



HAL
open science

Approche Générale et Efficace des Terpénoïdes Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Synthèse de Sesquiterpènes (Aromadendranes, Guaianes et Tri-nor-guaianes) et Approche des Diterpènes.

Mihaela Calancea

► **To cite this version:**

Mihaela Calancea. Approche Générale et Efficace des Terpénoïdes Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Synthèse de Sesquiterpènes (Aromadendranes, Guaianes et Tri-nor-guaianes) et Approche des Diterpènes.. Chimie. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2008. Français. NNT : . tel-00331873

HAL Id: tel-00331873

<https://theses.hal.science/tel-00331873>

Submitted on 19 Oct 2008

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

Présentée et soutenue publiquement par

Mihaela CALANCEA

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

GRENOBLE 1

Spécialité Chimie Organique

Approche Générale et Efficace des Terpénoïdes Possédant le Squelette
Bicyclo[5.3.0]décane : Synthèse de Sesquiterpènes (Aromadendranes,
Guaianes et Tri-*nor*-guaianes) et Approche des Diterpènes

Soutenue le 26 septembre 2008 devant la commission d'examen composée de :

Pr. Sylvain COTTAZ	Université Joseph Fourier (Grenoble)	Président
Pr. Yannick LANDAIS	Université de Bordeaux I	Rapporteur
Pr. Jacques LEBRETON	Université de Nantes	Rapporteur
Dr. Philippe BELMONT	Université Claude Bernard (Lyon)	Examineur
Pr. Jean-Pierre DEPRES	Université Joseph Fourier (Grenoble)	Directeur de thèse
Dr. Andrew E. GREENE	Université Joseph Fourier (Grenoble)	

Thèse préparée au sein du DCM-SERCO
(Département de Chimie Moléculaire)

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Dr. Andrew E. Greene, pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire et permis de faire mon travail de thèse dans un environnement stimulant.

Je remercie le Professeur Jean-Pierre Deprés, pour avoir dirigé ce travail de thèse, en particulier pour l'autonomie et l'esprit d'initiative qu'il m'a laissés au cours de ces trois ans. Sa disponibilité ainsi que son enthousiasme ont été d'une grande importance dans le déroulement de ce travail.

J'adresse mes remerciements à Messieurs Sylvain Cottaz, Professeur de l'Université Joseph Fourier de Grenoble, Yannick Landais, Professeur de l'Université de Bordeaux, Jacques Lebreton, Professeur de l'Université de Nantes et Philippe Belmont, Directeur de Recherche à l'Université Claude Bernard de Lyon, pour avoir accepté de juger ce travail et accepté de participer à mon jury de thèse.

Je suis également très reconnaissante envers les personnes du laboratoire qui ont toujours été disponibles : Alice, Philipe, Solange, Pascale.

Des mentions spéciales pour Eliane avec laquelle j'ai partagé de très bons moments et qui a su me motiver quand il le fallait !!!

J'en profite pour adresser une pensée amicale à Pascale et Solange pour leur bonne humeur.

Je remercie les personnes que j'ai côtoyées : Anushree, Marie, Julien, Rudy, François.

Merci Thomas pour m'avoir fait découvrir la littérature française.

Je remercie Seb d'avoir relu avec attention ce manuscrit et de sa disponibilité pour répondre à TOUTES mes questions !

Merci à Bibi pour ses inestimables "conseils", dans un domaine ou dans l'autre, en effet dans la vie, il n'y a pas que le boulot !!!!

Mon AMI et "camarade de promotion" Ben a également joué un rôle très important : nous sommes arrivés en même temps au laboratoire, nous sommes passés par les mêmes phases de démotivations et d'interrogations (heureusement pas rigoureusement en même temps) UN GRAND MERCI !!!!!

Je tiens à remercier tous mes "camarades" du laboratoire (Aurélien, Bibi, Bick, Ben, Seb, Thomas) qui étaient toujours disposés à parler CHIMIE bien sûr ! Mais aussi et surtout, à parler d'autre chose, c'est bien vous qui avez créé l'ambiance du laboratoire ! Votre présence a été essentielle ! Merci !!!

Une grande pensée à Xavier qui m'a guidée avec patience à mon arrivée dans le labo, toujours avec bonne humeur (et souvent en musique).

Merci à mes amis, Flavia, Matei, Astrid, Adriana, Marcela et Eric, qui ont été là tout ce temps.

Un merci particulier à ma famille en qui j'ai trouvé un soutien constant et pour leurs encouragements malgré la distance.

Finalement, des mercis à l'infini pour Malek avec qui je partage tout et qui m'aide à donner le meilleur de moi-même.

MERCI A TOUS.....

Table des matières

Abréviations utilisées	1
Introduction générale	3
CHAPITRE I Les Aromadendranes - Synthèse totale de la Cyclocolorénone.....	17
I. La famille des aromadendranes	17
I.A. Hémisynthèses	18
I.B. Synthèses totales des aromadendranes.....	21
II. Synthèse totale de la Cyclocolorénone.....	24
II.A. Bibliographie	24
II.A.1) Extraction et propriétés biologiques.....	24
II.A.2) Synthèses antérieures	26
II.A.2.a) Synthèse de la (-)-cyclocolorénone à partir de l' α -gurjunène.....	26
II.A.2.b) Synthèse de la 1-épicyclocolorénone à partir de la (-)- α -santonine	26
II.A.2.c) Synthèse de dérivés de la cyclocolorénone à partir de la (-)-7-épicypérone.....	28
II.A.2.d) Synthèse de la (-)-cyclocolorénone à partir de la (-)-maalione	29
II.A.2.e) Synthèse de l'épicyclocolorénone à partir de (\pm)-terpinéol	29
II.A.2.f) Synthèse totale de la (\pm)-cyclocolorénone à partir de la tropone	30
III. Résultats et discussions.....	31
III.A. Synthèse de l'intermédiaire clé	31
III.B. Analyse rétrosynthétique.....	35
III.C. Réaction d'isomérisation.....	37
III.D. Cyclopropanation	40
CHAPITRE II Synthèse de guaïanes et approche des tri-<i>nor</i>-guaïanes	55
I. Généralités	55
I.A. Les Guaïanes.....	57
I.A.1.a) Synthèse de Narang et Dutta.....	58
I.A.1.b) Synthèse de Takahashi et coll.	58
I.A.1.c) Synthèse de Pedro et coll.....	59
I.B. Les tri- <i>nor</i> -guaïanes	61
I.B.1) A partir de cycloheptanes (Stratégie 1)	64
I.B.1.a) Synthèse totale asymétrique d'Asaoka et coll.	64
I.B.1.b) Synthèse formelle asymétrique d'Alexakis et March.....	65
I.B.1.c) Synthèse racémique formelle de Schäfer et coll.	65
I.B.1.d) Synthèse totale racémique de Kim et Pak.....	67
I.B.2) A partir de cyclopentanes (Stratégie 2)	67
I.B.2.a) Synthèse totale asymétrique de Honda et coll.	67
I.B.2.b) Synthèse totale asymétrique de Lee et Yoon-optimisation de Shamji et coll.....	68
I.B.3) Hémisynthèse de Pedro et coll.....	69
II. Résultats et discussions	70
II.A. Synthèse de la (\pm)-guaïa-4,6-diène-3-one (74).....	70
II.B. Approche des tri- <i>nor</i> -guaïanes.....	74
II.B.1.a) Hydrogénation sélective	75
II.B.2.a) Etude de l'addition conjuguée d'hydrure de cuivre.....	79

CHAPITRE III Approche des diterpènes.....	91
I. Généralités	91
I.A. Les Guanacastépènes	93
I.B. Les Dolastanes	97
I.C. Les abéotaxanes	100
I.D. Les ingénanes.....	102
I.E. Les daphanes et les tiglianes	104
II. Résultats et discussions	109
II.A. Synthèse du squelette des diterpènes (daphnanes, tiglianes).....	109
II.B. Oxydation allylique	118
Conclusion et perspectives	127
I. Conclusion	127
II. Perspectives.....	132
CHAPITRE IV Partie Expérimentale.....	137

Abréviations utilisées

AL :	acide de Lewis
AIBN :	azo- <i>bis-iso</i> -butyronitrile
cat. :	catalyseur
DBU :	1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undéc-7-ène
DCI :	désorption par ionisation chimique
DDQ :	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIBALH :	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP :	4-diméthylaminopyridine
DMDO :	diméthyl dioxirane
DME :	diméthoxyéthane
DMF :	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMPU :	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(<i>1H</i>)-pyrimidinone
DMS :	diméthylsulfure
DMSO :	diméthylsulfoxyde
DTBMP :	1,5-di- <i>tert</i> -butyl-3-méthylpyridine
dpdb :	2-dicyclohexylphosphino-2'-6'-diméthoxybiphényle
dppf :	diphénylphosphinoferrocène
ee :	excès énantiomérique
eq. :	équivalent
ESI :	électrospray ionisation
Hz :	hertz
HMPA :	hexaméthylphosphoramide
HMDS :	hexaméthylidisilazane
HRMS :	high-resolution mass spectroscopy
IR :	infrarouge
<i>i</i> Pr :	<i>iso</i> -propyle
L* :	ligand chiral
LDA :	diisopropylamidure de lithium
LiHMDS :	hexaméthylidisilazidure de lithium
<i>m</i> -CPBA :	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
Me :	méthyle
Ms :	mésyle
M :	molarité

min. :	minute
MHz :	mégahertz
m.p. :	point de fusion
MS :	spectroscopie de masse
MVK :	méthylvinyl cétone
Ph:	phényle
PCC :	pyridinium chlorochromate
PDC :	pyridinium dichromate
ppm :	partie par million
PPTS (<i>p</i> -TsOH) :	acide <i>para</i> -toluène sulfonique
PMHS :	polyméthylhydrosiloxane
Py. :	pyridine
Rdt :	rendement
RMN (ou NMR) :	résonance magnétique nucléaire
t.a. :	température ambiante
TBDMS :	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBAF :	fluorure de tétrabutylammonium
TBHP :	<i>tert</i> -butylhydroperoxyde
Tf. :	triflate
TEA :	triéthylamine
TFA :	acide trifluoroacétique
THF :	tétrahydrofurane
TMEDA :	tétraméthyléthylènediamine
TMS :	triméthylsilyle
Δ :	chauffage
δ :	déplacement chimique

Introduction générale

De nos jours, la synthèse de produits naturels biologiquement actifs reste toujours un enjeu important et stimulant. La grande famille des terpénoïdes fait partie de cette catégorie de substances, car non seulement la plupart des molécules de cette famille possède des propriétés biologiques importantes et leurs structures souvent complexes en font un défi pour le chimiste de synthèse.

Les terpénoïdes, nommés également isoprénoïdes, font partie d'un des plus important groupe de produits naturels, avec plus de 30 000 produits connus à ce jour, pour la plupart non synthétisés encore. Les terpénoïdes ont comme motif de base l'isoprène (Fig 1), et leur squelette est construit à partir de l'union d'au moins deux de ce motif à 5 carbones (C_5).

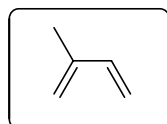


Fig. 1 Isoprène (2-méthylbuta-1,3-diene)

Les terpénoïdes peuvent être classés en plusieurs catégories établies en fonction du nombre de carbones: mono- et sesquiterpènes (C_{10} et C_{15}), diterpènes (C_{20}), triterpénoïdes et stérols (C_{30}), caroténoïdes (C_{40}) et polyisoprènes (C_n). Chacune de ces classes a son importance, soit dans le développement des plantes, soit dans le métabolisme ou l'écologie. La plupart des terpénoïdes naturels ont une structure cyclique substituée par un ou plusieurs groupements fonctionnels (hydroxyle, carbonyle, etc...). Parmi ces produits, nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux produits naturels comportant le squelette bicyclo[5.3.0]décane (Fig. 2).

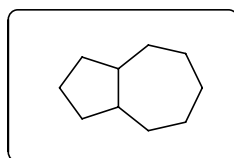


Fig. 2 Squelette bicyclo[5.3.0]décane

Les terpénoïdes comportant ce squelette, environ 2500 produits naturels isolés et caractérisés à l'heure actuelle, sont répartis en deux classes majoritaires : les *sesquiterpènes*¹ et les *diterpènes*².

¹ Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1350-1381.

² Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1332-1341.

Les sesquiterpènes contenant le squelette bicyclo[5.3.0]décane

Les deux principales familles de la classe des sesquiterpènes (C_{15}) polycycliques contenant le squelette bicyclo[5.3.0]décane sont : les guaïanes (et guaïanolides) et pseudoguaïanes (et pseudoguaïanolides) dont le squelette ne varie que par la position d'un groupement méthyle (Fig. 3). Mais d'autres familles de sesquiterpènes naturels, possédant un peu moins de composés, comme les azulènes, les aromadendranes³, les lactarames, les africananes, etc... (Fig. 3) contiennent ce même type de squelette.

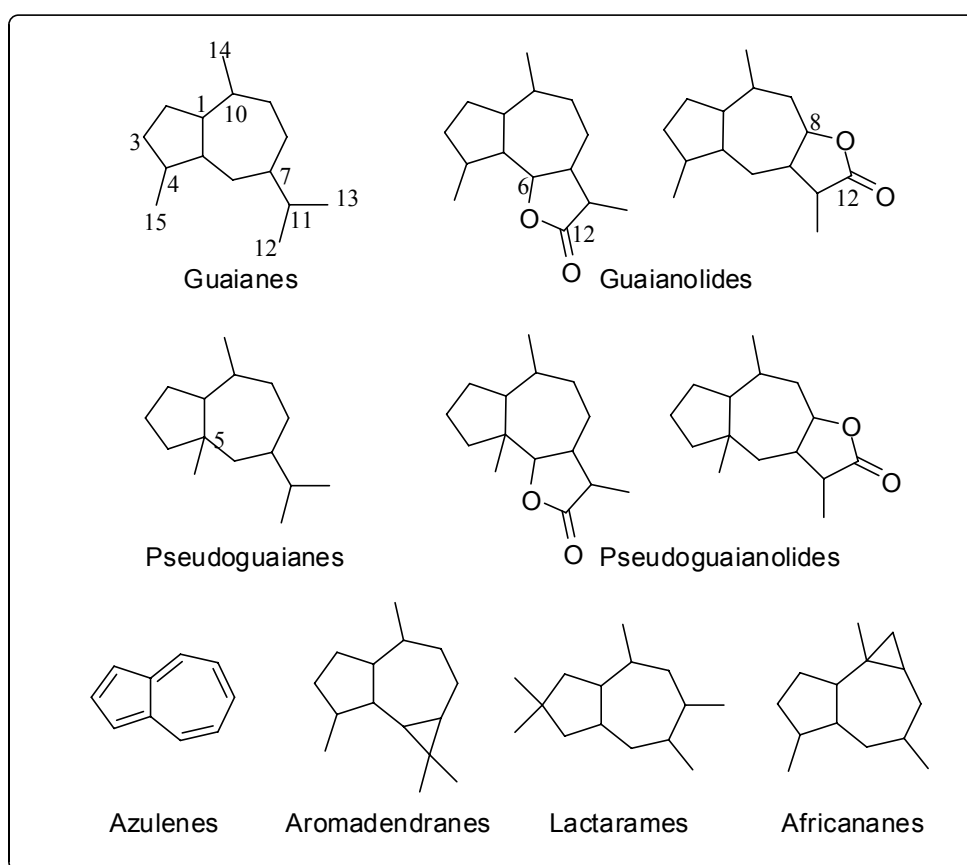
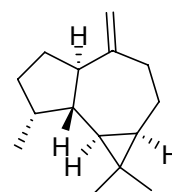


Fig. 3 Principales familles des sesquiterpènes possédant le squelette bicyclo[5.3.0]décane

Parmi ces sesquiterpènes contenant le squelette bicyclo[5.3.0]décane, une famille caractérisée par la présence d'un *gem*-diméthylcyclopropane fusionné avec le squelette hydroazuléinique a attiré tout particulièrement notre attention : les aromadendranes³ (Fig. 3).

³ Gijsen, H. J. M.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Groot, A. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1995**, *64*, 149-193.

Cette famille de composés, possédant cette structure particulière, doit son nom au premier composé isolé : le (+)-aromadendrène⁴. Le (+)-aromadendrène est obtenu en grande quantité (55-70%), par distillation fractionnée, de l'huile essentielle d'*Eucalyptus Globulus* (Fig. 4).



(+)-Aromadendrene

Fig. 4 *Eucalyptus Globulus*

Sa structure a été élucidée par l'équipe de Birch⁵ en 1953, mais c'est en 1966 que l'équipe de Büchi⁶ détermina sa configuration absolue en réalisant la première synthèse totale du (-)-aromadendrène.

Les aromadendranes (Fig. 5) sont généralement présents dans les "végétaux supérieurs", alors que leur forme énantiomérique, nommés les *ent*-aromadendranes (Fig. 6), sont présents plus souvent dans les algues rouges, les coraux, les éponges marines et dans les lichens.

La majorité des aromadendranes a également été isolée sous leur forme énantiomérique (*ent*-aromadendranes), mais il existe cependant de nombreux *ent*-aromadendranes dont les énantiomères ne sont pas connus. La stéréochimie de ces produits naturels joue un rôle très important dans leurs activités biologiques. Il a ainsi été prouvé que les activités biologiques peuvent être très différentes d'un énantiomère à l'autre, c'est ce qui fait d'ailleurs que tout médicament mis sur le marché sous forme racémique est très contrôlé. Les organismes contrôlant la mise sur le marché de nouveaux médicaments imposent désormais aux industriels de fournir les études biologiques et toxicologiques de tous les stéréoisomères possibles d'un médicament potentiel avant sa commercialisation.

⁴ Smith, H. G. *Proc. R. Soc. N. S. Wales* **1901**, 35, 124.

⁵ Birch, A. J.; Lahey, F. N. *Aust. J. Chem.* **1953**, 6, 379-384.

⁶ Büchi, G; Hofheinz, W.; Paukstelis, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4113-4114.

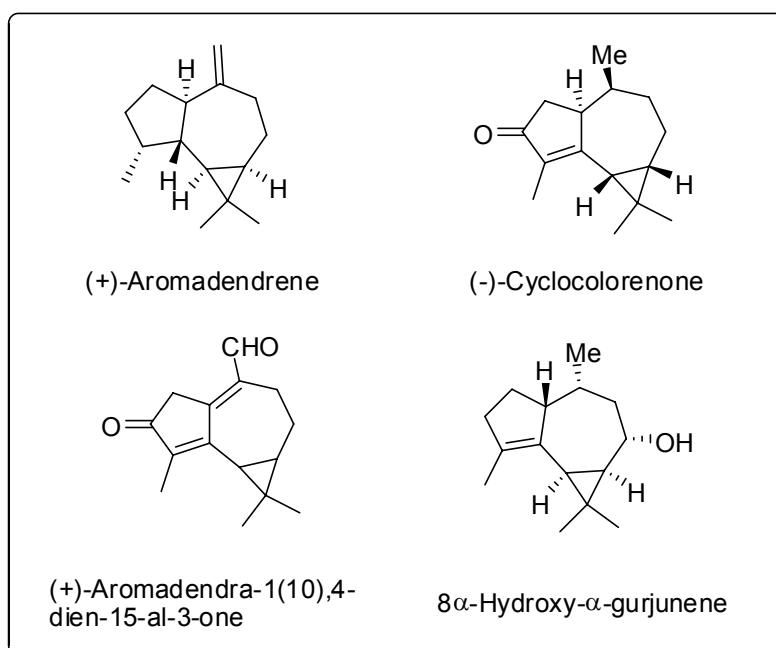


Fig. 5 Exemples d'aromadendranes

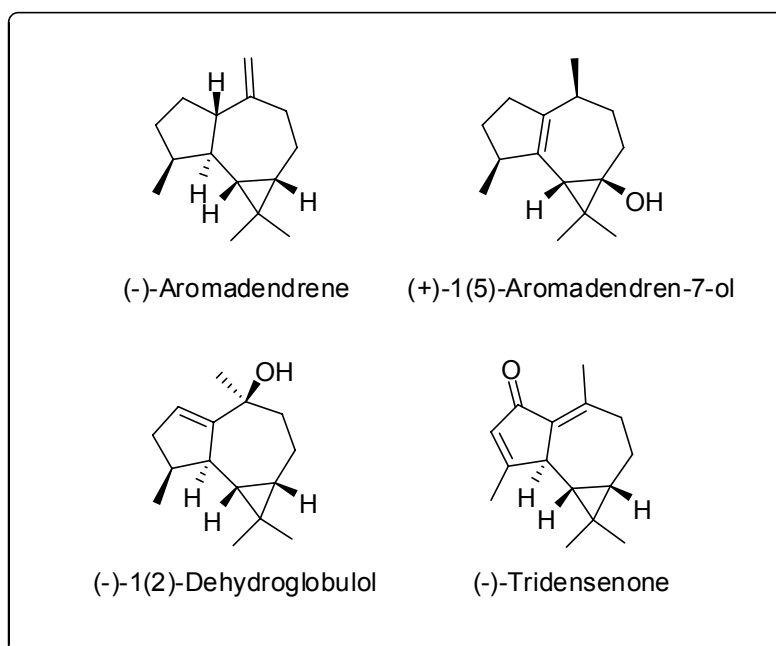


Fig. 6 Exemples d'ent-aromadendranes

Parmi tous les produits déjà isolés de la famille des aromadendranes, beaucoup n'ont pas encore fait l'objet d'études biologiques ou alors de façon incomplète. Leurs activités biologiques restent donc relativement inconnues. Beaucoup d'huiles essentielles utilisées dans l'industrie des arômes et parfums contiennent des aromadendranes (par exemple l'aromadendrène rappelle l'odeur du bois⁷). Le houblon (*Humulus lupulus*, var. *Hersbrucker Spät*) utilisé pour aromatiser la bière (la légère

⁷ Chung, T. Y.; Eiserich, J. P.; Shibamoto, T. *J. Agric. Food Chem.* **1993**, *41*, 1693-1697.

amertume) contient une grande variété d'aromadendranes⁸, comme, l'alloaromadendrène, l' α -gurjunène, ou de nouveau l'aromadendrène etc... (Fig. 7).

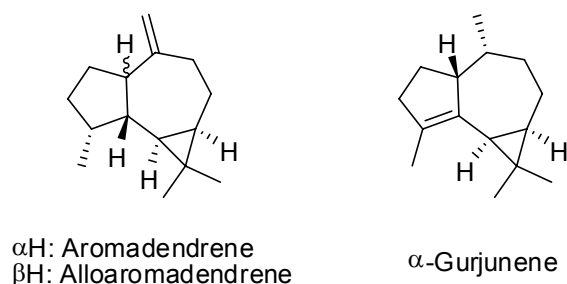


Fig. 7

Certains composés, dont beaucoup des *ent*-aromadendranes, présentent d'autres activités biologiques telles que : antifongique⁹ (par exemple la (-)-cyclocolorénone inhibe la croissance du champignon *Curvularia lunata* et d'autres), antibactérienne¹⁰ (le (-)-macrocarpal A présente une activité contre les bactéries Gram-positive, comme *Staphylococcus aureus* ou *Bacillus subtilis*), antivirale¹¹ (des Macrocarpals, isolés de *Eucalyptus globulus*, ont une activité inhibitrice de l'enzyme HIV-reverse transcriptase), régulateur de croissance des plantes^{9b,12} (certains sécoaromadendranes ont une activité inhibitrice de la germination du riz et du blé), insecticide¹³ (le (+)-spathulénol, isolé de *Melampodium divaricatum*, est un bon insecticide contre les fourmis *Atta cephalotes* qui découpent les feuilles), etc... (Fig. 8)

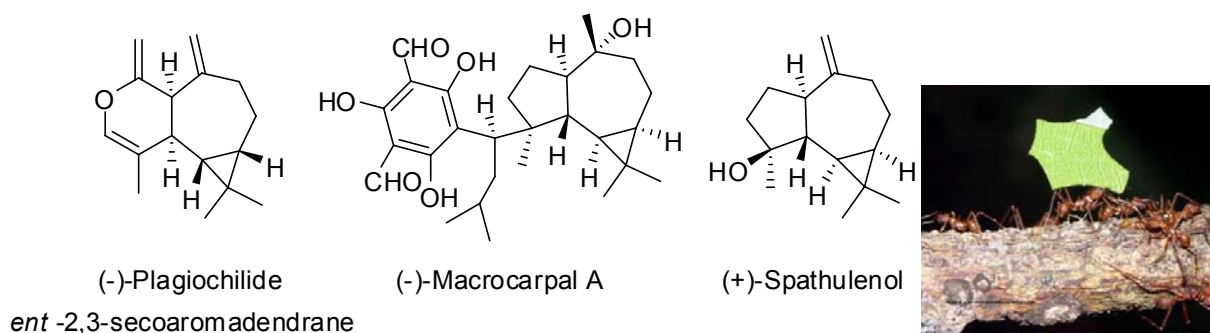


Fig. 8 Exemple d'aromadendranes biologiquement actifs

⁸ Tressl, R.; Engel, K. H.; Kossa, M.; Koepller, H. *J. Agric. Food. Chem.* **1983**, *31*, 892-897.

⁹ (a) Gijssen, H. J. M.; Wijnberg, J. B. P. A.; Stork, G. A.; de Groot, A.; de Waard, M. A.; van Nistelrooy, J. G. M. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 2465-2476. (b) Jacyno, J. M.; Montemurro, N.; Bates, A. D.; Cutler, H. G. *J. Agric. Food. Chem.* **1991**, *39*, 1166-1168.

¹⁰ Murata, M.; Yamakoshi, Y.; Homma, S.; Aida, K.; Hori, K.; Ohashi, Y. *Agric. Biol. Chem.* **1990**, *54*, 3221-3226.

¹¹ Nishizawa, M.; Emura, M.; Kan, Y.; Yamada, H.; Ogawa, K.; Hamanaka, N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2983-2986.

¹² Asakawa, Y.; Toyota, M.; Takemoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1553-1556.

¹³ Hubert, T. D.; Wiemer, D. F. *Phytochemistry*, **1985**, *24*, 1197-1198.

Les diterpènes contenant le squelette bicyclo[5.3.0]décane

Les diterpènes (C₂₀) comportent un cycle supplémentaire à six carbones fusionné avec le squelette bicyclo[5.3.0]décane. En général, ces composés ont une structure beaucoup plus complexe de type tricyclique ou tétracyclique comme par exemple : les daphnanes, tiglianes, abéotaxanes, dolastanes, guanacastépènes, africanènes, etc..., (Fig. 9)

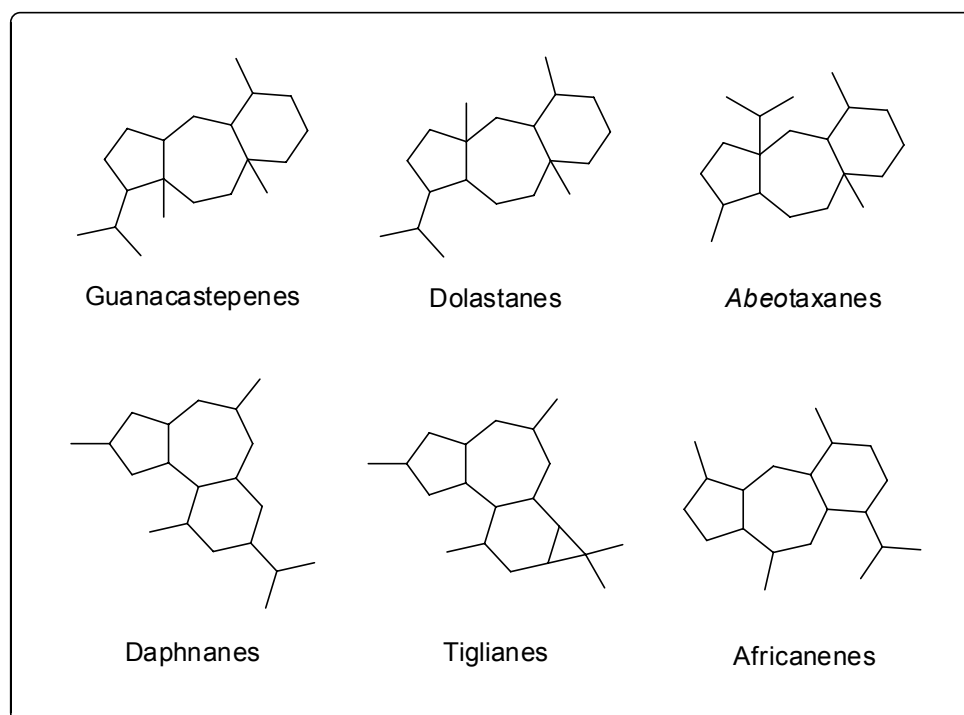


Fig. 9 Principales familles de diterpènes possédant le squelette bicyclo[5.3.0]décane

Des centaines de composés naturels comportant le squelette bicyclo[5.3.0]décane ont déjà été isolés². Les Daphnanes comptent, à eux seuls, plus de 120 produits isolés et caractérisés¹⁴. A titre d'exemple, nous en citerons quelques-uns comme le Langduin A¹⁵, le Dichoténone A¹⁶, le Rameswarlide¹⁷, le Phorbol¹⁸ ou encore le Rediocide A¹⁹ (un daphnane hautement modifié) (Fig. 10).

¹⁴ Wender, P. A.; Jesudason, C. D.; Nakahira, H.; Tamura, N.; Tebbe, A. L.; Ueno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12976-12977.

¹⁵ Ma, Q.-G.; Liu, W.-Zi; Wu, X.-Y.; Zhou, T.-Xi; Qin, G.-W. *Phytochemistry*, **1997**, *44*, 663-666.

¹⁶ Ali, M.S.; Pervez, M.K; Saleem, M.; Ahmed, F. *Nat. Prod. Res.* **2003**, *17*, 301-306.

¹⁷ Ramesh, P.; Reddy, N. S.; Venkateswarlu, Y.; Reddy, M. V. R.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8217-8220.

¹⁸ Wender, P. A.; Kogen, H.; Lee, H. Y.; Munger, J. D.; Wilhelm, R. S.; Williams, P. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8957-8958.

¹⁹ Jayasuriya, H.; Zink, D. L.; Singh, S. B.; Borris, R. P.; Nanakorn, W.; Beck, H. T.; Balick, M. J.; Goetz, M. A.; Slayton, L.; Gregory, L.; Zakson-Aiken, M.; Shoop, W.; Singh, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4998-4999.

Les synthèses de ces produits peuvent être très complexes et très longues, mais ce type de molécules suscite un intérêt grandissant de part leurs propriétés biologiques mais aussi leur défi synthétique.

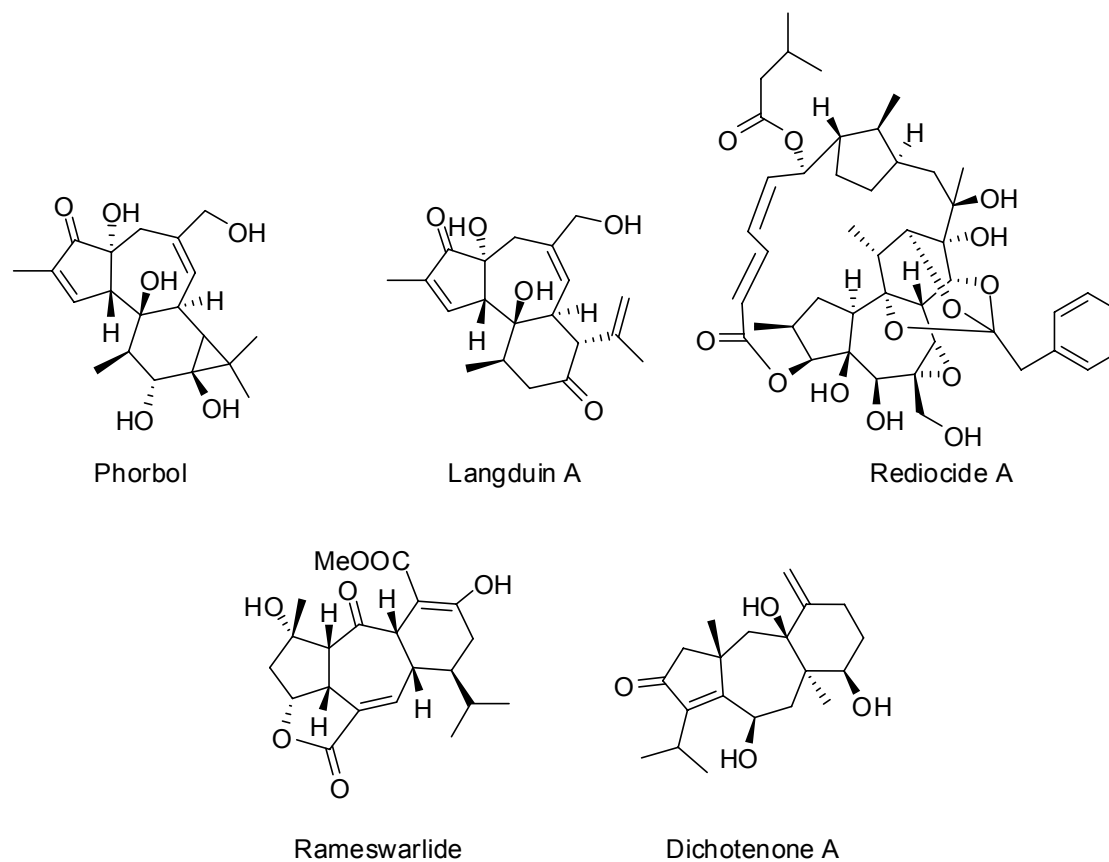


Fig. 10 Exemples de diterpènes

Par exemple, le phorbol, appartenant à la famille des tiglianes, est parmi un des diterpènes les plus connus. Le phorbol ainsi que ses esters, sont abondamment présents dans la classe des *Euphorbiaceae*. Cette famille de plantes doit son nom au roi Juba III de Mauritanie qui a honoré son physicien Euphorbos²⁰. Dans la médecine traditionnelle, des extraits de ces plantes ont été utilisés pour le traitement des migraines, des infections parasitaires et même pour des tumeurs.

Le phorbol a été isolé pour la première fois en 1934 par l'équipe de Bohm²¹ comme un produit d'hydrolyse de l'huile de *Croton Tiglium* (Fig. 11). Mais c'est seulement en 1967 que sa structure a été élucidée par analyse de la diffraction des rayons X, par l'équipe de Hecker²².

Plusieurs tentatives de synthèses totales de ces composés ont été réalisées mais, ce n'est qu'en 1989 que l'équipe de Wender a réussi la première synthèse totale du phorbol¹⁸ (sous forme racémique et en plus de 50 d'étapes). En 1997, il a réalisé la première synthèse asymétrique²³.

²⁰ Seghal, L.; Paliwal, G.S. *Bot. J. Linn. Soc.* **1974**, *68*, 173.

²¹ Bohm, R.; Flaschentrager, B.; Lendle, L. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **1935**, *177*, 212-220.

²² Hoppe, W.; Brandl, F.; Strell, I.; Röhl, M.; Gassmann, I.; Hecker, E.; Bartsch, H.; Kreibich, G.; Szczepanski, Ch. V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 809-810.

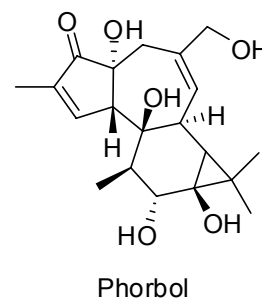


Fig. 11 *Croton Tiglium*

Grâce à une méthodologie très efficace, d'annélation des oléfines par une cycloaddition [2+2] régio-, stéréo- et chimiosélective du dichlorocétène suivie d'une expansion de cycle, mise au point au laboratoire²⁴, notre équipe a synthétisé un intermédiaire clé²⁵, l' α -chlorotriénone. Cet intermédiaire (hydroazulénone) est préparé facilement à partir du cycloheptatriène (un produit commercial peu coûteux dont le prix est similaire à celui d'un solvant) en seulement 2 ou 3 étapes et possède le squelette bicyclo[5.3.0]décane (Schéma 1).

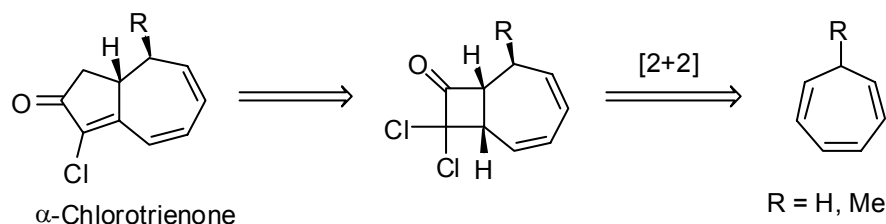


Schéma 1 Synthèse de l'intermédiaire clé l' α -chlorotriénone (hydroazulénone)

Sur cet intermédiaire, possédant trois doubles liaisons conjuguées avec un carbonyle, on peut réaliser de nombreuses transformations sélectives : addition conjuguée 1,6 de type Michael, une aromatisation directe en azulène²⁶, une réaction de couplage chlore-méthyle, des époxydations sélectives, une isomérisation du proton en jonction de cycle, une protection des doubles liaisons du cycle à sept chaînons, une hydrogénation sélective de la double liaison terminale ou encore une réaction de Diels-Alder régio- et stéréosélective (Schéma 2).

²³ Wender, P.A.; Rice, K.D.; Schnute, M.E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 7897-7898.

²⁴ (a) Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2036-2037. (b) Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4003-4005. (c) Greene, A. E.; Luche, M. J.; Deprés, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2435-2439.

²⁵ (a) Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453-4455. (b) Carret, S.; Coquerel, Y.; Giannini, A.; Sainte Luce Banchelin, T.; Deprés, J.-P. *l'Act. Chim.* **2006**, *294*, 23-27.

²⁶ Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130-5133.

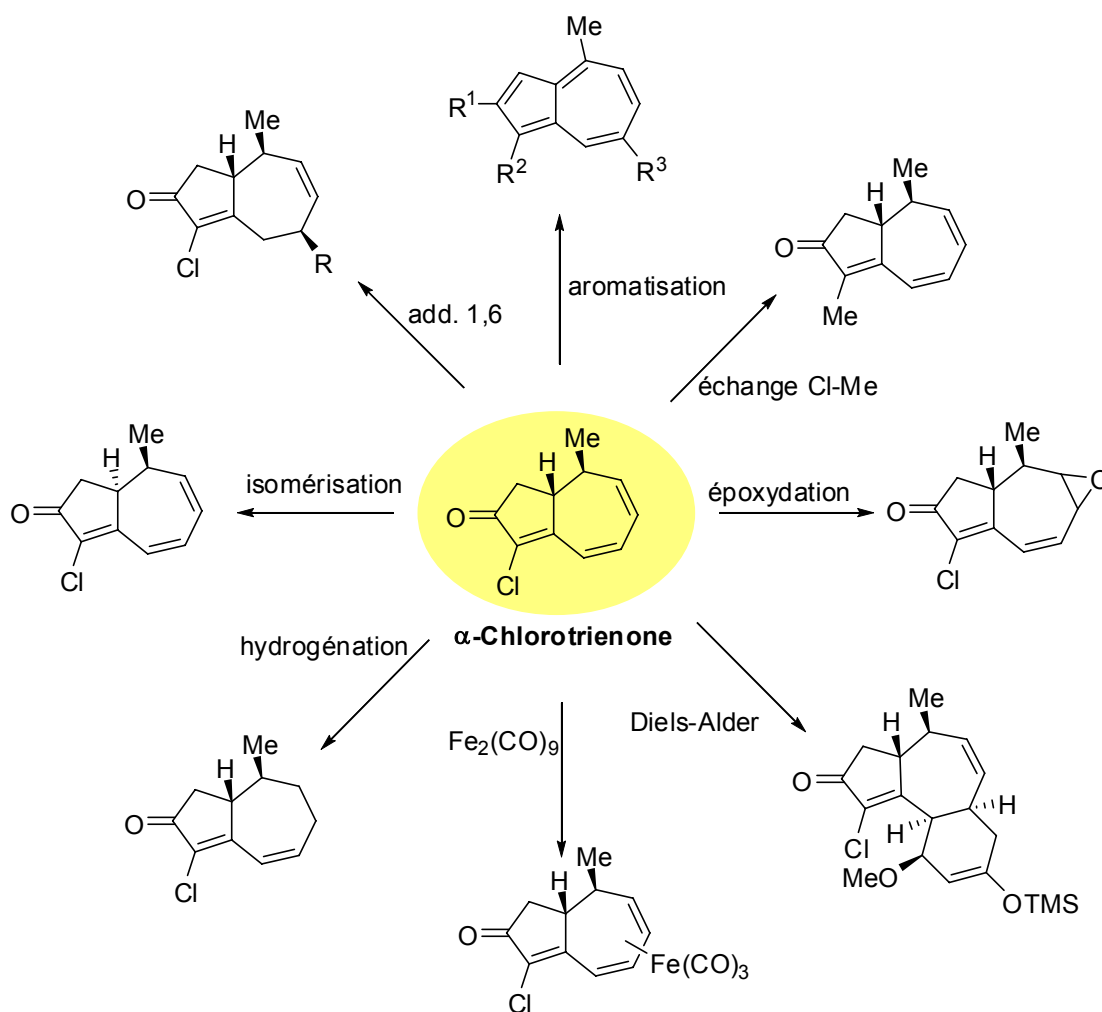


Schéma 2 Transformations sélectives de l'hydroazulénone

L'addition conjuguée 1,6 stéréosélective est la transformation la plus attractive pour accéder aux sesquiterpènes comme les guaïanes et guaïanolides. Il faut noter que cette addition 1,6 est possible grâce à une déconjugaison partielle de la double liaison terminale de l' α -chlorotrienone^{25,26,27}.

Par cette approche, notre équipe a pu réaliser la synthèse totale de divers composés naturels possédant le squelette bicyclo[5.3.0]décane, au cours de thèses précédentes effectuées dans notre équipe²⁷, comme par exemples des guaïanes^{25,27a,b}, des guaïanolides^{27a,c,28} ou encore des azulènes^{26,27c} (Schéma 3).

²⁷(a) Coquerel Y., *Nouvelle Approche Générale et Efficace de Produits Naturels Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Applications Synthétiques*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, octobre 2001. (b) Giannini A., *Synthèse Générale, Efficace et Stéréosélective de Guaïanes et Guaïanolides Naturels*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, avril 2005. (c) Carret S., *Approche Générale, Efficace et Sélective de Produits Naturels Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Synthèse d'Azulènes et de Guaïanolides*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, décembre 2005.

²⁸ Carret, S.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6870-6873.

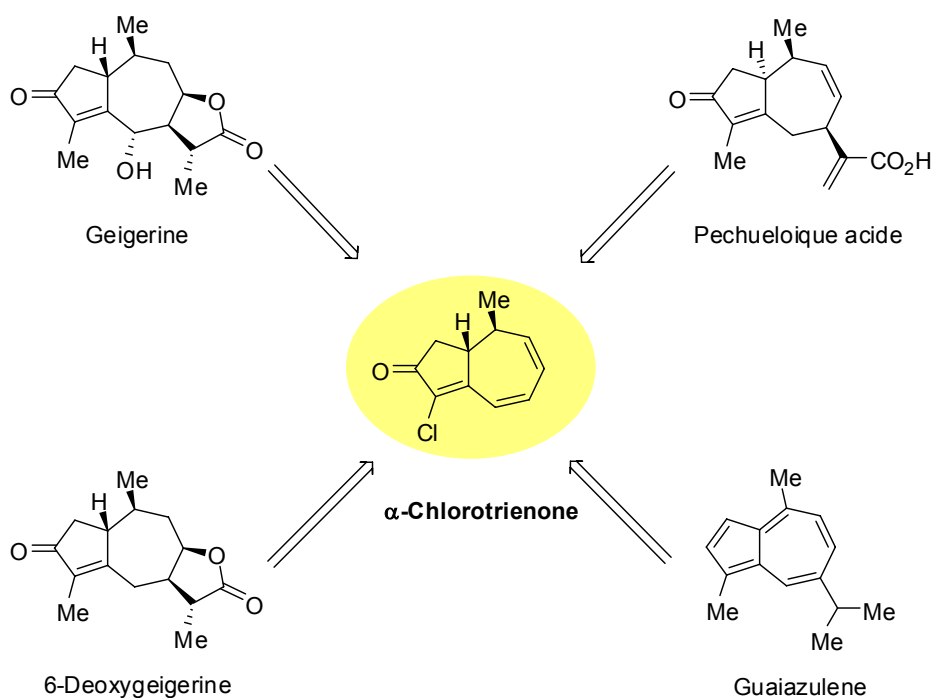


Schéma 3 Produits naturels déjà synthétisés au laboratoire

Au cours de mon doctorat, nous nous sommes intéressés d'abord à une approche de la famille des aromadendranes et plus particulièrement à la synthèse totale de la cyclocolorénone, ce qui fera l'objet de ce premier chapitre de thèse (Schéma 4).

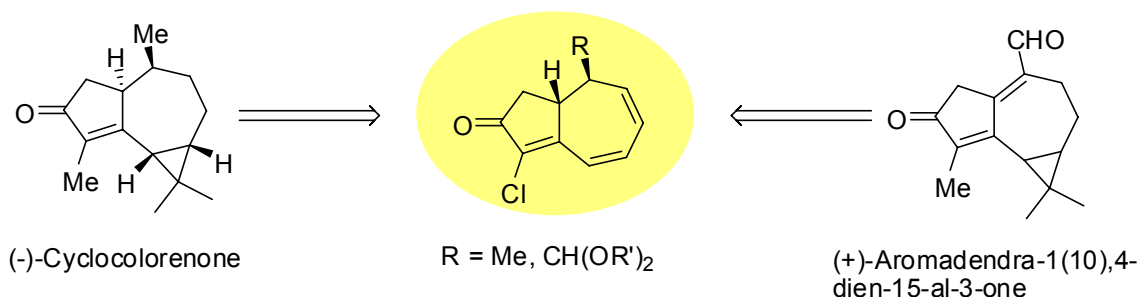
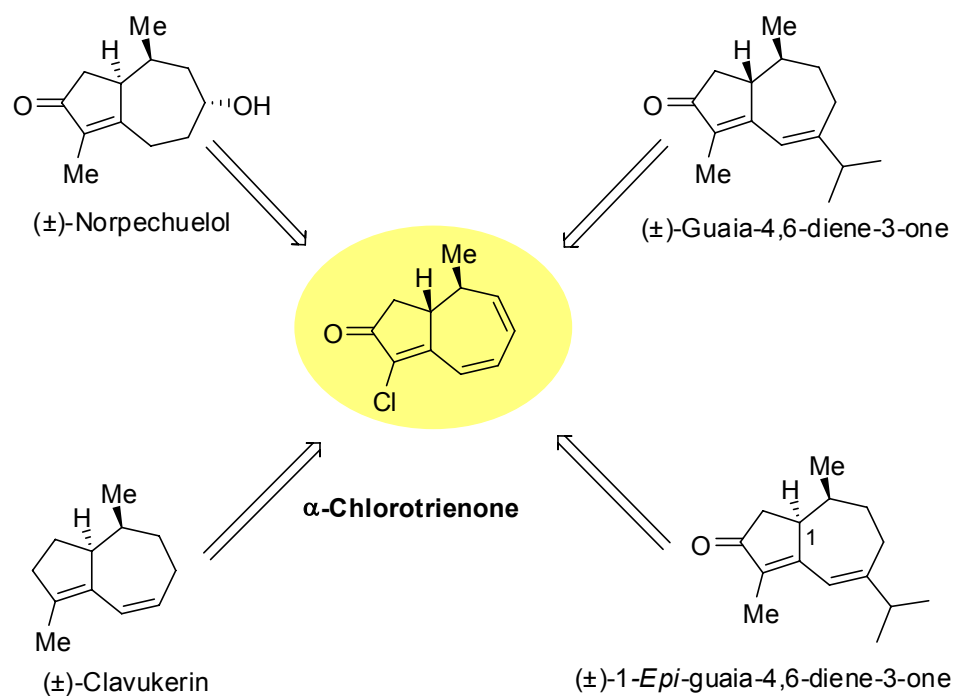


Schéma 4 Synthèse d'aromadendranes

Dans un second chapitre, nous décrivons une approche générale de guaïanes et tri-*nor*-guaïanes avec comme exemple la synthèse totale de la (±)-guaïa-4,6-diène-3-one (guaïane) en 7 étapes, la synthèse formelle de la (±)-clavukérine en 7 étapes également (tri-*nor*-guaïanes) et l'approche de la (±)-norpéchuélone et le (±)-norpéchuélol (tri-*nor*-guaïane), en 7-8 étapes (Schéma 5).

Schéma 5 Synthèse de guaïanes et tri-*nor*-guaïanes

Le dernier chapitre sera consacré à la construction du squelette des diterpènes en 3 étapes à partir du cycloheptatriène grâce à une réaction de Diels-Alder régio- et stéréosélective (Fig. 10).

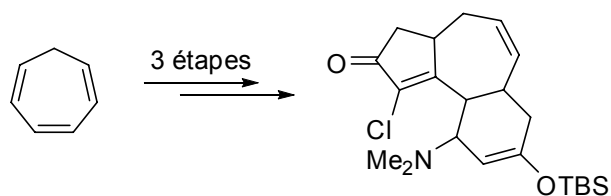


Schéma 6 Synthèse du squelette de diterpènes (daphnanes)

Bibliographie

- ¹ Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1350-1381.
- ² Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1332-1341.
- ³ Gijssen, H. J. M.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Groot, A. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1995**, *64*, 149-193.
- ⁴ Smith, H. G. *Proc. R. Soc. N. S. Wales* **1901**, *35*, 124.
- ⁵ Birch, A. J.; Lahey, F. N. *Aust. J. Chem.* **1953**, *6*, 379-384.
- ⁶ Büchi, G.; Hofheinz, W.; Paukstelis, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4113-4114.
- ⁷ Chung, T. Y.; Eiserich, J. P.; Shibamoto, T. *J. Agric. Food Chem.* **1993**, *41*, 1693-1697.
- ⁸ Tressl, R.; Engel, K. H.; Kossa, M.; Koeppler, H. *J. Agric. Food. Chem.* **1983**, *31*, 892-897.
- ⁹ (a) Gijssen, H. J. M.; Wijnberg, J. B. P. A.; Stork, G. A.; de Groot, A.; de Waard, M. A.; van Nistelrooy, J. G. M. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 2465-2476. (b) Jacyno, J. M.; Montemurro, N.; Bates, A. D.; Cutler, H. G. *J. Agric. Food. Chem.* **1991**, *39*, 1166-1168.
- ¹⁰ Murata, M.; Yamakoshi, Y.; Homma, S.; Aida, K.; Hori, K.; Ohashi, Y. *Agric. Biol. Chem.* **1990**, *54*, 3221-3226.
- ¹¹ Nishizawa, M.; Emura, M.; Kan, Y.; Yamada, H.; Ogawa, K.; Hamanaka, N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2983-2986.
- ¹² Asakawa, Y.; Toyota, M.; Takemoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1553-1556.
- ¹³ Hubert, T. D.; Wiemer, D. F. *Phytochemistry*, **1985**, *24*, 1197-1198.
- ¹⁴ Wender, P. A.; Jesudason, C. D.; Nakahira, H.; Tamura, N.; Tebbe, A. L.; Ueno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12976-12977.
- ¹⁵ Ma, Q.-G.; Liu, W.-Zi; Wu, X.-Y.; Zhou, T.-Xi; Qin, G.-W. *Phytochemistry*, **1997**, *44*, 663-666.
- ¹⁶ Ali, M.S.; Pervez, M.K; Saleem, M.; Ahmed, F. *Nat. Prod. Res.* **2003**, *17*, 301-306.
- ¹⁷ Ramesh, P.; Reddy, N. S.; Venkateswarlu, Y.; Reddy, M. V. R.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8217-8220.
- ¹⁸ Wender, P. A.; Kogen, H.; Lee, H. Y.; Munger, J. D.; Wilhelm, R. S.; Williams, P. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8957-8958.
- ¹⁹ Jayasuriya, H.; Zink, D. L.; Singh, S. B.; Borris, R. P.; Nanakorn, W.; Beck, H. T.; Balick, M. J.; Goetz, M. A.; Slayton, L.; Gregory, L.; Zakson-Aiken, M.; Shoop, W.; Singh, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4998-4999.
- ²⁰ Seghal, L.; Paliwal, G.S. *Bot. J. Linn. Soc.* **1974**, *68*, 173
- ²¹ Bohm, R.; Flaschentrager, B.; Lendle, L. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **1935**, *177*, 212.
- ²² Hoppe, W.; Brandl, F.; Strell, I.; Röhr, M.; Gassmann, I.; Hecker, E.; Bartsch, H.; Kreibich, G.; Szczepanski, Ch. V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 809-810.

- ²³ Wender, P.A.; Rice, K.D.; Schnute, M.E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 7897-7898.
- ²⁴ (a) Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2036-2037. (b) Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4003-4005. (c) Greene, A. E.; Luche, M. J.; Deprés, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2435-2439.
- ²⁵ (a) Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453-4455. (b) Carret, S.; Coquerel, Y.; Giannini, A.; Sainte Luce Banchelin, T.; Deprés, J.-P. *Actualite Chimique*, **2006**, *294*, 23-27.
- ²⁶ Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130-5133.
- ²⁷ (a) Coquerel Y., *Nouvelle Approche Générale et Efficace de Produits Naturels Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Applications Synthétiques*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, octobre 2001. (b) Giannini A., *Synthèse Générale, Efficace et Stéréosélective de Guaianes et Guaianolides Naturels*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, avril 2005. (c) Carret S., *Approche Générale, Efficace et Sélective de Produits Naturels Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Synthèse d'Azulènes et de Guaianolides*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, décembre 2005.
- ²⁸ Carret, S.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6870-6873.

CHAPITRE I

Les Aromadendranes - Synthèse totale de la Cyclocolorénone

La famille des aromadendranes

Les aromadendranes sont des sesquiterpènes caractérisés par la présence d'un *gem*-diméthylcyclopropane fusionné en position 6-7 avec le squelette bicyclo[5.3.0]décane. En 1995, Gijssen et coll.¹ mentionnent dans une revue plus de 100 aromadendranes isolés et caractérisés jusqu'en 1993, mais depuis, des dizaines de nouveaux produits naturels de la même famille ont été isolés² (Fig. 1).

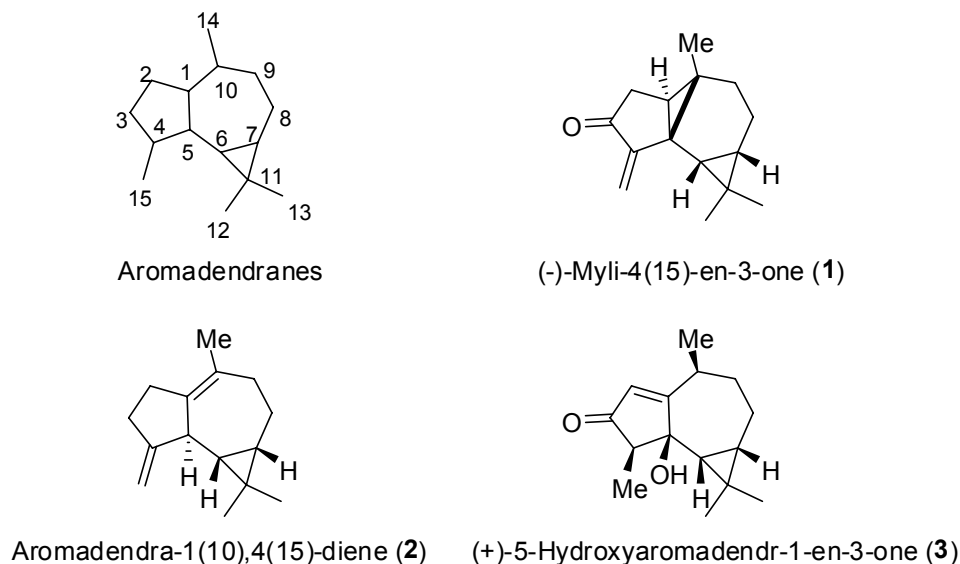


Fig. 1 Exemple de nouveaux aromadendranes

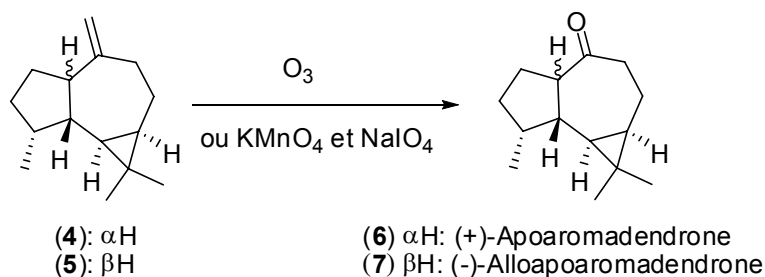
Aujourd'hui, on peut diviser en 2 catégories les méthodes de synthèses du squelette des aromadendranes : les synthèses totales et les hémisynthèses (synthèses utilisant des aromadendranes comme produits de départ).

¹ Gijssen, H. J. M.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Groot, A. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1995**, *64*, 149-193.

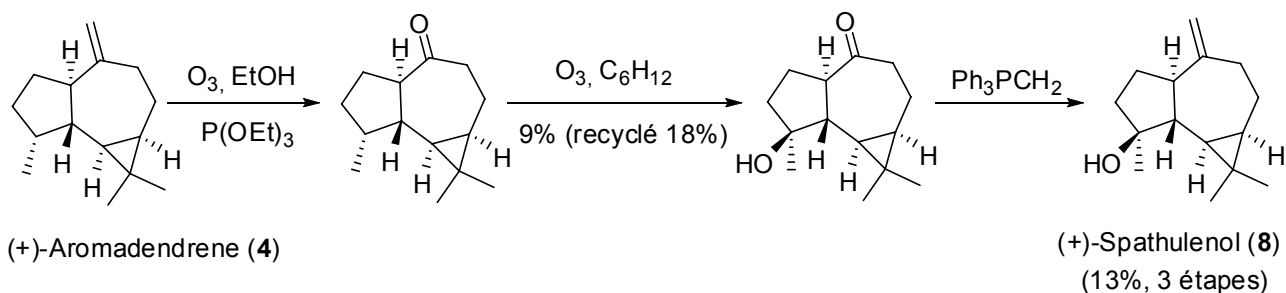
² (a) Pour les produits 2 et 3 voir : von Reu, S. H.; Wu, C.-L.; Muhle, H.; Konig, W. A. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 2277-2291. (b) Pour le composé 4 voir : Toyota, M.; Nakamura, I.; Takaoka, S.; Kan, Y.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1996**, *41*, 575-580.

Hémisynthèses

Plusieurs aromadendranes ont été synthétisés en utilisant comme produits de départ des aromadendranes déjà isolés et caractérisés. En général, cette méthode est utilisée pour déterminer la structure et la stéréochimie (relative, voire absolue) des nouveaux composés par corrélation chimique. Les produits naturels les plus utilisés comme matière première sont le (+)-aromadendrène (4) et le (-)-alloaromadendrène (5). Une des réactions les plus connues avec le (+)-aromadendrène (4) est une oxydation pour obtenir la (+)-apoaromadendrone³ (6), par ozonolyse ou par coupure oxydative avec KMnO_4 et NaIO_4 (Schéma 1).

**Schéma 1** Ozonolyse des aromadendranes

Le (+)-spathuléol⁴ (8) a été synthétisé pour la première fois à partir du (+)-aromadendrène (4) en seulement 3 étapes, à l'aide de deux réactions successives d'ozonolyse, suivie d'une réaction de Wittig. Le (+)-spathuléol est ainsi obtenu avec un rendement global de 13%. La deuxième réaction d'oxydation, par ozonolyse, est régio- et stéréosélective, mais le rendement n'est que de seulement 9% avec une conversion de 50% (Schéma 2).

**Schéma 2** Synthèse du (+)-Spathuléol

³ Graham, B.A.; Jefferies, P.R.; Melrose, G.J.H.; Thieberg, K.J.L.; White, D.E. *Austral. J. Chem.* **1960**, *13*, 372-379.

⁴ van Lier, F. P.; Hesp, T. G. M.; van der Linde, L. M.; van der Weerd, A. J. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2109-2110.

Une amélioration de cette oxydation par ozonolyse a été apportée par Gijsen et coll.⁵, en utilisant le mélange RuO₂-NaIO₄ dans la synthèse des dihydroxyaromadendranes **9-12** (Schéma 3).

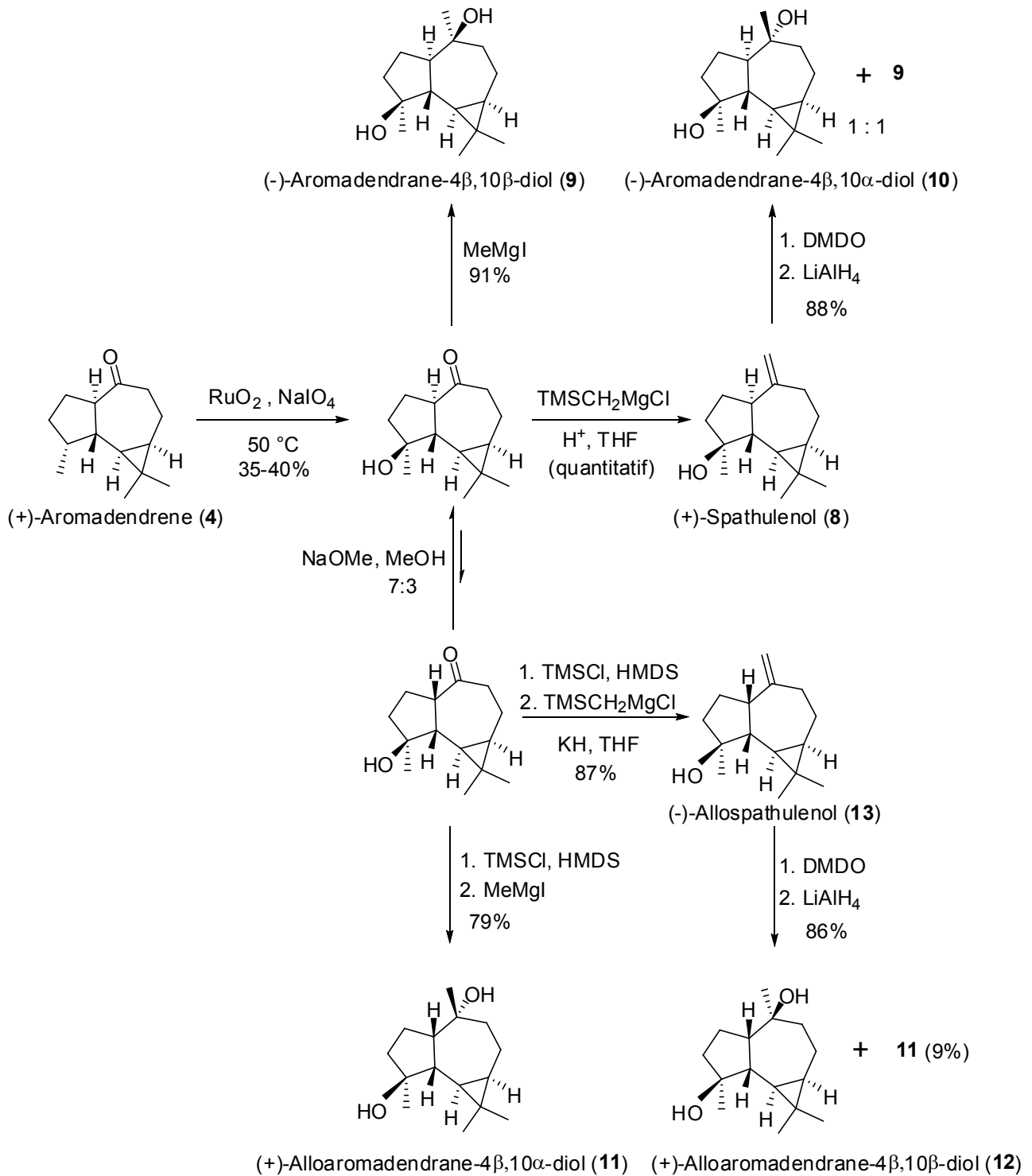


Schéma 3 Synthèse de dihydroxyaromadendranes **9-12**

⁵ Gijsen, H. J. M.; Wijnberg, J. B. P. A.; Stork, G. A.; de Groot, A.; de Waard, M. A.; van Nistelrooy, J. G. M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2465-2476.

La réaction d'isomérisation de la double liaison du (+)-aromadendrène a été étudiée par Rienäcker et Graefe¹¹. Quand le (+)-aromadendrène (**4**) est traité avec le potassium sur alumine, à température ambiante, le (+)-isoledeène¹² (**21**) est obtenu quantitativement. Néanmoins, si la température est augmentée à 100 °C, il se forme alors le (+)-ledène (**20**) avec un rendement de 40% et des traces d'isoledeène ainsi que d'autres isomères (Schéma 6).

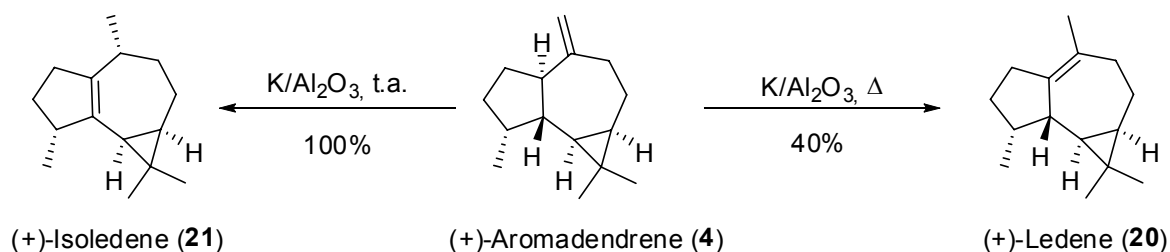


Schéma 6 Isomérisation de la double liaison du (+)-aromadendrène

Ainsi, l'utilisation de réactions chimiques simples permet l'accès rapide à de nombreux aromadendranes.

Synthèses totales des aromadendranes

La plupart des synthèses totales sont basées sur la construction d'un hydronaphtalène, suivie d'un réarrangement en squelette hydroazulénique. La première synthèse totale du (-)-aromadendrène (**22**) a été réalisée par Büchi et coll.¹³ en 1966, à partir du (-)-perillaldehyde, en 12 étapes. Cette synthèse a permis l'élucidation de la stéréochimie absolue du (+)-aromadendrène (**4**) qui est le premier composé de cette famille isolé par Smith¹⁴ en 1901. Cette synthèse repose sur une réaction de Diels-Alder suivie d'un réarrangement pinacolique de l'adduit **23** en hydroazulène **24**, ce dernier conduisant au (-)-aromadendrène (**22**) par une réaction de Wittig.

La même stratégie a été utilisée en 1981 par Surburg et Mondon, pour accéder au (-)-spathuléol¹⁵ (**25**), en 16 étapes (Schéma 7).

¹¹ Rienäcker, R.; Graefe, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, *24*, 320-321.

¹² (a) Weyerstahl, P.; Marschall, H.; Weirauch, M.; Thefeld, K.; Surburg, H. *Flavour and Fragrance Journal* **1998**, *13*, 295-318. (b) Warmers, U.; König, W. A. *Phytochemistry* **1999**, *52*, 99-104.

¹³ Büchi, G.; Hofheinz, W.; Paukstelis, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4113-4114.

¹⁴ Smith, H. G. *Proc. R. Soc. N. S. Wales* **1901**, *35*, 124.

¹⁵ Surburg, H.; Mondon, A. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 118-131.

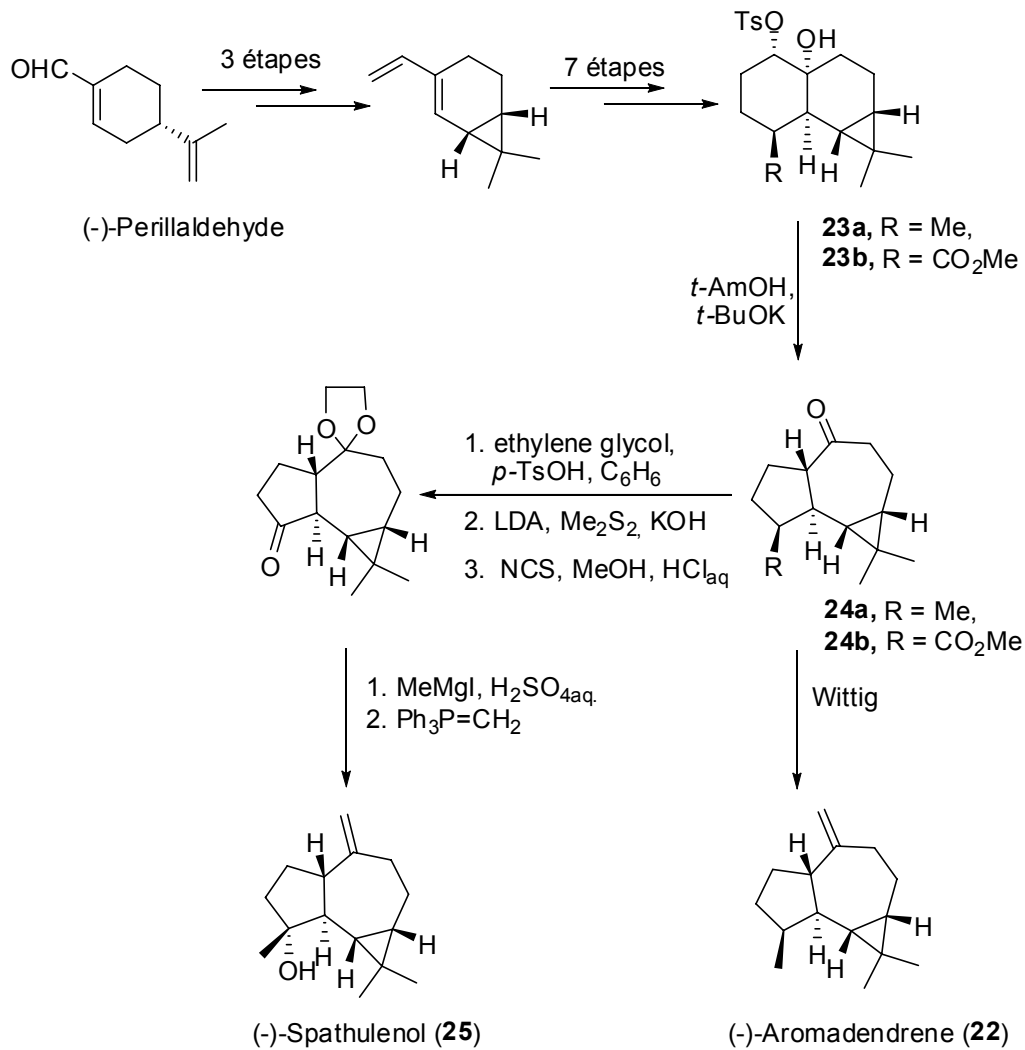
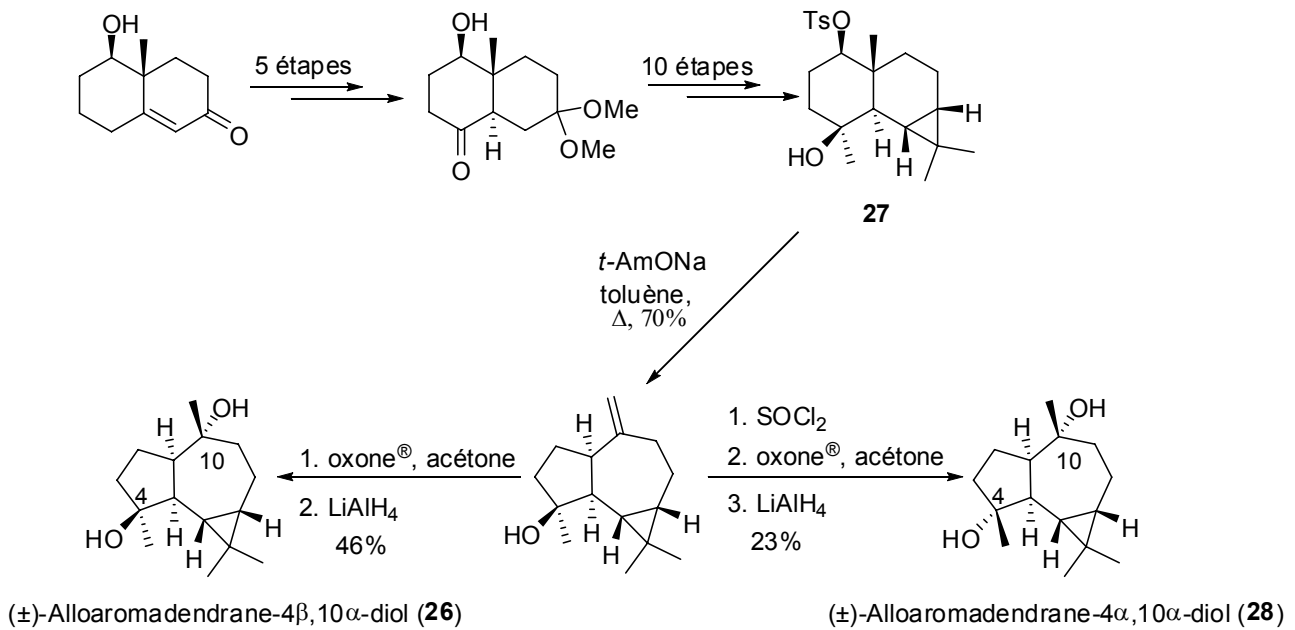


Schéma 7 Synthèse totale du (-)-aromadendrène et du (-)-spathuléniol

Dans le cadre de la synthèse totale du (\pm)-alloaromadendrane-4 β ,10 α -diol (26), une nouvelle voie a été développée par Jenniskens et coll.¹⁶ via le réarrangement d'une *trans*-décالية monotosylée 27. Ils ont également obtenu par une voie indirecte l'épimère en C4, 28, du produit 26, s'avérant le produit naturel isolé de l'*Ambrosia peruviana*^{7a} (Schéma 8).

¹⁶ Jenniskens, L. H. D.; Wijnberg, J. B. P. A.; De Groot, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6585-6591.

Schéma 8 Synthèse totale du (±)-alloaromadendrane-4 β ,10 α -diol et du 4 α ,10 α -diol

Une autre voie d'accès à la famille des aromadendranes, ne passant pas par des hydronaphthalènes, a été développée lors de la synthèse totale du (+)-4-épi-lendène (**29**). Dans cette synthèse, Cohen et coll.¹⁷ ont utilisé comme produit de départ le (+)-2-carene (**30**) pour obtenir un allylidèncyclopropane **31**, en 5 étapes. Après thermolyse à 190 °C, ce dernier conduit au squelette d'un aromadendrane **32**, puis finalement, par hydrogénation sélective au (+)-4-épi-lendène (**29**) (Schéma 9).

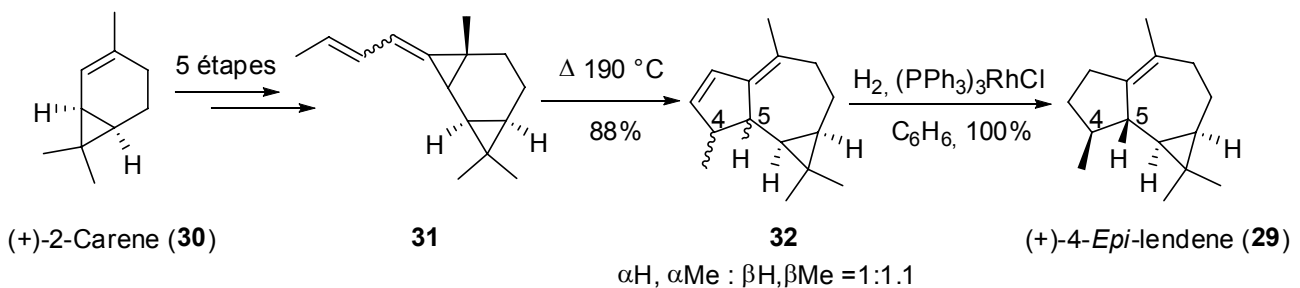


Schéma 9 Synthèse totale du 4-épi-lendène

¹⁷ Shook, C. A.; Romberger, M. L.; Jung, S. H.; Xiao, M.; Sherbine, J. P.; Zhang, B.; Lin, F. T.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10754-10773.

Synthèse totale de la Cyclocolorénone

Bibliographie

Extraction et propriétés biologiques

La (-)-cyclocolorénone (**33**), a été isolée et caractérisée pour la première fois en 1958 du *Pseudowintera Colorata* (Fig. 2) par Corbett et Speden¹⁸.

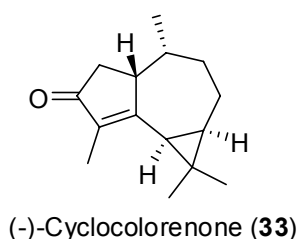


Fig. 2 *Pseudowintera Colorata*

Le *Pseudowintera Colorata* est un petit arbre, à feuillage persistant très coloré, originaire de la Nouvelle-Zélande, appelé aussi Horopito ou Arbre à poivre. Ces feuilles ont un goût très fort de poivre et sont utilisées en médecine traditionnelle et moderne, notamment comme fongicide et comme analgésique.

En 1962, Krepinsky et Herout¹⁹ ont également isolé la (-)-cyclocolorénone (**33**) de *Solidago canadensis* (de la famille de l'Asteraceae) puis plus tard, en 1978, Rybalko et coll.²⁰ l'ont isolé de *Ledum palustre* (le thé des marais ou romarin sauvage), une plante médicinale dont les feuilles sont parfois utilisées pour préparer un thé aromatique doté de propriétés cicatrisantes, diurétiques et expectorantes. Ce dernier a une odeur agréable et assez pénétrante; c'est pourquoi il est parfois utilisé pour écarter les teignes et autres insectes des armoires et des garde-robes. En Allemagne, on

¹⁸ Corbett, R. E.; Speden, R. N. *J. Chem. Soc.* **1958**, 3710-3715.

¹⁹ Krepinsky, J.; Herout, V. *Collection Czech. Chem. Commun.* **1962**, 27, 2459-2462.

²⁰ Mikhailova, N. S.; Konovalova, O. A.; Zakharov, P. I.; Rybalko, K. S. *Chemistry of Nat. Compounds* **1978**, 14, 173-175.

en met dans la bière lorsqu'elle fermente afin de lui donner une bonne odeur et la rendre légèrement narcotique²¹.

Rao et Davis²² ont également isolé la (-)-cyclocolorénone (**33**) des écorces de *Magnolia grandiflora* en 1982, ainsi que Cutler et coll.²³ à partir des feuilles du même *Magnolia*.

Malgré le fait que la (-)-cyclocolorénone (**33**) ait été isolée de plantes médicinales, à notre connaissance, elle n'a jamais fait l'objet de tests biologiques approfondis. Seuls Cutler et coll.¹⁷ ont soumis la (-)-cyclocolorénone à des tests biologiques prouvant qu'elle présente des propriétés phytotoxiques (plantes cultivées dans des serres comme le blé, le maïs, l'haricot, et les plantes de tabac), antibactériennes (contre plusieurs bactéries Gram-positive (*Bacillus subtilis*, *B. cereus*) et en concentration plus grande contre les bactéries Gram-négatif (*Escherichia coli*, *E. cloacae*)) et enfin antifongiques (inhibition la croissance des champignons *Curvularia lunata*, *C. spinosum* et *C. cochliodes*)

En 1974, Matsuo et coll.²⁴ ont isolé de la *Plagiochila acanthophylla* de la famille des lichens, un produit ayant les mêmes caractéristiques que la (-)-cyclocolorénone, mais avec un $[\alpha]_D$ de signe opposé. Ils en ont donc déduit que c'est la (+)-cyclocolorénone appartenant à la famille des *ent*-aromadendranes.

Puis en 1992, Wu et Chen²⁵ ont isolé ce même *ent*-aromadendrane du lichen *Bazzania tridens*, suivi par Asakawa et coll.²⁶, en 1996, qui l'ont trouvé dans le lichen *Bazzania trilobata* et *Porella Canariensis*. Mais cet *ent*-cyclocolorénone a aussi été trouvé dans des coraux de l'espèce *Nephthea*, en 1997 par Proksch et coll.²⁷ et enfin en 2004 par l'équipe de Rao²⁸, mais ce composé n'a semble-t-il, à notre connaissance, pas encore fait l'objet de tests biologiques.

²¹ *Encyclopédie Méthodique, Botanique*, **1789**, tome 3, 458-460.

²² Rao, K. V.; Davis, T. L. *Planta medica* **1982**, *44*, 249-250.

²³ Jacyno, J. M.; Montemurro, N.; Bates, A. D.; Cutler, H. G. *J. Agric. Food Chem.* **1991**, *39*, 1166-1168.

²⁴ Matsuo, A.; Nakayama, M.; Sato, S.; Nakamoto, T.; Uto, S.; Hayashi, S. *Experientia* **1974**, *30*, 321-322.

²⁵ Wu, C.-L.; Chen, C.-L. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 4213-4217.

²⁶ Nagashima, F.; Momosaki, S.; Watanabe, Y.; Takaoka, S.; Huneck, S.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1996**, *42*, 1361-1366.

²⁷ Handayani, D.; Edrada, R. A.; Proksch, P.; Wray, V.; Witte, L.; van Ofwegen, L.; Kunzmann, A. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 716-718.

²⁸ Rao, C. B.; Sekhar, V. C.; Sarvani, B.; Rao, D. V. *Indian J. of Chem., Section B: Organic Chem. Including Medicinal Chemistry* **2004**, *43B*, 1329-1331.

Synthèses antérieures

Synthèse de la (-)-cyclocolorénone à partir de l' α -gurjunène

L' α -gurjunène (**34**) est un aromadendrane isolé du baume de gurjun de *Dipterocarpus* par l'équipe d'Ourisson²⁹ qui en ont établi la structure par filiation chimique en le transformant en (-)-cyclocolorénone (**33**)^{29,30}. Une première tentative d'oxydation de l' α -gurjunène en (-)-cyclocolorénone a été réalisée avec le peroxyde de sodium (Na_2O_2)²⁹, en une étape, avec un rendement inférieur à 2% (Schéma 10).

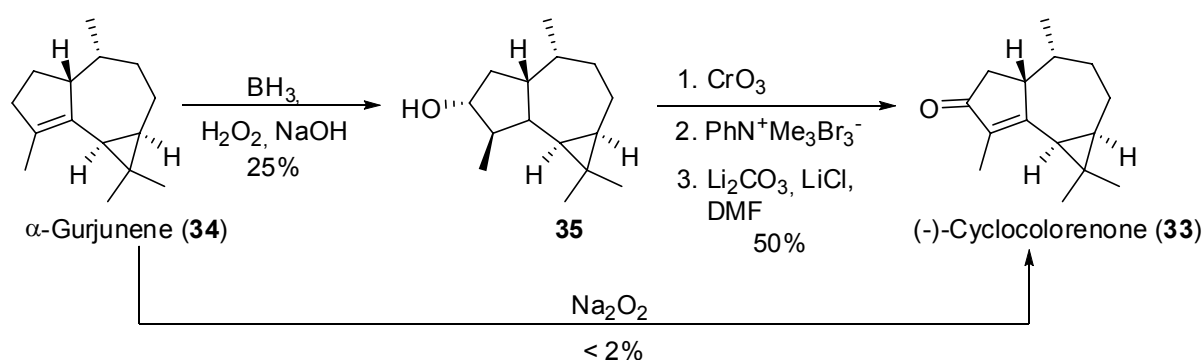


Schéma 10 Synthèse de la (-)-cyclocolorénone à partir de l' α -gurjunène

En 1965, toujours dans le but d'établir la stéréochimie relative de l' α -gurjunène, l'équipe d'Ourisson propose une nouvelle voie d'oxydation³¹ où l' α -gurjunène (**34**) subit d'abord une réaction d'hydroboration-oxydation "particulière" pour donner l'alcool **35** avec 25% de rendement. Ensuite, une oxydation, suivie d'une réaction de bromation et de déshydrobromation, donne la (-)-cyclocolorénone (**33**) en 4 étapes avec un rendement global de 12.5% depuis l' α -gurjunène (**34**) (Schéma 10).

Synthèse de la 1-épicyclocolorénone à partir de la (-)- α -santonine

En 1966, l'équipe de Büchi³² réalise la synthèse de l'épicyclocolorénone (**36**) en 13 étapes à partir de la (-)- α -santonine (**38**) et détermine la stéréochimie de la (-)-cyclocolorénone. La lactone *O*-acetylisophotosantonique (**37**) est obtenue par une réaction de réarrangement photochimique

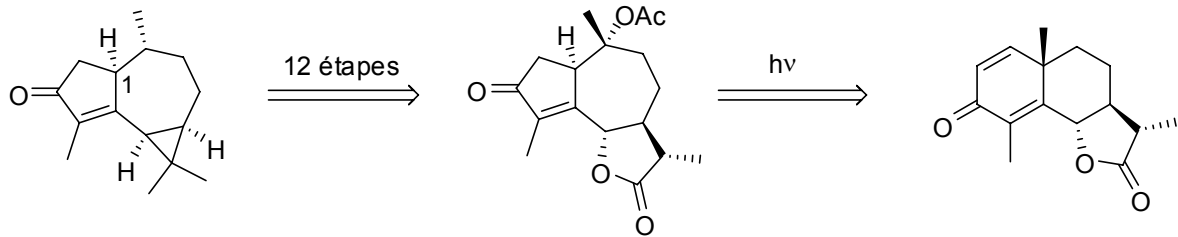
²⁹ Palmade, M.; Pesnelle, P.; Streith, J.; Ourisson, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1960**, 1950-1960.

³⁰ Streith, J.; Ourisson, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1960**, 1960-1965.

³¹ Pesnelle, P.; Ourisson, G. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1744-1747.

³² Büchi, G.; Kauffman, J. M.; Loewenthal, H. J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3403-3408.

réalisé sur l' α -santonine (**38**) en solution aqueuse d'acide acétique. La transformation photochimique de ce type de diénones décaliniques en dérivés hydroazulénique, bien connue et découverte par l'équipe de Barton³³, est illustrée dans le schéma 11.



1-Epicyclocolorénone (**36**) Lactone O-acétylisophotosantonique (**37**) (-)- α -Santonine (**38**)

Schéma 11 Synthèse de la 1-épicyclocolorénone à partir de la (-)- α -santonine

Le traitement de l'hydroazulénone acétate **37** avec l'acide sulfurique concentré donne la diénone-lactone **39** qui, en présence de dichlorure de chrome, donne l'acide carboxylique **40**. Ce dernier a été ensuite transformé en énone **41**, en 8 étapes, ce qui porte déjà la synthèse de l'intermédiaire **41** à 11 étapes à partir de l' α -santonine (**38**) (Schéma 12).

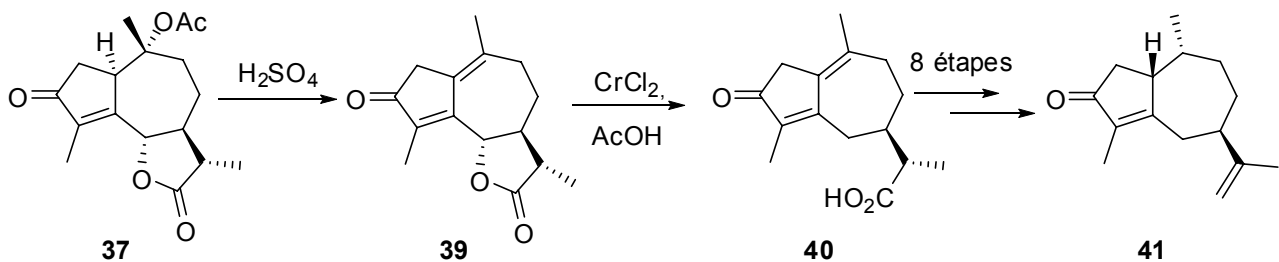


Schéma 12 Synthèse de l'intermédiaire **41**

La construction du cyclopropane se fait par addition de HBr sur l'énone **41**, suivie d'une substitution nucléophile. Mais les conditions basiques utilisées dans la dernière étape provoquent l'épimérisation du proton en C1 conduisant ainsi à l'épicyclocolorénone (**36**) (Schéma 13).

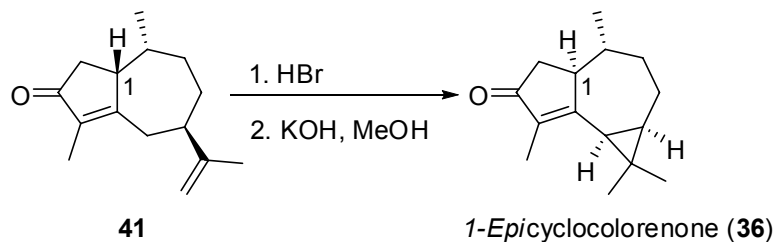


Schéma 13 Synthèse de l'épicyclocolorénone

³³ Barton, D. H. R.; De Mayo, P.; Shafiq, M. *J. Chem. Soc.* **1957**, 929-935.

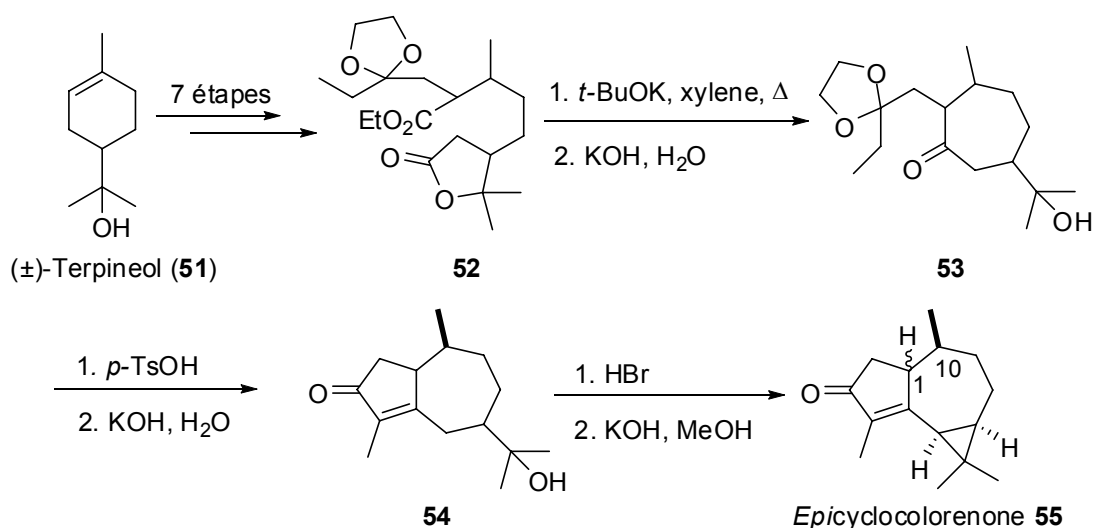


Schéma 17 Synthèse d'un épimère de la cyclocolorénone

Synthèse totale de la (±)-cyclocolorénone à partir de la tropone

Nicholas et coll.³⁸ ont décrit la synthèse totale de la (±)-cyclocolorénone en 10 étapes à partir de la tropone (57) avec un rendement global de 8,9% en passant par l'éther d'énol silylé 56. Ce dernier est quant à lui obtenu en 6 étapes avec un rendement global de 38% à partir de la tropone (57). La cyclopropanation est réalisée par une réaction de cycloaddition du 2-diazopropane sur la tropone (57). Ensuite, la construction de l'hydroazulénone (cyclocolorénone) a été réalisée par une cyclopentannélation à partir de l'éther d'énol silylé 56 (Schéma 18).

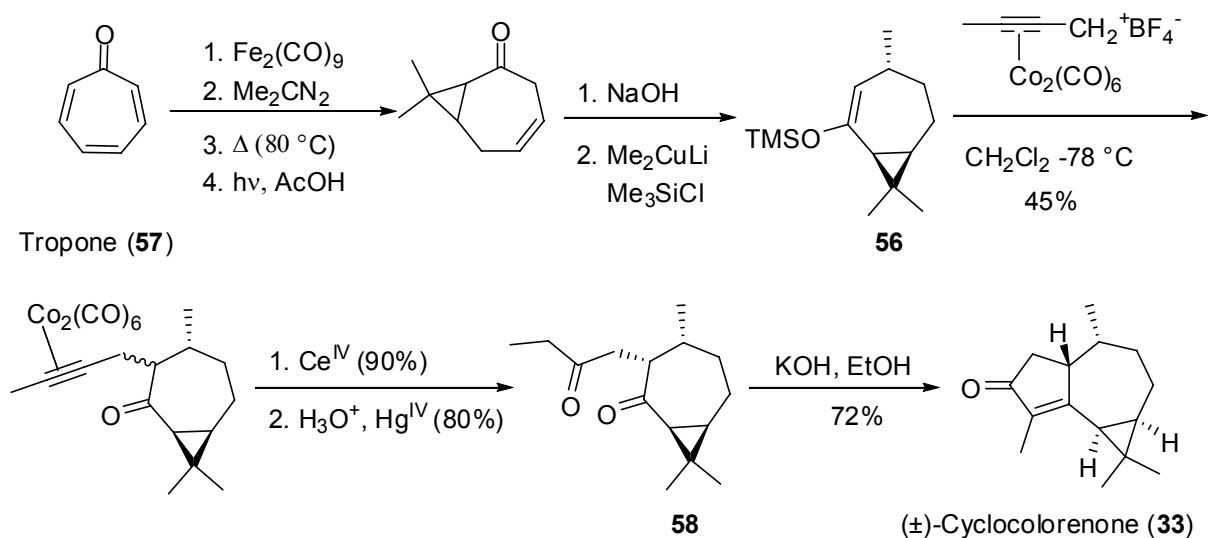


Schéma 18 Synthèse de la (±)-cyclocolorénone à partir de la tropone

³⁸ (a) Saha, M.; Bagby, B.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 915-918. (b) Saha, M.; Muchmore, S.; van der Helm, D.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1960-1966.

Les synthèses présentées dans cette partie, utilisent 2 méthodes générales de construction du squelette bicyclo[5.3.0]décane : la première partant du squelette bicyclo[4.4.0]décane qui subit un réarrangement³³ photochimique (A.2.b, A.2.c, A.2.d), la deuxième partant d'un cycloheptane sur lequel on réalise une annélation de Robinson (A.2.e, A.2.f).

La première approche, la plus ancienne, est souvent employée pour obtenir des produits naturels possédant le squelette bicyclo[5.3.0]décane et ceci par hémisynthèse. L'autre stratégie qui fait appel à un cycle à 7 chaînons préformé, sur lequel le cycle à 5 chaînons est construit par annélation de Robinson, semble nécessiter un plus grand nombre d'étapes (11 à 13).

Dans le travail présenté dans ce chapitre, nous voulons montrer que l'on peut atteindre des aromadendranes et notamment la cyclocolorénone en moins de 10 étapes, à partir d'un cycle à 7 chaînons, le cycloheptatriène (très peu coûteux) ou le cation tropylium (dérivé également commercial).

Résultats et discussions

Synthèse de l'intermédiaire clé

Depuis sa découverte par Stevens et coll.³⁹, Ghosez et coll.⁴⁰ et Brady et coll.⁴¹, pratiquement à la même époque et de façon indépendante, la réaction de cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur les oléfines a été largement étudiée et utilisée. Cette réaction a trouvé de nombreuses applications et notamment pour la synthèse totale de produits naturels effectuée au sein de notre laboratoire. Cette réaction est connue pour sa sélectivité qui peut s'expliquer par un mécanisme concerté non synchrone. Ainsi, elle se caractérise par une chimiosélectivité⁴² souvent totale (Schéma 19), une régiosélectivité^{40c,43} totale dans le cas d'oléfines dissymétriques (Schéma 20) et une stéréosélectivité⁴⁴ souvent très bonne (Schéma 21).

³⁹ Stevens, H. C.; Reich, D. A.; Brandt, D. R.; Fountain, K. R.; Gaughan, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5257-5259.

⁴⁰ (a) Ghosez, L.; Montaigne, R.; Mollet, P. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 135-139. (b) Montaigne, R.; Ghosez, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1968**, *7*, 221 (c) Ghosez, L.; Montaigne, R.; Roussel, A.; Vanlierde, H.; Mollet, P. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 615-633.

⁴¹ (a) Brady, W. T.; Waters, O. H. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3703-3705. (b) Brady, W. T.; Hoff, E. F.; Roe, R.; Parry, F. *H. J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5679-5680.

⁴² (a) Mehta, G.; Rao, H. S. P. *Syn. Comm.* **1985**, *15*, 991-1000. (b) McMurry, J. E.; Bosch, G. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4885-4893. (c) Dowd, P.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10084-10085.

⁴³ (a) Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *Org. Syn.* **1990**, *68*, 41-48. (b) Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7065-7068.

⁴⁴ (a) Hassner, A.; Fletcher, V. R.; Hamon, D. P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 264-265. (b) Hassner, A.; Krepski, L. R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1376-1379. (c) Deprés, J.-P.; Coelho, F.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1972-1973. (d) Greene, A. E.; Coelho, F.; Deprés, J.-P.; Brocksom, T. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1973-1975. (e) Brocksom, T. J.; Coelho, F.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E.; Freire de Lima, M. E.; Hamelin, O.; Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15313-15325.

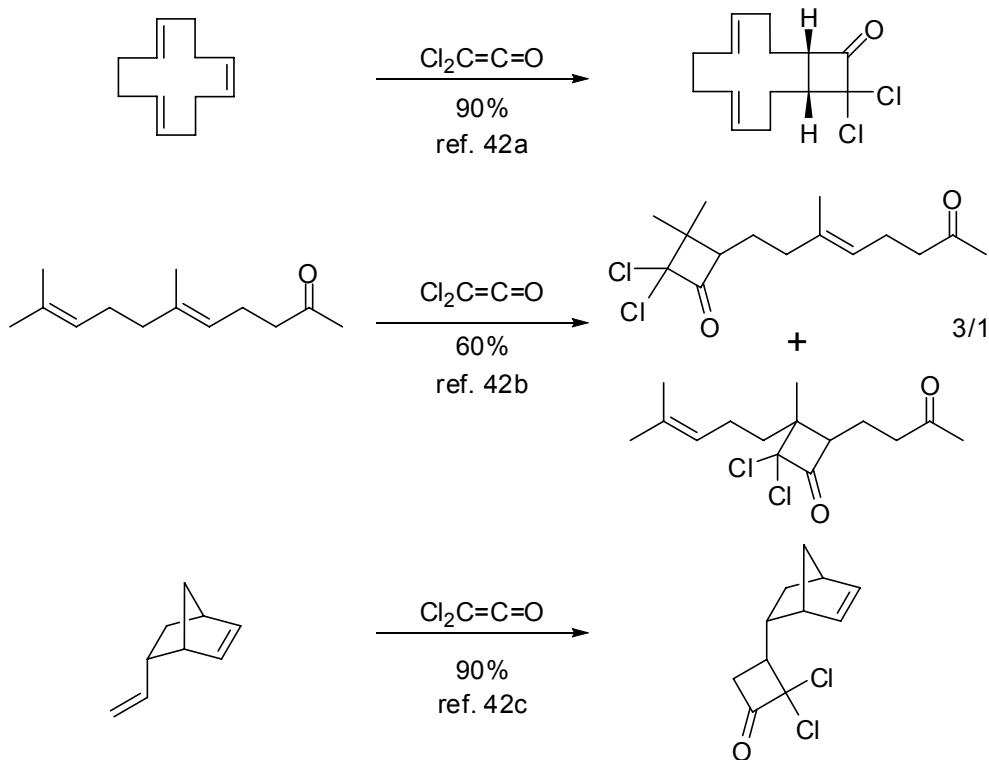


Schéma 19 Chimiosélectivité de la cycloaddition [2+2]

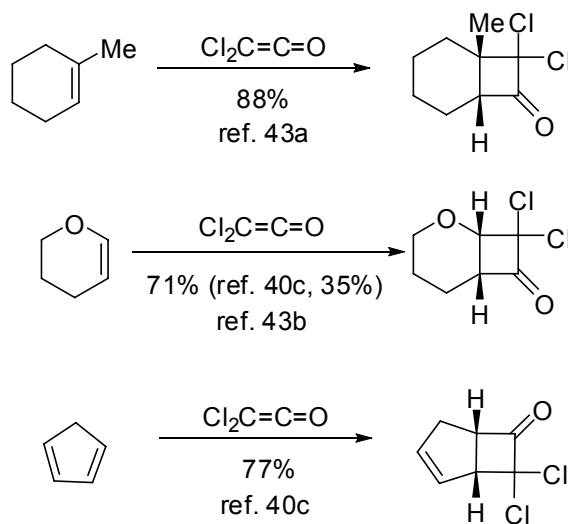


Schéma 20 Régiosélectivité de la cycloaddition [2+2]

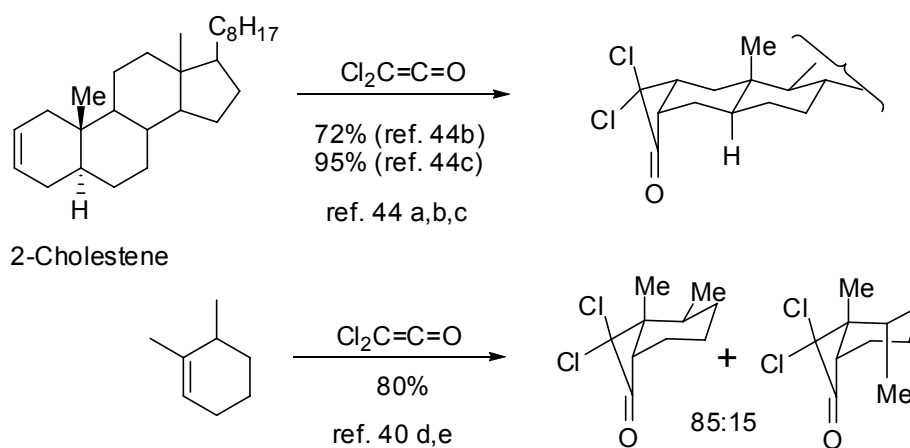


Schéma 21 Stéréosélectivité de la cycloaddition [2+2]

Des études fondées sur des calculs théoriques⁴⁵ offrent une meilleure prédiction et compréhension de la régiosélectivité (voire de la stéréosélectivité). Dans leurs calculs, le mécanisme apparaît toujours concerté mais asynchrone, avec la participation de la double liaison du carbonyle (Schéma 22).

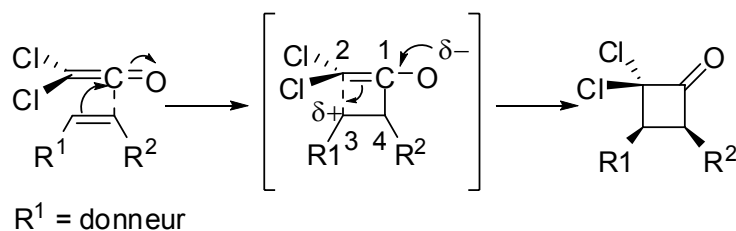


Schéma 22 Mécanisme de la cycloaddition [2+2] du dichlorocétène

Cette hypothèse implique la formation précoce de la liaison C1-C4 par rapport à la liaison C2-C3, conduisant à un état de transition avec l'apparition de charges partielles.

Les cyclobutanones α,α -dichlorées ainsi obtenues peuvent être engagées dans différentes procédures d'expansion de cycle très régiosélectives : la réaction de Baeyer-Villiger permet l'accès aux γ -lactones⁴⁶, la réaction de Beckmann conduit aux γ -lactames⁴⁷ ou encore la réaction avec le diazométhane pour former des cyclopentanones⁴⁸ et cyclopenténones⁴⁹ (Schéma 23).

⁴⁵ (a) Burke, L. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3149-3155. (b) Wang, X.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1754-1756. (c) Valenti, E.; Pericas, M. A.; Moyano, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3582-3593.

⁴⁶ (a) Au-Yeung, B.-W.; Fleming, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 79-80. (b) de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4940-4942 et références citées.

⁴⁷ (a) Nebois, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5210-5211. (b) Roche, C.; Kadlecikova, K.; Veyron, A.; Delair, P.; Philouze, C.; Greene, A. E.; Flot, D.; Burghammer, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8352-8363 et références citées.

⁴⁸ (a) Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4003-4005. (b) Deprés Jean-Pierre, *Synthèse de Prostaglandines Modifiées dans le Cycle. Expansion de cyclobutanones Substituées*, Thèse d'Etat, Grenoble, Université Joseph Fourier, novembre 1979

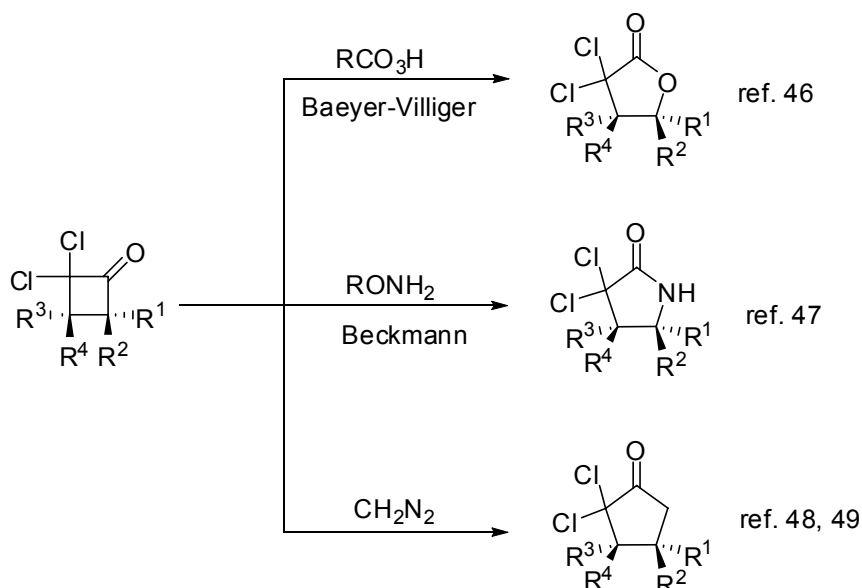


Schéma 23 Réactions d'expansion des dichlorocyclobutanones

Dans le cas du diazométhane, on obtient une α,α -dichlorocyclopentanone qui peut subir deux transformations essentielles: une réaction d'élimination, conduisant aux α -chloropenténones ou une réaction d'échange halogène-métal, suivie d'une alkylation et d'une élimination spontanée permettant ainsi l'accès aux α -alkylcyclopenténones^{48b, 49} (schéma 24).

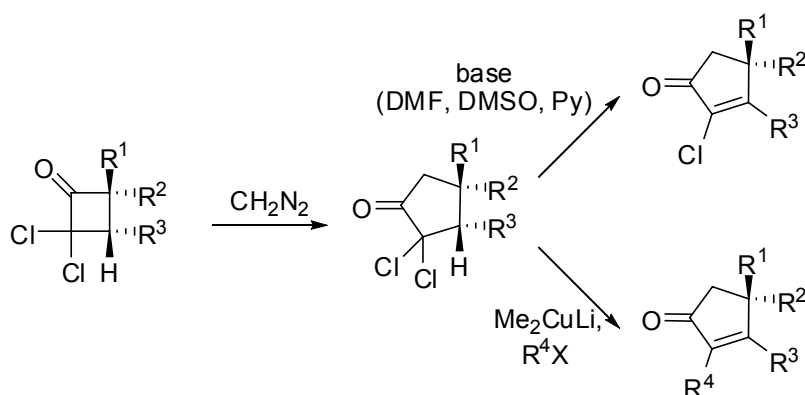


Schéma 24 Synthèse de cyclopenténones

Cette méthodologie nous a permis de réaliser la synthèse de nos intermédiaires clés **62** et **63**, par réaction de cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur un cycloheptatriène méthylyé (obtenu à partir de l'ion tropylium) ou non méthylyé, suivie d'une réaction d'expansion de cycle au diazométhane et d'une élimination d'HCl (annélation de 3 carbones à partir d'alcènes) (Schéma 25).

⁴⁹ Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2036-2037.

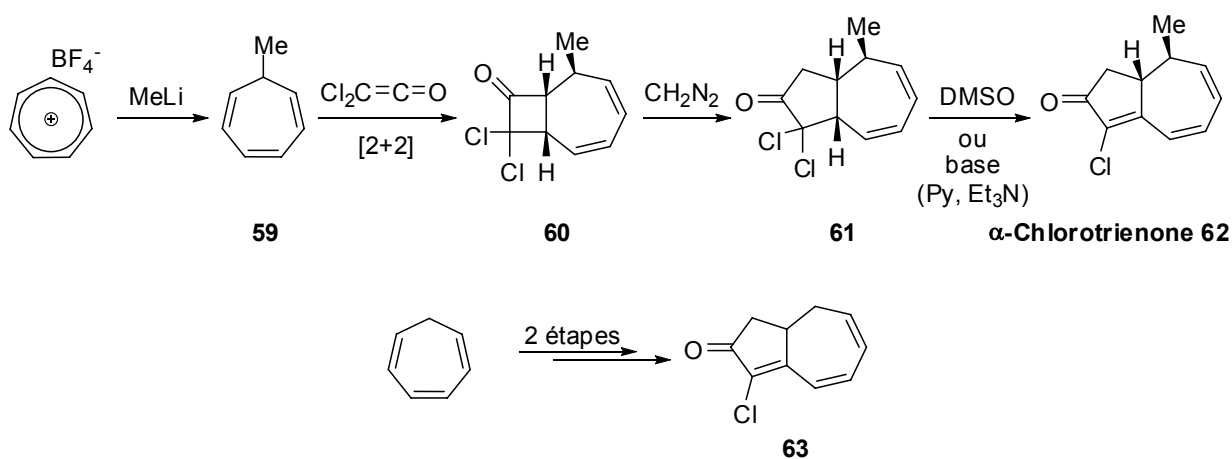
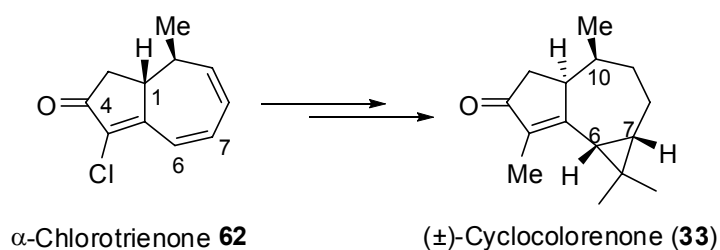


Schéma 25 Synthèse des intermédiaires clés

Les composés **62** et **63** constituent les deux intermédiaires clés de notre approche synthétique du squelette bicyclo[5.3.0]décane commun aux sesquiterpènes (aromadendranes, guaïanes et tri-*nor*-guaïanes) et aux diterpènes (daphnanes, tiglianes).

Les travaux déjà effectués au laboratoire ont montré qu'il était possible de réaliser de nombreuses transformations sélectives (cf. introduction) sur ces intermédiaires. C'est en s'appuyant sur ces résultats que nous avons décidé d'essayer de développer une approche générale et efficace des aromadendranes. Afin de valoriser cette approche, nous avons choisi de synthétiser la cyclocolorénone (Schéma 26).

Schéma 26 Synthèse de la (±)-cyclocolorénone à partir de **62**

Analyse rétrosynthétique

Nous observons que la cyclocolorénone possède un *gem*-diméthylcyclopropane fusionné avec le squelette bicyclo[5.3.0]décane, en position C6-C7 avec la stéréochimie α (cyclopropane en position *trans* par rapport au méthyle en C10). Or d'après les travaux précédents (Schéma 2, Introduction générale, ref 27 et 28), nous savons que les additions conjuguées de type Michael se font en C7 avec une stéréochimie β (face β) si le proton en C1 est β , et une stéréochimie α si le proton qui est

en C1 est α . Il faut noter que cette addition 1,6 est possible grâce à une déconjugaison⁵⁰ partielle de la double liaison terminale due à un angle dièdre existant d'environ 15° (Fig. 3).

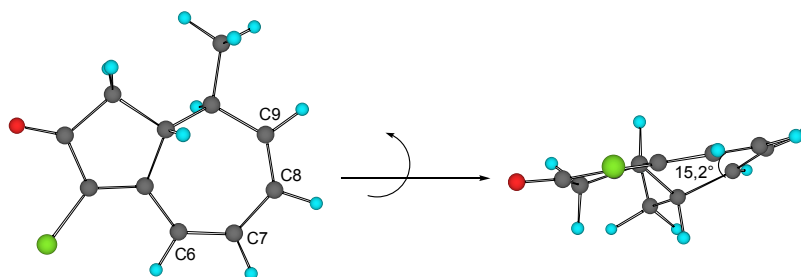


Fig. 3 Géométrie optimisée B3LYP/6-31G* de l'intermédiaire **62**

Il suffirait donc de réaliser une isomérisation de l'hydrogène en C1 pour contrôler la stéréochimie de la cyclopropanation. De plus, nous savons remplacer le chlore vinylique en position 4 par un méthyle à l'aide d'un couplage de type Miyaura-Suzuki, avec de bons rendements, nous conduisant à l'analyse rétrosynthétique suivante (Schéma 27):

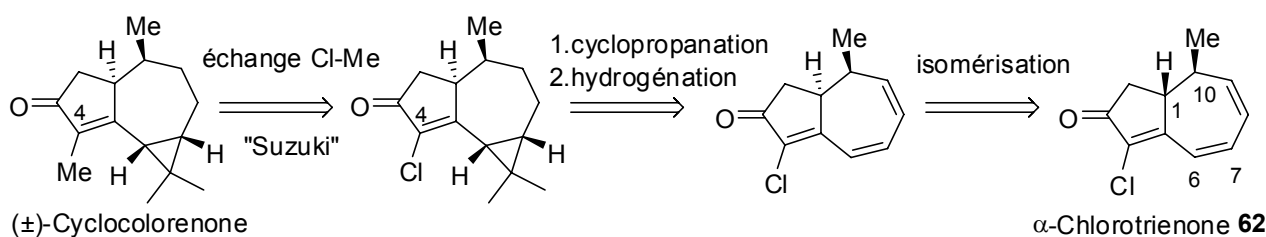
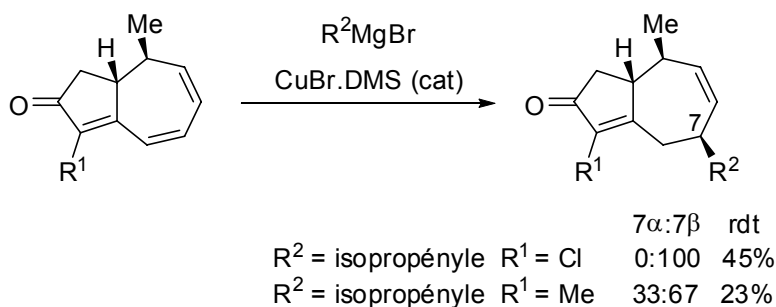


Schéma 27 Analyse rétrosynthétique de la cyclocolorénone

L'échange chlore-méthyle devra être réalisé en dernier lieu puisqu'il a été montré auparavant⁵¹ que la présence du chlore est nécessaire pour activer les réactions de type Michael (addition 1,6) sur le cycle à sept chaînons. En effet, en l'absence du chlore en C4, en plus des rendements faibles, la diastéréosélectivité n'est pas satisfaisante (Schéma 28).

⁵⁰ Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453-4455

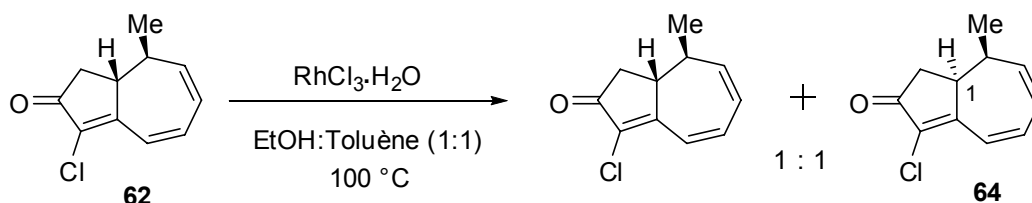
⁵¹ (a) Coquerel Y., *Nouvelle Approche Générale et Efficace de Produits Naturels Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane: Applications Synthétiques*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, octobre 2001. (b) Giannini A., *Synthèse Générale, Efficace et Stéréosélective de Guaianes et Guaianolides Naturels*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, avril 2005.

**Schéma 28** Addition conjuguée 1,6 d'un organocuprate

Le cyclopropane pourrait être introduit par une réaction de cyclopropanation directe sur l'intermédiaire hydroazulénique, par l'utilisation d'un ylure de soufre, un composé diazoté ou un carbène, etc... mais seulement après avoir réalisé l'isomérisation en C1 avec le rhodium^{51b}.

Réaction d'isomérisation

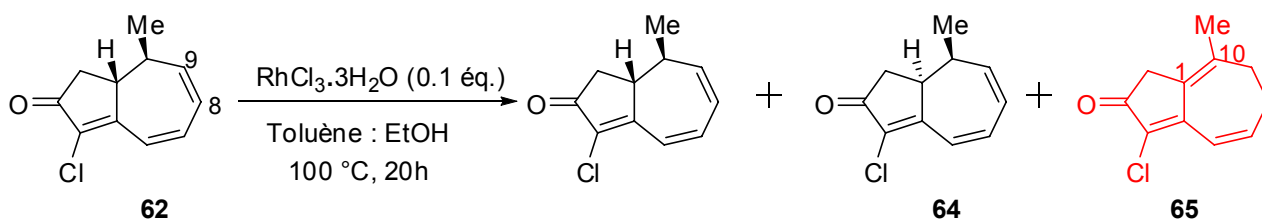
La réaction d'isomérisation a été récemment mise au point par notre équipe. Audrey Giannini, dans le cadre de sa thèse, a développé^{51b} une stratégie d'isomérisation de l' α -chlorotriénone en utilisant le chlorure de rhodium (III)^{52, 53}, donnant un mélange équimoléculaire d'isomères α et β séparables. L'isomère β de départ peut donc être facilement recyclé (Schéma 29).

**Schéma 29** Réaction d'isomérisation en C1

De ce fait, nous avons choisi d'utiliser ces conditions pour obtenir la bonne stéréochimie en jonction de cycle. Mais en étudiant plus profondément cette réaction, notamment en faisant varier le rapport éthanol-toluène, nous avons remarqué l'apparition d'un troisième produit **65** qui correspond à une migration de la dernière double liaison de la position C8-C9 à la position C10-C1 (Tableau 1).

⁵² Cramer, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1633-1639.

⁵³ Andrieux, J.; Barton, D. H. R.; Patin, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 359-363.



Toluène : EtOH		Rapport des produits obtenus (%)		
1	1 : 1	40	60	0
2	1 : 0	100	0	0
3	0 : 1	60	40	0
4	3.3 : 1	29	42	29
5	5 : 1	17	28	55
6	10 : 1	33.3	33.3	33.3

Tableau 1 Résultats en fonction du rapport toluène : éthanol

Dans les conditions classiques d'isomérisation (entrée 1) on a observé un rapport 3:2, en faveur du produit α , sans observer le produit de migration de la double liaison C8-C9. En réalisant la réaction seulement en présence de toluène (entrée 2), la réaction d'isomérisation n'a pas lieu, alors qu'en présence d'éthanol, sans toluène (entrée 3) le produit de départ reste majoritaire, sans observer le produit de "migration". Il semblerait que les meilleures conditions pour obtenir majoritairement le composé de "migration" soit la présence de seulement 20% d'éthanol (entrée 5). Il est à noter que le produit de migration de la double liaison terminale peut présenter un intérêt synthétique pour certains produits naturels, comme par exemple la (+)-aromadendra-1(10),4-dien-15-al-3-one⁵⁴ (Schéma 30).

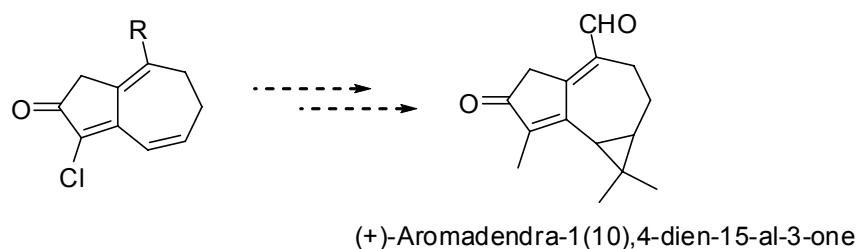


Schéma 30 Approche d'un carbaldéhyde aromadendrane

⁵⁴ Cabrera, G. M.; Oberti, J. C.; Gros, E. G.; Seldes, A. M. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1642-1643.

Dans une étude de mécanisme, Moore et coll.⁵⁵ postulent qu'un solvant donneur de proton est nécessaire pour former un complexe $HRh^{III}Cl_2$, qui est impliqué dans une insertion-élimination avec la double liaison. Nous avons alors voulu regarder l'effet de solvant (alcools) sur notre isomérisation (Tableau 2).

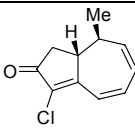
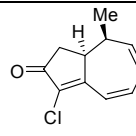
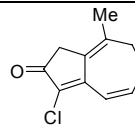
Toluène : ROH		Rapport des produits obtenus (%)		
				
1	Toluène : MeOH (5 : 1)	60	40	0
2	Toluène : <i>i</i> -PrOH 2 : 1	35	59	6
3	5 : 1	23	20	34+23 d'autres produits
4	10 : 1	32	40	28
5	Toluène : <i>t</i> -BuOH (5 : 1)	100	0	0
6	Toluène : AcOH (10: 1)	100	0	0
7	Toluène : 2-butanol 1 : 1	25	25	50
8	0 : 1	33	48	19 d'un autre produit

Tableau 2 Variation de la nature des solvants

Comme le montre ces résultats, en remplaçant l'éthanol avec le méthanol (entrée 1) on n'observe pas de produit de "migration" et le produit de départ reste majoritaire. En remplaçant l'éthanol avec l'*isopropanol* (entrées 2, 3 et 4), bien que l'on observe des traces du produit de "migration", la réaction donne beaucoup de produits secondaires non identifiés. En présence de *tert*-butanol (entrée 5) ou encore d'acide acétique (entrée 6) la réaction d'isomérisation n'a pas lieu. Par contre, en remplaçant l'éthanol avec le 2-butanol (entrée 7) on obtient majoritairement le composé de "migration", même si la réaction est moins propre que dans le cas de l'entrée 5-Tableau 1. Cette isomérisation nécessiterait donc une étude beaucoup plus approfondie pour essayer de favoriser davantage la formation du produit de "migration" et ainsi l'exploiter dans la synthèse de produits naturels.

⁵⁵ Trebellas, J. C.; Olechowski, J. R.; Jonassen, H. B.; Moore, D. W. *Journal of Organometallic Chemistry* **1967**, *9*, 153-158.

Ne voulant pas perdre l'objectif principal qui est la synthèse totale de la (\pm)-cyclocolorénone, nous avons appliqué les conditions classiques d'isomérisation pour obtenir l'isomère **64** voulu avec un rendement de 48% non recyclé (Schéma 31).

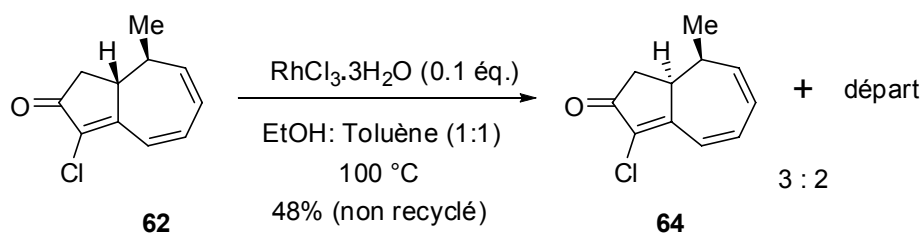


Schéma 31 Synthèse de l'isomère α **64** de l'intermédiaire clé

Cyclopropanation

Comme nous l'avons déjà observé, la structure de la cyclocolorénone comporte un *gem*-diméthylcyclopropane fusionné sur le squelette bicyclo[5.3.0]décane. Pour aboutir à la synthèse totale de la (\pm)-cyclocolorénone, il est nécessaire d'introduire ce cyclopropane. Pour ce faire, on s'est donc intéressé aux méthodes de cyclopropanation décrites dans la littérature.

La présence d'un cyclopropane dans de nombreux produits naturels ayant une activité biologique, ainsi que son rôle dans la chimie de synthèse, en tant qu'intermédiaire, a généré de nombreuses publications⁵⁶.

Simmons et Smith⁵⁷ découvrait il y a 50 ans, que la réaction d'un alcène avec le diiodométhane en présence de zinc activé donnait des cyclopropanes. L'espèce réactive est un carbénoïde de zinc de type RZnCH_2I , espèce qui peut être obtenue également à partir du diéthylzinc, nommé la variation de Furukawa⁵⁸. Nous avons testé ces conditions⁵⁹ sur notre intermédiaire clé **62** ainsi que sur son équivalent monohydrogéné **66a**, mais nous n'avons récupéré que des traces du produit de départ ainsi que différents composés, non identifiés, mais n'étant pas des produits de cyclopropanation (Schéma 32).

⁵⁶ (a) Donaldson, W. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589-8627. (b) Lebel, H.; Marcoux, J. F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050. (c) Pietruszka, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1051-1070. (d) Fedorynski, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1099-1132. (e) Sydnes, L. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1133-1150. (f) Reissig, H. U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151-1196.

⁵⁷ (a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323-5324. (b) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256-4264.

⁵⁸ (a) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 3353-3354. (b) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 53-58.

⁵⁹ Charette, A. B.; Wilb, N. *Synlett* **2002**, 176-178.

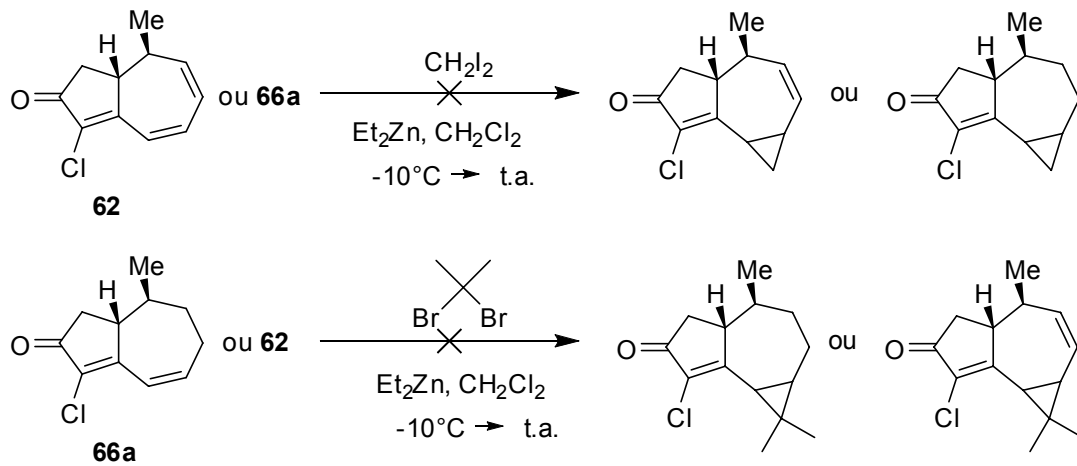


Schéma 32 Cyclopropanation suivant Furukawa

Il n'est pas très surprenant que l'on n'ait pas eu de réaction étant donné que nos doubles liaisons sont désactivées et que cette réaction de cyclopropanation est connue pour être concertée.

Une autre méthode de cyclopropanation possible est l'addition 1,3 dipolaire du 2-diazopropane⁶⁰ sur des alcènes activés, donnant d'abord des pyrazolines qui sont ensuite transformés en cyclopropane par élimination thermique ou photochimique de N₂. Le 2-diazopropane a été synthétisé selon la méthode d'Andrews⁶¹, par oxydation de l'acétone-hydrazone avec l'oxyde de mercure (II) en présence de KOH (Schéma 33).

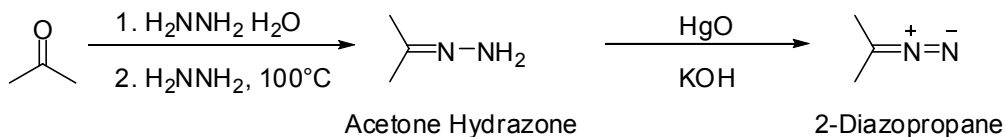


Schéma 33 Synthèse du 2-diazopropane

Mais la réaction de l'α-chlorotriénone **62** avec le 2-diazopropane nous a donné un mélange complexe de produits non identifiables (Schéma 34).

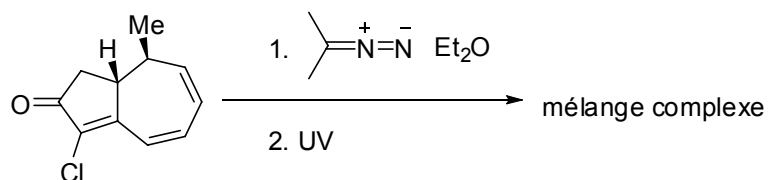


Schéma 34 Cyclopropanation avec le 2-diazopropane

⁶⁰ Franck-Neumann, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1968**, 7, 65-66.

⁶¹ Andrews, S. D.; Day, A. C.; Raymond, P.; Whiting, M. C. *Org. Synt. Coll.* **1988**, 6, 392-394.

Devant cette difficulté nous avons recherché une méthode alternative. En s'inspirant des travaux de Büchi³² qui a réalisé la synthèse totale de l'épicyclocolorénone, nous pouvions imaginer la construction du *gem*-diméthylcyclopropane en 2 étapes, en faisant d'abord une addition de HBr sur l'énone **41**, suivie d'une substitution nucléophile par l'énolate obtenu en milieu basique (Schéma 35).

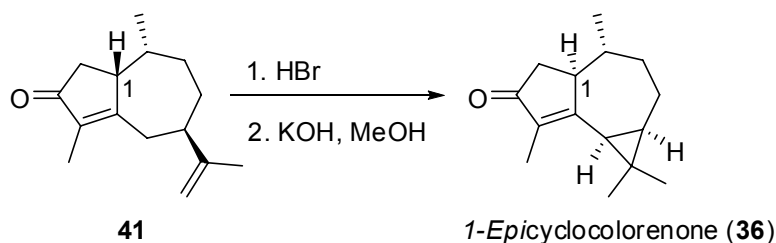


Schéma 35 Synthèse de l'épicyclocolorénone suivant Büchi et coll.³²

Des travaux menés précédemment^{51,62} ont démontré que l'on pouvait réaliser une addition conjuguée d'un organocuprate sur la triénone. Cette addition s'effectue sur le carbone 7, avec une excellente régiosélectivité et de façon stéréosélective (isomère β). La chlorodiénone **67a**, obtenue après une hydrogénation sélective de la double liaison terminale (Voir Chapitre II sur l'étude de cette hydrogénation sélective) sur **63** (isomère α en C1 de **62**), subit une addition conjuguée 1,6 toujours de façon diastéréosélective, avec un rendement de 55% (Schéma 36).

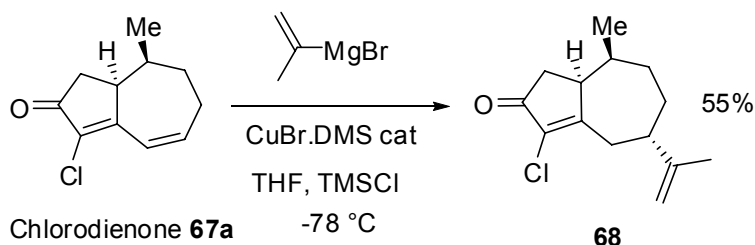


Schéma 36 Addition 1,6 conjuguée sur la chlorodiénone **67a**

Pour obtenir le même intermédiaire que Büchi³² il nous faut réaliser un échange chlore-méthyle sur le cycle à cinq. Cette transformation a déjà été étudiée et mise au point précédemment au laboratoire^{62,63}. Grâce au ligand développé par Buchwald (2-dicyclohexylphosphino-2'-6'-diméthoxybiphényle : dpdb)⁶⁴ la réaction de Miyaura-Suzuki⁶⁵ permet de réaliser un couplage très efficace, en particulier dans le cas des azulènes^{63a} mais également sur les guaïanolides^{63b} (Schéma 37).

⁶² Carret S., *Approche Générale, Efficace et Sélective de Produits Naturels Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Synthèse d'Azulènes et de Guaïanolides*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, décembre 2005.

⁶³ (a) Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130-5133. (b) Carret, S.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6870-6873.

⁶⁴ Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871-1876.

⁶⁵ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

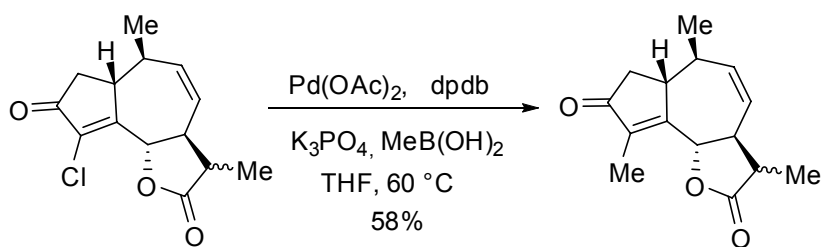
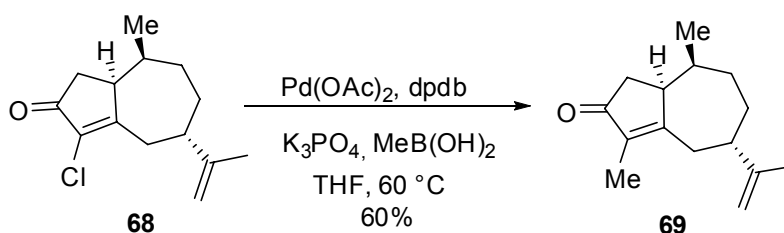
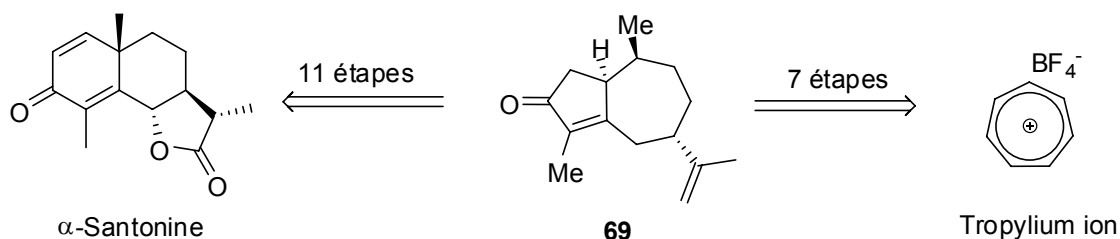


Schéma 37 Couplage de Miyaura-Suzuki sur les guaianolides

En utilisant ces conditions, on obtient le produit méthylé **69** avec un rendement de 60% (Schéma 38). Ainsi le même intermédiaire que celui utilisé par Büchi et coll.³² est synthétisé en seulement 4 étapes à partir de notre intermédiaire clé, et en 7 étapes à partir de l'ion tropylium.

Schéma 38 Echange chlore-méthyle sur le composé **68**

Rappelons que dans la synthèse de l'épicyclocolorénone réalisée par Büchi et coll.³², il a fallu 11 étapes pour atteindre l'intermédiaire **69** (Schéma 39).

Schéma 39 Synthèse de l'intermédiaire **69**

Bien que cette voie de synthèse soit acceptable, le nombre d'étapes nous paraît important et ne nous donne pas une entière satisfaction. De plus, on risque d'avoir la même réaction d'épimérisation que Büchi. C'est la raison pour laquelle nous avons cherché à résoudre la réaction de cyclopropanation, permettant une approche beaucoup plus efficace et courte.

Corey⁶⁶ a démontré que l'addition des ylures soufrés, sur des cétones α,β -insaturées, donne les cyclopropanes correspondants. Le cyclopropane est formé *via* une addition de type Michael, suivie d'une substitution intramoléculaire. De nos jours cette réaction a trouvé beaucoup d'applications dans la synthèse de *gem*-diméthylcyclopropanes⁶⁷.

Pour réaliser cette réaction de cyclopropanation nous avons dû d'abord synthétiser l'ylure de soufre **70** selon une méthode récemment décrite dans la littérature⁶⁸ (Schéma 40), puisque la méthode classique de Julia⁶⁹ (échange de contre ion) ne nous a pas donné des bons résultats.

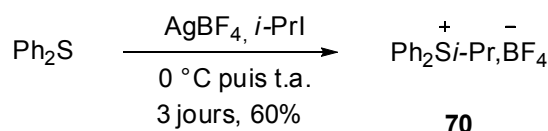


Schéma 40 Synthèse de l'isopropyldiphenylsulfonium tétrafluoroborate (**70**)

Mais les essais de cyclopropanation, suivant la méthode de Corey, effectués sur notre intermédiaire clé **62**, ne nous ont donné qu'un mélange complexe de produits qui semble ne contenir que des traces du produit désiré **71** (Schéma 41).

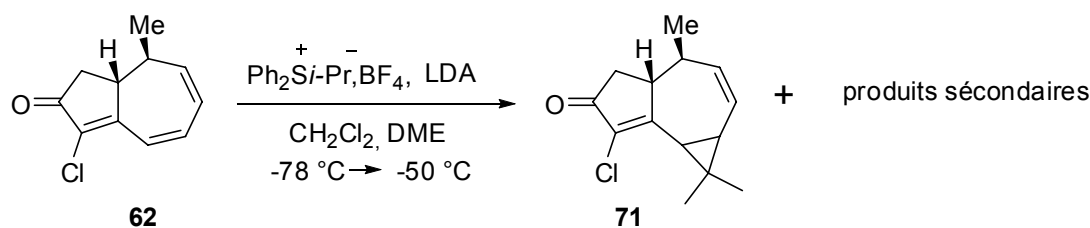


Schéma 41 Essai de cyclopropanation sur l'intermédiaire clé **62**

Récemment, Madalengoita et Mamai^{67b} ont montré que l'ajout d'un acide de Lewis dans la réaction de cyclopropanation, permettait d'obtenir une bonne diastéréosélectivité, en utilisant le triflate d'ytterbium $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (Schéma 42)

⁶⁶ (a) Corey, E. J.; Jautelat, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3912-3914. (b) Corey, E. J.; Jautelat, M.; Oppolzer, W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 2325-2328.

⁶⁷ (a) Edwards, M. G.; Paxton, R. J.; Pugh, D. S.; Taylor, R. J. K. *Synlett* **2008**, 521-524. (b) Mamai, A.; Madalengoitia, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9009-9014.

⁶⁸ Matsuyama, H.; Nakamura, T.; Iyoda, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4796-4803.

⁶⁹ Badet, B.; Julia, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1101-1104.

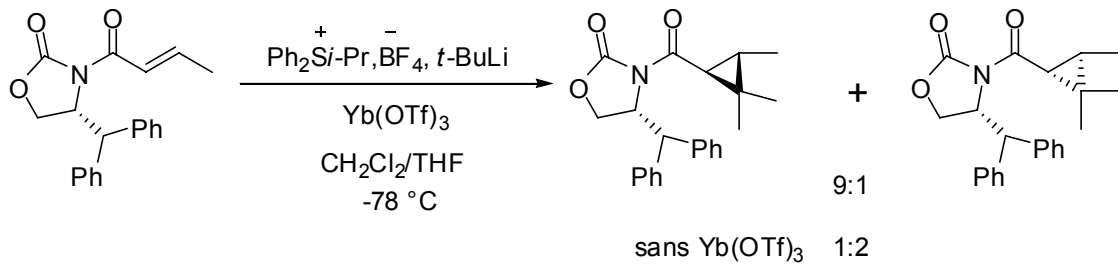


Schéma 42 Cyclopropanation avec un ylure de soufre en présence de Yb(OTf)_3

Nous avons alors tenté d'utiliser un acide de Lewis pour activer notre intermédiaire. Notre choix s'est porté sur le triflate de scandium Sc(OTf)_3 , en utilisant comme base le LiHMDS (schéma 43).

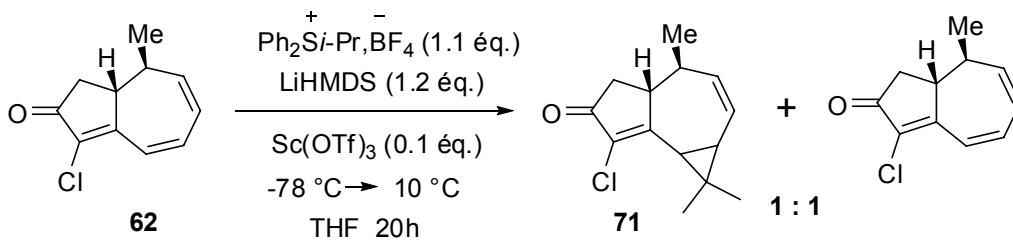


Schéma 43 Cyclopropanation sur l'intermédiaire clé **62** en présence de Sc(OTf)_3

La première tentative de cyclopropanation nous a donné un résultat intéressant dans la mesure où le produit désiré s'est formé même s'il restait encore 50% de produit de départ. Mais le plus intéressant est que l'on obtient qu'un seul dia. Face à ce résultat encourageant, nous avons essayé de faire varier les conditions opératoires afin d'obtenir de meilleurs résultats (Schéma 44).

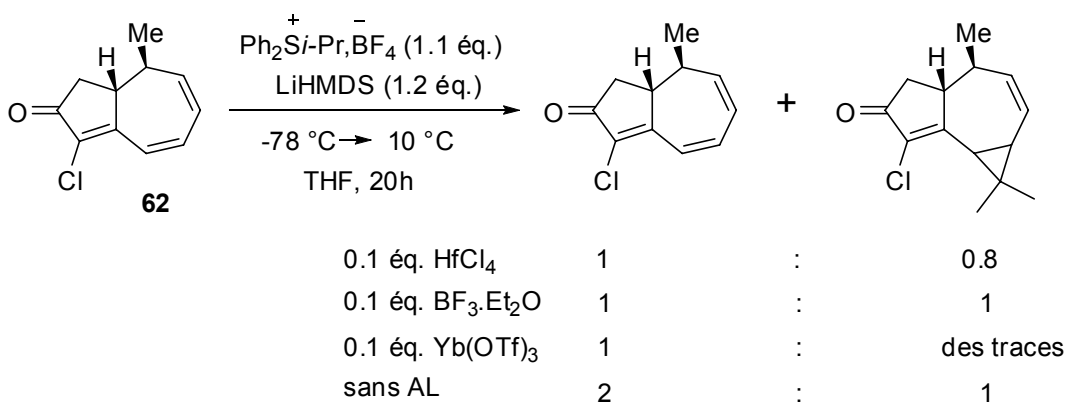


Schéma 44

En remplaçant le triflate de scandium avec le chlorure de hafnium, on obtient un rapport 1:0.8, en faveur du produit de départ. En présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ on a le même rapport qu'en présence de

triflate de scandium, sauf que la réaction est moins propre. En présence de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ seuls des traces de cyclopropanation sont obtenues.

En essayant la réaction sans acide de Lewis et avec LiHMDS comme base, on observe de meilleurs résultats par rapport aux conditions de Corey (LDA comme base). Il semblerait donc que le choix de la base puisse jouer un rôle important dans la réaction de cyclopropanation.

Après ces premiers résultats encourageants, nous nous sommes tournés vers l'isomère α **64**, de notre intermédiaire clé **62**, puisque c'est lui qui contient la bonne stéréochimie relative en C1 et C10 et qui devrait donner le bon isomère α de cyclopropanation. A notre surprise, en présence de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, la réaction devient totale, sans présence de produits secondaires notables.

Ainsi nous avons montré une fois de plus que les additions conjuguées 1,6 sont diastéréosélectives (un seul isomère α ou β) et sont contrôlées par la stéréochimie α ou β de l'hydrogène en C1 (Schéma 45).

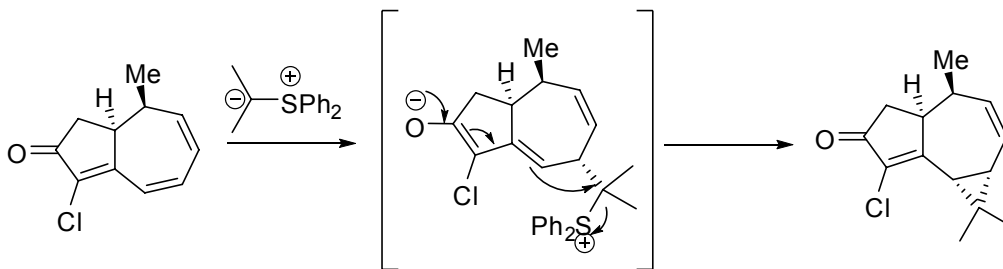


Schéma 45 Mécanisme de la cyclopropanation avec l'ylure de soufre

Malheureusement, en essayant de purifier le brut de réaction, relativement propre par RMN du ^1H , sur silice, nous avons eu beaucoup de pertes en masse. Malgré des essais de purification sur alumine neutre ou sur florisil, nous ne récupérons le produit désiré qu'avec seulement 40% de rendement. Ce rendement relativement faible pourrait s'expliquer par la fragilité des cyclopropanes allyliques. Néanmoins, ce résultat, bien que très encourageant est en cours d'optimisation (Schéma 46).

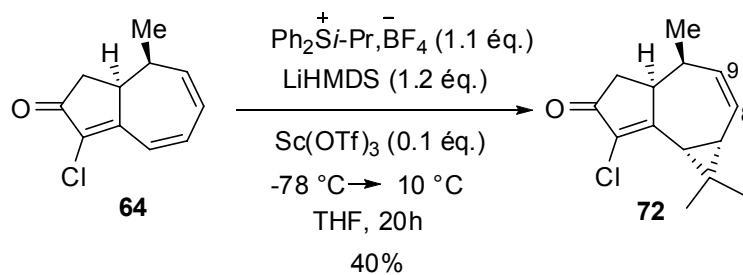


Schéma 46 Cyclopropanation de l'isomère α , **64**

Avec cet intermédiaire **72**, il ne nous reste que deux étapes pour obtenir la (\pm)-cyclocolorénone : une réaction d'hydrogénation de la double liaison en C8-C9 et l'échange Cl-Me.

Afin d'obtenir de meilleurs résultats et éviter des pertes éventuellement provoquées par la purification, nous avons engagé la réaction d'hydrogénation directement sur le brut de réaction de cyclopropanation. Malheureusement, le diphényle sulfure formé dans la réaction, empoisonne le catalyseur d'hydrogénation (Pd/C) et la réaction d'hydrogénation n'a pas lieu. Ainsi, on s'est contenté de ce rendement provisoire (40%) et un traitement oxydant de manière à éliminer le Ph₂S reste à envisager. Pour la réaction d'hydrogénation, nous avons choisi des conditions classiques, H₂ et palladium sur charbon, qui donnent quantitativement le produit hydrogéné **73** (Schéma 47)

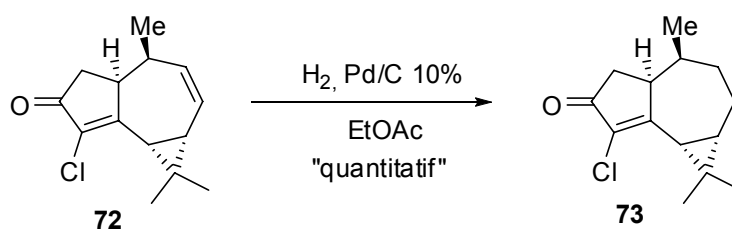


Schéma 47 Hydrogénation de **72**

Une dernière étape de couplage restant à réaliser pour obtenir la (\pm)-cyclocolorénone (**33**). Nous avons, dans un premier temps, réalisé l'échange chlore-méthyle dans les mêmes conditions que lors de la synthèse de la (\pm)-geigerine^{63b} (Schéma 37).

Mais, à 60 °C, nous n'avons pas eu de réaction et nous avons dû chauffer à 100 °C pour réaliser l'échange et ceci avec un bon rendement de 69% (Schéma 48).

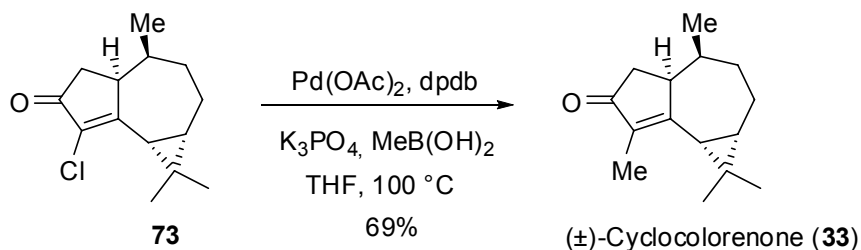
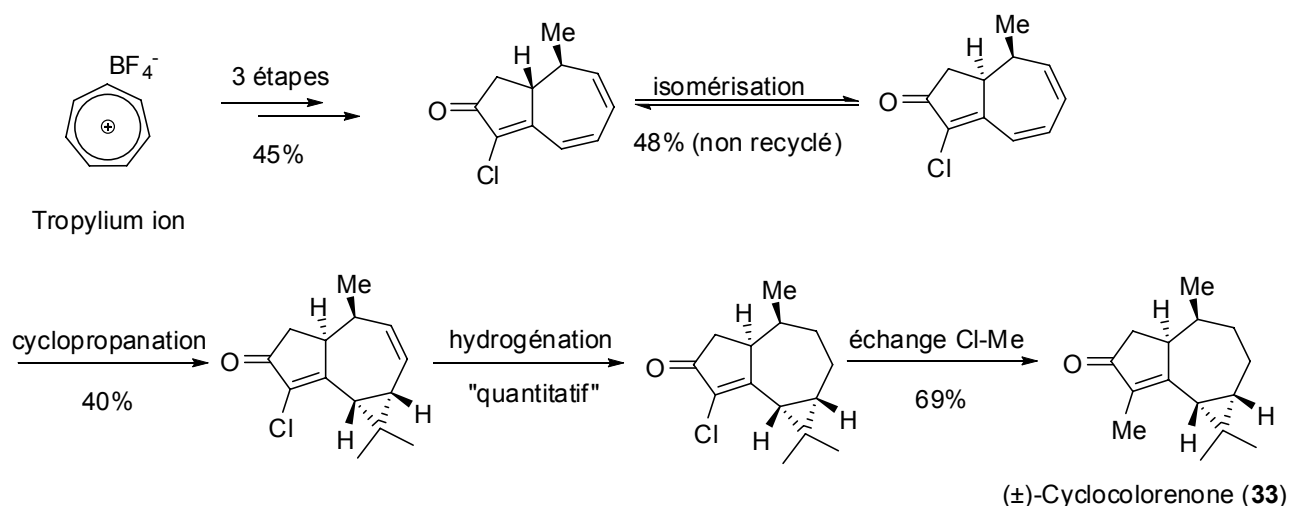


Schéma 48 Echange Cl-Me sur le composé **73**

Nos spectres de RMN (¹H et ¹³C) étant identiques à ceux décrits dans la littérature²⁸, nous avons donc bien réalisé la synthèse de la (\pm)-cyclocolorénone (**33**) en seulement 7 étapes et avec un rendement global de 6% non recyclé (67% par étape) et de 8.4% recyclé une fois (soit 70% par étape) (Schéma 49). Nous avons montré une fois de plus la flexibilité de notre voie synthétique aux différents sesquiterpènes autres que les guaianolides^{63b}, comme les aromadendranes.

Schéma 49 Synthèse totale de la (±)-cyclocolorénone (**33**)

Il est important de souligner que faute de temps, la réaction de cyclopropanation diastéréosélective n'a pas pu être optimisée et qu'une étude supplémentaire pour atteindre les aromadendranes serait nécessaire.

Ainsi, en utilisant la même stratégie, nous pourrions obtenir d'autres aromadendranes. En effet, la réaction de cyclopropanation avec l'ylure de soufre adapté, permet d'introduire assez facilement ce *gem*-diméthylcyclopropane, ouvrant la voie vers d'autres aromadendranes. Des travaux pour de nouvelles synthèses sont actuellement à l'étude dans notre équipe pour essayer de synthétiser le (±)-aromadendra-1(10),7-diène-15-al-3-one⁷⁰, le 1(10)-4(5)-aromadendranediène⁷¹ ou la tridensénone⁷² (Fig. 4).

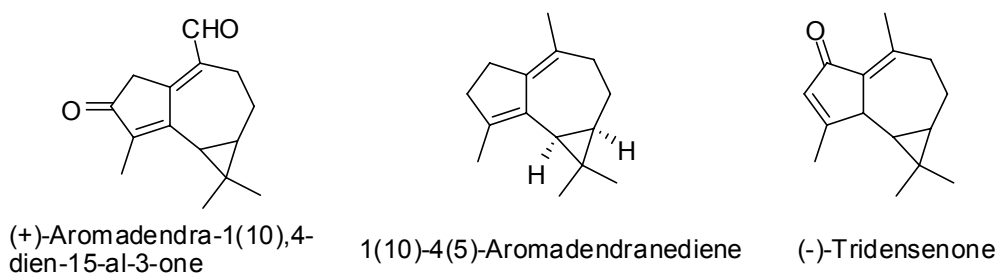


Fig. 4

Par exemple, en optimisant la réaction de "migration" de la dernière double liaison, on pourrait avoir accès au (±)-1(10)-4(5)-aromadendranediène en seulement 4 étapes à partir de notre

⁷⁰ Cabrera, G. M.; Oberti, J. C.; Gros, E. G.; Seldes, A. M. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1642-1643.

⁷¹ (a) Friedel, H. D.; Matusch, R. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1753-1759. (b) von Reuß, S. H.; Wu, C.-L.; Muhle, H.; König, W. A. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 2277-2291. (c) Adio, A. M.; König, W. A. *Tetrahedron: Asym.* **2007**, *18*, 1693-1700.

⁷² (a) Toyota, M.; Asakawa, Y.; Takemoto, T. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 2359-2366. (b) Wessels, M.; König, G. M.; Wright, A. D. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 370-372. (c) Lu, R.; Paul, C.; Basar, S.; König, W. A.; Hashimoto, T.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **2003**, *63*, 581-587.

hydroazulénone **62** soit en 7 étapes à partir de l'ion tropylium, ou encore à la (\pm)-tridensénone (Schéma 50).

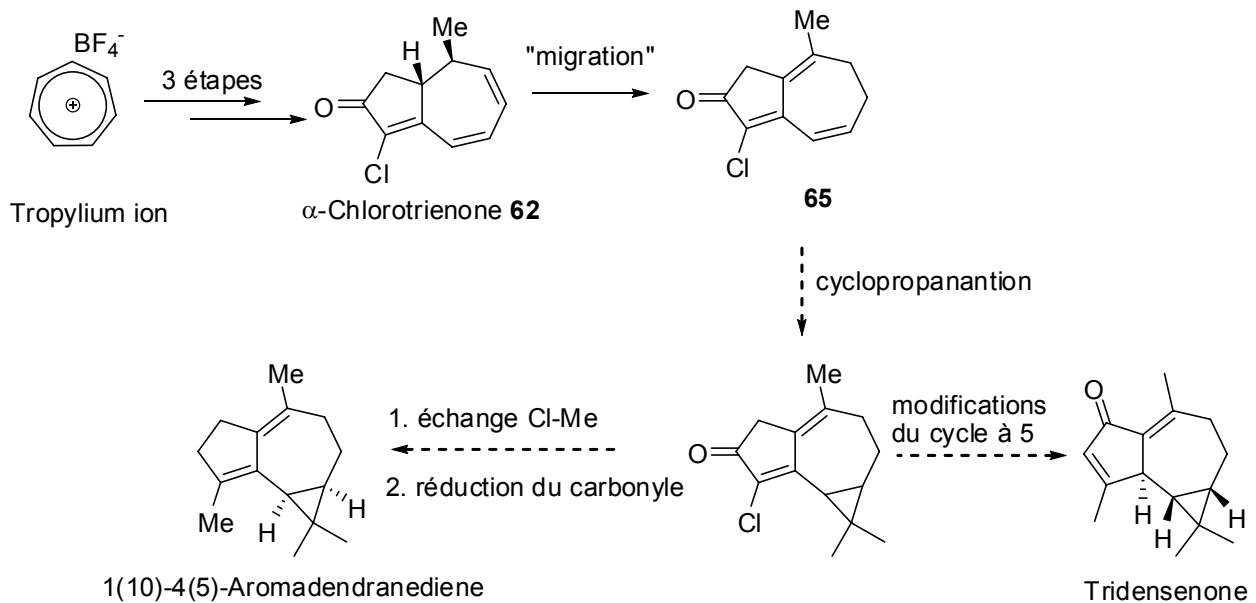


Schéma 50

Quant à la synthèse de la (\pm)-Aromadendra-1(11),7-diène-15-al-10-one, un nouvel intermédiaire hydroazulénone est étudié, pouvant également donner accès à d'autres composés naturels comme par exemple le β -spathulène⁷³, inaccessible à partir de notre intermédiaire clé initial, l' α -chlorotrienone (Schéma 51).

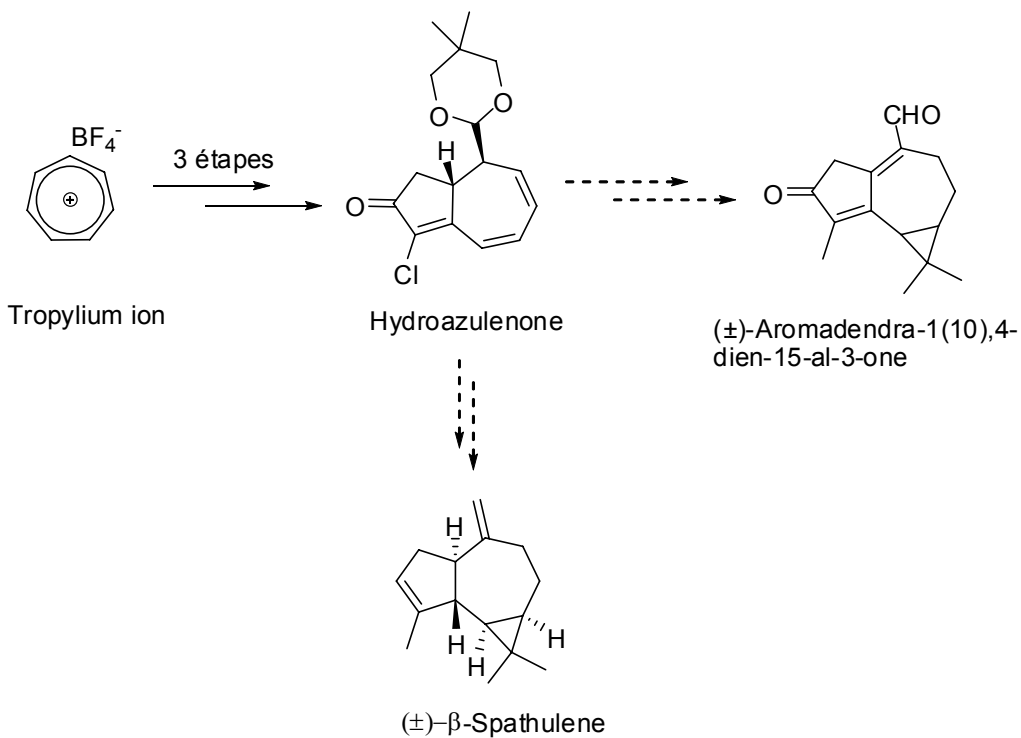


Schéma 51

⁷³ Terhune, S. J.; Hogg, J. W.; Lawrence, B. M. *Phytochemistry* **1974**, *13*, 865-866.

Bibliographie

- ¹ Gijsen, H. J. M.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Groot, A. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1995**, *64*, 149-193.
- ² (a) Pour les produits 2 et 3 voir : von Reu, S. H.; Wu, C.-L.; Muhle, H.; Konig, W. A. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 2277-2291. (b) Pour le composé 4 : Toyota, M.; Nakamura, I.; Takaoka, S.; Kan, Y.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1996**, *41*, 575-580.
- ³ Graham, B.A.; Jefferies, P.R.; Melrose, G.J.H.; Thieberg, K.J.L.; White, D.E. *Austral. J. Chem.* **1960**, *13*, 372-379.
- ⁴ van Lier, F. P.; Hesp, T. G. M.; van der Linde, L. M.; van der Weerd, A. J. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2109-2110.
- ⁵ Gijsen, H. J. M.; Wijnberg, J. B. P. A.; Stork, G. A.; de Groot, A.; de Waard, M. A.; van Nistelrooy, J. G. M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2465-2476.
- ⁶ Bohlmann, F.; Grenz, M.; Jakupovic, J.; King, R. M.; Robinson, H. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 1213-1218.
- ⁷ (a) Goldsby, G.; Burke, B. A. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 1059-1063. (b) Silva, G. L.; Oberti, J. C.; Herz, W. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 859-861.
- ⁸ Tressl, R.; Engel, K. H.; Kossa, M.; Koepler, H. *J. Agric. Food Chem.* **1983**, *31*, 892-897.
- ⁹ Buchi, G.; Chow, S. W.; Matsuura, T.; Popper, T. L.; Rennhard, H. H.; Wittenau, M. S. v. *Tetrahedron Lett.* **1959**, *1*, 14-19.
- ¹⁰ Moreno-Dorado, F. J.; Lamers, Y. M. A. W.; Mironov, G.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Groot, A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7743-7750.
- ¹¹ Rienäcker, R.; Graefe, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, *24*, 320-321.
- ¹² (a) Weyerstahl, P.; Marschall, H.; Weirauch, M.; Thefeld, K.; Surburg, H. *Flavour and Fragrance Journal* **1998**, *13*, 295-318. (b) Warmers, U.; Konig, W. A. *Phytochemistry* **1999**, *52*, 99-104.
- ¹³ Büchi, G.; Hofheinz, W.; Paukstelis, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4113-4114.
- ¹⁴ Smith, H. G. *Proc. R. Soc. N. S. Wales* **1901**, *35*, 124.
- ¹⁵ Surburg, H.; Mondon, A. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 118-131
- ¹⁶ Jenniskens, L. H. D.; Wijnberg, J. B. P. A.; De Groot, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6585-6591.
- ¹⁷ Shook, C. A.; Romberger, M. L.; Jung, S. H.; Xiao, M.; Sherbine, J. P.; Zhang, B.; Lin, F. T.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10754-10773.
- ¹⁸ Corbett, R. E.; Speden, R. N. *J. Chem. Soc.* **1958**, 3710-3715.
- ¹⁹ Krepinsky, J.; Herout, V. *Collection Czech. Chem. Commun.* **1962**, *27*, 2459-2462.
- ²⁰ Mikhailova, N. S.; Konovalova, O. A.; Zakharov, P. I.; Rybalko, K. S. *Chemistry of Nat. Compounds* **1978**, *14*, 173-175.
- ²¹ *Encyclopédie Méthodique, Botanique*, **1789**, tome 3, 458-460.

- ²² Rao, K. V.; Davis, T. L. *Planta medica* **1982**, *44*, 249-250.
- ²³ Jacyno, J. M.; Montemurro, N.; Bates, A. D.; Cutler, H. G. *J. Agric. Food Chem.* **1991**, *39*, 1166-1168.
- ²⁴ Matsuo, A.; Nakayama, M.; Sato, S.; Nakamoto, T.; Uto, S.; Hayashi, S. *Experientia* **1974**, *30*, 321-322.
- ²⁵ Wu, C.-L.; Chen, C.-L. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 4213-4217.
- ²⁶ Nagashima, F.; Momosaki, S.; Watanabe, Y.; Takaoka, S.; Huneck, S.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1996**, *42*, 1361-1366.
- ²⁷ Handayani, D.; Edrada, R. A.; Proksch, P.; Wray, V.; Witte, L.; van Ofwegen, L.; Kunzmann, A. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 716-718.
- ²⁸ Rao, C. B.; Sekhar, V. C.; Sarvani, B.; Rao, D. V. *Indian J. of Chem., Section B: Organic Chem. Including Medicinal Chemistry* **2004**, *43B*, 1329-1331.
- ²⁹ Palmade, M.; Pesnelle, P.; Streith, J.; Ourisson, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1960**, 1950-1960.
- ³⁰ Streith, J.; Ourisson, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1960**, 1960-1965.
- ³¹ Pesnelle, P.; Ourisson, G. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1744-1747.
- ³² Büchi, G.; Kauffman, J. M.; Loewenthal, H. J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3403-3408.
- ³³ Barton, D. H. R.; De Mayo, P.; Shafiq, M. *J. Chem. Soc.* **1957**, 929-935.
- ³⁴ Streith, J.; Blind, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 2133-2134.
- ³⁵ Caine, D.; Ingwalson, P. F. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3751-3752.
- ³⁶ Bates, R. B.; Büchi, G.; Matsuura, T.; Shaffer, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2327-2337.
- ³⁷ Narang, S. A.; Dutta, P. C. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1119-1127.
- ³⁸ (a) Saha, M.; Bagby, B.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 915-918. (b) Saha, M.; Muchmore, S.; van der Helm, D.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1960-1966.
- ³⁹ Stevens, H. C.; Reich, D. A.; Brandt, D. R.; Fountain, K. R.; Gaughan, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5257-5259.
- ⁴⁰ (a) Ghosez, L.; Montaigne, R.; Mollet, P. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 135-139. (b) Montaigne, R.; Ghosez, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1968**, *7*, 221 (c) Ghosez, L.; Montaigne, R.; Roussel, A.; Vanlierde, H.; Mollet, P. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 615-633.
- ⁴¹ (a) Brady, W. T.; Waters, O. H. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3703-3705. (b) Brady, W. T.; Hoff, E. F.; Roe, R.; Parry, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5679-5680.
- ⁴² (a) Mehta, G.; Rao, H. S. P. *Syn. Comm.* **1985**, *15*, 991-1000. (b) McMurry, J. E.; Bosch, G. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4885-4893. (c) Dowd, P.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10084-10085.
- ⁴³ (a) Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *Org. Syn.* **1990**, *68*, 41-48. (b) Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7065-7068.

- ⁴⁴ (a) Hassner, A.; Fletcher, V. R.; Hamon, D. P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 264-265. (b) Hassner, A.; Krepski, L. R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1376-1379. (c) Deprés, J.-P.; Coelho, F.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1972-1973. (d) Greene, A. E.; Coelho, F.; Deprés, J.-P.; Brocksom, T. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1973-1975. (e) Brocksom, T. J.; Coelho, F.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E.; Freire de Lima, M. E.; Hamelin, O.; Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15313-15325.
- ⁴⁵ (a) Burke, L. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3149-3155. (b) Wang, X.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1754-1756. (c) Valenti, E.; Pericas, M. A.; Moyano, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3582-3593.
- ⁴⁶ (a) Au-Yeung, B.-W.; Fleming, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 79-80. (b) de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4940-4942 et références citées.
- ⁴⁷ (a) Nebois, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5210-5211. (b) Roche, C.; Kadlecikova, K.; Veyron, A.; Delair, P.; Philouze, C.; Greene, A. E.; Flot, D.; Burghammer, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8352-8363 et références citées.
- ⁴⁸ (a) Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4003-4005. (b) Deprés Jean-Pierre, *Synthèse de Prostaglandines Modifiées dans le Cycle. Expansion de cyclobutanones Substituées*, Thèse d'Etat, Grenoble, Université Joseph Fourier, novembre 1979
- ⁴⁹ Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2036-2037
- ⁵⁰ Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453-4455
- ⁵¹ (a) Coquerel Y., *Nouvelle Approche Générale et Efficace de Produits Naturels Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Applications Synthétiques*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, octobre 2001. (b) Giannini A., *Synthèse Générale, Efficace et Stéréosélective de Guaianes et Guaianolides Naturels*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, avril 2005.
- ⁵² Cramer, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1633-1639.
- ⁵³ Andrieux, J.; Barton, D. H. R.; Patin, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 359-363.
- ⁵⁴ Cabrera, G. M.; Oberti, J. C.; Gros, E. G.; Seldes, A. M. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1642-1643.
- ⁵⁵ Trebellas, J. C.; Olechowski, J. R.; Jonassen, H. B.; Moore, D. W. *Journal of Organometallic Chemistry* **1967**, *9*, 153-158.
- ⁵⁶ (a) Donaldson, W. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589-8627. (b) Lebel, H.; Marcoux, J. F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050. (c) Pietruszka, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1051-1070. (d) Fedorynski, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1099-1132. (e) Sydnes, L. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1133-1150. (f) Reissig, H. U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151-1196.
- ⁵⁷ (a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323-5324. (b) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256-4264.

- ⁵⁸ (a) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 3353-3354. (b) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron* **1968**, 24, 53-58.
- ⁵⁹ Charette, A. B.; Wilb, N. *Synlett* **2002**, 176-178.
- ⁶⁰ Franck-Neumann, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1968**, 7, 65-66.
- ⁶¹ Andrews, S. D.; Day, A. C.; Raymond, P.; Whiting, M. C. *Org. Synt. Coll.* **1988**, 6, 392-394.
- ⁶² Carret S., *Approche Générale, Efficace et Sélective de Produits Naturels Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Synthèse d'Azulènes et de Guaianolides*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, décembre 2005.
- ⁶³ (a) Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 5130-5133. (b) Carret, S.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 6870-6873.
- ⁶⁴ Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 1871-1876.
- ⁶⁵ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483.
- ⁶⁶ (a) Corey, E. J.; Jautelat, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3912-3914. (b) Corey, E. J.; Jautelat, M.; Oppolzer, W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 2325-2328.
- ⁶⁷ (a) Edwards, M. G.; Paxton, R. J.; Pugh, D. S.; Taylor, R. J. K. *Synlett* **2008**, 521-524. (b) Mamai, A.; Madalengoitia, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9009-9014.
- ⁶⁸ Matsuyama, H.; Nakamura, T.; Iyoda, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4796-4803.
- ⁶⁹ Badet, B.; Julia, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 1101-1104.
- ⁷⁰ Cabrera, G. M.; Oberti, J. C.; Gros, E. G.; Seldes, A. M. *Phytochemistry* **1993**, 34, 1642-1643.
- ⁷¹ (a) Friedel, H. D.; Matusch, R. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1753-1759. (b) von Reuß, S. H.; Wu, C.-L.; Muhle, H.; König, W. A. *Phytochemistry* **2004**, 65, 2277-2291. (c) Adio, A. M.; König, W. A. *Tetrahedron: Asym.* **2007**, 18, 1693-1700.
- ⁷² (a) Toyota, M.; Asakawa, Y.; Takemoto, T. *Phytochemistry* **1981**, 20, 2359-2366. (b) Wessels, M.; König, G. M.; Wright, A. D. *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 370-372. (c) Lu, R.; Paul, C.; Basar, S.; König, W. A.; Hashimoto, T.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **2003**, 63, 581-587.
- ⁷³ Terhune, S. J.; Hogg, J. W.; Lawrence, B. M. *Phytochemistry* **1974**, 13, 865-866.

CHAPITRE II

Synthèse de guaïanes et approche des tri-nor-guaïanes

Généralités

Les guaïanes et les tri-nor-guaïanes sont des composés naturels assez abondants qui contiennent le squelette bicyclo[5.3.0]décane. Leur structure est apparemment moins complexe que celle des guaïanolides (plus abondants), et on dénombre plus de 500 produits connus et identifiés¹ (Fig. 1).

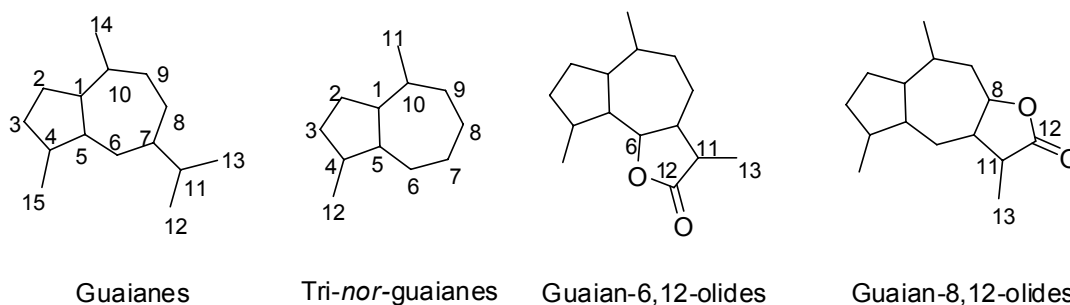


Fig. 1 Squelette général des guaïanes, tri-nor-guaïanes et guaïanolides

Les guaïanes, les tri-nor-guaïanes et les guaïanolides font toujours l'objet d'un intérêt croissant du point de vue synthétique. Chaque année de nouveaux guaïanes et tri-nor-guaïanes sont isolés et identifiés, comme par exemple, assez récemment la guaïadiénone² **74**. Mais, des tri-nor-guaïanes isolés et identifiés déjà depuis plus de 25 ans, comme la norpéchuélone (**75**) et le norpéchuéol³ (**76**), n'ont pas encore été synthétisés (Fig. 2). On trouve dans la littérature un certain nombre de synthèses (hémisynthèses ou synthèses totales) que l'on développera en partie.

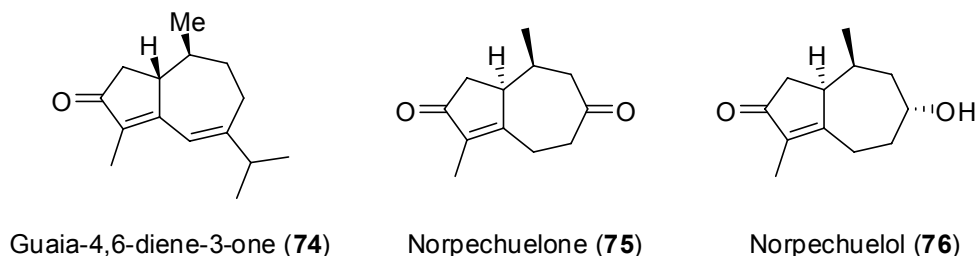


Fig. 2 Exemples de guaïanes et tri-nor-guaïanes

¹ Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1350-1381.

² Raharivelomanana, P.; Bianchini, J. P.; Ramanoelina, A. R. P.; Rasoharahona, J. R. E.; Chatel, F.; Faure, R. *Magn. Reson. Chem.* **2005**, *43*, 1049-1052.

³ Bohlmann, F.; Borthakur, N. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1160-1162.

Plusieurs composés ont déjà été synthétisés dans le cadre de deux⁴ précédentes thèses: la (\pm)-8-déoxytorilolone^{5,4a} (8 étapes à partir de l'ion tropylium, avec un rendement global de 9.2%), la (\pm)-1-épi-8-déoxytorilolone^{4a,5} (9 étapes à partir de l'ion tropylium, avec un rendement global de 4.2%), la (\pm)-1 α ,7 α ,10 α H-guaïa-4,11(13)-dièn-3-one^{4b} (9 étapes à partir de l'ion tropylium, avec un rendement global de 9%), l'(\pm)-acide péchuéloïque^{4b} (7 étapes à partir de l'ion tropylium avec un rendement global de 6,2%) et le (\pm)-péchuéloate de méthyle^{4b} (8 étapes à partir de l'ion tropylium avec un rendement global de 5,9%) (Schéma 1).

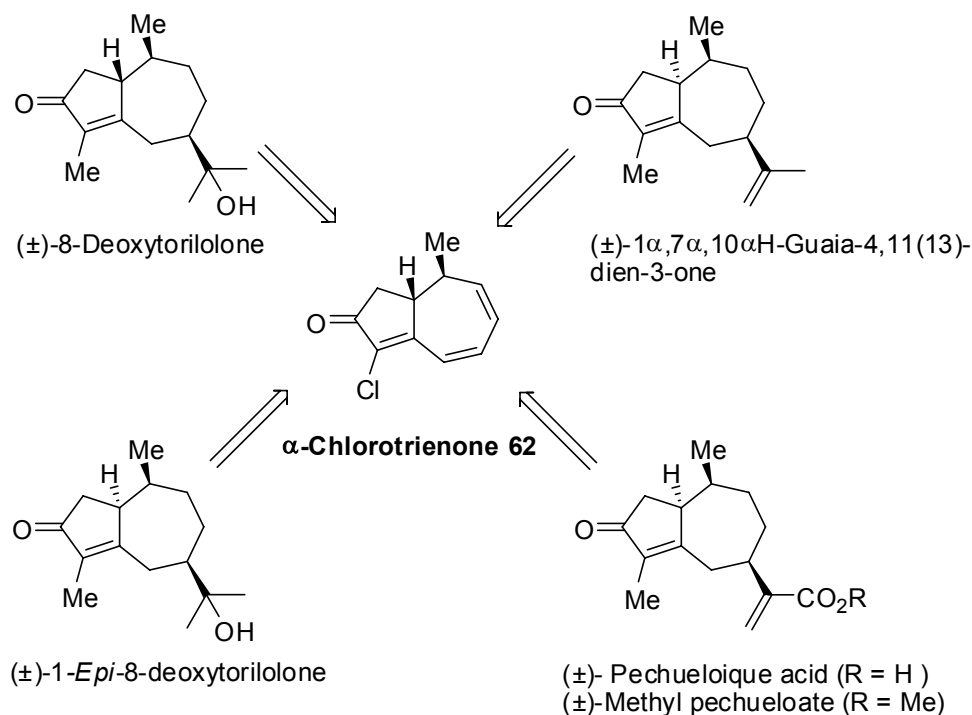


Schéma 1 Guaïanes et Guaïanolides déjà synthétisés au laboratoire

Rappelons que notre intermédiaire clé, l' α -chlorotrienone **62**, est obtenue en 3 étapes avec un rendement global de 45%, à partir du cation tropylium commercial lequel est facilement fabriqué en grande quantité à partir du cycloheptatriène très peu coûteux (voir la synthèse de la (\pm)-6-déoxygeigérine et de la (\pm)-geigérine⁶) (Schéma 2).

⁴ (a) Coquerel Yoann, *Nouvelle Approche Générale et Efficace de Produits Naturels Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Applications Synthétiques*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, octobre 2001. (b) Giannini Audrey, *Synthèse Générale, Efficace et Stéréosélective de Guaïanes et Guaïanolides Naturels*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, avril 2005.

⁵ Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453-4455

⁶ Carret, S.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6870-6873

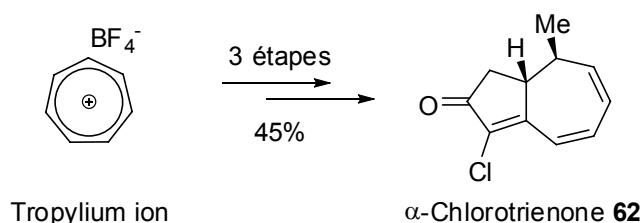


Schéma 2 Synthèse de l'α-chlorotrienone à partir de l'ion tropylium

Les Guaïanes

Afin de valoriser et d'appuyer la généralité de notre méthode d'approche vers les sesquiterpènes, nous nous sommes intéressés à la synthèse totale de guaïanes comme la (±)-guaïa-4,6-diène-3-one (**74**) et de la (±)-épi-guaïa-4,6-diène-3-one (**77**) (Fig. 3)



(±)-Guaïa-4,6-diène-3-one (**74**) (±)-Epi-guaïa-4,6-diène-3-one (**77**)

Fig. 3

La (±)-guaïa-4,6-diène-3-one (**74**) a été isolée récemment par l'équipe de Faure², en 2005, des arbres de *Enterospermum madagascariensis* (ou *Santalina madagascariensis*). Cette espèce forestière, appelée localement "Masinjoany" est utilisée dans la médecine populaire pour les troubles psychiques et physiques et comme espèce aromatique dans le soulagement de la polyarthrite rhumatoïde ou comme crème de beauté, voire de protection solaire⁷ (Fig. 4).

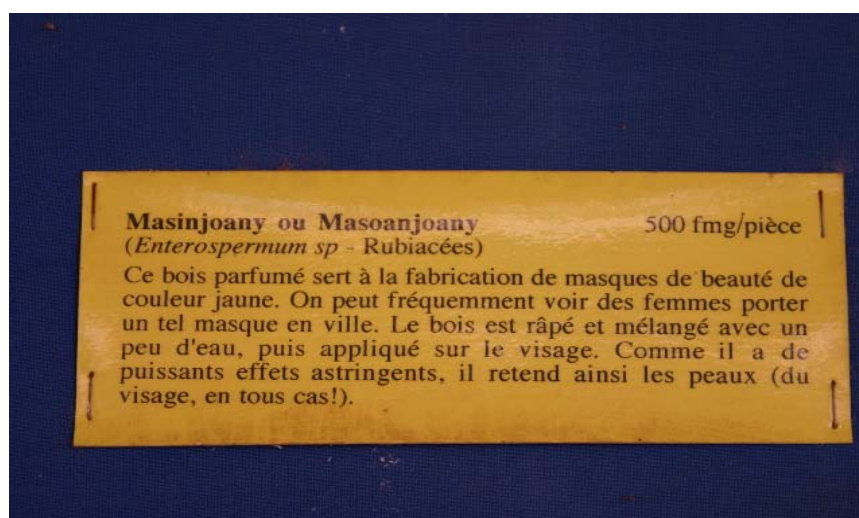


Fig. 4

⁷ www.mondemalgache.org Dictionnaire Encyclopédique de Madagascar, juin 2008

Bien qu'aucune synthèse totale n'ait été directement décrite pour ce composé, lui et son épimère ont néanmoins été obtenus comme intermédiaires de synthèses de différents produits naturels.

Synthèse de Narang et Dutta⁸

Par exemple, dans la synthèse de l'épicyclocolorénone, Narang et Dutta ont obtenu la guaia-4,6-diène-3-one (**74** ou **77**), à partir du (±)- α -terpinéol (**51**), en 12 étapes, mais sans pouvoir déterminer la stéréochimie relative du proton en C1 situé en jonction de cycle (Schéma 3, voir Schéma 17 du Chapitre I).

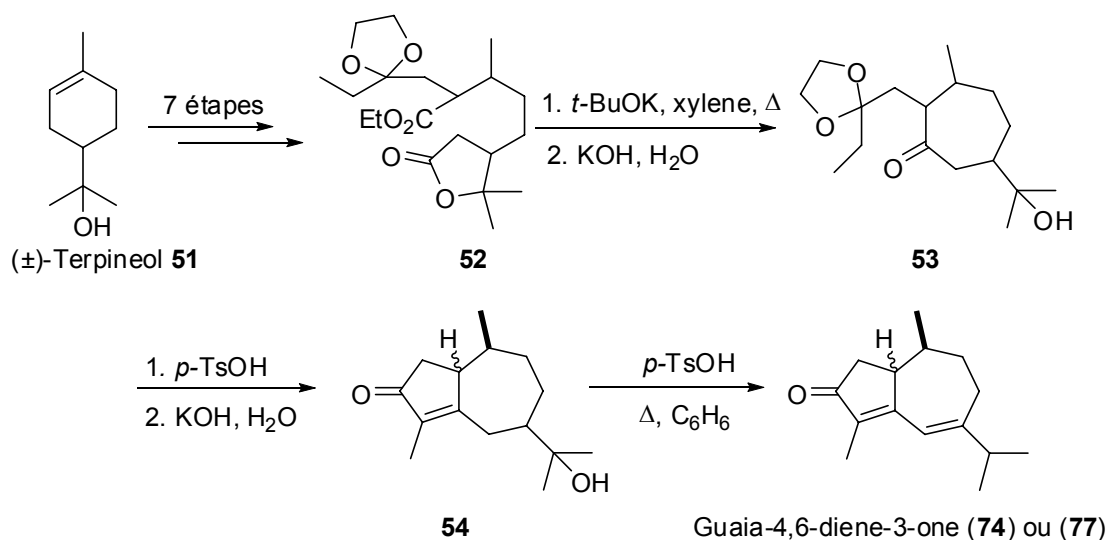


Schéma 3 Synthèse de Guaia-4,6-diène-3-one à partir de (±)- α -Terpinéol

Synthèse de Takahashi et coll.⁹

En 1979, Takahashi et coll. ont synthétisé ces 2 composés dans le but d'exploiter la chimie du guaïoxide (**78**), isolé pour la première fois en 1962 par Bates et Slagel¹⁰ de l'essence de guaïac, *Bulnesia sarmientoi* (parfois appelé Paolo Santo ou arbre sacré en raison de son utilisation dans des cérémonies de magie ou religieuses). Ainsi, en partant du guaïoxide (**78**), ils ont obtenu en 6 étapes le guaia-4,6-diène-3-one (**74**) et en 7 étapes le 1-épi-guaia-4,6-diène-3-one (**77**) (Schéma 4).

⁸ Narang, S. A.; Dutta, P. C. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1119-1127.

⁹ Hirota, H.; Moriyama, Y.; Shirasaki, H.; Tsuyuki, T.; Takahashi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 3755-3756.

¹⁰ Bates, R. B.; Slagel, R. C. *Chem. and Ind.* **1962**, 1715-1716.

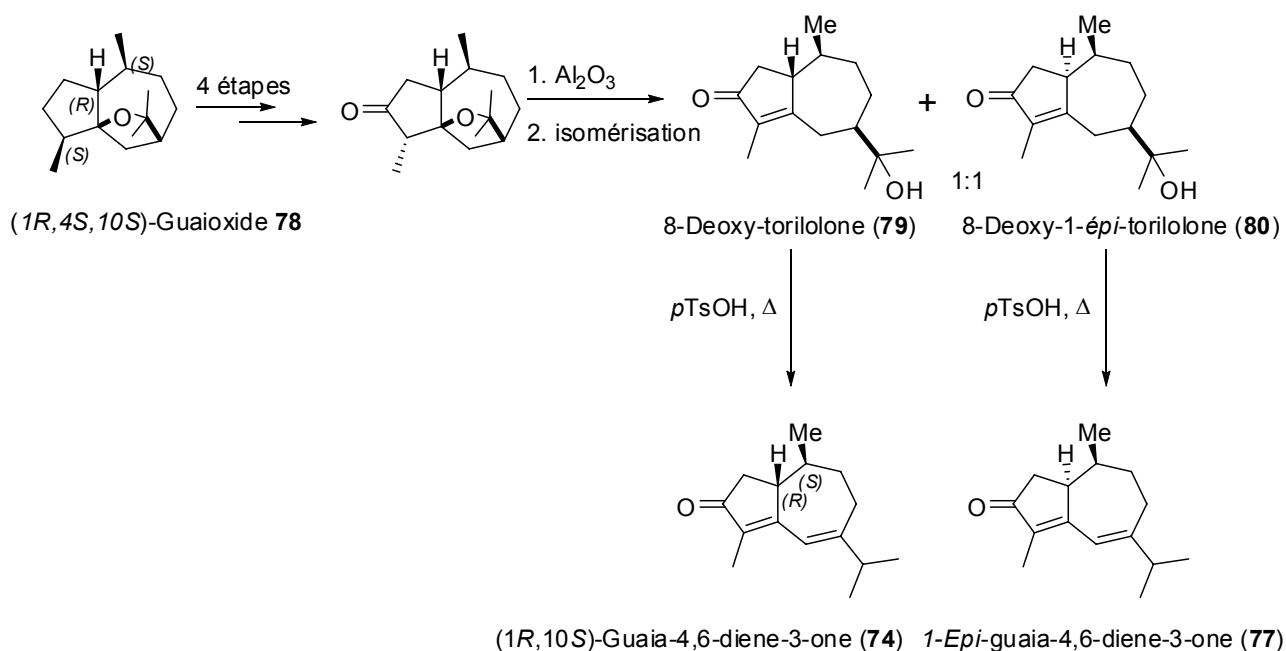


Schéma 4 Synthèse des Guaïa-4,6-diène-3-ones **74** et **77** à partir du Guaïoxide **78**

En 1980, la même équipe¹¹ a réutilisé cette même stratégie pour déterminer par corrélation chimique, la stéréochimie absolue d'un diastéréoisomère **81** du guaïoxide **78**, en synthétisant le (1S,10R)-guaïa-4,6-diène-3-one (Schéma 5).

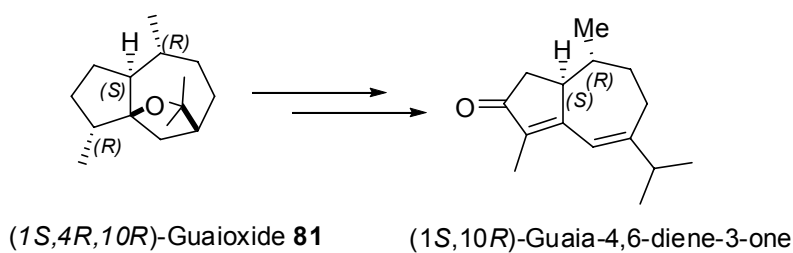


Schéma 5 Synthèse de la (1S,10R)-Guaïa-4,6-diène-3-one

Synthèse de Pedro et coll.¹²

Plus récemment, en 2005, l'équipe de Pedro a obtenu comme intermédiaires de réaction le guaïa-4,6-diène-3-one (**74**) et le 1-épi-guaïa-4,6-diène-3-one (**77**), dans le cadre de la première synthèse totale des 4 stéréoisomères du 4 α -hydroxy-1 β ,7 β -peroxy-10 β H-guaïa-5-ène, en partant de la (+)-dihydrocarvone. Par le réarrangement photochimique du squelette bicyclo[4.4.0]décane¹³ **83** (provenant de la 1,2-dehydro- α -cypérone **82**), ils ont obtenu le squelette des guaïanes **84**, qui fut par la suite transformé, en 3 étapes, en composés **74** et **77** (Schéma 6).

¹¹ Hirota, H.; Tanahashi, Y.; Takahashi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 785-788.

¹² Blay, G.; Garcia, B.; Molina, E.; Pedro, J. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3291-3294.

¹³ Zhabinskii, V. N.; Minnaard, A. J.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Groot, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4022-4027.

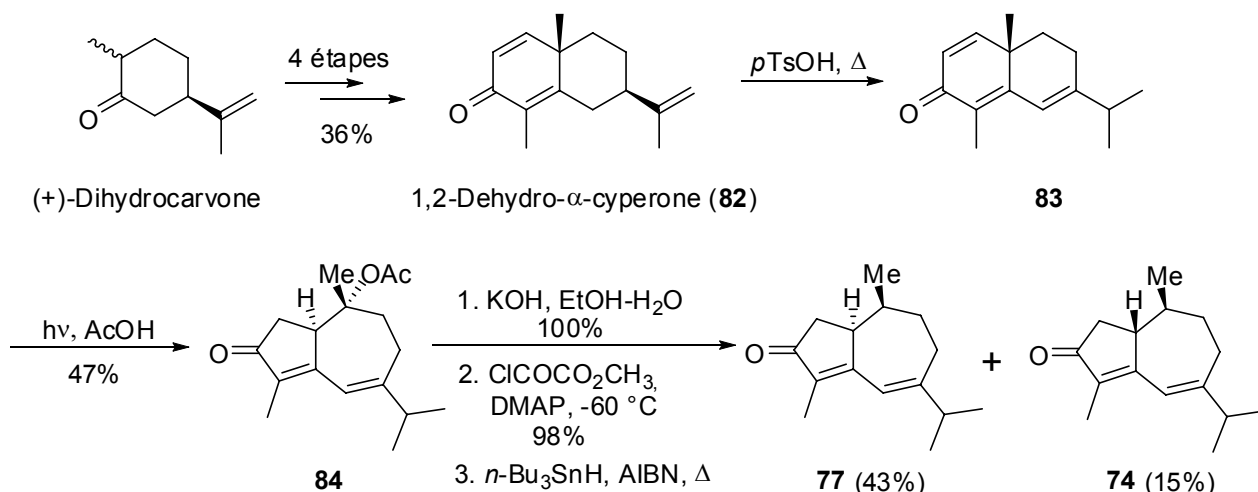


Schéma 6

Ensuite, par une déoxygenation des carbonyles des diénone **74** et **77**, ils ont obtenu respectivement le (-)-1-*épi*-isoguaiane¹⁴ (**85**) et le (-)-isoguaiane^{14b,c;15} (**86**). Une réaction tandem de hydroperoxylation/ [4+2] cycloaddition à l'oxygène singulet a été ensuite engagée sur les diènes **85** et **86**, suivie d'une réduction sélective de l'hydroperoxyde, pour conduire aux 4 stéréoisomères **87-90** de la 4 α -hydroxy-1 β ,7 β -peroxy-10 β H-guaia-5-ène dont le produit **87** qui est un produit naturel isolé de *Liabum Floribundum*¹⁶ (Schéma 7). Notons que cette synthèse a permis, en l'occurrence, de déterminer la stéréochimie absolue des guaiadiénone naturels **85** et **86**, et la stéréochimie de composé **87**.

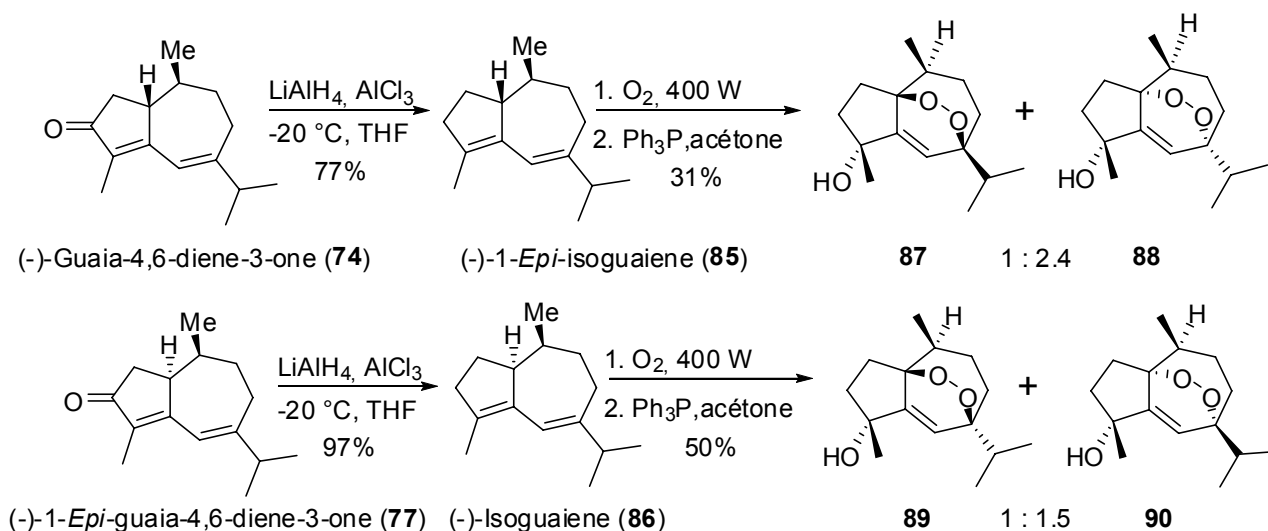


Schéma 7

¹⁴ (a) Bohlmann, F.; Knoll, K.-H. *Phytochemistry* **1979**, *18*, 995-1001. (b) Nagashima, F.; Izumo, H.; Takaoka, S.; Tori, M.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 433-439. (c) Cullmann, F.; Becker, H. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 237-245.

¹⁵ (a) Bohlmann, F.; Zdero, C.; Lonitz, M. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 575-577. (b) Saritas, Y.; Bülow, N.; Fricke, C.; König, W. A.; Muhle, H. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1019-1023.

¹⁶ Jakupovic, J.; Schuster, A.; Bohlmann, F.; Dillon, M. O. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 1771-1775.

Les tri-nor-guaïanes

Sur un plan structural, la famille des tri-*nor*-guaïanes est similaire à celle des guaïanes mais avec pour seule différence l'absence d'isopropyle en position 7 (Figure 1). Les composés de cette famille, relativement peu nombreux, ont été isolés aussi bien de sources terrestres qu'aquatiques.

Les premiers éléments isolés furent la norpéchuélone (**75**) et le norpéchuélol (**76**), par Bohlmann et Borthakur³ en 1982, des parties aériennes de *Pechuel-Loeschea Leibnitziae*. Ces auteurs ont suggéré que ce sont des produits de dégradation du pechueloate de méthyle (**91**), composés également présents dans cette plante (Fig. 4). Malgré les structures apparemment peu complexes de ces deux tri-*nor*-guaïanes, il n'existe à notre connaissance encore aucune synthèse.

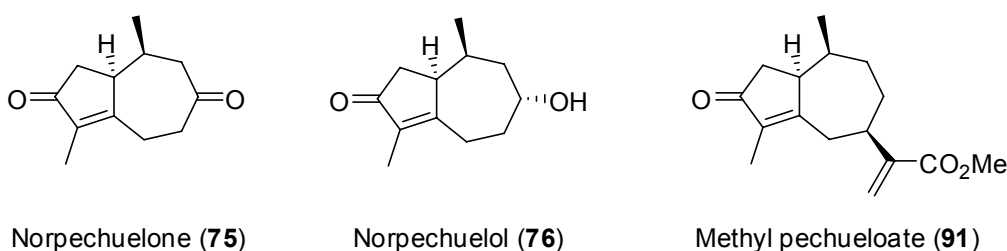
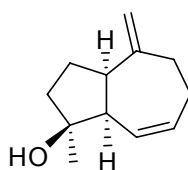


Fig. 5 Structure de la norpéchuélone et du norpéchuélol

Depuis, d'autres composés ont été isolés des racines de *Dictamnus Dasycarpus*. Ces racines, nommées en chinois "Bai-Xian-Pi", sont des ingrédients de la médecine chinoise utilisés dans le traitement de la jaunisse, de la toux et du rhumatisme. Le premier composé isolé de ces racines, le (+)-dictamnol, a été caractérisé par Takeuchi et coll.¹⁷ qui ont proposé la structure **92**, avec une jonction de cycles *cis* (Fig. 6).



92

Fig. 6

Néanmoins lors de la synthèse totale du (\pm)-dictamnol, Aede de Groot et coll.¹⁸ ont obtenu des résultats contradictoires. En effet, de Groot et coll. ont prouvé que la stéréochimie du dictamnol naturel n'est pas **92** mais **93**, dans lequel, la fusion des cycles est *trans*. Il faut noter que malgré une

¹⁷ Takeuchi, N.; Fujita, T.; Goto, K.; Morisaki, N.; Osone, N.; Tobinaga, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 923-925.

¹⁸ Piet, D. P.; Orru, R. V. A.; Jenniskens, L. H. D.; Van de Haar, C.; Van Beek, T. A.; Franssen, M. C. R.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Groot, Aede. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1400-1403.

structure paraissant assez peu complexe, la synthèse de ce tri-nor-guaïane a été réalisée en 16 étapes à partir de la cétone de Wieland–Miescher (Schéma 8).

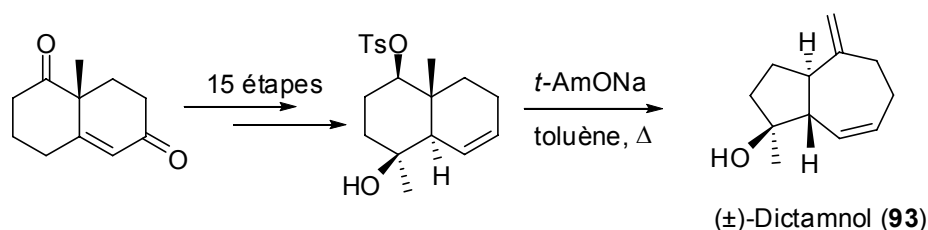


Schéma 8 Synthèse du (±)-Dictamnol

D'autres dérivés du dictamnol ont été isolés, comme par exemple le dictamnose E¹⁹, le dictamnose N²⁰ ou encore le radical²¹ (Fig. 7).

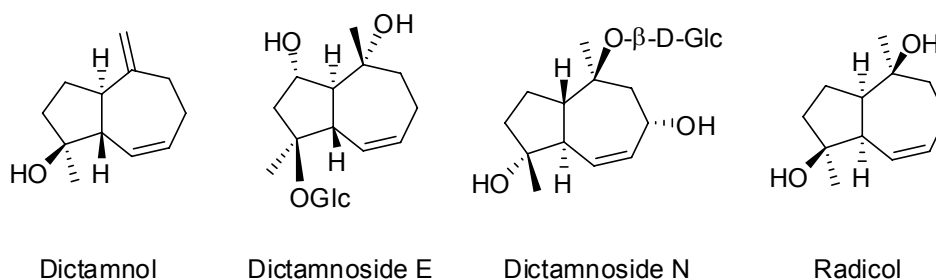


Fig. 7

D'autres tri-nor-guaïanes, appartenant à une autre série, ont été isolés de sources marines, et plus particulièrement des coraux de la famille de *Clavularia Koellikeri*. La (-)-clavukérine A (**94**), un diène très volatile, a été isolé en 1983 par Kitagawa et coll.²² des coraux de *Clavularia*. Sa stéréochimie relative a été établie par analyses chimiques et spectroscopiques, ainsi que par analyse des diffractions des rayons X de son diépoxyde **95**. La même année, Bowden et coll.²³ ont isolé un terpénoïde des coraux d'Australie de l'espèce *Cespitularia*, pour lequel ils ont proposé la structure **96** (Fig. 8). Mais le composé **96** possède les mêmes propriétés physiques et spectroscopiques que la (-)-clavukérine A (**94**). Ce n'est qu'en 1991, qu'Asaoka et coll.²⁴, en réalisant la synthèse totale de la (-)-clavukérine A (**94**) et de son épimère en C1, ont démontré que ces deux composés étaient identiques et que la bonne stéréochimie était celle décrite par Kitagawa et coll.²² En 1992,

¹⁹ Zhao, W.; Wolfender, J.-L.; Hostettmann, K.; Li, H.-Y.; Stoeckli-Evans, H.; Xu, R.; Qin, G. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 63-68.

²⁰ Chang, J.; Xuan, L. J.; Xu, Y. M.; Zhang, J. S. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 935-938.

²¹ Zhao, P.-H.; Yang, X.-P.; Yuan, C.-S. *Nat. Prod. Res.* **2008**, *22*, 208-211.

²² Kobayashi, M.; Son, B. W.; Kido, M.; Kyogoku, Y.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2160-2163.

²³ Bowden, B. F.; Coll, J. C.; Tapiolas, D. M. *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 211-214.

²⁴ Asaoka, M.; Kosaka, T.; Itahana, H.; Takei, H. *Chem. Lett.* **1991**, 1295-302.

Kakisawa et coll.²⁵ isolèrent des coraux de *Clavularia*, l'énantiomère du composé **96**, qu'ils ont nommé la (+)-isoclavukérine A (**97**) (Fig. 8)

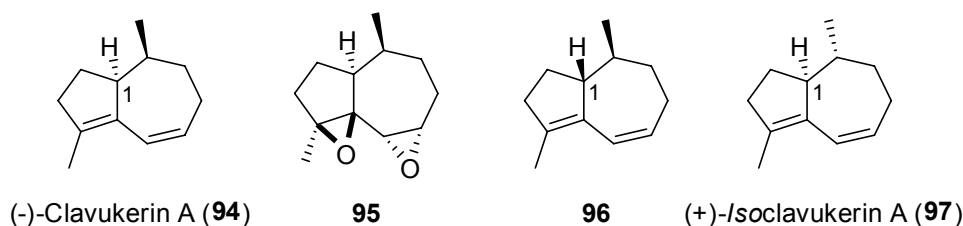


Fig. 8

D'autres composés de la famille des tri-nor-guaïanes ont été isolés des Coraux de *Clavularia*. Par exemple, Kitagawa et coll.²⁶ ont isolé en 1984 la (-)-clavukérine C et la clavukérine B. La Clavukérine B a la même structure que le trinoranastreptène (nommé aussi (+)-inflatène²⁷), isolé des lichens de *Calypogeia granulata* par Takeda et Katoh²⁸, qui n'ont pas pu déterminer la stéréochimie relative du proton en jonction de cycle. Récemment, le trinoranastreptène ainsi que deux autres tri-nor-guaïanes, **98** et **99**, ont été isolés des huiles essentielles de *B. Floerkei*²⁹ (Fig. 9).

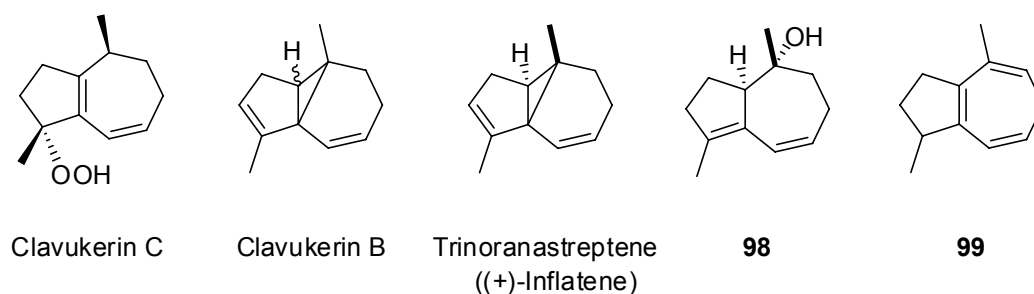


Fig. 9

Mais le composé représentatif de la famille des tri-nor-guaïanes, est la (-)-clavukérine A (**94**), pour laquelle plusieurs synthèses, aussi bien racémiques³⁰ qu'asymétriques, ont été décrites. On peut remarquer deux stratégies classiques dans la synthèse du squelette des tri-nor-guaïanes : en partant d'un cycloheptane, puis construction du cycle à 5, ou en partant d'un cyclopentane, puis construction du cycle à 7 chaînons.

²⁵ Kusumi, T.; Hamada, T.; Hara, M.; Ishitsuka, M. O.; Ginda, H.; Kakisawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2019-2022.

²⁶ Kobayashi, M.; Wha Son, B.; Kyogoku, Y.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 42, 1667-1670.

²⁷ Izac, R. R.; Fenical, W.; Wright, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1325-1328.

²⁸ Takeda, R.; Katoh, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 1265-1266.

²⁹ Adio, A. M.; König, W. A. *Tetrahedron: Asym.* **2007**, 18, 1693-1700.

³⁰ (a) Kim, S. K.; Pak, C. S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6829-6832. (b) Shimizu, I.; Ishikawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1905-1908. (c) Friese, J. C.; Krause, S.; Schafer, H. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2683-2685.

A partir de cycloheptanes (Stratégie 1)

Synthèse totale asymétrique d'Asaoka et coll.³¹

En utilisant la stratégie 1, Asaoka et coll. ont réalisé la première synthèse asymétrique de la (-)-clavukérine A. Comme produit de départ, ils ont utilisé l'anisole qui a été transformé, en 7 étapes, en composé (-)-**100**. Une addition conjuguée 1,4 d'un homoénolate de zinc sur le composé (-)-**100** donne un mélange de diastéréoisomères (-)-**101a** et (-)-**101b**, dans un rapport 3:1 (Schéma 9)

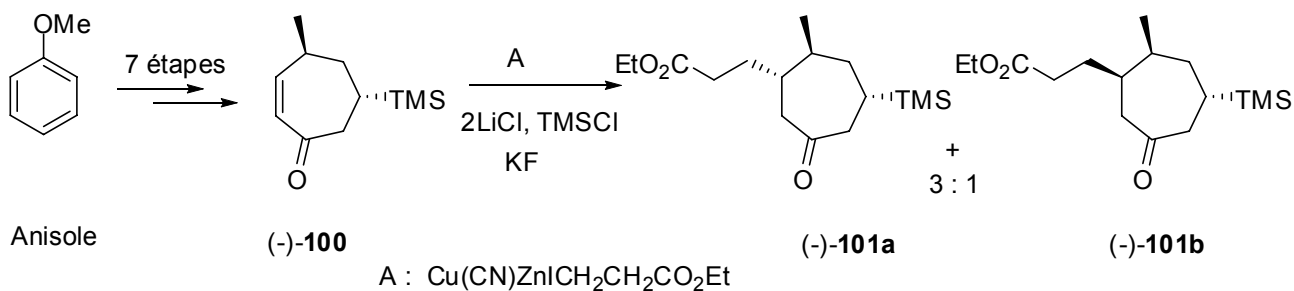


Schéma 9

Après une coupure du groupe triméthylsilyl du composé (-)-**101b**, l'ester (-)-**102b** conduit, en 3 étapes, à l'énone (+)-**103b** (hydroazulénone) qui subit une réaction de Shapiro pour donner la (-)-clavukérine A (**94**), en 16 étapes à partir de l'anisole. (Schéma 10)

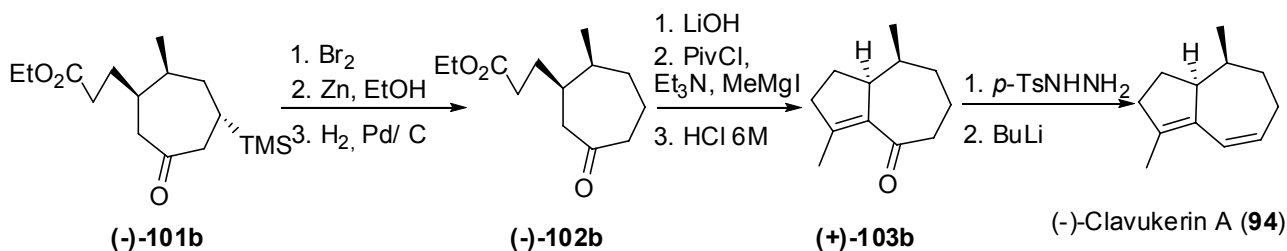


Schéma 10 Synthèse de la (-)-Clavukérine A

A partir du diastéréoisomère (-)-**101a**, ils ont obtenu l'épimère en C1 de la (-)-clavukérine A, c'est-à-dire la (+)-isoclavukérine A (**97**) (Schéma 11).

³¹ Asaoka, M.; Kosaka, T.; Itahana, H.; Takei, H. *Chem. Lett.* **1991**, 1295-1298.

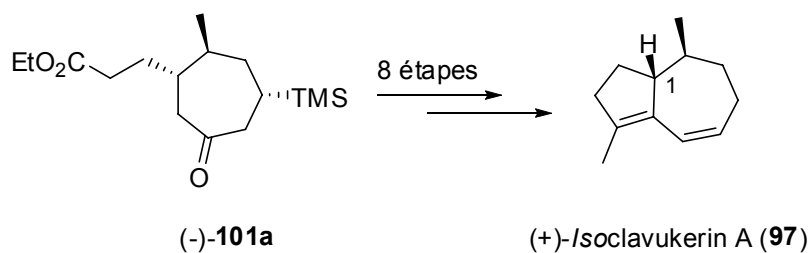


Schéma 11 Synthèse de la (+)-Isoclavukérine A

Synthèse formelle asymétrique d'Alexakis et March³²

Récemment, l'équipe d'Alexakis a proposé une synthèse asymétrique formelle de la (-)-clavukérine A et de la (+)-isoclavukérine A, en réalisant la synthèse énantiosélective de la (-)-4-méthylecyclohept-2-èn-1-one (**104**). A l'aide d'une addition conjuguée asymétrique sur la cyclohexénone, suivie d'une expansion de cycle via une cyclopropanation, les auteurs ont obtenu la (-)-4-méthylecyclohept-2-èn-1-one (**104**) en 2 étapes avec un rendement global de 82% et un excès énantiomérique de 96% (Schéma 12)

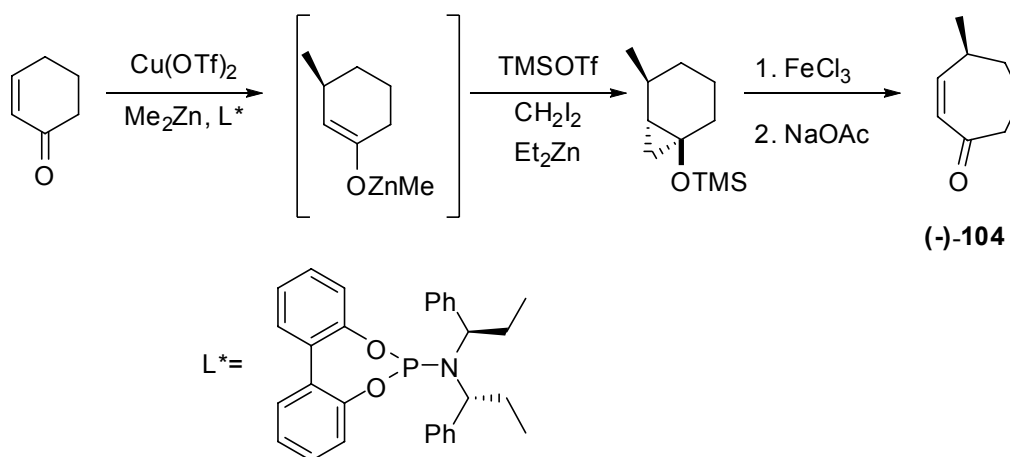


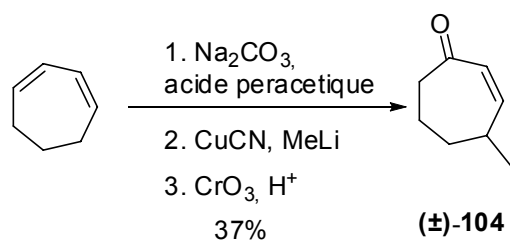
Schéma 12 Synthèse de la (-)-4-méthylecyclohept-2-èn-1-one (**104**)

Synthèse racémique formelle de Schäfer et coll.³³

Pour obtenir le squelette des tri-nor-guaïanes, les auteurs ont réalisé une réaction d'annélation de Danheiser sur **104** racémique, dans le cadre d'une synthèse formelle de la (±)-clavukérine A et de la (±)-isoclavukérine A. La (±)-4-méthylecyclohept-2-èn-1-one (**104**) a été obtenue en 3 étapes à partir du cyclohepta-1,3-diène avec un rendement global de 37%. Mais ce cyclohepta-1,3-diène est une matière première très coûteuse (1 g/90 € Aldrich) (Schema 13).

³² Alexakis, A.; March, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8753-8757.

³³ Friese, J. C.; Krause, S.; Schäfer, H. *J. Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2683-2685.

Schéma 13 Synthèse de la (±)-4-méthylcyclohept-2-èn-1-one (**104**)

Le squelette bicyclo[5.3.0]décane a été obtenu par la réaction d'annélation de Danheiser, mais en conduisant à un mélange 1:1 de diastéréoisomères **105a** et **105b**. Une isomérisation en milieu basique suivie d'une désilylation de **105a** et **105b**, a conduit aux produits **103a** et **103b**. Ces intermédiaires ont été utilisés par Asaoka et coll.³¹ dans leur synthèse asymétrique totale de la (-)-clavukérine A et la (+)-isoclavukérine A, ainsi que par Kim et Pak³⁴, dans le cadre de leur synthèse formelle de la (±)-clavukérine A (Schéma 14).

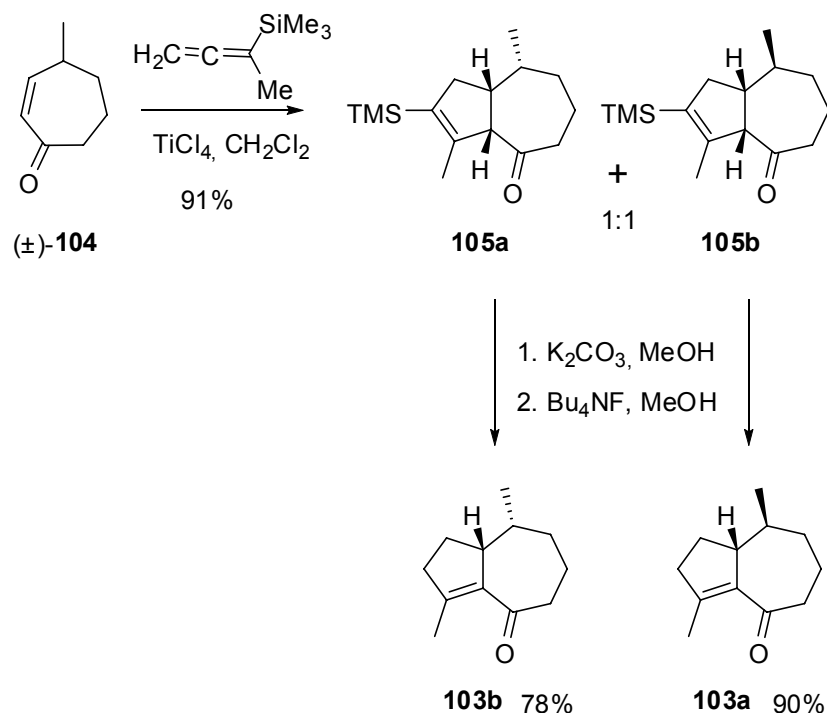
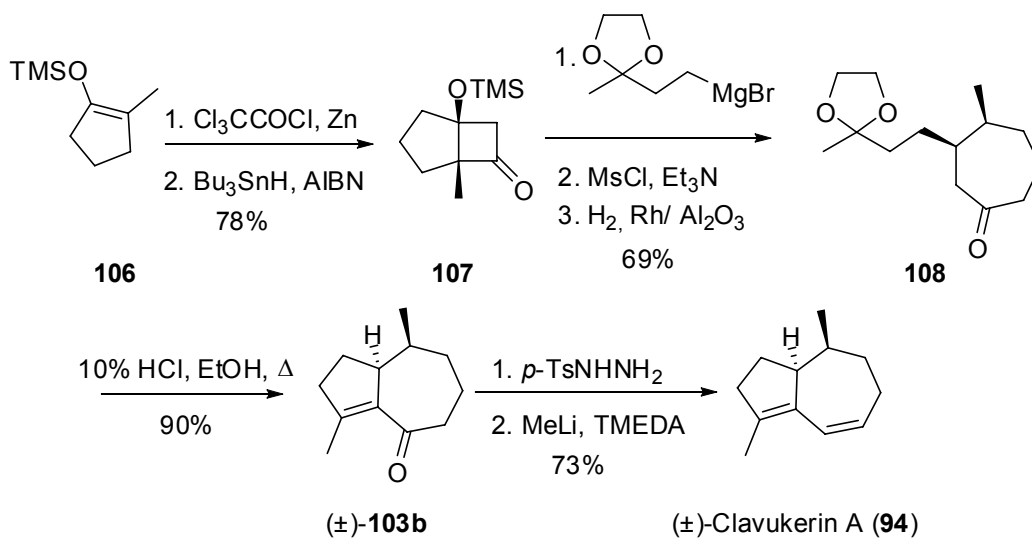


Schéma 14 Réaction d'annélation de Danheiser

³⁴ Kim, S. K.; Pak, C. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6829-6832.

Synthèse totale racémique de Kim et Pak³⁴

Kim et Pak³⁴ ont utilisé comme produit de départ l'éther d'énol silylé de la 2-méthylcyclopentanone (**106**) qui par cycloaddition [2+2] du dichlorocétène suivie d'une déchloration, conduit à **107**. Le cycle à 7 chaînons **108** a pu être ainsi obtenu à travers une fragmentation du squelette bicyclo[3.2.0]heptane **107** avec un rendement de 69%. Ensuite une annélation en milieu acide a conduit à l'intermédiaire **103b** qui permet d'atteindre la (±)-clavukérine A (**94**) par une réaction de Shapiro. Cette synthèse de la (±)-clavukérine A a été réalisée en 9 étapes à partir de la 2-méthylcyclopenténone (Schéma 15).

Schéma 15 synthèse de Kim et Pak³⁴**A partir de cyclopentanes (Stratégie 2)**Synthèse totale asymétrique de Honda et coll.³⁵

Dans cette synthèse asymétrique, les auteurs ont utilisé comme matière première la (-)-carvone pour obtenir l'intermédiaire (+)-**103b**. Le premier intermédiaire **108**, préparé en 5 étapes à partir de la (-)-carvone *via* son époxyde³⁶, a permis d'accéder à **109** grâce à une cyclisation intramoléculaire d'une diazocétone γ,δ -insaturée (Schéma 16).

³⁵ Honda, T.; Ishige, H.; Nagase, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 3305-3310.

³⁶ Kametani, T.; Suzuki, Y.; Ban, C.; Honda, T. *Heterocycles* **1987**, 26, 1491-1493.

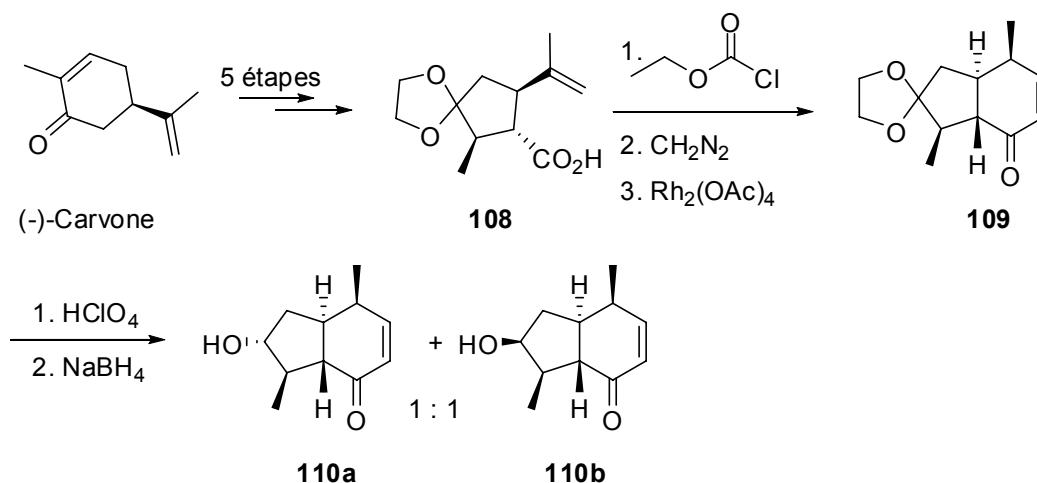


Schéma 16

Après de nombreuses transformations, dont une expansion de cycle à l'aide du diazoacétate d'éthyle pour obtenir l'hydroazulénone **111**, la (-)-clavukérine A (**94**) a finalement été obtenue en 18 étapes à partir de la (-)-carvone (Schéma 17).

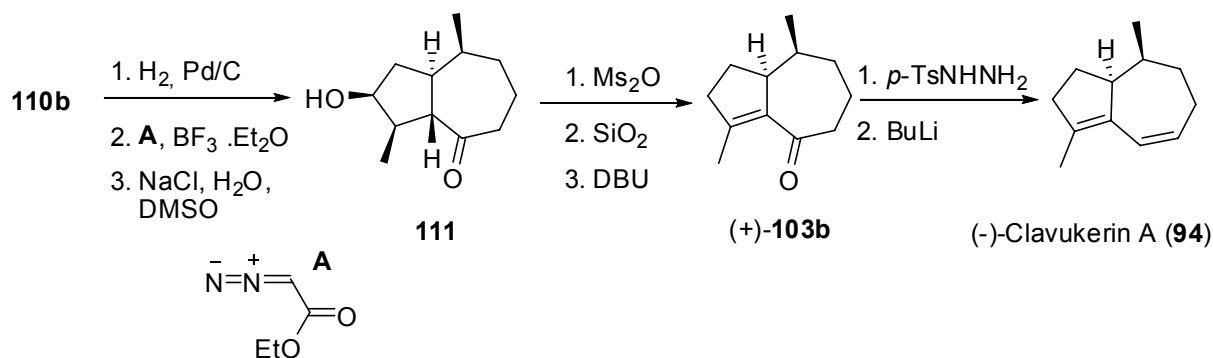


Schéma 17 Synthèse de Honda et coll.³⁵

Synthèse totale asymétrique de Lee et Yoon³⁷-optimisation de Shamji et coll.³⁸

Deux groupes ont travaillé sur la synthèse asymétrique de la (-)-clavukérine A en utilisant comme produit de départ l'oxyde de limonène et en passant par le même intermédiaire, l'aldéhyde **112**. Lee et Yoon³⁷ ont pu ainsi construire le cycle à 7 chaînons et obtenir (-)-clavukérine A (**94**), grâce à un couplage de McMurry sur le dialdéhyde **113**. Ils ont ainsi obtenu le tri-nor-guaiane naturel **94** en 9 étapes, à partir du (+)-oxyde de limonène (Schéma 18).

³⁷ Lee, E.; Yoon, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5929-5930.

³⁸ Grimm, E. L.; Methot, J.-L.; Shamji, M. *Pure and Applied Chem.* **2003**, *75*, 231-234.

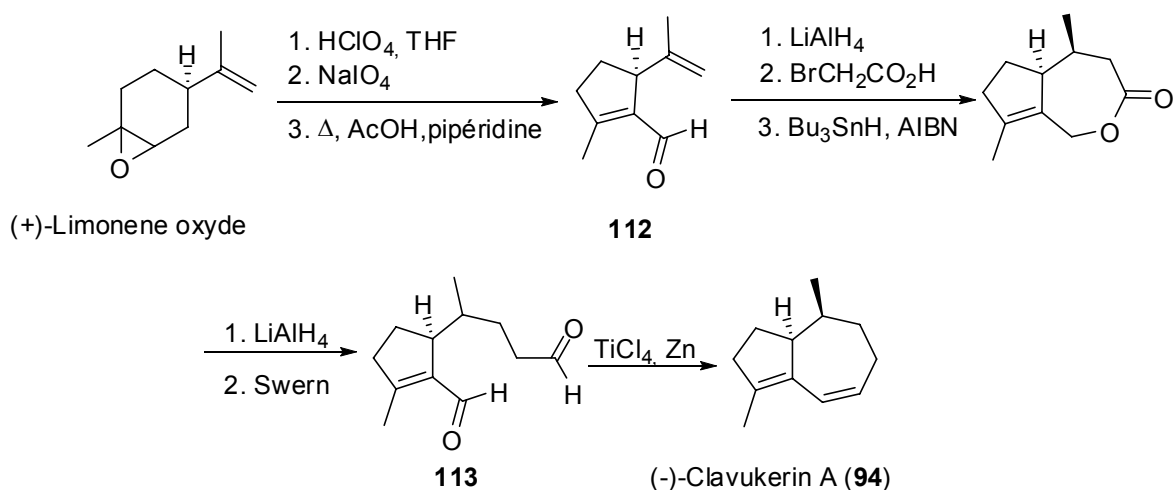


Schéma 18 Synthèse de Lee et Yoon³⁷

Par ailleurs, récemment, Shamji et coll.³⁸ ont décrit une alternative à la synthèse de Lee et Yoon en construisant le cycle à 7 chaînons par une réaction de couplage intramoléculaire de type Julia. Ainsi à partir de l'aldéhyde **112**, ils ont obtenu la sulfone correspondante **114** qui a conduit en 6 étapes à la (-)-clavukérine A (**94**), en réalisant ainsi une synthèse totale en 12 étapes (Schéma 19).

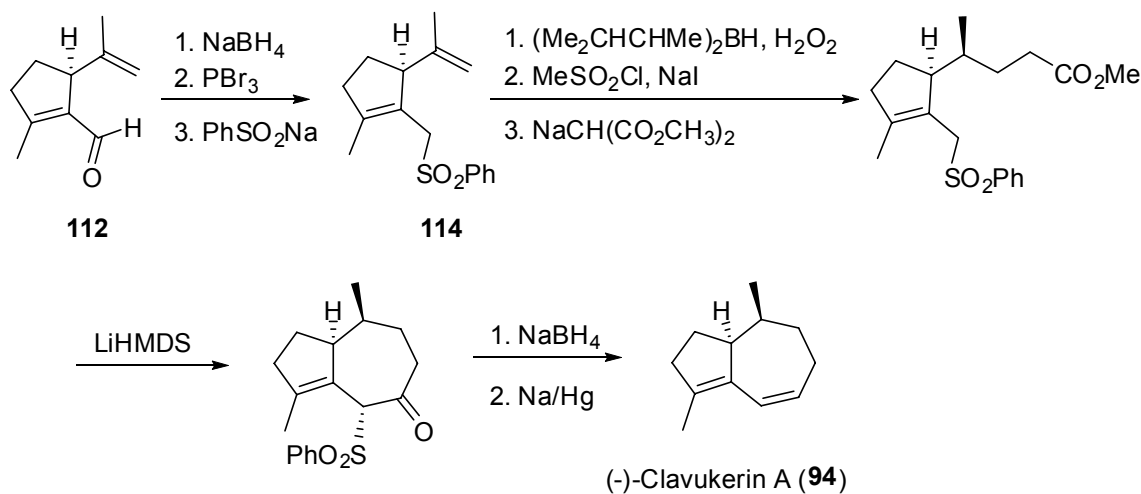


Schéma 19 Synthèse de Shamji et coll.³⁸

Hémisynthèse de Pedro et coll.³⁹

Récemment Pedro et coll.³⁹ ont réalisé la première hémisynthèse de la (-)-clavukérine A (**94**) à partir de la $1\alpha,7\alpha,10\alpha H$ -guaïa-4,11(13)-dièn-3-one, produit naturel déjà synthétisé au sein de notre équipe^{4b}. Ainsi par une réaction tandem d'ozonolyse sélective-réarrangement de Criegee, suivie

³⁹ Blay, G.; Garcia, B.; Molina, E.; Pedro, J. R. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1234-1236.

d'une élimination des groupes oxygénés obtenus, ils ont obtenu en 4 étapes l'intermédiaire **115** avec un rendement global de 63%. Ce dernier a subi ensuite une réaction de décarbonylation pour donner la (-)-clavukérine A (**94**) avec un rendement de 45% (Schéma 20).

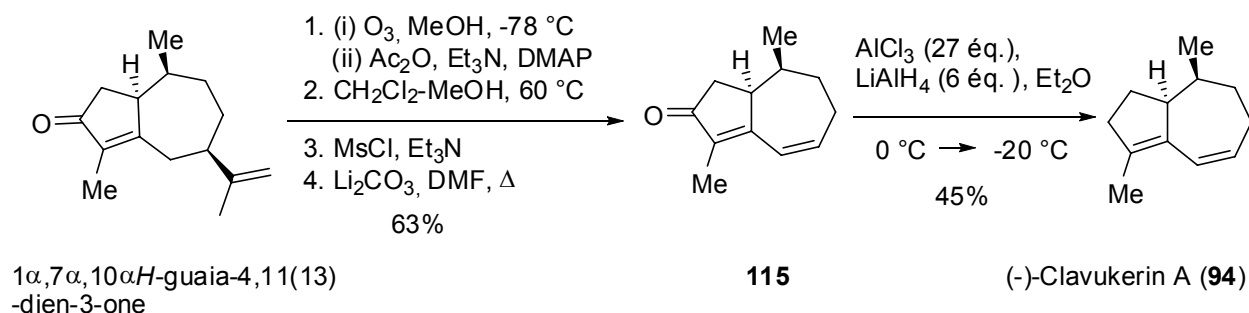


Schéma 20 Hémisynthèse de Pedro et coll.³⁹

Résultats et discussions

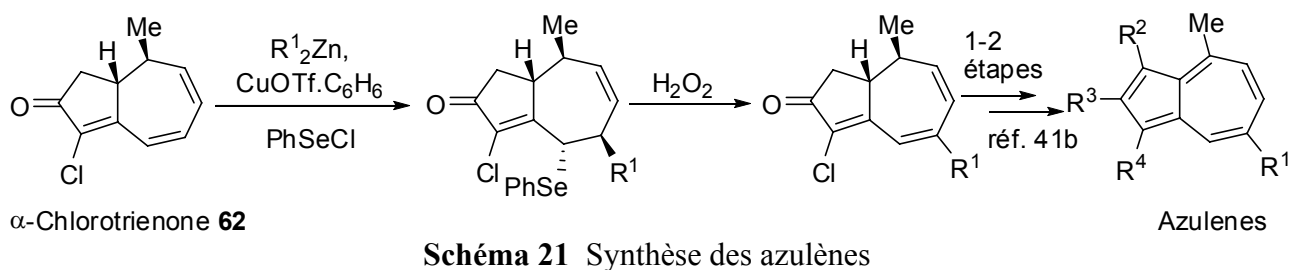
Synthèse de la (±)-guaïa-4,6-diène-3-one (74)

Comme nous l'avons déjà vu, les synthèses de certains guaïanes⁴ ont déjà été réalisées au sein de notre équipe. Ces synthèses utilisent comme étape clé une addition conjuguée 1,6 stéréosélective, sur notre intermédiaire clé, l'α-chlorotriénone **62**, et aboutissent ainsi en peu d'étapes (4 à 5) au cibles, soit en 8 à 9 étapes à partir de l'ion tropylium.

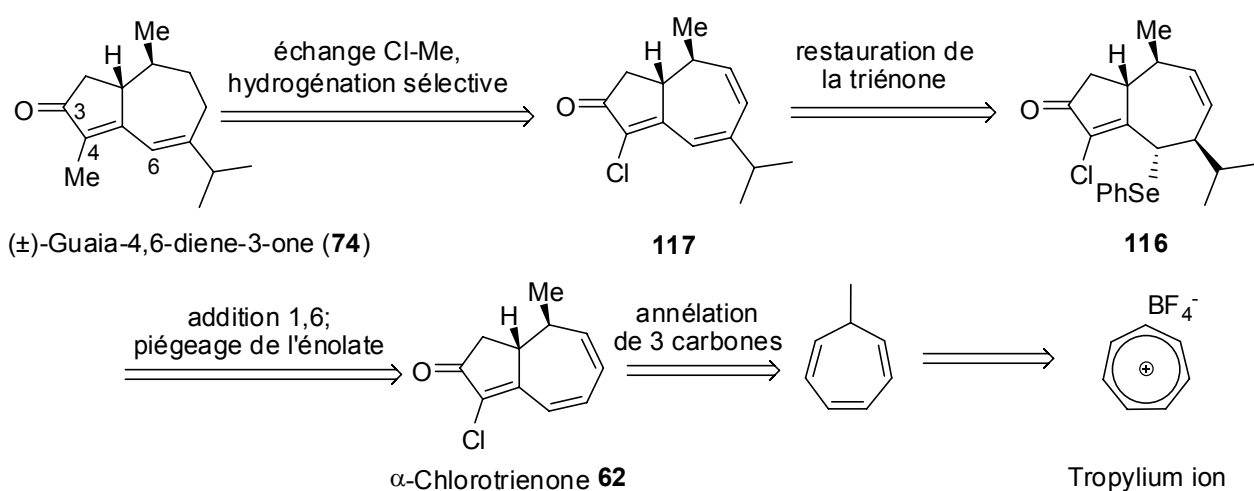
Nous avons envisagé d'exploiter, une fois de plus, cette addition conjuguée 1,6, dans le cadre de la synthèse totale de la guaïa-4,6-diène-3-one (**74**) mais, cette fois ci, en piégeant l'éther d'énol silylé, formé dans la réaction, par le chlorure de phénylsélénium⁴⁰. Cette méthode a déjà été appliquée dans le cadre de la synthèse des azulènes⁴¹. Ainsi, le piégeage de l'éther d'énol silylé par le chlorure de phénylsélénium, suivi d'une oxydation éliminatrice, permet de régénérer le système triénique (Schéma 21)

⁴⁰ (a) Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2133-2135. (b) Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434-5447. (c) Liotta, D.; Saindane, M.; Barnum, C.; Zima, G. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4881-4889.

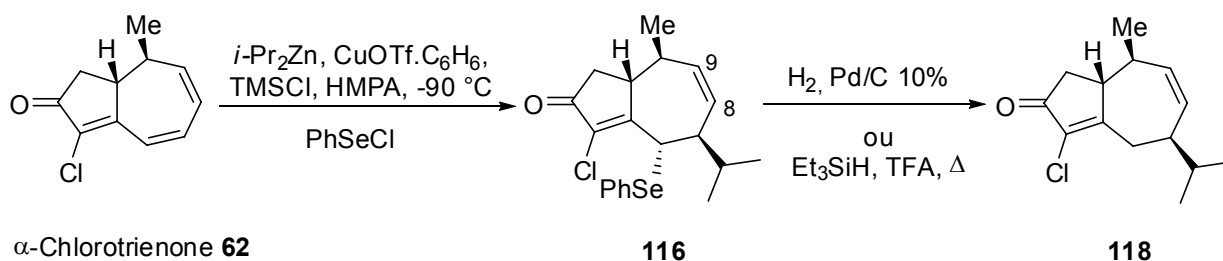
⁴¹ (a) Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130-5133. (b) Carret, S.; Deprés, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5642-5644.



Après avoir réalisé une addition conjuguée 1,6 du groupe *isopropyle*, à l'aide de l'organo-zincique correspondant, sur l' α -chlorotrienone **62**, et en suivant la même voie, on devrait pouvoir atteindre notre cible **74**, après une dernière étape d'hydrogénation sélective (Schéma 22).



L'addition conjuguée 1,6 du diisopropylzinc, suivi du piégeage de l'énolate par le chlorure de phenylsélénium conduit bien au composé sélénié^{41a} **116**, sous forme d'un seul stéréoisomère avec un très bon rendement. Sur ce composé **116**, nous avons tenté une hydrogénation de la double liaison en C8-C9, mais malheureusement quelque soit les conditions (H_2 , Pd/C; Et_3SiH , TFA), nous avons seulement désélénié et obtenu le composé **118** (Schéma 23)



A la suite de ces résultats, nous avons décidé de tenter une hydrogénation sélective après avoir régénéré la triénone **117** à partir du dérivé sélénié **116**. Le traitement de **116** par l'eau oxygénée en présence de pyridine, conduit à la triénone **117** avec un rendement de 85% depuis **62** (2 étapes) (Schéma 24). Contrairement à l'hydrogénation de la triénone **62** (faite en présence de Pd contaminé, qui fournit respectivement un mélange 3:1 de composé monohydrogéné **66a** et de composé dihydrogéné **66b**, dans le meilleur des cas), nous avons eu une hydrogénation totalement sélective, en utilisant simplement une atmosphère d'hydrogène, en présence de palladium sur charbon 10%. Ainsi, nous avons obtenu la diénone **119** quantitativement, ce qui conduit à un rendement de 85% pour 3 étapes à partir de l' α -chlorotriénone **62** (Schéma 24).

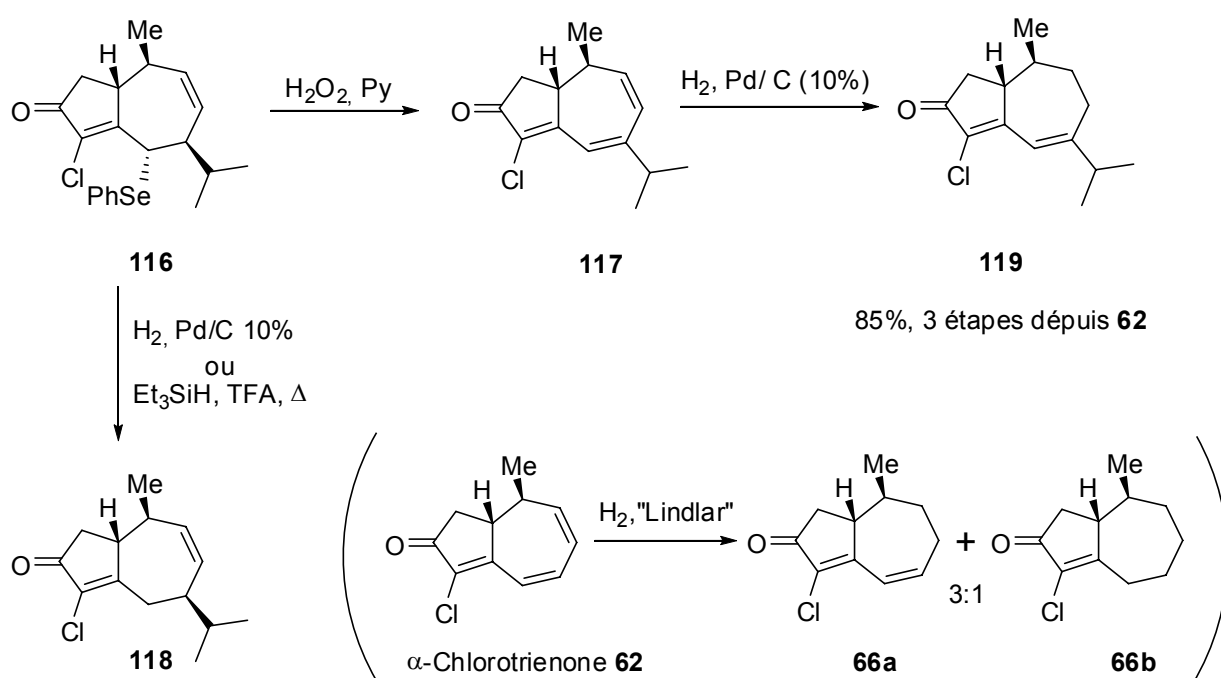


Schéma 24 Synthèse de la chlorodiénone **119**

Une dernière étape restait à réaliser, en l'occurrence l'échange chlore-méthyle pour accéder au guaïane **74**. Comme attendu, en utilisant les conditions mises au point pour la synthèse des azulènes et guaïanolides⁶ (réaction de Miyaura-Suzuki), nous avons obtenu la (\pm)-guaïa-4,6-diène-3-one (**74**) avec un très bon rendement (84%). Il est à noter que dans ce cas, il a fallu 3 jours à 60°C, pour avoir une conversion totale (Schéma 25).

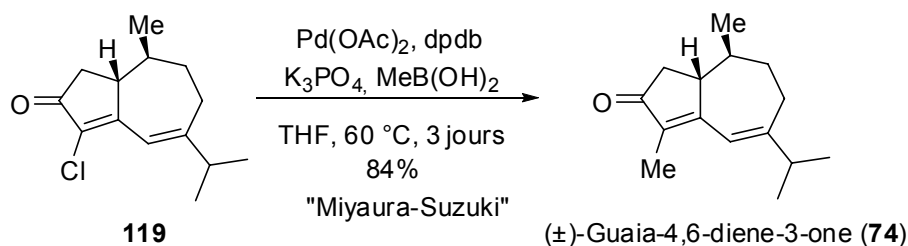


Schéma 25 Synthèse du guaïane 74

Nous avons donc réussi à synthétiser la (\pm)-guaia-4,6-diène-3-one (74) en seulement 4 étapes à partir de notre intermédiaire clé, l' α -chlorotrienone 62, et donc en 7 étapes à partir de l'ion tropylium, avec un rendement global de 32% (Schéma 26).

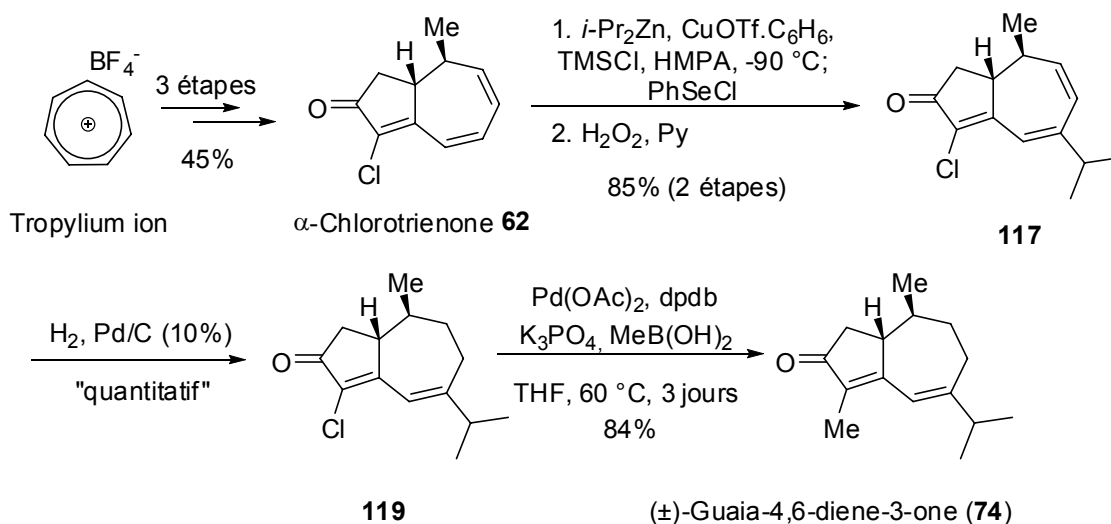


Schéma 26 Synthèse de la guaia-4,6-diène-3-one (74)

Le guaïane 74, soumis à des conditions d'isomérisation en C1, en présence d'une quantité catalytique de trichlorure de rhodium ($\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$), conduit au (\pm)-1-épi-guaia-4,6-diène-3-one (77), sous forme d'un mélange respectif de 74 et 77 dans un rapport 7:3. Ces 2 guaïanes sont séparables par chromatographie et l'on peut isoler le diastéréomère 77 avec un rendement de 28%. Bien entendu le guaïane naturel 74 peut être recyclé (Schéma 27). Ainsi, nous avons non seulement réalisé la synthèse totale du guaïane 74 en 7 étapes à partir de l'ion tropylium (rendement global 32%), mais également les synthèses formelles des guaïanes naturels 85 et 86 (Schéma 27).

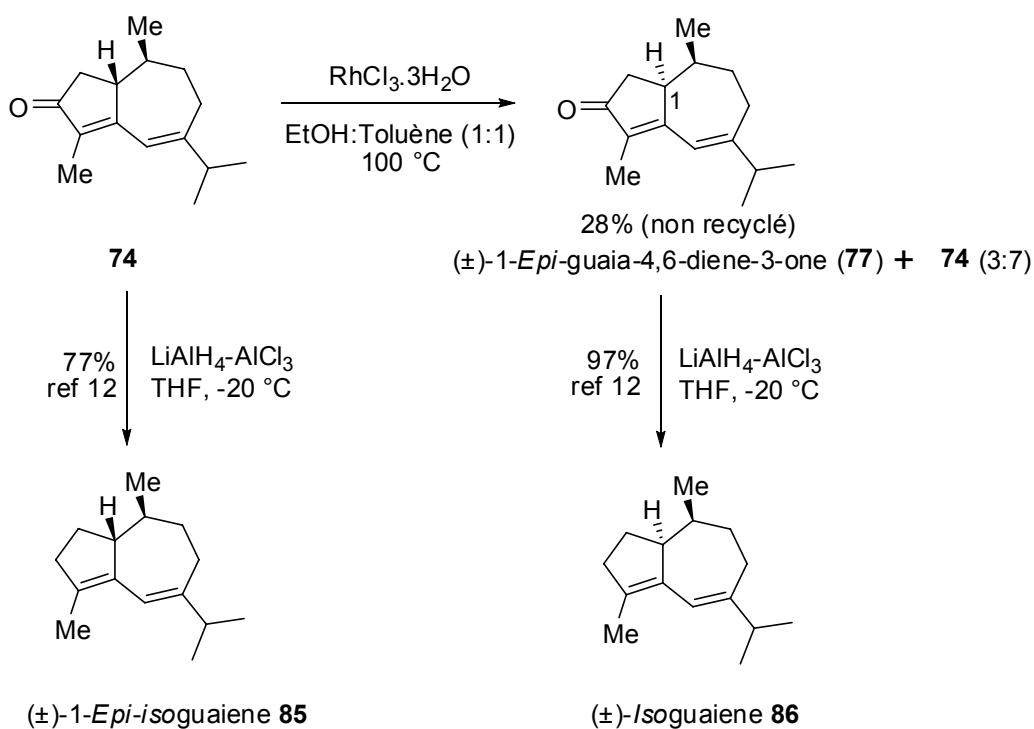


Schéma 27 Synthèse formelle des guaïanes **85** et **86**

Approche des tri-nor-guaïanes

Dans le but de valoriser le plus possible notre approche générale et efficace aux produits naturels possédant le squelette bicyclo[5.3.0]décane, nous nous sommes intéressés à la synthèse des tri-nor-guaïanes (Fig. 1), et plus précisément à la synthèse de la (±)-clavukérine A (**94**).

Synthèse formelle de la (±)-clavukérine A

Nous avons choisi pour cible, la clavukérine A, étant le composé le plus représentatif de la famille de tri-nor-guaïanes, dont il existe déjà de nombreuses synthèses. Mais certaines synthèses sont un peu longues et peu sélectives, malgré la simplicité structurale apparente de ce composé. Notre approche envisagée est représentée dans le schéma 28.

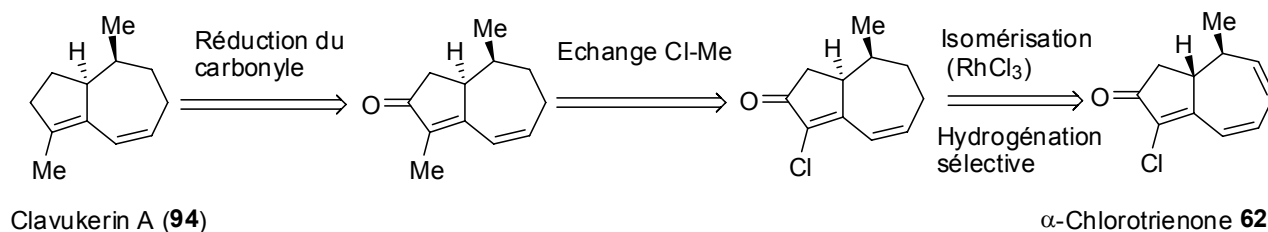


Schéma 28 Rétrosynthèse de la (±)-clavukérine A (**94**)

A partir de notre intermédiaire clé (α -chlorotriénone **62**), la synthèse de la (\pm)-clavukérine A (**94**) semble apparemment assez facile. Cependant, une difficulté est à surmonter, en l'occurrence une hydrogénation sélective de la double liaison terminale en C8-C9. Etant donné que la réaction d'échange Cl-Me et d'isomérisation de l'hydrogène en C1 ($H\beta$ en $H\alpha$) ne nous pose plus de problème et que la réduction du carbonyle est bien décrite dans la littérature^{12,39}, cette synthèse formelle semble par conséquent à notre portée.

Hydrogénation sélective

Cette hydrogénation sélective de la double liaison C8-C9, a été étudiée précédemment^{4b} et s'avère possible grâce à la légère déconjugaison de la dernière double liaison. Mais, il semble que cette réaction reste très difficile à contrôler. En effet, les meilleures conditions décrites sont très difficilement reproductibles (Schéma 29). Nous avons donc décidé d'étudier cette réaction de façon plus approfondie.

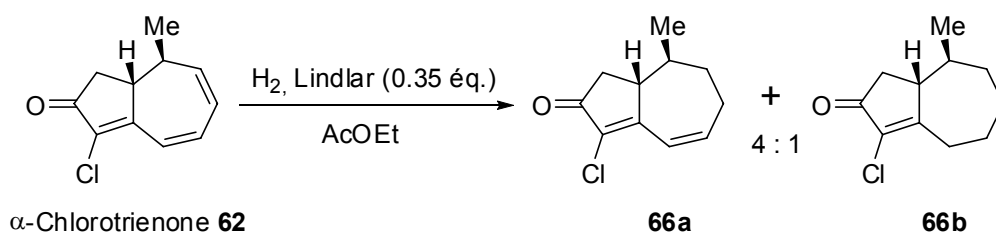


Schéma 29 Hydrogénation de l' α -chlorotriénone **62** (Meilleur résultat décrit par A. Giannini^{4b})

Tout d'abord, nous nous sommes tournés vers des méthodes moins "classiques", de type : triéthylsilane-acide trifluoroacétique⁴² ($\text{Et}_3\text{SiH/TFA}$), $\text{TsNH}_2\text{NH}_2/\text{NaOAc}$ ⁴³, H_2 -catalyseur de Wilkinson⁴⁴ ($(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$), triéthylsilane-catalyseur de Wilkinson⁴⁵ ($\text{Et}_3\text{SiH}/(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$), ou encore le dithionite de sodium avec un agent de transfert de phase $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4/\text{Adogen464}/\text{NaHCO}_3$ ⁴⁶, mais malheureusement, chaque fois nous avons obtenu un mélange des produits monohydrogéné et dihydrogéné. Les résultats ont été établis par analyse RMN du proton, et le pourcentage des produits de réaction a été calculé à l'aide du rapport des signaux en RMN du méthyle en C10 (Schéma 30).

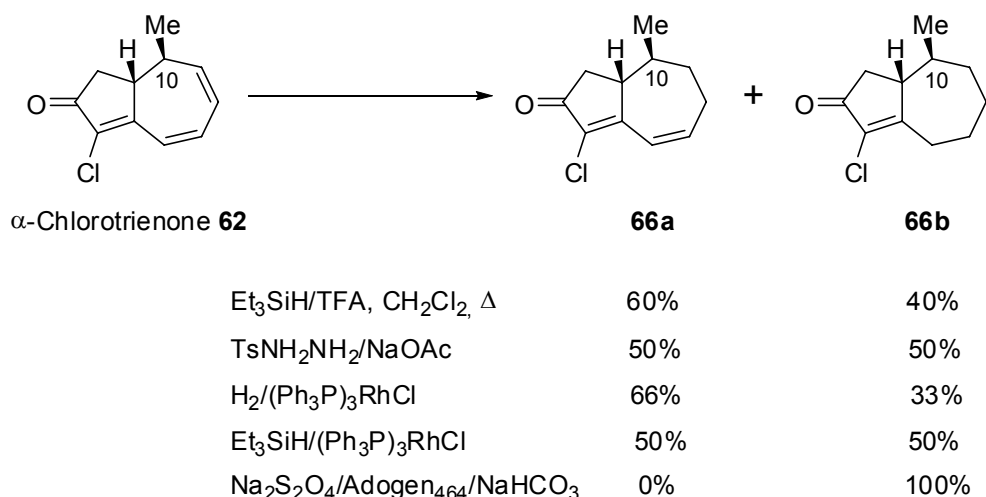
⁴² Kursanov, D. N.; Loim, N. M.; Baranova, V. A.; Moiseeva, L. V.; Zalukaev, L. P.; Parnes, Z. N. *Synthesis* **1973**, 420-422.

⁴³ (a) Roberts, R. A.; Schuell, V.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2076-2084. (b) Marshall, J. A.; Chen, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5996-6000.

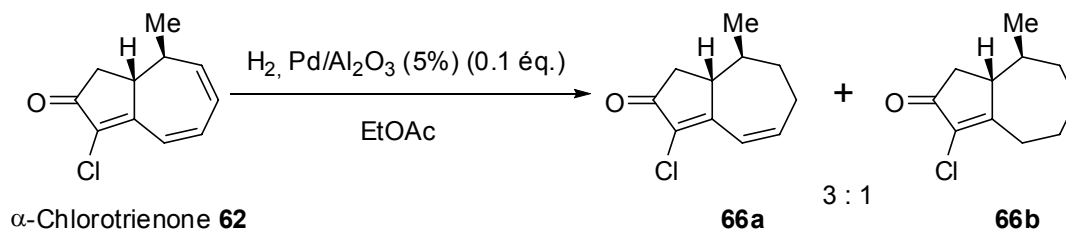
⁴⁴ (a) Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711-1732. (b) Birch, A. J.; Williamson, D. H. *Org. React.* **1976**, *24*, 1-187.

⁴⁵ Ojima, I.; Kogure, T. *Organometallics* **1982**, *1*, 1390-1399.

⁴⁶ Camps, F.; Coll, J.; Guitart, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4603-4609.


Schéma 30 Résultats des essais d'hydrogénation

Récemment, des études réalisées par Argentièrre et coll.⁴⁷ ont prouvé que le palladium sur alumine ($\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3$) est un meilleur catalyseur que celui de Lindlar (Pd/CaCO_3 , 3.5% Pb) pour les hydrogénations sélectives. Nous avons donc essayé ce catalyseur à la place de celui de Lindlar, pour hydrogéner sélectivement l' α -chlorotrienone **62**, et nous avons effectivement observé une amélioration surtout au niveau de la reproductibilité de la réaction avec un rapport optimal de 3:1 (Schéma 31).


Schéma 31

En effet, on obtient des résultats comparables avec le catalyseur de Lindlar, sauf que la réaction dure seulement 2h, alors que dans le cas de Lindlar, la réaction peut durer entre 1h et 24h. Le problème majeur de cette réaction, est que l'évolution des produits **66a** et **66b** ne peut être suivie que par RMN du proton.

Il est important de mentionner qu'après seulement 15 minutes de réaction on observe déjà la présence de deux produits en ^1H RMN. Il semblerait donc, que dès la formation du produit monohydrogéné **66a**, celui-ci subirait également une hydrogénation, mais avec une cinétique réduite. Il nous fallait donc trouver une façon de ralentir la réaction secondaire d'hydrogénation. Tout d'abord nous avons essayé d'empoisonner le catalyseur avec de la quinoléine, méthode déjà

⁴⁷ (a) Lederhos, C. R.; L'Argentièrre, P. C.; Figoli, N. S. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 1752-1756. (b) Liu, G.; Mi, Z.; Wang, L.; Zhang, X. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 3846-3851.

utilisée dans le cas du catalyseur de Lindlar. Malgré ce poison, nous n'avons pas pu améliorer le rapport **66a/66b**, tout en gardant les problèmes de reproductibilité de la réaction. Il est en effet très difficile d'obtenir le même rapport à chaque essai. Nous avons donc décidé de jouer sur le volume d'hydrogène ajouté. Ainsi, en contrôlant le volume d'hydrogène, et en rajoutant entre 1 et 2 équivalents d'hydrogène avec une seringue, nous avons réussi à obtenir des résultats beaucoup plus reproductibles, tout en gardant de façon générale, un rapport de 3:1 (**66a/66b**). Mais le problème reste que ces deux produits ne sont pas séparables (ou très difficilement) sur une colonne de gel de silice (Schéma 32). Il s'avère qu'il est impossible d'hydrogéner complètement le composé **66b** même en utilisant des conditions beaucoup plus dures telles que : PtO₂, solvants protiques, haute pression.

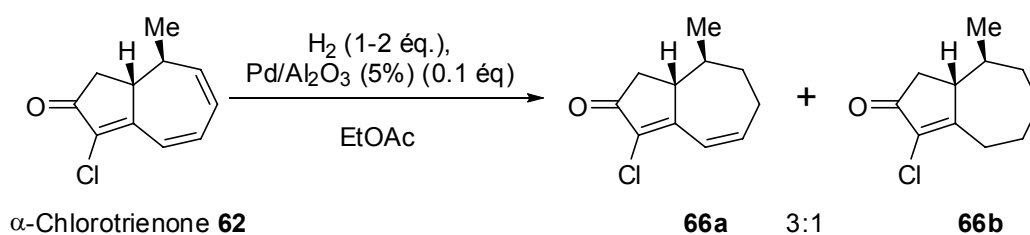
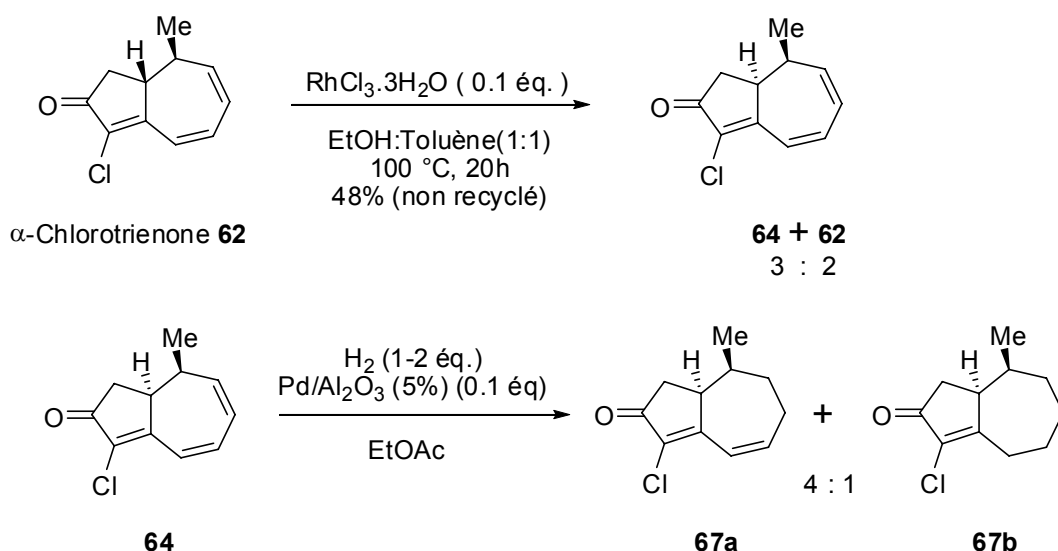


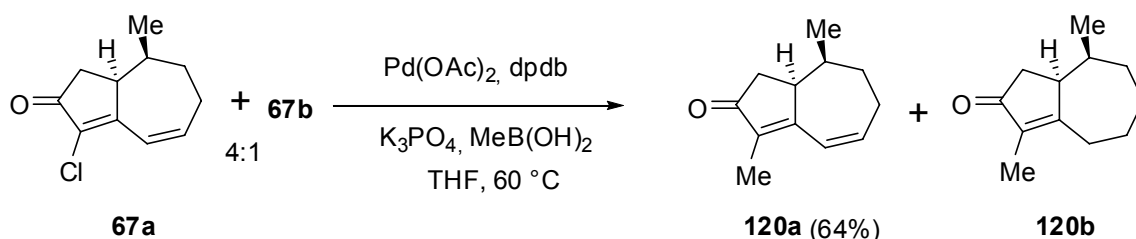
Schéma 32 Hydrogénation de l'α-chlorotriénone en présence de Pd/Al₂O₃

Dans le cadre de la synthèse de la (±)-clavukérine A (**94**), l'hydrogène en C1 est α. Il serait donc assez judicieux de tenter l'isomérisation en C1 en présence de RhCl₃, avant de réaliser l'hydrogénation qui peut éventuellement être plus sélective. Sans surprise, le chauffage de l'α-chlorotriénone en présence de RhCl₃ conduit après 20 heures, à un mélange de **64** et **62** dans un rapport respectif de 3:2, et l'isomère α a pu être séparé avec un rendement de 48% (non recyclé).

En appliquant les meilleures conditions d'hydrogénation, nous avons obtenu le produit monohydrogéné **67a** et son correspondant dihydrogéné **67b** dans le rapport 4:1, ce qui constitue une petite amélioration même si les deux produits restent très difficilement séparables (Schéma 33).


 Schéma 33 Synthèse du dérivé monohydrogéné **67a**

Ensuite nous avons donc engagé ce mélange dans la réaction d'échange chlore-méthyle dans les conditions de Miyaura-Suzuki, utilisées déjà précédemment⁶ (voir Schéma 25). Nous avons ainsi obtenu le produit **120a** avec un rendement de 64% calculé par analyse RMN du proton, étant donné que nous n'avons pas réussi à séparer les deux produits formés **120a** et **120b** (Schéma 34).


 Schéma 34 Echange Cl-Me sur le composé **67a**

Finalement, en utilisant les mêmes conditions que Pedro et coll.³⁹ pour la réduction du carbonyle, nous avons obtenu un mélange des produits non séparables et très volatiles. Néanmoins, dans ce mélange nous avons pu identifier (RMN de ¹H) la (±)-clavukérine A (**94**), sans pour autant pouvoir l'isoler et calculer le rendement de la réaction, surtout à cause de sa volatilité (Schéma 35).

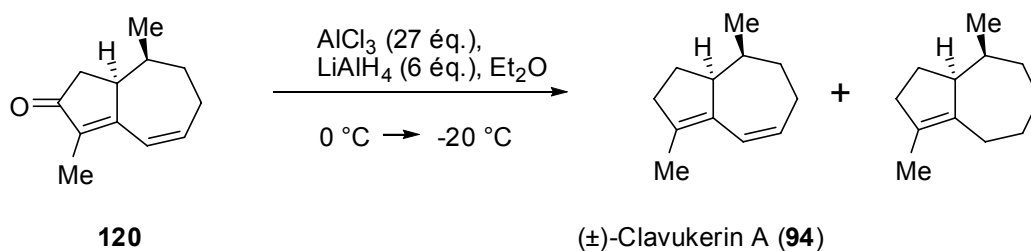
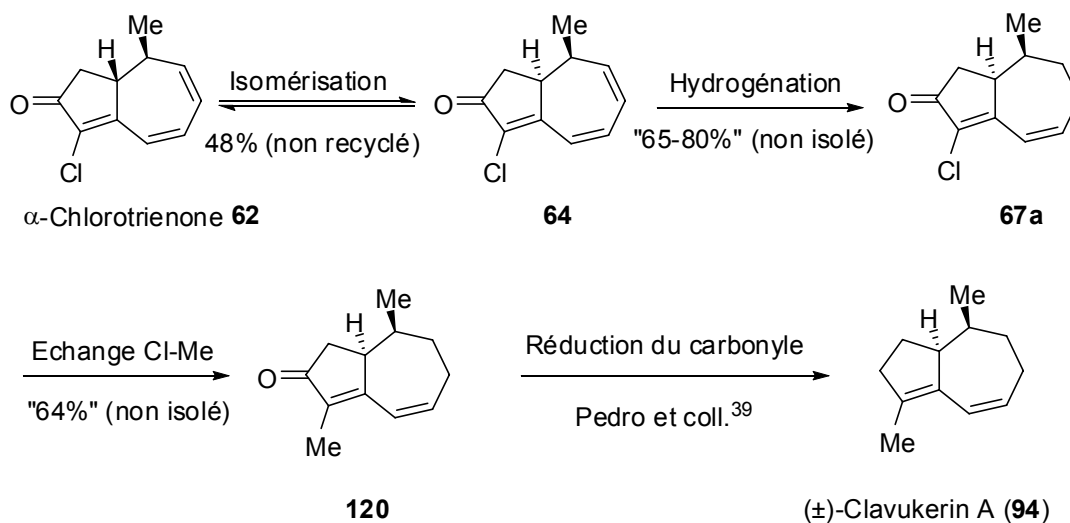


Schéma 35 Synthèse de la (±)-clavukérine A

Ainsi, nous avons bien montré que la synthèse de la (\pm)-clavukein A, était possible en 7 étapes à partir de l'ion tropylium (4 étapes à partir de notre intermédiaire clé **62**) mais que nous devons résoudre le problème de séparation des mélanges obtenus (Schéma 36).



Mais pour réaliser une synthèse efficace de la (\pm)-clavukérine A, nous devons impérativement réaliser une hydrogénation plus sélective de la double liaison terminale (C8-C9) de l' α -chlorotrienone. Mais bien que nous ayons déjà une bonne sélectivité (4:1), la séparation reste toujours impossible. C'est la raison pour laquelle nous avons tenté des réductions par des hydrures (additions conjuguées d'hydrure), en espérant une addition conjuguée 1,8 sélective, à l'aide d'hydrure de cuivre.

Approche de la (\pm)-norpéchuénone et du (\pm)-norpéchuéol

Etude de l'addition conjuguée d'hydrure de cuivre

Bien que la dernière double liaison soit partiellement déconjugée^{5,48}, nous avons tenté une addition conjuguée 1,8 d'hydrure. Une méthode relativement simple à mettre en œuvre, développée par T. Saegusa et coll.⁴⁹, est l'utilisation du mélange méthylcuivre-hydrure de diisobutylaluminium en présence d'hexaméthylphosphoramide (HMPA), (MeCu-DIBALH-HMPA). En effet, cette

⁴⁸ Carret, S.; Coquerel, Y.; Giannini, A.; Banchelin, Th. St.-L.; Depres, J.-P. *Actualité Chimique*, **2006**, 294, 23-27

⁴⁹ (a) Tsuda, T.; Hayashi, T.; Satomi, H.; Kawamoto, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 537-540. (b) Tsuda, T.; Satomi, H.; Hayashi, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 439-443.

méthode permet de réduire les cétones α,β -insaturées, voire γ,δ -insaturées, par addition conjuguée (Schéma 37)

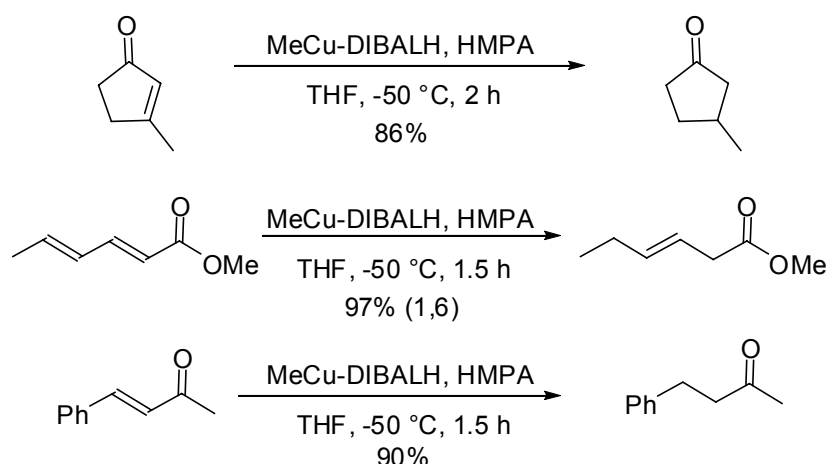


Schéma 37 Réduction sélective de dérivés carbonylés insaturés par addition conjuguée, par T. Saegusa et coll.⁴⁹

Comme dans un premier temps nous n'avons pas pu obtenir le réactif MeCu-DIBALH-HMPA dans le THF, nous avons décidé d'utiliser l'éther comme solvant. Mais en appliquant les conditions décrites par Saegusa et coll.⁴⁹, sur notre α -chlorotriénone **62**, nous avons eu la surprise d'isoler un composé inattendu, en l'occurrence la dicétone **121** avec un rendement de 30%, en présence de produit de départ et d'autres produits non identifiés (Schéma 38).

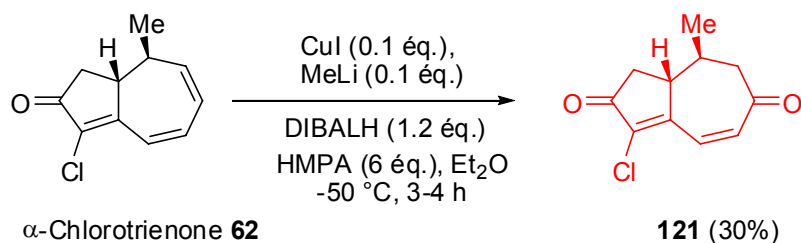


Schéma 38 "Réduction-oxydation" de l' α -chlorotriénone **62**

Face à ce résultat surprenant, il semblerait que l'on ait eu une addition conjuguée 1,8 d'hydrure, suivie d'une oxydation par un "oxygène électrophile". Bien sûr, la question qui se pose est : d'où vient l'oxydant? Il peut y avoir deux possibilités : l'HMPA qui semble indispensable, d'après les auteurs⁴⁹, ou l'oxygène présent dans la réaction (solvants et réactifs non dégazés). Mais ce qui est surprenant, c'est que les auteurs n'ont pas remarqué de produits provenant d'oxydation après l'addition conjuguée. Devant cette énigme, nous avons décidé d'étudier un peu plus en détail cette réaction de "réduction-oxydation" sur notre α -chlorotriénone **62**.

Dans un premier temps, nous avons dégazé le solvant (éther) mais nous n'avons observé aucune réaction et récupéré le produit de départ. Nous avons donc, dans un deuxième essai, ajouté de

l'oxygène par bullage au cours de la réaction, mais à notre grande déception, nous n'avons isolé que 7% de diénone **121**, en présence de beaucoup d'autres produits non isolés

Devant ces résultats toujours surprenants, nous avons décidé d'étudier la quantité d'HMPA, sachant que les auteurs utilisaient systématiquement environ 6 équivalents, sans donner d'explications, si ce n'est qu'en remplaçant l'HMPA par de la pyridine, du DMF ou DMSO, il n'y avait plus de réduction conjuguée. Ainsi l'HMPA pourrait-il donc être la source d'oxygène électrophile ? Mais nous n'étions pas au bout de nos surprises, en effet, que ce soit sans HMPA, ou avec un excès d'HMPA (18 éq.), ou encore en remplaçant l'HMPA par un solvant équivalent comme le DMPU (1,3-dimethyltetrahydropyrimidin-2(1*H*)-one), nous n'avons pas eu de réaction et avons retrouvé le produit de départ (Tableau 1). Nous avons donc tenté de remplacer l'HMPA par l'oxyde de triphenylphosphine (Ph₃PO), mais ici encore, nous avons isolé uniquement le produit **122**, résultant de la réduction du carbonyle de **62** (Schéma 39)

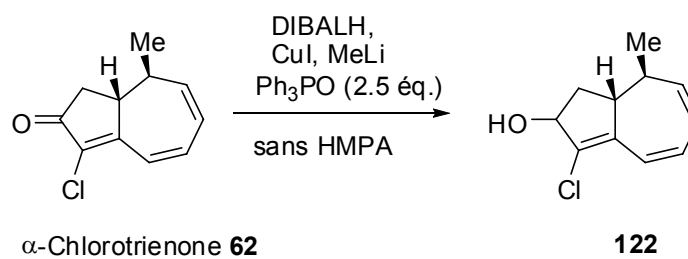


Schéma 39 réaction de T. Saegusa, sans HMPA et avec Ph₃PO

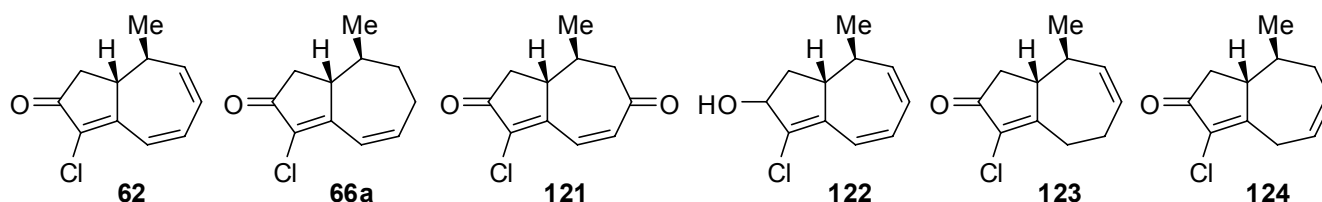
Entrée	Produit obtenu	
1	Sans HMPA	62
2	18 éq. HMPA	62
3	6 éq. DMPU	62
4	2.5 éq. Ph ₃ PO	122

Conditions: 0.1 éq. "CuMe", 1.2 éq. DIBALH, Et₂O, -50°C

Tableau 1 Effet de l'HMPA

Afin de trouver une explication à cette réaction, nous avons pensé jouer sur la stœchiométrie des réactifs, c'est-à-dire le méthylcuivre et l'hydrure de diisobutylaluminium. Ainsi en utilisant 1 équivalent de "CuMe" par rapport à l'α-chlorotriénone **62**, au lieu de 0.1 éq. (entrée 1, Tableau 2), on obtient un mélange de dicétone **121**, d'énone **123** et de produit de départ **62**. Par contre, en l'absence de MeLi (entrée 2, Tableau 2) nous n'obtenons pas de dicétone, mais les produits correspondant à des additions 1,6 et 1,8 (**123**, **66a**, **124**) ainsi que le produit de départ. Si on

remplace le méthyllithium avec le bromure de méthylmagnésium on obtient le produit **124** ainsi que beaucoup de produits secondaires. Par contre en absence de "CuMe" (entrée 4, Tableau 2) on obtient seulement l'alcool **122** de façon propre. Enfin, avec 2 équivalents de DIBALH on a un mélange de produits d'addition 1,6 et 1,8 (**123**, **66a**, **124**), de dicétone **121**, mais sans trace d'alcool **122** (entrée 5, Tableau 2).



entrée	CuI	MeLi	DIBALH	Produits
1	1 éq.	1 éq.	1.2 éq.	121, 123, 62
2	0.1 éq.	-	1.2 éq.	123, 66a, 124, 62
3	0.2 éq.	0.2 éq.	1.2 éq.	124 , autres produits
4	-	MeMgBr	1.2 éq.	122
5	0.1 éq.	0.1 éq.	2 éq.	121, 123, 124, 66a

Tableau 2 Influence de la stœchiométrie de "CuMe" et de DIBALH

On vient donc de montrer que la nature de l'organométallique, en présence de DIBALH, joue un rôle dans cette réaction. Comme la nature de l'organométallique semble avoir une influence, nous avons tenté de changer la source de cuivre. Ainsi, en utilisant CuCN (entrée 1, Tableau 3), on obtient que des produits de dégradation, alors qu'avec le triflate de cuivre (I) (entrée 2, Tableau 3) nous avons obtenu un mélange des produits d'addition conjuguée 1,8 (**123**, **124**), difficilement séparables, en présence du produit de départ **62**.

En analysant l'influence de ces facteurs, il est assez difficile de conclure sur l'origine et les causes de cette réaction de "réduction-oxydation" inattendue. Ainsi, en augmentant la température à -10°C (entrée 3, Tableau 3), on obtient des traces de dicétone **121**, alors qu'à température ambiante (entrée 4, Tableau 3) on a seulement de la dégradation. A l'opposé si on baisse la température à -78°C (entrée 5, Tableau 3), on obtient aussi une dégradation.

Entrée	Produits	
1 ^a	CuCN	dégradation
2 ^a	CuOTf	123, 124, 62
3 ^b	-10°C	traces de 121 , dégradation
4 ^b	t.a.	dégradation
5 ^b	-78°C	dégradation

Conditions: (a) 0.1éq. "CuX", 1.2éq. DIBALH, 6 éq. HMPA, Et₂O, -50°C; (b) 0.1éq. "CuMe", 1.2éq. DIBALH, 6 éq. HMPA, Et₂O

Tableau 3 Influence de la nature de l'organométallique

En conclusion, il y a trois éléments à conserver pour l'instant, l'iodure de cuivre (I), la température de -50 °C et l'HMPA qui semble jouer le rôle d'oxydant. Mais pour pouvoir améliorer le rendement en formation de dicétone **121**, nous devons impérativement trouver quel est le réel oxydant et surtout par quel mécanisme, étant donné que cet intermédiaire est synthétiquement attractif pour nous.

Devant cet état des lieux, nous nous sommes demandé si la présence de peroxydes dans le milieu réactionnel pouvait changer cette réaction inattendue. En utilisant de l'éther distillé sur LiAlH₄ pour éviter toute trace de peroxyde (entrée 1, Tableau 4) nous avons obtenu le produit d'addition 1,8 **124**, alors que si l'on remplace l'éther par le tétrahydrofurane, dans les mêmes conditions on obtient un mélange de dicétone **121** et de produit d'addition 1,8 **124** (entrée 2, Tableau 4). Par contre, si l'on rajoute du peroxyde d'acétate de *tert*-butyle, la réaction n'a pas lieu dans l'éther (entrée 3, Tableau 4) alors que dans le THF on obtient seulement des traces de dicétone **121** et de produit d'addition 1,6 **123** (entrée 4, Tableau 4).

Entrée	Solvant	Produits
1	Et ₂ O distillé sur LiAlH ₄	62:124 (2:1)
2	THF distillé sur LiAlH ₄	121:124:62 (0.3:1:1)
3	Et ₂ O sec + 1.1 éq. <i>t</i> BuOOAc	62
4	THF sec + 1.1 éq. <i>t</i> BuOOAc	Traces de (121, 123) + 62

Tableau 4 Effet de solvant et de la présence de peroxyde

Mais, après tous ces résultats difficiles à analyser et à comprendre, on peut toutefois se poser la question suivante : qu'allons nous obtenir avec le "CuH" commercial? Pour avoir la réponse, nous

avons mis en réaction l' α -chlorotriénone **62** avec 2% de "CuH"⁵⁰, en présence de 1% de diphenylphosphinoferrocene (dppf) et 4 équivalents de polyméthylhydrosiloxane (PMHS), dans le toluène à -78°C (Schéma 40). Nous avons obtenu un mélange des produits d'addition 1,6 **123** et 1,8 **124**, dans un rapport 2:1, difficilement séparables, mais sans trace de dicétone **121**.

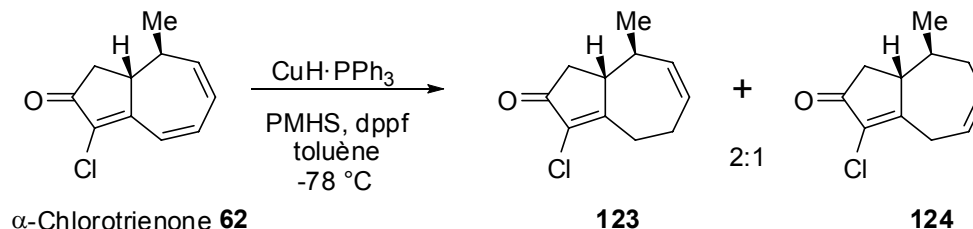


Schéma 40 Addition conjuguée de "CuH" commercial

Pour clore avec cette surprenante réaction de "réduction-oxydation", en regardant de plus près la dicétone **121** obtenue, on peut penser à une réaction de type Wacker⁵¹. Cependant, en mettant en réaction l' α -chlorotriénone dans les conditions d'oxydation de Wacker, nous n'avons pas obtenu le produit oxydé, mais un mélange complexe des produits non identifiés (Schéma 41).

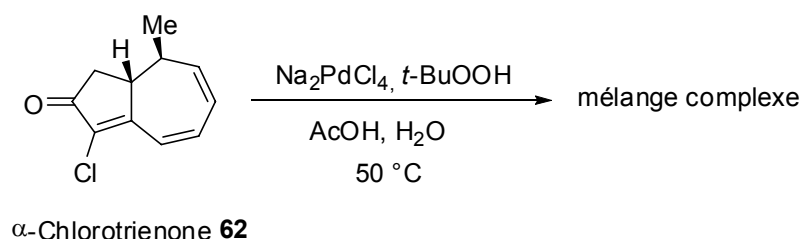


Schéma 41 Oxydation de Wacker sur l' α -chlorotriénone

Malgré nos essais d'optimisation, nous ne pouvons pas, à l'heure actuelle, expliquer la formation de la dicétone **121** même si, la présence d'HMPA s'avère très importante. Compte tenu de l'intérêt synthétique de cet intermédiaire dans la synthèse de la norpéchuélone (**75**) et le norpéchuélol (**76**), des études plus approfondies seront nécessaires afin d'améliorer le rendement actuel de 30%.

Pour accéder à la norpéchuélone (**75**), il suffit de réaliser la réaction de "réduction-oxydation" sur la chlorotriénone **64**, obtenue par isomérisation en C1 de l'intermédiaire clé **62** (Schéma 33). Ensuite, une réaction d'hydrogénation, suivie d'un échange Cl-Me devrait conduire à la (\pm)-norpéchuélone (**75**). Une dernière étape de réduction sélective sera nécessaire pour atteindre le (\pm)-norpéchuélol (**76**) (Schéma 42).

⁵⁰ Bruce H. Lipshutz, J. M. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 4789-4792.

⁵¹ Tsuji, J. *Synthesis* **1984**, 369-384.

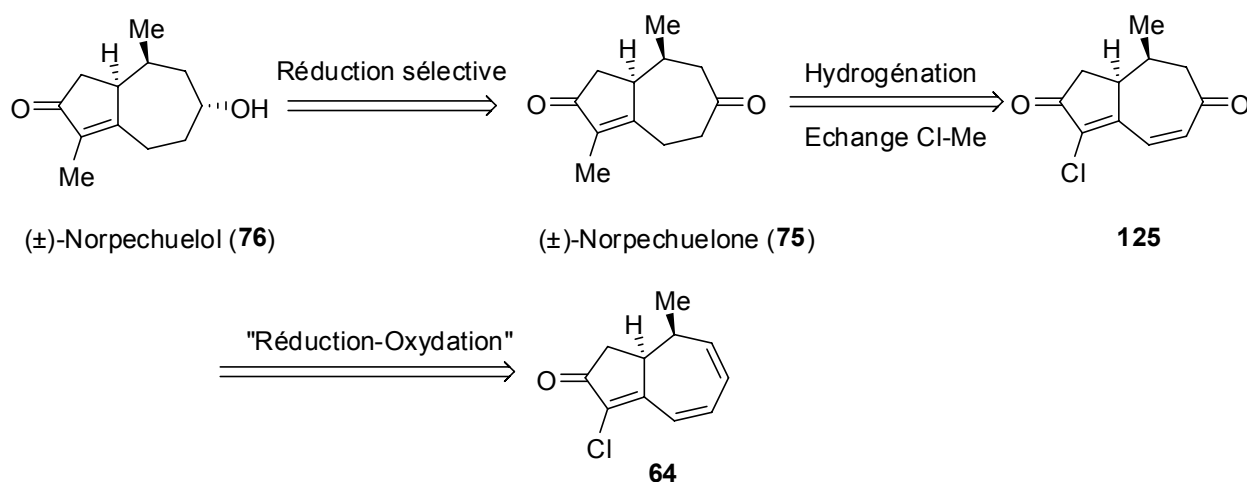


Schéma 42 Rétrosynthèse de la norpéchuélone (75) et du norpéchuélol (76)

En effectuant la réaction de "réduction-oxydation" sur le composé **64**, nous avons obtenu la dicétone **125** avec un rendement de 36% (Schéma 43). Ici, nous avons utilisé 0.2 équivalent de "CuMe" pour des questions pratiques sachant que nous n'avons pas remarqué de différence en utilisant 0.1 ou 0.2 équivalent.

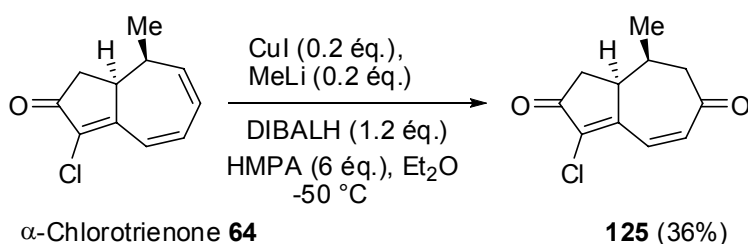


Schéma 43 "Réduction - oxydation" de **64**

Pour la réaction d'hydrogénation, nous avons utilisé des conditions classiques : pression d'hydrogène et palladium sur charbon 10%. Pour des raisons pratiques (composé plus disponible), nous avons utilisé la dicétone **121**, non isomérisée en C1. Ainsi nous avons obtenu quantitativement le produit hydrogéné **126**. Ensuite en reproduisant cette hydrogénation sur **125**, nous avons obtenu un résultat similaire (Schéma 44).

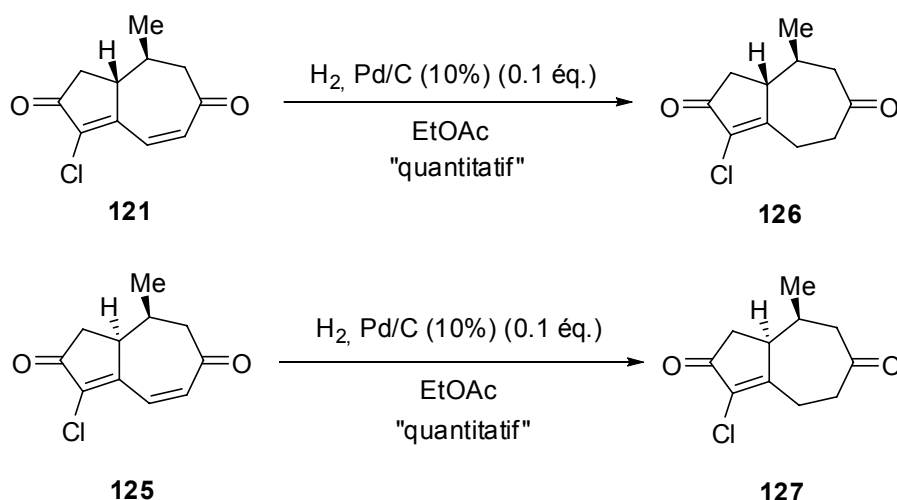


Schéma 44 Hydrogénation sélective des dicétones **121** et **125**

Pour obtenir la (±)-norpéchuélone (**75**), il ne reste donc plus qu'une dernière étape d'échange chlore-méthyle. Un premier essai a été réalisé sur la dicétone **121**, dans les conditions de Miyaura-Suzuki, pour conduire au produit méthylé **128** avec un rendement de seulement 33%. Malheureusement, dans les mêmes conditions, le produit **127** n'a pas donné de couplage. Néanmoins, un seul essai ne permet pas de conclure sur cette réaction du couplage (Schéma 45).

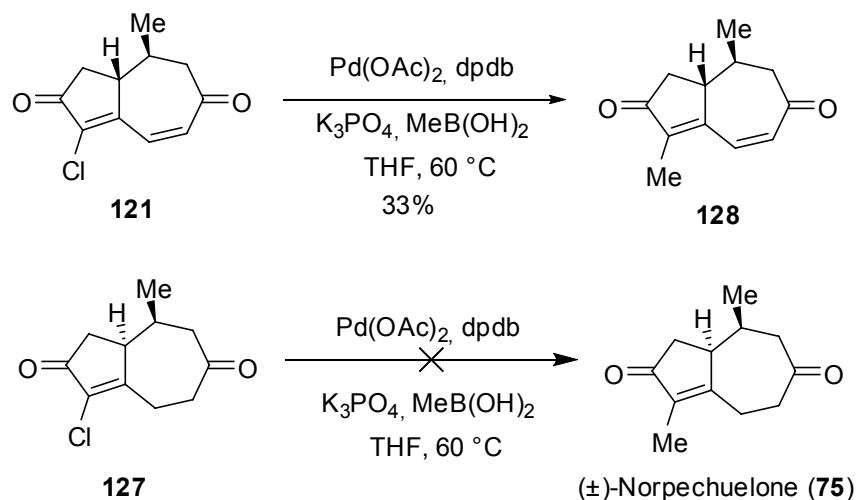


Schéma 45 Echange Cl-Me sur les produits **121** et **127**

Faute de temps et de quantité de produit, l'optimisation de ces réactions n'a pas pu être achevée et reste en cours.

Bien que la synthèse efficace de la (±)-norpéchuélone (**75**) et aussi du (±)-norpéchuéol (**76**) semble à notre portée, il reste néanmoins des problèmes sérieux à résoudre, en l'occurrence l'amélioration du rendement de la formation de la dicétone **121**.

Bibliographie

- ¹ Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1350-1381.
- ² Raharivelomanana, P.; Bianchini, J. P.; Ramanoelina, A. R. P.; Rasoharahona, J. R. E.; Chatel, F.; Faure, R. *Magn. Reson. Chem.* **2005**, *43*, 1049-1052.
- ³ Bohlmann, F.; Borthakur, N. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1160-1162.
- ⁴ (a) Coquerel Yoann, *Nouvelle Approche Générale et Efficace de Produits Naturels Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Applications Synthétiques*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, octobre 2001. (b) Giannini Audrey, *Synthèse Générale, Efficace et Stéréosélective de Guaïanes et Guaianolides Naturels*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, avril 2005.
- ⁵ Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453-4455
- ⁶ Carret, S.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6870-6873
- ⁷ www.mondemalgache.org Dictionnaire Encyclopédique de Madagascar, juin **2008**
- ⁸ Narang, S. A.; Dutta, P. C. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1119-1127.
- ⁹ Hirota, H.; Moriyama, Y.; Shirasaki, H.; Tsuyuki, T.; Takahashi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 3755-3756.
- ¹⁰ Bates, R. B.; Slagel, R. C. *Chem. and Ind.* **1962**, 1715-1716.
- ¹¹ Hirota, H.; Tanahashi, Y.; Takahashi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 785-788.
- ¹² Blay, G.; Garcia, B.; Molina, E.; Pedro, J. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3291-3294.
- ¹³ Zhabinskii, V. N.; Minnaard, A. J.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Groot, A. J. *Org. Chem.* **1996**, *61*, 4022-4027.
- ¹⁴ (a) Bohlmann, F.; Knoll, K.-H. *Phytochemistry* **1979**, *18*, 995-1001. (b) Nagashima, F.; Izumo, H.; Takaoka, S.; Tori, M.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 433-439. (c) Cullmann, F.; Becker, H. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 237-245.
- ¹⁵ (a) Bohlmann, F.; Zdero, C.; Lonitz, M. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 575-577. (b) Saritas, Y.; Bülow, N.; Fricke, C.; König, W. A.; Muhle, H. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1019-1023.
- ¹⁶ Jakupovic, J.; Schuster, A.; Bohlmann, F.; Dillon, M. O. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 1771-1775.
- ¹⁷ Takeuchi, N.; Fujita, T.; Goto, K.; Morisaki, N.; Osone, N.; Tobinaga, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 923-925.
- ¹⁸ Piet, D. P.; Orru, R. V. A.; Jenniskens, L. H. D.; Van de Haar, C.; Van Beek, T. A.; Franssen, M. C. R.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Groot, Aede. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1400-1403.
- ¹⁹ Zhao, W.; Wolfender, J.-L.; Hostettmann, K.; Li, H.-Y.; Stoeckli-Evans, H.; Xu, R.; Qin, G. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 63-68.
- ²⁰ Chang, J.; Xuan, L. J.; Xu, Y. M.; Zhang, J. S. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 935-938.
- ²¹ Zhao, P.-H.; Yang, X.-P.; Yuan, C.-S. *Nat. Prod. Res.* **2008**, *22*, 208-211.

- ²² Kobayashi, M.; Son, B. W.; Kido, M.; Kyogoku, Y.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2160-2163.
- ²³ Bowden, B. F.; Coll, J. C.; Tapiolas, D. M. *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 211-214.
- ²⁴ Asaoka, M.; Kosaka, T.; Itahana, H.; Takei, H. *Chem. Lett.* **1991**, 1295-302.
- ²⁵ Kusumi, T.; Hamada, T.; Hara, M.; Ishitsuka, M. O.; Ginda, H.; Kakisawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2019-2022.
- ²⁶ Kobayashi, M.; Wha Son, B.; Kyogoku, Y.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *42*, 1667-1670.
- ²⁷ Izac, R. R.; Fenical, W.; Wright, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1325-1328.
- ²⁸ Takeda, R.; Katoh, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 1265-1266.
- ²⁹ Adio, A. M.; König, W. A. *Tetrahedron: Asym.* **2007**, *18*, 1693-1700.
- ³⁰ (a) Kim, S. K.; Pak, C. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6829-6832. (b) Shimizu, I.; Ishikawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1905-1908. (c) Friese, J. C.; Krause, S.; Schafer, H. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2683-2685.
- ³¹ Asaoka, M.; Kosaka, T.; Itahana, H.; Takei, H. *Chem. Lett.* **1991**, 1295-1298.
- ³² Alexakis, A.; March, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8753-8757.
- ³³ Friese, J. C.; Krause, S.; Schäfer, H. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2683-2685.
- ³⁴ Kim, S. K.; Pak, C. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6829-6832.
- ³⁵ Honda, T.; Ishige, H.; Nagase, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 3305-3310.
- ³⁶ Kametani, T.; Suzuki, Y.; Ban, C.; Honda, T. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1491-1493.
- ³⁷ Lee, E.; Yoon, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5929-5930.
- ³⁸ Grimm, E. L.; Methot, J.-L.; Shamji, M. *Pure and Applied Chem.* **2003**, *75*, 231-234.
- ³⁹ Blay, G.; Garcia, B.; Molina, E.; Pedro, J. R. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1234-1236
- ⁴⁰ (a) Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2133-2135. (b) Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434-5447. (c) Liotta, D.; Saindane, M.; Barnum, C.; Zima, G. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4881-4889.
- ⁴¹ (a) Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130-5133. (b) Carret, S.; Deprés, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5642-5644.
- ⁴² Kursanov, D. N.; Loim, N. M.; Baranova, V. A.; Moiseeva, L. V.; Zalukaev, L. P.; Parnes, Z. N. *Synthesis* **1973**, 420-422.
- ⁴³ (a) Roberts, R. A.; Schuell, V.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2076-2084. (b) Marshall, J. A.; Chen, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5996-6000.
- ⁴⁴ (a) Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711-1732. (b) Birch, A. J.; Williamson, D. H. *Org. React.* **1976**, *24*, 1-187.
- ⁴⁵ Ojima, I.; Kogure, T. *Organometallics* **1982**, *1*, 1390-1399.
- ⁴⁶ Camps, F.; Coll, J.; Guitart, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4603-4609.

- ⁴⁷ (a) Lederhos, C. R.; L'Argentiere, P. C.; Figoli, N. S. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 1752-1756. (b) Liu, G.; Mi, Z.; Wang, L.; Zhang, X. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 3846-3851.
- ⁴⁸ Carret, S.; Coquerel, Y.; Giannini, A.; Banchelin, Th. St.-L.; Depres, J.-P. *Actualite Chimique*, **2006**, *294*, 23-27
- ⁴⁹ (a) Tsuda, T.; Hayashi, T.; Satomi, H.; Kawamoto, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 537-540. (b) Tsuda, T.; Satomi, H.; Hayashi, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 439-443.
- ⁵⁰ Bruce H. Lipshutz, J. M. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4789-4792.
- ⁵¹ Tsuji, J. *Synthesis* **1984**, 369-384.

CHAPITRE III

Approche des diterpènes

Généralités

La seconde grande famille de produits naturels, possédant le squelette bicyclo[5.3.0]décane sont les diterpènes. Par rapport aux sesquiterpènes (voir chapitre II), ils possèdent généralement un cycle supplémentaire à six chaînons (cycle C) fusionné au cycle à 7 carbones (cycle B) dans différentes positions : C3-C8 pour les guanacastépènes et les *abéotaxanes*, C5-C14 pour les dolastanes et les africanènes, C8-C9 pour les daphnanes et tiglianes. Mais on peut trouver aussi un cycle supplémentaire à 7 chaînons (cycle C) fusionné en position C8-C10 avec le cycle B, dans le cas des ingénanes. Mais dans certaines familles comme les tiglianes et les ingénanes on trouve encore un cycle supplémentaire (cycle D), un *gem*-diméthylcyclopropane, ce qui complique encore un peu plus la structure de ce type de diterpènes (Fig. 1).

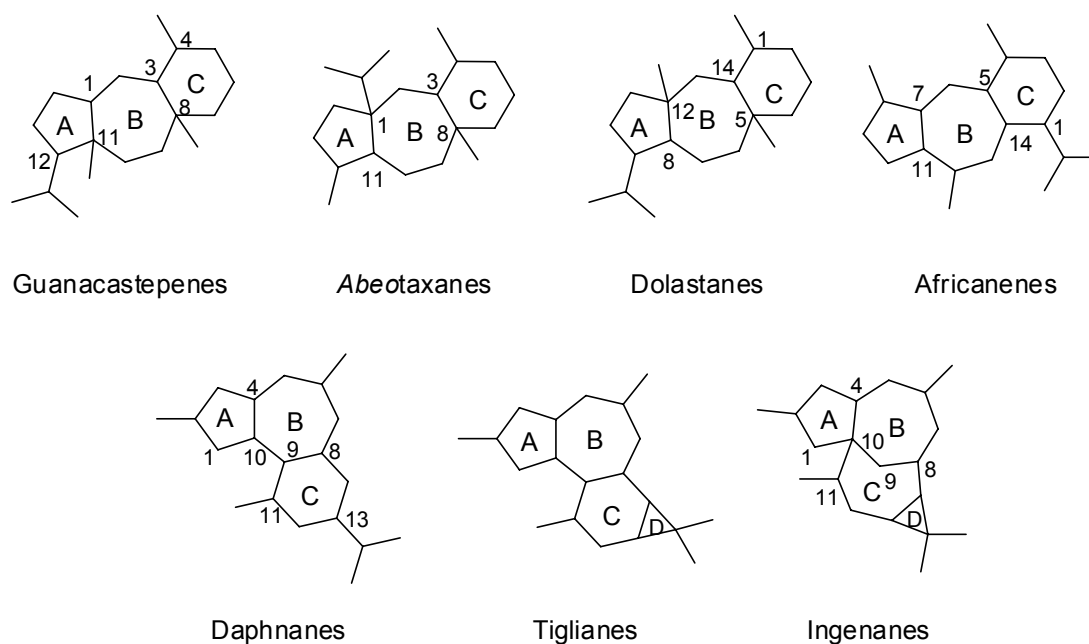


Fig. 1 Principales familles de diterpènes possédant le squelette bicyclo[5.3.0]décane (A,B)

Toutes ces familles présentent un intérêt croissant de part leurs propriétés biologiques très importantes, mais également comme défi synthétique. De nombreuses approches synthétique pour accéder à ces familles de diterpènes, ont été rapportées dans la littérature, cependant assez peu de synthèses totales ont été décrites, à cause de la structure complexe de ces molécules. Par exemple,

pour le phorbol (tigliane), un diterpène tétracyclique, il n'existe qu'une synthèse asymétrique formelle de Wender et coll.¹, en 33 étapes, alors que l'on trouve plusieurs approches dont la dernière est celle de Harwood et coll.² Toutes ces approches (construction du squelette) et tentatives de synthèses totales sont dues aux activités biologiques assez exceptionnelles de ce composé et de ses esters, comme agents promoteurs de tumeurs (pour l'étude de mécanisme de tumeurs)³ et anti-HIV⁴ (Fig. 2). Assez récemment, un daphnane hautement modifié, le rediocide A, un nouvel insecticide puissant a été caractérisé en 2000 par Singh et coll.⁵ des laboratoires Merck (Fig. 2). Par ailleurs, la (+)-resiniferatoxine (daphnane) a été synthétisée pour la première fois par Wender et coll.⁶ en une cinquantaine d'étapes, ce qui montre la difficulté synthétique de ces diterpènes.

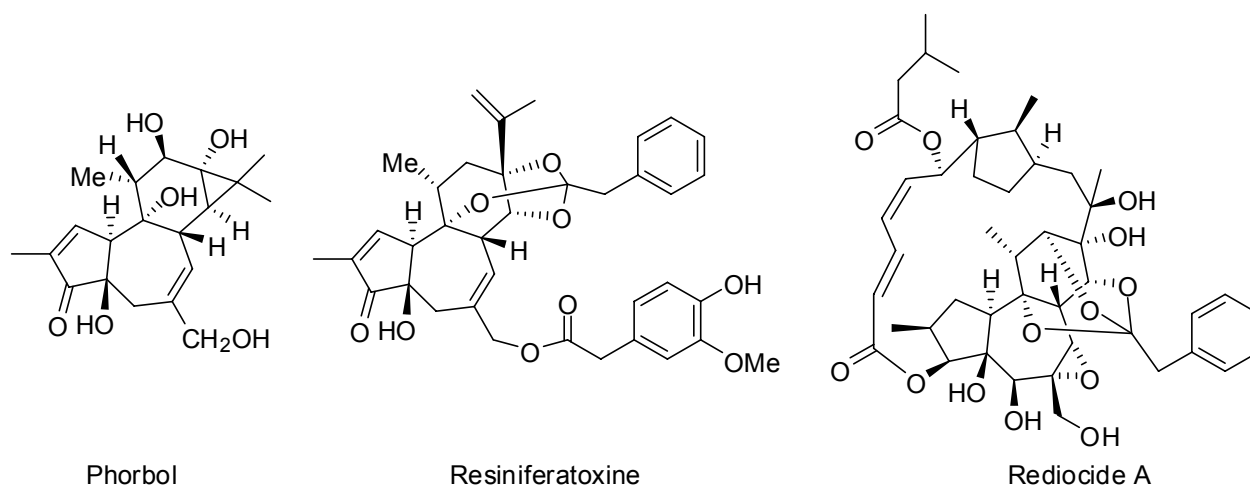


Fig. 2 Exemples de diterpènes possédant le squelette bicyclo[5.3.0]décane

Compte tenu du nombre important des différentes familles de diterpènes et sachant que seulement pour les daphnanes on compte plus de 120 composés isolés et caractérisés, nous allons attirer l'attention sur certains produits et en particulier les plus importants de chacune des familles, et bien sûr, nous ne développerons pas toutes les approches et synthèses totales déjà existantes.

¹ Wender, P. A.; Rice, K. D.; Schnute, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7897-7898.

² Drew, M. G. B.; Harwood, L. M.; Macías-Sánchez, A. J.; Scott, R.; Thomas, R. M.; Uguen, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2311-2313.

³ Hecker, E.; Schmidt, R. *Fortschr. Chem.org. Naturst.* **1974**, 377.

⁴ Gustafson, K. R.; Cardellina, J. H.; McMahon, J. B.; Gulakowski, R. J.; Ishitoya, J.; Szallasi, Z.; Lewin, N. E.; Blumberg, P. M.; Weislow, O. S.; et al. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1978-1986.

⁵ Jayasuriya, H.; Zink, D. L.; Singh, S. B.; Borris, R. P.; Nanakorn, W.; Beck, H. T.; Balick, M. J.; Goetz, M. A.; Slayton, L.; Gregory, L.; Zakson-Aiken, M.; Shoop, W.; Singh, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4998-4999.

⁶ Wender, P. A.; Jesudason, C. D.; Nakahira, H.; Tamura, N.; Tebbe, A. L.; Ueno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12976-12977.

Les Guanacastépènes

Le guanacastépène A a été le premier composé identifié, en 2000 par Clardy et coll.⁷, dans un champignon des branches d'arbres de *Daphnopsis americana*, de Costa Rica. Ce composé possède de très intéressantes activités biologiques, comme antibiotique contre le Methicillin-resistant *S. aureus* et le Vancomycin-resistant *E. faecalis*⁸. En 2001, l'équipe de Clardy⁹ décrit la structure de 14 nouveaux guanacastépènes : les guanacastépènes B-O (Fig. 2)

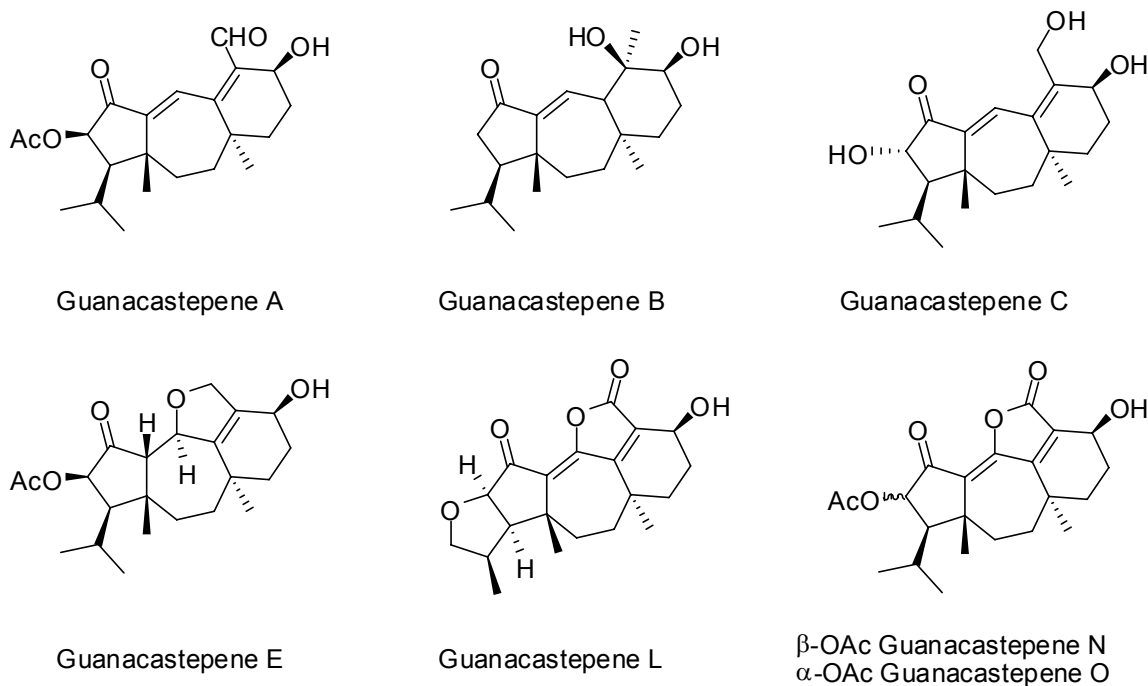


Fig. 3 Structure des guanacastépènes A, B, C, E, L, N, O

En 2005, Sterner et coll.¹⁰ isolent du champignon de *Coprinus heptemerus* une autre série de guanacastépènes nommés Heptemerones A-G (Fig. 4)

⁷ Brady, S. F.; Singh, M. P.; Janso, J. E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2116-2117.

⁸ Singh, M. P.; Janso, J. E.; Luckman, S. W.; Brady, S. F.; Clardy, J.; Greenstein, M.; Maiese, W. M. *J. Antibiot.* **2000**, *3*, 256-261.

⁹ Brady, S. F.; Bondi, S. M.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9900-9901.

¹⁰ (a) Kettering, M.; Valdivia, C.; Sterner, O.; Anke, H.; Thines, E. *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 390-396. (b) Valdivia, C.; Kettering, M.; Anke, H.; Thines, E.; Sterner, O. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9527-9532.

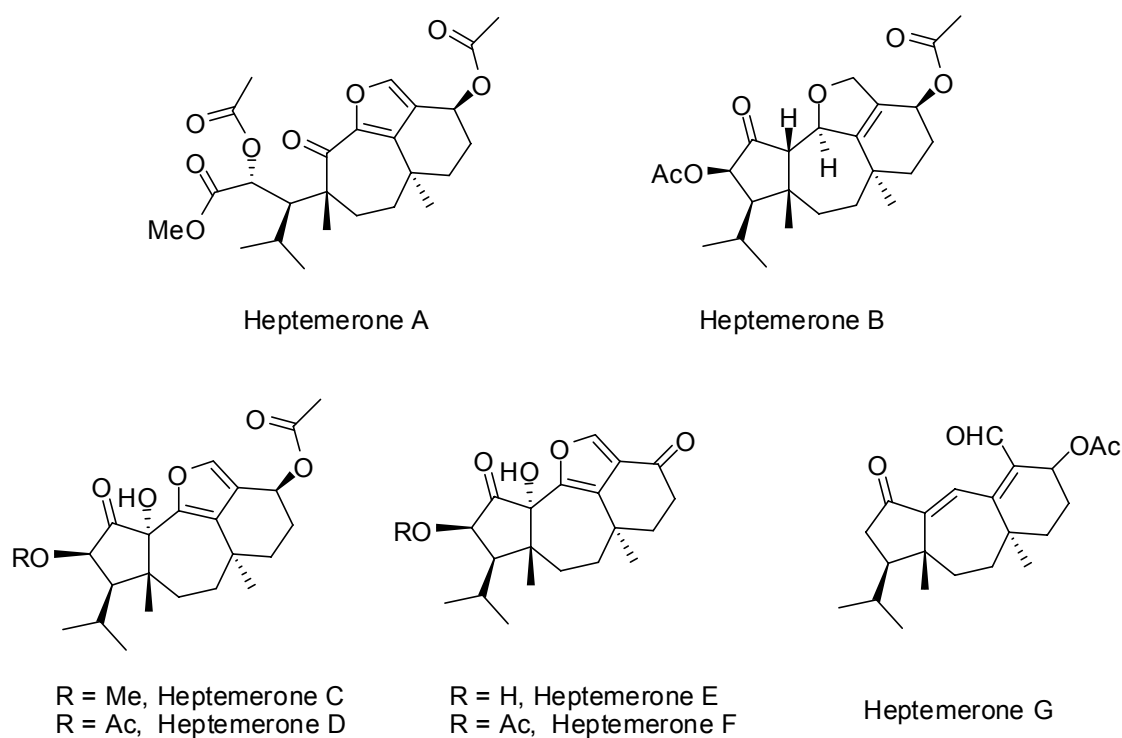


Fig. 4 Structure des Heptemerones A-G

A ce jour plus de 40 articles¹¹ sont répertoriés dans le but de réaliser la synthèse totale de ces composés. Si l'on peut dénombrer beaucoup d'articles sur l'approche des guanacastépènes, c'est que la structure de ces composés semble moins complexe que celle des autres familles comme par exemple les daphnanes.

La première synthèse totale du (±)-guanacastépène A a été réalisée par l'équipe de Danishefsky¹² en 2002, suivie en 2005 toujours par la même équipe¹³ d'une voie asymétrique, en partant de la 2-méthylcyclopenténone. Après plusieurs transformations (10 étapes) ils obtiennent le composé **129**, optiquement actif qui possède le squelette bicyclo[5.3.0]décane (Schéma 1).

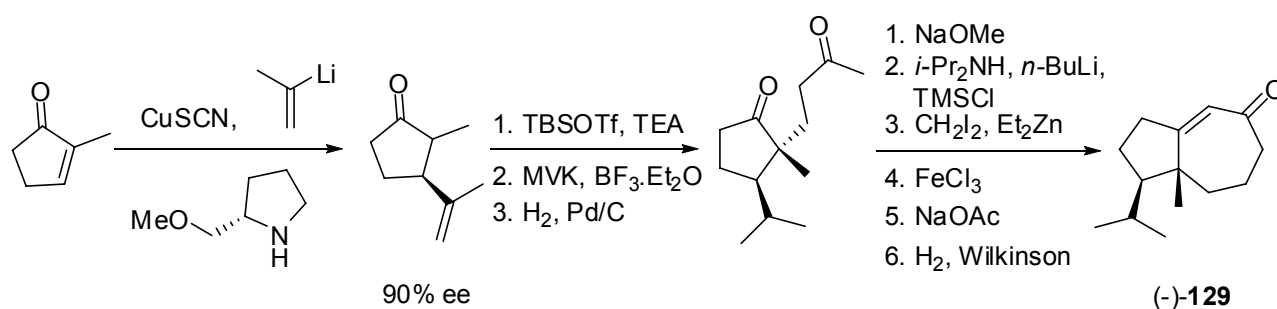


Schéma 1 Synthèse du bicycle (-)-**129**

¹¹ Miller, A. K.; Hughes, C. C.; Kennedy-Smith, J. J.; Gradl, S. N.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 17057-17062 et références citées.

¹² (a) Tan, D. S.; Dudley, G. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2185-2188. (b) Lin, S.; Dudley, G. B.; Tan, D. S.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2188-2191.

¹³ Mandal, M.; Yun, H.; Dudley, G. B.; Lin, S.; Tan, D. S.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10619-10637.

Pour obtenir le squelette **130** de ce guanacastépène, il faut encore 11 étapes, puis pour le produit naturel, le guanacastépène A, encore 9 étapes. Ainsi, la synthèse totale du guanacastépène A a été réalisée en 30 étapes (Schéma 2).

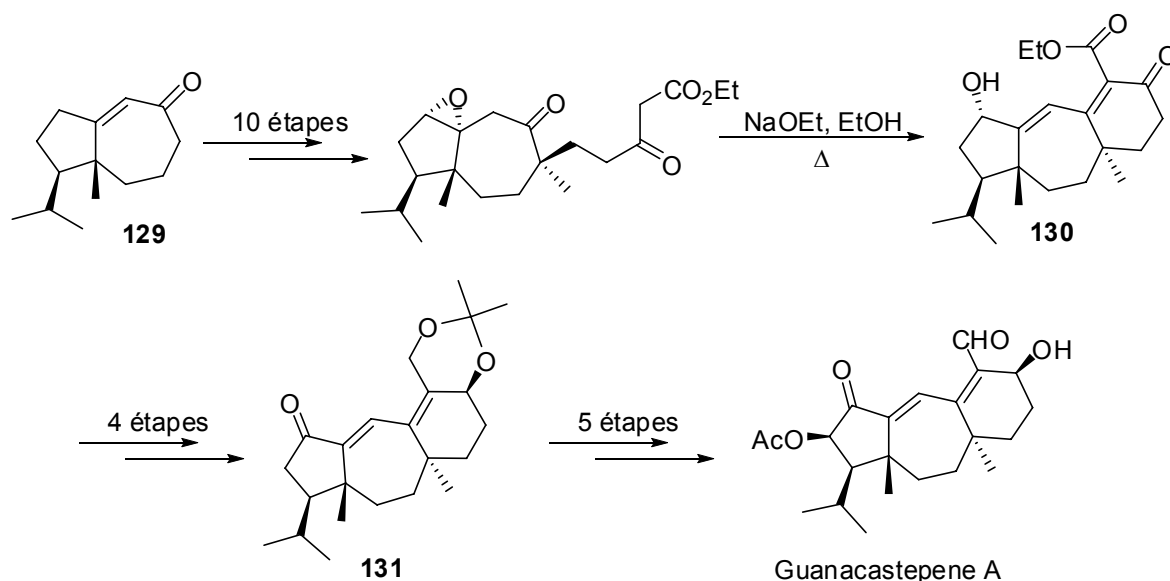


Schéma 2 Synthèse totale du guanacastépène A

En suivant la même approche synthétique, Snider et coll.¹⁴ ont réalisé en 2003, la synthèse formelle du guanacastépène A (Schéma 3), en passant par le tricyclic **131**, obtenu en seulement 17 étapes contre 25 étapes par Danishefsky et coll.¹².

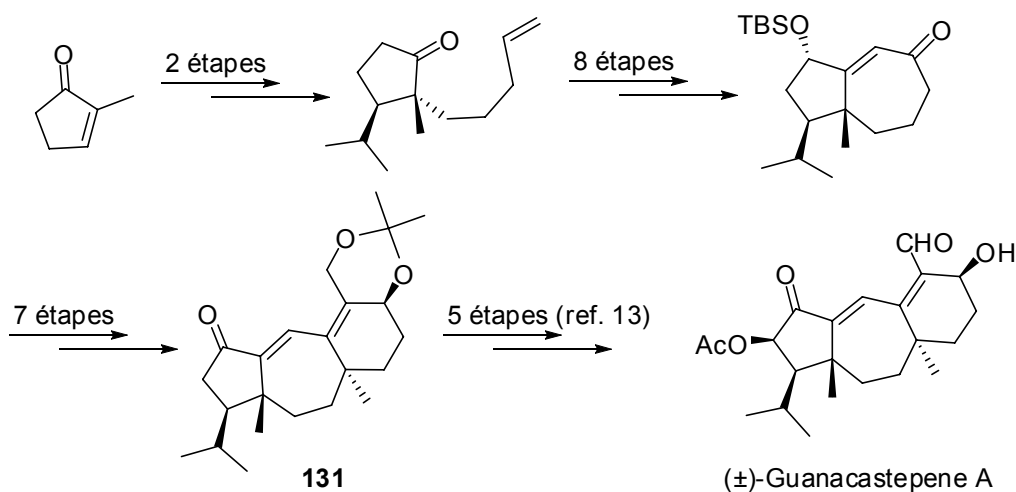


Schéma 3 Synthèse formelle du (±)-guanacastépène A

En 2006, Sorensen et Shipe¹⁵ réalisent la première synthèse totale de façon asymétrique du guanacastépène E, à partir de la (+)-carvone. Le squelette **132** du diterpène est obtenu après 12 étapes via un couplage π -allyle de Stille avec l'acétal-acétate **133**. Après 5 étapes supplémentaires,

¹⁴ Shi, B.; Hawryluk, N. A.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1030-1042.

¹⁵ Shipe, W. D.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7025-7035.

le squelette **132** est transformé en (+)-guanacastépène E par synthèse convergente. L'acétal-acétate **133** optiquement actif est obtenu en 11 étapes grâce à une résolution avec l'acide (+)-mandélique. La synthèse asymétrique du (+)-guanacastépène E, a ainsi été réalisée en 28 étapes, en passant par une cycloaddition [2+2], suivie d'une fragmentation sélective de cycles (Schéma 4).

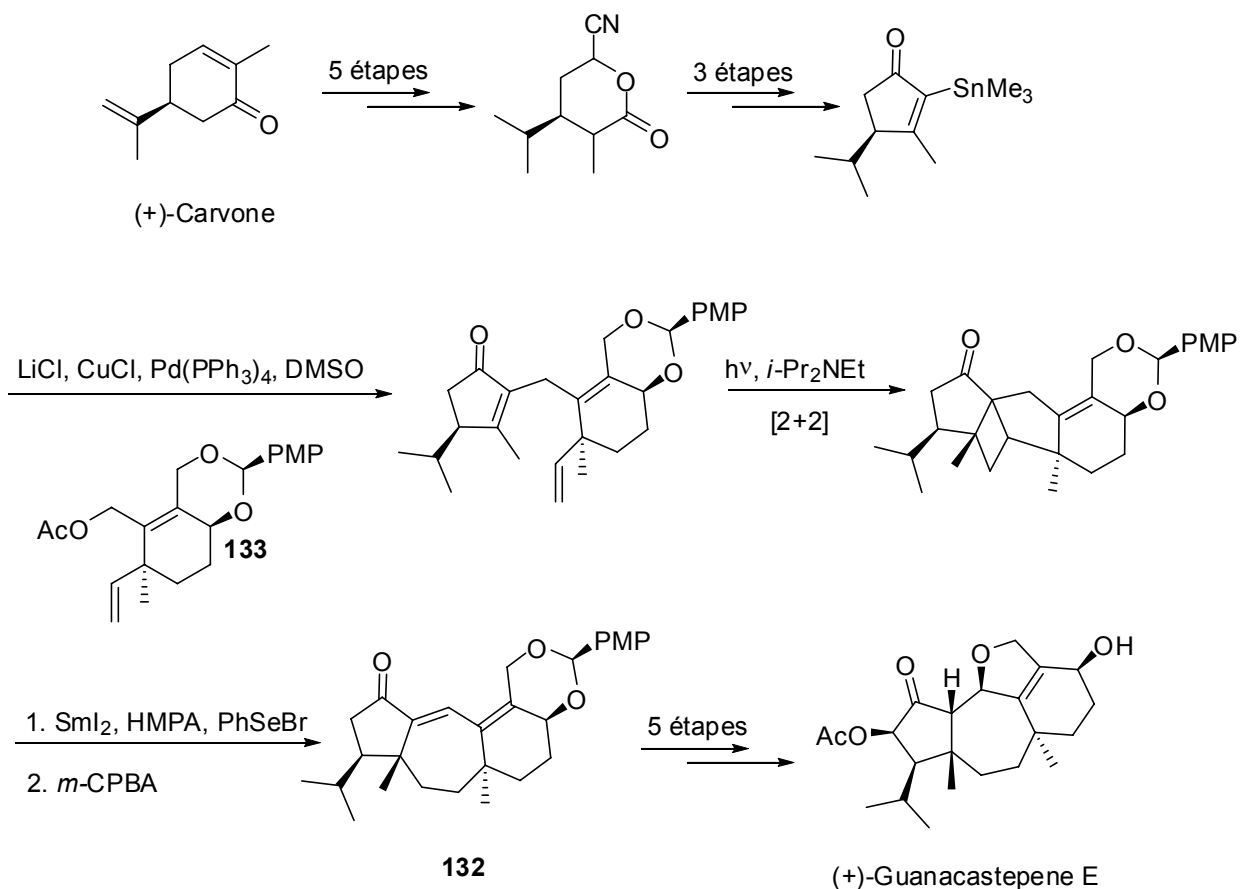


Schéma 4 Synthèse totale du (+)-guanacastépène E

Par la même occasion, ils ont proposé une synthèse énantiosélective formelle du guanacastépène A, en réalisant la synthèse du composé **131**, intermédiaire utilisé dans la synthèse totale de Danishefsky et coll.¹³ (Schéma 5).

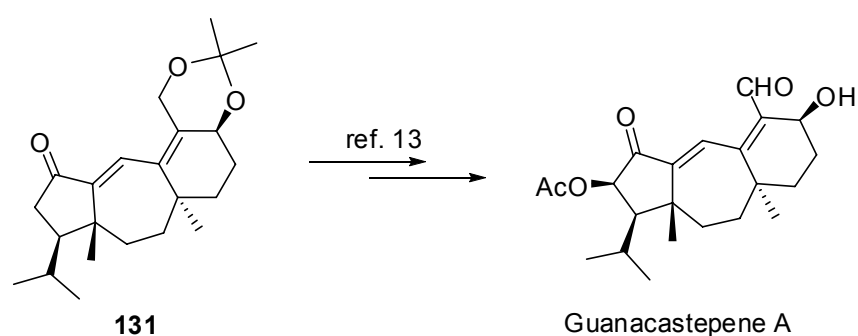


Schéma 5 Synthèse formelle du (+)- et (-)-guanacastépène A

Les Dolastanes

Les dolastanes sont des diterpènes d'origine marine, dont le squelette ne varie que par la position du groupement méthyle (de C8 en C12) par rapport au guanacastépènes (fig. 1). Les premiers composés de cette famille, le dolatriol et le 6-acétate dolatriol, ont été isolés par Pettit et coll.¹⁶, en 1976, des glandes digestives de mollusques marins de l'espèce *Dolabella auricularia*. Puis, en 1980, Ochi et coll.¹⁷ ont isolé 4 autres dolastanes des algues de *Dictyota linearis* : l'amijiol, l'isoamijiol, le 14-deoxy-amijiol et l'amijidictyol. Ces composés possèdent des activités antibactériennes contre le *Bacillus subtilus* et *Penicillium crustosum* (Fig. 5). Depuis, de nombreux autres composés ont été isolés¹⁸.

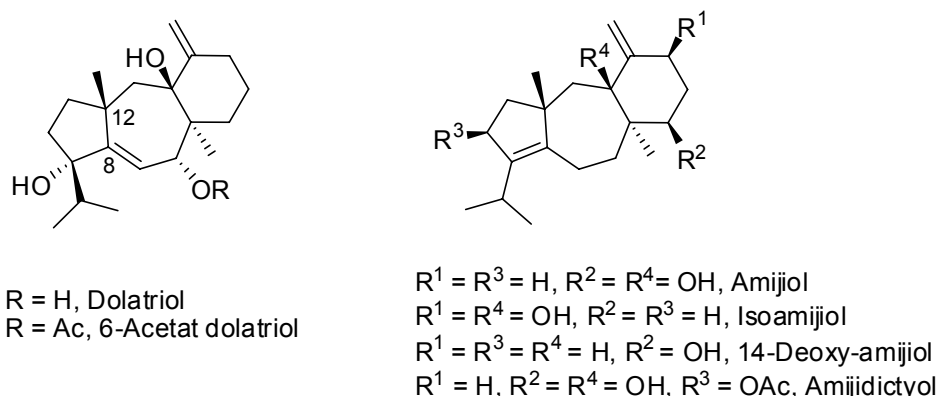


Fig. 5 Différents dolastanes

En 1991¹⁹, on comptait déjà 40 produits naturels isolés, avec différents degrés d'insaturations. Certains d'entre eux ont fait l'objet d'approches synthétiques²⁰. Par exemple, l'isoamijiol¹⁷ (Fig. 5) présentant une activité antibactérienne forte, a été synthétisé par plusieurs groupes^{19,21}; le (±)-14β,7β-doladiol acétate (Fig. 6) a été synthétisé par Paquette et coll.²² en 1986; le dolasta-

¹⁶ Pettit, G. R.; Ode, R. H.; Herald, C. L.; Von Dreele, R. B.; Michel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4677-4678.

¹⁷ (a) Ochi, M.; Watanabe, M.; Kido, M.; Ichikawa, Y.; Miura, I.; Tokoroyama, T. *Chem. Lett.* **1980**, *9*, 1233-1234. (b) Ochi, M.; Watanabe, M.; Miura, I.; Taniguchi, M.; Tokoroyama, T. *Chem. Lett.* **1980**, *9*, 1229-1232.

¹⁸ (a) Sun, H. H.; McConnell, O. J.; Fenical, W.; Hirotsu, K.; Clardy, J. *Tetrahedron* **1980**, *37*, 1237-1242. (b) González, A. G.; Martin, J. D.; Norte, M.; Rivera, P.; Perales, A.; Fayos, J. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3355-3357. (c) Ochi, M.; Asao, K.; Kotsuki, H.; Miura, I.; Shibata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 661-662. (d) Crews, P.; Klein, T. E.; Hogue, E. R.; Myers, B. L. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 811-815. (e) Ali, M. S.; Pervez, M. K. *Nat. Prod. Res.* **2003**, *17*, 281-286. (f) Ali, M. S.; Pervez, M. K.; Saleem, M.; Ahmed, F. *Nat. Prod. Res.* **2003**, *17*, 301-306. (g) Ioannou, E.; Quesada, A.; Vagias, C.; Roussis, V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3975-3979.

¹⁹ Mehta, G.; Krishnamurthy, N.; Karra, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5765-5775.

²⁰ (a) Seto, H.; Fujimoto, Y.; Tatsuno, T.; Yoshioka, H. *Synthetic Commun.* **1985**, *15*, 1217-1224. (b) Belmont, D. T.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4102-4107. (c) Tuckett, M. W.; Watkins, W. J.; Whitby, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 123-126.

²¹ (a) Pattenden, G.; Robertson, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 399-402. (b) Mehta, G.; Krishnamurthy, N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5945-5948. (c) Begley, M. J.; Pattenden, G.; Robertson, G. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1085-1094.

²² Paquette, L. A.; Lin, H. S.; Belmont, D. T.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4807-4813.

1(15),7,9-trièn-14-ol^{18d} (Fig. 6) a été synthétisé par plusieurs groupes^{19,21b,23}; le 14-deoxy-amijiol¹⁷ (fig. 5) a été synthétisé en 1991 par Majetich et coll.²⁴ et l'amijitriénol^{18c} sa synthèse a été réalisé par Piers et Friesen^{23b,25} (Fig. 6).

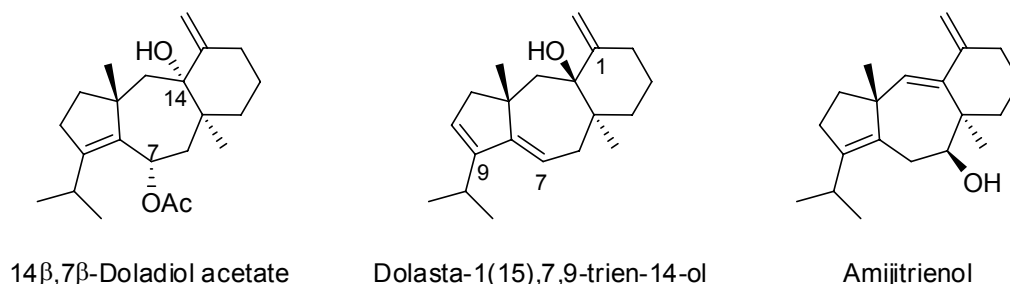


Fig. 6

Piers et Friesen ont développé une nouvelle méthode de cyclisation²⁶ pour obtenir les cycles A et C, grâce à un couplage de vinyl-étain avec des triflates, catalysé par le palladium(0) (Schéma 6). Ainsi en utilisant cette méthodologie, ils ont réalisé la synthèse totale du dolasta-1(15),7,9-trièn-14-ol²³ et de l'amijitriénol^{23b,25}.

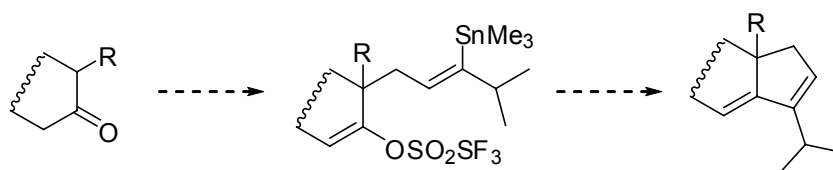


Schéma 6 Méthode de cyclisation de Piers et Friesen

Dans ces deux synthèses totales, les auteurs utilisent comme produit de départ le 3,3-diméthyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-9-one qui est commercial. Par une expansion de cycle via une cyclopropanation²⁷, ils obtiennent le cycloheptane **134** en 8 étapes. A l'aide de leur méthode de cyclisation, ils forment ensuite le cycle A, conduisant à l'intermédiaire **135** (Schéma 7).

²³ (a) Piers, E.; Friesen, R. W. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3405-3406. (b) Piers, E.; Friesen, R. W. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1204-1220

²⁴ Majetich, G.; Song, J. S.; Ringold, C.; Nemeth, G. A.; Newton, M. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3973-3988.

²⁵ Piers, E.; Friesen, R. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 125-126.

²⁶ (a) Piers, E.; Friesen, R. W.; Keay, B. A. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4555-4570. (b) Piers, E.; Friesen, R. W.; Keay, B. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 809-810.

²⁷ Ito, Y.; Fujii, S.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2073-2074.

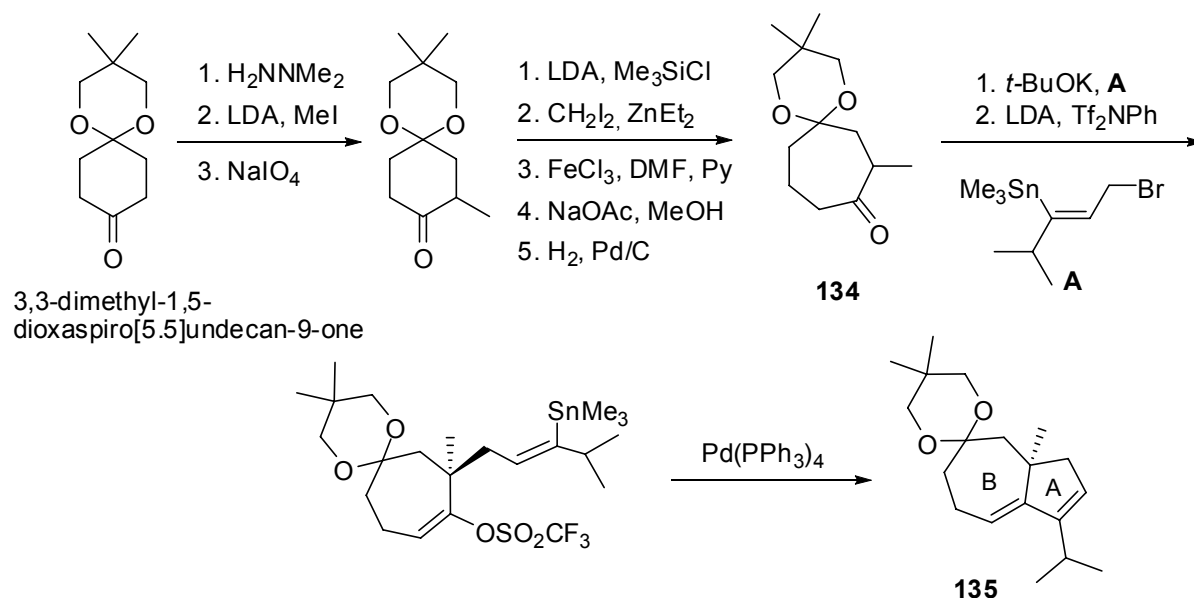


Schéma 7 Synthèse du bicyclic 135

Pour obtenir le dolasta-1(15),7,9-trien-14-ol, le cycle C est créé par la condensation intramoléculaire d'un magnésien, après une double alkylation sélective. Ainsi ce dolastane sera obtenu en seulement 17 étapes (Schéma 8).

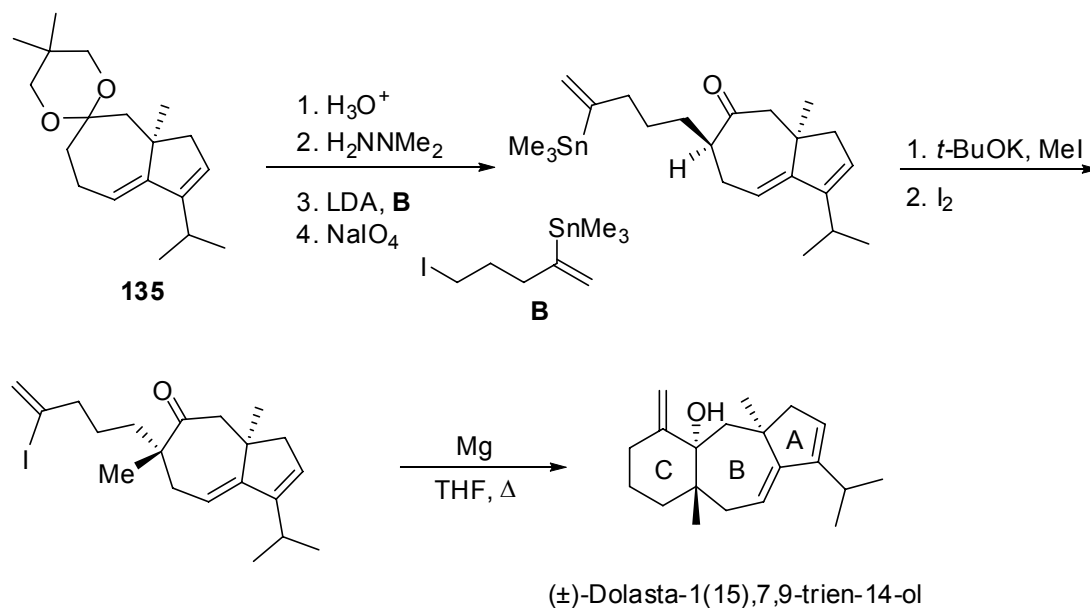
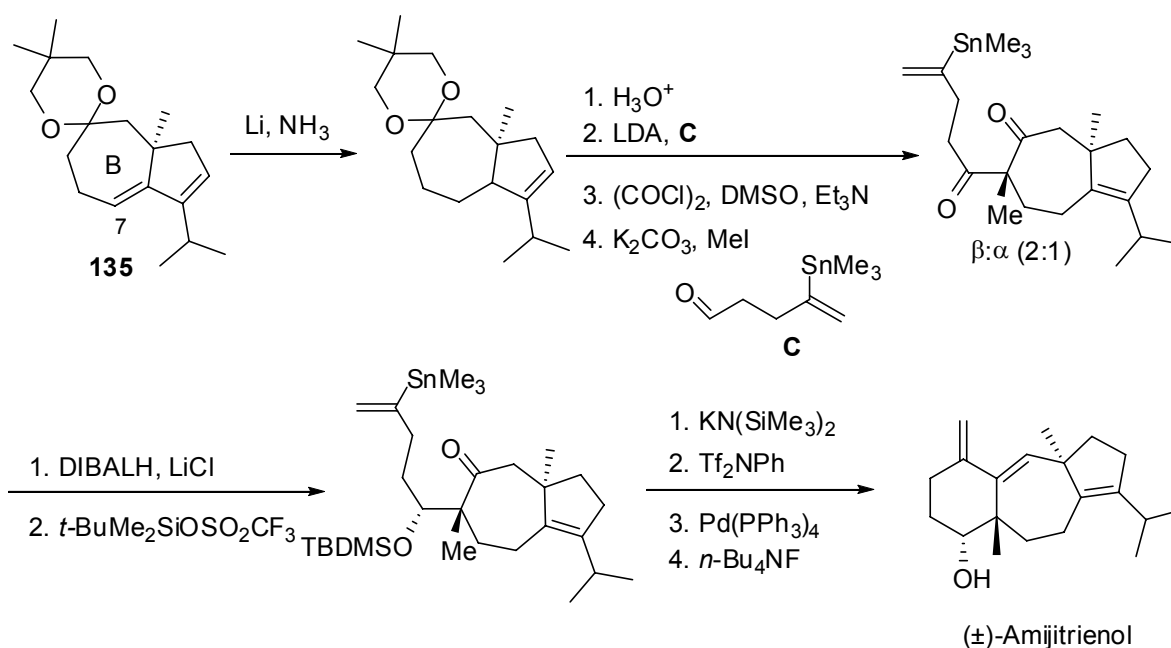


Schéma 8 Synthèse totale du (±)-dolasta-1(15),7,9-trien-14-ol

Dans le cas de la synthèse du (±)-amijitriénol^{23b}, en partant de l'acétal 135, la difficulté était de réduire sélectivement la double liaison du cycle B en C7, ce qui a été réalisé par une réaction de Birch. Ensuite, le cycle C est créé de la même manière que précédemment, pour conduire au (±)-amijitriénol en 20 étapes (Schéma 9).



Les abéotaxanes

Depuis la découverte du taxol²⁸ qui présente des activités antitumorales remarquables (contre le cancer des ovaires, du sein ou du poumon), plus de 500 diterpénoïdes de type taxane²⁹ ont été isolés dans le but de trouver de nouveaux composés potentiellement plus actifs. Parmi ces composés, on trouve les abéotaxanes, produits dérivant de la famille des taxanes. Ces dernières années plusieurs abéotaxanes ont été isolés, comme par exemple : le 4 α ,13 α -diacetoxy-2 α ,20-époxy-11(15 \rightarrow 1)abéotaxa-11,15-diene-5 α ,7 β ,9 α ,10 β -tétraol²⁹ isolé de *Taxus canadensis* ; le 13,15-époxy-13-épi-taxayunnasin A³⁰ isolé de *Taxus chinensis* ; les tasumatrols E et F³¹ isolé de *Taxus sumatrana* ; les taxuyunnanines W et X³² isolé de *Taxus yunnanensis* ; les taxumairols G et H³³ isolé de *Taxus mairei*, ou encore le teixidol³⁴, isolé de *Taxus baccata* (Fig. 7).

²⁸ Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327.

²⁹ Shi, Q.-W.; Dong, M.; Huo, C.-H.; Su, X.-H.; Li, C.-F.; Zhang, X.-P.; Wang, Y.-F.; Kiyota, H. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2007**, *71*, 1777-1780.

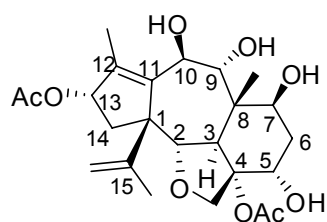
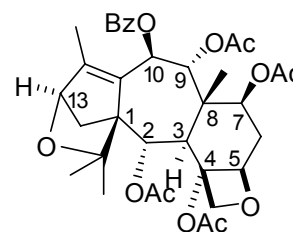
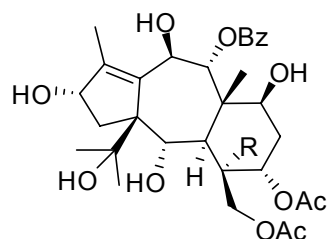
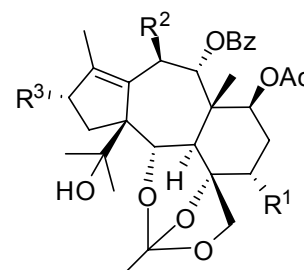
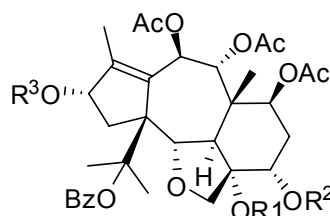
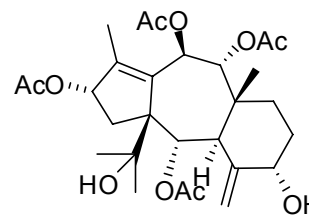
³⁰ Zhao, Y.; Wang, F. S.; Peng, L. Y.; Li, X. L.; Xu, G.; Luo, X. X.; Lu, Y.; Wu, L.; Zheng, Q. T.; Zhao, Q. S. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1813-1815.

³¹ Shen, Y. C.; Cheng, K. C.; Lin, Y. C.; Cheng, Y. B.; Khalil, A. T.; Guh, J. H.; Chien, C. T.; Teng, C. M.; Chang, Y. T. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 90-93.

³² Li, S.-H.; Zhang, H.-J.; Niu, X.-M.; Yao, P.; Sun, H.-D.; Fong, H. H. S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 37-45.

³³ Shen, Y.-C.; Chang, Y.-T.; Lin, Y.-C.; Lin, C.-L.; Kuo, Y.-H.; Chen, C.-Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 781-787.

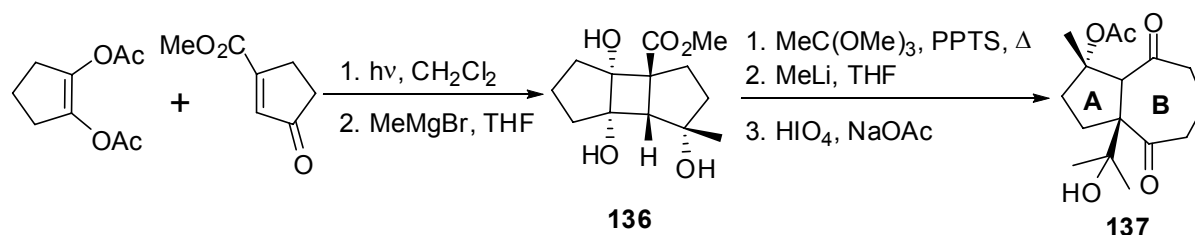
³⁴ Soto, J.; Fuentes, M.; Castedo, L. *Phytochemistry* **1996**, *43*, 313-314.

4 α ,13 α -Diacetoxy-2 α ,20-epoxy-11(15-1)abeotaxa-11,15-diene-5,7,9,10-tetraol13,15-Epoxy-13-*epi*-taxayunnasin AR = H Tasumatrols F
R = OH Tasumatrols ER¹ = OAc, R² = R³ = OH Taxuyunnanines W
R¹ = R² = R³ = OH Taxuyunnanines XR¹ = R³ = Ac, R¹ = H Taxumairol G
R¹ = R² = R³ = H Taxumairol H

Teixidol

Fig. 7 Exemples d'*abéotaxanes*

Bien que ces produits puissent avoir des activités biologiques intéressantes, à ce jour, à notre connaissance, une seule approche synthétique a été réalisée par Lange et Merica³⁵ en 1998. Dans leur approche la substructure A/B **137** des *abéotaxanes* est synthétisé par cycloaddition [2+2] du 1,2-diacétoxycyclopentène sur le 3-carbométhoxycyclopentèn-2-one. Le cycloadduit obtenu, traité avec un excès de bromure de méthylmagnésium conduit au composé tricyclique **136**. Ce dernier, après réarrangement, conduit à l'hydroazulenone **137**, possédant le squelette bicyclique A/B des *abéotaxanes* (Schéma 10).

**Schéma 10** Synthèse du squelette A/B des *abéotaxanes*³⁵ Lange, G. L.; Merica, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3639-3642.

Les ingénanes

Les ingénanes représentent une famille de diterpènes avec une structure plus complexe³⁶, dont la particularité est que le cycle C est à 7 chaînons au lieu de 6 et qu'il est ponté ("in-out" en C8-C10), au lieu d'être adjacent. Ces produits sont isolés des plantes d'espèce Euphorbia. Le premier composé connu est l'ingénol³⁷, isolé sous la forme de ses différents esters³⁸. Parmi eux, certains présentent des activités biologiques antileucémiques³⁹ et anti HIV⁴⁰, alors que d'autres sont connus comme des agents promoteurs de tumeurs⁴¹ (Fig. 8).

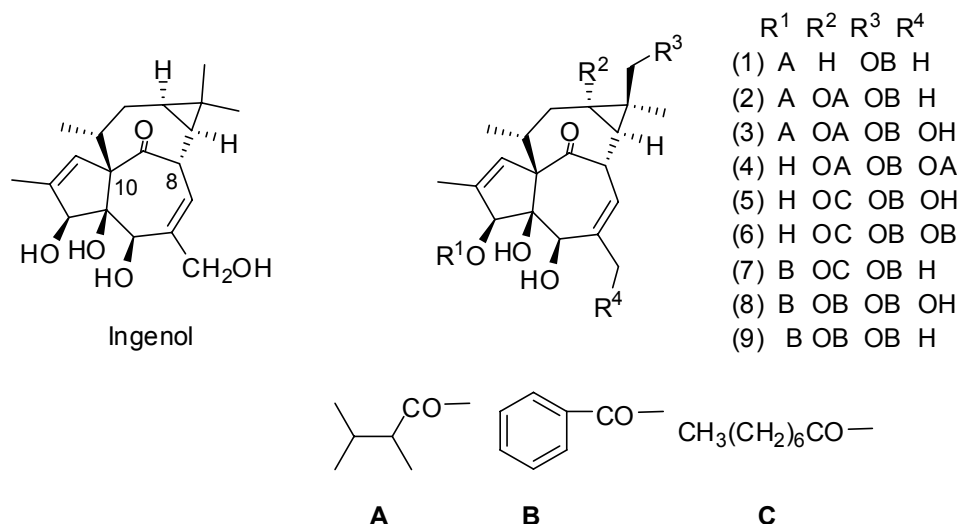


Fig. 8 Structure de l'ingénol et de ses esters (1)→(9)

Dans la mesure où la stéréochimie "in-out" de l'ingénol est indispensable pour les activités biologiques, la synthèse de ce composé ainsi que celle de ses esters représente un réel défi pour les chimistes. Plusieurs approches synthétiques ont été réalisées⁴², et en 2002 Winkler et coll.⁴³ ont réussi la première synthèse totale de l'ingénol.

³⁶ (a) Kim, S.; Winkler, J. D. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 387-399. (b) Cha, J. K.; Epstein, O. L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1329-1343.

³⁷ Hecker, E. *Cancer Res.* **1968**, *28*, 2338-

³⁸ (a) Appendino, G.; Tron, G. C.; Cravotto, G.; Palmisano, G.; Jakupovic, J. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 76-79. (b) Marco, J. A.; Sanz-Cervera, J. F.; Roperio, F. J.; Checa, J.; Fraga, B. M. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1095-1099. (c) Lu, Z.-Q.; Yang, M.; Zhang, J.-Q.; Chen, G.-T.; Huang, H.-L.; Guan, S.-H.; Ma, C.; Liu, X.; Guo, D.-A. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 812-819.

³⁹ Kupchan, S. M.; Uchida, I.; Branfman, A. R.; Dailey, R. G., Jr.; Fei, B. Y. *Science* **1976**, *191*, 571-572.

⁴⁰ Fujiwara, M.; Ijichi, K.; Tokuhisa, K.; Katsuura, K.; Shigeta, S.; Konno, K.; Wang, G.; Uemura, D.; Yokota, T.; Baba, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, 271-273.

⁴¹ Hecker, E. *Pure Appl. Chem.* **1977**, *49*, 1423-1431.

⁴² (a) Harmata, M.; Elahmad, S.; Barnes, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1397-1400. (b) Rigby, J. H.; Bazin, B.; Meyer, J. H.; Mohammadi, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 799-801. (c) Rigby, J. H.; Fleming, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8643-8646. (d) Tang, H.; Yusuff, N.; Wood, J. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1563-1566. (e) Nakamura, T.; Matsui, T.; Tanino, K.; Kuwajima, I. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3032-3033. (f) Kigoshi, H.; Suzukib, Y.; Aokib, K.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3927-3930.

⁴³ Winkler, J. D.; Rouse, M. B.; Greaney, M. F.; Harrison, S. J.; Jeon, Y. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9726-9728.

Winkler et coll.⁴³ ont réussi leur synthèse en utilisant une réaction modifiée de photo addition rétro-aldol fragmentation de Mayo. Ainsi en adaptant une version intramoléculaire sur l'intermédiaire **139**, obtenu à partir de **138** en 11 étapes, ils ont contrôlé la régio- et la diastéréosélectivité de la photoaddition et ainsi réalisé la première synthèse du système tricyclique des ingénanes avec la bonne configuration "in-out". Le composé **140**, obtenu après la photoaddition rétroaldol fragmentation conduit au squelette tétracyclique **141**, après une cyclopropanation stéréosélective. Mais il faudra encore 27 étapes supplémentaires pour obtenir l'ingénol, finalement synthétisé en 45 étapes, avec un rendement moyen pour chaque étape de 80% (Schéma 11).

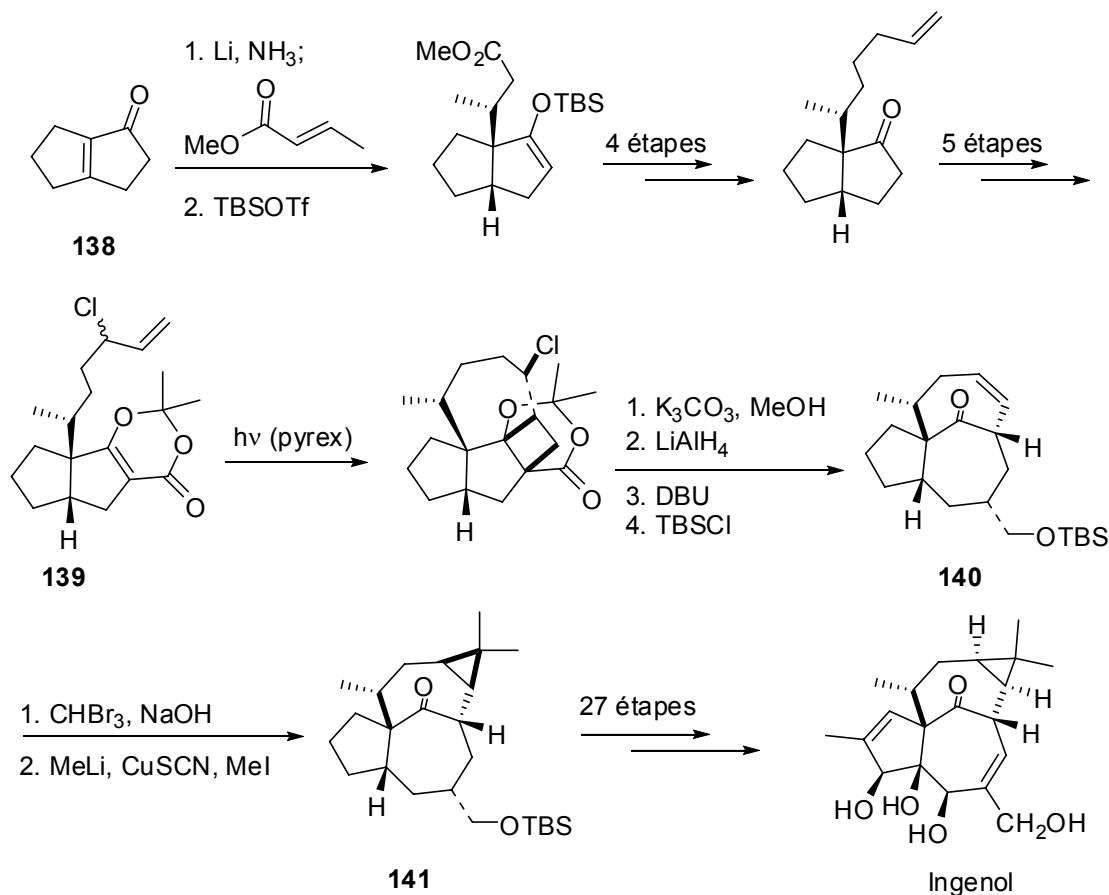


Schéma 11 Première synthèse totale de l'ingénol selon Winkler et coll.⁴³

Après cette première synthèse totale de Winkler et coll., en 2003, Kuwajima et coll.⁴⁴ ont publié une synthèse totale du (±)-ingénol, aussi en 45 étapes, à partir du 2,2-diméthoxycyclohexanol commercial. La stratégie de synthèse repose principalement sur la construction du squelette via un réarrangement d'un époxy-alcool (Schéma 12)

⁴⁴ Tanino, K.; Onuki, K.; Asano, K.; Miyashita, M.; Nakamura, T.; Takahashi, Y.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1498-1500.

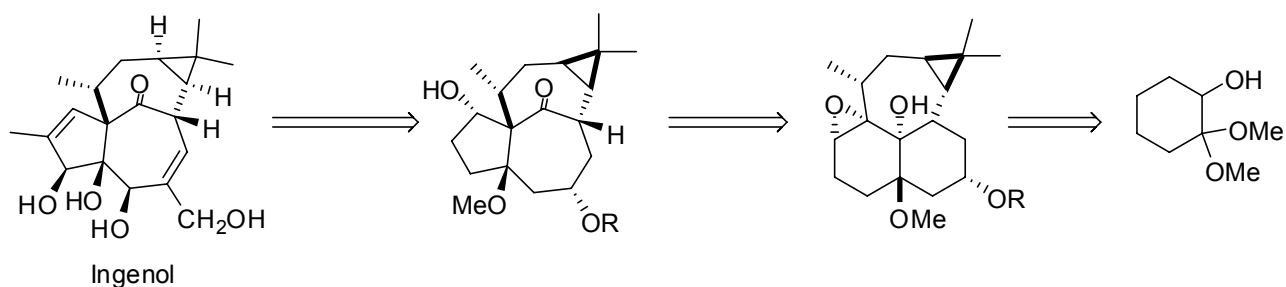


Schéma 12 Synthèse totale du (±)-ingénol selon Kuwajima et coll.⁴⁴

En 2004, une synthèse totale de l'ingénol a été réalisée par Wood et coll.⁴⁵. Cette synthèse a été réalisée en 32 étapes à partir d'une cycloheptanone (37 étapes à partir du 3-carène) sur laquelle le diméthylcyclopropane est déjà fixé. Ce "synthon" de départ est accessible sous forme optiquement active, en 5 étapes à partir du 3-carène. La stratégie de cette synthèse repose sur la formation du cycle B par métathèse (Schéma 13).

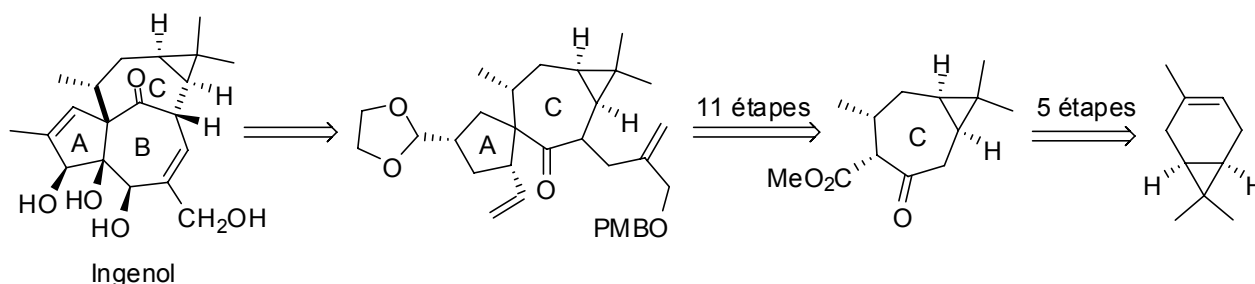


Schéma 13 Synthèse totale de l'ingénol selon Wood et coll.⁴⁵

Les daphanes et les tiglianes

Les tiglianes se caractérisent par un squelette tétracyclique. Ils sont présents dans les plantes sous forme de diterpènes polyhydroxylés acétylés, alors que les daphnanes sont des diterpènes tricycliques, présents naturellement sous forme d'orthoesters. Ces deux familles sont composées de produits présentant des activités biologiques très variées, fortes et très intéressantes.

Le composé le plus représentatif de la famille des tiglianes est le phorbol. Ce composé naturel a été isolé⁴⁶ depuis longtemps (1935) de l'huile de graines de *Croton Tiglium L.* (genres de la famille des *Euphorbiaceae*) mais sa structure a été déterminée seulement en 1967 par Hecker et coll.⁴⁷. Ce produit a été le point de départ d'une recherche intensive concernant les diterpènes des *Euphorbiaceae* et des *Thymelaeaceae*. Ainsi, depuis des dizaines de composés ont été isolés et testés biologiquement.

⁴⁵ Nickel, A.; Maruyama, T.; Tang, H.; Murphy, P. D.; Greene, B.; Yusuff, N.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16300-16301.

⁴⁶ Bohm, R.; Flaschentrager, B.; Lendle, L. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **1935**, *177*, 212-220.

⁴⁷ Hoppe, W.; Brandl, F.; Strell, I.; Röhl, M.; Gassmann, I.; Hecker, E.; Bartsch, H.; Kreibich, G.; Szczepanski, Ch. V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 809-810.

On dénombre par exemple :

- le 12-désoxyphorbol-13-acétate⁴⁸ (prostratine), présentant de puissantes activités antivirales contre le virus de l'immunodéficience humaine (HIV-1)⁴⁹. En 2001, la prostratine a été brevetée en tant qu'adjuvant thérapeutique pour éliminer les réservoirs viraux chez les patients atteints du SIDA (*cf.* site web du NCI- *National Cancer Institute*). L'autre qualité remarquable de cette molécule est qu'elle possède, contrairement à la plupart des autres esters du phorbol, de puissantes propriétés anti-tumorales
- la daphnétoxine⁵⁰, un composé hautement toxique
- la mézèréine⁵¹ présente des propriétés antileucémiques
- le groupe de recherche de Kupchan⁵² a isolé une série d'orthoesters antileucémiques de plusieurs espèces de *Gnidia*. Trois d'entre eux, la gnididine, la gniditrine et la gnidicine, sont structurellement proche de la mézèréine. Deux autres diterpènes antileucémiques, la gnidilatine et la gnidilatidine, possèdent un orthoester aliphatique et un ester aromatique en C12.
- la génkwadaphnine⁵³ présente également des propriétés antileucémiques puissantes (Fig. 9)

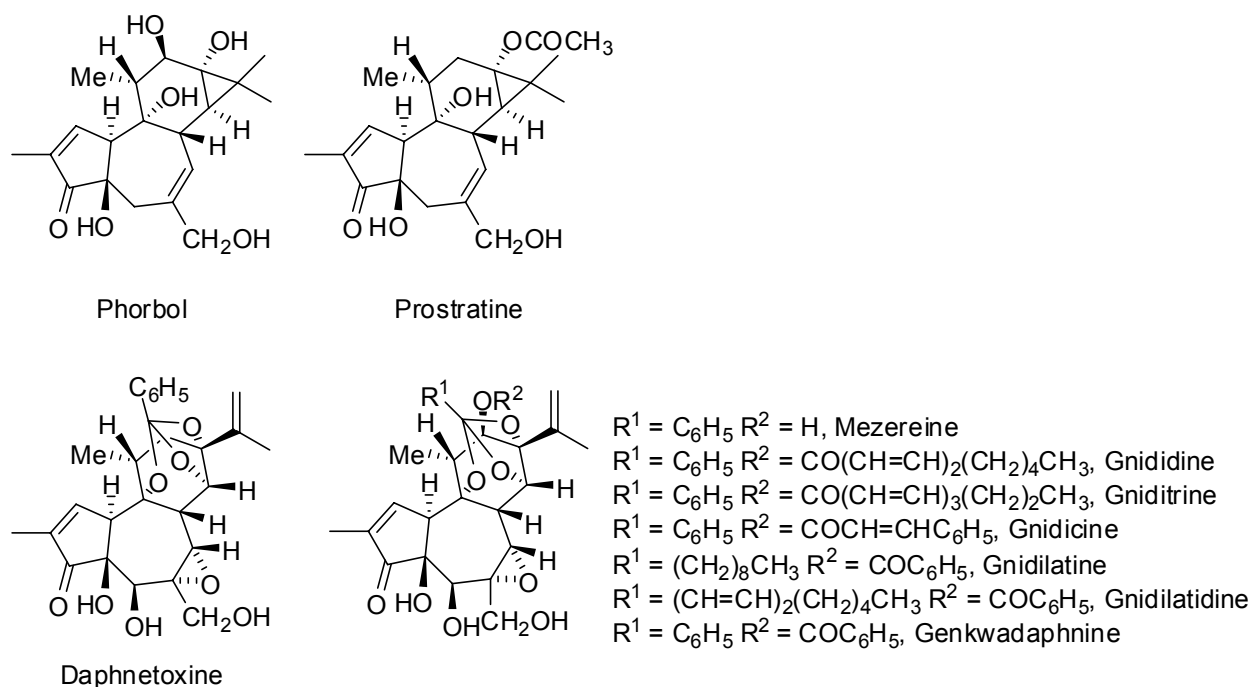


Fig. 9 Structure de daphnanes et tiglianes biologiquement actifs

⁴⁸ Cashmore, A. R.; Seelye, R. N.; Cain, B. F.; Mack, H.; Schmidt, R.; Hecker, E. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1737-1738.

⁴⁹ Gustafson, K. R.; Cardellina, J. H.; McMahon, J. B.; Gulakowski, R. J.; Ishitoya, J.; Szallasi, Z.; Lewin, N. E.; Blumberg, P. M.; Weislow, O. S.; et al. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1978-1986.

⁵⁰ Stout, G. H.; Balkenhol, W. J.; Poling, M.; Hickernell, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1070-1071.

⁵¹ (a) Ronlán, A.; Wickberg, B. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4261-4264. (b) Kupchan, S. M.; Baxter, R. L. *Science* **1975**, *187*, 652-653.

⁵² Kupchan, S. M.; Shizuri, Y.; Sumner, W. C.; Haynes, H. R.; Leighton, A. P.; Sickles, B. R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3850-3853.

⁵³ Kasal, R.; Lee, K.-H.; Huang, H.-C. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 2592-2594.

En 2002, Appendino et coll.⁵⁴ décrivent dans une revue, une liste détaillée de 80 composés de la famille des daphnanes ainsi que leurs sources et leurs activités biologiques. Par la même occasion, ils classifient ces composés en quatre catégories structurales :

1. les daphnétoxines, caractérisées par l'absence de l'hydroxyle en C12, représentées par la daphnetoxine (Fig. 9);
2. les 12-hydroxydaphnétoxines, caractérisées par la présence d'un groupement hydroxyle en C12 (β -OH), représentées par la mezereine (Fig. 9);
3. les α -alkyldaphnanes qui contiennent un groupe orthoester inclus dans un macrocycle, représentés par la gnidimacrin⁵⁵ (Fig. 10) ;
4. les resiniferonoides, caractérisés par l'absence de l'hydroxyle en C5 et de l'époxyde sur le cycle B, mais contenant une double liaison sur ce même cycle, représentés par la resiniferatoxine⁵⁶ (Fig. 10).

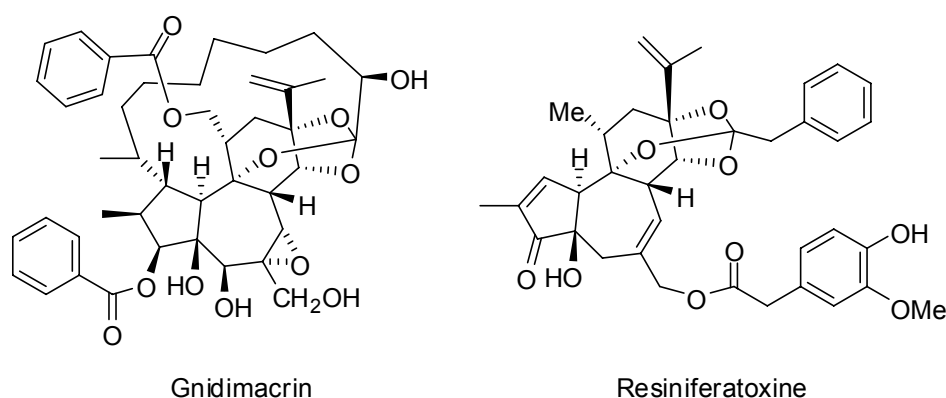


Fig. 10 Structure de la gnidimacrin et de la resiniferatoxine

Les synthèses de ces produits sont complexes et très longues, mais ce type de molécules suscite un intérêt grandissant de part leurs propriétés biologiques importantes mais également en tant que défi synthétique. De nombreuses approches synthétiques⁵⁷ ont été réalisées, qui ont abouti, en 1989,

⁵⁴ He, W.; Cik, M.; Appendino, G.; Puyvelde, L. V.; Leysen, J. E.; Kimpe, N. D. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2002**, *2*, 185-200.

⁵⁵ Kupchan, S. M.; Shizuri, Y.; Murae, T.; Sweeny, J. G.; Haynes, H. R.; Shen, M.-S.; Barrick, J. C.; Bryan, R. F.; Van der Helm, D.; Wu, K. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5719-5720.

⁵⁶ (a) Hergenbahn, M.; Adolf, W.; Hecker, E. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1595-1598. (b) Schmidt, R. J.; Evans, F. J. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1778-1779.

⁵⁷ (a) Wender, P. A.; D'Angelo, N.; Elitzin, V. I.; Ernst, M.; Jackson-Ugueto, E. E.; Kowalski, J. A.; McKendry, S.; Rehfeuter, M.; Sun, R.; Voigtlaender, D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1829-1832. (b) Wender, P. A.; Bi, F. C.; Buschmann, N.; Gosselin, F.; Kan, C.; Kee, J. M.; Ohmura, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5373-5376. (c) Page, P. C. B.; Hayman, C. M.; McFarland, H. L.; Willock, D. J.; Galea, N. M. *Synlett* **2002**, *4*, 583-587. (d) Barry M. Trost, H. C. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2313-2316. (e) Drew, M. G. B.; Harwood, L. M.; Macías-Sánchez, A. J.; Scott, R.; Thomas, R. M.; Uguen, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2311-2313. (f) Tokunoh, R.; Tomiyama, H.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2449-2452. (g) Molander, G. A.; Harris, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3705-3716. (h) Paquette, L. A.; Sauer, D. R.; Edmondson, S. D.; Friedrich, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4071-4086. (i) McMills, M. C.; Zhuang, L.; Wright, D. L.; Watt, W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8311-8314. (j) Dauben, W. G.; Dinges, J.; Smith, T. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7635-7637. (k) Wender, P. A.; Mascarenas, J. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6267-6269.

à la première synthèse totale du phorbol, réalisée par Wender et coll.⁵⁸, suivie en 1997 de la première synthèse formelle asymétrique¹ du phorbol, ainsi que de la première synthèse totale de la (+)-resiniferatoxine⁶ (43 étapes), toujours en 1997.

Dans la première synthèse totale du phorbol, par Wender et coll.⁵⁸, à partir du furfuryl alcool, il aura fallu 23 étapes (rendement global 10%) pour obtenir le squelette **142**⁵⁹ commun aux familles des daphnanes, tiglianes et ingénanes (Schéma 14).

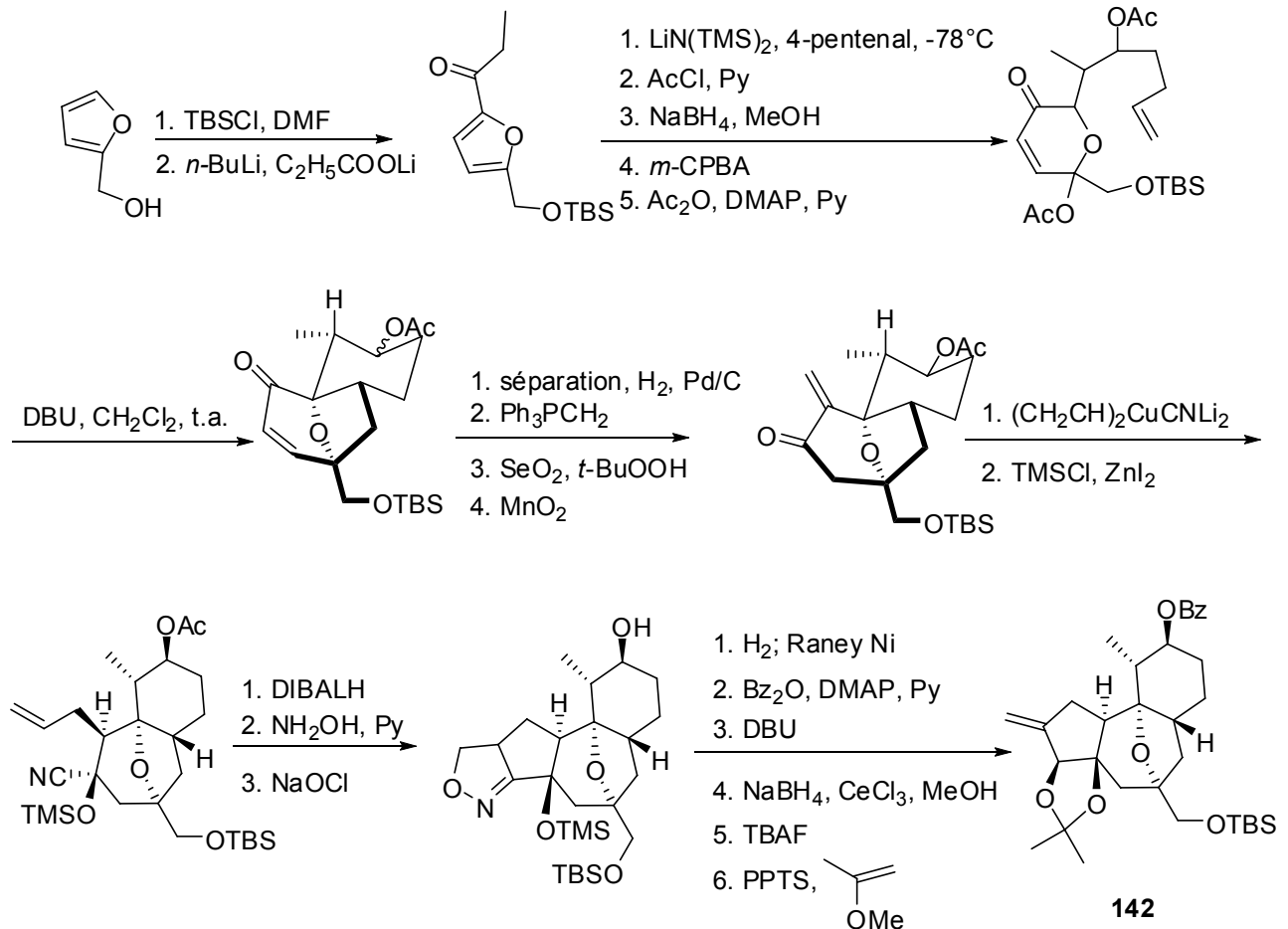


Schéma 14 Synthèse du polycycle **142**⁵⁹ à partir de furfuryl alcool

Mais pour réaliser les différentes transformations fonctionnelles et créer le cycle D (diméthylcyclopropane), il faut encore 29 étapes, ce qui porte à 52 le nombre d'étapes nécessaires pour réaliser la première synthèse de phorbol (Schéma 15).

(l) Wender, P. A.; McDonald, F. E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3691-3694. (m) Rigby, J. H.; Kierkus, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4125-4126. Avec les références citées.

⁵⁸ Wender, P. A.; Kogen, H.; Lee, H. Y.; Munger, J. D.; Wilhelm, R. S.; Williams, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8957-8958.

⁵⁹ Wender, P. A.; Lee, H. Y.; Wilhelm, R. S.; Williams, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8954-8957.

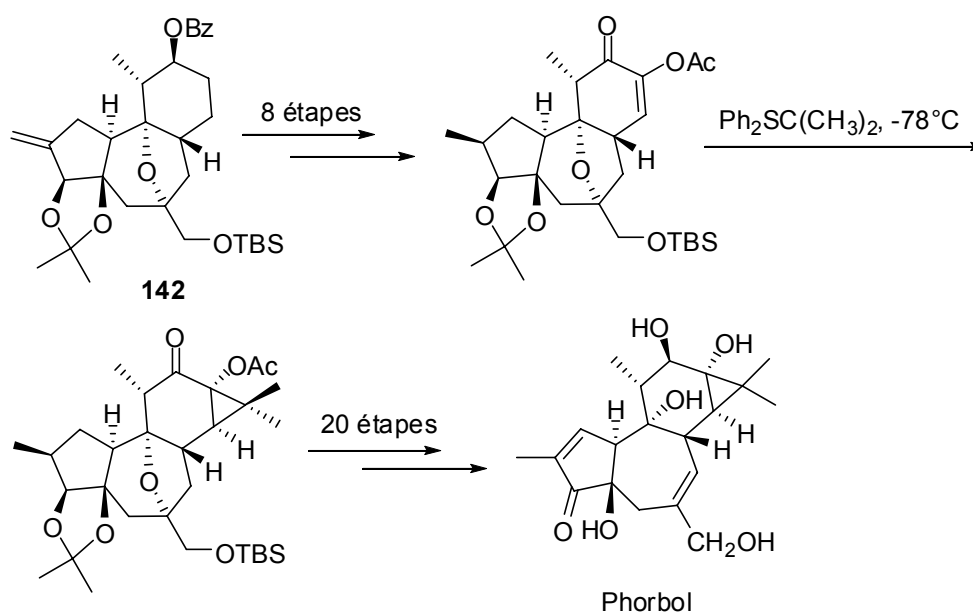


Schéma 15 Synthèse totale de phorbol

Cependant, avec cette synthèse, Wender et coll.^{58,59} ont ouvert une voie d'accès à différentes familles de diterpènes mais également à différents analogues.

Bien que ces différents diterpènes possèdent des activités biologiques très importantes et justifient de tels enjeux synthétiques, la longueur des synthèses (généralement plus de 30 étapes, voire 50) pose un réel problème commercial pour leur utilisation comme médicaments. Le rôle des chimistes de synthèse reste donc d'imaginer et de trouver de nouvelles voies plus efficaces, limitant ainsi assez fortement le nombre d'étapes.

Résultats et discussions

Synthèse du squelette des diterpènes (daphnanes, tiglianes)

Comme nous l'avons déjà montré et décrit dans les chapitres I et II, notre intermédiaire clé (α -chlorotriénone **62**) peut subir des additions conjuguées 1,6 stéréosélectives (organocuprates, cétène-acétals, ylures de soufre). Notre intermédiaire clé **62** peut donc également se comporter comme un diénophile dans une réaction de Diels-Alder et ainsi conduire au squelette des diterpènes de type daphnanes et tiglianes (Schéma 16).

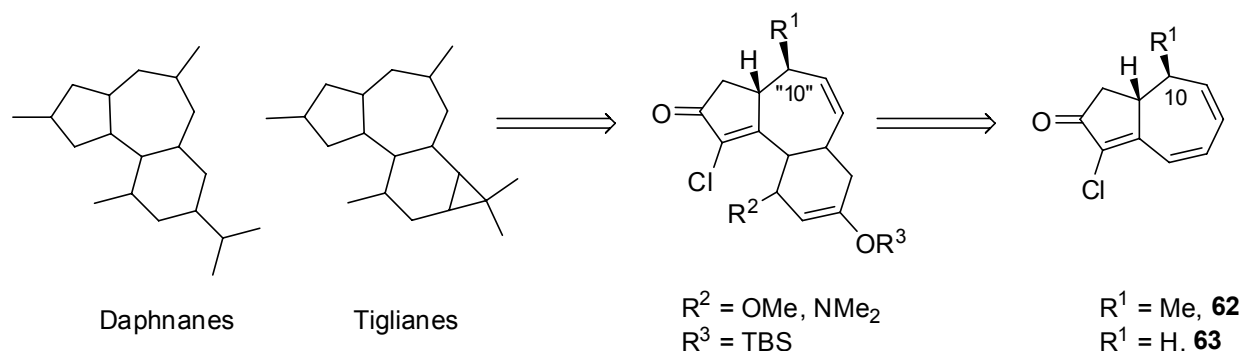


Schéma 16 Approche des daphnanes et tiglianes

Dans une étude préliminaire⁶⁰, nous avons ainsi montré qu'il était possible de réaliser une cycloaddition [4+2] avec le diène de Danishefsky⁶¹. Malgré un rendement relativement faible (31%)⁶⁰ dû certainement aux conditions dures de réaction (180 °C, 3 jours), cette réaction s'avère régio- et stéréosélective. Ainsi, en seulement 4 étapes à partir de l'ion tropylium, le squelette de la famille des daphnanes (plus de 120 composés), mais également des tiglianes peuvent être obtenus (Schéma 17).

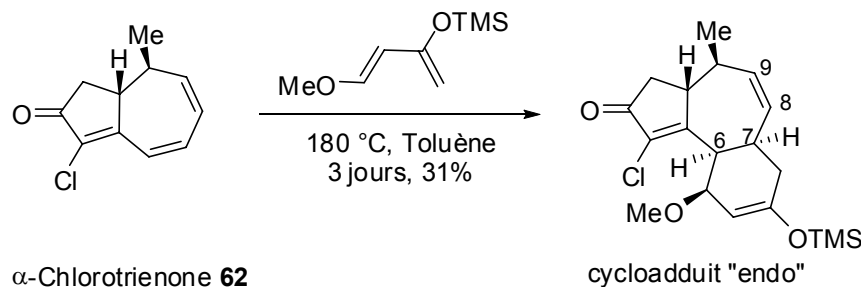


Schéma 17 Réaction de Diels-Alder réalisée précédemment⁶⁰

⁶⁰ Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453-4455.

⁶¹ Danishefsky, S.; Kitahara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807-7808.

En étudiant de façon plus approfondie la réaction de Diels-Alder sur l' α -chlorotriénone **62** et **63** et en faisant varier le diène utilisé⁶², nous avons obtenu des rendements relativement faibles n'excédant pas les 17% quelques soient les catalyseurs utilisés (AlCl_3 , EtAlCl_2 ...) et même à 50 °C (Schéma 18). Dans le but de compléter cette étude, la chlorodiénone **66a** (présentant une réactivité plus importante) a été mise en présence avec le 2,3-diméthylbuta-1,3-diène et l'éthylaluminiumdichlorure (EtAlCl_2). Ainsi, après une nuit de réaction à température ambiante, nous avons obtenu le cycloadduit **143** avec 33% de rendement (Schéma 18).

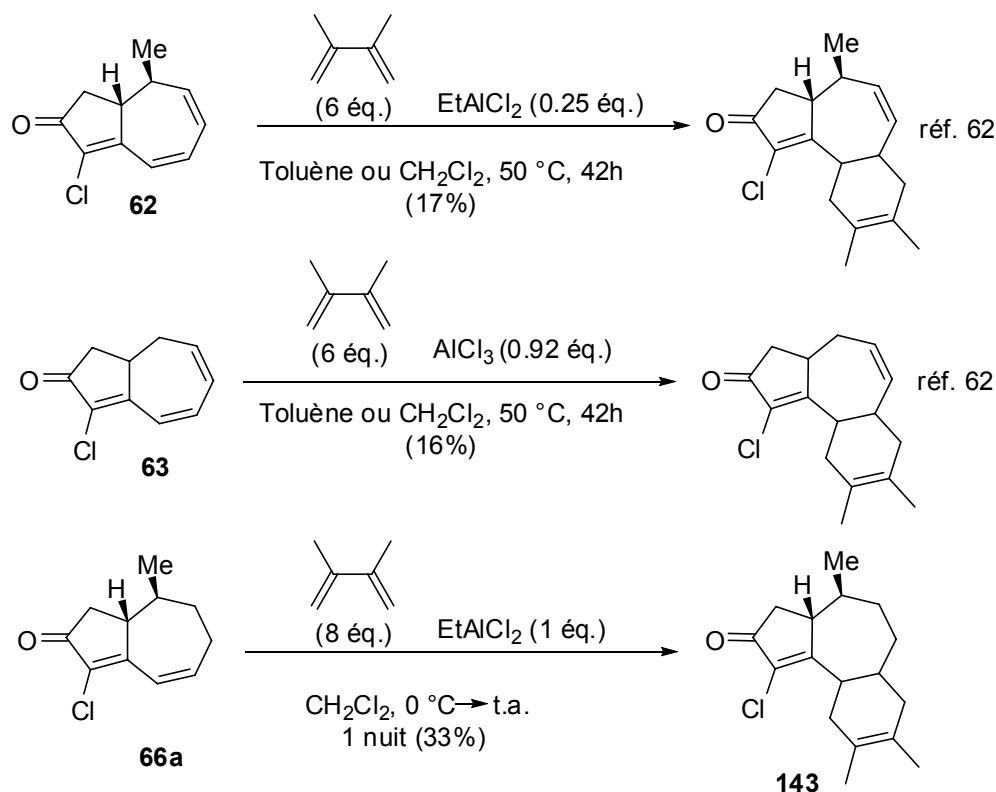


Schéma 18 Réaction de Diels-Alder avec le 2,3-diméthylbuta-1,3-diène

Comme il semble que notre α -chlorotriénone **62** ne soit pas un très bon diénophile, nous avons décidé d'utiliser un diène plus réactif que celui de Danishefsky, en l'occurrence celui de Rawal⁶³ ((*E*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-*N,N*-diméthylbuta-1,3-diène-1-amine).

Dans un premier temps, en réalisant la réaction à température ambiante⁶⁴, nous avons récupéré le produit de départ après 4 jours. Mais en rajoutant un acide de Lewis⁶⁵ (tétrachlorure d'hafnium), toujours à température ambiante, nous avons bien obtenu le cycloadduit **144**, mais avec seulement 25% de rendement, après 5 jours de réaction. Il est important de souligner que dans ces conditions

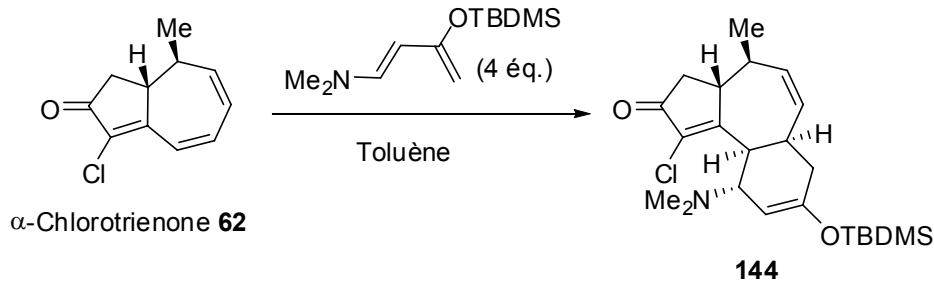
⁶² Chen Nayan, Master 2 Grenoble, Université Joseph Fourier, 2006

⁶³ (a) Kozmin, S. A.; Janey, J. M.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3039-3052. (b) Kozmin, S. A.; Green, M. T.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8045-8047.

⁶⁴ Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5252-5253.

⁶⁵ (a) Roush, W. R.; Barda, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7402-7403. (b) Hayashi, Y.; Nakamura, M.; Nakao, S.; Inoue, T.; Shoji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4079-4082.

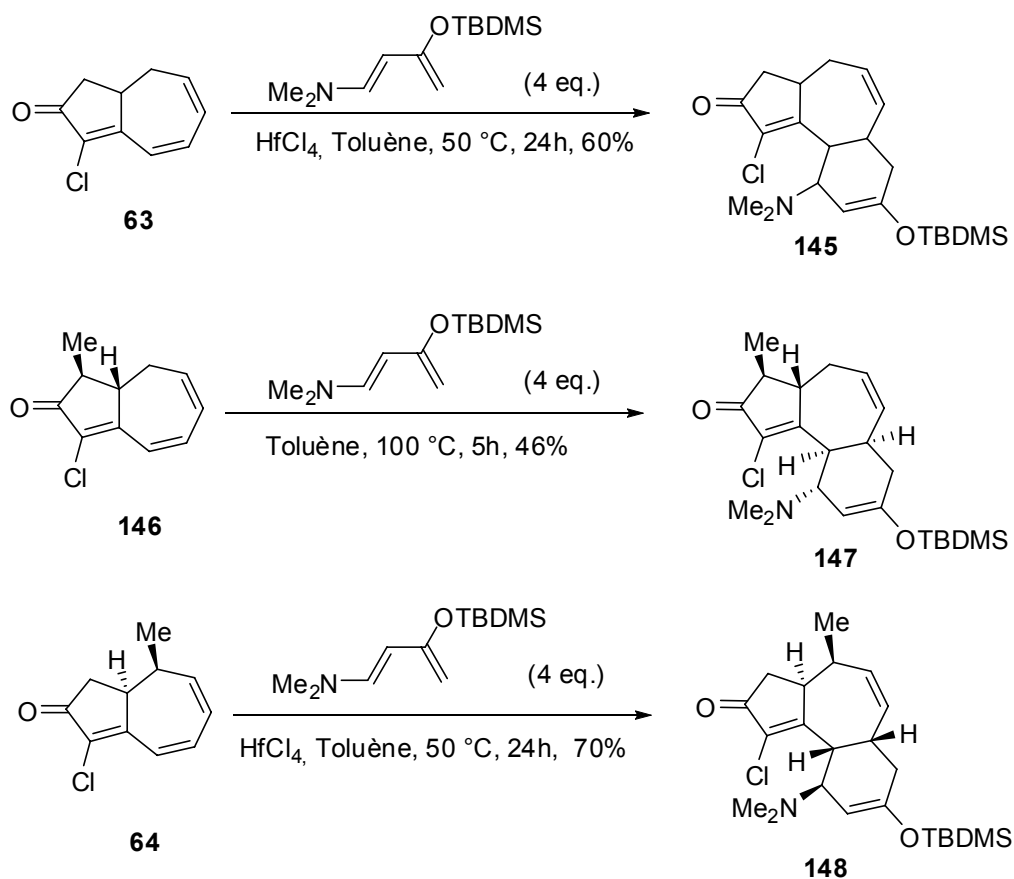
(avec un acide de Lewis), le diène de Danishefsky se dégrade. En chauffant à 100 °C, sans acide de Lewis, après seulement 3h, on obtient le cycloadduit avec 35% de rendement. Pour améliorer ce résultat, nous avons rajouté l'acide de Lewis HfCl_4 en quantité catalytique et nous avons baissé la température à 50 °C. Après 24h de réaction, nous avons ainsi obtenu le cycloadduit **144** avec 85% de rendement (Schéma 19).



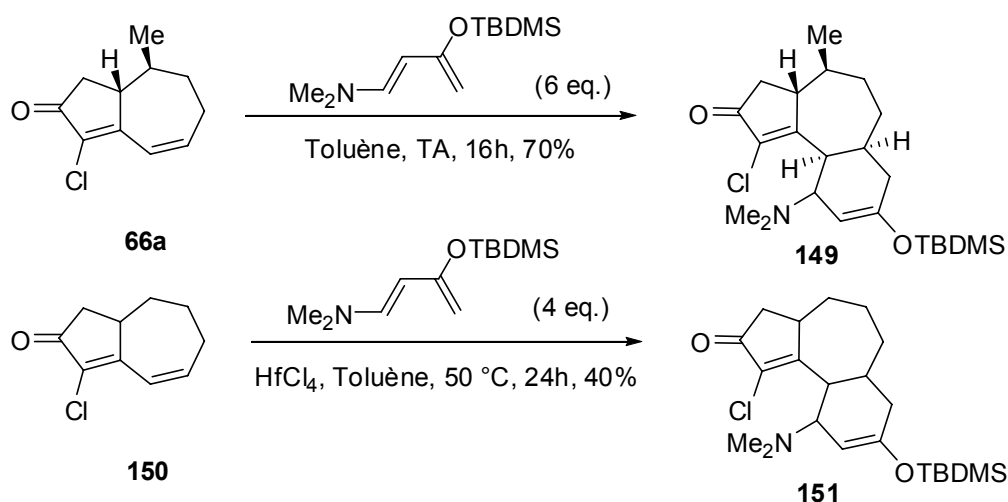
T°C	HfCl_4	temps	Rdt. (%)	Produit
t. a.	-	4 jours	départ	62
t. a.	0.1 éq.	5 jours	25	144
100 °C	-	3 heures	35	144
50 °C	0.1 éq.	24 heures	85	144

Schéma 19 Réaction de Diels-Alder sur la chlorotriénone **62**

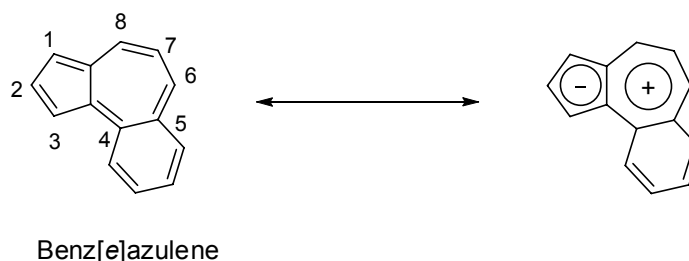
Mais les composés de la famille des daphnanes et tiglianes ne possédant pas de groupement méthyle en "C10", il s'avérait important de vérifier la faisabilité de cette réaction sur l' α -chlorotriénone **63** (non méthylée en C10). En utilisant les conditions optimisées, nous avons bien obtenu le cycloadduit correspondant **145** avec un rendement satisfaisant de 60%, sans déterminer pour le moment sa stéréochimie relative. En appliquant la même réaction sur des "dérivés" de l' α -chlorotriénone, nous avons également obtenus des résultats satisfaisants. Par exemple, avec la chlorotriénone **146** (méthylée en position 2), nous avons obtenu le cycloadduit **147** avec un rendement de 46%, dans les conditions thermiques sans catalyseur. Il serait donc intéressant d'étudier cette réaction à 50 °C, en présence d'acide de Lewis (HfCl_4). En effet, avec la chlorotriénone **64** ($\text{H}\alpha$ en C1), on obtient le cycloadduit **148** avec 70% de rendement (Schéma 20).

Schéma 20 Cycloaddition du diène de Rawal sur **63**, **64** et **146**

Comme nous l'avons déjà mentionné précédemment, la chlorodiénone **66a** présente une réactivité plus importante que l' α -chlorotriénone **62**. En effet, en réalisant la réaction de Diels-Alder à température ambiante sans catalyseur et avec le diène de Rawal, nous avons obtenu le cycloadduit **149** (70%), dont nous n'avons pas encore prouvé complètement la stéréochimie relative (Schéma 20). Il est à noter qu'avec la chlorodiénone **150** (non méthylée en C10), le rendement est plus faible ce qui confirme les résultats précédents (Schéma 20). Ces derniers résultats sembleraient confirmer que la présence d'un groupement méthyle en C10 augmenterait la réactivité du diénophile, sans que nous ayons une sérieuse explication.



L'intermédiaire tricyclique **144**, facilement accessible depuis notre intermédiaire clé **62**, présente un intérêt synthétique immédiat dans l'approche des benz[*e*]azulènes. Les benz[*e*]azulènes sont des azulènes sur lequel un benzène est fusionné en C4-C5. Ces composés présentent de nombreuses propriétés physiques particulières comme électrochimiques, magnétiques ou encore comme puissant chromophores et ont donné lieu à des études théoriques⁶⁶. Malgré leur intérêt, à notre connaissance une seule synthèse a été réalisée, probablement à cause de leur instabilité⁶⁷ (Fig. 11).

**Fig. 11**

A partir de l' α -chlorotriénone **62**, on peut envisager la synthèse des benz[*e*]azulènes, en passant par le tricycle **144**, sur lequel on peut envisager d'appliquer la méthode d'aromatization développée dans le cas des azulènes (Schéma 21).

⁶⁶ (a) Okazaki, T.; Laali, K. K. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3078-3093. (b) Otteson, D.; Jutz, C.; Michl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6882-6883. (c) Das Gupta, A.; Chatterjee, S.; Das Gupta, N. K. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1979**, *52*, 3070-3075

⁶⁷ Kloster-Jensen, E.; Kovats, E.; Eschenmoser, A.; Heilbronner, E. *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39*, 1051-1067

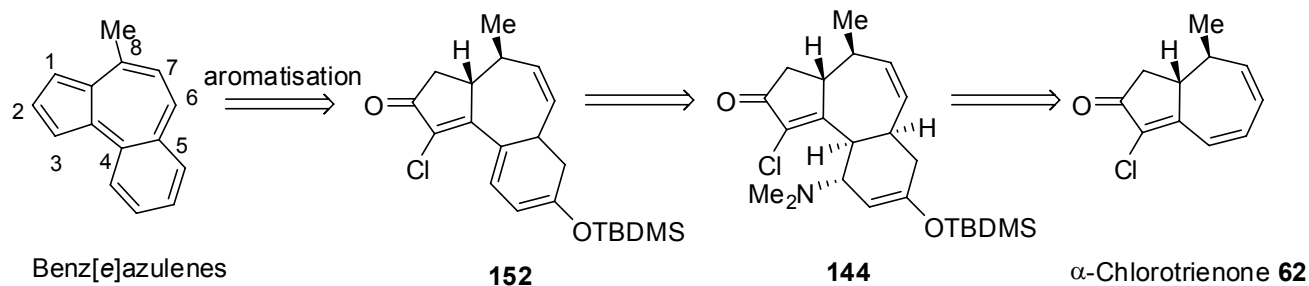


Schéma 21 Rétrosynthèse des benz[e]azulènes

Pour accéder aux benz[e]azulènes, il faut éliminer le groupement diméthylamino, pour cela nous avons essayé de passer par un sel d'ammonium. Mais malheureusement le produit désiré n'a pas été obtenu (Schéma 22)

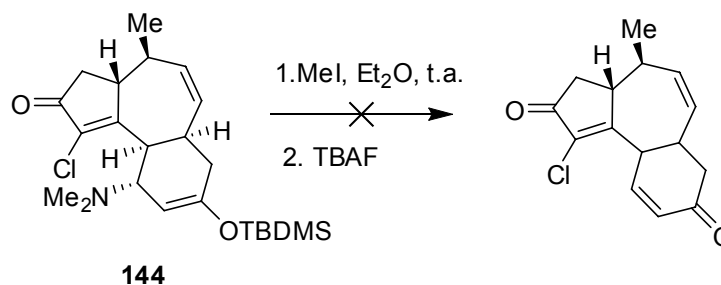


Schéma 22 Tentative d'élimination

Après ces résultats, il était nécessaire de vérifier les conditions d'hydrolyse décrites par Rawal et Kozmin⁶³, montrant qu'en présence de HCl, l'éther d'énol silylé était hydrolysé, suivie d'une β -élimination du groupement amino, pour obtenir ainsi l'énone correspondante (Schéma 23).

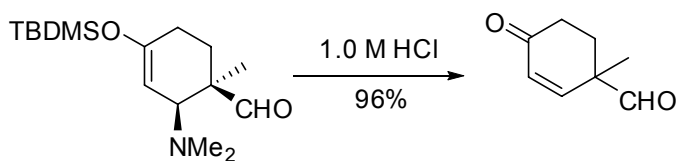


Schéma 23

En appliquant ces conditions sur notre cycloadduit **144**, nous avons obtenu seulement des traces d'énone **153**, même avec l'acide sulfurique (98%) ou encore HF. Le seul résultat acceptable a été obtenu avec le fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF), suivie d'une filtration sur le gel de silice conduisant ainsi à l'énone **153** avec 40% de rendement (Schéma 24).

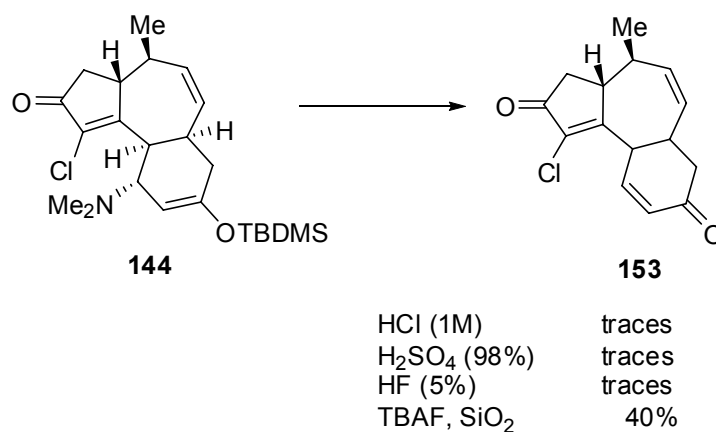
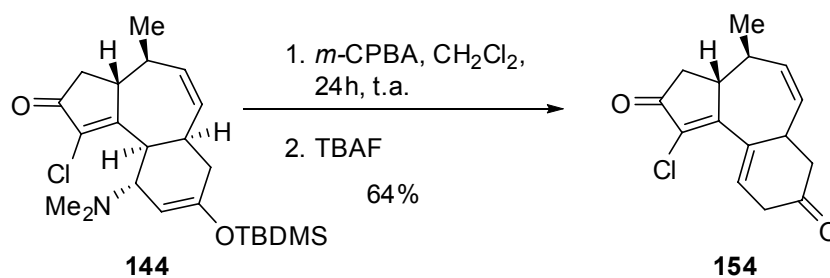


Schéma 24

En essayant d'oxyder d'abord l'amine avec l'acide *meta*-chloroperbenzoïc, suivie de la déprotection de l'éther d'énol silylé avec le TBAF, nous avons effectivement obtenu l'énone **154**, résultant d'une *syn* élimination et ceci avec un bon rendement de 64% (Schéma 25)

Schéma 25 Formation de l'énone **154**

A partir du composé **154**, nous avons essayé d'aromatiser selon les conditions utilisés dans le cas des azulènes⁶⁸, mais nous n'avons pas réussi. Actuellement, des études d'aromatisation à partir de **152** (obtenu par simple traitement avec *m*-CPBA à partir de **144**) sont en cours (Schéma 26)

⁶⁸ (a) Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130-5133. (b) Carret, S.; Deprés, J.-P. *Tetrahedron Lett.* sous presse

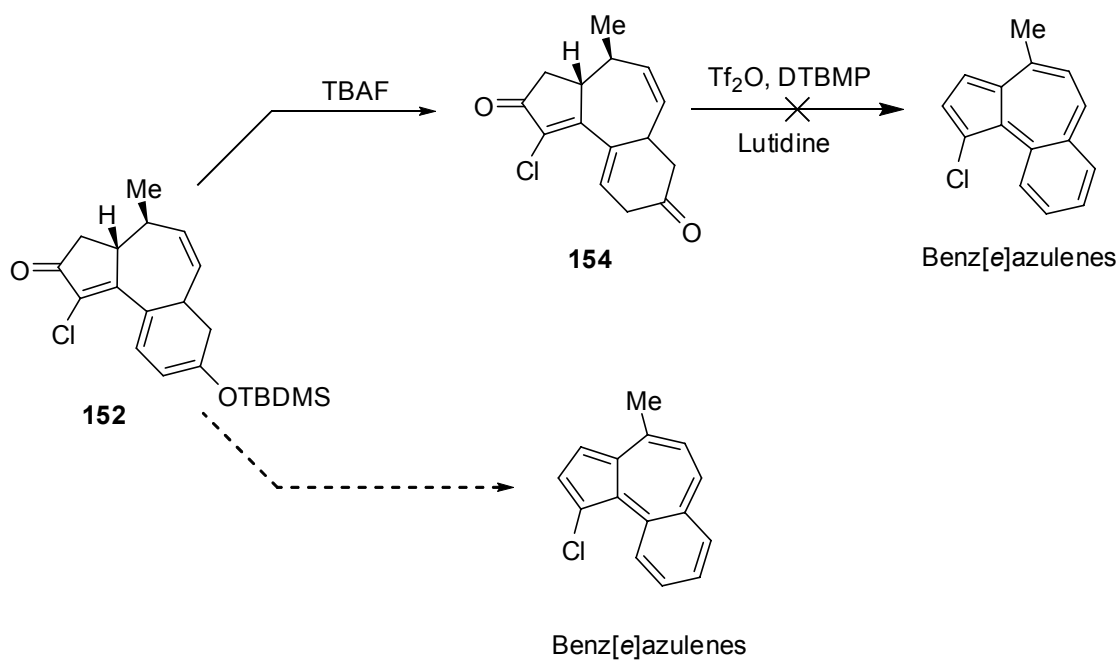


Schéma 26 Approche des benz[e]azulènes

Pour mieux comprendre les difficultés d'élimination, nous avons réalisé une analyse de la diffraction des rayons X sur le composé **144** (Fig. 11). La structure de **144** permet ainsi de confirmer la régiosélectivité de la cycloaddition [4+2], mais aussi de déterminer la stéréochimie relative des nouveaux centres créés. Ainsi, le composé **144** montre que le groupement diméthylamino est en position *cis* vis-à-vis du proton en C6, ce qui prouve que l'on a obtenu le cycloadduit "*exo*" alors que dans le cas du diène de Danishefsky, à haute température sans catalyseur, c'est le cycloadduit "*endo*" que s'est formé (Schéma 17). De plus, avec le diène de Rawal, dans des conditions thermiques (100 °C), sans catalyseur, nous obtenons toujours l'isomère "*exo*". Il se pourrait donc que ce soit un problème stérique dû au groupe diméthylamino du diène (avec la présence aussi du groupement méthyle en C10).

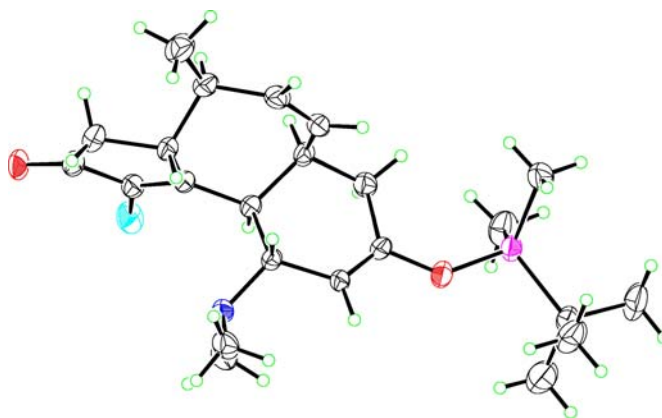


Fig. 11 Diagramme ORTEP II du composé **144**

Système cristallin:orthorhombique. Groupe d'espace *Pbca* a (Å) = 12.386(5), b (Å) = 12.793(3), c (Å) = 29.675(7), V (Å³) = 4702(2). D (Mg.m⁻³) = 1.192. μ (mm⁻¹) = 2.056. Diffractomètre: CAD4-BrukerAXS-Enraf-Nonius. λ (Å) = 1.54178. T (K) = 293. Θ max (°) = 75. R = 7.82 %. R_w = 9.92%. $G. O. F.$ = 1.98. Nombre de données uniques : 4669. Nombre de données utilisées 2270. Nombre de paramètre 253. Nombre de données par paramètre: 9.0.

En réalisant l'analyse de la diffraction des rayons X sur le composé **148** ($H\alpha$ en C1) (Fig. 13), nous avons également observé que le groupement diméthylamino est en position *cis* vis-à-vis du proton en C6, ce qui confirme le cycloadduit "*exo*" comme dans le cas du composé **144**.

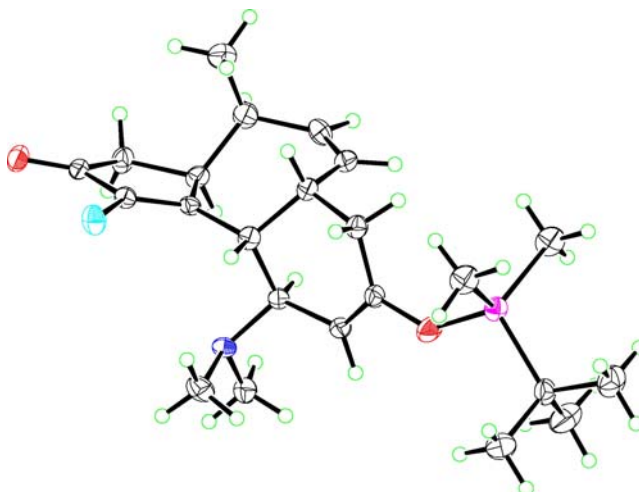


Fig. 12 Diagramme ORTEP II du composé **148**

Système cristallin:orthorhombique. Groupe d'espace *Pbca* a (Å) = 12.767(2), b (Å) = 12.808(6), c (Å) = 28.161(1), V (Å³) = 4605(2). D (Mg.m⁻³) = 1.217. μ (mm⁻¹) = 0.236. Diffractomètre: BrukerAXS-Enraf-Nonius Kappa CCD. λ (Å) = 0.71073. T (K) = 150. Θ max (°) = 25. R = 6.97 %. R_w = 7.29 %. $G. O. F.$ = 1.90. Nombre de données uniques : 4431. Nombre de données utilisées 2349. Nombre de paramètre 253. Nombre de données par paramètre: 9.3.

Jusqu'à présent nous avons observé une cycloaddition [4+2] régiosélective sur la double liaison C6-C7. Or, pour accéder aux autres familles de diterpènes comme les guanacastépènes, dolastanes, ou abéotaxanes, il faudrait pouvoir réaliser cette cycloaddition [4+2] en C8-C9. Les conditions optimisées de cycloaddition ont donc été testées sur une chlorotriénone substituée en C7, de manière à défavoriser l'approche du diène en C6-C7. Mais malheureusement nous n'avons eu aucune réaction (Schéma 27).

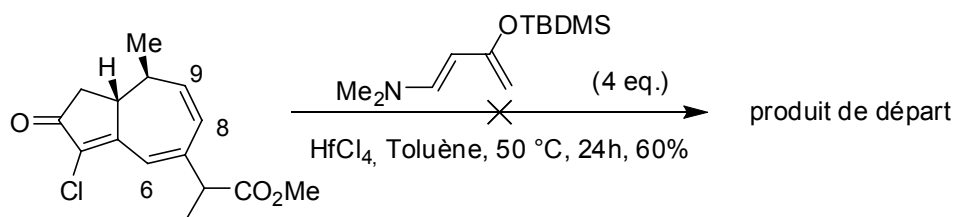


Schéma 27 Essai de cycloaddition [4+2] en C8-C9

Oxydation allylique

Pour accéder aux squelettes des autres diterpènes (guanacastépènes...) une solution serait d'avoir un carbonyle en C10 et une double liaison en C8-C9, sur laquelle on pourrait réaliser une cycloaddition [4+2]. Ainsi on pourrait accéder à de nombreux diterpènes comme les rhodomolin A et B⁶⁹ (grayananes), la salvimutine⁷⁰ (noricetexanes) ou encore la rameswaralide⁷¹ (africanènes).

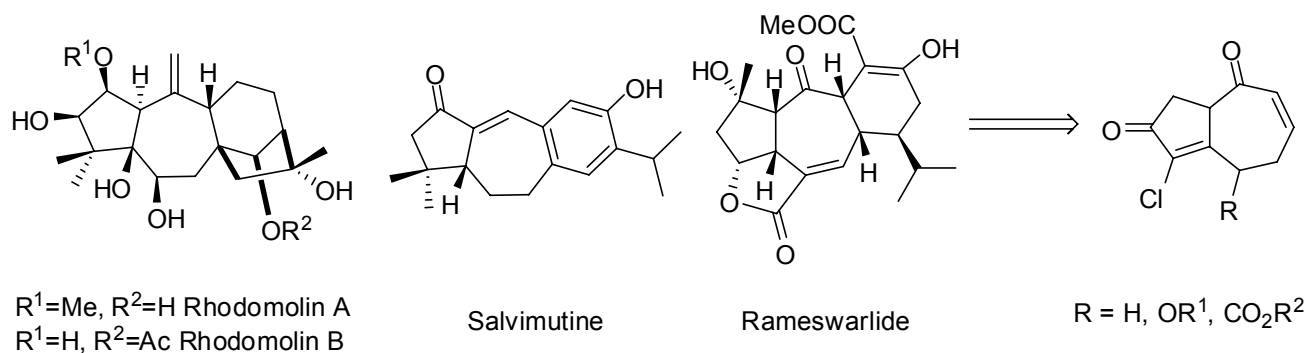


Schéma 28 Approche d'autres diterpènes

De plus, la présence d'une fonction carbonyle en C10 permettrait d'accéder à de très nombreux sesquiterpènes oxygénés dans cette position comme dans les guaianolides et pseudoguaianolides.

⁶⁹ Zhong, G.; Hu, M.; Wei, X.; Weng, Q.; Xie, J.; Liu, J.; Wang, W. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 924-926.

⁷⁰ Ulubelen, A.; Topcu, G. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 879-880.

⁷¹ Ramesh, P.; Reddy, N. S.; Venkateswarlu, Y.; Reddy, M. V. R.; Faulkner, D. *J. Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8217-8220.

Nous avons donc étudié une oxydation allylique sur différents substrats comme **123**, **155**⁷² et **156**⁷³, dérivant des chlorotriénones **63** et **62**. Mais pour l'instant, quelque soit les conditions d'oxydation utilisées, nous n'avons pas encore réussi à oxyder en position allylique (Tableau 1).

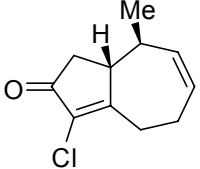
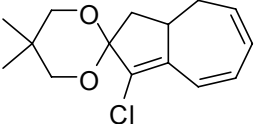
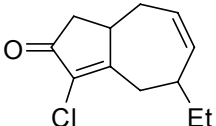
Substrats	Oxydants testés
 123	SeO ₂ , TBHP ⁷⁴ Cr(CO) ₆ , TBHP ⁷⁵ CrO ₃ , DMP PCC ⁷⁶
 155	PDC, TBHP ⁷⁷ Cu(I), TBHP ⁷⁸ Pb(OAc) ₄ ⁷⁹ Mn(OAc) ₃ ⁸⁰
 156	CaCl ₂ , TBHP ⁸¹ BiCl ₃ , TBHP ⁸² NaOCl ₂ , TBHP ⁸³

Tableau 1 Essais d'oxydation allylique

Actuellement, nous essayons de trouver une solution à ce problème, étant donné que les cycloadditions sur un cycloheptatriène oxygéné en C7, sont impossibles à cause d'un réarrangement de Bellus-Claisen dans le cas des éthers et des acétals (Schéma 29).

⁷² Vivant Bick, Master 2 Grenoble, Université Joseph Fourier, 2007

⁷³ Vanel Rémi, Master 2 Grenoble, Université Joseph Fourier, 2008

⁷⁴ (a) Umbreit, M. A.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5526-5528. (b) Warpehoski, M. A.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2897-2900.

⁷⁵ (a) Salamond, W. G.; Barta, M. A.; Havens, J. L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2057 (b) Pearson, A. J.; Chen, Y. -S.; Han, G. R.; Hsu, S. -Y.; Ray, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 267-273.

⁷⁶ (a) Parish, E. J.; Wei, T. -Y. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1227-1233. (b) Nicolaou, K. C.; Roecker, A. J.; Follman, M.; Baati, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2107-2110;

⁷⁷ D'Ascoli, R.; D'Auria, M.; Nucciarelli, L.; Piancatelli, G.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4521-5422.

⁷⁸ (a) Salvador, J. A. R.; Sá e Melo, M. L.; Campos Neves, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 119-122. (b) Andrus, M. B.; Lashlay, J. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 845-866.

⁷⁹ Barton, D. H. R.; Pinhey, J. T.; Wells, R. J. *J. Chem. Soc.* **1964**, 2518-2526.

⁸⁰ Shing, T. K. M.; Yeung, Y. Y.; Su, P. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3149-3151.

⁸¹ Yang, M.; Peng, Q.-R.; Lan, J.-B.; Song, G.-F.; Xie, R.-G. *Synlett* **2006**, 2617-2620.

⁸² Salvador, J. A. R.; Silvestre, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2581-2584.

⁸³ Silvestre, S. M.; Salvador, J. A. R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2439-2445.

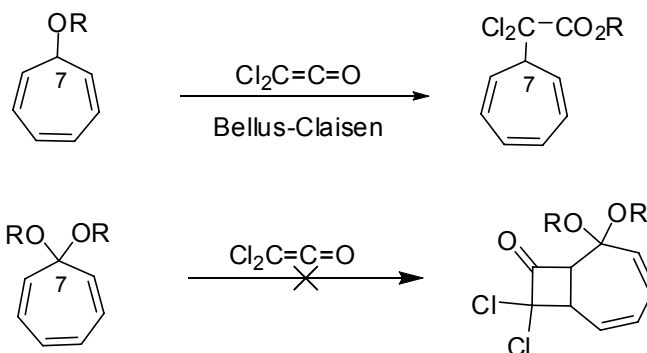


Schéma 29 Essais d'addition [2+2] sur les cycloheptatriènes oxygénés en C7

Bien que nous ayons réussi un accès efficace au squelette des diterpènes comme les daphnanes et les tiglianes, en 3 étapes à partir du cycloheptatriène, nous devons néanmoins continuer à concentrer nos efforts pour trouver une voie efficace d'accès au squelette bicyclo[5.3.0]décane oxygéné en C10, permettant ainsi de réaliser une cycloaddition [4+2] en position C8-C9 et accéder aux autres familles de diterpènes, comme les guanacastépènes, dolastanes, abéotaxanes et africanènes. De plus, après création du cycle à 6 carbones en position C8-C9, le carbonyle présent en "C10" pourrait permettre de créer diverses doubles liaisons comme par exemple un groupe méthylène que l'on retrouve dans différents diterpènes comme les rhodomolin A et B (voir Schéma 28). Pour bien montrer l'importance d'accéder au squelette bicyclo[5.3.0]décane oxygéné en C10, n'oublions pas qu'il existe également de très nombreux sesquiterpènes oxygénés parmi les guaianolides, pseudoguaianolides et aromadendranes (Schéma 30)

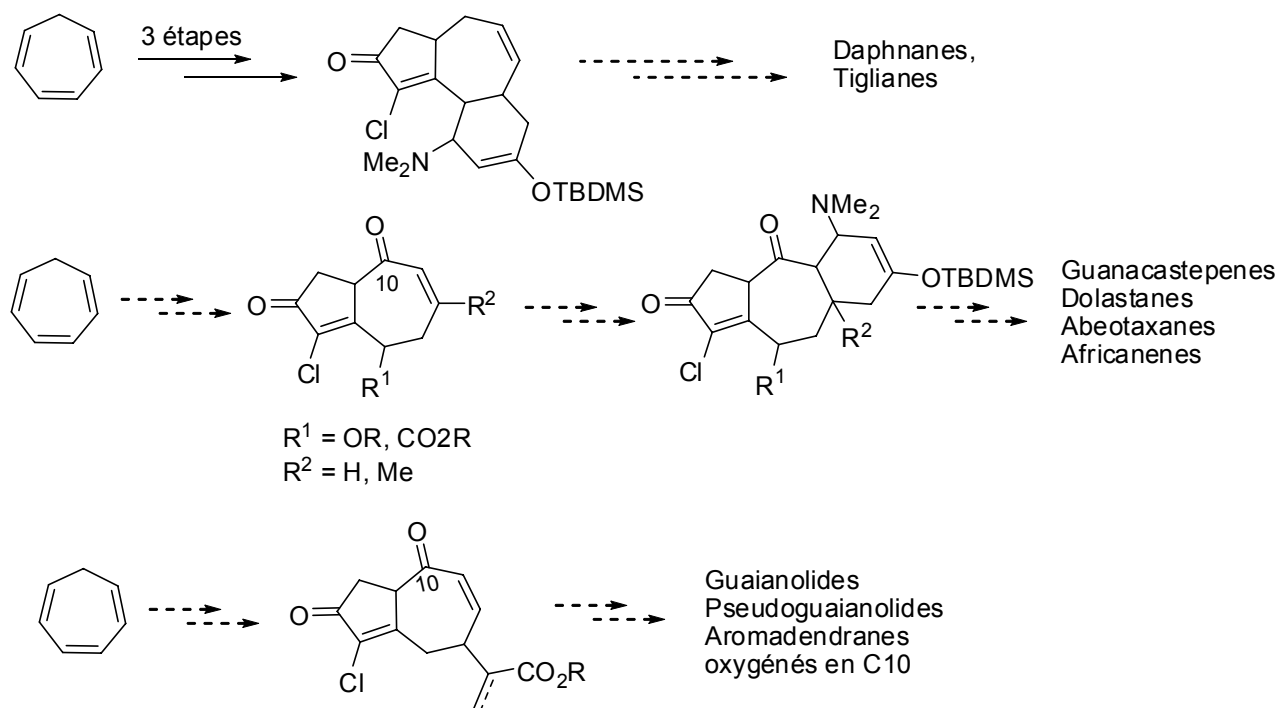


Schéma 30 Perspectives d'approche aux diterpènes et sesquiterpènes oxygénés en C10

On peut voir aussi, dans la Fig. 13, quelques exemples de diterpènes et sesquiterpènes oxygénés en "C10", comme le parryin⁸⁴ (de structure proche des daphnanes), le noraromadendrane⁸⁵ et la thapsigargin⁸⁶ (guaianolides)

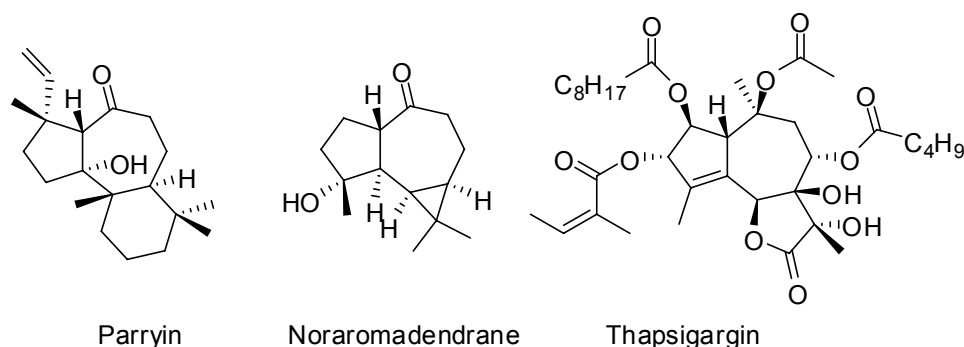
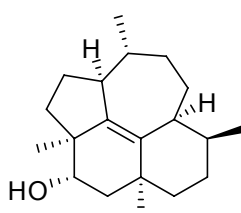


Fig. 13 Exemples de terpénoïdes oxygénés en "C10"

Enfin pour valoriser encore d'avantage notre approche aux diterpènes, signalons l'existence d'une structure tétracyclique comme le 3 α -hydroxy-15-rippertène⁸⁷ qui possède de façon exceptionnelle un groupement méthyle en position C10. Nous verrons dans notre conclusion, une approche possible et très efficace de ce composé naturel (Fig. 14).



3 α -Hydroxy-15-rippertene

Fig. 14 Exemple d'un diterpène tétracyclique

⁸⁴ Guajardo Touche, E. M.; Gómez Loprz, E.; Reyes, A. P.; Sánchez, H.; Honecker, F.; Achenbach, H. *Phytochemistry* **1997**, *45*, 387-390.

⁸⁵ Iguchi, K.; Fukaya, T.; Yasumoto, A.; Watanabe, K. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 577-583.

⁸⁶ Andrews, S. P.; Ball, M.; Wierschem, F.; Cleator, E.; Oliver, S.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Hüniger, U.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5688-5712.

⁸⁷ (a) Prestwich, G. D.; Spanton, S. G.; Lauher, J. W.; Vrkok, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6825-6828. (b) Metz, P.; Bertels, S.; Froehlich, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12595-12596.

Bibliographie

- ¹ Wender, P. A.; Rice, K. D.; Schnute, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7897-7898.
- ² Drew, M. G. B.; Harwood, L. M.; Macías-Sánchez, A. J.; Scott, R.; Thomas, R. M.; Uguen, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2311-2313.
- ³ Hecker, E.; Schmidt, R. *Fortschr. Chem.org. Naturst.* **1974**, 377.
- ⁴ Gustafson, K. R.; Cardellina, J. H.; McMahon, J. B.; Gulakowski, R. J.; Ishitoya, J.; Szallasi, Z.; Lewin, N. E.; Blumberg, P. M.; Weislow, O. S.; et al. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1978-1986.
- ⁵ Jayasuriya, H.; Zink, D. L.; Singh, S. B.; Borris, R. P.; Nanakorn, W.; Beck, H. T.; Balick, M. J.; Goetz, M. A.; Slayton, L.; Gregory, L.; Zakson-Aiken, M.; Shoop, W.; Singh, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4998-4999.
- ⁶ Wender, P. A.; Jesudason, C. D.; Nakahira, H.; Tamura, N.; Tebbe, A. L.; Ueno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12976-12977.
- ⁷ Brady, S. F.; Singh, M. P.; Janso, J. E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2116-2117.
- ⁸ Singh, M. P.; Janso, J. E.; Luckman, S. W.; Brady, S. F.; Clardy, J.; Greenstein, M.; Maiese, W. M. *J. Antibiot.* **2000**, *3*, 256-261.
- ⁹ Brady, S. F.; Bondi, S. M.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9900-9901.
- ¹⁰ (a) Kettering, M.; Valdivia, C.; Sterner, O.; Anke, H.; Thines, E. *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 390-396. (b) Valdivia, C.; Kettering, M.; Anke, H.; Thines, E.; Sterner, O. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9527-9532.
- ¹¹ Miller, A. K.; Hughes, C. C.; Kennedy-Smith, J. J.; Gradl, S. N.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 17057-17062 et références citées.
- ¹² (a) Tan, D. S.; Dudley, G. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2185-2188. (b) Lin, S.; Dudley, G. B.; Tan, D. S.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2188-2191.
- ¹³ Mandal, M.; Yun, H.; Dudley, G. B.; Lin, S.; Tan, D. S.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10619-10637.
- ¹⁴ Shi, B.; Hawryluk, N. A.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1030-1042.
- ¹⁵ Shipe, W. D.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7025-7035.
- ¹⁶ Pettit, G. R.; Ode, R. H.; Herald, C. L.; Von Dreele, R. B.; Michel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4677-4678.
- ¹⁷ (a) Ochi, M.; Watanabe, M.; Kido, M.; Ichikawa, Y.; Miura, I.; Tokoroyama, T. *Chem. Lett.* **1980**, *9*, 1233-1234. (b) Ochi, M.; Watanabe, M.; Miura, I.; Taniguchi, M.; Tokoroyama, T. *Chem. Lett.* **1980**, *9*, 1229-1232.
- ¹⁸ (a) Sun, H. H.; McConnell, O. J.; Fenical, W.; Hirotsu, K.; Clardy, J. *Tetrahedron* **1980**, *37*, 1237-1242. (b) González, A. G.; Martin, J. D.; Norte, M.; Rivera, P.; Perales, A.; Fayos, J. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3355-3357. (c) Ochi, M.; Asao, K.; Kotsuki, H.; Miura, I.; Shibata, K. *Bull. Chem. Soc.*

- Jpn.* **1986**, *59*, 661-662. (d) Crews, P.; Klein, T. E.; Hogue, E. R.; Myers, B. L. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 811-815. (e) Ali, M. S.; Pervez, M. K. *Nat. Prod. Res.* **2003**, *17*, 281-286. (f) Ali, M. S.; Pervez, M. K.; Saleem, M.; Ahmed, F. *Nat. Prod. Res.* **2003**, *17*, 301-306. (g) Ioannou, E.; Quesada, A.; Vagias, C.; Roussis, V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3975-3979.
- ¹⁹ Mehta, G.; Krishnamurthy, N.; Karra, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5765-5775.
- ²⁰ (a) Seto, H.; Fujimoto, Y.; Tatsuno, T.; Yoshioka, H. *Synthetic Commun.* **1985**, *15*, 1217-1224. (b) Belmont, D. T.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4102-4107. (c) Tuckett, M. W.; Watkins, W. J.; Whitby, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 123-126.
- ²¹ (a) Pattenden, G.; Robertson, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 399-402. (b) Mehta, G.; Krishnamurthy, N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5945-5948. (c) Begley, M. J.; Pattenden, G.; Robertson, G. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1988**, 1085-1094.
- ²² Paquette, L. A.; Lin, H. S.; Belmont, D. T.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4807-4813.
- ²³ (a) Piers, E.; Friesen, R. W. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3405-3406. (b) Piers, E.; Friesen, R. W. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1204-1220
- ²⁴ Majetich, G.; Song, J. S.; Ringold, C.; Nemeth, G. A.; Newton, M. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3973-3988.
- ²⁵ Piers, E.; Friesen, R. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 125-126.
- ²⁶ (a) Piers, E.; Friesen, R. W.; Keay, B. A. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4555-4570. (b) Piers, E.; Friesen, R. W.; Keay, B. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 809-810.
- ²⁷ Ito, Y.; Fujii, S.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2073-2074.
- ²⁸ Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327.
- ²⁹ Shi, Q.-W.; Dong, M.; Huo, C.-H.; Su, X.-H.; Li, C.-F.; Zhang, X.-P.; Wang, Y.-F.; Kiyota, H. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2007**, *71*, 1777-1780.
- ³⁰ Zhao, Y.; Wang, F. S.; Peng, L. Y.; Li, X. L.; Xu, G.; Luo, X. X.; Lu, Y.; Wu, L.; Zheng, Q. T.; Zhao, Q. S. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1813-1815.
- ³¹ Shen, Y. C.; Cheng, K. C.; Lin, Y. C.; Cheng, Y. B.; Khalil, A. T.; Guh, J. H.; Chien, C. T.; Teng, C. M.; Chang, Y. T. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 90-93.
- ³² Li, S.-H.; Zhang, H.-J.; Niu, X.-M.; Yao, P.; Sun, H.-D.; Fong, H. H. S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 37-45.
- ³³ Shen, Y.-C.; Chang, Y.-T.; Lin, Y.-C.; Lin, C.-L.; Kuo, Y.-H.; Chen, C.-Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 781-787.
- ³⁴ Soto, J.; Fuentes, M.; Castedo, L. *Phytochemistry* **1996**, *43*, 313-314.
- ³⁵ Lange, G. L.; Merica, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3639-3642.

- ³⁶ (a) Kim, S.; Winkler, J. D. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 387-399. (b) Cha, J. K.; Epstein, O. L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1329-1343.
- ³⁷ Hecker, E. *Cancer Res.* **1968**, *28*, 2338-
- ³⁸ (a) Appendino, G.; Tron, G. C.; Cravotto, G.; Palmisano, G.; Jakupovic, J. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 76-79. (b) Marco, J. A.; Sanz-Cervera, J. F.; Roperio, F. J.; Checa, J.; Fraga, B. M. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1095-1099. (c) Lu, Z.-Q.; Yang, M.; Zhang, J.-Q.; Chen, G.-T.; Huang, H.-L.; Guan, S.-H.; Ma, C.; Liu, X.; Guo, D.-A. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 812-819.
- ³⁹ Kupchan, S. M.; Uchida, I.; Branfman, A. R.; Dailey, R. G., Jr.; Fei, B. Y. *Science* **1976**, *191*, 571-572.
- ⁴⁰ Fujiwara, M.; Ijichi, K.; Tokuhisa, K.; Katsuura, K.; Shigeta, S.; Konno, K.; Wang, G.; Uemura, D.; Yokota, T.; Baba, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, 271-273.
- ⁴¹ Hecker, E. *Pure Appl. Chem.* **1977**, *49*, 1423-1431.
- ⁴² (a) Harmata, M.; Elahmad, S.; Barnes, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1397-1400. (b) Rigby, J. H.; Bazin, B.; Meyer, J. H.; Mohammadi, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 799-801. (c) Rigby, J. H.; Fleming, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8643-8646. (d) Tang, H.; Yusuff, N.; Wood, J. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1563-1566. (e) Nakamura, T.; Matsui, T.; Tanino, K.; Kuwajima, I. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3032-3033. (f) Kigoshi, H.; Suzukib, Y.; Aokib, K.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3927-3930.
- ⁴³ Winkler, J. D.; Rouse, M. B.; Greaney, M. F.; Harrison, S. J.; Jeon, Y. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9726-9728.
- ⁴⁴ Tanino, K.; Onuki, K.; Asano, K.; Miyashita, M.; Nakamura, T.; Takahashi, Y.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1498-1500.
- ⁴⁵ Nickel, A.; Maruyama, T.; Tang, H.; Murphy, P. D.; Greene, B.; Yusuff, N.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16300-16301.
- ⁴⁶ Bohm, R.; Flaschentrager, B.; Lendle, L. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **1935**, *177*, 212-220.
- ⁴⁷ Hoppe, W.; Brandl, F.; Strell, I.; Röhr, M.; Gassmann, I.; Hecker, E.; Bartsch, H.; Kreibich, G.; Szczepanski, Ch. V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 809-810.
- ⁴⁸ Cashmore, A. R.; Seelye, R. N.; Cain, B. F.; Mack, H.; Schmidt, R.; Hecker, E. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1737-1738.
- ⁴⁹ Gustafson, K. R.; Cardellina, J. H.; McMahon, J. B.; Gulakowski, R. J.; Ishitoya, J.; Szallasi, Z.; Lewin, N. E.; Blumberg, P. M.; Weislow, O. S.; et al. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1978-1986.
- ⁵⁰ Stout, G. H.; Balkenhol, W. J.; Poling, M.; Hickernell, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1070-1071.
- ⁵¹ (a) Ronlán, A.; Wickberg, B. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4261-4264. (b) Kupchan, S. M.; Baxter, R. L. *Science* **1975**, *187*, 652-653.

- ⁵² Kupchan, S. M.; Shizuri, Y.; Sumner, W. C.; Haynes, H. R.; Leighton, A. P.; Sickles, B. R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3850-3853.
- ⁵³ Kasal, R.; Lee, K.-H.; Huang, H.-C. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 2592-2594.
- ⁵⁴ He, W.; Cik, M.; Appendino, G.; Puyvelde, L. V.; Leysen, J. E.; Kimpe, N. D. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2002**, *2*, 185-200.
- ⁵⁵ Kupchan, S. M.; Shizuri, Y.; Murae, T.; Sweeny, J. G.; Haynes, H. R.; Shen, M.-S.; Barrick, J. C.; Bryan, R. F.; Van der Helm, D.; Wu, K. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5719-5720.
- ⁵⁶ (a) Hergenbahn, M.; Adolf, W.; Hecker, E. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1595-1598. (b) Schmidt, R. J.; Evans, F. J. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1778-1779.
- ⁵⁷ Wender, P. A.; Handy, S. T.; Wright, D. L. *Chem. Ind.* **1997**, *19*, 765.
- ⁵⁸ Wender, P. A.; Kogen, H.; Lee, H. Y.; Munger, J. D.; Wilhelm, R. S.; Williams, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8957-8958.
- ⁵⁹ Wender, P. A.; Lee, H. Y.; Wilhelm, R. S.; Williams, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8954-8957.
- ⁶⁰ Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453-4455.
- ⁶¹ Danishefsky, S.; Kitahara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807-7808.
- ⁶² Chen Nayan, Master 2 Grenoble, Université Joseph Fourier, 2006
- ⁶³ (a) Kozmin, S. A.; Janey, J. M.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3039-3052. (b) Kozmin, S. A.; Green, M. T.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8045-8047.
- ⁶⁴ Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5252-5253.
- ⁶⁵ (a) Roush, W. R.; Barda, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7402-7403. (b) Hayashi, Y.; Nakamura, M.; Nakao, S.; Inoue, T.; Shoji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4079-4082.
- ⁶⁶ (a) Okazaki, T.; Laali, K. K. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3078-3093. (b) Otteson, D.; Jutz, C.; Michl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6882-6883. (c) Das Gupta, A.; Chatterjee, S.; Das Gupta, N. K. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1979**, *52*, 3070-3075
- ⁶⁷ Kloster-Jensen, E.; Kovats, E.; Eschenmoser, A.; Heilbronner, E. *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39*, 1051-1067
- ⁶⁸ (a) Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130-5133. (b) Carret, S.; Deprés, J.-P. *Tetrahedron Lett.* sous presse
- ⁶⁹ Zhong, G.; Hu, M.; Wei, X.; Weng, Q.; Xie, J.; Liu, J.; Wang, W. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 924-926.
- ⁷⁰ Ulubelen, A.; Topcu, G. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 879-880.
- ⁷¹ Ramesh, P.; Reddy, N. S.; Venkateswarlu, Y.; Reddy, M. V. R.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8217-8220.
- ⁷² Vivant Bick, Master 2 Grenoble, Université Joseph Fourier, 2007
- ⁷³ Vanel Rémi, Master 2 Grenoble, Université Joseph Fourier, 2008

- ⁷⁴ (a) Umbreit, M. A.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5526-5528. (b) Warpehoski, M. A.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2897-2900.
- ⁷⁵ (a) Salamond, W. G.; Barta, M. A.; Havens, J. L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2057 (b) Pearson, A. J.; Chen, Y. -S.; Han, G. R.; Hsu, S. -Y.; Ray, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 267-273.
- ⁷⁶ (a) Parish, E. J.; Wei, T. -Y. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1227-1233. (b) Nicolaou, K. C.; Roecker, A. J.; Follman, M.; Baati, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2107-2110;
- ⁷⁷ D'Ascoli, R.; D'Auria, M.; Nucciarelli, L.; Piancatelli, G.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4521-5422.
- ⁷⁸ (a) Salvador, J. A. R.; Sá e Melo, M. L.; Campos Neves, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 119-122. (b) Andrus, M. B.; Lashlay, J. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 845-866.
- ⁷⁹ Barton, D. H. R.; Pinhey, J. T.; Wells, R. J. *J. Chem. Soc.* **1964**, 2518-2526.
- ⁸⁰ Shing, T. K. M.; Yeung, Y. Y.; Su, P. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3149-3151.
- ⁸¹ Yang, M.; Peng, Q.-R.; Lan, J.-B.; Song, G.-F.; Xie, R.-G. *Synlett* **2006**, 2617-2620.
- ⁸² Salvador, J. A. R.; Silvestre, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2581-2584.
- ⁸³ Silvestre, S. M.; Salvador, J. A. R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2439-2445.
- ⁸⁴ Guajardo Touche, E. M.; Gómez Loprz, E.; Reyes, A. P.; Sánchez, H.; Honecker, F.; Achenbach, H. *Phytochemistry* **1997**, *45*, 387-390.
- ⁸⁵ Iguchi, K.; Fukaya, T.; Yasumoto, A.; Watanabe, K. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 577-583.
- ⁸⁶ Andrews, S. P.; Ball, M.; Wierschem, F.; Cleator, E.; Oliver, S.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Hüniger, U.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5688-5712.
- ⁸⁷ (a) Prestwich, G. D.; Spanton, S. G.; Lauher, J. W.; Vrkoc, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6825-6828. (b) Metz, P.; Bertels, S.; Froehlich, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12595-12596.

Conclusion et perspectives

Conclusion

Au cours de ce travail, nous avons essayé de montrer que notre approche aux terpenoïdes, possédant le squelette bicyclo[5.3.0]décane, est générale, sélective et efficace (peu d'étapes), à travers les synthèses totales de la cyclocolorénone (sesquiterpène, aromadendrane), de différents guaïanes, tri-*nor*-guaïanes (sesquiterpènes) et la construction du squelette des daphnanes et tiglianes (diterpènes), en 3 étapes à partir du cycloheptatriène très peu coûteux (prix d'un solvant).

Notre stratégie repose essentiellement sur un intermédiaire clé, une α -chlorotriénone (hydroazulénone), obtenue en 3 étapes à partir de l'ion tropylium commercial, pour **62** et en 2 étapes à partir du cycloheptatriène, pour **63**, avec des rendements globaux approchant 50%. La synthèse efficace et totalement stéréosélective de ces hydroazulénones (**62** et **63**), repose sur une cycloaddition [2+2] chimio-, régio- et stéréosélective sur le cycloheptatriène qui peut être substitué en C7, suivie d'une expansion de cycle régiosélective, permettant de créer le squelette bicyclo[5.3.0]décane fonctionnalisé, en très peu d'étapes. A partir du 7-méthylcycloheptatriène, obtenu facilement en grande quantité, à partir de l'ion tropylium commercial (lequel peut être obtenu facilement en grande quantité à partir du cycloheptatriène), on obtient la chlorotriénone **62**, dans laquelle on contrôle les 3 centres stéréogènes lors de la cycloaddition [2+2] du dichlorocétène. Cette α -chlorotriénone, méthylée en C10 avec la bonne stéréochimie relative, permet l'accès à tous les sesquiterpènes (guaïanes, guaïanolides, pseudoguaïanolides, aromadendranes...). De plus, l' α -chlorotriénone **63**, sur laquelle on peut effectuer une réaction [4+2] régio- et stéréosélective, donne accès en 3 étapes au squelette des diterpènes comme les daphnanes et les tiglianes (Schéma 1).

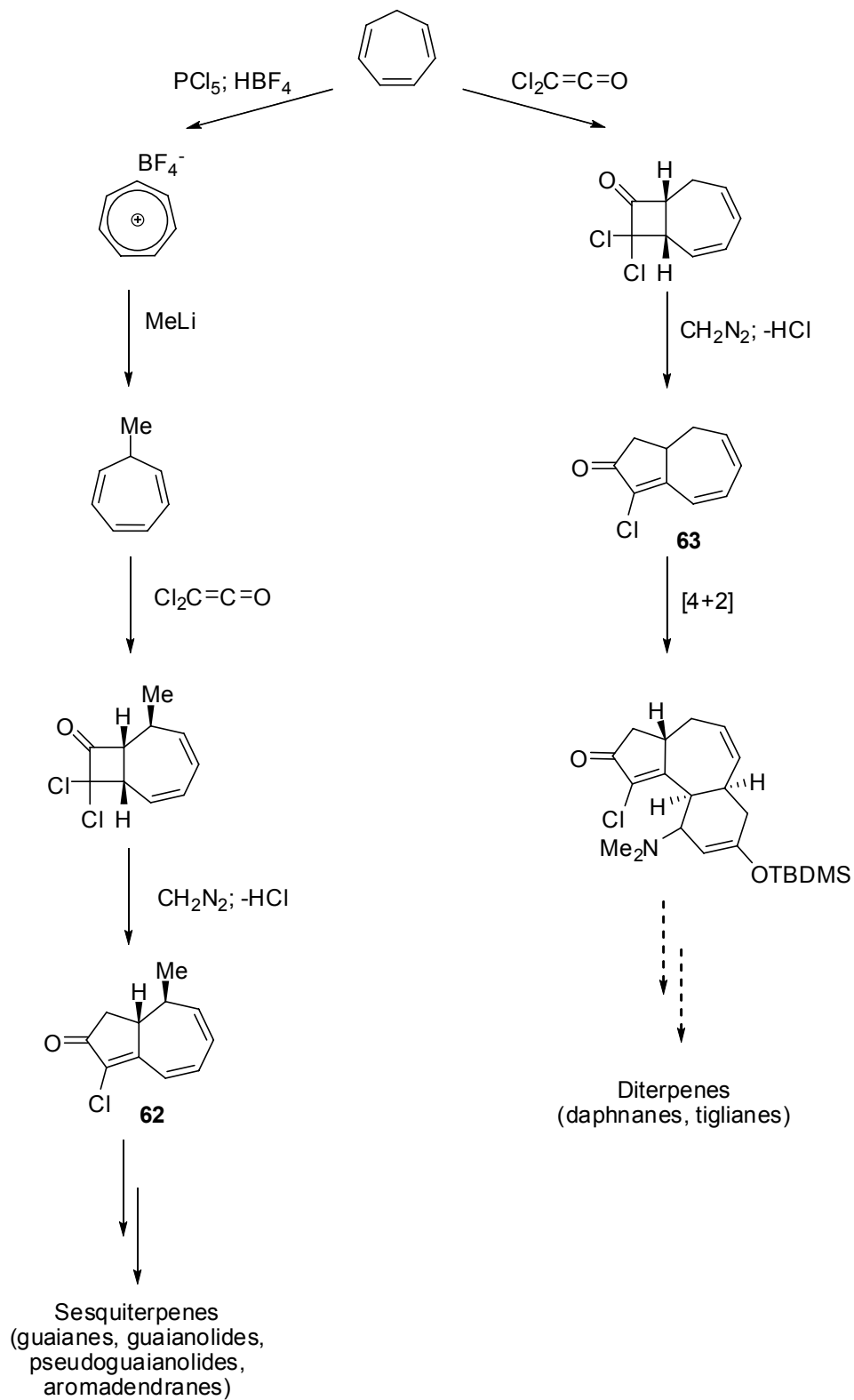


Schéma 1 Approche des terpénoïdes

Mon premier objectif était de réaliser la synthèse totale de la (±)-cyclocolorénone, un sesquiterpène qui fait parti de la famille des aromadendranes. Grâce à une réaction de cyclopropanation chimio- et stéréosélective de l'ylure de soufre correspondant, nous avons réalisé la synthèse totale de la (±)-cyclocolorénone en seulement 7 étapes à partir de l'ion tropylium et avec un rendement global de 6%. En réalisant la synthèse efficace de la cyclocolorénone (non encore optimisée), nous avons ouvert la voie vers la famille des aromadendranes (Schéma 2).

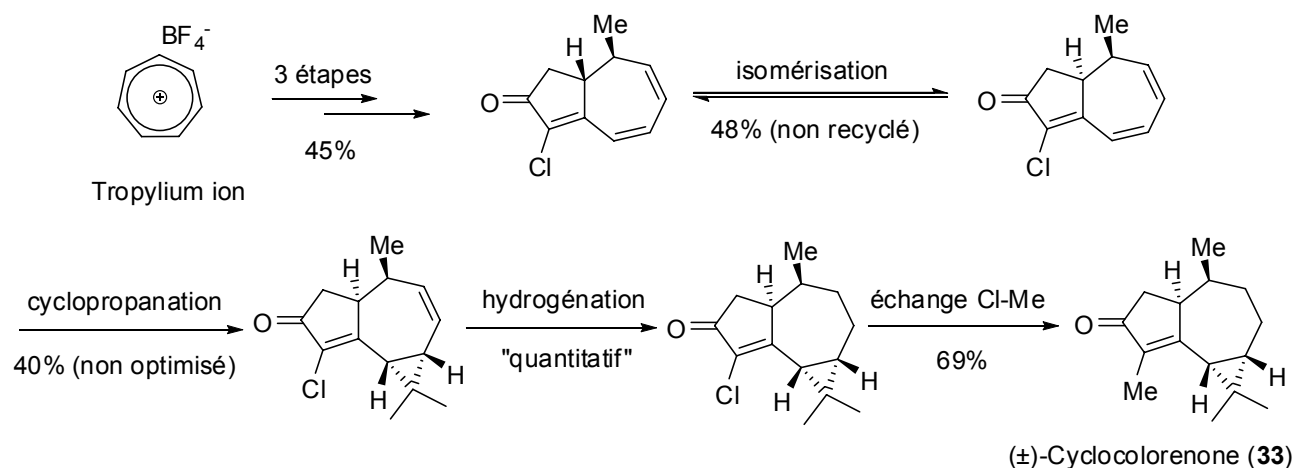


Schéma 2 Synthèse totale de la (±)-cyclocolorénone

La seconde partie de ce travail a été consacrée à la synthèse totale de la (±)-guaia-4,6-diène-3-one (**74**), ainsi qu'à l'approche des tri-*nor*-guaianes.

Pour la synthèse totale de la (±)-guaia-4,6-diène-3-one (**74**), nous avons réalisé une addition conjuguée 1,6 du groupe isopropyle, suivie du piégeage de l'éther d'énol silylé formé dans la réaction, par le chlorure de phénylsélénium (méthode déjà développée dans la synthèse des azulènes¹). Ainsi en appliquant cette méthode, nous avons réalisé la synthèse totale de la (±)-guaia-4,6-diène-3-one (**74**) en 7 étapes à partir de l'ion tropylium, avec un rendement global de 32%. La synthèse totale de la (±)-1-*epi*-guaia-4,6-diène-3-one (**77**) a été réalisée en 8 étapes à partir de l'ion tropylium. Ces deux synthèses totales nous ont permis de réaliser également les synthèses formelles² du (±)-isoguaïène (**86**) et du (±)-1-*epi*-isoguaïène (**85**) en respectivement 8 et 9 étapes (Schéma 3).

¹ Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130-5133.

² Blay, G.; Garcia, B.; Molina, E.; Pedro, J. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3291-3294.

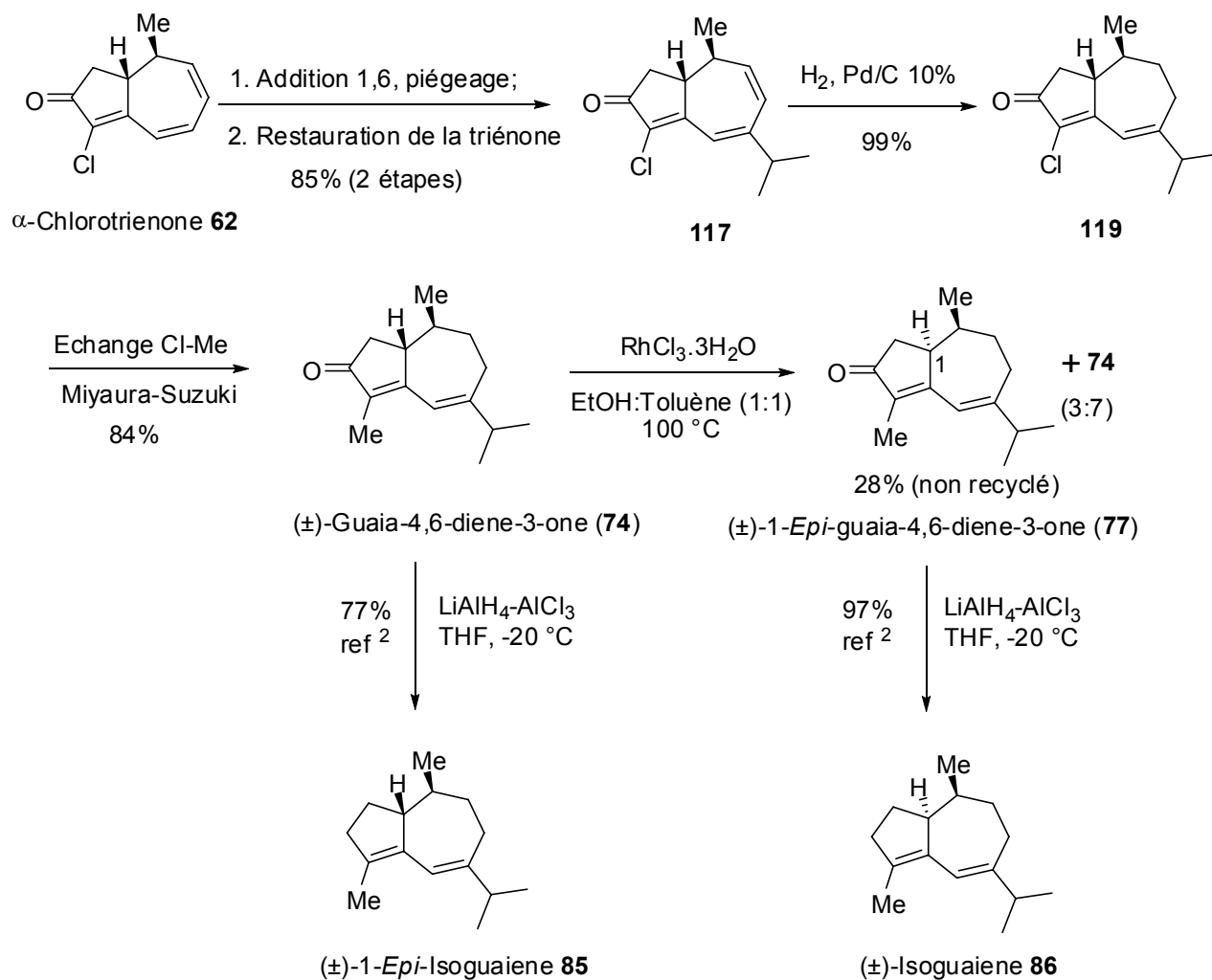


Schéma 3 Synthèse totale des guaïanes **74** et **77** et synthèse formelle² des isoguaïenes **85** et **86**

Nous avons également montré que l'on pouvait réaliser la synthèse formelle de la (\pm)-clavukérine A (**94**) en 7 étapes (Schéma 4).

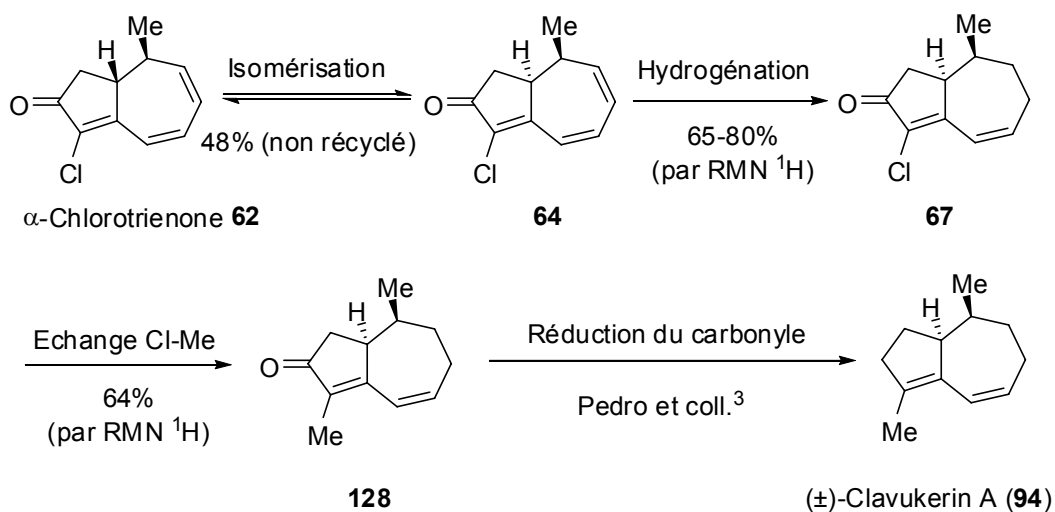


Schéma 4 Synthèse formelle³ de la (\pm)-clavukérine A (**94**)

³ Blay, G.; Garcia, B.; Molina, E.; Pedro, J. R. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1234-1236.

Grâce à une réaction inattendue de "réduction-oxydation", dont nous sommes en train d'étudier le mécanisme, nous avons pu réaliser une première approche vers la (±)-norpéchuélone (**75**) et par la même celle du (±)-norpéchuéol (**76**) (Schéma 5).

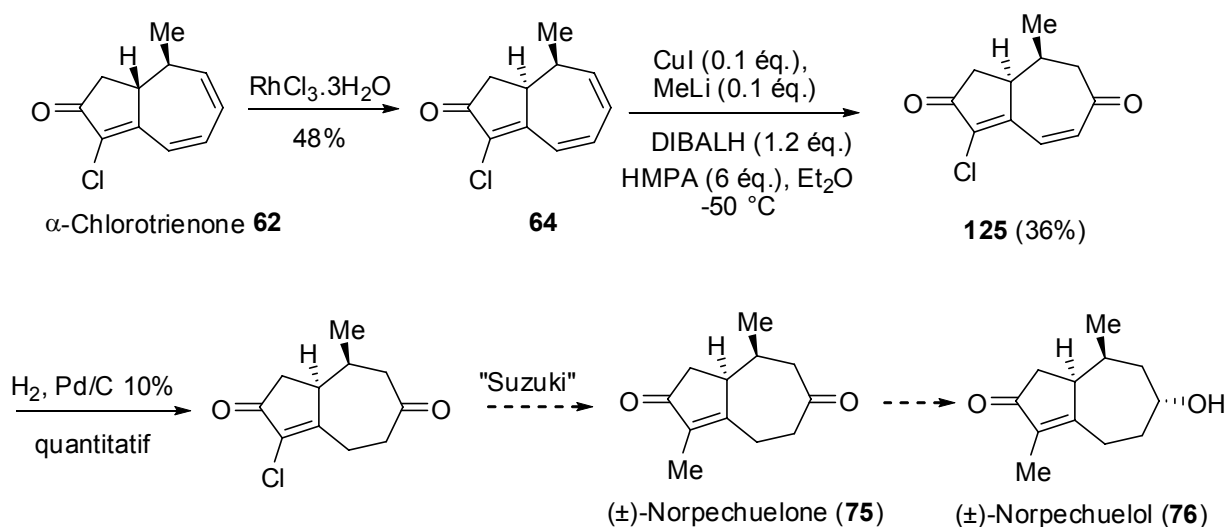


Schéma 5 Approche de la (±)-norpéchuélone et du (±)-norpéchuéol

La dernière partie de ce travail a été consacrée à l'approche des diterpènes. Ainsi, nous avons développé une méthodologie très efficace pour obtenir le squelette tricyclique des daphnanes et tiglianes. Grâce à une réaction de Diels-Alder chimio-, régio- et stéréosélective nous accédons au squelette tricyclique des diterpènes (daphnanes et tiglianes) en seulement 3 étapes à partir du cycloheptatriène (Schéma 6).

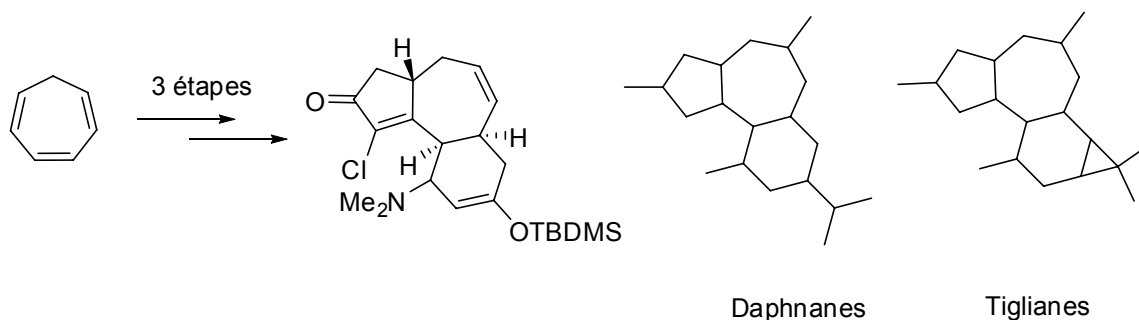


Schéma 6 Approche des diterpènes (daphnanes et tiglianes)

Ainsi, à partir de notre intermédiaire clé **62**, nous avons réalisé la synthèse totale de différents produits naturels possédant le squelette bicyclo[5.3.0]décane et appartenant à différentes familles de sesquiterpènes comme les guaïanes, tri-nor-guaïanes et aromadendranes. Ces synthèses stéréosélectives et efficaces (7 à 9 étapes), ont permis de démontrer la flexibilité de notre voie

synthétique vers différents sesquiterpènes mais aussi vers les diterpènes en construisant le squelette fonctionnalisé des daphnanes et tiglianes, en seulement 3 étapes à partir du cycloheptatriène.

Perspectives

Les perspectives de ce travail restent très ouvertes et très prometteuses, puisque l'avancée de nos recherches permet aujourd'hui d'élargir le nombre de cibles potentielles.

Ainsi, en utilisant la stratégie développée pour la synthèse de la (\pm)-cyclocolorénone nous pourrions obtenir assez efficacement d'autres aromadendranes, la réaction de cyclopropanation chimio- et stéréosélective ouvrant ainsi la voie vers cette famille. Par exemple, lors de la réaction d'isomérisation en C1 avec le trichlorure de rhodium, nous avons remarqué dans certaines conditions un déplacement de la double liaison terminale en C8-C9 vers C10-C1. Ce résultat devrait nous permettre d'accéder à des aromadendranes insaturés dans cette position, comme par exemple le 1(10)-4(5)-aromadendranediène⁴, et là encore en seulement 7 étapes (Schéma 7).

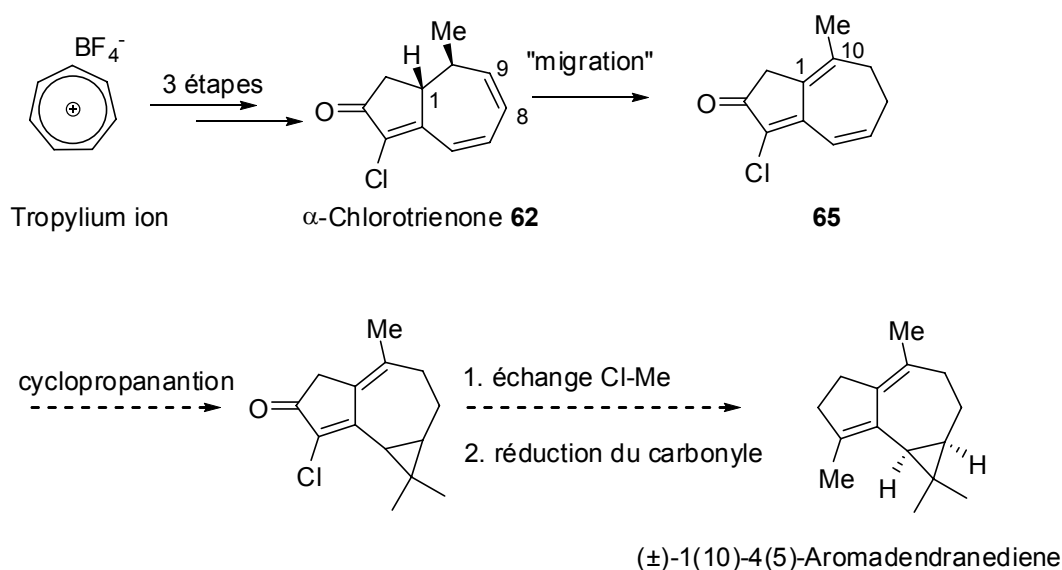


Schéma 7

D'autre part, pour accéder à un aromadendrane plus fonctionnalisé comme le (\pm)-aromadendra-1(10),4-dièn-15-al-3-one⁵, il suffirait d'obtenir l'hydroazulénone correspondante avec un carbaldéhyde protégé en C10. Nous avons déjà synthétisé l'hydroazulénone correspondante (Schéma 8).

⁴ Adio, A. M.; König, W. A. *Tetrahedron: Asym.* **2007**, *18*, 1693-1700.

⁵ Cabrera, G. M.; Oberti, J. C.; Gros, E. G.; Seldes, A. M. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1642-1643.

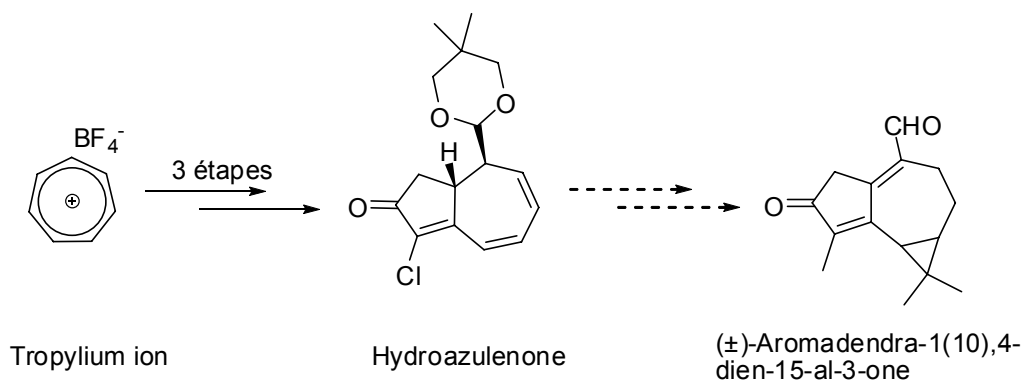


Schéma 8 Approche du (±)-aromadendra-1(10),4-dien-15-al-3-one

En ce qui concerne l'approche des diterpènes, notre objectif prioritaire est la synthèse d'une α -chlorodiénone de façon à pouvoir réaliser une réaction de Diels-Alder en position C8-C9 et ainsi atteindre d'autres familles de diterpènes comme les guanacastépènes, dolastanes, *abéotaxanes* et *africanènes* (Schéma 9).

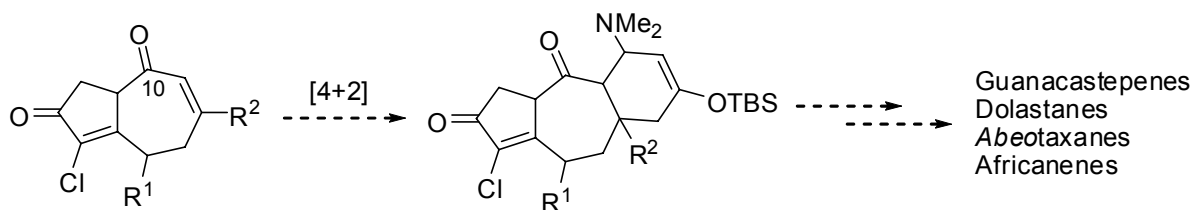


Schéma 9 Approche des autres familles de diterpènes

Enfin, comme nous l'avons déjà mentionné, il existe un diterpène tétracyclique particulier possédant un méthyle en position "C10", en l'occurrence le 3 α -hydroxy-15-rippertène⁶, dont il existe une synthèse totale en 23 étapes à partir de la (-)- α -santonine⁷ (Schéma 10).

⁶ Prestwich, G. D.; Spanton, S. G.; Lauher, J. W.; Vrkoc, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6825-6828.

⁷ Metz, P.; Bertels, S.; Froehlich, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12595-12596.

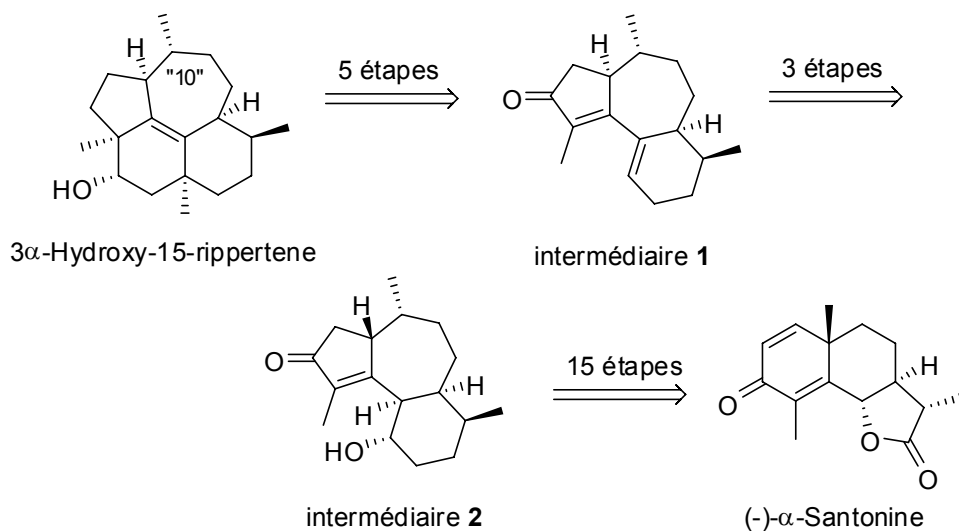


Schéma 10 Synthèse totale du 3 α -hydroxy-15-rippertène

Or par notre approche des diterpènes, on pourrait obtenir l'équivalent de l'intermédiaire 2 bicyclique en moins d'étapes (6 étapes ?) et ainsi développer une approche formelle du 3 α -hydroxy-15-rippertène efficace, à partir de l'ion tropylium (Schéma 11).

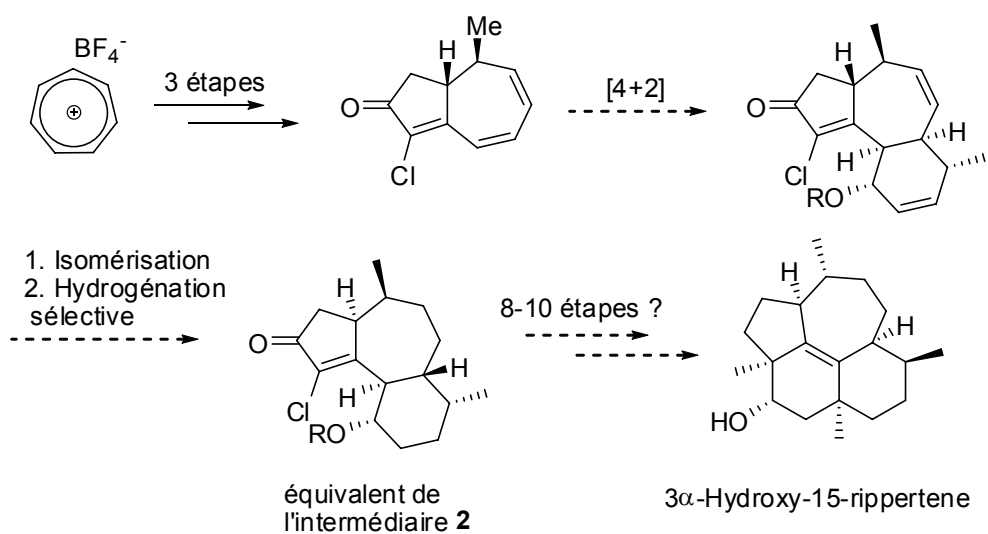


Schéma 11 Approche formelle du 3 α -hydroxy-15-rippertène

Bibliographie

- ¹ Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130-5133.
- ² Blay, G.; Garcia, B.; Molina, E.; Pedro, J. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3291-3294.
- ³ Blay, G.; Garcia, B.; Molina, E.; Pedro, J. R. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1234-1236.
- ⁴ Adio, A. M.; König, W. A. *Tetrahedron: Asym.* **2007**, *18*, 1693-1700.
- ⁵ Cabrera, G. M.; Oberti, J. C.; Gros, E. G.; Seldes, A. M. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1642-1643.
- ⁶ Prestwich, G. D.; Spanton, S. G.; Lauher, J. W.; Vrkoc, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6825-6828.
- ⁷ Metz, P.; Bertels, S.; Froehlich, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12595-12596.

CHAPITRE IV Partie Expérimentale

Procédure générale

Les réactions ont été réalisées de manière générale, en utilisant des solvants distillés, sous atmosphère d'argon et dans de la verrerie préalablement séchée à la flamme.

Solvants et réactifs :

L'éther, le toluène, le dichlorométhane et le THF ont été distillés sur sodium/benzophénone ou directement utilisés à partir de l'appareil MBRAUN.

Le HMPA a été distillé sur hydrure de calcium. La triéthylamine et la diisopropylamine ont été distillées sur hydrure de calcium et conservées sur KOH.

Le chlorure de trichloroacétyle a été distillé sur chlorure de calcium juste avant son utilisation.

Les produits commerciaux ont été généralement utilisés sans autres purifications.

Chromatographies :

Les chromatographies analytiques sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de silice sur feuille d'aluminium Merck (gel de silice Kieselgel 60F₂₅₄-0.20 mm). Les plaques sont révélées aux ultraviolets et au moyen d'un révélateur coloré :

-solution à 10% d'acide phosphomolybdique dans l'éthanol.

-solution de KMnO₄.

Les chromatographies sur colonnes ont été réalisées sous pression d'air sur un gel de silice Merck Kieselgel Geduran SI60 (70-230 mm).

Points de fusion :

Les points de fusion ont été déterminés en tube capillaire sur un appareil *Büchi B-545*.

Infrarouge :

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un Nicolet 400

Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) :

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés à température ambiante sur un Bruker Advance 300 et Advance 400 MHz

Une solution de CDCl_3 , avec TMS comme référence, a été utilisée pour le ^1H comme pour le ^{13}C . Les déplacements chimiques δ sont donnés en ppm.

Les abréviations utilisées sont les suivantes :

s = singulet

t = triplet

d = doublet

m = multiplet ou massif

J = constante de couplage en Hz

δ = déplacement chimique

Spectre de masse :

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil *Polaris Q Thermo Finnigan* pour l'ionisation chimique (DCI, mélange ammoniac/isobutane=63/37) et sur un appareil Brüker Esquire 3000 plus pour les electrospray (ESI)

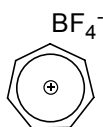
Analyses élémentaires et masses exactes :

Les analyses élémentaires et les masses exactes ont été effectuées par le service de micro-analyse du DCM.

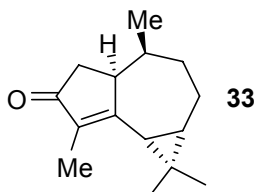
Nomenclature :

La nomenclature utilisée pour tous les produits est celle IUPAC, généré avec ChemDraw

10.1

Tropylium fluoborate (Cycloheptatrienocarbonium fluoborate)

To a suspension of phosphorous pentachloride (200 g, 0.96 mol) in 1,2-dichloroethane (1 L) was added cycloheptatriene (48 mL, 0.416 mol) and the mixture was stirred for 2 h at room temperature. The flask was equipped with an efficient stirring system and an exit valve for the hydrogen chloride that is evolved (which was bubbled into a 10% KOH solution). The precipitate was separated from the reaction mixture by filtration under argon and transferred rapidly into cold ethanol (800 mL), and fluoroboric acid 48% (100 mL, 0.77 mol) was added. Filtration of the precipitate, which was washed with cold ethanol and ether, yielded after air-drying over night at room temperature 68 g (83%) of the desired salt, as a white solid.

(1aR,4S,4aS,7bS)-1,1,4,7-tetramethyl-1a,2,3,4,4a,5-hexahydro-1H-cyclopropa[e]azulen-6(7bH)-one (33), (±)-cyclocolorenone**Suzuki-Miyaura coupling :**

The procedure described for 33 is representative.

A mixture of 18 mg (0.3 mmol) of methyl boronic acid, 63 mg (0.3 mmol) of K_3PO_4 , 8.9 mg (0.04 mmol) of $Pd(OAc)_2$, 4.1 mg (10%) of dpdb (2-dicyclohexylphosphino-2'-6'-dimethoxybiphenyle), 5 μ L of H_2O and 24 mg (0.1 mmol) of **73** were dissolved, in a sealed tube, in 0.5 mL of anhydrous THF. The reaction mixture was degassed by the freeze-pump-thaw method (3 cycles) and stirred at 100 °C for 24 h, and then diluted with ethyl acetate and filtered over celite with copious washing. Evaporation of the solvent under reduced pressure left the crude product, which was chromatographed (silica gel, pentane-ethyl acetate 5%) to yield 15 mg (0.07 mmol, 69%) of (±)-cyclocolorenone (33) as colourless oil.

IR (film): 1695, 1624 cm^{-1}

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 0.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 1.28 (dd, $J = 7.1, 2.9$ Hz, 1 H), 1.42 (td, $J = 7.1, 3.1$ Hz, 1 H), 1.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 1.54-1.68 (m, 1

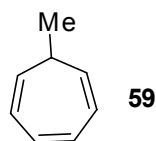
H), 1.73 (d, $J = 1.9$ Hz, 3 H), 1.91-1.97 (m, 1 H), 1.97-2.06 (m, 2 H), 2.07 (dd, $J = 18.2, 2.6$ Hz, 1 H), 2.50 (dd, $J = 18.2, 6.6$ Hz, 1 H), 2.93-2.99 (m, 1 H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 8.2 (CH_3), 16.5 (CH_3), 17.4 (CH_3), 21.1 (CH_2), 25.9 (C), 28.5 (CH), 29.5 (CH_3), 31.7 (CH), 32.3 (CH), 32.5 (CH_2), 40.2 (CH_2), 42.5 (CH), 140.3 (C), 176.3 (C), 208.2 (C=O).

MS (ESI) m/z : 219 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %)

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ONa}$: 241.15629. Found: 241.15616

7-Methyl-cyclohepta-1,3,5-triene (**59**)

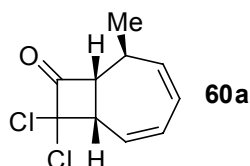


To a suspension of tropylium fluoborate (10 g, 56 mmol) in ether (100 mL) at 0 °C was added slowly MeLi (1.5 M in ether, 43 mL, 60 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to 20 °C overnight before it was poured into a mixture of ice/sat. NaH_2PO_4 /ether:pentane (1:4). The aqueous layer was extracted twice with pentane, and the combined organic layers were successively washed with water and brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Concentration of the organic layer at 0 °C under 110 mmHg afford the crude product, which yielded 4.5 g (76%) of pure product as a colourless liquid after distillation under reduced pressure ($\text{Eb}_{10-12 \text{ mmHg}} = 50$ °C).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.6-1.7 (m, 1 H), 5.12 (dd, $J = 9.4, 5.3$ Hz, 2 H), 6.1-6.2 (m, 2 H), 6.6-6.7 (m, 2 H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 18.9 (CH_3), 33.4 (CH), 124.3 (CH), 128.1 (CH), 130.9 (CH)

Cyclobutanone (1*S*,7*R*)-9,9-dichloro-6-methylbicyclo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-one (**60a**)



A dry round-bottom flask equipped with an addition funnel is charged with zinc powders (2.75 g, 42 mmol) (from Union Minière, Belgium, containing lead as an impurity), lead dichloride (600 mg, 2.1 mmol), anhydrous ether (100 mL), and 7-Methyl-cyclohepta-1,3,5-triene **59** (3 g, 28 mmol). The addition funnel is filled with a solution of freshly distilled trichloroacetyl chloride (3.7 mL, 33.6 mmol) in 50 mL of anhydrous ether. The flask is then partially submerged in an ultrasonic bath in the place that maximizes agitation. To the suspension of irradiated zinc is added the solution

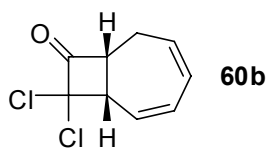
of trichloroacetyl chloride in ether over 1 h while maintaining the temperature of the water bath between 25 and 30 °C. After being irradiated for an additional 3 h, the reaction mixture is filtered through Celite[®]. The filtrate is concentrated to *ca.* 25-30 mL, treated with 150 mL of hexane, and then briefly stirred to precipitate ZnCl₂. The supernatant is transferred to a separatory funnel and the viscous residue is washed with two 50 mL portions of hexane:ether (3:1). The combined solution is washed successively with 100 mL of cold water, 100 mL of sat. aq. NaHCO₃ solution and 2x50 mL of sat. aq. NaCl, dried over anhydrous Na₂SO₄, then concentrated to dryness to give the cyclobutanone as an oil [containing 10% of the double addition product [$\delta = 1.33$ (d, $J = 6.54$ Hz, Me)]]].

IR (film): 1801 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 2.96-3.03 (m, 1 H), 3.66-3.79 (m, 2 H), 5.70-5.86 (m, 2 H), 5.95-6.10 (m, 1 H), 6.25 (br dd, $J = 11.5, 2.3$ Hz, 1 H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 18.7 (CH₃), 35.0 (CH), 51.1 (CH), 71.9 (CH), 91.3 (C), 126.9 (CH), 128.5 (CH), 129.6 (CH), 139.1 (CH), 195.9 (C=O)

(1*S*,7*R*)-9,9-dichlorobicyclo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-one (60b)



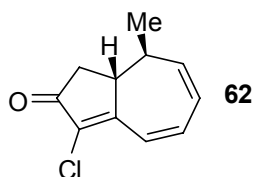
Following the procedure described for (60a), (60b) was obtained as an oil.

IR (film): 1809 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2.5-2.69 (m, 2 H), 3.77 (br dd, $J = 11.2, 3.2$ Hz, 1 H), 4.05 (ddd, $J = 12.0, 11.2, 4.5$ Hz, 1 H), 5.93 (br dd, $J = 10.6, 5.3$ Hz, 1 H), 6.0-6.11 (m, 2H), 6.24 (br dd, $J = 12.0, 3.2$ Hz, 1 H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 27.8 (CH₂), 51.3 (CH), 66.0 (CH), 90.7 (C), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 129.1 (CH), 131.5(CH), 195.9 (C=O)

(1*R*,10*S*)-4-Chloro-10-methyl-1,10-dihydro-1*H*-azulen-3-one (62)



To 4.5 g of the above mixture **60** in ether (8 mL) was added a solution of diazomethane (100 mL, *ca.* 0.25 M) and then methanol (5 mL). The solution was stirred very slowly for 35 min and then concentrated under vacuum to remove solvents and the excess of diazomethane (caution! explosive) to give the α,α -dichlorocyclopentanone (IR: 1767 cm^{-1}) as an unstable viscous brown oil, which was used immediately.

The crude α,α -dichlorocyclopentanone was dissolved in DMSO (70 mL) and stirred at room temperature for 24 h, whereupon water was added and the aqueous layer was extracted three times with ether:pentane (1:1). The combined organics layers were washed with water, and then with sat. aq. NaHCO_3 , and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under vacuum. Purification of the resulting crude product by chromatography on silica gel using 10% of ethyl acetate in pentane afforded 2.4 g (44% from 7-Methyl-cyclohepta-1,3,5-triene) of **62**, as a light yellow solid.

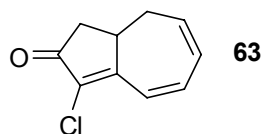
mp.: 102 °C

IR (film): 1710 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.26 (d, $J = 7.3\text{ Hz}$, 3 H), 2.24 (dd, ABX, $J_{AB} = 19.9\text{ Hz}$ and $J_{AX} = 6\text{ Hz}$, 1 H), 2.3-2.5 (m, 1 H), 2.75-2.85 (m, B and X part of ABX, 2 H), 5.96 (dd, $J = 11.5$, 2.6 Hz, 1 H), 6.1 (ddd, $J = 11.5$, 6.8, 2.6 Hz, 1 H), 6.4 (dd, $J = 11.5$, 6.8 Hz, 1 H), 6.8 (d, $J = 11.5\text{ Hz}$, 1 H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 20.6 (CH_3), 36.7 (CH), 39.9 (CH_2), 43.1 (CH), 124.0 (CH), 125.3 (CH), 130.4 (C), 135.1 (CH), 143.9 (CH), 163.8 (C), 198.1 (C=O)

4-Chloro-1,10-dihydro-1*H*-azulen-3-one (**63**)



Following the procedure described for **62**, from cycloheptatriene (4.2 mL, 40 mmol), 3.3 g (45%) of **63** was obtained as a light yellow solid after purification on silica gel chromatography with 15% ethyl acetate in pentane.

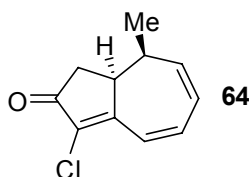
mp.: 83 °C

IR (film): 1705 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 2.13 (dd, $J = 18.3$, 3.5 Hz, 1 H), 2.28-2.41 (m, 1 H), 2.63 (ddd, $J = 16.7$, 8.3, 2.5 Hz, 1 H), 2.92 (dd, $J = 18.3$, 6.8 Hz, 1 H), 3.0-3.1 (m, 1 H), 6.07-6.14 (m, 1 H), 6.21-6.29 (m, 1 H), 6.4 (dd, $J = 11.8$, 7.2 Hz, 1 H), 6.7 (d, $J = 11.8\text{ Hz}$, 1 H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 33.5 (CH_2), 37.0 (CH), 40.7 (CH_2), 123.5 (CH), 126.9 (CH), 129.4 (C), 135.6 (CH), 136.6 (CH), 164.8 (C), 198.8 (C=O).

(1*S*,10*S*)-4-Chloro-10-methyl-1,10-dihydro-1*H*-azulen-3-one (64)



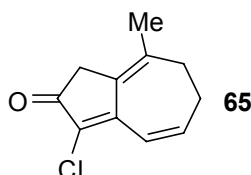
A mixture of chlorotrienone **62** (100 mg, 0.5 mmol) and $\text{RhCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (11 mg, 0.05 mmol) in ethanol:toluene (1:1, 8 mL) was introduced in a sealed tube and stirred at 100 °C overnight. The cooled solution was extracted with ether:pentane (3:1) and the combined organic layers were successively washed with water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under vacuum to yield 77 mg (77%) of the crude product as a mixture of diastereomers (**64**:**62** = 3:2). Several purifications of the material by silica gel chromatography with 10% ethyl acetate in pentane gave 48 mg (48%) of **64** as yellow oil.

IR (film): 1707 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 2.22 (dd, A part of ABX, $J_{AB} = 18.9$ Hz and $J_{AX} = 2.7$ Hz, 1 H), 2.6-2.7 (m, 1 H), 2.76 (dd, B part of ABX, $J_{BA} = 18.9$ Hz and $J_{BX} = 6.8$ Hz, 1 H), 3.35-3.4 (m, X part of ABX, 1 H), 6.0 (dd, $J = 11.7, 7.8$ Hz, 1 H), 6.3-6.4 (m, 2 H), 6.75 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 9.9 (CH_3), 35.4 (CH), 38.1 (CH_2), 40.7 (CH), 100.3 (C), 123.8 (CH), 124.9 (CH), 135.3 (CH), 143.0 (CH), 163.3 (C), 199.6 (C=O)

(4*Z*,8*Z*)-3-chloro-8-methyl-6,7-dihydroazulen-2(1*H*)-one (65)



A mixture of chlorotrienone **62** (50 mg, 0.25 mmol) and $\text{RhCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 mg, 0.025 mmol) in ethanol:toluene (5:1, 4 mL) was introduced in a sealed tube and stirred at 100 °C overnight. The cooled solution was extracted with ether:pentane (3:1) and the combined organic layers were successively washed with water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under vacuum to yield the crude product as a mixture of diastereomers (**65** : **64** : **62** = 1 : 0.5 : 0.3).

Several purifications of the material by silica gel chromatography with CH_2Cl_2 gave the **65** as a white solid.

IR (film): 1689, 1629 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.91 (s, 3 H), 2.47 (s, 4 H), 3.1 (s, 2 H), 6.46-6.54 (m, 1 H), 6.67 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H)

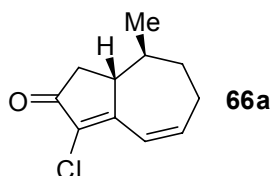
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 24.0 (CH_3), 27.5 (CH_2), 34.0 (CH_2), 39.7 (CH_2), 123.6 (CH), 126.8 (C), 132.0 (C), 139.2 (C), 142.7 (CH), 158.5 (C), 196.5 (C=O)

MS (DCI^+ , NH_3 +isobutane) m/z : 195 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%)

MS (ESI) m/z : 217 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%), 233 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 50%).

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClO}$: C, 67.87; H, 5.70; Cl, 18.21; O, 8.22. Found: C, 67.65; H, 5.78.

(1*R*,10*S*)-4-Chloro-10-methyl-1,8,9,10-tetrahydro-1*H*-azulen-3-one (66a)



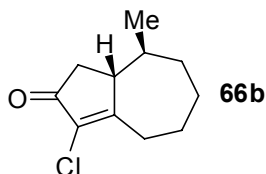
To a stirred suspension of **62** (100 mg, 0.51 mmol) and Pd/ Al_2O_3 catalyst (5%, 110 mg, 0.1 equiv. of Pd) in 10 mL ethyl acetate, at room temperature, was added H_2 (15 - 25 mL) via a syringe. The evolution of the reaction was monitored by NMR spectroscopy and the reaction was stopped when starting material resonances disappeared. The reaction mixture was filtered through celite and the filtrate was concentrated under vacuum to afford a mixture of compounds **66a** and **66b**. Purification of the crude product by chromatography on silica gel using 5% ethyl acetate in pentane affords 55-70% of **66a**, as a white solid.

mp.: 68 $^\circ\text{C}$.

IR (film): 1710 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.58-1.71 (m, 2 H), 1.84-1.95 (m, 1 H), 2.21-2.36 (m, 2 H), 2.45-2.56 (m, 1 H), 2.69-2.77 (m, 2 H), 6.44-6.52 (m, 1 H), 6.63 (pseudo d, $J \cong 11.4$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 21.6 (CH_3), 27.3 (CH_2), 35.6 (CH_2), 38.6 (CH), 40.8 (CH_2), 46.8 (CH), 123.4 (CH), 143.9 (C), 145.2 (CH), 166.5 (C), 199.7 (C=O)

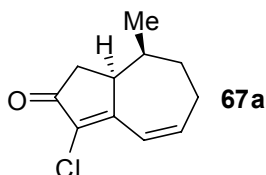
(1R,10S)-4-Chloro-10-methyl-1,6,7,8,9,10-hexahydro-1H-azulen-3-one (66b)

mp.: 32 °C.

IR (film): 1710 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H), 1.34-1.43 (m, 3 H), 1.63-1.74 (m, 2 H), 1.81-2.00 (m, 2 H), 2.27 (d, $J = 16.5$ Hz, 1 H), 2.59-2.76 (m, 4 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 22.3 (CH_3), 24.2 (CH_2), 27.6 (CH_2), 31.1 (CH_2), 37.6 (CH_2), 39.8 (CH), 40.6 (CH_2), 48.6 (CH), 131.1 (C), 177.2 (C), 199.6 (C=O)

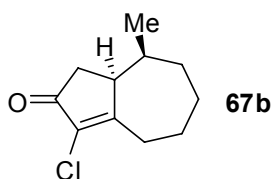
(1S, 10S)-4-Chloro-10-methyl-1,8,9,10-tetrahydro-1H-azulen-3-one (67a)

Following the procedure described for **66a**, from trienone **64** (100 mg, 0.51 mmol), a mixture of compounds **67a** and **67b** was obtained. Purification of the crude product by chromatography on silica gel using 5% ethyl acetate in pentane affords 65-80% of **67a**, as yellow oil.

IR (film): 1714 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.78 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.86-1.96 (m, 2 H), 2.17-2.26 (m, 1 H), 2.33 (dd, A part of ABX, $J_{AB} = 18.9$ Hz, $J_{AX} = 2.8$ Hz, 1 H), 2.46-2.53 (m, 2 H), 2.68 (dd, B part of ABX, $J_{BA} = 18.9$ Hz, $J_{BX} = 6.8$ Hz, 1 H), 3.17-3.22 (X part of ABX, m, 1 H), 6.30-6.38 (m, 1 H), 6.63 (pseudo d, $J = 12$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 11.3 (CH_3), 27.3 (CH_2), 33.3 (CH), 33.8 (CH_2), 38.4 (CH_2), 46.2 (CH), 123.4 (CH), 142.7 (C), 143.9 (CH), 166.8 (C), 200.1 (C=O)

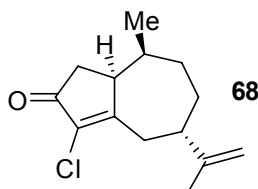
(1S,10S)-4-Chloro-10-methyl-1,6,7,8,9,10-hexahydro-1H-azulen-3-one (67b)

IR (film): 1714 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.49-1.86 (m, 7 H), 2.11-2.18 (m, 1 H), 2.47-2.69 (m, 2 H), 2.78-2.87 (m, 1 H), 3.15-3.20 (m, 1 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 13.3 (CH_3), 25.7 (CH_2), 25.8 (CH_2), 31.9 (CH_2), 35.7 (CH), 36.2 (CH_2), 39.4 (CH_2), 45.8 (CH), 145.2 (C), 177.2 (C), 199.8 (C=O)

(1*S*,7*S*,10*S*)-4-Chloro-7-isopropenyl-10-methyl-1,6,7,8,9,10-hexahydro-1*H*-azulen-3-one (68)



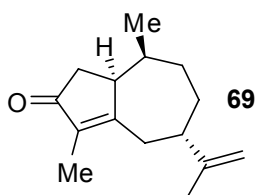
To a suspension of $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (8 mg, 0.04 mmol) in THF (2 mL) at -78 °C was added isopropenylmagnesium bromide (0.50 M in THF, 1.44 mL). To the resulting orange solution was added dropwise a solution of **67** (70 mg, 0.36 mmol) and TMSCl (90 μL) in THF (2 mL). The solution was stirred for additional 30 min and then quenched with methanol and 1N HCl. The aqueous layer was extracted three times with a mixture of ether:pentane (3:2) and the combined organic layers were washed with 1 N HCl, NH_4Cl , water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum to afford the crude product. Purification of the crude material silica gel chromatography with 5% then 10% ethyl acetate in pentane afforded 47 mg (55%) of **68** as a colourless oil.

IR (film): 1721, 1614 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.14-1.26 (m, 1 H), 1.35-1.43 (m, 1 H), 1.48-1.62 (m, 1 H), 1.77 (s, 3 H), 1.81-1.87 (m, 1 H), 2.05-2.20 (m, 3 H), 2.43 (d, $J = 12.6$ Hz, 1 H), 2.47-2.55 (m, 1 H), 2.9 (d, $J = 12.6$ Hz, 1 H), 3.08-3.12 (m, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 4.77 (s, 1 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 18.9 (CH_3), 20.8 (CH_3), 30.1 (CH_2), 34.2 (CH), 34.4 (CH_2), 34.5 (CH_2), 36.6 (CH_2), 46.0 (CH), 46.6 (CH), 109.9 (CH_2), 131.4 (C), 148.7 (C), 176.5 (C), 200.1 (C=O).

MS (ESI) m/z : 256 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 100%).

(1*S*,7*S*,10*S*)-4-Chloro-7-isopropenyl-4,10-dimethyl-1,6,7,8,9,10-hexahydro-1*H*-azulen-3-one (69)

Following the procedure described for **33**, from chloroenone **68** (6 mg, 0.025 mmol), 3 mg (55%) of **69** was obtained as a yellow oil after purification on silica gel chromatography with 10% ethyl acetate in pentane

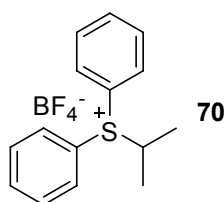
IR (film): 1719, 1698, 1642 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.90 (d, $J = 7.14$ Hz, 3 H), 1.06-1.24 (m, 2 H), 1.35 (dd, $J = 15.2, 5.5$ Hz, 1 H), 1.47 (br. s, 3 H), 1.72 (br. s, 3 H), 1.75-1.85 (m, 1 H), 2.01-2.18 (m, 3 H), 2.33-2.51 (m, 2 H), 2.86 (d, $J = 12.4$, 1 H), 3.05 (dd, $J = 9.0, 5.5$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1 H), 4.73 (br. s, 1 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 8.3 (CH_3), 18.9 (CH_3), 20.8 (CH_3), 30.2 (CH_2), 34.3 (CH), 34.4 (CH_2), 34.5 (CH_2), 36.6 (CH_2), 46.0 (CH), 46.6 (CH), 110.1 (CH_2), 131.4 (C), 148.8 (C), 176.5 (C), 200.1 (C=O).

MS (ESI) m/z : 219 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%), 241 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 23%).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ONa}$: 241.15629. Found: 241.15609

Isopropyldiphenylsulfonium Tetrafluoroborate (70)

To silver tetrafluoroborate AgBF_4 (2.1 g, 0.01 mol), under ice bath cooling, was added dropwise a mixture of diphenyl sulphide (17 mL, 0.1 mol) and isopropyl iodide (1.3 mL, 0.012 mol). The mixture was covered with aluminium foil and stirred at room temperature for 3 days. Then the mixture was passed through a short column of silica gel and eluted with acetone. The eluate was concentrated in vacuum. After being washed with ether, the residue was dried under reduced pressure and recrystallized from CH_2Cl_2 -ether to provide the sulfonium salt **70** as white crystals 2.07g (61%)

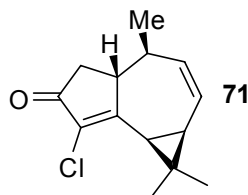
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.53 (d, $J = 6.5$ Hz, 6 H), 5.12 (td, $J = 13.9, 6.6, 6.6$ Hz, 1 H), 7.70-7.78 (m, 6 H), 8.11 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 4 H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 19.0 ($2\times\text{CH}_3$), 51.2 (CH), 131.7 (CH_{ar}), 132.1 (CH_{ar}), 135.3 ($2\times\text{C}$)

MS (ESI) m/z : 229 ($[\text{M}-\text{BF}_4]^+$, 100%)

Anal. Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BF}_4\text{S}$: C, 56.98; H, 5.42; B, 3.42; F, 24.04; S, 10.14. Found: C, 56.87; H, 5.49

(1aR,4S,4aR,7bS,Z)-7-chloro-1,1,4-trimethyl-4,4a,5,7b-tetrahydro-1H-cyclopropa[e]azulen-6(1aH)-one (71)



Following the procedure described for **72**, from chlorotrienone **62** (58 mg, 0.3 mmol), 10 mg (0.042 mmol, 14%) of **71** was obtained as a yellow oil after purification on silica gel chromatography with 10% ethyl acetate in pentane.

IR (film): 1715, 1578 cm^{-1}

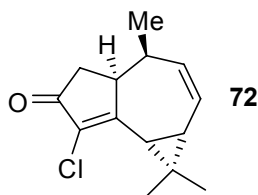
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.07 (s, 3 H), 1.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.89-1.98 (m, 1 H), 2.24-2.29 (m, 2 H), 2.31 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 2.63 (dd, $J = 18.1, 6.4$ Hz, 1 H), 2.71-2.80 (m, 1 H), 5.53 (ddd, $J = 11.6, 3.2, 1.4$ Hz, 1 H), 5.62-5.72 (m, 1 H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 16.7 (CH_3), 21.2 (CH_3), 29.0 (CH_3), 29.3 (C), 32.4 (CH), 34.6 (CH), 34.7 (CH), 39.7 (CH_2), 48.6 (CH), 125.8 (CH), 133.6 (C), 137.5 (CH), 175.7 (C), 198.2 (C=O).

MS (ESI) m/z : 237 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%), 259 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 60%).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{OClNa}$: 259.08601. Found: 259.08591

(1aR,4S,4aS,7bS)-7-chloro-1,1,4-trimethyl-4,4a,5,7b-tetrahydro-1H-cyclopropa[e]azulen-6(1aH)-one (72)



To a suspension of isopropyldiphenylsulfonium tetrafluoroborate (195 mg, 0.618 mmol) in THF (4 mL) at -78 $^\circ\text{C}$ was added dropwise a solution of LiHMDS (1 M in THF, 0.68 mL, 0.68

mmols). The mixture was stirred at this temperature. After 1h, chlorotrienone **64** (80 mg, 0.41 mmol) and Sc(OTf)₃ (20 mg, 0.041mmol) in THF (2 mL) was added. The resulting mixture was allowed to warm to 10 °C over 3h, maintained at 10 °C for 12h and then quenched with water. The aqueous layer was separated and extracted with EtOAc. The combined organic fractions were dried and concentrated. Flash chromatography of the residue on Florisil[®] gel with pure Pentane and EtOAc gave the cyclopropanation product **72** (39mg, 0.165 mmol, 40%)

IR (film): 1714, 1588 cm⁻¹

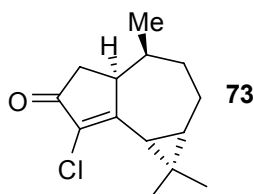
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.90 (d, *J* = 7.10 Hz, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.95 (ddd, *J* = 7.6, 3.8, 1.5 Hz, 1 H), 2.12 (dd, *J* = 18.8, 2.0 Hz, 1 H), 2.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 2.32-2.42 (m, 1H), 2.67 (dd, *J* = 18.8, 6.7 Hz, 1 H), 3.14-3.20 (m, 1 H), 5.68 (ddd, *J* = 11.5, 3.8, 0.8 Hz, 1 H), 6.06 (ddd, *J* = 11.5, 8.5, 1.5 Hz, 1 H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 14.7 (CH₃), 16.5 (CH₃), 29.3 (CH₃), 30.1 (C), 32.8 (CH), 35.1 (CH), 35.5 (CH), 39.4 (CH₂), 45.9 (CH), 125.8 (CH), 134.3 (C), 135.8 (CH), 174.9 (C), 198.8 (C=O).

MS (ESI) *m/z*: 237 ([M+H]⁺, 100%)

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₇OCINa: 259.08601. Found: 259.08585.

(1aR,4S,4aS,7bS)-7-chloro-1,1,4-trimethyl-1a,2,3,4,4a,5-hexahydro-1H-cyclopropa[e]azulen-6(7bH)-one (73)



To a solution of **72** (24 mg, 0.102 mmol) in ethyl acetate (3 mL), at room temperature, Pd/C (10%) (11 mg, 0.1 equiv. of Pd) was added. After 1 purge with hydrogen, the mixture was vigorously stirred under a hydrogen atmosphere (balloon pressure) for 1 day. The reaction mixture was filtered through celite and the filtrate was concentrated by rotary evaporation to afford 24 mg (0.1 mmol, 100%) of pure **73**, as light yellow oil.

IR (film): 1714, 1595 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.34-1.52 (m, 1 H), 1.56-1.68 (m, 1 H), 1.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 1.93-2.13 (m, 4 H), 2.19 (d, *J* = 18.7 Hz, 1 H), 2.60 (dd, *J* = 18.7, 6.6 Hz, 1 H), 3.05-3.12 (m, 1 H)

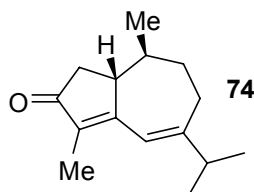
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 16.5 (CH_3), 16.8 (CH_3), 20.8 (CH_2), 28.1 (C), 29.1 (CH), 29.5 (CH_3), 32.3 (CH_2), 32.4 (CH), 33.6 (CH), 38.8 (CH_2), 42.2 (CH), 133.5 (C), 176.2 (C), 199.4 (C=O).

MS (ESI) m/z : 239 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%), 261 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 60%), 277 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 55%).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{OClNa}$: 261.10166. Found: 261.10167.

(1*R*,10*S*)-7-isopropyl-4,10-methyl-1,8,9,10-tetrahydro-1*H*-azulen-3-one (74)

(±)-guaia-4,6-diene-3-one



Following the procedure described for (33), but warmed at 60 °C, from chloroenone **127** (45 mg, 0.19 mmol), and after 2 days 35 mg (84%) of (±)-guaia-4,6-diène-3-one (**74**) was obtained as a colourless oil after purification on silica gel chromatography with 5% ethyl acetate in pentane.

IR (film): 1693, 1629 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.06 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 6 H), 1.54-1.66 (m, 2 H), 1.74 (d, $J = 1.5$ Hz, 3 H), 1.76-1.85 (m, 1 H), 2.10-2.18 (m, 2 H), 2.42-2.49 (m, 2 H), 2.54-2.62 (m, 2 H), 6.30 (s, 1 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 8.1 (CH_3), 21.0 (CH_3), 21.2 (CH_3), 21.9 (CH_3), 26.8 (CH_2), 35.2 (CH_2), 38.7 (CH), 38.8 (CH), 42.1 (CH_2), 46.5 (CH), 118.9 (CH), 134.8 (C), 162.7 (C), 168.9 (C), 208.8 (C=O).

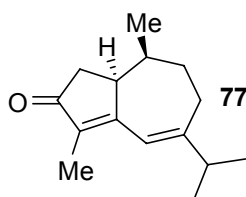
MS (DCI^+ , NH_3 +isobutane) m/z : 219 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%).

MS (ESI) m/z : 219 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%), 241 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 50%).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ONa}$: 241.15629. Found: 241.15601.

(1*R*,10*S*)-7-isopropyl-4,10-methyl-1,8,9,10-tetrahydro-1*H*-azulen-3-one (77)

(±)-1-*epi*-guaia-4,6-diene-3-one



A mixture of enone **74** (88 mg, 0.40 mmol) and $\text{RhCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (8 mg, 0.04 mmol) in ethanol:toluene (1:1, 8 mL) was introduced in a sealed tube and stirred at 100 °C overnight. The cooled solution was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were successively washed with water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under vacuum to yield 85 mg (95%) of the crude product as a mixture of diastereomers (**74**:**75** = 3:1). Several purifications of the material by silica gel chromatography with pure pentane and 10% ethyl acetate in pentane gave 25 mg (28%) of (\pm)-1-epi-guaia-4,6-diène-3-one (**77**) as colourless oil.

IR (film): 1690, 1628 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.50-1.58 (m, 1 H), 1.75 (d, $J = 1.7$ Hz, 3 H), 2.03-2.12 (m, 1 H), 2.16-2.29 (m, 3 H), 2.40-2.55 (m, 3 H), 3.27 (br s, 1 H), 6.33 (s, 1 H)

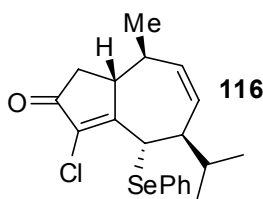
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 8.1 (CH_3), 13.9 (CH_3), 21.1 (CH_3), 21.2 (CH_3), 27.9 (CH_2), 32.8 (CH), 34.7 (CH_2), 39.2 (CH), 39.6 (CH_2), 44.1 (CH), 119.1 (CH), 135.8 (C), 161.5 (C), 167.6 (C), 209.1 (C=O).

MS (DCI^+ , NH_3 +isobutane) m/z : 219 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%).

MS (ESI) m/z : 219 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%), 241 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 70%).

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ONa}$: 241.15629. Found: 241.15595.

(1R,7R,10S)-4-Chloro-7-isopropyl-10-methyl-6-phenylselanyl-1,6,7,10-tetrahydro-1H-azulen-3-one (116)



To a stirred mixture of 500 mg (2.6 mmol) of trienone **62** and 70 mg (5%) of $\text{CuOTf} \cdot \text{C}_6\text{H}_6$ in 40 mL of anhydrous THF at -90 °C was added dropwise 5.2 mL of $i\text{-Pr}_2\text{Zn}$ (5.2 mmol, 1 M), 0.5 mL (2.57 mmol) of HMPA and then 0.65 mL (5.14 mmol) of TMSCl . The reaction mixture was stirred at this temperature for 1 night. Then a solution of 2 g (10.3 mmol) of PhSeCl was added and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature before being quenched with sat. NH_4Cl . The aqueous layer was extracted twice with pentane/ EtOAc/Ether (10/3/3) and the organic layer was washed with water and brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Purification by silica gel chromatography with pure pentane, and then with EtOAc afforded 1.02 g (2.6 mmol, 99%) of enone **116**

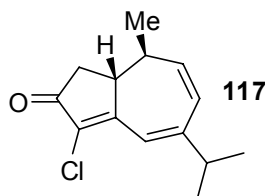
IR (film): 1714 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.53-1.61 (m, 1 H), 2.3 (dd, $J = 17.8, 3.9$ Hz, 1 H), 2.54-2.62 (m, 1 H), 2.71 (dd, $J = 17.8, 5.9$ Hz, 1 H), 2.94 (br s, 2 H), 4.79 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 5.59 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H), 5.70-5.77 (m, 1 H), 7.23-7.38 (m, 3 H_{ar}), 7.60-7.62 (m, 2 H_{ar})

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 21.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 21.9 (CH_3), 35.4 (CH), 37.8 (CH), 40.8 (CH_2), 46.9 (CH), 47.9 (CH), 51.2 (CH), 128.9 (C), 129.1 (CH), 129.3 (2xCH), 130.0 (CH), 130.1 (C), 136.7 (2xCH), 137.3 (CH), 172.2 (C), 198.7 (C=O).

MS (DCI^+ , NH_3 +isobutane) m/z : 395($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%).

(1R,10S)-4-Chloro-7-isopropyl-10-methyl-1,10-dihydro-1H-azulen-3-one (117)



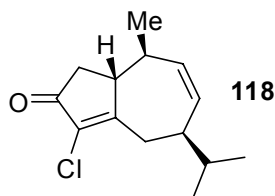
To a stirred solution of 1.02 g (2.6 mmol) of enone **116** in 30 mL of dichloromethane at 0 °C was added 0.4 mL (5.2 mmol) of pyridine and then 3 mL (mmol, 17%) of H_2O_2 . The reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h before being quenched with 10% HCl. The organic layer was washed with water and brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Purification by silica gel chromatography with 10% EtOAc in pentane afforded 530 mg (2.24 mmol, 86%) of trienone **117** as a light yellow solid.

mp.: 73-74 °C

IR (film): 1709, 1636 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.17-2.25 (m, 1 H), 2.28-2.42 (m, 1 H), 2.57 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 2.70-2.81 (m, 2 H), 5.98 (br s, 2 H), 6.72 (s, 1 H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 20.5 (CH_3), 21.8 (CH_3), 22.0 (CH_3), 36.3 (CH), 38.5 (CH), 39.8 (CH_2), 43.5 (CH), 119.2 (CH), 127.1 (CH), 128.8 (C), 143.6 (CH), 155.8 (C), 164.7 (C), 198.2 (C=O).

(5*R*,8*S*,8*aR*)-3-chloro-5-isopropyl-8-methyl-4,5,8,8*a*-tetrahydroazulen-2(1*H*)-one (118)

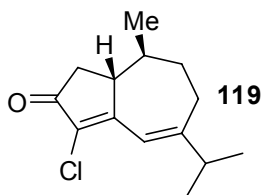
To a solution of **116** (50 mg, 0.13 mmol) in ethanol (5 mL), at room temperature, Pd/C (10%, 70 mg, 0.065 equiv. of Pd) was added. After one purge with hydrogen, the mixture was vigorously stirred under a hydrogen atmosphere (balloon pressure) for 8 h. The reaction mixture was filtered through celite and the filtrate was concentrated under vacuum to afford 30 mg (0.126 mmol, 96%) of pure **118**.

IR (film): 1714, 1610 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.97 (d, $J = 5.1$ Hz, 3 H), 0.99 (d, $J = 5.1$ Hz, 3 H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.74-1.86 (m, 1 H), 2.02-2.12 (m, 2 H), 2.16-2.24 (m, 1 H), 2.27 (dd, A part of ABX, $J_{AB} = 18.4$, $J_{AX} = 2.1$ Hz, 1 H), 2.46-2.59 (m, X part of ABX, 1 H), 2.65 (dd, B part of ABX, $J_{AB} = 18.4$, $J_{BX} = 6.4$ Hz, 1 H), 3.06 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H), 5.54 (ddd, $J = 15.3$, 5.5, 2.2 Hz, 1 H), 5.82-5.89 (m, 1 H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 19.1 (CH_3), 19.7 (CH_3), 21.3 (CH_3), 32.4 (CH), 33.5 (CH_2), 37.0 (CH), 39.3 (CH_2), 42.0 (CH), 46.3 (CH), 131.1 (C), 135.7 (CH), 136.4 (CH), 175.8 (C), 199.4 (C=O).

MS (DCI^+ , NH_3 +isobutane) m/z : 256 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 100%), 239 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 50%).

(1*R*,10*S*)-4-Chloro-7-isopropyl-10-methyl-1,8,9,10-tetrahydro-1*H*-azulen-3-one (119)

To a solution of **117** (120 mg, 0.51 mmol) in ethyl acetate (10 mL), at room temperature, Pd/C (10%) (54 mg, 0.1 equiv. of Pd) was added. After one purge with hydrogen, the mixture was vigorously stirred under a hydrogen atmosphere (balloon pressure) for 8 h. The evolution of the reaction was monitored by NMR spectroscopy and the reaction was stopped when starting material resonances disappeared. The reaction mixture was filtered through celite and the filtrate was concentrated by rotary evaporation to afford 120 mg (0.51 mmol, 100%) of pure **119**, as light yellow oil.

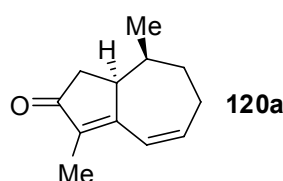
IR (film): 1712, 1622 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 1.08 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.11 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.61-1.71 (m, 2 H), 1.79-1.88 (m, 1 H), 2.18-2.29 (m, 2 H), 2.44-2.54 (m, 2 H), 2.67-2.77 (m, 2 H), 6.4 (s, 1 H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 21.0 (CH_3), 21.2 (CH_3), 21.5 (CH_3), 27.4 (CH_2), 35.1 (CH_2), 38.4 (CH), 39.0 (CH), 40.9 (CH_2), 45.9 (CH), 118.1 (CH), 128.7 (C), 167.5 (C), 167.8 (C), 200.1 (C=O).

MS (ESI) m/z : 239 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%), 277 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 63%).

(1S, 10S)-4,10-dimethyl-1,8,9,10-tetrahydro-1H-azulen-3-one (120a)



Following the procedure described for **33**, but warmed at 60 $^{\circ}\text{C}$, from chloroenone **67a** (80 mg, 0.41 mmol), 46 mg (64%) of **120a** was obtained as a yellow oil after purification on silica gel chromatography with 5% ethyl acetate in pentane

IR (film): 1694, 1634 cm^{-1}

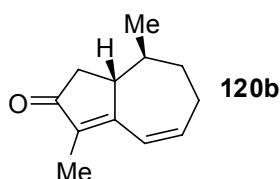
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.72 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.75 (d, $J = 1.9$ Hz, 3 H), 1.81-1.94 (m, 2 H), 2.12-2.26 (m, 1 H), 2.21 (dd, $J = 18.6, 2.8$ Hz, 1 H), 2.36-2.50 (m, 2 H), 2.56 (dd, $J = 18.6, 6.8$ Hz, 1 H), 3.07 (pseudo s, 1 H), 6.15 (ddd, $J = 12.0, 6.2, 4.1$ Hz, 1 H), 6.49 (pseudo d, $J \cong 12.0$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 8.1 (CH_3), 11.3 (CH_3), 27.1 (CH_2), 33.2 (CH), 34.2 (CH_2), 39.7 (CH_2), 46.6 (CH), 124.8 (CH), 137.6 (C), 140.3 (CH), 166.7 (C), 208.9 (C=O)

MS (ESI) m/z : 177 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%), 199 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 66%)

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ONa}$: 199.10934. Found: 199.10927.

(1R, 10S)-4,10-dimethyl-1,8,9,10-tetrahydro-1H-azulen-3-one (120b)



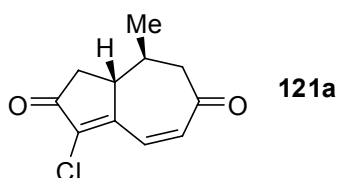
Following the procedure described for **33**, but warmed at 60 °C, from chloroenone **66a** (88 mg, 0.45 mmol), 48 mg (60%) of **120b** was obtained as a yellow oil after purification on silica gel chromatography with 5% ethyl acetate in pentane

IR (film): 1693, 1633 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 1.54-1.58 (m, 2 H), 1.71 (s, 3 H), 1.79-1.85 (m, 1 H), 2.10-2.24 (m, 2 H), 2.45-2.60 (m, 3 H), 6.25-6.31 (m, 1 H), 6.46 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 8.0 (CH₃), 22.1 (CH₃), 26.8 (CH₂), 35.6 (CH₂), 38.9 (CH), 42.1 (CH₂), 47.4 (CH), 125.4 (CH), 136.3 (C), 141.7 (CH), 167.6 (C), 208.5 (C=O)

(1*R*,10*S*)-4-Chloro-10-methyl-1,8,9,10-tetrahydro-1*H*-azulen-3,8-dione (121a)



The procedure described for **121a** is representative.

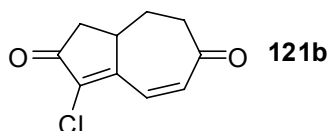
To a stirred suspension of CuI (19 mg, 0.1 mmol) in 2.5 mL of Et₂O cooled at -50 °C was added an ethereal solution of methyllithium 1.6 M (0.1 mmol, 62 μL). A yellow precipitate of MeCu was formed. HMPA (0.5 mL) and a toluene solution of DIBALH 1.5 M (400 μL, 0.6 mmol) were added successively. The reaction mixture was stirred for 30 min at -50 °C to produce a brown solution, and an ethereal (5 mL) solution of chlorotrienone **62** (100 mg, 0.5 mmol) was added. After being stirred at -50 °C for 3.5 h, the mixture was treated with 1 N HCl solution followed by ether. The separated ether solution was washed twice with 1 N HCl solution and then three times with water. The ether solution was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified on silica gel chromatography employing 30% ethyl acetate in pentane to give 32 mg, 0.15 mmol (30%) of dienone **121a**.

IR (film): 1718, 1653 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 2.02-2.12 (m, 1 H), 2.41 (dd, A part of ABX, *J*_{AB} = 18.2, *J*_{AX} = 3.5 Hz, 1 H), 2.63 (dd, A part of ABX, *J*_{AB} = 15.9, *J*_{AX} = 9.6 Hz, 1 H), 2.85 (dd, B part of ABX, *J*_{AB} = 18.2, *J*_{BX} = 6.7 Hz, 1 H), 2.87-3.00 (m, 2 H), 6.31 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 20.9 (CH₃), 32.8 (CH), 40.1 (CH₂), 47.2 (CH), 52.5 (CH₂), 131.0 (CH), 135.6 (CH), 136.2 (C), 161.1 (C), 198.3 (C=O), 200.0 (C=O).

MS (DCI⁺, NH₃+isobutane) *m/z*: 228 ([M+NH₄]⁺, 100%)

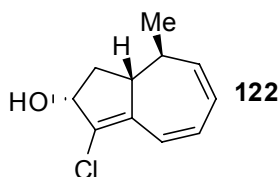
3-chloro-8,8a-dihydroazulene-2,6(1H,7H)-dione (121b)

Following the procedure described for **121a**, from chlorotrienone **63** (100 mg, 0.55 mmol), after 5 h, 25 mg (0.13 mmol, 23%) of **121b** was obtained as a yellow oil.

IR (film): 1721, 1716, 1653 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.88-1.98 (m, 1 H), 2.06-2.14 (m, 1 H), 2.30 (dd, $J = 18.8$, 3.5 Hz, 1 H), 2.82 (dd, $J = 12.1$, 4.3 Hz, 1 H), 2.88-2.92 (m, 1 H), 2.98 (dd, $J = 18.8$, 6.9 Hz, 1 H), 3.16-3.24 (m, 1 H), 6.29 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 27.5 (CH_2), 41.1 (CH), 41.2 (CH_2), 43.5 (CH_2), 130.1 (CH), 135.9 (CH), 147.1 (C), 162.1 (C), 198.7 (C=O), 200.7 (C=O).

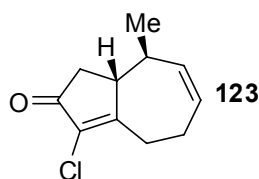
4-Chloro-10-methyl-1,2,3,10-tetrahydro-azulen-3-ol (122)

To a stirred solution of DIBALH (200 μL , 0.3 mmol, 1.5 M in toluene) in 1.5 mL of Et_2O cooled to $-50\text{ }^\circ\text{C}$ was added an ethereal solution of chlorotrienone **62** (50 mg, 0.25 mmol). After being stirred at $-50\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h 30 min, the mixture was treated with 1 N HCl solution followed by ether. The separated ether solution was washed twice with sat. NaHCO_3 solution and then with water. The ether solution was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The residue was purified on silica gel chromatography with ether:pentane (40:60) to afford 50 mg (99%) of alcohol **122** as a white solid.

mp.: 67-68 $^\circ\text{C}$

IR (film): 3360, 3016, 1700 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ (ppm): 1.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.38-1.48 (m, 1 H), 2.16-2.24 (m, 2 H), 2.33 (pseudo q, $J \cong 7.3$ Hz, 1 H), 2.68-2.77 (m, 1 H), 4.57 (pseudo t, $J \cong 7.2$ Hz, 1 H), 5.66 (dd, $J = 11.3$, 3.2 Hz, 1 H), 5.85-5.94 (m, 1 H), 6.01 (dd, $J = 11.5$, 6.9 Hz, 1 H), 6.51 ppm (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H)

4-Chloro-10-methyl-1,6,7,10-tetrahydro-1H-azulen-3-one (123)

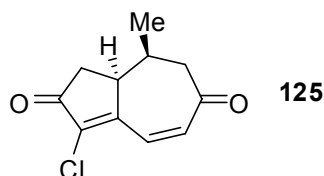
To a stirred solution of trienone **62** (141 mg, 0.72 mmol) in a mixture of anhydrous THF/DMPU (13 mL, 10/1) at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added a solution of K-Selectride[®] (1 mL, 1.0 mmol, 1.0 M in THF). The mixture was slowly warmed to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred at this temperature until starting material disappeared (TLC analysis), whereupon it was diluted with ether (10 mL) and hydrolysed with water. At room temperature was added NaOH (120 mg) and a 35% solution of H_2O_2 (0.25 mL), and the solution was stirred for an additional hour. The aqueous layer was extracted with ether/pentane (3/2) and the combined organic layers were washed with water (twice) and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification of crude product by dry silica gel with EtOAc /pentane (10%) afforded 95 mg (67%) of enone **123** as a white solid and 8 mg (6%) of alcohol **122**.

mp.: 83-84 $^{\circ}\text{C}$

IR (film): 1712, 1611 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): δ (ppm): 1.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 2.09–2.29 (m, 2 H), 2.38–2.53 (m, 1 H), 2.63 (ddd, $J = 17.6, 8.1, 2.6$ Hz, 1 H), 2.49 (ABX, $\delta_{\text{A}} = 2.69, \delta_{\text{B}} = 2.27$ ppm, $J_{\text{AB}} = 18.7$ Hz, $J_{\text{AX}} = 6.3$ Hz, $J_{\text{BX}} = 2.0$ Hz, 2 H), 2.84–3.07 (m, 2 H), 5.43–5.54 (m, 1 H), 5.87 (dddd, $J = 11.4, 7.6, 5.5, 2.4$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (75 MHz): δ (ppm): 21.6 (CH_3), 23.5 (CH_2), 30.7 (CH_2), 39.2 (CH), 39.9 (CH_2), 45.5 (CH), 129.4 (CH), 130.9 (C), 136.7 (CH), 176.3 (C), 199.3 (C=O).

(1S,10S)-4-Chloro-10-methyl-1,8,9,10-tetrahydro-1H-azulen-3,8-dione (125)

Following the procedure described for **121a**, from chlorotrienone **64** (50 mg, 0.25 mmol), after 2 h, 20 mg (0.09 mmol, 36%) of **125** was obtained as a yellow oil.

IR (film): 1716, 1651 cm^{-1}

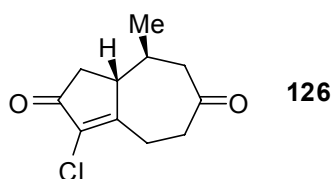
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.87 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 2.22-2.31 (m, 1 H), 2.37 (dd, *J* = 19.2, 2.4 Hz, 1 H), 2.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 2.89-2.94 (m, 2 H), 3.40-3.51 (m, 1 H), 6.32 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 12.0 (CH₃), 30.5 (CH), 38.8 (CH₂), 45.3 (CH), 51.1 (CH₂), 130.4 (CH), 136.6 (CH), 137.1 (C), 160.3 (C), 198.8 (C=O), 200.0 (C=O).

MS (ESI) *m/z*: 211 ([M+H]⁺, 100%)

HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₁H₁₁O₂ClNa: 233.03398. Found: 233.03392.

(1*R*,10*S*)-4-Chloro-10-methyl-1,6,7,10-tetrahydro-1*H*-azulen-3,8-dione (126)



To a solution of **121** (30 mg, 0.14 mmol) in ethyl acetate (2 mL), at room temperature, Pd/C (10%) (15 mg, 0.1 equiv. of Pd) was added. After 3 purges with hydrogen, the mixture was vigorously stirred under a hydrogen atmosphere (balloon pressure) for 3 h. The reaction mixture was filtered through celite and the filtrate was concentrated under vacuum to afford 29 mg (0.136 mmol, 100%) of pure **126**, as light yellow oil.

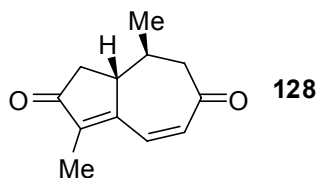
IR (film): 1716, 1618 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 2.24 (dd, *J* = 18.7, 1.9 Hz, 1 H), 2.50-2.58 (m, 2 H), 2.61-2.78 (m, 4 H), 2.80-2.85 (m, 1 H), 3.13-3.22 (m, 2 H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 22.3 (CH₃), 25.5 (CH₂), 37.8 (CH), 39.0 (CH₂), 40.5 (CH₂), 48.9 (CH), 49.7 (CH₂), 171.8 (C), 198.7 (C=O), 209.9 (C=O).

MS (ESI) *m/z*: 235 ([M+Na]⁺, 100%), 213 ([M+H]⁺, 20%).

(1*R*,10*S*)-4,10-Dimethyl-1,8,9,10-tetrahydro-1*H*-azulen-3,8-dione (128)



Following the procedure described for **33**, from chlorodione **121** (50 mg, 0.24 mmol), 15 mg (0.08 mmol, 33%) of **128** was obtained as a yellow oil after purification on silica gel chromatography with 20% ethyl acetate in pentane.

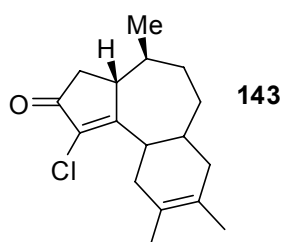
IR (film): 1697, 1658 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.88 (d, *J* = 2.1 Hz, 3 H), 1.95-2.10 (m, 1 H), 2.30 (dd, *J* = 18.3, 3.5 Hz, 1 H), 2.60 (dd, *J* = 15.6, 9.4 Hz, 1 H), 2.73 (dd, *J* = 18.3, 6.7 Hz, 1 H), 2.80-2.88 (m, 1 H), 2.90 (dd, *J* = 15.6, 3.7 Hz, 1 H), 6.20 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 8.5 (CH₃), 21.5 (CH₃), 33.3 (CH), 41.4 (CH₂), 48.1 (CH), 52.7 (CH₂), 133.5 (CH), 133.6 (CH), 142.6 (C), 161.9 (C), 201.1 (C=O), 207.1 (C=O).

MS (DCI) *m/z*: 191 ([M+H]⁺, 100%), 208 ([M+NH₄]⁺, 35%).

(3aR,4S)-1-chloro-4,8,9-trimethyl-3a,4,5,6,6a,7,10,10a-octahydrobenzo[*e*]azulen-2(3H)-one (143)



A solution of **66a** (25 mg, 0.13 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (1 mL) was cooled to 0 °C under an atmosphere of dry nitrogen. A 1.8 M solution of ethyl aluminium dichloride in toluene (0.13 mmol, 72 μL) was added dropwise, and then 2,3-dimethyl-but-1,3-diene was added (1.04 mmol, 118 μL). The solution was allowed to warm to room temperature overnight. The reaction was diluted with diethyl ether and quenched with a saturated solution of Rochelle's salt (aq) (potassium sodium tartrate). The resulting mixture was extracted with ether, and the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. The crude product was purified by chromatography on silica gel (30% EtOAc in pentane) to afford 13 mg (0.043 mmol, 33%) of the Diels-Alder adduct **143**.

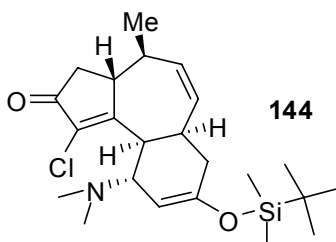
IR (film): 1720 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.97 (d, *J* = 6.26 Hz, 3 H), 1.14-1.22 (m, 1 H), 1.36-1.47 (m, 1 H), 1.48-1.52 (m, 1 H), 1.53-1.61 (m, 1 H), 1.56 (s, 6 H), 1.62-1.76 (m, 2 H), 1.75-1.89 (m, 1 H), 1.92-2.03 (m, 1 H), 2.06-2.13 (m, 1 H), 2.25 (dd, *J* = 18.3, 2.1 Hz, 1 H), 2.60 (dd, *J* = 18.3, 6.4 Hz, 2 H), 2.65-2.72 (m, 1 H), 3.38 (ddd, *J* = 11.5, 5.7, 3.2 Hz, 1 H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 18.7 (CH₃), 19.3 (CH₃), 22.2 (CH₃), 26.8 (CH₂), 31.8 (CH₂), 32.3 (CH), 34.7 (CH₂), 35.7 (CH), 39.7 (CH₂), 40.3 (CH), 40.4 (CH₂), 45.6 (CH), 123.5 (C), 124.1 (C), 130.9 (C), 178.5 (C), 200.1 (C=O).

MS (DCI⁺, NH₃+isobutane) *m/z*: 296 ([M+NH₄]⁺, 100%), 279 ([M+H]⁺, 20%).

(3aR,4S,6aR,10aR,-)8-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-1-chloro-10-(dimethylamino)-4-methyl-3a,4,6a,7,10,10a-hexahydrobenzo[e]azulen-2(3H)-one (144)



The procedure described for **144** is representative.

To a solution of chlorotrienone **62** (200 mg, 1 mmol) and HfCl_4 (32 mg, 0.1 mmol) in toluene (10 mL) was added 1-(dimethylamino)-3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-1,3-butadiene (Rawal's diene) (1.3 mL, 4 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 24 h at 50 °C, allowed to reach room temperature, and concentrated in vacuum. The crude product was purified by chromatography on silica gel (40% EtOAc in pentane) to afford 365 mg (0.87 mmol, 86%) of **144** as a yellow-orange solid

m.p.: 119 °C

IR (film): 1721, 1657, 1606, 1192 cm^{-1}

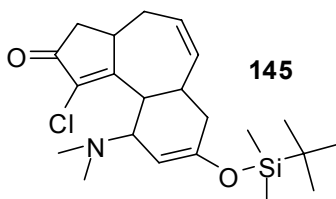
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.19 (s, 6 H), 0.95 (s, 9 H), 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 2.00 (br d, $J = 17.0$ Hz, 1 H), 2.08-2.13 (m, 1 H), 2.19 (s, 6 H), 2.32 (br d, $J = 17.1$ Hz, 1 H), 2.54 (pseudo d, $J \cong 17.1$ Hz, 1H), 2.64-2.72 (m, 3 H), 3.26 (dd, $J = 11.0, 2.5$ Hz, 1 H), 3.61 (br d, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 4.91 (s, 1 H), 5.56 (s, 2 H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): -4.4 (CH_3), -4.1 (CH_3), 18.0 (C), 21.6 (CH_3), 25.6 ($3\times\text{CH}_3$), 34.7 (CH), 37.3 (CH_2), 37.7 (CH), 39.2 (CH_2), 41.0 ($2\times\text{CH}_3$), 42.1 (CH), 42.9 (CH), 60.5 (CH), 102.1 (CH), 132.7 (C), 134.8 (CH), 137.2 (CH), 151.4 (C), 177.6 (C), 199.6 (C=O).

MS (DCI^+ , NH_3 +isobutane) m/z : 422 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 35%), 377 ($[\text{M}-44]^+$, 100%).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{ClNO}_2\text{Si}$: C, 65.46; H, 8.6; N, 3.32. Found: C, 65.55; H, 8.89; N, 3.07.

(Z)-8-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-1-chloro-10-(dimethylamino)-3a,4,6a,7,10,10a-hexahydrobenzo[e]azulen-2(3H)-one (145)



Following the procedure described for **144**, from chlorotrienone **63** (63 mg, 0.35 mmol), 85 mg (0.21 mmol, 60%) of **145** was obtained as a yellow oil after purification on silica gel chromatography with 30% ethyl acetate in pentane.

IR (film): 1719, 1655 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.19 (s, 6 H), 0.95 (s, 9 H), 1.92-2.05 (m, 1 H), 2.09 (d, $J = 19.1$ Hz, 1 H), 2.05 (dd, $J = 29.7, 18.0$ Hz, 1 H), 2.23 (s, 6 H), 2.46 (ddd, $J = 14.6, 8.8, 3.5$ Hz, 1 H), 2.57 (td, $J = 16.9, 5.2$ Hz, 1 H), 2.68-2.74 (m, 1 H), 2.76 (dd, $J = 18.9, 6.6$ Hz, 1 H), 2.90-2.99 (m, 1 H), 3.27 (dd, $J = 10.8, 2.3$ Hz, 1 H), 3.66 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.93 (pseudo s, 1 H), 5.61-5.66 (m, 1 H), 5.90-5.97 (m, 1 H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): -4.4 (CH_3), -4.1 (CH_3), 18.0 (C), 25.6 ($3\times\text{CH}_3$), 34.6 (CH_2), 35.1 (CH), 36.8 (CH), 37.5 (CH_2), 40.9 ($2\times\text{CH}_3$), 41.0 (CH_2), 42.1 (CH), 60.5 (CH), 102.0 (CH), 129.5 (CH), 131.9 (C), 136.6 (CH), 151.6 (C), 178.8 (C), 199.8 (C=O).

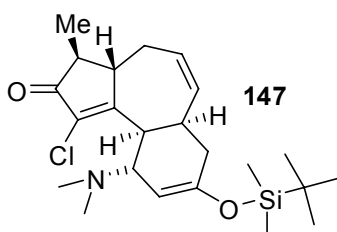
MS (DCI^+ , NH_3 +isobutane) m/z 408 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 30%), 363 ($[\text{M}-44]^+$, 100%)

MS (ESI) m/z : 363 ($[\text{M}-44]^+$, 100%), 408 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 36%).

HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{NCISi}$: 408.21201. Found: 408.21196.

calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{NCINaSi}$: 430.19395. Found: 430.19367.

(3*S*,3*aS*)-8-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-chloro-10-(dimethylamino)-3-methyl-3*a*,4,6*a*,7,10,10*a*-hexahydrobenzo[*e*]azulen-2(3*H*)-one (147)



To a solution of chlorotrienone **146** (20 mg, 0.103 mmol) in toluene (2 mL) was added 1-(dimethylamino)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1,3-butadiene (Rawal's diene) (144 μL , 0.44 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 5 h at 100 $^\circ\text{C}$, allowed to reach room temperature, and concentrated in vacuum. The crude product was purified by chromatography on silica gel (30% EtOAc in pentane) to afford 20 mg (0.047 mmol, 46%) of **147** as a yellow-orange solid

IR (film): 1720, 1658, 1606, 1192 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.19 (s, 6 H), 0.95 (s, 9 H), 1.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 2.00 (pseudo d, $J \cong 16.8$ Hz, 2 H), 2.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 2.20 (s, 6 H), 2.40-2.60 (m, 3 H), 2.73

(pseudo s, 1 H), 3.06 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 3.58 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H), 4.90 (pseudo t, $J \cong 1.9$ Hz, 1 H), 5.57-5.67 (m, 1 H), 5.88-5.98 (m, 1 H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): -4.4 (CH_3), -4.1 (CH_3), 15.8 (CH_3), 18.0 (C), 25.7 ($3\times\text{CH}_3$), 33.4 (CH_2), 34.9 (CH), 37.4 (CH_2), 41.0 ($2\times\text{CH}_3$), 41.6 (CH), 45.9 (CH), 46.5 (CH), 60.6 (CH), 102.7 (CH), 129.5 (CH), 130.9 (C), 136.6 (CH), 151.3 (C), 177.1 (C), 202.5 (C=O).

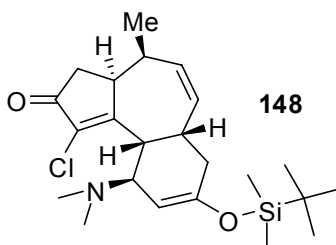
MS (DCI^+ , NH_3 +isobutane) m/z : 422 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 35%), 377 ($[\text{M}-44]^+$, 100%).

MS (ESI) m/z : 377 ($[\text{M}-44]^+$, 100%), 422 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 16%).

HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{NClSi}$: 422.22766. Found: 422.22728.

calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{NClNaSi}$: 444.20960. Found: 444.20911.

(3a*S*,4*S*,6a*S*,10a*S*)-8-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-chloro-10-(dimethylamino)-4-methyl-3a,4,6a,7,10,10a-hexahydrobenzo[*e*]azulen-2(3*H*)-one (148)



Following the procedure described for **144**, from chlorotrienone **64** (30 mg, 0.15 mmol), 44 mg (0.1 mmol, 70%) of **148** was obtained as a yellow solid after purification on silica gel chromatography with 40% ethyl acetate in pentane.

m.p.: 119 °C

IR (film): 1719, 1658, 1609, 1192 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.19 (s, 6 H), 0.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 3 H), 0.95 (s, 9 H), 1.97 (pseudo d, $J \cong 17.1$ Hz, 1 H), 2.21 (s, 6 H), 2.52 (br s, 1 H), 2.56-2.62 (m, 2 H), 2.67 (dd, $J = 19.1$, 6.5 Hz, 1 H), 2.83 (br s, 1 H), 3.25 (dd, $J = 10.6$, 3.0 Hz, 1 H), 3.31 (dd, $J = 10.6$, 6.5 Hz, 1 H), 3.74 (pseudo d, $J \cong 10.6$ Hz, 1 H), 4.91 (s, 1 H), 5.47 (dd, $J = 11.5$, 4.0 Hz, 1 H), 6.03 (ddd, $J = 11.6$, 8.5, 2.5 Hz, 1 H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): -4.4 (CH_3), -4.1 (CH_3), 10.5 (CH_3), 18.0 (C), 25.6 ($3\times\text{CH}_3$), 33.7 (CH), 36.5 (CH), 37.6 (CH_2), 39.7 (CH_2), 40.4 (CH), 40.9 ($2\times\text{CH}_3$), 41.5 (CH), 60.2 (CH), 101.9 (CH), 132.9 (C), 134.7 (CH), 135.1 (CH), 151.2 (C), 175.4 (C), 200.1 (C=O).

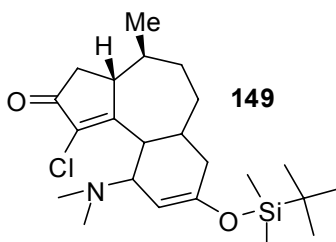
MS (DCI^+ , NH_3 +isobutane) m/z : 422 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 35%), 377 ($[\text{M}-44]^+$, 100%).

MS (ESI) m/z : 377 ($[\text{M}-44]^+$, 100%), 422 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 40%).

HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{NClSi}$: 422.22766. Found: 422.22730.

calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{NClNaSi}$: 444.20960. Found: 444.20914.

(3aR,4S)-8-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-chloro-10-(dimethylamino)-4-methyl-3a,4,5,6,6a,7,10,10a-octahydrobenzo[e]azulen-2(3H)-one (149)



To a solution of chlorodienone **66a** (10 mg, 0.05 mmol) in toluene (1 mL) was added 1-(dimethylamino)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1,3-butadiene (Rawal's diene) (100 μ L, 0.31 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1 night at room temperature, and concentrated in vacuum. The crude product was purified by chromatography on silica gel (30% EtOAc in pentane) to afford 15 mg (0.035 mmol, 71%) of **149** as a yellow-orange solid

IR (film): 1714, 1649 cm^{-1}

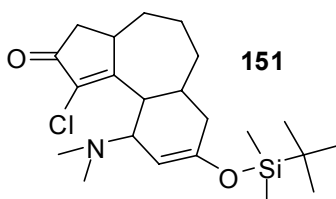
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 6 H), 0.95 (s, 9 H), 1.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.57-1.91 (m, 5 H), 2.06-2.18 (m, 2 H), 2.23 (s, 6 H), 2.51 (dddd, $J = 17.1, 5.6, 3.1, 2.3$ Hz, 1 H), 2.70-2.80 (m, 2 H), 2.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 3.38 (dd, $J = 11.1, 3.1$ Hz, 1 H), 3.79 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H), 4.98 (t, $J = 2.1$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): -4.4 (CH_3), -4.1 (CH_3), 18.0 (C), 22.6 (CH_3), 25.6 ($3\times\text{CH}_3$), 27.9 (CH_2), 33.8 (CH_2), 34.5 (CH), 37.7 (CH), 38.1 (CH_2), 40.7 ($2\times\text{CH}_3$), 42.0 (CH_2), 43.1 (CH), 46.9 (CH), 60.3 (CH), 101.1 (CH), 132.5 (C), 151.9 (C), 177.8 (C), 200.4 (C=O).

MS (ESI) m/z : 310 ($[\text{M}-44]^+$, 100%).

HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{NClNa}$: 332.13878. Found: 332.13876.

8-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-chloro-10-(dimethylamino)-3a,4,5,6,6a,7,10,10a-octahydrobenzo[e]azulen-2(3H)-one (151)



To a solution of chlorodienone **150** (180 mg, 1 mmol) and HfCl_4 (32 mg, 0.1 mmol) in toluene (8 mL) was added 1-(dimethylamino)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1,3-butadiene (Rawal's diene) (1.3 mL, 4 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 24 h at 50 $^\circ\text{C}$,

allowed to reach room temperature, and concentrated in vacuum. The crude product was purified by chromatography on silica gel (30% EtOAc in pentane) to afford 160 mg (0.39 mmol, 40%) of **151** as a yellow-orange solid

IR (film): 1721, 1660, 1607, 1192 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.18 (s, 6 H), 0.94 (s, 9 H), 1.08-1.17 (m, 1 H), 1.62-1.74 (m, 3 H), 1.78 (d, $J = 17.6$ Hz, 1 H), 1.86 (dd, $J = 14.3, 5.8$ Hz, 1 H), 1.92-2.01 (m, 2 H), 2.07 (dd, $J = 18.6, 3.0$ Hz, 1 H), 2.24 (s, 6 H), 2.56-2.68 (m, 1 H), 2.86 (dd, $J = 18.6, 6.5$ Hz, 1 H), 3.33-3.38 (m, 2 H), 3.76 (br d, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 4.94 (s, 1 H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): -4.5 (CH_3), -4.2 (CH_3), 17.9 (C), 22.7 (CH_2), 25.6 ($3\times\text{CH}_3$), 32.7 (CH_2), 33.8 (CH_2), 37.6 (CH), 37.7 (CH_2), 37.9 (CH), 40.5 ($2\times\text{CH}_3$), 42.3 (CH_2), 42.7 (CH), 59.3 (CH), 99.2 (CH), 132.5 (C), 152.1 (C), 178.0 (C), 200.5 (C=O).

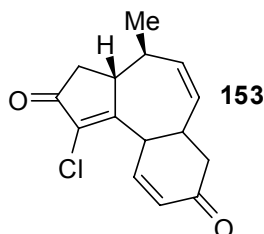
MS (DCI^+ , NH_3 +isobutane) m/z : 410 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 35%), 365 ($[\text{M}-44]^+$, 100%).

MS (ESI) m/z : 365 ($[\text{M}-44]^+$, 100%).

HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{NCINaSi}$: 432.20960. Found: 432.20933.

calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{NCISi}$: 410.22766. Found: 410.22765.

(3a*R*,4*S*)-1-chloro-4-methyl-3a,4,6a,7-tetrahydrobenzo[*e*]azulene-2,8(3*H*,10*aH*)-dione (153)



To a solution of cycloaddition adduct **144** (130 mg, 0.31 mmol) in diethyl ether (5 mL) was added a 1 M solution of TBAF (0.5 mL, 0.5 mmol) in THF. The mixture was stirred for 20 minutes. Concentration in vacuum, followed by flash chromatography on silica gel with EtOAc afforded 30 mg (0.115 mmol, 36%) of **153**.

IR (film): 1718, 1675, 1601 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 2.16-2.29 (m, 1 H), 2.39 (dd, $J = 18.5, 1.8$ Hz, 1 H), 2.66-2.85 (m, 4 H), 3.16-3.23 (m, 1 H), 4.42 (dd, $J = 6.6, 3.1$ Hz, 1 H), 5.48-5.61 (m, 2 H), 6.14 (ddd, $J = 10.1, 3.1, 0.6$ Hz, 1 H), 6.59 (ddd, $J = 10.1, 2.6, 1.6$ Hz, 1 H)

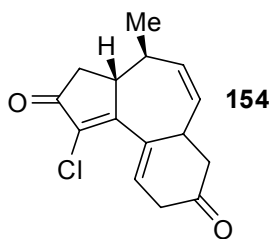
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 21.4 (CH_3), 36.1 (CH), 38.2 (CH), 39.8 (CH_2), 42.3 (CH), 44.4 (CH), 45.7 (CH_2), 131.1 (CH), 131.5 (CH), 133.8 (C), 138.4 (CH), 148.0 (CH), 172.8 (C), 197.1 (C=O), 198.7 (C=O)

MS (DCI^+ , NH_3 +isobutane) m/z : 410 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 35%), 365 ($[\text{M}-44]^+$, 100%).

MS (ESI) m/z : 263 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%), 285 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 43%).

HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{ClNa}$: 285.06528. Found: 285.06517.

(3aR,4S,Z)-1-chloro-4-methyl-3a,4,6a,7-tetrahydrobenzo[e]azulene-2,8(3H,9H)-dione (154)



To a solution of cycloaddition adduct **144** (50 mg, 0.119 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added 27 mg of *m*CPBA (77%, 0.119 mmol). The mixture was stirred for 24 h at room temperature, before 1.2 equivalents of a 1 M solution of TBAF (143 μL , 0.143 mmol) in THF was added. After stirring for 10 min, 1 mL of aq. NaHCO_3 was added to the mixture and it was extracted with EtOAc/Pentane (1/2). The organic phase was washed with H_2O , brine, dried over Na_2SO_4 and then concentrated in vacuum. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc /Pentane (15/75) to afford 20 mg (0.076 mmol, 64%) of **154**.

IR (film): 1715 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 2.29 (dd, $J = 18.4, 3.1$ Hz, 1 H), 2.50-2.63 (m, 3 H), 2.70 (dd, $J = 18.4, 5.9$ Hz, 1 H), 2.86-2.97 (m, 2 H), 3.23 (dd, $J = 22.4, 3.7$ Hz, 1 H), 3.61 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 5.53 (ddd, $J = 10.3, 4.4, 2.3$ Hz, 1 H), 5.73 (ddd, $J = 10.3, 5.4, 2.1$ Hz, 1 H), 5.87 (t, $J = 3.7$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 20.3 (CH_3), 35.6 (CH), 37.9 (CH), 38.7 (CH_2), 39.5 (CH_2), 43.3 (CH_2), 46.6 (CH), 124.4 (CH), 130.2 (C), 132.5 (CH), 133.3 (C), 136.7 (CH), 170.3 (C), 198.6 (C=O), 206.9 (C=O)

MS (ESI) m/z : 285 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%), 263 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 66%).

HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{ClNa}$: 285.06528. Found: 285.06517.

Approche Générale et Efficace des Terpénoïdes Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Synthèse de Sesquiterpènes (Aromadendranes, Guaianes et Tri-*nor*-guaianes) et Approche des Diterpènes.

Résumé

La cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur des cycloheptatriènes monosubstitués conduit, après expansion de cycle au diazométhane et déshydrohalogénéation, de façon régio- et stéréosélective, à des α -chlorotriénones. Ces intermédiaires se sont déjà avérés des synthons particulièrement attractifs pour la synthèse totale de produits naturels possédant le squelette bicyclo[5.3.0]décane. Une cyclopropanation régio- et diastéréosélective avec l'ylure de soufre sur l' α -chlorotriénone nous a permis d'élaborer une approche générale des aromadendranes ainsi que la synthèse totale de la (\pm)-cyclocolorénone. Une réaction d'hydrogénation sélective nous a menés à la synthèse de la (\pm)-guaia-4,6-diène-3-one et la synthèse formelle de la (\pm)-clavukerin A. Grâce à une réaction de Diels-Alder chimio-, régio- et stéréosélective nous avons développé une méthodologie efficace d'accès au squelette tricyclique des daphnanes et tiglianes, en seulement 3 étapes à partir du cycloheptatriène.

Mots clés : Synthèse totale, produits naturels, squelette bicyclo[5.3.0]décane, sesquiterpènes, diterpènes, guaianes, tri-*nor*-guaianes, aromadendranes

General and efficient approach to the terpenoids containing the bicyclo[5.3.0]decane skeleton: Sesquiterpenes synthesis (Aromadendranes, Guaianes and Tri-*nor*-guaianes) and Diterpenes Approaches

Abstract

The [2+2] cycloaddition of dichloroketene and monosubstituted cycloheptatrienes, followed by ring expansion with diazomethane and dehydrohalogenation, affords α -chlorotrienones in a regio- and stereoselective manner. These compounds are attractive synthons for the efficient total synthesis of natural products containing the bicyclo[5.3.0]decane skeleton. Regio- and diastereoselective cyclopropanation reaction of sulfure ylide with α -chlorotrienones gave a general approach to aromadendrane family. The total synthesis of (\pm)-cyclocolorenone has been achieved in a few steps. A selective hydrogenation was used for the efficient total synthesis of (\pm)-guaia-4,6-diene-3-one and for the formal synthesis of the (\pm)-clavukerin A. An efficient approach to diterpenes tricyclic skeleton, including daphnanes and tiglianes, has been achieved *via* a chimio-, regio-and stereoselective Diels-Alder reaction in only 3 steps from the cycloheptatriene.

Keywords: total synthesis, natural products, bicyclo[5.3.0]decane skeleton, sesquiterpenes, diterpenes, guaianes, tri-*nor*-guaianes, aromadendranes