicyclic **IV.4a** issu de la réaction de PK allène-yne (*cf* page 133)
- la diminution du nombre d'étapes.

En revanche, à notre connaissance, les exemples de formation de bicyclopenténone [5-7] à partir d'énynes décrits dans la littérature sont particulièrement rares.¹¹⁸

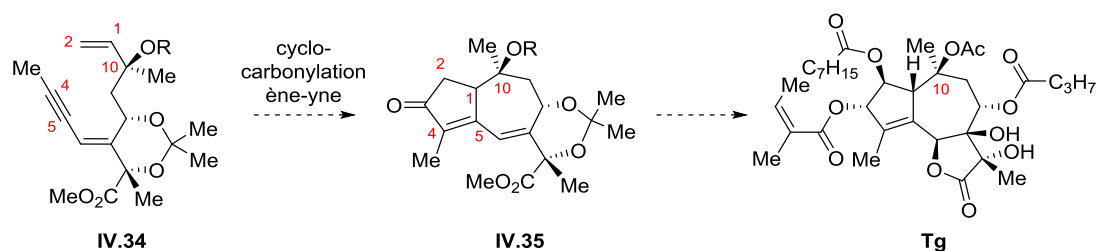


Schéma IV.39. Stratégie d'accès au système bicyclic [5-7] par cyclocarbonylation ène-yne

IV.4.1. Synthèse de l'alcool allylique IV.75

Le précurseur de la réaction de cyclisation **IV.75** est aisément préparé grâce à deux séquences d'oxydation et d'addition nucléophile de dérivés organométalliques en 4 étapes à

¹¹⁸ (a) Madu, C. E.; Lovely, C. J. *Synlett* **2007**, 13, 2011-2016. (b) Herrera, L.; Barrio, P.; Ibáñez, I.; Román, R.; Mateu, N.; Fustero, S. *Org. Lett.* **2016**, 18, 4722-4725.

partir de l'ényne clé **IV.5**. L'alcool secondaire **IV.74** est obtenu sous forme de 2 diastéréoisomères qui sont oxydés par le DMP pour conduire à une seule et unique méthylcétone. L'addition du chlorure de vinylmagnésium sur cette dernière permet la formation des alcools allyliques **IV.75a** et **IV.75b**, séparables par chromatographie sur gel de silice, dans un rapport 55:45 et un rendement de 54% pour 4 étapes. Pour pallier ce problème et contrôler le stéréocentre C10, une vinylation asymétrique de la méthylcétone peut être envisagée (Schéma IV.40).¹¹⁹

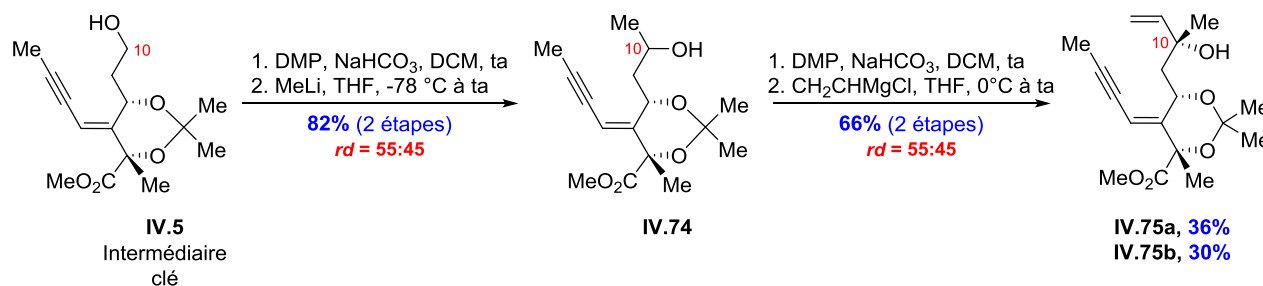


Schéma IV.40. Synthèse de l'alcool tertiaire **IV.75**

Cependant, afin de valider l'étape de cyclisation, ces conditions ont été conservées dans un premier temps et la synthèse a donc été poursuivie.

IV.4.2. Réaction de cyclisation ène-yne

IV.4.2.1. Réaction de Pauson-Khand ène-yne

IV.4.2.1.1. Rappels bibliographiques

Découverte par Pauson et Khand¹²⁰ au début des années 1970, la réaction de Pauson-Khand (PK) est une cycloaddition formelle [2+2+1] mettant en jeu une fonction alcyne, le monoxyde de carbone (CO) et un dernier composant. Celui-ci peut être un alcène (PK classique) ou encore un **dérivé carbonyle** (hétéro-PK) (Schéma IV.41).

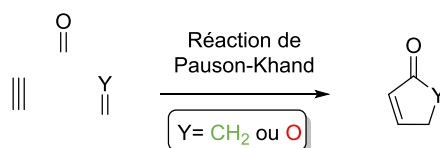


Schéma IV.41. Réaction de Pauson-Khand [2+2+1]

¹¹⁹ (a) Li, H.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6538-6539. (b) Li, H.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8355-8361.

¹²⁰ (a) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 36-36. (b) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 975-977. (c) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 977-981.

La réaction de PK est une méthode de préparation convergente et efficace des cyclopenténones qui a été employée dans la synthèse de différents produits naturels.¹²¹

Les premiers exemples décrits par Pauson-Khand consistaient en l'utilisation d'une quantité stœchiométrique du dicobalt octacarbonyle [Co₂(CO)₈] et d'un chauffage sous atmosphère de CO. Les conditions réactionnelles ont, depuis sa découverte, fait l'objet d'améliorations considérables avec notamment le développement de versions asymétriques, catalytiques et intramoléculaires.¹²²

Un autre apport important est l'utilisation d'additifs de type *N*-oxydes, *S*-oxydes, sulfates, phosphines et phosphites pour accélérer la réaction en favorisant l'élimination d'une molécule de CO du complexe métallique par oxydation en CO₂.¹²³ Cela rend la complexation de l'alcène irréversible et permet de réaliser la réaction dans des conditions très douces (température ambiante voire 0 °C).

Un mécanisme de cette réaction de cyclisation a été décrit par Magnus et prévoit comme première étape la complexation du métal à l'alcyne.¹²⁴ Les complexes alcyne-dicobalthexacarbonyles, très stables, sont parfois utilisés comme groupements protecteurs. C'est la deuxième étape, un échange de ligand entre l'alcène et une molécule de CO, qui nécessite le plus souvent un chauffage au vu de la très grande stabilité du complexe **IV.76**. Elle peut, cependant, être favorisée grâce à des additifs comme mentionné précédemment. L'insertion de l'alcène entre la liaison Csp³-Co constitue la troisième étape. Les deux dernières étapes consistent en l'insertion migratoire du CO et enfin en l'élimination réductrice pour conduire à la cyclopenténone et régénérer le complexe **IV.76** (Schéma IV.42).

¹²¹ (a) Jamison, T. F.; Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4353-4363. (b) Velcicky, J.; Lex, J.; Schmalz, H.-G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 565-568.

¹²² (a) Furusawa, T.; Morimoto, T.; Ikeda, K.; Tanimoto, H.; Nishiyama, H.; Kakiuchi, K.; Jeong, N. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 875-881. (b) Cristobal-Lecina, E.; Costantino, A. R.; Grabulosa, A.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Organometallics* **2015**, *34*, 4989-4993.

¹²³ Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5289-5292.

¹²⁴ Magnus, P.; Principe, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4851-4854.

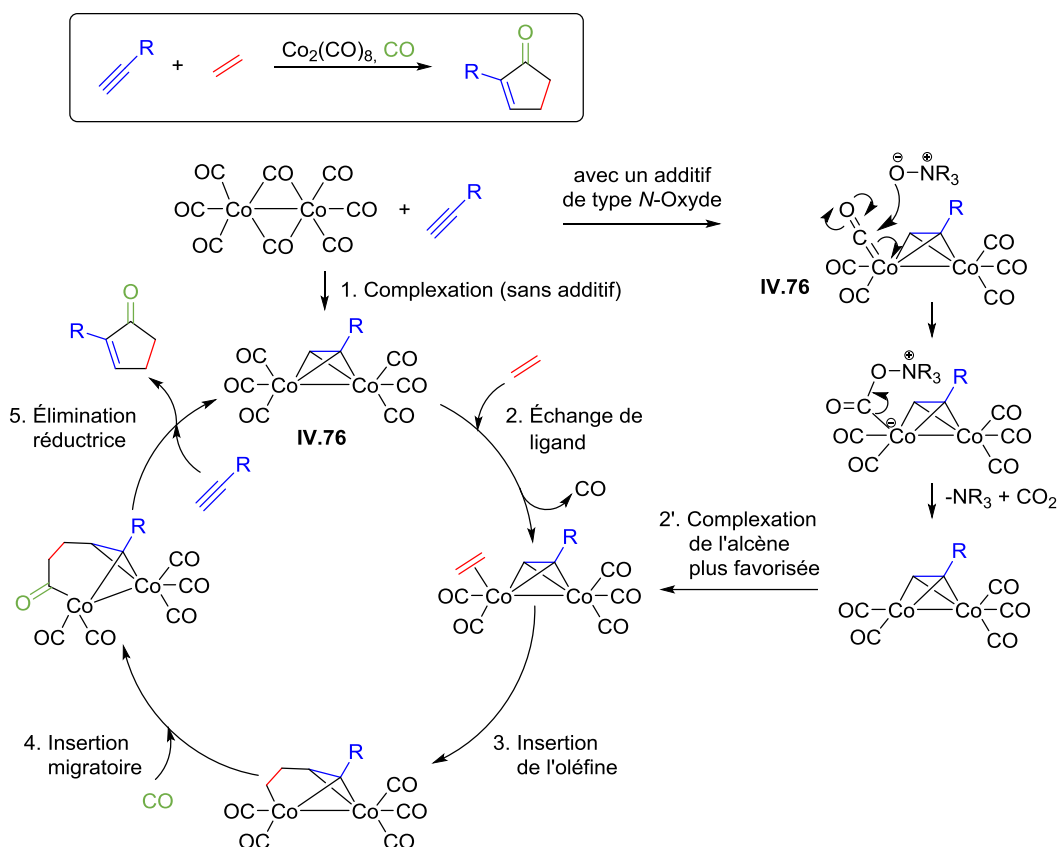
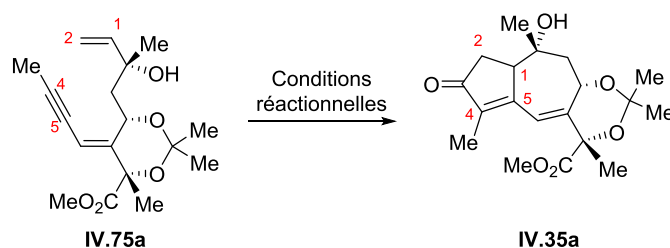


Schéma IV.42. Mécanisme de la réaction de Pauson-Khand classique intermoléculaire

IV.4.2.1.2. Résultats

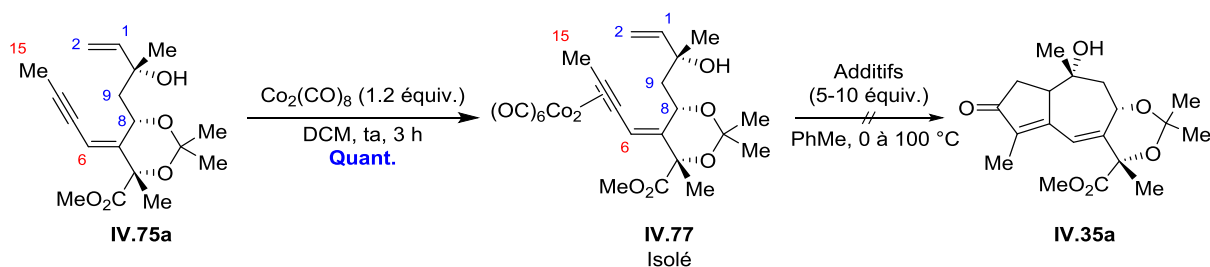
Afin de construire la cyclopenténone **IV.35a**, le diényne **IV.75a** a été engagé dans une réaction de Pauson-Khand. (Tableau IV.4). Le premier essai a consisté à traiter **IV.75a** par 1.5 équivalent de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ dans le toluène à 90 °C. Après 16 heures, le produit de départ est récupéré accompagné de produits de dégradation (Tableau IV.4, Entrée 1). L'ajout de NMO ou de TMANO à 0 °C suivi d'un chauffage à reflux a conduit aux mêmes résultats (Tableau IV.4, Entrées 2 et 3). L'emploi du complexe $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2\text{-dppp}$, précédemment utilisé dans la réaction de Pauson-Khand allène-yne, n'a pas apporté l'effet escompté (Tableau IV.4, Entrée 4).

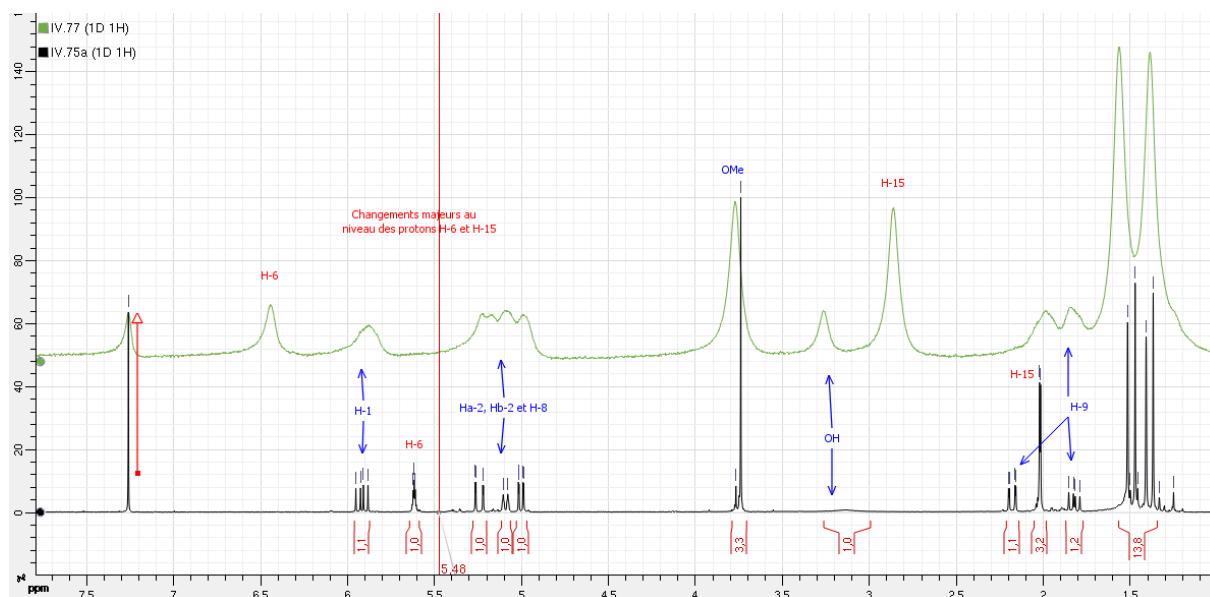
Tableau IV.4. Réaction de Pauson-Khand ène-yne

Entrée	Conditions réactionnelles	Résultats
1	$\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (1.5 équiv.), CO (1 atm), PhMe, 90 °C, 16 h	IV.75a + dégradation
2	1. $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (1.5 équiv.), PhMe, ta, 3 h 2. NMO (8 équiv.), 0 à 110 °C, CO (1 atm), 16 h	IV.75a + dégradation
3	1. $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (1.5 équiv.), PhMe, ta, 3 h 2. TMANO (8 équiv.), 0 à 110 °C, CO (1 atm), 16 h	IV.75a + dégradation
4	$[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$ (10 mol%), dppp (50 mol%) PhMe, CO (1 atm), 110 °C, 16 h	IV.75a

Au vu des conversions nulles ou de la dégradation du produit de départ, il a été décidé d'isoler le complexe covalent cobalt-alcyne qui sera ensuite traité en présence d'additif afin de promouvoir la réaction de Pauson-Khand.

La préparation du complexe **IV.77** a ainsi été réalisée par addition de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (1.2 équiv.) sur le diényne **IV.75a** dans le DCM pendant 3 heures. Une purification par chromatographie sur gel de silice permet l'obtention du complexe de manière quantitative. Cependant, malgré l'utilisation de différents additifs (NMO, TMANO, TMTU ou DMF), seuls les produits de décomplexation et/ou de dégradation ont été observés (Schéma IV.43 et Figure IV.3).

**Schéma IV.43.** Essais de réaction de Pauson-Khand séquentielle

Figure IV.3. Spectre RMN ^1H de **IV.75a** et **IV.77**

Les résultats décevants obtenus, quelles que soient les conditions employées, nous ont conduits à examiner la protection de l'alcool tertiaire au niveau du centre C10. Cependant, la fonctionnalisation de cette position s'est montrée très délicate, les produits obtenus **IV.35b** et **IV.35c** n'étaient pas stables et s'hydrolysaient assez facilement générant ainsi l'alcool **IV.75a** (Schéma IV.44).

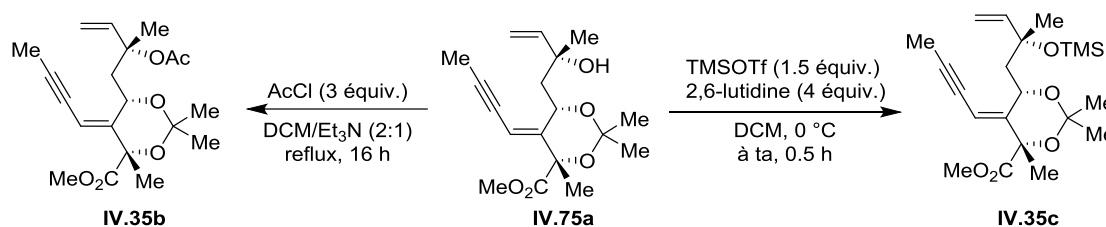


Schéma IV.44. Fonctionnalisation de la fonction hydroxyle en C10

La formation du cycle à 7 chaînons, beaucoup plus délicate que celle des cycles à 5 et 6 chaînons, semble donc demander plus d'énergie que celle nécessaire pour la décomplexation de **IV.77** pourtant réputé pour être très stable.

Face à ces problèmes de réactivité, nous nous sommes intéressés à d'autres métaux également capables d'activer la triple liaison C4-C5 et d'induire une cyclisation avec la double liaison C1-C2. Notre choix s'est porté sur le titane de basse valence (η^2 -propène)-Ti(OiPr) $_2$ **IV.9**, généré *in situ*, qui a fait l'objet d'un rappel bibliographique au début de ce chapitre et que nous avons préalablement utilisé lors de la réaction de couplage réducteur pour mettre en place le centre C11 ainsi que la double liaison (*E*) C6-C7.

IV.4.2.2. Cyclocarbonylation induite par le titane

Toutes les réactions de cyclocarbonylation promues par les titanocènes et (η^2 -propène)-Ti(OiPr)₂ ont consisté à construire des bicycles de type [5-5] et [5-6]. Nos essais préliminaires se sont donc reposés sur l'étude de la faisabilité de la construction du cycle à 7 chaînons.

Ainsi, lorsque l'alcoolate de magnésium, correspondant au diényne **IV.75a**, est traité par 2 équivalents de (η^2 -propène)-Ti(OiPr)₂, pendant 4 heures à -25 °C (conditions similaires à celles de Sato),⁸⁵ le triène **IV.78** est isolé avec un rendement de 70%. Il a donc été supposé que la réaction de formation du cycle à 7 chaînons nécessiterait plus d'énergie. La réalisation de la réaction à une température plus élevée (ta pendant 16 h) a effectivement permis d'obtenir le diène cyclique **IV.79** avec un rendement prometteur de 33% et une diastéréosélectivité totale (Schéma IV.45).

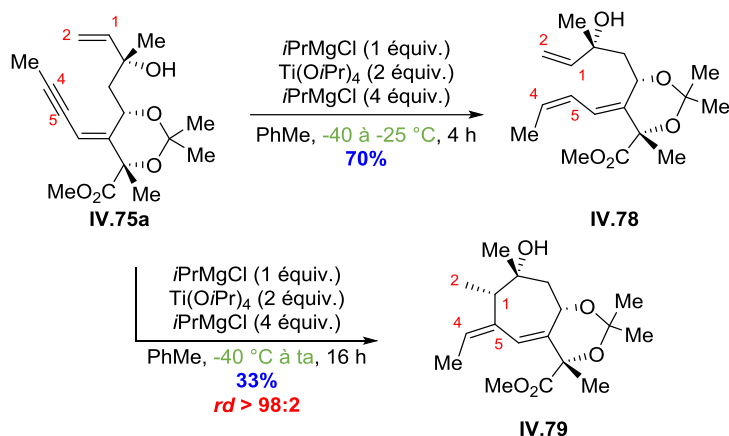


Schéma IV.45. Réaction de cyclisation induite par le titane (η^2 -propène)-Ti(OiPr)₂

Ces expériences NOESY ont permis de mettre en évidence que la réaction avait été conduite à partir du composé **IV.75a** épimère en C10 par rapport au produit naturel. Cependant, dans ces conditions, il est noté que la configuration en C1 correspond à celle du la Tg.

À ce stade, il aurait été intéressant de mettre en réaction le composé **IV.75b** avec la configuration de la Tg en C10 pour examiner l'influence de ce centre lors de la création du stéréocentre C1.

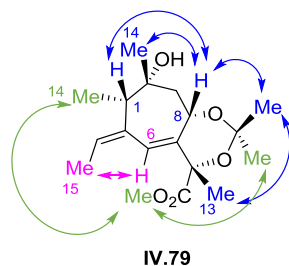


Figure IV.4. Spectre nOe de **IV.79**

Le fait de valider la formation du cycle à 7 chaînons constituait un premier résultat très intéressant. Par la suite, nous nous sommes tournés vers l'élaboration de la cyclopenténone **IV.35a** via l'insertion du monoxyde de carbone dans le métallacycle **IV.80** correspondant au diényne **IV.75a**. Toutefois, toutes les tentatives de cyclocarbonylation, par bullage de CO dans le milieu réactionnel, se sont montrées infructueuses. Malgré les différentes variations de température (0 °C, ta, 50 °C, 90 °C ou reflux), seul le diène **IV.79** a été obtenu accompagné de produits de dégradation (Schéma IV.46).

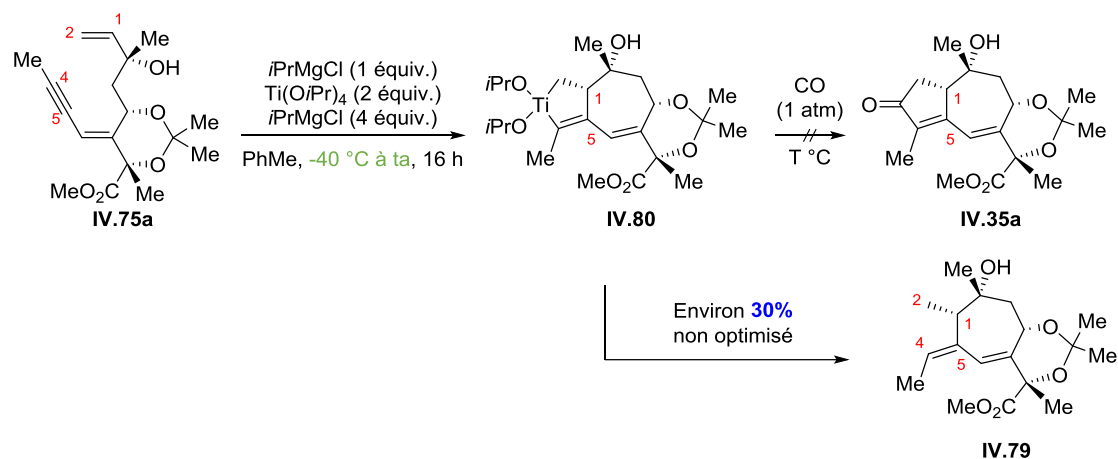


Schéma IV.46. Tentatives de cyclocarbonylation par insertion de CO

Face à ces résultats de cyclocarbonylation hétérogène très décevants, une approche d'addition du titanacycle **IV.80** sur un isonitrile, plus réactif *vis-à-vis* d'un nucléophile que le monoxyde de carbone, suivie d'une hydrolyse de l'iminocyclopentène **IV.81** obtenu pour former la cétone **IV.35a** a également été envisagée (Schéma IV.47).^{90,125}

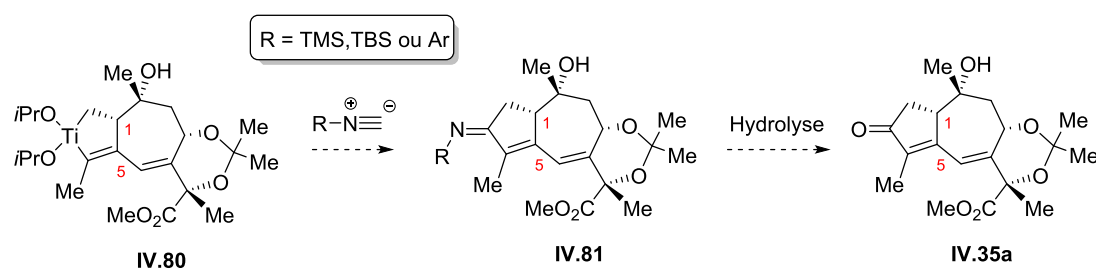


Schéma IV.47. Stratégie de synthèse de la cyclopenténone **IV.35a** par le biais d'une imine

Lorsque le diényne **IV.75a** est engagé dans des conditions séquentielles de cyclocarbonylation en présence de deux types d'isonitriles (TMS et 2,6-xylyle), dans ce cas également, les résultats ne sont pas concluants. Il est observé une dégradation du produit de

¹²⁵ Lorsque le substituant porté par l'atome d'azote est un groupement aromatique, l'iminocyclopentène de type **IV.81** formé est très stable et peut-être isolé contrairement à ceux portant le groupement TBS et TMS qui sont directement hydrolysés en présence d'eau.

départ et aucune trace de la cétone **IV.35a** et de l'imine **IV.81** n'est visible en RMN ^1H (Schéma IV.48).

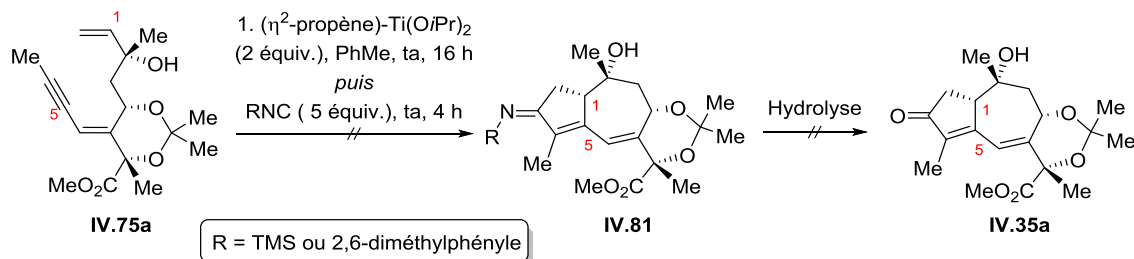


Schéma IV.48. Tentatives de cyclocarbonylation par hydrolyse d'iminocyclopentène

En résumé, la voie allène-yne a permis de former le bicycle [5-7] avec succès, mais par contre, la fonctionnalisation de la double liaison C6-C7 n'a pas été possible. La voie ène-yne, intéressante car elle autorisait l'élaboration d'un cycle B sans insaturation en C1-C10, cependant, l'insertion d'un équivalent synthétique de CO n'a pu être réalisée.

Il nous a donc semblé intéressant d'étudier une troisième voie comprenant la mise en place de façon précoce des stéréocentres C6 et C7 par réaction de dihydroxylation puis d'effectuer une réaction de Pauson-Khand allène-yne afin d'obtenir le bicycle [5-7] (Schéma IV.49).

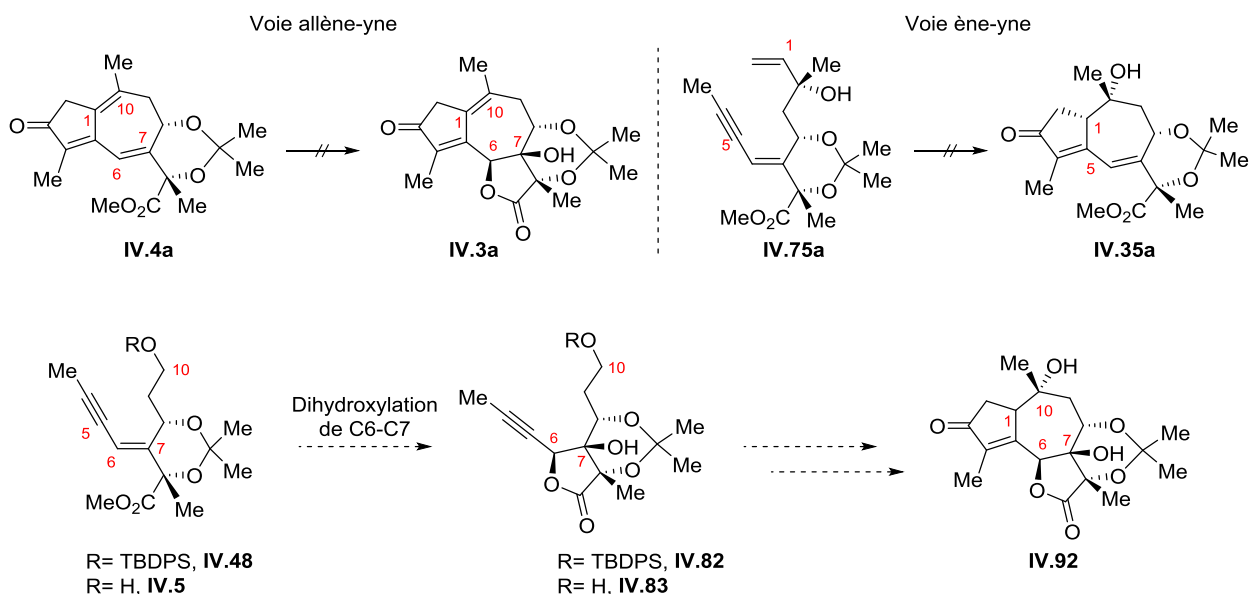


Schéma IV.49. Installation précoce de C6 et C7

IV.5. Installation précoce des centres C6 et C7 par réaction de dihydroxylation

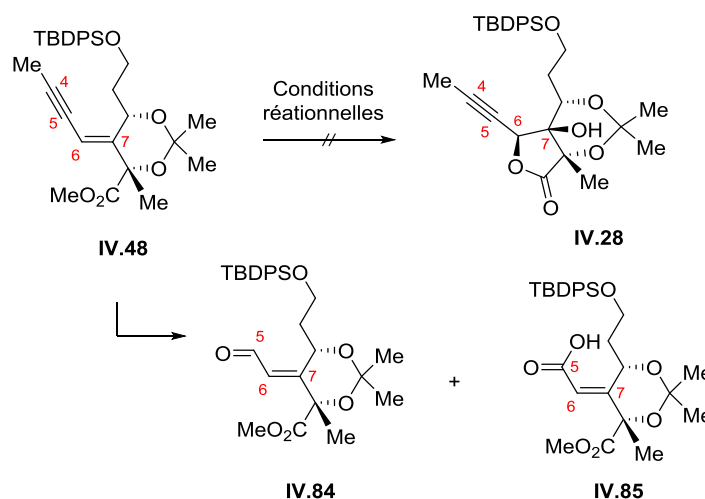
Comme nous l'avons déjà souligné dans la stratégie de synthèse (IV.1), la réaction de dihydroxylation de la double liaison C6-C7 pouvait être réalisée à différents stades de la

synthèse. N'ayant pas donné les résultats escomptés, la réaction de dihydroxylation sera donc réalisée avant la formation du bicyclic [5-7].

IV.5.1. Dihydroxylation en série ester

Le traitement de l'ényne **IV.48** par 7 mol% de $K_2OsO_2(OH)_4$, de NMO a conduit, avec une conversion non totale, à la formation de deux produits **IV.84** et **IV.85** issus du clivage oxydant de la triple liaison C4-C5 (Tableau IV.5, Entrée 1). Lorsque les mêmes conditions sont reconduites en augmentant la charge catalytique de l'oxydant, en présence d'acide citrique ou de pyridine, seule de la dégradation ou la formation de l'acide **IV.85** est observée (Tableau IV.5, Entrées 2 et 3). Le remplacement du sel d'osmate par OsO_4 ne fournit pas non plus le produit attendu **IV.28**, seul l'acide carboxylique **IV.85** est formé. De plus, aucune conversion n'est observée lorsque les conditions asymétriques de Sharpless sont employées (Tableau IV.5, Entrée 5).

Tableau IV.5. Étude de la dihydroxylation de l'ényne **IV.48**



Entrée	Conditions réactionnelles	Conversion ^a	Résultats	
			IV.84	IV.85
1	$K_2OsO_2(OH)_4$ (7 mol%), NMO (2.3 équiv.) acétone/ H_2O , ta, 72 h	41%	0.3	0.7
2	$K_2OsO_2(OH)_4$ (10 mol%), NMO (1.1 équiv.), acide citrique (2 équiv.), THF/ H_2O , ta, 12 h	100%	Dégradation	
3	$K_2OsO_2(OH)_4$ (20 mol%), NMO (6 équiv.), pyridine <i>t</i> BuOH/ H_2O , ta, 72 h	23%	0	1
4	OsO_4 (40 mol%), NMO (3 équiv.), acétone/ H_2O , ta, 12 h	100%	20	80
5	AD-mix- α , $MeSO_2NH_2$ (3 équiv.) <i>t</i> BuOH/ H_2O , ta, 5 jours	0%	-	-

Il a été jugé important d'examiner l'influence de l'acétonide qui pourrait gêner l'approche de l'oxydant sur la double liaison C6-C7. Un clivage de ce dernier pour générer la lactone correspondante **IV.86**, susceptible d'être plus réactive *vis-à-vis* de la réaction de dihydroxylation et conduire ainsi à **IV.87** (Schéma IV.50).

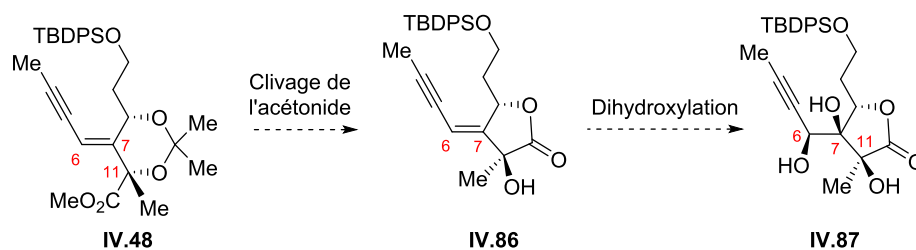


Schéma IV.50. Stratégie de mise en place des centres C6 et C7 à partir de la lactone **IV.86**

IV.5.2. Dihydroxylation en série lactonique

Une série de lactones (**IV.86**, **IV.88**, **IV.89** et **II.90**) ont été préparées à partir de substrats précédemment synthétisés (**IV.48** et **IV.68**). Le clivage de la fonction acétonide de **IV.48** et **IV.68** a lieu par traitement avec I_2 pour conduire spontanément aux lactones **IV.86** et **IV.89**. Quant aux deux lactones **IV.88** et **IV.90**, elles ont été obtenues par clivage de l'éther de silyle **IV.86** ainsi que par silylation de l'alcyne vrai **IV.89** respectivement (Schéma IV.51).¹²⁶

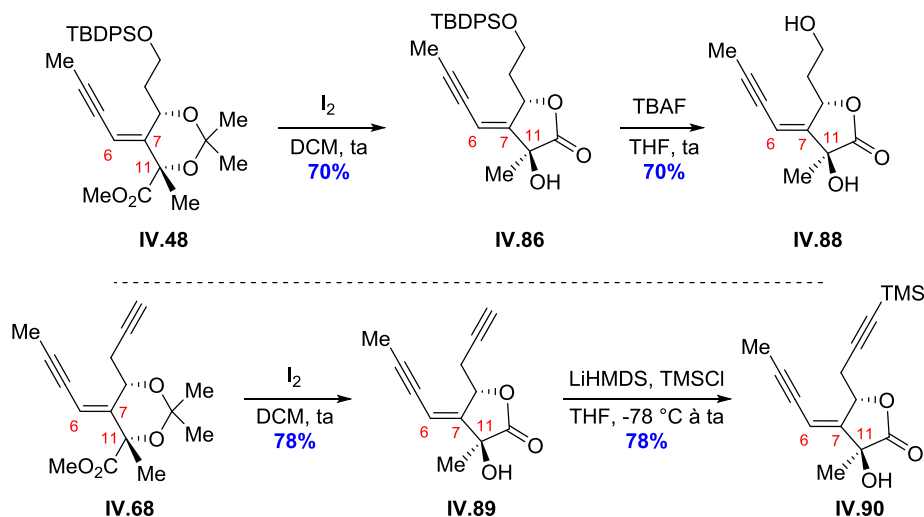


Schéma IV.51. Préparation des lactones **IV.86**, **IV.88**, **IV.89** et **IV.90**

Trois de ces quatre lactones (**IV.88**, **IV.89** et **II.90**) ont été soumises aux mêmes conditions que celles mentionnées dans le Tableau IV.5. Malgré la variation de la charge catalytique de l'oxydant [OsO_4 ou de $K_2OsO_2(OH)_4$], de l'additif (NMO, acide citrique,

¹²⁶ Une voie de synthèse de la lactone **IV.86** à partir de l'acide carboxylique **IV.45** sera décrite l'annexe.

pyridine, MeSO₂NH₂) et du solvant (*t*BuOH, acétone, H₂O, THF), les résultats obtenus étaient soit l'observation du produit de départ ou encore des produits de dégradation.

Toutefois, lorsque la lactone **IV.86** est mise en réaction avec 10 mol% de K₂OsO₂(OH)₄ en présence de NMO dans un mélange THF/H₂O pendant 5 h à ta, le produit attendu **IV.86** est certes obtenu mais avec un rendement très modeste de 5% (Schéma IV.52).

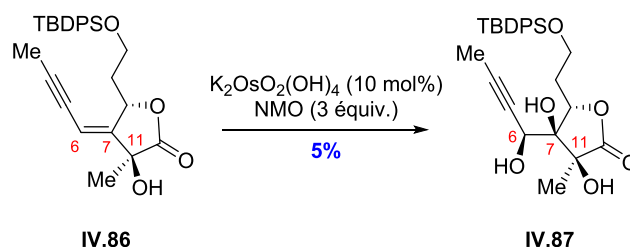


Schéma IV.52. Dihydroxylation de **IV.88**

Cette étude est à comparer aux résultats obtenus lors des travaux antérieurs réalisés lors de la thèse d'A. Tap (*cf* paragraphe II.3.3.2). Au cours de cette thèse, les deux diastéréoisomères (±)-**II.98a** et (±)-**II.98b** avaient été isolés mais leur configuration relative en C8 et C11 n'était pas connue. Il avait alors été montré qu'il était possible de réaliser une réaction de dihydroxylation sur (±)-**II.98a** mais pas sur (±)-**II.98b**. Une comparaison des spectres RMN ¹H des deux diastéroisomères (±)-**II.98a** et (±)-**II.98b** avec celui issu de **IV.90** a permis de déduire que le composé (±)-**II.98b** correspondait à la lactone **IV.90**, ce qui est en accord avec les résultats observés et le manque de réactivité de **IV.90** (Schéma IV.53).

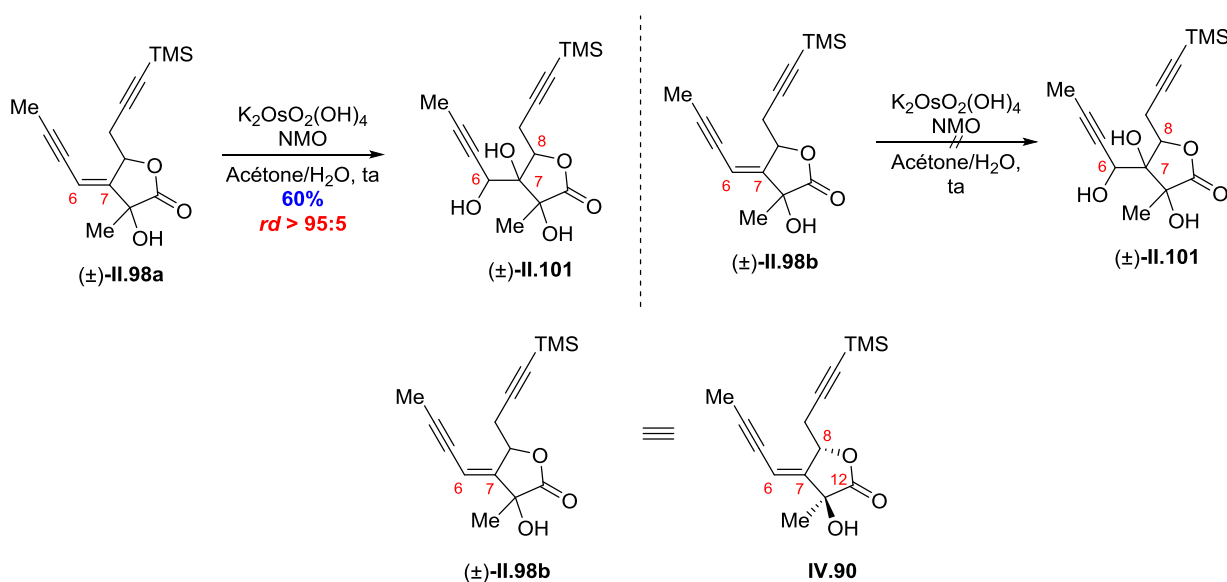


Schéma IV.53. Comparaison de **IV.90** avec les lactones (±)-**II.98a** et (±)-**II.98b**

Cependant, les configurations en C8 et C11 correspondent à celles du produit naturel. Il convient de noter que cette position C6-C7 a déjà été dihydroxylée au cours des synthèses

totales et partielles de la Tg mais à partir de substrats ne comportant aucun motif cyclique autour de cette double liaison (pas de groupement protecteur cyclique ni de lactone) (*cf* paragraphe II.3.3.2).

Dans notre cas, la réaction de dihydroxylation en C6-C7 devra donc être réétudiée à partir d'un fragment similaire aux énynes **IV.86**, **IV.88**, **IV.89** et **IV.90** mais ne possédant aucun motif cyclique (ni un acétonide protégeant les alcools en C8-C11 ni une lactone en 8-12) (Schéma IV.54).

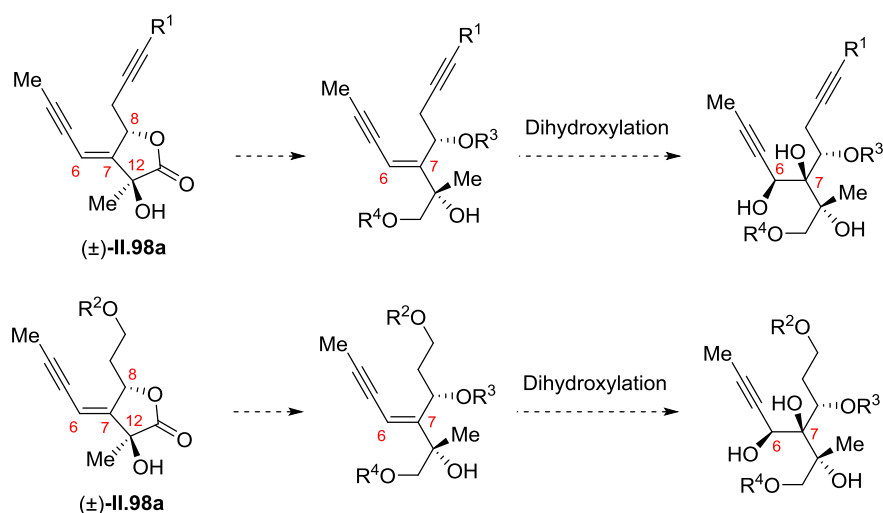


Schéma IV.54. Dihydroxylation en série acyclique

IV.6. Conclusion

Pour conclure, au cours de cette deuxième approche, nous avons exploré deux voies principales d'accès au système bicyclique de synthèse de la Tg à partir d'un même intermédiaire clé hautement fonctionnalisé **IV.5**. Celui-ci est élaboré à partir du propane-1,3-diol commercial en 14 étapes (un rendement global de 6.1%) impliquant notamment une réaction de couplage réducteur par le (η^2 -propène)-Ti(OiPr)₂ **IV.9** qui a permis la mise en place simultanée du centre C11 ainsi que la double liaison C6-C7 de géométrie (*E*) (Schéma IV.55).

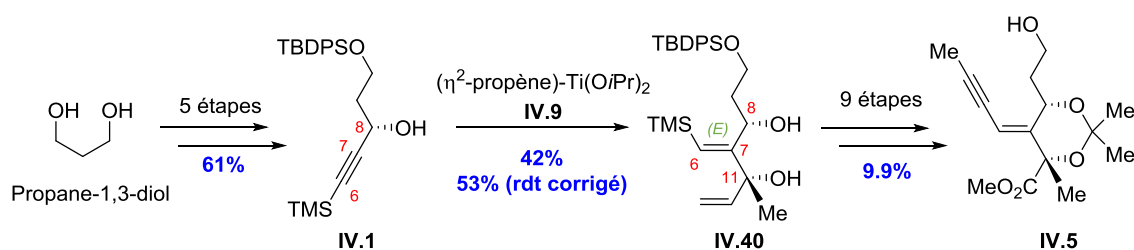


Schéma IV.55. Préparation de l'intermédiaire clé **IV.5** à partir du propane-1,3-diol

La première voie, basée sur la réaction de Pauson-Khand allène-yne, a consisté, dans un premier temps, à synthétiser les allènes précurseurs de la réaction de cyclisation. Malgré différents essais, la réaction d'isomérisation des carbamates propargyliques **IV.49a** et **IV.49b** en alcoxyallènes **IV.2b** n'a pu aboutir.

En revanche, le méthylallène **IV.2a** a été préparé en 5 étapes à partir de **IV.5** avec un rendement global de 14.2%. Celui-ci a été engagé dans la réaction de cyclocarbonylation conduisant ainsi au motif bicyclique [5-7] **IV.4a** de la Tg. Cependant, la réaction de dihydroxylation initialement envisagée pour installer les centres C6 et C7 n'a pas procuré la régiosélectivité souhaitée (Schéma IV.56).

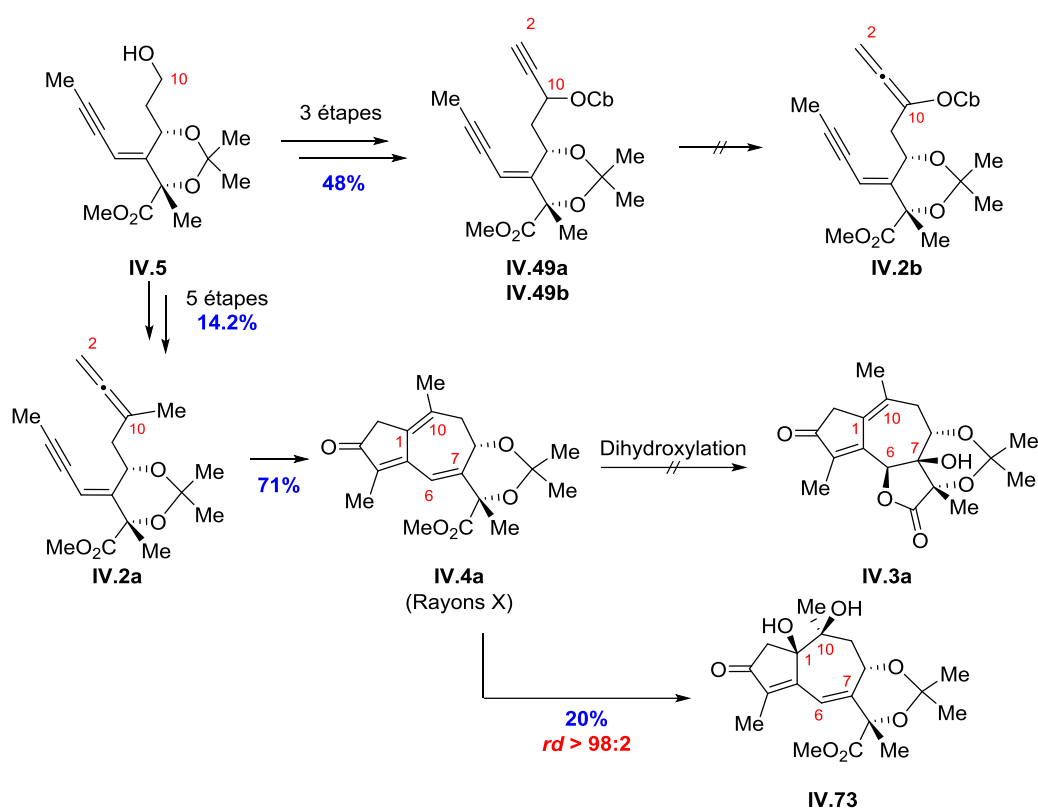


Schéma IV.56. Cyclisation allène-yne

La deuxième voie de synthèse étudiée reposait sur une réaction de cyclocarbonylation d'énynes-1,7 permettant la formation du cycle B sans double liaison en C1-C10. Ici encore, le précurseur de la cyclisation **IV.75a** a été obtenu à partir de **IV.5** en 4 étapes avec un rendement global de 54.1%. Les différents essais de cette cyclisation [5-7], inédite, en présence du (η^2 -

propène)-Ti(OiPr)₂ **IV.9** et d'un équivalent synthétique de CO, a conduit au cycloheptène **IV.79** accompagné de produits de dégradation (Schéma IV.57).

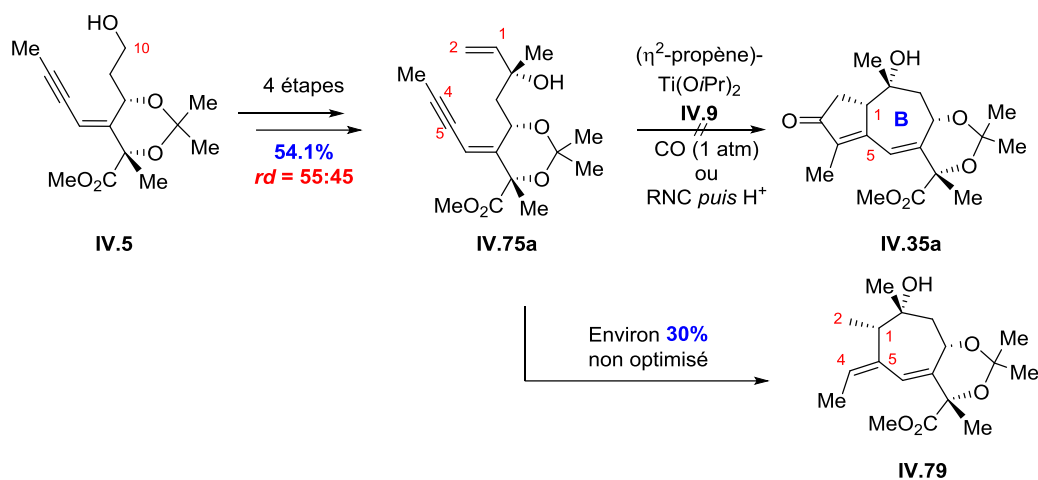


Schéma IV.57. Cyclisation ène-yne

Face à ces deux problèmes de réactivité, la mise en place des centres C6 et C7 à un stade antérieur de la synthèse a été étudiée. Lorsque les ényne **IV.48** et **IV.5**, comportant un acétonide, sont soumis aux conditions de dihydroxylation, nous avons assisté à un clivage oxydant de la triple liaison C4-C5 accompagné de produits de dégradation (Schéma IV.58).

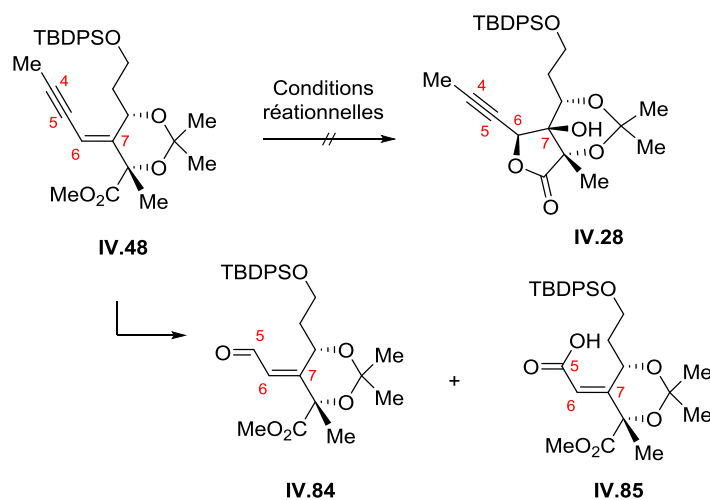


Schéma IV.58. Dihydroxylation précoce

Des résultats similaires ont été observés à partir des ényne **IV.88**, **IV.89** et **II.90**. Seule la lactone **IV.86** a permis d'accéder au composé dihydroxylé **IV.87** mais avec un rendement médiocre de 5% (Schéma IV.59).

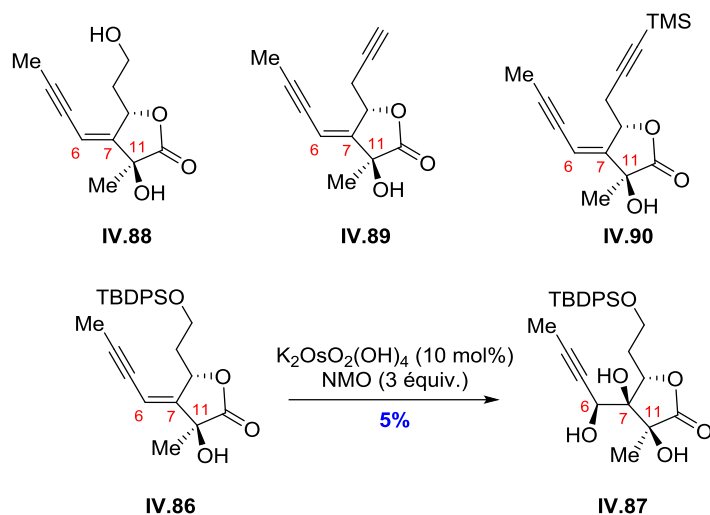


Schéma IV.59. Dihydroxylation en série lactonique

Il semblerait donc impératif de réétudier l'ensemble des réactions de dihydroxylation en C6-C7 en l'absence de tout motif cyclique autour de cette double liaison, en analogie avec les résultats décrits lors des synthèses totales et partielles de la Tg.

Chapitre V : CONCLUSION GÉNÉRALE

La thapsigargine a retenu notre attention, à la fois pour ses propriétés biologiques remarquables mais également pour le défi que représente la synthèse totale de ce produit naturel de structure particulièrement complexe.

La Tg, lactone sesquiterpénique de type guaianolide, a été isolée de la plante *Thapsia garganica*. Ses propriétés biologiques reposent sur l'inhibition, à l'échelle subnanomolaire, des pompes SERCAs. Cette inhibition, entraînant une apoptose cellulaire, a fait de la Tg une molécule de choix dans le traitement du cancer de la prostate non hormono-dépendant. Très récemment, une prodrogue dérivée de la Tg, la mipsagargine, est entrée en essais cliniques phase II, pour le traitement de ce cancer à développement lent (Figure V.1).

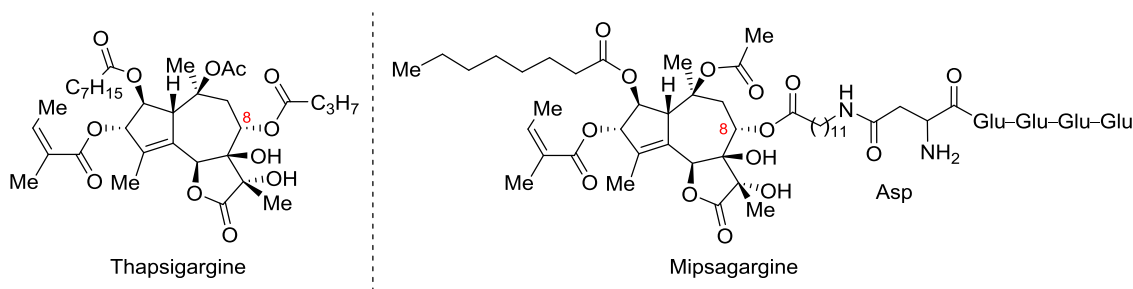


Figure V.1. Structure de la thapsigargine et de la mipsagargine

Sur le plan structural, la Tg est une molécule polyoxygénée comportant un motif tricyclique fusionné dans un enchaînement de type [5-7-5] ainsi que huit centres stéréogènes.

La synthèse totale de cette molécule requiert donc des approches innovantes et efficaces. À ce jour, trois synthèses totales ont été décrites : une première synthèse totale réalisée par Ley et deux autres plus récentes par Baran et Evans. Il est intéressant de noter que les trois synthèses prenaient, comme matière première, des dérivés de la carvone (Schéma V.1).

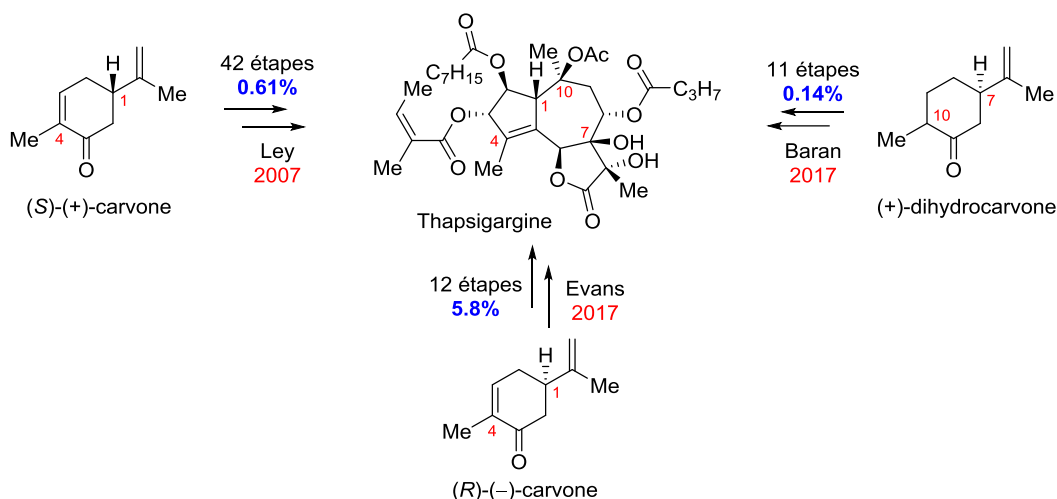


Schéma V.1. Synthèses totales décrites

Ce travail de thèse visait la synthèse totale de la thapsigargine en utilisant une stratégie originale et flexible. À la différence des synthèses totales et partielles décrites, notre programme de recherche prévoyait la construction du bicyclic [5-7] de la Tg en une étape, par le biais d'une réaction de cyclocarbonylation. Pour mettre en place les centres stéréogènes contigus C6, C7, C8 et C11, deux approches de synthèse ont été étudiées.

La **première approche** de synthèse reposait sur la fonctionnalisation de l'aldéhyde (Z)-III.1 pour assurer l'installation précoce des quatre centres stéréogènes précités puis sur la formation du motif alcoxyallénique, précurseur de la réaction de Pauson-Khand alcoxyallène-yne (Schéma V.2).

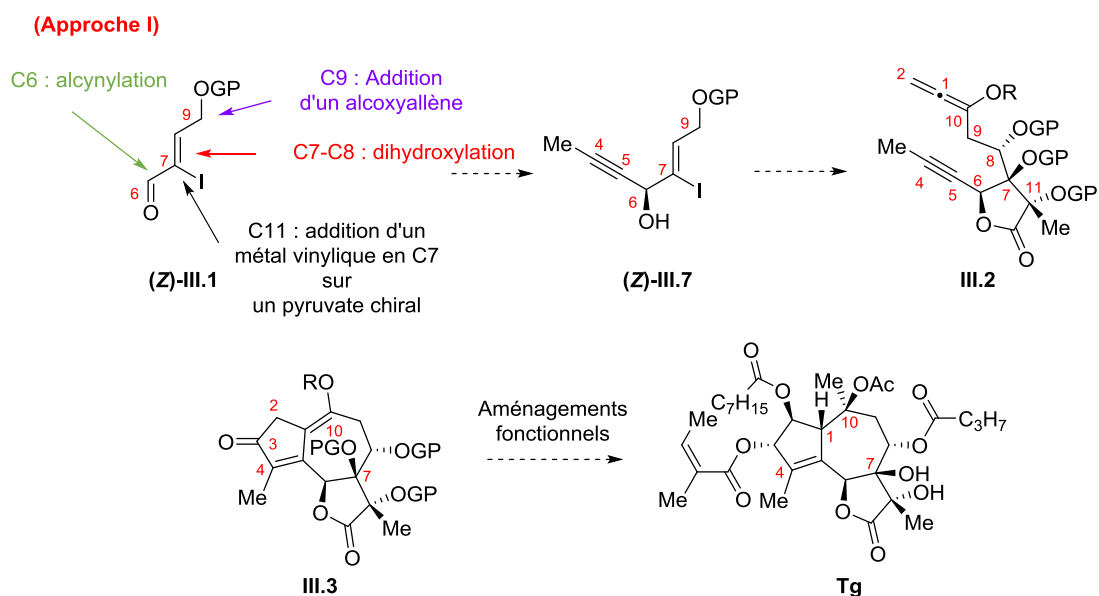


Schéma V.2. Stratégie de première approche

À partir du but-2-yn-1,4-diol **III.9**, trois iodures vinyliques (\pm)-(Z)-**III.7a**, (\pm)-(Z)-**III.7b** et (\pm)-(E)-**III.7b** ont été préparés, différant au niveau du groupement protecteur de l'hydroxyle en C9 et de la géométrie de la double liaison C7-C8. Les métaux vinyliques correspondants ont ensuite été engagés dans une réaction de lactonisation directe avec le pyruvate de méthyle.

Lorsque le composé (\pm)-(Z)-**III.7a**, protégé sous forme d'éther de PMP, a été soumis aux conditions de lactonisation, il a été observé la formation de produits de dégradation ainsi que de PMPOH.

En parallèle, la même réaction a été étudiée à partir des éthers de TBS (\pm)-(Z)-**III.7b** et (\pm)-(E)-**III.7b**. L'iodure vinylique (\pm)-(Z)-**III.7b** n'a conduit qu'au produit de réduction correspondant tandis que le diastéréoisomère (\pm)-(E)-**III.7b** a permis l'obtention de la lactone (\pm)-(E)-**III.14b** avec un rendement encourageant de 55% et un *rd* de 50:50.

Dans le cas des iodures vinyliques (\pm)-(Z)-**III.7a** et (\pm)-(Z)-**III.7b**, la géométrie de la double liaison pourrait engendrer une gêne stérique empêchant l'approche du pyruvate de méthyle, ce qui n'est pas le cas de l'iodure (\pm)-(E)-**III.7b**. Cependant, il faut noter, qu'à partir de cette lactone (E), la réaction de dihydroxylation ultérieure en C7-C8 conduirait au diol (\pm)-(E)-**III.42** dont la configuration du centre C8 est opposée à celle de la Tg, d'où une inversion de configuration à un stade ultérieur de la synthèse (Schéma V.3).

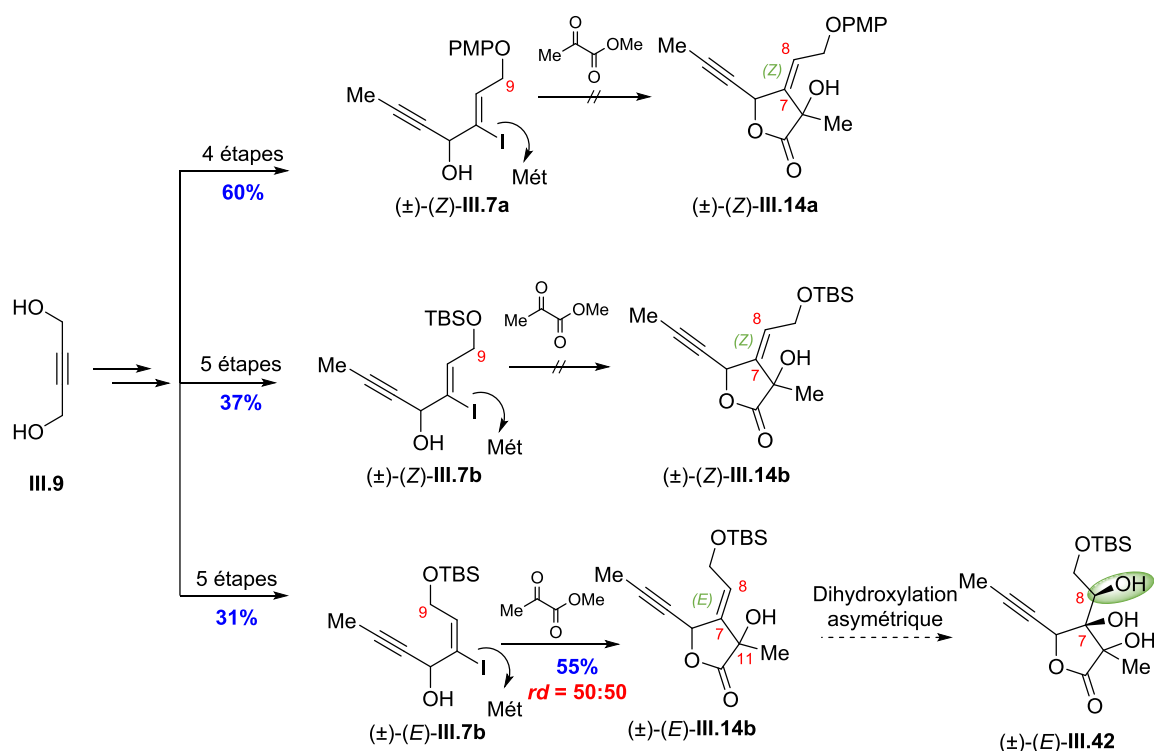
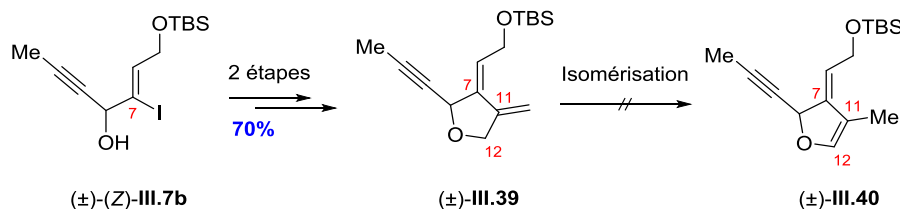
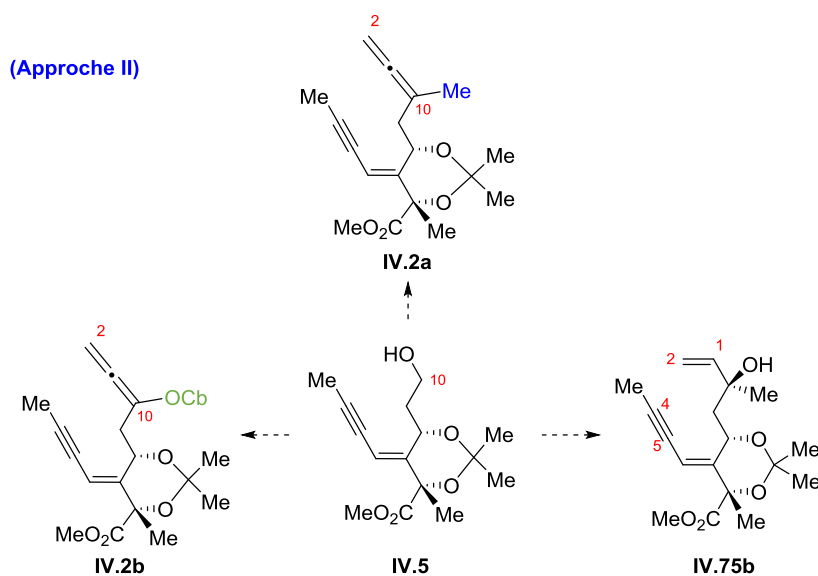


Schéma V.3. Deuxième approche de synthèse

Une voie de cyclisation palladocatalysée de type Heck a également été examinée et a permis la formation du tétrahydrofurane (\pm)-**III.39** à partir de l'iodure (\pm)-(Z)-**III.7b** avec un rendement de 41% pour deux étapes. Toutefois, la réaction d'isomérisation pour obtenir (\pm)-**III.40** ne s'est pas révélée concluante (Schéma V.4).

**Schéma V.4.** Cyclisation palladocatalysée de type Heck

La *deuxième approche*, quant à elle, était basée sur la fonctionnalisation de l'ényne clé **IV.5** pour accéder aux différents précurseurs de cyclocarbonylation **IV.2a**, **IV.2b** et **IV.75b** (Schéma V.5).

**Schéma V.5.** Accès aux précurseurs de cyclocarbonylation **IV.2a**, **IV.2b** et **IV.75b** à partir de **IV.5**

Cet ényne clé **IV.5** est élaboré en neuf étapes à partir du diol **IV.40** avec un rendement global de 9.9%. Le diol **IV.40** est lui-même préparé à partir de l'alcool propargylique **IV.1** grâce à une réaction de couplage réducteur promue par le complexe $(\eta^2\text{-propène})\text{-Ti}(\text{OiPr})_2$ **IV.9** avec un rendement de 42%, un *rd* de 87:13 au niveau du centre C11 ainsi qu'un contrôle total de la géométrie de la double liaison C6-C7 (Schéma V.6).

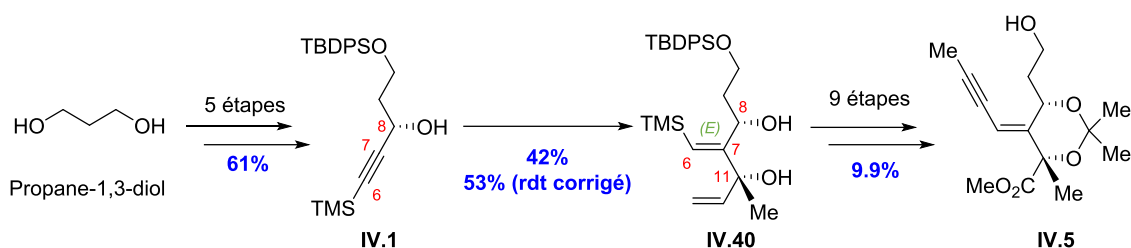


Schéma V.6. Préparation de l'ényne clé IV.5

La flexibilité de cette approche nous a ainsi permis d'explorer deux voies principales de cyclocarbonylation : la voie allène-yne et la voie ène-yne.

Concernant la voie allène-yne, la synthèse de deux types d'allène, avec soit un groupe méthyle soit un groupe carbamate en C10, a été étudiée. Les carbamates IV.49a et IV.49b ont été synthétisés en trois étapes à partir de IV.5 avec un rendement global de 48%. Toutefois, malgré différents essais, la réaction d'isomérisation de IV.49a et IV.49b en alcoxyallène IV.2b n'a pas été possible. En revanche, l'allène IV.2a a été aisément obtenu en cinq étapes, également à partir de l'ényne IV.5. Soumis aux conditions de cyclisation de Pauson-Khand allène-yne, il a conduit au motif bicyclique IV.4a avec un rendement de 71%. Cependant, des problèmes de sélectivité ont été observés lors de l'installation des centres C6 et C7 par réaction de dihydroxylation avec l'obtention du diol IV.73 au lieu de IV.3a (Schéma V.7).

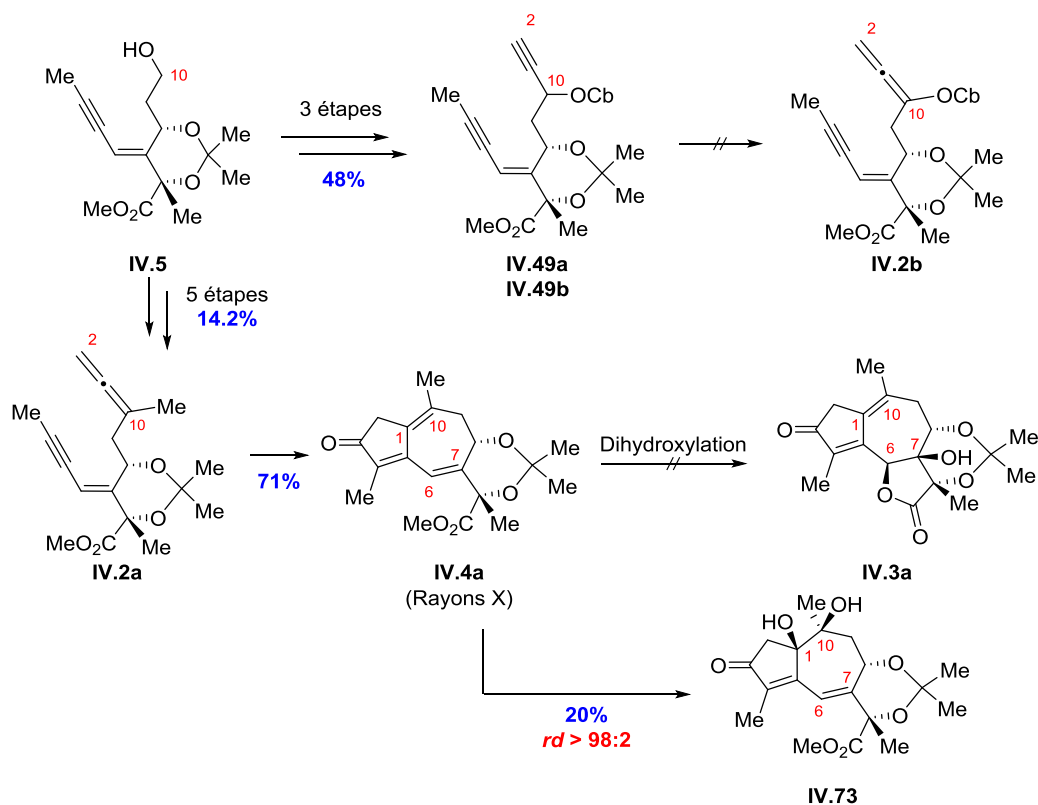
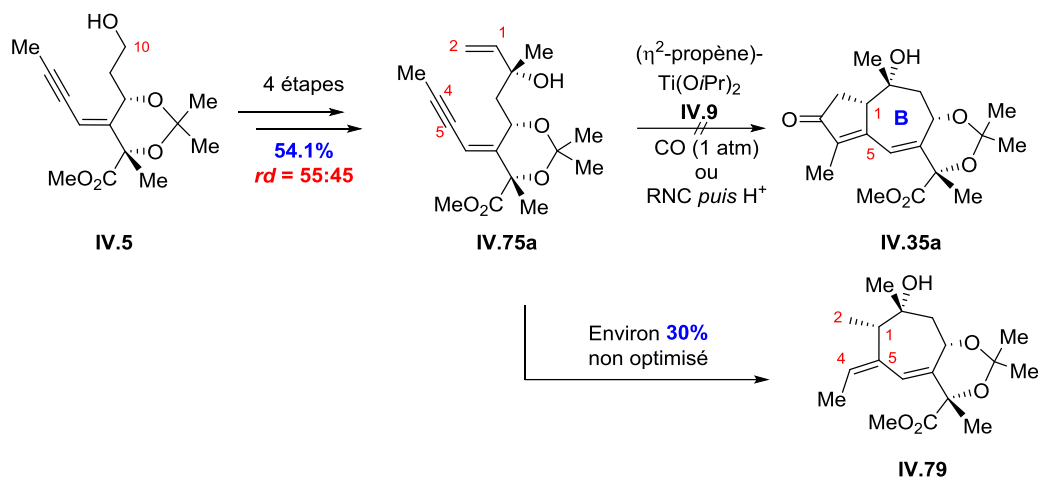
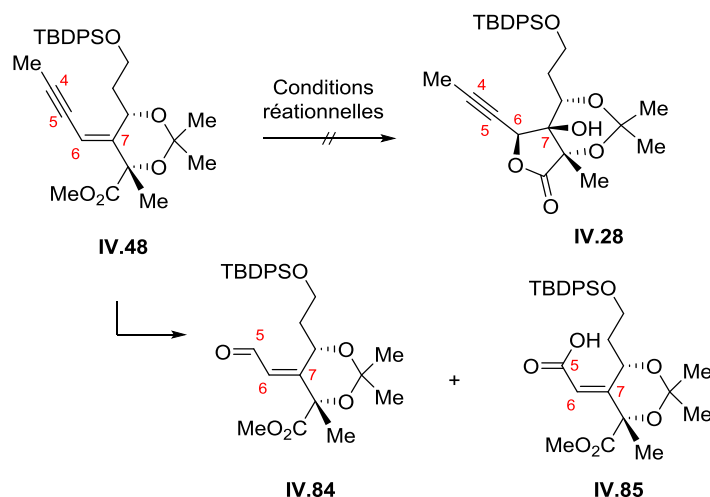


Schéma V.7. Voie allène-yne

La voie de synthèse ène-yne, quant à elle, constituait une alternative à la réaction de Pauson-Khand allène-yne. Elle reposait sur une réaction de cyclocarbonylation d'énynes-1,7 permettant ainsi la formation du cycle à 7 chaînons sans double liaison en C1-C10. Le précurseur de la cyclisation **IV.75a** a été obtenu à partir de **IV.5** en 4 étapes avec un rendement global de 54.1%. Si les différents essais de cette cyclisation [5-7] n'ont pas abouti par réaction de type Pauson-Khand ène-yne, par contre, en présence du $(\eta^2\text{-propène})\text{-Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2$ **IV.9** et d'un équivalent synthétique de CO, le cycloheptène **IV.79** a pu être isolé (Schéma V.8).



L'installation des centres C6 et C7 à un stade pré-cyclisation a également été envisagée en présence ou non de l'acétonide. Les essais de dihydroxylation de l'ényne **IV.48** ont entraîné un clivage de la triple liaison C4-C5 conduisant aux produits **IV.84** et **IV.85** (Schéma V.9).



Les lactones **IV.86**, **IV.88**, **IV.89** et **II.90** ont donc été préparées. Parmi elles, seule la lactone **IV.86** a permis d'accéder au composé dihydroxylé **IV.87** mais avec un rendement médiocre de 5% (Schéma V.10).

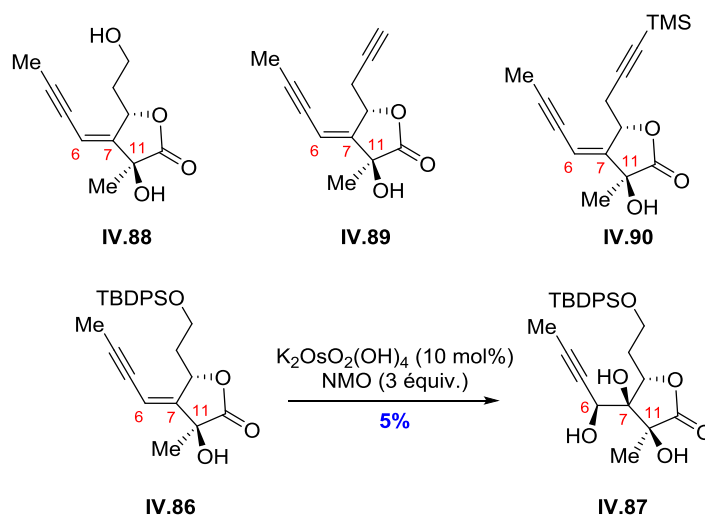


Schéma V.10. Dihydroxylation des lactones

En perspectives, la réaction de dihydroxylation en C6-C7 devra être réétudiée à partir d'énynes similaires mais ne possédant aucun motif cyclique (ni un acétonide protégeant les alcools en C8-C11 ni une lactone en C8-C12) (Schéma V.11).

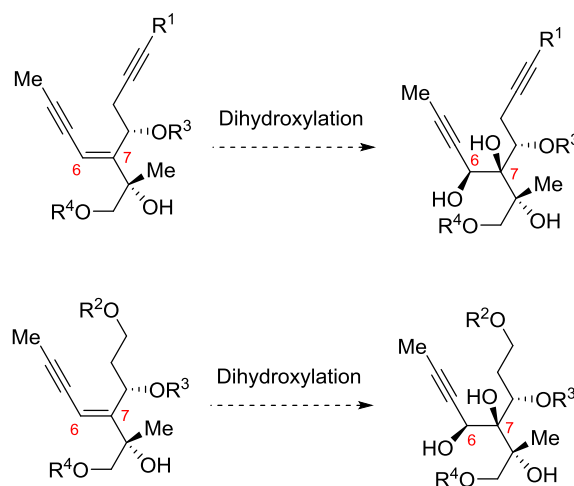


Schéma V.11. Dihydroxylation en série acyclique

D'autre part, à partir du système bicyclique **IV.4a** obtenu après réaction de Pauson-Khand allène-yne, une réaction d'hydratation préalable de la double liaison C1-C10 suivie d'une dihydroxylation en C6-C7, pourrait permettre l'obtention du tricycle fonctionnalisé **IV.92**, avec contrôle des quatre centres C1, C6, C7 et C10 (Schéma V.12).

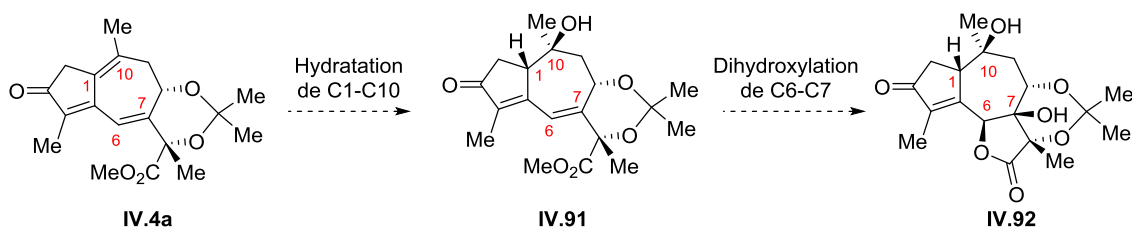


Schéma V.12. Perspectives voie allène-yne

Enfin, il serait particulièrement intéressant d'étudier, à partir de l'ester α,β -insaturé **IV.102**, la cyclisation induite par le $(\eta^2\text{-propène})\text{-Ti}(\text{OiPr})_2$ (*cf* paragraphe IV.2.2.1), qui pourrait constituer une alternative efficace pour accéder au bicyclic [5-7] **IV.35a** (Schéma V.13).

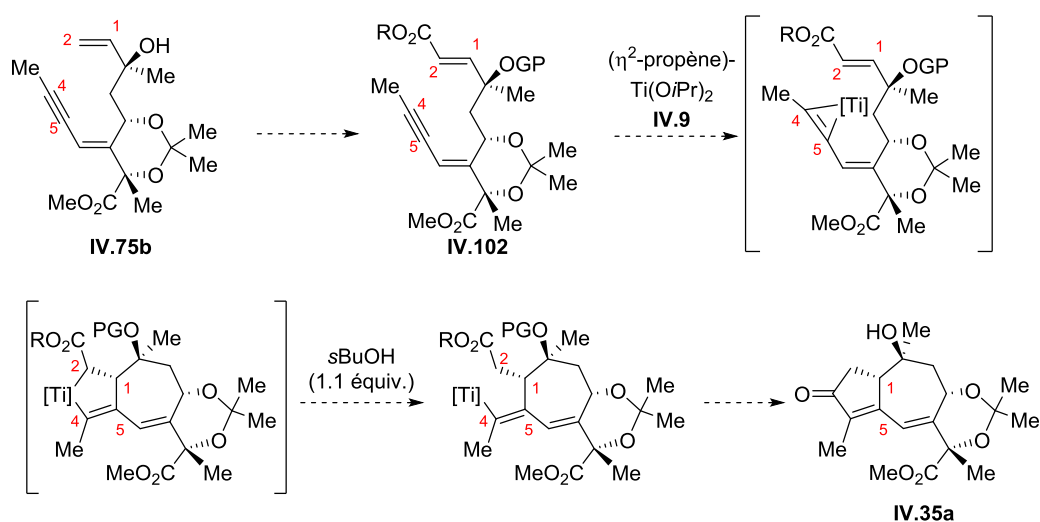


Schéma V.13. Cyclisation via une séquence de carbotitanation-réaction sur l'ester

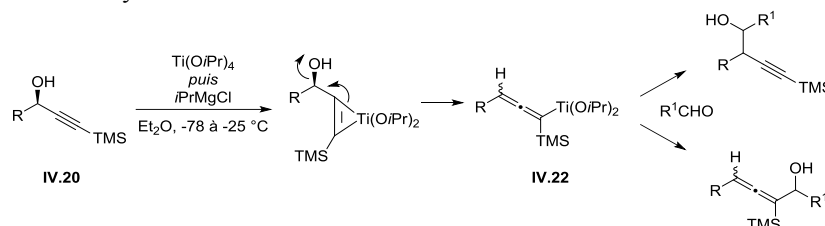
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. (a) Gerard, J. *The Herball or Generall Historie of Plantes*; 1597. (b) Bellakhdar, J. *La Pharmacopée Marocaine Traditionnelle: Médecine Arabe Ancienne et Savoirs Populaires*; Ibis Press: Paris, France, **1997**. (c) Ouarghidi, A.; Gary, J. M.; Abbad, A. *J. Med. Plants Res.* **2013**, *7*, 2165-2169.
2. (a) Stock, E.; Tschirch, A. *Die Harze*. Berlin: Verlag von Gebrüder Bornträger; **1936**. (b) Perrot, E. *Matière Première usuelle du Règne Végétal*. Paris: Masson et cie **1943**; p: 1630-1632.
3. Reboulleau. *Notice sur la résine de Thapsia garganica et sur son emploi en médecine comme agent révulsif sous forme d'emplâtre*; gallica.bnf.fr, **1856**.
4. Rasmussen, U. *Thèse faculté de pharmacie, Copenhague, Danemark, 1979*.
5. Rasmussen, U.; Christensen, S. B.; Sandberg, F. *Acta Pharm. Suec.* **1978**, *15*, 133-140.
6. Christensen, S. B.; Rasmussen, U.; Christophersen, C. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3829-3830.
7. (a) Christensen, S. B.; Andersen, A.; Smitt, U. W. *Program Chem. Natl. Prod.* **1997**, *71*, 131-167. (b) Harmatha, J.; Budesinsky, M.; Vokac, K.; Kostecka, P.; Kmonickova, E.; Zidek, Z. *Fitoterapia* **2013**, *89*, 157-166. (c) Smitt, U. W.; Christensen, S. B. *Planta Med.* **1991**, *57*, 196-197.
8. Harmatha, J.; Budesinsky, M.; Vokac, K.; Kostecka, P.; Kmonickova, E.; Zidek, Z. *Fitoterapia* **2013**, *89*, 157-166.
9. Kutshabsky, I.; Reck, G.; Pfeiffer, D.; Ripperger, H. *Z. Chem.* **1984**, *24*, 24.
10. Christensen, S. B.; Larsen, I. K.; Rasmussen, U.; Christophersen, C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 649-652.
11. Christensen, S. B.; Norup, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 107-111.
12. (a) Appendino, G.; Prosperini, S.; Valdivia, C.; Ballero, M.; Colombano, G.; Billington, R. A.; Genazzani, A. A.; Sterner, O. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1213-1217. (b) Pagani, A.; Pollastro, F.; Spera, S.; Ballero, M.; Sterner, O.; Appendino, G. *Nat. Prod. Com.* **2007**, *2*, 637-642.
13. Ollivier, A.; Grougnet, R.; Cachet, X.; Meriane, D.; Ardisson, J.; Boutefnouchet, S.; Deguin, B. *J. Chromatogr. B* **2013**, *926*, 16-20.
14. Christensen, S. B.; Andersen, A.; Kromann, H.; Treiman, M.; Tombal, B.; Denmeade, S.; Isaacs, J. T. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1273-1280.
15. Simonson, H. T.; Weitzel, C.; Christensen, S. B. in *Natural Products*, (Eds.: K. G. Ramawat, J. M. Mérillon), Springer, Berlin Heidelberg, **2013**, p. 3069-3098.
16. Simonsen, H. T.; Drew, D. P.; Lunde, C. *Perspect. Med. Chem.* **2009**, *3*, 1-6.
17. Milosavljevic, S.; Bulatovic, V.; Stefanovic, M. *J. Serb. Chem. Soc.* **1999**, *64*, 397-442.
18. Berteau, C. M.; Voster, A.; Verstappen, F. W. A.; Maffei, M.; Beekwilder, J.; Bouwmeester, H. J. *Arch. Biochem. Biophys.* **2006**, *448*, 3-12.
19. (a) Drew, D. P.; Krichau, N.; Reichwald, K.; Simonsen, H. T. *Phytochem. Rev.* **2009**, *8*, 581-599. (b) Schall, A.; Reiser, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2353-2364. (c) Andersen, T.; López, C.; Manczak, T.; Martinez, K.; Simonsen, H. *Molecules* **2015**, *20*, 6113-6127.
20. Christensen, S. B.; Andersen, A.; Smitt, U. W. *Fortschr. Chem. Org. Naturst* **1997**, *71*, 129-167.
21. Hormis les hélénanolides qui n'existent qu'en système 8,12 ; les quatre autres LS citées peuvent être rencontrées soit en 6,12 soit en 8,12.
22. (a) Seaman, F. C. *Bot. Rev.* **1982**, *48*, 121-592. (b) Schmidt, T. J. *Curr. Org. Chem.* **1999**, *3*, 577-608. (c) Da Costa, F. B., Terfloth, L., Gasteiger, J. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 345-353.
23. Takada, Y.; Murakami, A.; Aggarwal, B. B. *Oncogene* **2005**, *24*, 6957-6969. (b) Guzman, M. L.; Rossi, R. M.; Karnischky, L.; Li, X.; Peterson, D. R.; Howard, D. S.; Jordan, C. T. *Blood* **2005**, *105*, 4163-4169. (c) Rüngeler, P.; Castro, V.; Mora, G.; Gören, N.; Vichnewski, W.; Pahl, H. L.; Merfort, I.; Schmidt, T. *J. Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2343-2352. (d) Liu, L.; Zuo, L. F.; Guo, J. W. *Oncol. Lett.* **2013**, *6*, 1475-1481.
24. (a) Kupchan, S. M.; Fessler, D. C.; Eakin, M. A.; Giacobbe, T. J. *Science* **1970**, *168*, 376-378. (b) Schmidt, T. J. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 645-653. (c) Scotti, M. T.; Fernandes, M. B.; Ferreira, M. J.; Emerenciano, V. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2927-2934.
25. (a) Winzeler, E. A.; Manary, M. J. *Genome Biol.* **2014**, *15*, 544-556. (b) Meshnick, S. R. *Int. J. Parasitol.* **2002**, *32*, 1655-1660.
26. Norup, E.; Smitt, U. W.; Christensen, S. B. *Planta Med.* **1986**, 251-255.
27. Ali, H.; Christensen, S. B.; Foreman, J. C.; Pearce, F. L.; Piotrowski, W.; Thastrup, O. *Br. J. Pharmacol.* **1985**, *85*, 705-712.
28. Hakii, H.; Fujiki, H.; Suganuma, M.; Nakayasu, M.; Tahira, T.; Sugimura, T.; Scheur, P. J.; Christensen, S. B. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* **1986**, *111*, 177-181.
29. Thastrup, O.; Cullen, P. J.; Drøbak, B. K.; Hanley, M. R.; Dawson, A. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 2466-2470.

30. (a) D. Mekahli, D.; Bultynck, G.; Parys, J. B.; De Smedt, H.; Missiaen, L. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **2011**, *3*, a004317. (b) Stricker, S. A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2014**, *450*, 1182-1187. (c) Verkhatsky, A. *Cell Calcium* **2002**, *32*, 393-404. (d) Tran, Q. K.; Ohashi, K.; Watanabe, H. *Cardiovasc. Res.* **2000**, *48*, 13-22. (e) Papp, B.; Brouland, J. P.; Arbabian, A.; Gelebart, P.; Kovacs, T.; Bobe, R.; Enouf, J.; Varin-Blank N.; Apati, A. *Biomolecules* **2012**, *2*, 165-186.
31. (a) Fill, M.; Copello, J. A. *Physiol. Rev.* **2002**, *82*, 893-922. (b) Mikoshiba, K. *Biochem. Soc. Symp.* **2007**, 9-22. (c) Guerrero-Hernandez, A. Dagnino-Acosta, A.; Verkhatsky A. *Cell Calcium*, **2010**, *48*, 143-149.
32. Brini, M.; Carafoli, E. *Physiol Rev* **2009**, *89*, 1341-1378.
33. (a) Toyoshima, C.; Nomura, H. *Nature* **2002**, *418*, 605-611. (b) Toyoshima, C.; Nakasako, M.; Nomura, H.; Ogawa, H. *Nature* **2000**, *405*, 647-655. (c) Toyoshima, C.; Nomura, H.; Sugita, Y. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2003**, *986*, 1-8.
34. (a) Olesen, C.; Picard, M.; Winther, A. M.; Gyruup, C.; Morth, J. P.; Oxvig, C.; Møller, J. V.; Nissen P. *Nature* **2007**, *450*, 1036-1042. (b) Montigny C., Picard, M.; Lenoir, G.; Gauron, C.; Toyoshima, C.; Champeil, P. *Biochemistry* **2007**, *46*, 15162-15174.
35. Bobe, R.; Bredoux, R.; Corvazier, E.; Martin, V.; Gelebart, P.; Lacabartz-Porret, C.; Launay, S.; Fanchaouy, M.; Dally, S.; Chaabane, C.; Kovacs, T.; Enouf, J. *Curr. Top. Biochem. Res.* **2005**, *7*, 1-16.
36. Chemaly, E. R.; Troncone, L.; Lebeche, D. *Cell Calcium* **2017**, (<https://doi.org/10.1016/j.ceca.2017.07.001>)
37. (a) Christensen, S. B.; Skytte, D. M.; Denmeade, S. R.; Dionne, C.; Møller, J. V.; Nissen, P.; Isaacs, J. T. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2009**, *9*, 276-294. (b) Dubois, C.; Abeele, F. V.; Sehgal, P.; Olesen, C.; Junker, S.; Christensen, S. B.; Prevarskaya, N.; Møller, J. V. *FEBS J.* **2013**; *280*, 5430-5440. <http://www.e-cancer.fr/> (page consultée le 08 octobre 2017)
38. Denmeade, S. R.; Isaacs J. T. *Cancer Biol. Ther.* **2005**, *4*, 14-22.
40. Winther, A.-M. L.; Liu, H.; Sonntag, Y.; Olesen, C.; Le Maire, M.; Soehoel, H.; Olsen, C.-E.; Christensen, S. B.; Nissen, P.; Møller, J. V. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 28883-28892.
41. Paulsen, E. S.; Villadsen, J.; Tenori, E.; Liu, H.; Bonde, D. F.; Lie, M. A.; Bublitz, M.; Olesen, C.; Autzen, H. E.; Dach, I.; Sehgal, R.; Nissen, P.; Møller, J. V.; Schiott, B.; Christensen, S. B. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3609-3619.
42. (a) Christensen, S. B.; Andersen, A.; Poulsen, J. C.; Treiman, M. *FEBS Lett.* **1993**, *335*, 345-348. (b) Skytte, D. M.; Møller, J. V.; Liu, H. Z.; Nielsen, H. O.; Svenningsen, L.E.; Jensen, C. M.; Olsen, C. E.; Christensen, S. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5634-5646. (c) Sjøhoel, H.; Jensen, A. M. L.; Møller, J. V.; Nissen, P.; Denmeade, S. R.; Isaacs, J. T.; Olsen, C. E.; Christensen, S. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2810-2815.
43. Denmeade, S. R.; Jakobsen, C. M.; Janssen, S.; Khan, S. R.; Garrett, E. S.; Lilja, H.; Christensen, S. B.; Isaacs, J. T. *J. Natl. Cancer Inst.* **2003**, *95*, 990-1000.
44. Denmeade, S. R.; Mhaka, A. M.; Rosen, D. M.; Brennen, W. N.; Dalrymple, S.; Dach, I.; Olesen, C.; Gurel, B.; DeMarzo, A. M.; Wilding, G.; Carducci, M. A.; Dionne, C. A.; Møller, J. V.; Nissen, P.; Christensen, S. B.; Isaacs, J. T. *Sci. Transl. Med.* **2012**, *4*, 140ra86.
45. Doan, N. T.; Paulsen, E. S.; Sehgal, P.; Møller, J. V.; Nissen, P.; Denmeade, S. R.; Isaacs, J. T.; Dionne, C. A.; Christensen, S. B. *Steroids* **2014**, *97*, 2-7.
46. <http://www.inspyrtx.com/news/press-releases/detail/404/media-advisory-gensperas-g-202-hcc-clinical-trial>
47. (a) Eckstein-Ludwig, U.; Webb, R. J.; Van Goethem, I. D.; East, J. M.; Lee, A. G.; Kimura, M.; O'Neill, P. M.; Bray, P. G.; Ward, S. A.; Krishna, S. *Nature* **2003**, *424*, 957-961. (b) Arnou, B.; Montigny, C.; Morth, J. P.; Nissen, P.; Jaxel, C.; Møller, J. V.; Le Maire, M. *Biochem. Soc. Trans.* **2011**, *39*, 823-831.
48. (a) Oliver, S. F.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5996-6000. (b) Ball, M.; Andrews, S. P.; Wierschem, F.; Cleator, E.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 663-666. (c) Andrews, S. P.; Ball, M.; Wierschem, F.; Cleator, E.; Oliver, S.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Hüniger, U.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5688-5712. (d) Chu, H.; Smith, J. M.; Felding, J.; Baran, P. S. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 47-51. (e) Chen, D.; Evans, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6046-6049.
49. (a) Kaliappan, K. P.; Nandurdikar, R. S. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3613-3614. (b) Manzano, F. L.; Guerra, F. M.; Morano-Dorado, F. J.; Jorge, Z. D.; Massanet, G. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2879-2882. (c) Thèse de F. Macé, Université de Grenoble, **2012**. (d) Thèse de M. Jouanneau, Université Paris-Sud, **2013**. (e) Marín-Barrios, R.; García-Cabeza, A. L.; Moreno-Dorado, F. J.; Guerra, F. M.; Massanet, G. M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6501-6509.
50. Barton, D. H. R.; de Mayo, P.; Shafiq, M. *J. Chem. Soc.* **1957**, 929-935.
51. (a) Zhang, W.; Luo, S.; Fang, F.; Chen, Q.; Hu, H.; Jia, X.; Zhai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18-19. (b) Jackson, S. R.; Johnson, M. G.; Mikami, M.; Shiokawa, S.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2694-2697.

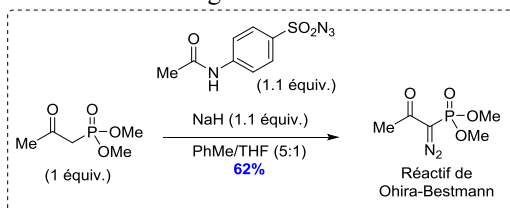
52. (a) Zimmerman, H. E.; Schuster, D. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4528-4540. (b) Zimmerman, H. E.; Swenton, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 906-912.
53. Thèse d'A. Tap, Université Paris Descartes, **2013**.
54. Tap, A.; Jouanneau, M.; Galvani, G.; Sorin, G.; Lannou, M.-I.; Férézou, J.-P.; Ardisson, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8140-8146.
55. Fandrick, D. R.; Fandrick, K. R.; Reeves, J. T.; Tan, Z.; Johnson, C. S.; Lee, H.; Song, J. J.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 88-91.
56. Tap, A.; Lecourt, C.; Dhambri, S.; Arnould, M.; Galvani, G.; Nguyen Van Buu, O.; Férézou, J.-P.; Ardisson, J.; Lannou, M.-I.; Sorin, G. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4938-4944.
57. (a) Matsumura, K.; Hashigushi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738-8739. (b) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40-73.
58. (a) Dub, P. A.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2604-2619. (b) Dub, P. A.; Henson, N. J.; Martin, R. L.; Gordon, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3505-3521.
59. Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.
60. Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C.-P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926.
61. Taber, D. F.; Sikkander, M. I.; Berry, J. F.; Frankowski, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1605-1607.
62. La réduction asymétrique de l'ynone **III.12** par le catalyseur de Noyori-Ikariya a également été testée mais aucune conversion n'a été observée.
63. Suenaga, K.; Takayanagi, Y.; Yamaura, M.; Kigoshi, H. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 918-919.
64. Sakata, J.; Ando, Y.; Ohmori, K.; Suzuki, K. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3746-3749.
65. Wender, P. A.; Floreancing, P. E.; Glass, T. E.; Natchus, M. G.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4939-4942.
66. (a) Whitesell, J. K.; Bhattacharya, A.; Henke, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 988-989. (b) Whitesell, J. K.; Deyo, D.; Bhattacharya, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 802-802.
67. (a) Chen, M.-Y.; Fang, J.-M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1737-1741.
68. Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1779-1785.
69. Gelat, F.; Richard, V.; Berger, O.; Montchamp, J.-L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1819-1821.
70. Kitagawa, K.; Inoue, A.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2481-2483.
71. Kondo, Y.; Asai, M.; Miura, T.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 13-15.
72. Commeiras, L.; Santelli, M.; Parrain, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2311-2314.
73. Zhang, H. X.; Guibé, F.; Balavoine, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857-1867.
74. Pollex, A.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5705-5708.
75. Körbe, S.; de Meijere, A. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3161-3175.
76. (a) Larsen, C. R.; Grotjahn, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10357-10360. (b) Kuźnik, N.; Krompiec, S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 222-233.
77. (a) Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A.; Prityskaya, T. S. *Zh. Org. Khim.* **1989**, *25*, 2244-2245. (b) Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A. *Synthesis* **1991**, 234-234.
78. À titre d'exemple : 1 mol de Ti(OiPr)₄ coûte environ 30 € contre 87 € pour 1 mol% de PdCl₂(PPh₃)₂ ou encore 150 € pour 0.1 mmol du catalyseur de Grubbs seconde génération (Sigma-Aldrich).
79. (a) Lee, J.; Ha, J. D.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8127-8128. (b) Reddy, L. R.; Fournier, J. F.; Reddy, B. V. S.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8974-8976. (c) Takahashi, M.; Micalizio, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7514-7516
80. Pour des revues, voir : (a) Kulinkovich, O. G.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2789-2834. (b) Wolan, A.; Six, Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 15-61. (c) Wolan, A.; Six, Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3097-3133.
81. Harada, K.; Urabe, H.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3203-3206.
82. Buchwald, S. L.; Watson, B. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2544-2546. Pour une revue, voir: Buchwald, S. L.; Nielsen, R. B.; *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1047-1058.
83. Aquino, C.; Greszler, S.; Micalizio, G. C.; *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2624-2627.
84. Bahadoor, A. B.; Flyer, A.; Micalizio, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3694-3695. Pour une revue récente, voir: O'Rourke, N. F.; Kier, M. J.; Micalizio, G. C. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 7093-7123. Pour des revues, voir : (a) Sato, F.; Okamoto, S. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 759-784. (b) Sato, F.; Urabe, H.; Okamoto, S. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2835-2886.
85. Urabe, H.; Hata, T.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4261-4264.
86. Une couleur noire est très souvent caractéristique de la formation des titanacyclopropènes.
87. Tian, G.-Q.; Kaiser, T. Yang, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 288-290.
En 1996, Sato avait déjà effectué une réaction de couplage non diastéréosélective entre un éther propargylique et des dérivés carbonylés (aldéhydes + la cyclohexanone) : Yamashita, K.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7275-7278.

88. Il est important de noter que, dans le cas de Yang, à l'inverse de Sato, c'est le réactif de Grignard qui est additionné en premier sur le substrat **IV.20** puis le $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ afin d'éviter toute élimination de l'hydroxyle avec formation d'un allényltitane **IV.22**.



89. (a) Matiushenkov, E. A.; Sokolov, N. A.; Kulinkovich, O. G. *Synlett* **2004**, 77-80. (b) Muramatsu, Y.; Harada, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1088-1090.
90. (a) Grossman, R. B.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1803-1805. (b) Berk, S. C.; Grossman, R. B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4912-4913. (c) Hicks, F. A.; Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5881-5898.
91. (a) Suzuki, K.; Urabe, H.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8729-8730. (b) Urabe, H.; Suzuki, K.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10014-10027.
92. Urabe, H.; Hideura, D.; Sato, F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 381-383.
93. Omura, K.; Sharma, A. K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 957-962.
94. Il est à noter que lorsque nous avons suivi le protocole mis en œuvre par Yang, les résultats obtenus étaient décevants. Celui-ci suggérait l'addition préalable d' $i\text{PrMgCl}$ (3.2-5 équiv.) puis de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (1.3-2 équiv). Nos conditions optimales diffèrent ainsi de celles de Yang dans l'ordre d'addition des réactifs.
95. Allais, F.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3655-3657.
96. Il est à noter que la réduction de l'ozonide intermédiaire par le sulfure de diméthyle ou par la triphénylphosphine en lieu et place du NaBH_4 , pour conduire directement à l'aldéhyde **IV.44**, a entraîné une dégradation du produit de départ. L'oxydation directe de l'alcool primaire **IV.43** en acide carboxylique **IV.45** s'est, elle aussi, montrée infructueuse.
97. (a) Lindgren, B. O.; Hilsson, T. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888-890. (b) Kraus, G. A.; Taschner, M. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1175-1176.
98. (a) Denmark, S. E.; Yang, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12432-12440. (b) Denmark, S. E.; Liu, J. H. -C.; Muhuhi, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14188-14189. (c) Minami, T.; Nishimoto, A.; Hanaoka, M.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9505-9508.
99. Mahapatra, S.; Carter, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10792-10803.
100. La qualité du NIS s'est avérée un facteur crucial. Lorsque ce dernier n'était pas jaune très clair, les conditions de réaction entraînaient une dégradation du produit. Il peut être recristallisé à partir d'un mélange dioxane/ CCl_4 : Marquez, C. A.; Fabbretti, F.; Metzger, J.; O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6915-6917.
101. Ilardi, E. A.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1727-1730.
102. (a) Wipf, P.; Graham, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15346-15347. (b) Paterson, I.; Paquet, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2158-2161.
103. (a) Ralston, K. J.; Ramstadius, H. C.; Brewster, R. C.; Niblock, H. S.; Hulme, A. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7086-7090. (b) Fürstner, A.; Bonnekessel, M.; Blank, J. T.; Radkowski, K.; Seidel, G.; Lacombe, F.; Gabor, B.; Mynott, R. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8762-8783.
104. (a) Coleman, R. S.; Walczak, M. C.; Campbell, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16038-16039. (b) White, J. D.; Hanselmann, R.; Wardrop, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1106-1107.
105. **IV.47a** est commercial mais très onéreux, c'est pourquoi il a été décidé de le préparer au laboratoire à grande échelle à partir du bromure de propynylmagnésium commercial.
106. Betzer, J.-F.; Ardisson, J.; Pancrazi, A. C. R. *Acad. Sci. Paris Chemistry* **2001**, *4*, 695-704.
107. Bien que la synthèse ait été également conduite en version asymétrique, les essais de recristallisation ont été réalisés avec l'ényne (\pm)-**IV.5** que nous possédions en grande quantité.
108. Hoppe, D.; Gonschorrer, C.; Schmidt, D.; Egert, E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2457-2466. Pour une revue, voir : Zimmer, R.; Reissig, H.-U. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2888-2903.
109. French, J. M.; Diver, S. T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5569-5585.
110. Brunette, S. R.; Lipton, M. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5114-5119.
111. La stéréochimie du centre C10 créé n'a pas été déterminée. Les deux diastéréoisomères **IV.49a** et **IV.49b** conduiraient au même alcoxyallènes **IV.2b**.
112. Schultz-Fademrecht, C.; Wibbeling, B.; Fröhlich, R.; Hoppe, D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1221-1224.

113. (a) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561-564. (b) Mueller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. *J. Synlett* **1996**, 521-522. (c) Le réactif d'Ohira-Bestmann, commercial mais très onéreux, a été préparé au laboratoire à l'échelle d'une dizaine de grammes.

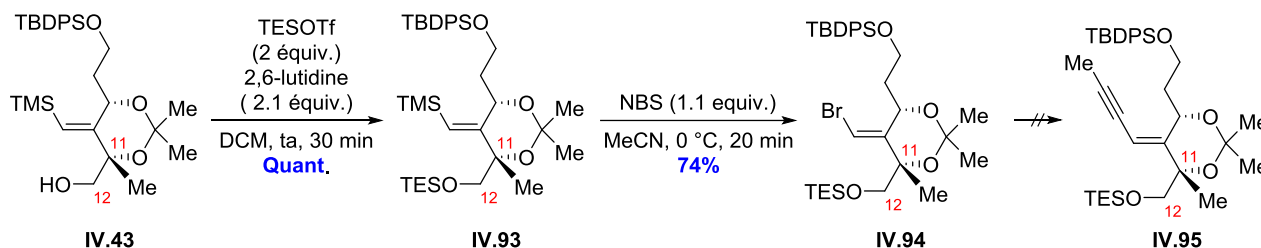


114. (a) Trost, B. M.; Rudd, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4763-4776. (b) Yasuda, S.; Kawagushi, Y.; Okamoto Y.; Mukai, C. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 12181-12188.
115. MacKay, J. A.; Landis, Z. C.; Motika, S. E.; Kench, M. H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7768-7774.
116. Hirose, T.; Miyakoshi, N.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1061-1066.
117. Grillet, F.; Brummond, K. M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3737-3754.
118. (a) Madu, C. E.; Lovely, C. J. *Synlett* **2007**, *13*, 2011-2016. (b) Herrera, L.; Barrio, P.; Ibáñez, I.; Román, R.; Mateu, N.; Fustero, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4722-4725.
119. (a) Li, H.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6538-6539. (b) Li, H.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8355-8361.
120. (a) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 36-36. (b) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 975-977. (c) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 977-981.
121. ¹ (a) Jamison, T. F.; Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4353-4363. (b) Velcicky, J.; Lex, J.; Schmalz, H.-G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 565-568.
122. ¹ (a) Furusawa, T.; Morimoto, T.; Ikeda, K.; Tanimoto, H.; Nishiyama, H.; Kakiuchi, K.; Jeong, N. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 875-881. (b) Cristobal-Lecina, E.; Costantino, A. R.; Grabulosa, A.; Riera, A.; Verdaguier, X. *Organometallics* **2015**, *34*, 4989-4993.
123. Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5289-5292.
124. Magnus, P.; Principe, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4851-4854.
125. Lorsque le substituant porté par l'atome d'azote est un groupement aromatique, l'iminocyclopentène de type **IV.81** formé est très stable et peut-être isolé contrairement à ceux portant le groupement TBS et TMS qui sont directement hydrolysés en présence d'eau.
126. Une voie de synthèse de la lactone **IV.86** à partir de l'acide carboxylique **IV.45** sera décrite l'annexe.
127. Trost, B. M.; O'Krongly, D. O.; Belletire, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7595-7596. Trost, B. M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4929-4932. Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Goldleski, P. G.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M.; Baldwin, J. J.; Christy, M.; Ponticello, G. S.; Varga, S. L.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370-2374.
128. Taber, D. F.; Sikkander, M. I.; Berry, J. F.; Frankowski, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1605-1607.
129. Pollex, Annett.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5705-5708.
130. Druais, V.; Hall, M. J.; Corsi, C.; Wendeborn, S.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 935-938.
131. Raghavan, S.; Samanta, P. K. *Synlett* **2013**, *24*, 1983-1987.
132. Bauer, R. A.; DiBlasi, C. M.; Tan, D. S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2084-2087.
133. Hartmann, O.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3064-3067.
134. Sapountzis, I.; Lin, W.; Fischer, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4364-4366
135. Zhou, Y.; Ye, F.; Zhou, Q.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2024-2027.

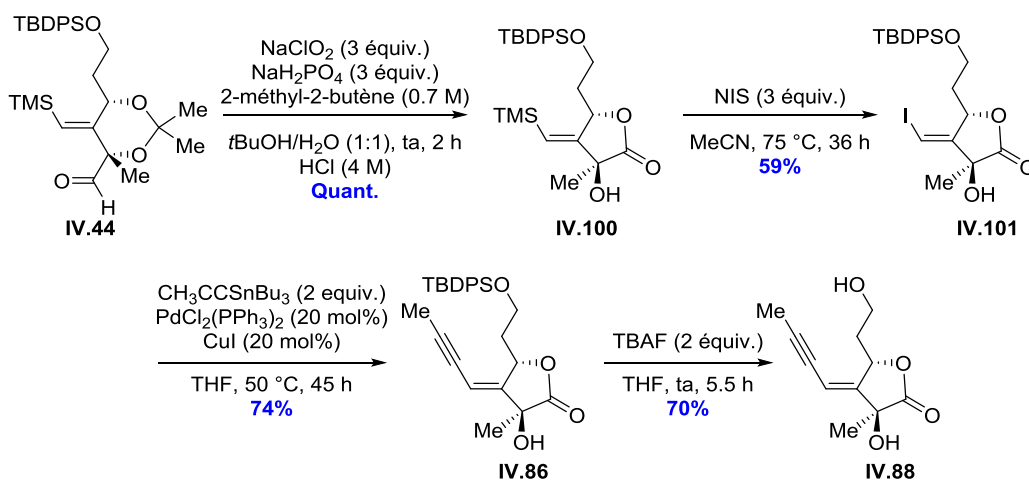
Chapitre VI : ANNEXES

VI.1. Annexe I : Préparation de IV.94 et IV.88

Le bromure vinylique **IV.94** a pu être préparé en deux étapes à partir de l'alcool primaire **IV.43**. Cette approche de synthèse aurait pu permettre, après formation **IV.95** et clivage de l'acétonide, une étude de la réaction de dihydroxylation en série acyclique. Malgré différents essais, la réaction de couplage n'a pas été possible. L'utilisation du NIS a conduit à des produits de dégradation (Schéma VI.1).

Sch\u00e9ma VI.1. Pr\u00e9paration du bromure vinylique **IV.94**

Les lactones **IV.86** et **IV.88** peuvent \u00e9galement \u00eatre \u00e9labor\u00e9es selon une voie alternative rapide et efficace (Sch\u00e9ma VI.2).

Sch\u00e9ma VI.2. Voie alternative de pr\u00e9paration de la lactone **IV.86** et **IV.88**

VI.2. Annexe II : V\u00e9rification de la configuration du st\u00e9rocentre C8

La configuration du centre C8 de l'alcool propargylique **IV.1** a \u00e9t\u00e9 confirm\u00e9e par l'\u00e9tude RMN ¹H des d\u00e9riv\u00e9s d'acides mand\u00e9liques (*R*) et (*S*)-MPA correspondants.¹²⁷

¹²⁷ Trost, B. M.; O'Krongly, D. O.; Belletire, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7595-7596. Trost, B. M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4929-4932. Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Goldleski, P. G.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M.; Baldwin, J. J.; Christy, M.; Ponticello, G. S.; Varga, S. L.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370-2374.

Selon cette méthode spectroscopique, Trost postule que les esters mandéliques préfèrent adopter une conformation *syn*-périplanaire dans laquelle trois groupements sont dans le même plan et dans la même direction (le MeO, le (C=O) de l'ester et l'hydrogène H en α de l'hydroxyle). Dans cette conformation éclipsée, un des deux groupements L₁ et L₂ portés par l'alcool secondaire se trouve dans le cône de blindage du groupement phényle du MPA [L₁ pour le (*R*), L₂ pour le (*S*)]. La différence des déplacements chimiques mesurés des protons des deux esters mandéliques $\Delta\delta(RS)$ permet ainsi d'attribuer la configuration absolue de l'alcool secondaire (Schéma VI.3).

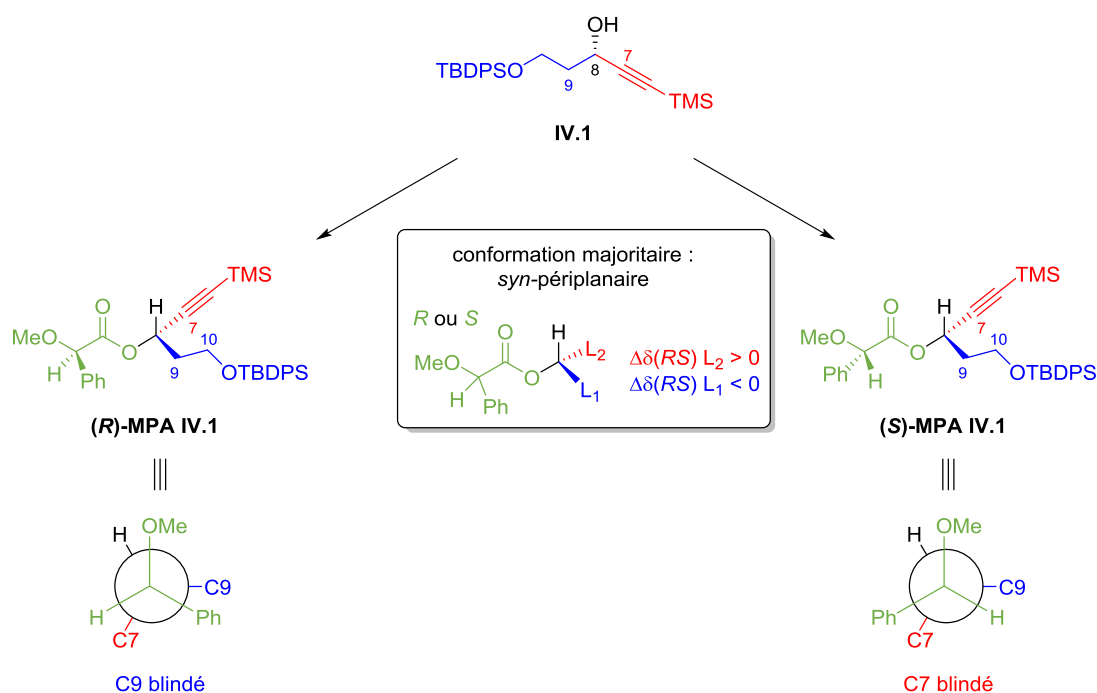


Schéma VI.3. Détermination de stéréochimie d'alcool secondaire selon Trost

Selon ce modèle, dans notre cas, nous attendons une différence de déplacements chimiques $\Delta\delta(RS)$ **positive** pour la chaîne en C7 et **négative** pour la chaîne en C9.

Les effets de blindage sont visibles au niveau des déplacements chimiques des protons H10, H9, TBDPS et TMS (Tableau VI.1, Schéma VI.3).

Tableau VI.1. Déplacements chimiques dus aux effets de blindage du phényle

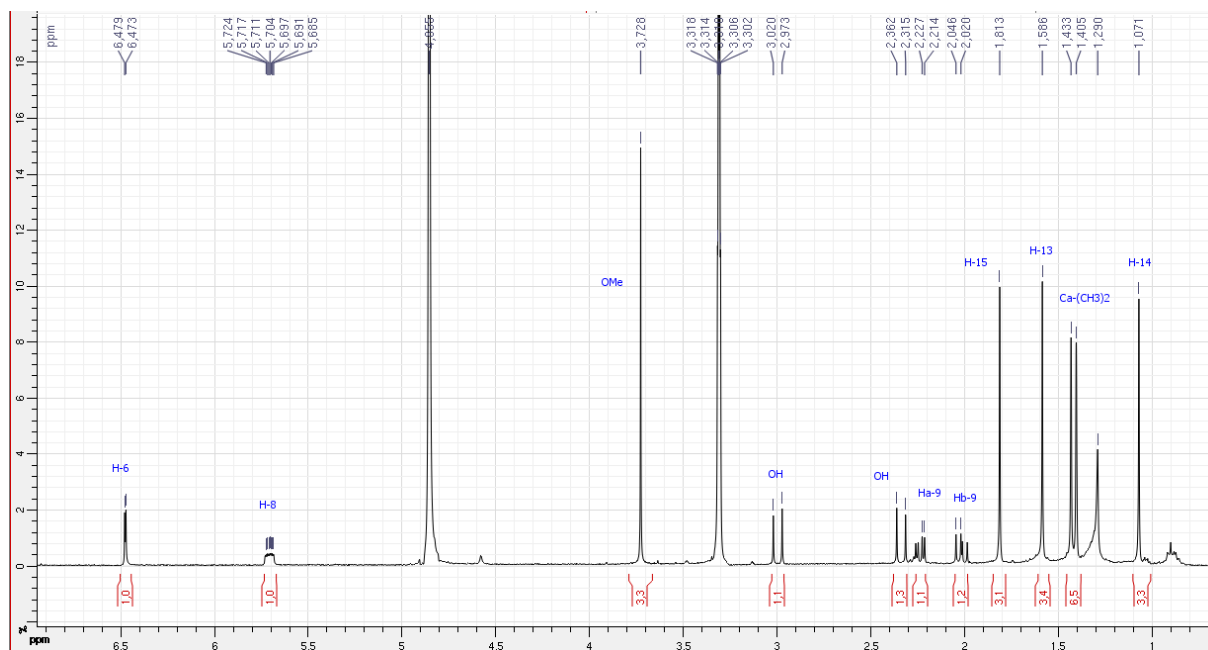
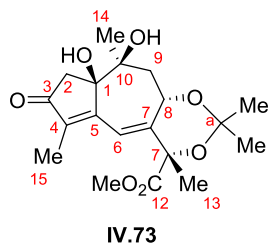
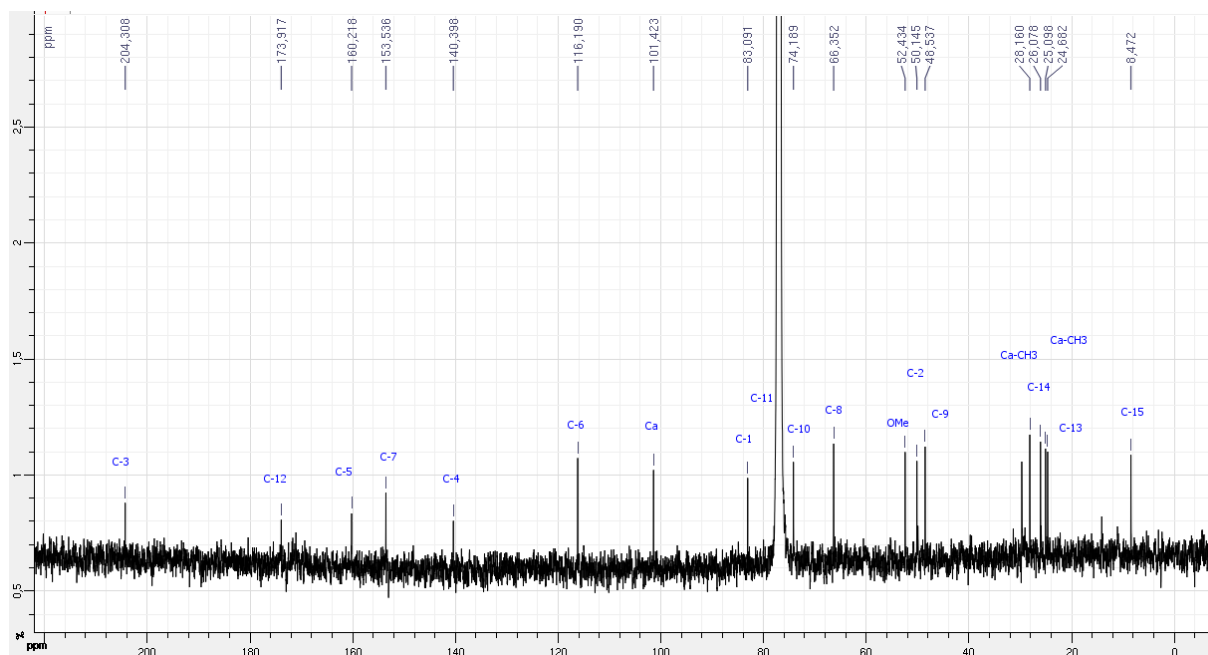
Protons	$\delta(R)$ -MPA IV.1 (ppm)	$\delta(S)$ -MPA IV.1 (ppm)	$\Delta\delta(RS)$ (ppm)
H10	3.62 et 3.44	3.78	-0.16 et -0.34
H9	1.90	2.07	-0.17
Si-C(CH ₃) ₃	1.02	1.07	-0.05
Si-(C ₇) ₃	0.15	0.11	+0.04

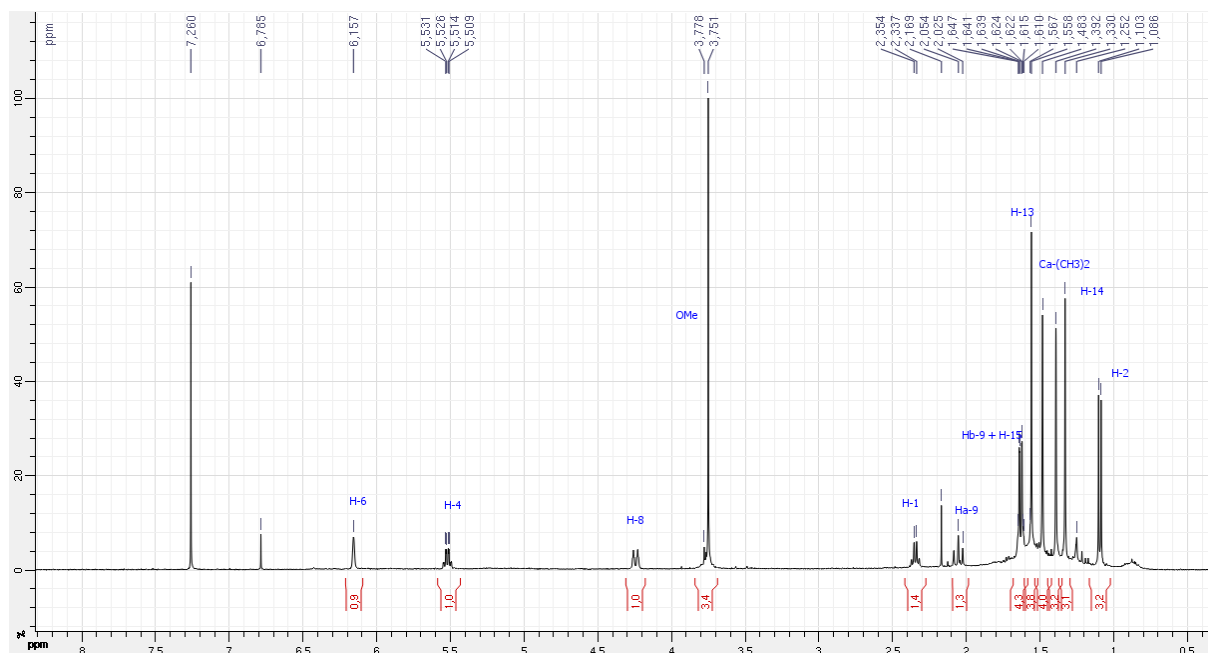
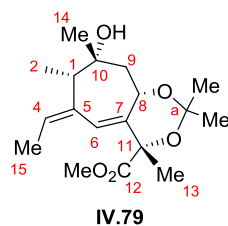
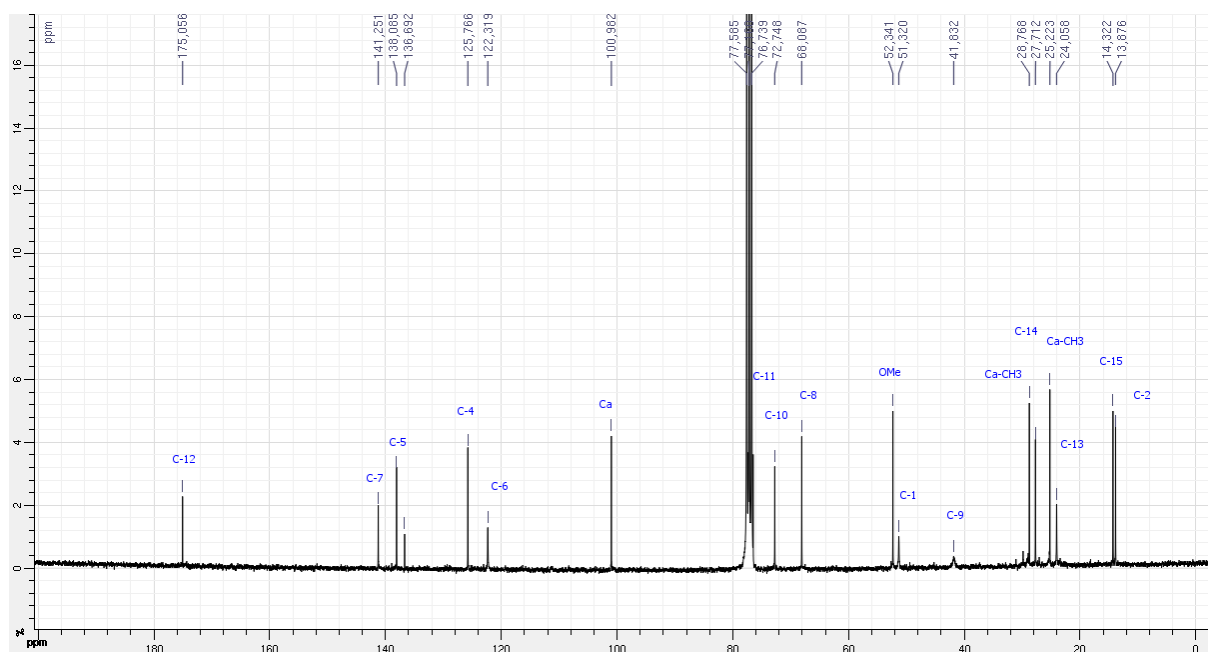
Le calcul des différences de déplacements chimiques $\Delta\delta(RS)$ confirme les hypothèses émises, à savoir :

- $\Delta\delta(RS)$ négative, les éléments portés par la chaîne en C9 sont blindés donc éclipsés par le phényle,
- $\Delta\delta(RS)$ positive, dans ce cas, ce sont les éléments portés par la chaîne en C7 sont blindés donc éclipsés par le phényle.

Ces résultats permettent ainsi l'attribution de la configuration (*S*) au centre C8.

VI.3. Annexe III : Spectres RMN du diol IV.73 (MeOD)

VI.3.1. RMN ^1H de IV.73Figure VI.1. Spectre RMN ^1H de IV.73VI.3.2. Spectre RMN ^{13}C de IV.73Figure VI.2. Spectre RMN ^{13}C de IV.73

VI.4. Annexe IV : Spectres RMN du cycloheptène IV.79 (CDCl₃)VI.4.1. RMN ¹H de IV.79Figure VI.3. Spectre RMN ¹H de IV.79VI.4.2. Spectre RMN ¹³C de IV.79Figure VI.4. Spectre RMN ¹³C de IV.79

Chapitre VII : EXPERIMENTAL SECTION

VII.1. General considerations

VII.1.1. Usual procedures

All reactions that were run under anhydrous conditions were carried out in flamed-dried glassware using freshly distilled solvent under an atmosphere of argon. THF and Et₂O were distilled over sodium/benzophenone system. DCM, MeCN, DMF, *i*PrOH, DMSO, Et₃N, DIPA and TMEDA over CaH₂. Ti(*Oi*Pr)₄ and methyl pyruvate were distilled under vacuum. All the other commercial reagents, purchased from Sigma-Aldrich, Acros Organics, SDS Carlo Erba or FluroChem, were used as received.

All reactions were stirred magnetically and the monitoring was performed by TLC with 0.20 mm Merck 60F254 pre-coated silica gel plates. Visualization of TLC plates was accomplished by UV light (254 nm), aqueous KMnO₄/K₂CO₃ solution or 10% ethanolic phosphomolybdic acid (PMA) solution followed by heating at 80-120 °C. Purification by flash chromatography was performed on silica gel 60 (particle size 0.040-0.063 μm) supplied by SDS Carlo Erba. Yield refers to spectroscopically pure compounds.

VII.1.2. Physical data and spectroscopic measurements

NMR spectra were recorded on Bruker Avance 300 MHz or 400 MHz spectrometers. The ¹H NMR data are shown in the following formats: chemical shift in ppm [multiplicity (s= single, d= doublet, t= triplet, q= quartet, app quint= apparent quintet and br= broad), integration, coupling constant *J* in Hz and proton attribution]. ¹³C NMR spectra were recorded at 75 MHz or 100 MHz and the internal reference of CDCl₃ is 77.16 ppm. The ¹³C NMR data, confirmed by 2D COSY, HSQC and HMBC spectra, are shown as follows: chemical shift in ppm [multiplicity (CH₃= methyl carbon, CH₂= secondary carbon, CH= primary carbon, C= quaternary carbon), carbon attribution].

Mass spectra were recorded on a GC/MS coupling unit with a MSD 5973 spectrometer and a Hewlett-Packard HP-GC 6890 chromatograph. Ionization was obtained either by electronic impact (EI) or chemical ionization with methane (CI, CH₄). High resolution mass spectra were obtained on a Thermo-Electron MAT-95 or Q-TOF1 spectrometer (*Waters*) using electrospray ionization (ESI). Mass spectra data are reported as: **HRMS (ESI) m/z** calcd for M theoretical mass, experimental mass.

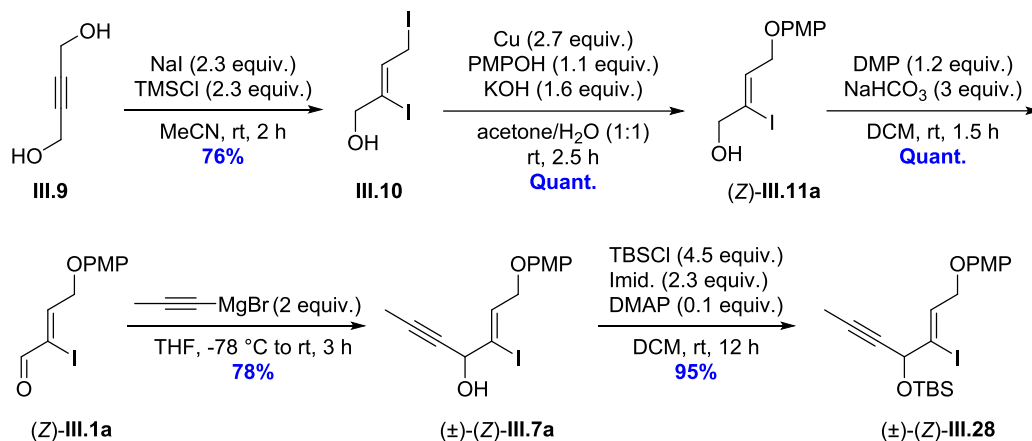
Optical rotations were recorded on a Perkin Elmer Model 341 polarimeter at 589 nm and are reported as: $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{T}^{\circ}\text{C}} = (c \text{ in g/100 mL, solvent})$.

IUPAC nomenclature was used for all compounds. The original carbon numbering of the natural product was employed.

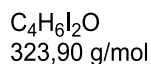
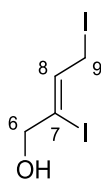
VII.2. Experimental procedures and product characterization

VII.2.1. First strategy approach

VII.2.1.1. OPMP series



(Z)-2,4-diiodobut-2-en-1-ol III.10



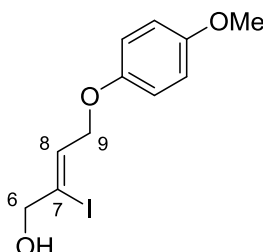
To a suspension of NaI (10.05 g, 67 mmol, 2.3 equiv.) in dry CH_3CN (2.9 M, 23 mL) was added TMSCl (8.6 mL, 67 mmol, 2.3 equiv.). The yellow mixture was stirred for 10 min at rt then 2-butyne-1,4-diol **III.9** (2.5 g, 29 mmol, 1 equiv.) in CH_3CN (1.6 M, 18 mL) was added. After 1 h, the brown mixture was diluted with DCM (25 mL) and a saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution was added until the mixture turned yellow. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3x) and the combined organic layers were successively washed with a saturated aqueous NaHCO_3 solution, a saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution then brine. The organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and the solvent was reduced pressure. The crude off white solid **III.10** (7.3042 g, 22.55 mmol, 78%) was directly engaged in the next step without further purification.

Analytical data were in agreement with those reported in the literature.¹²⁸

¹²⁸ Taber, D. F.; Sikkander, M. I.; Berry, J. F.; Frankowski, J. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1605-1607.

RN: 1008441-02-8

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.25 (tt, $J = 1.2, 8.4$ Hz, 1H, H-8), 4.29 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H, H-6), 3.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-9), 2.10 (br s, 1H, OH).

(Z)-2-iodo-4-(4-methoxyphenoxy)but-2-en-1-ol (Z)-III.11a

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{IO}_3$
320,13 g/mol

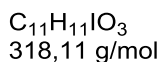
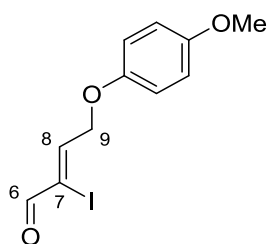
To a solution of 4-methoxyphenol (2.16 g, 17.4 mmol, 1.05 equiv.) in an acetone/water mixture (1:1) (0.5 M, 34 mL) was added KOH (1.48 g, 26.5 mmol, 1.6 equiv.). The yellow mixture was stirred for 10 min and copper (2.84 g, 41.7 mmol, 2.7 equiv.) was added. After 5 min stirring at rt, aldehyde **III.10** (5.36 g, 16.6 mmol, 1 equiv.) in acetone/water (1:1) (0.8 M, 28 mL) was added dropwise. After 2.5 h, the mixture was diluted with DCM. The aqueous layer was extracted with DCM (2x). The organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 80:20) to afford pure ether (Z)-**III.11a** (5.25 g, 16.4 mmol, quantitative) as a white solid.

Analytical data were in agreement with those reported in the literature.¹²⁸

RN: 1008441-08-4

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.90-6.80 (m, 4H, H-ar), 6.35 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-8), 4.60 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, H-9), 4.28 (s, 2H, H-6), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 2.25 (br s, 1H, OH).

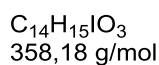
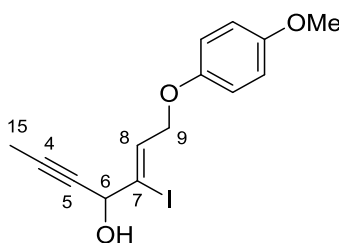
(Z)-2-iodo-4-(4-methoxyphenoxy)but-2-enal (Z)-III.1a



NaHCO_3 (490 mg, 5.88 mmol, 3 equiv.) and Dess-Martin Periodinane (1.0 g, 2.36 mmol, 1.2 equiv.) were successively added to alcohol (Z)-**III.11a** (620 mg, 1.96 mmol, 1 equiv.) dissolved in DCM (0.093 M, 21 mL). The mixture was stirred for 10 min at -10°C then for 1.5 h at rt and was subsequently quenched with a saturated aqueous $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1:1) solution and extracted with DCM (2x). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude aldehyde (Z)-**III.1a** was directly used in the next step without further purification.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.68 (s, 1H, H-6), 7.58 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-8), 6.88-6.84 (m, 4H, H-ar), 4.87 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H, H-9), 3.78 (s, 3H, OCH_3).

(Z)-3-iodo-1-(4-methoxyphenoxy)hept-2-en-5-yn-4-ol (±)-(Z)-III.7a

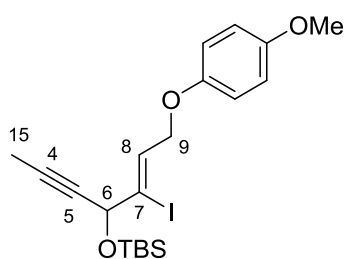


1-Propynylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 74 mL, 37.2 mmol, 3 equiv.) was added dropwise to a solution of aldehyde (Z)-**III.1a** (3.95 g, 12.42 mmol, 1 equiv.) in dry THF (0.11 M, 110 mL) at -78°C . The cooled bath was removed and the reaction was stirred for 1 h at rt then quenched with a saturated solution of NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with Et_2O (3x), washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ Et_2O , 80:20) to afford pure alcohol (±)-(Z)-**III.7a** (3.55 g, 9.94 mmol, 80%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.90-6.80 (m, 4H, H-ar), 6.53 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-8), 4.75 (dd, $J = 2.1, 7.4$ Hz, 1H, H-6), 4.60 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, H-9), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, OH), 1.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H, H-15).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 153.9 (C, C-ar), 152.1 (C, C-ar), 133.4 (CH, C-8), 115.6 (2CH, C-ar), 114.6 (2CH, C-ar), 110.3 (C, C-7), 84.0 (C, C-4), 76.6 (C, C-5), 72.2 (CH₂, C-9), 69.4 (CH₃, C-6), 55.6 (CH₃, OCH₃), 3.7 (CH₃, C-15).

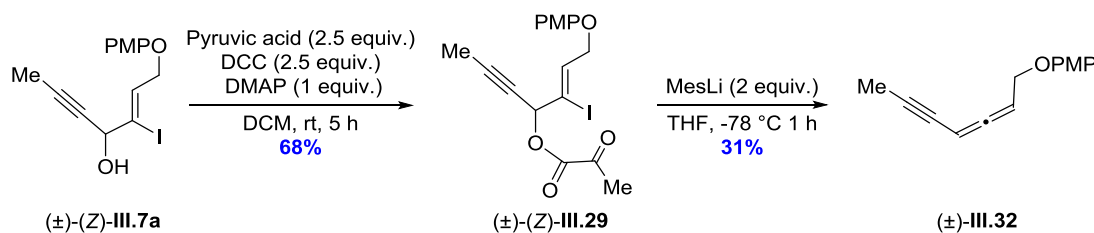
(Z)-tert-butyl((3-iodo-1-(4-methoxyphenoxy)hept-2-en-5-yn-4-yl)oxy)dimethylsilane
(±)-(Z)-**III.28**



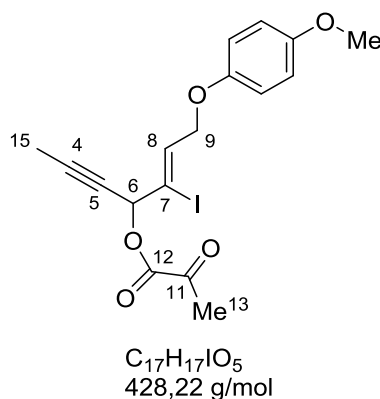
C₂₀H₂₉I O₃Si
472,44 g/mol

Imidazole (0.26 g, 3.79 mmol, 2.3 equiv.), DMAP (20 mg, 0.16 mmol, 0.1 equiv.) and TBSCl (1.12 g, 7.38 mmol, 4.5 equiv.) were added successively to alcohol (±)-(Z)-**III.7a** (0.59 g, 1.64 mmol, 1 equiv.) diluted in DCM (0.07 M, 23 mL). After 5 h, a 1M HCl solution was added, the aqueous layer was extracted with DCM (3x) and the solvent evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/Et₂O, 80:20) afforded silyl ether (±)-(Z)-**III.28** (0.70 g, 1.47 mmol, 90%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.81 (s, 4H, H-ar), 6.48 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-8), 4.79 (br s, 1H, H-6), 4.58 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, H-9), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 1.86 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H, H-15), 0.89 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃), 0.12 (s, 3H, Si-(CH₃)₂), 0.11 (s, 3H, Si-(CH₃)₂).



(Z)-3-iodo-1-(4-methoxyphenoxy)hept-2-en-5-yn-4-yl 2-oxopropanoate (±)-(Z)-**III.29**

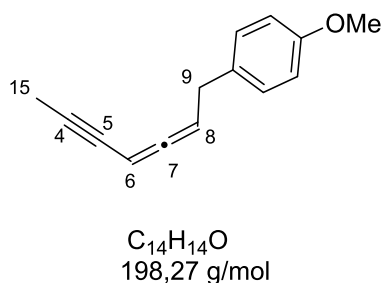


DMAP (50 mg, 0.39 mmol, 1 equiv.), DCC (0.200 g, 0.97 mmol, 2.5 equiv.) and pyruvic acid (0.07 mL, 0.97 mmol, 2.5 equiv.) were successively added to alcohol (±)-(Z)-**III.7a** (0.14 g, 0.39 mmol, 1 equiv.) in DCM (0.08 M, 5 mL) and the mixture was stirred for 6 h then filtered over a short pad of silica and the solvent was evaporated. Purification by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/Et₂O, 88:12) afforded pyruvate (±)-(Z)-**III.29** (0.113 g, 1.47 mmol, 68%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.87-6.79 (m, 4H, H-ar), 6.75 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-8), 5.94 (br s, 1H, H-6), 4.58 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, H-9), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 2.49 (s, 3H, H-13), 1.88 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H, H-15).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 190.7 (C, C-11), 158.8 (C, C-12), 154.3 (C, C-ar), 152.2 (C, C-ar), 138.4 (CH, C-8), 115.8 (2CH, C-ar), 114.8 (2CH, C-ar), 100.8 (C, C-7), 86.8 (C, C-4), 73.1 (C, C-5), 72.2 (CH₂, C-9), 72.1 (CH, C-6), 55.8 (CH₃, OCH₃), 27.1 (CH₃, C-13), 4.0 (CH₃, C-15).

1-(hepta-2,3-dien-5-yn-1-yl)-4-methoxybenzene (±)-**III.32**

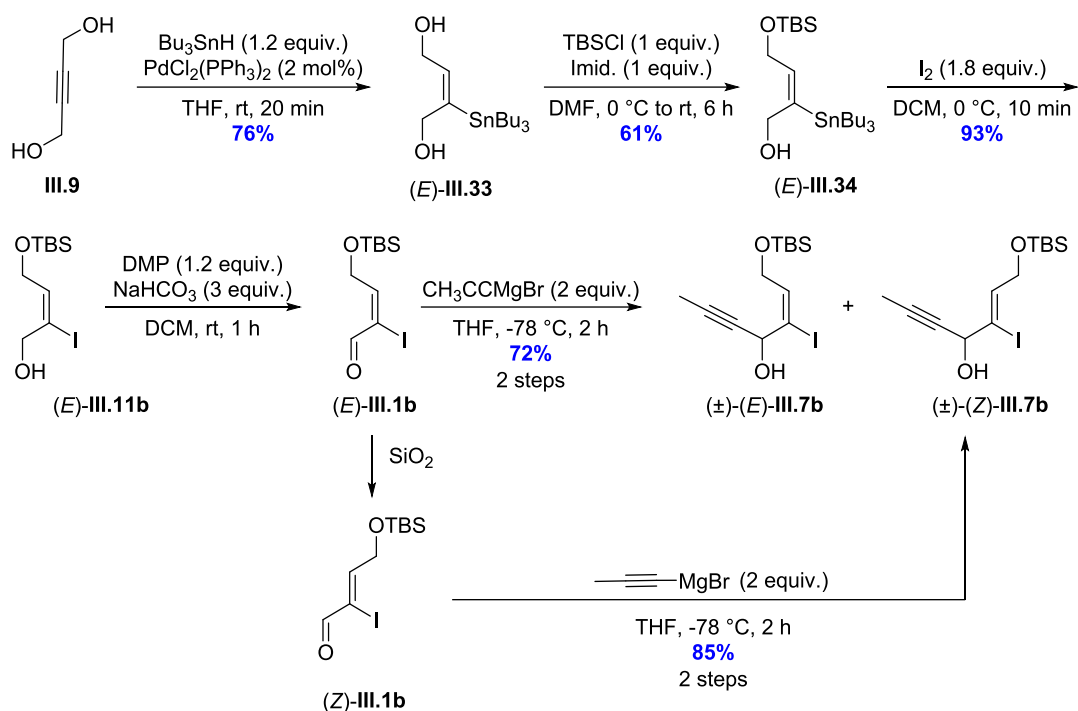
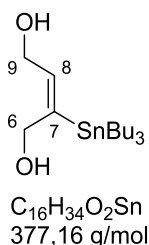


*t*BuLi (1.7 M in hexanes, 0.45 mL, 0.85 mmol, 4 equiv.) was added dropwise to a stirred solution of mesityl bromide (0.06 mL, 0.42 mmol, 2 equiv.) in THF (0.28 M, 1.5 mL) at -78 °C. The mixture was stirred at -20 °C for 1 h and cooled again to -78 °C before ketoester (±)-

(*Z*)-**III.29** (92 mg, 0.213mmol, 1 equiv.) in THF (0.2 M) was added dropwise. After 1 h, the mixture was quenched with a saturated solution of NH₄Cl and extracted with Et₂O (3x). The combined organic extracts were washed with water and brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 85:15) to afford pure allene (±)-**III.32** (14 mg, 0.066 mmol, 31%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.90-6.76 (m, 4H, H-ar), 5.66-5.57 (m, 1H, H-8), 5.52-5.47 (m, 1H, H-6), 4.59-4.52 (m, 1H, H-9), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 1.95 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, H-15).

VII.2.1.2. OTBS series

**(E)-2-(tributylstannyl)but-2-ene-1,4-diol (E)-III.33**

To a solution of but-2-yne-1,4-diol **III.9** (0.50 g, 5.80 mmol, 1 equiv.) in dry THF (0.1 M, 10 mL) was added $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.085 g, 0.12 mmol, 2 mol%). Tributyltin hydride (1.87 mL, 6.96 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise and the brown mixture was stirred for 20 min at rt. The solvent was evaporated *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 70:30) to afford pure vinyl stannane (E)-**III.33** (1.67 g, 4.43 mmol, 76%) as a brown oil.

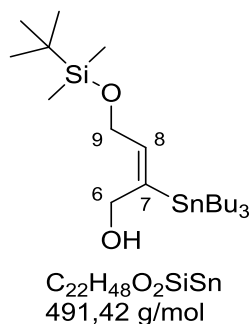
Analytical data were in agreement with those reported in the literature.¹²⁹

RN: 103223-42-3

¹²⁹ Pollex, Annett.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5705-5708.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.77 (tt, $J = 6.0, 1.8$, Hz, $J \text{ } ^1\text{H-}^{117}\text{Sn} = J \text{ } ^1\text{H-}^{119}\text{Sn} = 66.7$ Hz, 1H, H-8), 4.36 (d, $J = 1.8$ Hz, $J \text{ } ^1\text{H-}^{117}\text{Sn} = J \text{ } ^1\text{H-}^{119}\text{Sn} = 37.1$ Hz, 2H, H-6), 4.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-9), 1.66 (br s, 2H, OH), 1.52-1.41 (m, 6H, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1.36-1.22 (sext, $J = 7.2$ Hz, 6H, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.93-0.88 (m, 6H, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 12H, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

(E)-4-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-2-(tributylstannyl)but-2-en-1-ol (E)-III.34



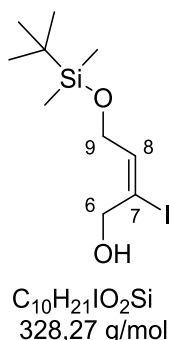
A 250 mL round-bottomed flask was charged with diol (E)-III.33 (17.81 g, 47.09 mmol, 1 equiv.) and dry DMF (0.48 M, 98 mL). To this solution were successively added imidazole (3.20 g, 47.09 mmol, 1 equiv.) and TBSCl (7.1 g, 47.09 mmol, 1 equiv.) at 0 °C and the solution was stirred for 6 h. The reaction was quenched with water and extracted with Et_2O (2x). The solvent was evaporated *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ EtOAc , 95:5) to afford pure silyl ether (E)-III.34 (14.11 g, 28.72 mmol, 61%) as a brown oil.

Analytical data were in agreement with those reported in the literature.¹²⁹

RN: 157733-31-8

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.69(tt, $J = 6.0, 1.8$, Hz, $J \text{ } ^1\text{H-}^{117}\text{Sn} = J \text{ } ^1\text{H-}^{119}\text{Sn} = 66.70$ Hz, 1H, H-8), 4.32 (d, $J = 1.8$ Hz, $J \text{ } ^1\text{H-}^{117}\text{Sn} = J \text{ } ^1\text{H-}^{119}\text{Sn} = 36.0$ Hz, 2H, H-6), 4.21 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, H-9), 1.66 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, OH), 1.56-1.40 (m, 6H, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1.38-1.20 (sext, $J = 7.2$ Hz, 6H, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.97-0.80 (m, 15H, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

(E)-4-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-2-iodobut-2-en-1-ol (E)-III.11b



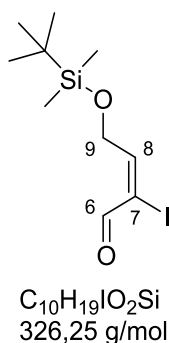
To the vinylstannane (*E*)-**III.34** (47.09 mmol, 1 equiv.) in dry DCM (0.08 M, 580 mL) was added iodine (21.5 g, 84.76 mmol, 1.7 equiv.) in one portion at 0 °C. After 10 min, the mixture was quenched with a saturated aqueous $Na_2S_2O_3$ solution then extracted with DCM (3x). The combined organic extracts were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 90:10) to afford pure vinyl iodide (*E*)-**III.11b** (9.92 g, 33.2 mmol, 93%) as a brown oil.

Analytical data were in agreement with those reported in the literature.¹²⁹

RN: 194232-44-5

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.43 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-8), 4.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-6), 4.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-9), 2.49 (td, $J = 6.9, 0.9$ Hz, 1H, OH), 0.88 (s, 9H, Si-C-(\underline{CH}_3)₃), 0.1 (s, 6H, Si-(\underline{CH}_3)₂).

(*E*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-iodobut-2-enal (*E*)-III.11b

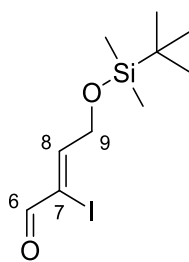


To a cooled solution of alcohol (*E*)-**III.11b** (2.45 g, 7.46 mmol, 1 equiv.) in DCM (0.093 M, 80 mL) was successively added $NaHCO_3$ (1.88 g, 22.4 mmol, 3 equiv.) and Dess-Martin Periodinane (3.8 g, 8.95 mmol, 1.2 equiv.) at rt. After 30 min, the mixture was quenched by a saturated aqueous $Na_2S_2O_3$ solution and extracted with DCM (3x). The combined organic

extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure at rt. The crude aldehyde (*E*)-**III.1b** was directly used in the next step without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.31 (s, 1H, H-6), 7.43 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-8), 4.61 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, H-9), 0.89 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃), 0.1 (s, 6H, Si-(CH₃)₂).

(*Z*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-iodobut-2-enal (*Z*)-III.1b****

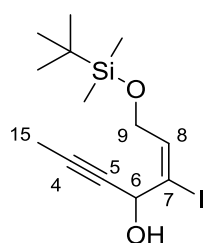


C₁₀H₁₉IO₂Si
326,25 g/mol

Aldehyde (*E*)-**III.1b** (7.46 mmol, 1 equiv.) was dissolved in DCM (0.5 M, 15 mL) and SiO₂ was added at rt. used in the next step without further purification. After 1 h, the mixture is filtered and the solvent is evaporated under reduced pressure. The crude aldehyde (*Z*)-**III.1b** is enough pure and will be used without further purification.

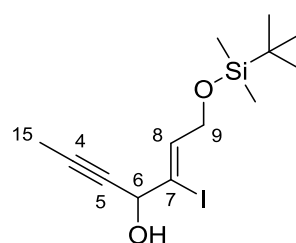
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.63 (s, 1H, H-6), 7.40 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-8), 4.51 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, H-9), 0.91 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃), 0.1 (s, 6H, Si-(CH₃)₂).

(*E*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-iodohept-2-en-5-yn-4-ol (±)-(*E*)-III.7b** and (*E*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-iodohept-2-en-5-yn-4-ol (±)-(*Z*)-**III.7b****



C₁₃H₂₃IO₂Si
366,31 g/mol

and



C₁₃H₂₃IO₂Si
366,31 g/mol

1-Propynylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 14.92 mmol, 30 mL, 2 equiv.) was added dropwise to a solution of aldehyde (*E*)-**III.1b** (7.46 mmol, 1 equiv., *E/Z*=1:0.1) in dry THF

(0.11 M, 68 mL) at -78 °C. The reaction was stirred for 3 h at -78 °C and quenched with a saturated solution of NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with Et_2O (3x), washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ Et_2O , 80:20) to afford pure alcohol (\pm)-(*E*)-**III.7b** (1.50 g, 4.1 mmol, 55%) as a yellow solid and pure (\pm)-(*Z*)-**III.7b** (0.464 g, 1.27 mmol, 17%) as a yellow oil.

(\pm)-(*E*)-**III.7b**

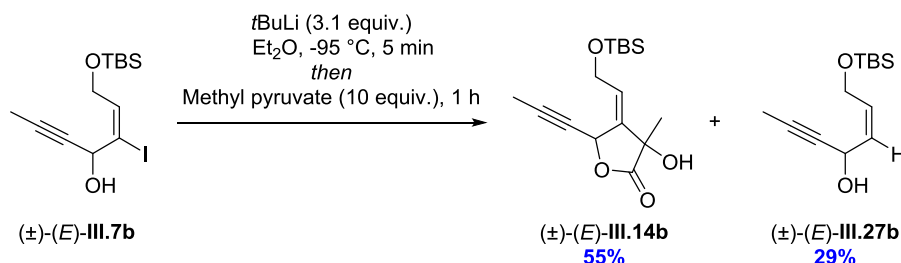
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.36 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-8), 4.90 (qd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H, H-6), 4.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-9), 2.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, OH), 1.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H, H-15), 0.88 (s, 9H, Si-C-(CH_3)₃), 0.1 (s, 6H, Si-(CH_3)₂).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 141.7 (CH, C-8), 108.6 (C, C-7), 83.3 (C, C-5), 77.7 (C, C-4), 64.1 (CH, C-6), 62.1 (CH_2 , C-9), 26.4 (3 CH_3 , Si-C-(CH_3)₃), 18.8 (2 CH_3 , Si-C-(CH_3)₂), 4.4 (CH_3 , C-15), -4.7 (2 CH_3 , Si-C-(CH_3)₂).

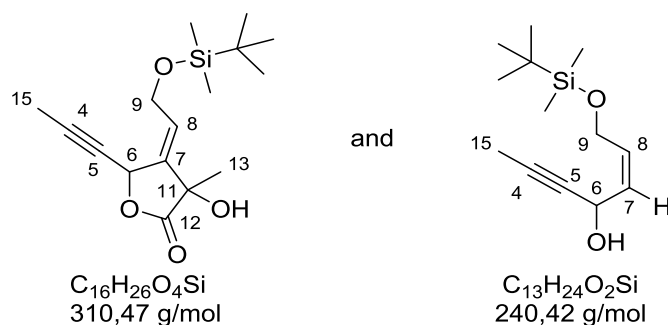
(\pm)-(*Z*)-**III.7b**

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.31 (t, $J = 4.8$, 1H, H-8), 4.67 (qd, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H, H-6), 4.24 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, H-9), 2.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, OH), 1.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H, H-15), 0.88 (s, 9H, Si-C-(CH_3)₃), 0.1 (s, 6H, Si-(CH_3)₂).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 137.2 (CH, C-8), 107.7 (C, C-7), 83.7 (C, C-5), 77.7 (C, C-4), 69.5 (CH, C-6), 67.7 (CH_2 , C-9), 26.0 (3 CH_3 , Si-C-(CH_3)₃), 18.3 (2 CH_3 , Si-C-(CH_3)₂), 3.8 (CH_3 , C-15), -5.0 (2 CH_3 , Si-C-(CH_3)₂).



(*E*)-4-(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethylidene)-3-hydroxy-3-methyl-5-(prop-1-yn-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (\pm)-(*E*)-**III.14b** and (*Z*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hept-2-en-5-yn-4-ol (\pm)-(*E*)-**III.27b**



*t*BuLi (1.7 M in hexanes, 1.05 mL, 1.8 mmol, 3.1 equiv.) was added dropwise to a stirred solution of vinyl iodide (\pm)-(*E*)-**III.7b** (205 mg, 0.56 mmol, 1 equiv.) in THF (0.07 M, 8 mL) at -95 °C. After 5 min, methyl pyruvate (0.26 mL, 2.8 mmol, 5 equiv.) was added dropwise. The mixture was stirred at the same temperature for 1 h and quenched with a saturated solution of NH_4Cl and extracted with Et_2O (3x). The combined organic extracts were washed with water and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ $EtOAc$, 95:5 to 75:25) to afford pure lactone (\pm)-(*E*)-**III.14b** (96 mg, 0.31 mmol, 55%, *dr* = 50:50) and reduced product (\pm)-(*E*)-**III.27b** (39 mg, 0.162 mmol, 29%).

Lactone (\pm)-(*E*)-**III.14b** (*diastereoisomer 1*)

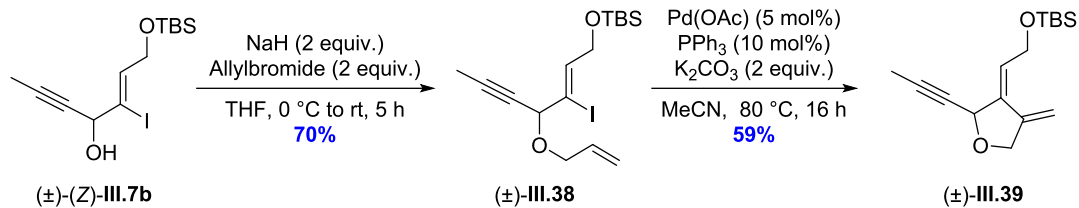
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.87-5.81 (m, 1H, H-6), 5.73-5.67 (m, 1H, H-8), 4.37-4.34 (m, 2H, H-9), 1.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H, H-15), 1.58 (s, 3H, H-13), 0.92 (s, 9H, Si-C-(\underline{CH}_3)₃), 0.10 (s, 6H, Si-(\underline{CH}_3)₂).

Lactone (\pm)-(*E*)-**III.14b** (*diastereoisomer 2*)

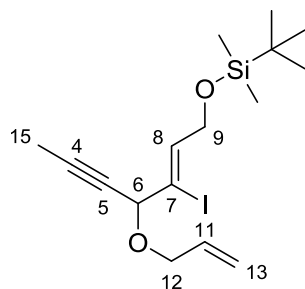
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.99-5.93 (m, 1H, H-8), 5.91-5.87 (m, 1H, H-6), 4.45-4.38 (m, 2H, H-9), 1.87 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H, H-15), 1.52 (s, 3H, H-13), 0.91 (s, 9H, Si-C-(\underline{CH}_3)₃), 0.10 (s, 6H, Si-(\underline{CH}_3)₂).

Allylic alcohol (\pm)-(*E*)-**III.27b**

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.67-6.64 (m, 2H, H-7? H-8), 5.40-5.24 (m, 2H, H-13), 5.14 (br s, 1H, H-6), 4.33-4.28 (m, 2H, H-9), 4.10-4.00 (m, 2H, H-12), 1.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H, H-15), 0.91 (s, 9H, Si-C-(\underline{CH}_3)₃), 0.10 (s, 6H, Si-(\underline{CH}_3)₂).



(Z)-((4-(allyloxy)-3-iodohept-2-en-5-yn-1-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilane (±)-III.38



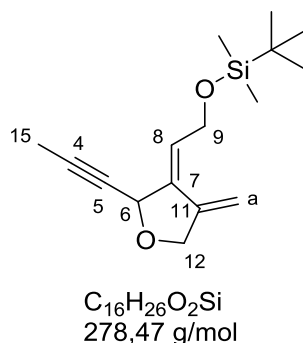
$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{IO}_2\text{Si}$
 406,38 g/mol

To a stirred suspension of NaH (60%, 88 mg, 2.2 mmol, 2 equiv.) in THF (0.5 M, 1 mL) at 0 °C propargylic alcohol (±)-(Z)-III.7b (400 mg, 1.1 mmol, 1 equiv.) in THF (1 M, 1 mL) was added dropwise. The resulting yellow solution was stirred at 0 °C under argon atmosphere for 20 min. Allyl bromide (0.2 mL, 2.2 mmol, 2 equiv.) was then added dropwise at 0 °C and the reaction was allowed to stir at room temperature for 5 h. The reaction mixture was quenched with H₂O and extracted with Et₂O (3x). The combined organic extracts were washed with water and brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 95:5) to afford pure allyl ether (±)-III.38 (308 mg, 0.76 mmol, 70%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.36 (t, $J = 5.1$, 1H, H-8), 5.96-5.90 (m, 1H, H-11), 5.40-5.24 (m, 2H, H-13), 4.56 (s, 1H, H-6), 4.35 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, H-9), 4.10-4.00 (m, 2H, H-12), 1.94 (s, 3H, H-15), 0.95 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃), 0.14 (s, 6H, Si-(CH₃)₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 139.6 (CH, C-8), 134.1 (CH, C-11), 118.2 (CH₂, C-13), 104.3 (C, C-7), 84.6 (C, C-5), 75.9 (C, C-4), 75.4 (CH, C-6), 68.8 (CH, C-12), 68.0 (CH₂, C-9), 26.1 (3CH₃, Si-C-(CH₃)₃), 18.8 (2CH₃, Si-C-(CH₃)₂), 5.0 (CH₃, C-15), -4.0 (2CH₃, Si-C-(CH₃)₂).

(E)-tert-butyl dimethyl(2-(4-methylene-2-(prop-1-yn-1-yl) dihydrofuran-3(2H)-ylidene)ethoxy)silane (±)-III.39

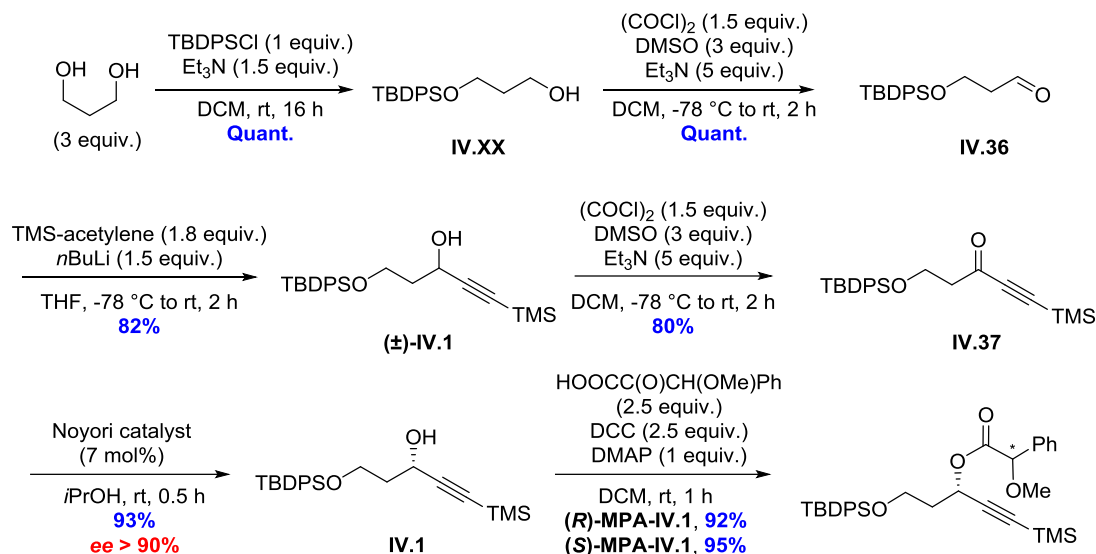
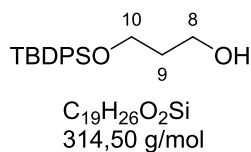


To a stirred solution of allyl ether (\pm)-**III.38** (117 mg, 0.29 mmol, 1 equiv.) in MeCN (0.05 M, 5.7 mL) were added Pd(OAc)₂ (3 mg, 0.014 mmol, 5 mol%), PPh₃ (7.5 mg, 0.028 mmol, 10 mol%) and K₂CO₃ (80 mg, 0.057 mmol, 2 equiv.). The resulting mixture was refluxed for 16 h. then cooled to room temperature and filtered over celite[®] pad. The filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 95:5) to afford pure tetrahydrofuran (\pm)-**III.39** (47 mg, 0.17 mmol, 59%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.89 (t, $J = 4.2$, 1H, H-8), 4.99 (t, $J = 4.2$, 1H, H-13), 4.48 (s, 1H, H-6), 4.46 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H, H-9), 4.06 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H, H-12), 1.94 (s, 3H, H-15), 0.95 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃), 0.14 (s, 6H, Si-(CH₃)₂).

VII.2.2. Second strategy approach

VII.2.2.1. Synthesis of the propargylic alcohol IV.1

3-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-1-ol IV.97

Propane-1,3-diol (38.70 g, 508.6 mmol, 3 equiv.) was dissolved in dry DCM (1.52 M, 335 mL). To the resulting solution were added successively Et₃N (35.44 mL, 254.3 mmol, 1.5 equiv.) and TBDPSCI (44.07 mL, 169.53 mmol, 1 equiv.). The mixture was stirred for 16 h at rt, quenched with water and extracted with DCM (3x). The combined organic extracts were successively washed with water, a saturated solution of NaHCO₃ and brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 80:20) to afford pure alcohol **IV.97** (52.8 g, 167.8 mmol, 99%) as a white solid.

The analytical data were in agreement with those reported in the literature.¹³⁰

RN: 127047-71-6

¹³⁰ Druais, V.; Hall, M. J.; Corsi, C.; Wendeborn, S.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 935-938.

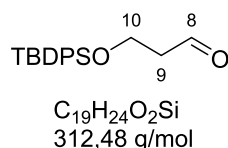
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.66 (m, 4H, H-ar), 7.44-7.39 (m, 6H, H-ar), 3.88-3.83 (m, 2H, H-8), 3.86 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-10), 2.45 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, OH), 1.81 (quint, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-9), 1.06 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 135.7 (4CH, C-ar), 133.3 (2C, C-ar), 129.9 (2CH, C-ar), 127.9 (4CH, C-ar), 63.4 (CH₂, C-8), 62.0 (CH₂, C-10), 34.4 (CH₂, C-9), 27.0 (3CH₃, Si-C-(CH₃)₃), 19.2 (C, Si-C-(CH₃)₃).

IR (film, cm⁻¹) ν 3237, 2929, 2856, 1471, 1427, 1105, 1075, 1011, 962, 820, 731, 699.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) = 0.27, staining agent KMnO₄.

3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propanal **IV.36**



To a solution of oxalyl chloride (8.0 mL, 95.38 mmol, 1.5 equiv.) in dry DCM (0.275 M, 345 mL) was added DMSO (14.4 mL, 203.48 mmol, 3.2 equiv.) dropwise at -78 °C. After 5 min, alcohol **IV.97** (20.0 g, 63.59 mmol, 1 equiv.) dissolved in DCM (0.8 M, 79 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for 20 min at -78 °C before Et₃N (44.0 mL, 317.95 mmol, 5 equiv.) was added. The mixture was allowed to warm to rt, stirred for 30 min, quenched with water and extracted with DCM (3x). The combined organic extracts were washed successively with 1M HCl, water and brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude aldehyde **IV.36** was directly used in the next step without further purification.

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹³¹

RN: 112897-03-7

¹³¹ Raghavan, S.; Samanta, P. K. *Synlett* **2013**, 24, 1983-1987.

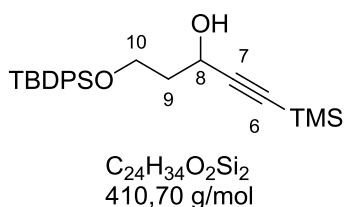
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.82 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-8), 7.67-7.64 (m, 4H, H-ar), 7.44-7.37 (m, 6H, H-ar), 4.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-10), 2.60 (td, *J* = 6.0, 2.1 Hz, 2H, H-9), 1.04 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 202.0 (CH, C-8), 135.7 (4CH, C-ar), 133.4 (2C, C-ar), 129.9 (2CH, C-ar), 127.9 (4CH, C-ar), 58.4 (CH₂, C-10), 46.5 (CH₂, C-9), 26.9 (3CH₃, Si-C-(CH₃)₃), 19.3 (C, Si-C-(CH₃)₃).

IR (film, cm⁻¹) ν 2960, 2930, 2857, 1712, 1471, 1427, 1104, 939, 822, 736, 699.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) = 0.35, staining agent KMnO₄.

5-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-ol (±)-IV.1



To a solution of ethynyltrimethylsilane (17.6 mL, 127.18 mmol, 2 equiv.) in dry THF (1.16 M, 110 mL) was added *n*BuLi (2.5 M in hexanes, 38.1 mL, 95.38 mmol, 1.5 equiv.) at -40 °C. After 20 min, aldehyde **IV.36** (63.59 mmol, 1 equiv.) dissolved in THF (0.37 M, 170 mL) was added dropwise. The mixture was allowed to warm up to rt and stirred for 30 min. The mixture was quenched with a saturated solution of NH₄Cl and extracted with Et₂O (3x). The combined organic extracts were washed with water and brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 80:20) to afford pure propargylic alcohol (±)-**IV.1** (21.4 g, 52.1 mmol, 82% over 2 steps) as a brown oil.

Analytical data were in agreement with those reported in the literature.¹³¹

RN: 225114-80-7

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.65 (m, 4H, H-ar), 7.47-7.36 (m, 6H, H-ar), 4.77-4.62 (m, 1H, H-8), 4.08-4.02 (m, 1H, Ha-10), 3.88-3.79 (m, 1H, Hb-10), 3.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, OH),

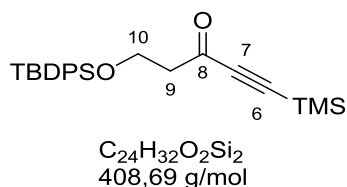
2.08-1.98 (m, 1H, Ha-9), 1.96-1.86 (m, 1H, Hb-9), 1.05 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃), 0.17 (s, 9H, Si-(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 135.6 (4CH, C-ar), 133.1 (2C, C-ar), 129.9 (2CH, C-ar), 127.9 (4CH, C-ar), 106.3 (C, C-7), 89.5 (C, C-6), 62.2 (CH, C-8), 62.0 (CH₂, C-10), 38.8 (CH₂, C-9), 26.9 (3CH₃, Si-C-(CH₃)₃), 19.2 (C, Si-C-(CH₃)₃), 0.1 (3CH₃, Si-(CH₃)₃).

IR (film, cm⁻¹) ν 3401, 2958, 2931, 2857, 1472, 1428, 1250, 1107, 840, 821, 699.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) = 0.35, staining agent KMnO₄.

5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-one **IV.37**



To a solution of oxalyl chloride (2.0 mL, 24.47 mmol, 1.5 equiv.) in dry DCM (0.275M, 89 mL) was added DMSO (3.7 mL, 52.19 mmol, 3 equiv.) at -78 °C. After 5 min, alcohol (±)-**IV.1** (6.7 g, 16.31 mmol, 1 equiv.) in DCM (0.8 M, 20 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for 20 min at -78 °C before Et₃N (12 mL, 81.55 mmol, 5 equiv.) was added. The mixture was allowed to warm to rt, stirred for 1 h, quenched with water and extracted with DCM (3x). The combined organic extracts were washed successively with HCl 1M, water and brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 95:5) to afford pure ketone **IV.37** (5.33 g, 13.1 mmol, 80%) as a yellow oil.

Analytical data were in agreement with those reported in the literature.¹³²

RN: 105198-76-3

¹³² Bauer, R. A.; DiBlasi, C. M.; Tan, D. S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2084-2087.

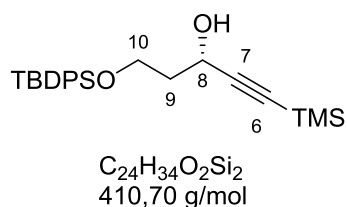
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.70 (m, 4H, H-ar), 7.50-7.40 (m, 6H, H-ar), 4.07 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-10), 2.83 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-9), 1.09 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃), 0.28 (s, 9H, Si-(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 186.0 (C, C-8), 135.6 (4CH, C-ar), 133.4 (2C, C-ar), 129.8 (2CH, C-ar), 127.8 (4CH, C-ar), 102.1 (C, C-7), 98.0 (C, C-6), 59.5 (CH₂, C-10), 48.1 (CH₂, C-9), 26.8 (3CH₃, Si-C-(CH₃)₃), 19.3 (C, Si-C-(CH₃)₃), -0.7 (3CH₃, Si-(CH₃)₃).

IR (film, cm⁻¹) ν 2959, 2931, 2858, 1679, 1473, 1428, 1252, 1105, 1043, 843, 736, 699.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) = 0.41, staining agent KMnO₄.

(*S*)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-ol **IV.1**



To a solution of dichloro(*p*-cymene)ruthenium(II) dimer (0.042 g, 0.069 mmol, 0.056 equiv.) in dry DCM (0.034 M, 2 mL) was added (1*S*,2*S*)-(+)-*N*-para-toluolsulfonyl-1,2-diphenylethylenediamine (0.050 g, 0.137 mmol, 0.11 equiv.) and KOH (0.055 g, 0.991 mmol, 0.82 equiv.) at rt. The purple mixture was stirred for 20 min before being quenched by water. After 10 min of vigorous stirring, the mixture was extracted with DCM (3x). The combined organic extracts were dried over CaH₂, filtered and concentrated under reduced pressure to give a purple solid.¹³³ To the freshly prepared catalyst dissolved in *i*PrOH (0.013 M, 5 mL) was added a solution of ketone **IV.37** (0.500 g, 1.22 mmol, 1 equiv.) in *i*PrOH (0.493 M, 5 mL) at rt. After 30 min stirring, the solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 90:10) to afford pure alcohol **IV.1** (0.465 g, 1.13 mmol, 93%, *ee* = 90%) as a yellow oil.

Analytical data were in agreement with those reported in the literature.¹³¹

RN: 225114-87-4

¹³³ Hartmann, O.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3064-6067.

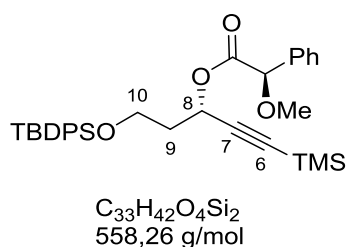
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.65 (m, 4H, H-ar), 7.47-7.36 (m, 6H, H-ar), 4.77-4.62 (m, 1H, H-8), 4.08-4.02 (m, 1H, Ha-10), 3.88-3.79 (m, 1H, Hb-10), 3.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, OH), 2.08-1.98 (m, 1H, Ha-9), 1.96-1.86 (m, 1H, Hb-9), 1.05 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃), 0.17 (s, 9H, Si-(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 135.6 (4CH, C-ar), 133.1 (2C, C-ar), 129.9 (2CH, C-ar), 127.9 (4CH, C-ar), 106.3 (C, C-7), 89.5 (C, C-6), 62.2 (CH, C-8), 62.0 (CH₂, C-10), 38.8 (CH₂, C-9), 26.9 (3CH₃, Si-C-(CH₃)₃), 19.2 (C, Si-C-(CH₃)₃), 0.1 (3CH₃, Si-(CH₃)₃).

IR (film, cm⁻¹) ν 3401, 2958, 2931, 2857, 1472, 1428, 1250, 1107, 840, 821, 699.

R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) = 0.35, staining agent KMnO₄.

(*S*)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-yl (*R*)-2-methoxy-2-phenylacetate (*R*)-MPA **IV.1**



Propargylic alcohol **IV.1** (70 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in anhydrous dichloromethane (0.05 M, 3 mL) and (*R*)-methoxyphenylacetic acid (72 mg, 0.43 mmol, 2.5 equiv.), DMAP (21 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) and DCC (43 mg, 0.43 mmol, 2.5 equiv.) were successively added. The mixture was stirred at room temperature for 30 min before addition of diethyl ether (10 mL). The crude mixture was filtered through a pad of Celite[®], which was rinsed with diethyl ether. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 90:10) to furnish corresponding (*R*)-MPA ester (*R*)-MPA **IV.1** (87 mg, 0.156 mmol, 92% yield) as a colourless oil.

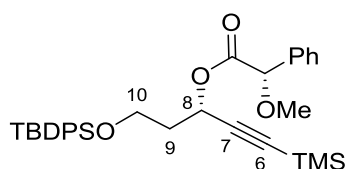
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63-7.52 (m, 4H, H-ar), 7.44-7.27 (m, 11H, H-ar), 5.71 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-8), 4.78 (s, 1H, CH-O-CH₃), 3.66-3.57 (m, 1H, Ha-10), 3.49-3.40 (m, 1H, Hb-10), 3.40 (s, 3H, O-CH₃), 1.99-1.84 (m, 2H, H-9), 1.00 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃), 0.14 (s, 9H, Si-(CH₃)₃).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.6 (C, C=O), 136.2 (C, C-ar), 135.6 (4CH, C-ar), 133.7 (2C, C-ar), 129.7 (2CH, C-ar), 128.8 (2CH, C-ar), 128.7 (2CH, C-ar), 127.8 (4CH, C-ar), 127.4 (CH, C-ar), 102.1 (C, C-7), 91.1 (C, C-6), 82.6 (CH, CH-O-CH_3), 62.4 (CH, C-8), 59.4 (CH_2 , C-10), 57.5 (CH_3 , O-CH_3), 37.7 (CH_2 , C-9), 26.9 (3 CH_3 , Si-C-(CH_3)₃), 19.3 (C, Si-C-(CH_3)₃), -0.1 (3 CH_3 , Si-(CH_3)₃).

IR (film, cm^{-1}) ν 2956, 2876, 1462, 1428, 1372, 1251, 1087, 1096, 1006, 953, 821, 737, 699.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) = 0.38, staining agent KMnO_4 .

(S)-5-((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-yl (S)-2-methoxy-2-phenylacetate (S)-MPA IV.1



$\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}_2$
558,26 g/mol

Propargylic alcohol **IV.1** (70 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in anhydrous dichloromethane (0.05 M, 3 mL) and (S)-methoxyphenylacetic acid (72 mg, 0.43 mmol, 2.5 equiv.), DMAP (21 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) and DCC (43 mg, 0.43 mmol, 2.5 equiv.) were successively added. The mixture was stirred at room temperature for 30 min before addition of diethyl ether (10 mL). The crude mixture was filtered through a pad of Celite[®], which was rinsed with diethyl ether. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 90:10) to furnish corresponding (S)-MPA ester (**R**)-MPA **IV.1** (90 mg, 0.16 mmol, 95% yield) as a colourless oil.

Analytical data were in agreement with those reported in the literature.¹³¹

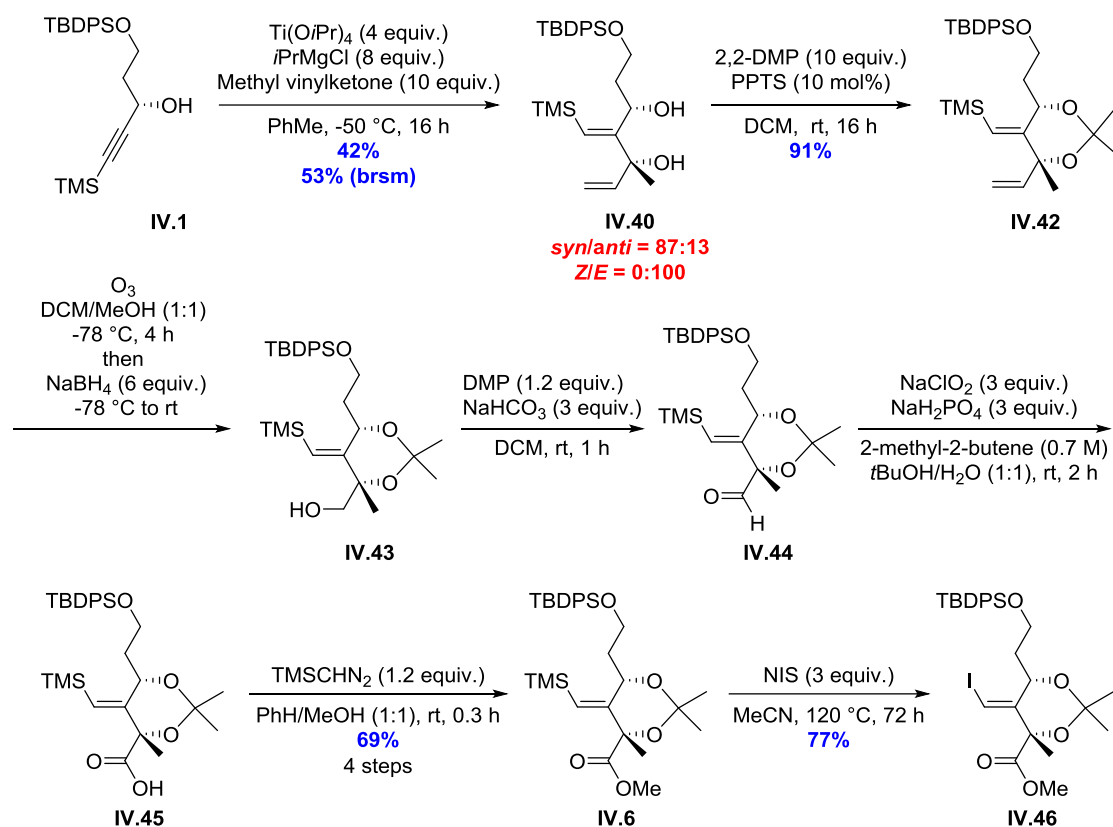
RN: 1477482-31-7

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.58 (m, 4H, H-ar), 7.51-7.29 (m, 11H, H-ar), 5.73 (t, J = 6.9 Hz, 1H, H-8), 4.77 (s, 1H, CH-O-CH_3), 3.82-3.64 (m, 2H, H-10), 3.44 (s, 3H, O-CH_3), 2.14-1.95 (m, 2H, H-9), 1.05 (s, 9H, Si-C-(CH_3)₃), 0.09 (s, 9H, Si-(CH_3)₃).

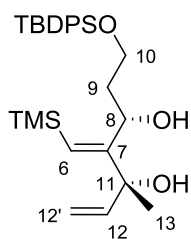
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.6 (C, $\underline{\text{C}}\text{O}$), 135.9 (C, C-ar), 135.6 (4CH, C-ar), 133.6 (2C, C-ar), 129.6 (2CH, C-ar), 128.8 (2CH, C-ar), 128.6 (2CH, C-ar), 127.8 (4CH, C-ar), 127.4 (CH, C-ar), 101.7 (C, C-7), 91.0 (C, C-6), 82.6 (CH, $\underline{\text{C}}\text{H-O-CH}_3$), 62.6 (CH, C-8), 59.7 (CH_2 , C-10), 57.4 (CH_3 , O- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 37.6 (CH_2 , C-9), 27.0 (3 CH_3 , Si-C-($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_3$), 19.3 (C, Si- $\underline{\text{C}}$ -(CH_3) $_3$), -0.2 (3 CH_3 , Si-($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_3$).

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) = 0.39, staining agent KMnO_4

VII.2.2.2. Synthesis of the vinyl iodide IV.46



(3*R*,5*S*,*E*)-7-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methyl-4-((trimethylsilyl)methylene)hept-1-ene-3,5-diol IV.40



$\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}_2$
482,81 g/mol

To a solution of propargylic alcohol **IV.1** (13.68 g, 33.30 mmol, 1 equiv.) in dry toluene (0.11 M, 300 mL) was added $i\text{PrMgCl}$ (1.35 M in Et_2O , 27 mL, 36.64 mmol, 1.1 equiv.) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After 15 min, freshly distilled $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (39.4 mL, 133.2 mmol, 4 equiv.) was added. The mixture was cooled to $-40\text{ }^\circ\text{C}$ and $i\text{PrMgCl}$ (1.35 M in Et_2O , 200 mL, 273.1 mmol, 8.2 equiv.) was added dropwise by means of dropping funnel. The black mixture was stirred for 2 h at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ and 3-buten-2-one (27 mL, 333 mmol, 10 equiv.) was added dropwise. The mixture was

stirred for 16 h at $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ before being quenched with HCl (4 M in water) and warmed to rt. The mixture was vigorously stirred then extracted with Et₂O (3x). The combined organic extracts were washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/Et₂O, 85:15) to afford pure diol **IV.40** (6.75 g, 14.0 mmol, 42%, *dr* = 87:13) as a white solid.

Major diastereoisomer

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.63 (m, 4H, H-ar), 7.50-7.35 (m, 6H, H-ar), 5.97 (dd, *J* = 17.2, 10.8 Hz, 1H, H-12), 5.50 (s, 1H, H-6), 5.30 (dd, *J* = 17.2, 1.2 Hz, 1H, Ha-12'), 5.04 (dd, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H, Hb-12'), 4.89 (dd, *J* = 10.4, 1.8 Hz, 1H, H-8), 4.29 (br s, 2H, OH), 3.81 (m, 2H, H-10), 2.53-2.40 (m, 1H, Ha-9), 1.67-1.57 (m, 1H, Hb-9), 1.48 (s, 3H, H-13), 1.06 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃), 0.13 (s, 9H, Si-(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.9 (C, C-7), 145.8 (CH, C-12), 135.7 (4CH, C-ar), 132.9 (2C, C-ar), 130.0 (2CH, C-ar), 128.0 (4CH, C-ar), 126.3 (CH, C-6), 111.4 (CH₂, C-12'), 78.5 (C, C-11), 77.4 (CH, C-8), 64.3 (CH₂, C-10), 38.8 (CH₂, C-9), 31.1 (CH₃, C-13), 26.9 (3CH₃, Si-C-(CH₃)₃), 19.1 (C, Si-C-(CH₃)₃), 0.8 (3CH₃, Si-(CH₃)₃).

IR (film, cm⁻¹) ν 3315, 2957, 2930, 2856, 1472, 1427, 1389, 1318, 1248, 1105, 1080, 852, 841, 736, 698.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₈H₄₂O₃Si₂Na⁺ [*M*+Na]⁺ 505.2570, found 505.2583.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 85:15) = 0.36, staining agent PMA.

Minor diastereoisomer

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.63 (m, 4H, H-ar), 7.50-7.35 (m, 6H, H-ar), 6.06 (dd, *J* = 17.2, 10.8 Hz, 1H, H-12), 5.47 (s, 1H, H-6), 5.22 (dd, *J* = 17.2, 0.8 Hz, 1H, Ha-12'), 5.04 (dd, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H, Hb-12'), 4.89 (dd, *J* = 10.4, 1.8 Hz, 1H, H-8), 4.18 (br s, 2H, OH), 3.94-3.81 (m, 2H, H-10), 2.59-2.51 (m, 1H, Ha-9), 1.77-1.69 (m, 1H, Hb-9), 1.46 (s, 3H, H-13), 1.06 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃), 0.13 (s, 9H, Si-(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.6 (C, C-7), 147.3 (CH, C-12), 135.7 (4CH, C-ar), 132.8 (2C, C-ar), 130.0 (2CH, C-ar), 128.0 (4CH, C-ar), 126.2 (CH, C-6), 110.8 (CH₂, C-12'), 78.5 (C, C-

11), 77.4 (CH, C-8), 64.0 (CH₂, C-10), 39.1 (CH₂, C-9), 29.8 (CH₃, C-13), 26.9 (3CH₃, Si-C-(CH₃)₃), 19.1 (C, Si-C-(CH₃)₃), 0.8 (3CH₃, Si-(CH₃)₃).

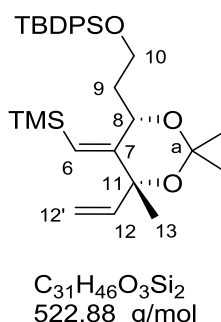
IR (film, cm⁻¹) ν 3315, 2957, 2930, 2856, 1472, 1427, 1389, 1318, 1248, 1105, 1080, 852, 841, 736, 698.

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₈H₄₂O₃Si₂Na⁺ [M+Na]⁺ 505.2570, found 505.2583.

[α]_D²⁰ = (c 1.5, CHCl₃).

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 85:15) = 0.36, staining agent PMA.

tert-butyl diphenyl(2-((4*S*,6*R*,*E*)-2,2,6-trimethyl-5-((trimethylsilyl)methylene)-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)ethoxy)silane **IV.42**



2,2-dimethoxypropane (7.5 mL, 60.8 mmol, 10 equiv.) and PPTS (0.152 g, 0.61 mmol, 0.1 equiv.) were successively added to a solution of diol **IV.40** (2.93 g, 6.08 mmol, 1 equiv.) in DCM (0.62 M, 10 mL) and the reaction was stirred for 16 h. A saturated solution of NaHCO₃ was added and the mixture was extracted with DCM (3x). The combined organic extracts were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 95:5) to afford pure acetone **IV.42** (3.08 g, 5.89 mmol, 97%, *dr* = 93:7) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.63 (m, 4H, H-ar), 7.47-7.32 (m, 6H, H-ar), 5.95 (dd, *J* = 17.1, 10.5 Hz, 1H, H-12), 5.60 (s, 1H, H-6), 5.24 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, Ha-12'), 5.00-4.87 (m, 2H, H-8, Hb-12'), 3.88 (td, *J* = 9.9, 4.2 Hz, 1H, Ha-10), 3.72-3.63 (m, 1H, Hb-10), 2.05 (tt, *J* = 14.1, 4.2 Hz, 1H, Ha-9), 1.96-1.83 (m, 1H, Hb-9), 1.45 (s, 6H, Ca-CH₃), 1.37 (s, 3H, H-13), 1.05 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃), 0.21 (s, 9H, Si-(CH₃)₃).

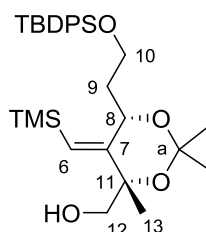
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.4 (C, C-7), 145.9 (CH, C-12), 135.8 (4CH, C-ar), 134.0 (2C, C-ar), 129.6 (2CH, C-ar), 127.6 (4CH, C-ar), 122.1 (CH, C-6), 112.0 (CH_2 , C-12'), 98.5 (C, C-a), 78.8 (C, C-11), 69.8 (CH, C-8), 60.5 (CH_2 , C-10), 41.1 (CH_2 , C-9), 30.5 (CH_3 , Ca- CH_3), 28.8 (CH_3 , Ca- CH_3), 26.9 (3 CH_3 , Si-C-(CH_3) $_3$), 26.1 (CH_3 , C-13), 19.4 (C, Si-C-(CH_3) $_3$), 0.4 (3 CH_3 , Si-(CH_3) $_3$).

IR (film, cm^{-1}) ν 2956, 2933, 2858, 1472, 1428, 1368, 1250, 1202, 1074, 951, 863, 843, 736, 699.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 545.2883, found 545.2872.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 95:5) = 0.50, staining agent PMA.

((4*S*,6*S*,*E*)-6-(2-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)-2,2,4-trimethyl-5-((trimethylsilyl)methylene)-1,3-dioxan-4-yl)methanol **IV.43**



$\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}_2$
526,86 g/mol

To a solution of acetonide **IV.42** (3.13 g, 6.00 mmol, 1 equiv.) in a 1:1 DCM/ MeOH mixture (0.1 M, 60 mL) was bubbled O_3 at -78°C until completion of the reaction (monitored by TLC) then NaBH_4 (1.59 g, 42 mmol, 7 equiv.) was added. The mixture was warmed to rt, stirred for 30 min and subsequently quenched with a saturated solution of NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with DCM (3x) then the combined organic extracts were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 85:15) to afford pure alcohol **IV.43** (2.15 g, 4.08 mmol, 68%, $dr = 93:7$) as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.65 (m, 4H, H-ar), 7.46-7.33 (m, 6H, H-ar), 5.61 (d, $J = 2$ Hz, 1H, H-6), 4.93 (dt, $J = 10.4, 2$ Hz, 1H, H-8), 3.98-3.86 (m, 1H, Ha-10), 3.79-3.61 (m, 2H,

Hb-10, Ha-12), 3.48-3.35 (m, 1H, Hb-12), 2.00-1.87 (m, 2H, H-9), 1.46 (s, 3H, H-13), 1.38 (s, 6H, Ca-CH₃), 1.06 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃), 0.22 (s, 9H, Si-(CH₃)₃).

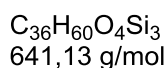
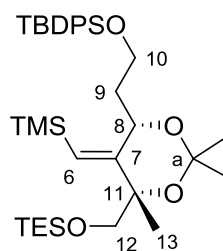
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.6 (C, C-7), 135.7 (4CH, C-ar), 133.7 (2C, C-ar), 129.6 (2CH, C-ar), 127.6 (4CH, C-ar), 125.4 (CH, C-6), 98.3 (C, C-a), 79.4 (C, C-11), 70.3 (CH₂, C-12), 69.2 (CH, C-8), 60.2 (CH₂, C-10), 40.8 (CH₂, C-9), 30.5 (CH₃, Ca-CH₃), 26.9 (3CH₃, Si-C-(CH₃)₃), 25.5 (CH₃, Ca-CH₃), 25.4 (CH₃, C-13), 19.3 (C, Si-C-(CH₃)₃), 0.4 (3CH₃, Si-(CH₃)₃).

IR (film, cm⁻¹) ν 3475, 3071, 2956, 2933, 2858, 1473, 1428, 1379, 1250, 1204, 1112, 1075, 864, 846, 739, 702.

HRMS (ESI) m/z calcd for C₃₀H₄₆O₄Si₂Na⁺ [M+Na]⁺ 549.2832, found 549.2820.

R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) = 0.45, staining agent PMA.

tert*-butyldiphenyl(2-((4*S*,6*S*,*E*)-2,2,6-trimethyl-6-(((triethylsilyl)oxy)methyl)-5-((trimethylsilyl)methylene)-1,3-dioxan-4-yl)ethoxy)silane **IV.93*



2,6-lutidine (0.5 mL, 4.2 mmol, 2.1 equiv.) and TESOTf (0.9 mL, 4 mmol, 2 equiv.) were successively added to a stirred solution of alcohol **IV.43** (1.05 g, 2.00 mmol, 1 equiv.) in dry DCM (0.11 M, 18 mL) at rt. The mixture was stirred for 30 min, quenched with a saturated solution of NaHCO₃ and extracted with DCM (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 95:5) to afford pure silyl ether **IV.93** (1.30 g, quantitative yield) as a colorless oil.

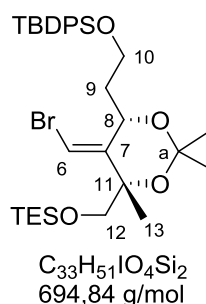
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75-7.65 (m, 4H, H-ar), 7.45-7.32 (m, 6H, H-ar), 5.51 (d, 1H, H-6), 4.96-4.89 (m, 1H, H-8), 3.91 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H, Ha-10), 3.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H,

Ha-12), 3.75-3.70 (m, 1H, Hb-10), 3.47 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, Hb-12), 2.01-1.90 (m, 2H, H-9), 1.43 (s, 3H, H-13), 1.34 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.32 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.05 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃), 0.92 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, Si-(CH₂-CH₃)₃), 0.54 (qd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 6H, Si-(CH₂-CH₃)₃), 0.22 (s, 9H, Si-(CH₃)₃).

IR (film, cm⁻¹) ν 2954, 2876, 1473, 1428, 1370, 1249, 1087, 1006, 949, 843, 736, 699.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 95:5) = 0.71, staining agent PMA.

(2-((4*S*,6*S*,*E*)-5-(bromomethylene)-2,2,6-trimethyl-6-(((triethylsilyloxy)methyl)-1,3-dioxan-4-yl)ethoxy)(*tert*-butyl)diphenylsilane **IV.94**



To a solution of vinylsilane **IV.93** (0.78 g, 1.22 mmol, 1 equiv.) in dry CH₃CN (0.1 M, 12 mL) was added *N*-Bromosuccinimide (0.24 g, 1.34 mmol, 1.1 equiv.) at 0 °C. After 20 min, the reaction was warmed to rt and stirred for 4 h. The mixture was then poured into a saturated aqueous NaHCO₃/Na₂S₂O₃ (1:1) solution and extracted with Et₂O (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/Et₂O, 97:3) to afford title compound **IV.94** (0.627 g, 0.90 mmol, 74%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.68 (m, 4H, H-ar), 7.46-7.33 (m, 6H, H-ar), 6.18 (d, $J = 1.6.0$ Hz, 1H, H-6), 4.91 (dt, $J = 10.8, 1.6$ Hz, 1H, H-8), 3.95 (apparent td, $J = 10.0, 4.8$ Hz, 1H, Ha-10), 3.86-3.77 (m, 1H, Hb-10), 3.80 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, Ha-12), 3.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, Hb-12), 2.38 (dddd, $J = 16.0, 8.8, 6.8, 2.0$ Hz, 1H, Ha-9), 1.80-1.71 (m, 1H, Hb-9), 1.39 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.35 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.34 (s, 3H, H-13), 1.07 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃), 0.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 9H, Si-(CH₂-CH₃)₃), 0.54 (qd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 6H, Si-(CH₂-CH₃)₃).

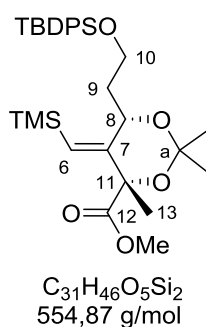
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 144.2 (C, C-7), 135.8 (4CH, C-ar), 134.2 (2C, C-ar), 129.6 (2CH, C-ar), 127.7 (4CH, C-ar), 103.4 (CH, C-6), 99.0 (C, C-a), 77.9 (C, C-11), 69.5 (CH, C-8), 68.4 (CH_2 , C-12), 60.3 (CH_2 , C-10), 33.6 (CH_2 , C-9), 30.4 (CH_3 , Ca- CH_3), 26.9 (3 CH_3 , Si-C-(CH_3) $_3$), 25.2 (CH_3 , Ca- CH_3), 24.8 (CH_3 , C-13), 19.4 (C, Si-C-(CH_3) $_3$), 6.9 (3 CH_3 , Si-(CH_2 - CH_3) $_3$), 4.6 (3 CH_2 , Si-(CH_2 - CH_3) $_3$).

IR (film, cm^{-1}) ν 2956, 2876, 1462, 1428, 1372, 1251, 1087, 1096, 1006, 953, 821, 737, 699.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 669.2407, found 669.2407.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 98:2) = 0.59, staining agent PMA.

(4*S*,6*S*,*E*)-6-(2-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)-2,2,4-trimethyl-5-((trimethylsilyl)methylene)-1,3-dioxane-4-carbaldehyde IV.6



To a cooled solution of alcohol **IV.43** (3.90 g, 7.40 mmol, 1 equiv.) in DCM (0.093 M, 80 mL) was successively added NaHCO_3 (1.86 g, 22.20 mmol, 3 equiv.) and Dess-Martin Periodinane (3.76 g, 8.88 mmol, 1.2 equiv.) at rt. After 30 min, the mixture was quenched by a saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution and extracted with DCM (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure.

The crude aldehyde **IV.44** was dissolved in a mixture of *t*BuOH (0.016 M, 445 mL) and 2-methyl-2-butene (0.073 M, 100 mL). To this mixture was added a solution of NaClO_2 (1.0 g, 11.1 mmol, 1.5 equiv.) and NaH_2PO_4 (1.33 g, 11.1 mmol, 1.5 equiv.) in water (38 mL) at rt. After 1 h, an additional solution of NaClO_2 (1.0 g, 11.1 mmol, 1.5 equiv.) and NaH_2PO_4 (1.33 g, 11.1 mmol, 1.5 equiv.) in water (38 mL) was added. The reaction was quenched after 1 h with a 0.1 M HCl solution and extracted with DCM (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure.

To the carboxylic acid **IV.45** dissolved in a mixture of dry benzene (0.025 M, 296 mL) and MeOH (0.09 M, 82 mL) was added dropwise a solution of trimethylsilyl)diazomethane (2.0 M in hexane, 4.07 mL, 8.14 mmol, 1.1 equiv.) at rt. After 30 min, the solvent were evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 88:12) to afford pure ester **IV.6** (3.14 g, 5.65 mmol, 69% over 4 steps, *dr* = 95:5) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.63 (m, 4H, H-ar), 7.46-7.32 (m, 6H, H-ar), 5.75 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-6), 5.01 (dt, *J* = 11.2, 4.0 Hz, 1H, H-8), 3.87 (td, *J* = 10.4, 3.6 Hz, 1H, Ha-10), 3.71-3.63 (m, 4H, Hb-10, OCH₃), 2.04-1.92 (m, 1H, Ha-9), 1.86-1.75 (m, 1H, Hb-9), 1.53 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.48 (s, 3H, H-13), 1.41 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.06 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃), 0.25 (s, 9H, Si-(CH₃)₃).

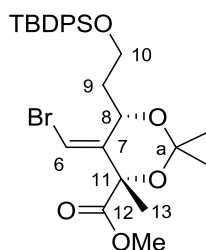
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 175.6 (C, C-12), 156.2 (C, C-7), 135.8 (4CH, C-ar), 133.8 (2C, C-ar), 129.7 (2CH, C-ar), 127.7 (4CH, C-ar), 123.8 (CH, C-6), 100.4 (C, C-a), 77.8 (C, C-11), 69.5 (CH, C-8), 60.2 (CH₂, C-10), 52.0 (CH₃, OCH₃), 39.6 (CH₂, C-9), 29.2 (CH₃, Ca-CH₃), 26.9 (3CH₃, Si-C-(CH₃)₃), 25.7 (CH₃, Ca-CH₃), 24.0 (CH₃, C-13), 19.3 (C, Si-C-(CH₃)₃), 0.3 (3CH₃, Si-(CH₃)₃).

IR (film, cm⁻¹) ν 2952, 2858, 1757, 1732, 1462, 1428, 1379, 1250, 1111, 1074, 847, 701.

HRMS (ESI) m/z calcd for C₃₁H₄₆O₅Si₂Na⁺ [M+Na]⁺ 577.2782, found 577.2773.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) = 0.52, staining agent PMA.

Methyl (4*S*,6*S*,*E*)-5-(bromomethylene)-6-(2-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxane-4-carboxylate **IV.46a**



C₂₈H₃₇BrO₅Si
561,59 g/mol

N-Bromosuccinimide (0.147 g, 0.828 mmol, 2 equiv.) was added to a cooled solution of vinylsilane **IV.6** (0.23 g, 0.41 mmol, 1 equiv.) in a 19:1 mixture of CH₃CN/DCM (0.1 M, 4.2 mL). The mixture was stirred in the dark for 5 h at rt, then it was poured on a saturated aqueous NaHCO₃/Na₂S₂O₃ (1:1) solution and extracted with Et₂O (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/Et₂O, 85:15) to afford title compound **IV.46a** (0.147 g, 0.263 mmol, 64%) as a colorless oil.

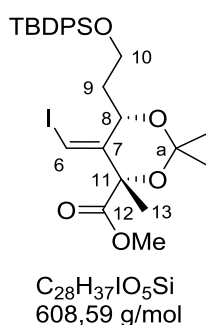
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75-7.62 (m, 4H, H-ar), 7.47-7.33 (m, 6H, H-ar), 6.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-6), 4.99 (dt, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H, H-8), 3.90 (td, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 1H, Ha-10), 3.79-3.71 (m, 1H, Hb-10), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 2.42-2.32 (m, 1H, Ha-9), 1.71-1.62 (m, 1H, Hb-9), 1.52 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.51 (s, 3H, H-13), 1.37 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.07 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.2 (C, C-12), 144.7 (C, C-7), 135.7 (4CH, C-ar), 134.0 (2C, C-ar), 129.7 (2CH, C-ar), 127.7 (4CH, C-ar), 104.2 (CH, C-6), 101.1 (C, C-a), 76.5 (C, C-11), 69.5 (CH, C-8), 60.0 (CH₂, C-10), 52.3 (CH₃, OCH₃), 35.3 (CH₂, C-9), 29.0 (CH₃, Ca-CH₃), 26.9 (3CH₃, Si-C-(CH₃)₃), 25.2 (CH₃, Ca-CH₃), 23.2 (CH₃, C-13), 19.4 (C, Si-C-(CH₃)₃).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₈H₃₇BrO₅SiNa⁺ [M+Na]⁺ 583.1491, found 583.1497.

R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 85:15) = 0.59, staining agent PMA.

Methyl (4*S*,6*S*,*E*)-6-(2-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-5-(iodomethylene)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxane-4-carboxylate **IV.46**



A flame dried schlenk was charged with **IV.6** (4.63 g, 8.35 mmol, 1 equiv.), *N*-Iodosuccinimide (5.64 g, 25.07 mmol, 3 equiv.) and freeze-pump-thaw degassed CH₃CN (0.5 M, 15 mL), and the mixture was stirred at 120 °C in the dark for 72 h. It was then poured on a saturated aqueous NaHCO₃/Na₂S₂O₃ (1:1) solution and subsequently extracted with Et₂O (3x). The combined

organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/Et₂O, 85:15) to afford pure vinyl iodide **IV.46** (3.90 g, 6.42 mmol, 77%, *dr* = 95:5) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.68 (m, 4H, H-ar), 7.45-7.34 (m, 6H, H-ar), 6.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-6), 4.83 (dt, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H, H-8), 3.91 (td, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 1H, Ha-10), 3.77-3.71 (m, 1H, Hb-10), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 2.44-2.35 (m, 1H, Ha-9), 1.68-1.59 (m, 1H, Hb-9), 1.52 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.51 (s, 3H, H-13), 1.35 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.07 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃).

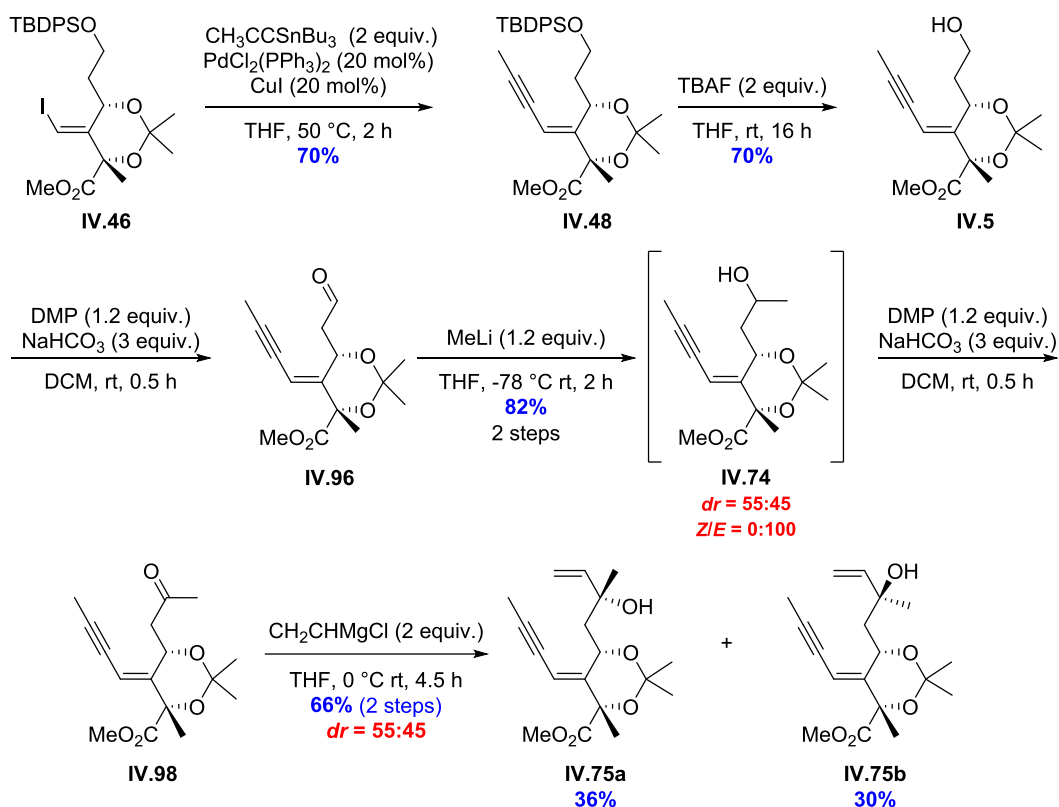
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.1 (C, C-12), 149.4 (C, C-7), 135.8 (4CH, C-ar), 134.0 (2C, C-ar), 130.0 (2CH, C-ar), 127.8 (4CH, C-ar), 101.1 (C, C-a), 77.0 (C, C-11), 76.8 (CH, C-6), 72.8 (CH, C-8), 60.0 (CH₂, C-10), 52.3 (CH₃, OCH₃), 35.4 (CH₂, C-9), 29.0 (CH₃, Ca-CH₃), 27.0 (3CH₃, Si-C-(CH₃)₃), 25.1 (CH₃, Ca-CH₃), 23.5 (CH₃, C-13), 19.4 (C, Si-C-(CH₃)₃).

IR (film, cm⁻¹) ν 2988, 2938, 2857, 1757, 1733, 1462, 1428, 1372, 1227, 1109, 1080, 738, 702.

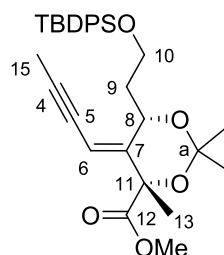
HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₈H₃₇IO₅SiNa⁺ [M+Na]⁺ 631.1353, found 631.1348.

R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) = 0.29, staining agent PMA.

VII.2.2.3. Synthesis of the allylic alcohols IV.75a and IV.75b



Methyl (4*S*,6*S*,*E*)-5-(but-2-yn-1-ylidene)-6-(2-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxane-4-carboxylate IV.48



$\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}$
 520,74 g/mol

For preparation of tributyl(1-propynyl)tin; see page : VII.2.3

A flame-dried round-bottomed flask was charged with **IV.46** (4.12 g, 6.76 mmol, 1 equiv.), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.474 g, 0.67 mmol, 0.10 equiv.), CuI (0.257 g, 1.35 mmol, 0.20 equiv.), THF (0.13 M, 52 mL) and tributyl(1-propynyl)tin. Argon was bubbled until the yellow mixture turned black and the reaction was stirred at 60 °C for 1 h. The solvent was removed under pressure and the crude product was purified by flash chromatography over silica gel

(cyclohexane/Et₂O, 85:15) to afford pure enyne **IV.48** (2.46 g, 4.73 mmol, 70%, *dr* = 95:5) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.63 (m, 4H, H-ar), 7.44-7.33 (m, 6H, H-ar), 5.64 (quint, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-6), 5.16-5.10 (m, 1H, H-8), 3.89 (td, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 1H, Ha-10), 3.76-3.68 (m, 1H, Hb-10), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 2.48-2.37 (m, 1H, Ha-9), 1.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H, H-15), 1.71-1.62 (m, 1H, Hb-9), 1.50 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.47 (s, 3H, H-13), 1.38 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.06 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃).

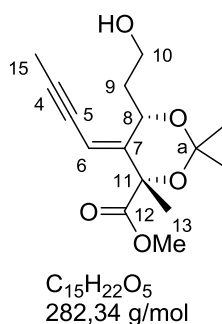
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.9 (C, C-12), 151.6 (C, C-7), 135.7 (4CH, C-ar), 134.2 (2C, C-ar), 129.6 (2CH, C-ar), 127.7 (4CH, C-ar), 105.5 (CH, C-6), 100.8 (C, C-a), 95.4 (C, C-4), 75.9 (C, C-11), 75.4 (C, C-5), 68.9 (CH, C-8), 60.1 (CH₂, C-10), 52.2 (CH₃, OCH₃), 36.6 (CH₂, C-9), 29.2 (CH₃, Ca-CH₃), 26.9 (3CH₃, Si-C-(CH₃)₃), 25.4 (CH₃, Ca-CH₃), 23.3 (CH₃, C-13), 19.4 (C, Si-C-(CH₃)₃), 4.7 (CH₃, C-15).

IR (film, cm⁻¹) ν 3072, 2991, 2933, 2857, 1756, 1734, 1473, 1458, 1258, 1209, 1111, 1082, 738, 703.

HRMS (ESI) m/z calcd for C₃₁H₄₀O₅SiNa⁺ [M+Na]⁺ 543.2543, found 543.2547.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 85:15) = 0.28, staining agent PMA.

Methyl (4*S*,6*S*,*E*)-5-(but-2-yn-1-ylidene)-6-(2-hydroxyethyl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxane-4-carboxylate **IV.5**



Tetrabutylammonium fluoride (1 M in THF, 3 mL, 2.98 mmol, 2 equiv.) was added dropwise to a solution of **IV.48** (780 mg, 1.49 mmol, 1 equiv.) in dry THF (0.2 M, 8 mL) at 0 °C. After stirring for 12 h at rt, the mixture was quenched with water and extracted with EtOAc (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under

reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 60:40) to afford pure alcohol **IV.5** (0.292 g, 1.03 mmol, 70%, *dr* > 98:2) as a brown solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.63 (quint, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-6), 4.90 (dt, *J* = 10, 2.4 Hz, 1H, H-8), 3.84-3.72 (m, 2H, H-10), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 2.22 (dddd, *J* = 14.4, 6.3, 4.3, 2.4 Hz, 1H, Ha-9), 2.14 (dd, *J* = 7.5, 3.4 Hz, 1H, OH), 2.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H, H-15), 1.84 (dddd, *J* = 14.4, 10.3, 7.5, 4.3 Hz, 1H, Hb-9), 1.50 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.46 (s, 3H, H-13), 1.38 (s, 3H, Ca-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.6 (C, C-12), 150.5 (C, C-7), 106.1 (CH, C-6), 100.8 (C, C-a), 95.9 (C, C-4), 75.9 (C, C-11), 75.3 (C, C-5), 72.8 (CH, C-8), 61.6 (CH₂, C-10), 52.4 (CH₃, OCH₃), 36.4 (CH₂, C-9), 29.1 (CH₃, Ca-CH₃), 25.5 (CH₃, Ca-CH₃), 23.3 (CH₃, C-13), 4.7 (CH₃, C-15).

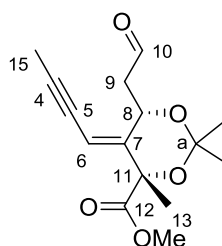
IR (film, cm⁻¹) ν 3399, 2952, 2858, 1771, 1171, 1126, 1046, 971.

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₅H₂₂O₅Na⁺ [M+Na]⁺ 305.1365, found 305.1375.

$[\alpha]_D^{20}$ = +23.4 (*c*=1.02, CHCl₃).

R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 50:50) = 0.34, staining agent PMA.

Methyl (4*S*,6*S*,*E*)-5-(but-2-yn-1-ylidene)-2,2,4-trimethyl-6-(2-oxoethyl)-1,3-dioxane-4-carboxylate **IV.96**



C₁₅H₂₀O₅
280,32 g/mol

NaHCO₃ (261 mg, 3.11 mmol, 3 equiv.) and Dess-Martin Periodinane (528 mg, 1.24 mmol, 1.2 equiv.) were successively added to alcohol **IV.5** (292 mg, 1.04 mmol, 1 equiv.) dissolved in DCM (0.093 M, 11 mL). The mixture was stirred for 30 min then quenched with a saturated aqueous NaHCO₃/Na₂S₂O₃ (1:1) solution and extracted with DCM (3x). The combined organic

extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude aldehyde **IV.96** was directly used in the next step without further purification.

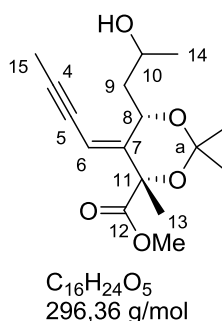
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-10), 5.64 (apparent quint, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-6), 5.31 (dt, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H, H-8), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.05-2.97 (m, 1H, Ha-9), 2.74 (ddd, $J = 17.2, 9.6, 2.4$ Hz, 1H, Hb-9), 2.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, H-15), 1.47 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.46 (s, 3H, H-13), 1.41 (s, 3H, Ca-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 200.3 (CH, C-10), 174.6 (C, C-12), 150.0 (C, C-7), 106.2 (CH, C-6), 101.1 (C, C-a), 96.9 (C, C-4), 75.8 (C, C-5), 75.0 (C, C-11), 67.6 (CH, C-8), 52.4 (CH₃, OCH₃), 47.8 (CH₂, C-9), 28.9 (CH₃, Ca-CH₃), 25.3 (CH₃, Ca-CH₃), 22.9 (CH₃, C-13), 4.6 (CH₃, C-15).

IR (film, cm⁻¹) ν 2952, 2857, 1733, 1378, 1252, 1112, 1126, 1046, 971.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 50:50) = 0.51, staining agent PMA.

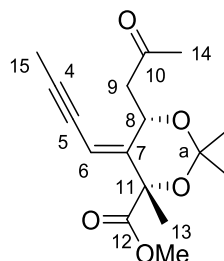
Methyl (4*S*,6*S*,*E*)-5-(but-2-yn-1-ylidene)-6-(2-hydroxypropyl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxane-4-carboxylate **IV.74**



Crude aldehyde **IV.96** (4.52 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry THF (0.11 M, 41 mL) and methyllithium (1.6 M in Et₂O, 3.1 mL, 4.97 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise at -78 °C. The mixture was slowly warmed up to rt then stirred for 1 h. A solution of saturated aqueous NH₄Cl was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 75/25 to 60/40) to afford pure alcohol **IV.74** (1.1 g, 3.70 mmol, 82% over 2 steps) as a mixture of two diastereoisomers ($dr = 55:45$).

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{17}H_{22}O_5Na^+$ $[M+Na]^+$ 329.1365, found 329.1355.

Methyl (4*S*,6*S*,*E*)-5-(but-2-yn-1-ylidene)-2,2,4-trimethyl-6-(2-oxopropyl)-1,3-dioxane-4-carboxylate **IV.98**



$C_{16}H_{22}O_5$
294,35 g/mol

To alcohol **IV.74** (mixture of two diastereoisomers, $dr = 55:45$) (1.1 g, 3.70 mmol, 1 equiv.) dissolved in DCM (0.093 M, 39 mL) were successively added $NaHCO_3$ (930 mg, 11.09 mmol, 3 equiv.) and Dess-Martin Periodinane (1.9 g, 4.43 mmol, 1.2 equiv.). The mixture was stirred for 2 h at rt then quenched with a saturated aqueous $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ (1:1) solution. The aqueous layer is extracted with DCM (3x) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude ketone **IV.98** was engaged in the next step without further purification.

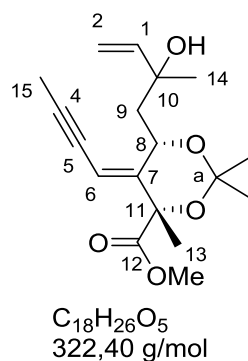
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.64 (quint, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-6), 5.26 (td, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H, H-8), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 2.99 (dd, $J = 16.8, 2.4$ Hz, 1H, Ha-9), 2.75 (dd, $J = 16.8, 9.6$ Hz, 1H, Hb-9), 2.17 (s, 3H, H-14), 1.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, H-15), 1.47 (s, 3H, Ca- CH_3), 1.46 (s, 3H, H-13), 1.40 (s, 3H, Ca- CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 206.1 (C, C-10), 174.9 (C, C-12), 151.0 (C, C-7), 105.9 (CH, C-6), 101.1 (C, C-a), 96.6 (C, C-4), 75.8 (C, C-11), 75.1 (C, C-5), 68.8 (CH, C-8), 52.4 (CH_3 , OCH_3), 47.8 (CH_2 , C-9), 30.6 (CH_3 , C-14), 28.9 (CH_3 , Ca- CH_3), 25.4 (CH_3 , Ca- CH_3), 22.9 (CH_3 , C-13), 4.7 (CH_3 , C-15).

IR (film, cm^{-1}) ν 2991, 2945, 1753, 1725, 1435, 1374, 1256, 1127, 1112, 1074, 908, 730.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 60:40) = 0.40, staining agent PMA.

Methyl (4*S*,6*S*,*E*)-5-(but-2-yn-1-ylidene)-6-(2-hydroxy-2-methylbut-3-en-1-yl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxane-4-carboxylate **IV.75**



The crude ketone **IV.98** (3.70 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry THF (0.11 M, 33 mL) and vinylmagnesium chloride (1.6 M in Et₂O, 4.6 mL, 7.39 mmol, 2 equiv.) was added dropwise at 0 °C. The mixture was stirred for 4.5 h at rt then a solution of saturated aqueous NH₄Cl was added. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x), the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 75:25 to 60:40) to afford pure alcohol **IV.75a** and **IV.75b** (0.52 g, 0.80 mmol, 66% over 2 steps) as a mixture of two diastereoisomers (*dr* = 55:45).

Major diastereoisomer IV.75a

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.91 (dd, *J* = 17.2, 10.8 Hz, 1H, H-1), 5.61 (quint, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-6), 5.24 (dd, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H, Ha-2), 5.26 (dt, *J* = 10.8, 1.2 Hz, 1H, H-8), 5.00 (dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H, Hb-2), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 2.58 (dd, *J* = 14.8, 2.0 Hz, 1H, Ha-9), 2.00 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H, H-15), 1.81 (dd, *J* = 14.8, 10.8 Hz, 1H, Hb-9), 1.51 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.47 (s, 3H, H-13), 1.41 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.37 (s, 3H, H-14).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.0 (C, C-12), 150.7 (C, C-7), 145.5 (CH, C-1), 111.3 (CH₂, C-2), 105.9 (CH, C-6), 100.9 (C, C-a), 96.2 (C, C-4), 76.0 (C, C-5), 75.4 (C, C-11), 72.7 (C, C-10), 70.8 (CH, C-8), 52.4 (CH₃, OCH₃), 44.4 (CH₂, C-9), 29.1 (CH₃, Ca-CH₃), 26.5 (CH₃, C-14), 25.4 (CH₃, Ca-CH₃), 23.2 (CH₃, C-13), 4.7 (CH₃, C-15).

IR (film, cm⁻¹) ν 3542, 2989, 2941, 1755, 1733, 1455, 1373, 1248, 1208, 1110, 995, 730.

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₈H₂₆O₅Na⁺ [M+Na]⁺ 345.1678, found 345.1682.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 65:35) = 0.32, staining agent PMA.

Minor diastereoisomer epi-IV.75b

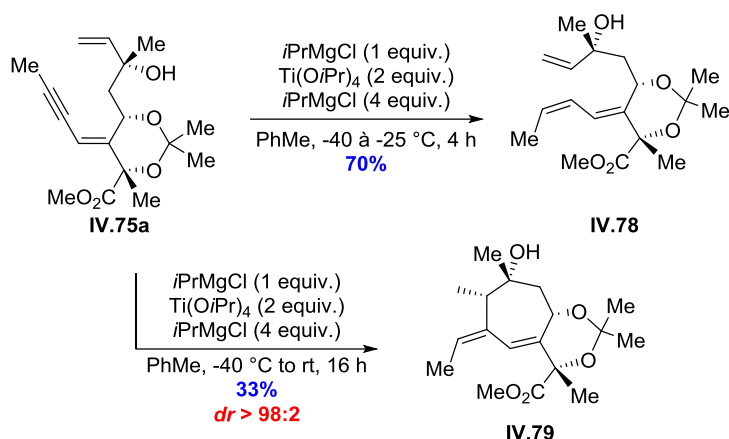
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.92 (dd, $J = 17.2, 10.8$ Hz, 1H, H-1), 5.59 (quint, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-6), 5.37 (dd, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H, Ha-2), 5.15 (dd, $J = 10.8, 1.6$ Hz, 1H, Hb-2), 4.98 (dt, $J = 10.8, 1.6$ Hz, 1H, H-8), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.22 (dd, $J = 14.8, 2.0$ Hz, 1H, Ha-9), 2.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, H-15), 1.87 (dd, $J = 14.8, 10.8$ Hz, 1H, Hb-9), 1.50 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.46 (s, 3H, H-13), 1.33 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.25 (s, 3H, H-14).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.4 (C, C-12), 150.7 (C, C-7), 144.2 (CH, C-1), 112.6 (CH₂, C-2), 105.8 (CH, C-6), 100.9 (C, C-a), 95.9 (C, C-4), 76.0 (C, C-5), 75.4 (C, C-11), 73.8 (C, C-10), 71.9 (CH, C-8), 52.5 (CH₃, OCH₃), 43.7 (CH₂, C-9), 29.6 (CH₃, C-14), 29.1 (CH₃, Ca-CH₃), 25.4 (CH₃, Ca-CH₃), 23.1 (CH₃, C-13), 4.7 (CH₃, C-15).

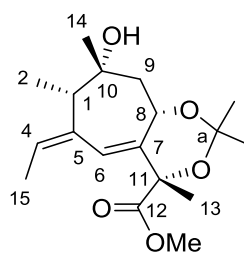
IR (film, cm⁻¹) ν 3537, 2988, 2940, 1755, 1732, 1453, 1374, 1249, 1208, 1110, 995, 730.

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₈H₂₆O₅Na⁺ [M+Na]⁺ 345.1678, found 345.1682.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 65:35) = 0.32, staining agent PMA.

VII.2.2.4. Synthesis of the cycloheptene IV.79

Methyl (4*S*,6*S*,*E*)-5-(but-2-yn-1-ylidene)-6-(2-hydroxy-2-methylbut-3-en-1-yl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxane-4-carboxylate IV.79



$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_5$
324,42 g/mol

$i\text{PrMgCl}$ (1.35 M in Et_2O , 0.06 mL, 0.08 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise to a solution of allylic alcohol **IV.75a** (22 mg, 0.07 mmol, 1 equiv.) in dry toluene (0.1 M, 0.7 mL) at 0 °C. After 15 min, $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (0.04 mL, 0.14 mmol, 2 equiv.) and $i\text{PrMgCl}$ (1.35 M in Et_2O , 0.21 mL, 0.28 mmol, 4 equiv.), were successively added dropwise over 5 min. The mixture was warmed up to rt, stirred for 16 h then quenched with a 0.1 M HCl solution. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3x), the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ EtOAc , 75:25 to 60:40) to afford pure cycloheptene **IV.79** (8.5 mg, 0.026 mmol, 33%, $dr > 98:2$).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.16 (s, 1H, H-6), 5.52 (qd, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 1H, H-4), 4.24 (dt, $J = 11.6, 2.0$ Hz, 1H, H-8), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 2.35 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-1), 2.06 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H, Ha-9), 1.67-1.60 (m, 4H, Hb-9, H-15), 1.56 (s, 3H, H-13), 1.48 (s, 3H, Ca- CH_3), 1.39 (s, 3H, Ca- CH_3), 1.33 (s, 3H, H-14), 1.10 (dd, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-2).

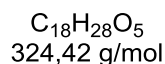
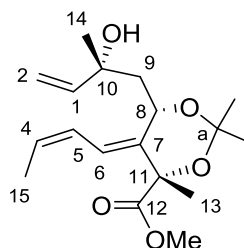
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 175.1 (C, C-12), 141.3 (C, C-7), 138.1 (C, C-5), 125.8 (CH, C-4), 122.3 (CH, C-6), 100.9 (C, C-a), 76.5 (C, C-11), 72.7 (C, C-10), 68.1 (CH, C-8), 52.3 (CH_3 , OCH_3), 51.3 (CH, C-1), 41.8 (CH_2 , C-9), 28.8 (CH_3 , Ca- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 27.7 (CH_3 , C-14), 25.2 (CH_3 , Ca- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 24.1 (CH_3 , C-13), 14.3 (CH_3 , C-15), 13.9 (CH_3 , C-2).

IR (film, cm^{-1}) ν 3470, 2987, 1751, 1736, 1456, 1372, 1252, 1210, 1134, 1106, 1051, 997.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 347.1834, found 347.1822.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 60:40) = 0.28, staining agent PMA.

Methyl (4*S*,6*S*,*E*)-5-((*Z*)-but-2-en-1-ylidene)-6-((*R*)-2-hydroxy-2-methylbut-3-en-1-yl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxane-4-carboxylate **IV.78**



*i*PrMgCl (1.35 M in Et_2O , 0.08 mL, 0.10 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise to a solution of allylic alcohol **IV.75a** (30 mg, 0.093 mmol, 1 equiv.) in dry toluene (0.1 M, 0.9 mL) at 0 °C. After 15 min, $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (0.06 mL, 0.186 mmol, 2 equiv.) and *i*PrMgCl (1.35 M in Et_2O , 0.27 mL, 0.37 mmol, 4 equiv.), were successively added dropwise over 5 min. The mixture was warmed up to rt, stirred for 16 h then quenched with a 0.1 M HCl solution. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3x), the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ EtOAc , 75:25 to 60:40) to afford pure cycloheptene) and pure triene **IV.78** (23 mg, 0.065 mmol, 70%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.40 (d, J = 11.6 Hz, 1H, H-6), 6.10-6.01 (m, 1H, H-5), 5.90 (dd, J = 17.2, 10.8 Hz, 1H, H-1), 5.77-5.68 (m, 1H, H-4), 5.22 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H, Ha-2), 5.09 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H-8), 4.99 (dd, J = 10.8, 1.6 Hz, 1H, Hb-2), 3.76 (s, 3H, OCH_3),

3.06 (br s, 1H, OH), 1.94-1.78 (m, 5H, H-9, H-15), 1.54 (s, 3H, H-13), 1.51 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.38 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.37 (s, 3H, H-14).

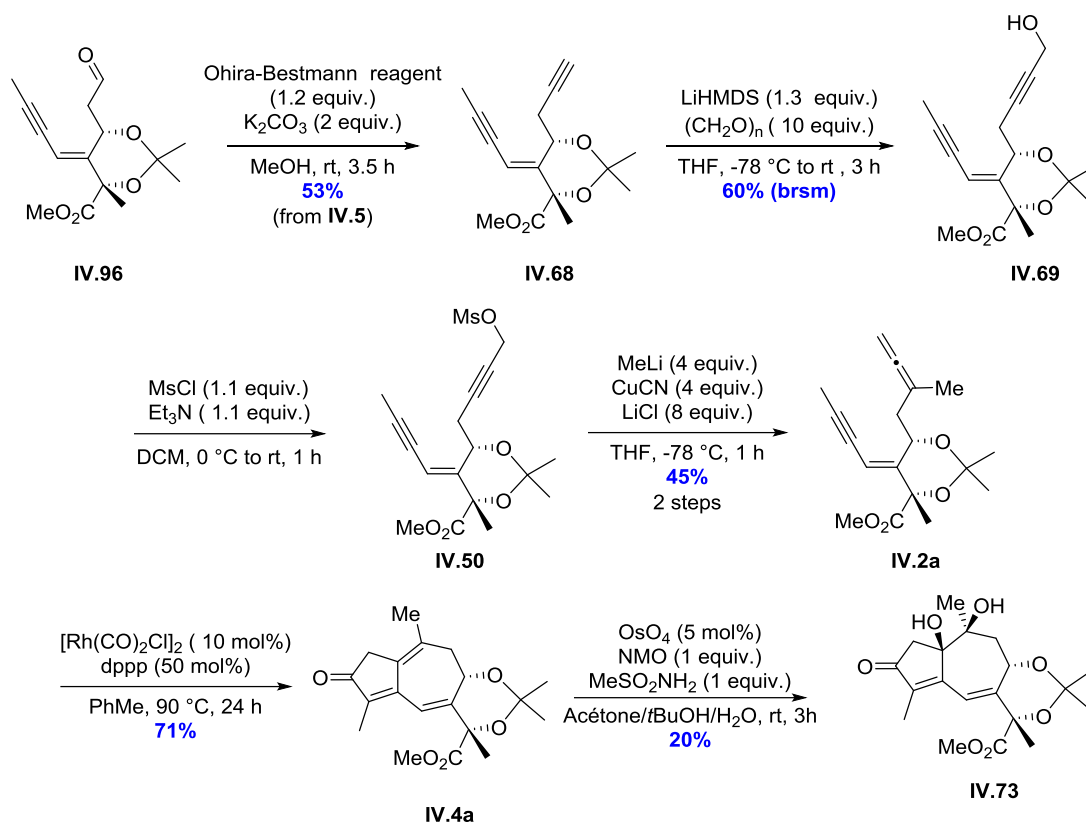
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 175.3 (C, C-12), 145.3 (CH, C-1), 138.4 (C, C-7), 130.1 (CH, C-4), 123.2 (CH, C-5), 119.0 (CH, C-6), 111.4 (CH₂, C-2), 100.5 (C, C-a), 76.74 (C, C-11), 72.7 (C, C-10), 69.4 (CH, C-8), 52.3 (CH₃, OCH₃), 45.8 (CH₂, C-9), 29.2 (CH₃, Ca-CH₃), 26.8 (CH₃, C-14), 25.5 (CH₃, Ca-CH₃), 23.6 (CH₃, C-13), 13.5 (CH₃, C-15).

IR (film, cm⁻¹) ν 3518, 2988, 2939, 1753, 1735, 1455, 1379, 1268, 1209, 1109, 910, 732.

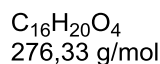
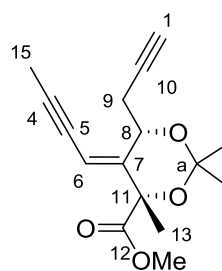
HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₈H₂₈O₅Na⁺ [M+Na]⁺ 347.1834, found 347.1825.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 60:40) = 0.43, staining agent PMA.

VII.2.2.5. Synthesis of the cyclopentenone IV.73



Methyl (4*S*,6*S*,*E*)-5-(but-2-yn-1-ylidene)-2,2,4-trimethyl-6-(prop-2-yn-1-yl)-1,3-dioxane-4-carboxylate IV.68



For preparation of Ohira-Bestmann reagent; see page : 237

Ohira-Bestmann reagent (0.087 g, 0.453 mmol, 1.2 equiv.) in dry MeOH (0.46 M, 1 mL) and K_2CO_3 (0.104 g, 0.756 mmol, 2 equiv.) were successively added to the crude aldehyde **IV.96** (0.38 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry MeOH (0.156 M, 2.4 mL). The mixture was stirred for 3.5 h at rt then a solution of saturated aqueous $NaHCO_3$ was added. The aqueous phase was extracted with Et_2O (3x), the combined organic extracts were washed with brine, dried over

MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 60:40) to afford pure alkyne **IV.68** (0.055 g, 0.198 mmol, 53% over 2 steps) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.64 (quint, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-6), 4.87 (dt, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H, H-8), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 2.93 (dt, *J* = 17.2, 2.4 Hz, 1H, Ha-9), 2.45 (ddd, *J* = 17.2, 10.0, 2.4 Hz, 1H, Hb-9), 2.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H, H-15), 1.99 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-1), 1.52 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.45 (s, 3H, H-13), 1.39 (s, 3H, Ca-CH₃).

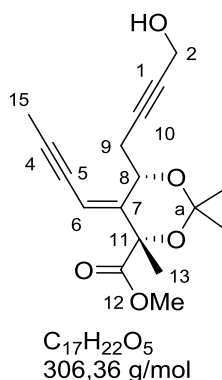
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.5 (C, C-12), 149.8 (C, C-7), 107.0 (CH, C-6), 101.2 (C, C-a), 96.7 (C, C-4), 82.1 (C, C-10), 75.7 (C, C-11), 75.0 (C, C-5), 72.0 (CH, C-8), 69.0 (CH, C-1), 52.4 (CH₃, OCH₃), 29.0 (CH₃, Ca-CH₃), 25.4 (CH₃, Ca-CH₃), 24.2 (CH₂, C-9), 23.0 (CH₃, C-13), 4.7 (CH₃, C-15).

IR (film, cm⁻¹) ν 3289, 2991, 2942, 1756, 1732, 1451, 1373, 1258, 1209, 1112, 999, 714.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₆H₂₀O₄Na⁺ [M+Na]⁺ 299.1259, found 299.1256.

R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 50:50) = 0.5, staining agent PMA.

Methyl (4*S*,6*S*,*E*)-5-(but-2-yn-1-ylidene)- 6-(4-hydroxybut-2-yn-1-yl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxane-4-carboxylate **IV.69**



Freshly prepared LiHMDS (1 M, 1.62 mL, 1.62 mmol, 3 equiv.) was added dropwise to a solution of alkyne **IV.68** (150 mg, 0.54 mmol, 1 equiv.) in THF (0.05 M, 10 mL) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C then paraformaldehyde (100 mg, 3.33 mmol, 6 equiv.) was added in one portion. The mixture was allowed to warm up to rt, stirring was maintained 3 h and the reaction was by addition of a solution of saturated aqueous NH₄Cl. The

aqueous phase was extracted with Et₂O (3x), the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 80:20) to afford pure propargylic alcohol **IV.69** (64 mg, 0.209 mmol, 60% brsm) as a colorless oil.

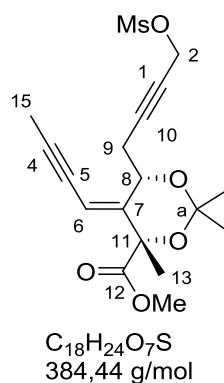
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.65 (quint, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-6), 4.85 (dt, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H, H-8), 4.26 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H, H-2), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 2.93 (dq, *J* = 17.2, 2.4 Hz, 1H, Ha-9), 2.45 (ddd, *J* = 17.2, 10.0, 2.4 Hz, 1H, Hb-9), 2.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H, H-15), 1.52 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.45 (s, 3H, H-13), 1.38 (s, 3H, Ca-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.6 (C, C-12), 149.9 (C, C-7), 107.2 (CH, C-6), 101.2 (C, C-a), 96.7 (C, C-4), 83.7 (C, C-10), 79.3 (C, C-1), 75.8 (C, C-11), 75.1 (C, C-5), 72.0 (CH, C-8), 52.5 (CH₃, OCH₃), 51.6 (CH₂, C-2), 29.1 (CH₃, Ca-CH₃), 25.4 (CH₃, Ca-CH₃), 24.5 (CH₂, C-9), 23.2 (CH₃, C-13), 4.8 (CH₃, C-15).

IR (film, cm⁻¹) ν 3411, 2989, 2919, 2219, 1785, 1756, 1434, 1373, 1258, 1210, 1113, 1019, 954.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 70:30) = 0.43, staining agent PMA.

Methyl (4*S*,6*S*,*E*)-5-(but-2-yn-1-ylidene)-2,2,4-trimethyl-6-(4-((methylsulfonyl)oxy)but-2-yn-1-yl)-1,3-dioxane-4-carboxylate **IV.50**

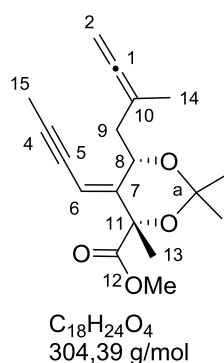


To a solution of primary alcohol **IV.69** (0.029 g, 0.094 mmol, 1 equiv.) in dry DCM (0.15 M, 0.6 mL) at 0 °C, were added Et₃N (14 μL, 0.103 mmol, 1.1 equiv.) and MsCl (8 μL, 0.103 mmol, 1.1 equiv.). The mixture was stirred for 0.5 h at rt then a solution of saturated aqueous NH₄Cl was added. The aqueous phase was extracted with DCM (3x), the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced

pressure. The residue was filtered through a short pad of silica gel to furnish crude mesylate **IV.50**.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 70:30) = 0.62, staining agent PMA.

Methyl (4*S*,6*S*,*E*)- 5-(but-2-yn-1-ylidene)-2,2,4-trimethyl-6-(2-methylbuta-2,3-dien-1-yl)-1,3-dioxane-4-carboxylate **IV.2a**



CuCN (34 mg, 0.378 mmol, 4 equiv.) and LiCl (32 mg, 0.759 mmol, 8 equiv.) were heated under vacuum at 130 °C for 2 h. After cooling to rt, THF (0.37 mL) was added. To the resulting solution at -78 °C, was added dropwise MeLi (1.6 M, 0.24 mL, 0.378 mmol, 4 equiv.), the mixture was warmed up to -20 °C. After cooling again to -78 °C, the crude mesylate **IV.50** (0.094 mmol) in THF (0.6 mL) was added. The reaction was stirred for 0.5 h at the same temperature and quenched by addition of a solution of saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with Et₂O (3x), the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 80:20) to afford pure allene **IV.2a** (13 mg, 0.042 mmol, 45% over 2 steps) as a colorless oil.

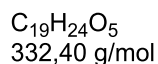
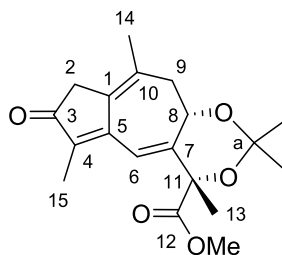
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.98 (quint, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-6), 4.85 (dt, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H, H-8), 4.62 (q, *J* = 3.2 Hz, 2H, H-2), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 2.93 (dq, *J* = 17.2, 2.4 Hz, 1H, Ha-9), 2.45 (ddd, *J* = 17.2, 10.0, 2.4 Hz, 1H, Hb-9), 2.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H, H-15), 1.73 (t, *J* = 3.2 Hz, 3H, H-14), 1.49 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.46 (s, 3H, H-13), 1.36 (s, 3H, Ca-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 206.8 (C, C-1), 174.8 (C, C-12), 152.0 (C, C-7), 105.6 (CH, C-6), 100.9 (C, C-a), 96.6 (C, C-4), 95.9 (C, C-10), 75.8 (C, C-11), 75.4 (C, C-5), 74.2 (CH₂, C-2), 72.7 (CH, C-8), 52.2 (CH₃, OCH₃), 38.3 (CH₂, C-9), 29.1 (CH₃, Ca-CH₃), 25.4 (CH₃, Ca-CH₃), 23.0 (CH₃, C-13), 19.1 (CH₃, C-14), 4.8 (CH₃, C-15).

IR (film, cm^{-1}) ν 2988, 2941, 2918, 1960, 1757, 1732, 1435, 1371, 1257, 1242, 1210, 1112, 997.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) = 0.35, staining agent PMA.

Methyl (4*S*,10*aS*)-2,2,4,6,9-pentamethyl-7-oxo-7,8,10,10a-tetrahydro-4*H*-azuleno[6,5-*d*][1,3]dioxine-4-carboxylate **IV.4a**



Allene **IV.2a** (13 mg, 0.042 mmol, 1 equiv.) was dissolved in freshly distilled PhMe (0.1 M, 0.42 mL). The reaction mixture was degassed by bubbling with argon for 5 min then a CO atmosphere was installed. Dppp (8.6 mg, 0.021 mmol, 0.5 equiv.) and $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ (1.5 mg, 0.004 mmol, 0.1 equiv.) were successively added and CO is bubbled again for 2 min. The mixture is then heated at 100 °C for 24 h. The mixture is cooled to rt and the solvent was removed. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 80:20) to afford pure cyclopentenone **IV.4a** (9.6 mg, 0.029 mmol, 71%) as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-6), 4.76 (dt, $J = 11.6, 2.4$ Hz, 1H, H-8), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.00 (s, 2H, H-2), 2.95-2.84 (m, 1H, Ha-9), 2.37 (dd, $J = 16.8, 2.4$ Hz, 1H, Hb-9), 1.91 (s, 3H, H-14), 1.88 (s, 3H, H-15), 1.63 (s, 3H, H-13), 1.52 (s, 3H, Ca- CH_3), 1.42 (s, 3H, Ca- CH_3).

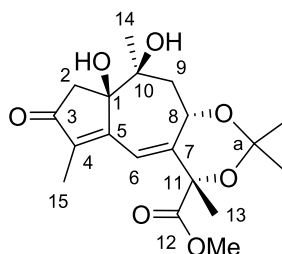
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 204.5 (C, C-3), 174.3 (C, C-12), 157.2 (C, C-4), 150.0 (C, C-7), 140.8 (C, C-5), 131.7 (C, C-10), 129.7 (C, C-1), 116.2 (CH, C-6), 101.4 (C, C-a), 76.5 (C, C-11), 69.4 (CH, C-8), 52.6 (CH₃, OCH_3), 40.4 and 40.2 (CH₂, C-9), 29.8 (CH₂, C-2), 28.7 (CH₃, Ca- CH_3), 25.1 (CH₃, Ca- CH_3), 24.3 (CH₃, C-15), 23.3 (CH₃, C-13), 8.7 (CH₃, C-14).

IR (film, cm^{-1}) ν 2989, 2925, 2854, 1753, 1690, 1380, 1252, 1213, 1110, 998, 864.

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{19}H_{24}O_5Na^+$ $[M+Na]^+$ 345.1624, found 345.1700.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) = 0.15, staining agent PMA.

methyl (4*S*,8*aR*,9*S*,10*aS*)-8*a*,9-dihydroxy-2,2,4,6,9-pentamethyl-7-oxo-7,8,8*a*,9,10,10*a*-hexahydro-4*H*-azuleno[6,5-*d*][1,3]dioxine-4-carboxylate **IV.73**



$C_{19}H_{26}O_7$
366,41 g/mol

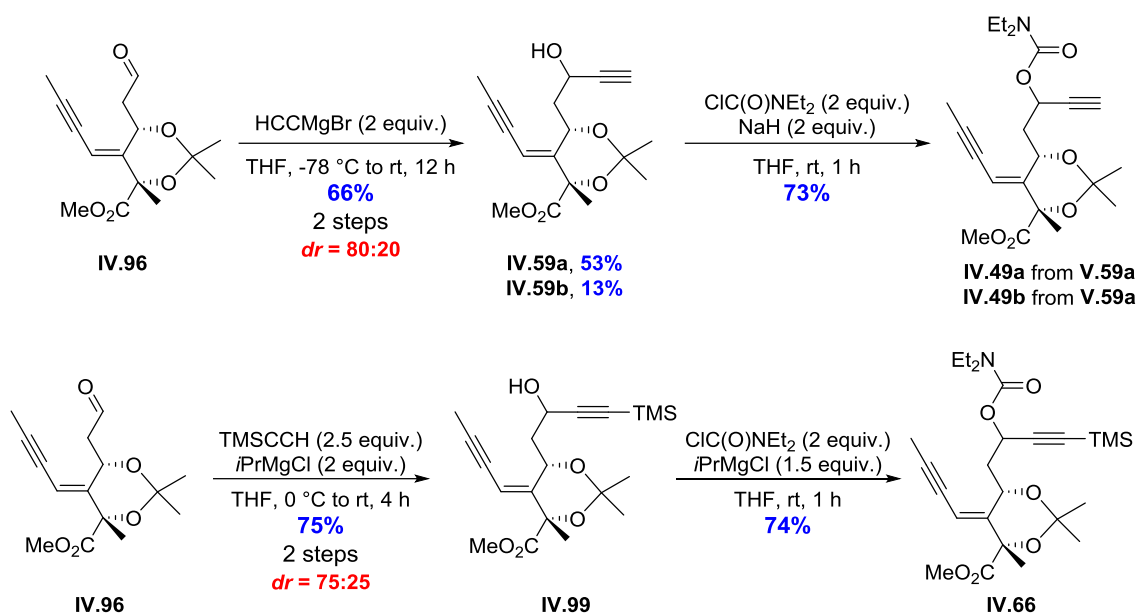
Cyclopentenone **IV.4a** (10 mg, 0.03 mmol, 1 equiv.) was placed in an acetone/ H_2O /*t*BuOH (85:10:5) (0.03 M, 1 mL) at rt and $MeSO_2NH_2$ (3 mg, 0.03 mmol, 1 equiv.), NMO (3.6 mg, 0.03 mmol, 1 equiv.) and OsO_4 (0.38 mg, 1.5 μ mol, 5 mol%) were added. The mixture was kept under very slight stirring until total consumption of the starting material. The dark brown solution was partitioned between ethyl acetate and brine, and extracted with AcOEt ($\times 3$). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/ethyl acetate 50:50) afforded diol **IV.73** (2.2 mg, 0.006 mmol, 20%, *dr* > 98:2) as a colorless oil.

1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-6), 5.73-5.67 (m, 1H, H-8), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 2.99 (d, $J = 18.8$ Hz, 1H, Ha-2), 2.34 (d, $J = 18.8$ Hz, 1H, Hb-2), 2.27-2.20 (m, 1H, Ha-9), 2.07-1.98 (m, 1H, Hb-9), 1.81 (s, 3H, H-15), 1.59 (s, 3H, H-13), 1.43 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.41 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.1 (s, 3H, H-14).

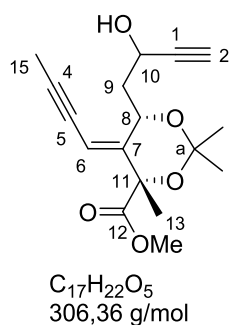
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 204.5 (C, C-3), 174.1 (C, C-12), 160.4 (C, C-5), 153.7 (C, C-7), 140.5 (C, C-4), 116.3 (CH, C-6), 101.6 (C, C-a), 83.2 (C, C-1), 77.8 (C, C-11), 74.3 (C, C-10), 66.5 (CH, C-8), 52.6 (CH₃, OCH₃), 50.3 (CH₂, C-2), 48.7 (CH₂, C-9), 28.3 (CH₃, Ca-CH₃), 26.2 (CH₃, C-14), 25.2 (CH₃, Ca-CH₃), 24.8 (CH₃, C-13), 8.6 (CH₃, C-15),

IR (film, cm^{-1}) ν 3428, 2925, 2854, 1756, 1697, 1337, 1381, 1246, 1213, 1110, 1046, 998, 732.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 40:60) = 0.30, staining agent PMA.

VII.2.2.6. Carbamate series

Methyl (4*S*,6*S*,*E*)-5-(but-2-yn-1-ylidene)-6-(2-hydroxybut-3-yn-1-yl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxane-4-carboxylate **IV.59**



Crude aldehyde **IV.96** (1.04 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry THF (0.5 M, 2 mL) and ethynylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 4.5 mL, 2.23 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was stirred for 12 h at rt and subsequently quenched with a solution of saturated aqueous NH_4Cl and extracted with Et_2O (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ EtOAc , 75:25 to 60:40) to afford pure alkyne **IV.59** (0.52 g, 0.80 mmol, 66% over 2 steps, $dr = 80:20$).

Major diastereoisomer IV.59a

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.64 (quint, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-6), 4.96 (dt, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1H, H-8), 4.65-4.55 (m, 1H, H-10), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 2.53-2.47 (m, 2H, H-2 and OH), 2.42 (dddd, $J = 21.2, 14, 7.2, 2.4$ Hz, 1H, Ha-9), 2.07-2.00 (m, 1H, Hb-9), 2.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, H-15), 1.50 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.47 (s, 3H, H-13), 1.38 (s, 3H, Ca-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.5 (C, C-12), 150.0 (C, C-7), 106.5 (CH, C-6), 100.9 (C, C-a), 96.4 (C, C-4), 84.2 (C, C-1), 75.9 (C, C-11), 75.2 (C, C-5), 73.0 (CH, C-2), 71.7 (CH, C-8), 61.3 (CH, C-10), 52.5 (CH₃, OCH₃), 41.3 (CH₂, C-9), 29.1 (CH₃, Ca-CH₃), 25.5 (CH₃, Ca-CH₃), 23.2 (CH₃, C-13), 4.8 (CH₃, C-15).

IR (film, cm⁻¹) ν 3473, 3281, 2990, 2947, 1751, 1436, 1375, 1258, 1209, 1112.

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₇H₂₂O₅Na⁺ [M+Na]⁺ 329.1365, found 329.1355.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 60:40) = 0.34, staining agent KMnO₄.

Minor diastereoisomer IV.59b

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.62 (quint, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-6), 5.34 (dt, $J = 10.8, 2.4$ Hz, 1H, H-8), 4.65-4.52 (m, 1H, H-10), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, OH), 2.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-2), 2.38 (dddd, $J = 20.8, 14.8, 6, 2.4$ Hz, 1H, Ha-9), 2.07-2.00 (m, 1H, Hb-9), 2.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, H-15), 1.50 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.47 (s, 3H, H-13), 1.42 (s, 3H, Ca-CH₃).

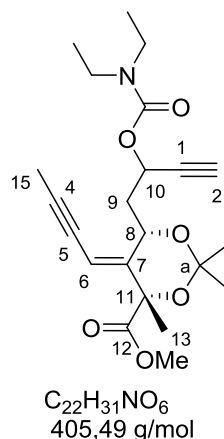
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.5 (C, C-12), 149.9 (C, C-7), 106.3 (CH, C-6), 101.0 (C, C-a), 96.4 (C, C-4), 89.4 (C, C-1), 75.9 (C, C-11), 75.0 (C, C-5), 73.1 (CH, C-2), 71.0 (CH, C-8), 61.2 (CH, C-10), 52.5 (CH₃, OCH₃), 39.2 (CH₂, C-9), 29.1 (CH₃, Ca-CH₃), 25.5 (CH₃, Ca-CH₃), 23.1 (CH₃, C-13), 4.7 (CH₃, C-15).

IR (film, cm⁻¹) ν 3473, 3281, 2990, 2947, 1751, 1436, 1375, 1258, 1209, 1112.

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₇H₂₂O₅Na⁺ [M+Na]⁺ 329.1365, found 329.1356.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 60:40) = 0.54, staining agent KMnO₄.

Methyl (4*S*,6*S*,*E*)-5-(but-2-yn-1-ylidene)-6-(2-((diethylcarbamoyl)oxy)but-3-yn-1-yl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxane-4-carboxylate IV.49



Propargylic alcohol **IV.59** (166 mg, 0.54 mmol, 1 equiv., *dr* = 80:20) was added dropwise to a stirred suspension of NaH (60% in oil, 43 mg, 1.08 mmol, 2 equiv.) in THF (2 M, 0.5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at rt for 20 min and diethylcarbamoyl chloride (0.13 mL, 1.08 mmol, 2 equiv.) was added dropwise. After 1 h, water was slowly added and the layers were separated. The organic layer was extracted with Et₂O (3x), the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/Et₂O, 75:25) to afford title compound **IV.49** (0.161 g, 0.397 mmol, 73%, *dr* = 80:20) as a colorless oil.

Major diastereoisomer IV.49a

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.62 (quint, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-6), 5.47 (dddd, *J* = 15.6, 10.0, 5.2, 2.4 Hz, 1H, H-10), 4.98 (dt, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H, H-8), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.36-3.20 (br s, 4H, N-CH₂-CH₃), 2.51-2.43 (m, 2H, Ha-9, H-2), 2.08-1.99 (m, 4H, Hb-9, H-15), 1.46 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.45 (s, 3H, H-13), 1.35 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, N-CH₂-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.8 (C, C-12), 154.9 (C, OC(=O)N), 151.0 (C, C-7), 106.0 (CH, C-6), 101.0 (C, C-a), 96.3 (C, C-4), 81.9 (C, C-1), 75.8 (C, C-11), 75.3 (C, C-5), 73.4 (CH, C-2), 70.0 (CH, C-8), 62.8 (CH, C-10), 52.4 (CH₃, OCH₃), 42.1 (CH₂, N-CH₂), 41.4 (CH₂, N-CH₂), 38.7 (CH₂, C-9), 29.0 (CH₃, Ca-CH₃), 25.3 (CH₃, Ca-CH₃), 23.0 (CH₃, C-13), 14.3 (CH₃, N-CH₂-CH₃), 13.6 (CH₃, N-CH₂-CH₃), 4.7 (CH₃, C-15).

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₂H₃₁O₆Na⁺ [M+Na]⁺ 428.2049, found 428.2036.

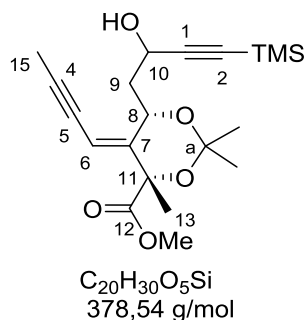
Minor diastereoisomer IV.49b

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.59 (quint, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-6), 5.46 (dt, $J = 9.6, 2.4$ Hz, 1H, H-10), 4.83 (dt, $J = 10.8, 2.4$ Hz, 1H, H-8), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.33-3.22 (br s, 4H, N- CH_2 - CH_3), 2.51-2.43 (m, 1H, Ha-9), 2.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2), 2.02-1.93 (m, 4H, Hb-9, H-15), 1.43 (s, 3H, Ca- CH_3), 1.41 (s, 3H, H-13), 1.27 (s, 3H, Ca- CH_3), 1.10 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H, N- CH_2 - CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 174.6 (C, C-12), 154.8 (C, $\text{OC}(=\text{O})\text{N}$), 150.4 (C, C-7), 105.8 (CH, C-6), 100.9 (C, C-a), 95.5 (C, C-4), 82.3 (C, C-1), 75.8 (C, C-11), 75.1 (C, C-5), 73.0 (CH, C-2), 68.3 (CH, C-8), 61.4 (CH, C-10), 52.2 (CH_3 , OCH_3), 41.9 (CH_2 , N- CH_2), 41.1 (CH_2 , N- CH_2), 38.7 (CH_2 , C-9), 28.8 (CH_3 , Ca- CH_3), 25.1 (CH_3 , Ca- CH_3), 22.9 (CH_3 , C-13), 14.2 (CH_3 , N- CH_2 - CH_3), 13.5 (CH_3 , N- CH_2 - CH_3), 4.6 (CH_3 , C-15).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 428.2049, found 428.2038

Methyl (4*S*,6*S*,*E*)-5-(but-2-yn-1-ylidene)-6-(2-hydroxy-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-yl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxane-4-carboxylate **IV.99**



*i*PrMgCl (1.35 M in Et_2O , 2.8 mL, 3.9 mmol, 2 equiv.) was added dropwise to a stirred solution of ethynyltrimethylsilane (0.69 mL, 4.88 mmol, 2.5 equiv.) in dry THF (1 M, 4.8 mL) at 0 °C. After 2 h at rt, crude aldehyde **IV.96** (1.95 mmol, 1 equiv.) in dry THF (0.5 M, 3.9 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for 4 h then quenched with a saturated solution of NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with Et_2O (3x), washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/ EtOAc , 65:35) to afford pure alkyne **IV.99** (0.565 g, 1.49 mmol, 76% over 2 steps) as a mixture of two diastereoisomers ($dr = 75:25$).

Major diastereoisomer

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.63 (quint, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-6), 4.97 (dt, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H, H-8), 4.67-4.52 (m, 1H, H-10), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 2.47 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, OH), 2.39 (dddd, *J* = 20.8, 13.6, 7.2, 2.4 Hz, 1H, Ha-9), 2.07-1.98 (m, 4H, Hb-9, H-15), 1.49 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.46 (s, 3H, H-13), 1.37 (s, 3H, Ca-CH₃), 0.17 (s, 9H, Si-(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.5 (C, C-12), 150.1 (C, C-7), 106.1 (CH, C-6), 105.8 (C, C-1), 100.9 (C, C-a), 96.1 (C, C-4), 89.4 (C, C-2), 75.8 (C, C-11), 75.2 (C, C-5), 71.5 (CH, C-8), 61.5 (CH, C-10), 52.4 (CH₃, OCH₃), 40.7 (CH₂, C-9), 29.0 (CH₃, Ca-CH₃), 25.2 (CH₃, Ca-CH₃), 23.1 (CH₃, C-13), 4.7 (CH₃, C-15), 0.0 (3CH₃, Si-(CH₃)₃).

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₀H₃₀O₅SiNa⁺ [M+Na]⁺ 401.1760, found 401.1742.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 65:35) = 0.36, staining agent PMA.

Minor diastereoisomer

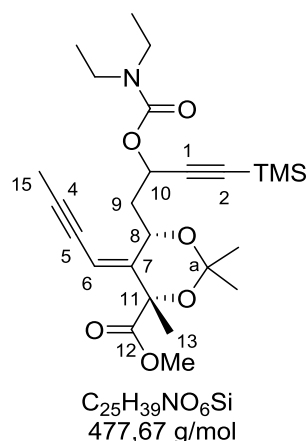
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.62 (quint, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-6), 5.37 (dt, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 1H, H-8), 4.56 (ddd, *J* = 9.2, 6, 2.4 Hz, 1H, H-10), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, OH), 2.39 (dddd, *J* = 20.8, 14.8, 6, 2.4 Hz, 1H, Ha-9), 2.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H, H-15), 1.99-1.95 (m, 1H, Hb-9), 1.52 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.47 (s, 3H, H-13), 1.42 (s, 3H, Ca-CH₃), 0.18 (s, 9H, Si-(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.5 (C, C-12), 150.1 (C, C-7), 106.0 (CH, C-6), 105.9 (C, C-1), 100.0 (C, C-a), 96.0 (C, C-4), 89.8 (C, C-2), 76.0 (C, C-11), 75.1 (C, C-5), 71.1 (CH, C-8), 61.8 (CH, C-10), 52.4 (CH₃, C_d), 39.1 (CH₂, C-9), 29.1 (CH₃, Ca-CH₃), 25.3 (CH₃, Ca-CH₃), 23.1 (CH₃, C-13), 4.7 (CH₃, C-15), 0.1 (3CH₃, Si-(CH₃)₃).

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₀H₃₀O₅SiNa⁺ [M+Na]⁺ 401.1760, found 401.1750.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 65:35) = 0.46, staining agent PMA.

Methyl (4*S*,6*S*,*E*)-5-(but-2-yn-1-ylidene)-6-(2-((diethylcarbamoyl)oxy)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-yl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxane-4-carboxylate carboxylate
IV.66



*i*PrMgCl (1.35 M in Et₂O, 1.03 mL, 1.4 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise to a stirred solution of propargylic alcohol **IV.99** (410 mg, 1.08 mmol, 1 equiv., *dr* = 75:25) in THF (0.5 M, 2.1 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at rt for 20 min and diethylcarbamoyl chloride (0.27 mL, 2.16 mmol, 2 equiv.) was added dropwise. The mixture was refluxed for 15 h then cooled to room temperature and quenched with a saturated solution of NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3x), washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 75:25) to afford pure carbamate **IV.66** (381 mg, 0.80 mmol, 74%, *dr* = 75:25) as a yellow oil.

Major diastereoisomer IV.66a

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.60 (quint, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-6), 5.57-5.52 (m, 1H, H-10), 5.00 (dt, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H, H-8), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.34-3.20 (br s, 4H, N-CH₂-CH₃), 2.48-2.38 (m, 1H, Ha-9), 2.07-2.00 (m, 4H, Hb-9, H-15), 1.45 (s, 6H, H-13, Ca-CH₃), 1.34 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, N-CH₂-CH₃), 0.16 (s, 9H, Si-(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.7 (C, C-12), 154.9 (C, OC(=O)N), 151.2 (C, C-7), 105.7 (CH, C-6), 103.3 (C, C-1), 101.0 (C, C-a), 96.0 (C, C-4), 90.3 (C, C-2), 75.8 (C, C-11), 75.4 (C, C-5), 70.4 (CH, C-8), 63.3 (CH, C-10), 52.4 (CH₃, OCH₃), 42.1 (CH₂, N-CH₂), 41.4 (CH₂, N-CH₂), 38.3 (CH₂, C-9), 28.9 (CH₃, Ca-CH₃), 25.1 (CH₃, Ca-CH₃), 22.9 (CH₃, C-13), 14.3 (CH₃, N-CH₂-CH₃), 13.7 (CH₃, N-CH₂-CH₃), 4.8 (CH₃, C-15), 0.1 (3CH₃, Si-(CH₃)₃).

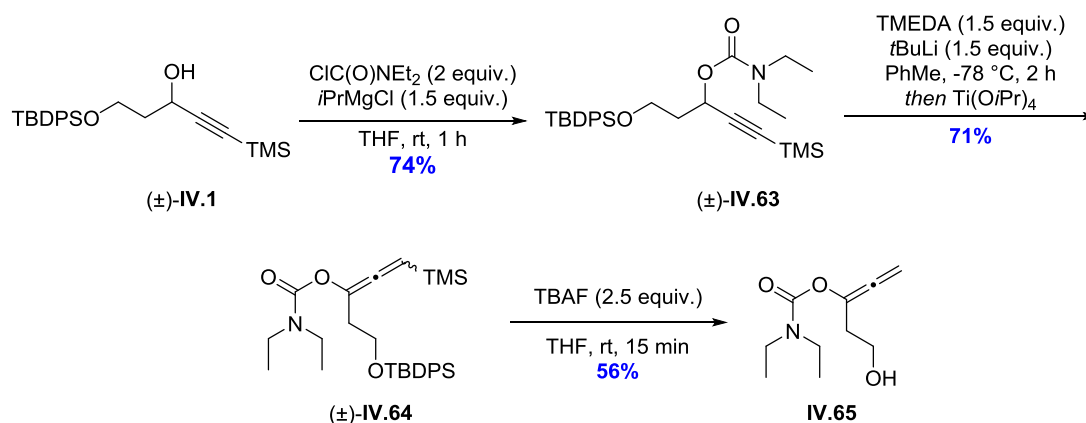
Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 70:30) = 0.34, staining agent KMnO₄.

Minor diastereoisomer IV.66b

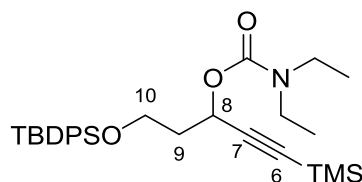
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.62 (quint, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-6), 5.57 (dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz 1H, H-10), 4.84 (dt, $J = 10.8, 2.4$ Hz, 1H, H-8), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.36-3.21 (br s, 4H, N-CH₂-CH₃), 2.56 (dddd, $J = 24.4, 14.8, 10, 2.4$ Hz, 1H, Ha-9), 2.08-1.96 (m, 4H, Hb-9, H-15), 1.48 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.46 (s, 3H, H-13), 1.32 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.13 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H, N-CH₂-CH₃), 0.16 (s, 9H, Si-(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.9 (C, C-12), 154.7 (C, OC(=O)N), 151.5 (C, C-7), 105.9 (CH, C-6), 103.1 (C, C-1), 100.4 (C, C-a), 96.4 (C, C-4), 90.0 (C, C-2), 75.9 (C, C-11), 75.4 (C, C-5), 70.8 (CH, C-8), 63.2 (CH, C-10), 52.7 (CH₃, OCH₃), 42.3 (CH₂, N-CH₂), 42.0 (CH₂, N-CH₂), 39.0 (CH₂, C-9), 29.0 (CH₃, Ca-CH₃), 25.1 (CH₃, Ca-CH₃), 22.7 (CH₃, C-13), 14.4 (CH₃, N-CH₂-CH₃), 13.9 (CH₃, N-CH₂-CH₃), 4.9 (CH₃, C-15), 0.1 (3CH₃, Si-(CH₃)₃).

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 70:30) = 0.34, staining agent KMnO₄.



5-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-yl diethylcarbamate (±)-IV.63



C₂₉H₄₃NO₃Si₂
509,84 g/mol

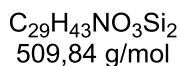
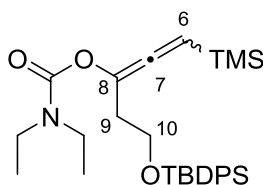
*i*PrMgCl (1.35 M in Et₂O, 1.26 mL, 1.71 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise to a stirred solution of propargylic alcohol (±)-IV.1 (471 mg, 1.14 mmol, 1 equiv.) in THF (0.5 M, 2.3 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at rt for 20 min and diethylcarbamoyl chloride (0.29 mL, 2.28

mmol, 2 equiv.) was added dropwise. The mixture was refluxed for 15 h then cooled to room temperature and quenched with a saturated solution of NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with Et_2O (3x), washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ Et_2O , 85:15) to afford pure alcohol (\pm)-**IV.63** (430 mg, 0.84 mmol, 74%) as a yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73-7.62 (m, 4H, H-ar), 7.44-7.33 (m, 6H, H-ar), 5.59 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-8), 3.86-3.71 (m, 2H, H-10), 3.25 (br s, 4H, N- CH_2 - CH_3), 2.15-1.96 (m, 2H, H-9), 1.13-1.00 (m, 15H, Si-C-(CH_3)₃, N- CH_2 - CH_3), 0.13 (s, 9H, Si-(CH_3)₃).

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 85:15) = 0.46, staining agent PMA.

5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-(trimethylsilyl)penta-1,2-dien-3-yl diethylcarbamate
(\pm)-**IV.64**



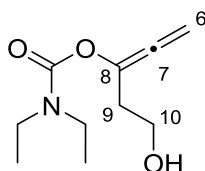
*t*BuLi (1.7 M in hexanes, 0.34 mL, 0.58 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise to a stirred solution of carbamate (\pm)-**IV.63** (200 mg, 0.39 mmol, 1 equiv.) and TMEDA (0.1 mL, 0.58 mmol, 1.5 equiv.) in PhMe (0.3 M, 1.3 mL) at -78 °C. The mixture was stirred at the same temperature for 2 h and $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (0.46 mL, 1.56 mmol, 4 equiv.) in PhMe (0.5 M) was added dropwise. After 10 min, AcOH (1 M in AcOH, 4 mL) and HCl (1M in water) was successively added dropwise and the layers were separated. The organic layer was extracted with Et_2O (3x), the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ EtOAc , 90:10) to afford title compound (\pm)-**IV.64** (0.147 g, 0.288 mmol, 74%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.65 (m, 4H, H-ar), 7.48-7.33 (m, 6H, H-ar), 5.65 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-6), 3.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-10), 3.27 (br s, 4H, N-CH₂-CH₃), 2.65-2.56 (m, 2H, H-9), 1.18-1.03 (m, 15H, Si-C-(CH₃)₃, N-CH₂-CH₃), 0.10 (s, 9H, Si-(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 205.9 (C, C-7), 154.1 (C, OC(=O)N), 135.7 (4CH, C-ar), 134.0 (2C, C-ar), 129.6 (2CH, C-ar), 127.7 (4CH, C-ar), 97.9 (CH, C-6), 61.2 (CH, C-10), 42.1 (CH₂, N-CH₂), 41.7 (CH₂, N-CH₂), 35.2 (CH₂, C-9), 26.9 (3CH₃, Si-C-(CH₃)₃), 19.3 (C, Si-C-(CH₃)₃), 14.2 (CH₃, N-CH₂-CH₃), 13.6 (CH₃, N-CH₂-CH₃), -1.0 (3CH₃, Si-(CH₃)₃).

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) = 0.28, staining agent PMA.

5-hydroxypenta-1,2-dien-3-yl diethylcarbamate **IV.65**



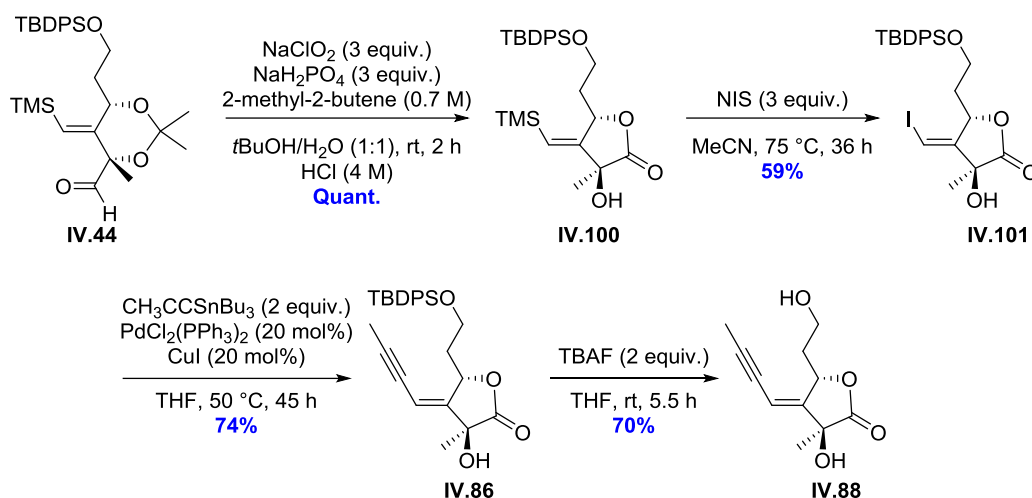
C₁₀H₁₇NO₃
199,25 g/mol

To a solution of allene (±)-**IV.64** (139 mg, 0.27 mmol, 1 equiv.) in THF (2.8 mL, 0.1 M) was added dropwise tetrabutylammonium fluoride (1 M in THF, 0.68 mL, 0.68 mmol, 2.5 equiv.). The mixture was stirred at rt for 15 min. Water was added and the layers were separated. The organic layer was extracted with EtOAc (3x), the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 50:50) to afford title compound **IV.65** (31 mg, 0.153 mmol, 56%) as a colorless oil.

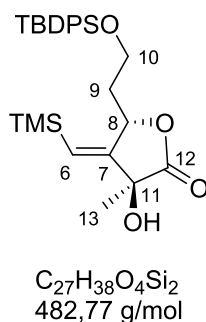
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.28 (t, *J* = 2.8 Hz, 2H, H-6), 3.70-3.62 (m, 2H, H-10), 3.30 (br s, 4H, N-CH₂-CH₃), 3.17 (br s, 1H, OH), 2.53-2.45 (m, 2H, H-9), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 5H, N-CH₂-CH₃).

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 60:40) = 0.13, staining agent KMnO₄.

VII.2.2.7. Lactone series



(3*S*,5*S*,*E*)-5-(2-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)-3-hydroxy-3-methyl-4-((trimethylsilyl)methylene)dihydrofuran-2(3*H*)-one IV.100



Carboxylic acid **IV.45** was dissolved in *t*BuOH, treated with a solution of HCl (4M) then extracted with DCM (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude lactone **IV.100** was quantitatively obtained as a colorless oil and directly used in the next step without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.69 (m, 4H, H-ar), 7.50-7.39 (m, 6H, H-ar), 6.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-6), 5.48 (dt, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H, H-8), 3.93 (td, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 1H, Ha-10), 3.87-3.77 (m, 1H, Hb-10), 2.27-2.05 (m, 1H, Ha-9), 1.84-1.78 (m, 1H, Hb-9), 1.51 (s, 3H, H-13), 1.09 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃), 0.23 (s, 9H, Si-(CH₃)₃).

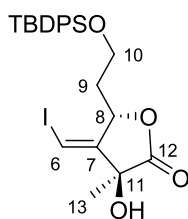
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178.4 (C, C-12), 156.6 (C, C-7), 135.6 (4CH, C-ar), 133.5 (2C, C-ar), 129.8 (2CH, C-ar), 127.8 (4CH, C-ar), 125.2 (CH, C-6), 78.2 (CH, C-8), 72.5 (C, C-11),

60.0 (CH₂, C-10), 40.1 (CH₂, C-9), 28.5 (CH₃, C-13), 26.9 (3CH₃, Si-C-(CH₃)), 19.3 (C, Si-C-(CH₃)₃), 0.0 (3CH₃, Si-(CH₃)₃).

IR (film, cm⁻¹) ν 3433, 2956, 1768, 1250, 1107, 1084, 1066, 976, 941, 847, 823, 738, 701.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) = 0.36, staining agent PMA.

(4*S*,6*S*,*E*)-5-(2-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-3-hydroxy-4-(iodomethylene)-3-methyldihydrofuran-2(3*H*)-one **IV.101**



C₂₄H₂₉IO₄Si
536,48 g/mol

A flame dried schlenk was charged with **IV.100** (2.10 g, 4.35 mmol, 1 equiv.), *N*-Iodosuccinimide (2.93 g, 13.05 mmol, 3 equiv.) and freeze-pump-thaw degassed CH₃CN (0.5 M, 8.7 mL), and the mixture was stirred at 75 °C in the dark for 36 h. It was then poured on a saturated aqueous NaHCO₃/Na₂S₂O₃ (1:1) solution and subsequently extracted with Et₂O (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 80:20) to afford pure vinyl iodide **IV.101** (1.38 g, 2.57 mmol, 59%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86-7.74 (m, 4H, H-ar), 7.51-7.44 (m, 6H, H-ar), 6.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-6), 5.39-5.30 (m, 1H, H-8), 4.04 (td, *J* = 10.1, 4.3 Hz, 1H, Ha-10), 3.98-3.89 (m, 1H, Hb-10), 2.55-2.42 (m, 1H, Ha-9), 1.80-1.70 (m, 1H, Hb-9), 1.54 (s, 3H, H-13), 1.11 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃).

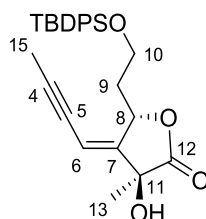
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177.7 (C, C-12), 151.4 (C, C-7), 135.6 (4CH, C-ar), 133.5 (2C, C-ar), 129.8 (2CH, C-ar), 127.8 (4CH, C-ar), 80.7 (CH, C-6), 76.7 (CH, C-8), 74.7 (C, C-11), 59.5 (CH₂, C-10), 36.2 (CH₂, C-9), 27.9 (CH₃, C-13), 27.9 (3CH₃, Si-C-(CH₃)), 19.4 (C, Si-C-(CH₃)₃).

IR (film, cm^{-1}) ν 3432, 1771, 1427, 1110, 1090, 1071, 978, 947, 823, 765, 740, 702.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{IO}_4\text{SiNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 559.0778, found 559.0801.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) = 0.40, staining agent PMA.

(4*S*,6*S*,*E*)-4-(but-2-yn-1-ylidene)-5-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)-3-hydroxy-3-methyldihydrofuran-2(3*H*)-one **IV.86**



$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$
448,63 g/mol

For preparation of tributyl(1-propynyl)tin; see page : VII.2.3

A flame-dried round-bottomed flask was charged with vinyl iodide **IV.101** (1.38 g, 2.57 mmol, 1 equiv.), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.18 g, 0.25 mmol, 0.1 equiv.), CuI (0.47 g, 0.26 mmol, 0.1 equiv.), THF (0.13 M, 19.77 mL) and tributyl(prop-1-yn-1-yl)tin (1.69 g, 5.14 mmol, 2 equiv.). The mixture was degassed by bubbling argon for 15 min, then stirred at 50 °C for 45 min. The solvent was removed under pressure and the crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 80:20) to afford pure enyne **IV.86** (0.85 g, 1.89 mmol, 74%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.79-7.65 (m, 4H, H-ar), 7.49-7.39 (m, 6H, H-ar), 5.88 (q, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-6), 5.65-5.58 (m, 1H, H-8), 4.02-3.82 (m, 2H, H-10), 3.48 (br s, 1H, OH), 2.55-2.44 (m, 1H, Ha-9), 1.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, H-15), 1.79-1.70 (m, 1H, Hb-9), 1.54 (s, 3H, H-13), 1.11 (s, 9H, Si-C-(CH_3)₃).

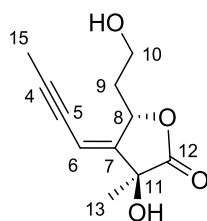
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 178.2 (C, C-12), 151.1 (C, C-7), 135.5 (4CH, C-ar), 133.7 (2C, C-ar), 129.8 (2CH, C-ar), 127.7 (4CH, C-ar), 106.5 (CH, C-6), 96.0 (C, C-4), 78.0 (CH, C-8), 74.4 (C, C-5), 72.3 (C, C-11), 59.6 (CH_2 , C-10), 37.4 (CH_2 , C-9), 28.0 (CH_3 , C-13), 26.9 (3 CH_3 , Si-C-(CH_3)₃), 19.3 (C, Si-C-(CH_3)₃), 4.6 (CH_3 , C-15).

IR (film, cm^{-1}) ν 3445, 2931, 2858, 1769, 1428, 1111, 981, 823, 741, 702.

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{27}H_{32}O_4SiNa^+$ $[M+Na]^+$ 471.1968, found 471.1964.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) = 0.36, staining agent PMA.

(4*S*,6*S*,*E*)-4-(but-2-yn-1-ylidene)-3-hydroxy-5-(2-hydroxyethyl)-3-methyldihydrofuran-2(3*H*)-one **IV.88**



$C_{11}H_{14}O_4$
210,23 g/mol

Tetrabutylammonium fluoride (1 M in THF, 3.8 mL, 3.78 mmol, 2 equiv.) was added dropwise to a solution of **IV.86** (850 mg, 1.89 mmol, 1 equiv.) in dry THF (0.2 M, 9.5 mL) at 0 °C. After stirring for 5.5 h at rt, the mixture was quenched with water and extracted with EtOAc (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (DCM/MeOH, 97:3) to afford pure alcohol **IV.88** (0.278 g, 1.32 mmol, 70%) as a viscous oil.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.85 (q, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-6), 5.44-5.38 (m, 1H, H-8), 3.94-3.85 (m, 2H, H-10), 2.45-2.31 (m, 1H, Ha-9), 2.01 (dd, $J = 2.4$ Hz, 0.3 Hz, 3H, H-15), 1.94-1.82 (m, 1H, Hb-9), 1.56 (s, 3H, H-13).

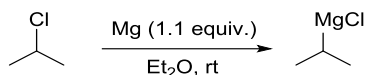
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.4 (C, C-12), 151.3 (C, C-7), 106.7 (CH, C-6), 96.4 (C, C-4), 78.8 (CH, C-8), 74.4 (C, C-5), 72.2 (C, C-11), 58.9 (CH_2 , C-10), 36.9 (CH_2 , C-9), 27.5 (CH_3 , C-13), 4.6 (CH_3 , C-15).

IR (film, cm^{-1}) ν 3416, 2194, 2151, 1769, 1110, 1041, 1071, 682.

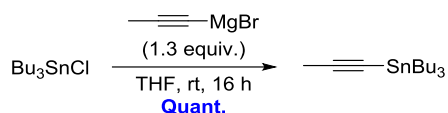
HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{11}H_{14}O_4Na^+$ $[M+Na]^+$ 233.0790, found 233.0788.

Rf (DCM/MeOH, 97:3) = 0.20, staining agent $KMnO_4$.

VII.2.3. Preparation of some commercially available reactants

***i*PrMgCl (1.35 M in Et₂O)**

To a suspension of magnesium turnings (37.44 g, 1.54 mol, 1.1 equiv.) in Et₂O (200 mL) was added a solution of *i*PrCl (128 mL, 1.4 mol, 1 equiv.) in THF (800 mL) was slowly added at rt. The reaction starts within a few minutes. After the addition was complete, the grey solution of *i*PrMgCl was kept under argon atmosphere and titrated prior to use.¹³⁴

Tributyl(1-propynyl)tin

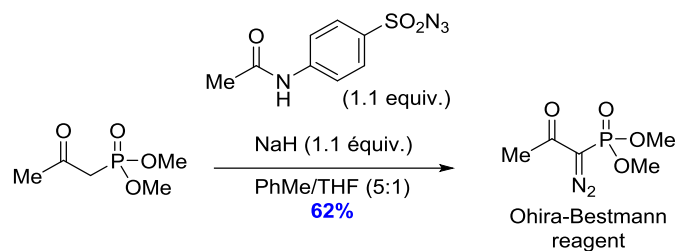
(1-propynyl)magnesium bromide (0.5 M in THF, 32.5 mmol, 65 mL, 1.3 equiv.) was added dropwise to tributyltin chloride (6.78 mL, 25 mmol, 1 equiv.) and the mixture was stirred for 16 h. The reaction mixture was poured into a solution of saturated aqueous NH₄Cl and extracted with Et₂O (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford quantitatively the pure tributyl(1-propynyl)tin.

The spectral data were in agreement with those reported in the literature.¹⁰⁶

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.90 (s, 3H, Sn-CH₃), 1.62-1.46 (m, 6H, Sn-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.40-1.26 (m, 6H, Sn-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.00-0.83 (m, 15H, Sn-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

Ohira-Bestmann reagent

¹³⁴ Sapountzis, I.; Lin, W.; Fischer, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4364-4366



To a cooled solution of dimethyl (2-oxopropyl)phosphonate (13.28 g, 80 mmol, 1 \acute{e} quiv.) in toluene (340 mL) and THF (72 mL) was added NaH (60% in oil, 3.5 g, 88 mmol) portionwise. The mixture was stirred at 0 $^{\circ}$ C under argon for 1 h, and *p*-ABSAs (21.1 g, 88 mmol) was then added. The reaction was warmed to room temperature and the stirring was continued overnight under argon. The mixture was filtered through a Celite[®] pad, and the filtrate was evaporated *in vacuo* to remove the volatile materials. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/EtOAc, 50:50) to afford pure dimethyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonate (9.5 g, 49.6 mmol, 62%) as a yellow oil.

The spectral data were in agreement with those reported in the literature.¹³⁵

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.86 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 2.26 (s, 3H, C(=O)-CH₃).

¹³⁵ Zhou, Y.; Ye, F.; Zhou, Q.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2024-2027.

Chapitre VIII : SCIENTIFIC PRODUCTION

VIII.1.Oral communications

Toward the Total Synthesis of Thapsigargin and analogues

Sanogo, Y.; Ben Othman, R.; Sorin, G.; Lannou, M.-I.; Ardisson, J.

- 21^{ème} Journée de Chimie Organique et Chimie Organique Biologique de la Montagne Sainte-Généviève, Paris, may 30th 2017.
- 54^{ème} Semaine d'Études en Chimie Organique, Saint-Martin-de-Londres, may 8th-12th 2017. Prix du réseau redox
- 15^{èmes} Rencontres de Chimie Organique, Thiais, may 4th 2017.

VIII.2.Posters

Toward the Total Synthesis of Thapsigargin and analogues

Sanogo, Y.; Ben Othman, R.; Sorin, G.; Lannou, M.-I.; Ardisson, J.

- 7^{ème} Symposium Francophone de Synthèse Totale, Orsay, june 1st-2nd 2017.
- Journées de Chimie Organique, Palaiseau, september 7th-9th 2016.
- Journées scientifiques de l'école doctorale MTCl, Paris, june 27th-28th 2016.
- 6^{ème} Symposium Francophone de Synthèse Totale, Rennes, may 31st-juin 1st 2016.
- 14^{èmes} Rencontres de Chimie Organique, Bobigny, may 4th 2016.

VIII.3.Publications

Construction of 5,7-Fused Bicyclic Cores towards the Synthesis of Thapsigargin

Sanogo, Y.; Ben Othman, R.; Tap, A.; Lannou, M.-I.; Sorin, G.; Ardisson, J.

Manuscript in preparation

