



**HAL**  
open science

# Accès synthétique au châssis [5-8-5] de la fusicoccine-A pour la synthèse d'analogues simplifiés en vue d'étudier les interactions protéine-protéine

Cécile Alleman

► **To cite this version:**

Cécile Alleman. Accès synthétique au châssis [5-8-5] de la fusicoccine-A pour la synthèse d'analogues simplifiés en vue d'étudier les interactions protéine-protéine. Chimie thérapeutique. Université de Rennes, 2023. Français. NNT : 2023URENS090 . tel-04531886

**HAL Id: tel-04531886**

**<https://theses.hal.science/tel-04531886>**

Submitted on 4 Apr 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.

# THESE DE DOCTORAT DE

## L'UNIVERSITE DE RENNES

ECOLE DOCTORALE N° 638

*Sciences de la Matière, des Molécules et Matériaux*

Spécialité : *Chimie Moléculaire*

Par

**Cécile ALLEMAN**

## **Accès synthétique au châssis [5-8-5] de la fusicoccine-A pour la synthèse d'analogues simplifiés en vue d'étudier les interactions protéine-protéine**

Thèse présentée et soutenue à Rennes, le 19 décembre 2023

Unité de recherche : ISCR UMR CNRS 6226, Équipe COInt (Villejean & ENSCR)

### **Rapporteurs avant soutenance :**

Fanny ROUSSI Directrice de Recherches CNRS, Institut de Chimie des Substances Naturelles

Arnaud TESSIER Chargé de Recherches CNRS, Laboratoire CEISAM, Nantes Université

### **Composition du Jury :**

Présidente : Nadège LUBIN-GERMAIN Professeure des Universités, Laboratoire BioCIS, Cergy Paris Université

Examineur : Etienne BRACHET Maître de Conférences, Laboratoire CiTCoM, Université Paris Cité

Co-dir. de thèse : François-Hugues PORÉE Professeur des Universités, ISCR, Équipe COInt, Université de Rennes

Co-dir. de thèse : Laurent LEGENTIL Chargé de Recherches CNRS, ISCR, Équipe COInt, Université de Rennes

Encadrante : Charlène GADAIS Maître de Conférences, ISCR, Équipe COInt, Université de Rennes



## Remerciements

Pour commencer, je voudrais adresser mes remerciements à mon équipe d'encadrement, le Pr François-Hugues Porée et le Dr Laurent Legentil, mes deux directeurs de thèse, ainsi que mon encadrante, la Dr Charlène Gadais, pour leur patience et les conseils qu'ils ont su m'apporter tout au long de ces trois années de travail. En particulier, merci à Laurent pour ton aide précieuse lors de la glycosylation et ta bonne humeur communicative. Un grand merci également à François-Hugues, pour toutes les discussions intéressantes, scientifiques ou non, que l'on a pu avoir, pour tes nombreux conseils sur les réactions, pour toutes les connaissances que tu as pu m'apporter ainsi que pour ton soutien. Les crêpes du vendredi étaient un vrai plaisir et permettaient de finir les semaines sur une note positive lorsque les manip fonctionnaient un peu moins bien.

Je tenais à remercier la Ligue contre le cancer, pour l'appui financier apporté sur mon projet de thèse, ainsi que la Faculté de Pharmacie, qui m'a permis de prolonger mon contrat afin de pouvoir finir les manipulations, la rédaction et la préparation de l'oral dans de bonnes conditions.

J'aimerais également remercier mes collègues de l'équipe COrint Villejean pour leur accueil et l'aide qu'ils ont pu m'apporter quand j'ai pu en avoir besoin. Je tenais notamment à remercier Myriam, pour ton aide et ta rigueur de travail sur les quelques mois où on a travaillé ensemble sur ce projet.

Je tenais aussi à remercier tout le personnel, permanent et non-permanent, de l'équipe COrint de l'ENSCR, pour votre accueil chaleureux lors de mes deux séjours de quelques semaines chez vous.

Je remercie également les différentes personnes qui m'ont aidée dans les analyses de mes produits. Merci à Nicolas Le Yondre, Fabian Lambert et Nicolas Bonnet pour toutes les analyses HRMS au CRMPO, à Solenn Ferron pour les analyses RMN de mes molécules sucrées sur le 500 MHz, et également à Aurélie Sauvager pour m'avoir aidé sur la GC-MS.

Au cours de ces trois années, j'ai eu l'occasion de rencontrer de superbes collègues. A commencer par les colocataires de bureau, que j'ai cotoyé plus ou moins longtemps en fonction des dates d'arrivée et départ de chacun : Diego, Julien et Thanh sur les premiers mois de ma thèse, Timothy, Sébastien sur la grande majorité de la thèse, ainsi que Julie et Flore sur les dernières semaines. Nos discussions ainsi que votre aide et votre soutien m'ont fait beaucoup de bien pendant toute cette période. En particulier, merci à Sébouille, colocataire de paillasse, pour m'avoir supportée tous les jours au labo. Ta petite danse en blouse sur Beyoncé restera la meilleure ! Et merci de m'avoir nourrie à base de M&M's au caramel au beurre salé pendant plusieurs mois. Une pensée également à tous les stagiaires qui ont séjourné dans les laboratoires pendant ces années : Corentin, Mario, Anne-Héloïse, Hassan, Julia, Marine, Loubna, Marion, Romane, Amina, Alban, Alexandre, Vincent, Valentin, Mallaury. Vous avez

amené un peu de fraîcheur et de jeunesse dans le laboratoire, merci à vous pour ces moments passés en votre compagnie ! En particulier, je tenais à remercier Marion et Mario, les deux stagiaires qui m'ont aidée à faire avancer ce projet.

J'ai également eu la chance de rencontrer plein d'autres doctorants, au travers les associations dont j'ai pu faire partie durant cette thèse : l'ACiD, Pint Of Science et le RJ-SCF-BPL. En particulier, merci à mes collègues des bureaux de l'ACiD : Claire, Louis, Marie, Déborah, Julie, Alexandre, Florentine, Coralie, Théodore, Guillaume et Maxime. Nous avons passé du temps ensemble à organiser de nombreux événements sur ces deux années, et j'ai apprécié votre présence et votre bonne humeur communicative. Je tiens également à remercier tous mes amis et collègues d'autres équipes, pour les bons moments passés et les sorties au bar. Merci ainsi à tous, Christopher, Marine, Tom et Angelina, Mathieu et Gaëlle, Simon, Alban, Florentine, Guillaume, Louise, Julie, Agathe.

Je tenais également à remercier mes différentes co-équipières du tennis, avec qui j'ai pu me défouler et partager de bons moments sportifs et conviviaux : merci à Marie, Anne, Stéphanie, Sandrine et Louise.

Pour finir, un immense merci à toute ma famille, pour votre soutien sans faille et votre accompagnement durant ces trois années. Merci de m'avoir écoutée parler de mes problèmes de chimie alors même que vous ne compreniez pas grand-chose. Marine, merci pour ces deux années de cousloc', pour ta patience, ton soutien et ta bonne humeur, pour les matinées à regarder les dessins animés, et pour nos soirées Galactik Football en mangeant une poutine. Un grand merci également à Alex, pour avoir su m'écouter et m'épauler au cours de cette thèse, et en particulier sur ces derniers mois. Merci beaucoup, maman et papa, d'avoir cru en moi, de m'avoir soutenue dans tous mes choix et d'avoir toujours été présents lorsque j'en avais besoin.





# Table des matières

Chapitre 1 – État de l’Art .....	1
I. Interactions protéine – protéine (IPP).....	3
1. Introduction sur les interactions protéine – protéine.....	3
a. Historique des protéines .....	3
b. Importance des IPPs pour la régulation des effets biologiques.....	4
c. Paramètres permettant la caractérisation des IPPs .....	5
d. Méthodes de mesure du $K_D$ des IPPs.....	6
2. Conception de modulateurs d’IPPs .....	7
a. Modulation des interactions protéine – protéine.....	7
b. Méthodes pour la conception des modulateurs .....	9
c. Les différents types de modulateurs d’interactions protéine – protéine.....	13
3. IPP impliquant les protéines 14-3-3 et p53.....	16
a. 14-3-3, protéine adaptatrice impliquée dans de nombreuses interactions .....	16
b. p53, protéine effectrice régulatrice du cycle cellulaire.....	18
c. Interactions entre les protéines 14-3-3 $\sigma$ et p53 .....	21
II. Accès au motif bicyclique [5-8] .....	31
1. Introduction .....	32
2. Metathesis: Ring Closing Metathesis and related methods .....	33
a. Ring closing metathesis (RCM) .....	34
b. Enyne ring closing metathesis .....	44
c. Tandem ring closing metathesis .....	44
d. Allylsilane ring closing metathesis.....	46
3. Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) cyclization.....	47
a. Synthesis of pleuromutilin.....	47
b. Synthesis of aquatolide ( <b>4</b> ): Late-stage NHK medium ring formation.....	48
4. Pd-mediated cyclization .....	48
a. Pd-promoted intramolecular alkenylation of methyl ketone: synthesis of cotylenin A ( <b>130</b> ): 48	
b. Intramolecular Mizoroki-Heck reaction: construction of the [5-8] bicyclic ring system of brachialactone.....	49
5. Radical cyclization (including $SmI_2$ ).....	50



a.	SmI <sub>2</sub> -mediated Barbier-type ring annulation towards variecolin synthesis.....	51
b.	SmI <sub>2</sub> -mediated ketyl addition: discussion around pleuromutilin scaffold access.....	51
c.	Nickel-catalyzed reductive cyclization: mutilin & pleuromutilin C12- <i>epimers</i> access .....	53
d.	Photocatalyzed oxidative ring expansion: alternative radical chemistry for pleuromutilin scaffold construction .....	54
e.	Reductive radical cascade cyclization: toward total synthesis of (-)-6- <i>epi</i> -ophiobolin N ( <b>168</b> ) and (+)-6- <i>epi</i> -ophiobolin A ( <b>173</b> ).....	55
f.	Other radical approaches towards 8-membered ring closure .....	57
6.	Pauson-Khand reaction.....	57
7.	Lewis acid promoted cyclization.....	60
a.	Synthesis of fusicoauritone: Nazarov cyclization .....	61
b.	Synthesis of epoxydictymene ( <b>5</b> ): Nicholas reaction .....	61
c.	Synthesis of aquatolide: Mukaiyama-type aldolisation.....	62
8.	Rearrangement: Synthesis of variecolin ( <b>3</b> ) with tandem Wolff/Cope rearrangement .....	62
9.	Cycloaddition reactions.....	63
a.	Cycloaddition under thermal activation .....	63
b.	Metal-catalyzed cycloaddition.....	64
c.	Photocyclizations .....	66
10.	Miscellaneous.....	68
a.	Biocatalysis .....	68
11.	Conclusion.....	70
III.	Objectifs du projet de thèse .....	72
IV.	Références bibliographiques .....	75
<b>Chapitre 2 – Synthèse d’analogues bicycliques de la fusicoccine–A.....</b>		<b>85</b>
I.	Synthèse des composés bicycliques [6-X] .....	87
1.	Validation de la formation du cycle à 8 par RCM .....	88
a.	Accès au réactif de métathèse.....	88
b.	Cyclisation intramoléculaire pour former le bicyclic [6-8] .....	89
2.	Glycosylation de la plateforme bicyclique [6-8] .....	91
a.	Choix des donneurs de glycosyle .....	91
b.	Préparation des réactifs.....	95
c.	Glycosylation du composé <b>2.8</b> .....	96
d.	Glycosylation sur le diène <b>2.5</b> .....	97

e.	Cyclisation et déprotection du bicyclic [6-8] glycosylé .....	98
3.	Synthèse des bicyclics [6-7] et [6-9] glycosylés .....	101
4.	Conclusion.....	103
II.	Synthèse des composés bicyclics [5-X] .....	105
1.	Accès aux substrats de métathèse .....	105
a.	Formation de l'allylcyclopenténone <b>2.44</b> .....	105
b.	Introduction de la deuxième double liaison par addition 1,4 au cuivre.....	111
2.	Formation des bicyclics [5-7] et [5-8] par RCM .....	113
3.	Conclusion.....	114
III.	Références bibliographiques .....	117
<b>Chapitre 3 – Synthèse d'analogues tricyclics de la fusicoccine–A</b> .....		121
I.	Accès au tricyclic [5-8-6] par réaction de Pauson-Khand .....	124
1.	Généralités sur la réaction de Pauson-Khand .....	124
2.	Accès rapide au précurseur de la PKR.....	126
a.	Formation du TMS-bromobutyne <b>3.12</b> .....	126
b.	Formation de l'ényne <b>3.13</b> par addition de Grignard.....	128
3.	Essais de cyclisation par réaction de Pauson-Khand .....	129
4.	A posteriori : article référençant la formation d'un bicyclic [5-8] par réaction de Pauson-Khand 135	
5.	Valorisation des substrats obtenus lors des essais de PKR .....	137
II.	Formation des analogues tricyclics par métathèse .....	140
1.	Accès au diène <i>via</i> une addition 1,4 d'un motif alcool allylique .....	141
a.	Accès au substrat halogéné <b>3.48</b> .....	141
b.	Addition 1,4 du composé <b>3.48</b> sur l'allylcyclopenténone <b>2.44</b> .....	142
c.	Accès à l'organomagnésien : variations du groupement protecteur.....	143
2.	Accès au diène <i>via</i> une addition 1,4 d'un aldéhyde masqué .....	145
a.	Formation du réactif de Grignard depuis <b>3.43</b> et addition 1,4.....	145
b.	Déprotection de l'aldéhyde <b>3.57</b> .....	146
3.	Synthèse des tricyclics [5-8-5] à partir de la cyclopentanedione .....	149
a.	Accès à l'allylméthoxycyclopenténone <b>3.65</b> .....	150
b.	Addition de l'aldéhyde protégé .....	151
c.	Formation du bicyclic.....	154

d.	Fonctionnalisation du bicycle.....	156
e.	Accès au précurseur de la réaction de Pauson-Khand.....	159
III.	Conclusion.....	164
IV.	Références bibliographiques .....	167
	Conclusion générale & Perspectives .....	173
	Experimental Part.....	179
I.	Materials and methods.....	181
1.	Reactions .....	181
2.	Purifications.....	181
3.	Analyses .....	181
II.	Experimental Procedures.....	183
III.	Bibliographic references.....	237





# Liste des Abréviations

## Abréviations du manuscrit

$\Delta C_p$ : Capacité thermique	CuBr.DMS: Complexe de bromure de cuivre diméthyle sulfure / Copper(I) bromide dimethyl sulphide complex
$\Delta H_d$ : Enthalpie	DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène / 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
$\Delta S_d$ : Entropie	DCC: <i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimide
[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub> : Dimère de chlorure de (cyclooctadiène)rhodium	DCI: Dénomination Commune Internationale
Ac: Acétate / Acetate	DCM: Dichlorométhane / Dichloromethane
ACN: Acétonitrile / Acetonitrile	DDQ: 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
ADME: Absorption, distribution, métabolisme et élimination	DEAD: Azodicarboxylate de diéthyle / Diethyl azodicarboxylate
ADN: Acide désoxyribonucléique	DFT: Théorie de la fonctionnelle de la densité
AgOTf: Trifluorométhanesulfonate d'argent / Silver trifluoromethanesulfonate	DHP: Dihydropyrane
aq: aqueous	DIBAL-H: Hydrure de diisobutylaluminium / Diisobutylaluminium hydride
ARN: Acide ribonucléique	DIPEA: <i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine / <i>N,N</i> -Diisopropylethylamine
ASA: Surface accessible au solvant	DMAP: 4-Diméthylaminopyridine / 4-Dimethylaminopyridine
ASAP: Atmospheric Solids Analysis Probe	DME: Diméthoxyéthane
Bax: BCl-2-associated X protein	DMF: <i>N,N</i> -Diméthylformamide / <i>N,N</i> -Dimethylformamide
BCl-2: B-cell lymphoma 2 protein	DMSO: Diméthylsulfoxyde
Bn: Benzyle / Benzyl	dppf: 1,2-Bis(diphénylphosphino)éthane / 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethane
BOM: Benzyl méthyl éther / Benzyl methyl ether	ELSD: Evaporative Light Scattering Detector
BSA: <i>N,O</i> -Bis(triméthylsilyl)acétamide / <i>N,O</i> -Bis(trimethylsilyl)acetamide	EP (PE): Éther de pétrole / Petroleum ether
Bz: Benzoyle	Era: Récepteur alpha des œstrogènes
CCM (TLC): Chromatographie sur Couche Mince / Thin layer chromatography	ESI: Electrospray Ionization
CDK7: Cyclin-Dependent Kinase 7	Et: Éthyle
COSY: Correlated Spectroscopy	FBDD: Découverte de médicaments à partir de fragments / Fragment-Based Drug Discovery
CRD: Domaine riche en cystéine	FC-A: Fusicoccine-A
CRMPO: Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest	
CSP: Perturbation des déplacements chimiques / Chemical Shifts Perturbations	
CTD: Domaine C-terminal	

GC: Chromatographie en phase gazeuse / Gas Chromatography

GDP: Guanosine diphosphate

Glc: Glucose

GP: Groupement Protecteur

GTP: Guanosine triphosphate

HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation

hPKR: Hétéro-Pauson-Khand

HRMS: High Resolution Mass Spectrometry

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Coherence

HTS: Criblage à haut débit / High-Throughput Screening

IC<sub>50</sub>: Concentration inhibitrice médiane (50%)

IPP: Interaction protéine – protéine

<sup>i</sup>Pr: Isopropyle

IR: Infrarouge / Infrared

ITC: Titrage calorimétrique isotherme / Isothermal titration calorimetry

K<sub>D</sub>: Constante de dissociation

KRAS: Kirsten rat sarcoma virus

LG: Groupement Partant / Leaving Group

LiHMDS: Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium / Lithium bis(triméthylsilyl)amide

LRMS: Spectrométrie de masse basse résolution / Low Resolution Mass Spectrometry

LRRK2: Leucine-rich repeat protein kinase 2

*m*CPBA: acide métachloroperbenzoïque

MDM2: Murine double minute 2

Me: Méthyle

MOM: Méthyl méthyl éther / Methyl methyl ether

MS: Spectrométrie de masse

*n*-BuLi: *n*-Butyllithium

NBS: *N*-Bromosuccinimide

NLS: Signal de localisation nucléaire

NMO: *N*-Oxyde de *N*-méthylmorpholine

NOE: Nuclear Overhauser Effect

<sup>n</sup>Pr: Propyle

PD-1: Programmed Death 1

PD-L1: Programmed Death ligand 1

PDB: Protein Data Bank

Ph: Phényle / Phenyl

PivCl: Chlorure de pivaloyle / Pivaloyl chloride

PKR: Réaction de Pauson-Khand

PRD: Domaine riche en proline / Proline-rich domain

PROTACs: Proteolysis-targeting chimeras

*p*TolSCl: Chlorure de *p*-toluènesulfényle / *p*-Toluenesulfonyl chloride

*p*TolSOTf: Triflate de *p*-toluènesulfényle / *p*-Toluenesulfonyl triflate

*p*TsOH: Acide *p*-Toluènesulfonique / *p*-Toluenesulfonic acid

quant.: Quantitatif / Quantitative

RAS: Rat sarcoma virus

RCM: Fermeture de cycle par métathèse / Ring-Closing Metathesis

R<sub>f</sub>: Facteur de rétention / Retention factor

RMN (NMR): Résonance magnétique nucléaire / Nuclear Magnetic Resonance

RPS (SPR): Résonance de plasmons de surface / Surface plasmons resonance

rt: Room temperature

sat.: Saturated

SnBu<sub>3</sub>: Tributylétain

Solvent-PRE: Solvent Paramagnetic Relaxation Enhancement

TA: Température ambiante

TAD: Domaine de transactivation / Trans-Activation Domain

TBAF: Fluorure de tétrabutylammonium /  
Tetrabutylammonium fluoride

TBAI: Iodure de tétrabutylammonium /  
Tetrabutylammonium iodide

TBDMS: *tert*-Butyldiméthylsilyle / *tert*-  
Butyldimethylsilyl

<sup>t</sup>Bu: *tert*-Butyle

TCA: Trichloroacétimide

TES: Triéthylsilyle

Tf: Triflate

TFA: Acide trifluoroacétique / Trifluoroacetic  
acid

THF: Tétrahydrofurane / Tetrahydrofuran

THP: Tétrahydropyrane / Tetrahydropyran

TIPS: Triisopropylsilyle

TMANO: *N*-oxyde de triméthylamine

TMS: Triméthylsilyle / Trimethylsilyl

TMTU: Tétraméthylthiourée

TolBINAP: 2,2'-Bis(di-*p*-tolylphosphino)-1,1'-  
binaphthyl

TTBP: 2,4,6-Tri-*tert*-butylpyrimidine / 2,4,6-  
Tri-*tert*-butylpyrimidin

UATR: Réflectance totale atténuée universelle  
/ Universal attenuated total reflectance

UV: Ultra violet



## Abréviations de la revue

Ac: acetate	<i>m</i> -CPBA: <i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
acac: acetylacetone	M: mol/L
aq: aqueous	Me: methyl
BEt <sub>3</sub> : triethylborane	MeOH: methanol
Bn: benzyl	MOM: methoxymethyl
Boc: <i>tert</i> -butyloxycarbonyl	MRE: migratory reductive elimination
Bz: benzoate	NHC: <i>N</i> -heterocyclic carbene
CAN: ceric ammonium nitrate	NHK: Nozaki–Hiyama–Kishi
Cat: catalytic	NMO: <i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
CM: cross metathesis	Ph: phenyl
cod: cyclooctadiene	PhH: benzene
Cy: cyclohexane	PhOK: potassium phenolate
DA: Diels–Alder	Piv: pivaloyl
DCM: dichloromethane	PMB: para-methoxybenzyl
DDQ: 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	PP: pyrophosphate
DFT: density functional theory	<i>p</i> -Tol : <i>p</i> -tolyl
DLP: dilauroyl peroxide	quant : quantitative
DMF: dimethylformamide	Rac: racemic
DMSO: dimethyl sulfoxide	RCM: ring-closing metathesis
DMP: Dess–Martin periodinane	RE: reductive elimination
dppf: diphenylphosphinoferrocene	ROM: ring-opening metathesis
dppp: bis(diphenylphosphino)propane	rt: room temperature
dr: diastereoisomeric ratio	SAR: structure–activity relationship
E: electrophile	SE: electrophilic substitution
Et: ethyl	SEM: trimethylsilylethoxymethyl
Et <sub>2</sub> O: diethyl ether	TADDOL: $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaryl-2,2-disubstituted 1,3-dioxolane-4,5-dimethanol
Et <sub>3</sub> N: triethylamine	TBAF: tetrabutylammonium fluoride
EtOAc: ethyl acetate	TBDPS: <i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
EYRCM: enyne ring-closing metathesis	TBS: <i>tert</i> -butyldimethylsilyl
GGDP: geranylgeranyl diphosphate	<i>t</i> -Bu: <i>tert</i> -butyl
HIV1: Human Immunodeficiency Virus 1	<i>t</i> -BuOH: <i>tert</i> -butanol
HMPA: hexamethylphosphoramide	<i>t</i> -BuLi: <i>tert</i> -butyllithium
<sup>i</sup> Pr: isopropyl	TEMPO: (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl)
LED: light-emitting diode	TES: triethylsilyl

Tf: triflate  
THF: tetrahydrofuran  
TIPS: triisopropylsilyl ether  
TMS: trimethylsilyl  
TMSCl: trimethylsilyl chloride  
TRCM: tandem ring closing metathesis  
Ts: tosyl  
TsOH: *p*-toluenesulfonic acid  
UV: ultraviolet  
W: Watt

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Carte d'interaction illustrant l'interactome de la protéine Cyclin-Dependent Kinase 7 (CDK7) (issu de la plateforme String). . . . .	3
<b>Figure 2:</b> Différents types de modulation des interactions protéine - protéine: l'inhibition (à gauche), et la stabilisation (à droite) [17]. . . . .	8
<b>Figure 3 :</b> Interaction de la protéine 14-3-3 $\sigma$ (en bleu) avec (A) ER $\alpha$ (PDB 4JC3), (B) p53 (PDB 5MXO), et (C) LRRK2 (PDB 5MY9). . . . .	13
<b>Figure 4:</b> Représentation de la surface Gaussienne de la protéine 14-3-3 $\sigma$ sous sa forme dimérique (PDB 1YZ5). . . . .	17
<b>Figure 5:</b> Interactome de la protéine p53. . . . .	19
<b>Figure 6:</b> Représentation schématique de la protéine p53 présentant les grands domaines ainsi que les acides aminés les plus souvent mutés dans les cancers humains. . . . .	20
<b>Figure 7:</b> Différents mécanismes de régulation de p53 par la famille de protéines 14-3-3. . . . .	22
<b>Figure 8:</b> Représentation de l'interaction entre 14-3-3 $\sigma$ (en bleu) et la partie C-terminale (12-mer) de la protéine p53 (en jaune) (PDB 5MOC). . . . .	23
<b>Figure 9:</b> Structure de la fusicoccine-A (FC-A). . . . .	24
<b>Figure 10:</b> Représentation de la poche d'interaction de 14-3-3 $\sigma$ (en bleu) en interaction avec la partie C-terminale (12-mer) de la protéine p53 (en rouge) : (A) en absence (PDB 5MOC) et (B) en présence (PDB 5MXO) de FC-A (en jaune). . . . .	24
<b>Figure 11:</b> Carte d'interaction mettant en évidence les groupements importants de la FC-A pour l'interaction. . . . .	73
<b>Figure 12:</b> Modulations qui peuvent être apportées lors de la synthèse d'analogues de la FC-A. . . . .	74
<b>Figure 13:</b> Représentation Chem3D de la structure de l'intermédiaire <b>3.13'</b> après minimisation et dynamique. . . . .	135
<b>Figure 14:</b> Représentation des trois groupements protecteurs THP (à gauche), MOM (au milieu) et BOM (à droite). . . . .	143

## Liste des schémas

<b>Schéma 1:</b> Recherche d'un inhibiteur de l'interaction MDM2 / p53 par HTS. ....	10
<b>Schéma 2:</b> Sotorasib, identifié par FBDD, pour traiter les cancers liés à la mutation du gène RAS....	11
<b>Schéma 3:</b> Étapes de recherche sur le vénétoclax: les deux fragments hits <b>1.5</b> et <b>1.6</b> ont été identifiés par FBDD. ....	14
<b>Schéma 4:</b> Structures des familles de squelette similaires à la FC-A avec l'ophioboline A ( <b>1.10</b> ), chef de file des ophiobolines, et la cotylénine A ( <b>1.11</b> ), chef de file des cotylénines.....	25
<b>Schéma 5:</b> Autres stabilisateurs connus de l'interaction 14-3-3 $\sigma$ / p53. ....	26
<b>Schéma 6:</b> Dérivés semisynthétiques de la fusicoccine-A (à l'exception de la FC-J <b>1.16</b> qui est un métabolite minoritaire). ....	29
<b>Schéma 7:</b> Rétrosynthèse des composés bicycliques [6-X]. ....	87
<b>Schéma 8:</b> Formation de l'allylbenzaldéhyde <b>2.3</b> par réaction de Suzuki.....	88
<b>Schéma 9:</b> Accès au précurseur de métathèse pour la série [6-8]. ....	89
<b>Schéma 10:</b> Accès au bicyclic [6-8] <b>2.8</b> . ....	90
<b>Schéma 11:</b> Influence d'un groupement participant sur le résultat de glycosylation. ....	92
<b>Schéma 12:</b> Influence d'un groupement non-participant et stabilisation par effet anomère. ....	92
<b>Schéma 13:</b> Mécanisme de glycosylation avec le donneur TCA.....	93
<b>Schéma 14:</b> Mécanisme de glycosylation avec le donneur thioglycoside. ....	94
<b>Schéma 15:</b> Étape de glycosylation lors de la synthèse totale énantiosélective de la cotylénine A [15]. .....	94
<b>Schéma 16:</b> Accès au donneur de glycosyle de type TCA <b>2.13</b> . ....	95
<b>Schéma 17:</b> Préparation du donneur thioglycoside <b>2.15</b> . ....	95
<b>Schéma 18:</b> Essai de glycosylation sur la structure bicyclique [6-8] <b>2.8</b> avec le donneur <b>2.13</b> . ....	96
<b>Schéma 19:</b> Essais de glycosylation sur la structure bicyclique [6-8] <b>2.8</b> avec le donneur <b>2.15</b> . ....	97
<b>Schéma 20:</b> Glycosylation sur le diène <b>2.5</b> avec le donneur de type TCA <b>2.13</b> . ....	97
<b>Schéma 21:</b> Glycosylation sur le diène <b>2.5</b> avec le thioglycoside <b>2.15</b> . ....	98
<b>Schéma 22:</b> Formation du bicyclic [6-8] glycosylé <b>2.17</b> par réaction de fermeture de cycle par métathèse. ....	99
<b>Schéma 23:</b> Déprotection du glucose <b>2.17</b> et obtention du produit déprotégé <b>2.18</b> . ....	100
<b>Schéma 24:</b> Déprotection finale du sucre <b>2.19</b> pour obtenir la cotylénine A ( <b>1.11</b> ). ....	100
<b>Schéma 25:</b> Accès aux précurseurs de RCM <b>2.22</b> et <b>2.23</b> pour la synthèse des bicyclics [6-7] et [6-9]. .....	101
<b>Schéma 26:</b> Formation des bicyclics [6-7] et [6-9] par RCM.....	102
<b>Schéma 27:</b> Dernières étapes conduisant à la formation du produit bicyclique [6-7] glycosylé déprotégé <b>2.29</b> . ....	103
<b>Schéma 28:</b> Rétrosynthèse pour l'accès aux structures bicycliques [5-X] de type <b>2.30</b> . ....	105

<b>Schéma 29:</b> Stratégies de formation de l'allylcyclopenténone <b>2.44</b> .....	106
<b>Schéma 30:</b> Formation de l'iodo-cyclopenténone <b>2.34</b> .....	106
<b>Schéma 31:</b> Synthèse du dérivé stannique <b>2.35</b> à partir de l'iodo-cyclopenténone <b>2.34</b> .....	107
<b>Schéma 32:</b> Synthèse de l'allylcyclopenténone <b>2.44</b> par réaction de Stille. ....	107
<b>Schéma 33:</b> Synthèse du jasmonate de méthyle <b>2.38</b> . ....	108
<b>Schéma 34:</b> Différents produits obtenus lors de l'étape pallado-catalysée. ....	109
<b>Schéma 35:</b> Condensation de Dieckmann réalisée sur l'adipate de diallyle <b>2.33</b> . ....	110
<b>Schéma 36:</b> Synthèse de l'allylcyclopenténone <b>2.44</b> par pallado-catalyse. ....	110
<b>Schéma 37:</b> Formes de résonance des cétones $\alpha,\beta$ -insaturées. ....	111
<b>Schéma 38:</b> Essai d'addition 1,4 catalysée au cuivre sur la cyclopenténone <b>2.32</b> . ....	112
<b>Schéma 39:</b> Additions 1,4 catalysées au cuivre sur l'allylcyclopenténone <b>2.44</b> . ....	113
<b>Schéma 40:</b> Réaction de fermeture de cycle par métathèse pour former les bicycles [5-7] <b>2.50</b> et [5-8] <b>2.51</b> . ....	114
<b>Schéma 41:</b> Accès aux bicycles de type [5-X] et [6-X] (avec X = 7 ou 8) réalisés.....	116
<b>Schéma 42:</b> Stratégies envisagées pour la synthèse des structures tricycliques. ....	123
<b>Schéma 43:</b> Voie d'accès à l'analogue tricyclique [5-8-6] <b>3.6</b> par la stratégie Pauson-Khand. ....	124
<b>Schéma 44:</b> Schéma général de la réaction de Pauson-Khand. ....	124
<b>Schéma 45:</b> Cycle catalytique accepté de la réaction de Pauson-Khand. ....	125
<b>Schéma 46:</b> Régiosélectivité de la réaction de Pauson-Khand. ....	126
<b>Schéma 47:</b> Voies d'accès possibles au TMS-bromobutyne <b>3.12</b> .....	126
<b>Schéma 48:</b> Protection en TMS de l'alcyne <b>3.7</b> . ....	127
<b>Schéma 49:</b> Formation du TMS-bromobutyne <b>3.12</b> . ....	127
<b>Schéma 50:</b> Protection de l'alcyne du bromobutyne <b>3.8</b> . ....	128
<b>Schéma 51:</b> Accès au précurseur de Pauson-Khand <b>3.13</b> . ....	129
<b>Schéma 52:</b> Réaction de Pauson-Khand sur l'ényne <b>3.13</b> . ....	130
<b>Schéma 53:</b> Synthèse des analogues de <b>3.13</b> pour les essais de cyclisation par PKR. ....	133
<b>Schéma 54:</b> Réaction de Pauson-Khand sur les énynes <b>3.14</b> , <b>3.15</b> et <b>3.16</b> . ....	134
<b>Schéma 55:</b> Essais de cyclisation de Pauson-Khand par micro-ondes. ....	134
<b>Schéma 56:</b> Essais de PKR à partir des complexes <b>3.13'</b> et <b>3.14'</b> . ....	135
<b>Schéma 57:</b> Application de la réaction de Pauson-Khand pour synthétiser le bicyclic [5-8] <b>3.21</b> et formation des produits naturels hypoestine A ( <b>3.22</b> ), acide albolique ( <b>3.23</b> ) et céroplastol II ( <b>3.24</b> ). ....	136
<b>Schéma 58:</b> Étude du domaine d'application de la réaction de Pauson-Khand pour accéder à des structures de type [X-8-5].....	137
<b>Schéma 59:</b> Schéma rétrosynthétique pour la valorisation des substrats de la stratégie Pauson-Khand. ....	137
<b>Schéma 60:</b> Essais de métathèse ényne sur les substrats <b>3.14</b> et <b>3.16</b> . ....	138
<b>Schéma 61:</b> Protection en acétate des énynes <b>3.13</b> et <b>3.15</b> et essais de métathèse ényne. ....	138

<b>Schéma 62:</b> Formation d'un cycle à 8 sur un substrat aromatique <b>3.38</b> [31].	139
<b>Schéma 63:</b> Rétrosynthèse de la formation de la structure tricyclique [5-8-5] <b>3.40</b> selon deux méthodes.	141
<b>Schéma 64:</b> Synthèse du dérivé bromé <b>3.48</b> à partir de l'acroléine <b>3.44</b> .	142
<b>Schéma 65:</b> Essais d'addition 1,4 au cuivre entre le dérivé halogéné <b>3.48</b> et la cétone $\alpha,\beta$ -insaturée <b>2.44</b> .	142
<b>Schéma 66:</b> Formation des dérivés halogénés <b>3.53a-c</b> avec différents groupements protecteurs.	144
<b>Schéma 67:</b> Essais de formation des réactifs de Grignard <b>3.54a-c</b> à partir des dérivés halogénés <b>3.53a-c</b> .	144
<b>Schéma 68:</b> Addition du bromoéthylidioxolane <b>3.43</b> sur l'allylcyclopenténone <b>2.44</b> , suivie de la réduction en <b>3.57</b> .	146
<b>Schéma 69:</b> Protection de l'alcool <b>3.57</b> en MOM <b>3.58</b> .	147
<b>Schéma 70:</b> Essais de déprotection de l'aldéhyde <b>3.58</b> .	147
<b>Schéma 71:</b> Rétrosynthèse de la formation du produit tricyclique [5-8-5] <b>3.60</b> à partir de l'énone <b>3.65</b> .	150
<b>Schéma 72:</b> Allylation de la cyclopentanedione <b>3.61</b> .	151
<b>Schéma 73:</b> Introduction du groupement méthoxy sur la dione <b>3.62</b> .	151
<b>Schéma 74:</b> Mécanisme proposé d'addition 1,4 sur le composé <b>3.65</b> .	152
<b>Schéma 75:</b> Addition du magnésien <b>3.55</b> sur le méthyl éther <b>3.65</b> .	153
<b>Schéma 76:</b> Addition du bromure de vinylmagnésium sur l'aldéhyde <b>3.67</b> puis protection en acétate.	154
<b>Schéma 77:</b> Réduction du composé bicyclique <b>3.70</b> .	158
<b>Schéma 78:</b> Protection de l'alcool <b>3.71</b> .	158
<b>Schéma 79:</b> Déprotection de l'alcool <b>3.72</b> .	159
<b>Schéma 80:</b> Estérification du substrat test cyclohexanol <b>3.74</b> .	160
<b>Schéma 81:</b> Estérification du produit bicyclique <b>3.73</b> .	161
<b>Schéma 82:</b> Estérification de la plateforme bicyclique [5-8] <b>3.73</b> par l'acide TMS-propynoïque.	163
<b>Schéma 83:</b> Résumé de la stratégie Pauson-Khand.	164
<b>Schéma 84:</b> Résumé de l'accès aux analogues tricycliques à partir de l'allylcyclopenténone.	165
<b>Schéma 85:</b> Résumé de la synthèse des analogues tricycliques à partir de l'allylméthoxycyclopenténone <b>3.65</b> .	166
<b>Schéma 86:</b> Schéma global résumant les travaux effectués durant le projet de thèse.	176

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Principales méthodes de calcul de la constante de dissociation. ....	7
<b>Tableau 2:</b> Constantes de dissociation calculées par polarisation de fluorescence pour les analogues de la FC-A sur l'interaction entre 14-3-3 $\zeta$ et un phosphopeptide fluorescent FAMKRSHpSV-COOH mimant le mode 3 d'interaction.....	30
<b>Tableau 3:</b> Criblage de conditions pour effectuer la réaction de Pauson-Khand sur les énynes <b>3.13</b> , <b>3.14</b> , <b>3.15</b> et <b>3.16</b> . ....	131
<b>Tableau 4:</b> Conditions testées pour la déprotection de l'aldéhyde <b>169</b> . Les intégrations sont données avec pour référence le proton de l'allyl (1 H) .....	149
<b>Tableau 5 :</b> Optimisation des conditions de métathèse sur le composé <b>3.69</b> .....	155
<b>Tableau 6:</b> Optimisation des conditions de réduction du composé <b>3.70</b> . ....	157
<b>Tableau 7:</b> Criblage de conditions pour l'estérification de l'alcool <b>3.74</b> .....	161
<b>Tableau 8:</b> Criblage de conditions pour l'estérification de l'alcool secondaire <b>3.73</b> . ....	162







Chapitre 1

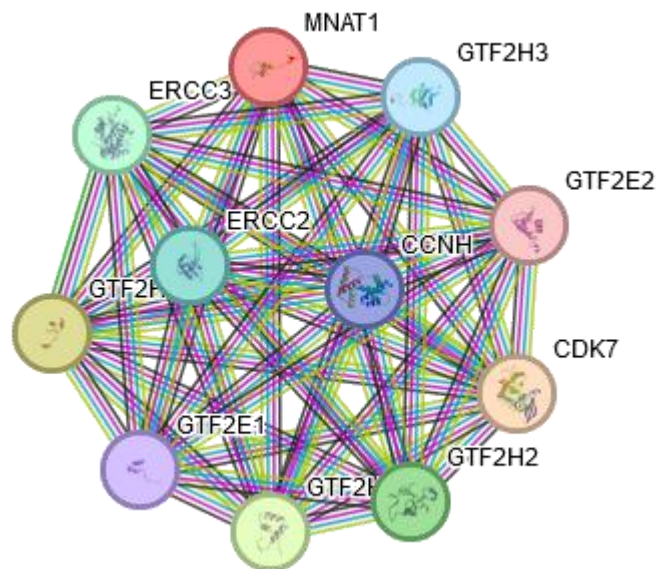
-

État de l'Art



## I. Interactions protéine – protéine (IPP)

Les protéines occupent une place primordiale dans le vivant. En effet, en plus d'être des composants structuraux des cellules, ces macromolécules sont impliquées dans de nombreux événements biologiques comme par exemple le transport des protéines ou encore la réplication et la transcription de l'ADN. Par ailleurs, certaines protéines sont actives dans leur forme native et agissent de manière isolée, alors que d'autres protéines sont activées suite à une interaction avec des partenaires pour générer leur effet biologique. Ces partenaires peuvent être des molécules ou des macromolécules telles que l'ADN ou des protéines. Dans ce dernier cas, des complexes multiprotéiques formés de deux, trois, ou plusieurs protéines sont formés, mettant ainsi en jeu des interactions protéine-protéine (IPP). L'ensemble de ces interactions au sein des cellules forme ce que l'on appelle l'interactome (**Figure 1**). Le nombre d'IPP contenu dans l'ensemble de l'interactome humain serait estimé entre 130 000 et 650 000 [1].



**Figure 1:** Carte d'interaction illustrant l'interactome de la protéine Cyclin-Dependent Kinase 7 (CDK7) (issu de la plateforme String). La CDK7 est une kinase impliquée dans le contrôle du cycle cellulaire ainsi que dans la transcription de l'ARN polymérase II. Cette protéine interagit avec de nombreuses autres protéines afin de pouvoir effectuer son rôle.

### 1. Introduction sur les interactions protéine – protéine

#### a. Historique des protéines

L'histoire des protéines commence en 1789 avec la découverte de l'albumine, la fibrine, la gélatine et le gluten par le médecin et chimiste français Antoine-François de Fourcroy. Le terme « protéine » a ensuite été employé pour la première fois en 1838, et défini comme une classe de biomolécules [2]. Quelques années plus tard, en 1902, Franz Hofmeister et Emil Fischer ont simultanément annoncé que les protéines étaient des polymères linéaires présentant des acides aminés liés entre eux par des liaisons peptidiques. Les 20 acides aminés entrant dans la composition des

protéines humaines ont d'ailleurs tous été identifiés entre 1806 avec la découverte de l'asparagine par le chimiste rennais Pierre Jean Robiquet, et 1936, découverte de la thréonine [3], en passant également par la découverte de la leucine en 1819 [4]. La première structure primaire, c'est-à-dire l'enchaînement des différents acides aminés, a été identifiée pour la première fois par Fred Sanger en 1949, qui étudiait l'insuline bovine [5].

Les premières structures cristallographiques sont apparues peu de temps après, dans les années 1950, lorsque John Kendrew et Max Perutz ont respectivement déterminé la structure de la myoglobine du cachalot et celle de l'hémoglobine humaine [2]. En 1982, la RMN (Résonance Magnétique Nucléaire) s'est également révélée être une méthode de choix pour la détermination des structures des protéines, en particulier la protéase séminale inhibitrice présente chez le taureau. Depuis ce temps, de nombreuses structures protéiques ont été identifiées, s'élevant aujourd'hui à plus de 205 000 structures reportées sur la plateforme Protein Data Bank (PDB).

Même si de nombreuses structures présentes sur cette base de données sont impliquées dans des interactions protéine-protéine, leur importance n'a été constatée que récemment. En effet, au début des années 1990, les scientifiques ont commencé à affirmer que la biologie cellulaire était majoritairement régie par des complexes multiprotéiques, et non pas par des protéines agissant de manière seules et isolées [6]. Ainsi dès 1958, Frederic Richards étudiait l'enzyme NRase A [7]. En présence de subtilisine, cette NRase A produit la NRase S, elle-même constituée de deux sous-unités, la S-protéine et le S-peptide. L'activité de la NRase S est présente lorsque les deux sous-unités sont combinées, mais disparaît dès lors qu'elles sont séparées, mettant donc en évidence une interaction entre ces sous-unités. À la suite de cette expérience, la recherche sur les interactions protéine – protéine s'est intensifiée, avec un nombre de plus en plus important de publications à ce sujet, et l'amélioration des technologies permettant de les détecter et de les caractériser. Le terme de « sociologie moléculaire » [8] a même été introduit pour définir les interactions des molécules au sein de la cellule.

#### b. Importance des IPPs pour la régulation des effets biologiques

Les interactions protéine – protéine occupent un rôle central dans le maintien de l'intégrité cellulaire, et il a été montré à plusieurs reprises que des dysfonctionnements au niveau de ces IPPs étaient à l'origine de nombreuses pathologies, comme les maladies infectieuses, les maladies neurodégénératives, les maladies auto-immunes ou encore les cancers [1].

Avec la commercialisation de médicaments immunomodulateurs et le développement des stratégies PROTACs, les IPPs occupent désormais une place majeure dans la conception de nouvelles approches thérapeutiques [9]. De plus, avec un nombre très important de complexes protéiques présents dans l'interactome, le fait de cibler les IPPs permettrait d'élargir les possibilités d'interventions médicinales

[9,10]. De ce fait, il est important de comprendre les mécanismes impliqués dans ces interactions et de pouvoir les moduler afin de proposer de nouvelles solutions thérapeutiques.

Il existe différents types d'IPP [11], selon leur composition, leur affinité, et leur stabilité dans le temps. Des interactions protéine – protéine peuvent exister entre deux protéines identiques (on parle alors d'homo-oligomère) ou entre deux protéines différentes (le complexe formé est appelé hétéro-oligomère). Si les partenaires impliqués dans l'interaction sont stables indépendamment *in vivo*, le complexe obtenu est qualifié de « non-obligate ». En revanche, si les deux protéines n'existent pas seules et ont besoin l'une de l'autre pour être stables dans la cellule, on parle alors de complexe « obligate ». Toutes ces interactions ont des durées de vie et des stabilités variables dans le temps : une interaction qui persiste dans le temps et qui est très stable sera qualifiée d'interaction permanente, et n'existera que dans sa forme complexée. En revanche, une interaction transitoire a une durée de vie assez courte, mais se fait et se défait continuellement. Ainsi, par définition, un complexe « obligate » sera obligatoirement une interaction permanente, alors qu'un complexe « non-obligate » pourra être permanent ou transitoire. Cependant, ces notions peuvent changer selon les conditions physiologiques et l'environnement dans lequel se trouvent les protéines. Le type d'interaction des protéines engagées dépendra majoritairement de leur localisation et de leur fonction.

Dans les cellules, les protéines sont en contact avec de nombreux autres partenaires potentiels. La plupart des protéines sont spécifiques et ne vont avoir qu'un seul partenaire possible, mais d'autres protéines sont multispécifiques et peuvent donc interagir avec plusieurs partenaires, qui entrent alors en compétition [11]. Cette spécificité dépend surtout des surfaces des partenaires, en particulier de la complémentarité des deux interfaces. L'énergie libre de liaison ainsi que la localisation du complexe a également une influence.

### c. Paramètres permettant la caractérisation des IPPs

Afin de pouvoir caractériser et comprendre les interactions protéine – protéine, il est important de connaître un certain nombre de paramètres. Parmi eux, on retrouve :

- L'affinité de liaison, qui peut être définie comme la force de l'interaction entre deux ou plusieurs protéines qui se lient de manière réversible [2]. Ce paramètre se traduit sous la forme de la constante de dissociation ( $K_D$ ) : un  $K_D$  faible reflète une affinité de liaison élevée entre les deux partenaires. Cette notion est cependant à nuancer en fonction de la spécificité : une liaison peut être faible mais très spécifique, favorisant alors la liaison.
- La surface enfouie, qui décrit les interactions hydrophobes des protéines [2]. En effet, les molécules d'eau proches de la surface hydrophobe sont moins mobiles. En revanche, ces molécules gagnent en mobilité et stabilité (gain entropique) lorsque le complexe protéique est formé.

- La taille et la forme de l'interface formée par l'interaction entre les protéines peut être mesurée en angström (Å), ou être exprimée sous la forme de la surface accessible au solvant (ASA) [12]. L'ASA correspond à la surface du complexe protéique qui est accessible par le solvant, et est facilement reliée à la force de liaison entre les deux partenaires de l'interaction.
- La complémentarité des surfaces : de nombreux auteurs ont mis en évidence une complémentarité de forme ainsi qu'une complémentarité électrostatique des deux partenaires qui interagissent [12]. Un écart faible indiquera que les interfaces sont complémentaires.
- Les propensions des résidus à l'interface, reflétant le fait que certains acides aminés sont plus fréquemment retrouvés au niveau des interfaces [12,13]. Une propension supérieure à 1 indique que l'acide aminé en question est beaucoup plus présent à l'interface que dans le reste de la surface de la protéine. Cette notion donne aussi une indication sur l'hydrophobicité de l'interface, puisque certains acides aminés sont plus hydrophobes que d'autres.
- Les liaisons hydrogène et l'hydrophobicité : en effet, les parties externes des complexes protéiques, qui sont en contact avec le solvant, sont hydrophiles alors que le cœur du complexe est hydrophobe. En ce qui concerne les interfaces, elles ont une polarité intermédiaire entre celles des parties externes et des parties internes [12].
- La segmentation et la structure secondaire : tous les résidus présents à l'interface ne sont pas systématiquement impliqués dans l'interaction, et les différentes structures secondaires (hélices  $\alpha$ , feuillet  $\beta$  et coudes) sont impliquées de manière similaire dans les interfaces.
- Le changement conformationnel : certaines IPPs induisent un changement conformationnel des protéines impliquées lors de la formation du complexe

#### d. Méthodes de mesure du $K_D$ des IPPs

La constante de dissociation est un paramètre important dans l'étude des IPPs. Ainsi, plusieurs méthodes, dont les plus utilisées sont détaillées dans le **Tableau 1**, ont été développées afin de déterminer de manière quantitative la valeur de cette constante.

Il est tout de même important de noter que l'affinité d'un complexe protéique est très dépendante de la méthode utilisée pour calculer le coefficient de dissociation [2]. Ces coefficients sont exprimés avec une marge d'erreur assez importante, variant entre 20 et 50%, et des faibles changements au niveau de la valeur du pH ou de la température peuvent avoir une grande influence sur la valeur calculée du  $K_D$ .

**Tableau 1:** Principales méthodes de calcul de la constante de dissociation.

Méthode	Principe	Avantages (+) et/ou inconvénients (-)
Titration calorimétrique isotherme (ITC) [2]	Mesure de la chaleur absorbée ou émise au cours de l'interaction entre 2 protéines	+ : permet le calcul de l'enthalpie $\Delta H_d$ , de l'entropie $\Delta S_d$ et des changements de la capacité thermique $\Delta C_p$ - : non adaptée pour les interactions de très faibles (ordre du $\mu\text{M}$ ) ou très grandes (ordre du nM) affinités
Résonance de plasmons de surface (RPS/SPR) [2]	Méthode optique permettant de mesurer l'indice de réfraction	- : l'immobilisation d'une des protéines peut avoir un effet notable sur les paramètres mesurés
Méthodes de fluorescence [2]	Addition compétitive d'une solution de protéine B non marquée à un complexe de protéine A avec une molécule marquée	+ : méthode efficace - : difficilement applicable aux systèmes plus complexes
CSP (Chemical Shifts Perturbations), méthode RMN [14]	Variation de déplacements chimiques subit par une protéine lors de la formation de liaisons avec un partenaire	- : très sensible aux changements conformationnels lors de la formation du complexe protéique
Solvent-PRE (Solvent Paramagnetic Relaxation Enhancement), méthode RMN [14]	Formation d'un couplage dipolaire magnétique entre le noyau actif en RMN de la protéine, et l'électron non apparié d'une molécule paramagnétique présente dans le solvant	- : l'agent paramagnétique peut établir des interactions électrostatiques ou hydrophobes avec les protéines
Intermolecular NOE (Intermolecular Nuclear Overhauser Effect), méthode RMN [14]	Observation des couplages dipolaires intermoléculaires par transfert des moments dipolaires intramoléculaires	+ : détermination des distances et de la structure 3D du complexe protéique

## 2. Conception de modulateurs d'IPP

### a. Modulation des interactions protéine – protéine

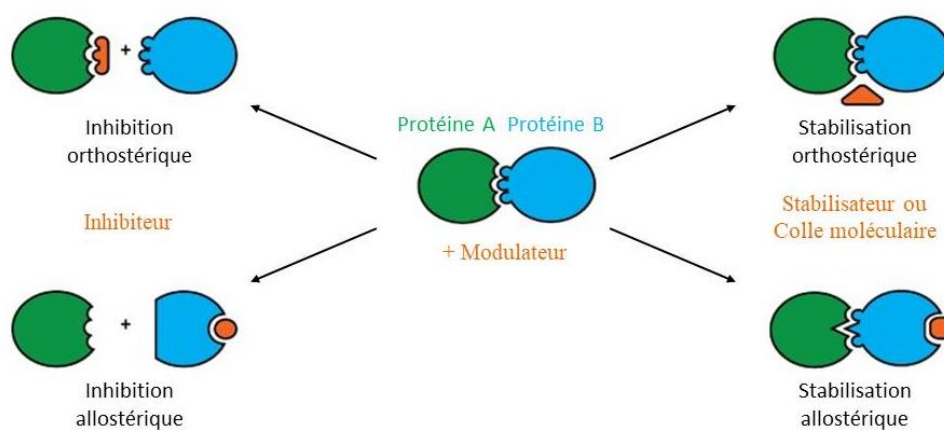
Depuis la découverte des IPP, de nombreuses recherches se sont concentrées sur la compréhension des mécanismes régissant ce phénomène. Ainsi, de nombreux groupes de recherche se sont penchés sur l'étude des IPPs et ont notamment mis en évidence deux moyens pour moduler les IPP : l'inhibition et la stabilisation des interactions protéine – protéine.

L'inhibition des interactions protéine – protéine (**Figure 2**, gauche) est maintenant étudiée depuis de nombreuses années. D'importants progrès ont été faits, et des médicaments basés sur ce



concept ont même été commercialisés (cf Chapitre 1, I.2.c.). L'inhibition des IPPs consiste donc à empêcher l'interaction entre les deux protéines [15].

Contrairement à l'inhibition, l'étude de la stabilisation des interactions protéine – protéine (**Figure 2**, droite) a connu un début plus compliqué. En effet, dans les IPPs, la dynamique et la cinétique des partenaires sont très complexes, et les faibles données structurales ne permettaient pas de comprendre dans leur totalité les règles régissant la stabilisation des interactions [15]. Ce n'est que rétrospectivement, avec l'étude de certains composés déjà commercialisés, que les modes d'action ont été compris [16]. Bien que plus difficile à appréhender, l'approche de stabilisation serait plus prometteuse que l'inhibition. En effet, lors de la stabilisation de l'interaction, le modulateur va rajouter de la stabilité et/ou de l'affinité à un complexe déjà préexistant. Au contraire, pour l'inhibition, le modulateur vient séparer le complexe déjà formé, ce qui n'est pas très économe en énergie. De plus, la stabilisation serait plus sélective que l'inhibition, du fait de la formation d'un complexe ternaire.



**Figure 2:** Différents types de modulation des interactions protéine - protéine: l'inhibition (à gauche), et la stabilisation (à droite) [17].

Ces deux types majeurs de modulation, l'inhibition et la stabilisation, sont possibles par l'intervention d'un troisième partenaire, appelé modulateur (**Figure 2**), qui désigne un stabilisateur ou un inhibiteur. Ces modulateurs peuvent agir de deux manières différentes. Les modulateurs orthostériques (**Figure 2**, haut) peuvent se lier directement au niveau de l'interface d'interaction entre les deux protéines. A l'inverse, les modulateurs allostériques (**Figure 2**, bas) se lient dans une région différente de l'interface, provoquant un changement conformationnel de la protéine, et influençant donc l'interaction avec la protéine partenaire.

Dans le cas de la stabilisation des IPP, les modulateurs améliorent l'interaction ou stabilisent le complexe protéique. Depuis Schreiber, la notion d'IPP est liée à celle de « colle moléculaire » [18]. Ce terme a été introduit récemment pour définir les molécules qui stabilisent et induisent une interaction forte et durable dans le temps entre les deux protéines [19]. Les stabilisateurs allostériques induisent un changement de conformation de la protéine ciblée et améliorent l'affinité pour la protéine

partenaire. Les stabilisateurs orthostériques, qui se lient directement à l'interface, apportent une plus grande surface de contact entre les deux protéines, ce qui augmente la force de liaison des partenaires.

#### b. Méthodes pour la conception des modulateurs

Comme expliqué précédemment, les interactions protéine – protéine ont des surfaces planes, contrairement à ce qui est plus généralement connu pour les autres cibles thérapeutiques. De ce fait, les méthodes couramment utilisées (par exemple HTS et méthodes *in silico*) pour découvrir des médicaments ne peuvent pas toutes être appliquées pour la découverte de modulateurs d'IPP, et de nouvelles techniques doivent être développées.

Plusieurs chercheurs se sont donc penchés sur le sujet, et de nouvelles méthodes ont permis de découvrir des modulateurs d'IPP.

##### i. Identification des interactions protéine – protéine

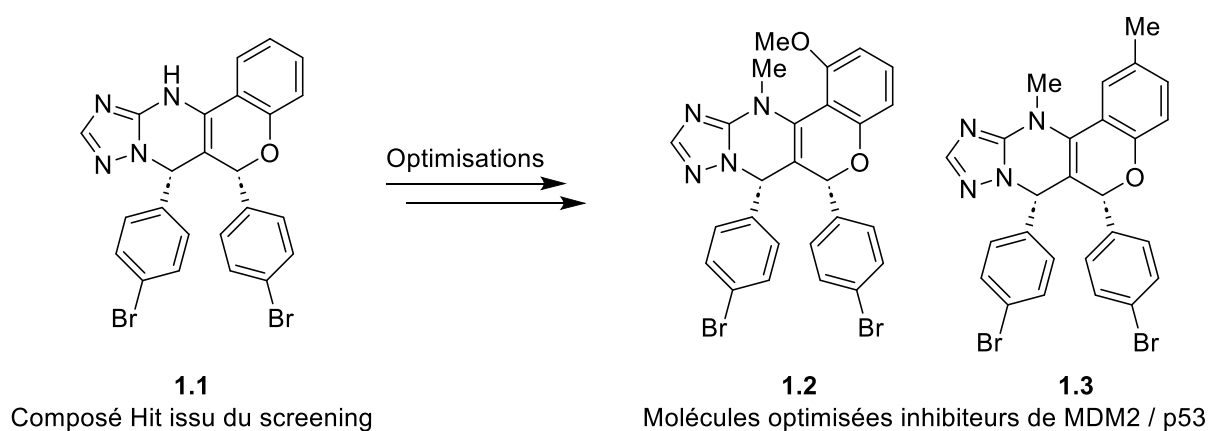
Le ciblage des interactions protéine – protéine a été reconnu comme l'une des tâches les plus difficiles dans la recherche de nouveaux médicaments [1]. Généralement, les interfaces des IPPs ne sont pas considérées comme des cibles faciles à atteindre en chimie médicinale. En effet, les surfaces d'interaction sont très larges et assez plates, sans sillon, ce qui rend difficile l'approche et la stabilisation d'une molécule adéquate sur cette interface. Cependant, une technique permettant d'identifier la zone d'interaction est largement utilisée, ce qui permet donc par la suite le design d'une molécule adaptée.

Cette technique consiste à mettre en évidence les « hot-spots », définis comme les régions des acides aminés à l'interface de l'IPP qui contribuent principalement à l'énergie libre de liaison [1,2]. Ces acides aminés se situent en général à l'interface, ou en sont très proches, et ne représentent qu'une petite partie de l'interface. Cependant, ils sont d'une importance cruciale puisqu'ils participent à la stabilisation du complexe, via des liaisons hydrogène, des ponts salins ou encore des interactions hydrophobes [20]. Pour les mettre en évidence, les résidus à l'interface de l'IPP sont mutés en alanine (scan alanine). En effet, cet acide aminé possède seulement un groupement méthyle sur sa chaîne latérale, et l'effet des résidus des acides aminés présents naturellement dans l'IPP sera donc impacté. La mutation en glycine, qui ne comporte pas de chaîne latérale, aurait pu être une meilleure alternative, cependant elle peut engendrer une modification de la conformation de la protéine et de ce fait n'est pas privilégiée. Après mutation par une alanine, l'énergie libre de liaison (ou affinité de liaison) est mesurée, et une mutation sur un acide aminé entraînant une augmentation de 2,0 kcal/mol de cette énergie sera considérée comme un hot-spot [2,20]. Ainsi, cibler la région des hot-spots pour découvrir et concevoir de nouveaux modulateurs est une méthode efficace pour réguler des IPPs [1,2,20].

*ii. Criblage à haut débit*

Le criblage à haut débit (HTS pour High-Throughput Screening) ou criblage aléatoire, est défini comme une méthode automatique permettant d'évaluer simultanément et rapidement de nombreux composés (molécules de synthèse, produits naturels, anticorps, ...) sur des cibles biologiques [1,19,21]. Cette méthode est très largement utilisée pour découvrir des hits sur les cibles thérapeutiques usuelles (récepteurs membranaires, enzymes, canaux ioniques). Elle a même été utilisée avec succès pour la découverte de modulateurs d'IPP, même si le taux de réussite de la méthode HTS est assez faible, principalement dû au fait que la bibliothèque de composés est assez limitée [1,21]. Ainsi, il est nécessaire de pouvoir accéder à une large chimiothèque permettant de couvrir une grande diversité chimique dans les produits testés.

Cette technique a été mise en application par John G. Allen *et al.* dans le cas de l'étude de l'interaction entre la protéine inhibitrice murine double minute 2 (MDM2) et la protéine régulatrice p53 [22]. MDM2 est une protéine oncogène qui joue un rôle de régulateur positif de la protéine p53. En se liant à cette dernière, MDM2 inhibe la transactivation de p53, bloquant alors son action suppresseur de tumeur. Ainsi, dans le cas du traitement du cancer, il serait possible de rétablir l'activité de p53 en perturbant l'interaction entre ces deux protéines [1]. À partir d'une chimiothèque de plus d'un million de composés, Allen *et al.* ont ainsi mis en évidence par HTS une chroménotriazolopyrimidine inhibant l'interaction p53 / MDM2 à une concentration de l'ordre du micromolaire (composé **1.1**,  $IC_{50} = 3,88 \mu M$ ) (**Schéma 1**). Par la suite, un travail d'optimisation et de fonctionnalisation sur cette molécule a été entrepris afin d'améliorer ses propriétés physicochimiques et inhibitrices. Deux nouvelles molécules (**1.2** et **1.3**) sont ainsi ressorties et sont des clients potentiels pour inhiber l'interaction entre MDM2 et p53, avec des  $IC_{50}$  respectives de  $0,20 \pm 0,011 \mu M$  et  $0,39 \pm 0,02 \mu M$  [22].



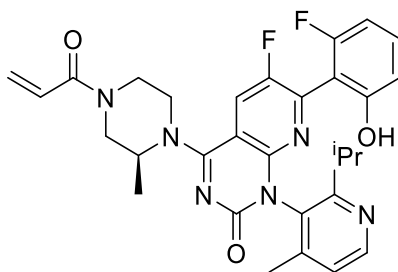
**Schéma 1:** Recherche d'un inhibiteur de l'interaction MDM2 / p53 par HTS.

## iii. Découverte de médicaments à partir de fragments

La découverte de médicaments à partir de fragments ou FBDD (Fragment-Based Drug Discovery) est devenue une méthode courante afin de concevoir des nouveaux médicaments [1]. Cette méthode est similaire à l'HTS, mais est plus adaptée à l'étude des IPP puisque les fragments peuvent facilement s'insérer au niveau des hot-spots (parties discontinues de l'interface). De plus, la définition de fragments hits donne plus de possibilités pour ensuite optimiser un composé lead [20].

Le processus de recherche par FBDD se décompose en trois étapes [23] : 1) constitution de la bibliothèque de fragments (3 000 – 5 000 fragments, diversité de structures chimiques et de propriétés physicochimiques) ; 2) réalisation du screening de fragments (par RMN, cristallographie, résonance de plasmons de surface ou ITC) afin de déterminer le fragment hit permettant de moduler l'IPP ; 3) optimisation du ou des fragment(s) hit(s) et assemblage en un composé lead [20,23].

La méthode FBDD a prouvé son efficacité dans la recherche de modulateurs d'IPP, puisqu'à l'heure actuelle, plus de 10 molécules candidates sont déjà approuvées ou actuellement en essais cliniques [20]. L'une de ces molécules permet de soigner plusieurs cancers porteurs de la mutation KRAS sur le gène RAS [20]. Cette mutation se présente sous deux formes, une forme active (« Switch-I loop ») interagissant avec la guanosine diphosphate (GDP), et une forme inactive (« Switch-II loop ») interagissant avec la guanosine triphosphate (GTP). En 2013, Shokat *et al.* [24] ont réussi à identifier un fragment venant s'insérer dans une poche allostérique lors de l'interaction entre KRAS et la GTP. Après de nombreuses études et optimisations du fragment, le lead AMG510 **1.4** a été approuvé sous le nom de sotorasib (**Schéma 2**) afin de traiter les tumeurs solides avancées liées au mutant KRAS<sup>G12C</sup>. La mise au point de cette molécule, notamment son développement clinique, n'a nécessité que 3 années. Cette période est très courte par rapport au temps classique du développement clinique (environ 10 ans), ce qui tend à démontrer les avantages de l'approche FBDD pour le design de nouveaux modulateurs d'IPP [20].



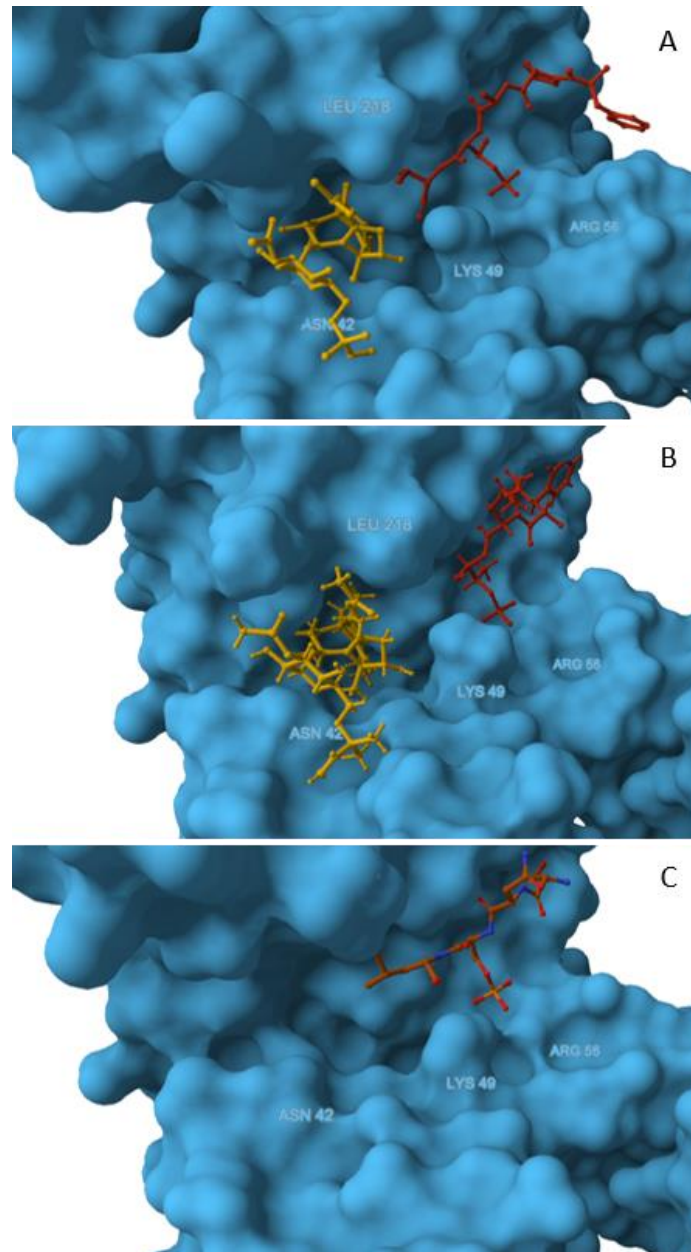
AMG510 / sotorasib  
**1.4**

**Schéma 2:** Sotorasib, identifié par FBDD, pour traiter les cancers liés à la mutation du gène RAS.

*iv. Spectrométrie de masse native*

La spectrométrie de masse native a pour but d'analyser les protéines intactes et leurs complexes non-covalents associés [25]. Cette technique donne accès aux structures primaires, secondaires, tertiaires et quaternaires des protéines et des complexes protéiques. Une des grandes difficultés de cette technique est de conserver la structure native des protéines, car l'ionisation et la détection peuvent dégrader les structures.

Récemment, cette technique a été utilisée comme outil de recherche de modulateurs d'IPP, et plus particulièrement de stabilisateurs [26]. En effet, dans le cas de l'étude des complexes protéiques avec une ou plusieurs protéine(s) et un ou des ligand(s), il est possible d'identifier chaque partenaire ainsi que les intermédiaires puisque chaque composé possède une masse qui lui est propre. Bien que démontrée dans le cas de l'analyse de PROTACs [27], la technique a aussi prouvé son efficacité pour l'étude de complexes ternaires entre deux protéines et un ligand [26]. En effet, Bellamy-Carter *et al.* ont étudié les interactions de la protéine 14-3-3 avec trois partenaires, leucine-rich repeat protein kinase 2 (LRRK2), le récepteur alpha des œstrogènes (ER $\alpha$ ) et p53, et stabilisés par la petite molécule naturelle fusicoccine-A (FC-A) (**Figure 3**). Bien que ces trois protéines interagissent chacune avec la protéine 14-3-3, l'influence de la fusicoccine-A est variable : cette petite molécule a un fort effet stabilisant entre 14-3-3 et ER $\alpha$  (stabilisation par un facteur 16,  $K_D = 1,61 \pm 0,32 \mu\text{M}$  sans FC-A et  $K_D = 0,10 \pm 0,03 \mu\text{M}$  en présence de FC-A) [28], un effet stabilisateur modéré entre 14-3-3 et p53 (stabilisation par un facteur 4,  $K_D = 23,6 \pm 2,2 \mu\text{M}$  en absence de FC-A contre  $5,40 \pm 0,84 \mu\text{M}$  en présence de FC-A) [29], mais n'a aucune influence sur l'interaction entre 14-3-3 et LRRK2 (l'acide aminé phosphorylé pS935 de la protéine LRRK2 qui interagit majoritairement avec 14-3-3 semble provoquer une gêne stérique entre le résidu L936 et le cycle à 5 de la FC-A) [30]. Grâce aux analyses effectuées avec la spectrométrie de masse native, ils ont pu confirmer cette différence de stabilisation, mais ont également mis en évidence la stœchiométrie des interactions.



**Figure 3** : Interaction de la protéine 14-3-3 $\sigma$  (en bleu) avec (A) ER $\alpha$  (PDB 4JC3), (B) p53 (PDB 5MXO), et (C) LRRK2 (PDB 5MY9). Les protéines partenaires sont représentées en rouge, et la FC-A en jaune. Les trois représentations montrent que les protéines effectrices se placent dans la même poche d'interaction de 14-3-3 $\sigma$ .

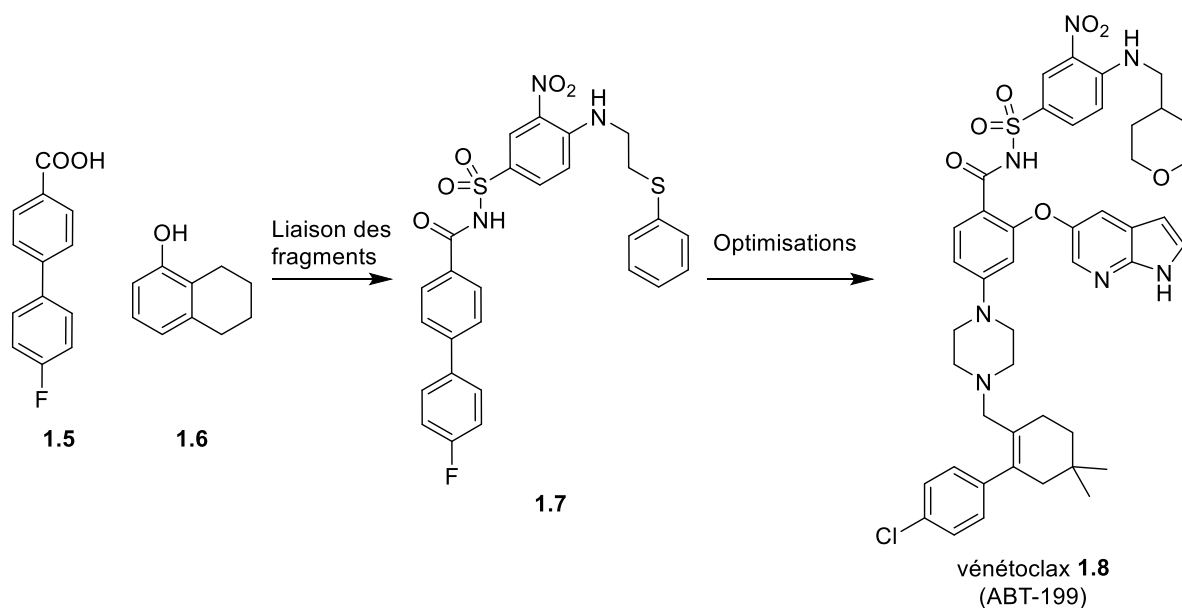
### c. Les différents types de modulateurs d'interactions protéine – protéine

Il existe 3 différents types de modulateurs pour agir sur les interactions protéine – protéine : les petites molécules, les peptides et les anticorps. Chaque type de modulateur a ses propres avantages et inconvénients et il faudra donc déterminer quel modulateur sera le plus adapté selon le type d'interaction étudiée. Nous allons ici voir en détail les différents types de modulateurs, ainsi que leurs applications en tant que médicament.

*i. Petite molécule*

Les produits naturels ou les molécules synthétiques font partie des petits modulateurs ciblant les interfaces les plus étroites [26]. Du fait de leurs petites tailles, ces molécules possèdent un profil ADME favorable à une administration par voie orale et une bonne pénétration membranaire. Cependant, la sélectivité pour l'IPP ciblée pourrait être faible et donc provoquer de nombreux effets secondaires [1].

Le vénétoclax (**1.8**) (DCI) est la première petite molécule présentée comme inhibitrice d'IPP et approuvée sur le marché en 2016 dans le cadre du traitement des leucémies [1]. Ce composé permet d'inhiber l'interaction entre la protéine anti-apoptotique BCL-2 et la protéine pro-apoptotique Bax, ce qui induit l'apoptose des cellules ciblées. En effet, ces deux protéines, issues de la même famille, s'associent sous forme de dimères ce qui a pour effet d'inhiber l'activité pro-apoptotique de Bax. En empêchant cette interaction, l'activité de la protéine Bax est dominante et un effet pro-apoptotique est observé. Sur cette base, il est possible de forcer l'apoptose des cellules cancéreuses en inhibant l'interaction entre la protéine anti-apoptotique BCL-2 et la protéine pro-apoptotique Bax. De nombreuses recherches, notamment par FBDD [20], et optimisations ont donc conduit à la synthèse de la molécule ABT-199 (composé **1.8**) [31], ou vénétoclax (**Schéma 3**).



**Schéma 3:** Étapes de recherche sur le vénétoclax: les deux fragments hits **1.5** et **1.6** ont été identifiés par FBDD. Une étape de liaison entre les deux fragments a permis de générer le composé **1.7**. 3 étapes d'optimisation ont ensuite été nécessaires afin de former l'ABT-199 (**1.8**), approuvé sous le nom de vénétoclax.

*ii. Anticorps*

Les anticorps sont des biomolécules dont la taille garantit une excellente spécificité pour la modulation des IPPs de larges surfaces [1]. En revanche, leur incapacité à passer la membrane restreint

leur application à des cibles extracellulaires. De plus, les anticorps peuvent générer des réactions immunitaires et donc provoquer des effets secondaires délétères chez les patients.

Des anticorps ont tout de même été conçus avec succès pour inhiber l'interaction entre les protéines Programmed Death 1 (PD-1) et Programmed Death ligand 1 (PD-L1). Située sur les lymphocytes T, la protéine PD-1 a pour rôle de réguler négativement le système immunitaire. Dans l'organisme, le ligand endogène de PD-1 est PD-L1 : lorsque ces deux protéines interagissent, PD-1 reconnaît le partenaire, elle se désactive et ne déclenche pas de réaction immunitaire. Cependant, certaines cellules cancéreuses expriment à leur surface la protéine PD-L1 pour passer inaperçues, ce qui annule la fonction régulatrice de PD-1 et favorise la croissance de ces cellules [32]. Ainsi, bloquer l'interaction entre les deux protéines partenaires permettrait de retrouver l'activité normale de PD-1 et limiter le développement des tumeurs. Actuellement, plusieurs anticorps sont commercialisés sous la forme de médicaments pour soigner des cancers : le pembrolizumab (DCI), commercialisé sous le nom de Keytruda® en 2014, est le premier inhibiteur de PD-1 approuvé sur le marché pour le traitement de nombreux cancers, pour lesquels d'autres médicaments n'étaient pas efficaces. Depuis, d'autres anticorps ciblant l'inhibition de l'interaction entre PD-1 et PD-L1 ont été commercialisés : Opdivo® pour les mélanomes et cancers des voies aérodigestives supérieures, Tecentriq® pour les cancers du poumon et de la vessie, Bavencio® pour les carcinomes à cellules de Merkel, ou encore Imfinzi® pour le carcinome urothélial. Cependant, l'immunothérapie ciblant PD-1 / PD-L1 affecte l'intégrité des lymphocytes T et peut donc provoquer des effets secondaires liés à l'immunité [1,33].

### iii. Peptide

De taille intermédiaire entre les petites molécules et les anticorps, les peptides peuvent être conçus à partir des informations récoltées sur les hot-spots. De cette manière, il est possible de créer un peptide qui correspond parfaitement à l'interface, et donc d'avoir une interaction optimale avec les protéines de l'IPP. Malgré une affinité et une spécificité supérieures aux deux autres types de modulateurs [1], leur taille reste tout de même trop importante pour avoir une bonne solubilité permettant une administration orale. De plus, la nature chimique des peptides leur confère des temps de demi-vie assez courts *in vivo*, de nombreuses peptidases pouvant facilement les hydrolyser.

L'inhibition de l'interaction entre les protéines MDM2 et p53 permet de mettre en avant les possibilités qu'offrent les peptides dans la modulation des IPP. Chang *et al.* ont ainsi entrepris d'exploiter une série de peptides inhibiteurs appelés ATSP pour moduler cette interaction [1,34]. Ces peptides miment une hélice alpha, élément important à cette interaction, se lient à MDM2 et empêchent donc p53 de former le complexe avec MDM2. L'un de ces peptides, ATSP-7041, présente une IC<sub>50</sub> de 0,9 nM, avec des constantes d'inhibition de l'ordre du nanomolaire [34].



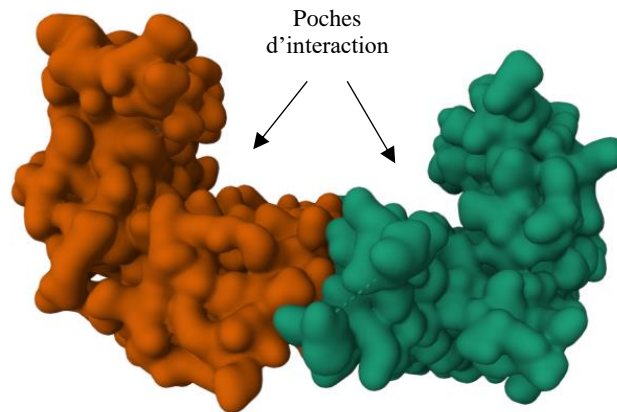
### 3. IPP impliquant les protéines 14-3-3 et p53

Dans le cadre du projet, nous nous sommes focalisés sur l'interaction protéine – protéine entre les protéines p53 et 14-3-3. En effet, la protéine p53 est responsable de la régulation du cycle cellulaire, et son interaction avec la protéine 14-3-3 pourrait avoir un rôle essentiel dans le traitement du cancer. Dans cette partie, nous allons principalement nous intéresser à la présentation de ces deux protéines clés et aux différentes études faites sur leur interaction.

#### a. 14-3-3, protéine adaptatrice impliquée dans de nombreuses interactions

Les protéines 14-3-3 correspondent à une famille de protéines identifiées pour la première fois en 1967 comme étant des protéines acides (protéines contenant une grande proportion de résidus acides, acide aspartique et acide glutamique) et très abondantes parmi les protéines du cerveau [35]. Leur nom est issu de leur profil d'éluion sur une chromatographie diéthylaminoéthyl (DEAE, elles font partie de la 14<sup>ème</sup> fraction) et de leur purification sur gel d'électrophorèse (fraction 3.3) [36]. Cette famille de protéines possède 7 isoformes chez les humains, chacune codée par un gène différent [2,36,37]:  $\beta$ ,  $\varepsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\eta$ ,  $\sigma$ ,  $\tau$  et  $\zeta$ . Il existe deux formes supplémentaires,  $\alpha$  et  $\delta$ , qui correspondent aux formes phosphorylées respectives de  $\beta$  et  $\zeta$ . Les faibles différences structurales entre les isoformes leur confèrent des propriétés différentes, et donc des fonctions spécifiques, ce qui explique également leurs répartitions différentes au sein des tissus [1,36,38]. Les protéines 14-3-3, ont une masse monomérique d'environ 30 kDa [36] et sont composées de 9 hélices alpha antiparallèles, reliées par des boucles, et formant une poche amphiphile [10,39], elle-même formée des acides aminés K49, R56, R129 et R127 [36,40]. La surface intérieure de 14-3-3, qui correspond à la poche amphiphile, est très conservée, alors que la surface extérieure, qui est exposée au solvant, est beaucoup plus variable [36,37]. Des études ont montré que d'un côté de la poche amphiphile, les hélices 3 et 5 présentaient des résidus polaires et chargés, alors que de l'autre côté, les hélices 7 et 9 portaient des résidus hydrophobes [1,36].

Cette famille de protéines existe principalement sous forme de dimères, avec essentiellement des homodimères et dans une moindre proportion des hétérodimères [37,39]. Certaines isoformes forment préférentiellement des homodimères, comme 14-3-3 $\sigma$ , contrairement à 14-3-3 $\varepsilon$  qui forme préférentiellement des hétérodimères (avec toutes les isoformes, sauf  $\sigma$ ) ; les autres isoformes forment indifféremment des homo- ou hétérodimères. La portion *N*-terminale de la protéine est impliquée dans la formation du dimère, et l'interface du dimère est formée de l'hélice alpha 1 d'un monomère et des hélices alpha 3 et 4 de l'autre monomère. Leur structure dimérique leur confère une forme de « W » caractéristique, possédant donc 2 poches d'interaction amphiphiles [36] (**Figure 4**).



**Figure 4:** Représentation de la surface Gaussienne de la protéine 14-3-3 $\sigma$  sous sa forme dimérique (PDB 1YZ5). Les deux monomères sont représentés avec des couleurs différentes. Le dimère a une forme de « W » et dans ses deux creux sont présentes les poches amphiphiles d'interaction.

Dans l'état actuel des connaissances, la distribution des protéines 14-3-3 semble exclusivement restreinte aux eucaryotes [39,41] et participent à l'interaction avec de nombreuses protéines. En effet, 14-3-3 interagit avec entre 200 [10,38,40] et 500 [1,39] protéines partenaires. Parmi les protéines partenaires de 14-3-3, on retrouve de nombreuses protéines aux fonctions variées comme des kinases, des phosphatases ou des récepteurs transmembranaires [1,36]. Cependant, les protéines partenaires doivent être phosphorylées pour pouvoir interagir avec 14-3-3 [9,10,15]. En effet, grâce aux nombreuses recherches sur le sujet et à l'augmentation du nombre de structures cristallines de complexes protéiques impliquant 14-3-3 [10], il a été possible de déterminer 3 modes d'interaction entre les protéines effectrices et la protéine adaptatrice 14-3-3 :

Mode 1 : RXX(pS/pT)XP

Mode 2 : RX(Y/F)(pS/pT)XP

Mode 3 : XX(pS/pT)X-COOH

, où X correspond à n'importe quel acide aminé, et pS et pT correspondent respectivement à la phosphorylation de la sérine ou de la thréonine de la protéine partenaire [42].

Ces modes d'interaction correspondent à des séquences présentes dans les protéines partenaires qui reconnaissent et se lient à 14-3-3. Dans les modes 1 et 2, l'arginine (R) est présente à la position -3 par rapport à la sérine ou thréonine phosphorylée, et la proline (P) occupe la position +2. Ces deux motifs correspondent à des motifs internes, où l'interaction entre 14-3-3 et la protéine partenaire se fait au sein de la poche d'interaction amphiphile de 14-3-3. Au contraire, le mode d'interaction 3, déterminé plus tardivement que les deux premiers modes [10], est un motif C-terminal, dans lequel la sérine ou thréonine phosphorylée de la protéine partenaire occupe l'avant-dernière position de la séquence d'acides aminés. La protéine p53 est un exemple de protéine interagissant avec 14-3-3 selon ce 3<sup>ème</sup> mode d'interaction.

Bien que ces modes aient été acceptés et vérifiés dans le cas de nombreuses interactions, il existe cependant d'autres motifs de reconnaissance et de liaison originaux entre 14-3-3 et ses partenaires [38,40]. Certaines interactions impliquent même des protéines non phosphorylées, comme par exemple l'interaction de 14-3-3 avec le domaine riche en cystéine (CRD) de la protéine Raf-1, ou encore le peptide R18 [10,36].

La nature dimérique de 14-3-3 permet l'interaction de 2 sites de phosphorylation différents. Ainsi, 2 sites de phosphorylation au sein d'une même protéine peuvent interagir avec les 2 poches amphiphiles de 14-3-3, ou 2 protéines identiques peuvent interagir dans chaque poche d'interaction. Plus rarement, 14-3-3 peut indépendamment interagir avec 2 partenaires phosphorylés différents [10,37,42].

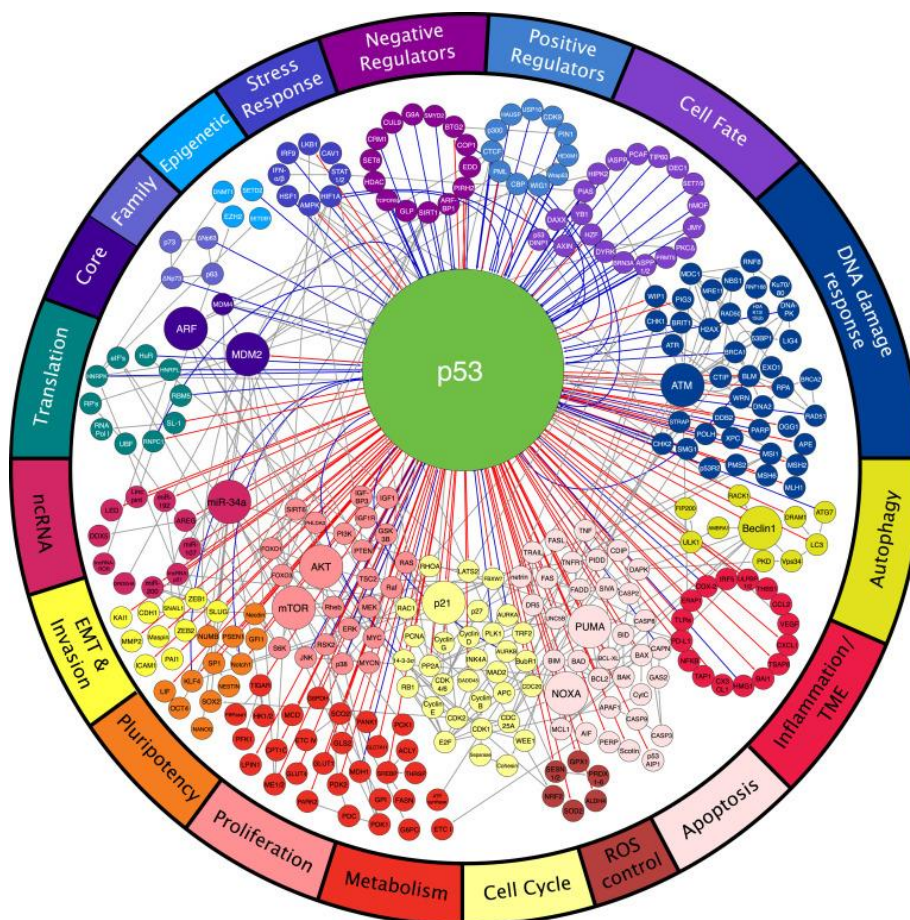
Les partenaires de la protéine adaptatrice 14-3-3 sont impliqués dans des pathologies majeures (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, cancer, ...) [10,39,42]. Ainsi, l'étude des IPPs de 14-3-3 avec ses partenaires est un sujet pertinent. Dans ce projet, nous nous concentrerons sur l'interaction entre 14-3-3 et la protéine effectrice p53 entrant en jeu dans les mécanismes cancéreux.

#### b. p53, protéine effectrice régulatrice du cycle cellulaire

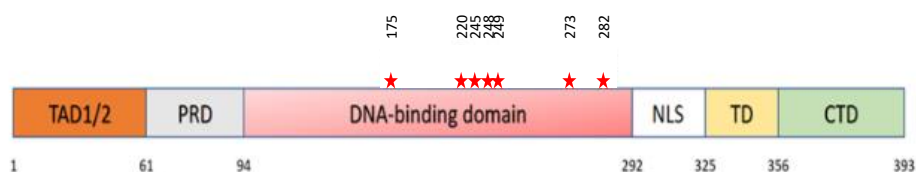
La protéine p53, aussi appelée « gardienne du génome », est une des protéines suppresseur de tumeur les plus importantes. Cette protéine est cruciale pour le développement normal des cellules. En effet, la protéine p53 régule de nombreux processus biologiques tels que la réparation de l'ADN, l'arrêt du cycle cellulaire, l'apoptose ou encore la sénescence (**Figure 5**). Ainsi p53 est très importante dans l'intégrité du génome et dans la prévention des tumeurs [1,40,42].

La famille de protéines p53 est une famille de molécules flexibles comportant 4 chaînes protéiques identiques et ayant une masse molaire d'environ 53 kDa. Le caractère flexible a rendu difficile l'analyse de leur structure. En effet, la cristallographie aux rayons X est limitante puisque certaines molécules ou protéines flexibles ne sont pas cristallisables. Ainsi, la structure de p53, qui est constituée de 393 acides aminés chez l'humain dans sa forme monomérique, a pu être déterminée en étudiant des fragments [43,44]. p53 (**Figure 6**) est ainsi composée d'une première partie *N*-terminale acide, entre les acides aminés 1 et 61. Cette partie contient le domaine de transactivation (TAD), qui permet à la protéine de se lier et d'interagir avec différents cofacteurs. Ensuite, entre les acides aminés 61 et 94 se trouve un domaine riche en proline (PRD), qui a une grande importance pour la stabilité de la protéine. Le cœur central de p53, entre les acides aminés 94 et 325, correspond à un domaine de liaison spécifique avec l'ADN, et possède aussi le signal de localisation nucléaire (NLS). Des suppressions ou mutations au niveau de ces deux domaines (PRD et domaine de liaison à l'ADN)

modifient la localisation et l'activité de p53 dans l'organisme. Le domaine de tétramérisation (TD), entre les acides aminés 325 et 356, permet à la protéine de former un oligomère dans une conformation lui permettant de se lier à l'ADN. En effet, dans sa forme monomérique p53 est constituée d'un feuillet  $\beta$  et d'une hélice  $\alpha$  ; deux monomères s'assemblent de manière antiparallèle pour former un dimère, et deux dimères s'assemblent entre eux pour former le tétramère qui est essentiel pour réaliser ses fonctions. Des modifications dans la séquence de ce domaine affectent la capacité de p53 à se lier à l'ADN et à d'autres protéines. Enfin, le domaine C-terminal (acides aminés 356 à 393) est riche en acides aminés basiques (arginine, lysine, histidine). Au travers de ses modifications post-traductionnelles, et notamment sa phosphorylation, le domaine C-terminal permet à p53 de passer d'une forme inactive à une forme active.



**Figure 5:** Interactome de la protéine p53. De nombreux régulateurs (en haut) gouvernent l'activité de p53, qui à son tour contrôle de nombreux processus biologiques (en bas). Les régulations sur p53 sont indiquées avec des lignes bleues, et les régulations par p53 sont indiquées par des lignes rouges [43].



**Figure 6 :** Représentation schématique de la protéine p53 présentant les grands domaines ainsi que les acides aminés les plus souvent mutés dans les cancers humains. TAD1/2 : domaine de transactivation ; PRD : domaine riche en proline ; DBD : domaine de liaison avec l'ADN ; NLS : signal de localisation nucléaire ; TD : domaine de tétramérisation ; CTD : domaine C-terminal [44].

Dans les cellules saines (non-endommagées), la protéine p53 est instable, avec une durée de vie moyenne comprise entre 10 et 20 minutes, et est présente en faibles concentrations [15,42]. En effet, la protéine est régulée négativement et continuellement par la protéine MDM2 qui se lie au domaine *N*-terminal de p53. Lors d'un stress de la cellule (dommage à l'ADN, hypoxie, activation de l'oncogène, stress ribosomal), plusieurs voies d'activation de p53 se mettent en place, impliquant une diminution de la dégradation de p53 ainsi que des modifications post-traductionnelles (ubiquitination, phosphorylation, acétylation, méthylation, sumoylation ou encore neddylation) ; la concentration en p53 augmente rapidement afin de réguler le système et les réponses cellulaires correspondantes [15,42].

La protéine p53 a ainsi un rôle important dans de nombreux processus cellulaires [44]:

- l'arrêt du cycle cellulaire : en effet, chacune des étapes du cycle cellulaire est régulée par un point de contrôle, qui permet à la phase suivante de ne commencer que lorsque la phase précédente est terminée. La protéine p53 est impliquée dans ces points de contrôle, et garantit donc aux cellules filles d'hériter des informations génétiques correctes et complètes.

- la sénescence : définie comme « un état stable et terminal de l'arrêt de la croissance » des cellules, où elles ne peuvent plus se reproduire dans les conditions normales de croissance, la sénescence joue également un rôle dans la suppression des tumeurs.

- la réparation de l'ADN : il existe plusieurs mécanismes de réparation de l'ADN, dans lesquels la protéine p53 est très largement impliquée. C'est d'ailleurs pour cette raison que la protéine p53 et le développement du cancer sont si fortement liés. Lorsque l'ADN est endommagé à un point où il ne peut plus être réparé, la protéine p53 active la mort cellulaire par apoptose.

- l'apoptose : ce processus correspond à la mort programmée de la cellule. L'activation de p53 est le déclencheur le plus important de l'apoptose. La perte de la capacité de p53 à déclencher la mort cellulaire permet d'induire le développement de cancer, en provoquant l'accumulation de mutations au sein de la cellule.

Du fait des nombreux rôles essentiels de la protéine p53 dans la régulation du cycle cellulaire, une mutation de cette dernière qui conduit à sa perte de fonction peut entraîner le déclenchement des mécanismes cancéreux. La protéine p53 est la protéine la plus fréquemment mutée dans les tumeurs, et

la compréhension de ses mutations pourrait permettre, à terme, d'améliorer le diagnostic et le traitement des cancers. Ainsi, plus de la moitié des cancers recense une mutation de la protéine p53 ou des perturbations de ses mécanismes de régulation [1,40,44–46], ce qui fait donc de la protéine p53 une cible thérapeutique très pertinente. En effet, sans activation de p53 il n'y a plus de régulation du cycle cellulaire et les conditions sont donc favorables à la croissance tumorale [46]. Parmi ces mutations, la mutation faux sens (mutation ponctuelle d'un nucléotide dans un codon) est la plus répandue (environ 74%), mais il est également possible de trouver une troncature de la protéine, un décalage du cadre de lecture ou une suppression. Dans une grande majorité des cas (80%), la mutation faux sens a lieu dans le domaine de liaison à l'ADN, et les acides les plus souvent impactés ont été identifiés comme étant Arg175, Tyr220, Gly245, Arg248, Arg249, Arg273 ou Arg282 [44] (**Figure 6**, étoiles rouges). La plupart des mutations impactant p53 ne concerne qu'un seul acide aminé, ce qui provoque néanmoins une perte conséquente de la fonction de la protéine [46].

Durant ces 15 dernières années, de nombreuses recherches se sont concentrées sur la restauration de l'activité de la forme native de p53 ou sur l'élimination de la protéine p53 mutée et surexprimée dans les cellules. À l'heure actuelle, malgré de nombreux essais cliniques et des « réactivateurs de p53 » identifiés (PC14586, p28 et APR-246), aucun médicament n'a réussi à cibler efficacement la protéine suppresseur de tumeur [44].

La protéine adaptatrice 14-3-3 est une des nombreuses protéines à interagir avec p53 afin de réguler ses différentes fonctions cellulaires [40]. La modulation de leur interaction pourrait constituer une nouvelle stratégie thérapeutique afin de lutter contre le cancer.

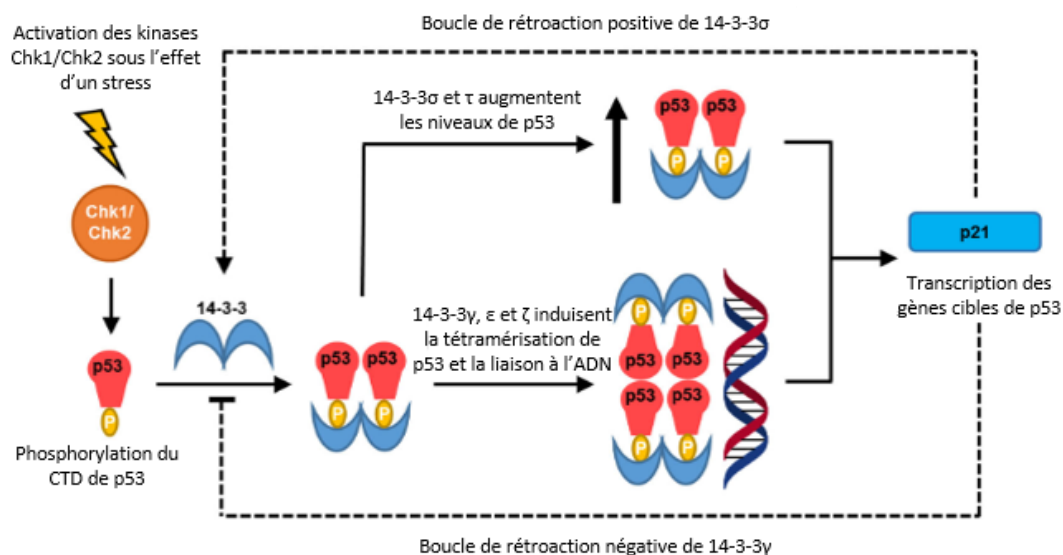
### c. Interactions entre les protéines 14-3-3 $\sigma$ et p53

Les interactions entre p53 et 14-3-3 sont nombreuses : on retrouve des interactions directes entre les deux protéines, et également des interactions indirectes par ubiquitination, acétylation ou phosphorylation de p53. Nous nous limiterons ici aux interactions directes entre p53 et 14-3-3 [40]. En particulier, nous nous concentrerons sur l'isoforme 14-3-3 $\sigma$  qui se lie à p53 avec une meilleure affinité que les autres isoformes [40].

#### i. *Mode d'interaction*

La plupart des isoformes de 14-3-3 se lient de la même manière, et avec les mêmes affinités, aux protéines partenaires. En effet, la poche amphiphile de liaison étant très conservée entre les différentes isoformes, la force de liaison entre la protéine client et 14-3-3 sera identique, ou fortement similaire [36]. Il y a cependant quelques cas où l'interaction entre une protéine et 14-3-3 se fait préférentiellement avec une isoforme. C'est notamment le cas de l'isoforme  $\sigma$ , qui se lie à certaines

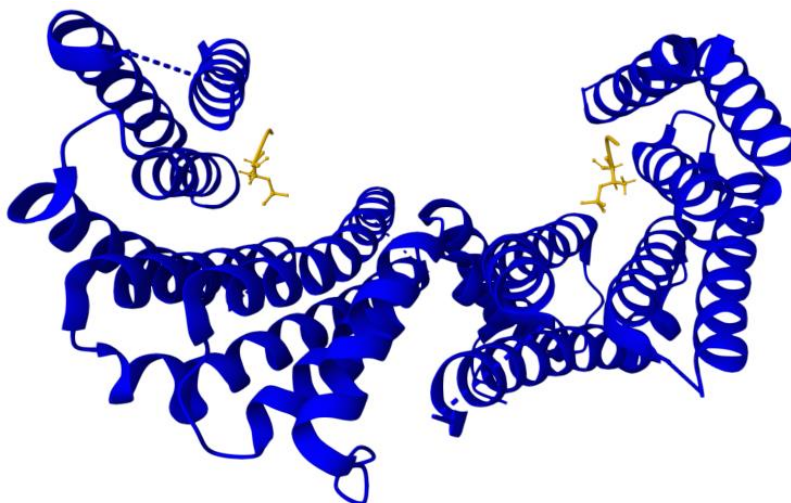
cibles et auxquelles les autres isoformes ne se lient pas ou peu [37]. L'interaction entre p53 et 14-3-3 $\sigma$  en est un exemple : cette isoforme interagit avec p53 d'une manière différente des autres isoformes et a donc une meilleure affinité [40]. De plus, l'activation de la protéine p53 augmente l'expression de la protéine 14-3-3 $\sigma$  de manière rétro-positive (**Figure 7**), ce qui rend l'interaction de l'isoforme  $\sigma$  différente de celle des autres isoformes.



**Figure 7:** Différents mécanismes de régulation de p53 par la famille de protéines 14-3-3 [40].

En 2020, Doveston *et al.* ont montré que des peptidomimétiques du domaine C-terminal de p53 (entre les acides aminés 362 et 393) pouvaient se lier avec 14-3-3 $\sigma$  au niveau des acides aminés S366, S378 et T387 de p53 lorsqu'ils étaient phosphorylés [40]. L'interaction est d'autant plus forte lorsque deux de ces acides aminés sont phosphorylés simultanément. L'analyse de la structure cristalline (**Figure 8**) a mis en évidence le fait que le peptide mimant le domaine C-terminal de p53 se liait dans la poche d'interaction de 14-3-3 $\sigma$  par le biais d'une conformation coudée induite par les résidus G389 et P390, permettant à cette partie C-terminale de former un pont salin avec le résidu R60 de la protéine 14-3-3 $\sigma$ . Cependant, une autre étude de 2003 a montré que les deux protéines interagissaient par le biais d'un second site de liaison, indépendamment de l'état de phosphorylation de p53 [45].

Dans leur publication, Lee et son groupe [45] ont montré que p53 interagissait physiquement avec 14-3-3 $\sigma$  entre les acides aminés 153 et 248 (correspondant au domaine C-terminal de la protéine 14-3-3) d'une manière plus efficace que la protéine 14-3-3 native ou des peptides N-terminaux. Cependant, les résidus essentiels à la liaison du partenaire phosphorylé ne se trouvent pas dans la partie C-terminale de 14-3-3 $\sigma$ , mais plutôt dans la poche amphiphile. De plus, 14-3-3 $\sigma$  interagit avec p53 lorsque les 3 sites de phosphorylation supposés de cette dernière (S366, S378 et T387) sont mutés en alanine. Ceci implique donc que l'activation de p53 (sa phosphorylation), qui est nécessaire à son interaction avec 14-3-3 $\sigma$ , doit se faire en amont de cette interaction [40].



**Figure 8:** Représentation de l'interaction entre 14-3-3 $\sigma$  (en bleu) et la partie C-terminale (12-mer) de la protéine p53 (en jaune) (PDB 5MOC). Deux peptides de p53 occupent les deux poches amphiphiles formées par la dimérisation de 14-3-3 $\sigma$ .

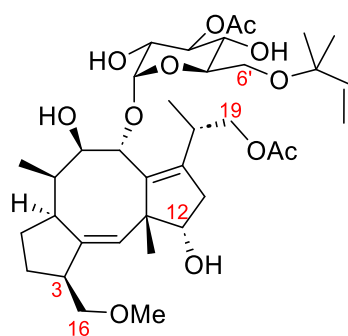
Cette même étude a également prouvé que le niveau d'expression, et donc la stabilité, de p53 était augmenté lorsque 14-3-3 $\sigma$  était présente avec de fortes concentrations [45]. De la même manière, plus la concentration en 14-3-3 $\sigma$  est importante, plus l'activité transcriptionnelle de p53 était élevée. D'autre part, un test de tumorigenèse a été effectué, ce qui a permis de valider l'hypothèse selon laquelle l'expression de 14-3-3 $\sigma$  était directement liée à l'inhibition de la croissance tumorale.

ii. *Découverte de la stabilisation de l'interaction 14-3-3 $\sigma$  / p53 par la FC-A*

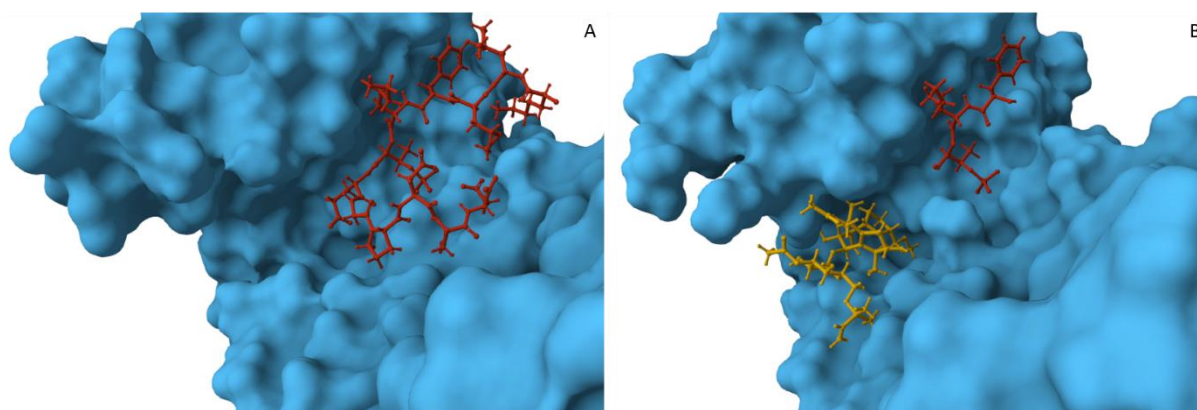
De nombreux inhibiteurs et stabilisateurs de 14-3-3 ont été découverts [47], mais ce n'est qu'en 2017 que la stabilisation de l'interaction entre 14-3-3 $\sigma$  et p53 par une petite molécule a été démontrée.

La fusicoccine-A (**1.9**, **Figure 9**), qui avait déjà montré ses capacités à stabiliser des interactions protéine – protéine [48], a été étudiée dans le cadre de l'IPP entre 14-3-3 $\sigma$  et p53 par le groupe de Christian Ottmann [29]. Des analyses de polarisation de fluorescence ont montré une forte diminution du  $K_D$  par ajout de la petite molécule ( $K_D = 13,7 \pm 1,8 \mu\text{M}$  en absence de FC-A, et  $K_D = 1,7 \pm 0,1 \mu\text{M}$  en présence de 1,0 mM de FC-A), et donc une affinité renforcée entre les protéines 14-3-3 $\sigma$  et le fragment C-terminal (12-mer) phosphorylé de p53. Ces premiers résultats ont été confirmés par des analyses de titrage calorimétrique isotherme : la constante de dissociation observée sans FC-A était de  $23,6 \pm 2,2 \mu\text{M}$ , et elle a diminué d'un facteur 4 lors de l'ajout de la FC-A à une concentration de 1,0 mM ( $5,40 \pm 0,84 \mu\text{M}$ ). Ensemble, ces résultats ont confirmé l'augmentation de la stabilisation du complexe formé entre p53 (plus particulièrement le domaine C-terminal) et 14-3-3 $\sigma$  par l'ajout de la fusicoccine-A.



fusicoccine-A **1.9****Figure 9:** Structure de la fusicoccine-A (FC-A).

Pour aller plus loin dans l'interprétation du phénomène, Ottmann *et al.* ont essayé de cristalliser le complexe ternaire [29] (**Figure 10**). Malgré la présence supplémentaire d'une densité d'électrons correspondant à la liaison de la FC-A, une perte simultanée de densité a été observée au niveau du peptide C-terminal de p53. En effet, il semblerait que le peptide ne puisse pas adopter sa conformation préférentielle en présence de la FC-A, d'où la perte d'informations au niveau de la densité d'électrons sur p53. L'hypothèse émise par les auteurs serait que la stabilisation du complexe par la FC-A se ferait d'une manière allostérique, provoquant un changement conformationnel de la protéine 14-3-3 (observé par le décalage de l'hélice 9 sur les données cristallographiques) et semblerait donc causer un désordre dans la structure cristalline.

**Figure 10:** Représentation de la poche d'interaction de 14-3-3 $\sigma$  (en bleu) en interaction avec la partie C-terminale (12-mer) de la protéine p53 (en rouge) : (A) en absence (PDB 5MOC) et (B) en présence (PDB 5MXO) de FC-A (en jaune).

Une autre étude s'est attachée à évaluer l'influence de la taille du peptide C-terminal de p53 sur son interaction avec 14-3-3 $\sigma$  modulée par la FC-A [49]. Des peptides de taille 9-mer, 12-mer, 14-mer, 15-mer, 20-mer et 32-mer de la partie C-terminale de p53, phosphorylés en position T387, ont ainsi été synthétisés et soumis à plusieurs analyses (ITC, SPR, RMN). Par ITC, les peptides 9-mer et 12-mer ne montraient pas de liaison détectable avec la protéine 14-3-3. Le peptide 14-mer semblait avoir une faible affinité (120  $\mu$ M), alors que les plus longs peptides (15-mer, 20-mer et 32-mer)

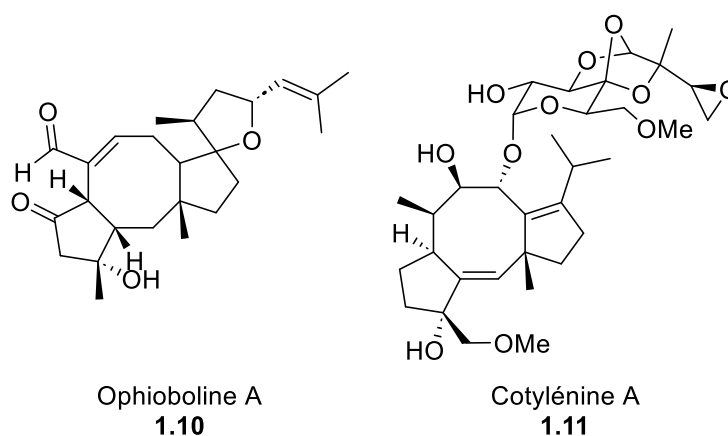
avaient une meilleure affinité pour 14-3-3 $\sigma$  (25,7, 61,0, et 13,6  $\mu$ M respectivement). Il semblerait ainsi que les 3 acides aminés R379, H380, K381 dans la partie *N*-terminale du peptide 15-mer aient un effet positif sur l'affinité de liaison entre p53 et 14-3-3 $\sigma$ . Les résultats obtenus par SPR et RMN confirmaient ceux obtenus par ITC.

Même si la FC-A n'est pas sélective de l'interaction entre 14-3-3 $\sigma$  et p53, la preuve de concept a montré que la stabilisation des IPPs était une stratégie intéressante dans la recherche de nouveaux médicaments contre le cancer. Depuis, de nombreuses études se sont penchées sur cette interaction, à la recherche d'une petite molécule stabilisatrice efficace et facile d'accès.

### iii. Origine, structure et fonctions de la fusicoccine-A (FC-A)

La fusicoccine-A (FC-A) est une phytotoxine et un glycoside de diterpène isolé pour la première fois au milieu des années 1960. Le champignon par lequel elle était produite, *Phomopsis amygdali*, était responsable d'une maladie causant de grosses pertes au niveau des récoltes de pêches et d'amandes dans le sud de l'Italie, ce qui a poussé les scientifiques à s'intéresser à ce champignon, conduisant ainsi à l'isolement de la FC-A. Sa structure tricyclique n'a été élucidée que quelques années plus tard, en 1968, grâce à la combinaison d'études de dégradation chimique et de méthodes spectroscopiques [50,51].

D'un point de vue structural, la FC-A (**1.9**, **Figure 9**) possède un squelette tricyclique [5-8-5] original, similaire à d'autres familles de terpènes bioactifs comme les ophiobolines ou les cotylénines (**Schéma 4**). Le squelette carboné de la FC-A présente 8 carbones asymétriques, dont 3 centres chiraux successifs, et diverses décorations, dont un méthyle en jonction de deux cycles. Deux insaturations intracycliques viennent renforcer la rigidité de la structure. De plus, sur sa partie cyclooctane, la FC-A est dotée d'un sucre fonctionnalisé, apportant une certaine polarité à la molécule.



**Schéma 4:** Structures des familles de squelette similaires à la FC-A avec l'ophioboline A (**1.10**), chef de file des ophiobolines, et la cotylénine A (**1.11**), chef de file des cotylénines.

Depuis sa découverte, la FC-A est l'objet de nombreuses recherches, avec plus de 1 800 articles publiés en 60 ans de recherche, ce qui fait d'elle la phytotoxine la plus étudiée dans le monde. En effet, les premières études sur son activité se sont naturellement portées sur les plantes, et la fusicoccine-A semblait avoir de nombreux effets sur les plantes, tant au niveau des tissus (ouverture des stomates, absorption des nutriments) qu'au niveau cellulaire (absorption de  $K^+$ , hyperpolarisation du potentiel de la membrane plasmique). Plus tard, il a été montré que la FC-A se liait à la protéine  $H^+$ -ATPase et permettait de stabiliser de manière irréversible l'interaction entre cette protéine et 14-3-3.

Suite à ses nombreuses activités sur les plantes, et du fait que la protéine 14-3-3 soit également présente dans les organismes humains, les recherches se sont ensuite tournées vers l'effet de la FC-A sur les processus biologiques humains. Ainsi, de nombreuses autres études ont été réalisées sur le rôle stabilisateur de la FC-A, par exemple sur des cellules animales, et sur ses potentielles applications pharmacologiques, pour soigner des maladies en jouant sur différentes interactions protéine – protéine [50]. La FC-A permet ainsi de stabiliser de nombreuses IPP impliquant la protéine 14-3-3 [52]. En particulier, dans le cas du traitement du cancer et de la stabilisation de l'interaction entre 14-3-3 $\sigma$  et p53, des analogues de la FC-A ont été obtenus par hémisynthèse par le groupe de Christian Ottmann afin de tenter d'améliorer l'affinité de l'interaction (cf Chapitre 1, I.3.c.v.).

*iv. Autres stabilisateurs de l'IPP 14-3-3 $\sigma$  / p53*

Les études de stabilisation de l'interaction entre 14-3-3 $\sigma$  et p53 ont également mis en évidence 2 autres stabilisateurs. La première molécule est l'AZ-008 **1.12** (Schéma 5), un fragment contenant un motif amidine qui a été découvert lors d'une campagne de criblage de fragments [53], et qui permettait de stabiliser l'interaction entre 14-3-3 $\sigma$  et p53 d'un facteur 2. Le second composé, l'amifostine **1.13** (Schéma 5) est une prodrogue radioprotectrice qui génère *in vivo* l'espèce active WR-1065 **1.14** et permet de traiter le cancer des voies aérodigestives supérieures.

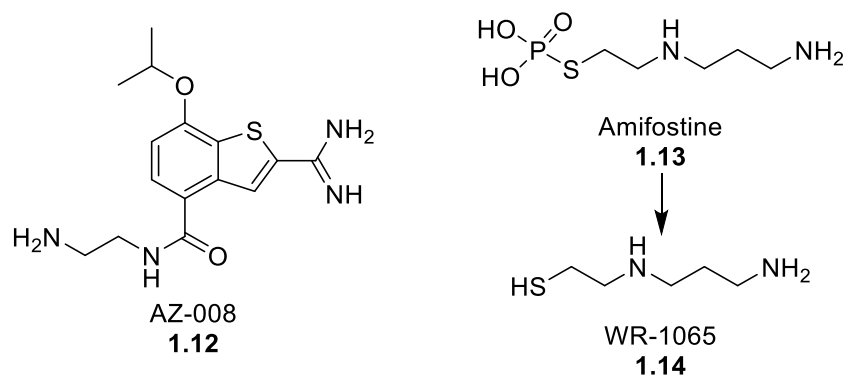


Schéma 5: Autres stabilisateurs connus de l'interaction 14-3-3 $\sigma$  / p53.

v. *14-3-3 et analogues de la FC-A*

Le groupe de Ottmann a réalisé un travail important sur les études d'interactions de 14-3-3 avec de nombreux partenaires et des analogues de la FC-A. Ainsi, de nombreux analogues ont été étudiés (FC-J, deAcFC-A, ISIR-005, ISIR-050, ...) [29,50,52,54,55] (**Schéma 6**), et la plupart des constantes de dissociation associées ont été calculées (**Tableau 2**). Cependant, la majorité de ces composés sont obtenus par hémisynthèse de la FC-A, ce qui limite les variations de structures et l'exploration de l'espace chimique.

Cependant, il est tout de même possible de dégager des relations structures – propriétés qui sont intéressantes pour la conception d'analogues. Lorsqu'un groupement amide est présent en position 19 à la place de l'acétate (composés **1.19a-f**, entrées 6 à 11), les plus grandes stabilisations sont observées avec les plus petits groupements amide (entrées 6 et 7). En revanche, les substituants possédant des cycles à 6 chaînons (entrées 9 à 11) semblent affecter négativement l'activité stabilisatrice des analogues.

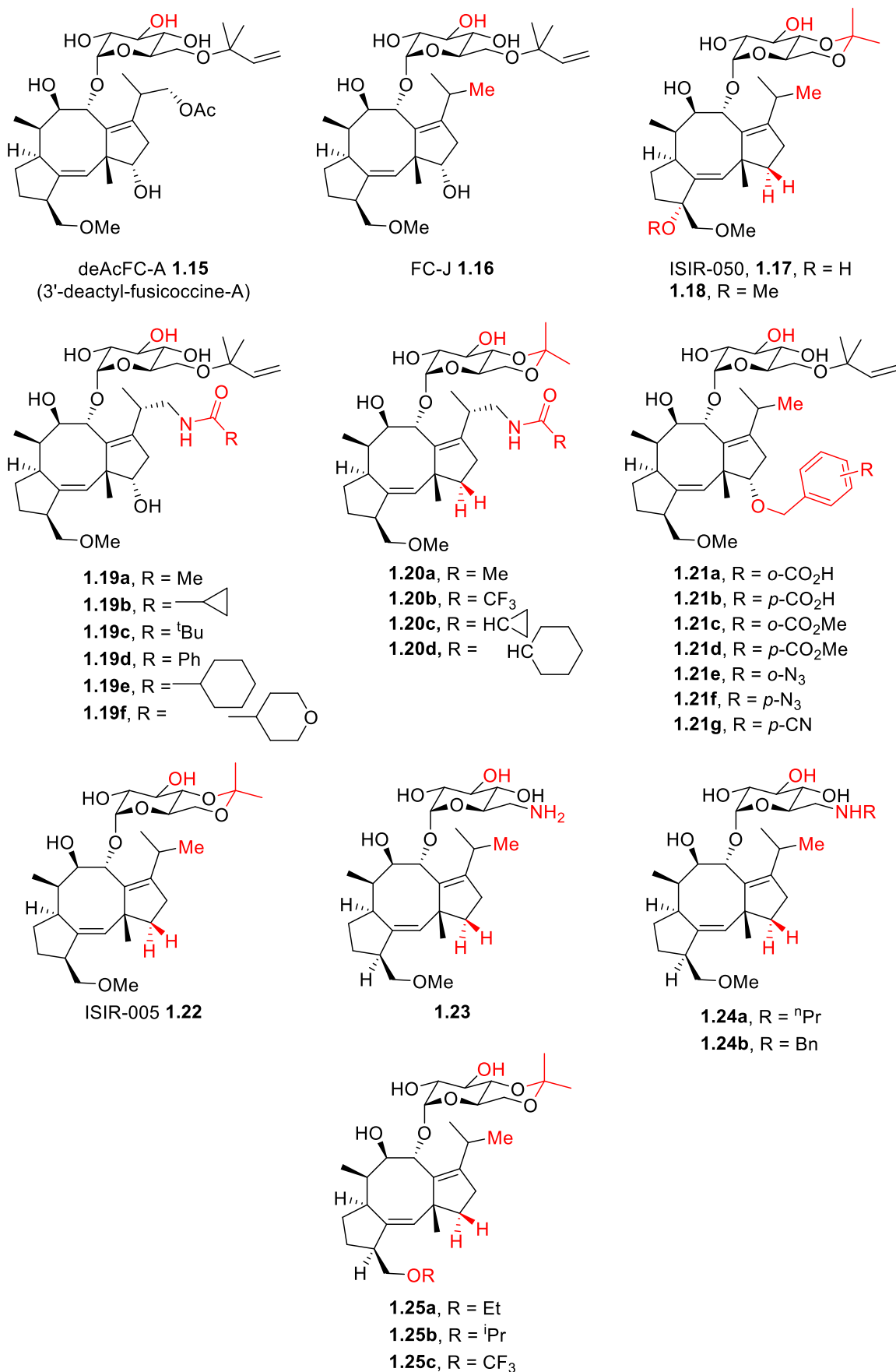
De plus, les différences structurales au niveau du carbone en position 3 semblent avoir un rôle important. En effet, l'ISIR-050 (**1.17**), comme la cotylénine A (**1.11**), possèdent un groupement OH et semblent conduire à une très forte stabilisation de l'interaction, respectivement d'un facteur 64 et 52 (entrées 16 et 3). Le composé **1.18**, fonctionnalisé en position 3 par un méthoxy, entraîne une légère amélioration de la stabilisation de l'IPP d'un facteur 1,3 (entrée 17). Enfin, l'ISIR-005 (**1.22**) monosubstitué présente un pouvoir stabilisateur intermédiaire en améliorant la stabilisation par un facteur 26 (entrée 18).

La substitution du carbone 12 semble avoir une importance moindre. En effet, la FC-J (**1.16**) possédant un groupement alcool en position 12 augmente le  $K_D$  de l'IPP d'un facteur 6,8 (entrée 5), alors que l'ISIR-005 (**1.22**) génère une stabilisation d'un facteur 5,4 légèrement plus faible (entrée 18). Un effet stabilisateur modéré est observé lorsque le carbone 12 est fonctionnalisé par un groupement *O*-benzylique (composés **1.21a-g**, entrées 22 à 28). Cependant, on remarque que les groupements CO<sub>2</sub>H et N<sub>3</sub> substitués en para (entrées 23 et 27) induisent une meilleure stabilisation de l'IPP que leurs homologues substitués en ortho (entrées 22 et 26). Ces groupements polaires substitués en para peuvent former des liaisons hydrogène avec 14-3-3. Les esters méthyliques **1.21c** et **1.21d** (entrées 24 et 25) sont moins efficaces que leurs homologues acides carboxyliques **1.21a** et **1.21b** (entrées 22 et 23).

La fonctionnalisation de la position 16 est limitée à la présence du groupement hydrophobe CH<sub>2</sub>OMe. En effet, l'analyse par polarisation de fluorescence des composés **1.25a**, **1.25b** et **1.25c** avec des groupements respectifs OEt, O<sup>i</sup>Pr et OCF<sub>3</sub> a montré que ces derniers étaient inactifs. Ces groupements, plus encombrants que le méthoxy présent dans la FC-A, ne peuvent pas rentrer dans la petite poche hydrophobe, ce qui réduit l'affinité de liaison.

Enfin, des groupements amines peuvent également être fonctionnalisés en position 6' sur la partie sucre. L'amine primaire **1.23** (entrée 19) génère une forte stabilisation de l'IPP, ce qui peut être expliqué par la formation d'interaction électrostatiques avec des résidus acides (E49 et E50), et/ou par la formation de liaisons hydrogène avec le résidu N43 localisé proche de la poche de liaison de la FC-A. Les amines secondaires **1.24a** et **1.24b** (entrées 20 et 21), respectivement substituées par un groupement propyle et benzyle, conduisent à une stabilisation plus modérée, du fait que ces groupements ne sont pas engagés dans des interactions hydrophobes.

Pour obtenir des informations plus poussées et essayer de mieux stabiliser les interactions protéine – protéine, il pourrait être intéressant de faire des modifications plus importantes sur le squelette de la fusicoccine-A. Ceci ne peut pas être fait par hémisynthèse, qui permet surtout de modifier certains groupements fonctionnels, mais plutôt par synthèse *de novo* du squelette tricyclique de la FC-A.

Schéma 6: Dérivés semisynthétiques de la fusicoccine-A (à l'exception de la FC-J **1.16** qui est un métabolite minoritaire).

**Tableau 2:** Constantes de dissociation calculées par polarisation de fluorescence pour les analogues de la FC-A sur l'interaction entre 14-3-3 $\zeta$  et un phosphopeptide fluorescent FAMKRSHpSV-COOH mimant le mode 3 d'interaction.

Entrée	Composé	K <sub>D</sub> (μM)	S
1	contrôle <sup>d</sup>	0,45 <sup>a</sup> 0,52 <sup>b</sup> 0,47 <sup>c</sup>	-
2	FC-A (1.9)	0,24 <sup>a</sup>	1,9
3	Cotylénine A (1.11)	0,009 <sup>c</sup>	52
4	deAcFC-A (1.15)	0,18 <sup>a</sup>	2,5
5	FC-J (1.16)	0,21 <sup>a</sup> 0,077 <sup>b</sup>	2,1 6,8
6	1.19a	0,014 <sup>a</sup> 0,038 <sup>b</sup>	32 14
7	1.19b	0,016 <sup>a</sup>	28
8	1.19c	0,042 <sup>a</sup>	11
9	1.19d	0,076 <sup>a</sup>	5,9
10	1.19e	0,079 <sup>a</sup>	5,7
11	1.19f	0,14 <sup>a</sup>	3,2
12	1.20a	0,044 <sup>b</sup>	12
13	1.20b	0,042 <sup>b</sup>	12
14	1.20c	0,041 <sup>b</sup>	13
15	1.20d	0,032 <sup>b</sup>	16
16	ISIR-050 (1.17)	0,0073 <sup>c</sup>	64
17	1.18	0,36 <sup>c</sup>	1,3
18	ISIR-005 (1.22)	0,096 <sup>b</sup> 0,018 <sup>c</sup>	5,4 26
19	1.23	0,07 <sup>b</sup>	7,4
20	1.24a	0,12 <sup>b</sup>	4,3
21	1.24b	0,25 <sup>b</sup>	2,1
22	1.21a	0,48 <sup>b</sup>	1,1
23	1.21b	0,39 <sup>b</sup>	1,3
24	1.21c	0,53 <sup>b</sup>	0,98
25	1.21d	0,60 <sup>b</sup>	0,87
26	1.21e	0,48 <sup>b</sup>	1,1
27	1.21f	0,32 <sup>b</sup>	1,6
28	1.21g	0,38 <sup>b</sup>	1,4

Analogue présent à une concentration de : <sup>a</sup> 0,50 μM, <sup>b</sup> 10 μM, et <sup>c</sup> 40 μM. <sup>d</sup> : Mesure effectuée en absence d'analogue (seul le phosphopeptide et 14-3-3 $\zeta$  sont présents). S : facteur de stabilisation ;  $S = K_{D,contrôle} / K_{D,analogue}$ .

## II. Accès au motif bicyclique [5-8]

La fusicoccine-A possède un châssis original avec une structure de type [5-8]. Ce motif bicyclique est retrouvé dans de nombreux terpènes, ce qui nous a permis de rédiger une revue sur ce type de châssis moléculaire.

Ainsi, durant ce projet de thèse, nous avons recensé les différentes méthodes de formation des structures [5-8] pour la synthèse des terpènes naturels. Ce travail a fait l'objet de la rédaction d'une revue parue en mars 2023 dans le Beilstein Journal of Organic Chemistry.

Cette revue sert également de préambule pour la partie synthèse chimique de ce projet de thèse, mettant en évidence les avantages et inconvénients de ces diverses méthodes d'accès.

La revue a été remise dans ce manuscrit en intégralité. La numérotation des schémas et des molécules est identique à celle publiée dans le journal et est indépendante de la numérotation du reste du manuscrit. Les références bibliographiques ont quant à elles été fusionnées avec les références du manuscrit.



BEILSTEIN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY

### Strategies to access the [5-8] bicyclic core encountered in the sesquiterpene, diterpene and sesterterpene series

Cécile Alleman<sup>1</sup>, Charlène Gadais<sup>1</sup>, Laurent Legentil<sup>2</sup> and François-Hugues Porée<sup>\*1</sup>

#### Review

Open Access

#### Address:

<sup>1</sup>Université Rennes, Faculté de Pharmacie, CNRS ISCR UMR 6226, F-35000 Rennes, France and <sup>2</sup>Université Rennes, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, CNRS, ISCR – UMR 6226, F-35000 Rennes, France

#### Email:

François-Hugues Porée\* - francois-hugues.poree@univ-rennes.fr

\* Corresponding author

#### Keywords:

5-8 bicycle; cyclization strategies; terpenes

*Beilstein J. Org. Chem.* **2023**, *19*, 245–281.  
<https://doi.org/10.3762/bjoc.19.23>

Received: 12 December 2022

Accepted: 13 February 2023

Published: 03 March 2023

This article is part of the thematic issue "Total synthesis: an enabling science".

Associate Editor: B. Nay

© 2023 Alleman et al.; licensee Beilstein-Institut.  
License and terms: see end of document.

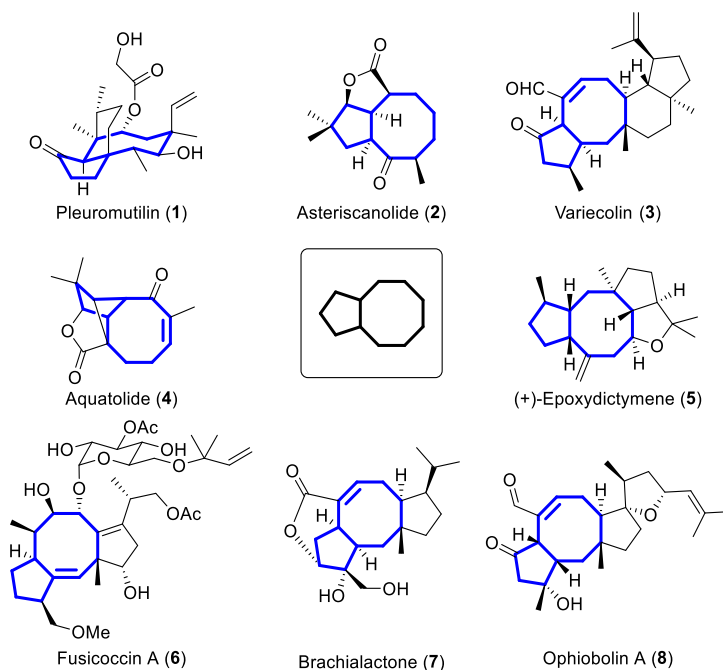


## 1. Introduction

Terpene compounds represent the largest and most diversified class of secondary metabolites. They are present in all organisms and their structure can vary from simple terpenes (C10 skeleton) to polymers (example of rubber) thanks to iterative addition of geranyl (C10) or farnesyl (C15) building blocks derived from isoprene as starting unit and further structure rearrangement and functionalization [56]. This ubiquitous distribution highlights their pivotal role in living systems such as cell wall structural agent or ecological mediator [57]. In several cases, terpenes possess a complex polycyclic framework which challenged the chemistry community over the years to develop efficient approaches and methodologies to access them. Indeed, some classes of terpenes, mainly diterpenes (C20) and sesterterpenes (C25) and to a lesser extent sesquiterpenes (C15), share a common bicyclo[3.6.0]undecane core which is characterized by the presence of a cyclooctane ring fused to a cyclopentane ring *i.e.* a [5-8] bicyclic ring system (**Figure 1**). In most cases, additional rings are present and original strategies have been considered to construct this bicyclic system.

This review focuses on the different strategies elaborated to build this [5-8] bicyclic ring system and their application in the total synthesis of terpenes over the last two decades [58]. We are not providing here a comprehensive collection of the literature. When appropriate, the reader will be referred to specific reviews on a particular class of terpenes. Rather, we try to present the portfolio of available methods used nowadays to build this motif.

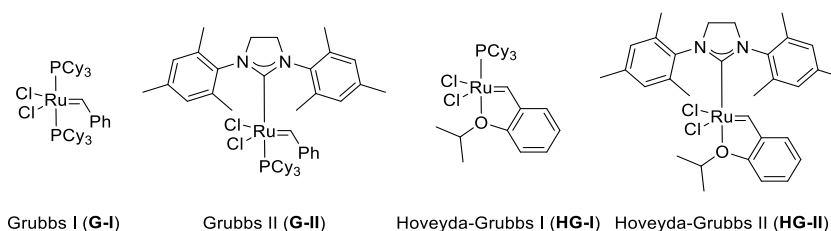
Accordingly, in most cases the overall approaches involve construction of the 8-membered ring from an appropriate cyclopentane precursor. The proposed strategies include metathesis, Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) cyclization, Pd-mediated cyclization, radical cyclization (including SmI<sub>2</sub>), Pauson-Khand reaction, Lewis acid promoted cyclization, rearrangement, cycloaddition and biocatalysis. In particular, the purpose will focus on the following criteria: position/stage of the key cyclooctane ring formation in the synthesis plan, the selectivity and the opportunity for late-stage functionalization.



**Figure 1:** Examples of terpenes containing a bicyclo[3.6.0]undecane motif.

## 2. Metathesis: Ring Closing Metathesis and related methods

The metathesis reaction, first discovered by serendipity in the 1950s, has turned into one of the most used and powerful reaction in organic synthesis, and allowed the formation of functionalized double or triple bonds. Over the time, this reaction had drawn more and more scientists' attention, with increasing number of papers on this topic [59–61]. Proof of this success, Chauvin, Schrock and Grubbs were awarded by a Nobel Prize in 2005 for their improvements in metathesis reaction [60,61]. Metathesis reactions' success arises from its broad spectrum of application, its functional groups tolerance, its versatility and its mild reaction conditions [59–64]. Metathesis reactions happen by the means of a metallic catalyst. Firstly, olefin metathesis was achieved with air-sensitive tungsten complex [63]. An important focus on air-stable catalyst design was undertaken and contributed to the popularization of the reaction. Thus, Grubbs catalysts of 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> generation (**G-I** and **G-II** respectively) as well as more recent Hoveyda-Grubbs 1<sup>st</sup> or 2<sup>nd</sup> generation (**HG-I** and **HG-II** respectively) (**Figure 2**) are now commercially available. Even today, the design of new efficient catalysts is at the heart of research [59–62,64–67].



**Figure 2:** Commercially available first and second generation Grubbs and Hoveyda-Grubbs catalysts.

The synthesis of five- and six-membered rings was readily achieved through RCM, but the synthesis of 8-membered rings was carried out later [68,69]. In this part, we will focus on the use of RCM to tackle total synthesis of natural products or access the carbon skeleton of natural products, and more particularly to construct the cyclooctane ring encountered in these motifs.

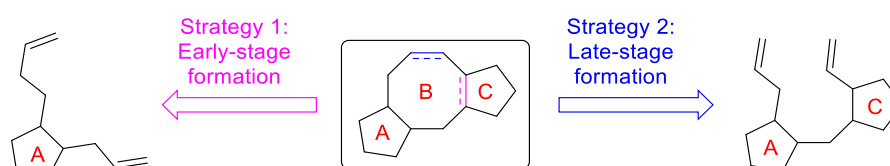
#### a. Ring closing metathesis (RCM)

Among all the metathesis reactions available in the chemist toolbox, the ring closing metathesis (RCM) is nowadays one of the most popular and has been used several times as a key-step to forge the cyclooctanoid ring encountered in the sesterterpenoid family.

##### i. Syntheses of fusicoccans and ophiobolins

Fusicoccanes and ophiobolins represent an important class of natural diterpenes, whose principal members are fusicoccin A (**6**) and ophiobolin A (**8**), respectively (**Figure 1**). Both families share the same core structure bearing a fused [5-8-5] tricyclic skeleton, and they vary within their decorative functional groups.

Over the years, many different syntheses to access compounds from fusicoccan and ophiobolin families have been reported. Thus, 2 strategies stand out. The first one (Strategy 1, **Figure 3**) consists in successively forming rings B then C: cyclooctene is built from the first cyclopentane ring, which then serves as a precursor to the cyclopentane ring C formation. In the second strategy (Strategy 2, **Figure 3**), both cyclopentane rings A and C are formed first, and the 8-membered ring is introduced at a late stage.



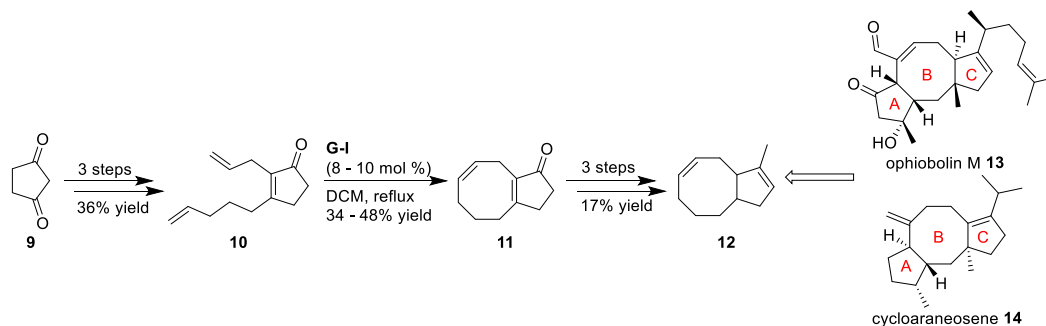
**Figure 3:** Examples of strategies to access fusicoccan and ophiobolin tricyclic core structure by RCM.

*Strategy 1: Successive introduction of both rings: from cyclopentene to [5-8] bicyclic structure to final [5-8-5] tricyclic core*

The synthesis of the core structure **12** of ophiobolin M (**13**) isolated from *Cochliobolus heterostrophus* fungi and cycloaraneosene (**14**) firstly isolated in 1975 from the fungi *Sordaria araneosa*, was undertaken by Williams *et al.* in 2002 [70]. This compound shares a common [5-8-5] tricyclic framework emblematic from the fusicoccan series, albeit cycloaraneosene (**14**) does not have any heteroatom (**Scheme 1**) [71].

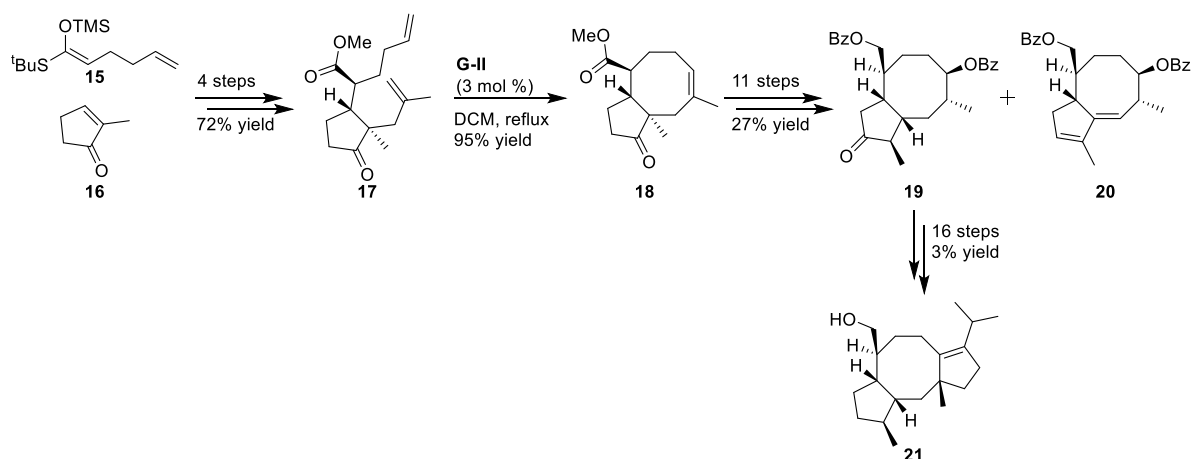
Focusing on the B-C bicyclic fragment, they used diene **10**, readily available from cyclopentanedione **9**, as the precursor for installing the 8-membered ring by RCM (**Scheme 1**). Optimization of the

reaction parameters (temperature, solvent, concentration, and catalyst amount) was carried out with **G-I** catalyst. Indeed, the authors noticed that high temperatures improved the reaction conversion, and dichloromethane seemed to furnish clean reaction and easy work-up. Thus, the final conditions were determined as 8-10 mol % of **G-I** catalyst loading in refluxing dichloromethane, albeit C5-C8 bicycle **11** was formed in modest yields and incomplete conversion. Interestingly, use of **G-II** catalyst, known to give better results, did not improve the yield nor the bicycle:monocycle ratio.



**Scheme 1:** Synthesis of bicyclic core structure of ophiobolin M (**13**) and cycloaraneosene (**14**).

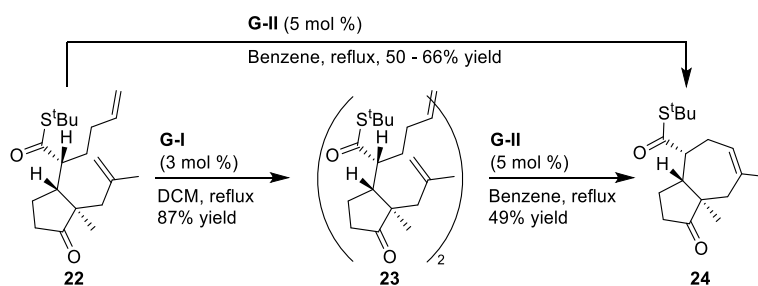
In 2005, Michalak *et al.* examined the synthesis of the dicyclopenta[*a,d*]cyclooctane structure present in ophiobolins and fusicoccins by the means of a ring closing metathesis reaction [72]. The metathesis substrate **17** was readily prepared in four steps from accessible methylcyclopentenone **16** (**Scheme 2**). The sequence implied a Mukaiyama-Michael reaction with silyl enol **15** followed by a Tsuji alkylation. With diene **17** in hands, the RCM reaction was performed by addition of **G-II** catalyst and furnished the expected C5-C8 bicyclic framework **18** in 95 % yield [72,73]. This key intermediate was then converted to ketone **19** in 11 steps leading to the desired dicyclopenta[*a,d*]cyclooctane structure **21** [74].



**Scheme 2:** Synthesis of the core structure of ophiobolins and fusicoccanes.

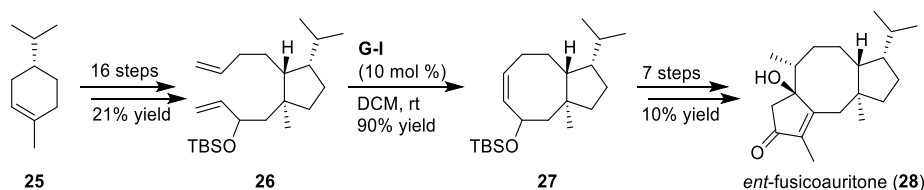
As explained by the authors, the RCM reaction was not as easy as expected and an extensive work was accomplished to construct this 8-membered ring. Indeed, in the initial strategy, thioester **22** was the first substrate subjected to the cyclization. In the presence of **G-I** catalyst, the reaction delivered dimeric compound **23** whereas [5-7] bicycle **24** was formed in the presence of **G II** complex (**Scheme**

3). Obtention of **24** was rationalized by an isomerization of the double bond prior to the cyclization step.



**Scheme 3:** Ring closing metathesis attempts over thioester **22**.

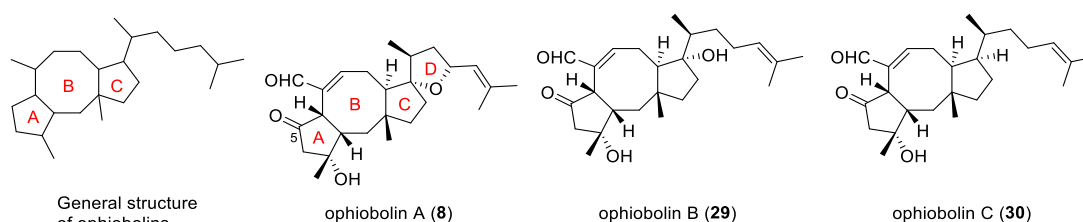
Isolated from the Ecuadorian liverwort *Anastrophyllum auritum* in 1994, *ent*-fusicoauritone (**28**) is a diterpene presenting a fusicoccan skeleton with a  $\beta$ -hydroxyketone on A-ring and 5 stereogenic centers [75]. Its total synthesis was explored by Srikrishna and Nagaraju in 2012 using a linear strategy (**Scheme 4**) [75]. Thus, menthene **25** was converted in 16 steps into cyclopentane **26** presenting two unsaturated lateral chains. This compound was then treated with **G-I** catalyst to give the corresponding [5-8] cyclooctene **27** in very high yield. The final stages of the synthesis corresponded to the elaboration of the second cyclopentenone ring allowing an access to *ent*-fusicoauritone (**28**) in 24 steps.



**Scheme 4:** Total synthesis of *ent*-fusicoauritone (**28**).

### Strategy 2: Late-stage formation of the 8-membered ring

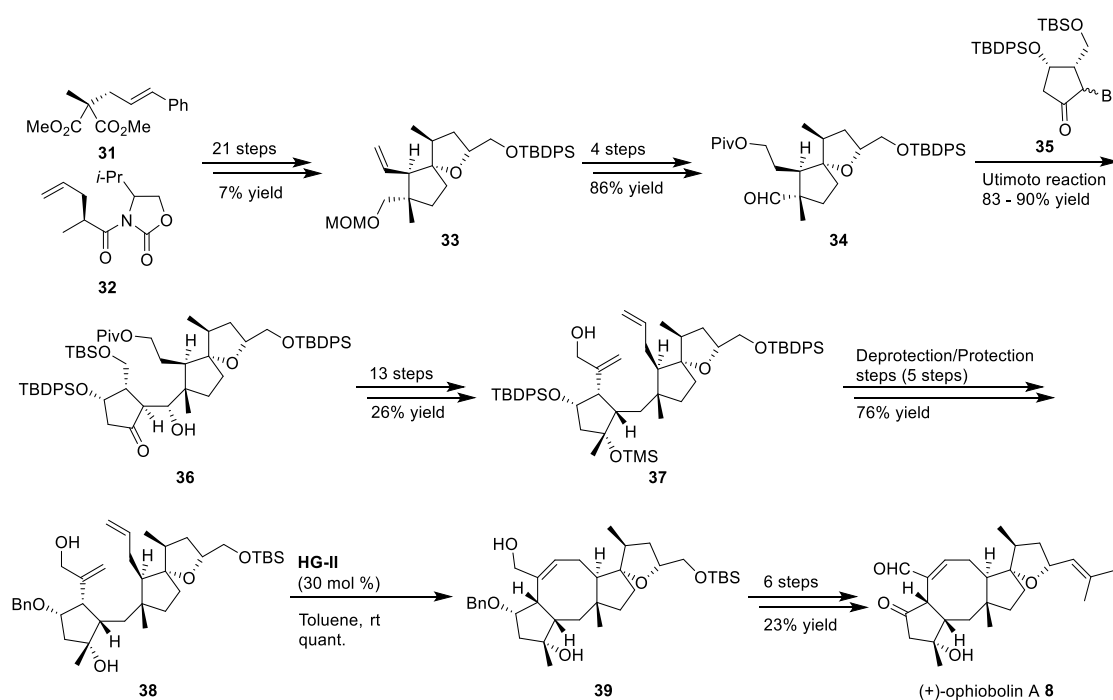
Ophiobolins belong to the family of sesterterpenoids which displays around 50 members [76]. All these molecules share a similar [5-8-5] tricyclic structure (A-B-C ring system), with different decorating groups. The first congener to be isolated was ophiobolin A (**8**), which is present in the fungus *Ophiobolus miyabeanus* [77]. Other fungus species were found to produce ophiobolin A (**8**), and many other ophiobolin congeners such as ophiobolin B (**29**), ophiobolin C (**30**), ophiobolin M (**13**) were also isolated (**Figure 4**) [78].



**Figure 4:** General structure of ophiobolins and congeners.

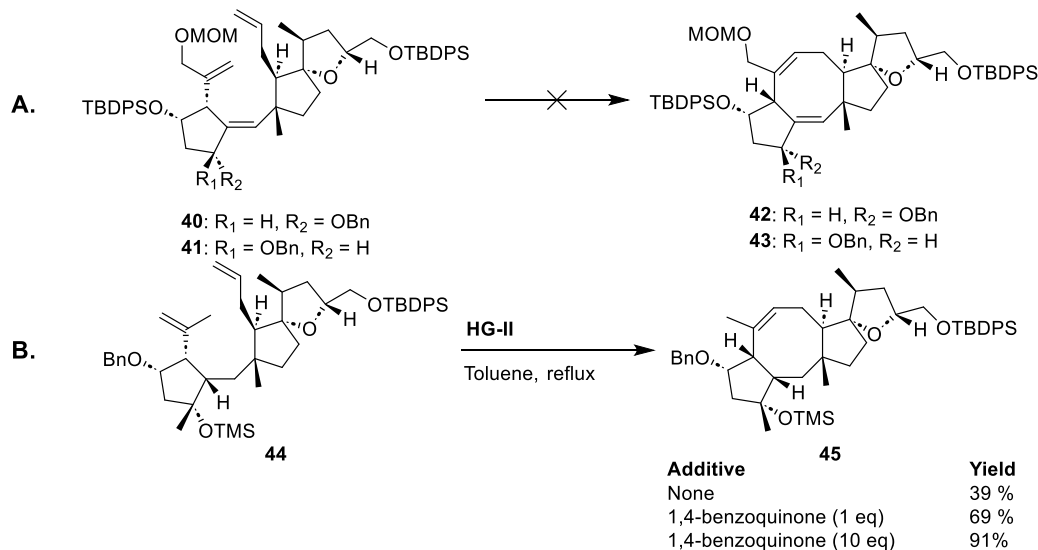
This natural products family is of high interest because of its broad spectrum of biological activities ranging from anti-infectious to anticancer properties [76,79,80]. Indeed, access to ophiobolin structure is crucial to deeply study their biological activities. Many synthetic approaches have emerged for the synthesis of ophiobolins and total syntheses of some congeners have also been reported [76,79].

Nakada and co-workers reported in 2011 the first enantioselective total synthesis of (+)-ophiobolin A (**8**), involving a RCM approach to form the central 8-membered ring [79]. In this way, their total synthesis involved the enantioselective preparation of the C-D spiro bicyclic ring system **33** in 21 steps from diester **31** and oxazolidinone **32** (Scheme 5) [81]. This compound **33** was converted in four steps into aldehyde **34** which was engaged in a coupling reaction with bromo ketone **35** according to the Utimoto conditions to furnish the A-C-D adduct **36** as a single stereoisomer and in high yields. Of note, the Utimoto reaction was never used in the synthesis of natural product before this report, and no  $\beta$ -elimination of the silyloxy group was observed, although it often occurs in this kind of system [81]. Installation of the two alkenes in **37** required 13 additional steps, and further protecting groups manipulations were necessary to give compound **38** as a precursor for the late-stage RCM cyclization. This ring formation was very challenging and necessitated extended optimization.



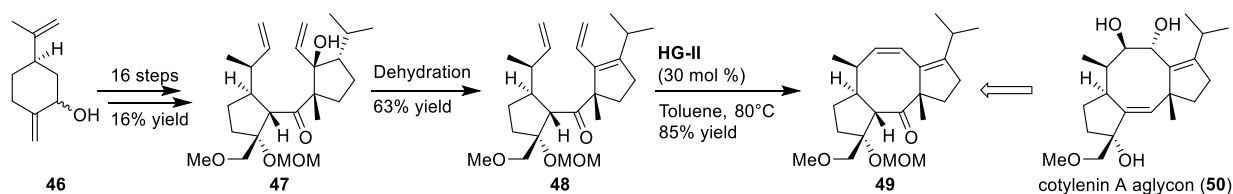
Indeed, during the course of the RCM the dramatic effect of the OH-protecting group on the cyclopentane unit was observed. The presence of a TBDPS substituent on compound **40** was assumed unfavourable, since this bulky residue generates a steric hindrance precluding the cyclization (Scheme 6, path A) [82]. Its replacement by a less hindered benzyl group (compound **44**) allowed the reaction to occur (Scheme 6, path B). It also appeared that the RCM depended on the substrate structure and the presence of a protected allylic alcohol prevented the cyclization to take place. Taking these

observations into account, the tricyclic [5-8-5] ring system **45** was finally obtained using the **HG-II** catalyst in refluxing toluene. Further functionalization steps furnished (+)-ophiobolin A (**8**).



**Scheme 6:** Investigation on RCM for synthesis of ophiobolin A (**8**). Path A. RCM with TBDPS-protected alcohol. Path B. RCM with benzyl-protected alcohol.

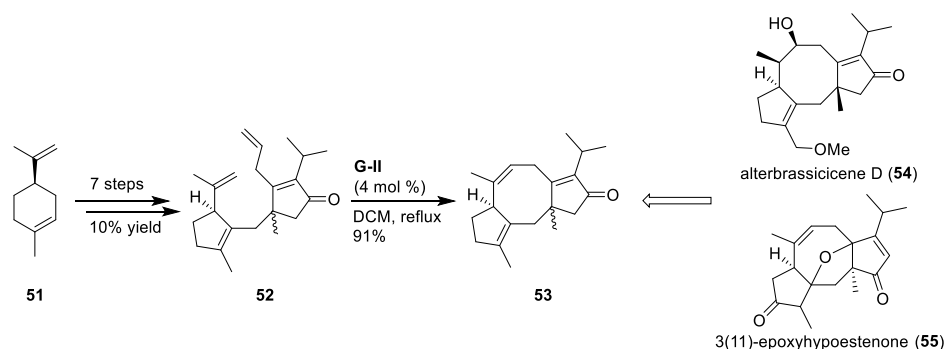
In the fusicocanes family, cotylenol (**50**), the aglycon of cotylenin A (**131**) (see section 3.1), is a fungal metabolite which displays various interesting biological activities [83]. For example, it expresses a moderate cytotoxicity against human myeloid leukemia cells, and stabilizes the 14-3-3 – TASK3 protein-protein interaction [84,85]. Sugita *et al.* investigated the synthesis of the core structure of cotylenin A aglycon (**50**) through a first RCM approach on advanced intermediate **47** (**Scheme 7**) [86]. Despite many attempts, the authors could not obtain the desired tricyclic compound possessing the required 8-membered ring, but instead they recovered the starting material **47**, together with a dimer product or an 11-membered ring resulting from a RCM and a retro-aldol reaction. Thinking that the allylic alcohol may induce an important steric hindrance, **47** was converted into triene **48** upon dehydration, and further engaged in the RCM reaction. In this case, use of **HG-II** catalyst proved to be the best choice to forge the cyclooctene ring in intermediate **49**, providing entries for further functionalization and access to cotylenin A aglycon (**50**).



**Scheme 7:** Synthesis of the core structure of cotylenin A aglycon (**50**).

Others examples of fusicocan derivatives are represented by alterbrassicene D (**54**) and 3(11)-epoxyhypoestenone (**55**), recently isolated from *Hypoestes verticillaris* [87]. Structurally, alterbrassicene D (**54**) presents an  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone on the C-ring, and a single hydroxy group on the central 8-membered ring and 3(11)-epoxyhypoestenone (**55**) shows a surprising oxa-bridge

between both A and C rings, an  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone on C-ring, and an *endo*-alkene into the cyclooctene ring. Recently, Chen *et al.* reported the synthesis of the tricyclic core structure of the fusicoccane skeleton **53** using a RCM approach (**Scheme 8**) [88]. The key RCM reaction was envisioned on precursor **52** corresponding to the A-C rings of the tricyclic backbone. In this case, **G-II** catalyst was used and the expected product **53** was obtained in high yields. Interestingly, tricyclic intermediate **53** could be obtained in only 8 steps and at a large scale. Validation of this strategy allowed the authors to extend this approach to the total synthesis of alterbrassicicene D (**54**) and 3(11)-epoxyhypoestenone (**55**).

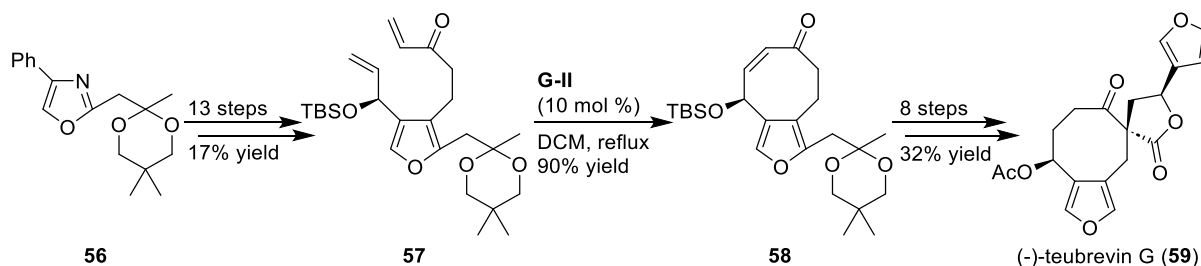


**Scheme 8:** Synthesis of tricyclic core structure of fusicoccans.

## ii. Other chemical series possessing a [5-8] unit

### Early-stage introduction of the 8-membered ring

(-)-Teubrevin G (**59**) is an example of C5-C8 bicycle in which the C5 unit corresponds to a furan ring (**Scheme 9**) [89]. Indeed, this compound isolated from aerial parts of *Teucrium brevifolium* has a unique structure composed of a cyclooctanone, fused with a furan ring, and bearing a spiro-lactone. As illustrated with the previous examples, access to the final cyclooctane ring was envisioned through a RCM reaction from an appropriate precursor. In a first attempt, compound **57**, prepared from oxazole **56**, was heated in the presence of **G-I** catalyst but yielded bicycle **58** in modest amounts even after extensive reaction times (more than 3 days) and high catalyst loadings (30–35 mol %). After reaction optimization, use of **G-II** catalyst allowed formation of cyclooctene **58** in excellent 90% yield. This compound could be ultimately be advanced to (**59**) in 8 steps.

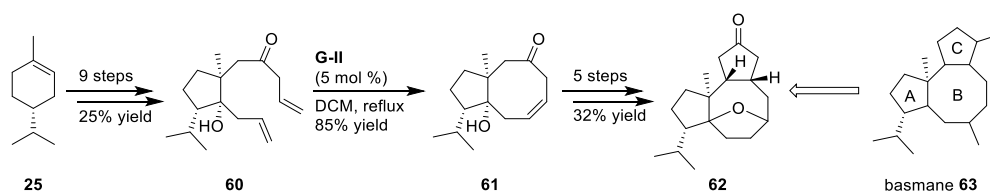


**Scheme 9:** Total synthesis of (-)-teubrevin G (**59**).

Exhibiting a [5-8-5] tricyclic framework, the basmane family of terpenes differs from the fusicoccans by the arrangement of the cycles, especially the position of the shared C-C bond between



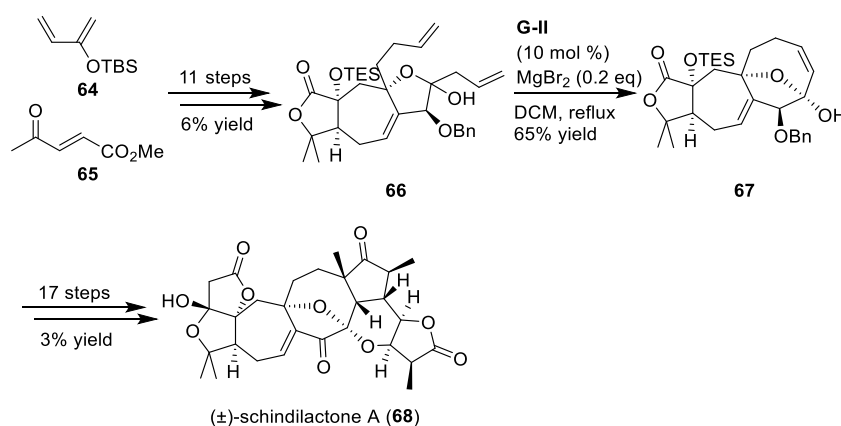
ring B and ring C (**Scheme 10**). In 2010, Ravi *et al.* investigated the synthesis of the core skeleton of this family [90]. Dihydrolimonene **25** was converted in 9 steps in **60** before subsequent RCM. As they knew **G-I** catalyst isomerizes  $\beta,\gamma$ -unsaturated ketones, **G-II** catalyst was chosen to produce bicyclic compound **61**. Several additional steps were necessary to forge the last ring and obtain the core structure **63** of this series.



**Scheme 10:** Synthesis of the core skeleton **63** of basmane family.

Schindilactone A (**68**) is a nortriterpenoid isolated from a *Schisandraceae* plant species which displayed interesting biological activities in cancer and anti-infectious axis. However, access to this compound is limited because it possesses a very complex structure composed of a highly oxygenated backbone with 8 fused rings, a unique [7-8] bicyclic motif, an oxa-bridge over the cyclooctane ring, and the presence of 12 stereogenic centers [91].

The strategy proposed by the authors was to carry out a RCM reaction to elaborate the cyclooctene ring from functionalized intermediate **66**, prepared as a diastereomeric mixture ( $\alpha$  position of the lactone, OTES) (**Scheme 11**) [91]. Interestingly, in this case the **G II**-mediated ring formation was performed in the presence of  $\text{MgBr}_2$ , which acted as an epimerization agent at the lactol position yielding compound **67** as a single diastereomer in 65%. Of note, this compound entails the oxabicyclo[4.2.1]nonane core present in schindilactone A (**68**). The synthesis of schindilactone A (**68**) was achieved in 29 steps (0.11% overall yield).

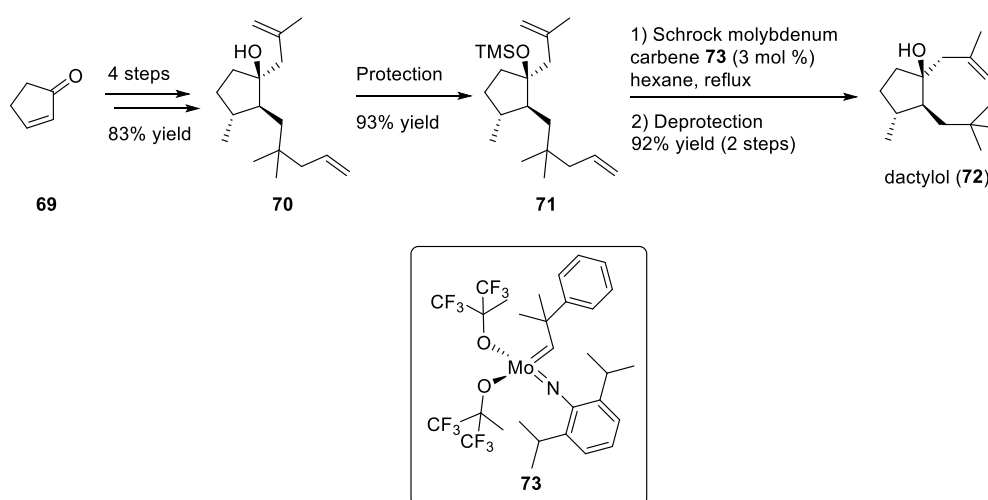


**Scheme 11:** Total synthesis of ( $\pm$ )-schindilactone A (**68**).

#### Late-stage introduction of cyclooctene

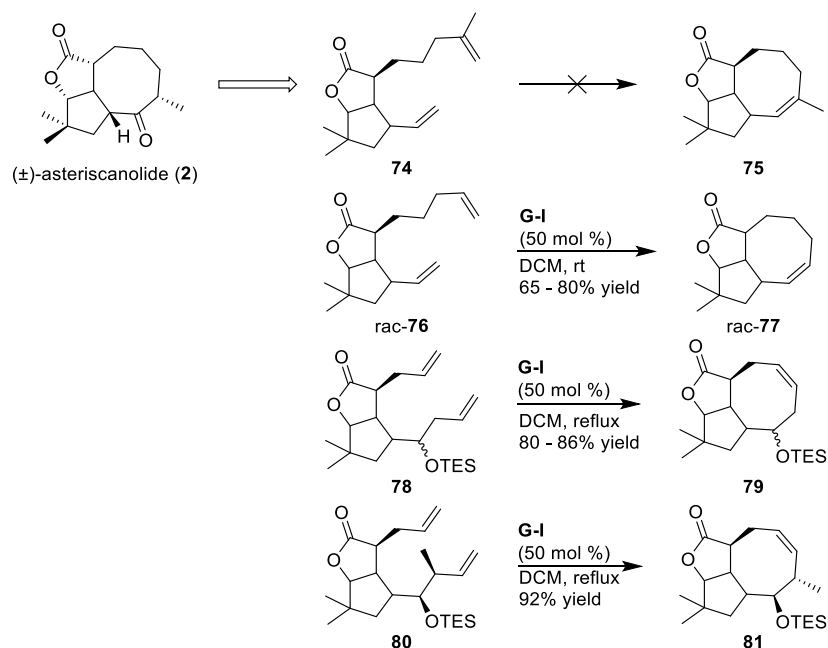
The marine sesquiterpene dactylol (**72**), isolated from both sea hare *Aplysia dactylomela* and red seaweed *Laurencia poitei*, bears a rare rearranged *trans*-bicyclo[6.3.0]undecane isoprenoid skeleton. Its structure is -only- composed of a bicyclic ring with fused 5- and 8-membered rings, with a

hydroxy-group at the junction cycle [92,93]. In 1996, Fürstner and Langemann reported an efficient and short total synthesis of the natural product dactyolol (**72**) (**Scheme 12**) [92]. The main originality of this work is the use of the Schrock molybdenum carbene catalyst **73** for the ring closing metathesis reaction. The metathesis precursor **70** was obtained in 4 steps from commercial cyclopentenone **69**. Protection of the alcohol function was mandatory prior to the cyclization as the free alcohol substrate failed to cyclize. As proposed by the authors, interaction between the free alcohol **70** and the molybdenum metal centre may explain the reaction inhibition. Thus, after protection of the alcohol function as a silyl ether leading to diene **71**, the RCM was performed in refluxing hexane and dactyolol (**72**) was isolated in 17% overall yield after silyl ether removal [73,92].



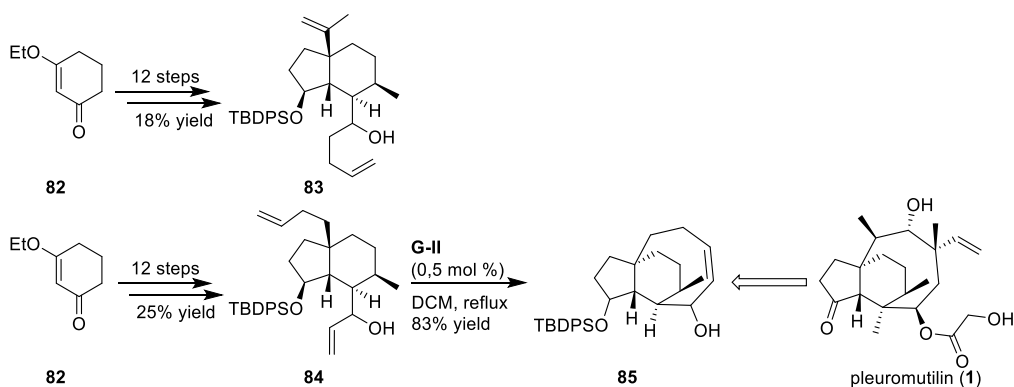
**Scheme 12:** Total synthesis of dactyolol (**72**).

Asteriscanolide (**2**), isolated in 1985 from the hexane extract of the plant *Asteriscus aquaticus*, is a sesquiterpene with a unique framework. Indeed, this natural compound has a rare [6.3.0] carbocyclic backbone with a bridging butyrolactone, and possesses five *cis* stereocenters [94,95]. This compound, in a racemic version, has been studied by Kraft, Cheung and Abboud (**Scheme 13**) [94]. The initial strategy relied on an intramolecular RCM reaction on compound **74** between the two terminal olefins, that could lead to the formation of a trisubstituted double bond (compound **75**), and further access to the required  $\alpha$ -methyl ketone. However, despite many attempts, no cyclization occurred. Indeed, the di-substituted methylene in **74** and the formation of a trisubstituted alkene in **75** were assumed to cause an important steric hindrance unfavourable for the cyclization process. As a solution, the RCM was envisaged on **76** which possesses two terminal double bonds and successfully produced cyclooctene **77** in 65–80% yield with **G-I** catalyst in dichloromethane at room temperature. Diene **78** was also designed, with the two alkene side chains closer in length, and the cyclization produced tricyclic **79** in higher yields (80 – 86%). Finally, diene **80** bearing a functionalized lateral chain was submitted to RCM conditions and delivered cyclooctene **81**, an advanced intermediate in the synthesis of ( $\pm$ )-asteriscanolide (**2**).



**Scheme 13:** Ring closing metathesis for the total synthesis of (±)-asteriscanolide (2).

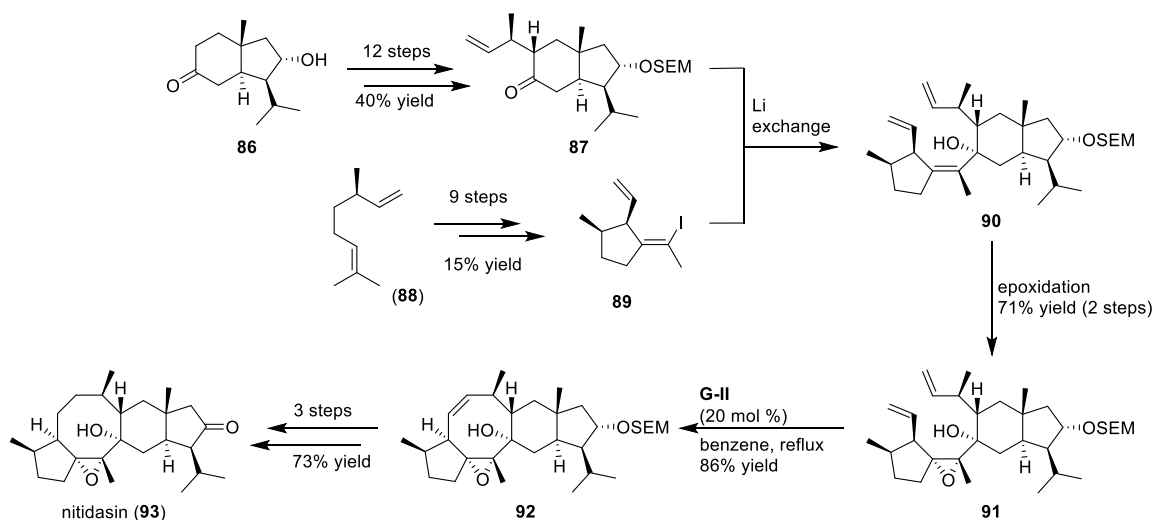
Pleuromutilin (1) is the flagship representant of a recent class of antibiotics which displays a propellane-like structure (Scheme 14) [96–99]. Indeed, these compounds possess a compact tricyclic backbone resulting from the fusion of a 5-, 6- and 8-membered rings in which the three rings share a common carbon-carbon bond. Its core structure was investigated in 2011 through the ring closing metathesis of intermediate 83 [100]. However, the isopropenyl group seemed too hindered and the cyclization could not proceed in any investigated conditions. In a second strategy, the design of diene 84 allowed the RCM to happen and furnished tricyclic compound 85 in good yields, an advanced intermediate to the synthesis of pleuromutilin (1).



**Scheme 14:** Synthesis of the simplified skeleton of pleuromutilin (1).

Nitidasin (93) is a pentacyclic sesterterpenoid bearing a [5-8-6-5] tetracyclic all-carbon system with 10 stereogenic centers (Scheme 15). This natural product was isolated from two *Gentianella* plant species, namely *G. nitida* and *G. alborosea* used in Peruvian traditional medicine. The first report of its synthesis was given in 2014 by Hog and co-workers [101,102]. In this work, the RCM was

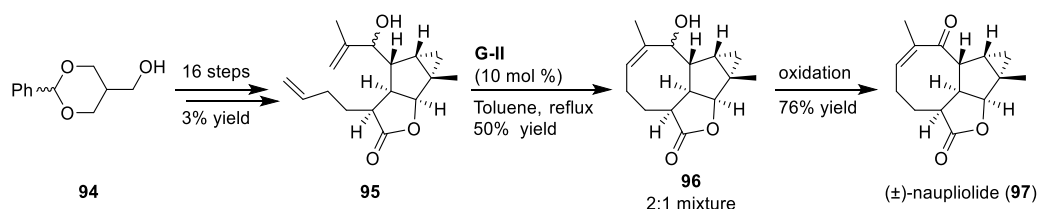
envisaged at a late stage on advanced intermediate **90** to forge the central 8-membered ring. The synthesis begins with known hydrindanone **86** (Scheme 15). This compound was converted in 12 steps into derivative **87**, allowing introduction of a methylallyl lateral chain in  $\alpha$ -position to the keto function. This terminal double bond prefigures the late RCM cyclization. *trans*-Hydrindanone **87** was isolated as a single diastereomer and possesses 5 out of the 10 stereogenic centers of nitidasin (**93**). In parallel, (–)-citronellene (**88**) was converted into derivative **89** possessing a terminal alkene and a vinyl iodide moiety in 9 steps. This compound can be considered as a difunctionalized compound. Indeed, the vinyl iodide function will be engaged first in a coupling reaction with hydrindanone **87** and the terminal alkene will be involved in the key RCM reaction to ensure formation of the central 8-membered ring. To achieve this goal, a model study was first conducted to define the best reaction conditions. Thus, coupling of the lithio-derivative of **89** to hydrindanone **87** proceeded smoothly to furnish the expected tertiary alcohol **90** with a high stereo- and diastereoselectivity. In a first attempt, the RCM reaction was envisioned prior to the epoxide formation. Unfortunately, no reaction occurred probably due to the presence of the tetrasubstituted olefin. Therefore, this olefin was converted into epoxide **91** and further RCM in the presence of **G-II** catalyst delivered the expected tetracyclic cyclooctane-bearing product **92** in high yields (86%). Of note, this cyclization occurred on a highly functionalized substrate. All the carbons of the cyclooctene ring were stereogenic, except the two of the double bond, and the precursor possesses both a hydrindane and a cyclopentane unit. The final steps of this synthesis involved alcohol deprotection, double bond hydrogenation and oxidation, and allowed the total synthesis of (–)-nitidasin (**93**) in 27 steps.



**Scheme 15:** Total synthesis of (–)-nitidasin (**93**) using a ring closing metathesis to construct the 8-membered ring.

Naupliolide (**97**) was first isolated from the aerial parts of *Nauplius graveolens* in 2006. This tetracyclic natural product displays a similar backbone as asteriscanolide (**2**), with an  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone on the 8-membered ring, fused with a  $\gamma$ -butyrolactone and a cyclopentane, onto which a

cyclopropane is also grafted [103]. The total synthesis of ( $\pm$ )-naupliolide (**97**) reported by Ito *et al.* constituted another example of the usefulness of the RCM to construct a cyclooctane ring fused to a cyclopentane unit and presenting a *trans* ring junction (**Scheme 16**) [103]. The synthesis started from compound **94** which was converted in 16 steps in derivative **95**, the precursor of the RCM. The cyclization was performed in refluxing toluene in the presence of **G-II** catalyst and provided tetracyclic compound **96** with 50% yield. In this case, the RCM involved a terminal diene and a disubstituted diene. Further oxidation of the secondary alcohol furnished naupliolide (**97**).

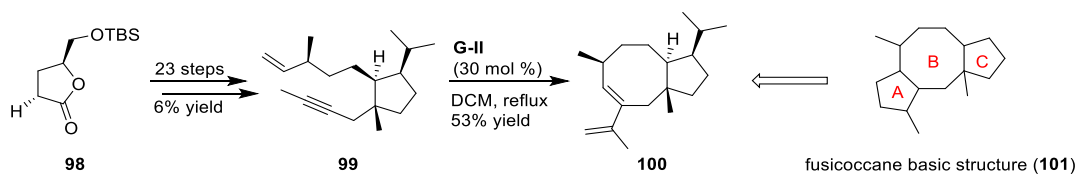


**Scheme 16:** Total synthesis of ( $\pm$ )-naupliolide (**97**).

### b. Enyne ring closing metathesis

The enyne ring closing metathesis (EYRCM) reported by Katz in 1985, represents an attractive variant of the classical RCM with the replacement of one of the alkenes by an alkyne function. Thus, EYRCM is atom economic and provides a 1,3 diene, which constitutes an ideal partner for further functionalization, typically a Diels-Alder process [59,63,65].

In 2008, Patrick *et al.* investigated the access to bicyclic structure **100** mimicking the A-B ring system of the fusicoccane series (**Scheme 17**) [104]. Starting from lactone **98**, enyne **99** was prepared in 23 steps. The EYRCM was planned at the final stage allowing an access to compound **100**. Despite the relative simplicity of substrate **99**, the reaction was running in the exclusive presence of **G-II** catalyst and necessitated a high catalyst loading (30 mol %) to eventually furnish modest yields. The presence of 2 major by-products was also noticed, namely the cross metathesis adduct resulting from 2 equivalents of **99** and the cross metathesis adduct resulting from **99** and a styrene unit coming from the catalyst. In addition, the corresponding RCM on the alkene analogue of **99** did not proceed either with **G-II** or Schrock catalysts, showcasing the substrate sensitivity of this reaction.



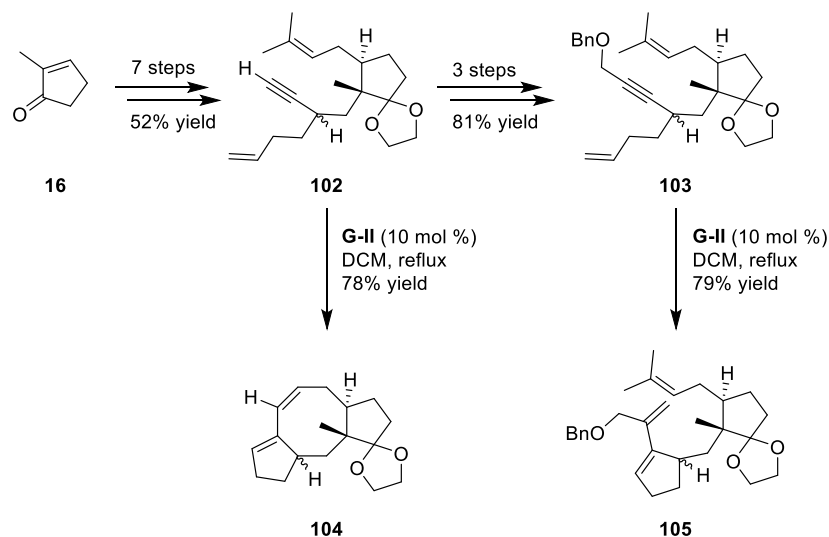
**Scheme 17:** Synthesis of the A-B ring structure of fusicoccane (**101**).

### c. Tandem ring closing metathesis

The tandem ring closing metathesis (TRCM) approach offers the opportunity to form two contiguous cycles in one step from a well-designed precursor. To this end, the starting substrate should

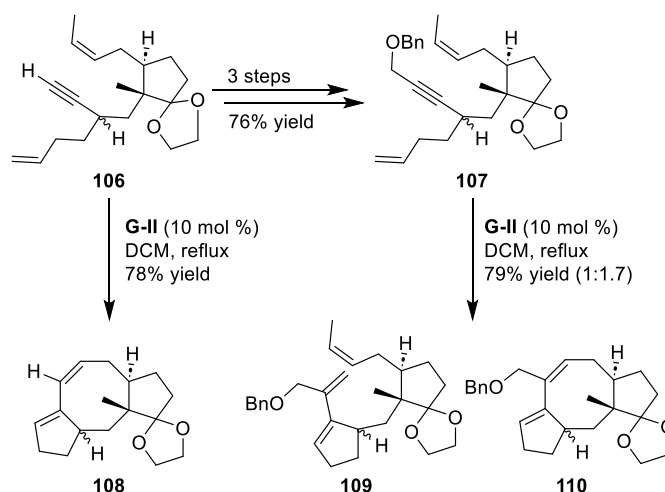
integrate a dienyne moiety in its backbone. One of the olefins reacts first with the alkyne to form a carbocycle possessing a vinyl moiety, which in turn reacts with the second alkene, thus producing the expected bicyclic structure in a tandem process.

Ophiobolin A (**8**), one of the representatives of the ophiobolin family, contains a [5-8-5] tricyclic backbone with a side-chain on the D-ring. It was isolated in 1958 from the fungus *Ophiobolus miyabeanus*, and displayed an important cytotoxicity against several cancer lines [105]. Meanwhile, variecolin (**3**) was isolated from the fermentation broth of *Aspergillus varicolor* fungus in 1991, it appears to be a potent immunosuppressant. Structurally, variecolin (**3**) has a complex tetracyclic backbone with a fused [5-8-6-5] skeleton, with 8 stereocenters, 4 of them being contiguous and located on the C-ring [105]. The synthesis of the core structures of ophiobolin A (**8**) and variecolin (**3**) was undertaken by Gao and his group who used this strategy to construct both A and B rings (**Scheme 18**) [105]. 2-Methylcyclopentenone **16** was selected as a suitable A ring starting material for the synthesis of ophiobolin A (**8**) (**Scheme 18**). Sequential modulations resulted in dienyne intermediates **102** and **103**, the latter presenting a functionalized alkyne moiety prefiguring the aldehyde function of ophiobolin A (**8**). These two compounds were submitted to the EYRCM in the presence of **G-II** catalyst and furnished two different outcomes. Indeed, compound **102** yielded the expected product **104** in 78%, whereas precursor **103**, bearing hindered *gem*-dimethyl and benzyl protecting group, did not undergo the tandem process and furnished the mono-cyclized product **105**.



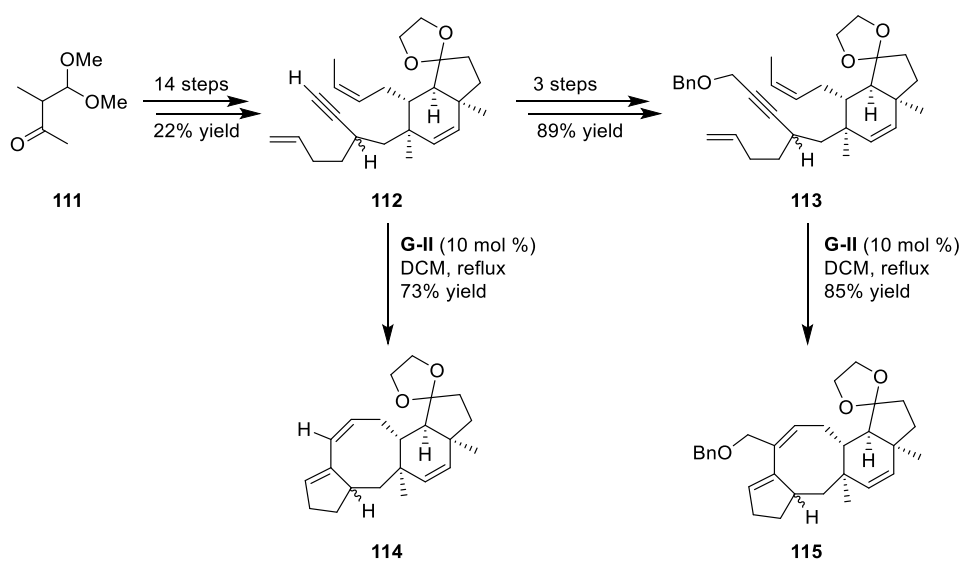
**Scheme 18:** First attempts of TRCM of dienyne substrates.

To circumvent this mono-cyclization reaction, Gao and co-workers decided to simplify the *gem*-dimethyl group by a methyl residue and prepared the analogues compounds of **102** and **103**, namely **106** and **107**, respectively (**Scheme 19**). With these compounds in hand, terminal alkyne **106** provided the desired product **108** as previously observed with **102**, while protected alkyne **107** furnished a 1:1.7 mixture of mono-cyclized **109** and expected product **110** in overall good yield. This study highlighted that a less-hindered olefin facilitated the second enyne metathesis of this tandem reaction.



**Scheme 19:** TRCM on optimized substrates towards the synthesis of ophiobolin A (**8**).

The same strategy was applied for the synthesis of variecolin [5-8-6-5] skeleton (**Scheme 20**). Dienes **112** and **113** were first prepared from methyl ketone **111**. These compounds were submitted to the metathesis conditions in the presence of **G-II** catalyst. Interestingly, in both cases the expected compounds resulting from the TRCM were obtained in good yields. Of particular interest, precursor **113** furnished **115** as the sole product.

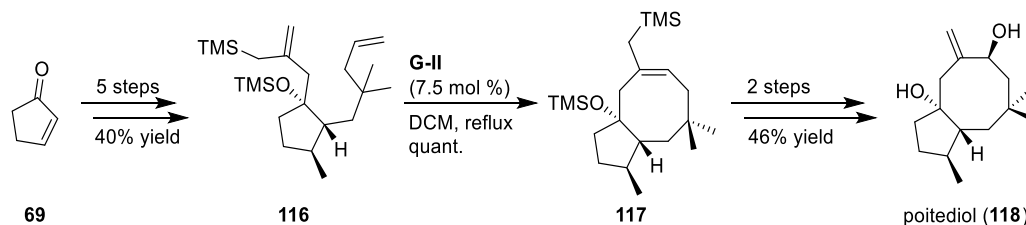


**Scheme 20:** Tandem ring closing metathesis for the synthesis of variecolin intermediates **114** and **115**.

#### d. Allylsilane ring closing metathesis

As demonstrated above and in the literature [59–65], the RCM reaction constitutes a powerful tool to construct rings of various sizes. In 2009, Vanderwal and Dowling extended this process to the use of allylsilanes derivatives which can be further submitted to an electrophilic desilylation reaction [106–109] giving an access to *exo*-methylene [93,110]. This concept was exemplified with the synthesis of poitediol (**118**) (**Scheme 21**), a bicyclopentacyclooctane compound isolated from the red seaweed *Laurencia poitei* in 1978. This sesquiterpene bearing a [5-8] bicyclic structure includes an

*exo*-methylidene moiety on the 8-membered ring [93,110]. Thus, allylsilane diene **116** prepared from cyclopentenone **69** as a 4:1 diastereomeric mixture was submitted to RCM conditions in the presence of **G-II** catalyst in refluxing dichloromethane. The bicyclic product **117** was obtained in quantitative yield. Given the amount of electrophilic desilylation agents which can be used, a large diversity of compounds can be accessible through this method [106,107]. Oxidation followed by desilylation with fluoride source produces the natural product poitediol (**118**) in overall good yield.



**Scheme 21:** Synthesis of poitediol (**118**) using the allylsilane ring closing metathesis.

### 3. Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) cyclization

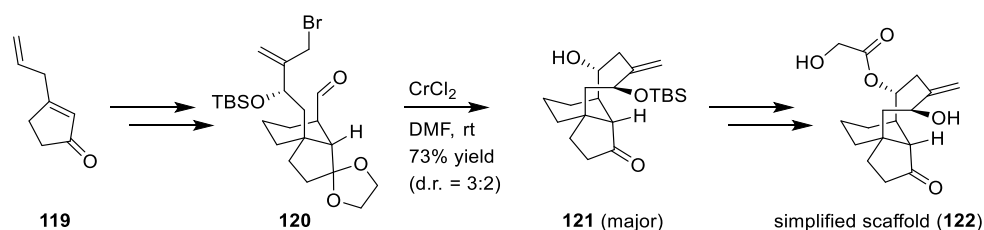
The Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) reaction is an interesting coupling reaction involving the addition of a halogeno-derivative (either bromide or iodide) to an aldehyde in the presence of nickel and chromium salts, typically  $\text{NiCl}_2/\text{CrCl}_2$ , generating an alcohol. In its original version, the stereochemistry of the adduct was not controlled, yielding a mixture of stereoisomers. Recent developments were undertaken to propose an asymmetric version [111,112].

In its intramolecular version, the NHK reaction was successfully applied by Kishi in 1989 to forge the cyclooctane ring of ophiobolin C (**30**) [5-8-5] framework, thus opening the door for further applications [113]. Indeed, several groups included this method at a late stage in their synthetic plan.

#### a. Synthesis of pleuromutilin

The purpose of Sorensen's work was to design an efficient strategy allowing a rapid access to the pharmacophoric core of pleuromutilin *e.g.* compound **122** for further derivatization and structure-activity relationships (SAR) study [114]. In this case, an intramolecular NHK was carried out on compound **120** prepared from 3-allylcyclopent-2-enone **119** to give tricyclic compound **121** possessing the 8-membered ring in 73% yield as the major compound. The diastereoselectivity was modest with a d.r. 3:2. Esterification of the secondary alcohol followed by silyl removal gave access to the key scaffold **122** (**Scheme 22**).

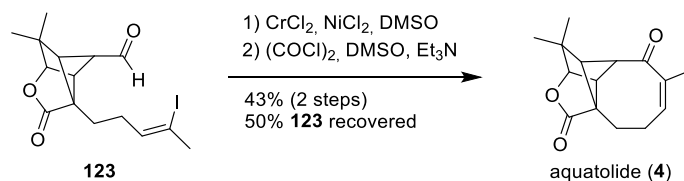




**Scheme 22:** Access to scaffold **122** by a NHK coupling reaction.

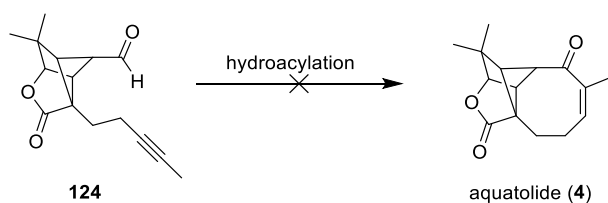
#### b. Synthesis of aquatolide (**4**): Late-stage NHK medium ring formation

Aquatolide (**4**) is a sesquiterpene lactone isolated from *Astericus aquaticus* (Asteraceae) which possesses a unique backbone featuring a cyclobutane moiety fused to a cyclopentane ring, a  $\gamma$ -lactone and a 8-membered enone [115,116]. Zhang and Gu achieved its preparation through the use of a late-stage intramolecular Nozaki-Hiyama-Kishi (**Scheme 23**) [117]. Thus, when compound **123** was treated with  $\text{CrCl}_2$  in the presence of a catalytic amount of  $\text{NiCl}_2$  in DMSO and further oxidized under Swern conditions, aquatolide (**4**) was obtained in 43% yield over the two steps along with 50% recovery of starting material **123**.



**Scheme 23:** Key step to construct the [5-8] bicyclooctanone core of aquatolide (**4**).

Of note, the initial strategy involved an intramolecular hydroacylation on alkynyl compound **124** to construct the cyclooctanone unit. Despite several attempts, no cyclization occurred (**Scheme 24**).



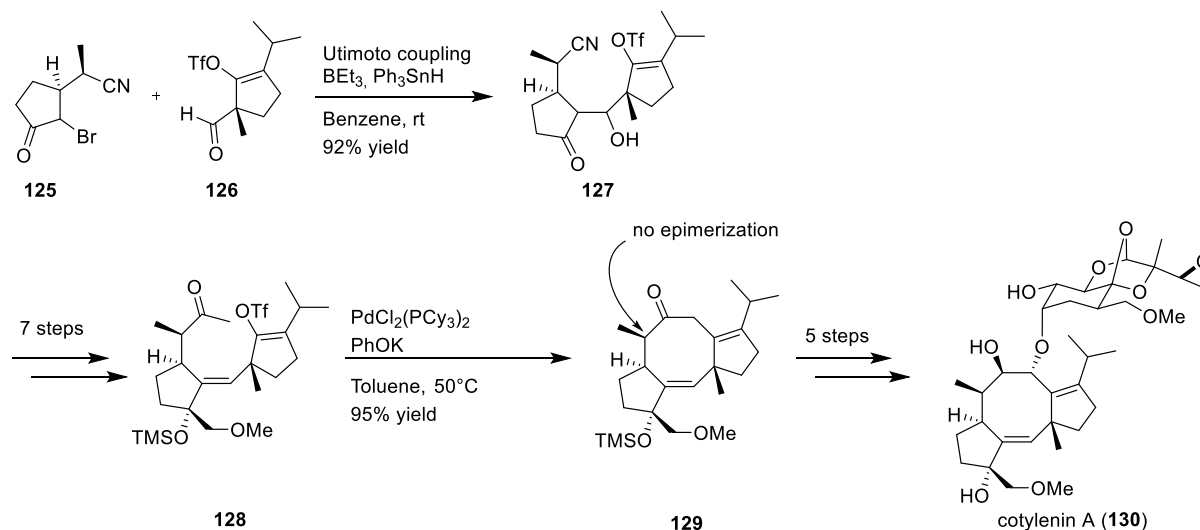
**Scheme 24:** Initial strategy to access aquatolide (**4**).

## 4. Pd-mediated cyclization

### a. Pd-promoted intramolecular alkenylation of methyl ketone: synthesis of cotylenin A (**130**):

Nakada exploited the usefulness of Pd-promoted intramolecular alkenylation of methyl ketone to forge in the late-stage of the synthesis the 8-membered ring of cotylenin A (**130**) [118]. To this end, the two cyclopentane units of the tricyclic core of cotylenin A were prepared separately and first assembled by an Utimoto coupling reaction to give after additional functionalization steps key

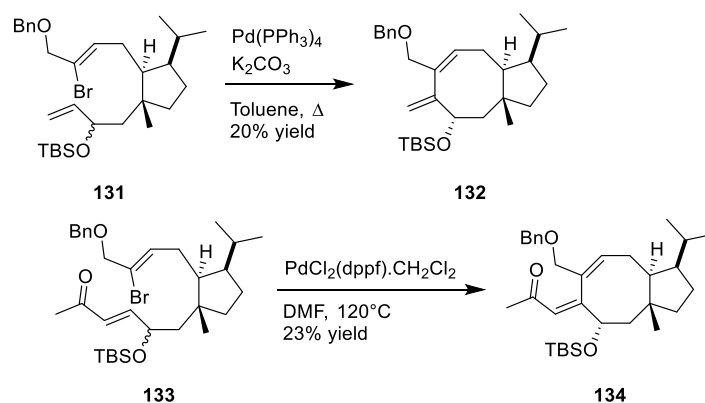
intermediate **128**. This compound constituted the substrate for the Pd-promoted intramolecular cyclization. In this case, an enol triflate was used instead of an alkenyl halide which required the presence of an electron-rich phosphine, a lower temperature (50°C instead of 100°C) to avoid C-7 epimerization and two equivalents of Pd complex. The cycloadduct **129** was obtained in very high yield and could be converted to cotylenin A (**130**) in 5 steps. This work constituted an enantioselective total synthesis of cotylenin A (**130**) (Scheme 25).



Scheme 25: Synthetic plan to cotylenin A (**130**).

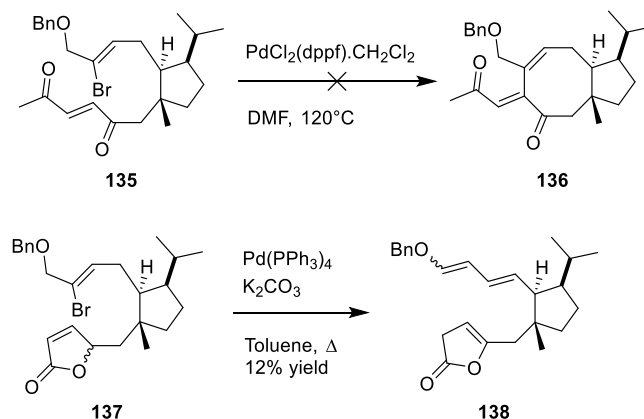
#### b. Intramolecular Mizoroki-Heck reaction: construction of the [5-8] bicyclic ring system of brachialactone

A study of the versatility of the Mizoroki-Heck reaction in an intramolecular version was recently described by Nishikawa to elaborate the 8-membered ring of brachialactone (**7**) (fusicoocane series) from an advanced cyclopentane intermediate accessed from (*S*)-limonene [119]. Several cyclopentane precursors were prepared to investigate the importance of the alkene functionalization on the cyclization. Thus, the reaction proceeded in the presence of silylated allylic alcohol **131**, producing **132** albeit in low yield. The presence of a terminal methyl ketone function did not influence the reaction outcome as compound **133** produced cycloadduct **134** in the same low-moderate yield. Interestingly, the reaction was highly selective and only one single diastereomer was formed (Scheme 26).



**Scheme 26:** [5-8] bicyclic structure of brachialactone (**7**) constructed by a Mizoroki-Heck reaction.

However, replacement of the allylic alcohol by a vinyl ketone (compound **135**) or a butenolide (compound **137**) moiety dramatically influenced the outcome of the reaction and no cycloadduct was observed in both cases (**Scheme 27**).



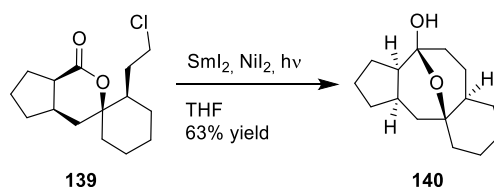
**Scheme 27:** Influence of the replacement of the allylic alcohol moiety.

## 5. Radical cyclization (including $\text{SmI}_2$ )

Introduced by Kagan more than four decades ago, samarium diiodide ( $\text{SmI}_2$ ) has found multiple applications in natural product synthesis [120]. Employed in C-C bond formation reactions, this single-electron reducing agent has been particularly useful for 5- to 8-membered rings cyclization [120]. Its tunable reactivity opens access to both radical and anionic processes, hence favoring reactivity with various types of substrates, ranging from halides to carbonyls and alkenes/alkynes. It is comprehensible that this reagent attracted early interest in natural products synthesis and more precisely on medium-sized ring formation.

a. SmI<sub>2</sub>-mediated Barbier-type ring annulation towards variecolin synthesis

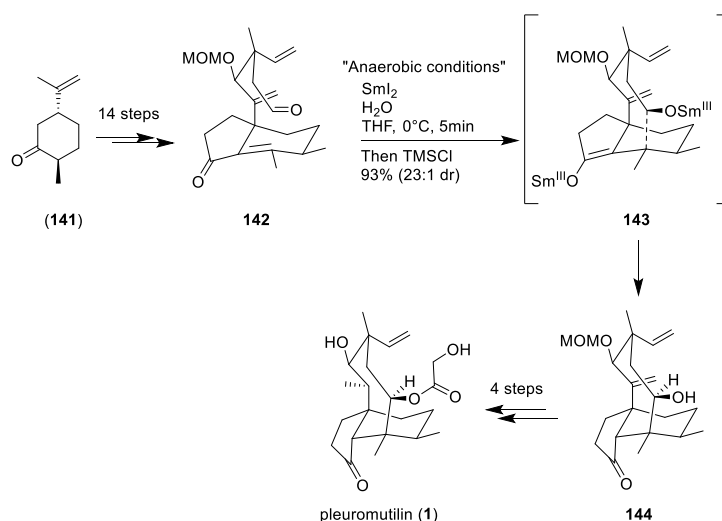
Following Kagan's work, Molander's group thoroughly investigated the potential of SmI<sub>2</sub>-mediated intramolecular ring closure. Among the approaches they studied, Barbier-type cyclization rapidly gained popularity for 5- to 8-membered ring formation. Based on a reductive addition of an alkyl halide to a carbonyl group, implementation of the Barbier-type ring closure relied thus on the preliminary introduction of both aldehyde and alkyl halide functional group on a suitable substrate. The mechanism was first thought to involve the coupling of an alkyl radical and a ketyl radical, but is now assumed to proceed through the formation of an organosamarium intermediate, resulting from two successive single-electron reductions [121]. This strategy was successfully applied to the construction of variecolin intermediate **140** possessing a [5-8] ring system in its backbone (**Scheme 28**). Interestingly, the reaction was carried out under UV irradiation and in the presence of catalytic nickel diiodide allowing formation of the expected compound in 63% yield [122].



**Scheme 28:** Formation of variecolin intermediate **140** through a SmI<sub>2</sub>-mediated Barbier-type reaction.

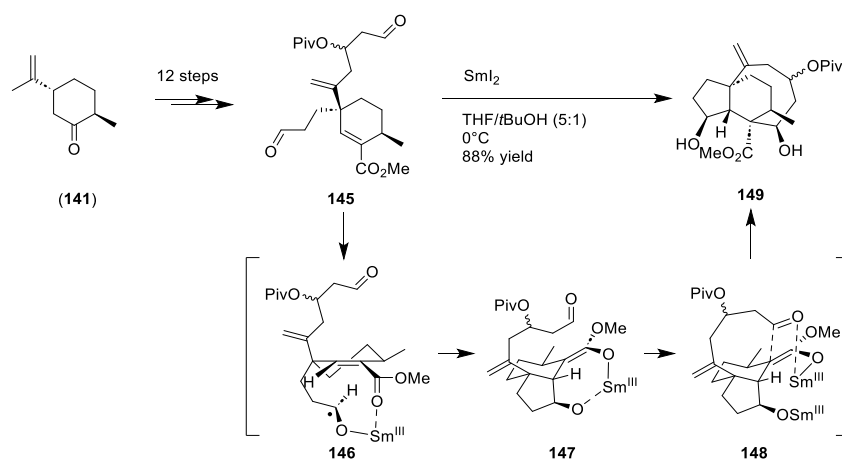
b. SmI<sub>2</sub>-mediated ketyl addition: discussion around pleuromutilin scaffold access

Despite the promising results of the SmI<sub>2</sub>-mediated ketyl addition, one would have to wait almost two decades before employing it again in 8-membered ring closure. Among the diterpenes and sesterterpenes featuring a cyclooctane framework, (+)-pleuromutilin (**1**) was recently targeted by Reisman's group through an elegant approach involving a SmI<sub>2</sub>-mediated cyclization as a key step of the synthesis [123]. Indeed, this pivotal annulation step was conducted on aldehyde **142** prepared from (+)-*trans*-dihydrocarvone (**141**) and yielded the expected complex tricyclic [5-8-6] alcohol **144** in 93% with a high diastereoselectivity (d.r. = 23:1). Of note, the reaction conditions were subjected to extensive studies for optimization. The intermediate hydrindanone enal fragment **142**, bearing both an aldehyde and an alkene function, was subjected to rigorously anaerobic conditions, in presence of 3 equivalents of SmI<sub>2</sub>, 6 equivalents of H<sub>2</sub>O and TMSCl as a quenching agent (**Scheme 29**).



**Scheme 29:** SmI<sub>2</sub>-mediated ketyl addition. Pleuromutilin (**1**) 8-membered ring closure via C<sup>5</sup>-C<sup>14</sup> bond formation.

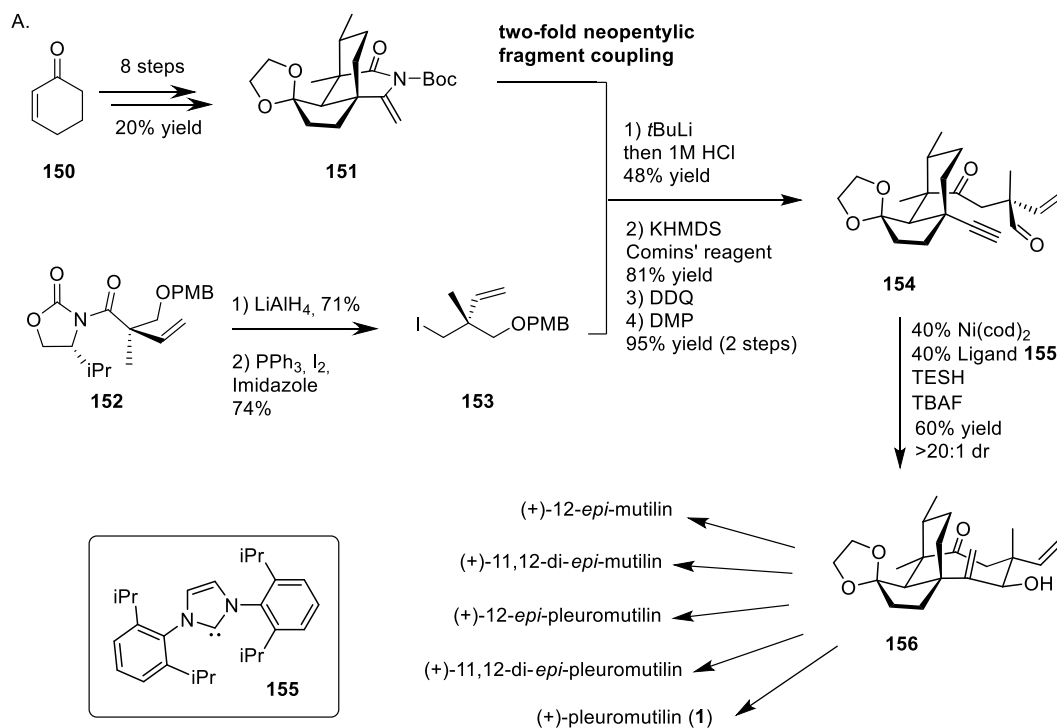
In their discussion, the authors highlighted the differences with previously reported SmI<sub>2</sub>-mediated 8-membered ring closure in pleuromutilin (**1**) synthesis. Indeed, in 2013, Procter's group was actually the first to report a 34-steps enantiospecific total synthesis of (+)-pleuromutilin (**1**), where the 8-membered ring was accessed through a SmI<sub>2</sub>-mediated cyclization cascade reaction of a dialdehyde [124]. In this approach, an original way was proposed to form in a single step the tricyclic core of pleuromutilin (**1**) with a stereocontrol at the four contiguous stereocenters [124,125]. The dialdehyde was obtained from *trans*-dihydrocarvone (**141**) and treated early in the sequence (step 13/34) by SmI<sub>2</sub>. The authors assumed that the cascade reaction was initiated with the left-hand aldehyde ketyl formation **146** which further attacked the alkene and oriented the *anti*-5-*exo*-trig-cyclization toward (*Z*)-Sm<sup>III</sup> enolate **147**. The cyclooctane ring was then accessed through the (*Z*)-Sm<sup>III</sup> enolate aldol cyclization. The different organosamarium species generated during the cascade cyclization mechanism were hypothesized to drive the diastereoselectivity on each of the stereocenters created during the process (**Scheme 30**).



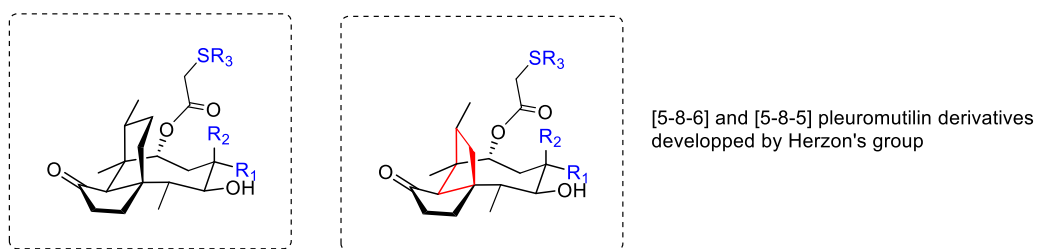
**Scheme 30:** SmI<sub>2</sub>-mediated dialdehyde cyclization cascade of [5-8-6] pleuromutilin scaffold **149**.

c. Nickel-catalyzed reductive cyclization: mutilin & pleuromutilin C12-*epimers* access

In view of maximizing the scope of accessible pleuromutilin epimers from one single synthetic pathway, Herzon's group reported a modular and convergent route, where the 8-membered ring was built intramolecularly in a late-stage step (**Scheme 31 A**) [126,127]. With this strategy, the authors intended to benefit from the pre-installed quarternary carbone centers or  $sp^2$ -hybridized carbons to limit the number of rotatable bonds and transannular *syn*-pentane-type interactions, hence to lower the entropic penalty associated to ring closure. To reach this goal, they first dedicated efforts in optimal syntheses of an electrophilic enamide **151** [128] and its conjunctive reagent, the neopentyl iodide **153**. Both fragments were then engaged in a two-fold neopentyl fragment coupling, giving a bicyclic intermediate which after appropriate modification led to the alkynyl aldehyde cyclization precursor **154**. The ring closure was performed under catalytic reductive conditions in the presence of  $Ni(cod)_2$  and ligand **155** as the catalytic system, and triethylsilane as a reductant. The expected cycloadduct was obtained as a single diastereomer (d.r. > 20:1) in 60% yield [126]. This intermediate allowed then access to several members of the mutilin/pleuromutilin family: total syntheses of (+)-12-*epi*-mutilin, (+)-11,12-di-*epi*-mutilin, (+)-12-*epi*-pleuromutilin, (+)-11,12-di-*epi*-pleuromutilin, and (+)-pleuromutilin (**1**) itself were there described in 17 to 20 steps [126,127]. The series was later extended via a revised and improved synthetic strategy toward the tricyclic [5-8-6]-pleuromutilin platform [129], allowing access to remarkable chemical diversity for pleuromutilin derivatives which were evaluated against a panel of gram-positive and gram-negative bacteria (**Scheme 31 B**).



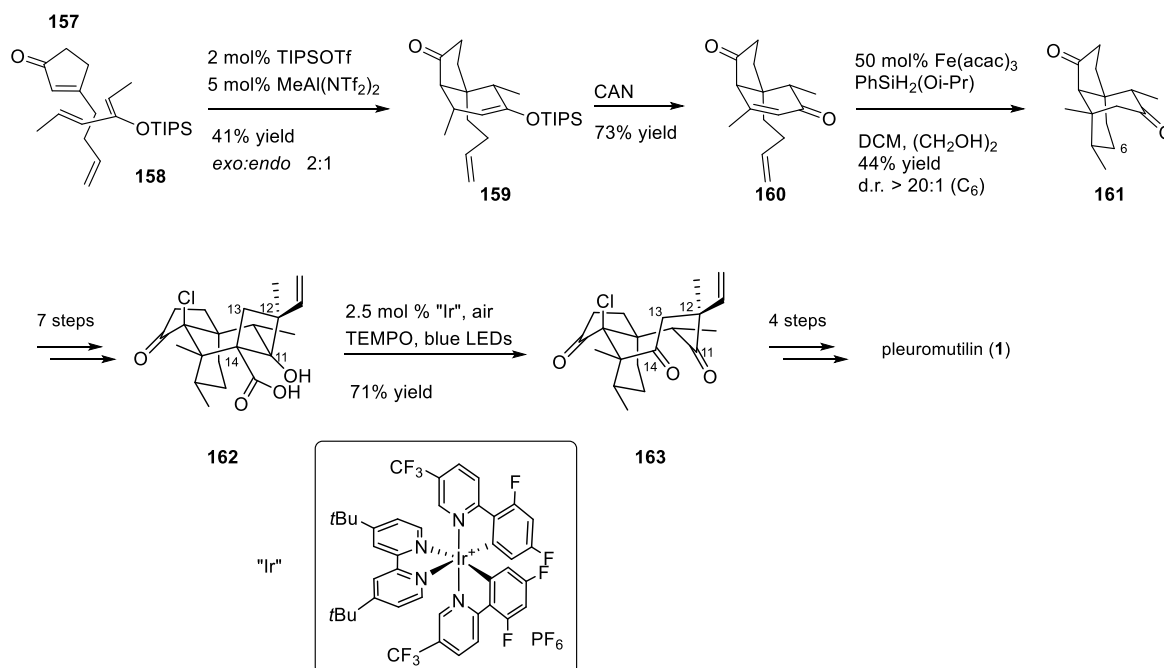
B.



**Scheme 31:** A. Modular synthetic route to mutilin and pleuromutilin family members by Herzon's group. B. Scaffolds of pleuromutilin derivatives reported by Herzon's group.

#### d. Photocatalyzed oxidative ring expansion: alternative radical chemistry for pleuromutilin scaffold construction

Following the advent of photoredox catalysis in ring-opening and ring-expansion chemistry [130], a new route was proposed by Foy and Pronin to access the cyclooctane unit of pleuromutilin scaffold [131]. In this very recent paper, the authors implemented adequately chosen tactics allowing the completion of 15-steps and 16-steps synthesis of mutilin and pleuromutilin (**1**), respectively. To access the terpenoid core, the synthetic pathway was articulated around a ring-expansion of a fused cyclobutane/perhydroindanone fragment, leading to the cyclooctane motif. Interestingly, and unlike the previously reported strategies, the perhydroindanone precursor was prepared starting from achiral building blocks **157** and **158**. They were engaged in a selective *exo* Diels-Alder cycloaddition, which resulted in compound **159**. The enol ether was oxidized by ceric ammonium nitrate (CAN) to deliver intermediate **160**, which was further subjected to an iron-catalyzed hydrogen atom transfer generating tricyclic intermediate **161**. Further functionalization permitted the formation of the fused cyclobutane acid **162** as the desired precursor for the cyclooctane formation. The ring expansion was achieved in presence of an iridium catalyst and under blue LED irradiation, via the trapping by TEMPO or O<sub>2</sub> of the cyclobutyl radical resulting from decarboxylation, which allowed a Criegee- or a Grob-type fragmentation to generate cyclooctadione **163**. Pleuromutilin (**1**) was then accessed in 4 additional steps (**Scheme 32**).

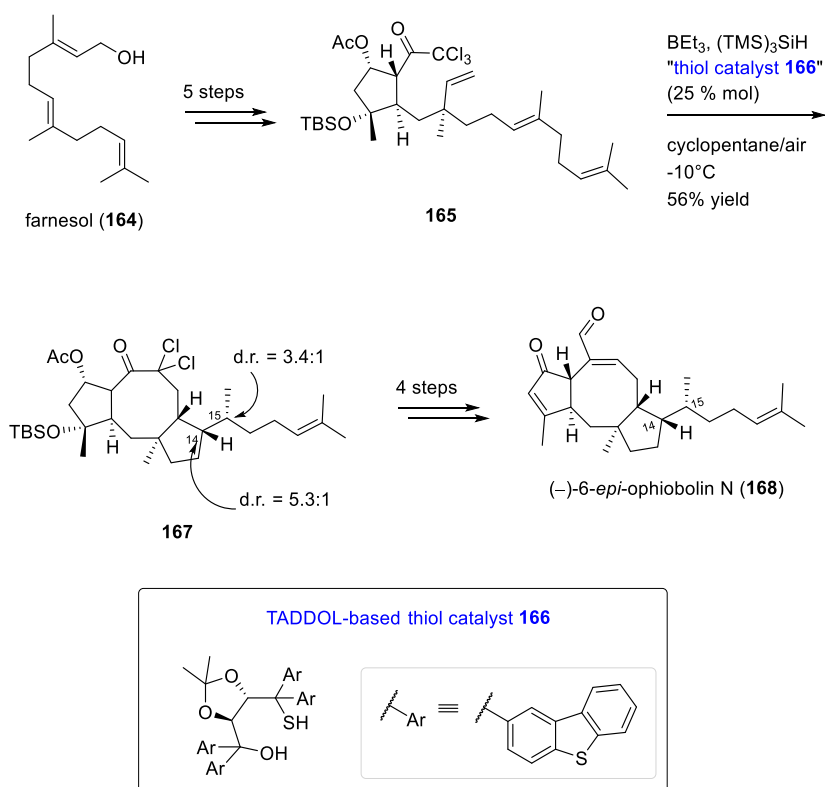


**Scheme 32:** Photocatalyzed oxidative ring expansion in pleuromutilin (**1**) total synthesis.

e. Reductive radical cascade cyclization: toward total synthesis of (–)-6-*epi*-ophiobolin N (**168**) and (+)-6-*epi*-ophiobolin A (**173**)

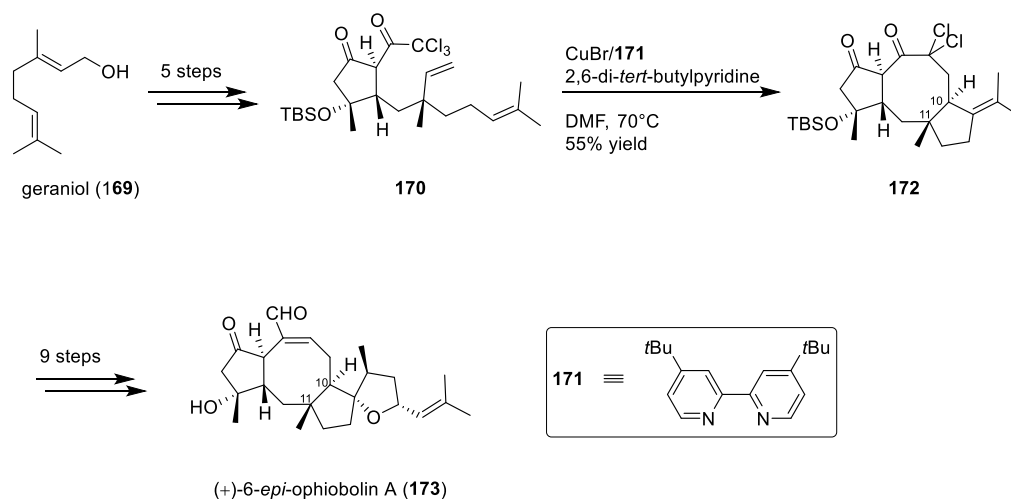
Despite indisputable success of the radical approach in the formation of the 8-membered ring of pleuromutilin (**1**), the chemistry was scarcely extended to other terpenoid molecules. Only ophiobolin synthetic strategy was implemented with a 8-*endo*/5-*exo* radical cascade cyclization by Maimone's group [132]. Inspired by the cyclase-mediated polyterpene cyclization mechanism, they proposed a rapid 9-steps strategy starting from abundant monoterpene farnesol (**164**), chemically converted into cyclopentanol **165** bearing a trichloroketone function that is a well-known radical precursor. The authors found that the correct stereochemistry of the stereogenic centers formed during the cascade cyclization was secured by the use of benzothiophene-based TADDOL thiol **166** as chiral catalyst. They obtained in one single step a 5.3:1 and 3.4:1 diastereomeric ratio for C14 and C15, respectively, while forming the desired *trans* 5-8 ring junction in C10-C11 (**Scheme 33**). (–)-6-*epi*-Ophiobolin N (**168**) was then accessible with four additional steps.





**Scheme 33:** Reductive radical cascade cyclization route towards (-)-6-*epi*-ophiobolin N (**168**).

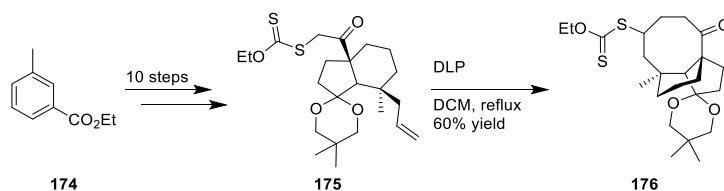
Following the extensive work they dedicated to (-)-6-*epi*-ophiobolin N (**168**), Maimone's group reused one of the investigated cyclization conditions for the total synthesis of (+)-6-*epi*-ophiobolin A (**173**), which was then described in a 14 steps strategy, starting from geraniol (**169**) [133]. Unlike compound (**168**), installation of stereogenic centres at C14 and C15 was not sought at the 8-5 cyclization stage of the strategy, since formation of the tetrasubstituted alkene provided an adequate precursor towards the tetrahydrofuran ring formation. The intramolecular atom-transfer radical cyclization was thus carried out with achiral di-*tert*-butylbipyridine-ligated  $\text{Cu}^{\text{I}}$  **171** to generate the [5-8-5] scaffold **172** in 55% yield, while securing the C10 stereocenter in the required configuration and providing suitable alkene bond for further functionalization. (+)-6-*epi*-Ophiobolin A (**173**) was eventually accessed with 9 additional steps (**Scheme 34**).



**Scheme 34:** Reductive radical cascade cyclization route towards (+)-6-*epi*-ophiobolin A (173).

#### f. Other radical approaches towards 8-membered ring closure

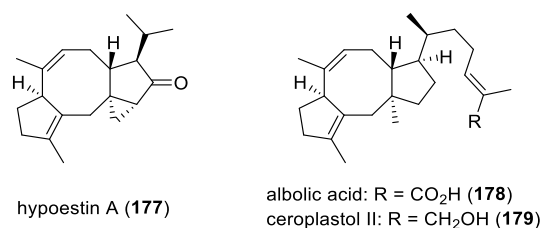
As seen above, radical-based pathways proved to be efficiently implemented in peculiar pleuromutilin tricyclic scaffold construction. Alternative reagents were thus explored to close the 8-membered ring via initial radical genesis. For instance, Bacqué *et al.* reported the insertion in the cyclization precursors of functional groups prone to form radicals (**Scheme 35**). In their investigations toward pleuromutilin scaffold synthesis, they proposed to perform a radical 8-*endo-trig*-cyclization of a xanthate precursor. The xanthate group was quantitatively installed on an adequately functionalized hydrindanone starting moiety **175**, obtained in 10 steps from ethyl *m*-toluate **174**, which was then refluxed in presence of a small amount of dilauroyl peroxide (DLP), as radical initiator. The 8-membered ring **176** was obtained in 60% yield as a single diastereomer [134].



**Scheme 35:** Radical 8-*endo-trig*-cyclization of a xanthate precursor.

## 6. Pauson-Khand reaction

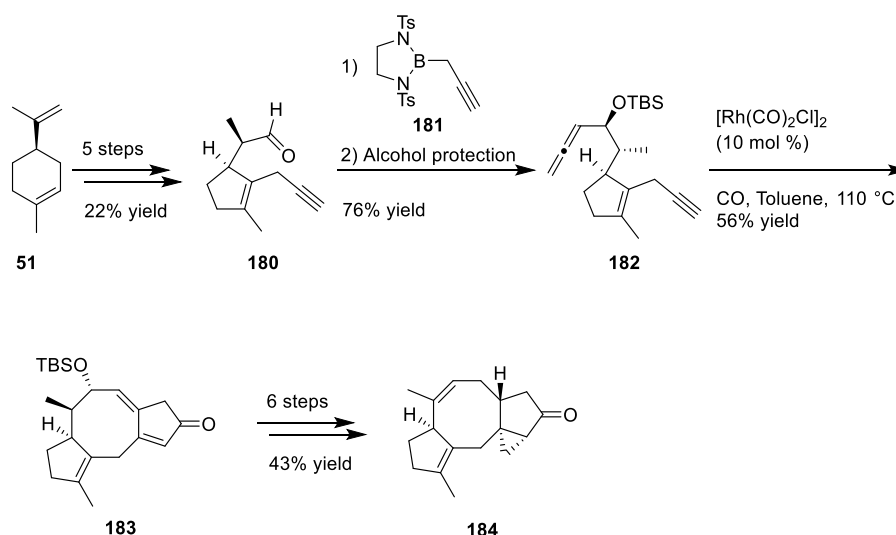
Discovered in the seventies [135], the Pauson-Khand reaction has been widely used for the formation of cyclopentenone motifs, by reaction of an alkene, alkyne and carbon monoxide. This is only recently, in April 2022, that this reaction was reported to allow the formation of an 8-membered ring [136]. Indeed, Li and co-workers employed the Pauson-Khand reaction in order to undertake the total synthesis of hypoestin A (**177**), albollic acid (**178**) and ceroplastol II (**179**) (**Figure 5**) bearing the same [5-8-5] tricyclic core structure.



**Figure 5:** Structural representations of hypoestin A (**177**), albolinic acid (**178**) and ceroplastol II (**179**) bearing the same [5-8-5] core structure.

Belonging to the fusicoccane diterpenoid family, hypoestin A (**177**) (**Figure 5**) can play an important role in cardiovascular and neurological diseases by its inhibitory activity of Ca<sub>v</sub>3.1 calcium channel. From a chemical point of view, hypoestin A (**177**) presents a complex structure: it is composed of a [5-8-5-3] tetracyclic core skeleton, with five stereogenic centers, whose four of them are contiguous. Before their work, no asymmetric total synthesis of hypoestin A (**177**) was reported. During this study, they also looked into the asymmetric total synthesis of albolinic acid (**178**) and ceroplastol II (**179**). Only one paper reported their total synthesis, using a reductive coupling of aldehydes for the synthesis of the 8-membered ring with an excellent yield of 96% [137]. However, the total synthesis included 24 steps, with an overall yield of 5% and 4% for albolinic acid (**178**) and ceroplastol II (**179**), respectively. To synthesize these 3 complex natural products, they used the same method to access the [5-8-5] tricyclic advanced intermediate **184**. After that, different strategies allowed the functionalization for each natural product. Their general method consisted in using an intramolecular Pauson-Khand reaction catalyzed by a rhodium complex from an allene-yne substrate to build the 8-membered ring, which was quite challenging.

Starting from commercial (*R*)-limonene (**51**), Li and co-workers synthesized allene-yne intermediate **182** (**Scheme 36**) in 7 steps, with a 16% overall yield. To access the allene moiety **182**, they first tried addition of propadienyl lithium over aldehyde **180**, but they obtained a complex mixture of allenic alcohol and homopropargylic alcohol. Then, they were inspired by Corey's work [138] and formed this key function through addition of propargylborane **181** over aldehyde **180**, with a good 80% yield. Protection of the obtained alcohol was also necessary. All these 7 first steps set the stereochemistry of the methyl group on the further 8-membered ring and the hydrogen atom at the junction of 5- and 8-membered rings.

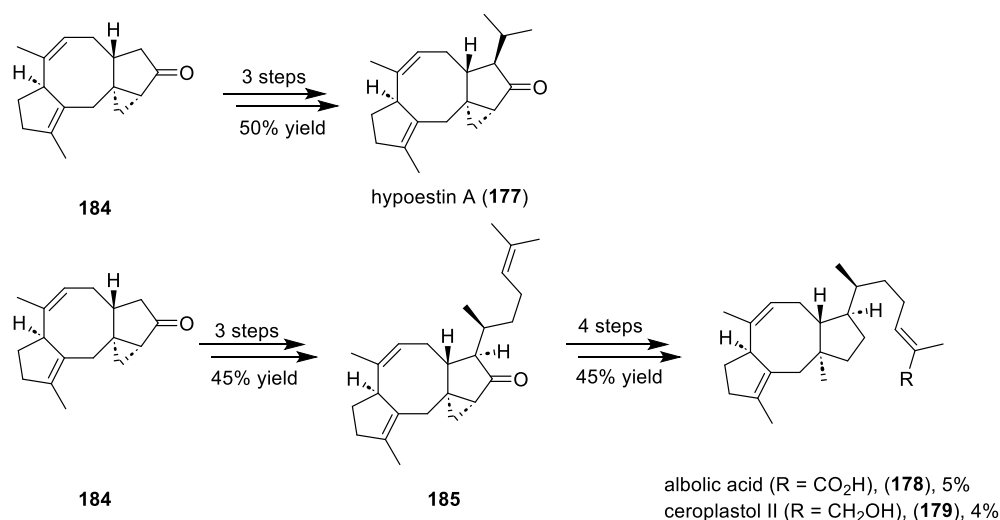


**Scheme 36:** Synthesis of the common [5-8-5] tricyclic intermediate of hypoestin A (**177**), albolic acid (**178**) and ceroplastol II (**179**).

The next step of the synthesis was the key formation of the 8-membered ring. Several attempts were necessary in order to determine the optimal conditions. They first explored the nature of the catalyst among different rhodium-based catalysts. 5%  $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$  were found to be the best catalyst loading (28% yield). Addition of a silver additive, to make the reaction quicker and remove a CO ligand, appeared to be useless in this case, with no reaction, and the use of 50% dppp as ligand allowed the formation of the product but with lower yields (25% yield). The effect of the concentration was also important, since increasing or lowering the concentration from 0.01 M resulted in lower yields. The same trend was observed when the temperature was varied. Finally, the amount of catalyst was explored: increasing from 5 mol % to 10 mol % almost doubled the yield (respectively 38% and 60% yield), and no significant increase in the yield was found when using 20% of catalyst (62% yield). Thus, the use of 10 mol % of  $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$  catalyst in toluene at 110 °C and under CO atmosphere yielded the cyclized compound **183** in 56%, even at large scale (2 g). Having this tricyclic structure in hands, several more steps were needed to access advanced intermediate **184** for the synthesis of both natural products. Thus, they first selectively hydrogenated the double bond on the 8-membered ring, and ketone reduction allowed to install the cyclopropane ring thanks to the allylic alcohol. The latter was submitted to Ley oxidation, then deprotection and removal of the obtained alcohol gave the [5-8-5] advanced intermediate **184** (**Scheme 36**).

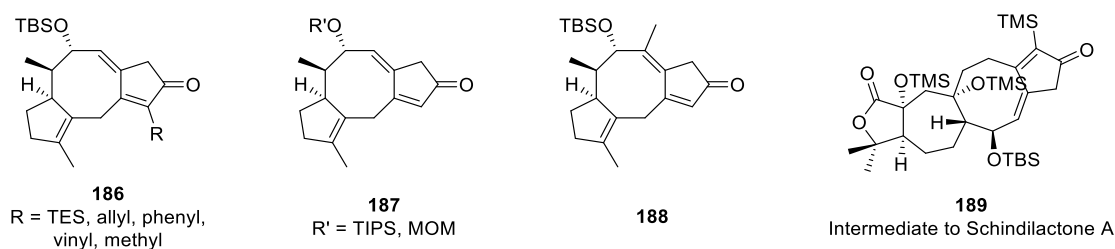
The stage was set for the further functionalization to synthesize hypoestin A (**177**), albolic acid (**178**), and ceroplastol II (**179**) (**Scheme 37**). For the synthesis of hypoestin A (**177**), the side chain was introduced by selective deprotonation of **184**, addition of acetaldehyde, dehydration and conjugated addition of  $\text{Me}_2\text{CuLi}$ . These three last steps provided the desired product (**177**) in 50% overall yield. For the synthesis of albolic acid (**178**) and ceroplastol II (**179**), the side chain was introduced by deprotonation and addition of the corresponding aldehyde. After dehydration of the subsequent

alcohol and conjugated addition of  $\text{Me}_2\text{CuLi}$ , the regioselective reductive opening of cyclopropane **185** was performed with lithium in liquid ammonia in order to introduce the angular methyl group. In the same time, ketone was reduced into alcohol, which one was submitted to Barton deoxygenation. The alkene side chain underwent a metathesis reaction with methyl methacrylate to introduce an ester. Finally, this latter was hydrolysed or reduced to respectively provide alibolic acid (**178**) and ceroplastol II (**179**), respectively.



**Scheme 37:** Asymmetric synthesis of hypoestin A (**177**), alibolic acid (**178**) and ceroplastol II (**179**).

The scope of the reaction was also extended to various products containing the [X-8-5] tricyclic system (**Figure 6**). Several functionalized terminal alkynes succeeded in the Pauson-Khand cyclization (**186**), with moderate yields ranging from 40 to 61%. It was also possible to change the alcohol protecting group (**187**) without significant change in yields (45 – 62%). The addition of a methyl group on the 8-membered cycle (**188**) was also possible through the functionalization of the internal position of the allene (51%). In the same conditions, an excellent yield (86%) was obtained for the synthesis of a precursor of schindilactone A (**189**) containing a [5-7-8-5] ring structure.



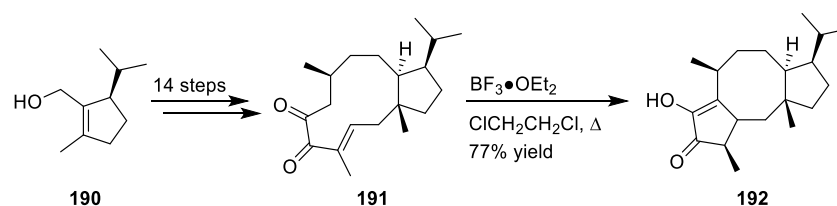
**Figure 6:** Scope of the Pauson-Khand reaction.

## 7. Lewis acid promoted cyclization

Several Lewis-acid promoted intramolecular cyclization of appropriate substrates were proposed to access the [5-8] bicyclic scaffold including the Nazarov cyclization, the Nicholas reaction or a Mukaiyama-type aldolisation.

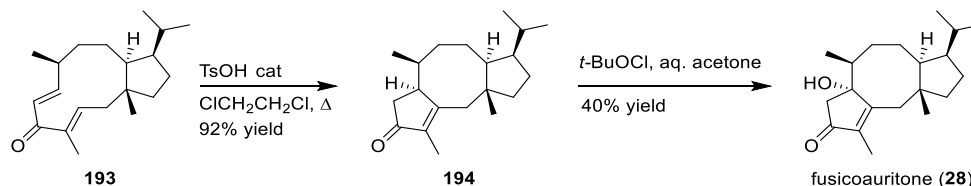
## a. Synthesis of fusicoauritone: Nazarov cyclization

In the case of fusicoauritone (**28**), Williams envisaged a Nazarov cyclization to forge in one step the bicyclo[3.6.0]undecane ring system from an advanced intermediate [139]. The strategy proposed here was inspired by biogenetic considerations. Indeed, intermediate **191** possessing an eleven-membered ring could be considered as an equivalent of 3,7-dolabelladiene, the key biogenetic precursor of fusicocanes, neodolabellanes as well as clavulananes. Following this hypothesis, exposure of compound **191**, prepared in 11 steps from cyclopentenol **190**, to  $\text{BF}_3 \bullet \text{OEt}_2$  induced an intramolecular 5-membered ring formation revealing the central cyclooctane ring of fusicoauritone (**192**) in 77% yield (**Scheme 38**).



**Scheme 38:** Nazarov cyclization revealing the fusicoauritone core structure **192**.

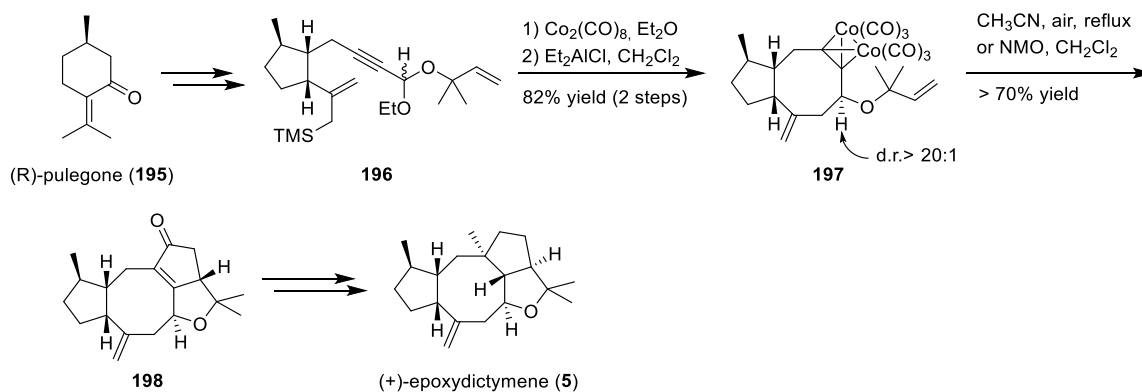
This approach was further extended to compound **193** which was cyclized in the presence of *p*-toluenesulfonic acid to furnish the corresponding tricyclic compound **194** in 92% yield. The latter was finally converted to fusicoauritone (**28**) upon direct oxidative treatment with *tert*-butylhypochlorite in 40% yield (**Scheme 39**).



**Scheme 39:** Synthesis of fusicoauritone (**28**) through Nazarov cyclization.

b. Synthesis of epoxydictymene (**5**): Nicholas reaction

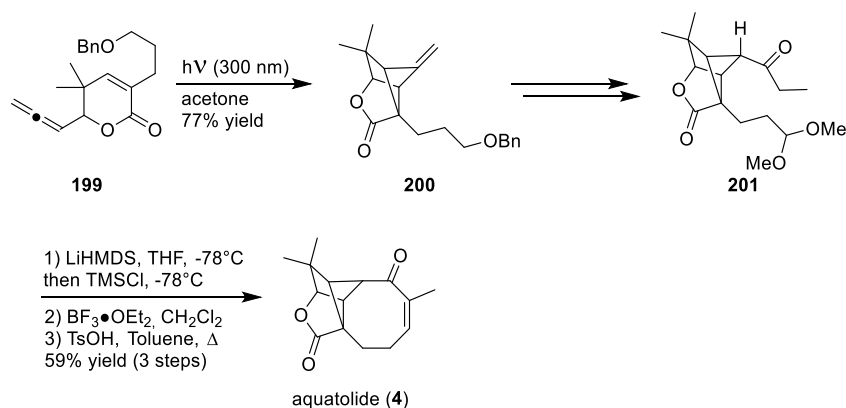
In the synthesis of (+)-epoxydictymene (**5**), Schreiber proposed an elegant sequence involving a Nicholas cyclization followed by a Pauson-Khand reaction to build the overall tetracyclic backbone [140,141]. Indeed, the Nicholas reaction took place on allylsilane **196** prepared from (*R*)-pulegone (**195**). After complexation of the triple bond with dicobalt octacarbonyl, the resulting red organometallic cluster underwent a cyclization in the presence of  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  to yield the fused [5-8] ring system **197** in 82% over the two steps and a high degree of stereoselectivity. Compound **197** was then engaged in a Pauson-Khand reaction to finalize the construction of the sesquiterpene core which ultimately conducted to epoxydictymene (**5**) (**Scheme 40**).



**Scheme 40:** (+)-Epoxydictymene (5) obtained through Nicholas reaction.

### c. Synthesis of aquatolide: Mukaiyama-type aldolisation

The synthetic plan reported by Hiemstra to synthesize aquatolide (4) takes advantage of their previous work on a photochemical [2+2]-cycloaddition to access the crucial bicyclo[2.2.1] hexane core and a late-stage intramolecular Mukaiyama-type aldol reaction to form the 8-membered ring [142]. To this end, ketone **201** was regioselectively converted to the enol silyl ether and directly subjected to cyclization upon exposure to  $\text{BF}_3 \bullet \text{OEt}_2$  to give a mixture of stereoisomers. Final treatment with  $\text{TsOH}$  in refluxing toluene afforded aquatolide (4) as a crystalline product in 59% yield over the three steps sequence (Scheme 41).

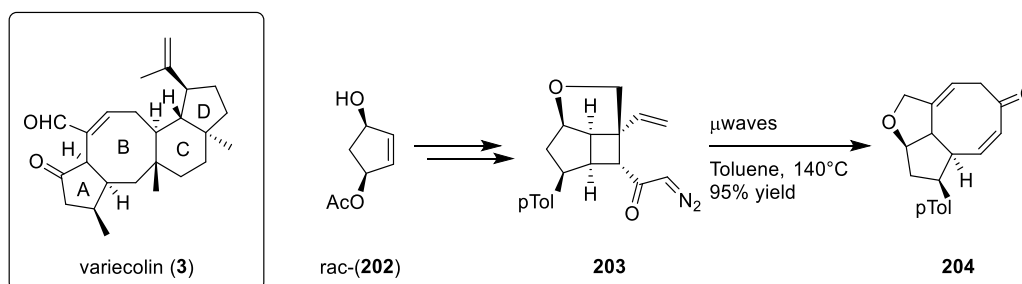


**Scheme 41:** Synthesis of aquatolide (4) by a Mukaiyama-type aldolisation.

## 8. Rearrangement: Synthesis of variecolin (3) with tandem Wolff/Cope rearrangement

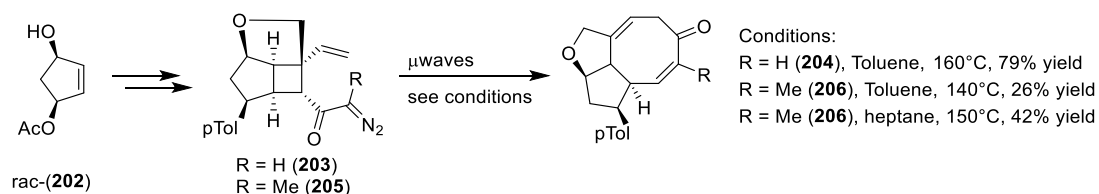
Stoltz reported a stereoselective access to the bicyclo[3.6.0]undecane core through a tandem Wolff/Cope rearrangement approach [143]. The strategy was first developed in a racemic version and further developed in an asymmetric fashion. The prerequisite for the rearrangement was the presence of a diazocyclobutyl ketone as represented with compound **203**. When this strained bicycle was heated

under microwaves irradiation, the tandem Wolff/Cope rearrangement occurred to furnish the corresponding fused [5-8] carbocycle **204** in very high yield (**Scheme 42**).



**Scheme 42:** Tandem Wolff/Cope rearrangement furnishing the A-B bicyclic moiety **204** of variecolin.

Extension to the asymmetric version corresponding to the A-B ring of variecolin (**3**) demonstrated the importance of non-polar solvents for this tandem reaction. Indeed, replacement of toluene by heptane improved the yield of the reaction in the presence of an additional methyl (**206**, 26% to 42%) (**Scheme 43**).



**Scheme 43:** Asymmetric synthesis of the A-B bicyclic core **205** and **206** of variecolin.

## 9. Cycloaddition reactions

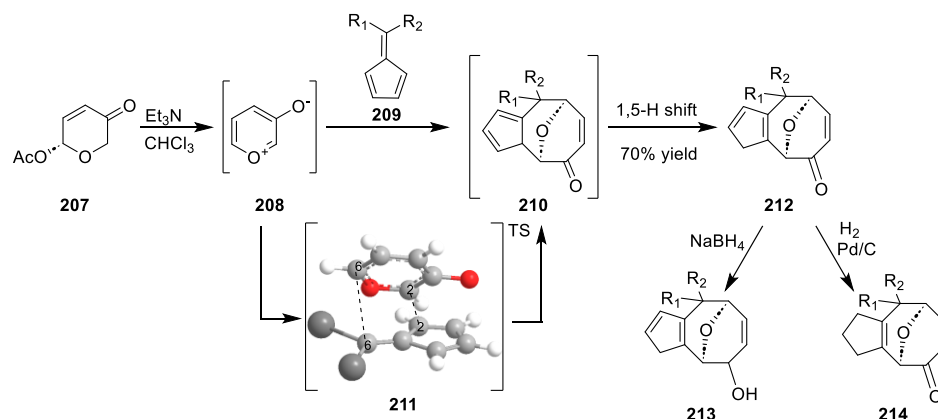
As exemplified above, access to fused bicycle with one cyclooctanoid ring suffers from major drawbacks including ring strains, disfavoured enthalpy and entropy and transannular hindrance. Among the available methods described in the literature, cycloaddition constitutes an efficient route that combines both one-pot cascade and good stereocontrol of the newly formed asymmetric centres. Three types of cycloadditions have recently been reported depending on the nature of the activation, thermal, metal-catalyzed or photocatalyzed.

### a. Cycloaddition under thermal activation

Recently, efficient synthesis of [5-8] fused oxabridged cyclooctanoids was reported by Radhakrishnan *et al.* [144]. They described the first [6+3] cycloaddition reaction between 6,6-diaryl-fulvene **209** and 3-oxidopyrylium betaine **208** to give intermediate **210** that rearranged itself upon 1,5-hydrogen shift into **212** (**Scheme 44**). The reaction turned to be regioselective and *ab initio* calculation rationalized a stereoselective *endo*-approach between the diene and the dienophile leading to the formation of C<sub>2</sub>(fulvene)-C<sub>2</sub>(betaine) and C<sub>6</sub>(fulvene)-C<sub>6</sub>(betaine) bonds [145]. The scope of the reaction was successfully extended to diaryl, dialkyl (including cycloalkyl) and aryl alkyl fulvenes. In the last examples, the stereogenicity of the C<sub>6</sub> center of the newly formed cyclooctanoid ring was not

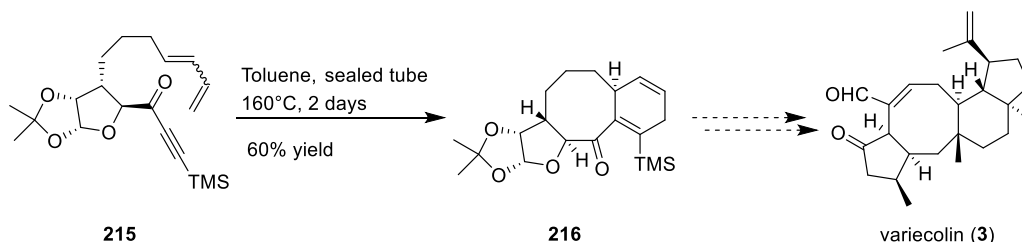


controlled. Interestingly the [5-8] fused ring scaffold possessed functions like the oxabridge, the  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone and the cyclopentadiene that can be derivatized at will [146]. For example, dipolar cycloaddition on the olefin part of the enone allowed the synthesis of [5-8-5] system while reduction gave access to either allylic alcohol **213** or ketone **214**.



**Scheme 44:** Formation of [5-8] fused rings by cyclization under thermal activation.

Ghosh also reported a rapid access to the [5-8-6] ring system of variecolin (**3**) through an intramolecular Diels-Alder approach [147]. The key annulation step was achieved on compound **215** which was prepared from the carbohydrate chiral pool. The cycloaddition proceeded upon heating in a sealed tube over two days to give tricycle **216** in 60% yield (**Scheme 45**). The stereoselectivity of the reaction was controlled by the chiral pentoside unit. Interestingly, compound **216** possesses suitable function for further derivatization into variecolin (**3**). This study highlighted once again the potency of the Diels-Alder reaction in synthesis with the formation of a fused [6-8] ring system.

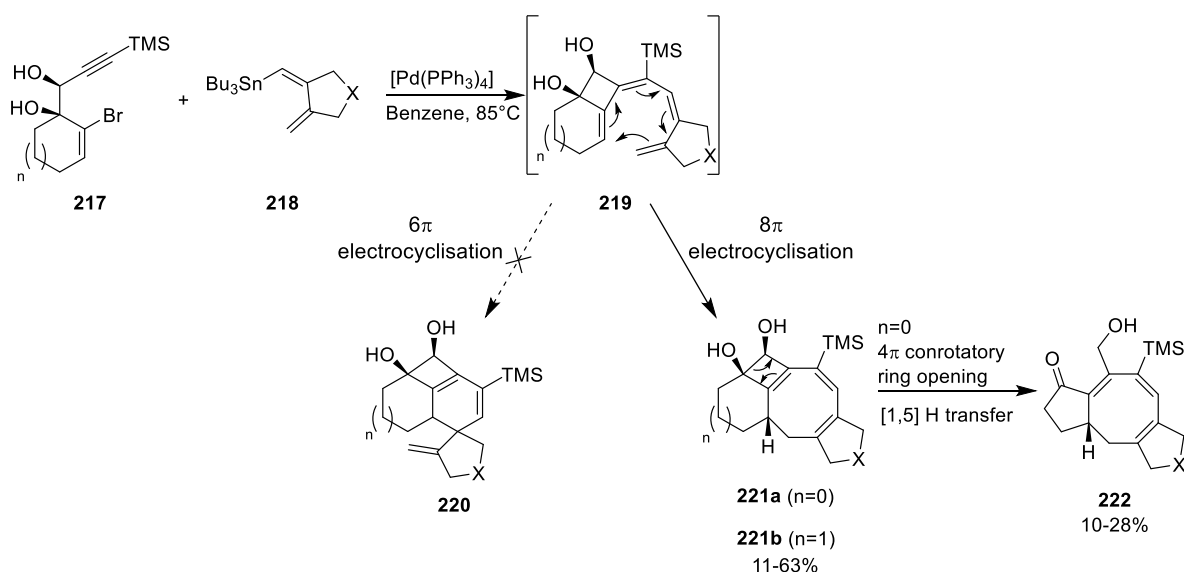


**Scheme 45:** Construction of the [5-8-6] tricyclic core structure of variecolin (**3**) by Diels-Alder reaction.

## b. Metal-catalyzed cycloaddition

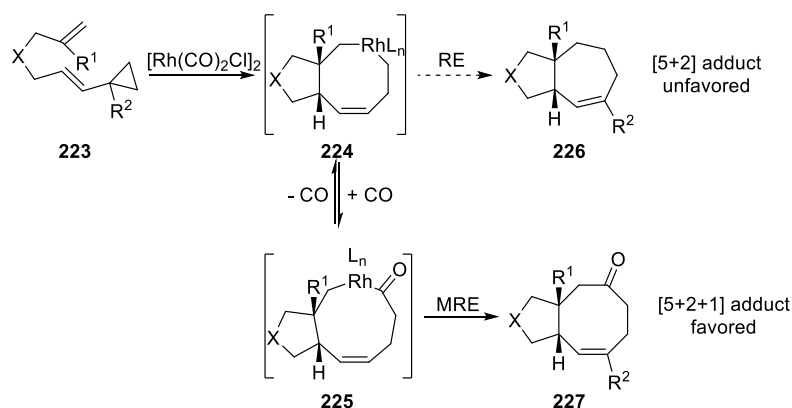
The efficient use of transition-metal catalysis to perform direct formation of [5-8-5] tricyclic skeleton was described in the context of ophiobolan total synthesis. Previous work highlighted the efficient cyclocarbopalladation of propargylic diol **217** in presence of vinyl stannane **218** followed by  $6\pi$  electrocyclic cyclization to give unusual tricyclic system [148]. Using stannylated dienes **218**, the same cascade involving 4-*exo-dig* cyclization followed by Stille coupling provided tetraene intermediates **219** (**Scheme 46**) [149]. In this case the  $6\pi$  electrocyclic cyclization was unfavoured as the resulting spirocyclic diene **220** was too strained. Instead, an  $8\pi$  electrocyclic cyclization occurred to lead to the corresponding tetracyclic triene **221** as a pure diastereomer. Overheating of the reaction media caused

the  $4\pi$  electrocyclic ring opening of **221a** followed by a 1,5-hydrogen shift to provide ketoallylic alcohol **222**. Interestingly, using six-membered ring diols allowed to efficiently access in one pot to the stable 6,4,8,5-tetracyclic system **221b**.



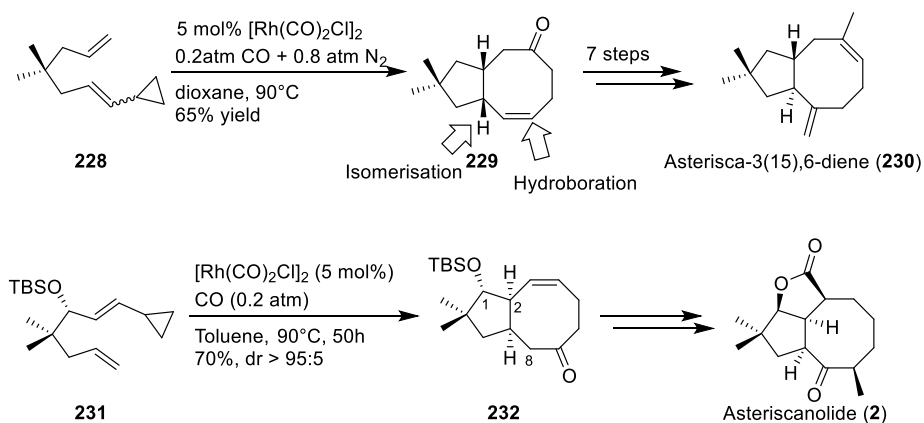
**Scheme 46:** Synthesis of the [6-4-8-5] tetracyclic skeleton by palladium-mediated cyclization.

Another metal-catalyzed cycloaddition was also reported in the course of the synthesis of the asteriscan family. First total synthesis of the asteriscanolide (**2**) intricate natural product was described by Wender and coworkers in the late 90's [150]. They employed a Ni(0)-catalyzed intramolecular [4+4] cycloaddition as the key-step toward the tricyclic core. Later on, Yu *et al.* reported the one-pot rhodium (I) catalyzed [(5+2)+1] cycloaddition of a tethered ene-vinyl cyclopropane in presence of CO [151]. They argued that while reductive elimination (RE) of the rhodium intermediate **224** was unfavored, the introduction of CO unit in the catalytic step followed by migratory reductive elimination (MRE) would be easier (**Scheme 47**). Indeed, cycloaddition of ene-vinyl cyclopropane **223** in the presence of  $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$  and 1 atm of CO gave cycloadduct **227** as a single diastereomer with more than 70% yields. Interestingly, this reaction was tolerant to geminal function as well as heteroatoms. Also, the geometry of the double bond in **223** influenced the *cis-trans* ratio of the final products.



**Scheme 47:** Access to the [5-8] bicyclic core structure of asteriscanolide (**227**) through rhodium-catalyzed cyclization.

This powerful strategy was then applied to the stereoselective total synthesis of ( $\pm$ )-asterisca-3(15),6-diene (**230**) and (+)-asteriscanolide (**2**). The simpler [5-6] bicycle was obtained from bicyclic *cis*-cyclooctenone **229** that arose from previous [(5+2)+1] cycloaddition of ene-vinyl cyclopropane **228** (**Scheme 48**) [152]. Hydroxyl group was then introduced thanks to hydroboration reaction. Isomerization of position C7 was performed in acidic conditions to provide targeted compound **230** with 14% overall yields over seven steps. The unusual [6.3.0] carbocyclic system bridged by a butyrolactone was the object of a more complex strategy. Selection of the appropriate ene-vinylcyclopropane substrate led to extensive work which ultimately allowed to consider enantiopur precursor **231** for the rhodium (I) catalyzed cycloaddition [153]. Thus, exposure of **231** to  $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$  complex in toluene under controlled CO / N<sub>2</sub> atmosphere yielded cyclooctenone **232** in 70% yield and high diastereoselectivity (>95:5). Presence of the TBS protecting group was critical for the stereoselectivity and use of toluene rather than dioxane as initially described allowed to improve the yield from 30 % to 70%. Moreover, the *cis* ring junction was in accordance with the configuration of the natural product. Density Functional Theory calculations were also undertaken to support the observed diastereoselectivity (**Scheme 48**) [95]. Interestingly, none of the other envisaged ene-vinylcyclopropanes were able to cyclize, highlighting the fact that pre-existing five-membered rings were not suitable for this [(5+2)+1] cycloaddition. Having intermediate **232** in hands, further transformations were performed: introduction of hydroxyl group at C8 following a 3 steps procedure (enolization, iron catalyzed cross coupling and epoxidation); inversion of the configuration at C1 by oxidation-reduction sequence; construction of the butyrolactone ring by free radical annulation of seleno carbonate.

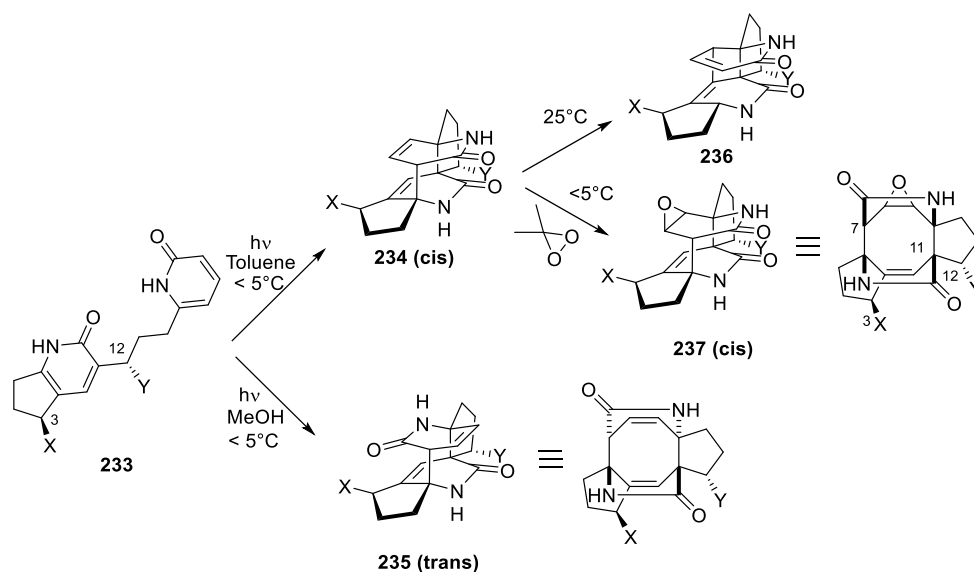


**Scheme 48:** Total syntheses of asterisca-3(15),6-diene (**230**) and asteriscanolide (**2**) with Rh-catalyzed cyclization as the key step.

### c. Photocyclizations

Historically, the first attempt to attain the fusicoccan ring thanks to photocyclization started from linked 2-pyridones **233** (**Scheme 49**). Under irradiation provided by a 450W mercury lamp, smooth conversion to dicyclopenta[*a,d*]cyclooctane was observed [154]. The intramolecular [4+4]

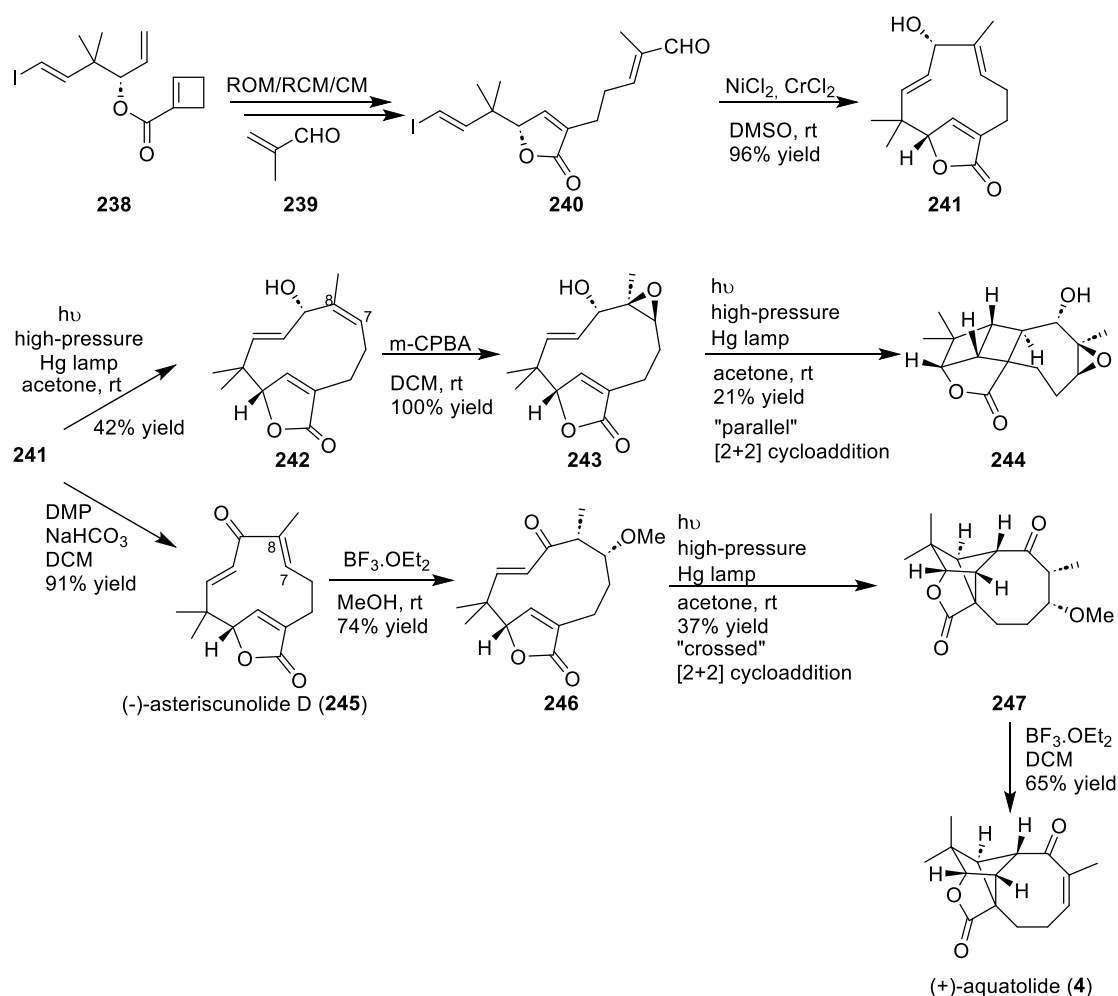
cycloaddition allowed to control the stereoselectivity of C11 under the influence of C3 and C12. As for C7, the possibility to form H-bond with the solvent greatly influences its stereogenicity. In the absence of *N*-methyl groups, polar solvents where strong H-bond network exists lead to the *trans*-diastereomer **235** mainly, while non-polar solvents (like benzene) exclusively gave the *cis* isomer **234** [155]. This last compound quickly underwent irreversible Cope rearrangement at room temperature. To avoid this side reaction, and provide the targeted cyclooctane ring, subsequent epoxidation was performed to provide the corresponding epoxide **237**. Remarkably, such epoxidation reaction is both facial and site selective. Finally, selective reductive opening of one lactam ring was performed after activation as urea to provide the corresponding carbinol.



**Scheme 49:** Photocyclization of 2-pyridones to access [5-8-5] backbone of fusicocanes.

Another straightforward access to [5-5-8] fused tricycle of the humulane core (see aquatolide (**4**)) has been reported using light-assisted cycloaddition. Access to the humulane core was performed according to different methods including Mukaiyama aldol reaction [142] or intramolecular NHK strategy [117]. Recently, an elegant transannular [2+2] “crossed” cycloaddition was described by the group of Takao to access selectively to (+)-aquatolide (**4**) from asteriscanolide-type precursor **245** (**Scheme 50**) [156]. This is one of the first example of a biomimetic transannulation strategy. It lied on the pioneering work of Li and co-workers on the isomerisation of 11-membered ring humulanes under irradiation [157]. In the report from Takao *et al.*, the [2+2] photocycloaddition was performed starting from the same humulane ring using high pressure mercury lamp (100 W) with a wide range of wavelength to give the [5-5-4-8] ring system with moderate yield. The 11-membered ring precursor **241** was obtained thanks to a ring-opening/ring-closing/cross-metathesis (ROM/RCM/CM) cascade followed by intramolecular Nozaki-Kishi reaction starting from the cyclobutenecarboxylate **238**. Remarkably, **241** was obtained as a single diastereoisomer owing to the fact that pseudoequatorial hydroxy group is favoured in NHTK reaction [158]. Interestingly the intermediate, humulene lactone **241**, is common to related natural products. Success of the crucial [2+2] cycloaddition was obtained

after masking of the double bond C7-C8 to prevent simple isomerization. Transformation into an epoxide lead to the alternative parallel cycloaddition to give the regioisomer of aquatolide **244** but after masking the olefin as methyl ether the bicyclo[2.1.1]hexane **247** was obtained with 37% yield. Elimination of methanol under acidic conditions gave the corresponding aquatolide (**4**). It confirms the crucial role of the alcohol or thiol function at position C6 in the natural precursor to provide the aquatolide skeleton by the plant. Conformational analyses confirmed the preferred cross-path adopted by intermediate **246**. It is in accordance with the fact that intramolecular [2+2] photocycloadditions prefer to form five-membered rings regioisomers [159].



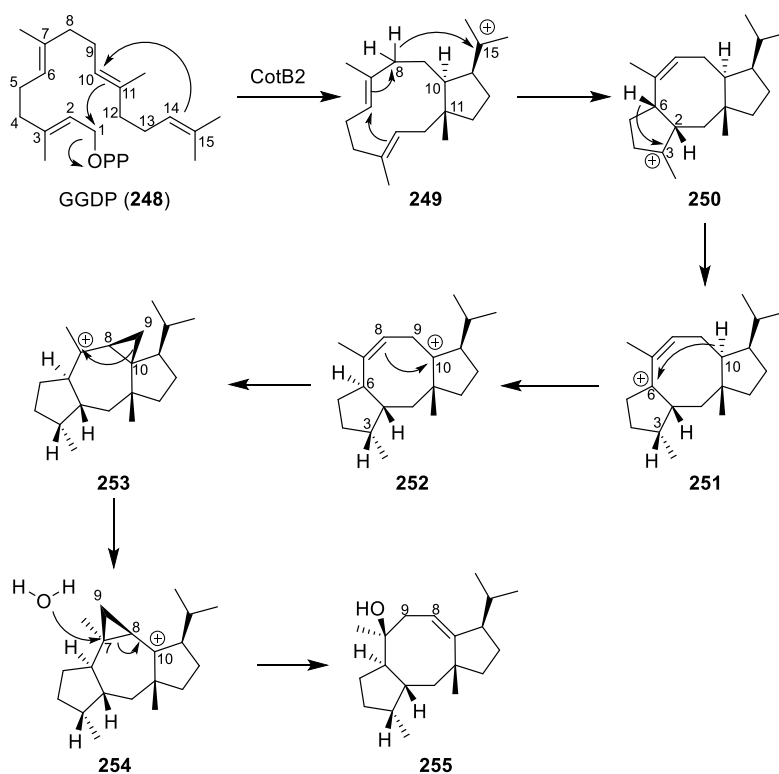
**Scheme 50:** Total synthesis of (+)-asteriscunolide D (**245**) and (+)-aquatolide (**4**) through photocyclization.

## 10. Miscellaneous

### a. Biocatalysis

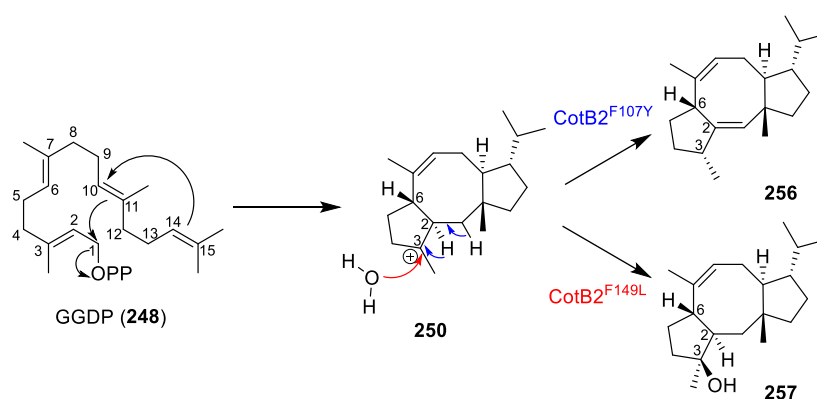
Despite cutting-edge organic methods available nowadays for the production of fused bicycle cyclooctatin, numerous drawbacks remain including lengthy synthetic pathway, adequate control of the stereocenter and low yields. The diversity of enzymes involved in the biosynthetic pathway could constitute an alternative to total synthesis approach. Significant advantages of such a process are the

high selectivity of the enzyme towards the substrate and the clean conversion to one and only one product. Thus, it reduces drastically the number of steps involved, the amount of waste generated and the need for purification. As many enzymes work in aqueous media under mild conditions, often at room temperature, the fingerprint on the environment is low and the amount of energy used is minimal. Biosynthetic pathway toward terpene cyclization is now well documented [160,161] but only two terpene cyclases involved in the [5-8-5] fused-ring structure has been reported so far [162,163]. They both used the geranylgeranyl diphosphate (GGDP **248**; C<sub>20</sub>) as precursor. Recently the group of Oikawa managed to rebuild the biosynthetic pathway of brassicenes thanks to the heterologous expression of eight genes including an *N*-terminal terpene cyclase BscA [164]. Earlier on, Kuzuyama *et al.* deciphered the mechanism involved in the biosynthesis of cyclooctat-9-en-7-ol **255** thanks to the combination of theoretical calculations, *in vivo* studies using <sup>13</sup>C-labeled glucose and *in vitro* reaction with deuterated GGDP [165,166]. They showed that the reaction cascade catalyzed by the cyclooctat-9-en-7-ol synthase CotB2, a class I terpene cyclase derived from *Streptomyces*, was divided in 3 parts (**Scheme 51**); i) the ring construction that involved the formation of carbocation and subsequent electrophilic cyclization to provide the bicyclic cationic intermediate **249**. Hydrid-shift cascade gave the core tricyclic [5-8-5] fused ring structure **250**, ii) long-range cation transfer via multiple hydride migration to generate carbocation **252**, and iii) carbon-carbon rearrangement through the formation of cyclopropylcarbanyl cations **253** and **254**. Finally, attack of water on the cyclopropyl gave the targeted monounsaturated cyclooctenol **255**.



**Scheme 51:** Biocatalysis pathway to construct the [5-8-5] tricyclic scaffold of brassicenes.

Remarkably, conformation of the starting GGDP (**248**) within the catalytic pocket as well as the cyclization mechanism described succinctly above allowed the strict control of the 6 stereocenters of **255** starting from the achiral C<sub>20</sub> allylic diphosphate GGDP (**248**). This specificity for one and only one product was further diverted for the biocatalyzed synthesis of non-natural analogs of **255**. Site-saturation mutagenesis of CotB2 allowed to identified two mutants that catalyzed the conversion of GGDP into unknown fusicoccane macrocycles **256** and **257** (Scheme 52) [167]. In both mutants, swapping the hydrophobic amino acids phenylalanine **149** and **107**, involved in the catalytic pocket, with shorter leucine and alanine, respectively modified either the spatial constraints or the charge profile of the active pocket.



**Scheme 52:** Influence of the CotB2 mutant over the cyclization's outcome of GGDP.

To conclude on this part, biocatalysis using mutated version of cyclooctanol synthase constitutes an elegant and efficient alternative to classical multi-step synthesis. The cost associated to GGDP (**248**) is now lifted thanks to the development of *in vivo* production system. It therefore paves the way to an innovative eco-friendly synthesis of the [5-8-5] fusicoccane scaffolds.

## 11. Conclusion

The [5-8] bicyclic motif encountered in the sesquiterpene, diterpene and sesterterpene series has stimulated the chemist's community to develop efficient and straightforward synthetic methods, the main challenge consisting in the construction of the 8-membered ring. The intramolecular ring-closing metathesis (RCM) has attracted considerable attention due to its versatility, functional groups tolerance and mild reaction conditions and represents the method of choice to access this scaffold. Indeed, two strategies have been designed to construct the 8-membered ring: early- or late-stage cyclization. The Grubbs II (**G-II**) catalyst appears to be the most versatile catalyst for this transformation. However, Grubbs I (**G-I**) and Hoveyda-Grubbs (**HG-II**) catalysts were also used in some situations. Of particular interest, the tandem ring closing metathesis, allowing the formation of the [5-8] motif in a single step, constitutes a very powerful method. Among the most recent approaches described, the intramolecular radical cyclization proves to be very attractive and several groups focused on this strategy. Interestingly, radical-promoted intramolecular 8-membered ring

closing methodologies were successfully applied on advanced intermediates, delivering the cyclic compounds in high yields and high stereoselectivity. Thus, elaboration of pleuromutilin (**1**) and several analogs constituted a representative example showcasing the usefulness of this strategy. Also, cycloaddition reactions, either under thermal activation, metal-promoted or under photoactivation have been explored. However, applications are mainly confined to the preparation of a [5-8] bicyclic model mimicking the natural product. Finally, exploration of the biogenetic pathways allowed to propose some elegant biocatalytic approaches which pave the way to innovative eco-friendly syntheses.



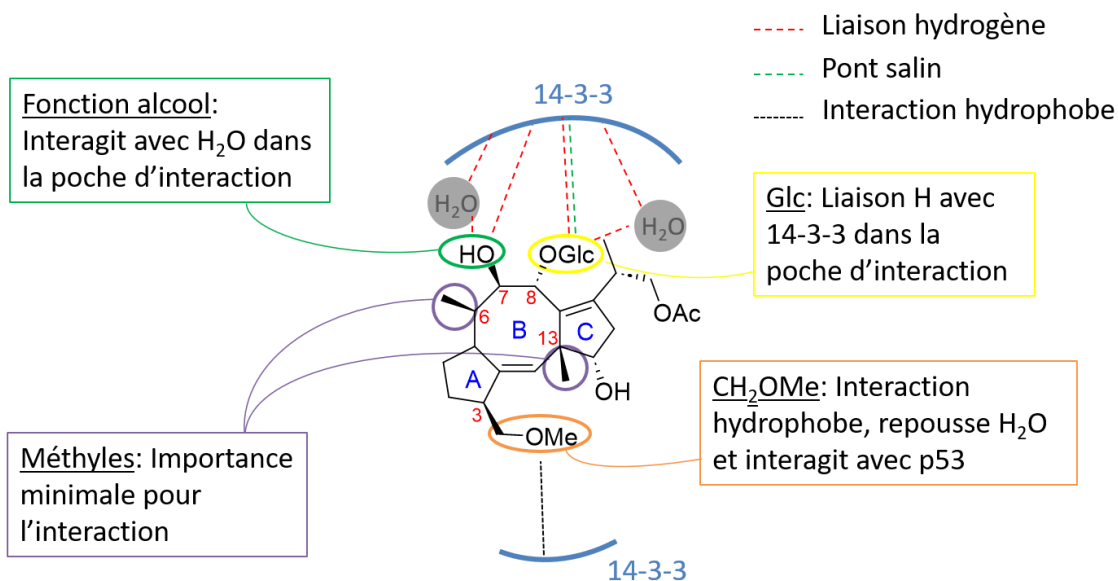
### III. Objectifs du projet de thèse

La fusicoccine-A (FC-A), ou plus généralement la famille des fusicoccanes, a montré à de nombreuses reprises son potentiel de stabilisateur d'interactions protéine – protéine, en particulier pour l'interaction entre les protéines p53 et 14-3-3 $\sigma$ . Cependant, il n'existe pas à ce jour de synthèse totale de la FC-A, et l'accès aux structures tricycliques [5-8-5] de ces composés terpéniques est très complexe, comme nous avons pu le voir au cours de la revue. En effet, le nombre de méthodes permettant d'accéder à ce châssis est assez limité, les synthèses sont longues et les rendements ne sont pas toujours très bons. L'hémisynthèse peut fournir des premiers éléments pour une étude des relations structure – propriété ou structure – activité, mais le nombre de modifications que l'on peut apporter à la structure est restreint aux groupements « extérieurs » de la molécule (alcool, ester), tout comme l'accès au motif de base. Ainsi, étudier les variations structurales afin d'améliorer la sélectivité ou l'affinité de l'interaction est complexe.

Ce projet de thèse vise à proposer une méthode de synthèse *de novo* qui permettra d'accéder à des analogues simplifiés de la fusicoccine-A non-accessibles par hémisynthèse. La synthèse de ces analogues permettra d'étudier le mode d'interaction de ces composés au sein du complexe ternaire. En particulier, le Pr. Christian Ottmann s'est imposé comme le référent sur l'étude par rayons X de la protéine 14-3-3 avec différents partenaires [47].

Il existe une structure cristallographique d'un complexe ternaire décrit dans la base de données Protein Data Bank (PDB, 5MXO). Celui-ci a été obtenu par l'équipe de Ottmann à partir de l'isoforme  $\sigma$  de la protéine 14-3-3 humaine, produite par *E. coli*, en présence d'un fragment de 12 acides aminés de la partie C-terminale de p53 et de la FC-A. La résolution de cette structure est de 1,2 Å, ce qui nous a permis d'envisager une carte d'interaction mettant en évidence les groupements fonctionnels essentiels de la FC-A à l'interface des deux protéines.

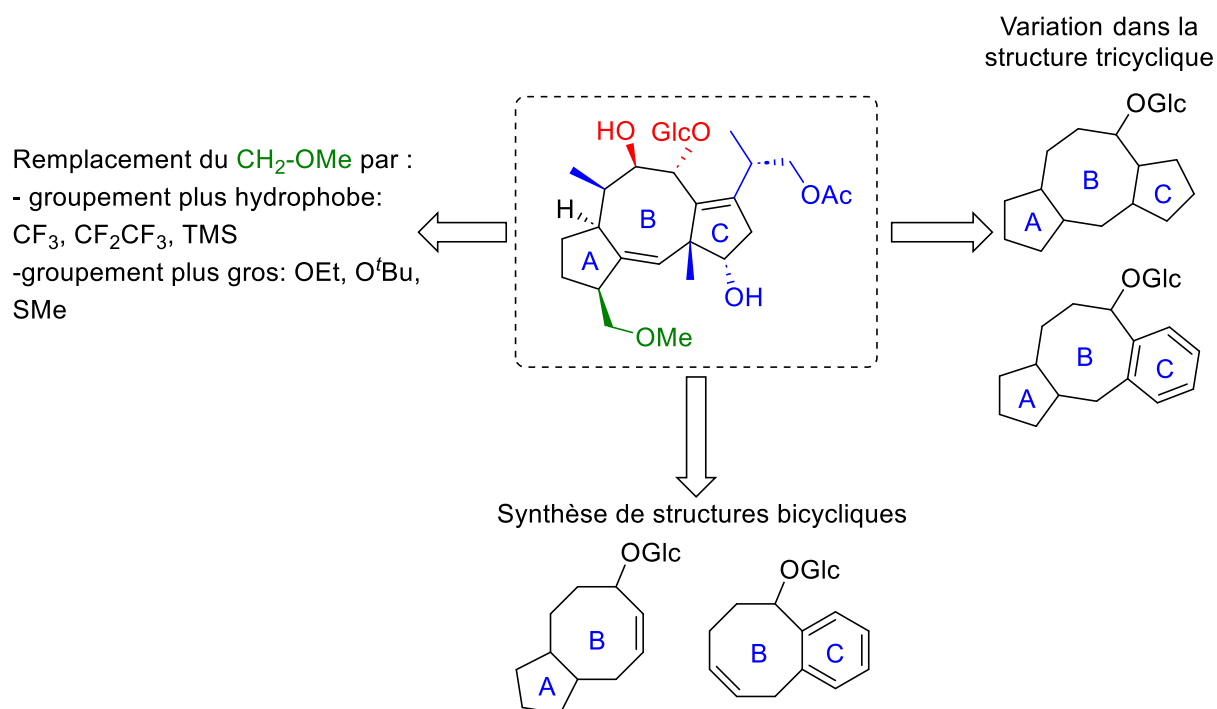
Ainsi, nous avons identifié plusieurs points majeurs (**Figure 11**). Tout d'abord, le groupement CH<sub>2</sub>OMe en position 3 de la FC-A localisé sur le cycle A réalise une interaction hydrophobe avec la Lys122 et la Met123 : en effet, ce petit bras, similaire à un groupement MOM, repousse une molécule d'eau présente dans la poche d'interaction et interagit avec p53. Ensuite, l'unité glucose fonctionnalisée en position 8, notée OGlc, de même que la fonction alcool secondaire localisée sur le carbone adjacent 7, sont engagées directement dans des liaisons hydrogène avec 14-3-3 $\sigma$  mais également indirectement par le biais de molécules d'eau réalisant des ponts entre 14-3-3 et la FC-A, au niveau des acides aminés Asn42 et Asp215. Enfin, dans cette étude, les deux groupements méthyles en position 6 et 13 ne semblent pas avoir une importance fondamentale dans les interactions. Aussi, sur le squelette de la FC-A, l'espacement entre le motif OGlc et le groupement hydrophobe CH<sub>2</sub>OMe semble être primordial pour la stabilisation de l'interaction entre ces deux protéines.



**Figure 11:** Carte d'interaction mettant en évidence les groupements importants de la FC-A pour l'interaction.

En tenant compte de cette analyse, les éléments structuraux qui semblent importants sont les suivants : un groupement hydrophobe, un motif de type glucose simple sur le carbone 8 et un alcool secondaire sur le carbone adjacent 7. Ainsi, l'objectif de ce travail consiste à développer une méthode de synthèse qui permette un accès à ce type de châssis tricyclique simplifié de type [5-8-5]. Des motifs très simplifiés, bicycliques de type [5-8] peuvent également être proposés afin de mieux cerner l'importance du troisième cyclopentane dans les interactions.

L'originalité, ici, est de pouvoir accéder à ces différents composés à partir de la même stratégie de synthèse. Pour ce faire (**Figure 12**), nous synthétiserons des tricycles, mais également des bicycles, pour accéder à de nouveaux analogues simplifiés originaux. Sur le cyclooctane B, nous essaierons également d'introduire une double liaison (proche du cyclopentane A), puisque la présence d'une insaturation change la conformation du système et pourrait être bénéfique pour la stabilisation de l'IPP. La nature du groupement hydrophobe (CH<sub>2</sub>OMe) pourra également être modulée afin d'étudier l'influence de groupements plus hydrophobes ou plus volumineux.



**Figure 12:** Modulations qui peuvent être apportées lors de la synthèse d'analogues de la FC-A. Les éléments en bleu ne seront pas pris en compte dans la synthèse des analogues.

Il est à noter que le but de cette thèse consiste à accéder à de nouvelles structures bicycliques ou tricycliques et que, dans un premier temps, le contrôle des centres asymétriques n'est pas envisagé. Les synthèses sont mises au point en version racémique, et les réactions énantiosélectives pourront être mises en place dans un prochain projet.

## IV. Références bibliographiques

1. Lu, H.; Zhou, Q.; He, J.; Jiang, Z.; Peng, C.; Tong, R.; Shi, J. Recent Advances in the Development of Protein–Protein Interactions Modulators: Mechanisms and Clinical Trials. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2020**, *5*, 213, doi:10.1038/s41392-020-00315-3.
2. Kastritis, P.L.; Bonvin, A.M.J.J. On the Binding Affinity of Macromolecular Interactions: Daring to Ask Why Proteins Interact. *J. R. Soc. Interface* **2013**, *10*, 20120835, doi:10.1098/rsif.2012.0835.
3. Meyer, C.E.; Rose, W.C. The Spatial Configuration of  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -Hydroxy-n-Butyric Acid. *J. Biol. Chem.* **1936**, *115*, 721–729, doi:10.1016/S0021-9258(18)74711-X.
4. Proust, J.L. Recherches Sur Le Principe Qui Assaisonne Les Fromages. *Ann. Chim. Phys.* **1819**, *10*, 29–49.
5. Sanger, F. The Terminal Peptides of Insulin. *Biochem. J.* **1949**, *45*, 563–574, doi:10.1042/bj0450563.
6. Alberts, B.; Miake-Lye, R. Unscrambling the Puzzle of Biological Machines: The Importance of the Details. *Cell* **1992**, *68*, 415–420, doi:10.1016/0092-8674(92)90179-G.
7. Richards, F.M. On the Enzymatic Activity of Subtilisin-Modified Ribonuclease. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1958**, *44*, 162–166, doi:10.1073/pnas.44.2.162.
8. Robinson, C.V.; Sali, A.; Baumeister, W. The Molecular Sociology of the Cell. *Nature* **2007**, *450*, 973–982, doi:10.1038/nature06523.
9. Cossar, P.J.; Wolter, M.; Van Dijk, L.; Valenti, D.; Levy, L.M.; Ottmann, C.; Brunsveld, L. Reversible Covalent Imine-Tethering for Selective Stabilization of 14-3-3 Hub Protein Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 8454–8464, doi:10.1021/jacs.1c03035.
10. Stevers, L.M.; Sijbesma, E.; Botta, M.; MacKintosh, C.; Obsil, T.; Landrieu, I.; Cau, Y.; Wilson, A.J.; Karawajczyk, A.; Eickhoff, J.; et al. Modulators of 14-3-3 Protein–Protein Interactions. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 3755–3778, doi:10.1021/acs.jmedchem.7b00574.
11. Nooren, I.M.A. Diversity of Protein-Protein Interactions. *EMBO J.* **2003**, *22*, 3486–3492, doi:10.1093/emboj/cdg359.
12. Jones, S.; Thornton, J.M. Principles of Protein-Protein Interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* **1996**.
13. Jones, S.; Thornton, J.M. Analysis of Protein-Protein Interaction Sites Using Surface Patches. *J. Mol. Biol.* **1997**, *272*, 121–132, doi:10.1006/jmbi.1997.1234.
14. Purslow, J.A.; Khatiwada, B.; Bayro, M.J.; Venditti, V. NMR Methods for Structural Characterization of Protein-Protein Complexes. *Front. Mol. Biosci.* **2020**, *7*, 9, doi:10.3389/fmolb.2020.00009.
15. Bosica, F.; Andrei, S.A.; Neves, J.F.; Brandt, P.; Gunnarsson, A.; Landrieu, I.; Ottmann, C.; O’Mahony, G. Design of Drug-Like Protein–Protein Interaction Stabilizers Guided By Chelation-Controlled Bioactive Conformation Stabilization. *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26*, 7131–7139, doi:10.1002/chem.202001608.
16. Wolter, M.; Valenti, D.; Cossar, P.J.; Hristeva, S.; Levy, L.M.; Genski, T.; Hoffmann, T.; Brunsveld, L.; Tzalis, D.; Ottmann, C. An Exploration of Chemical Properties Required for Cooperative Stabilization of the 14-3-3 Interaction with NF-KB—Utilizing a Reversible Covalent Tethering Approach. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 8423–8436, doi:10.1021/acs.jmedchem.1c00401.
17. Modell, A.E.; Blosser, S.L.; Arora, P.S. Systematic Targeting of Protein–Protein Interactions. *Trends Pharmacol. Sci.* **2016**, *37*, 702–713, doi:10.1016/j.tips.2016.05.008.
18. Schreiber, S.L. The Rise of Molecular Glues. *Cell* **2021**, *184*, 3–9, doi:10.1016/j.cell.2020.12.020.
19. Dewey, J.A.; Azizi, S.-A.; Lu, V.; Dickinson, B.C. A System for the Evolution of Protein–Protein Interaction Inducers. *ACS Synth. Biol.* **2021**, *10*, 2096–2110, doi:10.1021/acssynbio.1c00276.
20. Wang, Z.-Z.; Shi, X.-X.; Huang, G.-Y.; Hao, G.-F.; Yang, G.-F. Fragment-Based Drug Discovery Supports Drugging ‘Undruggable’ Protein–Protein Interactions. *Trends Biochem. Sci.* **2023**, *48*, 539–552, doi:10.1016/j.tibs.2023.01.008.

21. Attene-Ramos, M.S.; Austin, C.P.; Xia, M. High Throughput Screening. *Encycl. Toxicol. Third Ed.* **2014**, 916–917, doi:10.1016/B978-0-12-386454-3.00209-8.
22. Allen, J.G.; Bourbeau, M.P.; Wohlhieter, G.E.; Bartberger, M.D.; Michelsen, K.; Hungate, R.; Gadwood, R.C.; Gaston, R.D.; Evans, B.; Mann, L.W.; et al. Discovery and Optimization of Chromenotriazolopyrimidines as Potent Inhibitors of the Mouse Double Minute 2–Tumor Protein 53 Protein–Protein Interaction. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7044–7053, doi:10.1021/jm900681h.
23. Wu, B.; Zhang, Z.; Noberini, R.; Barile, E.; Giulianotti, M.; Pinilla, C.; Houghten, R.A.; Pasquale, E.B.; Pellicchia, M. HTS by NMR of Combinatorial Libraries: A Fragment-Based Approach to Ligand Discovery. *Chem. Biol.* **2013**, *20*, 19–33, doi:10.1016/j.chembiol.2012.10.015.
24. Ostrem, J.M.; Peters, U.; Sos, M.L.; Wells, J.A.; Shokat, K.M. K-Ras(G12C) Inhibitors Allosterically Control GTP Affinity and Effector Interactions. *Nature* **2013**, *503*, 548–551, doi:10.1038/nature12796.
25. Tamara, S.; Den Boer, M.A.; Heck, A.J.R. High-Resolution Native Mass Spectrometry. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 7269–7326, doi:10.1021/acs.chemrev.1c00212.
26. Bellamy-Carter, J.; Mohata, M.; Falcicchio, M.; Basran, J.; Higuchi, Y.; Doveston, R.G.; Leney, A.C. Discovering Protein–Protein Interaction Stabilisers by Native Mass Spectrometry. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 10724–10731, doi:10.1039/D1SC01450A.
27. Beveridge, R.; Kessler, D.; Rumpel, K.; Ettmayer, P.; Meinhart, A.; Clausen, T. Native Mass Spectrometry Can Effectively Predict PROTAC Efficacy. *ACS Cent. Sci.* **2020**, *6*, 1223–1230, doi:10.1021/acscentsci.0c00049.
28. De Vries-van Leeuwen, I.J.; da Costa Pereira, D.; Flach, K.D.; De Boer, A.H. Interaction of 14-3-3 Proteins with the Estrogen Receptor Alpha F Domain Provides a Drug Target Interface. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2013**, *110*, 8894–8899, doi:10.1073/pnas.1220809110.
29. Doveston, R.G.; Kuusk, A.; Andrei, S.A.; Leysen, S.; Cao, Q.; Castaldi, M.P.; Hendricks, A.; Brunsveld, L.; Chen, H.; Boyd, H.; et al. Small-Molecule Stabilization of the P53 - 14-3-3 Protein-Protein Interaction. *FEBS Lett.* **2017**, *591*, 2449–2457, doi:10.1002/1873-3468.12723.
30. Stevers, L.M.; de Vries, R.M.J.M.; Doveston, R.G.; Milroy, L.-G.; Ottmann, C. Structural Interface between LRRK2 and 14-3-3 Protein. *Biochem. J.* **2017**, *474*, 1273–1287, doi:10.1042/BCJ20161078.
31. Souers, A.J.; Levenson, J.D.; Boghaert, E.R.; Ackler, S.L.; Catron, N.D.; Chen, J.; Dayton, B.D.; Ding, H.; Enschede, S.H.; Fairbrother, W.J.; et al. ABT-199, a Potent and Selective BCL-2 Inhibitor, Achieves Antitumor Activity While Sparing Platelets. *Nat. Med.* **2013**, *19*, 202–208, doi:10.1038/nm.3048.
32. Le Rôle Central de l'interaction PD1/PD-L1 Available online: <https://mon-cancer.com/msd-en-oncologie/medecine-de-precision/le-role-central-de-linteraction-pd1-pd-l1/> (accessed on 10 August 2023).
33. Martins, F.; Sofiya, L.; Sykiotis, G.P.; Lamine, F.; Maillard, M.; Fraga, M.; Shabafrouz, K.; Ribi, C.; Cairoli, A.; Guex-Crosier, Y.; et al. Adverse Effects of Immune-Checkpoint Inhibitors: Epidemiology, Management and Surveillance. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2019**, *16*, 563–580, doi:10.1038/s41571-019-0218-0.
34. Chang, Y.S.; Graves, B.; Guerlavais, V.; Tovar, C.; Packman, K.; To, K.-H.; Olson, K.A.; Kesavan, K.; Gangurde, P.; Mukherjee, A.; et al. Stapled A-helical Peptide Drug Development: A Potent Dual Inhibitor of MDM2 and MDMX for P53-Dependent Cancer Therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2013**, *110*, E3445–E3454, doi:10.1073/pnas.1303002110.
35. Aitken, A. 14-3-3 Proteins: A Historic Overview. *Semin. Cancer Biol.* **2006**, *16*, 162–172, doi:10.1016/j.semcancer.2006.03.005.
36. Fu, H.; Subramanian, R.R.; Masters, S.C. 14-3-3 Proteins: Structure, Function, and Regulation. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2000**, *40*, 617–647, doi:10.1146/annurev.pharmtox.40.1.617.
37. Gogl, G.; Tugaeva, K.V.; Eberling, P.; Kostmann, C.; Trave, G.; Sluchanko, N.N. Hierarchized Phosphotarget Binding by the Seven Human 14-3-3 Isoforms. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1677, doi:10.1038/s41467-021-21908-8.

38. Sengupta, A.; Liriano, J.; Bienkiewicz, E.A.; Miller, B.G.; Frederich, J.H. Probing the 14-3-3 Isoform-Specificity Profile of Protein–Protein Interactions Stabilized by Fusicoccin A. *ACS Omega* **2020**, *5*, 25029–25035, doi:10.1021/acsomega.0c01454.
39. Soini, L.; Redhead, M.; Westwood, M.; Leysen, S.; Davis, J.; Ottmann, C. Identification of Molecular Glues of the SLP76/14-3-3 Protein–Protein Interaction. *RSC Med. Chem.* **2021**, *12*, 1555–1564, doi:10.1039/D1MD00172H.
40. Falcicchio, M.; Ward, J.A.; Macip, S.; Doveston, R.G. Regulation of P53 by the 14-3-3 Protein Interaction Network: New Opportunities for Drug Discovery in Cancer. *Cell Death Discov.* **2020**, *6*, 126, doi:10.1038/s41420-020-00362-3.
41. Ferl, R.J.; Manak, M.S.; Reyes, M.F. The 14-3-3s. *Genome Biol.* **2002**, *3*, 3010.1-3010.7, doi:10.1186/gb-2002-3-7-reviews3010.
42. Srdanović, S.; Wolter, M.; Trinh, C.H.; Ottmann, C.; Warriner, S.L.; Wilson, A.J. Understanding the Interaction of 14-3-3 Proteins with *h* DMX and *h* DM2: A Structural and Biophysical Study. *FEBS J.* **2022**, *289*, 5341–5358, doi:10.1111/febs.16433.
43. Kasthuber, E.R.; Lowe, S.W. Putting P53 in Context. *Cell* **2017**, *170*, 1062–1078, doi:10.1016/j.cell.2017.08.028.
44. Capuzzo, M.; Santorsola, M.; Bocchetti, M.; Perri, F.; Cascella, M.; Granata, V.; Celotto, V.; Gualillo, O.; Cossu, A.M.; Nasti, G.; et al. P53: From Fundamental Biology to Clinical Applications in Cancer. *Biology* **2022**, *11*, 1325, doi:10.3390/biology11091325.
45. Yang, H.-Y.; Wen, Y.-Y.; Chen, C.-H.; Lozano, G.; Lee, M.-H. 14-3-3 $\sigma$  Positively Regulates P53 and Suppresses Tumor Growth. *Mol Cell Biol* **2003**, *23*, 12, doi:10.1128/mcb.23.20.7096-7107.2003.
46. Hu, J.; Cao, J.; Topatana, W.; Juengpanich, S.; Li, S.; Zhang, B.; Shen, J.; Cai, L.; Cai, X.; Chen, M. Targeting Mutant P53 for Cancer Therapy: Direct and Indirect Strategies. *J. Hematol. Oncol. J Hematol Oncol* **2021**, *14*, 157, doi:10.1186/s13045-021-01169-0.
47. Milroy, L.-G.; Brunsveld, L.; Ottmann, C. Stabilization and Inhibition of Protein–Protein Interactions: The 14-3-3 Case Study. *ACS Chem Biol* **2013**, *8*, 27–35, doi:10.1021/cb300599t.
48. De Boer, A.H.; Leeuwen, I.J.D.V. Fusicocanes: Diterpenes with Surprising Biological Functions. *Trends Plant Sci.* **2012**, *17*, 360–368, doi:10.1016/j.tplants.2012.02.007.
49. Kuusk, A.; Neves, J.F.; Bravo-Rodriguez, K.; Gunnarsson, A.; Ruiz-Blanco, Y.B.; Ehrmann, M.; Chen, H.; Landrieu, I.; Sanchez-Garcia, E.; Boyd, H.; et al. Adoption of a Turn Conformation Drives the Binding Affinity of P53 C-Terminal Domain Peptides to 14-3-3 $\sigma$ . *ACS Chem. Biol.* **2020**, *15*, 262–271, doi:10.1021/acscchembio.9b00893.
50. Marra, M.; Camoni, L.; Visconti, S.; Fiorillo, A.; Evidente, A. The Surprising Story of Fusicoccin: A Wilt-Inducing Phytotoxin, a Tool in Plant Physiology and a 14-3-3-Targeted Drug. *Biomolecules* **2021**, *11*, 1393, doi:10.3390/biom11091393.
51. Ohkanda, J. Fusicoccin: A Chemical Modulator for 14-3-3 Proteins. *Chem. Lett.* **2021**, *50*, 57–67, doi:10.1246/cl.200670.
52. Andrei, S.A.; de Vink, P.; Sijbesma, E.; Han, L.; Brunsveld, L.; Kato, N.; Ottmann, C.; Higuchi, Y. Rationally Designed Semisynthetic Natural Product Analogues for Stabilization of 14-3-3 Protein-Protein Interactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13470–13474, doi:10.1002/anie.201806584.
53. Guillory, X.; Wolter, M.; Leysen, S.; Neves, J.F.; Kuusk, A.; Genet, S.; Somsen, B.; Morrow, J.K.; Rivers, E.; Van Beek, L.; et al. Fragment-Based Differential Targeting of PPI Stabilizer Interfaces. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 6694–6707, doi:10.1021/acs.jmedchem.9b01942.
54. Inoue, T.; Higuchi, Y.; Yoneyama, T.; Lin, B.; Nunomura, K.; Honma, Y.; Kato, N. Semisynthesis and Biological Evaluation of a Cotylenin A Mimic Derived from Fusicoccin A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 646–650, doi:10.1016/j.bmcl.2018.01.030.
55. Ogino, N.; Masuda, R.; Lynn Punzalan, L.; Yamashita, E.; Igaue, S.; Inoue, Y.; Ohkanda, J. Structure-Activity-Relationship Study of Semi-Synthetically Modified Fusicocins on Their Stabilization Effect for 14-3-3-Phospholigand Interactions. *Bioorg. Med. Chem.* **2022**, *73*, 117020, doi:10.1016/j.bmc.2022.117020.
56. Dewick, P. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*; 3rd ed.; John Wiley & Sons, 2009; ISBN 978-0-470-74276-1.

57. Gershenzon, J.; Dudareva, N. The Function of Terpene Natural Products in the Natural World. *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 408–414, doi:10.1038/nchembio.2007.5.
58. Urabe, D.; Asaba, T.; Inoue, M. Convergent Strategies in Total Syntheses of Complex Terpenoids. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9207–9231, doi:10.1021/cr500716f.
59. Nicolaou, K.C.; Bulger, P.G.; Sarlah, D. Metathesis Reactions in Total Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527, doi:10.1002/anie.200500369.
60. Lozano-Vila, A.M.; Monsaert, S.; Bajek, A.; Verpoort, F. Ruthenium-Based Olefin Metathesis Catalysts Derived from Alkynes. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4865–4909, doi:10.1021/cr900346r.
61. Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A. Grubbs' Ruthenium-Carbenes beyond the Metathesis Reaction: Less Conventional Non-Metathetic Utility. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3817–3858, doi:10.1021/cr9001512.
62. Trnka, T.M.; Grubbs, R.H. The Development of L2X2RuCHR Olefin Metathesis Catalysts: An Organometallic Success Story. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29, doi:10.1021/ar000114f.
63. López, C.; Plumet, J. Metathesis Reactions of Carbohydrates: Recent Highlights in Alkyne Metathesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 1803–1825, doi:10.1002/ejoc.201001518.
64. Grubbs, R.H. Olefin Metathesis. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117–7140, doi:10.1016/j.tet.2004.05.124.
65. Mori, M. Synthesis of Natural Products and Related Compounds Using Enyne Metathesis. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 121–135, doi:10.1002/adsc.200600484.
66. Ogba, O.M.; Warner, N.C.; O'Leary, D.J.; Grubbs, R.H. Recent Advances in Ruthenium-Based Olefin Metathesis. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 4510–4544, doi:10.1039/C8CS00027A.
67. Müller, D.S.; Baslé, O.; Mauduit, M. A Tutorial Review of Stereoretentive Olefin Metathesis Based on Ruthenium Dithiolate Catalysts. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2999–3010, doi:10.3762/bjoc.14.279.
68. Mehta, G.; Singh, V. Progress in the Construction of Cyclooctanoid Systems: New Approaches and Applications to Natural Product Syntheses. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 881–930, doi:10.1021/cr9800356.
69. Michaut, A.; Rodriguez, J. Selective Construction of Carbocyclic Eight-Membered Rings by Ring-Closing Metathesis of Acyclic Precursors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5740–5750.
70. Ruprah, P.K.; Cros, J.-P.; Pease, J.E.; Whittingham, W.G.; Williams, J.M.J. Studies towards the Total Synthesis of Cycloaraneosene and Ophiobolin M: A General Strategy for the Construction of the 5–8 Bicyclic Ring System. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 3145–3152, doi:10.1002/1099-0690(200209)2002:18<3145::AID-EJOC3145>3.0.CO;2-3.
71. Nobuo, K.; Shinya, T.; Hitoshi, T. Total Synthesis of Cycloaraneosene, a Fundamental Hydrocarbon of “Epi”-Fusicoccane Diterpenoids, and the Structure Revision of Its Congener, Hydroxycycloaraneosene. *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 1989–1992, doi:10.1246/cl.1986.1989.
72. Michalak, K.; Michalak, M.; Wicha, J. Studies towards the Total Synthesis of Di- and Sesterterpenes with Dicyclopenta[a,d]Cyclooctane Skeletons. Three-Component Approach to the A/B Rings Building Block. *Molecules* **2005**, *10*, 1084–1100, doi:10.3390/10091084.
73. Touré, B.; Hall, D. Natural Product Synthesis Using Multicomponent Reaction Strategies. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439–4486, doi:10.1021/cr800296p.
74. Michalak, M.; Michalak, K.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Wicha, J. Synthetic Studies on Dicyclopenta[a,d]Cyclooctane Terpenoids: Construction of the Core Structure of Fusicoccins and Ophiobolins on the Route Involving a Wagner-Meerwein Rearrangement. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7497–7509, doi:10.1021/jo201357p.
75. Srikrishna, A.; Nagaraju, G. An Enantiospecific Formal Total Synthesis of the 5-8-5 Tricyclic Diterpene Ent-Fusicocauritone. *Synlett* **2012**, *2012*, 123–127, doi:10.1055/s-0031-1290095.
76. Tao, Y.; Reisenauer, K.N.; Masi, M.; Evidente, A.; Taube, J.H.; Romo, D. Pharmacophore-Directed Retrosynthesis Applied to Ophiobolin A: Simplified Bicyclic Derivatives Displaying Anticancer Activity. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8307–8312, doi:10.1021/acs.orglett.0c02938.
77. Ishibashi, K.; Nakamura, R. *J. Agric. Chem. Soc. Jpn.* **1958**, *32*, 739–744.
78. Nozoe, S.; Morisaki, M.; Tsuda, K.; Iitaka, Y.; Takahashi, N.; Tamura, S.; Ishibashi, K.; Shirasaka, M. The Structure of Ophiobolin, a C<sub>25</sub> Terpenoid Having a Novel Skeleton. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4968–4970, doi:10.1021/ja00949a061.

79. Tsuna, K.; Noguchi, N.; Nakada, M. Convergent Total Synthesis of (+)-Ophiobolin A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9452–9455, doi:10.1002/anie.201104447.
80. Tian, W.; Deng, Z.; Hong, K. The Biological Activities of Sesterterpenoid-Type Ophiobolins. *Mar. Drugs* **2017**, *15*, 229–249, doi:10.3390/md15070229.
81. Noguchi, N.; Nakada, M. Synthetic Studies on (+)-Ophiobolin A: Asymmetric Synthesis of the Spirocyclic CD-Ring Moiety. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2039–2042, doi:10.1021/ol060437x.
82. Tsuna, K.; Noguchi, N.; Nakada, M. Enantioselective Total Synthesis of (+)-Ophiobolin A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5476–5486, doi:10.1002/chem.201204119.
83. Kato, N.; Okamoto, H.; Takeshita, H. Total Synthesis of Optically Active Cotylenol, a Fungal Metabolite Having a Leaf Growth Activity. Intramolecular Ene Reaction for an Eight-Membered Ring Formation. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3921–3932.
84. Huffman, T.; Kuroo, A.; Sato, R.; Shenvi, R. Concise Synthesis of (–)-Cotylenol, a 14-3-3 PPI Molecular Glue. *ChemRxiv* **2022**, doi:10.26434/chemrxiv-2022-dcbd8.
85. Jiang, Y.; Renata, H. Eleven-Step Chemoenzymatic Synthesis of Cotylenol. *ChemRxiv* **2022**, doi:10.26434/chemrxiv-2022-7nvn3.
86. Kuwabara, M.; Matsuo, A.; Kamo, S.; Matsuzawa, A.; Sugita, K. Stereoselective Convergent Synthesis of Carbon Skeleton of Cotylenin A Aglycone. *Synthesis* **2021**, *53*, 2092–2102, doi:10.1055/s-0040-1706684.
87. Omole, R.A.; Moshi, M.J.; Heydenreich, M.; Malebo, H.M.; Gathirwa, J.W.; Ochieng, S.A.; Omosa, L.K.; Midiwo, J.O. Two Lignans Derivatives and Two Fusicoccane Diterpenoids from the Whole Plant of *Hypoestes Verticillaris* (L.F.) Sol. Ex Roem. & Schult. *Phytochem. Lett.* **2019**, *30*, 194–200, doi:10.1016/j.phytol.2019.02.019.
88. Chen, B.; Wu, Q.; Xu, D.; Zhang, X.; Ding, Y.; Bao, S.; Zhang, X.; Wang, L.; Chen, Y. A Two-Phase Approach to Fusicoccane Synthesis to Uncover a Compound That Reduces Tumorigenesis in Pancreatic Cancer Cells. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202117476, doi:10.1002/anie.202117476.
89. Efremov, I.; Paquette, L.A. First Synthesis of a Rearranged Neo-Clerodane Diterpenoid. Development of Totally Regioselective Trisubstituted Furan Ring Assembly and Medium-Ring Alkylation Tactics for Efficient Access to (–)-Teubrevin G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9324–9325, doi:10.1021/ja002450x.
90. Srikrishna, A.; Nagaraju, G.; Ravi, G. An Enantiospecific Approach to the 5-8-5 Tricyclic System of Basmanes. *Synlett* **2010**, *20*, 3015–3018, doi:10.1055/s-0030-1259073.
91. Xiao, Q.; Ren, W.-W.; Chen, Z.-X.; Sun, T.-W.; Li, Y.; Ye, Q.-D.; Gong, J.-X.; Meng, F.-K.; You, L.; Liu, Y.-F.; et al. Diastereoselective Total Synthesis of (±)-Schindilactone A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7373–7377, doi:10.1002/anie.201103088.
92. Fürstner, A.; Langemann, K. A Concise Total Synthesis of Dactylool via Ring Closing Metathesis. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8746–8749, doi:10.1021/jo961600c.
93. Dowling, M.S.; Vanderwal, C.D. Ring-Closing Metathesis of Allylsilanes as a Flexible Strategy toward Cyclic Terpenes. Short Syntheses of Teucladiol, Isteucladiol, Poitediol and Dactylool and an Attempted Synthesis of Caryophyllene. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6908–6922, doi:10.1021/jo101439h.
94. Krafft, M.E.; Cheung, Y.Y.; Abboud, K.A. Total Synthesis of (±)-Asteriscanolide. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7443–7448, doi:10.1021/jo010623a.
95. Liang, Y.; Jiang, X.; Fu, X.-F.; Ye, S.; Wang, T.; Yuan, J.; Wang, Y.; Yu, Z.-X. Total Synthesis of (+)-Asteriscanolide: Further Exploration of the Rhodium(I)-Catalyzed [(5 + 2) + 1] Reaction of Ene-Vinylcyclopropanes and CO. *Chem. - Asian J.* **2012**, *7*, 593–604, doi:10.1002/asia.201100805.
96. Kavanagh, F.; Hervey, A.; Robbins, W.J. Antibiotic Substances From Basidiomycetes: VIII. *Pleurotus Multilus* (Fr.) Sacc. and *Pleurotus Passeckerianus* Pilat. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1951**, *37*, 570–574, doi:10.1073/pnas.37.9.570.
97. Birch, A.J.; Holzapfel, C.W.; Rickards, R.W. The Structure and Some Aspects of the Biosynthesis of Pleuromutillin. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 359–387, doi:10.1016/S0040-4020(01)90949-4.



98. Rittenhouse, S.; Biswas, S.; Broskey, J.; McCloskey, L.; Moore, T.; Vasey, S.; West, J.; Zalacain, M.; Zonis, R.; Payne, D. Selection of Retapamulin, a Novel Pleuromutilin for Topical Use. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 3882–3885, doi:10.1128/AAC.00178-06.
99. Fazakerley, N.J.; Procter, D.J. Synthesis and Synthetic Chemistry of Pleuromutilin. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6911–6930, doi:10.1016/j.tet.2014.05.092.
100. Findley, T.J.K.; Sucunza, D.; Miller, L.C.; Helm, M.D.; Helliwell, M.; Davies, D.T.; Procter, D.J. A Stereoselective, Sm(II)-Mediated Approach to Decorated Cis-Hydrindanes: Synthetic Studies on Faurinone and Pleuromutilin. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2433–2451, doi:10.1039/c0ob01086c.
101. Hog, D.T.; Huber, F.M.E.; Mayer, P.; Trauner, D. The Total Synthesis of (-)-Nitidasin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8513–8517, doi:10.1002/anie.201403605.
102. Kawahara, N.; Nozawa, M.; Flores, D.; Bonilla, P.; Sekita, S.; Satake, M.; Kawai, K.-I. Nitidasin, a Novel Seterterpenoid, from the Peruvian Folk Medicine “Hercampuri” (Gentianella Nitida). *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1997**, *45*, 1717–1719, doi:10.1248/cpb.45.1717.
103. Abe, H.; Morishita, T.; Yoshie, T.; Long, K.; Kobayashi, T.; Ito, H. The Total Synthesis of (±)-Naupliolide: A Tetracyclic Sesquiterpene Lactone. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3795–3798, doi:10.1002/anie.201600055.
104. Dake, G.; Fenster, E.; Patrick, B. A Synthetic Approach to the Fusicoccane A-B Ring Fragment Based on a Pauson-Khand Cycloaddition/Norrish Type 1 Fragmentation. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6711–6715, doi:10.1021/jo800933f.
105. Li, K.; Wang, C.; Yin, G.; Gao, S. Construction of the Basic Skeleton of Ophiobolin A and Variocolin. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7550–7558, doi:10.1039/C3OB41693C.
106. Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D. Stereochemical Control in Organic Synthesis Using Silicon-Containing Compounds. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063–2192, doi:10.1021/cr941074u.
107. Fleming, I.; Dunoguès, J.; Smithers, R. The Electrophilic Substitution of Allylsilanes and Vinylsilanes. *Org. React.* **1989**, *37*, 57–575, doi:10.1002/0471264180.or037.02.
108. Chabaud, L.; James, P.; Landais, Y. Allylsilanes in Organic Synthesis – Recent Developments. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 3173–3199, doi:10.1002/ejoc.200300789.
109. Masse, C.E.; Panek, J.S. Diastereoselective Reactions of Chiral Allyl and Allenyl Silanes with Activated C:X.Pi-Bonds. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293–1316, doi:10.1021/cr00037a008.
110. Dowling, M.S.; Vanderwal, C.D. Ring-Closing Metathesis of Allylsilanes/Electrophilic Desilylation to Prepare Exo-Methylidenecycloalkanes. Short Syntheses of Tacladiol and Poitediol. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15090–15091, doi:10.1021/ja906241w.
111. Hargaden, G.C.; Guiry, P.J. The Development of the Asymmetric Nozaki–Hiyama–Kishi Reaction. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2407–2424, doi:10.1002/adsc.200700324.
112. Tian, Q.Z., Guozhu Recent Advances in the Asymmetric Nozaki–Hiyama–Kishi Reaction. *Synthesis* **2016**, *48*, 4038–4049, doi:10.1055/s-0036-1589457.
113. Rowley, M.; Tsukamoto, M.; Kishi, Y. Total Synthesis of (+)-Ophiobolin C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2735–2737, doi:10.1021/ja00189a069.
114. Lotesta, S.D.; Liu, J.; Yates, E.V.; Krieger, I.; Sacchettini, J.C.; Freundlich, J.S.; Sorensen, E.J. Expanding the Pleuromutilin Class of Antibiotics by de Novo Chemical Synthesis. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1258–1261, doi:10.1039/c1sc00116g.
115. Lodewyk, M.W.; Soldi, C.; Jones, P.B.; Olmstead, M.M.; Rita, J.; Shaw, J.T.; Tantillo, D.J. The Correct Structure of Aquatolide—Experimental Validation of a Theoretically-Predicted Structural Revision. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18550–18553, doi:10.1021/ja3089394.
116. San Feliciano, A.; Medarde, M.; Miguel del Corral, J.M.; Aramburu, A.; Gordaliza, M.; Barrero, A.F. Aquatolide. A New Type of Humulane-Related Sesquiterpene Lactone. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2851–2854, doi:10.1016/S0040-4039(00)99142-1.
117. Wang, B.; Xie, Y.; Yang, Q.; Zhang, G.; Gu, Z. Total Synthesis of Aquatolide: Wolff Ring Contraction and Late-Stage Nozaki–Hiyama–Kishi Medium-Ring Formation. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5388–5391, doi:10.1021/acs.orglett.6b02767.
118. Uwamori, M.; Osada, R.; Sugiyama, R.; Nagatani, K.; Nakada, M. Enantioselective Total Synthesis of Cotylenin A. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5556–5561, doi:10.1021/jacs.0c01774.

119. Hirata, Y.; Nakazaki, A.; Nishikawa, T. Synthesis of the Eight-Membered Carbocycle of Brachialactone by Intramolecular Mizoroki-Heck Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2022**, *90*, 153608, doi:10.1016/j.tetlet.2021.153608.
120. Nicolaou, K.C.; Ellery, S.P.; Chen, J.S. Samarium Diodide Mediated Reactions in Total Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140–7165, doi:10.1002/anie.200902151.
121. Curran, D.P.; Fevig, T.L.; Jasperse, C.P.; Totleben, M.J. New Mechanistic Insights into Reductions of Halides and Radicals with Samarium(II) Iodide. *Synlett* **1992**, *1992*, 943–961, doi:10.1055/s-1992-21544.
122. Molander, G.A.; Quirmbach, M.S.; Silva, L.F.; Spencer, K.C.; Balsells, J. Toward the Total Synthesis of Variecolin. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2257–2260, doi:10.1021/ol015763l.
123. Farney, E.P.; Feng, S.S.; Schäfers, F.; Reisman, S.E. Total Synthesis of (+)-Pleuromutilin. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1267–1270, doi:10.1021/jacs.7b13260.
124. Fazakerley, N.J.; Helm, M.D.; Procter, D.J. Total Synthesis of (+)-Pleuromutilin. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 6718–6723, doi:10.1002/chem.201300968.
125. Helm, M.D.; Da Silva, M.; Sucunza, D.; Findley, T.J.K.; Procter, D.J. A Dialdehyde Cyclization Cascade: An Approach to Pleuromutilin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9315–9317, doi:10.1002/anie.200905490.
126. Murphy, S.K.; Zeng, M.; Herzon, S.B. A Modular and Enantioselective Synthesis of the Pleuromutilin Antibiotics. *Science* **2017**, *356*, 956–959, doi:https://www.science.org/doi/10.1126/science.aan0003.
127. Zeng, M.; Murphy, S.K.; Herzon, S.B. Development of a Modular Synthetic Route to (+)-Pleuromutilin, (+)-12-Epi-Mutilins, and Related Structures. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 16377–16388, doi:10.1021/jacs.7b09869.
128. Murphy, S.K.; Zeng, M.; Herzon, S.B. Scalable Synthesis of a Key Intermediate for the Production of Pleuromutilin-Based Antibiotics. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4980–4983, doi:10.1021/acs.orglett.7b02476.
129. Goethe, O.; DiBello, M.; Herzon, S.B. Total Synthesis of Structurally Diverse Pleuromutilin Antibiotics. *Nat. Chem.* **2022**, *14*, 1270–1277, doi:10.1038/s41557-022-01027-7.
130. Xuan, J.; Lu, L.-Q.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. Visible-Light-Driven Photoredox Catalysis in the Construction of Carbocyclic and Heterocyclic Ring Systems. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 6755–6770, doi:10.1002/ejoc.201300596.
131. Foy, N.J.; Pronin, S.V. Synthesis of Pleuromutilin. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 10174–10179, doi:10.1021/jacs.2c04708.
132. Brill, Z.G.; Grover, H.K.; Maimone, T.J. Enantioselective Synthesis of an Ophiobolin Sesterterpene via a Programmed Radical Cascade. *Science* **2016**, *352*, 1078–1082, doi:10.1126/science.aaf6742.
133. Thach, D.Q.; Brill, Z.G.; Grover, H.K.; Esguerra, K.V.; Thompson, J.K.; Maimone, T.J. Total Synthesis of (+)-6-Epi-Ophiobolin A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 1532–1536, doi:10.1002/anie.201913150.
134. Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S.Z. A Concise Synthesis of the Tricyclic Skeleton of Pleuromutilin and a New Approach to Cycloheptenes. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 325–328, doi:10.1021/ol027312m.
135. Blanco-Urgoiti, J.; Añorbe, J.; Pérez-Serrano, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. The Pauson–Khand Reaction, a Powerful Synthetic Tool for the Synthesis of Complex Molecules. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32–42, doi:10.1039/B300976A.
136. Wang, Y.-Q.; Xu, K.; Min, L.; Li, C.-C. Asymmetric Total Syntheses of Hypoestin A, Albolic Acid, and Ceroplastol II. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 10162–10167, doi:10.1021/jacs.2c04633.
137. Kato, N.; Kataoka, H.; Ohbuchi, S.; Tanaka, S.; Takeshita, H. Total Synthesis of Albolic Acid and Ceroplastol II, 5–8–5-Membered Tricyclic Insect Sesterterpenoids, via a Lactol-Regulated Silyloxy–Cope Rearrangement. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, *5*, 354–356, doi:10.1039/C39880000354.
138. Corey, E.J.; Yu, C.M.; Lee, D.H. A Practical and General Enantioselective Synthesis of Chiral Propa-1,2-Dienyl and Propargyl Carbinols. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 878–879, doi:10.1021/ja00158a064.

139. Williams, D.R.; Robinson, L.A.; Nevill, C.R.; Reddy, J.P. Strategies for the Synthesis of Fusicocanes by Nazarov Reactions of Dolabelladienones: Total Synthesis of (+)-Fusicoauritone. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 915–918, doi:10.1002/anie.200603853.
140. Jamison, T.F.; Shambayati, S.; Crowe, W.E.; Schreiber, S.L. Cobalt-Mediated Total Synthesis of (+)-Epoxydictymene. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5505–5506, doi:10.1021/ja00091a079.
141. Jamison, T.F.; Shambayati, S.; Crowe, W.E.; Schreiber, S.L. Tandem Use of Cobalt-Mediated Reactions to Synthesize (+)-Epoxydictymene, a Diterpene Containing a *Trans*-Fused 5–5 Ring System. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4353–4363, doi:10.1021/ja970022u.
142. Saya, J.M.; Vos, K.; Kleinnijenhuis, R.A.; van Maarseveen, J.H.; Ingemann, S.; Hiemstra, H. Total Synthesis of Aquatolide. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3892–3894, doi:10.1021/acs.orglett.5b01888.
143. Krout, M.R.; Henry, C.E.; Jensen, T.; Wu, K.-L.; Virgil, S.C.; Stoltz, B.M. Wolff/Cope Approach to the AB Ring of the Sesterterpenoid Variocolin. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6995–7009, doi:10.1021/acs.joc.7b02972.
144. Radhakrishnan, K.V.; Syam Krishnan, K.; Bhadbhade, M.M.; Bhosekar, G.V. [6+3] Cycloaddition of Fulvenes with 3-Oxidopyrylium Betaine: A Novel Methodology for the Synthesis of Fused Cyclooctanoid Natural Products. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4785–4788, doi:10.1016/j.tetlet.2005.05.042.
145. Krishnan, K.S.; Sajisha, V.S.; Anas, S.; Suresh, C.H.; Bhadbhade, M.M.; Bhosekar, G.V.; Radhakrishnan, K.V. [6+3] Cycloaddition of Pentafulvenes with 3-Oxidopyrylium Betaine: A Novel Methodology toward the Synthesis of 5–8 Fused Oxabridged Cyclooctanoids. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5952–5961, doi:10.1016/j.tet.2006.04.017.
146. Krishnan, K.S.; Smitha, M.; Suresh, E.; Radhakrishnan, K.V. Studies on the Synthetic Utility of [6+3] Cycloaddition of Pentafulvenes with 3-Oxidopyrylium Betaines: Efficient Synthesis of Fused Ring Cyclooctanoids. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12345–12350, doi:10.1016/j.tet.2006.09.102.
147. Hossain, Md.F.; Ghosh, S. Intramolecular Diels-Alder Approach to the Construction of Fused Bicyclic 8/6 Ring System of Variocolin. *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 12209–12211, doi:10.1002/slct.202103501.
148. Salem, B.; Klotz, P.; Suffert, J. Cyclocarbopalladation: Formation of Bicyclic 1,2-Cyclobutanediols through a Rare 4-Exo-Dig Cyclization. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 845–848, doi:10.1021/ol0274965.
149. Salem, B.; Suffert, J. A 4-Exo-Dig Cyclocarbopalladation/ $8\pi$  Electrocyclization Cascade: Expeditious Access to the Tricyclic Core Structures of the Ophiobolins and Aleurodiscal. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2826–2830, doi:10.1002/anie.200453773.
150. Wender, P.A.; Ihle, N.C.; Correia, C.R.D. Nickel-Catalyzed Intramolecular [4+4] Cycloadditions. 4. Enantioselective Total Synthesis of (+)-Asteriscanolide. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5904–5906, doi:10.1021/ja00225a055.
151. Wang, Y.; Wang, J.; Su, J.; Huang, F.; Jiao, L.; Liang, Y.; Yang, D.; Zhang, S.; Wender, P.A.; Yu, Z.-X. A Computationally Designed Rh(I)-Catalyzed Two-Component [5+2+1] Cycloaddition of Ene-Vinylcyclopropanes and CO for the Synthesis of Cyclooctenones. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10060–10061, doi:10.1021/ja072505w.
152. Fan, X.; Zhuo, L.-G.; Tu, Y.Q.; Yu, Z.-X. Formal Syntheses of ( $\pm$ )-Asterisca-3(15),6-Diene and ( $\pm$ )-Pentalenene Using Rh(I)-Catalyzed [(5+2)+1] Cycloaddition. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4709–4713, doi:10.1016/j.tet.2009.04.020.
153. Liang, Y.; Jiang, X.; Yu, Z.-X. Enantioselective Total Synthesis of (+)-Asteriscanolide via Rh(i)-Catalyzed [(5+2)+1] Reaction. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6659–6661, doi:10.1039/C1CC11005E.
154. Sieburth, S.M.; McGee, K.F.; Al-Tel, T.H. Fusicocin Ring System by [4 + 4] Cycloaddition. Control of Diastereoselectivity through Hydrogen Bonding. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 587–588, doi:10.1021/ja973422q.
155. Sieburth, S.M.; McGee, K.F.; Al-Tel, T.H. Fusicocin Ring System by [4+4] Cycloaddition. 2. A Model Study. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4007–4010, doi:10.1016/S0040-4039(99)00671-1.

156. Takao, K.; Kai, H.; Yamada, A.; Fukushima, Y.; Komatsu, D.; Ogura, A.; Yoshida, K. Total Syntheses of (+)-Aquatolide and Related Humulanolides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9851–9855, doi:10.1002/anie.201904404.
157. Han, J.; Li, F.; Li, C. Collective Synthesis of Humulanolides Using a Metathesis Cascade Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13610–13613, doi:10.1021/ja5084927.
158. Gil, A.; Albericio, F.; Álvarez, M. Role of the Nozaki–Hiyama–Takai–Kishi Reaction in the Synthesis of Natural Products. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8420–8446, doi:10.1021/acs.chemrev.7b00144.
159. Srinivasan, Ramaswamy.; Carlough, K.H. Mercury(3P1) Photosensitized Internal Cycloaddition Reactions in 1,4-, 1,5-, and 1,6-Dienes. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4932–4936, doi:10.1021/ja00995a018.
160. Smanski, M.J.; Peterson, R.M.; Huang, S.-X.; Shen, B. Bacterial Diterpene Synthases: New Opportunities for Mechanistic Enzymology and Engineered Biosynthesis. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2012**, *16*, 132–141, doi:10.1016/j.cbpa.2012.03.002.
161. Zhang, Q.; Tiefenbacher, K. Terpene Cyclization Catalysed inside a Self-Assembled Cavity. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 197–202, doi:10.1038/nchem.2181.
162. Kim, S.-Y.; Zhao, P.; Igarashi, M.; Sawa, R.; Tomita, T.; Nishiyama, M.; Kuzuyama, T. Cloning and Heterologous Expression of the Cyclooctatin Biosynthetic Gene Cluster Afford a Diterpene Cyclase and Two P450 Hydroxylases. *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 736–743, doi:10.1016/j.chembiol.2009.06.007.
163. Minami, A.; Tajima, N.; Higuchi, Y.; Toyomasu, T.; Sassa, T.; Kato, N.; Dairi, T. Identification and Functional Analysis of Brassicicene C Biosynthetic Gene Cluster in *Alternaria Brassicicola*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 870–874, doi:10.1016/j.bmcl.2008.11.108.
164. Tazawa, A.; Ye, Y.; Ozaki, T.; Liu, C.; Ogasawara, Y.; Dairi, T.; Higuchi, Y.; Kato, N.; Gomi, K.; Minami, A.; et al. Total Biosynthesis of Brassicicenes: Identification of a Key Enzyme for Skeletal Diversification. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6178–6182, doi:10.1021/acs.orglett.8b02654.
165. Meguro, A.; Motoyoshi, Y.; Teramoto, K.; Ueda, S.; Totsuka, Y.; Ando, Y.; Tomita, T.; Kim, S.-Y.; Kimura, T.; Igarashi, M.; et al. An Unusual Terpene Cyclization Mechanism Involving a Carbon–Carbon Bond Rearrangement. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4353–4356, doi:10.1002/anie.201411923.
166. Sato, H.; Teramoto, K.; Masumoto, Y.; Tezuka, N.; Sakai, K.; Ueda, S.; Totsuka, Y.; Shinada, T.; Nishiyama, M.; Wang, C.; et al. “Cation-Stitching Cascade”: Exquisite Control of Terpene Cyclization in Cyclooctatin Biosynthesis. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 18471, doi:10.1038/srep18471.
167. Görner, C.; Häuslein, I.; Schrepfer, P.; Eisenreich, W.; Brück, T. Targeted Engineering of Cyclooctat-9-En-7-Ol Synthase: A Stereospecific Access to Two New Non-Natural Fusicoccane-Type Diterpenes. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 3289–3298, doi:10.1002/cctc.201300285.



## Chapitre 2

-

### Synthèse d'analogues bicycliques de la fusiococcine-A



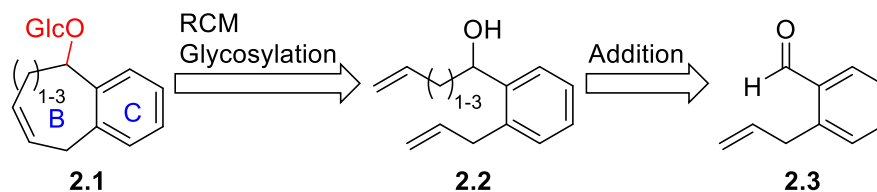
Ce chapitre sera consacré à la synthèse des analogues simplifiés bicycliques de la fusicoccine-A. En effet, les structures bicycliques constituent une première approche pour la prise en main des réactions, et également la première étape vers la synthèse des structures tricycliques.

La réaction de fermeture de cycle par métathèse (RCM) semble être la stratégie la plus utilisée et la plus efficace pour former les cyclooctanes (cf Chapitre 1, II). De plus, cette réaction est simple à mettre en œuvre et ne nécessite pas de conditions opératoires particulières. Les catalyseurs de Grubbs de première et seconde génération sont par ailleurs stables et donc faciles à manipuler. C'est donc cette technique que nous allons privilégier pour la synthèse des analogues bicycliques, et en particulier pour former les cycles de tailles intermédiaires (cycles supérieurs à 7 carbones).

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à deux types de composés bicycliques : ceux possédant un squelette [5-8] et ceux possédant un squelette [6-8]. En effet, les dérivés de série [5-8], obtenus à partir d'un dérivé cyclopentane, sont plus proches de la FC-A mais leur accès n'est pas direct comme nous le détaillerons plus loin. Par contre, les dérivés de série [6-8], synthétisés à partir d'un dérivé aromatique, ont l'avantage d'être plus rapides d'accès à partir de précurseurs commerciaux.

## I. Synthèse des composés bicycliques [6-X]

Dans un premier temps, nous nous sommes penchés sur la synthèse des structures bicycliques [6-X], avec X = 7, 8 ou 9. En effet, l'analyse rétrosynthétique (**Schéma 7**) nous permet d'envisager un accès rapide nécessitant peu d'étapes. Ainsi, le bicyclic 2.1 pourrait être issu d'une séquence composée d'une métathèse suivie d'une glycosylation à partir du diène 2.2. Celui-ci pourrait être formé par l'addition du bromure d'allylmagnésium sur l'aldéhyde 2.3 décrit dans la littérature.



**Schéma 7:** Rétrosynthèse des composés bicycliques [6-X].

L'objectif de cette voie de synthèse est double. Tout d'abord, nous souhaitons confirmer la formation du cycle à 8 par la réaction de fermeture de cycle par métathèse (RCM) sur des substrats simples. Ensuite, grâce à la fonction alcool présente sur le cycle B, nous voulons également valider la stratégie de glycosylation. En effet, au vu de l'importance jouée par le motif sucre dans le système ternaire (14-3-3, p53 et la FC-A), la maîtrise de cette étape de glycosylation semble cruciale. Lorsque ces deux étapes clés, fermeture de cycle et glycosylation, seront validées pour la synthèse du bicyclic [6-8], nous étendrons ces conditions à la formation des bicycles [6-7] et [6-9].



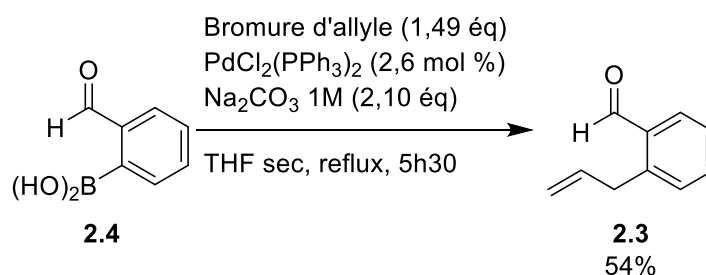
## 1. Validation de la formation du cycle à 8 par RCM

Le but premier étant de former des cycles à 8 chaînons, nous nous sommes d'abord consacrés à la synthèse des structures bicycliques de type [6-8].

### a. Accès au réactif de métathèse

#### i. Formation de l'aldéhyde **2.3**

Pour accéder au précurseur de la RCM de type **2.2**, nous devons d'abord former l'aldéhyde **2.3**. Dans un premier temps, le protocole décrit par Shi *et al.* [1] impliquant une réaction de Suzuki-Miyaura a été suivi. Ainsi, le couplage entre l'acide formylphénylboronique **2.4** et le bromure d'allyle a conduit au composé **2.3** (**Schéma 8**) avec un rendement modeste de 54%. Cette valeur est plus basse que celle reportée dans la littérature (90%) [1]. Cependant, un rendement similaire au nôtre est donné dans une autre publication [2].



**Schéma 8:** Formation de l'allylbenzaldéhyde **2.3** par réaction de Suzuki.

#### ii. Formation du précurseur de métathèse de type **2.2**

Une fois l'aldéhyde **2.3** obtenu, une réaction de Grignard mettant en jeu le bromure de butényl magnésium est réalisée (**Schéma 9**). Pour cette étape, le composé organomagnésien est au préalable généré *in situ* à partir du bromobutène et de magnésium. L'addition du bromure de butényl magnésium est ensuite réalisée à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  sur une solution de l'aldéhyde **2.3**. L'alcool **2.5** est obtenu après purification avec un rendement de 58%.

Si ce rendement peut paraître très modeste, il reste cependant comparable à d'autres additions de réactifs de Grignard [2] sur cet aldéhyde **2.3** (50% de rendement pour l'addition d'un magnésien possédant un alcool protégé) décrites dans la littérature.

La formation de ce nouveau produit **2.5** a pu être confirmée par l'analyse du spectre de RMN  $^1\text{H}$  qui valide la disparition du signal correspondant à la fonction aldéhydique (10,24 ppm) et l'apparition d'un nouveau signal aux alentours de 5,0 ppm correspondant au proton situé au pied de l'alcool secondaire.

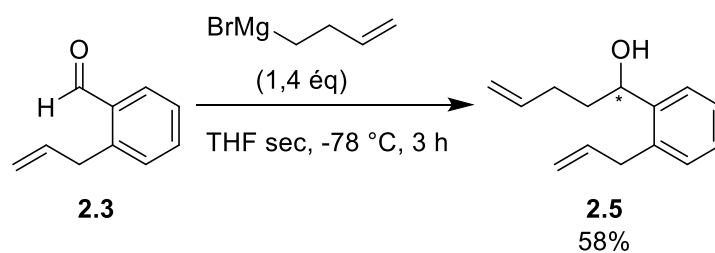


Schéma 9: Accès au précurseur de métathèse pour la série [6-8].

L'alcool **2.5**, précurseur de la RCM, a donc été obtenu en 2 étapes et avec un rendement global moyen (31% sur deux étapes).

#### b. Cyclisation intramoléculaire pour former le bicycle [6-8]

Par la suite, nous avons entrepris la réaction de métathèse sur l'alcool libre **2.5** en présence du catalyseur de Grubbs II (Schéma 10). En effet, il ressort de notre analyse bibliographique que ce complexe au ruthénium est le plus fréquemment utilisé et le plus efficace pour ce type de cyclisation. Par ailleurs, la présence d'une fonction alcool libre ne semble pas être un facteur limitant pour la cyclisation dans ces conditions. Cette tolérance est intéressante en terme d'économie d'atomes (pas d'étapes de protection/déprotection) [3–6].

La réaction de fermeture de cycle par métathèse a ainsi été réalisée sur le diène **2.5**. Bien que le produit de cyclisation **2.8** se soit formé, les rendements étaient extrêmement faibles (4%). Il est possible que la fonction alcool libre empoisonne le catalyseur. Plusieurs articles dans la littérature ont déjà montré que la présence d'une fonction alcool libre pouvait impacter négativement la réaction de fermeture de cycle par métathèse, par comparaison avec l'alcool protégé (pas de réaction ou rendements plus faibles lorsque la fonction alcool n'est pas protégée) [7,8].

Pour contourner ce problème, nous avons décidé de protéger l'alcool **2.5**. Si de nombreux groupements sont compatibles avec la RCM (TBDMS [7], Bz [9], Ac [8,10], Bn [7], Me [8,9,11], MOM [12]), l'acétate nous paraissait simple et rapide à installer puis à cliver, tout en assurant de bons rendements sur ces deux étapes. Ainsi, la protection de la fonction alcool du composé **2.5** sous la forme d'un acétate par traitement par l'anhydride acétique en présence de DIPEA et de DMAP a conduit à l'ester **2.6** avec un rendement quantitatif (Schéma 10). Avec le composé **2.6** en mains, nous avons de nouveau réalisé la réaction de fermeture de cycle par métathèse dans les mêmes conditions que précédemment (Grubbs II, DCM à reflux). La cyclisation a bien eu lieu et le produit bicyclique **2.7** a été obtenu avec un rendement moyen de 55%, la réaction de cyclisation n'étant pas totalement complète et conduisant à la formation d'une impureté polaire que nous n'avons pas pu caractériser.

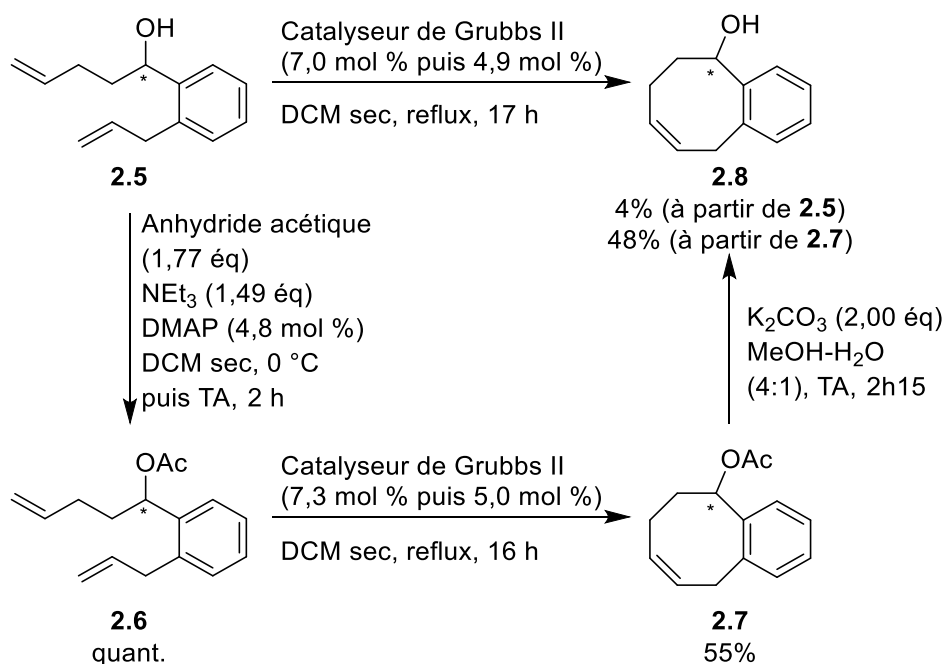


Schéma 10: Accès au bicyclic [6-8] 2.8.

Ainsi, nous avons rapidement pu valider la formation du cycle à 8 grâce à la RCM, qui est une réaction facile à mettre en œuvre et assez rapide. Une étape de purification par chromatographie sur gel de silice est cependant nécessaire afin d'éliminer tous les résidus de catalyseur qu'il peut y avoir.

Il est à noter que pour la réaction de fermeture de cycle par métathèse, il est nécessaire de travailler avec de fortes dilutions, afin de favoriser la version intramoléculaire plutôt qu'intermoléculaire. De plus, des petites optimisations ont été faites sur le mode opératoire de cette réaction. En effet, les charges de catalyseur utilisées pour nos premiers essais de métathèse (7,3 mol % au premier ajout, puis 5,0 mol % lors du deuxième ajout) étaient assez élevées. Nous avons réduit la charge de complexe au ruthénium à un seul ajout de 7,1 mol %, qui a permis de former le bicyclic 2.7 avec des rendements similaires. Dans le but de limiter la consommation de solvant anhydre, nous avons réalisé la RCM dans du DCM grade technique, plutôt que du DCM anhydre, et le composé 2.7 a également été obtenu sans perte significative de rendement avec un rendement moyen de 55%.

Le groupement acétate a ensuite été clivé en présence de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dans un mélange  $\text{MeOH-H}_2\text{O}$  (Schéma 10). Le bicyclic [6-8] 2.8 possédant un alcool libre est formé en seulement 2 h avec un rendement de 48%. Ainsi, sur 3 étapes, le produit bicyclic 2.8 a été obtenu avec un faible rendement global de 13%, sans doute lié à la petite échelle sur lesquelles étaient réalisées les réactions.

Par la suite, une séquence de cyclisation puis de déprotection a été effectuée sans purification de l'intermédiaire 2.7, et le produit 2.8 a été obtenu avec un rendement global sur 3 étapes de 38%.

## 2. Glycosylation de la plateforme bicyclique [6-8]

Après analyse de la littérature, il semblerait que l'unité sucre joue un rôle prépondérant dans la formation du complexe ternaire. À ce stade, il nous a paru intéressant de pouvoir étudier la mise en place de ce sucre sur le châssis [6-8] **2.8** et ainsi de réaliser des études préliminaires de glycosylation. Par ailleurs, l'effet de cet hétéroside sur les IPPs pourra également être envisagé par la suite.

Dans un premier temps, nous avons choisi d'introduire un glucose libre. Par la suite, il pourrait être intéressant de tester des glucoses fonctionnalisés ou d'autres types de sucres, qui peuvent avoir une interaction différente du glucose simple avec les différents partenaires de l'IPP.

Pour ces premiers essais de glycosylation, nous allons appliquer deux méthodes en parallèle, avec deux donneurs de glycosyle différents, afin de comparer leur efficacité sur nos substrats.

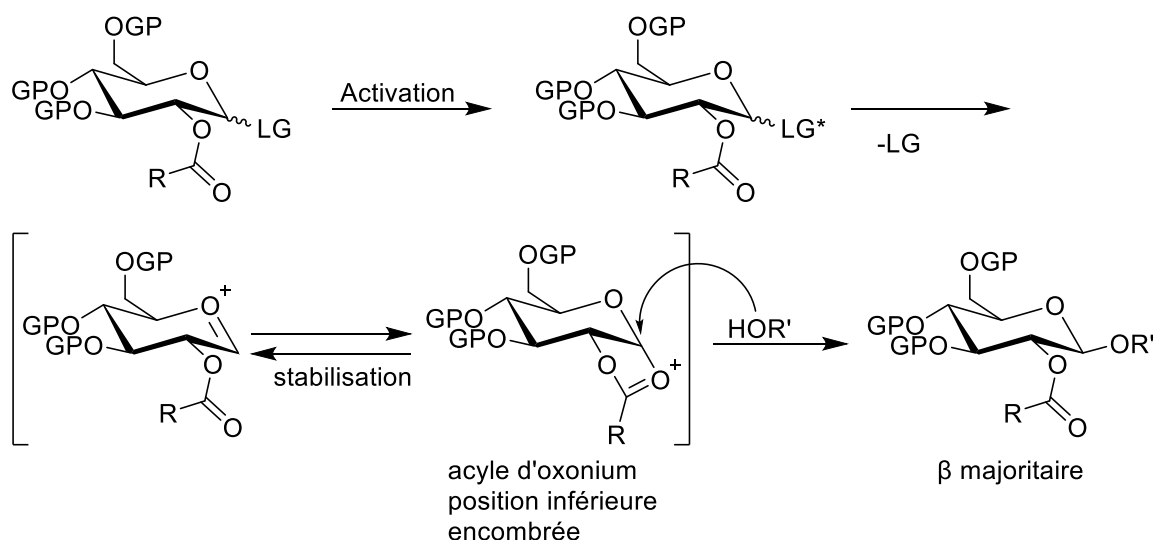
### a. Choix des donneurs de glycosyle

Lors des étapes de glycosylation, il est important de choisir judicieusement la nature du donneur de glycosyle. En particulier, les groupements protecteurs du sucre ainsi que la substitution du carbone anomère vont avoir une influence respective sur la sélectivité  $\alpha/\beta$  de la glycosylation et sur l'activation du donneur. Nous nous proposons ici de voir rapidement les principes liés à ces phénomènes et nous justifierons ainsi nos choix pour les donneurs sélectionnés.

#### i. Influence des groupements protecteurs

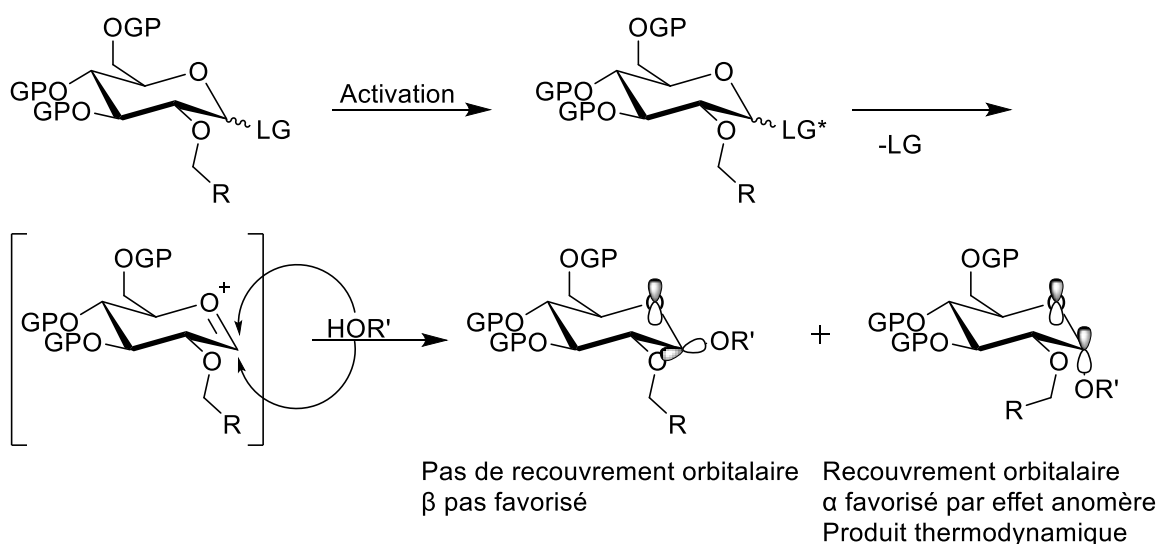
La protection du sucre à introduire est primordiale. En effet, sans groupement protecteur, toutes les fonctions alcools du sucre sont libres et peuvent donc interférer dans les diverses réactions. Aussi, la présence de groupements protecteurs peut permettre d'influencer la stéréosélectivité des glycosylations. Ainsi, il est nécessaire de protéger les fonctions alcools. Deux types de groupements protecteurs existent.

Dans une première approche, on retrouve les groupements protecteurs dits « participants ». Ces groupements, majoritairement des esters, vont de par leur nature participer à la stabilisation de l'intermédiaire formé lors de l'activation du donneur (**Schéma 11**). En effet, pour la série glucose, le groupement participant vient assister le départ du groupement partant précédemment activé, conduisant ainsi à la formation d'un intermédiaire plus stable de type acyle oxonium. De cette façon, la position inférieure du sucre est bloquée, et l'accepteur de glycosyle attaquera donc par la face supérieure : l'addition se fera donc par une liaison 1,2-*trans* et la liaison glycosidique sera majoritairement de nature  $\beta$ .



**Schéma 11:** Influence d'un groupe participant sur le résultat de glycosylation.

Une seconde approche consiste à utiliser des groupements protecteurs « non-participants », essentiellement des éthers. Contrairement aux groupements participants, les non-participants ne vont pas stabiliser l'intermédiaire oxonium généré *in situ* (**Schéma 12**). En revanche, la sélectivité pour le produit obtenu est guidée par l'effet anomère. Cet effet s'explique par le recouvrement des orbitales : lors de la formation du produit de configuration  $\beta$ , les orbitales non-liantes de l'oxygène et  $\sigma^*$  du carbone anomère ne se recouvrent pas, ou très peu, contrairement au produit de configuration  $\alpha$ , pour lequel le recouvrement orbitalaire est meilleur. Ainsi, l'anomère  $\alpha$  est plus stable que l'anomère  $\beta$  et les groupements non-participants favorisent donc la formation de l'anomère  $\alpha$ .



**Schéma 12:** Influence d'un groupe non-participant et stabilisation par effet anomère.

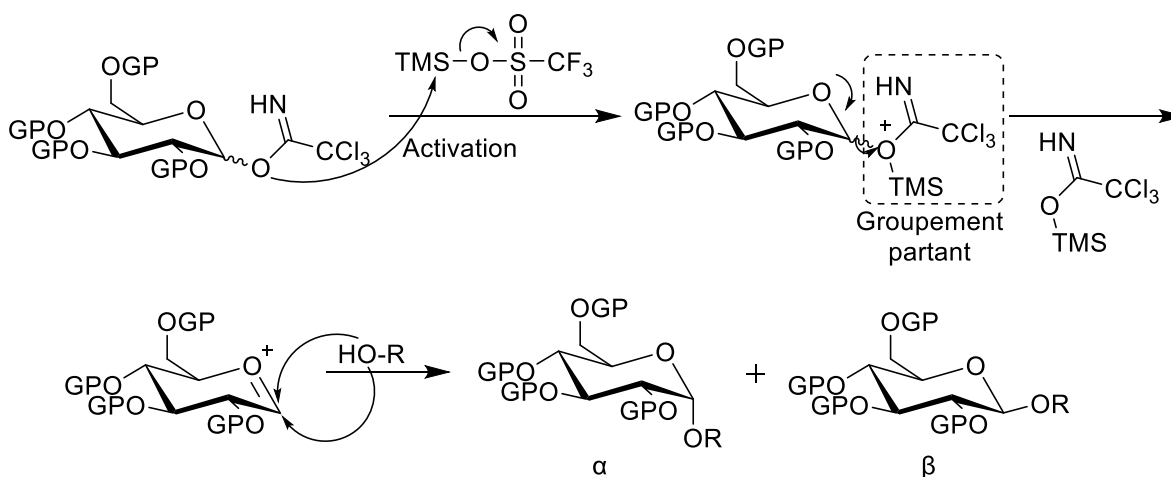
Dans le cas de la fusicoccine-A, la liaison glycosidique est de type  $\alpha$ , c'est pourquoi nous avons décidé d'utiliser un groupement protecteur non-participant, en l'occurrence un éther de benzyle, pour nos étapes de glycosylation.

ii. *Nature du donneur de glycosyle*

La nature du donneur de glycosyle, et plus particulièrement du groupement partant au niveau de la position anomère, a également une grande influence sur le produit de glycosylation obtenu. En effet, certains groupements seront plus faciles à activer que d'autres et ils peuvent également avoir une influence sur la sélectivité  $\alpha/\beta$ .

Il existe de nombreuses stratégies de glycosylation en utilisant différents types de groupements partants : il peut s'agir d'un acétate, d'un halogénure, d'un trichloroacétimide, d'un thioglycoside, ou encore d'un sulfoxyde. Parmi ces différents types, nous avons sélectionné deux donneurs avec des groupements partants différents afin de réaliser nos essais de glycosylation.

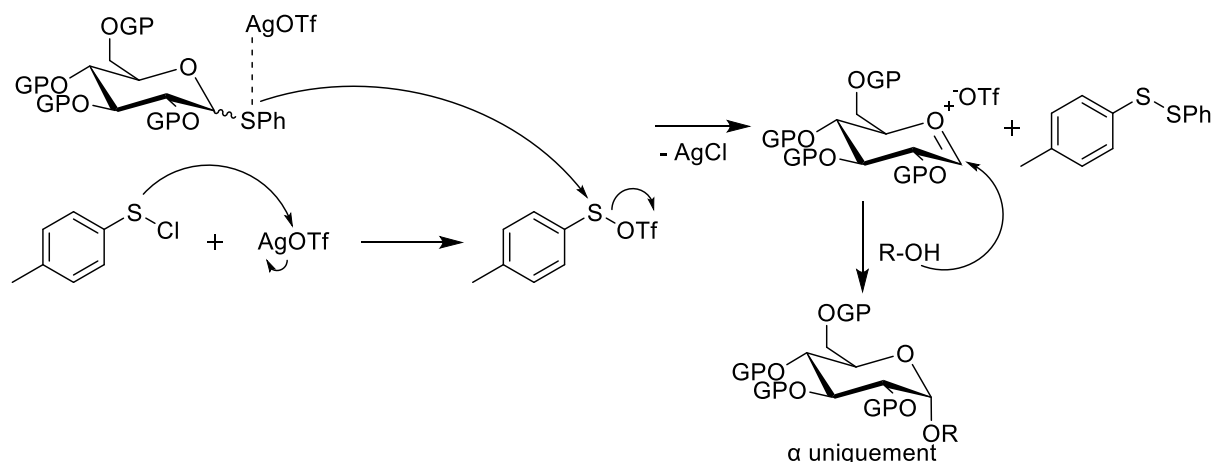
Le premier groupement envisagé est un trichloroacétimide (TCA). Ce groupement est facilement activable par un acide de Lewis tel que TMSOTf, et forme ainsi un très bon groupement partant. Après formation de l'espèce oxonium par action de TMSOTf, l'accepteur de glycosyle R-OH peut attaquer par la face inférieure ou supérieure. Comme expliqué précédemment avec l'effet anomère, l'anomère  $\alpha$  est favorisé, mais le second anomère possible de configuration  $\beta$  est également formé. Ainsi, avec un donneur de type TCA, nous obtenons un mélange des deux produits  $\alpha$  et  $\beta$  (**Schéma 13**).



**Schéma 13:** Mécanisme de glycosylation avec le donneur TCA.

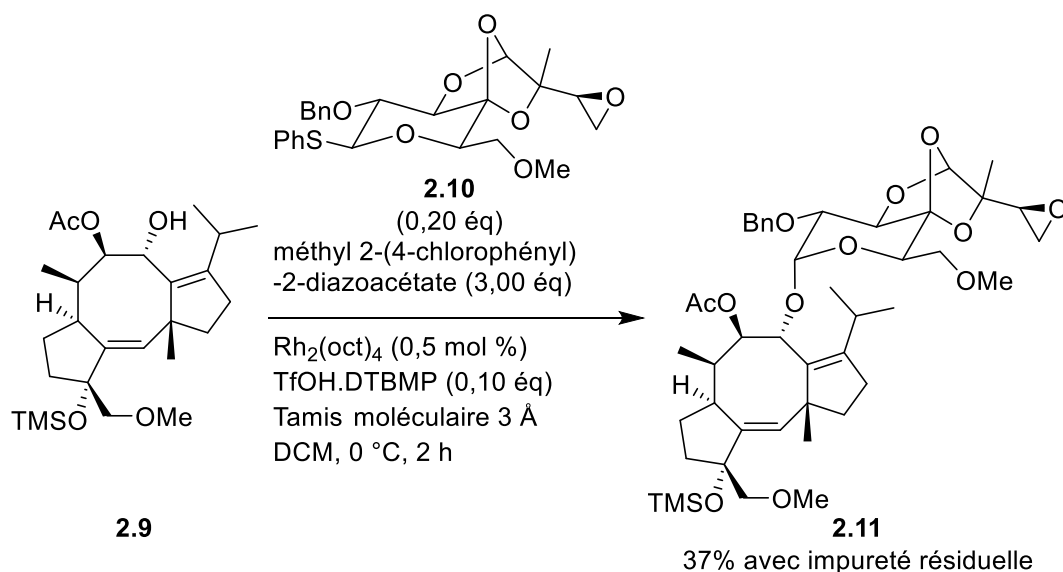
Dans le cas de l'utilisation d'un thioglycoside (**Schéma 14**), l'acide de Lewis utilisé est le triflate d'argent (AgOTf). Ce dernier, servant d'agent activateur, permet d'affaiblir la liaison carbone anomérique – soufre par formation d'une liaison dative avec l'atome de soufre, mais il permet également de générer l'espèce réactive *p*TolSOTf qui sert d'électrophile pour le thioglycoside. Ainsi, le thioglycoside va attaquer le *p*TolSOTf pour former l'oxonium attendu et le disulfure mixte (phényl-

toluyl). L'oxonium est stabilisé par le contre-ion triflate et la formation de chlorure d'argent représente la force motrice de la réaction pour générer l'oxonium. Cet oxonium est alors une espèce électrophile qui subit l'attaque de l'alcool, essentiellement par la face inférieure. En effet, il semblerait que l'ion triflate ait un fort caractère électrophile, et que son utilisation en quantité catalytique favorise une sélectivité pour un anomère plutôt qu'un autre [13,14]. Ainsi, l'anomère  $\alpha$  est obtenu sélectivement.



**Schéma 14:** Mécanisme de glycosylation avec le donneur thioglycoside.

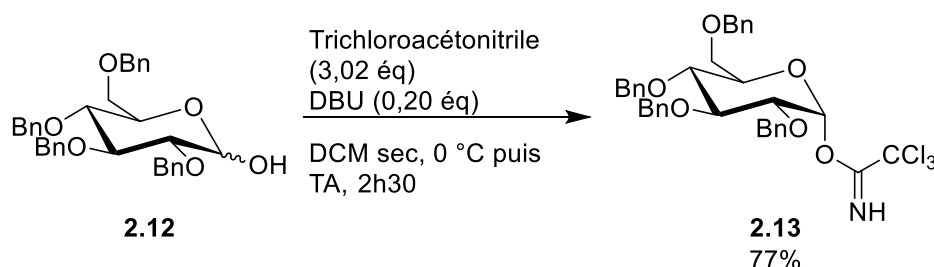
Le choix du thioglycoside a également été motivé par un article publié en 2020 [15], qui rapporte la synthèse totale énantiosélective de la cotylénine A (**1.11**). Cet hétéroside est composé d'un squelette tricyclique [5-8-5] semblable à celui de la fusicoccine-A (**1.9**), et possède également un glucose fonctionnalisé. Dans cet article, l'étape de glycosylation (**Schéma 15**) est réalisée avec l'accepteur **2.9** et le donneur thioglycoside **2.10**, et la réaction a fourni exclusivement le produit de glycosylation  $\alpha$  **2.11** avec un rendement annoncé de 37%. Cependant, le composé **2.11** est toujours accompagné d'une impureté résiduelle qui ne permet pas d'apprécier le rendement exact.



**Schéma 15:** Étape de glycosylation lors de la synthèse totale énantiosélective de la cotylénine A [15].

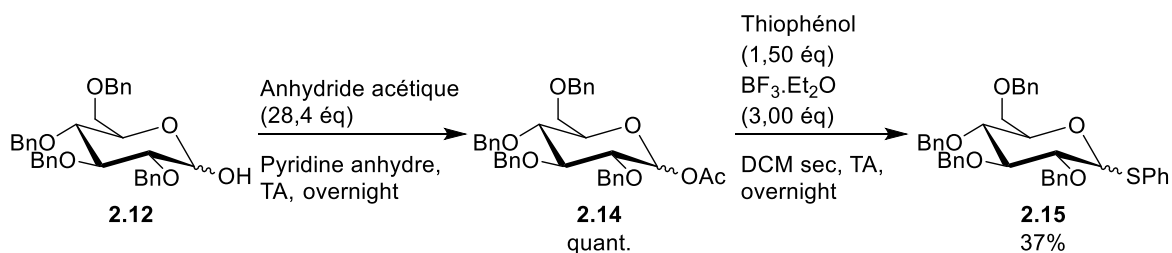
## b. Préparation des réactifs

Avant d'effectuer le greffage du sucre, il est nécessaire de préparer les donneurs de glycosyle. Ainsi, un premier donneur de type TCA (**2.13**) a été synthétisé à partir du glucose **2.12** protégé en benzyle (**Schéma 16**). Une première méthode utilisait le carbonate de potassium (5,00 éq) comme base. Bien que le produit soit obtenu avec un rendement quantitatif, un mélange des deux anomères  $\alpha$  et  $\beta$  était cependant obtenu, avec un ratio d'environ 50:50. Une seconde méthode avec le DBU a été employée, qui a permis d'obtenir seulement l'anomère  $\alpha$  avec un bon rendement de 77%. En effet, le DBU est une base plus forte que le  $K_2CO_3$ , et les mécanismes de formation du trichloroacétimide **2.13** sont donc différents : le DBU va d'abord déprotoner l'alcool, et l'alcoolate formé va ensuite attaquer le trichloroacétonitrile, alors qu'avec le  $K_2CO_3$ , l'alcool va d'abord attaquer le nitrile, et la déprotonation se fait dans un second temps. Dans le cas de notre glycosylation, c'est l'anomère  $\alpha$  qui nous intéresse, et nous privilégions donc la méthode avec le DBU.



**Schéma 16:** Accès au donneur de glycosyle de type TCA **2.13**.

Le second type de donneur, de type thioglycoside, a également été préparé à partir du glucose protégé **2.12**. La position anomère a été activée au préalable sous la forme d'un acétate (produit **2.14**), puis cette fonction a été convertie en thiophényle **2.15** par action du thiophénol (**Schéma 17**). Le thioglycoside **2.15** a ainsi été obtenu avec un rendement global de 37% sur deux étapes.



**Schéma 17:** Préparation du donneur thioglycoside **2.15**.

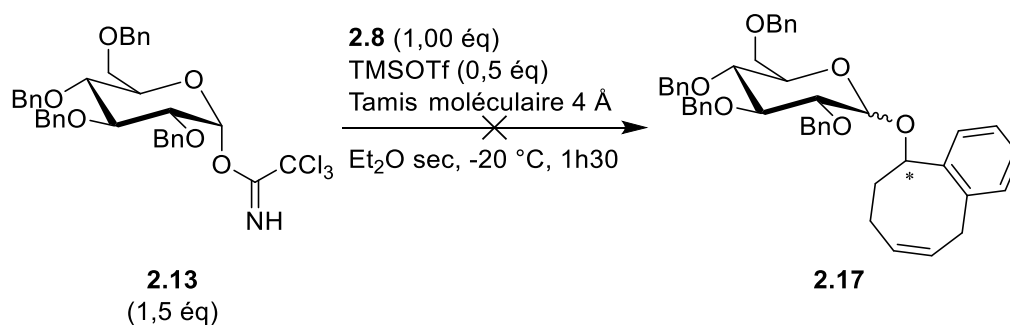
Le thioglycoside **2.15** est obtenu avec un moins bon rendement que le trichloroacétimide **2.13**. En effet, l'acétate intermédiaire **2.14** n'était pas purifié, et de faibles impuretés ont pu impacter négativement la réaction suivante. De plus, la formation du thioglycoside **2.15** n'était pas totalement complète, et était accompagnée de la formation de plusieurs impuretés non caractérisées.



Il existe d’autres méthodes permettant la formation du composé **2.15**. Dieskau et Plietker [16] ont par exemple synthétisé le thioglycoside **2.15** avec un bon rendement de 70% en une seule étape à partir du glucose protégé en benzyle **2.12**, en employant le disulfure de phényle et la tributylphosphine dans la pyridine.

### c. Glycosylation du composé **2.8**

Les premiers essais de glycosylation entre l’accepteur bicyclique **2.8** et le donneur **2.13** ont été réalisés (**Schéma 18**) en présence de TMSOTf (0,5 éq), dans les conditions décrites par Goti *et al.* en 2009 [17]. Malgré une agitation plus longue à -20 °C (3 h au lieu de 30 min) et un ajout supplémentaire d’activateur TMSOTf (0,5 éq à nouveau), les essais n’ont pas été concluants. En effet, il semblait y avoir une dégradation de notre plateforme bicyclique [6-8] durant la réaction (perte des signaux éthyléniques du bicyclic **2.8** en RMN <sup>1</sup>H).

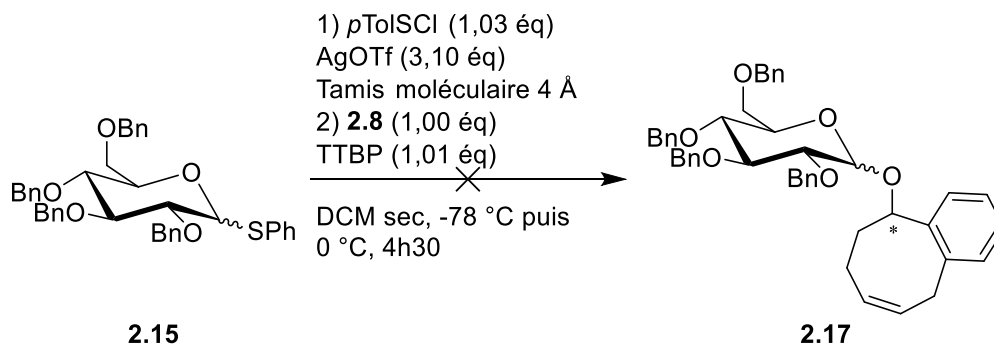


**Schéma 18:** Essai de glycosylation sur la structure bicyclique [6-8] **2.8** avec le donneur **2.13**.

La seconde méthode de glycosylation, mettant en jeu le donneur **2.15**, n’a pas donné de meilleurs résultats (**Schéma 19**). En effet, malgré l’activation réussie du donneur par l’ajout d’AgOTf et de *p*TolSCL, observée en CCM par la disparition du donneur et l’apparition d’un produit apolaire, l’addition sur l’accepteur **2.8** n’a pas pu être réalisée. Pour s’assurer que le problème de réactivité n’était pas dû à la présence du tamis moléculaire utilisé dans la réaction pour sécher les différents réactifs, un essai a été réalisé sans tamis, et les réactifs ont été séchés par co-évaporation au toluène. Malgré cela, le produit de glycosylation **2.17** n’a pas été observé.

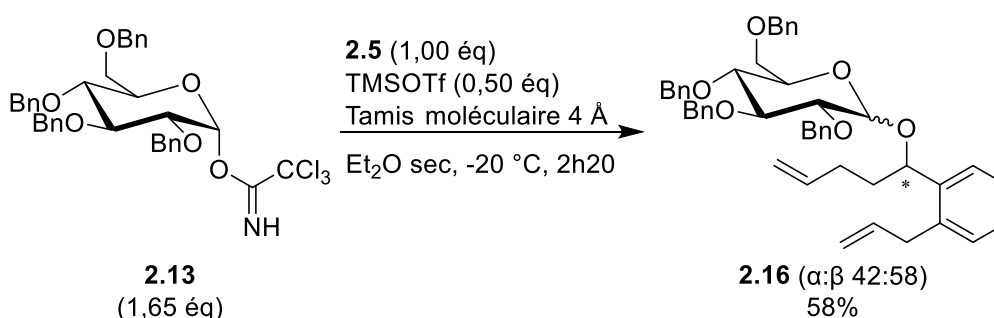
Il semblerait donc qu’il y ait un problème de réactivité au niveau de notre accepteur. Il est possible que la conformation de la molécule ne soit pas favorable à l’approche du donneur, ou encore que l’alcool soit trop encombré pour que l’approche du donneur soit possible.

Ainsi, l’alternative à laquelle nous avons pensé a consisté à réaliser la glycosylation sur le diène avant la fermeture de cycle. En effet, le diène **2.5** est une structure beaucoup moins rigide que le bicyclic **2.8** et l’approche du donneur pourrait donc être facilitée.

Schéma 19: Essais de glycosylation sur la structure bicyclique [6-8] **2.8** avec le donneur **2.15**.d. Glycosylation sur le diène **2.5**

La glycosylation sur le diène plutôt que sur le bicyclic présente deux avantages. D'abord, la structure du diène est moins rigide que celle du bicyclic, donc l'alcool sera plus accessible et l'approche du donneur sera sans doute plus simple. Ensuite, le fait de fonctionnaliser l'alcool par glycosylation évite les étapes de protection puis de déprotection de l'alcool qui sont normalement nécessaires pour la cyclisation.

La glycosylation a été réalisée sur le diène **2.5** avec le donneur TCA (Schéma 20), dans les mêmes conditions que celles mises en œuvre sur la plateforme bicyclique **2.8** [17]. L'addition du donneur **2.13** sur le diène a montré l'apparition d'un produit apolaire sur CCM, qui correspond au produit attendu **2.16**. En effet, l'analyse RMN <sup>1</sup>H du produit purifié a montré la disparition du proton de l'acétimide à 8,58 ppm. De plus, l'intégration du signal du proton anomère a révélé une valeur de 1, pour une intégration de référence de 2 H correspondants aux deux protons des CH des alcènes, ce qui confirme également la formation du produit attendu. Ainsi, le produit **2.16** a pu être synthétisé avec un rendement encourageant de 58%. Cependant, les deux anomères α et β (respectivement 5,02 ppm, *J* = 3,3 Hz et 5,03 ppm, *J* = 8,7 Hz, ratio 42:58) ont été obtenus. En effet, dû à la réactivité du donneur **2.13**, et même si l'anomère α est favorisé grâce à l'effet anomérique, les deux anomères α et β sont formés simultanément.

Schéma 20: Glycosylation sur le diène **2.5** avec le donneur de type TCA **2.13**.

Afin de comparer les deux méthodes, la glycosylation a également été réalisée avec le donneur **2.15** (Schéma 21). L’activation du donneur par ajout d’AgOTf et *p*TolSCl a pu être observée par l’apparition d’un produit légèrement plus apolaire en CCM, et l’addition successive du diène accepteur **2.5** a permis la formation du même produit de glycosylation **2.16** avec un rendement de 36% sous forme d’un mélange inséparable de diastéréoisomères du fait de la présence du carbone asymétrique au niveau de l’accepteur. Cette fois-ci, seul l’anomère  $\alpha$  a été observé en RMN  $^1\text{H}$  (proton anomérique à 5,03 ppm,  $J = 3,6$  Hz).

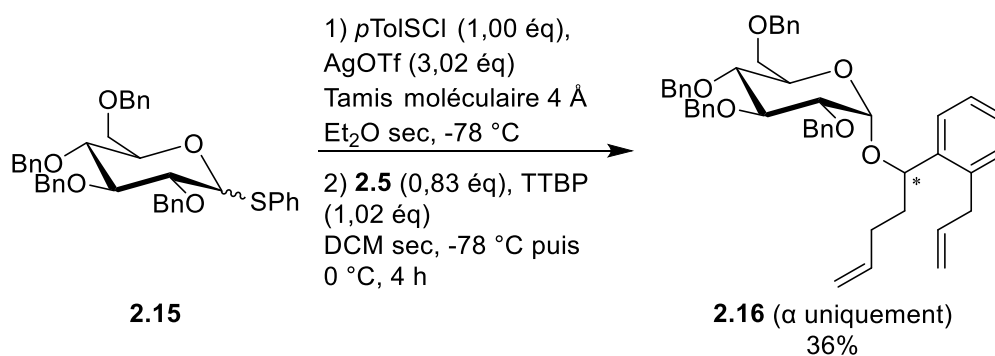


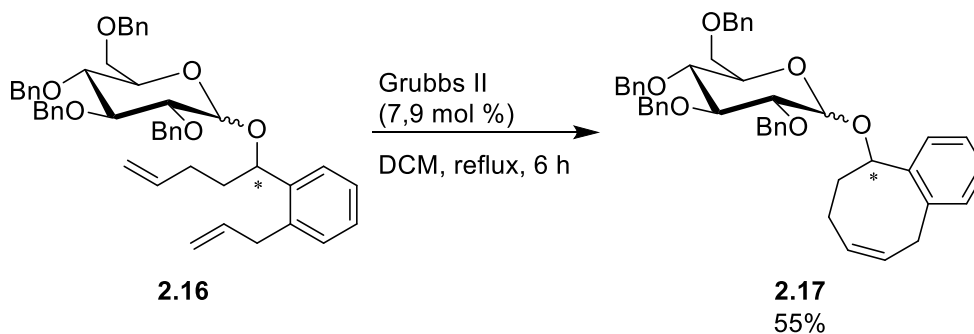
Schéma 21: Glycosylation sur le diène **2.5** avec le thioglycoside **2.15**.

Ainsi, les deux méthodes de glycosylation (avec les donneurs **2.13** et **2.15**) ont conduit à l’obtention du produit désiré **2.16**. La méthode avec le TCA donne un meilleur rendement (58%) par rapport à la méthode du thioglycoside (36%). Cependant, le produit de glycosylation formé par le donneur TCA est moins propre (le produit est accompagné de sous-produits) et contient l’anomère  $\alpha$  désiré mais également l’anomère  $\beta$ . Ainsi, le rendement annoncé de 58% avec cette méthode est légèrement biaisé. De plus, la glycosylation avec le donneur **2.15** a été menée sur une échelle plus petite (0,10 mmol) que pour la glycosylation avec **2.13** (0,49 mmol), ce qui a pu impacter le rendement global. Puisque nous voulions privilégier la formation de l’anomère  $\alpha$ , nous avons ainsi décidé de garder la méthode de glycosylation avec le donneur thioglycoside **2.15** pour les futures glycosylations.

#### e. Cyclisation et déprotection du bicyclic [6-8] glycosylé

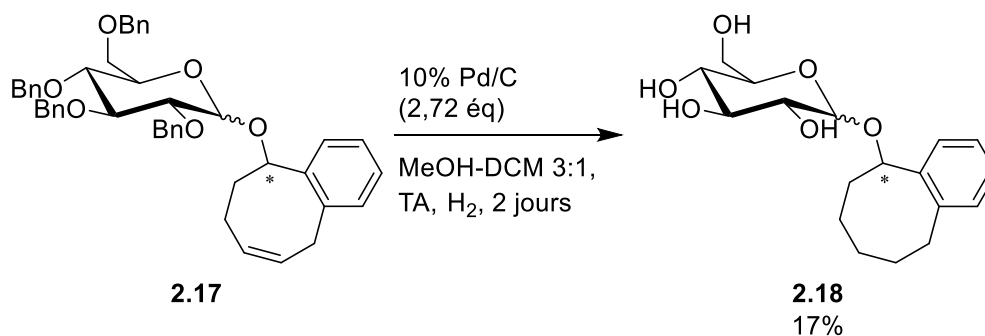
Maintenant que l’étape de glycosylation a été validée, deux étapes sont encore nécessaires pour l’obtention du composé modèle cible. En effet, puisque la réaction de glycosylation a été conduite sur le diène, il est nécessaire de procéder à la cyclisation par RCM, puis de retirer les groupements benzyles sur le glucose. L’expérience précédente sur l’influence potentiellement négative d’une fonction OH libre lors de la cyclisation par RCM (cf Chapitre 2, I.1.b.) nous conduit à envisager la séquence dans cet ordre.

La cyclisation intramoléculaire par métathèse sur le diène glycosylé **2.16** a été menée en présence du catalyseur de Grubbs II dans du DCM grade technique (**Schéma 22**). De manière intéressante, la présence du sucre, qui génère un certain encombrement stérique, n'a pas perturbé le bon déroulement de la réaction et le diène attendu **2.17** a été formé avec un rendement satisfaisant de 55% et du même ordre de grandeur que les cyclisations précédentes. Il est également à noter que cette cyclisation a été plus rapide que celle envisagée sur les substrats précédents, le produit **2.17** étant formé au bout de 5 h contre une agitation de 15 h (overnight) observée précédemment.

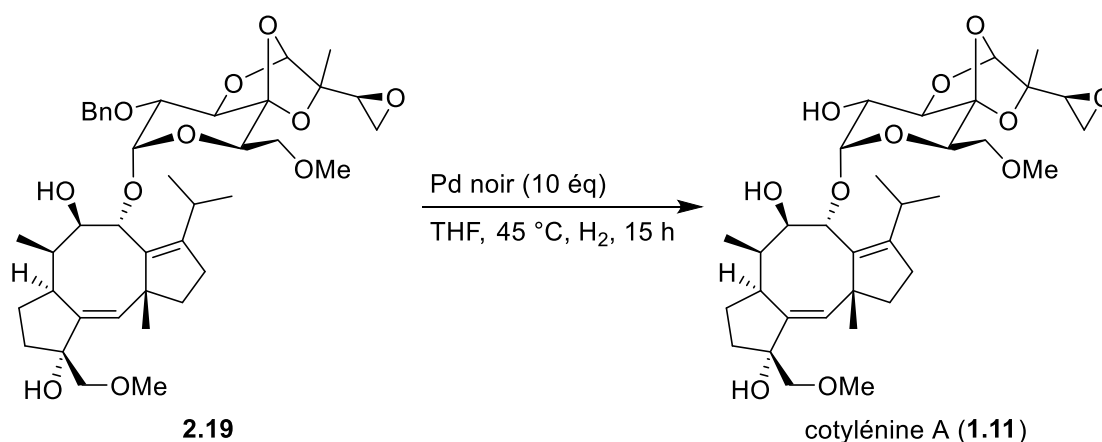


**Schéma 22:** Formation du bicyclic [6-8] glycosylé **2.17** par réaction de fermeture de cycle par métathèse.

Dans un second temps, le retrait des groupements benzyles est envisagé. La déprotection du produit **2.17** par hydrogénolyse a été réalisée en présence de palladium sur charbon à 10% sous atmosphère d'hydrogène dans un mélange MeOH-DCM (3:1) (**Schéma 23**). Après une première charge de 2,7 éq et 24 h d'agitation à TA, plusieurs produits étaient obtenus. L'analyse des spectres de masse basse résolution (LRMS) des différentes fractions récoltées a permis de poser l'hypothèse d'un mélange combinant des produits de déprotection partielle et le produit de déprotection totale attendu **2.18**. Il est à noter que ces conditions de déprotection induisent la réduction de la double liaison intracyclique du cyclooctane, ce qui était anticipé. Ainsi, les produits de déprotection partielle ont été rassemblés et soumis à une nouvelle charge de Pd/C (2,7 éq) et après 24 h supplémentaires sous hydrogène, seul le produit de déprotection totale **2.18** a été obtenu, avec un faible rendement de 17%. Ce faible rendement peut s'expliquer par le fait que la réaction d'hydrogénation s'est réalisée en deux fois, avec deux purifications successives, ces différents traitements ayant généré des pertes. Il est important également de noter que le composé **2.17** présente une position pseudo-benzylrique (cycle aromatique de la plateforme bicyclique [6-8]). Il y avait donc un risque potentiel pour que la réduction s'effectue également sur cette position pseudo-benzylrique. Cependant, elle n'a pas été impactée lors de la déprotection, ce qui signifie que cette position est sans doute plus stable que les benzyles présents sur le sucre.

Schéma 23: Déprotection du glucose **2.17** et obtention du produit déprotégé **2.18**.

Dans la synthèse totale énantiosélective de la cotylénine A (**1.11**) décrite par Nakada *et al.* [15], une réaction de déprotection d'un éther de benzyle intervient également en dernière étape (Schéma 24). Dans ce cas, les auteurs ont réalisé cette étape sur l'intermédiaire **2.19** en présence de palladium noir, sous atmosphère d'hydrogène, dans le THF à 45 °C. La déprotection était totale en 15 h seulement et a permis la formation de la cotylénine A (**1.11**). La réaction a été plus rapide car, dans leur cas, le sucre ne possédait qu'un seul groupement benzyle à cliver. Le rendement de la réaction de déprotection seule n'est pas mentionné, le rendement annoncé de 6% correspond à une séquence de 4 étapes (glycosylation suivie de 3 déprotections successives) à partir de l'intermédiaire **2.9** présenté dans le Schéma 15.

Schéma 24: Déprotection finale du sucre **2.19** pour obtenir la cotylénine A (**1.11**).

Nous avons ainsi établi une voie de synthèse assez rapide permettant d'accéder au composé modèle bicyclique [6-8] glycosylé, et nous pouvons désormais transposer cette méthode à la synthèse de bicycles de tailles différentes, comme les bicycles [6-7] et [6-9].

### 3. Synthèse des bicycles [6-7] et [6-9] glycosylés

Afin d'accéder aux bicycles [6-7] et [6-9], le chlorure d'allylmagnésium et le bromure de pentényl magnésium ont été respectivement mis en réaction avec l'allylbenzaldéhyde **2.3** (Schéma 25) pour conduire après purification aux diènes **2.20** et **2.21** avec 62% et 53% de rendement. Le chlorure d'allylmagnésium est un réactif commercial ; en revanche, le bromure de pentényl magnésium a été préparé *in situ*. Ces rendements restent légèrement plus faibles que d'autres additions de réactifs de Grignard sur des aldéhydes analogues [18–23].

Les composés **2.20** et **2.21** ont ensuite été convertis en esters correspondants (protection des fonctions alcools) par action de l'anhydride acétique fournissant les dérivés **2.22** et **2.23**, précurseurs des bicycles envisagés, avec des rendements respectifs quantitatif et de 79% (Schéma 25).

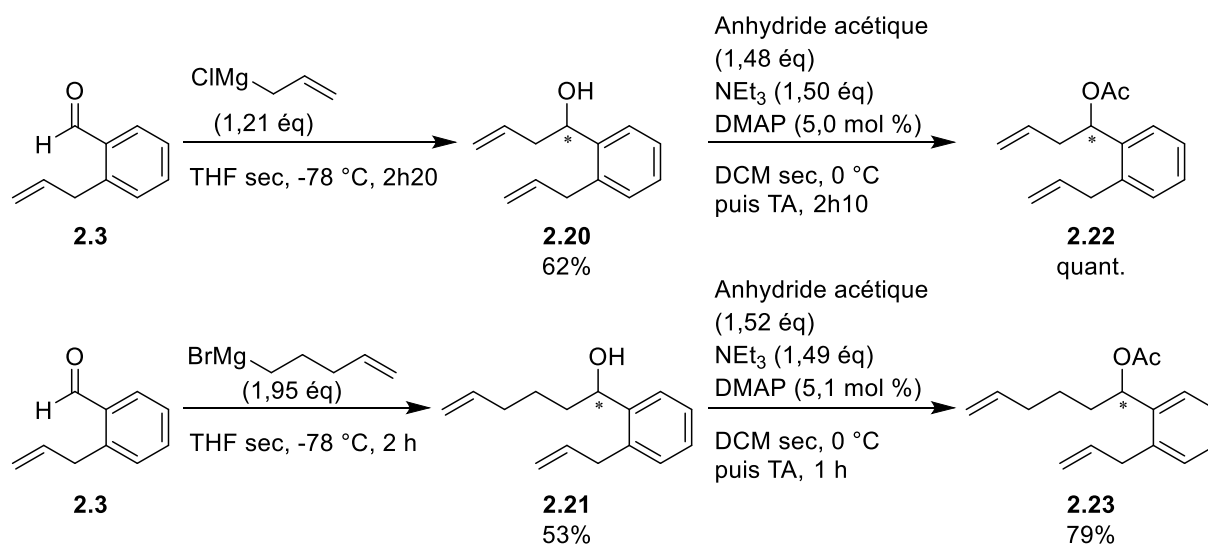
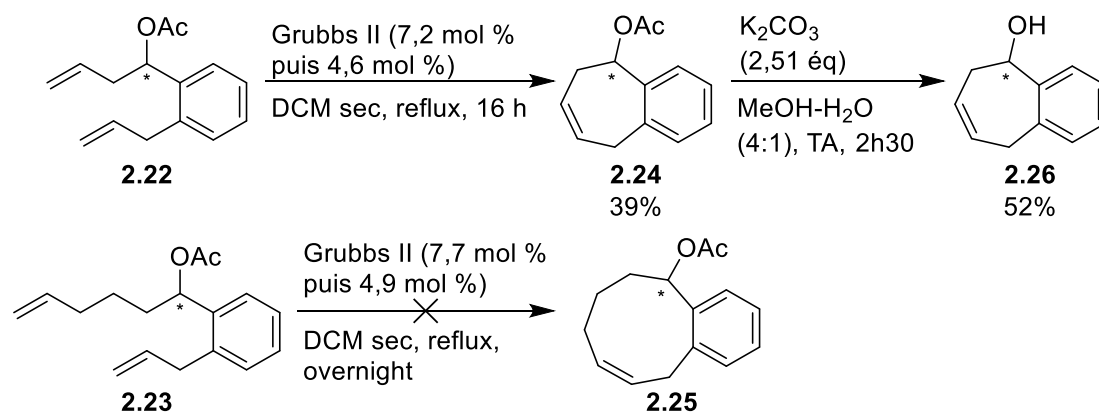


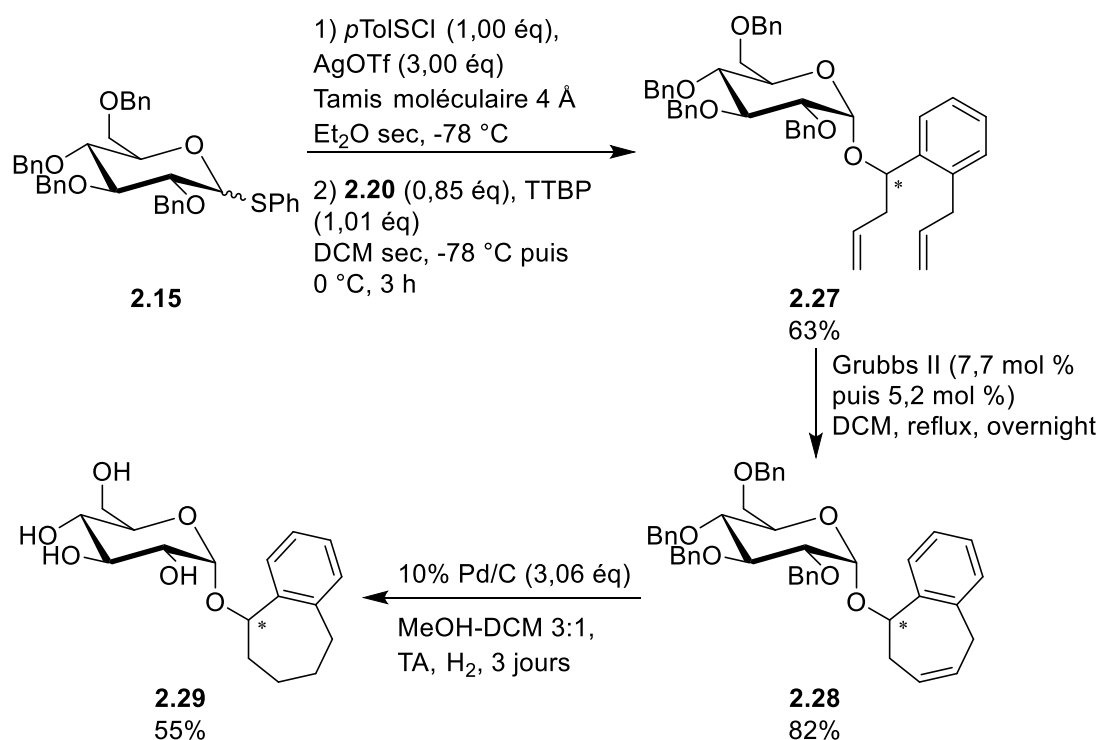
Schéma 25: Accès aux précurseurs de RCM **2.22** et **2.23** pour la synthèse des bicycles [6-7] et [6-9].

Malgré l'échec de la glycosylation directe sur la plateforme bicyclique [6-8], nous tenions tout de même à former dans un premier temps les bicycles [6-7] et [6-9] avant de procéder à l'étape de glycosylation. En effet, cela nous permet de vérifier que la formation de cycles à 7 et 9 chaînons est possible sur ce type de substrats. C'est ainsi que la réaction de fermeture de cycle par métathèse a été entreprise sur les deux diènes **2.22** et **2.23** (Schéma 26). La cyclisation sur le composé **2.22** fournit le bicyclic **2.24** de taille [6-7] attendu avec un rendement assez modeste de 39% (Schéma 26). Dans le cas du précurseur **2.23**, le signal correspondant au bicyclic **2.25** est observé en spectrométrie de masse basse résolution (LRMS,  $m/z = 230,1$  pour une masse attendue de 230,31 g/mol) mais le composé n'a pas pu être isolé. La réaction avec le substrat **2.23** a été conduite sur une très petite échelle, ce qui peut expliquer les difficultés à l'isoler. Ceci prouve donc que, dans le cas de nos substrats, la RCM présente des limites pour la formation de cycles de tailles moyennes. Une dernière étape de déprotection de l'alcool **2.24** a été nécessaire afin d'obtenir le produit **2.26**.



Sch\u00e9ma 26: Formation des bicycles [6-7] et [6-9] par RCM.

Comme r\u00e9alis\u00e9 sur le di\u00e8ne **2.5**, la glycosylation a \u00e9t\u00e9 envisag\u00e9e sur le di\u00e8ne **2.20** (Sch\u00e9ma **27**). Dans les m\u00eames conditions que pour l'obtention du di\u00e8ne glycosyl\u00e9 **2.16**, la glycosylation en pr\u00e9sence du donneur thioglycoside **2.15**, a fourni le di\u00e8ne glycosyl\u00e9 **2.27** attendu, avec un bon rendement de 63%. Comme observ\u00e9 lors de la synth\u00e8se du compos\u00e9 **2.16**, seul l'anom\u00e8re  $\alpha$  a \u00e9t\u00e9 obtenu (proton anom\u00e9rique \u00e0 5,07 ppm,  $J = 3,8$  Hz). Les conditions de m\u00e9tath\u00e8se ont ensuite \u00e9t\u00e9 appliqu\u00e9es avec succ\u00e8s pour former le produit bicyclique [6-7] glycosyl\u00e9 **2.28** avec un bon rendement de 82%, et une derni\u00e8re \u00e9tape de d\u00e9protection du glucose a conduit au produit **2.29** avec un rendement moyen de 55%. Cette fois, pour \u00e9viter des probl\u00e8mes de d\u00e9protection incompl\u00e8te, la charge de palladium a \u00e9t\u00e9 l\u00e9g\u00e8rement augment\u00e9e (3 \u00e9q), et la r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 laiss\u00e9e sous agitation pendant 3 jours. Ces changements ont \u00e9t\u00e9 utiles puisque le produit de d\u00e9protection **2.29** a \u00e9t\u00e9 obtenu avec un rendement de 55%, cette fois encore sous forme d'un m\u00e9lange de diast\u00e9roisom\u00e8res ins\u00e9parables.



**Schéma 27:** Dernières étapes conduisant à la formation du produit bicyclique [6-7] glycosylé déprotégé **2.29**.

#### 4. Conclusion

Durant cette première partie consacrée à l'exploration des voies d'accès aux structures bicycliques de type [6-X], nous avons vu que les substrats pour la réaction de fermeture de cycle par métathèse étaient rapidement accessibles. De plus, ces réactions ont fourni les produits diéniques attendus avec des rendements modestes mais acceptables dans leur globalité. Nous avons également pu valider la formation de cycle à 8 chaînons par métathèse. Cependant, cette méthode est limitée à la formation des bicycles [6-7] et [6-8], puisque le bicyclic [6-9] n'a pas pu être isolé. De plus, il est nécessaire de protéger la fonction alcool secondaire présente sur le cycle B dans le but d'éviter tout problème de réactivité.

Lors des essais de glycosylation sur les plateformes bicycliques, nous avons été confrontés à un problème de rigidité structurale et d'accessibilité à la fonction alcool. Ainsi, nous avons dû procéder à la glycosylation sur le diène en amont de la RCM. Cependant, il est à retenir que cette adaptation de la voie de synthèse rend l'accès au produit final plus rapide, puisqu'en fonctionnalisant l'alcool, nous n'avons alors plus besoin de protéger cette fonction pour effectuer la fermeture de cycle par métathèse. Il est important de noter que les deux différentes méthodes de glycosylation ont permis la formation du bicyclic [6-8]. Cependant, le donneur TCA **2.13** a conduit à la formation d'un mélange d'anomères  $\alpha$  et  $\beta$ , alors que le thioglycoside **2.15** a formé sélectivement l'anomère  $\alpha$ . Dans le cadre de la synthèse d'analogues de la FC-A, puisque le produit naturel présente une liaison glycosidique de type  $\alpha$ , nous préférons la méthode conduisant uniquement à cet anomère.



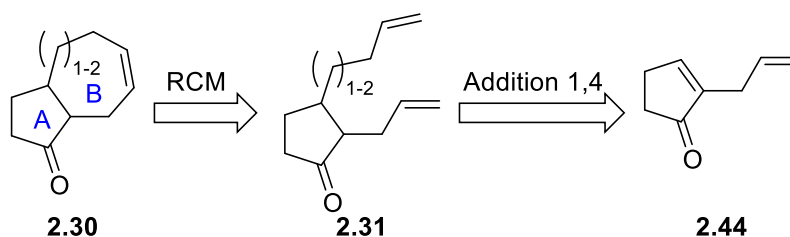
La dernière étape de synthèse, la déprotection du glucose, est accompagnée de la perte de la double liaison intracyclique formée par la RCM. A l’avenir, pour contourner ce problème, nous pourrions protéger le glucose avec un autre groupement protecteur, par exemple en éther de naphthylméthyle ou en méthoxybenzyle, qui se clivent en présence de DDQ ou en milieu acide, et qui n’impacteraient pas cette double liaison.

Maintenant que toutes ces étapes (fermeture de cycle par métathèse, glycosylation, déprotection) sont maîtrisées, nous pouvons désormais nous pencher sur la synthèse des structures bicycliques de type [5-X], avec X = 7, 8. En effet, ces composés se rapprochent plus de la structure de la FC-A avec un cyclopentane à la place du cycle aromatique. Les méthodes mises en place pour la synthèse des bicycles aromatiques seront appliquées à la synthèse de ces nouveaux composés possédant un cyclopentane.

## II. Synthèse des composés bicycliques [5-X]

La réaction de cyclisation ayant montré son efficacité lors de la synthèse des bicycles [6-7] et [6-8], nous allons désormais étudier la faisabilité de cette réaction sur des dérivés de cyclopentane pour former des bicycles [5-X]. Ces analogues se rapprochent plus de la structure de la fusicoccine-A, et l'accès à ces composés sera donc plus intéressant que celui des bicycles [6-X] pour les études de stabilisation de l'IPP.

Nous avons donc imaginé la stratégie de synthèse suivante (**Schéma 28**), dans laquelle les composés bicycliques **2.30** seraient obtenus par fermeture de cycle par métathèse des diènes **2.31**. Ces composés, quant à eux, pourraient être synthétisés à partir de l'allylcyclopenténone **2.44**, composé décrit dans la littérature. Cette voie de synthèse ne donne pas accès à la fonction alcool secondaire du cycle B présente dans la structure de la FC-A pour introduire l'unité glucose. Le but de cette série [5-X] consiste essentiellement à valider la formation des cycles de taille moyenne par réaction de métathèse sur des dérivés du cyclopentane.



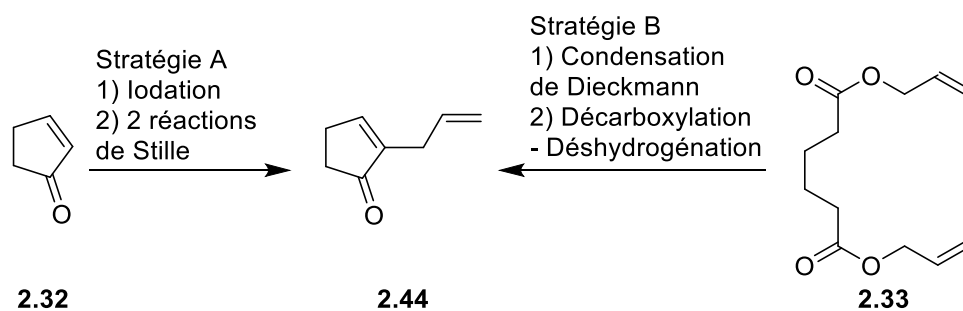
**Schéma 28:** Rétrosynthèse pour l'accès aux structures bicycliques [5-X] de type **2.30**.

### 1. Accès aux substrats de métathèse

Pour obtenir les précurseurs diéniques permettant la cyclisation, il est nécessaire de former en premier lieu l'allylcyclopenténone **2.44**. Bien que structuralement simple, cette molécule a été difficile à obtenir. Nous nous proposons de voir dans un premier temps les méthodes d'accès au composé **2.44**, puis nous nous attarderons sur la réaction d'addition qui a permis d'obtenir les diènes **2.31**.

#### a. Formation de l'allylcyclopenténone **2.44**

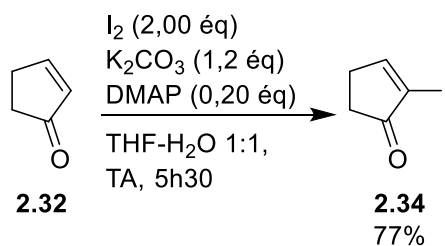
Dans la littérature, il existe deux stratégies différentes pour accéder à l'allylcyclopenténone **2.44** (**Schéma 29**). La première stratégie (Stratégie A) consiste, à partir de la cyclopenténone commerciale **2.32**, à effectuer une iodation, puis deux réactions de Stille successives. Cette méthode semble simple à réaliser et est déjà bien décrite. La seconde stratégie (Stratégie B) implique la condensation de l'adipate de diallyle **2.33**, suivie d'une réaction de décarboxylation – déshydrogénation. Cette seconde méthode semble plus complexe que la première du fait de plusieurs problèmes de sélectivité.

Schéma 29: Stratégies de formation de l'allylcyclopenténone **2.44**.

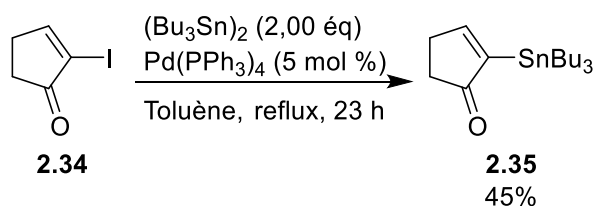
i. *A partir de la cyclopenténone **2.32** (Stratégie A)*

Nous avons commencé à explorer la synthèse du composé **2.44** en partant de la cyclopenténone commerciale **2.32**. Une voie d'accès était déjà référencée [24], impliquant l'introduction du bras allylique par une réaction de Stille.

Dans le cadre de notre synthèse, la première étape permet d'ioder la position  $\alpha$  de la cyclopenténone **2.32** afin d'obtenir le produit **2.34** (Schéma 30). Nous avons pour cela suivi un protocole qui décrivait cette réaction avec un excellent rendement (99%) [24]. Bien que la réaction soit réalisée à l'échelle du multigramme (5 g, 61 mmol) dans la publication [24], nous avons remarqué que, dans notre cas, la montée en échelle conduisait à une diminution du rendement. En effet, sur 12 mmol de cyclopenténone **2.32**, un rendement de 68% était observé, alors qu'en doublant l'échelle de la réaction (24 mmol de **2.32**), le rendement a baissé jusqu'à 53%. D'autres légères modifications, notamment la stœchiométrie du diiode utilisé (de 1,50 à 2,00 éq), ont permis l'obtention d'un bon rendement (73-77%) en travaillant sur une échelle intermédiaire de 15 mmol.

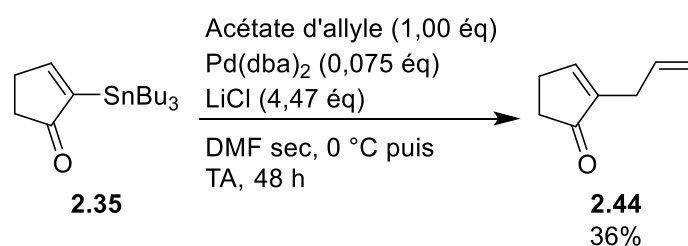
Schéma 30: Formation de l'iodo-cyclopenténone **2.34**.

Ensuite, une première réaction de Stille a permis la formation de l'intermédiaire **2.35** (Schéma 31) avec un faible rendement autour de 45%, pourtant annoncé à 77% dans la littérature [25]. Cette différence notable de rendement peut s'expliquer par le fait que lors de la purification, les dérivés d'étain (le produit de couplage ainsi que le bis(tributylétain) résiduel) traînent sur la colonne et co-éluent en partie. Ainsi, le produit **2.35** est difficilement séparable, et le rendement de l'intermédiaire **2.35** en est impacté.



**Schéma 31:** Synthèse du dérivé stannique **2.35** à partir de l'iodo-cyclopenténone **2.34**.

Enfin, un second couplage de Stille est nécessaire pour introduire le bras allyle selon les conditions décrites [26]. Dans cette publication, les auteurs ont d'abord introduit le bras allyle à l'aide du dérivé bromé correspondant, mais un faible rendement de 20% a été obtenu. En utilisant l'acétate d'allyle au lieu du bromure d'allyle, le rendement de la réaction a pu être augmenté et le produit désiré a été obtenu avec un rendement de 58%. Nous avons donc repris ces dernières conditions (utilisation de l'acétate d'allyle) afin de former l'allylcyclopenténone **2.44** (**Schéma 32**). Cependant, le rendement que nous avons obtenu était assez décevant (36%) par rapport à celui annoncé dans la littérature. Cette fois, en plus des problèmes liés aux purifications des produits stanniques, il se trouve que le composé **2.44** est très volatil, ce qui rend difficile son isolement, et peut ainsi diminuer son rendement. Du fait de sa volatilité, la méthode de choix pour purifier l'allylcyclopenténone **2.44** consiste à effectuer une distillation, ce qui implique de travailler sur des grosses quantités, à l'échelle du multi-gramme.



**Schéma 32:** Synthèse de l'allylcyclopenténone **2.44** par réaction de Stille.

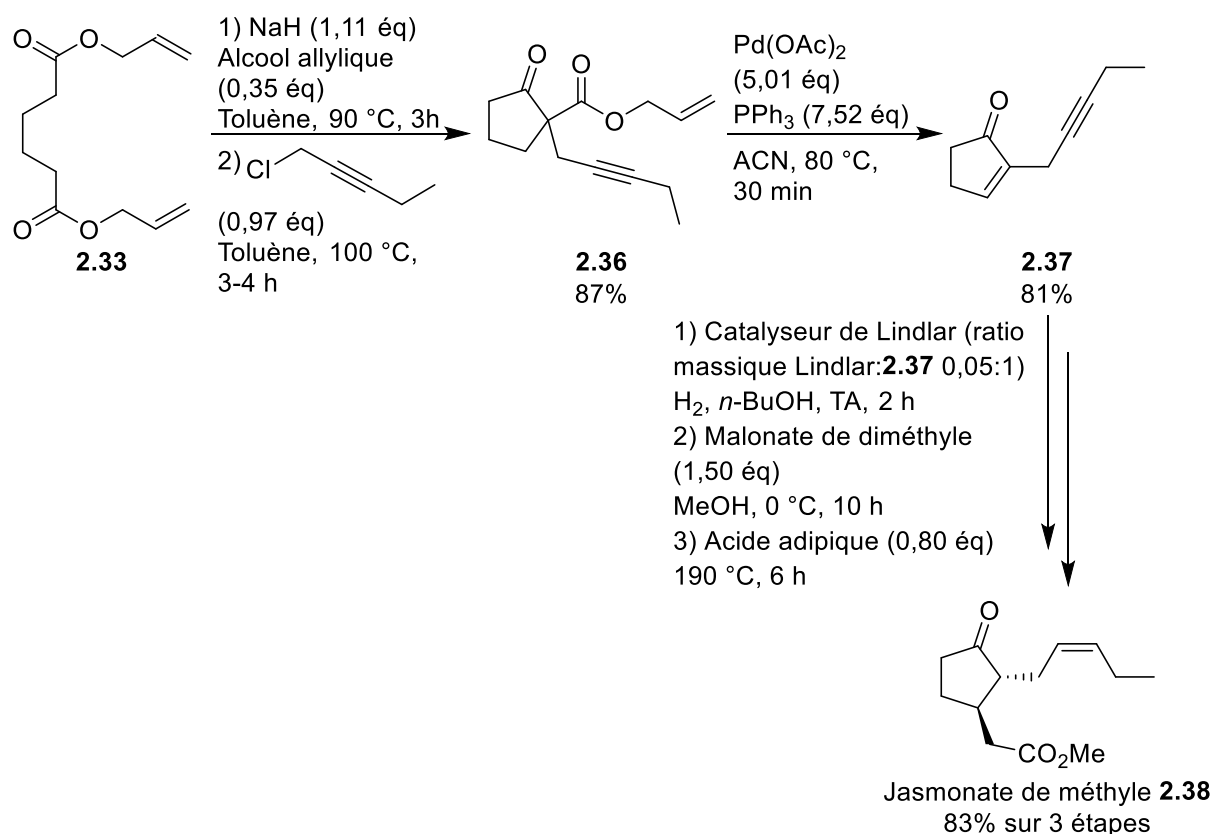
Cependant, de nombreuses contraintes sont liées à cette voie de synthèse. Tout d'abord, les dérivés de l'étain sont toxiques pour la santé et sont très polluants. De plus, ces composés sont difficiles à purifier, et les sels d'étain résiduels (lors de la synthèse de **2.35** et **2.44**) sont compliqués à éliminer ; une solution aqueuse contenant 20% de KF et 10% d'ammoniaque aqueux a dû être utilisée pour éliminer les sels d'étains, mais certains persistaient toujours même après purification. Le coût lié au  $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$  est également important. Aussi, puisque les rendements de ces étapes sont assez faibles (seulement 13% de rendement sur 3 étapes), nous avons décidé de changer de voie d'accès au composé **2.44**.

ii. A partir de l’adipate de diallyle **2.33** (Stratégie B)

La seconde stratégie permettant d’accéder à l’allylcyclopenténone **2.44** repose sur l’utilisation de l’adipate de diallyle **2.33**, en adaptant une voie de synthèse déjà décrite pour un substrat similaire.

Dans une publication de 1987, l’accès au ( $\pm$ )-jasmonate de méthyle (**2.38**) [27] se fait par l’intermédiaire de la synthèse d’une cyclopenténone fonctionnalisée en  $\alpha$  du carbonyle, dont la structure (**2.37**, **Schéma 33**) ressemble à notre cible (composé **2.44**). Cet intermédiaire est obtenu en 2 étapes à partir de l’adipate de diallyle **2.33**.

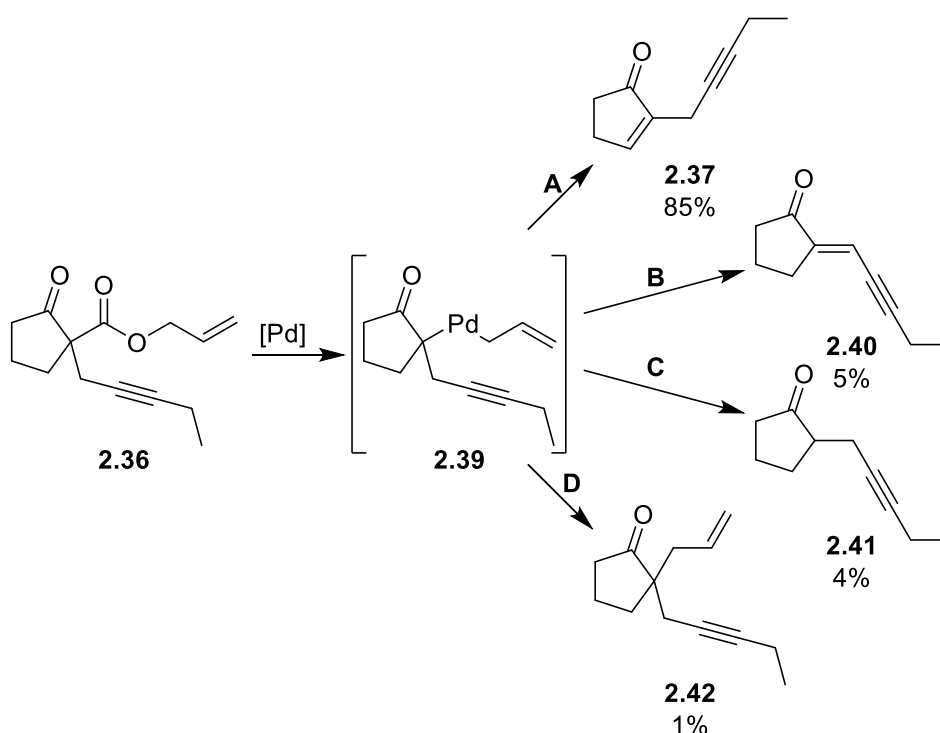
Tout d’abord, une condensation de Dieckmann par ajout de NaH, suivie d’une alkylation par ajout de chlorure de *cis*-pentenyl a permis de former le carboxylate **2.36**, avec un bon rendement de 87%. La deuxième étape correspond à une décarboxylation – déshydrogénation par pallado-catalyse conduisant à la formation de la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **2.37**. Une séquence de 3 réactions supplémentaires a ensuite permis aux auteurs d’accéder au jasmonate de méthyle (**2.38**) avec un bon rendement global de plus de 60%.



**Schéma 33:** Synthèse du jasmonate de méthyle **2.38**.

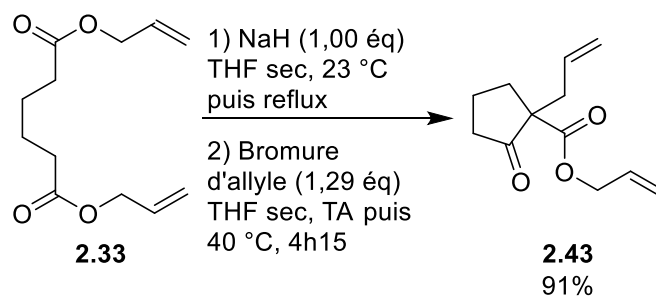
Lorsque les auteurs ont entrepris la deuxième étape (décarboxylation – déshydrogénation), ils ont observé la présence de 4 produits différents dans des proportions variables. D’abord, la réaction désirée (décarboxylation – déshydrogénation, **Schéma 34, A et B**) permet de former la cyclopenténone **2.37** ainsi que son isomère *exo* **2.40**. Ensuite, une première réaction parasite forme la cyclopenténone **2.41** par décarboxylation – protonation (**Schéma 34, C**), puis la deuxième réaction secondaire génère

l'allylcyclopentanone disubstituée **2.42** par une réaction de décarboxylation – allylation (**Schéma 34, D**). Le choix des conditions influence donc grandement le résultat de la réaction de pallado-catalyse. Le ratio *endo/exo* ne semble dépendre que du groupement présent sur le carboxylate. En revanche, la formation du composé **2.41** semble résulter d'une faible quantité de catalyseur. Enfin, la formation de l'allylcyclopentanone **2.42** semble être liée à un ratio ligand:catalyseur élevé (supérieur à 3). Avec toutes ces observations et les différents essais, les auteurs ont pu déterminer les meilleures conditions permettant la formation préférentielle de l'isomère *endo* **2.37** : la réaction du carboxylate **2.36** dans l'acétonitrile au reflux en présence de 0,5 à 1% de Pd(OAc)<sub>2</sub> et de PPh<sub>3</sub> en tant que ligand (ratio PPh<sub>3</sub>:Pd(OAc)<sub>2</sub> compris entre 1 et 1,5) conduit à une meilleure sélectivité pour le composé désiré **2.37**.



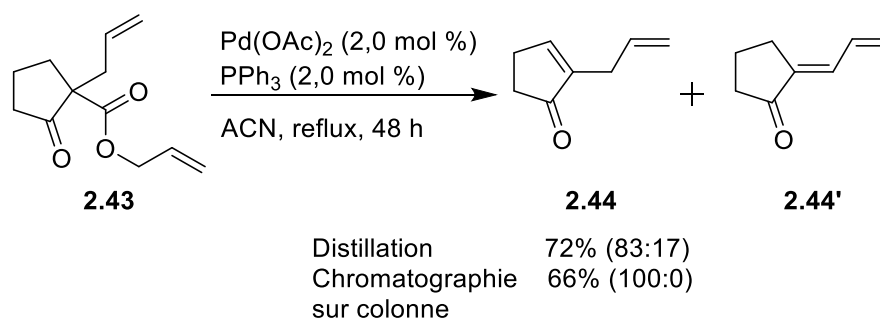
**Schéma 34:** Différents produits obtenus lors de l'étape pallado-catalysée. **A** et **B** : produits de décarboxylation – déshydrogénation, respectivement *endo* et *exo* ; **C** : produit de décarboxylation – protonation ; **D** : produit de décarboxylation – allylation.

Cette séquence a également été reprise en 1997 par Blechert *et al.* [28] afin de synthétiser le synthon **2.44**, qui a été obtenu à partir de l'adipate de diallyle **2.33** et du bromure d'allyle. Ainsi, nous avons entrepris la condensation de Dieckmann sur l'adipate **2.33** en présence de NaH (**Schéma 35**), puis l'alkylation avec le bromure d'allyle a permis de former le carboxylate **2.43** avec un très bon rendement de 91%. La présence d'un excès de NaH, même léger, conduit à la formation d'un sous-produit non identifié, qui n'a plus été observé dès lors que l'on a mis le réactif en quantité stœchiométrique stricte (1 éq d'adipate **2.33** pour 1 éq de NaH).

Schéma 35: Condensation de Dieckmann réalisée sur l'adipate de diallyle **2.33**.

Avant le piégeage au bromure d'allyle, il est important d'évaporer le milieu réactionnel. En effet, la condensation de Dieckmann conduit à la formation d'un co-produit, l'alcool allylique, qui peut réagir lors du piégeage. En évaporant le THF et en séchant l'intermédiaire, l'alcool allylique va également être éliminé.

Ensuite, une étape de décarboxylation – déshydrogénation pallado-catalysée est nécessaire afin d'obtenir l'allylcyclopenténone **2.44** (Schéma 36).

Schéma 36: Synthèse de l'allylcyclopenténone **2.44** par pallado-catalyse.

De nombreuses optimisations ont été nécessaires sur cette seconde étape. En effet, la réaction était référencée dans la littérature [28], mais le mode opératoire était absent de la publication (page manquante !). Nous avons donc dû explorer plusieurs conditions, en s'inspirant des travaux initiaux du groupe de Tsuji [27]. Un mélange complexe de plusieurs produits, dont le produit désiré **2.44** et son isomère (double liaison exocyclique) **2.44'**, a été obtenu à plusieurs reprises. En particulier, le produit de décarboxylation – protonation (Schéma 34, voie C) a pu être observé à l'état de traces, et celui de décarboxylation – allylation (Schéma 34, voie D) n'a pas été observé. En faisant varier plusieurs paramètres, notamment les équivalents d'acétate de palladium (variant entre 0,5 mol % et 4 mol %), la présence d'un ligand et sa nature (PPh<sub>3</sub>, dppe), nous avons vu que les meilleures conditions semblaient être celles avec 1 mol % de Pd(OAc)<sub>2</sub> et de ligand PPh<sub>3</sub>, pendant 1 h à reflux. Un temps d'agitation plus long a conduit à la formation majoritaire de l'isomère exocyclique non désiré **2.44'**.

La purification par distillation donnait une première fraction de produit enrichie en composé désiré **2.44** avec un rendement de 72%, mais toujours avec la présence de l'isomère **2.44'** (ratio **2.44:2.44'** ≈ 83:17 déterminé par RMN <sup>1</sup>H). Avec une purification par chromatographie sur gel de silice, il était possible de séparer les deux isomères ( $R_f = 0,63$  pour **2.44'** et  $R_f = 0,49$  pour **2.44**), afin d'avoir le

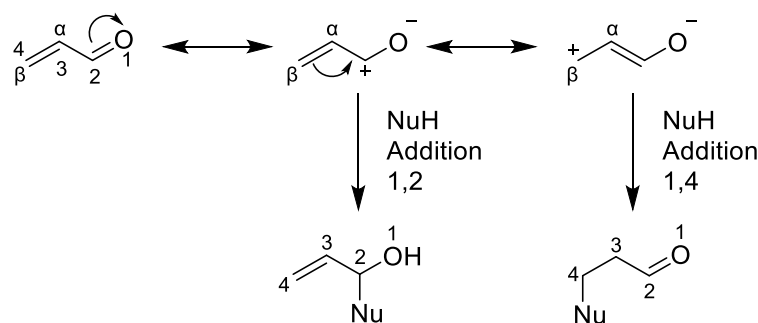
composé **2.44** avec une pureté de 100% mais avec un rendement légèrement plus faible de 66%. Il faut également rappeler que l'allylcyclopenténone possède une masse molaire faible et est donc très volatile. Il fallait donc prendre de grandes précautions lors des évaporations pour l'isoler (ne pas chauffer trop fort et ne pas appliquer trop de vide).

Cette nouvelle voie d'accès au composé **2.44** à partir de l'adipate de diallyle **2.33** a montré une meilleure efficacité que celle à partir de la cyclopenténone **2.32** puisqu'un rendement global d'environ 69% était obtenu sur seulement 2 étapes (contre 13% de rendement global sur 3 étapes à partir de **2.32**).

## b. Introduction de la deuxième double liaison par addition 1,4 au cuivre

### i. Additions 1,4 au cuivre

Les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées ont une réactivité particulière [29]. En effet, le caractère électrophile de ces composés peut être localisé sur le carbone du carbonyle (position 2), ou sur le carbone en position  $\beta$  (position 4) (**Schéma 37**). Ainsi, l'attaque d'un nucléophile peut se faire de deux manières : dans un premier cas, lorsque le nucléophile se lie au carbone du carbonyle, on parle d'addition 1,2 ; alors que dans l'autre cas, on appelle addition 1,4 le produit d'addition du nucléophile sur le carbone en  $\beta$  du carbonyle.



**Schéma 37:** Formes de résonance des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées.

Le type d'addition (1,2 ou 1,4) dépend majoritairement de la nature du nucléophile. Les nucléophiles durs tels que les réactifs de Grignard, les organolithiens ou les hydrures métalliques vont préférentiellement s'additionner en position 2, alors que les nucléophiles mous, comme par exemple les alcoolates, les amines, les cyanures, vont plutôt réagir en position 4. Les organocuprates font également partie de la catégorie des nucléophiles mous et sont très intéressants pour les additions 1,4. En effet, ces composés peuvent être facilement préparés à partir des organomagnésiens correspondants (qui pour leur part sont des nucléophiles durs), et la synthèse de ces derniers est également maîtrisée au laboratoire.

L'addition 1,4 catalysée au cuivre sur des énonés est désormais une stratégie bien établie pour la création de nouvelles liaisons C-C [30], et de nombreuses publications rapportent son utilisation



pour la fonctionnalisation de molécules dérivées de la cyclopenténone. Il existe une grande variété de sources de cuivre, de solvants, d'acides de Lewis et de stœchiométries possibles pour réaliser ces réactions. Les organocuprates sont formés à partir de deux grandes catégories de précurseurs : les organomagnésiens (de type  $R_2CuMgX$  ou  $RCu.MgX$ , avec  $X = I$  ou  $Br$ ) et les organolithiens (de type  $R_2CuLi$  (réactifs de Gilman),  $RCu.LiX$  ou  $R_2Cu(CN)Li_2$ ) [30]. Tous ces organocuprates diffèrent par leur réactivité et par leur influence sur la régio- et stéréo-sélectivité des réactions. Ainsi, il n'existe pas une seule et unique manière de réaliser des additions 1,4 et le choix judicieux des bonnes conditions est nécessaire afin d'obtenir le produit désiré.

La recherche dans la littérature de modes opératoires permettant l'addition 1,4 catalysée au cuivre sur des motifs cyclopenténones fonctionnalisées nous a donné diverses conditions possibles [31–42]. Bien que la plupart de ces réactions s'opère par utilisation d'un réactif de Grignard en présence de  $CuBr.DMS$  [31–39], d'autres auteurs préfèrent utiliser l'iodure de cuivre  $CuI$  en présence d'un dérivé lithié [35,40–42]. L'énolate est souvent piégé sous forme d'éther silylé ( $TMSCl$  [31–35,38,41,42],  $TBDMSCl$  [36],  $TIPSCl$  [37,39]), mais ce n'est pas toujours le cas [35,39,40], permettant ainsi de retrouver la fonction cétone. L'utilisation conjuguée de  $DMPU$  [35],  $HMPA$  [33,34,36–39] et/ou d'un sel de lithien ( $LiCl$  ou  $LiBr$ ) [31,32,39,42] est parfois nécessaire. Les rendements de ce type de réaction semblent être très substrat-dépendants, variant de 50% à 100% sur des dérivés de cyclopenténone.

Un article en particulier a retenu notre attention [31], puisque les auteurs réalisaient l'addition de différentes chaînes (butényle et allyle) sur la cyclopenténone, avec de bons rendements respectifs de 88% et 75%. Du fait de la proximité structurale entre leur réaction et celle que nous voulions entreprendre, nous avons décidé d'appliquer ce mode opératoire à notre produit.

## ii. Fonctionnalisation de l'allylcyclopenténone

Pour commencer, nous avons entrepris des essais d'addition sur le composé **2.32**, en utilisant le chlorure d'allylmagnésium,  $CuBr.DMS$  comme source de cuivre, et  $LiCl$ . L'addition de l'organocuprate ainsi formé suivi du piégeage de l'énolate par le  $TMSCl$  a conduit à la formation de l'éther d'énol silylé **2.45** (Schéma 38) qui a été confirmé par analyse RMN  $^1H$ , permettant de valider cette méthode d'addition 1,4.

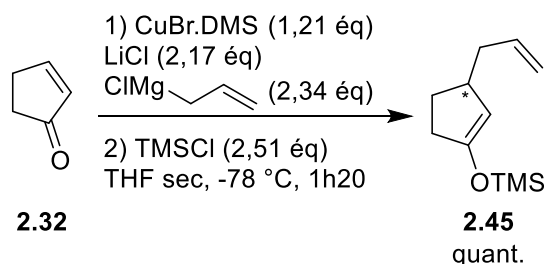
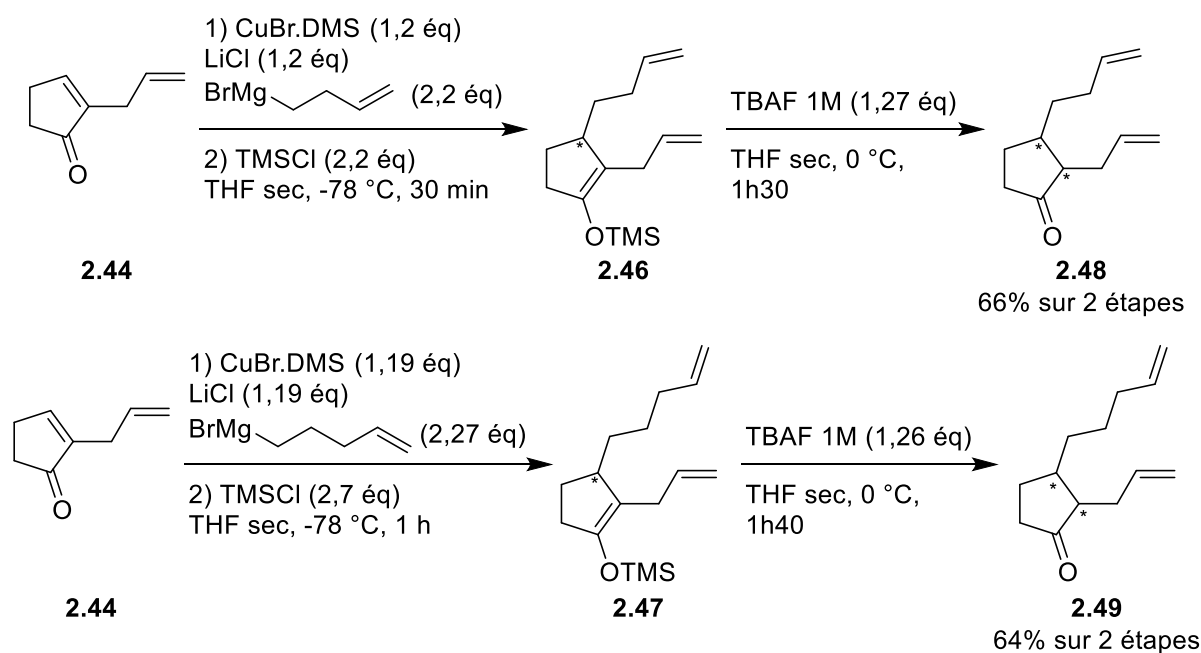


Schéma 38: Essai d'addition 1,4 catalysée au cuivre sur la cyclopenténone **2.32**.

Suite à cet essai concluant, nous nous sommes ensuite concentrés sur l'addition 1,4 sur l'allylcyclopenténone **2.44**. Dans un premier temps, nous avons généré les réactifs de Grignard nécessaires, à partir des dérivés halogénés correspondants. Ensuite, après avoir activé les réactifs CuBr.DMS et LiCl, l'addition du réactif de Grignard a pu se faire afin de former l'organocuprate correspondant. Par la suite, l'allylcyclopenténone a pu être ajoutée en présence de TMSCl (**Schéma 39**), qui permet de piéger l'énol et donc de favoriser la réaction. En fin de réaction, beaucoup de sels inorganiques étaient présents, et la grande majorité d'entre eux ont précipité par ajout de pentane. Les produits attendus, éthers de silyle **2.46** et **2.47**, n'ont pas été observés, mais ce sont les produits issus du clivage de la liaison éther par ajout de TBAF, à savoir les cétones correspondantes **2.48** et **2.49**, qui ont été isolées. Ces produits ont été obtenus avec de bons rendements (respectivement 66% et 64% sur deux étapes).

Ainsi, nous avons pu fonctionnaliser la cyclopenténone **2.44** afin d'obtenir des diènes, qui peuvent désormais être cyclisés par réaction de métathèse.



**Schéma 39:** Additions 1,4 catalysées au cuivre sur l'allylcyclopenténone **2.44**.

## 2. Formation des bicycles [5-7] et [5-8] par RCM

Les précurseurs de la métathèse **2.48** et **2.49** ont pu être formés par l'addition des réactifs de Grignard correspondants, *via* la formation *in situ* des dérivés organocuprates. L'application des conditions mises en place précédemment lors de la synthèse des structures bicycliques [6-X] a permis de synthétiser les bicycles [5-7] et [5-8] (respectivement les produits **2.50** et **2.51**, **Schéma 40**) avec des rendements moyens de 49% et 32%, malgré les différents lavages du pad de silice au DCM.

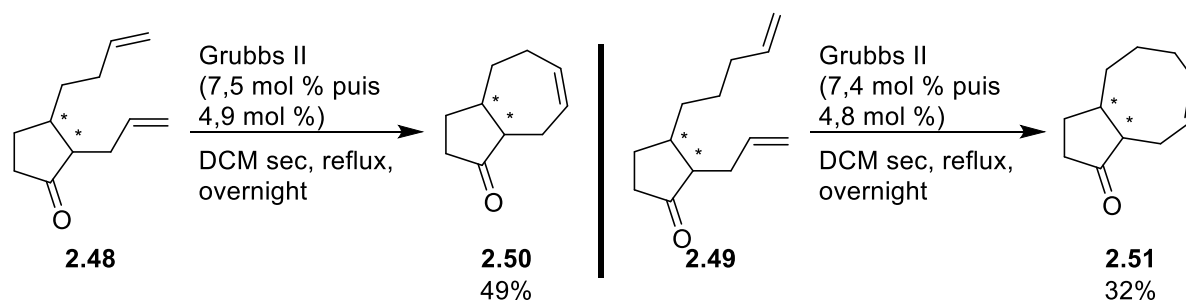


Schéma 40: Réaction de fermeture de cycle par métathèse pour former les bicycles [5-7] **2.50** et [5-8] **2.51**.

D'autres conditions opératoires sont référencées dans la littérature afin de former des cycles de tailles intermédiaires. En particulier, une diversité de catalyseurs (Hoveyda-Grubbs [43], méthyltrioxorhénium (MTO) [44,45], ...) peut être utilisée afin de réaliser ces réactions. La combinaison de deux catalyseurs différents a également été référencée dans le cadre de la formation de composés bicycliques [5-7] ou [5-8] [46]. L'ajout d'additif, comme par exemple la 1,4-benzoquinone [43], permet d'empêcher l'isomérisation compétitive de la double liaison en amont de la cyclisation, et limite donc la formation du produit correspondant au cycle possédant 1 carbone de moins que le substrat de départ. Dans notre cas, ce produit d'isomérisation n'a pas été observé. Enfin, si le groupe de Wicha [47] a utilisé les mêmes conditions opératoires que les nôtres (catalyseur de Grubbs II dans le DCM à reflux), ils ont tout de même rajouté une seconde portion de catalyseur après avoir observé une conversion complète du diène. Ce second ajout de catalyseur n'est pas justifié dans la publication. Les rendements de toutes ces cyclisations varient entre des bons rendements de l'ordre de 60% et d'excellents rendements approchant les 99%.

Ainsi, au vu des nombreuses conditions possibles, il est fort probable que les conditions utilisées lors de nos cyclisations ne soient pas optimales. Cependant, l'objectif de formation de bicycles de tailles intermédiaires ayant été validé, nous n'avons pas cherché à optimiser les rendements de ces réactions.

### 3. Conclusion

Au travers ces différentes étapes, nous avons réussi à synthétiser des bicycles [5-7] et [5-8] en appliquant les conditions de métathèse déterminées lors de la synthèse des structures bicycliques aromatiques [6-7] et [6-8].

Bien que la structure du précurseur **2.44** soit simple, son accès ne l'est pas. La stratégie initiale a demandé des aménagements et des modifications afin de fournir les produits désirés. En effet, de nombreuses difficultés dont des problèmes de rendement et de purification ont été rencontrés avec la première voie de synthèse partant de la cyclopenténone **2.32**. Cependant, nous avons réussi à trouver une alternative à partir de l'adipate de diallyle **2.33** qui permet rapidement, en 2 étapes, d'arriver à l'allylcyclopenténone **2.44**. Malgré cela, la forte volatilité du produit rend son isolement difficile, et

oblige à travailler sur de grosses échelles. La fonctionnalisation en position 4 a pu être possible par l'addition d'organocuprate, formé *in situ* à partir du magnésien correspondant. Le groupement TMS qui a servi à piéger l'énolate a ensuite été clivé afin de reformer la cétone. Le diène obtenu a finalement pu être soumis à la fermeture de cycle dans le but de former les bicycles [5-7] et [5-8] désirés. Des rendements assez variables ont été obtenus, et des optimisations pourraient être utiles afin d'améliorer et d'homogénéiser ces rendements. Les bicycles [5-X] ont tout de même pu être synthétisés, et nous avons pu valider la formation du cycle à 8 chaînons par réaction de métathèse. Néanmoins, l'addition de ces Grignard « simples », sans fonctionnalisation, n'a pas donné la possibilité d'avoir un alcool libre pour effectuer l'étape de glycosylation sur ce type de bicyclic. Les principales limitations associées aux faibles rendements obtenus sont liées aux purifications difficiles des composés, et en particulier du substrat de base allylcyclopenténone.

Au travers ce chapitre, nous avons pu valider deux points importants (**Schéma 41**). Le premier correspond à la formation des cycles de tailles intermédiaires. En effet, pour les séries aromatique et cyclopenténone, nous avons pu synthétiser les cycles à 7 et 8 chaînons avec des rendements moyens variant entre 40 et 60%. Les fonctions très polaires telles que les alcools doivent être protégées afin de ne pas empoisonner le catalyseur et améliorer les rendements des cyclisations. Dans la série aromatique, bien que le cycle à 9 chaînons ait semblé se former, nous n'avons pas pu l'isoler du fait des faibles rendements et des faibles quantités mises en jeu. De plus, les contraintes stériques liées à la formation de cycles à 9 chaînons pourraient également limiter l'obtention du produit désiré. Des synthèses sur de plus grosses échelles ainsi que des optimisations pourraient être faites afin d'améliorer ces rendements. Aussi, l'ajout d'une seconde portion de catalyseur de Grubbs II, comme mentionné par le groupe de Wicha [47], pourrait permettre d'améliorer les rendements des cyclisations.

Le deuxième point clé ayant été validé correspond à l'étape de glycosylation. En effet, sur la voie aromatique, l'addition des réactifs de Grignard sur l'allylbenzaldéhyde conduisait à la formation d'un alcool, qui a pu être utilisé pour les essais de glycosylation. Plusieurs essais ont été réalisés directement sur le bicyclic [6-8], mais ceux-ci n'ont pas conduit à la formation du produit désiré. La glycosylation sur le diène, avant protection de l'alcool pour la réaction de métathèse, était une alternative efficace puisque le produit de glycosylation a été obtenu avec succès. L'échec de glycosylation sur le produit cyclisé devait donc provenir d'une trop forte rigidité de la structure bicyclique et d'un faible accès à la fonction alcool.

Ces étapes clés maîtrisées, nous avons par la suite pu nous pencher sur la synthèse d'analogues tricycliques de la FC-A. Ici encore, le cycle de taille intermédiaire sera obtenu par fermeture de cycle par métathèse à partir d'un diène.

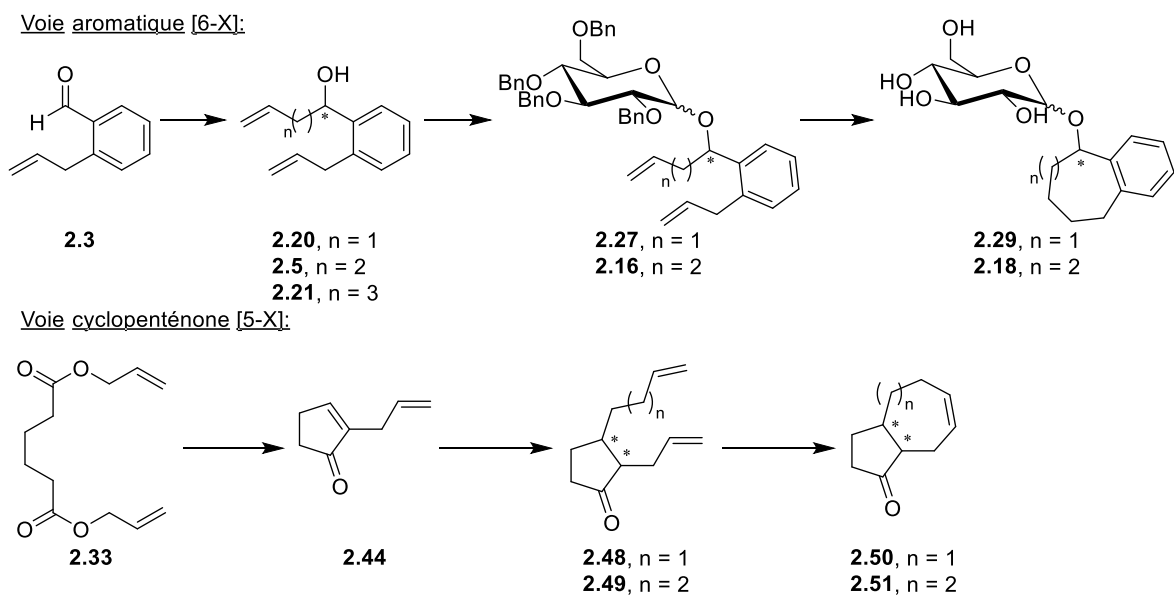


Schéma 41: Accès aux bicycles de type [5-X] et [6-X] (avec X = 7 ou 8) réalisés.

## III. Références bibliographiques

1. Thummanapelli, S.K.; Hosseyni, S.; Su, Y.; Akhmedov, N.G.; Shi, X. Ligand-Controlled Gold-Catalyzed Cycloisomerization of 1,n-Enyne Esters toward Synthesis of Dihydronaphthalene. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7687–7690, doi:10.1039/C6CC03032G.
2. Hori, H.; Arai, S.; Nishida, A. Cobalt-Catalyzed Cyclization with the Introduction of Cyano, Acyl and Aminoalkyl Groups. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4783–4788, doi:10.1039/C9OB00637K.
3. Songthammawat, P.; Phumjan, T.; Ruchirawat, S.; Ploypradith, P. 4b-Aryltetrahydroindeno[1,2-a]Indenes by Acid-Catalyzed Trans-annular Cyclization of Benzannulated Cyclooctene Alcohols. *Synlett* **2022**, *33*, 1312–1316, doi:10.1055/a-1778-8143.
4. Enev, V.S.; Drescher, M.; Mulzer, J. A Non-Diels–Alder Approach to the *Cis*-Decalin Core of Branimycin. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 413–416, doi:10.1021/ol7027338.
5. Srikrishna, A.; Beeraiah, B. Enantioselective Syntheses of *Cis*, *Syn*, *Cis*- and *Cis*, *Anti*, *Cis*-Linear Triquinanes. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 884–890, doi:10.1016/j.tetasy.2008.03.007.
6. Ma, C.; Schiltz, S.; Le Goff, X.F.; Prunet, J. Ring-Closing Metathesis in the Synthesis of BC Ring-Systems of Taxol. *Chem. - Eur. J.* **2008**, NA-NA, doi:10.1002/chem.200800774.
7. Andriuzzi, O.; Gravier-Pelletier, C.; Vogel, P.; Le Merrer, Y. Synthesis and Glycosidase Inhibitory Activity of New Penta-Substituted C8-Glycomimetics. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7094–7104, doi:10.1016/j.tet.2005.05.066.
8. Lekky, A.; Ruengsatra, T.; Ruchirawat, S.; Ploypradith, P. Stereoselective Convergent Synthesis of Tetrahydro-5 *H*-Benzo[*c*]Fluorene via Nine-Membered Ring-Closing Metathesis and Transannular Acid-Mediated Cyclization/Nucleophilic Addition. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5277–5291, doi:10.1021/acs.joc.9b00263.
9. Ekholm, F.S.; Schneider, G.; Wölfling, J.; Leino, R. Synthesis of a Small Library of Estradiol-Based Glyco steroid Mimics Containing a Modified D-Ring. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 1064–1077, doi:10.1002/ejoc.201001342.
10. Li, Z.-L.; Lv, A.; Li, L.; Deng, X.-X.; Zhang, L.-J.; Du, F.-S.; Li, Z.-C. Periodic Ethylene-Vinyl Alcohol Copolymers via ADMET Polymerization: Synthesis, Characterization, and Thermal Property. *Polymer* **2013**, *54*, 3841–3849, doi:10.1016/j.polymer.2013.05.037.
11. Arican, D.; Brückner, R. Syntheses of 3,4-Benzotropolones by Ring-Closing Metatheses. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2582–2585, doi:10.1021/ol400510j.
12. Nicolaou, K.C.; Lim, Y.H.; Piper, J.L.; Papageorgiou, C.D. Total Syntheses of 2,2'- *Epi*-Cytoskyrin A, Rugulosin, and the Alleged Structure of Rugulin. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4001–4013, doi:10.1021/ja0685708.
13. Dhakal, B.; Bohé, L.; Crich, D. Trifluoromethanesulfonate Anion as Nucleophile in Organic Chemistry. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9263–9269, doi:10.1021/acs.joc.7b01850.
14. Crich, D. En Route to the Transformation of Glycoscience: A Chemist's Perspective on Internal and External Crossroads in Glycochemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 17–34, doi:10.1021/jacs.0c11106.
15. Uwamori, M.; Osada, R.; Sugiyama, R.; Nagatani, K.; Nakada, M. Enantioselective Total Synthesis of Cotylenin A. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5556–5561, doi:10.1021/jacs.0c01774.
16. Dieskau, A.P.; Plietker, B. A Mild Ligand-Free Iron-Catalyzed Liberation of Alcohols from Allylcarbonates. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5544–5547, doi:10.1021/ol202270g.
17. Cardona, F.; Parmeggiani, C.; Faggi, E.; Bonaccini, C.; Gratteri, P.; Sim, L.; Gloster, T.M.; Roberts, S.; Davies, G.J.; Rose, D.R.; et al. Total Syntheses of Casuarine and Its 6- *O*- $\alpha$ -Glucoside: Complementary Inhibition towards Glycoside Hydrolases of the GH31 and GH37 Families. *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 1627–1636, doi:10.1002/chem.200801578.
18. Li, F.; Long, L.; He, Y.; Li, Z.; Chen, H.; Fan, Q. Manganese-Catalyzed Asymmetric Formal Hydroamination of Allylic Alcohols: A Remarkable Macrocyclic Ligand Effect. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202202972, doi:10.1002/anie.202202972.
19. Marion, N.; Gealageas, R.; Nolan, S.P. [(NHC)Au<sup>I</sup>]-Catalyzed Rearrangement of Allylic Acetates. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2653–2656, doi:10.1021/ol070843w.

20. Ferré, M.; Cattoën, X.; Wong Chi Man, M.; Pleixats, R. Sol-Gel Immobilized N-Heterocyclic Carbene Gold Complex as a Recyclable Catalyst for the Rearrangement of Allylic Esters and the Cycloisomerization of  $\gamma$ -Alkynoic Acids. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 2824–2831, doi:10.1002/cctc.201600632.
21. Lonca, G.H.; Ong, D.Y.; Tran, T.M.H.; Tejo, C.; Chiba, S.; Gagosz, F. Anti-Markovnikov Hydrofunctionalization of Alkenes: Use of a Benzyl Group as a Traceless Redox-Active Hydrogen Donor. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11440–11444, doi:10.1002/anie.201705368.
22. Bunescu, A.; Wang, Q.; Zhu, J. Copper-Mediated/Catalyzed Oxyalkylation of Alkenes with Alkyl nitriles. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 14633–14636, doi:10.1002/chem.201405102.
23. Ishida, N.; Sawano, S.; Murakami, M. Stereospecific Ring Expansion from Orthocyclophanes with Central Chirality to Metacyclophanes with Planar Chirality. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3111, doi:10.1038/ncomms4111.
24. Lin, H.; Xiao, L.-J.; Zhou, M.-J.; Yu, H.-M.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. Enantioselective Approach to (–)-Hamigeran B and (–)-4-Bromohamigeran B via Catalytic Asymmetric Hydrogenation of Racemic Ketone To Assemble the Chiral Core Framework. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1434–1437, doi:10.1021/acs.orglett.6b00369.
25. Asaba, T.; Katoh, Y.; Urabe, D.; Inoue, M. Total Synthesis of Crotophorbolone. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14457–14461, doi:10.1002/anie.201509160.
26. Parpal, F.; Pandolfi, E.; Heguaburu, V. ( $\pi$ -Allyl)Palladium Coupling of 2-(Tributylstannyl)Cyclopent-2-Enone for the Synthesis of Jasmonoid Analogs. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1965–1968, doi:10.1016/j.tetlet.2017.04.018.
27. Kataoka, H.; Yamada, T.; Goto, K.; Tsuji, J. An Efficient Synthetic Method of Methyl ( $\pm$ )-Jasmonate. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4107–4112, doi:10.1016/S0040-4020(01)83449-9.
28. Brümmer, O.; Rückert, A.; Blechert, S. Olefin Cross-Metathesis with Monosubstituted Olefins. *Chem. - Eur. J.* **1997**, *3*, 441–444, doi:10.1002/chem.19970030316.
29. Farmer, S.; Reusch, W. Nucleophilic Addition to  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds Available online: [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic\\_Chemistry/Map%3A\\_Essential\\_Organic\\_Chemistry\\_\(Bruice\)/12%3A\\_Carbonyl\\_Compounds\\_II%3A\\_Reactions\\_of\\_Aldehydes\\_and\\_Ketones\\_\\_More\\_Reactions\\_of\\_Carboxylic\\_Acid\\_Derivatives/12.10%3A\\_\\_Nucleophilic\\_Addition\\_to\\_\\_-Unsaturated\\_Carbonyl\\_Compounds](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Map%3A_Essential_Organic_Chemistry_(Bruice)/12%3A_Carbonyl_Compounds_II%3A_Reactions_of_Aldehydes_and_Ketones__More_Reactions_of_Carboxylic_Acid_Derivatives/12.10%3A__Nucleophilic_Addition_to__-Unsaturated_Carbonyl_Compounds) (accessed on 21 August 2023).
30. *Comprehensive Organic Synthesis. 1: Additions to C-X Pi-Bonds, Part 1 / Vol. Ed.: Stuart L. Schreiber; Schreiber, S.L., Ed.; Repr.; Pergamon Pr: Oxford, 1993; ISBN 978-0-08-040592-6.*
31. De Bo, G.; Markó, I.E. Studies towards the Synthesis of Pentalenene: Mechanistic Insights into the Isomerization Phenomenon During RCM of Medium-Sized Rings. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 1859–1869, doi:10.1002/ejoc.201001475.
32. Reddy, S.H.K.; Chiba, K.; Sun, Y.; Moeller, K.D. Anodic Oxidations of Electron-Rich Olefins: Radical Cation Based Approaches to the Synthesis of Bridged Bicyclic Ring Skeletons. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5183–5197, doi:10.1016/S0040-4020(01)00358-1.
33. Piers, E. Tetraquinane Diterpenoids: Total Synthesis of ( $\pm$ )-Crinipellin B. *Synthesis* **1998**, *1998*, 590–602, doi:10.1055/s-1998-5925.
34. Valente, C.; Organ, M.G. Assessing Synthetic Strategies: Total Syntheses of ( $\pm$ )-Neodolabellane-Type Diterpenoids. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 8239–8245, doi:10.1002/chem.200801161.
35. Ruprah, P.K.; Cros, J.-P.; Pease, J.E.; Whittingham, W.G.; Williams, J.M.J. Studies towards the Total Synthesis of Cycloaraneosene and Ophiobolin M: A General Strategy for the Construction of the 5–8 Bicyclic Ring System. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 3145–3152, doi:10.1002/1099-0690(200209)2002:18<3145::AID-EJOC3145>3.0.CO;2-3.
36. Hayashi, M.; Shibuya, M.; Iwabuchi, Y. Oxidative Conversion of Silyl Enol Ethers to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones Employing Oxoammonium Salts. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 154–157, doi:10.1021/ol2029417.
37. George, D.T.; Kuenstner, E.J.; Pronin, S.V. A Concise Approach to Paxilline Indole Diterpenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15410–15413, doi:10.1021/jacs.5b11129.

38. Tallineau, J.; Bashiardes, G.; Coustard, J.-M.; Lecornué, F. A One-Pot Preparation of Aryl- and Heteroarylcycloalkenes: Application to the Total Synthesis of ( $\pm$ )-Laurokamurene B. *Synlett* **2009**, 2009, 2761–2764, doi:10.1055/s-0029-1217964.
39. Schatz, D.J.; Li, W.; Pronin, S.V. Catalytic Enantioselective Conjugate Addition En Route to Paxilline Indoloterpenoids. *Tetrahedron* **2019**, 75, 3361–3365, doi:10.1016/j.tet.2019.04.076.
40. Chan, J.; Jamison, T.F. Enantioselective Synthesis of (–)-Terpestacin and Structural Revision of Siccanol Using Catalytic Stereoselective Fragment Couplings and Macrocyclizations. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10682–10691, doi:10.1021/ja0470968.
41. Salvati, A.E.; Law, J.A.; Liriano, J.; Frederich, J.H. Modular Access to Functionalized 5–8–5 Fused Ring Systems via a Photoinduced Cycloisomerization Reaction. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 5389–5393, doi:10.1039/C8SC00999F.
42. Leisering, S.; Ponath, S.; Shakeri, K.; Mavroskoufis, A.; Kleoff, M.; Voßnacker, P.; Steinhauer, S.; Weber, M.; Christmann, M. Synthesis of 3- *Epi* -Hypatulin B Featuring a Late-Stage Photo-Oxidation in Flow. *Org. Lett.* **2022**, 24, 4305–4309, doi:10.1021/acs.orglett.2c00689.
43. Schneider, L.M.; Schmiedel, V.M.; Pecchioli, T.; Lentz, D.; Merten, C.; Christmann, M. Asymmetric Synthesis of Carbocyclic Propellanes. *Org. Lett.* **2017**, 19, 2310–2313, doi:10.1021/acs.orglett.7b00836.
44. Schneider, F.; Junga, H.; Blechert, S. Rhenium and Ruthenium Induced Ring Closing Olefin Metathesis to Hydroazuleues.
45. Junga, H.; Blechert, S. A New Approach to Hydroazulenes via Olefin Metathesis. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3731–3732, doi:10.1016/S0040-4039(00)79212-4.
46. Michalak, M.; Wicha, J. Application of a Metathesis Reaction in the Synthesis of Sterically Congested Medium-Sized Rings. A Direct Ring Closing versus a Double Bond Migration–Ring Closing Process. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3439, doi:10.1039/c1ob05086a.
47. Michalak, M.; Michalak, K.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Wicha, J. Synthetic Studies on Dicyclopenta[a,d]Cyclooctane Terpenoids: Construction of the Core Structure of Fusicoccins and Ophiobolins on the Route Involving a Wagner-Meerwein Rearrangement. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7497–7509, doi:10.1021/jo201357p.





## Chapitre 3

-

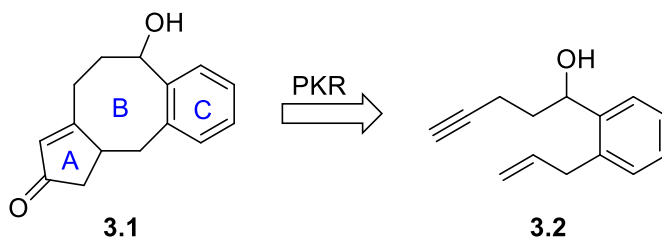
### Synthèse d'analogues tricycliques de la fusiccoccine-A



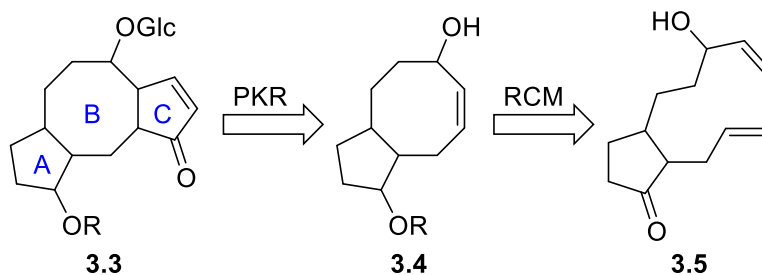
Au travers du chapitre précédent, nous avons confirmé qu'il était possible d'utiliser la réaction de fermeture de cycle par métathèse afin de former des bicycles, à partir d'un substrat aromatique (bicycles [6-X]) ou présentant un motif cyclopentane (bicycles [5-X]). La réaction de glycosylation a également été prise en main, et nous pouvons désormais appliquer ces deux méthodes à la synthèse de composés tricycliques, plus proches de la structure de la fusicoccine-A. Cependant, la synthèse des structures tricycliques est plus complexe et exigeante. En effet, en augmentant le nombre d'étapes dans la synthèse, diverses problématiques peuvent apparaître (sensibilité des groupements vis-à-vis de certaines conditions, stéréochimie, problèmes de réactivité, ...), et il est nécessaire d'anticiper les futures étapes afin d'utiliser les bonnes stratégies.

Au cours de ce chapitre, nous allons donc étudier l'accès à des structures tricycliques analogues de la FC-A. Dans un premier temps, une approche innovatrice et hautement originale (**Schéma 42**, Stratégie A) permettrait de synthétiser des analogues tricycliques [5-8-6] et vise à accéder en une seule étape au motif [5-8] *via* une approche directe par la réaction de Pauson-Khand (PKR) à partir d'un substrat aromatique. Bien qu'intéressante du fait de sa rapidité d'accès, cette stratégie semble tout de même présenter un réel challenge puisqu'à l'heure actuelle, il n'existe qu'un seul exemple référencé dans la littérature concernant la formation simultanée de deux cycles par cette réaction.

**Stratégie A:** Approche directe, formation du bicyclic [5-8] en une étape à partir d'un dérivé aromatique par la réaction de Pauson-Khand



**Stratégie B:** Approche séquentielle, formation du bicyclic [5-8] par RCM à partir d'un dérivé cyclopenténone, puis réaction de Pauson-Khand pour introduire le dernier cycle à 5 chaînons



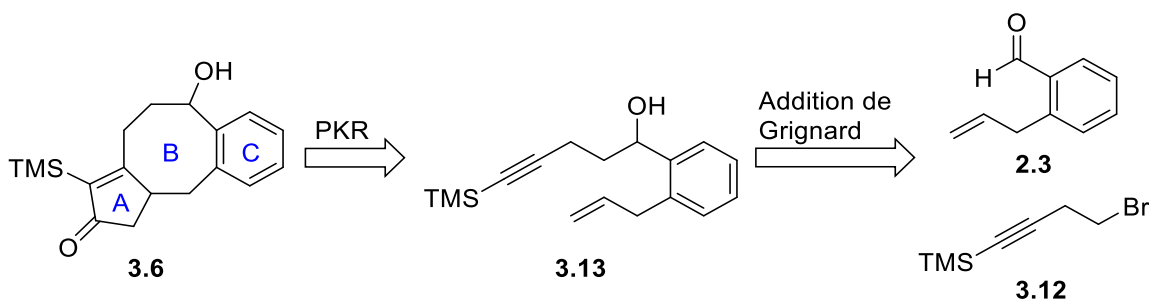
**Schéma 42:** Stratégies envisagées pour la synthèse des structures tricycliques.

Ainsi, afin d'anticiper les divers obstacles que nous pourrions rencontrer, nous avons imaginé une stratégie alternative (**Schéma 42**, Stratégie B) consistant à préparer les cycles de manière plus séquentielle et former ainsi des analogues tricycliques [5-8-5]. Pour cela, une RCM permettra de

former le cyclooctane B à partir d’un dérivé de cyclopenténone. Ensuite, une fonction alcool présente sur ce cycle à 8 chaînons servira de point d’ancrage pour l’introduction du dernier cycle C à 5 chaînons par une réaction de Pauson-Khand. Le début de cette stratégie est similaire à la stratégie utilisée pour l’accès aux analogues bicycliques [5-8]. Cependant, la fonction alcool qui est un point clé pour l’accès à la structure tricyclique, sera introduite par un réactif judicieusement choisi.

## I. Accès au tricycle [5-8-6] par réaction de Pauson-Khand

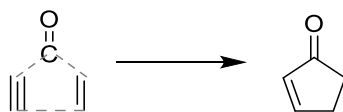
Nous avons dans un premier temps concentré nos efforts sur la stratégie A (**Schéma 42**). En effet, au moment où nous avons entamé les recherches sur cette stratégie, il n’y avait aucune publication dans la littérature qui rapportait la formation d’un bicyclic [5-8] en une seule étape par une réaction de Pauson-Khand, ce qui en faisait donc une stratégie assez ambitieuse. Afin d’explorer cette voie d’accès, nous avons choisi d’utiliser un substrat aromatique qui permet, en seulement 4 étapes et dont la plupart sont référencées dans la littérature, d’accéder au précurseur de la réaction de Pauson-Khand. Ainsi, nous avons envisagé une voie de synthèse (**Schéma 43**) dans laquelle le composé **3.6** possédant un squelette tricyclique [5-8-6] serait obtenu par réaction de Pauson-Khand de l’ényne **3.13**, produit de l’addition de Grignard du TMS-bromobutyne **3.12** sur l’allylbenzaldéhyde **2.3**.



**Schéma 43:** Voie d'accès à l'analogue tricyclique [5-8-6] **3.6** par la stratégie Pauson-Khand.

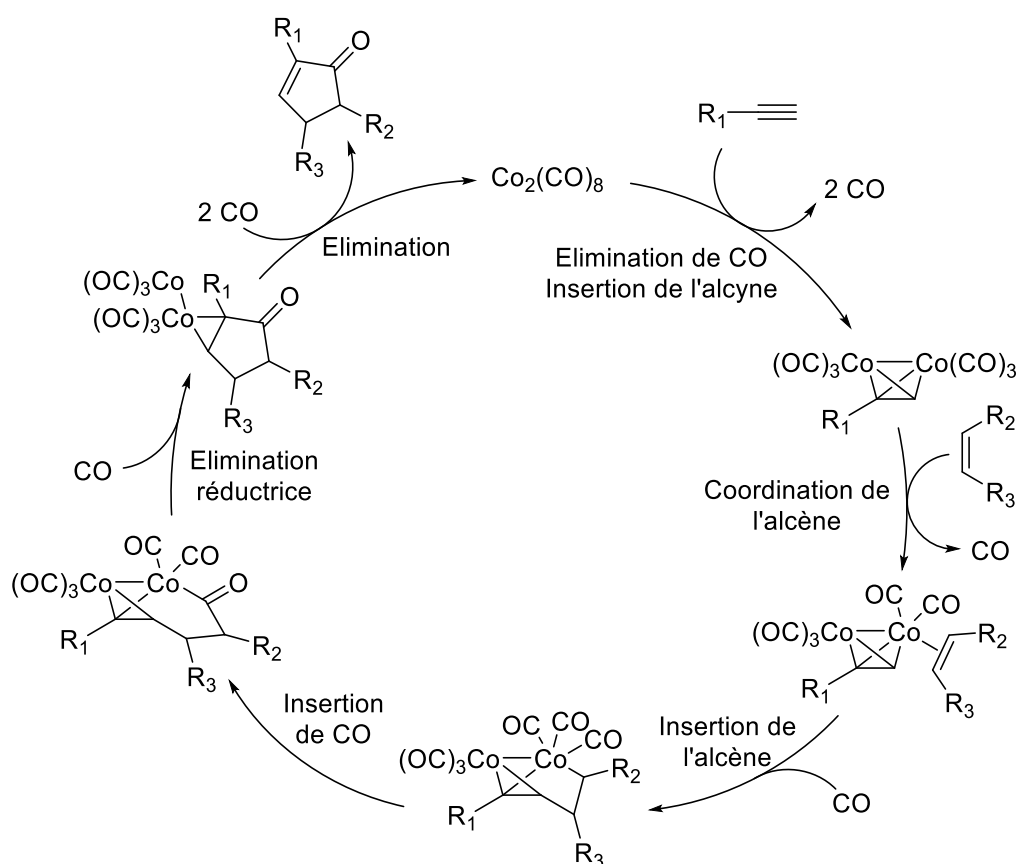
### 1. Généralités sur la réaction de Pauson-Khand

Du nom de ses inventeurs, la réaction de Pauson-Khand a été introduite en 1971 [1] lors de l’étude de la réactivité du norbornadiène vis-à-vis de complexes alcyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ . Cette réaction consiste en une cycloaddition [2+2+1] entre un alcyne, un alcène et une molécule de monoxyde de carbone CO, médiée par un complexe de cobalt, et permettant de former des cyclopenténones fonctionnalisées (**Schéma 44**) [2–4].



**Schéma 44:** Schéma général de la réaction de Pauson-Khand. Les pointillés gris représentent les trois nouvelles liaisons formées.

Malgré les nombreuses études réalisées, le mécanisme de cette réaction demeure toujours incertain du fait de l'incapacité à détecter les intermédiaires réactionnels. Cependant, le mécanisme proposé par Magnus est généralement accepté (**Schéma 45**) [2,3,5,6]. Ainsi, à partir du complexe  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , l'élimination de 2 ligands CO permet la coordination et l'insertion de l'alcyne. Par la suite, la perte d'un autre ligand carbonyle crée un site de coordination vacant sur le métal, qui permet la coordination de l'alcène. Ensuite, l'insertion de l'alcène dans la liaison Co-C représente l'étape cinétiquement déterminante. En effet, les calculs DFT ont mis en évidence que le saut énergétique était assez important. Un ligand CO s'insère alors dans la liaison Co-C pour libérer, après deux éliminations consécutives, la cyclopenténone.



**Schéma 45:** Cycle catalytique accepté de la réaction de Pauson-Khand.

La régiosélectivité de cette réaction est déterminée lors de l'étape de l'insertion de l'alcène et est majoritairement influencée par des facteurs stériques et électroniques. Des oléfines asymétriques donneront un mélange de régioisomères. Concernant l'alcyne, le groupement le plus encombrant se positionnera en  $\alpha$  du carbonyle de la cyclopenténone [3], et le groupement électro attractif sera installé en position  $\beta$  [6] (**Schéma 46**).

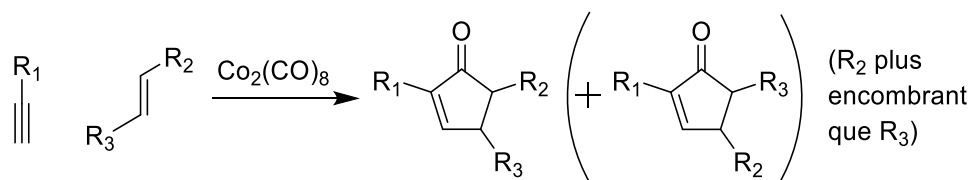
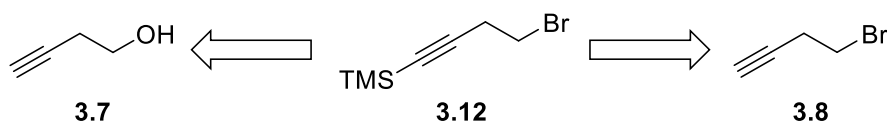


Schéma 46: Régiosélectivité de la réaction de Pauson-Khand.

La cyclisation de Pauson-Khand est une réaction économique en atomes [2,6] qui permet de synthétiser facilement des cycles à 5 chaînons. C'est donc une réaction très attrayante pour la préparation de cyclopenténones [2], des motifs très présents dans les produits naturels.

## 2. Accès rapide au précurseur de la PKR

La formation du précurseur **3.13** de la réaction de Pauson-Khand est réalisable en peu d'étapes. En effet, son obtention nécessite d'avoir en amont deux réactifs : l'allylbenzaldéhyde **2.3**, et le TMS-bromobutyne **3.12**. Si le composé **2.3** a déjà été obtenu précédemment lors de la synthèse des composés bicycliques de type [6-X] (cf Chapitre 2, I.1.a.i.), nous avons cependant dû nous pencher sur la synthèse du composé **3.12**. Pour la formation de ce composé halogéné, nous avons étudié en parallèle deux voies d'accès : l'une à partir de l'alcool homopropargylique **3.7**, et l'autre à partir du bromobutyne **3.8** (Schéma 47).

Schéma 47: Voies d'accès possibles au TMS-bromobutyne **3.12**.

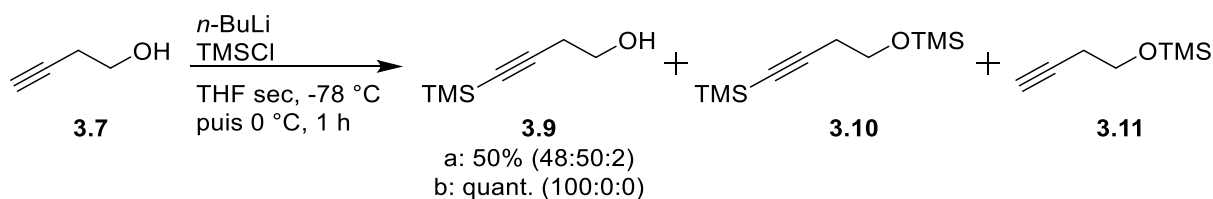
### a. Formation du TMS-bromobutyne **3.12**

#### i. A partir du butynol **3.7**

Dans une première approche, nous avons exploré la formation du dérivé halogéné **3.12** à partir du butynol **3.7**.

Si la protection en TMS de l'alcyne **3.7** a été décrite à de nombreuses reprises dans la littérature, l'application de ces conditions (1,00 éq d'alcool homopropargylique dans le THF à -78 °C, ajout de 2,34 éq de *n*-Buli, agitation pendant 1 h puis ajout de 2,45 éq de TMSCl, agitation pendant 2 h puis quench par ajout d'H<sub>2</sub>O et d'une solution aqueuse de HCl 6 M) [7] nous a d'abord fourni un mélange entre le produit désiré de *C*-silylation **3.9**, et les sous-produits de double silylation et de *O*-silylation, respectivement **3.10** et **3.11**, dans un ratio 48:50:2 (Schéma 48, a) et l'alcool attendu **3.9** a pu être obtenu avec un rendement de 50% après purification. En effet, le proton de l'alcool est plus acide (pKa ≈ 15) que le proton acétylénique (pKa ≈ 25), et l'alcool va donc être déprotoné avant la triple liaison, d'où la nécessité d'utiliser au moins 2 équivalents de *n*-BuLi. Ensuite, les deux anions réagissent avec

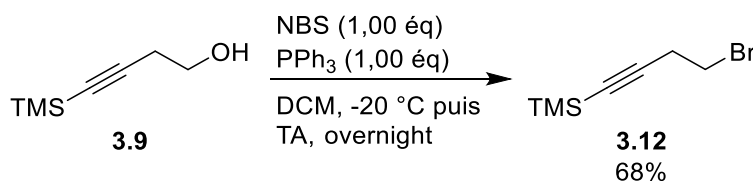
le TMSCl. Seulement, la liaison O-Si est faible et très sensible aux conditions acides, contrairement à la liaison C-Si qui est plus stable. Ainsi, par traitement acide (HCl 6 M), l'éther silylé est clivé et l'alcoolate se retrouve protoné. Si la déprotonation ou l'étape d'hydrolyse ne durent pas assez longtemps, les produits **3.10** et **3.11** peuvent donc rester dans le milieu réactionnel. C'est donc le temps d'agitation de l'hydrolyse que nous avons changé : au lieu d'agiter seulement quelques minutes après l'ajout d'HCl 6 M, nous avons ajouté de l'HCl 1 M puis laissé agiter pendant plus d'1 h, et le clivage de l'éther silylé a été complet (suivi CCM). Nous avons ainsi pu obtenir sélectivement l'alcool **3.9** avec un rendement quantitatif (**Schéma 48**, b.), sans observation des deux sous-produits.



**Schéma 48:** Protection en TMS de l'alcyne **3.7**. Conditions a : *n*-BuLi (2,54 éq), TMSCl (2,68 éq), puis quench par ajout HCl 6 M (2,27 éq), agitation pendant 5-10 min à TA. Conditions b : *n*-BuLi (2,21 éq), TMSCl (2,39 éq), puis quench par ajout HCl 1 M (2,05 éq), agitation pendant 1 h à 0 °C.

Suite à l'obtention de l'alcool **3.9**, nous avons dû réaliser une réaction d'Appel afin de convertir l'alcool en brome (**Schéma 49**). Pour cela, nous avons dans un premier temps utilisé les conditions référencées par Palais et Alexakis (1,2 éq de CBr<sub>4</sub> à -30 °C, puis 1,0 éq de PPh<sub>3</sub> à -30 °C puis 0 °C, dans le DCM) [8]. L'ajout de CBr<sub>4</sub> et PPh<sub>3</sub> a effectivement permis de former le dérivé halogéné **3.12** correspondant. Ceci a été observé d'abord en CCM par la formation d'un produit apolaire, puis ensuite confirmé par la perte du singulet large caractéristique de l'alcool sur le spectre RMN <sup>1</sup>H, et par une forte variation des déplacements chimiques correspondants aux deux CH<sub>2</sub>. Cependant, l'utilisation de CBr<sub>4</sub> a conduit à la formation d'une impureté CHBr<sub>3</sub>, visible en RMN <sup>1</sup>H par l'apparition d'un signal à 6,83 ppm. Ce composé étant difficile à éliminer, nous avons finalement décidé de reprendre les conditions référencées par le groupe de Knochel en 2018 [9], et d'utiliser NBS et PPh<sub>3</sub>, ce qui a permis d'obtenir le dérivé halogéné **3.12** avec un bon rendement de 68%.

La seule impureté majeure que nous avons lors de cette réaction était l'oxyde de triphénylphosphine PPh<sub>3</sub>O, qui a pu être éliminé par trituration du produit brut dans du pentane à froid, filtration, puis par purification par chromatographie sur gel de silice.



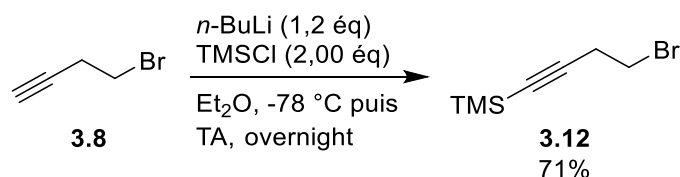
**Schéma 49:** Formation du TMS-bromobutyne **3.12**.



Cette séquence réactionnelle de deux étapes (fonctionnalisation de l’alcyne et réaction d’Appel) nous a permis d’obtenir le composé **3.12** avec un bon rendement global de 68%.

ii. *A partir du bromobutyne 3.8*

La seconde approche nous a permis d’explorer une nouvelle voie d’accès au dérivé **3.12**. En effet, en utilisant le protocole décrit par Sibbersen *et al.* [10], la déprotonation du proton acétylénique du bromobutyne **3.8** suivie de l’ajout du chlorure de triméthylsilane a permis l’obtention du même produit **3.12** en une seule étape, avec un rendement de 71% (**Schéma 50**).



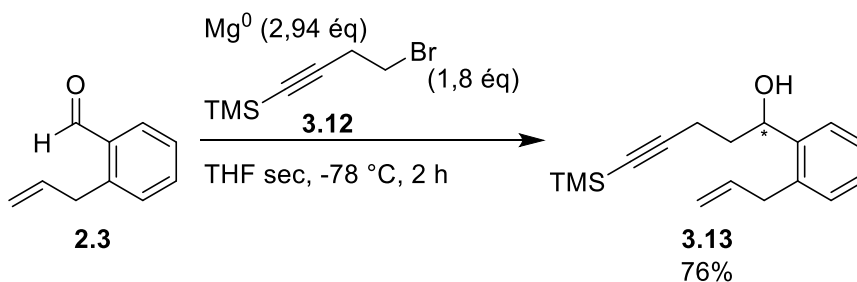
**Schéma 50:** Protection de l’alcyne du bromobutyne **3.8**.

Ainsi, les deux voies de synthèse du TMS-bromobutyne **3.12** donnent des rendements similaires et sont plutôt équivalentes, nous pouvons donc indépendamment utiliser la première voie d’accès (à partir du butynol **3.7**) ou la seconde (à partir du bromobutyne **3.8**).

b. Formation de l’ényne **3.13** par addition de Grignard

Puisque l’allylbenzaldéhyde **2.3** avait déjà été formé auparavant (à partir de l’acide boronique correspondant) lors de la formation des composés bicycliques [6-X] (cf Chapitre 2, I.1.a.i.), la suite de la synthèse a rapidement pu être envisagée. En effet, la réaction suivante implique une addition de Grignard du dérivé halogéné **3.12** sur l’aldéhyde **2.3** (**Schéma 51**).

La formation du Grignard à partir de **3.12** a pu facilement être réalisée avec du magnésium en poudre dans du THF anhydre. Le titrage de la solution obtenue a donné une concentration de 0,41 M, ce qui nous a ensuite permis d’ajuster la quantité d’aldéhyde à ajouter afin que le réactif de Grignard soit en léger excès, pour obtenir une conversion complète de l’aldéhyde. Ainsi, le produit d’addition **3.13** a pu être obtenu avec un bon rendement de 76%, avec une perte du proton aldéhydique à 10,24 ppm, l’apparition d’un nouveau signal à 5,14 ppm sur le spectre RMN <sup>1</sup>H correspondant au proton en α de l’alcool et l’observation d’un singulet large à 2,13 ppm correspondant à l’alcool nouvellement formé.

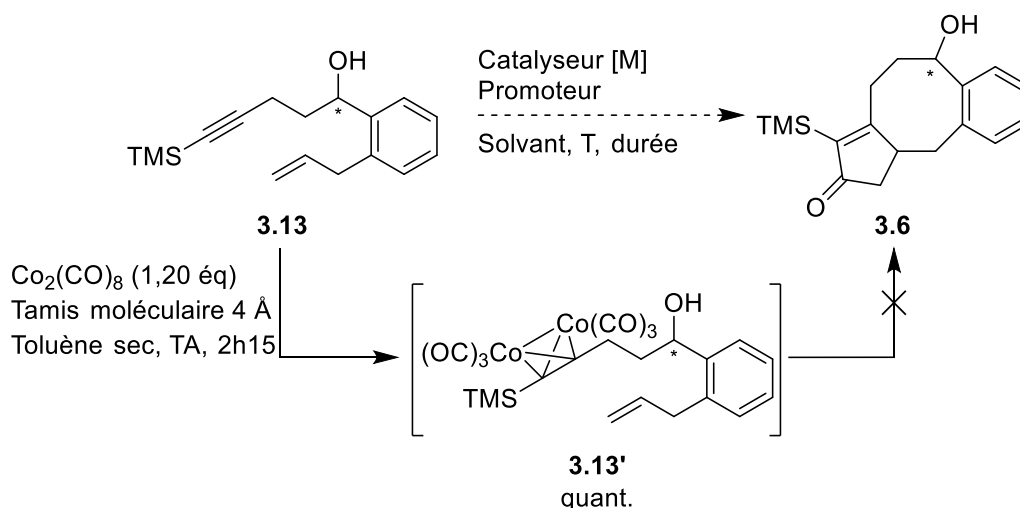
Schéma 51: Accès au précursus de Pauson-Khand **3.13**.

Avec le dérivé ényne **3.13** désormais accessible, nous avons pu nous consacrer à l'étape clé de cyclisation et formation du bicyclic [5-8] par réaction de Pauson-Khand.

### 3. Essais de cyclisation par réaction de Pauson-Khand

Des recherches bibliographiques nous ont montré que de nombreuses conditions différentes étaient applicables pour réaliser les réactions de Pauson-Khand.

Lors des premières tentatives (**Tableau 3**, entrées 1 et 2), nous nous sommes inspirés des conditions rapportées par Yang *et al.* [11], où le ligand tétraméthylthiourée (TMTU) semblait donner les meilleurs rendements de cyclisation. Ainsi, en présence de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  en quantité catalytique (5 mol %) et de TMTU (0,3 éq), sous atmosphère de CO, la réaction dans le toluène a montré la formation d'un produit légèrement plus apolaire (**Schéma 52**). Après purification, ce composé (**3.13'**) s'est révélé être le produit de complexation du catalyseur de cobalt sur l'ényne **3.13**, c'est-à-dire le premier intermédiaire vers la formation du produit de cyclisation. Dans des conditions stœchiométriques, sans promoteur et après plusieurs jours d'agitation à  $70\text{ }^\circ\text{C}$  (**Tableau 3**, entrée 11), seul le produit de complexation **3.13'** a également été observé. Afin d'observer la formation du complexe, une autre réaction a été réalisée (**Tableau 3**, entrée 6) : dans un premier temps, l'ényne **3.13** dans du toluène sec en présence de catalyseur au cobalt (quantité stœchiométrique) et avec du tamis moléculaire (4 Å) a permis de former l'intermédiaire **3.13'** en seulement 2 h avec une conversion totale. Par la suite, le promoteur TMANO a été ajouté afin de coordonner et d'insérer l'alcène pour conduire au produit de cyclisation désiré **3.6**, et la réaction a été agitée 17 h supplémentaires. Cependant, le complexe qui s'était formé avant ajout du promoteur a complètement disparu et le substrat de départ **3.13** a été récupéré.

Schéma 52: Réaction de Pauson-Khand sur l'ényne **3.13**.

Au vu de ces premiers essais, la première étape du mécanisme de la PKR s'effectue bien puisque nous observons la présence du complexe intermédiaire **3.13'**. Cependant, la barrière énergétique nécessaire à la formation du produit de cyclisation (en particulier l'insertion de l'alcène dans la liaison Co-C) doit être trop importante pour que son franchissement soit permis dans les différentes conditions essayées jusque-là.

Dans ce contexte, nous avons envisagé diverses conditions (**Tableau 3**, entrées 3 – 5, 7 – 10 et 12 – 13), en variant les promoteurs et les solvants. Si les solvants toluène et DCM permettaient la formation du complexe, ce dernier n'a pas été observé lorsque la réaction a été réalisée dans le DME (**Tableau 3**, entrée 4) ni dans un mélange toluène – éthylène glycol (**Tableau 3**, entrée 5). Dans le DCM, le complexe **3.13'** se forme facilement et sans promoteur en quelques heures (**Tableau 3**, entrées 6 – 10, 12 et 13), mais la plupart du temps après ajout de promoteur, une décomplexation s'opère afin de fournir à nouveau le réactif de départ **3.13**. Malgré la diversité des promoteurs essayés (TMTU, TMANO, NMO,  $\text{PPh}_3$ ), l'étape déterminante du mécanisme ne s'est pas réalisée.

De plus, d'autres catalyseurs ont été criblés (**Tableau 3**, entrées 14 – 19), notamment des catalyseurs au tungstène ( $\text{W}(\text{CO})_6$ ), au molybdène ( $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ) ou au rhodium ( $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ ), mais aucun n'a permis la formation du produit de cyclisation **3.6**, ni même la formation du complexe **3.13'**.

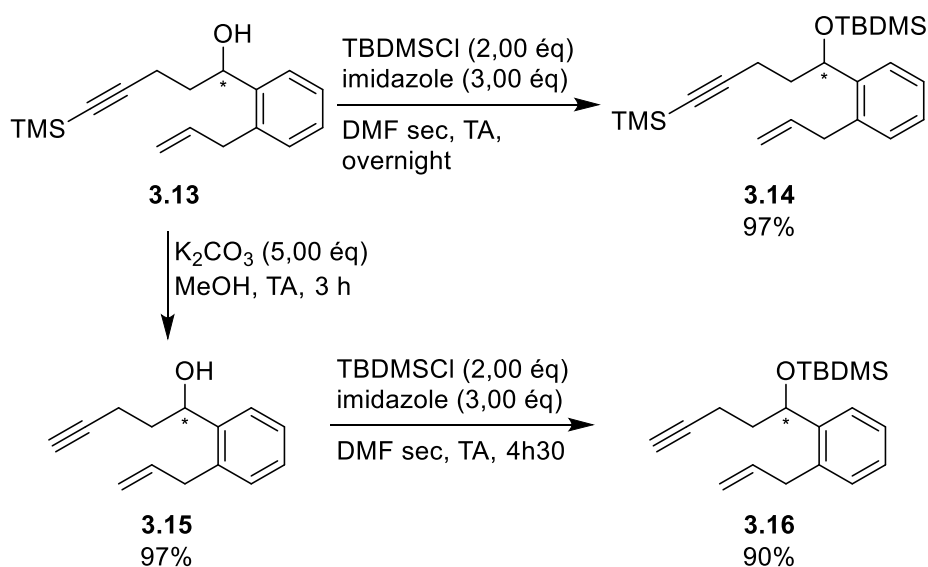
Tableau 3: Criblage de conditions pour effectuer la réaction de Pauson-Khand sur les énynes **3.13**, **3.14**, **3.15** et **3.16**.

Entrée	Substrat	Complexe métallique	Stœchiométrie	Atm	Promoteur	Solvant	Formation complexe	Activation	Composé(s) observé(s) <sup>d</sup>
1 [11]	<b>3.13</b>	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	5,3% mol	CO	TMTU	Toluène sec	70 °C, 30 h		<b>3.13</b>
2 [11]	<b>3.13</b>	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	5,1% mol	CO	TMTU	Toluène sec	70 °C, 24 h		<b>3.13'</b> + <b>3.13</b>
3 [11]	<b>3.13</b>	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	5,6% mol	CO	TMTU	DCM sec	TA, 66 h		<b>3.13</b>
4 [12]	<b>3.13</b>	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	3,1% mol	CO	PPh <sub>3</sub>	DME (bullé)	Reflux, 65 h		<b>3.13</b>
5 <sup>c</sup> [13]	<b>3.13</b>	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	6,0% mol	CO	-	Toluène sec-Éthylène glycol 85:15	80 °C, 18 h 30		<b>3.13</b>
6 <sup>a,c</sup> [14]	<b>3.13</b>	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	1,18 éq	Ar	Tamis moléculaire 4 Å TMANO déshydraté	Toluène sec	TA, 2 h	TA, 17 h 30	<b>3.13</b>
7 <sup>a</sup> [14]	<b>3.13</b>	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	1,19 éq	Ar	Tamis moléculaire 4 Å TMANO.2H <sub>2</sub> O	Toluène sec	TA, 2 h	TA, 17 h 30	<b>3.13</b> + <b>3.13'</b>
8 [14]	<b>3.13</b>	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	1,16 éq	Ar	Tamis moléculaire 4 Å	Toluène sec	TA, 2 h	Reflux, 16 h	<b>3.13'</b>
9 <sup>c</sup> [15]	<b>3.13</b>	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	1,30 éq	Ar	NMO	DCM sec	TA, 5 h 30	TA, 17 h	<b>3.13</b>
10 <sup>b,c</sup> [15]	<b>3.13</b>	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	1,29 éq	Ar	NMO	DCM sec	TA, 4 h	Reflux, 20 h	<b>3.13</b>
11 [16]	<b>3.13</b>	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	0,98 éq	CO	-	Toluène sec	70 °C, 7 j		<b>3.13'</b>
12	<b>3.13</b>	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	1,05 éq	Ar	-	DCM sec puis ACN sec: <sup>i</sup> PrOH 5:1	TA, 22 h	50 °C, 21 h	<b>3.13</b> + <b>3.13'</b>
13 [17]	<b>3.13</b>	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	1,32 éq	Ar	-	DCM sec	TA, 2 h	Micro-ondes, 150 W, 70 °C, 15 min	<b>3.13</b> + <b>3.13'</b>
14	<b>3.13</b>	Mo(CO) <sub>6</sub>	2,5 éq	Ar	DMF	Toluène sec	120 °C, 2 h		<b>3.13</b>
15	<b>3.13</b>	Mo(CO) <sub>6</sub>	2,5 éq	Ar	DMF	Toluène sec	140 °C, 18 h		<b>3.13</b>
16 [18]	<b>3.13</b>	Mo(CO) <sub>6</sub>	1,27 éq	Ar	DMSO	Toluène sec	100 °C, 20 h 30		<b>3.13</b>
17 [11]	<b>3.13</b>	W(CO) <sub>6</sub>	6,3% mol	CO	TMTU	Toluène sec	70 °C, 6 h		<b>3.13</b>
18 [11]	<b>3.13</b>	W(CO) <sub>6</sub>	4,9% mol	CO	TMTU	Toluène sec	70 °C, 27 h		<b>3.13</b>

19 [19–21]	<b>3.13</b>	[RhCl(CO) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	10% mol	CO	-	Toluène sec	110 °C, 20 h	Dégradation	
20 [11]	<b>3.14</b>	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	5% mol	CO	TMTU	Toluène sec	70 °C, 21 h	<b>3.14 + 3.14'</b>	
21 <sup>c</sup> [13]	<b>3.14</b>	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	6,2% mol	CO	-	Toluène sec-Éthylène glycol 85:15	80 °C, 18 h 20	<b>3.14</b>	
22 <sup>c</sup> [15]	<b>3.14</b>	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	1,33 éq	Ar	NMO	DCM sec	TA, 5 h 30	TA, 17 h	<b>3.14 + 3.14'</b>
23 <sup>b,c</sup> [15]	<b>3.14</b>	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	1,28 éq	Ar	NMO	DCM sec	TA, 4 h	Reflux, 20 h	<b>3.14 + 3.14'</b>
24 [14]	<b>3.14</b>	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	1,20 éq	Ar	Tamis moléculaire 4 Å	Toluène sec	TA, 2 h	Reflux, 18 h	<b>3.14'</b>
25 <sup>a,c</sup> [14,22]	<b>3.14</b>	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	1,20 éq	Ar	Tamis moléculaire 4 Å TMANO déshydraté	Toluène sec	TA, 2 h	TA, overnight	<b>3.14 + 3.14'</b>
26 [19–21]	<b>3.14</b>	[RhCl(CO) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	10% mol	CO	-	Toluène sec	110 °C, 20 h	<b>3.14 + complexe</b>	
27 <sup>b,c</sup> [23]	<b>3.15</b>	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	1,27 éq	Ar	NMO	DCM sec	TA, 3 h	TA, 17 h	complexe
28 [24]	<b>3.15</b>	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	23% mol	CO	TMTU	Toluène sec	70 °C, 21 h	complexe	
29 [17]	<b>3.16</b>	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	1,47 éq	Ar	-	DCM sec	TA, 2 h	Micro-ondes, 150 W, 70 °C, 15 min	<b>3.16 + complexe</b>
30 <sup>b</sup> [23]	<b>3.16</b>	Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	1,1 éq	Ar	NMO	DCM sec	TA, 3 h	TA, 18 h	Dégradation
31 [25]	<b>3.13'</b>	-	-	Ar	-	ACN sec	-	Reflux, 18 h20	<b>3.13</b>
32	<b>3.16'</b>	-	-	Ar	-	DMSO	-	TA, 3 semaines	<b>3.16</b>

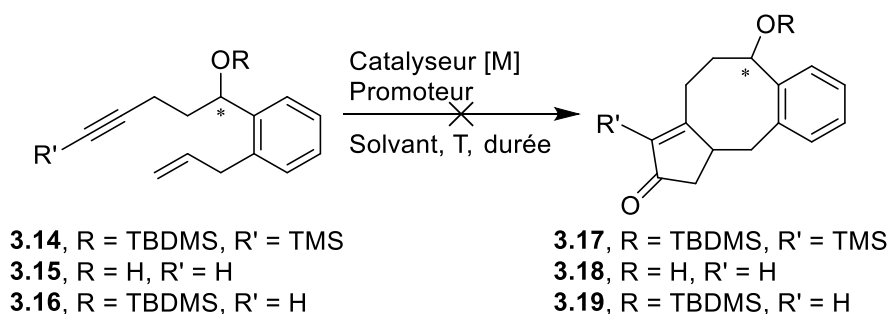
<sup>a</sup>: TMANO a été ajouté à -10 °C ; <sup>b</sup>: NMO a été ajouté à 0 °C ; <sup>c</sup>: le complexe s'est formé mais a disparu par la suite ; <sup>d</sup>: contrôle par CCM.

Afin de forcer le repliement de la chaîne alcyne et ainsi favoriser la rencontre entre les deux chaînes latérales (en renforçant l'effet Thorpe-Ingold), la protection de l'alcool benzylique **3.13** sous la forme d'un éther de silyle encombré a été envisagée. Deux composés ont ainsi été préparés, le composé **3.14** doublement silylé et le composé **3.16** pour lequel l'alcyne vrai a été libéré (**Schéma 53**). D'une part, l'alcool **3.13** a été protégé avec un groupement TBDMS afin de fournir **3.14** avec un excellent rendement de 97%. D'autre part, le groupement protecteur de l'alcyne **3.13** a été clivé par action de  $K_2CO_3$  dans du MeOH. L'alcool **3.15** présentant un alcyne vrai a été obtenu avec un excellent rendement de 97%, et sa fonction alcool a également été protégée en TBDMS afin d'accéder au composé **3.16** avec un très bon rendement de 90%.



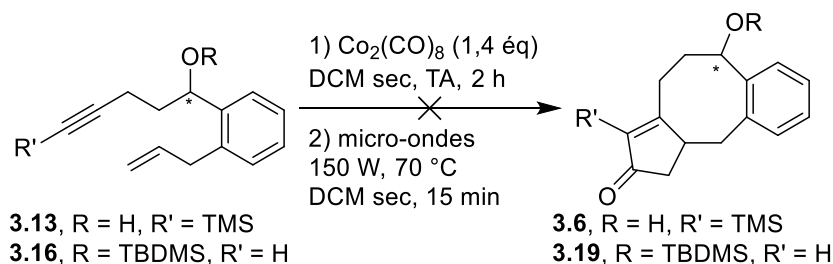
**Schéma 53:** Synthèse des analogues de **3.13** pour les essais de cyclisation par PKR.

Ces trois nouvelles molécules ont également été soumises aux essais de réaction de Pauson-Khand dans différentes conditions (**Schéma 54**, **Tableau 3**, entrées 20 – 30). Si l'intermédiaire correspondant à la complexation du catalyseur sur l'ényne correspondante a pu être observé par CCM dans la plupart des conditions testées, l'activation par un promoteur n'a pas conduit à la formation du produit désiré. En revanche, certains intermédiaires se décomplexaient à nouveau pour régénérer les réactifs **3.14**, **3.15** ou **3.16**. Ici encore, la diversité des promoteurs, solvants, et catalyseurs utilisés n'a pas permis la formation des produits de cyclisation attendus **3.17**, **3.18** et **3.19**.



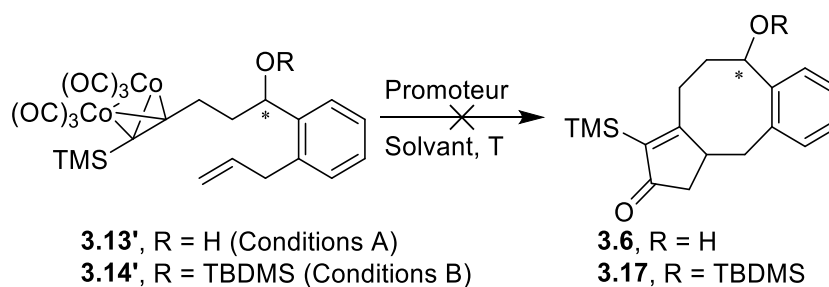
**Schéma 54:** Réaction de Pauson-Khand sur les énynes **3.14**, **3.15** et **3.16**. Catalyseur =  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ ,  $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$ ; promoteur = TMTU, TMANO, NMO, Tamis moléculaire; Solvant = Toluène, DCM, Toluène – Ethylène glycol 85 :15; T = TA, 70 °C, 80 °C, 110 °C, reflux.

Afin d'apporter une grande quantité d'énergie au système sans trop chauffer le milieu (et donc risquer de dégrader les composés), nous avons entrepris des essais avec un réacteur à micro-ondes (**Schéma 55**). Pour ces essais (**Tableau 3**, entrées 13 et 29), la formation des complexes à partir de **3.13** et **3.16** a été réalisée en 2 h seulement dans les conditions thermiques, dans du dichlorométhane et avec  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  en quantité stœchiométrique. Après évaporation du milieu, les complexes ont chacun été dissous dans du DCM et soumis à des micro-ondes (en vial scellé, à 150 W, 70 °C pendant 15 min). L'analyse des produits bruts a montré un mélange des complexes et des réactifs **3.13** ou **3.16** dans les deux cas, mais toujours aucune présence du produit de cyclisation.



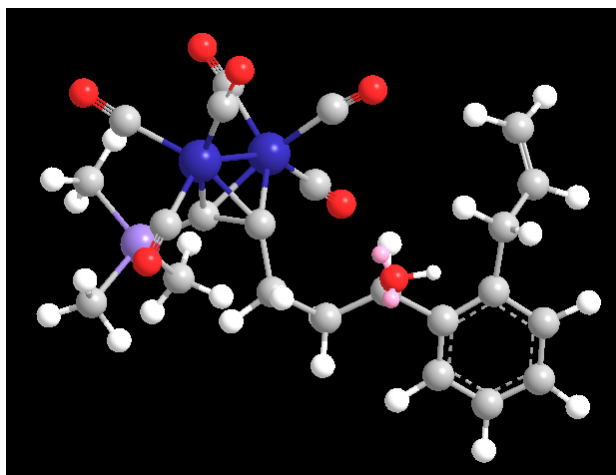
**Schéma 55:** Essais de cyclisation de Pauson-Khand par micro-ondes.

Enfin, puisque nous avons réussi à isoler les complexes **3.13'** et **3.14'**, nous avons essayé de réaliser la deuxième étape de la cyclisation par Pauson-Khand directement à partir de ces intermédiaires (**Schéma 56** et **Tableau 3**, entrées 31 et 32). Dans un premier cas, **3.13'** a été chauffé à reflux dans l'acétonitrile, et **3.13** a été récupéré en fin de réaction. Dans le second cas, **3.14'** a été agité à TA pendant 3 semaines, avec du DMSO en tant que solvant et promoteur. Après traitement, seul le substrat **3.14** a été intégralement récupéré.



**Schéma 56:** Essais de PKR à partir des complexes **3.13'** et **3.14'**. Conditions A : pas de promoteur, solvant ACN ; Conditions B : DMSO en tant que promoteur et solvant.

Malgré la diversité des conditions testées à ce jour, la formation des produits de cyclisation **3.6**, **3.17**, **3.18** et **3.19** n'a pas pu être observée. La complexation du métal (le plus souvent  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ ) sur l'alcyne est, dans la plupart des cas, quantitative et a permis d'isoler les intermédiaires **3.13'** ou encore **3.14'**. Deux hypothèses permettant d'expliquer l'échec de la cyclisation peuvent être envisagées. Premièrement, l'orientation des chaînes sur le substrat aromatique ne favorise pas la rencontre de l'alcène et de l'alcyne, et donc la réaction de cyclisation. Deuxièmement, nous pensons que lors de la complexation du catalyseur, les fonctions carbonyles du catalyseur encombrant l'espace autour de la triple liaison en formant une sorte de « hérissos » (**Figure 13**), et le phénomène est aggravé par la présence du groupement TMS, ce qui défavorise fortement l'approche de la double liaison.



**Figure 13:** Représentation Chem3D de la structure de l'intermédiaire **3.13'** après minimisation et dynamique.

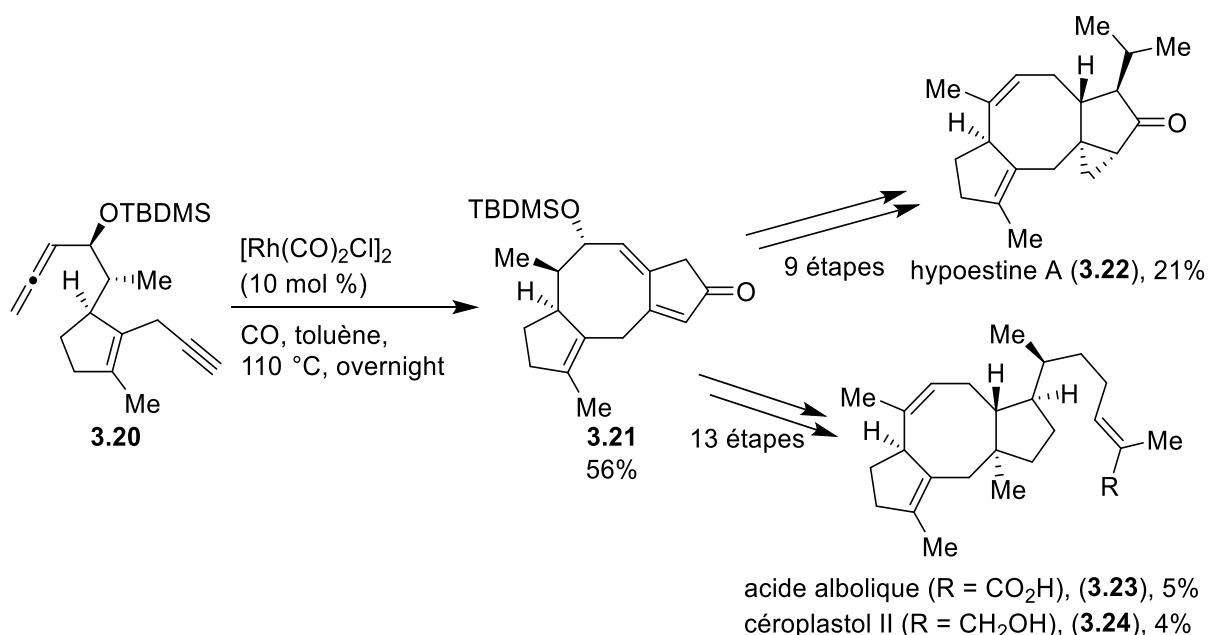
#### 4. A posteriori : article référençant la formation d'un bicycle [5-8] par réaction de Pauson-Khand

En juin 2022 et alors que nous avons changé de stratégie, le groupe de Li [26] a publié un article qui a pu confirmer, pour la première fois, que la synthèse des bicycles [5-8] en une seule étape était possible par la réaction de Pauson-Khand (



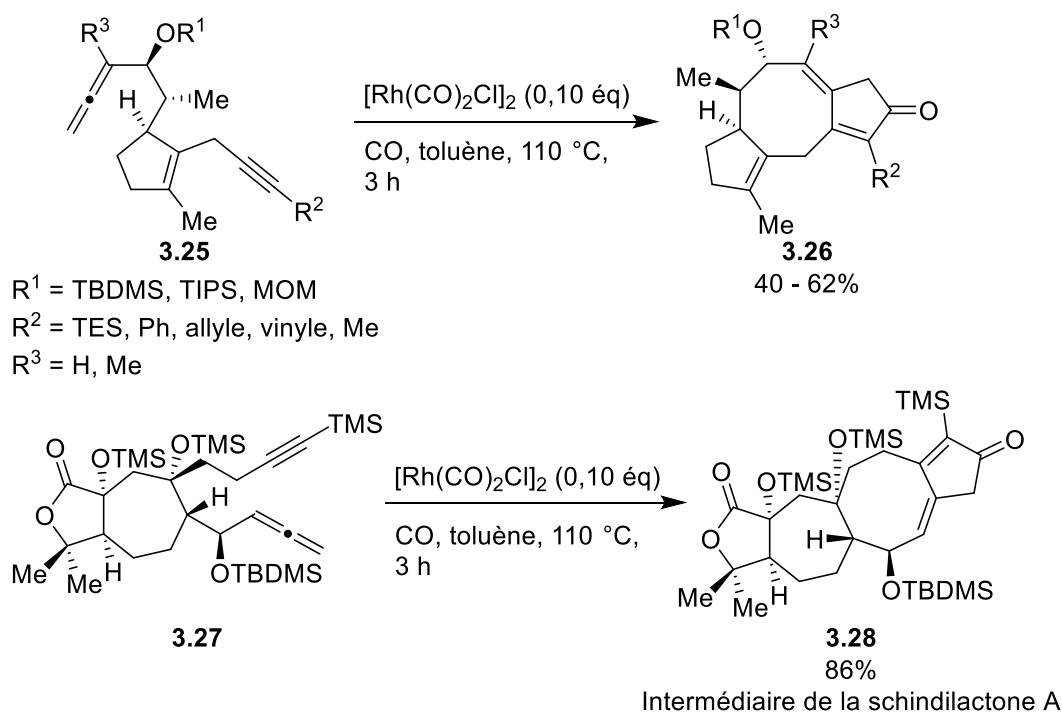
**Schéma 57).** C’est ainsi que, après avoir judicieusement choisi leur précurseur allène-yne **3.20**, les auteurs ont pu s’attarder sur la cyclisation par réaction de Pauson-Khand. Après de nombreux essais (précisé dans l’article par « After extensive experimentation ») à la recherche des meilleures conditions en faisant varier le catalyseur, le ligand, la concentration, la température ainsi que la charge de catalyseur, les auteurs ont réussi à former en une étape le bicyclic [5-8] et à synthétiser l’intermédiaire **3.21**. Plusieurs autres étapes ont finalement été nécessaires afin de pouvoir accéder à la synthèse totale de trois produits naturels : l’hypoestine A **3.22**, l’acide albolique **3.23**, et le céroplastol II **3.24** (

**Schéma 57).** Ce travail a ainsi constitué la première synthèse totale asymétrique de l’hypoestine A, et la deuxième synthèse totale asymétrique de l’acide albolique et du céroplastol II.



**Schéma 57:** Application de la réaction de Pauson-Khand pour synthétiser le bicyclic [5-8] **3.21** et formation des produits naturels hypoestine A (**3.22**), acide albolique (**3.23**) et céroplastol II (**3.24**).

Le domaine d’application de cette réaction a également été étudié (**Schéma 58**) et de nombreux nouveaux composés ont pu être synthétisés. En particulier, les auteurs ont étudié la cyclisation de dérivés avec des alcènes fonctionnalisés, des groupements protecteurs d’alcool différents, et une fonctionnalisation de l’allène.

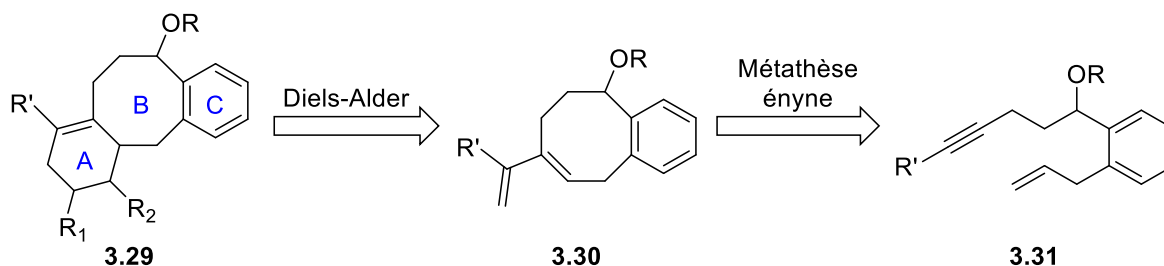


**Schéma 58:** Étude du domaine d'application de la réaction de Pauson-Khand pour accéder à des structures de type [X-8-5].

Il existe deux différences majeures entre leur précurseur de PKR et ceux que nous avons utilisés dans notre stratégie. La première est le cycle sur lequel sont fixés les deux bras fonctionnalisés. En effet, notre substrat est aromatique et impose une rigidité et un angle de liaison, alors que le substrat utilisé par Li pour la cyclisation est un cyclopentène, plus flexible. La deuxième est l'utilisation d'un allène à la place d'une double liaison, qui doit modifier la réactivité du substrat. Ce résultat tend à confirmer notre hypothèse selon laquelle notre substrat aromatique de départ ne permet pas une orientation favorable des deux chaînes à cycliser.

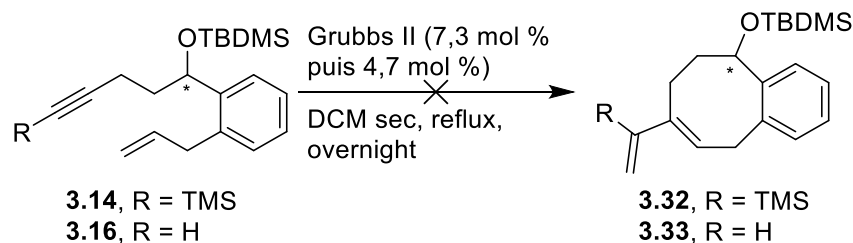
## 5. Valorisation des substrats obtenus lors des essais de PKR

Afin de valoriser les produits synthétisés lors de la stratégie Pauson-Khand, nous avons voulu réaliser des essais de métathèse ényne. En effet, les produits de métathèse ényne permettent la formation d'un motif diène, que nous pourrions utiliser dans des cycloadditions de type Diels-Alder afin d'introduire un troisième cycle A sur notre structure (**Schéma 59**).



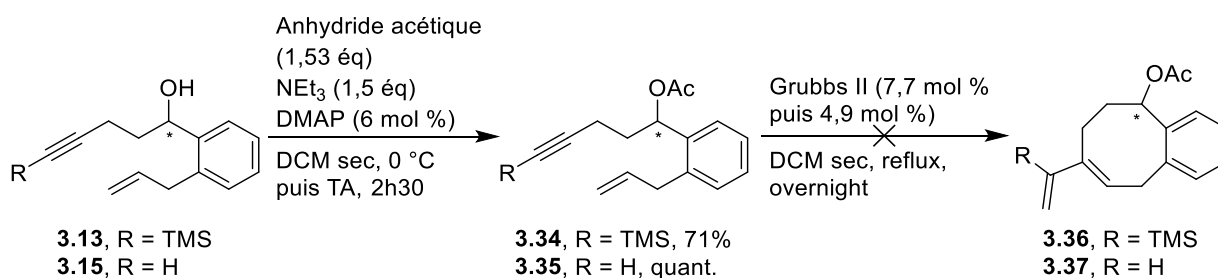
**Schéma 59:** Schéma rétrosynthétique pour la valorisation des substrats de la stratégie Pauson-Khand.

Ainsi, nous avons soumis les deux ényne **3.14** et **3.16** aux conditions de métathèse (**Schéma 60**) déterminées lors de la synthèse des composés bicycliques (cf Chapitre 2) : 7,5 mol % de catalyseur de Grubbs II dans du DCM au reflux. Après 5 h de réaction, aucun signe de conversion n’a été observé. Nous avons donc rajouté une seconde charge de catalyseur (4,7 mol % supplémentaires), et la réaction a été laissée agiter toute la nuit à reflux. Cependant, la CCM ne montrait pas d’évolution de la réaction, et l’analyse du produit brut a uniquement révélé la présence des réactifs de départ.



**Schéma 60:** Essais de métathèse ényne sur les substrats **3.14** et **3.16**.

Puisque nous avons l’habitude de réaliser les métathèses avec l’alcool protégé en acétate, et afin de nous assurer que l’échec de la formation de produit de métathèse ényne n’était pas dû à la nature du groupement protecteur de l’alcool, nous avons choisi de changer ce dernier. Ainsi, les alcools **3.13** et **3.15** correspondants ont été protégés en acétate pour fournir respectivement les composés **3.34** et **3.35**, avec des rendements respectifs de 71% et quantitatif (**Schéma 61**), et nous les avons également soumis aux conditions de métathèse. Ici encore, les analyses des produits bruts récupérés après métathèse montraient uniquement la présence des alcools protégés **3.34** et **3.35**, et les produits de cyclisation **3.36** et **3.37** n’ont pas pu être observés.



**Schéma 61:** Protection en acétate des ényne **3.13** et **3.15** et essais de métathèse ényne.

Ainsi, il est possible que nos substrats représentent un défi et qu’ils ne soient pas adaptés. En effet, même si ces ényne sont rapidement accessibles, la cyclisation ne fonctionne ni dans les conditions de Pauson-Khand, ni dans les conditions de métathèse.

Les métathèses ényne sont réalisables à partir de différents motifs (linéaires, cycliques, aromatiques) [27–32]. Une cycloisomérisation à l’or a également été réalisée [31] sur un substrat aromatique de type **3.38** (**Schéma 62**), possédant un bras allylique beaucoup plus mobile que celui de

nos réactifs **3.14**, **3.16**, **3.34** ou **3.35**, et le bras alcyne est en revanche beaucoup plus rigide, ce qui doit sans doute favoriser la rencontre des deux bras. De plus, la présence d'un carbone tétrasubstitué avec un système diester sur le bras allyle renforce l'effet Thorpe-Ingold et force ainsi le repliement de la chaîne.

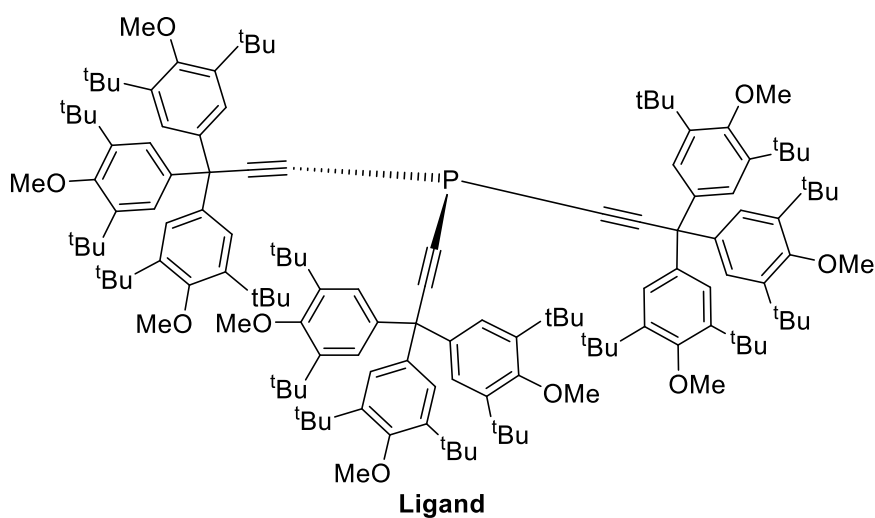
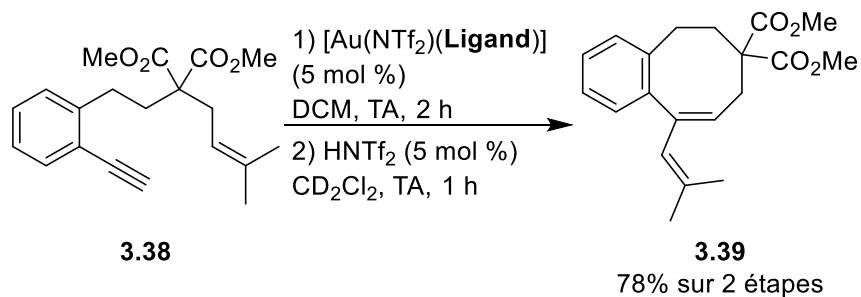


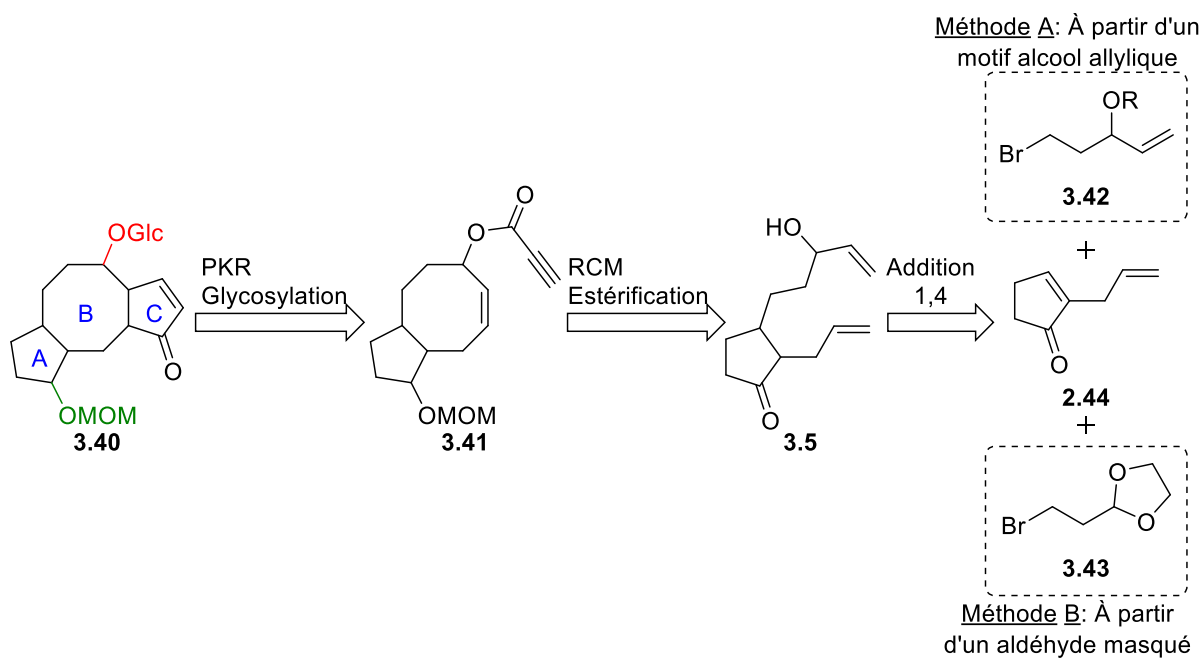
Schéma 62: Formation d'un cycle à 8 sur un substrat aromatique **3.38** [31].

## II. Formation des analogues tricycliques par métathèse

Au regard des nombreuses difficultés à former le bicycle [5-8] par réaction de Pauson-Khand, qui était une stratégie ambitieuse, nous avons décidé d’explorer la voie alternative que nous avons imaginé, consistant en une stratégie séquentielle, afin de synthétiser la structure tricyclique. À partir d’un substrat de type cyclopenténone A adéquatement fonctionnalisé, le cycle B à 8 chaînons sera formé par réaction de métathèse, et le troisième cycle C sera introduit par la suite, à partir de la plateforme bicyclique par une réaction de Pauson-Khand (Stratégie B, **Schéma 42**). Cette stratégie nous semble plus simple à mettre en œuvre que la stratégie précédente. En effet, au cours du Chapitre 2, nous avons déjà réussi à former des cycles à 8 chaînons par RCM, que ce soit sur des substrats cyclopenténone ou aromatique. De plus, l’introduction d’un cyclopentane à partir d’une plateforme bicyclique [5-8] a également déjà été référencée lors des synthèses de la schindilactone A [33,34] et de l’acétate de lancifodilactone G [24,35]. Nous pensons donc que cette nouvelle stratégie sera plus prometteuse que la première stratégie de Pauson-Khand.

Ainsi, le but de cette nouvelle stratégie (**Schéma 63**) est de former l’analogue **3.40**, qui présente les éléments principaux mis en évidence grâce à la carte d’interaction (cf Chapitre 1, III.), c’est-à-dire le glucose, une partie hydrophobe mimée par le groupement MOM, et la structure tricyclique permettant un espacement adéquat entre les parties hydrophobe et hydrophile. Pour ce faire, l’analogue tricyclique **3.40** pourrait être obtenu par des étapes de cyclisation par réaction de Pauson-Khand et de glycosylation à partir de l’ester **3.41**. Ce précurseur serait obtenu par réaction de fermeture de cycle par métathèse et estérification du diène **3.5**. Ce produit résulterait de l’addition 1,4 catalysée au cuivre d’un dérivé halogéné judicieusement choisi sur l’allylcyclopenténone **2.44**. Jusqu’à la formation du diène **3.5** et sa cyclisation, les étapes sont similaires à la formation des bicycles [5-8] vue lors du chapitre précédent (cf Chapitre 2, II.2.). Cependant, le réactif de Grignard utilisé lors de l’addition 1,4 au cuivre doit présenter une fonction alcool permettant l’installation du troisième cycle.

Dans cette partie, nous allons nous concentrer sur cette nouvelle stratégie et nous discuterons principalement des différentes méthodes (A et B, **Schéma 63**) permettant d’accéder au substrat diénique **3.5**.



**Schéma 63:** Rétrosynthèse de la formation de la structure tricyclique [5-8-5] **3.40** selon deux méthodes. Méthode A : à partir d'un motif alcool allylique **3.42** ou Méthode B : à partir d'un aldéhyde masqué **3.43**.

## 1. Accès au diène *via* une addition 1,4 d'un motif alcool allylique

La première voie d'accès au diène **3.5** consiste à effectuer l'addition du réactif halogéné de type **3.42** sur l'allylcyclopenténone **2.44** (Schéma 63, Méthode A). Nous avons dû dans un premier temps nous consacrer à la synthèse du synthon **3.48**.

### a. Accès au substrat halogéné **3.48**

La synthèse du synthon **3.48** était déjà en grande partie référencée dans la littérature [36]. La réaction entre l'acroléine **3.44** et l'énolate de l'acétate d'éthyle dans le THF permet de former l'hydroxy ester **3.45** (Schéma 64) avec d'excellents rendements. La formation de ce produit s'accompagne cependant de nombreuses impuretés silanols provenant de la base utilisée, LiHMDS. Si la purification par colonne chromatographique permet d'éliminer la majorité de ces impuretés, les faibles proportions restantes n'impactent pas la réaction suivante, qui consiste en la protection de l'alcool et permet d'accéder à l'éther silylé **3.46**. Il est à noter que cette fonctionnalisation est nécessaire afin de discriminer l'alcool secondaire de l'alcool primaire obtenu ensuite par réduction de l'ester. Malgré une conversion incomplète, la réduction de l'ester **3.46** au DIBAL-H a ensuite permis d'isoler l'alcool **3.47** avec un rendement de 73% sur deux étapes. Le bromopenténol protégé **3.48** est finalement obtenu avec un bon rendement de 76% à l'aide d'une réaction d'Appel effectuée dans les mêmes conditions (NBS, PPh<sub>3</sub>) que lors de la synthèse du TMS-bromobutyne **3.12**. De la même manière que lors de la formation du dérivé halogéné **3.12**, l'impureté PPh<sub>3</sub>O a pu être éliminée par

trituration du produit brut dans du pentane à froid afin de la faire précipiter, suivie d’une filtration puis purification par chromatographie sur gel de silice.

Grâce à cette voie de synthèse, le dérivé bromé **3.48** a été obtenu avec un bon rendement global de 55% sur 4 étapes.

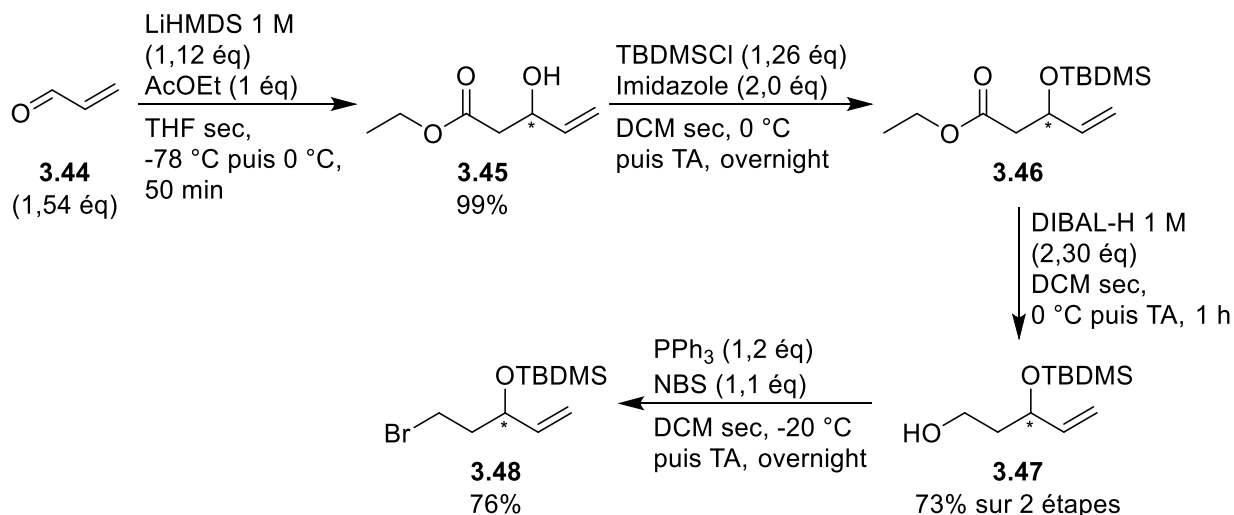


Schéma 64: Synthèse du dérivé bromé **3.48** à partir de l'acroléine **3.44**.

#### b. Addition 1,4 du composé **3.48** sur l'allylcyclopenténone **2.44**

Avec les deux réactifs **2.44** (dont la synthèse a été discutée Chapitre 2, II.1.a.) et **3.48** nécessaires à l'addition 1,4, nous avons pu entreprendre les premiers essais de couplage (Schéma 65). Nous devons tout d'abord former le magnésien à partir du dérivé halogéné **3.48**, puis ensuite générer le cuprate *in situ* avant de pouvoir faire l'addition.

Le réactif de Grignard correspondant a été formé dans les conditions usuelles, avec du magnésium en poudre et dans du THF sec. Après formation, cet organomagnésien a été converti en organocuprate puis additionné sur l'énone **2.44** pour conduire à l'éther d'énol silylé **3.49**. Ce produit d'addition a immédiatement été déprotégé afin de récupérer la forme cétone **3.50** et pouvoir purifier le produit sans risque de dégradation sur gel de silice (la liaison O-Si étant sensible aux conditions acides). Cependant, les analyses RMN <sup>1</sup>H et LRMS ont montré que le produit d'addition **3.50** ne s'était pas formé.

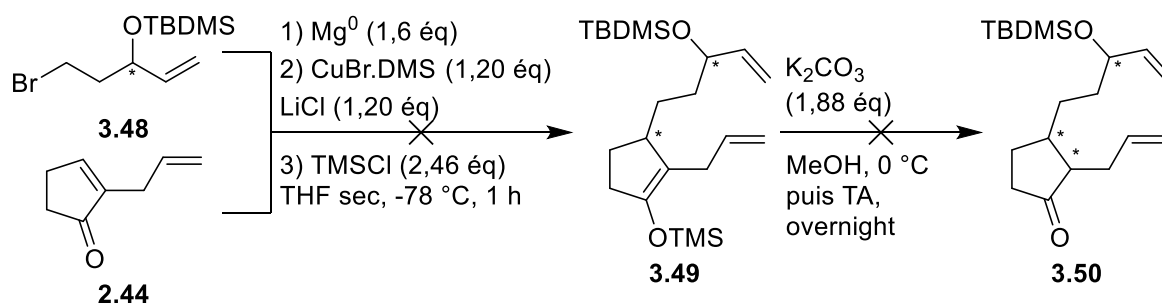


Schéma 65: Essais d'addition 1,4 au cuivre entre le dérivé halogéné **3.48** et la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **2.44**.

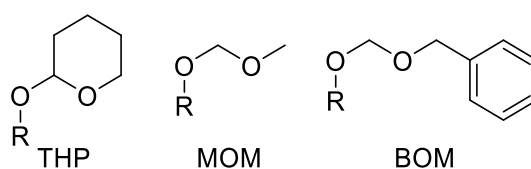
Afin d'identifier la source du problème, nous avons voulu refaire chaque étape de la chaîne réactionnelle, en commençant par la formation du réactif de Grignard à partir de **3.48**. Après avoir laissé le réactif se former pendant 30 min à 60 °C, nous avons remarqué que l'organomagnésien avait un aspect blanchâtre peu commun. Son dosage n'a pas permis l'observation d'un changement de couleur caractéristique de la solution (la solution iodée passe généralement d'une couleur orange à blanc cassé).

Malgré le changement de plusieurs paramètres (remplacement du THF par Et<sub>2</sub>O ou Me-THF, durée et température de chauffage pour former le réactif), la formation du magnésien n'a pas été observée. Des analyses GC-MS ont permis d'observer une masse qui pouvait correspondre au produit de Würtz.

Bien que le groupement protecteur TBDMS ait été fréquemment utilisé pour la formation de réactifs de Grignard [37,38], nous avons dans un premier temps pensé que le problème de formation du magnésien pouvait venir de la nature du groupement protecteur. Ainsi, nous avons synthétisé une série de dérivés halogénés analogues au composé **3.48** avec des groupements protecteurs d'alcool différents.

### c. Accès à l'organomagnésien : variations du groupement protecteur

Nous avons choisi d'étudier 3 différents groupements protecteurs : THP, MOM et BOM (**Figure 14**). Ces groupements forment tous les trois des acétals, mais sont de natures différentes : le THP est un éther cyclique, le MOM est un éther linéaire assez petit et donc peu encombré, et le BOM est un éther présentant un groupement aromatique assez encombré. Ainsi, nous espérons que l'un de ces trois groupements se différenciera des autres de par sa réactivité lors de la formation du magnésien.

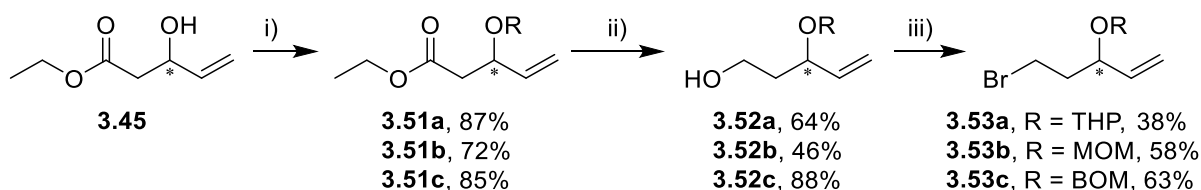


**Figure 14:** Représentation des trois groupements protecteurs THP (à gauche), MOM (au milieu) et BOM (à droite).

Nous avons donc entrepris la synthèse des différentes molécules avec les groupements protecteurs THP, BOM et MOM (**Schéma 66**) à partir de l'alcool **3.45**. La synthèse de **3.51a** (groupement protecteur THP) était référencée dans la littérature [39] : la présence de dihydropyrane et de l'alcool **3.45** en catalyse acide (*p*TsOH) a permis la formation de **3.51a** avec un très bon rendement de 87% et sous forme de deux diastéréoisomères non séparables. La protection de l'alcool **3.45** en MOM **3.51b** était également référencée dans la littérature [40] en présence de DIPEA, MOMCl et TBAI. Le composé **3.51b** a ainsi pu être obtenu avec un bon rendement de 72%. La protection en BOM, quant à elle, n'est pas décrite dans la littérature sur ce substrat, et nous avons donc adapté une procédure décrite dans une autre publication [41]. Le composé désiré **3.51c** a ainsi été obtenu avec un très bon rendement de 85%.



Concernant les étapes de réduction et de réaction d’Appel, les mêmes conditions opératoires qu’avec le groupement protecteur TBDMS ont été appliquées, et ont conduit aux composés **3.52a-c** puis **3.53a-c**.

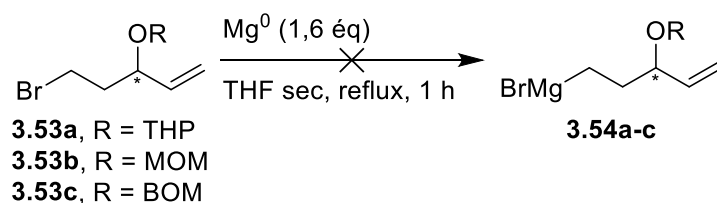


**Schéma 66:** Formation des dérivés halogénés **3.53a-c** avec différents groupements protecteurs. i) **3.51a** : *p*TsOH (6,6 mol %), DHP (1,1 éq), DCM sec, 0 °C, 2 h ; **3.51b** : DIPEA (19,7 éq), MOMCl (1,17 éq), TBAI (9,7 mol %), DCM sec, 0 °C puis TA, overnight ; **3.51c** : DIPEA (3,17 éq), BOMCl (1,44 éq), TBAI (9,8 mol %), DCM sec, 30 °C, overnight. ii) DIBAL-H (2,2 éq), THF sec, 0 °C puis TA, 2 h. iii) PPh<sub>3</sub> (1,20 éq), NBS (1,10 éq), DCM sec, -20 °C puis TA, 5 h.

La séquence réactionnelle avec le groupement protecteur THP fonctionne bien, mais le rendement global sur 3 étapes est assez faible (21%). De plus, ce groupement protecteur crée un nouveau centre chiral, et nous obtenons donc des diastéréoisomères, qui ne sont pas faciles à séparer. Pour la séquence MOM, le rendement global est également assez faible (19% sur 3 étapes), ce qui est lié à un caractère volatil. Ces produits sont donc plus délicats à manipuler que les autres.

Enfin, la série BOM permet la formation du produit désiré avec un rendement moyen (47% de rendement sur 3 étapes), mais meilleur que les deux autres séries envisagées. De plus, ce groupement protecteur est assez volumineux, donc nous n’avons pas de problème de volatilité, et il ne génère pas de carbone asymétrique supplémentaire pouvant conduire à la formation de diastéréoisomères.

Avec ces nouveaux dérivés halogénés **3.53a-c**, nous avons pu essayer une nouvelle fois de former les réactifs de Grignard nécessaires à l’addition sur l’allylcyclopenténone **2.44** (**Schéma 67**). Malgré les nombreuses tentatives réalisées, les titrations à l’iode n’ont pas permis de confirmer la formation des organomagnésiens correspondants **3.54a-c**.



**Schéma 67:** Essais de formation des réactifs de Grignard **3.54a-c** à partir des dérivés halogénés **3.53a-c**.

Ainsi, la nature du groupement protecteur n'est pas à l'origine du problème de réactivité pour la formation du réactif de Grignard, puisque les essais de formation ont été réalisés sur 4 groupements protecteurs différents, conduisant tous à la même issue. Un autre phénomène doit être en cause dans le problème de la formation du magnésien. Nous pensons finalement que le motif « alcool allylique » est défavorable à la formation du réactif de Grignard, ou alors que sa réactivité est si élevée que le magnésien formé réagit sur lui-même pour former le produit de Würtz détecté lors des premiers essais.

Par ailleurs, à notre connaissance, aucun réactif de Grignard contenant ce motif « alcool allylique » n'a été reporté dans la littérature.

Pour la synthèse des analogues tricycliques, il est pourtant important d'avoir une fonction alcool présente sur le cycle B. Ainsi, nous avons dû trouver une alternative afin de pouvoir introduire ce groupement.

## 2. Accès au diène *via* une addition 1,4 d'un aldéhyde masqué

La seconde voie (**Schéma 63**, Méthode B) permet d'accéder au diène **3.5** en réalisant l'addition de l'aldéhyde protégé **3.43** sur l'allylcyclopenténone **2.44**. Dans cette nouvelle approche, l'introduction de l'aldéhyde protégé sous la forme d'un acétal présente plusieurs avantages. En plus d'être insensible aux réactifs de Grignard, le groupement protecteur est en théorie simple à hydrolyser. Une fois déprotégé, l'aldéhyde pourra facilement être converti en alcool par addition d'un nouvel organomagnésien. Ce dernier présentera un motif allylique, qui permettra l'obtention du diène désiré **3.5**.

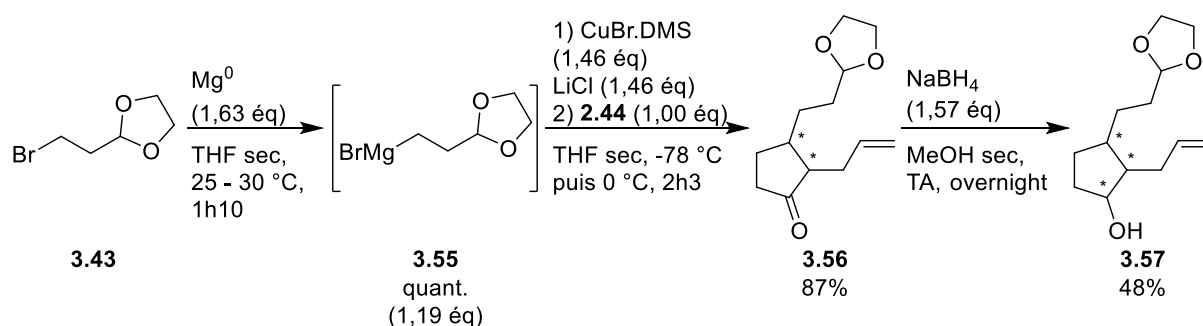
Contrairement à la voie précédente, les organomagnésiens engagés dans cette voie sont commerciaux ou rapidement accessibles à partir de dérivés halogénés commerciaux selon des procédures décrites.

### a. Formation du réactif de Grignard depuis **3.43** et addition 1,4

Dans la littérature [42–47], les conditions permettant la formation du réactif de Grignard correspondant au bromoéthylidioxolane **3.43** se réalisent dans des conditions légèrement différentes de celles que nous avons mises en œuvre précédemment. En effet, ce magnésien est sensible au chauffage même modéré, puisque les publications rapportent une température d'addition du réactif halogéné proche de la température ambiante (22 – 24 °C [42], 20 – 30 °C [43], ou 30 – 35 °C [44], puis agitation à TA ou à 30 °C pendant 1 h). La formation du magnésien dans les conditions mises en œuvre précédemment (ajout du réactif halogéné au reflux) n'ont effectivement pas permis la formation du réactif de Grignard désiré **3.55**. Ainsi, en réalisant l'ajout du dérivé halogéné **3.43** à une température comprise entre 23 et 29 °C (exothermie régulée à l'aide d'un bain de glace), puis en agitant 1 h à 25 °C, le réactif de Grignard **3.55** correspondant a finalement pu être obtenu avec une concentration de 0,58 mol/L, pour une concentration attendue de 0,66 mol/L.

Cet organomagnésien **3.55** a ensuite été converti en organocuprate par traitement par CuBr.DMS et LiCl (**Schéma 68**). Pour l'addition de ce cuprate sur l'énone **2.44**, nous avons décidé de mener un essai sans TMSCl afin de récupérer directement la cétone **3.56**. Cet essai s'est montré efficace puisque le composé désiré **3.56** a été formé (sur le spectre RMN <sup>1</sup>H, disparition du CH caractéristique de la double liaison endocyclique de **2.44** à 7,26 ppm et apparition de nouveaux signaux dont ceux du dioxolane entre 3,99 ppm et 3,80 ppm). Cependant, malgré la purification par colonne

chromatographique permettant d’obtenir un rendement de 87%, certaines impuretés semblaient toujours présentes dans le produit sur les analyses RMN  $^1\text{H}$ .



**Schéma 68:** Addition du bromoéthylidioxolane **3.43** sur l'allylcyclopenténone **2.44**, suivie de la réduction en **3.57**.

Afin de confirmer la présence du produit **3.56** et de pouvoir attribuer entièrement les signaux RMN  $^1\text{H}$ , nous avons procédé à la réduction de la fonction cétone. Inspirés par les travaux du groupe de Schulz [48], nous avons réalisé cette réduction en présence de  $\text{NaBH}_4$  dans du méthanol (**Schéma 68**), ce qui a conduit à la formation du produit attendu **3.57**, avec un rendement global sur deux étapes (addition au cuivre et réduction) s'élevant à 41%. Ce produit a pu être isolé et obtenu de manière pure. Ainsi, en confirmant l'obtention de l'alcool **3.57** par l'apparition d'un pic (4,22 ppm) sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  correspondant au proton au pied de la fonction alcool, nous avons pu également confirmer que le produit obtenu à l'étape précédente correspondait bien à la cétone désirée **3.56**.

Il est également à noter que l'étape de réduction a conduit à la formation de deux diastéréoisomères, qui ont pu être séparés et caractérisés.

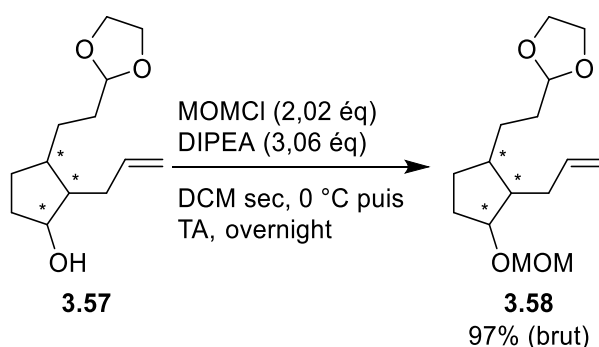
Le dérivé halogéné **3.43** présentant un motif aldéhyde protégé a montré son efficacité quant à la formation du réactif de Grignard **3.55**, ce qui n'était pas possible avec le motif alcool allylique de type **3.48** ou **3.53** (respectivement **Schéma 65** et **Schéma 67**). Nous avons ainsi pu confirmer la stratégie d'introduction de l'aldéhyde. Cependant, avant de retrouver le motif alcool allylique de type **3.5** de la voie de synthèse précédente, il est nécessaire de réaliser une seconde addition de Grignard, ici l'allylmagnésien, sur l'aldéhyde, et donc de déprotéger cette dernière fonction.

#### b. Déprotection de l'aldéhyde **3.57**

Avant d'effectuer la déprotection de l'aldéhyde sur le composé **3.57**, il est important de protéger l'alcool présent sur le cycle A. En effet, les aldéhydes sont généralement peu stables du fait de leur fort caractère électrophile, et ils doivent être engagés directement après leur formation afin d'éviter toute dégradation. Ainsi, la fonction alcool déjà présente sur la molécule **3.57** pourrait perturber l'addition de Grignard qui suivrait du fait de son acidité relative. De plus, l'addition sur l'aldéhyde génère un nouvel alcool (composé **3.5**, **Schéma 63**), et il est donc nécessaire de pouvoir

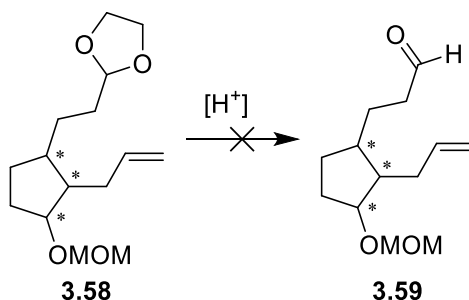
discriminer ces deux alcools en prévision des étapes d'estérification puis de glycosylation qui suivront. Enfin, l'introduction d'une chaîne lipophile en cette position sur le cycle A permettrait de mimer la partie hydrophobe de la FC-A.

Ce dernier critère nous a alors motivé à tester une stratégie de protection de l'alcool par un groupement méthoxyméthyle, semblable au groupement hydrophobe  $\text{CH}_2\text{OMe}$  présent sur la FC-A. Nous avons donc réalisé la protection de l'alcool **3.57** par le MOMCl (**Schéma 69**) dans les mêmes conditions que pour la protection de l'alcool **3.45** en **3.51b** (**Schéma 66**), résultant en l'obtention de deux diastéréoisomères difficilement séparables **3.58** avec un excellent rendement de 97%, dont la pureté observée par RMN  $^1\text{H}$  ne nécessitait pas de purification.



**Schéma 69:** Protection de l'alcool **3.57** en MOM **3.58**.

Ensuite, nous avons pu nous concentrer sur l'étape de déprotection de l'aldéhyde **3.58** (**Schéma 70**). Le clivage du groupement protecteur acétal nécessite des conditions acides ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HCl}$ ,  $p\text{TsOH}$ , acide acétique, TFA, résine Amberlyst, ...). Cependant, le second groupement protecteur présent sur la molécule (MOM) est également sensible aux conditions acides. Il faudra donc veiller à trouver des conditions permettant la déprotection sélective de l'aldéhyde. Plusieurs publications ont rapporté avec succès le clivage sélectif du dioxolane en présence d'un groupement MOM, confirmant la faisabilité de notre stratégie.



**Schéma 70:** Essais de déprotection de l'aldéhyde **3.58**.

Dans une première approche, nous nous sommes tournés vers l'utilisation de la résine Amberlyst, comme décrit dans la publication de Mehta et Schinde [49]. Cette méthode est attrayante du fait de la simplicité du traitement. En effet, une simple filtration permet de séparer la résine du

milieu réactionnel et d’arrêter la réaction. De plus, les auteurs ont réussi à cliver le groupement acétal tout en gardant le groupement MOM sur la molécule. Après 3 h de réaction en appliquant les conditions opératoires décrites dans ce papier [49] (ratio massique acétal:Amberlyst 3:1, dans l’acétone à TA), il semblait que l’acétal **3.58** soit toujours majoritairement présent. La réaction a donc été laissée agiter toute la nuit, sans changement de profil CCM le lendemain matin. Après traitement et purification du brut réactionnel, deux fractions ont été obtenues. Dans la première fraction (la plus apolaire, **Tableau 4**, entrée 1), le MOM semblait être toujours présent (signaux à 4,59 et 3,55 ppm intégrant respectivement pour 2 et 3 protons sur le spectre RMN  $^1\text{H}$ ). L’aldéhyde s’était déprotégé (singulet à 9,76 ppm), mais en partie seulement puisque son intégration ne valait que pour 0,5 proton. Le dioxolane intégrait également pour 2 protons au lieu de 4 (pour les 2  $\text{CH}_2$ ). L’analyse de la seconde fraction (**Tableau 4**, entrée 2), plus polaire, montrait une perte totale du groupement MOM, et une présence partielle de l’aldéhyde (0,5 proton) et de l’acétal (2 protons).

Ces conditions ne permettant pas la formation du produit désiré, nous nous sommes tournés vers un autre article [50], qui recense également le clivage d’un acétal en présence d’un MOM. L’utilisation du *p*TsOH dans l’acétone a été encourageante. En effet, après 5 h à TA, la conversion du réactif en un produit plus polaire était quasiment complète. Afin de mener la réaction à complétion, nous avons poursuivi l’agitation toute la nuit. De nouveau, l’analyse du produit récupéré (**Tableau 4**, entrée 3) a montré une dégradation du groupement protecteur MOM (intégrations de 0,64 et 0,82 protons), une apparition faible de l’aldéhyde (intégrant pour 0,45 proton) et un acétal toujours présent (2 protons).

La déprotection d’un aldéhyde impliquant une protonation, nous avons essayé de reprendre le mode opératoire indiqué par Mehta et Shinde [49] en remplaçant l’acétone par du MeOH (**Tableau 4**, entrée 4). Cependant, l’analyse du spectre RMN  $^1\text{H}$  montrait un profil similaire aux essais précédents, avec une perte partielle du groupement MOM, une légère formation de l’aldéhyde et une conversion incomplète du dioxolane, et le produit **3.59** attendu n’a donc pas pu être obtenu.

Deux autres publications ont reporté la déprotection d’un aldéhyde par ajout d’HCl à 10% [51] (environ 3 M) ou 0,25 M en présence d’un groupement MOM [52]. La déprotection avec l’HCl 3 M devait être très rapide, mais malgré un suivi CCM minutieux (10 min, 30 min, 3h30, 7 h et 24 h), le rapport frontal du produit observé n’a pas bougé (**Tableau 4**, entrée 5). Si un pic correspondant à l’aldéhyde est à nouveau apparu en RMN  $^1\text{H}$  (9,76 ppm, intégration pour 0,75 proton), les pics du dioxolane restent toujours présents (intégration pour 1,5 protons), et le MOM s’est également fortement dégradé (intégrations : 0,61 et 0,82 protons). Nous pensions que l’utilisation d’HCl plus dilué (0,25 M) permettrait de limiter le clivage du MOM, tout en déprotégeant l’aldéhyde. Cependant, bien que le groupement MOM soit resté intact (**Tableau 4**, entrée 6), nous observons cette fois une très faible déprotection de la fonction aldéhyde (intégration pour 0,16 proton) alors que les pics de l’acétal intègrent quant à eux pour 3,6 protons.

**Tableau 4:** Conditions testées pour la déprotection de l'aldéhyde **3.58**. Les intégrations <sup>1</sup>H RMN sont données avec pour référence le proton de l'allyl (1 H).

Entrée	Acide	Solvant	T, durée	Résultat (intégrations)		
				Dioxolane	Aldéhyde	MOM
Intégration attendue				0 H	1 H	2 H et 3 H
1	Amberlyst-15 (0,36 éq)	Acétone	TA, 20 h	2 H	0,5 H	2 H et 3 H
2	Amberlyst-15 (0,36 éq)	Acétone	TA, 20 h	2 H	0,5 H	disparition totale
3	<i>p</i> TsOH.H <sub>2</sub> O (2,20 éq)	Acétone	TA, 24 h	2 H	0,45 H	0,64 H et 0,82 H
4	Amberlyst-15 (2,01 éq)	MeOH	TA, 16 h	3,60 H	0,14 H	1,40 H et 2 H
5	HCl 10% (3 M) (0,32 éq)	Acétone	TA, 30 h	1,5 H	0,75 H	0,61 H et 0,80 H
6	HCl 0,25 M (0,20 éq)	THF	0 °C pendant 4 h puis TA pendant 17 h	3,60 H	0,16 H	2 H et 3 H

Avec tous ces essais de déprotection, nous en sommes arrivés à la conclusion que la déprotection de l'aldéhyde **3.58** pouvait se faire, mais que la présence du groupement protecteur MOM était un frein à cette réaction. En effet, les deux groupements se clivent dans des conditions similaires, et il est difficile de trouver des conditions intermédiaires permettant la déprotection sélective de l'aldéhyde sans impacter le MOM.

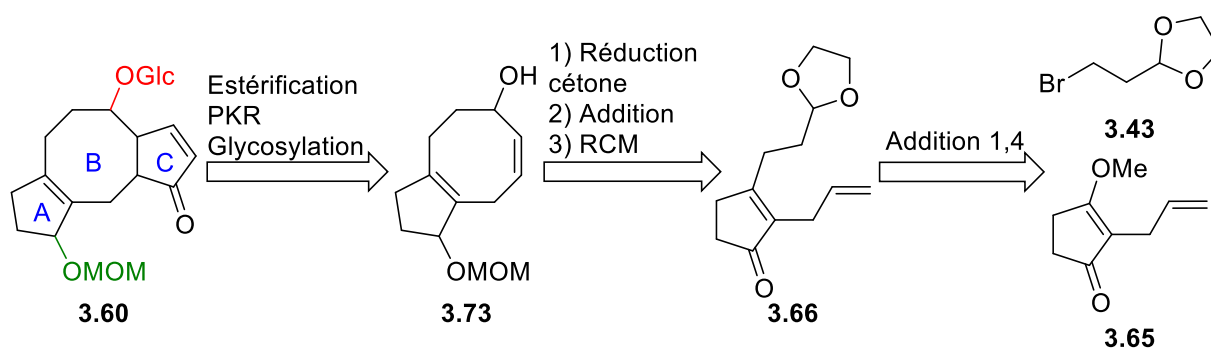
Cette voie de synthèse nous a paru limitante et peu satisfaisante. En effet, le rendement global de la séquence est assez faible, et de nombreuses optimisations seraient nécessaires, notamment pour déprotéger l'aldéhyde dans de bonnes conditions.

Ainsi, nous avons décidé de revoir légèrement notre schéma de synthèse, sans que cela ne remette en cause tout le travail effectué auparavant sur cette voie, en partant d'une nouvelle cyclopenténone fonctionnalisée.

### 3. Synthèse des tricycles [5-8-5] à partir de la cyclopentanedione

La mise en place du motif alcool allylique a pu être validée précédemment par une méthode séquentielle impliquant l'addition de l'aldéhyde masqué, sa déprotection, puis l'addition d'un allylmagnésien. Sur cette base, une nouvelle voie de synthèse est alors envisagée avec un nouveau substrat. En effet, une cyclopenténone similaire peut rapidement être obtenue à partir d'un réactif commercial. Ainsi, la rétrosynthèse précédente a été légèrement modulée, et la nouvelle rétrosynthèse présentée ici (**Schéma 71**) décrit l'obtention de l'analogue tricyclique **3.60**. Par une stratégie similaire à la précédente (**Schéma 63**), le composé **3.60** pourrait être obtenu par estérification de l'alcool **3.73**,

réaction de Pauson-Khand pour introduire le dernier cycle C à 5 chaînons puis glycosylation. L’alcool bicyclique **3.73** serait synthétisé à partir du dérivé **3.66**, par des réactions de déprotection de l’aldéhyde, d’addition de Grignard sur cette fonction puis de cyclisation. Enfin, l’intermédiaire **3.66** correspondrait au produit d’addition du dérivé halogéné **3.43** sur le nouveau substrat allylméthoxycyclopenténone **3.65**. Différents exemples d’addition de dérivés halogénés sur le substrat **3.65** (ou apparenté) ont déjà été reportés dans la littérature [53–57], ce qui semblait donc confirmer notre nouvelle stratégie.

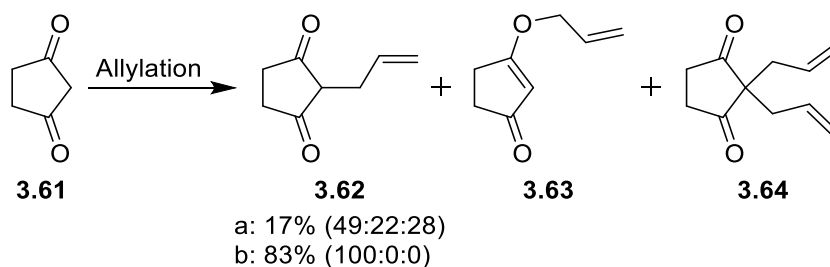


**Schéma 71:** Rétrosynthèse de la formation du produit tricyclique [5-8-5] **3.60** à partir de l'énone **3.65**.

La différence structurale majeure entre cette nouvelle voie de synthèse et la précédente réside dans la présence d’une double liaison intracyclique à la jonction des cycles A et B, qui nous permet d’éviter la formation de carbones asymétriques, de limiter le nombre d’énantiomères, et également de garder une certaine rigidité de la structure tricyclique **3.60** qui est proche de celle de la FC-A. Dans l’ensemble, les étapes ressemblent à celles que nous avons déjà étudiées sur la stratégie précédente (cf Chapitre 3, II.2.), et nous pourrions donc appliquer les mêmes conditions pour l’obtention de ces nouveaux composés.

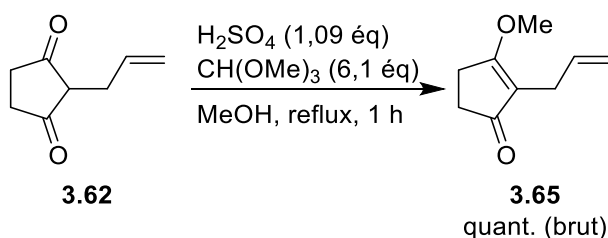
#### a. Accès à l’allylméthoxycyclopenténone **3.65**

La synthèse du réactif **3.65** a été référencée dans la littérature [53,54] et se fait en deux étapes. La première étape consiste en l’allylation de la cyclopentanedione **3.61** (réactif commercial). Bien que référencée dans la littérature, la synthèse de l’allylcyclopentanedione **3.62** a nécessité quelques optimisations afin d’éviter la formation des produits secondaires **3.63** et **3.64** (**Schéma 72**). La réaction a été réalisée dans les conditions de Ruprah *et al.* [53] et Peter *et al.* [58], permettant la formation sélective du produit désiré **3.62**. Si la purification par colonne chromatographique permet d’éliminer la majorité des impuretés, une étape de recristallisation dans l’acétate d’éthyle est nécessaire afin de séparer le produit **3.62** du réactif **3.61**, et le produit allylé **3.62** est ainsi obtenu de manière pure avec un bon rendement de 83%, proche de celui annoncé dans la littérature (90%) [53,58].



**Schéma 72:** Alkylation de la cyclopentanedione **3.61**. Conditions a : bromure d'allyle (2,00 éq), NaOH 1 M, TA, overnight. Conditions b :  $[\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)_2]$  (3,4 mol %), dppe (9,7 mol %), acétate d'allyle (1,00 éq), BSA (1,50 éq), cyclopentanedione (1,5 éq), NaOAc (5,6 mol %), THF, reflux, 21 h.

La seconde étape permet de former la fonction méthoxy afin d'accéder au produit attendu **3.65**. En appliquant la procédure décrite par Ruprah [53], l'addition d'acide sulfurique concentré à une solution de dione **3.62** et d'orthoformiate de triméthyle dans le méthanol, et l'agitation pendant 1 h à reflux a effectivement permis d'obtenir de manière quantitative le produit **3.65** désiré (**Schéma 73**). De plus, le produit brut était déjà propre en RMN  $^1\text{H}$ , et une étape de purification n'était donc pas nécessaire.



**Schéma 73:** Introduction du groupement méthoxy sur la dione **3.62**.

Ce nouveau précurseur **3.65** a donc été obtenu en deux étapes simples et avec un bon rendement global de 83% sur deux étapes. Cette approche permet également de former un composé très peu volatil, contrairement à l'allylcyclopenténone **2.44**, et elle permet de limiter la formation de co-produit difficile à éliminer (de type **2.44'**).

#### b. Addition de l'aldéhyde protégé

Suite à l'obtention du nouveau réactif énone **3.65**, nous avons pu entreprendre l'addition du composé halogéné **3.43**. Les recherches bibliographiques effectuées quant à l'addition 1,4 de dérivés halogénés sur le composé **3.65** ou apparentés [53–57] donnaient tous le même résultat : l'addition en position 4 peut se faire directement avec le magnésien, et il n'est pas nécessaire de passer par la formation d'un cuprate. Il semblerait que la présence du groupement méthoxy change la réactivité usuelle et augmente le caractère électrophile du carbone qui le porte. Ce nouveau site électrophile dur est d'ailleurs identifiable par résonance vers la forme énol correspondante (**Schéma 74**). De plus, le groupement méthoxy est référencé comme étant un bon groupe partant, notamment en milieu protique.



L’addition du Grignard sur le carbone porteur du OMe devrait alors suivre un mécanisme de type addition nucléophile puis élimination, où l’élimination d’une molécule de méthanol sera permise par hydrolyse du milieu réactionnel, libérant alors le produit d’alkylation souhaité.

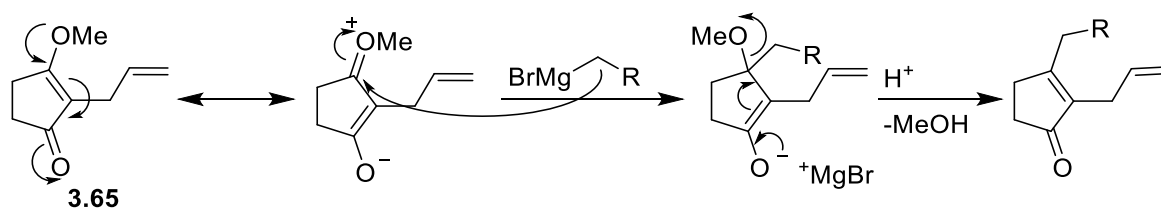


Schéma 74: Mécanisme proposé d'addition 1,4 sur le composé 3.65.

La plupart de ces protocoles [53–57] rapportent une addition à 0 °C de l'électrophile **3.65** sur la solution de magnésien, puis une agitation à TA. Afin d'hydrolyser le magnésien présent en excès, une solution aqueuse d'HCl (entre 1 et 3 M) est ajoutée, puis le milieu réactionnel est agité entre 20 min et 18 h.

Ainsi, nous avons entrepris l'addition du dérivé halogéné **3.43** sur le méthyl éther **3.65** en suivant le protocole décrit par Ruprah *et al.* [53] (Schéma 75). La formation du réactif de Grignard en contrôlant la température d'addition du dérivé halogéné (23 – 29 °C) puis en agitant 1 h à 26 °C a permis de former le réactif de Grignard correspondant avec une concentration de 0,49 M. Après avoir baissé la température de la solution de magnésien à 0 °C, nous avons additionné lentement la solution contenant l'électrophile **3.65**. L'agitation à TA toute la nuit a conduit à la formation d'un produit apolaire (observation en CCM), et à la consommation complète du réactif **3.65**. Afin d'hydrolyser notre magnésien en excès, nous avons ajouté à ce mélange une solution aqueuse d'HCl à 2 M, et nous avons agité pendant 30 min supplémentaires. Après avoir isolé le produit brut, l'analyse a confirmé l'élimination du groupement méthoxy (disparition du pic caractéristique du méthyle à 3,93 ppm sur le spectre RMN <sup>1</sup>H). Cependant, si les pics de la partie dioxolane étaient clairement visibles (triplet à 4,88 ppm pour le CH et pics entre 4,00 et 3,80 ppm pour les deux CH<sub>2</sub>), un proton correspondant à l'aldéhyde (singulet à 9,81 ppm) était également présent. Une analyse GC-MS a confirmé la présence de ces deux produits : un premier produit avec une masse de 178,1 g/mol était visible (aldéhyde **3.67**), puis un second produit avec une masse de 222,1 g/mol a été observé (dioxolane **3.66**), dans un ratio d'environ 65:35 (Schéma 75). En effet, l'ajout d'HCl permettant d'hydrolyser l'excès de magnésium a aussi conduit à l'hydrolyse de l'acétal, qui est sensible aux conditions acides. Sur cet essai, nous avons poussé l'hydrolyse afin de récupérer uniquement l'aldéhyde **3.67**.

Un second essai a été réalisé, mais cette fois le réactif de Grignard en excès a été neutralisé avec une solution aqueuse de chlorure d'ammonium NH<sub>4</sub>Cl, afin de ne pas déprotéger l'aldéhyde. L'intermédiaire **3.66** a ainsi été sélectivement obtenu, et aucune trace d'aldéhyde n'a été observée.

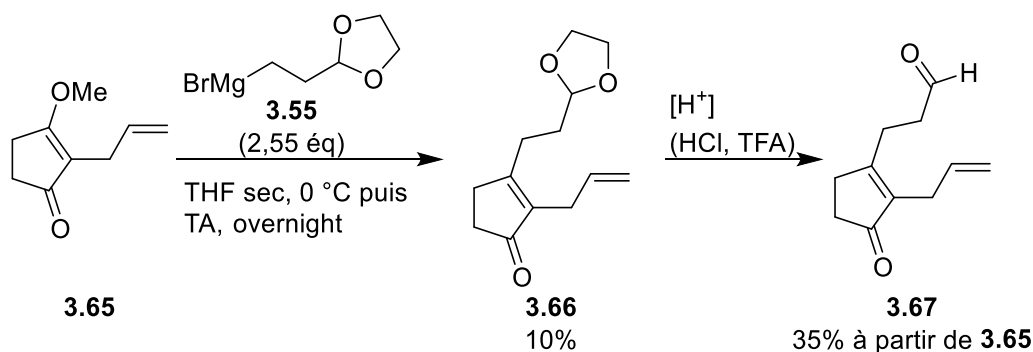


Schéma 75: Addition du magnésien 3.55 sur le méthyl éther 3.65.

Dans la stratégie adoptée initialement, la déprotection de l'aldéhyde n'était pas censée arriver à cette étape de la voie de synthèse, mais plutôt après la réduction de la cétone puis protection de l'alcool ainsi formé. Cependant, il nous a semblé intéressant de pouvoir obtenir l'aldéhyde directement, par traitement de la réaction d'addition du magnésien 3.55, et nous avons donc décidé de varier légèrement notre stratégie, dans le but d'introduire le second bras allyle, puis de s'occuper ensuite de la réduction de la cétone.

Les réactions suivantes ayant été faites dans ces conditions (hydrolyse du magnésien et de l'acétal par HCl) n'étaient pas reproductibles et ont également montré une déprotection partielle de l'aldéhyde, ce qui diminuait les rendements des réactions. Nous avons pensé que l'utilisation du TFA, un acide organique fort, permettrait de pousser la réaction à complétion. Étrangement, les essais avec cet acide ont montré que la déprotection n'était pas possible à TA (aucune conversion même après 2 h d'agitation) et nécessitait des températures plus élevées (chauffage à 60 °C sur 6 - 7 h). Malgré cela, les réactions de déprotection restaient incomplètes. Après purification du mélange, l'aldéhyde protégé 3.66 récupéré était recyclé et à nouveau engagé dans une réaction d'hydrolyse avec du TFA afin d'augmenter le rendement de cette étape.

La réaction d'addition de l'aldéhyde protégé sur le composé 3.65 est donc possible sans passer par la formation d'un cuprate, et la déprotection qui s'ensuit permet d'obtenir l'aldéhyde 3.67. Malgré cela, les rendements obtenus sur ces deux étapes (addition puis déprotection de l'aldéhyde) restent assez modestes puisqu'un rendement global de seulement 35% est obtenu sur deux étapes. Bien que faibles, ces rendements restent à relativiser. En effet, d'autres séquences d'addition – déprotection de ce type ont été réalisées par d'autres groupes [54] (addition d'un magnésien présentant un alcool protégé en THP, puis déprotection de l'alcool), et les rendements obtenus étaient sensiblement les mêmes (26% et 36%).

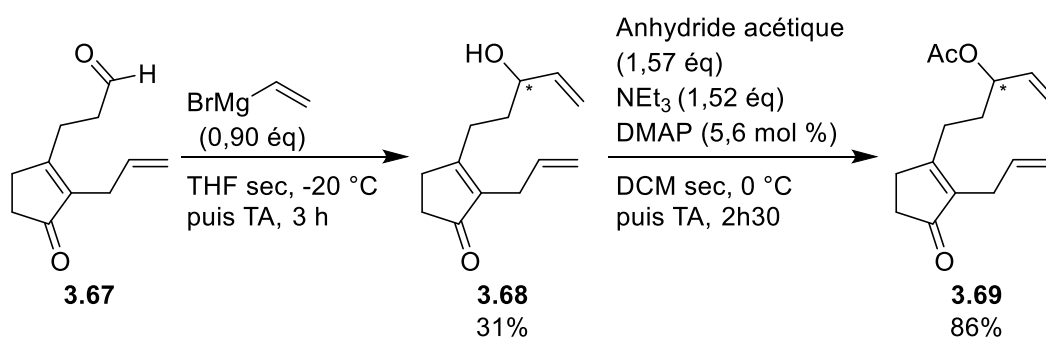
## c. Formation du bicycle

i. *Addition de Grignard sur l’aldéhyde 3.67 puis protection*

Afin d’accéder au cycle B à 8 chaînons, nous envisageons de réaliser une métathèse. Cette étape nécessite alors d’introduire la deuxième insaturation sur le composé **3.67**.

Par addition du bromure de vinylmagnésium commercial sur la fonction aldéhyde de **3.67**, nous pourrions introduire simultanément l’alcène nécessaire à la fermeture de cycle par métathèse et l’alcool secondaire qui pourra par la suite être glycosylé (**Schéma 76**). Cependant, un second site électrophile (la cétone) est présent sur ce substrat. Dans le but de limiter le risque d’addition sur cette fonction, nous avons choisi d’ajouter le magnésien en défaut (0,9 éq) afin que l’addition s’effectue uniquement sur le site le plus électrophile, c’est-à-dire sur l’aldéhyde.

L’addition du bromure de vinylmagnésium sur l’aldéhyde **3.67** s’est déroulée dans du THF sec à -20 °C, puis la solution a été agitée à TA. Il est à noter qu’avec un éluant EP – AcOEt 60:40, le produit et le substrat semblent avoir le même rapport frontal. Après optimisation des conditions d’élution, l’utilisation d’un mélange DCM – acétone 92:8 permet la distinction des deux molécules et donc un meilleur suivi de la réaction. Malgré une conversion complète de l’aldéhyde, confirmé par la disparition totale du proton aldéhydique à 9,81ppm sur le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut, l’alcool **3.68** est obtenu avec un faible rendement de 31% (**Schéma 76**). De plus, aucun produit d’addition sur la fonction cétone n’a été observé, ce qui a confirmé notre stratégie d’ajouter le nucléophile en défaut. Afin de pouvoir réaliser la métathèse suivante, nous avons à nouveau protégé la fonction alcool du produit **3.68** en acétate (**Schéma 76**). L’alcool protégé **3.69** a été obtenu avec un bon rendement de 86%.



**Schéma 76:** Addition du bromure de vinylmagnésium sur l’aldéhyde **3.67** puis protection en acétate.

ii. *Fermeture de cycle par métathèse*

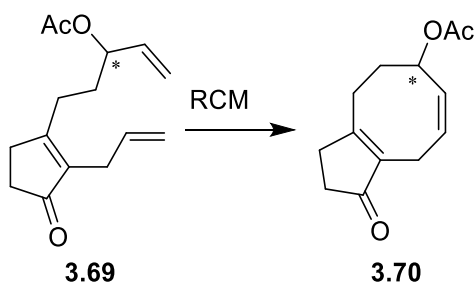
Finalement, nous avons pu nous consacrer à la formation du bicycle [5-8] par réaction de fermeture de cycle par métathèse. Dans un premier temps, nous avons appliqué les conditions de cyclisation mises au point durant la synthèse des bicycles (cf Chapitre 2). Cependant, l’emploi de 7,9 mol % de catalyseur de Grubbs II dans du dichlorométhane à reflux après une nuit d’agitation n’a

permis la conversion que d'une faible partie du réactif **3.69** en produit cyclisé **3.70** (**Tableau 5**, entrée 1).

De ce fait, nous avons réalisé un léger criblage afin de déterminer les conditions les plus favorables à la formation du cyclooctène (**Tableau 5**). A travers la revue (cf Chapitre 1, II.2.), nous avons vu que les deux grands paramètres influençant les résultats de RCM concernaient les choix du catalyseur et du solvant de réaction. Ainsi, nous avons fait un nouvel essai en optant pour le catalyseur de Grubbs I, dans le DCM (**Tableau 5**, entrée 2). Cependant, ce catalyseur ne doit pas être assez réactif pour notre substrat puisqu'aucune trace de produit de cyclisation n'a été observée, et le réactif **3.69** a été récupéré. En revanche, en utilisant à nouveau le catalyseur de Grubbs II et en employant du toluène anhydre à la place du DCM (**Tableau 5**, entrée 3), la réaction a montré une conversion de 100%. En effet, le spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit brut montrait une disparition des signaux des  $\text{CH}_2$  vinyliques (à 5,29 – 5,19 ppm et à 4,99 – 4,91 ppm). L'avantage du toluène est que sa température d'ébullition (110 °C) est bien plus élevée que celle du DCM (39 °C), et la réaction peut donc être chauffée à plus haute température, permettant ainsi d'apporter plus d'énergie aux réactifs afin de réaliser la réaction.

La purification du produit **3.70** avec un éluant EP – AcOEt était délicate. Le changement d'éluant par un mélange DCM – acétone a permis d'isoler le produit bicyclique **3.70** sous la forme de deux conformères, avec un bon rendement de 69%.

**Tableau 5** : Optimisation des conditions de métathèse sur le composé **3.69**.



Entrée	Catalyseur	Solvant	T, durée	Produits obtenus	
				3.69	3.70
1 <sup>a</sup>	Grubbs II (7,9 mol %)	DCM	Reflux, overnight	nd	nd
2	Grubbs I (10,2 mol %)	DCM	Reflux, overnight	100	0
3	Grubbs II (7,6 mol %)	Toluène sec	Reflux, overnight	0	100

<sup>a</sup> : Brut réactionnel analysé par RMN mais non purifié. nd : non déterminé.

Malgré un rendement assez faible, la fonctionnalisation de l’aldéhyde **3.67** a pu être possible. La protection de l’alcool **3.68** ainsi obtenu a conduit à la formation du précurseur de métathèse **3.69**. Si les conditions classiques de cyclisation n’ont pas fonctionné, nous avons finalement réussi à accéder au composé bicyclique ciblé **3.70** en changeant le solvant de réaction par du toluène. Les conditions de purification sont également importantes. En effet, seule l’utilisation d’un éluant composé de DCM et d’acétone a permis la séparation des deux conformères, et donc la confirmation de l’obtention du bon produit.

Avec cette séquence (addition d’un aldéhyde protégé, suivi de sa déprotection puis addition de Grignard et métathèse), nous avons réussi à obtenir un substrat bicyclique présentant un alcool sur le cycle B. Ceci n’avait pas été possible avec notre toute première stratégie (Chapitre 3, II.1.) puisque l’addition d’un Grignard présentant un motif alcool allylique n’avait pas été réalisable. Ces résultats confirment donc que la stratégie utilisant l’aldéhyde masqué est efficace. Désormais, dans le but d’obtenir un premier analogue tricyclique, il nous faut introduire le troisième cycle C à 5 chaînons, dont l’alcool du cyclooctane constitue le point d’ancrage, par une réaction de Pauson-Khand.

#### d. Fonctionnalisation du bicycle

Parmi les fonctionnalités ciblées dans le mime de la FC-A, une chaîne lipophile sur le cyclopentane A avait été identifiée comme étant critique. Pour introduire cette fonction, nous envisageons de réduire la cétone de **3.70** pour ensuite fonctionnaliser l’alcool obtenu **3.71** par un motif méthoxyméthyle. Or, la réaction de Pauson-Khand qui doit permettre la formation du deuxième cyclopentane C générera un carbonyle. La réduction du carbonyle du cycle A, puis l’intégration de la chaîne MOM doivent donc être mis en œuvre avant la cyclisation de Pauson-Khand.

##### i. Réduction de la cétone **3.70**

Dans la voie de synthèse précédente (cf Chapitre 3, II.2.a.), la fonction cétone du composé **3.56** avait été réduite avec succès par action de l’hydrure NaBH<sub>4</sub> dans le MeOH afin de former le composé **3.57**. Ces conditions ont de nouveau été appliquées à la réduction de la cétone du composé **3.70** mais n’ont cependant pas permis la formation de l’alcool désiré **3.71**, et ce malgré un temps d’agitation prolongé et un chauffage à reflux (**Tableau 6**, entrée 1). Nous avons donc essayé plusieurs conditions différentes, qui sont répertoriées dans le **Tableau 6**.

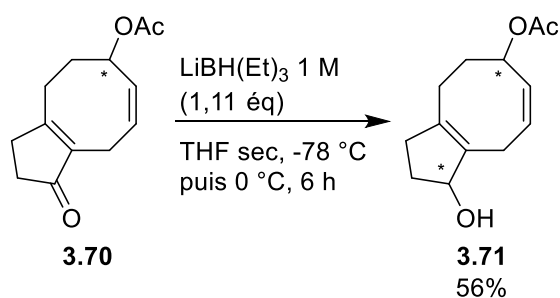
**Tableau 6:** Optimisation des conditions de réduction du composé **3.70**.

Entrée	Réducteur	Additif	Solvant	T (°C), durée	Produits obtenus	
					3.70	3.71
1	NaBH <sub>4</sub> (2,04 éq)	-	MeOH	TA puis reflux, overnight	majo	no
2	NaBH <sub>4</sub> (1,31 éq)	CeCl <sub>3</sub> (1,14 éq)	MeOH	TA, overnight puis 55 °C, 7h30	majo	no
3	LiAlH <sub>4</sub> (0,95 éq)	-	THF	0 °C, 4 h	no	no
4	LiBH(Et) <sub>3</sub> (1,11 éq)	-	THF	-78 °C puis 0 °C, 6 h	no	majo

La cétone du substrat **3.70** est  $\alpha,\beta$ -insaturée, contrairement à la cétone du composé **3.56** réduit précédemment. Nous pensons que cette conjugaison peut être à l'origine de cette différence de réactivité. Du fait de cette insaturation, nous avons décidé de réaliser la réduction dans les conditions de Luche. Malgré l'application de ces conditions (**Tableau 6**, entrée 2), aucune conversion du réactif **3.70** n'a été observée.

Dans le but de vérifier si cette fonction cétone pouvait être réduite, nous avons utilisé LiAlH<sub>4</sub> comme agent réducteur (**Tableau 6**, entrée 3). Cet hydrure fort devrait non seulement réduire la cétone, mais risque également de réduire l'acétate présent sur le composé **3.70**. Après 4 h à 0 °C, l'analyse RMN <sup>1</sup>H du produit brut de cette réaction a montré l'apparition d'un signal à 4,67 ppm, qui semble correspondre au nouveau CH formé par réduction, mais également la disparition du singulet à 2,13 ppm correspondant au groupement acétate.

Enfin, un essai avec une solution de super hydrure LiBH(Et)<sub>3</sub> à 1 M dans le THF (**Tableau 6**, entrée 4) a permis de réduire la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **3.70** avec une conversion totale et sans impacter le groupement protecteur acétate, conduisant à la formation de l'alcool désiré **3.71** avec un rendement modeste de 56% (**Schéma 77**). Les analyses RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ont confirmé la formation de ce nouveau produit avec l'apparition d'un nouveau CH à 4,69 – 4,65 ppm, et la disparition d'un carbone quaternaire à 208 ppm correspondant à la cétone. Ici encore, la séparation des deux diastéréoisomères a pu être possible par l'utilisation d'un éluant DCM – acétone lors de la purification.

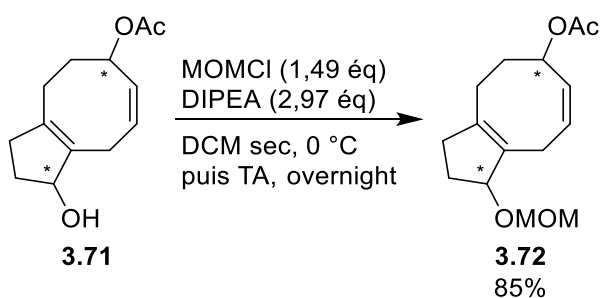
Schéma 77: Réduction du composé bicyclique **3.70**.

Bien que la réduction de la cétone ait montré certaines difficultés, l’emploi du réactif  $\text{LiBH(Et)}_3$  a finalement permis d’obtenir l’alcool désiré **3.71** avec un rendement moyen de 56% (Schéma 77).

ii. *Protection de l’alcool 3.71 : insertion de la chaîne MOM*

L’alcool **3.71** ainsi obtenu après réduction doit par la suite être protégé. En effet, lorsque le groupement acétate sera clivé (pour permettre l’introduction du troisième cycle C), un autre alcool secondaire sera présent sur la molécule, et il est nécessaire de pouvoir les différencier pour la suite de la séquence réactionnelle. De cette manière, nous avons décidé de protéger l’alcool de la cyclopenténone A avec un groupement MOM, qui mime la partie hydrophobe ( $\text{CH}_2\text{OMe}$ ) de la fusicoccine-A.

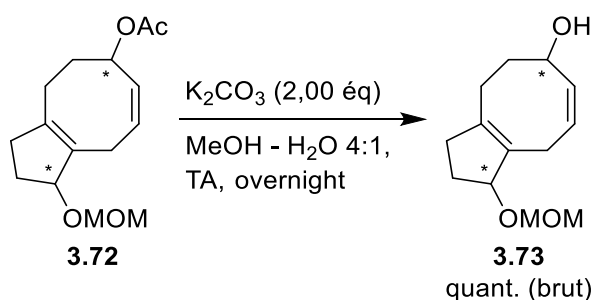
La protection en présence de  $\text{MOMCl}$  et de  $\text{DIPEA}$  a permis la formation du composé **3.72** (Schéma 78) avec un très bon rendement de 85%. Ici encore, nous avons pu observer la formation de deux diastéréoisomères, qui ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice.

Schéma 78: Protection de l’alcool **3.71**.

iii. *Clivage de l’acétate*

Suite à la protection de l’alcool, la dernière étape avant de nous pencher sur la formation du troisième cycle consistait à déprotéger l’alcool portant le groupement acétate. En effet, comme annoncé sur la rétrosynthèse (Schéma 71), l’alcool du cycle B à 8 chaînons permet d’installer la triple liaison, indispensable à la cyclisation par réaction de Pauson-Khand.

Ainsi, nous avons hydrolysé le groupement acétate du composé **3.72** par action de  $K_2CO_3$  dans un mélange MeOH – H<sub>2</sub>O 4:1. L'alcool secondaire **3.73** est obtenu avec succès avec un rendement brut quantitatif et ne nécessitait pas de purification (**Schéma 79**).



**Schéma 79:** Déprotection de l'alcool **3.72**.

Avec l'accès au composé **3.73**, il nous est maintenant possible d'envisager l'introduction du troisième cycle C afin d'accéder au premier analogue de la fusicoccine-A. En effet, le produit **3.73** présente déjà une structure bicyclique avec une partie hydrophobe mimée par le groupement MOM. L'alcool libre va ensuite nous permettre de fixer une triple liaison, qui nous sera nécessaire pour la réaction de Pauson-Khand.

#### e. Accès au précurseur de la réaction de Pauson-Khand

La stratégie de fonctionnalisation de l'alcool secondaire par une triple liaison puis la cyclisation par la réaction de Pauson-Khand a déjà été référencée par différents groupes lors de la synthèse de la schindilactone A [33] et de l'acétate de lancifodilactone G [35]. Cette séquence permet d'obtenir des rendements corrects de 78-86% pour l'estérification, et 73-74% pour la cyclisation. Cependant, les auteurs soulignent que la préparation de l'ester n'est pas triviale, et seule l'estérification par la formation de l'anhydride mixte fonctionne. Ainsi, nous avons décidé d'appliquer cette stratégie à notre substrat.

##### i. Estérification sur un substrat test

Avant d'appliquer cette méthodologie directement sur le substrat **3.73**, nous avons préféré la valider sur le cyclohexanol **3.74**, un substrat modèle disponible au laboratoire et qui comporte un alcool secondaire (**Schéma 80**). Le choix s'est porté sur ce réactif puisqu'il présente un alcool secondaire sur un cycle, mimant l'alcool du substrat **3.73**, et son squelette carboné ne permettra pas de réactions parasites pouvant entrer en compétition avec la réaction d'estérification.



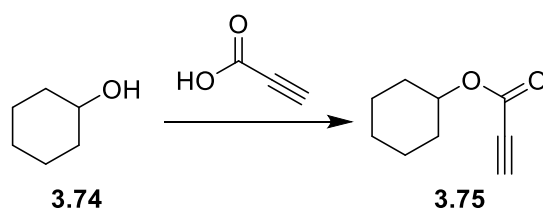


Schéma 80: Estérification du substrat test cyclohexanol 3.74.

Dans un premier temps, nous avons appliqué les conditions décrites pour la synthèse de la schindilactone A et l'acétate de lancifodilactone G. Ainsi, la formation de l'anhydride mixte par réaction entre l'acide propiolique et le chlorure de pivaloyle en présence de  $K_2CO_3$  a été observée en CCM par l'apparition d'un produit apolaire. Après filtration pour éliminer les sels et résidus de base puis évaporation, l'anhydride mixte formé *in situ* a été solubilisé dans le solvant pour être ensuite ajouté à une solution de l'alcoolate de lithium de 3.74 également formé *in situ* par traitement par LiHMDS. Ces conditions ont permis de former le produit désiré 3.75 avec un bon rendement purifié de 65% (Tableau 7, entrée 1). Cependant, le produit 3.75 est également accompagné d'une impureté importante visible à 1,25 ppm sur le spectre RMN  $^1H$ . Nous soupçonnions que ce sous-produit correspondait à l'acide pivaloïque, mais les tentatives d'élimination de cette impureté ont été infructueuses.

D'autres conditions permettant la formation de l'ester désiré 3.75 ont alors été envisagées (Tableau 7). Ainsi, les conditions de couplage peptidique en présence de DCC et DMAP (Tableau 7, entrée 2) ont été appliquées mais n'ont cependant pas conduit à la formation du produit 3.75 (absence de pic caractéristique de l'alcyne terminal à 2,85 ppm sur le spectre RMN  $^1H$ ).

L'installation de l'ester a également été envisagée par activation acide à l'aide de *p*TsOH dans le toluène à reflux grâce à un montage de Dean Stark (Tableau 7, entrée 3). Après une agitation sur la nuit et une purification rapide (filtration sur un pad de silice et rinçage avec un éluant EP – AcOEt 94 :6), le produit 3.75 a été obtenu pur avec un bon rendement de 65%. L'avantage de cette réaction réside dans la simplicité du traitement (évaporation du milieu réactionnel), dans la propreté du produit brut obtenu (très faibles impuretés) et dans la rapidité de la purification.

Le couplage dans les conditions de Mitsunobu ( $PPh_3$ , DEAD) a fourni l'ester 3.75 (Tableau 7, entrée 4). En revanche, une partie du produit s'est évaporée lors du séchage du produit 3.75 après purification, permettant d'obtenir un rendement très modeste de 29%. Ici encore, le traitement est assez rapide (filtration sur pad de silice) et la réaction génère peu de sous-produits, facilitant ainsi l'étape de purification.

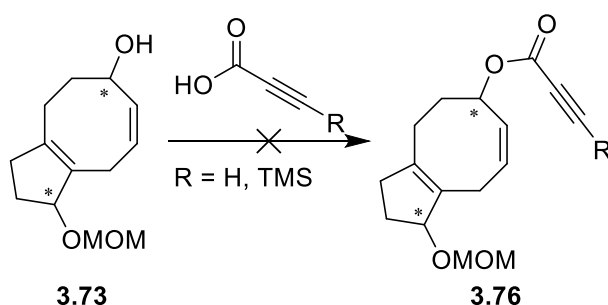
Enfin, une dernière méthode d'estérification a été employée (Tableau 7, entrée 5), consistant à déprotoner l'alcool 3.74 par ajout de NaH, puis à ajouter cette solution sur l'acide propiolique activé par le DCC. Malgré les nombreuses impuretés générées, le produit 3.75 a pu être isolé après purification avec un rendement modeste de 45%

**Tableau 7:** Criblage de conditions pour l'estérification de l'alcool **3.74**.

Entrée	Conditions	Résultats	Rendement
1 [33,35]	1) acide propiolique (1,00 équ), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3,01 équ), PivCl (1,00 équ), THF, 3 h 2) <b>3.74</b> (1,00 équ), LiHMDS 1 M (2,01 équ), anhydride mixte (5,0 équ), 0 °C, 2 h	Produit présent avec impureté à 1,25 ppm	65%
2 [59]	acide propiolique, DMAP, <b>3.74</b> , DCC, DCM, TA, overnight	Pas de formation du produit	-
3 [59]	acide propiolique (1,00 équ), <b>3.74</b> (1,00 équ), <i>p</i> TsOH (6,3 mol %), toluène, reflux, overnight	Produit pur, aucune impureté	65%
4 [60]	1) acide propiolique (1,20 équ), DEAD (1,21 équ) 2) PPh <sub>3</sub> (1,21 équ), <b>3.74</b> (1,00 équ), Et <sub>2</sub> O, 0 °C puis TA, overnight	Produit formé, en partie perdu lors de l'évaporation après purification	29%
5 [61]	1) NaH (1,11 équ), <b>3.74</b> (1,00 équ) 2) acide propiolique (3,30 équ), DCC (3,30 équ), THF, 0 °C puis TA, overnight	Nombreuses impuretés dans le brut réactionnel, produit formé	45%

ii. Estérification sur le substrat **3.73**

Suite aux essais concluants d'estérification sur le substrat test **3.74**, nous avons par la suite pu entreprendre l'estérification du composé **3.73** dans ces différentes conditions afin de former le précurseur de cyclisation **3.76** (Schéma 81, Tableau 8).

**Schéma 81:** Estérification du produit bicyclique **3.73**.

Dans un premier temps, les conditions permettant la formation de l'ester avec le meilleur rendement et le moins d'impuretés possibles ont été envisagées. Les conditions décrites avec le montage de Dean-Stark (Tableau 7, entrée 3) ont ainsi été appliquées sur le composé **3.73** (Tableau 8, entrée 1). Le suivi de la réaction par CCM a montré la disparition de l'alcool **3.73** et l'apparition de plusieurs produits apolaires, ce qui était attendu dans le cas de l'estérification. Cependant, le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut n'a pas permis de confirmer la présence du produit **3.76**, et aucun signal correspondant au réactif **3.73** n'a également pu être observé.

**Tableau 8:** Criblage de conditions pour l'estérification de l'alcool secondaire **3.73**.

Entrée	Conditions	Résultats
1 [59]	acide propiolique (R = H) (1,20 éq), <b>3.73</b> (1,00 éq), <i>p</i> TsOH (8,0 mol %), toluène, reflux, overnight	CCM: disparition de <b>3.73</b> , formation de produits apolaires RMN: pas de pic de l'alcyne vrai, pas de traces du réactif <b>3.73</b> Dégradation ?
2 [60]	1) acide propiolique (R = H) (1,57 éq), DEAD (1,28 éq) 2) PPh <sub>3</sub> (1,34 éq), <b>3.73</b> (1,00 éq), Et <sub>2</sub> O, 0 °C puis TA, overnight	CCM: restes d'acide propiolique et de réactif <b>3.73</b> RMN: pas de pic de l'alcyne vrai, ressemble au réactif <b>3.73</b>
3 [61]	1) NaH (1,48 éq), <b>3.73</b> (1,00 éq) 2) acide propiolique (R = H) (3,64 éq), DCC, THF, 0 °C puis TA, overnight	CCM: disparition de <b>3.73</b> , formation de produits apolaires RMN: Impureté, absence de produit d'estérification
4 [33,35]	1) acide propiolique (R = H) (1,00 éq), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,94 éq), PivCl (1,00 éq), THF, TA, 3 h 2) <b>3.73</b> (1,00 éq), LiHMDS (2,14 éq), anhydride mixte (5,43 éq), 0 °C, overnight	CCM: disparition de <b>3.73</b> , formation de produits apolaires RMN: produit semblait formé Produit n'a pas pu être isolé après purification
5 [33,35]	1) acide TMS-propynoïque (R = TMS) (1,00 éq), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,97 éq), PivCl (1,01 éq), THF, TA, 3 h 2) <b>3.73</b> (1,00 éq), LiHMDS (2,00 éq), anhydride mixte (6,17 éq), 0 °C, 1h30	CCM: réaction totale, formation de produits apolaires RMN: observation des signaux du groupement TMS et des protons vinyliques Obtention de deux diastéréoisomères purs

Au regard des faibles impuretés générées par la réaction de Mitsunobu lors de l'estérification sur le composé **3.74** (Tableau 7, entrée 4), ces conditions ont été appliquées à la formation du produit **3.76** (Tableau 8, entrée 2). La réaction n'a pas semblé fonctionner puisque le suivi de réaction par CCM montrait des produits apolaires pouvant correspondre à l'acide propiolique et au réactif **3.73**, ce qui a également été confirmé par l'analyse du spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut. Ainsi, nous pensons que l'estérification du réactif **3.73** pourrait être gênée par un faible caractère nucléophile de l'alcool allylique.

De ce fait, la méthode consistant à générer l'alcoolate par ajout de NaH, puis à ajouter cette solution sur l'acide propiolique activé par le DCC nous paraissait être une bonne alternative afin de rendre l'alcool plus nucléophile et estérifier la plateforme bicyclique **3.73** (Tableau 8, entrée 3). Bien que la CCM de suivi ait montré la disparition de l'alcool **3.73** et l'apparition de produits apolaires, la RMN <sup>1</sup>H du produit brut ne semblait pas montrer la présence du produit attendu **3.76**. En spectrométrie de masse, un produit correspondant à l'adduit de l'acide propiolique sur le DCC a été observé.

Suite aux échecs rencontrés lors de l'estérification dans des conditions usuelles, nous nous sommes ainsi concentrés sur la méthode décrite lors de la synthèse de la schindilactone A [33] et de l'acétate de lancifodilactone G [35], en passant par la formation de l'anhydride mixte. Bien qu'accompagnée d'une impureté (pic à 1,25 ppm sur le spectre RMN  $^1\text{H}$ ), cette méthode semblait efficace pour l'estérification du substrat test **3.74** (Tableau 7, entrée 1). Ainsi, en reprenant les mêmes conditions et après avoir formé *in situ* l'anhydride mixte (Tableau 8, entrée 4), la CCM du milieu réactionnel a encore une fois montré une consommation totale de l'alcool secondaire **3.73** et la formation de plusieurs produits apolaires. L'analyse du spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit brut semblait encourageante et le produit désiré **3.76** semble être formé, avec un pic à 2,92 ppm pour le proton de l'alcyne vrai et l'observation des CH vinyliques du cyclooctane (signaux autour de 6,14 et 5,63 ppm sur le spectre RMN  $^1\text{H}$ ). Malgré une purification minutieuse du brut réactionnel, il ne nous a pas été possible d'isoler l'ester **3.76**, pourtant observé sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  du brut.

Encouragés par cet essai, nous avons choisi d'utiliser l'acide TMS-propynoïque, qui diffère simplement de l'acide propiolique par la fonctionnalisation de l'alcyne vrai avec un groupement TMS (Schéma 82, Tableau 8, entrée 5). De nouveau, la formation de l'anhydride mixte a pu être observée par CCM avec l'apparition d'un produit apolaire. Après ajout de cet anhydride sur l'alcoolate (obtenu par addition de LiHMDS sur l'alcool **3.73**), une réaction totale et l'apparition de plusieurs produits apolaires ont pu être observés par CCM. La RMN  $^1\text{H}$  montrait également la présence d'un signal correspondant au groupement TMS (autour de 0,24 ppm) et aux protons vinyliques autour de 6,14 ppm et 5,63 ppm, ce qui était assez encourageant quant à la formation du produit **3.77** attendu. Finalement, la purification avec des solvants volatils pentane – Et<sub>2</sub>O 85:15 a permis d'isoler deux fractions, correspondant à deux diastéréoisomères de l'ester **3.77**, avec un bon rendement de 75%.

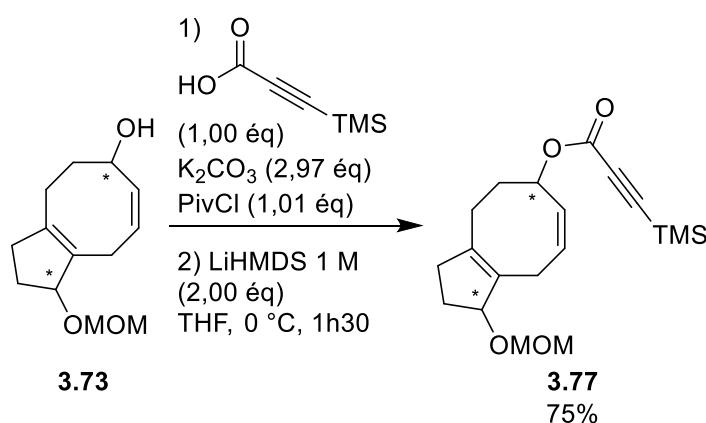


Schéma 82: Estérification de la plateforme bicyclique [5-8] **3.73** par l'acide TMS-propynoïque.

### III. Conclusion

La première stratégie consistant à former un bicyclic [5-8] par la réaction de Pauson-Khand à partir d’un substrat aromatique s’est révélée être très ambitieuse. Le précurseur de cyclisation **3.13** a été rapide à synthétiser par réaction du réactif de Grignard correspondant sur l’allylbenzaldéhyde **2.3** (Schéma 83). Les analogues **3.14**, **3.15** et **3.16** ont également pu être obtenus en variant les groupements protecteurs de l’alcyne et de l’alcool. Cependant, et malgré la variété des conditions utilisées, la cyclisation de ces précurseurs n’a pas été possible. L’hypothèse la plus probable serait que l’orientation des deux chaînes avec l’alcyne et l’alcène ne soit pas favorable à la cyclisation. Une autre hypothèse concernerait l’encombrement autour de la triple liaison, qui empêcherait l’insertion et l’addition de la double liaison.

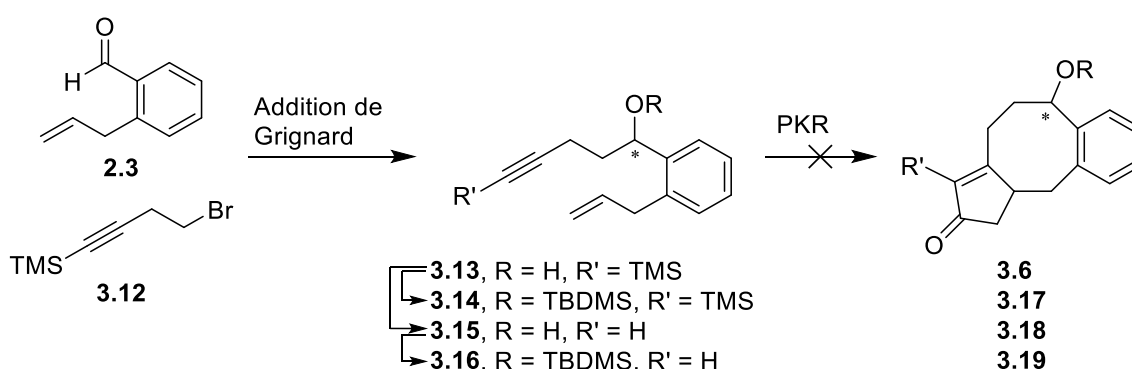


Schéma 83: Résumé de la stratégie Pauson-Khand.

Suite à cette première stratégie et dans le but d’accéder à des motifs tricycliques analogues à la fusicoccine-A, nous avons imaginé une seconde stratégie. Cette nouvelle voie impliquait une réaction de métathèse afin de former le cycle B à 8 chaînons à partir d’un dérivé cyclopentane, réaction qui a été validée lors du Chapitre 2 pour la synthèse de composés bicycliques, suivie d’une réaction de Pauson-Khand afin d’introduire le dernier cycle C à 5 chaînons.

Pour accéder au diène **3.5** nécessaire à la réaction de fermeture de cycle par métathèse, des additions 1,4 catalysées au cuivre sur l’allylcyclopenténone **2.44** ont été réalisées (Schéma 84). Si cette méthode d’addition fonctionne bien, le choix du substrat halogéné est cependant crucial. En effet, dans nos conditions, les premiers essais concernant l’addition d’un motif de type alcool allylique **3.48** et **3.53a-c** n’ont pas permis la formation des réactifs de Grignard correspondants, et ce malgré le changement du groupement protecteur de cet alcool secondaire. Une alternative a été trouvée en utilisant un réactif halogéné **3.43** présentant un aldéhyde protégé en dioxolane. Après l’addition de l’organocuprate dérivé de cet aldéhyde masqué, deux étapes ont été nécessaires afin de réduire la cétone du cycle A et de protéger l’alcool secondaire ainsi obtenu en MOM, groupement permettant de mimer la partie hydrophobe de la FC-A. Afin d’accéder au diène **3.5**, l’aldéhyde devait être déprotégé pour pouvoir

être fonctionnalisé avec un alcène. Cependant, malgré les diverses conditions essayées, le clivage du dioxolane n'était pas compatible avec la conservation du motif MOM sur le cycle A.

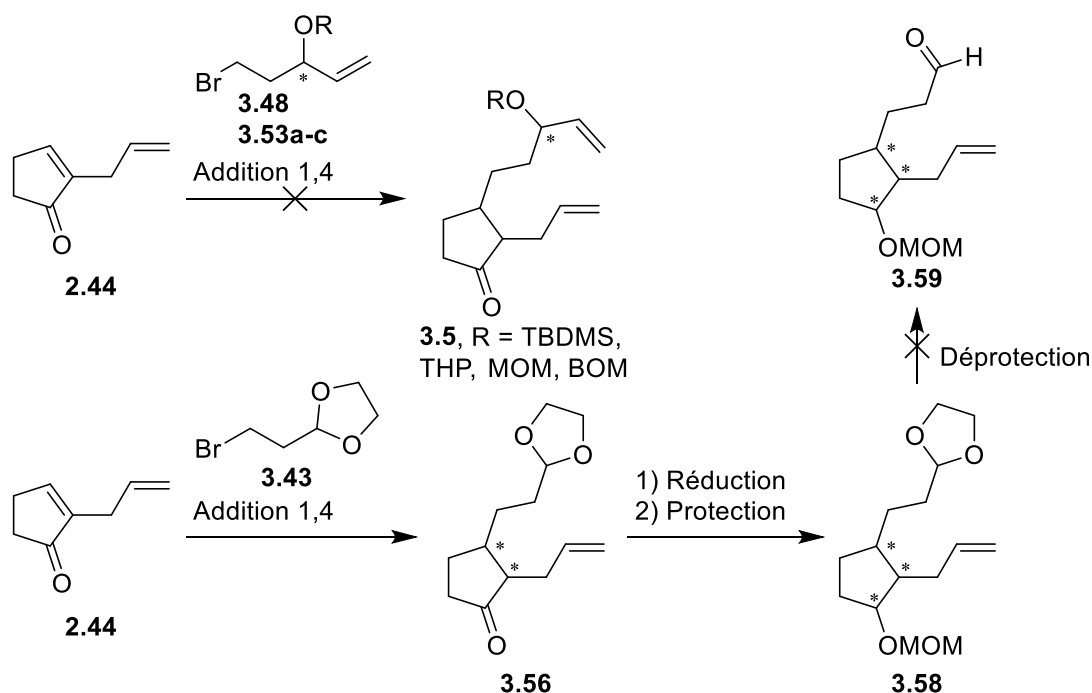
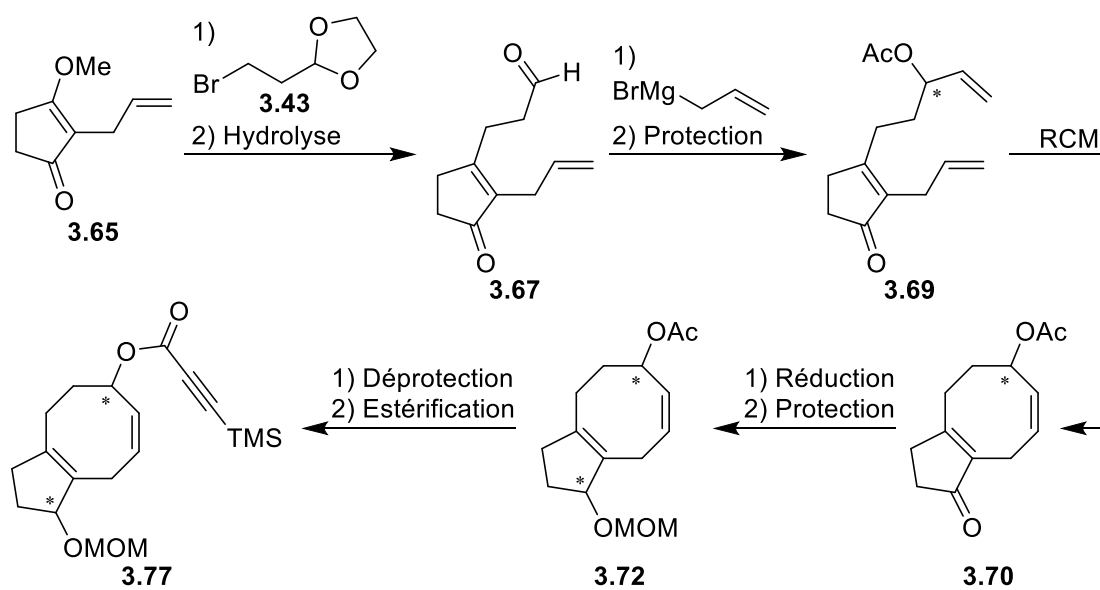


Schéma 84: Résumé de l'accès aux analogues tricycliques à partir de l'allylcyclopenténone.

Cette voie de synthèse nous semblant finalement peu satisfaisante et nécessitant de nombreuses optimisations, nous avons choisi d'explorer une autre voie d'accès à partir d'un nouveau substrat cyclopenténone. La synthèse en deux étapes de l'allylméthoxy-cyclopenténone **3.65** à partir de la cyclopentanedione commerciale **3.61** nous a ensuite permis d'envisager la formation subséquente du diène (Schéma 85). De par la réactivité du nouveau substrat **3.65**, l'addition du deuxième bras ne nécessitait pas le passage par un organocuprate, et l'organomagnésien **3.55** pouvait directement être additionné sur le groupement méthoxy. Lors du traitement acide de cette addition, la fonction aldéhyde s'est simultanément déprotégée, et nous avons pu directement réaliser l'introduction du second bras allyle, par l'ajout d'un allylmagnésien commercial sur le substrat **3.67**. L'alcool ainsi formé a dû être protégé afin de pouvoir réaliser la cyclisation suivante. La cyclisation avec un catalyseur de Grubbs II dans le toluène a permis une conversion totale du diène **3.69**, et le bicyclic [5-8] **3.70** a finalement pu être obtenu.

Afin d'introduire le motif hydrophobe, la réduction de l'alcool secondaire présent sur le cycle A a été possible par action de  $\text{LiBH}(\text{Et})_3$ , puis la fonctionnalisation par le groupement MOM a permis d'accéder au substrat **3.72**. Après clivage du groupement acétate, permettant l'accès à la fonction alcool libre, nous avons enfin pu explorer l'estérification de l'alcool sur le cycle B. Pour ce faire, après validation de l'étape d'estérification sur le modèle cyclohexanol, la formation du composé **3.77**, précurseur de la réaction de Pauson-Khand, a été réalisée *via* la mise en jeu de l'anhydride mixte avec l'acide propynoïque protégé en TMS.



**Schéma 85:** Résumé de la synthèse des analogues tricycliques à partir de l'allylméthoxycyclopenténone **3.65**.

## IV. Références bibliographiques

1. Khand, I.U.; Knox, G.R.; Pauson, P.L.; Watts, W.E. A Cobalt Induced Cleavage Reaction and a New Series of Arenecobalt Carbonyl Complexes. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 36a, doi:10.1039/c2971000036a.
2. Gibson, S.E.; Mainolfi, N. The Intermolecular Pauson-Khand Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3022–3037, doi:10.1002/anie.200462235.
3. Blanco-Urgoiti, J.; Añorbe, L.; Pérez-Serrano, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. The Pauson–Khand Reaction, a Powerful Synthetic Tool for the Synthesis of Complex Molecules. *Chem Soc Rev* **2004**, *33*, 32–42, doi:10.1039/B300976A.
4. Lindsay, D.M.; Kerr, W.J. Recent Advances in the Pauson–Khand Reaction. In *Cobalt Catalysis in Organic Synthesis*; Hapke, M., Hilt, G., Eds.; Wiley, 2020; pp. 259–285 ISBN 978-3-527-34450-5.
5. Magnus, P.; Principe, L. Origins of 1,2- and 1,3-Stereoselectivity in Dicobaltoctacarbonyl Alkene-Alkyne Cyclizations for the Synthesis of Substituted Bicyclo[3.3.0]Octenones. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4851–4854, doi:10.1016/S0040-4039(00)94968-2.
6. Chen, S.; Jiang, C.; Zheng, N.; Yang, Z.; Shi, L. Evolution of Pauson-Khand Reaction: Strategic Applications in Total Syntheses of Architecturally Complex Natural Products (2016–2020). *Catalysts* **2020**, *10*, 1199, doi:10.3390/catal10101199.
7. Davies, J.A.; Bull, F.M.; Walker, P.D.; Weir, A.N.M.; Lavigne, R.; Masschelein, J.; Simpson, T.J.; Race, P.R.; Crump, M.P.; Willis, C.L. Total Synthesis of Kalimantacin A. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6349–6353, doi:10.1021/acs.orglett.0c02190.
8. Palais, L.; Alexakis, A. Copper-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition with Chiral SimplePhos Ligands. *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 10473–10485, doi:10.1002/chem.200901577.
9. Simon, M.; Karaghiosoff, K.; Knochel, P. Diastereoselective Intramolecular Carbolithiations of Stereodefined Secondary Alkylolithiums Bearing a Remote Alkynylsilane. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3518–3521, doi:10.1021/acs.orglett.8b01290.
10. Sibbersen, C.; Palmfeldt, J.; Hansen, J.; Gregersen, N.; Jørgensen, K.A.; Johannsen, M. Development of a Chemical Probe for Identifying Protein Targets of  $\alpha$ -Oxoaldehydes. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4012, doi:10.1039/c3cc41099d.
11. Tang, Y.; Deng, L.; Zhang, Y.; Dong, G.; Chen, J.; Yang, Z. Tetramethyl Thiourea/ $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ -Catalyzed Pauson–Khand Reaction under Balloon Pressure of CO. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 593–595, doi:10.1021/ol047651a.
12. Jeong, N.; Hwang, S.H.; Lee, Y.; Chung, Y.K. Catalytic Version of the Intramolecular Pauson-Khand Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3159–3160, doi:10.1021/ja00086a070.
13. Cabré, A.; Verdager, X.; Riera, A. Catalytic Pauson–Khand Reaction in Ethylene Glycol–Toluene: Activity-, Selectivity, and Catalyst Recycling. *Synthesis* **2018**, *50*, 3891–3896, doi:10.1055/s-0037-1610441.
14. Pérez-Serrano, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. New Approach to Indole Alkaloids Based on the Intramolecular Pauson–Khand Reaction,1. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5413–5418, doi:10.1021/jo049309h.
15. Patin, A.; Belmont, P. A New Route to Acridines: Pauson–Khand Reaction on Quinoline-Bearing 1-En-7-Ynes Leading to Novel Tetrahydrocyclopenta[c]Acridine-2,5-Diones. *N. Y.* **2005**.
16. Liu, Q.; Yue, G.; Wu, N.; Lin, G.; Li, Y.; Quan, J.; Li, C.; Wang, G.; Yang, Z. Total Synthesis of ( $\pm$ )-Pentalenolactone A Methyl Ester. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12072–12076, doi:10.1002/anie.201206705.
17. Comer, E.; Rohan, E.; Deng, L.; Porco, J.A. An Approach to Skeletal Diversity Using Functional Group Pairing of Multifunctional Scaffolds. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2123–2126, doi:10.1021/ol070606t.
18. Trindade, A.F.; Petrovski, Ž.; Afonso, C.A.M. New Promoters for the Molybdenum Hexacarbonyl-Mediated Pauson–Khand Reaction. *Arkivoc* **2007**, *2007*, 127–141, doi:10.3998/ark.5550190.0008.f13.



19. Cheng, M.-J.; Zhong, L.-P.; Gu, C.-C.; Zhu, X.-J.; Chen, B.; Liu, J.-S.; Wang, L.; Ye, W.-C.; Li, C.-C. Asymmetric Total Synthesis of Bufospirostenin A. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12602–12607, doi:10.1021/jacs.0c05479.
20. Kobayashi, T.; Koga, Y.; Narasaka, K. The Rhodium-Catalyzed Pauson–Khand Reaction. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 73–87, doi:10.1016/S0022-328X(00)00835-4.
21. Brummond, K.M.; Chen, H.; Fisher, K.D.; Kerekes, A.D.; Rickards, B.; Sill, P.C.; Geib, S.J. An Allenic Pauson–Khand-Type Reaction: A Reversal in  $\pi$ -Bond Selectivity and the Formation of Seven-Membered Rings. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1931–1934, doi:10.1021/ol025955w.
22. Pérez-Serrano, L.; Blanco-Urgoiti, J.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. Synthesis of Tricyclic Aromatic Compounds by the Intramolecular Pauson–Khand Reaction Promoted by Molecular Sieves<sup>1</sup>. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3513–3519, doi:10.1021/jo0001232.
23. Hu, X.; Musacchio, A.J.; Shen, X.; Tao, Y.; Maimone, T.J. Allylative Approaches to the Synthesis of Complex Guaianolide Sesquiterpenes from Apiaceae and Asteraceae. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14904–14915, doi:10.1021/jacs.9b08001.
24. Sun, T.-W.; Liu, D.-D.; Wang, K.-Y.; Tong, B.-Q.; Xie, J.-X.; Jiang, Y.-L.; Li, Y.; Zhang, B.; Liu, Y.-F.; Wang, Y.-X.; et al. Asymmetric Total Synthesis of Lancifodilactone G Acetate. 1. Diastereoselective Synthesis of CDEFGH Ring System. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6893–6906, doi:10.1021/acs.joc.7b02915.
25. Fujioka, K.; Yokoe, H.; Yoshida, M.; Shishido, K. Total Synthesis of Penostatin B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 244–247, doi:10.1021/ol203021c.
26. Wang, Y.-Q.; Xu, K.; Min, L.; Li, C.-C. Asymmetric Total Syntheses of Hypoestin A, Albolic Acid, and Ceroplastol II. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 10162–10167, doi:10.1021/jacs.2c04633.
27. Dake, G.R.; Fenster, E.E.; Patrick, B.O. A Synthetic Approach to the Fusicoccane A–B Ring Fragment Based on a Pauson–Khand Cycloaddition/Norrish Type 1 Fragmentation. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6711–6715, doi:10.1021/jo800933f.
28. Wang, L.; Maddess, M.L.; Lautens, M. Convenient Access to Functionalized Vinylcyclopentenols from Alkynyloxiranes. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1822–1825, doi:10.1021/jo062107w.
29. Boyer, F.; Hanna, I. Substituent Effects in Tandem Ring-Closing Metathesis Reactions of Dienynes. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 471–482, doi:10.1002/ejoc.200500645.
30. Choudhury, P.P.; Junker, C.S.; Pidaparathi, R.R.; Welker, M.E. Syntheses of 2-Silicon-Substituted 1,3-Dienes. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *754*, 88–93, doi:10.1016/j.jorganchem.2013.12.046.
31. Iwai, T.; Ueno, M.; Okochi, H.; Sawamura, M. Synthesis of Cyclobutene-Fused Eight-Membered Carbocycles through Gold-Catalyzed Intramolecular Enyne [2+2] Cycloaddition. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 670–675, doi:10.1002/adsc.201701193.
32. Boyer, F.; Hanna, I. Synthesis of New Allocolchicinoids with Seven- and Eight-Membered B-Rings by Enyne Ring-Closing Metathesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 4938–4948, doi:10.1002/ejoc.200800595.
33. Xiao, Q.; Ren, W.-W.; Chen, Z.-X.; Sun, T.-W.; Li, Y.; Ye, Q.-D.; Gong, J.-X.; Meng, F.-K.; You, L.; Liu, Y.-F.; et al. Diastereoselective Total Synthesis of ( $\pm$ )-Schindilactone A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7373–7377, doi:10.1002/anie.201103088.
34. Li, Y.; Chen, Z.-X.; Xiao, Q.; Ye, Q.-D.; Sun, T.-W.; Meng, F.-K.; Ren, W.-W.; You, L.; Xu, L.-M.; Wang, Y.-F.; et al. Diastereoselective Total Synthesis of ( $\pm$ )-Schindilactone A, Part 2: Construction of the Fully Functionalized CDEFGH Ring System. *Chem. - Asian J.* **2012**, *7*, 2334–2340, doi:10.1002/asia.201200364.
35. Liu, D.-D.; Sun, T.-W.; Wang, K.-Y.; Lu, Y.; Zhang, S.-L.; Li, Y.-H.; Jiang, Y.-L.; Chen, J.-H.; Yang, Z. Asymmetric Total Synthesis of Lancifodilactone G Acetate. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5732–5735, doi:10.1021/jacs.7b02561.
36. Lopatka, P.; Markovič, M.; Kooš, P.; Ley, S.V.; Gracza, T. Continuous Pd-Catalyzed Carbonylative Cyclization Using Iron Pentacarbonyl as a CO Source. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14394–14406, doi:10.1021/acs.joc.9b02453.

37. Ruscoe, R.E.; Fazakerley, N.J.; Huang, H.; Flitsch, S.; Procter, D.J. Copper-Catalyzed Double Additions and Radical Cyclization Cascades in the Re-Engineering of the Antibacterial Pleuromutilin. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 116–119, doi:10.1002/chem.201504343.
38. Dai, Y.-M.; Liu, M.; Zeng, Q.-Q.; Li, X.; Wang, B.-Q.; Hu, P.; Zhao, K.-Q.; Song, F.; Shi, Z.-J. Skeleton Reorganization of Substituted Benzocyclobutenols through Rh-Catalyzed C–C Bond Cleavage Manipulated by Hydrogen Transfer. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7597–7602, doi:10.1021/acs.orglett.1c02813.
39. Lainchbury, M.D. Application of the [5+2] Photocycloaddition to Alkaloid Synthesis and the Total Synthesis of (+)-Neostenine, The Bristol University, 2008.
40. Hekking, K.F.W.; Waalboer, D.C.J.; Moelands, M.A.H.; van Delft, F.L.; Rutjes, F.P.J.T. A Ring-Closing Metathesis Approach to Cyclic  $\alpha,\beta$ -Dehydroamino Acids. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 95–106, doi:10.1002/adsc.200700308.
41. Wang, Q.; Kobayashi, Y. Allylic Substitution on Cyclopentene and -Hexene Rings with Alkynylcopper Reagents. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6252–6255, doi:10.1021/ol202711k.
42. Sworin, M.; Neumann, W.L. The Uncatalyzed Conjugate Addition Reaction Of 2-(1,3-Dioxolan-2-Yl)- Ethylmagnesium Bromide With Cyclic  $\alpha,\beta$ -Enones. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3217–3220, doi:10.1016/S0040-4039(00)95475-3.
43. Rigby, J.H.; Wilson, J.Z. Total Synthesis of Guaianolides: (.+.-)-Dehydrocostus Lactone and (.+.-)-Estafiatin. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8217–8224, doi:10.1021/ja00338a035.
44. Buechi, G.; Wuest, H. Synthesis of (+)-Nuciferal. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1122–1123, doi:10.1021/jo01256a076.
45. Pattenden, L.C.; Wybrow, R.A.J.; Smith, S.A.; Harrity, J.P.A. A [3+3] Annelation Approach to Tetrahydropyridines. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3089–3091, doi:10.1021/ol0610789.
46. Wu, H.; Su, H.; Schulze, E.J.; Peters, B.B.C.; Nolan, M.D.; Yang, J.; Singh, T.; Ahlquist, M.S.G.; Andersson, P.G. Site- and Enantioselective Iridium-Catalyzed Desymmetric Mono-Hydrogenation of 1,4-Dienes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 19428–19434, doi:10.1002/anie.202107267.
47. Allred, T.K.; Shaghafi, M.B.; Chen, P.-P.; Tran, Q.; Houk, K.N.; Overman, L.E. Constructing Saturated Guanidinium Heterocycles by Cycloaddition of *N*-Amidinylium Ions with Indoles. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7618–7623, doi:10.1021/acs.orglett.1c02832.
48. Stamm, P.; Etl, F.; Maia, A.C.D.; Dötterl, S.; Schulz, S. Synthesis, Absolute Configurations, and Biological Activities of Floral Scent Compounds from Night-Blooming Araceae. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 5245–5254, doi:10.1021/acs.joc.1c00145.
49. Mehta, G.; Shinde, H.M. An Approach to *Seco*-Prezizaane Sesquiterpenoids: Enantioselective Total Synthesis of (+)-1 *S*-Minwanenone. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8056–8070, doi:10.1021/jo301258g.
50. Zhong, J.; He, H.; Gao, S. Exploration of 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions to Construct the Core Skeleton of Calyciphylline A-Type Alkaloids. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3781–3785, doi:10.1039/C9QO01111K.
51. Nemoto, H.; Kurobe, H.; Fukumoto, K.; Kametani, T. A Novel Approach to the Stereocontrolled Synthesis of Steroid Side Chains Including the CD-Ring System: The First Total Synthesis of (+)-8. Alpha.-(Phenylsulfonyl)-Des-AB-Cholestane and Its Efficient Conversion into Grundmann's Ketone and Vitamin D3. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5311–5320, doi:10.1021/jo00376a049.
52. Meguro, Y.; Ito, J.; Nakagawa, K.; Kuwahara, S. Total Synthesis of the Broad-Spectrum Antibiotic Amycolamicin. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 5253–5257, doi:10.1021/jacs.2c00647.
53. Ruprah, P.K.; Cros, J.-P.; Pease, J.E.; Whittingham, W.G.; Williams, J.M.J. Studies towards the Total Synthesis of Cycloaraneosene and Ophiobolin M: A General Strategy for the Construction of the 5–8 Bicyclic Ring System. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 3145–3152, doi:10.1002/1099-0690(200209)2002:18<3145::AID-EJOC3145>3.0.CO;2-3.
54. Wang, J.; Sakurai, H.; Kato, N.; Kaji, T.; Ueda, M. Syntheses of Dinor-Cis/Iso-12-Oxo-Phytodienoic Acid (Dn-Cis/Iso-OPDAs), Ancestral Jasmonate Phytohormones of the Bryophyte *Marchantia Polymorpha* L., and Their Catabolites. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 2033, doi:10.1038/s41598-021-81575-z.

55. Chiba, S.; Xu, Y.-J.; Wang, Y.-F. A Pd(II)-Catalyzed Ring-Expansion Reaction of Cyclic 2-Azidoalcohol Derivatives: Synthesis of Azaheterocycles. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12886–12887, doi:10.1021/ja9049564.
56. Gao, J.; Orso Simon, J.; Rodrigo, R.; Assoud, A. From Chiral *Ortho*-Benzoquinone Monoketals to Nonracemic Indolinocodeines through Diels–Alder and Cope Reactions. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 48–58, doi:10.1021/jo3014098.
57. Yoshida, K.; Hidaka, A.; Fukami, Y.; Fujino, Y.; Imaizumi, Y.; Takao, K.; Kitagaki, S. Development of TfOH-Catalyzed Spirocyclization by Intramolecular Friedel-Crafts-type 1,4-Addition: Application to the Total Synthesis of the Unusual Proaporphine Alkaloid (±)-Misrametine. *Chem. – Eur. J.* **2022**, *28*, e202202188, doi:10.1002/chem.202202188.
58. Peter, C.; Geoffroy, P.; Miesch, M. Intramolecular Morita–Baylis–Hillman Reaction as a Strategy for the Construction of Tricyclic Sesquiterpene Cores. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1381–1389, doi:10.1039/C7OB03124F.
59. Vasanthkumar Varun, B.; Vaithegi, K.; Yi, S.; Bum Park, S. Nature-Inspired Remodeling of (Aza)Indoles to Meta-Aminoaryl Nicotines for Late-Stage Conjugation of Vitamin B3 to (Hetero)Arylamines. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 6308, doi:10.1038/s41467-020-19610-2.
60. Kohrt, S.; Santschi, N.; Cvengroš, J. Accessing N-Stereogenicity through a Double Aza-Michael Reaction: Mechanistic Insights. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 390–403, doi:10.1002/chem.201502670.
61. Cervi, A.; Vo, Y.; Chai, C.L.L.; Banwell, M.G.; Lan, P.; Willis, A.C. Gold(I)-Catalyzed Intramolecular Hydroarylation of Phenol-Derived Propiolates and Certain Related Ethers as a Route to Selectively Functionalized Coumarins and 2H-Chromenes. *J. Org. Chem.* **2020**, *86*, 178–198, doi:10.1021/acs.joc.0c02011.





Conclusion générale

&

Perspectives



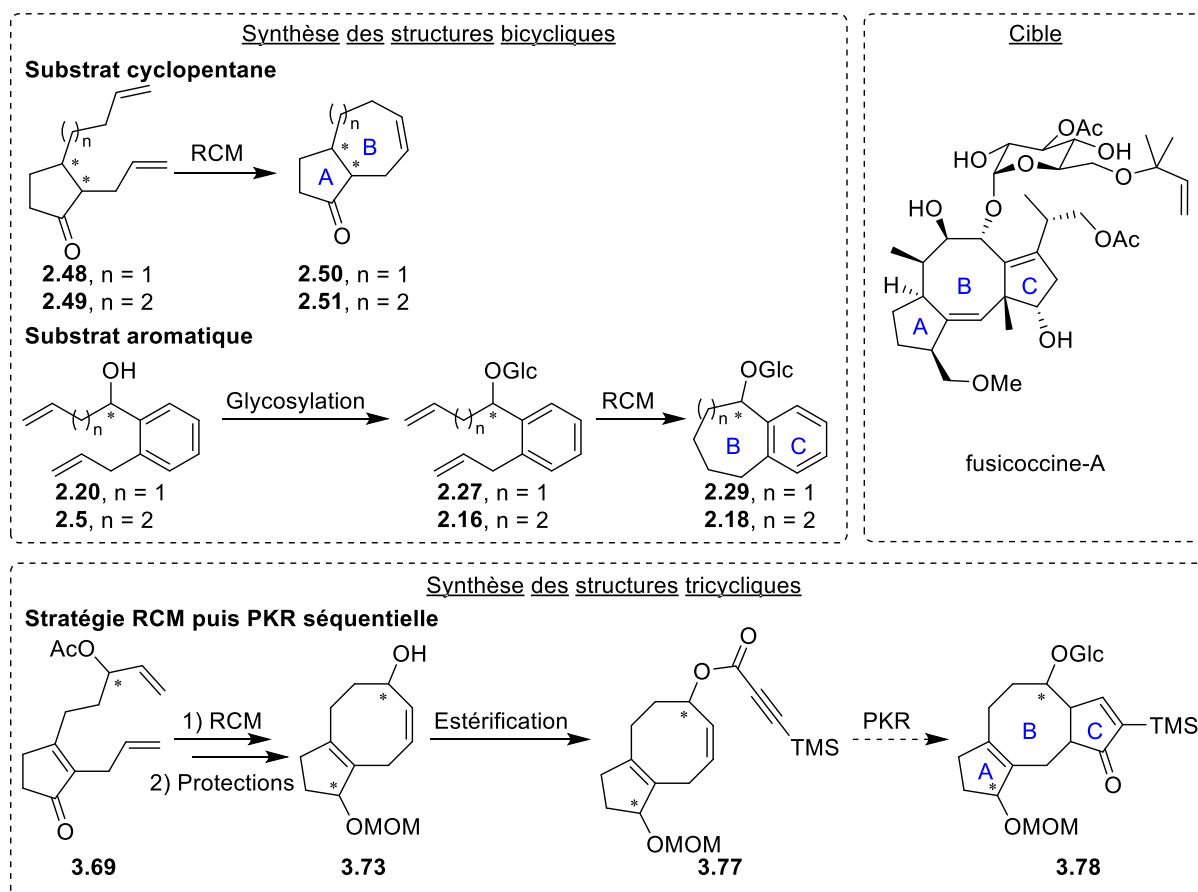
Depuis le début des années 1990, la modulation des interactions protéine – protéine est devenue un sujet de recherches d'intérêt pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. En effet, de nombreuses situations pathologiques sont consécutives à des dysfonctionnements au niveau des interactions entre deux protéines. Si l'inhibition des IPPs a été la cible de nombreuses études et a conduit à la mise sur le marché de médicaments, la stabilisation a quant à elle été beaucoup moins explorée. Pourtant, cette approche est assez prometteuse : la formation d'un complexe ternaire entre la protéine adaptatrice, le modulateur et la protéine effectrice rendrait l'interaction plus spécifique.

Le choix s'est porté sur la protéine adaptatrice 14-3-3 qui intervient dans de nombreux processus cellulaires à travers ses multiples partenaires protéiques. Parmi ceux-ci, la protéine p53 a retenu notre attention pour son rôle clé dans la régulation du cycle cellulaire et sa forte implication dans les processus cancéreux. La protéine p53 est inactivée dans la moitié des cancers et son interaction avec 14-3-3 permet de restaurer son activité. Dans ce contexte, les travaux du Pr Ottmann ont montré que la FC-A, un hétéroside de diterpène, agissait telle une colle moléculaire en stabilisant les interactions entre 14-3-3 et ses partenaires dont p53. Ainsi, cette petite molécule se place dans la poche amphiphile d'interaction de 14-3-3 et permet de stabiliser l'ensemble du système sous la forme d'un complexe ternaire. Bien que de nombreux analogues de la FC-A aient été synthétisés afin d'étudier leurs capacités à agir comme des colles moléculaires, la plupart d'entre eux ont été obtenus par hémisynthèse, limitant ainsi l'espace chimique exploré.

Ainsi, le but de ce projet consistait à développer une voie de synthèse permettant d'accéder à des analogues simplifiés de la FC-A pour une exploration plus large des relations structure – propriétés de son squelette. Sur la base des données RX déjà existantes, une carte d'interaction entre p53 et l'isoforme 14-3-3 $\sigma$  a été proposée afin d'identifier les paramètres structuraux essentiels de la FC-A. Trois paramètres nous ont ainsi paru déterminants pour stabiliser le système : la chaîne lipophile représentée par le groupement CH<sub>2</sub>OMe sur le cycle A, la partie hydrophile représentée par l'unité sucre sur le cycle B, et enfin l'espacement entre ces deux groupements, caractérisé par la structure tricyclique [5-8-5] de la FC-A.

Dans un premier temps, nous avons entrepris la synthèse de structures bicycliques (**Schéma 86**). Grâce à ces synthèses, nous avons pu confirmer la formation des cycles intermédiaires à 7 et 8 chaînons par réaction de fermeture de cycle par métathèse, aussi bien sur des substrats de type cyclopenténone que des substrats aromatiques. De plus, cette dernière série laissait paraître une fonction alcool libre sur le cycle B, sur laquelle nous avons réalisé des essais de glycosylation. Nous avons ainsi mis en évidence que la glycosylation ne fonctionnait pas sur les substrats déjà cyclisés, et que l'étape de greffage de l'unité sucre devait se faire en amont de la métathèse.





**Schéma 86:** Schéma global résumant les travaux effectués durant le projet de thèse.

Dans un second temps, nous nous sommes penchés sur l'accès aux structures tricycliques (**Schéma 86**). Initialement, nous avons exploré une stratégie ambitieuse qui devait conduire rapidement aux analogues tricycliques en une seule étape à partir d'un substrat aromatique par une réaction de Pauson-Khand. Cependant, cette stratégie n'a pas fourni les produits de cyclisation attendus.

Une seconde stratégie, séquentielle, a alors été proposée. Le cycle intermédiaire B à 8 chaînons est obtenu par une réaction de métathèse à partir d'une cyclopenténone fonctionnalisée A, puis le dernier cycle C à 5 chaînons est formé par une réaction de Pauson-Khand intramoléculaire sur un ester propiolique. De nombreux obstacles se sont présentés lors de cette nouvelle stratégie, notamment pour accéder au motif allylcyclopenténone, brique de base pour construire le châssis [5-8-5].

Ainsi, l'allylméthoxycyclopenténone **3.65** a été sélectionnée. Une première réaction d'addition de Grignard a permis la mise en place d'une unité propanal masqué sous la forme d'un dioxolane. Suite à sa déprotection, une nouvelle addition de Grignard a permis d'introduire le second bras allyle nécessaire à la réaction de métathèse. Après cyclisation intramoléculaire, le motif hydrophobe MOM mimant la chaîne  $\text{CH}_2\text{OMe}$  du cycle A est introduit sur le bicyclique [5-8]. Nous nous sommes ensuite concentrés sur l'estérification permettant d'introduire la triple liaison, nécessaire pour la réaction de

Pauson-Khand. Seule l'utilisation de l'acide TMS-propynoïque (alcyne fonctionnalisé) a conduit au produit estérifié.

La cyclisation intramoléculaire de Pauson-Khand permettrait de valider la stratégie globale d'accès aux analogues tricycliques de la FC-A. Cette réaction est référencée sur des substrats analogues, et l'application de ces conditions devrait nous conduire à la formation du produit désiré. Par la suite, une étape d'hydrolyse devrait permettre d'accéder à la fonction alcool libre, qui pourra par la suite être glycosylée selon les conditions opératoires mises au point lors de la synthèse des composés bicycliques aromatiques. Ceci constituerait ainsi l'accès à notre premier analogue tricyclique de la fusicoccine-A.

Afin de valider la capacité de cet analogue à stabiliser l'interaction protéine – protéine entre p53 et 14-3-3 $\sigma$ , des études physico-chimiques devront être menées. En particulier, des études RMN STD devraient mettre en évidence les groupements de l'analogue qui sont en contact ou proches de l'interface. Pour cela, la protéine 14-3-3 $\sigma$  taguée His a déjà été produite au laboratoire. De plus, des études de bioluminescence permettraient d'évaluer la constante de dissociation du complexe protéique en présence de l'analogue. La protéine 14-3-3-LgBiT a été produite par des collègues biologistes, et la protéine p53-SmBiT a été achetée *via* un prestataire externe. La fusicoccine-A a également été achetée en témoin.

Par la suite, de nouvelles synthèses d'analogues devront être réalisées afin d'améliorer le caractère stabilisateur de nos colles moléculaires potentielles.

Enfin, les réactions pourront également être effectuées de manière énantiosélective afin de conduire à un contrôle des centres stéréochimiques.



## Experimental Part



## I. Materials and methods

### 1. Reactions

Reagents were purchased from commercial sources, either from Sigma Aldrich, Fisher Scientific, Alfa Aesar, TCI Europe, Strem Chemicals, Fluorochem, Abcr and BLDpharm, and were used without further purification, except TMSCl which was freshly distilled over CaH<sub>2</sub>, and *N*-Bromosuccinimide (NBS) which was recrystallized from H<sub>2</sub>O.

Unless otherwise noted, all air- and water-sensitive reactions were carried out under argon atmosphere with dry solvents under anhydrous conditions. Dry solvents were obtained through Solvent Purification System (SPS) or purchased from commercial sources. All glassware was dried with a heat gun and purged with argon (3 times), or was oven-dried.

Lower temperatures were accessed through EtOH – N<sub>2</sub> (liq) bath or EtOH – dry ice (-78 °C), ice – NaCl 3:1 (-20 °C) and ice (0 °C). Yields correspond to isolated yields after purification, unless otherwise noted.

Titration of Grignard reagents were carried out using I<sub>2</sub> in anhydrous THF, according to the Jolibois' method [1,2].

Routine reaction monitoring was carried out using Merck silica gel 60 F<sub>254</sub> aluminium TLC plates. Thin Layer Chromatography (TLC) plates were observed under UV light at 254 nm and revealed with KMnO<sub>4</sub> solution stain followed by heating with a heat gun until apparition of spots. This solution was prepared with 3 g of KMnO<sub>4</sub>, 20 g of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5 mL of a 5% aq NaOH solution and 500 mL of H<sub>2</sub>O.

Molecules' names on the experimental part were generated using ChemDraw functionality.

### 2. Purifications

Purifications by column chromatography were achieved using 40 – 60 µm or 60 – 200 µm silica gel. Purifications by Puriflash were carried out using Interchim Puriflash 450 system, with silica cartridges of 50 µm particle size and irregular silica from either Buchi or Grace. The system was coupled to a UV detector (254 nm) and an ELSD detector.

### 3. Analyses

NMR spectra were recorded using a 300, 400 or 500 MHz Bruker spectrometer at room temperature (20 °C), using CDCl<sub>3</sub> ( $\delta$  = 7.26 ppm for <sup>1</sup>H experiments and  $\delta$  = 77.16 ppm for <sup>13</sup>C experiments) or MeOD ( $\delta$  = 3.31 ppm for <sup>1</sup>H experiments and  $\delta$  = 49.00 ppm for <sup>13</sup>C experiments) as internal reference. Chemical shifts ( $\delta$ ) are given in parts per million (ppm) unit, and coupling constants (*J*) are calculated in Hertz (Hz) unit. Multiplicity is expressed as follow: singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), multiplet (m). Proton and carbon NMR peaks were assigned by COSY, HSQC and HMBC experiments.

Infrared spectra (IR) were recorded on a Perkin Elmer Spectrum Two UATR spectrometer. The wavenumbers ( $\nu$ ) of representative absorption peaks were given in  $\text{cm}^{-1}$ .

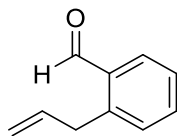
Low Resolution Mass Spectrometry (LRMS) were recorded on an Agilent 7820A GC system coupled to an Agilent 5975 Series MSD. The method used a HP-1MS column going from 40 to 250 °C with a gradient of 10 °C per minute. Helium was used as the mobile phase with a rate of 1.5 mL/min. Samples were prepared using DCM as solvent.

High Resolution Mass Spectrometry (HRMS) analyses were recorded in positive mode (unless otherwise noted) using Electrospray ionization (ESI) or Atmospheric solids analysis probe (ASAP) methods on a Bruker MaXis 4G or a Thermo Fisher Q-Exactive spectrometers from ScanMAT platform (CRMPO, Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest).

## II. Experimental Procedures

### 2-allylbenzaldehyde (**2.3**)

Reference: *Chem. Comm.*, **2016**, 52, 7687 - 7690



**Chemical Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O

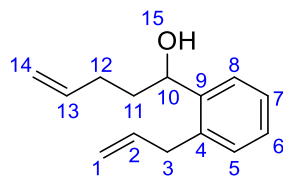
**Molecular Weight:** 146,1890

To a solution of (2-formylphenyl)boronic acid (0.50 g, 3.34 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (17 mL, 0.20 M) under argon atmosphere were successively introduced allyl bromide (0.43 mL, 4.97 mmol, 1.49 eq) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (60 mg, 0.0855 mmol, 2.6 mol %). The reaction was heated to 50 °C, then an aq Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution (1 M, 7.0 mL, 7.0 mmol, 2.10 eq) was added dropwise, and the resulting mixture was refluxed. After completion (TLC monitoring, PE – EtOAc 99:1), the reaction was allowed to cool down to rt and quenched with H<sub>2</sub>O (40 mL). The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 20 mL), and the combined organic layers were washed with brine (2 x 30 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (pentane – Et<sub>2</sub>O 70:30) afforded **2.3** (0.27 g, 54% yield) as a yellow oil.

The NMR data were consistent with the literature [3].

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.24 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.5 Hz), 7.52 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 7.38 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 7.29 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.3 Hz), 6.09 – 5.96 (m, 1H), 5.11 – 4.94 (m, 2H), 3.81 (d, 2H, *J* = 6.2 Hz).

### 1-(2-allylphenyl)pent-4-en-1-ol (**2.5**)



**Chemical Formula:** C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O

**Molecular Weight:** 202,2970

Grignard reagent preparation: In a two-neck round bottom flask, Mg<sup>0</sup> (0.10 g, 4.22 mmol, 1.65 eq) was suspended in anhydrous THF (1 mL). After addition of 1 grain of I<sub>2</sub> and 3 drops of iodoethane, Mg<sup>0</sup> was activated by heating until complete decolouration of the mixture. Then, a solution of 4-bromobutene (0.26 mL, 2.56 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (2.9 mL) was added dropwise over 10 min to maintain a gentle reflux. The resulting solution was refluxed for 50 min. The Grignard reagent was cooled down to rt and titrated at 0.66 M.



In a second flask, to a solution of aldehyde **2.3** (0.24 g, 1.65 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (2 mL) at -78 °C was added the freshly prepared Grignard reagent (3.5 mL, 2.31 mmol, 1.40 eq) dropwise over 8 min. The reaction mixture was stirred for further 3 h (TLC monitoring, PE – EtOAc 80:20), then allowed to warm up to 0 °C and quenched by addition of a sat. aq NH<sub>4</sub>Cl solution (6 mL). The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 6 mL) and the combined organic phases were washed with brine (2 x 9 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 92:8) yielded alcohol **2.5** (0.19 g, 58% yield) as a colorless oil.

R<sub>f</sub> = 0.66 (PE – EtOAc 80:20);

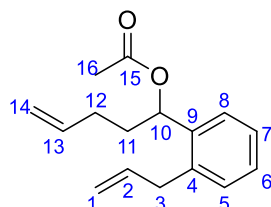
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.51 (dd, 1H, *J* = 7.3, 1.9 Hz, H<sub>8</sub>), 7.30 – 7.20 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>), 7.16 (dd, 1H, *J* = 7.3, 1.9 Hz, H<sub>5</sub>), 5.99 (ddt, 1H, *J* = 17.0, 10.1, 6.2 Hz, H<sub>2</sub>), 5.86 (ddt, 1H, *J* = 13.3, 6.5, 3.6 Hz, H<sub>13</sub>), 5.11 – 4.95 (m, 5H, H<sub>1</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>14</sub>), 3.52 – 3.36 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 2.33 – 2.10 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 1.94 – 1.72 (m, 3H, H<sub>11</sub>, H<sub>15</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 142.8 (C<sub>9</sub>), 138.3 (C<sub>2</sub> or C<sub>13</sub>), 137.7 (C<sub>2</sub> or C<sub>13</sub>), 136.4 (C<sub>4</sub>), 130.1 (C<sub>5</sub>), 127.6 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>), 127.0 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>), 125.9 (C<sub>8</sub>), 116.0 (C<sub>1</sub>), 115.2 (C<sub>14</sub>), 69.8 (C<sub>10</sub>), 37.5 (C<sub>11</sub>), 36.9 (C<sub>3</sub>), 30.5 (C<sub>12</sub>);

IR (neat): ν 3370, 3076, 2920, 1826, 1639, 1487, 1449, 1414, 1298, 1056, 993, 910, 756;

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>ONa [M+Na]<sup>+</sup>: 225.1250, found 225.1250.

1-(2-allylphenyl)pent-4-en-1-yl acetate (**2.6**)



**Chemical Formula:** C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>

**Molecular Weight:** 244,3340

To a solution of alcohol **2.5** (24.0 mg, 0.120 mmol, 1 eq) in anhydrous DCM (0.8 mL, 0.15 M) at 0 °C were successively introduced NEt<sub>3</sub> (250 μL, 0.179 mmol, 1.49 eq), acetic anhydride (20 μL, 0.212 mmol, 1.77 eq) and DMAP (0.7 mg, 0.0057 mmol, 4.8 mol %). The reaction was then allowed to warm up to rt and stirred for further 2 h. The reaction was quenched by addition of a sat. aq NH<sub>4</sub>Cl solution (0.8 mL). The aqueous phase was extracted with DCM (2 x 1 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 95:5) yielded **2.6** (30 mg, quant. yield) as a colorless oil.

$R_f = 0.68$  (PE – EtOAc 90:10);

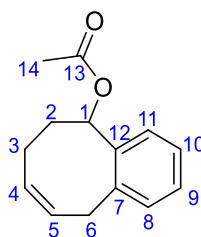
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40 – 7.37 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.26 – 7.21 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ ), 7.18 – 7.15 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 6.06 – 5.93 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_{10}$ ), 5.88 – 5.75 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 5.11 – 4.97 (m, 4H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_{14}$ ), 3.53 (qdt, 2H,  $J = 15.9, 5.8, 1.6$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 2.21 – 2.07 (m, 2H,  $\text{H}_{12}$ ), 2.06 (s, 3H,  $\text{H}_{16}$ ), 2.03 – 1.93 (m, 1H,  $\text{H}_{11a}$ ), 1.87 – 1.74 (m, 1H,  $\text{H}_{11b}$ );

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.5 ( $\text{C}_{15}$ ), 139.2 ( $\text{C}_9$ ), 137.6 ( $\text{C}_{13}$ ), 137.3 ( $\text{C}_2$ ), 137.1 ( $\text{C}_4$ ), 130.0 ( $\text{C}_5$ ), 128.0 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$ ), 126.8 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$ ), 126.4 ( $\text{C}_8$ ), 116.2 ( $\text{C}_1$ ), 115.4 ( $\text{C}_{14}$ ), 72.0 ( $\text{C}_{10}$ ), 37.0 ( $\text{C}_3$ ), 35.5 ( $\text{C}_{11}$ ), 30.2 ( $\text{C}_{12}$ ), 21.4 ( $\text{C}_{16}$ );

IR (neat):  $\nu$  3078, 2978, 2922, 2853, 1733, 1639, 1490, 1449, 1370, 1229, 995, 912, 758;

HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 267.1356, found 267.1354.

(Z)-5,6,7,10-tetrahydrobenzo[8]annulen-5-yl acetate (**2.7**)



**Chemical Formula:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$

**Molecular Weight:** 216,2800

To a solution of diene **2.6** (77 mg, 0.315 mmol, 1 eq) in anhydrous DCM (60 mL, 0.0053 M) was added a first loading of Grubbs II catalyst (19 mg, 0.0229 mmol, 7.3 mol %). The reaction was refluxed for further 3h. Then, a second loading of Grubbs II catalyst (13 mg, 0.0158 mmol, 5.0 mol %) was added, and the mixture was further stirred at reflux for 16 h (TLC monitoring, PE – EtOAc 95:5). The reaction mixture was cooled to rt, filtered over a pad of Celite and washed with DCM. The filtrate was evaporated and purified by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 94:6) to provide **2.7** (38 mg, 55% yield) as a colorless oil.

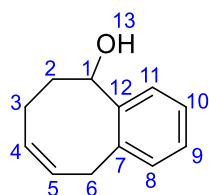
$R_f = 0.37$  (PE – EtOAc 95:5);

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33 (dd, 1H,  $J = 7.7, 1.7$  Hz,  $\text{H}_{11}$ ), 7.30 – 7.18 (m, 2H,  $\text{H}_9$ ,  $\text{H}_{10}$ ), 7.16 – 7.12 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ), 6.18 (dd, 1H,  $J = 10.7, 5.4$  Hz,  $\text{H}_1$ ), 5.75 – 5.68 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 5.66 – 5.56 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.78 (d, 1H,  $J = 18.7$  Hz,  $\text{H}_{6a}$ ), 3.36 (dd, 1H,  $J = 18.8, 5.0$  Hz,  $\text{H}_{6b}$ ), 2.21 – 2.10 (m, 1H,  $\text{H}_{2a}$ ), 2.13 (s, 3H,  $\text{H}_{14}$ ), 1.86 – 1.75 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ), 1.66 – 1.56 (m, 1H,  $\text{H}_{2b}$ );

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.3 ( $\text{C}_{13}$ ), 139.9 ( $\text{C}_{12}$ ), 137.3 ( $\text{C}_7$ ), 131.5 ( $\text{C}_5$ ), 129.5 ( $\text{C}_8$ ), 127.4 ( $\text{C}_9$  or  $\text{C}_{10}$ ), 127.3 ( $\text{C}_9$  or  $\text{C}_{10}$ ), 127.2 ( $\text{C}_4$ ), 124.1 ( $\text{C}_{11}$ ), 73.2 ( $\text{C}_1$ ), 37.1 ( $\text{C}_6$ ), 35.4 ( $\text{C}_2$ ), 21.9 ( $\text{C}_3$ ), 21.5 ( $\text{C}_{14}$ );

IR (neat):  $\nu$  3065, 3015, 2941, 2860, 1735, 1654, 1491, 1455, 1365, 1240, 1227, 952, 757, 709;

LRMS:  $m/z = 216.1$  (1), 188.1 (10), 174.1 (10), 156.1 (30), 146.1 (50), 128.1 (100), 155.1 (40), 91.1 (20), 43.1 (35).

**(Z)-5,6,7,10-tetrahydrobenzo[8]annulen-5-ol (2.8)****Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O**Molecular Weight:** 174,2430

To a solution of **2.7** (0.61 g, 2.84 mmol, 1 eq) in MeOH – H<sub>2</sub>O (4:1, 30 mL, 0.098 M) was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.79 g, 5.69 mmol, 2.00 eq). The reaction was stirred at rt for 2h15 (TLC monitoring, PE – EtOAc 95:5) and was then quenched by addition of a sat. aq NaHCO<sub>3</sub> solution (20 mL). After separation of the phases, the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with a sat. aq NaHCO<sub>3</sub> solution (60 mL) and brine (60 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 80:20) furnished alcohol **2.8** (0.24 g, 48% yield) as a white solid.

R<sub>f</sub> = 0.11 (PE – EtOAc 95:5);

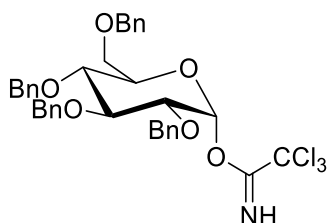
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H<sub>11</sub>), 7.31 (td, 1H, *J* = 7.6, 7.4, 1.7 Hz, H<sub>9</sub>), 7.18 (td, 1H, *J* = 7.3, 7.2, 1.5 Hz, H<sub>10</sub>), 7.13 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H<sub>8</sub>), 5.70 – 5.56 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>), 5.28 (dd, 1H, *J* = 10.2, 5.4 Hz, H<sub>1</sub>), 3.63 (d, 1H, *J* = 17.4 Hz, H<sub>6a</sub>), 3.34 (dd, 1H, *J* = 18.0, 3.7 Hz, H<sub>6b</sub>), 2.25 – 2.13 (m, 1H, H<sub>2a</sub>), 1.98 (broad s, 1H, H<sub>13</sub>), 1.79 (ddq, 2H, *J* = 7.8, 4.6, 3.8, 3.7 Hz, H<sub>3</sub>), 1.49 (ddt, 1H, *J* = 12.1, 10.1, 4.1 Hz, H<sub>2b</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 143.4 (C<sub>7</sub> or C<sub>12</sub>), 137.1 (C<sub>7</sub> or C<sub>12</sub>), 131.1 (C<sub>4</sub> or C<sub>5</sub>), 129.4 (C<sub>8</sub>), 127.9 (C<sub>4</sub> or C<sub>5</sub>), 127.4 (C<sub>9</sub> or C<sub>10</sub>), 127.1 (C<sub>9</sub> or C<sub>10</sub>), 124.1 (C<sub>11</sub>), 71.1 (C<sub>1</sub>), 38.5 (C<sub>2</sub>), 37.1 (C<sub>6</sub>), 22.5 (C<sub>3</sub>);

IR (neat): ν 3369, 3055, 3020, 2938, 2860, 1656, 1600, 1488, 1447, 1265, 1111, 1040, 756, 732, 702;

LRMS: *m/z* = 174.1 (1), 156.1 (10), 146.1 (80), 131.1 (30), 128.1 (100), 115.1 (40), 91.1 (30).

**(3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-[(benzyloxy)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl 2,2,2-trichloroacetimidate (2.13)**

**Chemical Formula:** C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>**Molecular Weight:** 685,0350

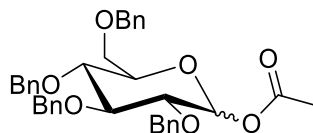
To a solution of 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranose (1.00 g, 1.85 mmol, 1 eq) in anhydrous DCM (24 mL, 0.077 M) was added trichloroacetonitrile (0.56 mL, 5.58 mmol, 3.02 eq). After cooling

at 0 °C, DBU (55  $\mu$ L, 0.368 mmol, 0.20 eq) was added to the mixture. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min before warming up to rt. After 2h30 (TLC monitoring, cyclohexane – EtOAc 80:20), the mixture was concentrated approximately to the 2/3. The residue was purified by Puriflash chromatography (cyclohexane – EtOAc 100:0 to 95:5) to give **2.13** (0.99 g, 77% yield) as a colorless viscous oil.

The NMR data were consistent with the literature [4].

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.58 (s, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 18H), 7.16 – 7.14 (m, 2H), 6.53 (d, 1H,  $J = 3.5$  Hz), 4.96 (d, 1H,  $J = 11.0$  Hz), 4.84 (t, 2H,  $J = 10.7$  Hz), 4.71 (dd, 2H,  $J = 27.6, 11.8$  Hz), 4.60 (d, 1H,  $J = 12.0$  Hz), 4.54 – 4.45 (m, 2H), 4.05 (t, 1H,  $J = 9.4$  Hz), 3.99 (dt, 1H,  $J = 10.2, 2.6$  Hz), 3.80 – 3.75 (m, 3H), 3.67 (dd, 1H,  $J = 11.0, 2.0$  Hz).

(3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-[(benzyloxy)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl acetate (**2.14**)



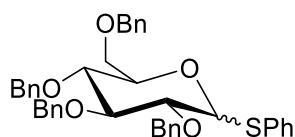
**Chemical Formula:**  $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_7$   
**Molecular Weight:** 582,6930

To a solution of 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranose (1.00 g, 1.86 mmol, 1 eq) in anhydrous pyridine (5 mL, 0.37 M) was added acetic anhydride (5 mL, 52.9 mmol, 28.4 eq). The reaction was stirred at rt overnight, and was finally diluted in DCM (50 mL). The organic phase was washed with an aqueous solution of HCl (0.1 M, 3 x 50 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL), sat. aq  $\text{NaHCO}_3$  solution (3 x 50 mL) and brine (50 mL). Then, the organic phase was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*, to afford **2.14** (2.00 g, quant. yield) as a pale-yellow oil. This product was used without further purification.

The NMR data were consistent with the literature [5].

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34 – 7.26 (m, 18H), 7.15 – 7.13 (m, 2H), 6.35 (d, 1H,  $J = 3.5$  Hz), 4.96 (d, 1H,  $J = 10.9$  Hz), 4.83 (dd, 2H,  $J = 10.8, 8.4$  Hz), 4.67 (dd, 2H,  $J = 27.7, 11.5$  Hz), 4.60 (d, 1H,  $J = 12.2$  Hz), 4.52 – 4.46 (m, 2H), 3.94 (t, 1H,  $J = 9.3$  Hz), 3.89 – 3.85 (m, 1H), 3.76 – 3.67 (m, 3H), 3.64 (dd, 1H,  $J = 10.8, 2.0$  Hz), 2.13 (s, 3H).

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-[(benzyloxy)methyl]-6-(phenylthio)tetrahydro-2*H*-pyran (**2.15**)



**Chemical Formula:** C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>S

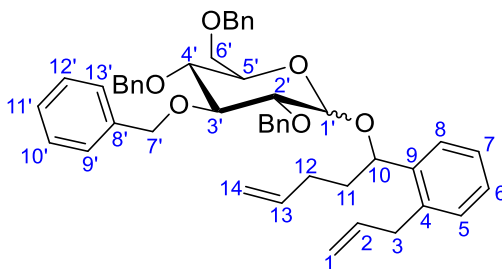
**Molecular Weight:** 632,8150

To a solution of **2.14** (2.24 g, 3.84 mmol, 1 eq) in anhydrous DCM (38 mL, 0.10 M) were successively added thiophenol (0.59 mL, 5.75 mmol, 1.50 eq) and BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (1.42 mL, 11.5 mmol, 3.00 eq). The reaction was stirred overnight at rt. The organic phase was washed with a sat. aq NaHCO<sub>3</sub> solution (3 x 45 mL), H<sub>2</sub>O (45 mL), and dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by Puriflash chromatography (cyclohexane – EtOAc 100:0 to 90:10) afforded **2.15** (0.92 g, 37% yield) as a yellow-to-orange viscous oil.

The NMR data were consistent with the literature [6].

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.53 – 7.51 (m, 2H), 7.44 – 7.25 (m, 21H), 7.20 – 7.18 (m, 2H), 5.68 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 5.04 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz), 4.94 – 4.81 (m, 2H), 4.75 (d, 1H, *J* = 17.6 Hz), 4.61 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 4.53 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz), 4.44 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 4.37 (ddd, 1H, *J* = 10.1, 3.9, 2.0 Hz), 3.94 – 3.92 (m, 2H), 3.84 – 3.68 (m, 3H), 3.64 (dd, 1H, *J* = 10.7, 2.1 Hz).

(3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-[[1-(2-allylphenyl)pent-4-en-1-yl]oxy]-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-[(benzyloxy)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran (**2.16**)



**Chemical Formula:** C<sub>48</sub>H<sub>52</sub>O<sub>6</sub>

**Molecular Weight:** 724,9380

A suspension of **2.15** (79 mg, 0.125 mmol, 1 eq) and 4 Å molecular sieves powder in anhydrous Et<sub>2</sub>O (1.3 mL) was stirred for 30 min at rt, and was then cooled down to -78 °C. A solution of AgOTf (96.8 mg, 0.377 mmol, 3.02 eq) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (1.8 mL) was added to the mixture, which was stirred for 10 more minutes at -78 °C. *p*TolSCl (17 μL, 0.125 mmol, 1.00 eq) was added to the reaction mixture. The formation of the activated intermediate was controlled by TLC (cyclohexane – EtOAc 80:20). Then, a solution of diene **2.5** (21 mg, 0.104 mmol, 0.83 eq) and TTBP (31.9 mg, 0.128 mmol, 1.02 eq) in anhydrous DCM (0.4 mL) was added to the mixture, which was then allowed to slowly warm up to rt. After 4 h (TLC monitoring, cyclohexane – EtOAc 80:20), the mixture was quenched by addition of a sat. aq NaHCO<sub>3</sub> solution (12 mL) and filtered over a pad of Celite. Phases

were separated, the organic layer was washed with a sat. aq NaHCO<sub>3</sub> solution (2 x 12 mL) and H<sub>2</sub>O (2 x 12 mL), and dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by Puriflash chromatography (cyclohexane – EtOAc 100:0 to 90:10) yielded **2.16** as a mixture of diastereomer (ratio 42:58 according to weights after purification) (27.3 mg, 36% yield) as a colorless viscous oil.

Minor diastereomer:

R<sub>f</sub> = 0.69 (cyclohexane – EtOAc 80:20);

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.64 – 7.09 (m, 24H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>), 6.01 – 5.74 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>13</sub>), 5.18 (dd, 1H, *J* = 8.2, 4.8 Hz, H<sub>10</sub>), 5.01 – 4.95 (m, 4H, H<sub>1</sub>, H<sub>14</sub>), 4.86 (d, 1H, *J* = 10.7 Hz, H<sub>7a-1</sub>), 4.80 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, H<sub>7a-2</sub>), 4.72 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, H<sub>7b-1</sub>), 4.66 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz, H<sub>1</sub>), 4.62 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, H<sub>7a-3</sub>), 4.56 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, H<sub>7b-3</sub>), 4.54 (d, 1H, *J* = 10.3 Hz, H<sub>7b-2</sub>), 4.46 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, H<sub>7-4</sub>), 4.08 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz, H<sub>3</sub>), 3.69 (d, 2H, *J* = 3.3 Hz, H<sub>6</sub>), 3.63 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, H<sub>4</sub>), 3.49 – 3.35 (m, 3H, H<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>), 3.25 (dt, 1H, *J* = 9.7, 3.4 Hz, H<sub>5</sub>), 2.29 – 2.14 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 2.06 – 1.69 (m, 2H, H<sub>11</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 139.6 – 138.3 (C<sub>4</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>8</sub>), 138.5 (C<sub>2</sub> or C<sub>13</sub>), 137.5 (C<sub>2</sub> or C<sub>13</sub>), 129.9 – 126.9 (C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>), 115.9 (C<sub>1</sub> or C<sub>14</sub>), 115.0 (C<sub>1</sub> or C<sub>14</sub>), 93.4 (C<sub>1</sub>), 85.0 (C<sub>2</sub>), 82.4 (C<sub>3</sub>), 78.1 (C<sub>4</sub>), 75.7 (C<sub>7-1</sub>), 75.0 (C<sub>7-2</sub>), 74.8 (C<sub>5</sub>), 73.6 (C<sub>10</sub>, C<sub>7-3</sub>), 73.0 (C<sub>7-4</sub>), 69.0 (C<sub>6</sub>), 37.1 (C<sub>11</sub>), 36.8 (C<sub>3</sub>), 30.1 (C<sub>12</sub>);

IR (neat): ν 3064, 3030, 2921, 2866, 1638, 1496, 1453, 1071, 1028, 750, 697;

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>48</sub>H<sub>52</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 747.3656, found 747.3658.

Major diastereomer:

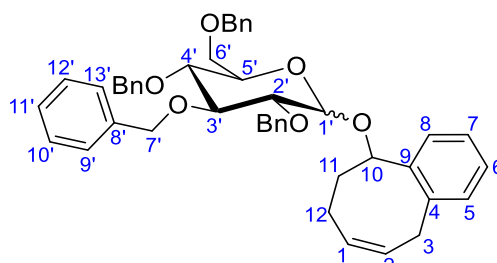
R<sub>f</sub> = 0.61 (cyclohexane – EtOAc 80:20);

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52 – 7.04 (m, 24H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>), 6.03 – 5.90 (m, 1H, H<sub>2</sub> or H<sub>13</sub>), 5.89 – 5.76 (m, 1H, H<sub>2</sub> or H<sub>13</sub>), 5.09 – 4.95 (m, 6H, H<sub>1</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>7a-1</sub>), 5.03 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz, H<sub>1</sub>), 4.84 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, H<sub>7b-1</sub>), 4.79 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, H<sub>7a-2</sub>), 4.76 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, H<sub>7a-3</sub>), 4.72 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, H<sub>7b-2</sub>), 4.44 (d, 1H, *J* = 12.2 Hz, H<sub>7a-4</sub>), 4.41 (d, 1H, *J* = 10.7 Hz, H<sub>7b-3</sub>), 4.29 (d, 1H, *J* = 12.2 Hz, H<sub>7b-4</sub>), 3.97 (t, 1H, *J* = 9.4 Hz, H<sub>3</sub>), 3.61 (dd, 1H, *J* = 10.1, 9.1 Hz, H<sub>4</sub>), 3.57 (dd, 1H, *J* = 9.7, 3.8 Hz, H<sub>2</sub>), 3.51 – 3.45 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3.37 (dd, 1H, *J* = 10.7, 2.9 Hz, H<sub>6a</sub>), 3.28 (dt, 1H, *J* = 10.1, 2.4 Hz, H<sub>5</sub>), 2.86 (dd, 1H, *J* = 10.7, 2.1 Hz, H<sub>6b</sub>), 2.30 – 2.11 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 2.05 – 1.68 (m, 2H, H<sub>11</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 142.8 (C<sub>4</sub> or C<sub>9</sub> or C<sub>8</sub>), 141.2 (C<sub>4</sub> or C<sub>9</sub> or C<sub>8</sub>), 139.0 (C<sub>4</sub> or C<sub>9</sub> or C<sub>8</sub>), 138.4 (C<sub>4</sub> or C<sub>9</sub> or C<sub>8</sub>), 138.3 (C<sub>2</sub> or C<sub>13</sub>), 138.1 (C<sub>4</sub> or C<sub>9</sub> or C<sub>8</sub>), 137.5 (C<sub>2</sub> or C<sub>13</sub>), 136.2 (C<sub>4</sub> or C<sub>9</sub> or C<sub>8</sub>), 131.6 – 125.9 (C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>), 116.0 (C<sub>1</sub> or C<sub>14</sub>), 115.0 (C<sub>1</sub> or C<sub>14</sub>), 98.5 (C<sub>1</sub>), 82.3 (C<sub>3</sub>), 80.4 (C<sub>2</sub>), 77.9 (C<sub>4</sub>), 75.8 (C<sub>7-1</sub>), 75.2 (C<sub>7-3</sub>), 73.6 (C<sub>7-2</sub>), 73.4 (C<sub>7-4</sub>), 70.7 (C<sub>5</sub>), 69.8 (C<sub>10</sub>), 67.7 (C<sub>6</sub>), 36.9 (C<sub>3</sub>), 36.6 (C<sub>11</sub>), 30.0 (C<sub>12</sub>);

IR (neat):  $\nu$  3064, 3030, 1953, 1812, 1639, 1605, 1585, 1496, 1453, 1158, 1071, 1028, 913, 735, 697;  
 HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $C_{48}H_{52}O_6Na$   $[M+Na]^+$ : 747.3656, found 747.3658.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-[(benzyloxy)methyl]-6-[[*Z*]-5,6,7,10-tetrahydrobenzo[8]annulen-5-yl]oxy}tetrahydro-2*H*-pyran (**2.17**)



**Chemical Formula:**  $C_{46}H_{48}O_6$   
**Molecular Weight:** 696,8840

To a solution of diene **2.16** (0.24 g, 0.327 mmol, 1 eq) in DCM (69 mL, 0.0047 M) was added Grubbs II catalyst (21.9 mg, 0.0258 mmol, 7.9 mol %). The reaction mixture was then refluxed. After 6 h (TLC monitoring, cyclohexane – EtOAc 80:20), the mixture was filtered over a pad of silica, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Purification by Puriflash chromatography (cyclohexane – EtOAc 100:0 to 90:10) yielded **2.17** (0.13 g, 55% yield) as a pale-orange viscous oil.

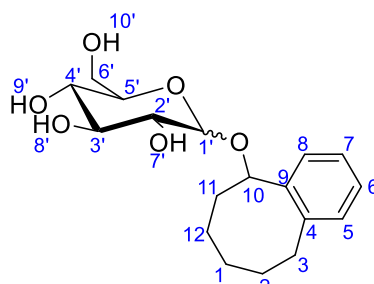
$R_f$  = 0.73 and 0.69 (cyclohexane – EtOAc 80:20);

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.41 – 7.06 (m, 24H,  $H_5$ ,  $H_6$ ,  $H_7$ ,  $H_8$ ,  $H_{9'}$ ,  $H_{10'}$ ,  $H_{11'}$ ,  $H_{12'}$ ,  $H_{13'}$ ), 5.60 – 5.57 (m, 2H,  $H_1$ ,  $H_2$ ), 5.05 (m, 1H,  $H_{7'a-1}$ ), 4.90 (d, 1H,  $J$  = 3.6 Hz,  $H_{1'}$ ), 4.86 (m, 1H,  $H_{7'a-2}$ ), 4.80 (d, 1H,  $J$  = 10.7 Hz,  $H_{7'b-1}$ ), 4.65 (d, 1H,  $J$  = 11.8 Hz,  $H_{7'c-1}$ ), 4.49 (d, 1H,  $J$  = 10.6 Hz,  $H_{7'c-2}$ ), 4.48 (d, 1H,  $J$  = 10.8 Hz,  $H_{7'b-2}$ ), 4.45 (d, 1H,  $J$  = 12.0 Hz,  $H_{7'd-1}$ ), 4.28 (d, 1H,  $J$  = 12.1 Hz,  $H_{7'd-2}$ ), 4.17 (dd, 1H,  $J$  = 9.6, 9.0 Hz,  $H_{3'}$ ), 4.00 – 3.96 (m, 1H,  $H_5$ ), 3.78 (dd, 2H,  $J$  = 10.6, 3.9 Hz,  $H_6$ ), 3.67 (d, 1H,  $J$  = 9.4 Hz,  $H_4$ ), 3.62 (dd, 1H,  $J$  = 10.0, 4.2 Hz,  $H_{10}$ ), 3.56 (m, 1H,  $H_{3a}$ ), 3.52 (dd, 1H,  $J$  = 11.9, 3.6 Hz,  $H_{2'}$ ), 3.25 (dd, 1H,  $J$  = 10.6, 1.9 Hz,  $H_{3b}$ ), 1.79 – 1.70 (m, 4H,  $H_{11}$ ,  $H_{12}$ );

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  139.0 – 138.0 ( $C_4$ ,  $C_9$ ,  $C_{8'}$ ), 131.2 ( $C_1$  or  $C_2$ ), 129.3 – 126.8 ( $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$ ,  $C_{9'}$ ,  $C_{10'}$ ,  $C_{11'}$ ,  $C_{12'}$ ,  $C_{13'}$ ), 127.6 ( $C_1$  or  $C_2$ ), 94.3 ( $C_{1'}$ ), 82.1 ( $C_{3'}$ ), 80.2 ( $C_{2'}$ ), 78.0 ( $C_{4'}$ ), 75.7 ( $C_{7'a}$ ), 75.1 ( $C_{7'b}$ ), 73.4 ( $C_{7'c}$ ), 73.2 ( $C_{7'd}$ ), 70.5 ( $C_{5'}$ ), 70.3 ( $C_{10}$ ), 68.8 ( $C_6$ ), 38.4 ( $C_3$ ,  $C_{11}$ ), 21.9 ( $C_{12}$ );

IR (neat):  $\nu$  3055, 2925, 1657, 1453, 1027, 732, 702.

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[(5,6,7,8,9,10-hexahydrobenzo[8]annulen-5-yl)oxy]-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol (**2.18**)



**Chemical Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>  
**Molecular Weight:** 338,4000

To a solution of **2.17** (0.13 g, 0.180 mmol, 1 eq) in MeOH – DCM (3:1, 3.1 mL, 0.0059 M) was added 10% Pd/C (52.1 mg, 0.490 mmol, 2.72 eq). The reaction was stirred at rt for 2 days, and the mixture was then filtered over a pad of Celite and concentrated under reduced pressure. Purification by Puriflash chromatography (DCM – MeOH 97:3 to 90:10) furnished **2.18** (5.9 mg, 17% yield) as a colorless viscous oil.

R<sub>f</sub> = 0.64 (cyclohexane – EtOAc 80:20);

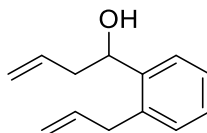
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD): δ 7.60 – 7.06 (m, 4H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>), 5.25 (dd, 1H, *J* = 11.0, 4.7 Hz, H<sub>10</sub>), 5.09 (d, 1H, *J* = 3.7 Hz, H<sub>1'</sub>), 3.87 (td, 2H, *J* = 12.8, 12.3, 2.3 Hz, H<sub>6'</sub>), 3.80 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz, H<sub>4'</sub>), 3.71 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 3.44 (m, 1H, H<sub>2'</sub>), 3.35 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 2.91 – 2.81 (m, 1H, H<sub>2a</sub>), 2.77 – 2.70 (m, 1H, H<sub>2b</sub>), 2.13 – 2.07 (m, 1H, H<sub>11a</sub>), 2.00 – 1.91 (m, 1H, H<sub>1a</sub>), 1.68 – 1.48 (m, 3H, H<sub>3a</sub>, H<sub>11b</sub>, H<sub>12a</sub>), 1.47 – 1.35 (m, 2H, H<sub>1b</sub>, H<sub>3b</sub>), 0.93 – 0.82 (m, 1H, H<sub>12b</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, MeOD): δ 142.8 (C<sub>4</sub> or C<sub>9</sub>), 140.6 (C<sub>4</sub> or C<sub>9</sub>), 130.0 – 126.2 (C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>), 98.9 (C<sub>1'</sub>), 75.2 (C<sub>3'</sub>), 75.1 (C<sub>4'</sub>), 73.7 (C<sub>2'</sub>), 73.6 (C<sub>5'</sub>), 73.1 (C<sub>10</sub>), 62.9 (C<sub>6'</sub>), 40.2 (C<sub>11</sub>), 34.0 (C<sub>1</sub>), 33.6 (C<sub>2</sub>), 27.8 (C<sub>3</sub>), 24.9 (C<sub>12</sub>);

IR (neat): ν 3368, 3032, 2925, 2854, 1603, 1584, 1489, 1451, 1145, 1073, 1010, 760, 735, 713;

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 361.1622, found 361.1620.

1-(2-allylphenyl)but-3-en-1-ol (**2.20**)



**Chemical Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O  
**Molecular Weight:** 188,2700

To a solution of aldehyde **2.3** (0.20 g, 1.39 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (1.7 mL, 0.82 M) at -78 °C was added a solution of allylmagnesium chloride (2 M in THF, 0.84 mL, 1.68 mmol, 1.21 eq). The reaction was stirred for 2h20 at -78 °C (TLC monitoring, PE – EtOAc 92:8) and was then allowed to

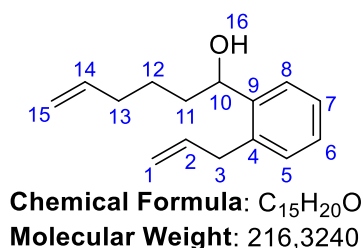


warm up to 0 °C. The reaction was quenched by addition of a sat. aq NH<sub>4</sub>Cl solution (5 mL). After separation, the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL) and the combined organic phases were washed with brine (2 x 9 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 90:10) provided alcohol **2.20** (0.16 g, 62% yield) as a colorless oil.

The NMR data were consistent with the literature [7].

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52 (dd, 1H, *J* = 7.3, 1.9 Hz), 7.31 – 7.21 (m, 2H), 7.16 (dd, 1H, *J* = 7.3, 1.9 Hz), 6.06 – 5.93 (m, 1H), 5.91 – 5.79 (m, 1H), 5.22 – 5.06 (m, 3H), 5.04 – 4.96 (m, 2H), 3.53 – 3.38 (m, 2H), 2.56 – 2.41 (m, 2H), 2.01 (broad s, 1H).

1-(2-allylphenyl)hex-5-en-1-ol (**2.21**)



Grignard reagent preparation: In a two-neck round bottom flask, Mg<sup>0</sup> (0.10 g, 4.12 mmol, 1.63 eq) was suspended in anhydrous THF (1 mL). After addition of 1 grain of I<sub>2</sub> and 3 drops of iodoethane, Mg<sup>0</sup> was activated by heating until complete decolouration of the mixture. Then, a solution of 5-bromopentene (0.3 mL, 2.53 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (2.9 mL) was added dropwise over 10 min to maintain a gentle reflux. The resulting solution was refluxed for 40 min. The Grignard reagent was cooled down to rt and titrated at 0.79 M.

In a second flask, to a solution of aldehyde **2.3** (0.21 g, 1.42 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (1.7 mL) at -78 °C was added the freshly prepared Grignard reagent (3.5 mL, 2.77 mmol, 1.95 eq) dropwise over 5 min. The reaction was stirred for 2 h (TLC monitoring, PE – EtOAc 80:20), then allowed to warm up to 0 °C and quenched by addition of a sat. aq NH<sub>4</sub>Cl solution (5 mL). After separation, the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL) and the combined organic layers were washed with brine (2 x 9 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 92:8) yielded alcohol **2.21** (0.16 g, 53% yield) as a colorless oil.

R<sub>f</sub> = 0.56 (PE – EtOAc 80:20);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50 (dd, 1H, *J* = 7.4, 1.9 Hz, H<sub>8</sub>), 7.30 – 7.20 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>), 7.16 (dd, 1H, *J* = 7.4, 1.8 Hz, H<sub>5</sub>), 5.99 (ddt, 1H, *J* = 17.1, 10.1, 6.2 Hz, H<sub>2</sub>), 5.80 (ddt, 1H, *J* = 16.9, 10.2,

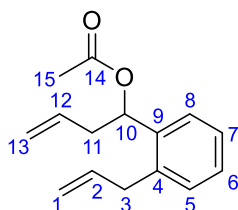
6.6 Hz, H<sub>14</sub>), 5.05 (ddq, 2H, *J* = 14.5, 6.5, 1.8, 1.7 Hz, H<sub>1</sub>), 4.99 – 4.93 (m, 3H, H<sub>10</sub>, H<sub>15</sub>), 3.53 – 3.37 (ttt, 2H, *J* = 6.2, 1.7 Hz, H<sub>3</sub>), 2.13 – 2.06 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 1.81 – 1.60 (m, 4H, H<sub>11</sub>, H<sub>12a</sub>, H<sub>16</sub>), 1.51 – 1.39 (m, 1H, H<sub>12b</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 143.0 (C<sub>9</sub>), 138.7 (C<sub>14</sub>), 137.7 (C<sub>2</sub>), 136.4 (C<sub>4</sub>), 130.1 (C<sub>5</sub>), 127.6 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>), 127.0 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>), 125.8 (C<sub>8</sub>), 116.0 (C<sub>1</sub>), 114.8 (C<sub>15</sub>), 70.3 (C<sub>10</sub>), 37.9 (C<sub>11</sub>), 36.9 (C<sub>3</sub>), 33.7 (C<sub>13</sub>), 25.6 (C<sub>12</sub>);

IR (neat): ν 3362, 3075, 3025, 2933, 2860, 1826, 1638, 1487, 1450, 1413, 1059, 993, 909, 756;

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>ONa [M+Na]<sup>+</sup>: 239.1406, found 239.1405.

1-(2-allylphenyl)but-3-en-1-yl acetate (**2.22**)



**Chemical Formula:** C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>  
**Molecular Weight:** 230,3070

To a solution of alcohol **2.20** (0.74 g, 3.92 mmol, 1 eq) in anhydrous DCM (24 mL, 0.16 M) at 0 °C were successively introduced NEt<sub>3</sub> (820 μL, 5.88 mmol, 1.50 eq), acetic anhydride (550 μL, 5.82 mmol, 1.48 eq) and DMAP (24 mg, 0.195 mmol, 5.0 mol %). The reaction was then allowed to warm up to rt. After consumption of the starting material (2h10, TLC monitoring, PE – EtOAc 90:10), the reaction was quenched by addition of a sat. aq NH<sub>4</sub>Cl solution (25 mL). The aqueous phase was extracted with DCM (2 x 25 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 95:5) afforded **2.22** (0.99 g, quant. yield) as a pale-yellow oil.

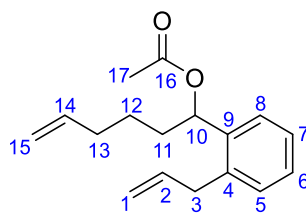
R<sub>f</sub> = 0.65 (PE – EtOAc 90:10);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43 – 7.40 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 7.25 – 7.23 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>), 7.19 – 7.16 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 6.07 (dd, 1H, *J* = 8.4, 5.1 Hz, H<sub>10</sub>), 6.02 – 5.93 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 5.81 – 5.68 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 5.14 – 5.00 (m, 4H, H<sub>1</sub>, H<sub>13</sub>), 3.54 (qdt, 2H, *J* = 15.9, 5.8, 1.6 Hz, H<sub>3</sub>), 2.63 (dddt, 1H, *J* = 14.4, 8.5, 7.3, 1.2 Hz, H<sub>11a</sub>), 2.51 (dddt, 1H, *J* = 14.5, 6.6, 5.1, 1.4 Hz, H<sub>11b</sub>), 2.02 (s, 3H, H<sub>15</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.3 (C<sub>14</sub>), 138.7 (C<sub>9</sub>), 137.2 (C<sub>2</sub>), 137.1 (C<sub>4</sub>), 133.8 (C<sub>12</sub>), 130.0 (C<sub>5</sub>), 128.0 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>), 126.8 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>), 126.5 (C<sub>8</sub>), 117.9 (C<sub>13</sub>), 116.2 (C<sub>1</sub>), 71.7 (C<sub>10</sub>), 40.7 (C<sub>11</sub>), 37.0 (C<sub>3</sub>), 21.3 (C<sub>15</sub>);

IR (neat): ν 3078, 2980, 2916, 2856, 1733, 1639, 1491, 1432, 1372, 1229, 995, 914, 758;

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 253.1199, found 253.1201.

1-(2-allylphenyl)hex-5-en-1-yl acetate (**2.23**)**Chemical Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>**Molecular Weight:** 258,3610

To a solution of alcohol **2.21** (0.24 g, 1.11 mmol, 1 eq) in anhydrous DCM (7 mL, 0.16 M) at 0 °C were successively introduced NEt<sub>3</sub> (0.23 mL, 1.65 mmol, 1.49 eq), acetic anhydride (0.16 mL, 1.69 mmol, 1.52 eq) and DMAP (6.9 mg, 0.0565 mmol, 5.1 mol %). The reaction was stirred for 1 h at 0 °C (TLC monitoring, PE – EtOAc 90:10) and quenched by addition of a sat. aq NH<sub>4</sub>Cl solution (7 mL). The aqueous phase was extracted with DCM (2 x 7 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 96:4) furnished **2.23** (0.23 g, 79% yield) as a pale-yellow oil.

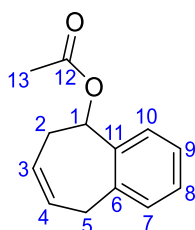
R<sub>f</sub> = 0.68 (PE – EtOAc 90:10);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39 – 7.36 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 7.26 – 7.20 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>), 7.19 – 7.15 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 6.06 – 5.93 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>10</sub>), 5.77 (ddt, 1H, *J* = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, H<sub>14</sub>), 5.11 – 5.02 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 5.02 – 4.93 (m, 2H, H<sub>15</sub>), 3.53 (qdt, 2H, *J* = 15.9, 5.8, 1.6 Hz, H<sub>3</sub>), 2.11 – 2.03 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 2.05 (s, 3H, H<sub>17</sub>), 1.90 (dddd, 1H, *J* = 13.6, 10.4, 8.6, 5.0 Hz, H<sub>11a</sub>), 1.73 (dddd, 1H, *J* = 13.8, 10.5, 5.8, 5.0 Hz, H<sub>11b</sub>), 1.57 – 1.44 (m, 1H, H<sub>12a</sub>), 1.43 – 1.32 (m, 1H, H<sub>12b</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.5 (C<sub>16</sub>), 139.4 (C<sub>9</sub>), 138.4 (C<sub>14</sub>), 137.3 (C<sub>2</sub>), 137.1 (C<sub>4</sub>), 130.0 (C<sub>5</sub>), 127.9 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>), 126.8 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>), 126.4 (C<sub>8</sub>), 116.1 (C<sub>1</sub>), 115.0 (C<sub>15</sub>), 72.5 (C<sub>10</sub>), 37.0 (C<sub>3</sub>), 35.8 (C<sub>11</sub>), 33.5 (C<sub>13</sub>), 25.3 (C<sub>12</sub>), 21.4 (C<sub>17</sub>);

IR (neat): ν 3077, 3025, 2926, 2860, 1735, 1639, 1491, 1453, 1371, 1238, 1020, 994, 950, 911, 759;

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 281.1512, found 281.1510.

6,9-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-yl acetate (**2.24**)**Chemical Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>**Molecular Weight:** 202,2530

To a solution of diene **2.22** (88 mg, 0.381 mmol, 1 eq) in anhydrous DCM (73 mL, 0.0052 M) was added a first loading of Grubbs II catalyst (23 mg, 0.0273 mmol, 7.2 mol %). The reaction was refluxed for further 3 h. Then, a second loading of Grubbs II catalyst (15 mg, 0.0177 mmol, 4.6 mol %) was added, and the reaction mixture was stirred at reflux for 16 h (TLC monitoring, PE – EtOAc 95:5). The reaction mixture was cooled to rt, filtered over a pad of Celite and washed with DCM. The filtrate was evaporated to dryness and purified by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 94:6) to give **2.24** (28 mg, 39% yield) as a colorless oil.

$R_f = 0.39$  (PE – EtOAc 95:5);

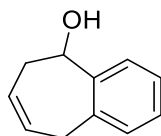
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34 (dd, 1H,  $J = 7.0, 1.9$  Hz,  $\text{H}_{10}$ ), 7.26 – 7.16 (m, 2H,  $\text{H}_8, \text{H}_9$ ), 7.10 (dt, 1H,  $J = 6.5, 1.3$  Hz,  $\text{H}_7$ ), 6.30 (dd, 1H,  $J = 9.6, 3.8$  Hz,  $\text{H}_1$ ), 5.80 (dddd, 1H,  $J = 11.3, 6.7, 4.5, 2.2$  Hz,  $\text{H}_4$ ), 5.53 – 5.46 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.68 – 3.59 (m, 1H,  $\text{H}_{5a}$ ), 3.38 (dd, 1H,  $J = 16.9, 6.8$  Hz,  $\text{H}_{5b}$ ), 2.70 – 2.59 (m, 1H,  $\text{H}_{2a}$ ), 2.55 – 2.43 (m, 1H,  $\text{H}_{2b}$ ), 2.18 (s, 3H,  $\text{H}_{13}$ );

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.1 ( $\text{C}_{12}$ ), 139.5 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_{11}$ ), 139.2 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_{11}$ ), 128.6 ( $\text{C}_7$ ), 127.6 ( $\text{C}_8$  or  $\text{C}_9$ ), 126.7 ( $\text{C}_8$  or  $\text{C}_9$ ), 126.3 ( $\text{C}_4$ ), 126.1 ( $\text{C}_3$ ), 124.7 ( $\text{C}_{10}$ ), 72.7 ( $\text{C}_1$ ), 35.1 ( $\text{C}_2$ ), 33.7 ( $\text{C}_5$ ), 21.4 ( $\text{C}_{13}$ );

IR (neat):  $\nu$  3066, 3023, 2934, 2840, 1734, 1659, 1600, 1492, 1433, 1364, 1240, 1229, 732, 670;

LRMS:  $m/z = 202.1$  (1), 142.2 (75), 128.1 (15), 115.1 (20), 91.1 (10), 43.1 (20).

6,9-dihydro-5H-benzo[7]annulen-5-ol (**2.26**)



**Chemical Formula:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}$

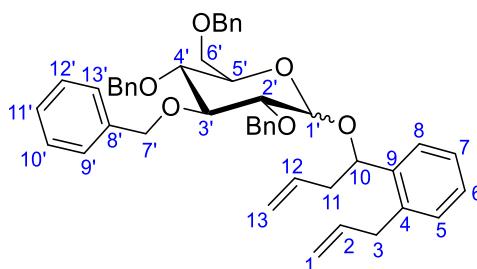
**Molecular Weight:** 160,2160

To a solution of **2.24** (22 mg, 0.107 mmol, 1 eq) in MeOH –  $\text{H}_2\text{O}$  (4:1, 1.4 mL, 0.076 M) was added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (37 mg, 0.269 mmol, 2.51 eq). The reaction was stirred at rt for 2h30 (TLC monitoring, PE – EtOAc 95:5) and was then quenched by addition of a sat. aq  $\text{NaHCO}_3$  solution (1 mL). After separation of the phases, the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 2 mL) and the combined organic layers were washed with a sat. aq  $\text{NaHCO}_3$  solution (4 mL) and brine (4 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 80:20) furnished alcohol **2.26** (8.9 mg, 52% yield) as a white solid.

The NMR data were consistent with the literature [8].

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.48 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.27 (td, 1H,  $J = 7.5, 1.5$  Hz), 7.18 (td, 1H,  $J = 7.4, 1.4$  Hz), 7.08 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 5.82 – 5.73 (m, 1H), 5.55 – 5.48 (m, 1H), 5.36 (dd, 1H,  $J = 10.4, 3.8$  Hz), 3.69 – 3.59 (m, 1H), 3.27 (dd, 1H,  $J = 16.9, 7.3$  Hz), 2.74 – 2.62 (m, 1H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.05 (broad s, 1H).

(3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-[[1-(2-allylphenyl)but-3-en-1-yl]oxy]-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-[(benzyloxy)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran (**2.27**)



**Chemical Formula:** C<sub>47</sub>H<sub>50</sub>O<sub>6</sub>

**Molecular Weight:** 710,9110

A suspension of **2.15** (0.40 g, 0.626 mmol, 1 eq) and 4 Å molecular sieves powder in anhydrous Et<sub>2</sub>O (6.7 mL) was stirred for 30 min at rt, and was then cooled down to -78 °C. A solution of AgOTf (0.48 g, 1.88 mmol, 3.00 eq) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (8.9 mL) was added to the mixture, which was stirred for 10 more minutes at -78 °C. *p*TolSCl (85 µL, 0.627 mmol, 1.00 eq) was added to the reaction mixture. The formation of the activated intermediate was controlled by TLC (cyclohexane – EtOAc 80:20). Then, a solution of diene **2.20** (0.10 g, 0.531 mmol, 0.85 eq) and TTBP (0.16 g, 0.630 mmol, 1.01 eq) in anhydrous DCM (2.4 mL) was added to the mixture, which was then allowed to slowly warm up to rt. After 3 h (TLC monitoring, cyclohexane – EtOAc 80:20), the mixture was filtered over a pad of Celite. The organic layer was washed with a sat. aq NaHCO<sub>3</sub> solution (3 x 60 mL) and H<sub>2</sub>O (2 x 60 mL), and filtered again on a pad of Celite. Then, the organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to dryness. Purification by Puriflash chromatography (cyclohexane – EtOAc 100:0 to 95:5) yielded **2.27** as a mixture of diastereomer (ratio 8:92 according to weights after purification) (0.24 g, 63% yield) as a colorless viscous oil.

Minor diastereomer:

$R_f = 0.77$  (cyclohexane – EtOAc 80:20);

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.66 – 7.07 (m, 24H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>), 5.96 – 5.85 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>12</sub>), 5.09 – 4.94 (m, 6H, H<sub>1</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>7a-1</sub>), 4.85 (d, 2H,  $J = 11.1$  Hz, H<sub>7b-1</sub>, H<sub>7a-2</sub>), 4.65 (d, 1H,  $J = 3.8$  Hz, H<sub>1</sub>), 4.62 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz, H<sub>7a-3</sub>), 4.51 (d, 1H,  $J = 11.0$  Hz, H<sub>7b-2</sub>), 4.50 (d, 1H,  $J = 12.6$  Hz, H<sub>7b-3</sub>), 4.45 (dd, 2H,  $J = 10.7, 1.5$  Hz, H<sub>7-4</sub>), 4.06 (t, 1H,  $J = 9.2$  Hz, H<sub>3</sub>), 3.98 – 3.94 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3.74 (ddd, 1H,  $J = 10.6, 4.0, 1.4$  Hz, H<sub>6a</sub>), 3.66 (dt, 1H,  $J = 10.6, 1.8$  Hz, H<sub>6b</sub>), 3.62 (td, 1H,  $J = 9.4, 8.7, 1.5$  Hz, H<sub>4</sub>), 3.50 – 3.40 (m, 3H, H<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>), 2.69 – 2.61 (m, 1H, H<sub>11a</sub>), 2.43 – 2.36 (m, 1H, H<sub>11b</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 139.2 – 138.1 (C<sub>4</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>8</sub>), 137.4 (C<sub>2</sub> or C<sub>12</sub>), 135.4 (C<sub>2</sub> or C<sub>12</sub>), 129.7 – 126.9 (C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>), 117.5 (C<sub>1</sub> or C<sub>13</sub>), 116.1 (C<sub>1</sub> or C<sub>13</sub>), 93.5 (C<sub>1</sub>), 82.2 (C<sub>3</sub>), 79.9 (C<sub>2</sub>), 78.1 (C<sub>4</sub>), 75.8 (C<sub>7-1</sub>), 75.2 (C<sub>7-2</sub>), 73.6 (C<sub>7-3</sub>), 73.0 (C<sub>7-4</sub>), 72.9 (C<sub>10</sub>), 70.7 (C<sub>5</sub>), 68.8 (C<sub>6</sub>), 42.0 (C<sub>11</sub>), 37.1 (C<sub>3</sub>);

IR (neat):  $\nu$  3064, 3030, 1639, 1604, 1585, 1495, 1454, 1071, 1028, 915, 736, 697;

HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $C_{47}H_{50}O_6Na$   $[M+Na]^+$ : 733.3500, found 733.3502.

Major diastereomer:

$R_f = 0.74$  (cyclohexane – EtOAc 80:20);

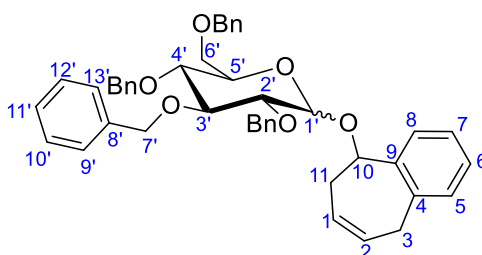
$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.54 – 7.05 (m, 24H,  $H_5$ ,  $H_6$ ,  $H_7$ ,  $H_8$ ,  $H_9$ ,  $H_{10}$ ,  $H_{11}$ ,  $H_{12}$ ,  $H_{13}$ ), 6.03 – 5.94 (m, 1H,  $H_2$  or  $H_{12}$ ), 5.93 – 5.83 (m, 1H,  $H_2$  or  $H_{12}$ ), 5.10 – 4.98 (m, 5H,  $H_1$ ,  $H_{13}$ ,  $H_{7a-1}$ ), 5.07 (d, 1H,  $J = 3.8$  Hz,  $H_{11}$ ), 4.83 (d, 1H,  $J = 10.8$  Hz,  $H_{7b-1}$ ), 4.82 – 4.79 (m, 1H,  $H_{10}$ ), 4.75 (m, 3H,  $H_{7a-2}$ ,  $H_{7b-3}$ ), 4.46 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz,  $H_{7a-4}$ ), 4.42 (d, 1H,  $J = 10.8$  Hz,  $H_{7b-2}$ ), 4.30 (d, 1H,  $J = 12.2$  Hz,  $H_{7b-4}$ ), 3.97 (t, 1H,  $J = 9.4$  Hz,  $H_3$ ), 3.61 (dd, 1H,  $J = 10.1, 9.1$  Hz,  $H_4$ ), 3.57 (dd, 1H,  $J = 9.7, 3.8$  Hz,  $H_2$ ), 3.50 – 3.44 (m, 2H,  $H_3$ ), 3.40 (dd, 1H,  $J = 10.7, 2.9$  Hz,  $H_{6a}$ ), 3.31 (dt, 1H,  $J = 10.1, 2.5$  Hz,  $H_5$ ), 2.94 (dd, 1H,  $J = 10.7, 2.1$  Hz,  $H_{6b}$ ), 2.69 – 2.63 (m, 1H,  $H_{11a}$ ), 2.46 – 2.39 (m, 1H,  $H_{11b}$ );

$^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  140.8 ( $C_4$  or  $C_9$  or  $C_8$ ), 139.2 ( $C_4$  or  $C_9$  or  $C_8$ ), 138.6 ( $C_4$  or  $C_9$  or  $C_8$ ), 138.5 ( $C_4$  or  $C_9$  or  $C_8$ ), 138.2 ( $C_4$  or  $C_9$  or  $C_8$ ), 137.6 ( $C_2$  or  $C_{12}$ ), 136.3 ( $C_4$  or  $C_9$  or  $C_8$ ), 135.2 ( $C_2$  or  $C_{12}$ ), 130.2 – 126.0 ( $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$ ,  $C_9$ ,  $C_{10}$ ,  $C_{11}$ ,  $C_{12}$ ,  $C_{13}$ ), 117.4 ( $C_1$  or  $C_{13}$ ), 116.2 ( $C_1$  or  $C_{13}$ ), 98.2 ( $C_1$ ), 82.3 ( $C_3$ ), 80.6 ( $C_2$ ), 78.0 ( $C_4$ ), 77.6 ( $C_{10}$ ), 75.8 ( $C_{7-1}$ ), 75.3 ( $C_{7-2}$ ), 73.6 ( $C_{7-4}$ ), 73.4 ( $C_{7-3}$ ), 70.8 ( $C_5$ ), 67.9 ( $C_6$ ), 41.9 ( $C_{11}$ ), 37.2 ( $C_3$ );

IR (neat):  $\nu$  3064, 3030, 1953, 1638, 1605, 1586, 1496, 1453, 1088, 1071, 1028, 736, 697;

HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $C_{47}H_{50}O_6Na$   $[M+Na]^+$ : 733.3500, found 733.3502.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-[(benzyloxy)methyl]-6-[(6,9-dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-yl)oxy]tetrahydro-2*H*-pyran (**2.28**)



**Chemical Formula:**  $C_{45}H_{46}O_6$

**Molecular Weight:** 682,8570

To a solution of diene **2.27** (0.20 g, 0.281 mmol, 1 eq) in DCM (54 mL, 0.0052 M) was added a first loading of Grubbs II catalyst (18.3 mg, 0.0216 mmol, 7.7 mol %). The reaction mixture was refluxed for 6 h, and a second loading of Grubbs II catalyst (12.3 mg, 0.0145 mmol, 5.2 mol %) was added to the reaction mixture. The reaction was refluxed overnight, and then evaporated to dryness. Purification by Puriflash chromatography (cyclohexane – EtOAc 100:0 to 80:20) afforded **2.28** as a mixture of diastereomer (ratio 34:66 according to weights after purification) (0.16 g, 82% yield) as a brown viscous oil.

Minor diastereomer:

$R_f = 0.71$  (cyclohexane – EtOAc 80:20);

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.57 – 7.12 (m, 24H,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_8$ ,  $\text{H}_9$ ,  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{H}_{11}$ ,  $\text{H}_{12}$ ,  $\text{H}_{13}$ ), 5.77 – 5.72 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.47 – 5.42 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 5.18 (dd, 1H,  $J = 9.4$ , 3.8 Hz,  $\text{H}_{10}$ ), 5.04 (d, 1H,  $J = 10.9$  Hz,  $\text{H}_{7\text{-a-1}}$ ), 4.94 (d, 1H,  $J = 3.5$  Hz,  $\text{H}_1$ ), 4.88 (d, 1H,  $J = 10.7$  Hz,  $\text{H}_{7\text{-b-1}}$ ), 4.86 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz,  $\text{H}_{7\text{-a-2}}$ ), 4.64 (dd, 2H,  $J = 11.8$ , 5.1 Hz,  $\text{H}_{7\text{-3}}$ ), 4.52 (m, 2H,  $\text{H}_{7\text{-4}}$ ), 4.50 (d, 1H,  $J = 10.3$  Hz,  $\text{H}_{7\text{-b-2}}$ ), 4.16 (t, 1H,  $J = 9.4$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 3.98 (ddd, 1H,  $J = 10.1$ , 3.8, 2.1 Hz,  $\text{H}_5$ ), 3.79 (dd, 1H,  $J = 10.7$ , 3.8 Hz,  $\text{H}_{6\text{-a}}$ ), 3.73 (dd, 1H,  $J = 10.7$ , 2.2 Hz,  $\text{H}_{6\text{-b}}$ ), 3.69 (dd, 1H,  $J = 10.0$ , 9.0 Hz,  $\text{H}_4$ ), 3.57 (d, 1H,  $J = 9.7$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 3.55 – 3.50 (m, 1H,  $\text{H}_{3\text{a}}$ ), 3.46 – 3.39 (m, 1H,  $\text{H}_{3\text{b}}$ ), 2.63 (m, 1H,  $\text{H}_{11\text{a}}$ ), 2.51 – 2.43 (m, 1H,  $\text{H}_{11\text{b}}$ );

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  140.3 ( $\text{C}_4$  or  $\text{C}_9$  or  $\text{C}_8$ ), 140.1 ( $\text{C}_4$  or  $\text{C}_9$  or  $\text{C}_8$ ), 139.1 ( $\text{C}_4$  or  $\text{C}_9$  or  $\text{C}_8$ ), 138.4 ( $\text{C}_4$  or  $\text{C}_9$  or  $\text{C}_8$ ), 138.2 ( $\text{C}_4$  or  $\text{C}_9$  or  $\text{C}_8$ ), 138.1 ( $\text{C}_4$  or  $\text{C}_9$  or  $\text{C}_8$ ), 128.6 – 126.2 ( $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_7$ ,  $\text{C}_8$ ,  $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_{10}$ ,  $\text{C}_{11}$ ,  $\text{C}_{12}$ ,  $\text{C}_{13}$ ), 126.5 ( $\text{C}_1$ ), 126.1 ( $\text{C}_2$ ), 95.2 ( $\text{C}_1$ ), 82.1 ( $\text{C}_3$ ), 80.3 ( $\text{C}_2$ ), 78.1 ( $\text{C}_4$ ), 75.8 ( $\text{C}_{7\text{-1}}$ ), 75.4 ( $\text{C}_{7\text{-2}}$ ), 74.7 ( $\text{C}_{10}$ ), 73.6 ( $\text{C}_{7\text{-4}}$ ), 73.5 ( $\text{C}_{7\text{-3}}$ ), 70.9 ( $\text{C}_5$ ), 68.8 ( $\text{C}_6$ ), 36.4 ( $\text{C}_{11}$ ), 33.5 ( $\text{C}_3$ );

IR (neat):  $\nu$  3062, 3028, 1660, 1604, 1586, 1496, 1453, 1140, 1070, 1028, 735, 697;

HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{45}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 705.3187, found 705.3194.

Major diastereomer:

$R_f = 0.64$  (cyclohexane – EtOAc 80:20);

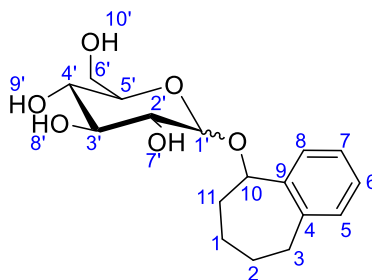
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.48 – 7.05 (m, 24H,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_8$ ,  $\text{H}_9$ ,  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{H}_{11}$ ,  $\text{H}_{12}$ ,  $\text{H}_{13}$ ), 5.78 – 5.72 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.50 – 5.47 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 5.16 (dd, 1H,  $J = 9.4$ , 3.6 Hz,  $\text{H}_{10}$ ), 5.10 (d, 1H,  $J = 3.7$  Hz,  $\text{H}_1$ ), 5.03 (d, 1H,  $J = 10.8$  Hz,  $\text{H}_{7\text{-a-1}}$ ), 4.85 (d, 1H,  $J = 10.8$  Hz,  $\text{H}_{7\text{-b-1}}$ ), 4.81 (d, 1H,  $J = 10.7$  Hz,  $\text{H}_{7\text{-a-2}}$ ), 4.79 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz,  $\text{H}_{7\text{-a-3}}$ ), 4.72 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz,  $\text{H}_{7\text{-b-3}}$ ), 4.50 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz,  $\text{H}_{7\text{-a-4}}$ ), 4.45 (d, 1H,  $J = 10.8$  Hz,  $\text{H}_{7\text{-b-2}}$ ), 4.34 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz,  $\text{H}_{7\text{-b-4}}$ ), 4.08 (t, 1H,  $J = 9.2$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 3.71 (ddd, 1H,  $J = 10.2$ , 3.7, 2.0 Hz,  $\text{H}_5$ ), 3.67 (d, 1H,  $J = 3.7$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 3.64 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_4$ ), 3.60 (dd, 1H,  $J = 10.6$ , 3.9 Hz,  $\text{H}_{6\text{-a}}$ ), 3.50 – 3.46 (m, 1H,  $\text{H}_{3\text{a}}$ ), 3.43 (dd, 1H,  $J = 10.7$ , 2.6 Hz,  $\text{H}_{6\text{-b}}$ ), 3.41 – 3.37 (m, 1H,  $\text{H}_{3\text{b}}$ ), 2.59 – 2.41 (m, 2H,  $\text{H}_{11}$ );

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  141.4 ( $\text{C}_4$  or  $\text{C}_9$  or  $\text{C}_8$ ), 139.1 ( $\text{C}_4$  or  $\text{C}_9$  or  $\text{C}_8$ ), 139.0 ( $\text{C}_4$  or  $\text{C}_9$  or  $\text{C}_8$ ), 138.5 ( $\text{C}_4$  or  $\text{C}_9$  or  $\text{C}_8$ ), 138.4 ( $\text{C}_4$  or  $\text{C}_9$  or  $\text{C}_8$ ), 138.1 ( $\text{C}_4$  or  $\text{C}_9$  or  $\text{C}_8$ ), 128.6 – 125.2 ( $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_7$ ,  $\text{C}_8$ ,  $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_{10}$ ,  $\text{C}_{11}$ ,  $\text{C}_{12}$ ,  $\text{C}_{13}$ ), 126.5 ( $\text{C}_1$ ), 126.4 ( $\text{C}_2$ ), 95.0 ( $\text{C}_1$ ), 82.3 ( $\text{C}_3$ ), 80.4 ( $\text{C}_2$ ), 78.0 ( $\text{C}_4$ ), 75.8 ( $\text{C}_{7\text{-1}}$ ), 75.3 ( $\text{C}_{7\text{-2}}$ ), 74.7 ( $\text{C}_{10}$ ), 73.3 ( $\text{C}_{7\text{-4}}$ ), 73.2 ( $\text{C}_{7\text{-3}}$ ), 70.6 ( $\text{C}_5$ ), 68.5 ( $\text{C}_6$ ), 34.3 ( $\text{C}_{11}$ ), 33.9 ( $\text{C}_3$ );

IR (neat):  $\nu$  3063, 3031, 1626, 1601, 1583, 1496, 1452, 1096, 1069, 1027, 743, 712, 699;

HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{45}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 705.3187, found 705.3194.

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(hydroxymethyl)-6-[(6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-yl)oxy]tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol (**2.29**)



**Chemical Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>  
**Molecular Weight:** 324,3730

To a solution of **2.28** (0.16 g, 0.233 mmol, 1 eq) in MeOH – DCM (3:1, 2.7 mL, 0.085 M) was added 10% Pd/C (75.9 mg, 0.713 mmol, 3.06 eq). The reaction was stirred at rt for 3 days, and the mixture was then filtered over a pad of Celite and evaporated to dryness. Purification by Puriflash chromatography (DCM – MeOH 97:3 to 90:10) yielded **2.29** (42.2 mg, 55% yield) as a yellow-to-orange viscous oil.

R<sub>f</sub> = 0.35 (DCM – MeOH 90:10);

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD): δ 7.14 – 7.04 (m, 4H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>), 5.06 (d, 1H, *J* = 3.7 Hz, H<sub>1'</sub>), 4.60 (broad s, 4H, H<sub>7'</sub>, H<sub>8'</sub>, H<sub>9'</sub>, H<sub>10'</sub>), 3.80 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz, H<sub>4'</sub> or H<sub>5'</sub>), 3.75 (t, 1H, *J* = 9.2 Hz, H<sub>3'</sub>), 3.47 (dd, 2H, *J* = 3.9 Hz, H<sub>6'</sub>), 3.45 (d, 1H, *J* = 9.7 Hz, H<sub>2'</sub>), 3.38 (dd, 1H, *J* = 9.7, 4.0 Hz, H<sub>4'</sub> or H<sub>5'</sub>), 3.30 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 3.15 – 3.08 (m, 1H), 3.08 – 2.99 (m, 1H), 2.72 – 2.68 (m, 2H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.70 – 1.55 (m, 2H);

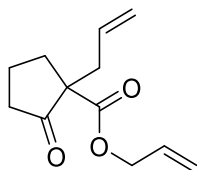
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, MeOD): δ 144.0 (C<sub>4</sub> or C<sub>9</sub>), 136.8 (C<sub>4</sub> or C<sub>9</sub>), 130.4 (C<sub>5</sub> or C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>8</sub>), 128.1 (C<sub>5</sub> or C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>8</sub>), 127.0 (C<sub>5</sub> or C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>8</sub>), 126.8 (C<sub>5</sub> or C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>8</sub>), 98.6 (C<sub>1'</sub>), 75.2 (C<sub>3'</sub>), 75.0 (C<sub>4'</sub> or C<sub>5'</sub>), 73.8 (C<sub>2'</sub>), 73.6 (C<sub>4'</sub> or C<sub>5'</sub>), 71.6 (C<sub>10</sub>), 62.1 (C<sub>6'</sub>), 36.8 (C<sub>1</sub> or C<sub>2</sub> or C<sub>3</sub> or C<sub>11</sub>), 36.3 (C<sub>1</sub> or C<sub>2</sub> or C<sub>3</sub> or C<sub>11</sub>), 29.3 (C<sub>1</sub> or C<sub>2</sub> or C<sub>3</sub> or C<sub>11</sub>), 28.2 (C<sub>1</sub> or C<sub>2</sub> or C<sub>3</sub> or C<sub>11</sub>);

IR (neat): ν 3368, 3061, 3020, 1490, 1446, 1265, 1144, 1101, 1073, 1020, 737, 700;

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 347.1465, found 347.1466.

Allyl 1-allyl-2-oxocyclopentane-1-carboxylate (**2.43**)

Adapted from: *Chem. A Eur. Jour.*, **1997**, 3, 3, 441 – 446 ; *Tetrahedron*, **1987**, 43, 18, 4107 - 4112



**Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>  
**Molecular Weight:** 208,2570



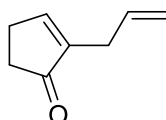
To a suspension of NaH (60% dispersion in mineral oil, 2.01 g, 50.1 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (43 mL) at 23 °C and under argon atmosphere was added a solution of diallyl adipate (11.1 mL, 50.0 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (12 mL) dropwise over 20 min. The reaction was refluxed overnight. Then, the mixture was cooled down to rt and was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in anhydrous THF (76 mL), and allyl bromide (5.60 mL, 64.7 mmol, 1.29 eq) was added dropwise over 5 min under argon atmosphere. The mixture was heated to 40 °C and stirred for 4h15 (TLC monitoring, cyclohexane – EtOAc 80:20). The reaction was cooled down to rt and quenched by addition of a sat. aq NH<sub>4</sub>Cl solution (55 mL), H<sub>2</sub>O (30 mL) and Et<sub>2</sub>O (55 mL) under slow stirring. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 45 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 45 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (DCM – PE 90:10) afforded **2.43** (9.53 g, 91% yield) as a pale-yellow oil.

The NMR data were consistent with the literature [9].

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.87 (ddt, 1H, *J* = 17.3, 10.4, 5.6 Hz), 5.75 – 5.61 (m, 1H), 5.33 – 5.19 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.59 (dt, 2H, *J* = 5.6, 1.4 Hz), 2.67 (ddt, 1H, *J* = 14.0, 7.2, 1.2 Hz), 2.49 – 2.33 (m, 3H), 2.29 – 2.17 (m, 1H), 2.07 – 1.84 (m, 3H).

2-allylcyclopent-2-en-1-one (**2.44**)

Adapted from: *Tetrahedron*, **1987**, 43, 18, 4107 - 4112



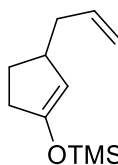
**Chemical Formula:** C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O

**Molecular Weight:** 122,1670

To a suspension of Pd(OAc)<sub>2</sub> (41 mg, 0.182 mmol, 1.0 mol %) and PPh<sub>3</sub> (48 mg, 0.183 mmol, 1.0 mol %) in anhydrous ACN (5 mL) at reflux was added **2.43** (3.74 g, 18.0 mmol, 1 eq) in solution in anhydrous ACN (33 mL) dropwise over 35 min. The mixture was stirred at reflux for 3 h, then additional amounts of Pd(OAc)<sub>2</sub> (42 mg, 0.185 mmol, 1.0 mol %) and PPh<sub>3</sub> (49 mg, 0.185 mmol, 1.0 mol %) were added to the mixture, which was stirred at reflux for 48 h. The mixture was then filtered over a pad of Celite and washed with Et<sub>2</sub>O. The solvents were removed by distillation at atmospheric pressure. Purification by column chromatography on silica gel (pentane – Et<sub>2</sub>O 90:10 to 70:30) provided product **2.44** (1.47 g, 66% yield) as a pale-yellow oil.

The NMR data were consistent with the literature [10].

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.28 (tt, 1H, *J* = 2.8, 1.4 Hz), 5.81 (ddt, 1H, *J* = 2.8, 1.4 Hz), 5.07 – 4.99 (m, 2H), 2.89 – 2.84 (m, 2H), 2.56 – 2.50 (m, 2H), 2.37 – 2.34 (m, 2H).

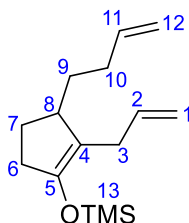
[(3-allylcyclopent-1-en-1-yl)oxy]trimethylsilane (**2.45**)**Chemical Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>OSi**Molecular Weight:** 196,3650

In a first flask, a mixture of CuBr.DMS (0.59 g, 2.89 mmol, 1.21 eq) and LiCl (0.22 g, 5.19 mmol, 2.17 eq) was heated under vacuum, cooled to rt, then flushed with argon. This procedure was repeated 3 times, and the powders were then suspended in anhydrous THF (3.6 mL). The suspension was stirred vigorously to obtain a solution.

In a second flask, a solution of allylmagnesium chloride (2 M in THF, 2.8 mL, 5.60 mmol, 2.34 eq) in anhydrous THF (3 mL) was cooled down to -78 °C. The solution of the first flask was added dropwise over 5 min, and the resulting solution was then stirred for 20 min. Then, a solution of cyclopentenone (0.2 mL, 2.39 mmol, 1.0 eq) and TMSCl (0.76 mL, 5.99 mmol, 2.51 eq) in anhydrous THF (0.8 mL) was slowly added, and the mixture was stirred at -78 °C for 1h20 (TLC monitoring, pentane – Et<sub>2</sub>O 60:40). The reaction was quenched by slow addition of NEt<sub>3</sub> (0.5 mL, 3.59 mmol, 1.50 eq) and the mixture was allowed to warm up to rt. The mixture was diluted in pentane (8 mL), filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in pentane (6 mL), filtered and concentrated *in vacuo*, to give enol ether **2.45** (0.47 g, quant. yield) as a yellow-orange oil. This product was used without further purification.

The NMR data were consistent with the literature [11].

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.85 – 5.71 (ddt, 1H, *J* = 17.2, 10.2, 7.0 Hz), 5.04 – 5.02 (m, 1H), 4.99 – 4.95 (m, 1H), 4.62 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 2.74 – 2.63 (m, 1H), 2.29 – 2.22 (m, 2H), 2.06 (tt, 2H, *J* = 6.8, 1.2 Hz), 2.02 – 1.95 (m, 1H), 1.52 – 1.41 (m, 1H), 0.20 (s, 9H).

{[2-allyl-3-(but-3-en-1-yl)cyclopent-1-en-1-yl]oxy}trimethylsilane (**2.46**)**Chemical Formula:** C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>OSi**Molecular Weight:** 250,4570

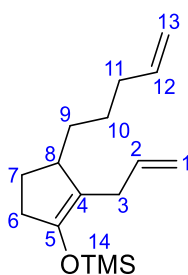
Grignard reagent preparation: Under an argon atmosphere, Mg<sup>0</sup> (0.40 g, 16.5 mmol, 1.5 eq) was introduced in a two-neck round bottom flask and suspended in anhydrous THF (4 mL). Then, 1 grain

of I<sub>2</sub> and 3 drops of iodoethane were added and the resulting mixture was heated until complete decolouration (Mg<sup>0</sup> activation). A solution of 4-bromobutene (1.11 mL, 11.0 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (11.6 mL) was then added dropwise over 7 min to maintain a gentle reflux. The solution was then heated to reflux for 30 min to give the corresponding Grignard reagent which was titrated at 0.49 M. The Grignard reagent was maintained at reflux until use (further for 2h30).

In a second flask, a mixture of CuBr.DMS (0.82 g, 3.97 mmol, 1.2 eq) and LiCl (0.17 g, 3.97 mmol, 1.2 eq) was heated under vacuum, cooled to rt, then flushed with argon. This procedure was repeated 3 times, and the powders were then suspended in anhydrous THF (4.7 mL). The suspension was stirred vigorously to obtain a solution, which was then cooled to -78 °C. The freshly prepared Grignard reagent (15.0 mL, 7.28 mmol, 2.2 eq) was added dropwise over 10 min. The mixture was stirred for 25 min at -78 °C, then a solution of allylcyclopentenone **2.44** (0.41 g, 3.31 mmol, 1 eq) and TMSCl (0.9 mL, 7.28 mmol, 2.2 eq) in anhydrous THF (5.4 mL) was added dropwise over 10 min. The mixture was stirred at -78 °C for 30 min (TLC monitoring, pentane – Et<sub>2</sub>O 90:10). The reaction was quenched by slow addition of NEt<sub>3</sub> (0.7 mL, 4.98 mmol, 1.50 eq) and the mixture was allowed to warm up to rt over 1 h. The mixture was diluted in pentane (50 mL), filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in pentane (15 mL), filtered and concentrated *in vacuo*, to give enol ether **2.46** (0.55 g, 72% yield) as a yellow oil. This product was used without further purification.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.89 – 5.66 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>11</sub>), 5.04 – 4.90 (m, 4H, H<sub>1</sub>, H<sub>12</sub>), 2.96 (dd, 1H, *J* = 15.1, 5.8 Hz), 2.58 – 2.51 (m, 2H), 2.32 – 2.23 (m, 2H), 2.11 – 1.91 (m, 3H), 1.65 (dddd, 1H, *J* = 13.5, 10.0, 6.4, 3.3 Hz), 1.51 – 1.39 (m, 1H), 1.26 – 1.12 (m, 1H), 0.18 (s, 9H, H<sub>13</sub>).

{[2-allyl-3-(pent-4-en-1-yl)cyclopent-1-en-1-yl]oxy}trimethylsilane (**2.47**)



**Chemical Formula:** C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>OSi

**Molecular Weight:** 264,4840

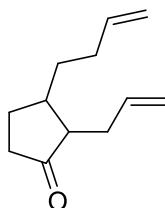
Grignard reagent preparation: Under an argon atmosphere, Mg<sup>0</sup> (0.66 g, 27.1 mmol, 1.6 eq) was introduced in a two-neck round bottom flask and suspended in anhydrous THF (6 mL). Then, 1 grain of I<sub>2</sub> and 3 drops of iodoethane were added and the resulting mixture was heated until complete decolouration (Mg<sup>0</sup> activation). A solution of 5-bromopentene (2.0 mL, 16.9 mmol, 1 eq) in anhydrous

THF (20 mL) was then added dropwise over 30 min to maintain a gentle reflux. The solution was heated at 65 °C for 50 min to give the corresponding Grignard reagent which was titrated at 0.45 M. The Grignard reagent was maintained at 65 °C until use (further for 3 h).

In a second flask, a mixture of CuBr.DMS (1.21 g, 5.89 mmol, 1.19 eq) and LiCl (0.25 g, 5.89 mmol, 1.19 eq) was heated under vacuum, cooled to rt, then flushed with argon. This procedure was repeated 3 times, and the powders were then suspended in anhydrous THF (6 mL). The suspension was stirred vigorously to obtain a solution, which was then cooled to -78 °C. The freshly prepared Grignard reagent (25.0 mL, 11.3 mmol, 2.27 eq) was added dropwise over 35 min. The mixture was stirred for 25 min at -78 °C, then a solution of allylcyclopentenone **2.44** (0.62 g, 4.96 mmol, 1 eq) and TMSCl (1.7 mL, 13.4 mmol, 2.7 eq) in anhydrous THF (6.8 mL) was added dropwise over 15 min. The mixture was stirred at -78 °C for 1h (TLC monitoring, pentane – Et<sub>2</sub>O 80:20). The reaction was quenched by slow addition of NEt<sub>3</sub> (1.1 mL, 7.89 mmol, 1.59 eq) and the mixture was allowed to warm up to rt over 1 h. The mixture was diluted in pentane (80 mL), filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in pentane (20 mL), filtered and concentrated *in vacuo*, to give enol ether **2.47** (1.52 g, quant. yield) as a yellow oil. This product was used without further purification.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.88 – 5.66 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>12</sub>), 5.04 – 4.90 (m, 4H, H<sub>1</sub>, H<sub>13</sub>), 2.56 – 2.49 (m, 2H), 2.29 – 2.23 (m, 2H), 2.08 – 2.00 (m, 3H), 1.99 – 1.93 (m, 1H), 1.44 – 1.26 (m, 5H), 0.17 (s, 9H).

2-allyl-3-(but-3-en-1-yl)cyclopentan-1-one (**2.48**)



**Chemical Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O

**Molecular Weight:** 178,2750

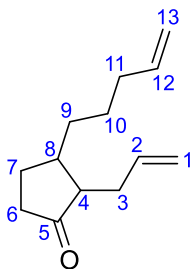
To a solution of enol ether **2.46** (0.547 g, 2.18 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (30 mL, 0.073 M) at 0 °C was added a solution of TBAF (1 M in THF, 3.1 mL, 3.1 mmol, 1.27 eq). After complete consumption of the starting material (1h30, TLC monitoring, pentane – Et<sub>2</sub>O 90:10), the reaction was quenched by addition of a pH 7 phosphate buffer solution (15 mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 22 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 22 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column

chromatography on silica gel (pentane – Et<sub>2</sub>O 95:5 to 60:40) yielded **2.48** (0.26 g, 66% yield) as a colorless oil.

The NMR data were consistent with the literature [12].

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.90 – 5.79 (m, 1H), 5.77 – 5.66 (m, 1H), 5.11 – 4.97 (m, 4H), 2.42 – 2.32 (m, 3H), 2.24 – 2.04 (m, 4H), 1.96 – 1.78 (m, 3H), 1.44 – 1.33 (m, 2H).

2-allyl-3-(pent-4-en-1-yl)cyclopentan-1-one (**2.49**)



**Chemical Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O

**Molecular Weight:** 192,3020

Crude enol ether **2.47** (1.52 g, 5.73 mmol, 1 eq) was diluted in anhydrous THF (55 mL, 0.10 M) and the solution was cooled to 0 °C. A solution of TBAF (1 M in THF, 7.20 mL, 7.20 mmol, 1.26 eq) was added dropwise over 5 min and stirred for 1h40 at 0 °C (TLC monitoring, pentane – Et<sub>2</sub>O 80:20). The reaction was quenched by addition of a pH 7 phosphate buffer solution (30 mL). After separation, the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 55 mL). The combined organic layers were washed with brine (80 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (pentane – Et<sub>2</sub>O 90:10) yielded **2.49** (0.70 g, 64% yield) as a pale-yellow oil.

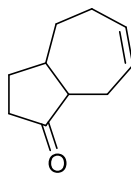
R<sub>f</sub> = 0.5 (pentane – Et<sub>2</sub>O 90:10);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.87 – 5.76 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 5.75 – 5.63 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 5.08 – 4.99 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 4.98 – 4.93 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 2.44 – 2.26 (m, 3H, H<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 2.19 – 2.00 (m, 4H, H<sub>11</sub>, CH<sub>2</sub>), 1.93 – 1.65 (m, 3H, H<sub>4</sub>, H<sub>8</sub>, CH<sub>2</sub>), 1.59 – 1.23 (m, 4H, CH<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 220.5 (C<sub>5</sub>), 138.7 (C<sub>12</sub>), 135.6 (C<sub>2</sub>), 117.0 (C<sub>1</sub>), 114.8 (C<sub>13</sub>), 54.8 (C<sub>4</sub>), 40.8 (C<sub>8</sub>), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 34.0 (2 CH<sub>2</sub>), 32.3 (C<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>);

IR (neat): ν 3675, 3461, 3077, 2926, 2858, 1738, 1640, 1438, 994, 909;

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>ONa [M+Na]<sup>+</sup>: 215.1406, found 215.1408.

3,3a,4,5,8,8a-hexahydroazulen-1(2H)-one (**2.50**)**Chemical Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O**Molecular Weight:** 150,2210

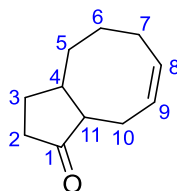
To a solution of diene **2.48** (0.26 g, 1.44 mmol, 1 eq) in DCM (290 mL, 0.005 M) under argon atmosphere was added Grubbs II catalyst (92.4 mg, 0.108 mmol, 7.5 mol %). The red solution was refluxed for 6h. Then, a second portion of Grubbs II catalyst (57.2 mg, 0.0706 mmol, 4.9 mol %) was loaded, and reflux was maintained overnight. The mixture was concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography over silica gel (pentane – Et<sub>2</sub>O 90:10) to provide **2.50** (0.108 g, 49% yield) as a pale-brown oil.

The NMR data were consistent with the literature [12].

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.89 – 5.79 (m, 2H), 2.70 – 2.61 (m, 1H), 2.40 – 2.26 (m, 2H), 2.17 – 2.03 (m, 3H), 1.99 – 1.93 (m, 1H), 1.86 – 1.74 (m, 2H), 1.52 – 1.42 (m, 2H), 1.24 – 1.18 (m, 1H).

*(Z)*-2,3,3a,4,5,6,9,9a-octahydro-1*H*-cyclopenta[8]annulen-1-one (**2.51**)

*The proposed numbering is for the NMR attribution.*

**Chemical Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O**Molecular Weight:** 164,2480**General procedure:**

To a solution of diene **2.49** (1 eq) in DCM (0.0054 M) was added Grubbs II catalyst (7.4 mol %) under argon. The red solution was heated to reflux for 7h30. A second portion of Grubbs II catalyst (4.8 mol %) was then added, and the reaction mixture was stirred overnight. Then, the mixture was concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (pentane – Et<sub>2</sub>O 90:10) yielded **2.51** as a pale-brown oil.

Three successive batches were carried out, then pooled and purified together:

In the first one, **2.49** (0.35 g, 1.83 mmol, 1 eq) was diluted in DCM (340 mL), and Grubbs II catalyst (0.12 g, 0.132 mmol, 7.4 mol %, then 75 mg, 0.0883 mmol, 4.8 mol %) was added.

In the second batch, **2.49** (0.20 g, 1.05 mmol, 1 eq) was diluted in DCM (202 mL), and Grubbs II catalyst (0.070 g, 0.0827 mmol, 7.9 mol %, then 42.7 mg, 0.0503 mmol, 4.8 mol %) was added.

For the last batch, **2.49** (0.32 g, 1.69 mmol, 1 eq) was diluted in DCM (352 mL), and Grubbs II catalyst (0.12 g, 0.138 mmol, 8.2 mol %, then 72.3 mg, 0.0852 mmol, 5.0 mol %) was added.

Purification by column chromatography on silica gel afforded **2.51** (0.25 g, 32% global yield) as a pale-brown oil.

$R_f = 0.51$  (pentane – Et<sub>2</sub>O 90:10);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.78 – 5.69 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 5.59 (tdd, 1H,  $J = 10.2, 6.5, 1.4$  Hz, H<sub>8</sub>), 2.55 (ddd, 1H,  $J = 13.9, 7.9, 2.8$  Hz, H<sub>10a</sub>), 2.35 – 2.26 (m, 2H, H<sub>3a</sub>, H<sub>10b</sub>), 2.13 – 1.97 (m, 4H, H<sub>2a</sub>, H<sub>3b</sub>, H<sub>7</sub>), 1.77 – 1.67 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>5a</sub>), 1.64 – 1.53 (m, 4H, H<sub>5b</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>11</sub>), 1.50 – 1.41 (m, 1H, H<sub>2b</sub>);

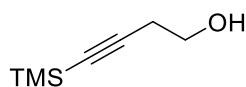
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 219.2 (C<sub>1</sub>), 130.9 (C<sub>8</sub>), 128.6 (C<sub>9</sub>), 59.2 (C<sub>11</sub>), 42.9 (C<sub>4</sub>), 37.7 (C<sub>3</sub>), 32.0 (C<sub>5</sub>), 29.5 (C<sub>2</sub>), 26.5 (C<sub>6</sub>), 24.7 (C<sub>7</sub> or C<sub>10</sub>), 24.6 (C<sub>7</sub> or C<sub>10</sub>);

IR (neat): ν 3015, 2922, 2855, 1735, 1650, 1406, 870, 707;

HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>ONa [M+Na]<sup>+</sup>: 187.1093, found 187.1095.

4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-ol (**3.9**)

Adapted from: *Org. Lett.*, **2020**, 22, 16, 6349 - 6353



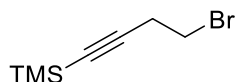
**Chemical Formula:** C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>OSi

**Molecular Weight:** 142,2730

To a solution of but-3-yn-1-ol (2.0 mL, 26.4 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (100 mL, 0.26 M) under argon atmosphere at -78 °C was added *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 36.5 mL, 58.4 mmol, 2.21 eq) dropwise over 50 min. After 1 h at -78 °C, TMSCl (8.0 mL, 63.0 mmol, 2.39 eq) was added dropwise over 10 min, and the solution was stirred further for 1 h at -78 °C. The reaction was allowed to slowly warm up to 0 °C over 1h30, and stirred for 1 h at 0 °C (TLC monitoring, pentane – Et<sub>2</sub>O 70:30). HCl (1 M, 54 mL) was then slowly added, and the biphasic mixture was stirred for 1 h at 0 °C. After separation, the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL), the combined organic phases were washed with a sat. aq NaHCO<sub>3</sub> solution (2 x 40 mL), brine (2 x 40 mL) and H<sub>2</sub>O (2 x 40 mL), then dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (pentane – Et<sub>2</sub>O 70:30) afforded **3.9** (3.99 g, quantitative yield) as a colorless oil.

The NMR data were consistent with the literature [13].

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.69 (q, 2H,  $J = 6.2$  Hz), 2.48 (t, 2H,  $J = 6.4$  Hz), 2.14 (t, 1H,  $J = 6.2$  Hz), 0.14 (s, 9H).

(4-bromobut-1-yn-1-yl)trimethylsilane (**3.12**)Adapted from: *Org. Lett.*, **2018**, 20, 12, 3518 - 3521**Chemical Formula:** C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>BrSi**Molecular Weight:** 205,1700**General procedure:**

To a solution of alcohol **3.9** (1 eq) in anhydrous DCM (0.43 M) at -20 °C was added PPh<sub>3</sub> (1 eq) and NBS (1 eq) portion wise. The reaction mixture was slowly warmed to rt, and stirred overnight. The reaction was then quenched by addition of a sat. aq NaHCO<sub>3</sub> solution. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x). The combined organic layers were washed with brine (2 x), and the solvents were carefully removed by distillation at atmospheric pressure. The crude product was dissolved in pentane, triturated and then filtered. Solvent was removed by distillation at atmospheric pressure. Purification by distillation under reduced pressure provided **3.12** as a colorless oil.

Two batches were made and pooled in order to be purified together:

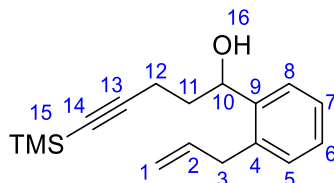
In the first one, **3.9** (4.0 g, 28.1 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous DCM (63 mL), and PPh<sub>3</sub> (7.38 g, 28.1 mmol, 1 eq) and NBS (5.01 g, 28.1 mmol, 1 eq) were added.

In the second batch, **3.9** (5.53 g, 38.9 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous DCM (90 mL), and PPh<sub>3</sub> (10.2 g, 38.9 mmol, 1 eq) and NBS (6.92 g, 38.9 mmol, 1 eq) were added.

Purification on both products afforded **3.12** (7.09 g, 68% yield) as a colorless oil.

The NMR data were consistent with the literature [14].

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.41 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.76 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 0.15 (s, 9H).

1-(2-allylphenyl)-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-ol (**3.13**)**Chemical Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>OSi**Molecular Weight:** 272,4630

Grignard reagent preparation: In a two-neck round-bottom flask dried with a heat gun, equipped with a condenser and under argon atmosphere, Mg<sup>0</sup> (0.58 g, 23.9 mmol, 2.94 eq) was introduced and suspended in anhydrous THF (4 mL). 1 grain of I<sub>2</sub> and 3 drops of iodoethane were quickly added, and the mixture was heated with a heat gun until the orange color disappeared. Then, a solution of **3.12**



(3.00 g, 14.6 mmol, 1.8 eq) in dry THF (19 mL) was added dropwise over 35 min. The reaction was heated to 60 °C for 30 min, and then cooled down to rt. The Grignard reagent was titrated at 0.41 M and used immediately.

In a second two-neck round-bottom flask dried with a heat gun, **2.3** (1.19 g, 8.12 mmol, 1 eq) was diluted in anhydrous THF (10 mL) and cooled down to -78 °C. Then, the freshly prepared Grignard reagent was added dropwise over 25 min and the resulting solution was stirred for 2 h at -78 °C. After complete consumption of the aldehyde **2.3** (TLC monitoring, PE – EtOAc 85:15), the reaction was quenched by slow addition of a sat. aq NH<sub>4</sub>Cl solution (30 mL). After separation, the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL). The combined organic phases were washed with brine (2 x 50 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 90:10) furnished **3.13** (1.69 g, 76% yield) as a yellow oil.

R<sub>f</sub> = 0.44 (PE – EtOAc 90:10);

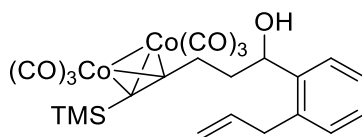
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.49 (dd, 1H, *J* = 7.3, 1.9 Hz, H<sub>8</sub>), 7.28 – 7.19 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>), 7.15 (dd, 1H, *J* = 7.3, 2.0 Hz, H<sub>5</sub>), 5.99 (ddt, 1H, *J* = 17.0, 10.1, 6.2 Hz, H<sub>2</sub>), 5.14 (dd, 1H, *J* = 8.4, 4.3 Hz, H<sub>10</sub>), 5.10 – 4.97 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 3.46 (qdt, 2H, *J* = 15.9, 6.1, 1.6 Hz, H<sub>3</sub>), 2.52 – 2.29 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 2.13 (broad s, 1H, H<sub>16</sub>), 1.96 – 1.81 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 0.17 (s, 9H, H<sub>15</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 142.4 (C<sub>9</sub>), 137.6 (C<sub>2</sub>), 136.3 (C<sub>4</sub>), 130.0 (C<sub>5</sub>), 127.7 (C<sub>7</sub>), 127.0 (C<sub>6</sub>), 125.7 (C<sub>8</sub>), 116.1 (C<sub>1</sub>), 106.9 (C<sub>13</sub>), 85.5 (C<sub>14</sub>), 68.9 (C<sub>10</sub>), 37.1 (C<sub>11</sub>), 36.7 (C<sub>3</sub>), 17.0 (C<sub>12</sub>), 0.2 (C<sub>15</sub>);

IR (neat): ν 3397, 3077, 2172, 1637, 1487, 1249;

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>ONaSi [M+Na]<sup>+</sup>: 295.1489, found 295.1491.

1-(2-allylphenyl)-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-ol's cobalt complex (**3.13'**)



**Chemical Formula:** C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>Co<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si

**Molecular Weight:** 558,3894

In a schlenk tube charged with activated 4 Å molecular sieves powder (50.6 mg), enyne **3.13** (64.3 mg, 0.24 mmol, 1 eq) in solution in anhydrous toluene (5 mL) was introduced under argon atmosphere. Dicobalt octacarbonyl (93.3 mg, 0.27 mmol, 1.2 eq) was added, and the reaction mixture was stirred at rt for 2h15 (TLC monitoring, PE – EtOAc 90:10). Then, the mixture was filtered over a pad of Celite and evaporated. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 90:10) yielded intermediate **3.13'** (68.2 mg, 54% yield) as a brown oil.

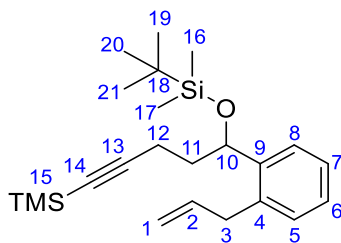
$R_f = 0.53$  (PE – EtOAc 90:10);

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) and  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): non exploitable NMR;

IR (neat):  $\nu$  3457, 2958, 2925, 1580, 1250;

HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_7^{35}\text{ClSiCo}_2$   $[\text{M}+\text{Cl}]$ : 592.9649, found 592.9651.

{5-(2-allylphenyl)-5-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]pent-1-yn-1-yl}trimethylsilane (**3.14**)



**Chemical Formula:**  $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{OSi}_2$   
**Molecular Weight:** 386,7260

To a solution of alcohol **3.13** (0.50 g, 1.84 mmol, 1 eq) in anhydrous DMF (4 mL, 0.46 M) under argon atmosphere were successively added imidazole (0.38 g, 5.50 mmol, 3 eq) and TBDMSCl (0.55 g, 3.67 mmol, 2 eq). The resulting solution was stirred at rt overnight, and the reaction was quenched by addition of  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL). The aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 15 mL) and the combined organic layers were washed with brine (3 x 15 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 100:0 to 99:1) yielded **3.14** (0.69 g, 97% yield) as a colorless oil.

$R_f = 0.20$  (PE 100%);

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.49 (dd, 1H,  $J = 7.1, 2.2$  Hz,  $\text{H}_8$ ), 7.24 – 7.15 (m, 2H,  $\text{H}_6, \text{H}_7$ ), 7.13 – 7.10 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 5.97 (ddt, 1H,  $J = 16.7, 10.2, 6.4$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 5.13 – 5.02 (m, 3H,  $\text{H}_1, \text{H}_{10}$ ), 3.43 (qdt, 2H,  $J = 15.7, 6.3, 1.6$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 2.52 – 2.27 (m, 2H,  $\text{H}_{12}$ ), 1.77 – 1.71 (m, 2H,  $\text{H}_{11}$ ), 0.89 (s, 9H,  $\text{H}_{19}, \text{H}_{20}, \text{H}_{21}$ ), 0.17 (s, 9H,  $\text{H}_{15}$ ), 0.05 (s, 3H,  $\text{H}_{16}$  or  $\text{H}_{17}$ ), -0.19 (s, 3H,  $\text{H}_{16}$  or  $\text{H}_{17}$ );

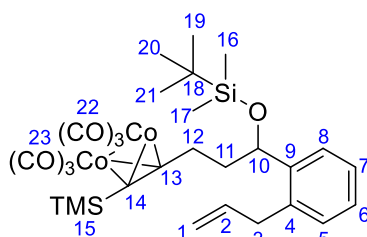
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  143.5 ( $\text{C}_9$ ), 137.3 ( $\text{C}_2$ ), 135.3 ( $\text{C}_4$ ), 129.6 ( $\text{C}_5$ ), 127.0 ( $\text{C}_6$ ), 126.5 ( $\text{C}_7, \text{C}_8$ ), 116.2 ( $\text{C}_1$ ), 107.3 ( $\text{C}_{13}$ ), 85.2 ( $\text{C}_{14}$ ), 69.4 ( $\text{C}_{10}$ ), 39.2 ( $\text{C}_{11}$ ), 36.5 ( $\text{C}_3$ ), 26.0 ( $\text{C}_{19}, \text{C}_{20}, \text{C}_{21}$ ), 18.3 ( $\text{C}_{18}$ ), 16.9 ( $\text{C}_{12}$ ), 0.3 ( $\text{C}_{15}$ ), -4.4 ( $\text{C}_{16}$  or  $\text{C}_{17}$ ), -4.9 ( $\text{C}_{16}$  or  $\text{C}_{17}$ );

IR (neat):  $\nu$  3076, 2956, 2929, 2857, 2173, 1638, 1471, 991, 775;

HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{ONaSi}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 409.2353, found 409.2354.

{5-(2-allylphenyl)-5-[(tert-butyldimethylsilyloxy]pent-1-yn-1-yl}trimethylsilane's cobalt complex

(**3.14'**)



**Chemical Formula:** C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>Co<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub>

**Molecular Weight:** 672,6524

To a solution of enyne **3.14** (85.0 mg, 0.22 mmol, 1 eq) in anhydrous toluene (5 mL, 0.044 M) under argon atmosphere was added [RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (8.5 mg, 0.022 mmol, 10 mol %). Argon atmosphere was replaced by CO atmosphere and the solution was heated at 110 °C overnight. After cooling to rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (PE – DCM 98:2 to 95:5) afforded cobalt complex **3.14'** (8.7 mg, 5% yield) as a brown oil.

R<sub>f</sub> = 0.48 (PE 100%);

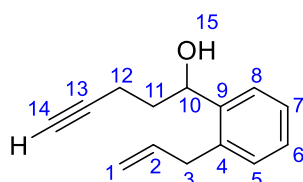
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50 (dd, 1H, *J* = 7.3, 2.0 Hz, H<sub>8</sub>), 7.24 – 7.17 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>), 7.13 (dd, 1H, *J* = 6.8, 2.4 Hz, H<sub>5</sub>), 5.96 (ddt, 1H, *J* = 16.5, 10.2, 6.2 Hz, H<sub>2</sub>), 5.10 – 4.96 (m, 3H, H<sub>1</sub>, H<sub>10</sub>), 3.43 (dd, 2H, *J* = 6.2, 1.7 Hz, H<sub>3</sub>), 3.12 (ddd, 1H, *J* = 15.2, 10.0, 6.3 Hz, H<sub>12a</sub>), 2.98 – 2.87 (m, 1H, H<sub>12b</sub>), 1.98 – 1.88 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 0.90 (s, 9H, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 0.27 (s, 9H, H<sub>15</sub>), 0.04 (s, 3H, H<sub>16</sub> or H<sub>17</sub>), -0.18 (s, 3H, H<sub>16</sub> or H<sub>17</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 200.7 (C<sub>22</sub>, C<sub>23</sub>), 142.8 (C<sub>9</sub>), 137.5 (C<sub>2</sub>), 135.1 (C<sub>4</sub>), 130.0 (C<sub>5</sub>), 127.2 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>8</sub>), 126.8 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>8</sub>), 126.6 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>8</sub>), 116.0 (C<sub>1</sub>), 112.8 (C<sub>13</sub>), 79.1 (C<sub>14</sub>), 70.9 (C<sub>10</sub>), 42.6 (C<sub>11</sub>), 36.9 (C<sub>3</sub>), 31.8 (C<sub>12</sub>), 25.9 (C<sub>19</sub>, C<sub>20</sub>, C<sub>21</sub>), 18.3 (C<sub>18</sub>), 0.77 (C<sub>15</sub>), -4.4 (C<sub>16</sub> or C<sub>17</sub>), -4.9 (C<sub>16</sub> or C<sub>17</sub>);

IR (neat): ν 2955, 2858, 2006, 1600, 1475, 775;

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>O<sub>7</sub>NaSi<sub>2</sub>Co<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 695.0712, found 695.0715.

1-(2-allylphenyl)pent-4-yn-1-ol (**3.15**)



**Chemical Formula:** C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O

**Molecular Weight:** 200,2810

To a solution of **3.13** (0.51 g, 1.87 mmol, 1 eq) in MeOH (3.7 mL, 0.51 M) was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.30 g, 9.41 mmol, 5.0 eq), and the reaction mixture was stirred at rt. After complete consumption of the

starting material (3 h, monitored by TLC, PE – EtOAc 90:10), the reaction was quenched by addition of H<sub>2</sub>O (70 mL). After separation, the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 80 mL), and the combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure, to afford **3.15** (0.37 g, 97% yield) as a colorless oil.

$R_f = 0.25$  (PE – EtOAc 90:10);

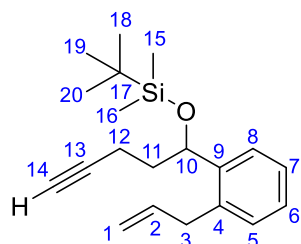
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52 – 7.49 (dd, 1H,  $J = 7.4, 1.8$  Hz, H<sub>8</sub>), 7.30 – 7.21 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>), 7.17 (dd, 1H,  $J = 7.2, 1.9$  Hz, H<sub>5</sub>), 6.06 – 5.93 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 5.14 (dd, 1H,  $J = 8.5, 4.3$  Hz, H<sub>10</sub>), 5.11 – 4.97 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 3.47 (qdt, 2H,  $J = 15.9, 6.1, 1.7$  Hz, H<sub>3</sub>), 2.50 – 2.28 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 2.02 (t, 1H,  $J = 2.7$  Hz, H<sub>14</sub>), 1.97 – 1.87 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 1.85 (broad s, 1H, H<sub>15</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 142.3 (C<sub>9</sub>), 137.6 (C<sub>2</sub>), 136.5 (C<sub>4</sub>), 130.1 (C<sub>5</sub>), 127.8 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>), 127.1 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>), 125.8 (C<sub>8</sub>), 116.1 (C<sub>1</sub>), 84.1 (C<sub>13</sub>), 69.1 (C<sub>14</sub>), 69.0 (C<sub>10</sub>), 36.9 (C<sub>11</sub>), 36.8 (C<sub>3</sub>), 15.6 (C<sub>12</sub>);

IR (neat): ν 3542, 3398, 3298, 3075, 3026, 2117, 1637, 1449, 1431, 1276, 1056, 628;

HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ONa [M+Na]<sup>+</sup>: 223.1093, found 223.1094.

{[1-(2-allylphenyl)pent-4-yn-1-yl]oxy}(tert-butyl)dimethylsilane (**3.16**)



**Chemical Formula:** C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>OSi  
**Molecular Weight:** 314,5440

To a solution of alcohol **3.15** (0.18 g, 0.90 mmol, 1 eq) in anhydrous DMF (2 mL, 0.45 M) under argon atmosphere were successively introduced imidazole (0.18 g, 2.70 mmol, 3 eq) and TBDMSCl (0.27 g, 1.80 mmol, 2 eq). The resulting solution was stirred at rt for 4h30 (TLC monitoring, PE – EtOAc 90:10), and the reaction was then quenched by addition of H<sub>2</sub>O (10 mL). After separation, the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL) and the combined organic phases were washed with brine (3 x 10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 99.5:0.5) yielded **3.16** (0.26 g, 90% yield) as a colorless oil.

$R_f = 0.92$  (PE – EtOAc 90:10);

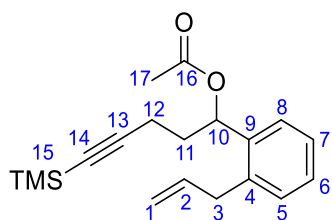
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.48 (dd, 1H,  $J = 7.1, 2.1$  Hz, H<sub>8</sub>), 7.24 – 7.15 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>), 7.13 – 7.10 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 6.01 – 5.88 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 5.11 – 5.03 (m, 3H, H<sub>1</sub>, H<sub>10</sub>), 3.43 (qdt, 2H,  $J = 15.7, 6.1, 1.6$  Hz, H<sub>3</sub>), 2.46 – 2.23 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 1.98 (t, 1H,  $J = 2.7$  Hz, H<sub>14</sub>), 1.82 – 1.75 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 0.89 (s, 9H, H<sub>18</sub>, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>), 0.05 (s, 3H, H<sub>15</sub> or H<sub>16</sub>), -0.20 (s, 3H, H<sub>15</sub> or H<sub>16</sub>);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  143.3 ( $\text{C}_9$ ), 137.4 ( $\text{C}_2$ ), 135.3 ( $\text{C}_4$ ), 129.7 ( $\text{C}_5$ ), 127.1 ( $\text{C}_8$ ), 126.6 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$ ), 126.5 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$ ), 116.1 ( $\text{C}_1$ ), 84.5 ( $\text{C}_{13}$ ), 69.5 ( $\text{C}_{10}$ ), 68.8 ( $\text{C}_{14}$ ), 39.0 ( $\text{C}_{11}$ ), 36.7 ( $\text{C}_3$ ), 26.0 ( $\text{C}_{18}$ ,  $\text{C}_{19}$ ,  $\text{C}_{20}$ ), 18.3 ( $\text{C}_{17}$ ), 15.4 ( $\text{C}_{12}$ ), -4.4 ( $\text{C}_{15}$  or  $\text{C}_{16}$ ), -4.9 ( $\text{C}_{15}$  or  $\text{C}_{16}$ );

IR (neat):  $\nu$  3310, 3076, 2955, 2857, 2118, 1638, 1472, 989, 635;

HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{ONaSi}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 337.1958, found 337.1963.

1-(2-allylphenyl)-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl acetate (**3.34**)



**Chemical Formula:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$

**Molecular Weight:** 314,5000

To a solution of alcohol **3.13** (75.0 mg, 0.276 mmol, 1 eq) in anhydrous DCM (1.7 mL, 0.16 M) at 0 °C were successively introduced  $\text{NEt}_3$  (60  $\mu\text{L}$ , 0.430 mmol, 1.56 eq), acetic anhydride (40  $\mu\text{L}$ , 0.423 mmol, 1.53 eq) and DMAP (2.1 mg, 0.0172 mmol, 6.2 mol %). The reaction was allowed to warm up to rt and stirred for further 2h30 (TLC monitoring, PE – EtOAc 90:10). The reaction was quenched by addition of a sat. aq  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (1.5 mL). The aqueous phase was extracted with DCM (2 x 2 mL) and the combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 95:5) provided **3.34** (62 mg, 71% yield) as a colorless oil.

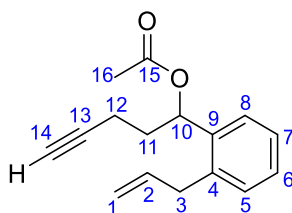
$R_f$  = 0.65 (PE – EtOAc 90:10);

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36 – 7.31 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.24 – 7.20 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ ), 7.19 – 7.15 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 6.09 (dd, 1H,  $J$  = 9.1, 4.4 Hz,  $\text{H}_{10}$ ), 6.06 – 5.95 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.07 (ddq, 2H,  $J$  = 17.4, 16.0, 1.7, 1.6 Hz,  $\text{H}_1$ ), 3.64 – 3.48 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ), 2.34 – 2.27 (m, 2H,  $\text{H}_{12}$ ), 2.15 – 2.07 (m, 1H,  $\text{H}_{11a}$ ), 2.05 (s, 3H,  $\text{H}_{17}$ ), 1.98 – 1.84 (m, 1H,  $\text{H}_{11b}$ ), 0.16 (s, 9H,  $\text{H}_{15}$ );

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.3 ( $\text{C}_{16}$ ), 138.8 ( $\text{C}_9$ ), 137.2 ( $\text{C}_4$ ), 137.1 ( $\text{C}_2$ ), 129.9 ( $\text{C}_5$ ), 128.1 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$ ), 126.8 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$ ), 126.1 ( $\text{C}_8$ ), 116.3 ( $\text{C}_1$ ), 105.9 ( $\text{C}_{13}$ ), 85.6 ( $\text{C}_{14}$ ), 71.3 ( $\text{C}_{10}$ ), 36.9 ( $\text{C}_3$ ), 35.3 ( $\text{C}_{11}$ ), 21.3 ( $\text{C}_{17}$ ), 16.8 ( $\text{C}_{12}$ ), 0.2 ( $\text{C}_{15}$ );

IR (neat):  $\nu$  3077, 3026, 2959, 2850, 2929, 2175, 1738, 1638, 1490, 1431, 1370, 1229, 916, 758;

HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{NaSi}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 337.1594, found 337.1592.

1-(2-allylphenyl)pent-4-yn-1-yl acetate (**3.35**)

**Chemical Formula:** C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

**Molecular Weight:** 242,3180

To a solution of alcohol **3.15** (0.11 g, 0.557 mmol, 1 eq) in anhydrous DCM (3.5 mL, 0.16 M) at 0 °C were successively introduced NEt<sub>3</sub> (0.11 mL, 0.789 mmol, 1.42 eq), acetic anhydride (80 μL, 0.846 mmol, 1.52 eq) and DMAP (3.5 mg, 0.0286 mmol, 5.1 mol %). The reaction was allowed to warm up to rt and stirred for further 2h30 (TLC monitoring, PE – EtOAc 90:10). The reaction was quenched by addition of a sat. aq NH<sub>4</sub>Cl solution (3 mL). The aqueous phase was extracted with DCM (2 x 3 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 95:5) yielded **3.35** (0.16 g, quant. yield) as a colorless oil.

R<sub>f</sub> = 0.52 (PE – EtOAc 90:10);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37 – 7.32 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 7.26 – 7.22 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>), 7.20 – 7.15 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 6.09 (dd, 1H, *J* = 9.0, 4.3 Hz, H<sub>10</sub>), 6.05 – 5.94 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 5.12 – 5.01 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 3.56 (qdt, 2H, *J* = 15.9, 5.9, 1.6 Hz, H<sub>3</sub>), 2.30 – 2.24 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 2.16 – 2.08 (m, 1H, H<sub>11a</sub>), 2.06 (s, 3H, H<sub>16</sub>), 1.99 (t, 1H, *J* = 2.6 Hz, H<sub>14</sub>), 1.97 – 1.88 (m, 1H, H<sub>11b</sub>);

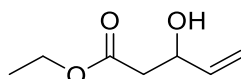
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.2 (C<sub>15</sub>), 138.5 (C<sub>9</sub>), 137.0 (C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 129.9 (C<sub>5</sub>), 128.0 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>), 126.7 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>), 126.0 (C<sub>8</sub>), 116.1 (C<sub>1</sub>), 83.1 (C<sub>13</sub>), 71.2 (C<sub>10</sub>), 69.0 (C<sub>14</sub>), 36.8 (C<sub>3</sub>), 35.0 (C<sub>11</sub>), 21.2 (C<sub>16</sub>), 15.3 (C<sub>12</sub>);

IR (neat): ν 3293, 3077, 3025, 2957, 2852, 2119, 1736, 1637, 1490, 1432, 1372, 1231, 917, 759, 644;

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 265.1199, found 265.1200.

Ethyl 3-hydroxypent-4-enoate (**3.45**)

Reference: *J. Org. Chem.*, **2019**, 84, 22, 14394 - 14406



**Chemical Formula:** C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>

**Molecular Weight:** 144,1700

To a solution of LiHMDS (1 M in THF, 114 mL, 114.0 mmol, 1.12 eq) in anhydrous THF (70 mL) at -78 °C was added distilled EtOAc (10 mL, 102.2 mmol, 1 eq) dropwise over 10 min. After stirring 1 h at -78 °C, a solution of acroleine (10.5 mL, 157.4 mmol, 1.54 eq) in anhydrous THF (45 mL) was added dropwise over 25 min. The mixture was stirred 1 h at -78 °C, and was then slowly warmed up to

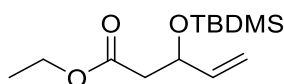
0 °C over 40 min. After complete consumption of the starting material (10 min at 0 °C, TLC monitoring, PE – EtOAc 70:30), the reaction was quenched by addition of a sat. aq NH<sub>4</sub>Cl solution (120 mL), and stirred for further 15 min. The mixture was concentrated under reduced pressure, and the crude product was dissolved in Et<sub>2</sub>O (180 mL) and H<sub>2</sub>O (150 mL). Phases were separated, the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 90 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 70:30) afforded alcohol **3.45** (14.58 g, 99% yield) as a yellow – orange oil.

The NMR data were consistent with the literature [15].

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.90 – 5.79 (m, 1H), 5.27 (dt, 1H, *J* = 17.2, 1.5 Hz), 5.10 (dt, 1H, *J* = 10.5, 1.4 Hz), 4.54 – 4.46 (m, 1H), 4.13 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 3.13 (broad s, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 2H), 1.23 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz).

Ethyl 3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]pent-4-enoate (**3.46**)

Reference: *J. Org. Chem.*, **2019**, 84, 22, 14394 - 14406



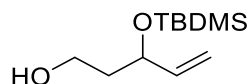
**Chemical Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Si

**Molecular Weight:** 258,4330

To a solution of alcohol **3.45** (4.47 g, 31.0 mmol, 1 eq) in anhydrous DCM (52 mL, 0.60 M) under argon atmosphere at 0 °C were successively introduced imidazole (4.22 g, 62.0 mmol, 2.0 eq) and TBDMSCl (5.86 g, 38.9 mmol, 1.26 eq). The reaction was warmed up to rt and stirred overnight. The reaction mixture was transferred to a separation funnel, then the organic phase was washed with H<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*, to afford protected alcohol **3.46** (9.30 g, quant. yield) as a pale-yellow oil. The crude material was used in the next step without further purification.

The NMR data were consistent with the literature [16].

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.83 (ddd, 1H, *J* = 17.1, 10.3, 6.2 Hz), 5.22 (dt, 1H, *J* = 17.2, 1.5 Hz), 5.06 (dt, 1H, *J* = 10.3, 1.3 Hz), 4.57 (dddt, 1H, *J* = 7.6, 6.4, 5.3, 1.2 Hz), 4.11 (qq, 2H, *J* = 7.2, 3.7 Hz), 2.55 – 2.38 (m, 2H), 1.25 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

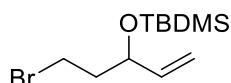
3-[(tert-butyldimethylsilyloxy)pent-4-en-1-ol (**3.47**)Reference: *J. Org. Chem.*, **2019**, 84, 22, 14394 - 14406Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Si

Molecular Weight: 216,3960

To a solution of ester **3.46** (5.72 g, 22.2 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (88 mL, 0.25 M) at 0 °C and under argon atmosphere was added a solution of DIBAL-H (1 M in DCM, 51.0 mL, 51.0 mmol, 2.30 eq) dropwise over 40 min. The reaction mixture was warmed up to rt. After total consumption of the starting material (1 h, TLC monitoring, PE – EtOAc 70:30), the reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched by slow addition of a Rochelle salt solution (1 M, 30 mL). The mixture was warmed up to rt and stirred further for 5 h. H<sub>2</sub>O (180 mL) and Et<sub>2</sub>O (180 mL) were added, phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 90 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 80:20) afforded alcohol **3.47** (3.51 g, 73% yield) as a colorless oil.

The NMR data were consistent with the literature [16].

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.84 (ddd, 1H, *J* = 17.2, 10.4, 5.8 Hz), 5.21 (dt, 1H, *J* = 17.2, 1.6 Hz), 5.09 (dt, 1H, *J* = 10.4, 1.5 Hz), 4.40 (tdt, 1H, *J* = 6.0, 4.6, 1.4 Hz), 3.87 – 3.65 (m, 2H), 2.50 (broad s, 1H), 1.89 – 1.65 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

[(5-bromopent-1-en-3-yl)oxy](tert-butyl)dimethylsilane (**3.48**)Adapted from: *Org. Lett.*, **2018**, 20, 12, 3518 - 3521Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>BrOSi

Molecular Weight: 279,2930

To a solution of alcohol **3.47** (7.80 g, 36.1 mmol, 1 eq) in anhydrous DCM (124 mL, 0.29 M) at -20 °C were successively introduced PPh<sub>3</sub> (11.35 g, 43.3 mmol, 1.2 eq) and NBS (7.06 g, 39.7 mmol, 1.1 eq). The reaction mixture was warmed up to rt and stirred overnight. Then, the reaction was quenched by addition of a sat. aq NaHCO<sub>3</sub> solution (180 mL). After separation, the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 180 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 250 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The residue was dissolved in pentane (20 mL) and triturated at 0 °C, then filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (PE – DCM 90:10) afforded **3.48** (7.69 g, 76% yield) as a colorless oil.

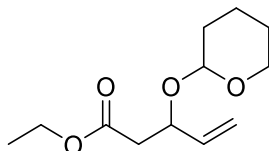


The NMR data were consistent with the literature [17].

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.84 – 5.70 (m, 1H), 5.21 (dt, 1H,  $J = 17.2, 1.4$  Hz), 5.09 (dt, 1H,  $J = 10.3, 1.5$  Hz), 4.33 – 4.26 (m, 1H), 3.55 (qdd, 2H,  $J = 9.9, 7.4, 6.1$  Hz), 2.10 – 1.90 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

Ethyl 3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]pent-4-enoate (**3.51a**)

Reference: Michael D. Lainchbury, Application of the [5+2] photocycloaddition to alkaloid synthesis and the total synthesis of (+)-neostenine, PhD Thesis (2008, University of Bristol)



**Chemical Formula:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$

**Molecular Weight:** 228,2880

To a solution of alcohol **3.45** (0.15 g, 1.02 mmol, 1 eq) and *p*TsOH (13 mg, 0.0078 mmol, 6.6 mol %) in anhydrous DCM (7.4 mL, 0.14 M) at 0 °C was added dihydropyran (0.10 mL, 1.10 mmol, 1.1 eq). The mixture was stirred at 0 °C. After 2 h (TLC monitoring, PE – EtOAc 70:30), the reaction was quenched by addition of a sat. aq  $\text{NaHCO}_3$  solution (10 mL). Phases were separated, and the aqueous phase was extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 90:10) afforded protected alcohol **3.51a** (0.20 g, 87% yield) as a pale-yellow oil.

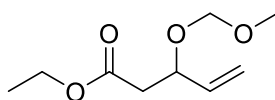
The NMR data were consistent with the literature [16].

Major diastereomer:

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.67 (dddd, 1H,  $J = 17.2, 10.2, 7.7, 0.7$  Hz), 5.31 – 5.19 (m, 2H), 4.69 (t, 1H,  $J = 3.2$  Hz), 4.59 – 4.52 (m, 1H), 4.21 – 4.06 (m, 2H), 3.90 – 3.79 (m, 1H), 3.54 – 3.42 (m, 1H), 2.69 – 2.58 (m, 1H), 2.52 – 2.44 (m, 1H), 1.89 – 1.44 (m, 6H), 1.25 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz).

Ethyl 3-(methoxymethoxy)pent-4-enoate (**3.51b**)

Reference: *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 1, 95 - 106



**Chemical Formula:**  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4$

**Molecular Weight:** 188,2230

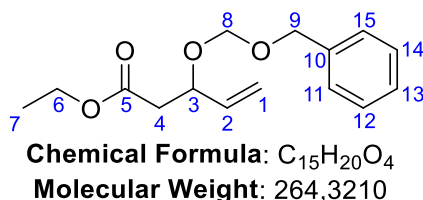
To a solution of alcohol **3.45** (0.21 g, 1.46 mmol, 1 eq) and TBAI (52 mg, 0.141 mmol, 9.7 mol %) in anhydrous DCM (20 mL, 0.073 M) was added MOMCl (0.13 mL, 1.71 mmol, 1.17 eq). The reaction mixture was cooled down to 0 °C, and DIPEA (5.0 mL, 28.7 mmol, 19.7 eq) was added dropwise. The

mixture was allowed to warm up to rt and was stirred overnight. The reaction was then quenched by addition of a sat. aq NaHCO<sub>3</sub> solution (10 mL) and Et<sub>2</sub>O (10 mL). The layers were separated, the organic layer was washed with brine (10 mL) and the combined aqueous phases were extracted with DCM (2 x 10 mL). The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 85:15) afforded **3.51b** (0.20 g, 72% yield) as a yellow oil.

The NMR data were consistent with the literature [18].

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.72 (ddd, 1H, *J* = 17.5, 10.3, 7.6 Hz), 5.33 – 5.20 (m, 2H), 4.69 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 4.54 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 4.47 (dd, 1H, *J* = 8.0, 5.3 Hz), 4.10 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 3.35 (s, 3H), 2.62 (dd, 1H, *J* = 15.1, 8.4 Hz), 2.49 (dd, 1H, *J* = 15.1, 5.3 Hz), 1.26 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz).

Ethyl 3-[(benzyloxy)methoxy]pent-4-enoate (**3.51c**)



To a solution of alcohol **3.45** (0.21 g, 1.45 mmol, 1 eq) in anhydrous DCM (13 mL, 0.11 M) under argon atmosphere were successively added DIPEA (0.80 mL, 4.59 mmol, 3.17 eq), TBAI (53 mg, 0.142 mmol, 9.8 mol %) and BOMCl (0.29 mL, 2.09 mmol, 1.44 eq). The reaction mixture was heated to 30 °C and stirred overnight. Then, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 90:10) afforded **3.51c** (0.33 g, 85% yield) as a pale-yellow oil.

R<sub>f</sub> = 0.55 (PE – EtOAc 90:10);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 – 7.29 (m, 5H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub>), 5.76 (ddd, 1H, *J* = 17.2, 10.3, 7.6 Hz, H<sub>2</sub>), 5.36 – 5.23 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 4.80 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H<sub>8a</sub>), 4.72 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H<sub>8b</sub>), 4.69 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, H<sub>9a</sub>), 4.62 – 4.57 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 4.51 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz, H<sub>9b</sub>), 4.15 (qd, 2H, *J* = 7.1, 3.9 Hz, H<sub>6</sub>), 2.65 (dd, 1H, *J* = 15.1, 8.3 Hz, H<sub>4a</sub>), 2.52 (dd, 1H, *J* = 15.1, 5.3 Hz, H<sub>4b</sub>), 1.26 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H<sub>7</sub>);

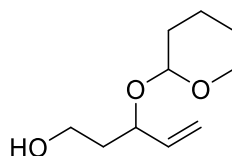
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.9 (C<sub>5</sub>), 137.9 (C<sub>10</sub>), 136.8 (C<sub>2</sub>), 128.5 (C<sub>11</sub> and C<sub>15</sub>, or C<sub>12</sub> and C<sub>14</sub>), 128.2 (C<sub>11</sub> and C<sub>15</sub>, or C<sub>12</sub> and C<sub>14</sub>), 127.8 (C<sub>13</sub>), 118.6 (C<sub>1</sub>), 92.0 (C<sub>8</sub>), 74.1 (C<sub>3</sub>), 69.6 (C<sub>9</sub>), 60.7 (C<sub>6</sub>), 41.1 (C<sub>4</sub>), 14.4 (C<sub>7</sub>);

IR (neat): ν 3066, 3032, 2890, 1734, 1497, 1455, 1374, 1098, 930, 735, 697;

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 287.1254, found 287.1258.

3-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]pent-4-en-1-ol (**3.52a**)

Reference: Michael D. Lainchbury, Application of the [5+2] photocycloaddition to alkaloid synthesis and the total synthesis of (+)-neostenine, PhD Thesis (2008, University of Bristol)



**Chemical Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>

**Molecular Weight:** 186,2510

To a solution of ester **3.51a** (4.50 g, 19.7 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (80 mL, 0.25 M) at 0 °C was added a solution of DIBAL-H (1 M in DCM, 43.0 mL, 43.0 mmol, 2.18 eq) dropwise over 30 min. The reaction mixture was allowed to warm up to rt. After 2 h (TLC monitoring, PE – EtOAc 70:30), the mixture was cooled down to 0 °C and was quenched by slow addition of a Rochelle salt solution (1 M, 30 mL). The reaction was warmed up to rt and stirred overnight. Et<sub>2</sub>O (50 mL) and H<sub>2</sub>O (50 mL) were added to the mixture, then phases were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (50 mL). The combined organic phases were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 50:50) afforded alcohol **3.52a** as a mixture of diastereomer (ratio 78:22 by NMR determination) (2.37 g, 64% yield) as a colorless oil.

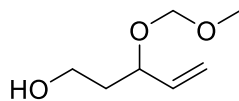
The NMR data were consistent with the literature [16].

Major diastereomer:

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.62 (ddd, 1H, *J* = 17.1, 10.5, 6.5 Hz), 5.17 – 5.06 (m, 2H), 4.51 (q, 1H, *J* = 2.6 Hz), 4.25 (q, 1H, *J* = 7.4 Hz), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 3.76 – 3.68 (m, 1H), 3.66 – 3.57 (m, 1H), 3.42 (ddd, 1H, *J* = 11.5, 6.2, 4.5 Hz), 3.16 (broad s, 1H), 1.76 – 1.61 (m, 4H), 1.50 – 1.40 (m, 4H).

Minor diastereomer:

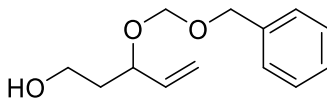
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.93 (ddd, 1H, *J* = 17.4, 10.3, 7.1 Hz), 5.30 – 5.12 (m, 2H), 4.75 (dd, 1H, *J* = 4.7, 2.7 Hz), 4.35 – 4.28 (m, 1H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 3.83 – 3.68 (m, 2H), 3.52 – 3.45 (m, 1H), 2.17 (broad s, 1H), 1.90 – 1.70 (m, 4H), 1.63 – 1.50 (m, 4H).

3-(methoxymethoxy)pent-4-enoic acid (**3.52b**)Adapted from: *J. Org. Chem.*, **2019**, 84, 22, 14394 – 14406**Chemical Formula:** C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>**Molecular Weight:** 146,1860

To a solution of ester **3.51b** (1.18 g, 6.26 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (25 mL, 0.25 M) at 0 °C was added a solution of DIBAL-H (1 M in DCM, 14.0 mL, 14.0 mmol, 2.24 eq) dropwise over 15 min. The reaction was warmed up to rt. After 2 h (TLC monitoring, PE – EtOAc 70:30), the reaction was cooled down to 0 °C and quenched by slow addition of a Rochelle salt solution (1 M, 20 mL). The mixture was allowed to warm up to rt and stirred overnight. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). The combined organic phases were washed with H<sub>2</sub>O (3 x 40 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (pentane – Et<sub>2</sub>O 30:70) afforded alcohol **3.52b** (0.43 g, 46% yield) as a pale-yellow oil.

The NMR data were consistent with the literature [19].

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.72 (ddd, 1H, *J* = 17.5, 10.3, 7.4 Hz), 5.27 – 5.17 (m, 2H), 4.69 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 4.54 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 4.24 (q, 1H, *J* = 7.1 Hz), 3.85 – 3.69 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.40 (broad s, 1H), 1.85 – 1.78 (m, 2H).

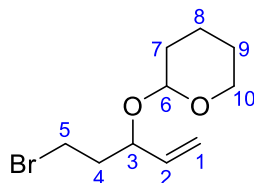
3-[(benzyloxy)methoxy]pent-4-en-1-ol (**3.52c**)**Chemical Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>**Molecular Weight:** 222,2840

To a solution of ester **3.51c** (2.62 g, 9.92 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (40 mL, 0.25 M) at 0 °C was added a solution of DIBAL-H (1 M in DCM, 22.0 mL, 22.0 mmol, 2.22 eq) dropwise over 30 min. The reaction was warmed up and stirred at rt until complete consumption of the starting material (2 h, TLC monitoring, PE – EtOAc 70:30). Then, the reaction was cooled down to 0 °C and quenched by slow addition of a Rochelle salt solution (1 M, 20 mL). The mixture was allowed to warm up to rt and stirred overnight. Et<sub>2</sub>O (30 mL) and H<sub>2</sub>O (30 mL) were added, and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 30 mL), the combined organic phases were washed with H<sub>2</sub>O (3 x 30 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 60:40) provided alcohol **3.52c** (1.94 g, 88% yield) as a pale-yellow oil.

The NMR data were consistent with the literature [20].

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38 – 7.28 (m, 5H), 5.75 (ddd, 1H,  $J = 17.5, 10.3, 7.5$  Hz), 5.30 – 5.20 (m, 2H), 4.80 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 4.73 (d, 1H,  $J = 7.1$  Hz), 4.72 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz), 4.56 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz), 4.34 (q, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 3.78 (m, 2H), 2.27 (broad s, 1H), 1.84 (m, 2H).

2-[(5-bromopent-1-en-3-yl)oxy]tetrahydro-2H-pyran (**3.53a**)



**Chemical Formula:**  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{BrO}_2$   
**Molecular Weight:** 249,1480

To a solution of alcohol **3.52a** (2.37 g, 12.7 mmol, 1 eq) in anhydrous DCM (44 mL, 0.29 M) under argon atmosphere at  $-20$  °C were successively introduced  $\text{PPh}_3$  (4.01 g, 15.3 mmol, 1.2 eq) and NBS (2.50 g, 14.0 mmol, 1.10 eq). The reaction mixture was warmed up to rt. After complete consumption of the starting material (4 h, TLC monitoring, PE – EtOAc 90:10), the mixture was quenched by addition of a sat. aq  $\text{NaHCO}_3$  solution (30 mL), and the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 30 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. The residue was dissolved in pentane (20 mL) and triturated at  $0$  °C, then filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (pentane –  $\text{Et}_2\text{O}$  97:3) afforded **3.53a** (1.21 g, 38% yield) as a colorless oil.

$R_f = 0.75$  (PE – EtOAc 90:10);

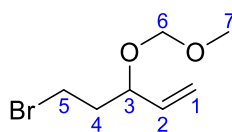
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.61 (ddd, 1H,  $J = 17.6, 10.2, 7.7$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 5.28 – 5.19 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ), 4.65 (t, 1H,  $J = 3.6$  Hz,  $\text{H}_6$ ), 4.26 (td, 1H,  $J = 7.8, 5.0$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 3.85 (tt, 1H,  $J = 8.6, 3.2$  Hz,  $\text{H}_{7a}$ ), 3.56 – 3.41 (m, 3H,  $\text{H}_5, \text{H}_{7b}$ ), 2.22 – 2.10 (m, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 2.06 – 1.95 (m, 1H,  $\text{H}_{4b}$ ), 1.85 – 1.47 (m, 6H,  $\text{H}_8, \text{H}_9, \text{H}_{10}$ );

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  137.3 ( $\text{C}_2$ ), 118.4 ( $\text{C}_1$ ), 94.9 ( $\text{C}_6$ ), 74.3 ( $\text{C}_3$ ), 62.3 ( $\text{C}_7$ ), 38.9 ( $\text{C}_4$ ), 30.7 ( $\text{C}_{10}$ ), 29.7 ( $\text{C}_5$ ), 25.6 ( $\text{C}_9$ ), 19.5 ( $\text{C}_8$ );

IR (neat):  $\nu$  3079, 2941, 2869, 1644, 1127, 1020, 1115, 980, 928, 563;

HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2^{79}\text{BrNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 271.0304, found 271.0306.

5-bromo-3-(methoxymethoxy)pent-1-ene (**3.53b**)



**Chemical Formula:**  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{BrO}_2$   
**Molecular Weight:** 209,0830

To a solution of alcohol **3.52b** (0.43 g, 2.91 mmol, 1 eq) in anhydrous DCM (10 mL, 0.29 M) at -20 °C were successively introduced PPh<sub>3</sub> (0.92 g, 3.49 mmol, 1.20 eq), and NBS (0.59 g, 3.34 mmol, 1.15 eq). The reaction was warmed up to rt and stirred until complete consumption of the starting material (5 h, TLC monitoring, pentane – Et<sub>2</sub>O 70:30). Then, the reaction was quenched by addition of a sat. aq NaHCO<sub>3</sub> solution (8 mL) and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 7 mL). The combined organic phases were washed with brine (3 x 14 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was dissolved in pentane (2 x 5 mL) and triturated at 0 °C, then filtered and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (pentane – Et<sub>2</sub>O 94:6) afforded **3.53b** (0.36 g, 58% yield) as a colorless oil.

R<sub>f</sub> = 0.87 (pentane – Et<sub>2</sub>O 70:30);

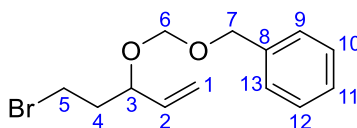
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.67 (ddd, 1H, *J* = 17.2, 10.2, 7.6 Hz, H<sub>2</sub>), 5.32 – 5.22 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 4.71 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz, H<sub>6a</sub>), 4.54 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz, H<sub>6b</sub>), 4.22 (td, 1H, *J* = 7.8, 4.9 Hz, H<sub>3</sub>), 3.57 – 3.41 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 3.39 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 2.21 – 2.10 (m, 1H, H<sub>4a</sub>), 2.07 – 1.96 (m, 1H, H<sub>4b</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 137.2 (C<sub>2</sub>), 118.4 (C<sub>1</sub>), 94.0 (C<sub>6</sub>), 75.3 (C<sub>3</sub>), 55.8 (C<sub>7</sub>), 38.5 (C<sub>4</sub>), 29.6 (C<sub>5</sub>);

IR (neat): ν 3081, 2948, 2889, 1644, 1421, 1149, 1095, 1025, 919;

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub><sup>79</sup>BrNa [M+Na]<sup>+</sup>: 230.9991, found 230.9992.

{{[(5-bromopent-1-en-3-yl)oxy]methoxy}methyl}benzene (**3.53c**)



**Chemical Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>2</sub>

**Molecular Weight:** 285,1810

To a solution of alcohol **3.52c** (1.94 g, 8.74 mmol, 1.0 eq) in anhydrous DCM (30.0 mL, 0.29 M) at -20 °C were introduced PPh<sub>3</sub> (2.76 g, 10.5 mmol, 1.20 eq) and NBS (1.71 g, 9.61 mmol, 1.10 eq). The solution was stirred for 10 min at -20 °C, then warmed up to rt and stirred for 5 h. Then, the reaction was quenched by addition of a sat. aq NaHCO<sub>3</sub> solution (20 mL). The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL), and the combined organic layers were washed with brine (3 x 20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was dissolved in pentane at 0 °C and triturated (3 x 10 mL), then filtered, evaporated, and purified by column chromatography on silica gel (pentane – Et<sub>2</sub>O 95:5) to afford **3.53c** (1.59 g, 63% yield) as a colorless oil.

$R_f = 0.89$  (PE – EtOAc 70:30);

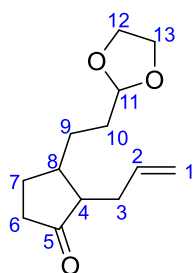
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40 – 7.26 (m, 5H,  $\text{H}_9$ ,  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{H}_{11}$ ,  $\text{H}_{12}$ ,  $\text{H}_{13}$ ), 5.76 – 5.64 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.35 – 5.25 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ), 4.84 (t, 1H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{H}_{6a}$ ), 4.75 – 4.67 (m, 2H,  $\text{H}_{6b}$ ,  $\text{H}_{7a}$ ), 4.56 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz,  $\text{H}_{7b}$ ), 4.37 – 4.30 (td, 1H,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 3.59 – 3.43 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 2.24 – 1.99 (m, 2H,  $\text{H}_4$ );

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  137.9 ( $\text{C}_8$ ), 137.1 ( $\text{C}_2$ ), 128.6 ( $\text{C}_9$  and  $\text{C}_{13}$ , or  $\text{C}_{10}$  and  $\text{C}_{12}$ ), 128.1 ( $\text{C}_9$  and  $\text{C}_{13}$ , or  $\text{C}_{10}$  and  $\text{C}_{12}$ ), 127.9 ( $\text{C}_{11}$ ), 118.7 ( $\text{C}_1$ ), 92.1 ( $\text{C}_6$ ), 75.4 ( $\text{C}_3$ ), 69.9 ( $\text{C}_7$ ), 38.5 ( $\text{C}_4$ ), 29.6 ( $\text{C}_5$ );

IR (neat):  $\nu$  3084, 1644, 1024, 929, 696;

HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{BrNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 307.0304, found 307.0301.

3-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-2-allylcyclopentan-1-one (**3.56**)



**Chemical Formula:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$

**Molecular Weight:** 224,3000

Grignard reagent preparation: In a two-neck round bottom flask,  $\text{Mg}^0$  (0.13 g, 5.55 mmol, 1.63 eq) was suspended in anhydrous THF (1.3 mL). After addition of 1 grain of  $\text{I}_2$  and 3 drops of iodoethane,  $\text{Mg}^0$  was activated by heating until complete decolouration of the mixture. The suspension was allowed to cool down to 25 – 30 °C. Then, a solution of 2-(2-Bromoethyl)-1,3-dioxolane (0.4 mL, 3.41 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (3.9 mL) was added dropwise over 15 min, while keeping the temperature between 23 and 29 °C. The Grignard reagent was stirred for 1h10 at 25 °C and was then titrated at 0.58 M.

In a schlenk tube, a mixture of  $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$  (0.67 g, 3.27 mmol, 1.46 eq) and  $\text{LiCl}$  (0.14 g, 3.27 mmol, 1.46 eq) was heated under vacuum, cooled to rt, then flushed with argon. This procedure was repeated 3 times, and the powders were then suspended in anhydrous THF (2.1 mL). The suspension was stirred vigorously to obtain a solution, which was then cooled to -78 °C. The freshly prepared Grignard reagent (4.6 mL, 2.67 mmol, 1.19 eq) was added dropwise over 10 min. The mixture was stirred for further 30 min, and a solution of allylcyclopentenone **2.44** (0.28 g, 2.24 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (2.7 mL) was added dropwise over 10 min. After stirring for 2 h at -78 °C (TLC monitoring, pentane –  $\text{Et}_2\text{O}$  80:20), the reaction was allowed to warm up to 0 °C over 2 h, and stirred for further 30 min. The reaction was quenched by addition of a sat. aq  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (4 mL) and the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 12 mL). The combined organic layers were washed with

brine (3 x 12 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated. Purification by column chromatography on silica gel (pentane – Et<sub>2</sub>O 80:20 to 60:40) furnished **3.56** (0.41 g, 87% yield) as a pale-yellow oil.

R<sub>f</sub> = 0.13 (pentane – Et<sub>2</sub>O 80:20);

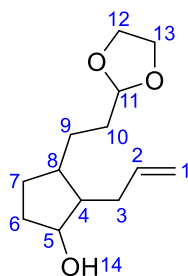
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.69 (ddtd, 1H, *J* = 17.0, 9.8, 7.1, 2.7 Hz, H<sub>2</sub>), 5.09 – 4.96 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 4.88 – 4.79 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 3.99 – 3.92 (m, 2H, H<sub>12</sub> or H<sub>13</sub>), 3.88 – 3.80 (m, 2H, H<sub>12</sub> or H<sub>13</sub>), 2.44 – 2.26 (m, 3H, H<sub>3</sub>, H<sub>6a</sub>), 2.19 – 2.04 (m, 2H, H<sub>6b</sub>, H<sub>7a</sub>), 1.92 – 1.74 (m, 4H, H<sub>4</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9a</sub>, H<sub>10a</sub>), 1.69 – 1.60 (m, 1H, H<sub>10b</sub>), 1.46 – 1.32 (m, 2H, H<sub>7b</sub>, H<sub>9b</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 220.2 (C<sub>5</sub>), 135.5 (C<sub>2</sub>), 117.2 (C<sub>1</sub>), 104.5 (C<sub>11</sub>), 65.0 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>), 54.8 (C<sub>4</sub>), 40.8 (C<sub>8</sub>), 38.0 (C<sub>6</sub>), 32.2 (C<sub>3</sub>), 31.5 (C<sub>10</sub>), 28.7 (C<sub>9</sub>), 27.0 (C<sub>7</sub>);

IR (neat): ν 3076, 1736, 1640, 1408, 1140, 1087, 1032, 914;

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 247.1305, found 247.1304.

3-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-2-allylcyclopentan-1-ol (**3.57**)



**Chemical Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>

**Molecular Weight:** 226,3160

To a solution of ketone **3.56** (0.93 g, 3.12 mmol, 1 eq) in anhydrous MeOH (40 mL, 0.078 M) was added NaBH<sub>4</sub> (0.18 g, 4.89 mmol, 1.57 eq). The reaction was stirred overnight at rt, and the reaction mixture was then concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (pentane – Et<sub>2</sub>O 60:40 to 40:60) yielded alcohol **3.57** as a mixture of diastereomer (ratio 25:75 according to weights after purification) (0.34 g, 48% yield) as a pale-yellow oil.

Minor diastereomer:

R<sub>f</sub> = 0.28 (pentane – Et<sub>2</sub>O 60:40);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.88 (dddd, 1H, *J* = 17.2, 10.2, 7.8, 6.1 Hz, H<sub>2</sub>), 5.14 – 4.98 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 4.84 (td, 1H, *J* = 4.6, 1.8 Hz, H<sub>11</sub>), 4.22 (td, 1H, *J* = 4.9, 2.0 Hz, H<sub>5</sub>), 3.99 – 3.94 (m, 2H, H<sub>12</sub> or H<sub>13</sub>), 3.87 – 3.81 (m, 2H, H<sub>12</sub> or H<sub>13</sub>), 2.31 – 2.14 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 1.96 – 1.82 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.75 – 1.58 (m, 5H, H<sub>8</sub>, CH<sub>2</sub>), 1.54 (broad s, 1H, H<sub>14</sub>), 1.44 – 1.39 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 1.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 138.3 (C<sub>2</sub>), 115.5 (C<sub>1</sub>), 104.8 (C<sub>11</sub>), 74.6 (C<sub>5</sub>), 65.0 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>), 51.0 (C<sub>4</sub>), 41.8 (C<sub>8</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (C<sub>3</sub> or CH<sub>2</sub>), 32.7 (C<sub>3</sub> or CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>);

IR (neat): ν 3421, 3074, 1639, 1411, 1138, 1037, 966, 913;



HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $C_{13}H_{22}O_3Na$   $[M+Na]^+$ : 249.1461, found 249.1460.

Major diastereomer:

$R_f = 0.19$  (pentane – Et<sub>2</sub>O 60:40);

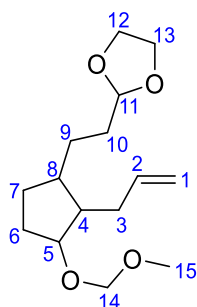
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.87 (dddd, 1H,  $J = 17.1, 10.1, 8.0, 6.4$  Hz, H<sub>2</sub>), 5.12 – 5.00 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 4.82 (td, 1H,  $J = 4.0, 1.4$  Hz, H<sub>11</sub>), 3.98 – 3.94 (m, 2H, H<sub>12</sub> or H<sub>13</sub>), 3.91 – 3.88 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3.87 – 3.81 (m, 2H, H<sub>12</sub> or H<sub>13</sub>), 2.33 – 2.23 (m, 1H, H<sub>3a</sub>), 2.07 – 1.97 (m, 1H, H<sub>3b</sub>), 1.89 – 1.76 (m, 2H), 1.75 – 1.62 (m, 2H), 1.61 – 1.53 (m, 2H), 1.49 – 1.36 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>8</sub>), 1.34 – 1.24 (m, 2H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  137.6 (C<sub>2</sub>), 116.4 (C<sub>1</sub>), 104.8 (C<sub>11</sub>), 78.6 (C<sub>5</sub>), 65.0 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>), 53.8 (C<sub>4</sub>), 43.4 (C<sub>8</sub>), 37.4 (C<sub>3</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>);

IR (neat):  $\nu$  3421, 3074, 1639, 1411, 1138, 1037, 966, 913;

HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $C_{13}H_{22}O_3Na$   $[M+Na]^+$ : 249.1461, found 249.1460.

2-{2-[2-allyl-3-(methoxymethoxy)cyclopentyl]ethyl}-1,3-dioxolane (**3.58**)



**Chemical Formula:** C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>

**Molecular Weight:** 270,3690

To a solution of alcohol **3.57** (0.34 g, 1.50 mmol, 1 eq) in anhydrous DCM (8.5 mL, 0.18 M) at 0 °C was added DIPEA (0.80 mL, 4.59 mmol, 3.06 eq). The reaction was stirred at 0 °C for 30 min, then MOMCl (92%, 0.25 mL, 3.03 mmol, 2.02 eq) was added. The reaction was warmed up to rt and stirred overnight. The reaction was quenched by addition of a sat. aq NaHCO<sub>3</sub> solution (12 mL) and Et<sub>2</sub>O (12 mL). Phases were separated, the organic phase was washed with brine (2 x 12 mL), and the combined aqueous phases were extracted with DCM (2 x 12 mL). The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*, to give **3.58** as a mixture of diastereomer (ratio 8:92 according to weights after purification) (0.39 g, 97% yield) as an orange oil. This product was used without further purification.

Minor diastereomer:

$R_f = 0.45$  (pentane – Et<sub>2</sub>O 80:20);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.86 (ddq, 1H,  $J = 16.9, 10.1, 6.7$  Hz, H<sub>2</sub>), 5.08 – 4.93 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 4.83 (td, 1H,  $J = 4.5, 3.4$  Hz, H<sub>11</sub>), 4.67 – 4.54 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 4.07 – 4.00 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3.99 – 3.94 (m, 2H, H<sub>12</sub> or H<sub>13</sub>), 3.87 – 3.82 (m, 2H, H<sub>12</sub> or H<sub>13</sub>), 3.35 (d, 3H,  $J = 4.7$  Hz, H<sub>15</sub>), 2.34 – 2.23 (m, 1H,

H<sub>3a</sub>), 2.17 – 2.09 (m, 1H, H<sub>3b</sub>), 2.00 – 1.88 (m, 2H), 1.78 – 1.66 (m, 4H), 1.55 – 1.42 (m, 2H), 1.35 – 1.16 (m, 2H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 139.1 (C<sub>2</sub>), 114.9 (C<sub>1</sub>), 105.0 (C<sub>11</sub>), 95.7 (C<sub>14</sub>), 80.1 (C<sub>5</sub>), 65.0 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>), 55.6 (C<sub>15</sub>), 46.7 (C<sub>4</sub> or C<sub>8</sub>), 40.0 (C<sub>4</sub> or C<sub>8</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>);

IR (neat): ν 3074, 2948, 2929, 2885, 1639, 1440, 1408, 1374, 1148, 1098, 1042, 964, 914;

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 293.1723, found 293.1722.

Major diastereomer:

R<sub>f</sub> = 0.38 (pentane – Et<sub>2</sub>O 80:20);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.81 (ddt, 1H, *J* = 17.2, 10.1, 7.2 Hz, H<sub>2</sub>), 5.07 – 4.97 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 4.85 – 4.91 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 4.63 – 4.56 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 3.99 – 3.93 (m, 2H, H<sub>12</sub> or H<sub>13</sub>), 3.87 – 3.81 (m, 2H, H<sub>12</sub> or H<sub>13</sub>), 3.77 (q, 1H, *J* = 4.9 Hz, H<sub>5</sub>), 3.34 – 3.33 (m, 3H, H<sub>15</sub>), 2.26 – 2.04 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 1.79 – 1.61 (m, 6H, H<sub>6</sub>, H<sub>10</sub>), 1.60 – 1.55 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 1.53 – 1.41 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 1.39 – 1.27 (m, 2H);

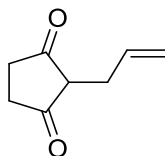
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 137.1 (C<sub>2</sub>), 116.2 (C<sub>1</sub>), 104.8 (C<sub>11</sub>), 95.4 (C<sub>14</sub>), 82.7 (C<sub>5</sub>), 65.0 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>), 55.4 (C<sub>15</sub>), 51.5 (C<sub>4</sub>), 43.0 (C<sub>8</sub>), 37.3 (C<sub>3</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>);

IR (neat): ν 3075, 2947, 2929, 2885, 1639, 1440, 1408, 1373, 1147, 1109, 1044, 963, 915;

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 293.1723, found 293.1723.

### 2-allylcyclopentane-1,3-dione (**3.62**)

Reference: *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16, 1381 – 1389



**Chemical Formula:** C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>

**Molecular Weight:** 138,1660

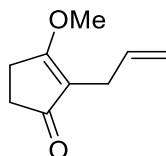
To a solution of allylpalladium dichloride dimer [PdCl(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>] (0.28 g, 0.756 mmol, 3.4 mol %) and dppe (0.86 g, 2.17 mmol, 9.7 mol %) in anhydrous THF (216 mL, 0.15 M) were successively added allyl acetate (2.4 mL, 22.3 mmol, 1 eq) and BSA (8.0 mL, 32.7 mmol, 1.5 eq) dropwise, then 1,3-cyclopentanedione (3.18 g, 32.5 mmol, 1.5 eq) portion wise and NaOAc (0.10 g, 1.25 mmol, 5.6 mol %) under Ar. The reaction mixture was heated to reflux for 21 h. After cooling down to rt, the mixture was filtered over a pad of Celite, washed with EtOAc and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (EtOAc – MeOH 95:5) followed by recrystallization in EtOAc furnished **3.62** (3.74 g, 83% yield) as a beige solid.

The NMR data were consistent with the literature [21].

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.92 (ddt, 1H,  $J = 16.8, 10.0, 6.6$  Hz), 5.27 – 5.16 (m, 2H), 2.97 (d, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 2.53 (s, 4H) (enol form).

2-allyl-3-methoxycyclopent-2-en-1-one (**3.65**)

Reference: *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 3145 - 3152



Chemical Formula:  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$

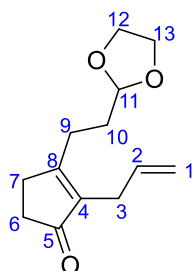
Molecular Weight: 152,1930

To a solution of **3.62** (2.07 g, 15.0 mmol, 1 eq) in MeOH (30 mL, 0.48 M) were successively added trimethyl orthoformate (10.0 mL, 91.4 mmol, 6.1 eq) and a concentrated aqueous solution of  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.88 mL, 16.4 mmol, 1.09 eq). The reaction mixture was then heated to reflux. After 1 h (TLC monitoring, PE – EtOAc 50:50), the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The pH was adjusted to 8 by slow addition of a sat. aq  $\text{NaHCO}_3$  solution (20 mL) under stirring. The aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (6 x 80 mL). The organic phases were combined and dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure, to yield **3.65** (2.46 g, quant. yield) as an orange oil. This product was used without further purification.

The NMR data were consistent with the literature [22].

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.78 (ddt, 1H,  $J = 17.1, 10.0, 6.2$  Hz), 5.0 – 4.88 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.86 (dt, 2H,  $J = 6.2, 1.4$  Hz), 2.67 – 2.63 (m, 2H), 2.44 – 2.41 (m, 2H).

3-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-2-allylcyclopent-2-en-1-one (**3.66**)



Chemical Formula:  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$

Molecular Weight: 222,2840

Grignard reagent preparation: In a two-neck round bottom flask dried with heat-gun,  $\text{Mg}^0$  (0.13 g, 5.51 mmol, 1.62 eq) was suspended in anhydrous THF (1.3 mL). After addition of 1 grain of  $\text{I}_2$  and 3 drops of iodoethane,  $\text{Mg}^0$  was activated by heating until complete decolouration of the mixture. The suspension was allowed to cool down to 25 – 30 °C, and a solution of 2-(2-Bromoethyl)-1,3-dioxolane

(0.4 mL, 3.41 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (3.9 mL) was added dropwise over 10 min, while keeping the temperature between 23 and 29 °C. The Grignard reagent was stirred for 1 h at 26 °C and was then titrated at 0.49 M.

The freshly prepared Grignard reagent was cooled down to 0 °C, and a solution of **3.65** (0.25 g, 1.63 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (2 mL) was added dropwise over 10 min. The mixture was allowed to warm up to rt and stirred overnight. Then, the reaction was quenched by addition of a sat. aq NH<sub>4</sub>Cl solution (12 mL). The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (4 x 12 mL), and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give **3.66** (36 mg, 10% yield) as a pale orange oil. The product was used without further purification.

R<sub>f</sub> = 0.47 (pentane – Et<sub>2</sub>O 60:40);

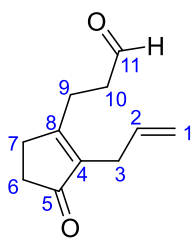
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.77 (ddt, 1H, *J* = 17.1, 10.0, 6.3 Hz, H<sub>2</sub>), 5.02 – 4.93 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 4.88 (t, 1H, *J* = 4.4 Hz, H<sub>11</sub>), 4.00 – 3.94 (m, 2H, H<sub>12</sub> or H<sub>13</sub>), 3.88 – 3.84 (m, 2H, H<sub>12</sub> or H<sub>13</sub>), 2.96 (dt, 2H, *J* = 6.2, 1.4 Hz, H<sub>3</sub>), 2.58 – 2.51 (m, 4H, H<sub>7</sub>, H<sub>9</sub>), 2.40 – 2.37 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.92 – 1.85 (m, 2H, H<sub>10</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 209.3 (C<sub>5</sub>), 174.2 (C<sub>8</sub>), 138.2 (C<sub>4</sub>), 134.9 (C<sub>2</sub>), 115.4 (C<sub>1</sub>), 103.7 (C<sub>11</sub>), 65.2 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>), 34.3 (C<sub>6</sub>), 31.3 (C<sub>10</sub>), 29.3 (C<sub>7</sub>), 27.4 (C<sub>3</sub>), 25.4 (C<sub>9</sub>);

IR (neat): ν 3078, 2927, 2887, 1695, 1639, 1438, 1409, 1140, 1033, 999, 914;

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 245.1148, found 245.1147.

### 3-(2-allyl-3-oxocyclopent-1-en-1-yl)propanal (**3.67**)



**Chemical Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

**Molecular Weight:** 178,2310

Grignard reagent preparation: In a two-neck round bottom flask dried with heat-gun, Mg<sup>0</sup> (0.20 g, 8.24 mmol, 1.61 eq) was suspended in anhydrous THF (2.0 mL). After addition of 1 grain of I<sub>2</sub> and 3 drops of iodoethane, Mg<sup>0</sup> was activated by heating until complete decolouration of the mixture. The suspension was allowed to cool down to 25 – 30 °C, and a solution of 2-(2-Bromoethyl)-1,3-dioxolane (0.6 mL, 5.11 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (5.8 mL) was added dropwise over 15 min, while keeping the temperature between 22 and 29 °C. The Grignard reagent was stirred for 1h15 at 26 °C and was then titrated at 0.44 M.

The freshly prepared Grignard reagent was cooled down to 0 °C, and a solution of **3.65** (0.32 g, 2.10 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (1.8 mL) was added dropwise over 10 min. The mixture was allowed to warm up to rt and stirred overnight. Then, the reaction was quenched by addition of a sat. aq NH<sub>4</sub>Cl solution (20 mL). The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (4 x 20 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude material was diluted in THF – H<sub>2</sub>O (1:1, 20 mL), and TFA (3.20 mL, 41.8 mmol, 19.9 eq) was slowly added to the mixture. The reaction mixture was then heated at 60 °C and stirred for further 5h30 (TLC monitoring, PE – EtOAc 60:40). The reaction mixture was allowed to cool down to rt, and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL). Then, the combined organic phases were washed with brine (3 x 20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by Puriflash chromatography (PE – EtOAc 60:40 to 50:50) afforded aldehyde **3.67** (0.13 g, 35% yield) as an orange oil.

R<sub>f</sub> = 0.21 (pentane – Et<sub>2</sub>O 70:30);

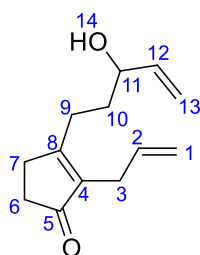
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.81 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 5.81 – 5.68 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 4.96 (ddq, 2H, *J* = 13.7, 3.5, 1.7 Hz, H<sub>1</sub>), 2.95 (dq, 2H, *J* = 6.1, 1.14 Hz, H<sub>3</sub>), 2.77 – 2.66 (m, 4H, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>), 2.52 – 2.48 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 2.40 – 2.36 (m, 2H, H<sub>6</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 208.9 (C<sub>5</sub>), 200.2 (C<sub>11</sub>), 172.2 (C<sub>8</sub>), 138.9 (C<sub>4</sub>), 134.7 (C<sub>2</sub>), 115.5 (C<sub>1</sub>), 41.2 (C<sub>10</sub>), 34.2 (C<sub>6</sub>), 29.2 (C<sub>7</sub>), 27.3 (C<sub>3</sub>), 23.4 (C<sub>9</sub>);

IR (neat): ν 3080, 2919, 2836, 2728, 1724, 1692, 1638, 905;

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 201.0886, found 201.0886.

2-allyl-3-(3-hydroxypent-4-en-1-yl)cyclopent-2-en-1-one (**3.68**)



**Chemical Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

**Molecular Weight:** 206,2850

To a solution of aldehyde **3.67** (0.43 g, 2.43 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (7.5 mL, 0.32 M) at -20 °C was added a solution of vinylmagnesium bromide (titrated at 0.95 M in THF, 2.30 mL, 2.19 mmol, 0.90 eq). The reaction mixture was stirred at -20 °C for 10 min and was then allowed to warm up to rt. After complete consumption of the starting material (3 h, TLC monitoring, DCM – acetone 92:8), the reaction was quenched by addition of a sat. aq NH<sub>4</sub>Cl solution (16 mL). The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 16 mL), and the combined organic phases were washed with brine (2 x 20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentration *in vacuo*. Purification by column

chromatography on silica gel (DCM – acetone 92:8) provided alcohol **3.68** (0.16 g, 31% yield) as a pale-yellow oil.

$R_f = 0.42$  (DCM – acetone 90:10);

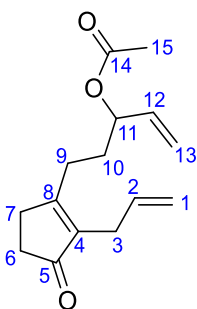
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.88 (ddd, 1H,  $J = 17.2, 10.3, 6.1$  Hz,  $\text{H}_{12}$ ), 5.83 – 5.71 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.30 – 5.15 (m, 2H,  $\text{H}_{13}$ ), 5.02 – 4.95 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ), 4.13 (q, 1H,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{H}_{11}$ ), 2.96 (d, 2H,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 2.56 – 2.51 (m, 4H,  $\text{H}_7, \text{H}_9$ ), 2.42 – 2.38 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ), 1.78 – 1.71 (m, 2H,  $\text{H}_{10}$ ), 1.60 (broad s, 1H,  $\text{H}_{14}$ );

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  209.4 ( $\text{C}_5$ ), 174.6 ( $\text{C}_8$ ), 140.6 ( $\text{C}_{12}$ ), 138.3 ( $\text{C}_4$ ), 135.1 ( $\text{C}_2$ ), 115.6 ( $\text{C}_1$  or  $\text{C}_{13}$ ), 115.4 ( $\text{C}_1$  or  $\text{C}_{13}$ ), 72.7 ( $\text{C}_{11}$ ), 34.3 ( $\text{C}_6, \text{C}_{10}$ ), 29.4 ( $\text{C}_7$ ), 27.4 ( $\text{C}_3$  or  $\text{C}_9$ ), 27.2 ( $\text{C}_3$  or  $\text{C}_9$ );

IR (neat):  $\nu$  3427, 3079, 2922, 2858, 1687, 1637, 1361, 992, 904, 650;

HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 229.1199, found 229.1198.

5-(2-allyl-3-oxocyclopent-1-en-1-yl)pent-1-en-3-yl acetate (**3.69**)



**Chemical Formula:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$   
**Molecular Weight:** 248,3220

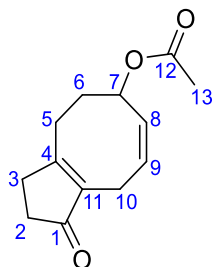
To a solution of alcohol **3.68** (97.2 mg, 0.471 mmol, 1 eq) in anhydrous DCM (3 mL, 0.16 M) at 0 °C was added  $\text{NEt}_3$  (0.10 mL, 0.717 mmol, 1.52 eq). After stirring for 10 min at 0 °C, acetic anhydride (70  $\mu\text{L}$ , 0.741 mmol, 1.57 eq) and DMAP (3.2 mg, 0.0262 mmol, 5.6 mol %) were successively added to the mixture. The reaction medium was stirred for 10 min at 0 °C and was then allowed to warm up to rt. After 2h30 (TLC monitoring, PE – EtOAc 70:30), the reaction was quenched by addition of a sat. aq  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (3 mL). The phases were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 3 mL). The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 70:30) afforded **3.69** (0.10 g, 86% yield) as a pale-yellow oil.

$R_f = 0.50$  (PE – EtOAc 70:30);

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.83 – 5.75 (m, 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 5.75 – 5.67 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.29 – 5.19 (m, 3H,  $\text{H}_{11}, \text{H}_{13}$ ), 4.99 – 4.91 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ), 2.92 (dt, 2H,  $J = 6.3, 1.4$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 2.55 – 2.50 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ), 2.45 (td, 2H,  $J = 7.0, 3.6$  Hz,  $\text{H}_9$ ), 2.40 – 2.36 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ), 2.06 (s, 3H,  $\text{H}_{15}$ ), 1.90 – 1.77 (m, 2H,  $\text{H}_{10}$ );

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  209.1 ( $\text{C}_5$ ), 173.7 ( $\text{C}_8$ ), 170.3 ( $\text{C}_{14}$ ), 138.4 ( $\text{C}_4$ ), 135.7 ( $\text{C}_{12}$ ), 134.8 ( $\text{C}_2$ ), 117.7 ( $\text{C}_{13}$ ), 115.5 ( $\text{C}_1$ ), 74.3 ( $\text{C}_{11}$ ), 34.2 ( $\text{C}_6$ ), 31.6 ( $\text{C}_{10}$ ), 29.3 ( $\text{C}_7$ ), 27.4 ( $\text{C}_3$ ), 26.8 ( $\text{C}_9$ ), 21.3 ( $\text{C}_{15}$ );  
IR (neat):  $\nu$  3081, 2954, 2926, 2865, 1735, 1694, 1639, 1428, 1371, 1233, 1023, 907;  
HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 271.1305, found 271.1302.

(*Z*)-1-oxo-2,3,4,5,6,9-hexahydro-1*H*-cyclopenta[8]annulen-6-yl acetate (**3.70**)



**Chemical Formula:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$   
**Molecular Weight:** 220,2680

To a solution of diene **3.69** (0.48 g, 1.95 mmol, 1 eq) in anhydrous toluene (360 mL, 0.0054 M) was added Grubbs II catalyst (0.13 g, 0.149 mmol, 7.6 mol %). The reaction was stirred for 20 min at rt and was then refluxed overnight. The reaction mixture was allowed to cool down to rt, then evaporated to dryness. Purification by Puriflash chromatography (PE – EtOAc 70:30) furnished bicyclic compound **3.70** as a mixture of conformer (ratio 81:19 by NMR determination) (0.30 g, 69% yield) as a brown oil.

Major conformer:

$R_f$  = 0.45 (DCM – acetone 98:2);

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.34 (d, 1H,  $J$  = 11.0 Hz,  $\text{H}_9$ ), 5.79 (dt, 1H,  $J$  = 11.0, 8.0 Hz,  $\text{H}_8$ ), 5.01 (qd, 1H,  $J$  = 6.5, 3.9 Hz,  $\text{H}_7$ ), 2.77 (dd, 1H,  $J$  = 20.0, 10.5 Hz,  $\text{H}_{5a}$ ), 2.56 – 2.37 (m, 7H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_{5b}$ ,  $\text{H}_{10}$ ), 2.24 – 2.14 (m, 1H,  $\text{H}_{6a}$ ), 2.05 (s, 3H,  $\text{H}_{13}$ ), 2.03 – 1.92 (m, 1H,  $\text{H}_{6b}$ );

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  208.9 ( $\text{C}_1$ ), 173.1 ( $\text{C}_4$ ), 170.5 ( $\text{C}_{12}$ ), 135.4 ( $\text{C}_{11}$ ), 128.3 ( $\text{C}_8$ ), 124.4 ( $\text{C}_9$ ), 71.5 ( $\text{C}_7$ ), 34.4 ( $\text{C}_2$ ), 32.3 ( $\text{C}_3$ ), 31.4 ( $\text{C}_{10}$ ), 29.4 ( $\text{C}_5$ ), 25.9 ( $\text{C}_6$ ), 21.5 ( $\text{C}_{13}$ );

IR (neat):  $\nu$  1731, 1691, 1639, 1372, 1033, 723;

HRMS (ASAP):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 221.1172, found 221.1175.

Minor conformer:

$R_f$  = 0.34 (DCM – acetone 98:2);

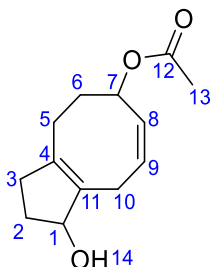
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.81 (dddd, 1H,  $J$  = 11.8, 7.2, 4.7, 1.5 Hz,  $\text{H}_9$ ), 5.50 (dt, 1H,  $J$  = 10.9, 6.0 Hz,  $\text{H}_7$ ), 5.40 (ddd, 1H,  $J$  = 11.2, 6.7, 2.4 Hz,  $\text{H}_8$ ), 3.16 (d, 1H,  $J$  = 19.5 Hz,  $\text{H}_{10a}$ ), 3.00 – 2.86 (m, 2H,  $\text{H}_{5a}$ ,  $\text{H}_{10b}$ ), 2.58 – 2.30 (m, 5H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_{5b}$ ), 2.16 – 2.06 (m, 1H,  $\text{H}_{6a}$ ), 2.03 (s, 3H,  $\text{H}_{13}$ ), 1.75 – 1.64 (m, 1H,  $\text{H}_{6b}$ );

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  208.6 ( $\text{C}_1$ ), 172.0 ( $\text{C}_4$ ), 170.3 ( $\text{C}_{12}$ ), 139.5 ( $\text{C}_{11}$ ), 129.7 ( $\text{C}_7$ ), 127.2 ( $\text{C}_9$ ), 72.0 ( $\text{C}_8$ ), 34.0 ( $\text{C}_2$  or  $\text{C}_3$ ), 31.5 ( $\text{C}_2$  or  $\text{C}_3$ ), 27.9 ( $\text{C}_6$ ), 27.5 ( $\text{C}_5$ ), 23.9 ( $\text{C}_{10}$ ), 21.4 ( $\text{C}_{13}$ );

IR (neat):  $\nu$  1728, 1694, 1440, 1371, 1030, 723;

HRMS (ASAP):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 221.1172, found 221.1175.

(*Z*)-1-hydroxy-2,3,4,5,6,9-hexahydro-1*H*-cyclopenta[8]annulen-6-yl acetate (**3.71**)



**Chemical Formula:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$

**Molecular Weight:** 222,2840

To a solution of **3.70** (0.99 g, 4.49 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (90 mL, 0.05 M) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  was slowly added  $\text{LiBH}(\text{Et})_3$  (1 M in THF, 4.95 mL, 4.95 mmol, 1.11 eq). The reaction mixture was stirred at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  for 20 min and was then allowed to warm up to  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . After 6 h (TLC monitoring, DCM – acetone 90:10), the reaction was quenched by addition of a sat. aq  $\text{NaHCO}_3$  solution (28 mL) and  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0.45 mL). The mixture was stirred at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  for 10 min and was then warmed up to rt. The mixture was diluted with DCM (150 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (150 mL). After separation of the phases, the aqueous layer was extracted with DCM (2 x 150 mL), and the combined organic phases were washed with brine (2 x 150 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (DCM – acetone 98:2 to 96:4) furnished alcohol **3.71** as a mixture of diastereomer (0.56 g, 56% yield) as a pale-yellow oil.

Main diastereomer:

$R_f$  = 0.41 (DCM – acetone 98:2);

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.12 (d, 1H,  $J$  = 10.9 Hz,  $\text{H}_8$ ), 5.66 (dt, 1H,  $J$  = 10.9, 7.9 Hz,  $\text{H}_9$ ), 4.94 (ddt, 1H,  $J$  = 8.5, 6.4, 4.0 Hz,  $\text{H}_7$ ), 4.69 – 4.65 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 2.54 – 2.38 (m, 4H,  $\text{H}_{3a}$ ,  $\text{H}_5$  or  $\text{H}_6$  or  $\text{H}_{10}$ ), 2.31 – 2.20 (m, 2H,  $\text{H}_{2a}$ ,  $\text{H}_{3b}$ ), 2.11 – 2.06 (m, 1H,  $\text{H}_5$  or  $\text{H}_6$  or  $\text{H}_{10}$ ), 2.03 (s, 3H,  $\text{H}_{13}$ ), 1.90 – 1.76 (m, 2H,  $\text{H}_5$  or  $\text{H}_6$  or  $\text{H}_{10}$ ), 1.72 – 1.63 (m, 1H,  $\text{H}_{2b}$ );

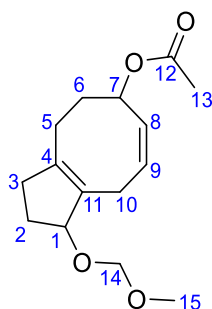
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.7 ( $\text{C}_{12}$ ), 143.2 ( $\text{C}_{11}$ ), 134.1 ( $\text{C}_4$ ), 128.2 ( $\text{C}_8$ ), 127.0 ( $\text{C}_9$ ), 81.2 ( $\text{C}_1$ ), 72.3 ( $\text{C}_7$ ), 36.7 ( $\text{C}_3$ ), 32.7 ( $\text{C}_2$ ), 31.8 ( $\text{C}_5$  or  $\text{C}_6$  or  $\text{C}_{10}$ ), 26.4 ( $\text{C}_5$  or  $\text{C}_6$  or  $\text{C}_{10}$ ), 26.3 ( $\text{C}_5$  or  $\text{C}_6$  or  $\text{C}_{10}$ ), 21.5 ( $\text{C}_{13}$ );

IR (neat):  $\nu$  3426, 3054, 3018, 1728, 1646, 1437, 1368, 1264, 1240, 1112, 1022, 971, 732, 703;

HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 245.1148, found 245.1147.



(*Z*)-1-(methoxymethoxy)-2,3,4,5,6,9-hexahydro-*1H*-cyclopenta[8]annulen-6-yl acetate (**3.72**)



**Chemical Formula:** C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>

**Molecular Weight:** 266,3370

To a solution of alcohol **3.71** (0.56 g, 2.51 mmol, 1 eq) in anhydrous DCM (14 mL, 0.18 M) at 0 °C was added DIPEA (1.30 mL, 7.46 mmol, 2.97 eq). After 20 min of stirring at 0 °C, MOMCl (92%, 0.31 mL, 3.75 mmol, 1.49 eq) was added, and the mixture was stirred for 10 min at 0 °C before warming up to rt and stirring overnight. Then, the reaction was quenched by addition of a sat. aq NaHCO<sub>3</sub> solution (30 mL) and Et<sub>2</sub>O (30 mL). The layers were separated and the organic layer was washed with brine (2 x 30 mL). The combined aqueous phases were extracted with DCM (2 x 30 mL), and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (DCM – acetone 99:1 to 98:2) yielded **3.72** as a mixture of diastereomer (ratio 53:47 according to weights after purification) (0.52 g, 85% yield) as a yellow-orange oil.

Major diastereomer:

R<sub>f</sub> = 0.64 (DCM – acetone 98:2);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.10 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, H<sub>8</sub>), 5.63 (dt, 1H, *J* = 10.9, 8.0 Hz, H<sub>9</sub>), 4.95 (ddt, 1H, *J* = 8.3, 6.7, 4.0 Hz, H<sub>7</sub>), 4.68 (dd, 2H, *J* = 19.9, 6.8 Hz, H<sub>14</sub>), 4.61 – 4.57 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 3.38 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 2.56 – 2.37 (m, 4H, H<sub>3a</sub>, H<sub>5a</sub>, H<sub>10</sub>), 2.27 – 2.10 (m, 3H, H<sub>2a</sub>, H<sub>3b</sub>, H<sub>5b</sub>), 2.09 – 2.00 (m, 1H, H<sub>6a</sub>), 2.04 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 1.93 – 1.84 (m, 1H, H<sub>6b</sub>), 1.83 – 1.74 (m, 1H, H<sub>2b</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.7 (C<sub>12</sub>), 143.9 (C<sub>11</sub>), 132.2 (C<sub>4</sub>), 128.6 (C<sub>8</sub>), 126.2 (C<sub>9</sub>), 95.8 (C<sub>14</sub>), 86.6 (C<sub>1</sub>), 72.4 (C<sub>7</sub>), 55.5 (C<sub>15</sub>), 37.1 (C<sub>3</sub>), 31.8 (C<sub>10</sub>), 30.0 (C<sub>2</sub>), 26.6 (C<sub>5</sub> or C<sub>6</sub>), 26.5 (C<sub>5</sub> or C<sub>6</sub>), 21.6 (C<sub>13</sub>);

IR (neat): ν 3018, 2933, 2885, 2843, 1731, 1650, 1449, 1439, 1368, 1237, 1147, 1095, 1027;

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 289.1410, found 289.1409.

Minor diastereomer:

R<sub>f</sub> = 0.61 (DCM – acetone 98:2);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.13 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, H<sub>8</sub>), 5.62 (dt, 1H, *J* = 10.9, 8.0 Hz, H<sub>9</sub>), 4.97 (tt, 1H, *J* = 7.0, 4.3 Hz, H<sub>7</sub>), 4.68 (dd, 2H, *J* = 20.7, 6.8 Hz, H<sub>14</sub>), 4.59 – 4.53 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 3.38 (s, 3H,

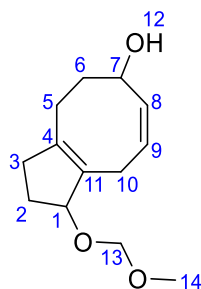
H<sub>15</sub>), 2.56 – 2.38 (m, 4H, H<sub>3a</sub>, H<sub>5a</sub>, H<sub>10</sub>), 2.31 – 2.14 (m, 3H, H<sub>2a</sub>, H<sub>3b</sub>, H<sub>5b</sub>), 2.10 – 2.01 (m, 1H, H<sub>6a</sub>), 2.04 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 1.92 – 1.85 (m, 1H, H<sub>6b</sub>), 1.84 – 1.75 (m, 1H, H<sub>2b</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.7 (C<sub>12</sub>), 144.2 (C<sub>11</sub>), 132.0 (C<sub>4</sub>), 128.6 (C<sub>8</sub>), 126.0 (C<sub>9</sub>), 95.8 (C<sub>14</sub>), 86.7 (C<sub>1</sub>), 72.4 (C<sub>7</sub>), 55.6 (C<sub>15</sub>), 37.2 (C<sub>3</sub>), 31.7 (C<sub>10</sub>), 30.0 (C<sub>2</sub>), 26.5 (C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>), 21.6 (C<sub>13</sub>);

IR (neat): ν 3019, 2932, 2885, 2844, 1732, 1650, 1449, 1439, 1368, 1236, 1147, 1094, 1036;

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 289.1410, found 289.1411.

(*Z*)-1-(methoxymethoxy)-2,3,4,5,6,9-hexahydro-1*H*-cyclopenta[8]annulen-6-ol (**3.73**)



**Chemical Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>

**Molecular Weight:** 224,3000

To a solution of **3.72** (0.52 g, 1.96 mmol, 1 eq) in MeOH – H<sub>2</sub>O (4:1, 20 mL, 0.10 M) was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.54 g, 3.92 mmol, 2.00 eq). The reaction was stirred overnight at rt. Then, the reaction was quenched by addition of a sat. aq NaHCO<sub>3</sub> solution (20 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 40 mL), and the combined organic layers were washed with a sat. aq NaHCO<sub>3</sub> solution (40 mL) and brine (40 mL), then dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to dryness, to furnish **3.73** (0.44 g, quant. yield) as a pale-yellow oil. This product was used without further purification.

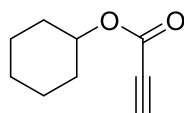
R<sub>f</sub> = 0.09 (DCM – acetone 98:2);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.09 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz, H<sub>8</sub>), 5.67 (dt, 1H, *J* = 10.9, 7.9 Hz, H<sub>9</sub>), 4.68 (dd, 2H, *J* = 19.7, 6.8 Hz, H<sub>13</sub>), 4.61 – 4.58 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 3.94 (ddq, 1H, *J* = 11.3, 7.6, 4.0 Hz, H<sub>7</sub>), 3.38 (s, 3H, H<sub>14</sub>), 2.51 – 2.35 (m, 4H, H<sub>3a</sub>, H<sub>5a</sub>, H<sub>10</sub>), 2.27 – 2.11 (m, 3H, H<sub>2</sub>, H<sub>3b</sub>, H<sub>5b</sub>), 2.06 – 1.96 (m, 1H, H<sub>6a</sub>), 1.86 – 1.73 (m, 2H, H<sub>2b</sub>, H<sub>6b</sub>), 1.62 (broad s, 1H, H<sub>12</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 143.3 (C<sub>11</sub>), 132.1 (C<sub>4</sub>), 128.3 (C<sub>8</sub>), 126.7 (C<sub>9</sub>), 95.8 (C<sub>13</sub>), 86.6 (C<sub>1</sub>), 69.9 (C<sub>7</sub>), 55.5 (C<sub>14</sub>), 37.1 (C<sub>3</sub>), 35.2 (C<sub>10</sub>), 30.0 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 26.2 (C<sub>5</sub>);

IR (neat): ν 3414, 3015, 2925, 2885, 1647, 1448, 1351, 1148, 1093, 1030, 730;

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 247.1305, found 247.1304.

Cyclohexyl propiolate (**3.75**)**Chemical Formula:** C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>**Molecular Weight:** 152,1930Method A:

In a first flask, to a suspension of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.96 g, 14.2 mmol, 3.01 eq) and propiolic acid (0.29 mL, 4.71 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (24 mL, 0.20 M) was added pivaloyl chloride (0.58 mL, 4.71 mmol, 1.00 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3h20 (TLC monitoring, PE – EtOAc 70:30). The mixture was then filtered and concentrated *in vacuo*.

In a second flask, to a solution of cyclohexanol (0.10 mM, 0.946 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (12 mL) at 0 °C was added LiHMDS (1 M in THF, 1.90 mL, 1.90 mmol, 2.01 eq). The reaction mixture was stirred for 15 min at 0 °C, then a solution of the freshly prepared anhydride (4.71 mmol, 5.0 eq) in anhydrous THF (5 mL) was added dropwise over 10 min. The resulting solution was stirred at 0 °C for further 2 h (TLC monitoring, PE – EtOAc 70:30). Then, the reaction was quenched by addition of NH<sub>4</sub>Cl (35 mL), and phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 35 mL), and the combined organic phases were washed with brine (50 mL), then dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 95:5) yielded **3.75** (95 mg, 65% yield) as a colorless oil.

Method B:

A solution of *p*TsOH (58 mg, 0.306 mmol, 6.3 mol %), propiolic acid (0.3 mL, 4.87 mmol, 1.00 eq) and cyclohexanol (0.51 mL, 4.83 mmol, 1.0 eq) in toluene (6.8 mL, 0.72 M) was heated to reflux overnight with a Dean-Stark apparatus. Then, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was diluted in PE – EtOAc 94:6 and filtered over a pad of silica, to furnish **3.75** (0.49 g, 65% yield) as a colorless oil.

Method C:

In a first flask, to a solution of propiolic acid (0.35 mL, 5.69 mmol, 1.20 eq) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (3 mL) was slowly added DEAD (2.2 M in toluene, 2.6 mL, 5.72 mmol, 1.21 eq). The reaction mixture was stirred for 1h20.

In a second flask, to a solution of PPh<sub>3</sub> (1.50 g, 5.71 mmol, 1.21 eq) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (5 mL) was added cyclohexanol (0.5 mL, 4.73 mmol, 1.00 eq), and the resulting mixture was stirred for 40 min. Then, the solution was cooled down to 0 °C, and the solution of the first flask was added dropwise over 15 min. The resulting mixture was stirred for 15 min at 0 °C, then allowed to warm up to room

temperature and stirred overnight. The reaction mixture was filtered over a pad of silica, washed with Et<sub>2</sub>O and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (PE – EtOAc 96:4) yielded **3.75** (0.92 g, 29% yield) as a colorless oil.

#### Method D:

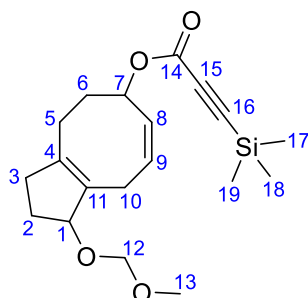
In a first flask, to a solution of cyclohexanol (0.5 mL, 4.73 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (42 mL) at 0 °C was added NaH (60% dispersion in mineral oil, 0.21 g, 5.24 mmol, 1.11 eq). The resulting suspension was stirred at 0 °C for 1 h.

In a second flask, to a solution of propionic acid (0.96 mL, 15.6 mmol, 3.30 eq) in anhydrous THF (44 mL) at 0 °C was added DCC (3.22 g, 15.6 mmol, 3.30 eq), and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 40 min. Then, the suspension of the first flask was added dropwise over 15 min. The mixture was stirred at 0 °C for 10 min, then allowed to warm up to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure, and the residue was diluted in ACN (25 mL), filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (PE – EtOAc 95:5) yielded **3.75** (0.33 g, 45% yield) as a colorless oil.

The NMR data were consistent with the literature [23].

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.85 (tt, 1H, *J* = 9.2, 3.9 Hz), 2.85 (s, 1H), 1.91 – 1.84 (m, 2H), 1.78 – 1.70 (m, 2H), 1.56 – 1.24 (m, 6H).

(*Z*)-1-(methoxymethoxy)-2,3,4,5,6,9-hexahydro-1*H*-cyclopenta[8]annulen-6-yl 3-(trimethylsilyl)propiolate (**3.77**)



**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Si  
**Molecular Weight:** 348,5140

In a first flask, to a suspension of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.46 g, 3.36 mmol, 2.97 eq) and 3-(trimethylsilyl)propynoic acid (0.16 g, 1.13 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (5.6 mL, 0.20 M) was added pivaloyl chloride (0.14 mL, 1.14 mmol, 1.01 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h (TLC monitoring, PE – EtOAc 70:30). The mixture was then filtered and concentrated *in vacuo*.

In a second flask, to a solution of alcohol **3.73** (41.0 mg, 0.183 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (3.7 mL) at 0 °C was added LiHMDS (1 M in THF, 0.38 mL, 0.38 mmol, 2.00 eq). The reaction mixture was stirred for 15 min at 0 °C, then a solution of the freshly prepared anhydride (1.13 mmol, 6.17 eq) in anhydrous THF (1 mL) was added dropwise over 10 min. The resulting solution was stirred at 0 °C for further 1h30 (TLC monitoring, DCM – acetone 98:2). Then, the reaction was quenched by addition of NH<sub>4</sub>Cl (8 mL), and phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 8 mL), and the combined organic phases were washed with brine (12 mL), then dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (pentane – Et<sub>2</sub>O 85:15) yielded **3.77** as a mixture of diastereomer (ratio 59:41 according to weights after purification) (48 mg, 75% yield) as a pale-yellow oil.

Major diastereomer:

R<sub>f</sub> = 0.51 (pentane – Et<sub>2</sub>O 85:15);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.10 (dd, 1H, *J* = 11.0, 6.7 Hz, H<sub>8</sub>), 5.63 (dtd, 1H, *J* = 11.1, 7.9, 3.2 Hz, H<sub>9</sub>), 5.05 (ddt, 1H, *J* = 8.2, 6.5, 3.9 Hz, H<sub>7</sub>), 4.68 (dd, 2H, *J* = 19.3, 6.8 Hz, H<sub>12</sub>), 4.62 – 4.56 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 3.38 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 2.63 – 2.39 (m, 4H, H<sub>3a</sub>, H<sub>5a</sub> or H<sub>6a</sub>, H<sub>10</sub>), 2.27 – 2.09 (m, 4H, H<sub>2a</sub>, H<sub>3b</sub>, H<sub>5b</sub>, H<sub>6b</sub>), 2.05 – 1.86 (m, 1H, H<sub>5a</sub> or H<sub>6a</sub>), 1.84 – 1.75 (m, 1H, H<sub>2b</sub>), 0.24 (s, 9H, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>, H<sub>19</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 152.8 (C<sub>14</sub>), 143.8 (C<sub>4</sub> or C<sub>11</sub>), 132.2 (C<sub>4</sub> or C<sub>11</sub>), 128.5 (C<sub>8</sub>), 125.7 (C<sub>9</sub>), 95.8 (C<sub>12</sub>), 95.1 (C<sub>15</sub>), 93.7 (C<sub>16</sub>), 86.6 (C<sub>1</sub>), 74.6 (C<sub>7</sub>), 55.5 (C<sub>13</sub>), 37.1 (C<sub>3</sub>), 31.6 (C<sub>10</sub>), 30.1 (C<sub>2</sub>), 26.4 (C<sub>5</sub> or C<sub>6</sub>), 26.3 (C<sub>5</sub> or C<sub>6</sub>), -0.7 (C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>, C<sub>19</sub>);

IR (neat): ν 3019, 2956, 2929, 2855, 2175, 1724, 1706, 1480, 1451, 1397, 1363, 1226, 1154, 1096, 1037, 727, 704;

HRMS: *m/z* calculated for C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>NaSi [M+Na]<sup>+</sup>: 371.1649, found 371.1652.

Minor diastereomer:

R<sub>f</sub> = 0.44 (pentane – Et<sub>2</sub>O 85:15);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.14 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, H<sub>8</sub>), 5.63 (dt, 1H, *J* = 11.0, 8.0 Hz, H<sub>9</sub>), 5.06 (qd, 1H, *J* = 6.4, 4.0 Hz, H<sub>7</sub>), 4.69 (dd, 2H, *J* = 20.9, 6.9 Hz, H<sub>12</sub>), 4.60 – 4.54 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 3.39 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 2.53 – 2.40 (m, 4H, H<sub>3a</sub>, H<sub>5a</sub> or H<sub>6a</sub>, H<sub>10</sub>), 2.29 – 2.08 (m, 4H, H<sub>2a</sub>, H<sub>3b</sub>, H<sub>5b</sub>, H<sub>6b</sub>), 1.98 – 1.91 (m, 1H, H<sub>5a</sub> or H<sub>6a</sub>), 1.86 – 1.76 (m, 1H, H<sub>2b</sub>), 0.24 (s, 9H, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>, H<sub>19</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 152.7 (C<sub>14</sub>), 144.24 (C<sub>4</sub> or C<sub>11</sub>), 132.0 (C<sub>4</sub> or C<sub>11</sub>), 128.9 (C<sub>8</sub>), 125.6 (C<sub>9</sub>), 95.8 (C<sub>12</sub>), 95.1 (C<sub>15</sub>), 93.7 (C<sub>16</sub>), 86.7 (C<sub>1</sub>), 74.6 (C<sub>7</sub>), 55.6 (C<sub>13</sub>), 37.2 (C<sub>3</sub>), 31.5 (C<sub>10</sub>), 30.0 (C<sub>2</sub>), 26.5 (C<sub>5</sub> or C<sub>6</sub>), 26.2 (C<sub>5</sub> or C<sub>6</sub>), -0.7 (C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>, C<sub>19</sub>);

IR (neat): ν 3020, 2971, 2932, 2877, 2180, 1740, 1698, 1483, 1459, 1366, 1227, 1154, 1096, 1040, 700;

HRMS: *m/z* calculated for C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>NaSi [M+Na]<sup>+</sup>: 371.1649, found 371.1652.

## III. Bibliographic references

1. D'Hollander, R.; Anteunis, M. Studies on the Grignard Reaction IV. The Quantitative Determination of Grignard Reagent Concentration. *Bull. Sociétés Chim. Belg.* **1963**, *72*, 77–86, doi:10.1002/bscb.19630720108.
2. Gilman, H.; Wilkinson, P.D.; Fishel, W.P.; Meyers, C.H. The Quantitative Estimation Of The Grignard Reagent I. *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 150–158, doi:10.1021/ja01654a022.
3. Heinz, C.; Lutz, J.P.; Simmons, E.M.; Miller, M.M.; Ewing, W.R.; Doyle, A.G. Ni-Catalyzed Carbon–Carbon Bond-Forming Reductive Amination. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2292–2300, doi:10.1021/jacs.7b12212.
4. Chatterjee, S.; Moon, S.; Hentschel, F.; Gilmore, K.; Seeberger, P.H. An Empirical Understanding of the Glycosylation Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11942–11953, doi:10.1021/jacs.8b04525.
5. Wei, X.; Liang, D.; Wang, Q.; Meng, X.; Li, Z. Total Synthesis of Mangiferin, Homomangiferin, and Neomangiferin. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8821–8831, doi:10.1039/C6OB01622G.
6. Zhu, F.; Miller, E.; Zhang, S.; Yi, D.; O'Neill, S.; Hong, X.; Walczak, M.A. Stereoretentive C( $Sp^3$ )–S Cross-Coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 18140–18150, doi:10.1021/jacs.8b11211.
7. Smith, A.B.; Kim, W.-S.; Wuest, W.M. Ortho-TMS Benzaldehyde: An Effective Linchpin for Type II Anion Relay Chemistry (ARC). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7082–7086, doi:10.1002/anie.200802301.
8. Fustero, S.; Rodríguez, E.; Lázaro, R.; Herrera, L.; Catalán, S.; Barrio, P. Relay Catalysis: Enantioselective Synthesis of Cyclic Benzo-Fused Homoallylic Alcohols by Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Allylboration/Ring Closing Metathesis. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1058–1064, doi:10.1002/adsc.201201095.
9. Qin, S.; Liu, S.; Cao, Y.; Li, J.; Chong, C.; Liu, T.; Luo, Y.; Hu, J.; Jiang, S.; Zhou, H.; et al.  $\alpha$ -Alkylation of Chiral Sulfinimines for Constructing Quaternary Chiral Carbons by Introducing Removable Directing Groups. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1350–1354, doi:10.1021/acs.orglett.8b00105.
10. Parpal, F.; Pandolfi, E.; Huguaburu, V. ( $\pi$ -Allyl)Palladium Coupling of 2-(Tributylstannyl)Cyclopent-2-Enone for the Synthesis of Jasmonoid Analogs. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1965–1968, doi:10.1016/j.tetlet.2017.04.018.
11. De Bo, G.; Markó, I.E. Studies towards the Synthesis of Pentalenene: Mechanistic Insights into the Isomerization Phenomenon During RCM of Medium-Sized Rings. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 1859–1869, doi:10.1002/ejoc.201001475.
12. Schneider, F.; Junga, H.; Blechert, S. Rhenium and Ruthenium Induced Ring Closing Olefin Metathesis to Hydroazuleues.
13. Davies, J.A.; Bull, F.M.; Walker, P.D.; Weir, A.N.M.; Lavigne, R.; Masschelein, J.; Simpson, T.J.; Race, P.R.; Crump, M.P.; Willis, C.L. Total Synthesis of Kalimantacin A. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6349–6353, doi:10.1021/acs.orglett.0c02190.
14. Simon, M.; Karaghiosoff, K.; Knochel, P. Diastereoselective Intramolecular Carbolithiations of Stereodefined Secondary Alkylolithiums Bearing a Remote Alkynylsilane. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3518–3521, doi:10.1021/acs.orglett.8b01290.
15. Lopatka, P.; Markovič, M.; Koóš, P.; Ley, S.V.; Gracza, T. Continuous Pd-Catalyzed Carbonylative Cyclization Using Iron Pentacarbonyl as a CO Source. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14394–14406, doi:10.1021/acs.joc.9b02453.
16. Lainchbury, M.D. Application of the [5+2] Photocycloaddition to Alkaloid Synthesis and the Total Synthesis of (+)-Neostenine, The Bristol University, 2008.
17. White, R.D.; Keaney, G.F.; Slown, C.D.; Wood, J.L. Total Synthesis of ( $\pm$ )-Kalihinol C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1123–1126, doi:10.1021/ol049918b.
18. Hekking, K.F.W.; Waalboer, D.C.J.; Moelands, M.A.H.; van Delft, F.L.; Rutjes, F.P.J.T. A Ring-Closing Metathesis Approach to Cyclic  $\alpha,\beta$ -Dehydroamino Acids. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 95–106, doi:10.1002/adsc.200700308.

19. Sabitha, G.; Vangala, B.; Reddy, S.S.S.; Yadav, J.S. Total Synthesis of (+)-Cryptocaryalactone and of a Diastereoisomer of (+)-Strictifolione via Ring-Closing Metathesis (RCM) and Olefin Cross-Metathesis (CM). *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 329–338, doi:10.1002/hlca.200900170.
20. Pearson, W.H.; Bergmeier, S.C.; Williams, J.P. Synthesis of (-)-Slaframine and Related Indolizidines. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3977–3987, doi:10.1021/jo00040a045.
21. Peter, C.; Geoffroy, P.; Miesch, M. Intramolecular Morita–Baylis–Hillman Reaction as a Strategy for the Construction of Tricyclic Sesquiterpene Cores. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1381–1389, doi:10.1039/C7OB03124F.
22. Ruprah, P.K.; Cros, J.-P.; Pease, J.E.; Whittingham, W.G.; Williams, J.M.J. Studies towards the Total Synthesis of Cycloaraneosene and Ophiobolin M: A General Strategy for the Construction of the 5–8 Bicyclic Ring System. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 3145–3152, doi:10.1002/1099-0690(200209)2002:18<3145::AID-EJOC3145>3.0.CO;2-3.
23. Aleksić, J.; Stojanović, M.; Baranac-Stojanović, M. Silica Gel as a Promoter of Sequential Aza-Michael/Michael Reactions of Amines and Propiolic Esters: Solvent- and Metal-Free Synthesis of Polyfunctionalized Conjugated Dienes. *Chem. - Asian J.* **2018**, *13*, 1811–1835, doi:10.1002/asia.201800645.











**Titre :** Accès synthétique au châssis [5-8-5] de la fusicoccine-A pour la synthèse d'analogues simplifiés en vue d'étudier les interactions protéine-protéine

**Mots clés :** Interactions protéine – protéine (IPP), p53, 14-3-3, fusicoccine-A (FC-A), cancer

**Résumé :** Les interactions protéine – protéine (IPP) sont essentielles à la régulation des phénomènes cellulaires. Elles impliquent deux partenaires : une protéine adaptatrice et une protéine effectrice, cette dernière étant régulée positivement ou négativement. Bien que l'inhibition des IPPs constitue une approche thérapeutique solide, la stabilisation reste encore peu étudiée, mais pourrait mener à de nouvelles modalités prometteuses.

Ce projet se concentre sur la famille de protéines adaptatrices 14-3-3 qui interagit avec plus de 200 partenaires. Parmi eux, la protéine p53 est l'objet de multiples recherches dû à sa fonction régulatrice clé de nombreux processus biologiques (réparation de l'ADN, apoptose). Ces fonctions majeures sont cependant altérées dans la moitié des cancers, favorisant ainsi le développement tumoral. Des études préliminaires

ont montré que la stabilisation de l'interaction entre p53 et 14-3-3 à l'aide d'une colle moléculaire permettait de restaurer l'activité antitumorale de p53. Parmi ces colles moléculaires, la fusicoccine-A (FC-A) se localise dans la vallée formée par 14-3-3 et permet d'augmenter la stabilisation du complexe protéique.

Dans ce contexte, ce projet se concentre sur l'accès à des analogues simplifiés de la FC-A à travers la synthèse de squelettes tricycliques afin d'élargir la librairie de colles moléculaires. Des analogues [6-8-5] à partir d'un substrat aromatique sont envisagés, ainsi que des analogues [5-8-5] à partir d'un dérivé cyclopentane, plus proches de la structure cible. Différentes stratégies de synthèse ont été explorées afin d'accéder à ces analogues.

**Title :** Synthetic access to the fusicoccin-A [5-8-5] core structure for the synthesis of simplified analogs with the aim of studying protein-protein interactions

**Keywords :** Protein – protein interactions (PPI), p53, 14-3-3, fusicoccin-A (FC-A), cancer

**Abstract:** In biological media, protein-protein interactions (PPI) are of huge importance, as they allow the regulation of many cellular events. PPI classically involve two partners: an adapter protein and its effector protein(s) regulated either in a positive or a negative manner. Inhibition of PPI has thus been considered as a solid therapeutic approach. On the other hand, stabilization of PPI remains scarcely investigated, but may lead to new promising approaches.

This project focuses on the 14-3-3 family adapter protein which interacts with more than 200 protein partners. Among them, p53 protein is subjected to a lot of studies as this tumor suppressor protein regulates multiple biological processes (DNA repair, apoptosis). However, those major functions appear to be silenced in most cancer cases, thus allowing tumor cells proliferation.

Some studies have shown that stabilization of the 14-3-3/p53 pair with the help of a molecular glue permitted to restore tumor suppressor activity of p53. Among the examined molecular glues, the fusicoccin-A (FC-A) natural product is shown to lodge in the valley formed by 14-3-3 and increases stabilization of the 14-3-3/p53 interaction.

In this context, to enlarge the p53/14-3-3 molecular glue library, this project focuses on the access to simplified FC-A analogs through the synthesis of tricyclic scaffold. [6-8-5] analogs from an aromatic substrate are envisaged, as well as [5-8-5] analogs from a cyclopentane derivative, closer to the target structure. Various strategies have been explored in order to access these analogs.