



HAL
open science

Approche efficace des thapsigargines (guaianolides) et synthèse d'azulènes rouges via un intermédiaire commun de type bicyclo[5.3.0]décane

Frédéric Mace Macé

► To cite this version:

Frédéric Mace Macé. Approche efficace des thapsigargines (guaianolides) et synthèse d'azulènes rouges via un intermédiaire commun de type bicyclo[5.3.0]décane. Sciences agricoles. Université de Grenoble, 2012. Français. NNT : 2012GRENV054 . tel-00819870

HAL Id: tel-00819870

<https://theses.hal.science/tel-00819870>

Submitted on 2 May 2013

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.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Chimie organique**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Frédéric Macé

Thèse dirigée par le **Pr Jean-Pierre Deprés**

préparée au sein du **Département de Chimie Moléculaire**
dans l'**École Doctorale Chimie et Sciences du Vivant**

Approche efficace des thapsigargines (guaïanolides) et synthèse d'azulènes rouges *via* un intermédiaire commun de type bicyclo[5.3.0]décane

Thèse soutenue publiquement le **17 décembre 2012**,
devant le jury composé de :

Pr Jean-Antoine Rodriguez

Professeur, Université Paul Cézanne (Aix-Marseille III), Rapporteur

Pr Jieping Zhu

Professeur, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Rapporteur

Pr. Ahcène Boumendjel

Professeur, Université Joseph Fourier (Grenoble I), Président

Dr Jacques Maddaluno

Directeur de recherche, Université de Rouen, Examineur

Pr Jean-Pierre Deprés

Professeur, Université Joseph Fourier (Grenoble I), Directeur de thèse



« Dans tous les arts, le plaisir croît
avec la connaissance que l'on a d'eux »

Ernest Hemingway

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les membres de ce jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail : le Pr Jean-Antoine Rodriguez, le Pr Jieping Zhu, le Pr Ahcène Boumendjel et le Dr Jacques Maddaluno.

Je remercie les Dr Andrew E. Greene et Jacques Einhorn pour m'avoir accueilli au sein de l'équipe SERCO (Synthèse Et Réactivité en Chimie Organique) du Département de Chimie Moléculaire.

Je remercie bien évidemment le Pr Jean-Pierre Deprés pour m'avoir accompagné tout au long de ces trois années de travail, mais aussi pour m'avoir donné une large part d'initiative dans ce projet. Son enthousiasme permanent pour la synthèse totale et son expérience n'ont par ailleurs jamais été inutiles.

Je remercie aussi les autres membres permanents du laboratoire : Sébastien, Jean-François, Alice, Philippe, Pierre-Yves, Fred., Nadia, Sandrine, Véronique, Bernard, Florian, Pascale, Béatrice...

Je ne peux pas non plus oublier les thésards et autres post-docs que j'ai rencontrés au cours de ces trois années, et tout d'abord les vieux Grogards : tout d'abord Julien Smith, dit « Smith », pour toutes ces longues heures à se soutenir, de labo à labo, pour la complicité quotidienne... un jour on te retrouvera, sur la colline 364 au Vietnam, ou ailleurs...

Je pense aussi à Anushree, indienne de son état, bosseuse comme personne, et dont la gentillesse et la sagesse sans bornes m'auront beaucoup apporté. Merci aussi à Cyrille, le terminator de la chimie, un exemple sans pareil, et – presque – modeste en plus.

Merci encore à Pierre (un grand sage derrière sa bière, et bon camarade en plus le bougre), Marie (la même chose sans la bière), Greg (la même chose sans la sagesse).

Merci bien évidemment à tous les joyeux gais lurons de la fameuse équipe, je parle bien sûr des meilleurs de leur génération, on a fait le Vietnam ensemble, la blague en plus : Emilien, dit « le duc », Jérôme, dit « l'homme qui a le verbe facile quand les gens l'ennuient », Simon, dit « Simon-Pierre », Rémi, dit « Petit Jean ». Pour tous ceux-là un grand merci, notamment pour toutes ces prolifiques discussions à la cafétéria où le café était

mauvais mais la discussion passionnante... il fallait de grands esprits pour refaire le monde... voilà pourquoi il n'a jamais changé...

Merci à Ana, dite « Grace », stagiaire brésilienne hors pair, dont la bonne humeur, la gentillesse et l'humour décapant n'ont pas encore trouvé d'équivalents.

Je n'oublie pas bien sûr les autres locataires du laboratoire : Aude, dite « Aude » (PS : vivement la prochaine choucroute !), Marta, dite « Martox », Pauline, dite « Pauliiiiine », Julien B., dit « Jubo », Charlie, le joyeux compagnon de laboratoire, dit « l'homme qui voit des azulènes partout », Flavien, dit « Henri IV »...

Un immense merci à Delphine, pour sa présence et son soutien essentiels pendant cette thèse...

Je veux aussi exprimer ma profonde reconnaissance à ma famille, notamment mes parents et mon grand frère, pour m'avoir apporté un soutien sans faille durant ces trois années de thèse et tout au long de mes études. Alors pour cela et pour tout le reste : un grand merci. Cet ouvrage vous est dédié.

Pour terminer, je veux aussi remercier Grenoble : la ville du joyeux randonneur, du truculent skieur, du cycliste cabotin, du Quechua décomplexé... ville accueillante s'il en est... où le thermomètre pourra toujours vous prouver qu'il peut faire pire, dans un sens comme dans l'autre ! Et c'est pour ça qu'on l'aime (Grenoble, pas le thermomètre) !

Table des matières

Abréviations.....	1
I. Introduction générale.....	5
Produits naturels et conception de médicaments.....	5
...l'apport de la synthèse totale.....	9
...les thapsigargines.....	9
II. Les thapsigargines.....	13
II.1. Introduction : de la médecine traditionnelle à la lutte contre le cancer.....	13
II.1.1. Les thapsigargines au sein des sesquiterpènes lactones.....	13
II.1.2. Biosynthèse de la thapsigargine.....	15
II.1.3. La thapsigargine est un puissant inhibiteur des pompes SERCA.....	16
II.1.4. Le cancer de la prostate.....	23
II.1.5. Une pro-drogue issue de la thapsigargine contre le cancer de la prostate.....	25
II.2. Synthèse et approches décrites.....	28
II.2.1. Synthèse asymétrique des thapsigargines par S. V. Ley.....	28
II.2.2. Une approche par G. M. Massanet.....	30
II.2.3. Une approche par J. Ardisson.....	31
II.3. Etat de l'art : notre méthode d'accès aux bicyclo[5.3.0]décanes.....	33
II.3.1. La cycloaddition [2+2] du dichlorocétène.....	33
II.3.2. Synthèse de notre intermédiaire central et réactivité.....	36
II.3.3. L' α -chlorotriénone : un outil d'accès efficace aux sesquiterpènes.....	43
II.4. Résultats et discussion.....	45
II.4.1. Une stratégie <i>via</i> l'addition de cétènes-acétals.....	45
II.4.1.1. Stratégie de fonctionnalisation.....	45
II.4.1.2. Addition conjuguée de 2-alkoxy-cétènes-acétals-silylés (acycliques).....	48

II.4.1.3. Addition conjuguée de cétènes-acétals cycliques.....	55
II.4.1.4. Addition conjuguée de cétènes-acétals-silylés simples	58
II.4.2. Stratégie de construction du pôle nord-est.....	62
II.4.2.1. Fonctionnalisation sélective de la double liaison C8-C9	62
II.4.2.2. Etudes sur l'oxydation directe du carbone C10.....	66
II.4.3. Approche de la Tg <i>via</i> une chlorotétraénone	73
II.4.3.1. Une stratégie inspirée par G. M. Massanet	73
II.4.3.2. Addition conjuguée 1,6 d'un isopropényle	78
II.4.3.3. De la chlorotétraénone vers la thapsigargine	84
II.5. Conclusion	98
III. Les azulènes.....	101
III.1. Introduction : les azulènes, des composés aromatiques atypiques	101
III.1.1. L'huile bleue de la camomille	104
III.1.2. Diversité des sources azuléniques dans la nature.....	106
III.1.3. Les azulènes et la chimie médicinale	110
III.1.4. Structure électronique des azulènes et applications	112
III.2. Stratégies d'accès aux azulènes	115
III.2.1. Aperçu bibliographique	115
III.2.2. L' α -chlorotriénone, une hydroazulénone précurseur d'azulènes naturels, et non naturels	117
III.3. Résultats et discussion.....	120
III.4. Conclusion.....	129
IV. Conclusion et perspectives	131
IV.1. Nouvelle approche vers la thapsigargine (Tg)	131
IV.2. Synthèse d'azulènes naturels.....	136
Partie expérimentale.....	139
Références Bibliographiques.....	173

Abréviations

Ac :	Acétyle
A.L. :	Acide de Lewis
All :	Allyle
Anal. Calcd. :	Masse calculée
Ang :	Angéloyle
APTS :	Acide paratoluène sulfonique
ATP :	Adénosine-5'-triphosphate
ATPH :	Aluminium tris(2,6-diphénylphenoxyde)
ATR :	Réflexion totale atténuée
BINAP :	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
Bp :	Point d'ébullition
BQ :	1,4-Benzoquinone
Bu :	Butyle
BV :	Orbitale moléculaire la plus haute occupée
Bz :	Benzoyle
cat. :	Catalytique
CD	Dichroïsme circulaire
cod :	1,5-Cyclooctadiène
co-ox.	Co-oxydant
CSA :	Acide 10-camphresulfonique
CuTC :	Thiophène-2-carboxylate de cuivre (I)
Δ :	Chauffage
δ :	Déplacement chimique en ppm
d :	Doublet
DBU :	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCI :	Désorption-ionisation chimique
DMAP :	4-Diméthylaminopyridine
DME :	1,2-Diméthoxyéthane
DMF :	<i>N,N'</i> -Diméthylformamide

DMSO :	Diméthylsulfoxyde
DTBMP :	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylpyridine
éq. (ou eq.) :	Équivalent
FAP :	Protéine d'activation de fibroblaste
GP :	Groupement Protecteur
h :	Heure
hK2 :	Kallikréine-2 glandulaire humaine
HMPA :	Hexaméthylphosphoramide
HO :	Orbitale moléculaire la plus haute occupée
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
<i>i</i> Pr :	Isopropyle
IR :	Infrarouge
IUPAC :	Union internationale de chimie pure et appliquée
<i>J</i> :	Constante de couplage en Hz
KHMDS :	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LDA :	Diisopropyl amidure de sodium
LiHMDS :	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
m :	Multiplet
<i>m</i> -CPBA :	Acide méta-chloroperbenzoïque
Me :	Méthyle
MOM :	Ether méthoxy méthyle
mp :	point de fusion
MS :	Spectrométrie de masse
NaHMDS :	Bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NIS :	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMO :	Monohydrate de <i>N</i> -méthylmorpholine- <i>N</i> -oxyde
NMP	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
NMR (ou RMN) :	Résonance Magnétique Nucléaire
nd	Non déterminé
Ph :	Phényle
PMB :	para-méthoxybenzyle
PMHS :	Polyméthylhydrosiloxane
ppm :	Partie par million
PSA :	Antigène prostatique spécifique

PSMA :	Antigène de membrane spécifique à la prostate
pyr. :	Pyridine
q :	Quadruplet
quant. :	Quantitatif
r.d. :	Ratio diastéréomérique
RE :	Réticulum Endoplasmique
Rf :	Rapport frontal
RS :	Réticulum Sarcoplasmique
s :	Singlet
sat.	saturé
SEM :	[2-(Triméthylsilyl)éthoxy]méthyl
Sen :	Senecioble
SERCA :	Sarcoplasmic Endoplasmic Ca ²⁺ ATPase
Sphos :	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle
STL :	Sesquiterpène lactone
t :	Triplet
t.a. (ou rt) :	Température ambiante
TBDMS :	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
TEMPO :	(2,2,6,6-Tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyde
TES	Triéthylsilyle
Tf ₂ O :	Anhydride trifluorométhanesulfonique
Tg :	Thapsigargine
THF :	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahydropyrane
TMEDA :	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthane-1,2-diamine
TMS :	Triméthylsilyle
TPAP :	Perruthénate de Tétrapropylammonium
TpBF ₄ :	Tétrafluoroborate de Tropylium
Val :	Valéroyle

I. Introduction générale

Produits naturels et conception de médicaments...

La nature est devenue depuis plusieurs années source de préoccupations croissantes et la nécessité de préserver nos écosystèmes et leur diversité est communément admise aujourd'hui. On peut cependant noter un oubli systématique dans l'argumentation écologiste : l'homme puise dans la nature de quoi se soigner. En effet, la faune et la flore sont un trésor inestimable exploité depuis très longtemps par la médecine traditionnelle, et plus récemment par la médecine moderne.¹

Dans toutes les civilisations, la médecine traditionnelle est née du besoin de trouver des remèdes aux pathologies qui affectent l'homme, ceci en utilisant l'incroyable diversité de plantes à sa disposition.² Elle est le fruit d'observations de l'effet de ces plantes sur l'homme, mais aussi de croyances en tous genres, les effets sont donc variés. Les décoctions médicinales sont souvent des assemblages de plantes – parfois plusieurs dizaines – dont l'effet synergique aurait la faculté de soigner tout en évitant l'apparition d'effets secondaires. Les médecines traditionnelles chinoise³ et indienne sont les plus connues, le continent africain n'est pas en reste, et le monde occidental est lui héritier des « médecines » antiques grecque et romaine. Ces mélanges complexes ont parfois donné lieu à l'obtention de médicaments,⁴ les produits naturels restent en effet source de découverte et d'inspiration importantes en chimie médicinale depuis ses débuts.⁵ Quand il y a interaction entre le monde de la médecine traditionnelle (ou des produits naturels en général) et celui de la recherche thérapeutique, l'étape initiale est alors d'isoler et de caractériser le ou les composés d'intérêt. Cette étape est d'ailleurs longtemps restée longue et coûteuse pour retrouver plus d'intérêt avec des technologies d'analyse et de séparation de plus en plus efficaces de nos jours.

¹ Nous n'oublions pas bien sûr l'apport des molécules naturelles à l'agrochimie (herbicides, fongicides et insecticides) mais nous limiterons notre discussion à leur interaction avec la chimie thérapeutique.

² Petrovska, B. B. *Pharmacogn. Rev.* **2012**, *6*, 1-5.

³ Xinjian, X.; Zhou, J.; Xie, G. In *Traditionnal Chinese Medicine: Molecular Structures, Natural Sources and applications*, 1st edition, Ashgate Publishing house, **1999**.

⁴ (a) Chorghade, M. S. In *Drug Discovery and Development*; Vol. 2, John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, **2007**. (b) Cutler, S. J.; Cutler, H. G. In *Biologically Active Natural Products: Pharmaceuticals*, CRC Press/Taylor & Francis Group: Boca Raton, Floride, **2000**.

⁵ Phillipson, J. D. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 237-243.

I. Introduction générale

Les substances naturelles d'origine végétale, animale, marine ou microbienne sont utilisées depuis plus de 200 ans en recherche médicale, avec des succès thérapeutiques bien connus comme la morphine, la vinblastine, la vincristine, le taxol ou encore la l'artémisinine qui ont fait prospérer l'industrie du médicament jusqu'à aujourd'hui (Figure 1).⁶

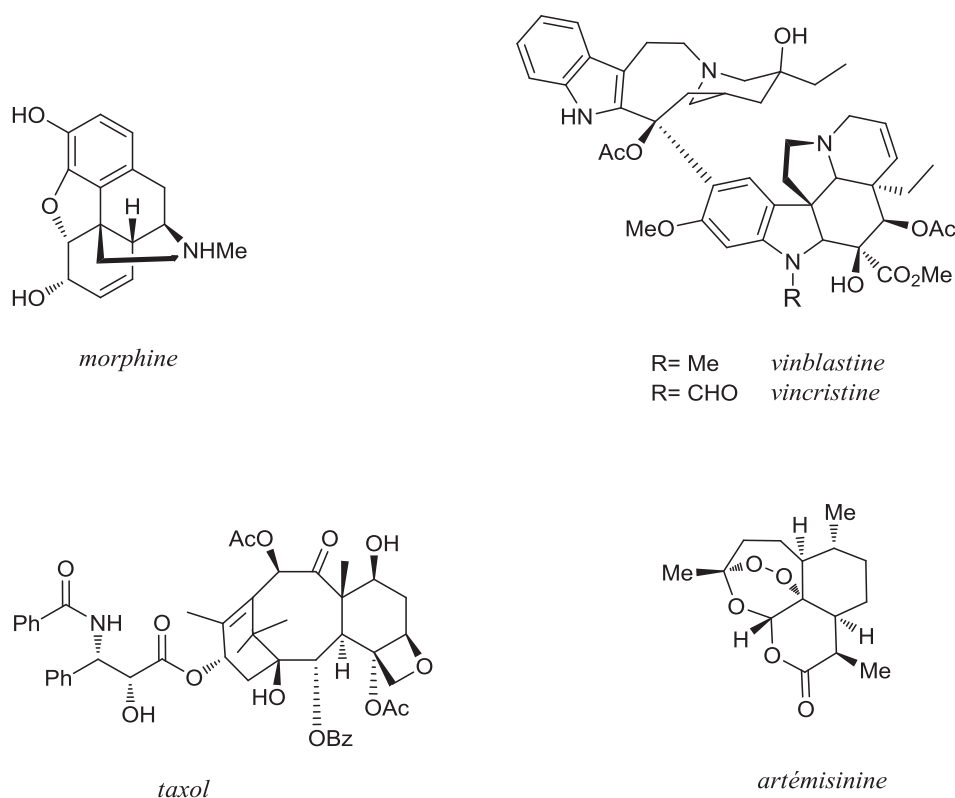


Figure 1 : Exemples de médicaments issus de produits naturels.⁶

La recherche s'est cependant en partie détournée des produits naturels durant une période qu'on étalerait de la fin des années 1980 jusqu'au début des années 2000. Les entreprises pharmaceutiques sont en effet soumises à un dilemme toujours plus angoissant : comment trouver un potentiel candidat médicament sachant que ses coûts de développement augmentent sensiblement, que la réglementation se durcit... et que les résultats en termes d'autorisation de mise sur le marché stagnent depuis des années. Les grandes firmes pharmaceutiques cherchent sans cesse des solutions nouvelles, car c'en est fini de l'époque grasse des découvertes de médicaments dues au hasard des observations

⁶ La morphine (extrait du pavot, *Papaver somniferum*) est un analgésique, la vinblastine, la vincristine (extraites de la pervenche de Madagascar, *Catharanthus roseus*) et le taxol (extrait de l'if du Pacifique, *Taxus brevifolia*) sont des anticancéreux et l'artémisinine (*Artemisia annua*) est utilisée dans le traitement de la malaria.

pharmacologiques et/ou cliniques sur des produits naturels ou de synthèse (prenons par exemple le cas de la pervenche de Madagascar, étudiée comme hypoglycémiant sur des lapins, qui donnera un puissant anti-leucémique : la vinblastine). Les années 1980 sont liées à l'émergence d'une approche dite rationnelle : la recherche du candidat médicament devra être conditionnée par les causes biologiques précises d'une maladie, c'est-à-dire la connaissance d'une cascade métabolique impliquée dans le processus pathologique, l'élucidation précise d'un récepteur, d'une enzyme, d'un gène à cibler (et aujourd'hui la validation d'une cible biologique dépend d'études protéomiques et génomiques poussées qui placent les biotechnologies à un rôle toujours plus important dans ce domaine). Une fois la cible connue, la chimie moléculaire entre en jeu pour obtenir une petite molécule qui soit agoniste ou antagoniste de sa cible selon le résultat souhaité. Etude nécessitant la formation de multiples analogues afin d'obtenir le meilleur candidat dans une série donnée. La modélisation informatique peut à cette étape orienter la recherche vers un certain type d'analogues, ceci grâce à la représentation en trois dimensions d'une cible, ce qui en fait aujourd'hui un outil incontournable.

Dans un tel cadre, si la recherche dans le domaine des produits naturels a reculé, c'est en raison des difficultés et des coûts élevés d'isolement et de caractérisation des composés d'intérêt et de la complexité des structures naturelles qui incorporent souvent plusieurs centres stéréogènes et des structures polycycliques (rendant une synthèse industrielle problématique). Mais l'émergence dans les années 1990 du criblage à haut débit couplé à la chimie combinatoire a aussi grandement contribué à détourner les industriels des produits naturels. En effet, la possibilité d'effectuer des batteries de tests d'activité sur des cibles données via un système automatisé (HTS, pour « High Throughput Screening »), couplé à la constitution rapide de bibliothèque de molécules (chimie combinatoire) offrait une perspective enthousiasmante. Le hasard devant nécessairement apporter des molécules actives (appelées « hit ») sur des échelles de tests importantes (à noter que des extraits naturels ont aussi été criblés, notamment dans la recherche d'antibiotiques). Malheureusement les résultats apparaissent bien mitigés et ont retenu surtout l'apport de la chimie combinatoire dans la constitution d'analogues.

La nouveauté aujourd'hui vient des « biomédicaments » (grosses molécules que sont les anticorps ou les protéines), et dans quelques années les thérapies génique et cellulaire qui apporteront des solutions plus pertinentes encore. Mais si l'on s'attarde uniquement sur les petites molécules mises sur le marché depuis une trentaine d'années (vaccins et biomédicaments exclus donc), on constate la persistance des médicaments issus ou inspirés de

la nature : 50 % du total en 2010 (Figure 2),⁷ ils sont d'ailleurs particulièrement représentés dans la lutte contre le cancer.⁸ Les produits naturels ont donc conservé une place importante malgré les investissements massifs effectués dans les méthodes modernes, le criblage notamment. D'où un certain « retour aux sources » depuis le début des années 2000.

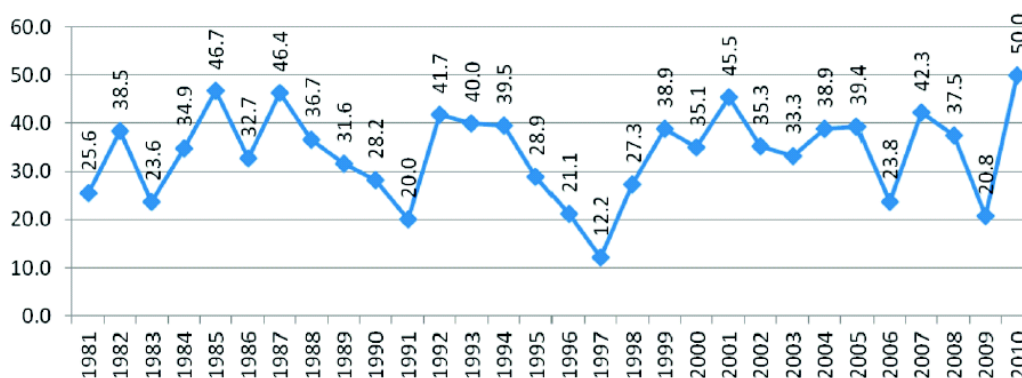


Figure 2 : Pourcentage de « petites molécules » naturelles, ou apparentées, approuvées par la FDA de 1981 à 2010.^{7(a)}

Le défaut que représente la complexité des produits naturels est bien la contrepartie de leurs affinités protéiques : les organismes vivants ont su développer des molécules bioactives capables d'interagir avec leur métabolisme ou avec leur environnement extérieur (réactions défensives vis-à-vis d'agressions extérieures dans ce cas).⁹ Ce point de vue a fait diffuser l'idée parmi les chimistes qu'un bon candidat médicament « ressemble » à une molécule naturelle. Cela se traduit par la synthèse de molécules plus complexes (« Diversity Orientated Synthesis »)¹⁰ ou l'utilisation de squelettes de base proches des molécules naturelles (pharmacophores) pour effectuer des bibliothèques de composés. Le screening de produits naturels devient alors plus pertinent¹¹ et globalement la recherche de candidats médicaments tend à

⁷ (a) Newman, D., J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311-335. (b) Newman, D., J.; Cragg *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-477. (c) Newman, D., J.; Cragg; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022-1037. (d) Newman, D., J.; Cragg; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52-60.

⁸ (a) Pandey, G.; Madhuri, S. *Pharmacogn. Rev.* **2009**, *3*, 259-263. (b) Cragg, G. M.; Newman, D. J. *J. Ethnopharmacol.* **2005**, *100*, 72-79. (c) Rocha, A. B.; Lopes, R. M.; Schwartsmann, G. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2001**, *1*, 364-369. (d) Cragg, G. M.; Kingston, D. G. I.; Newman, D. J. In *Anticancer Agents from Natural Products*, CRC Press/Taylor & Francis Group: Boca Raton, Floride, **2005**.

⁹ Les plantes n'étant pas mobiles, elles ont su développer des familles de molécules complexes au cours de leur évolution pour se défendre : contre des prédateurs (des insectes par exemple) ou d'autres plantes en compétition dans ce même environnement.

¹⁰ (a) Burke, M. D.; Berger, E. M.; Schreiber, S. L. *Science* **2003**, *302*, 613-618. (b) Schreiber, S. L. *Science* **2000**, *287*, 1964-1969. (c) Arya, P.; Joseph, R.; Chou, D. T. H. *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 145-156.

¹¹ (a) Johnson, T. A.; Sohn, J.; Inman W. D.; Estee, S. A.; Loveridge, S. T.; Vervoort, H. C.; Tenney, K.; Liu, J.; Ang, K. K.-H.; Ratnam, J.; Bray, W. M.; Gassner, N. C.; Shen, Y. Y.; Lokey, R. S.; McKerrow, J. H.; Boundy-Mills, K.; Nukanto, A.; Kanti, A.; Julistiono, H.; Kardono, L. B. S.; Bjeldanes, L. F.; Crews, P. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 2545-2555. (b) Drewy, D. H.; Macarron, R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 289-298.

s'inspirer encore plus de la nature. La littérature abondante sur le sujet depuis une dizaine d'années le confirme : la nature offre un espace infini de découvertes et d'inspiration pour la recherche thérapeutique.^{7,8,12}

...l'apport de la synthèse totale...

Il faut noter cependant que les très faibles rendements d'extraction directe des composés naturels posent parfois de sérieux problèmes environnementaux, comme la destruction en masse de plantes rares.¹³ Par ailleurs la conception d'analogues directement issus des molécules actives par transformations chimiques est souvent très limitée, difficile et coûteuse. Heureusement la synthèse totale permet de contourner ces écueils et de persévérer dans l'étude thérapeutique : les voies d'accès synthétiques de ces composés naturels présentent l'avantage d'obtenir des squelettes de base modulables, d'où un panel important d'analogues accessibles.¹⁴ Ceci tout en évitant le saccage des organismes hôtes. Un compromis reste l'hémisynthèse, où un précurseur du produit naturel, plus accessible dans la nature que celui-ci, peut permettre son accès en quelques étapes chimiques, comme dans l'exemple du taxol.⁶

...les thapsigargines

Notre travail s'inscrit dans le cadre général exposé précédemment. Nous avons abordé l'étude synthétique d'une famille de composés naturels, actuellement à l'étude pour leurs propriétés bioactives : les thapsigargines (17 composés à ce jour). La thapsigargine (Tg) en est la molécule phare, il s'agit d'une sesquiterpène lactone dont des dérivés pro-drogues sont utilisés en phase I pour le traitement du cancer de la prostate (Figure 3).^{15,16} Elle est extraite de plantes méditerranéennes du genre *Thapsia*, et ces dernières sont l'unique source

¹² (a) Devi, K. K.; Jain, N.; Valli, K. S. *Pharmacogn. Rev.* **2010**, *4*, 27-31. (b) Danishefsky, S. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1114-1116. (c) Lee, K.-H. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 500-516. (d) Cragg, G. M.; Grothaus, P. G.; Newman, D. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012-3043. (e) Newman, D. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2589-2599. (f) Gunatilaka, A. A. L. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 509-526. (g) Butler, M. S. *J. Nat. Prod.* **2004**, *64*, 2141-2153. (h) Kaufman, P. B.; Csek, L. J.; Warber, S.; Duke, J. A.; Brielmann, H. L. In *Natural Products from Plants*, CRC Press/Taylor & Francis Group: Boca Raton, Floride, **1999**. (i) Zhu, Y. Z. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1053-1071.

¹³ Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 496-511.

¹⁴ Hale, K. J. In *The Chemical Synthesis of Natural Products*, 2nd ed, CRC Press/Taylor & Francis Group: Boca Raton, Floride, **2000**.

¹⁵ Christensen, S. B.; Skytte, D. M.; Denmeade, S. R.; Dionne, C.; Møller, J. V.; Nissen, P.; Isaacs, J. T. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2009**, *9*, 276-294.

¹⁶ Cette pro-drogue, référencée sous le nom G-202, est développée par l'entreprise GenSpera (Texas, USA).

d'approvisionnement pour les études cliniques en cours. Par ailleurs le besoin de diversité fonctionnelle de la thapsigargine se fait sentir dans le cadre d'études structure-activité. L'apport de la synthèse organique serait alors naturellement d'apporter des réponses sur ces deux derniers points.

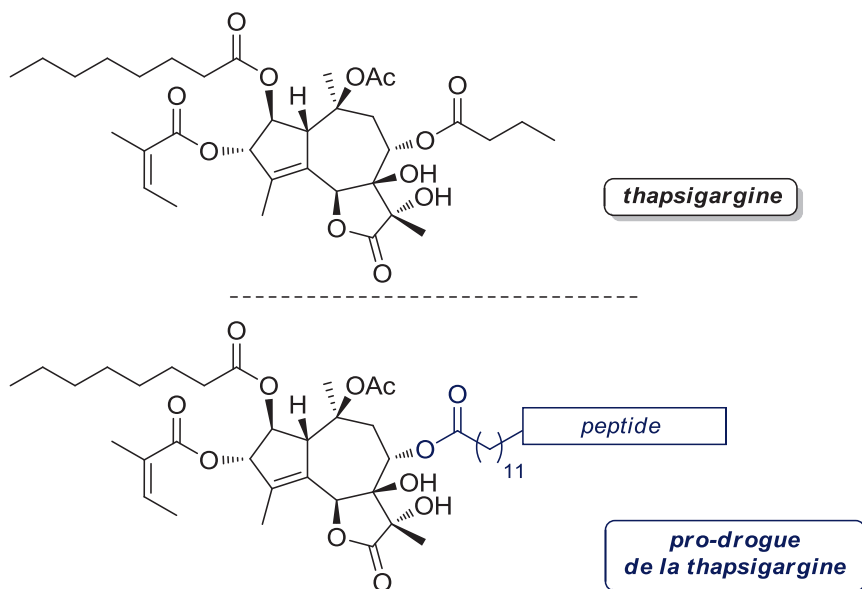


Figure 3 : La thapsigargin et ses pro-drogues.¹⁵

La thapsigargin présente cependant une structure complexe : un système tricyclique, avec pas moins de huit centres stéréogènes pour une structure très oxygénée. Elle représente donc un réel défi synthétique. Cette entreprise a déjà été tentée par quelques laboratoires de synthèse organique, avec à ce jour une seule réussite, par L'équipe de S. V. Ley.¹⁷ Mais la synthèse décrite est particulièrement longue et laborieuse (42 étapes, incluant beaucoup de séparations de diastéréomères). Nous avons alors décidé de nous atteler à ce travail de synthèse en espérant réduire drastiquement le nombre d'étapes par notre méthodologie d'approche des sesquiterpènes. Nous avons en effet développé par le passé une voie d'accès efficace et sélective au squelette bicyclo[5.3.0]décane, présent dans beaucoup de terpénoïdes, dont la Tg : l' α -chlorotriénone **2** (notre intermédiaire central) est ainsi obtenue rapidement en trois étapes et avec un rendement d'environ 50 %, à partir de l'ion tropylium commercial **1** (Schéma 1).¹⁸ Sa modulation nous a permis dans un passé récent d'accéder à de nombreux

¹⁷ Andrew, 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.

¹⁸ (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. *Act. Chim.* **2006**, *294*, 23-27.

sesquiterpènes naturels complexes, et ceci en moins de dix étapes.¹⁹ Nous nous sommes donc appuyés sur la grande flexibilité de notre intermédiaire **2** et sur notre savoir-faire en synthèse totale pour élaborer une voie d'accès nouvelle et globale aux thapsigargines. Les avancées des travaux décrits plus loin laissent espérer une synthèse future en moins d'une vingtaine d'étapes.

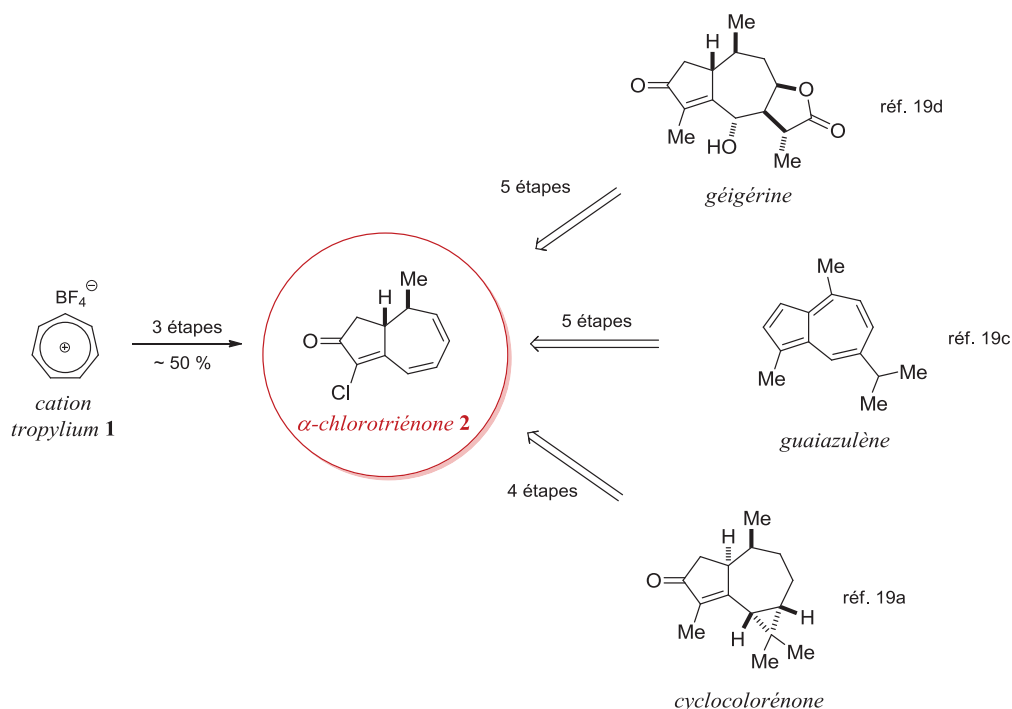


Schéma 1 : Exemples de sesquiterpènes naturels obtenus *via* l'intermédiaire α -chlorotriénone **2**.

Par ailleurs cette étude nous a permis en parallèle d'accéder à un autre type de sesquiterpènes : des azulènes (Schéma 2). En effet, un intermédiaire précoce de synthèse des thapsigargines (la tétraénone **3**) s'avérait être le candidat idéal pour accéder à plusieurs azulènes naturels (dont les composés **4**, **5** et **6**).

¹⁹ (a) Calancea, M.; Carret, S.; Deprés, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *19*, 3134-3137. (b) Banchelin, T. S.-L.; Carret, S.; Giannini, A.; Deprés, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *22*, 3678-3682. (c) Carret, S.; Deprés, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*(39), 5642-5644. (d) Carret, S.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6870-6873. (e) Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130-5133.

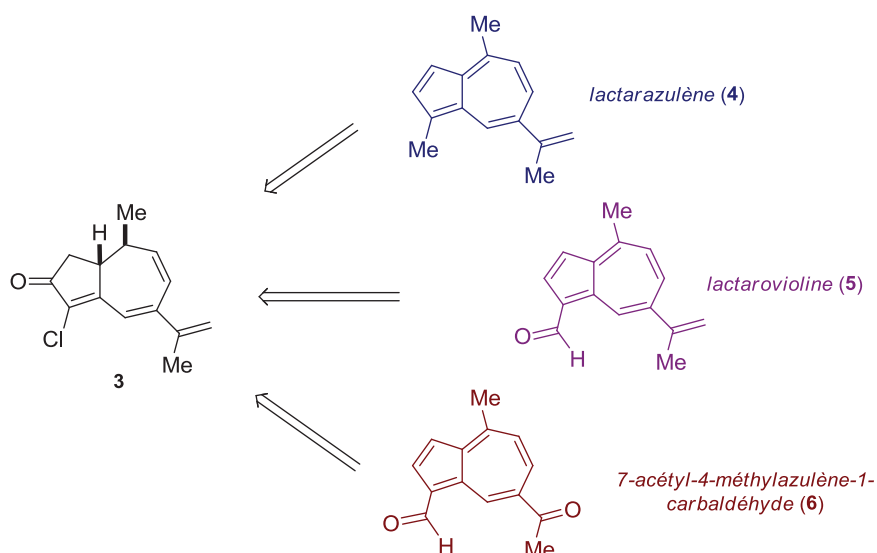


Schéma 2 : Exemples d'azulènes accessibles par notre méthodologie.

Les azulènes sont des composés aromatiques très colorés issus, entre autres, de la camomille ou de divers champignons. Ils sont connus depuis longtemps en médecine traditionnelle pour leurs activités biologiques (anti-inflammatoires, antioxydantes, antiseptiques...), ils sont très présents en cosmétologie, et d'autres applications vont peut-être voir le jour, avec la découverte récente de propriétés insecticides.²⁰ Nos synthèses d'azulènes naturels de couleurs bleue, mais aussi violette et rouge ont contribué à valoriser notre méthodologie de synthèse pour l'accès à ces composés d'intérêt.

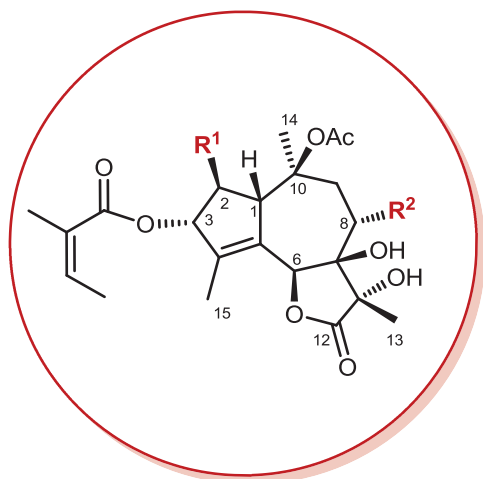
²⁰ Nos azulènes (naturels ou non) sont actuellement testés par un laboratoire argentin qui s'intéresse aux activités biologiques des azulènes isolés de plantes, en vue de leur utilisation comme « bio »-insecticides.

II. Les thapsigargines

II.1. Introduction : de la médecine traditionnelle à la lutte contre le cancer

II.1.1. Les thapsigargines au sein des sesquiterpènes lactones

La thapsigargine (Tg) est le représentant le plus important et le plus étudié d'une famille de dix-sept composés du même nom (Figure 4). Ces sesquiterpènes lactones (STL) ne diffèrent entre elles que par la nature de deux esters en position 2 et 8. Ce sont des structures particulièrement complexes présentant de nombreux centres stéréogènes, dont quatre esters, trois alcools tertiaires et une lactone. Nous allons présenter plus loin leur intérêt, mais il convient d'abord de les placer dans le contexte plus général des STL.



	R¹	R²
thapsigargine (Tg)	<i>O</i> -Oct	<i>O</i> -But
thapsigargicine	<i>O</i> -Hex	<i>O</i> -But
thapsitranstagine	<i>O</i> - <i>i</i> Val	<i>O</i> -2-Me-But
thapsivillosine A	<i>O</i> -Ang	<i>O</i> -Sen
thapsivillosine B	<i>O</i> -Ang	<i>O</i> -2-Me-But
thapsivillosine C	<i>O</i> -Octanoyl	<i>O</i> -2-Me-But
thapsivillosine D	<i>O</i> -6-Me-Oct	<i>O</i> -Sen
thapsivillosine E	<i>O</i> -6-Me-Oct	<i>O</i> -2-Me-But
thapsivillosine F	H	<i>O</i> -Sen
thapsivillosine G	<i>O</i> -6-Me-Hept	<i>O</i> -2-Me-But
thapsivillosine H	<i>O</i> -Ang ou Sen	<i>O</i> -Ang ou Sen
thapsivillosine I	<i>O</i> -Ang	<i>O</i> -But
thapsivillosine J	<i>O</i> - <i>i</i> Val	<i>O</i> -But
thapsivillosine K	<i>O</i> -Sen	<i>O</i> -2-Me-But
thapsivillosine L	<i>O</i> -But	<i>O</i> -But
trilobolide	H	(<i>S</i>)- <i>O</i> -2-Me-But
nortrilobolide	H	<i>O</i> -But

Ang : angéloyl, But : butanoyl, Hex : hexanoyl,
Oct : octanoyl, Sen : séneciroyl, Val : valéroyl

Figure 4 : La famille des thapsigargines.

II. Les thapsigargines – Introduction

Les STL font partie de la grande famille des terpénoïdes : ce sont des sesquiterpènes²¹ comportant une lactone, ce qui signifie qu'ils incorporent 3 unités isoprène (15 atomes de carbone). Parmi ces STL, un grand nombre présente le squelette bicyclo[5.3.0]décane (plus de 1000), dont les thapsigargines. Pour mieux situer ces dernières, il faut regarder les subdivisions de la famille des STL présentant le squelette [5.3.0] : on y retrouve les guaïanolides et les pseudoguaïanolides, deux groupes caractérisés par une isomérisie de position d'un méthyle sur les atomes de carbone 4 et 5 (Figure 5). Ceux-ci se partagent aussi selon la position de la lactone en 6,12 ou 8,12, c'est-à-dire en fonction du carbone d'attache de l'oxygène de la lactone. Les thapsigargines sont donc des guaïan-6,12-olides. On notera enfin que ces guaïanolides ne sont que des dérivés des composés non-oxygénés correspondants : les guaïanes.

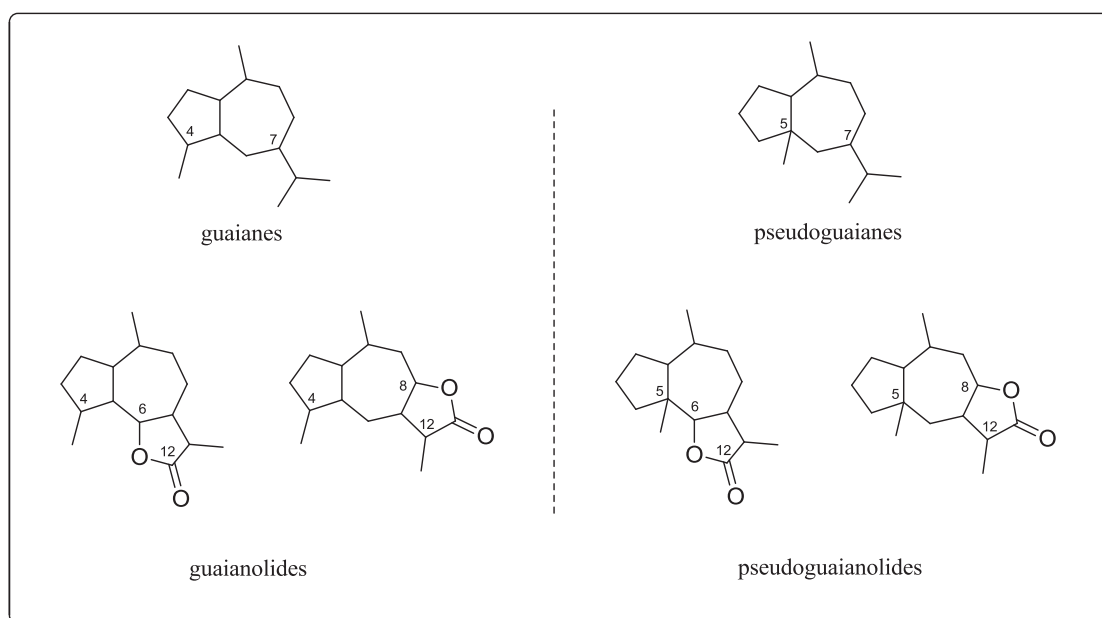


Figure 5 : Sesquiterpènes lactones incorporant le squelette bicyclo[5.3.0]décane.

On retrouve les STL principalement dans les plantes des familles *Asteraceae*,²² et plus marginalement dans les *Apiaceae* et *Magnoliaciae*. Leur toxicité est démontrée depuis longtemps (illustration de leurs fortes activités biologiques) et ils se présentent souvent sous la forme de substances incolores au goût amer. L'attrait des STL dans la recherche de molécules

²¹ Pour une revue annuelle et mise à jour sur les sesquiterpènes : Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1580-1610. Et références citées.

²² (a) Al-Khathlan, H. Z.; Mousa A. A.; Al-Hazimi, H. M. G. *Jour. Chem. Soc. Pak.* **1992**, *14*, 151-165. (b) Holub, M.; Budescinsky, M. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 2015-2026.

bioactives n'est plus à démontrer,²³ on compte à ce jour plus de cinq mille STL isolées dont les activités biologiques sont souvent marquées (on trouve notamment des anti-inflammatoires²⁴ et des anti-tumoraux,^{25, 26}). Elles sont très présentes en médecine traditionnelle (notamment pour leurs propriétés anti-inflammatoires), et on peut se demander jusqu'à quel degré celles-ci ne constitueraient pas le principe actif d'un grand nombre de ces préparations. Quoiqu'il en soit les STL suscitent intérêt et curiosité de par leur complexité, leur diversité et leurs possibles applications thérapeutiques. On peut noter sur ce dernier point qu'il existe trois STL en essais cliniques actuellement en thérapie contre le cancer : l'artémisinine (Figure 1), le parthénolide (Figure 6) et la Tg, sans compter leurs dérivés synthétiques.²⁵

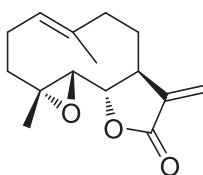


Figure 6 : Le parthénolide.

II.1.2. Biosynthèse de la thapsigargine

Les voies d'accès aux terpénoïdes dans les plantes ont été largement étudiées, et des études récentes ont ainsi permis d'élucider la biosynthèse de la Tg dans certaines plantes de la famille *Apiaceae* (Schéma 3).²⁷ Cette biosynthèse fait intervenir la connection de deux isomères, précurseurs de tous les terpénoïdes : l'isopentényl-pyrophosphate (IPP) et le γ , γ -diméthylallyl-pyrophosphate (DMAPP). Cette connection procédant par ionisation du DMAPP et élimination stéréospécifique d'un proton pour accéder au géranyl-pyrophosphate (GPP). Ce dernier est le précurseur biosynthétique des monoterpènes (C₁₀), et une nouvelle addition d'IPP donne accès au farnésyl-pyrophosphate (FPP), précurseur des sesquiterpènes (C₁₅). Une ionisation-cyclisation donne ensuite accès au germacrène B, subissant ensuite des oxydations spécifiques pour former une bicyclicolactone. Le squelette bicyclo[5.3.0]décane est

²³ Dew, D. P.; Krichau, N.; Reichwald, K.; Simonsen, H. T. *Phytochem Rev.* **2009**, *8*, 581-599.

²⁴ Siedle, B.; García-Piñeres, A. J.; Murillo, R.; Schulte-Möntig J., Castro, V.; Rüngeler, P.; Klaas, C. A.; Da Costa, F. B.; Kisiel, W.; Merfort, I. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6042-6054.

²⁵ Ghantous, A.; Gali-Muhtasib, H.; Vuorela, H.; Saliba, N. A.; Darwiche, N. *Drug Discov. Today* **2010**, *15*, 668-678.

²⁶ Kupchan, S. M.; Eakin, M. A.; Thomas, A. M. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 1147-1152.

²⁷ (a) Drew, D. P.; Krichau, N.; Reichwald, K.; Simonsen, H. T. *Phytochem. Rev.* **2009**, *8*, 581-599. (b) Schall, A.; Reiser, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2353-2364.

ainsi formé par une ouverture d'époxyde et cyclisation. Il reste alors quelques étapes d'oxydations enzymatiques pour accéder à la Tg.

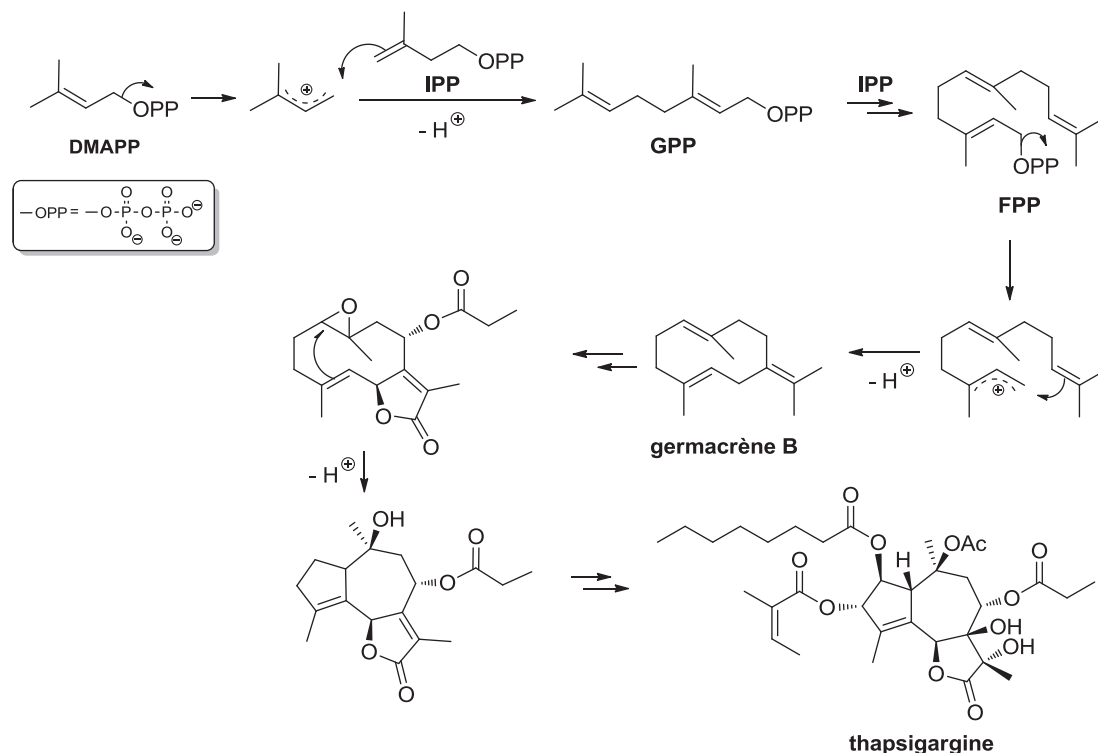


Schéma 3 : Biosynthèse de la Tg.²⁷

II.1.3. La thapsigargine est un puissant inhibiteur des pompes SERCA

Comme nous l'avons vu, les thapsigargines sont des STL issues de plantes de la famille des *Apiaceae*, et plus particulièrement du genre *Thapsia*. La molécule phare des thapsigargines est la Tg, elle est extraite des racines et des feuilles de *Thapsia Garganica* L., une plante vivace présente sur toute la côte Méditerranéenne (Figure 7). Celle-ci renferme un nombre important de terpénoïdes présents en faible quantité,^{28,29} dont environ 0,1 % de Tg sont extraits des racines.³⁰

²⁸ Drew, D. P.; Rasmussen, S. K.; Avato, P.; Simonsen, H. T. *Phytochem. Anal.* **2012**, *23*, 44-51.

²⁹ Avato, P.; Rosito, I. *J. Essent. Oil Res.* **2002**, *14*, 20-22.

³⁰ Christensen, S. B.; Larsen, I. K.; Rasmussen, U. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 649-652.

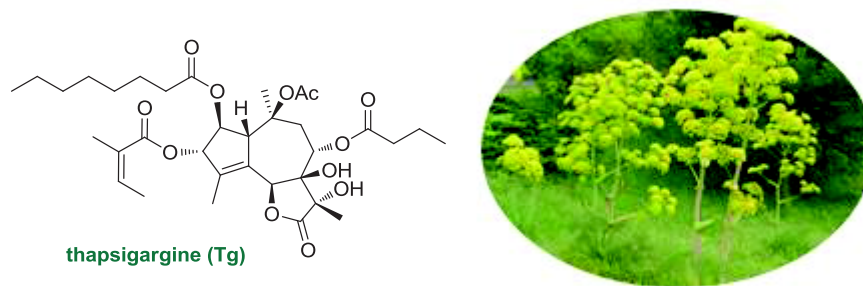


Figure 7: La Tg est issue de *Thapsia Garganica* L.

Les vertus médicinales de cette plante sont connues depuis l'antiquité : Hippocrate, le « père de la médecine grecque » a décrit les effets irritants des racines vers 400 av. J.-C.³¹ D'autres grands botanistes et naturalistes tels le grec Théophraste (372-287 av. J.-C.) et le romain Pline l'Ancien (24-79) en ont fait mention dans leurs ouvrages. Les racines et les graines de *Thapsia Garganica* L. sont depuis lors utilisées en médecine traditionnelle en Europe et dans certains pays arabes de la côte méditerranéenne : des onguents sont ainsi préparés dans le but de soulager des rhumatismes ou certains maux pulmonaires.^{30,32} On peut dès lors constater que l'activité irritante de la plante (celle-ci l'est particulièrement pour la peau) peut avoir des applications variées en médecine traditionnelle.

L'étude des constituants chimiques principaux à l'origine de la propriété irritante de *Thapsia Garaganica* L. a conduit l'équipe danoise de Christensen à l'isolement en 1978 de deux molécules : la thapsigargine (Tg) et la thapsigargicine (Figure 4).^{33,34} Leur activité libératrice d'histamine a ensuite été démontrée, ce qui expliquait les réactions inflammatoires observées sur la peau. Il est par ailleurs intéressant de noter que si la structure de la Tg a été décrite très tôt, il a fallu beaucoup de travail et surmonter quelques polémiques scientifiques pour arriver à caractériser tous ses centres chiraux : les travaux initiaux de Christensen en 1980 s'appuyaient sur des données RMN et infra-rouge,³¹ complétés par la suite de données RX sur un dérivé de la Tg.³⁰ La première assignation de configuration³⁵ a été infirmée par une nouvelle en 1985 qui s'avérera être la bonne.³⁶ Et malgré les remises en causes de cette

³¹ Christensen, S. B.; Rasmussen U. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3829-3830.

³² Christensen, S. B.; Andersen, A.; Smith, U. W. *Prog. Chem. Natl. Prod.* **1997**, *71*, 131-167.

³³ Rasmussen, U.; Christensen, S. B.; Sandberg, F. *Acta Pharm. Suec.* **1978**, *15*, 133-140.

³⁴ Patkar, S. A.; Rasmussen, U.; Diamant, B. *Agents Actions* **1979**, *9*, 53-57.

³⁵ Christensen, S. B. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 396-399.

³⁶ Christensen, S. B.; Norup, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *1*, 107-110.

configuration absolue,³⁷ la polémique a pris fin par des nouvelles interprétations RMN et de dichroïsme circulaire en 1988.³⁸

Les premières études biologiques de la Tg ont été menées dans le but d'élucider son implication dans le processus inflammatoire. Les tests sur des cellules animales et humaines validaient entre autres l'action histamino-libératrice, à noter qu'il était observé en parallèle une augmentation de la concentration en calcium cytosolique.³⁹ Un autre élément allait dans la même direction : une activation des plaquettes (impliquées dans le processus de coagulation) a été mise au jour au même moment, or celle-ci implique aussi une intense élévation de la concentration en Ca^{2+} intracellulaire. Ces découvertes seront mieux comprises par la suite et auront des répercussions importantes dans le devenir de cette substance comme nous allons le voir.

En 1986 Christensen et son équipe démontrent une action tumorale de la Tg sur des cellules de peau de rat.⁴⁰ Leurs recherches visaient alors à trouver des promoteurs de tumeurs spécifiques, ceci en étudiant des substances aux propriétés irritantes, donc inflammatoires. A ce stade, il est difficile d'imaginer l'utilisation future de la Tg en chimiothérapie, mais cette activité tumorale ciblée ne sera que le point de départ d'une recherche fructueuse. Cette propriété a en effet attiré l'attention de la communauté scientifique, et très rapidement le lien a été fait avec l'augmentation de la concentration en calcium intracellulaire.⁴¹ Il restait à savoir par quel mécanisme cette dernière avait lieu, et surtout en quoi l'activité tumorale était liée. Plusieurs possibilités s'offraient aux biologistes, soit la Tg était un ionophore de Ca^{2+} , c'est-à-dire que celle-ci permettait le passage du calcium dans la cellule par complexation (sa lipophilie accentuée, donc sa facilité à passer les membranes, rendait cette hypothèse plausible), soit elle interagissait avec un canal calcique ATP-dépendant. Rapidement la seconde hypothèse s'est vérifiée. Par ailleurs, la cascade biologique impliquée dans la cellule semblait originale par rapport à d'autres substances provoquant cette variation en concentration calcique (comme l'inositol-1,4,5-triphosphate (IP_3), l'acide arachidonique ou

³⁷ (a) Falsone, G.; Haddad, H.; Wendisch, D. *Arch. Pharm.* **1986**, *319*, 372-375.

³⁸ Christensen, S. B. *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1988**, *42*, 623-628.

³⁹ (a) Ali, H.; Christensen, S. B.; Foreman, J. C.; Pearce, F. L.; Piotrowski, W.; Thastrup, O. *Br. J. Pharmacol.* **1985**, *85*, 705-712. (b) Ohuchi, K.; Sugawara, T.; Watanabe, M.; Hirasawa, N.; Tsurufuji, S.; Fujiki, H.; Christensen, S. B.; Sugimura, T. *Br. J. Pharmacol.* **1988**, *94*, 917-923. (c) Ohuchi, K.; Watanabe, M.; Takahashi, C.; Hayashi, Y.; Hirasawa, N.; Tsurufuji, S.; Fujiki, H.; Sugimura, T. *Biochim. Biophys. Acta* **1987b**, *925*, 156-163.

⁴⁰ Hakii, H.; Fujiki, H.; Saganuma, M.; Nakayasu, M.; Tahira, T.; Sugimura, T.; Scheuer P. J.; Christensen S. B. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1986**, *111*, 177-181.

⁴¹ Thastrup, O.; Foder, B.; Scharff, O. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1987**, *142*, 654-660.

Ca²⁺ lui-même).⁴² Ces éléments étaient de nature à impliquer la communauté des biologistes, il faut en effet souligner l'importance de la régulation du Ca²⁺ dans les cellules animales, car cette homéostasie est liée à beaucoup de processus métaboliques : le calcium est un messager cellulaire, sa localisation au sein de la cellule et sa concentration sont cruciaux.⁴³ Il est impliqué dans le bon fonctionnement et la réplication de la cellule, notamment via son interaction avec diverses enzymes. Son action est aussi manifeste dans la dépolarisation des cellules contractiles du cœur (donc dans l'automatisme cardiaque) aux côtés de Na⁺ et K⁺. Il est enfin impliqué directement dans la contraction musculaire. Il sera intéressant ici de préciser le fonctionnement de ce dernier point, ceci afin de se familiariser avec des termes que nous reverrons plus loin.

La contraction musculaire implique des cellules spécialisées localisées dans les muscles : les fibres musculaires. Ces cellules se contractent par l'action de leur cytosquelette suite à un stimulus nerveux, et le calcium intervient entre ces deux actions. Il est stocké dans une véritable citerne de Ca²⁺ intracellulaire, le réticulum sarcoplasmique (RS), ce dernier est un organite cellulaire dont la membrane est dans la continuité de celle du noyau. L'activité contractile du cytosquelette est alors précédée d'une libération de ce stock au sein de la cellule, et la détente musculaire est liée à sa recapture dans le RS. Ces échanges se font via les canaux calciques transmembranaires du réticulum, dont l'activité est ATP-dépendante. Notons que l'équivalent du RS des cellules eucaryotes non musculaires est appelé réticulum endoplasmique (RE).

En 1989, l'action des thapsigargines sur l'homéostasie du calcium est éclaircie par le danois Thastrup et son équipe, pour qui l'augmentation de la concentration cellulaire de Ca²⁺ est alors liée à deux effets conjoints : son efflux du RE où il se trouve stocké, et l'entrée de Ca²⁺ extracellulaire.^{44,45} De simples intuitions au départ qui s'avéreront être les bonnes. Il restait alors à identifier les canaux calciques en question et l'action des thapsigargines sur ceux-ci. Les réponses ne se feront pas attendre car les protéines transmembranaires constituant ces canaux calciques ont été mises au jour en 1989 et baptisées pompes SERCA, pour Sarcoplasmic Endoplasmic Calcium ATPases.⁴⁶ La grande variété de ces protéines – présentes dans les membranes des RE et RS des cellules eucaryotes – est vite apparue (on

⁴² Jackson, T. R.; Patterson, S. I.; Thastrup, O.; Hanley, M. R. *Biochem. J.* **1988**, *253*, 81-86.

⁴³ Bootman, M. D.; Berridge, M. J.; Roderick, H. L. *Curr. Biol.* **2002**, *12*, R563-R565.

⁴⁴ Thastrup, O.; Dawson, A. P.; Scharff, O.; Foder, B.; Cullen, P. J.; Drøbak, B. K.; Bjerrum, P. J.; Christensen, S. B.; Hanley, M. R. *Agents Actions* **1989**, *27*, 17-23.

⁴⁵ Takemura, H.; Hughes, A. R.; Thastrup, O.; Putney, J. W. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 12266-12271.

⁴⁶ Burk, S. E.; Lytton, J.; MacLennan, D. H.; Shull, G. E. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 18561-18568.

parle d'isoformes).⁴⁷ Enfin, Thastrup a prouvé en 1990 une inhibition sélective des pompes SERCA du RE par la Tg,⁴⁸ celle-ci opère à des concentrations subnanomolaires.⁴⁹ Il a été démontré par ailleurs une action relativement forte sur tous les isoformes de la famille SERCA.⁵⁰ Autant d'éléments qui ont fait alors de la Tg un outil de choix dans l'étude de l'homéostasie du Ca^{2+} . Car même si il existait déjà un grand nombre de substances connues pouvant perturber la régulation du calcium, ce mécanisme d'action était original et particulièrement sélectif. L'utilisation courante de la Tg par les biologistes aujourd'hui ne le dément pas, et ses applications sont multiples dans la compréhension des mécanismes cellulaires.⁵¹

Cependant la propriété de loin la plus prometteuse de la Tg a été la découverte par l'équipe américaine de Gill d'un effet cytotoxique quand celle-ci est incubée de manière prolongée avec des cellules.⁵² L'aspect le plus intéressant étant que l'apoptose ainsi provoquée ne dépend pas du taux de prolifération cellulaire. On peut s'étonner que la cytotoxicité de la Tg n'ait pas été repérée plus tôt, car elle se révélera être directement liée à l'inhibition des pompes SERCA...

Il est désormais temps pour nous d'expliquer le fonctionnement des pompes SERCA et leur interaction avec la Tg (Figure 8). Nous allons résumer ici les nombreuses études – depuis le début des années 1990 jusqu'à aujourd'hui – qui ont permis cette compréhension. Tout d'abord la pompe SERCA existe sous deux formes dites E1 et E2, la première lui permet de fixer deux ions Ca^{2+} cytosoliques et une molécule d'ATP. Le changement de forme vers E2 permet le passage des ions dans la lumière du RE et nécessite la consommation d'énergie *via* l'hydrolyse de l'ATP, et le retour vers la forme E1 permet de recommencer le processus.⁵³ Ce phénomène permet alors de former un fort gradient de calcium où sa concentration observée est de l'ordre du nanomolaire dans le cytosol et mille fois plus concentré dans le RE. Quant à la Tg, celle-ci peut traverser librement la membrane plasmique grâce à sa lipophilie.

⁴⁷ Periasamy, M.; Kalyanasundaram, A. *Muscle Nerve* **2007**, *35*, 430-442.

⁴⁸ (a) Thastrup, O. *Agents Actions* **1990**, *29*, 8-15. (b) Thastrup, O.; Cullen, P. J.; Drøbak, B. K.; Hanley, M. R.; Dawson, A. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 2466-2470.

⁴⁹ Sagara, Y.; Inesi, G. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 13503-13506.

⁵⁰ (a) Wotton, L. L.; Michelangeli, F. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 6971-6976. (b) Lytton, J.; Westlin, M.; Hanley, M. R. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 17067-17071.

⁵¹ Treiman, M.; Caspersen, C.; Christensen, S. B. *Trends Pharmacol. Sci.* **1998**, *19*, 131-135.

⁵² (a) Tombal, B.; Denmeade, S. R.; Isaacs, J. T. *Cell Death Differ.* **2002**, *9*, 561-573. (b) Short, A.; Bian, J.; Ghosh, T. K.; Waldron, R. T.; Rybak, S. L.; Gill, D. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 4986-4990. (c) Ghosh, T. K.; Bian, J.; Short, A. D.; Rybak, S.; Gill, D. L. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 24690-24697.

⁵³ (a) Tran, K.; Smith, N. P.; Loisel, D. S.; Crampin, E. J. *Biophys. J.* **2009**, *96*, 2029-2042. (b) Vangheluwe, P.; Sepúlveda, M. R.; Missiaen, L.; Raeymaekers, L.; Wuytack, F.; Vanoevelen, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4733-4759.

Elle vient ensuite bloquer la pompe SERCA sous sa forme E2 en s'insérant parfaitement dans celle-ci, *via* là-aussi des interactions à dominante lipophile.⁵⁴ L'arrêt de ces pompes provoque une rupture homéostatique : le stock de Ca^{2+} du RE se vide dans le cytosol via des canaux passifs, cette surélévation de concentration rend la cellule perméable au calcium extracellulaire pour en absorber encore plus. Ce stress cellulaire se traduit alors par une cascade métabolique particulièrement complexe aboutissant à la mort de la cellule.⁵⁵ La régulation du Ca^{2+} opérant de façon similaire pour toutes les cellules de mammifères, la Tg a un domaine d'action extraordinairement large.

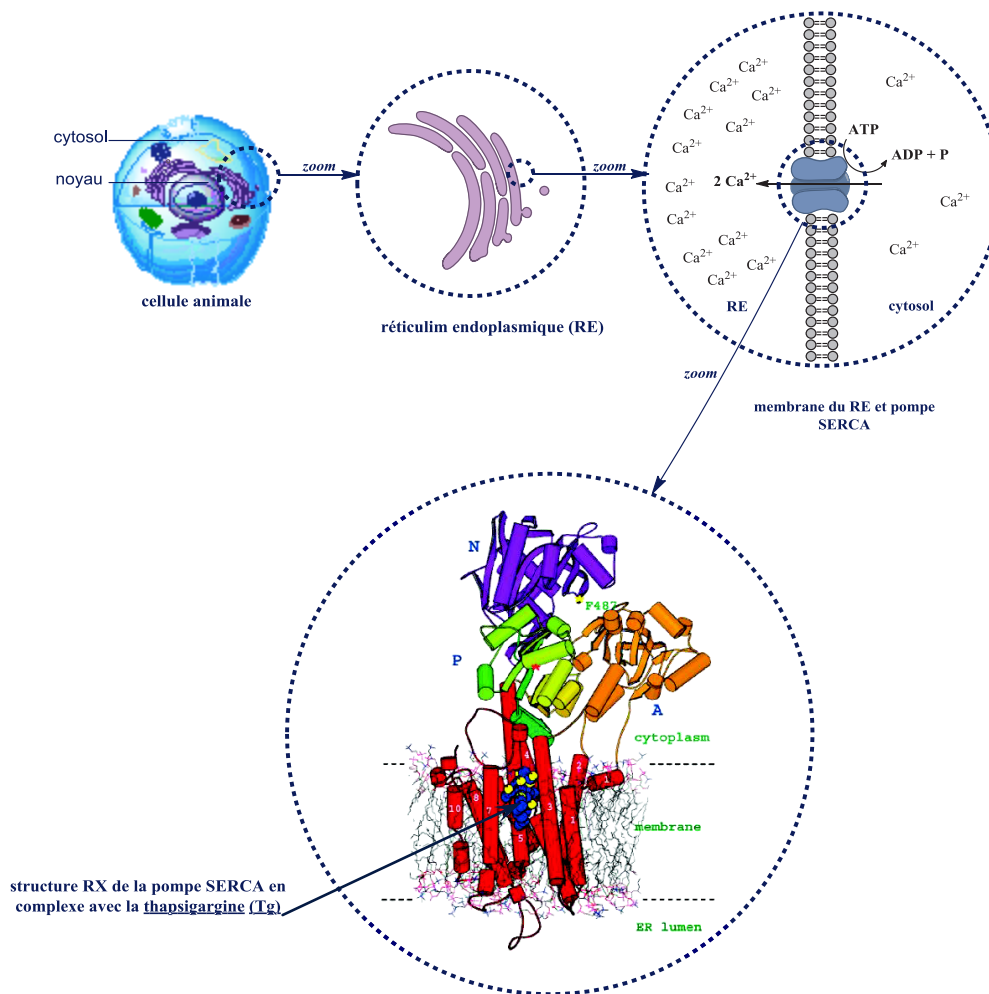


Figure 8 : Localisation des pompes SERCA.⁵⁶

⁵⁴ (a) Davidson, G. A.; Varbol, R. J. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 11731-11734. (b) Meis, L.; Inesi, G. *FEBS Letters* **1992**, *299*, 33-35. (c) Sagara, Y.; Fernandez-Belda, F.; Meis, L.; Inesi, G. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 12606-12613. (d) Sagara, Y.; Wade, J. B.; Inesi, G. *Arch. Biochem. Biophys.* **1992**, *298*, 313-317. (e) Sagara, Y.; Wade, J. B.; Inesi, G. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 1286-1292. (f) Kijima, Y.; Ogunbunmi E.; Fleischer, S. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 22912-22918.

⁵⁵ Tombal, B.; Weeraratna, A. T.; Denmeade, S. R.; Isaacs, J. T. *Prostate* **2000**, *43*, 303-317.

⁵⁶ Structure RX affichée: (a) Singh, P.; Mhaka, A. M.; Christensen, S. B.; Gray, J. J.; Denmeade, S. R.; Isaacs, J. T. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3005-3014. Pour d'autres études RX de la pompe SERCA avec la thapsigargine ou

Nous avons vu que la Tg induit l'apoptose en bloquant un processus commun à toutes nos cellules, ce point est important car il fait de la Tg un poison non sélectif. C'est en effet tout le contraire de ce que l'on attend d'une molécule anticancéreuse, car celle-ci se doit d'être cytotoxique sur des cellules en forte prolifération, ce qui est la caractéristique des cellules cancéreuses. Mais ces dernières n'ont pas toutes un taux de prolifération élevé, et c'est notamment le cas de certaines cellules cancéreuses de la prostate. Les cas les plus avancés de cancer de la prostate étant particulièrement difficiles à traiter en raison justement de cette difficulté à cibler des cellules à la prolifération non excessive. L'équipe américaine de Isaacs a vite compris les enjeux à venir et la Tg s'est révélé être un parfait poison pour ces cellules cancéreuses si particulières.⁵⁷ La Figure 9 montre clairement une activité cytotoxique forte sur différentes lignées cellulaires, que ce soit sur des cellules en forte ou en faible prolifération. Le parallèle est d'ailleurs fait avec la doxorubicine et le taxol dont les cytotoxicités sont proches, mais dont l'action est sélective.⁵⁸ Avant d'imaginer pouvoir utiliser la Tg en thérapeutique, il restait bien évidemment à trouver un moyen de cibler cette molécule à proximité de la tumeur, un problème qui sera résolu quelques années plus tard et que nous allons décrire plus loin. Mais avant cela nous allons voir précisément en quoi la thérapie du cancer de la prostate nécessite de nouveaux traitements.

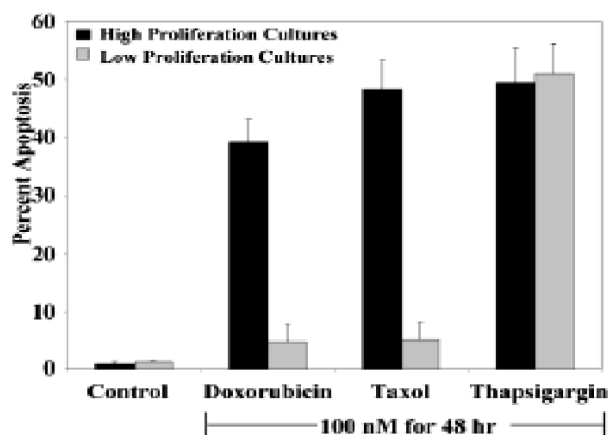


Figure 9: Cytotoxicité comparée de la Tg sur plusieurs souches cellulaires.⁵⁸

derivés : (b) Søhoel, H.; Jensen, A.-M. L.; Møller, J. V.; Nissen, P.; Denmeade, S. R.; Isaacs, J. T.; Olsen, C. E. Christensen, S. B. *Biorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2810-2815. (c) Olesen, C.; Sørensen, T. L.-M.; Nielsen, R. C.; Møller, J. V.; Nissen, P. *Science* **2004**, *306*, 2251-2255. (d) Toyoshima, C.; Nomura, H.; Tsuda, T. *Nature* **2004**, *432*, 361-368. (e) Toyoshima, C.; Nomura, H. *Nature* **2002**, *418*, 605-611.

⁵⁷ (a) Furuya, Y.; Lundmo, P.; Short, A.; Gill, D. L.; Isaacs, J. T. *Cancer Res.* **1994**, *54*, 6167-6175. (b) Martikainen, P.; Kyprianou, N.; Tucker, R. W.; Isaacs, J. T. *Cancer Res.* **1991**, *51*, 4693-4700.

⁵⁸ Denmeade, S. R.; Isaacs, J. T. *Cancer Biol. Ther.* **2005**, *4*, 14-22.

II.1.4. Le cancer de la prostate

A l'échelle mondiale comme à l'échelle nationale, le cancer de la prostate est le deuxième plus fréquent chez l'homme.⁵⁹ En France on compte en 2011 une incidence de 71 000 sur 365 500 nouveaux cas de cancer chez l'homme, il s'agit de la principale contribution à l'augmentation de l'incidence de ces maladies depuis 30 ans (Figure 10).⁶⁰ Le cancer de la prostate a une survenue tardive (en général après 60 ans) et l'augmentation de l'espérance de vie conjuguée à des facteurs de risque plus importants – comme c'est le cas dans nos sociétés modernes – conduisent à une nette augmentation des risques de le développer (Figure 11). Le cancer de la prostate est aussi la troisième cause de décès par cancer chez l'homme en France derrière les cancers du poumon et du côlon-rectum. Cependant, si son incidence est sur la pente ascendante depuis plusieurs années, sa mortalité a tendance à décroître. C'est d'ailleurs une tendance générale observée pour tous les types de cancer.⁶⁰

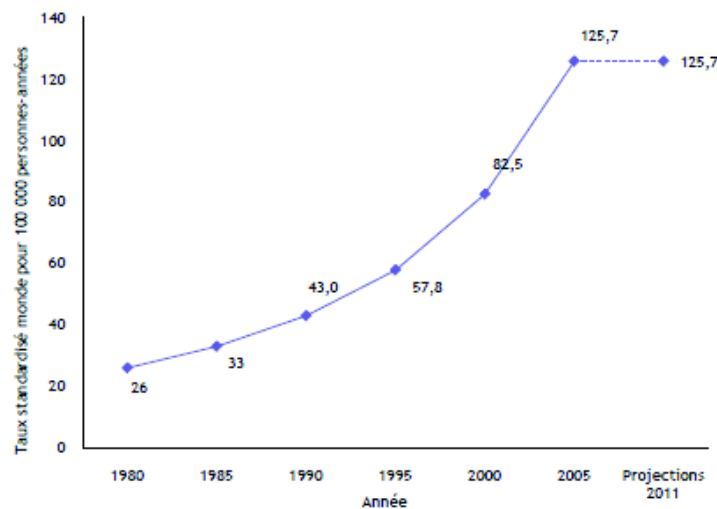


Figure 10: Evolution de l'incidence du cancer de la prostate en France.⁶⁰

	Cohorte de naissance						
	1910	1915	1920	1925	1930	1935	1940
Risque cumulé d'incidence	2,73	3,39	4,23	5,65	7,99	11,88	18,63

Figure 11: Risques cumulés (en %) de développer un cancer de la prostate avant 75 ans selon la cohorte de naissance.⁶⁰

⁵⁹ Données 2008 du GLOBOCAN, base de données du Centre International de la Recherche sur le Cancer.

⁶⁰ Données du rapport 2011 de l'Institut National du Cancer.

Le cancer de la prostate est dans la grande majorité des cas issu des cellules épithéliales de la glande, situées à sa périphérie. Comme nous l'avons mentionné plus haut, il a pour caractéristique d'avoir une progression faible, ce qui ne l'empêche pas d'être mortel s'il n'est pas pris en charge suffisamment tôt. Il existe plusieurs traitements actuellement disponibles pour lutter contre cette maladie, le choix du ou des traitements à utiliser dépend de l'étendue de la maladie au moment du diagnostic.⁶¹ Tout d'abord la surveillance active consiste à différer tout traitement sur les tumeurs localisées et en faible évolution, le bénéfice d'un traitement serait alors faible par rapport aux effets secondaires. Par contre, si cette tumeur progresse, et dans le cas des tumeurs à risque intermédiaire, il y a deux traitement de référence : 1) la chirurgie : elle consiste en une ablation totale de la prostate (prostatectomie), 2) la radiothérapie externe : elle permet d'irradier sélectivement les cellules cancéreuses. Enfin dans le cas des cancers localement les plus avancés et/ou métastatiques, le traitement de référence est l'hormonothérapie,⁶² malheureusement celle-ci est palliative et non curative. Elle est issue des travaux de Huggins dans les années 1940 : ce dernier s'est aperçu qu'en stoppant l'action stimulante des androgènes (hormones stéroïdiennes, il s'agit surtout de la testostérone ici) on obtenait un réel bénéfice palliatif, cependant la maladie reprend systématiquement le dessus. On sait aujourd'hui que les androgènes sont les principaux responsables de la croissance du cancer de la prostate. En effet, ces hormones stimulent la multiplication des cellules cancéreuses tout en diminuant leur taux de mort cellulaire, cette balance positive est à l'origine de l'accroissement cellulaire net des cellules cancéreuses. L'inhibition ou l'absence d'androgène a donc pour conséquence un taux d'accroissement cellulaire négatif, d'où une régression du cancer. Malheureusement, ce traitement fait apparaître des cellules hormono-indépendantes, et celles-ci peuvent proliférer sans androgènes. Ce sont ces cellules les vraies responsables de la mortalité de ce cancer, voilà pourquoi le traitement hormonal n'est que palliatif. Par la suite, un traitement par chimiothérapie est alors envisageable (avec des taxanes), mais avec de fortes chances de voir apparaître une résistance là-aussi.

Le défi des cancers de la prostate avancés et/ou métastatiques est alors de cibler les cellules tumorales hormono-indépendantes. Celles-ci ont toutes pour spécificité d'avoir un taux de prolifération trop faible pour pouvoir être ciblées par des anticancéreux classiques.⁶³

⁶¹ Les informations suivantes sont issues de l'Institut National du Cancer.

⁶² A noter que la radiothérapie et la chimiothérapie peuvent être des traitements alternatifs dans certains cas.

⁶³ Isaacs, J. T. *BJU Int.* **2005**, *96*, 35-40.

II.1.5. Une pro-drogue issue de la thapsigargine contre le cancer de la prostate

Nous l'avons vu précédemment, la Tg est cytotoxique sur les cellules en faible prolifération, et c'est donc le cas des cellules hormono-indépendantes du cancer de la prostate. Mais pour l'utiliser dans un traitement de ce cancer, il faut pouvoir la cibler près de la prostate, sans quoi elle tuerait aussi les cellules saines. Pour résoudre ce problème, à la fin des années 1990, Isaacs et son équipe ont imaginé y greffer un peptide spécifiquement reconnu par la PSA (Prostate-specific Antigen, une protéine enzymatique fabriquée par la prostate). Ils ont identifié le peptide His-Ser-Ser-Lys-Leu-Gln comme étant spécifiquement clivé par la PSA (sur l'extrémité C-terminale de la glutamine).⁶⁴ La PSA est une enzyme active seulement à proximité de la prostate et inactive dans le sang. Dans la mesure où la PSA est surexprimée par les tumeurs prostatiques, leur idée est particulièrement élégante : elle consiste à greffer la Tg au peptide pour former une pro-drogue soluble et inactive dans le sang après injection (ceci grâce au peptide). Celle-ci sera clivée par une PSA active près de la prostate, et la Tg ainsi libérée – sa lipophilie lui permettant de passer les membranes plasmiques – pourra tuer les cellules tumorales sélectivement.

Dans un premier temps, il a fallu trouver un site de greffage pour le peptide, ce qui nécessitait d'étudier le pharmacophore de la Tg. Par des études de structure-activité, Isaacs, Christensen et Denmeade ont démontré une forte dépendance aux esters en position 3, 8 et 10, la nécessité d'une lactone intacte et globalement une interaction hydrophobe avec la pompe SERCA.^{56b,65} Cependant l'ester butyrique en position 8 semblait tolérer des rallongements de chaîne, c'est donc là que le greffage devait se faire (après hydrolyse de l'ester butyrique de la Tg).^{56a} Ainsi, et suite à des essais concluants de greffage du peptide sur un anticancéreux connu (la doxorubicine),⁶⁶ une pro-drogue a été mise au point au début des années 2000. Elle

⁶⁴ (a) Denmeade, S. R.; Sokoll, L. J.; Chan, D. W.; Khan, S. R.; Isaacs, J. T. *Prostate* **2001**, *48*, 1-6. (b) Denmeade, S. R.; Lou, W.; Lövgren, J.; Malm, J.; Lilja, H.; Isaacs, J. T. *Cancer Res.* **1997**, *57*, 4924-4930.

⁶⁵ (a) Winther, A.-M.; Liu, H.; Sonntag, Y.; Olesen, C.; le Maire, M.; Soehoel, H.; Olsen, C.-E.; Christensen, S. B.; Nissen, P.; Møller, J. V. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 28883-28892. (b) Skytte, D. M.; Møller, J. V.; Liu, H. L.; Nielsen, H. Ø.; Svenningsen, L. E.; Jensen, C. M.; Olsen, C. E.; Christensen, S. B. *Biorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5634-5646. (c) Søhoel, H.; Liljefors, T.; Ley, S. V.; Oliver, S. F.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Olsen, C. E.; Isaacs, J. T.; Christensen, S. B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7005-7011. (d) Nielsen, S. F.; Thastrup, O.; Pedersen, R.; Olsen, C. E.; Christensen, S. B. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 272-276. (e) Christensen, S. B.; Andersen, A.; Poulsen, J.-C.; Treiman, M. *FEBS Letters* **1993**, *335*, 345-348.

⁶⁶ Denmeade, S. R.; Nagy, A.; Gao, J.; Lijia, H.; Schally, A. V.; Isaacs, J. T. *Cancer. Res.* **1998**, *58*, 2537-2540.

incluait la Tg liée à un ester à longue chaîne en *O*-8 (jouant le rôle de linker),⁶⁷ puis le peptide. Cette pro-drogue a donné des résultats conformes aux souhaits initiaux.⁶⁸ Après cette réussite, d'autres pro-drogues issues de la Tg ont été élaborées, dont les peptides étaient spécifiques à d'autres protéases.⁶⁹ D'abord une approche faisant intervenir une autre enzyme spécifique de la prostate, la hK2,⁷⁰ une autre utilisant une enzyme présente dans les tissus conjonctifs de beaucoup de tumeurs, la FAP.⁷¹ Enfin une approche utilisant la PSMA,⁷² cette enzyme transmembranaire est spécifique des cellules cancéreuses de la prostate, mais aussi présente dans beaucoup d'autres cancers. Cette dernière stratégie est la plus prometteuse, elle permettrait de soigner les cancers de la prostate les plus avancés, mais aussi beaucoup d'autres types de cancer (cancer du sein, des reins...). La pro-drogue issue de cette dernière approche est actuellement en phase clinique I sous le nom de G-202 (Figure 12),⁵⁸ c'est la molécule phare du portefeuille de GenSpera, une jeune entreprise pharmaceutique texane dont Denmeade et Isaacs sont les directeurs scientifiques. Quant à la pro-drogue ciblant la PSA que nous avons vu précédemment, celle-ci est à l'étude préclinique sous la forme d'un dérivé proche (G-115), l'objectif étant ici d'être complémentaire de G-202 par une action sur des tumeurs prostatiques peu avancées.

⁶⁷ (a) Jakobsen, C. M.; Denmeade, S. R.; Isaacs, J. T.; Gady, A.; Olsen, C. E.; Christensen, S. B. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4696-4703. (b) Christensen, S. B.; Andersen, A.; Kromann, H.; Treiman, M.; Tombal, B.; Denmeade, S.; Isaacs, J. T. *Biorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1273-1280.

⁶⁸ Denmeade, S. R.; Jakobsen, C. M.; Janssen, S.; Khan, S. R.; Garrett, E. S.; Lilja, H.; Christensen, S. B.; Isaacs, J. T. *J. Natl. Cancer. Ind.* **2003**, *95*, 990-1000.

⁶⁹ Notons que des approches similaires ont été faites utilisant la vinblastine (Brady, S. F.; Pawluczyk, J. M.; Lumma, P. K.; Feng, D.-M.; Wai, J. M.; Jones, R.; DeFeo-Jones, D.; Wong, B. K.; Miller-Stein, C.; Lin, J. H.; Oliff, A.; Freidinger, R. M.; Garsky, V. M. *J. Mol. Chem.* **2002**, *45*, 4706-4715), la cyclophosphamide (Kumar, S. K.; Roy, I.; Anchoori, R. K.; Fazli, S.; Maitra, A.; Beachy, P. A.; Khan, S. R. *Biorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2467-2768) et le taxol (Kumar, S. R.; Williams, S. A.; Isaacs, J. T.; Denmeade, S. R.; Khan, S. R. *Biorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4973-4984).

⁷⁰ Janssen, S.; Jakobsen, C. M.; Rosen, D. M.; Ricklis, R. M.; Reineke, U.; Christensen, S. B.; Lilja, H.; Denmeade, S. R. *Mol. Cancer Ther.* **2004**, *3*, 1439-1450.

⁷¹ Aggarwal, S.; Brennen, W. N.; Kole, T. P.; Schneider, E.; Topaloglu, O.; Yates, M.; Cotter, R. J.; Denmeade, S. R. *Biochemistry* **2008**, *47*, 1076-1086.

⁷² Mhaka, A.; Gady, A. M.; Rosen, D. M.; Lo, K.-M.; Gillies, S. D.; Denmeade, S. R. *Cancer. Biol. Ther.* **2004**, *3*, 551-558.

biotechnologique n'ayant pas apporté plus de réponses,⁷³ la Tg commercialisée est donc encore actuellement collectée sur les plantes sauvages. Ainsi, au-delà du prix quasi-prohibitif de la matière première nécessaire aux essais cliniques de G-202,⁷⁴ il paraît difficilement envisageable de commercialiser cette molécule avec une source d'approvisionnement aussi fragile. Dans le cas inverse, les plantes concernées seraient menacées d'extinction avec la demande croissante, et le médicament impossible à fabriquer à terme.

II.2. Synthèse et approches décrites

Comme nous l'avons mentionné plus haut, la synthèse chimique a des réponses à apporter dans l'obtention des produits naturels biologiquement actifs. L'approche synthétique permettrait à la fois d'épargner les plantes sauvages *Thapsia Garganica* L. et d'accéder à de nouveaux analogues, peut-être plus actifs, car la synthèse offre plus de souplesse dans ce domaine que la simple modulation du produit naturel. Cependant, et comme c'est souvent le cas des produits naturels actifs, la Tg est particulièrement complexe. Elle présente en effet huit centres stéréogènes, trois cycles, dont une lactone incorporant deux alcools tertiaires, enfin trois esters secondaires et un ester tertiaire. On voit donc en quoi cette structure représente un réel défi synthétique, ce qui contribue aussi à son intérêt. Et il n'existe à ce jour qu'une seule synthèse totale (commerciallement inexploitable), ce qui peut traduire à la fois la difficulté de l'entreprise et une mobilisation faible de la communauté des chimistes.

II.2.1. Synthèse asymétrique des thapsigargines par S. V. Ley

En 2007, l'équipe de S. V. Ley a en effet réussi à synthétiser la Tg en quarante-deux étapes à partir de la carvone, pour un rendement global de 0,61 %.^{17,75} Nous allons décrire ici les points principaux de ce travail d'envergure (Schéma 4).

⁷³ Simonsen, H. T.; Drew, D. P.; Lunde, C. *Perspect. Med. Chem.* **2009**, *3*, 1-6.

⁷⁴ Le film de 1 mg de thapsigargine commercialisé par Sigma-Aldrich coûte 106 euros...

⁷⁵ Ball, M.; Andrews, S. P.; Wierschem, F.; Cleator, E.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 663-666.

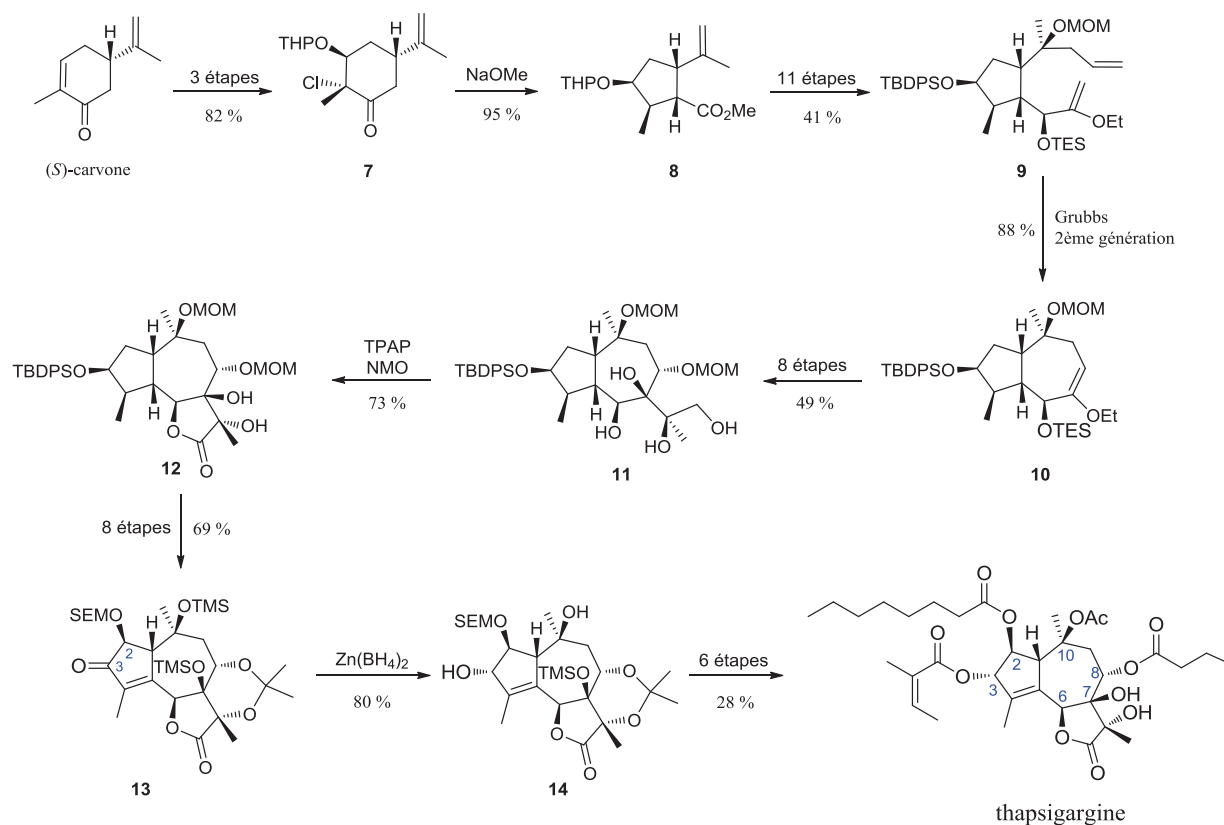


Schéma 4 : Synthèse totale de la Tg par S. V. Ley.^{17,75,76}

Tout d'abord la (*S*)-carvone a été transformée en 3 étapes en chlorhydrine protégée **7**, cette dernière a subi alors une contraction de cycle de Favorskii pour donner le cyclopentane **8** de manière régiosélective. Le cycle à sept chaînons **10** a ensuite été construit par métathèse cyclisante à partir de **9**. La construction de la lactone **12** a quant à elle nécessité la formation du tétraol **11** et sa cyclisation dans des conditions douces. La dernière étape importante a été de réduire stéréosélectivement le carbonyle en C3 de **13**, ceci en présence d'une fonction SEM ([2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl) en C2 guidant l'approche de l'hydrure pour former **14**. Les dernières étapes de déprotection et fonctionnalisation ont alors permis d'accéder au produit final, mais aussi à la thapsivillosine C. Les dérivés non oxygénés en C2 que sont le trilobolide, le nortrilobolide et la thapsivillosine F ont aussi été synthétisés quelques années plus tôt.⁷⁶ Cette voie de synthèse a donc l'avantage de permettre l'accès à toute la famille des

⁷⁶ (a) Oliver, S. F.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5996-6000. (b) Ley, S. V.; Antonello, A.; Balskus, E. P.; Booth, D. T.; Christensen, S. B.; Cleator, E.; Gold, H.; Högenauer, K.; Hüniger, U.; Myers, R. M.; Oliver, S. F.; Simic, O.; Smith, M. D.; Søhoel, H.; Woolford, A. J. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 12703-12078.

thapsigargines. Ce qui a permis une collaboration avec les équipes d'Isaacs et Christensen afin de tester différents analogues synthétisés par l'équipe de S. V. Ley, mais aussi de mieux étudier le pharmacophore.^{65c}

Cette approche est cependant longue et linéaire, par ailleurs les difficultés rencontrées ont rendu nécessaire l'utilisation d'un très grand nombre de groupements protecteurs. La faiblesse de cette approche semble ainsi résider dans l'absence d'une stratégie de construction globale permettant d'obtenir le cœur de la structure en quelques étapes.

II.2.2. Une approche par G. M. Massanet

Nous devons aussi mentionner l'approche vers la synthèse de la Tg de l'équipe espagnole de G. M. Massanet, publiée en 2006 (Schéma 5).⁷⁷ Dans cette approche, la construction du bicyclo[5.3.0]décane repose sur le réarrangement photochimique de Barton.

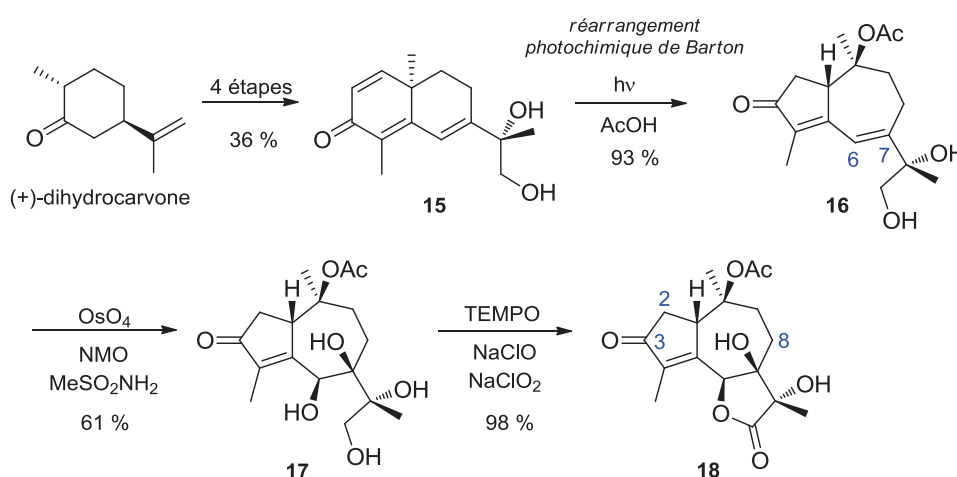


Schéma 5 : Une approche vers la synthèse de la Tg par Massanet.⁷⁷

Pour commencer, ces derniers ont formé le squelette décaline de l'eudesmanolide **15** par annulation de Robinson sur la (+)-dihydrocarvone. La réaction d'expansion de cycle photochimique de Barton a ensuite été réalisée pour former le guaiane **16**. La dihydroxylation sélective de la double liaison conjuguée C6-C7 puis l'oxydation cyclisante du tétraol **17** ainsi obtenue ont permis d'accéder à la lactone **18**. Cette dernière a donc été formée suivant la « stratégie tétraol » de S. V. Ley (voir plus haut), et notons que les auteurs s'en sont servi pour explorer l'utilité synthétique de leur propre méthodologie d'oxydation faisant appel au

⁷⁷ Manzano, F. L.; Guerra, F. M.; Moreno-Dorado, J.; Jorge, Z. D.; Massanet, G. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2879-2882.

trio TEMPO/NaClO/NaClO₂ (développée pour oxyder des oléfines terminales en α -hydroxyacides).⁷⁸ Ainsi le dihydroguaïanolide **18** a été obtenu en sept étapes et avec un rendement global de 20 % à partir de la (+)-dihydrocarvone. Cette stratégie d'approche est globale et permet d'arriver rapidement à la structure bicyclo[5.3.0]décane, tout en créant cinq des huit centres chiraux de la Tg. Sachant que S. V. Ley a décrit l'introduction des esters en C2 et C3 à partir de la cyclopentanone, seule la construction de l'ester en C8 reste un enjeu dans cette synthèse. La difficulté de cette dernière entreprise explique certainement l'absence de suite à ce travail concernant l'accès à la Tg. L'élégance et la rapidité de cette approche sont néanmoins frappantes et nous verrons plus loin comment nous nous sommes inspirés de la stratégie de construction du tétraol.

II.2.3. Une approche par J. Ardisson

Très récemment l'équipe de J. Ardisson a publié une nouvelle approche asymétrique vers la synthèse de la Tg (Schéma 6).⁷⁹

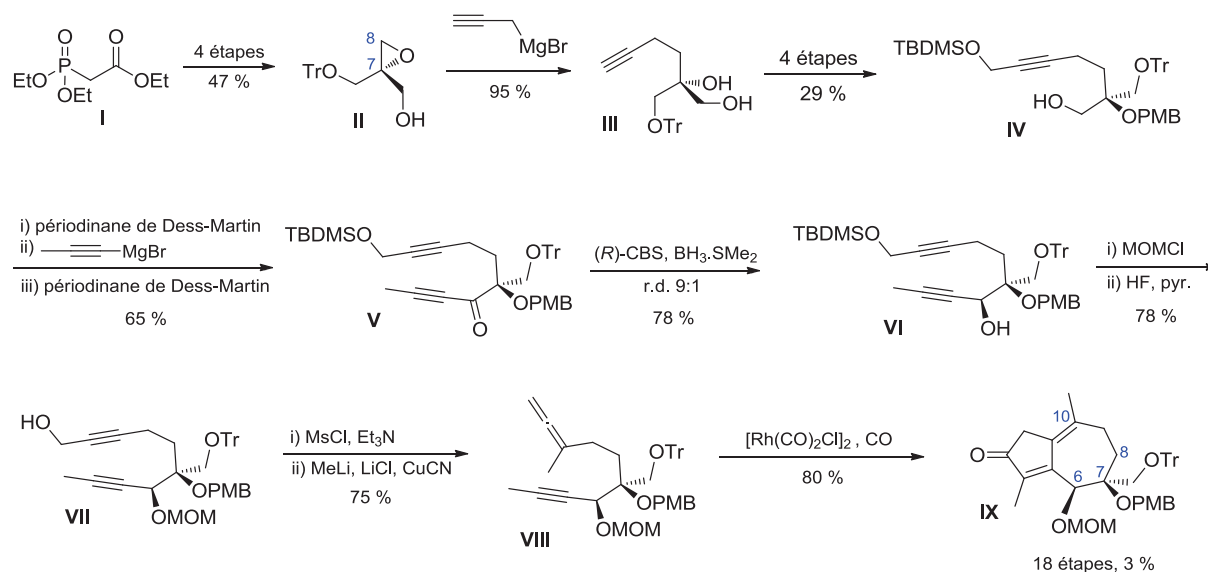


Schéma 6 : Une approche vers la synthèse de la Tg par J. Ardisson.⁷⁹

⁷⁸ (a) Moreno-Dorado, J.; Guerra, F. M.; Ortega, M. J.; Zubía, E.; Massanet, G. M. *Tetrahedron As.* **2003**, *14*, 503-510. (b) Aladro, F. J.; Guerra, F. M.; Moreno-Dorado, J.; Bustamante, J.; Jorge, Z.; Massanet, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3209-3213.

⁷⁹ Tap. A.; Jouanneau, M.; Galvani, G.; Sorin, G.; Lannou, M.-I.; Férézou, J.-P.; Ardisson, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8140-8146.

Cette approche repose sur une stratégie de construction du bicyclo[5.3.0]décane par une réaction de Pauson-Khan allénique. Elle débute par la synthèse en quatre étapes de l'époxyde **II** à partir du phosphonate commercial **I**. Ce dernier a ensuite subi l'addition nucléophile d'un propargylmagnésien pour former l'alcyne **III**. Après plusieurs étapes de protections de fonctions, le composé **IV** a été oxydé en aldéhyde pour permettre l'addition d'un alcynylmagnésien, puis l'alcool formé a été réoxydé pour former l'alcynone **V**. Cette dernière a ensuite été réduite par le réactif de Corey-Bakshi-Shibata (*R*), et certains groupements protecteurs ont été modulés (**VII**). Pour finir, l'alcool propargylique **VII** a été converti en allène **VIII** pour permettre ensuite la réaction de Pauson-Khand allénique – régiosélective sur l'oléfine terminale de l'allène – en présence d'un catalyseur de rhodium. Ainsi l'énone **IX** a été obtenue en dix-huit étapes, et avec un rendement de 3 %. Cette approche repose sur une stratégie de construction efficace du bicyclo[5.3.0]décane, on notera cependant le nombre d'étapes conséquent nécessaire à l'obtention du précurseur allényne **VIII**. Par ailleurs le modèle **IX** ainsi obtenu n'incorpore pas la lactone de la Tg, l'acétate en C10, et surtout l'atome d'oxygène sur l'atome de carbone 8, or la stratégie d'addition du propargylmagnésien sur l'époxyde **II** en C8 rend cette tâche particulièrement ardue. Ainsi, malgré l'élégance de la réaction de Pauson-Khand allénique, cette approche rivalise difficilement avec l'approche précédente qui se trouve être plus rapide et efficace.

II.3. Etat de l'art : notre méthode d'accès aux bicyclo[5.3.0]décanes

Comme nous l'avons mentionné en introduction, nous avons développé au laboratoire une stratégie de synthèse des sesquiterpènes possédant le squelette bicyclo[5.3.0]décane.^{18,80} Celle-ci repose sur une cycloaddition [2+2] sélective mettant en jeu le dichlorocétène, suivie d'une expansion de cycle. Nous allons d'abord brièvement remettre ce travail dans son contexte originel, puis nous allons détailler ces réactions clés. Nous verrons ensuite la synthèse spécifique de notre intermédiaire chlorotriénone et son intérêt dans l'accès aux sesquiterpènes.

II.3.1. La cycloaddition [2+2] du dichlorocétène

La réaction de cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur les oléfines a été découverte dans les années 1960 dans trois équipes, et à peu près au même moment,^{81,82,83} elle a ensuite fait l'objet de nombreuses études et applications. Son intérêt réside dans sa sélectivité sur les oléfines non-symétriques (régiosélectivité toujours totale notamment). Par ailleurs, le cycloadduit dichlorocyclobutanone obtenu est particulièrement apte à subir des réactions d'expansions de cycle.

La sélectivité de la cycloaddition [2+2] sur le 1,6-diméthylcyclohexène illustre très bien l'intérêt de cette chimie (Schéma 7).^{84b} On constate en effet une régiosélectivité totale ainsi qu'une stéréosélectivité assez bonne, ce qui est généralement observé dans ces réactions [2+2] impliquant le dichlorocétène.^{82a,84} A noter que dans le cas où plusieurs oléfines sont

⁸⁰ Pour une revue sur les approches synthétiques des sesquiterpènes bicyclo[5.3.0]décanes : Foley, D. A.; Maguire, A. R. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1131-1175.

⁸¹ Stevens, H. C.; Reich, D. A.; Brandt, D. R.; Fountain, K. R.; Gaughan, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5257-5259.

⁸² (a) Brady, W. T. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2942-2966. (b) Ghosez, L.; Montaigne, R.; Roussel, A.; Vanlierde, H.; Mollet, P. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 615-633. (c) Montaigne, R.; Ghosez, L. *Angew. Int. Ed.* **1968**, *7*, 221. (d) Ghosez, L.; Montaigne, R.; Mollet, P. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 135-139.

⁸³ (a) Brady, W. T.; Hoff, E. F.; Roe, R.; Parry, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5679-5680. (b) Brady, W. T.; Waters, O. H. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3703-3705.

⁸⁴ (a) Hassner, A.; Krepsky, L. R.; Hamon, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 263-264. (b) 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.

présentes, la chimiosélectivité est elle aussi élevée.⁸⁵ Concernant la cycloaddition sur le 1,6-diméthylcyclohexène, la stéréosélectivité s’explique par un état de transition chaise, avec la formation de la première liaison de façon axiale (liaison entre le carbonyle du cétène et le carbone sp^2 le moins substitué de l’oléfine). Ce qui permet l’obtention de l’isomère *cis* majoritaire, minimisant les interactions 1,3-diaxiales des méthyles dans l’état de transition.

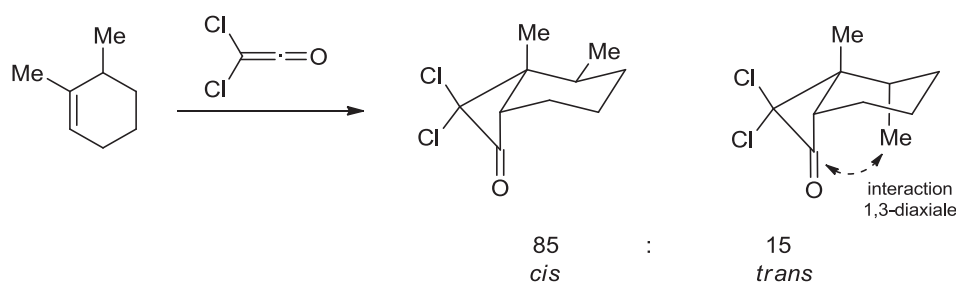


Schéma 7 : Régio et stéréosélectivité de la cycloaddition [2+2] sur le 1,6-diméthylcyclohexène.⁸¹

Quant à la régiosélectivité, elle s’explique par une cycloaddition concertée mais asynchrone. Ce que le modèle de la cycloaddition thermique classique développé par Woodward-Hoffmann en 1969 explique mal, car selon ce modèle la réaction suivrait un contrôle orbitalaire supra-antara concerté de type $[\pi_s^2 + \pi_a^2]$.⁸⁶ Des études plus récentes tiennent compte des caractéristiques de cette réaction [2+2], elles font appel aux calculs théoriques. Celles-ci suggèrent une approche $[\pi_s^2 + (\pi_s^2 + \pi_s^2)]$ asynchrone.⁸⁷ Le mécanisme proposé est illustré sur le Schéma 8 : la liaison C1-C4 sur le carbone 1 du cétène apparaît précocement et fait naître une charge positive sur l’oléfine, ce qui guide la régiosélectivité en favorisant la charge la plus stabilisée des oléfines non-symétriques. Ce schéma est simplificateur et donne à voir des charges positives là où des charges partielles auraient été plus exactes, mais il rend néanmoins compte de l’exceptionnelle régiosélectivité de la réaction.

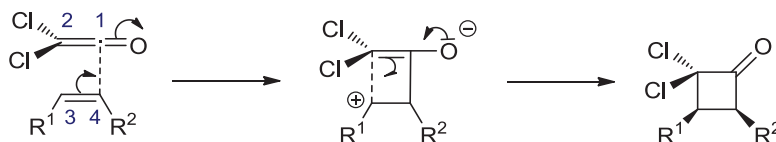


Schéma 8 : Mécanisme de l’addition [2+2] du dichlorocétène sur une oléfine.

⁸⁵ (a) Dowd, P.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10084-10085. (b) McMurry, J. E.; Bosch, G. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4885-4893. (c) Mehta, G.; Rao, H.S. P. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 991-1000.

⁸⁶ Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781.

⁸⁷ (a) Valenti, E.; Pericas, M. A.; Moyano, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3582-3593. (b) Wang, X.; Houk, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1754-1756. (c) Burke, L. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3149-3155.

Les dichlorocyclobutanones ainsi obtenues peuvent donner lieu à des expansions de cycle régiosélectives : l'introduction d'un carbone, d'un oxygène ou d'un azote se fait par la liaison la plus riche en électrons, donc la liaison ne portant pas les atomes de chlore en alpha du carbonyle. On a donc un accès efficace aux γ -lactones via une réaction de Baeyer-Villiger,⁸⁸ aux γ -lactames via un réarrangement de Beckmann⁸⁹ et aux cyclopentanones via la réaction au diazométhane (Schéma 9).⁹⁰ Dans ce dernier cas deux transformations importantes développées au laboratoire sont possibles : soit une élimination de HCl – presque spontanée en milieu légèrement basique (DMF) – pour former une α -chlorocyclopenténone chlorée, soit un échange halogène-métal puis alkylation – avec élimination spontanée de HCl – pour former des cyclopenténones α -alkylées.^{90a}

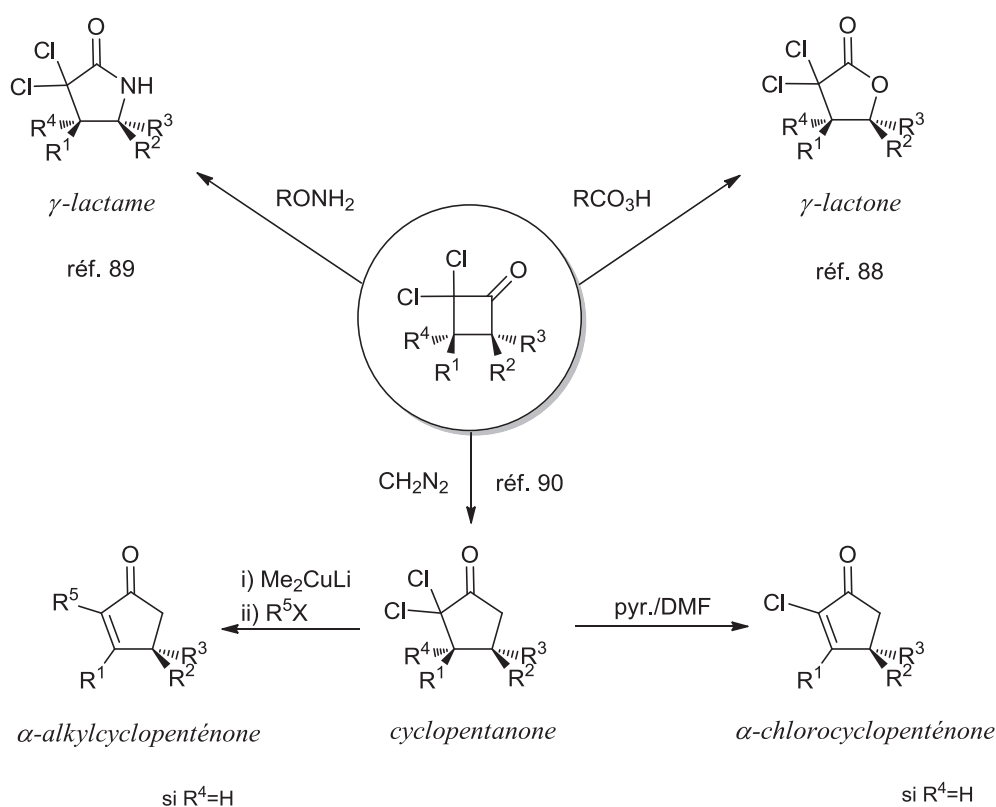


Schéma 9 : Stratégies d'expansions de cycle de la dichlorocyclobutanone.

⁸⁸ (a) De Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4940-4942. (b) Au-Yeung, B.-W.; Fleming, J. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 79-80.

⁸⁹ (a) Roche, C.; Kadlecikova, K.; Veyron, A.; Delair, P.; Philouze, C.; Greene, A. E.; Flot, D.; Burghammer, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8352-8363. (b) Nebois, P.; Greene, A. E.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5210-5211.

⁹⁰ (a) Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2036-2037. (b) Deprés, J.-P. *Synthèse de Prostaglandines Modifiées dans le Cycle; Expansion de Cyclobutanones Substituées*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, novembre 1979 (c) Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4003-4005.

II.3.2. Synthèse de notre intermédiaire central et réactivité

Selon la voie d’accès aux cyclopenténones décrite ci-dessus, le substrat idéal permettant d’obtenir le squelette de base des bicyclo[5.3.0]décanes est le 7-méthylcyclohepta-1,3,5-triène **19** (

Schéma 10). Le cycloadduit **20** est ainsi obtenu sélectivement avec un diadduit **21** dans un rapport 9 : 1.⁹¹ Cette réaction répond parfaitement aux critères de sélectivité que nous avons mentionné. Tout d’abord la réaction est chimiosélective sur la double liaison la plus riche en électrons, ensuite la régiosélectivité de l’approche du dichlorocétène est elle orientée par la formation d’une charge positive conjuguée que l’autre disposition ne permet pas. Pour finir, la stéréosélectivité est guidée par le méthyle du cycloheptatriène, l’approche se faisant à l’opposé de celui-ci (notons que seulement 3 % de l’isomère anti a été observé en RMN ¹H). La réaction est ainsi hautement sélective, ce qui n’empêche pas la formation d’un diadduit **21**, dû à la réactivité proche du monoadduit **20** et du méthylcycloheptatriène **19** (d’ailleurs, si on utilise trois équivalents de dichlorocétène,⁹² on obtient très majoritairement ce diadduit **21**). Notre cycloadduit **20** est alors mis en conditions d’expansion de cycle au diazométhane,⁹⁰ et l’intermédiaire clé **2** est obtenu après élimination de HCl (Schéma 11).

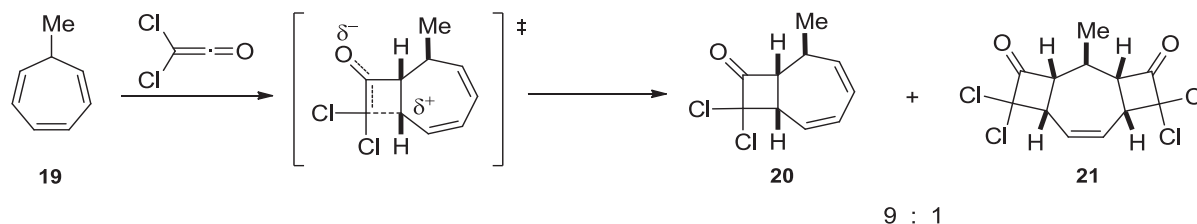


Schéma 10 : Cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur le méthylcycloheptatriène **19**.

Résumons ici la séquence réactionnelle qui a été mise au point pour accéder à la chlorotriénone **2** (Schéma 11) : dans un premier temps le cation tropylium **1**⁹³ est formé par oxydation du cycloheptatriène **22** au chlorure de phosphore V, puis l’addition de méthyllithium permet de former le 7-méthylcyclohepta-1,3,5-triène **19**.⁹⁴ Après quoi ce dernier est engagé en réaction de cycloaddition en présence du chlorure de trichloroacétyle et

⁹¹ Ce diadduit a été décrit par diffraction aux rayons X : Coquerel, Y.; Blanc, A.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E.; Averbuch-Pouchot, M.-T.; Philouze, C.; Durif, A. *Acta Cryst.* **2000**, C56, 1480-1481.

⁹² Ce qui est généralement le cas dans ce type de cycloaddition.

⁹³ A noter que le tétrafluoroborate de tropylium **1** est commercial, mais nous l’avons fabriqué par économie.

⁹⁴ Günther, H.; Görlitz, M.; Hinrichs, H. H. *Tetrahedron* **1968**, 24, 5665-5676.

de zinc sous ultra-sons (la formation du dichlorocétène a lieu *in situ*).⁹⁵ Suivent les étapes d'expansion de cycle puis d'élimination en présence de pyridine dans le mélange DMF/THF. Sachant qu'il n'y a qu'une seule purification sur les trois étapes à partir de l'ion tropylium, on voit en quoi cette méthode est rapide et efficace.^{18,96}

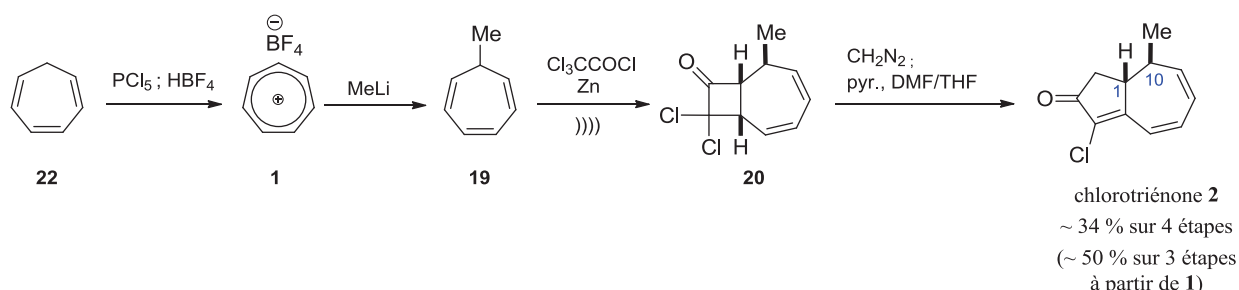


Schéma 11 : Synthèse de notre intermédiaire clé α -chlorotriénone **2**.^{18,96}

La chlorotriénone **2** possède le bicyclo [5.3.0]décane qu'ont en commun beaucoup de sesquiterpènes naturels, avec l'avantage non négligeable de posséder la stéréochimie relative en C1-C10 la plus commune. Nos travaux sur cette structure en vue de synthétiser des produits naturels ont mis à jour un grand nombre de transformations sélectives. Dans un premier temps, l'accès aux guaïanes et guaïanolides (Figure 5) a nécessité l'introduction de trois carbones en position 7, ce qui a d'abord été rendu possible par l'addition conjuguée 1,6 de cuprates – issus de la transmétallation de magnésiens, lithiens, mais plus efficacement de zinciques – (Schéma 12).^{18,19c,e,96,97} Et l'addition conjuguée 1,6 de cétènes-acétals – réaction dite de Mukaiyama-Michael^{98,99,100} est apparue encore bien plus efficace dans l'accès aux

⁹⁵ (a) Deprés, J.-P. In *Synthetic Organic Sonochemistry*, Luche, J.-L., Press Plenum, Londres, **1988**. (b) Mehta, G.; Rhao, H. S. P. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 991-1000.

⁹⁶ 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.

⁹⁷ (a) Carret, Sébastien, *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 2006. (b) Giannini, Audrey, *Synthèse Générale, Efficace et Stéréosélective de Guaïanes et Guaïanolides Naturels*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, avril 2005. (c) Calancea, Mihaela, *Approche Générale et Efficace des Terpénoïdes Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Synthèse de sesquiterpènes (Aromadendranes, Guaïanes et Tri-nor-guaïanes) et Approche des Diterpènes*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, septembre 2008. (d) Sainte Luce Banchelin, Thomas, *Approche des Pseudoguaïanolides et Synthèse Efficace de Guaïanes et Guaïanolides : Synthèse de l'Acide (\pm)-Péchuéloïque et de la (\pm)-Achalensolide*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, octobre 2008.

⁹⁸ Pour une revue générale sur les cétènes-acétals : Petragani, N.; Yonashiro, M. *Synthesis* **1982**, 521-578.

⁹⁹ (a) Ireland, R. E.; Wipf, P.; Armstrong, J. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 650-657. (b) Wilcox, C. S.; Babston, R. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1451-1453.

¹⁰⁰ Pour des études mécanistiques : (a) Fujita, Y.; Fukuzumi, S.; Otera, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2117-2120. (b) Otera, J.; Fujita, Y.; Sakuta, N.; Fujita, M.; Fukuzumi, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2951-2962. (c) Sato, T.; Wakahara, Y.; Otera, J.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4028-4030.

guaïanes et guaïanolides.^{18,19b-e,96,97} Notons que cette dernière réaction nécessite l’utilisation d’un acide de Lewis.^{101,102}

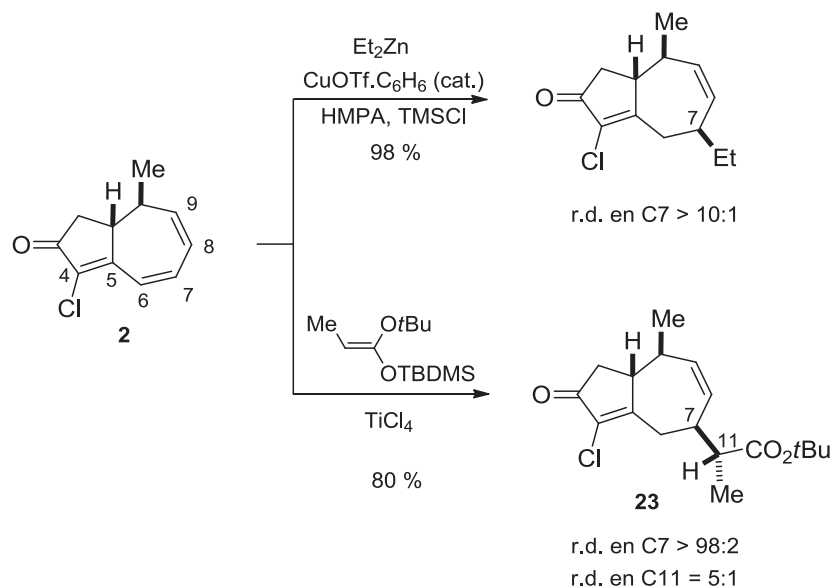


Schéma 12 : Additions conjuguées 1,6 d’un cuprate et d’un cétène-acétal.^{97a}

Ces réactions sont totalement régiosélectives, en effet la double liaison en C8-C9 se révèle être partiellement déconjugée : une étude de modélisation confirmée par des calculs théoriques⁹⁶ a montré que : 1) le centre en C7 est le plus électrophile, 2) le cycle à sept chaînons présente un angle de torsion de $15,2^\circ$ entre les plans C4-C5-C6-C7 et C7-C8-C9, donc une déconjugaison assez forte de la double liaison terminale en C8-C9 (Figure 13).

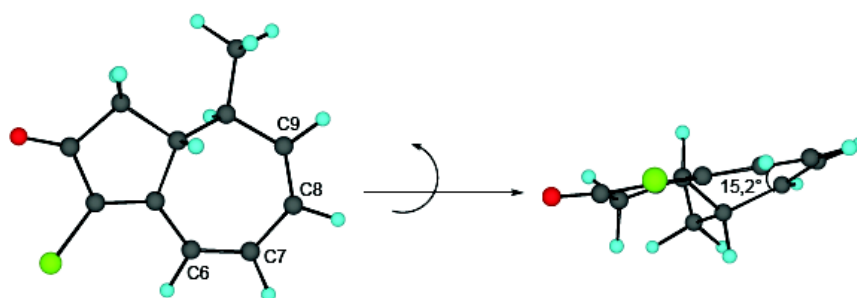


Figure 13 : Géométrie optimisée B3LYP/6-31G* de notre intermédiaire 2.⁹⁶

¹⁰¹ Pour l’utilisation de LiClO_4 dans l’addition conjuguée de silyl-cétènes-acétals : (a) Reetz, M.; Fox, D. N. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1119-1122. (b) Grieco, P. A.; Cooke, R. J.; Henry, K. J.; VanderRoest, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4665-4668.

¹⁰² Pour l’utilisation de TiCl_4 dans l’addition conjuguée de silyl-cétènes-acétals : Saigo, K.; Osaki, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1976**, 5, 163-164.

Donc l'addition conjuguée 1,8 est exclue, et l'addition conjuguée 1,2 n'est quant à elle pas du tout observée dans ces conditions (certainement pour des raisons d'encombrement stérique). On remarque par ailleurs une très bonne stéréosélectivité lors de l'addition sur le carbone 7 : le substituant alkyle est majoritairement sur la face β (rapport > 98:2 pour le meilleur cas d'addition d'un cétène-acétal),^{19d} celle du méthyle en C10. Cela rend compte du repliement de la structure de notre intermédiaire, car la face α est particulièrement encombrée. C'est là une chance car un très grand nombre de sesquiterpènes naturels présentent cette stéréochimie en C7. Mieux encore, l'addition des cétènes-acétals fait aussi apparaître une bonne stéréosélectivité pour le carbone 11 (rapports entre 4 : 1 et 5 : 1), un tel contrôle des centres chiraux a donné lieu à des applications à la synthèse de sesquiterpènes lactones.^{19d}

Il est aussi possible de piéger l'intermédiaire silylé issu de l'addition conjuguée 1,6 par du chlorure de phénylsélénium (Schéma 13).^{103,104} L'oxydation du dérivé sélénié en présence d'eau oxygénée fait réapparaître la double liaison en C6-C7, qui sera alors fonctionnalisable.^{97a} Il s'agit là d'une méthode utile pour former le motif triénone, substitué en position 7, nous nous sommes appuyés là-dessus dans notre stratégie de synthèse des thapsigargines.

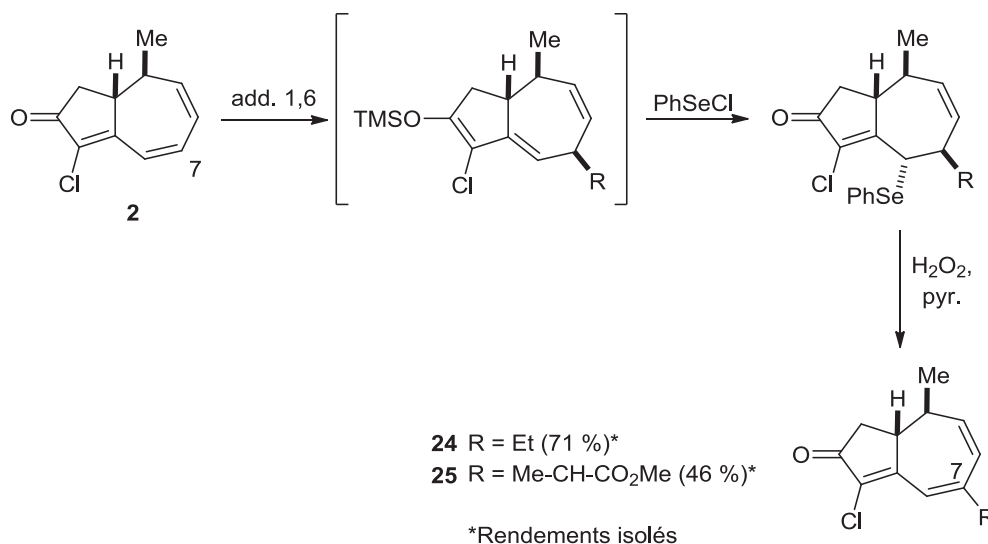


Schéma 13 : Addition conjuguée 1,6 et reformation de la triénone.^{103,104}

¹⁰³ Sur le piégeage au chlorure de phénylsélénium : (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.

¹⁰⁴ Sur l'addition conjuguée de cétènes-acétals sur des énones et piégeage au chlorure de phénylsélénium : Kita, Y.; Segawa, J.; Haruta, J.; Fujii, T.; Tamura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3779-3782.

Il nous faut souligner deux autres points importants de la réactivité de cette α -chlorotriénone **2**, qui nous serviront aussi par la suite. Tout d’abord le comportement de la double liaison en C8-C9 est comme nous l’avons dit très différent de celui de la double liaison C6-C7, car elle est nucléophile. Une fonctionnalisation électrophile chimio- et stéréosélective est alors possible, comme une époxydation par exemple (Schéma 14).¹⁸ Mieux encore, on peut envisager une réaction de lactonisation avec un produit d’addition conjugué, tel **23**. On obtient ainsi la lactone 8,12 **27** avec une totale diastéréosélectivité (ici l’approche de l’iode en C8-C9 se fait en anti du substituant en C7).^{18,19d}

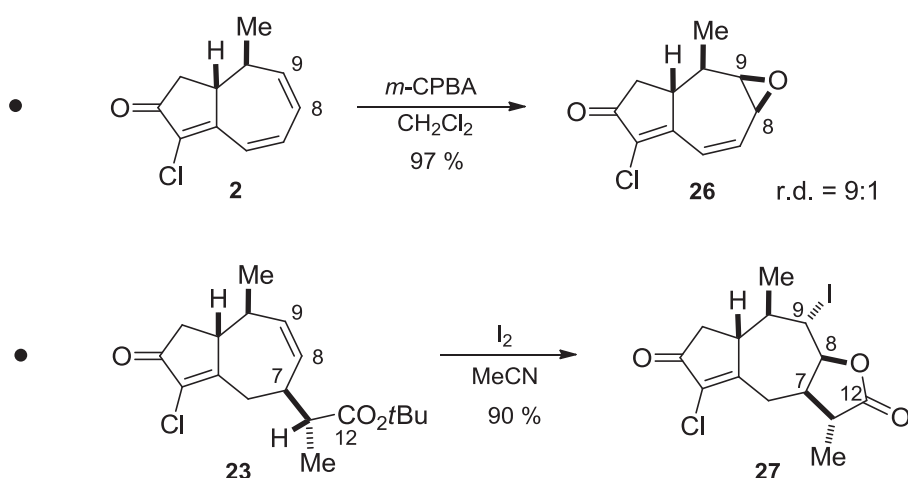


Schéma 14 : Réactions électrophiles en C8-C9.^{18,19d}

Enfin, le chlore en position C4 peut subir des réactions de couplage palladique à l’aide du ligand de Buchwald (SPhos, ou 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle),¹⁰⁵ ce qui permet alors d’accéder pleinement aux guaïanes et autres produits naturels apparentés qui possèdent ce motif (Schéma 15).^{97a}

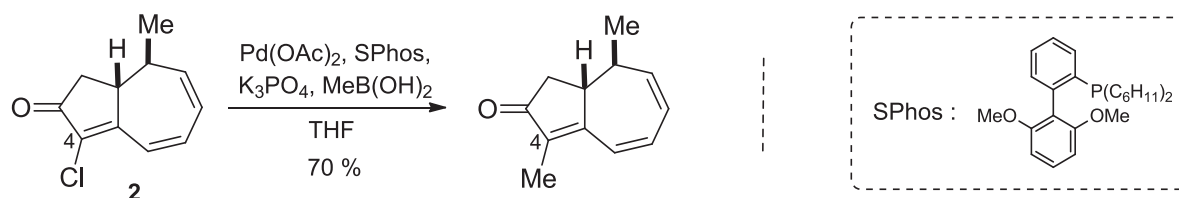


Schéma 15 : Couplage en C4.

¹⁰⁵ Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871-1876.

Il est important de noter ici que l' α -méthyltriénone ainsi formée donne de moins bons résultats d'addition conjuguée 1,6 que le précurseur α -chloré : stéréosélectivité faible en C7 (6 : 4) et rendement faible (20-25 %). Ainsi, la présence de l'atome de chlore sur la triénone **2** – initialement vue comme un handicap, par la nécessité de l'échanger avec un méthyle – s'est révélée être une chance dans notre méthodologie d'addition 1,6.

Pour finir, nous allons décrire brièvement les autres réactions que nous avons développées sur notre intermédiaire. Nous n'avons pas exploité ces transformations dans le cadre de notre synthèse des thapsigargines, mais celles-ci permettent de comprendre la flexibilité de notre intermédiaire central. Tout d'abord nous avons démontré qu'il était possible d'épimériser sélectivement le carbone 1 en présence de chlorure de rhodium III¹⁰⁶ dans un mélange toluène/éthanol (Schéma 16).^{97b,c} Cette inversion de configuration donne accès à beaucoup de guaïanes et guaïanolides possédant cette isomérie α en C1.

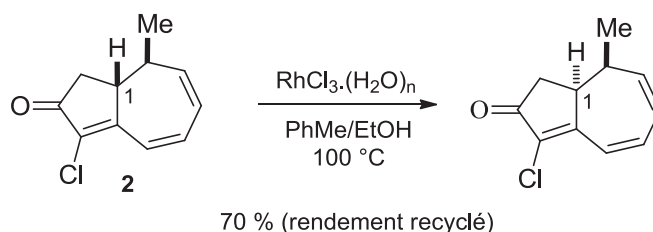


Schéma 16 : Isomérisation en C1 catalysée au rhodium.^{97b,c}

D'autre part, il est possible d'effectuer une addition conjuguée 1,4 de méthylcuprate, ceci malgré la pauvre réactivité de la liaison C4-C5 (Schéma 17).

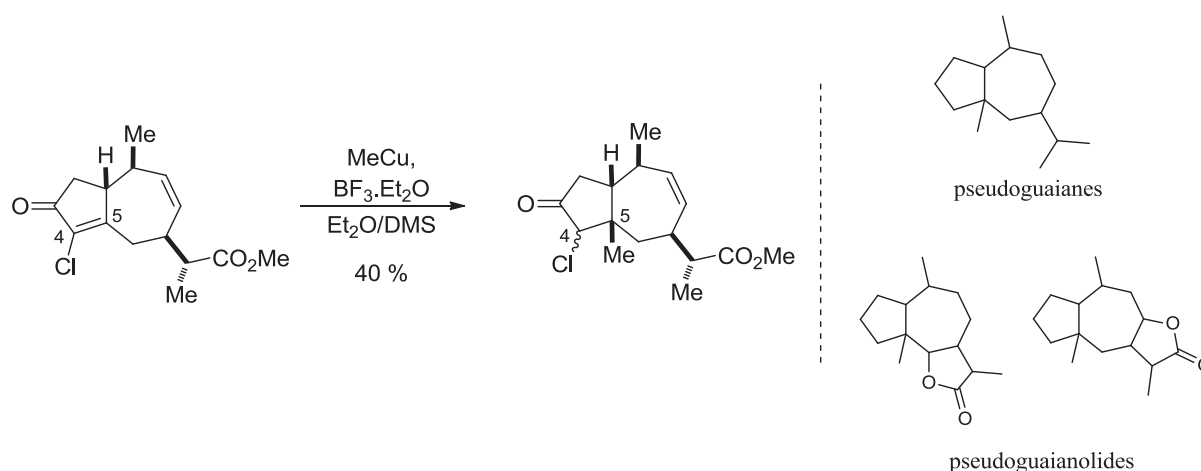


Schéma 17 : Addition conjuguée 1,4.^{97d}

¹⁰⁶ Andrieux, J.; Barton, D. H. R.; Patin, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 359-363.

Il a fallu grandement optimiser les conditions réactionnelles pour arriver à ce résultat, mais l’enjeu est bien présent car on accède ainsi à la structure des pseudoguaïanes et pseudoguaïanolides.^{97d}

La méthode de Corey d’addition conjuguée d’un ylure de soufre sur une cétone conjuguée¹⁰⁷ peut être appliquée à notre substrat.^{19a,97c} On forme ainsi sélectivement une fonction gem-diméthylcyclopropyle en C6-C7 (Schéma 18). Ce qui laisse apparaître le squelette de sesquiterpènes particuliers : les aromadendranes. Cette même liaison C6-C7 peut jouer le rôle de diénophile dans une réaction de cycloaddition [4+2], comme il l’a été par exemple démontré sur la chlorotriénone **2** avec le diène de Danishefsky,⁹⁶ et sur la chlorotriénone non méthylée **28** en présence du diène de Rawal.^{97c} Une telle réaction devrait permettre d’accéder aux daphnanes et tiglianes, ces derniers appartiennent à l’autre grande famille des terpénoïdes : les diterpènes (20 atomes de carbone).

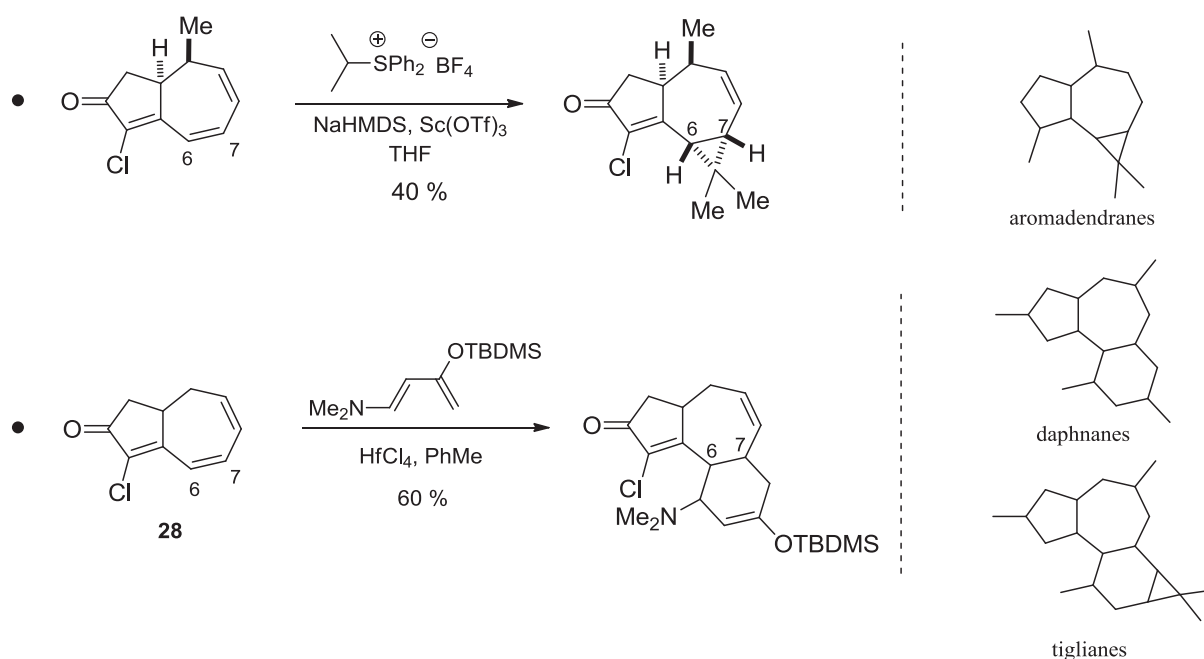
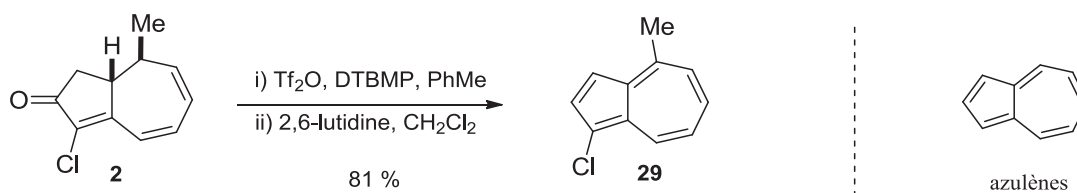


Schéma 18 : Cyclopropanation et cycloaddition, en C6-C7.^{19a,97c}

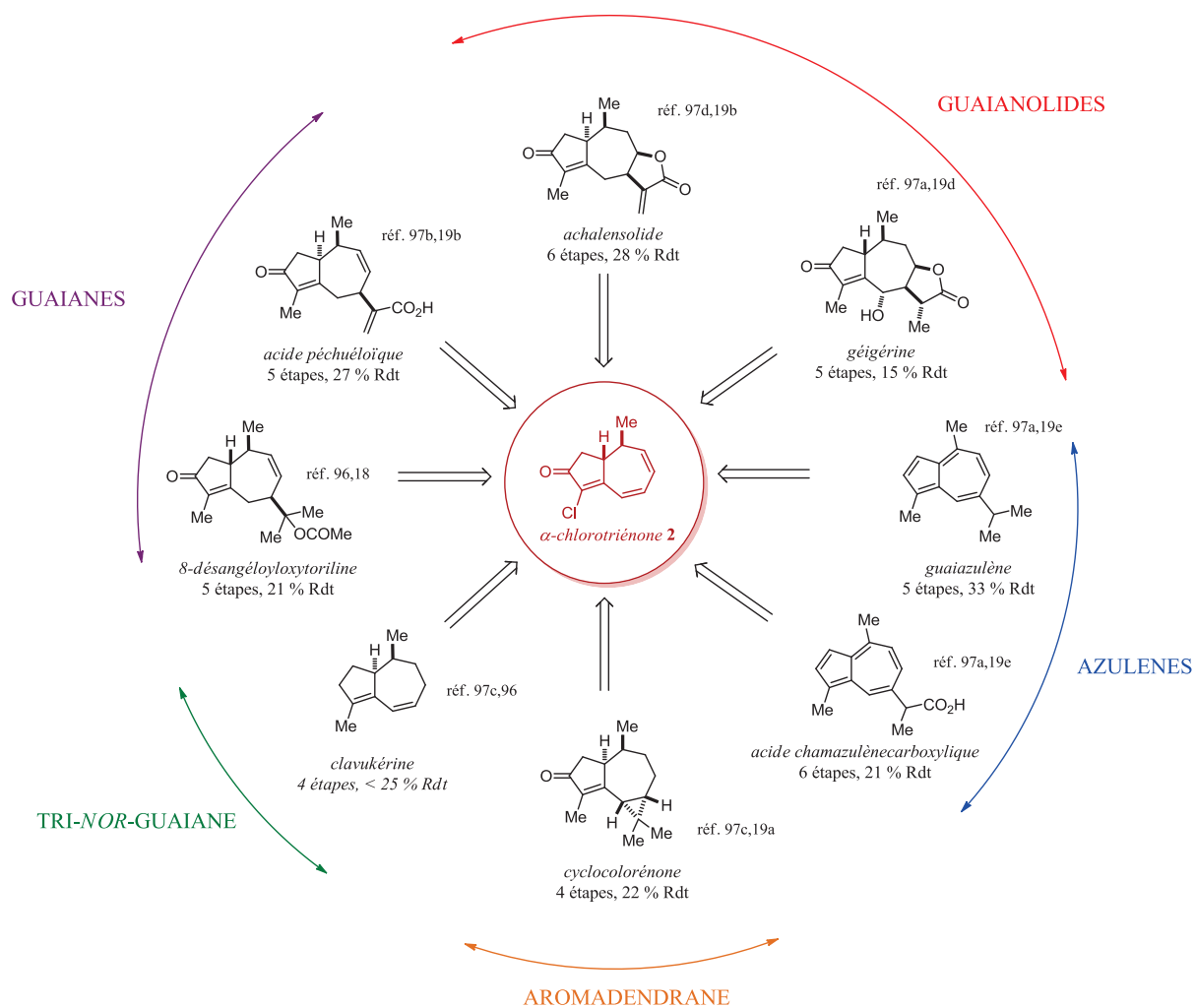
Le dernier point concerne la transformation des α -chlorotriénones en azulènes, comme illustré sur le Schéma 19.^{19c} L’accès efficace à ces structures aromatiques très colorées est particulièrement important, nous reviendrons plus longuement là-dessus dans le prochain chapitre.

¹⁰⁷ (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.

Schéma 19 : Formation du noyau azulénique.^{19c}

II.3.3. L'α-chlorotriénone : un outil d'accès efficace aux sesquiterpènes

Nous venons de voir les transformations très diversifiées et sélectives de l'α-chlorotriénone **2**. Celle-ci est un composé de choix dans la synthèse d'un grand nombre de terpénoïdes naturels possédant le squelette bicyclo[5.3.0]décane, notamment les sesquiterpènes (Figure 14).

Figure 14 : Synthèses totales de produits naturels à partir de notre intermédiaire clé **2**.^{18,19,96,97}

La Figure 14 montre les principales synthèses totales de produits naturels qui ont été effectuées à partir de notre méthodologie de synthèse.^{18,19,96,97} Ces molécules ont toutes été obtenues rapidement et sélectivement à partir de l’ α -chlorotriénone **2** (moins de dix étapes à partir de l’ion tropylium commercial) : citons particulièrement la première synthèse totalement stéréosélective de la (\pm)-gégérine, en seulement cinq étapes (huit étapes à partir de l’ion tropylium), et sans protections de fonctions.^{19d}

Cette méthodologie d’accès aux terpénoïdes ayant ainsi démontré son efficacité, nous avons décidé de nous atteler au défi que représente la synthèse des thapsigargines (Schéma 20). Nous avons en effet les outils synthétiques mais aussi l’expérience en synthèse totale nous paraissant nécessaires pour accomplir une telle tâche. Les approches synthétiques que nous avons alors tour à tour envisagées ont toutes eues pour objectif commun d’éviter au maximum les protections de fonctions et d’exploiter au mieux la sélectivité de notre substrat, tout en laissant entrevoir une forte diminution du nombre d’étapes, comparée à la seule synthèse totale des thapsigargines existante.¹⁷

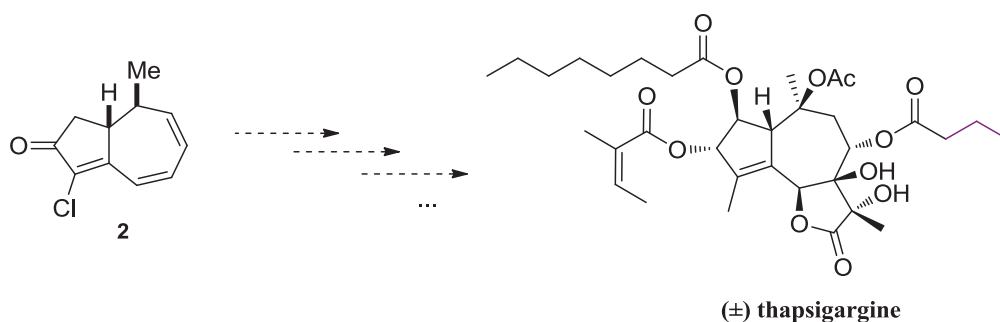


Schéma 20 : De la chlorotriénone à la Tg.

Nous devons noter aussi que notre stratégie implique une synthèse racémique des produits finaux. Cependant, des travaux sont en cours au laboratoire dans le but d’obtenir notre intermédiaire clé **2** de manière énantiopure. Nous cherchons en effet à mettre au point une méthode de cycloaddition [2+2] énantiosélective du dichlorocétène sur le 7-méthylcycloheptatriène **19**. Cet objectif revêt une importance particulière car il permettrait de transformer toutes les synthèses non-asymétriques précédentes effectuées au laboratoire en voies énantiosélectives, dont évidemment la stratégie d’accès aux thapsigargines.

II.4. Résultats et discussion

II.4.1. Une stratégie *via* l'addition de cétones-acétals

II.4.1.1. Stratégie de fonctionnalisation

Maintenant que nous avons vu les outils à notre disposition pour fonctionnaliser la chlorotriénone, nous allons pouvoir dégager les grandes lignes de notre première voie d'accès à la Tg (Figure 15). On distinguera pour cela deux pôles, nord-ouest et sud-est, ainsi que deux pôles périphériques.

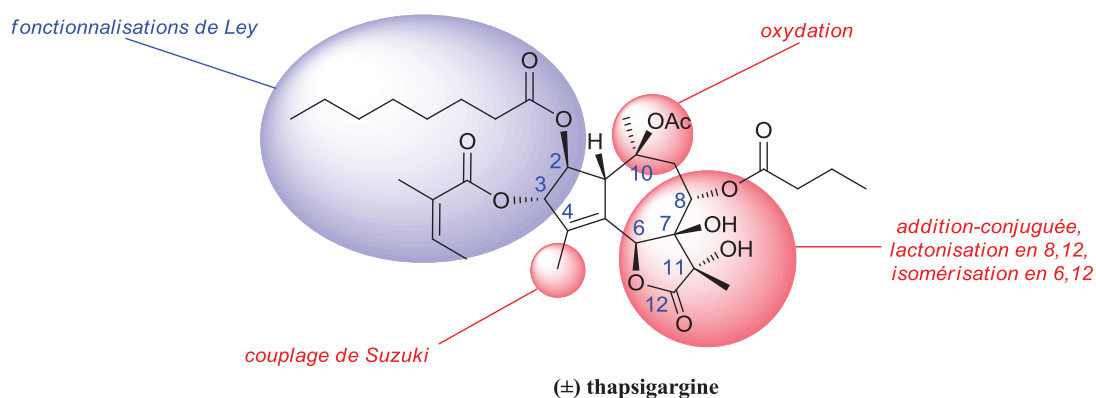


Figure 15 : Stratégie d'ensemble pour l'accès à la Tg.

Il faut d'abord mettre à part le pôle nord-ouest de la Tg, en effet, la tâche nous a été d'emblée facilitée par les travaux de S. V. Ley dans sa propre synthèse (Schéma 4).¹⁷ Celui-ci a décrit la fonctionnalisation stéréosélective des esters en C2 et C3 sur une cyclopentanone (Schéma 21). Soit en détail : oxydation de l'énol silylé de la cyclopentanone **30** pour former l'alcool en C2 (**31**), et réduction stéréosélective de la cétone, guidée par l'alcool en C2, lui-même greffé par une fonction SEM (**13**). Nous avons programmé l'introduction de ces étapes au dernier moment de la synthèse, sur un substrat proche de celui de S. V. Ley.

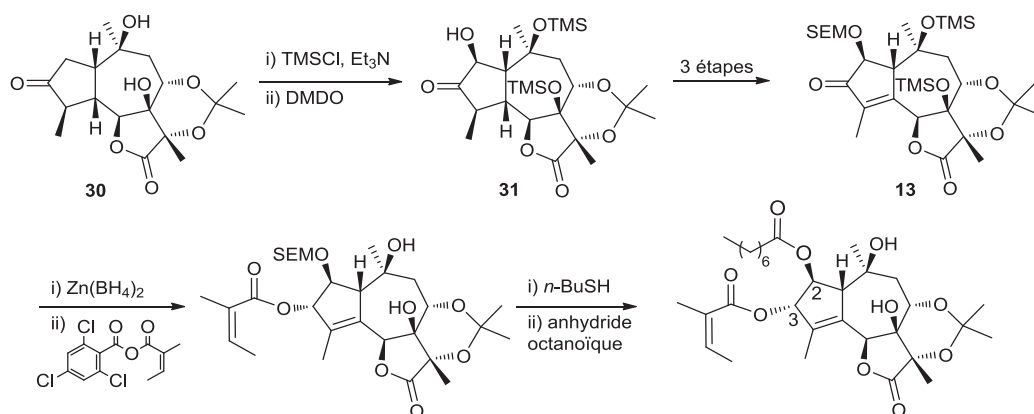


Schéma 21 : Introduction des esters octanoïque et angélique par S. V. Ley.¹⁷

Le pôle sud-est était, quant à lui, particulièrement stratégique, et l'étape clé de sa construction était l'addition conjuguée d'un cétène-acétal en C7 (Figure 15). Notre idée était alors de prendre appui sur nos méthodes de lactonisation en C8 (lactones 8,12), car elles s'étaient révélées efficaces par le passé dans la synthèse de sesquiterpènes lactones (Schéma 22) : il s'agissait soit de procéder à l'iodolactonisation directe en C8 (1),^{18,19b} soit de trans-lactoniser de C6 à C8 (2).^{19d} Dans notre synthèse de la Tg, le pari était alors d'isomériser la lactone de la position 8 à la position désirée 6 (lactone 6,12).

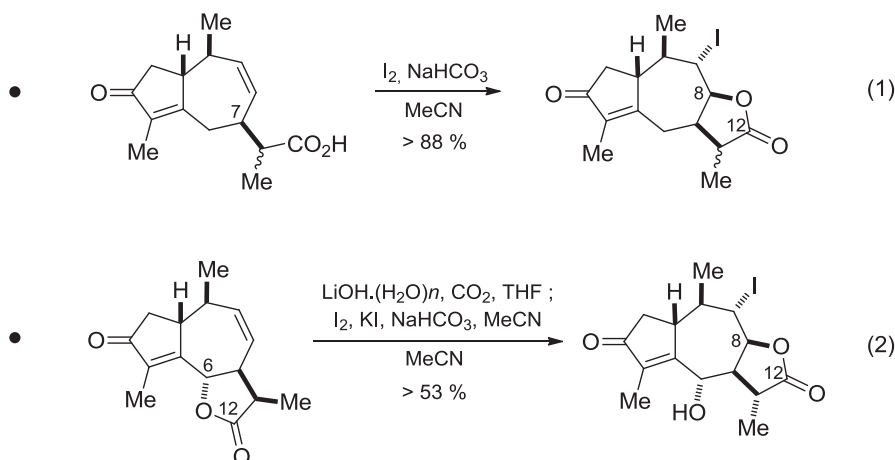


Schéma 22 : Lactonisation (1) et trans-lactonisation (2).^{18,19b,d}

Il nous reste à aborder deux éléments de synthèse, et d'abord le couplage de Miyaura-Suzuki (transformation chlore → méthyle en C4). La seule contrainte était de l'effectuer après addition conjuguée du cétène-acétal : il faut souligner que nos additions conjuguées sont nettement plus favorables sur des énones α-chlorées, plutôt que α-méthylées.⁹⁶ La fonctionnalisation en C10 (une oxydation, formellement) était de son côté dépendante des transformations du pôle sud-est de la Tg. Nous l'aborderons plus en détail dans quelques

lignes, mais en attendant, nous pouvons d'ores et déjà établir une rétrosynthèse à partir de l'ensemble des points que nous venons de voir (Schéma 23).

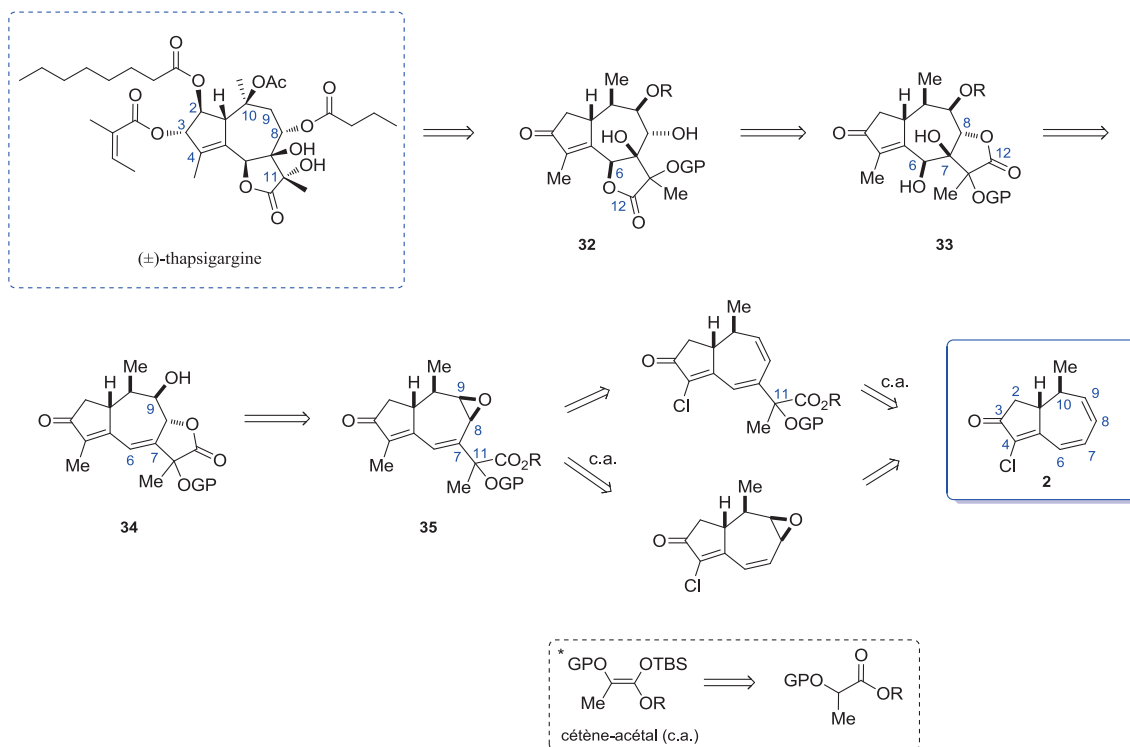


Schéma 23 : Rétrosynthèse de la Tg via addition conjuguée d'un cétène-acétal.

Ainsi les étapes d'estérification stéréosélectives en C2 et C3 décrites par Ley¹⁷ permettraient d'accéder à la Tg à partir d'un intermédiaire avancé du type **32** (si bien sûr, l'oxydation en C10 est possible). Ce dernier présente la lactone 6,12 issue d'une isomérisation de la lactone 8,12 de **33**. Le diol en C6-C7 étant alors issu d'une dihydroxylation de type Upjohn sur **34** – à priori diastéréosélective, car en jonction de cycle. A ce stade, et comme mentionné plus haut, la lactone 8,12 de **34** est formée par lactonisation de l'ester C11 sur un époxyde en C8-C9. Le substrat **35**, précurseur de la lactonisation, est donc issu de deux réactions à partir de l'α-chlorotriénone de départ **2** : l'addition conjuguée 1,6/réoxydation en triénone, et l'époxydation sélective en C8-C9. Leur chronologie dépend alors de la stéréochimie obtenue en C11, nous souhaitons en effet la configuration *S*.

Nous n'avons pas précisé la stratégie d'oxydation en C10 sur le schéma précédent, et ce par souci de clarté. Mais celle-ci se laisse deviner : la lactonisation en 8,12 sur **35** laisse apparaître un alcool en C9, celui-ci peut être transformé en groupement partant pour former, nous l'espérons alors, une double liaison C9-C10. Celle-ci devait être une bonne base de départ pour l'introduction stéréosélective de l'acétate en C10 (après une époxydation suivie

d'une ouverture réductive, par exemple). Nous avons aussi envisagé d'autres méthodes d'oxygénation plus directes – et plus précoces – en C10, notamment sur la chlorotriénone **2** et ses dérivés. En effet, au-delà de la Tg, un grand nombre de composés naturels qui incorporent le bicyclic[5.3.0]décane possèdent un oxygène dans cette position. Des études ont déjà été faites au laboratoire, mais sans succès. Nous détaillerons plus loin ces recherches.

Nous allons maintenant développer nos travaux concernant la fonctionnalisation du pôle sud-est de la Tg. La première étape étant l'addition conjuguée 1,6 d'un cétène-acétal, dite aussi réaction de Mukaiyama-Michael.^{98,99,100}

II.4.1.2. Addition conjuguée de 2-alkoxy-cétènes-acétals-silylés (acycliques)

On a pu remarquer que le cétène-acétal nécessaire à notre synthèse diffère de ceux utilisés habituellement au laboratoire : il doit permettre d'introduire un ester et un alcool tertiaire en C11. Notre cétène-acétal sera donc l'énol silylé d'un α -hydroxy-ester, et nous verrons par la suite en quoi cette fonction oxygénée supplémentaire interférera avec nos essais d'addition conjuguée.

Nous avons étudié la réactivité de ce type de cétènes-acétals à partir d'un modèle : le dérivé silanique **38** (Schéma 24). Ce dernier est formé en deux étapes : d'abord la *O*-méthylation du (*S*)-lactate de méthyle **36**, puis l'énolisation de **37** par le LDA, suivie du piégeage au TBDMSCl.¹⁰⁸

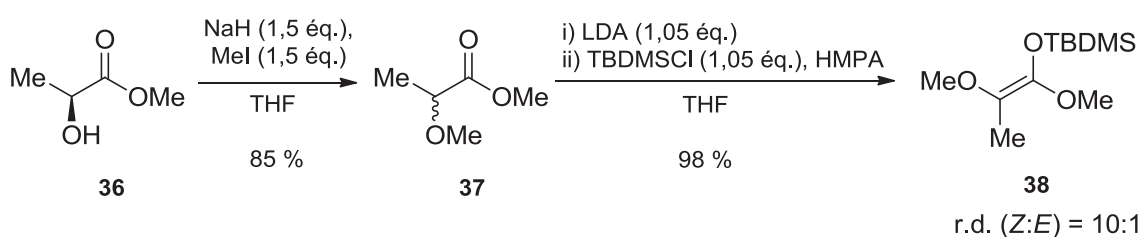


Schéma 24 : Formation du cétène-acétal α -méthoxy **38**.

On obtient alors majoritairement l'énol silylé **38** de géométrie *Z*, ce qui s'explique par une chélation de la fonction méthoxy en α (Figure 16).

¹⁰⁸ Heathcock, C.; Pirrung, M. C.; Young, S. D.; Hagen, J. P.; Jarvi, E. T.; Badertscher, U.; Märki, H.-P.; Montgomery, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8161-8174.

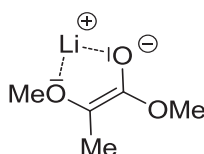


Figure 16 : Chélation de l'énolate lithié.

Bien sûr, cette fonction α -méthoxy pouvait difficilement faire réapparaître l'alcool correspondant, après addition du cétène-acétal **38** (Schéma 25). Mais dans un premier temps, nous avons pris le parti d'utiliser ce cétène modèle, pour nous affranchir d'un groupement protecteur plus labile, ce qui aurait pu perturber l'interprétation de nos résultats d'addition par la suite.

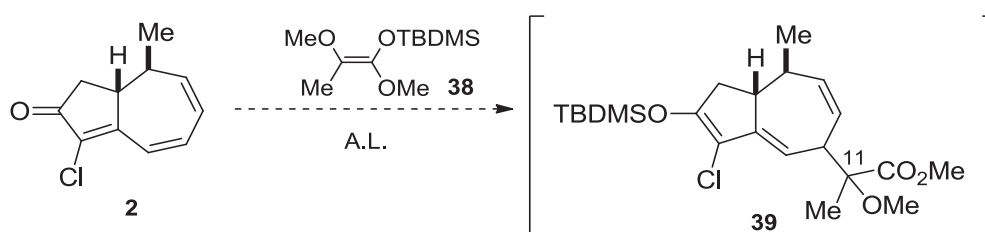


Schéma 25 : Addition conjuguée 1,6 du cétène-acétal modèle **38** sur la triénone **2**.

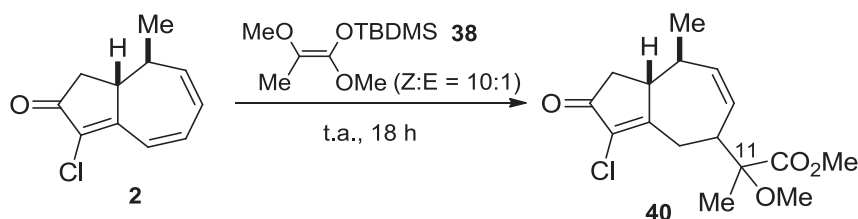
Il faut aussi préciser que le choix de la géométrie *Z* du cétène était arbitraire, la seule chose importante étant alors de manipuler un isomère pur (ou très majoritaire). Notre hypothèse était que la géométrie *Z* ou *E* du cétène de départ pouvait, peut-être, orienter la configuration du produit d'addition en C11 (*R* ou *S*). Auquel cas, si la stéréochimie obtenue avec l'isomère *Z* se révélait être la mauvaise, l'isomère *E* du cétène-acétal modèle pouvait être synthétisé majoritairement (un groupement encombrant sur l'oxygène en alpha du lactate – TBDMS par exemple – empêcherait la chélation de l'énol lithié, donc favoriserait l'énol *E*).¹⁰⁹ La configuration de nos futurs produits ne serait déterminée que plus tard, au gré de leur cristallisation. Voilà pourquoi nous avons d'abord cherché à obtenir de bons ratios diastéréomériques en C11.

Avec notre réactif modèle en main, nous avons alors cherché les conditions d'addition 1,6 nous permettant d'obtenir la meilleure diastéréosélectivité en C11. Avec pour cela, la possibilité de moduler le solvant et l'acide de Lewis (A.L.). Sur ce dernier point, nous devons restreindre nos choix, l'A.L. devant être suffisamment doux pour permettre le piégeage de l'énol **39** *in situ* par PhSeCl (n'oublions pas que le système conjugué doit être restauré en C6-C7 après l'oxydation du sélénium). Le TiCl_4 , bien connu en réaction de Mukaiyama,¹⁰² est un

¹⁰⁹ Yamamoto, H.; Hattori, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5301-5303.

exemple à éviter car l'énol silylé **39** « s'hydrolyse » dans le milieu après addition 1,6. Voilà pourquoi nous nous sommes d'abord concentrés sur le perchlorate de lithium, un acide de Lewis doux et compatible avec les énols silylés.¹⁰¹

Les premiers résultats (sans piégeage avec PhSeCl pour l'instant) nous ont donné des rendements d'addition et des ratios diastéréomériques assez modestes (Tableau 1). Parmi les solvants utilisés, le 1,2-dichloroéthane nous a donné les meilleurs résultats (Entrée 2), nous l'avons conservé par la suite en espérant pouvoir optimiser les conditions réactionnelles. On notera par ailleurs que la conversion est rarement totale et qu'il reste toujours du produit de départ en fin de réaction, qu'il faudra alors séparer du produit final.



Entrée	Conditions	Rdt (%) ^a	r.d. C11
1	LiClO ₄ (5 %mol), CH ₂ Cl ₂	19	1,1:1
2	LiClO₄ (5 %mol), DCE	41	2,5:1
3	LiClO ₄ (1 M), DME	0	–

^a Rendement isolé basé sur la récupération du produit de départ

Tableau 1 : Choix du solvant pour l'addition conjuguée.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié les conditions de piégeage du dérivé silylé **39**, nécessaires afin de reformer le motif triénone (Schéma 26). Comme nous l'avons vu, les conditions classiques font intervenir PhSeCl, ce qui nécessite une troisième étape d'oxydation par H₂O₂, pour enclencher une syn-élimination. Une autre méthode bien connue est celle développée par Saegusa : elle consiste à piéger l'énol silylé par du Pd(II), celui-ci se β-élimine ensuite pour former l'énone désirée.¹¹⁰ Nous avons exploité ces deux conditions (Tableau 2).

¹¹⁰ Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011-1013.

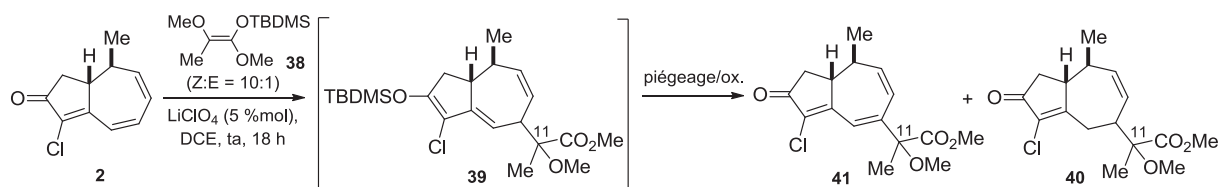


Schéma 26 : Addition 1,6 et piégeage/oxydation pour former la triénone 41.

Entrée	Conditions de piégeage/oxydation	Enol silylé 39 isolé ?	Rdt de 41 (%) ^a	Rdt d'hydrolyse en 40 (%)
1	PhSeCl (2 éq.), CH ₂ Cl ₂ , puis H ₂ O ₂	non	5	10
2	PhSeCl (2 éq.), CH ₂ Cl ₂ , puis H ₂ O ₂	oui	0	12
3	Pd(OAc) ₂ (1,05 éq.), MeCN ¹¹⁰	non	25	0
4	Pd(OAc) ₂ (1,05 éq.), MeCN	oui	12	12
5	Pd(OAc) ₂ (1,05 éq.), DMSO	oui	20	16
6	Pd(OAc) ₂ (1,05 éq.), DTBMP ^b (1,05 éq.), MeCN	oui	6	6
7	Pd(OAc) ₂ (1,05 éq.), NaOAc (1,05 éq.), DMSO	non	0	0
8	Pd(OAc) ₂ (1,05 éq.), Li ₂ CO ₃ (1,05 éq.), MeCN	non	7	0
9	Pd(OAc)₂ (0,5 éq.), BQ^c (0,5 éq.), MeCN	non	46	0
10	Pd(OAc) ₂ (5 %mol), dppe (5 %mol), AlI ₂ (CO) (2 éq.), MeCN ¹¹¹	non	0	nd ^d

^a Rendement isolé basé sur la récupération du produit de départ. Le produit est obtenu sous la forme de deux diastéréomères en C11 (r.d. = 2,5:1). ^b 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthyl-pyridine. ^c 1,4-Benzoquinone. ^d non déterminé

Tableau 2 : Catalyse par LiClO₄ et réoxydation.

Les résultats d'addition/réoxydation *one pot* ont été très décevants avec PhSeCl, avec un rendement faible pour la triénone fonctionnalisée 41, et la présence notable du produit d'hydrolyse 40 de l'énol silylé (Entrée 1). Par contre, l'oxydation par le Pd(II) a donné de

¹¹¹ Tsuji, T.; Minami, I.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5635-5638.

meilleurs rendements (Entrée 3). Afin d'y voir plus clair, nous avons isolé l'éther d'énol (Entrées 2, 4, 5)¹¹² : la conversion observée était de l'ordre de 70 à 90 % pour celui-ci en RMN ¹H. Mais sa très grande sensibilité à l'acidité le rendait difficilement manipulable, il fallait donc absolument le piéger *in situ*.

Il était ainsi probable que l'énol silylé **39** se soit partiellement hydrolysé dans les conditions de Saegusa *one pot*, par des traces d'acide acétique issues de Pd(OAc)₂ par exemple. Nous avons donc par la suite repris cette voie et ajouté des bases de Brønsted pour stabiliser l'énol silylé (Entrées 6 à 8), sans résultats. Par contre, l'utilisation d'un co-oxydant du palladium – la 1,4-benzoquinone (BQ) à 50 %mol⁻¹¹³ nous a donné un meilleur rendement recyclé de 46 % (Entrée 9). Cependant, il faut voir que ce rendement tient compte de la récupération du produit de départ, sans quoi il chute à 20 %... A ce stade, on peut conclure que : 1) les conditions d'oxydation de Saegusa sont plus efficaces que celles impliquant le sélénium, 2) l'addition conjuguée 1,6 est très peu satisfaisante pour l'instant.

Nous avons par la suite mis de côté LiClO₄ et utilisé d'autres acides de Lewis (Tableau 3). La difficulté a été ici de trouver un acide de Lewis suffisamment puissant pour catalyser l'addition conjuguée, tout en évitant l'hydrolyse de l'intermédiaire silylé, avec bien sûr la contrainte supplémentaire d'induire une stéréosélectivité en C11. A titre d'exemple, HfCl₄ a été sans effet (Entrée 1), tandis que le Cu(OTf)₂ a produit une addition rapide avec une sélectivité de 3,5 pour 1 en C11, mais suivie d'hydrolyse/dégradation de l'énol (Entrée 2). Le Sc(OTf)₃ (Entrée 4)¹¹⁴ s'est quant à lui révélé moins intéressant que InCl₃ (Entrée 3).¹¹⁵ Ce dernier a été le meilleur compromis, car suffisamment doux pour laisser intact l'énol, tout en facilitant une addition conjuguée rapide et totale en une heure, et ce avec le meilleur rendement d'addition jusqu'ici : 42 % (non recyclé). Par contre la diastéréosélectivité en C11 était décevante (1,6:1) par rapport à la catalyse faisant intervenir LiClO₄ (Tableau 1, Entrée 2).

¹¹² Pour le traitement (basique) des l'énols silylés : Ihara, M.; Suzuki, S.; Taniguchi, N.; Fukumoto, K. *Synlett* **1993**, 435-436.

¹¹³ En dessous de 0,5 éq. de benzoquinone, le rendement baisse notablement ainsi que la vitesse de réaction (voir réf. 110).

¹¹⁴ Pour l'utilisation de Sc(OTf)₃ en réaction de Mukaiyama-Michaël : Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Ishitani, H.; Araki, M. *Synlett* **1993**, 472-474.

¹¹⁵ Pour l'utilisation de InCl₃ en réaction de Mukaiyama-Michaël : Loh, T.-P.; Wei, L.-L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7615-7624. Pour des exemples d'utilisation en réaction de Mukaiyama-aldol : (a) Loh, T.-P.; Pei, J.; Cao, G.-Q. *Chem. Commun.* **1996**, 1819-1820. (b) Mukaiyama, T.; Ohno, T.; Han, J. S.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1991**, 949-952.

Entrée	Acide de Lewis ^a	Conditions de piégeage/oxydation	Rdt de 41 (%) ^b	Rdt de 40 (%) ^b	r.d. en C11
1	HfCl ₄	–	0	0	–
2	Cu(OTf) ₂	Pd(OAc) ₂ (1,05 éq.), MeCN	6	7	3,5:1
3	InCl ₃ ¹¹⁵	Pd(OAc) ₂ (1,05 éq.), MeCN	42	0	1,6:1
4	Sc(OTf) ₃ ¹¹⁴	Pd(OAc) ₂ (1,05 éq.), MeCN	28	5	1,3:1

^a Acide de Lewis 5 %mol, dans le DCE, cétène-acétal **38**. ^b Rendement isolé sans recyclage.

Tableau 3 : Etude des acides de Lewis dans l'addition conjuguée 1,6.

La réaction d'addition 1,6 ayant donné ses meilleurs rendements avec InCl₃, nous avons ensuite orienté nos efforts sur l'optimisation de l'étape d'oxydation au palladium, pour nous affranchir des quantités importantes de Pd(OAc)₂ nécessaires (Tableau 4).

Entrée	Conditions de piégeage/oxydation	Rdt de 41 (%) ^a	Rdt de 40 (%) ^a
1	Pd(OAc) ₂ (1,05 éq.), MeCN	42	0
2	Pd(OAc) ₂ (0,5 éq.), BQ ^b (0,5 éq.), MeCN	34	nd ^c
3	Pd(OAc) ₂ (10 %mol), O ₂ , DMSO ¹¹⁶	0	nd
4	Pd(OAc) ₂ (10 %mol), O ₂ , Cu(OAc) ₂ (10 %mol), DMSO	21	nd
5	Pd(OAc) ₂ (15 %mol), CuCl ₂ (10 %mol), NaOAc (10 %mol), O ₂ , MeCN, 60 °C	traces	30
6	Pd(OH) ₂ /C (20 %Pd, 0,5 éq.), Na ₂ HPO ₄ (1 éq.), <i>t</i> BuOOH (0,6 éq.), CH ₂ Cl ₂ , O ₂ ¹¹⁷	0	nd
7	PhSeCl (2 éq.), CH ₂ Cl ₂ , puis H ₂ O ₂	34	9

Conditions d'addition conjuguée : InCl₃ (5 %mol), cétène-acétal **38**, DCE, 1 h à t.a.^a Rendement isolé sans recyclage (conversion totale lors de l'addition conjuguée avec r.d. = 1,6:1). ^b 1,4-Benzoquinone. ^c non déterminé.

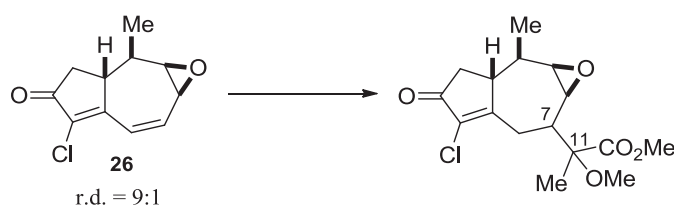
Tableau 4 : Optimisation des conditions de piégeage/oxydation suite à l'addition catalysée par InCl₃.

Nous avons utilisé plusieurs systèmes d'oxydation utilisant le palladium en quantité catalytique et des oxydants terminaux tels la benzoquinone (Entrée 2), l'oxygène moléculaire

(Entrées 3, 4 et 5),¹¹⁶ ou l'hydroperoxyde de *tert*-butyle (Entrée 6).¹¹⁷ Malheureusement, le système catalytique faisant intervenir la benzoquinone (BQ) n'est pas suffisamment attractif (Entrée 1), et dans les autres conditions, les rendements sont faibles, voire nuls. Malgré cela, l'utilisation de PhSeCl restait moins avantageuse que l'utilisation d'un équivalent de palladium (Entrée 7).

Il apparaissait clair alors qu'il n'était pas possible d'effectuer cette réaction avec une quantité catalytique de palladium, ce qui était une sérieuse limitation pour une étape aussi précoce de la synthèse.

Nous avons ensuite effectué la réaction d'addition 1,6 sur notre substrat chlorotriénone-époxyde **26** (Tableau 5). Nous espérions alors une assistance électrophile de l'époxyde vis-à-vis de l'A.L. Mais l'époxyde s'est ouvert en présence de nos A.L., pour donner des mélanges complexes. Il nous fallait alors revenir à la chlorotriénone **2** et synthétiser d'autres cétènes-acétals silylés, susceptibles de nous donner de meilleurs résultats.



Entrée	Conditions ^a	Observations
1	LiClO ₄ (5 %mol), DCE	mélange complexe, ouverture de l'époxyde
2	InCl ₃ (5 %mol), DCE	15 % Rdt, ^b en mélange

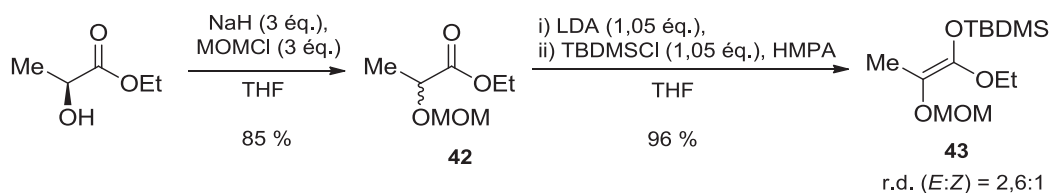
^a cétène-acétal **38** ^b Rendement isolé sans recyclage.

Tableau 5 : Addition conjuguée sur la chlorotriénone époxyde **26**.

Notre cétène-acétal modèle **38** nous ayant montré ses limites, il nous fallait donc étudier d'autres réactifs susceptibles d'être déprotégés sur l'oxygène en α . Nous avons par exemple synthétisé un cétène-acétal protégé sur l'oxygène en α par une fonction méthoxyméthyle (MOM) (Schéma 27).

¹¹⁶ Larock, R. C.; Hightower, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2423-2426.

¹¹⁷ Yu, J.-Q.; Wu, H.-C.; Corey, E.-J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1415-1417.



Malheureusement, nous avons obtenu le cétène acétal **43** avec une mauvaise sélectivité (rapport *E* : *Z* de 2,6:1). On aurait pu s'attendre à une meilleure chélation de l'énol lithié intermédiaire par la fonction OMOM, mais l'encombrement stérique semble avoir joué en faveur du cétène-acétal *E*. Quoiqu'il en soit, les résultats d'addition conjuguée ne sont pas satisfaisants (Tableau 6), et il n'y a même pas de réaction du tout avec InCl_3 (Entrée 2).

Entrée	Conditions ^a	Observations
1	LiClO_4 (5 %mol), DCE	32 % Rdt ^b , r.d. 1:1
2	InCl_3 (5 %mol), DCE	pas de réaction

^a cétène-acétal **43** ^b Rendement isolé basé sur la récupération du produit de départ.

Tableau 6 : Addition conjuguée du cétène-acétal **43**, protégé en α .

II.4.1.3. Addition conjuguée de cétènes-acétals cycliques

Nous avons ensuite tourné nos efforts vers l'addition 1,6 de cétènes-acétals cycliques, ceux-ci étant des dérivés d'acide lactique sous forme acétal, appelés 1,3-dioxolan-4-one (Figure 17).

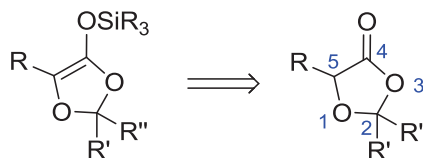


Figure 17 : Cétène acétal cyclique, issu d'une 1,3-dioxolan-4-one.

On notera que ces énols silylés sont nécessairement de géométrie *E*. Leur grand intérêt réside dans la possibilité d'encombrer une des deux faces (*via* R' ou R'' ici), permettant à

priori une stéréosélectivité faciale lors de l'addition 1,6. Les travaux de Seebach^{118,119} sont une référence dans ce domaine, car il a développé en 1984 une méthode d'accès énantiosélective aux énols cycliques *via* les acides lactiques *R* et *S* (Schéma 28). La condensation du pivalaldéhyde sur l'acide lactique donne l'isomère *cis* majoritaire **44**, qui est par ailleurs purifiable. Après l'énolisation, le cétène-acétal **45** a donc conservé la « mémoire » de la configuration de l'acide lactique, ce qui a permis la synthèse des cétènes cycliques **45** de configuration *S* et *R*, issus respectivement des acides lactiques *S* et *R*. Ces substrats ont rencontré beaucoup de succès par le passé dans l'addition diastéréosélective sur des halogénures d'alkyles, des aldéhydes, des cétones...¹²⁰

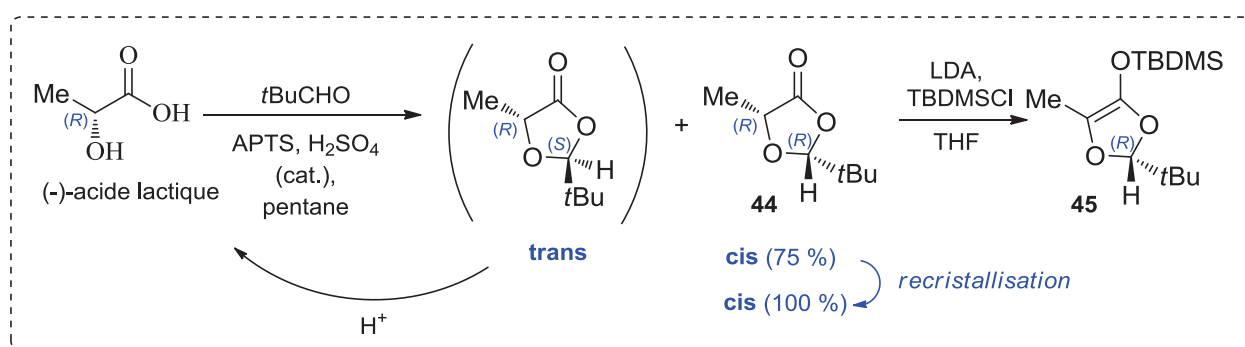


Schéma 28 : Synthèse du cétène-acétal silylé **45**, issu de l'acide lactique *R*.¹¹⁸

On pouvait alors imaginer utiliser cette voie pour s'assurer d'avoir la bonne configuration en C11 (Schéma 29). Et à priori, l'approche de l'énol silylé **45** sur l'énantiomère 1*R*,10*S* de notre chlorotriénone **2** devait donner la bonne stéréochimie *S* en C11 (A'). Notre α-chlorotriénone étant racémique, l'autre énantiomère 1*S*,10*R* devait former un diastéréomère B', peut-être séparable en chromatographie sur gel de silice.

¹¹⁸ Seebach, D.; Naef, R.; Calderani, G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1313-1324.

¹¹⁹ Pour les travaux pionniers : (a) Fráter, G.; Müller, U.; Günther, W. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4221-4224. (b) Farines, M.; Soulier J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, *1*, 332-340. Pour les études plus récentes : Ortholand, J.-Y.; Greiner, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 133-142. Et références citées.

¹²⁰ Exemples choisis : (a) Tietse, L.; Singidi, R. R.; Gericke, K. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9939-9947. (b) Matsuo, K.; Kanayama, M.; Nishiwaki, K.; *Heterocycles* **2006**, *68*, 1401-1407. (c) Zhang, W.; Carter, R. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4209-4212. (d) Barbaro, G.; Battaglia, A.; Guerrini, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4643-4651. (e) Boeckman, R. K.; Yoon, S. K.; Heckendorn, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9682-9684.

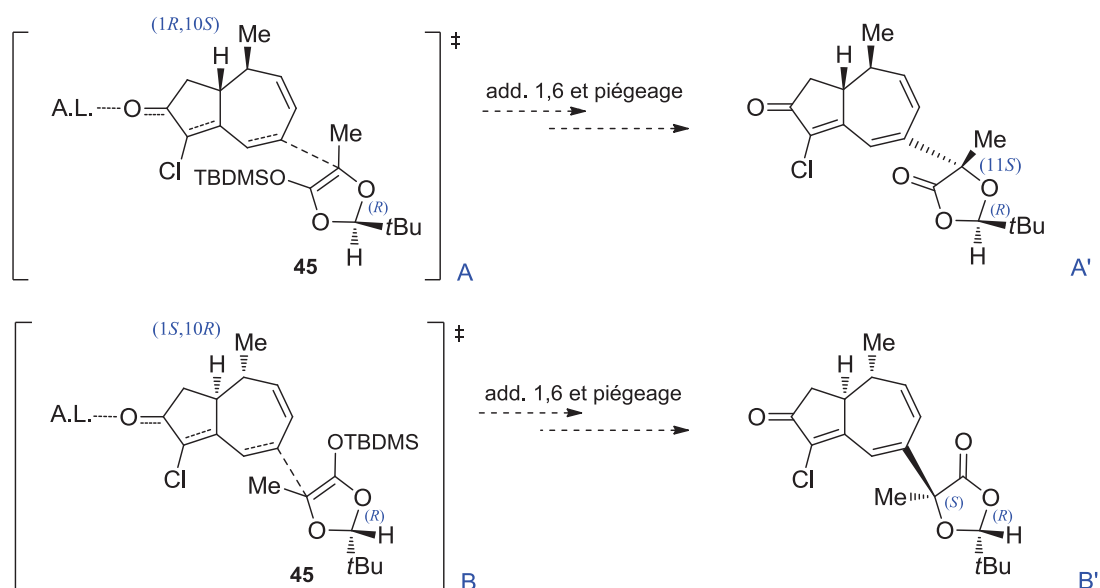


Schéma 29 : Application théorique du cétène-acétal cyclique de Seebach sur 2.

Malheureusement, nous avons dans un premier temps eu beaucoup de difficultés à obtenir la (*R,R*)-1,3-dioxolan-4-one **44** avec de bons rendements et une sélectivité suffisante, à cause notamment de la délicate étape de recristallisation à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Schéma 28). Et les tentatives d'addition 1,6 se sont toutes révélées infructueuses, démontrant une inertie de notre triénone et la dégradation du cétène-acétal.

Ce résultat était évidemment très décevant, mais nous avons quand même fait d'autres essais, à partir d'un cétène-acétal cyclique **46**, achiral cette fois (Schéma 30). Celui-ci a été obtenu par cyclisation de l'acide lactique *S* en présence de 2,2'-diméthoxypropane,¹²¹ puis silylation. Nous l'avons engagé en réaction d'addition 1,6 et piégeage, mais les résultats là-aussi n'ont pas été au rendez-vous, le meilleur rendement étant de 29 % (Entrée 2, Tableau 7).

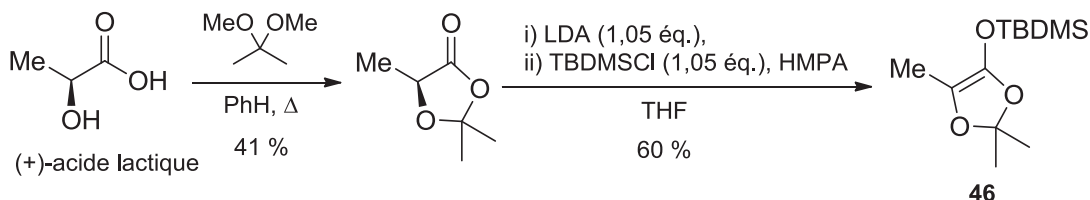


Schéma 30 : Synthèse du cétène-acétal cyclique modèle **46**.

¹²¹ Moorlag, H.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5878-5881.

Entrée	Acide de Lewis ^a	Conditions de piégeage/oxydation	Rdt (%) ^b	Rdt d'hydrolyse (%)
1	InCl ₃ (5 %mol), DCE	–	0	23 %
2	LiClO ₄ (5 %mol), DCE	Pd(OAc) ₂ (0,5 éq.), BQ ^c (0,5 éq.), MeCN	29 ^b	nd ^d
3	LiClO ₄ (5 %mol), DCE	PhSeCl (2 éq.), CH ₂ Cl ₂ , puis H ₂ O ₂	0	nd

^aConditions d'addition conjuguée : Acide de Lewis , cétène-acétal **46**, 1 h à t.a. ^bRendement isolé. ^c1,4-benzoquinone ^d non déterminé

Tableau 7 : Addition conjuguée du cétène-acétal cyclique.

Jusqu'ici, les α -hydroxy cétènes-acétals silylés ne nous ont pas donné les résultats escomptés. Leur utilisation en réaction d'addition conjuguée s'est souvent révélée être difficilement reproductible, les rendements peu élevés en général, et les sélectivités en C11 presque marginales, autant d'argument pour redéfinir notre voie d'accès.

II.4.1.4. Addition conjuguée de cétènes-acétals-silylés simples

Nous sommes donc revenus à l'utilisation de cétènes-acétals non substitués, dont nous avons déjà démontré l'efficacité par le passé.^{18,19b-e} Dans ce cas il s'agissait alors de partir d'un ester propanoïque, et non lactique comme précédemment. Cette option remettait évidemment à plus tard l'introduction de l'alcool tertiaire en C11 sur la Tg. Mais cela nous permettait de valider – ou non – les étapes suivantes, dont la lactonisation en C8. Nous avons alors décidé d'étudier cette lactonisation sur le substrat **25**, par activation électrophile au diiode en C8-C9 (Schéma 31).

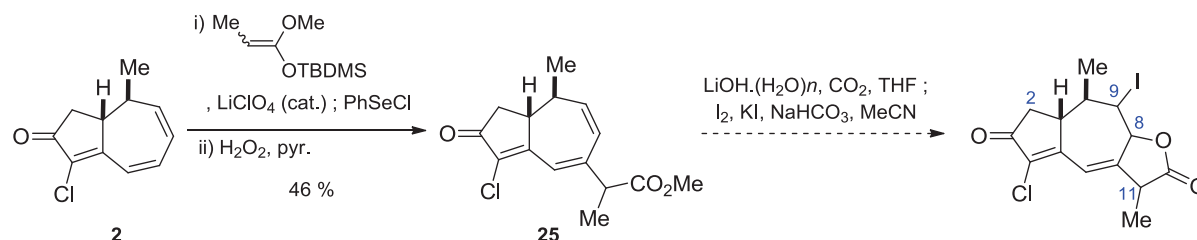


Schéma 31 : Voie nouvelle par iodolactonisation intramoléculaire.

Malheureusement, tous nos essais de cyclisation intramoléculaire ont échoué. L'utilisation de conditions drastiques (chauffage, base forte) a entraîné ici une dégradation rapide de notre produit. Nous en avons donc tiré la conclusion que la géométrie était fortement défavorable à la cyclisation. Le responsable en était le carbone sp^2 supportant l'ester, car nous avons amplement démontré la faisabilité de la réaction avec un carbone sp^3 (Schéma 32).^{19b,d}

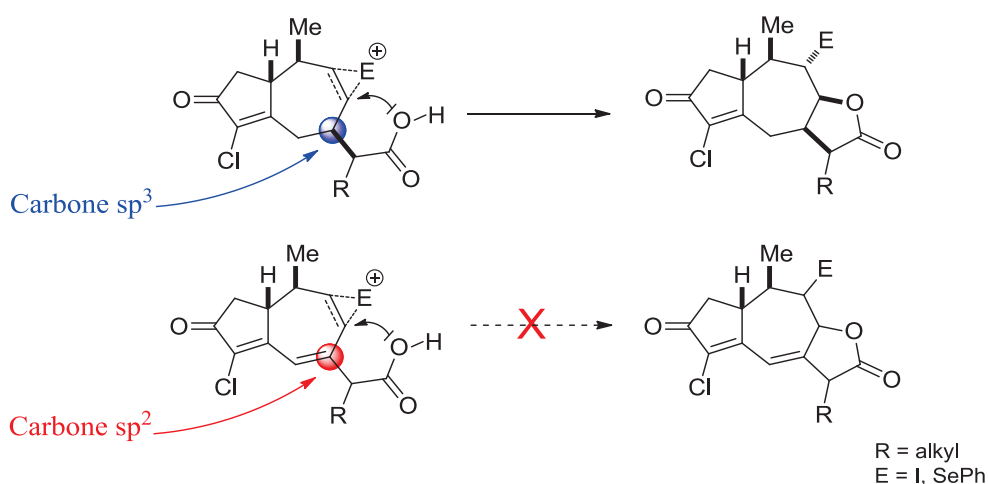


Schéma 32 : Formation de la lactone 8,12.

Cette voie d'accès semblait donc véritablement bouchée. Cependant, un résultat obtenu au laboratoire nous a ouvert des perspectives intéressantes. Les travaux portant sur la synthèse du lindérazulène **50** (un azulène naturel) ont montré que la lactonisation était possible sur un époxyde en C8-C9 (**48**), ceci en présence d'un acide de Lewis assez fort, $BF_3 \cdot Et_2O$ (Schéma 33).¹²²

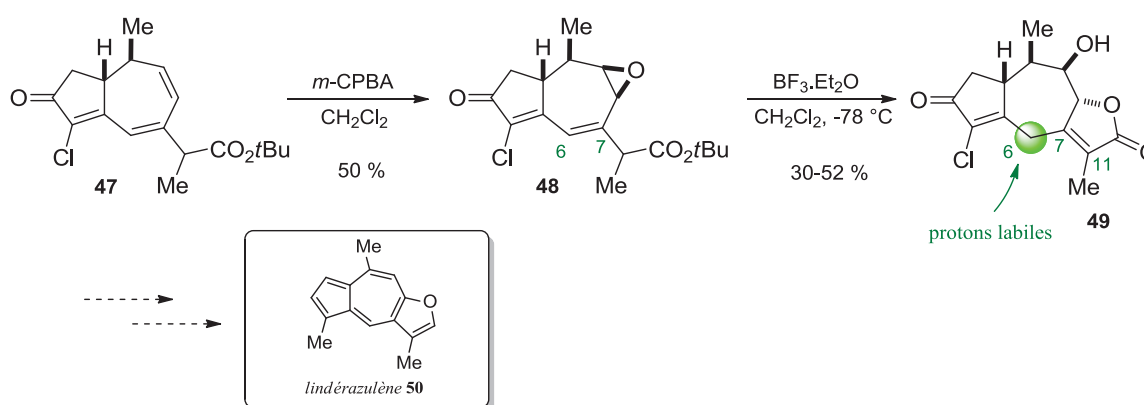


Schéma 33 : Lactonisation (**49**) par ouverture de l'époxyde **48**.

¹²² Travaux de Sébastien Carret, non publiés.

Il a alors été observé une migration spontanée – et imprévue – de la double liaison C6-C7 en C7-C11, pour donner la forme conjuguée de la lactone. La structure **49** a ainsi montré une forte acidité des protons en C6, laissant apparaître une couleur verte fluorescente après déprotonation par l'hydrure de sodium. Il était alors envisageable d'exploiter ce méthylène activé, mais aussi l'oléfine C7-C11, pour faire apparaître les trois fonctions alcool nécessaires dans notre synthèse de la Tg. Une nouvelle stratégie était donc à notre portée.

Le plan envisagé à partir de ce substrat bis-énone **49** nécessitait préalablement une protection de l'alcool secondaire en C9 (**51**), puis le piégeage de l'anion formé en C6 par le *m*-CPBA, pour former **52** (Schéma 34). Ensuite, l'osmylation de la double liaison conjuguée C7-C11 de la lactone **52** devait fournir les deux alcools tertiaires de la Tg dans ces mêmes positions. On pouvait s'attendre a priori à un certain degré de sélectivité faciale : 1) grâce au repliement naturel de la structure, 2) peut-être aussi à l'aide d'une assistance par liaison hydrogène de l'alcool allylique en C6. Tout ceci en évitant évidemment un groupement protecteur trop encombrant sur l'alcool en C9, face β .¹²³ Restait ensuite à trouver les conditions d'isomérisation de la *cis*-lactone-8,12 (**53**) en *trans*-lactone-6,12 (**54**).

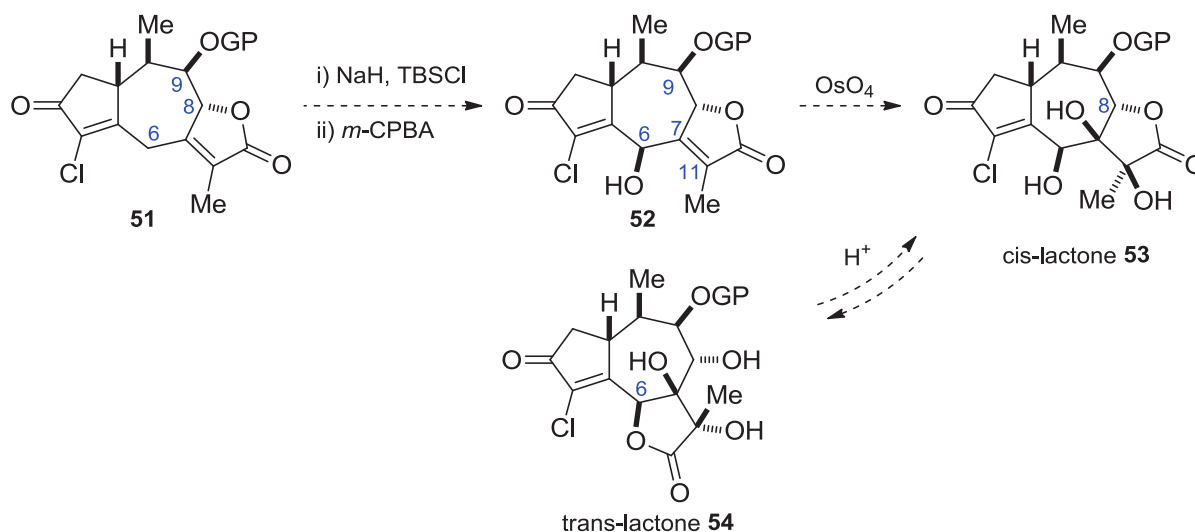


Schéma 34 : Synthèse de la lactone 6,12 de la Tg via la bis-énone **51**.

Tout d'abord, nous avons eu quelques difficultés pour protéger l'alcool secondaire en C9 de la bis-énone **49**. En effet, l'acidité des protons en C6 était telle qu'il était notoirement difficile de ne pas faire des énoles comme réactions secondaires. L'acétylation par exemple, a conduit majoritairement au produit diacétylé **55** (Schéma 35).

¹²³ Ley *et al.* ont rencontré des difficultés dans la dihydroxylation d'une lactone conjuguée similaire, mais encombrée (réf. 17).

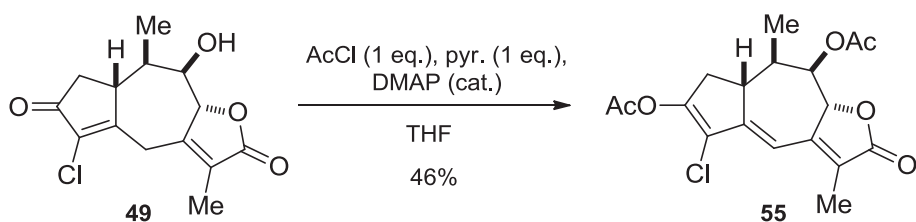


Schéma 35 : Bis-acétylation du composé 49.

Malgré nos efforts, nous n'avons pas non plus réussi à former proprement l'éther d'énol silylé, nécessaire au piégeage avec le *m*-CPBA (voire même le disilylé : sur l'énol et l'alcool). Par ailleurs, en parallèle à cette voie d'accès aux thapsigargines, nous travaillions sur une autre stratégie (comme nous le verrons plus loin) qui se révélera plus rapide et efficace, nous avons donc laissé là notre travail sur la bis-énone 49. Nous croyons cependant que ce substrat est prometteur, et un effort supplémentaire permettrait certainement d'obtenir des résultats intéressants.

Nous allons maintenant faire un détour avant d'aborder la dernière méthode que nous avons envisagé pour construire la lactone 6,12. Le développement qui suit va expliquer notre travail sur la construction indépendante du pôle nord-est de la Tg (Figure 18). Ce n'était pourtant pas notre idée de départ, car nous avons initialement envisagé de faire dépendre ces fonctionnalisations de la lactone 8,12, au sud-est. Les difficultés de la synthèse nous ont amenés à revoir cette position. Ainsi, l'approche indépendante nord-est sera reliée plus loin aux résultats obtenus avec notre voie finale de la Tg.

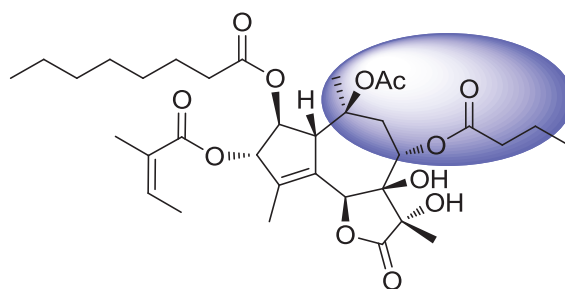


Figure 18 : Pôle nord-est de la Tg.

II.4.2. Stratégie de construction du pôle nord-est

II.4.2.1. Fonctionnalisation sélective de la double liaison C8-C9

Comme nous l'avons vu en introduction, la double liaison C8-C9 de notre α -chlorotriénone **2** est nucléophile, ceci à cause de sa forte déconjugaison du système diénone (Figure 13). Par ailleurs, la face β étant moins encombrée, il a été possible de former une halohydrine régio- et stéréosélectivement par activation avec un *N*-halosuccinimide (Figure 19).¹²⁴

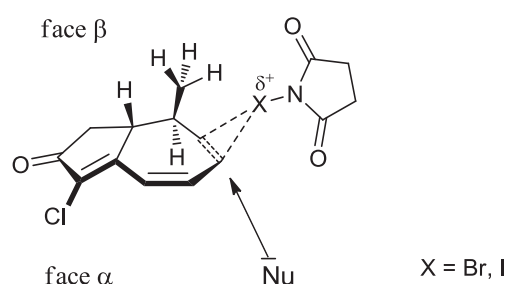


Figure 19 : Représentation de l'approche de NIS/NBS sur l' α -chlorotriénone **2**.

On a obtenu alors deux isomères *trans* **56** avec un ratio diastéromérique acceptable de 9 pour 1 (Schéma 36). Une dernière étape de fonctionnalisation en ester butyrique nous a fourni les diénones **57**. Ces substrats présentaient l'avantage de fournir la bonne stéréochimie de notre ester en C8 et d'avoir un groupement halogéné pouvant peut-être faire une *anti*-élimination en C9-C10 (à la condition de l'existence d'une anti-planarité de la conformation du cycle à sept chaînons).

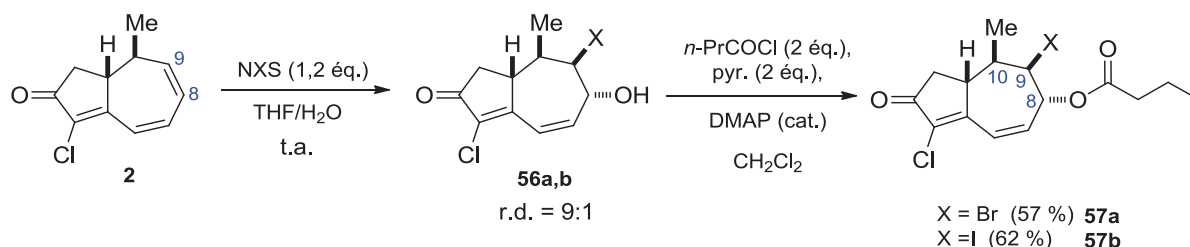


Schéma 36 : Halo-estérification sélective en C8-C9.

¹²⁴ Les régio- et stéréochimies ont été observées par des études RMN COSY et NOESY sur la bromhydrine **56a** (Schéma 36). Résultats non encore publiés : Coquerel, Y., stage post-doctoral ATER, 2003.

Nous avons par ailleurs observé que l'iodo-estérification pouvait se faire en une seule étape et avec un meilleur rendement, en utilisant l'acide butyrique comme réactif et solvant (Schéma 37).¹²⁵

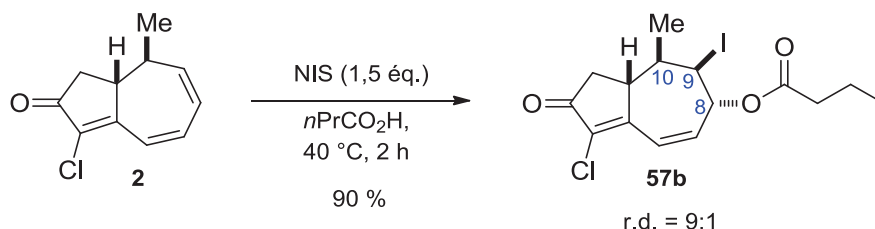


Schéma 37 : Iodo-estérification en une étape.

La suite logique consistait à étudier l'élimination antipériplanaire sélective de HI – en C9-C10 – sur l'iodo-ester **57b**, et si cette réaction avait été beaucoup décrite sur des cycles à six atomes de carbone (Schéma 38),¹²⁶ elle pouvait s'avérer plus délicate pour un cycle à sept atomes de carbones.

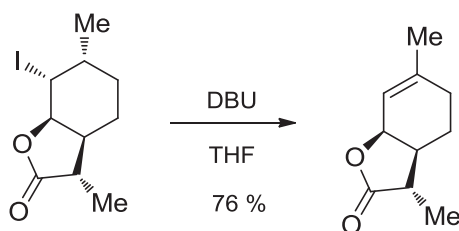


Schéma 38 : Exemple d'élimination sur un motif similaire au nôtre.^{126a}

Nous avons essayé diverses bases organiques telles que *t*BuONa, *t*BuOK, LiHMDS, KHMDS, pour seulement observer la formation de polymères. Le DBU a quant à lui fourni l'acétate d'énol **59** (Schéma 39). Ce produit pouvait être issu de l'isomérisation de la double liaison C9-C10 formée initialement sur **58** (l'anti-élimination de HI en C8-C9 est improbable). Il était dès lors difficile d'envisager de former le produit souhaité en présence de l'énone.

¹²⁵ Adinolfi, M.; Parrilli, M.; Barone, G.; Laonigro, G.; Mangoni, L. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *40*, 3661-3662.

¹²⁶ Exemples choisis : (a) Chavan, S. P.; Kharul, R. K.; Sharma, A. K. Chavan, S. P. *Tetrahedron As.* **2001**, *12*, 2985-2988. (b) Brocksom, U.; Toloï, A. P.; Brocksom, T. J. *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 237-242. (c) Okada, K.; Kondo, M.; Tanino, H.; Kakoi, H.; Inoue, S. *Heterocycles* **1992**, *34*, 589-597. (d) Curran, D. P.; Chen, M.-H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4991-4994.

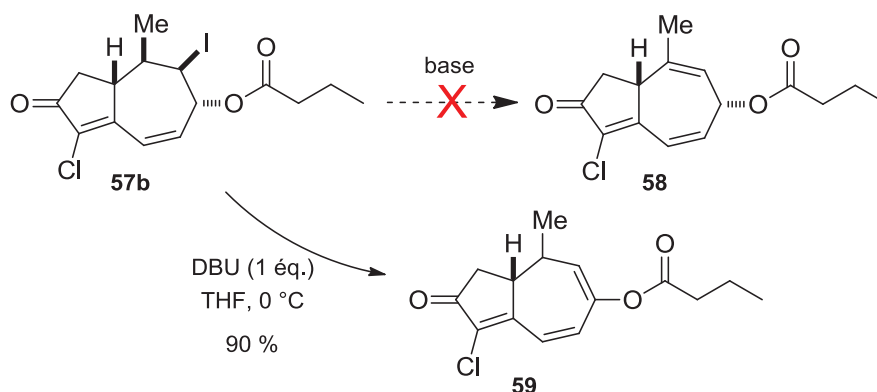


Schéma 39 : Tentative d'élimination de HI sur **57b**.

Nous avons donc hydrogéné l' α -chlorotriénone **57b** et testé les conditions d'élimination au DBU sur le produit **60** ainsi réduit (Schéma 40). Nous avons observé l'apparition de signaux correspondants à un proton et un méthyl vinyliques en RMN ^1H , ce qui confirmerait la formation du produit désiré **61**. Ce dernier semblait néanmoins être en mélange avec un autre composé, peut-être le produit conjugué issu de l'isomérisation de la double liaison en jonction de cycle.

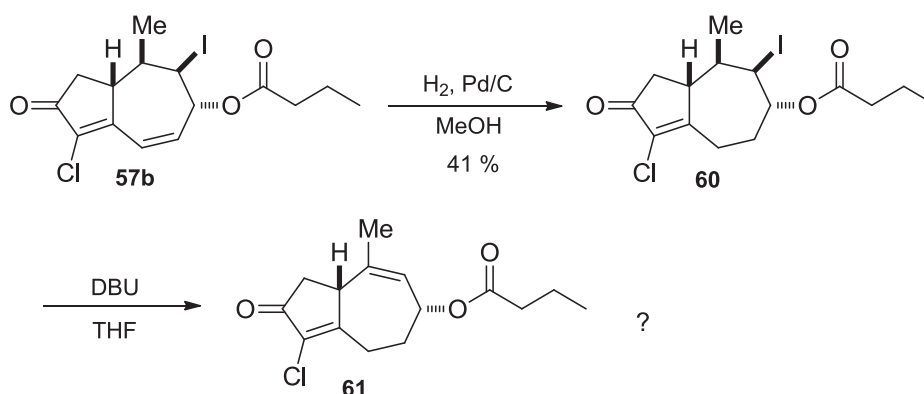


Schéma 40 : Élimination de HI sur le substrat modèle **60** ?.

Une telle oléfine pourrait ainsi être le précurseur idéal pour l'insertion de la fonction acétate en C10 (Schéma 41).¹²⁷ Par exemple *via* l'époxidation diastéréosélective sur la face β , l'ouverture par un hydrure pour former l'alcool tertiaire de type Markovnikov, suivie d'une estérification.¹²⁸ Ou encore par l'introduction directe d'acide acétique en présence d'une

¹²⁷ Pourquoi pas l'envisager directement sur **60**, par élimination de HI/addition d'un acétate ?

¹²⁸ Pour un exemple dans la synthèse d'un STL : Elford, T. G.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1488-1489.

quantité catalytique d'un acide fort.^{129,130} Il nous restait à confirmer par la suite la validité de ces stratégies, après construction de la lactone en 6,12.

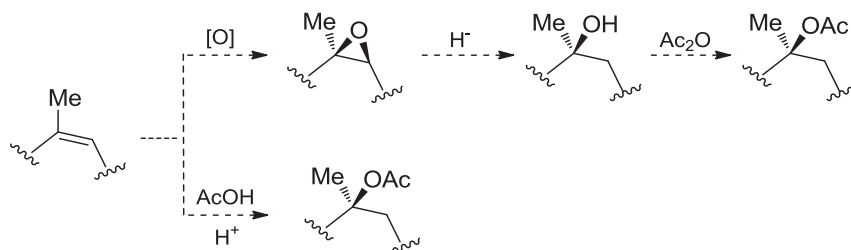


Schéma 41 : Fonctionnalisation de l'oléfine C9-C10.

Après avoir défini le potentiel de l'iodohydrine en C8-C9 pour la fonctionnalisation du pôle nord-est de la Tg, nous avons repris nos conditions d'addition conjuguée 1,6 sur ce substrat (Schéma 42). Et comme nous avons déjà remarqué par le passé de meilleurs rendements d'addition sur les diénones vs triénones, nous pouvions espérer observer un tel effet sur les diénones **56b** et **57b**.

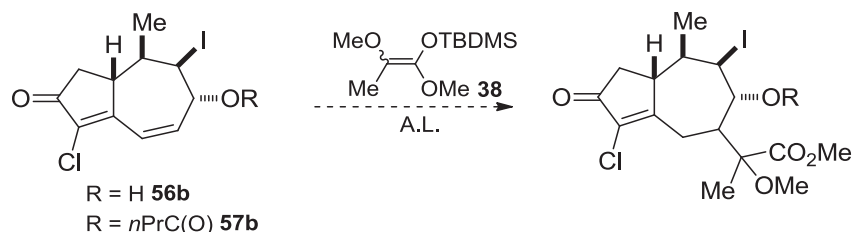


Schéma 42 : Réaction de Mukaiyama-Michael sur des diénones.

Mais nous avons été confrontés ici à une moindre réactivité des cétènes-acétals silylés, et l'utilisation alors nécessaire de quantités stoechiométriques d'acides de Lewis n'a conduit au mieux qu'à la réduction de l'iodohydrine en triénone **2**, en présence de Cu(OTf)₂ et InCl₃ (Schéma 43).¹³¹

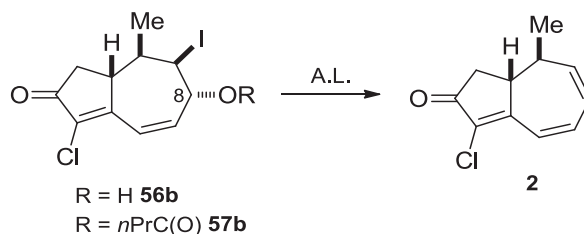


Schéma 43 : Réaction de réduction catalysée par des A.L.

¹²⁹ Tienfenbacher, K.; Mulzer, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2937-2941.

¹³⁰ Voire aussi la méthode d'oxydation de Mukaiyama, en présence de O₂, Co(II) et d'un silane : Isayama, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, 1071-1074.

¹³¹ Pour des exemples de réduction de ce type dans la littérature : Cho, S.; Kang, S.; Keum, G.; Kang, S. B.; Han, S.-Y.; Kim, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 180-182.

Cette tendance s'est aussi observée sur la forme ester en C8. Il semblerait donc que la présence d'un oxygène en C8 (ici sous forme d'ester butyrique) perturbe la réactivité vis à vis d'une addition conjuguée 1,6. Nous verrons plus loin comment nous avons réussi à tirer parti de l'iodo-estérification en position C8-C9, en la rendant compatible avec l'addition conjuguée 1,6 d'un précurseur de lactone (qui ne sera pas un cétène-acétal). Mais avant cela, nous allons exposer nos travaux portant sur l'oxydation allylique – directe – en C10 sur la triénone **2** (Schéma 44). Car même si nous avons une stratégie pour accéder à l'acétate en C10 de la Tg (Schéma 41), celle-ci était indirecte. Et surtout, la chlorotriénone oxygénée **62** était un précurseur de plusieurs produits naturels intéressants.

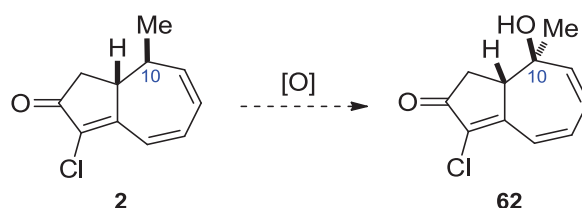


Schéma 44 : Oxydation allylique en C10.

II.4.2.2. Etudes sur l'oxydation directe du carbone C10

Au-delà des thapsigargines, plusieurs sous-familles de sesquiterpènes naturels, de type bicyclo[5.3.0]décane, possèdent une fonction oxygénée en C10 (Schéma 45).¹³² Mais leur accès nous est interdit tant que le verrou de cette fonctionnalisation ne sera pas levé. Car notre solution – indirecte – pour la Tg ne s'appliquerait pas forcément aux autres produits naturels.

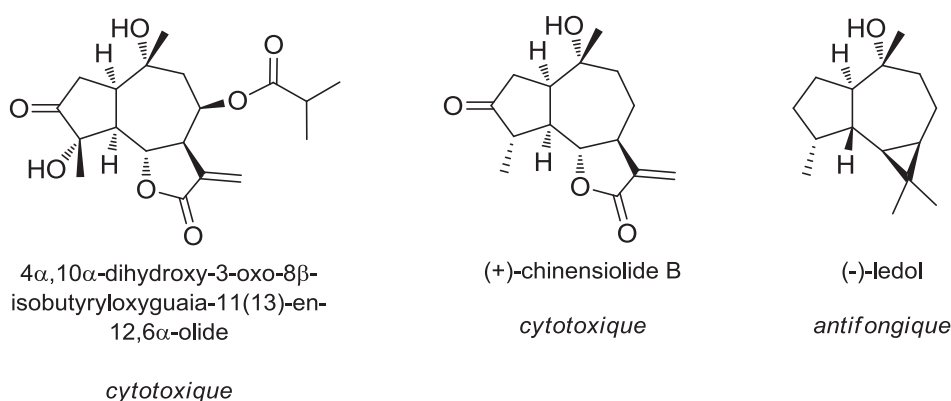


Schéma 45 : Exemples de sesquiterpènes naturels oxygénés en C10.

¹³² Guaïanolide 8-isobutyryle : Gu, J.-Q.; Gills, J. J.; Park, E. J.; Mata-Greenwood, E.; Hawthorne, M. E.; Axelrod, F.; Chavez, P. I.; Fong, H. H. S.; Mehta, R. G.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 532-536. Chiniensolide : Elford, T. G.; Hall, D.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1488-1489. Ledol : Gijssen, H. J. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *48*, 2495-2476.

Nous avons alors repris les travaux menés au laboratoire sur l'oxydation directe en C10,¹³³ sachant par ailleurs que si l'objectif était atteint, l'application à notre synthèse de la Tg l'aurait rendue plus souple. D'un point de vue stratégique, deux options étaient possibles : 1) oxyder directement la chlorotriénone en position allylique (Schéma 44), 2) faire précocement la cycloaddition [2+2] en présence d'un cycloheptatriène oxygéné **63** – issu du cation tropylium **1** – (Schéma 46).

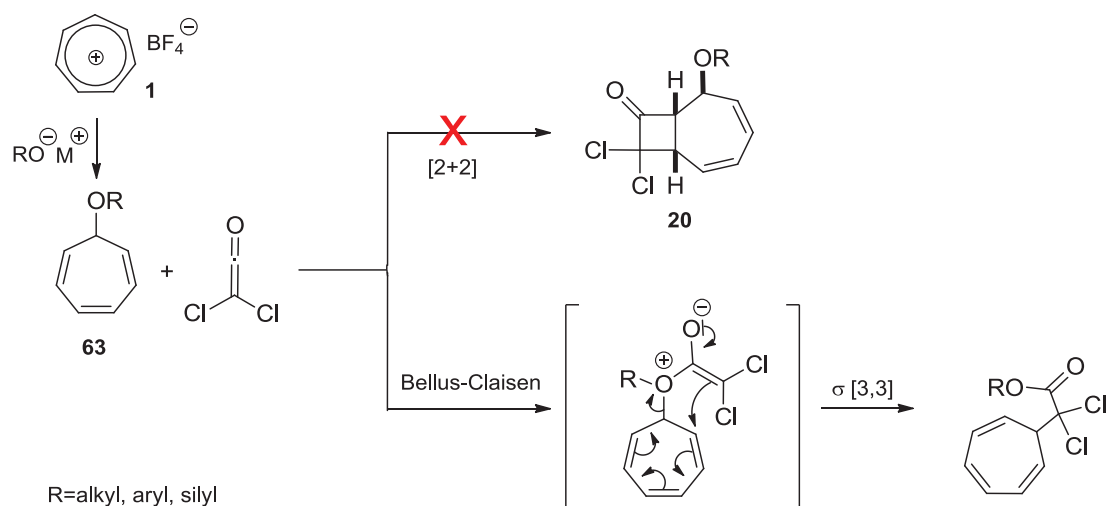


Schéma 46 : Echec des cycloadditions [2+2] sur des cycloheptatriènes oxygénés.

Les travaux précédents au laboratoire ont invalidé cette deuxième option, car les cycloheptatriènes oxygénés font préférentiellement une *O*-addition sur le cétène, suivie d'un réarrangement sigmatropique [3,3], dit de Bellus-Claisen.¹³⁴ Il nous restait alors à essayer d'oxyder directement notre chlorotriénone en position allylique (C10), et nous allons résumer ici les principaux éléments de recherche au laboratoire depuis quelques années. Ces travaux ont été effectués sur la chlorotriénone **28**, non méthylée en C10 – son accès synthétique étant plus rapide. Le dérivé **64** – avec le carbonyle protégé – a aussi parfois été utilisé, afin d'éviter les réactions parasites d'énolisations (Schéma 47).

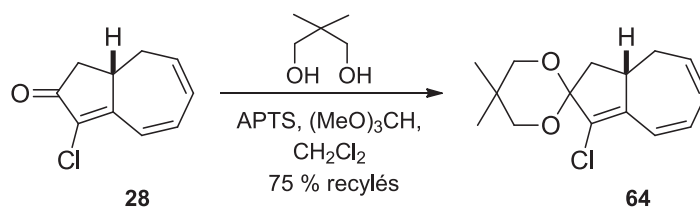


Schéma 47 : Protection du carbonyle de la triénone **28**.

¹³³ Stages de Master 2 de Mounira Benamer, **2006** et de Bick Vivant, **2007**, Université Joseph Fourier, Grenoble.

¹³⁴ Malherbe, R.; Rist, G.; Bellus, D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 860-869.

II. Les thapsigargines – Résultats et discussion

Les premiers tests au laboratoire avaient été effectués avec le réactif classique des oxydations allyliques : le dioxyde de sélénium (SeO_2)¹³⁵ (Tableau 8). Mais les substrats **28** et **64** sont restés inertes au contact d'un équivalent de SeO_2 (Entrée 1). L'ajout à la réaction d'un tampon¹³⁶ (Entrée 2) ou d'un co-oxydant du sélénium¹³⁷ (Entrée 3) n'ont pas donné de résultats probants.

Entrée	Conditions	Substrats	Observations
1	SeO_2 (1 éq.), PhMe, reflux	28 64	pas de réaction
2	SeO_2 (1 éq.), KH_2PO_4 (2,5 éq.), PhMe, reflux ¹³⁶	28 64	pas de réaction
3	SeO_2 (0,5 éq.), <i>t</i> BuOOH (2 éq.), 1,4-dioxanne, reflux ¹³⁷	28 64	produits polaires non identifiés

Tableau 8 : Essais d'oxydation avec le dioxyde de sélénium.

Nous nous sommes tournés vers d'autres méthodes d'oxydation allyliques – moins classiques – généralement opérées par des métaux de transition. Une des plus connues est certainement la réaction de Kharasch et Sosnovsky.¹³⁸ Ces derniers ont découvert en 1958 l'oxydation d'allyles en benzoates d'allyles, en présence de *t*butyl-perbenzoate et par catalyse au cuivre (I) (Schéma 48). Cette réaction avait l'avantage de fournir les produits oxydés sous forme d'un seul isomère en présence l'oléfines terminales.

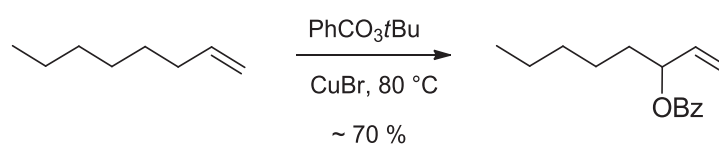


Schéma 48 : Oxydation allylique *via* la réaction de Kharasch-Sosnovsky.¹³⁸

¹³⁵ Rabjohn, N. In *Organic Reactions*, Vol. 24, John Wiley & Sons, New York, 1976, 261.

¹³⁶ Radlick, P. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 960.

¹³⁷ Umbreit, M. A.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5526-5528.

¹³⁸ (a) Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G.; Yang, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 5819-5824. (b) Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 756.

Il n'est pas sans intérêt de rappeler ici le mécanisme de cette réaction¹³⁹ (Schéma 49) : le cuivre permettant dans un premier temps le clivage homolytique de la liaison O-O du peroxyester (1), le radical oxygéné ainsi libéré donne naissance à un radical π -allyle par abstraction d'hydrogène (2). Reste alors l'étape de combinaison avec le carboxylate (3) et la régénération du cuivre (I).¹⁴⁰

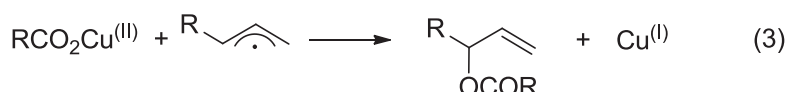


Schéma 49 : Mécanisme de la réaction de Kharasch-Sosnovsky.^{139,140}

Malheureusement, l'application des conditions de Kharasch-Sosnovsky sur notre substrat l'a laissé inchangé (Tableau 9, Entrée 1 et 2). La formation *in situ* du perbenzoate^{139a} n'a à priori formé que le produit d'époxydation en C8-C9 (Entrée 3).

Entrée	Conditions	Substrat	Observations
1	AcOO <i>t</i> Bu (0,5 éq.), CuBr (5 %mol), PhMe, reflux	28	pas de réaction
2	BzOO <i>t</i> Bu (0,5 éq.), CuBr (5 %mol), PhMe, reflux	28	pas de réaction
3	BzOH (0,5 éq.), <i>t</i> BuOOH (0,5 éq.), CuBr (5 %mol), PhMe, reflux ^{139a}	28	époxydation C8-C9

Tableau 9 : Essais d'oxydation allylique via la réaction de Kharasch-Sosnovsky.

La réaction précédente n'est qu'une variante du couple métal de transition/*t*BuOOH dans les réactions d'oxydations allyliques. On peut schématiser alors un mécanisme d'action un peu différent (Schéma 50) : le métal s'oxyde pour former le radical *t*BuOO•, et ce dernier

¹³⁹ (a) Andrus, M. B.; Lashley, J. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 845-866. (b) Walling, C.; Zavitsas, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2084-2090.

¹⁴⁰ Cette dernière étape est sujette à diverses interprétations mécanistiques : une combinaison du cation allyle (issu d'une seconde oxydation) avec l'anion carboxylate, une combinaison de radicaux, ou encore une réaction péricyclique via du cuivre (III). Voir réf. 139a.

remplit alors deux rôles : 1) il forme le radical allylique par abstraction d'hydrogène, 2) il le piège pour former un peroxyde se dégradant en cétone (et non en ester).

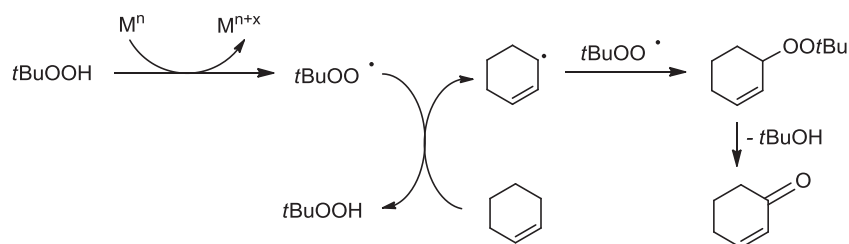


Schéma 50 : Mécanisme général d'oxydation allylique *via* *t*BuOOH/métal de transition.

Ces conditions d'oxydation allyliques ont été appliquées sur **28** et **64**. Le métal de transition peut alors être du cuivre (I)¹⁴¹ (Tableau 10, Entrées 1 et 2), du manganèse (III)¹⁴² (Entrée 3), ou du chrome (0)¹⁴³ (Entrée 4), ce qui n'a mené qu'à la dégradation des produits de départ. L'utilisation récente de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ pour générer le radical *t*-butylperoxy¹⁴⁴ n'a pas non plus été concluante sur **28** (Entrée 5), nous n'avons isolé que le produit d'époxydation en C8-C9.

Entrée	Conditions	Substrats	Observations
1	<i>t</i> BuOOH (3 éq.), CuI (1 %mol), MeCN, reflux ¹⁴¹	28	dégradation
		64	
2	<i>t</i> BuOOH (3 éq.), CuI (1 %mol), PhMe, reflux	28	dégradation
		64	
3	<i>t</i> BuOOH (5 éq.), Mn(OAc) ₃ (10 %mol), tamis 4Å, AcOEt, reflux ¹⁴²	28	dégradation
4	Cr(CO) ₆ (0,5 éq.), <i>t</i> BuOOH (4 éq.), MeCN, reflux ¹⁴³	28	produits multiples non identifiés
		64	
5	PhI(OAc) ₂ (3 éq.), <i>t</i> BuOOH (4 éq.), K ₂ CO ₃ (0,5 éq.), AcOEt, 0 °C ¹⁴⁴	28	époxydation en C8-C9

Tableau 10 : Essais d'oxydation *via* *t*BuOOH/métal de transition.

¹⁴¹ Salvador, J. A. R.; Melo, M. L. S.; Campos Neves, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 119-122.

¹⁴² Shing, T. K. M.; Yeung, Y.-Y.; Su, P. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3149-3151.

¹⁴³ Pearson, A. J.; Chen, Y.-S.; Hsu, S.-Y.; Ray, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1235-1238.

¹⁴⁴ Zhao, Y.; Yeung, Y.-Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2128-2131.

D'autres systèmes d'oxydation ont été explorés, aux mécanismes plus spécifiques (Tableau 11). Il s'agit du couple chrome (VI)/3,5-diméthylpyrazole¹⁴⁵ (Entrée 1), ou alors du palladium, en présence de divers systèmes co-oxydants¹⁴⁶ (Entrées 2 et 3). Là non-plus les résultats n'ont pas été au rendez-vous.

Entrée	Conditions	Substrats	Observations
1	CrO ₃ .DMP ^a (15 éq.), CH ₂ Cl ₂ , -15 °C ¹⁴⁵	28 64	dégradation
2	Pd(OAc) ₂ (5 %mol), MnO ₂ (1,2 éq.), BQ ^b (20 %mol), AcOH, 90 °C ^{146b}	28	pas de réaction
3	Pd(OAc) ₂ (5 %mol), PhI(OAc) ₂ (2 éq.), AcOK (1 éq.), AcOH, 90 °C ^{146a}	28	époxydation en C8-C9

^a 3,5-diméthylpyrazole ^b 1,4-benzoquinone

Tableau 11 : Systèmes oxydants spécifiques.

Notre dernière voie d'étude pour l'oxydation allylique en C10 n'est pas directe à proprement parler, elle nécessite la précomplexation au fer de la chlorotriénone avant oxydation. Nous avons en effet formé des complexes de type η^4 -diène(tricarbonyl)fer, car ceux-ci sont bien connus pour permettre – notamment – la fonctionnalisation en α des diènes 1,3.¹⁴⁷ Prenons l'exemple des cycloheptatriènes, largement étudiés par Pearson¹⁴⁸ (Schéma 51) : le complexe η^4 -diène(tricarbonyl)fer **65** est oxydé par le trityle, pour former le complexe cationique η^5 -diényle **66**. Ce dernier peut alors subir des additions en C1 et C4, et la soude permet notamment l'addition régiosélective de HO⁻ en position 1¹⁴⁹ (la décomplexation se fait ensuite par oxydation du fer avec la triéthylamine *N*-oxyde).

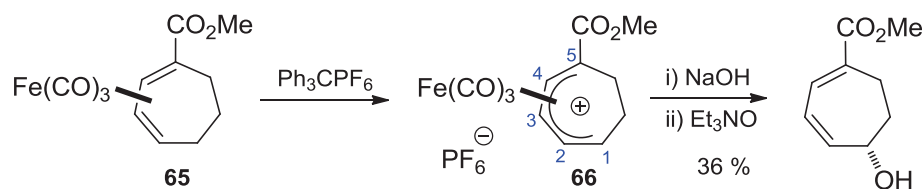


Schéma 51 : Addition terminale de HO⁻ sur le cation η^5 -diényle(tricarbonyl)fer **66**.¹⁴⁹

¹⁴⁵ Samond, W. G.; Barta, M. A.; Havens, J. L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2057-2059.

¹⁴⁶ (a) Pilarski, L. T.; Selander, N.; Böse, D.; Szabó, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5518-5521. (b) Heumann, A.; Åkermark, B.; Hansson, S.; Rein, T. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 109.

¹⁴⁷ Semmelhack, M.F. In *Organometallics in Synthesis*, Schlosser, M., John Wiley & Sons, Chichester, England, **2002**.

¹⁴⁸ Pearson, A. J.; Chang, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1228-1237. Et références citées.

¹⁴⁹ Pearson, A. J.; Burello, M. P. *Organometallics* **1992**, *11*, 448-456.

Nous souhaitons alors tirer parti de cette méthode, et l'appliquer sur notre chlorotriénone **28** pour l'oxygéner en C10 (Schéma 52). Nous avons dans un premier temps formé le complexe η^4 -diène, en présence de $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$. Mais malheureusement, nous n'avons pas réussi à arracher l'hydrogène en C10 de **67** pour former le complexe η^5 -diényle **68**, que se soit en présence du cation tropylium, ou du trityle.

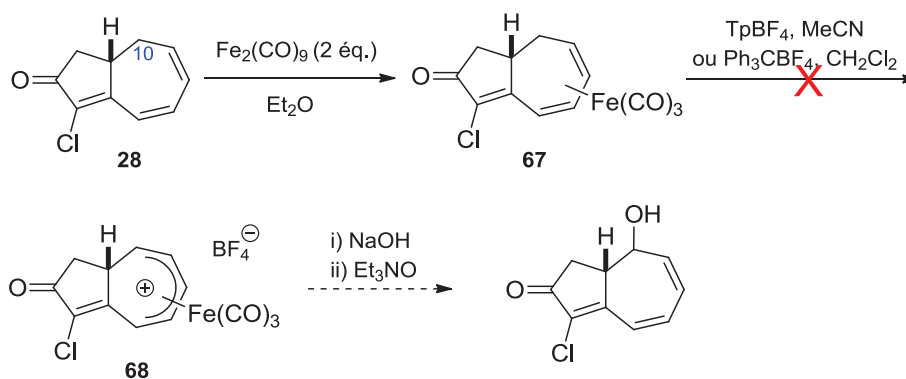


Schéma 52 : Tentatives de formation du cation η^5 -diényle sur la triénone complexée **67**.

D'une manière générale, la réactivité des complexes de fer(tricarbonyl) est très dépendante de leur environnement immédiat, nous en avons fait l'expérience à nos dépens ici. Mais l'étude plus poussée de nos complexes η^4 -diène(tricarbonyl)fer pourrait peut-être aboutir à des fonctionnalisations intéressantes dans le futur.

Tous ces travaux ayant pour but d'oxyder la position allylique (C10) n'ont pour l'instant pas abouti. Le méthylène en C10 démontre un réel manque de réactivité. Nous espérons néanmoins que de nouvelles conditions permettront d'accéder à cette fonctionnalisation dans le futur, avec la possibilité d'accéder à de nouveaux produits naturels. En ce qui concerne la synthèse de la Tg, nous avons vu que l'accès à l'acétate en C10 était possible par d'autres moyens, mais nous ne sommes pas encore arrivés à ce stade de la synthèse.

Nous devons maintenant aborder notre ultime approche de la Tg, la plus avancée et la plus prometteuse, celle-ci met en avant une fonctionnalisation de la lactone 6,12 différente des voies vues précédemment.

II.4.3. Approche de la Tg *via* une chlorotétraénone

II.4.3.1. Une stratégie inspirée par G. M. Massanet

Dans notre ultime stratégie d'approche de la lactone 6,12 de la Tg, nous nous sommes inspirés des travaux de l'équipe de G. M. Massanet.⁷⁷ Rappelons que cette équipe a construit la lactone par cyclisation oxydante d'un tétraol, comme d'ailleurs l'équipe de S. V. Ley¹⁷ (Schéma 53). Plus précisément, la méthode d'accès au tétraol **17** développée par G. M. Massanet avait l'avantage d'être applicable à notre substrat α -chlorotriénone. Il faut en effet souligner que dans cette synthèse, les diols en C6-C7 et C11-C12 sont obtenus par osmylations, le diol C11-C12 étant issu d'un motif isopropylidène (**69**).

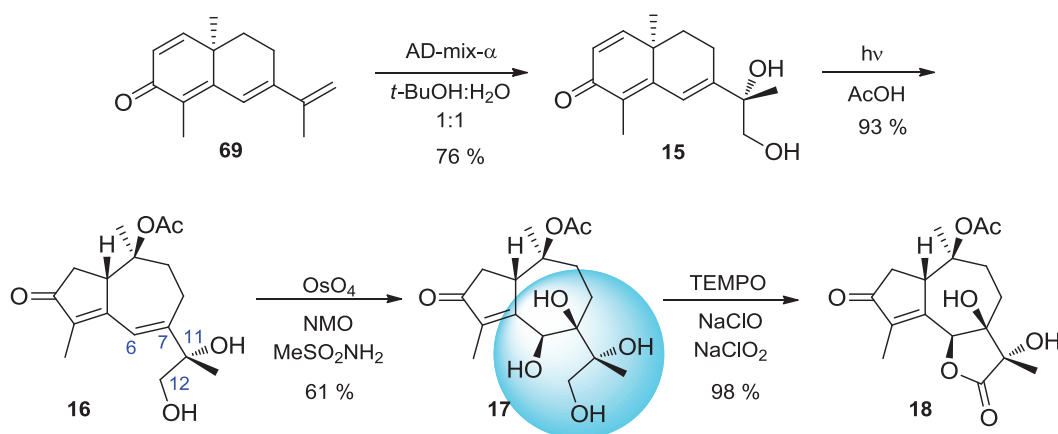


Schéma 53 : Formation de la lactone par cyclisation oxydante (Massanet *et al.*).⁷⁷

Nous pouvions prendre appui sur cette stratégie, dans la mesure où nous savions qu'il était possible d'introduire un isopropylidène – par addition 1,6 – sur notre α -chlorotriénone **2**. C'était pour nous la possibilité d'accéder directement à la lactone 6,12 sans passer par une trans-estérification. L'autre avantage de poids était de pouvoir mettre à profit nos transformations sélectives du pôle nord-est (Schéma 54).

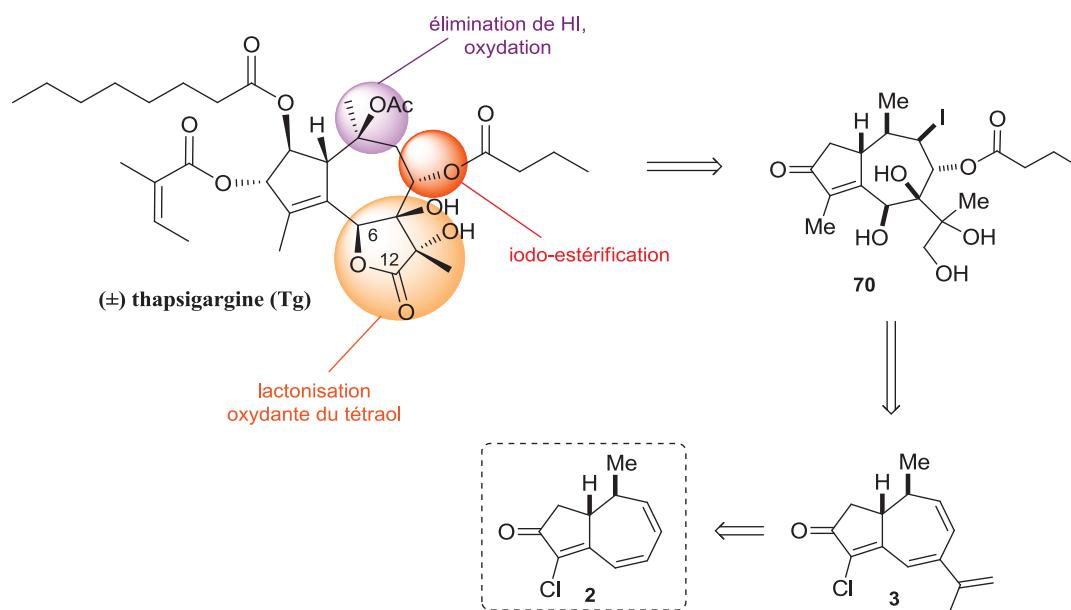


Schéma 54 : Nouvelle stratégie de synthèse *via* le tétraol 70.

Si nous n'avions pas privilégié cette approche au premier abord, c'est que l'addition 1,6 d'un isopropényle sur la chlorotriénone **2** était connue pour donner des rendements médiocres au laboratoire, compris entre 15 et 45 % (Schéma 55).¹⁸

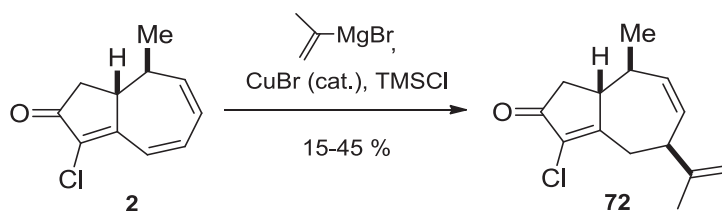


Schéma 55 : Addition-conjuguée d'un isopropylidène sur la chlorotriénone **2**.

Car dans ce cas, l'utilisation d'un diisopropénylzinc – nous avons déjà montré l'efficacité des dialkylzinc en général sur la chlorotriénone **2** –^{19e,97a} n'est pas possible, car cette espèce est instable et difficile à préparer.¹⁵⁰ D'où l'utilisation au laboratoire d'une catalyse plus classique au cuivre I d'un alcénylmagnésien, avec les rendements que l'on sait.

Le substrat triénone **72** était pourtant un intermédiaire très intéressant pour accéder aux guaïanes en général, avec la possibilité de fonctionnaliser la double liaison exocyclique.^{18a,96} Et ce n'est pas faute d'avoir tenté de multiples essais d'optimisation pour rendre cette voie attractive,⁹⁶ mais les cétènes-acétals silylés ont toujours été de meilleurs candidats, au laboratoire, dans l'accès aux guaïanes et guaïanolides. Par contre, si l'addition

¹⁵⁰ Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2449-2452.

d'un ispropèneyle était problématique sur la chlorotriénone **2**, la réaction était nettement plus efficace sur la chlorodiénone **73** (Schéma 56).^{97b}

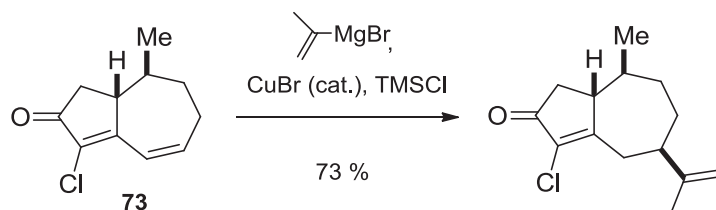


Schéma 56 : Addition conjuguée sur l' α -chlorodiénone **73**.

Voilà pourquoi nous avons essayé d'effectuer l'addition conjuguée sur notre chlorodiénone bromo-ester **57a** (Schéma 57).

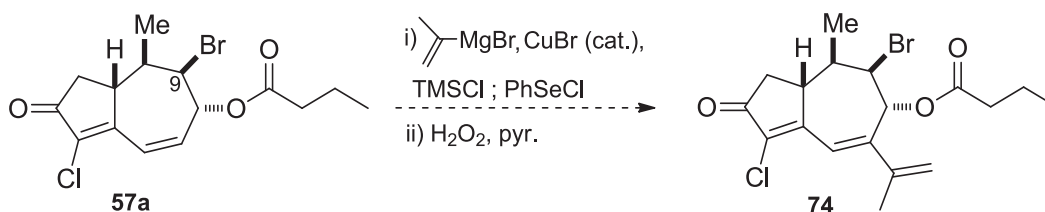


Schéma 57 : Stratégie d'addition/réoxydation de l'isopropényl cuprate sur la chlorodiénone **57a**.

Il faut noter au préalable qu'il était plus judicieux d'effectuer la réaction sur le dérivé bromé **57a** plutôt que sur le dérivé iodé. En effet, les iodures d'alkyles sont connus pour réagir par voie radicalaire avec les cuprates,¹⁵¹ et dans notre cas cela a abouti à réduire l'iodo-ester en oléfine, certainement donc par fragmentation radicalaire. Par contre, les dérivés bromés réagissent par substitution nucléophile d'ordre 2 avec les cuprates,^{151,152} et au regard de l'encombrement de notre substrat, il nous semblait difficile d'effectuer la substitution en C9.

Mais une fois encore, nos attentes n'ont pas été au rendez-vous (Tableau 12). Le rendement d'addition conjuguée étant initialement faible (Entrée 1), nous avons alors tenté d'optimiser les conditions en ajoutant des additifs comme la TMEDA (Entrée 3) ou en augmentant la température de réaction (au dessus de -78 °C), mais sans succès. L'ajout d'un gros excès d'isopropénylmagnésien (Entrée 5) a eu tendance à favoriser l'élimination de HBr pour former le composé **59** (Schéma 39) et l'utilisation d'un équivalent de cuivre I a conduit à la réduction du bromo-ester en oléfine, comme indiqué précédemment.

¹⁵¹ (a) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Nugent, S. T.; Little, R. D.; Baizer, M. M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3306-3308. (b) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4696-4698.

¹⁵² Mori, S.; Nakamura, E.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7294-7307.

Entrée	Conditions d'addition/Optimisations	Rdt de 74 (%) ^a
1	R ^b MgBr (2 éq.), CuBr (10 %mol), TMSCl, -78 °C	~ 15
2	R ^b MgBr (2 éq.), CuBr (10 %mol), TMSCl, <u>TMEDA</u> (1 éq.), -78 °C	0
3	R ^b MgBr (2 éq.), CuBr (10 %mol), TMSCl, -78 °C → t.a.	0
4	<u>R^bMgBr</u> (3 éq.), CuBr (10 %mol), TMSCl, -78 °C	~ 15
5	<u>R^bMgBr</u> (6 éq.), CuBr (10 %mol), TMSCl, -78 °C	0
6	R ^b MgBr (2 éq.), <u>CuBr</u> (1 éq.), TMSCl, -78 °C	0

^a Rendement isolé ^b R = isopropényle

Tableau 12 : Essais d'addition conjuguée 1,6 d'isopropényl magnésien sur **57a**.

Etant donné les difficultés d'addition de l'isopropényle sur notre intermédiaire fonctionnalisé, la suite logique de nos travaux visait à inverser la chronologie et faire l'addition conjuguée sur la triénone **2**. Et la tétraénone **3** a ainsi été obtenue – après piégeage de l'éther d'énol silylé puis élimination – avec un rendement bien souvent inférieur à 20 % (Schéma 58).

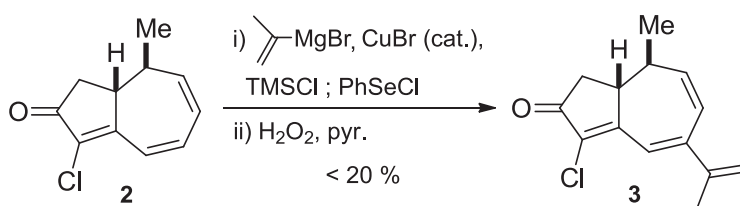


Schéma 58 : Addition 1,6 d'isopropylidène et réoxydation.

Malgré son accès difficile, cette tétraénone **3** restait attractive. La double liaison exocyclique C11-C12 est apparue à l'étude plus réactive aux réactions électrophiles que la double liaison C8-C9, la dihydroxylation en est un exemple (Schéma 59).

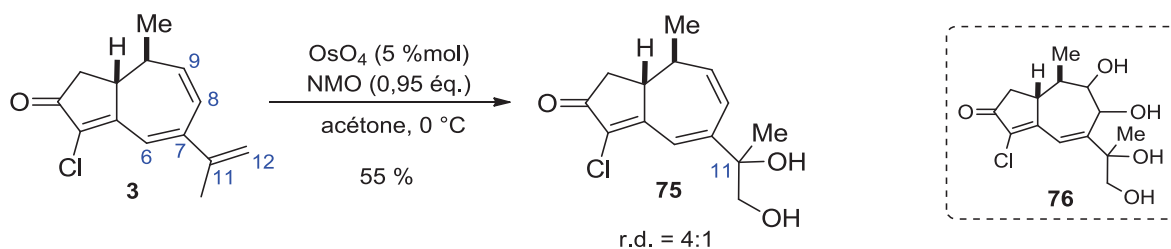


Schéma 59 : Dihydroxylation sélective sur le motif isopropylidène.

Cette dernière réaction n'est malheureusement pas totalement chimiosélective, car on observe quand même la formation du tétraol **76**, (*a contrario*, avec 1 équivalent de NIS dans l'eau, la formation de l'iodhydrine se fait totalement en C11-C12), mais le rendement est correct et la sélectivité observée en C11 est attractive (Il faut préciser qu'à ce stade d'avancement de la synthèse, il nous est difficile de déterminer la stéréochimie relative en C11 de l'isomère majoritaire). Le substrat tétraénone **3** présente donc l'intérêt de pouvoir subir des fonctionnalisations séquentielles de ses oléfines, soit C11-C12 puis C8-C9 et enfin C6-C7, ce qui en fait un intermédiaire polyvalent.

Nous avons donc poursuivi cette voie, tout en cherchant à améliorer l'accès au produit de départ **3**, son talon d'Achille. Nous allons d'abord décrire nos optimisations sur ce dernier point avant de revenir sur la synthèse (Schéma 60).

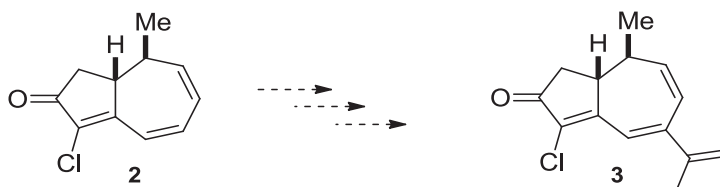


Schéma 60 : Synthèse de la tétraénone **3** à partir de la triénone **2**.

II.4.3.2. Addition conjuguée 1,6 d'un isopropényle

Une introduction directe du groupe isopropylidène aurait bien évidemment été idéale, il fallait alors faire appel au couplage palladique. La réaction de Heck étant connue pour mal se prêter au couplage sur des énones cycliques, nous nous sommes tournés vers le couplage oxydatif de Heck (Schéma 61).

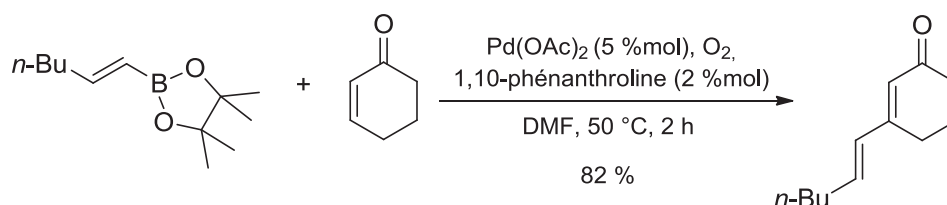


Schéma 61 : Réaction de Heck oxydante par Jung et coll.^{154b}

Il s'agit d'une réaction de couplage d'esters/acides boroniques sur des oléfines, le tout catalysé par du palladium II.¹⁵³ Par ailleurs, l'équipe de Jung a développé dans les années 2000 une méthode catalytique faisant appel à l'oxygène moléculaire comme oxydant final.¹⁵⁴ Le couplage d'esters vinyloboroniques sur la cyclohexénone s'est ainsi révélé tout à fait accessible, cet exemple intéressant nous a donc incité à utiliser ces conditions.^{154b}

Dans un premier temps, nous avons synthétisé l'ester boronique **78** par transmétallation du magnésien sur le borate **77** correspondant (Schéma 62).¹⁵⁵

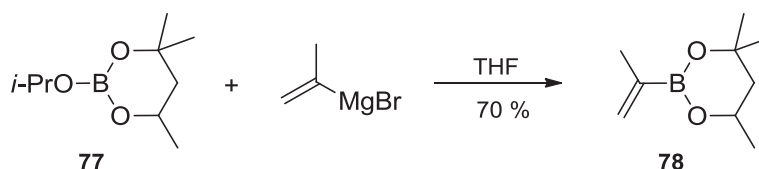


Schéma 62 : Synthèse de l'ester isopropényl boronique **78**.

Nous avons ensuite appliqué les conditions de Jung sur notre chlorotriénone **2** (Schéma 63). Nous avons modulé la polarité des solvants (DMSO, MeCN), ajouté des bases

¹⁵³ Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1083-1090.

¹⁵⁴ (a) Yoo, K. S.; O'Neill, J.; Sakaguchi, S.; Giles, R.; Lee, J. H.; Jung, K. W. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 95-101.

(b) Yoo, K. S.; Yoon, C. H.; Jung, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16384-16393. (c) Yoon, C. H.; Yoo, K. S.; Yi, S. W.; Mishra, R. K.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4037-4039. (d) Jung, Y. C.; Mishra, R. K.; Yoon, C. H.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2231-2234.

¹⁵⁵ Lightfoot, A. P.; Twiddle, S. J. R.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3167-3172.

pour activer l'ester boronique (Na_2CO_3 , NaF) ou encore en changeant le système oxydant (BQ, CAN^{156}), mais sans résultat.

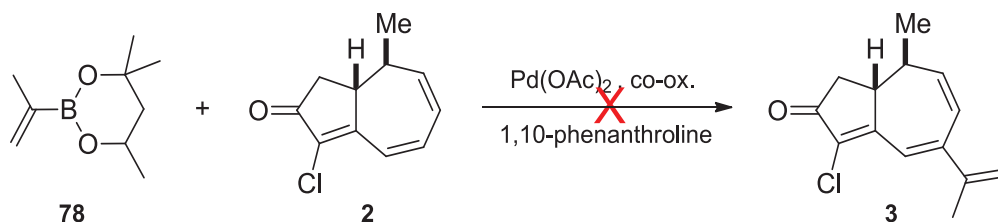


Schéma 63 : Application des conditions de Jung^{154b} sur notre chlorotriénone 2.

Nous avons ensuite tourné nos efforts vers des méthodes d'additions conjuguées plus classiques. Mais ces conditions réactionnelles n'étant pas nécessairement compatibles avec les piégeages au palladium II et au chlorure de phénylsélénium, il a donc fallu préalablement réfléchir à une méthode de restauration de l'oléfine C6-C7 après addition conjuguée. Dans la mesure où les méthodes d'oxydation à l'IBX¹⁵⁷ ne fonctionnaient pas,^{97a} nous avons imaginé une séquence d'oxydation au dioxyde de sélénium (pour former l'alcool allylique 79),¹³⁷ suivie d'élimination en milieu acide pour restaurer la triénone 3 (Schéma 64).

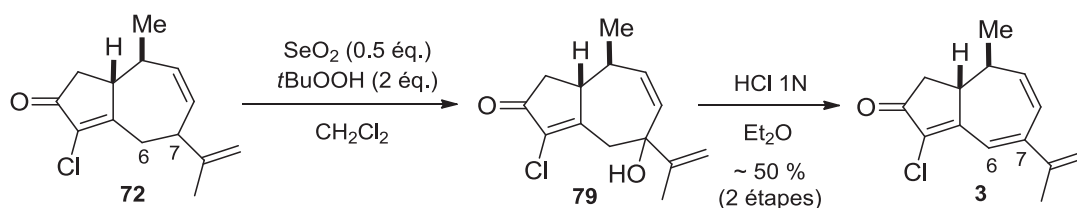


Schéma 64 : Restauration de l'oléfine par oxydation au sélénium.

Revenons-en donc aux additions conjuguées, après nous être assurés que la réoxydation en C6-C7 était possible. Nous nous sommes intéressés en premier lieu à l'addition 1,4 d'organoboronates sur des énones, catalysée au rhodium (Schéma 65).

¹⁵⁶ Nitrate de cérium et d'ammonium.

¹⁵⁷ (a) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258. (b) Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596-7597.

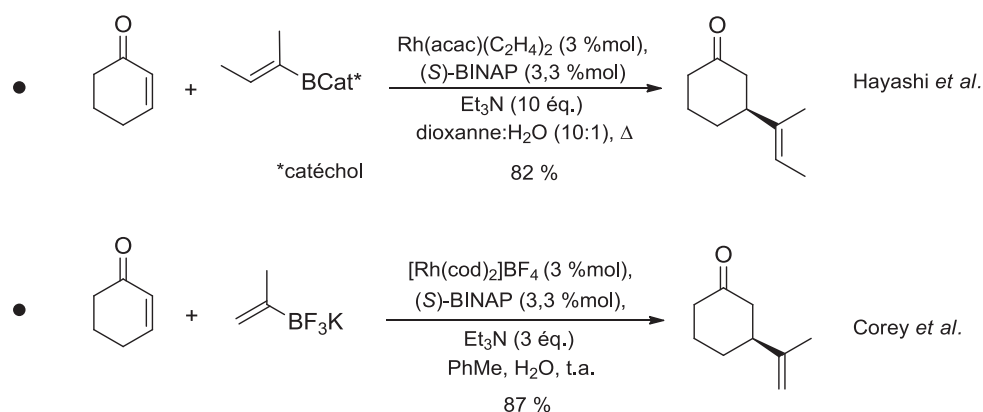


Schéma 65 : Additions conjuguées 1,4 catalysées au Rhodium.^{159,160,161}

Cette réaction, découverte en 1997 par Hayashi et Miyaura,¹⁵⁸ permet notamment d'utiliser des esters d'alcénylboronates via un complexe de rhodium neutre.¹⁵⁹ L'utilisation de dérivés trifluoroborates de potassium est aussi possible, avec cette fois pour obligation l'utilisation d'un complexe de rhodium chargé.¹⁶⁰ Corey a même optimisé l'addition – énantiosélective – de l'isopropényl-trifluoroborate de potassium sur des énonés cycliques.¹⁶¹ Appliquées à notre chlorotriénone **2**, les conditions de Hayashi-Miyaura et de Corey se sont révélées décevantes (Schéma 66). Nous n'avons pas isolé la moindre trace de produit désiré, et le produit de départ a été récupéré.

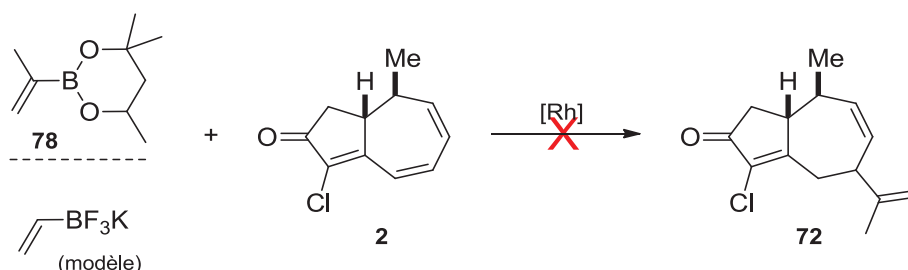


Schéma 66 : Application des conditions de Corey¹⁶¹ et Hayashi-Miyaura^{158,159} sur notre chlorotriénone **2**.

Devant ces échecs, nous sommes donc revenus à l'utilisation d'organométalliques plus nucléophiles, tels les lithiens. Dans ce cadre, Yamamoto a développé en 1994 une

¹⁵⁸Sakai, M.; Hayashi, H.; Miyaura, N. *Organometallics* **1997**, *16*, 4229-4231.

¹⁵⁹(a) Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8479-8482. (b) Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579-5580.

¹⁶⁰Pucheault, M.; Darses, S.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3552-3557.

¹⁶¹Lalic, G.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4894-4896.

méthodologie – assez confidentielle – d’addition conjuguée 1,4 d’organolithiens sur des énonnes (Schéma 67).¹⁶²

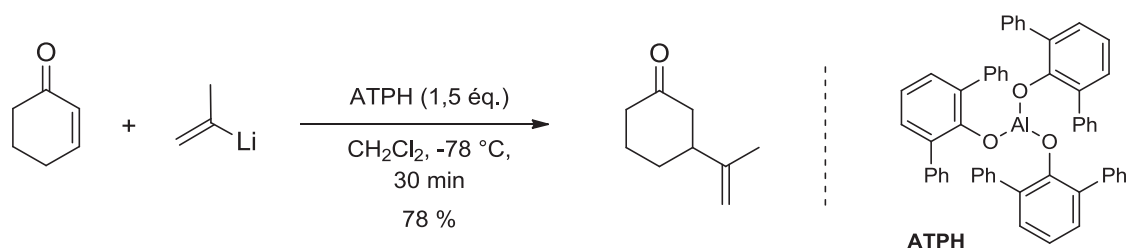


Schéma 67 : Addition conjuguée d’un organolithien via l’ATPH.^{162b}

L’addition 1,2 est alors rendue impossible par un acide de Lewis très encombrant venant se chélater au carbonyle : l’aluminium tris(2,6-diphénylphénoxyde), ou ATPH. Nous avons appliqué cette méthode à notre substrat triénone **2**, et en présence d’isopropényllithium. Malheureusement, nous avons uniquement récupéré le produit d’addition 1,2 de l’isopropényllithium (en mélange inséparable avec les résidus de l’organoalane).

La stratégie gagnante a finalement été obtenue par l’addition conjuguée d’un organoalane. Nous nous sommes inspirés des travaux d’Alexakis sur l’addition asymétrique d’(aryl)dialkylaluminium/(alcényl)diarylaluminium catalysée au cuivre (Schéma 68).^{163,164} Ces dérivés aluminiques ne transfèrent que le substituant alcène (ou aryle). Ce sont à la fois de bons électrophiles (activation du carbonyle par l’aluminium), et de bons nucléophiles qui ne réagissent que par addition conjuguée vs addition 1,2 sur des énonnes.

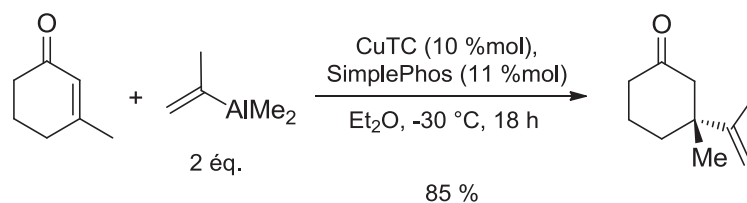


Schéma 68 : Exemple d’addition d’un organoalane sur une énone 3-substituée.^{163a}

Ces alanes ne sont pas commerciaux, cependant ils s’obtiennent facilement par transmétallation (Schéma 69). Nous avons ainsi formé l’isopropényl-diéthylaluminium **80** par

¹⁶² (a) Saito, S.; Yamamoto, H. *Chem. Commun.* **1997**, 1585-1592. (b) Maruoka, K.; Shimada, I.; Imoto, H.; Yamamoto, H. *Synlett* **1994**, 519-520.

¹⁶³ (a) Müller, D.; Hawner, C.; Tissot, M.; Palais, L.; Alexakis, A. *Synlett* **2010**, *11*, 1694-1698. (b) Hawner, C.; Li, K.; Cirriez, V.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8211-8214.

¹⁶⁴ Hoveyda *et al.* ont procédé à des travaux similaires via des ligands de type NHC : (a) May, T. L.; Dabrowski, J. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 736-739. (b) May, T. L.; Brown, M. K.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7358-7362.

réaction de l'isopropénylmagnésien sur le chlorure de diéthylaluminium. A noter que le chlorure de magnésium précipite (dans le THF et l'hexane, dans lequel Et_2AlCl est conditionné) et l'alane **80** est prélevé dans le surnageant. Il peut alors être additionné sur le mélange catalyseur ($\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$), chlorotriénone **2** et TMSCl .

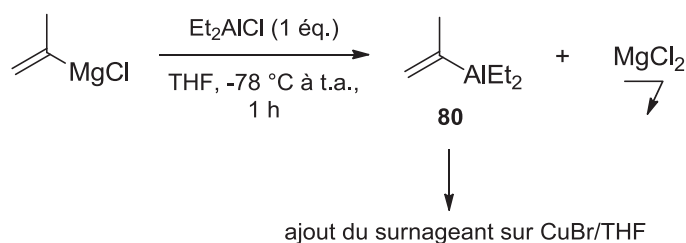
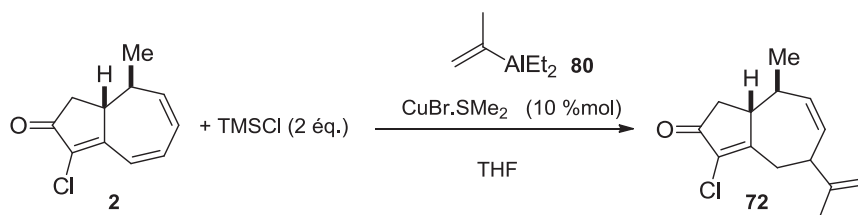


Schéma 69 : Formation de l'alane **80**.

Cet alane **80** s'est montré très efficace sur notre substrat (Tableau 13, Entrée 1). Nous avons essayé d'améliorer le rendement en modulant le nombre d'équivalents (Entrées 2 et 3), ou en ajoutant de l'HMPA afin d'augmenter sa réactivité (Entrée 4), sans réelle efficacité. Nous avons réussi cependant à obtenir une amélioration en additionnant la chlorotriénone **2** (et le TMSCl) à -78 °C sur le mélange réactionnel, puis en enlevant le bain avec un retour rapide vers la température ambiante. La réaction est hydrolysée aussitôt que terminée (entre -20 °C et -10 °C), pour un rendement de 71 % (Entrée 5).



Entrée	Conditions	conversion (%)	Rdt (%) ^a
1	[Al] (3 éq.), -30 °C à t.a.	100	60
2	[Al] (2 éq.), -30 °C à t.a.	60	45
3	[Al] (6 éq.), -30 °C à t.a.	100	65
4	[Al] (3 éq.), HMPA (3 éq.), -30 °C à t.a.	0	0
5	[Al] (3 éq.), -78 °C puis t.a. ^b	100	71
6	[Al] (2 éq.), -78 °C puis t.a. ^b	80	50

^a Rendement isolé. ^b Le bain refroidissant à -78 °C est enlevé après addition de la chlorotriénone + TMSCl sur l'organoalane **80** + CuBr.SMe₂

Tableau 13 : Optimisation de l'addition conjuguée de l'isopropényl-diéthylaluminium **80**.

Après avoir mis au point l'addition 1,6, nous avons utilisé nos conditions de piégeage au chlorure de phénylsélénium. Il s'est alors avéré que l'on ne pouvait en utiliser moins de quatre équivalents. D'autre part, nous avons constaté que le TMSCl était indispensable, non pas pour activer la chlorotriénone, mais pour former un éther d'énol suffisamment stable pour être piégé. Nous avons finalement réussi à mettre au point une voie d'accès efficace à notre chlorotétraénone **3**, en deux étapes et avec un rendement global de 57 % (Schéma 70), ce qui va donner plus de valeur à la nouvelle voie synthétique que nous allons aborder.

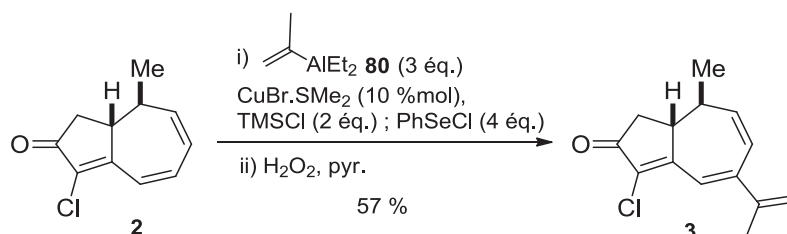


Schéma 70 : Formation de la tétraénone **3** via un organoaluminium.

II.4.3.3. De la chlorotétrénone vers la thapsigargine

Revenons-en maintenant à notre voie de synthèse. La première étape est, comme nous l'avons vu, la dihydroxylation du motif isopropylidène. Celle-ci est importante car elle détermine la configuration de l'alcool tertiaire en C11. Notons qu'à ce stade, l'utilisation du réactif de Sharpless (AD-mix- α)¹⁶⁵ pourrait être la solution d'un dédoublement cinétique de l' α -chlorotétrénone **3** sous sa forme racémique, en utilisant un excès de cette dernière par rapport au système oxydant (néanmoins, cette voie peut paraître risquée, à cause des différents diastéréomères pouvant se former). Par contre, l'obtention à terme d'une α -chlorotétrénone énantiopure – via une cycloaddition [2+2] énantiosélective en amont de la synthèse – permettrait d'envisager l'utilisation de l'AD-mix- α pour obtenir, peut-être, un effet « match » avec la diastéréosélectivité naturelle de l'énantiomère concerné (voir Massanet *et al.*, Schéma 53).⁷⁷

Pour le moment, et avec le racémique en main, nous avons fait le pari d'une dihydroxylation diastéréosélective (Figure 20) : c'est à dire sur la face la moins encombrée de la tétraénone **3** (la face β) et sur la conformation *s-trans* de l'isopropylidène.

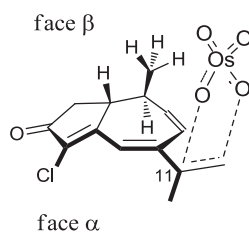


Figure 20 : Dihydroxylation majoritaire sur la face β ?

Les réactions d'osmylation ont été entreprises avec le tétraoxyde d'osmium en quantité catalytique, en présence de NMO comme réoxydant, et à 0 °C dans l'acétone (Schéma 71). Nous avons mis en réaction l' α -chlorotétrénone **3** et l' α -méthyltétrénone **81** (obtenue après couplage de Miyaura-Suzuki sur **3**). Dans ces conditions, le dérivé α -chloré **3** donne une diastéréosélectivité de 4 contre 1, pour seulement 1,7 contre 1 avec le dérivé α -méthylé **81**. Nous ne connaissons pas la stéréochimie relative de l'isomère majoritaire dans chacun de ces cas, mais nous pensons que le chlore en position 4 favorise la conformation *s-trans* par une

¹⁶⁵ Kolb, H.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.

meilleure conjugaison du système triénique. Nous en avons pour preuve que l'addition conjuguée 1,6 est beaucoup plus sélective sur les triénones α -chlorées vs α -méthylées.^{18,96} Ce qui expliquerait la moindre sélectivité observée lors de l'osmylation vers **82**, par rapport à **75**. Nous avons donc poursuivi la synthèse avec ce dernier, en prévoyant d'introduire le méthyle en C4 plus tard dans la synthèse (le diol est un peu trop fragile pour les conditions de couplage). Nous envisagions d'établir la configuration de l'isomère majoritaire en C11 sur la future lactone.

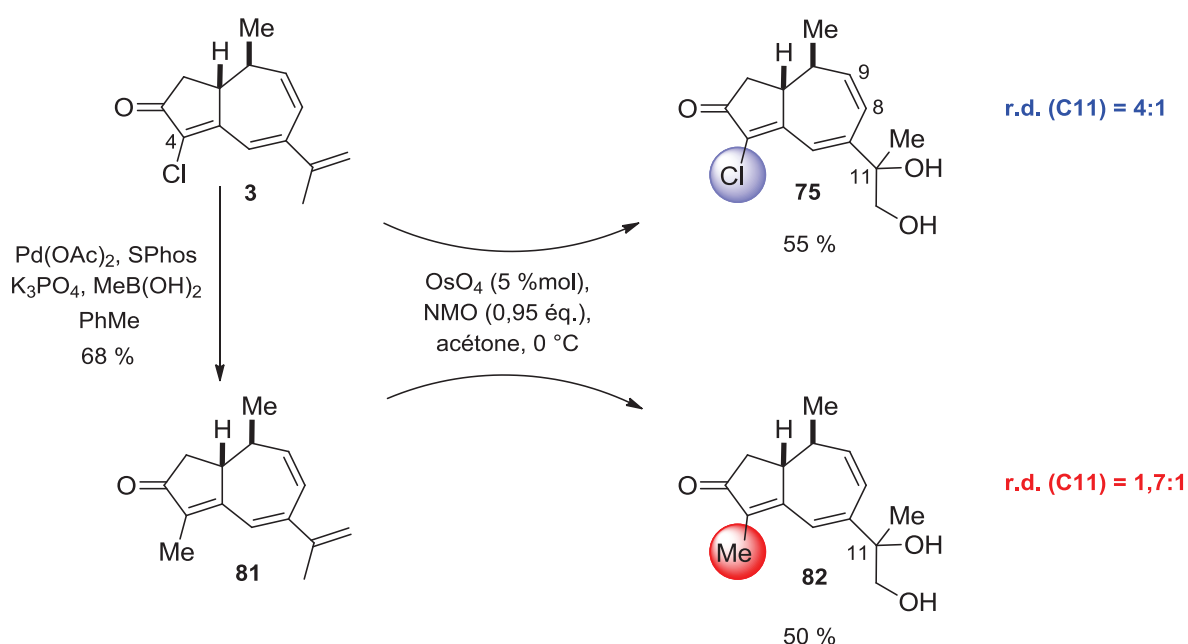


Schéma 71 : Dihydroxylation diastéréosélective sur les tétraénones α -chlorées **3**, ou non (**81**).

La fonctionnalisation de la double liaison C8-C9 en iodo-ester nécessitait préalablement de protéger le diol **75**. Nous avons alors opté pour une protection en acétonide avec le 2,2'-diméthoxypropane (Schéma 72). La chlorotriénone-acétonide **83** ainsi formée a ensuite été mise en conditions de couplage, en présence d'acide méthylboronique. Cette réaction a pu se faire avec un rendement très acceptable de 75 %, et nous avons par la suite constaté que le substrat **83** était le mieux à même de tolérer les conditions de couplage utilisées, contrairement aux composés plus avancés.

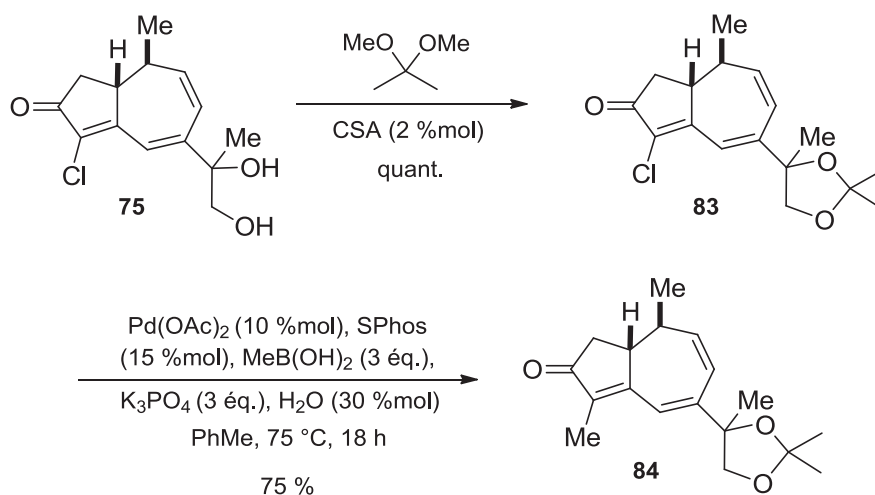


Schéma 72 : Protection du diol **75** en acétonide **83** et couplage.

Nous avons ensuite été satisfaits de constater que les conditions d'iodo-estérification s'appliquaient bien à la triénone **84** : nous avons obtenu le produit **85** avec un rendement élevé (97 %), sans observer par ailleurs de déprotection de l'acétonide (Schéma 73). Le ratio diastéréomérique *trans* en C8-C9 était quant à lui de l'ordre de 6 pour 1, ce qui était relativement bon, bien que les isomères ne soient pas séparables.

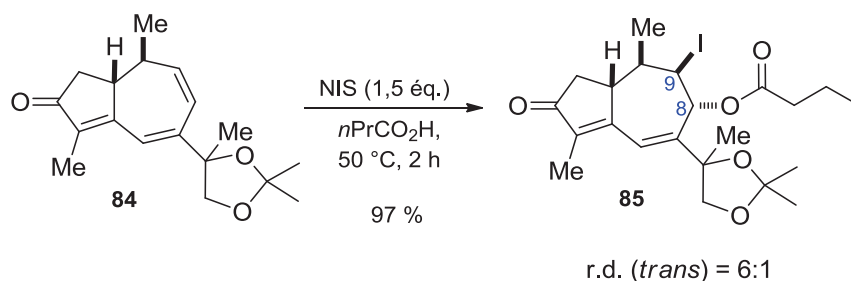


Schéma 73 : Formation de l'iodo-ester **85**.

Par la suite, nous avons fait nos premiers essais de dihydroxylation sur l'intermédiaire **85**, et ils se sont révélés négatifs (Schéma 74). L'encombrement du diméthyl-acétonide pourrait être à l'origine de l'absence de réactivité.

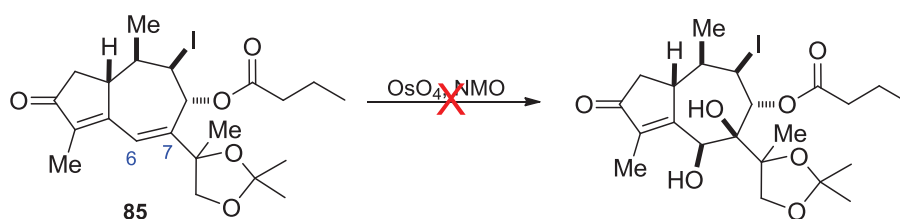
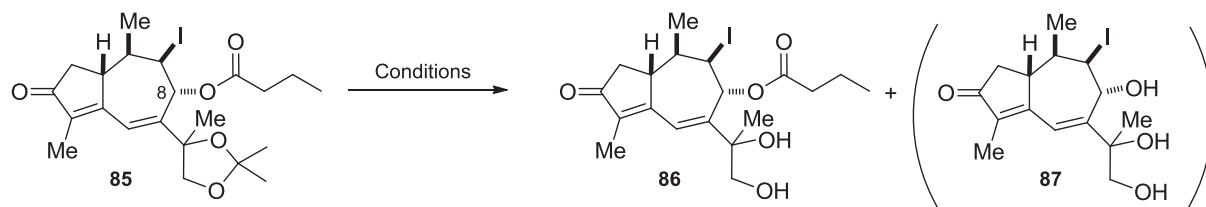


Schéma 74 : Essai d'osmylation sur **85**.

Nous avons donc déprotégé l'acétonide **85** pour obtenir un substrat a priori plus propice à l'oxydation (**86**). Cette déprotection a nécessité quelques ajustements, car notre ester butyrique en C8 s'est montré sensible à l'hydrolyse acide nécessaire (Tableau 14).



Entrée	Conditions	Rdt de 86 (%) ^a	Rdt de 87 (%) ^a
1	TFA (1 %mol), MeCN/H ₂ O (9:1), 18 h, t.a.	65	15
2	HCl 1M, THF, 18 h, t.a.	47	16
3	DOWEX 50W acide, MeOH/H ₂ O (9:1), 48 h, 35 °C ¹⁶⁶	15	0
4	I ₂ (30 %mol), H ₂ O (1 %mol), MeCN, 18 h, t.a. ¹⁶⁷	0	0
5	BiCl ₃ (5 %mol), H ₂ O (1 %mol), MeCN, 48 h, t.a. ¹⁶⁸	32	0
6	BiCl₃ (5 %mol), H₂O (1 %mol), MeCN, 4 h, 40 °C	94	0

^a Rendement isolé.

Tableau 14 : Déprotection de l'acétonide **85**.

Nous avons ainsi isolé le triol **87** en quantité notable par catalyse au TFA et HCl (Entrées 1 et 2). Et l'utilisation d'autres méthodes, comme le DOWEX acide¹⁶⁶ ou le diiode,¹⁶⁷ se sont révélées être tout à fait inefficaces (Entrées 3 et 4). Nous avons alors essayé de catalyser l'hydrolyse par un acide de Lewis doux et sélectif, BiCl₃ (Entrée 5), rapporté dans la littérature pour déprotéger très sélectivement certains diméthyl-acétonides.¹⁶⁸ Grâce à ces conditions, nous avons réussi à obtenir, après optimisation, notre diol déprotégé **86** avec un très bon rendement (94 %), et sans observer de trace du triol **87** (Entrée 6). Notons que le diol **86** est encore sous forme d'un mélange de diastéréomères, dont l'un est très majoritaire.

¹⁶⁶ Park, K. H.; Yoon, Y. J.; Lee, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9737-9740.

¹⁶⁷ Yadav, J. S.; Satyanarayana, M.; Raghavendra, S.; Balanarsaiah, E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8745-8748.

¹⁶⁸ Raghavendra, S.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7549-7552.

Après avoir déprotégé le diol, il ne nous restait plus qu'à essayer les conditions de syn-dihydroxylation optimisées par l'équipe de G. M. Massanet (Schéma 75). Ceux-ci ont simplement adapté la réaction d'Upjohn pour un substrat très proche du nôtre : utilisation du trio OsO₄ (catalytique)/NMO/MeSO₂NH₂ dans l'acétone/*t*BuOH/H₂O.^{77,169} Malheureusement, notre substrat est resté inchangé dans ces conditions (Tableau 16, Entrée 1). Et nous avons par la suite rencontré de réelles difficultés à fonctionnaliser cette oléfine conjuguée en C6-C7.

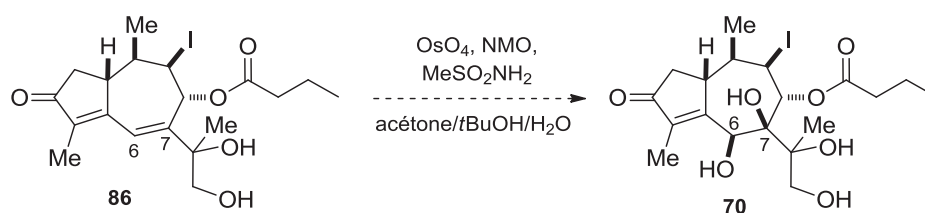


Schéma 75 : Dihydroxylation en C6-C7.

Entrée	Conditions	Observations
1	OsO ₄ (5 %mol), NMO (1 éq.), MeSO ₂ NH ₂ (1 éq.), acétone/ <i>t</i> BuOH/H ₂ O, t.a. ⁷⁷	produit de départ
2	OsO ₄ (5 %mol), NMO (1 éq.), acide citrique (2 éq.) <i>t</i> BuOH/H ₂ O, 70 °C. ¹⁷⁰	produit de départ
3	OsO ₄ (10 %mol), quinuclidine (1 éq.), K ₃ Fe(CN) ₆ (3 éq.), K ₂ CO ₃ (3 éq.), MeSO ₂ NH ₂ (3 éq.), <i>t</i> BuOH/H ₂ O, t.a. ¹⁷¹	produit de départ
4	AD-mix-α (1 éq.), <i>t</i> BuOH/H ₂ O, t.a. ¹⁶⁵	produit de départ

Tableau 15 : Essais de dihydroxylation catalytique en C6-C7 sur **86** en présence d'osmium.

Nous avons tout d'abord ajouté des additifs acides et basiques (Tableau 16, Entrées 2 et 3). Sharpless *et al.* ont démontré en 2002 un effet très positif sur le rendement d'osmylation par l'ajout d'acide citrique au milieu.¹⁷⁰ Sa chélation à l'osmium et son acidité propre rendrait compte de l'activité bénéfique sur le cycle catalytique. Ce qui est quand même un peu contradictoire avec l'utilisation d'alkaloïdes – donc en milieu basique... – développé là-aussi par Sharpless, mais dans les réactions asymétriques cette fois-ci.¹⁶⁵ Il est en effet connu que la réaction d'osmylation a la particularité d'être plus efficace en conditions asymétriques que racémiques, et que des ligands azotés stimulent fortement l'activité catalytique du métal.

¹⁶⁹ VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 23, 1973-1976.

¹⁷⁰ Dupau, P.; Epple, R.; Thomas, A. A.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 421-433.

D'ailleurs, la réaction racémique a été adaptée par la suite par ajout de quinuclidine, avec un effet certain.¹⁷¹ Malgré l'application de ces améliorations, notre diénone **86** est restée inchangée, y compris dans les conditions asymétriques de Sharpless (Entrée 4).

Nous avons alors la possibilité d'utiliser des métaux au potentiel rédox plus élevé, le ruthénium et le manganèse notamment,¹⁷² avec néanmoins le risque de faire la coupure oxydante du diol. Afin d'éviter ce problème, Plietker a mis au point une méthode douce et efficace de dihydroxylation en présence de tétraoxyde de ruthénium (RuO₄) formé *in situ*.^{173,174} Le tétraoxyde de manganèse (MnO₄⁻) peut aussi être formé *in situ*,¹⁷⁵ ou utilisé directement,^{176,177} mais avec des rendements (là-aussi problème de coupure) et des sélectivités faibles en général. Ces conditions d'oxydation n'ont là non plus, pas permis de former le produit désiré (Tableau 16, Entrées 1, 3-5), si ce n'est des traces pour le système RuCl₃/CeCl₃/NaIO₄ (Entrée 2). Et le chauffage de nos réactions a souvent abouti à la dégradation de notre produit de départ.

Entrée	Conditions	Observations
1	RuCl ₃ (0,25 %mol), NaIO ₄ (1,5 éq.), H ₂ SO ₄ (20 %mol) AcOEt/MeCN/H ₂ O, 0 °C ¹⁷³	dégradation
2	RuCl ₃ (0,25 %mol), CeCl ₃ (10 %mol), NaIO ₄ (1,5 éq.), AcOEt/MeCN/H ₂ O, 0 °C ¹⁷⁴	traces de produit
3	KMnO ₄ (1 éq.), acetone/H ₂ O, t.a. ¹⁷⁷	dégradation
4	KMnO ₄ (1,5 éq.), <i>n</i> -Bu ₃ NBn (1,5 éq.), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C ¹⁷⁶	produit de départ
5	MnCl ₂ (0,1 %mol), pyridine-2-CO ₂ H (2 %mol), H ₂ O ₂ (2 éq.), NaOAc (3 %mol), acétone, t.a. ¹⁷⁵	produit de départ

Tableau 16 : Essais de dihydroxylation catalytique de C6-C7 sur **86**, en présence de ruthénium ou manganèse.

¹⁷¹ Eames, J.; Mitchell, H. J.; Nelson, A.; O'Brien, P.; Warren, S.; Wyatt, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1095-1103.

¹⁷² Bataille, C. J. R.; Donohoe, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 114-128.

¹⁷³ Plietker, B.; Niggemann, M.; Pollrich, A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1116-1124.

¹⁷⁴ Plietker, B.; Niggemann, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2402-2405.

¹⁷⁵ Saisaha, P.; Pijper, D.; Summeren, R. P.; Hoen, R.; Smit, C.; de Boer, J.; Hage, R.; Alsters, P. L.; Feringa, B. L.; Browne, W. R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4444-4450.

¹⁷⁶ Ogino, T.; Mochizuki, K. *Chem. Lett.* **1979**, 443-446.

¹⁷⁷ Bagmanov, B. T. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1635-1641.

Nous sommes alors revenus aux méthodes d'osmylation,¹⁷⁸ en espérant que des conditions plus dures ne provoqueraient ici pas systématiquement la dégradation du système. Ainsi, avec un équivalent d'espèce oxydante et en chauffant, le produit a été récupéré (Tableau 17, Entrée 1). Nous avons ensuite envisagé utiliser des complexes osmium/ligands capables d'augmenter significativement le potentiel rédox du métal – en quantité stoechiométrique là-encore. Le complexe avec la TMEDA s'est montré inactif (Entrée 2),^{179,180} par contre le complexe OsO₄.(pyr.)₂^{179,181} nous a permis d'isoler le tétraol **70** avec un rendement de 60 % (après réduction de l'ester osmique avec Na₂S₂O₃) (Tableau 17, Entrée 3 et Schéma 76).

Entrée	Conditions	Observations
1	OsO ₄ (1 éq.), <i>t</i> BuOH, t.a. → 50 °C	produit de départ
2	OsO ₄ (1 éq.), TMEDA (1 éq.), CH ₂ Cl ₂ , t.a. ^{179,180}	traces de produit
3	OsO₄ (1 éq.), pyr. (2 éq.), <i>t</i>BuOH, t.a., 18 h^{179,181}	60 % Rdt

^aRendement isolé.

Tableau 17 : Essais de dihydroxylation stoechiométrique en C6-C7 sur **86**.

Notre substrat était donc clairement un cas de dihydroxylation difficile, l'utilisation stoechiométrique du complexe OsO₄.(pyr.)₂ le prouve : cette méthode a été développée pour osmyler des oléfines particulièrement appauvries en électrons – des fluoroalcènes. Cette réaction n'a d'ailleurs pas fonctionné tout de suite entre nos mains, et c'est seulement par formation du complexe dans le *tert*-butanol, et à forte concentration que nous y sommes arrivés. Ce qui nous a laissé le temps d'étudier l'effet des substituants du cycle à sept chaînons.

¹⁷⁸ Pour une revue sur l'osmylation stoechiométrique/catalytique : Schröder, M. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187-213.

¹⁷⁹ Pour un exemple d'osmylation d'une quinone : Siu, T.; Cox, C.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5629-5634.

¹⁸⁰ Pour une étude mécanistique: Corey, E. J.; Sarshar, S.; Azimioara, M. D.; Newbold, R. C.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7851-7852.

¹⁸¹ Ce complexe a pu oxyder des oléfines pauvres en électrons : Herrmann, W. A.; Eder, S. J.; Scherer, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1345-1347.

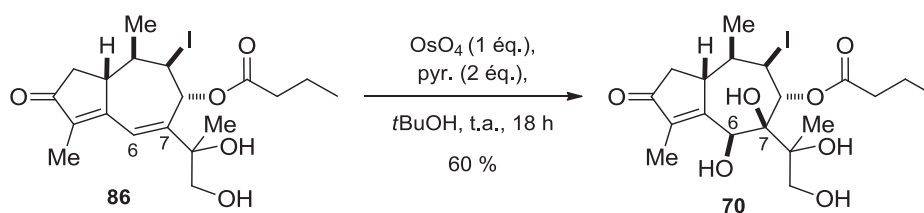


Schéma 76 : Osmylation de la diénone **86** avec le complexe $\text{OsO}_4(\text{pyr.})_2$.

Nous avons cherché à élucider quel effet, électronique ou stérique, rendait la dihydroxylation difficile sur notre substrat. Tout d'abord, nous avons repris le triol **87** – le sous-produit de la réaction de déprotection de l'acétonide **85** – afin d'éclaircir l'effet électronique attracteur de l'ester en position C8 (Figure 21).

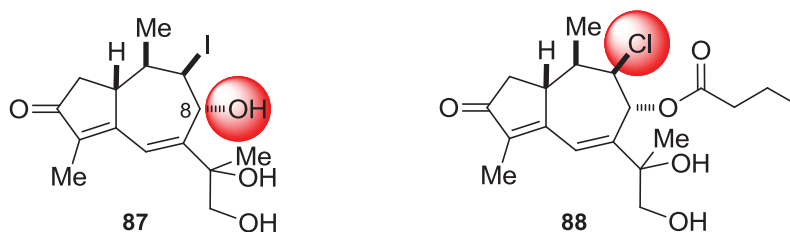


Figure 21 : Dérivés de la diénone **86** inactifs en réaction d'osmylation.

Ce composé ne s'est pas montré plus sensible aux conditions d'osmylation catalytiques type Upjohn. La substitution en C8 par un oxygène rendait donc compte d'un effet attracteur d'électrons certainement à l'origine de la faible réactivité de l'oléfine C6-C7. Nous avons été confortés dans cette hypothèse en observant une inertie du chloro-ester **88** – issu de la chlorhydrine correspondante, formée *via* l'acide trichloroisocyanurique¹⁸² en conditions catalytiques. Ce qui écartait alors un encombrement défavorable de l'iode sur notre substrat **86**.

Il nous a ainsi paru judicieux de synthétiser un modèle non substitué en C8-C9, pour vérifier que les conditions d'osmylation catalytiques s'y appliquent, comme G. M. Massanet l'a observé dans son approche vers la Tg (Schéma 77).⁷⁷ La seule différence de notre substrat diénone **89** avec celui de G. M. Massanet (**16**) est alors l'absence du groupe acétoxy en C10. La diénone **89** a été obtenue par hydrogénation sélective de **84**, et déprotection. Elle a ensuite réagi dans les conditions d'Upjohn modifiées, ceci de manière très similaire à ce que l'équipe de G. M. Massanet a observé, ce qui confirme la conclusion tirée au paragraphe précédent.

¹⁸² Wengert, M.; Sanseverino, A. M.; de Mattos, M. C. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 700-703.

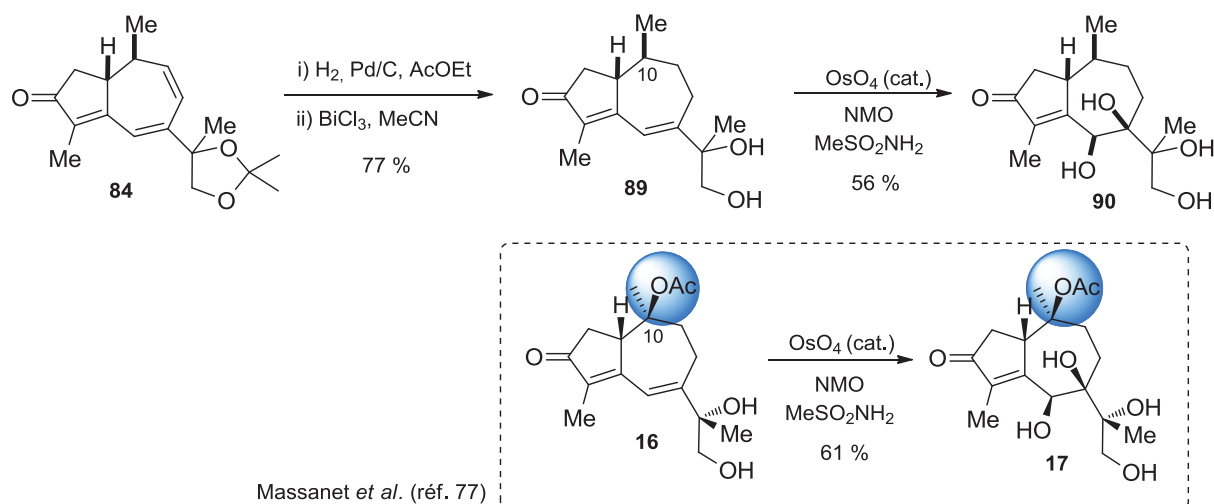


Schéma 77 : Dihydroxylation catalytique d'un modèle désoxygéné en C8 (**89**).

Même si nous avons réussi à effectuer l'osmylation de la dinéone **86** avec un rendement acceptable (60 % pour 1 éq. de OsO₄(pyr.)₂, Schéma 76), nous n'avons pas renoncé à l'effectuer de façon catalytique. Nous nous y sommes employés sur l'iodo-ester **91**, de réactivité comparable à **86**, mais obtenu plus rapidement, *via* l'addition/piégeage de diéthylzinc (Schéma 78).

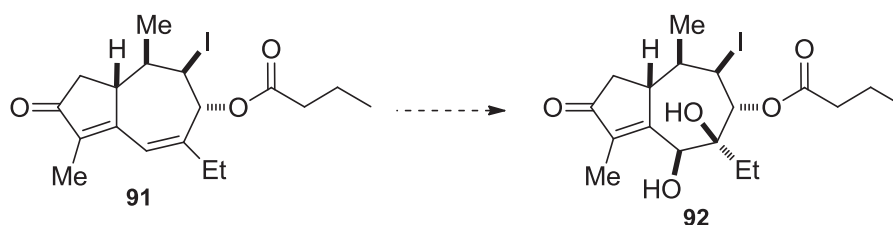


Schéma 78 : Modèle C7-éthyle pour l'optimisation de la dihydroxylation.

Nous avons constaté que les conditions d'Upjohn (OsO₄(cat.)/NMO), couplées à la pyridine, ne forment le produit dihydroxylé **91** qu'à hauteur du complexe OsO₄(pyr.)₂ formé, donc sans effet catalytique de la NMO. Les autres conditions catalytiques classiques – avec pour réoxydants : H₂O₂,¹⁸³ K₃[Fe(CN)₆],¹⁸⁴ NaOCl¹⁸⁵ – sont sans effet.

¹⁸³ Milas, N. A.; Sussman, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1302-1304.

¹⁸⁴ Minato, M.; Yamamoto, K.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 766-768.

¹⁸⁵ Mehlretter, G. M.; Bhor, S.; Klawonn, M.; Döbler, C.; Sundermeier, U.; Eckert, M.; Militzer, H.-S.; Beller, M. *Synthesis* **2003**, *2*, 295-301.

Nos difficultés à obtenir l'osmylation catalytique de **86** ne nous ont cependant pas empêchés de poursuivre la synthèse. Venons-en donc à l'étape suivante de lactonisation oxydante 1,4 du tétraol **70** (Schéma 79).

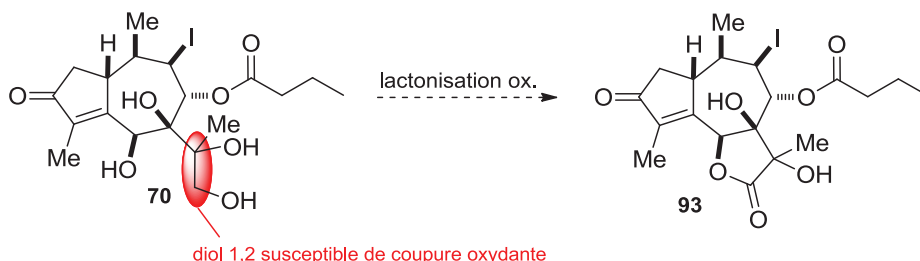


Schéma 79 : Lactonisation oxydante 1,4 sans coupure du diol exocyclique ?

Comme nous l'avons vu, cette stratégie a été adoptée par G. M. Massanet⁷⁷ et S. V. Ley,¹⁷ et ils ont utilisé pour cela des méthodologies d'oxydation douces développées par eux-mêmes. Ce qui traduit une contrainte due à la nature même du diol 1,2 exocyclique, formé d'un alcool tertiaire et d'un alcool primaire, ce qui le rend très sensible à la coupure oxydante. L'équipe de G. M. Massanet s'est inspirée d'une méthode d'oxydation douce d'alcools primaires en acides carboxyliques, faisant appel au trio TEMPO/NaClO/NaClO₂ – le dernier jouant le rôle d'oxydant terminal.¹⁸⁶ Ils ont couplé ce système oxydatif à la dihydroxylation de Sharpless sur des oléfines terminales 1,1'-disubstituées pour former des α -hydroxyacides chiraux (Schéma 80).^{78b}

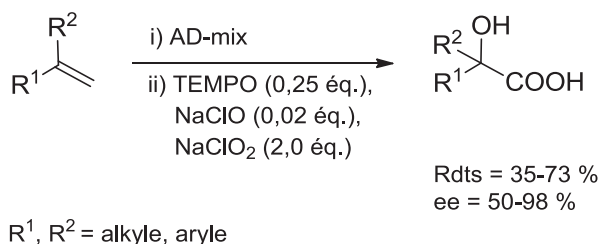


Schéma 80 : Formation d' α -hydroxyacides chiraux par Massanet *et al.*^{78b}

Ils évitaient ainsi l'écueil de la coupure totale de la liaison C-C du diol 1,2. Un mécanisme catalytique a été proposé,¹⁸⁶ où la forme oxydée du TEMPO oxyde l'alcool

¹⁸⁶ Zhao, M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z.; Tschaen, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564-2566.

apparition de produits de dégradation, apparemment issus de l'élimination de l'iode.¹⁸⁸ Ce résultat était d'autant plus frustrant que notre substrat modèle **90**, obtenu précédemment (Schéma 77), a réagi de manière conforme pour former la lactone **94**, avec un rendement de 54 %. L'oxydation de l'intermédiaire moins avancé **86** a alors été envisagée, dans le but de former l'acide carboxylique en C12 avant le diol en C6-C7 (Schéma 83). Mais seul le produit issu de la coupure oxydante du diol en C11-C12 a été observé (**95**), ce qui confirmait la sensibilité de ce motif.

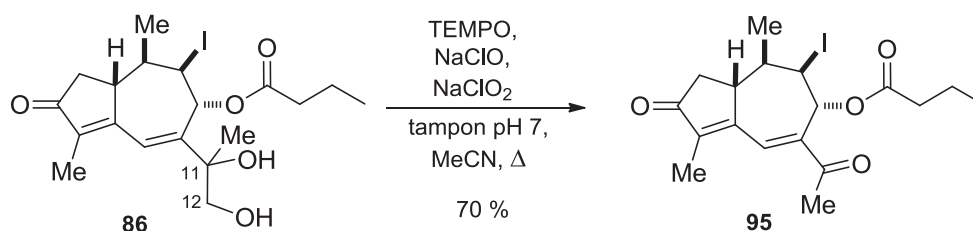


Schéma 83 : Coupure oxydante du diol **86**.

Dans sa synthèse de la Tg, l'équipe de S. V. Ley a procédé à la lactonisation oxydante de son intermédiaire tétraol **11** *via* le tandem TPAP¹⁸⁹/NMO (Schéma 84).¹⁷ Ce sont là-aussi des conditions douces – pas de coupure oxydante du diol 1,2, et stabilité de l'alcool silylé. Cette réaction procède par l'oxydation de l'alcool primaire en aldéhyde – conditions désormais classiques d'utilisation du TPAP – puis hémiacétalisation et oxydation du lactol ainsi formé en lactone **12**.¹⁹⁰ Le fort excès de NMO utilisé dans le cas du tétraol (40 équivalents) laisse entendre cependant la difficulté de la réaction.

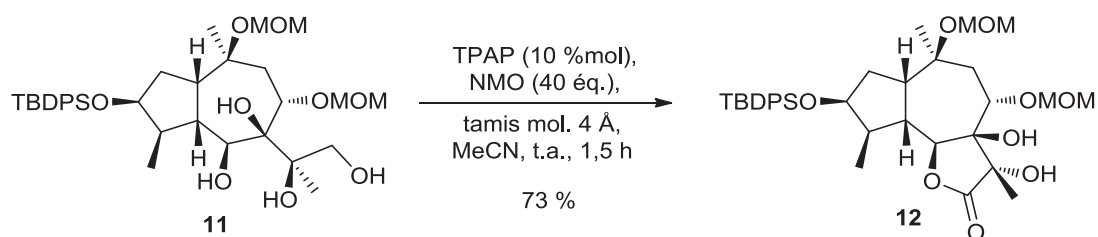


Schéma 84 : Lactonisation oxydante de Ley *via* le TPAP.¹⁷

¹⁸⁸ L'élimination d'iodoalkanes en milieu oxydant a été reportée, elle impliquerait la formation d'un intermédiaire iodoso (R-I=O) propice à l'élimination : Beeley, N. R. A.; Sutherland, J. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 321-322. Voir aussi le cas de l'élimination en α de carbonyles : Horiuchi, C. A.; Ji, S.-J.; Matsushita, M.; Chai, W. *Synthesis* **2004**, 2, 202-204.

¹⁸⁹ Perruthénate de tétrapropylammonium, $n\text{-Pr}_4\text{N}^+\text{RuO}_4^-$.

¹⁹⁰ (a) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 4, 639-666. (b) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625-1627.

Avec ces conditions (TPAP/NMO), nous n'avons là non plus pas réussi à obtenir le produit attendu à partir de notre tétraol **70**, même en augmentant la charge de TPAP (jusqu'à 50 %mol). Par ailleurs, la grande quantité de NMO a rendu la purification – pour obtenir d'éventuelles traces de produit – difficile. Un chauffage plus important a provoqué une dégradation du produit, et comme précédemment, l'apparition de protons Csp² laisse penser que l'iode s'est éliminé. Le mélange obtenu n'est cependant pas caractérisable.

A ce stade, il nous restait deux voies à emprunter : soit persévérer dans la recherche d'une méthode de lactonisation oxydante efficace, qui resterait compatible avec la présence de l'iode. Soit éliminer précocement l'iode pour s'affranchir de ce problème, et former l'oléfine **96** (Schéma 85). Ce qui n'enlevait rien au fait que la réaction d'oxydation devait être douce pour ne pas cliver le diol exocyclique 1,2. Mais l'élimination de l'iode en présence de DBU n'a pour l'instant donné qu'un mélange de produits pas encore identifiés.

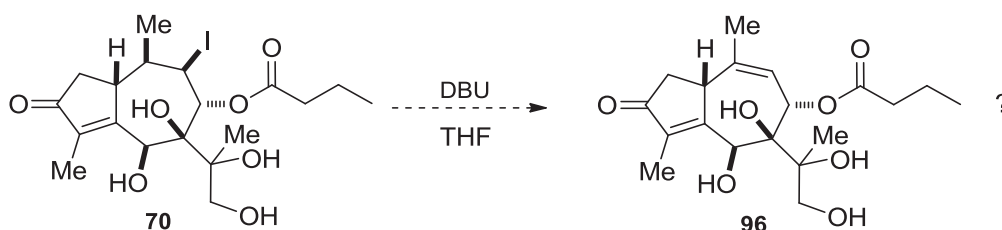


Schéma 85 : Elimination de HI sur **70**.

Parmi les nombreuses méthodes de lactonisations oxydantes décrites à ce jour, un très grand nombre sont inapplicables à notre cas, car trop propices à cliver le diol exocyclique 1,2.⁷⁷ C'était précisément l'objectif de S. V. Ley et G. M. Massanet que de trouver des conditions suffisamment douces. Nous avons alors tenté l'obtention de la lactonisation oxydante de **70** en présence de réactifs a priori « doux » (Tableau 18) : TEMPO/PhI(OAc)₂ dans CH₂Cl₂ (Entrée 1),¹⁹¹ KMnO₄ dilué dans l'acétone (Entrée 2), KMnO₄ en mélange avec CuSO₄ (Entrée 3),¹⁹² Pt/O₂ (Entrée 4),¹⁹³ périodine de Dess-Martin (Entrée 5)...¹⁹⁴ mais sans résultats positifs pour l'instant.

¹⁹¹ (a) Ebine, M.; Suga, Y.; Fuwa, H.; Sasaki, M. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 39-42. (b) Hansen, T. M.; Florence, G. J.; Lugo-Mas, P.; Chen, J.; Abrams, J. N.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 57-59.

¹⁹² Jefford, C. W.; Li, Y.; Wang, Y. *Org.Synth.* **1993**, *71*, 207-212.

¹⁹³ Fried, J.; Sih, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *40*, 3899-3902. Pour l'utilisation de Pt/C 10 %, voir : Liu, W.; Lau, F.; Liu, K.; Wood, H. B.; Zhou, G.; Chen, Y.; Li, Y.; Akiyama, T. E.; Castriota, G.; Einstein, M.; Wang, C.; McCann, M. E.; Doeber, T. W.; Wu, M.; Chang, C. H.; McNamara, L.; McKeever, B.; Mosley, R. T.; Berger, J. P.; Meinke, P. T. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8541-8554.

¹⁹⁴ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.

Entrée	Conditions	Observations
1	TEMPO (20 %mol), PhI(OAc) ₂ (3,2 éq.), CH ₂ Cl ₂ , 5 h, t.a. ¹⁹¹	produit de départ
2	KMnO ₄ (1 éq.), acétone, 2 h, t.a.	dégradation
3	KMnO ₄ /CuSO ₄ ·5H ₂ O (1 éq.), CH ₂ Cl ₂ , 1 h, t.a. ¹⁹²	dégradation
4	Pt/C 10 % (cat.), NaHCO ₃ (1,3 éq.), H ₂ O, 70 °C, 18 h ¹⁹³	produit de départ
5	périodinane de Dess-Martin (1,5 éq.), CH ₂ Cl ₂ , 1 h, t.a. ¹⁹⁴	coupure oxydante

Tableau 18 : Essais de lactonisation oxydante sur le tétraol **70**.

Nous espérons néanmoins que des études plus approfondies nous permettront d'effectuer la lactonisation oxydante sur notre substrat **70** dans l'avenir : la littérature, présente ou future, nous apportera certainement des solutions à ce problème. Prenons à titre d'exemple le carbonate d'argent sur célite, qui est un agent d'oxydation doux qui a été décrit pour effectuer des lactonisations oxydantes.¹⁹⁵ Ou encore des systèmes d'oxydation doux à base de ruthénium (II), en quantité stoechiométrique (Schéma 86, réaction (1)),¹⁹⁶ ou en utilisation catalytique (réaction (2)).¹⁹⁷

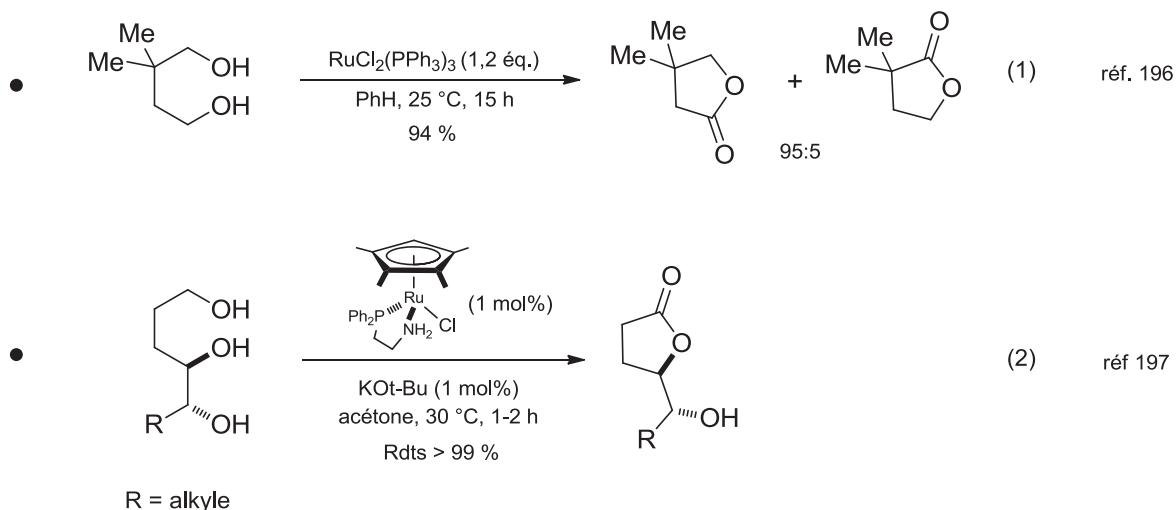


Schéma 86 : Lactonisations oxydantes 1,4 catalysées au ruthénium (II).

¹⁹⁵ Fétizon, M.; Golfier, M.; Louis, J.-M. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 171-176.

¹⁹⁶ Tomioka, H.; Takai, K.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1605-1608.

¹⁹⁷ Ito, M.; Osaku, A.; Shiibashi, A.; Ikariya, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1821-1824.

II.5. Conclusion

Notre méthodologie de synthèse des sesquiterpènes naturels – incorporant le motif bicyclo[5.3.0]décane – a été mise à profit pour accéder à la Tg. Nous sommes quand même arrivés à montrer qu'une synthèse efficace de la Tg – à l'aide notamment de l'intermédiaire clé tétraénone **3** – est tout à fait envisageable (Schéma 87).

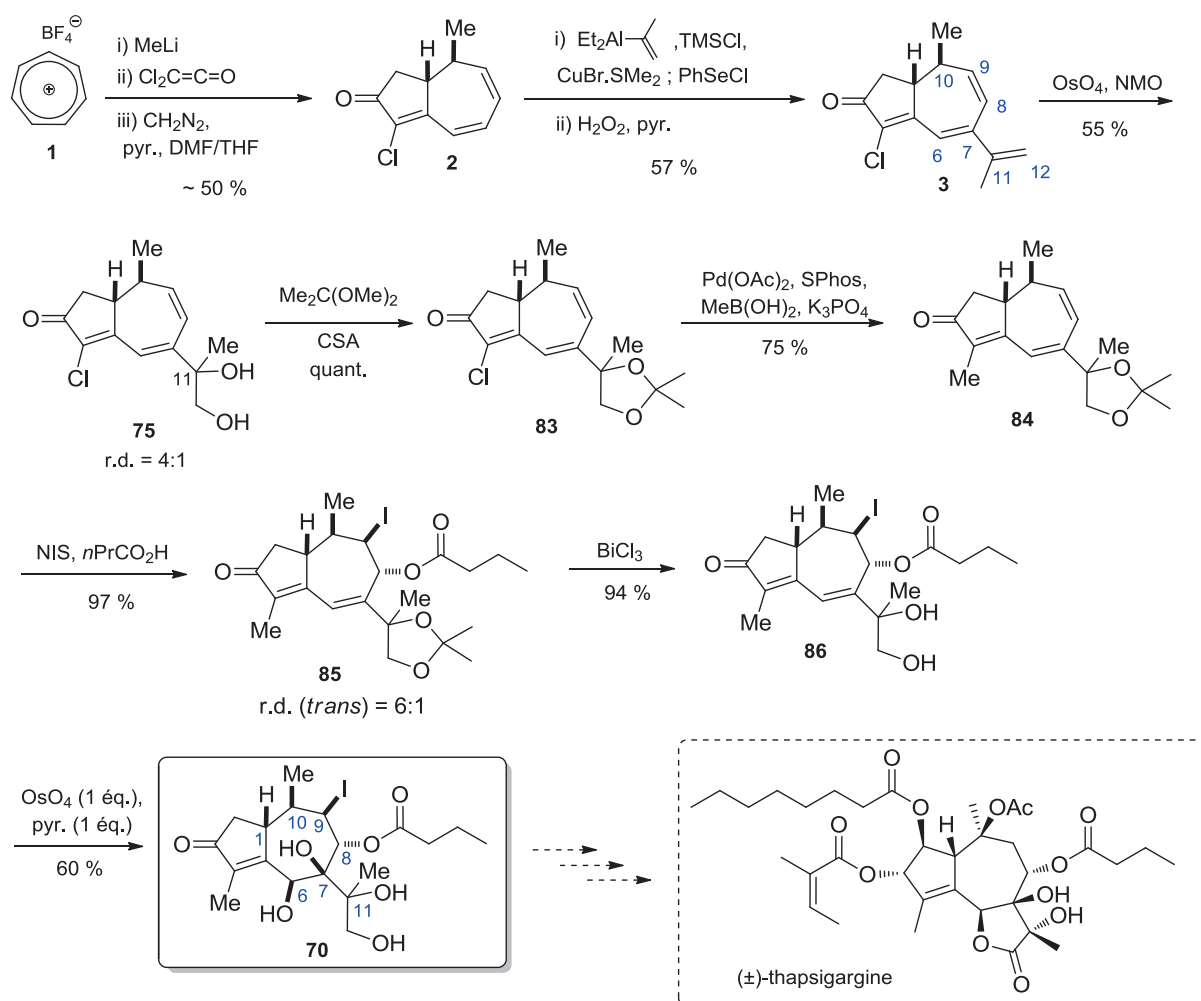


Schéma 87 : Notre approche vers la Tg via la tétraénone **3**.

La polyvalence de la tétraénone **3** – possédant le squelette bicyclo[5.3.0]décane – nous a permis de fonctionnaliser, de manière séquentielle, ses doubles liaisons C11-C12, C8-C9 et C6-C7, afin d'accéder *in fine* au tétraol **70**. En effet, ce dernier est notre composé le plus avancé, il possède plusieurs centres stéréogènes de la Tg (C1, C6, C7, C8, C11 ?). Par

ailleurs, il incorpore tous les éléments nécessaires à la construction de la lactone de la Tg, et à la fonctionnalisation en C10 (*via* l'élimination de l'iode en C9-C10).

Si nous arrivons, dans le futur, à obtenir la fonctionnalisation complète du cycle à sept chaînons, nous pouvons imaginer que la Tg est à portée de main en une vingtaine d'étapes, à partir de l'ion tropylium **1** (le tétraol **70** a été obtenu en dix étapes à partir de ce dernier). Il faut par ailleurs rappeler que la fonctionnalisation restante sur le cycle à cinq chaînons a déjà été décrite par S. V. Ley.¹⁷

III. Les azulènes

III.1. Introduction : les azulènes, des composés aromatiques atypiques

Comme nous l'avons vu précédemment, nos travaux sur la synthèse des thapsigargines nous ont amenés à synthétiser un intermédiaire clé important, l' α -chlorotétraénone **3**. Nous allons voir dans ce chapitre qu'il est aussi le produit de départ idéal pour la synthèse de produits naturels appelés « azulènes ». Ces composés aromatiques appartiennent à la famille des sesquiterpènes incorporant le squelette bicyclo[5.3.0]décane (Figure 22), ils peuvent être vus comme étant issus de la jonction d'un anion cyclopentadiényle et d'un cation tropylium. Ils possèdent par ailleurs des couleurs tout à fait remarquables (bleu azur, rouge sang, violet...).

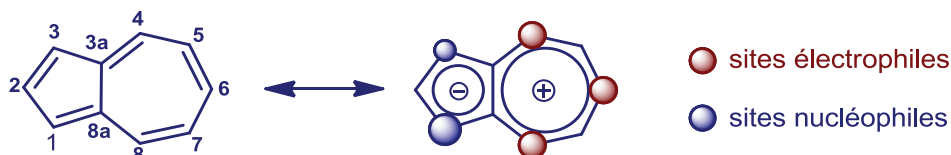
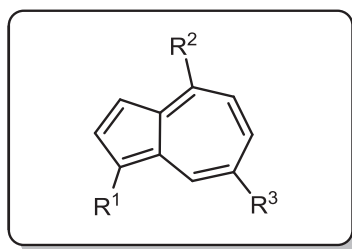


Figure 22 : Le noyau azulénique : sa numérotation, son aromaticité.

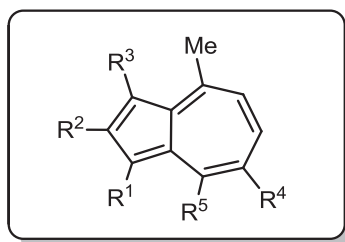
On dénombre aujourd'hui une trentaine d'azulènes naturels, généralement substitués sur les atomes de carbone 1, 4 et 7. Parmi ce type d'azulènes, un seul se trouve monosubstitué, en position C4, une dizaine sont disubstitués en C1 et C4, le reste étant trisubstitués (Tableau 19). Bien que la couleur bleu azur intense soit celle qui caractérise historiquement les azulènes, les dérivés substitués en position C1 par un groupe carbonyle sont de couleur violet/rouge.



R ¹	R ²	R ³	nom usuel
H	H	H	azulène
H	Me	H	–
H	Me	<i>i</i> Pr	–
Me	Me	H	–
Me	Me	Et	chamazulène
Me	Me	<i>i</i> Pr	guaiazulène
Me	Me	isopropényle	lactarazulène 4
Me	Me	(<i>S</i>)-CH(Me)CO ₂ H	acide chamazulène carboxylique
Me	Me	Ac	–
Me	Me	C(OMe)Me ₂	–
CH ₂ OH	Me	isopropényle	déterrol 97
CH ₂ O-stéaroyl	Me	isopropényle	stéaryl-déterrol 98
CHO	Me	H	–
CHO	Me	<i>i</i> Pr	–
CHO	Me	isopropényle	lactarvioline 5
CHO	Me	C(Me) ₂ OH	–
CHO	Me	C(OH)(Me)CH ₂ OH	99
CHO	Me	Ac	6
CO ₂ H	Me	H	–
CO ₂ H	Me	<i>i</i> Pr	–
CO ₂ H	CH ₂ OMe	H	–
CO ₂ H	CO ₂ H	H	–
CO ₂ H	Me	Ac	–
CO ₂ Me	CH ₂ OH	H	–
CO ₂ Me	CHO	H	–
CO ₂ Me	CO ₂ H	H	–
CO ₂ Me	CO ₂ Me	H	–
CO ₂ Me	Me	H	–

Tableau 19 : Azulènes naturels substitués en position C1, 4 et 7.

Plus rares sont les azulènes substitués sur les carbones 2, 3 et 8, on en dénombre moins d'une dizaine, et ceux-ci sont majoritairement bleus (Tableau 20).



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	nom usuel
H	H	Cl	<i>i</i> Pr	H	–
H	H	Br	<i>i</i> Pr	H	–
H	H	H	C(Me)CH ₂ Br	H	ehuazulène
H	Me	H	<i>i</i> Pr	H	
H	<i>i</i> Pr	H	H	Me	vétivazulène
H	Me	H	H	<i>i</i> Pr	ziérazulène
Me	H	CHO	H	H	–

Tableau 20 : Azulènes naturels substitués en position C1, 2, 3, 4, 7 et 8.

Enfin, il existe des azulènes particuliers tels l'oréolactone (rouge),¹⁹⁸ les lindérazulènes (rose),¹⁹⁹ ou encore les azulènes dimériques (bleu, bleu/vert)^{200,201} (Figure 23).

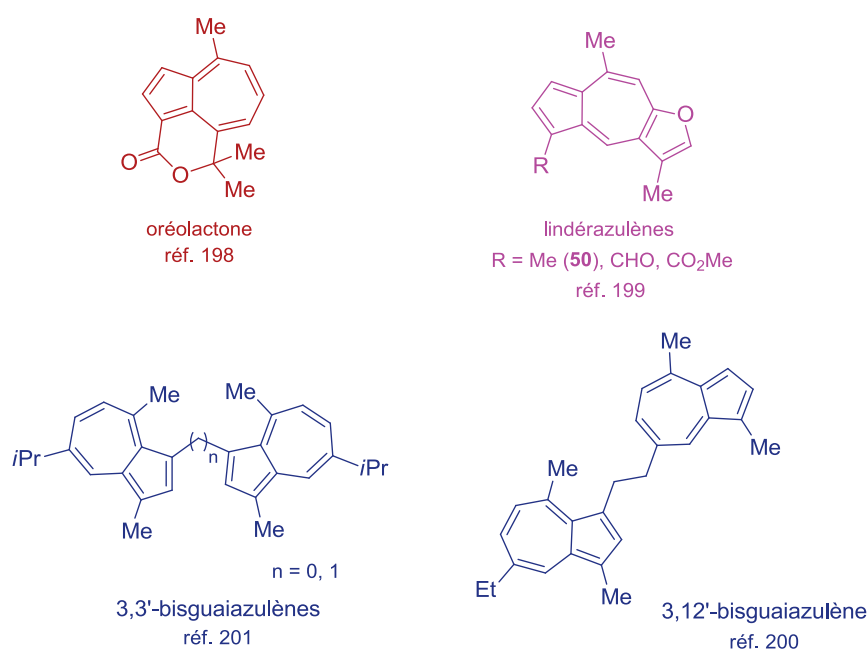


Figure 23 : Quelques azulènes naturels particuliers.

¹⁹⁸ Zhang, C.; Liang, H.; Tu G.; Zhao, Y. *Fitoterapia* **2010**, *81*, 849-851.

¹⁹⁹ Reddy, N. R.; Reed, J. K. Longley, R. E.; Wright, A. E. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 248-250.

²⁰⁰ Tikhonova, E. V.; Atazhanova, G. A.; Raldugin, V. A.; Bagryanskaya, I. Y.; Gatilov, Y. V.; Shakirov, M. M.; Adekenov, S. M. *Chem. Nat. Comp.* **2006**, *42*, 298-300.

²⁰¹ Seo, Y.; Rho, J.-R.; Geum, N.; Yoon, J. B.; Shin, J. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 985-986. A noter que la synthèse du 3,3'-bisguaiazulénométhane y est décrite à partir du guaiazulène.

Les couleurs de ces azulènes sont dues à des propriétés électroniques intéressantes qui ont trouvé de multiples applications : aujourd’hui les dérivés d’azulènes sont utilisés comme matériaux conducteurs ou photosensibles par exemple. Ils ne sont pas non plus dépourvus d’activités biologiques, certains d’entre eux sont même commercialisés à usage médical ou cosmétique. Nous allons insister sur ces derniers points, en commençant d’abord par aborder la découverte des premiers azulènes dans la camomille, cette dernière ayant par ailleurs une place de choix dans la médecine des plantes. Ce qui ne sera pas sans nous renvoyer au lien étroit entre phytothérapie et produits biologiquement actifs présents dans ces mêmes plantes...

III.1.1. L’huile bleue de la camomille

La camomille est une des plantes médicinales les plus populaires qui soient de nos jours, et ce sur tous les continents.²⁰² L’engouement pour celle-ci ne date pas d’hier : on a recensé son utilisation jusque dans l’Egypte et la Grèce antiques.² Elle est maintenant largement commercialisée et s’utilise en infusion, en cataplasme, en crème ou en lotion. L’intérêt de la camomille vient de son spectre d’action très large, elle aurait pour vertu de faciliter la digestion, de lutter contre l’insomnie, de soulager diverses douleurs... Mais son activité principale – exploitée en cosmétologie et parfumerie notamment – vient de ses propriétés anti-inflammatoire et antiseptique.

Le terme « camomille » est souvent source de confusion, car il regroupe en réalité plusieurs plantes de la famille des *Asteraceae* aux propriétés similaires. Citons tout particulièrement la camomille romaine – *Chamaelum nobile* L. – et la camomille allemande – *Matricaria recutita* L. (Figure 24), toutes deux présentes et cultivées en Europe. Leurs fleurs sont séchées ou bien hydrodistillées pour donner une essence bleue, dont la teinte varie en fonction de l’espèce.

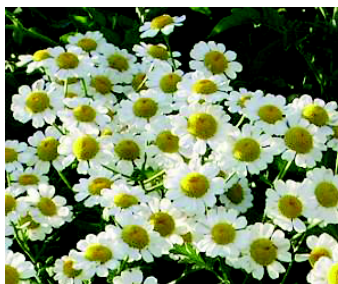


Figure 24 : Camomille allemande (*Matricaria recutita* L.).

²⁰² Pour une revue complète sur la camomille (*Matricaria recutita* L.) : Singh, O.; Khanam, Z.; Misra, N.; Srivastava, M. K. *Pharmacogn. Rev.* **2011**, 5, 82-95.

La demande mondiale de *Matricaria recutita* L. est en augmentation constante depuis des années, ce qui n'a pas manqué d'attirer l'attention des chimistes, afin de comprendre les bienfaits de sa mystérieuse huile bleue. On y a décelé la présence de flavonoïdes, coumarines et terpénoïdes en grand nombre, et aux propriétés biologiques très intéressantes. Parmi les sesquiterpènes décelés, le chamazulène et l'acide chamazulène carboxylique (2,3 à 10,9 % pour ce dernier) sont apparus particulièrement importants pour leurs activités anti-inflammatoire et analgésique... et aussi pour leur coloration d'un bleu intense. Ces composés sont en réalité issus de l'oxydation de la matricine lors de l'hydrodistillation des fleurs de camomille (Schéma 88).^{203,204} Il n'est pas impossible par ailleurs que ces azulènes servent au mécanisme de défense de la plante vis-à-vis de son environnement (après oxydation de la matricine par voie enzymatique *in vivo*), tout comme beaucoup de terpénoïdes d'ailleurs.

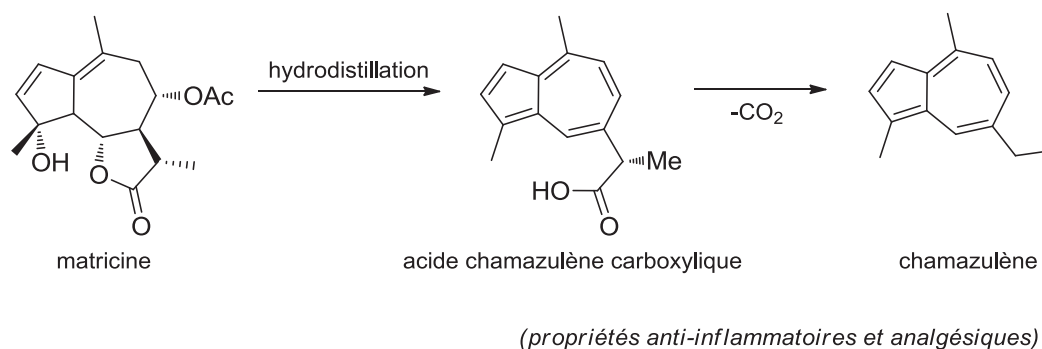


Schéma 88 : La matricine, pro-azulène de la camomille²⁰⁴

Ces deux composés font partie de la famille des azulènes (« azul » signifie bleu en espagnol), du nom donné en 1863 par le parfumeur Septimus Piesse à l'étrange huile bleue de son distillat de camomille.²⁰⁵ Il a fallu attendre les années 1930 pour isoler et caractériser la structure aromatique bicyclo[5.3.0]décane des premiers azulènes.²⁰⁶ Depuis, beaucoup ont été découverts, dans diverses sources terrestres et marines.

Ces azulènes naturels ont des propriétés biologiques tout à fait remarquables. Ils présentent tous – ou presque – des propriétés anti-inflammatoires^{207,208} et antiseptiques.²⁰⁹

²⁰³ La matricine a été étudiée comme pro-drogue naturelle, en utilisation anti-inflammatoire : Ramadan, M.; Goeters, S.; Watzer, B.; Krause, E.; Lohmann, K.; Bauer, R.; Hempel, B.; Imming, P. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1041-1045.

²⁰⁴ Pour une étude sur la biosynthèse du chamazulène : Adam, K. P.; Zapp, J. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 953-959.

²⁰⁵ Piesse, Septimus C.R. *Hebd. Séances Acad. Sci.* **1863**, *57*, 1016.

²⁰⁶ (a) Pfau, A. S.; Plattner, P. A. *Helv. Chem. Acta.* **1936**, *19*, 858-879. (b) Plattner, P. A.; Pfau, A. S. *Helv. Chim. Acta* **1937**, *20*, 224-232.

²⁰⁷ Yamasaki, H.; Irino, S.; Uda, A.; Uchida, K.; Ohno, H.; Saito, N.; Kondo, K.; Jinzenji, K.; Yamamoto, T. *Nippon Yakurigaku Zasshi* **1958**, *54*, 362-377.

²⁰⁸ Guarrera, M.; Turbino, L.; Rebora, A. *J. Eur. Acad. Derm. Vener.* **2001**, *15*, 486-496.

Un grand nombre sont des anti-oxydants,²¹⁰ certains ont aussi des activités spécifiques : le lindérazulène **50** est anti-fongique par exemple (Figure 23),¹⁹⁸ et le guaïazulène est un anti-ulcéreux (Tableau 19).²¹¹ On pourrait aussi mentionner les activités spasmolytiques, analgésiques (comme le chamazulène) ou encore anti-bactériennes²⁰³ d'un certain nombre d'entre eux. Soulignons aussi que chacun de ces azulènes actifs possède non pas une, mais plusieurs activités – recouvrant celles décrites ci-dessus – à des degrés divers. La médecine et la cosmétique en ont tiré profit depuis longtemps, en commercialisant des azulènes ou dérivés. Avant d'aborder ce point, nous allons faire un tour d'horizon des principales sources naturelles d'azulène, et voir le rôle de ces derniers dans leurs organismes hôtes. Nous verrons incidemment comment la recherche de nouveaux azulènes dans ces espèces de plantes et d'animaux peut contribuer à des découvertes intéressantes en biologie.

III.1.2. Diversité des sources azuléniques dans la nature

Comme nous l'avons vu, la camomille est une source d'approvisionnement en azulènes particulièrement importante pour le marché mondial. Les azulènes sont cependant présents dans beaucoup d'autres d'organismes, et nous allons en étudier les principaux.

Mais il convient d'abord de noter que ces azulènes sont souvent – mais pas systématiquement – issus de l'oxydation de « pré-azulènes » lors de l'extraction de ces derniers. La matricine que l'on a vu précédemment en était un exemple, mais peu représentatif. Car en général les pré-azulènes sont si instables qu'ils s'oxydent très rapidement à l'air, leur manipulation est dès lors rendue très délicate. Et ce ne sont bien souvent que des azulènes hydrogénés (et pas oxygénés, comme la matricine). Les organismes hôtes semblent clairement se servir des azulènes pour se protéger des agressions de leur environnement. Etant donné les activités biologiques intéressantes des azulènes, on ne saurait mieux montrer à quel point la nature est pertinente pour nous inspirer dans la recherche de médicaments. Les métabolites « de défense » présents dans les plantes, mycètes ou animaux marins sont autant de composés perfectionnés a priori capables de servir la médecine.

²⁰⁹ Tanaka, J.-I.; Miki, H.; Higa, T. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1522-1524.

²¹⁰ Kourounakis, A. P.; Rekkas, E. A.; Kourounakis, P. N. *J. Pharm. Pharmacol.* **1997**, *49*, 938-942.

²¹¹ (a) Sakai, H.; Misawa, M. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2005**, *96*, 54-59. (b) Nakamichi, K.; Nakano, T.; Yasuura, H.; Izumi, S.; Kawashima, Y. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2003**, *56*, 347-354.

L'absinthe (*Artemisia absinthium* L.) offre des exemples intéressants de pré-azulènes. On trouve ainsi les 3,6 et 5,6-dihydrochamazulènes dans l'huile que l'on y extrait, ce sont des composés jaune-orange très instables à l'air, virant au bleu en s'oxydant en chamazulène (Figure 25).²¹²

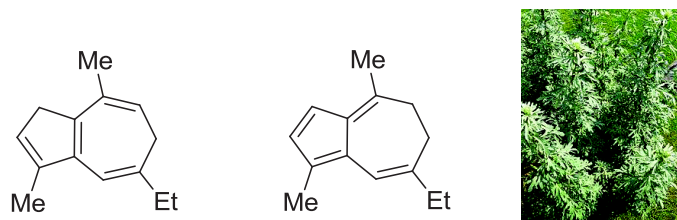


Figure 25 : 3,6 et 5,6 dihydrochamazulènes, issus de *Artemisia absinthium* L.²¹²

Les différentes espèces de camomille, ainsi que l'absinthe, appartiennent à la famille des *Asteraceae*. On a recensé un certain nombre d'autres plantes « azuléniques » de cette famille, comme *Artemisia rehan* (Ethiopie),²¹³ *Ixiolaena leptolepis* (Australie)²¹⁴ et certaines plantes du genre *Helichrysum* (Australie).²¹⁵ Mais les principales sources d'azulènes sont ailleurs, là-aussi où les découvertes sont les plus notables et les plus intéressantes.

Les petites plantes de la famille *Calypogeiaceae* sont une des trois sources les plus importantes d'azulènes (ou pré-azulènes).²¹⁶ Celles-ci ont l'allure de mousse et sont habituellement situées dans des lieux humides et ombragés. L'acide 4-méthylazulène-1-carboxylique est un exemple d'azulène original découvert dans ces plantes (*Calypogeia Azurea*),^{209,217} il a démontré une activité anti-ulcéreuse plus forte que celle déjà décelée sur le guaïazulène sulfonate (Figure 26).

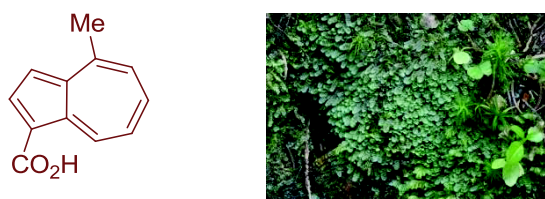


Figure 26: Azulène carboxylique extrait de *Calypogeia Azurea*.^{209,217}

²¹² Bertelli, D. J.; Crabtree, J. H. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2079-2089.

²¹³ Abegaz, B.; Yohannes, P. G. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1791-1793.

²¹⁴ Lehmann, L.; Jakupovic, J.; Bohlmann, F.; King, R. M.; Haegi, L. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 2994-2996.

²¹⁵ (a) Jakupovic, J.; Schuster, A.; Bohlmann, F.; Ganzer, U.; King, R. M.; Robinson, H. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 543-551. (b) Jakupovic, J.; Pathak, V. P.; Bohlmann, F.; King, R. M.; Robinson, H. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 803-807.

²¹⁶ (a) Tazaki, H.; Okihara, T.; Koshino, H.; Kobayashi, K.; Nabeta, K. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 147-149. (b) Nagashima, F.; Nishioka, E.; Kameo, K.; Nakagawa, C.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 215-217. (c) Takeda, R.; Katoh *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4056-4058. (d) Takeda, R.; Katoh, K. *Planta* **1981**, *151*, 525-530.

²¹⁷ (a) Nakagawara, S.; Katoh, K.; Kusumi, T.; Komura, H.; Nomoto, K.; Konno, H.; Huncek, S.; Takeda, R. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1667-1670. (b) Siegel, U.; Mues, R.; Dönig, R.; Eicher, T.; Blechschmidt, M.; Becker, H. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1671-1678.

La deuxième grande source d'azulènes est d'origine marine : il s'agit des gorgones (*Gorgonacea*),²¹⁸ des coraux issus des mers asiatiques tout particulièrement. Le lindérazulène **50** et ses dérivés hydrogénés y ont été extraits,^{199,209,219} mais ce qui distingue les gorgones, ce sont les dérivés dimériques, voire trimériques qui y sont présents. Le 3,3'-diguaiázulèneméthane en est un exemple, il est issu de *Calicogorgia granulosa* (Figure 27)²⁰¹ et il présente une activité cytotoxique notable. De tels azulènes sont de véritables biocides naturels – anti-parasitaires pour leurs hôtes – qui pourraient jouer le rôle d'antifouling²²⁰ sur les coques des navires (en lieu et place des organostanniques, interdits pour leur toxicité désormais).²²¹

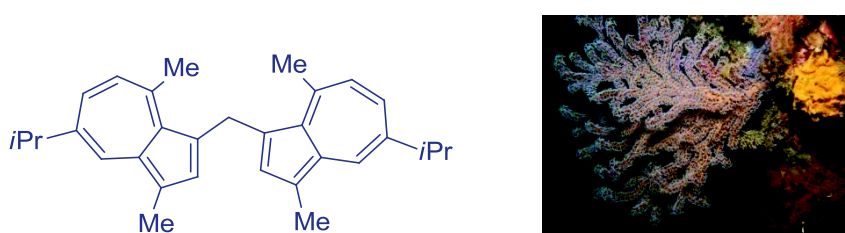


Figure 27 : Le 3,3'-diguaiázulèneméthane est extrait de *Calicogorgia granulosa*.²⁰¹

La dernière source importante d'azulènes que nous devons mentionner est d'origine terrestre, il s'agit des champignons du genre *Lactarius* (lactaires), de la famille des *Russulaceae* (Figure 28), ces champignons sont présents dans de nombreuses régions du monde. La présence d'azulènes donne aux fruits (sporophores) de ces champignons des propriétés surprenantes. Ceux-ci libèrent un lait (d'où le terme *Lactarius*, car « lac » signifie lait en latin) lorsqu'ils sont blessés ou coupés, et chez certaines espèces ce lait blanc vire rapidement vers une teinte colorée (brun, orange, rouge, bleu...) à l'air libre. Ce qui correspond à la libération d'hydroazulènes (incolores) s'oxydant rapidement en azulènes, mais par voie enzymatique cette-fois. Un mécanisme défensif est là-encore impliqué, le goût amer des azulènes détourne les prédateurs du fruit.²²²

²¹⁸ Certains dérivés bromés et chlorés du guaiázulène y ont été extraits : Li, M. K. W.; Scheuer, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 587-590.

²¹⁹ (a) Manzo, E.; Ciavatta, M. L.; Greza, M. L.; Gavagnin, M.; Villani, G.; Naik, C. G.; Cimio, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2569-2571. (b) Ochi, M.; Kataoka, K.; Tatsukawa, A.; Kotsuki, H.; Shibata, K. *Chem. Lett.* **1993**, 2003-2006.

²²⁰ Protection de la coque des navires contre les micro-organismes capables de s'y fixer (bactéries, algues, éponges...)

²²¹ Chen, D.; Yu, S.; Ofwegen, L.; Proksch, P.; Lin, W. *J. Agric. Food. Chem.* **2012**, 60, 112-113.

²²² Pour des études sur l'aspect défensif des sesquiterpènes sur ces champignons : (a) Sterner, O.; Bergman, R.; Kihlberg, J.; Wickberg, B. *J. Nat. Prod.* **1985**, 48, 279-288. (b) Sterner, O.; Bergman, R.; Franzén, C.; Wickberg, B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3163-3166.



Figure 28 : *Lactarius deliciosus* et *Lactarius sanguifluus*.²²³

Les *Lactarius deliciosus* (lactaire délicieux)^{224,225} et *Lactarius deterrimus* (lactaire de l'épicéa)²²⁶ ont été les plus étudiés.²²⁷ Leur couleur orangée est due à la présence d'un grand nombre de pré-azulènes, eux-mêmes précurseurs d'azulènes tels la lactarvioline (**5**) (violette), le déterrol (**97**) (bleu), ou le lactarazulène (**4**) (bleu) – ces azulènes sont des antibiotiques, des antiseptiques et des coupe-faim. Mais si le lait de ces champignons vire au bleu profond, c'est surtout grâce à la présence du stéaryl-déterrol (**98**) (Figure 29), car son précurseur hydrogéné est présent en quantité notable dans leur chair. Le stéaryl-déterrol du latex est ensuite rapidement dégradé à l'air, ce qui lui donne une ultime teinte verte.

Cet azulène est par ailleurs présent à l'état naturel dans le *Lactarius indigo*, lui conférant une couleur bleu très caractéristique, et si peu habituelle pour un champignon (Schéma 31).²²⁸ Le plus surprenant encore est que ces champignons sont comestibles, mêmes si parfois leur goût âcre les rend presque immangeables...

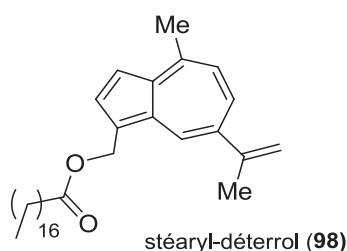


Figure 29 : Stéaryl-déterrol (**98**) et *Lactarius indigo*.²²⁸

²²³ De Rosa, S.; De Stefano *Phytochemistry* **1987**, *26*, 2007-2009.

²²⁴ Bergendorff, O.; Sterner, O. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 97-100.

²²⁵ Yang, X.-L.; Luo, D.-Q.; Dong, Z.-J.; Liu, J.-K. *Helv. Chim. Acta.* **2006**, *89*, 988-990.

²²⁶ Koul, S. K.; Taneja, S. C.; Ibrahim, S. P.; Dhar, K. L.; Atal, C. K. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 181-182.

²²⁷ Voir aussi, sur *Lactarius hatsudake* : Fang, L.-Z.; Shao, H.-J.; Liu, J.-K. *Helv. Chim. Acta.* **2006**, *89*, 1463-1466.

²²⁸ Harmon, A. D.; Weisgraber, K. H.; Weiss, U. *Cell. Mol. Life Sci.* **1980**, *36*, 54-56.

III.1.3. Les azulènes et la chimie médicinale

L'utilisation des azulènes en cosmétique et en médecine a d'abord fait suite à leur utilisation indirecte par la « médecine des plantes ». Le chamazulène est par exemple largement commercialisé dans les produits de soins pour la peau, pour ses propriétés anti-inflammatoires. Le guaïazulène est employé dans certains médicaments pour les mêmes raisons.²²⁹ Mais c'est aussi un anti-ulcèreux, et il a permis l'élaboration d'un composé plus actif et plus stable, le KT1-32²³⁰ (utilisé en milieu hospitalier (Figure 30)).

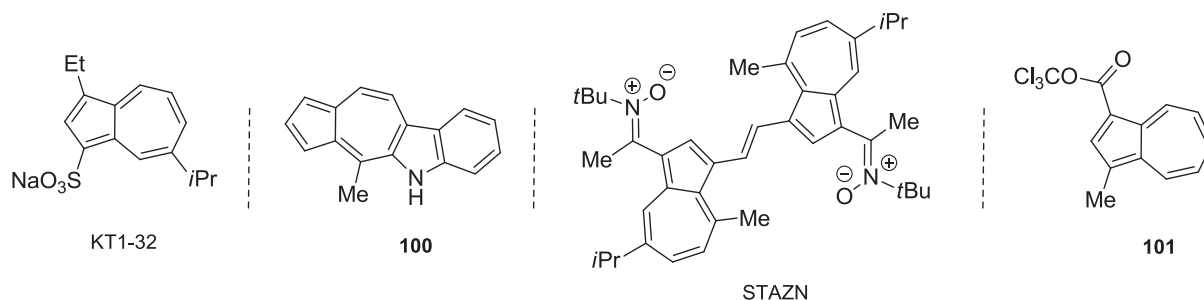


Figure 30 : Dérivés d'azulènes étudiés en chimie médicinale.

D'autres recherches de chimie médicinale ont visé à moduler la structure des azulènes pour amplifier leur activité. Citons l'azulène-indole **100** (anti-cancéreux potentiel),^{231,232} le STAZN (anti-oxydant dans la lutte contre les maladies neurodégénératives)^{233,234} ou encore le trichloroacétyl-azulène **101** (dans la protection de la peau contre les UV).²³⁵

Aujourd'hui la recherche médicinale s'intéresse de près aux nouveaux azulènes extraits des sources naturelles que nous avons vues ci-dessus. L'enjeu est alors d'en obtenir des dérivés suffisamment stables pour être commercialisés, et aussi bien sûr d'avoir des voies de synthèse chimiques abordables.

²²⁹ Fiori, J.; Gotti, R.; Valgimigli, L.; Cavrini, V. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2008**, *47*, 710-715.

²³⁰ (a) Yanagisawa, T.; Kosakai, K.; Izawa, C.; Tomiyama, T.; Yasunami, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2429-2432. (b) Yanagisawa, T.; Kosakai, K.; Izawa, C.; Tomiyama, T.; Yasunami, M.; Takase, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 3355-3358. (c) Yanagisawa, T.; Wakabayashi, S.; Tomiyama, T.; Yasunami, M.; Takase, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 641-647. Le guaïazulène sulfonate est un autre anti-ulcèreux inspiré du guaïazulène, réf. 211.

²³¹ Hong, B.-C.; Jiang, Y.-F. Kumar, E. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1981-1984.

²³² Voir aussi : Asato, A. E.; Peng, A.; Hossain, M. Z.; Mirzadegan, T.; Bertram, J. S. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3137-3147.

²³³ (a) Ley, J. J.; Vigdorichik, A.; Belayev, L.; Zhao, W.; Busto, R.; Khoutorova, L.; Becker, D. A.; Ginsberg, M. D. *J. Pharm. Exp. Ther.* **2005**, *313*, 1090-1100. (b) Becker, D. A.; Ley, J. J.; Echegoyen, L.; Alvarado, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4678-4684.

²³⁴ Voir aussi : Rekka, E.; Chrysselis, M.; Siskou, I.; Kourounakis, A. P. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 904-907.

²³⁵ Ueki, J.-I.; Shimada, A.; Sakagami, H.; Wakabayashi, H. *In Vivo* **2011**, *25*, 41-48.

La recherche en agrochimie n'est cependant pas en reste, car là-aussi les azulènes donnent accès à de sérieuses applications. Rappelons en effet qu'ils permettent à de nombreux organismes vivants de se défendre contre leurs prédateurs, ce sont donc des « pesticides naturels ». Ils ont ainsi comme avantage d'être non-toxiques pour l'homme, mais aussi d'être peu susceptibles de s'accumuler dans les sols (étant donné leur bio-dégradabilité).

C'est dans ce cadre que nous testons actuellement les activités biologiques des azulènes – naturels ou non – obtenus au laboratoire (nous verrons plus loin notre stratégie d'accès aux azulènes).²⁰ Les premiers résultats semblent montrer des activités anti-appétantes (contre les insectes), anti-microbiennes et anti-oxydantes. Et les dérivés chlorés en C1 – non naturels – sont à priori les plus actifs (Figure 31). Nous espérons que de tels azulènes puissent dans le futur être utilisés comme bio-insecticides.

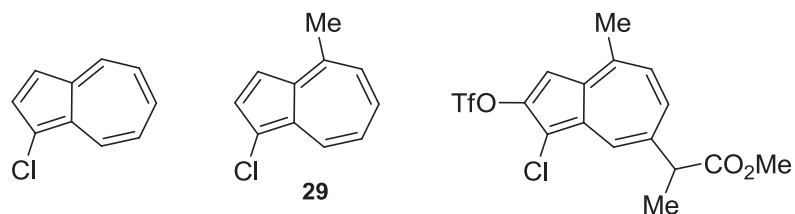


Figure 31 : Nos azulènes biologiquement les plus actifs.

Outre leurs activités biologiques, les azulènes sont connus et exploités pour leurs propriétés électroniques, source de leur couleur si intense. Les applications sont nombreuses, dans l'obtention de matériaux photosensibles ou conducteurs, par exemple. C'est l'objet du développement suivant.

III.1.4. Structure électronique des azulènes et applications

Nous l'avons dit, les azulènes sont très colorés (bleus en général, mais aussi rouges ou violets). Ce sont en effet des composés aromatiques non benzoïques²³⁶ présentant un fort moment dipolaire (0,8 Debye).²³⁷ On les représente souvent comme la fusion d'un anion cyclopentadiényle avec un cation tropylium (Figure 32), ce qui illustre bien la séparation de charge et la réactivité qui en découle (nucléophile sur le cycle à cinq chaînons, et électrophile sur le cycle à sept).



Figure 32 : Forte polarisation des azulènes.

Mais à y regarder de plus près, on comprend mal alors pourquoi le naphthalène est incolore, sachant que c'est un isomère très proche de l'azulène (de formule brute $C_{10}H_8$, et avec le même nombre de double liaisons). Cela est dû au fait que le naphthalène est alternant, alors que l'azulène est non-alternant (Figure 33) : on peut diviser les carbones du naphthalène en deux groupes, en considérant que chaque carbone d'un groupe ne peut avoir comme voisin immédiat que les carbones de l'autre groupe, mais cette condition ne peut être remplie sur l'azulène. Ce qui explique la non-alternance de ce dernier, et ses propriétés physiques sensiblement différentes du naphthalène.²³⁸

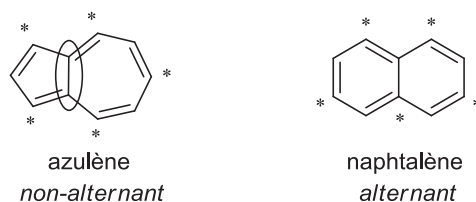


Figure 33 : Illustration de la non-alternance de l'azulène.

La conséquence en est que l'azulène présente des orbitales difficilement prévisibles à priori, et surtout que les HO et BV n'ont pas le même profil, ce qui est l'exact contraire de ce qui est observé pour le naphthalène, qui lui est alternant (Figure 34). L'énergie de répulsion entre la HO et la BV de l'azulène – remplies d'un électron chacune – en est d'autant affaiblie, car elles n'occupent pas le même espace. Donc la transition électronique $S_0 \rightarrow S_1$ de l'azulène

²³⁶ Hafner, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, 3, 165-170.

²³⁷ Tobler, H. J.; Günthard, H. H. *J. Mol. Spectrosc.* **1965**, 18, 239-146.

²³⁸ (a) Gutman, I.; Trinajstić, N. *Can. J. Chem.* **1976**, 54, 1789-1794. (b) Zahradník, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1965**, 4, 1039-1050.

est moins énergétique, les longueurs d'ondes absorbées de cette transition sortent des UV et vont vers le visible (tout en étant transparentes au bleu entre 450 et 500 nm).^{239,240}

Le profil des orbitales frontières de l'azulène nous renseigne aussi sur sa réactivité. Les sites nucléophiles sont ainsi situés sur les carbones 1 et 3, les sites électrophiles sur les carbones 4, 6 et 8. La forte polarisation de la structure la rend beaucoup plus réactive que le benzène pour le même type de réaction, comme nous l'observerons plus loin.

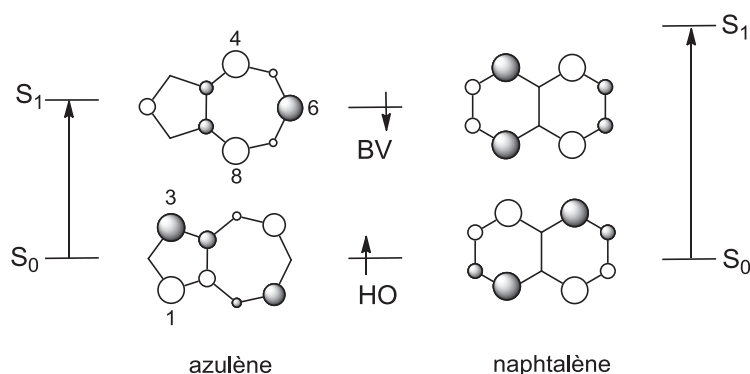


Figure 34 : Diagrammes orbitaux du naphthalène et de l'azulène.^{239a}

La modulation des substituants des azulènes se traduit dès lors par des variations d'émission spectrales, mais aussi des variations de leurs propriétés optiques et électroniques.²⁴¹ Ces propriétés ont été mises à profit dans beaucoup de domaines. Citons l'utilisation de dérivés azuléniques comme photosensibilisateurs,²⁴² switch moléculaires photosensibles²⁴³ ou pH sensibles,²⁴⁴ molécules électrochromiques,²⁴⁵ « quenchers » dans le proche infra-rouge (pour l'imagerie moléculaire,²⁴⁶ l'optique...²⁴⁷), complexes de transfert de charge,²⁴⁸ matériaux optiquement non-linéaires,²⁴⁹ ou encore comme polymères conducteurs (Figure 35).²⁵⁰

²³⁹ (a) Liu, R. S. H. *J. Chem. Educ.* **2002**, *79*, 183-185. (b) Lemal, D. M.; Goldman, G. D. *J. Chem. Educ.* **1988**, *65*, 923-925.

²⁴⁰ Pour des études de modélisation moléculaire : Patalinghug, W. C.; Chang, M.; Solis, J. *J. Chem. Educ.* **2007**, *84*, 1945-1947. Et références citées.

²⁴¹ (a) Shevyakov, S. V.; Li, H.; Muthyala, R.; Asato, A. E.; Croney, J. C.; Jameson, D. M.; Liu, R. S. H. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 3295-3299. (b) Liu, R. S. H.; Muthyala, R. S.; Wang, X.-S.; Asato, A. E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 269-271. (c) Anderson, A. G.; Steckler, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *20*, 4941-4946.

²⁴² Lash, T. D.; Lammer, A. D.; Idate, A. S.; Colby, D. A.; White, K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2368-2381.

²⁴³ Kitai, J.-I.; Kobayashi, T.; Uchida, W.; Hatakeyama, M.; Yokojima, S.; Nakamura, S.; Uchida, K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3270-3276.

²⁴⁴ (a) Zhang, Z.; Ferrence, G. M.; Lash, T. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 101-104. (b) Wakabayashi, S.; Kato, Y.; Suzuki, R.; Matsumoto, M.; Sugihara, Y.; Shimizu, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 744-749.

²⁴⁵ (a) Ito, S.; Morita, N. *J. Org. Chem.* **2009**, 4567-4579. (b) Ito, S.; Akimoto, J.; Tajiri, A.; Shoji, T.; Satake, H.; Morita, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 162-172.

²⁴⁶ Pham, W.; Weissleder, R.; Tung, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3659-3662.

²⁴⁷ (a) Wang, F.; Lin, T. T.; He, C.; Chi, H.; Tang, T.; Lai, Y.-H. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 10448-10451. (b) Koch, M.; Blacque, O.; Venkatesan, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1580-1583.

²⁴⁸ Schmitt, S.; Baumgarten, M.; Simon, J.; Hafner, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1077-1081.

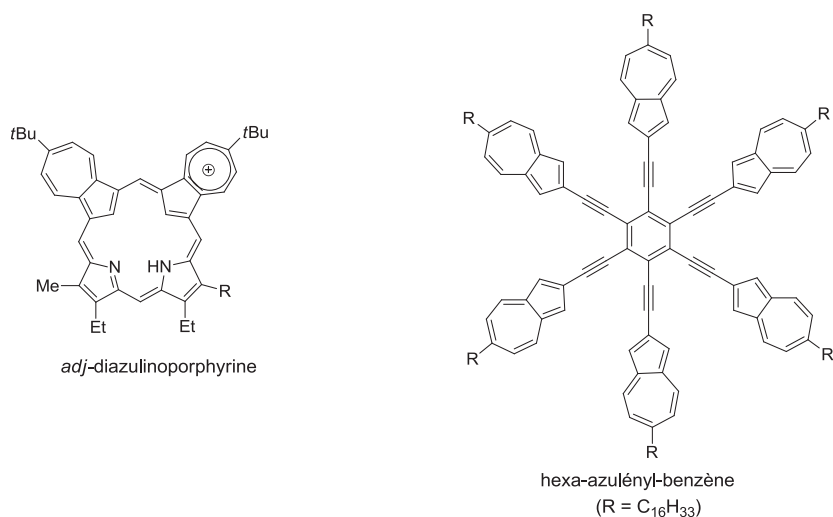


Figure 35 : porphyrine (photosensible)^{244a} et hexa-azulényl-benzène (électrochromique).^{245a}

Les motifs azuléniques de ces structures peuvent être soit naturels, soit issus de synthèses chimiques. Nous allons voir par la suite quelques unes des stratégies de synthèse les plus utilisées, ainsi que la stratégie développée au laboratoire.

²⁴⁹ Herrmann, R.; Pedersen, B.; Wagner, G.; Youn, J.-H. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *571*, 261-266.

²⁵⁰ (a) Nöll, G.; Daub, J.; Lutz, M.; Rurack, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4859-4873. (b) Redl, F. X.; Köthe, O.; Röckl, K.; Bauer, W.; Daub, J. *Macromol. Chem. Phys.* **2000**, *201*, 2091-2100.

III.2. Stratégies d'accès aux azulènes

III.2.1. Aperçu bibliographique

Il existe aujourd'hui un grand nombre de stratégies de synthèses d'azulènes, mais très peu d'entre elles permettent d'accéder aux composés naturels,^{251,252} et si tel est le cas, les azulènes accessibles sont généralement limités au guaiazulène et à l'azulène.^{253,254} La faute en revient à un manque de flexibilité quasi-systématique de ces approches, car peu d'entre elles donnent accès aux substitutions classiques des azulènes, c'est-à-dire en position 1, 4 et 7. Par ailleurs, beaucoup de synthèses reposent sur la déshydrogénation d'un bicycle partiellement saturé (notamment les premières synthèses),^{251b} cette étape se révèle souvent difficile, et ne donne que de faibles rendements. Nous n'allons pas faire ici un relevé détaillé de ces méthodes, mais seulement voir les plus efficaces, et celles-ci reposent sur une stratégie d'annélation de cycle.

Notons dans un premier temps la synthèse de Houk des gaiazulène et chamazulène : elle repose sur une stratégie de cycloaddition [6+4] intermoléculaire d'un aminofulvène sur un dioxyde de thiophène (Schéma 89),²⁵⁵ il s'agit là d'une variante efficace de la méthode de Ziegler-Hafner.²⁵⁶ L'azulène majoritaire formé – après aromatisation spontanée du cycloadduit – est ensuite engagé en réaction de Vilsmeier-Haack puis réduit, pour accéder *in fine* aux deux azulènes naturels. Cette voie est relativement flexible (les substituants sur le fulvène sont quand même limités), mais malheureusement les rendements de cycloaddition sont faibles.

²⁵¹ Pour des revues sur la synthèse d'azulènes : (a) Mochalin, V. B.; Porshnev, Y.N. *Russ. Chem. Rev.* **1977**, *46*, 530-547. (b) Gordon, M. *Chem. Rev.* **1951**, *50*, 127-200.

²⁵² Synthèses d'azulènes non naturels : (a) Higham, L. J.; Kelly, P. G.; Corr, D. M.; Müller-Bunz, H.; Walker, B. J.; Gilheany, D. G. *Chem. Commun.* **2004**, 684-685. (b) Brown, D. G.; Hoye, T. R.; Brisbois, R. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1630-1636. (c) Danheiser, R. L.; Dixon, B. R.; Gleason, R. W. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6094-6097.

²⁵³ Shono, T.; Kise, N.; Fujimoto, T.; Tominaga, N.; Morita, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7175-7187.

²⁵⁴ Le vétivazulène a été synthétisé par la méthode de Nozoe et Takase (*Bull. Soc. Chim. Japan* **1964**, *37*, 1644-1647.) : Nagel, M.; Hansen, H.-J. *Synlett* **2002**, *5*, 692-696.

²⁵⁵ Mukherjee, D.; Dunn, L. C.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 251-252. Et références citées.

²⁵⁶ (a) Ziegler, K.; Hafner, K. *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 301-302. (b) Ziegler, K.; Hafner, K. *Chem. Abs.* **1958**, *52*, 6409.

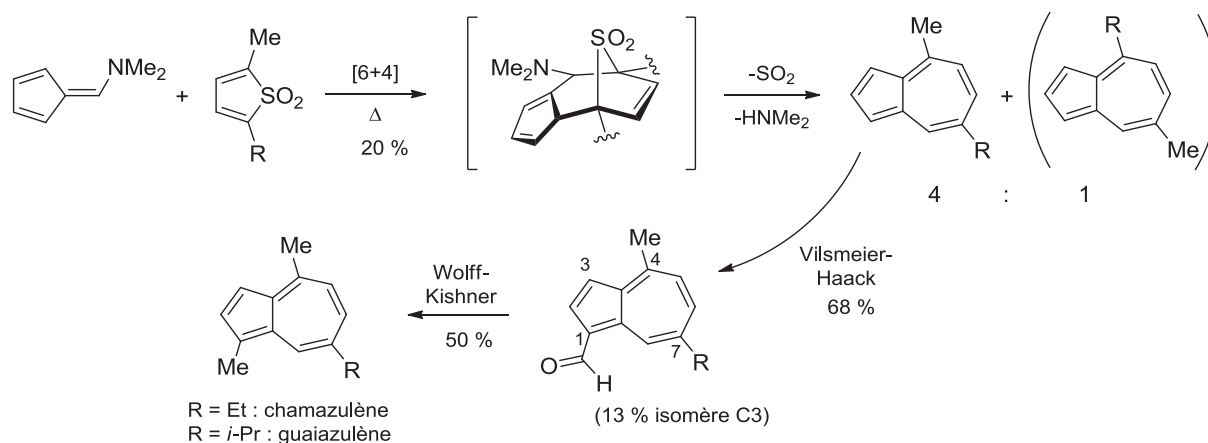


Schéma 89 : Synthèse des chamazulène et guaiazulène par Houk.²⁵⁵

Une autre voie intéressante d'accès aux azulènes mérite d'être mentionnée, elle s'inspire de la réaction d'expansion de cycle de Büchner. La synthèse du KT1-32 en est un bon exemple (Schéma 90),²⁵⁷ Danheiser *et al.* y sont parvenus en optimisant les nombreux travaux qui les précédaient.²⁵⁸ Leur réaction d'expansion s'est faite sur une diazocétone β -bromée et γ -arylée : cette dernière subit la π -addition du carbène par catalyse au rhodium, pour ensuite procéder à une ouverture électrocyclique (le triflate est formé *in situ*). C'est une stratégie de formation originale du noyau azulénique, mais si elle se trouve être efficace dans la formation du KT1-32, elle souffre de ne pouvoir accéder aux dérivés azuléniques naturels substitués en position 4.

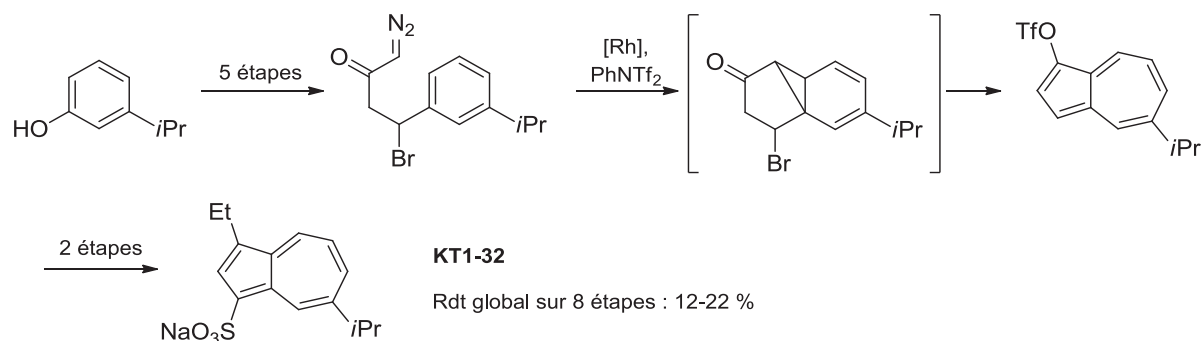


Schéma 90 : Synthèse du KT1-32 par Danheiser.²⁵⁷

²⁵⁷ (a) Crombie, A. L.; Kane, J. L.; Shea, K. M.; Danheiser, R. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8652-8667. (b) Kane, J. L.; Shea, K. M.; Crombie, A. L.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1081-1084.

²⁵⁸ (a) Scott, L.; Grütter, P.; Chamberlain, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4852-4856. (b) Scott, L. T.; Minton, M. A.; Kirms, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6311-6314. (c) Scott, L. T. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1973**, 882-883. (d) Costantino, A.; Linstrumelle, G.; Julia, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, *3*, 907-912.

Les deux exemples d'approches exposés ci-dessus sont parmi les plus performants, mais sans pour autant être des voies d'accès générales aux produits naturels. En résumé, les synthèses d'azulènes développées jusqu'à aujourd'hui s'orientent vers des composés non-naturels, et exploités pour leurs propriétés physiques.

III.2.2. L' α -chlorotriénone, une hydroazulénone précurseur d'azulènes naturels, et non naturels

Il y a quelques années, nous avons développé au laboratoire une méthode originale et générale d'accès aux azulènes, *via* nos α -chlorotriénones substituées en C2,²⁵⁹ C7 et C10²⁶⁰ – selon la numérotation des guaïanes (Schéma 91). Dans un premier temps, il a été imaginé une séquence en trois étapes faisant intervenir : 1) une réduction de Luche, 2) l'élimination de l'alcool secondaire formé par le sel de Burgess, 3) l'aromatisation en azulène par abstraction de H[•] à l'aide de *p*-chloranil.^{19c,97a} Il s'agit d'une méthode fiable avec de bons rendements, et la facilité de l'aromatisation tient ici au fait qu'elle se fait sur un triène proche du produit final.

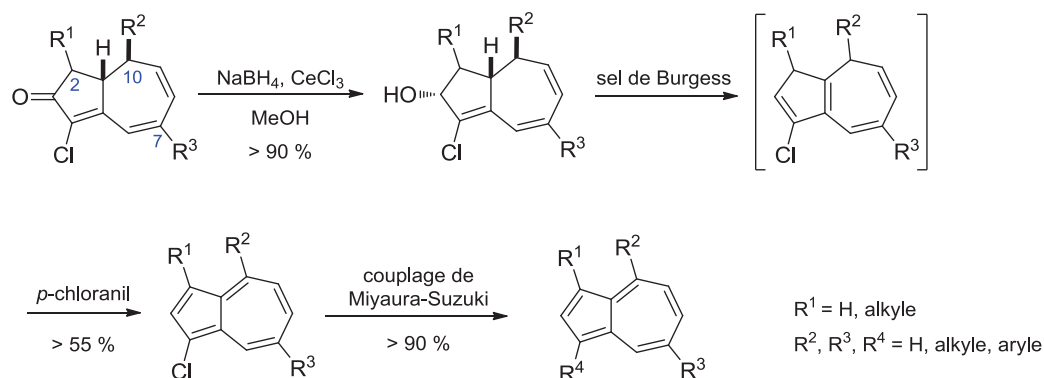


Schéma 91 : Etapes de réduction/aromatisation pour accéder aux azulènes.^{19d}

Ce chloroazulène peut ensuite subir des couplages palladiques, pour accéder à plusieurs produits naturels tel le 1,4-diméthylazulène, le guaïazulène, ou encore l'acide chamazulène carboxylique, et avec un nombre très réduit d'étapes (quatre étapes à partir de l' α -chlorotriénone substituée en C7, soit neuf à partir de l'ion tropylium). Ces succès n'ont

²⁵⁹ La fonctionnalisation en C2 de la triénone est accessible *via* l'utilisation d'un diazoalkane dans l'étape d'expansion de cycle, après cycloaddition [2+2] (Schéma 11).

²⁶⁰ Il est possible d'ajouter divers nucléophiles carbonés sur le cation tropylium, avant cycloaddition [2+2] (Schéma 11).

cependant pas empêché la recherche d'une stratégie d'aromatisation directe. Et une méthode encore plus efficace a été mise au point (Schéma 92). Elle consiste en la formation de l'énol triflique de la triénone, suivie de l'addition de 2,6-lutidine pour éliminer l'acide triflique après isomérisation.^{19c,97a} Il est aussi possible de former un azulène *O*-triflate en C2,²⁶¹ par une déshydrogénation avec l'ion tropylium. L'azulène ainsi formé peut ensuite subir des couplages sélectifs en C2 avec AlMe₃ catalysé au palladium (0),^{19c,97a} ou plus simplement avec MeMgBr catalysé au fer (III).²⁶²

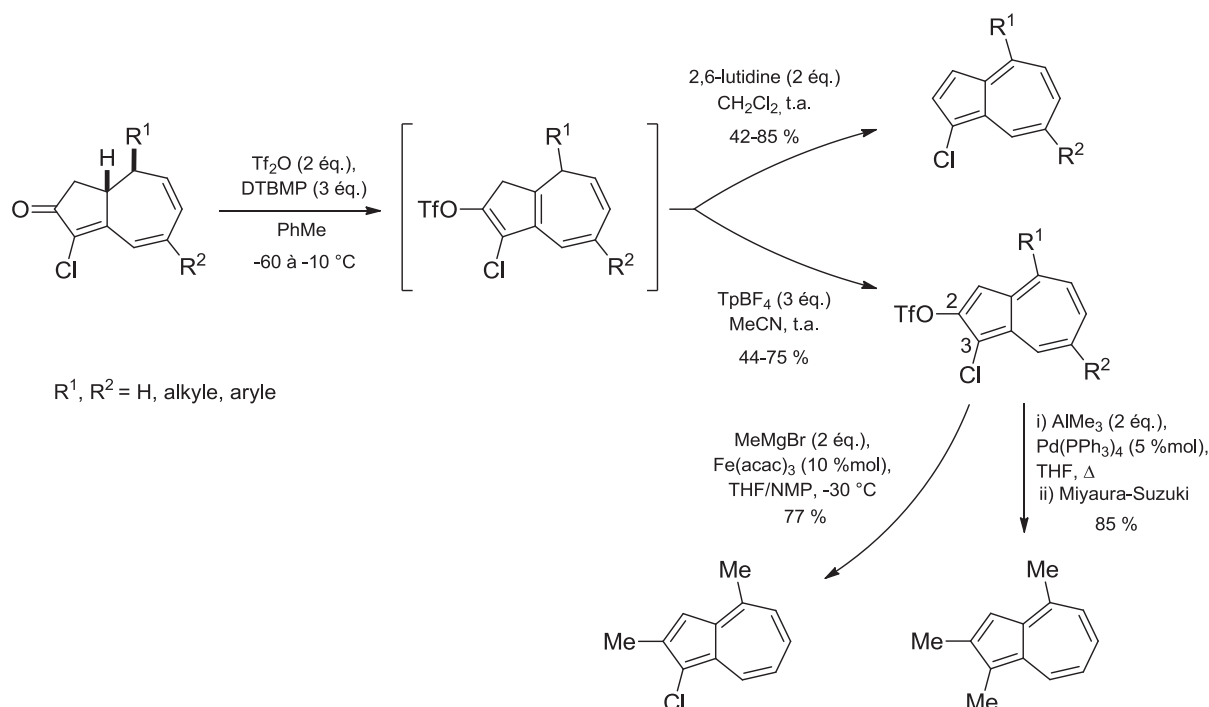


Schéma 92 : Accès aux azulènes en deux étapes « one pot ». ^{19c,97a}

Notre stratégie d'accès aux azulènes – ainsi revue et corrigée – est une des plus flexibles et directes qui soient pour accéder aux composés naturels, et ce avec de bons rendements. Nous avons alors décidé d'ajouter à la pertinence de celle-ci en proposant la synthèse d'azulènes naturels issus de la chlorotriénone **3**, mise au point au cours de notre synthèse de la Tg. Cet intermédiaire permettait en effet la synthèse des lactarovioline (**5**), lactarazulène (**4**), déterrol (**97**) et stéryl-déterrol (**98**) – le colorant naturel du champignon bleu *Lactarius indigo* vu précédemment (Schéma 93).^{224,228} Par le passé, de tels composés

²⁶¹ Il s'agit de la numérotation des azulènes ici.

²⁶² Résultats non encore publiés. Pour une référence sur ce type de couplage, voir : Fürstner, A.; Hannen, P.; *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3006-3019.

n'ont pu être synthétisés autrement que par transformation d'un précurseur naturel (par exemple le lactarazulène (4), *via* le guaïazulène).²⁶³

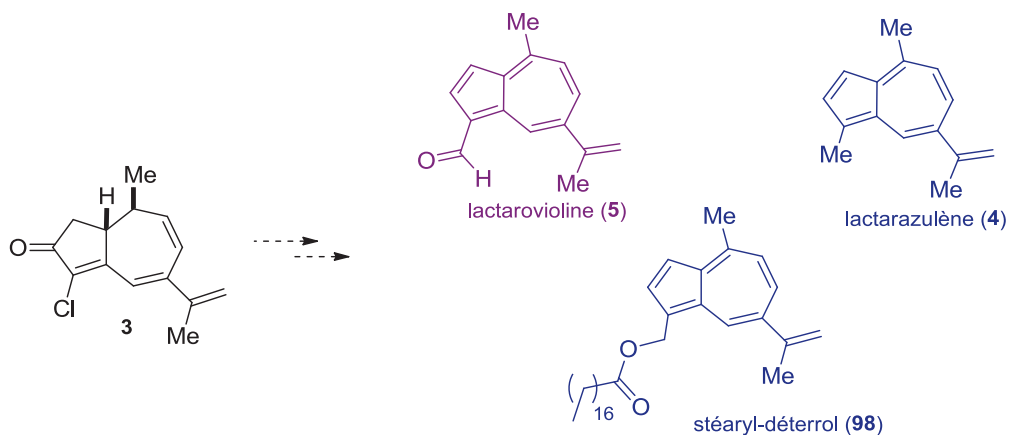


Schéma 93 : La chlorotétrénone donne accès aux azulènes naturels.

Nous nous sommes aussi penchés sur la synthèse de deux nouveaux azulènes récemment découverts, issus de *Lactarius Deliciosus* (Figure 36).²⁶⁴ Ces azulènes présentent une couleur rouge profonde, peu commune dans cette famille de composés.

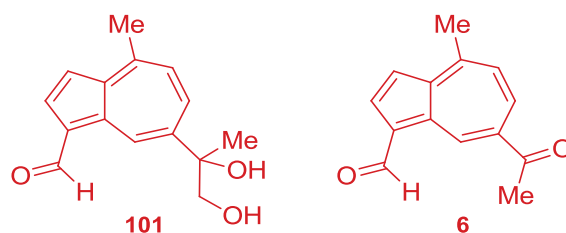


Figure 36 : Nouveaux azulènes (rouges) issus de *Lactarius deliciosus*.²⁶⁴

²⁶³ Nozoe, T.; Ishikawa, S.; Shindo, K. *Chem. Lett.* **1989**, 353-356.

²⁶⁴ Yang, X.-L.; Luo ; D.-Q.; Dong, Z.-J.; Liu, J.-K. *Helv. Chim. Acta* **2006**, 89, 988-990.

III.3. Résultats et discussion

Notre premier objectif était d'accéder au lactarazulène (**4**). Nous avons pour cela appliqué nos conditions d'aromatisation sur l' α -chlorotétrénone **3** (Schéma 94). Nous avons ainsi obtenu l'azulène de couleur turquoise **102** avec un rendement de 65 %, qui a ensuite été engagé en couplage de Suzuki pour donner le lactarazulène, avec un rendement de 89 %.

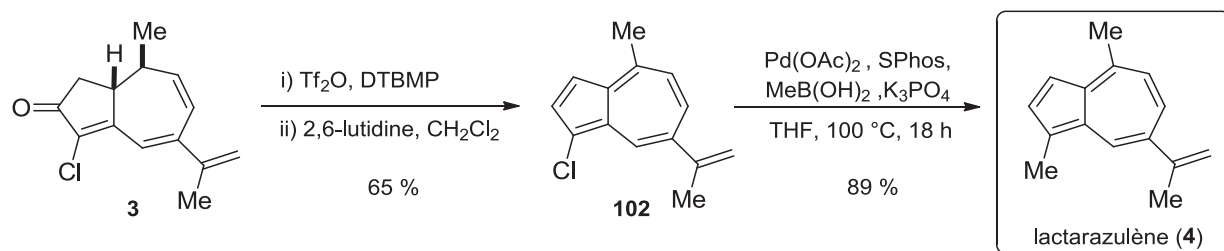


Schéma 94 : Synthèse du lactarazulène **4**.

L'accès aux azulènes portant une fonction aldéhyde en C1 (ou alcool, après réduction, s'agissant du déterrol) a ensuite été envisagé sur l'azulène modèle **29**. Dans un premier temps, nous nous sommes tournés vers une stratégie d'échange halogène-métal suivi du piégeage au DMF. Ce qui n'était pas gagné d'avance étant donné la réactivité du squelette azulène vis-à-vis des nucléophiles, notamment des organométalliques.²⁶⁵ Et en effet, l'utilisation de *n*-butyl ou *t*-butyllithium mène à l'addition sur le cycle à sept chaînons, ceci malgré les basses températures utilisées (Schéma 95). Il semble que cette addition soit quasi-immédiate, avec une coloration passant du bleu à l'orange/jaune, cette dernière couleur correspondant au dérivé dihydroazulène **103**.

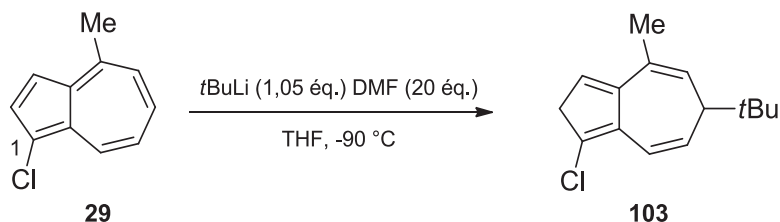


Schéma 95 : Echange halogène-métal impossible sur **29**.

²⁶⁵ (a) Fukazawa, Y.; Usui, S.; Kurata, Y.; Takeda, Y.; Saito, N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2982-2985. (b) McDonald, R. N.; Petty, H. E.; Wolfe, N. L.; Paukstelis, J. V. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1877-1887. (c) Abe, N.; Takase, K. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *48*, 4739-4742. (d) Abe, N.; Morita, T.; Takase, K. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *40*, 3883-3886.

Nous nous sommes tournés ensuite vers des conditions de formylation directes pallado-catalysées, et en présence de monoxyde de carbone (Schéma 96).

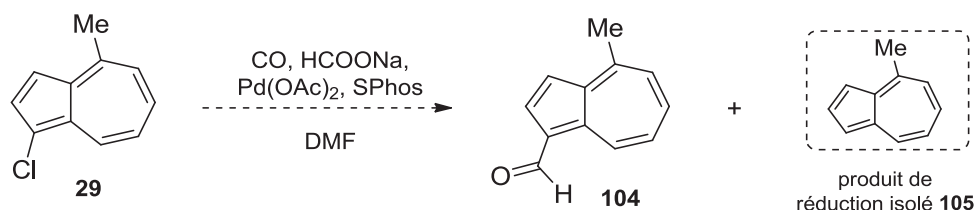


Schéma 96 : Formylation directe catalysée au palladium ?

Dans sa publication pionnière de 1974, Heck utilise des conditions de forte température et de haute pression d'un mélange CO/H₂.²⁶⁶ Plusieurs améliorations ont été faites depuis, comme l'utilisation de réducteurs stannylés²⁶⁷ et silylés (à la place de H₂),²⁶⁸ nécessitant une pression de monoxyde de carbone plus modérée. La variante faisant intervenir du formiate de sodium a été assez populaire,²⁶⁹ et aujourd'hui des ligands du palladium bien choisis permettent de revoir les conditions de pressions CO/H₂ utilisées par Heck.²⁷⁰ Néanmoins, ces réactions présentent souvent les défauts de former les produits de réduction, d'utiliser des quantités notables de catalyseurs/ligands, et surtout de ne pas vraiment (voire pas du tout) s'appliquer aux dérivés chlorés, car seuls quelques exemples sont décrits.^{269c} Nous avons quand même essayé de formyler notre azulène chloré **29** en présence de formiate de sodium (Tableau 21). Nous avons en effet un ligand favorisant l'étape d'insertion du palladium au niveau de la liaison carbone-chlore, le SPhos,¹⁰⁵ étape la plus difficile dans la carbonylation réductive de Heck. Mais nos conditions de pression au CO (2 bars) n'ont pas permis de former autre chose que le produit de réduction **105** (Entrées 1 et 2), même en présence d'une grande quantité du couple Pd/ligand (Entrée 3). Enfin, les conditions plus dures de pression et de chauffage aux micro-ondes ont laissé le produit de départ inchangé (Entrée 4).

²⁶⁶ Schoenberg, A.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7761-7764.

²⁶⁷ Baillargeon, V. P.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 452-461.

²⁶⁸ Pri-Bar, I.; Buchman, O. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4009-4011.

²⁶⁹ (a) Cai, M.-Z.; Zhao, H.; Zhou, J.; Song, C.-S. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 923-926. (b) Okano, T.; Harada, N.; Kiji, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2329-2332. (c) Ben-David, Y.; Portnoy, M.; Milstein, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1816-1817.

²⁷⁰ (a) Sergeev, A. G.; Spannenberg, A.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15549-15563. (b) Klaus, K.; Neumann, H.; Zapf, A.; Strübing, D.; Hübner, S.; Almena, J.; Riermeier, T.; Gross, P.; Sarich, M.; Krahnert, W.-R.; Rossen, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 154-158.

Entrée	Conditions	Observations
1	CO (1 bar), DMF, 100 °C, 18 h ^a	réduction
2	CO (2 bar), DMF, 100 °C, 18 h ^a	réduction
3	CO (2 bar), DMF, 100 °C, 18 h ^b	réduction
4	CO (8 bar), THF, 150 °C, μ W, 30 min ^c	produit de départ

^a HCOONa (2 équ.), Pd(OAc)₂ (5 %mol), Sphos (10 %mol) ^b HCOONa (2 équ.), Pd(OAc)₂ (50 %mol), Sphos (1 équ.)
^c HCOONa (2 équ.), Pd(OAc)₂ (10 %mol), Sphos (20 %mol)

Tableau 21 : Tentatives de formylation sur le chloroazulène **29**.

Une voie alternative s'imposait alors, mais moins directe. Par exemple *via* le couplage d'un vinylboronate sur le chloroazulène modèle **29**, suivi de la coupure oxydante de l'oléfine. Ce qui impliquait ensuite une coupure sélective du vinyle *vs* l'isopropylidène, ce qui n'était pas tout à fait assuré.²⁷¹ Mais les tentatives de couplages en présence du vinylboronate **106** ont échoué, notre azulène étant inerte dans ces conditions (Schéma 97), la modulation de la base (*t*BuOK, KOH)²⁷² n'y a rien changé. Il en a été de même en présence de vinyltrifluoroborate de potassium.²⁷³ Les vinylbores sont en effet connus pour être peu stables dans les conditions de Suzuki, notamment à cause de leur polymérisation.²⁷⁴ Il y a eu récemment des améliorations notables : le catalyseur de Najera, qui permet d'effectuer des couplages de vinyltrifluoroborate de potassium sur des chlorures d'aryles,²⁷⁵ ou le vinylboronate MIDA,²⁷⁶ réactif, et peu propice à la polymérisation (Schéma 98).²⁷⁷ Nous n'avons pas exploité ces nouvelles méthodes, dans la mesure où une voie parallèle nous a permis d'obtenir le formyl-azulène désiré.

²⁷¹ Français, A.; Bedel, O.; Haudrechy, A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2495-2524.

²⁷² Lightfoot, A. P.; Twiddle, S. J. R.; Whiting, A. *Synlett* **2005**, *3*, 529-531.

²⁷³ G. A. Molander a décrit la difficulté de cette réaction : Molander, G. A.; Brown, A. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9681-9686.

²⁷⁴ Lando, V. R.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2891-2894.

²⁷⁵ (a) Alacid, E.; Najera, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2321-2327. (b) Alacid, E.; Najera, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8191-8195.

²⁷⁶ Knapp, D. M.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6961-6963.

²⁷⁷ Citons aussi le couplage de vinylstannanes sur des dérivés chlorés : Lee, D.-H.; Taher, A.; Ahn, W.-S.; Jin, M.-J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 478-480.

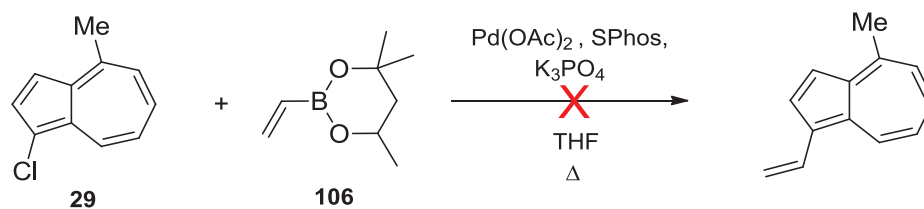
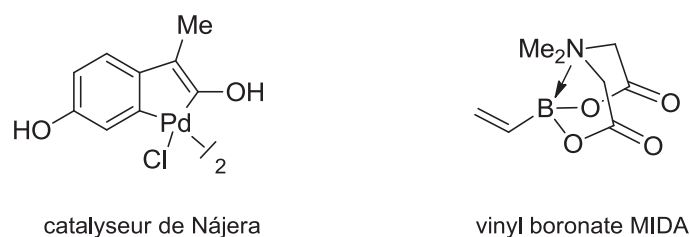
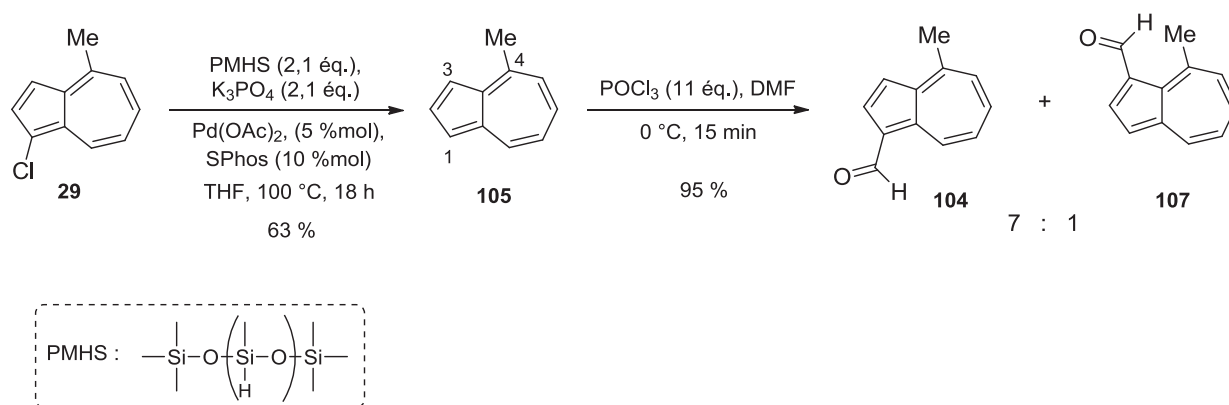
Schéma 97 : Tentative de couplage du vinylboronate **105** sur l'azulène modèle **29**.

Schéma 98 : Améliorations dans le couplage de vinylboronates.

Nous avons en effet réussi à réduire l'azulène modèle **29** par couplage palladique en présence de polyméthylhydroxysilane (PMHS),²⁷⁸ pour ensuite effectuer la formylation sur **105**, par réaction de Vilsmeier-Haack (Schéma 99).^{217b} Nous avons majoritairement obtenu le produit **104**, fonctionnalisé en C1, mais nous avons aussi formé une plus faible quantité de l'isomère en C3 (**107**). La différence de réactivité entre ces deux positions s'explique par le substituant méthyle en C4, enrichissant nettement l'orbitale en C1 de la HO. On notera par ailleurs la forte réactivité des azulènes vis-à-vis des réactions électrophiles sur le cycle à cinq carbones.

Schéma 99 : Réduction et réaction de Vilsmeier-Haack sur l'azulène modèle **29**.

²⁷⁸ Rahaim, R. J.; Maleczka, R. E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8823-8826.

Malheureusement, l'application du couplage réducteur sur notre chloroazulène **102** – substitué par un isopropényle en C7 – s'est révélée problématique. Le produit **108** s'est formé en faible quantité, et en présence notable du produit de sur-réduction **109** (Schéma 100).

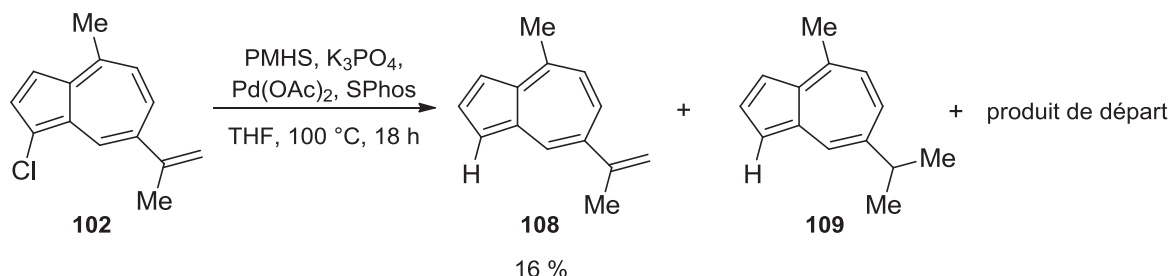


Schéma 100 : Echec de la réduction au PMHS sur notre azulène **102**.

La réduction plus précoce du chlore paraissait alors nécessaire. Nous avons donc engagé la chlorotétrénone **3** dans les mêmes conditions, pour un résultat là-aussi décevant : le produit **110** a été formé avec un rendement faible de 23 %, en mélange avec des polymères non identifiés (Schéma 101). Ce produit réduit ne nous a pas permis par la suite de former l'azulène **108** correspondant, ce qui montre la dépendance au chlore de nos conditions d'aromatisation.

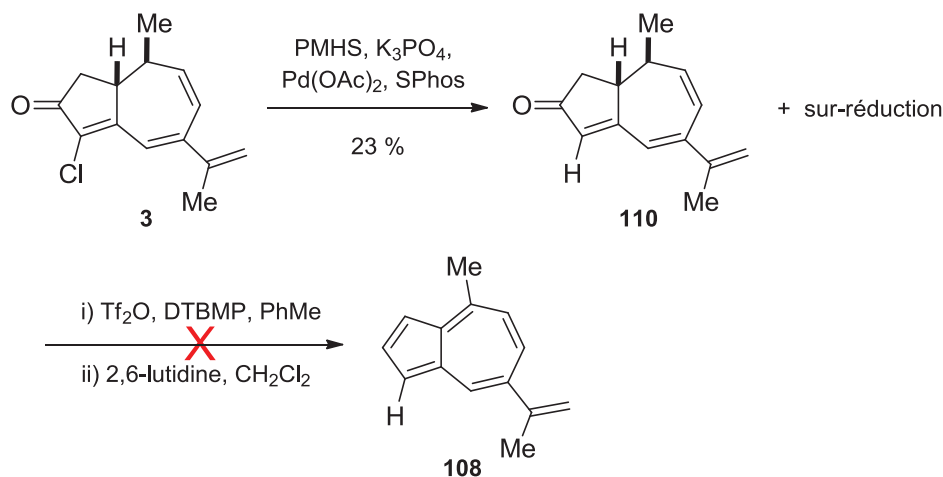
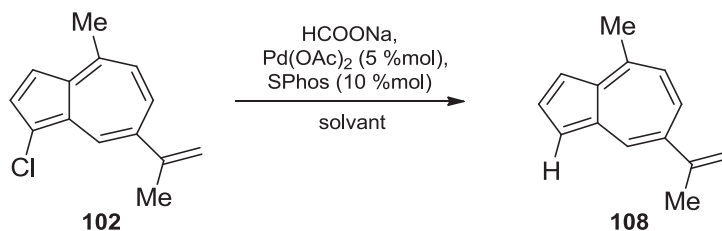


Schéma 101 : Echec de la réduction au PMHS sur notre tétraénone **3**.

Nos tentatives de formylation pallado-catalysées se sont alors rappelées à nous, en effet, le produit d'hydro-déchloration **105** y avait été obtenu en réaction secondaire (Schéma 96). Nous avons alors forcé les conditions – en l'absence de monoxyde de carbone – en espérant l'obtenir avec de bonnes conversions (Tableau 22, Entrée 1), mais sans résultat. Si le

DMA²⁷⁹ n'a pas été un meilleur solvant (Entrée 2),²⁸⁰ le méthanol s'est révélé être le bon (Entrée 3).²⁸¹ Nous avons ainsi obtenu le produit de réduction avec un rendement de 73 %.



Entrée	Conditions	Observations
1	2 éq. HCOONa, DMF, 110 °C, 48 h	dégradation partielle
2	2 éq. HCOONa, DMA, 100 °C, 48 h	dégradation
3	3 éq. HCOONa, MeOH, 90 °C, 5 h ²⁸¹	73 % de Rdt isolé

Tableau 22 : Conditions d'hydro-déchloration sur l'azulène 102.

L'azulène déchloré 108 a pu alors être engagé dans une réaction de Vilsmeier-Haack, ce qui nous a donné accès à la lactarovioline (5) avec un rendement de 70 % (Schéma 102). Le changement de couleur dû à la conjugaison fait apparaître la lactarovioline violette. La régiosélectivité (rs) C1:C3 de la réaction a été nettement améliorée, en abaissant la température de 0 °C (rs ~ 5:1) à -40 °C (13:1).²⁸²

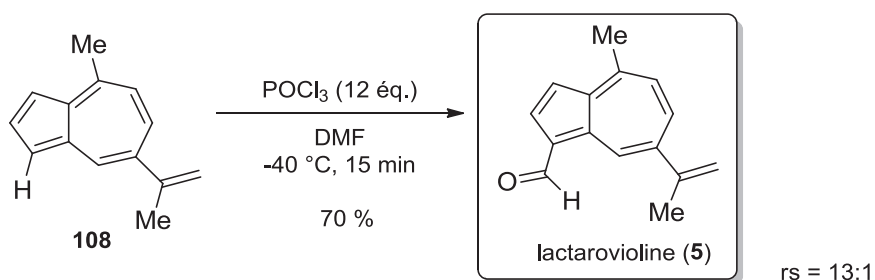


Schéma 102 : Formylation sélective sur l'azulène 108.

²⁷⁹ *N,N'*-diméthylacétamide

²⁸⁰ Zhang, C.; Li, X.; Sun, H. *Inorg. Chim. Acta.* **2011**, *365*, 133-136.

²⁸¹ Logan, M. E.; Oinen, M. E. *Organometallics* **2006**, *25*, 1052-1054.

²⁸² Il est plus difficile d'abaisser encore la température, afin améliorer la sélectivité, ceci à cause de la viscosité du DMF.

La transformation en déterrol (**97**) et stéaryl-déterrol (**98**) s'est par la suite révélée très délicate (Schéma 103). La réduction de la lactarovioline (**5**) en présence de borohydrure de sodium a produit le déterrol (**97**) (de couleur bleue), très instable à l'air, et dont nous n'avons pu faire la purification sur colonne de gel de silice, ou d'alumine, malgré les résultats publiés dans ce sens à partir de la lactarovioline d'extraction naturelle.²²⁴ Le brut a alors été engagé directement dans l'étape d'estérification, en présence de chlorure de stéaroyle. La dégradation a été alors quasi-immédiate, produisant un composé turquoise clair. On le voit, la sensibilité de l'alcool pseudo-benzylique est très forte.

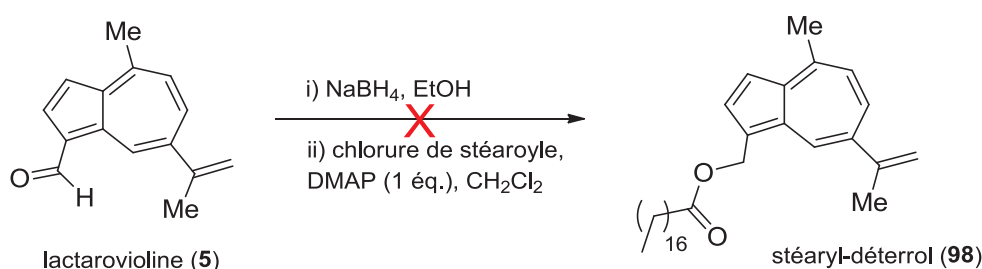


Schéma 103 : Essai de réduction/estérification sur la lactarovioline (**5**).

Nous avons alors engagé le brut du déterrol fraîchement formé en présence d'un anhydride mixte d'acide 2,4,6-trichlorobenzoïque.²⁸³ (sa réactivité est telle que l'on peut se passer de DMAP). Nous avons ainsi obtenu le stéaryl-déterrol (**98**) brut, que nous n'avons pas réussi à purifier là non plus. En effet, seule la purification à petite échelle (2 mg) sur alumine neutre a été possible, mais la très faible quantité de produit obtenu l'a rendu sensible à l'oxydation (traces d'air, CDCl₃...). La silice (neutralisée à la triéthylamine, ou non) et le florasil ont intégralement dégradé le produit.

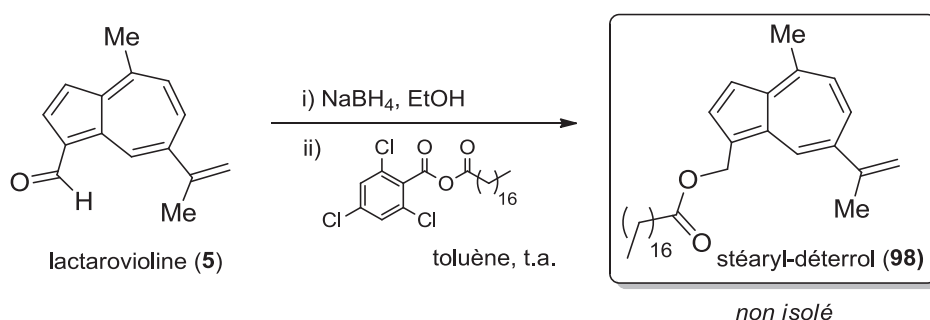


Schéma 104 : Utilisation d'un anhydride mixte.

²⁸³ Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5077-5080.

La lactarovioline nous a ensuite permis d'accéder aux azulènes naturels rouges **6** et **99** (Schéma 105), par dihydroxylation de Sharpless pour former le diol **99**, suivie de la coupure oxydante au periodate de sodium pour former la méthyl-cétone **6**. Il s'agit de la première synthèse pour ces deux composés.²⁶⁴

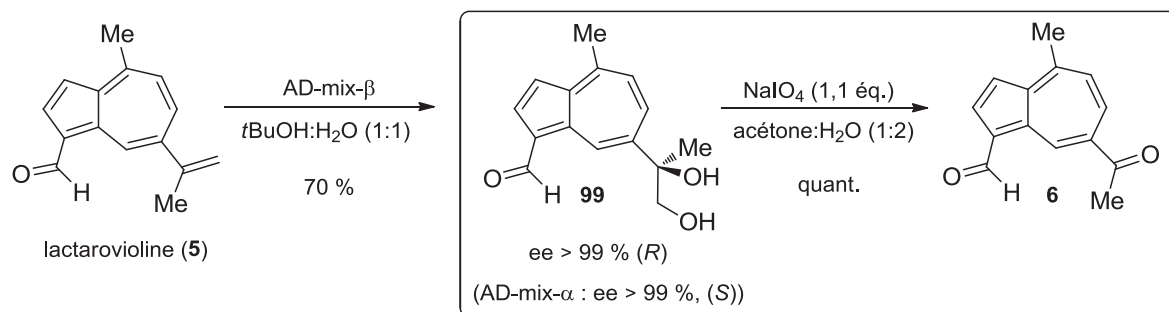


Schéma 105 : Synthèse de deux nouveaux azulènes rouges.

Il faut noter que la configuration absolue de l'azulène naturel **99** n'a pas été reportée dans la littérature,²⁶³ nous avons donc effectué la dihydroxylation asymétrique de la lactarovioline avec les AD-mix-α et β : les excès énantiomériques obtenus ont été supérieurs à 99 % dans les deux cas.²⁸⁴ Ces analyses ont été accompagnées d'un spectre de dichroïsme circulaire²⁸⁵ pour l'énantiomère R (obtenu avec l'AD-mix-β), et celui-ci indique un effet Cotton négatif à 312 et 380 nm, et positif à 231 nm (Figure 37).

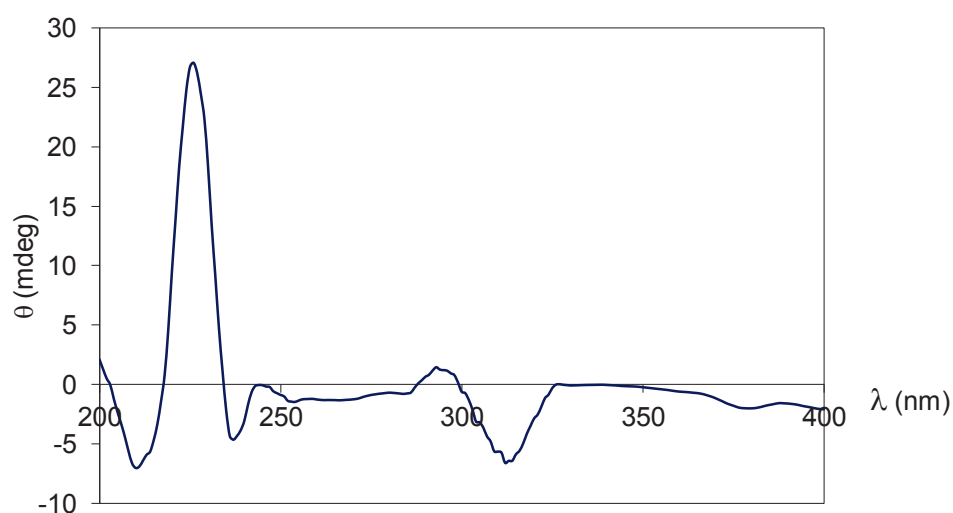


Figure 37 : Ellipticité de l'azulène-diol **99**.

²⁸⁴ Données HPLC chirale sur colonne Chiralpak AD-H, solvant : iPrOH/hexane (4:6), débit 0,5 mL/min, temps de rétention : 15 min (*R*), 17 min (*S*).

²⁸⁵ La très forte absorption dans le visible de ces azulènes rend la mesure du pouvoir rotatoire impossible.

L'attribution des configurations obtenues avec les AD-mix α et β repose sur le modèle élaboré par Sharpless, à priori sans grande ambiguïté dans notre cas.^{165,286} Mais nous avons quand même essayé d'obtenir une analyse par diffraction des rayons X de notre azulène, afin d'être sûr de notre attribution. Ce qui n'a pas été une mince affaire, nos dérivés de **99** ayant tous un caractère amorphe plus ou moins prononcé (Schéma 106), notamment les esters sulfonique **111** et carboxylique **112**, ce qui est confirmé par des points de fusion inférieurs à 100 °C. Nous espérons néanmoins cristalliser prochainement le carbamate **113** (point de fusion de 170 °C), et nous assurer de la configuration absolue à l'aide de la diffraction des rayons X par la méthode de Bijvoet.²⁸⁷

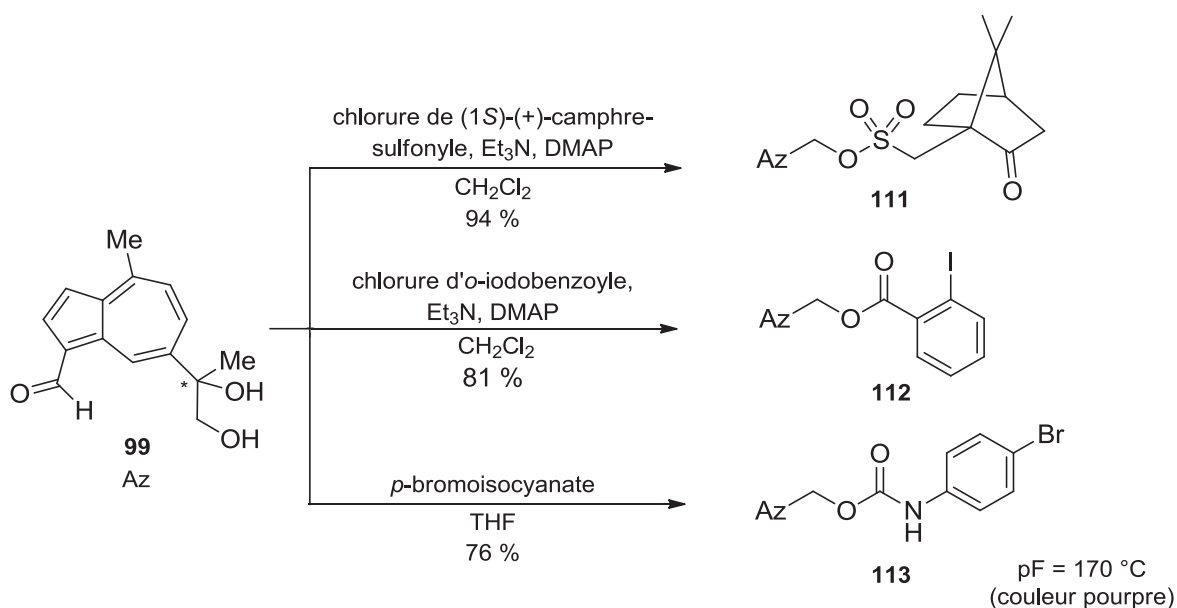


Schéma 106 : Tentatives de cristallisation de dérivés de l'azulène-diol **99**.

²⁸⁶ Crispino, G. A.; Jeong, K.-S.; Kolb, H. C.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *58*, 3785-3786.

²⁸⁷ Pour **112** et **113**, une détermination de configuration absolue par diffraction des rayons X ferait intervenir la méthode de Bijvoet, grâce aux atomes halogénés, voir : (a) Bijvoet, J. M.; Peerdeman, A. F.; Bommel, J. V. *Nature* **1951**, *168*, 271-272. (b) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. In *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience, New-York, **1994**, p113.

III.4. Conclusion

Grâce à notre intermédiaire chlorotétrénone **3**, nous avons réalisé les premières synthèses de quatre azulènes naturels (**4**, **5**, **99** et **6**), et la synthèse formelle du stéaryl-déterrol (**98**), tous présents dans des champignons du genre *Lactarius* (Schéma 107).

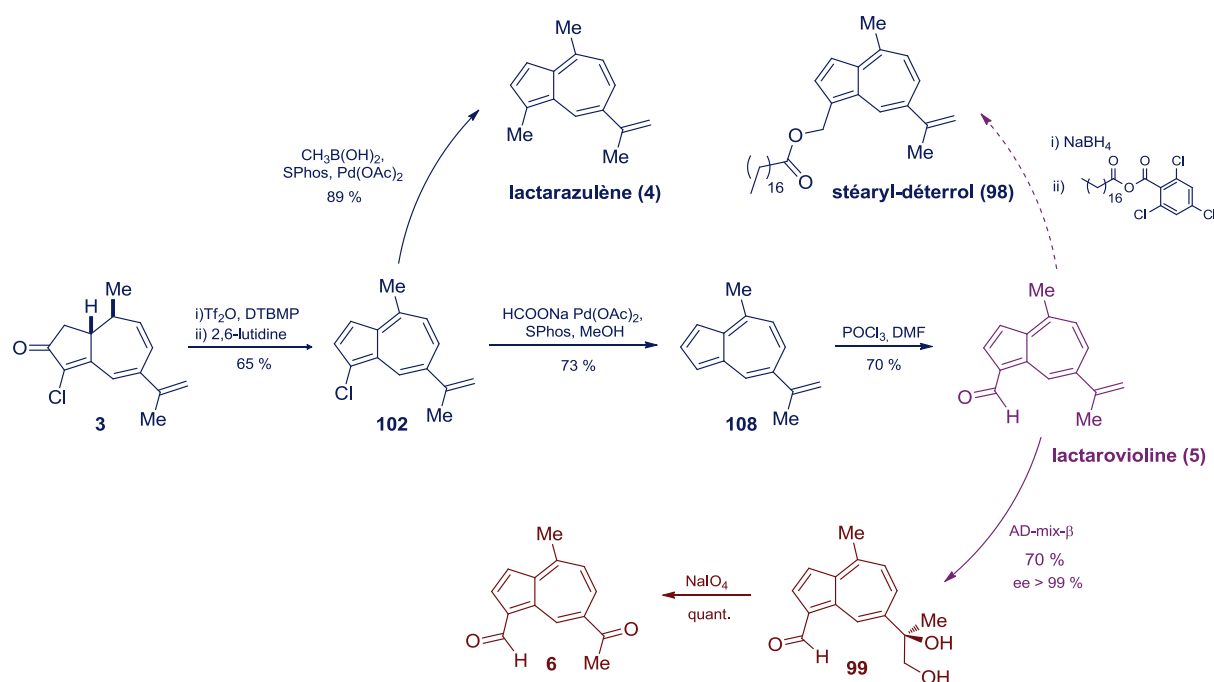


Schéma 107 : Synthèse d'azulènes naturels.

Il s'agit de la première voie d'accès purement synthétique pour tous ces composés aux couleurs si intenses (Figure 38), non dénués par ailleurs d'intérêt pour leurs activités biologiques.²⁸⁸

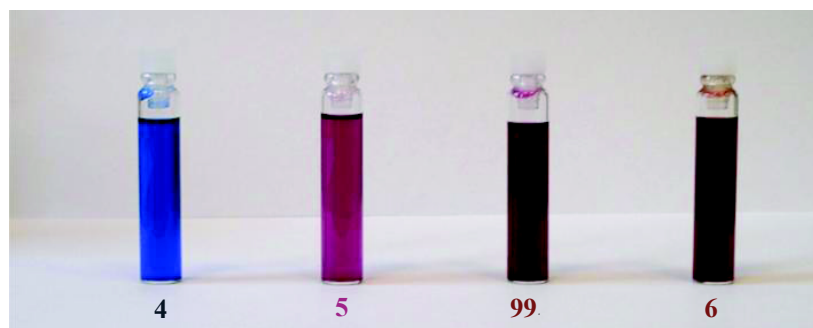


Figure 38 : Les azulènes naturels en couleur

²⁸⁸ Rappelons que nous faisons tester les activités biologiques de nos azulènes (qu'ils soient naturels ou non). Les premiers résultats obtenus montrent des activités intéressantes d'insecticides « biologiques », et d'autres activités ont aussi été répertoriées, comme anti-oxydante et antibactérienne. Les azulènes chlorés sont les plus actifs.

Ce travail a mis en valeur notre méthodologie de synthèse des azulènes naturels, et il a été pour nous le moyen de faire fructifier un intermédiaire important (la tétraénone **3**) de notre approche des thapsigargines. Notons que la lactarovioline (**5**) a été synthétisée en six étapes à partir de l' α -chlorotriénone **2**, et en neuf étapes à partir de l'ion tropylium pour un rendement global de 9,5 %.

l'élaboration d'une structure moins complexe et plus active. Car la complexité de la structure de la Tg est évidemment un important défi pour sa synthèse. Il n'existe d'ailleurs à l'heure actuelle qu'une seule synthèse totale, celle de S. V. Ley,¹⁷ mais celui-ci a dû néanmoins recourir à une voie de synthèse longue faisant appel à de multiples protections de fonctions (Rappelons aussi les deux approches vers la synthèse de la Tg décrites par G. M. Massanet⁷⁷ et J. Ardisson⁷⁹). Nous avons pour ambition de relever le défi de cette synthèse à l'aide de notre méthodologie d'accès aux guaïanolides, *via* notre intermédiaire clé : l' α -chlorotriénone **2**. Cette voie ayant démontré sa souplesse dans l'accès à des produits naturels complexes, il était alors envisageable de l'appliquer à la Tg et de trouver les adaptations nécessaires pour obtenir des fonctionnalisations *a priori* difficiles. Nous nous sommes imposés comme contrainte d'éviter au maximum les protections de fonctions et de contracter au minimum le nombre d'étapes, et ceci en exploitant au mieux les réactions chimio-, régio- et stéréosélectives de notre substrat de départ **2** (lui-même obtenu en trois étapes avec un rendement de 50 % à partir de l'ion tropylium).

Il était d'emblée convenu que notre voie de synthèse devait débiter par la formation de la lactone de la Tg. Nous savions en effet facilement insérer des groupements carbonés en C7 à cet effet, par addition conjuguée 1,6 de cétène-acétals sur la triénone **2** (réaction (1), Schéma 108). Mais dans le cas de la Tg, nous avons la nécessité d'utiliser un cétène-acétal dérivé d'acide lactique (réaction (2)), c'est-à-dire comportant une fonction oxygène supplémentaire.

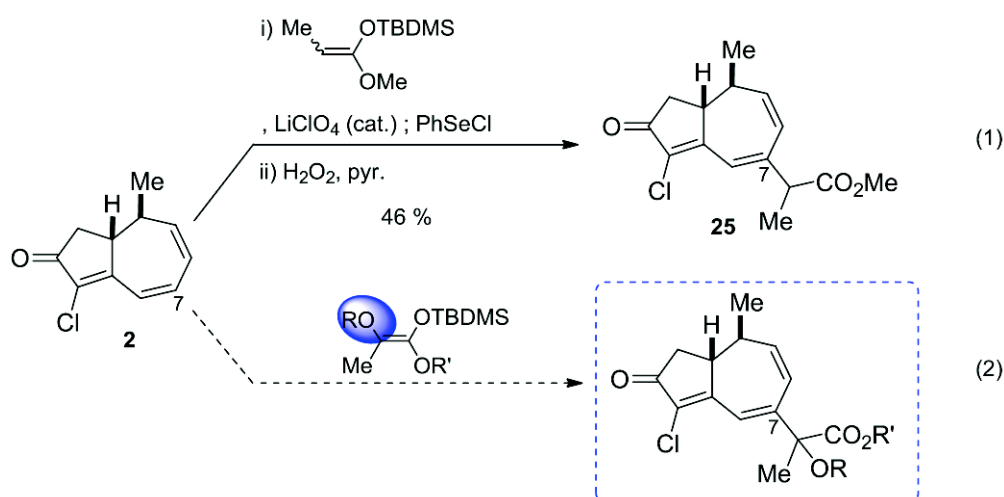


Schéma 108 : Addition conjuguée 1,6 d'un cétène-acétal dérivé d'acide lactique (2).

Malgré de nombreuses expérimentations sur ces cétènes-acétals, les résultats n'ont pas été au rendez-vous, ces réactifs se sont révélés être de moins bons candidats en addition conjuguée 1,6 sur notre triénone **2**.

Nous avons alors exploré d'autres pistes, et l'une d'entre elles s'est montrée très prometteuse : elle s'appuie sur l' α -tétraénone **3**, celle-ci étant issue de l'addition conjuguée 1,6 efficace d'un organoaluminique sur la triénone **2** (Schéma 109). Cet intermédiaire **3** est particulièrement intéressant, car il dispose de trois oléfines susceptibles de réagir de manière séquentielle – par chimiosélectivité – pour introduire les fonctions nécessaires à la construction de la Tg (C11-C12, C8-C9 et C6-C7), tout en permettant, à priori, un contrôle diastéréosélectif de ces réactions.

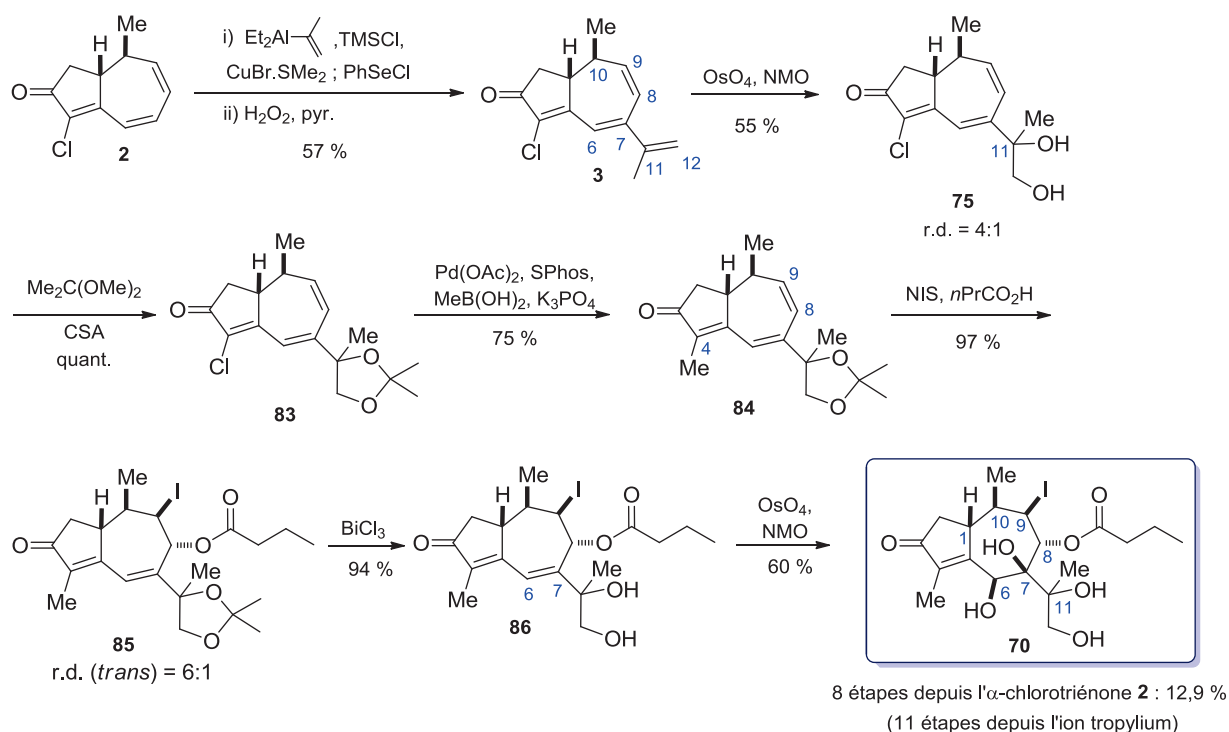


Schéma 109 : Notre intermédiaire avancé, pour la synthèse de la Tg.

Nous avons alors effectué une osmylation stéréosélective en C11-C12 de **3**, suivie de la protection en acétonide et couplage palladique en C4. L'acétonide **84** a ensuite été fonctionnalisé par une iodo-estérification régio- et stéréosélective en C8-C9, et avec un excellent rendement de 97 %. Puis une étape de déprotection suivie d'une osmylation en C6-C7 nous ont permis d'accéder au tétraol **70**, il s'agit de notre intermédiaire le plus avancé jusqu'ici : il a été obtenu en huit étapes à partir de l' α -chlorotriénone **2** de départ, et avec un

rendement convenable de 12,9 % (onze étapes et 6,5 % de rendement à partir de l'ion tropylium commercial).

Nous n'avons pas réussi pour l'instant à obtenir la lactone **93**, issue de la lactonisation oxydante du tétraol **70**, nous pensons cependant possible d'y parvenir par une étude plus poussée faisant appel à des oxydants moins conventionnels par exemple. Si cette barrière peut être franchie, l'étape suivante sera l'élimination de l'iode/insertion d'un acétate en C10 (Schéma 110). Cette transformation peut faire appel à une époxydation suivie d'une ouverture régiosélective par un hydrure, et estérification de l'alcool tertiaire en C10. Mais nous espérons toujours pouvoir réaliser cette transformation de façon plus directe, par une « élimination/addition de l'ion acétate ». Le composé **114** représentera à lui-seul une nouvelle synthèse formelle de la Tg, car l'introduction des esters octanoïque et angélique, respectivement en C2 et C3, a été décrite par S. V. Ley en six étapes dans sa synthèse de la Tg.¹⁷ Donc la Tg pourrait nous être ainsi accessible en une vingtaine d'étapes à partir de l'ion tropylium **1** (le tétraol **70** a été obtenu en onze étapes à partir de ce dernier).

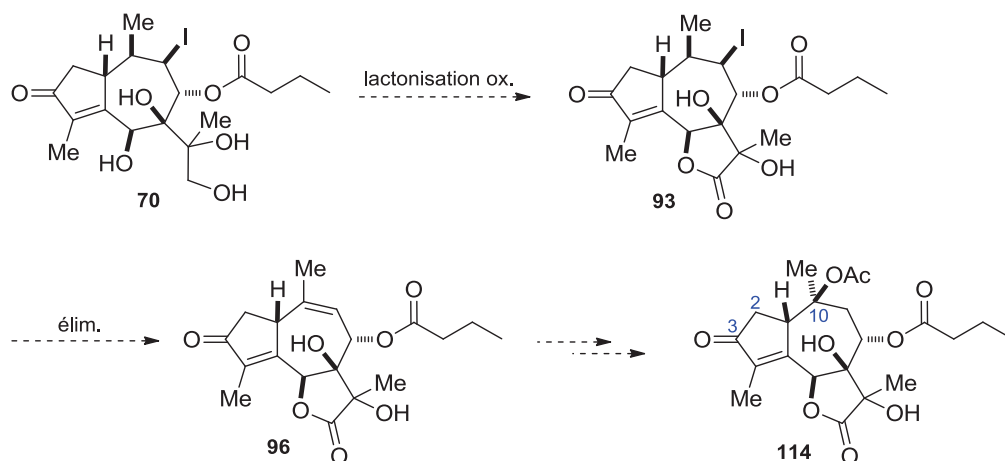


Schéma 110 : Fonctionnalisation du cycle à sept de la Tg.

Une grande partie de notre travail de synthèse reste donc à accomplir pour parvenir au produit avancé **114** à partir du tétraol **70**. Mais nous pouvons déjà tirer un premier bilan de notre voie d'accès aux thapsigargines. Tout d'abord le squelette bicyclo[5.3.0]décane a été construit rapidement, sous la forme de notre α -chlorotriénone **2**, ceci grâce à une méthodologie efficace faisant intervenir une cycloaddition [2+2] chimio-, régio- et stéréosélective.¹⁸ Nous avons ensuite modifié l' α -chlorotriénone **2** pour obtenir l'intermédiaire **3**, présentant la polyvalence et la stéréosélectivité relative idéales pour parvenir efficacement aux fonctionnalisations communes des thapsigargines. Ce qui permet ainsi d'accéder virtuellement à toute la famille des thapsigargines, grâce à l'étape d'iodo-

estérification de l'acétonide **84** (Schéma 109) : l'acide butyrique peut aisément être remplacé par les acides nécessaires à leur diversité en C8. D'autre part, toutes les transformations stéréosélectives l'ont été en exploitant le substrat plutôt que par l'utilisation de réactifs stéréosélectifs. Notons aussi l'utilisation parcimonieuse des protections de fonctions : nous n'en avons utilisé qu'une seule pour accéder au tétraol **70** (un acétonide). Cette protection s'est révélée incontournable pour le bon déroulement de l'iodo-estérification sur le substrat **84**. Tous ces éléments nous laissent à penser que notre approche vers la synthèse des thapsigargines est très compétitive au regard des approches de G. M. Massanet⁷⁷ et J. Ardisson.⁷⁹ Celle de G. M. Massanet est élégante et efficace, mais elle reste suspendue à l'introduction de l'ester butyrique en C8, et l'approche de J. Ardisson repose sur le même défi, avec cependant un intermédiaire moins avancé et une synthèse moins efficace.

Notre synthèse s'inscrit donc dans le cadre d'une approche rapide et efficace dans l'accès à un produit naturel de structure complexe et présentant un grand intérêt thérapeutique.²⁸⁹ L'utilisation d'outils chimiques classiques et de multiples protections de fonctions nous auraient rendu cette tâche à priori impossible.²⁹⁰ Surtout en l'absence d'approche globale pour accéder au squelette de la molécule.²⁹¹ C'est pourquoi la réussite de notre synthèse totale des thapsigargines ne pourra se faire qu'en évitant ces pièges. Car s'il fût une époque où la synthèse totale répondait surtout au défi d'accéder à des molécules complexes par tous les moyens, y compris les plus longs et avec de faibles rendements, ce n'est plus le cas aujourd'hui. Désormais, il est largement admis que la valeur ajoutée de la synthèse totale réside tout autant dans son efficacité globale (bons rendements, faible nombre d'étapes, sélectivité, économie d'atomes...) que dans la molécule à atteindre.²⁹²

A son aboutissement, cette voie synthétique aura aussi pour objectif d'apporter une meilleure compréhension du pharmacophore de la Tg, et permettre ainsi l'élaboration d'une structure moléculaire plus simple mais tout aussi – voir plus – active. Car seuls des tests d'activité sur des dérivés de la Tg peuvent apporter des réponses claires. Et sur ce dernier point, la modulation de la Tg d'extraction naturelle est très limitée, seule une synthèse flexible permettrait d'accéder à un grand nombre de dérivés,²⁹³ et c'est notre ambition. Car nous avons en mains un intermédiaire d'une grande flexibilité, l' α -chlorotriénone **2**, elle-même

²⁸⁹ Wender, P. A.; Baryza, J. L.; Brenner, S. E.; Clarke, M. O.; Gamber, G. G.; Horan, J. C.; Jessop, T. C.; Kan, C.; Pattabiraman, K.; Williams, T. *J. Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 143-155.

²⁹⁰ Young, I. S.; Baran, P. S. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 193-205.

²⁹¹ Wender, P. A.; Handy, S. T.; Wright, D. L. *Chemistry & Industry* **1997**, 765-769.

²⁹² Une revue résume très bien à elle seule tous ces enjeux, voir : Newhouse, T.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010-3021.

²⁹³ S. V. Ley a aussi procédé à des tests d'activité des dérivés de Tg par voie synthétique, voir réf. 64c.

précurseur – en deux étapes – d’un intermédiaire central : l’ α -chlorotétrénone **3**. La souplesse de tels intermédiaires dans l’accès à des produits naturels constitue l’aspect majeur de notre approche, mais plus généralement de beaucoup d’approches de synthèse totale. Rappelons en effet que l’ α -chlorotriénone **2** nous permet d’accéder à de nombreux composés naturels :¹⁸ des guaïanolides comme la géigérine (en cinq étapes, il s’agit de la première synthèse),^{19d} des aromadendranes, comme la cyclocolorénone (quatre étapes),^{19a} mais aussi des azulènes, naturels ou non, et avec une grande efficacité.^{19c,e} Et ici notre α -chlorotétrénone **3** nous permet d’élargir la gamme d’azulènes disponibles, car nous pouvons maintenant accéder à de nouveaux azulènes particuliers de couleur rouge, et isolés récemment.²⁶⁴

IV.2. Synthèse d’azulènes naturels

En parallèle de notre travail de synthèse totale de la Tg, nous nous sommes penchés sur la synthèse de composés naturels très colorés, et largement étudiés pour leurs activités biologiques : les azulènes. La méthodologie de transformation de nos chlorotriénones en azulènes développée au laboratoire^{19c,e,97a} a été appliquée à la tétrénone **3** avec succès pour accéder à l’azulène – non naturel – **102** (Schéma 111).

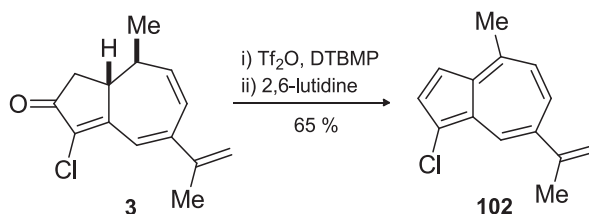
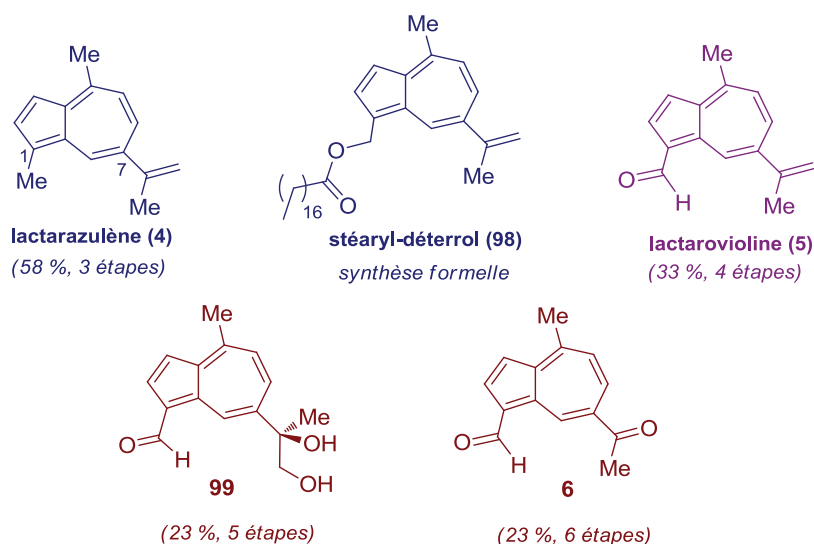


Schéma 111 : Aromatisation de **3** en azulène **102**.

Cet azulène **102**, bleu et non naturel, est en effet le précurseur idéal de plusieurs azulènes naturels, tous issus de champignons du genre *Lactarius*, et dont aucune synthèse purement chimique n'avait été encore recensée (Figure 40).



Rendements isolés et nombre d'étapes à partir de l' α -chlorotétrénone **3**

Figure 40 : Synthèse d'azulènes naturels issus de champignons du genre *Lactarius*.^{224,228,264}

Nous avons ainsi fonctionnalisé notre azulène non naturel **102** pour obtenir, en peu d'étapes et avec de bons rendements, les lactarazulène (**4**) (bleu),²²⁴ lactarvioline (**5**) (violette),²²⁴ ainsi que deux azulènes rouges récemment découverts (**6** et **99**).²⁶⁴ Nous avons aussi obtenu la synthèse formelle du stéaryl-déterrol (**98**) à partir de la lactarvioline (**5**) précédente, « formelle » car nous n'avons pas réussi à reproduire les étapes décrites dans la littérature.²²⁴ Par ailleurs, plusieurs autres azulènes naturels sont aussi à notre portée à partir de l'azulène **102** (Tableau 19), cela bien sûr sans compter les découvertes futures qui ne manqueront pas d'enrichir la famille des azulènes, comme c'est notamment le cas régulièrement dans les champignons du genre *Lactarius*.

On ne saurait démontrer autrement la polyvalence et l'efficacité de notre méthodologie d'aromatisation des chlorotriénones en azulènes.^{19c-d,97a} C'est en effet une voie synthétique particulièrement rapide et efficace pour accéder à un grand nombre d'azulènes naturels.²⁹⁴ Ces composés sont quant à eux particulièrement étudiés – et utilisés – pour leurs propriétés physiques²⁴¹⁻²⁵⁰ et biologiques,^{211,230-235} et ce dernier point est particulièrement le sujet de nos attentions. En effet, avec notre outil synthétique en main, nous avons désormais comme objectif de procéder à des tests d'activité biologique étendus, notamment sur des dérivés d'azulènes naturels, mais aussi non naturels. Nous espérons ainsi renforcer les activités de certains azulènes en modulant efficacement le pharmacophore. Nous avons d'ores et déjà

²⁹⁴ Un manuscrit est en préparation sous forme d'un "full paper" : "A highly Efficient and Flexible Route to the Azulenes : Synthesis of Numerous Natural and Unnatural Azulenes, as an Azaazulene, and Three New Red Azulenes".

procédé à des tests sur certains dérivés azuléniques non naturels, notamment en application comme insecticides (Figure 31), et avec des résultats très prometteurs.²⁰ Le profil général des composés testés correspond à des azulènes chlorés en C1, avec des possibles substitutions en C2 (triflate, alkyles, aryles), en C4 (alkyles) et en C7(alkyles fonctionnalisés) (Figure 41). De plus, le chlore semble déjà être un élément important, apportant une amélioration des activités biologiques.

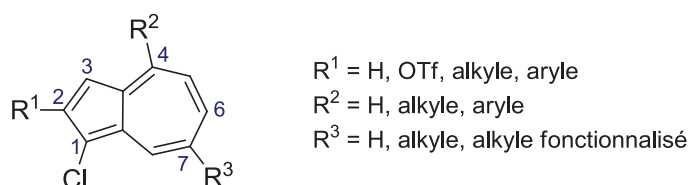


Figure 41 : Nos azulènes testés biologiquement.

Dans le futur, une gamme plus large d'azulènes sera testée, car grâce à notre méthodologie de synthèse, nous pouvons fonctionnaliser la majorité des carbones : C1, C3 (par réaction électrophile) ; C4, C6 (par addition nucléophile) et C7 (par addition conjuguée 1,6). Par exemple, grâce à la grande facilité des substitutions électrophiles en C3, nous espérons synthétiser des azulènes dimériques, comme le 3,3'-bisguaiazulénométhane (Figure 23).²⁰¹ Nous envisageons aussi de mettre au point une méthode d'accès aux lindérazulènes¹⁹⁹ à partir de la triénone-diol **75**, cette dernière étant issue de notre travail de synthèse de la Tg (Schéma 112). Les essais d'iodolactonisation directe en C8-C9 se sont révélés infructueux (en présence de NIS ou I₂), mais une époxydation en C8-C9 suivie d'une ouverture par assistance d'acide de Lewis semble tout à fait envisageable. Il resterait alors à éliminer les deux fonctions alcool pour obtenir un tétraène propice à l'aromatisation. Cette approche serait très directe et permettrait peut-être d'accéder à la première synthèse des lindérazulènes.

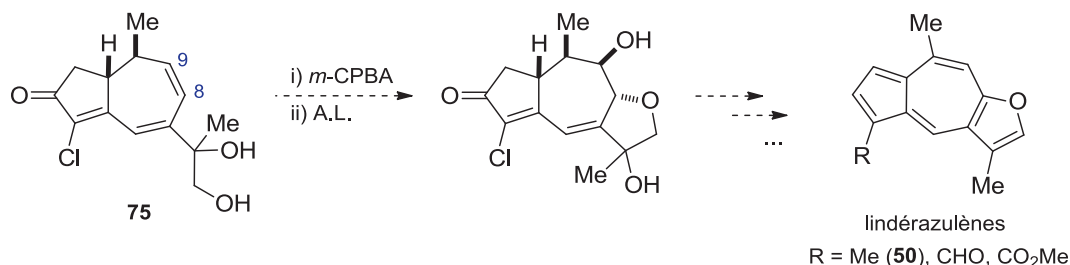


Schéma 112 : Une nouvelle voie d'accès vers les lindérazulènes ?

Partie expérimentale

Procédure Générale

Les réactions ont été réalisées sous agitation magnétique en utilisant des solvants distillés, sous atmosphère d'argon et dans une verrerie préalablement séchée.

Solvants et réactifs

L'éther et le tétrahydrofurane ont été distillés sur sodium/benzophénone. Le dichlorométhane, l'acétonitrile, le *N,N*'-diméthylformamide et le toluène ont été distillés sur hydrure de calcium. L'éthanol et le méthanol ont été distillés sur magnésium. Avant utilisation, le chlorure de trichloroacétyle a été distillé sur chlorure de calcium, et l'anhydride triflique sur P₂O₅. La diisopropylamine, la triéthylamine, la 2,6-lutidine et le HMPA ont été distillés sur hydrure de calcium.

Chromatographies

Les chromatographies analytiques sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de silice sur feuille d'aluminium Merck (gel de silice Kieselgel 60F₂₅₄-0.20nm). Les plaques ont ensuite été révélées par UV puis au moyen d'un révélateur : solution 10 % d'acide phospho-molybdique dans l'éthanol, solution de KMnO₄ basique dans l'eau. Les chromatographies flash ont été réalisées sous pression d'air sur un gel de silice Merck Kieselgel Geduran SI60 (40-60).

Points de fusion

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

Caractérisation des produits par spectroscopie

Les spectres RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés à température ambiante sur un spectromètre Bruker AV300 ou AV400. Les déplacements chimiques (δ) sont rapportés au pic résiduel du solvant et sont exprimés en partie par million (ppm), les constantes de

couplage J sont exprimées en Hertz (Hz). Les multiplicités sont abrégées comme suit : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet).

Les spectres infrarouges ont été réalisés sur film liquide ou par ATR (Réflexion Totale Atténuée) sur un spectromètre Nicolet Magna 550.

Les spectres de masse ont été réalisés par ionisation chimique (DCI, mélange ammoniac/isobutane 63 : 37) sur un appareil Polaris Thermo Finnigan ou par électrospray (ESI) sur un appareil Brücker Esquire 3000 plus.

Les masses exactes ont été réalisées à l'Institut Parisien de Chimie Moléculaire.

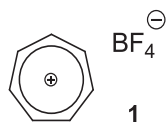
Nomenclature

La nomenclature des produits décrits a été générée avec le logiciel ChemDraw 12.0 en fonction de la nomenclature officielle IUPAC.

Description des produits

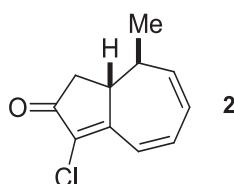
Les produits suivants sont classés dans l'ordre croissant de leur numérotation.

Tropylium tetrafluoroborate (1)



To a suspension of phosphorous pentachloride (200 g, 0.96 mol) in DCE (1 L) was added cycloheptatriene (48 mL, 0.46 mol) and the mixture was stirred for 2 h at rt. The flask was equipped with an efficient stirring system and an exit valve for HCl (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 EtOH (800 mL), and then HBF₄ 48 % in water (100 mL, 0.77 mol) was added. Filtration of the precipitate, which was washed with cold EtOH and Et₂O, yielded (after air-drying overnight at rt) **1** as a white solid (68 g, 83 %).

3-Chloro-8-methyl-8,8a-dihydroazulen-2(1H)-one (2)



To 6.76 g of the crude mixture **20** in Et₂O (15 mL) was added a solution of diazomethane (160 mL, ca. 0.30 M). The solution was stirred very slowly for 35 min and then concentrated under vacuum to remove solvents and the excess diazomethane (caution!) to give the α,α -dichlorocyclopentanone (IR: 1767 cm⁻¹) as an unstable viscous brown oil, which was used immediately. The crude α,α -dichlorocyclopentenone was dissolved in DMF/THF (7:3, 122 mL), pyridine (5 mL, 61 mmol) was added and the mixture was stirred at rt for 16 h, whereupon water was added and the aqueous layer was extracted three times with Et₂O/pentane (6:4). The combined organic layers were washed four times with water, then with HCl 10 %, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. Purification by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt: 88:12) afforded **2** as a light yellow solid (3.38 g, 50 % from methylcycloheptatriene **22**).

Rf (pentane/AcOEt: 8:2): 0.38

mp : 102 °C

IR (film): 1709 cm⁻¹

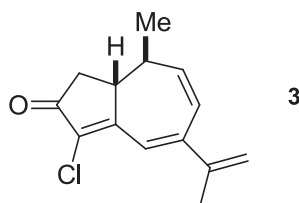
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.80 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 11.6, 7.0 Hz, 1H), 6.06 (ddd, *J* = 11.6, 7.0, 2.8Hz, 1H), 5.96 (dd, *J* = 11.6, 2.8Hz, 1H), 2.85 – 2.74 (m, , 2H), 2.46 – 2.33 (m, 1H), 2.24 (dd, *J* = 19.8, *J* = 5.8 Hz, 1H), 1.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 198.1, 163.9, 144.0, 135.1, 130.3, 125.3, 124.0, 43.1, 39.9, 36.7, 20.6

MS (DCI) *m/z*: 195 [M+H⁺]

Anal. Calcd. for C₁₁H₁₁OCl: C, 67.87; H, 5.70. Found: C, 67.88; H, 5.56

3-Chloro-8-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)-8,8a-dihydroazulen-2(1H)-one (3)



To a stirred solution of isopropenyl magnesium bromide (15.5 mL, 0.5 M in THF) in anhydrous THF (10.0 mL) was added diethylaluminium chloride (7.7 mL, 1 M in hexane) at -78 °C. The mixture was stirred 1 h at rt and then the resulting supernatant solution was added to a solution of CuBr.SMe₂ (53 mg, 10 %mol) in THF (16.0 mL) at -78 °C. This solution was stirred 15 min and a solution of trienone **2** (500 mg, 2.6 mmol) and freshly distilled TMSCl (1 mL, 7.8 mmol) in THF (16.0 mL) was added dropwise at -78 °C. The solution was stirred at rt until completion of the reaction then PhSeCl (2 g, 10.4 mmol) in THF (10.0 mL) was added at -78 °C. The mixture was stirred at rt for 1 h, quenched with MeOH, then HCl 10 %. The solution was extracted with ethyl acetate/pentane (3:7), the organic layer was washed with water, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum.

The crude was then dissolved in CH₂Cl₂ (50.0 mL) then pyridine (100 μL, 5.2 mmol) and H₂O₂ (2.8 mL, 17 % in water) were added at 0 °C. The solution was stirred at rt for 1 h, then quenched with HCl 10 %. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂, the organic layer was washed with Na₂CO₃(sat), water, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt: 95:5, 90:10) afforded trienone **3** as a yellow solid (350 mg, 57 %).

Rf (pentane/AcOEt: 8 :2) : 0.38

IR (ATR) : 2965, 2923, 2871, 1690, 1627, 1591 cm^{-1}

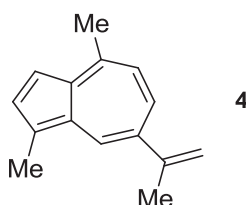
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.95 (s, 1H), 6.29 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 12.0, 3.5$ Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 2.82 – 2.76 (m, 2H), 2.46 – 2.32 (m, 1H), 2.25 (dd, $J = 20.1, 6.3$ Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 198.1, 164.3, 146.8, 145.3, 143.1, 130.8, 126.0, 120.4, 117.6, 43.98, 40.0, 36.1, 21.7, 20.3

MS (ESI) m/z : 235 $[\text{M}+\text{H}^+]$

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{OCINa}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 257.07036. Found: 257.07092

3-Chloro-8-methyl-2-oxo-1,2,8,8a-tetrahydroazulen-6-yl butyrate (lactarazulene 4)



A mixture of azulene **102** (19.0 mg, 0.88 mmol), methylboronic acid (7.9 mg, 1.32 mmol), K_3PO_4 (560.0 mg, 2.64 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.2 mg, 1 %mol) and SPhos (0.7 mg, 2 %mol) were dissolved in a sealed tube, in 1 mL of anhydrous THF. The reaction mixture was degassed and stirred at 100 °C for 24 h, and then diluted with pentane, filtered over celite and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (pentane) afforded **4** as a blue oil (15 mg, 89 %).

Rf (pentane) : 0.61

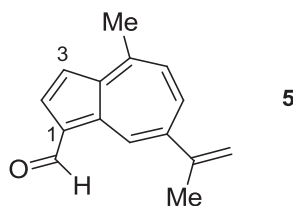
IR (ATR) : 3081, 3062, 2968, 2940, 2920 cm^{-1}

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.68 – 7.57 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.24 – 5.14 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.30 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 147.5, 145.4, 137.5, 136.5, 135.7, 134.3, 134.0, 132.5, 127.6, 124.7, 114.2, 113.7, 24.2, 23.4, 13.1

MS (ESI) m/z : 197 $[\text{M}+\text{H}^+]$

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 235.10934. Found: 235.10936

4-Methyl-7-(prop-1-en-2-yl)azulene-1-carbaldehyde (lactaroviolin 5)

To a stirred solution of azulene **108** (77 mg, 0.42 mmol) in DMF (2 mL) at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added a pre-mixed solution of POCl_3 (0.5 mL) in DMF (0.7 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was stirred at rt for 15 min and was then quenched with NaOH 1 N on ice. The solution was extracted with distilled Et_2O , the organic layer was washed with water, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (pentane/freshly distilled Et_2O : 7:3) afforded **5** as a purple oil (63 mg, 70 %) and its C_3 formyl isomer (5 mg, 5 %).

Rf (pentane/ether: 7:3) : 0.25

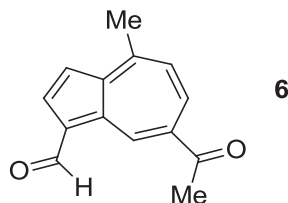
IR (ATR) : 3081, 2966, 2919, 2808, 2719, 1641, 1498, 1402 cm^{-1}

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.34 (s, 1H), 9.90 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J = 4.3\text{ Hz}$, 1H), 7.90 (dd, $J = 10.8, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J = 10.8\text{ Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J = 4.3\text{ Hz}$, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 186.9, 148.9, 146.4, 144.3, 142.8, 142.1, 139.0, 136.7, 130.8, 127.0, 116.9, 116.5, 25.0, 24.7, 23.2

MS (ESI) m/z : 233 [$\text{M}+\text{Na}^+$]

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ONa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] : 233.09369. Found: 233.09384

7-Acetyl-4-methylazulene-1-carbaldehyde (6)

To a stirred solution of azulene **99** (15 mg, 0.056 mmol) in acetone/water (500 μL , 1:2) was added sodium periodate (13.3 mg, 0.062 mmol) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was stirred at rt for 30 min and acetone was distilled on rotavapor. The solution was then extracted with

CH₂Cl₂, the organic layer washed with water, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH: 9:1) afforded **6** as a red oil (12 mg, quant.).

Rf (CH₂Cl₂/MeOH: 9:1) : 0.90

IR (ATR) : 3057, 3000, 2924, 2847, 2810, 2734, 1678, 1648, 1409 cm⁻¹

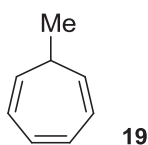
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.45 (s, 1H), 10.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (dd, *J* = 10.9, 2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.87 (s, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 199.1, 187.6, 154.0, 143.3, 142.0, 138.3, 137.4, 137.3, 134.8, 130.32, 129.4, 119.7, 27.4, 25.4

MS (ESI) *m/z* : 213 [M+H⁺], 235 [M+Na⁺]

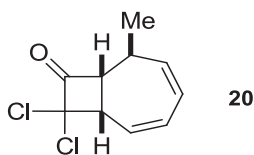
HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₂O₂Na [M+Na⁺] : 235.07295. Found: 235.07250

7-Methyl-cyclohepta-1,3,5-triene (**19**)



To a suspension of tropylium tetrafluoroborate **1** (12.45 g, 70.0 mmol) in 100 mL of anhydrous Et₂O at 0 °C was added over 1 h a 1.6 M solution of MeLi in Et₂O (48.1 mL, 77.0 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to 20 °C overnight and then poured into a mixture of ice, NaH₂PO₄(sat) and Et₂O/pentane (1:4). The aqueous layer was extracted twice with pentane, and the combined organic layers were successively washed with water, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and filtered. Concentration of the organic layer at 0 °C under 110 mmHg afforded the crude product, which after distillation (CaCl₂) under reduced pressure (Eb₁₀₋₁₂ mmHg = 50 °C) afforded **19** as a colorless liquid (6.19 g, 83 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.57-6.72 (m, 2H), 6.04 – 6.23 (m, 2H), 5.11 (dd, *J* = 9.2, 5.5 Hz, 2H), 1.57–1.77 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)

9,9-Dichloro-6-methyl-bicyclo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-one (20)

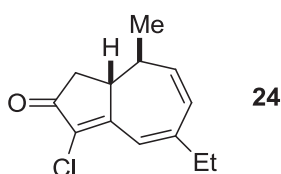
To a dry round-bottom flask equipped with an addition funnel, was added zinc powders (9.8 g, 145 mmol) (from Union Minière, Belgium, containing lead as an impurity), lead dichloride (1.5 g, 5.3 mmol), anhydrous Et₂O (55 mL), and 7-Methyl-cyclohepta-1,3,5-triene **19** (7.5 g, 71 mmol). The addition funnel was filled with a solution of freshly distilled trichloroacetyl chloride (9 mL, 78 mmol) in 55 mL of anhydrous Et₂O. The flask was then partially submerged in an ultrasonic bath in the place that maximizes agitation. To the suspension of irradiated zinc was added the solution of trichloroacetyl chloride in Et₂O 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 was filtered through Celite. The filtrate was concentrated to approximately 25-30 mL, treated with 150 mL of hexane, and then briefly stirred to precipitate ZnCl₂. The supernatant was transferred to a separatory funnel and the viscous residue was washed with two 50 mL portions of hexane/Et₂O (3:1). The combined solution was washed successively with 100 mL of cold water, 100 mL of NaHCO_{3(sat)} solution and 2 × 50 mL NaCl_(sat), dried over anhydrous Na₂SO₄, then concentrated to dryness to give the α,α-dichlorocyclobutanone **20** as an oil – containing 10 % of the double addition product [$\delta = 1.33$ (d, $J = 6.54$ Hz, Me)].

Rf (pentane/AcOEt: 7:3) : 0.52

IR (film) : 1804 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.25 (dd, $J = 11.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.10 – 5.95 (m, 1H), 5.90 – 5.66 (m, 2H), 3.83 – 3.62 (m, 2H), 3.11 – 2.87 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 18.7, 35.0, 51.1, 71.9, 91.3, 126.9, 128.5, 129.6, 139.1, 195.9

3-Chloro-5-ethyl-8-methyl-8,8a-dihydroazulen-2(1H)-one (24)

To a suspension of $\text{CuOTf}\cdot\text{C}_6\text{H}_6$ (50 mg, 5 %mol) and chlorotrienone **2** (388 mg, 2 mmol) in THF (33 mL) was added at $-50\text{ }^\circ\text{C}$ a solution of Et_2Zn 1 M in THF (4 mL, 4 mmol). HMPA (500 μL) and TMSCl (430 mg, 4 mmol) were added after five min. The reaction mixture was stirred at $-50\text{ }^\circ\text{C}$ overnight. Then, the procedure using PhSeCl was used, as described for tetraenone **24**. Purification by silica gel column chromatography (pentane/ AcOEt : 95:5) afforded **24** as colorless oil (302 mg, 68 %).

Rf (pentane/ AcOEt : 8:2) : 0.42

mp : 83-84 $^\circ\text{C}$

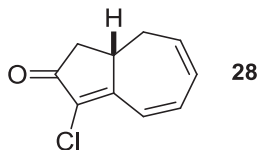
IR (ATR) : 1709 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.71 (s, 1H), 5.95 (bs, 2H), 2.85 – 2.65 (m, 2H), 2.41 – 2.29 (m, 3H), 2.26 – 2.15 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H), 1.16 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 198.3, 164.5, 151.8, 143.4, 128.7, 120.6, 43.5, 39.9, 36.5, 34.2, 20.6, 13.8

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClO}$: C, 70.11; H, 5.70. Found: C, 69.85; H, 6.85

3-Chloro-8,8a-dihydroazulen-2(1H)-one (**28**)



Following the procedure described for **20** and then **2**, starting from cycloheptatriene (4.2 mL, 40 mmol), 3.3 g of product **28** was obtained as a yellow oil after purification by silica gel column chromatography (pentane/ AcOEt : 85:15).

Rf (pentane/ AcOEt : 4:4) : 0.44

mp : 83 $^\circ\text{C}$

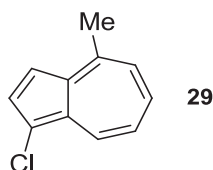
IR (film): 1700 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.61 (d, $J = 11.7\text{ Hz}$, 1H), 6.42 (dd, $J = 11.7, 6.8\text{ Hz}$, 1H), 6.18 – 6.03 (m, 1H), 3.13 – 2.95 (m, 1H), 2.92 (dd, $J = 18.3, 6.8\text{ Hz}$, 1H), 2.64 (ddd, $J = 16.8, 8.3, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 2.45 – 2.25 (m, 1H), 2.14 (dd, $J = 18.3, 3.4\text{ Hz}$, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 199.1, 165.0, 136.8, 135.8, 129.4, 127.0, 123.6, 40.9, 37.1, 33.5

MS (DCI) m/z : 181 [$\text{M}+\text{H}^+$]

Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{OCl}$: C, 66.49; H, 5.02. Found: C, 67.48; H, 5.15

1-Chloro-4-methylazulene (29)

Following the procedure described for **102**, starting from chlorotrienone **2** (200 mg, 1.03 mmol), 180 mg (80 %) of product **29** was obtained as a yellow oil after purification by silica gel column chromatography (pentane).

Rf (pentane/AcOEt: 8:2) : 0.61

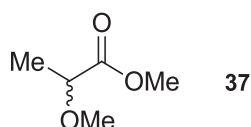
mp : 36 °C

IR (ATR) : 3085, 2957, 1591, 1560, 1487, 1419 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 10.3$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.86 (s, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 148.0, 137.8, 136.7, 134.8, 133.5, 133.3, 127.2, 122.0, 117.1, 113.4, 24.1

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] : 177.0471. Found: 177.0484

Methyl 2-methoxypropanoate (37)

To a stirred solution of NaH (4.3 g, 180 mmol) in THF (130.0 mL) was added (*S*)-lactate (15.6 g, 150 mmol) in THF (60.0 mL) dropwise at 0 °C. The reaction was stirred 30 min at 0 °C then methyl iodide was added (11.2 mL, 180 mmol). The reaction was stirred 4 h at rt, hydrolysed with $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$, extracted with Et_2O . The combined organic layers were then washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Distillation under reduced pressure ($\text{Eb}_{40\text{mmHg}} = 70$ °C) afforded **37** as a colorless liquid (15.1 g, 85 %).

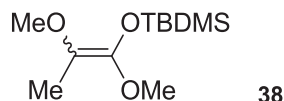
Rf (pentane/AcOEt: 6:4) : 0.76

Bp (40 mmHg) : 70 °C

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.91 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 1.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 74.0, 55.3, 49.6, 16.0

tert-Butyl((1,2-dimethoxyprop-1-en-1-yl)oxy)dimethylsilane (38)



To a stirred solution of LDA (26.3 mmol) in THF (35 mL) at -78 °C was added dropwise lactate **37** (2.95 g, 25 mmol), the mixture was stirred at this temperature for 1 h. HMPA (2.9 mL) and TBSCl (1.91 g, 12.7 mmol) in THF (12 mL) were then added and the reaction was allowed to warm to rt. The mixture was diluted with $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$ and the aqueous layer then was washed with Et_2O /pentane (1:9). The combined organic layers were then washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to afford ketene acetal **38** as a colorless liquid (2.8 g, 98 %).

Mixture of diastereoisomers (Z/E : 10:1).

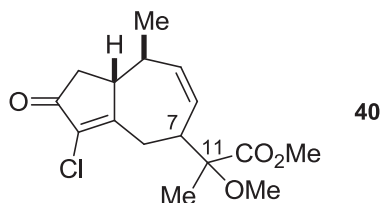
Rf (pentane/AcOEt: 9:1) : 0.63 (*Z isomer*), 0.86 (*E isomer*)

Bp (7.10^{-2} mmHg) : 50 °C

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.52 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.17 (s, 6H) (*Z isomer*) 3.62 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.17 (s, 6H) (*E isomer*)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 146.5, 122.2, 57.1, 56.8, 25.8, 18.3, 11.7, -4.7 (*Z isomer*) 147.8, 122.9, 58.3, 58.1, 25.8, 18.2, 12.7, -4.5 (*E isomer*)

Methyl-2-(3-chloro-8-methyl-2-oxo-1,2,4,5,8a-hexahydroazulen-5-yl)-2-methoxypropanoate (40)



To a stirred solution of trienone **2** (51.0 mg, 0.26 mmol) and LiClO₄ (0.8 mg, 5 %mol) in DCE (2.6 mL) was added ketene acetal **38** (92.0 mg, 0.39 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred overnight. After hydrolysis with HCl 10 %, the solution was extracted with AcOEt/pentane (2:8). The combined organic layers were then washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt: 9:1) afforded **40** as a yellow oil (21.3 mg, 28 %) – and starting trienone **2** (33 %).

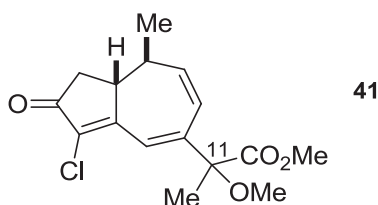
Mixture of four diastereoisomers: 5.3:2.3:2.0:1.0 (r.d.: 2:3 in C11 and 2.5:1 in C7)

Rf (pentane/AcOEt: 8:2) : 0.28, 0.31

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ *selected resonances for both diastereoisomers with the same configuration in C7: 3.78 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H) (major isomer) 3.78 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H) (minor isomer)*

selected resonances for the other two diastereoisomers with the other configuration in C7: 3.80 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 3H) (major isomer) 3.79 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 3H) (minor isomer)

Methyl-2-(3-chloro-8-methyl-2-oxo-1,2,8,8a-tetrahydroazulen-5-yl)-2-methoxypropanoate (41)



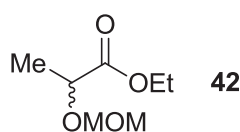
To a stirred solution of trienone **2** (30.0 mg, 0.15 mmol) and InCl₃ (1.7 mg, 5 %mol) in DCE (1.5 mL) was added ketene acetal **38** (54.0 mg, 0.23 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred 15 min, then Pd(OAc)₂ (34.0 mg, 0.15 mmol) and MeCN (1.5 mL) were added. The reaction mixture was stirred overnight at rt, then hydrolysed with HCl 10 %, the solution was extracted with AcOEt/pentane (2:8). The combined organic layers were then washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt: 9:1) afforded **41** as a yellow oil (20.1 mg, 42 %).

Mixture of diastereoisomers in C11 (1.6:1)

Rf (pentane/AcOEt: 7:3) : 0.27

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (s, 1H), 6.16 – 5.92 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.94 – 2.73 (m, 2H), 2.38 (bs, 1H), 2.24 (dd, $J = 19.9, 5.8$ Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) (*major isomer*) 7.09 (s, 1H), 6.16 – 5.92 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.94 – 2.73 (m, 2H), 2.38 (bs, 1H), 2.24 (dd, $J = 19.9, 5.8$ Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) (*minor isomer*)

Ethyl 2-(methoxymethoxy)propanoate (42)

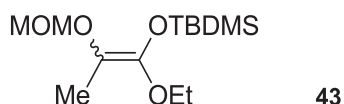


To a stirred solution of NaH (1.20 g, 30.0 mmol) in THF (83.0 mL) was added ethyl (-)-lactate (1.18 g, 10.0 mmol) dropwise at 0 °C. The reaction was warmed to rt, then MOMCl (2.3 mL, 30 mmol) was added. The reaction was stirred 2 h at rt, hydrolysed with MeOH and water. The solution was extracted with Et_2O /pentane (9:1), the combined organic layers were then washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt: 9:1) afforded **42** as a yellow oil (3.05 g, 85 %).

Rf (pentane/AcOEt: 6:4) : 0.49

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.70 (bs, 2H), 4.28 – 4.17 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 1.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)

6-Ethoxy-5,8,8,9,9-pentamethyl-2,4,7-trioxa-8-siladec-5-ene (43)



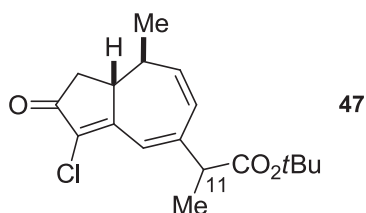
Following the procedure described for **38**, starting from lactate **42** (1.18 g, 7.3 mmol), 2.23 g of silyl ketene ketal **43** was obtained as a yellow oil without further purification.

Mixture of diastereoisomers (*Z/E*: 2.6:1)

Rf (pentane/AcOEt: 8:2) : 0.43, 0.54

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.78 (s, 2H), 3.80 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.16 (s, 6H) (*Z isomer*) 4.79 (s, 2H), 3.86 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.15 (s, 6H) (*E isomer*)

tert-Butyl 2-(3-chloro-8-methyl-2-oxo-1,2,8,8a-tetrahydroazulen-5-yl)propanoate (**47**)



To a stirred solution of trienone **2** (300.0 mg, 1.6 mmol) and LiClO₄ (2.6 mg, 5 %mol) in DCE (16 mL) was added silyl ketene ketal of propionic acid *tert*-butyl ester (758.0 mg, 3.1 mmol) at rt. The mixture was stirred at this temperature for 4 h, then PhSeCl (890.0 mmol, 4.7 mmol) in THF (8 mL) was added at -78 °C, and the reaction was allowed to warm to rt before being quenched with NH₄Cl_(sat). The aqueous layer was extracted twice with pentane/AcOEt (10:3) and the organic layer was washed with water, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated. The crude was then dissolved in CH₂Cl₂ (16 mL) at 0 °C, and pyridine (250 μL, 3.1 mmol), H₂O₂ (3 mL, 17 % in water) were added. The solution was stirred at rt for 1 h, then quenched with HCl 10 %. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂, the organic layer was washed with Na₂CO_{3(sat)}, water, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt: 9:1) afforded the trienone **47** as a yellow solid (198.0 mg, 40 %).

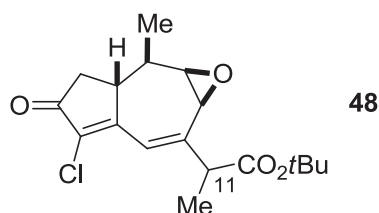
Mixture of diastereoisomers in C11 (5:1)

Rf (pentane/AcOEt: 7:3) : 0.60

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.78 (s, 1H), 6.04 – 5.96 (m, 2H), 3.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.85 – 2.71 (m, 2H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 2.28 – 2.18 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) (*major isomer*)

MS (ESI) *m/z* : 323 [M+H⁺]

tert-Butyl 2-(5-chloro-2-methyl-4-oxo-1a,2,2a,3,4,7a-hexahydroazuleno[5,6-b]oxiren-7-yl)propanoate (48)



To a stirred solution of trienone **47** (120 mg, 0.37 mmol) in CH₂Cl₂ at 0 °C was added *m*-CPBA 77 % (180 mg). The mixture was stirred overnight at rt, then quenched with Na₂S₂O₃(sat), washed with NaHCO₃(sat), water, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt: 85:15) afforded the trienone **48** as a yellow solid (62 mg, 50 %).

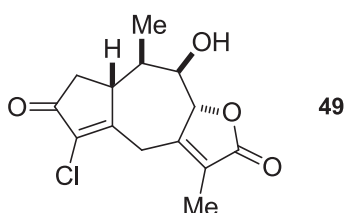
Mixture of diastereoisomers in C11 (5:1)

Rf (pentane/AcOEt: 7:3) : 0.31 et 0.25

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.76 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 3.53 – 3.29 (m, 3H), 3.18 – 3.00 (m, 1H), 2.74 (dd, *J* = 18.4, 6.7 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 18.4, 3.7 Hz, 1H), 2.17 – 2.03 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) (*major isomer*)

MS (ESI) *m/z* : 338 [M-H⁺]

5-Chloro-9-hydroxy-3,8-dimethyl-7a,8,9,9a-tetrahydroazuleno[6,5-b]furan-2,6(4*H*,7*H*)-dione (49)



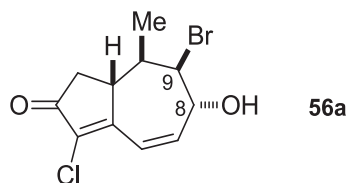
To a stirred solution of trienone **48** (40 mg, 0.12 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ at -78 °C was added BF₃.Et₂O (88 μL, 0.60 mmol). The reaction was allowed to warm to rt, then quenched with water. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt: 1:1) afforded compound **49** as a yellow oil (18 mg, 52 %).

Rf (AcOEt) : 0.31

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.00 (bs, 1H), 4.21 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 3.7, 0.8$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.26 – 2.84 (m, 1H), 2.78 (dd, $J = 18.6, 6.4$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J = 18.6, 3.5$ Hz, 1H), 1.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)

MS (ESI) m/z : 281 [M-H^+]

7-Bromo-3-chloro-6-hydroxy-8-methyl-6,7,8,8a-tetrahydroazulen-2(1H)-one (56a)



Following the procedure described for **56b**, replacing *N*-iodosuccinimide by *N*-bromosuccinimide, 223 mg (77 %) of product **56a** was obtained as a yellow oil after purification by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt: 9:1).

Mixture of *trans* diastereoisomers in C8-C9 (9:1)

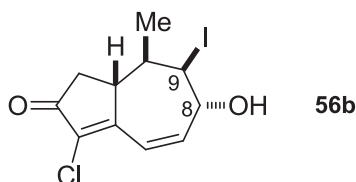
Rf (pentane/AcOEt: 7:3) : 0.25

IR (film) : 1701 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.77 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 12.1, 5.9$ Hz, 1H), 4.79 – 4.73 (m, 1H), 4.44 – 4.41 (m, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 2.78 (dd, $J = 18.4, J = 6.5$ Hz, 1H), 2.38 – 2.25 (m, 2H), 1.18 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) (*major isomer*)

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 198.7, 163.7, 133.2, 125.6, 71.4, 64.7, 64.5, 42.3, 39.8, 36.3, 20.2 (*major isomer*)

3-Chloro-6-hydroxy-7-iodo-8-methyl-6,7,8,8a-tetrahydroazulen-2(1H)-one (56b)



To a stirred solution of trienone **2** (194 mg, 1.0 mmol) in THF/water (6 mL, 2:1) was added *N*-iodosuccinimide (270 mg, 1.2 mmol). The mixture was stirred at rt for 2 h, solid $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ was added and the solution was then extracted with AcOEt. The organic layer was

washed with $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$, water, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. **56b** was obtained as a pure yellow oil without further purification (325 mg, 96 %).

Mixture of trans diastereoisomers in C8-C9 (9:1)

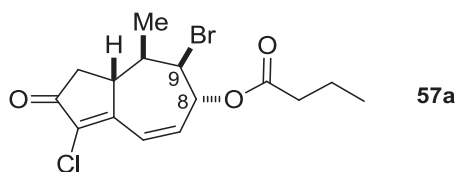
Rf (pentane/AcOEt: 7:3) : 0.26

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

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.89 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 12.0, 6.5$ Hz, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.56 – 4.50 (m, 1H), 3.15 – 3.08 (m, 1H), 2.80 (dd, $J = 18.0, J = 0.9$ Hz, 1H), 2.34 (dd, $J = 18.0, J = 3.6$ Hz, 1H), 1.64 – 1.57 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H) (*major isomer*)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 198.8, 163.6, 138.7, 133.5, 127.7, 72.6, 48.4, 45.4, 39.7, 35.8, 22.4 (*major isomer*)

3-Chloro-7-bromo-8-methyl-2-oxo-1,2,6,7,8,8a-hexahydroazulen-6-yl butyrate (**57a**)



To a stirred solution of bromhydrine **56a** (150 mg, 0.77 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL) was added pyridine (68 μL , 0.93 mmol), DMAP (5 mg, 5 %mol), and *n*-butyric chloride (90 μL , 0.93 mmol) at rt. The mixture was stirred for 2 h at this temperature, then quenched with HCl 10 %. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 , combined organic layers were washed with HCl 10%, $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$, water, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt: 95:5) afforded **57a** as a yellow oil (204 mg, 74 %).

Mixture of trans diastereoisomers in C8-C9 (9:1)

Rf (pentane/AcOEt: 7:3) : 0.70

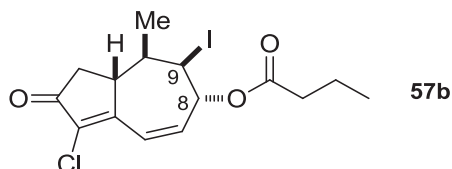
IR (film) : 2965, 2933, 1717 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.80 (dd, $J = 12.1, 0.8$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 12.1, 6.7$ Hz, 1H), 5.71 (dd, $J = 6.7, 5.4$ Hz, 1H), 4.40 – 4.32 (m, 1H), 3.34 – 3.21 (m, 1H), 2.78 (ddd, $J = 18.4, 6.4, 0.8$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J = 18.4, 3.0$ Hz, 1H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 2.28 (t, $J = 7.5$

Hz, 2H), 1.73 – 1.48 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) (*major isomer*)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 198.4, 171.3, 163.1, 134.1, 133.8, 127.9, 71.1, 59.3, 42.4, 39.8, 37.0, 36.1, 20.3, 18.6, 13.7 (*major isomer*)

3-Chloro-7-iodo-8-methyl-2-oxo-1,2,6,7,8,8a-hexahydroazulen-6-yl butyrate (57b)



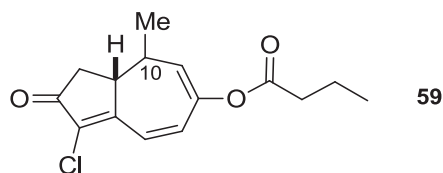
To a stirred solution of trienone **2** (150 mg, 0.77 mmol) in *n*-butyric acid (2 mL) was added *N*-iodosuccinimide (108 mg, 0.92 mmol). The reaction was stirred at 40 °C for 2 h, then it was poured into a mixture of water (15 mL) and DCE (10 mL). K_2CO_3 (1.6 g) and $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ were added, the solution was vigorously stirred for 5 min, the organic layer was then washed with $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{sat})$, water, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt: 95:5) afforded the **57b** as a yellow oil (285 mg, 90 %).

Mixture of trans diastereoisomers in C8-C9 (9:1)

Rf (pentane/AcOEt: 6:4) : 0.67

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.78 (dd, $J = 12.0, 0.9$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 12.0, 6.6$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J = 6.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.50 (ddd, $J = 5.3, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 3.10 (ddd, $J = 10.4, 6.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.78 (ddd, $J = 18.4, 6.3, 0.9$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J = 18.4, 4.0$ Hz, 1H), 2.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.72 – 1.53 (m, 2H), 1.49-1.38 (m, 1H), 1.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) (*major isomer*)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 198.1, 172.0, 162.7, 134.7, 133.7, 127.8, 72.2, 45.3, 42.4, 39.5, 36.4, 35.9, 22.0, 18.4, 13.5 (*major isomer*)

3-Chloro-8-methyl-2-oxo-1,2,8,8a-tetrahydroazulen-6-yl butyrate (59)

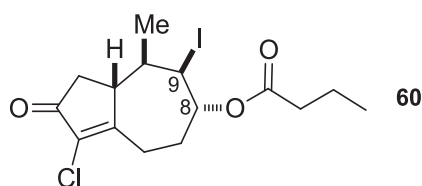
To a stirred solution of iodo-ester **57b** (20 mg, 0.05 mmol) in THF (0.5 mL) was added DBU (8 mg, 0.05 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred for 15 min, then quenched with HCl 10 %. The aqueous layer was extracted with pentane/AcOEt (7:3), the combined organic layers were washed with HCl 10%, water, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. **59** was obtained as a pure yellow oil without further purification (13 mg, 90 %).

Mixture of trans diastereoisomers in C10 (9:1)

Rf (pentane/AcOEt: 7:3) : 0.56

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.87 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 12.1, 1.9 Hz, 1H), 5.68 – 5.63 (m, 1H), 2.99 – 2.76 (m, 2H), 2.52 – 2.39 (m, 1H), 2.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.25 (dd, *J* = 17.8, 3.8 Hz, 1H), 1.81 – 1.62 (m, 2H), 1.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 198.0, 172.7, 162.3, 145.3, 133.1, 132.2, 130.7, 123.8, 43.3, 39.9, 36.1, 34.0, 20.9, 18.5, 13.8

3-Chloro-7-iodo-8-methyl-2-oxo-1,2,4,5,6,7,8,8a-octahydroazulen-6-yl butyrate (60)

To a stirred solution of iodo-ester **57b** (50 mg, 0.12 mmol) in MeOH (2.5 mL) was added Pd/C 10 % (13 mg). The reaction mixture was degassed with H₂, and stirred under H₂ (balloon pressure) overnight. The solution was then filtered over celite and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt: 95:5) afforded **60** as a yellow oil (20 mg, 74 %).

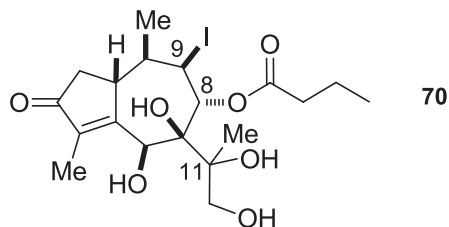
Mixture of *trans* diastereoisomers in C8-C9 (9:1)

Rf (pentane/AcOEt: 6:4) : 0.67

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.46 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.94 – 2.83 (m, 2H), 2.70 (dd, $J = 18.4, 6.4$ Hz, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.41 – 2.23 (m, 3H), 2.18 – 2.04 (m, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 2H), 1.29 – 1.22 (m, 1H), 1.11 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) (*major isomer*)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 198.4, 174.4, 172.1, 131.1, 74.72, 47.7, 45.6, 39.3, 36.4, 36.3, 24.7, 24.4, 22.9, 18.6, 13.7 (*major isomer*)

5-(1,2-Dihydroxypropan-2-yl)-4,5-dihydroxy-7-iodo-3,8-dimethyl-2-oxo-1,2,4,5,6,7,8,8a-octahydroazulen-6-yl butyrate (70)



To a stirred solution of OsO_4 2.5 % in *t*BuOH (570 μL , 0.45 mmol) was added pyridine (7 μL , 0.90 mmol) and acetone (12 μL). The solution was stirred 15 min at rt, then dienone **86** (21.0 mg, 0.45 mmol) was added. The mixture was stirred at rt overnight, then solid $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ was added and it was stirred again for 40 min. Water was added (1 mL), the mixture was extracted with AcOEt (4×10 mL), the organic layer was washed with HCl 10 %, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2 to $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95:5) afforded **70** as a yellow oil (13.5 mg, 60 %).

Mixture of diastereoisomers: 27:6:5:1 (4:1 in C11 and 6:1 for the *trans* geometry in C8-C9)

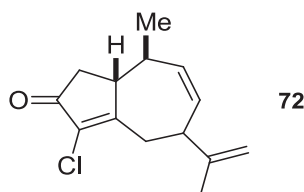
Rf ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 7/3) : 0.34

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.45 (s, 1H), 5.87 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J = 5.9, 2.3$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.53 – 2.16 (m, 6H), 1.71 – 1.58 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.07 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) (*major isomer*)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 206.9, 172.8, 163.3, 145.5, 140.7, 127.5, 75.9, 71.7, 67.6, 45.6, 43.9, 40.5, 36.6, 36.2, 23.0, 22.7, 18.5, 13.7, 8.7 (*major isomer*)

MS (ESI) m/z : 495 $[\text{M}-\text{H}^+]$

3-Chloro-8-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)-4,5,8,8a-tetrahydroazulen-2(1H)-one (72)



To a stirred solution of isopropenyl magnesium bromide (15.5 mL, 0.5 M in THF) in anhydrous THF (10.0 mL) was added diethylaluminium chloride (7.7 mL, 1 M in hexane) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred 1 h at rt and then the resulting supernatant solution was added to a solution of $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ (53 mg, 10 %mol) in THF (16.0 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. This solution was stirred 15 min and a solution of trienone **2** (500 mg, 2.6 mmol) and freshly distilled TMSCl (1 mL, 7.8 mmol) in THF (16.0 mL) was added dropwise at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The solution was stirred at rt until completion of the reaction, then quenched with MeOH and HCl 10 %. The aqueous solution was extracted with ethyl acetate/pentane (3:2), the combined organic layers were washed with water, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt: 95:5) afforded product **72** as a yellow solid (432 mg, 71 %).

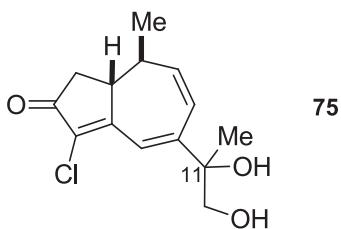
Rf (pentane/AcOEt: 8 :2) : 0.51

IR (ATR) : 1716, 1608 cm^{-1}

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.82 (ddd, $J = 11.3, 5.5, 2.4$ Hz, 1H), 5.57 (ddd, $J = 11.3, 3.4, 1.7$ Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.06 (dd, $J = 14.5, 1.7$ Hz, 1H), 3.06 – 2.90 (m, 1H), 2.84 – 2.56 (m, 3H), 2.40 – 2.16 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 199.2, 174.8, 147.0, 136.6, 134.0, 131.2, 111.5, 45.7, 43.0, 39.4, 37.2, 34.5, 21.3, 20.9

MS (DCI) m/z : 254 $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$

3-Chloro-5-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-8-methyl-8,8a-dihydroazulen-2(1H)-one (75)

To a stirred solution of tetraenone **3** (210 mg, 0.89 mmol) in acetone (10 mL) was added *N*-methylmorpholin-*N*-oxide (NMO) (99 mg, 0.85 mmol) and OsO₄ 2.5 % in *t*BuOH (560 μL, 0.044 mmol) at 0 °C. The reaction was stirred overnight at 0 °C then water (1 mL) and Na₂S₂O₃(sat) were added. The solution was stirred 30 min, AcOEt was added (5 mL) then acetone was evaporated on rotavapor. The aqueous layer was extracted with AcOEt, combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH: 98:2) afforded **75** as a yellow oil (151 mg, 55 %).

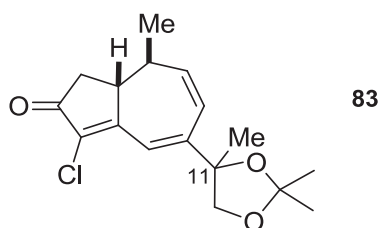
Mixture of diastereoisomers in C11 (4:1)

Rf (CH₂Cl₂/MeOH: 9:1) : 0.56

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (s, 1H), 6.11 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 12.3, 3.2 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 2H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 2.27 – 2.23 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) (*major isomer*) 7.25 (s, 1H), 6.11 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 12.3, 3.2 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 2H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 2.27 – 2.23 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) (*minor isomer*)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 198.3, 163.8, 151.2, 144.1, 135.5, 131.0, 124.5, 120.0, 69.2, 43.6, 40.0, 36.3, 24.4, 20.4 (*major isomer*) 198.3, 163.7, 151.0, 144.0, 135.5, 131.0, 124.6, 120.0, 69.0, 43.5, 40.0, 36.3, 24.6, 20.4 (*minor isomer*)

3-Chloro-8-methyl-5-(2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-8,8a-dihydroazulen-2(1H)-one (83)



To a stirred solution of diol **75** (185 mg, 0.69 mmol) in 2,2-dimethoxypropane (7 mL) was added camphorsulfonic acid (3 mg, 2 %mol). The reaction was stirred at rt overnight, then pentane/AcOEt (7:3) was added. The mixture was washed with $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$, water, brine dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. **83** was obtained as a pure yellow oil without further purification (213 mg, quant.).

Mixture of diastereoisomers in C11 (4:1)

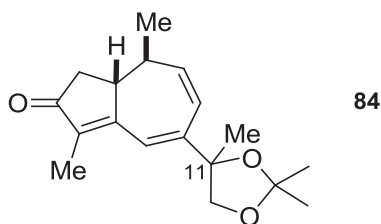
Rf (pentane/AcOEt: 7:3) : 0.51

IR (ATR) : 2977, 2932, 2873, 1709 cm^{-1}

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (s, 1H), 6.00 (dd, $J = 12.0, 3.0$ Hz, 1H), 5.91 (dd, $J = 12.0, 1.3$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 2H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.27 – 2.19 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H) (*major isomer*) 7.25 (s, 1H), 5.99 – 5.90 (m, 2H), 4.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 2H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.27 – 2.19 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H) (*minor isomer*)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 198.0, 163.7, 151.5, 144.0, 130.5, 125.0, 118.5, 110.5, 83.7, 73.8, 43.4, 39.8, 36.1, 27.1, 27.0, 26.1, 20.2 (*major isomer*) 198.1, 163.6, 151.6, 144.0, 130.5, 124.5, 118.7, 110.3, 83.7, 73.6, 42.9, 39.8, 36.4, 27.0, 26.7, 26.2, 20.5 (*minor isomer*)

MS (ESI) m/z : 331 [$\text{M}+\text{Na}^+$]

3,8-Dimethyl-5-(2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-8,8a-dihydroazulen-2(1H)-one (84)

To a stirred solution of trienone **83** (170 mg, 0.63 mmol) in PhMe (7 mL), in a sealed tube, was added methyl boronic acid (112 mg, 1.90 mmol), Pd(OAc)₂ (14 mg, 10 %mol), K₃PO₄ (400 mg, 1.90 mmol), SPhos (39 mg, 15 %mol), and water (40 μL). The reaction mixture was degassed with argon, stirred at 75 °C overnight, then diluted with ethyl acetate and filtered over celite. The organic layer was washed with water, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH : 95:5) afforded **84** as a yellow oil (135 mg, 75 %).

Mixture of diastereoisomers in C11 (4:1)

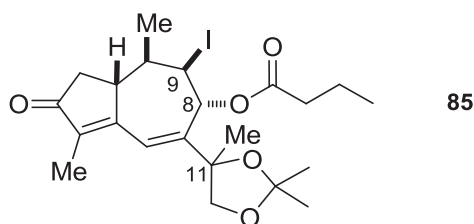
Rf (CH₂Cl₂/MeOH : 9:1) : 0.51

IR (ATR) : 2981, 2931, 2868, 1681, 1637, 1591 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (s, 1H), 5.89 (dd, *J* = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 12.0, 1H), 4.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.64 – 2.59 (m, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.11 – 2.07 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H) (*major isomer*) 4.04 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.21 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H) (*minor isomer, selected resonances*)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 206.7, 164.9, 147.7, 143.4, 137.0, 124.8, 119.6, 110.3, 83.8, 74.0, 44.3, 41.1, 36.6, 27.2, 27.2, 26.1, 21.0, 8.3 (*major isomer*) 206.9, 164.8, 147.8, 143.4, 137.0, 124.4, 119.9, 110.2, 83.8, 73.8, 43.9, 41.1, 37.0, 27.1, 26.9, 26.2, 21.1, 8.3 (*minor isomer*)

7-Iodo-3,8-dimethyl-2-oxo-5-(2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-1,2,6,7,8,8a-hexahydroazulen-6-yl butyrate (85)



To a stirred solution of trienone **84** (44 mg, 0.15 mmol) in *n*-butyric acid (1 mL) was added *N*-iodosuccinimide (41 mg, 0.18 mmol). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 2 h, then poured into water/CH₂Cl₂ (8 mL, 1.6:1). K₂CO₃ (1.6 g) and Na₂S₂O₃ were added, the solution was vigorously stirred for 5 min, the organic layer was then washed with K₂CO_{3(sat)}, water, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. **85** was obtained as a pure yellow oil without further purification (75 mg, 97 %).

Mixture of four diastereoisomers: 27:6:5:1 (4:1 in C11 and 6:1 for the trans geometry in C8-C9)

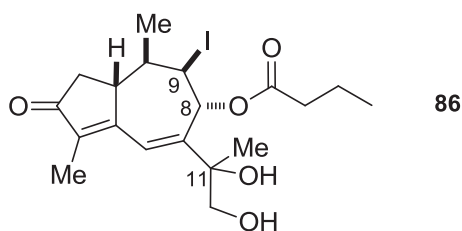
Rf (pentane/AcOEt: 7 :3) : 0.46

IR (ATR) : 2978, 2929, 2874, 1736, 1692, 1649 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (s, 1H), 5.57 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.98 – 2.89 (m, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.29 – 2.15 (m, 3H), 1.80 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.66 – 1.54 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.23 – 1.19 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) (*major isomer*)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 206.7, 172.5, 163.6, 145.6, 140.2, 125.4, 110.4, 83.4, 73.0, 72.7, 45.6, 42.2, 40.4, 36.3, 36.1, 27.2, 26.4, 26.2, 22.5, 18.4, 13.6, 8.5 (*major isomer*)

5-(1,2-Dihydroxypropan-2-yl)-7-iodo-3,8-dimethyl-2-oxo-1,2,6,7,8,8a-hexahydroazulen-6-yl butyrate (86)



To a stirred solution of acetonide **85** (75 mg, 0.15 mmol) in MeCN (1.5 mL) was added BiCl₃ (5 %mol, 3 mg) and two drops of water. The reaction mixture was stirred at 40 °C until completion, then hydrolysed with HCl 10 %. The solution was extracted with ethyl acetate, the combined organic layers were then washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/MeOH: 98:2) afforded **86** as a yellow oil (66 mg, 94 %).

Mixture of diastereoisomers: 27:6:5:1 (4:1 in C11 and 6:1 for the trans geometry in C8-C9)

Rf (CH₂Cl₂/MeOH: 7:3) : 0.44

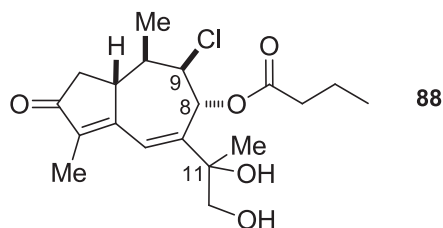
IR (ATR) : 3440, 2965, 2932, 2872, 1730, 1685, 1643 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (s, 1H), 5.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 11.7, 4.5 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 11.7, 9.8 Hz, 1H), 2.94 – 2.86 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 18.7, 6.5 Hz, 1H), 2.32 – 2.15 (m, 3H), 2.07 – 2.01 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) (*major isomer*)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 206.9, 172.8, 163.3, 145.5, 140.7, 127.5, 75.9, 71.7, 67.6, 45.6, 43.9, 40.5, 36.6, 36.2, 23.0, 22.7, 18.5, 13.7, 8.7 (*major isomer*)

MS (ESI) *m/z* : 485 [M+Na⁺]

7-Chloro-5-(1,2-dihydroxypropan-2-yl)-3,8-dimethyl-2-oxo-1,2,6,7,8,8a-hexahydroazulen-6-yl butyrate (88)



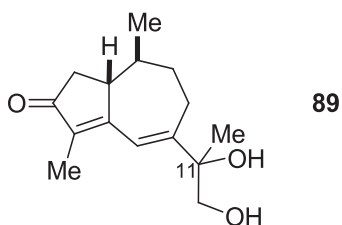
To a stirred solution of trienone **84** (32 mg, 0.11 mmol) in acetone/water (500 μ L, 5:1) was added trichloroisocyanuric acid (10 mg, 0.04 mmol). The mixture was stirred at rt for 15 min, solid $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ was added and the solution was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$, water, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt: 9:1) afforded a yellow oil (20 mg). The crude was then engaged in esterification reaction, following the procedure described for **57a**. Purification by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt : 8:2) afforded a yellow oil (14 mg). The crude was then engaged in acetonide deprotection, following the procedure described for **86**. Purification by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2 to $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 98:2) afforded **88** as a yellow oil (8 mg, 23 %).

Mixture of diastereoisomers in C11, C8-C9: 15:5:4:1

Rf (pentane/AcOEt: 7:3) : 0.14

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (selected resonances) 7.11 (s, 1H), 5.67 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 5.8, 1.6$ Hz, 1H) (major isomer)

5-(1,2-Dihydroxypropan-2-yl)-3,8-dimethyl-6,7,8,8a-tetrahydroazulen-2(1H)-one (**89**)



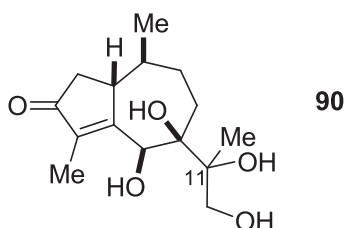
To a stirred solution of trienone **84** (36 mg, 0.12 mmol) in AcOEt (3 mL) was added Pd/C 10 % (20 mg). The reaction mixture was degassed with H_2 , and stirred under H_2 (balloon pressure) overnight. The solution was then filtered over celite and concentrated under reduced pressure. The crude oil was then dissolved in MeCN (3 mL), BiCl_3 (5 %mol, 2 mg) and two drops of water were then added. The reaction mixture was stirred at 40 $^\circ\text{C}$ until completion, then hydrolysed with HCl 10 %. The solution was extracted with ethyl acetate, the combined organic layers were then washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2 to $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95:5) afforded **89** as a yellow oil (23 mg, 77 %).

Mixture of diastereoisomers in C11 (4:1)

Rf (AcOEt) : 0.33

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.81 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.68 – 2.54 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.24 – 2.10 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.65 – 1.56 (m, 1H), 1.36 – 1.09 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 1.06 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) (*major isomer*)

5-(1,2-Dihydroxypropan-2-yl)-4,5-dihydroxy-3,8-dimethyl-4,5,6,7,8,8a-hexahydroazulen-2(1H)-one (90)



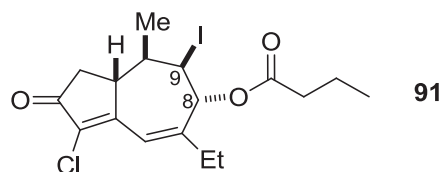
To a stirred solution of dienone **89** (23 mg, 0.09 mmol) in acetone/*t*BuOH/water (2.4 mL, 20:2.5:1) was added MeSO_2NH_2 (8 mg, 0.08 mmol), NMO (9 mg, 0.08 mmol), and OsO_4 2.5 % in *t*BuOH (50 μL , 5 %mol) at 0 °C. The mixture was stirred overnight at rt, then solid Na_2SO_3 was added and the mixture was stirred for 40 min. Water was added (2 mL) and the mixture was extracted with AcOEt (4 \times 10 mL), the organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95:5) afforded **90** as a yellow oil (15 mg, 56 %).

Mixture of diastereoisomers in C11 (4:1)

Rf ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9:1) : 0.25

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.13 (s, 1H), 4.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.83 – 2.80 (m, 1H), 2.56 (dd, $J = 18.6, 6.3$ Hz, 1H), 2.33 – 2.18 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.35 – 1.12 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) (*major isomer*)

3-Chloro-5-ethyl-7-iodo-8-methyl-2-oxo-1,2,6,7,8,8a-hexahydroazulen-6-yl butyrate (91)



Following the procedure described for **85**, starting from trienone **24** (445 mg, 2 mmol), 786 mg (90 %) of product **91** was obtained as a yellow oil after purification by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt: 95:5).

Mixture trans diastereoisomers in C8-C9 (9:1)

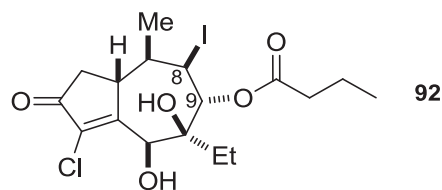
Rf (pentane/AcOEt: 8:2) : 0.36

IR (ATR) : 2962, 2929, 2873, 1712, 1646, 1556, 1452 cm^{-1}

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.55 (s, 1H), 5.62 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.07 – 2.99 (m, 1H), 2.75 (dd, $J = 18.4, 6.3$ Hz, 1H), 2.41 – 2.24 (m, 5H), 1.68 – 1.56 (m, 2H), 1.36 (dd, $J = 10.9, 6.3$ Hz, 1H), 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) (*major isomer*)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 198.3, 172.6, 163.7, 150.7, 132.4, 123.0, 75.2, 45.4, 41.9, 39.4, 36.3, 36.1, 33.3, 22.0, 18.5, 13.6, 12.2 (*major isomer*)

3-Chloro-5-ethyl-4,5-dihydroxy-7-iodo-8-methyl-2-oxo-1,2,4,5,6,7,8,8a-octahydroazulen-6-yl butyrate (**92**)



Following the procedure described for **70**, starting from dienone **91** (10.2 mg, 0.02 mmol), 6.0 mg (55 %) of product **92** was obtained as a yellow oil after purification by silica gel column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95:5).

Mixture trans diastereoisomers in C8-C9 (9:1)

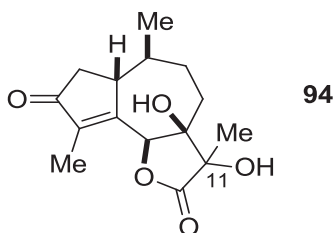
Rf ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9:1) : 0.52

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.90 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.58 (dd, $J = 9.9, 2.9$ Hz, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.81 (dd, $J = 18.4, 6.7$ Hz, 2H), 2.22 (m, 4H), 2.01 – 1.92 (m, 1H),

1.62 – 1.53 (m, 2H), 1.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)
(*major isomer*)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (selected resonances) 131.5, 36.3, 35.3, 29.7, 18.4

3,3a-Dihydroxy-3,6,9-trimethyl-3a,4,5,6,6a,7-hexahydroazuleno[4,5-b]furan-2,8(3*H*,9*bH*)-dione (94)



To a stirred solution of tetraol **90** (13 mg, 0.050 mmol) in MeCN/pH 7 buffer solution (2.8 mL, 1.3:1) was added TEMPO (4 mg, 0.025 mmol), NaClO_2 (52 μL , 0.100 mmol, 25 % w/w in water) and NaClO (10 μL , 5 % w/w in H_2O) at 0 °C. The mixture was stirred at rt for 5 h, then HCl 10 % was added (until pH = 3). The solution was extracted with AcOEt, the combined organic layers were then washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95:5) afforded **94** as white oil (7 mg, 54 %).

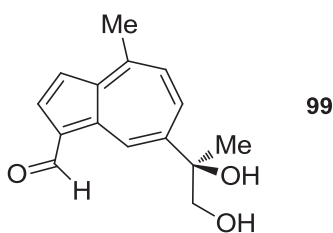
Mixture of diastereoisomers in C11 (4:1)

Rf ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9:1) : 0.30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.57 (s, 1H), 3.08 – 2.98 (m, 1H), 2.61 (dd, $J = 18.1, 6.1$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J = 18.1, 5.8$ Hz, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.71 – 1.61 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.32 – 1.20 (m, 4H), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) (*major isomer*)

MS (ESI) m/z : 481 [$\text{M}+\text{H}^+$]

7-(1,2-Dihydroxypropan-2-yl)-4-methylazulene-1-carbaldehyde (99)



To a stirred solution of lactaroviolin **5** (20 mg, 0.11 mmol) in *t*BuOH/water (1 mL, 1:1) was added AD-mix- β (154 mg) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 24 h and then quenched with Na₂S₂O₃, extracted with CH₂Cl₂, the organic layer was washed with water, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/MeOH: 95:5) afforded **99** as a red oil (20 mg, 70 %, ee > 99 %).

Rf (CH₂Cl₂/MeOH: 9:1) : 0.36

CD : positive cotton effect at 312 and 380 nm, negative at 230 nm

IR (ATR) : 3380, 2974, 2925, 1622, 1496, 1403 cm⁻¹

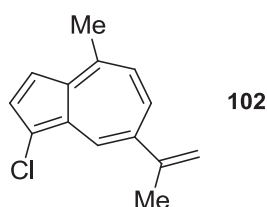
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.24 (s, 1H), 9.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 10.8, 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 187.1, 149.1, 146.2, 144.5, 142.1, 139.1, 136.4, 135.9, 131.2, 126.1, 116.3, 71.2, 46.1, 27.1, 25.0

MS (ESI) *m/z* : 243 [M-H⁺]

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₁₆ONa [M+Na⁺] : 267.09917. Found: 267.09939

1-Chloro-4-methyl-7-(prop-1-en-2-yl)azulene (**102**)



To a stirred solution of tetraenone **3** (303 mg, 1.30 mmol) and 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (DTBMP) (795 mg, 3.69 mmol) in anhydrous toluene (25 mL) at -60 °C was added dropwise triflic anhydride (440 μ L, 2.60 mmol). The resulting solution was allowed to warm to -10 °C and then diluted with pentane and filtrated over celite with pentane/Et₂O (10:3) to recover the DTBMP. The organic layer was washed with HCl 10 %, NaHCO₃(sat), water, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was then dissolved in CH₂Cl₂ (26 mL) and 2,6-lutidine was added at 0 °C (300 μ L, 2.6 mmol). The resulting solution was stirred at rt overnight and diluted with pentane. The organic layer was then washed with NaH₂PO₄(sat), water, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄

and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (pentane) afforded **102** as a blue oil (170 mg, 65 %).

Rf (pentane) : 0.78

IR (ATR) : 3081, 2968, 2943, 2916, 1557, 1518, 1481, 1417, 1358 cm^{-1}

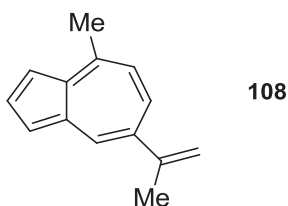
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 11.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.24 – 5.21 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.30 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 147.0, 146.6, 136.4, 135.9, 135.7, 133.5, 133.1, 132.4, 126.3, 118.0, 114.6, 113.3, 23.8, 23.2

MS (ESI) m/z : 215 [M-H^+]

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}$ [M+H^+] : 217.07785. Found: 217.10456

4-Methyl-7-(prop-1-en-2-yl)azulene (**108**)



A mixture of azulene **102** (105 mg, 0.50 mmol), formic acid (68 mg, 3.12 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6 mg, 5 %mol) and SPhos (21 mg, 10 %mol) was dissolved, in a sealed tube, in 5 mL of anhydrous MeOH. The reaction mixture was degassed with argon and stirred at 100 °C for 3 h, and then diluted with pentane, filtered over celite and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (pentane) afforded **108** as a blue oil (64 mg, 73 %).

Rf (pentane) : 0.55

IR (ATR) : 3082, 2963, 2916, 1555, 1520, 1417, 1363 cm^{-1}

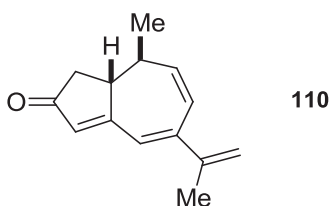
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 10.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 147.0, 146.1, 139.4, 137.4, 135.7, 135.6, 134.4, 131.0, 125.5, 120.0, 115.9, 114.1, 24.3, 23.3

MS (ESI) m/z : 183 [M+H^+]

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{14}H_{14} [M^+]$: 182.10900. Found: 182.10882

8-Methyl-5-(prop-1-en-2-yl)-8,8a-dihydroazulen-2(1H)-one (110)



A mixture of polymethylhydroxysilane (PMHS) (14 μ L, 0.23 mmol), K_3PO_4 (50.0 mg, 0.23 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1.2 mg, 5 %mol), SPhos (4.5 mg, 10 %mol) and chlorotetraenone **3** (24.0 mg, 0.11 mmol) was dissolved in anhydrous THF (850 μ L). The reaction mixture was degassed, stirred at 80 $^{\circ}C$ overnight, then diluted with pentane/AcOEt (8:2) and filtered over celite. The organic layer was washed with water, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt: 95:5, 90:10) afforded **110** as a colorless oil (5.2 mg, 23 %).

Rf (pentane/AcOEt: 8:2) : 0.33

IR (ATR) : 2960, 2911, 2867, 1670, 1567 cm^{-1}

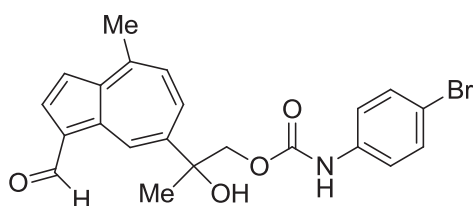
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.74 (s, 1H), 6.21 (ddd, $J = 12.0, 2.4, 1.3$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.94 (dd, $J = 12.0, 3.5$ Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 2.84 – 2.72 (m, 1H), 2.67 (dd, $J = 17.6, 6.4$ Hz, 1H), 2.36 (ddd, $J = 17.6, 6.9, 3.2$ Hz, 1H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 2.01 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 206.5, 173.8, 145.2, 145.1, 142.8, 131.2, 125.7, 123.6, 116.8, 45.9, 42.7, 35.9, 21.7, 20.6

MS (ESI) m/z : 201 [$M-H^+$]

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{14}H_{16}ONa [M+Na^+]$: 223.10934. Found: 223.10915

2-(3-Formyl-8-methylazulen-5-yl)-2-hydroxypropyl (4-bromophenyl)carbamate (113)



To a stirred solution of azulene **99** (27 mg, 0.10 mmol) in THF (1 mL) was added 4-bromophenyl isocyanate (40 mg, 0.20 mmol) and DMAP (10 %mol) at rt. The mixture was stirred 1 h at this temperature then quenched with water, extracted with CH₂Cl₂, the organic layer was washed with NaHCO_{3(sat)}, HCl 10 %, water, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. Purification by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt: 8:2) afforded **113** as a red solid (34 mg, 76 %).

Rf (pentane/AcOEt: 7:3) : 0.39

mp : 170 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.27 (s, 1H), 10.13 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 10.8, 1.9 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 5H), 4.53 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)

Références Bibliographiques

¹ Nous n'oublions pas bien sûr l'apport des molécules naturelles à l'agrochimie (herbicides, fongicides et insecticides) mais nous limiterons notre discussion à leur interaction avec la chimie thérapeutique.

² Petrovska, B. B. *Pharmacogn. Rev.* **2012**, *6*, 1-5.

³ Xinjian, X.; Zhou, J.; Xie, G. In *Traditionnal Chinese Medicine: Molecular Structures, Natural Sources and applications*, 1st edition, Ashgate Publishing house, **1999**.

⁴ (a) Chorghade, M. S. In *Drug Discovery and Development*; Vol. 2, John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, **2007**. (b) Cutler, S. J.; Cutler, H. G. In *Biologically Active Natural Products: Pharmaceuticals*, CRC Press/Taylor & Francis Group: Boca Raton, Floride, **2000**.

⁵ Phillipson, J. D. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 237-243.

⁶ La morphine (extrait du pavot, *Papaver somniferum*) est un analgésique, la vinblastine, la vincristine (extraites de la pervenche de Madagascar, *Catharanthus roseus*) et le taxol (extrait de l'if, *Taxus baccata*) sont des anticancéreux et l'artémisinine (*Artemisia annua*) est utilisée dans le traitement de la malaria.

⁷ (a) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311-335. (b) Newman, D. J.; Cragg *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-477. (c) Newman, D. J.; Cragg; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022-1037. (d) Newman, D. J.; Cragg; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52-60.

⁸ (a) Pandey, G.; Madhuri, S. *Pharmacogn. Rev.* **2009**, *3*, 259-263. (b) Cragg, G. M.; Newman, D. J. *J. Ethnopharmacol.* **2005**, *100*, 72-79. (c) Rocha, A. B.; Lopes, R. M.; Schwartsmann, G. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2001**, *1*, 364-369. (d) Cragg, G. M.; Kingston, D. G. I.; Newman, D. J. In *Anticancer Agents from Natural Products*, CRC Press/Taylor & Francis Group: Boca Raton, Floride, **2005**.

⁹ Les plantes n'étant pas mobiles, elles ont su développer des familles de molécules complexes au cours de leur évolution pour se défendre : contre des prédateurs (des insectes par exemple) ou d'autres plantes en compétition dans ce même environnement.

¹⁰ (a) Burke, M. D.; Berger, E. M.; Schreiber, S. L. *Science* **2003**, *302*, 613-618. (b) Schreiber, S. L. *Science* **2000**, *287*, 1964-1969. (c) Arya, P.; Joseph, R.; Chou, D. T. H. *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 145-156.

¹¹ (a) Johnson, T. A.; Sohn, J.; Inman W. D.; Estee, S. A.; Loveridge, S. T.; Vervoort, H. C.; Tenney, K.; Liu, J.; Ang, K. K.-H.; Ratnam, J.; Bray, W. M.; Gassner, N. C.; Shen, Y. Y.; Lokey, R. S.; McKerrow, J. H.; Boundy-Mills, K.; Nukanto, A.; Kanti, A.; Julistiono, H.; Kardono, L. B. S.; Bjeldanes, L. F.; Crews, P. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 2545-2555. (b) Drewy, D. H.; Macarron, R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 289-298.

¹² (a) Devi, K. K.; Jain, N.; Valli, K. S. *Pharmacogn. Rev.* **2010**, *4*, 27-31. (b) Danishefsky, S. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1114-1116. (c) Lee, K.-H. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 500-516. (d) Cragg, G. M.; Grothaus, P. G.; Newman, D. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012-3043. (e) Newman, D. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2589-2599. (f) Gunatilaka, A. A. L. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 509-526. (g) Butler, M. S. *J. Nat. Prod.* **2004**, *64*, 2141-2153. (h) Kaufman, P. B.; Csek, L. J.; Warber, S.; Duke, J. A.; Brielmann, H. L. In *Natural Products from Plants*, CRC Press/Taylor & Francis Group: Boca Raton, Floride, **1999**. (i) Zhu, Y. Z. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1053-1071.

¹³ Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 496-511.

¹⁴ Hale, K. J. In *The Chemical Synthesis of Natural Products*, 2nd ed, CRC Press/Taylor & Francis Group: Boca Raton, Floride, **2000**.

¹⁵ Christensen, S. B.; Skytte, D. M.; Denmeade, S. R.; Dionne, C.; Møller, J. V.; Nissen, P.; Isaacs, J. T. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2009**, *9*, 276-294.

- ¹⁶ Cette pro-drogue, référencée sous le nom G-202, est développée par l'entreprise GenSpera (Texas, USA).
- ¹⁷ Andrew, S. P.; Ball, M.; Wierschem, F.; Cleator, E.; Oliver, S.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Hünger, U.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5688-5712.
- ¹⁸ (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. *Act. Chim.* **2006**, *294*, 23-27.
- ¹⁹ (a) Calancea, M.; Carret, S.; Deprés, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *19*, 3134-3137. (b) Banchelin, T. S.-L.; Carret, S.; Giannini, A.; Deprés, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *22*, 3678-3682. (c) Carret, S.; Deprés, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*(39), 5642-5644. (d) Carret, S.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6870-6873. (e) Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130-5133.
- ²⁰ Nos azulènes (naturels ou non) sont actuellement testés par un laboratoire argentin qui s'intéresse aux azulènes isolés de plantes, en vue de leur utilisation comme « bio »-insecticides.
- ²¹ Pour une revue annuelle et mise à jour sur les sesquiterpènes : Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1580-1610.
- ²² (a) Al-Khathlan, H. Z.; Mousa, A. A.; Al-Hazimi, H. M. G. *Jour. Chem. Soc. Pak.* **1992**, *14*(2), 151-165. (b) Holub, M.; Budescinsky, M. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 2015-2026.
- ²³ Dew, D. P.; Krichau, N.; Reichwald, K.; Simonsen, H. T. *Phytochem Rev.* **2009**, *8*, 581-599.
- ²⁴ Siedle, B.; García-Piñeres, A. J.; Murillo, R.; Schulte-Möntig J., Castro, V.; Rüngeler, P.; Klaas, C. A.; Da Costa, F. B.; Kisiel, W.; Merfort, I. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6042-6054.
- ²⁵ Ghantous, A.; Gali-Muhtasib, H.; Vuorela, H.; Saliba, N. A.; Darwiche, N. *Drug Discov. Today* **2010**, *15*, 668-678.
- ²⁶ Kupchan, S. M.; Eakin, M. A.; Thomas, A. M. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 1147-1152.
- ²⁷ (a) Drew, D. P.; Krichau, N.; Reichwald, K.; Simonsen, H. T. *Phytochem. Rev.* **2009**, *8*, 581-599. (b) Schall, A.; Reiser, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2353-2364.
- ²⁸ Drew, D. P.; Rasmussen, S. K.; Avato, P.; Simonsen, H. T. *Phytochem. Anal.* **2012**, *23*, 44-51.
- ²⁹ Avato, P.; Rosito, I. *J. Essent. Oil Res.* **2002**, *14*, 20-22.
- ³⁰ Christensen, S. B.; Larsen, I. K.; Rasmussen, U. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 649-652.
- ³¹ Christensen, S. B.; Rasmussen, U. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3829-3830.
- ³² Christensen, S. B.; Andersen, A.; Smith, U. W. *Prog. Chem. Natl. Prod.* **1997**, *71*, 131-167.
- ³³ Rasmussen, U.; Christensen, S. B.; Sandberg, F. *Acta Pharm. Suec.* **1978**, *15*, 133-140.
- ³⁴ Patkar, S. A.; Rasmussen, U.; Diamant, B. *Agents Actions* **1979**, *9*, 53-57.
- ³⁵ Christensen, S. B. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 396-399.
- ³⁶ Christensen, S. B.; Norup, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *1*, 107-110.
- ³⁷ (a) Falsone, G.; Haddad, H.; Wendisch, D. *Arch. Pharm.* **1986**, *319*, 372-375.
- ³⁸ Christensen, S. B. *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1988**, *42*, 623-628.
- ³⁹ (a) Ali, H.; Christensen, S. B.; Foreman, J. C.; Pearce, F. L.; Piotrowski, W.; Thastrup, O. *Br. J. Pharmacol.* **1985**, *85*, 705-712. (b) Ohuchi, K.; Sugawara, T.; Watanabe, M.; Hirasawa, N.; Tsurufuji, S.; Fujiki, H.; Christensen, S. B.; Sugimura, T. *Br. J. Pharmacol.* **1988**, *94*, 917-923. (c) Ohuchi, K.; Watanabe, M.; Takahashi, C.; Hayashi, Y.; Hirasawa, N.; Tsurufuji, S.; Fujiki, H.; Sugimura, T. *Biochim. Biophys. Acta* **1987b**, *925*, 156-163.

- ⁴⁰ Hakii, H.; Fujiki, H.; Suganuma, M.; Nakayasu, M.; Tahira, T.; Sugimura, T.; Scheuer P. J.; Christensen S. B. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1986**, *111*, 177-181.
- ⁴¹ Thastrup, O.; Foder, B.; Scharff, O. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1987**, *142*, 654-660.
- ⁴² Jackson, T. R.; Patterson, S. I.; Thastrup, O.; Hanley, M. R. *Biochem. J.* **1988**, *253*, 81-86.
- ⁴³ Bootman, M. D.; Berridge, M. J.; Roderick, H. L. *Curr. Biol.* **2002**, *12*, R563-R565.
- ⁴⁴ Thastrup, O.; Dawson, A. P.; Scharff, O.; Foder, B.; Cullen, P. J.; Drøbak, B. K.; Bjerrum, P. J.; Christensen, S. B.; Hanley, M. R. *Agents Actions* **1989**, *27*, 17-23.
- ⁴⁵ Takemura, H.; Hughes, A. R.; Thastrup, O.; Putney, J. W. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 12266-12271.
- ⁴⁶ Burk, S. E.; Lytton, J.; MacLennan, D. H.; Shull, G. E. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 18561-18568.
- ⁴⁷ Periasamy, M.; Kalyanasundaram, A. *Muscle Nerve* **2007**, *35*, 430-442.
- ⁴⁸ (a) Thastrup, O. *Agents Actions* **1990**, *29*, 8-15. (b) Thastrup, O.; Cullen, P. J.; Drøbak, B. K.; Hanley, M. R.; Dawson, A. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 2466-2470.
- ⁴⁹ Sagara, Y.; Inesi, G. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 13503-13506.
- ⁵⁰ (a) Wotton, L. L.; Michelangeli, F. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 6971-6976. (b) Lytton, J.; Westlin, M.; Hanley, M. R. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 17067-17071.
- ⁵¹ Treiman, M.; Caspersen, C.; Christensen, S. B. *Trends Pharmacol. Sci.* **1998**, *19*, 131-135.
- ⁵² (a) Tombal, B.; Denmeade, S. R.; Isaacs, J. T. *Cell Death Differ.* **2002**, *9*, 561-573. (b) Short, A.; Bian, J.; Ghosh, T. K.; Waldron, R. T.; Rybak, S. L.; Gill, D. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 4986-4990. (c) Ghosh, T. K.; Bian, J.; Short, A. D.; Rybak, S.; Gill, D. L. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 24690-24697.
- ⁵³ (a) Tran, K.; Smith, N. P.; Loiselle, D. S.; Crampin, E. J. *Biophys. J.* **2009**, *96*, 2029-2042. (b) Vangheluwe, P.; Sepúlveda, M. R.; Missiaen, L.; Raeymaekers, L.; Wuytack, F.; Vanoevelen, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4733-4759.
- ⁵⁴ (a) Davidson, G. A.; Varbol, R. J. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 11731-11734. (b) Meis, L.; Inesi, G. *FEBS Letters* **1992**, *299*, 33-35. (c) Sagara, Y.; Fernandez-Belda, F.; Meis, L.; Inesi, G. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 12606-12613. (d) Sagara, Y.; Wade, J. B.; Inesi, G. *Arch. Biochem. Biophys.* **1992**, *298*, 313-317. (e) Sagara, Y.; Wade, J. B.; Inesi, G. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 1286-1292. (f) Kijima, Y.; Ogunbunmi E.; Fleischer, S. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 22912-22918.
- ⁵⁵ Tombal, B.; Weeraratna, A. T.; Denmeade, S. R.; Isaacs, J. T. *Prostate* **2000**, *43*, 303-317.
- ⁵⁶ Structure RX affichée: (a) Singh, P.; Mhaka, A. M.; Christensen, S. B.; Gray, J. J.; Denmeade, S. R.; Isaacs, J. T. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3005-3014. Pour d'autres études RX de la pompe SERCA avec la thapsigargine ou dérivés: (b) Søhoel, H.; Jensen, A.-M. L.; Møller, J. V.; Nissen, P.; Denmeade, S. R.; Isaacs, J. T.; Olsen, C. E. Christensen, S. B. *Biorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2810-2815. (c) Olesen, C.; Sørensen, T. L.-M.; Nielsen, R. C.; Møller, J. V.; Nissen, P. *Science*, **2004**, *306*, 2251-2255. (d) Toyoshima, C.; Nomura, H.; Tsuda, T. *Nature* **2004**, *432*, 361-368. (e) Toyoshima, C.; Nomura, H. *Nature*, **2002**, *418*, 605-611.
- ⁵⁷ (a) Furuya, Y.; Lundmo, P.; Short, A.; Gill, D. L.; Isaacs, J. T. *Cancer Res.* **1994**, *54*, 6167-6175. (b) Martikainen, P.; Kyprianou, N.; Tucker, R. W.; Isaacs, J. T. *Cancer Res.* **1991**, *51*, 4693-4700.
- ⁵⁸ Denmeade, S. R.; Isaacs, J. T. *Cancer Biol. Ther.* **2005**, *4*, 14-22.
- ⁵⁹ Données 2008 du GLOBOCAN, base de données du Centre International de la Recherche sur le Cancer.
- ⁶⁰ Données du rapport 2011 de l'Institut National du Cancer.
- ⁶¹ Les informations suivantes sont issues de l'Institut National du Cancer.
- ⁶² A noter que la radiothérapie et la chimiothérapie peuvent être des traitements alternatifs dans certains cas.
- ⁶³ Isaacs, J T. *BJU Int.* **2005**, *96*, 35-40.

- ⁶⁴ (a) Denmeade, S. R.; Sokoll, L. J.; Chan, D. W.; Khan, S. R.; Isaacs, J. T. *Prostate*, **2001**, *48*, 1-6. (b) Denmeade, S. R.; Lou, W.; Lövgren, J.; Malm, J.; Lilja, H.; Isaacs, J. T. *Cancer Res.* **1997**, *57*, 4924-4930.
- ⁶⁵ (a) Winther, A.-M.; Liu, H.; Sonntag, Y.; Olesen, C.; le Maire, M.; Soehoel, H.; Olsen, C.-E.; Christensen, S. B.; Nissen, P.; Møller, J. V. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 28883-28892. (b) Skytte, D. M.; Møller, J. V.; Liu, H. L.; Nielsen, H. Ø.; Svenningsen, L. E.; Jensen, C. M.; Olsen, C. E.; Christensen, S. B. *Biorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5634-5646. (c) Søhoel, H.; Liljefors, T.; Ley, S. V.; Oliver, S. F.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Olsen, C. E.; Isaacs, J. T.; Christensen, S. B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7005-7011. (d) Nielsen, S. F.; Thastrup, O.; Pedersen, R.; Olsen, C. E.; Christensen, S. B. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 272-276. (e) Christensen, S. B.; Andersen, A.; Poulsen, J.-C.; Treiman, M. *FEBS Letters* **1993**, *335*, 345-348.
- ⁶⁶ Denmeade, S. R.; Nagy, A.; Gao, J.; Lijia, H.; Schally, A. V.; Isaacs, J. T. *Cancer Res.* **1998**, *58*, 2537-2540.
- ⁶⁷ (a) Jakobsen, C. M.; Denmeade, S. R.; Isaacs, J. T.; Gady, A.; Olsen, C. E.; Christensen, S. B. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4696-4703. (b) Christensen, S. B.; Andersen, A.; Kromann, H.; Treiman, M.; Tombal, B.; Denmeade, S.; Isaacs, J. T. *Biorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1273-1280.
- ⁶⁸ Denmeade, S. R.; Jakobsen, C. M.; Janssen, S.; Khan, S. R.; Garrett, E. S.; Lilja, H.; Christensen, S. B.; Isaacs, J. T. *J. Natl. Cancer. Ind.* **2003**, *95*, 990-1000.
- ⁶⁹ Notons que des approches similaires ont été faites utilisant la vinblastine (Brady, S. F.; Pawluczyk, J. M.; Lumma, P. K.; Feng, D.-M.; Wai, J. M.; Jones, R.; DeFeo-Jones, D.; Wong, B. K.; Miller-Stein, C.; Lin, J. H.; Oliff, A.; Freidinger, R. M.; Garsky, V. M. *J. Mol. Chem.* **2002**, *45*, 4706-4715), la cyclopamine (Kumar, S. K.; Roy, I.; Anchoori, R. K.; Fazli, S.; Maitra, A.; Beachy, P. A.; Khan, S. R. *Biorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2467-2768) et le taxol (Kumar, S. R.; Williams, S. A.; Isaacs, J. T.; Denmeade, S. R.; Khan, S. R. *Biorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4973-4984).
- ⁷⁰ Janssen, S.; Jakobsen, C. M.; Rosen, D. M.; Ricklis, R. M.; Reineke, U.; Christensen, S. B.; Lilja, H.; Denmeade, S. R. *Mol. Cancer Ther.* **2004**, *3*, 1439-1450.
- ⁷¹ Aggarwal, S.; Brennen, W. N.; Kole, T. P.; Schneider, E.; Topaloglu, O.; Yates, M.; Cotter, R. J.; Denmeade, S. R. *Biochemistry* **2008**, *47*, 1076-1086.
- ⁷² Mhaka, A.; Gady, A. M.; Rosen, D. M.; Lo, K.-M.; Gillies, S. D.; Denmeade, S. R. *Cancer. Biol. Ther.* **2004**, *3*, 551-558.
- ⁷³ Simonsen, H. T.; Drew, D. P.; Lunde, C. *Perspect. Med. Chem.* **2009**, *3*, 1-6.
- ⁷⁴ Le film de 1mg de thapsigargine commercialisé par Sigma-Aldrich coûte 106 euros...
- ⁷⁵ Ball, M.; Andrews, S. P.; Wierschem, F.; Cleator, E.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 663-666.
- ⁷⁶ (a) Oliver, S. F.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5996-6000. (b) Ley, S. V.; Antonello, A.; Balskus, E. P.; Booth, D. T.; Christensen, S. B.; Cleator, E.; Gold, H.; Högenauer, K.; Hüniger, U.; Myers, R. M.; Oliver, S. F.; Simic, O.; Smith, M. D.; Søhoel, H.; Woolford, A. J. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 12703-12078.
- ⁷⁷ Manzano, F. L.; Guerra, F. M.; Moreno-Dorado, J.; Jorge, Z. D.; Massanet, G. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2879-2882.
- ⁷⁸ (a) Moreno-Dorado, J.; Guerra, F. M.; Ortega, M. J.; Zubía, E.; Massanet, G. M. *Tetrahedron As.* **2003**, *14*, 503-510. (b) Aladro, F. J.; Guerra, F. M.; Moreno-Dorado, J.; Bustamante, J.; Jorge, Z.; Massanet, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3209-3213.
- ⁷⁹ Tap.; Jouanneau, M.; Galvani, G.; Sorin, G.; Lannou, M.-I.; Férézou, J.-P.; Ardisson, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8140-8146.
- ⁸⁰ Pour une revue sur les approches synthétiques des sesquiterpènes bicyclo[5.3.0]décanes : Foley, D. A.; Maguire, A. R. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1131-1175.
- ⁸¹ Stevens, H. C.; Reich, D. A.; Brandt, D. R.; Fountain, K. R.; Gaughan, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5257-5259.

- ⁸² (a) Ghosez, L.; Montaigne, R.; Roussel, A.; Vanlierde, H.; Mollet, P. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 615-633. (b) Montaigne, R.; Ghosez, L. *Angew. Int. Ed.* **1968**, *7*, 221. (c) Ghosez, L.; Montaigne, R.; Mollet, P. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 135-139.
- ⁸³ (a) Brady, W. T. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2942-2966. (b) Ghosez, L.; Montaigne, R.; Roussel, A.; Vanlierde, H.; Mollet, P. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 615-633. (c) Montaigne, R.; Ghosez, L. *Angew. Int. Ed.* **1968**, *7*, 221. (d) Ghosez, L.; Montaigne, R.; Mollet, P. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 135-139.
- ⁸⁴ (a) Hassner, A.; Krepsky, L. R.; Hamon, D. P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 263-264. (b) 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.
- ⁸⁵ (a) Dowd, P.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10084-10085. (b) McMurry, J. E.; Bosch, G. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4885-4893. (c) Mehta, G.; Rao, H.S. P. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 991-1000.
- ⁸⁶ Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781.
- ⁸⁷ (a) Valenti, E.; Pericas, M. A.; Moyano, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3582-3593. (b) Wang, X.; Houk, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1754-1756. (c) Burke, L. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3149-3155.
- ⁸⁸ (a) De Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4940-4942. (b) Au-Yeung, B.-W.; Fleming, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 79-80.
- ⁸⁹ (a) Roche, C.; Kadlecikova, K.; Veyron, A.; Delair, P.; Philouze, C.; Greene, A. E.; Flot, D.; Burghammer, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8352-8363. (b) Nebois, P.; Greene, A. E.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5210-5211.
- ⁹⁰ (a) Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2036-2037. (b) Deprés, J.-P. *Synthèse de Prostaglandines Modifiées dans le Cycle; Expansion de Cyclobutanones Substituées*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, novembre 1979 (c) Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4003-4005.
- ⁹¹ Ce diadduit a été décrit par diffraction aux rayons X : Coquerel, Y.; Blanc, A.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E.; Averbuch-Pouchot, M.-T.; Philouze, C.; Durif, A. *Acta Cryst.* **2000**, *C56*, 1480-1481.
- ⁹² Ce qui est généralement le cas dans ce type de cycloaddition.
- ⁹³ A noter que le tétrafluoroborate de tropylium **1** est commercial, mais nous l'avons fabriqué par économie.
- ⁹⁴ Günther, H.; Görlitz, M.; Hinrichs, H. H. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 5665-5676.
- ⁹⁵ (a) Deprés, J.-P. In *Synthetic Organic Sonochemistry*, Luche, J.-L., Press Plenum, Londres, **1988**. (b) Mehta, G.; Rhao, H. S. P. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 991-1000.
- ⁹⁶ 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.
- ⁹⁷ (a) Carret, Sébastien, *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 2006. (b) Giannini, Audrey, *Synthèse Générale, Efficace et Stéréosélective de Guaïanes et Guaïanolides Naturels*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, avril 2005. (c) Calancea, Mihaela, *Approche Générale et Efficace des Terpénoïdes Possédant le Squelette Bicyclo[5.3.0]décane : Synthèse de sesquiterpènes (Aromadendranes, Guaïanes et Tri-nor-guaïanes) et Approche des Diterpènes*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, septembre 2008. (d) Sainte Luce Banchelin, Thomas, *Approche des Pseudoguaïanolides et Synthèse Efficace de Guaïanes et Guaïanolides : Synthèse de l'Acide (±)-Péchuéloïque et de la (±)-Achalensolide*, thèse Grenoble, Université Joseph Fourier, octobre 2008.
- ⁹⁸ Pour une revue générale sur les cétènes-acétals : Petraghani, N.; Yonashiro, M. *Synthesis* **1982**, 521-578.
- ⁹⁹ (a) Ireland, R. E.; Wipf, P.; Armstrong, J. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 650-657. (b) Wilcox, C. S.; Babston, R. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1451-1453.
- ¹⁰⁰ Pour des études mécanistiques : (a) Fujita, Y.; Fukuzumi, S.; Otera, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2117-2120. (b) Otera, J.; Fujita, Y.; Sakuta, N.; Fujita, M.; Fukuzumi, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2951-2962. (c) Sato, T.; Wakahara, Y.; Otera, J.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4028-4030.

- ¹⁰¹ Pour l'utilisation de LiClO₄ dans l'addition conjuguée de silyl-cétones-acétals : (a) Reetz, M.; Fox, D. N. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1119-1122. (b) Grieco, P. A.; Cooke, R. J.; Henry, K. J.; VanderRoest, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4665-4668.
- ¹⁰² Pour l'utilisation de TiCl₄ dans l'addition conjuguée de silyl-cétones-acétals : Saigo, K.; Osaki, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 163-164.
- ¹⁰³ Sur le piégeage au chlorure de phénylsélénium : (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.
- ¹⁰⁴ Sur l'addition conjuguée de cétones-acétals sur des énones et piégeage au chlorure de phénylsélénium : Kita, Y.; Segawa, J.; Haruta, J.; Fujii, T.; Tamura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3779-3782.
- ¹⁰⁵ Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871-1876.
- ¹⁰⁶ Andrieux, J.; Barton, D. H. R.; Patin, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 359-363.
- ¹⁰⁷ (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.
- ¹⁰⁸ Heathcock, C.; Pirrung, M. C.; Young, S. D.; Hagen, J. P.; Jarvi, E. T.; Badertscher, U.; Märki, H.-P.; Montgomery, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8161-8174.
- ¹⁰⁹ Yamamoto, H.; Hattori, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5301-5303.
- ¹¹⁰ Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011-1013.
- ¹¹¹ Tsuji, T.; Minami, I.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5635-5638.
- ¹¹² Pour le traitement (basique) des l'énols silylés : Ihara, M.; Suzuki, S.; Taniguchi, N.; Fukumoto, K. *Synlett* **1993**, 435-436.
- ¹¹³ En dessous de 0,5 éq. de benzoquinone, le rendement baisse notablement ainsi que la vitesse de réaction (voir réf. 110).
- ¹¹⁴ Pour l'utilisation de Sc(OTf)₃ en réaction de Mukaiyama-Michaël : Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Ishitani, H.; Araki, M. *Synlett* **1993**, 472-474.
- ¹¹⁵ Pour l'utilisation de InCl₃ en réaction de Mukaiyama-Michaël : Loh, T.-P.; Wei, L.-L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7615-7624. Pour des exemples d'utilisation en réaction de Mukaiyama-aldol : (a) Loh, T.-P.; Pei, J.; Cao, G.-Q. *Chem. Commun.* **1996**, 1819-1820. (b) Mukaiyama, T.; Ohno, T.; Han, J. S.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1991**, 949-952.
- ¹¹⁶ Larock, R. C.; Hightower, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2423-2426.
- ¹¹⁷ Yu, J.-Q.; Wu, H.-C.; Corey, E.-J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1415-1417.
- ¹¹⁸ Seebach, D.; Naef, R.; Calderani, G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1313-1324.
- ¹¹⁹ Pour les travaux pionniers : (a) Fráter, G.; Müller, U.; Günther, W. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4221-4224. (b) Farines, M.; Soulier J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, *1*, 332-340. Pour les études plus récentes : Ortholand, J.-Y.; Greiner, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 133-142. Et références citées.
- ¹²⁰ Exemples choisis : (a) Tietse, L.; Singidi, R. R.; Gericke, K. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9939-9947. (b) Matsuo, K.; Kanayama, M.; Nishiwaki, K.; *Heterocycles* **2006**, *68*, 1401-1407. (c) Zhang, W.; Carter, R. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4209-4212. (d) Barbaro, G.; Battaglia, A.; Guerrini, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4643-4651. (e) Boeckman, R. K.; Yoon, S. K.; Heckendorn, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9682-9684.
- ¹²¹ Moorlag, H.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5878-5881.
- ¹²² Travaux de Sébastien Carret, non publiés.
- ¹²³ Ley *et al.* ont rencontré des difficultés dans la dihydroxylation d'une lactone conjuguée similaire, mais encombrée (réf. 17).

- ¹²⁴ Adinolfi, M.; Parrilli, M.; Barone, G.; Laonigro, G.; Mangoni, L. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *40*, 3661-3662.
- ¹²⁵ Exemples choisis : (a) Chavan, S. P.; Kharul, R. K.; Sharma, A. K. Chavan, S. P. *Tetrahedron As.* **2001**, *12*, 2985-2988. (b) Brocksom, U.; Toloï, A. P.; Brocksom, T. J. *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 237-242. (c) Okada, K.; Kondo, M.; Tanino, H.; Kakoi, H.; Inoue, S. *Heterocycles* **1992**, *34*, 589-597. (d) Curran, D. P.; Chen, M.-H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4991-4994.
- ¹²⁶ Les régio- et stéréochimies ont été observées par des études RMN COSY et NOESY sur la bromhydrine **56a** (Schéma 36). Résultats non encore publiés : Coquerel, Y., stage post-doctoral ATER, 2003.
- ¹²⁷ Pourquoi pas l'envisager directement sur **60**, par élimination de HI/addition d'un acétate ?
- ¹²⁸ Pour un exemple dans la synthèse d'un STL : Elford, T. G.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1488-1489.
- ¹²⁹ Tienfenbacher, K.; Mulzer, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2937-2941.
- ¹³⁰ Voire aussi la méthode d'oxydation de Mukaiyama, en présence de O₂, Co(II) et d'un silane : Isayama, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, 1071-1074.
- ¹³¹ Pour des exemples de réduction de ce type dans la littérature : Cho, S.; Kang, S.; Keum, G.; Kang, S. B.; Han, S.-Y.; Kim, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 180-182.
- ¹³² Guaïanolide 8-isobutyryle : Gu, J.-Q.; Gills, J. J.; Park, E. J.; Mata-Greenwood, E.; Hawthorne, M. E.; Axelrod, F.; Chavez, P. I.; Fong, H. H. S.; Mehta, R. G.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 532-536. Chiniensolide : Elford, T. G.; Hall, D.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1488-1489. Ledol : Gijzen, H. J. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *48*, 2495-2476.
- ¹³³ Stages de Master 2 de Mounira Benamer, **2006** et de Bick Vivant, **2007**, Université Joseph Fourier, Grenoble.
- ¹³⁴ Malherbe, R.; Rist, G.; Bellus, D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 860-869.
- ¹³⁵ Rabjohn, N. In *Organic Reactions*, Vol. 24, John Wiley & Sons, New York, **1976**, 261.
- ¹³⁶ Radlick, P. *J. Org. Chem.* **1963**, *29*, 960.
- ¹³⁷ Umbreit, M. A.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5526-5528.
- ¹³⁸ (a) Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G.; Yang, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5819-5824. (b) Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 756.
- ¹³⁹ (a) Andrus, M. B.; Lashley, J. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 845-866. (b) Walling, C.; Zavitsas, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2084-2090.
- ¹⁴⁰ Cette dernière étape est sujette à diverses interprétations mécanistiques : une combinaison du cation allyle (issu d'une seconde oxydation) avec l'anion carboxylate, une combinaison de radicaux, ou encore une réaction pericyclique via du cuivre (III). Voir réf. 139a.
- ¹⁴¹ Salvador, J. A. R.; Melo, M. L. S.; Campos Neves, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 119-122.
- ¹⁴² Shing, T. K. M.; Yeung, Y.-Y.; Su, P. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3149-3151.
- ¹⁴³ Pearson, A. J.; Chen, Y.-S.; Hsu, S.-Y.; Ray, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1235-1238.
- ¹⁴⁴ Zhao, Y.; Yeung, Y.-Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2128-2131.
- ¹⁴⁵ Samond, W. G.; Barta, M. A.; Havens, J. L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2057-2059.
- ¹⁴⁶ (a) Pilarski, L. T.; Selander, N.; Böse, D.; Szabó, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5518-5521. (b) Heumann, A.; Åkermark, B.; Hansson, S.; Rein, T. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 109.
- ¹⁴⁷ Semmelhack, M.F. In *Organometallics in Synthesis*, Schlosser, M., John Wiley & Sons, Chichester, England, **2002**.
- ¹⁴⁸ Pearson, A. J.; Chang, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1228-1237. Et références citées.

- ¹⁴⁹ Pearson, A. J.; Burello, M. P. *Organometallics* **1992**, *11*, 448-456.
- ¹⁵⁰ Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2449-2452.
- ¹⁵¹ (a) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Nugent, S. T.; Little, R. D.; Baizer, M. M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3306-3308. (b) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4696-4698.
- ¹⁵² Mori, S.; Nakamura, E.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7294-7307.
- ¹⁵³ Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1083-1090.
- ¹⁵⁴ (a) Yoo, K. S.; O'Neill, J.; Sakaguchi, S.; Giles, R.; Lee, J. H.; Jung, K. W. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 95-101. (b) Yoo, K. S.; Yoon, C. H.; Jung, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16384-16393. (c) Yoon, C. H.; Yoo, K. S.; Yi, S. W.; Mishra, R. K.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4037-4039. (d) Jung, Y. C.; Mishra, R. K.; Yoon, C. H.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2231-2234.
- ¹⁵⁵ Lightfoot, A. P.; Twiddle, S. J. R.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3167-3172.
- ¹⁵⁶ Nitrate de cérium et d'ammonium.
- ¹⁵⁷ (a) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258. (b) Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596-7597.
- ¹⁵⁸ Sakai, M.; Hayashi, H.; Miyaura, N. *Organometallics* **1997**, *16*, 4229-4231.
- ¹⁵⁹ (a) Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8479-8482. (b) Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579-5580.
- ¹⁶⁰ Pucheault, M.; Darses, S.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3552-3557.
- ¹⁶¹ Lalic, G.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4894-4896.
- ¹⁶² (a) Saito, S.; Yamamoto, H. *Chem. Commun.* **1997**, 1585-1592. (b) Maruoka, K.; Shimada, I.; Imoto, H.; Yamamoto, H. *Synlett* **1994**, 519-520.
- ¹⁶³ (a) Müller, D.; Hawner, C.; Tissot, M.; Palais, L.; Alexakis, A. *Synlett* **2010**, *11*, 1694-1698. (b) Hawner, C.; Li, K.; Cirriez, V.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8211-8214.
- ¹⁶⁴ Hoveyda *et al.* ont procédé à des travaux similaires via des ligands de type NHC : (a) May, T. L.; Dabrowski, J. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 736-739. (b) May, T. L.; Brown, M. K.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7358-7362.
- ¹⁶⁵ Kolb, H.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- ¹⁶⁶ Park, K. H.; Yoon, Y. J.; Lee, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9737-9740.
- ¹⁶⁷ Yadav, J. S.; Satyanarayana, M.; Raghavendra, S.; Balanarsaiah, E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8745-8748.
- ¹⁶⁸ Raghavendra, S.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7549-7552.
- ¹⁶⁹ VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *23*, 1973-1976.
- ¹⁷⁰ Dupau, P.; Epple, R.; Thomas, A. A.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 421-433.
- ¹⁷¹ Eames, J.; Mitchell, H. J.; Nelson, A.; O'Brien, P.; Warren, S.; Wyatt, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1095-1103.
- ¹⁷² Bataille, C. J. R.; Donohoe, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 114-128.
- ¹⁷³ Plietker, B.; Niggemann, M.; Pollrich, A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1116-1124.
- ¹⁷⁴ Plietker, B.; Niggemann, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2402-2405.
- ¹⁷⁵ Saisaha, P.; Pijper, D.; Summeren, R. P.; Hoen, R.; Smit, C.; de Boer, J.; Hage, R.; Alsters, P. L.; Feringa, B. L.; Browne, W. R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4444-4450.
- ¹⁷⁶ Ogino, T.; Mochizuki, K. *Chem. Lett.* **1979**, 443-446.

- ¹⁷⁷ Bagmanov, B. T. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1635-1641.
- ¹⁷⁸ Pour une revue sur l'osmylation stoechiométrique/catalytique : Schröder, M. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187-213.
- ¹⁷⁹ Pour un exemple d'osmylation d'une quinone : Siu, T.; Cox, C.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5629-5634.
- ¹⁸⁰ Pour une étude mécanistique: Corey, E. J.; Sarshar, S.; Azimioara, M. D.; Newbold, R. C.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7851-7852.
- ¹⁸¹ Ce complexe a pu oxyder des oléfines pauvres en électrons : Herrmann, W. A.; Eder, S. J.; Scherer, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1345-1347.
- ¹⁸² Wengert, M.; Sanseverino, A. M.; de Mattos, M. C. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 700-703.
- ¹⁸³ Milas, N. A.; Sussman, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1302-1304.
- ¹⁸⁴ Minato, M.; Yamamoto, K.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 766-768.
- ¹⁸⁵ Mehlretter, G. M.; Bhor, S.; Klawonn, M.; Döbler, C.; Sundermeier, U.; Eckert, M.; Militzer, H.-S.; Beller, M. *Synthesis* **2003**, *2*, 295-301.
- ¹⁸⁶ Zhao, M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z.; Tschäen, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564-2566.
- ¹⁸⁷ Dalcanale, E.; Montanari, F. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567-569. Et références citées.
- ¹⁸⁸ L'élimination d'iodoalkanes en milieu oxydant a été reportée, elle impliquerait la formation d'un intermédiaire iodoso (R-I=O) propice à l'élimination : Beeley, N. R. A.; Sutherland, J. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 321-322. Voir aussi le cas de l'élimination en α de carbonyles : Horiuchi, C. A.; Ji, S.-J.; Matsushita, M.; Chai, W. *Synthesis* **2004**, *2*, 202-204.
- ¹⁸⁹ Perruthénate de tétrapropylammonium, $n\text{-Pr}_4\text{N}^+\text{RuO}_4^-$.
- ¹⁹⁰ (a) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, *4*, 639-666. (b) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625-1627.
- ¹⁹¹ (a) Ebine, M.; Suga, Y.; Fuwa, H.; Sasaki, M. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 39-42. (b) Hansen, T. M.; Florence, G. J.; Lugo-Mas, P.; Chen, J.; Abrams, J. N.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 57-59.
- ¹⁹² Jefford, C. W.; Li, Y.; Wang, Y. *Org. Synth.* **1993**, *71*, 207-212.
- ¹⁹³ Fried, J.; Sih, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *40*, 3899-3902. Pour l'utilisation de Pt/C 10 %, voir : Liu, W.; Lau, F.; Liu, K.; Wood, H. B.; Zhou, G.; Chen, Y.; Li, Y.; Akiyama, T. E.; Castriota, G.; Einstein, M.; Wang, C.; McCann, M. E.; Doebeer, T. W.; Wu, M.; Chang, C. H.; McNamara, L.; McKeever, B.; Mosley, R. T.; Berger, J. P.; Meinke, P. T. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8541-8554.
- ¹⁹⁴ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- ¹⁹⁵ Fétizon, M.; Golfier, M.; Louis, J.-M. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 171-176.
- ¹⁹⁶ Tomioka, H.; Takai, K.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1605-1608.
- ¹⁹⁷ Ito, M.; Osaku, A.; Shiibashi, A.; Ikariya, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1821-1824.
- ¹⁹⁸ Zhang, C.; Liang, H.; Tu, G.; Zhao, Y. *Fitoterapia* **2010**, *81*, 849-851.
- ¹⁹⁹ Reddy, N. R.; Reed, J. K.; Longley, R. E.; Wright, A. E. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 248-250.
- ²⁰⁰ Tikhonova, E. V.; Atazhanova, G. A.; Raldugin, V. A.; Bagryanskaya, I. Y.; Gatilov, Y. V.; Shakirov, M. M.; Adekenov, S. M. *Chem. Nat. Comp.* **2006**, *42*, 298-300.
- ²⁰¹ Seo, Y.; Rho, J.-R.; Geum, N.; Yoon, J. B.; Shin, J. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 985-986.
- ²⁰² Pour une revue complète sur la camomille (*Matricaria recutita* L.): Singh, O.; Khanam, Z.; Misra, N.; Srivastava, M. K. *Pharmacogn. Rev.* **2011**, *5*, 82-95.

- ²⁰³ La matricine a été étudiée comme pro-drogue naturelle, en utilisation anti-inflammatoire : Ramadan, M.; Goeters, S.; Watzler, B.; Krause, E.; Lohmann, K.; Bauer, R.; Hempel, B.; Imming, P. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1041-1045.
- ²⁰⁴ Pour une étude sur la biosynthèse du chamazulène : Adam, K. P.; Zapp, J. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 953-959.
- ²⁰⁵ Piesse, Septimus C.R. *Hebd. Séances Acad. Sci.* **1863**, *57*, 1016.
- ²⁰⁶ (a) Pfau, A. S.; Plattner, P. A. *Helv. Chim. Acta.* **1936**, *19*, 858-879. (b) Plattner, P. A.; Pfau, A. S. *Helv. Chim. Acta* **1937**, *20*, 224-232.
- ²⁰⁷ Yamasaki, H.; Irino, S.; Uda, A.; Uchida, K.; Ohno, H.; Saito, N.; Kondo, K.; Jinzenji, K.; Yamamoto, T. *Nippon Yakurigaku Zasshi* **1958**, *54*, 362-377.
- ²⁰⁸ Guarrera, M.; Turbino, L.; Reborá, A. *J. Eur. Acad. Derm. Vener.* **2001**, *15*, 486-496.
- ²⁰⁹ Tanaka, J.-I.; Miki, H.; Higa, T. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1522-1524.
- ²¹⁰ Kourounakis, A. P.; Rekká, E. A.; Kourounakis, P. N. *J. Pharm. Pharmacol.* **1997**, *49*, 938-942.
- ²¹¹ (a) Sakai, H.; Misawa, M. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2005**, *96*, 54-59. (b) Nakamichi, K.; Nakano, T.; Yasuura, H.; Izumi, S.; Kawashima, Y. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2003**, *56*, 347-354.
- ²¹² Bertelli, D. J.; Crabtree, J. H. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2079-2089.
- ²¹³ Abegaz, B.; Yohannes, P. G. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1791-1793.
- ²¹⁴ Lehmann, L.; Jakupovic, J.; Bohlmann, F.; King, R. M.; Haegi, L. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 2994-2996.
- ²¹⁵ (a) Jakupovic, J.; Schuster, A.; Bohlmann, F.; Ganzer, U.; King, R. M.; Robinson, H. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 543-551. (b) Jakupovic, J.; Pathak, V. P.; Bohlmann, F.; King, R. M.; Robinson, H. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 803-807.
- ²¹⁶ (a) Tazaki, H.; Okihara, T.; Koshino, H.; Kobayashi, K.; Nabeta, K. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 147-149. (b) Nagashima, F.; Nishioka, E.; Kameo, K.; Nakagawa, C.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 215-217. (c) Takeda, R.; Katoh *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4056-4058. (d) Takeda, R.; Katoh, K. *Planta* **1981**, *151*, 525-530.
- ²¹⁷ (a) Nakagawara, S.; Katoh, K.; Kusumi, T.; Komura, H.; Nomoto, K.; Konno, H.; Huncek, S.; Takeda, R. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1667-1670. (b) Siegel, U.; Mues, R.; Dönig, R.; Eicher, T.; Blechschmidt, M.; Becker, H. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1671-1678.
- ²¹⁸ Certains dérivés bromés et chlorés du guaiazulène y ont été extraits : Li, M. K. W.; Scheuer, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 587-590.
- ²¹⁹ (a) Manzo, E.; Ciavatta, M. L.; Greza, M. L.; Gavagnin, M.; Villani, G.; Naik, C. G.; Cimio, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2569-2571. (b) Ochi, M.; Kataoka, K.; Tatsukawa, A.; Kotsuki, H.; Shibata, K. *Chem. Lett.* **1993**, 2003-2006.
- ²²⁰ Protection de la coque des navires contre les micro-organismes capables de s'y fixer (bactéries, algues, éponges...)
- ²²¹ Chen, D.; Yu, S.; Ofwegen, L.; Proksch, P.; Lin, W. *J. Agricol. Food. Chem.* **2012**, *60*, 112-113.
- ²²² Pour des études sur l'aspect défensif des sesquiterpènes sur ces champignons : (a) Sterner, O.; Bergman, R.; Kihlberg, J.; Wickberg, B. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 279-288. (b) Sterner, O.; Bergman, R.; Franzén, C.; Wickberg, B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3163-3166.
- ²²³ De Rosa, S.; De Stefano *Phytochemistry* **1987**, *26*, 2007-2009.
- ²²⁴ Bergendorff, O.; Sterner, O. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 97-100.
- ²²⁵ Yang, X.-L.; Luo, D.-Q.; Dong, Z.-J.; Liu, J.-K. *Helv. Chim. Acta.* **2006**, *89*, 988-990.
- ²²⁶ Koul, S. K.; Taneja, S. C.; Ibrahim, S. P.; Dhar, K. L.; Atal, C. K. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 181-182.

- ²²⁷ Voir aussi, sur *Lactarius hatsudake* : Fang, L.-Z.; Shao, H.-J.; Liu, J.-K. *Helv. Chim. Acta.* **2006**, *89*, 1463-1466.
- ²²⁸ Harmon, A. D.; Weisgraber, K. H.; Weiss, U. *Cell. Mol. Life Sci.* **1980**, *36*, 54-56.
- ²²⁹ Fiori, J.; Gotti, R.; Valgimigli, L.; Cavrini, V. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2008**, *47*, 710-715.
- ²³⁰ (a) Yanagisawa, T.; Kosakai, K.; Izawa, C.; Tomiyama, T.; Yasunami, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2429-2432. (b) Yanagisawa, T.; Kosakai, K.; Izawa, C.; Tomiyama, T.; Yasunami, M.; Takase, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 3355-3358. (c) Yanagisawa, T.; Wakabayashi, S.; Tomiyama, T.; Yasunami, M.; Takase, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 641-647. Le guaïazulène sulfonate est un autre anti-ulcéreux inspiré du guaïazulène, réf. 211.
- ²³¹ Hong, B.-C.; Jiang, Y.-F. Kumar, E. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1981-1984.
- ²³² Voir aussi : Asato, A. E.; Peng, A.; Hossain, M. Z.; Mirzadegan, T.; Bertram, J. S. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3137-3147.
- ²³³ (a) Ley, J. J.; Vigdorichik, A.; Belayev, L.; Zhao, W.; Busto, R.; Khoutorova, L.; Becker, D. A.; Ginsberg, M. D. *J. Pharm. Exp. Ther.* **2005**, *313*, 1090-1100. (b) Becker, D. A.; Ley, J. J.; Echegoyen, L.; Alvarado, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4678-4684.
- ²³⁴ Voir aussi : Rekka, E.; Chrysselis, M.; Siskou, I.; Kourounakis, A. P. *Chem. Pharm Bull.* **2002**, *50*, 904-907.
- ²³⁵ Ueki, J.-I.; Shimada, A.; Sakagami, H.; Wakabayashi, H. *In Vivo* **2011**, *25*, 41-48.
- ²³⁶ Hafner, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 165-170.
- ²³⁷ Tobler, H. J.; Günthard, H. H. *J. Mol. Spectrosc.* **1965**, *18*, 239-146.
- ²³⁸ (a) Gutman, I.; Trinajstić, N. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 1789-1794. (b) Zahradník, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1965**, *4*, 1039-1050.
- ²³⁹ (a) Liu, R. S. H. *J. Chem. Educ.* **2002**, *79*, 183-185. (b) Lemal, D. M.; Goldman, G. D. *J. Chem. Educ.* **1988**, *65*, 923-925.
- ²⁴⁰ Pour des études de modélisation moléculaire : Patalinghug, W. C.; Chang, M.; Solis, J. *J. Chem. Educ.* **2007**, *84*, 1945-1947. Et références citées.
- ²⁴¹ (a) Shevyakov, S. V.; Li, H.; Muthyala, R.; Asato, A. E.; Croney, J. C.; Jameson, D. M.; Liu, R. S. H. *J. Phys. Chem. A.* **2003**, *107*, 3295-3299. (b) Liu, R. S. H.; Muthyala, R. S.; Wang, X.-S.; Asato, A. E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 269-271. (c) Anderson, A. G.; Steckler, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *20*, 4941-4946.
- ²⁴² Lash, T. D.; Lammer, A. D.; Idate, A. S.; Colby, D. A.; White, K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2368-2381.
- ²⁴³ Kitai, J.-I.; Kobayashi, T.; Uchida, W.; Hatakeyama, M.; Yokojima, S.; Nakamura, S.; Uchida, K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3270-3276.
- ²⁴⁴ (a) Zhang, Z.; Ferrence, G. M.; Lash, T. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 101-104. (b) Wakabayashi, S.; Kato, Y.; Suzuki, R.; Matsumoto, M.; Sugihara, Y.; Shimizu, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 744-749.
- ²⁴⁵ (a) Ito, S.; Morita, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4567-4579. (b) Ito, S.; Akimoto, J.; Tajiri, A.; Shoji, T.; Satake, H.; Morita, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 162-172.
- ²⁴⁶ Pham, W.; Weissleder, R.; Tung, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3659-3662.
- ²⁴⁷ (a) Wang, F.; Lin, T. T.; He, C.; Chi, H.; Tang, T.; Lai, Y.-H. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 10448-10451. (b) Koch, M.; Blacque, O.; Venkatesan, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1580-1583.
- ²⁴⁸ Schmitt, S.; Baumgarten, M.; Simon, J.; Hafner, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1077-1081.
- ²⁴⁹ Herrmann, R.; Pedersen, B.; Wagner, G.; Youn, J.-H. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *571*, 261-266.
- ²⁵⁰ (a) Nöll, G.; Daub, J.; Lutz, M.; Rurack, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4859-4873. (b) Redl, F. X.; Köthe, O.; Röckl, K.; Bauer, W.; Daub, J. *Macromol. Chem. Phys.* **2000**, *201*, 2091-2100.

- ²⁵¹ Pour des revues sur la synthèse d'azulènes : (a) Mochalin, V. B.; Porshnev, Y.N. *Russ. Chem. Rev.* **1977**, *46*, 530-547. (b) Gordon, M. *Chem. Rev.* **1951**, *50*, 127-200.
- ²⁵² Synthèses d'azulènes non naturels : (a) Higham, L. J.; Kelly, P. G.; Corr, D. M.; Müller-Bunz, H.; Walker, B. J.; Gilheany, D. G. *Chem. Commun.* **2004**, 684-685. (b) Brown, D. G.; Hoyer, T. R.; Brisbois, R. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1630-1636. (c) Danheiser, R. L.; Dixon, B. R.; Gleason, R. W. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6094-6097.
- ²⁵³ Shono, T.; Kise, N.; Fujimoto, T.; Tominaga, N.; Morita, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7175-7187.
- ²⁵⁴ Le vétivazolène a été synthétisé par la méthode de Nozoe et Takase (*Bull. Soc. Chim. Japan* **1964**, *37*, 1644-1647.) : Nagel, M.; Hansen, H.-J. *Synlett* **2002**, *5*, 692-696.
- ²⁵⁵ Mukherjee, D.; Dunn, L. C.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 251-252. Et références citées.
- ²⁵⁶ (a) Ziegler, K.; Hafner, K. *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 301-302. (b) Ziegler, K.; Hafner, K. *Chem. Abs.* **1958**, *52*, 6409.
- ²⁵⁷ (a) Crombie, A. L.; Kane, J. L.; Shea, K. M.; Danheiser, R. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8652-8667. (b) Kane, J. L.; Shea, K. M.; Crombie, A. L.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1081-1084.
- ²⁵⁸ (a) Scott, L.; Grütter, P.; Chamberlain, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4852-4856. (b) Scott, L. T.; Minton, M. A.; Kirms, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6311-6314. (c) Scott, L. T. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1973**, 882-883. (d) Costantino, A.; Linstrumelle, G.; Julia, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, *3*, 907-912.
- ²⁵⁹ La fonctionnalisation en C2 de la triénone est accessible *via* l'utilisation d'un diazoalkane dans l'étape d'expansion de cycle, après cycloaddition [2+2] (Schéma 11).
- ²⁶⁰ Il est possible d'ajouter divers nucléophiles carbonés sur le cation tropylium **1**, avant cycloaddition [2+2] (Schéma 11).
- ²⁶¹ Il s'agit de la numérotation des azulènes ici.
- ²⁶² Résultats non encore publiés. Pour une référence sur ce type de couplage, voir : Fürstner, A.; Hannen, P.; *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3006-3019.
- ²⁶³ Nozoe, T.; Ishikawa, S.; Shindo, K. *Chem. Lett.* **1989**, 353-356.
- ²⁶⁴ Yang, X.-L.; Luo, D.-Q.; Dong, Z.-J.; Liu, J.-K. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 988-990.
- ²⁶⁵ (a) Fukazawa, Y.; Usui, S.; Kurata, Y.; Takeda, Y.; Saito, N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2982-2985. (b) McDonald, R. N.; Petty, H. E.; Wolfe, N. L.; Paukstelis, J. V. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1877-1887. (c) Abe, N.; Takase, K. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *48*, 4739-4742. (d) Abe, N.; Morita, T.; Takase, K. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *40*, 3883-3886.
- ²⁶⁶ Schoenberg, A.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7761-7764.
- ²⁶⁷ Baillargeon, V. P.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 452-461.
- ²⁶⁸ Pri-Bar, I.; Buchman, O. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4009-4011.
- ²⁶⁹ (a) Cai, M.-Z.; Zhao, H.; Zhou, J.; Song, C.-S. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 923-926. (b) Okano, T.; Harada, N.; Kiji, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2329-2332. (c) Ben-David, Y.; Portnoy, M.; Milstein, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1816-1817.
- ²⁷⁰ (a) Sergeev, A. G.; Spannenberg, A.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15549-15563. (b) Klaus, K.; Neumann, H.; Zapf, A.; Strübing, D.; Hübner, S.; Almira, J.; Riermeier, T.; Gross, P.; Sarich, M.; Krahnert, W.-R.; Rossen, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 154-158.
- ²⁷¹ Français, A.; Bedel, O.; Haudrechy, A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2495-2524.
- ²⁷² Lightfoot, A. P.; Twiddle, S. J. R.; Whiting, A. *Synlett* **2005**, *3*, 529-531.
- ²⁷³ G. A. Molander a décrit la difficulté de cette réaction : Molander, G. A.; Brown, A. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9681-9686.

- ²⁷⁴ Lando, V. R.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2891-2894.
- ²⁷⁵ (a) Alacid, E.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2321-2327. (b) Alacid, E.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8191-8195.
- ²⁷⁶ Knapp, D. M.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6961-6963.
- ²⁷⁷ Citons aussi le couplage de vinylstannanes sur des dérivés chlorés : Lee, D.-H.; Taher, A.; Ahn, W.-S.; Jin, M.-J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 478-480.
- ²⁷⁸ Rahaim, R. J.; Maleczka, R. E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8823-8826.
- ²⁷⁹ *N,N'*-diméthylacétamide
- ²⁸⁰ Zhang, C.; Li, X.; Sun, H. *Inorg. Chim. Acta.* **2011**, *365*, 133-136.
- ²⁸¹ Logan, M. E.; Oinen, M. E. *Organometallics* **2006**, *25*, 1052-1054.
- ²⁸² Il est plus difficile d'abaisser encore la température, afin améliorer la sélectivité, ceci à cause de la viscosité du DMF.
- ²⁸³ Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5077-5080.
- ²⁸⁴ Données HPLC chirale.
- ²⁸⁵ La très forte absorption UV de ces azulènes rend la mesure du pouvoir rotatoire impossible.
- ²⁸⁶ Crispino, G. A.; Jeong, K.-S.; Kolb, H. C.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *58*, 3785-3786.
- ²⁸⁷ Pour **112** et **113**, une détermination de configuration absolue par diffraction des rayons X ferait intervenir la méthode de Bijvoet, grâce aux atomes halogénés, voir : (a) Bijvoet, J. M.; Peerdeman, A. F.; Bommel, J. V. *Nature* **1951**, *168*, 271-272. (b) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. In *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience, New-York, **1994**, p113.
- ²⁸⁸ Rappelons que nous faisons tester les activités biologiques de nos azulènes (qu'ils soient naturels ou non). Les premiers résultats obtenus montrent des activités intéressantes d'insecticides « biologiques », et d'autres activités ont aussi été répertoriées, comme anti-oxydante et antibactérienne. Les azulènes chlorés sont les plus actifs.
- ²⁸⁹ Wender, P. A.; Baryza, J. L.; Brenner, S. E.; Clarke, M. O.; Gamber, G. G.; Horan, J. C.; Jessop, T. C.; Kan, C.; Pattabiraman, K.; Williams, T. *J. Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 143-155.
- ²⁹⁰ Young, I. S.; Baran, P. S. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 193-205.
- ²⁹¹ Wender, P. A.; Handy, S. T.; Wright, D. L. *Chemistry & Industry* **1997**, 765-769.
- ²⁹² Une revue résume très bien à elle seule tous ces enjeux, voir : Newhouse, T.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010-3021.
- ²⁹³ S. V. Ley a aussi procédé à des tests d'activité des dérivés de Tg par voie synthétique, voir réf. 64c.
- ²⁹⁴ Un manuscrit est en préparation sous forme d'un " full paper " : " A highly Efficient and Flexible Route to the Azulenes : Synthesis of Numerous Natural and Unnatural Azulenes, as an Azaazulene, and Three New Red Azulenes".

Résumé :

La cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur le 7-méthylcycloheptatriène conduit, après expansion de cycle au diazométhane et déshydrohalogénéation, à une α -chlorotriénone, et ce de manière très sélective. Cet intermédiaire s'est montré très efficace par le passé dans la synthèse de sesquiterpènes naturels possédant le squelette bicyclo[5.3.0]décane (guaïanes, guaïanolides, azulènes...). Nous avons utilisé cette méthodologie dans une approche synthétique des thapsigargines, des guaïanolides naturels à la structure complexe dont un dérivé est à l'étude contre le cancer de la prostate. Nos recherches et notre savoir-faire nous ont permis d'accéder à un intermédiaire avancé pouvant mener à cette famille de composés, il possède les groupements, insaturations et configurations clé nécessaires. Il peut par ailleurs servir de plateforme idéale pour accéder à des azulènes naturels. Nous avons alors en parallèle synthétisé des azulènes bleu, violet et rouge (dont il s'agit de la première synthèse pour ces derniers).

Mots clés : synthèse totale, produits naturels, squelette bicyclo[5.3.0]décane, thapsigargine, guaïanolides, sesquiterpènes lactones, azulènes, lactarovioline, lactarazulène

Abstract :

The [2+2] cycloaddition of dichloroketene and 7-methylcycloheptatriene, followed by ring expansion with diazomethane and dehydrohalogenation, affords α -chlorotrienone with high selectivity. In the past, this compound proved to be very efficient in the synthesis of natural sesquiterpenes containing the bicyclo[5.3.0]decane skeleton (guaianes, guaianolides, azulenes...). This methodology was used in an efficient synthetic approach of thapsigargins, which are complex guaianolides currently studied to treat prostate cancer via a derivative. Our work led us to get an advanced intermediate for this family, with key moieties and configurations. It can also be used to access to natural azulenes. Then we synthesized blue, purple and red azulenes (the first synthesis for the latter).

Keywords : total synthesis, natural products, bicyclo[5.3.0]decane skeleton, thapsigargin, guaianolides, sesquiterpenes lactones, azulenes, lactaroviolin, lactarazulene