



**HAL**  
open science

# Synthèse asymétrique de l'épi-jasmonate de méthyle et de son énantiomère (ent-épi-jasmonate de méthyle) par voie chimique et enzymatique

Emmanuel Deau

► **To cite this version:**

Emmanuel Deau. Synthèse asymétrique de l'épi-jasmonate de méthyle et de son énantiomère (ent-épi-jasmonate de méthyle) par voie chimique et enzymatique. Autre. Université de La Rochelle, 2011. Français. NNT : 2011LAROS326 . tel-00760982

**HAL Id: tel-00760982**

**<https://theses.hal.science/tel-00760982>**

Submitted on 4 Dec 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



# UNIVERSITÉ DE LA ROCHELLE

ÉCOLE DOCTORALE  
*École Doctorale Sciences pour l'Environnement Gay Lussac*

Laboratoire LIENSs

## THÈSE

présentée par :

**Emmanuel Deau**

soutenue le 08 Avril 2011  
pour l'obtention du grade de Docteur de l'Université de La Rochelle

Discipline : Chimie Organique

## **Synthèse asymétrique de l'*épi*-jasmonate de méthyle et de son énantiomère (*ent-épi*-jasmonate de méthyle) par voie chimique et enzymatique**

---

### JURY :

Daniel UGUEN  
Gilles DUJARDIN  
Yves BLÉRIOT  
Valérie THIÉRY  
Sylvain LAMARE  
Lisianne DOMON

Professeur, Université de Strasbourg, Rapporteur  
Directeur de recherche CNRS, Université du Maine, Rapporteur  
Professeur, Université de Poitiers, Examineur  
Professeur, Université de La Rochelle, Directrice de thèse  
Professeur, Université de La Rochelle (Membre invité)  
Maître de conférences, Université de La Rochelle

## REMERCIEMENTS

*L'ensemble de ces travaux a été effectué au sein de l'unité mixte de recherche 6250 Littoral, Environnement et Sociétés à l'université de La Rochelle dans l'équipe Molécules à Activités Biologiques, sous la direction du Professeur Valérie Thiéry, et du Professeur Sylvain Lamare. Cette thèse a été financée par la Communauté d'Agglomération de La Rochelle.*

*Mes remerciements les plus sincères s'adressent au directeur du laboratoire, le Professeur Sylvain Lamare, qui m'a accueilli dès le Master et m'a ensuite permis d'effectuer cette thèse. J'adresse toute ma gratitude à ma directrice de thèse, le Professeur Valérie Thiéry qui a su être présente pendant ces trois années de thèse. Merci encore pour vos conseils avisés, votre patience, votre persévérance, votre disponibilité et vos encouragements nécessaires à la réussite de ce travail. A titre personnel, je souhaite vous remercier pour votre soutien inconditionnel dans les moments difficiles. Ce manuscrit ne serait pas tel qu'il est aujourd'hui sans vos précieux conseils et vos relectures. Je remercie également le Docteur Lisianne Domon pour son encadrement scientifique au cours de ces trois années.*

*J'adresse toute ma reconnaissance au Professeur Daniel Uguen de l'université de Strasbourg et au Docteur Gilles Dujardin, Directeur de Recherche à l'université du Maine, de me faire l'honneur de juger et commenter ce travail en qualité de rapporteurs. Je tiens également à adresser mes remerciements au Professeur Yves Blériot de l'université de Poitiers d'accepter d'examiner ce travail.*

*Je souhaite également remercier le Docteur Valérie Bénéteau de m'avoir accueilli pendant quelques jours à l'Institut de Chimie Organique et Analytique de l'Université d'Orléans. Ces quelques moments passés au sein de votre équipe ont réellement contribué à l'avancement de mon travail. Je tiens également à remercier Philippe Jéhan et son collaborateur Sourisak Sinbandhit du Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest pour les analyses de masse ainsi que l'élucidation de certaines structures. Sans ce travail, les homologations n'auraient peut-être pas vu le jour.*

*Je remercie également tous les personnels administratifs pour le temps qu'ils m'ont consacré. Je pense plus particulièrement à Laëtitia Darre et Vivianne Biou. Merci encore pour*

*votre aide, votre gentillesse et votre sourire constants sans lesquels ce labo ne serait pas tout à fait ce qu'il est.*

*En me remémorant les bons moments, je souhaiterais d'abord remercier mes deux collègues chimistes. Honneur aux femmes. Hélène (Ms. Purple !), sache que ce fut un vrai plaisir de travailler avec toi dans le labo. Tu es partie un peu trop tôt. Nos fous rires, les congrès, les apéros sur le port, et les petites dégustations de produits du terroir furent des moments agréables que nous partagerons de nouveau, j'en suis sûr. Je te souhaite beaucoup de bonheur et de réussite dans ta carrière et ta vie personnelle. Hervé (Mr. ee !), je n'oublierai pas ton amitié et ton soutien sans faille depuis nos débuts en Master, et ton aide précieuse, en particulier ces derniers mois. Les enzymes et les micro-ondes n'auront plus aucun secret pour toi ! Je tiens aussi à remercier Philippe (Mr. 80's !) pour son aide et sa bonne humeur constante, ainsi que Mama Krobio. Tu as toujours été là pour nous tous. Prends soin de toi.*

*J'aimerais aussi remercier tous mes collègues moniteurs pour ces moments agréables que nous avons passés ensemble lors des formations, de la mise en place du projet pour les collégiens. Je pense plus particulièrement à Thomas, Guillaume, Andréa, Matthieu et tous les autres.*

*Une mention spéciale à mes voisins de bureau : Pépito (Mr. Tchikitchiki ! You Rock !), Mike (Mr. Cool !), et Zsu (Ms. Palinka !). Les batailles, les confettis, les coups de fils pas si anonymes, les Martinis blancs, et tous ces bons moments passés ensemble resteront gravés dans ma mémoire. Merci aussi à Virg (Ms. HPLC !), ma collègue de bureau pour tous ces bons moments pendant ces trois années, en particulier pendant la période de rédaction ! Bon vent à vous quatre ! Une petite pensée pour les anciens stagiaires qui sont passés par le labo : Anture, Beby, Romain, Nico, Marie, Kim... et tous ceux que j'oublie. A tous les nouveaux doctorants, Nico, Oussama, Rachida, je vous souhaite une excellente thèse. Je souhaiterais aussi remercier les « anciens » doctorants du labo : Pierre, Matthieu, Romain, Nico (well done !) et Delphine... Merci à vous. Je vous souhaite à tous une bonne route.*

*Je voudrais aussi remercier deux amis, Lilian et Guyl, pour qui j'aurai aimé être plus présent ces dernières années. Et enfin, tout ce travail n'aurait été possible sans le soutien de deux personnes qui comptent plus que tout pour moi.*

*A Colette,  
A Flo,*

## TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	- 11 -
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	- 15 -

### CHAPITRE I :

## LES JASMONATES DE MÉTHYLE ÉTAT DE L'ART

### PARTIE I : LES JASMONOÏDES DANS LE MILIEU NATUREL.....- 22 -

#### I.1. Origines, diversité, propriétés..... - 22 -

I.1.1. Structure chimique et stéréochimie .....	- 22 -
I.1.1.1. Les épimères du jasmonate de méthyle.....	- 22 -
I.1.1.2. Les oxylipines au sein des plantes.....	- 23 -
I.1.2. Les jasmonoïdes et les oxylipines dans le milieu naturel .....	- 24 -
I.1.2.1. Les jasmonoïdes et les oxylipines dans le milieu terrestre.....	- 24 -
I.1.2.2. Les jasmonoïdes et les oxylipines dans le milieu marin .....	- 26 -

#### I.2. Biosynthèse des jasmonoïdes et oxylipines .....

I.2.1. Biosynthèse des <i>cis</i> -jasmonates de méthyle et des oxylipines végétales.....	- 28 -
I.2.2. Degré d'épimérisation de l' <i>épi</i> -jasmonate de méthyle au sein des plantes .....	- 30 -
I.2.3. Biosynthèse enzymatique des dérivés amino-conjugués de l'acide <i>épi</i> -jasmonique.....	- 31 -
I.2.4. Autres jasmonoïdes biosynthétiques .....	- 33 -

#### I.3. Propriétés et fonctions des jasmonates de méthyle..... - 36 -

I.3.1. Propriétés organoleptiques des jasmonates : applications en parfumerie .....	- 36 -
I.3.1.1. Seuils de détection olfactive des stéréoisomères du jasmonate de méthyle.....	- 37 -
I.3.1.2. Synthèses totales de la <i>cis</i> - <i>Hédione</i> <sup>®</sup> et de la <i>Paradison</i> <sup>®</sup> .....	- 38 -
I.3.2. Rôle chez les végétaux .....	- 39 -
I.3.2.1. Croissance et développement .....	- 40 -
I.3.2.2. Réponse à des facteurs environnementaux.....	- 41 -
I.3.2.2.1. Réponse à des facteurs biotiques.....	- 42 -
I.3.2.2.2. Réponse à des facteurs abiotiques .....	- 43 -
I.3.2.3. Relation structure-propriétés des jasmonates de méthyle au sein des plantes .....	- 45 -
I.3.3. Rôle chez les algues .....	- 46 -
I.3.4. Elicitation de métabolites secondaires grâce aux jasmonates de méthyle .....	- 47 -
I.3.4.1. Elicitation des organismes photosynthétiques marins.....	- 47 -
I.3.4.2. Elicitation des organismes photosynthétiques terrestres .....	- 48 -

#### I.4. Conclusion .....

### PARTIE II : LES JASMONATES DE MÉTHYLE : NOUVEAUX AGENTS

#### ANTICANCÉREUX.....- 51 -

#### II.1. Introduction : le cancer..... - 51 -

#### II.2. La voie PI-3-K/Akt..... - 52 -

II.2.1. Voie de signalisation des PI-3-K/Akt pour le développement cellulaire .....	- 52 -
---	--------

II.2.2. Voie de signalisation des PI-3-K/Akt pour l'apoptose .....	- 54 -
<b>II.3. L'hexokinase II : cible mitochondriale du jasmonate de méthyle.....</b>	<b>- 57 -</b>
<b>II.4. Autres molécules ciblant les canaux mitochondriaux.....</b>	<b>- 58 -</b>
<b>II.5. Activités anticancéreuses des jasmonates de méthyle.....</b>	<b>- 60 -</b>
II.5.1. Cytotoxicité sur les cellules du neuroblastome humain .....	- 60 -
II.5.2. Effets anticancéreux sur les cellules cancéreuses du sein et de la prostate .....	- 60 -
II.5.3. Effets cytotoxiques sur les cellules du carcinome cervical .....	- 61 -
II.5.4. Effets sur les cellules cancéreuses du poumon à non petites cellules.....	- 61 -
II.5.5. Effet du jasmonate de méthyle sur le parasite amitochondrial <i>T. Vaginalis</i> .....	- 62 -
II.5.6. Effets synergétiques et cytotoxicité coopérative .....	- 62 -
II.5.7. Optimisation de la cytotoxicité des jasmonates de méthyle .....	- 63 -
<b>II.6. Conclusion.....</b>	<b>- 64 -</b>

## **PARTIE III : RAPPELS SUR LES SYNTHÈSES TOTALES DES JASMONATES DE MÉTHYLE.....- 65 -**

<b>III.1. Caractéristiques communes des différentes synthèses.....</b>	<b>- 65 -</b>
<b>III.2. Synthèses totales des (+)- et (-)-jasmonates de méthyle.....</b>	<b>- 67 -</b>
III.2.1. Synthèses du ( $\pm$ )-jasmonate de méthyle racémique .....	- 67 -
III.2.1.1. Sisido <i>et al.</i> – 1968: préparation d'une oléfine bicyclique fonctionnalisée .....	- 67 -
III.2.1.2. Büchi <i>et al.</i> – 1971 : fonctionnalisation d'une cyclopentanone en $\alpha$ puis $\beta$ .....	- 68 -
III.2.1.3. Decorzant <i>et al.</i> – 1978. Tsuji <i>et al.</i> – 1987: fonctionnalisation d'une cyclopentanone en $\alpha$ puis $\beta$ ... .....	- 69 -
III.2.1.4. Negishi <i>et al.</i> – 1985 : $\beta$ - puis $\alpha$ -fonctionnalisation d'une cyclopenténone .....	- 70 -
III.2.1.5. De Saint Laumer <i>et al.</i> – 2006 : préparation d'une chloroindénone par Diels-Alder .....	- 71 -
III.2.2. Synthèse des (-)-jasmonate et (+)-jasmonate de méthyle énantiopurs .....	- 72 -
III.2.2.1. Quinkert <i>et al.</i> – 1982 : préparation d'une cyclopenténone $\alpha,\beta$ -disubstituée .....	- 72 -
III.2.2.2. Posner <i>et al.</i> – 1985 : $\beta$ -fonctionnalisation d'une cyclopenténone $\alpha$ -substituée.....	- 73 -
<b>III.3. Synthèses totales des <i>épi</i>-jasmonate et <i>ent-épi</i>-jasmonate de méthyle .....</b>	<b>- 74 -</b>
III.3.1. Synthèses du ( $\pm$ )- <i>cis</i> -jasmonate de méthyle racémique .....	- 74 -
III.3.1.1. Sarkar <i>et al.</i> – 1997 : cyclisation d'un diène activé par thermolyse.....	- 74 -
III.3.1.2. Hailes <i>et al.</i> – 2001 : préparation d'une 5-méthylindén-1-one par réaction de Diels-Alder ionique .....	- 75 -
III.3.2. Synthèses totales des <i>épi</i> -jasmonate et <i>ent-épi</i> -jasmonate de méthyle énantiopurs.....	- 76 -
III.3.2.1. Helmchen <i>et al.</i> – 1990 : préparation d'un jasmonoïde clé, la $\delta$ -jasmolactone.....	- 76 -
III.3.2.2. Kitahara <i>et al.</i> – 1991 : préparation d'un jasmonoïde clé, la $\delta$ -jasmolactone .....	- 77 -
III.3.2.3. Fehr et Galindo – 2000 : Réarrangement de Claisen d'un cétène d'acétal silylé .....	- 79 -
III.3.2.4. Inomata <i>et al.</i> – 2004 : synthèse d'un précurseur bicyclique par RDAE .....	- 80 -
III.3.2.5. Taapken <i>et al.</i> – 1994 : préparation d'une indénone fonctionnalisée.....	- 81 -
<b>III.4. Conclusion : Récapitulatif et comparaison des différentes synthèses .....</b>	<b>- 82 -</b>

## **PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS .....**

**CHAPITRE II :**  
**SYNTHÈSE DE PRÉCURSEURS BICYCLIQUES DES**  
**CIS-JASMONATES DE MÉTHYLE**

**PARTIE I: SYNTHÈSE DE PRÉCURSEURS CHIRAUX BICYCLIQUES PAR VOIE CHIMIQUE.....- 88 -**

**I.1. Les catalyseurs de Jacobsen : structures, applications, réactivités et synthèses ..... - 89 -**

I.1.1. Structures et modulations des catalyseurs de Jacobsen .....	- 89 -
I.1.2. Méthodes générales de synthèse des catalyseurs de Jacobsen .....	- 90 -
I.1.2.1. Préparation des ( <i>R,R</i> )- et ( <i>S,S</i> )(Salen)Co(III)X .....	- 91 -
I.1.2.2. Préparation des ( <i>R,R</i> )- et ( <i>S,S</i> )(Salen)M(III)X (M = Cr, Mn) .....	- 92 -
I.1.2.3. Préparation des ( <i>R,R</i> )- et [( <i>S,S</i> )(Salen)M(V)=O]X (M = Cr, Mn) .....	- 93 -
I.1.2.4. Préparation d'autres catalyseurs métalliques .....	- 93 -
I.1.3. Additions nucléophiles sur les époxydes .....	- 95 -
I.1.3.1. Résolution cinétique hydrolytique d'époxydes racémiques (HKR).....	- 95 -
I.1.3.2. Réactivité des <i>méso</i> -époxydes.....	- 95 -
I.1.3.3. Autres réactions utilisant les catalyseurs de Jacobsen .....	- 96 -

**I.2. Préparation des catalyseurs de Jacobsen : Métallation et fonctionnalisation de ligands tétradentates..... - 98 -**

I.2.1. Synthèse des ( <i>R,R</i> )- et ( <i>S,S</i> )(Salen)Co(II) .....	- 98 -
I.2.2. Synthèse des ( <i>R,R</i> )- et ( <i>S,S</i> )(Salen)M(III)X .....	- 99 -
I.2.3. Synthèse des ( <i>R,R</i> )- et ( <i>S,S</i> )(Salen)M(III)Cl .....	- 100 -
I.2.4. Synthèse des ( <i>R,R</i> )- et ( <i>S,S</i> )(Salen)Co(III)OH .....	- 101 -

**I.3. Réactivité du *méso*-époxyde dérivé du cycloocta-1,5-diène ..... - 103 -**

I.3.1. Synthèse du ( <i>Z</i> )-(1 <i>S</i> ,8 <i>R</i> )-9-oxa-bicyclo[6.1.0]non-4-ène .....	- 103 -
I.3.2. Essais de la réaction de cyclisation assistée par les catalyseurs .....	- 103 -
I.3.3. Effet du contre-ion « X ».....	- 105 -
I.3.4. Etat de transition.....	- 106 -

**I.4. Conclusion ..... - 108 -**

**Partie EXPÉRIMENTALE..... - 110 -**

**I.5. Méthodes générales..... - 111 -**

I.5.1. Conduite des réactions .....	- 111 -
I.5.2. Purification des solvants et des réactifs .....	- 111 -

**I.6. Analyses ..... - 112 -**

I.6.1. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire .....	- 112 -
I.6.2. spectroscopie d'absorption infrarouge .....	- 113 -
I.6.3. Polarimétrie .....	- 113 -
I.6.4. Point de fusion.....	- 113 -
I.6.5. Spectroscopie de masse haute résolution .....	- 114 -
I.6.5.1. Analyse en impact électronique (EI) .....	- 114 -
I.6.5.2. Analyse en électronebulisation (ESI).....	- 114 -
I.6.5.2.1. Micromass ZABSpecoatOF .....	- 114 -
I.6.5.2.2. Bruker Micro-TOF Q II.....	- 114 -
I.6.5.2.3. Waters Q-TOF 2.....	- 115 -
I.6.6. Détermination des excès énantiomériques par dosage HPLC .....	- 115 -

<b>I.7. Modes opératoires généraux.....</b>	<b>- 116 -</b>
I.7.1. Dosage d'une solution commerciale de <i>n</i> -butyllithium .....	- 116 -
I.7.2. Préparation du diisopropylamidure de lithium (LDA) et de l'hexaméthylidisilylamidure de lithium (LiHMDS).....	- 116 -
I.7.3. Préparation de la résine DOWEX OH .....	- 116 -
I.7.4. Réactions de coupure ozonolytique .....	- 116 -
I.7.5. Réactions sous champ micro-onde.....	- 117 -
I.7.6. Résolutions enzymatiques .....	- 117 -

## **PARTIE II : SYNTHÈSE DE PRÉCURSEURS CHIRAUX BICYCLIQUES PAR VOIE ENZYMATIQUE..... - 132 -**

<b>II.1. Synthèse de diols cycliques homochiraux énantiopurs par réaction enzymatique .....</b>	<b>- 133 -</b>
II.1.1. Synthèse de précurseurs racémiques homochiraux .....	- 133 -
II.1.2. Résolution enzymatique du (Z)-(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-cyclooct-5-ène-1,2-diol ou de l'acétate de (Z)-(1 <i>R</i> *,8 <i>R</i> *)-8-acétoxy-cyclooct-4-ényle racémiques .....	- 133 -
<b>II.2. Monoestérification des (Z)-(1<i>S</i>,2<i>S</i>)- et (Z)-(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-cyclooct-5-ène-1,2-diols énantiopurs .....</b>	<b>- 137 -</b>
II.2.1. <i>O</i> -monoacétylation du (Z)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-cyclooct-5-ène-1,2-diol .....	- 137 -
II.2.2. <i>O</i> -monobenzoylation des (Z)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )- et (Z)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-cyclooct-5-ène-1,2-diols .....	- 138 -
<b>II.3. Protection des (Z)-(1<i>S</i>,2<i>S</i>)- et (Z)-(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-cyclooct-5-ène-1,2-diols <i>O</i>-monoacétylés et <i>O</i>-monobenzoylés. ....</b>	<b>- 139 -</b>
II.3.1. Stratégie alkyle : alkylation des (Z)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )- et (Z)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-cyclooct-5-ène-1,2-diols <i>O</i> -monoacétylés....	- 139 -
II.3.2. Stratégie silyle : silylation du (Z)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )- et (Z)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-cyclooct-5-ène-1,2-diols <i>O</i> -monoacétylés et <i>O</i> -monobenzoylés .....	- 140 -
<b>II.4. Hydrolyse des esters de (Z)-8-hydroxy-cyclooct-4-ényles énantiopurs.....</b>	<b>- 142 -</b>
II.4.1. Hydrolyse des acétates de (Z)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )- et (Z)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-8-hydroxy-cyclooct-4-ényles <i>O</i> -alkylés et <i>O</i> -silylés .....	- 142 -
II.4.2. Réduction des benzoates de (Z)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )- et (Z)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-8-hydroxy-cyclooct-4-ényles <i>O</i> -silylés ...	- 143 -
<b>II.5. Méthanesulfonation.....</b>	<b>- 144 -</b>
<b>II.6. Réaction de S<sub>N</sub>2 : préparation de nouveaux synthons bicycliques .....</b>	<b>- 145 -</b>
<b>II.7. Conclusion.....</b>	<b>- 146 -</b>
<b>PARTIE EXPÉRIMENTALE.....</b>	<b>- 149 -</b>

## **PARTIE III : FONCTIONNALISATION DE DIOLS BICYCLIQUES..... - 182 -**

<b>III.1. Métathèse pallado-catalysée du cycloocta-1,5-diène : accès aux précurseurs bicycliques .....</b>	<b>- 183 -</b>
III.1.1. Mécanisme de diacétoxylation transannulaire pallado-catalysée du cycloocta-1,5-diène.....	- 184 -
<b>III.2. Hydrolyse alcaline du diacétoxy[3.3.0]bicyclooctane .....</b>	<b>- 185 -</b>
<b>III.3. Résolution enzymatique du (1<i>R</i>*,3<i>aS</i>*,4<i>R</i>*,6<i>aS</i>*)-octahydropentalène-1,4-diol racémique.....</b>	<b>- 186 -</b>
III.3.1. Résolution enzymatique .....	- 187 -
III.3.2. Détermination des excès énantiomériques .....	- 189 -
<b>III.4. Stratégie silyle : <i>O</i>-monosilylation des (1<i>R</i>*,3<i>aS</i>*,4<i>R</i>*,6<i>aS</i>*)-octahydro-pentalène-1,4-diols .....</b>	<b>- 190 -</b>
<b>III.5. Stratégie benzyle : <i>O</i>-monobenzoylation des (1<i>R</i>*,3<i>aS</i>*,4<i>R</i>*,6<i>aS</i>*)-octahydro-pentalène-1,4-diols..</b>	<b>- 191 -</b>

III.6. Conclusion .....	- 192 -
<b>PARTIE EXPÉRIMENTALE.....</b>	<b>- 194 -</b>

<p><b>CHAPITRE III :</b></p> <p><b>SYNTHÈSES D'ÉTHERS D'ÉNOLS SILYLÉS</b></p> <p><b>PRÉCURSEURS DES JASMONOIDES</b></p>
---

<b>PARTIE I : OXYDATION, PROTECTION, DÉPROTECTION ET HOMOLOGATION DE DIOLS BICYCLIQUES.....</b>	<b>- 212 -</b>
---	----------------

I.1. Oxydation des (1 <i>S</i> *,3 <i>aR</i> *,4 <i>S</i> *,6 <i>aR</i> *)-octahydro-pentalène-1,4-diols <i>O</i> -silylés et <i>O</i> -benzylés.....	- 213 -
I.2. Résolution enzymatique de la (3 <i>aR</i> *,6 <i>aR</i> *)-octahydro-pentalène-1,4-dione en présence d'une alcool déshydrogénase .....	- 214 -
I.3. Débenzylation des (3 <i>aR</i> *,4 <i>S</i> *,6 <i>aR</i> *)-4-benzyloxy-octahydro-pentalène-1-ones par hydrogénolyse pallado-catalysée.....	- 217 -
I.4. Silylation des (3 <i>aR</i> *,4 <i>S</i> *,6 <i>aR</i> *)-4-hydroxy-octahydro-pentalène-1-ones.....	- 219 -
I.5. Homologation régiosélective de silanyloxycétones bicycliques.....	- 221 -
I.5.1. Homologation simple de cétones et d'aldéhydes .....	- 221 -
I.5.2. Homologation régiosélective des (3 <i>aR</i> *,4 <i>S</i> *,6 <i>aR</i> *)-4-silanyloxy-octahydro-pentalène-1-ones .....	- 223 -
I.5.3. Mécanisme d'homologation régiosélective des (3 <i>aR</i> *,4 <i>S</i> *,6 <i>aR</i> *)-4-silanyloxy-octahydro-pentalène-1-ones .....	- 226 -
II.6. Conclusion.....	- 228 -
<b>PARTIE EXPÉRIMENTALE.....</b>	<b>- 229 -</b>

<b>PARTIE II : ÉNOLISATION ET COUPURE OXYDANTE DE SILANYLOXYCÉTONES BICYCLIQUES : ACCÈS AUX JASMONOIDES.....</b>	<b>- 258 -</b>
--	----------------

II.1. Enolisation régiosélective des (3 <i>aR</i> *,4 <i>S</i> *,6 <i>aR</i> *)-4-silanyloxy-octahydro-pentalèn-1-ones silylées et (1 <i>S</i> *,3 <i>aR</i> *,7 <i>aR</i> *)-silanyloxyindèn-4-ones racémiques .....	- 259 -
II.2. Enolisation régiosélective d'une (1 <i>S</i> *,3 <i>aS</i> *,7 <i>aR</i> *)-silanyloxy-octahydro-indèn-5-one racémique ...	- 260 -
II.3. Coupure oxydante d'éthers d'énols silylés.....	- 263 -
II.3.1. Coupure oxydante d'énolates de silyle non-homologués .....	- 265 -
II.3.2. Coupure ozonolytique d'énolates de silyle homologués .....	- 268 -
II.4. Préparation de jasmonoïdes clé .....	- 270 -
II.4.1. Réaction de Wittig, déprotection, et lactonisation intramoléculaire : préparation de la (±)-δ-jasmolactone .....	- 271 -
II.4.1.1. Préparation d'halogénures d'alkylphosphonium par irradiation sous champ micro-onde .....	- 271 -
II.4.1.2. Synthèse de la (±)-δ-jasmolactone .....	- 272 -
II.4.2. Synthèse du <i>cis</i> -jasmonate de méthyle racémique et degré d'épimérisation.....	- 274 -

<b>II.5. Conclusion.....</b>	<b>- 276 -</b>
<b>PARTIE EXPÉRIMENTALE.....</b>	<b>- 279 -</b>
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE.....</b>	<b>- 311 -</b>
<b>INDEX DES CATALYSEURS ET MOLÉCULES.....</b>	<b>- 317 -</b>
<b>Index des catalyseurs synthétisés .....</b>	<b>- 318 -</b>
<b>Index des molécules synthétisées.....</b>	<b>- 319 -</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>- 324 -</b>

# ABRÉVIATIONS

°C	Degré Celsius
$[\alpha]_D^T$	Pouvoir rotatoire à la température T
$\delta$	Déplacement chimique
$\Delta$	Chauffage
$\nu$	Nombre d'ondes
$\mu$ -ondes	Micro-ondes
Ac	Carbéthoxy (Acétyle)
ACC	Acide aminocyclopropane carboxylique
ACX	Acyl-coenzyme A oxydase
ADH	Alcool déshydrogénase
AOC	Allène oxyde cyclase
AOS	Allène oxyde synthase
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Akt	Oncoprotéine kinase anti-apoptotique
Ar	Aromatique
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonane
Bn	Benzyle
Bz	Benzoyle
Boc	<i>Tert</i> -butoxycarbone
CALB	Lipase B de <i>Candida antarctica</i>
Cat.	Quantité catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
$CDCl_3$	Chloroforme deutérié
$CI_{50}$	Concentration inhibitrice à 50%
CL	Cardiolipine
COD	Cycloocta-1,5-diène
Cp	Cyclopentadiényle
CTP	Catalyse par transfert de phase
d	Doublet (RMN)
dt	Doublet de triplet
ddd	Doublet de doublet de doublet (RMN)
DCE	1,2-Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
Dess-Martin	Periodinane de Dess-Martin (1,1,1-Tris(acétyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1 <i>H</i> )-one)
DHA	Acide docosaénoïque
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
Dinor-12-oxo-PDA	Acide dinor-12-oxophytodiénoïque
DIPA	Diisopropylamine
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DME	Diméthyléther
DMF	<i>N,N'</i> -diméthylformamide

DMS	Diméthylsulfure
DMSO	Diméthylsulfoxyde
ee	Excès énantiomérique
ed	Excès diastéréoisomérique
EI	Impact électronique
éq.	Nombre d'équivalents
Et	Ethyle
EOR	Espèces oxygénées réactives
EP	Ether de pétrole
EPA	Acide éicosapentaénoïque
ESI	Ionisation par électronébuliseur
GP	Groupement protecteur
GSK	Glycogène synthase kinase
h	Heure
HLADH	Alcool Deshydrogénase de foie de cheval
HMDS	Hexaméthyldisilazane
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HPLC	Chromatographie liquide haute pression
HWE	Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons
IR	Infrarouge
<i>i</i> -Pr	Isopropyle
j.	Jour
<i>J</i>	Constante de couplage
JA	Acide jasmonique
JAR	Protéine Jasmonate Résistante
JMT	Carboxyl Méthyltransférase de l'acide jasmonique
KAT	Cétoacyl-coenzyme A thiolase
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LiTMP	Tétraméthylpipéridide de lithium
LOBA	<i>Tert</i> -octyl- <i>tert</i> -butyl-amidure de lithium
LOX	Lipoxygénase
m	Multiplet (RMN)
M	Moles par litre
MFP	Protéine multifonctionnelle
MCU	Uniporteur de calcium mitochondrial
MAC	Canal mitochondrial inducteur d'apoptose
MAD	Bis-(2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénoxyde)-méthylaluminium
Me	Méthyle
MeJA	Jasmonate de méthyle
MEM	2-méthoxyéthoxyméthyle
MM	Masse molaire
MPTP	Pore de transition de perméabilité mitochondriale

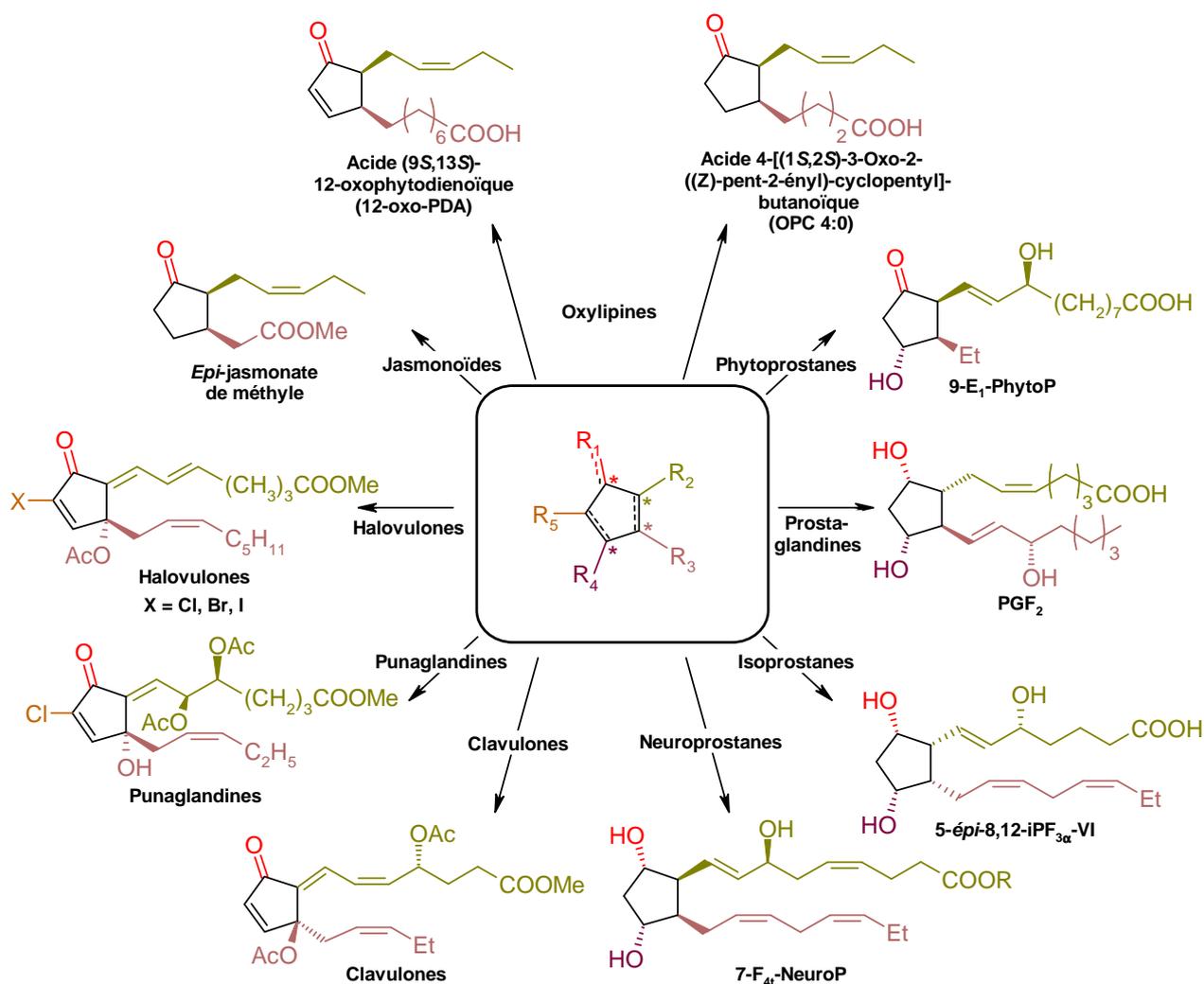
Ms	Méthanesulfonyle (Mésyle)
mRyR	Récepteur de Ryanodine
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
$\beta$ -NAD <sup>+</sup>	$\beta$ -Nicotinamide adenine dinucléotide
Neurop.	Neuroprostane
Ni Raney	Nickel de Raney
NMO	<i>N</i> -Méthylmorpholine- <i>N</i> -Oxyde
O <sub>2</sub> atm.	Oxygène atmosphérique
OPR3	12-Oxophytodiénoate réductase 3
[ox.]	Oxydation
12-Oxo-PDA	Acide (9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> )-12-oxophytodiénoïque
PCC	Chlorochromate de pyridinium
PCWP	Tris(cétylpyridinium)12-tungstophosphate
PDC	Dichromate de pyridinium
Pd/C	Palladium sur charbon
P <sub>f</sub>	Point de fusion
PG	Prostaglandine
Ph	Phényle
PhytoP.	Phytprostane
PI-3-K	Phosphatidylinositol-3-kinase
PMB	<i>Para</i> -méthoxybenzyle
ppm	Partie par million
PPTS	<i>Para</i> -toluènesulfonate de pyridinium
PS	<i>Pseudomonas cepacia</i>
Py.	Pyridine
~q	Pseudo-quadruplet (RMN)
Q TOF	Quadripôle à temps de vol
qt	Quintuplet (RMN)
RDAE	Réaction Rétro-Diels-Alder-Ène
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
[Red]	Réduction
R <sub>f</sub>	Rapport frontal
s	Singulet (RMN)
(Salen)	<i>N,N'</i> -Bis(3,5-di- <i>tert</i> -butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediamine
SMHR	Spectre de masse haute résolution
t	Triplet (RMN)
td	Triplet de doublet (RMN)
tdd	Triplet de doublet de doublet (RMN)
tf	Trifluorométhanesulfonyle (triflyle)
t.a.	Température ambiante
TA	Acide tubéronique
TAG	Acide tubéronique glycosylé

TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBDMS	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>Tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBME	<i>Tert</i> -butylméthyléther
TEA	Triéthylamine
TFA	Trifluoroacétyle
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahydropyranyle
TIC	Transporteur de phosphate inorganique
TIPS	Triisopropylsilyle
TMS	Triméthylsilyle
TMSDM	Triméthylsilyldiazométhane
Tol	Tolyle
Ts	<i>Para</i> -toluènesulfonyle (tosyle)
UV	Ultra-violet
VDAC	Canal anionique voltage-dépendant
YADH	Baker's Yeast Alcohol Deshydrogenase (levure de boulanger)
18-Cr-6	1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadécane
)))	Ultrasons

# **INTRODUCTION GÉNÉRALE**

Parmi les molécules du vivant figurent les dérivés cyclopentaniques  $\alpha,\beta$ -disubstitués. Ils constituent une large famille de composés connus pour leurs multiples propriétés biologiques : anti-inflammatoires, antiviraux, anti-tumoraux, etc <sup>[1,2,3]</sup>. On distingue :

- Chez les végétaux: les jasmonoïdes, les phytoprostanes.
- Chez les mammifères : les prostaglandines, isoprostanes, neuroprostanes.
- Chez les organismes marins : les prostanoides de type clavulones, punaglandines et halovolones (Schéma 1).



**Schéma 1 : Quelques exemples de motifs cyclopentanoïdes issus du milieu naturel.**

- [1] Iwashima, M.; Okamoto, K.; Iguchi, K. Clavirins, a new type of marine oxylipins with growth-inhibitory activity from the Okinawan soft coral, *Clavularia viridis*. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6455-6459.
- [2] Feng, Z.; Hellberg, M. R.; Sharif, N. A.; McLaughlin, M. A.; Williams, G. W.; Scott, D.; Wallace, T. Discovery of 13-oxa prostaglandin analogs as antiglaucoma agents: Synthesis and biological activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 576-584.
- [3] Altiock, N.; Mezzadra, H.; Patel, P.; Koyuturk, M. Altiock, S. A plant oxylipine, 12-oxo-phytyldienoic acid, inhibits proliferation of human breast cancer cells by targeting cyclin D1. *Breast Cancer Res. Treat.* **2008**, *109*, 315-323.

Tous ces motifs cyclopentanoïdes plus ou moins substitués sont connus sous le nom d'oxylipines, des molécules de signalisation lipophiles dérivant d'acides gras polyinsaturés.

Les jasmonates de méthyle et les jasmonoïdes biosynthétisés à partir de l'acide  $\alpha$ -linoléique ou de l'acide hexadécatriénoïque sont présents de manière universelle dans le monde végétal, en particulier chez les plantes de rang supérieur. Ils exercent une multitude de rôles régulateurs tant du point de vue du bon fonctionnement, de la régulation cyclique saisonnière, ou de la protection des plantes (Schéma 2).

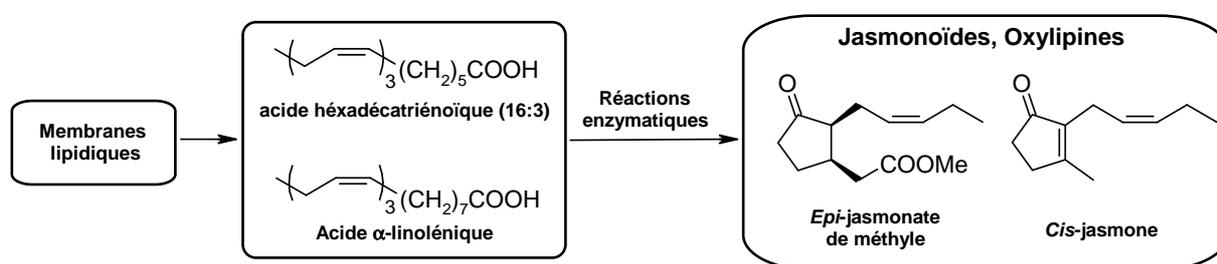


Schéma 2 : Biosynthèse des jasmonoïdes par dégradation des membranes lipidiques.

Récemment candidat pour le développement d'un médicament anticancéreux prometteur et convoité par l'industrie cosmétique depuis sa découverte, le jasmonate de méthyle a fait l'objet depuis plus de 40 ans d'intenses efforts de la part de nombreux laboratoires pour mettre au point une synthèse totale de cette molécule <sup>[4]</sup>.

En plus des jasmonoïdes produits par voie enzymatique, de nombreuses oxylipines structurellement proches ont été isolées chez les mammifères, les végétaux ou les algues. Il s'agit des prostaglandines, isoprostanes, neuroprostanes et phytoprostanes <sup>[5,6,7]</sup>.

Les prostaglandines, les prostacyclines et les thromboxanes sont biosynthétisés chez les mammifères à partir de l'acide arachidonique <sup>[8,9,10]</sup>. Les prostaglandines sont aussi

[4] Cohen, S.; Flescher, E. Methyl jasmonate: A plant stress hormone as an anti-cancer drug. *Phytochemistry*, **2009**, *70*, 1600-1609.

[5] Brinkmann, Y.; Oger, C.; Guy, A.; Durand T.; Galano, J. M. Total Synthesis of 15-D<sub>2t</sub>- and 15-epi-15-E<sub>2t</sub>-isoprostanes. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2411-2414.

[6] Milne, G. L.; Yin, H.; Morrow, J. D. Human Biochemistry of the Isoprostane Pathway. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 15533-15537.

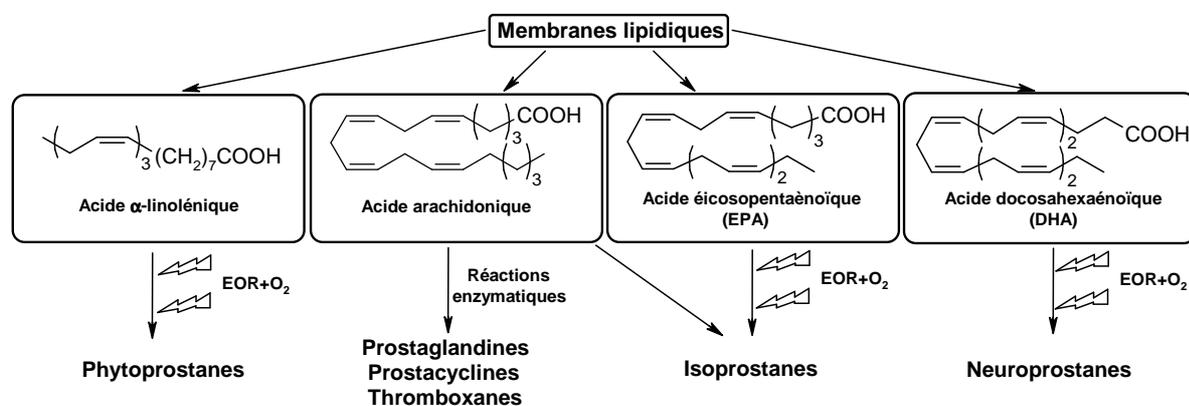
[7] Jahn, U.; Galano, J. M.; Durand, T. Beyond Prostagandins—Chemistry and Biology of cyclic Oxygenated Metabolites Formed by Free-Radical Pathways from Polyunsaturated Fatty Acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5894-5955.

[8] Nicolaou, K. C.; Ramphal, J. Y.; Petasis, N. A.; Serhan, C. N. Lipoxins and Related Eicosanoids: Biosynthesis, Biological Properties, and Chemical Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1991**, *30*, 1100-1116.

[9] Smith, W. L.; Marnett, L. J.; DeWitt, D. L. Prostaglandin and Thromboxan Biosynthesis. *Pharm. Ther.* **1991**, *49*, 153-179.

particulièrement présentes dans le corail *Plexaura homomalla* où environ 2-3% de la masse sèche contient la prostaglandine  $PGA_2$  [11,12]. Ces molécules liposolubles sont destinées à la sécrétion extracellulaire et jouent des rôles importants dans les organismes vivants : médiation de l'inflammation, régulateurs de la vasoconstriction ou de l'agrégation plaquettaire, le développement des cancers, etc [13].

Contrairement aux jasmonoïdes biosynthétisés par voie enzymatique, les phytoprostanes, isoprostanes et neuroprostanes structurellement proches des jasmonates représentent une large famille de composés dérivant de l'autooxydation d'acides gras polyinsaturés en présence d'espèces oxygénées réactives (EOR) (Schéma 3).



**Schéma 3 : Biosynthèse des prostaglandines, phytoprostanes, isoprostanes et neuroprostanes, un dénominateur commun, les membranes lipidiques.**

Les phytoprostanes sont présents uniquement au sein des algues et des plantes [14].

Quant aux isoprostanes présents dans les urines de mammifères et les neuroprostanes présents dans la matière grise cérébrale, ils constituent d'excellents marqueurs du stress

[10] Saibal Das, S.; Chandrasekar, S.; Yadav, J. S. Grée, R. Recent Developments in the Synthesis of Prostaglandins and Analogues. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3286-3337.

[11] Brash, A. R.; Baertschi, S. W.; Ingram, C. D.; Harris, T. M. On Non-cyclooxygenase Prostaglandin Synthesis in the Sea Whip Coral, *Plexaura homomalla*: An 8(R)-Lipoxygenase Pathway Leads to Formation of an  $\alpha$ -Ketol and a Racemic Prostanoid. *J. Biol. Chem.* **1987**, *262*, 15829-15839.

[12] Schneider, W. P.; Morge, R. A.; Henson, B. E. The Occurrence of 13,14-Dihydro and 13,14-Cis-Unsaturated Prostaglandins in the Coral, *Plexaura homomalla*. Synthesis of 13,14-*cis* Prostaglandin  $E_2$ , 15-Acetate Methyl Ester, and the 13,14-Cis Analogues of Prostaglandin  $F_2\alpha$  and Prostaglandin  $F_2\beta$ . *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6062-6066.

[13] Liu, X. H.; Kirschenbaum, A.; Weinstein, B. M.; Zaidi, M.; Yao, S.; Levine, A. C. Prostaglandin  $E_2$  modulates components of the Wnt signaling system in bone and prostate cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2010**, *394*, 715-720.

[14] Mueller, M. J. Archetype signals in plants: the phytoprostanes. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2004**, *7*, 441-448.

lipidique chez l'homme, en particulier dans les pathologies vasculaires ou la maladie d'Alzheimer<sup>[15,16,17,18]</sup>.

Les jasmonates de méthyle et certaines oxylipines sont non seulement présents dans le monde végétal mais aussi dans le monde marin, en particulier une algue rouge : le *Gelidium latifolium*<sup>[19]</sup>. Cette algue intertidale aussi connue sous le nom de *Gelidium spinosum* est une algue cartilagineuse de couleur rouge pourpre que l'on retrouve sur tous les océans du globe, des côtes de la mer adriatique, jusqu'aux côtes australiennes.

Cependant, ces métabolites bioactifs d'intérêt sont présents en quantités trop faibles dans le milieu naturel pour pouvoir faire l'objet d'une application à plus large échelle, malgré l'amélioration des techniques extractives. L'exploitation intensive des ressources naturelles en vue de valoriser certains métabolites pourrait provoquer un vrai désastre écologique, en particulier si ces ressources sont géographiquement isolées et en très faible quantité.

Afin de pallier ce problème d'approvisionnement, le défi des chimistes organiciens est alors de synthétiser ces molécules complexes. A ce titre, la préparation de molécules organiques a fait un bon fulgurant depuis le milieu du 19<sup>ème</sup> siècle. L'art de rivaliser d'ingéniosité, la patience, et la persévérance deviennent alors des qualités indispensables à la préparation de ces composés chimiques.

Ces molécules naturelles sont bien souvent utilisées dans la médecine traditionnelle, et comme source d'inspiration pour les chimistes en raison de leurs nombreuses propriétés pharmacophores ou cosmétiques. Ces substances constituent une source majeure de nouveaux médicaments. Il y a donc là toute une richesse à exploiter, d'autant plus que très peu de plantes, organismes marins et micro-organismes ont été étudiés d'un point de vue chimique et biologique. C'est donc dans le milieu marin que les chimistes vont trouver la plus grande chimiodiversité.

---

[15] Mas, E.; Michel, F.; Guy, A.; Bultel, V.; Falquet, Y.; Chardon, P.; Rossi, J. C.; Cristol, J. P.; Durand, T. Quantification of urinary F<sub>2</sub>-isoprostanes with 4(*RS*)-F<sub>4</sub>-neuroprostane as an internal standard using gas chromatography–mass spectrometry Application to polytraumatized patients. *J. Chromatogr. B*, **2008**, 872, 133-140.

[16] Brinkmann, Y.; Oger, C.; Guy, A.; Durant T. Galano, J. M. Total Synthesis of 15-D<sub>2</sub>- and 15-epi-15-E<sub>2</sub>-isoprostanes. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2411-2414.

[17] Cracowski, J. L.; Berdeaux, O.; Durand, T. Isoprostanes, biomarkers of lipid peroxidation in humans. Part 3: Biomarkers and mediators in vascular physiology and disease. *Pathol. Biol.* **2005**, 53, 364-368.

[18] Butterfield, D. A.; Bader Lange, M. L.; Sultana, R. Involvements of the lipid peroxidation product, HNE, in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. *Biochim. Biophys. Acta*, **2010**, 1801, 924-929.

[19] Krupina, M. V. Occurrence of Jasmonic Acid in the Red Alga *Gelidium latifolium*. *Z. Naturforsch.* **1991**, 46c, 1127-1129.

Les *épi*-jasmonate et *ent-épi*-jasmonate de méthyle, ou *cis*-jasmonates de méthyle présentent les activités les plus intéressantes tant du point de vue organoleptique que biologique. En effet, le fractionnement de ces mélanges par chromatographie et l'examen de chaque fraction a permis de montrer que seul l'un des stéréoisomères *cis* est responsable de l'odeur caractéristique de l'absolu de jasmin. Il présente donc un énorme intérêt, cela d'autant plus qu'à côté de ses propriétés olfactives caractéristiques, il possède également des propriétés phytohormonales.

De ce fait, une synthèse totalement stéréosélective de ces deux énantiomères constitue un challenge de choix pour un chimiste organicien puisqu'il n'existe à l'heure actuelle aucune description des activités antiprolifératives de chacun des stéréomères, et que seul l'un des deux épimères présente des propriétés organoleptiques caractéristiques.

Dans la continuité des travaux de recherche effectués au sein du laboratoire visant à isoler des molécules à visée thérapeutique issues du milieu marin, nous nous sommes intéressés à la valorisation du *Gelidium latifolium* et son application à la synthèse totale des *épi*-jasmonate et *ent-épi*-jasmonate de méthyle.

**CHAPITRE I :**  
**LES JASMONATES DE MÉTHYLE**  
**ÉTAT DE L'ART**

# PARTIE I :

## LES JASMONOÏDES DANS LE MILIEU NATUREL

### I.1. Origines, diversité, propriétés

#### I.1.1. Structure chimique et stéréochimie

##### I.1.1.1. Les épimères du jasmonate de méthyle

Les jasmonates de méthyle sont des cyclopentanones chirales possédant deux chaînons latéraux composés d'un ester méthylique d'une part, et d'une oléfine pentényle de stéréochimie (*Z*) d'autre part. Les deux centres chiraux en positions  $\alpha$  et  $\beta$  par rapport à la fonction cétone impliquent la présence possible de quatre stéréoisomères ou deux paires d'énantiomères (*3R,7S*)/(*3S,7R*) et (*3R,7R*)/(*3S,7S*) (Schéma 4).

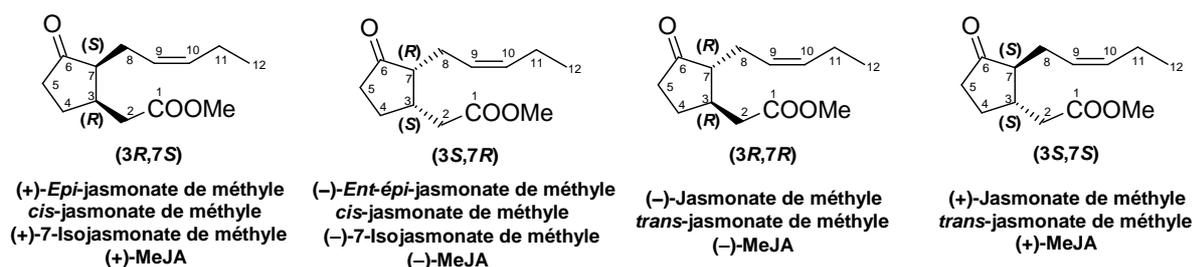


Schéma 4 : Les quatre stéréoisomères du jasmonate de méthyle.

De nombreuses nomenclatures et numérotations ont été adoptées pour les quatre stéréoisomères et leurs bioisostères oxylipidiques. Elles sont basées soit sur le cycle cyclopentane, soit sur la stéréochimie, soit sur l'acide gras duquel ils dérivent.

Au cours de ce chapitre, nous utiliserons la nomenclature des acides gras puisqu'elle reflète le mieux leur origine biosynthétique. Les jasmonates de méthyle de configuration *cis* seront désignés par *épi*-jasmonate et *ent-épi*-jasmonate de méthyle ou plus généralement *cis*-jasmonates de méthyle, les isomères *trans* seront désignés par (+)-jasmonate et (-)-jasmonate de méthyle ou *trans*-jasmonate de méthyle.

L'ensemble de cette famille sera désignée par « jasmonates ». Les termes « jasmonoïdes » ou « oxylipines » désigneront l'ensemble des composés structurellement et fonctionnellement proches.

### I.1.1.2. Les oxylipines au sein des plantes

L'acide *épi*-jasmonique, son ester méthylique, ainsi que les nombreux acides cyclopentanes carboxyliques (ou OPC) font partie de la même famille : les oxylipines. Ces oxylipines végétales sont des cyclopentanones (ou -ols) substituées par deux chaîons latéraux, un chaîon  $\alpha$  (chaîne comportant l'acide carboxylique) et un chaîon  $\omega$  (chaîne comportant l'alcényle) [20] (Schéma 5).

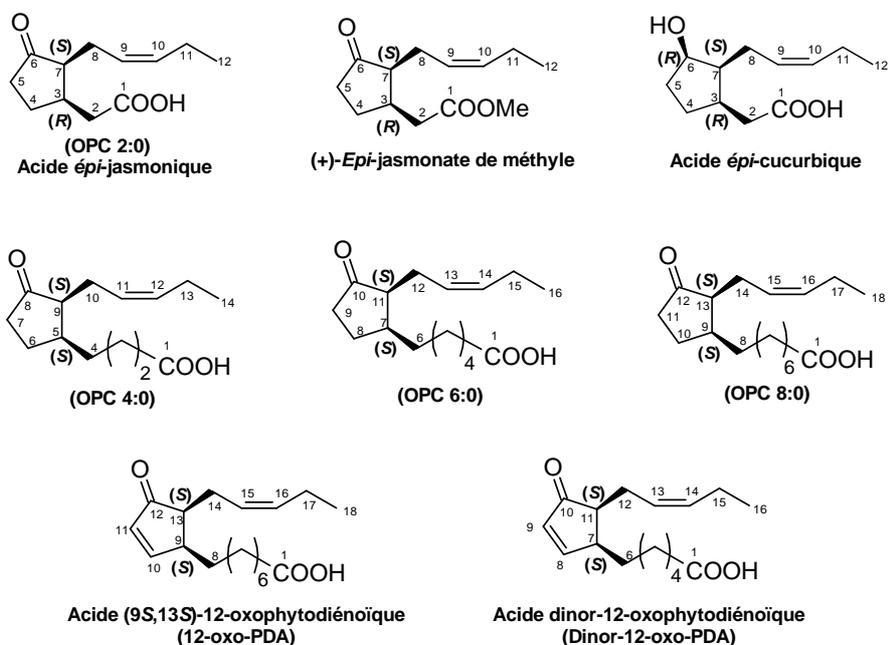


Schéma 5 : Exemples d'oxylipines retrouvées dans les végétaux terrestres et aquatiques, avec notamment l'OPC 2:0, ou acide *épi*-jasmonique.

Toutes ces oxylipines jouent un rôle essentiel dans la régulation et le bon fonctionnement des végétaux, en particulier en réponse à des attaques biotiques ou abiotiques.

[20] Mosblech, A.; Feussner, I.; Heilmann, I. Oxylipins: Structurally diverse metabolites from fatty acid oxidation. *Plant Physiol. Biochem.* **2009**, *47*, 511-517.

## I.1.2. Les jasmonoïdes et les oxylipines dans le milieu naturel

### I.1.2.1. Les jasmonoïdes et les oxylipines dans le milieu terrestre

Isolés pour la première fois en 1962 en tant que composant essentiel de l'huile de fleur de jasmin, *Jasminum grandiflorum* L., les stéréoisomères du jasmonate de méthyle sont des composés ubiquitaires de signalisation chez les plantes. C'est le premier rapport indiquant que les jasmonates de méthyle ont un effet régulateur sur la croissance des plantes. On retrouve aussi ces oxylipines en grande quantité dans le romarin *Rosmarinus officinalis* [21] (Figure 1).



Figure 1 : *Jasminum grandiflorum* L. (gauche) et *Rosmarinus officinalis* (droite).

Ultérieurement, le jasmonate de méthyle fut isolé à partir de nombreuses espèces de plantes en tant que promoteur de sénescence ou inhibiteur de croissance parmi d'autres phytohormones (éthylène, acide indole-3-acétique, acide salicylique, etc.) [22,23,24] (Schéma 6).

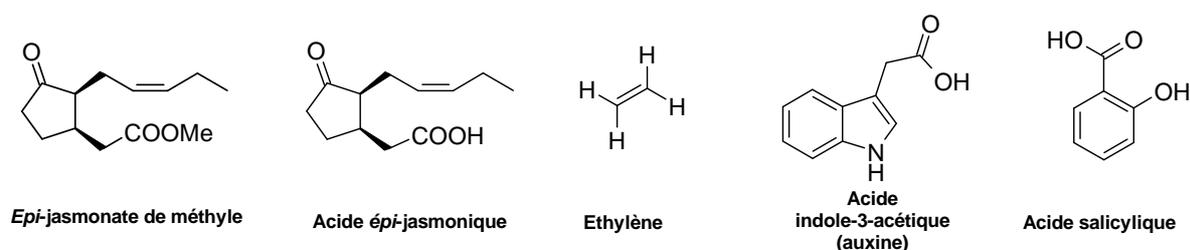


Schéma 6 : Principales phytohormones impliquées dans les mécanismes de défense des végétaux.

L'acide (-)-jasmonique fut quant à lui découvert en 1971 dans des filtrats de culture du champignon *Botryodiplodia theobromae* (*Lasiodiplodia theobromae*) [25]. L'acide jasmonique

[21] Demole, E.; Lederer, E.; Mercier, D. Isolement et détermination de la structure du jasmonate de méthyle, constituant odorant caractéristique de l'essence de jasmin. *Helv. Chim. Acta*, **1962**, *45*, 675-685.

[22] Yoshihara, T.; Greulich, F. *Comprehensive Natural Products Chemistry*, **1999**, *1*, 117-138.

[23] Yamaguchi, I.; Cohen, J. D.; Culler, A. H.; Quint, M.; Slovin, J. P.; Nakajima, M.; Yamaguchi, S.; Sakakibara, H.; Kuroha, T.; Hirai, N.; Yokota, T.; Ohta, H.; Kobayashi, Y.; Mori, H.; Sakagami, Y. *Comprehensive Natural Products II Chemistry and Biology*, **2010**, *4*, 9-125.

[24] Pieterse, C. M. J.; Leon-Reyes, A.; Van der Ent, S.; Van Wees, S. C. M. Networking by small-molecule hormones in plant immunity. *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 308-316.

[25] Aldridge, D. C.; Galt, S.; Giles, D.; Turner, W. B. Metabolites of *Lasiodiplodia theobromae*. *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 1623-1627.

et son ester méthylique constituent les deux éléments indispensables de la régulation phytohormonale.

L'acide *épi*-cucurbique est le dérivé alcoolique tout *cis* de l'acide *épi*-jasmonique. Il fut isolé de l'absolu de jasmin sous sa forme lactonisée : la  $\delta$ -jasmolactone [26]. Un autre épimère conjugué à l'isoleucine est aussi présent dans le pollen de *Pinus mugo* [27] (Schéma 7).

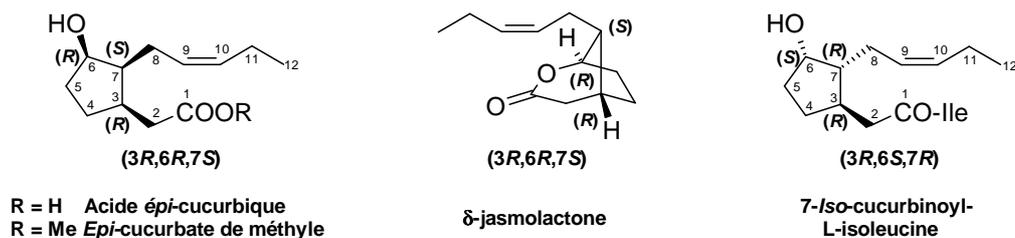


Schéma 7 : Les acides cucurbiques, leurs esters méthyliques, formes lactonisées et amino-conjuguées.

L'acide curcubique, ses dérivés glycosylés et/ou méthylés, furent quant à eux isolés des pépins de *Cucurbita pepo* L. [28,29] (Schéma 8).

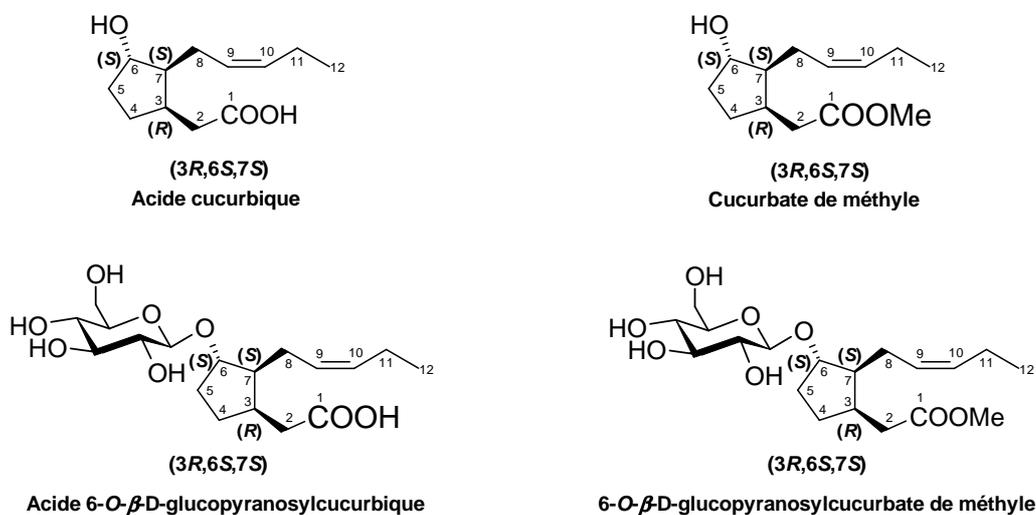


Schéma 8 : l'acide curcubique, ses dérivés glycosylés et/ou méthylés.

[26] Kaiser, R.; Lamparsky, D. Neue inhaltsstoffe des jasminbluetenabsolues mit cyclopentangeruest. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *38*, 3413-3416.

[27] Knöfel, H. D.; Sembdner, G. Jasmonates from pine pollen. *Phytochemistry*, **1995**, *38*, 569-571.

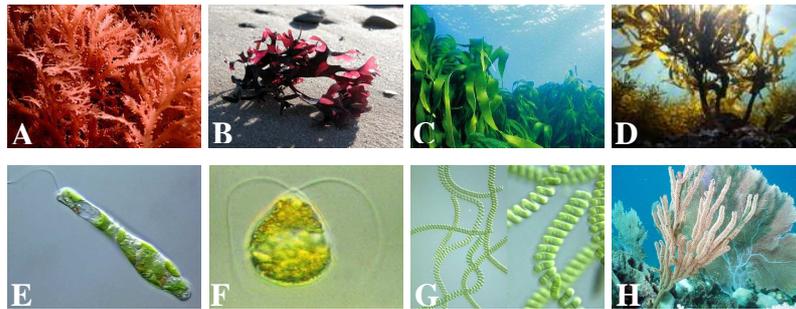
[28] Fukui, H.; Koshimizu, K.; Usuda, S.; Yamazaki, Y. Isolation of Plant Growth Regulators from Seeds of *Curcubita pepo* L. *Agric. Biol. Chem.* **1977**, *41*, 175-180.

[29] Fukui, H.; Koshimizu, K.; Yamazaki, Y.; Usuda, S. Structures of Plant Growth Inhibitors in Seeds of *Curcubita pepo* L. *Agric. Biol. Chem.* **1977**, *41*, 189-194.

### I.1.2.2. Les jasmonoïdes et les oxylipines dans le milieu marin

Contrairement au monde végétal, la quantification, le rôle, et les voies de signalisation des oxylipines et des jasmonates restent à ce jour mal connus dans les végétaux du monde marin. Les nombreuses oxylipines cyclopentaniques ou les jasmonates de méthyle volatiles sont retrouvés dans :

- Les algues marines rouges: *Gelidium latifolium*, *Chondrus crispus* <sup>[19,30]</sup>.
- Les algues marines brunes : *Laminaria digitata*, *Eisenia bicyclis* <sup>[31,32]</sup>.
- Les micro-algues: *Chlorella*, *Euglena Gracilis*, *Dunaliella salina* et *tertiolacta* <sup>[33,34,35]</sup>.
- Les cyanobactéries: *Spirulina* <sup>[33]</sup>.
- Les coraux : *Plexaura homomalla* <sup>[11,12]</sup> (Figure 2).



**Figure 2 :** *Gelidium latifolium* (A), *Chondrus crispus* (B), *Laminaria digitata* (C), *Eisenia bicyclis* (D), *Euglena gracilis* (E), *Dunaliella salina* (F), *Spirulina* (G), *Plexaura homomalla* (H).

Présents dans les algues, micro-algues, cyanobactéries, et coraux, les oxylipines et les jasmonoïdes pourraient jouer un rôle similaire à celui rencontré chez les végétaux de rang supérieur : réponses immunitaires précoces, induction de métabolites toxiques, mécanismes de défense, etc.

- 
- [30] Gaquerel, E.; Hervé, C.; Labrière, C.; Boyen, C.; Potin, P.; Salaün, J. P. Evidence for oxylipin synthesis and induction of a new polyunsaturated fatty acid hydroxylase activity in *Chondrus crispus* in response to methyljasmonate. *Biochim. Biophys. Acta*, **2007**, *1771*, 565-575.
- [31] Küpper, F. C.; Gaquerel, E.; Cosse, A.; Adas, F.; Peters, A. F.; Müller, D. G.; Kloareg, B.; Salaün, J.-P.; Potin, P. Free Fatty Acids and Methyl Jasmonate Trigger Defense Reactions in *Laminaria Digitata*. *Plant Cell Physiol*. **2009**, *50*, 789-800.
- [32] Kousaka, K.; Ogi, N.; Akazawa, Y.; Fujieda, M.; Yamamoto, Y.; Takada, Y.; Kimura, J. Novel Oxylipin Metabolites from the Brown Alga *Eisenia bicyclis*. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1318-1323.
- [33] Ueda, J.; Miyamoto, K.; Aoki, M.; Hirata, T.; Sato, T.; Momotani, Y. Identification of Jasmonic Acid in *Chlorella* and *Spirulina*. *Bull. Univ. Osaka Pref., Ser. B*, **1990**, *43*, 103-108.
- [34] Ueda, J.; Miyamoto, K.; Sato, T.; Momotani, Y. Identification of Jasmonic Acid from *Euglena gracilis* Z as a Plant Growth Regulator. *Agric. Biol. Chem.* **1991**, *55*, 275-276.
- [35] Fujii, S.; Yamamoto, R.; Miyamoto, K.; Ueda, J. Occurrence of jasmonic acid in *Dunaliella* (Dunaliellales, Chlorophyta). *Phycol. Res.* **1997**, *45*, 223-226.

## I.2. Biosynthèse des jasmonoïdes et oxylipines

Les jasmonoïdes composent une large famille au sein des oxylipines : l'acide 12-oxophytodiénoïque (12-oxo-PDA), le cucurbate de méthyle, les jasmonates, la *cis*-jasmone, l'acide *épi*-dihydrojasmonique, la (+)-coronatine, l'acide tubéronique (TA) et son équivalent glycolysé (TAG) ou lactonisé, les amino-conjugués en sont quelques exemples <sup>[36]</sup> (Schéma 9).

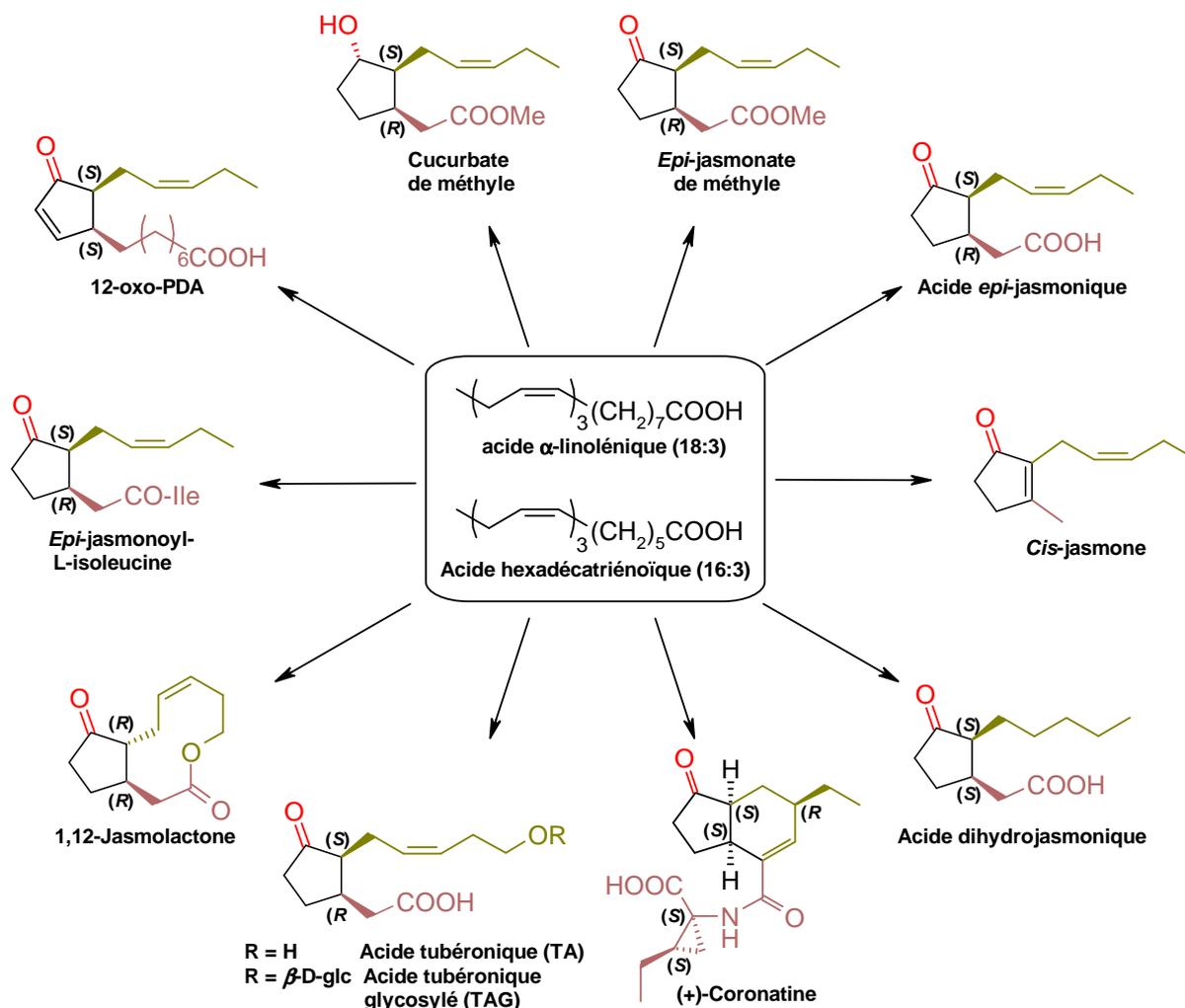


Schéma 9 : Métabolites de l'acide linoléique et jasmonoïdes.

Toutes ces oxylipines naturelles sont biosynthétisées à partir de deux acides gras polyinsaturés que l'on retrouve dans la composition des membranes cellulaires végétales : les acides  $\alpha$ -linoléique et hexadécatriénoïque.

[36] Göbel, C.; Feussner, I. Methods for the analysis of oxylipins in plants. *Phytochemistry*, **2009**, *70*, 1485-1503.

### I.2.1. Biosynthèse des *cis*-jasmonates de méthyle et des oxylipines végétales

L'acide *épi*-jasmonique et son ester sont issus de la voie « octadécanoïque ». Ce sont les oxylipines végétales les mieux connues puisque leur voie de biosynthèse et leur capacité à induire de nombreuses réponses de défense ont été largement étudiées. Au sein des plantes, la voie de biosynthèse linéaire des jasmonates à partir de l'acide  $\alpha$ -linoléinique fut clairement identifiée pour la première fois dans les années 1980 par Vick et Zimmerman en suivant le métabolisme *in vitro* du 12-oxo-PDA radiomarqué à l'oxygène 18 <sup>[37,38]</sup> (Schéma 10).

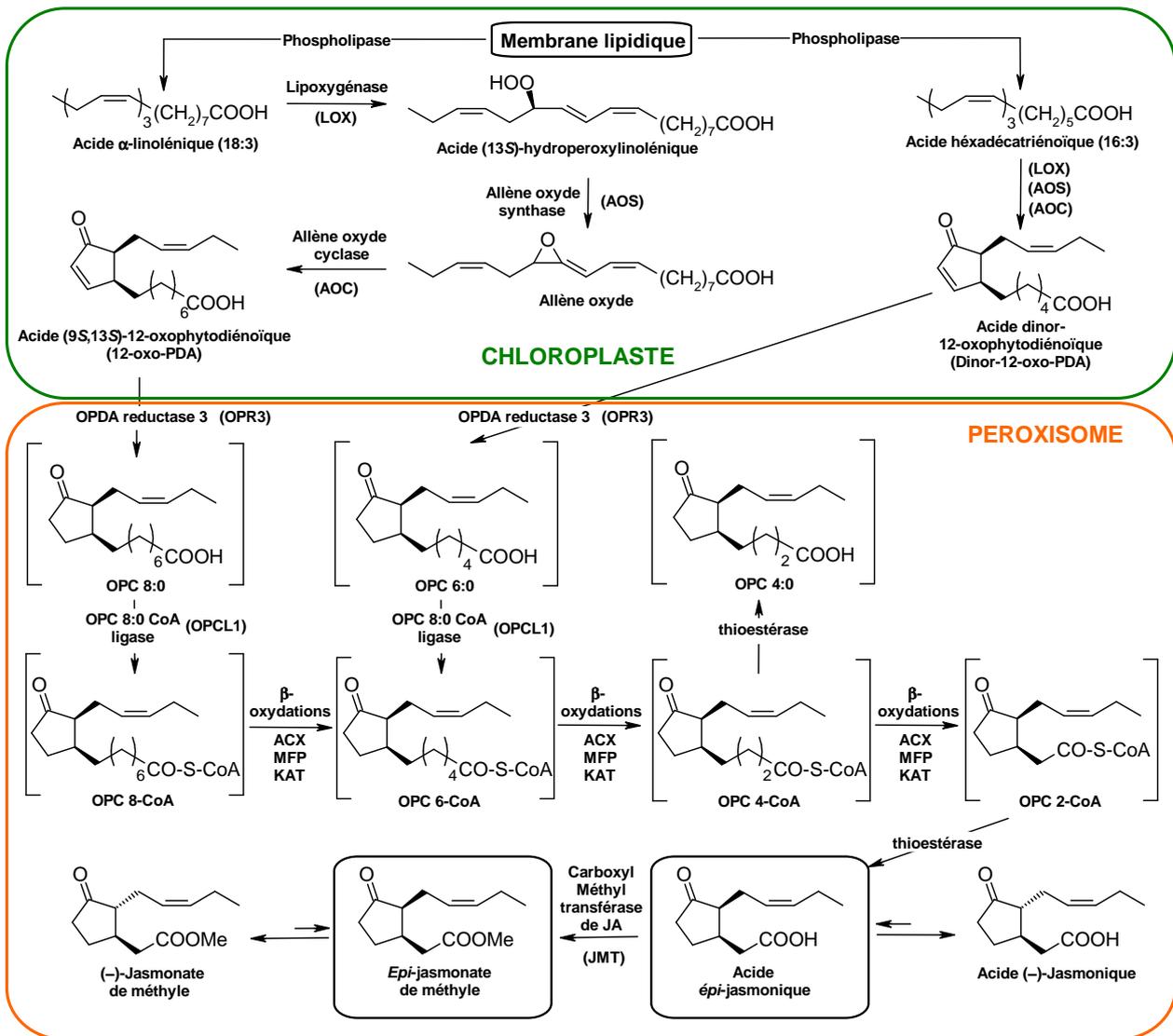


Schéma 10 : Séquence biosynthétique de l'*épi*-jasmonate de méthyle et de l'acide *épi*-jasmonique.

[37] Vick, B. A.; Zimmerman, D. C. The biosynthesis of jasmonic acid: A physiological role for plant lipoxygenase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1983**, *111*, 470-477.

[38] Vick, B. A.; Zimmerman, D. C., Biosynthesis of Jasmonic Acid by Several Plant Species. *Plant Physiol.* **1984**, *75*, 458-461.

En réponse à un stimulus, la biosynthèse des jasmonates et des oxylipines est initiée par la dégradation de la membrane cellulaire galactolipidique grâce à une phospholipase au sein des chloroplastes [39].

Après libération d'acide  $\alpha$ -linoléique, il s'en suit une cascade oxydante impliquant la lipoxygénase (LOX), l'allène oxyde synthase (AOS), puis cyclase (AOC), conduisant à un premier intermédiaire, l'acide (9*S*,13*S*)-12-oxophytodienoïque (12-oxo-PDA ou OPDA) [40,41]. En présence d'eau, l'allène oxyde intermédiaire peut se cycliser spontanément pour donner les deux énantiomères *cis* du 12-oxo-PDA [42]. A ce stade de la biosynthèse, l'AOC joue donc un rôle crucial dans l'établissement de la stéréochimie (9*S*,13*S*) du 12-oxo-PDA. Le 12-oxo-PDA cyclique insaturé est ensuite transporté vers les péroxisomes puis réduit par l'OPDA-réductase 3 (OPR3) en OPC 8:0.

L'OPC 8:0 préalablement activé sous la forme d'un coenzyme A par l'OPC 8-CoA ligase 1 (OPCL1) subit enfin une cascade de trois  $\beta$ -oxydations impliquant trois enzymes : une acyl-coenzyme A oxydase (ACX), une protéine multifonctionnelle (MFP), une cétoacyl-coenzyme A thiolase (KAT) [43,44,45,46,47].

On notera que l'intermédiaire OPC 6:0 peut être biosynthétisé avec les mêmes enzymes à partir d'une oxylipine différente, l'acide dinor-12-oxophytodiénoïque (dinor-12-oxo-PDA ou dnOPDA) dérivant de l'acide hexadécatriénoïque [48].

Les trois oxydations successives réduisent la longueur de la chaîne  $\alpha$  de l'oxylipine et permettent de synthétiser l'*épi*-jasmonoyl-CoA qui est enfin hydrolysé en acide *épi*-jasmonique

[39] Blée, E.; Joyard, J. Envelope Membranes from Spinach Chloroplasts Are a Site of Metabolism of Fatty Acid Hydroperoxides. *Plant Physiol.* **1996**, *110*, 445-454.

[40] Schaller, A.; Stintzi, A. Enzymes in jasmonate biosynthesis – Structure, function, regulation. *Phytochemistry*, **2009**, *70*, 1532-1538.

[41] Ivanov, I.; Heydeck, D.; Hofheinz, K.; Roffeis, J.; O'Donnell, V. B.; Kuhn, H.; Walther, M. Molecular enzymology of lipoxygenases. *Arch. Biochem. Biophys.* **2010**, *503*, 161-174.

[42] Brash, A. R.; Baertschi, S. W.; Ingram, C. D.; Harris, T. M. Isolation and characterization of natural allene oxides: unstable intermediates in the metabolism of lipid hydroperoxides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1988**, *85*, 3382-3386.

[43] Strassner, J.; Schaller, F.; Frick, U. B.; Howe, G. A.; Weiler, E. W.; Amrhein, N.; Macheroux, P.; Schaller, A. Characterization and cDNA-microarray expression analysis of 12-oxophytodienoate reductases reveals differential roles for octadecanoid biosynthesis in the local versus the systemic wound response. *Plant J.* **2002**, *32*, 585-601.

[44] Reumann, S.; Ma, C.; Lemke, S.; Babujee, L. AraPerox. A Database of Putative Arabidopsis Proteins from Plant Peroxisomes. *Plant Physiol.* **2004**, *136*, 2587-2608.

[45] Pedersen, L.; Henriksen, A. Acyl-CoA Oxidase 1 from Arabidopsis thaliana. Structure of a Key Enzyme in Plant Lipid Metabolism. *J. Mol. Biol.* **2005**, *345*, 487-500.

[46] Delker, C.; Zolman, B. K.; Miersch, O.; Wasternack, C. Jasmonate biosynthesis in *Arabidopsis thaliana* requires peroxisomal  $\beta$ -oxidation enzymes – Additional proof by properties of *pex6* and *aim1*. *Phytochemistry*, **2007**, *68*, 1642-1650.

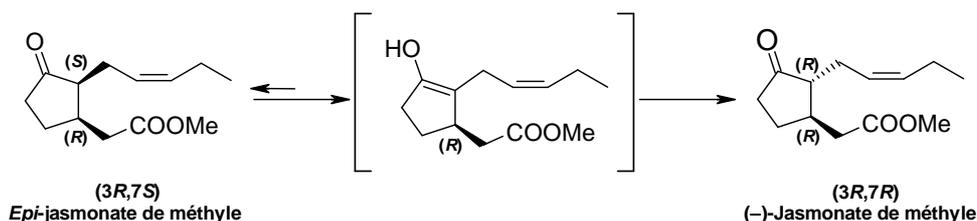
[47] Sundaramoorthy, R.; Micossi, E.; Alphey, M. S.; Germain, V.; Bryce, J. H.; Smith, S. M.; Leonard, G. A.; Hunter, W. N. The Crystal Structure of a Plant 3-Ketoacyl-CoA Thiolase Reveals the Potential for Redox Control of Peroxisomal Fatty Acid  $\beta$ -Oxidation. *J. Mol. Biol.* **2006**, *359*, 347-357.

[48] Weber, H.; Vick, B. A.; Farmer, E. E. Dinor-oxophytodiénoic acid: A new hexadecanoid signal the jasmonate family. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1997**, *94*, 10473-10478.

en présence d'une thioestérase. L'ester méthylique correspondant est alors obtenu par l'action de la carboxyl méthyltransférase de l'acide jasmonique (JMT) [49].

### I.2.2. Degré d'épimérisation de l'épi-jasmonate de méthyle au sein des plantes

Lors de la biosynthèse de l'épi-jasmonate de méthyle ou de son énantiomère, la position  $\alpha$  de la cyclopentanone est susceptible de s'épimériser sous la forme *trans* grâce à un équilibre céto-énolique (Schéma 11).



**Schéma 11 : Équilibre céto-énolique et épimérisation de l'épi-jasmonate de méthyle (un énantiomère représenté)**

Parmi les différents métabolites de la famille des jasmonoïdes, seul le cucurbate de méthyle, le 12-oxo-PDA, et l'acide tubéronique (cf. Schéma 9) ne peuvent subir cette épimérisation en conditions neutres ou légèrement acides [50].

Ainsi, en fonction de la source naturelle utilisée, l'extraction de l'épi-jasmonate de méthyle ou de son acide à partir d'une source naturelle peut donner des mélanges très variables des stéréoisomères *cis*-(3R,7S) et *trans*-(3R,7R). Le degré d'épimérisation de l'épi-jasmonate de méthyle au sein des plantes reste cependant à clarifier. En modifiant leurs protocoles d'extractions, plusieurs équipes furent en mesure d'isoler l'épi-jasmonate de méthyle avec des ratios des isomères *cis/trans* variant de 35:65 à 95:5 [51,52].

De plus, en milieu alcalin, l'épimérisation est fortement favorisée tandis qu'en conditions légèrement acides, l'isomérisation est beaucoup plus lente.

[49] Seo, H. S.; Song, J. T.; Cheong, J. J.; Lee, Y. H.; Lee, Y. W.; Hwang, I.; Lee, J. S.; Choi, Y. D. Jasmonic acid carboxyl methyltransferase: A key enzyme for jasmonate-regulated plant responses. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **2001**, *98*, 4788-4793.

[50] Ainaï, T.; Matsumi, M.; Kobayashi, Y. Efficient Total Synthesis of 12-oxo-PDA and OPC-8:0. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7825-7832.

[51] Hamberg, M.; Gardner, H. W. Oxylin pathway to jasmonates: biochemistry and biological significance. *Biochim. Biophys. Acta*, **1992**, *1165*, 1-18.

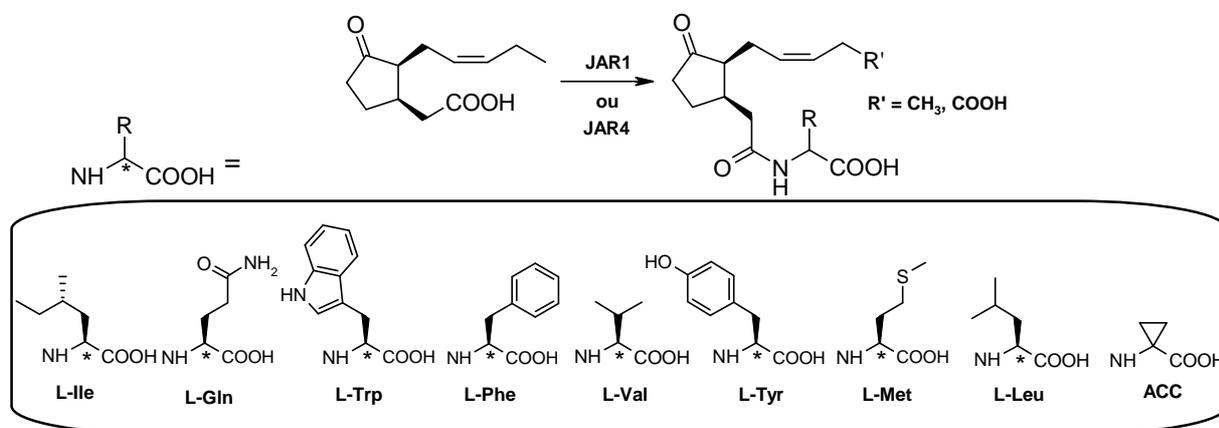
[52] Nishida, R.; Acree, T. E. Isolation and characterization of methyl epijasmonate from lemon (*Citrus limon* Burm.). *J. Agric. Food Chem.* **1984**, *32*, 1001-1003.

Aux vues de ces résultats, l'*épi*-jasmonate de méthyle serait la forme biosynthétique majoritaire. Au sein des plantes, les épimères *trans* pourraient être utilisés pour l'atténuation du signal afin d'éviter une réponse physiologique exagérée [53]. Les épimères du jasmonate du méthyle ne sont pas les seuls métabolites biosynthétisés.

### I.2.3. Biosynthèse enzymatique des dérivés amino-conjugués de l'acide *épi*-jasmonique

Les nombreux dérivés amino-conjugués furent isolés pour la première fois à partir de *Gibberella fujikuroi* [54] et *Vicia faba* [55,56], et sont particulièrement présents dans les fruits, les feuilles, et les fleurs des plantes. Ils sont biosynthétisés à partir de l'acide *épi*-jasmonique par l'action de deux enzymes : Jasmonate Résistante 1 ou 4 (JAR1 ou 4) [57].

La conjugaison avec des acides aminés de stéréochimie (*S*) uniquement compose la principale famille de composés. Des isomères de la *N*-(+)-7-*épi*-jasmonoyl-L-isoleucine comportant un acide carboxylique ou un groupement hydroxyle sur la chaîne ω ont aussi été identifiés [58] (Schéma 12).



**Schéma 12 : Séquence biosynthétique des principaux dérivés amino-conjugués de l'acide *épi*-jasmonique par JAR1 et 4.**

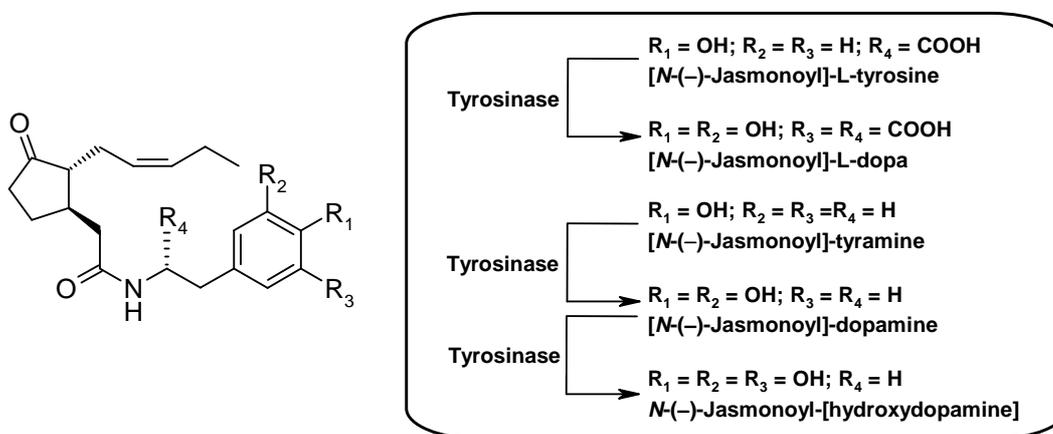
- [53] Lauchli, R.; Boland, W. Indanoyl amino acid conjugates: tunable elicitors of plant secondary metabolism. *Chem. Rec.* **2003**, *3*, 12-21.  
 [54] Cross, B. E.; Webster, G. R. B. New metabolites of *Gibberella fujikuroi*. Part XV. *N*-jasmonoyl- and *N*-dihydrojasmonoyl-isoleucine. *J. Chem. Soc. C*, **1970**, 1839-1842.  
 [55] Brückner, C.; Kramell, R.; Schneider, G.; Schmidt, J.; Preiss, A.; Sembdner, G.; Schreiber, K. *N*-[(-)-Jasmonoyl]-*s*-tryptophan and a related tryptophan conjugate from *Vicia faba*. *Phytochemistry*, **1988**, *27*, 275-276.  
 [56] Brückner, C.; Kramell, R.; Schneider, G.; Knofel, H. D.; Sembdner, G.; Schreiber, K. *N*-[(-)-Jasmonoyl]-*S*-tyrosine: A conjugate of jasmonic acid from *Vicia faba*. *Phytochemistry*, **1986**, *25*, 2236-2237.  
 [57] Staswick, P. E.; Serban, B.; Rowe, M.; Tiryaki, I.; Maldonado, M. T.; Maldonado, M. C.; Suza, W. Characterization of an Arabidopsis Enzyme Family That Conjugates Amino Acids to Indole-3-Acetic Acid. *Plant Cell*, **2005**, *17*, 616-627.  
 [58] Glauser, G.; Grata, E.; Dubugnon, L.; Rudaz, S.; Farmer, E. E.; Wolfenfer, J. L. Spatial and temporal dynamics of jasmonate synthesis and accumulation in *Arabidopsis* in response to wounding. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 16400-16407.

Enfin, JAR1 catalyse aussi la conjugaison à un acide aminé non chiral, l'acide aminocyclopropane carboxylique (ACC) au sein d'*Arabidopsis Thaliana* [59].

En purifiant les différents épimères des *N*-jasmonoyl-L-isoleucines, Fonseca *et al.* mettent en évidence que seule la *N*-(+)-7-épi-jasmonoyl-L-isoleucine dérivée de l'acide épi-jasmonique serait la molécule endogène bioactive. En effet, seul le stéréoisomère de configuration *cis* est capable d'induire la transcription de gènes déclenchant les mécanismes défensifs au sein des plantes [60].

D'autres composés arylamino-conjugués minoritaires furent aussi isolés de *Petunia hybrida* ou de *Vicia faba* [61,62]. Ils représentent une modulation aromatique intéressante de la structure des jasmonoïdes. Selon les auteurs, la tyrosinase connue pour hydroxyler la L-tyrosine en L-dopa permet d'hydroxyler :

- La *N*-(-)-jasmonoyl-L-tyrosine en *N*-(-)-jasmonoyl-L-dopa.
  - La *N*-(-)-jasmonoyl-tyramine en *N*-(-)-jasmonoyl-dopamine puis -hydroxydopamine
- (Schéma 13).



**Schéma 13 : Métabolites biosynthétiques amino-conjugués aromatiques de l'acide (-)-jasmonique.**

[59] Staswick, P. E.; Tiryaki, I. the Oxylipin Signal Jasmonic Acid Is Activated by an Enzyme That Conjugates It to Isoleucine in Arabidopsis. *Plant Cell*. **2004**, *16*, 2117-2127.

[60] Fonseca, S.; Chini, A.; Hamberg, M.; Adie, B.; Porzel, A.; Kramell, R. Miersch, O.; Wasternack, C.; Solano, R. (+)-7-iso-Jasmonoyl-L-isoleucine is the endogenous bioactive jasmonate. *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 344-350.

[61] Miersch, O.; Knöfel, H. D.; Schmidt, J.; Kramell, R.; Parthier, B. A jasmonic acid conjugate, *N*-[(-)-Jasmonoyl]-tyramine, from *Petunia* pollen. *Phytochemistry*, **1998**, *47*, 327-329.

[62] Kramell, R.; Schmidt, J.; Herrmann, G.; Schliemann, W. *N*-(Jasmonoyl)tyrosine-Derived Compounds from Flowers of Broad Beans (*Vicia faba*). *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1345-1349.

Hormis le rôle joué par la *N*-(+)-7-*épi*-jasmonoyl-L-isoleucine, le rôle exact des autres jasmonoïdes amino-conjugués reste à l'heure actuelle mal connu.

#### I.2.4. Autres jasmonoïdes biosynthétiques

Au moins deux types de jasmonoïdes hydroxylés naturels sont connus. L'acide *épi*-jasmonique hydroxylé en position 11 fut isolé de *Botryodiplodia theobromae*, tandis que le dérivé hydroxylé en position 12 (acide tubéronique, TA) fut extrait sous la forme de la lactone à partir de *Jasminum grandiflorum* L. [63,64] (Schéma 14).

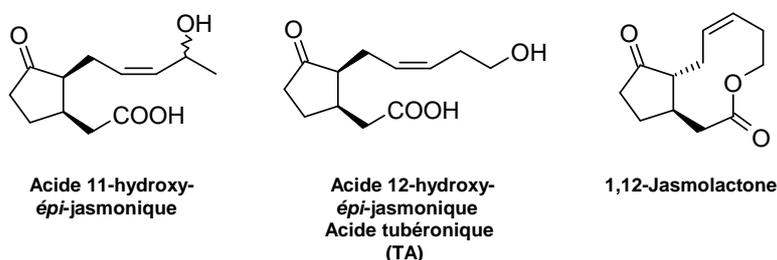


Schéma 14 : Métabolites hydroxylés de l'acide *épi*-jasmonique.

Le dérivé glycosylé de l'acide tubéronique (TAG), son ester méthylique (TAG-Me), et d'autres glycoesters furent isolés des feuilles de *Solanum tuberosum* (pomme de terre) et de cultures de cellules de tabac [65,66,67] (Schéma 15).

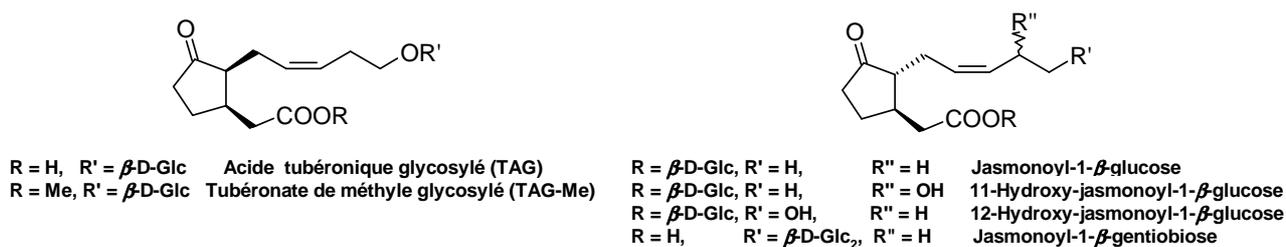


Schéma 15 : Métabolites glycosylés et/ou hydroxylés de l'acide *épi*-jasmonique et son ester méthylique.

[63] Miersch, O.; Schneider, G. Sembdner, G. Hydroxylated jasmonic acid and related compounds from *Botryodiplodia Theobromae*. *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 4049-4051.

[64] Demole, E.; Wilhalm, B.; Stoll, M. Propriétés et structure de la cétolactone C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> de l'essence de jasmin (*Jasminum grandiflorum* L.). *Helv. Chim. Acta*, **1964**, *47*, 1152-1159.

[65] Koda, Y.; Omer, E. S. A.; Yoshihara, T.; Shibata, H.; Sakamura, S.; Okazawa, Y. Isolation of a Specific Potato Tuber-Inducing Substance from Potato Leaves. *Plant Cell Physiol.* **1988**, *29*, 1047-1051.

[66] Šimko, I.; Omer, E. A.; Ewing, E. E.; McMurry, S.; Koch, J. L.; Davies, P. J. Tuberonic (12-OH-jasmonic) acid glucoside and its methyl ester in potato. *Phytochemistry*, **1996**, *43*, 727-730.

[67] Swiatek, A.; Dongen, W. V.; Esmans, E. L.; Onckelen, H. V. Metabolic Fate of Jasmonates in Tobacco Bright Yellow-2 Cells. *Plant Physiol.* **2004**, *135*, 161-172.

L'acide tubéronique et ses dérivés glycosylés sont connus pour provoquer l'induction de la croissance de tubercules <sup>[68]</sup>. Cependant, il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée ayant permis d'identifier clairement la biosynthèse des nombreux dérivés hydroxylés ou glycoconjugués des oxylipines, bien qu'une  $\beta$ -glucosidase catalysant l'hydrolyse du TAG en acide tubéronique ait été identifiée <sup>[69]</sup>.

D'autres oxylipines galactosylées comportant les motifs 12-oxo-PDA et dinor-12-oxo-PDA ont été isolées d'*Arabidopsis thaliana* : les Arabidopsides A, B, C, et D <sup>[70,71]</sup> (Schéma 16).

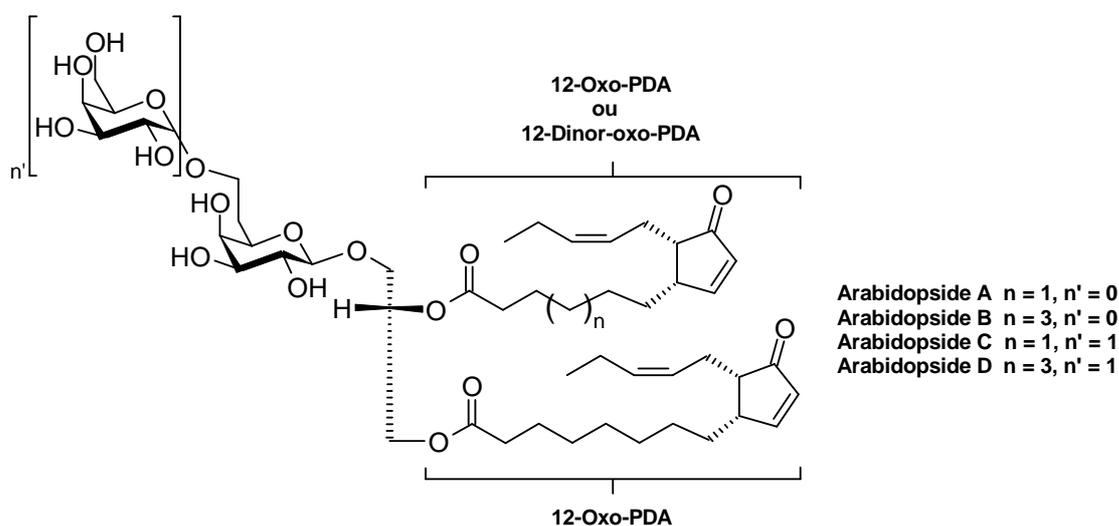


Schéma 16 : Métabolites mono- et digalactosylés du 12-oxo-PDA, et du 12-dinor-oxo-PDA.

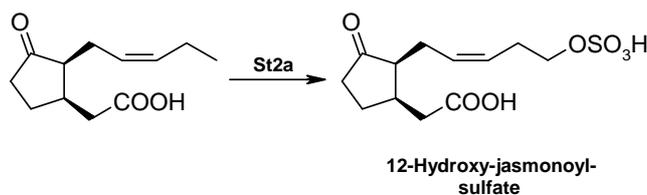
De nombreux points restent encore à élucider sur la biosynthèse des jasmonoïdes polyglycosylés, décarboxylés etc. Bien que ces composés aient été identifiés et caractérisés, seules quelques enzymes catalysant la biosynthèse de ces métabolites ont été isolées et clonées : JAR1 et 4, JMT, et une sulfotransférase (St2a) catalysant la sulfatation de l'acide 12-hydroxy-*épi*-jasmonique en sulfate de 12-hydroxy-jasmonoyle <sup>[21]</sup> (Schéma 17).

[68] Yoshihara, T.; Omer, E. S. A.; Koshino, H.; Sakamura, S.; Kikuta, Y.; Koda, Y. Structure of a Tuber-inducing Stimulus from Potato Leaves (*Solanum tuberosum* L.) *Agric. Biol. Chem.* **1989**, *53*, 2835-2837.

[69] Wakuta, S.; Hamada, S.; Ito, H.; Matsuura, H.; Nabeta, K.; Matsui, H. Identification of a  $\beta$ -glucosidase hydrolyzing tuberonic acid glucoside in rice (*Oryza sativa* L.). *Phytochemistry*, **2010**, *71*, 1280-1288.

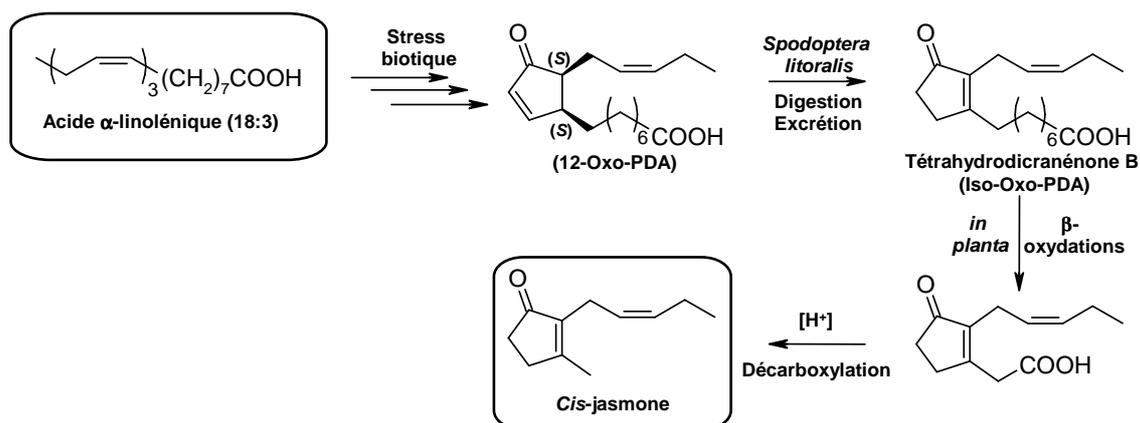
[70] Hisamatsu, Y.; Goto, N.; Hasegawa, K.; Shigemori, H. Arabidopsides A and B, two new oxylipins from *Arabidopsis thaliana*. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5553-5555.

[71] Hisamatsu, Y.; Goto, N.; Sekiguchi, M.; Hasegawa, K.; Shigemori, H. Oxylipins Arabidopsides C and D from *Arabidopsis thaliana*. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 600-603.

Schéma 17 : Sulfatation de l'acide *épi*-jasmonique.

De même, la réduction de l'acide *épi*-jasmonique permettant la biosynthèse d'acide dihydro-*épi*-jasmonique est un processus nécessitant d'être clarifié, bien que le composé ait été clairement identifié au sein *Giberella fujikuroi* [54].

Enfin, la biosynthèse de la *cis*-jasmonone s'effectue selon le même schéma que celui de l'acide *épi*-jasmonique avec une dernière étape de décarboxylation, probablement catalysée en milieu acide. Cependant, la biosynthèse résulterait aussi d'un mécanisme bien particulier puisque Schultze *et al.* mettent en évidence qu'une enzyme digestive de la larve *Spodoptera littoralis* de la famille des lépidoptères se nourrissant de *Phaseolus lunatus* (haricots de lima) serait responsable de l'étape d'isomérisation du 12-oxo-PDA en tétrahydrodicranénone B (*iso*-oxo-PDA). Le suivi enzymatique de l'isomère deutérié a permis de démontrer que la molécule excrétée par la larve rentre de nouveau dans le processus de biosynthèse végétale (cf. Schéma 10) puis serait dérivé sous la forme de *cis*-jasmonone volatile selon le mécanisme usuel [72] (Schéma 18).

Schéma 18 : Biosynthèse de la *cis*-jasmonone.

[72] Schulze, B.; Dabrowska, P.; Boland, W. Rapid Enzymatic Isomerization of 12-Oxophytodienoic Acid in the Gut of Lepidopteran Larvae. *Chembiochem*, 2007, 8, 208-216.

### I.3. Propriétés et fonctions des jasmonates de méthyle

#### I.3.1. Propriétés organoleptiques des jasmonates : applications en parfumerie

De nos jours, l'huile essentielle de jasmin et ses substitués synthétiques sont des ingrédients clé employés de la préparation de parfums de haute qualité. Les notes fruitées, boisées, vertes, florales, ou ambrées des parfums résultent d'un mélange complexe de composés chiraux ou insaturés <sup>[73]</sup> (Schéma 18).

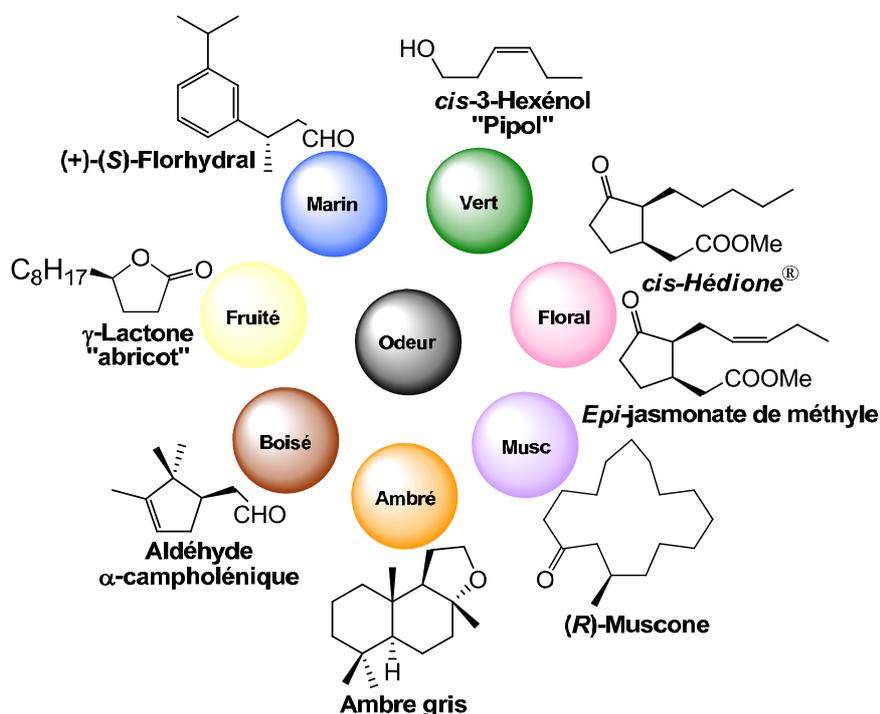


Schéma 19 : Familles d'odeurs et molécules chirales <sup>[74]</sup>.

Les propriétés organoleptiques des molécules peuvent fortement varier au sein d'une même paire d'énantiomères ou lorsque qu'il y a une légère modification du squelette de la molécule <sup>[75,76,77]</sup>. L'exemple le plus connu est probablement celui du jasmonate de méthyle dont seul un des énantiomères *cis* possède l'agréable odeur de jasmin. Les autres épimères ne possèdent qu'une faible odeur.

[73] Kraft, P.; Bajgrowicz, J. A.; Denis, C.; Fráter, G. Odds and Trends: Recent Developments in the Chemistry of Odorants. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2980-3010.

[74] Saudan, L. A. Hydrogenation Processes in the Synthesis of Perfumery Ingredients. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1309-1319.

[75] Bentley, R. The Nose as a Stereochemist. Enantiomers and Odor. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4099-4112.

[76] Kiyota, H.; Koike, T.; Higashi, E.; Oritani, T. Syntheses and odour descriptions of cyclopropanated compounds 1. *Flavour Fragr. J.* **2001**, *16*, 175-179.

[77] Kiyota, H.; Koike, T.; Higashi, E.; Oritani, T. Syntheses and odour descriptions of cyclopropanated compounds 2. *Flavour Fragr. J.* **2002**, *17*, 267-271.

### I.3.1.1. Seuils de détection olfactive des stéréoisomères du jasmonate de méthyle

En 1985, l'équipe d'Acree *et al.* entreprennent la séparation des différents stéréoisomères du jasmonate de méthyle en se basant sur la séparation des diastéréomères du jasmonate de bornyle <sup>[78,79]</sup> (Schéma 20).

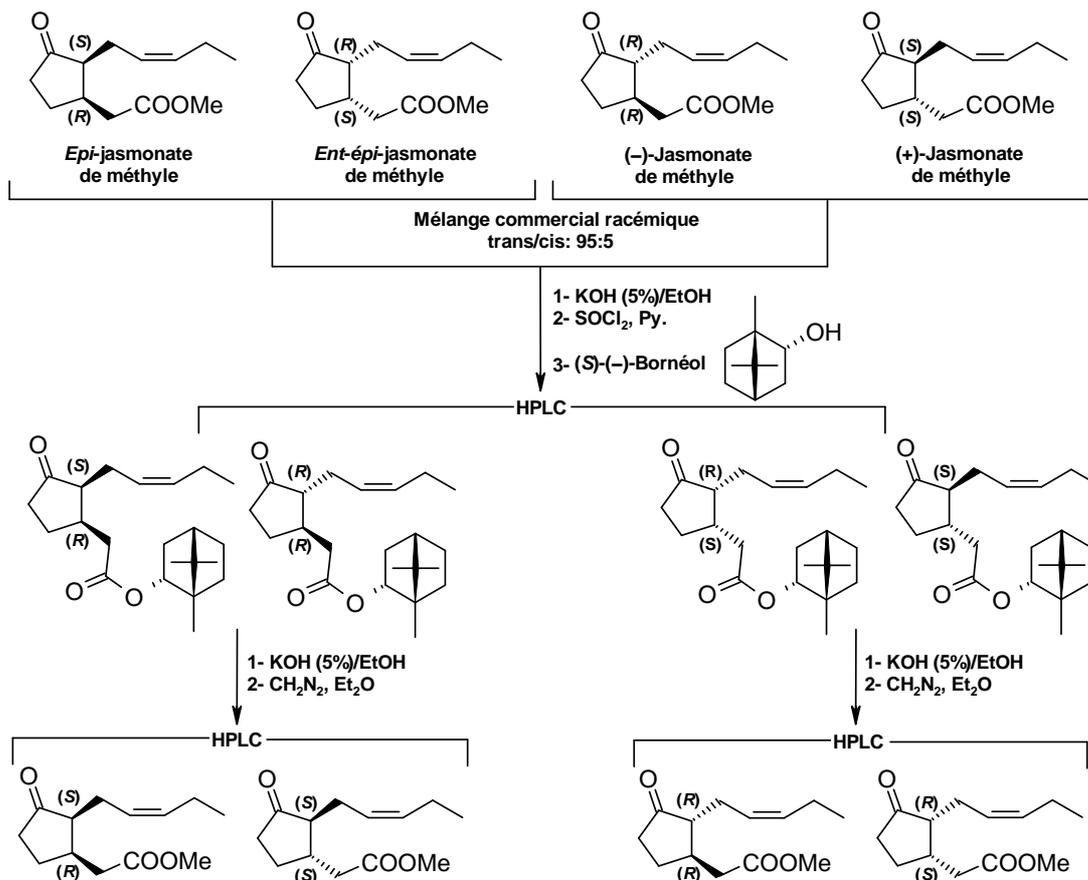


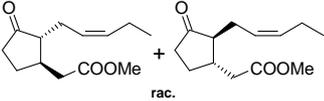
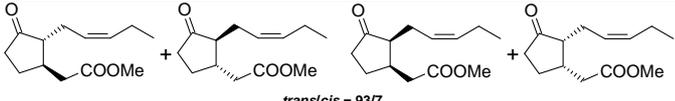
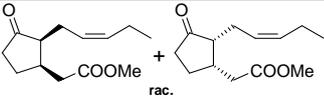
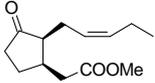
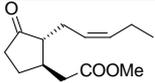
Schéma 20 : Méthodologie de résolution HPLC des jasmonates méthyle par dérivation en jasmonate de (S)-(-)-bornyle.

Les résultats obtenus par l'équipe d'Acree pour les seuils de détection après purification sur HPLC sont résumés dans le tableau suivant (Tableau 1).

[78] Nishida, R.; Acree, T. E.; Fukami, H. Optical Resolution of Methyl Jasmonate and Methyl Epijasmonate. *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 769-772.

[79] Acree, T. E.; Nishida, R.; Fukami, H. Odor Thresholds of the Stereoisomers of Methyl Jasmonate. *J. Agric. Food Chem.* **1985**, *33*, 425-427.

Tableau 1 : Seuils de détection des différents stéréoisomères du jasmonate de méthyle.

Molécule	Structure	Seuil de détection de l'odeur (ng/mL)
(-)-Jasmonate de méthyle (+)-Jasmonate de méthyle	 rac.	5700
Mélange commercial	 <i>trans/cis</i> = 93/7	90
<i>Epi</i> -jasmonate de méthyle + <i>Ent-épi</i> -jasmonate de méthyle	 rac.	13
<i>Epi</i> -jasmonate de méthyle		3
(-)-Jasmonate de méthyle		>70

Compte tenu de son fort potentiel olfactif avec un seuil de détection de 3 ng/mL et de sa forte valeur ajoutée dans l'industrie cosmétique, les industriels durent mettre au point une synthèse efficace de l'*épi*-jasmonate de méthyle ou d'un composé structurellement proche ayant les mêmes propriétés organoleptiques.

### I.3.1.2. Synthèses totales de la *cis*-Hédione® et de la Paradisone®

La *cis*-Hédione®, ou (+)-*cis*-dihydrojasmonate de méthyle, brevetée en 1962 est obtenue de façon industrielle, à partir de la cyclopenténone  $\alpha$ -substituée par un chaînon pentyle [80,81].

La condensation de l'énolate de l'acétate de méthyle, ou une réaction de Réformatsky sur la cyclopenténone  $\alpha$ -substituée, suivie d'une oxydation de Jones fournissent le  $\beta$ -oxoester insaturé. Une hydrogénation asymétrique en milieu homogène en présence d'un catalyseur à base ruthénium et d'une diphosphine chirale permet d'isoler la molécule odorifère sous la

[80] Chapuis, C.; Büchi, G. H.; Wüest, H. Synthesis of *Cis-Hedione*® and Methyl Jasmonate via Cascade Baylis-Hillman Reaction and Claisen Ortho Ester Rearrangement. *Helv. Chim. Acta*, **2005**, 88, 3069-3088.

[81] Dobbs, D. A.; Vanhessche, K. P. M.; Brazi, E.; Rautenstrauch, V.; Lenoir, J. Y.; Genêt, J. P.; Wiles, J.; Bergens, S. H. Industrial synthesis of (+)-*cis*-Methyl- Dihydrojasmonate by Enantioselective Catalytic Hydrogenation; Identification of the Precatalyst [Ru(-)-Me-Duphos(H)-( $\eta^5$ -1,3,5-cyclooctatriene)](BF<sub>4</sub>). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1992-1995.

forme d'un mélange stable des isomères *cis/trans* de 98:2. La Paradisone<sup>®</sup> représente à l'heure actuelle le composé le plus abouti de la société Firmenich avec un excès énantiomérique d'environ 88% et un ratio diastéréomérique 98:2 [82] (Schéma 21).

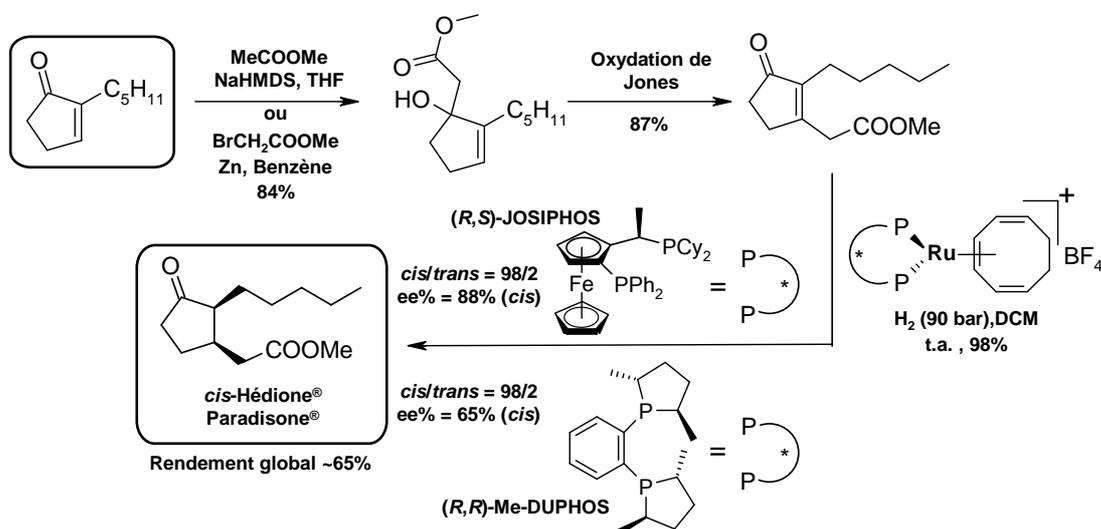


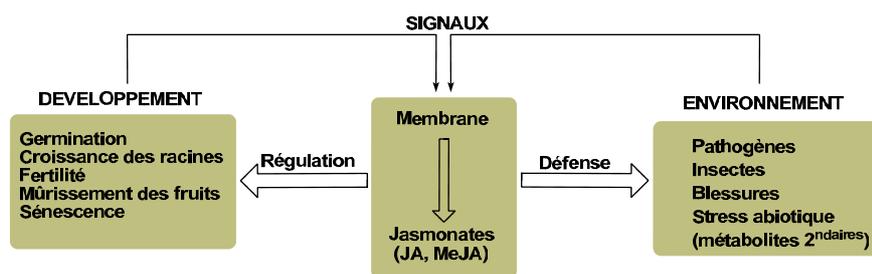
Schéma 21 : Synthèse totale de la *cis*-Hédione<sup>®</sup> par hydrogénation asymétrique homogène d'un  $\beta$ -oxoester insaturé.

Avec sa forte note de jasmin proche de celle de l'*épi*-jasmonate de méthyle, la *cis*-Hédione<sup>®</sup> et la Paradisone<sup>®</sup> sont devenus des composants de choix pour l'industrie des parfumeurs (*CK One* de Calvin Klein, *Romance* de Ralph Lauren, *Eau Sauvage* de Christian Dior, etc.). Cette réaction constitue l'une des plus importantes applications industrielles de l'hydrogénation asymétrique par catalyse homogène.

### I.3.2. Rôle chez les végétaux

Sans toutefois rentrer dans des considérations de biochimie végétale ou de phylogénétique, nous présentons ici quelques unes des fonctions essentielles des jasmonates en tant que phytohormone [22,23]. Au sein des végétaux, les jasmonates de méthyle et les oxylipines jouent deux rôles principaux. La régulation de la croissance et du développement mais aussi l'induction de mécanismes de défense (Schéma 22).

[82] Dobbs, D. A.; Vanhessche, K. P. M.; Rautenstrauch, V. Ruthenium catalysts and their use in the asymmetric hydrogenation of weakly coordinating substrates. World Patent WO9852687, 1998 (Firmenich SA).



**Schéma 22 : Rôle ubiquitaire des jasmonates de méthyle et des oxylipines : contrôle de la croissance et du développement et défense contre les stress biotiques et abiotiques.**

### I.3.2.1. Croissance et développement

Les jasmonates sont connus pour influencer un grand nombre de processus physiologiques au sein des plantes. Afin de mieux comprendre ces processus et les voies de signalisation impliquées, l'utilisation de mutants de l'espèce *Arabidopsis thaliana* ayant des fonctions déficientes s'est avérée particulièrement efficace [83]. Un tableau récapitulatif présente les différents effets inhibiteurs, inducteurs ou promoteurs des jasmonates (Tableau 2).

**Tableau 2 : Effet inhibiteur, inducteur ou promoteur du jasmonate de méthyle chez les plantes.**

<i>Inhibition</i>	<i>Induction</i>	<i>Promotion</i>
Croissance (racines, cellules)	Formation de tubercules	Sénescence
Germination du pollen/graines	Disruption de microtubules	Abscission des feuilles
Inflorescence	Activité PAL [84]	Fermeture des stomates
Embryogénèse	Synthèse d'alcaloïdes (élicitation)	Dégradation de la chlorophylle
Pigmentation	Protéines de stockage	Respiration
Activité photosynthétique	Synthèse de phytoalexine	
Synthèse de la protéine RubisCO	Protéines de stockage de graines	
Transcription / Traduction	Enroulement des vrilles	

Lorsque qu'une plante n'est pas blessée, les jasmonates promeuvent la sénescence, la diminution du rendement en grains de la plante, l'induction de la croissance de tubercules, l'augmentation de l'enroulement des vrilles des plantes grimpantes comme *Bryonia dioica*, ou l'inhibition de la croissance [85,86,87,88,89] (Figure 3).

[83] Browse, J. The power of mutants for investigating jasmonate biosynthesis and signaling. *Phytochemistry*, **2009**, *70*, 1539-1546.

[84] PAL = Phénylalanine ammonia-lyase. Elle catalyse de nombreuses réactions dont la synthèse de phénylpropanoïdes, agents phytochimiques naturels contre les herbivores ou les attaques microbiennes.

[85] Sembdner, G.; Parthier, B. The Biochemistry and the Physiological and Molecular Actions of Jasmonates. *Ann. Rev. Plant Physiol. and Plant Mol. Biol.* **1993**, *44*, 569-589.

[86] Kim, E. H.; Kim, Y. S.; Park, S. H.; Koo, Y. J.; Choi, Y. D.; Chung, Y. Y.; Lee, Y. J.; Kim, J. K. Methyl Jasmonate Reduces Grain Yield by Mediating Stress Signals to Alter Spikelet Development in Rice. *Plant Physiol.* **2009**, *149*, 1751-1760.



**Figure 3 : Inhibition de la croissance des racines et des feuilles d'un plant de *Centella asiatica* par le jasmonate de méthyle. Le plant témoin (A), le plant élicité (B) [90].**

Les jasmonates de méthyle jouent aussi un rôle essentiel dans la régulation du développement reproductif. En effet, des mutants d'*Arabidopsis thaliana* dont la biosynthèse des jasmonates de méthyle est déficiente sont des plants stériles. Cependant, l'application de jasmonate de méthyle exogène rétablit les fonctions reproductives de la plante, démontrant ainsi que l'oxylinpène est nécessaire à la maturation des étamines et du pollen [91,92].

En plus de réguler des facteurs propres au développement et à la sénescence des végétaux, les jasmonates de méthyle et les oxylinpènes jouent un rôle clé dans la régulation des mécanismes de défense locaux et systémiques acquis (SAR) des plantes de rang supérieur [93,94].

### I.3.2.2. Réponse à des facteurs environnementaux

Les plantes sont constamment soumises à des agressions multiples, provenant d'attaques par une grande variété de virus, bactéries, champignons, nématodes, ou encore d'herbivores. Face à cette pression, et devant l'impossibilité de fuir ces conditions hostiles, les

[87] Koda, Y. The Role of Jasmonic Acid and Related Compounds in the Regulation of Plant Development. *Int. Rev. Cytol.* **1992**, *135*, 155-199.

[88] Weiler, E. W.; Albrecht, T.; Groth, B.; Xia, Z. Q.; Luxem, M.; Lib, H.; Andert, L.; Spengler, P. Evidence for the involvement of jasmonates and their octadecanoid precursors in the tendril coiling response of *Bryonia dioica*. *Phytochemistry*, **1993**, *32*, 591-600.

[89] Xue, R.; Zhang, B. Increased Endogenous Methyl Jasmonate Altered Leaf and Root Development in Transgenic Soybean Plants. *J. Genet. Genomics*, **2007**, *34*, 339-346.

[90] Mangas, S.; Bonfill, M.; Osuna, L.; Moyano, E.; Tortoriello, J.; Cusido, R. M.; Piñol, M. T.; Palazón, J. The effect of methyl jasmonate on triterpene and sterol metabolisms of *Centella asiatica*, *Ruscus aculeatus*, and *Galphimia glauca* cultured plants. *Phytochemistry*, **2006**, *67*, 2041-2049.

[91] Park, J. H.; Halitschke, R.; Kim, H. B.; Baldwin, I. T.; Feldmann, K. A.; Feyereisen, R. A knock-out mutation in allene oxide synthase results in male sterility and defective wound signal transduction in *Arabidopsis* due to a block in Jasmonic acid biosynthesis. *Plant J.* **2002**, *31*, 1-12.

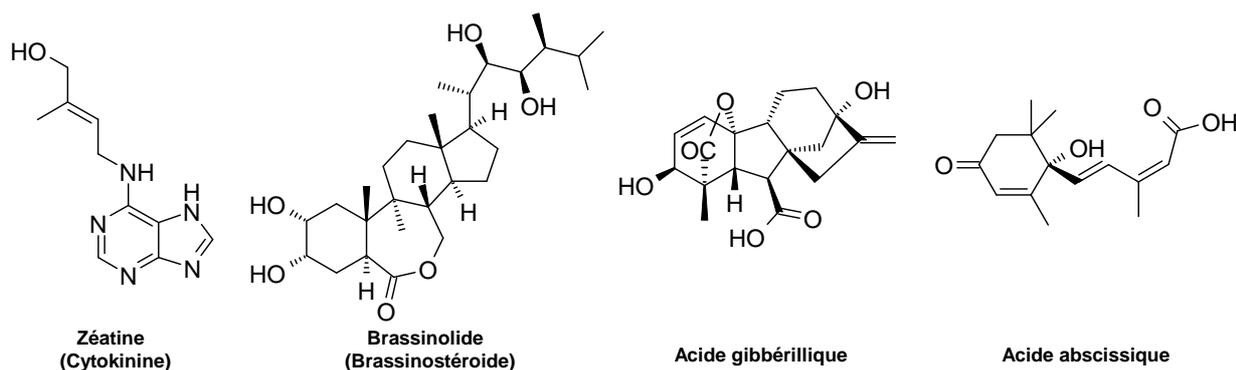
[92] Von Malek, B.; van der Graaff, E.; Schneitz, K.; Keller, B. The *Arabidopsis* male-sterile mutant dde2-2 is defective in the ALLENE OXIDE SYNTHASE gene encoding one of the key enzymes of the Jasmonic acid biosynthesis pathway. *Planta*, **2002**, *216*, 187-192.

[93] Heil, M.; Ton, J. Long-distance signalling in plant defence. *Trends Plant Sci.*, **2007**, *13*, 264-272.

[94] Truman, W.; Bennett, M. H.; Kubigsteltig, I.; Turnbull, C.; Grant, M. *Arabidopsis* systemic immunity uses conserved defense signalling pathways and is mediated by jasmonates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2007**, *104*, 1075-1080.

plantes ont développé des systèmes de détection sophistiqués leur permettant d'opposer un état de résistance dont les jasmonoïdes sont les déclencheurs vitaux <sup>[95,96]</sup>.

D'autres molécules structurellement plus complexes collaborent à la régulation phytohormonale. On retrouve notamment les auxines, les cytokinines, les brassinolides, les acides gibbérillique ou abscissique <sup>[23]</sup> (Schéma 23).



**Schéma 23 : Autres phytohormones régulant les réponses à des facteurs environnementaux.**

Au-delà de la régulation d'expression de gènes ou de protéines induites par les jasmonates, ces composés contrôlent aussi la réponse systémique à des facteurs environnementaux. Il existe deux types de facteurs : biotiques et abiotiques.

### I.3.2.2.1. Réponse à des facteurs biotiques

Les insectes herbivores et les agents pathogènes représentent les principaux facteurs biotiques induisant des mécanismes de défense au sein des plantes <sup>[97,98]</sup>.

Les défenses des plantes contre les attaques biotiques impliquent de nombreuses voies de signalisation, mais celle du jasmonate de méthyle joue un rôle central dans la défense contre les insectes, puisque des mutants d'*Arabidopsis thaliana* dont la biosynthèse des jasmonates est déficiente sont plus fortement susceptibles d'être attaqués par des insectes <sup>[99]</sup>.

[95] Browse, J. Jasmonate Passes Muster: A Receptor and Targets for the Defense Hormone. *Annu. Rev. Plant Biol.* **2009**, *60*, 183-205.

[96] Cheong, J. J.; Choi, Y. D. Methyl jasmonate as a vital substance in plants. *TRENDS Genet.* **2003**, *19*, 409-413.

[97] Howe, G. A.; Jander, G. Plant immunity to insect herbivores. *Annu. Rev. Plant Biol.* **2008**, *59*, 41-66.

[98] McConn, M.; Creelman, R. A.; Bell, E.; Mullet, J. E.; Browse, J. Jasmonate is essential for insect defense in *Arabidopsis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1997**, *94*, 5473-5477.

[99] Howe, G. A.; Lightner, J.; Browse, J. Ryan, C. A. An octadecanoid pathway mutant (JL5) of tomato is compromised in signalling for defense against insect attack. *Plant Cell*, **1996**, *8*, 2067-2077.

Enfin, lors de l'attaque par un insecte herbivore, la plante réalise la synthèse de molécules volatiles, dont le jasmonate de méthyle et la *cis*-jasmone, qui sont ensuite libérées. Ces phéromones volatiles attirent d'autres insectes, susceptibles de parasiter l'insecte herbivore à l'origine de l'attaque et le tuer à court terme. Thaler *et al.* ont ainsi démontré que la présence d'acide jasmonique sur des plants infectés par des larves de *Spodoptera exigua* (légionnaire de la betterave) permet d'attirer un insecte parasitaire de cette larve, *Hyposoter exiguae*, stoppant ainsi rapidement l'attaque des plants par une mortalité très importante des larves de *Spodoptera exigua* <sup>[100]</sup> (Figure 4).



**Figure 4 : Induction du parasitisme *Spodoptera exigua* (gauche) par *Hyposoter exiguae* (droite) grâce au jasmonate de méthyle.**

#### I.3.2.2.2. Réponse à des facteurs abiotiques

Le stress mécanique et les blessures, l'ozone, ou la sécheresse sont quelques uns des facteurs abiotiques influençant la production d'oxylipines et de jasmonates de méthyle <sup>[101]</sup>.

Lors d'un stress mécanique, la concentration en *N*-(+)-7-*épi*-jasmonoyl-L-isoleucine dans *Arabidopsis thaliana* augmente rapidement d'une valeur basale de 5 pmol/g à environ 100 pmol/g en quelques minutes pour atteindre 300 à 1000 pmol/g après une heure. Cette augmentation rapide de la concentration en dérivé amino-conjugué est toujours précédée par une augmentation de la concentration en acide *épi*-jasmonique, suggérant ainsi que la biosynthèse du dérivé aminé agissant à faible concentration est dépendante de la concentration en acide *épi*-jasmonique <sup>[102,103,104]</sup>.

[100] Thaler, J. S. Jasmonate-inducible plant defences cause increased parasitism of herbivores. *Nature*, **1999**, 399, 686-688.

[101] Koo, A. J. K.; Howe, G. A. The wound hormone jasmonate. *Phytochemistry*, **2009**, 70, 1571-1580.

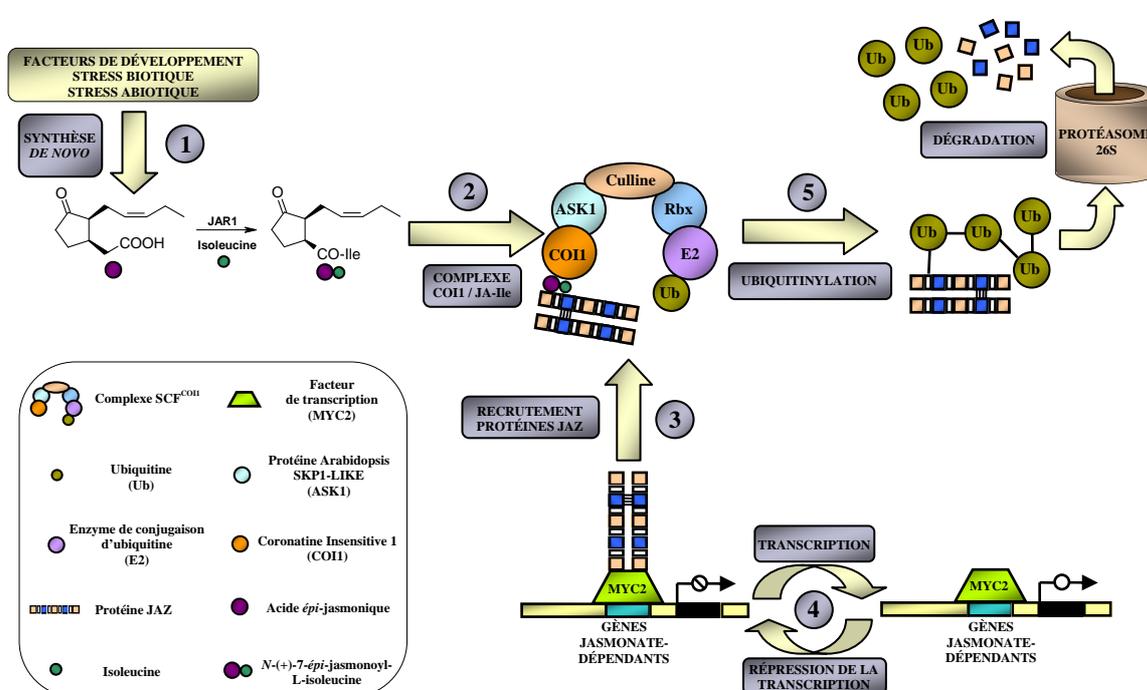
[102] Thines, B.; Katsir, L.; Melotto, M.; Niu, Y.; Mandaokar, A.; Liu, G.; Nomura, K.; He, S. Y.; Howe, G. A.; Browse, J. JAZ repressor proteins are targets of the SCF<sup>COI1</sup> complex during jasmonate signalling. *Nature*, **2007**, 448, 661-665.

[103] Chung, H. S.; Koo, A. J.; Gao, X.; Jayanty, S.; Thines, B.; Jones, A. D.; Howe, G. A. Regulation and function of *Arabidopsis* JASMONATE ZIM-domain genes in response to wounding and herbivory. *Plant Physiol.* **2008**, 146, 952-964.

[104] Suza, W. P.; Staswick, P. E. The role of JAR1 in Jasmonoyl-L-isoleucine production during *Arabidopsis* wound response. *Planta*, **2008**, 227, 1221-1232.

L'ozone, un puissant agent oxydant activant les mécanismes de défense des plantes a été testé sur des plants de tomates. Les plants ayant subi le stress oxydant ont vu leur concentration en acide jasmonique augmenter d'un facteur 13, par rapport aux plants témoins [105]. De même, le manque d'eau et l'acclimatation des plantes à des conditions environnementales difficiles provoquent une augmentation de la concentration en jasmonates [106].

Bon nombre de ces processus de régulation et de réponse à des facteurs externes ou internes sont contrôlés par des protéines régulant la réponse des gènes jasmonate-dépendants: les protéines jasmonate au domaine ZIM (JAZ) [107] (Figure 5).



**Figure 5 : Perception et régulation des gènes jasmonate-dépendants par la N-(+)-7-épi-jasmonoyl-L-isoleucine, les protéines JAZ, et le complexe ubiquitine-ligase [108].**

Des facteurs externes ou internes initient la biosynthèse de l'hormone N-(+)-7-épi-jasmonoyl-L-isoleucine qui se lie au complexe SCF<sup>COI1</sup> (1,2). La protéine JAZ, un répresseur

[105] Zadra, C.; Borgogni, A.; Marucchini, C. Quantification of Jasmonic Acid by SPME in Tomato Plants Stressed by Ozone. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 9317-9321.

[106] Jubany-Marí, T.; Prinsen, E.; Munné-Boscha, S.; Alegre, L. The timing of methyl jasmonate, hydrogen peroxide and ascorbate accumulation during water deficit and subsequent recovery in the Mediterranean shrub *Cistus albidus* L. *Environ. Exp. Bot.* **2010**, *69*, 47-55.

[107] Chung, H. S.; Niu, Y.; Browse, J.; Howe, G. A. Top hits in contemporary JAZ: An update on jasmonate signaling. *Phytochemistry*, **2009**, *70*, 1547-1559.

[108] Wasternack, C.; Kombrink, E. Jasmonates: Structural Requirements for Lipid-Derived Signals Active in Plant Stress Responses and Development. *ACS Chem. Biol.* **2009**, *5*, 63-77.

de transcription, est alors recrutée puis dégradée par ubiquitinylation ce qui permet d'initier la transcription des gènes jasmonate-dépendants (**3, 4, 5**)<sup>[109,110]</sup>.

L'identification des protéines de la famille des JAZ refoulant la traduction de gènes médiée par les jasmonates a permis une meilleure compréhension du rôle de ces oxylipines, en particulier dans l'expression des gènes jasmonate-dépendants et l'intercommunication avec d'autres mécanismes phytohormonaux par voie aérienne ou vasculaire<sup>[111,112]</sup>.

### I.3.2.3. Relation structure-propriétés des jasmonates de méthyle au sein des plantes

Au cours des vingt dernières années, de nombreuses études ont été entreprises afin de comprendre la relation structure-activité des jasmonates de méthyle et de ses dérivés. Les systèmes étudiés étant très variés (espèces, variétés, gènes exprimés), les résultats qui furent obtenus peuvent différer. Cependant quelques tendances générales ont pu être dégagées<sup>[113,114]</sup>.

#### • Isomères optiques *cis/trans*

L'activité biologique des stéréoisomères *cis* et *trans* du jasmonate de méthyle fut comparée pour la première fois par Yamane *et al.* Il en ressort que l'*épi*-jasmonate de méthyle est le plus actif des stéréoisomères.

#### • Chaîne latérale $\alpha$ (acide carboxylique)

L'activité est conservée ou améliorée :

- en présence d'un ester méthylique ou d'un amino-conjugué (L-Ile uniquement. Les autres acides aminés diminuent considérablement la bioactivité).
- par l'élongation de la chaîne  $\alpha$  d'un nombre paire d'atomes de carbones (acide carboxylique inclus).

[109] Chini, A.; Marta Boter, M.; Solano, R. Plant oxylipins: COI1/JAZs/MYC2 as the core jasmonic acid-signalling module. *FEBS J.* **2009**, *276*, 4682-4692.

[110] Sheard, L. B.; Tan, X.; Withers, J.; Ben-Nissan, G. B.; Hinds, T. R.; Kobayashi, Y.; Hsu, F. F.; Browse, J.; He, S. Y.; Rizo, J.; Howe, G. A.; Zheng, N. Jasmonate perception by inositol-phosphate-potentiated COI1-JAZ co-receptor. *Nature*, **2010**, *468*, 400-405.

[111] Farmer, E. E.; Ryan, C. A. Interplant communication: Airborne methyl jasmonate induces synthesis of proteinase inhibitors in plant leaves. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1990**, *87*, 7713-7716.

[112] Heil, M.; Ton, J. Long-distance signalling in plant defence. *Trends Plant Sci.* **2008**, *13*, 264-272.

[113] Miersch, O.; Kramell, R.; Parthier, B.; Wasternack, C. Structure-activity relations of substituted, deleted or stereospecifically altered jasmonic acid in gene expression of barley leaves. *Phytochemistry*, **1999**, *50*, 353-361.

[114] Wasternack, C. Jasmonates: An Update on Biosynthesis, Signal Transduction and Action in Plant Stress Response, Growth and Development. *Ann. Bot.* **2007**, *100*, 681-697.

•Chaine latérale ω (chaine pentényle)

L'activité est conservée ou améliorée :

- lorsque la chaine pentényle reste intacte ou bien comporte un groupement hydroxyle ou O-glycosyle terminal (cas de la formation de tubercules uniquement).

•Cyclopentanone

L'activité est conservée ou améliorée :

- lorsque le cycle reste intact. Les cucurbates n'améliorent pas l'activité, et le rôle de la cétone est prépondérant dans l'activité biologique (Schéma 24).

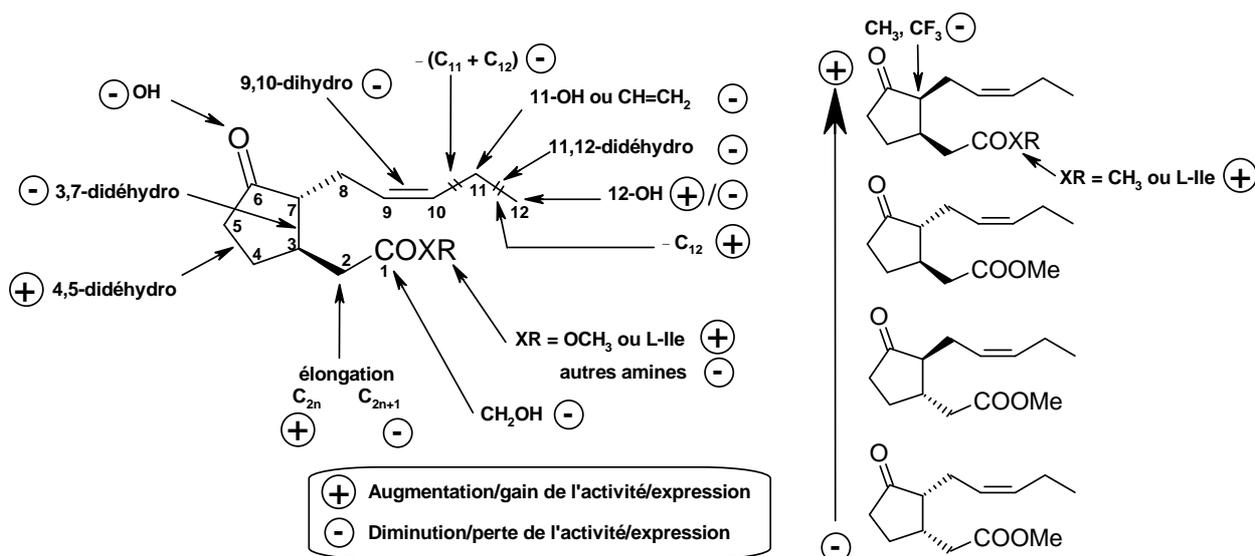


Schéma 24 : Modulations chimiques et stéréochimiques du jasmonate de méthyle : relation structure/activité au sein des plantes.

I.3.3. Rôle chez les algues

Il apparaît qu'un certain nombre d'algues, micro-algues, et cyanobactéries contiennent en quantités non-négligeable le jasmonate de méthyle et des oxylipines structurellement proches [19,30-35]. Contrairement aux effets bien décrits sur les végétaux supérieurs, les effets du

jasmonate de méthyle et son rôle possible en tant que phytohormone au sein des algues restent encore mal connus<sup>[115]</sup>.

Cependant, l'utilisation de jasmonate de méthyle sur les végétaux marins et terrestres a permis d'accroître les connaissances sur les métabolites secondaires biosynthétisés chez ces organismes photosynthétiques<sup>[116,117]</sup>.

### I.3.4. Elicitation de métabolites secondaires grâce aux jasmonates de méthyle

Les jasmonates de méthyle représentent les composés les plus utilisés pour le déclenchement d'une réponse métabolique, plus communément appelée « élicitation »<sup>[118]</sup>. Ainsi, l'application de jasmonate de méthyle initie ou augmente la biosynthèse de métabolites secondaires essentiels au développement de nouveaux composés pharmacophores ou cytotoxiques<sup>[119]</sup>.

#### I.3.4.1. Elicitation des organismes photosynthétiques marins

Chez les organismes photosynthétiques marins, il a été mis en évidence que l'application exogène de jasmonate de méthyle provoque notamment la production de phlorotannins (polyphénols)<sup>[120]</sup>, d'oxylipines<sup>[30]</sup>, de caroténoïdes<sup>[121]</sup>, ou de polysaccharides sulfatés<sup>[122]</sup> (Schéma 25).

[115] Wiesemeier, T.; Jahn, K.; Pohnert, G. No Evidence for the Induction of Brown Algal Chemical Defense by the phytohormones Jasmonic Acid and Methyl Jasmonate. *J. Chem. Ecol.* **2008**, *34*, 1523-1531.

[116] Bouarab, K.; Adas, F.; Gaquerel, E.; Kloareg, B.; Salaün, J. P.; Potin, P. The innate Immunity of a Marine Red Alga Involves Oxylipins from Both the Eicosanoid and Octadecanoid pathways. *Plant Physiol.* **2004**, *135*, 1-11.

[117] Czerpak, R.; Piotrowska, A.; Szulecka, K. Jasmonic acid affects changes in the growth and some components content in alga *Chlorella vulgaris*. *Acta Physiol. Plant.* **2006**, *28*, 195-203.

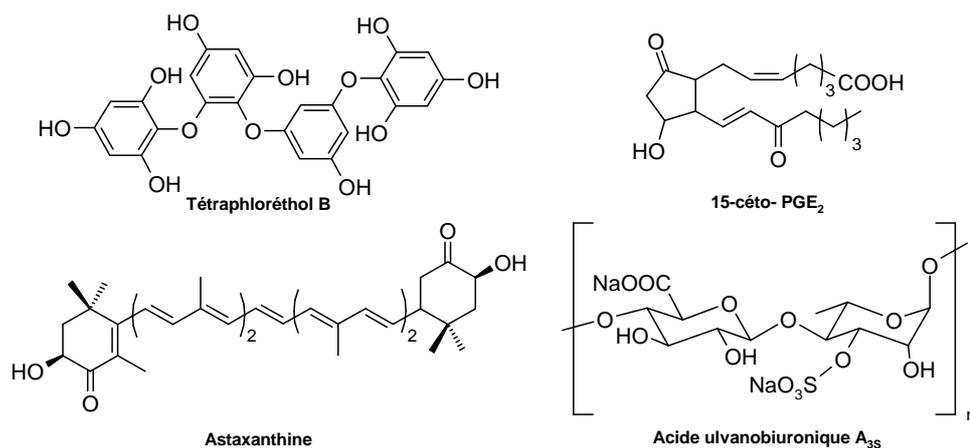
[118] Poulev, A.; O'Neal, J. M.; Logendra, S.; Pouleva, R. B.; Timeva, V.; Garvey, A. S.; Gleba, D.; Jenkins, I. S.; Halpern, B. T.; Kneer, R.; Cragg, G. M.; Raskin, I. Elicitation, a New Window into Plant Chemodiversity and Phytochemical Drug Discovery. *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 2542-2547.

[119] Sabater-Jara, A. B.; Almagro, L.; Belchí-Navarro, S.; Ferrer, M. A.; Barceló, A. R. Pedreño, M. A. Induction of sesquiterpenes, phytoesters and extracellular pathogenesis-related proteins in elicited cell cultures of *Capsicum annuum*. *J. Plant Physiol.* **2010**, *167*, 1273-1281.

[120] Arnold, T. M.; Targett, N. M.; Tanner, C. E.; Hatch, W. I.; Ferrari, K. E. Evidence for methyl jasmonate-induced phlorotannin production in *Fucus Vesiculosus* (Phaeophyceae). *J. Phycol.* **2001**, *37*, 1026-1029.

[121] Lu, Y.; Jiang, P.; Liu, S.; Gan, Q.; Cui, H.; Qin, S. Methyl jasmonate- or gibberellins A3-induced astaxanthin accumulation is associated with up-regulation of transcription of b-carotene ketolase genes (bkts) in microalga *Haematococcus pluvialis*. *Bioresource Technol.* **2010**, *101*, 6468-64740.

[122] Jaulneau, V.; Lafitte, C.; Jacquet, C.; Fournier, S.; Salamagne, S.; Briand, X.; Esquerré-Tugayé, M. T.; Dumas, B. Ulvan, a Sulfated Polysaccharide from Green Algae, Activates Plant Immunity through the Jasmonic Acid Signaling Pathway. *J. Biomed. Biotech.* **2010**, *2010*, 11 pages.



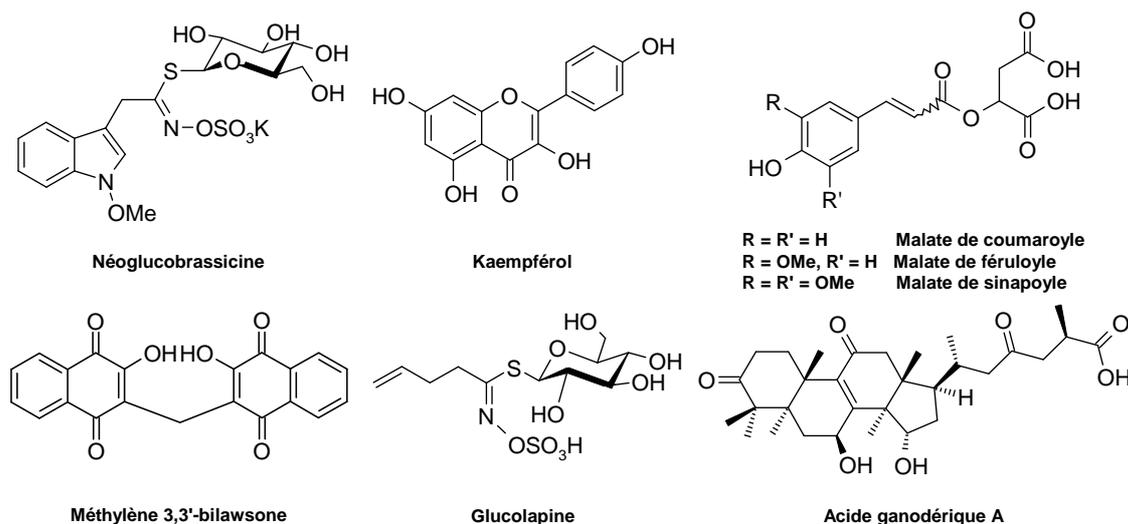
**Schéma 25 : Elicitation de métabolites secondaires marins par le jasmonate de méthyle.**

### I.3.4.2. Elicitation des organismes photosynthétiques terrestres

Chez les organismes photosynthétiques terrestres, l'application de jasmonate de méthyle exogène induit l'expression de centaines de gènes liés à la défense des plantes, provoquant entre autres la biosynthèse de protéines de défense (Jasmonate Induced Proteins, JIP).

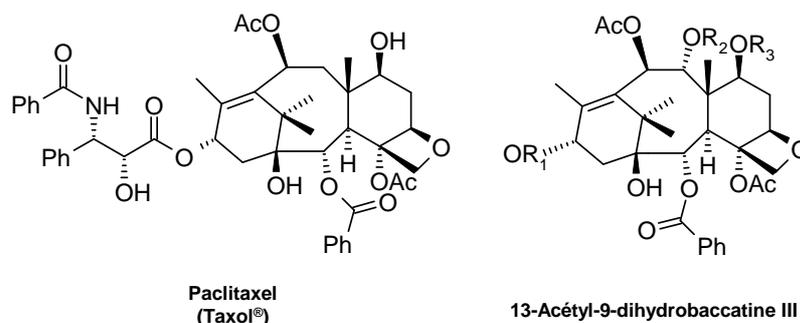
En plus d'induire la production de protéines défensives, l'application de jasmonate de méthyle provoque la biosynthèse de molécules bioactives ou poison : glucosinate d'indole, Kaempférol, malates aromatiques, bis-aromatiques, glucolapine, acide ganodérique etc. [123,124,125,126] (Schéma 26).

- [123] Liang, Y. S.; Choi, Y. H.; Kim, H. K.; Linthorst, H. J. M.; Verpoorte, R. Metabolomics analysis of methyl jasmonate treated *Brassica rapa* leaves by 2-dimensional NMR spectroscopy. *Phytochemistry*, **2006**, *67*, 2503-2511.
- [124] Widarto, H. T.; Van Der Meijden, E.; Lefeber, A. W. M.; Erkelens, C.; Kim, H. K.; Choi, Y. H.; Verpoorte, R. Metabolomic Differentiation of *Brassica rapa* Following Herbivory by Different Insect Instars using Two-Dimensional Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *J. Chem. Ecol.* **2006**, *32*, 2417-2428.
- [125] Sakunphueak, A.; Panichayupakaranant, P. Increased production of naphthoquinones in *Impatiens balsamina* root culture by elicitation with methyl jasmonate. *Bioresour. Technol.* **2010**, *101*, 8777-8783.
- [126] Ren, A.; Qin, L.; Shi, L.; Dong, X.; Mu, D. S.; Li, Y. X.; Zhao, M. W. Methyl jasmonate induces ganoderic acid biosynthesis in the basidiomycetous fungus *Ganoderma lucidum*. *Bioresour. Technol.* **2010**, *101*, 6785-6790.



**Schéma 26 : Induction de la biosynthèse de molécules poison au sein des plantes par le jasmonate de méthyle.**

Chez les végétaux, et plus particulièrement sur l'espèce *Taxus (canadensis* <sup>[127]</sup>, *chinensis* <sup>[128]</sup>, *cuspidata* <sup>[129]</sup>, *media* et *baccata* <sup>[130]</sup>), le jasmonate de méthyle a été largement mis à contribution afin d'augmenter la production de Paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>), de Baccatine III, ainsi que d'autres taxanes, composés essentiels dans le traitement des tumeurs cancéreuses solides (Schéma 27).



**Schéma 27 : Elicitation d'agents anticancéreux par le jasmonate de méthyle : Le Paclitaxel et la Baccatine, deux membres de la prestigieuse famille des Taxanes.**

[127] Phisalaphong, M.; Linden, J. C. Kinetic Studies of Paclitaxel Production by *Taxus Canadensis* Cultures in Batch and Semicontinuous with Total Cell Recycle. *Biotechnol. Prog.* **1999**, *15*, 1072-1077.

[128] Yu, L. J.; Lan, W. Z.; Qin, W. M.; Xu, H. B. High stable production of taxol in elicited synchronous cultures of *Taxus Chinensis* cells. *Process Biochem.* **2002**, *38*, 207-210.

[129] Bai, J.; Ito, N. Sakai, J.; Kitabatake, M.; Fujisawa, H.; Bai, L.; Dai, J.; Zhang, S.; Hirose, K.; Tomida, A.; Tsuruo, T.; Ando, M. Taxoids and Abietanes from Callus Cultures of *Taxus Cuspidata*. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 497-501.

[130] Yukimune, Y.; Tabata, H.; Higashi, Y.; Hara, Y. Methyl jasmonate-induced overproduction of paclitaxel and baccatin III in *Taxus* cell suspension cultures. *Nature Biotechnol.* **1996**, *14*, 1129-1132.

Par ailleurs, Yukimune *et al.* ont mis en évidence que la configuration absolue du jasmonate de méthyle affecte fortement la production de ces métabolites au sein de cultures de cellules d'if. Contrairement aux relations structures/activités précédemment décrites, l'*ent-épi*-jasmonate de méthyle de configuration (3*S*,7*R*) promeut le plus fortement la production de Paclitaxel et de Baccatine, respectivement d'un facteur trois et quatre <sup>[131]</sup>.

#### **I.4. Conclusion**

Les jasmonoïdes constituent une famille à part entière d'oxylipines végétales dérivant de la biosynthèse d'acides gras polyinsaturés que l'on retrouve dans le milieu terrestre ou marin. L'*épi*-jasmonate de méthyle est le composé ayant le plus fort pouvoir odorant. Cet épimère est l'un des régulateurs clé du développement et des mécanismes de défense des plantes, plus particulièrement lorsqu'il est conjugué à l'isoleucine. Hormis le fait d'induire la transcription de gènes jasmonate-dépendants, l'*épi*-jasmonate de méthyle favorise la production de métabolites secondaires ayant une forte activité biologique, notamment anticancéreuse.

---

[131] Yukimune, Y.; Hara, Y.; Nomura, E.; Seto, H. ; Yoshida S. ; The Configuration of Methyl Jasmonate Affects Paclitaxel and Baccatin III Production in *Taxus* Cells. *Phytochemistry*. **2000**, *54*, 13-17.

## **PARTIE II : LES JASMONATES DE MÉTHYLE : NOUVEAUX AGENTS ANTICANCÉREUX**

### **II.1. Introduction : le cancer**

Depuis plusieurs dizaines d'années, la diminution de la mortalité par des maladies infectieuses dans les pays développés a été associée au développement de nouvelles maladies dominantes dites de dégénérescence, liées à de multiples facteurs tels que les habitudes alimentaires, les conditions de vie et de travail, la pollution. Au premier rang de ces maladies dégénérescentes figure le cancer.

Cette maladie a un tel impact que les autorités furent amenées à désigner la lutte contre le cancer comme « priorité nationale » en Novembre 2002. Le cancer représente la deuxième cause de mortalité en France avec plus de 150000 décès après les maladies cardio-vasculaires. Chaque année, 280000 nouveaux sont diagnostiqués. Un homme sur trois et une femme sur quatre décèderont des suites d'un cancer. Cette hécatombe est encore plus grave pour les personnes jeunes et actives puisque le cancer représente 37% des décès prématurés, loin devant les accidents et les suicides.

Le mot cancer est un terme générique qui désigne un groupe de maladies caractérisées par la croissance incontrôlée et la prolifération anarchique et incessante de cellules anormales qui envahissent des tissus de l'organisme en dehors des zones où elles sont normalement situées. Si la propagation n'est pas contrôlée, elle peut conduire à la mort de l'organisme atteint. Les causes de la maladie peuvent aussi bien provenir de facteurs externes (chimiques, radiatives, virales...) qu'internes (génétiques, hormonales...). Parfois, plus d'une dizaine d'années peuvent s'écouler entre les origines de la maladie et le moment où elle sera décelée.

Selon la cause du cancer, le traitement de la maladie est plus ou moins difficile. Quand la tumeur cancéreuse est installée, le traitement en est plus complexe, les deux difficultés majeures étant d'arriver à discriminer efficacement les cellules saines des cellules malades, mais aussi cibler ces dernières lorsque la prolifération métastatique prend le pas.

Afin de mieux comprendre les raisons pour lesquelles les jasmonates de méthyle sont de bons candidats en tant qu'agents anticancéreux, il est nécessaire de connaître leur mode d'action. Les voies de signalisation visées sont celles régulant les fonctions mitochondriales [132].

L'intérêt qui fut porté aux mitochondries débuta au début du siècle dernier. Ces huit dernières années ont vu renaître un véritable engouement pour ces organelles qui ne sont plus seulement vues comme « l'usine énergétique » des cellules, mais comme de véritables acteurs de la vie et de la mort cellulaire [133].

A l'heure actuelle, une voie de signalisation semble réguler un grand nombre de ces mécanismes cellulaires : la voie PI-3-K/Akt.

## **II.2. La voie PI-3-K/Akt**

Dans les cellules saines, de nombreuses fonctions sont régulées par la voie PI-3-K : croissance, métabolisme, contrôle de la taille cellulaire, réponse immunitaire, communication intercellulaire, multiplication cellulaire ou apoptose. Les protéines kinases impliquées dans ces voies de signalisation possèdent donc un rôle ubiquitaire qui est au centre de l'équilibre cellulaire.

### **II.2.1. Voie de signalisation des PI-3-K/Akt pour le développement cellulaire**

Les phosphatidylinositol-3-kinases (PI-3-K) sont des kinases lipidiques hétérodimériques composées de sous-unités régulatrices catalytiques [134,135]. La fonction principale des PI-3-K réside dans la phosphorylation du phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PI-4,5-P<sub>2</sub>) en phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate (PI-3,4,5-P<sub>3</sub>) permettant un bon contrôle du développement cellulaire (Figure 6).

---

[132] Jourdain, A.; Martinou, J. C. Mitochondrial outer-membrane permeabilization and remodelling in apoptosis. *Int. J. Biochem. Cell Bio.* **2009**, *41*, 1884-1889.

[133] Suen, D. F.; Norris, K. L.; Youle, R. J. Mitochondrial dynamics and apoptosis. *Genes Dev.* **2010**, *22*, 1577-1590.

[134] Marone, R.; Cmiljanovic, V.; Giese, B.; Wymann, M. P. Targeting phosphoinositide-3-kinase: moving towards therapy. *Biochim. Biophys. Acta*, **2008**, *1784*, 159-185.

[135] Wymann, M. P.; Marone, R. Phosphoinositide-3-kinase in disease: timing, location, and scaffolding. *Curr. Opin. Cell Biol.* **2005**, *17*, 141-149.

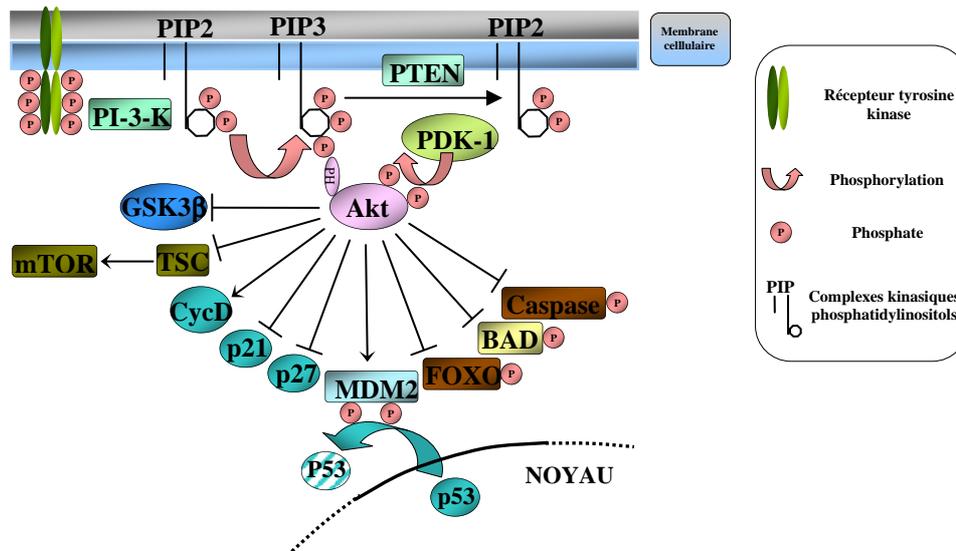


Figure 6 : Voies de signalisations des PI-3-K pour le développement cellulaire <sup>[136]</sup>.

L'induction de PI-3-K résulte de l'activation d'un récepteur membranaire tyrosine kinase (RTK) par des facteurs de croissance cellulaire. PI-3-K provoque alors la phosphorylation de PI-4,5-P<sub>2</sub> en PI-3,4,5-P<sub>3</sub>.

Cette phosphorylation est elle-même régulée négativement par une phosphatase lipidique (PTEN). La fonction enzymatique de PTEN est alors de reconvertir PI-3,4,5-P<sub>3</sub> en PI-4,5-P<sub>2</sub>, régulant ainsi la PI-3-K et la croissance cellulaire.

En se liant à la protéine hydrophile PI-3,4,5-P<sub>3</sub>, le domaine PH hydrophobe rend la protéine triphosphatée accessible à l'Akt, une oncoprotéine kinase anti-apoptotique préalablement activée par phosphorylation grâce à la kinase pyruvate déshydrogénase (PDK-1) <sup>[137,138]</sup>.

La protéine kinase B joue alors un rôle clé dans la prolifération et la croissance cellulaire <sup>[139,140]</sup>. Elle est d'ailleurs l'une des plus fréquemment activées dans les cancers humains <sup>[141]</sup>. Lors de la survie et du développement cellulaire, L'Akt phosphoryle et inhibe:

[136] Stiles, B. L. PI-3-K and AKT: Onto the Mitochondria. *Adv. Drug Deliver. Rev.* **2009**, *61*, 1276-1282.

[137] Ingley, E.; Hemmings, B. A. Pleckstrin homology (PH) domains in signal transduction. *J. Cell. Biochem.* **1994**, *56*, 436-443.

[138] Alessi, D. R.; Andjelkovic, M.; Caudwell, B.; Cron, P.; Morrice, N.; Cohen, P.; Hemmings, B. A. Mechanism of activation of protein kinase B by insulin and IGF-1. *EMBO J.* **1996**, *15*, 6541-6551.

[139] Kok, K.; Geering, B.; Vanhaesebroeck, B. Regulation of phosphoinositide 3-kinase expression in health and disease. *Trends Biochem. Sci.* **2009**, *34*, 115-127.

[140] Chowshury, I.; Tharakan, B.; Bhat, G. K. Current concepts in apoptosis: the physiological suicide program revisited. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2009**, *41*, 757-761.

- « **GSK3 $\alpha$**  » et « **GSK3 $\beta$**  » : les glycogène synthase kinases. Akt inhibe ainsi l'activité de la glycogène synthase et la  $\beta$ -caténine <sup>[142]</sup>.
- « **TSC1** » et « **TSC2** » : le complexe hamartine-tubérine. Le complexe TSC est alors dans l'incapacité de phosphoryler et d'inhiber la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR), une protéine multi-fonctions favorisant dans ces conditions la prolifération cellulaire et la traduction de l'ARN<sub>m</sub> <sup>[143]</sup>.
- « **BAD** » : la protéine pro-apoptotique promotrice de mort cellulaire associée à Bcl-2 ainsi que les caspases 3 et 9.
- « **Forkhead Box** » (FOXO): un des facteurs de transcription connu pour contrôler l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 ou G2, ou la détoxification cellulaire des EOR <sup>[144,145,146]</sup>.
- « **MDM2** » : Le régulateur négatif oncogène murin de la protéine 53 (p53), un des facteurs suppresseurs de tumeurs avec PTEN <sup>[147,148]</sup>.
- « **p21** », « **p27** », et la « **cycline D** » : des régulateurs du cycle cellulaire.

Le deuxième rôle ubiquitaire de la voie PI-3-K est la régulation de l'apoptose.

## II.2.2. Voie de signalisation des PI-3-K/Akt pour l'apoptose

Les mécanismes et voies de signalisation de l'apoptose régulées par les PI-3-K reposent sur une voie intrinsèque régulant la perméabilité de la membrane mitochondriale. Cette perméabilisation est contrôlée grâce à un équilibre entre des facteurs pro- et anti-apoptotiques

---

[141] Robey, R. B.; Hay, N. Is Akt the "Warburg kinase"? –Akt-energy metabolism interactions and oncogenesis. *Semin. Cancer Biol.* **2009**, *19*, 25-31.

[142] Seva, C.  $\beta$ -catenin : its key-role in the development of colorectal cancer. *Hépto-Gastro.* **2001**, *8*, 149-154.

[143] Dos D. Sarbassov, D. D.; Guertin, D. A.; Ali, S. M.; Sabatini, D. M. Phosphorylation and Regulation of Akt/PKB by the Rictor-mTOR Complex. *Science*, **2005**, *307*, 1098-1101.

[144] Maiese, K.; Chong, Z. Z.; Shang, Y. C.; Hou, J. A "FOXO" in Sight: Targeting Foxo Proteins from Conception to Cancer. *Med. Res. Rev.* **2009**, *29*, 395-418.

[145] Maiese, K.; Chong, Z. Z.; Shang, Y. C. OutFOXOing disease and disability: The therapeutic potential of targeting FoxO proteins. *Trends Mol. Med.* **2008**, *14*, 219-227.

[146] Greer, E.; Brunet, A. FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression. *Oncogene*, **2005**, *24*, 7410-7425.

[147] Ashcroft, M.; Ludwig, R. L.; Woods, D. B.; Copeland, T. D.; Weber, H. O.; MacRae, E. J.; Vousden, K. H. Phosphorylation of HDM2 by Akt. *Oncogene*, **2002**, *21*, 1955-1962.

[148] Vousden, K. H.; Ryan, K. M. P53 and metabolism. *Nature Rev. Cancer*, **2009**, *9*, 691-700.

de la famille des protéines du lymphome à cellule B (Bcl-2)<sup>[149]</sup>. La régulation de l'apoptose résulte alors de l'inhibition d'un facteur par un autre<sup>[150,151]</sup>.

Les mitochondries participent pleinement au bon fonctionnement de la cellule, mais aussi de façon significative à leur mort, que ce soit dans le cycle naturel du renouvellement cellulaire ou en association à une maladie. Lors de l'apoptose, le canal mitochondrial anionique voltage dépendant (VDAC), le facteur pro-apoptotique Bax de la famille des protéines Bcl-2, et l'apoptosome jouent un rôle primordial<sup>[152,153,154,155]</sup> (Figure 7).

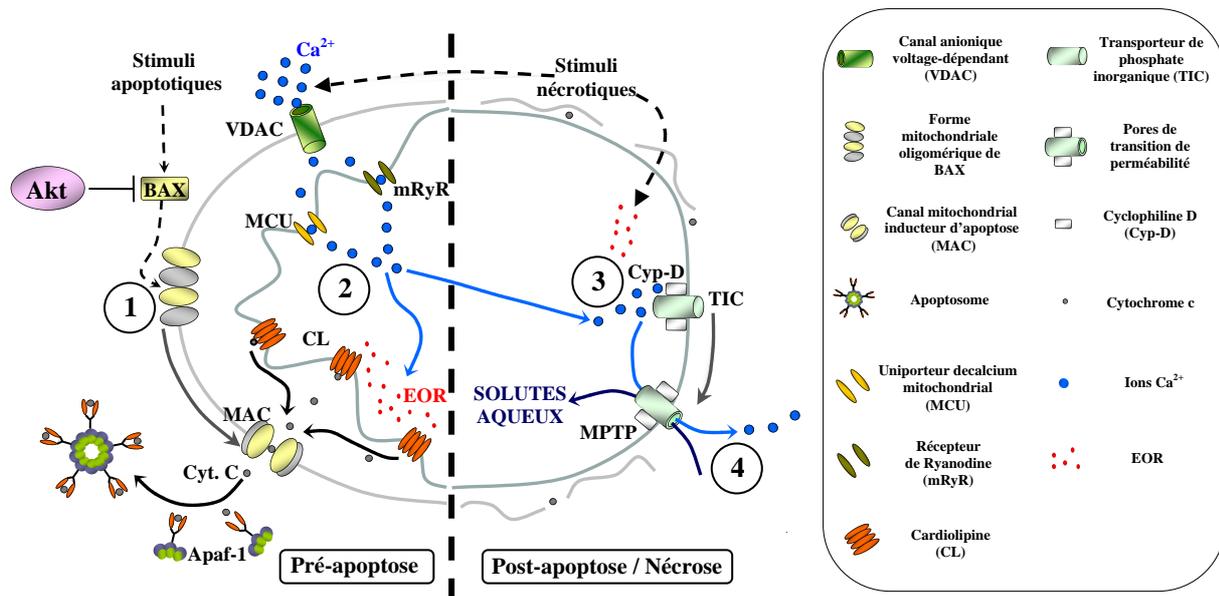


Figure 7 : Voies de signalisations intrinsèques apoptotiques au sein des canaux ioniques mitochondriaux en phase pré-apoptotique (gauche) et post-apoptotique (droite)<sup>[156]</sup>.

- [149] Skommer, J.; Wlodkowic, D.; Deptala, A. Larger than life: mitochondria and the Bcl-2 family. *Leuk. Res.* **2007**, *31*, 277-286.
- [150] Gardai, S. J.; Hildeman, D. A.; Frankel, S. K.; Whitlock, B. B.; Frasnich, S. C.; Borregaard, N.; Marrack, P.; Bratton, D. L.; Henson, P. M. Phosphorylation of Bax Ser184 by Akt regulates its activity and apoptosis in neutrophils. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 21085-21095.
- [151] Yamaguchi, H.; Wang, H. G. The protein kinase PKB/Akt regulates cell survival and apoptosis by inhibiting Bax conformational change. *Oncogene*, **2001**, *20*, 7779-7786.
- [152] Pavlov, E. V.; Priault, M.; Pietkiewicz, D.; Cheng, E. H.; Antonsson, B.; Manon, S.; Korsmeyer, S. J.; Mannella, C. A.; Kinnally, K. W. A novel, high conductance channel of mitochondria linked to apoptosis in mammalian cells and Bax expression in yeast. *J. Cell Biol.* **2001**, *155*, 725-731.
- [153] Tomasello, F.; Messina, A.; Lartigue, L.; Schembri, L.; Medine, C.; Reina, S.; Thoraval, D.; Crouzet, M.; Ichas, F.; De Pinto, V.; De Giorgi, F. Outer membrane VDAC1 controls permeability transition of the inner mitochondrial membrane *in cellulo* during stress-induced apoptosis. *Cell Res.* **2009**, *19*, 1363-1376.
- [154] De Pinto, V.; Reina, S.; Guarino, F.; Messina, A. Structure of the voltage dependent anion channel: state of the art. *J. Bioenerg. Biomembr.* **2008**, *40*, 139-147.
- [155] Fadeel, B.; Ottosson, A.; Pervaiz, S. Big wheel keeps on turning: apoptosome regulation and its role in chemoresistance. *Cell Death Differ.* **2008**, *15*, 443-452.
- [156] Peixoto, P. M.; Ryu, S. Y.; Kinnally, K. W. Mitochondrial ion channels as therapeutic targets. *FEBS Lett.* **2010**, *584*, 2142-2152.

La protéine Bax contrôlée par Akt est l'initiatrice de l'apoptose (1)<sup>[157]</sup>. Un relargage de cytochrome c puis une entrée massive d'ions calcium (2,3) provoquent le gonflement puis l'éclatement de la matrice par influx de solutés (4).

Il existe de nombreux mécanismes perturbant les fonctions mitochondriales indispensables à la vie cellulaire. Parmi eux, les EOR sont l'un des facteurs menant au disfonctionnement de la mitochondrie en provoquant l'autooxydation des membranes lipidiques, des protéines ou des lésions génétiques de l'ADN mitochondrial favorisant la tumorigénèse<sup>[158,159]</sup>.

D'autre part, les facteurs de croissance de la famille des RTK fortement surexprimés dans les cellules cancéreuses favorisent la surexpression de la voie PI-3-K, et donc la prolifération anarchique des cellules cancéreuses<sup>[160,161]</sup>. La voie PI-3-K est actuellement reconnue pour être impliquée dans l'initiation et la progression d'au moins 25 à 30% des tumeurs cancéreuses les plus agressives.

Malgré le caractère hétérogène des tumeurs, la plupart d'entre elles mettent en avant une utilisation importante du glucose dans leur métabolisme. Cet effet connu sous le nom d'« Effet Warburg » est un phénotype caractéristique des cellules cancéreuses leur permettant de produire leur ATP grâce à la glycolyse<sup>[162,163]</sup>. La stabilisation de la mitochondrie, la résistance à la perméabilisation ou la mort apoptotique de la cellule cancéreuse sont quelques unes des conséquences de cette surrégulation métabolique<sup>[164]</sup>. Ainsi, la prolifération rapide des cellules malignes nécessitant des apports énergétiques importants, les cellules cancéreuses favorisent la glycolyse au détriment de la phosphorylation oxydante, même en présence d'oxygène<sup>[165,166,167]</sup>. Afin de répondre à cette demande énergétique importante, les cellules

[157] Dejean, L. M.; Martinez-Caballero, S.; Guo, L.; Hughes, C.; Teijido, O.; Ducret, T.; Ichas, F.; Korsmeyer, S. J.; Antonsson, B.; Jonas, E. A.; Kinnally, K. W. Oligomeric Bax is a component of the putative cytochrome c release channel MAC, mitochondrial apoptosis-induced channel. *Mol. Biol. Cell*. **2005**, *16*, 2424-2432.

[158] Singh, K. K.; Ayyasamy, V.; Owens, K. M.; Koul, M. S.; Vujcic, M. Mutations in mitochondrial DNA polymerase- $\gamma$  promote breast tumorigenesis. *J. Hum. Gen.* **2009**, *54*, 516-524.

[159] Lu, J.; Sharma, L. K.; Bai, Y. Implications of mitochondrial DNA mutations and mitochondrial dysfunction in tumorigenesis. *Cell Res.* **2009**, *19*, 802-815.

[160] Zhou, B. P.; Hu, M. C. T.; Miller, S. A.; Yu, Z.; Xia, W.; Lin, S. Y.; Hung, M. C. *HER-2/neu* Blocks Tumor Necrosis Factor-induced Apoptosis via the Akt/NF- $\kappa$ B Pathway. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 8027-7031.

[161] Glynn, R. W.; Miller, N.; Kerin, M. J. 17q12-21 – The pursuit of targeted therapy in breast cancer. *Cancer Treat. Rev.* **2010**, *36*, 224-229.

[162] Warburg, O. On the origin of the cancer cell. *Science*, **1956**, *123*, 309-314.

[163] Pedersen, P. L. Warburg, me and Hexokinase 2: Multiple discoveries of key molecular events underlying one of cancers' most common phenotype, the "Warburg Effect", i.e., elevated glycolysis in the presence of oxygen. *J. Bioenerg. Biomembr.* **2007**, *39*, 211-222.

[164] Gogvadze, V.; Zhitovsky, B.; Orrenius, S. The Warburg and mitochondrial stability in cancer cells. *Mol. Aspects Med.* **2010**, *31*, 60-74.

[165] Kim, J. W.; Tchernyshyov, I.; Semenza, G. L.; Dang, C.V. HIF-1 mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab.* **2006**, *3*, 177-185.

[166] Papandreou, I.; Cairns, R. A.; Fontana, L.; Lim, A. L.; Denko, N. C. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption. *Cell Metab.* **2006**, *3*, 187-197.

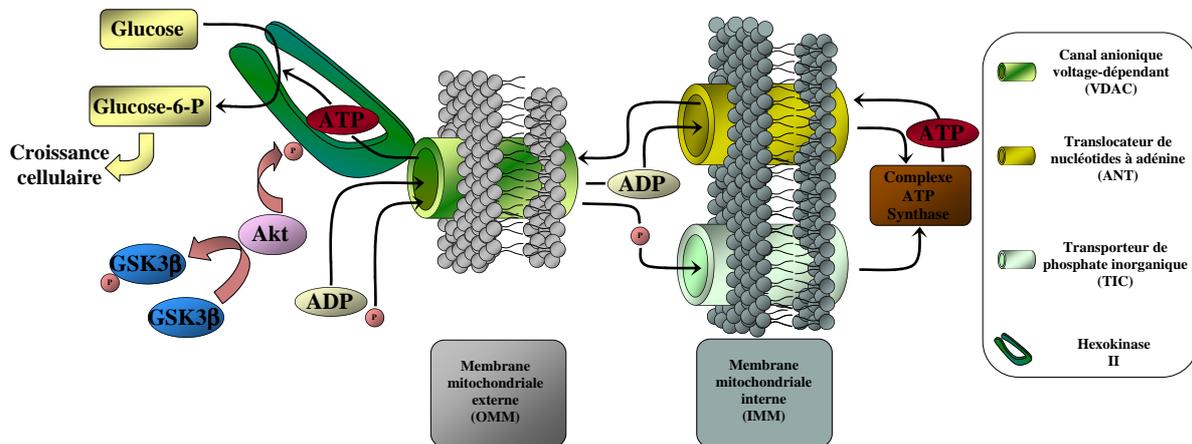
cancéreuses disposent d'une protéine mitochondriale membranaire, l'hexokinase II, la cible du jasmonate de méthyle.

### II.3. L'hexokinase II : cible mitochondriale du jasmonate de méthyle

L'étude des canaux ioniques mitochondriaux a changé la perception de ces organelles à double-enveloppe. Une batterie de canaux ioniques et de protéines régulent les fonctions mitochondriales : synthèse d'ATP, de stéroïdes, d'hème, ou transport de protéines et apoptose.

Parmi les différentes protéines mitochondriales, les hexokinases (type I à IV) catalysent la première étape de la glycolyse, la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate <sup>[168]</sup>. Les hexokinases I et II sont connues pour interagir directement avec la mitochondrie <sup>[169]</sup>.

En la phosphorylant, l'Akt régule l'hexokinase II. L'hexokinase liée au canal VDAC permet l'ouverture des pores de transition de perméabilisation mitochondriale (MPTC) et l'utilisation directe de l'ATP. Il est synthétisé puis transporté au travers des parois mitochondriales interne (IMM) et externe (OMM) *via* les canaux ANT et VDAC pour la phosphorylation du glucose <sup>[170]</sup> (Figure 8).



**Figure 8 : Régulation mitochondriale du métabolisme par les Akt. Vue du complexe de transition de perméabilisation mitochondriale (MPTC) et de ses pores (MPTP).**

[167] Rankin, E. B.; Giaccia, A. J. The role of hypoxia-inducible factors in tumorigenesis. *Cell Death Differ.* **2008**, *15*, 678-685.

[168] Middleton, R. J. hexokinases and glucokinases. *Biochem. Soc. Trans.* **1990**, *18*, 180-183.

[169] Robey, R. B.; Hay, N. Mitochondrial hexokinases, novel mediators of the anti-apoptotic effects of growth factors and Akt. *Oncogene*, **2006**, *25*, 4683-4696.

[170] Zhivotovsky, B.; Galluzi, L.; Kepp, O.; Kroemer. Adenine nucleotide translocase: a component of the phylogenetically conserved cell death machinery. *Cell Death Diff.* **2009**, *16*, 1419-1425.

Les cellules cancéreuses sont caractérisées par une surrégulation des hexokinases de type I (dans les tumeurs du cerveau) et de type II (dans toutes les autres tumeurs). Elles sont liées au canal VDAC grâce à un terminal-N hydrophobe que les autres hexokinases ne possèdent pas.

L'équipe de Flescher *et al.* fut la première à caractériser les propriétés anti-cancéreuses des jasmonates de méthyle <sup>[171]</sup>. Ils mettent en évidence la capacité du jasmonate de méthyle à interagir directement avec des canaux mitochondriaux, en particulier le complexe hexokinase II-VDAC.

Le jasmonate de méthyle est un agent anti-cancéreux particulièrement efficace puisqu'il cible directement les mécanismes de régulation bio-énergétique et d'apoptose des cellules cancéreuses. En effet, le jasmonate de méthyle arrache l'hexokinase II liée au canal VDAC au niveau du terminal-N hydrophobe et provoque la disruption de cytochrome c dans le cytoplasme puis l'apoptose <sup>[172,173]</sup>.

#### II.4. Autres molécules ciblant les canaux mitochondriaux

Les différents canaux mitochondriaux régulant l'apoptose constituent donc de nouvelles cibles thérapeutiques pour vaincre le cancer <sup>[174]</sup>. Parmi les différentes molécules ciblant les canaux mitochondriaux, on retrouve aussi:

- La **phlorétine**: une dihydrochalcone inhibitrice du transporteur de glucose transmembranaire diminuant la quantité d'ATP disponible dans la cellule cancéreuse <sup>[175,176]</sup>.
- La **ryanodine**: un alcaloïde naturel modifiant le fonctionnement du récepteur mRyR <sup>[177]</sup>.

[171] Flescher, E. Jasmonates – a new family of anti-cancer drugs. *Anti-Cancer Drugs*. **2005**, *16*, 911-916.

[172] Goldin, N.; Arzoin, L.; Heyfets, A.; Israelson, A.; Zaslavsky, Z.; Bravman, T.; Bronner, V.; Notcovich, A.; Shoshan-Barmatz, V.; Flescher, E. Methyl jasmonate binds to and detaches mitochondria-bound hexokinase. *Oncogene*, **2008**, *27*, 4636-4643.

[173] Galluzzi, L.; Kepp, O.; Tajeddine, N.; Kroemer, G. Disruption of the hexokinase-VDAC complex for tumor therapy. *Oncogene*, **2008**, *27*, 4633-4635.

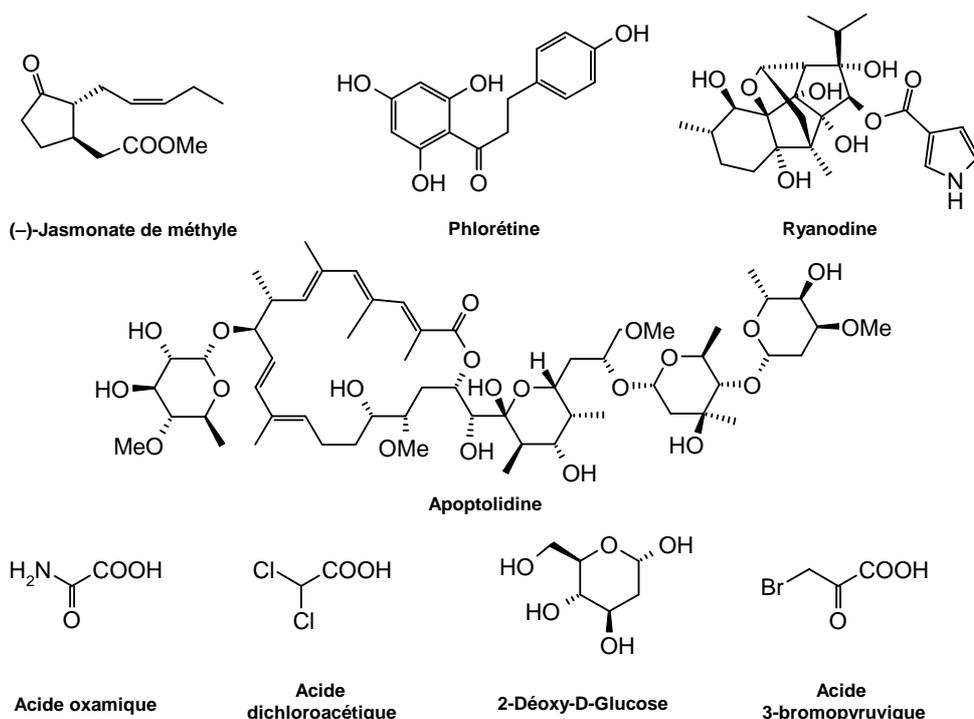
[174] Biasutto, L.; Dong, L. F.; Zoratti, M.; Neuzil, J. Mitochondrially targeted anti-cancer agents. *Mitochondrion*, **2010**. doi: 10.1016/j.mito.2010.06.004

[175] Kobori, M.; Shinmoto, H.; Tsushida, T.; Shinohara, K. Phoretin-induced apoptosis in B16 melanoma 4A5 cells by inhibition of glucose transmembrane transport. *Cancer Lett.* **1997**, *119*, 207-212.

[176] Wu, C. H.; Ho, Y. S.; Tsai, C. Y.; Wang, Y. J.; Tseng, H.; Wei, P. L.; Lee, C. H.; Liu, R. S.; Lin, S. Y. *In vitro* and *in vivo* study of phloretin-induced apoptosis in human liver cancer cells involving inhibition of type II glucose transporter. *Int. J. Cancer*, **2009**, *124*, 2210-2219.

[177] Mackrill, J. J. Ryanodine receptor calcium channels and their partners as drug targets. *Biochem. Pharmacol.* **2010**, *79*, 1535-1543.

- L'**apoptolidine**: un inhibiteur de l'ATP synthase induisant la mort cellulaire quand il est appliqué avec l'inhibiteur de LDH, l'acide oxamique [178].
- L'**acide dichloroacétique**: il change le métabolisme de la glycolyse vers la phosphorylation oxydante au sein des cellules cancéreuses [179].
- Le **2-Déoxy-D-glucose**: un analogue non-métabolisable du glucose diminuant aussi la quantité d'ATP [180,181,182].
- L'**acide 3-bromopyruvique**: un inhibiteur de l'hexokinase II et de la respiration mitochondriale [183] (Schéma 28).



**Schéma 28 : Molécules ciblant spécifiquement les canaux et protéines mitochondriaux.**

- [178] Daniel, P. T.; Koert, U.; Schuppan, J. Apoptolidin: induction of apoptosis by a natural product. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 872-893.
- [179] Bonnet, S.; Archer, S. L.; Allalunis-Turner, J.; Haromy, A.; Beaulieu, C.; Thompson, R.; Lee, C. T.; Lopaschuk, G. D.; Puttagunta, L.; Bonnet, S.; Harry, G.; Hashimoto, K.; Porter, C. J.; Andrade, M. A.; Thebaud, B.; Michelakis, E. D. A Mitochondria-K<sup>+</sup> Channel Axis Is Suppressed in Cancer and Its Normalization Promotes Apoptosis and Inhibits Cancer Growth. *Cancer Cell*, **2007**, *11*, 37-51.
- [180] Pelicano, H.; Martin, D.S.; Xu, R.-H.; Huang, P. Glycolysis inhibition for anticancer treatment. *Oncogene*, **2006**, *25*, 4633-4646.
- [181] Kang, H. T.; Hwang, E. S. 2-Deoxyglucose: An anticancer and antiviral therapeutic, but not any more a low glucose mimetic. *Life Sci.* **2006**, *78*, 1392-1399.
- [182] Ben Sahra, I.; Laurent, K.; Guiliano, S.; Larbret, F.; Ponzio, G.; Gounon, P.; Le Marchand-Brustel, Y.; Giorgetti-Peraldi, S.; Cormont, M.; Bertolotto, C.; Deckert, M.; Auberger, P.; Tanti, J. F.; Bost, F. Targeting Cancer Cell Metabolism: The Combination of Metformin and 2-Deoxyglucose Induces p53-Dependent Apoptosis in Prostate Cancer Cells. *Cancer Res.* **2010**, *70*, 2465-2475.
- [183] Geschwind, J. F.; Ko, Y. H.; Torbenson, M. S.; Magee, C.; Pedersen, P. L. Novel therapy for liver cancer: direct intraarterial injection of a potent inhibitor of ATP production. *Cancer Res.* **2002**, *62*, 3909-3913.

Il existe d'autres mécanismes grâce auxquels les jasmonates de méthyle possèdent une bonne activité anticancéreuse. En effet, ils sont aussi capables d'induire la redifférenciation de cellules leucémiques promyélocyaires ou l'apoptose grâce aux EOR <sup>[184,185]</sup>.

## **II.5. Activités anticancéreuses des jasmonates de méthyle**

### **II.5.1. Cytotoxicité sur les cellules du neuroblastome humain**

L'étude des effets cytotoxiques du jasmonate de méthyle sur des cellules de neuroblastomes humains a mis en évidence un arrêt de la croissance cellulaire associée à une inhibition de l'antigène nucléaire de prolifération cellulaire, connu pour réguler le cycle cellulaire par combinaison avec les complexes cyclines/kinases dépendantes de cyclines (CDK). L'arrêt du cycle cellulaire en phase G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> ou G<sub>2</sub>/M résulte alors de l'induction apoptotique provoquée par la modulation de deux protéines anti-apoptotiques <sup>[186,187]</sup>.

### **II.5.2. Effets anticancéreux sur les cellules cancéreuses du sein et de la prostate**

Les cancers du sein et de la prostate sont parmi les plus répandus chez la femme et l'homme, respectivement.

Les auteurs ont testé deux lignées cellulaires de prostate du cancer (PC-3 et DU-145) surexprimant la protéine anti-apoptotique Bcl-2 et passant sous silence la protéine p53 <sup>[188]</sup>. Les résultats montrent que le jasmonate de méthyle induit un arrêt de la phase S sur la lignée PC-3, un blocage du cycle cellulaire en phase G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> sur la lignée DU-145, une fragmentation de

---

[184] Ishii, Y.; Kiyota, H.; Sakai, S.; Honma, Y. Induction of differentiation of human myeloid leukemia cells by jasmonates, plant hormones. *Leukemia*, **2004**, *18*, 1413-1419.

[185] Ho, S. Y.; Kim, J. H.; Park, M. J.; Kim, S. M.; Yoon, C.S.; Joo, Y. M.; Park, J. S.; Han, S. I.; Park, H. G.; Kang, H. S. Induction of heat shock protein 72 in C6 glioma cells by methyl jasmonate through ROS-dependent heat shock factor 1 activation. *Int. J. Mol. Med.* **2005**, *16*, 833-839.

[186] Tong, Q. S.; Jiang, G. S.; Zheng, L. D.; Tang, S. T.; Cai, J. B.; Liu, Y.; Zeng, F. Q.; Dong, J. H. Methyl jasmonate downregulates expression of proliferating cell nuclear antigen and induces apoptosis in human neuroblastoma cell lines. *Anticancer Drugs*, **2008**, *19*, 573-581.

[187] Tong, Q. S.; Jiang, G. S.; Zheng, L. D.; Tang, S. T.; Cai, J. B.; Liu, Y.; Zeng, F. Q.; Dong, J. H. Natural jasmonates of different structures suppress the growth of human neuroblastoma cell line SH-SY5Y and its mechanisms. *Acta Pharmacol. Sin.* **2008**, *29*, 861-869.

[188] Copeland Jr., R. L.; Das, J. R.; Bakare, O.; Enwerem, N. M.; Berthe, S.; Hillaire, K.; White, D.; Beyene, D.; Kassim, O. O.; Kanaan, Y. M. Cytotoxicity of 2,3-dichloro-5,8-dimethoxy-1,4-naphthoquinone in androgen-dependent and -independent prostate cancer cell lines. *Anticancer Res.* **2007**, *27*, 1537-1546.

l'ADN et de la caspase 3, et une augmentation du récepteur de facteurs de nécrose tumorale (TNFR1) caractéristiques d'une voie extrinsèque de l'apoptose [189].

Des résultats similaires ont été obtenus pour des lignées cancéreuses du sein (MCF-7 et MDA-MB-435). Le jasmonate de méthyle augmente l'expression de TNFR1, cause l'arrêt du cycle cellulaire en phase G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>, active la caspase 3, et diminue le potentiel membranaire mitochondrial [190].

### II.5.3. Effets cytotoxiques sur les cellules du carcinome cervical

Le développement des carcinomes cervicaux est fortement associé à des infections par certains types de papillomavirus humains dont certaines protéines dégradent des régulateurs apoptotiques tel que p53.

Les résultats obtenus par les auteurs sur les lignées cancéreuses (SiHa, CaSki et HeLa) montrent que le jasmonate de méthyle induit la mort cellulaire avec des caractéristiques mixtes d'apoptose et de nécrose, mais aussi une surrégulation des facteurs pro-apoptotiques Bax, indépendamment de l'activité de p53 [191].

### II.5.4. Effets sur les cellules cancéreuses du poumon à non petites cellules

Le jasmonate de méthyle ainsi que la *cis*-jasmonone ont aussi été testés sur des cellules cancéreuses du poumon à non petites cellules (lignées A549 et H520). Les résultats obtenus par les auteurs montrent que les jasmonates inhibent la prolifération cellulaire de manière dose-dépendante et induisent un arrêt du cycle cellulaire en phase G<sub>2</sub>/M couplée à une surexpression des protéines p38, p21, et une suractivité de la caspase 3 [192].

---

[189] Yeruva, L.; Pierre, K. J.; Bathina, M.; Elegbede, A.; Carper, S. W. Delayed cytotoxic effects of methyl jasmonate and *cis*-jasmonone induced apoptosis in prostate cancer cells. *Cancer Invest.* **2008**, *26*, 890-899.

[190] Yeruva, L.; Elegbede, A.; Carper, S. W. Methyl jasmonate decreases membrane fluidity and induces apoptosis through tumor necrosis factor receptor 1 in breast cancer cells. *Anticancer Drugs*, **2008**, *19*, 766-776.

[191] Kniazhanski, T.; Jackman, A.; Heyfets, A.; Gonen, P.; Flescher, E.; Sherman, L. Methyl jasmonate induces cell death with mixed characteristics of apoptosis and necrosis in cervical cancer cells. *Cancer Lett.* **2008**, *271*, 34-46.

[192] Yeruva, L.; Pierre, K. J.; Carper, S. W.; Elegbede, J. A.; Toy, B. J.; Wang, R. C. Jasmonates induce apoptosis and cell cycle arrest in non-small cell lung cancer lines. *Exp. Lung Res.* **2006**, *32*, 499-516.

### II.5.5. Effet du jasmonate de méthyle sur le parasite amitochondrial *T. Vaginalis*

*T. Vaginalis* est un parasite amitochondrial urogénital humain provoquant une maladie sexuellement transmissible : la trichomonase. L'application de jasmonate de méthyle sur les cellules provoque un arrêt du cycle cellulaire en phase G<sub>2</sub>/M puis la mort cellulaire. L'absence de caspases et l'absence de diminution d'ATP propres à l'apoptose, ou encore l'absence de mitochondries, indiquent que les jasmonates de méthyle agissent selon un mécanisme différent de celui proposé auparavant <sup>[193]</sup>.

### II.5.6. Effets synergétiques et cytotoxicité coopérative

A l'heure actuelle, la plupart des traitements anticancéreux sont constitués d'une palette d'agents : *cis*-platine, 2-déoxy-D-glucose, taxanes, adriamycine, etc. ces traitements combinés évitent ou ralentissent le développement de nouvelles tumeurs cancéreuses chez le patient. Bien que leur mécanisme d'action soit différent de celui du jasmonate de méthyle, la médiation de la cytotoxicité se fait indirectement par perturbation mitochondriale.

Le jasmonate de méthyle fut testé sur six lignées cellulaires cancéreuses (sein, poumon, prostate, carcinomes pancréatiques, et leucémie) en combinaison avec l'adriamycine, le taxol, la carmustine (BICNU), le *cis*-platine, et le 2-déoxy-D-glucose.

Dans tous les cas, le jasmonate de méthyle provoque de forts effets coopératifs, et diminue de manière drastique les IC<sub>50</sub> des agents chimiothérapeutiques, en particulier dans le cas de l'adriamycine <sup>[194]</sup>.

Aux vues des résultats obtenus par différentes équipes scientifiques dont celle de Flescher *et al.*, les jasmonates de méthyle présentent tous les prérequis pour devenir d'excellents agents thérapeutiques : une capacité spécifique à cibler les voies métaboliques au sein de la mitochondrie, une innocuité totale vis-à-vis des cellules saines, et une induction apoptotique rapide et efficace au sein des cellules cancéreuses.

---

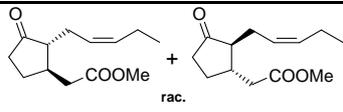
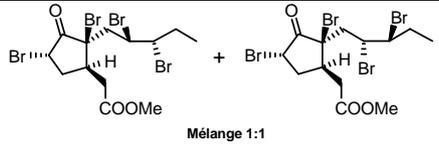
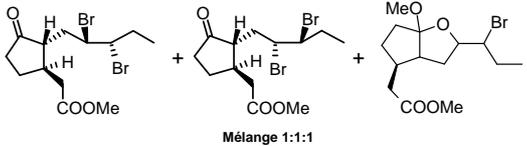
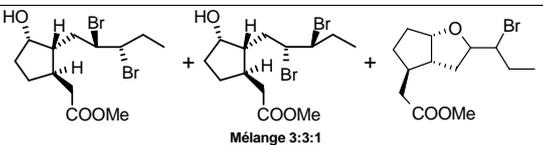
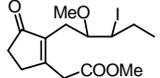
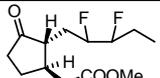
[193] Ofer, K.; Gold, D.; Flescher, E. Methyl jasmonate induces cell cycle block and cell death in the amitochondriate parasite *Trichomonas Vaginalis*. *Int. J. Parasitol.* **2008**, *38*, 959-968.

[194] Heyfets, A.; Flescher, E. Cooperative cytotoxicity of methyl jasmonate with anti-cancer drugs and 2-deoxy-D-glucose. *Cancer Lett.* **2007**, *250*, 300-310.

### II.5.7. Optimisation de la cytotoxicité des jasmonates de méthyle

Puisque les oxylipines halogénées améliorent l'activité phytohormonale, Flescher *et al.* ont procédé à diverses halogénations de l'oxylipine. Afin de déterminer les meilleures activités, les composés ont dans un premier temps été testés sur une lignée de cellules leucémiques Molt-4 <sup>[195]</sup> (Tableau 3).

**Tableau 3 : Concentrations des jasmonates de méthyle halogénés provoquant la mort de 50% des cellules cancéreuses Molt-4.**

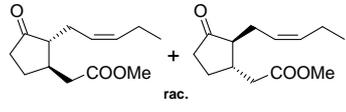
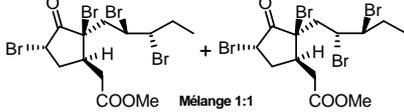
Méthode	Structures <sup>[196]</sup>	CI <sub>50</sub> (mM)
Mélange commercial	 rac.	0,5 ± 0,03
Br <sub>2</sub> , CCl <sub>4</sub> , -10°C, 1h, 22%	 Mélange 1:1	<b>0,009 ± 0,00048</b>
Br <sub>2</sub> , CCl <sub>4</sub> , -10°C, 5 min, 25 %	 Mélange 1:1:1	0,22 ± 0,01
Br <sub>2</sub> , CCl <sub>4</sub> , -10°C, 5 min	 Mélange 3:3:1	0,23 ± 0,03
I <sub>2</sub> , MeOH, -10°C, 30 min, 22%		0,29 ± 0,0096
F <sub>2</sub> , CF <sub>3</sub> Cl/CHCl <sub>3</sub> /EtOH (4:4:1), -75°C		0,39 ± 0,03

Les dérivés tétrabromés sont les plus efficaces (IC<sub>50</sub> = 9 μM) et ont ensuite été comparés au jasmonate de méthyle sur différentes lignées cellulaires (Tableau 4).

[195] Reischer, D.; Heyfets, A.; Shimony, S.; Nordenberg, J.; Kashman, Y.; Flescher, E. Effects of natural and novel synthetic jasmonates in experimental metastatic melanoma. *Br. J. Pharmacol.* **2007**, *150*, 738-749.

[196] Bien que non précisé sur la publication, le jasmonate de méthyle utilisé pour la préparation des dérivés halogénés serait un mélange racémique des isomères *trans* (3*R*,7*R*)+(3*S*,7*S*) (~90%), des isomères *cis* (3*R*,7*S*)+(3*S*,7*R*) (~5%), le reste étant des isomères (E). (Fournisseur Sigma-Aldrich, CAS N°: 39924-52-2).

**Tableau 4 : Comparaison des concentrations des jasmonates de méthyle synthétiques et naturels provoquant la mort de 50% des cellules cancéreuses.**

Lignée cellulaire	Structures	
		
	CI <sub>50</sub> (mM)	
B16-F10	2,6 ± 0,1	<b>0,042 ± 0,002</b>
MCF7	1,5 ± 0,06	<b>0,015 ± 0,00057</b>
MIA PaCa-2	1,4 ± 0,09	<b>0,009 ± 0,0011</b>
D122	1,8 ± 0,18	<b>0,05 ± 0,0074</b>
PBL	>3	<b>0,25 ± 0,0185</b>

De manière générale, on constate que les activités sont nettement améliorées lorsque les dérivés tétrabromés sont utilisés, puisque les CI<sub>50</sub> sont réduites d'un facteur 36 à 155, selon les lignées cellulaires étudiées.

## II.6. Conclusion

Au cours de la dernière décennie, les jasmonates de méthyle se sont révélés être de très bons candidats pour de nouveaux traitements contre le cancer. En visant une hexokinase mitochondriale des cellules cancéreuses, les jasmonates de méthyle ciblent spécifiquement les voies métaboliques des cellules malignes, favorisant l'apoptose tout en épargnant les cellules saines. Afin de pouvoir les utiliser à plus large échelle dans le traitement contre le cancer, ou dans l'industrie cosmétique, les chimistes doivent faire face à un vrai challenge : réaliser la synthèse énantiosélective des différents jasmonates méthyle.

## **PARTIE III : RAPPELS SUR LES SYNTHÈSES TOTALES DES JASMONATES DE MÉTHYLE**

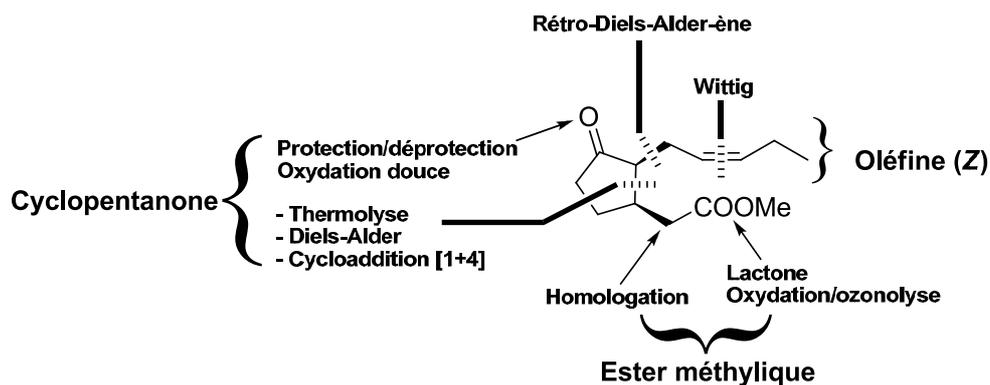
Au cours de cette partie, nous présenterons quelques unes des grandes méthodes de synthèse mises au point pour les jasmonates de méthyle et quelques uns de leurs dérivés, en mettant en avant le défi initial que représente le contrôle de la stéréochimie des deux centres asymétriques (trois dans le cas des cucurbates) et de la double liaison oléfinique. Ce premier défi s'est rapidement mué en un défi encore plus complexe, trouver la voie de synthèse la plus efficace et la plus convergente possible afin de la transposer à l'échelle industrielle.

Nous passerons donc en revue quelques unes des approches synthétiques originales des *trans*-jasmonates de méthyle, puis des *cis*-jasmonate de méthyle présentées dans la littérature.

### **III.1. Caractéristiques communes des différentes synthèses**

En observant la structure chimique de la molécule, on constate qu'elle est composée d'une cyclopentanone, de deux centres asymétriques, d'une fonction oléfinique et d'une fonction ester. L'épimérisation des énantiomères *cis* nécessite une attention toute particulière lors des différentes approches et constitue une étape critique pour obtenir les bons stéréoisomères.

Il est possible de diviser la molécule en plusieurs fragments afin de comprendre les approches synthétiques réalisées par les différents groupes (Schéma 29).



**Schéma 29 : Principales méthodes ayant été utilisées pour la préparation des fonctions cyclopentanone, oléfine, et ester du jasmonate de méthyle.**

La plupart des équipes qui se sont lancées dans la synthèse des jasmonates de méthyle ont des stratégies basées sensiblement sur le même raisonnement synthétique pour la préparation des chainons  $\alpha$  et  $\omega$  fonctionnalisés. Seule la manière d'accéder au motif cyclique ainsi que le degré d'oxydation du substrat de départ semblent différer: préparation du précurseur cyclique/bicyclique, ou utilisation d'un synthon commercial structurellement proche d'une lactone. Quelle est la stratégie la plus efficace, la plus convergente ?

Historiquement, les premières synthèses qui furent mises en œuvre concernaient la synthèse du ( $\pm$ )-jasmonate de méthyle racémique. Ce n'est qu'à partir du début des années 1990 que les synthèses totales des *épi*-jasmonate et *ent-épi*-jasmonate de méthyle énantiopurs furent envisagées.

Le but de cette partie n'est pas de présenter une liste exhaustive de toutes les synthèses des jasmonates de méthyle et leurs dérivés, mais plus simplement de mettre en avant les différentes stratégies qui furent mises en avant pour obtenir les *trans*-jasmonates puis les *cis*-jasmonates de méthyle.

## III.2. Synthèses totales des (+)- et (-)-jasmonates de méthyle

### III.2.1. Synthèses du (±)-jasmonate de méthyle racémique

#### III.2.1.1. Sisido *et al.* – 1968: préparation d'une oléfine bicyclique fonctionnalisée <sup>[197]</sup>

Après la découverte des jasmonoïdes au début des années 60, l'équipe de Sisido fut la première à compléter la synthèse totale du (±)-jasmonate de méthyle. Pour ce faire, il utilisa une cyclopentanone  $\alpha$ -substituée (Schéma 30).

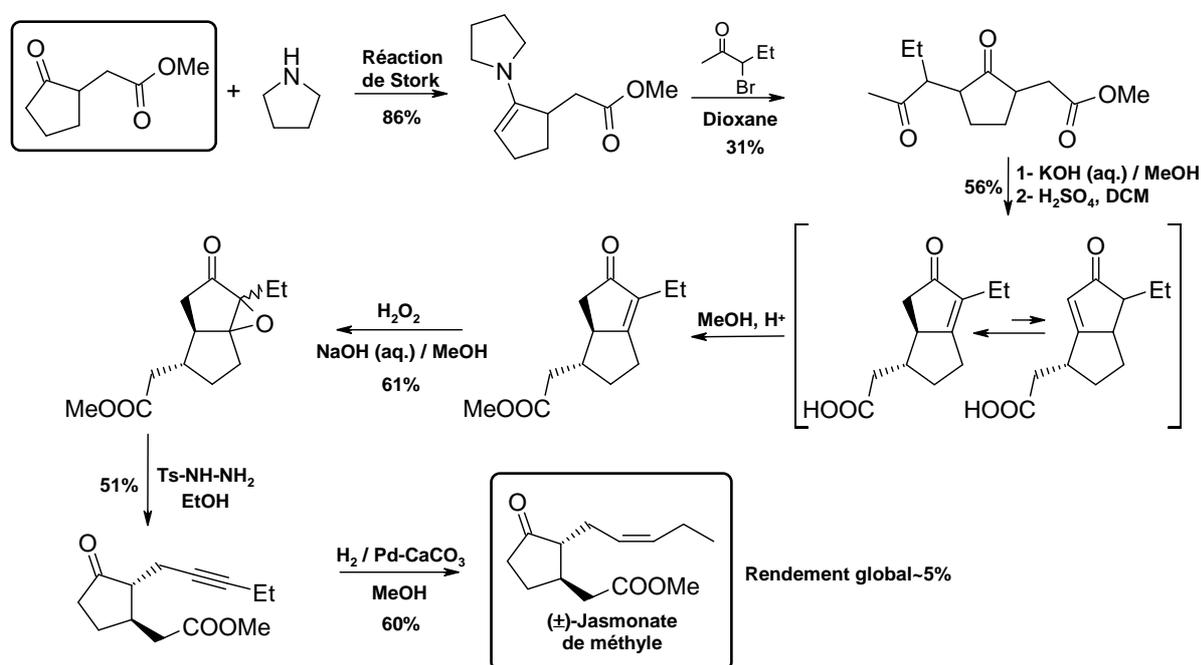


Schéma 30 : Synthèse du (±)-jasmonate de méthyle racémique selon Sisido *et al.*

Une réaction de Stork sur une cyclopentanone  $\alpha$ -substituée puis la condensation d'une bromocétone fournissent un premier intermédiaire, une cyclopentanone  $\alpha$ -disubstituée. Elle subit alors une aldolisation intramoléculaire donnant l'oléfine bicyclique la plus substituée. Une époxydation de l'oxoester insaturé correspondant donne l'époxyde racémique, qui est directement converti en *p*-toluènesulfonylhydrazone subissant un réarrangement d'Eschenmoser. L'alcyne formé est finalement hydrogéné et fournit le (±)-jasmonate de méthyle racémique avec un rendement global de 5%.

[197] Sisido, K.; Kurozumi, S.; Utimoto, K. Synthesis of Methyl *dl*-Jasmonate. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2661-2664.

### III.2.1.2. Büchi *et al.* – 1971 : fonctionnalisation d'une cyclopentanone en $\alpha$ puis $\beta$ [198]

L'équipe de Büchi fut l'une des premières à compléter une synthèse efficace du ( $\pm$ )-jasmonate de méthyle et de la *cis*-jasmone à partir du dihydrorésorcinol (Schéma 31).

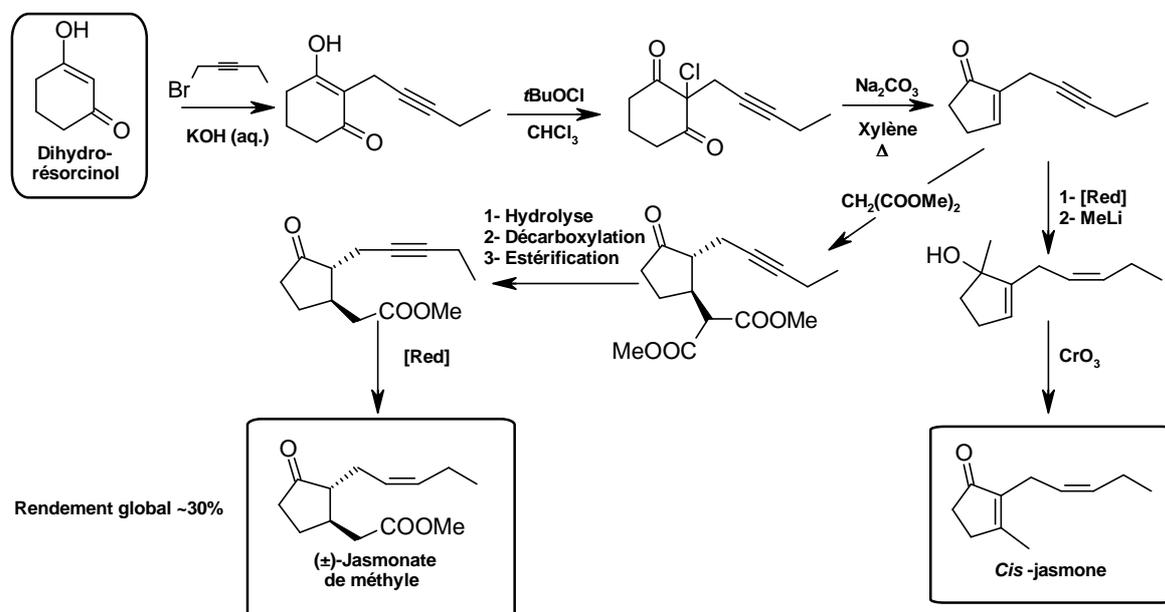


Schéma 31 : Synthèse du ( $\pm$ )-jasmonate de méthyle et de la *cis*-jasmone selon Büchi *et al.*

La première étape clé de cette synthèse est la condensation d'un halopentyne sur le dihydrorésorcinol suivie d'une chloration. La chlorodécétone cyclique subit une déshalogénéation décarboxylative fournissant la cyclopenténone  $\alpha$ -substituée. Cette cyclopenténone peut alors être fonctionnalisée en position  $\beta$ :

- Par une réduction puis une méthylation qui permet d'isoler un carbinol. L'oxydation de ce dernier fournit la *cis*-jasmone.
- Par une condensation du malonate de diméthyle suivie d'une décarboxylation du diacide, puis d'une réduction permettant d'isoler le ( $\pm$ )-jasmonate de méthyle avec un rendement global de 30%.

[198] Büchi, G.; Egger, B. A new Synthesis of Cyclopentenones. Methyl Jasmonate and Jasmone. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2021-2023.

### III.2.1.3. Decorzant *et al.* – 1978. Tsuji *et al.* – 1987: fonctionnalisation d'une cyclopentanone en $\alpha$ puis $\beta$ <sup>[199,200]</sup>

En 1978, Decorzant *et al.* de la société suisse Firmenich proposent une nouvelle synthèse du ( $\pm$ )-jasmonate de méthyle à partir de la cyclopentanone en quatre étapes (Schéma 32).

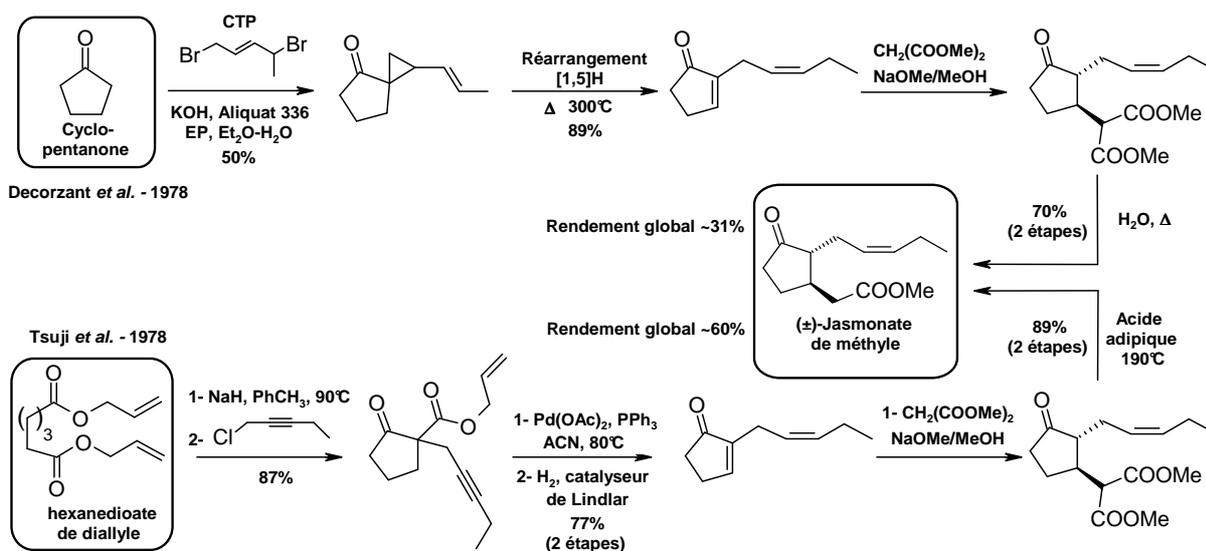


Schéma 32 : Synthèse du ( $\pm$ )-jasmonate de méthyle racémique selon Decorzant et Tsuji pour Firmenich.

L'étape clé de cette synthèse repose sur la réaction de la cyclopentanone avec le 1,4-dibromo-2-pentène en conditions de catalyse par transfert de phase. La spiro[2.4]heptèn-4-one obtenue subit alors un réarrangement sigmatropique [1,5]H à haute température. La condensation du malonate de méthyle sur la diénone cyclique obtenue suivie d'une décarboxylation à chaud fournit alors le ( $\pm$ )-jasmonate de méthyle avec un rendement global de 31%.

Neuf ans plus tard, Tsuji propose d'améliorer cette synthèse en appliquant une stratégie identique à la seule différence que la diénone cyclique est alors obtenue par réaction pallado-catalysée à partir d'un allyl- $\beta$ -cétocarboxylate suivie d'une réduction. Avec cette nouvelle stratégie, le ( $\pm$ )-jasmonate de méthyle est obtenu avec un rendement global de 60% en quatre étapes.

[199] Näf, F.; Decorzant, R. An Efficient Synthesis of Methyl ( $\pm$ )-Jasmonate and (*Z*)-Jasmone. *Helv. Chim. Acta*, **1978**, *61*, 2524-2529.

[200] Kataoka, H.; Yamada, T.; Goto, K.; Tsuji, J. An efficient synthetic method of ( $\pm$ )-methyl jasmonate. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 4107-4112.

III.2.1.4. Negishi *et al.* – 1985 :  $\beta$ - puis  $\alpha$ -fonctionnalisation d'une cyclopenténone <sup>[201]</sup>

Entre temps, l'équipe de Negishi propose une nouvelle synthèse totale du ( $\pm$ )-jasmonate de méthyle, en fonctionnalisant la position  $\beta$  puis  $\alpha$  de la cyclopentén-2-one (Schéma 33).

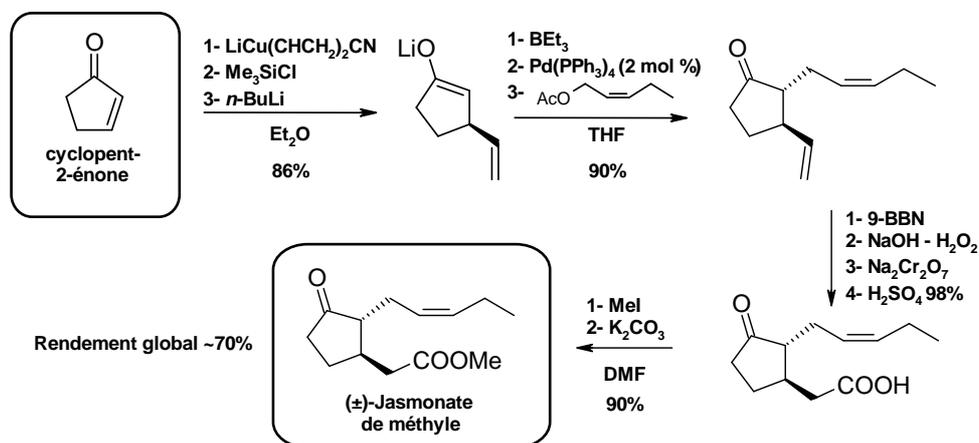


Schéma 33 : Synthèse du ( $\pm$ )-jasmonate de méthyle selon Negishi *et al.*

La cyclopent-2-énone  $\beta$ -fonctionnalisée est préparée par une addition 1,4-conjuguée d'un cuprate lithien, suivie d'une silylation-lithiation. La fonctionnalisation de l'énolate lithien en position  $\alpha$  s'effectue alors avec un équivalent de l'acétate d'allyle ( $Z$ )- $\gamma$ -monosubstitué en présence de triéthylbore et d'une quantité catalytique de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . Le résidu vinylique est réduit sous la forme d'un alcool primaire par hydroboration oxydante puis subit une oxydation de Jones, et une méthylation. Cette synthèse qui permet d'accéder au ( $\pm$ )-jasmonate de méthyle reste à ce jour l'une des plus convergentes et les plus efficaces avec un rendement global de 70%.

[201] Luo, F. T.; Negishi, E. I. Palladium-catalyzed allylation of lithium 3-alkenyl-1-cyclopentenolates-triethylborane and its application to a selective synthesis of methyl ( $Z$ )-jasmonate. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2177-2180.

### III.2.1.5. De Saint Laumer *et al.* – 2006 : préparation d'une chloroindénone par Diels-Alder <sup>[202]</sup>

Bien qu'ayant un rendement globalement inférieur, la société Suisse propose une synthèse encore plus expéditive du ( $\pm$ )-jasmonate de méthyle en trois étapes basée sur une cycloaddition de Diels-Alder de la cyclopent-2-énone et du chloroprène (Schéma 34).

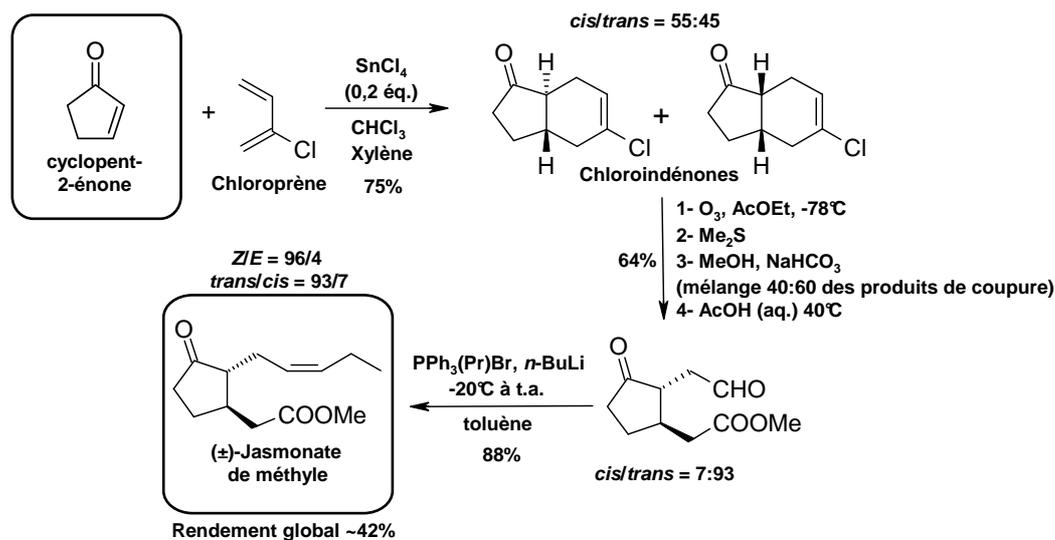


Schéma 34 : Synthèse du ( $\pm$ )-jasmonate de méthyle par De Saint Laumer *et al.* pour Firmenich.

L'étape clé de cette synthèse repose sur la préparation d'un mélange 45:55 d'épimères *cis/trans* de chloroindénones obtenues par une cycloaddition, catalysée par un acide de Lewis. Le mélange obtenu subit alors un traitement ozonolytique modifié. Un traitement acétique aqueux permet d'augmenter le ratio des épimères *cis/trans* jusqu'à 7:93. Finalement, une réaction de Wittig permet d'obtenir le ( $\pm$ )-jasmonate de méthyle avec un rendement global d'environ 42%.

Bien qu'ayant un seuil de détection olfactif plus élevé que celui de l'*épi*-jasmonate de méthyle, les chimistes organiciens effectuèrent dans un second temps les synthèses totales des *trans*-jasmonates de méthyle énantiopurs.

[202] Chapuis, C.; Cantatore, C.; de Saint Laumer, J. Y.; An Expedient Synthesis of Methyl Jasmonate. *Helv. Chim. Acta*, **2006**, *89*, 1258-1264.

### III.2.2. Synthèse des (-)-jasmonate et (+)-jasmonate de méthyle énantio-purs

#### III.2.2.1. Quinkert *et al.* – 1982 : préparation d'une cyclopenténone $\alpha,\beta$ -disubstituée <sup>[203]</sup>

L'équipe de Quinkert fut l'une des premières à réaliser la synthèse totale du (-)-jasmonate de méthyle énantio-pur à partir du malonate de *bis*-8-phénylmenthyle chiral (Schéma 35).

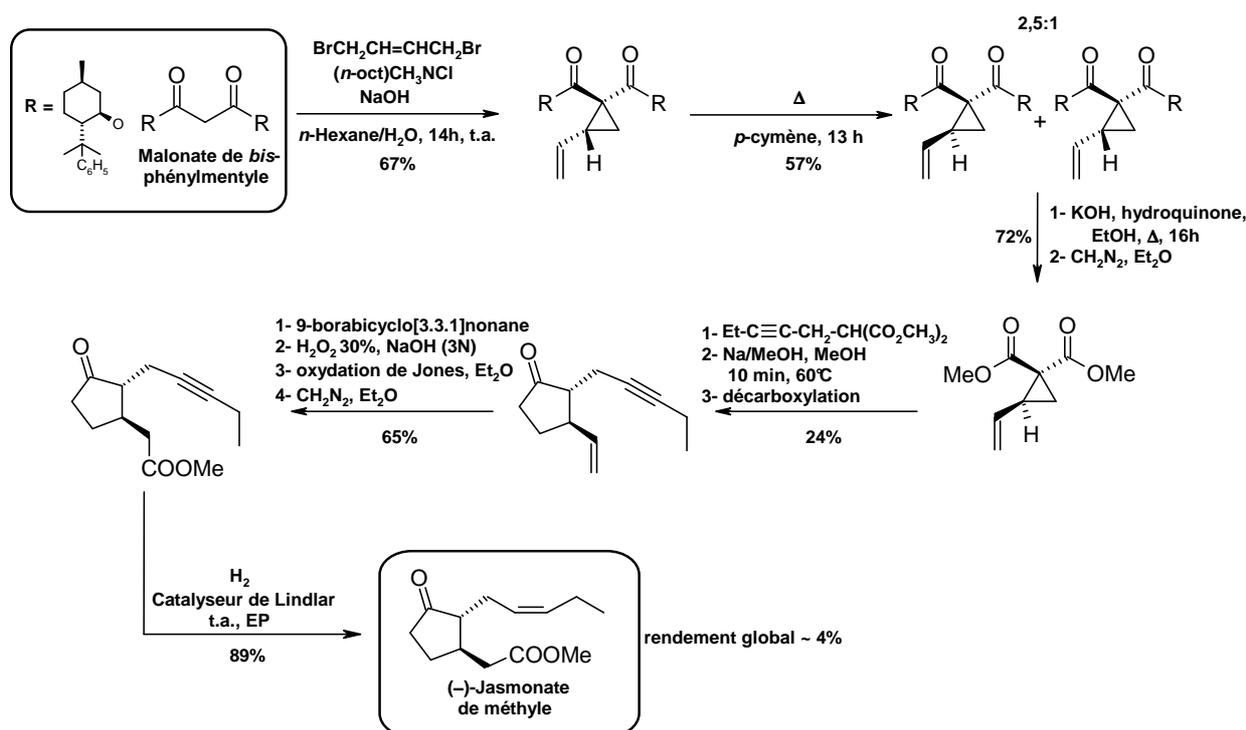


Schéma 35 : Synthèse du (-)-jasmonate de méthyle selon Quinkert *et al.*

La première étape clé de cette synthèse repose sur la préparation du dérivé cyclopropane grâce à une réaction asymétrique avec un 1,4-dihalo-2-butène. Un mélange séparable de diastéréoisomères est obtenu après reflux dans le *p*-cymène. La deuxième étape clé de cette synthèse réside dans la préparation de l'ényne cyclique intermédiaire obtenu par condensation d'un alcyne fonctionnalisé puis un réarrangement thermique. La préparation de l'ester méthylique puis une hydrogénation de l'alcyne en présence du catalyseur de Lindlar fournit le (-)-jasmonate de méthyle énantio-pur avec un rendement global de 4%.

[203] Quinkert, G.; Adam, F.; Dürner, G. Asymmetric Synthesis of Methyl Jasmonate. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 856.

### III.2.2.2. Posner *et al.* – 1985 : $\beta$ -fonctionnalisation d'une cyclopenténone $\alpha$ -substituée [204]

En 1985, l'équipe de Posner proposa une nouvelle synthèse énantiosélective du (-)-jasmonate de méthyle au départ d'un accepteur de Michael chiral, une cyclopenténone *p*-tolylsulfinylée énantiopure (Schéma 36).

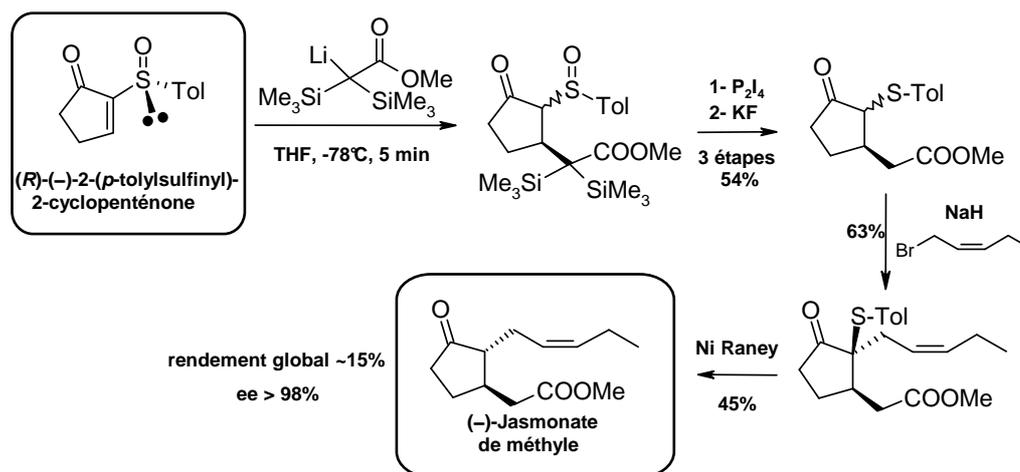


Schéma 36 : Synthèse du (-)-jasmonate de méthyle selon Posner *et al.*

L'étape clef de cette synthèse repose la formation d'une liaison carbone-carbone par addition conjuguée d'un  $\alpha$ -disilyl- $\alpha$ -lithioacétate de méthyle sur la double-liaison activée de la cyclopenténone. La désoxygénation du groupement sulfoxyde puis l'introduction du chaînon pentényle fournit une cyclopenténone  $\alpha,\beta$ -disubstituée. Le retrait du groupement sulfinyle en présence de nickel de Raney fournit le (-)-jasmonate de méthyle avec un rendement global de 15% et un excellent excès énantiomérique de 98%.

[204] Posner, G. H.; Asirvatham, E. A short Asymmetric Synthesis of Natural (-)-methyl jasmonate. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2589-2591.

### III.3. Synthèses totales des *épi*-jasmonate et *ent-épi*-jasmonate de méthyle

#### III.3.1. Synthèses du ( $\pm$ )-*cis*-jasmonate de méthyle racémique

##### III.3.1.1. Sarkar *et al.* – 1997 : cyclisation d'un diène activé par thermolyse <sup>[205]</sup>

En 1997, Sarkar *et al.* proposent une synthèse multi-étapes de l'*épi*-jasmonate de méthyle, au départ d'un précurseur simple, l'hydroxy-butyraldéhyde protégé devant être préalablement activé sous la forme du 1,6-diène <sup>[206]</sup> (Schéma 37).

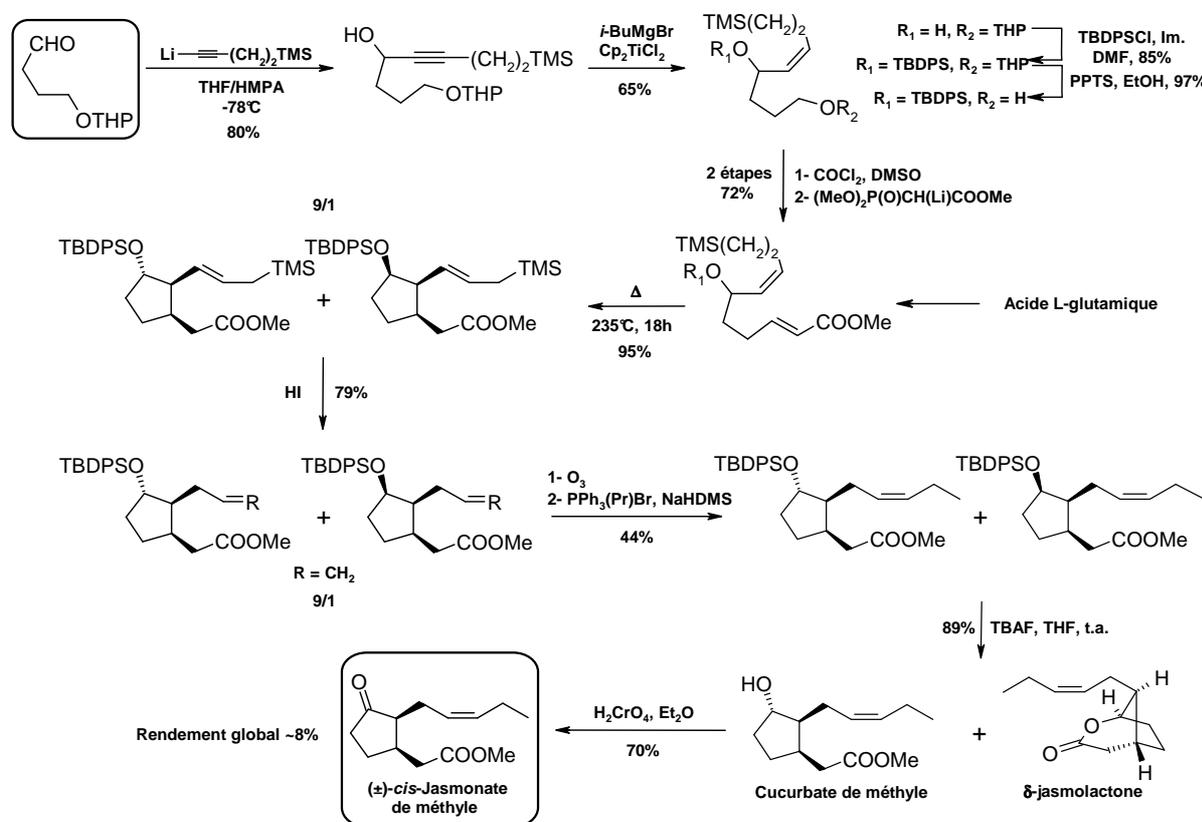


Schéma 37 : Synthèse de l'*épi*-jasmonate racémique de méthyle selon Sarkar *et al.*

L'intermédiaire clé est obtenu par condensation d'un silylalcynure lithien sur l'aldéhyde, suivie d'une réduction par le titanocène, puis une séquence de protections/déprotections. Une oxydation de l'alcool terminal libre, puis une réaction de

[205] Sarkar, T. K.; Ghorai, B. K.; Nandy, S. K.; Mekherjee, B.; Banerji, A. Stereochemical control over Three Contiguous Stereogenic Centers in the Intramolecular Ene Reaction of Activated 1,6-Dienes. Application to the Synthesis of the ( $\pm$ )-Methyl Curcubate and ( $\pm$ )-Methyl Jasmonate. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6006-6011.

[206] Cheng, X.-C.; Varoglu, M.; Abrell, L.; Crews, P.; Lobkovsky, E.; Clardy, J. Chloriolins A-C, Chlorinated Sesquiterpenes Produced by Fungal Cultures Separated from a Jaspis Marine Sponge. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6344-6348.

Horner-Wadsworth-Emmons fournissent le 1,6-diène. La même équipe décrivit un an plus tard une méthode alternative à la préparation de ce diène chiral à partir de l'acide L-glutamique [207]. L'étape clé de cette synthèse réside dans la formation du cycle à cinq chaînons obtenu par thermolyse avec un excellent contrôle diastéréoisomérique. Un déplacement de la double liaison par protodésilylation suivie d'une coupure ozonolytique et d'une oléfination permettent d'accéder au précurseurs du ( $\pm$ )-*cis*-jasmonate. Une oxydation finale fournit alors le ( $\pm$ )-*cis*-jasmonate de méthyle avec un rendement global de 8%.

### III.3.1.2. Hailes *et al.* – 2001 : préparation d'une 5-méthylindén-1-one par réaction de Diels-Alder ionique [208]

En 2001, l'équipe d'Hailes fut parmi les premières à suggérer une stratégie de synthèse différente de leurs prédécesseurs en appliquant le principe de la cycloaddition sur un isoprène comme l'avait fait Roth [209] (Schéma 38).

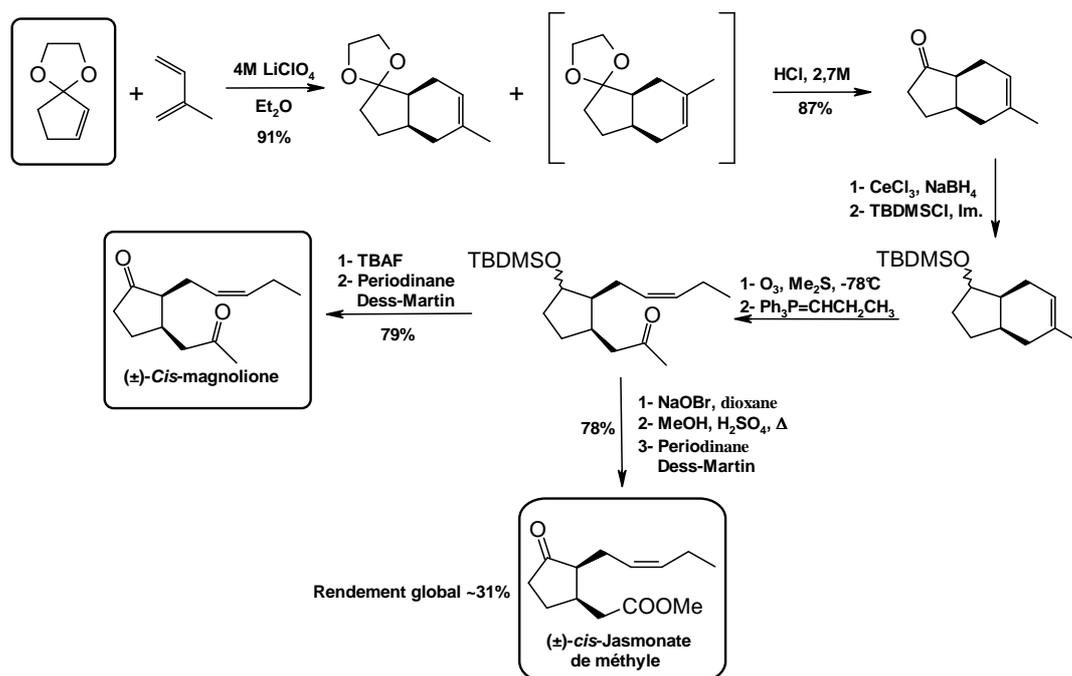


Schéma 38 : Synthèse de l'épi-jasmonate de méthyle racémique selon Hailes *et al.*

[207] Sarkar, T. K.; Mukherjee, B.; Ghosh, S. K. An Enantiospecific Synthesis of (+)-Methyl Epijasmonate and (–)-Methyl Cucurbate from L-Glutamic acid. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 3243-3254.

[208] Hailes, H. C.; Isaac, B.; Javaid, H. Synthesis of methyl epijasmonate and *cis*-3-(2-oxopropyl)-2-(pent-2Z-enyl)-cyclopentan-1-one. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 10329-10333.

[209] Roth, G. J.; Kirschbaum, S.; Bestmann, H. J. Enantioselective Synthesis of (–)-Methyl Jasmonate and (+)-Methyl Epijasmonate. *Synlett*, **1997**, 618.

L'étape clé de cette synthèse est une réaction ionique de Diels-Alder entre la cyclopenténone masquée et l'isoprène à l'aide de perchlorate de lithium. Le groupement acétal étant peu adapté pour le reste de la synthèse, une déprotection en milieu acide, puis une réduction de la cétone suivie d'une silylation fournissent le précurseur nécessaire à la coupure ozonolytique. Le produit de coupure oxydante subit une oléfination qui mène alors à la ( $\pm$ )-*cis*-magnolione, ou une réaction haloforme qui mène au ( $\pm$ )-*cis*-jasmonate de méthyle avec un rendement global de 31% [210].

### III.3.2. Synthèses totales des *épi*-jasmonate et *ent-épi*-jasmonate de méthyle énantiopurs

#### III.3.2.1. Helmchen *et al.* – 1990 : préparation d'un jasmonoïde clé, la $\delta$ -jasmolactone [211]

En 1990, Helmchen *et al.* mettent au point une synthèse totalement stéréosélective de l'*épi*-jasmonate de méthyle, grâce à la préparation de la  $\delta$ -jasmolactone (Schéma 39).

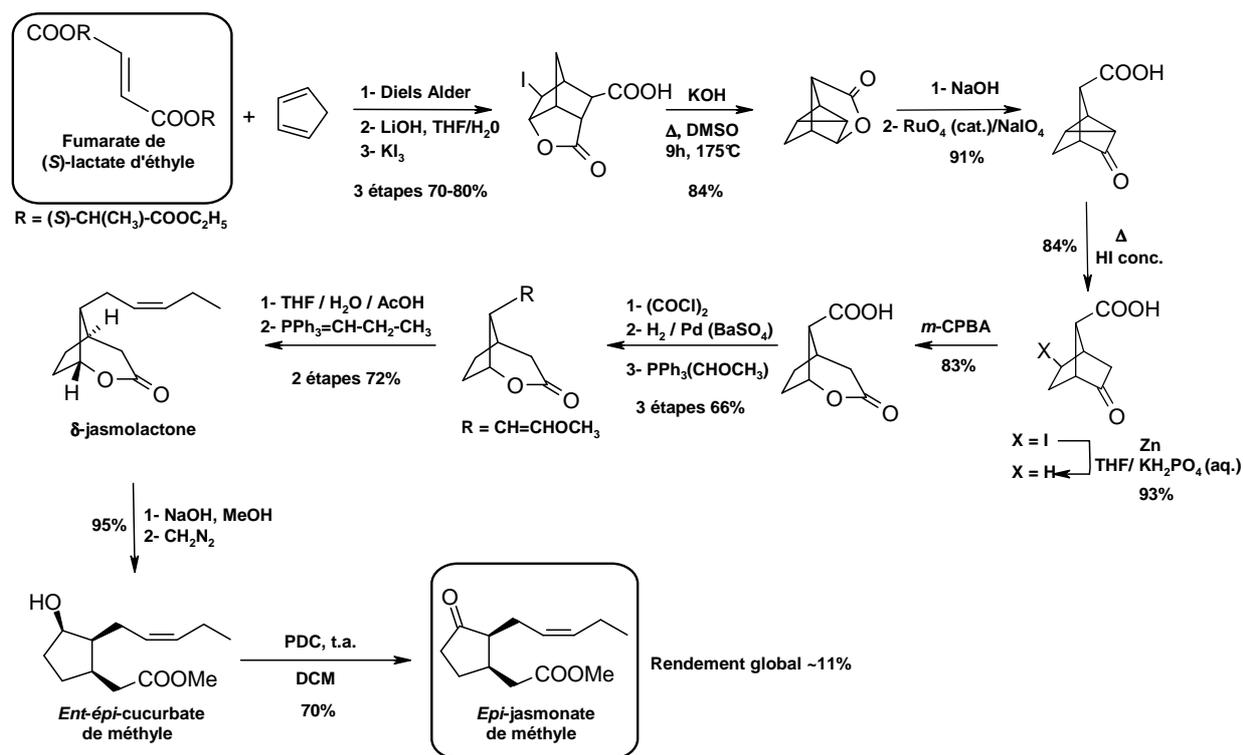


Schéma 39 : Synthèse totale de l'*épi*-jasmonate de méthyle selon Helmchen *et al.*

[210] Donnoli, I. M.; Scafato, P.; Nardiello, M.; Casarini, D.; Giorgio, E.; Rosini, C. Enantioselective synthesis and absolute stereochemistry of both the enantiomers of *trans*-magnolione, a fragrance structurally related to *trans*-methyl jasmonate. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 4975-4981.

[211] Helmchen, G.; Goetze, A.; Gilbert, L.; Urmann, M.; Jürgen, F. Building Blocks for the Synthesis of Enantiomerically Pure Jasmonoids: Synthesis of (+)-Methyl Epijasmonate. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 1024-1025.

Une réaction de Diels-Alder asymétrique non-catalysée entre le fumarate de (*S*)-lactate d'éthyle et le cyclopentadiène, puis une iodation fournissent la iodolactone tricyclique énantiopure dérivée du diacide 5-norbornène-2,3-dicarboxylique. Après quelques étapes de fonctionnalisation, la  $\delta$ -jasmolactone est obtenue avec un rendement global de 18%. Enfin, la  $\delta$ -jasmolactone ouverte en conditions alcalines, méthylée, puis oxydée en présence de dichlorochromate de pyridinium permet d'accéder à l'*épi*-jasmonate de méthyle énantiopur avec un rendement global de 11%.

### III.3.2.2. Kitahara *et al.* – 1991 : préparation d'un jasmonoïde clé, la $\delta$ -jasmolactone <sup>[212]</sup>

En 1991, Kitahara *et al.* présentent une synthèse originale de l'*épi*-jasmonate de méthyle au départ d'une lactone bicyclique chlorée énantiopure en se basant sur les travaux de Grieco <sup>[213]</sup> (Schéma 40).

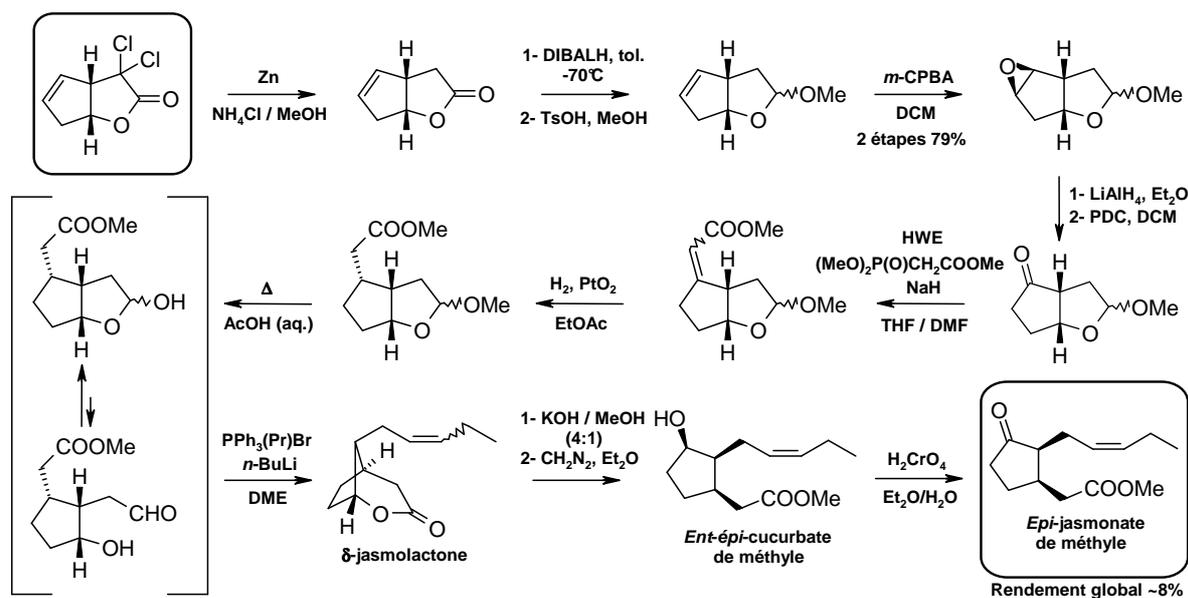


Schéma 40 : Synthèse de l'*épi*-jasmonate de méthyle selon Kitahara *et al.*

La lactone bicyclique chlorée préalablement déshalogénée est dérivée sous la forme d'un époxyacétal bicyclique. La séquence clé de cette synthèse est la préparation de l'ester méthylique homologué en quatre étapes à partir de l'époxyde. En milieu acétique chaud,

[212] Kitahara, T.; Nishi, T.; Mori, K. Synthesis of both the enantiomers of methyl jasmonate. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 6999-7006.

[213] Grieco, P. A. Cyclopentenones. An Efficient Synthesis of *cis*-Jasmone. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2363-2364.

l'hémiacétal en équilibre avec sa forme ouverte aldéhydique subit une oléfination de Wittig qui mène enfin à l'*épi*-jasmonate de méthyle avec un rendement global de 8%.

Selon une stratégie identique, l'équipe de Kitahara décrit huit ans plus tard la synthèse totale du tubéronate de méthyle et son équivalent glycosylé, le  $\beta$ -D-glucopyranosyl-jasmonate de méthyle (Schéma 41).

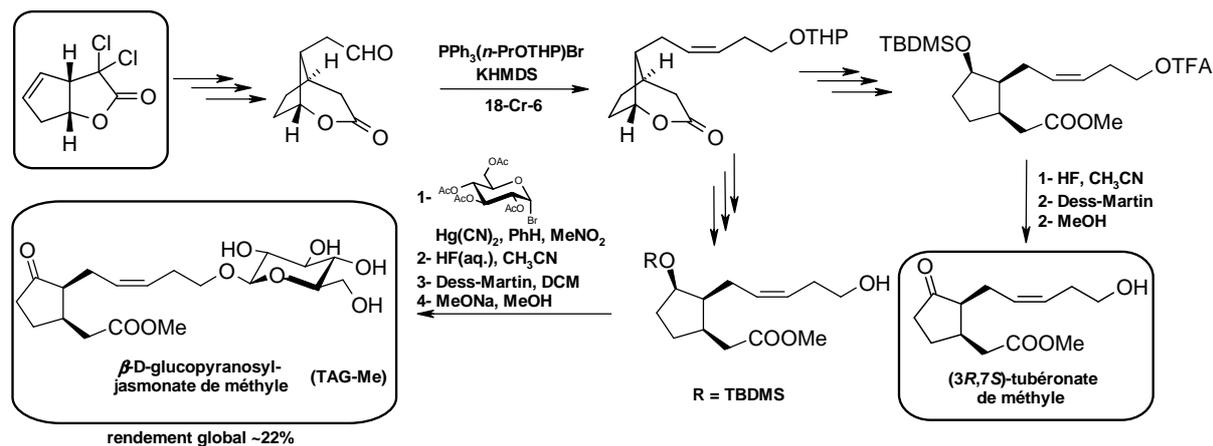


Schéma 41 : Synthèse totale du tubéronate de méthyle et son conjugué glycosylé selon Kitahara *et al.*

Un élément clé de cette synthèse est l'utilisation d'un sel d'hydroxypropylphosphonium dont la fonction alcool est masquée pour la réaction d'oléfination. La deuxième étape clé est la glycosylation qui s'effectue en présence de cyanure mercureux selon la méthode d'Helferich. Cet agent de couplage peut être remplacé par le triflate d'argent<sup>[214]</sup>. Le tubéronate de méthyle *O*-glycosylé énantio-pur est obtenu avec un rendement global de 22%.

[214] Nakamura, Y.; Miyatake, R.; Matsubara, A.; Kiyota, H.; Ueda, M. Enantio-differential approach to identify the target cell for glucosyl jasmonate-type leaf-closing factor, by using fluorescence-labeled probe compounds. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 8805-8813.

### III.3.2.3. Fehr et Galindo – 2000 : Réarrangement de Claisen d'un cétène d'acétal silylé [215]

En 2000, la synthèse de l'*épi*-jasmonate de méthyle imaginée par Fehr et Galindo pour la société Firmenich repose sur un réarrangement de Claisen d'un cétène acétal (Schéma 42).

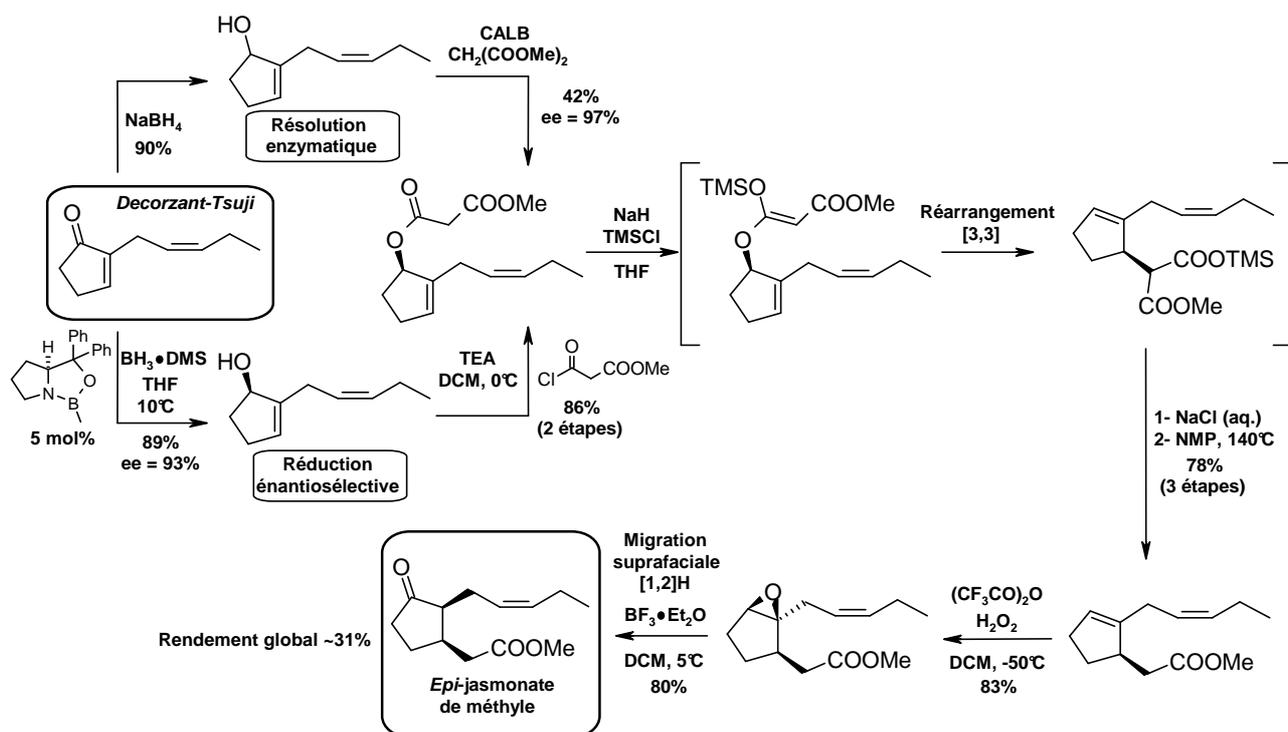


Schéma 42 : Synthèse de l'*épi*-jasmonate de méthyle selon Fehr et Galindo.

Le malonate de cyclopentényle, précurseur du cétène d'acétal silylé, est obtenu en deux étapes à partir de la diénone de Decortezant et Tsuji [199,200] par :

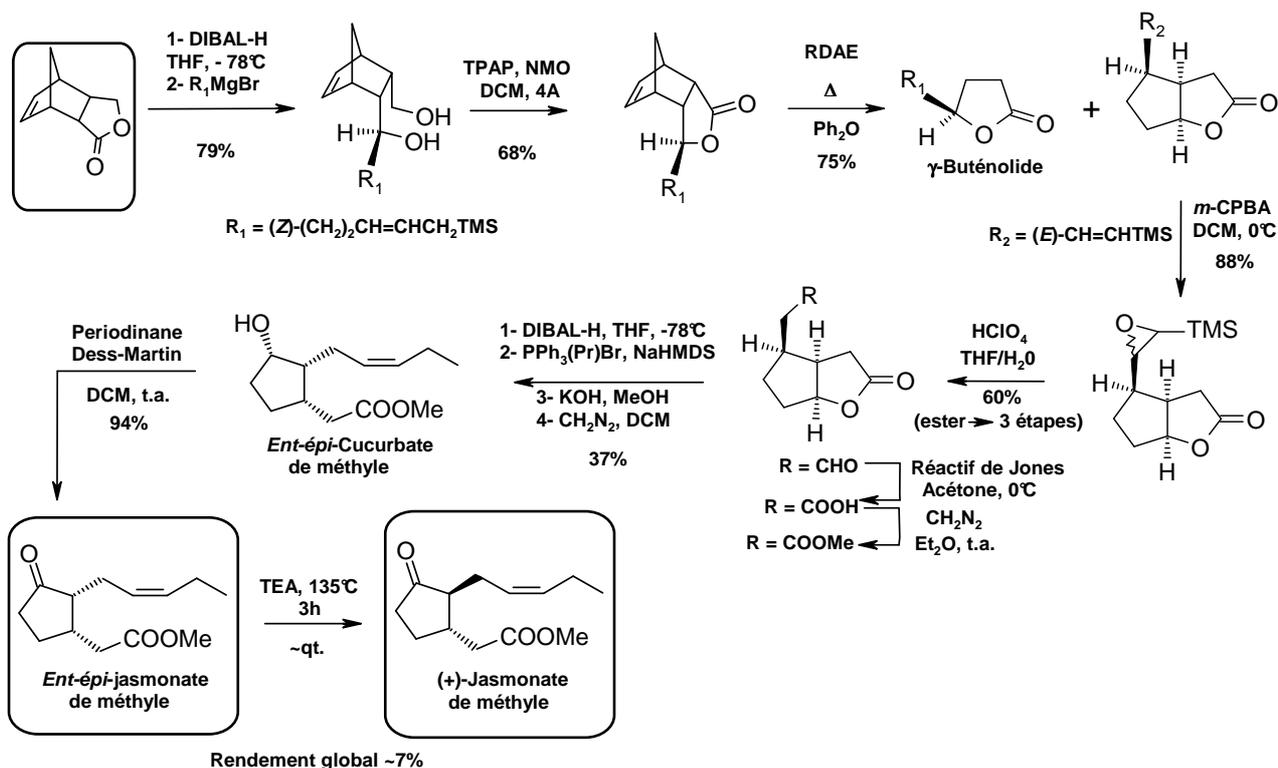
- Transestérification du malonate de méthyle par le diénol allylique assistée par la CALB.
- Réduction énantiosélective de la diénone en diénol allylique en présence d'une oxazaborolidine chirale, suivie d'une estérification de l'alcool chiral (ee = 93%).

Le cétène acétal silylé obtenu par énolisation subit un réarrangement de Claisen [3,3], est désilylé puis décarboxylé à chaud. Une époxydation diastéréocontrôlée fournit le syn-époxyde qui subit une migration suprafaciale [1,2]H en présence d'un acide de Lewis et donne accès à l'*épi*-jasmonate de méthyle avec un rendement global de 31%.

[215] Fehr C.; Galindo, J. A New Variant of the Claisen Rearrangement from Malonate-Derived Allylic Trimethylsilyl Ketene Acetals: Efficient, Highly Enantio- and Diastereoselective Syntheses of (+)-Methyl Dihydroepijasmonate and (+)-methyl Epijasmonate. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 569-573.

III.3.2.4. Inomata *et al.* – 2004 : synthèse d'un précurseur bicyclique par RDAE <sup>[216]</sup>

En 2004, l'équipe d'Inomata propose une nouvelle synthèse de l'*ent-épi*-jasmonate de méthyle basée sur une réaction de type Rétro-Diels-Alder-Ène (RDAE) à partir d'une lactone tricyclique énantiopure (Schéma 43).

Schéma 43 : Synthèse des jasmonate et *épi*-jasmonate de méthyle par Inomata *et al.*

Une base de Grignard silylée est condensée sur la lactone tricyclique préalablement ouverte par réduction sous la forme d'un hydroxy-aldéhyde intermédiaire. Le précurseur fonctionnalisé est de nouveau cyclisé en lactone silylée. Le dérivé silylé subit alors la réaction de Rétro-Diels-Alder-Ène (RDAE) dans le diphenyléther, l'étape clé de cette synthèse. La présence du groupement TMS est essentielle car il favorise très fortement la formation de la lactone bicyclique aux dépens du buténolide  $\gamma$ -disubstitué. L'*ent-épi*-cucurbate de méthyle obtenu en quatre étapes après la RDAE est oxydé grâce au periodinane de Dess-Martin. Il fournit l'*épi*-jasmonate de méthyle sans qu'aucune trace d'épimérisation ne soit détectée.

[216] Suzuki, K.; Inomata, K.; Endo, Y. Enantiocontrolled Synthesis of Jasmonate via Tandem Retro-Diels–Alder–Ene Reaction Activated by a Silyl Substituent. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 409-411.

### III.3.2.5. Taapken *et al.* – 1994 : préparation d'une indénone fonctionnalisée <sup>[217]</sup>

En 1994, Taapken *et al.* proposent la synthèse d'un nouveau type d'*épi*-jasmonate de méthyle. L'équilibre céto-énolique entre les positions C6 et C7 favorisant l'épimérisation de l'*épi*-jasmonate de méthyle, la stéréochimie du composé est verrouillée par un groupement méthyle en position C7. L'hydroxy-indèn-5-one protégée comportant un groupement méthyle au niveau de la jonction de cycle est le précurseur de cette synthèse. Il est structurellement proche de celui qu'avait utilisé Torii pour la synthèse de l'*épi*-jasmonate de méthyle <sup>[218]</sup> (Schéma 44).

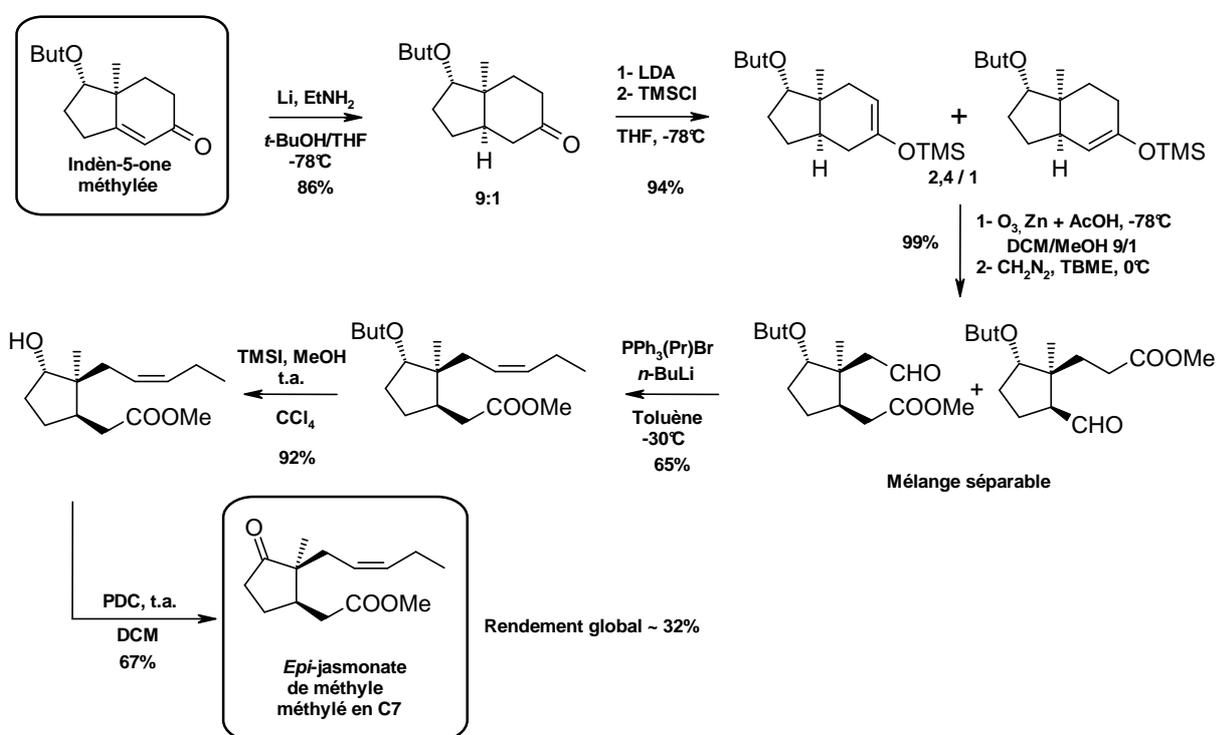


Schéma 44 : Synthèse de l'*épi*-jasmonate de méthyle stéréochimiquement bloqué en position C7 par un groupement méthyle selon Taapken *et al.*

Une réduction selon les conditions de Birch suivie d'une énolisation régiosélective de l'indénone fournit l'énolate de silyle qui est ouvert par coupure ozonolytique, puis méthyli. L'*épi*-jasmonate de méthyle méthylé en C7 est obtenu après une réaction de Wittig, puis une oxydation de l'alcool libre avec un rendement global de 32%.

[217] Taapken, T.; Blechert, S.; Weiler, E. W.; Zenk, M. H. Stereoselective Synthesis of 7-Substituted Jasmonic Acid Derivatives and Investigation of their Biological Activity. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1994**, *11*, 1439-1442.

[218] Torii, S.; Tanaka, H. syntheses of Methyl *dl*-Jasmonate and Methyl *dl*-2-Epijasmonate. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 462-465.

### III.4. Conclusion : Récapitulatif et comparaison des différentes synthèses

En conclusion, les différentes synthèses totales sont récapitulées dans le tableau suivant (Tableau 5).

Tableau 5 : Récapitulatif des synthèses totales des épimères du jasmonate de méthyle présentées.

Entrée	Auteur	Année	Composés synthétisés	Config. Abs.	Substrat initial	Etapas-clé	Nombre d'étapes	Rdt global
1	Sisido	1968		(3R,7R) + (3S,7S)		Stork + aldolisation intramol.	6	5%
2	Büchi	1971				Désalogénéation décarboxylative	7	30%
3	Decorzant	1978				Réarrangement sigmatropique [1,5]H	4	31%
4	Tsuji	1987				Pallado-catalyse	4	60%
5	Negishi	1985				Addition 1,4-conjuguée	7	70%
6	De Saint Laumer	2006					Diels-Alder	3
7	Quinkert	1982		(3R,7R)		Alkylation et réarrangement	10	4%
8	Posner	1985				Addition 1,4-conjuguée	5	15%
9	Sarkar	1997		(3R,7S) + (3S,7R)		Thermolyse	12	8%
10	Hailes	2001				Diels-Alder ionique	9	31%
11	Helmchen	1990		(3R,7S)		Diels-Alder	16	11%
12	Kitahara	1991				HWE + réduction stéréospécifique	12	8%
13	Fehr	2000				Réarrangement de Claisen	8	31%
14	Inomata	2004		(3S,7R)		RDAE	12	7%
15	Taapken	1994		(3R,7S)		Réduction de Birch + énolisation régiosélective	7	32%

Parmi les différentes méthodologies proposées, les synthèses racémiques des *trans*-jasmonates de méthyle proposées par Negishi *et al.* ou celles effectuées pour le compte de la société Firmenich présentent les meilleurs rendements (entrées 3, 4, 5 et 6).

Quant aux synthèses totales des *cis*-jasmonates de méthyle, seuls les rendements globaux des synthèses de Hailes et de Taapken sont excellents (respectivement 31% et 34%, entrées 10 et 15). Ces deux méthodes ont quelques inconvénients. La réaction de Diels-Alder utilisée par Hailes ne permet cependant pas d'effectuer une synthèse en série énantio pure tandis que la synthèse de Taapken se fait au départ de composés déjà fortement fonctionnalisés. De même, la synthèse de l'*épi*-jasmonate de méthyle proposée par Fehr et Galindo est la plus économe et propose le meilleur rendement global mais s'effectue toujours à départ d'un composé fortement fonctionnalisé (entrée 13).

Bien que les rendements soient plus faibles, les synthèses totales de Kitahara et Inomata (respectivement 7% et 8%, entrées 12 et 14) présentent l'avantage d'être facilement applicables aux deux énantiomères des *cis*-jasmonates de méthyle, en changeant simplement le substrat chiral de départ.

## PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS

Au cours de ce premier chapitre récapitulatif des propriétés organoleptiques et phytohormonales, les activités anticancéreuses, et les synthèses totales des jasmonates de méthyle, plusieurs constats peuvent être faits :

- Avec un seuil de détection olfactif de 3 ng/mL et son agréable odeur de jasmin, l'*épi*-jasmonate de méthyle est le stéréoisomère de choix pour le secteur de l'industrie cosmétique.
- Les *cis*-jasmonates de méthyle et leurs dérivés biosynthétiques sont les stéréoisomères possédant les meilleures propriétés élicitrices et phytohormonales (inhibition de la croissance, de la sénescence, de l'activité photosynthétique, etc.).
- A ce jour, aucune étude de l'activité anticancéreuse des *cis*-jasmonates de méthyle n'a été présentée.
- Les rendements globaux des synthèses totales des *cis*-jasmonates de méthyle sont pour la plupart inférieurs à 10%, sauf celle présentée par Hailes *et al.* ou Fehr et Galindo.

En nous appuyant sur ces faits, l'objectif de cette thèse est la mise au point d'une synthèse totalement stéréosélective des *épi*-jasmonate et *ent-épi*-jasmonate de méthyle qui soit simple et économique. Une méthodologie générale permettrait ultérieurement d'accéder aux motifs des *cis*-cyclopentanones  $\alpha,\beta$ -disubstituées, comme la famille des prostaglandines.

Afin de synthétiser les *cis*-jasmonate de méthyle énantio-purs, nous avons souhaité utiliser des précurseurs bicycliques énantio-purs de type *diendo*- ou *diexo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols de symétrie  $C_2$ . La jonction de cycle *cis* de ces diols bicycliques énantio-purs prédéfinit alors la stéréochimie du *cis*-jasmonate de méthyle ciblé.

Ainsi, l'*épi*-jasmonate de méthyle serait alors obtenu à partir des diols dont la jonction de cycle est de stéréochimie (*S,S*). Quant à l'*ent-épi*-jasmonate de méthyle, il serait synthétisé grâce aux diols dont la jonction de cycle est de stéréochimie (*R,R*) (Schéma 45).

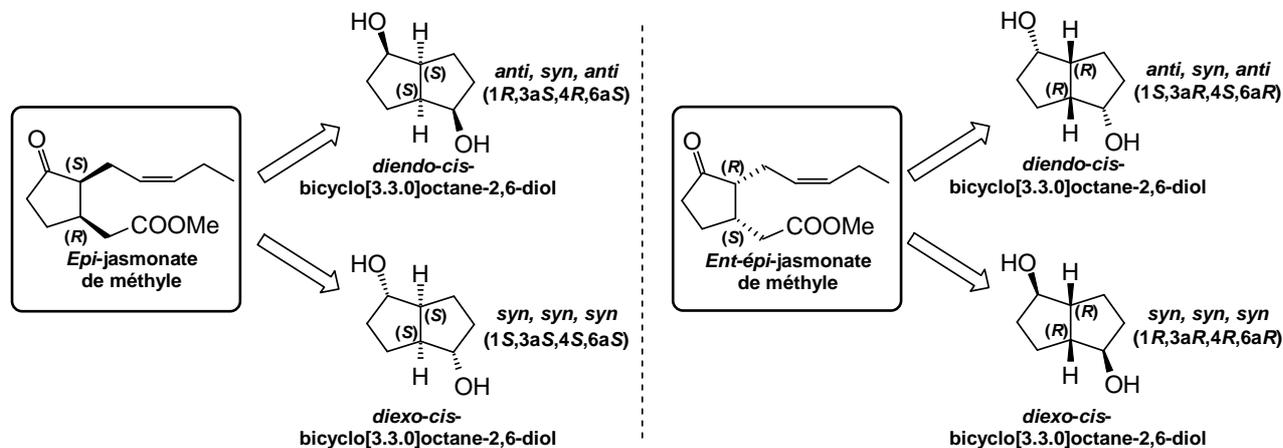


Schéma 45 : schémas rétrosynthétiques des *épi*-jasmonate et *ent-épi*-jasmonate de méthyle à partir de diols énantio-purs de symétrie  $C_2$  donc la jonction de cycle est *cis*.

Afin de synthétiser ces diols bicycliques énantio-purs, nous focaliserons notre attention sur l'utilisation d'un diène cyclique produit par dimérisation industrielle du butadiène, le cycloocta-1,5-diène (COD), selon la stratégie suivante (Schéma 46).

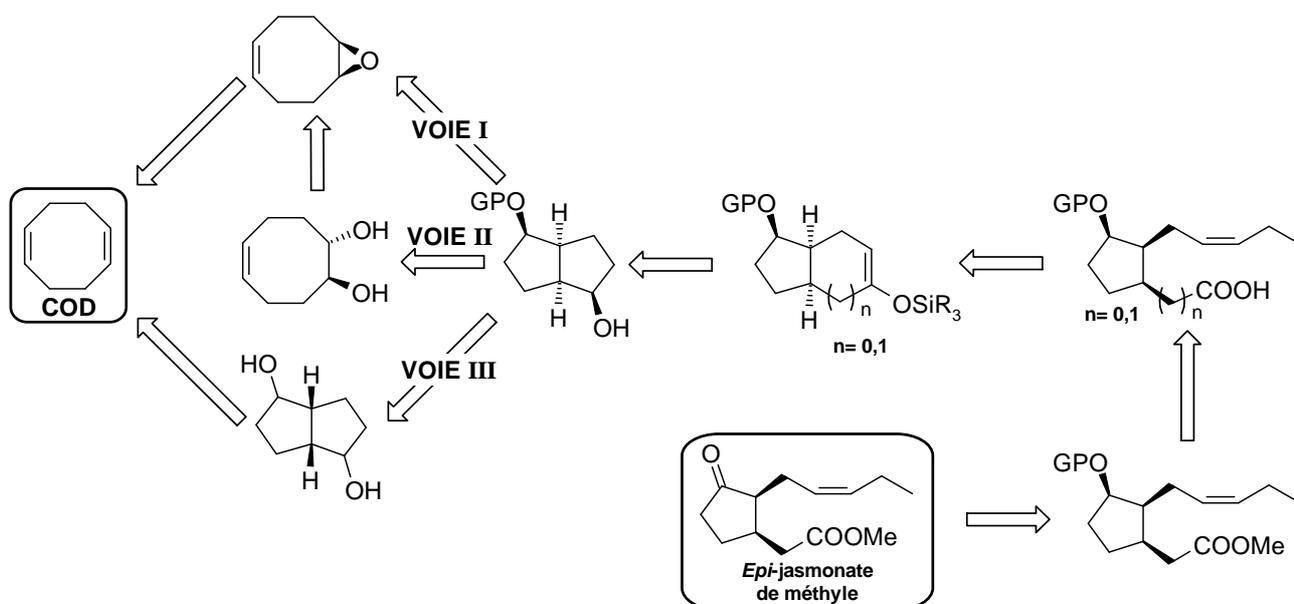


Schéma 46 : Stratégie retenue pour la synthèse des *cis*-jasmonates de méthyle (un énantiomère représenté).

Au cours du premier chapitre, nous évaluerons différentes voies de synthèse permettant de synthétiser les diols bicycliques monofonctionnalisés dont la stéréochimie devra être parfaitement contrôlée.

Une première étude approfondie nécessite l'utilisation de catalyseurs d'hydrolyse énantiosélective sur le *méso*-époxyde dérivé du cycloocta-1,5-diène (VOIE I). En fonction de la chiralité du catalyseur, La cyclisation directe du *méso*-époxyde fournirait directement un *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diol énantio pur de symétrie  $C_2$  qui pourrait être protégé. Cette première stratégie présente l'avantage d'accéder à un seul des deux *cis*-jasmonates de méthyle à partir du même précurseur achiral, contrairement aux autres synthèses précédemment décrites.

Le *méso*-époxyde utilisé selon cette première voie pourrait aussi servir à la préparation de *diexo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols monoprotégés grâce à la désymétrisation d'un diol homochiral racémique suivie d'une cyclisation de chacun des énantiomères (VOIE II).

Une dernière méthode permettrait de synthétiser les *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols énantio purs à partir du cycloocta-1,5-diène (VOIE III). Le contrôle de la stéréochimie repose sur la cyclisation en série racémique de dérivés oxygénés du cyclooctadiène.

Les deux dernières stratégies permettant d'accéder aux diols monoprotégés présentent de nombreux avantages par rapport aux autres synthèses précédemment décrites, puisqu'un seul précurseur, le cyclooct-1,5diène, permettrait d'accéder indépendamment à l'*épi*-jasmonate de méthyle, et à l'*ent-épi*-jasmonate de méthyle.

Enfin, dans le dernier chapitre, nous évaluerons deux voies de synthèse impliquant l'utilisation d'éthers d'énols silylés homologués ou non. Une ouverture oxydante des énols offrirait alors un accès direct aux *cis*-jasmonates de méthyle énantio purs.

**CHAPITRE II :**  
**SYNTHÈSE DE PRÉCURSEURS**  
**BICYCLIQUES DES**  
***CIS*-JASMONATES DE MÉTHYLE**

## PARTIE I: SYNTHÈSE DE PRÉCURSEURS CHIRAUX BICYCLIQUES PAR VOIE CHIMIQUE

Nous nous sommes intéressés à la préparation de précurseurs bicycliques énantiopurs de type *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols grâce à des catalyseurs chimiques chiraux (Schéma 47).

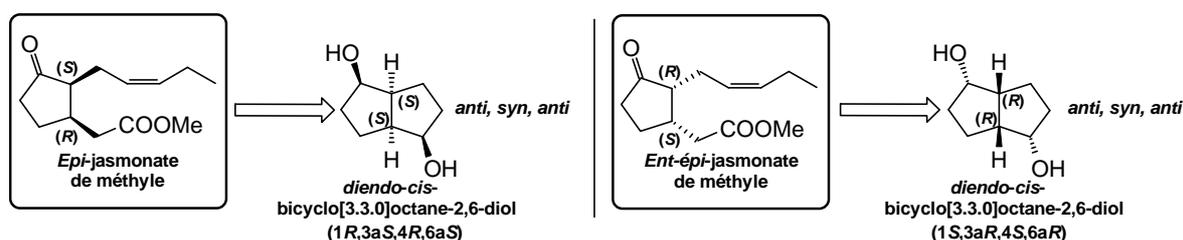


Schéma 47 : Accès aux *cis*-jasmonates de méthyle énantiopurs grâce *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols.

Les fonctions alcools secondaires et la jonction de cycle prédéfinissent respectivement la stéréochimie des cucurbates et des *cis*-jasmonates de méthyle, il donc est essentiel de contrôler la stéréochimie des quatre centres asymétriques. Afin de préparer ces diols énantiopurs dont la jonction de cycle *cis* est (*S,S*) ou (*R,R*), nous avons opté pour l'utilisation d'un même synthon achiral, le *méso*-époxyde dérivé du cycloocta-1,5-diène (Schéma 48).

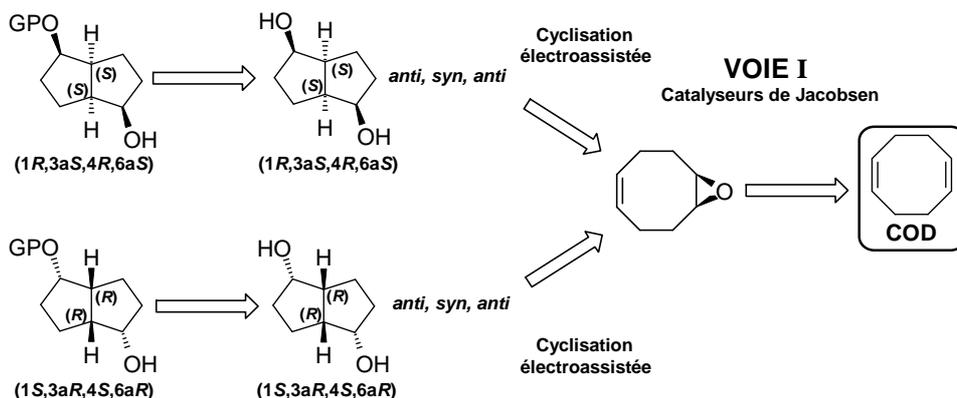


Schéma 48 : Schéma rétrosynthétique des *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols monoprotégés.

L'induction d'une cyclisation électroassistée en présence d'un catalyseur chimique chiral permettrait alors d'accéder de manière directe aux diols bicycliques énantiopurs de symétrie  $C_2$ . A cette fin, nous avons souhaité utiliser les catalyseurs de Jacobsen, des complexes énantiosélectifs utilisés pour l'hydrolyse d'époxydes racémiques <sup>[219]</sup> (Schéma 49).

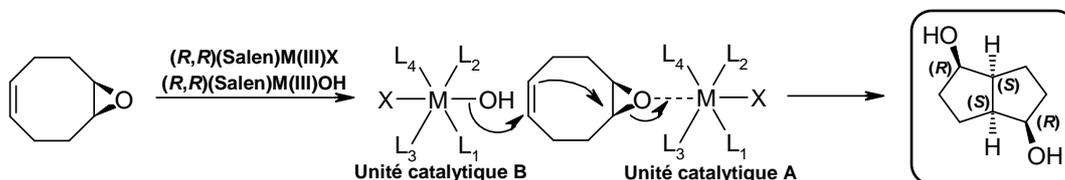


Schéma 49 : Obtention de deux synthons chiraux bicycliques énantiopurs à partir du *méso*-époxyde ( un énantiomère représenté)

## I.1. Les catalyseurs de Jacobsen : structures, applications, réactivités et synthèses

### I.1.1. Structures et modulations des catalyseurs de Jacobsen

Les catalyseurs de Jacobsen sont des bases de Schiff dérivant de l'utilisation du  $N,N'$ -bis-salicylidène-éthylènediamine ou « Salen » comme ligand complexé par des métaux. Le ligand aromatique existe sous les deux formes énantiomériquement pures ( $R,R$ ) et ( $S,S$ ). Il peut s'accommoder indifféremment à divers métaux de transition (Al, Ti, Cr, Mn, Fe, Co) donnant de nombreuses variantes des catalyseurs <sup>[219]</sup> (Schéma 50).

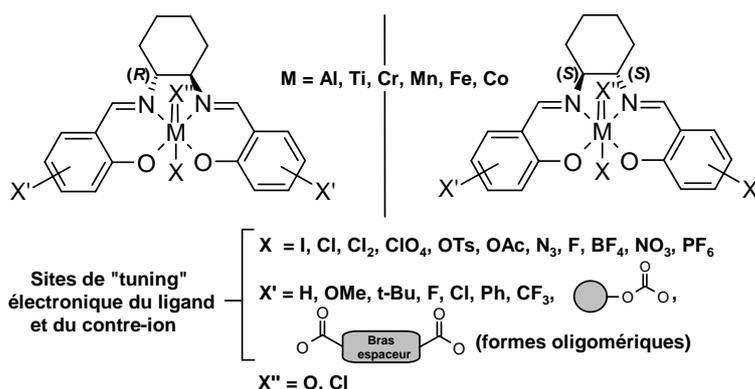


Schéma 50 : Bases de Schiff de type  $N,N'$ -bis-salicylidène-éthylènediamines chirales ( $R,R$ ) et ( $S,S$ ) métallées.

[219] Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. Highly Selective Hydrolytic Kinetic Resolution of Terminal Epoxides Catalyzed by Chiral (salen)Co<sup>III</sup> Complexes. Practical Synthesis of Enantioenriched Terminal Epoxides and 1,2-Diols. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307-1315.

L'atome central est lié à la base de Schiff par deux liaisons covalentes (M-O) et deux liaisons datives (M-N). Le degré d'oxydation de l'atome métallique central évolue alors en fonction du degré de substitution :

- Degré d'oxydation +II : l'atome métallique est seul au centre du complexe.
- Degré d'oxydation +III : l'atome métallique possède un substituant X (liaison simple).
- Degré d'oxydation +IV : l'atome métallique possède deux substituants X, X'' (deux liaisons simples, généralement des atomes de chlore).
- Degré d'oxydation +V : l'atome métallique possède un substituant X (liaison simple), et un substituant X'', un atome d'oxygène (double liaison).

Les catalyseurs de Jacobsen peuvent aussi être préparés sous des formes oligomériques (n= 1-4) <sup>[220]</sup> munies de bras espaceurs de type alkyle ou phényle <sup>[221]</sup>, ou encore liés à diverses résines <sup>[222,223,224]</sup>. Enfin, divers sites de « tuning » électronique « X » et « X' » peuvent permettre d'améliorer les résolutions cinétiques des substrats racémiques.

Le choix du métal complexant le ligand (Salen) ainsi que le contre-ion « X » sont cruciaux dans les réactions impliquant ces catalyseurs. Ils permettent d'améliorer les taux de conversion ainsi que la stéréospécificité des réactions <sup>[225]</sup>.

### I.1.2. Méthodes générales de synthèse des catalyseurs de Jacobsen

Les ligands chiraux monomériques sont généralement préparés à partir des (1*R*,2*R*)- ou (1*S*,2*S*)-cyclohexane-1,2-diamines chirales en présence de 3,5-di-*tert*-butylsalicylaldéhyde à reflux dans l'éthanol. D'autres diamines chirales ainsi que d'autres aldéhydes aromatiques

[220] White, D. E.; Jacobsen, E. N. New oligomeric catalyst for the hydrolytic kinetic resolution of terminal epoxides under solvent-free conditions. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 3633-3638.

[221] Ready, J. M.; Jacobsen, E. N. A Practical Oligomeric [(salen)Co] Catalyst for Asymmetric Epoxide Ring-Opening Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1374-1377.

[222] Peukert, S.; Jacobsen, E. N. Enantioselective Parallel Synthesis Using Polymer-Supported Chiral Co(Salen) Complexes. *Org Lett.* **1999**, *1*, 1245-1248.

[223] Annis, D. A.; Jacobsen, E. N. Polymer-Supported Chiral Co(Salen) Complexes: Synthetic Applications and Mechanistic Investigations in the Hydrolytic Kinetic Resolution of Terminal Epoxides. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4147-4154.

[224] Bukowska, A.; Bukowski, W. Synthesis Co(salen) complexes immobilized onto the HEMA-resin and their catalytic activity in the reaction of epoxides with carboxylic acids. *React. Funct. Polym.* **2008**, *68*, 657-670.

[225] Lu, X.-B.; Liang, B.; Zhang, Y.-J.; Tian, Y.-Z.; Wang, Y.-M.; Bai, C.-X.; Wang, H.; Rong Zhang, R. Asymmetric Catalysis with CO<sub>2</sub>: Direct Synthesis of Optically Active Propylene Carbonate from Racemic Epoxides. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3732-3733.

peuvent aussi être utilisés pour la préparation de catalyseurs diversement fonctionnalisés <sup>[226]</sup> (Schéma 51).

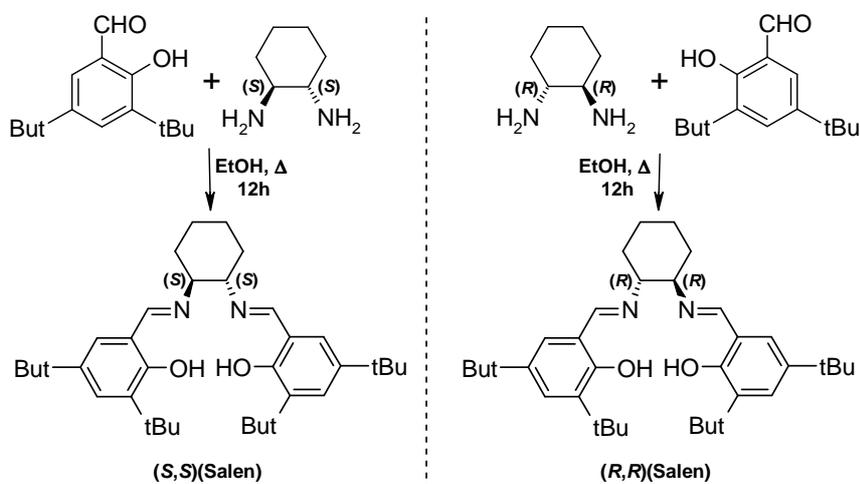


Schéma 51 : Méthode générale de préparation des  $(R,R)$ - et  $(S,S)$ (Salen) chiraux.

Une fois les bases de Schiff préparées, la chélation puis la fonctionnalisation sont effectuées selon une méthodologie précise en fonction du métal de transition et du contre-ion utilisés.

### I.1.2.1. Préparation des $(R,R)$ - et $(S,S)$ (Salen)Co(III)X

La préparation des  $(R,R)$ - et  $(S,S)$ (Salen)Co(III)X s'effectue selon deux méthodes:

- Si « X » est un acide organique (AcOH, TFA, etc.), le ligand chiral doit préalablement être métallé sous la forme  $(R,R)$ - ou  $(S,S)$ (Salen)Co(II) puis fonctionnalisé sous la forme  $(R,R)$ - ou  $(S,S)$ (Salen)Co(III)X en présence d'un acide organique (Schéma 52).



Schéma 52 : Méthode de préparation des  $(R,R)$ (Salen)Co(III)X, avec un acide organique comme contre-ion (un énantiomère représenté).

[226] Renehan, M. F.; Schanz, H. J.; McGarrigle, E. M.; Dalton, C. T.; Daly, A. M.; Gilheany, D. G. Unsymmetrical chiral salen Schiff base ligands Synthesis and use in metal-based asymmetric epoxidation reactions. *J. Mol. Catal. A*, **2005**, 231, 205-220.

- Si « X » est un anion usuel ( $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{F}^-$ , etc.), le ligand chiral est chélaté sous forme (*R,R*)- ou (*S,S*)(Salen)Co(II) puis fonctionnalisé à l'aide d'un sel (ex : ferrocénium) (Schéma 53).



Schéma 53 : Méthode de préparation des (*R,R*)(Salen)Co(III)X (un énantiomère représenté).

### I.1.2.2. Préparation des (*R,R*)- et (*S,S*)(Salen)M(III)X (M = Cr, Mn)

Pour les catalyseurs comportant d'autres métaux de transition tel que le chrome ou le manganèse, le ligand chiral est chélaté sous forme (*R,R*)- ou (*S,S*)(Salen)M(III)Cl.

- Cas du chrome : directement avec le chlorure de chrome (II). Une métathèse anionique permet ensuite de fonctionnaliser le ligand avec le contre-ion souhaité (Schéma 54).

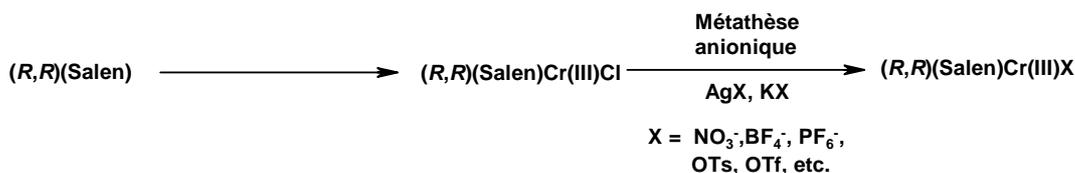


Schéma 54 : Stratégie pour la préparation des (*R,R*)(Salen)Cr(III)X (un énantiomère représenté).

La littérature décrit de nombreuses méthodes permettant d'effectuer des métathèses anioniques sur les (Salen)M(III)Cl. Un large choix de contre-ions est alors disponible pour moduler la fonctionnalisation de l'atome métallique central :  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ , etc. [227]

- Cas du manganèse : par réaction préalable avec l'acétate de manganèse (II) puis addition de chlorure de lithium (Schéma 55).

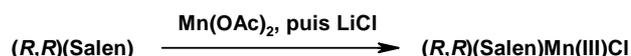


Schéma 55 : Méthode de préparation des (*R,R*)(Salen)Mn(III)Cl (un énantiomère représenté).

[227] Daly, A. M.; Renehan, M. F.; Gilheany, D. G. High Enantioselectivities in an (E)-Alkene Epoxidation by Catalytically Active Chromium Salen complexes. Insight into the Catalytic Cycle. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 663-666.

### I.1.2.3. Préparation des $(R,R)$ - et $[(S,S)(\text{Salen})\text{M}(\text{V})=\text{O}]\text{X}$ ( $\text{M} = \text{Cr}, \text{Mn}$ )

Les oxochromes ou les oxomanganèses au degré d'oxydation (+V) sont obtenus par oxydation des  $(R,R)$ - ou  $(S,S)(\text{Salen})\text{M}(\text{III})\text{X}$  en présence de iodosobenzène ou d'hypochlorite de sodium (Schéma 56).

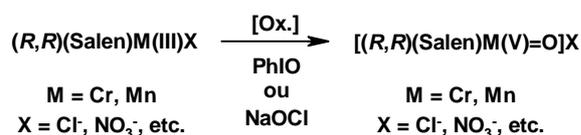


Schéma 56 : Méthode de préparation des  $[(R,R)(\text{Salen})\text{M}(\text{V})=\text{O}]\text{X}$   
(un énantiomère représenté).

### I.1.2.4. Préparation d'autres catalyseurs métalliques

Pour les autres métaux du bloc p ou d complexant les bases de Schiff, la chélation et l'oxydation se font en général en une seule étape (Schéma 57).

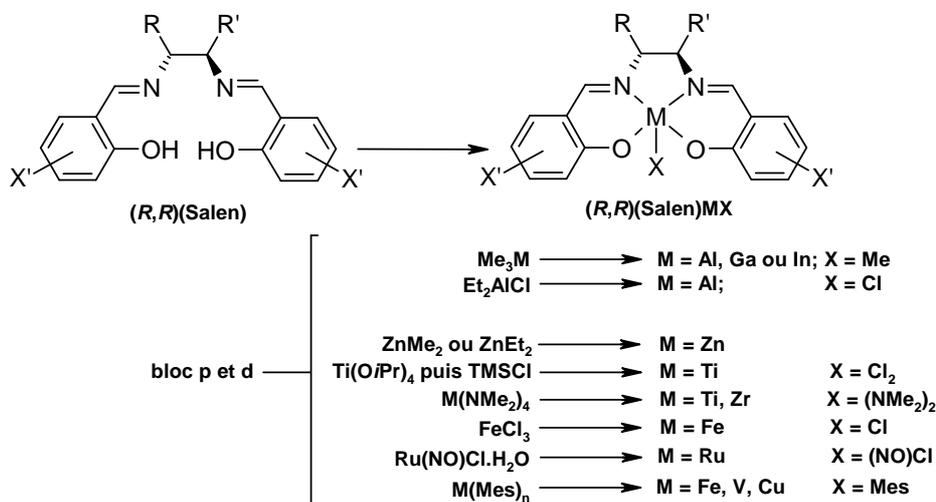


Schéma 57 : Préparation de bases de Schiff chirales complexées par des métaux du bloc p ou d  
(un énantiomère représenté).

Les bases de Schiff complexées par des métaux de transition ou des métaux du bloc p ont de nombreuses applications. Parmi elles, on peut citer :

- **A** : L'addition énantiosélective d'acide cyanhydrique sur des imines (aluminium) <sup>[228]</sup>.
  - **B** : La condensation énantiosélective d'alcyne sur des cétones (zinc) <sup>[229]</sup>.
  - **C** : Le couplage pinacolique énantiosélectif (titane) <sup>[230]</sup>.
  - **D** : La cyclopropanation d'oléfines catalysée par un métallocarbène (ruthénium ou fer) <sup>[231]</sup>.
  - **E** : L'époxydation asymétrique d'oléfines (manganèse) <sup>[232,233]</sup>.
  - **F** : L'hydrolyse énantiosélective d'époxydes racémiques ou de *méso*-époxydes (Co, Cr) <sup>[234]</sup>
- (Tableau 6).

**Tableau 6 : Exemples d'applications des bases de Schiff dans diverses réactions énantiosélectives, dont l'hydrolyse énantiosélective d'époxydes racémiques.**

<b>A</b>		<b>B</b>	
<b>C</b>		<b>D</b>	
<b>E</b>		<b>F</b>	

Les bases de Schiff chirales sont couramment utilisées pour cette dernière réaction, la résolution cinétique d'un époxyde racémique ou la désymétrisation de *méso*-époxydes achiraux.

[228] Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. Enantioselective Addition of Hydrogen Cyanide to Imines Catalyzed by a Chiral (salen)Al(III) Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5315-5316.

[229] Cozzi, P. G. Enantioselective Alkylation of Ketones Catalyzed by Zn(Salen) Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2895-2898.

[230] Chatterjee, A.; Bennur, T. H.; Joshi, N. N. Truly Catalytic and Enantioselective Pinacol Coupling of Aryl Aldehydes Mediated by Chiral Ti(III) Complexes. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5668-5671.

[231] Miller, J. A.; Jin, W.; Nguyen, S. T. An Efficient and Highly Enantio- and Diastereoselective Cyclopropanation of Olefins Catalyzed by Schiff-Base Ruthenium(II) Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2953-2956.

[232] Zhang, W.; Jacobsen, E. N. Asymmetric Olefin Epoxidation with Sodium Hypochlorite Catalyzed by Easily Prepared Chiral Mn(III) Salen Complexes. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2296-2298.

[233] Sun, Y.; Tang, N. Enantioselective epoxidation of olefins catalyzed by chiral dimeric and partially water-soluble monomeric salen-Mn(III) complexes in the presence of novel co-catalysts. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *255*, 171-179.

[234] Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A.R.; Ecker, J.R.; Deng, L. Highly Enantioselective Epoxidation Catalysts Derived from 1,2-Diaminocyclohexane. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-7064.

En effet, les époxydes racémiques et les *méso*-époxydes sont des fonctions permettant un contrôle aisé de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité. Ces intermédiaires extrêmement importants en synthèse organique suscitent toujours des efforts de développement pour la synthèse d'intermédiaires clés optiquement actifs.

### I.1.3. Additions nucléophiles sur les époxydes

En fonction de la nature de l'époxyde, les catalyseurs de Jacobsen permettent deux grands types de réactions : la résolution cinétique hydrolytique (HKR : « Hydrolytic Kinetic Resolution ») d'un époxyde terminal, ou l'ouverture asymétrique de *méso*-époxydes achiraux.

#### I.1.3.1. Résolution cinétique hydrolytique d'époxydes racémiques (HKR)

Le développement des réactions de dédoublement d'époxydes terminaux racémiques par Jacobsen permet d'obtenir un époxyde et un diol énantiopurs. Cette réaction s'effectue en présence d'un catalyseur chiral fonctionnalisé avec un atome de cobalt central au degré d'oxydation (+III) et d'un contre-ion, généralement un acétate (Schéma 58).

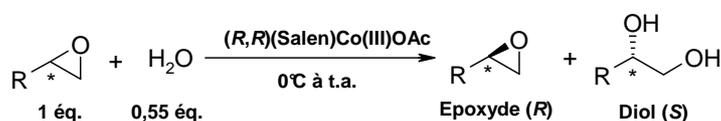


Schéma 58 : Résolution cinétique hydrolytique (HKR) d'un époxyde racémique terminal.

Cette méthode a été utilisée lors de la synthèse totale du Palmérolide A par Nicolaou *et al.* en 2008 [235].

#### I.1.3.2. Réactivité des *méso*-époxydes

L'induction asymétrique sur les *méso*-époxydes en présence de catalyseurs de Jacobsen peut s'effectuer selon trois réactions distinctes. Ces trois méthodes consistent en une addition énantiosélective d'eau, d'acide benzoïque, ou d'azoture de triméthylsilyle en présence du

[235] Nicolaou, K. C.; Sun, Y. -P; Guduru, R.; Banerji, B.; Chen, D. Y. -K, Total Synthesis of the Originally Proposed and Revised Structures of Palmerolide A and Isomers Thereof. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3633-3644.

catalyseur approprié <sup>[236]</sup>. Quelle que soit la réaction, on notera qu'un catalyseur de stéréochimie (*R,R*) génère un produit d'hydrolyse ou d'addition de stéréochimie (*S,S*) et vice-versa (Schéma 59).

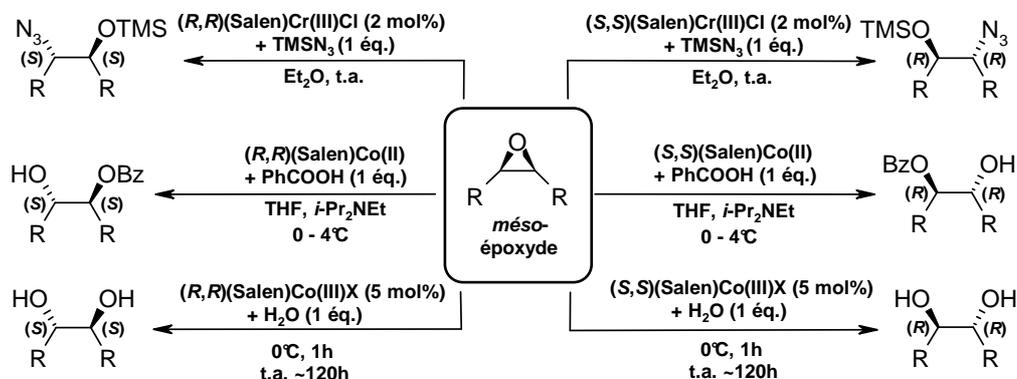


Schéma 59 : Additions nucléophiles énantiosélectives sur les *méso*-époxydes.

### I.1.3.3. Autres réactions utilisant les catalyseurs de Jacobsen

Parmi les nombreuses méthodologies utilisant les catalyseurs de Jacobsen, on peut citer les réactions asymétriques d'Hétéro-Diels-Alder, pour la cyclisation intramoléculaire énantiosélective d'oxétanes ou d'époxyalcools, ou encore la formation de nouvelles liaisons C-C par réaction de Nozaki-Hiyama <sup>[237,238,239,240,241,242]</sup> (Schéma 60).

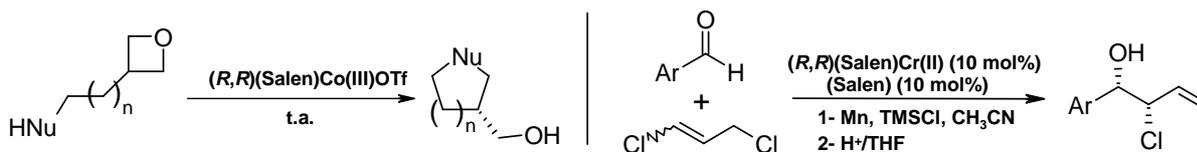


Schéma 60 : Applications innovantes des catalyseurs de Jacobsen pour réaction de cyclisation intramoléculaire d'oxétanes achiraux (gauche), ou pour la réaction de Nozaki-Hiyama (droite).

[236] Jacobsen, E. N. Asymmetric Catalysis of Epoxide Ring-Opening Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421-431.

[237] Berkessel, A.; Brandenburg, M. Catalytic Asymmetric Addition of Carbon Dioxide to Propylene Oxide with Unprecedented Enantioselectivity. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4401-4404.

[238] Schauss, S. E.; Brånalt, J.; Jacobsen, E. N. Asymmetric Hetero-Diels-Alder Reactions Catalyzed by Chiral (Salen)Chromium (III) Complexes. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 403-405.

[239] Loy, R. N.; Jacobsen, E. N. Enantioselective Intramolecular Openings of Oxetanes Catalyzed by (salen)Co(III) Complexes: Access to Enantioenriched Tetrahydrofurans. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2786-2787.

[240] Wu, M. H.; Hansen, K. B.; Jacobsen, E. N. Regio- and Enantioselective Cyclization of Epoxy Alcohols catalyzed by a [Co<sup>III</sup>(salen)] complex. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2012-2014.

[241] Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Melchiorre, P.; Umani-Ronchi, A. The First Catalytic Enantioselective Nozaki-Hiyama Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3357-3359.

[242] Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Melchiorre, P.; Morganti, S.; Umani-Ronchi, A. Cr(Salen)-Catalyzed Addition of 1,3-Dichloropropene to Aromatic Aldehydes. A Simple Access to Optically Active Vinyl Epoxides. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1153-1155.

Cette dernière réaction de Nozaki-Hiyama démontre que les catalyseurs de Jacobsen peuvent être utilisés dans les réactions d'additions énantiosélectives utilisant des alcènes comme groupements nucléophiles.

Nous avons donc imaginé un système bi-catalytique qui permettrait de synthétiser les *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols énantipurs par cyclisation électroassistée selon l'état de transition théorique suivant (Schéma 61).

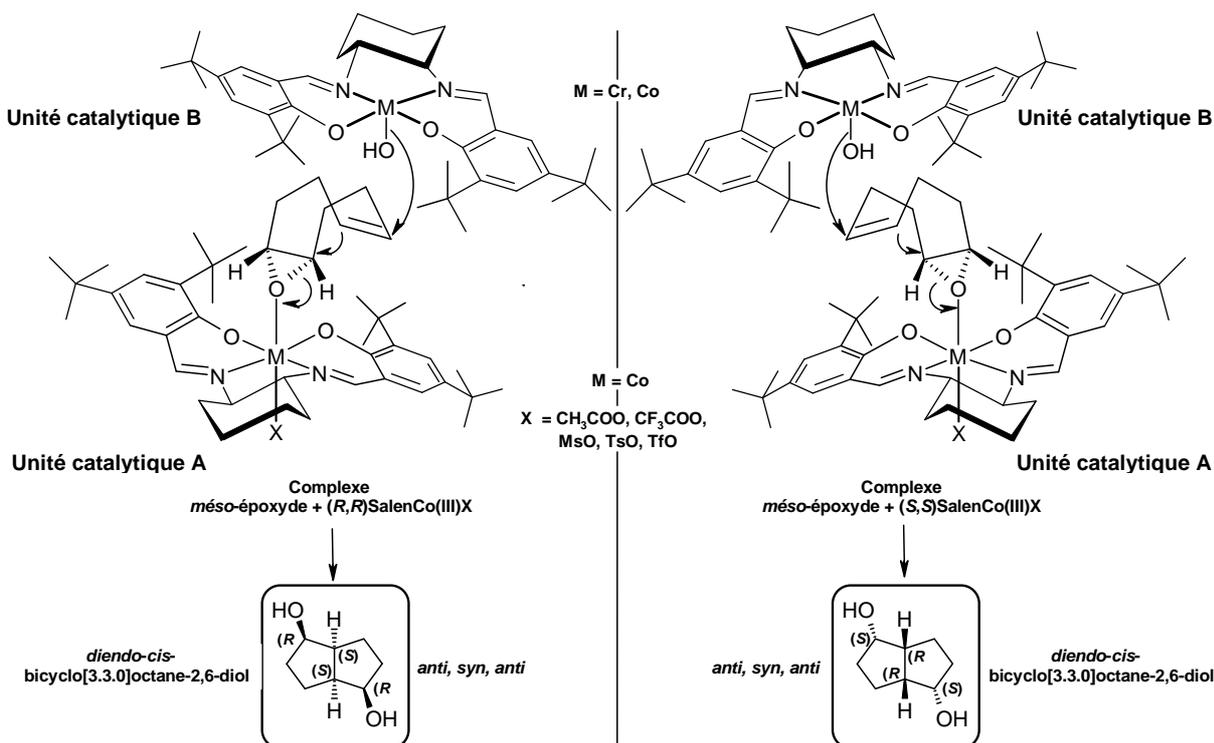


Schéma 61 : Etats de transitions théoriques pour la cyclisation du *méso*-époxyde en *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols énantipurs.

Le caractère électrophile des deux atomes de carbone en position alpha de l'oxygène faciliterait l'attaque de la double liaison sur l'un des deux centres asymétriques. Le bon caractère nucléophile de l'alcène nous amène à penser que, en présence de deux unités catalytiques A et B fonctionnalisées de façon adéquate, la réaction de cyclisation serait favorisée et permettrait d'accéder aux synthons bicycliques recherchés.

La première unité catalytique A devant favoriser l'ouverture énantiosélective de l'époxyde assistée par la double liaison, l'unité A doit comporter un atome de cobalt central

fonctionnalisé avec un contre-ion « X ». Simultanément, l'unité catalytique B apporte la fonction alcool manquante du diol bicyclique énantio pur. Cette unité B doit donc comporter un groupement OH lié à un atome métallique central qui peut être du cobalt ou du chrome.

Afin de pouvoir étudier la réactivité du *méso*-époxyde dérivé du cycloocta-1,5-diène, nous avons donc synthétisé une série de catalyseurs plus ou moins fonctionnalisés. Les ligands chiraux monomériques (*R,R*)- et (*S,S*)(Salen) étant disponibles commercialement, ils ont été fonctionnalisés en vue de leur utilisation sur l'époxyde dérivé du cycloocta-1,5-diène.

## I.2. Préparation des catalyseurs de Jacobsen : Métallation et fonctionnalisation de ligands tétradentates

La préparation des catalyseurs s'effectue en deux étapes :

- Préparation de l'**unité catalytique A** : (*R,R*)- ou (*S,S*)(Salen)Co(III)X
- Préparation de l'**unité catalytique B** : (*R,R*)- ou (*S,S*)(Salen)M(III)OH

### I.2.1. Synthèse des (*R,R*)- et (*S,S*)(Salen)Co(II)

La première étape de la préparation de l'unité catalytique A repose sur la métallation des ligands (*R,R*)(Salen) et (*S,S*)(Salen). Cette chélation du ligand dans le dichlorométhane dégazé s'effectue à l'aide d'une solution de diacétate de cobalt tétrahydraté dans le MeOH dégazé <sup>[219]</sup>. Les ligands chiraux métallés **1A** et **1B** précipitent dans le milieu réactionnel et sont obtenus avec de très bons rendements de 91% et 87% (Schéma 62).

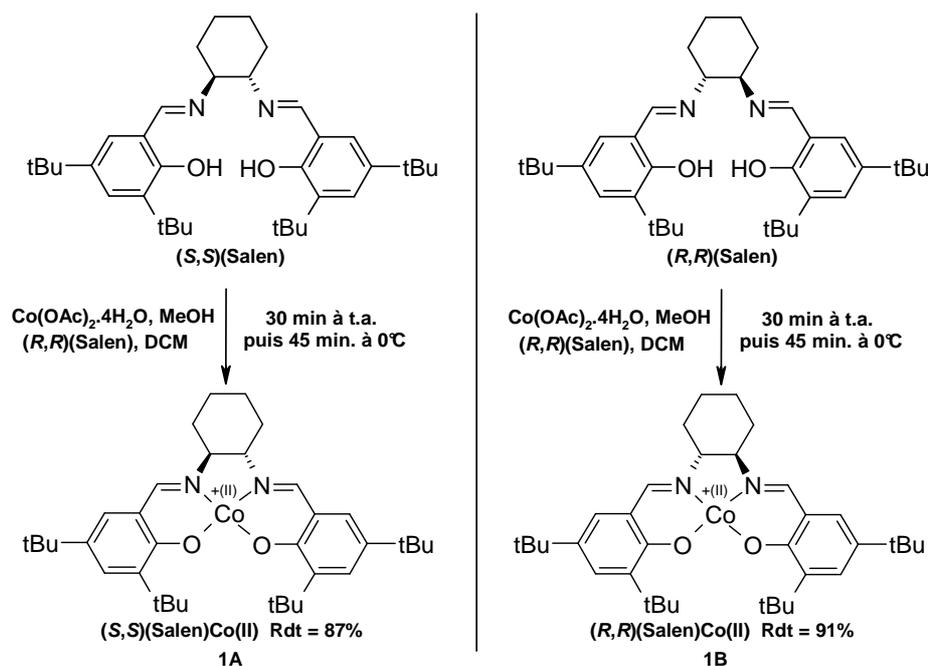


Schéma 62 : Préparation des catalyseurs *N,N'*-bis-(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediaminocobalt(II) chiraux (*R,R*) et (*S,S*).

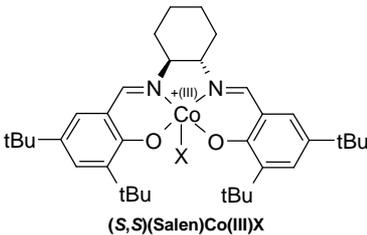
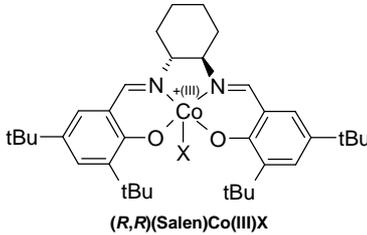
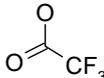
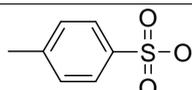
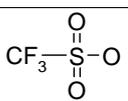
Nous disposons maintenant des précurseurs énantiopurs **1A** et **1B** de l'unité catalytique A. Afin de compléter la préparation de ce premier catalyseur, l'atome de métal au degré d'oxydation (+II) au centre du complexe doit être oxydé au degré (+III) grâce à un contre-ion.

### I.2.2. Synthèse des (*R,R*)- et (*S,S*)(Salen)M(III)X

L'addition d'un équivalent d'un acide organique sur le ligand métallé en solution dans le dichlorométhane, sous oxygène atmosphérique pendant 1 heure, suivie d'une évaporation du solvant puis d'un lavage du catalyseur permet d'oxyder les ligands métallés **1A** à **1B** avec des rendements supérieurs ou égaux à 94%.

L'utilisation des acides acétique, trifluoroacétique, méthanesulfonique, *p*-toluènesulfonique, et trifluorométhanesulfonique nous a permis d'élargir la chimiothèque de la première unité catalytique, afin de déterminer quels sont les catalyseurs les plus actifs dans les réactions de cyclisation (Tableau 7).

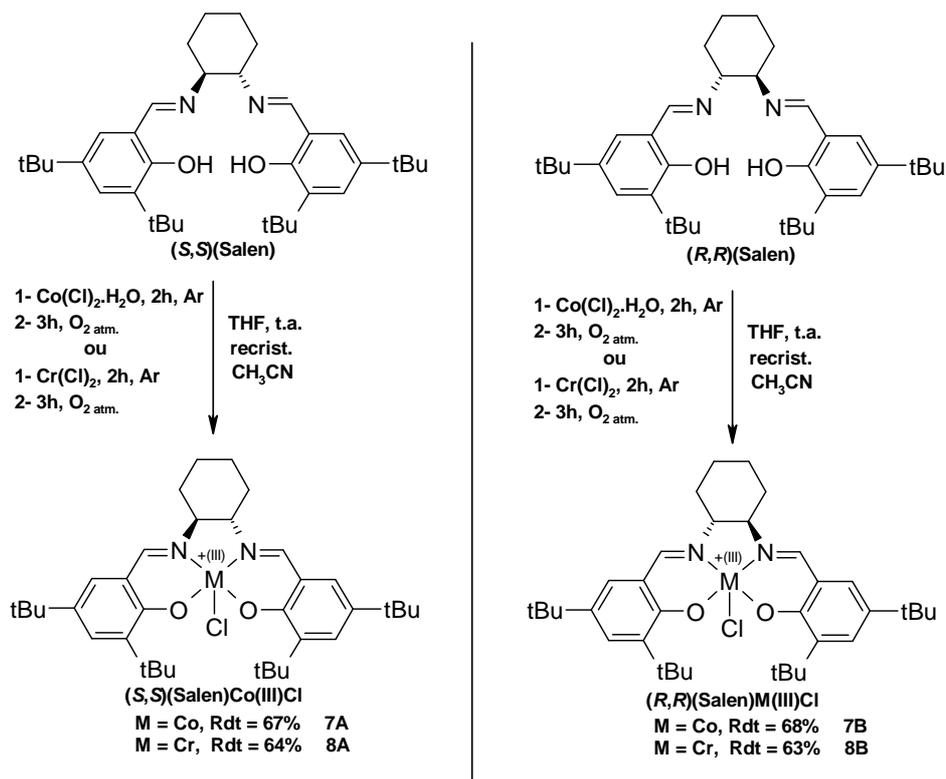
**Tableau 7 : Fonctionnalisation/oxydation des *N,N'*-bis-(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediaminocobalt (II) chiraux (*R,R*) et (*S,S*).**

Catalyseur	 ( <i>S,S</i> )(Salen)Co(III)X		 ( <i>R,R</i> )(Salen)Co(III)X	
Contre-ion X	Rdt	N° Catalyseur	Rdt	N° Catalyseur
	96%	2A	98%	2B
	95%	3A	97%	3B
	95%	4A	94%	4B
	94%	5A	94%	5B
	96%	6A	96%	6B

Comme nous l'avons vu précédemment, les acides organiques ne sont pas les seuls contre-ions utilisés. Les bases de Schiff chirales peuvent être directement fonctionnalisées sous la forme de (Salen)M(III)Cl.

### I.2.3. Synthèse des (*R,R*)- et (*S,S*)(Salen)M(III)Cl

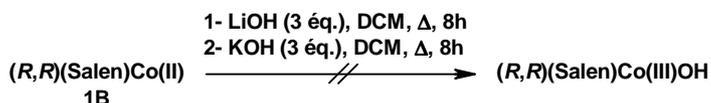
L'ajout de chlorure de chrome (II) anhydre ou de cobalt (II) monohydraté sur une solution du ligand chiral au sein du THF à température ambiante sous atmosphère inerte d'argon puis sous oxygène atmosphérique permet d'obtenir les ligands **7A**, **7B**, **8A**, et **8B** métallés et fonctionnalisés. Une recristallisation au sein de l'acétonitrile permet d'obtenir des catalyseurs purs avec des rendements variant de 63 à 68% (Schéma 63).


 Schéma 63 : Synthèse des (Salen)M(III)Cl chiraux (*R,R*) et (*S,S*).

#### I.2.4. Synthèse des (*R,R*)- et (*S,S*)(Salen)Co(III)OH

Afin de préparer la deuxième unité catalytique B, (*R,R*)- ou (*S,S*)(Salen)M(III)OH, trois méthodes différentes ont été étudiées:

- Méthode A :** Une fonctionnalisation des (Salen)Co(II) **1A** et **1B** chiraux en présence d'hydroxyde de lithium ou de potassium à reflux <sup>[233]</sup> (Schéma 64).


 Schéma 64 : Méthode A. Fonctionnalisation des bases de Schiff sous la forme (*R,R*)(Salen)Co(III)OH en présence de sels d'hydroxydes.

- Méthode B :** Un échange anionique sur les (*R,R*)- et (*S,S*)-(Salen)M(III)Cl **7A** à **8B**. L'utilisation d'un sel d'hydroxyde permettrait alors d'effectuer un échange du contre-ion afin

d'obtenir l'unité catalytique B sous la forme  $(R,R)$ - ou  $(S,S)$ (Salen)M(III)OH ( $M = \text{Co}, \text{Cr}$ )<sup>[227]</sup> (Schéma 65).

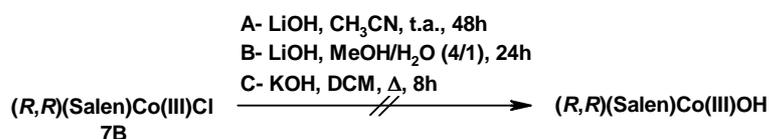


Schéma 65 : Méthode B. Fonctionnalisation des bases de Schiff sous la forme  $(R,R)$ (Salen)Co(III)OH par échange anionique.

- **Méthode C** : Une fonctionnalisation directe des ligands chiraux  $(R,R)$  et  $(S,S)$ (Salen) en présence de  $\text{Co(OH)}_2$  (Schéma 66).

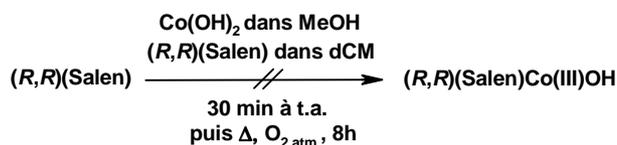
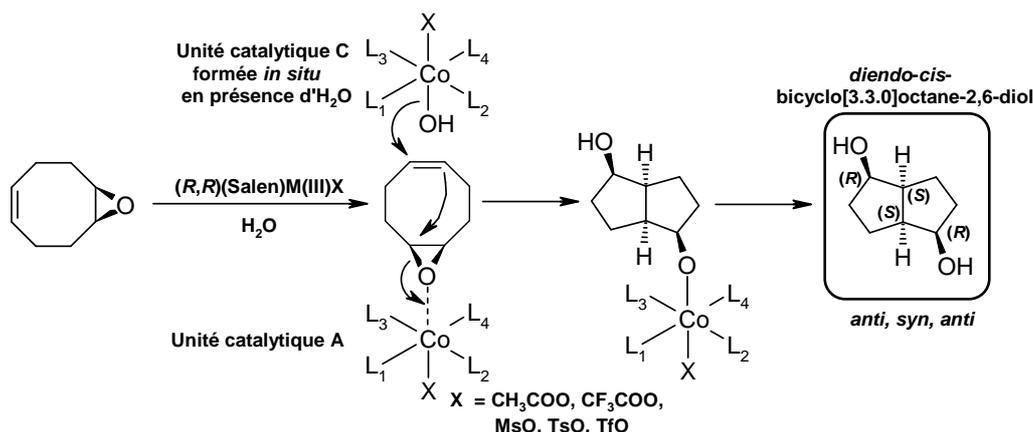


Schéma 66 : Méthode C. Fonctionnalisation directe des bases de Schiff sous la forme  $(R,R)$ (Salen)Co(III)OH grâce à l'hydroxyde de cobalt (II).

Jusqu'à présent, les deux premières stratégies n'ont pas encore permis d'isoler le motif  $(R,R)$ (Salen)Co(III)OH et seul le ligand est récupéré.

De plus, la faible solubilité de l'hydroxyde de cobalt (II) utilisé lors de la méthode C empêche la métallation du ligand chiral. D'autres essais de solubilisation du sel de cobalt dans le dioxane, le THF, l'éther diéthylique, ou bien l'éthanol se sont révélés infructueux.

Nous décidons néanmoins d'effectuer l'étude de la réaction de cyclisation du *méso*-époxyde en présence des unités catalytiques A  $(R,R)$ - et  $(S,S)$ (Salen)Co(III)X. La même unité catalytique favoriserait à la fois l'ouverture de l'époxyde et la cyclisation électroassistée du *méso*-époxyde. Un homologue de l'unité catalytique B (noté C) de type  $(R,R)$  ou  $(S,S)$ (Salen)Co(IV)X-OH, serait alors formé *in situ* en présence d'eau (Schéma 67).



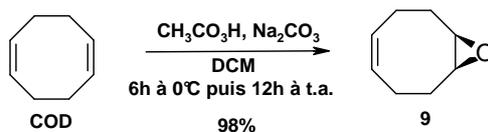
**Schéma 67** : Nouvelle stratégie pour la cyclisation électroassistée du *méso*-époxyde, une unité catalytique  $(R,R)(\text{Salen})\text{Co(IV)X-OH}$  formée *in situ* (un énantiomère représenté).

Nous pouvons à présent préparer le *méso*-époxyde qui va être utilisé pour cette étude.

### I.3. Réactivité du *méso*-époxyde dérivé du cycloocta-1,5-diène

#### I.3.1. Synthèse du $(Z)-(1S,8R)$ -9-oxa-bicyclo[6.1.0]non-4-ène

Le *méso*-époxyde **9** est obtenu au départ du cycloocta-1,5-diène par addition d'une solution d'acide peracétique dans le dichlorométhane en conditions alcalines. La réaction d'époxydation du diène cyclique s'effectue avec un excellent rendement de 98% à partir de 20 g de diène (Schéma 68) <sup>[243]</sup>.



**Schéma 68** : Epoxydation du cyclooct-1,5- diène en présence d'acide peracétique.

#### I.3.2. Essais de la réaction de cyclisation assistée par les catalyseurs

Afin d'accéder directement aux diols bicycliques énantiopurs de symétrie  $C_2$ , nous avons réalisé des essais de cyclisations assistées par les catalyseurs fonctionnalisés. Notre attention s'est portée dans un premier temps sur l'utilisation des catalyseurs **2A** et **2B**

[243] Hodgson, D. M.; Galano, J. M.; Christlieb, M. Synthesis of  $(\alpha)$ -xialenon A by enantioselective  $\alpha$ -deprotonation rearrangement of a *meso*-epoxide. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 9719-9728.

fonctionnalisés sous la forme acétate, une forme couramment décrite et utilisée dans la littérature.

Au catalyseur fonctionnalisé **2A** ou **2B** en solution dans le *méso*-époxyde à 0°C, nous avons procédé à l'addition d'eau, puis une agitation pendant 120 heures. Afin d'optimiser cette réaction de cyclisation, des charges catalytiques de 1 mol% à 5 mol% ont été utilisées (Schéma 69).

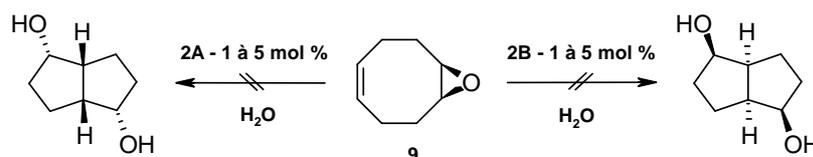


Schéma 69 : Essais de cyclisation du *méso*-époxyde en présence d'un catalyseur de Jacobsen.

Dans ces conditions opératoires, le produit d'électrocyclisation énantiosélective n'a pas été observé. En revanche, nous avons pu mettre en évidence une hydrolyse énantiosélective du *méso*-époxyde en diol homochiral **10A** ou **10B** en fonction de la stéréochimie du catalyseur utilisé. (Schéma 70). Les bons excès énantiomériques de 87-88% restent constants quelle que soit la charge catalytique utilisée (Schéma 70).

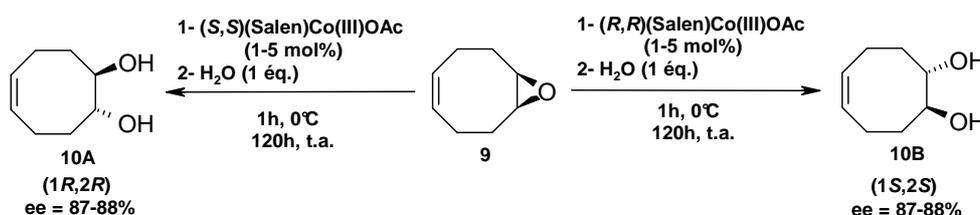


Schéma 70 : Hydrolyse énantiosélective du *méso*-époxyde en diol homochiral énantioenrichi **10A** ou **10B**.

Les résultats obtenus pour les rendements et l'énantiosélectivité de l'hydrolyse du *méso*-époxyde en fonction de la charge catalytique sont résumés dans le tableau suivant (Tableau 8).

**Tableau 8 : Hydrolyse énantiosélective du *méso*-époxyde dérivé du cycloocta-1,5-diène en diol homochiral (*R,R*) ou (*S,S*): effets de la charge catalytique et d'un système de solvants sur les rendements et les énantiosélectivités.**

Entrée	Catalyseur ( <i>S,S</i> )(Salen)Co(III)OAc (mol %) + Cond.	Produit	
		 <b>10A</b> ( <i>1R,2R</i> )	
		Rdt	ee
<b>1</b>	1% + 1 éq. H <sub>2</sub> O sans solvant	9%	<b>87,5%</b>
<b>2</b>	2% + 1 éq. H <sub>2</sub> O sans solvant	13%	
<b>3</b>	3% + 1 éq. H <sub>2</sub> O sans solvant	15%	
<b>4</b>	4% + 1 éq. H <sub>2</sub> O sans solvant	18%	
<b>5</b>	<b>5% + 1 éq. H<sub>2</sub>O</b> <b>sans solvant</b>	<b>22%</b>	
<b>6</b>	5% + 1 éq. H <sub>2</sub> O DCM/ACN (1:1) (1 mL)	10%	

Entrée	Catalyseur ( <i>R,R</i> )(Salen)Co(III)OAc (mol %) + Cond.	Produit	
		 <b>10B</b> ( <i>1S,2S</i> )	
		Rdt	ee
<b>1</b>	1% + 1 éq. H <sub>2</sub> O sans solvant	13%	<b>87,5%</b>
<b>2</b>	2% + 1 éq. H <sub>2</sub> O sans solvant	15%	
<b>3</b>	3% + 1 éq. H <sub>2</sub> O sans solvant	16%	
<b>4</b>	4% + 1 éq. H <sub>2</sub> O sans solvant	17,5%	
<b>5</b>	<b>5% + 1 éq. H<sub>2</sub>O</b> <b>sans solvant</b>	<b>32%</b>	
<b>6</b>	5% + 1 éq. H <sub>2</sub> O DCM/ACN (1:1) (1 mL)	13%	

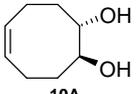
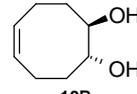
Les résultats mettent en évidence que l'augmentation de la charge catalytique permet d'augmenter sensiblement le rendement en diol homochiral **10A** ou **10B** et n'a pas d'influence sur l'énantiosélectivité élevée de la réaction. En dessous d'une charge catalytique de 1%, les produits d'hydrolyse énantiosélective deviennent difficilement détectables. L'utilisation d'un système de solvants dichlorométhane/acétonitrile diminue le taux de conversion de l'époxyde. Dans ce cas, les hydrolyses énantiosélectives du *méso*-époxyde sont plus efficaces en l'absence de solvant.

### I.3.3. Effet du contre-ion « X »

Afin de savoir si le contre-ion « X » pourrait favoriser la réaction d'électrocyclisation énantiosélective du *méso*-époxyde, nous avons repris les meilleures conditions opératoires décrites précédemment (cf. entrée 5, Tableau 8), en les appliquant aux autres catalyseurs (*R,R*)- ou (*S,S*)(Salen)Co(III)X (X = CF<sub>3</sub>COO, MsO, TsO) **3A** à **5B** préparés auparavant.

Dans des conditions opératoires identiques, le changement du contre-ion « X » n'a pas permis d'isoler un produit d'électrocyclisation. Seuls les produits d'hydrolyse énantiosélective du *méso*-époxyde en diol homochiraux **10A** et **10B** ont été observés (Tableau 9).

**Tableau 9 : Hydrolyse énantiosélective du *méso*-époxyde dérivé du cycloocta-1,5-diène en diol homochiral (*R,R*) ou (*S,S*): Effet du contre-ion « X » pour une charge de 5 mol% en l'absence de solvant.**

Entrée	Catalyseur (5 mol %)	Produit		Entrée	Catalyseur (5 mol %)	Produit	
		 10A (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )				 10B (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )	
		Rdt	ee			Rdt	ee
1	( <i>R,R</i> )(Salen)Co(III)OAc + 1 éq. H <sub>2</sub> O	32%	87,5%	1	( <i>S,S</i> )(Salen)Co(III)OAc + 1 éq. H <sub>2</sub> O	22%	87,5%
2	( <i>R,R</i> )(Salen)Co(III)OOCF <sub>3</sub> + 1 éq. H <sub>2</sub> O	34%	63%	2	( <i>S,S</i> )(Salen)Co(III)OOCF <sub>3</sub> + 1 éq. H <sub>2</sub> O	26%	63%
3	( <i>R,R</i> )(Salen)Co(III)OMs + 1 éq. H <sub>2</sub> O	55%	70%	3	( <i>S,S</i> )(Salen)Co(III)OMs + 1 éq. H <sub>2</sub> O	61%	70%
4	( <i>R,R</i> )(Salen)Co(III)OTs + 1 éq. H <sub>2</sub> O	74%	64%	4	( <i>S,S</i> )(Salen)Co(III)OTs + 1 éq. H <sub>2</sub> O	70%	64%

Les meilleurs excès énantiomériques sont obtenus avec les catalyseurs (*R,R*)- et (*S,S*)(Salen)Co(III)OAc avec des rendements de 22 et 32% et des excès énantiomériques de 87,5%. Les contre-ions de type sulfonyle ne permettent pas d'effectuer la réaction de cyclisation électroassistée, bien qu'ils améliorent de façon significative l'induction hydrolytique au détriment de l'énantiosélectivité.

### I.3.4. Etat de transition

Les énantiosélectivités et les rendements de la réaction d'hydrolyse du *méso*-époxyde peuvent non seulement reposer sur les conditions opératoires (présence ou absence de solvant, temps de réaction, etc.) mais aussi sur la nature même du catalyseur (« tuning » électronique, oligomères, etc.)<sup>[244]</sup>.

Au cours de l'état de transition, l'atome métallique est au centre d'un octaèdre (sommets : 2 atomes d'oxygènes phénoliques, 2 atomes d'azotes, X, et OH/oxygène de l'époxyde)<sup>[245,246]</sup>. Le cycle chiral (*S,S*)- ou (*R,R*)-1,2-cyclohexanediamine provoque l'inclinaison du chélate par rapport au plan de base de l'octaèdre<sup>[247]</sup> (Schéma 71).

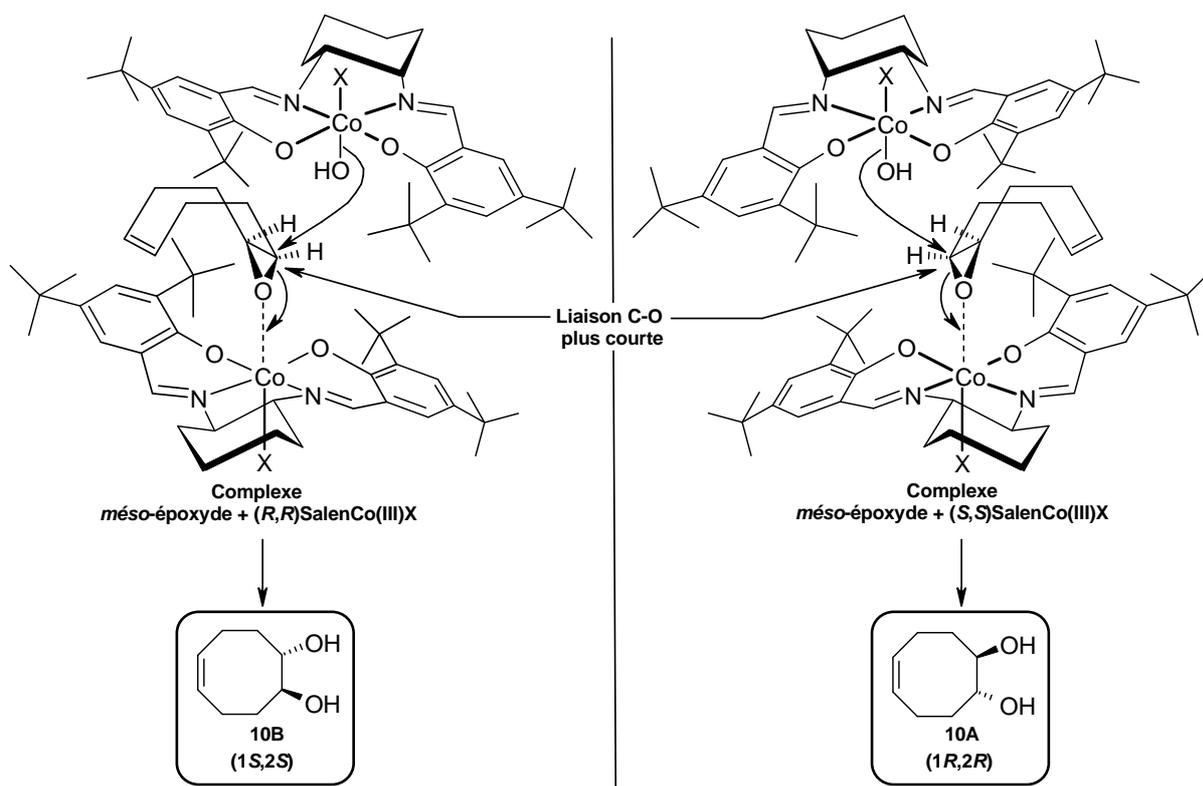
[244] Jacobsen E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng L. Highly enantioselective epoxidation catalysts derived from 1,2-diaminocyclohexane. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-7064.

[245] Hansen, K. B.; Leighton, J. L.; Jacobsen, E. N. On the Mechanism of Asymmetric Nucleophilic Ring-Opening of epoxides Catalyzed by (Salen)Cr<sup>III</sup> Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10924-10925.

[246] Nishikori, H.; Ohta, C.; Katsuki, T. Enantioselective Epoxidation of Conjugated trans-Olefins with (Salen)manganese(III) Complexes as Catalysts. *Synlett.* **2000**, 1557-1560.

[247] Pospisil, P. J.; Carsten, D. H.; Jacobsen, E. N. X-Ray Structural Studies of Highly Enantioselective Mn(salen) Epoxidation Catalysts. *Chem.-Eur. J.* **1996**, *2*, 974-980.

Il en résulte alors une dissymétrie des longueurs de liaisons C-O de l'époxyde, favorisant ainsi l'attaque énantiosélective d'un groupement OH provenant d'une deuxième unité catalytique en position «tête-bêche» par rapport au premier chélate <sup>[236,248,249]</sup> (Schéma 71).



**Schéma 71 : Etat de transition possible lors de l'hydrolyse énantiosélective du méso-époxyde en diol homochiral (R,R) ou (S,S) respectivement en présence du catalyseur (S,S)SalenCo(III)X ou (R,R)(Salen)Co(III)X.**

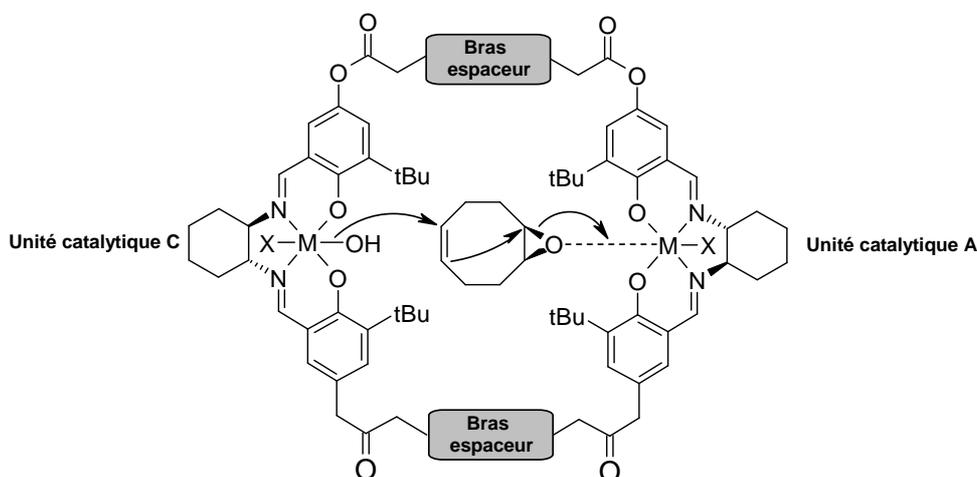
[248] Hamada, T.; Fukuda, T.; Imanishi, H.; Katsuki, T. Mechanism of one oxygen atom transfer from oxo (salen) manganese(V) complex to olefins. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 515-530.

[249] Kürti, L.; Blewett, M. M.; Corey, E. J. Origin of Enantioselectivity in the Jacobsen Epoxidation of Olefins. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4592-4595.

## I.4. Conclusion

Après avoir préparé une large gamme de bases de Schiff chélatées par un atome métallique puis diversement fonctionnalisées, les catalyseurs ont été testés pour la faisabilité de la réaction de cyclisation du *méso*-époxyde dérivé du cycloocta-1,5-diène. Même si nous n'avons pas été en mesure de synthétiser des diols bicycliques énantiopurs par électrocyclisation du *méso*-époxyde, nous avons néanmoins pu mettre en évidence une hydrolyse énantiosélective de ce dernier en diol homochiral **10A** ou **10B** en fonction de la chiralité du catalyseur choisi. Ultérieurement, une augmentation importante de la charge catalytique pourrait permettre d'améliorer les rendements et les énantiosélectivités des hydrolyses du *méso*-époxyde en diols homochiraux **10A** et **10B**. Un « screening » de ligands complexés avec d'autres atomes métalliques (Al, Ti, Cr...) pourrait faciliter la réaction d'électrocyclisation.

D'autre part, l'utilisation de formes oligomériques des catalyseurs de Jacobsen pourrait faciliter la cyclisation électroassistée du *méso*-époxyde grâce à la présence des deux unités catalytiques A et C sur le même catalyseur chiral (Schéma 72).



**Schéma 72 : Application possible des formes oligomériques des catalyseurs de Jacobsen à la cyclisation électroassistée du *méso*-époxyde dérivé du cycloocta-1,5-diène.**

La comparaison des résultats obtenus dans cette première partie et la nécessité de préparer les précurseurs bicycliques nous a amené à considérer une autre voie de synthèse à partir du *méso*-époxyde. Même si nous n'avons pas été en mesure de synthétiser des diols

bicycliques énantiopurs par cyclisation électroassistée du *méso*-époxyde, les diols homochiraux **10A** et **10B** obtenus grâce aux catalyseurs de Jacobsen peuvent constituer d'excellents synthons chiraux puisqu'ils peuvent être employés pour la synthèse de précurseurs bicycliques des *cis*-jasmonates de méthyle (Schéma 73).

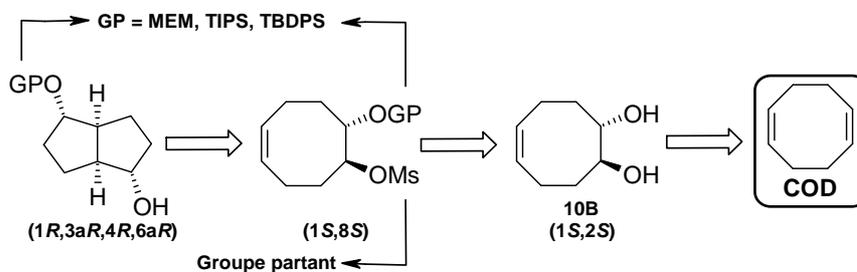


Schéma 73 : Nouvelle stratégie utilisant un diol homochiral pour la préparation de diols bicycliques de symétrie  $C_2$  monoprotégés (un énantiomère représenté).

# **PARTIE EXPÉRIMENTALE**

## I.5. Méthodes générales

### I.5.1. Conduite des réactions

Pour les réactions nécessitant des conditions rigoureusement anhydres, les montages ont constamment été maintenus sous pression d'argon grâce à une rampe vide/argon. La verrerie a été préalablement flambée au bec Bunsen, refroidie au sein d'un dessiccateur avant d'être purgée à l'aide d'un gaz inerte (argon). Les solvants ont été dégazés, si nécessaire, par plusieurs cycles vide/argon avant leur utilisation, puis par un bullage d'argon dans le milieu réactionnel.

L'évolution des réactions et l'apparition des produits sont suivies par chromatographie sur couche mince analytique, sur des feuillets d'aluminium recouverts de gel de silice Merck 60 F254.

Les produits sont révélés :

- sous une lampe à ultraviolet à 254 nm (UV) pour les produits aromatiques.
- par une solution de vanilline à 1% et d'acide sulfurique à 5% dans l'éthanol.
- par une solution d'acide phosphomolybdique à 5% dans l'éthanol.
- par une solution aqueuse de permanganate de potassium à 5% et de carbonate de sodium à 1%.

La purification des produits recherchés se fait grâce à des chromatographies sur colonne de silice réalisées sur gel de silice Merck 60 (0.063-0.200 mm ; 70-230 mesh).

### I.5.2. Purification des solvants et des réactifs

Les solvants anhydres sont distillés :

- sur sodium et benzophénone pour le THF
- sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> pour le dichlorométhane ou le DMF
- sur magnésium et diiode pour les alcools (éthanol, méthanol)

- sur chlorure de calcium pour la triéthylamine

Les réactifs anhydres sont distillés :

- sur  $K_2CO_3$  pour le TMSCl
- sur  $CaCl_2$  pour le HMDS, DIPEA, et DIPA

Les autres solvants ou réactifs commerciaux ont été purifiés selon les méthodes décrites dans la littérature <sup>[250]</sup>. Les sels très hygroscopiques comme le triflate de scandium (III), l'acétate de cobalt (II), le chlorure de chrome (II), et le chlorure de lithium ont systématiquement été séchés sous vide à l'aide d'une pompe à palette pendant 24 à 48 h avant leur utilisation.

## I.6. Analyses

Lorsque cela est possible, et afin de ne pas surcharger la description physico-chimique du composé racémique et/ou de la paire d'énantiomères, les données de résonance magnétique nucléaire et les données de spectroscopie infrarouge ne sont présentées qu'une seule fois, après la description du deuxième énantiomère. Tous les composés racémiques sont indiqués dans la nomenclature par un signe « (±) » et leur stéréochimie par un signe « \* » (ex : (±)-(3a*R*\*,4*S*\*,6a*R*\*)).

### I.6.1. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN  $^1H$ ) et du carbone (RMN  $^{13}C$ ) ont été effectués :

- sur un spectromètre de résonance magnétique nucléaire Jéol à des fréquences de travail de respectivement 399,65 et 100,4 MHz.
- Sur un spectromètre de résonance magnétique nucléaire BRUKER Avance I 500 à des fréquences de travail de respectivement 500 et 125,8 MHz pour les composés **37**, **48** et **49**.

---

[250] Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. Purification of Laboratory Chemicals. **2003**, Fifth Edition, Editions BUTTERWORTH-HEINEMANN-ELSEVIER, 618 pages.

Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS). Les constantes de couplage des protons sont exprimées en Hertz (Hz).

### **I.6.2. spectroscopie d'absorption infrarouge**

Les spectres infrarouges sont mesurés sur un appareil Perkin-Elmer Spectrum 100 IRTF-ATR. Les produits qui peuvent être sous forme solide ou liquide sont directement déposés sur le cristal après avoir effectué un « blanc » de référence. Les nombres d'onde d'absorption ( $\nu$ ) sont donnés en  $\text{cm}^{-1}$ .

### **I.6.3. Polarimétrie**

Les pouvoirs rotatoires spécifiques des composés présentant un ou plusieurs carbones asymétriques ont été déterminés avec un polarimètre Perkin Elmer. La rotation de la lumière polarisée par les produits dissous dans du chloroforme a été mesurée dans une cuve de 10 cm de long à une température constante de 20°C. La raie D (589,9 nm) d'une lampe à sodium a été utilisée comme source de lumière incidente. Le pouvoir rotatoire  $[\alpha]_D^{20}$  est alors calculé comme suit :

$$[\alpha]_D^{20} = [\alpha]_{D \text{ exp.}}^{20} / (L \times C) \quad \text{avec } [\alpha]_{D \text{ exp.}} : \text{valeur moyenne mesurée sur 5 lectures (deg.)}$$

L : longueur de la cuve (dm)

C : concentration massique de la solution ( $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ )

Dans la description des constantes physiques des composés, la concentration c est exprimée en g/100 mL.

### **I.6.4. Point de fusion**

Les points de fusion, exprimés en degrés Celsius (°C), sont mesurés sur un banc Kofler et ne sont pas corrigés.

## **I.6.5. Spectroscopie de masse haute résolution**

### **I.6.5.1. Analyse en impact électronique (EI)**

Les analyses en impact électronique ont été effectuées sur un spectromètre de masse haute résolution à double focalisation VARIAN MAT 311 (géométrie BE de NIER-JOHNSON inversée). L'énergie du faisceau électronique est de 70 eV, l'intensité du courant d'émission de 300  $\mu$ A et la tension d'accélération des ions est de 3 kV. Les composés sont généralement introduits à l'aide de la canne d'introduction directe, la température du creuset est indiquée dans chaque cas. La précision obtenue sur la mesure de la masse précise des ions est de 4 chiffres significatifs (attribution de la formule brute). La détermination des masses précises est réalisée par peak-matching en utilisant le perfluorokérosène (PFK) comme référence interne. La masse de l'électron n'est pas prise en considération.

### **I.6.5.2. Analyse en électronebulisation (ESI)**

#### **I.6.5.2.1. Micromass ZABSpecoaTOF**

Les analyses en électronebulisation ont été effectuées sur un spectromètre de masse haute résolution MS/MS ZABSpecoaTOF de Micromass possédant une géométrie EBEOaTOF (Secteurs magnétique et électriques avec temps de vol orthogonal). Les spectres de masse haute résolution ont été réalisés en électronebulisation (ESI) avec le méthanol pour solvant. La tension d'accélération des ions est de 4 kV. La détermination des masses précises est réalisée par balayage du champ électrique en utilisant les ions du polyéthylèneglycol (PEG) comme référence interne. La précision obtenue est inférieure à 5 ppm. La masse de l'électron n'est pas prise en considération.

#### **I.6.5.2.2. Bruker MicrO-TOF Q II**

Les analyses en électronebulisation ont été effectuées sur un spectromètre de masse Bruker MicrOTOF-Q II possédant une géométrie QqoaTOF (quadripôles en ligne suivi d'un temps de vol orthogonal). Les spectres de masse ont été réalisés en électronebulisation (ESI) en mode positif avec le méthanol pour solvant. La tension d'accélération des ions est de 4-5 kV. La détermination des masses précises est réalisée par calibration du TOF en utilisant les

ions des clusters du formate de sodium (pour des  $m/z < 1500$ ) ou les ions du tuning-mix (pour des  $m/z < 3000$ ) comme référence externe et par l'application d'une lockmass sur un ion connu (phtalate ou autre) comme référence interne si nécessaire. La précision obtenue est inférieure à 3 ppm. La masse de l'électron est prise en considération.

#### **I.6.5.2.3. Waters Q-TOF 2**

Les analyses en électronebulisation ont été effectuées sur un spectromètre de masse Waters Q-TOF 2 possédant une géométrie QqoaTOF (quadripôles en ligne suivi d'un temps de vol orthogonal). Les spectres de masse ont été réalisés en électronebulisation (ESI) en mode positif avec le méthanol pour solvant. La tension d'accélération des ions est de 2-3 kV. La détermination des masses précises est réalisée par calibration du TOF en utilisant les ions du polyéthylène glycol (PEG) comme référence externe et par l'application d'une lockmass sur un ion connu (phtalate ou autre) comme référence interne si nécessaire. La précision obtenue est inférieure à 5 ppm. La masse de l'électron n'est pas prise en considération.

#### **I.6.6. Détermination des excès énantiomériques par dosage HPLC**

Les excès énantiomériques ont été déterminés grâce à une HPLC Waters contrôlée à l'aide du programme Millennium, et équipée d'un contrôleur Waters 600S, d'un injecteur Waters 717plus, d'un réfractromètre différentiel Waters 410.

La colonne analytique est une Chiralpak<sup>®</sup>AD 250 x 4.6 mm packée avec de amylose tris (3,5-diméthylphénylcarbamate) précédée d'une pré-colonne Guard Cartridge 10 x 4 mm équipée une cartouche Chiralpak<sup>®</sup>AD contenant la même phase stationnaire que la colonne. Les échantillons analysés ont été solubilisés dans le même mélange que la phase mobile. Les excès énantiomériques supérieurs à 99% indiquent que l'autre énantiomère minoritaire n'est pas détecté. Lorsque les temps de rétention et excès énantiomériques ne sont pas indiqués, les composés racémiques et énantiopurs n'ont pas pu être séparés sur la colonne dans les conditions habituelles d'utilisation.

Les solvants utilisés pour les dosages sont de qualité HPLC, sont préalablement filtrés sur membrane de 0,22  $\mu\text{m}$ , et sont dégazés par un courant d'hélium avant et pendant l'analyse.

## I.7. Modes opératoires généraux

### I.7.1. Dosage d'une solution commerciale de *n*-butyllithium <sup>[251]</sup>

A une solution incolore de *N*-benzyl-benzamide (100 mg) dans du THF anhydre (5 mL) maintenue à -78°C est ajoutée au goutte à goutte la solution commerciale de *n*-butyllithium. L'équivalence est atteinte lors de l'apparition de la couleur bleu roi caractéristique du dianion dilithié aromatique. Pour plus de précision, le dosage est réalisé une seconde fois.

### I.7.2. Préparation du diisopropylamidure de lithium (LDA) et de l'hexaméthylidisilylamidure de lithium (LiHMDS)

A une solution de la diisopropylamine ou de l'hexaméthylidisilazane fraîchement distillée (1,0 éq.) dans du THF anhydre à 0°C est lentement ajouté au goutte le *n*-butyllithium (1 éq.) préalablement dosé avec le *N*-benzyl-benzamide. Le mélange est agité pendant 60 minutes à -0°C puis ramené à température ambiante et agité encore 30 minutes.

### I.7.3. Préparation de la résine DOWEX OH<sup>-</sup>

A une suspension de billes de résine DOWEX 1x2-50-100 Mesh forme Cl<sup>-</sup> (20 g) dans le méthanol anhydre (30 mL) à température ambiante est ajoutée la potasse (5 g, 89,1 mmol). La suspension est agitée pendant 1 heure, puis filtrée sur Büchner, et lavée à l'eau jusqu'à ce que les eaux de lavages aient un pH neutre. Les billes sont séchées pendant au moins 12 heures au dessiccateur.

### I.7.4. Réactions de coupure ozonolytique

Les réactions d'ozonolyse ont été effectuées dans un tricol équipé d'une garde à chlorure de calcium, et d'un adaptateur muni d'une canne servant de bulleur. La canne est reliée à un générateur d'ozone BMT Messtechnik 802N équipé d'un potentiomètre intégré (0-14A) et muni d'un débitmètre réglable (0 à 1,2 L.min<sup>-1</sup>) directement relié à un manomètre et à

---

[251] Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. Titration of alkylolithiums with a simple reagent to blue endpoint. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *542*, 281-183.

une source de dioxygène. Avant et après la réaction, le générateur d'ozone est purgé à l'oxygène pendant au moins 10 minutes à un débit de 0,2 L.min<sup>-1</sup>.

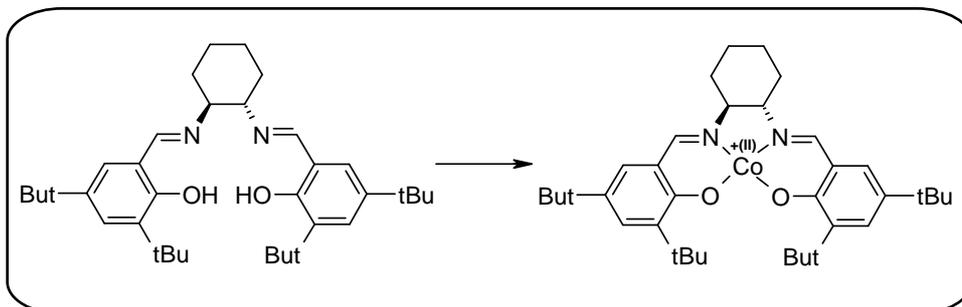
#### **I.7.5. Réactions sous champ micro-onde**

Le Biotage Initiator 2.0 a été utilisé pour les irradiations sous champ micro-ondes en système fermé. Il peut travailler à une puissance maximale de 400W, à une fréquence de 2,45 GHz ( $\lambda \sim 12,2\text{cm}$ ), à une température de 250°C, et sous pression ( $P_{\text{max}} = 22$  bars) dans des tubes scellés allant de 0,2 à 20 mL.

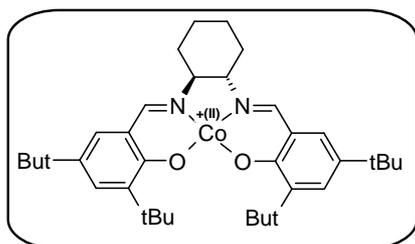
#### **I.7.6. Résolutions enzymatiques**

Les résolutions enzymatiques ont été effectuées avec l'Amano Lipase PS de *Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas fluorescens* reclassifiée sous *Pseudomonas cepacia*).

**Méthode générale A: Métallation des (*R,R*)- et (*S,S*)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediamines chirales**



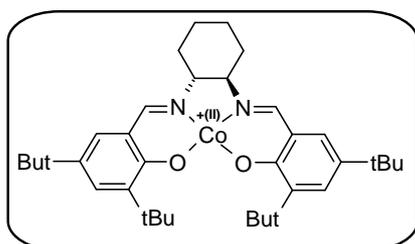
Sous atmosphère inerte d'argon, une solution dégazée d'acétate de cobalt (II) tétrahydraté (1,3 éq.) dans le méthanol ( $C = 0,3M$ ) est additionnée au goutte à goutte à une solution dégazée du (*S,S*)- ou (*R,R*)(Salen) (1 éq.) dans le dichlorométhane ( $C = 0,13M$ ). Le mélange est agité pendant 30 minutes à température ambiante puis 45 minutes à  $0^{\circ}C$ . Le précipité rouge brique est récupéré par filtration sur Büchner. Un lavage du précipité à l'aide d'une solution glacée de méthanol, suivi d'un séchage pendant 24 heures au dessiccateur permet d'isoler le ligand métallé chiral.

**(*S,S*)-(+)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediaminocobalt (II) **1A****Masse molaire 603,743 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute: C<sub>36</sub>H<sub>52</sub>CoN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Aspect : poudre rouge brique cotonneuse

P<sub>f</sub> > 260°C

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale A, sous atmosphère inerte d'argon, une solution dégazée d'acétate de cobalt (II) tétrahydraté (382 mg, 1,53 mmol, 1,3 éq.) dans le méthanol (5 mL) est additionnée au goutte à goutte à une solution dégazée du (*S,S*)(Salen) (700 mg, 1,28 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (10 mL). Le mélange est agité pendant 30 minutes à température ambiante puis 45 minutes à 0°C. Le précipité rouge brique est récupéré par filtration sur Büchner. Un lavage du précipité à l'aide d'une solution glacée de méthanol (10 mL), suivi d'un séchage pendant 24 heures au dessiccateur permet d'isoler le ligand métallé chiral **1A** (672 mg, 1,11 mmol) avec un rendement de **87%**.

**(*R,R*)-(-)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediaminocobalt (II) **1B****Masse molaire 603,743 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute: C<sub>36</sub>H<sub>52</sub>CoN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Aspect : poudre rouge brique cotonneuse

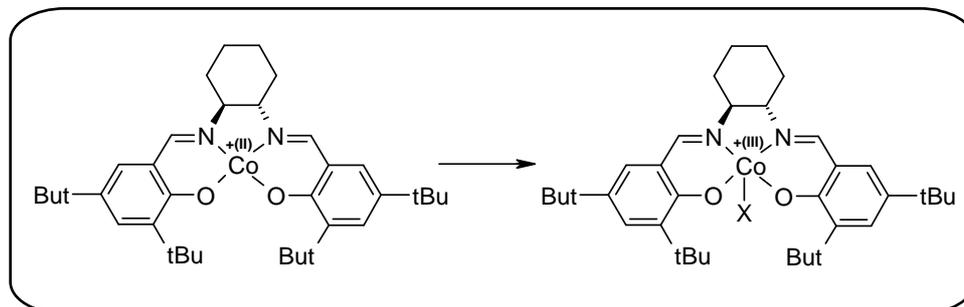
P<sub>f</sub> > 260°C

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale A, sous atmosphère inerte d'argon, une solution dégazée d'acétate de cobalt (II) tétrahydraté (382 mg, 1,53 mmol, 1,3 éq.) dans le méthanol (5 mL) est additionnée au goutte à goutte à une solution dégazée du (*R,R*)(Salen) (700 mg, 1,28 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (10 mL). Le mélange est agité pendant 30 minutes à température ambiante puis 45 minutes à 0°C. Le précipité rouge brique est récupéré par filtration sur Büchner. Un lavage du précipité à l'aide d'une solution glacée de méthanol (10 mL), suivi d'un séchage pendant 24 heures au dessiccateur permet d'isoler le ligand métallé chiral **1B** (703 mg, 1,16 mmol) avec un rendement de **91%**.

**Analyses pour 1A et 1B**

**v (cm<sup>-1</sup>):** 2949, 2866, 1592, 1525, 1462, 1423, 1384, 1359, 1338, 1319, 1253, 1234, 1201, 1175, 1131, 1102, 1048, 927, 915, 870, 835, 785, 741, 708.

**Méthode générale B: oxydation / fonctionnalisation des (*R,R*)- et (*S,S*)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediamines chirales**

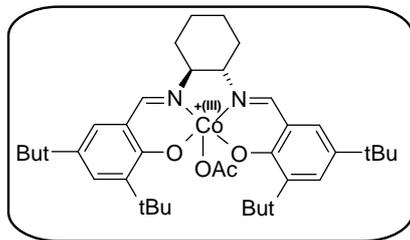


L'acide organique (1,1 éq.) est ajouté à une solution du (*R,R*)- ou (*S,S*)(Salen)Co(II) (1 éq.) dans le dichlorométhane (C = 0,08M) ouverte à l'air. Le mélange est agité pendant une heure. Le brut réactionnel est concentré sous vide partiel, repris à l'éther diéthylique, lavé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis de l'eau. La phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentré sous vide partiel permet d'isoler la cyclohexanediaminocobalt(III) fonctionnalisée.

---

 Acétate de (*S,S*)-(+)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediaminocobalt (III)  
**2A**


---

Masse molaire : 662,788 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute: C<sub>38</sub>H<sub>55</sub>CoN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Aspect : poudre noire

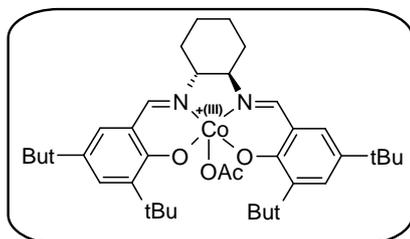
P<sub>f</sub> > 260°C

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale B, l'acide acétique (5,22 µL, 91,1 µmol, 1,1 éq.) est ajouté à une solution du (*S,S*)(Salen)Co(II) **1A** (50 mg, 82,8 µmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (1 mL) ouverte à l'air. Le mélange est agité pendant une heure. Le brut réactionnel est concentré sous vide partiel, repris à l'éther diéthylique (5 mL), lavé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (3 mL), puis de l'eau (3 mL). La phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentré sous vide partiel permet d'isoler l'acétate de (*S,S*)(Salen)Co(III) **2A** (52,7 mg, 79,5 µmol) avec un rendement de **96%**.

---

 Acétate de (*R,R*)-(-)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediaminocobalt (III) **2B**


---

Masse molaire : 662,788 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute: C<sub>38</sub>H<sub>55</sub>CoN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Aspect : poudre noire

P<sub>f</sub> > 260°C

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale B, l'acide acétique (5,22 µL, 91,1 µmol, 1,1 éq.) est ajouté à une solution du (*R,R*)(Salen)Co(II) **1B** (50 mg, 82,8 µmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (1 mL) ouverte à l'air. Le mélange est agité pendant une heure. Le brut réactionnel est concentré sous vide partiel, repris à l'éther diéthylique (5 mL), lavé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (3 mL), puis de l'eau (3 mL). La phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentré sous vide partiel permet d'isoler l'acétate de (*R,R*)(Salen)Co(III) **2B** (53,8 mg, 81,2 µmol) avec un rendement de **98%**.

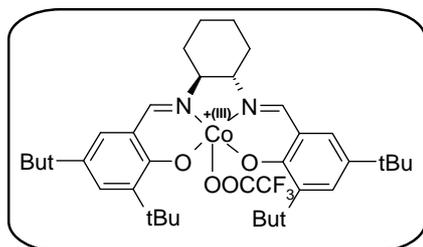
---

**Analyses pour 2A et 2B**

**v (cm<sup>-1</sup>) :** 2949, 2865, 1623, 1525, 1459, 1436, 1359, 1254, 1201, 1168, 1098, 1026, 931, 864, 832, 782, 744, 685.

---

Trifluoroacétate de (*S,S*)-(+)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediaminocobalt (III) **3A**



Masse molaire: 716,759 g.mol<sup>-1</sup>

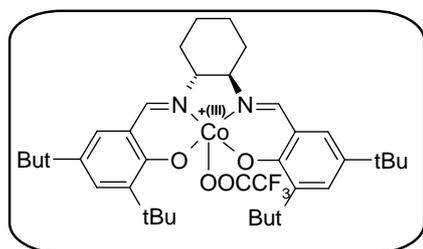
Formule brute : C<sub>38</sub>H<sub>52</sub>CoF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Aspect : poudre vert foncé

P<sub>f</sub> > 260°C

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale B, l'acide trifluoroacétique (7,01 µL, 91,1 µmol, 1,1 éq.) est ajouté à une solution du (*S,S*)(Salen)Co(II) **1A** (50 mg, 82,8 µmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (1 mL) ouverte à l'air. Le mélange est agité pendant une heure. Le brut réactionnel est concentré sous vide partiel, repris à l'éther diéthylique (5 mL), lavé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (3 mL), puis de l'eau (3 mL). La phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentré sous vide partiel permet d'isoler le trifluoroacétate de (*R,R*)(Salen)Co(III) **3A** (56,3 mg, 78,5 µmol) avec un rendement de **95%**.

Trifluoroacétate de (*R,R*)-(-)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediaminocobalt (III) **3B**



Masse molaire: 716,759 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>38</sub>H<sub>52</sub>CoF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Aspect : poudre vert foncé

P<sub>f</sub> > 260°C

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale B, l'acide trifluoroacétique (7,01 µL, 91,1 µmol, 1,1 éq.) est ajouté à une solution du (*R,R*)(Salen)Co(II) **1B** (50 mg, 82,8 µmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (1 mL) ouverte à l'air. Le mélange est agité pendant une heure. Le brut réactionnel est concentré sous vide partiel, repris à l'éther diéthylique (5 mL), lavé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (3 mL), puis de l'eau (3 mL). La phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentré sous vide partiel permet d'isoler le trifluoroacétate de (*R,R*)(Salen)Co(III) **3B** (57,6 mg, 80,3 µmol) avec un rendement de **97%**.

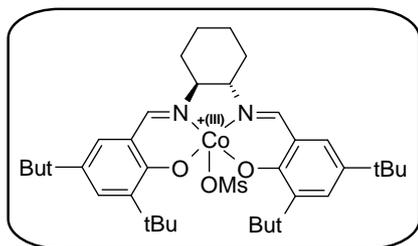
**Analyses pour 3A et 3B**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2954, 2868, 1782, 1637, 1527, 1437, 1393, 1362, 1339, 1318, 1252, 1172, 917, 835, 782, 725.

---

Méthanesulfonate de (*S,S*)-(+)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediaminocobalt (III) **4A**

---



Masse molaire : 698,841 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute: C<sub>37</sub>H<sub>55</sub>CoN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

Aspect : poudre vert clair

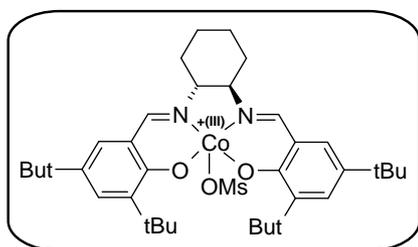
P<sub>f</sub> > 260°C

**Mode opératoire** : Selon la méthode générale B, l'acide méthanesulfonique (5,91 µL, 91,1 µmol, 1,1 éq.) est ajouté à une solution du (*S,S*)(Salen)Co(II) **1A** (50 mg, 82,8 µmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (1 mL) ouverte à l'air. Le mélange est agité pendant une heure. Le brut réactionnel est concentré sous vide partiel, repris à l'éther diéthylique (5 mL), lavé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (3 mL), puis de l'eau (3 mL). La phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentré sous vide partiel permet d'isoler le méthanesulfonate de (*S,S*)(Salen)Co(III) **4A** (54,9 mg, 78,5 µmol) avec un rendement de **95 %**.

---

Méthanesulfonate de (*R,R*)-(-)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediaminocobalt (III) **4B**

---



Masse molaire : 698,841 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute: C<sub>37</sub>H<sub>55</sub>CoN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

Aspect : poudre vert clair

P<sub>f</sub> > 260°C

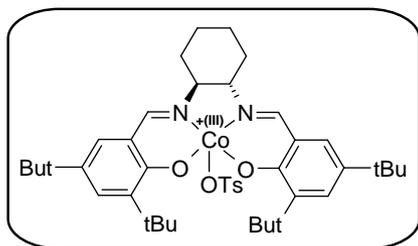
**Mode opératoire** : Selon la méthode générale B, l'acide méthanesulfonique (5,91 µL, 91,1 µmol, 1,1 éq.) est ajouté à une solution du (*R,R*)(Salen)Co(II) **1B** (50 mg, 82,8 µmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (1 mL) ouverte à l'air. Le mélange est agité pendant une heure. Le brut réactionnel est concentré sous vide partiel, repris à l'éther diéthylique (5 mL), lavé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (3 mL), puis de l'eau (3 mL). La phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentré sous vide partiel permet d'isoler le méthanesulfonate de (*R,R*)(Salen)Co(III) **4B** (54,3 mg, 77,7 µmol) avec un rendement de **94 %**.

**Analyses pour 4A et 4B**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3535, 3377, 2955, 2869, 1655, 1364, 1214, 1146, 1039, 881, 778.

---

Toluène-4-sulfonate de (*S,S*)-(+)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediaminocobalt (III) **5A**



Masse molaire : 774,937 g.mol<sup>-1</sup>

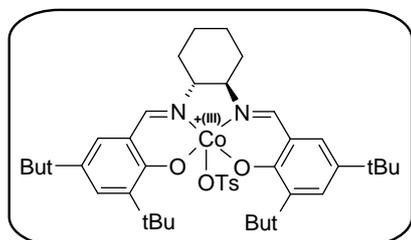
Formule brute: C<sub>43</sub>H<sub>59</sub>CoN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

Aspect : poudre vert clair

P<sub>f</sub> > 260°C

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale B, l'acide *p*-toluènesulfonique monohydraté (17,3 mg, 91,1 μmol, 1,1 éq.) est ajouté à une solution du (*S,S*)(Salen)Co(II) **1A** (50 mg, 82,8 μmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (1 mL) ouverte à l'air. Le mélange est agité pendant une heure. Le brut réactionnel est concentré sous vide partiel, repris à l'éther diéthylique (5 mL), lavé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (3 mL), puis de l'eau (3 mL). La phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentré sous vide partiel permet d'isoler le *p*-toluènesulfonate de (*S,S*)(Salen)Co(III) **5A** (60,3 mg, 77,8 μmol) avec un rendement de **94 %**.

Toluène-4-sulfonate de (*R,R*)-(-)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediaminocobalt (III) **5B**



Masse molaire : 774,937 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute: C<sub>43</sub>H<sub>59</sub>CoN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

Aspect : poudre vert clair

P<sub>f</sub> > 260°C

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale B, l'acide *p*-toluènesulfonique monohydraté (17,3 mg, 91,1 μmol, 1,1 éq.) est ajouté à une solution du (*R,R*)(Salen)Co(II) **1B** (50 mg, 82,8 μmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (1 mL) ouverte à l'air. Le mélange est agité pendant une heure. Le brut réactionnel est concentré sous vide partiel, repris à l'éther diéthylique (5 mL), lavé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (3 mL), puis de l'eau (3 mL). La phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentré sous vide partiel permet d'isoler le *p*-toluènesulfonate de (*R,R*)(Salen)Co(III) **5B** (60,3 mg, 77,8 μmol) avec un rendement de **94 %**.

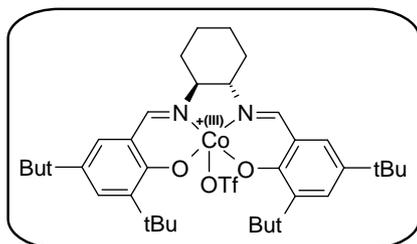
**Analyses pour 5A et 5B**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3391, 2981, 2865, 1603, 1524, 1461, 1360, 1249, 1157, 1116, 1029, 1006, 916, 869, 834, 813, 782, 732, 709, 678.

---

Trifluorométhanesulfonate de (*S,S*)-(+)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediaminocobalt (III) **6A**

---



Masse molaire : 752,813 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute: C<sub>37</sub>H<sub>52</sub>CoF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

Aspect : poudre vert clair

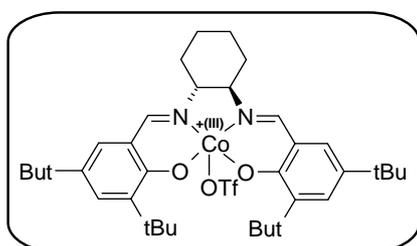
P<sub>f</sub> > 260°C

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale B, l'acide triflique (8,08 µL, 91,1 µmol, 1,1 éq.) est ajouté à une solution du (*S,S*)(Salen)Co(II) **1A** (50 mg, 82,8 µmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (1 mL) ouverte à l'air. Le mélange est agité pendant une heure. Le brut réactionnel est concentré sous vide partiel, repris à l'éther diéthylique (5 mL), lavé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (3 mL), puis de l'eau (3 mL). La phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentré sous vide partiel permet d'isoler le triflate de (*S,S*)(Salen)Co(III) **6A** (59,8 mg, 79,4 µmol) avec un rendement de **96%**.

---

Trifluorométhanesulfonate de (*S,S*)-(-)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediaminocobalt (III) **6B**

---



Masse molaire : 752,813 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute: C<sub>37</sub>H<sub>52</sub>CoF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

Aspect : poudre vert clair

P<sub>f</sub> > 260°C

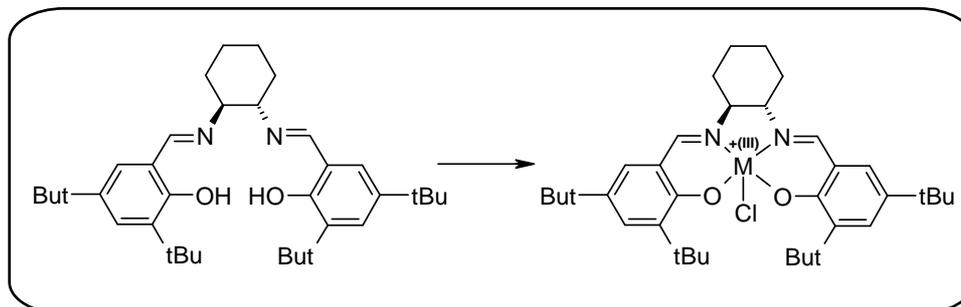
**Mode opératoire :** Selon la méthode générale B, l'acide triflique (8,08 µL, 91,1 µmol, 1,1 éq.) est ajouté à une solution du (*R,R*)(Salen)Co(II) **1B** (50 mg, 82,8 µmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (1 mL) ouverte à l'air. Le mélange est agité pendant une heure. Le brut réactionnel est concentré sous vide partiel, repris à l'éther diéthylique (5 mL), lavé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (3 mL), puis de l'eau (3 mL). La phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentré sous vide partiel permet d'isoler le triflate de (*R,R*)(Salen)Co(III) **6B** (59,8 mg, 79,4 µmol) avec un rendement de **96%**.

**Analyses pour 6A et 6B**

**v (cm<sup>-1</sup>):** 2951, 2867, 1738, 1610, 1525, 1459, 1435, 1408, 1384, 1360, 1338, 1319, 1269, 1253, 1201, 1167, 1028, 963, 929, 915, 869, 834, 812, 782, 770, 746, 713.

---

**Méthode générale C: fonctionnalisation directe des (*R,R*)- et (*S,S*)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediamines chirales**

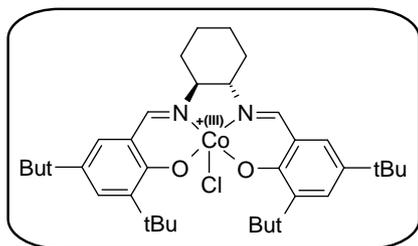


Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution dégazée du (*R,R*)- ou du (*S,S*)(Salen) (1 éq.) dans le tétrahydrofurane dégazé ( $C = 0,04 \text{ M}$ ) est ajouté le chlorure métallique (1,1 éq.). Le mélange est agité pendant 2 heures sous atmosphère inerte d'argon puis 3 heures sous oxygène atmosphérique. La phase organique diluée dans le dichlorométhane est lavée avec une solution aqueuse de chlorure d'ammonium puis de la saumure. Le brut réactionnel est séché sur sulfate de magnésium, filtré, puis concentré sous vide partiel. Une recristallisation à chaud dans l'acétonitrile fournit le ligand métallé énantio pur.

---

Chlorure de (*S,S*)-(+)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediaminocobalt  
(III) **7A**


---

Masse molaire : 639,196 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute: C<sub>36</sub>H<sub>52</sub>ClCoN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Aspect : poudre beige

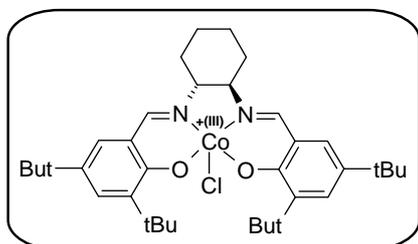
P<sub>f</sub> > 260°C

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale C, à une solution dégazée du (*S,S*)(Salen) (500 mg, 0,914 mmol, 1 éq.) dans le tétrahydrofurane dégazé (25 mL) est ajouté le chlorure de cobalt (II) hexahydraté (239 mg, 1,01 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est agité pendant 2 heures sous atmosphère inerte d'argon puis 3 heures sous oxygène atmosphérique. La phase organique diluée dans le dichlorométhane (20 mL) est lavée avec une solution aqueuse de chlorure d'ammonium (3 x 15 mL) puis de la saumure (15 mL). Le brut réactionnel est séché sur sulfate de magnésium, filtré, puis concentré sous vide partiel. Une recristallisation à chaud dans l'acétonitrile (7 mL) fournit le chlorure de (*S,S*)(Salen)Co(III) **7A** (391 mg, 0,612 mmol) est obtenu avec un rendement de **67%**.

---

Chlorure de (*R,R*)-(-)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediaminocobalt  
(III) **7B**


---

Masse molaire : 639,196 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute: C<sub>36</sub>H<sub>52</sub>ClCoN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Aspect : poudre beige

P<sub>f</sub> > 260°C

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale C, à une solution dégazée du (*R,R*)(Salen) (1g, 1,829 mmol, 1 éq.) dans le tétrahydrofurane dégazé (50 mL) est ajouté le chlorure de cobalt (II) hexahydraté (478 mg, 2,012 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est agité pendant 2 heures sous atmosphère inerte d'argon puis 3 heures sous oxygène atmosphérique. La phase organique diluée dans le dichlorométhane (40 mL) est lavée avec une solution aqueuse de chlorure d'ammonium (3 x 30 mL) puis de la saumure (30 mL). Le brut réactionnel est séché sur sulfate de magnésium, filtré, puis concentré sous vide partiel. Une recristallisation à chaud dans l'acétonitrile (14 mL) fournit le chlorure de (*R,R*)(Salen)Co(III) **7B** (798 mg, 1,25 mmol) est obtenu avec un rendement de **68%**.

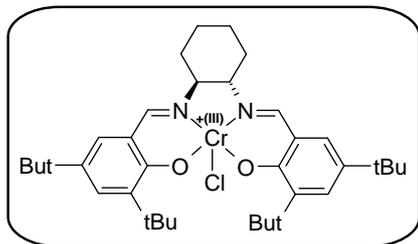
**Analyses pour 7A et 7B**

**v (cm<sup>-1</sup>):** 2950, 2936, 2907, 2864, 1629, 1594, 1527, 1467, 1449, 1437, 1402, 1390, 1361, 1323, 1268, 1252, 1240, 1202, 1173, 1135, 1085, 1037, 982, 976, 939, 897, 862, 827, 804, 772, 732, 711.

---

Chlorure de (*S,S*)-(+)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediaminochrome  
(III) **8A**


---

Masse molaire : 632,259 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute: C<sub>36</sub>H<sub>52</sub>CrCoN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Aspect : poudre beige

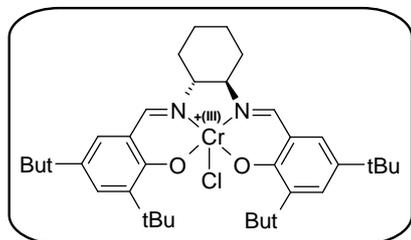
P<sub>f</sub> > 260°C

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale C, à une solution dégazée du (*S,S*)(Salen) (150 mg, 0,275 mmol, 1 éq.) dans le tétrahydrofurane dégazé (7 mL) est ajouté le chlorure de chrome (II) anhydre (37 mg, 0,303 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est agité pendant 2 heures sous atmosphère inerte d'argon puis 3 heures sous oxygène atmosphérique. La phase organique diluée dans le dichlorométhane (7 mL) est lavée avec une solution aqueuse de chlorure d'ammonium (3 x 5 mL) puis de la saumure (5 mL). Le brut réactionnel est séché sur sulfate de magnésium, filtré, puis concentré sous vide partiel. Une recristallisation à chaud dans l'acétonitrile (3 mL) fournit le chlorure de (*S,S*)(Salen)Cr(III) **8A** (111 mg, 0,176 mmol) est obtenu avec un rendement de **64%**.

---

Chlorure de (*R,R*)-(-)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediaminochrome  
(III) **8B**


---

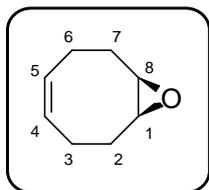
Masse molaire : 632,259 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute: C<sub>36</sub>H<sub>52</sub>CrCoN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Aspect : poudre beige

P<sub>f</sub> > 260°C

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale C, à une solution dégazée du (*R,R*)(Salen) (150 mg, 0,275 mmol, 1 éq.) dans le tétrahydrofurane dégazé (7 mL) est ajouté le chlorure de chrome (II) anhydre (37 mg, 0,303 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est agité pendant 2 heures sous atmosphère inerte d'argon puis 3 heures sous oxygène atmosphérique. La phase organique diluée dans le dichlorométhane (7 mL) est lavée avec une solution aqueuse de chlorure d'ammonium (3 x 5 mL) puis de la saumure (5 mL). Le brut réactionnel est séché sur sulfate de magnésium, filtré, puis concentré sous vide partiel. Une recristallisation à chaud dans l'acétonitrile (3 mL) fournit le chlorure de (*R,R*)(Salen)Cr(III) **8B** (109 mg, 0,173 mmol) est obtenu avec un rendement de **63%**.

**Analyses pour 8A et 8B**
 $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3610, 3420, 2950, 2866, 1619, 1531, 1434, 1390, 1322, 1253, 1169, 1031, 836, 785, 748.

**(Z)-(1*S*,8*R*)-9-Oxa-bicyclo[6.1.0]non-4-ène **9****Masse molaire : 124,180 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,65 (EP/AcOEt : 9/1)

**Mode opératoire :** Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution du 1,5-cyclooctadiène (20 g, 0,185 mol, 1 éq.) et de carbonate de sodium (117,64 g, 1,11 mol, 6 éq.) dans le dichlorométhane (560 mL) maintenue à 0°C est additionnée au goutte à goutte une solution d'acide peracétique (35% vol., 42,7 mL, 222 mmol, 1,2 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (500 mL) pendant 2 heures. Le mélange est agité pendant 8 heures à 0°C, puis 12 heures à température ambiante. L'eau (500 mL) est additionnée au mélange réactionnel. La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 250 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (200 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux transparent purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler le *méso*-époxyde **9** (22,480 g, 181 mmol) avec un rendement de **98%**.

**Analyses**

**v (cm<sup>-1</sup>):** 3003, 2906, 2887, 1655 (C=C), 1485, 1445, 1428, 1288, 1228 (C-O), 1669, 1099, 1039, 934, 862, 762, 743, 696.

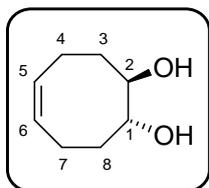
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 5,59 – 5,51 (m, 2H, H4, H5), 3,06 – 2,97 (m, 2H, H1, H8), 2,45 – 2,39 (m, 2H, CH), 2,15 – 2,08 (m, 2H, CH), 2,07 – 2,03 (m, 2H, CH) 2,03 – 1,96 (m, 2H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 128,6 (C4, C5), 56,2 (C1, C8), 27,8 (C2, C7), 23,4 (C3, C6).

---

 (-)-(Z)-(1R,2R)-Cyclooct-5-ène-1, 2-diol **10A**


---

Masse molaire : 142,196 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

Aspect : Cristaux translucides

P<sub>f</sub> < 40°CR<sub>f</sub> : 0,27 (EP/AcOEt : 6/4)

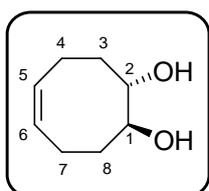
**Mode opératoire A :** Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution du *méso*-époxyde **9** (200 mg, 1,61 mmol, 1 éq.) dans l'acétate de (*S,S*)(Salen)Co(III) **2A** (53,4 mg, 81 μmol, 0,05 éq.) est ajoutée l'eau (29 μL, 1,61 mmol, 1 éq.). Le mélange est agité pendant 1 heure à 0°C puis 120 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est repris dans le dichlorométhane (20 mL) auquel est ajoutée l'eau (15 mL). La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane (3 x 15 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler dans l'ordre d'éluion le *méso*-époxyde **9** (114 mg, 0,92 mmol) et le diol énanti enrichi **10A** (50 mg, 0,35 mmol) avec un rendement de **22%**.

**ee: 87,5%**. Cond.: *n*-heptane/EtOH : 9/1, débit : 1 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy.</sub> = 380 psi, P<sub>max.</sub> = 420 psi, t<sub>R min.</sub> (*1S,2S*): 8,25 min, t<sub>R maj.</sub> (*1R,2R*): 9,34 min.

---

 (+)-(Z)-(1S,2S)-Cyclooct-5-ène-1,2-diol **10B**


---

Masse molaire : 142,196 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

Aspect : Cristaux translucides

P<sub>f</sub> < 40°CR<sub>f</sub> : 0,27 (EP/AcOEt : 6/4)

**Mode opératoire A :** Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution du *méso*-époxyde **9** (200 mg, 1,61 mmol) dans l'acétate de (*R,R*)(Salen)Co(III) **2B** (53,4 mg, 81 μmol) est ajoutée l'eau (29 μL, 1,61 mmol). Le mélange est agité pendant 1 heure à 0°C puis 120 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est repris dans le dichlorométhane (20 mL) auquel est ajoutée l'eau (15 mL). La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane (3 x 15 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler dans l'ordre d'éluion le *méso*-époxyde **9** (114 mg, 0,92 mmol) et le diol énanti enrichi **10B** (73 mg, 0,51 mmol) avec un rendement de **32%**.

**ee: 87,5 %.** Cond.: *n*-heptane/EtOH: 9/1, débit: 1 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy.</sub> = 380 psi, P<sub>max.</sub> = 420 psi, t<sub>R maj.</sub> (1*S*,2*S*): 7,18 min, t<sub>R min.</sub> (1*R*,2*R*): 9,55 min.

---

**Analyses pour 10A, 10B**

**v (cm<sup>-1</sup>):** 3362 (OH), 3014, 2964, 2861, 1651 (C=C), 1427, 1429, 1400, 1271, 1202, 1010, 994, 976, 947, 868, 732, 719.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 5,64 – 5,56 (m, 2H, H5, H6), 3,70 – 3,64 (m, 2H, H1, H2), 2,52 (s large, 2H, OH), 2,40 – 2,33 (m, 2H, CH), 2,19 – 2,14 (m, 2H, CH), 2,12 – 2,08 (m, 2H, CH), 1,63 – 1,55 (m, 2H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 129,3 (C5, C6), 73,9 (C1, C2), 33,4 (C3, C8), 22,7 (C4, C7).

---

## PARTIE II : SYNTHÈSE DE PRÉCURSEURS CHIRAUX BICYCLIQUES PAR VOIE ENZYMATIQUE

Nous avons envisagé une deuxième stratégie pour la préparation de diols bicycliques de type *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols monoprotégés, au départ de diols homochiraux énantiopurs **10A** et **10B** obtenus par désymétrisation d'un dérivé du *méso*-époxyde **9** (Schéma 73).

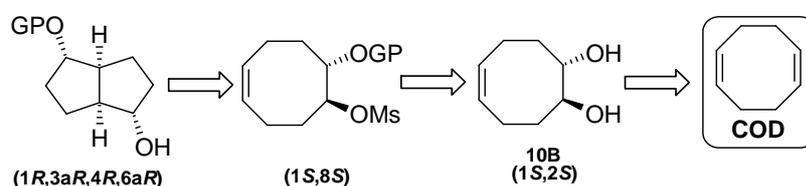


Schéma 74 : Schéma rétrosynthétique au départ du diol homochiral (Z)-(1S,2S)-cyclooct-5-ène-1,2-diol.

Par analogie avec la synthèse de la (+)-iridomyrmécine <sup>[252]</sup>, si l'une des fonctions du diol homochiral **10B** est convenablement protégée, tandis que l'autre est fonctionnalisée sous la forme d'un bon groupe partant, alors une cyclisation intramoléculaire assistée par la double liaison permettrait d'obtenir les diols bicycliques monoprotégés (Schéma 75).

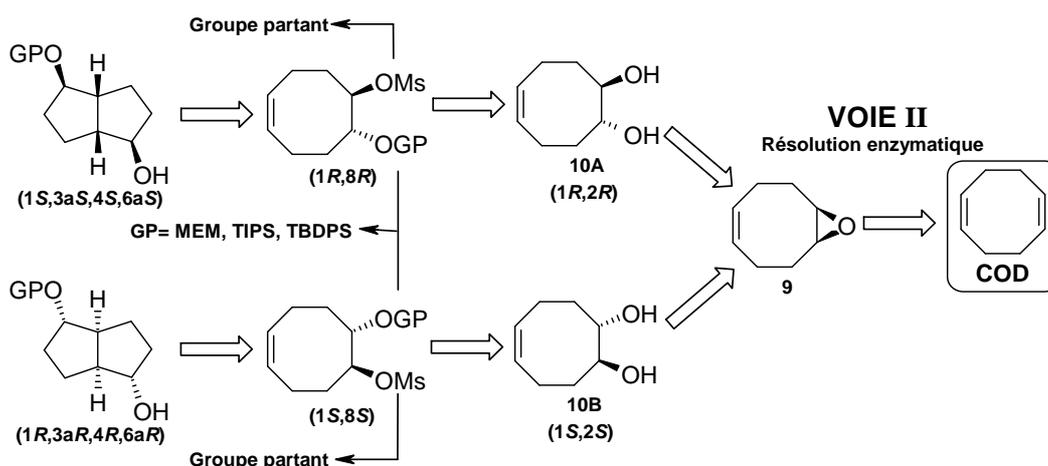


Schéma 75 : Stratégie pour la synthèse des *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols monoprotégés.

[252] Horikawa, T.; Norimine, Y.; Tanaka, M.; Sakai, K.; Suemune, H. Synthesis of Optically Active Bicyclo[3.3.0]octane Skeleton Using Transannular Reaction. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 17-21.

En appliquant cette stratégie aux deux diols homochiraux énantiopurs **10A** et **10B**, nous pouvons synthétiser des diols bicycliques de type *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols monoprotégés énantiopurs, précurseurs des *cis*-jasmonates de méthyle.

## II.1. Synthèse de diols cycliques homochiraux énantiopurs par réaction enzymatique

### II.1.1. Synthèse de précurseurs racémiques homochiraux

L'hydrolyse en milieu sulfurique aqueux du *méso*-époxyde **9** permet d'obtenir le mélange racémique **10** des diols homochiraux **10A** et **10B** avec un rendement de 65%. Le traitement de ce diol racémique par l'anhydride acétique dans la pyridine à 0°C permet d'isoler le diester racémique **11** avec un rendement de 94% (Schéma 75).

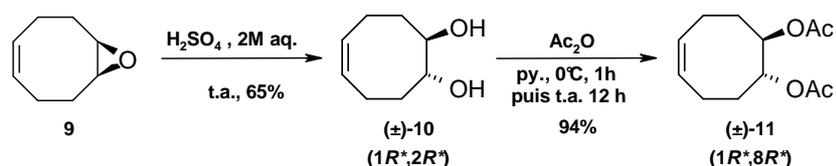


Schéma 76 : Hydrolyse acide du *méso*-époxyde et diacylation du diol racémique.

Le diol **10** ou le diester racémique **11** synthétisés pourront alors être désymétrisés respectivement par transestérification ou par hydrolyse énantiosélective, en présence d'une lipase.

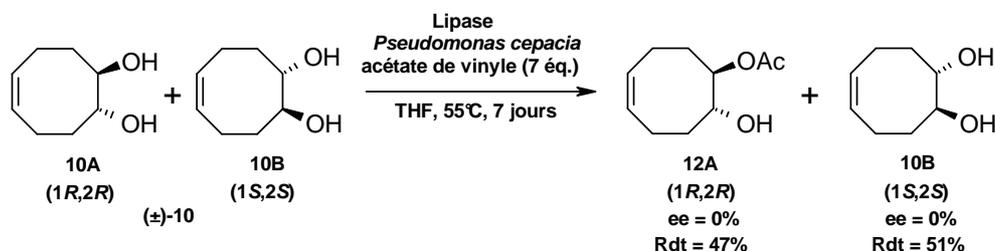
### II.1.2. Résolution enzymatique du (Z)-(1R\*,2R\*)-cyclooct-5-ène-1,2-diol ou de l'acétate de (Z)-(1R\*,8R\*)-8-acétoxy-cyclooct-4-ényle racémiques

A l'heure actuelle, l'utilisation des lipases supportées ou non pour une désymétrisation efficace de substrats racémiques constitue une méthodologie incontournable dans la panoplie du chimiste. Les lipases sont capables de catalyser de nombreuses réactions de transfert d'acyle (hydrolyse ou synthèse d'ester, transestérifications, transamidifications, etc.) et de rester sélectives même à des températures élevées [253,254,255].

[253] Lee, D.; Choi, Y. K.; Kim, M. J. Enhancing the enantioselectivity of lipase in transesterification by substrate matching: an enzyme memory based approach. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2553-2555.

[254] Ema, T.; Kageyama, M.; Korenaga, T.; Sakai, T. Highly enantioselective lipase-catalyzed reactions at high temperatures up to 120°C in organic solvent. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 3943-3947.

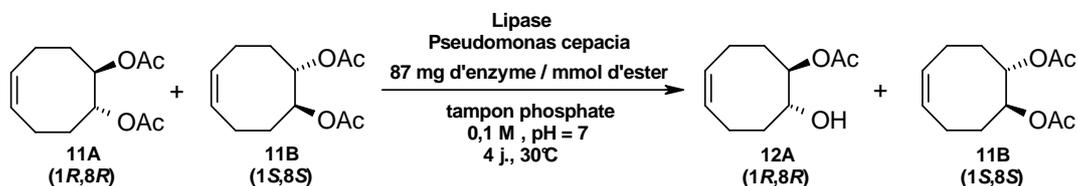
Nous avons dans un premier temps envisagé la résolution enzymatique du diol racémique **10** en milieu organique, par transestérification de l'acétate de vinyle, en présence de la lipase de *Pseudomonas cepacia* capable de travailler au sein du THF à une température de 55°C (Schéma 76).



**Schéma 77** : Essai de résolution du diol homochiral (*Z*)-(1*R*<sup>\*</sup>,2*R*<sup>\*</sup>)-cyclooct-5-ène-1,2-diol par transestérification de l'acétate de vinyle en présence de la lipase de *Pseudomonas cepacia*.

La réaction de transestérification de l'acétate de vinyle par le mélange racémique de diols **10A** et **10B** permet de synthétiser l'hydroxyester **12** correspondant. Cette réaction s'effectue avec de bons rendements, mais avec des excès énantiomériques quasiment nuls. Cette transestérification pourra être optimisée en travaillant à une température plus faible ou en présence d'une autre enzyme telle que la lipase B de *Candida antarctica* [256].

La lipase de *Pseudomonas cepacia* peut aussi travailler à l'interface biphasique en milieu aqueux. Afin d'obtenir les synthons chiraux énantio-purs, nous avons envisagé l'hydrolyse énantiosélective du diester racémique **11** à température ambiante, au sein d'un tampon phosphate à pH neutre en présence de l'enzyme. (Schéma 78).



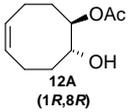
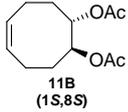
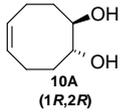
**Schéma 78** : Résolution enzymatique en milieu tamponné de l'acétate de (*Z*)-(1*R*<sup>\*</sup>,8*R*<sup>\*</sup>)-8-acétoxy-cyclooct-4-ényle racémique en présence de la lipase de *Pseudomonas cepacia*.

[255] Vallikivi, I.; Lille, Ü.; Lookene, A.; Metsala, A.; Sikk, P.; Tõugu, V.; Vija, H.; Villo, L.; Parve, O. Lipase action on some non-triglyceride substrates. *J. Mol. Catal. B-Enzym.* **2003**, *22*, 279-298.

[256] Ghanem, A. Trends in lipase-catalyzed asymmetric access to enantiomerically pure/enriched compounds. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1721-1754.

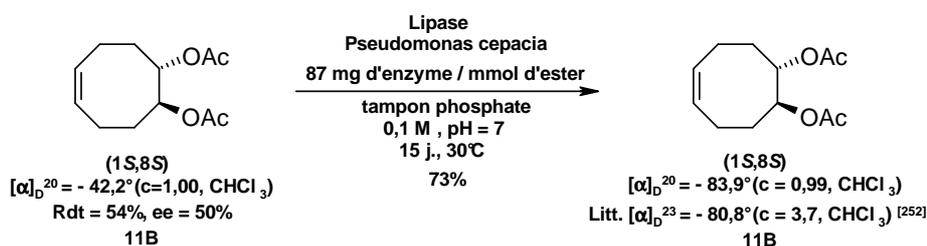
Les résultats obtenus pour l'hydrolyse énantiosélective du diester **11** sont consignés dans le tableau suivant (Tableau 10).

**Tableau 10 : Résultats obtenus pour l'hydrolyse enzymatique de l'acétate de (Z)-(1R\*,8R\*)-8-acétoxy-cyclooct-4-ényle racémique.**

Produits									
 12A (1R,8R)				 11B (1S,8S)			 10A (1R,2R)		
Données	Rdt	$[\alpha]_D^{20}$	ee	Rdt	$[\alpha]_D^{20}$	ee	Rdt	$[\alpha]_D^{20}$	ee
Exp.	34%	$[\alpha]_D^{20} = -6,0^\circ$ (c = 0,99, CHCl <sub>3</sub> )	>99%	54%	$[\alpha]_D^{20} = -42,2^\circ$ (c = 1,00, CHCl <sub>3</sub> )	50%	traces	-	-
Litt. [252]	34%	$[\alpha]_D^{23} = -2,5^\circ$ (c = 0,35, CHCl <sub>3</sub> )	>99%	54%	$[\alpha]_D^{23} = -40,4^\circ$ (c = 1,00, CHCl <sub>3</sub> )	50%	-		

L'hydrolyse énantiosélective du diester **11** en milieu tamponné à température ambiante permet d'isoler l'hydroxyester **12A** avec un rendement de 34% et un excès énantiomérique supérieur à 99%. Quant au diester **11B** énantioenrichi à 50% (excès énantiomérique déterminé après méthanolyse et comparaison au diol racémique), il est obtenu avec un rendement de 54%. Quelques traces du diol **10A** issu de l'hydrolyse de l'hydroxyester **12A** ont aussi été observées.

La résolution complète du diester **11B** énantioenrichi à 50% effectuée dans les mêmes conditions que précédemment, permet d'isoler le diester énantiopur **11B** avec un rendement de 73% [252] (Schéma 79).

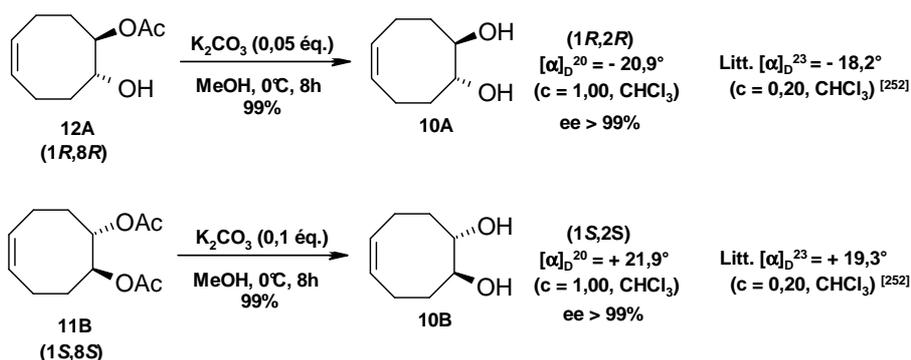


**Schéma 79 : Deuxième enrichissement énantiomérique du diester (1S,8S) par résolution enzymatique en milieu tamponné en présence de la lipase de *Pseudomonas cepacia*.**

Cette double réaction peut facilement être transposée à grande échelle puisque les derniers essais effectués ont porté sur la résolution enzymatique d'environ 18,5 g de diester racémique **11** pour la première étape. Cependant, le deuxième enrichissement énantiomérique

nécessite un temps de réaction assez long d'environ 15 jours. Ce temps de réaction pourra ultérieurement être diminué grâce à une étude par réaction sous champ micro-onde <sup>[257]</sup>.

Afin de déterminer avec certitude les pouvoirs rotatoires et les excès énantiomériques par comparaison au diol racémique **10**, les produits de la résolution enzymatique **12A** et **11B** ont ensuite été hydrolysés quantitativement par solvolysé méthanolique à 0°C en diols homochiraux **10A** et **10B** (Schéma 80).



**Schéma 80 : Hydrolyse de l'hydroxyester (1*R*,8*R*) et du diester (1*S*,8*S*) en diols homochiraux **10A** et **10B** par solvolysé méthanolique.**

Dans les deux cas, les excès énantiomériques des diols homochiraux **10A** et **10B** sont supérieurs à 99%. Maintenant que nous disposons des diols (*R,R*) et (*S,S*) énantio-purs authentiques, aisément préparables en grande quantité, nous pouvons envisager une séquence de réactions qui permettra de fonctionnaliser l'une des fonctions diols avec un bon groupe partant, tandis que l'autre sera protégée.

Pour cela, nous avons considéré une séquence réactionnelle où les diols homochiraux seraient dans un premier temps monoestérifiés (étape **A**), puis la deuxième fonction alcool libre serait protégée par un groupement qui sera utilisé pour le reste de la synthèse totale (étape **B**). Dans un dernier temps, l'hydrolyse du groupement ester puis la fonctionnalisation de l'alcool libre en bon groupe partant (étapes **C** et **D**) permettra d'effectuer les cyclisations intramoléculaires (étape **E**) (Schéma 81).

[257] De Souza, R. O. M. A.; Antunes, O. A. C.; Kroutil, W.; Kappe, C. O. Kinetic Resolution of *rac*-1-Phenylethanol with Immobilized Lipases : A Critical Comparison of Microwave and Conventional Heating Protocols. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6157-6162.

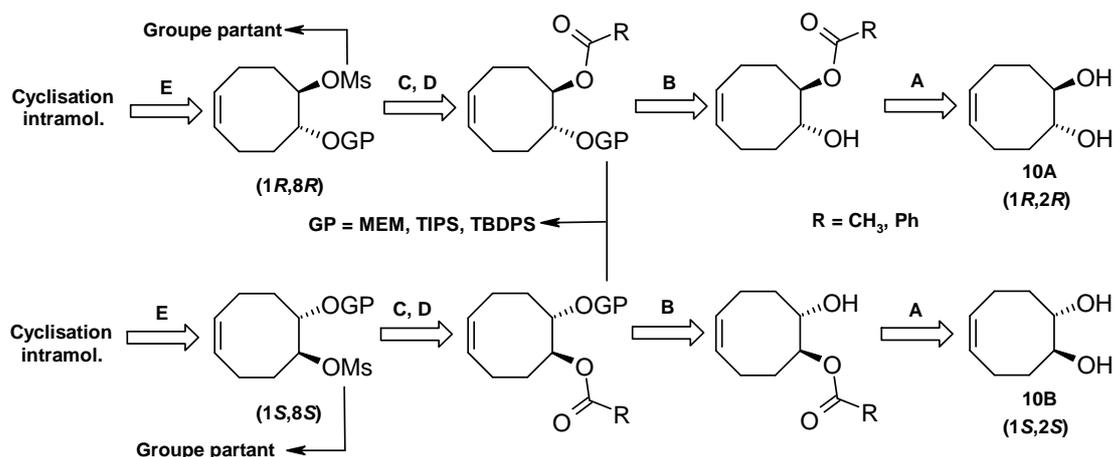


Schéma 81 : Rétrosynthèse pour la préparation des diols bifonctionnalisés avant la cyclisation intramoléculaire.

La monoestérification des diols **10A** et **10B** pouvant s'avérer peu sélective, nous avons opté pour l'utilisation de groupements benzoate et acétate afin de savoir lequel nous permettra de poursuivre la synthèse avec le meilleur rendement global. C'est donc par cette première étape A de monoestérification des diols énantiopurs que nous avons commencé.

## II.2. Monoestérification des (Z)-(1S,2S)- et (Z)-(1R,2R)-cyclooct-5-ène-1,2-diols énantiopurs

### II.2.1. O-monoacétylation du (Z)-(1S,2S)-cyclooct-5-ène-1,2-diol

L'ajout d'un équivalent d'anhydride acétique à une solution du diol homochiral **10B** dans la pyridine à  $-20^{\circ}\text{C}$  permet d'obtenir l'hydroxyester **12B** avec un rendement de 58%. Le faible pouvoir rotatoire d'hydroxyester **12B** synthétisé semble correspondre à celui de son énantiomère opposé, l'hydroxyester **12A** (cf. Schéma 78) obtenu lors de la résolution enzymatique (Schéma 82).

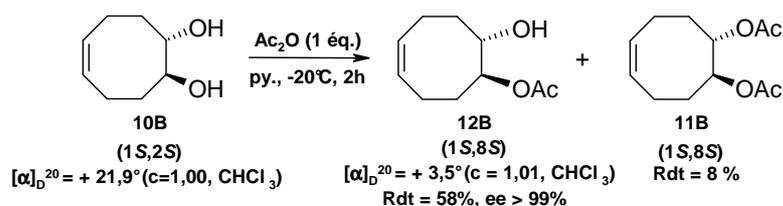


Schéma 82 : O-monoacétylation sélective du diol homochiral (1S,2S).

## II.2.2. *O*-monobenzoylation des (*Z*)-(*1S,2S*)- et (*Z*)-(*1R,2R*)-cyclooct-5-ène-1,2-diols

La *O*-monobenzoylation à 0°C en conditions alcalines des diols **10A** et **10B** dans le dichlorométhane par addition de bromure de benzoyle s'effectue avec d'excellents rendements de respectivement 97% et 91% (Schéma 83).

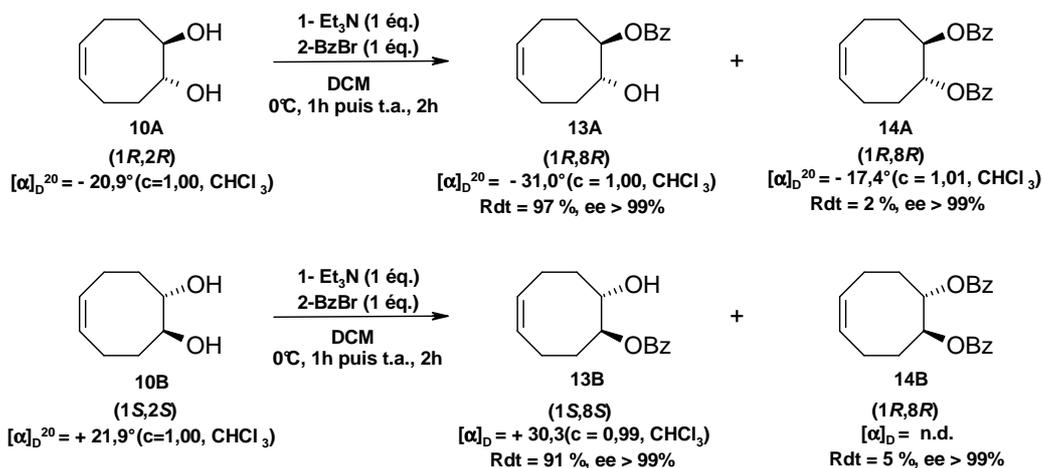
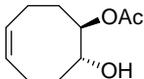
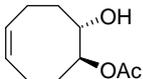
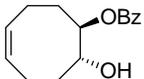
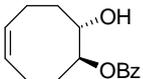


Schéma 83 : *O*-monobenzoylation sélective des (*Z*)-cyclooct-5-ène-1,2-diols homochiraux (*1S,2S*) et (*1R,2R*).

Un tableau récapitulatif présente les différents diols monoestérifiés obtenus au cours cette étape (Tableau 11).

Tableau 11 : Tableau récapitulatif des différents hydroxyesters (*1R,8R*) et (*1S,8S*) obtenus.

Produits	 <b>12A</b> ( <i>1R,8R</i> )	 <b>12B</b> ( <i>1S,8S</i> )	 <b>13A</b> ( <i>1R,8R</i> )	 <b>13B</b> ( <i>1S,8S</i> )
Rdt (dernière étape)	34%	58%	97%	91%
$[\alpha]_D^{20}$	-6,0° (c=0,99, CHCl <sub>3</sub> )	+3,5° (c=1,01, CHCl <sub>3</sub> )	-31,0° (c=1,00, CHCl <sub>3</sub> )	+30,3° (c=0,99, CHCl <sub>3</sub> )
ee	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%
Conditions op.	Résolution enzymatique	Ac <sub>2</sub> O (1 éq.) Py., -20°C, 2h	Et <sub>3</sub> N (1 éq.) BzBr (1 éq.) DCM, 0°C, 3h	

Nous disposons à présent de quatre hydroxyesters énantiopurs, deux en série *O*-acétate **12A** et **12B** et deux en série *O*-benzoate **13A** et **13B**. Une protection va permettre de préparer les synthons adéquats qui permettront de synthétiser les précurseurs des diols bicycliques énantiopurs.

### II.3. Protection des (Z)-(1S,2S)- et (Z)-(1R,2R)-cyclooct-5-ène-1,2-diols O-monoacétylés et O-monobenzoylés

Le groupement protecteur greffé lors de cette étape sera conservé jusqu'au bout de la synthèse totale, il convient donc de le choisir en fonction des conditions opératoires rencontrées dans les étapes suivantes. Les groupements MEM pouvant s'hydrolyser aisément en milieu acide non-aqueux (TFA, acide acétique chaud), d'autres groupements protecteurs de type silyle ont aussi été testés pour la protection: TIPS et TBDPS.

Leur résistance aux conditions acides et/ou basiques, la facilité de préparation et de déprotection des alcools O-silylés en font des groupements protecteurs de choix des alcools [258]. L'évaluation de ces trois groupements protecteurs permettra d'optimiser les rendements globaux de synthèse (Schéma 84).

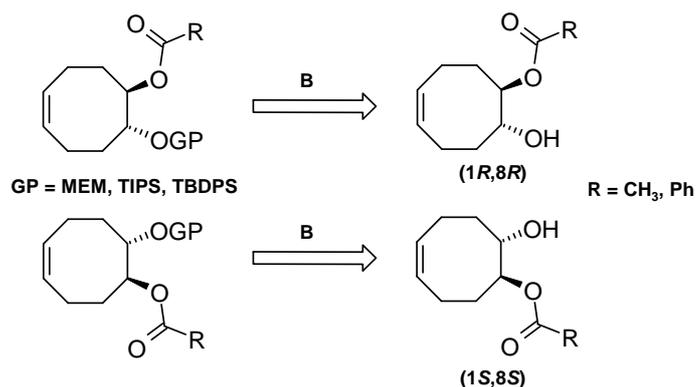


Schéma 84 : Méthodologie envisagée pour la préparation des précurseurs des hydroxycétones bicycliques protégées.

#### II.3.1. Stratégie alkyle : alkylation des (Z)-(1S,2S)- et (Z)-(1R,2R)-cyclooct-5-ène-1,2-diols O-monoacétylés

L'alkylation des hydroxyesters énantiopurs **12A** et **12B** dans le dichlorométhane à 0°C en conditions alcalines par addition de MEMCl permet de protéger la fonction alcool avec des rendements de 94 et 95% [259] (Schéma 85).

[258] Kociński, P. J. Protecting groups. 2005, 3rd Edition, Editions Georg Thieme Verlag, 679 pages.

[259] Domingo, V.; Silva, L.; Diéguez, H. R.; Arteaga, J. F.; Quílez del Moral, J. F.; Barrero, A. F. Enantioselective Total Synthesis of the Potent Anti-inflammatory (+)-Myrrhanol A. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 6151-6156.

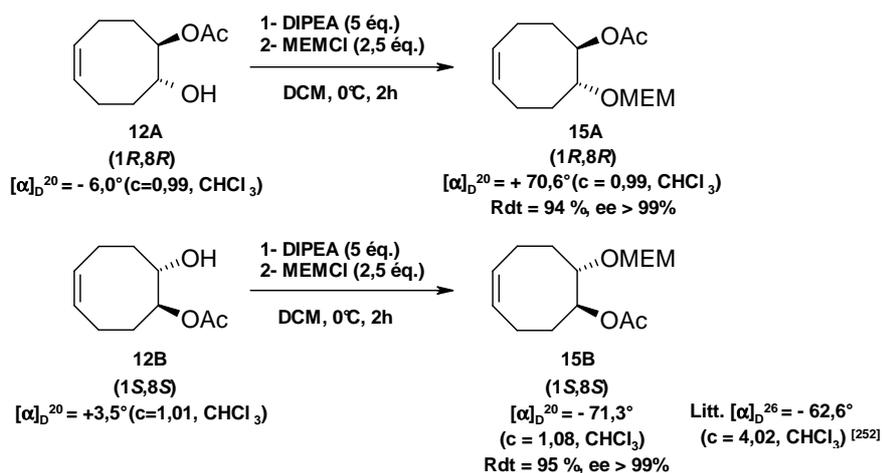


Schéma 85 : Alkylation des (Z)-(1*S*,2*S*)- et (Z)-(1*R*,2*R*)-cyclooct-5-ène-1,2-diols énantiopurs *O*-monoacétylés énantiopurs.

### II.3.2. Stratégie silyle : silylation des (Z)-(1*S*,2*S*)- et (Z)-(1*R*,2*R*)-cyclooct-5-ène-1,2-diols *O*-monoacétylés et *O*-monobenzoylés

Afin de moduler le groupement protecteur de la fonction alcool, nous avons effectué les silylations des diols *O*-monoacétylés **12A** et **12B** et *O*-monobenzoylés **13A** et **13B** énantiopurs au sein du DMF, à température ambiante, en présence d'imidazole, et d'un chlorosilane d'alkyle (Schéma 86).

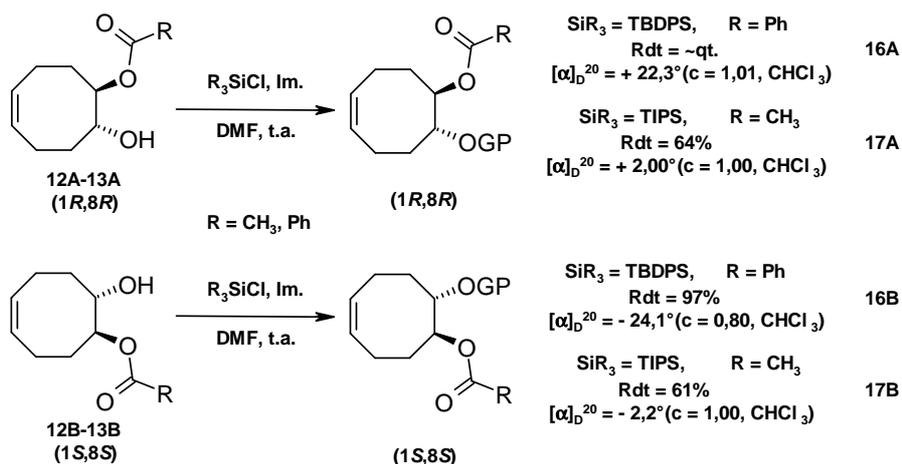


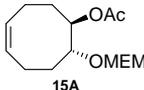
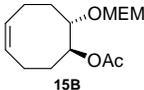
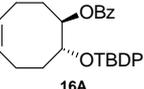
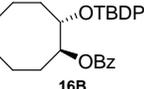
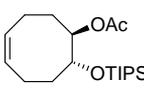
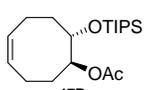
Schéma 86 : Silylation des esters de (Z)-(1*S*,2*S*)- et (Z)-(1*R*,2*R*)-cyclooct-5-ène-1,2-diols énantiopurs.

Les rendements observés pour la silylation des hydroxyesters *O*-benzoylés en **13A** et **13B** sont presque quantitatifs, ce qui n'est pas le cas pour les dérivés *O*-acétylés **12A** et **12B**.

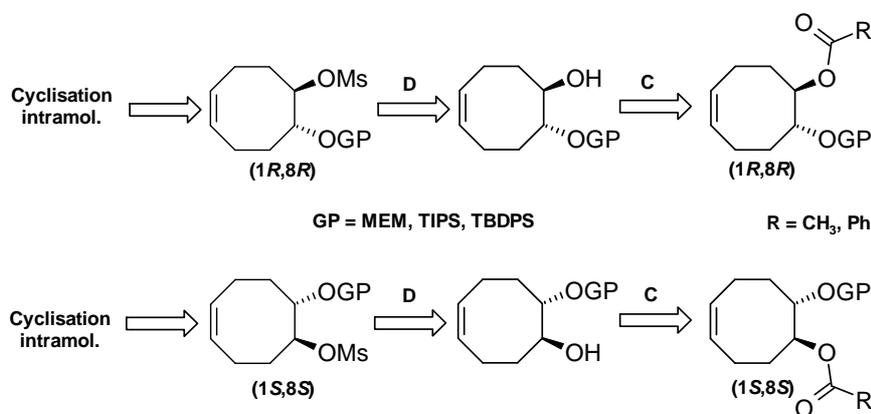
Un léger chauffage n'a pas permis d'améliorer le rendement. En utilisant la 2,6 lutidine (3 éq.) et le TIPSOTf (2,5 éq.) dans le dichlorométhane à 0°C, la silylation de l'hydroxyester **12A** *O*-acétylé s'effectue avec un rendement moyen de 53%.

Un récapitulatif des esters fonctionnalisés avec leurs groupements protecteurs respectifs est présenté dans le tableau suivant (Tableau 12).

**Tableau 12 : Tableau récapitulatif des différents hydroxyesters (1*R*,8*R*) et (1*S*,8*S*) protégés.**

GP	Conditions op.	Produits (1 <i>R</i> ,8 <i>R</i> )	Rdt	$[\alpha]_D^{20}$	ee	Produits (1 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )	Rdt	$[\alpha]_D^{20}$	ee
MEM	DIPEA (5éq.) MEMCl (2,5éq.) DCM, 0°C, 2h		94%	+70,6° (c = 0,99, CHCl <sub>3</sub> )	>99%		95%	-71,3° (c = 1,08, CHCl <sub>3</sub> )	>99%
TBDPS	Im. (2,5 éq.) TBDPSCl (1,5 éq.) DMF, t.a., 12 h		~qt.	+ 22,3° (c = 1,01, CHCl <sub>3</sub> )	-		97%	-24,1° (c = 0,80, CHCl <sub>3</sub> )	-
TIPS	Im. (2,5 éq.) TIPSCl (1,1 éq.) DMF, t.a., 12 h		64%	+ 2,0° (c = 0,99, CHCl <sub>3</sub> )	-		61%	-2,2° (c = 0,99, CHCl <sub>3</sub> )	-

Effectuer les cyclisations intramoléculaires nécessite la présence d'un bon groupe partant. A cette fin, les hydroxyesters silylés et alkylés **15A** à **17B** doivent être affranchis de leur fonction ester par hydrolyse ou réduction, puis fonctionnalisés selon l'étape D (Schéma 87).



**Schéma 87 : Stratégie de préparation des dérivés sulfonylés à partir des hydroxyesters (1*R*,8*R*) et (1*S*,8*S*) protégés.**

## II.4. Hydrolyse des esters de (Z)-8-hydroxy-cyclooct-4-ényles énantiopurs

### II.4.1. Hydrolyse des acétates de (Z)-(1S,2S)- et (Z)-(1R,2R)-8-hydroxy-cyclooct-4-ényles O-alkylés et O-silylés

La solvolysé méthanolique des hydroxyesters protégés **15A** et **15B** en conditions basiques à l'aide de carbonate de potassium au sein d'un minimum de méthanol anhydre permet d'obtenir les diols monoprotégés énantiopurs **18A** et **18B** avec des rendements de 99% et 96% (Schéma 88).

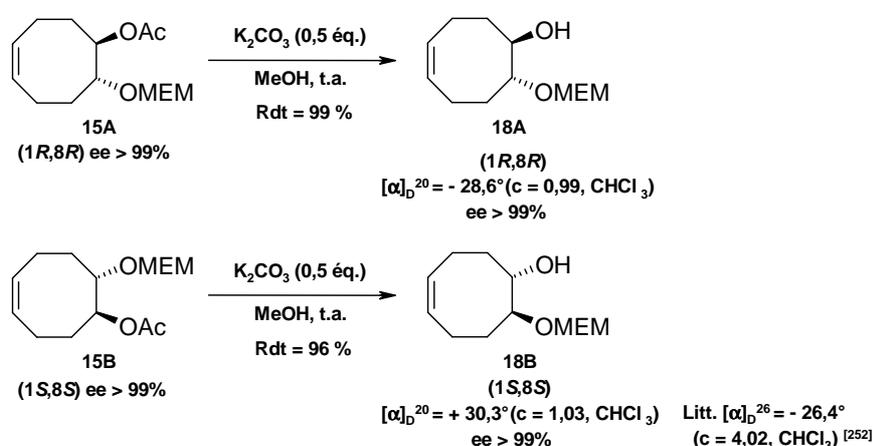


Schéma 88 : Méthanolyse des acétates de (Z)-(1S,8S)- et (Z)-(1R,8R)-8-hydroxy-cyclooct-4-ényles O-alkylés.

Dans des conditions opératoires identiques, les dérivés silylés **17A** et **17B** ne sont pas hydrolysés et restent stables, même après addition de 5 équivalents de carbonate de potassium. De même, l'utilisation d'une résine Dowex<sup>®</sup> 1×2 50-100 (forme Cl<sup>-</sup> échangée sur KOH) au sein du méthanol n'a pas donné de résultats. Quant à l'utilisation d'un équivalent d'une base forte tel que KOH, elle provoque la déprotection complète du silylester jusqu'à l'obtention du diol correspondant, malgré la bonne stabilité des groupements TIPS en conditions basiques (Schéma 89).

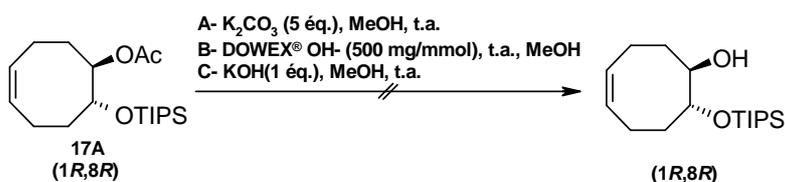


Schéma 89 : Essais d'hydrolyse de acétate de (Z)-(1R,8R)-8-hydroxy-cyclooct-4-ényles O-silylé.

### II.4.2. Réduction des benzoates de (Z)-(1S,2S)- et (Z)-(1R,2R)-8-hydroxy-cyclooct-4-ényles O-silylés

La déprotection des benzoates de (Z)-8-hydroxy-cyclooct-4-ényles O-silylés **16A** et **16B** s'effectue au sein du THF anhydre à basse température en présence de deux équivalents d'hydrure de diisobutylaluminium <sup>[260]</sup>. Les diols homochiraux monoprotégés **19A** et **19B** sont obtenus avec des rendements de 48% et 52% (Schéma 90).

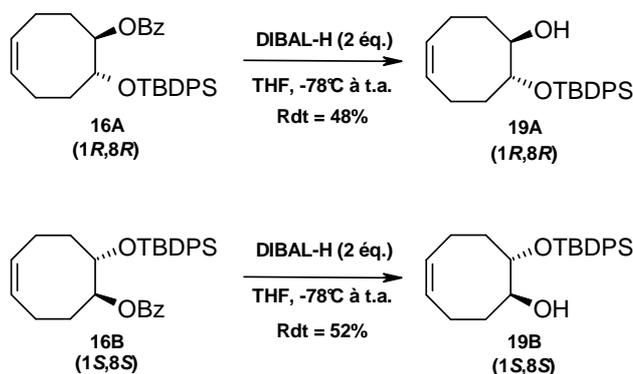
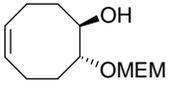
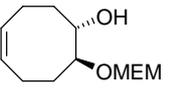
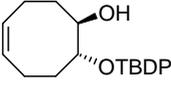
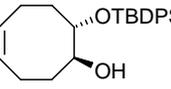


Schéma 90 : Réduction des benzoates de (Z)-(1S,2S)- et (Z)-(1R,2R)-8-hydroxy-cyclooct-4-ényles O-silylés en présence d'hydrure de diisobutylaluminium.

Le fait que le DIBAL-H provoque aussi une déprotection partielle du groupement silylé explique les rendements moyens observés. Le brut réactionnel est un mélange du produit d'hydrolyse cherché, de l'ester désilylé, et du diol cycloocténique. Un récapitulatif des diols monoprotégés (*R,R*) et (*S,S*) est présenté dans le tableau suivant (Tableau 13).

Tableau 13 : Tableau récapitulatif des diols (1R,2R) et (1S,2S) monoprotégés.

Produits	 18A (1R,8R)	 18B (1S,8S)	 19A (1R,8R)	 19B (1S,8S)
Rdt (dernière étape)	99%	96%	48%	52%
$[\alpha]_D^{20}$	-28,6° (c=0,99, CHCl <sub>3</sub> )	+30,3° (c=1,03, CHCl <sub>3</sub> )	-	
ee	>99%	>99%	-	
Conditions op.	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0,5 éq.), MeOH, t.a.		DIBAL-H (2 éq.), THF, -78°C à t.a.	

[260] McDonald, F. E.; Reddy, K. S.; Díaz, Y. Stereoselective Glycosylations of a Family of 6-Deoxy-1,2-glycals Generated by Catalytic Alkynol Cycloisomerization. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4304-4309.

Les deux alkoxyalcools **18A** et **18B** et silanyloxyalcools **19A** et **19B** cycliques insaturés peuvent maintenant être fonctionnalisés avec un bon groupement partant, afin de synthétiser ultérieurement les dérivés bicycliques par  $S_N2$  (Schéma 90).

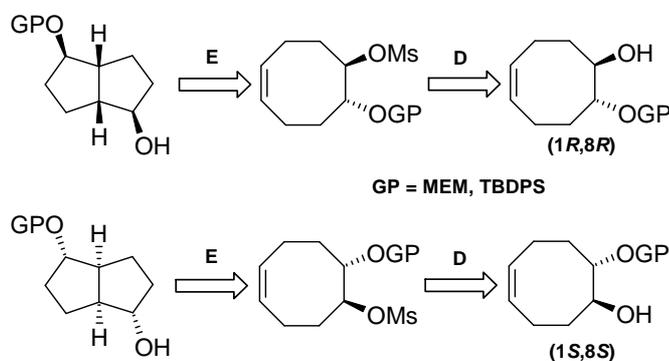


Schéma 91 : Stratégie de préparation des dérivés sulfonés à partir des diols homochiraux (*1R,2R*) et (*1S,2S*) monoprotégés.

## II.5. Méthanesulfonation

L'addition de chlorure de mésyle sur une solution de l'alcool secondaire **18A**, **18B**, **19A**, ou **19B** dans la pyridine à 0°C permet de sulfoner le diol monoprotégé avec des rendements variant de 85 à 95% pour les deux séries énantiopures (Schéma 92).

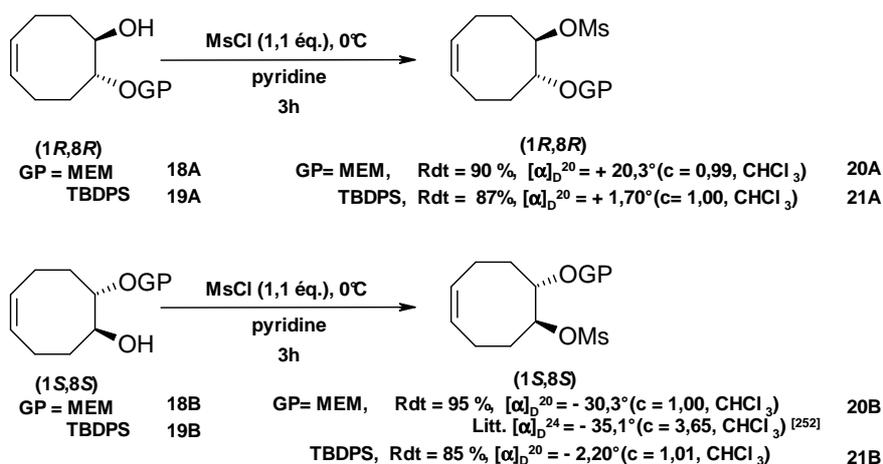


Schéma 92 : Méthanesulfonation des (*Z*)-(*1S,2S*)- et (*Z*)-(*1R,2R*)-8-hydroxy-cyclooct-4-ényles *O*-silylés et *O*-alkylés.

Les alcools sulfonyles **20A** à **21B** sont maintenant fonctionnalisés de telle sorte que le bon groupe partant mésyle pourrait permettre d'effectuer la cyclisation intramoléculaire par substitution nucléophile assistée par la double-liaison. Lors de cette cyclisation, la fonction alcool manquante pourrait être apportée par l'eau qui jouerait en partie le rôle de solvant.

## II.6. Réaction de $S_N2$ : préparation de nouveaux synthons bicycliques

En portant à reflux vigoureux pendant plus de 24 heures le dérivé mésylé énantiopur **20A** dans un mélange THF/H<sub>2</sub>O (1:1) en présence de carbonate de sodium, aucun produit de cyclisation n'a pu être identifié et le composé de départ reste inchangé (Schéma 93).

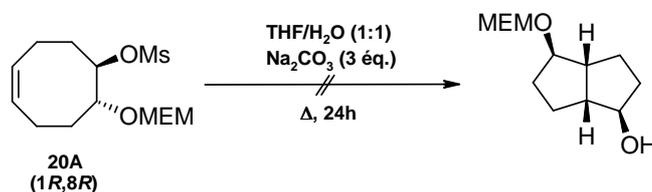


Schéma 93 : Essai de cyclisation intramoléculaire.

Nous avons donc envisagé la cyclisation intramoléculaire assistée sous champ micro-onde en système fermé sous pression, afin d'isoler ce nouveau précurseur bicyclique (Schéma 94).

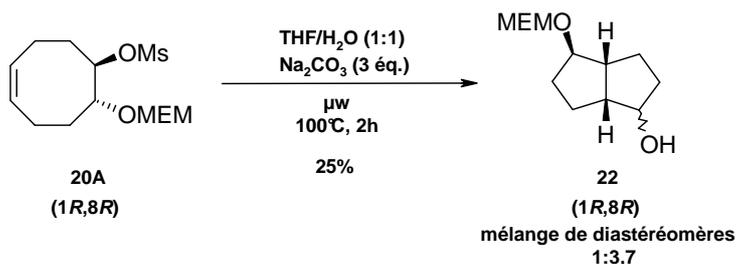
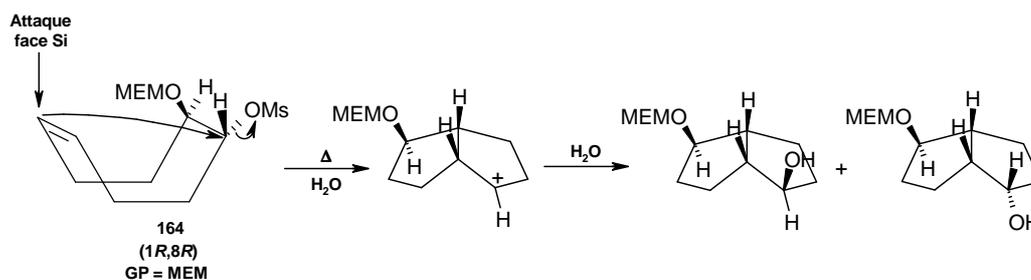


Schéma 94 : Cyclisation intramoléculaire du méthanesulfonate de (*Z*)-(*1R,8R*)-8-(2-méthoxy-éthoxyméthoxy)-cyclooct-4-ényle assistée par irradiation sous champ micro-ondes.

Après disparition complète du réactif, on obtient un mélange complexe de composés dont seuls 25% de diols monoprotégé **22** a pu être isolé et identifié. Cette cyclisation-élimination procède *via* une substitution nucléophile de type 2 avec une inversion complète de dont le mécanisme est le suivant (Schéma 95).



**Schéma 95** : Mécanisme possible de cyclisation intramoléculaire par élimination *via* une  $S_N2$ .

Ultérieurement, cette réaction de cyclisation pourra être optimisée grâce à l'utilisation d'autres systèmes de solvants polaires. Le groupement mésyle pourrait être remplacé par un groupement tosylo ou un halogène afin d'améliorer les rendements.

## II.7. Conclusion

Après une résolution enzymatique d'un dérivé du cycloocta-1,5-diène en présence de la lipase de *Pseudomonas cepacia*, les diols homochiraux **10A** et **10B** obtenus ont été bifonctionnalisés avec un groupement protecteur et bon groupe partant, enfin de procéder à l'étude de la réaction de cyclisation intramoléculaire assistée par la double-liaison. Les rendements globaux à partir du cycloocta-1,5-diène, le nombre d'étapes (chemin réactionnel le plus court) des dérivés les plus avancés de cette méthode de synthèse sont présentés dans le tableau récapitulatif suivant (Tableau 14).

**Tableau 14** : Récapitulatif des synthons bifonctionnalisés obtenus avec les diols homochiraux **10A** et **10B**.

GP	Série énantiopure 1				Série énantiopure 2				Produit de cyclisation		
	Rdt global	N° Mol.	Nb d'étapes	$[\alpha]_D^{20}$	Rdt global	N° Mol.	Nb d'étapes	$[\alpha]_D^{20}$	Rdt global	N° Mol.	Nb d'étapes
<b>MEM</b>	17%	<b>20A</b>	7	+ 20,3° (c=0,99, CHCl <sub>3</sub> )	12%	<b>20B</b>	10	-30,3° (c=1,00, CHCl <sub>3</sub> )	4%	<b>22</b>	8
<b>TBDPS</b>	8%	<b>21A</b>	9	+1,7° (c=0,51, CHCl <sub>3</sub> )	9%	<b>21B</b>	10	- 2,2° (c=0,50, CHCl <sub>3</sub> )	/		

Les premiers essais fructueux de cyclisation sur le dérivé mésylé **20A** devront ultérieurement être optimisés, notamment grâce aux dérivés silylés **21A** et **21B**, l'espoir étant qu'ils permettront d'obtenir de meilleurs rendements. Faute de temps, et vu le nombre d'étapes pour accéder à ces composés, nous n'avons pas pu étudier la réaction de cyclisation de ces dérivés. Un schéma récapitulatif des étapes de synthèses est proposé ci-dessous (Schéma 96).

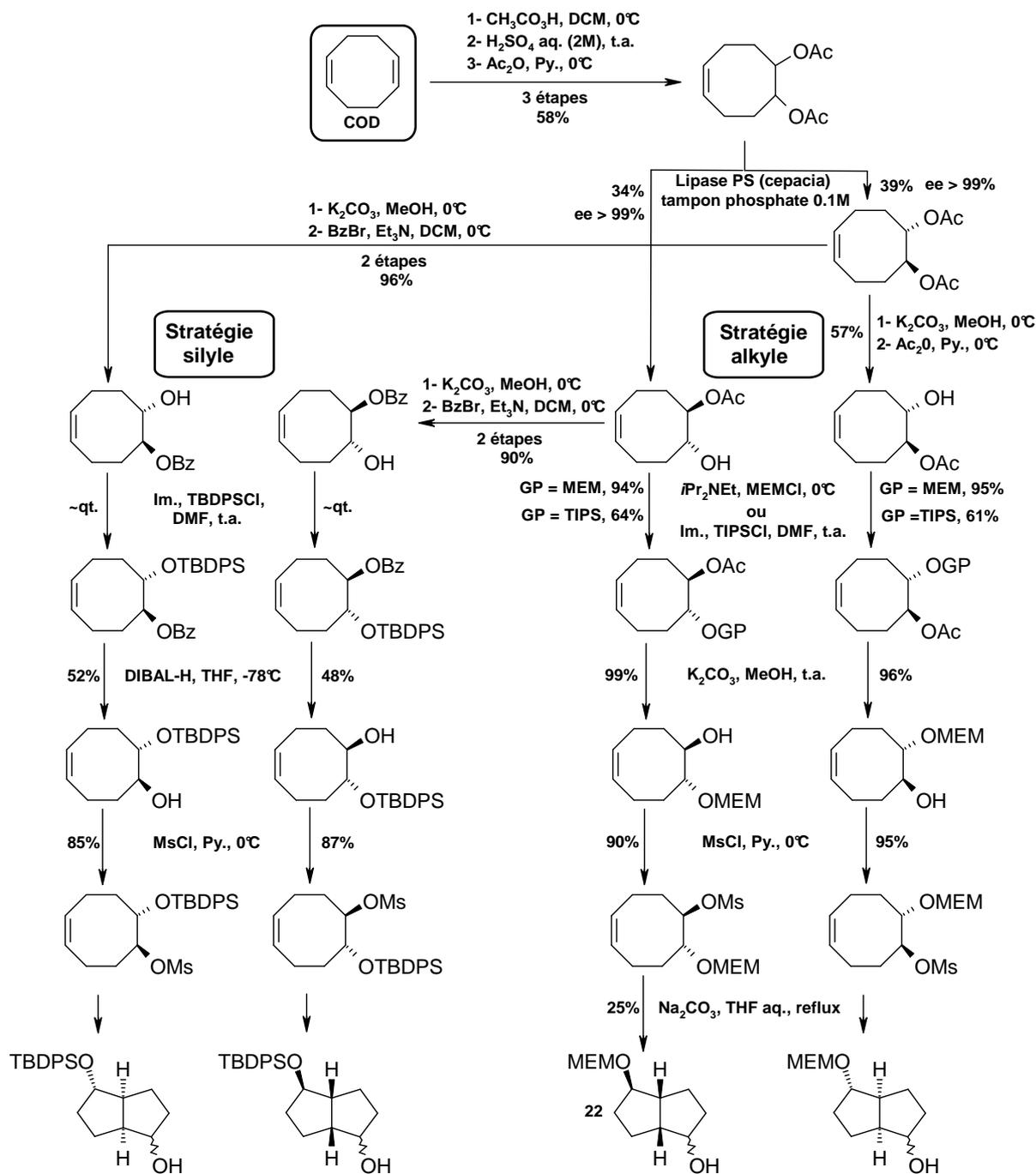


Schéma 96 : Schéma récapitulatif des précurseurs chiraux énantiopurs obtenus à partir des diols homochiraux (*R,R*) et (*S,S*).

Si les composés bicycliques sont obtenus avec de meilleurs rendements, la préparation des précurseurs de type hydroxycétone bicycliques sera alors mise en œuvre par oxydation du mélange des diastéréomères (Schéma 97).

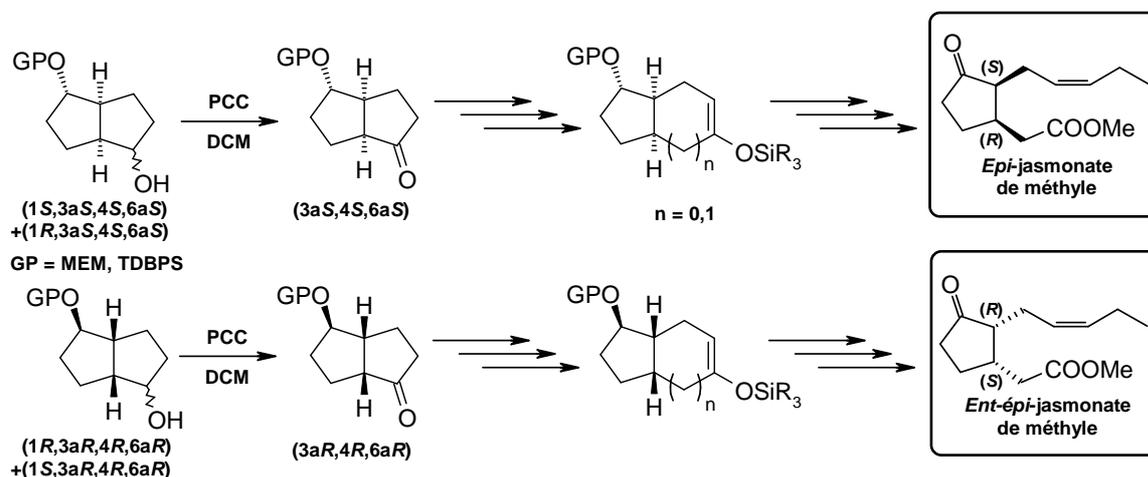


Schéma 97 : stratégie retenue pour accéder aux *cis*-jasmonates de méthyle énantiopurs à partir des *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols énantiopurs.

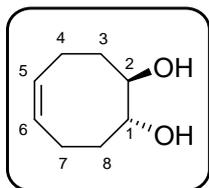
Cependant, cette stratégie de synthèse se révèle être peu économe en atomes en raison des étapes de protection/déprotection nécessaires pour accéder aux synthons métylés (cf. Tableau 14), précurseurs sur lesquels nous souhaitons nous concentrer pour effectuer la réaction de cyclisation intramoléculaire. Il nous a donc fallu envisager une dernière stratégie de synthèse qui nous permettrait d'accéder à des diols bicycliques énantiopurs de type *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols de manière plus directe, avec le moins d'étapes possibles, grâce à une métathèse pallado-catalysée du cycloocta-1,5-diène.

# **PARTIE EXPÉRIMENTALE**

---

**(±)-(Z)-(1R\*,2R\*)-cyclooct-5-ène-1,2-diol 10**

---

Masse molaire : 142,196 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,27 (EP/AcOEt : 6/4)

**Mode opératoire :** Sous atmosphère inerte d'argon, au *méso*-époxyde **9** (19,399 g, 156,4 mmol, 1 éq.) vigoureusement agité à température ambiante est ajoutée une solution aqueuse d'acide sulfurique 2M (86,1 mL, 172,1 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est agité pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 250 mL). Les phases organiques combinées sont successivement lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (100 mL), et de saumure (100 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler le diol racémique **10** (14,435 g, 101,5 mmol) avec un rendement de **65%**.

---

**Analyses**

**ee: 0 %.** Cond.: *n*-heptane/EtOH : 9/1, débit : 1 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy.</sub> = 380 psi, P<sub>max.</sub> = 420 psi, t<sub>R</sub> (1*S*,2*S*) : 7,18 min, t<sub>R</sub> (1*R*,2*R*) : 8,80 min.

**v (cm<sup>-1</sup>):** 3362 (OH), 3014, 2964, 2861, 1651 (C=C), 1427, 1429, 1400, 1271, 1202, 1010, 994, 976, 947, 868, 732, 719.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 5,64 – 5,56 (m, 2H, H5, H6), 3,70 – 3,64 (m, 2H, H1, H2), 2,52 (s large, 2H, OH), 2,40 – 2,33 (m, 2H, CH), 2,19 – 2,14 (m, 2H, CH), 2,12 – 2,08 (m, 2H, CH), 1,63 – 1,55 (m, 2H, CH).

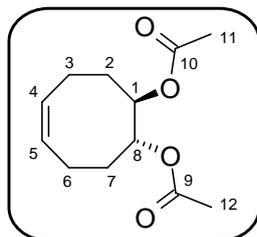
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 129,3 (C5, C6), 73,9 (C1, C2), 33,4 (C3, C8), 22,7 (C4, C7).

**SMHR:** analyse en EI. Masse théorique calculée pour C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 142,09938 ; m/z trouvé : 142,1001 (5 ppm).

---

**(±)-Acétate de (Z)-(1*R*\*,8*R*\*)-8-acétoxy-cyclooct-4-ényle **11****

---

Masse molaire : 226,269 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute: C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,38 (EP/AcOEt : 9/1)

**Mode opératoire :** Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution du (Z)-(1*R*\*,2*R*\*)-cyclooct-5-ène-1,2-diol racémique **10** (14,435 g, 101,5 mmol, 1 éq.) dans la pyridine (12,3 mL, 0,152 mol, 1,5 éq.) maintenue à 0°C est additionné au goutte à goutte l'anhydride acétique (20,1 mL, 213,2 mmol, 2,1 éq.). Le mélange réactionnel est agité pendant une heure puis ramené à température ambiante puis agité 12 heures. Au mélange réactionnel sont ajoutés une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M (150 mL), et l'acétate d'éthyle (200 mL), La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 150 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (100 mL), puis de saumure (100 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler le diester racémique **11** (21,595 g, 95,54 mmol) avec un rendement de **94%**.

---

**Analyses**

**v (cm<sup>-1</sup>):** 3016, 2938, 2866, 1732 (C=O), 1654 (C=C), 1431, 1370, 1226, 1244, 1032, 978, 946, 735, 722.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 5,70 – 5,62 (m, 2H, H4, H5), 5,15 – 5,09 (m, 2H, H1, H8), 2,47 – 2,40 (m, 2H, CH), 2,24 – 2,16 (m, 2H, CH), 2,09 – 2,02 (m, 2H, CH), 2,01 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,85 – 1,75 (m, 2H, CH).

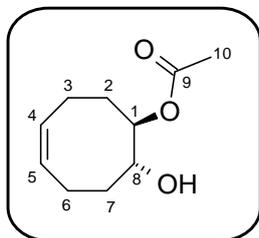
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 170,2 (C9, C10), 128,9 (C4, C5), 73,8 (C1, C8), 30,1 (C2, C7), 22,9 (C3, C6), 21,0 (C11, C12).

**SMHR:** analyse en EI. Masse théorique calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> [M-CH<sub>2</sub>CO]<sup>+</sup>: 184,10994 ; m/z trouvé : 184,1092 (3 ppm).

---

## Résolution enzymatique du ( $\pm$ )-acétate de (Z)-(1R\*,8R\*)-8-acétoxy-cyclooct-4-ényle **11**

### (-)-Acétate de (Z)-(1R,8R)-8-hydroxy-cyclooct-4-ényle **12A**



Masse molaire : 184,237 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,48 (EP/AcOEt : 6/4)

**Mode opératoire :** Sous atmosphère inerte d'argon, à une émulsion thermostatée à 30°C de l'acétate de (Z)-(1R\*,8R\*)-8-acétoxy-cyclooct-4-ényle racémique **11** (18,511 g, 81,81 mmol, 1 éq.) dans un tampon phosphate (240 mL) à 0,1M et pH = 7 est ajoutée la lipase de *Pseudomonas cepacia* (7,117 g, 87 mg/mmol de diester). Le mélange est agité pendant 96 heures. Le brut dilué avec une solution de saumure (100 mL) est extrait trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 250 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (150 mL), de saumure (100 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler dans l'ordre d'éluion, le diester énantioméri **11B** (9,996 g, 44,18 mmol) avec un rendement de **54%** et l'hydroxyester énantiopur **12A** (5,124 g, 27,81 mmol) avec un rendement de **34%**.

#### Analyses

$[\alpha]_D^{20}$ : - 6,0° (C = 0,99, CHCl<sub>3</sub>).

ee > **99 %**. Cond.: n-heptane/EtOH : 9/1, débit : 1 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy.</sub> = 380 psi, P<sub>max</sub> = 420 psi, t<sub>R</sub>(1R,8R): 5,76 min.

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3449 (OH), 3012, 2936, 1717 (C=O), 1654 (C=C), 1430, 1235 (C-O), 1030, 971, 933, 720.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 5,71 – 5,59 (m, 2H, H4, H5), 4,95 (td, J = 8,8, 3,9 Hz, 1H, H1), 3,90 (m, 1H, H8), 2,54 (s large, 1H, OH), 2,46 – 2,36 (m, 2H, CH), 2,26 – 2,11 (m, 4H, CH), 2,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,76 – 1,67 (m, 2H, CH).

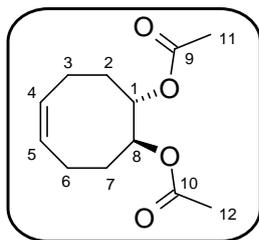
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 170,7 (C8), 129,5 (C5), 128,6 (C4), 77,2 (C1), 72,1 (C8), 32,7 (C7), 30,0 (C2), 22,8 (C3), 22,8 (C6), 21,2 (C10).

**SMHR:** analyse en EI. Masse théorique calculée pour C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> [M-CH<sub>2</sub>CO]<sup>+</sup>: 142,09938 ; m/z trouvé : 142,0993 (0 ppm).

---

 (-)-Acétate de (Z)-(1S,8S)-8-acétoxy-cyclooct-4-ényle **11B**


---

Masse molaire : 226,270 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute: C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,38 (EP/AcOEt : 9/1)[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : - 42,2° (C= 1,00, CHCl<sub>3</sub>).

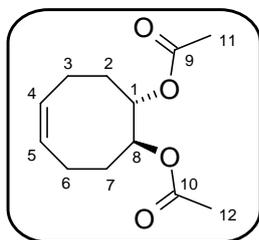
ee: 50 %. (Méthanololyse, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 0°C, **10B**, Rdt= 99%) puis cond.: *n*-heptane/EtOH : 9/1, débit : 1 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy.</sub> = 380 psi, P<sub>max.</sub> = 420 psi, t<sub>R maj.</sub> (1S,8S) : 8,10 min. t<sub>R min.</sub> (1R,8R) : 9,27 min.

**Résolution enzymatique de l'acétate de (Z)-(1R\*,8R\*)-8-acétoxy-cyclooct-4-ényle énantioenrichi 11B**


---

 (-)-Acétate de (Z)-(1S,8S)-8-acétoxy-cyclooct-4-ényle **11B**


---

Masse molaire : 226,270 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute: C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,38 (EP/AcOEt : 9/1)

**Mode opératoire :** A une émulsion thermostatée à 30°C de l'acétate de (Z)-(1S,8S)-8-acétoxy-cyclooct-4-ényle énantioenrichi **11B** (5,035 g, 22,25 mmol) dans un tampon phosphate (130 mL) à 0,1M et pH = 7 est additionnée la lipase de *Pseudomonas Cepacia* (1,936 g, 87 mg/mmol de diester). Le mélange est agité pendant 15 jours. De la saumure (50 mL) est ajouté au tampon. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 120 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (100 mL), de saumure (50 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler le diester énantipur **11B** (3,680 g, 16,26 mmol) avec un rendement de **73%**.

**Analyses**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : - 83,9° (C= 0,99, CHCl<sub>3</sub>).ν (cm<sup>-1</sup>): 3016, 2938, 2866, 1732 (C=O), 1654 (C=C), 1431, 1370, 1226, 1244, 1032, 978, 946, 735, 722.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 5,69 – 5,62 (m, 2H, H4, H5), 5,15 – 5,09 (m, 2H, H1, H8), 2,47 – 2,40 (m, 2H, CH), 2,24 – 2,16 (m, 2H, CH), 2,09 – 2,03 (m, 2H, CH), 2,01 (s, 6H, CH), 1,85 – 1,75 (m, 2H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 170,2 (C9, C10), 128,9 (C4, C5), 73,8 (C1, C8), 30,1 (C2, C7), 22,9 (C3, C6), 21,0 (C11, C12).

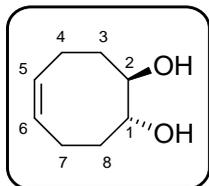
**SMHR:** analyse en EI. Masse théorique calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> [M-CH<sub>2</sub>CO]<sup>+</sup> : 184,10994 ; m/z trouvé : 184,1091 (4 ppm).

---

---

 (-)-(Z)-(1R,2R)-Cyclooct-5-ène-1, 2-diol **10A**


---

Masse molaire : 142,196 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

Aspect : Cristaux translucides

P<sub>f</sub> < 40°CR<sub>f</sub> : 0,27 (EP/AcOEt : 6/4)

**Mode opératoire:** Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution de l'hydroxyester énantiopur **12A** (3,185 g, 17,3 mmol, 1 éq.) dans le méthanol (10 mL) est ajouté le carbonate de potassium anhydre (119 mg, 0,86 mmol, 0,05 éq.). Le mélange est agité pendant 8 heures à 0°C. Le brut réactionnel est acidifié avec une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (10 mL). La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 80 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (50 mL), puis de saumure (50 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler le diol énantiopur **10A** (2,43 g, 17,1 mmol) avec un rendement de **99%**.

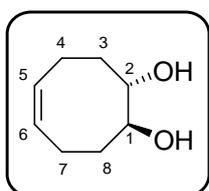
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: - 20,9° (C= 1,00, CHCl<sub>3</sub>).ee > **99 %**. Cond.: n-heptane/EtOH: 9/1, débit: 1 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy.</sub> = 380 psi, P<sub>max.</sub> = 420 psi, t<sub>R</sub> (1R,2R): 8,80 min.

**SMHR:** analyse en Q-Tof-2. Masse théorique calculée pour C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 165,08915 ; m/z trouvé : 165,0883 (5 ppm).

---

 (+)-(Z)-(1S,2S)-Cyclooct-5-ène-1,2-diol **10B**


---

Masse molaire : 142,196 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

Aspect : Cristaux translucides

P<sub>f</sub> < 40°CR<sub>f</sub> : 0,27 (EP/AcOEt : 6/4)

**Mode opératoire :** Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution du diester énantiopur **11B** (3,730 g, 16,5 mmol, 1 éq.) dans le méthanol (12 mL) est ajouté le carbonate de potassium anhydre (228 mg, 1,65 mmol, 0,1 éq.). Le mélange est agité pendant 8 heures à 0°C. Le brut réactionnel est acidifié avec une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (15 mL). La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 80 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (50 mL), puis de saumure (50 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux

purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler le diol énantiopur **10B** (2,320 g, 16,3 mmol) avec un rendement de **99%**.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 21,9° (C= 1,00, CHCl<sub>3</sub>).

ee > **99%**. Cond.: *n*-heptane/EtOH : 9/1, débit : 1 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy.</sub> = 380 psi, P<sub>max.</sub> = 420 psi, t<sub>R</sub> (1*S*,2*S*): 7,18 min.

SMHR: analyse en EI. Masse théorique calculée pour C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 142,09938 ; m/z trouvé : 142,0982 (8 ppm).

---

#### Analyses pour 10A et 10B

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3362 (OH), 3014, 2964, 2861, 1651 (C=C), 1427, 1429, 1400, 1271, 1202, 1010, 994, 976, 947, 868, 732, 719.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5,64 – 5,56 (m, 2H, H5, H6), 3,70 – 3,64 (m, 2H, H1, H2), 2,52 (s large, 2H, OH), 2,40 – 2,33 (m, 2H, CH), 2,19 – 2,14 (m, 2H, CH), 2,12 – 2,08 (m, 2H, CH), 1,63 – 1,55 (m, 2H, CH).

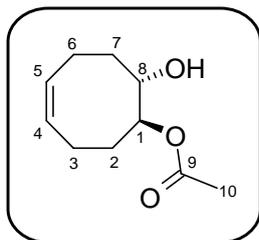
RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 129,3 (C5, C6), 73,9 (C1, C2), 33,4 (C3, C8), 22,7 (C4, C7).

---

---

 (+)-Acétate de (Z)-(1S,8S)-8-hydroxy-cyclooct-4-ényle **12B**


---

Masse molaire : 184,237 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,48 (EP/AcOEt : 6/4)

**Mode opératoire :** Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution du diol énantiopur **10A** (3,812 g, 26,81 mmol, 1 éq.) dans la pyridine (10 mL, 0,123 mol, 4,6 éq.) maintenue à -20°C est additionné au goutte à goutte l'anhydride acétique (2,5 mL, 26,85 mmol, 1 éq.). Le mélange est agité pendant deux heures à -20°C, puis agité 12 heures à température ambiante. Au brut réactionnel sont ajoutés, l'acétate d'éthyle (50 mL) et une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M (50 mL). La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'Acétate d'éthyle (3 x 70 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (70 mL), puis de saumure (70 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler dans l'ordre d'éluion le diester **11B** (510 mg, 2,25 mmol) avec un rendement de **8%** et l'hydroxyester énantiopur **12B** (2,849 g, 15,5 mmol) avec un rendement de **58%**.

---

**Analyses**

$[\alpha]_D^{20}$ : + 3,5° (C= 1,01, CHCl<sub>3</sub>).

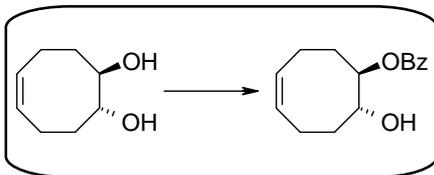
ee > **99%**. Cond.: *n*-heptane/EtOH: 9/1, débit: 1 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy.</sub> = 380 psi, P<sub>max.</sub> = 420 psi, t<sub>R</sub> (1S,8S): 5,69 min.

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3449 (OH), 3012, 2936, 1717 (C=O), 1654 (C=C), 1430, 1235 (C-O), 1030, 971, 933, 720.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 5,71 – 5,59 (m, 2H, H4, H5), 4,95 (td, *J* = 8,8, 3,9 Hz, 1H, H1), 3,90 (m, 1H, H8), 2,54 (s large, 1H, OH), 2,46 – 2,36 (m, 2H, CH), 2,26 – 2,11 (m, 4H, CH), 2,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,76 – 1,67 (m, 2H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 170,7 (C8), 129,5 (C5), 128,6 (C4), 77,2 (C1), 72,1 (C8), 32,7 (C7), 30,0 (C2), 22,8 (C3), 22,8 (C6), 21,2 (C10).

---

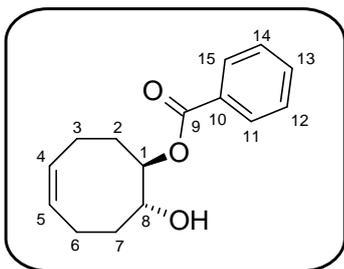
**Méthode générale D: *O*-monobenzoylation des cyclooct-5-ène-1,2-diols homochiraux énantiopurs**

Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution du diol énantiopur (1 éq.) dans le dichlorométhane (C = 0,3 M) maintenue à 0°C est ajoutée la triéthylamine (1 éq.) puis le bromure de benzoyle (1 éq.) au goutte à goutte. Le mélange est vigoureusement agité pendant une heure à 0°C puis deux heures à température ambiante. Au milieu réactionnel sont successivement ajoutés l'eau puis le dichlorométhane. La phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, de saumure, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler le diol monobenzoylé énantiopur.

---

 (-)-Benzoate de (Z)-(1R,8R)-8-hydroxy-cyclooct-4-ényle **13A**


---

Masse molaire : 246,302 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>

Aspect : cristaux translucides blancs

P<sub>f</sub> < 40°CR<sub>f</sub> : 0,65 (EP/AcOEt : 6/4)

**Mode opératoire :** Selon le méthode générale D, à une solution du (Z)-(1R,2R)-Cyclooct-5-ène-1,2-diol énantiopur **10A** (465 mg, 3,27 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (11 mL) maintenue à 0°C est ajoutée la triéthylamine (0,45 mL, 3,27 mmol, 1 éq.) puis le bromure de benzoyle (0,39 mL, 3,27 mmol, 1 éq.) au goutte à goutte. Le mélange est vigoureusement agité pendant une heure à 0°C puis deux heures à température ambiante. Au milieu réactionnel sont successivement ajoutés l'eau (30 mL) puis le dichlorométhane (50 mL). La phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane (3 x 60 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (40 mL), de saumure (40 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler dans l'ordre d'éluion le diester énantiopur **14A** (23 mg, 65 μmol) avec un rendement de **2%** et l'hydroxybenzoate énantiopur **13A** (782 mg, 3,17 mmol) avec un rendement de **97%**.

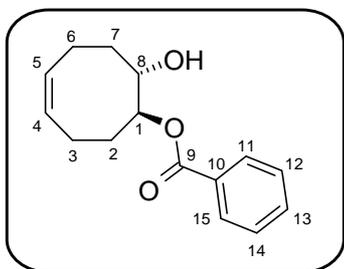
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: - 31,0° (C= 0,99, CHCl<sub>3</sub>).ee > **99%**. Cond.: n-heptane/EtOH : 9/1, débit : 1 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy.</sub> = 380 psi, P<sub>max.</sub> = 420 psi, t<sub>R</sub> (1R,8R): 19,12 min.

**SMHR:** analyse en Q-Tof-2. Masse théorique calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 269,11536 ; m/z trouvé : 269,1152 (1 ppm).

---

 (+)-Benzoate de (Z)-(1S,8S)-8-hydroxy-cyclooct-4-ényle **13B**


---

Masse molaire : 246,302 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>

Aspect : cristaux translucides blancs

P<sub>f</sub> < 40°CR<sub>f</sub> : 0,65 (EP/AcOEt : 6/4)

**Mode opératoire :** Selon le méthode générale D, à une solution du (Z)-(1S,2S)-Cyclooct-5-ène-1,2-diol **10B** (600 mg, 4,23 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (14 mL) maintenue à 0°C est ajoutée la triéthylamine (0,59 mL, 4,23 mmol, 1 éq.) puis le bromure de benzoyle (0,5 mL, 4,23 mmol, 1 éq.) au goutte à goutte. Le mélange est

vigoureusement agité pendant une heure à 0°C puis deux heures à température ambiante. Au milieu réactionnel sont successivement ajoutés l'eau (40 mL) puis le dichlorométhane (65 mL). La phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane (3 x 60 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (50 mL), de saumure (50 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler dans l'ordre d'éluion le diester énantio pur **14B** (77 mg, 0,22 mmol) avec un rendement de **5%**, et l'hydroxyester énantio pur **13B** (938 mg, 3,81 mmol) avec un rendement de **91%**.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 30,3° (C= 1,01, CHCl<sub>3</sub>).

ee > **99%**. Cond.: *n*-heptane/EtOH : 9/1, débit : 1 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy.</sub> = 380 psi, P<sub>max.</sub> = 420 psi, t<sub>R</sub> (1S,8S): 10,41 min.

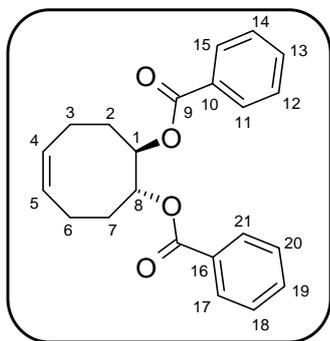
#### Analyses pour 13A et 13B

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3527 (OH), 2988, 2939, 2914, 2891, 1693 (C=O), 1657 (C=C) 1599, 1484, 1449, 1340, 1317, 1300, 1277, 1225, 1122, 1058, 1020, 950, 905, 722, 712.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,07 – 8,04 (m, 2H, H11, H15), 7,60 – 7,55 (m, 1H, H13), 7,47 – 7,43 (m, 2H, H12, H14), 5,76 – 5,64 (m, 2H, H4, H5), 5,26 (td, *J* = 8,5, 3,7 Hz, 1H, H8), 4,09 (td, *J* = 8,8, 3,7 Hz, 1H, H1), 2,54 – 2,44 (m, 2H, CH), 2,31 – 2,16 (m, 4H, CH), 2,10 (s large, 1H, OH), 1,94 – 1,77 (m, 2H, CH).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 166,5 (C9), 133,3 (C13), 130,4 (C10), 129,9 (C11, C15), 129,8 (C12, C14), 129,1 (C5), 128,6 (C4), 78,0 (C8), 72,4 (C1), 32,9(C2), 30,1(C7), 23,0 C6), 22,9 (C3).

#### (-)-Benzoate de (Z)-(1*R*,8*R*)-8-benzoxycyclooct-4-ényle **14A**



Masse molaire : 350,408 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>

Aspect : cristaux translucides blancs

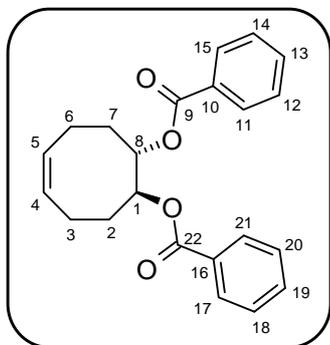
R<sub>f</sub> : 0,86 (EP/AcOEt : 6/4)

$[\alpha]_D^{20}$ : - 17,4° (C= 0,99, CHCl<sub>3</sub>).

ee > **99%**. Cond.: *n*-heptane/EtOH : 9/1, débit : 1 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy.</sub> = 380 psi, P<sub>max.</sub> = 420 psi, t<sub>R</sub> (1*R*,8*R*): 3,78 min.

**SMHR:** analyse en Q-Tof-2. Masse théorique calculée pour  $C_{22}H_{22}O_4Na$   $[M+Na]^+$  : 373,14158 ; m/z trouvé : 373,1414 (0 ppm).

(+)-Benzoate de (Z)-(1*S*,8*S*)-8-benzoxy-cyclooct-4-ényle **14B**



Masse molaire : 350,408 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>

Aspect : cristaux translucides blancs

R<sub>f</sub> : 0,86 (EP/AcOEt : 6/4)

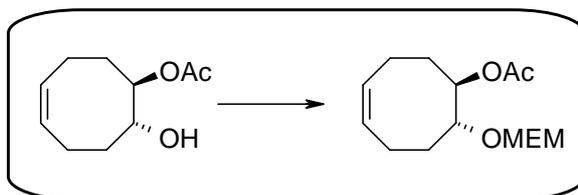
ee > 99%. Cond. : *n*-heptane/EtOH : 9/1, débit : 1 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy.</sub> = 380 psi, P<sub>max</sub> = 420 psi, t<sub>R</sub>(1*S*,8*S*): 3,02 min.

**Analyses pour 14A et 14B**

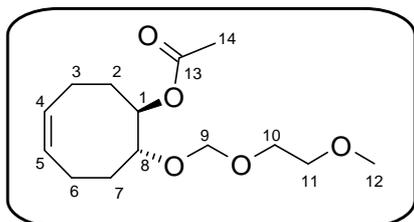
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3018, 2929, 1716 (C=O), 1601 (C=C), 1584, 1452, 1315, 1273, 1178, 1106, 1068, 1027, 970, 709.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,88 – 7,85 (m, 4H, H11, H15, H17, H21), 7,42 – 7,38 (m, 4H, H13, H19), 7,27 – 7,23 (m, 6H, H12, H14, H18, H20), 5,81 – 5,73 (m, 2H, H4, H5), 5,58 – 5,51 (m, 2H, H1, H8), 2,60 – 2,53 (m, 2H, CH), 2,36 – 2,27 (m, 2H, CH), 2,26 – 2,18 (m, 2H, CH), 2,08 – 1,99 (m, 2H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 166,1 (C9, C22), 132,9 (C13, C19), 130,8 (C10, C16), 130,2 (C11, C15, C17, C21), 129,7 (C12, C14, C18, C20), 128,31 (C4, C5), 74,5 (C1, C8), 30,41, 23,0 (C3, C6).

**Méthode générale E: Alkylation des acétates de (Z)-8-hydroxy-cyclooct-4-ényle  
homochiraux énantiopurs**

Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution de l'hydroxyacétate énantiopur (1 éq.) dans le dichlorométhane (C = 0,26 M) maintenue à 0°C sont additionnés la diisopropyléthylamine (5 éq.) puis le 1-chlorométhoxy-2-méthoxy-éthane (2,5 éq.) au goutte à goutte sur une durée d'une heure. Le mélange est agité 30 minutes à 0°C puis 12 heures à température ambiante. Au brut réactionnel sont ajoutés l'acétate d'éthyle et une solution de saumure. La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler l'alkylester énantiopur.

**(+)-Acétate de (Z)-(1R,8R)-8-(2-méthoxy-éthoxyméthoxy)-cyclooct-4-ényle 15A**Masse molaire : 272,337 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>

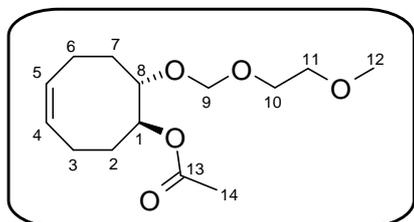
Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,25 (EP/AcOEt : 9/1)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale E, à une solution de l'acétate de (Z)-(1R,8R)-8-hydroxy-cyclooct-4-ényle énantiopur **12A** (4,816 g, 26,1 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (100 mL) maintenue à 0°C sont additionnés la diisopropyléthylamine (22,8 mL, 130,7 mmol, 5 éq.) puis le 1-chlorométhoxy-2-méthoxy-éthane (7,4 mL, 65,35 mmol, 2,5 éq.) au goutte à goutte sur une durée d'une heure. Le mélange est agité 30 minutes à 0°C puis 12 heures à température ambiante. Au brut réactionnel sont ajoutés l'acétate d'éthyle (70 mL) et une solution de saumure (70 mL). La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 70 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (150 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler l'alkylester énantiopur **15A** (6,692 g, 24,6 mmol) avec un rendement de **94%**.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : + 70,6° (C= 0,99, CHCl<sub>3</sub>).ee > **99%**. Cond. : *n*-heptane/EtOH : 9/1, débit : 1 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy</sub> = 380 psi, P<sub>max</sub> = 420 psi, t<sub>R</sub>(1R,8R): 2,60 min.

**SMHR:** analyse en Q-Tof-2. Masse théorique calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 295,15214 ; m/z trouvé : 295,1517 (2 ppm).

**(-)-Acétate de (Z)-(1S,8S)-8-(2-méthoxy-éthoxyméthoxy)-cyclooct-4-ényle 15B**Masse molaire : 272,337 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,25 (EP/AcOEt : 9/1)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale E, à une solution de l'acétate de (Z)-(1S,8S)-8-hydroxy-cyclooct-4-ényle énantiopur **12B** (2,6 g, 14,11 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (54 mL) maintenue à 0°C sont additionnés la diisopropyléthylamine (12,3 mL, 70,56 mmol, 5 éq.) puis le 1-chlorométhoxy-2-méthoxy-éthane (4 mL, 35,28 mmol, 2,5 éq.) au goutte à goutte sur une durée d'une heure. Le mélange est agité 30 minutes à 0°C puis 12 heures à température ambiante. Au brut réactionnel sont ajoutés l'acétate d'éthyle (40 mL) et une

solution de saumure (40 mL). La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 40 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (80 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler l'alkylester énantiopur **15B** (3,666 g, 13,46 mmol) avec un rendement de **95%**.

$[\alpha]_D^{20}$ : - 71,3° (C= 1,08, CHCl<sub>3</sub>).

ee > **99%**. Conditions : *n*-heptane/EtOH : 9/1, débit : 1 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy.</sub>= 380 psi, P<sub>max.</sub>= 420 psi, *t<sub>R</sub>* (1S,8S): 3,14 min.

---

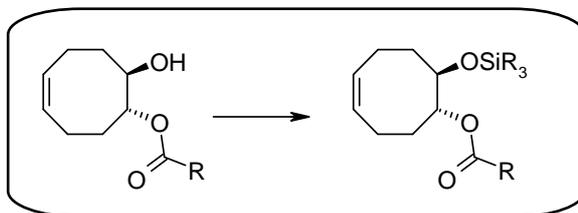
#### Analyses pour 15A et 15B

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2927, 2883, 1733 (C=O), 1448, 1371, 1236, 1200, 1169, 1050, 851, 722, 667.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 5,67 – 5,57 (m, 2H, H4, H5), 5,08 (td, *J* = 8,8, 3,9 Hz, 1H, H1), 4,75 – 4,70 (m, 2H, H9), 3,88 (td, *J* = 8,8, 3,9 Hz, 1H, H8), 3,77 – 3,62 (m, 2H, H10), 3,56 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H, H11), 3,40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 2,42 (m, 2H, CH), 2,23 – 2,12 (m, 2H, CH), 2,11 – 2,06 (m, 2H, CH), 2,03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, OAc), 1,83 – 1,67 (m, 2H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 170,2 (C13), 129,2 (C4), 128,6 (C5), 95,2 (C9), 77,5 (C1), 75,7 (C8), 72,0 (C11), 66,9 (C10), 59,0 (C12), 30,6 (C7), 30,2 (C2), 23,1 (C6), 23,0(C3), 21,1 (C14).

---

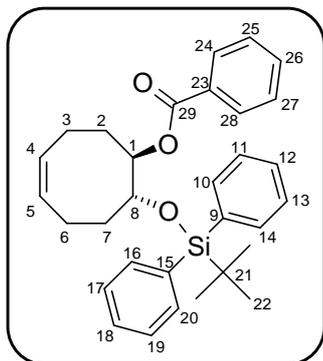
**Méthode générale F: silylation des acétates et benzoates de (Z)-8-hydroxy-cyclooct-4-ényle homochiraux énantiopurs**

Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution de l'hydroxyacétate ou de l'hydroxybenzoate énantiopur (1 éq.) dans le *N,N'*-diméthylformamide (C = 1 M) à température ambiante est ajouté l'imidazole (2,5 éq.) puis le chloroalkylsilane (1,1 ou 1,5 éq.). Le mélange est agité pendant 12 heures. Après addition d'une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique et d'acétate d'éthyle, le mélange réactionnel est agité 30 minutes. La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis de la saumure, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler le silylester énantiopur.

---

 (+)-Benzoate de (Z)-(1R,8R)-8-(*tert*-butyl-diphényl-silanyloxy)-cyclooct-4-ényle **16A**


---

Masse molaire : 484,701 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Si

Aspect : huile transparente visqueuse

R<sub>f</sub> : 0,75 (EP/AcOEt : 9/1 ; Vanilline, UV)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale F, à une solution de l'hydroxybenzoate énantiopur **13A** (500 mg, 2,03 mmol, 1 éq.) dans le *N,N*'-diméthylformamide (2 mL) à température ambiante est ajouté l'imidazole (346 mg, 5,07 mmol, 2,5 éq.) puis le *tert*-butyl-chloro-diphényl-silane (837 mg, 3,05 mmol, 1,5 éq.). Le mélange est agité pendant 12 heures. Après addition d'une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (10 mL) et d'acétate d'éthyle (20 mL), le mélange réactionnel est agité 30 minutes. La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (30 mL) puis de la saumure (30 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler le silylester énantiopur **16A** (983 mg, 2,03 mmol) avec un rendement quantitatif.

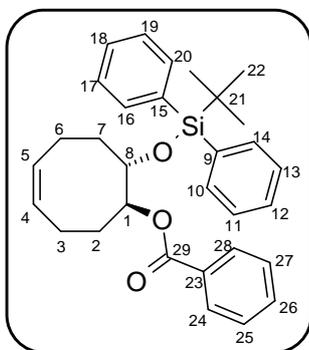
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : + 22,3° (C= 1,01, CHCl<sub>3</sub>).

**SMHR:** analyse en Q-Tof-2. Masse théorique calculée pour C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>NaSi [M+Na]<sup>+</sup> : 507,23314 ; m/z trouvé : 507,2327 (1 ppm).

---

 (-)-Benzoate de (Z)-(1S,8S)-8-(*tert*-butyl-diphényl-silanyloxy)-cyclooct-4-ényle **16B**


---

Masse molaire : 484,701 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Si

Aspect : huile transparente visqueuse

R<sub>f</sub> : 0,75 (EP/AcOEt : 9/1 ; vanilline, UV)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale F, à une solution de l'hydroxybenzoate énantiopur **13B** (392 mg, 1,59 mmol, 1 éq.) dans le *N,N'*-diméthylformamide (1,6 mL) à température ambiante est ajouté l'imidazole (271 mg, 3,98 mmol, 2,5 éq.) puis le *tert*-butyl-chloro-diphényl-silane (655 mg, 2,39 mmol, 1,5 éq.). Le mélange est agité pendant 12 heures. Après addition d'une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (7 mL) et d'acétate d'éthyle (15 mL), le mélange réactionnel est agité 30 minutes. La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 15 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (20 mL) puis de la saumure (20 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler le silylester énantiopur **16B** (748 mg, 1,54 mmol) avec un rendement de **97%**.

$[\alpha]_D^{20}$ : - 24,1° (C = 0,80, CHCl<sub>3</sub>).

---

#### Analyses pour 16A et 16B

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3070, 3013, 2930, 2891, 2857, 1714 (C=O), 1602 (C=C), 1587, 1471, 1450, 1427, 1389, 1361, 1313, 1271, 1175, 1110, 1082, 1068, 1026, 937, 864, 822, 784, 739, 699.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H24, H28), 7,65 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H, H10, H14), 7,61 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H, H16, H20), 7,48 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H26), 7,43 – 7,32 (m, 6H, H11, H12, H13, H17, H18, H19), 7,29 – 7,24 (m, 2H, H25, H27), 5,64 – 5,55 (m, 2H, H4, H5), 5,38 (td, *J* = 7,7, 3,6 Hz, 1H, H1), 4,28 (td, *J* = 7,7, 3,6 Hz, 1H, CH), 2,59 – 2,49 (m, 1H, CH), 2,36 – 2,24 (m, 2H, CH), 2,23 – 2,13 (m, 1H, CH), 2,00 – 1,91 (m, 1H, CH), 1,88 – 1,68 (m, 3H, CH), 0,95 (s, 9H, *t*Bu).

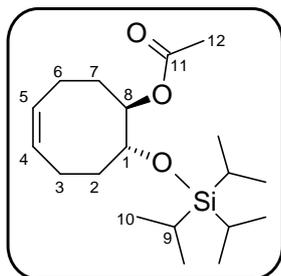
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 165,9 (C29), 136,0 (C10, C14), 135,9 (C16, C20), 134,5 (C9), 133,9 (C15), 132,5 (C26), 130,9 (C23), 129,7 (C11, C13, C17, C19), 129,6 (C12), 129,5 (C18), 128,8 (C24, C28), 128,1 (C25, C27), 127,5 (C4), 127,4 (C5), 76,6 (C1), 73,3 (C8), 32,5 (C7), 30,1 (C2), 26,8 (C22), 23,2 (C3), 22,4 (C6), 19,1 (C21).

---

---

 (+)-Acétate de (Z)-(1*R*,8*R*)-8-triisopropylsilyloxy-cyclooct-4-ényle **17A**


---

Masse molaire : 340,573 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>19</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,84 (EP/AcOEt : 9/1 ; Vanilline)

**Mode opératoire A :** Selon la méthode générale F, à une solution de l'hydroxyacétate énantiopur **12A** (810 mg, 4,40 mmol, 1 éq.) dans le *N,N'*-diméthylformamide (4,4 mL) à température ambiante est ajouté l'imidazole (748 mg, 11 mmol, 2,5 éq.) puis le chlorotriisopropylsilane (933 mg, 4,84 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est agité pendant 12 heures. Après addition d'une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (10 mL) et d'acétate d'éthyle (20 mL), le mélange réactionnel est agité 30 minutes. La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (30 mL) puis de la saumure (30 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler le silylester énantiopur **17A** (960 mg, 2,82 mmol) avec un rendement de **64%**.

**Mode opératoire B :** Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution de l'hydroxyacétate énantiopur **12A** (654 mg, 3,55 mmol, 1 éq.) et de la 2,6-lutidine (1,24 mL, 10,66 mmol, 3 éq.) à 0°C dans le dichlorométhane (10 mL) est ajouté le triflate de triisopropylsilyle (2,39 mL, 8,88 mmol, 2,5 éq.). Le mélange est agité pendant 1 heure à 0°C puis 12 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est traité avec de l'eau (20 mL) puis extrait au dichlorométhane (3 x 30 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (40 mL), puis de la saumure (35 mL), séchées sur sulfate de magnésium, et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler le dérivé silylé énantiopur **17A** (640 mg, 1,88 mmol) avec un rendement de **53%**.

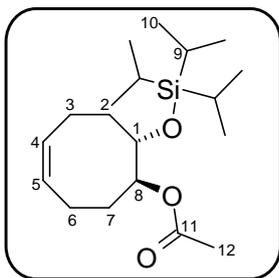
$[\alpha]_D^{20}$  : + 2,0° (C= 0,99, CHCl<sub>3</sub>).

**SMHR :** analyse en Q-Tof-2. Masse théorique calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>NaSi [M+Na]<sup>+</sup> : 363,23314 ; m/z trouvé : 363,2332 (0 ppm).

---

 (-)-Acétate de (Z)-(1*S*,8*S*)-8-triisopropylsilyloxy-cyclooct-4-ényle **17B**


---

Masse molaire : 340,583 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>19</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,84 (EP/AcOEt : 9/1)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale F, à une solution de l'hydroxyacétate **12B** (135 mg, 0,73 mmol, 1 éq.) dans le *N,N'*-diméthylformamide (0,7 mL) à température ambiante est ajouté l'imidazole (124 mg, 1,83 mmol, 2,5 éq.) puis le chlorotriisopropylsilane (155 mg, 0,81 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est agité pendant 12 heures. Après addition d'une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (5 mL) et d'acétate d'éthyle (10 mL), le mélange réactionnel est agité 30 minutes. La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (15 mL) puis de la saumure (15 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler le silylester énantiopur **17B** (152 mg, 0,44 mmol) avec un rendement de **61%**.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : - 2,2° (C= 0,99, CHCl<sub>3</sub>).

---

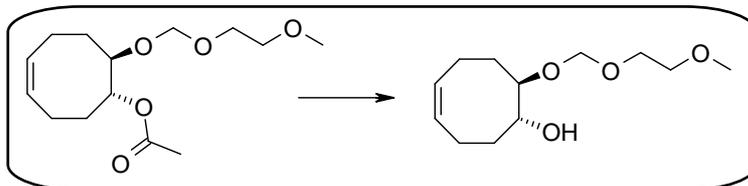
**Analyses pour 17A et 17B**

**v (cm<sup>-1</sup>):** 2942, 2891, 2865, 1741 (C=O), 1462, 1382, 1367, 1237, 1161, 1080, 1046, 1012, 996, 939, 917, 882, 818, 775, 731, 675.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 5,67 – 5,56 (m, 2H, H4, H5), 5,07 – 4,99 (m, 1H, H8), 4,21 – 4,08 (m, 1H, H1), 2,57 – 2,47 (m, 1H, CH), 2,39 – 2,30 (m, 1H, CH), 2,25 – 2,17 (m, 1H, CH), 2,15 – 2,03 (m, 3H, CH), 2,02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, OAc) 1,83 – 1,65 (m, , 2H, CH), 1,05 (s, 21H, (*i*Pr)<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 170,5 (C11), 129,3 (C5), 128,6 (C4), 76,8 (C8), 72,4 (C1), 33,2 (C2), 29,8 (C7), 23,3 (C6), 22,6 (C3), 21,3 (C12), 18,0 (C9), 12,2 (C10).

---

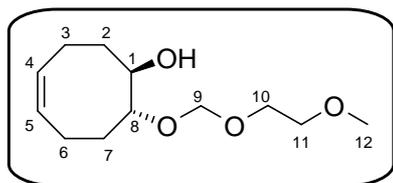
**Méthode F: Méthanolyse des acétates de (Z)-8-hydroxy-cyclooct-4-ényle *O*-alkylés homochiraux énantiopurs**

Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution de l'alkylester énantiopur (1 éq.) dans le méthanol (C = 1,5 M) est ajouté carbonate de potassium (0,5 éq.) en petites portions. Le mélange est agité pendant 12 heures à température ambiante. Au brut réactionnel sont ajoutés l'eau et l'acétate d'éthyle. La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis de la saumure, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: EP/AcOEt: 6/4) permet d'isoler l'alcool énantiopur.

---

 (-)-(Z)-(1R,8R)-8-(2-Méthoxy-éthoxyméthoxy)-cyclooct-4-énol **18A**


---

Masse molaire: 230,301 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute: C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,29 (PE/AcOEt : 6/4, vanilline)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale F, à une solution de l'alkylester énantiopur **15A** (6,285 g, 23,1 mmol, 1 éq.) dans le méthanol (15 mL) est ajouté carbonate de potassium (1,596 g, 11,55 mmol, 0,5 éq.) en petites portions. Le mélange est agité pendant 12 heures à température ambiante. Au brut réactionnel sont ajoutés l'eau (50 mL) et l'acétate d'éthyle (50 mL). La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois à l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (120 mL), puis de la saumure (100 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: EP/AcOEt: 6/4) permet d'isoler l'alcool énantiopur **18A** (5,229 g, 22,7 mmol) avec un rendement de **99%**.

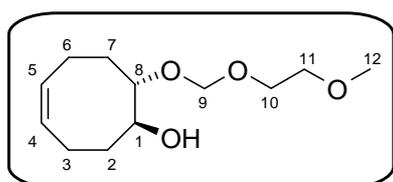
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: - 28,6° (C= 0,99, CHCl<sub>3</sub>).ee > **99%**, Cond.: n-heptane/EtOH : 9/1, débit : 1 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy</sub> = 380 psi, P<sub>max</sub> = 420 psi, t<sub>R</sub> (1R,8R): 11,72 min.

**SMHR:** analyse en Q-Tof-2. Masse théorique calculée pour C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 253,14158 ; m/z trouvé : 253,1415 (0 ppm).

---

 (+)-(Z)-(1S,8S)-8-(2-Méthoxy-éthoxyméthoxy)-cyclooct-4-énol **18B**


---

Masse molaire: 230,301 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute: C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,29 (PE/AcOEt : 6/4, vanilline)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale F, à une solution de l'alkylester énantiopur **15B** (3,328 g, 12,2 mmol, 1 éq.) dans le méthanol (8,1 mL) est ajouté carbonate de potassium (844 mg, 6,12 mmol, 0,5 éq.) en petites portions. Le mélange est agité pendant 12 heures à température ambiante. Au brut réactionnel sont ajoutés l'eau (30 mL) et l'acétate d'éthyle (30 mL). La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois à l'acétate d'éthyle (3 x 30 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (60 mL), puis de la saumure (50 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: EP/AcOEt: 6/4) permet d'isoler l'alcool énantiopur **18B** (2,695 g, 11,7 mmol) avec un rendement de **96%**.

$[\alpha]_D^{20}$ : +30,3° (C= 1,03, CHCl<sub>3</sub>).

ee > 99%. Cond.: *n*-heptane/EtOH : 9/1, débit : 1 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy</sub> = 380 psi, P<sub>max</sub> = 420 psi, t<sub>R</sub> (1S,8S): 5,83 min.

---

**Analyses pour 18A et 18B**

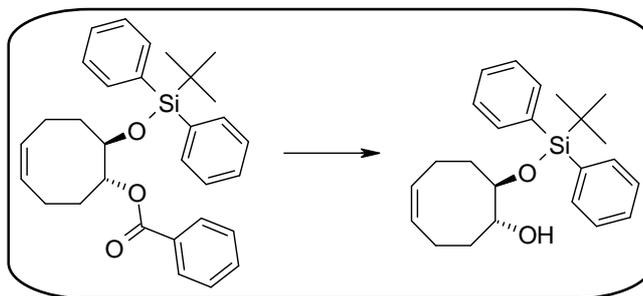
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3483 (OH), 2923, 2881, 1651 (C=C), 1449, 1089, 1052, 1034, 851, 777, 733, 719, 665.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5,65 – 5,53 (m, 2H, H4, H5), 4,80 (m, 2H, H9), 3,75 (m, 1H, H1), 3,78 – 3,74 (m, 2H, H10), 3,67 (td, *J* = 3,5, 8,6 Hz, 1H, H8), 3,58 – 3,55 (m, 2H, H11), 3,40 (s, 3H, H12), 3,13 (s large, 1H, OH), 2,47 – 2,33 (m, 2H, H2, H7), 2,23 – 2,16 (m, 2H, H2, H7), 2,15 – 2,05 (m, 2H, H3, H6), 1,70 – 1,60 (m, 2H, H3, H6).

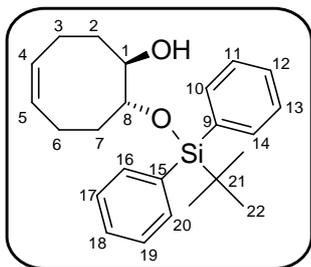
RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 129,7 (C5), 128,4 (C4), 95,5 (C9), 81,7 (C8), 72,8 (C1), 71,7 (C11), 67,5 (C10), 58,9 (C12), 32,3 (C2), 30,6 (C7), 23,1 (C6), 22,7 (C3).

---

**Méthode G : réduction des benzoates de (Z)-8-(*tert*-butyl-diphényl-silanyloxy)-cyclooct-4-ényles homochiraux énantiopurs**



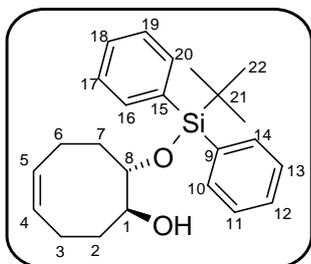
Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution du silanyloxybenzoate énantiopur (1 éq.) dans le THF (C = 0,06 M) maintenue à -78°C est ajouté l'hydrure de diisobutylaluminium (C= 1,5M dans le toluène, 2 éq.). Le mélange est agité jusqu'à retour à température ambiante puis agité encore deux heures. Au brut réactionnel sont lentement additionnés de l'eau jusqu'à disparition de l'ébullition, une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique, puis l'acétate d'éthyle. La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis de la saumure, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: EP/AcOEt: 9/1) permet d'isoler le produit de réduction.

**(Z)-(1R,8R)-8-(tert-butyl-diphényl-silanyloxy)-cyclooct-4-énol 19A**Masse molaire : 380,595 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si

Aspect : huile transparente visqueuse

R<sub>f</sub> : 0,55 (EP/AcOEt : 9/1 ; Vanilline, UV)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale G, à une solution du silanyloxybenzoate énantiopur **16A** (1,653 g, 3,41 mmol, 1 éq.) dans le THF (50 mL) maintenue à -78°C est ajouté l'hydrure de diisobutylaluminium (C= 1,5M dans le toluène, 4,55 mL, 6,82 mmol, 2 éq.). Le mélange est agité jusqu'à retour à température ambiante puis agité encore deux heures. Au brut réactionnel sont lentement additionnés de l'eau (15 mL) jusqu'à disparition de l'ébullition, une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (20 mL), puis l'acétate d'éthyle (40 mL). La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 40 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (30 mL), puis de la saumure (30 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: EP/AcOEt: 9/1) permet d'isoler l'alcool énantiopur **19A** (623 mg, 1,64 mmol) avec un rendement de **48%**.

**(Z)-(1S,8S)-8-(tert-butyl-diphényl-silanyloxy)-cyclooct-4-énol 19B**Masse molaire : 380,595 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si

Aspect : huile transparente visqueuse

R<sub>f</sub> : 0,55 (EP/AcOEt : 9/1 ; Vanilline, UV)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale G, à une solution du silanyloxybenzoate énantiopur **16B** (587 mg, 1,21 mmol, 1 éq.) dans le THF (20 mL) maintenue à -78°C est ajouté l'hydrure de diisobutylaluminium (C= 1,5M dans le toluène, 1,6 mL, 2,42 mmol, 2 éq.). Le mélange est agité jusqu'à retour à température ambiante puis agité encore deux heures. Au brut réactionnel sont lentement additionnés de l'eau (10 mL) jusqu'à disparition de l'ébullition, une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (10 mL), puis l'acétate d'éthyle (20 mL). La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (15 mL), puis de la saumure (15 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: EP/AcOEt: 9/1) permet d'isoler l'alcool énantiopur **19B** (239 mg, 0,63 mmol) avec un rendement de **52%**.

---

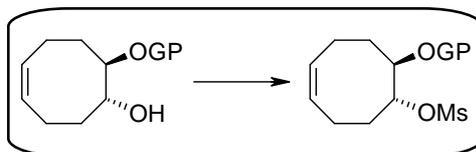
**Analyses pour 19A et 19B**

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3523 (OH), 3071, 3048, 3015, 2930, 2890, 2857, 1653 (C=C), 1589, 1471, 1427, 1391, 1361, 1271, 1206, 1189, 1104, 1047, 998, 979, 951, 938, 879, 848, 821, 738, 699.

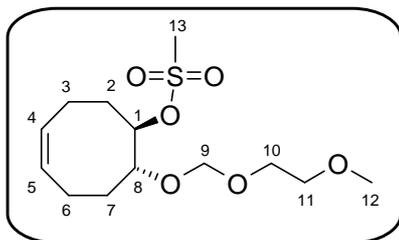
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,71 – 7,67 (m, 4H, H10, H14, H16, H20), 7,46 – 7,35 (m, 6H, H11, H12, H13, H17, H18, H19), 5,54 – 5,47 (m, 1H, H4), 5,37 – 5,28 (m, 1H, H5), 3,88 – 3,81 (m, 1H, H1), 3,74 (m, 1H, H8), 3,28 (s, large, 1H, OH), 2,27 – 2,03 (m, 4H, H3, H3, H6, H6), 1,81 – 1,72 (m, 1H, H2), 1,66 – 1,57 (m, 1H, H7), 1,53 – 1,41 (m, 2H, H2, H7), 1,08 (s, 9H, H22).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 136,0 (C10, C14, C16, C20), 134,1 (C9), 133,2 (C15), 129,9 (C11, C13), 129,8 (C17, C19), 129,8 (C12), 128,8 (C18), 127,8 (C4), 127,7 (C5), 76,1 (C8), 73,7 (C1), 33,5 (C7), 33,1 (C2), 27,0 (C22), 22,7 (C6), 21,8 (C3), 19,3 (C21).

---

**Méthode générale H : méthanésulfonation des (Z)-cyclooct-5-ène-1, 2-diols *O*-monoalkylés et *O*-monosilylés homochiraux énantiopurs**

Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution de l'alcool énantiopur (1 éq.) dans la pyridine (4,2 éq.) maintenue à 0°C est ajouté le chlorure de mésyle (1,1 éq.) au goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 30 minutes à 0°C puis 3 heures à température ambiante. Au brut réactionnel sont ajoutés l'acétate d'éthyle et une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique. La phase organique est récupérée et la phase est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis de la saumure, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1 ou 6/4) permet d'isoler le dérivé mésylé.

**(+)-Méthanesulfonate de (Z)-(1R,8R)-8-(2-méthoxy-éthoxyméthoxy)-cyclooct-4-ényle 20A**Masse molaire: 308,391 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute: C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>S

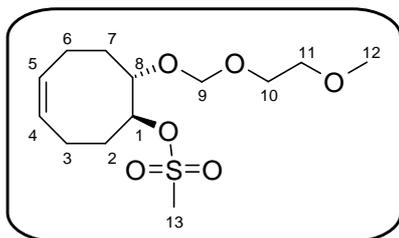
Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,42 (EP/AcOEt : 6/4; Vanilline)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale H, à une solution de l'alcool énantiopur **18A** (4,11 g, 17,87 mmol, 1 éq.) dans la pyridine (6 mL, 74,1 mmol, 4,2 éq.) maintenue à 0°C est ajouté le chlorure de mésyle (2,1 mL, 26,81 mmol, 1,1 éq.) au goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 30 minutes à 0°C puis 3 heures à température ambiante. Au brut réactionnel sont ajoutés l'acétate d'éthyle (150 mL) et une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (70 mL). La phase organique est récupérée et la phase est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 70 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (100 mL) puis de la saumure (100 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler l'ester sulfonique énantiopur **20A** (4,949 g, 16,04 mmol) avec un rendement de **90%**.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: + 20,3° (C= 0,99 ; CHCl<sub>3</sub>).

**SMHR:** analyse en Q-Tof-2. Masse théorique calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>NaS [M+Na]<sup>+</sup> : 331,11913 ; m/z trouvé : 331,1192 (0 ppm).

**(-)-Méthanesulfonate de (Z)-(1S,8S)-8-(2-méthoxy-éthoxyméthoxy)-cyclooct-4-ényle 20B**Masse molaire: 308,391 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute: C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>S

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,42 (EP/AcOEt : 6/4; Vanilline)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale H, à une solution de l'alcool énantiopur **18B** (2,368 g, 10,29 mmol, 1 éq.) dans la pyridine (3,5 mL, 43,2 mmol, 4,2 éq.) maintenue à 0°C est ajouté le chlorure de mésyle (1,2 mL, 15,44 mmol, 1,1 éq.) au goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 30 minutes à 0°C puis 3 heures à température ambiante. Au brut réactionnel sont ajoutés l'acétate d'éthyle (90 mL) et une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (40 mL). La phase organique est récupérée et la phase est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 40 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (60 mL) puis de la saumure (60 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées

et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler l'ester sulfonique énantiopur **20B** (3,010 g, 9,78 mmol) avec un rendement de **95%**.

$[\alpha]_D^{20}$ : -30,3° (C= 0,99, CHCl<sub>3</sub>).

ee > **99%**. Cond.: *n*-heptane/EtOH : 9/1, débit : 1 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy.</sub> = 380 psi, P<sub>max.</sub> = 420 psi, t<sub>R</sub> (1S,8S): 11,99 min.

---

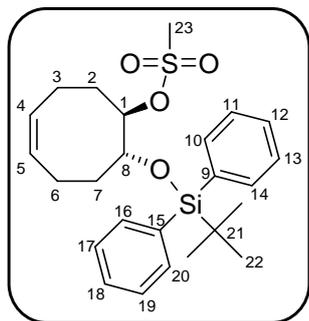
#### Analyses pour **20A** et **20B**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2928, 2888, 1653 (C=C), 1449, 1348 (S=O), 1241, 1199, 1170, 1092, 1045, 973, 934, 908, 831, 755, 667.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5,65 – 5,55 (m, 2H, H4, H5), 4,80 (td, *J* = 8,3, 3,4 Hz, 1H, H1), 4,78 (s, 2H, H9), 3,97 (td, *J* = 8,3, 3,4 Hz, 1H, H8), 3,80 – 3,65 (m, 2H, H10), 3,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H, H11), 3,39 (s, 3H, H12), 3,02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,56 – 2,44 (m, 2H, CH), 2,39 – 2,30 (m, 1H, CH), 2,27 – 2,15 (m, 3H, CH), 2,04 – 1,95 (m, 1H, CH), 1,86 – 1,79 (m, 1H, CH).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 129,0 (C4), 128,1 (C5), 95,5 (C9), 85,9 (C1), 78,1 (C8), 71,8 (C10), 67,3 (C11), 59,0 (C12), 38,2 (C13), 30,9 (C2), 29,5 (C3), 23,2 (C7), 23,0 (C6).

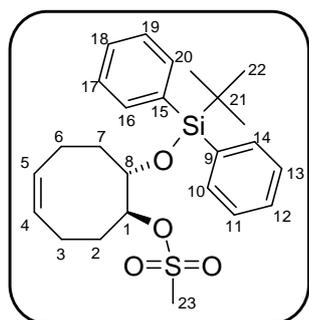
---

**(+)-Méthanesulfonate de (Z)-(1R,8R)-8-(tert-butyl-diphényl-silanyloxy)-cyclooct-4-ényle 21A**Masse molaire: 458,686 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute: C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>SSi

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,30 (EP/AcOEt : 6/4; Vanilline, UV)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale H, à une solution de l'alcool énantipur **19A** (80 mg, 0,21 mmol, 1 éq.) dans la pyridine (0,07 mL, 0,88 mmol, 4,2 éq.) maintenue à 0°C est ajouté le chlorure de mésyle (0,02 mL, 0,231 mmol, 1,1 éq.) au goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 30 minutes à 0°C puis 3 heures à température ambiante. Au brut réactionnel sont ajoutés l'acétate d'éthyle (5 mL) et une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (3 mL). La phase organique est récupérée et la phase est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 5 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (10 mL) puis de la saumure (10 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler l'ester sulfonique énantipur **21A** (83 mg, 0,182 mmol) avec un rendement de **87%**.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +1,7° (C= 1,00, CHCl<sub>3</sub>).**(-)-Méthanesulfonate de (Z)-(1S,8S)-8-(tert-butyl-diphényl-silanyloxy)-cyclooct-4-ényle 21B**Masse molaire: 458,686 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute: C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>SSi

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,30 (EP/AcOEt : 6/4; Vanilline, UV)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale H, à une solution de l'alcool énantipur **19B** (185 mg, 0,486 mmol, 1 éq.) dans la pyridine (0,15 mL, 2 mmol, 4,2 éq.) maintenue à 0°C est ajouté le chlorure de mésyle (0,04 mL, 0,535 mmol, 1,1 éq.) au goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 30 minutes à 0°C puis 3 heures à température ambiante. Au brut réactionnel sont ajoutés l'acétate d'éthyle (10 mL) et une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (6 mL). La phase organique est récupérée et la phase est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 10 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution saturée

d'hydrogencarbonate de sodium (20 mL) puis de la saumure (20 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler l'ester sulfonique énantiopur **21B** (189 mg, 0,41 mmol) avec un rendement de **85%**.

$[\alpha]_D^{20}$ : -2,2° (C= 1,01, CHCl<sub>3</sub>).

---

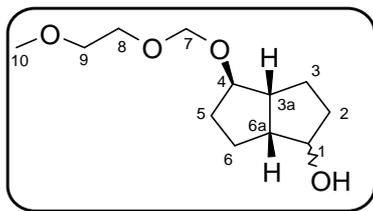
#### Analyses pour 21A et 21B

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3070, 3016, 2931, 2892, 2857, 1589, 1472, 1427, 1390, 1352 (S=O), 1333, 1259, 1173, 1104, 1058, 1008, 988, 965, 913, 887, 852, 821, 778, 740, 700.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,71 – 7,66 (m, 4H, H10, H14, H16, H20), 7,46 – 7,35 (m, 6H, H11, H12, H13, H17, H18, H19), 5,60 – 5,48 (m, 2H, H4, H5), 4,77 – 4,71 (m, 1H, H8), 4,21 (td,  $J = 7,6, 3,0$  Hz, 1H, H1), 2,79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,46 – 2,34 (m, 1H, CH), 2,33 – 2,23 (m, 3H, CH), 1,96 – 1,78 (m, 3H, CH), 1,69 – 1,59 (m, 1H, H2), 1,09 (s, 9H, *t*Bu).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 136,0 (C10, C14), 135,9 (C16, C20), 134,0 (C9), 133,7 (C15), 129,9 (C11, C13, C17, C19), 129,6 (C12), 128,6 (C18), 127,8 (C5), 127,7 (C4), 84,1 (C1), 73,0 (C8), 38,1 (C23), 32,4 (C7), 31,2 (C2), 27,0 (C22), 22,5 (C6), 22,0 (C3), 19,3 (C21).

---

**(3a*R*,4*R*,6a*R*)-4-(2-méthoxy-éthoxyméthoxy)-octahydro-pentalène-1-ol **22****Masse molaire: 230,301 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute: C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,13 (EP/AcOEt : 6/4; Vanilline, UV)

**Mode opératoire :** Dans un tube scellé, une émulsion de l'ester sulfonique **20A** (4,714 g, 15,31 mmol, 1 éq.) et de carbonate de sodium (4,866 g, 45,91 mmol, 3 éq.) dans un mélange équimolaire THF/eau (5 mL) est irradié en système fermé sous champ micro-onde pendant une heure, à une température de 100°C. Le brut réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle (20 mL) et de l'eau (10 mL). La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (20 mL) puis de la saumure (20 mL), séchées sur sulfate de magnésium, et concentrées sous vide partiel. La purification du résidu huileux par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler le produit de cyclisation **22** (880 mg, 3,82 mmol) avec un rendement de **25%**.

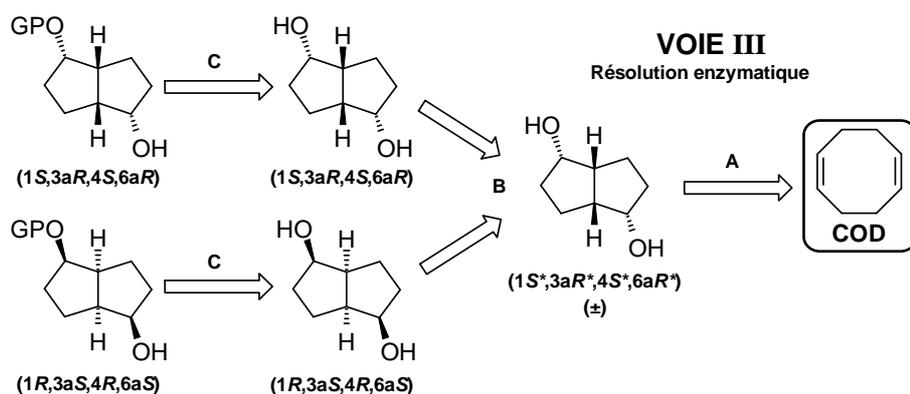
**Analyses**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3311 (OH), 2945, 2867, 1452, 1348, 1184, 1072, 1043, 1019, 979, 958, 942, 894, 872.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 4,78 (s, 2H, H7), 3,88 (m, 1H, H1), 3,80 – 3,65 (m, 2H, H8), 3,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H, H9), 3,39 (s, 3H, H10), 2,59 (m, 1H, CH, H3a), 2,39 (m, 1H, H6a) 1,90 – 1,76 (m, 2H, CH), 1,76 – 1,66 (m, 2H, CH), 1,65 – 1,55 (m, 2H, CH ou CH<sub>2</sub>), 1,54 – 1,40 (m, 2H, CH).

## PARTIE III : FONCTIONNALISATION DE DIOLS BICYCLIQUES

Une dernière stratégie consiste en une métathèse pallado-catalysée du cycloocta-1,5-diène (étape **A**) qui permettrait d'accéder aux précurseurs bicycliques de *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols monofonctionnalisés après une résolution enzymatique et une monoprotection (étapes **B** et **C**) (Schéma 98).



**Schéma 98 : Schéma rétrosynthétique de la voie A envisagée pour les précurseurs de type *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols.**

Le cycloocta-1,5-diène fut déjà employé pour la synthèse de nombreux systèmes mono- ou polycycliques : prostaglandines <sup>[261]</sup>, ligands chiraux <sup>[262]</sup> ou encore des sesquiterpènes énantiopurs tels que le Kelsoène <sup>[263,264]</sup> et la Sulcatine G <sup>[265,266]</sup>, deux alcaloïdes comportant les cycles bicyclopentane et cyclobutane stéréochimiquement bloqués. La préparation directe d'un *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diol est l'étape clé de la synthèse de ces alcaloïdes (Schéma 99).

[261] Djadchenko, M. A.; Pivnitsky, K. K.; Theil, F.; Schick, H. Enzymes in organic synthesis. Part 3. Synthesis of enantiomerically pure prostaglandin intermediates by enzyme-catalyzed transesterification of (1*SR*,2*RS*,5*SR*,6*RS*)-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diol with trichloroethyl acetate in an organic solvent. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1989**, 11, 2001-2002.

[262] Zhong, Y. W.; Lei, X. S.; Lin, G. Q. Amino alcohols with the bicyclo[3.3.0]octane scaffold as ligands for the catalytic enantioselective addition of diethyl zinc to aldehydes. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 2251-2255.

[263] Mehta, G.; Sreenivas, K. Synthetic Studies Towards Novel Terpenic Natural Products Kelsoene and Poduran: Construction of the Complete 4-5-5-Fused Tricarbo-cyclic Core. *Synlett*. **1999**, 555-556.

[264] Mehta, G.; Sreenivas, K. Enantioselective total syntheses of the novel tricyclic sesquiterpene hydrocarbons (+)- and (-)-kelsoene. Absolute configuration of the natural product. *Tetrahedron Lett*. **2001**, 42, 2855-2857.

[265] Mehta, G.; Sreenivas, K. Total synthesis of the novel tricyclic sesquiterpene sulcatine G. *Chem. Commun*. **2001**, 1892-1893.

[266] Mehta, G.; Sreenivas, K. Enantioselective total synthesis of the novel tricyclic sesquiterpene (-)-sulcatine G. Absolute configuration of the natural product. *Tetrahedron Lett*. **2002**, 43, 3319-3321.

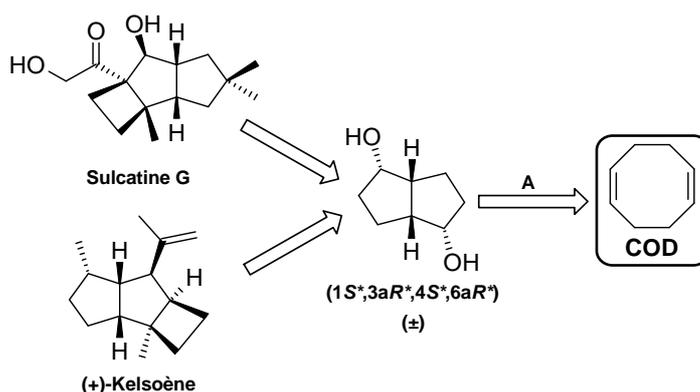


Schéma 99 : Schéma rétrosynthétique de la Sulcatine G et du (+)-Kelsoène selon Mehta & Sreenivas.

La première étape de la synthèse du diol bicyclique repose sur la métathèse pallado-catalysée du cycloocta-1,5-diène selon l'équation générale suivante<sup>[267,268]</sup> (Schéma 100).

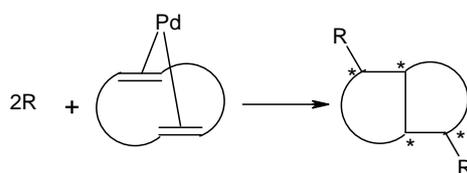


Schéma 100 : Cyclisation asymétrique pallado-catalysée d'un diène cyclique en présence d'un agent.

Cette réaction permettrait alors la formation d'une nouvelle liaison C-C et de quatre atomes de carbone asymétriques concomitants.

### III.1. Métathèse pallado-catalysée du cycloocta-1,5-diène : accès aux précurseurs bicycliques

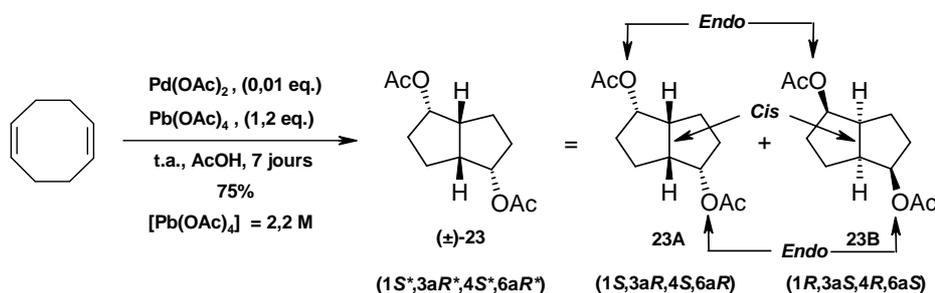
La métathèse, ou diacétoxylation transannulaire pallado-catalysée du cycloocta-1,5-diène s'effectue en milieu acétique en présence d'une quantité catalytique de diacétate de palladium et du tétraacétate de plomb, à température ambiante.

Cette métathèse fournit alors le *cis-endo-endo*-bicyclo[3.3.0]octane diacétoxylé racémique **23** avec un rendement de 75%. Le diester racémique comporte une jonction de

[267] Yamamoto, Y. A profile of Professor Jiro Tsuji Pioneering works on palladium mediated C-C bond forming Reactions. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 6-8.

[268] Hulin, B.; Newton, L. S.; Cabral, S.; Walker, A. J.; Bordner, J. Three-Component, Stereoselective Palladium-Catalyzed Synthesis of Functionalized Bicyclopentanoids. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4343-4345.

cycle nécessairement *cis* [269]. La présence de 6 pics caractéristiques seulement en RMN  $^{13}\text{C}$  confirme la symétrie  $C_2$  du diester synthétisé [270] (Schéma 53).



**Schéma 101: Accès au diester bicyclique racémique par diacétoxylation transannulaire du cycloocta-1,5-diène.**

L'optimisation des conditions opératoires a mis en évidence qu'une concentration élevée des réactifs dans le milieu ainsi qu'un temps de réaction minimum de 170 heures sont nécessaires à l'obtention du produit cyclisé avec un rendement de 75%. L'utilisation d'acétate de palladium en tant qu'agent complexant et de l'acétate de plomb en tant que donneur d'acyle, a un double rôle car ils préviennent la formation de :

- 6-*exo*-chloro-2-*endo*-acétoxy[3.3.0]octane si le chlorure de palladium est employé en tant que catalyseur [271].
- Mélanges complexes de *diexo*-, *diendo*-, et *exo-endo*-diacétates si le diacétate de iodosobenzène et l'acide acétique sont utilisés en tant que donneurs d'acyle [272].

### III.1.1. Mécanisme de diacétoxylation transannulaire pallado-catalysée du cycloocta-1,5-diène

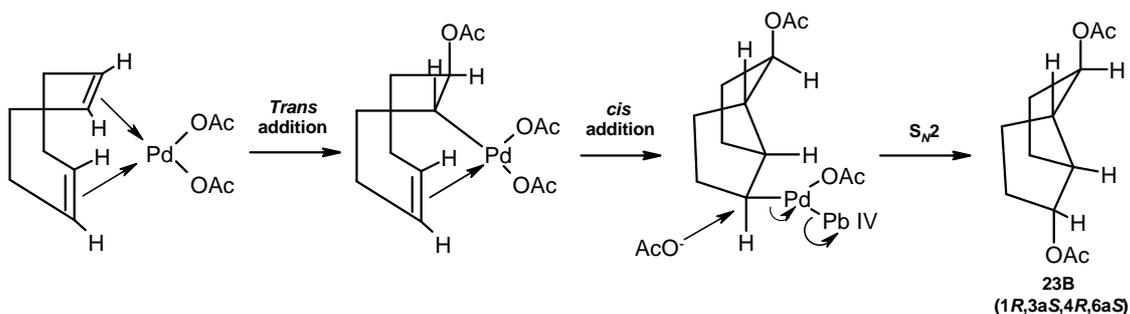
L'oxypalladation du COD s'effectue selon un mécanisme de *trans*-addition tandis que l'insertion de la liaison Pd(II)-C au travers de la double-liaison opère selon un mécanisme *cis*. Le déplacement du palladium selon une  $S_N2$  fournit alors le 2,6-diacétoxybicyclo[3.3.0]octane racémique **23** (Schéma 102).

[269] Cantrell, T. S.; Strasser, B. L. The Acetylation of Cyclooctene, 1,3-cyclooctadiene, and 1,5-Cyclooctadiene. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 670-676.

[270] Whitesell, J. K.; Matthews, R. S. Carbon-13 chemical Shifts in Bicyclo[3.3.0]octanes. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3878-3882.

[271] Chung, S. K.; Scott, A. I. Conversion of cycloocta-1,5-diene-palladium (II) chloride to 6-*exo*-chloro-2-*endo*-acetoxybicyclo[3.3.0]Octane by lead tetraacetate in acetic acid. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 49-50.

[272] Moriarty, R. M.; Duncan, M. P.; Vaid, R. K.; Prakash, O. M. Intramolecular Cyclization of cis,cis-1,5-cyclooctadiene Using Hypervalent Iodine: Bicyclo[3.3.0]octane-2,6-dione. *Org. Synth., Coll. Vol.* **8**, 43.

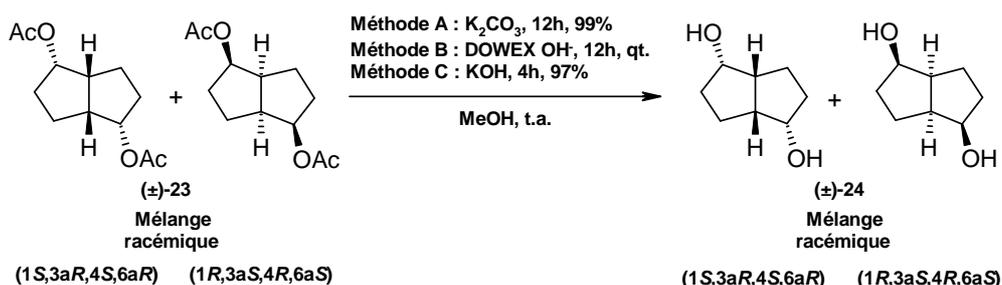


**Schéma 102 : Mécanisme de diacétoxylation transannulaire pallado-catalysée du cycloocta-1,5-diène (un énantiomère représenté).**

Nous disposons à présent d'un diester bicyclique racémique qui a été synthétisé à hauteur de 30 g. Le diester peut être purifié, ou directement engagé pour l'hydrolyse alcaline afin de préparer des diols bicycliques  $C_2$ -symétriques.

### III.2. Hydrolyse alcaline du diacétoxy[3.3.0]bicyclooctane

L'hydrolyse alcaline du diester racémique **23** précédemment obtenu fournit un diol  $C_2$ -symétrique, le *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diol racémique **24**. Plusieurs méthodes d'hydrolyse efficaces ont pu être mises en œuvre : solvolysé méthanolique, Résine Dowex<sup>®</sup> 1x 2 50-100 Mesh préparée sous la forme OH<sup>-</sup>, ou bien l'utilisation d'hydroxyde de potassium (Schéma 103).



**Schéma 103 : Hydrolyse alcaline du diester bicyclique racémique.**

La méthode utilisant les microbilles de résine Dowex<sup>®</sup> est très efficace puisqu'elle permet d'obtenir les diols recherchés de manière quantitative. Elle possède cependant quelques inconvénients :

- Au moins 12 heures de séchage préalables sont nécessaires avant son utilisation.
- Elle n'est pas réutilisable indéfiniment (deux cycles maximum, même après une nouvelle préparation de la résine).
- La quantité de diester à hydrolyser est limitée à environ 5 g, faute de quoi, le taux de conversion diminue fortement.

La méthode utilisant la potasse reste la plus efficace puisque la quantité de réactif à hydrolyser n'est pas limitante, et l'on observe un excellent rendement de 97%.

Le mélange racémique **24** des diols bicycliques **24A** et **24B** caractérisable par chromatographie liquide chirale constitue nos précurseurs de départ pour cette voie de synthèse des *cis*-jasmonate de méthyle. Ce mélange de composés inséparables doit dans un premier temps être désymétrisé par l'action d'une enzyme capable de reconnaître spécifiquement un substrat sans toutefois faire réagir l'autre selon l'étape B (Schéma 104).

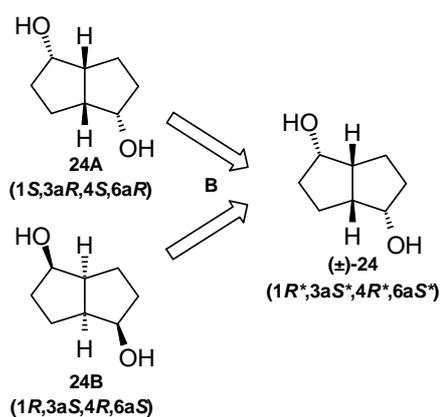


Schéma 104 : Désymétrisation enzymatique du *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diol racémique.

### III.3. Résolution enzymatique du ( $1R^*,3aS^*,4R^*,6aS^*$ )-octahydropentalène-1,4-diol racémique

Afin de synthétiser les *cis*-jasmonates de méthyle énantiopurs, nous avons opté pour une méthode de résolution enzymatique des diols de symétrie  $C_2$  afin de suivre en parallèle la synthèse des composés énantiopurs, et du mélange racémique.

### III.3.1. Résolution enzymatique

En présence de la lipase de *Pseudomonas cepacia* et de l'acétate de vinyle fraîchement distillé au sein du THF, le diol bicyclique racémique **24** est désymétrisé par transestérification (Schéma 105).

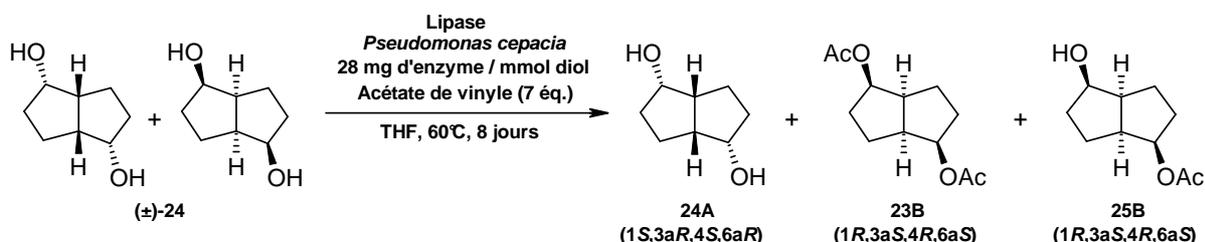


Schéma 105 : Résolution enzymatique du  $(1S^*,3aR^*,4S^*,6aR^*)$ -octahydro-pentalène-1,4-diol racémique par la lipase de *Pseudomonas cepacia* au sein du THF.

Les résultats obtenus pour la résolution du diol racémique **24** sont consignés dans le tableau suivant (Tableau 15).

Tableau 15 : Résultats obtenus pour la résolution enzymatique du *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diol racémique.

Données	Produits								
	Rdt	$[\alpha]_D^{20}$	ee	Rdt	$[\alpha]_D^{20}$	ee	Rdt	$[\alpha]_D^{20}$	ee
	 <b>24A</b> $(1S,3aR,4S,6aR)$			 <b>23B</b> $(1R,3aS,4R,6aS)$			 <b>25B</b> $(1R,3aS,4R,6aS)$		
Exp.	45%	$[\alpha]_D^{20} = +42,2^\circ$ (c = 1,00, CHCl <sub>3</sub> )	>99%	38%	$[\alpha]_D^{20} = +109,2^\circ$ (c = 1,02, CHCl <sub>3</sub> )	99%	10%	-	~10%
Litt. [273]	44%	$[\alpha]_D^{20} = +42,5^\circ$ (c = 1,00, CHCl <sub>3</sub> )	98,5%	38%	$[\alpha]_D^{20} = +104,3^\circ$ (c = 1,02, CHCl <sub>3</sub> )	96,3%	8%	-	44,6%
Litt. [261]	-	$[\alpha]_D^{25} = +44,0^\circ$ (c = 2,12, CHCl <sub>3</sub> )	>90%	-	$[\alpha]_D^{25} = +113,1^\circ$ (c = 2,26, CHCl <sub>3</sub> )	>99%	-	-	-

Après optimisation, la réaction a dû être effectuée à une température de 60°C dans un bain thermostaté, puisqu'à température ambiante, le rendement en diester **23B** n'excédait pas 23-24% [273]. L'excès énantiomérique du diol **24A** n'ayant pas réagi est supérieur à 99%, l'autre énantiomère n'étant pas détecté. Seul l'énantiomère **24B** réagit pour donner le diester

énantiopur **23B** avec un rendement de 38% [273]. Après 192 heures de réaction, on observe aussi la présence de l'hydroxyester **25B** avec un rendement de 10%.

L'augmentation lente de la quantité de diester **23B** et la diminution lente de la quantité d'hydroxyester **25B** dans le milieu réactionnel tendent à montrer que la résolution complète du diol sous la forme du diester énantiopur se fait en deux étapes d'acylations successives bien distinctes.

Les configurations absolues des synthons chiraux **23B** et **24A** obtenus sont en accord avec la règle de Kazlauskas qui prévoit que lors d'une catalyse impliquant à la fois une lipase et un alcool secondaire racémique, l'énantiomère réagissant le plus rapidement sera celui possédant la structure générale A, c'est-à-dire le diol **24B** [274] (Schéma 106).

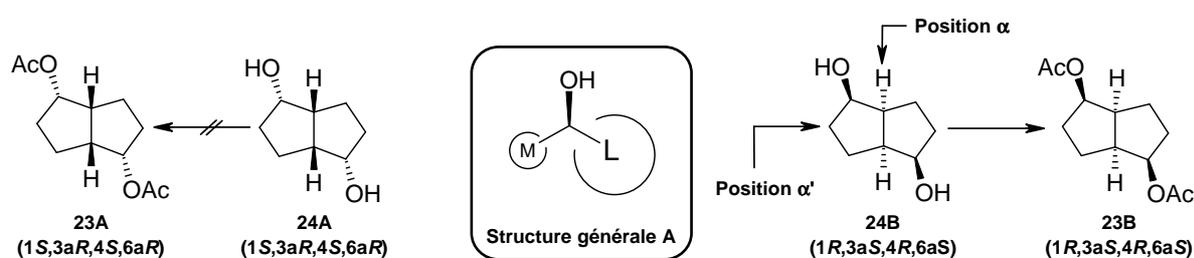


Schéma 106 : règle empirique de Kazlauskas lors de la résolution enzymatique d'un alcool secondaire.

La règle de Kazlauskas s'applique bien au diol  $C_2$ -symétrique **24B** puisqu'il possède en position  $\alpha$ , le groupement le plus substitué (jonction de cycle CH, donc plus encombré), et en position  $\alpha'$  le groupement le moins substitué (groupement méthyle  $CH_2$ , donc moins encombré).

Le caractère moins polaire du diester énantiopur **23B** rendant les conditions de chromatographie liquide chirale difficiles ( $\Delta t_R < 1$  min), nous avons effectué la détermination de l'excès énantiomérique après hydrolyse du diester.

[273] Lemke, K.; Ballschuh, S.; Kunath, A.; Theil, F. An improved procedure for the lipase-catalysed kinetic resolution of *endo-endo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diol — synthesis of potential  $C_2$ -symmetric enantiomerically pure bidentate auxiliaries. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 2051-2055.

[274] Bornscheuer, U. T.; Kazlauskas, R. J. *Hydrolases in Organic Synthesis. Regio- and Stereoselective Biotransformations*. **2006**, 2nd Edition, Editions WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

### III.3.2. Détermination des excès énantiomériques

Afin de déterminer l'excès énantiomérique du diester **23B**, nous avons effectué une hydrolyse alcaline de ce dernier à l'aide de potasse au sein du méthanol. Après analyse sur phase chirale, l'excès énantiomérique du diol **24B** obtenu est de 99% (Schéma 107).

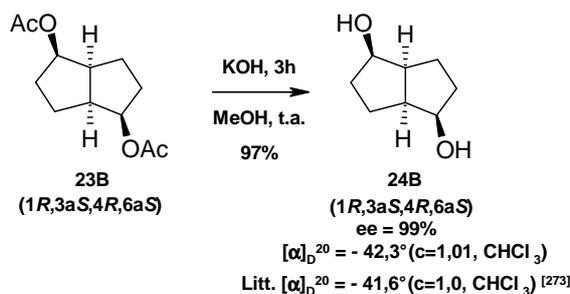


Schéma 107 : Hydrolyse alcaline et détermination de l'excès énantiomérique du diester énantiopur **23B**.

Ultérieurement, il sera possible d'envisager une inversion de configuration des *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols **24A** et **24B** en *diexo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols grâce à une méthylation suivie d'une substitution nucléophile en présence d'acétate de césium [273]. Nous disposons à présent des deux *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols énantiopurs **24A** et **24B**, et du diol racémique **24** qui doivent être fonctionnalisés sous la forme d'hydroxypentalène-octahydro-1-ols monoprotégés. Pour ce faire, nous devons donc effectuer dans un premier temps une protection sélective du diol (Schéma 108).

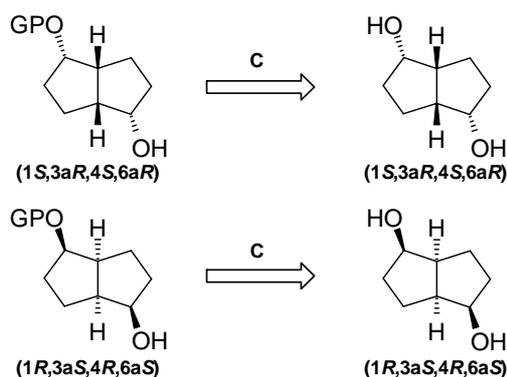


Schéma 108 : Monoprotection des *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols.

Nous avons donc envisagé plusieurs stratégies qui ont dans un premier temps été validées sur les composés racémiques, puis appliquées aux composés énantiopurs.

### III.4. Stratégie silyle : *O*-monosilylation des (1*R*\*,3*aS*\*,4*R*\*,6*aS*\*)-octahydro-pentalène-1,4-diols

L'*O*-monosilylation du diol racémique **24** a été effectuée à 0°C au sein du DMF, à l'aide de 2,5 équivalents d'imidazole, et un équivalent d'un chlorosilane d'alkyle dilué dans le DMF. Le diol monosilylé **26** est obtenu avec un rendement moyen de 50%, avec le dérivé di-silylé **27** à hauteur de 25% qui est aisément déprotégé en présence de TBAF ou d'acide fluorhydrique pour récupérer le diol initial (Schéma 109).

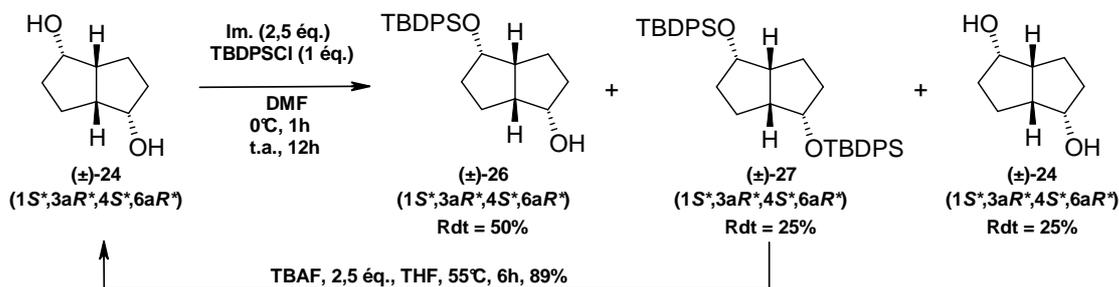


Schéma 109 : *O*-monosilylation du (1*R*\*,3*aS*\*,4*R*\*,6*aS*\*)-octahydro-pentalène-1,4-diol racémique.

Cette méthode a été appliquée dans des conditions opératoires parfaitement identiques aux diols énantiopurs **24A** et **24B**, et ont donné des résultats équivalents (Schéma 110).

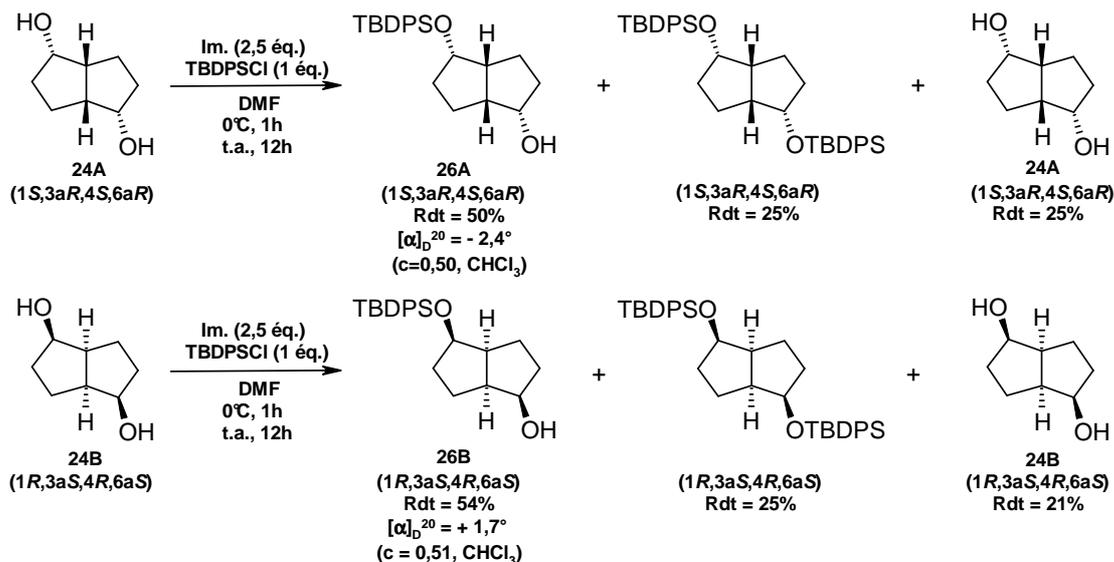


Schéma 110 : *O*-monosilylations des (1*S*,3*aR*,4*S*,6*aR*)- et (1*R*,3*aS*,4*R*,6*aS*)-octahydro-pentalène-1,4-diols énantiopurs.

Les rendements obtenus pour la monosilylation des diols symétriques pourront notamment être améliorés grâce à l'utilisation de systèmes biphasiques comportant des mélanges DMF/DIPEA [275].

Au vu des rendements obtenus pour les diols bicycliques monosilylés **26A** et **26B**, nous avons opté pour une nouvelle méthode qui nous permettrait d'accéder aisément aux hydroxy-pentalène-octahydro-1-ols protégés.

### III.5.Stratégie benzyle : *O*-monobenzylation des (1*R*\*,3*aS*\*,4*R*\*,6*aS*\*)-octahydro-pentalène-1,4-diols

L'*O*-monobenzylation du diol racémique **24** en conditions de catalyse par transfert de phase s'effectue en trois étapes [276]. Le diol au sein du THF est mis en présence d'hydrure de sodium puis agité pendant une heure à basse température. L'agent de transfert, l'iodure de tétra-*n*-butylammonium est ajouté, puis l'agent alkylant dilué dans le THF.

Dans ces conditions, les diols racémiques monoprotégés **28** et **29** sont obtenus avec des rendements de 83% pour le groupement benzyle, et 79% pour le groupement *p*-méthoxybenzyle (Schéma 111).

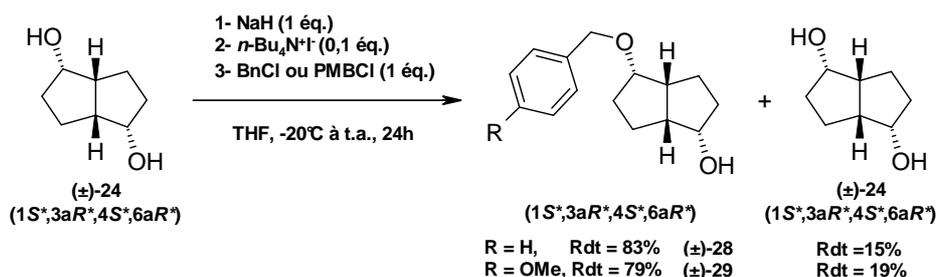


Schéma 111 : *O*-monobenzylation sélective du (1*R*\*,3*aS*\*,4*R*\*,6*aS*\*)-octahydro-pentalène-1,4-diol racémique.

[275] Yu, C.; Liu, B.; Hu, L. A convenient process for the monosilylation of symmetrical 1,*n*-primary diols. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4281-4285.

[276] Paterson, I.; Smith, J. D.; Ward, R. A. The Total synthesis of SwinholideA. Part 2: A Stereocontrolled Synthesis of a C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> Segment. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 9413-9436.

Selon le même protocole opératoire, cette méthode a été appliquée aux diols énantiopurs **24A** et **24B** pour obtenir les diols monoprotégés **28A**, **29A**, et **28B**, **29B** (Schéma 112).

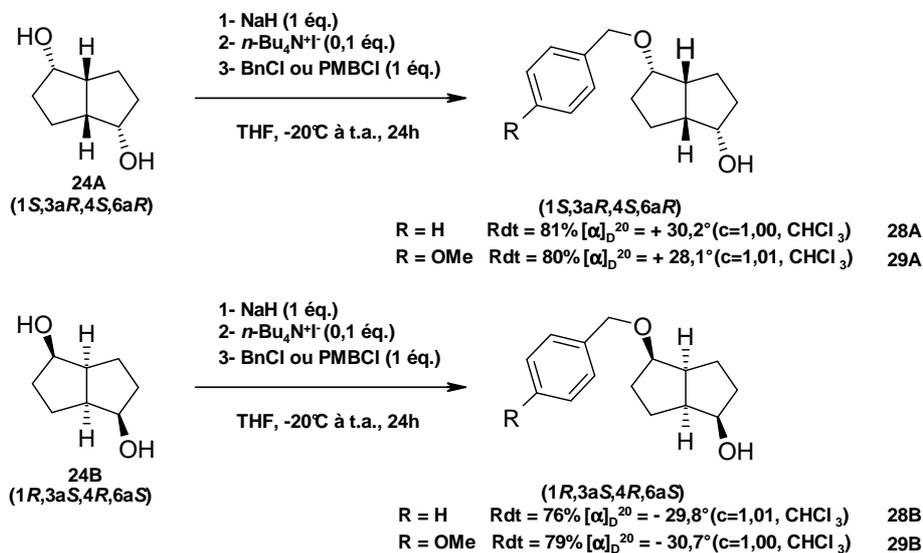


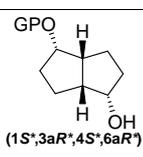
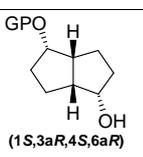
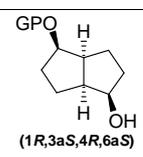
Schéma 112 : *O*-monobenzylations sélectives des (1*S*,3*aR*,4*S*,6*aR*)- et (1*R*,3*aS*,4*R*,6*aS*)-octahydro-pentalène-1,4-diols énantiopurs.

### III.6. Conclusion

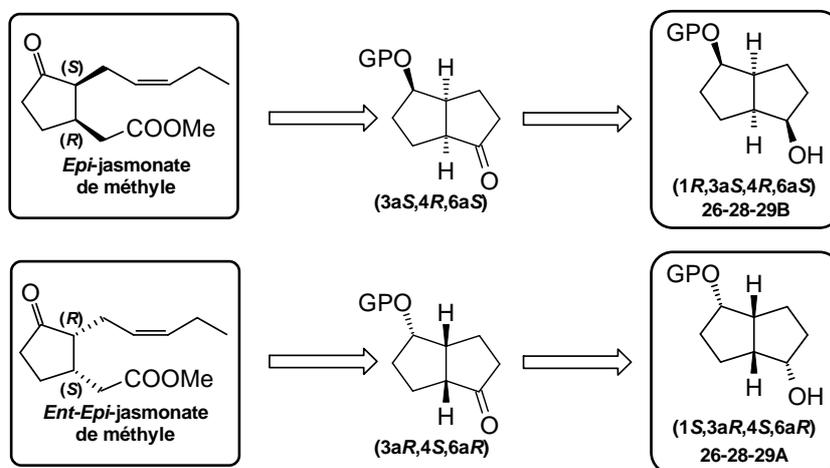
Parmi les différentes méthodes testées pour accéder aux diols bicycliques de symétrie  $C_2$ , cette dernière stratégie employant la métathèse pallado-catalysée du COD suivie de la résolution enzymatique du diol racémique puis sa monobenzylation représente le meilleur moyen d'accéder aux diols monofonctionnalisés.

Ces diols monoprotégés sont obtenus avec de bons rendements globaux, en peu d'étapes, et surtout à l'échelle de plusieurs grammes nécessaires à la poursuite de la synthèse totale des *cis*-jasmonates de méthyle. Nous disposons maintenant d'une série de diols monoprotégés racémiques et énantiopurs présentés dans le tableau récapitulatif suivant (Tableau 16).

**Tableau 16 : Tableau récapitulatif des *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols monoprotégés racémiques et énantiopurs obtenus après métathèse du COD.**

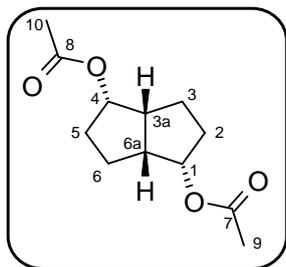
Produits	Série racémique			Série énantiopure 1				Série énantiopure 2			
	 (1S*,3aR*,4S*,6aR*)			 (1S,3aR,4S,6aR)				 (1R,3aS,4R,6aS)			
GP	Rdt global	N° Mol.	Nb d'étapes	Rdt global	N° Mol.	Nb d'étapes	$[\alpha]_D^{20}$	Rdt global	N° Mol.	Nb d'étapes	$[\alpha]_D^{20}$
TBDPS	36%	26	3	16%	26A	4	- 2,4° (c=0,50,CHCl <sub>3</sub> )	13%	26B	5	+1,7° (c=0,51,CHCl <sub>3</sub> )
Bn	60%	28	3	27%	28A	4	+ 30,2° (c=1,00,CHCl <sub>3</sub> )	20%	28B	5	-29,8° (c=1,01,CHCl <sub>3</sub> )
PMB	57%	29	3	26%	29A	4	+ 28,1° (c=1,01,CHCl <sub>3</sub> )	21%	29B	5	-30,7° (c=1,00,CHCl <sub>3</sub> )

Une oxydation de la fonction alcool libre des *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols monoprotégés permettra alors d'accéder à des précurseurs bicycliques cétoniques qui, une fois énolesés, pourront alors subir une coupure oxydante. C'est l'objet du troisième chapitre qui traite de la fin de la synthèse totale des *cis*-jasmonates de méthyle (Schéma 113).



**Schéma 113 : Stratégie envisagée pour la synthèse des *cis*-jasmonates de méthyle à partir des *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols monoprotégés.**

# **PARTIE EXPÉRIMENTALE**

**(±)-Acétate de-(1*S*\*,3*aR*\*,4*S*\*,6*aR*\*)-4-acétoxy-octahydro-pentalèn-1-yle **23****Masse molaire: 226,269 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute: C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>

Aspect : cristaux translucides

P<sub>f</sub> < 35°CR<sub>f</sub> : 0,33 (EP/AcOEt : 9/1; Vanilline, KMnO<sub>4</sub>)

**Mode opératoire :** Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution du cycloocta-1,5-diène (20 g, 185,2 mmol, 1 éq.) dans l'acide acétique glacial (110 mL) à température ambiante sont additionnés le diacétate de palladium (828 mg, 1,89 mol, 0,01 éq.), puis le tétraacétate de plomb (85,8 g, 222,9 mmol, 1,2 éq.). Le mélange est agité pendant au moins 7 jours. Le mélange brun foncé est concentré sous vide partiel, repris dans l'acétate d'éthyle (300 mL) auquel est ajouté une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (120mL). Le mélange est agité 20 minutes puis la phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3x 300 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (250 mL) puis de la saumure (400 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, puis concentrées sous vide partiel. La purification du résidu huileux sur colonne de chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler le diester racémique **23** (31,358 g, 138,8 mmol) sous forme de cristaux blancs avec rendement de **75%**.

**Analyses**

**v (cm<sup>-1</sup>):** 2971, 2948, 1718 (C=O), 1432, 1372, 1236, 1042, 1020, 974, 897.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 5,10 (~q, *J* ~ 6,3 Hz, 2H, H1, H4), 2,77 – 2,67 (m, 2H, H3a, H6a), 2,06 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,84 – 1,76 (m, 2H, CH), 1,76 – 1,67 (m, 2H, CH), 1,65 – 1,56 (m, 2H, CH), 1,55 – 1,45 (m, 2H, CH).

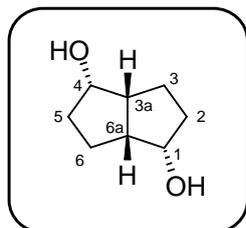
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 171,0 (C7, C8), 77,3 (C1, C4), 44,7 (C3a, C6a), 32,3 (C2, C5), 22,8 (C3, C6), 21,1 (C9, C10).

**ee: 0 %.** Cond.: *n*-heptane/EtOH: 9/1, débit: 0,6 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy.</sub> = 380 psi, P<sub>max</sub> = 420 psi, *t<sub>R</sub>* (1*R*,3*aS*,4*R*,6*aS*): 2,59 min., *t<sub>R</sub>* (1*S*,3*aR*,4*S*,6*aR*): 3,03 min.

---

 (±)-(1*S*\*,3*aR*\*,4*S*\*,6*aR*\*)-Octahydro-pentalène-1,4-diol **24**


---

Masse molaire: 142,196 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute: C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

Aspect : huile incolore

R<sub>f</sub> : 0,25 (EP/AcOEt : 6/4; Vanilline, KMnO<sub>4</sub>)

**Mode opératoire A :** Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution du diester racémique **23** (629 mg, 2,78 mmol, 1 éq.) dans le méthanol (5 mL) à température ambiante et sous atmosphère inerte d'argon est ajouté le carbonate de potassium (384 mg, 2,78 mmol, 1 éq.). Le mélange est agité vigoureusement pendant 24 heures, concentré sous vide partiel, repris à l'acétate d'éthyle (50 mL), lavé avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (30 mL), séché sur sulfate de magnésium, concentré sous vide partiel. La purification du résidu huileux par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler le diol racémique **24** (391 mg, 2,75 mmol) avec un rendement de **99%**.

**Mode opératoire B :** Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution du diester racémique **23** (5,683 g, 25,1 mmol, 1 éq.) dans le méthanol anhydre (30 mL) à température ambiante est ajoutée la résine DOWEX 1x2-50-100 Mesh forme OH<sup>-</sup> (12,55 g, 500 mg/mmol diester). Le mélange est agité pendant 24 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est filtré sur Büchner, et les billes sont lavées au méthanol (40 mL). Le filtrat concentré sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler le diol racémique **24** (3,57 g, 25,0 mmol) avec un rendement de quantitatif.

**Mode opératoire C :** Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution de l'acétate de l'ester racémique **23** (31,360 g, 0,138 mol, 1 éq.) dans le méthanol anhydre (140 mL) à température ambiante est ajoutée la potasse (11,685 g, 291,4 mmol, 2,1 éq.) en petites portions. Le mélange est agité pendant 4 heures. Le brut réactionnel est concentré sous vide partiel est déposé sur silice. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4), le diol racémique **24** (19,113 g, 133,9 mmol) est obtenu avec un rendement de **97%**.

---

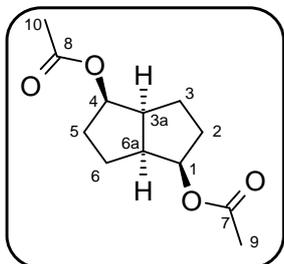
**Analyses**

**v (cm<sup>-1</sup>):** 3257 (OH), 2946, 1460, 1308, 1148, 1085, 1011, 888.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 3,91 (m, 2H, H1, H4), 2,80 (s large, 2H, OH), 2,53 (m, 2H, H3a, H6a), 1,91 (m, 2H, CH), 1,86 – 1,70 (m, 4H, CH), 1,66 – 1,59 (m, 2H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 72,4 (C1, C4), 48,8 (C3a, C6a), 38,8 (C2, C5), 20,2 (C3, C6).

**ee: 0 %.** Cond.: *n*-heptane/EtOH: 9/1, débit: 1 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy.</sub> = 380 psi, P<sub>max</sub> = 420 psi, t<sub>R</sub>: (1*R*,3*aS*,4*R*,6*aS*): 5,74 min., t<sub>R</sub> (1*S*,3*aR*,4*S*,6*aR*): 6,83 min.

**Résolution enzymatique du ( $\pm$ )-(1*S*\*,3*aR*\*, 4*S*\*, 6*aR*\*)-octahydro-pentalène-1,4-diol **24****
**(+)-Acétate de (1*R*,3*aS*,4*R*,6*aS*)-4-acétoxy-octahydro-pentalèn-1-yle **23B****
Masse molaire: 226,269 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute: C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,63 (EP/AcOEt : 6/4; Vanilline, KMnO<sub>4</sub>)

**Mode opératoire :** Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution thermostatée à 55°C du (1*S*\*,3*aR*\*,4*S*\*,6*aR*\*)-octahydro-pentalène-1,4-diol racémique **24** (9,380 g, 66,1 mmol, 1 éq.) dans le THF fraîchement distillé (180 mL) est ajoutée la lipase (1,855 g, 28 mg/mmol de diol) de *Pseudomonas Cepacia*, puis l'acétate de vinyle fraîchement distillé (42,6 mL, 462,4 mmol, 7 éq.). La solution est agitée pendant 8 jours à 60°C. Le brut réactionnel est filtré sur célite. La célite est rincée au MeOH (40 mL) et le filtrat est concentré sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant EP/AcOEt : 9/1, 7/3 puis 6/4) permet d'isoler dans l'ordre d'éluion le diester énantiopur **23B** (5,7 g, 25,22 mmol, **38%**), l'hydroxyester énantiorenrichi **25B** (1,26 g, 6,85 mmol, **10%**) et le diol énantiopur **24A** (4,2 g, 29,57 mmol, **45%**).

**Analyses**
 $[\alpha]_D^{20}$ : +109,2° (C= 1,02, CHCl<sub>3</sub>).

 $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2971, 2948, 1718 (C=O), 1432, 1372, 1236, 1042, 1020, 974, 897.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 5,10 (~q, *J* ~ 6,3 Hz, 2H, H1, H4), 2,77 – 2,67 (m, 2H, H3a, H6a), 2,06 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,84 – 1,76 (m, 2H, CH), 1,76 – 1,67 (m, 2H, CH), 1,65 – 1,56 (m, 2H, CH), 1,55 – 1,45 (m, 2H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 171,0 (C7, C8), 77,3 (C1, C4), 44,7 (C3a, C6a), 32,3 (C2, C5), 22,8 (C3, C6), 21,1 (C9, C10).

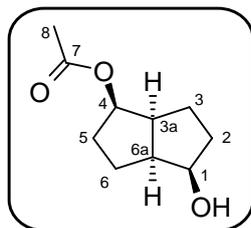
**ee: 99 %.** Cond.: *n*-heptane/EtOH: 95/5, débit: 0,6 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy.</sub> = 380 psi, P<sub>max</sub> = 420 psi, *t*<sub>R maj.</sub>: (1*R*,3*aS*,4*R*,6*aS*): 3,42 min., *t*<sub>R min.</sub> (1*S*,3*aR*,4*S*,6*aR*): 4,42 min.

**SMHR:** analyse en EI. Masse théorique calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> [M-CH<sub>3</sub>COOH]<sup>+</sup>: 166,09938 ; *m/z* trouvé : 166,1003 (5 ppm).

---

 (+)-Acétate de (1*R*,3*aS*,4*R*,6*aS*)-4-hydroxy-octahydro-pentalèn-1-yle **25B**


---

Masse molaire : 184,232 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>

Aspect : huile incolore

R<sub>f</sub> : 0,38 (EP/AcOEt : 6/4; Vanilline, KMnO<sub>4</sub>)**Analyses** $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3427 (OH), 2955, 1731 (C=O), 1713, 1375, 1242, 1043, 1023, 893.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O) : 5,07 (~q, *J* ~ 6,7 Hz, 1H, H4), 4,19 (~q, *J* ~ 6,2 Hz, 1H, H1), 2,72 – 2,64 (m, 1H, H3a), 2,56 – 2,47 (m, 1H, H6a), 2,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,90 – 1,76 (m, 2H, CH), 1,76 – 1,66 (m, 2H, CH), 1,65 – 1,55 (m, 2H, CH), 1,54 – 1,40 (m, 2H, CH).

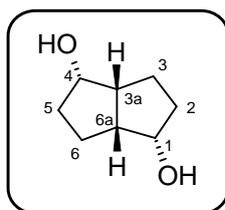
RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 170,4 (C7), 77,0 (C1), 73,7 (C4), 45,8 (C6a), 44,1 (C3a), 34,3 (C2), 31,9 (C5), 21,8 (C3), 21,2 (C6), 20,4 (C8).

ee: 10%. (KOH, MeOH, t.a., **24B**, Rdt = 97%) puis cond.: *n*-heptane/EtOH: 9/1, débit: 1 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy.</sub> = 380 psi, P<sub>max.</sub> = 420 psi, *t*<sub>R maj.</sub> (1*R*,3*aS*,4*R*,6*aS*): 5,61 min., *t*<sub>R min.</sub> (1*S*,3*aR*,4*S*,6*aR*): 7,02 min.

---

 (+)-(1*S*,3*aR*,4*S*,6*aR*)-Octahydro-pentalène-1,4-diol **24A**


---

Masse molaire: 142,196 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute: C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

Aspect : huile incolore

R<sub>f</sub> : 0,25 (EP/AcOEt : 6/4; Vanilline, KMnO<sub>4</sub>)**Analyses**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: + 42,2° (C = 1,00, CHCl<sub>3</sub>). $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3257 (OH), 2946, 1460, 1308, 1148, 1085, 1011, 888.

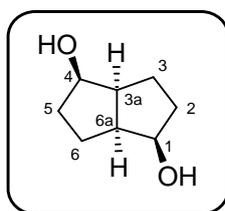
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,91 (m, 2H, H1, H4), 2,80 (s large, 2H, OH), 2,53 (m, 2H, H3a, H6a), 1,91 (m, 2H, CH), 1,86 – 1,70 (m, 4H, CH), 1,66 – 1,59 (m, 2H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 72,4 (C1, C4), 48,8 (C3a, C6a), 38,8 (C2, C5), 20,2 (C3, C6).

ee > 99%. Cond.: *n*-heptane/EtOH : 9/1, débit : 1 mL.min $^{-1}$ ,  $P_{\text{moy}}$  = 380 psi,  $P_{\text{max}}$  = 420 psi,  $t_{\text{R}}$  (1*S*,3*aR*,4*S*,6*aR*): 6,69 min.

SMHR: analyse en EI. Masse théorique calculée pour  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}$   $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ : 124,08882 ; m/z trouvé : 124,0889 (0 ppm).

(-)-(1*R*,3*aS*,4*R*,6*aS*)-Octahydro-pentalène-1,4-diol **24B**



Masse molaire: 142,196 g.mol $^{-1}$

Formule brute:  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$

Aspect : huile incolore

$R_f$  : 0,25 (EP/AcOEt : 6/4; Vanilline,  $\text{KMnO}_4$ )

**Mode opératoire:** Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution du diester énantiopur **23B** (9,91 g, 43,84 mmol, 1 éq.) dans le méthanol (110 mL) à température ambiante est ajoutée la potasse (5,167 g, 92,08 mmol, 2,1 éq.) en petites portions. Après trois heures d'agitation, le brut réactionnel directement déposé sur un minimum de silice puis purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler le diol énantiopur **24B** (6,044 g, 42,56 mmol) avec un rendement de 97%.

**Analyses**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -42,3° (C= 1,01,  $\text{CHCl}_3$ ).

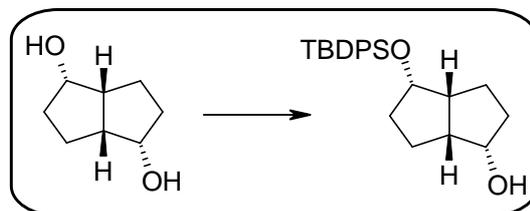
$\nu$  (cm $^{-1}$ ): 3257 (OH), 2946, 1460, 1308, 1148, 1085, 1011, 888.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,91 (m, 2H, H1, H4), 2,80 (s large, 2H, OH), 2,53 (m, 2H, H3a, H6a), 1,91 (m, 2H, CH), 1,86 – 1,70 (m, 4H, CH), 1,66 – 1,59 (m, 2H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 72,4 (C1, C4), 48,8 (C3a, C6a), 38,8 (C2, C5), 20,2 (C3, C6).

ee: 99%. Cond.: *n*-heptane/EtOH : 9/1, débit : 1 mL.min $^{-1}$ ,  $P_{\text{moy}}$  = 380 psi,  $P_{\text{max}}$  = 420 psi,  $t_{\text{R maj}}$ : (1*R*,3*aS*,4*R*,6*aS*): 5,46 min.,  $t_{\text{R min}}$  (1*R*,3*aS*,4*R*,6*aS*): 7,14 min.

SMHR: analyse en EI. Masse théorique calculée pour  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}$   $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ : 124,08882 ; m/z trouvé : 124,0901 (10 ppm).

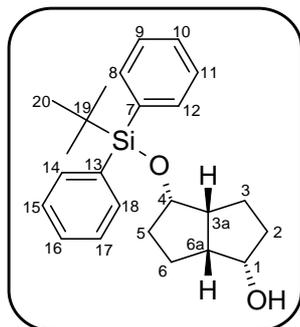
**Méthode générale I : *O*-monosilylation des (1*S*\*,3*aR*\*,4*S*\*,6*aR*\*)-octahydro-pentalène-1,4-diols racémique et énantiopurs**

Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution du diol (1 éq.) dans le *N,N*'-diméthylformamide (C = 4,3 M) à 0°C est ajouté l'imidazole (2,5 éq.) puis le *tert*-butylchlorodiphénylsilane (1 éq.) en solution dans le DMF (C = 4,3 M) au goutte à goutte. Le mélange est maintenu à 0°C pendant 6 heures puis 12 heures à température ambiante. Au brut réactionnel sont ajoutés une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique puis l'acétate d'éthyle. La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis de saumure, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par colonne de chromatographie (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler le diol monosilylé.

---

 (±)-(1*S*\*,3*aR*\*,4*S*\*,6*aR*\*)-4-(*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy)-octahydro-pentalèn-1-ol **26**


---

Masse molaire : 380,595 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,33 (EP/AcOEt: 6/4, vanilline, UV)

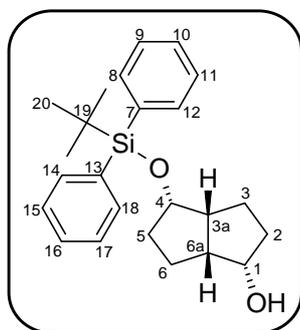
**Mode opératoire :** Selon la méthode générale I, à une solution du diol racémique **24** (18,357 g, 129,3 mmol, 1 éq.) dans le *N,N'*-diméthylformamide (30 mL) à 0°C est ajouté l'imidazole (22,006 g, 323,25 mmol, 2,5 éq.) puis le *tert*-butylchlorodiphénylsilane (35,532 g, 129,3 mmol, 1 éq.) en solution dans le DMF (30 mL) au goutte à goutte. Le mélange est maintenu à 0°C pendant 6 heures puis 12 heures à température ambiante. Au brut réactionnel sont ajoutés une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (150 mL) puis l'acétate d'éthyle (250 mL). La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 200 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (200 mL) puis de saumure (200 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par colonne de chromatographie (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler dans l'ordre d'éluion, le diol monosilylé racémique **26** (24,560 g, 64,6 mmol) avec un rendement de **50%** et le diol racémique **24** n'ayant pas réagi (4,589 g, 32,3 mmol) avec un rendement de **25%**.

**SMHR:** analyse en Q-Tof-2. Masse théorique calculée pour C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>NaSi [M+Na]<sup>+</sup> : 403,20693 ; m/z trouvé : 403,2068 (0 ppm).

---

 (–)-(1*S*,3*aR*,4*S*,6*aR*)-4-(*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy)-octahydro-pentalèn-1-ol **26A**


---

Masse molaire : 380,595 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,33 (EP/AcOEt: 9/1, vanilline, UV)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale I, à une solution du diol énantiopur **24A** (6 g, 42,25 mmol, 1 éq.) dans le *N,N'*-diméthylformamide (9,8 mL) à 0°C est ajouté l'imidazole (7,19 g, 105,63 mmol, 2,5 éq.) puis le *tert*-butylchlorodiphénylsilane (11,61 g, 42,25 mmol, 1 éq.) en solution dans le DMF (9,8 mL) au goutte à goutte. Le mélange est maintenu à 0°C pendant 6 heures puis 12 heures à température ambiante. Au brut

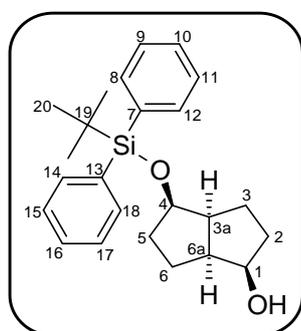
réactionnel sont ajoutés une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (50 mL) puis l'acétate d'éthyle (80 mL). La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 70 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (80 mL) puis de saumure (80 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par colonne de chromatographie (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler dans l'ordre d'éluion, le diol monosilylé énantiopur **26A** (8,036 g, 21,13 mmol) avec un rendement de **50%** et le diol énantiopur **24A** n'ayant pas réagi (1,51 g, 10,56 mmol) avec un rendement de **25%**.

$[\alpha]_D^{20}$  : - 2,4° (C= 0,51, CHCl<sub>3</sub>).

---

**(+)-(1R,3aS,4R,6aS)-4-(tert-Butyl-diphényl-silanyloxy)-octahydro-pentalèn-1-ol **26B****

---



Masse molaire : 380,595 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,33 (EP/AcOEt: 9/1, vanilline, UV)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale I, à une solution du diol énantiopur **24B** (5,756 g, 40,53 mmol, 1 éq.) dans le *N,N'*-diméthylformamide (9,4 mL) à 0°C est ajouté l'imidazole (6,899 g, 101,33 mmol, 2,5 éq.) puis le *tert*-butylchlorodiphénylsilane (11,14 g, 40,53 mmol, 1 éq.) en solution dans le DMF (9,4 mL) au goutte à goutte. Le mélange est maintenu à 0°C pendant 6 heures puis 12 heures à température ambiante. Au brut réactionnel sont ajoutés une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (50 mL) puis l'acétate d'éthyle (80 mL). La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 70 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (80 mL) puis de saumure (80 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par colonne de chromatographie (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler dans l'ordre d'éluion, le diol monosilylé énantiopur **26B** (8,324 g, 21,87 mmol) avec un rendement de **54%** et le diol énantiopur **24B** n'ayant pas réagi (1,209 g, 8,51 mmol) avec un rendement de **21%**.

$[\alpha]_D^{20}$  : + 1,7° (C= 0,51, CHCl<sub>3</sub>).

**Analyses pour 26, 26A, et 26B**

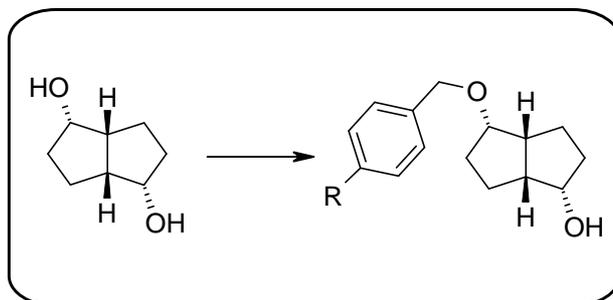
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3386, 3048, 3070, 2952, 2856, 1589, 1471, 1461, 1427, 1390, 1363, 1264, 1186, 1149, 1104, 1016, 936, 904, 853, 820, 739, 699.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :** 7,74 – 7,65 (m, 4H, H8, H12, H14, H18), 7,47 – 7,35 (m, 6H, H9, H10, H11, H15, H16, H17), 4,10 (~q,  $J \sim 4,2$  Hz, 1H, H1), 4,01 – 3,95 (m, 1H, H4), 2,89 (d,  $J = 12$  Hz, 1H, OH), 2,53 – 2,37 (m, 2H, H3a, H6a), 2,06 – 1,96 (m, 1H, CH), 1,94 – 1,85 (m, 2H, CH), 1,79 – 1,69 (m, 1H, CH), 1,67 – 1,54 (m, 2H, CH), 1,53 – 1,42 (m, 2H, CH), 1,09 (s, 9H, *t*Bu).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :** 136,1 (C14, C18), 136,0 (C8, C12), 134,2 (C13), 133,4 (C7), 129,8 (C10, C16), 127,7 (C15, C17), 127,6 (C9, C11), 75,8 (C4), 73,7 (C1), 48,6 (C6a), 48,2 (C3a), 38,1 (C5), 37,3 (C2), 27,0 (C20), 21,0 (C6), 20,5 (C3), 19,2 (C19).

---

**Méthode générale J : *O*-monobenzylation des (1*S*\*,3*aR*\*,4*S*\*,6*aR*\*)-pentalène-1,4-diols racémique et énantiopurs**

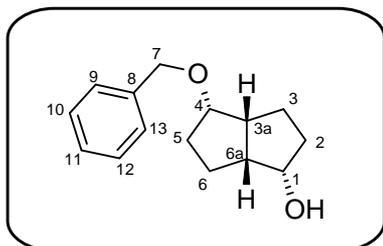


A une solution du diol (1 éq.) dans le THF ( $C = 0,4 \text{ M}$ ) fraîchement distillé maintenue à  $-20^{\circ}\text{C}$  dans un mélange glace-sel est additionné l'hydrure de sodium dispersé à 60% dans l'huile (1 éq.) en petites portions. Le mélange est agité vigoureusement pendant 45 minutes à  $-20^{\circ}\text{C}$ . Au milieu réactionnel est ajouté l'iodure de tétrabutylammonium (0,1 éq.). Le chlorure de benzyle ou le chlorure de *p*-méthoxybenzyle (1 éq.) dissous dans le THF ( $C = 2,1 \text{ M}$ ) fraîchement distillé est additionné au goutte à goutte sur une durée de 30 min. le mélange est agité pendant 1 heure à  $-20^{\circ}\text{C}$ , ramené à température ambiante, et agité 24 heures de plus sous flux d'argon. Au brut réactionnel sont ajoutés l'acétate d'éthyle et l'eau. La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux jaune purifié par colonne de chromatographie (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler le diol monobenzylé sous la forme d'une huile transparente.

---

 (±)-(1*S*\*,3*aR*\*,4*S*\*,6*aR*\*)-4-Benzyloxy-octahydro-pentalèn-1-ol **28**


---



Masse molaire : 232,318

Formule brute : C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,6 (EP/AcOEt: 6/4, vanilline, UV)

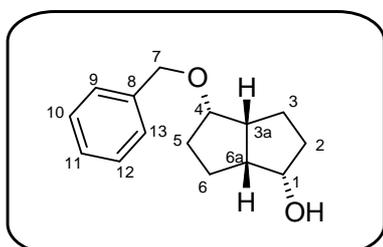
**Mode opératoire:** Selon la méthode générale J, à une solution du diol racémique **24** (12,14 g, 85,38 mmol, 1 éq.) dans le THF (200 mL) fraîchement distillé maintenue à -20°C dans un mélange glace-sel est additionné l'hydruure de sodium dispersé à 60% dans l'huile (3,415 g, 85,38 mmol, 1 éq.) en petites portions. Le mélange est agité vigoureusement pendant 45 minutes à -20°C. Au milieu réactionnel est ajouté l'iodure de tétrabutylammonium (3,154 g, 8,54 mmol, 0,1 éq.). Le chlorure de benzyle (10,80 g, 85,38 mmol, 1 éq.) dissous dans le THF (40 mL) fraîchement distillé est additionné au goutte à goutte sur une durée de 30 min. le mélange est agité pendant 1 heure à -20°C, ramené à température ambiante, et agité 24 heures de plus sous flux d'argon. Au brut réactionnel sont ajoutés l'acétate d'éthyle (120 mL) et l'eau (100 mL). La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux jaune purifié par colonne de chromatographie (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler dans l'ordre d'éluion le diol *O*-monobenzylé racémique **28** (17,376 g, 74,79 mmol) avec un rendement de **83%** et le diol racémique **24** n'ayant pas réagi (1,821 g, 12,81 mmol) avec un rendement de **15%**.

**SMHR:** analyse en EI. Masse théorique calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> : 232,14633 ; m/z trouvé : 232,1467 (1 ppm).

---

 (+)-(1*S*,3*aR*,4*S*,6*aR*)-4-Benzyloxy-octahydro-pentalèn-1-ol **28A**


---



Masse molaire : 232,318

Formule brute : C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,6 (EP/AcOEt: 6/4, vanilline, UV)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale J, à une solution du diol énantiopur **24A** (3,7 g, 26,02 mmol, 1 éq.) dans le THF (65 mL) fraîchement distillé maintenue à -20°C dans un mélange glace-sel est additionné l'hydruure de sodium dispersé à 60% dans l'huile (1.041 g, 26,02 mmol, 1 éq.) en petites portions. Le mélange est agité vigoureusement pendant 45 minutes à -20°C. Au milieu réactionnel est ajouté l'iodure de tétrabutylammonium (961 mg, 2,60 mmol, 0,1 éq.). Le chlorure de benzyle (3,289 g, 26,02 mmol, 1 éq.) dissous

dans le THF (12,4 mL) fraîchement distillé est additionné au goutte à goutte sur une durée de 30 min. le mélange est agité pendant 1 heure à  $-20^{\circ}\text{C}$ , ramené à température ambiante, et agité 24 heures de plus sous flux d'argon. Au brut réactionnel sont ajoutés l'acétate d'éthyle (80 mL) et l'eau (50 mL). La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 60 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux jaune purifié par colonne de chromatographie (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler dans l'ordre d'éluion le diol *O*-monobenzylé énantiopur **28A** (4,896 g, 21,07 mmol) avec un rendement de **81%** et le diol énantiopur **24A** n'ayant pas réagi (481 mg, 3,38 mmol) avec un rendement de **13%**.

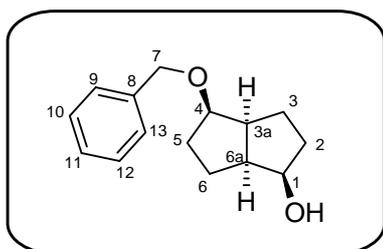
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ :  $+30,2^{\circ}$  (C= 1,00,  $\text{CHCl}_3$ ).

**SMHR**: analyse en Zabspec-Tof. Masse théorique calculée pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 255,13610 ; m/z trouvé : 255,1353 (3 ppm).

---

(-)-(1*R*,3*aS*,4*R*,6*aS*)-4-Benzoyloxy-octahydro-pentalèn-1-ol **28B**

---



Masse molaire : 232,318

Formule brute :  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$

Aspect : huile transparente

$R_f$  : 0,6 (EP/AcOEt: 6/4, vanilline, UV)

**Mode opératoire** : Selon la méthode générale J, à une solution du diol énantiopur **24B** (3,55 g, 24,96 mmol, 1 éq.) dans le THF (62 mL) fraîchement distillé maintenue à  $-20^{\circ}\text{C}$  dans un mélange glace-sel est additionné l'hydruide de sodium dispersé à 60% dans l'huile (998 mg, 24,96 mmol, 1 éq.) en petites portions. Le mélange est agité vigoureusement pendant 45 minutes à  $-20^{\circ}\text{C}$ . Au milieu réactionnel est ajouté l'iodure de tétrabutylammonium (922 mg, 2,50 mmol, 0,1 éq.). Le chlorure de benzyle (3,155 g, 24,96 mmol, 1 éq.) dissous dans le THF (12 mL) fraîchement distillé est additionné au goutte à goutte sur une durée de 30 min. le mélange est agité pendant 1 heure à  $-20^{\circ}\text{C}$ , ramené à température ambiante, et agité 24 heures de plus sous flux d'argon. Au brut réactionnel sont ajoutés l'acétate d'éthyle (80 mL) et l'eau (50 mL). La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 60 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux jaune purifié par colonne de chromatographie (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler dans l'ordre d'éluion le diol *O*-monobenzylé énantiopur **28B** (4,407 g, 18,97 mmol) avec un rendement de **81%** et le diol énantiopur **24B** n'ayant pas réagi (461 mg, 3,24 mmol) avec un rendement de **13%**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ :  $-29,8^{\circ}$  (C= 1,01,  $\text{CHCl}_3$ ).

**SMHR:** analyse en Zabspec-Tof. Masse théorique calculée pour  $C_{15}H_{20}O_2Na$   $[M+Na]^+$  : 255,13610 ; m/z trouvé : 255,1358 (1 ppm).

---

**Analyses pour 28, 28A et 28B**

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ) : 3375 (**OH**), 3029, 2946, 2870, 1453, 1352, 1149, 1088, 877, 734, 697.

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):** 7,38 – 7,27 (m, 5H, H9, H10, H11, H12, H13), 4,63 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1H, H7), 4,44 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1H, H7), 3,90 (s, 1H, H1), 3,77 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1H, H4), 3,23 (d,  $J = 9,6$  Hz, OH) 2,62 – 2,50 (m, 2H, H3a, H6a), 2,13 – 2,06 (m, 1H, CH ou  $CH_2$ ), 1,97 – 1,82 (m, 3H, CH), 1,79 – 1,70 (m, 1H, CH), 1,70 – 1,53 (m, 3H, CH).

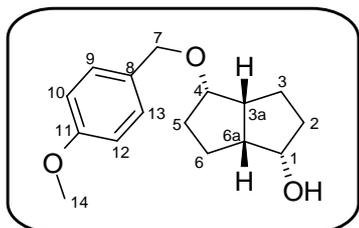
**RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) :** 138,0 (C8), 128,4 (C9, C13), 127,6 (C10, C12), 127,5 (C11), 80,2 (C4), 73,2 (C1), 70,6 (C7), 48,2 (C3a), 47,7 (C6a), 38,3 (C5), 33,7 (C2), 20,4 (C6), 20,1 (C3).

---

---

 (±)-(1*S*\*,3*aR*\*,4*S*\*,6*aR*\*)-4-(4-méthoxy-benzyloxy)-octahydro-pentalèn-1-ol **29**


---

Masse molaire : 262,344 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,4 (EP/AcOEt: 6/4, vanilline, UV)

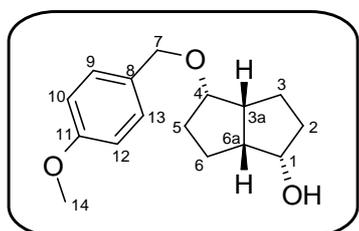
**Mode opératoire :** Selon la méthode générale J, à une solution du diol racémique **24** (2,31 g, 16,3 mmol, 1 éq.) dans le THF (41 mL) fraîchement distillé maintenue à -20°C dans un mélange glace-sel est additionné l'hydrure de sodium dispersé à 60% dans l'huile (652 mg, 16,3 mmol, 1 éq.) en petites portions. Le mélange est agité vigoureusement pendant 45 minutes à -20°C. Au milieu réactionnel est ajouté l'iodure de tétrabutylammonium (602 mg, 1,63 mmol, 0,1 éq.). Le chlorure de *p*-méthoxybenzyle (2,55 g, 16,3 mmol, 1 éq.) dissous dans le THF (7,8 mL) fraîchement distillé est additionné au goutte à goutte sur une durée de 30 min. le mélange est agité pendant 1 heure à -20°C, ramené à température ambiante, et agité 24 heures de plus sous flux d'argon. Au brut réactionnel sont ajoutés l'acétate d'éthyle (50 mL) et l'eau (30 mL). La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 40 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux jaune purifié par colonne de chromatographie (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler dans l'ordre d'éluion le diol *O*-monobenzylé racémique **29** (3,249 g, 12,4 mmol) avec un rendement de **76%** et le diol racémique **24** n'ayant pas réagi (439 mg, 3,09 mmol) avec un rendement de **19%**.

**SMHR:** analyse en EI. Masse théorique calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> : 262,15689 ; m/z trouvé : 262,1559 (3 ppm).

---

 (+)-(1*S*,3*aR*,4*S*,6*aR*)-4-(4-méthoxy-benzyloxy)-octahydro-pentalèn-1-ol **29A**


---

Masse molaire : 262,344 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,4 (EP/AcOEt: 6/4, vanilline, UV)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale J, à une solution du diol énantiopur **24A** (470 mg, 3,31 mmol, 1 éq.) dans le THF (8,3 mL) fraîchement distillé maintenue à -20°C dans un mélange glace-sel est additionné l'hydrure de sodium dispersé à 60% dans l'huile (132 mg, 3,31 mmol, 1 éq.) en petites portions. Le mélange est agité vigoureusement pendant 45 minutes à -20°C. Au milieu réactionnel est ajouté l'iodure de tétrabutylammonium (122 mg, 0,33 mmol, 0,1 éq.). Le chlorure de *p*-méthoxybenzyle (518 mg, 3,31 mmol, 1 éq.) dissous dans le THF (1,6 mL) fraîchement distillé est additionné au goutte à goutte sur une durée de 30 min. le

mélange est agité pendant 1 heure à  $-20^{\circ}\text{C}$ , ramené à température ambiante, et agité 24 heures de plus sous flux d'argon. Au brut réactionnel sont ajoutés l'acétate d'éthyle (10 mL) et l'eau (7 mL). La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux jaune purifié par colonne de chromatographie (éluant : EP/AcOEt : 6/4) le diol *O*-monobenzylé énantiopur **29A** (695 mg, 2,56 mmol) avec un rendement de **80%**.

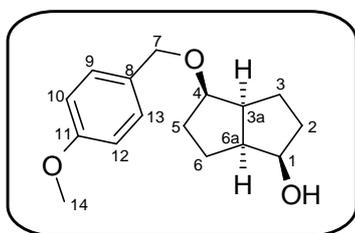
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  : + 28,1° (C= 1,01,  $\text{CHCl}_3$ ).

**SMHR**: analyse en Q-Tof-2. Masse théorique calculée pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 285,14666 ; m/z trouvé : 285,1467 (0 ppm).

---

(-)-(1*R*,3*aS*,4*R*,6*aS*)-4-(4-méthoxy-benzyloxy)-octahydro-pentalèn-1-ol **29B**

---



Masse molaire : 262,344  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Formule brute :  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$

Aspect : huile transparente

$R_f$  : 0,4 (EP/AcOEt: 6/4, vanilline, UV)

**Mode opératoire** : Selon la méthode générale J, à une solution du diol énantiopur **24B** (750 mg, 5,28 mmol, 1 éq.) dans le THF (13 mL) fraîchement distillé maintenue à  $-20^{\circ}\text{C}$  dans un mélange glace-sel est additionné l'hydruide de sodium dispersé à 60% dans l'huile (211 mg, 5,28 mmol, 1 éq.) en petites portions. Le mélange est agité vigoureusement pendant 45 minutes à  $-20^{\circ}\text{C}$ . Au milieu réactionnel est ajouté l'iodure de tétrabutylammonium (195 mg, 0,528 mmol, 0,1 éq.). Le chlorure de *p*-méthoxybenzyle (826 mg, 5,28 mmol, 1 éq.) dissous dans le THF (2,5 mL) fraîchement distillé est additionné au goutte à goutte sur une durée de 30 min. le mélange est agité pendant 1 heure à  $-20^{\circ}\text{C}$ , ramené à température ambiante, et agité 24 heures de plus sous flux d'argon. Au brut réactionnel sont ajoutés l'acétate d'éthyle (16 mL) et l'eau (12 mL). La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 16 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux jaune purifié par colonne de chromatographie (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler dans l'ordre d'éluion le diol *O*-monobenzylé énantiopur **29B** (1,092 g, 4,16 mmol) avec un rendement de **79%**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  : - 30,7° (C= 0,99,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Analyses pour 29, 29A et 29B**

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3406 (OH), 2948, 2870, 1611, 1512, 1461, 1350, 1301, 1244, 1172, 1149, 1084, 1032, 924, 877, 819, 749.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O) :** 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H9, H13), 6,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H10, H12), 4,56 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H, H7), 4,36 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H, H7), 3,88 (s, 1H, H1), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 1H, H4), 2,60 – 2,48 (m, 2H, H3a, H6a), 2,12 – 2,04 (m, 1H, CH), 1,93 – 1,80 (m, 3H, CH), 1,77 – 1,66 (m, 1H, CH), 1,66 – 1,51 (m, 3H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 159,2 (C11), 130,2 (C8), 129,2 (C9, C13), 113,8 (C10, C12), 79,9 (C4), 73,3 (C1), 70,2 (C7), 55,1 (C14), 48,2 (C6a), 47,6 (C3a), 38,2 (C5), 33,6 (C2), 20,3 (C6), 20,1 (C3).

---

**CHAPITRE III :**  
**SYNTHÈSES D'ÉTHERS D'ÉNOLS**  
**SILYLÉS PRÉCURSEURS DES**  
**JASMONOIDES**

## PARTIE I : OXYDATION, PROTECTION, DÉPROTECTION ET HOMOLOGATION DE DIOLS BICYCLIQUES

Nous allons à présent nous intéresser à la fonctionnalisation des *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols monoprotégés énantiopurs et racémiques. Une première étape consistera en une oxydation du diol monoprotégé (étape **A**). Cette oxydation sera suivie d'une réaction d'énolisation de l'hydroxycétone bicyclique dont la régiosélectivité devra être parfaitement contrôlée (étape **B**) (Schéma 114).

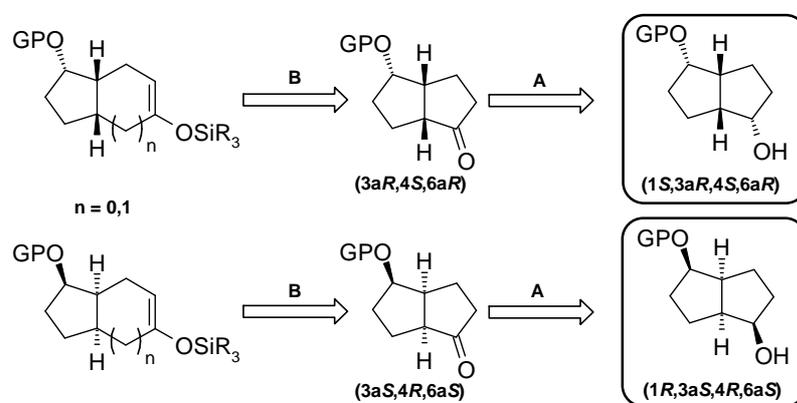


Schéma 114 : Schéma rétrosynthétique d'accès aux précurseurs de type éthers d'énols silylés homologués ou non.

Dans un deuxième temps, ces énoles silylés subiront une coupure oxydante qui permettra de former le cyclopentanol protégé ainsi que les deux précurseurs des chainons  $\alpha$  et  $\omega$  (Schéma 115).

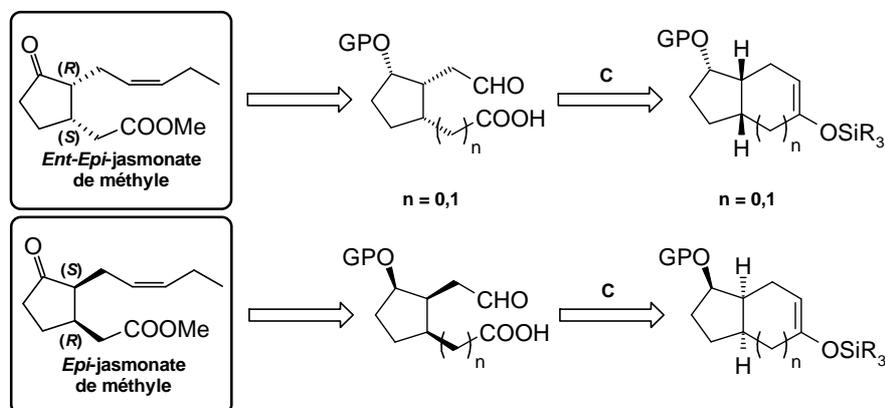


Schéma 115 : Schéma rétrosynthétique d'accès aux cyclopentanol protégés  $\alpha,\beta$ -disubstitués.

### I.1. Oxydation des (1*S*\*,3*aR*\*,4*S*\*,6*aR*\*)-octahydro-pentalène-1,4-diols *O*-silylés et *O*-benzylés

L'oxydation des diols racémiques *O*-monosilylé **26** et *O*-monobenzylés **28** et **29** s'effectue au sein du dichlorométhane, à température ambiante, en présence d'un équivalent et demi de chlorochromate de pyridinium (PCC). Cette oxydation fournit les hydroxy-pentalène-octahydro-1-ones silylés et benzylés **30**, **31**, et **32** avec des rendements de l'ordre de 95% (Schéma 116).

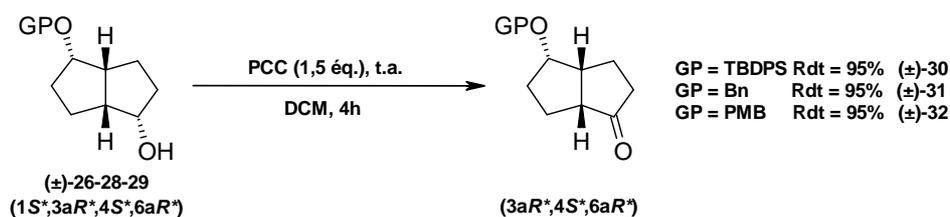


Schéma 116 : Oxydation des (1*S*\*,3*aR*\*,4*S*\*,6*aR*\*)-octahydro-pentalène-1,4-diols *O*-silylés et *O*-benzylés racémiques.

Selon le même protocole opératoire, cette méthode a été appliquée aux diols monoprotégés énantiopurs **26A**, **28A**, **29A**, et **26B**, **28B**, et **29B** (Schéma 117).

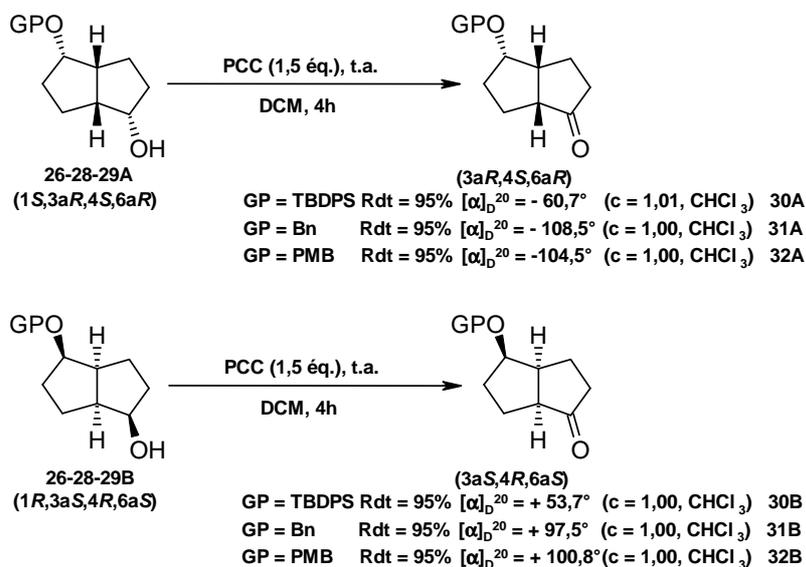


Schéma 117 : Oxydation des (1*S*,3*aR*,4*S*,6*aR*)- et (1*R*,3*aS*,4*R*,6*aS*)-octahydro-pentalène-1,4-diols *O*-silylés et *O*-benzylés énantiopurs.

Nous avons vu au cours du chapitre précédent, que les diols bicycliques monosilylés ont été obtenus avec des rendements très moyens. Afin de pouvoir synthétiser les hydroxycétones bicycliques silylées avec de meilleurs rendements globaux, nous avons considéré la préparation de bicycles hydroxycétoniques qui pourraient ensuite être silylés. Une première voie enzymatique a été envisagée au départ de la dione racémique dérivée du *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diol qui serait énantiosélectivement réduite par une alcool déshydrogénase (Schéma 118).

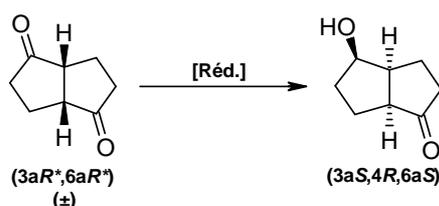


Schéma 118 : Accès à la (3aS,4R,6aS)-4-hydroxy-octahydro-pentalène-1-one par réduction énantiosélective d'une dione racémique.

## I.2. Résolution enzymatique de la (3aR\*,6aR\*)-octahydro-pentalène-1,4-dione en présence d'une alcool déshydrogénase

La préparation de la (3aR\*,6aR\*)-octahydro-pentalène-1,4-dione racémique **33** s'effectue par oxydation du diol racémique **24** correspondant en présence de chlorochromate de pyridinium au sein du dichlorométhane. La dione racémique est alors obtenue avec un rendement de 85% (Schéma 119).

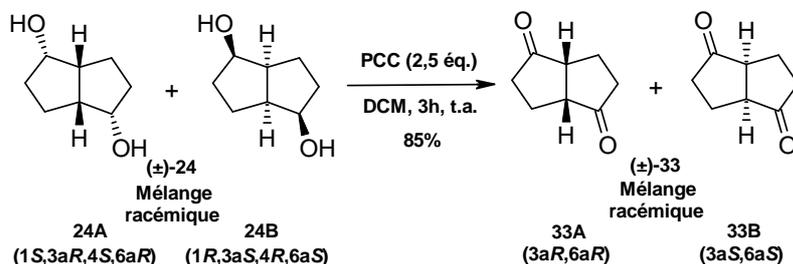
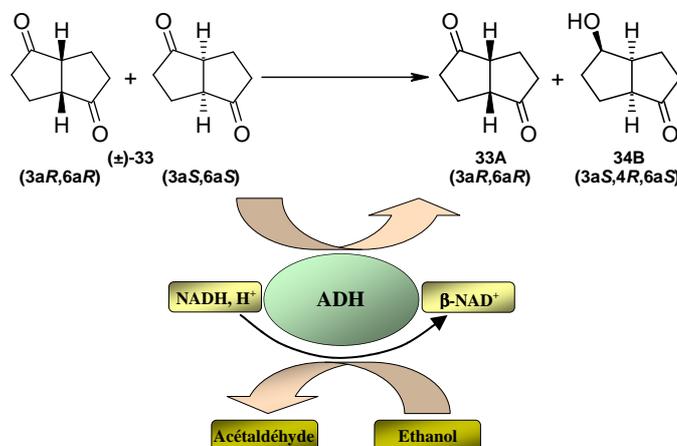


Schéma 119 : Préparation de la (3aR\*,6aR\*)-octahydro-pentalène-1,4-dione racémique.

La désymétrisation enzymatique de la dione bicyclique en présence d'une alcool déshydrogénase, du co-facteur  $\beta\text{-NAD}^+$ , et du co-substrat éthanolique, dans un tampon

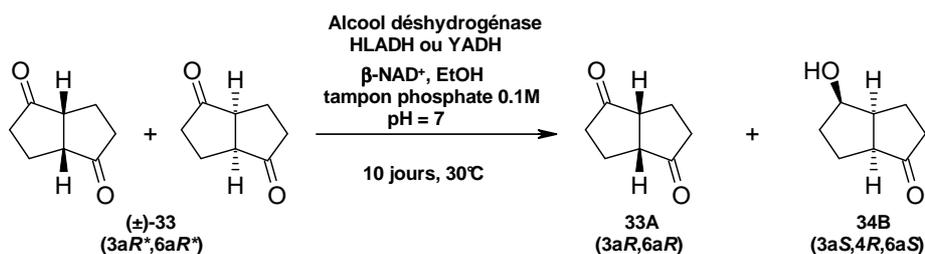
phosphate à pH 7 à l'abri de la lumière permettrait alors de réduire sélectivement un des énantiomères en hydroxycétone bicyclique énantio pure <sup>[277]</sup> (Figure 9).



**Figure 9 : Désymétrisation enzymatique d'une dione racémique à l'aide d'une alcool déshydrogénase (ADH), en présence d'un co-enzyme ( $\beta\text{-NAD}^+$ ) et d'un co-substrat (l'éthanol).**

Pour cette réaction, deux alcools déshydrogénases ont été testées :

- **HLADH** : Alcool déshydrogénase de foie de cheval (Horse Liver Alcohol Dehydrogenase) <sup>[278]</sup>.
- **YADH** : levure de boulanger (Baker's Yeast Alcohol Dehydrogenase) (Schéma 120).



**Schéma 120 : Résolution enzymatique de la (3aR\*,6aR\*)-octahydro-pentalène-1,4-dione racémique en présence de l'alcool déshydrogénase de foie de cheval ou de levure de boulanger en milieu tamponné.**

Les résultats obtenus pour la monoréduction énantiosélective de la dione avec les deux alcools déshydrogénases sont consignés dans le tableau suivant (Tableau 17).

[277] Pérard-Viret, J.; Rassat, A. Synthesis of (R,R) and (S,S) Bicyclo[3.3.0]octane-2,6-dione. Interactions Between Non-Conjugated Chromophores. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 1-4.

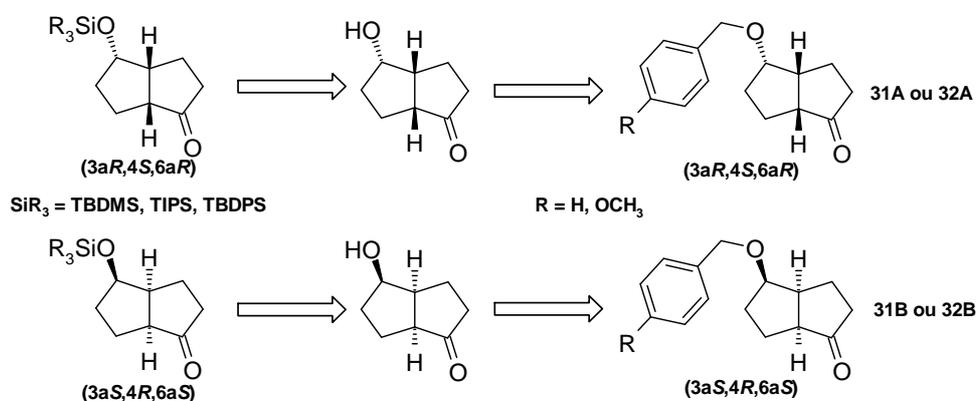
[278] Dodds, D. R.; Jones, B. Enzymes in Organic Synthesis. 38. Preparations of Enantiomerically Pure Chiral Hydroxydecalones via Stereospecific Horse Liver Alcohol Dehydrogenase Catalyzed Reductions of Decalindiones. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 577-583.

**Tableau 17 : Résultats obtenus pour la monoréduction énantiosélective de la dione racémique en présence de deux alcools déshydrogénases.**

Alcool déshydrogénase	Produits obtenus					
	Rdt	$[\alpha]_D^{20}$	ee	Rdt	$[\alpha]_D^{20}$	ee
<b>HLADH</b> (0,26 U/mg) soit 66,4 U pour 3,26 mmol de substrat (0,06 M)	62%	-	-	30%	+ 113° (c = 1,00, CHCl <sub>3</sub> )	>99%
<b>YADH</b> (358 U/mg) soit 66,4 U pour 3,26 mmol de substrat (0,06 M)	Aucune réaction					

Seule la HLADH permet d'obtenir l'hydroxycétone bicyclique **34B** avec un rendement de 30% et un excès énantiomérique supérieur à 99%. Dans des conditions de désymétrisation identiques, YADH ne nous a pas permis d'identifier un produit de réduction. La HLADH est donc une enzyme efficace pour effectuer la désymétrisation de la dione racémique. Son utilisation pose tout de même quelques inconvénients. Le faible nombre d'unités catalytiques (de 0,26 U/mg à 6 U/mg) pose la question de son utilisation à plus large échelle, d'autant plus qu'un seul des deux énantiomères peut permettre d'avancer rapidement dans la synthèse totale.

Afin de préparer les trois bicycles hydroxycétoniques racémiques et énantiopurs, nous avons envisagé une nouvelle stratégie. Une réaction de débenzylation des benzyloxycétone bicycliques **31A** à **32B** fournirait directement les bicycles hydroxycétoniques qui pourraient être aisément silylés (Schéma 121).



**Schéma 121 : Rétrosynthèse pour l'optimisation des rendements des (3aR,4S,6aR)- et (3aS,4R,6aS)-4-silyloxy-octahydro-pentalèn-1-ones.**

### I.3. Débenzylation des (3aR\*,4S\*,6aR\*)-4-benzyloxy-octahydro-pentalène-1-ones par hydrogénolyse pallado-catalysée

L'obtention du squelette bicyclique de type hydroxycétone nécessite une réaction de débenzylation qui peut être effectuée selon plusieurs méthodes :

- **Méthode A** : par hydrogénolyse par transfert d'hydrogène en présence de formiate d'ammonium, catalysée par le palladium sur charbon, à température ambiante, reflux, ou par activation sous champ micro-onde <sup>[279,280,281]</sup>.
- **Méthode B** : en présence de Nickel de Raney à reflux d'éthanol <sup>[282,283]</sup>.
- **Méthode C** : en présence d'acides organiques (MsOH) ou d'acides de Lewis (FeCl<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, SnCl<sub>2</sub>, etc.) à température ambiante, dans le dichlorométhane <sup>[284,285,286]</sup>.
- **Méthode D** : par hydrogénolyse pallado-catalysée (Schéma 122).

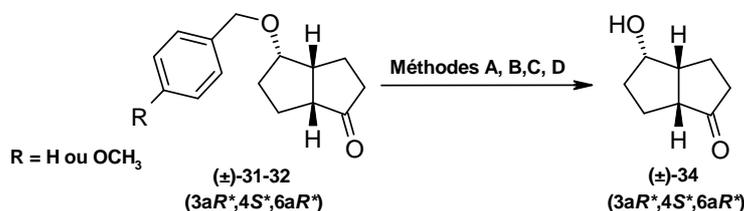


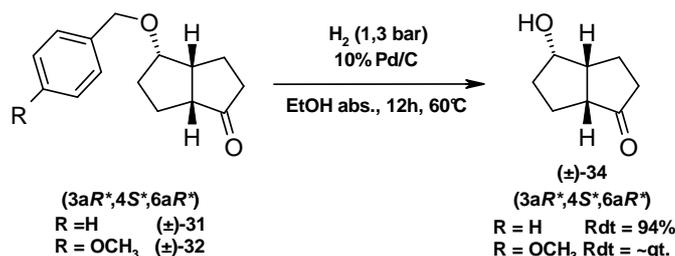
Schéma 122 : Accès à la (3aR\*,4S\*,6aR\*)-4-hydroxy-octahydro-pentalène-1-one racémique par débenzylation.

- [279] Quai, M.; Repetto, C.; Barbaglia, W.; Cereda, E. Fast deprotection of phenoxy benzyl ethers in transfer hydrogenation assisted by microwave. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1241-1245.
- [280] Li, J.; Wang, S.; Crispino, G. A.; Tenhuisen, K.; Singh, A.; Grosso, J. A. Selective removal of a benzyl protecting group in the presence of an aryl chloride under gaseous and transfer hydrogenolysis conditions. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4041-4043.
- [281] Jaipuri, F. A.; Jofre, M. F.; Schwarz, K. A.; Pohl, N. L. Microwave-assisted cleavage of Weinreb amide for carboxylate protection in the synthesis of a (R)-3-hydroxyalkanoic acid. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4149-4152.
- [282] Deng, W. P.; Zhong, M.; Guo, X. C.; Kende, A. S. Total Synthesis and Structure Revision of *Stachybotrys* Spiroactams. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7422-7427.
- [283] Mariño, K.; Baldoni, L.; Marino, C. Facile synthesis of benzyl β-D-galactofuranoside. A convenient intermediate for the synthesis of D-galactofuranose-containing molecules. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2286-2289.
- [284] Ploypradith, P.; Cheryklin, P.; Niyomtham, N.; Bertoni, D. R.; Ruchirawat, S. Solid-Supported Acids as Mild and Versatile Reagents for the Deprotection of Aromatic Ethers. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2637-2640.
- [285] Petchmanee, T.; Ploypradith, P.; Ruchirawat, S. Solid-Supported Acids for Debenzylation of Aryl Benzyl Ethers. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2892-2895.
- [286] Matteson, D. S.; Man, H. W.; Ho, O. C. Asymmetric Synthesis of Stegobinone via Boronic Ester Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4560-4566.

Parmi les quatre méthodes testées, seules les méthodes C utilisant le chlorure ferrique ou D utilisant l'hydrogénolyse fournissent le bicycle hydroxycétonique nu **34**.

Bien que le chlorure ferrique permette d'obtenir le bicycle hydroxycétonique nu avec de bons rendements (respectivement 90 % et 85% pour R = Bn, et R = PMB), les produits obtenus contiennent toujours des traces importantes de sels métalliques difficiles à éliminer.

L'hydrogénolyse pallado-catalysée des benzyloxycétones bicycliques **31** et **32** s'effectue à une température de 60°C dans l'éthanol absolu désoxygéné en présence de palladium sur charbon à 10%, sous une pression de 1,3 bar d'hydrogène. Cette réaction a pu être optimisée jusqu'à une échelle de 8,5 g de substrat de départ. La conversion totale des benzyloxycétones racémiques permet d'obtenir le bicycle hydroxycétonique **34** avec un rendement quasi-quantitatif pour le groupement *para*-méthoxybenzyle et un rendement de 94% pour le groupement benzyle (Schéma 122).



**Schéma 123 : Hydrogénolyse pallado-catalysée des (3aR\*,4S\*,6aR\*)-4-hydroxy-octahydro-pentalène-1-ones benzylées racémiques.**

L'hydrogénolyse pallado-catalysée est donc la méthode la plus propre permettant d'accéder au bicycle hydroxycétonique **34**. Une fois les conditions opératoires optimisées, nous avons appliqué l'hydrogénolyse aux benzyloxycétones bicycliques énantiopures **31A** et **31B** pour obtenir les hydroxycétones bicycliques énantiopures **34A** et **34B** avec des rendements de 94% et 95% (Schéma 124).

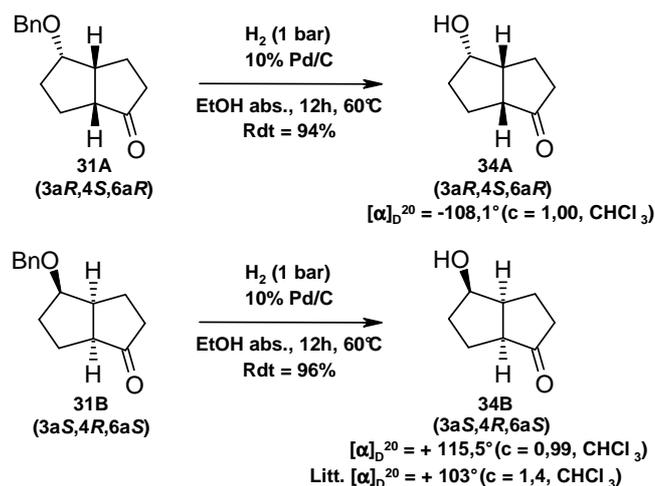


Schéma 124 : Hydrogénolyse pallado-catalysée des (3aR,4S,6aR)- et (3aS,4R,6aS)-4-hydroxy-octahydro-pentalène-1-ones benzylées chirales.

Maintenant que nous disposons de plusieurs méthodes pour préparer les hydroxycétones bicycliques racémiques et énantiopures, nous pouvons préparer les dérivés silylés correspondants.

#### I.4. Silylation des (3aR\*,4S\*,6aR\*)-4-hydroxy-octahydro-pentalène-1-ones

Les dérivés silylés racémiques **30**, **35**, et **36** sont préparés avec des rendements supérieurs ou égaux à 98% par silylation du bicycle hydroxycétonique racémique **34** au sein du DMF, en présence d'imidazole et d'un chloroalkylsilane à température ambiante (Schéma 125).

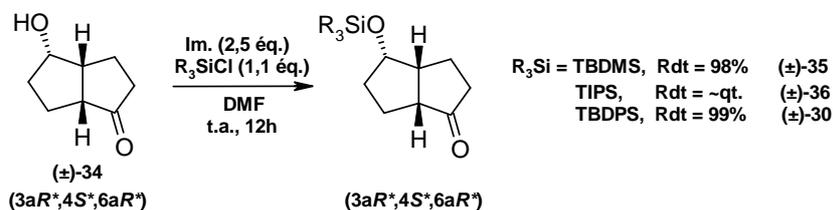


Schéma 125 : Préparation des (3aR\*,4S\*,6aR\*)-silyloxy-octahydro-pentalène-1-ones racémiques.

Après optimisation des conditions opératoires de silylation, nous avons appliqué le protocole précédent aux hydroxycétones bicycliques énantiopures **34A** et **34B**. Les silyloxy-cétones énantiopures **35A**, **36A**, **35B**, et **36B**, ont été obtenues avec des rendements

supérieurs à 98%. Les silanyloxycétones énantiopures **30A**, et **30B** ayant été préalablement obtenues à l'échelle de plusieurs grammes (cf. schéma 116 et 117), elles n'ont pas été synthétisées une nouvelle fois (Schéma 126).

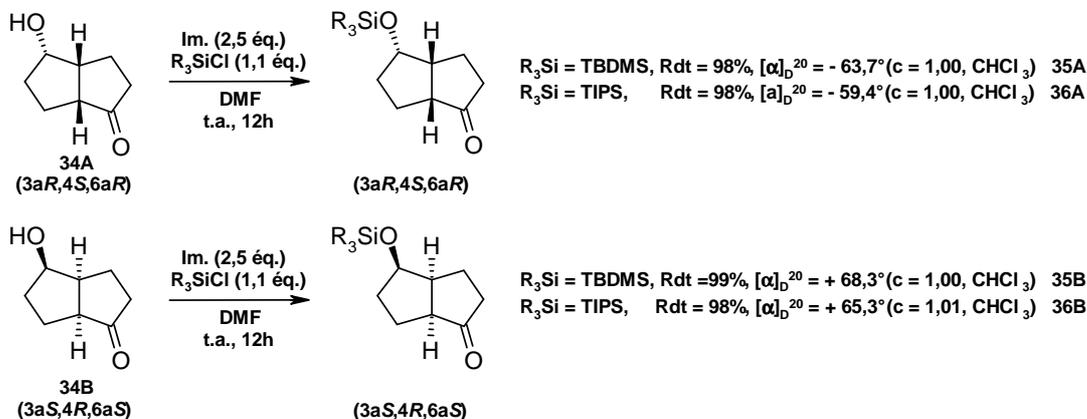
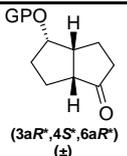
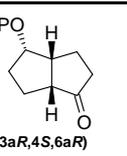
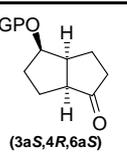


Schéma 126 : Synthèse des (3aR,4S,6aR)- et (3aS,4R,6aS)-silanyloxy-octahydro-pentalène-1-ones chiraux.

Les meilleurs rendements globaux et le nombre d'étapes pour l'obtention des (3aR\*,4S\*,6aR\*)-4-hydroxy-octahydro-pentalène-1-ones fonctionnalisées à partir du COD sont présentés dans le récapitulatif suivant (Tableau 18).

Tableau 18 : Tableau récapitulatif des hydroxycétones bicycliques racémiques et énantiopures obtenues.

Produits	Série racémique			Série énantiopure 1				Série énantiopure 2			
	 (3aR*,4S*,6aR*) (±)			 (3aR,4S,6aR)				 (3aS,4R,6aS)			
GP	Rdt global	N° Mol.	Nb d'étapes	Rdt global	N° Mol.	Nb d'étapes	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$	Rdt global	N° Mol.	Nb d'étapes	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$
<b>Bn</b>	57%	<b>31</b>	4	25%	<b>31A</b>	5	-108,5° (c = 1,01, CHCl <sub>3</sub> )	19%	<b>31B</b>	6	+97,5° (c = 1,00, CHCl <sub>3</sub> )
<b>PMB</b>	55%	<b>32</b>	4	25%	<b>32A</b>	5	-104,5° (c = 1,00, CHCl <sub>3</sub> )	20%	<b>32B</b>	6	+100,8° (c = 1,00, CHCl <sub>3</sub> )
<b>TBDMS</b>	53%	<b>35</b>	6	23%	<b>35A</b>	7	-63,7° (c = 1,00, CHCl <sub>3</sub> )	18%	<b>35B</b>	8	+68,3° (c = 1,00, CHCl <sub>3</sub> )
<b>TIPS</b>	53%	<b>36</b>	6	23%	<b>36A</b>	7	-59,4° (c = 1,00, CHCl <sub>3</sub> )	18%	<b>36B</b>	8	+65,3° (c = 1,01, CHCl <sub>3</sub> )

Nous disposons à présent de cinq composés bicycliques racémiques diversement fonctionnalisés (Bn, PMB, TBDMS, TIPS, TBDPS), et de dix synthons énantiopurs équivalents. La fonction cétone de ces précurseurs bicycliques peut désormais être dérivée sous la forme d'éthers d'énols silylés, composés qui, après une ouverture oxydante, permettraient accéder aux *cis*-jasmonates de méthyle. En suivant la stratégie initiale, nous avons aussi opté pour l'utilisation d'éthers d'énols silylés homologués. La réaction d'homologation (étape B') s'effectuerait avant l'énolisation et la coupure oxydante grâce à l'insertion régiosélective d'un méthylène entre la jonction de cycle et la fonction cétone. La silanyloxyindén-5-one énoalisée régiosélectivement subira alors une coupure oxydante (Schéma 126).

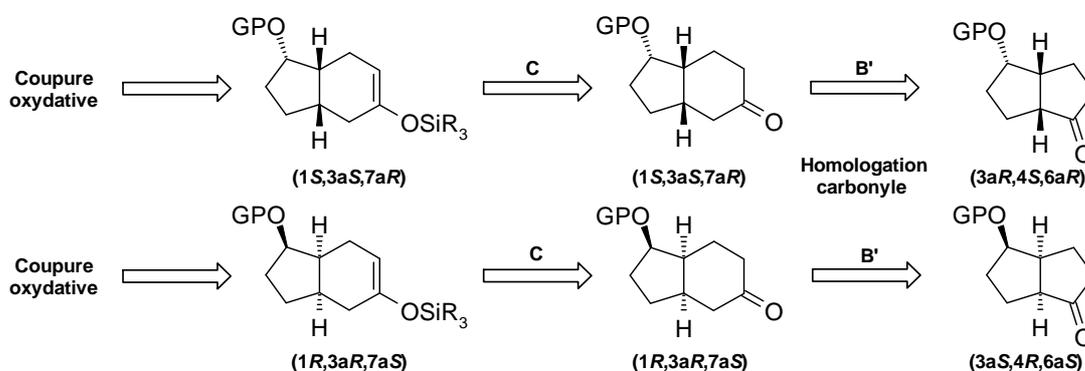


Schéma 127 : Préparation d'un synthon clé par homologation régiosélective d'une silanyloxycétone bicyclique.

## I.5. Homologation régiosélective de silanyloxycétones bicycliques

### I.5.1. Homologation simple de cétones et d'aldéhydes

L'homologation simple de carbonyles aliphatiques ou aromatiques est une étape de synthèse fréquemment rencontrée, permettant l'insertion directe d'un alkylène en position  $\alpha$  d'une cétone ou d'un aldéhyde <sup>[287]</sup>. La méthode la plus efficace résulte ainsi de l'insertion directe d'une unité nucléophile de type diazoalcane sur le carbonyle, l'homologation la plus simple étant la dérivation d'un aldéhyde en cétone méthylique <sup>[288]</sup> (Schéma 128).

[287] Gutsche, C. D. Ring Enlargements. I. The Ring Enlargement of 2-Chlorocyclohexanone and 2-Phenylcyclohexanone. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3513-3517.

[288] Werner, R. M.; Shokek, O.; Davis, J. T. Preparation of 4-Oxo-1-norvaline via Diazomethane homologation of  $\beta$ -Aspartyl semialdehyde. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8243-8246.

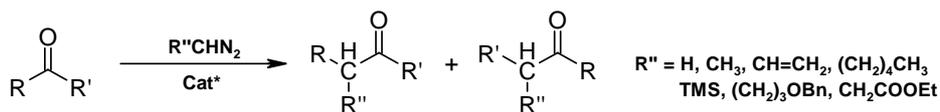


Schéma 128 : Schéma général d'homologation d'un carbonyle.

La faible nucléophilicité du diazoalcane nécessite généralement une activation préalable de la cétone ou de l'aldéhyde avec un acide de Lewis souvent à base d'aluminium, de bore ou de scandium. La régiosélectivité de cette réaction varie notamment avec l'encombrement stérique et le degré de substitution des atomes de carbone en position  $\alpha$  de la fonction cétone. Cette réaction a été utilisée avec succès dans la préparation de la (+)-anatoxine, un puissant agoniste nicotinique, obtenu à partir de la (+)-2-tropinone <sup>[289]</sup> (Schéma 129).

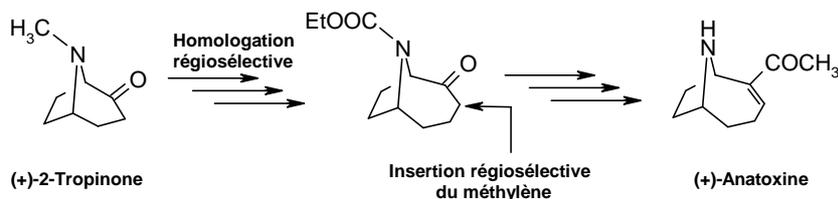


Schéma 129 : Synthèse de la (+)-anatoxine par homologation régiosélective de la (+)-2-tropinone.

L'homologation de la (+)-2-tropinone s'effectue par insertion régiosélective du groupement méthylène du côté le moins substitué de la fonction cétone. Des résultats similaires ont été obtenus par Seto *et al.* pour la régiosélectivité de l'homologation de 6-oxo-stéroïdes en 6-oxo-7a-homostéroïdes <sup>[290]</sup>.

Nous avons donc appliqué cette méthodologie à l'homologation régiosélective des hydroxycétones bicycliques en indèn-5-ones. Au cours de cette homologation, l'insertion du groupement méthylène devra se faire exclusivement entre la jonction de cycle et la fonction cétone, contrairement à l'homologation de la (+)-2-tropinone (Schéma 130).

[289] Wegge, T.; Schwarz, S.; Seitz, G. A new efficient synthetic route to enantiopure (+)-anatoxin-a from (-)-cocaine hydrochloride. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 1405-1410.

[290] Seto, H.; Fujioka, S.; Koshino, H.; Hayasaka, H.; Shimizu, T.; Yoshida, S.; Watanabe, T. Synthesis and Biological Activity of 6a-Carbobrassinolide: B-Ring Homologation of 6-Oxo-Steroid to 6-oxo-7a-homosteroid with Trimethylsilyldiazomethane-Boron Trifluoride Etherate. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2359-2362.

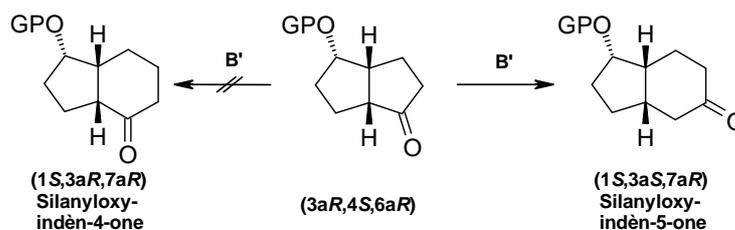


Schéma 130 : Homologation régiosélective des silanyloxycétones bicycliques.

### I.5.2. Homologation régiosélective des (3aR\*,4S\*,6aR\*)-4-silanyloxy-octahydro-pentalène-1-ones

Les réactions d'homologations des (3aR\*,4S\*,6aR\*)-4-silanyloxy-octahydro-pentalène-1-ones doivent s'effectuer par activation à l'aide d'un acide de Lewis. La structure de cet acide pouvant influencer la régiosélectivité de la réaction, plusieurs acides de Lewis ont été choisis :

- Selon la méthode de Maruoka *et al.* avec des organoaluminiums de type alkyl-, phénoxy- ou haloalkylaluminiums :  $\text{Me}_3\text{Al}$ , MAD, *i*- $\text{Bu}_3\text{Al}$ ,  $\text{Cl}_2\text{MeAl}$  <sup>[291,292]</sup> (Schéma 131).

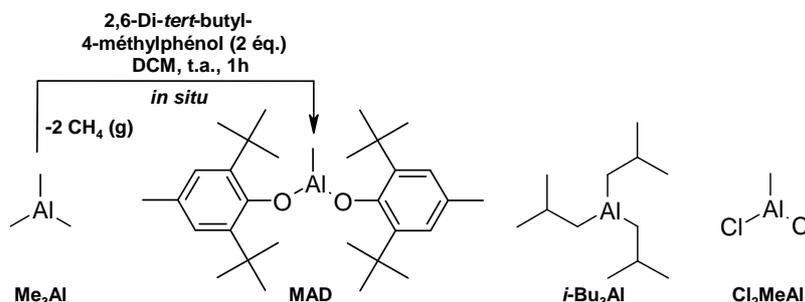


Schéma 131 : Organoaluminiums utilisés pour la réaction d'homologation régiosélective.

- Selon la méthode de Moebius *et al.* avec le triflate de scandium (III) <sup>[293,294]</sup>.

Le diazoalcane utilisé pour la réaction est le triméthylsilyldiazométhane ( $\text{TMSCHN}_2$  ou TMSDM) en solution dans l'hexane, un substitut stable et efficace du diazométhane pour les

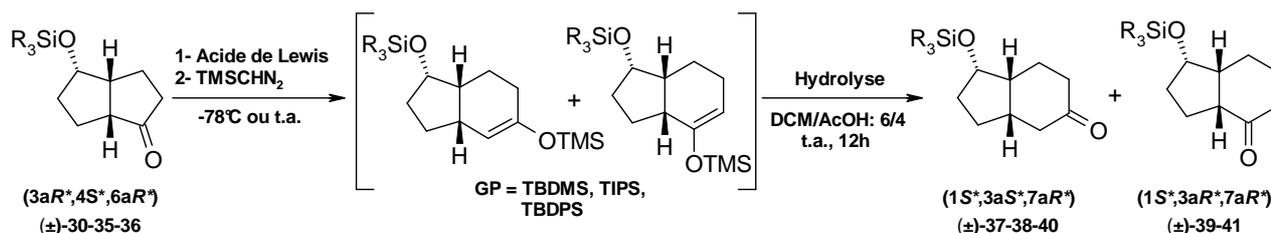
[291] Maruoka, K.; Concepcion, A. B.; Yamamoto, H. Organoaluminium-Promoted Homologation of Ketones with Diazoalkanes. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4725-4726.

[292] Oishi, M.; Aratake, S.; Yamamoto, H. Remarkable Enhancement of Catalyst Activity of Trialkylsilyl Sulfonates on the Mukaiyama Aldol Reaction: A New Approach Using Bulky Organoaluminum Cocatalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8271-8272.

[293] Moebius, D. C.; Kingsbury, J. S. Catalytic Homologation of Cycloalkanones with Substituted Diazomethanes. Mild and Efficient Single-Step Access to  $\alpha$ -Tertiary and  $\alpha$ -Quaternary Carbonyl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 878-879.

[294] Wommack, A. J.; Moebius, D. C.; Travis, A. L.; Kingsbury, J. S. Diverse Alkanones by Catalytic Carbon Insertion into the Formyl C-H bond. Concise Access to the Natural Precursor of Achyrofuran. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3202-3205.

réactions d'homologations ou d'estérification des acides carboxyliques [295,296,297]. L'addition de triméthylsilyldiazométhane sur une solution des cétones racémiques **30**, **35**, ou **36** activées par un acide de Lewis permet d'obtenir un mélange inséparable d'éther d'énols silylés homologués. L'hydrolyse douce de ces énols dans un mélange dichlorométhane/acide acétique (6/4), fournit alors un mélange difficilement séparable des régioisomères (1*S*\*,3*aS*\*,7*aR*\*)-silanyloxyindèn-4-ones et (1*S*\*,3*aR*\*,7*aR*\*)-silanyloxyindèn-5-ones racémiques (Schéma 132).



**Schéma 132 : Homologation des (3*aR*\*,4*S*\*,6*aR*\*)-4-silanyloxy-octahydro-pentalène-1-ones racémiques en présence de triméthylsilyldiazométhane assistée par un acide de Lewis.**

Les résultats obtenus pour l'homologation sont récapitulés dans le tableau suivant (Tableau 19).

**Tableau 19 : Résultats pour l'homologation des (3*aR*\*,4*S*\*,6*aR*\*)-4-silanyloxy-octahydro-pentalène-1-ones.**

Conditions op.	R <sub>3</sub> Si	Régioisomères racémiques			
		Rdt	N° Mol.	Rdt	N° Mol.
Me <sub>3</sub> Al (1,1 éq.) (sol. hexane 25% w/w) TMSCHN <sub>2</sub> (1,1 éq.), DCM, -78°C à t.a.	TIPS	55%	37	-	-
	TBDMS	44%	38	6%	39
	TBDPS	64%	40	6%	41
Cl <sub>2</sub> MeAl (1,1 éq.) (sol. hexane 25% w/w) TMSCHN <sub>2</sub> , DCM, -78°C à t.a.	TIPS	Dégradation du substrat de départ			
<i>i</i> -Bu <sub>3</sub> Al (1,1 éq.) (sol. toluène, 25% w/w) TMSCHN <sub>2</sub> (1,1 éq.), DCM, -78°C à t.a.	TBDPS	Non-détectés. Réduction de la cétone de départ.			
MAD (1,5 éq.) TMSCHN <sub>2</sub> (1,5 éq.), DCM, -78°C à t.a.	TIPS	50%	37		
Sc(OTf) <sub>3</sub> (0,1 éq.) + TMSCHN <sub>2</sub> (1,1 éq.) PhCH <sub>3</sub> , t.a.		31%			

[295] Shioiri, T.; Aoyama, T.; Mori, S. Trimethylsilyldiazomethane. *Org. Synth.* **1993**, 8, 612.

[296] Anderson, R.; Anderson, S. B. Trimethylsilyldiazomethane. *Advances in Silicon Chemistry.* **1991**, 1, 303-325.

[297] Aoyama, T.; Shioiri, T. New Methods and Reagents in Organic Synthesis. 17. Trimethylsilyldiazomethane (TMSCHN<sub>2</sub>) as a Stable and Safe Substitute for Hazardous Diazomethane. Its Application to the Arndt-Eistert Synthesis. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 3249-3255.

L'activation de la cétone bicyclique par le triméthylaluminium à basse température dans le dichlorométhane suivie de l'addition de TMSDM permet d'obtenir la cétone homologuée **40** avec un bon rendement de 64% et un très bon contrôle de la régiosélectivité, puisque le régiomère minoritaire **41** n'est obtenu qu'avec un faible rendement de 6%. Au cours de ces homologations, les régiomères comportant le groupement TBDMS sont les plus faciles à séparer mais bien moins résistants aux acides de Lewis tel que le triméthylaluminium.

Une fois les conditions opératoires optimisées en série racémique, les homologations régiosélectives des silanyloxycétones bicycliques ont été appliquées aux silanyloxycétones énantiopures **30A** et **30B** (Schéma 133).

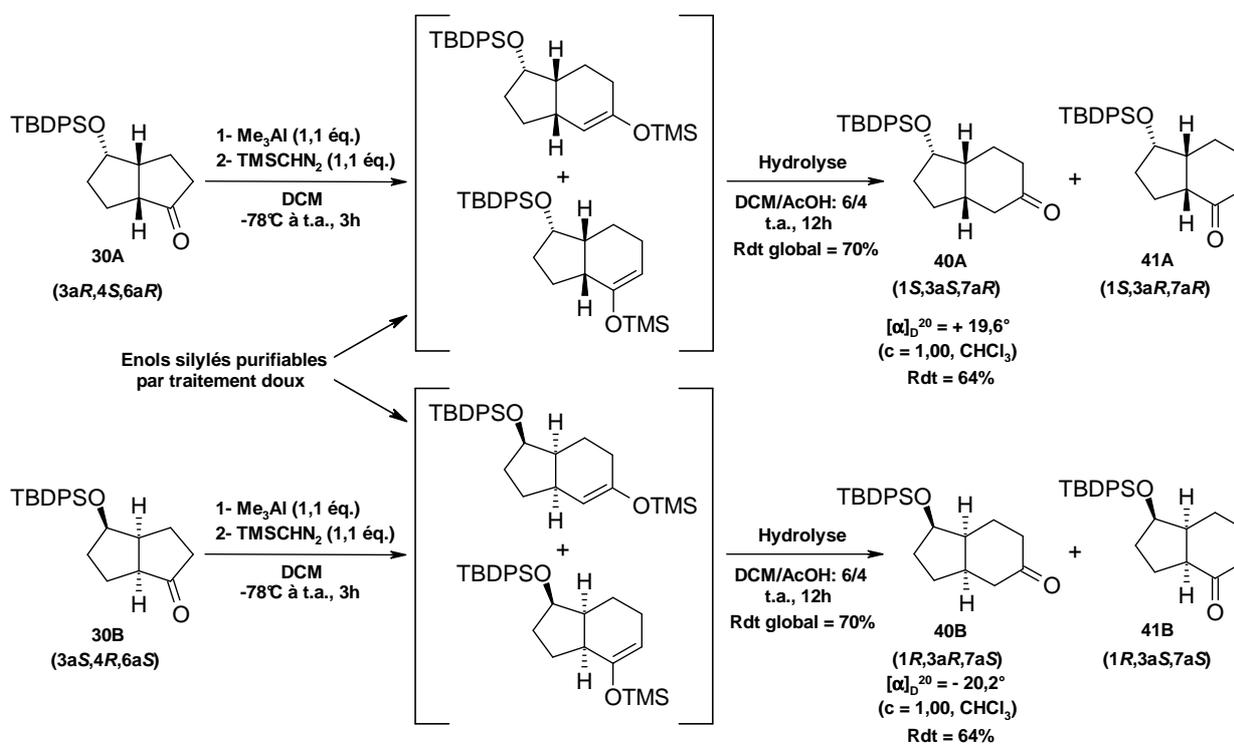


Schéma 133 : Homologation régiosélective des (3aR,4S,6aR)- et des (3aS,4R,6aS)-4-silanyloxy-octahydro-pentalène-1-ones énantiopures.

L'homologation régiosélective des (3aR,4S,6aR)- et des (3aS,4R,6aS)-4-silanyloxy-octahydro-pentalène-1-ones énantiopures en silanyloxyindèn-5-ones **40A** et **40B** s'effectue avec des rendements de 64% comparables à ceux proposés par Maruoka *et al.* alors que la régiosélectivité est complètement inversée. Cette différence de régiosélectivité peut s'expliquer notamment par l'utilisation de l'organoaluminium comme acide de Lewis, et le TMSDM comme agent méthylant lors de l'état de transition supposé de l'homologation.

### I.5.3. Mécanisme d'homologation régiosélective des (3*aR*\*,4*S*\*,6*aR*\*)-4-silanyloxy-octahydro-pentalène-1-ones

La première étape de l'attaque totalement régiosélective de TMSDM sur la cétone fixe la régiospécificité de cette réaction d'homologation. En fonction de l'homologue obtenu, le mécanisme de type semi-pinacolique procède selon deux chemins distincts **A** et **B**.

- Chemin **A** : La face « Ré » de TMSDM attaque la face « Ré » de cétone bicyclique complexée par l'organoaluminium de manière axiale, c'est-à-dire *via* la face la moins encombrée du complexe bicyclique, selon l'angle de Bürgi-Dünitz.
- Chemin **B** : La face « Si » de TMSDM attaque la face « Ré » de cétone bicyclique complexée par l'organoaluminium de manière axiale, via la face la moins encombrée du complexe bicyclique, selon l'angle de Bürgi-Dünitz.

Dans les chemins A et B, le groupement TMS est nécessairement situé du côté le moins encombré, c'est-à-dire à l'opposé du groupement organoaluminate lui-même stabilisé par la charge du groupement diazonium concomitant (Schéma 134).

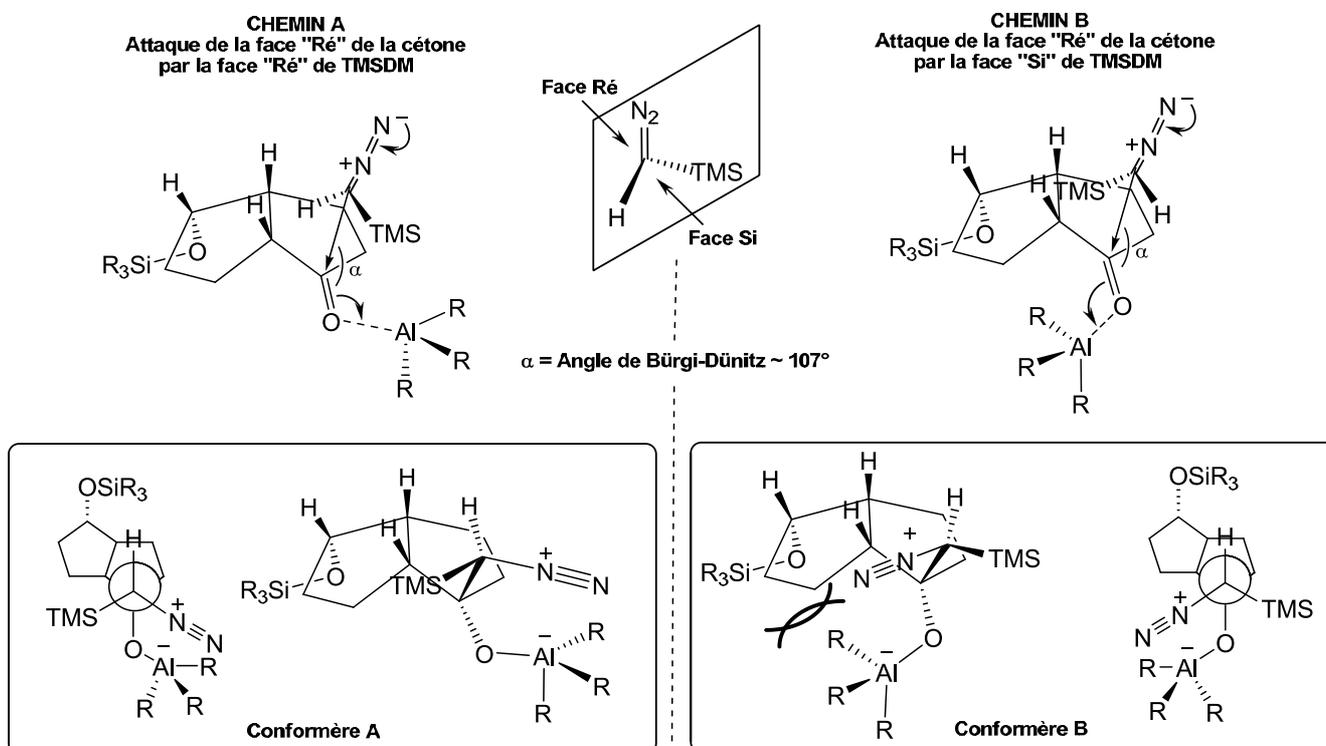


Schéma 134 : Première étape du mécanisme d'homologation des silanyloxycétones bicycliques. L'attaque stéréosélective de TMSCHN<sub>2</sub> détermine la régiosélectivité de l'homologation (un énantiomère représenté).

Un modèle permet de prévoir la régiosélectivité de la réaction d'homologation <sup>[290]</sup>. L'intermédiaire réactionnel obtenu selon le chemin **B** est défavorisé. En effet, l'attaque de la face Si de TMSDM sur la cétone force le groupement organoalumine volumineux à s'orienter vers le système bicyclique. Pour le chemin **A**, l'attaque de la face Ré de TMSDM oriente le groupement aluminate vers l'extérieur du système bicyclique, probablement la configuration spatiale la plus stable. Les conformères A et B satisfont les exigences stéréoélectroniques pour un réarrangement de type Tiffeneau-Demjanov.

- Chemin **A** : l'orientation antipériplanaire du groupe partant diazonium par rapport à la liaison C6a-C1, et copériplanaire par rapport aux liaisons C1-C2 et C1-O.
- Chemin **B** : l'orientation antipériplanaire du groupe partant diazonium par rapport à la liaison C1-C2, et copériplanaire par rapport aux liaisons C6a-C1 et C1-O (Schéma 135).

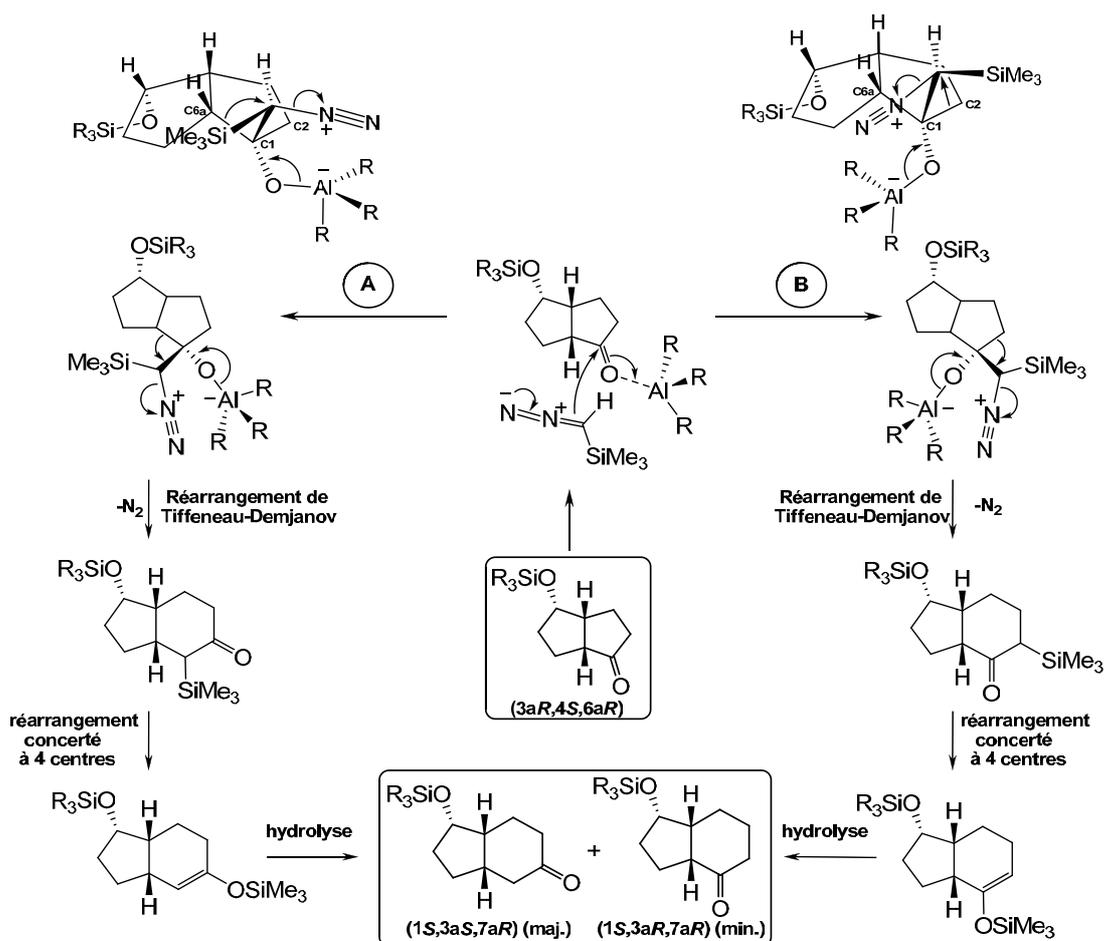


Schéma 135 : Mécanisme général d'homologation des silanyloxycétones bicycliques en silanyloxyindèn-5-ones et silanyloxyindèn-4-ones (un énantiomère représenté).

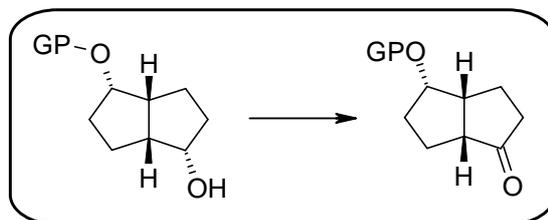
Le réarrangement de Tiffeneau-Demjanov fournit alors une cétone homologuée  $\alpha$ -silylée instable uniquement visible par chromatographie sur couche mince, et plus apolaire que le substrat de départ. Elle se réarrange sous la forme d'un éther énol silylé homologué apolaire. La force de cette réaction d'homologation réside dans le fait que l'éther d'énol silylé homologué ne peut subir une deuxième homologation. L'hydrolyse douce de ces énols homologués fournit alors les silanyloxyindèn-4-ones minoritaires et les silanyloxyindèn-5-ones majoritaires. Ultérieurement, cette régiosélectivité devra être optimisée en effectuant les réactions à plus basse température (-100°C).

## II.6. Conclusion

Au cours de ces étapes, nous avons effectué l'oxydation des *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols monoprotégés benzylés ou silylés. Les silanyloxycétones bicycliques ont pu être obtenues avec de meilleurs rendements globaux à partir des benzyloxycétones grâce à une séquence de déprotection/silylation. L'insertion régiosélective d'un groupement méthylène sur les silanyloxycétones préalablement activées par un acide de Lewis organoaluminé nous a permis d'accéder aux silanyloxyindèn-5-ones. Le bon contrôle de la régiosélectivité a pu être élucidé grâce à un modèle simple. Nous disposons à présent d'une large gamme de silanyloxy- et benzyloxycétones bicycliques homologuées ou non, qui vont pouvoir être énolisées avant d'envisager leur coupure oxydante.

# **PARTIE EXPÉRIMENTALE**

**Méthode générale K: oxydation des (1*S*\*,3*aR*\*,4*S*\*,6*aR*\*)-octahydro-pentalène-1,4-diols *O*-monobenzylés et *O*-monosilylés racémiques et énantiopurs**

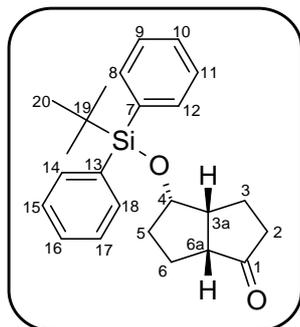


Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution du diol *O*-monobenzylé ou *O*-monosilylé (1 éq.) dans le dichlorométhane ( $C = 0,22 \text{ M}$ ) à température ambiante est ajouté le chlorochromate de pyridinium (1,5 éq.) en petites portions. Le mélange brun est agité vigoureusement pendant 3h. Les sels sont solubilisés après additions successives d'acétone et de méthanol au brut réactionnel. Le brut est déposé sur silice et purifié par colonne de chromatographie sur silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) pour donner l'hydroxycétone bicyclique *O*-benzylée ou *O*-silylée.

---

 (±)-(3a*R*\*,4*S*\*,6a*R*\*)-4-(*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy)-octahydro-pentalèn-1-one **30**


---

Masse molaire : 378,579 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,50 (EP/AcOEt: 9/1, vanilline, UV)**Mode opératoire A : Oxydation du diol monosilylé 26.**

Selon la méthode générale K, à une solution du diol *O*-monosilylé racémique **26** (24,560 g, 64,6 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (300 mL) à température ambiante est ajouté le chlorochromate de pyridinium (20,875 g, 96,8 mmol, 1,5 éq.) en petites portions. Le mélange brun est agité vigoureusement pendant 3h. Les sels sont solubilisés après additions successives d'acétone (100 mL) et de méthanol (100 mL) au brut réactionnel. Le brut est déposé sur silice et purifié par colonne de chromatographie sur silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) pour donner la silanyloxyétone racémique **30** (23,221 g, 61,4 mmol) avec un rendement de **95%**.

**Mode opératoire B: silylation de l'hydroxycétone bicyclique 34.**

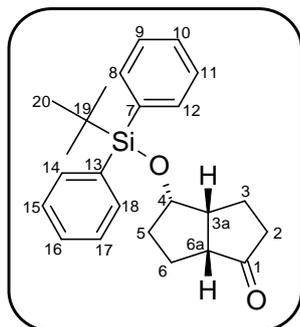
Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution de l'hydroxycétone bicyclique racémique **34** (3 g, 21,43 mmol, 1 éq.) dans le *N,N'*-diméthylformamide (4 mL) à température ambiante est ajouté l'imidazole (3,648 g, 53,58 mmol, 2,5 éq.) puis le *tert*-butylchlorodiphénylsilane (6,479 g, 23,57 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est agité pendant 12 heures à température ambiante puis dilué dans l'acétate d'éthyle (30 mL) auquel est ajoutée solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (15 mL). Le tout est agité pendant 20 minutes. La phase organique est récupérée, et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (25 mL), de la saumure (25 mL), puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux jaune purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 9/1) permet d'isoler l'hydroxycétone silylée racémique **30** (8,028 g, 20,71 mmol) avec un rendement de **99%**.

**SMHR:** analyse en Q-Tof-2. Masse théorique calculée pour C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>NaSi [M+Na]<sup>+</sup>: 401,19128 ; m/z trouvé : 401,1910 (1 ppm).

---

 (-)-(3*aR*,4*S*,6*aR*)-4-(*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy)-octahydro-pentalèn-1-one **30A**


---

Masse molaire : 378,579 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,50 (EP/AcOEt: 9/1, vanilline, UV)

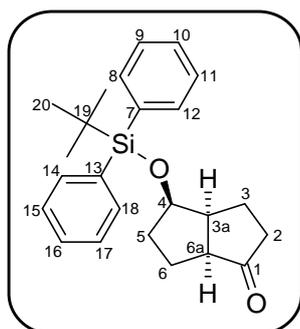
**Mode opératoire :** Selon la méthode générale K, à une solution du diol *O*-monosilylé énantiopur **26A** (7,625 g, 20,04 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (90 mL) à température ambiante est ajouté le chlorochromate de pyridinium (6,479 g, 30,06 mmol, 1,5 éq.) en petites portions. Le mélange brun est agité vigoureusement pendant 3h. Les sels sont solubilisés après additions successives d'acétone (30 mL) et de méthanol (30 mL) au brut réactionnel. Le brut est déposé sur silice et purifié par colonne de chromatographie sur silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) pour donner la silanyloxyctone énantiopure **30A** (7,196 g, 19,01 mmol) avec un rendement de **95%**.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -60,7° (C= 1,00, CHCl<sub>3</sub>).

---

 (+)-(3*aS*,4*R*,6*aS*)-4-(*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy)-octahydro-pentalèn-1-one **30B**


---

Masse molaire : 378,579 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Si

Aspect: huile transparente

R<sub>f</sub>: 0,50 (EP/AcOEt: 9/1, vanilline, UV)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale K, à une solution du diol *O*-monosilylé énantiopur **26B** (7,584 g, 20,04 mmol) dans le dichlorométhane (90 mL) à température ambiante est ajouté le chlorochromate de pyridinium (6,453 g, 29,93 mmol) en petites portions. Le mélange brun est agité vigoureusement pendant 3h. Les sels sont solubilisés après additions successives d'acétone (30 mL) et de méthanol (30 mL) au brut réactionnel. Le brut est déposé sur silice et purifié par colonne de chromatographie sur silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) pour donner la silanyloxyctone énantiopure **30B** (7,124 g, 18,81 mmol) avec un rendement de **95%**.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 53,7° (C= 1,00, CHCl<sub>3</sub>).

---

**Analyses pour 30, 30A et 30B**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3070, 3048, 2956, 2931, 2890, 2856, 1735 (C=O), 1589, 1471, 1461, 1427, 1390, 1361, 1294, 1260, 1184, 1144, 1104, 1057, 1035, 940, 903, 855, 821, 785, 739, 700, 662.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 7,73 – 7,63 (m, 4H, H8, H12, H14, H18), 7,47 – 7,35 (m, 6H, H9, H10, H11, H15, H16, H17), 4,30 (~q, *J* ~ 6,1 Hz, 1H, H4), 2,66 – 2,59 (m, 1H, H3a), 2,50 (td, *J* = 9,6, 2,6 Hz, 1H, H6a), 2,42 – 2,23 (m, 2H, CH), 2,19 – 2,09 (m, 1H, CH), 2,00 – 1,92 (m, 1H, CH), 1,91 – 1,81 (m, 1H, CH), 1,74 – 1,64 (m, 1H, CH), 1,59 – 1,44 (m, 2H, CH), 1,06 (s, 9H, *t*Bu).

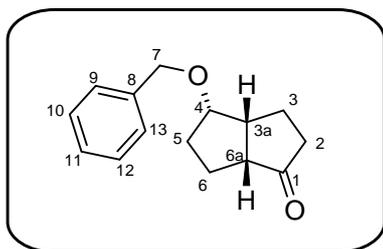
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 223,0 (C1), 135,8 (C14, C18), 135,7 (C8, C12), 134,2 (C13), 133,9 (C7), 129,7 (C16), 129,8 (C10), 127,7 (C15, C17), 127,6 (C9, C11), 77,0 (C4), 50,1 (C6a), 45,2 (C3a), 38,6 (C2), 33,9 (C5), 26,9 (C20), 24,9 (C6), 20,4 (C3), 19,1 (C19).

---

---

 (±)-(3aR\*,4S\*,6aR\*)-4-Benzyloxy-octahydro-pentalèn-1-one **31**


---

Masse molaire : 230,302 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub>: 0,85 (EP/AcOEt: 9/1, vanilline, KMnO<sub>4</sub>,  
UV)

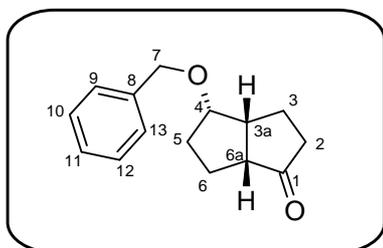
**Mode opératoire :** Selon la méthode générale K, à une solution du diol *O*-monobenzylé racémique **28** (9,911 g, 42,66 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (190 mL) à température ambiante est ajouté le chlorochromate de pyridinium (13,797 g, 64,01 mmol, 1,5 éq.) en petites portions. Le mélange brun est agité vigoureusement pendant 3h. Les sels sont solubilisés après additions successives d'acétone (60 mL) et de méthanol (100 mL) au brut réactionnel. Le brut est déposé sur silice et purifié par colonne de chromatographie sur silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) pour donner l'hydroxycétone bicyclique *O*-benzylée racémique **31** (9,323 g, 40,53 mmol) avec un rendement de **95%**.

**SMHR:** analyse en EI. Masse théorique calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 230,13068 ; m/z trouvé : 230,1295 (4 ppm).

---

 (-)-(3aR,4S,6aR)-4-Benzyloxy-octahydro-pentalen-1-one **31A**


---

Masse molaire : 230,302 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub>: 0,85 (EP/AcOEt: 9/1, vanilline, UV)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale K, à une solution du diol *O*-monobenzylé énantiopur **28A** (4,845 g, 20,88 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (95 mL) à température ambiante est ajouté le chlorochromate de pyridinium (6,749 g, 31,32 mmol, 1,5 éq.) en petites portions. Le mélange brun est agité vigoureusement pendant 3h. Les sels sont solubilisés après additions successives d'acétone (35 mL) et de méthanol (35 mL) au brut réactionnel. Le brut est déposé sur silice et purifié par colonne de chromatographie sur silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) pour donner l'hydroxycétone bicyclique *O*-benzylée énantiopure **31A** (4,54 g, 19,74 mmol) avec un rendement de **95%**.

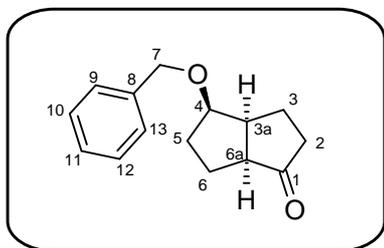
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: - 108,8° (C= 1,01, CHCl<sub>3</sub>).

**SMHR:** analyse en Zabspec-Tof. Masse théorique calculée pour  $C_{15}H_{18}O_2Na$   $[M+Na]^+$  : 253,12045 ; m/z trouvé : 253,1207 (1 ppm).

---

(+)-(3a*S*,4*R*,6a*S*)-4-Benzoyloxy-octahydro-pentalèn-1-one **31B**

---



Masse molaire : 230,302 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute :  $C_{15}H_{18}O_2$

Aspect : huile transparente

$R_f$ : 0,85 (EP/AcOEt: 9/1, vanilline,  $KMnO_4$ , UV)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale K, à une solution du diol *O*-monobenzylé énantiopur **28B** (3,685 g, 15,88 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (72 mL) à température ambiante est ajouté le chlorochromate de pyridinium (5,140 g, 23,83 mmol, 1,5 éq.) en petites portions. Le mélange brun est agité vigoureusement pendant 3h. Les sels sont solubilisés après additions successives d'acétone (35 mL) et de méthanol (35 mL) au brut réactionnel. Le brut est déposé sur silice et purifié par colonne de chromatographie sur silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) pour donner l'hydroxycétone bicyclique *O*-benzylée énantiopure **31B** (3,46 g, 15,04 mmol) avec un rendement de **95%**.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 97,8° (C= 0,99,  $CHCl_3$ ).

**SMHR:** analyse en Zabspec-Tof. Masse théorique calculée pour  $C_{15}H_{18}O_2Na$   $[M+Na]^+$  : 253,12045 ; m/z trouvé : 253,1203 (1 ppm).

---

**Analyses pour 31, 31A et 31B**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2950, 2874, 1732 (C=O), 1453, 1349, 1147, 1104, 1066, 1027, 736, 697.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $CDCl_3$ ):** 7,37 – 7,27 (m, 5H, H9, H10, H11, H12, H13), 4,55 (d,  $J = 12,2$  Hz, 1H, H7), 4,43 (d,  $J = 12,2$  Hz, 1H, H7), 4,01 (~q,  $J \sim 5,1$  Hz, 1H, H4), 2,88 – 2,81 (m, 1H, H3a), 2,61 (~q,  $J \sim 9,0$  Hz, 1H, H6a), 2,41 – 2,21 (m, 2H, CH), 2,14 – 2,04 (m, 1H, CH), 2,02 – 1,94 (m, 1H, CH), 1,92 – 1,85 (m, 2H, CH), 1,83 – 1,66 (m, 2H, CH).

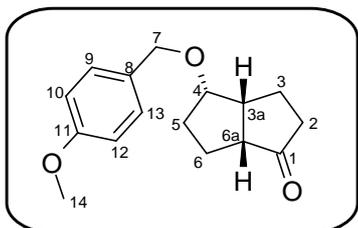
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz,  $CDCl_3$ ):** 223,2 (C1), 138,6 (C8), 128,3 (C9, C13), 127,4 (C11), 127,2 (C10, C12), 82,4 (C4), 70,9 (C7), 50,4 (C6a), 44,3 (C3a), 38,7 (C2), 30,5 (C5), 25,2 (C6), 20,3 (C3).

---

---

 (±)-(3a*R*\*,4*S*\*,6a*R*\*)-4-(4-Méthoxy-benzyloxy)-octahydro-pentalèn-1-one **32**


---

Masse molaire : 260,328 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,68 (EP/AcOEt: 9/1, vanilline, UV)

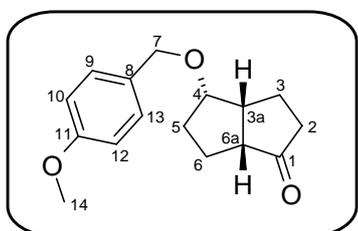
**Mode opératoire :** Selon la méthode générale K, à une solution du diol *O*-monobenzylé racémique **29** (3,08 g, 11,76 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (53 mL) à température ambiante est ajouté le chlorochromate de pyridinium (3,801 g, 17,63 mmol, 1,5 éq.) en petites portions. Le mélange brun est agité vigoureusement pendant 3h. Les sels sont solubilisés après additions successives d'acétone (20 mL) et de méthanol (20 mL) au brut réactionnel. Le brut est déposé sur silice et purifié par colonne de chromatographie sur silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) pour donner l'hydroxycétone bicyclique *O*-benzylée racémique **32** (2,90 g, 11,14 mmol) avec un rendement de **95%**.

**SMHR:** analyse en Zabspec Tof. Masse théorique calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 283,13101 ; m/z trouvé : 283,1309 (0 ppm).

---

 (-)-(3a*R*,4*S*,6a*R*)-4-(4-Méthoxy-benzyloxy)-octahydro-pentalèn-1-one **32A**


---

Masse molaire : 260,328 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,68 (EP/AcOEt: 9/1, vanilline, UV)

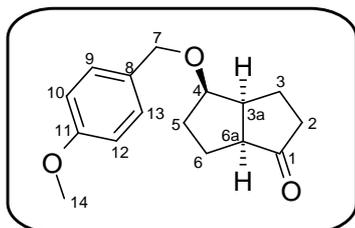
**Mode opératoire :** Selon la méthode générale K, à une solution du diol *O*-monobenzylé énantiopur **29A** (500 mg, 1,91 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (50 mL) à température ambiante est ajouté le chlorochromate de pyridinium (618 mg, 2,87 mmol, 1,5 éq.) en petites portions. Le mélange brun est agité vigoureusement pendant 3h. Les sels sont solubilisés après additions successives d'acétone (10 mL) et de méthanol (10 mL) au brut réactionnel. Le brut est déposé sur silice et purifié par colonne de chromatographie sur silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) pour donner l'hydroxycétone bicyclique *O*-benzylée énantiopure **32A** (472 mg, 1,81 mmol) avec un rendement de **95%**.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : - 104,5° (C= 1,01, CHCl<sub>3</sub>).

---

(+)-(3a*S*,4*R*,6a*S*)-4-(4-Méthoxy-benzyloxy)-octahydro-pentalèn-1-one **32B**

---



Masse molaire : 260,328 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,68 (EP/AcOEt: 9/1, vanilline, UV)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale K, à une solution du diol *O*-monobenzylé énantiopur **29B** (500 mg, 1,91 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (50 mL) à température ambiante est ajouté le chlorochromate de pyridinium (618 mg, 2,87 mmol, 1,5 éq.) en petites portions. Le mélange brun est agité vigoureusement pendant 3h. Les sels sont solubilisés après additions successives d'acétone (10 mL) et de méthanol (10 mL) au brut réactionnel. Le brut est déposé sur silice et purifié par colonne de chromatographie sur silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) pour donner l'hydroxycétone bicyclique *O*-benzylée énantiopure **32B** (472 mg, 1,81 mmol) avec un rendement de **95%**.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: + 100,8° (C = 1,00, CHCl<sub>3</sub>).

**Analyses pour 31, 31A et 31B**

**ν (cm<sup>-1</sup>):** 2952, 1731 (C=O), 1611, 1511, 1461, 1347, 1300, 1245, 1170, 1102, 1065, 1032, 966, 920, 818, 732.

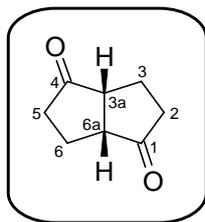
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H<sub>9</sub>, H<sub>13</sub>), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H<sub>10</sub>, H<sub>12</sub>), 4,45 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 4,34 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3,96 (~q, *J* ~ 4,9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,84 – 2,76 (m, 1H, H<sub>3a</sub>), 2,57 (~q, *J* ~ 8,8 Hz, 1H, H<sub>6a</sub>), 2,36 – 2,17 (m, 2H, CH), 2,09 – 2,00 (m, 1H, CH), 1,98 – 1,90 (m, 1H, CH), 1,88 – 1,82 (m, 2H, CH), 1,79 – 1,62 (m, 2H, CH).

**δ<sub>C</sub> (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 223,0 (C<sub>1</sub>), 158,9 (C<sub>11</sub>), 130,6 (C<sub>8</sub>), 128,6 (C<sub>9</sub>, C<sub>13</sub>), 113,5 (C<sub>10</sub>, C<sub>12</sub>), 81,8 (C<sub>4</sub>), 70,3 (C<sub>7</sub>), 54,9 (C<sub>14</sub>), 50,0 (C<sub>6a</sub>), 43,93 (C<sub>3a</sub>), 38,3 (C<sub>2</sub>), 30,2 (C<sub>5</sub>), 24,9 (C<sub>6</sub>), 20,0 (C<sub>3</sub>).

---

 (±)-(3aR\*,6aR\*)-Octahydro-pentalène-1,4-dione **33**


---

Masse molaire : 260,328 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,35 (EP/AcOEt: 6/4, vanilline, UV)

**Mode opératoire :** Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution du diol racémique **24** (1,592 g, 11,21 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (51 mL) à température ambiante est ajouté le chlorochromate de pyridinium (6,041 g, 28,02 mmol, 2,5 éq.) en petites portions. Après trois heures d'agitation vigoureuse, l'acétone (30 mL) et le méthanol (30 mL) sont ajoutés au milieu réactionnel. Le brut réactionnel directement déposé sur silice et purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler la dione racémique **33** (1,301 g, 9,43 mmol) avec un rendement de **85%**.

---

**Analyses**

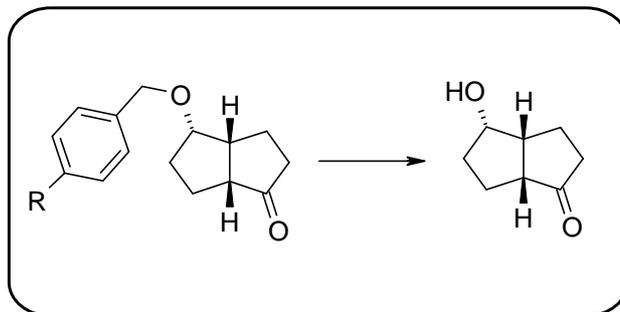
**v (cm<sup>-1</sup>):** 2953, 1727 (C=O), 1457, 1407, 1267, 1167, 1130, 1108, 1011, 946, 927, 836, 795, 761, 670.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 3,00 – 2,89 (m, 2H, H3a, H6a), 2,44 – 2,34 (m, 2H, H3, H6), 2,25 – 2,18 (m, 4H, CH), 2,17 – 2,03 (m, 2H, CH).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 220,0 (C1, C4), 49,4 (C3a, C6a), 37,5 (C2, C5), 23,0 (C3, C6).

**ee: 0 %.** Cond.: *n*-heptane/EtOH: 9/1, débit: 1 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy.</sub> = 380 psi, P<sub>max</sub> = 420 psi, t<sub>R</sub>: (3aR, 6aR): 11,9 min., t<sub>R</sub> (3aS, 6aS): 18,7 min.

---

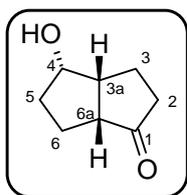
**Méthode générale L : hydrogénolyse pallado-catalysée des (3a*R*\*,4*S*\*,6a*R*\*)-4-hydroxy-octahydro-pentalèn-1-ones O-benzylées racémiques et énantiopures**

A température ambiante, une solution de l'hydroxycétone bicyclique benzylée (1 éq.) dans l'éthanol absolu ( $C = 1,85 \text{ M}$ ) et de palladium dispersé à 10% sur charbon (10% massique) subit trois cycles vide/dihydrogène. Le mélange est mis sous une pression de 1,3 bar d'hydrogène et lentement mis à chauffer à  $60^\circ\text{C}$  à l'aide d'un bain marie. Après 6 heures d'agitation, le mélange est rechargé avec du palladium sur charbon (10% massique), subit trois cycles vide/dihydrogène, mis sous une pression de 1,3 bar d'hydrogène et chauffé à  $60^\circ\text{C}$  pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est dilué dans l'éthanol absolu, filtré sur fritté et concentré sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler l'hydroxycétone bicyclique.

---

**(±)-(3aR\*,4S\*,6aR\*)-4-hydroxy-octahydro-pentalèn-1-one 34**

---

Masse molaire : 140,180 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,20 (EP/AcOEt: 6/4, vanilline)

**Mode opératoire A:** Selon la méthode générale L, une solution de l'hydroxycétone bicyclique benzylée racémique **31** (8,489 g, 36,91 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol absolu (20 mL) et de palladium dispersé à 10% sur charbon (850 mg) subit trois cycles vide/dihydrogène. Le mélange est mis sous une pression de 1,3 bar d'hydrogène et lentement mis à chauffer à 60°C à l'aide d'un bain marie. Après 6 heures d'agitation, le mélange est rechargé avec du palladium sur charbon (850 mg), subit trois cycles vide/dihydrogène, mis sous une pression de 1,3 bar d'hydrogène et chauffé à 60°C pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est dilué dans l'éthanol absolu (30 mL), filtré sur fritté et concentré sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler le bicycle hydroxycétonique racémique **34** (4,857 g, 34,69 mmol) avec un rendement de **94%**.

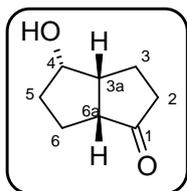
**Mode opératoire B:** Selon la méthode générale L, une solution de l'hydroxycétone bicyclique *p*-méthoxybenzylée racémique **32** (2,90 g, 11,15 mmol, 1 éq.) et du palladium dispersé à 10% sur charbon (290 mg) dans l'éthanol absolu (6 mL) subit trois cycles successifs vide/dihydrogène. Le mélange est mis sous pression et chauffé lentement à 60°C. Après 6 heures d'agitation vigoureuse, le mélange rechargé en palladium sur charbon (290 mg), subit de nouveau les cycles vide/dihydrogène, est remis sous pression et à chauffer. Le mélange réactionnel est dilué dans l'éthanol absolu (20 mL), filtré sur fritté, et concentré sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler le bicycle hydroxycétonique racémique **34** (1,563 g, 11,15 mmol) avec un rendement de quantitatif.

**SMHR:** analyse en EI. Masse théorique calculée pour C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 140,08373 ; m/z trouvé : 140,0852 (10 ppm).

---

**(-)-(3aR,4S,6aR)-4-hydroxy-octahydro-pentalèn-1-one 34A**

---

Masse molaire : 140,180 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,20 (EP/AcOEt: 6/4, vanilline)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale L, une solution de l'hydroxycétone bicyclique benzylée énantiopure **31A** (3,080 g, 13,39 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol absolu (7,2 mL) et de palladium dispersé à 10% sur charbon (308 mg) subit trois cycles vide/dihydrogène. Le mélange est mis sous une pression de 1,3 bar

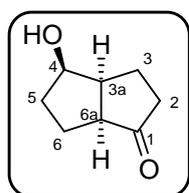
d'hydrogène et lentement mis à chauffer à 60°C à l'aide d'un bain marie. Après 6 heures d'agitation, le mélange est rechargé avec du palladium sur charbon (308 mg), subit trois cycles vide/dihydrogène, mis sous une pression de 1,3 bar d'hydrogène et chauffé à 60°C pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est dilué dans l'éthanol absolu (25 mL), filtré sur fritté et concentré sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler le bicycle hydroxycétonique énantiopur **34A** (1,764 g, 12,58 mmol) avec un rendement de **94%**.

$[\alpha]_D^{20}$ : - 108,1° (C= 1,00, CHCl<sub>3</sub>).

---

(+)-(3a*S*,4*R*,6a*S*)-4-hydroxy-octahydro-pentalèn-1-one **34B**

---



Masse molaire : 140,180 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,20 (EP/AcOEt: 6/4, vanilline)

**Mode opératoire A:** Selon la méthode générale L, une solution de l'hydroxycétone bicyclique benzylée énantiopure **31B** (3,080 g, 13,39 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol absolu (7,2 mL) et de palladium dispersé à 10% sur charbon (308 mg) subit trois cycles vide/dihydrogène. Le mélange est mis sous une pression de 1,3 bar d'hydrogène et lentement mis à chauffer à 60°C à l'aide d'un bain marie. Après 6 heures d'agitation, le mélange est rechargé avec du palladium sur charbon (10% massique), subit trois cycles vide/dihydrogène, mis sous une pression de 1,3 bar d'hydrogène et chauffé à 60°C pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est dilué dans l'éthanol absolu (25 mL), filtré sur fritté et concentré sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler le bicycle hydroxycétonique énantiopur **34B** (1,802 g, 12,85 mmol) avec un rendement de **96%**.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 115,5° (C= 0,99, CHCl<sub>3</sub>).

**Mode opératoire B (résolution enzymatique):** Sous atmosphère inerte d'argon et à l'abri de la lumière, à une solution thermostatée à 30°C de la dione racémique **33** (450 mg, 3,26 mmol, 1 éq.) dans un tampon phosphate 0,1M (50 mL) à pH = 7 sont successivement ajoutés l'éthanol absolu (2,70 mL, 46,2 mmol, 14,2 éq.), le β-nicotinamide adénine dinucléotide (313 mg, 47,2 μmol, 0,015 éq.), et l'alcool déshydrogénase de foie de cheval (0,26U/mg, 19,7U/mmol de dione, 255 mg). Après dix jours d'agitation vigoureuse, de la saumure (10 mL) est ajoutée au brut réactionnel. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 40 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler dans l'ordre d'élution la dione **33** (279 mg, 2,02 mmol) avec un rendement de **62%** puis l'hydroxycétone énantiopur **34B** (137 mg, 0,98 mmol) avec un rendement de **30%**.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 113° (C= 1,00, CHCl<sub>3</sub>).

ee > 99%. Cond.: *n*-heptane/EtOH: 9/1, débit: 1 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy.</sub> = 380 psi, P<sub>max</sub> = 420 psi, t<sub>R</sub> (3a*S*,4*R*,6a*S*): 18,2 min.

SMHR: analyse en EI. Masse théorique calculée pour C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 140,08373 ; m/z trouvé : 140,0829 (6 ppm).

---

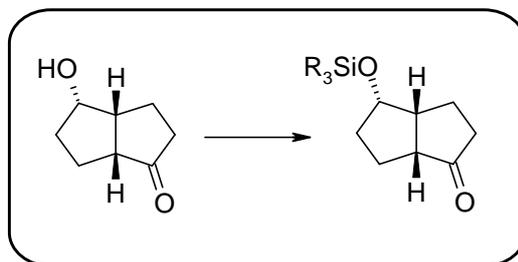
#### Analyses pour 34, 34A et 34B

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3424 (OH), 2949, 1718 (C=O), 1569, 1455, 1402, 1339, 1295, 1260, 1179, 1144, 1099, 1019, 1002, 971, 922, 898, 836, 738, 701.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4,85 (s large, 1H, OH), 4,31 (~q, *J* ~ 4,6 Hz, 1H, H4), 2,77 – 2,70 (m, 1H, H3a), 2,62 (~q, *J* ~ 8,4 Hz, 1H, H6a), 2,43 – 2,23 (m, 2H, CH), 2,09 – 1,98 (m, 2H, CH), 1,98 – 1,88 (m, 2H, CH), 1,85 – 1,75 (m, 1H, CH), 1,68 – 1,60 (m, 1H, CH).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 223,4 (C1), 75,5 (C4), 50,4 (C6a), 45,7 (C3a), 38,4 (C2), 35,0 (C5), 25,2 (C6), 20,1 (C3).

---

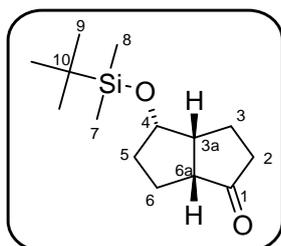
**Méthode générale M: silylation des (3a*R*\*,4*S*\*,6a*R*\*)-4-hydroxy-octahydro-pentalèn-1-ones racémique et énantiopures**

Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution de l'hydroxycétone bicyclique (1 éq.) dans le *N,N'*-diméthylformamide (C = 3 M) à température ambiante est ajouté l'imidazole (2,5 éq.) puis le chloroalkylsilane (1,1 éq.). Le mélange est agité pendant 12 heures à température ambiante puis dilué dans l'acétate d'éthyle auquel est ajouté solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique. Le tout est agité pendant 20 minutes. La phase organique est récupérée, et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, de la saumure, puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux jaune purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 9/1) permet d'isoler l'hydroxycétone silylée.

---

 (±)-(3aR\*,4S\*,6aR\*)-4-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-octahydro-pentalèn-1-one **35**


---

Masse molaire : 254,441 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,53 (EP/AcOEt : 9/1; Vanilline, KMnO<sub>4</sub>)

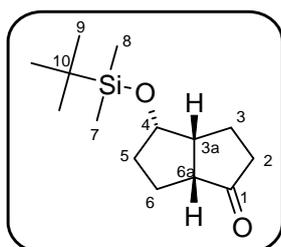
**Mode opératoire :** Selon la méthode générale M, à une solution de l'hydroxycétone bicyclique racémique **34** (2,12 g, 15,1 mmol, 1 éq.) dans le *N,N'*-diméthylformamide (5 mL) à température ambiante est ajouté l'imidazole (2,05 g, 30,2 mmol, 2,5 éq.) puis le *tert*-butylchlorodiméthylsilane (2,496 g, 16,6 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est agité pendant 12 heures à température ambiante puis dilué dans l'acétate d'éthyle (30 mL) auquel est ajouté solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (20 mL). Le tout est agité pendant 20 minutes. La phase organique est récupérée, et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 30 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (30 mL), de la saumure (30 mL), puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux jaune purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 9/1) permet d'isoler l'hydroxycétone silylée racémique **35** (3,78 g, 14,8 mmol) avec un rendement de **98%**.

**SMHR:** analyse en EI. Masse théorique calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>Si [M-.*t*Bu]<sup>+</sup> : 197,09978 ; m/z trouvé : 197,1008 (5 ppm).

---

 (-)-(3aR,4S,6aR)-4-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-octahydro-pentalèn-1-one **35A**


---

Masse molaire : 254,441 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,53 (EP/AcOEt : 9/1; Vanilline, KMnO<sub>4</sub>)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale M, à une solution de l'hydroxycétone bicyclique énantiopure **34A** (500 mg, 3,57 mmol, 1 éq.) dans le *N,N'*-diméthylformamide (1,2 mL) à température ambiante est ajouté l'imidazole (608 mg, 8,93 mmol, 2,5 éq.) puis le *tert*-butylchlorodiméthylsilane (591 mg, 3,93 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est agité pendant 12 heures à température ambiante puis dilué dans l'acétate d'éthyle (10 mL) auquel est ajouté solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (5 mL). Le tout est agité pendant 20 minutes. La phase organique est récupérée, et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 15 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (10 mL), de la saumure (10 mL), puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux

jaune purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 9/1) permet d'isoler l'hydroxycétone silylée énantiopure **35A** (890 mg, 3,50 mmol) avec un rendement de **98%**.

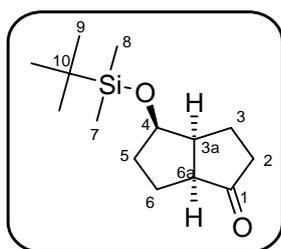
$[\alpha]_D^{20}$ : - 63,7° (C= 1,00, CHCl<sub>3</sub>).

**SMHR**: analyse en Zabspec Tof. Masse théorique calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>NaSi [M+Na]<sup>+</sup>: 277,15998 ; m/z trouvé : 277,1602 (1 ppm).

---

**(+)-(3a*S*,4*R*,6a*S*)-4-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-octahydro-pentalèn-1-one **35B****

---



Masse molaire : 254,441 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,53 (EP/AcOEt : 9/1; Vanilline, KMnO<sub>4</sub>)

**Mode opératoire** : Selon la méthode générale M, à une solution de l'hydroxycétone bicyclique énantiopure **34B** (500 mg, 3,57 mmol, 1,1 éq.) dans le *N,N'*-diméthylformamide (1,2 mL) à température ambiante est ajouté l'imidazole (608 mg, 8,93 mmol, 2,5 éq.) puis le *tert*-butylchlorodiméthylsilane (591 mg, 3,93 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est agité pendant 12 heures à température ambiante puis dilué dans l'acétate d'éthyle (10 mL) auquel est ajouté solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (5 mL). Le tout est agité pendant 20 minutes. La phase organique est récupérée, et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 15 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (10 mL), de la saumure (10 mL), puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux jaune purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 9/1) permet d'isoler l'hydroxycétone silylée énantiopure **35B** (899 mg, 3,53 mmol) avec un rendement de **99%**.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 68,3° (C= 1,00, CHCl<sub>3</sub>).

**SMHR**: analyse en Zabspec Tof. Masse théorique calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>NaSi [M+Na]<sup>+</sup>: 277,15998 ; m/z trouvé : 277,1596 (1 ppm).

**Analyses pour 35, 35A et 35B**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2928, 2856, 1737 (C=O), 1462, 1252, 1112, 1037, 905, 870, 834, 774, 671.

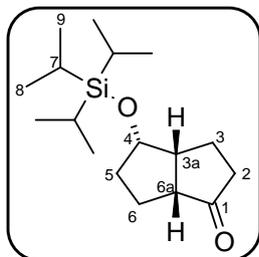
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 4,18 (~q, *J* ~ 3,9 Hz, 1H, H4), 2,66 – 2,59 (m, 1H, H3a), 2,52 (~q, *J* ~ 8,3 Hz, 1H, H6a), 2,33 – 2,13 (m, 2H, CH), 2,01 – 1,79 (m, 4H, CH), 1,62 – 1,56 (m, 2H, CH), 0,81 (s, 9H, *t*Bu), 0,01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :** 223,2 (C1), 76,3 (C4), 50,3 (C6a), 46,3 (C3a), 38,2 (C2), 35,3 (C5), 25,6 (C9), 25,1 (C6), 20,1 (C3), 17,8 (C10), -4,9 (C7), -5,1 (C8).

---

(±)-(3a*R*\*,4*S*\*,6a*R*\*)-4-Triisopropylsilyloxy-octahydro-pentalèn-1-one **36**

---



Masse molaire : 296,217 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,5 (EP/AcOEt : 9/1; Vanilline)

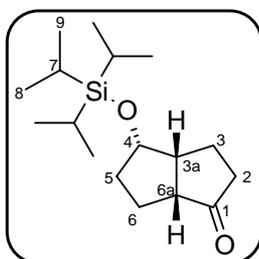
**Mode opératoire :** Selon la méthode générale M, à une solution de l'hydroxycétone bicyclique racémique **34** (3,68 g, 26,29 mmol, 1 éq.) dans le *N,N'*-diméthylformamide (8,7 mL) à température ambiante est ajouté l'imidazole (4,473 g, 65,71 mmol, 2,5 éq.) puis le chlorotriisopropylsilane (5,576 g, 28,91 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est agité pendant 12 heures à température ambiante, dilué dans l'acétate d'éthyle (50 mL) auquel est ajouté solution d'HCl 1M (30 mL) et agité pendant 20 minutes. La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 70 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (70 mL), de la saumure (70 mL), puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux jaune purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 9/1) permet d'isoler l'hydroxycétone silylée racémique **36** (7,775 g, 26,25 mmol) avec un rendement quantitatif.

**SMHR:** analyse en Zabspec ToF. Masse théorique calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>NaSi [M+Na]<sup>+</sup>: 319,20693 ; m/z trouvé : 319,2064 (2 ppm).

---

(-)-(3a*R*,4*S*,6a*R*)-4-Triisopropylsilyloxy-octahydro-pentalèn-1-one **36A**

---



Masse molaire : 296,217 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,5 (EP/AcOEt : 9/1; Vanilline)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale M, à une solution de l'hydroxycétone bicyclique énantiopure **34A** (500 mg, 3,57 mmol, 1 éq.) dans le *N,N'*-diméthylformamide (1,2 mL) à température ambiante est ajouté l'imidazole (608 mg, 8,93 mmol, 2,5 éq.) puis le chlorotriisopropylsilane (758 mg, 3,93 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est agité pendant 12 heures à température ambiante puis dilué dans l'acétate d'éthyle (10 mL) auquel

est ajouté solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (5 mL). Le tout est agité pendant 20 minutes. La phase organique est récupérée, et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 15 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (10 mL), de la saumure (10 mL), puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux jaune purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 9/1) permet d'isoler l'hydroxycétone silylée énantiopure **36A** (1,036 g, 3,50 mmol) avec un rendement de **98%**.

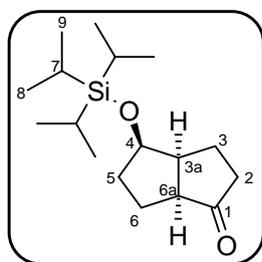
$[\alpha]_D^{20}$ : - 59,4° (C= 1,00, CHCl<sub>3</sub>).

**SMHR**: analyse en Zabspec Tof. Masse théorique calculée C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>NaSi pour [M+Na]<sup>+</sup>: 319,20693 ; m/z trouvé : 319,2070 (0 ppm).

---

(+)-(3a*S*,4*R*,6a*S*)-4-Triisopropylsilyloxy-octahydro-pentalèn-1-one **36B**

---



Masse molaire : 296,217 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,5 (EP/AcOEt : 9/1; Vanilline)

**Mode opératoire** : Selon la méthode générale M, à une solution de l'hydroxycétone bicyclique énantiopure **34B** (500 mg, 3,57 mmol, 1 éq.) dans le *N,N'*-diméthylformamide (1,2 mL) à température ambiante est ajouté l'imidazole (608 mg, 8,93 mmol, 2,5 éq.) puis le chlorotriisopropylsilane (758 mg, 3,93 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est agité pendant 12 heures à température ambiante puis dilué dans l'acétate d'éthyle (10 mL) auquel est ajouté solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (5 mL). Le tout est agité pendant 20 minutes. La phase organique est récupérée, et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 15 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (10 mL), de la saumure (10 mL), puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux jaune purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 9/1) permet d'isoler l'hydroxycétone silylée énantiopure **36B** (1,036 g, 3,50 mmol) avec un rendement de **98%**.

$[\alpha]_D^{20}$ : + 65,3° (C= 1,01, CHCl<sub>3</sub>).

**SMHR**: analyse en Zabspec Tof. Masse théorique calculée C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>NaSi pour [M+Na]<sup>+</sup>: 319,20693 ; m/z trouvé : 319,2068 (0 ppm).

---

**Analyses pour 36, 36A et 36B**

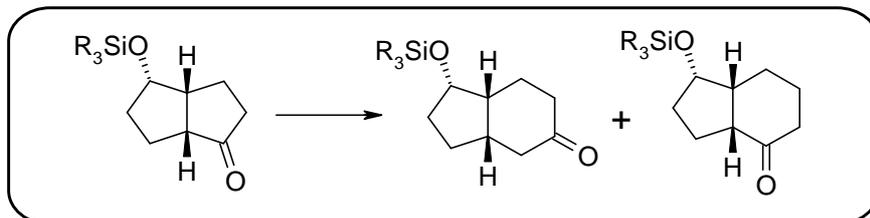
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2942, 2891, 2865, 1736, 1462, 1382, 1366, 1293, 1247, 1116, 1057, 1039, 1013, 996, 918, 881, 843, 784, 677.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 4,40 (~q,  $J \sim 5,7$  Hz, 1H, H4), 2,80 – 2,72 (m, 1H, H3a), 2,57 (td,  $J = 9,5, 3,8$  Hz, 1H, H6a), 2,37 – 2,20 (m, 2H, CH), 2,14 – 2,05 (m, 1H, CH), 1,99 – 1,71 (m, 4H, CH), 1,64 – 1,54 (m, 1H, CH), 1,07 (s large, 21H, *i*Pr).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 223,2 (C1), 76,2 (C4), 50,2 (C6a), 45,6 (C3a), 38,6 (C2), 34,7 (C5), 25,1 (C6), 20,2 (C3), 17,9 (C9), 17,8 (C8), 12,2 (C7).

---

**Méthode générale N: homologation régiosélective des (3aR\*,4S\*,6aR\*)-4-silanyloxy-octahydro-pentalèn-1-ones racémiques et énantiopures**

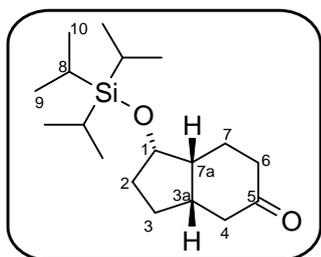


Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution de l'hydroxycétone silylée (1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (C = 0,17 M) maintenue à  $-78^{\circ}\text{C}$  est lentement additionné au goutte à goutte le triméthylaluminium (25% massique dans l'hexane, 1,1 éq.). Le triméthylsilyldiazométhane (C= 2M dans l'hexane, 1,1 éq.) est ensuite additionné au goutte à goutte. Le mélange est lentement ramené à température ambiante sur une durée d'environ 4 heures. Au brut réactionnel préalablement dilué avec l'hexane est très lentement additionnée l'eau. A la fin du dégazage, le mélange biphasique est légèrement acidifié avec une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique. La phase organique est récupérée, lavée avec une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium, puis de saumure, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide partiel. Le mélange inséparable d'énolates de silyle homologués est pré-purifié (éluant : EP/AcOEt/Et<sub>3</sub>N : 9,5/0,4/0,1) sur un pad de silice. A température ambiante et sous atmosphère inerte d'argon, le mélange d'énolates de silyle homologués est mis en solution dans un mélange dichlorométhane/acide acétique (6/4) et vigoureusement agité pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous vide partiel et repris à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium, puis de saumure, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par deux chromatographies sur gel de silice successives (éluant : EP/Et<sub>2</sub>O : gradient : 98/2, 96/4, 94/6) permet d'isoler les deux régioisomères homologués.

---

 (±)-(1*S*\*,3*aS*\*,7*aR*\*)-1-Triisopropylsilanyloxy-octahydro-indèn-5-one **37**


---

Masse molaire : 310,547 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,53 (EP/AcOEt : 9/1; Vanilline)

**Mode opératoire A (triflate de scandium):** Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution de la silanyloxyétone racémique **36** (1 g, 3,37 mmol, 1 éq.) dans le toluène (15 mL) à température ambiante est additionné le triflate de scandium (166 mg, 0,34 mmol, 0,1 éq.), puis le triméthylsilyldiazométhane (C= 2M dans l'hexane, 1,85 mL, 3,71 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est agité pendant 12 heures, concentré sous vide partiel, repris dans l'hexane (80 mL), et lavé avec de l'eau (50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/Et<sub>2</sub>O : gradient : 98/2, 96/4, 94/6) permet d'isoler la silanyloxyindène-5-one racémique **37** (324 mg, 1,04 mmol) avec un rendement de **31%**.

**Mode opératoire B (MAD):** Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution du triméthylaluminium (25% massique dans l'hexane, 1,06 mL, 2,53 mmol, 1,5 éq.) dans le dichlorométhane (4 mL) est lentement additionnée une solution de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthyl-phenol (1,117 g, 5,07 mmol, 3 éq.) dans le dichlorométhane (8 mL) à température ambiante sur une durée de 30 minutes jusqu'à ce que le dégagement de méthane soit terminé. A la suspension de MAD maintenue à -78°C, est lentement ajoutée une solution de la silanyloxyétone racémique **36** (500 mg, 1,69 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (5 mL), puis le triméthylsilyldiazométhane (C= 2M dans l'hexane, 1,27 mL, 2,53 mmol, 1,5 éq.). Le mélange est agité jusqu'à retour à température ambiante, dilué à l'hexane (20 mL) puis hydrolysé avec l'eau (25 mL). La phase organique est récupérée, lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (8 mL), puis de saumure (8 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide partiel. Le mélange inséparable d'énolates de silyle homologués est pré-purifié (éluant : EP/AcOEt/Et<sub>3</sub>N : 9,5/0,4/0,1) sur un pad de silice (20 g). A température ambiante et sous atmosphère inerte d'argon, le mélange d'énolates de silyle homologués est mis en solution dans un mélange dichlorométhane/acide acétique 6/4 (10 mL) et vigoureusement agité pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous vide partiel et repris à l'acétate d'éthyle (30 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (30 mL), puis de saumure (30 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/Et<sub>2</sub>O : gradient : 98/2, 96/4, 94/6) permet d'isoler la silanyloxyindène-5-one racémique **37** (267 mg, 0,86 mmol) avec un rendement de **51%**.

**Mode opératoire C (Me<sub>3</sub>Al):** Selon la méthode générale N, à une solution de l'hydroxyétone silylée racémique **36** (500 mg, 1,68 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (10 mL) maintenue à -78°C est lentement additionné au goutte à goutte le triméthylaluminium (25% massique dans l'hexane, 0,77 mL, 1,85

mmol, 1,1 éq.). Le triméthylsilyldiazométhane (C= 2M dans l'hexane, 0,93 mL, 1,85 mmol, 1,1 éq.) est ensuite additionné au goutte à goutte. Le mélange est lentement ramené à température ambiante sur une durée d'environ 4 heures. Au brut réactionnel préalablement dilué avec l'hexane (5 mL) est très lentement additionnée l'eau (3 mL). A la fin du dégazage, le mélange biphasique est légèrement acidifié avec une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (4 mL). La phase organique est récupérée, lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (5 mL), puis de saumure (5 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide partiel. Le mélange inséparable d'énolates de silyle homologués est pré-purifié (éluant : EP/AcOEt/Et<sub>3</sub>N : 9,5/0,4/0,1) sur un pad de silice (20 g). A température ambiante et sous atmosphère inerte d'argon, le mélange d'énolates de silyle homologués est mis en solution dans un mélange dichlorométhane/acide acétique 6/4 (10 mL) et vigoureusement agité pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous vide partiel et repris à l'acétate d'éthyle (30 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (30 mL), puis de saumure (30 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/Et<sub>2</sub>O : gradient : 98/2, 96/4, 94/6) permet d'isoler la silanyloxyindène-5-one racémique **37** (287 mg, 0,92 mmol) avec un rendement de **55%**.

---

### Analyses

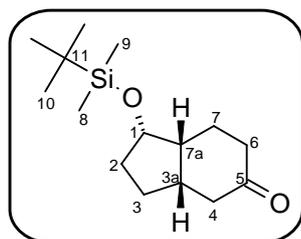
**v (cm<sup>-1</sup>):** 2941, 2891, 2865, 1715 (C=O), 1463, 1382, 1363, 1321, 1247, 1166, 1119, 1091, 1067, 1044, 1013, 996, 941, 916, 882, 846, 822, 846, 822, 731, 681, 660.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):** 4,19 (~q, *J* ~ 6,1 Hz, 1H, H1), 2,42 – 2,37 (dt, *J* = 18,9, 3,5 Hz, 1H, CH) 2,32 – 2,22 (m, 2H, CH), 2,04 – 1,95 (m, 2H, CH), 1,90 – 1,74 (m, 3H, CH), 1,67– 1,60 (m, 2H, CH), 1,55 – 1,49 (m, 1H, CH), 1,41 – 1,36 (m, 1H, CH), 1,17 (s large, 21H, *i*Pr).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):** 210,2 (C5), 75,8 (C1), 43,8 (C4), 42,7 (C7a), 38,8 (C6), 36,5 (C3a), 33,2 (C2), 28,2 (C3), 21,3 (C7), 18,1 (C9), 18,0 (C10), 12,3 (C8).

**SMHR:** analyse en Zabspec Tof. Masse théorique calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>NaSi [M+Na]<sup>+</sup> : 333,22258 ; *m/z* trouvé : 333,2225 (0 ppm).

---

**(±)-(1S\*,3aS\*,7aR\*)-1-(tert-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-octahydro-indèn-5-one 38**Masse molaire : 268,467 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,53 (EP/AcOEt : 9/1; Vanilline)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale N, A une solution de l'hydroxycétone silylée racémique **35** (2,293 g, 9,03 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (53 mL) maintenue à -78°C est lentement additionnée au goutte à goutte le triméthylaluminium (25% massique dans l'hexane, 4,15 mL, 9,93 mmol, 1,1 éq.). Le triméthylsilyldiazométhane (C= 2M dans l'hexane, 4,97 mL, 9,93 mmol, 1,1 éq.) est ensuite additionné au goutte à goutte. Le mélange est lentement ramené à température ambiante sur une durée d'environ 4 heures. Au brut réactionnel préalablement dilué avec l'hexane (40 mL) est très lentement additionnée l'eau (10 mL). A la fin du dégazage, le mélange biphasique est légèrement acidifié avec une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (10 mL). La phase organique est récupérée, lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (20 mL), puis de saumure (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide partiel. Le mélange inséparable d'énolates de silyle homologués est pré-purifié (éluant : EP/AcOEt/Et<sub>3</sub>N : 9,5/0,4/0,1) sur un pad de silice (30 g). A température ambiante et sous atmosphère inerte d'argon, le mélange d'énolates de silyle homologués est mis en solution dans un mélange dichlorométhane/acide acétique 6/4 (30 mL) et vigoureusement agité pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous vide partiel et repris à l'acétate d'éthyle (150 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (30 mL), puis de saumure (30 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/Et<sub>2</sub>O : gradient : 98/2, 96/4, 94/6) permet d'isoler dans l'ordre d'éluion la silanyloxyindène-4-one racémique **39** (145 mg, 0,54 mmol) avec un rendement de **6%** puis la silanyloxyindène-5-one racémique **38** (1,070 g, 3,99 mmol) avec un rendement de **44%**.

**Analyses**

**v (cm<sup>-1</sup>):** 2983, 2929, 2893, 2856, 1715 (C=O), 1471, 1462, 1407, 1361, 1321, 1251, 1229, 1217, 1190, 1165, 1114, 1090, 1068, 1036, 1005, 966, 942, 914, 880, 865, 832, 800, 773, 730, 690, 669.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 4,25 (~q, J ~ 4,7 Hz, 1H, H1), 2,48 – 2,28 (m, 4H, CH), 2,23 – 2,10 (m, 2H, CH), 1,98 – 1,80 (m, 3H, CH), 1,75 – 1,68 (m, 2H, CH), 1,55 – 1,45 (m, 1H, CH), 0,88 (s, 9H, tBu), 0,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

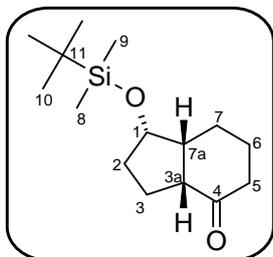
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 214,0 (C5), 75,5 (C1), 44,7 (C4), 42,5 (C7a), 38,6 (C6), 35,7 (C3a), 34,2 (C2), 29,3 (C3), 25,7 (C10), 20,7 (C7), 17,9 (C11), -4,8 (C9), -5,1 (C8).

**SMHR:** analyse en Q-Tof-2. Masse théorique calculée pour  $C_{15}H_{28}O_2NaSi$   $[M+Na]^+$  : 291,17563 ; m/z trouvé : 291,1755 (0 ppm).

---

(±)-(1*S*\*,3*aR*\*,7*aR*\*)-1-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-octahydro-indèn-4-one **39**

---



Masse molaire : 268,467 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,59 (EP/AcOEt : 9/1; Vanilline)

### Analyses

**v (cm<sup>-1</sup>):** 2951, 2928, 2900, 2856, 1739 (C=O), 1471, 1462, 1405, 1361, 1320, 1250, 12156, 116, 1121, 1055, 1030, 1006, 962, 937, 918, 878, 832, 772, 670.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 4,10 (~q, *J* ~ 4,2 Hz, 1H, H1), 2,63 – 2,55 (m, 1H, H3a), 2,41 – 2,20 (m, 3H, CH), 2,09 – 1,91 (m, 2H, CH), 1,89 – 1,48 (m, 6H, CH ou CH<sub>2</sub>), 0,86 (s, 9H, *t*Bu), 0,03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 213,6 (C4), 75,7 (C1), 48,9 (C7a), 46,9 (C3a), 39,2 (C5), 33,3 (C2), 25,6 (C10), 23,2 (C3), 22,4 (C6), 22,2 (C7), 17,8 (C11), -4,5 (C8), -5,1 (C9).

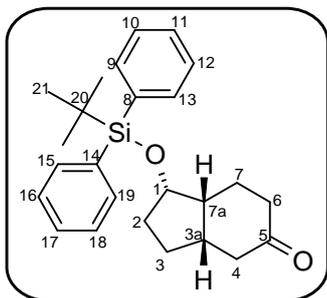
**SMHR:** analyse en Q-Tof-2. Masse théorique calculée pour  $C_{15}H_{28}O_2NaSi$   $[M+Na]^+$  : 291,17563 ; m/z trouvé : 291,1754 (1 ppm).

---

---

 (±)-(1*S*\*,3*aS*\*,7*aR*\*)-1-(*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy)-octahydro-indèn-5-one **40**


---

Masse molaire : 392,606 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,38 (EP/AcOEt : 9/1; Vanilline, UV)

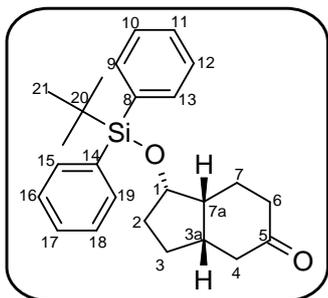
**Mode opératoire :** Selon la méthode générale N, à une solution de l'hydroxycétone silylée racémique **30** (8,013 g, 21,18 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (124 mL) maintenue à -78°C est lentement additionné au goutte à goutte le triméthylaluminium (25% massique dans l'hexane, 9,75 mL, 23,29 mmol, 1,1 éq.). Le triméthylsilyldiazométhane (C= 2M dans l'hexane, 11,65 mL, 23,29 mmol, 1,1 éq.) est ensuite additionné au goutte à goutte. Le mélange est lentement ramené à température ambiante sur une durée d'environ 4 heures. Au brut réactionnel préalablement dilué avec l'hexane (50 mL) est très lentement additionnée l'eau (20 mL). A la fin du dégazage, le mélange biphasique est légèrement acidifié avec une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (20 mL). La phase organique est récupérée, lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (30 mL), puis de saumure (30 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide partiel. Le mélange inséparable d'énolates de silyle homologués est pré-purifié (éluant : EP/AcOEt/Et<sub>3</sub>N : 9,5/0,4/0,1) sur un pad de silice (35 g). A température ambiante et sous atmosphère inerte d'argon, le mélange d'énolates de silyle homologués est mis en solution dans un mélange dichlorométhane/acide acétique 6/4 (30 mL) et vigoureusement agité pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous vide partiel et repris à l'acétate d'éthyle (200 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (50 mL), puis de saumure (50 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par deux chromatographies sur gel de silice successives (éluant : EP/Et<sub>2</sub>O : gradient : 98/2, 96/4, 94/6) permet d'isoler dans l'ordre d'éluion la silanyloxyindène-4-one racémique **41** (498 mg, 1,27 mmol) avec un rendement de **6%** puis la silanyloxyindène-5-one racémique **40** (5,321 g, 13,55 mmol) avec un rendement de **64%**.

**SMHR:** analyse en Q-Tof-2. Masse théorique calculée pour C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>NaSi [M+Na]<sup>+</sup> : 415,20693 ; m/z trouvé : 415,2070 (0 ppm).

---

 (+)-(1*S*,3*aS*,7*aR*)-1-(*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy)-octahydro-indèn-5-one **40A**


---

Masse molaire : 392,606 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,38 (EP/AcOEt : 9/1; Vanilline, UV)

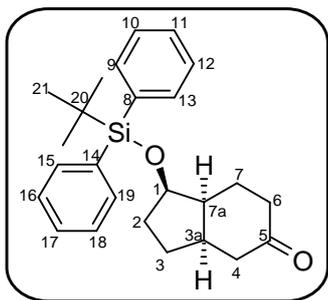
**Mode opératoire :** Selon la méthode générale N, à une solution de l'hydroxycétone silylée énantiopure **30A** (6,515 g, 17,23 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (101 mL) maintenue à -78°C est lentement additionné au goutte à goutte le triméthylaluminium (25% massique dans l'hexane, 7,93 mL, 18,96 mmol, 1,1 éq.). Le triméthylsilyldiazométhane (C= 2M dans l'hexane, 9,48 mL, 18,96 mmol, 1,1 éq.) est ensuite additionné au goutte à goutte. Le mélange est lentement ramené à température ambiante sur une durée d'environ 4 heures. Au brut réactionnel préalablement dilué avec l'hexane (30 mL) est très lentement additionnée l'eau (15 mL). A la fin du dégazage, le mélange biphasique est légèrement acidifié avec une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (15 mL). La phase organique est récupérée, lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (20 mL), puis de saumure (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide partiel. Le mélange inséparable d'énolates de silyle homologués est pré-purifié (éluant : EP/AcOEt/Et<sub>3</sub>N : 9,5/0,4/0,1) sur un pad de silice (30 g). A température ambiante et sous atmosphère inerte d'argon, le mélange d'énolates de silyle homologués est mis en solution dans un mélange dichlorométhane/acide acétique 6/4 (30 mL) et vigoureusement agité pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous vide partiel et repris à l'acétate d'éthyle (170 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (40 mL), puis de saumure (40 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par deux chromatographies sur gel de silice successives (éluant : EP/Et<sub>2</sub>O : gradient : 98/2, 96/4, 94/6) permet d'isoler la silanyloxyindène-5-one énantiopure **40A** (4,329 g, 11,03 mmol) avec un rendement de **64%**.

$[\alpha]_D^{20}$ : +19,6° (C= 1,00, CHCl<sub>3</sub>).

---

 (-)-(1*R*,3*aR*,7*aS*)-1-(*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy)-octahydro-indèn-5-one **40B**


---

Masse molaire : 392,606 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,38 (EP/AcOEt : 9/1; Vanilline, UV)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale N, à une solution de l'hydroxycétone silylée énantiopure **30A** (6,945 g, 18,37 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (108 mL) maintenue à -78°C est lentement additionné au goutte à goutte le triméthylaluminium (25% massique dans l'hexane, 8,46 mL, 20,21 mmol, 1,1 éq.). Le triméthylsilyldiazométhane (C= 2M dans l'hexane, 10,1 mL, 20,21 mmol, 1,1 éq.) est ensuite additionné au goutte à goutte. Le mélange est lentement ramené à température ambiante sur une durée d'environ 4 heures. Au brut réactionnel préalablement dilué avec l'hexane (35 mL) est très lentement additionnée l'eau (20 mL). A la fin du dégazage, le mélange biphasique est légèrement acidifié avec une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (20 mL). La phase organique est récupérée, lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (25 mL), puis de saumure (25 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide partiel. Le mélange inséparable d'énolates de silyle homologués est pré-purifié (éluant : EP/AcOEt/Et<sub>3</sub>N : 9,5/0,4/0,1) sur un pad de silice (30 g). A température ambiante et sous atmosphère inerte d'argon, le mélange d'énolates de silyle homologués est mis en solution dans un mélange dichlorométhane/acide acétique 6/4 (30 mL) et vigoureusement agité pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous vide partiel et repris à l'acétate d'éthyle (180 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (50 mL), puis de saumure (50 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par deux chromatographies sur gel de silice successives (éluant : EP/Et<sub>2</sub>O : gradient : 98/2, 96/4, 94/6) permet d'isoler la silanyloxyindène-5-one énantiopure **40B** (4,615 g, 11,76 mmol) avec un rendement de **64%**.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: - 20,2° (C= 1,00, CHCl<sub>3</sub>).**Analyses pour 40, 40A, et 40B**

**v (cm<sup>-1</sup>):** 3070, 3047, 2952, 2893, 2857, 1714 (C=O), 1589, 1471, 1427, 1389, 1362, 1322, 1166, 1107, 1067, 1043, 1014, 966, 940, 914, 874, 847, 821, 740, 699.

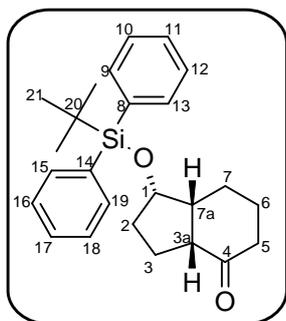
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,76 – 7,67 (m, 4H, H9, H13, H15, H19), 7,48 – 7,37 (m, 6H, H10, H11, H12, H16, H17, H18), 4,36 (~q, *J* ~ 5,9 Hz, 1H, H1), 2,49 – 2,42 (m, 2H, CH), 2,36 – 2,16 (m, 3H, CH), 2,15 – 2,05 (m, 1H, CH), 2,03 – 1,95 (m, 2H, CH), 1,74 – 1,56 (m, 3H, CH), 1,55 – 1,45 (m, 1H, CH), 1,09 (s, 9H, *t*Bu).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 213,8 (C5), 135,8 (C17), 135,7 (C11), 134,3 (C14), 134,0 (C8), 129,6 (C9, C13, C15, C19), 127,6 (C16, C18), 127,5 (C10, C12), 76,4 (C1), 44,1 (C4), 42,4 (C7a), 39,1 (C6), 36,3 (C3a), 32,7 (C2), 28,3 (C3), 27,0 (C21), 21,4 (C7), 19,2 (C20).

---

(±)-(1*S*\*,3*aR*\*,7*aR*\*)-1-(*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy)-octahydro-indèn-4-one **41**

---



Masse molaire : 392,606 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,40 (EP/AcOEt : 9/1; Vanilline, UV)

**v (cm<sup>-1</sup>):** 3070, 3047, 2929, 2857, 1736 (C=O), 1589, 1471, 1461, 1427, 1389, 1362, 1319, 1257, 1215, 1190, 1166, 1103, 1055, 1027, 1008, 998, 960, 936, 917, 872, 849, 821, 739, 700.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 7,74 – 7,62 (m, 4H, H9, H13, H15, H19), 7,46 – 7,34 (m, 6H, H10, H11, H12, H16, H17, H18), 4,18 (~q,  $J \sim 5,7$  Hz, 1H, H1), 2,50 (~q,  $J \sim 8,1$  Hz, 1H, CH), 2,42 – 2,22 (m, 3H, CH), 2,09 (m, 2H, CH), 1,97 – 1,85 (m, 2H, CH), 1,76 – 1,57 (m, 4H, CH), 1,05 (s, 9H, *t*Bu).

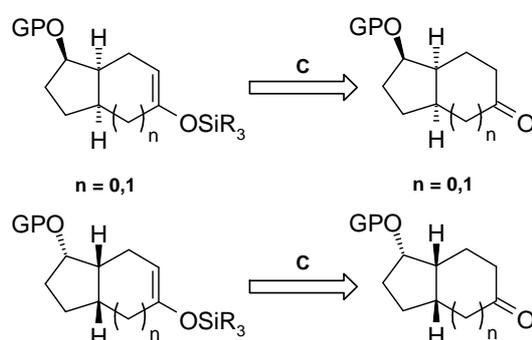
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 213,9 (C4), 135,8 (C17), 135,7 (C11), 134,2 (C14), 133,9 (C8), 129,6 (C9, C13, C15, C19), 127,5 (C16, C18), 127,4 (C10, C12), 76,5 (C1), 49,5 (C7a), 47,1 (C3a), 38,7 (C5), 32,1 (C2), 26,8 (C21), 23,7 (C3), 23,2 (C6), 21,8 (C7), 19,1 (C20).

**SMHR:** analyse en Q-Tof-2. Masse théorique calculée pour C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>NaSi [M+Na]<sup>+</sup> : 415,20693 ; m/z trouvé : 415,2067 (1 ppm).

## PARTIE II : ÉNOLISATION ET COUPURE OXYDANTE DE SILANYLOXYCÉTONES BICYCLIQUES : ACCÈS AUX JASMONOÏDES

Les éthers d'énols silylés sont des intermédiaires synthétiques utiles pour les réactions de C-alkylation ou de coupure oxydante <sup>[298,299,300]</sup>. L'énolisation s'effectue souvent en deux étapes successives, d'abord la déprotonation en position  $\alpha$  de la cétone, puis le piégeage de l'énolate, généralement à l'aide d'un dérivé silylé, plus rarement à l'aide d'un halogénure d'alkyle.

La régiosélectivité de la réaction dépend de nombreux facteurs : degré de substitution des atomes de carbone en  $\alpha$  de la cétone, température, nature de la base, ajout d'additifs, etc. Les énolates de silyle seront donc les intermédiaires clé que nous utiliserons pour la poursuite de la synthèse totale des *cis*-jasmonates de méthyle (Schéma 136).



**Schéma 136 : Rétrosynthèse pour l'énolisation régiosélective des énolates de silyle bicycliques.**

[298] Itoh, Y.; Mikami, K. Facile Radical Trifluoromethylation of Lithium Enolates. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4883-4885.

[299] Torihata, M.; Nakahatan T.; Kuwahara, S. Enantioselective Total Synthesis of Isishippuric Acid B via Intramolecular Michael Addition Reaction. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2557-2559.

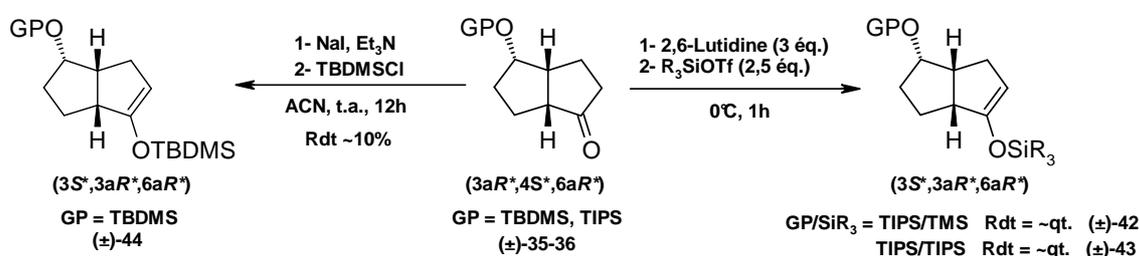
[300] Smith, A. B.; Freeze, B. S.; Lamarche, M. J.; Hirose, T.; Brouard, I.; Xian, M.; Sundermann, K. F.; Shaw, S. J.; Burlingame, M. A.; Horwitz, S. B.; Myles, D. C. Design, Synthesis, and Evaluation of Analogues of (+)-14-Normethyldiscodermolide. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 315-318.

## II.1. Enolisation régiosélective des (3aR\*,4S\*,6aR\*)-4-silanyloxy-octahydro-pentalèn-1-ones silylées et (1S\*,3aR\*,7aR\*)-silanyloxyindèn-4-ones racémiques

L'énolisation régiosélective a été envisagée selon trois méthodes différentes :

- En présence d'une base forte lithiée et d'un agent silylant.
- En présence de triéthylamine et de iodure de sodium, et d'un agent silylant <sup>[301]</sup>.
- En présence de 2,6-lutidine et de divers triflates de silyle <sup>[302]</sup>.

Parmi les différentes méthodes testées, seule la dernière nous a permis d'obtenir de bons résultats aisément reproductibles. L'ajout d'un triflate de silyle sur les (3aR\*,4S\*,6aR\*)-4-hydroxy-octahydro-pentalèn-1-one silylées racémiques **35** ou **36** en solution dans la lutidine à 0°C fournit les énolates de silyle **42** ou **43** avec des rendements quasi-quantitatifs. La parfaite régiosélectivité de la réaction a pu être mise en évidence par la disparition caractéristique du pic d'un groupement CH<sub>2</sub> par DEPT135 (Schéma 137).

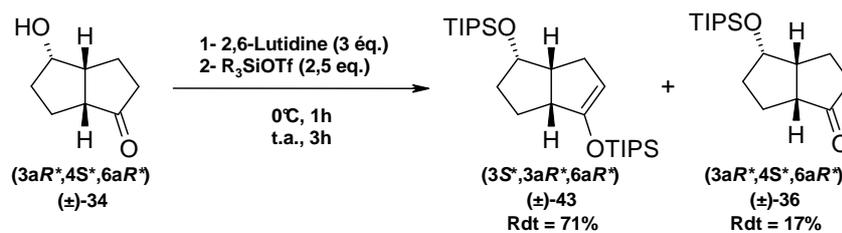


**Schéma 137 : Enolisation régiosélective de (3aR\*,4S\*,6aR\*)-4-hydroxy-octahydro-pentalèn-1-ones silylées racémiques en présence de 2,6-lutidine et d'un triflate de silyle.**

Par ailleurs, il est possible d'obtenir l'énolate de silyle **43** avec un rendement de 71%, directement à partir du bicyclic hydroxycétone **34** grâce à une réaction « one pot » de protection-énolisation (Schéma 138).

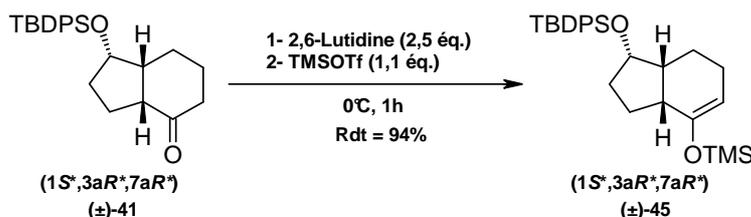
[301] Walshe, N. D. A.; Goodwin, G. B. T.; Smith, G. C.; Woodward, F. E. Acetone trimethylsilyl Enol Ether. *Org. Synth.* **1993**, *8*, 1.

[302] Koch, G.; Loiseleur, O.; Fuentes, D.; Jantsch, A.; Altmann, K. H. Diastereoselective Titanium Enolate Aldol Reaction for the Total Synthesis of Epothilones. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3811-3814.



**Schéma 138 : Préparation de l'énolate de silyle racémique 43 selon une séquence « one pot » à partir du bicyclic hydroxycétone 34.**

Que ce soit sur des cycles à cinq ou bien six chaînons, la régiosélectivité de l'énolisation reste parfaitement contrôlée lorsque la fonction cétone est directement liée à la jonction de cycle de ces systèmes bicycliques. Cette méthode utilisant une base faible comme solvant et un triflate de silyle a été utilisée avec succès dans l'énolisation régiosélective de la silanyloxyindèn-4-one **41** (Schéma 139).



**Schéma 139 : Enolisation régiosélective d'une silanyloxyindèn-4-one en présence de 2,6-lutidine et d'un triflate de silyle.**

Ces nouveaux énolates de silyle permettront ultérieurement d'effectuer une modulation des longueurs des chaînons  $\alpha$  et  $\omega$  des *cis*-jasmonates de méthyle.

## II.2. Enolisation régiosélective d'une $(1S^*,3aS^*,7aR^*)$ -silanyloxy-octahydro-indèn-5-one racémique

La régiosélectivité de l'énolisation des  $(1S^*,3aS^*,7aR^*)$ -silanyloxy-octahydro-indèn-5-ones racémiques revêt un caractère essentiel dans la poursuite de la synthèse totale des *cis*-jasmonates de méthyle. En effet, le positionnement des chaînons  $\alpha$  et  $\omega$  sur le cycle est déterminé par cette régiosélectivité. Après une coupure oxydante, les énolates de silyles obtenus donneront deux produits différents (Schéma 140).

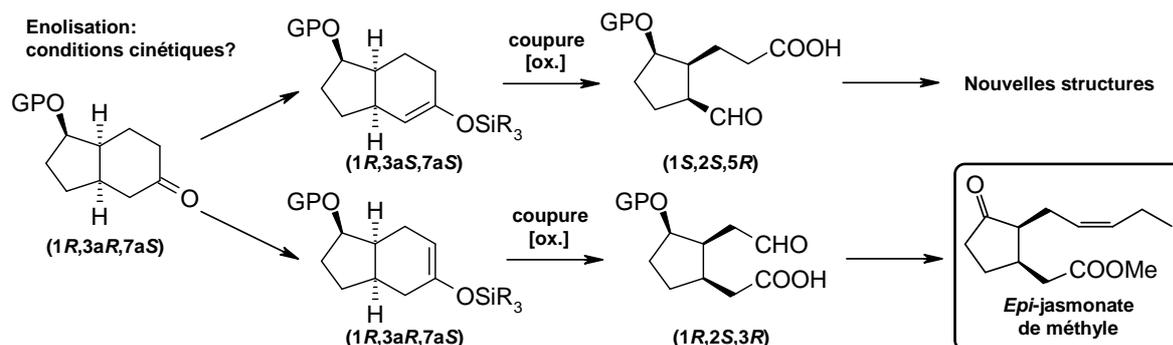


Schéma 140 : L'accès direct à l'*épi*-jasmonate de méthyle dépend de la régiosélectivité de l'énolisation de la (1R,3aR,7aS)-silanyloxy-octahydro-indèn-5-one.

Il convient donc de contrôler parfaitement la régiosélectivité de l'énolisation des silanyloxyindèn-5-ones. Afin de différencier avec certitude les énolates de silyle obtenus, deux bases fortes ont été utilisées :

- Le diisopropylamidure de lithium (LDA, pKa ~ 36 dans le THF). Cette base forte favorise la préparation des énolates de silyle en conditions cinétiques.
- Hexamethyldisilylazoture de lithium (LiHMDS, pKa ~ 30 dans le THF). Cette base forte encombrée favorise la synthèse des l'énolates de silyle en conditions cinétiques.

Différentes conditions opératoires ont été testées, notamment l'ordre d'addition des réactifs et la température du milieu. A chaque essai, la préparation de l'énolate de silyle s'est effectuée avec 1,4 équivalents de la base lithiée et 3 équivalents de chlorure de triméthylsilyle. Auparavant, l'énolisation des cétones non-homologuées à l'aide de triflates de silyle ayant donné d'excellents résultats, cette méthode a aussi été testée (Schéma 141).

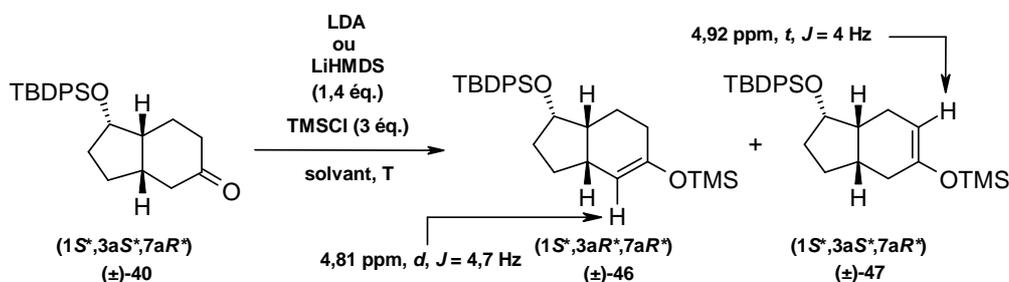
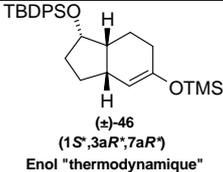
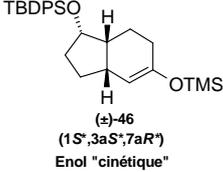


Schéma 141 : Enolisation régiosélective de la (1S\*,3aS\*,7aR\*)-1-(*tert*-butyl-diphényl-silanyloxy)-octahydro-indèn-5-one racémique. Détermination des ratios des énols 46 et 47 par RMN <sup>1</sup>H.

Les deux énolates de silyle inséparables possédant la même masse molaire, le ratio du mélange **46/47** a été déterminé par RMN  $^1\text{H}$ . Les résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau suivant (Tableau 20).

**Tableau 20 : tableau récapitulatif des résultats obtenus pour la régiosélectivité de l'énolisation de la (1*S*\*,3*aS*\*,7*aR*\*)-1-(*tert*-butyl-diphényl-silanyloxy)-octahydro-indèn-5-one racémique.**

Entrée	1	2	3	4	5
Ordre d'addition des réactifs	1- Cétone 2- Lutidine 3- TMSOTf	1- LDA 2- Cétone 3- TMSCl	1- LDA 2- TMSCl 3- Cétone	1- LDA 2- TMSCl 3- Cétone	1- LiHMDS 2- TMSCl 3- Cétone
Solvant		THF	THF	THF	THF
T	0°C	-78°C	-78°C	-100°C	-78°C
Rdt	93%	94%	96%	91%	96%
 <p>(±)-<b>46</b> (1<i>S</i>*,3<i>aR</i>*,7<i>aR</i>*) Enol "thermodynamique"</p>	1	1	1	1	8,3
 <p>(±)-<b>46</b> (1<i>S</i>*,3<i>aS</i>*,7<i>aR</i>*) Enol "cinétique"</p>	1	1,43	2	2,5	1

A -100°C, l'addition de la cétone **40** sur un mélange de LDA et de chlorure de triméthylsilyle permet d'effectuer l'énolisation régiosélective de l'indèn-5-one avec un ratio de 2,5:1 en faveur de l'énolate de silyle **47**, soit un mélange contenant 71% de l'énolate de silyle **47** (entrée 4). De plus, l'utilisation de TMSCl en tant que « quench » interne favorise fortement l'énolate de silyle **47** (entrée 3 et 4).

Ce ratio est similaire à celui obtenu par l'équipe de Taapken *et al.* lors de l'énolisation d'une *tert*-butoxyindénone méthylée avec une proportion de 2,4:1 <sup>[217]</sup>. D'autres bases fortes ont été utilisées afin d'améliorer le ratio en faveur de l'énolate de silyle **47**, notamment le *n*-butyllithium ou l'hydrure de sodium, sans résultat. L'ajout de chlorure de lithium (4 éq.) et de HMPA (0,1 éq.) dans le milieu réactionnel ne permet pas d'effectuer la réaction d'énolisation. Contrairement à nos attentes, LiHMDS favorise très fortement la synthèse de l'énol **46** avec un excellent ratio de 8,3:1, soit un mélange contenant 89% de l'énol **46** (entrée 5).

Dans des conditions opératoires identiques à celles utilisées pour LDA, d'autres bases fortes encombrées non-silylées telle que le tétraméthylpipéridide de lithium (LiTMP) ou le tert-octyl-tert-butylamide de lithium (LOBA) pourront ultérieurement permettre d'améliorer l'énolisation régiosélective en faveur de l'énolate de silyle **47** [303].

Avant de finaliser la synthèse des composés énantiopurs, nous avons souhaité dans un premier temps valider la fin de la synthèse racémique. Une fois validée, les composés énantiopurs seront utilisés pour la synthèse des *cis*-jasmonates de méthyle énantiopurs. Nous disposons à présent d'une série d'énolates de silyle homologués ou non, qui vont pouvoir subir une coupure oxydante (Schéma 142).

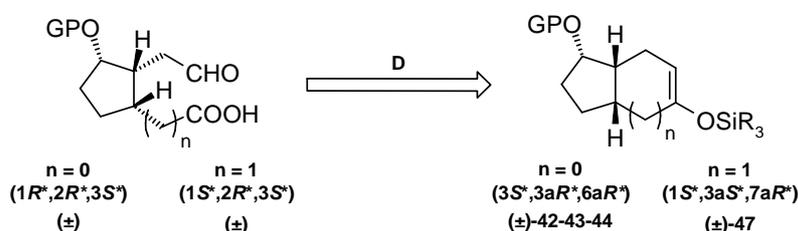


Schéma 142 : Rétrosynthèse pour l'accès aux cyclopentanols protégés  $\alpha,\beta$ -disubstitués racémiques.

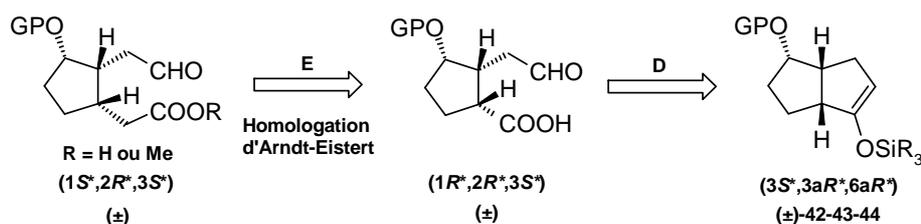
### II.3. Coupure oxydante d'éthers d'énols silylés

La coupure oxydante des énolates de silyle précédemment obtenus devra permettre de fonctionnaliser les chaînes  $\alpha$  et  $\omega$  des *cis*-jasmonates de méthyle. Idéalement, le précurseur de la chaîne  $\omega$  serait un aldéhyde qui pourrait ensuite subir une oléfination, tandis que la chaîne  $\alpha$  serait directement fonctionnalisée sous la forme d'un acide carboxylique qui serait alors méthylé. Sachant que nous disposons de deux séries d'énolates de silyle homologués ou non, deux stratégies bien distinctes doivent être élaborées.

- **Méthode utilisant les énolates de silyle non-homologués** : Les énolates de silyle non-homologués subissent une ouverture oxydante (étape **D**). On constate que le produit de coupure comportant le chaînon  $\alpha$  acide devra alors être homologué selon une réaction d'Arndt-Eistert [304] (Schéma 143).

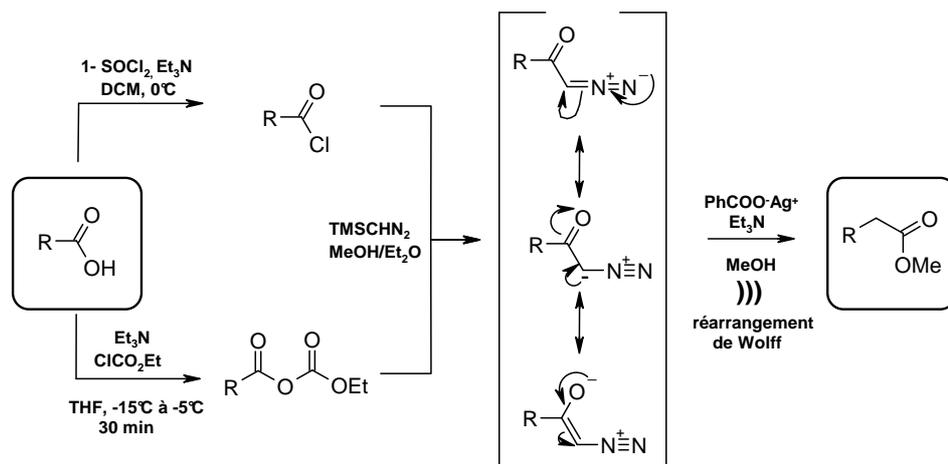
[303] Corey, E. J.; Gross, A. W. Highly selective, kinetically controlled enolate formation using dialkylamides in the presence of trimethylchlorosilane. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 495-498.

[304] Arndt, F.; Eistert, B.; Partale, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, 60, 1364-1370.



**Schéma 143 : Stratégie A envisagée pour la préparation des cyclopanols protégés  $\alpha,\beta$ -disubstitués.**

L'homologation d'Arndt-Eistert permet, à partir d'un acide carboxylique, d'insérer en deux étapes un groupement méthylène grâce à l'utilisation de diazométhane ou de TMSDM. Dans un premier temps, l'acide carboxylique est fonctionnalisé en chlorure d'acyle ou en anhydride mixte sur lequel vient alors s'additionner l'agent méthylant formant ainsi une diazocétone (Schéma 144).



**Schéma 144 : Homologation d'Arndt-Eistert d'un acide carboxylique.**

Une catalyse par un sel d'argent et des ultrasons ou par chauffage initie un réarrangement de Wolff de la diazocétone qui fournit l'acide homologué ou l'ester méthylique homologué si le solvant de réaction est respectivement l'eau ou le méthanol [305,306,307,308] (Schéma 145).

[305] Podlech, J.; Seebach D. The Arndt-Eistert Reaction in Peptide Chemistry: A Facile Access to Homopeptides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 471-472.

[306] Podlech, J.; Seebach D. On the Preparation of  $\beta$ -Amino Acids from  $\alpha$ -Amino Acids using the Arndt-Eistert Reaction: Scope, Limitations and Stereoselectivity. Application to Carbohydrate Peptidation. Stereoselective  $\alpha$ -Alkylations of Some  $\beta$ -Amino Acids. *Liebigs Ann.* **1995**, 1217-1228.

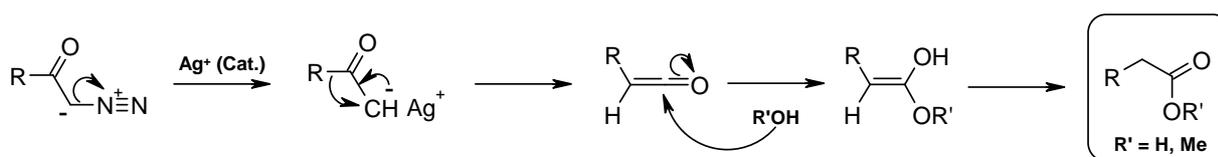


Schéma 145 : Mécanisme réactionnel du réarrangement de Wolff des diazocétones catalysé par les ions argent en présence de méthanol ou d'eau.

- **Méthode utilisant les énolates de silyle homologués:** Les énolates de silyle homologués subissent une ouverture oxydante (étape **D**) et permettent d'accéder directement au cyclopentanol protégé  $\alpha,\beta$ -disubstitué. Les chaînes  $\omega$  et  $\alpha$  pourront ensuite être fonctionnalisés respectivement par réaction de Wittig puis par méthylation (Schéma 146).

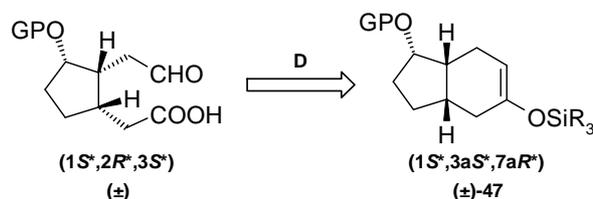


Schéma 146 : Stratégie B envisagée pour la préparation des cyclopentanols protégés  $\alpha,\beta$ -disubstitués à partir des énolates de silyle homologués racémiques.

### II.3.1. Coupure oxydante d'énolates de silyle non-homologués

Afin d'obtenir les produits de coupure oxydante recherchés, plusieurs méthodes ont été adoptées :

- **Méthode A** : par coupure oxydante à l'aide d'une solution aqueuse de chlorure de ruthénium hydraté en présence d'un co-oxydant, le periodate de sodium<sup>[309]</sup>.
- **Méthode B** : par coupure oxydante à l'aide d'un catalyseur par transfert de phase, le PCWP, en présence de peroxyde d'hydrogène<sup>[310,311]</sup> (Schéma 147).

[307] Gaucher, A.; Dutot, L.; Barbeau, O.; Hamchaoui, W.; Wakselman, M.; Mazaleyrat, J.-P. Synthesis of terminally protected (S)- $\beta$ -3-H-DOPA by Arndt-Eistert homologation : an approach to crowned  $\beta$ -peptides. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 857-864.

[308] Müller, A.; Vogt, C.; Sewald, N. Synthesis of Fmoc- $\beta$ -Homoamino Acids by Ultrasound-Promoted Wolff Rearrangement. *Synlett*. **2006**, 837-841.

[309] Yang, D.; Zhang, C. Ruthenium-Catalyzed Oxidative Cleavage of Olefins to Aldehydes. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814-4818.

[310] Yamamoto, H.; Tsuda, M.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. Selective Oxidation of Vinyl Ethers and Silyl Enol Ethers with Hydrogen Peroxide Catalyzed by Peroxotungstophosphate. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7174-7177.

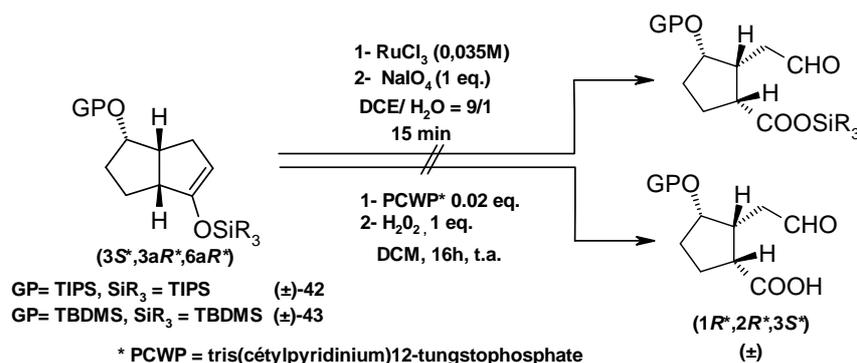


Schéma 147 : Essais de coupure oxydante des énolates de silyle non-homologués racémiques par catalyse avec du chlorure de ruthénium ou d'un phosphotungstate.

• **Méthode C** : par coupure ozonolytique suivie d'un traitement réducteur.

Une solution de l'énolate de silyle non-homologué **42** ou **43** ou dans le dichlorométhane à basse température est traitée pendant dix minutes par un excès d'ozone. L'ajout d'un réducteur permet de synthétiser l'oxo-acide instable. Il se réarrange spontanément *in situ* en hydroxylactone bicyclique **48** thermodynamiquement plus stable en raison du nouveau cycle à six chaînons formé (Schéma 148).

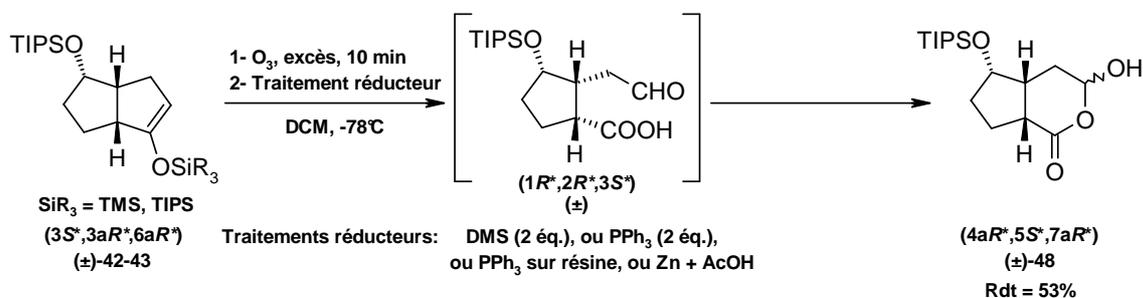
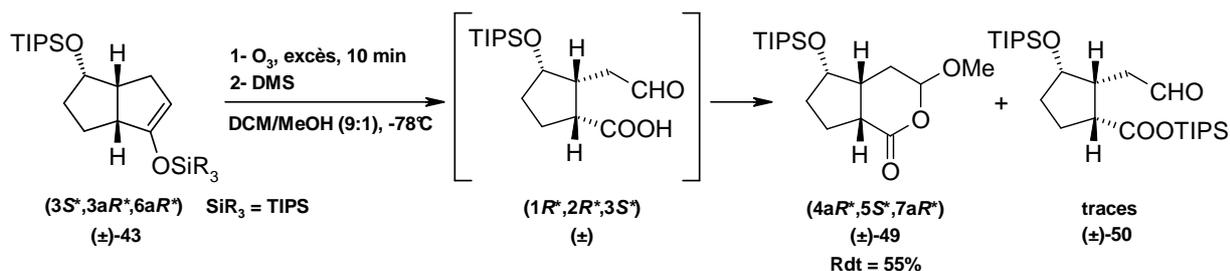


Schéma 148 : Coupure ozonolytique des l'énolates de silyle non-homologués racémiques **42** et **43**.

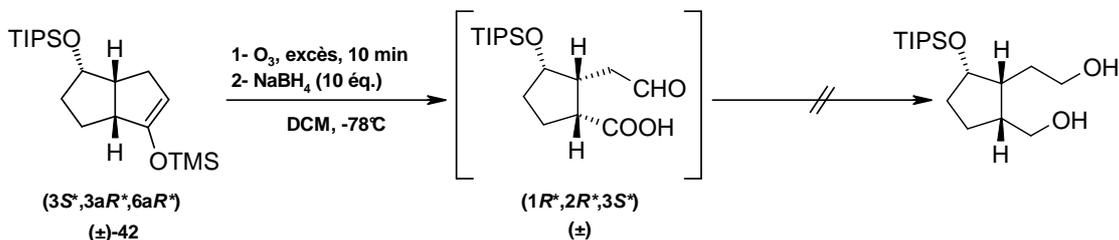
Dans des conditions opératoires identiques, l'utilisation d'un système dichlorométhane/méthanol (9:1) permet de synthétiser la méthoxylactone **49** avec un rendement de 55% ainsi que des traces de l'oxosilyléster **50** (Schéma 149).

[311] Ding, Y.; Gao, Q.; Li, G.; Zhang, H.; Wang, J.; Yan, L.; Suo, J. Selective epoxidation of cyclohexene to cyclohexene oxide catalyzed by Keggin-type heteropoly compounds using anhydrous urea-hydrogen peroxide as oxidizing reagent and acetonitrile as the solvent. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2004**, *218*, 161-170.



**Schéma 149** : Coupure ozonolytique de l'énolate de silyle non-homologué racémique en présence de méthanol. Réarrangement spontané du produit de coupure en méthoxylactone.

De nombreux essais ont été menés afin de tenter de piéger *in situ* le produit de coupure ozonolytique : oléfination de l'aldéhyde, estérification de l'acide ou son homologation par réaction d'Arndt-Eistert<sup>[312,313,305,306]</sup>. Après disparition complète des réactifs, les mélanges complexes de produits ne nous ont pas permis d'isoler l'un des produits recherchés. De plus, un traitement ozonolytique modifié utilisant le borohydrure de sodium n'a pas permis d'isoler le produit de réduction de l'hydroxylactone **48** (Schéma 150)<sup>[314]</sup>.



**Schéma 150** : Essai de traitement ozonolytique modifié sur l'énolate de silyle racémique **42**.

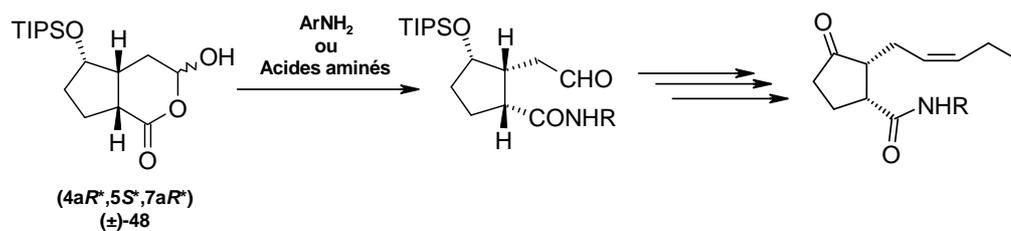
Ultérieurement, il serait possible de valoriser l'hydroxylactone obtenue en condensant des acides aminés ou des amines aromatiques. Cette condensation d'amines pourrait permettre une réouverture de l'hydroxylactone afin de synthétiser les bioisostères amino-conjugués du *cis*-jasmonate de méthyle<sup>[315]</sup> (Schéma 151).

[312] Hung, D. T.; Nerenberg, J. B.; Schreiber, S. L. Syntheses of Discodermolides Useful for Investigating Microtubule Binding and Stabilization. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11054-11080.

[313] Mori, K.; Sasaki, M. Synthesis of Racemic and Optically Active Forms of Lineatin, The Unique Tricyclic Pheromone of Trypodendron Lineatum (Olivier). *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 2197-2208.

[314] Oger, C.; Brinkmann, Y.; Bouazzaoui, S.; Durand, T.; Galano, J. M. Stereocontrolled Access to Isoprostanes via a Bicyclo[3.3.0]octane Framework. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5087-5090.

[315] Ogawa, N.; Kobayashi, Y. Strategy for the synthesis of the isoleucine conjugate of *epi*-jasmonic acid. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7124-7127.

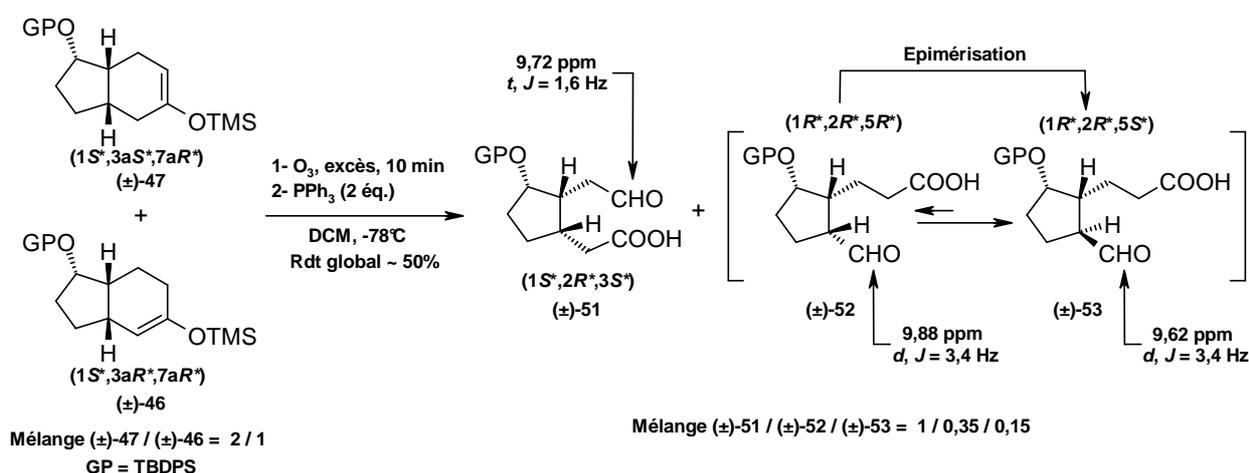


**Schéma 151 :** Application possible de l'hydroxylactone à la synthèse de dérivés amino-conjugués structuellement proches des amino-jasmonoyles.

Il nous reste donc à tester la coupure ozonolytique des énolates de silyle homologués obtenus précédemment afin d'obtenir les cyclopentanols protégés disubstitués.

### II.3.2. Coupure ozonolytique d'énolates de silyle homologués

En appliquant la même méthode que précédemment, une solution de l'énolate de silyle homologué **47** dans le dichlorométhane à basse température est traitée pendant dix minutes par un excès d'ozone. L'ajout du réducteur permet de synthétiser un mélange inséparable de l'oxo-acide recherché **51**, et de l'oxo-acide **52** provenant de la coupure de l'énolate de silyle **46** minoritaire avec un rendement global de 50%. Un équilibre céto-énolique entre les aldéhydes **52** et **53** favorise l'épimérisation des chaînons  $\alpha$  et  $\omega$  en position relative *anti* (Schéma 152).



**Schéma 152 :** Coupure ozonolytique du mélange enrichi d'énolate de silyle **47** racémique.

Afin de nous assurer avec certitude de la structure des épimères minoritaires **52** et **53** obtenus lors de la coupure, cette même réaction a été effectuée sur l'énolate de silyle **46** obtenu par énolisation avec LiHMDS (Schéma 153).

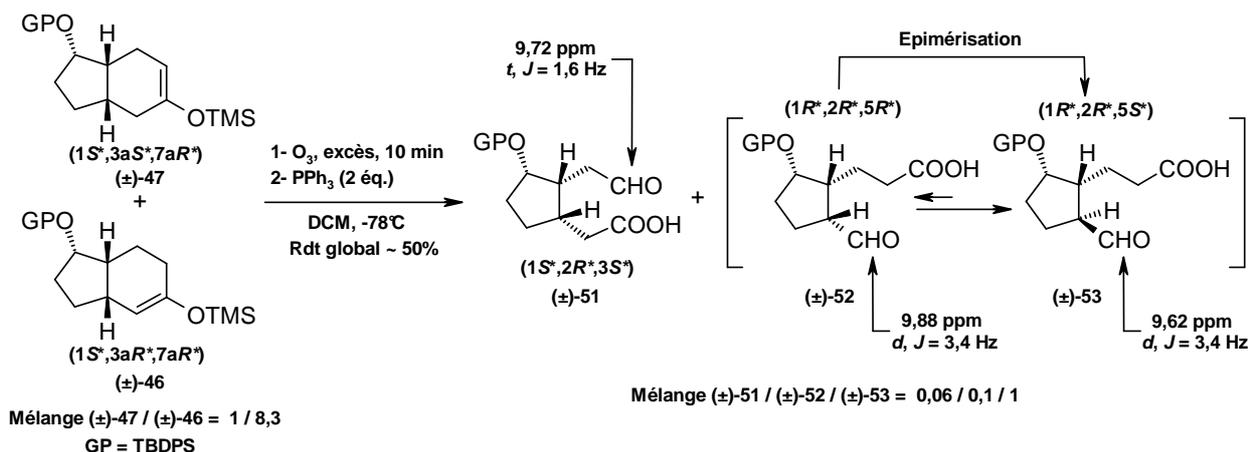


Schéma 153 : Coupure ozonolytique du mélange enrichi d'énolate de silyle 46 racémique.

Cette réaction confirme bien la présence des mêmes épimères inséparables 52 et 53 qui ont toutefois été obtenus en proportions différentes, indiquant un plus fort degré d'épimérisation lors de la coupure oxydante de l'énolate de silyle racémique 46. L'épimère obtenu représente une modulation intéressante du cyclopentanol protégé, puisqu'une oléfination de Wittig permettrait d'obtenir le chaînon  $\alpha$  acide non plus en position  $\alpha$  de la cyclopentanone, mais en position  $\beta$  (Schéma 154).

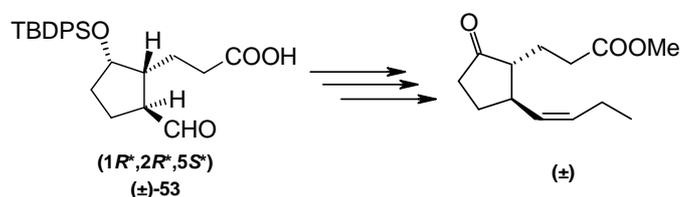


Schéma 154 : Application du deuxième régioisomère à la synthèse d'iso-jasmonates.

Bien que les produits de coupure ozonolytique soient en mélange inséparable, nous avons procédé au reste de la synthèse totale du *cis*-jasmonate de méthyle racémique selon la rétrosynthèse la suivante (Schéma 155).

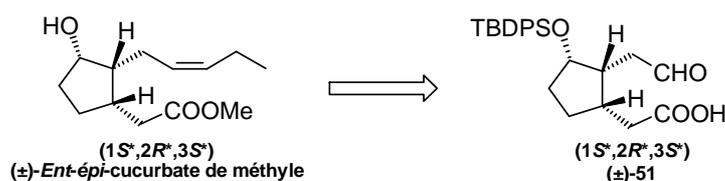


Schéma 155 : Rétrosynthèse pour l'obtention de l'ent-épi-cucurbate de méthyle racémique.

## II.4. Préparation de jasmonoïdes clé

Afin de compléter la synthèse totale du *cis*-jasmonate de méthyle racémique et de procéder à la séparation des différents produits de coupure ozonolytique, nous avons procédé à l'estérification du mélange de produits de coupure ozonolytique contenant majoritairement le synthon clé oxo-acide racémique **51**.

Le mélange inséparable d'oxo-acides racémiques **51**, **52**, et **53** est estérifié au sein d'un mélange méthanol/éther diéthylique 1:1 par addition de TMSDM à 0°C avec un rendement global de 89%. Cette étape procède avec un bon rendement, mais le mélange de composés **54**, **54'** et **55** reste inséparable (Schéma 156).

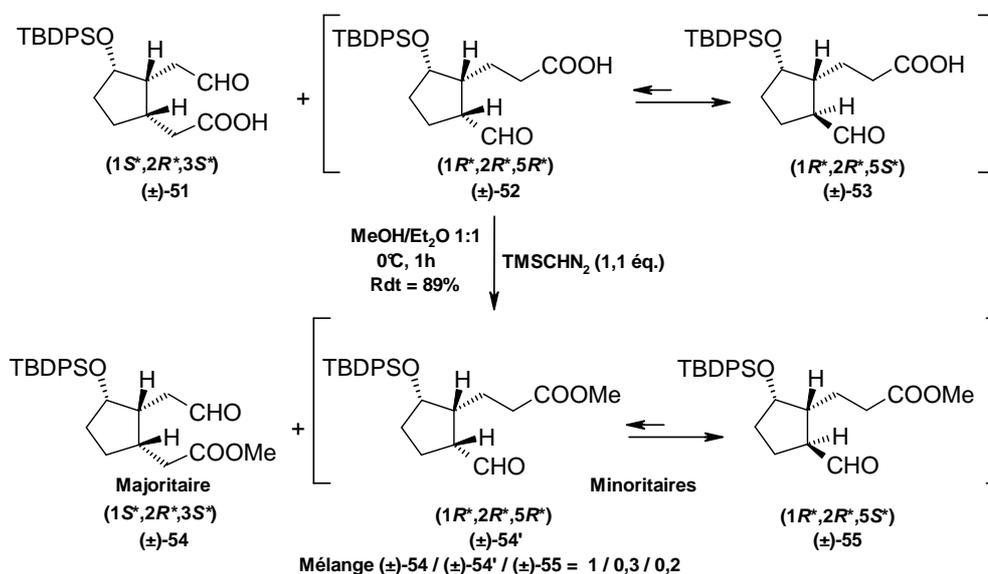


Schéma 156 : Estérification du mélange inséparable de produits de coupure ozonolytique racémiques.

Le deuxième isomère oxo-acide **53** obtenu à partir de l'énolate de silyle **46** a lui aussi été estérifié dans des conditions opératoires identiques avec un rendement de 92% (Schéma 157).

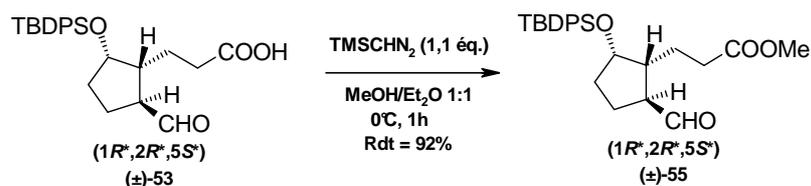


Schéma 157 : Estérification du deuxième isomère de coupure ozonolytique.

Aux vues des résultats obtenus, nous espérons que lors des dernières étapes de la validation de la synthèse racémique, nous allons pouvoir effectuer une séparation complète des différents isomères de structures. Une (Z)-oléfination de Wittig du chaînon  $\omega$  du *cis*-jasmonate de méthyle suivie d'une déprotection en présence de TBAF ou d'acide fluorhydrique permettraient d'obtenir le mélange racémique des l'*épi*-cucurbate et *ent-épi*-cucurbate de méthyle. Ces deux étapes ont été menées de front, sans que l'oléfine intermédiaire soit caractérisée.

#### II.4.1. Réaction de Wittig, déprotection, et lactonisation intramoléculaire : préparation de la ( $\pm$ )- $\delta$ -jasmolactone

##### II.4.1.1. Préparation d'halogénures d'alkylphosphonium par irradiation sous champ micro-onde

La modulation de la chaîne  $\omega$  des jasmonates de méthyle nécessite la préparation de sel d'alkylphosphonium fonctionnalisés pour effectuer la réaction de Wittig. Une première chimiothèque de sels de phosphonium alkylés a préparée par irradiation sous champ micro-onde de la triphénylphosphine et de divers halogénures d'alkyles au sein du toluène (Schéma 158).

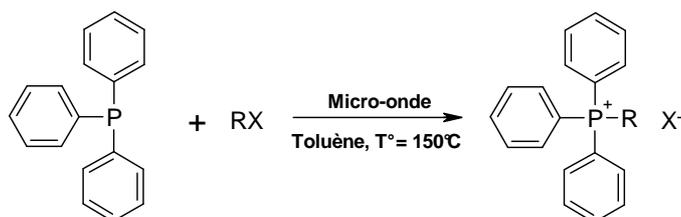


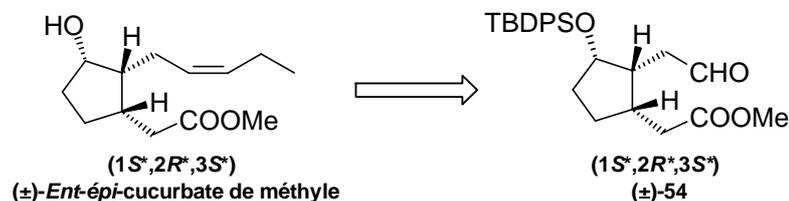
Schéma 158: Préparation de sels de phosphonium par irradiation sous champ micro-onde sous pression.

Les résultats obtenus pour les différents halogénures de phosphonium sont consignés dans le tableau suivant (Tableau 21).

**Tableau 21 : Synthèse de quelques halogénures d'alkylphosphonium par irradiation sous micro-onde.**

$P^+Ph_3(R)X^-$	N° Mol.	RX	Rdt
$P^+Ph_3(n-Pr)Br^-$	59	$n-PrBr$	94%
$P^+Ph_3(n-PrOAc)Br^-$	60	$AcO(CH_2)_3Br$ 56	Dégradation
$P^+Ph_3(n-PrOH)Br^-$	61	$THPO(CH_2)_3Br$ 57	~qt.
$P^+Ph_3(n-PrOTBDMS)Br^-$	62	$TBDMSO(CH_2)_3Br$ 58	75%
$P^+Ph_3(n-Bu)Br^-$	63	$n-BuBr$	91%
$P^+Ph_3(i-Bu)I^-$	64	$i-BuI$	92%
$P^+Ph_3(n-C_5H_{11})Cl^-$	65	$n-C_5H_{11}Cl$	88%
$P^+Ph_3(n-C_6H_{13})Cl^-$	66	$n-C_6H_{13}Cl$	83%
$P^+Ph_3(n-C_{12}H_{25})Cl^-$	67	$n-C_{12}H_{25}Cl$	86%

Les halogénures d'alkylphosphonium sont obtenus avec de bons rendements, et permettront d'accéder à de nouveaux composés, dont l'acide tubéronique et ses dérivés glycosylés. Nous pouvons à présent effectuer une (Z)-oléfination puis une déprotection des produits de coupure ozonolytique méthylés (Schéma 159).



**Schéma 159 : (Z)-Oléfination et déprotection du produit de coupure ozonolytique. Accès à l'ent-épi-cucurbate de méthyle racémique.**

#### II.4.1.2. Synthèse de la (±)- $\delta$ -jasmolactone

Afin de synthétiser le *cis*-jasmonate de méthyle racémique, nous avons effectué une réaction de Wittig suivie d'une déprotection. Le propylphosphorane est préparé par addition d'une solution de NaHDMS sur une suspension du bromure de propylphosphonium dans le THF à température ambiante. L'ylure orange est additionné à une solution du mélange inséparable d'esters méthyliques dans le THF à 0°C. Après traitement de la réaction, le mélange réactionnel subit une déprotection au sein du TBAF dans le THF à 55°C, ou dans l'acide fluorhydrique en solution dans un mélange équimoléculaire acétonitrile/THF à température ambiante. Un mélange séparable de deux produits de lactonisation

intramoléculaire sont obtenus, la ( $\pm$ )- $\delta$ -jasmolactone **68** et un autre isomère que nous nommerons de la ( $\pm$ )- $\delta$ -*iso*-jasmolactone **69** avec un rendement global de 63% (Schéma 160).

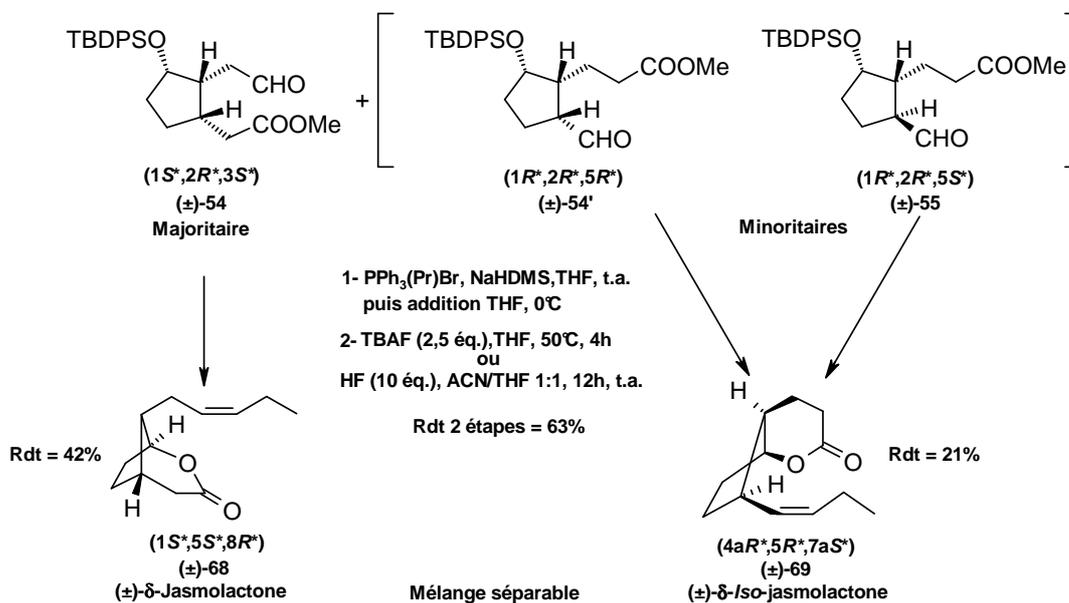


Schéma 160 : Réaction de Wittig et déprotection en présence de TBAF ou d'acide fluorhydrique.

Préparation de la ( $\pm$ )- $\delta$ -jasmolactone et de la ( $\pm$ )- $\delta$ -*iso*-jasmolactone.

Une réaction de Wittig suivie d'une déprotection en présence de TBAF au sein du THF sur oxo-ester **55** préparé à partir de l'énolate de silyle **46** permet d'obtenir ( $\pm$ )- $\delta$ -*iso*-jasmolactone **69** avec un rendement équivalent (Schéma 161).

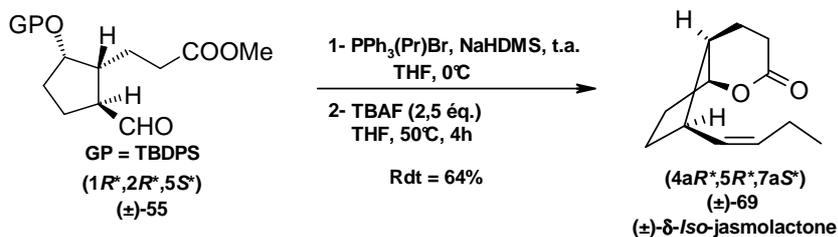
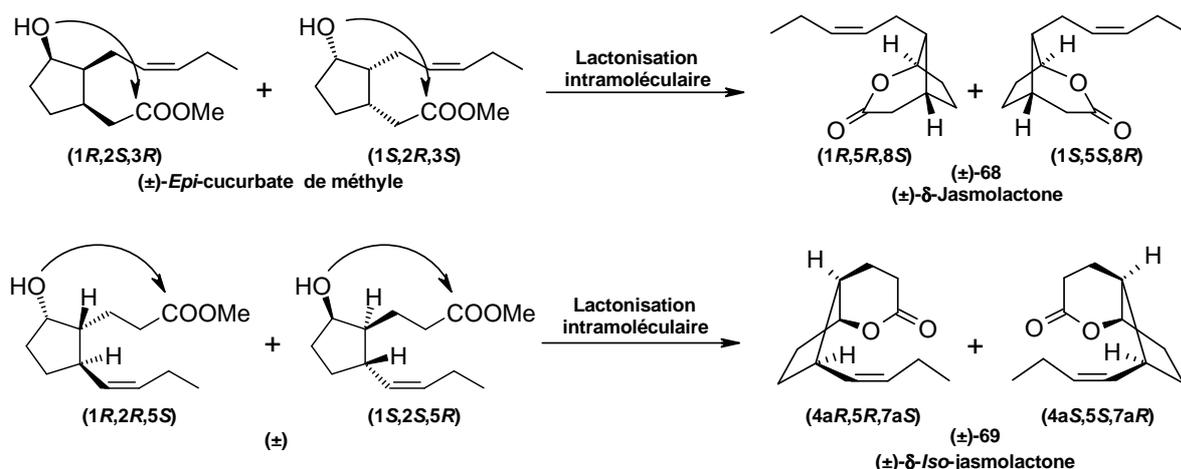


Schéma 161 : (*Z*)-Olféination et déprotection du deuxième isomère de coupure ozonolytique. Accès à la ( $\pm$ )- $\delta$ -*iso*-jasmolactone.

Au cours de ces deux étapes les formes ouvertes des deux lactones **68** et **69** ne sont jamais observées. La configuration relative *syn* des fonctions alcools et esters des 6-*épi*-cucurbate et *ent-épi*-cucurbate de méthyle favorise très fortement le processus de lactonisation (Schéma 162).



**Schéma 162 :** La configuration relative *syn* des fonctions alcools et esters de l'*épi*-curcubate de méthyle racémique favorise la lactonisation intramoléculaire en (±)-δ-jasmolactone.

La (±)-δ-jasmolactone **68** est un synthon clé particulièrement intéressant puisque la stéréochimie relative de la fonction alcool masquée ainsi que celle des chainons α et ω est complètement bloquée après la cyclisation, ce qui empêche toute épimérisation. Comme nous l'avons vu au cours de la présentation des différentes synthèses totales des jasmonoïdes, il est possible d'accéder aux (±)-*cis*-jasmonate de méthyle en effectuant une ouverture de la (±)-δ-jasmolactone **68** en conditions alcalines, puis une oxydation d'alcool libre et enfin une estérification de l'acide.

#### II.4.2. Synthèse du *cis*-jasmonate de méthyle racémique et degré d'épimérisation

L'équilibre céto-énolique favorisant l'épimérisation du *cis*-jasmonate de méthyle racémique en *trans*-jasmonate de méthyle, les trois étapes séquentielles d'ouverture, d'oxydation et de méthylation ont été effectuées sans purification intermédiaire.

La réouverture de la (±)-δ-jasmolactone **68** s'effectue en milieu méthanolique alcalin à 0°C. Après 4h, le mélange racémique de l'*épi*-curcubate et *ent-épi*-curcubate de méthyle est oxydé en présence d'un équivalent de periodinane de Dess-Martin au sein du dichlorométhane à température ambiante <sup>[316]</sup>. L'estérification de l'acide *cis*-jasmonique en solution dans un

[316] Dess, D. B.; Martin, J. C. A Useful 12-I-5 Triacetoxyperiodinane (the Dess-Martin Periodinane) for the Selective Oxidation of Primary or Secondary Alcohols and a Variety of Related 12-I-5 Species. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.

mélange méthanol/Et<sub>2</sub>O 1:1 s'effectue alors par addition de TMSDM. Le *cis*-jasmonate de méthyle est alors obtenu avec un rendement global de 69% sur les trois étapes (Schéma 163).

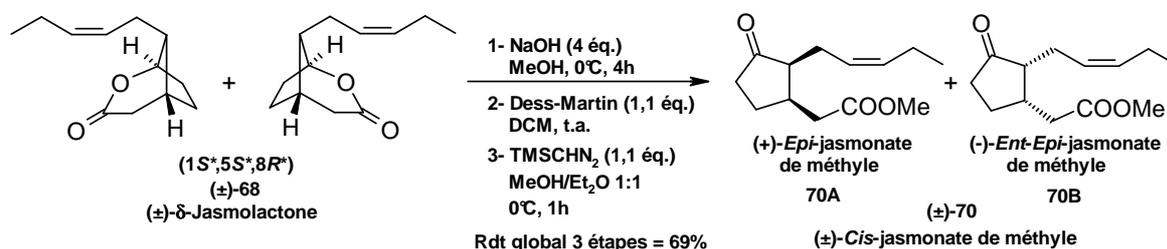


Schéma 163 : Synthèse du *cis*-jasmonate de méthyle racémique par hydrolyse alcaline, oxydation et estérification de la (±)- $\delta$ -jasmolactone.

Afin de déterminer le degré d'épimérisation du *cis*-jasmonate de méthyle racémique en *trans*-jasmonate de méthyle, nous avons effectué l'estérification d'un échantillon commercial d'acide *trans*-jasmonique racémique **71** contenant 95% d'un mélange racémique des isomères *trans* **71A** et **71B** et 5% d'un mélange racémique des isomères *cis* **71C** et **71D** (Schéma 164).

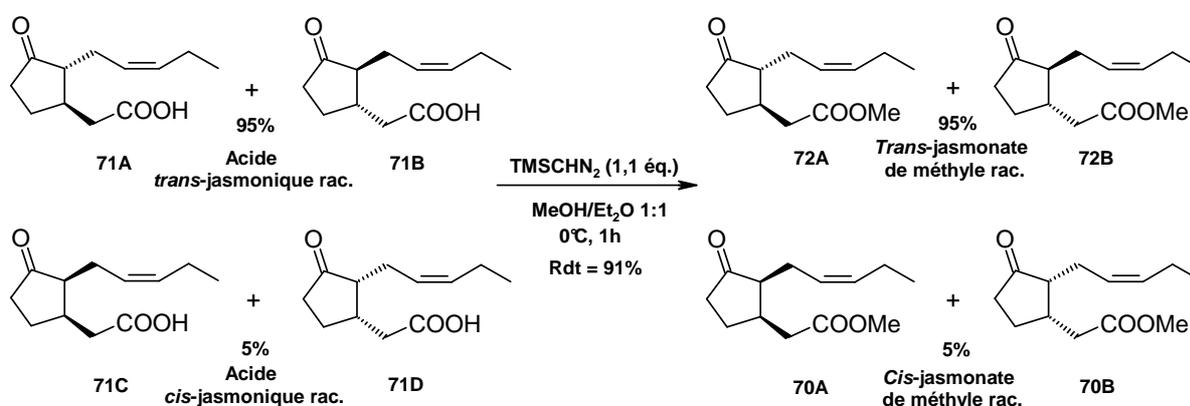
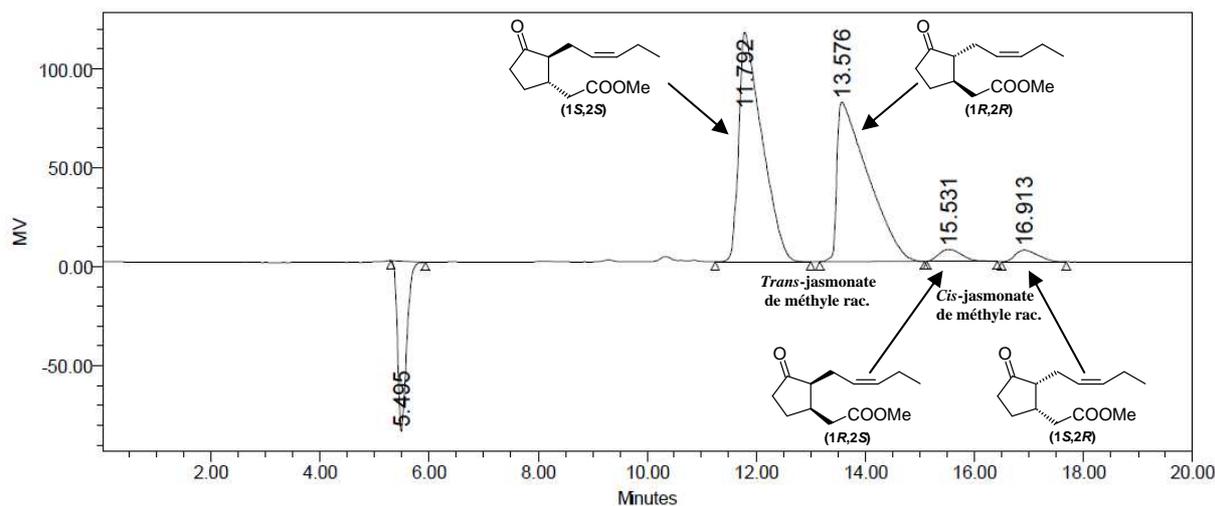


Schéma 164 : préparation du *trans*-jasmonate de méthyle racémique contenant 5% du *cis*-jasmonate de méthyle racémique à partir d'un échantillon commercial.

Le mélange commercial méthylé a été analysé sur HPLC chirale afin de déterminer les temps de rétention de chacun des quatre stéréoisomères du jasmonate de méthyle (Schéma 165) [317].

[317] Blanch, G. P.; Flores, G.; Del Mar Caja, M.; Ruiz del Castillo, M. L. Enantioselective isolation of methyl jasmonate using permethyl- $\beta$ -cyclodextrin HPLC. *J. Sep. Sci.* **2009**, 32, 180-184.



**Schéma 165 :** Chromatogramme sur phase chirale du *trans*-jasmonate de méthyle racémique contenant 5% du *cis*-jasmonate de méthyle racémique.

Après passage par chromatographie sur HPLC chirale du *cis*-jasmonate de méthyle **70** préparé à partir de la ( $\pm$ )- $\delta$ -jasmolactone **68**, nous observons un mélange 65:35 des épimères *cis/trans* en accord avec les données de la littérature.

Le fait d'avoir effectué l'oxydation de l'acide cucurbitique avant la méthylation de l'ester pourrait être à l'origine de ce degré d'épimérisation relativement élevé. La séquence synthétique à partir de la ( $\pm$ )- $\delta$ -jasmolactone devrait alors être effectuée comme suit : hydrolyse alcaline de la lactone, estérification de l'acide, puis une oxydation au stade ultime de la synthèse. D'autres méthodes douces d'oxydations pourront être mises en œuvre afin de minimiser l'épimérisation, notamment par catalyse hétérogène sur métal activé.

## II.5. Conclusion

La diacétoxylation pallado-catalysée du cycloocta-1,5-diène suivie d'une hydrolyse alcaline fournissent le *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diol. Après une série de protections/déprotections, les silanyloxycétones bicycliques sont homologuées puis énolisées de manière régiosélective. Le diisopropylamidure de lithium reste une base de choix pour le bon contrôle de cette régiosélectivité, bien que LiHMDS nous ait permis d'inverser complètement la régiosélectivité de la réaction. Une coupure ozonolytique de l'énolate de silyle obtenu en conditions cinétiques permet d'obtenir un mélange inséparable de produits contenant le précurseurs du *cis*-jasmonate de méthyle. L'estérification suivie de l'oléfination puis d'une

déprotection fournit alors un des synthons clé de cette synthèse : la ( $\pm$ )- $\delta$ -jasmolactone. Une réouverture en milieu alcalin, suivi d'une oxydation, puis d'une estérification fournissent alors le *cis*-jasmonate de méthyle recherché, en 15 étapes, avec un rendement global de 4,5% et un degré d'épimérisation de 35%. Un schéma récapitulatif de la synthèse totale du *cis*-jasmonate de méthyle racémique **70** avec les meilleurs rendements obtenus pour chaque étape est proposé (Schéma 166).

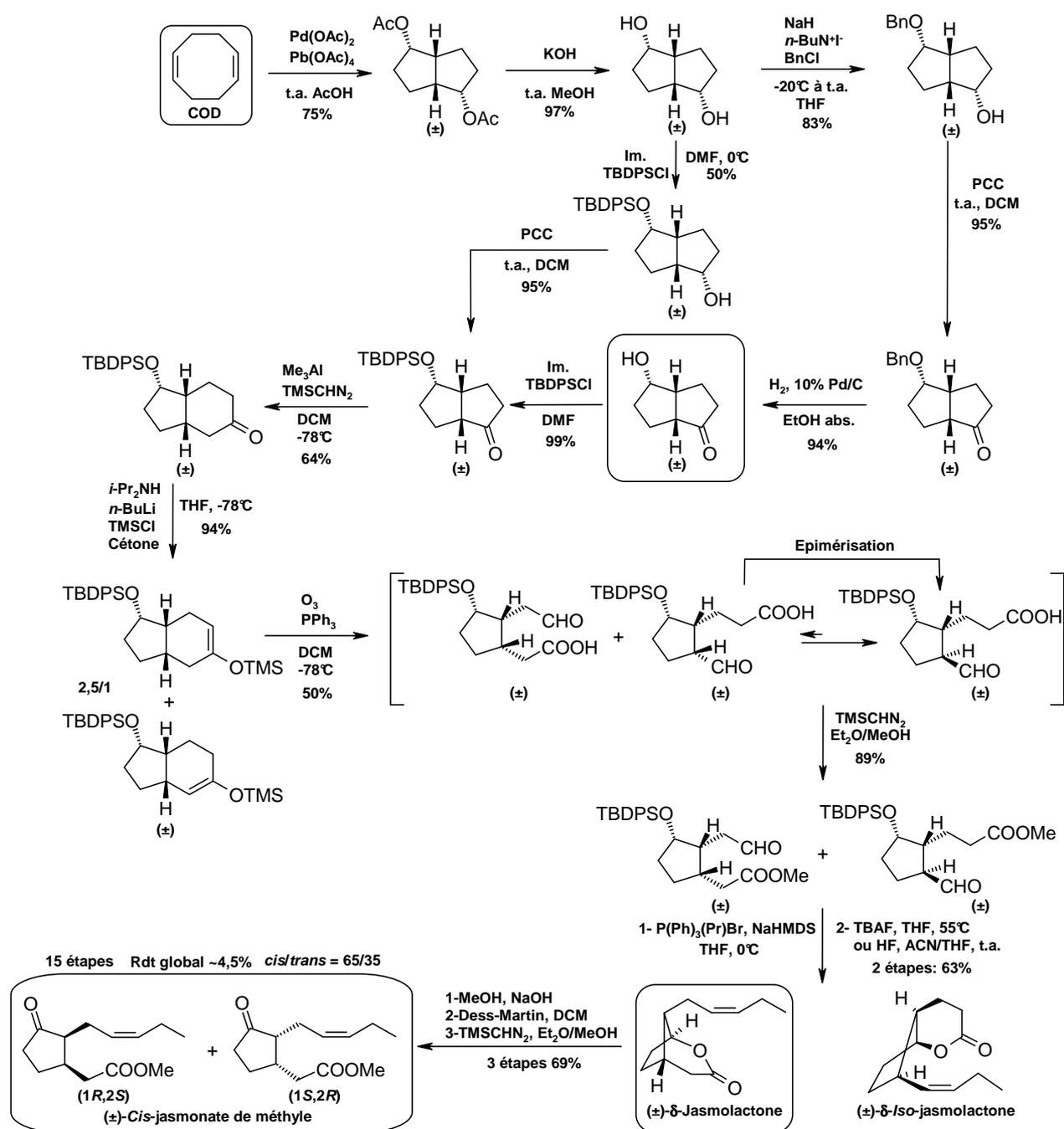


Schéma 166 : Validation de la synthèse totale du *cis*-jasmonate de méthyle racémique à partir du cycloocta-1,5-diène en 15 étapes avec un rendement global de 4,5%.

Faute de temps, nous n'avons pas été en mesure d'appliquer la totalité de cette stratégie aux silanyloxyindèn-5-ones énantiopures qui nous auraient permis de synthétiser les *épi*-jasmonate et *ent-épi*-jasmonate de méthyle énantiopurs (Schéma 167).

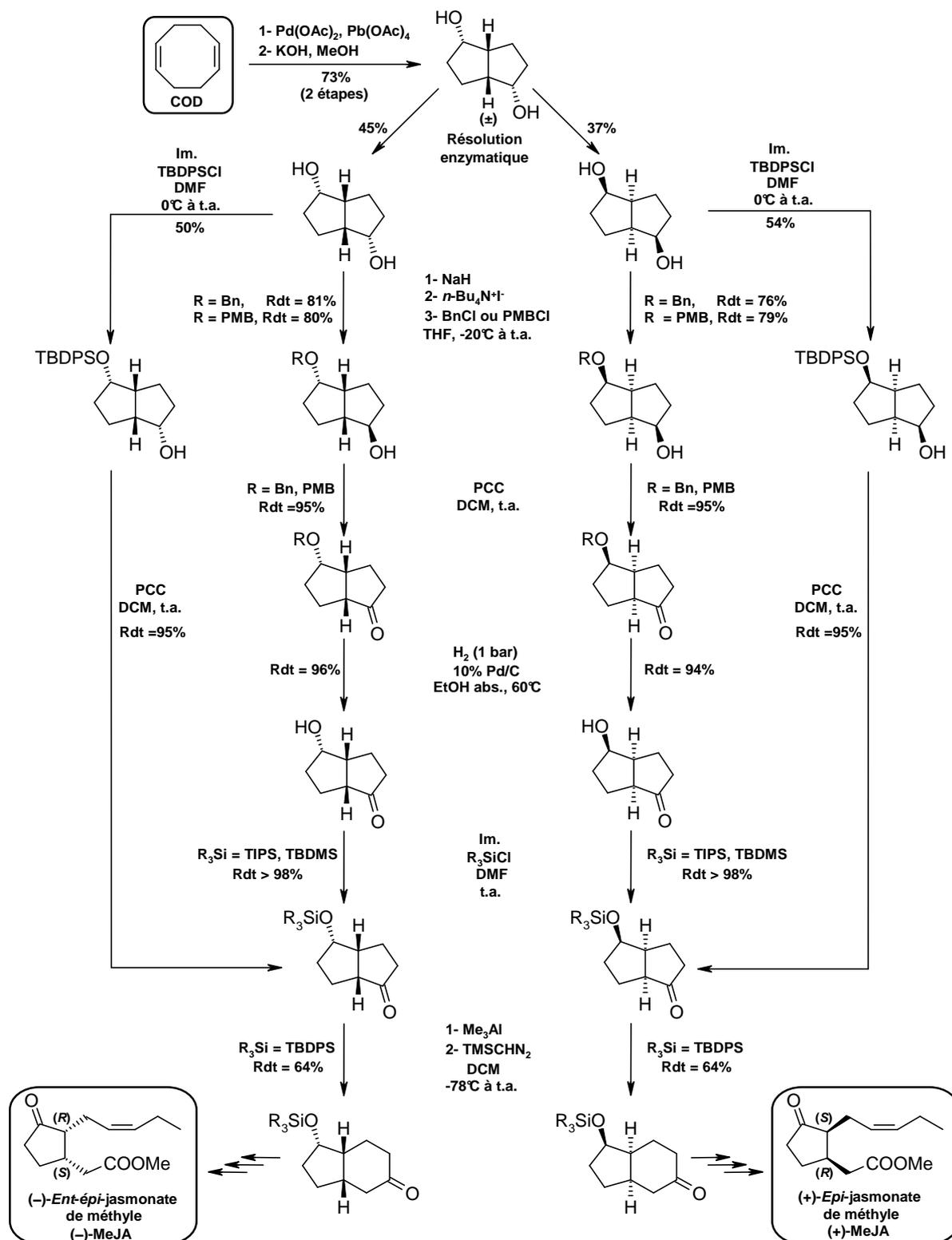
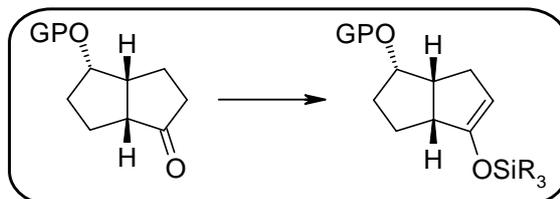


Schéma 167 : Accès aux silanyloxyindèn-5-ones énantiopures et à l'*épi*-jasmonate et *ent-épi*-jasmonate de méthyle.

# **PARTIE EXPÉRIMENTALE**

**Méthode générale O: énilisation régiosélective des (3a*R*\*,4*S*\*,6a*R*\*)-silanyloxy-octahydro-pentalène-1-ones racémiques**

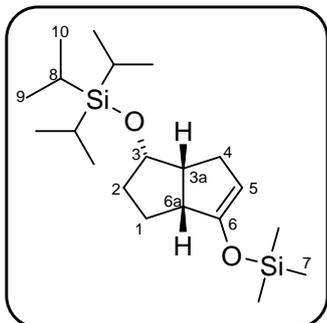


Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution de l'hydroxycétone silylée (1 éq.) dans la 2,6-lutidine (3 éq.) maintenue à 0°C est lentement additionné le triflate de silyle (2,5 éq.) au goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 1 heure à 0°C, puis ramené à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'hexane puis hydrolysé avec l'eau. La phase organique est récupérée et lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de calcium puis de la saumure. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée sous vide partiel. Le résidu huileux purifié (éluant : EP/AcOEt/Et<sub>3</sub>N : 9,5/0,4/0,1) sur un pad de silice permet d'isoler l'énolate de silyle.

---

(±)-(3*S*\*,3*aR*\*,6*aR*\*)-3-Triisopropylsilanyloxy-6-triméthylsilanyloxy-1,2,3,3*a*,4,6*a*-hexahydro-pentalène **42**

---



Masse molaire : 368,701 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,85 (EP/AcOEt : 9/1; Vanilline)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale O, à une solution de l'hydroxycétone silylée racémique **36** (1,05 g, 3,55 mmol, 1 éq.) dans la 2,6-lutidine (1,23 mL, 10,62 mmol, 3 éq.) maintenue à 0°C est lentement additionné le triflate de triméthylsilyle (1,61 mL, 8,85 mmol, 2,5 éq.) au goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 1 heure à 0°C, puis ramené à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'hexane (25 mL) puis hydrolysé avec l'eau (5 mL). La phase organique est récupérée et lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de calcium (10 mL) puis de la saumure (10 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée sous vide partiel. Le résidu huileux purifié (éluant : EP/AcOEt/Et<sub>3</sub>N : 9,5/0,4/0,1) sur un pad de silice permet d'isoler l'énolate de silyle racémique **42** (1,305 g, 3,55 mmol) avec un rendement quantitatif.

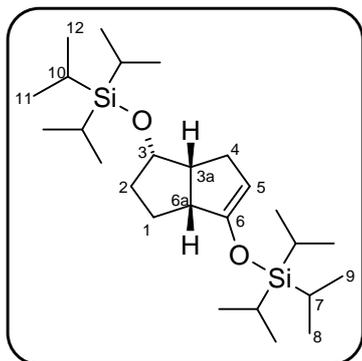
### Analyses

**v (cm<sup>-1</sup>):** 2942, 2865, 1650 (C=C), 1463, 1367, 1347, 1250, 1201, 1120, 1083, 1061, 1012, 994, 920, 880, 838, 751, 682.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 4,58 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 4,21 (~q, *J* ~ 8 Hz 1H, H<sub>3</sub>), 2,82 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H, CH), 2,72 – 2,55 (m, 2H, CH), 2,14 – 2,05 (m, 1H, CH), 1,72 – 1,59 (m, 2H, CH), 1,51 – 1,39 (m, 2H, CH), 1,00 (d, *J* = 5,2 Hz, 21H, *i*Pr), 0,20 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 154,5 (C<sub>6</sub>), 102,4 (C<sub>5</sub>), 76,0 (C<sub>3</sub>), 48,4 (C<sub>3a</sub>), 42,0 (C<sub>6a</sub>), 31,9 (C<sub>2</sub>), 27,3 (C<sub>4</sub>), 25,7 (C<sub>1</sub>), 18,1 (C<sub>9</sub>), 17,9 (C<sub>10</sub>), 12,7 (C<sub>8</sub>), 2,1 (C<sub>7</sub>).

**SMHR:** analyse en Zabspec-Tof. Masse théorique calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>NaSi<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> : 391,24646 ; m/z trouvé : 391,2473 (2 ppm).

**(±)-(3*S*\*,3*aR*\*,6*aR*\*)-3,6-Bis-triisopropylsilyloxy-1,2,3,3*a*,4,6*a*-hexahydro-pentalène **43****Masse molaire : 452,861 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>26</sub>H<sub>52</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,5 (EP/AcOEt : 9/1; Vanilline)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale O, à une solution de l'hydroxycétone silylée racémique **36** (1 g, 3,37 mmol, 1 éq.) dans la 2,6-lutidine (1,18 mL, 10,13 mmol, 3 éq.) maintenue à 0°C est lentement additionné le triflate de triisopropylsilyle (2,27 mL, 8,43 mmol, 2,5 éq.) au goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 1 heure à 0°C, puis ramené à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'hexane (25 mL) puis hydrolysé avec l'eau (5 mL). La phase organique est récupérée et lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de calcium (10 mL) puis de la saumure (10 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée sous vide partiel. Le résidu huileux purifié (éluant : EP/AcOEt/Et<sub>3</sub>N : 9,5/0,4/0,1) sur un pad de silice permet d'isoler l'énolate de silyle racémique **43** (1,523 g, 3,37 mmol) avec un rendement quantitatif.

**Analyses**

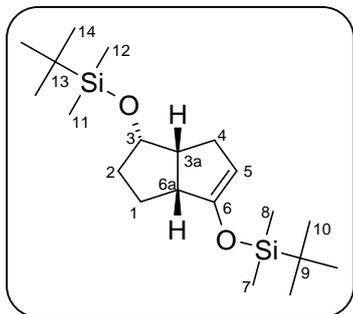
**v (cm<sup>-1</sup>):** 2941, 2892, 2865, 1650 (C=C), 1462, 1367, 1347, 1317, 1292, 1230, 1204, 1119, 1071, 1049, 1013, 995, 944, 920, 880, 851, 778, 734, 680.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 4,54 (s, 1H, H5), 4,27 – 4,16 (m, 1H, H3), 2,85 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, H3a), 2,72 – 2,56 (m, 2H, CH), 2,13 – 2,03 (m, 1H, CH), 1,77 – 1,63 (m, 2H, CH), 1,58 – 1,38 (m, 2H, CH), 1,23 – 1,13 (m, 6H, CH), 1,09 (s, 18H, CH<sub>3</sub>), 1,06 (s, 18H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 154,7 (C6), 101,5 (C5), 76,0 (C3), 48,5 (C3a), 42,0 (C6a), 32,0 (C2), 27,2 (C4), 25,7 (C1), 18,1 (C8, C12), 18,0 (C9, C11), 12,5 (C7), 12,2 (C10).

**SMHR:** analyse en Zabspec Tof. Masse théorique calculée pour C<sub>26</sub>H<sub>52</sub>O<sub>2</sub>NaSi<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> : 475,34036 ; m/z trouvé : 475,3383 (4 ppm).

(±)-(3*S*\*,3*aR*\*,6*aR*\*)-3,6-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-1,2,3,3*a*,4,6*a*-hexahydro-pentalène **44**



Masse molaire : 368,701 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,5 (EP/AcOEt : 9/1; Vanilline)

**Mode opératoire :** Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution de la silanyoxycétone bicyclique racémique **35** (3,78 g, 14,84 mmol, 1 éq.), de la triéthylamine (3,29 mL, 23,68 mmol, 1,6 éq.), et du *tert*-butylchlorodiméthylsilane (3,57 g, 23,68 mmol, 1,6 éq.) dans l'acétonitrile (30 mL) à température ambiante est ajouté l'iodure sodium (3,54 g, 23,68 mmol, 1,6 éq.) en petites portions. Le mélange est agité pendant 24 heures. Au brut réactionnel sont ajoutés l'éther de pétrole (40 mL). La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther de pétrole (3 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont séchées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (50 mL), puis de la saumure (30 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié (éluant : EP/AcOEt/Et<sub>3</sub>N : 9,5/0,4/0,1) sur un pad de silice (40 g) permet d'isoler dans l'ordre d'éluion l'énolate de silyle racémique **44** (873 mg, 2,36 mmol) avec un rendement de **16%** et la cétone racémique **35** n'ayant pas réagi (2,911 g, 11,43 mol) avec un rendement de **77%**.

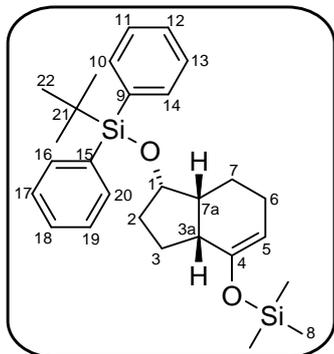
### Analyses

**v (cm<sup>-1</sup>):** 2952, 2887, 2863, 1657 (C=C), 1454, 1386, 1357, 1324, 1285, 1247, 1201, 1105, 1063, 1054, 1018, 989, 941, 917, 880, 841, 781, 729, 680.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 4,54 (s, 1H, H5), 4,12 (~q, *J* ~ 7,9 Hz, 1H, H3), 2,85 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H, H3a), 2,66 – 2,57 (m, 1H, H6a), 2,57 – 2,49 (m, 1H, CH), 2,11 – 2,03 (m, 1H, CH), 1,71 – 1,57 (m, 2H, CH), 1,52 – 1,40 (m, 2H, CH), 0,93 (s, 9H, *t*Bu), 0,90 (s, 9H, *t*Bu), 0,16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,05 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 154,8 (C6), 102,0 (C5), 75,8 (C3), 48,5 (C3a), 41,9 (C6a), 32,1 (C2), 27,1 (C4), 25,9 (C10), 25,7 (C14), 25,6 (C1), 18,2 (C9), 18,1 (C13), -4,6 (C7), -4,7 (C8), -4,9 (C11), -5,0 (C12).

(±)-(1*S*\*,3*aR*\*,7*aR*\*)-1-(*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy)-4-triméthylsilanyloxy-2, 3, 3*a*, 4, 7,7*a*-hexahydro-1*H*-indène **45**



Masse molaire : 464,787 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,8 (EP/AcOEt : 9/1; Vanilline)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale O, à une solution de la silanyloxyindèn-4-one racémique **41** (230 mg, 0,59 mmol, 1 éq.) dans la 2,6-lutidine (0,20 mL, 1,76 mmol, 3 éq.) maintenue à 0°C est lentement additionné le triflate de triméthylsilyle (0,27 mL, 1,46 mmol, 2,5 éq.) au goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 1 heure à 0°C, puis ramené à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'hexane (10 mL) puis hydrolysé avec l'eau (3 mL). La phase organique est récupérée et lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de calcium (5 mL) puis de la saumure (5 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée sous vide partiel. Le résidu huileux purifié (éluant : EP/AcOEt/Et<sub>3</sub>N : 9,5/0,4/0,1) sur un pad de silice permet d'isoler l'énolate de silyle racémique **45** (254 mg, 0,55 mmol) avec un rendement de **94%**.

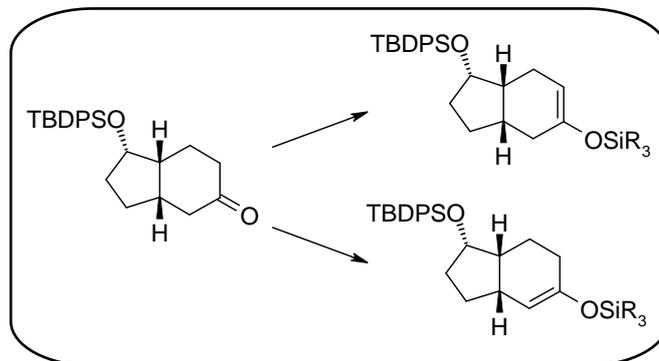
#### Analyses

**v (cm<sup>-1</sup>):** 3072, 2958, 2939, 2864, 1661 (C=C), 1472, 1425, 1377, 1361, 1236, 1172, 1114, 1027, 883, 862, 851, 717, 709.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,72 – 7,62 (m, 4H, H10, H14, H16, H20), 7,46 – 7,30 (m, 6H, H11, H12, H13, H17, H18, H19), 4,79 (s, 1H, H5), 4,33 – 4,20 (m, 1H, H1), 2,58 – 1,57 (m, 10H, CH), 1,05 (s, 9H, tBu), 0,21 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

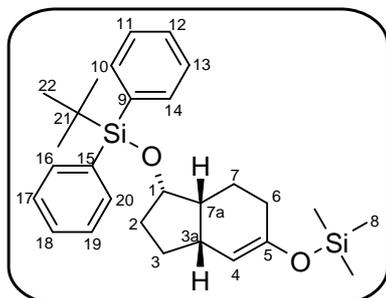
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 142,3 (C4), 136,1 (C16, C20), 136,0 (C10, C14), 135,1 (C15), 134,5 (C9), 129,5 (C18), 129,4 (C12), 127,5 (C17, C19), 127,4 (C11, C13), 102,9 (C5), 76,3 (C1), 47,5 (C7a), 40,0 (C3a), 33,4 (C2), 29,7 (C7), 27,0 (C22), 24,3 (C3), 23,6 (C6), 19,4 (C21), 2,0 (C8).

**Méthode générale P: énylation régiosélective de (1*S*\*,3*aS*\*,7*aR*\*)-1-(*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy)-silanyloxy-indèn-5-one racémique**



Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution de la diisopropylamine (1,4 éq.) ou de l'hexaméthylsilazane (1,4 éq.) dans le THF (C = 2,4 M) à 0°C est ajouté le *n*-butyllithium (C= 2,5 M dans l'hexane, 1,4 éq.). Le mélange est vigoureusement agité pendant une heure à 0°C. A -78°C, le chlorotriméthylsilane (3 éq.) est ajouté. La silanyloxyindèn-5-one (1 éq.) en solution dans le THF (C = 0,86 M) est lentement additionnée sur le mélange. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué dans l'hexane, puis hydrolysé avec l'eau. La phase organique est récupérée et lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis de la saumure, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée sous vide partiel. Le résidu huileux purifié (éluant : EP/AcOEt/Et<sub>3</sub>N : 9,5/0,4/0,1) sur un pad de silice permet d'isoler l'énolate de silyle.

(±)-(1*S*\*,3*aR*\*,7*aR*\*)-3-(*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy)-5-triméthylsilanyloxy-2,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-1*H*-indène **46**



Masse molaire : 464,787 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,8 (EP/AcOEt : 9/1; Vanilline)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale P, sous atmosphère inerte d'argon, à une solution de l'hexaméthylsilylazane (0,38 mL, 1,79 mmol, 1,4 éq.) dans le THF (0,8 mL) à 0°C est ajouté le *n*-butyllithium (C= 2,5 M dans l'hexane, 0,72 mL, 1,79 mmol, 1,4 éq.). Le mélange est vigoureusement agité pendant une heure à 0°C. A -78°C, le chlorotriméthylsilane (0,48 mL, 3,84 mmol, 3 éq.) est ajouté. La silanyloxyindèn-5-one racémique **40** (500 mg, 1,28 mmol, 1 éq.) en solution dans le THF (1,5 mL) est lentement additionnée sur le mélange. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué dans l'hexane (10 mL), puis hydrolysé avec l'eau (3 mL). La phase organique est récupérée et lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (5 mL), puis de la saumure (5 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée sous vide partiel. Le résidu huileux purifié (éluant : EP/AcOEt/Et<sub>3</sub>N : 9,5/0,4/0,1) sur un pad de silice permet d'isoler le mélange inséparable d'énolates de silyle racémiques **46** et **47** (570 mg, 1,23 mmol) avec un rendement de **96%** en mélange 8,3/1.

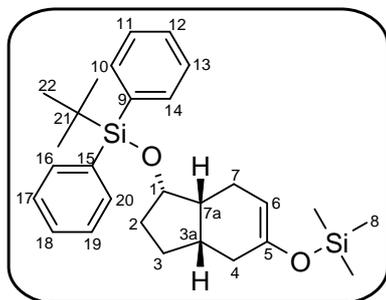
### Analyses

**v (cm<sup>-1</sup>):** 3068, 3051, 2958, 2942, 2851, 1667 (C=C), 1472, 1430, 1389, 1365, 1241, 1184, 1109, 1031, 881, 871, 840, 735, 703.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,67 (m, 4H, H10, H14, H16, H20), 7,46 – 7,33 (m, 6H, H11, H12, H13, H17, H18, H19), 4,82 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H, H7), 4,29 (~q, *J* ~ 7,7 Hz, 1H, H3), 2,30 – 2,20 (m, 1H, CH), 2,05 – 1,98 (m, 2H, CH ou CH<sub>2</sub>), 1,94 – 1,78 (m, 3H, CH), 1,75 – 1,56 (m, 4H, CH), 1,06 (s, 9H, *t*Bu), 0,17 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 150,8 (C4), 135,8 (C12), 135,7 (C18), 134,7 (C9), 134,5 (C15), 129,5 (C10, C14), 129,5 (C16, C20) 127,6 (C11, C13), 127,5 (C17, C19), 107,5 (C5), 76,4 (C1), 41,3 (C7*a*), 35,8 (C3*a*), 31,7 (C6), 29,2 (C2), 29,0 (C3), 26,9 (C22), 20,0 (C7), 19,2 (C21), 0,2 (C8).

(±)-(1*S*\*,3*aS*\*,7*aR*\*)-1-(*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy)-5-triméthylsilanyloxy-2,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-1*H*-indène **47**



Masse molaire : 464,787 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,8 (EP/AcOEt : 9/1; Vanilline)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale P, à une solution de la diisopropylamine (1,70 mL, 12,15 mmol, 1,4 éq.) dans le THF (5,1 mL) à 0°C est ajouté le *n*-butyllithium (C= 2,5 M dans l'hexane, 4,86 mL, 12,15 mmol, 1,4 éq.). Le mélange est vigoureusement agité pendant une heure à 0°C. A -78°C, le chlorotriméthylsilane (2,30 mL, 26,04 mmol) est ajouté. La silanyloxyindèn-5-one racémique **40** (3,403 g, 8,68 mmol) en solution dans le THF (10,1 mL) est lentement additionnée sur le mélange. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué dans l'hexane (70 mL), puis hydrolysé avec l'eau (30 mL). La phase organique est récupérée et lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (20 mL), puis de la saumure (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée sous vide partiel. Le résidu huileux purifié (éluant : EP/AcOEt/Et<sub>3</sub>N : 9,5/0,4/0,1) sur un pad de silice permet d'isoler le mélange inséparable d'énolates de silyle racémiques **47** et **46** (3,866 g, 8,32 mmol) avec un rendement de **96%** en mélange 2/1.

### Analyses

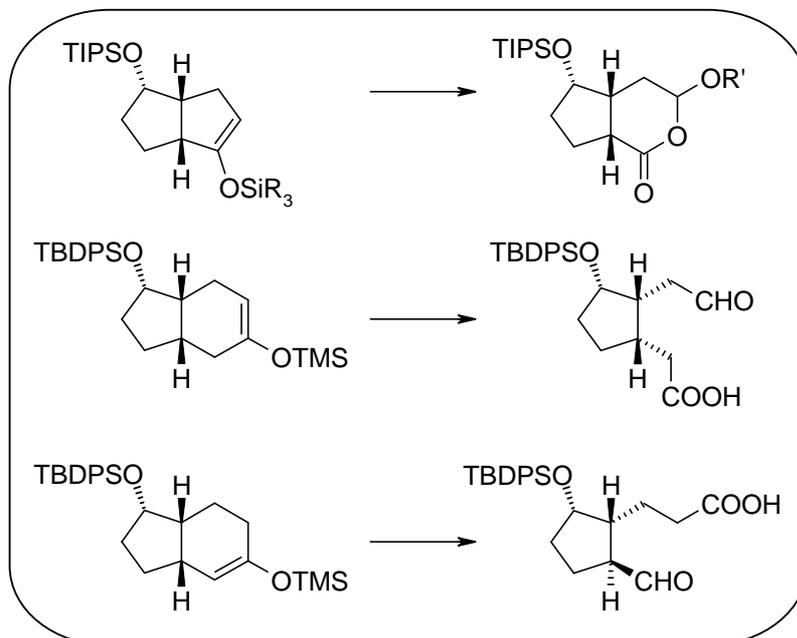
**v (cm<sup>-1</sup>):** 3070, 3049, 2955, 2930, 2857, 1672 (C=C), 1471, 1427, 1383, 1360, 1250, 1179, 1106, 1040, 892, 878, 842, 738, 701.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,68 – 7,64 (m, 4H, H10, H14, H16, H20), 7,44 – 7,33 (m, 6H, H11, H12, H13, H17, H18, H19), 4,91 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H, H6), 4,27 (~q, *J* ~ 7,6 Hz, 1H, H1), 2,29 – 1,38 (m, 10H), 1,05 (s, 9H, tBu), 0,17 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 148,6 (C6), 135,8 (C12), 135,7 (C18), 134,8 (C9), 134,6 (C15), 129,5 (C10, C14), 129,5 (C16, C20), 127,6 (C11, C13), 127,5 (C17, C19), 102,6 (C5), 77,2 (C1), 39,4 (C7a), 35,0 (C3a), 31,6 (C4), 31,3 (C2), 27,4 (C3), 26,9 (C22), 20,2 (C7), 19,2 (C21), 0,3 (C8).

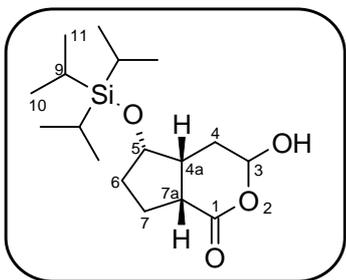
**SMHR:** analyse en Q-Tof-2. Masse théorique calculée pour C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>NaSi<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> : 487,24646 ; m/z trouvé : 487,2467 (0 ppm).

**Méthode générale Q: coupure ozonolytique des énolates de silyle racémiques et énantiopurs**



L'ozone est mis à buller dans une solution d'énolate de silyle (1 éq.) dans le dichlorométhane (ou dichlorométhane/méthanol : 9/1) (C = 0,03 M) maintenue à -78°C jusqu'à saturation du milieu et persistance de la couleur bleu roi. La canne de bullage est retirée et le mélange est agité encore 10 minutes. Le mélange est purgé avec un large excès d'argon, jusqu'à disparition complète de la couleur bleue. Le traitement réducteur (2 éq.) est ajouté en petites portions dans le milieu réactionnel. Le mélange est agité jusqu'à retour à température ambiante puis encore 12 heures. Le brut réactionnel concentré sous vide partiel et directement purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler le produit de coupure ozonolytique.

(±)-(4a*R*\*,5*S*\*,7a*R*\*)-3-Hydroxy-5-triisopropylsilyloxy-octahydro-cyclopenta[*c*]pyran-1-one **48**



Masse molaire : 328,519 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Si

Aspect : solide blanc

P<sub>f</sub> : 95-96°C (EtOH)

R<sub>f</sub> : 0,43 (EP/AcOEt : 6/4; Vanilline)

**Mode opératoire** : Selon la méthode générale Q, l'ozone est mis à buller dans une solution d'énolate de silyle racémique **42** (500 mg, 1,36 mmol, 1 éq.) au sein du dichlorométhane (V= 45 mL), maintenue à -78°C jusqu'à saturation du milieu et persistance de la couleur bleu roi. La canne de bullage est retirée et le mélange est agité encore 10 minutes. Le mélange est purgé avec un large excès d'argon, jusqu'à disparition complète de la couleur bleue. Le diméthylsulfure (0,20 mL, 2,72 mmol, 2 éq.) est ajouté au goutte à goutte dans le milieu réactionnel. Le mélange est agité jusqu'à retour à température ambiante puis encore 12 heures. Le brut réactionnel est concentré sous vide partiel et le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler la pyranone racémique **48** (237 mg, 0,72 mmol) avec un rendement de **53%**.

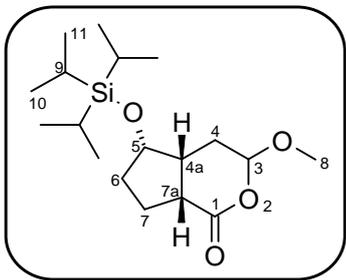
#### Analyses

**v (cm<sup>-1</sup>)**: 3234 (OH), 2962, 2942, 2922, 2889, 2864, 1708 (C=O), 1461, 1397, 1349, 1341, 1325, 1288, 1252, 1228, 1192, 1168, 1113, 1087, 1063, 1036, 1012, 961, 912, 893, 881, 858, 825, 794, 766, 737.

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 177,3 (C1), 96,1 (C3), 74,0 (C5), 39,7 (C7a), 38,4 (C4a), 34,4 (C6), 26,8 (C4), 24,1 (C7), 18,0 (C10), 17,9 (C11), 12,1 (C9).

**SMHR**: analyse en Zabspec Tof. Masse théorique calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>NaSi [M+Na]<sup>+</sup>: 351,19676 ; m/z trouvé : 351,1961 (10 ppm).

(±)-(4aR\*,5S\*,7aR\*)-3-Méthoxy-5-triisopropylsilanyloxy-octahydro-cyclopenta[c]pyran-1-one  
**49**



Masse molaire : 342,546 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,32 (EP/AcOEt : 9/1; Vanilline)

**Mode opératoire** : Selon la méthode générale Q, l'ozone est mis à buller dans une solution d'énolate de silyle racémique **43** (2,9 g, 6,4 mmol, 1 éq.) dans un mélange dichlorométhane/ méthanol 9/1 (V= 213 mL), maintenue à -78°C jusqu'à saturation du milieu et persistance de la couleur bleu roi. La canne de bullage est retirée et le mélange est agité encore 10 minutes. Le mélange est purgé avec un large excès d'argon, jusqu'à disparition complète de la couleur bleue. Le diméthylsulfure (0,94 mL, 12,8 mmol, 2 éq.) est ajouté au goutte à goutte dans le milieu réactionnel. Le mélange est agité jusqu'à retour à température ambiante puis encore 12 heures. Le brut réactionnel est concentré sous vide partiel et le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler la pyranone méthoxylée racémique **49** (1,206 g, 3,52 mmol) avec un rendement de **55%**.

### Analyses

**v (cm<sup>-1</sup>)**: 2942, 2865, 1748 (C=O), 1463, 1381, 1290, 1233, 1171, 1149, 1117, 1087, 1055, 1032, 1010, 996, 965, 934, 915, 881, 849, 786, 759, 679.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 5,30 – 5,23 (m, 1H, H3), 4,28 (~q, *J* ~ 3,8 Hz, 1H, H5), 3,48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,03 – 2,95 (m, 1H, H7a), 2,60 – 2,50 (m, 1H, H4a), 2,38 – 2,26 (m, 1H, CH), 2,10 – 1,91 (m, 3H, CH), 1,83 – 1,75 (m, 1H, CH), 1,65 – 1,54 (m, 1H, CH), 1,04 (s large, 21H, *i*Pr).

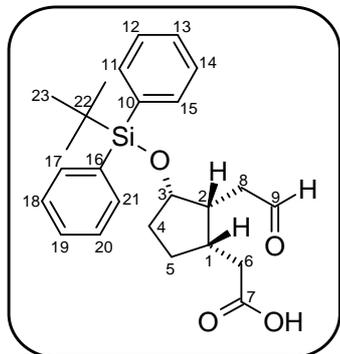
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 174,4 (C1), 102,7 (C3), 74,3 (C5), 56,4 (C8), 40,3 (C4a), 38,7 (C7a), 34,4 (C6), 26,8 (C4), 24,4 (C7), 18,1 (C10), 18,0 (C11), 12,3 (C9).

**SMHR**: analyse en EI. Masse théorique calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>O<sub>3</sub>Si [M-.OMe]<sup>+</sup> : 311,20425 ; m/z trouvé : 311,2052 (3 ppm).

---

Acide ( $\pm$ )-[(1*S*\*,2*R*\*,3*S*\*)-3-(*tert*-butyl-diphényl-silanyloxy)-2-(2-oxo-éthyl)-cyclopentyl]-acétique **51**

---



Masse molaire: 424,605 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,2 (EP/AcOEt : 6/4; Vanilline)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale Q, l'ozone est mis à buller dans une solution d'énolate de silyle racémique racémique **47** (3,225 g, 6,94 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (V= 230 mL), maintenue à -78°C jusqu'à saturation du milieu et persistance de la couleur bleu roi. La canne de bullage est retirée et le mélange est agité encore 10 minutes. Le mélange est purgé avec un large excès d'argon, jusqu'à disparition complète de la couleur bleue. La triphénylphosphine (3,640 g, 13,9 mmol, 2 éq.) est ajoutée en petites portions dans le milieu réactionnel. Le mélange est agité jusqu'à retour à température ambiante puis encore 12 heures. Le brut réactionnel est concentré sous vide partiel et le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler l'oxo-acide racémique **51** (1,47 g, 3,46 mmol) en mélange inséparable avec les isomères racémiques **52** et **53** (mélange 1/0,35/15) avec un rendement global de **50%**.

### Analyses

**v (cm<sup>-1</sup>):** 3070 (OH, large, peu intense), 2930, 2857, 2716 (C-H aldéhyde), 1708 (C=O), 1589, 1427, 1390, 1372, 1241, 1183, 1110, 1046, 1026, 934, 912, 822, 740, 704.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 9,72 (t, 1H, *J* = 1,6 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7,70 – 7,61 (m, 4H, H<sub>11</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>21</sub>), 7,46 – 7,34 (m, 6H, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>18</sub>, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>), 4,28 (~q, *J* ~ 5,8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 2,74 – 2,66 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 2,57 – 2,48 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 2,46 – 2,31 (m, 3H, CH), 2,29 – 2,19 (m, 1H, CH), 2,03 – 1,86 (m, 1H, CH), 1,85 – 1,68 (m, 1H, CH), 1,57 (dd, *J* = 14,2, 7,4 Hz, 2H, CH), 1,53 – 1,40 (m, 1H, CH), 1,06 (s, 9H, tBu).

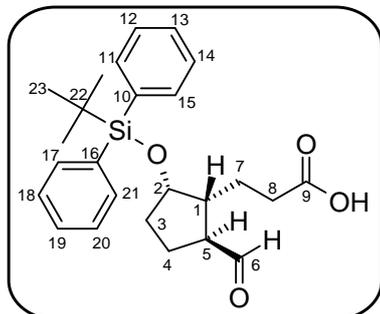
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 202,3 (C<sub>9</sub>), 178,9 (C<sub>7</sub>), 135,9 (C<sub>17</sub>, C<sub>21</sub>), 135,8 (C<sub>11</sub>, C<sub>15</sub>), 134,1 (C<sub>16</sub>), 133,5 (C<sub>10</sub>), 129,9 (C<sub>19</sub>), 129,8 (C<sub>13</sub>), 127,8 (C<sub>18</sub>, C<sub>20</sub>), 127,6 (C<sub>12</sub>, C<sub>14</sub>), 76,1 (C<sub>3</sub>), 41,6 (C<sub>2</sub>), 39,3 (C<sub>8</sub>), 36,6 (C<sub>6</sub>), 35,5 (C<sub>1</sub>), 32,0 (C<sub>4</sub>), 27,9 (C<sub>5</sub>), 26,9 (C<sub>23</sub>), 19,0 (C<sub>22</sub>).

**SMHR:** analyse en MicrO-Tof-Q II. Masse théorique calculée pour C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>O<sub>4</sub>Si [M-H]<sup>-</sup> : 423,19916 ; m/z trouvé : 423,1985 (3 ppm).

---

Acide (±)-3-[(1*R*\*,2*R*\*,5*S*\*)-2-(*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy)-5-formyl-cyclopentyl]-  
propanoïque **53**

---



Masse molaire : 424,605 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,2 (EP/AcOEt : 6/4; Vanilline)

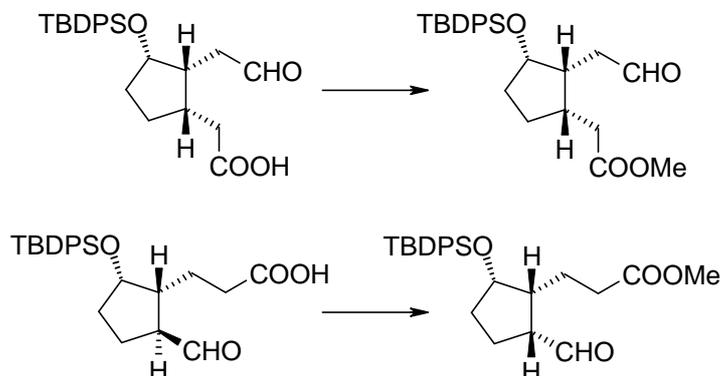
**Mode opératoire :** Selon la méthode générale Q, L'ozone est mis à buller dans une solution d'énolate de silyle racémique **46** (576 mg, 1,24 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (41 mL) maintenue à -78°C jusqu'à saturation du milieu et persistance de la couleur bleu roi. La canne de bullage est retirée et le mélange est agité encore 10 minutes. Le mélange est purgé avec un large excès d'argon, jusqu'à disparition complète de la couleur bleue. La triphénylphosphine (650 mg, 2,48 mmol, 2 éq.) est ajoutée en petites portions dans le milieu réactionnel. Le mélange est agité jusqu'à retour à température ambiante puis encore 12 heures. Le brut réactionnel est concentré sous vide partiel et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 6/4) permet d'isoler l'oxo-acide racémique **53** (261 mg, 1,47 mmol) en mélange inséparable avec les isomères racémiques **52** et **51** (mélange 1/0,01/0,06) avec un rendement global de **50%**.

### Analyses

**v (cm<sup>-1</sup>):** 3070 (OH, large, peu intense), 3049, 2954, 2929, 2856, 2709 (C-H aldéhyde), 1707 (C=O), 1589, 1471, 1460, 1427, 1390, 1361, 1184, 1156, 1109, 1054, 1024, 1006, 998, 937, 906, 821, 740, 700.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 9,62 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H, H6), 7,68 – 7,62 (m, 4H, H11, H15, H17, H21), 7,49 – 7,34 (m, 6H, H12, H13, H14, H18, H19, H20), 4,28 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, H2), 2,79 (tdd, *J* = 9,6, 6,3, 3,4 Hz, 1H, H5), 2,30 – 2,14 (m, 2H, CH), 2,13 – 1,89 (m, 2H, CH), 1,82 – 1,73 (m, 2H, CH), 1,72 – 1,64 (m, 2H, CH), 1,62 – 1,41 (m, 2H, CH), 1,07 (s, 9H, *t*Bu).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 203,7 (C6), 178,8 (C9), 136,0 (C17, C21), 135,9 (C11, C15), 134,5 (C16), 133,5 (C10), 129,9 (C19), 129,8 (C13), 127,8 (C18, C20), 127,6 (C12, C14), 75,9 (C2), 55,0 (C1), 46,3 (C5), 33,7 (C3), 32,2 (C8), 27,0 (C23), 23,4 (C7), 23,0 (C4), 19,3 (C22).

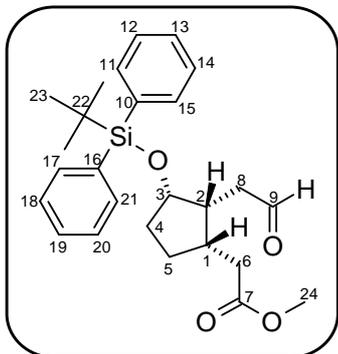
**Méthode générale R: estérification des produits de coupure ozonolytique**

Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution de l'oxo-acide (1 éq.) dans un mélange équimoléculaire méthanol/éther diéthylique (C = 1 M) maintenue à 0°C est lentement additionné le triméthylsilyldiazométhane (1,1 éq.). Après une heure d'agitation, le mélange réactionnel est concentré sous vide partiel. Le résidu huileux jaune purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler l'ester méthylique.

---

Acide ( $\pm$ )-[(1*S*\*,2*R*\*,3*S*\*)-3-(*tert*-butyl-diphényl-silanyloxy)-2-(2-oxo-éthyl)-cyclopentyl]-  
acétique **54**

---



Masse molaire: 438,631 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Si

Aspect: huile transparente

R<sub>f</sub>: 0,33 (EP/AcOEt: 9/1; Vanilline)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale R, à une solution du produit de coupure oxydante racémique **51** (600 mg, 1,41 mmol, 1 éq.) dans un mélange équimolaire méthanol/éther diéthylique (1,4 mL) maintenue à 0°C est lentement additionné le triméthylsilyldiazométhane (C= 2M dans l'hexane, 0,8 mL, 1,55 mmol, 1,1 éq.). Après une heure d'agitation, le mélange réactionnel est concentré sous vide partiel. Le résidu huileux jaune purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler l'ester méthylique racémique **54** (550 mg, 1,25 mmol) en mélange inséparable avec les isomères racémiques **54'** et **55** (mélange 1/0,3/0,2) avec un rendement de **89%**.

### Analyses

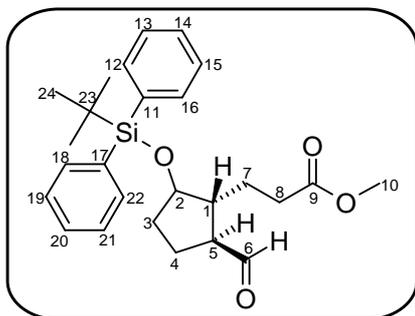
**v (cm<sup>-1</sup>):** 2952, 2931, 2857, 1736 (C=O), 1705 (C=O), 1589, 1427, 1390, 1362, 1169, 1105, 1066, 1024, 957, 938, 855, 821, 740, 700.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 9,72 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7,68 – 7,61 (m, 4H, H<sub>11</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>21</sub>), 7,46 – 7,34 (m, 6H, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>18</sub>, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>), 4,28 (~q, *J* ~ 6,2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3,65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,71 – 2,64 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 2,51 (qt, 1H, H<sub>2</sub>), 2,44 – 2,29 (m, 3H, CH), 2,26 – 2,15 (m, 1H, CH), 2,02 – 1,87 (m, 1H, CH), 1,85 – 1,60 (m, 2H, CH), 1,50 – 1,34 (m, 1H, CH), 1,05 (s, 9H, *t*Bu).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :** 202,3 (C<sub>9</sub>), 173,4 (C<sub>7</sub>), 135,9 (C<sub>17</sub>, C<sub>21</sub>), 135,8 (C<sub>11</sub>, C<sub>15</sub>), 134,2 (C<sub>16</sub>), 134,1 (C<sub>10</sub>), 129,8 (C<sub>19</sub>), 129,7 (C<sub>13</sub>), 127,7 (C<sub>18</sub>, C<sub>20</sub>), 127,6 (C<sub>12</sub>, C<sub>14</sub>), 76,1 (C<sub>3</sub>), 51,4 (C<sub>24</sub>), 41,6 (C<sub>2</sub>), 39,2 (C<sub>8</sub>), 36,6 (C<sub>6</sub>), 35,7 (C<sub>1</sub>), 31,9 (C<sub>4</sub>), 27,8 (C<sub>5</sub>), 26,9 (C<sub>23</sub>), 19,0 (C<sub>22</sub>).

**SMHR:** analyse en Q-Tof-2. Masse théorique calculée pour C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>NaSi [M+Na]<sup>+</sup> : 461,21241; m/z trouvé : 461,2122 (0 ppm).

(±)-3-[(1*R*\*,2*R*\*,5*S*\*)-2-(*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy)-5-formyl-cyclopentyl]-propionate de méthyle **55**



Masse molaire: 438,631 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Si

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,33 (EP/AcOEt : 9/1; Vanilline)

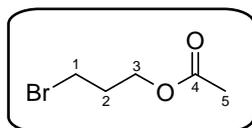
**Mode opératoire :** Selon la méthode générale R, à une solution de l'oxo-acide racémique **53** (50 mg, 0,117 mmol, 1 éq.) dans un mélange équimolaire méthanol/éther diéthylique (1 mL) maintenue à 0°C est lentement additionné le triméthylsilyldiazométhane (C= 2M dans l'hexane, 0,07 mL, 0,129 mmol, 1,1 éq.). Après une heure d'agitation, le mélange réactionnel est concentré sous vide partiel. Le résidu huileux jaune purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler l'ester méthylique racémique **55** (47 mg, 0,107 mmol) avec un rendement de **92%**.

#### Analyses

**v (cm<sup>-1</sup>):** 3071, 3047, 2951, 2931, 2857, 1735 (C=O), 1704 (C=O), 1589, 1427, 1390, 1361, 1170, 1109, 1060, 1026, 938, 913, 876, 821, 741, 702.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 9,61 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H, H6), 7,68 – 7,62 (m, 4H, H12, H16, H18, H22), 7,46 – 7,35 (m, 6H, H13, H14, H15, H19, H20, H21), 4,29 – 4,26 (m, 1H, H2), 3,64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,51 – 3,45 (m, 1H, H5), 2,82 – 2,74 (m, 1H, H1), 2,27 – 2,11 (m, 2H, CH), 2,10 – 1,87 (m, 2H, CH), 1,82 – 1,72 (m, 2H, CH), 1,70 – 1,62 (m, 1H, CH), 1,56 – 1,41 (m, 1H, CH), 1,07 (s, 9H, *t*Bu).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 203,7 (C6), 173,7 (C9), 136,0 (C18, C22), 135,9 (C12, C16), 134,5 (C17), 133,6 (C11), 129,9 (C20), 129,8 (C14), 127,7 (C19, C21), 127,6 (C12, C16), 76,0 (C2), 55,0 (C1), 51,4 (C10), 46,4 (C5), 33,7 (C3), 32,4 (C8), 27,0 (C24), 23,6 (C7), 23,0 (C4), 19,3 (C23).

Acétate de 3-bromo-propyle **56**Masse molaire : 181,028 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>2</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,85 (EP/AcOEt : 9/1, KMnO<sub>4</sub>)

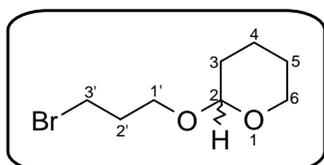
**Mode opératoire :** Sous atmosphère inerte d'argon, l'anhydride acétique (7,5 mL, 79,14 mmol, 1,1 éq.) est lentement additionné à une solution du 3-bromopropan-1-ol (10g, 71,95 mmol, 1 éq.) dans la pyridine (8 mL, 98,9 mmol, 1,2 éq.) maintenue à 0°C. Le mélange est agité pendant une heure à 0°C puis 3 heures à température ambiante. Au brut réactionnel sont successivement ajoutés l'acétate d'éthyle (50 mL) et une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique (50 mL). La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois à l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (80 mL) puis de la saumure (80 mL), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler le bromoester **56** (12,113 g, 66,91 mmol) avec un rendement de **93%**.

**Analyses**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2965, 1736 (C=O), 1438, 1385, 1230 (C-O), 1087, 1033, 993, 950, 889, 860, 764.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 4,09 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H3), 3,55 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H1), 2,10 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H, H2), 2,00 (s, 3H, H5).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 189,8 (C4), 61,8 (C3), 31,3 (C1), 30,8 (C2), 20,6 (C5).

2-(3-Bromo-propoxy)-tétrahydro-pyrane **57**Masse molaire : 223,107 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>2</sub>

Aspect : huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,70 (EP/AcOEt : 9/1, KMnO<sub>4</sub>)

**Mode opératoire :** Sous atmosphère inerte d'argon, le dihydropirane (4,92 mL, 53,96 mmol, 1,5 éq.) est très lentement additionné à une solution du 3-bromo-propan-1-ol (5 g, 35,97 mmol, 1 éq.) et de *p*-toluènesulfonate de pyridinium (901 mg, 3,59 mmol, 0,1 éq.) dans le dichlorométhane (40 mL) à température ambiante. Le mélange réactionnel est vigoureusement agité pendant 2 heures à température ambiante. Au brut réactionnel sont successivement ajoutés une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (30 mL) puis

l'acétate d'éthyle (40 mL). La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 40 mL). Les phases organiques combinées sont lavées à la saumure (100 mL) et séchées sur sulfate de magnésium. La purification du résidu huileux par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler le propoxypirane bromé **57** (7,427 g, 33,30 mmol) avec un rendement de **93%**.

### Analyses

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2940, 2870, 1440, 1382, 1365, 1352, 1323, 1283, 1257, 1200, 1183, 132, 1117, 1075, 983, 931, 888, 868, 814, 772.

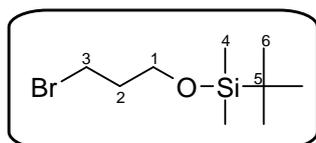
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 4,60 (t,  $J = 3,4$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3,90 – 3,84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,55 – 3,49 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2,17 – 2,10 (q,  $J = 8$  Hz, 2H, H<sub>2'</sub>), 1,85 – 1,77 (m, 1H, CH), 1,76 – 1,68 (m, 1H, CH), 1,63 – 1,48 (m, 4H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 98,7 (C<sub>2</sub>), 64,7 (C<sub>1'</sub>), 62,0 (C<sub>6</sub>), 32,7 (C<sub>3'</sub>), 30,4 (C<sub>3</sub>, C<sub>2'</sub>), 25,2 (C<sub>5</sub>), 19,2 (C<sub>4</sub>).

---

### (3-Bromo-propoxy)-*tert*-butyl-diméthyl-silane **58**

---



Masse molaire : 253,252  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Formule brute :  $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{BrOSi}$

Aspect : huile transparente

$R_f$  : 0,80 (EP/AcOEt : 9/1,  $\text{KMnO}_4$ )

**Mode opératoire** : Sous atmosphère inerte d'argon, le *tert*-butylchlorodiméthylsilane (5,964 g, 39,57 mmol) est additionné au 3-bromo-propan-1-ol (5 g, 35,97 mmol) en solution dans le diméthylformamide (17 mL) anhydre à température ambiante. Après 12 heures d'agitation, une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M (70 mL) est ajoutée au brut réactionnel. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (100 mL) puis de la saumure (100 mL) et séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide partiel. Le résidu huileux purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler le bromoalcool silylé (7,715 g, 30,46 mmol) avec un rendement de **85%**.

### Analyses

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 2929, 2885, 2857, 1471, 1463, 1434, 1385, 1361, 1253, 1210, 1147, 1099, 1061, 1031, 1006, 951, 940, 832, 813, 774, 718, 663.

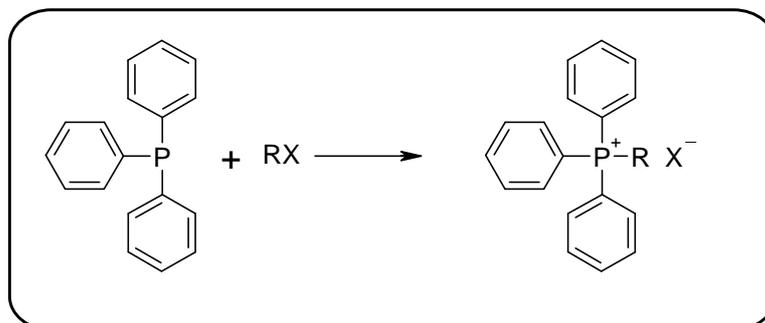
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,73 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,51 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,90 (s, 9H, *t*Bu), 0,07 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 60,4 (C1), 35,5 (C2), 30,5 (C3), 25,8 (C6), 18,2 (C5), -5,5 (C4).

**SMHR:** analyse en Q-Tof-2. Masse théorique calculée pour  $\text{C}_9\text{H}_{21}^{79}\text{BrONaSi}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 275,04427 ; m/z trouvé : 275,0443 (0 ppm).

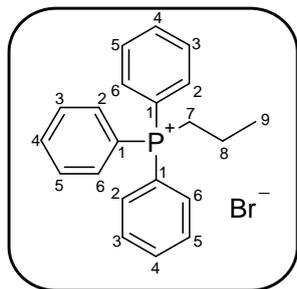
---

**Méthode générale S: préparation de sels de phosphonium par irradiation sous champ micro-onde**



La triphénylphosphine (1 éq.) et le dérivé halogéné (1,5 éq.) en solution dans le toluène anhydre (C = 1,9 M) sont irradiés en système fermé sous champ micro-onde à 150°C.

- Précipitation dans le milieu réactionnel : Les sels de phosphonium sont filtrés sur Büchner, lavés abondamment avec du toluène puis du THF, et séchés 24 heures au dessiccateur avant utilisation.
- Résidus huileux : les sels de phosphonium sont lavés à chaud avec du toluène ou précipités par addition de quelques gouttes de THF suivi d'une trituration vigoureuse. Les sels de phosphonium sont filtrés sur Büchner, purifiés par des lavages abondants au THF, et séchés 24 heures au dessiccateur avant utilisation.

Bromure de propyl-triphényl-phosphonium **59**Masse molaire : 385,277 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>BrP

Aspect : cristaux blancs

P<sub>f</sub> : 237-238°C (Lit. 235-238°C)

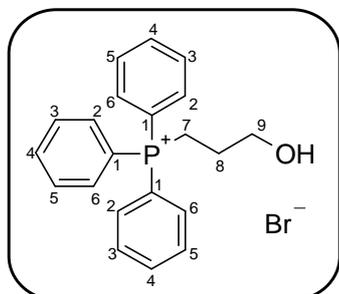
**Mode opératoire :** Selon la méthode générale S, la triphénylphosphine (2 g, 7,63 mmol, 1 éq.) en solution dans le toluène (4 mL) et le bromure de propyle (1,405 g, 11,45 mmol, 1,5 éq.) sont irradiés sous pression à 150°C pendant 3 heures. Le sel de phosphonium **59** (2,761 g, 7,17 mmol) précipité dans le milieu réactionnel est isolé après filtration sur Büchner, un lavage au toluène (10 mL) puis au THF (10 mL) avec un rendement de **91%**.

**Analyses**

**v (cm<sup>-1</sup>):** 3046, 2979, 2959, 2882, 2856, 2793, 1586, 1485, 1459, 1436, 1409, 1377, 1324, 1248, 1162, 1111, 1078, 1032, 997, 898, 843, 795, 751, 732, 719, 688.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,90 – 7,84 (m, 6H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>), 7,82 – 7,77 (m, 3H, H<sub>4</sub>), 7,73 – 7,68 (m, 6H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 3,89 – 3,81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,77 – 1,67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,26 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 134,9 (d, *J* = 3,0 Hz, C<sub>4</sub>), 133,5 (d, *J* = 10,0 Hz, C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 130,4 (d, *J* = 11,4 Hz, C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 118,1 (d, *J* = 86,0 Hz, C<sub>1</sub>), 24,2 (d, *J* = 49,6 Hz, C<sub>7</sub>), 16,2 (d, *J* = 3,5 Hz, C<sub>8</sub>), 15,0 (d, *J* = 18,2 Hz, C<sub>9</sub>).

Bromure de (3-hydroxy-propyl)-triphényl-phosphonium **61**Masse molaire : 401,277 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>BrOP

Aspect : cristaux blancs

P<sub>f</sub> : 230-231°C

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale S, la triphénylphosphine (1 g, 3,81 mmol, 1 éq.) en solution dans le toluène (2 mL) et le propoxypirane bromé **57** (1,276 g, 5,72 mmol, 1,5 éq.) sont irradiés sous pression à 150°C pendant 3 heures. Le sel de phosphonium **61** (1,552 g, 3,81 mmol) précipité dans le milieu

réactionnel est isolé après filtration sur Büchner, un lavage au toluène (10 mL) puis au THF (10 mL) avec un rendement quantitatif.

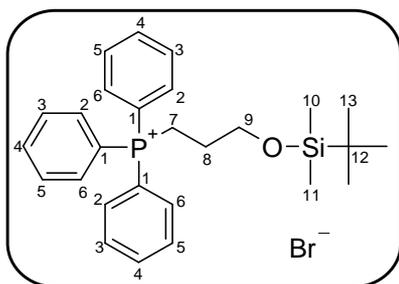
### Analyses

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3319 (OH), 3009, 2943, 2888, 2860, 2790, 1587, 1486, 1461, 1435, 1406, 1367, 1318, 1210, 1157, 1046, 1024, 997, 932, 899, 877, 790, 764, 751, 741, 721, 709, 691.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7,91 – 7,73 (m, 15H, H2, H3, H4, H5, H6), 4,80 (s large, 1H, OH), 3,65 – 3,58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,52 (t, 2H,  $J = 8$  Hz, CH<sub>2</sub>) 1,68 – 1,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 134,9 (d,  $J = 3,3$  Hz, C4), 133,6 (d,  $J = 11,5$  Hz, C2, C6), 130,3 (d,  $J = 11,5$  Hz, C3, C5), 119,4 (d,  $J = 85,8$  Hz, C1), 60,1 (d,  $J = 53,5$  Hz, C9), 25,3 (d,  $J = 5$  Hz, C8), 17,6 (d,  $J = 18,2$  Hz, C9).

### Bromure [3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-propyl]-triphényl-phosphonium **62**



Masse molaire : 515,537 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>BrOPSi

Aspect : cristaux blancs

P<sub>f</sub> : 226-227°C

**Mode opératoire** : Selon la méthode générale S, la triphénylphosphine (2 g, 7,63 mmol, 1 éq.) en solution dans le toluène (4 mL) et le bromopropoxysilane **58** (2,898 g, 11,45 mmol, 1,5 éq.) sont irradiés sous pression à 150°C pendant 3 heures. Le résidu huileux insoluble est lavé trois fois à chaud avec du toluène (3 x 4 mL). Après ajout de THF (20 mL) et trituration du résidu huileux, le sel de phosphonium précipité est filtré sur Büchner et lavé avec du THF (10 mL). Le sel de phosphonium **62** (2,950 g, 5,72 mmol) est obtenu avec un rendement de **75%**.

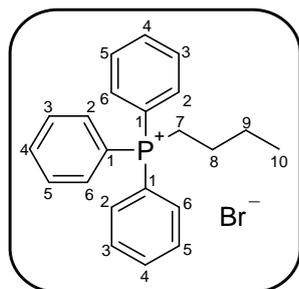
### Analyses

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3078, 3053, 3009, 2943, 2888, 2860, 2791, 1587, 1486, 1461, 1435, 1406, 1385, 1368, 1349, 1319, 1252, 1210, 1112, 1072, 1046, 1024, 997, 899, 877, 835, 789, 764, 752, 741, 721, 709, 691.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7,93 – 7,74 (m, 15H, H2, H3, H4, H5, H6), 3,61 – 3,51 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1,77 – 1,62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,84 (s, 9H, *t*Bu), 0,01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), -0,04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 134,8 (C4), 133,5 (d,  $J = 9,7$  Hz, C2, C6), 130,2 (d,  $J = 11,7$  Hz, C3, C5), 118,5 (d,  $J = 85,4$  Hz, C1), 60,0 (d,  $J = 17,6$  Hz, C9), 25,6 (C13), 25,2 (d,  $J = 4,5$  Hz, C8), 17,7 (d,  $J = 58$  Hz, C7), 17,5 (C12), -3,42 (C10), -5,58 (C11).

### Bromure de butyl-triphényl-phosphonium **63**



Masse molaire : 399,304 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>BrP

Aspect : cristaux blancs

P<sub>f</sub> : 241-242°C (Lit. 240-243°C)

**Mode opératoire :** Selon la méthode générale S, la triphénylphosphine (2 g, 7,63 mmol, 1 éq.) en solution dans le toluène (4 mL) et le bromure de propyle (1,567 g, 11,45 mmol, 1,5 éq.) sont irradiés sous pression à 150°C pendant 3 heures. Le sel de phosphonium **63** (2,770 g, 7,17 mmol) précipité dans le milieu réactionnel est isolé après filtration sur Büchner, un lavage au toluène (10 mL) puis au THF (10 mL) avec un rendement de **91%**.

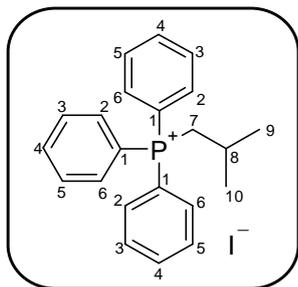
#### Analyses

**v (cm<sup>-1</sup>):** 3034, 3004, 2959, 2884, 2853, 2797, 1586, 1485, 1462, 1435, 1409, 1381, 1343, 1225, 1180, 1159, 1112, 1076, 997, 959, 909, 877, 807, 744, 719, 689.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 7,93 – 7,75 (m, 15H, H2, H3, H4, H5, H6), 3,69 – 3,59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,56 – 1,45 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 0,88 (t,  $J = 6,7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 134,8 (d,  $J = 2,9$  Hz, C4), 133,5 (d,  $J = 10,0$  Hz, C2, C6), 130,2 (d,  $J = 12,3$  Hz, C3, C5), 118,6 (d,  $J = 84,5$  Hz, C1), 23,7 (d,  $J = 3,5$  Hz, C9), 22,9 (d,  $J = 16,5$  Hz, C8), 20,1 (d,  $J = 49,7$  Hz, C7), 13,04 (C10).

## Iodure d'isobutyl-triphényl-phosphonium

Masse molaire : 446,304 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>IP

Aspect : cristaux jaune clair

P<sub>f</sub> : 165-166°C

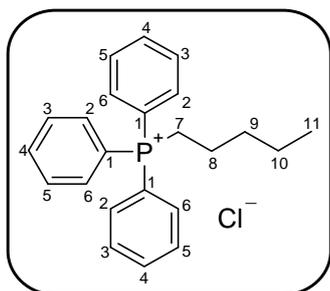
**Mode opératoire :** Selon la méthode générale S, la triphénylphosphine (2 g, 7,63 mmol, 1 éq.) en solution dans le toluène (4 mL) et l'iodure d'isobutyle (2,103 g, 11,45 mmol, 1,5 éq.) sont irradiés sous pression à 150°C pendant 3 heures. Le résidu huileux insoluble est lavé trois fois à chaud avec du toluène (3 x 4 mL). Après ajout de THF (20 mL) et trituration du résidu huileux, le sel de phosphonium précipité est filtré sur Büchner et lavé avec du THF (10 mL). Le sel de phosphonium (3,131 g, 7,02 mmol) est obtenu avec un rendement de **92%**.

**Analyses**

**v (cm<sup>-1</sup>):** 3051, 2959, 2865, 1783, 1584, 1482, 1462, 1434, 1373, 1338, 1312, 1257, 1217, 1185, 1161, 1102, 1022, 996, 940, 843, 809, 775, 745, 718, 688.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** 7,99 – 7,73 (m, 15H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>), 3,58 (dd, *J* = 13,7, 6,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,09 – 1,97 (m, 1H, CH), 1,55 (d, *J* = 17,3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** 134,8 (d, *J* = 2,7 Hz, C<sub>4</sub>), 133,5 (d, *J* = 10,0 Hz, C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 130,10 (d, *J* = 13,2 Hz, C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 119,0 (d, *J* = 84,0 Hz, C<sub>1</sub>) 28,0 (d, *J* = 47,5 Hz, C<sub>7</sub>), 27,0 (C<sub>8</sub>), 23,7 (d, *J* = 10,0 Hz, C<sub>9</sub>), 23,5 (d, *J* = 4,2 Hz, C<sub>10</sub>).

Chlorure de pentyl-triphényl-phosphonium **65**Masse molaire : 368,879 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClP

Aspect : solide jaune cireux

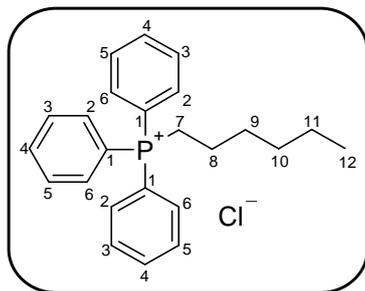
**Mode opératoire :** Selon la méthode générale S, la triphénylphosphine (2 g, 7,63 mmol) en solution dans le toluène (4 mL) et le chlorure de pentyle (1,220 g, 11,45 mmol) sont irradiés sous pression à 150°C pendant 3 heures. Le résidu huileux insoluble est lavé trois fois à chaud avec du toluène (3 x 4 mL). Après ajout de THF (20 mL) et trituration du résidu huileux, le sel de phosphonium précipité est filtré sur Büchner et lavé avec du THF (10 mL). Le sel de phosphonium **65** (2,476 g, 6,71 mmol) est obtenu avec un rendement de **88%**.

**Analyses**

**v (cm<sup>-1</sup>):** 3055, 2955, 2925, 2868, 1586, 1484, 1436, 1375, 1217, 1166, 1111, 1026, 995, 962, 822, 787, 744, 721, 687.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 7,93 – 7,74 (m, 15H, H2, H3, H4, H5, H6), 3,63 – 3,52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,60 – 1,49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,48 – 1,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,35 – 1,25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,81 (t, *J* = 7,7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 134,8 (d, *J* = 2,8 Hz, C4), 133,7 (d, *J* = 10,1 Hz, C2, C6), 130,2 (d, *J* = 13,0 Hz, C3, C5), 118,7 (d, *J* = 86,0 Hz, C1), 31,7 (d, *J* = 16,5 Hz, C7), 21,5 (d, *J* = 4,6 Hz, C8), 21,2 (C10), 20,3 (d, *J* = 49,5 Hz, C9), 13,4 (C11).

Chlorure d'hexyl-triphényl-phosphonium **66**Masse molaire : 427,357 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>ClP

Aspect : Huile visqueuse jaune

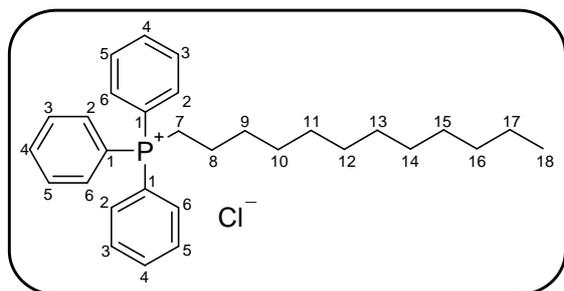
**Mode opératoire :** Selon la méthode générale S, la triphénylphosphine (2 g, 7,63 mmol, 1 éq.) en solution dans le toluène (4 mL) et le chlorure d'hexyle (1,380 g, 11,45 mmol, 1,5 éq.) sont irradiés sous pression à 150°C pendant 3 heures. Le résidu huileux insoluble est lavé trois fois à chaud avec du toluène (3 x 4 mL). Après ajout de THF (20 mL) et trituration du résidu huileux, le sel de phosphonium précipité est filtré sur Büchner et lavé avec du THF (10 mL). Le sel de phosphonium **66** (3,131 g, 7,02 mmol) est obtenu avec un rendement de **83%**.

**Analyses**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3055, 2926, 2867, 1586, 1484, 1436, 1376, 1216, 1111, 995, 783, 737, 721, 688.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 7,93 – 7,74 (m, 15H, H2, H3, H4, H5, H6), 3,62 – 3,54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,48 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1,31 – 1,16 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 0,83 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 134,8 (d, *J* = 2,6 Hz, C4), 133,6 (d, *J* = 9,9 Hz, C2, C6), 130,2 (d, *J* = 11,9 Hz, C3, C5), 118,7 (d, *J* = 86,0 Hz, C1), 30,25 (C10), 29,25 (d, *J* = 16,5 Hz, C7), 21,74 (d, *J* = 4,9 Hz, C8), 21,6 (C11), 20,35 (d, *J* = 49,4 Hz, C9), 13,6 (C12).

Chlorure de dodécyl-triphényl-phosphonium **67**Masse molaire : 467,065 g.mol<sup>-1</sup>Formule brute : C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>ClP

Aspect : Huile visqueuse jaune

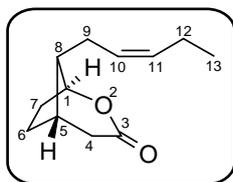
**Mode opératoire :** Selon la méthode générale S, la triphénylphosphine (2 g, 7,63 mmol, 1 éq.) en solution dans le toluène (4 mL) et le 1-chloro-dodécane (2,344 g, 11,45 mmol, 1,5 éq.) sont irradiés sous pression à 150°C pendant 3 heures. Le résidu huileux insoluble est lavé trois fois à chaud avec du toluène (3 x 4 mL). Le sel de phosphonium **67** (3,064 g, 6,56 mmol) est obtenu avec un rendement de **83%**.

**Analyses**

**v (cm<sup>-1</sup>):** 3055, 2922, 2852, 1586, 1484, 1464, 1437, 1375, 1216, 1200, 1111, 995, 787, 743, 721, 688.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 7,93 – 7,74 (m, 15H, H2, H3, H4, H5, H6), 3,59 – 3,51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,59 – 1,40 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1,31 – 1,16 (m, 16H, CH<sub>2</sub>), 0,85 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

(±)-(1*S*\*,5*S*\*,8*R*\*)-8-Pent-2-ényl-2-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-3-one  
(±)- $\delta$ -Jasmolactone **68**



Masse molaire : 194,131 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

Aspect : Huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,25 (EP/AcOEt : 9/1, Vanilline)

**Mode opératoire** : Sous atmosphère inerte d'argon, à une suspension du bromure de propyl-triphényl-phosphonium **59** (412 mg, 1,069 mmol, 1,1 éq.) dans le THF (2 mL) à température ambiante est ajoutée l'hexaméthylidisilylamidure de sodium (C= 2M dans le THF, 0,53 mL, 1,069 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est agité pendant une heure. La solution orangée est additionnée au goutte sur une solution de l'oxo-ester racémique **54** (426 mg, 0,972 mmol, 1 éq.) dans le THF (3 mL) maintenue à 0°C. Le mélange est agité pendant une heure à 0°C puis 12 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est concentré sous vide partiel, repris à l'acétate d'éthyle (10 mL), lavé avec de l'eau (5 mL), séché et concentré sous vide partiel. Sous atmosphère inerte d'argon, le résidu huileux est dissous dans un mélange acétonitrile/tétrahydrofurane 2/1 (2 mL) auquel est ajouté l'acide fluorhydrique (50-51% dans l'eau, 0,35 mL, 10,1 mmol, 10,4 éq.) à température ambiante. Le mélange est agité pendant 12 heures puis hydrolysé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (15 mL). La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 15 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure (20 mL), séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide partiel. La purification du résidu huileux par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler dans l'ordre d'éluion la (±)- $\delta$ -jasmolactone **68** (78 mg, 0,404 mmol) avec un rendement de **42%** et la (±)- $\delta$ -*iso*-jasmolactone **69** (40 mg, 0,202 mmol) avec un rendement de **21%**.

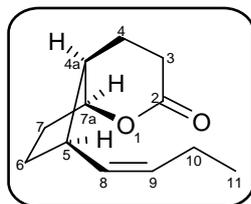
### Analyses

**v (cm<sup>-1</sup>)**: 2958, 2874, 1731 (C=O), 1462, 1440, 1417, 1374, 1345, 1329, 1295, 1217, 1189, 1141, 1105, 1056, 1000, 971, 950, 931, 898, 848, 706.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 5,54 – 5,44 (m, 1H, H11), 5,43 – 5,31 (m, 1H, H10), 4,60 (s, 1H, H1), 2,75 (ddd, *J* = 19,0, 5,2, 2,2 Hz, 1H, H5), 2,44 – 2,29 (m, 3H, CH ou CH<sub>2</sub>), 2,29 – 2,19 (m, 1H, CH), 2,19 – 2,11 (m, 1H, CH), 2,11 – 2,01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,01 – 1,90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,83 – 1,67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,97 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 171,1 (C3), 133,9 (C11), 125,7 (C10), 82,2 (C1), 44,8 (C8), 36,1 (C4), 34,3 (C5), 32,0 (C6), 29,9 (C7), 23,2 (C9), 20,5 (C12), 14,2 (C13).

(±)-(4a*R*\*,5*R*\*,7a*S*\*)-((*Z*)-5-But-1-ényl)-hexahydro-cyclopenta[*b*]pyran-2(3*H*)-one  
 (±)- $\delta$ -Iso-jasmolactone **69**



Masse molaire : 194,131 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

Aspect : Huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,18 (EP/AcOEt : 9/1, Vanilline)

**Mode opératoire** : Sous atmosphère inerte d'argon, à une suspension du bromure de propyl-triphényl-phosphonium **59** (140 mg, 0,364 mmol, 1,1 éq.) dans le THF (0,5 mL) à température ambiante est ajoutée l'hexaméthylidisilylamidure de sodium (C = 2M dans le THF, 0,2 mL, 0,364 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est agité pendant une heure. La solution orangée est additionnée au goutte sur une solution de l'oxo-ester **55** (145 mg, 0,331 mmol, 1 éq.) dans le THF (3 mL) maintenue à 0°C. Le mélange est agité pendant une heure à 0°C puis 12 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est concentré sous vide partiel, repris à l'acétate d'éthyle (10 mL), lavé avec de l'eau (5 mL), séché et concentré sous vide partiel. Sous atmosphère inerte d'argon, au résidu huileux est dissous dans le THF (1 mL) est ajouté le fluorure de tétrabutylammonium (C = 1 M dans le THF, 0,8 mL, 2,5 éq.). Le mélange est agité pendant 4 heures à 50°C puis concentré sous vide partiel. La purification du résidu huileux par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt : 9/1) permet d'isoler la (±)- $\delta$ -iso-jasmolactone **69** (48 mg, 0,247 mmol) avec un rendement de **64%**.

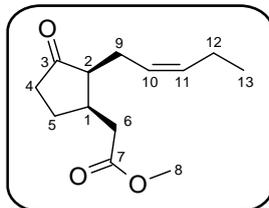
#### Analyses

**v (cm<sup>-1</sup>)**: 2959, 2934, 2872, 1729 (C=O), 1626 (C=C), 1458, 1437, 1358, 1328, 1292, 1248 (C-O), 1194, 1173, 1147, 1097, 1035, 935, 739, 708.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 5,50 – 5,43 (m, 1H, H8), 5,13 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H, H9), 4,76 (td, *J* = 6,9, 2,8 Hz, 1H, H7a), 2,74 – 2,64 (m, 1H, H5), 2,50 – 2,32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,27 – 2,18 (m, 1H, CH), 2,16 – 1,99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,99 – 1,84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,69 – 1,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,38 – 1,26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,98 – 0,94 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H, H11).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 173,6 (C2), 133,5 (C8), 130,9 (C9), 82,9 (C7a), 44,0 (C4a), 42,0 (C5), 32,3 (C7), 30,9 (C6), 28,4 (C3), 21,4 (C4), 21,0 (C10), 14,6 (C11).

(±)-[(1*R*\*,2*S*\*)-3-Oxo-2-((*Z*)-pent-2-ényl)-cyclopentyl]-acétate de méthyle  
 (±)-*Epi*-Jasmonate de méthyle **70**



Masse molaire : 224, 296 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>

Aspect : Huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,7 (EP/AcOEt : 6/4, Vanilline)

**Mode opératoire** : Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution de la (±)-δ-jasmolactone **68** (20 mg, 0,103 mmol, 1 équ.) dans le méthanol (2 mL) à 0°C est ajoutée la soude (16 mg, 0,412 mmol, 4 équ.). Le mélange est agité pendant 4 heures. Au mélange réactionnel est ajoutée une goutte d'acide chlorhydrique 12M. Le brut réactionnel est concentré sous vide partiel, repris à l'acétate d'éthyle (10 mL) et lavé à l'eau (5 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide partiel. Au résidu huileux dissous dans le dichlorométhane (5 mL) à température ambiante est ajouté le periodinane de Dess-Martin (48 mg, 0,113 mmol, 1,2 équ.). Le mélange est agité pendant une heure, puis dilué dans le dichlorométhane (5 mL) et filtré sur célite. Le brut réactionnel est concentré sous vide partiel. Le résidu est repris dans un mélange équimolaire méthanol/éther diéthylique (1 mL) maintenu à 0°C auquel est ajouté le triméthylsilyldiazométhane (C= 2M dans l'hexane, 0,05 mL, 0,113 mmol, 1,1 équ.). Le mélange est agité pendant une heure, et concentré sous vide partiel. La purification du résidu huileux jaune par chromatographie sur gel de silice permet d'isoler le (±)-*épi*-jasmonate de méthyle **70** (16 mg, 0,071 mmol) avec un rendement de **69%**.

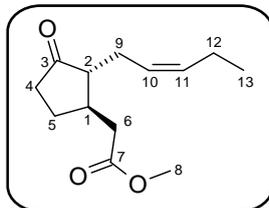
### Analyses

**v (cm<sup>-1</sup>)**: 3004, 2956, 2925, 2873, 2851, 1737 (C=O), 1459, 1436, 1408, 1376, 1338, 1307, 1261, 1234, 1194, 1170, 1069, 1016.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 5,50 – 5,39 (m, 1H, H11), 5,38 – 5,21 (m, 1H, H10), 3,70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,84 (m, 1H, H1), 2,47 – 2,18 (m, 5H, CH ou CH<sub>2</sub>), 2,18 – 1,95 (m, 5H, CH), 1,92 – 1,78 (m, 1H, CH), 0,96 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**ed = 65%**. Cond.: *n*-heptane/EtOH : 95/5, débit : 0,6 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy.</sub> = 380 psi, P<sub>max.</sub> = 420 psi, *t*<sub>R min.</sub>(1*S*,2*S*): 5,68 min., *t*<sub>R min.</sub>(1*R*,2*R*): 7,43 min., *t*<sub>R maj.</sub>(1*R*,2*S*): 8,12 min., *t*<sub>R maj.</sub>(1*S*,2*R*): 9,29 min.

(±)-[(1*R*\*,2*R*\*)-3-Oxo-2-((*Z*)-pent-2-ényl)-cyclopentyl]-acétate de méthyle  
 (±)-Jasmonate de méthyle **72**



Masse molaire : 224, 296 g.mol<sup>-1</sup>

Formule brute : C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>

Aspect : Huile transparente

R<sub>f</sub> : 0,7 (EP/AcOEt : 6/4, Vanilline)

**Mode opératoire** : Sous atmosphère inerte d'argon, à une solution de l'acide (±)-jasmonique **71** (100 mg, 0,475 mmol, 1 éq.) dans un mélange équimolaire méthanol/ether diéthylique (1 mL) maintenue à 0°C est lentement ajoutée au goutte à goutte une solution de triméthylsilyldiazométhane (C= 2M dans l'hexane, 0,26 mL, 0,523 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est agité à 0°C pendant 30 minutes, puis concentré sous vide partiel. La purification du résidu huileux jaune par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/Et<sub>2</sub>O : gradient : 9/1, 8/2) fournit le (±)-jasmonate de méthyle **72** (100 mg, 0,446 mmol) avec un rendement de **94%** contenant 95% du mélange racémique des isomères *trans* **72 A** et **72B**, et 5% du mélange racémique des isomères *cis* **70A** et **70B**.

#### Analyses

**v (cm<sup>-1</sup>)**: 3006, 2960, 2874, 1742 (C=O), 1459, 1436, 1407, 1375, 1335, 1290, 1260, 1229, 1194, 1162, 1091, 1069, 1016, 989 824, 736.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 5,49 – 5,42 (m, 1H, H11), 5,30 – 5,23 (m, 1H, H10), 3,70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,75 – 2,67 (m, 1H, H1), 2,40 – 2,21 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 2,16 – 2,01 (m, 3H, CH), 1,93 – 1,86 (m, 1H, CH), 1,55 – 1,44 (m, 1H, CH), 0,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 218,9 (C3), 172,5 (C7), 134,0 (C11), 124,9 (C10), 53,8 (C2), 51,4 (C8), 38,6 (C6), 37,8 (C1), 37,5 (C4), 27,0 (C5), 25,3 (C12), 20,4 (C9), 13,9 (C13).

**ee = 0%**. Cond.: *n*-heptane/EtOH : 9/1, débit : 0,6 mL.min<sup>-1</sup>, P<sub>moy.</sub> = 380 psi, P<sub>max.</sub> = 420 psi, *t*<sub>R maj.</sub>(1*S*,2*S*): 6,30 min., *t*<sub>R maj.</sub>(1*R*,2*R*): 8,07 min., *t*<sub>R min.</sub>(1*R*,2*S*): 10,01 min., *t*<sub>R min.</sub>(1*S*,2*R*): 11,39 min.

**SMHR**: analyse en Q-Tof-2. Masse théorique calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 247,13101 ; m/z trouvé : 247,1311 (0 ppm).

# **CONCLUSION GÉNÉRALE**

Au cours de cette thèse, l'objectif principal de notre travail était de réaliser la synthèse stéréosélective des *épi*-jasmonate et *ent-épi*-jasmonate de méthyle, deux oxylipines omniprésentes dans la nature et jouant un rôle clé dans la régulation des fonctions phytohormonales des plantes de rang supérieur, et plus récemment dans des traitements innovants contre le cancer. L'enjeu majeur de cette synthèse totale résidait notamment dans le contrôle de la stéréochimie relative *cis* des chaînes  $\alpha$  et  $\omega$ .

Afin de contrôler parfaitement cette stéréochimie, une première partie de notre travail a consisté en la préparation des précurseurs bicycliques énantiopurs de type *diendo*- ou *diexo*-*cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols de symétrie  $C_2$  dont la jonction de cycle *cis* permettrait d'accéder aux précurseurs ciblés, à partir d'un même réactif, le cycloocta-1,5-diène (Schéma 168).

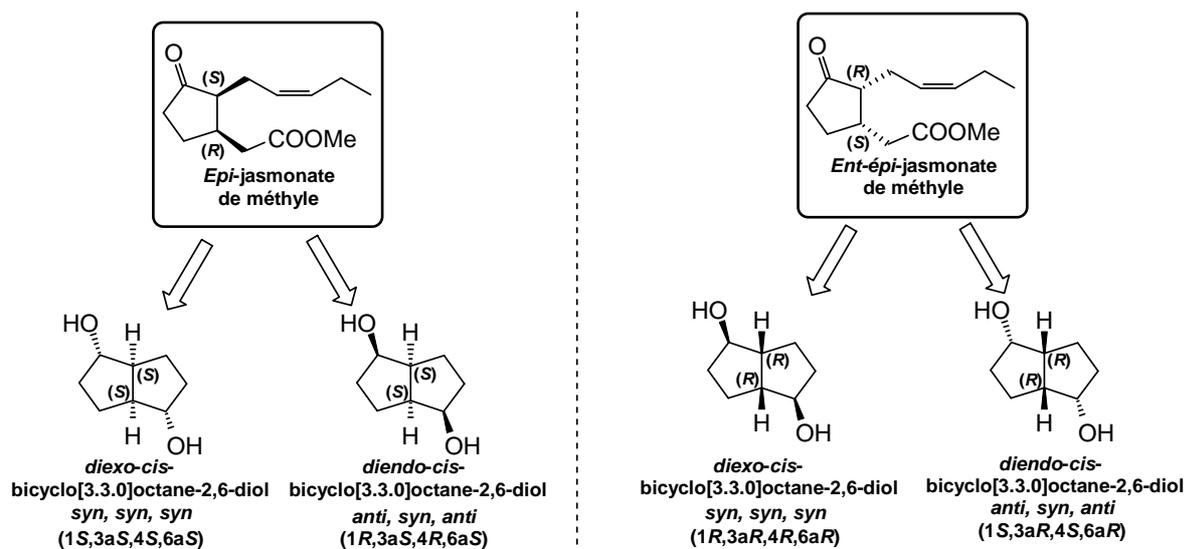


Schéma 168 : *Diendo*- ou *diexo*-*cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols de symétrie  $C_2$  énantiopurs, précurseurs communs des *cis*-jasmonates de méthyle.

Afin d'accéder à ces motifs, trois méthodes énantiosélectives utilisant la catalyse énantiosélective, ou la catalyse enzymatique ont été mises en œuvre en parallèle. En nous appuyant sur la réactivité des catalyseurs de Jacobsen, nous avons étudié la réaction d'électrocyclisation du *méso*-époxyde dérivé du cycloocta-1,5-diène (Schéma 169).

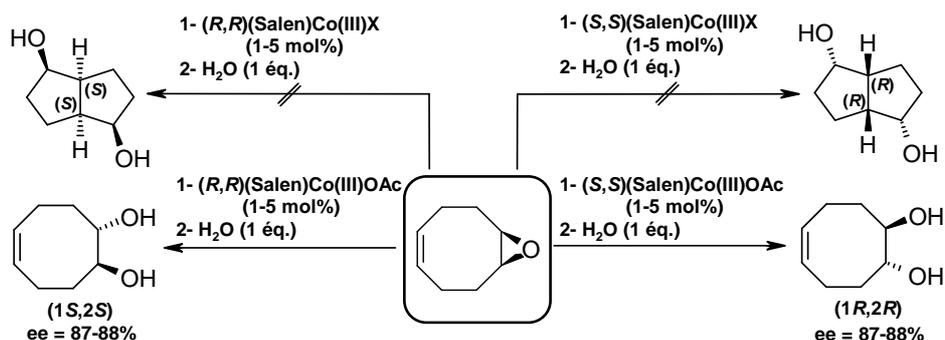


Schéma 169 : Étude des catalyseurs de Jacobsen pour les réactions d'électrocyclisation d'un *méso*-époxyde.

Bien que cette méthode n'ait pas encore permis d'accéder directement aux motifs bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols énantiopurs, nous avons mis en évidence l'hydrolyse énantiosélective du *méso*-époxyde en diol homochiral ( $1R,2R$ ) ou ( $1S,2S$ ) en fonction de la chiralité du catalyseur choisi. Des bases de Schiff comportant d'autres atomes métalliques centraux pourraient donner accès au bicycle. Les diols homochiraux ont pu être valorisés par désymétrisation enzymatique de précurseurs racémiques. Lorsqu'ils sont monoprotégés puis méstylés, ils permettent d'accéder aux motifs bicycliques (Schéma 170).

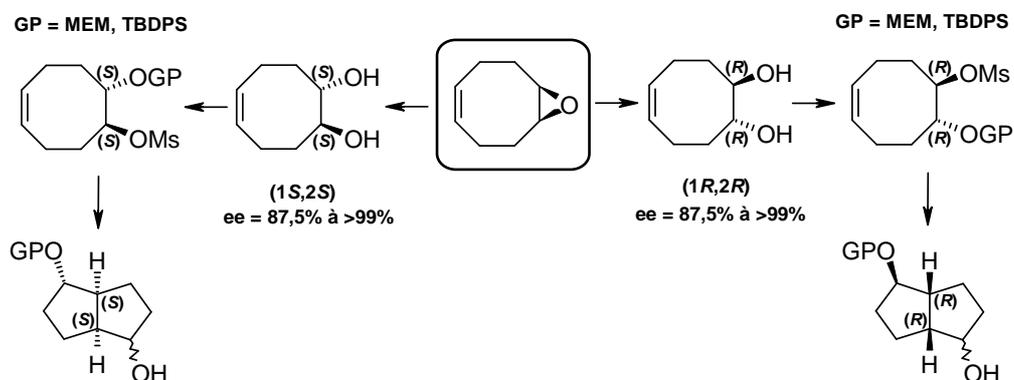


Schéma 170 : Bilan récapitulatif de la synthèse énantiosélective par voie chimique ou enzymatique de diols bicycliques énantiopurs monoprotégés obtenus à partir de diols homochiraux ( $1R,2R$ ) ou ( $1S,2S$ ).

Afin de faciliter l'accès aux dérivés méstylés, les diols homochiraux énantioenrichis pourraient dans un premier temps être obtenus par hydrolyse énantiosélective du *méso*-époxyde en présence de catalyseurs de Jacobsen. La dérivatisation de ces diols énantioenrichis sous forme méstylée pourrait permettre d'effectuer une étude complète de la réaction de cyclisation.

La dernière voie de synthèse est celle qui nous a permis d'accéder le plus directement aux synthons bicycliques *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols. La mise au point de la diacétoxylation transannulaire pallado-catalysée, de la désymétrisation enzymatique, des séquences de protections/déprotections, et d'oxydations de ces systèmes bicycliques nous ont permis d'accéder aisément aux benzyloxy- et silanyloxycétones bicycliques (Schéma 171).

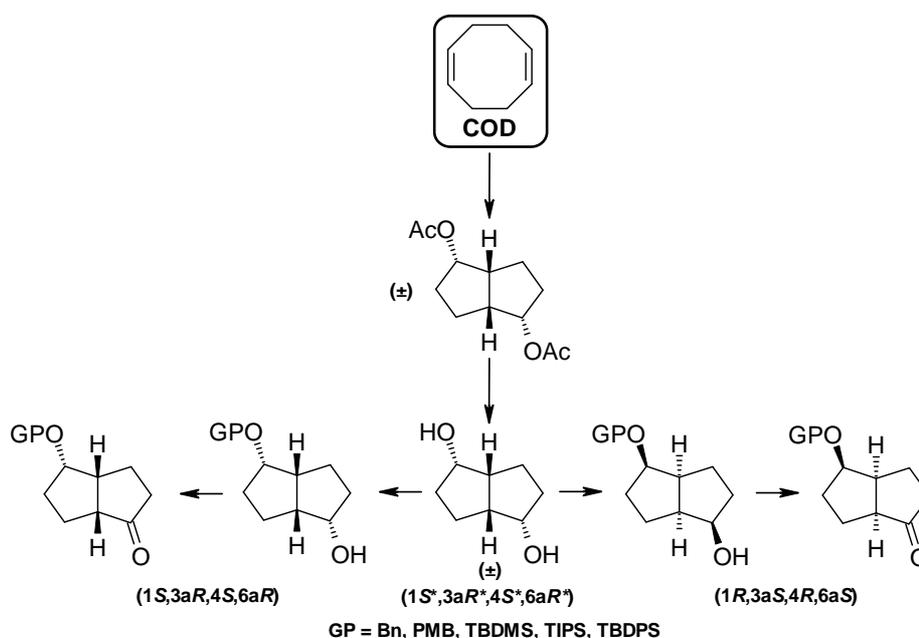


Schéma 171 : Accès direct aux *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols monoprotégés à partir du cycloocta-1,5-diène.

L'homologation de ces cétones bicycliques par insertion régiosélective d'un groupement méthylène fut l'une des étapes clé de cette synthèse totale. La ( $\pm$ )- $\delta$ -jasmolactone et le ( $\pm$ )-*cis*-jasmonate de méthyle racémiques découlent alors d'une énoylation régiosélective puis d'une coupure ozonolytique des silanyloxyindèn-5-ones (Schéma 172).

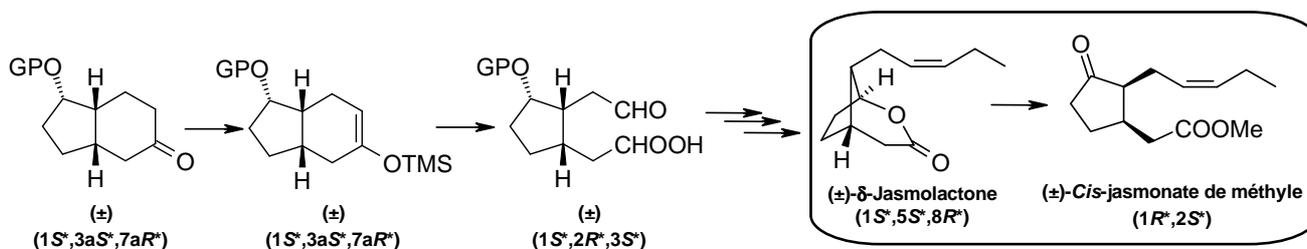
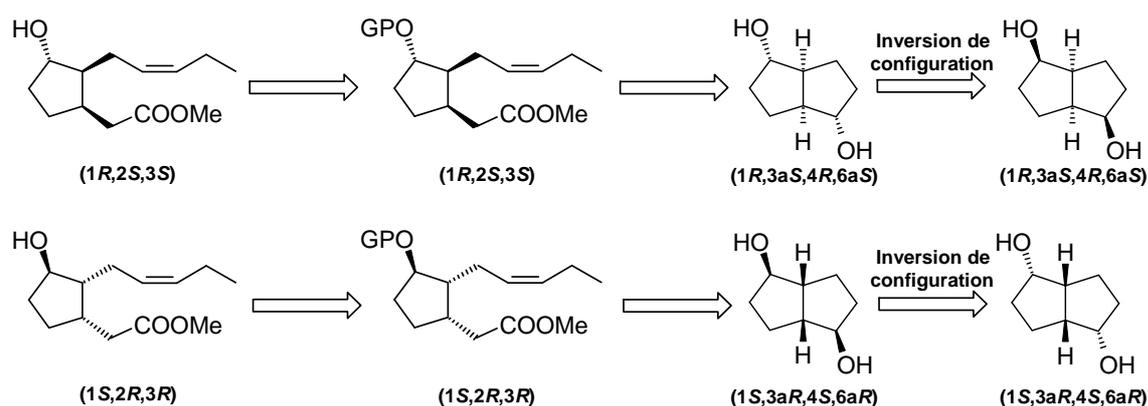


Schéma 172 : Homologation régiosélective des silanyloxycétones bicycliques et accès à la ( $\pm$ )- $\delta$ -jasmolactone et au ( $\pm$ )-*cis*-jasmonate de méthyle.

Le *cis*-jasmonate de méthyle racémique a ainsi été obtenu avec un rendement global de 4,5%, en 15 étapes au départ du cyclooct-1,5diène. L'application de cette méthodologie de synthèse aux silanyloxyindèn-5-ones chirales permettra d'accéder aux *épi*-jasmonate et *ent-épi*-jasmonate de méthyle énantiopurs.

Ultérieurement, il sera possible d'étudier la réactivité des *épi*-cucurbate et *ent-épi*-cucurbate de méthyle. Pour ce faire, une stéréoinversion des *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols pourrait être envisagée. Cette stéréoinversion fournirait alors les *diexo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols dont la réactivité devra être étudiée, notamment lors des homologations et des énoisations régiosélectives, afin d'accéder aux motifs cucurbates. La cyclisation des cucurbates de méthyle en  $\delta$ -jasmolactone pourra ainsi être évitée lors de l'étape finale de déprotection (Schéma 173).



**Schéma 173 : stéréoinversion des *diendo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols en *diexo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diols et accès aux motifs cucurbates.**

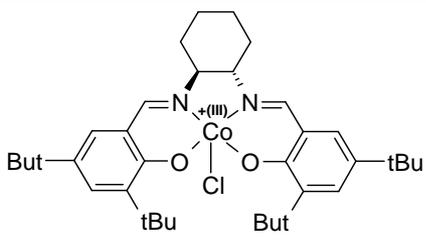
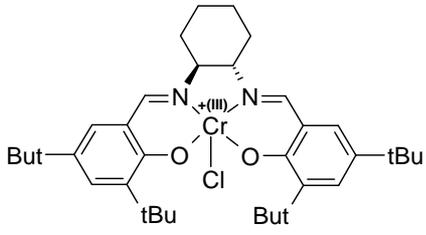
Enfin, d'autres méthodologies de synthèse s'affranchissant de séquences de protections/déprotections pourraient être développées pour accéder aux *cis*-jasmonates de méthyle énantiopurs, notamment grâce aux bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diones énantiopures.

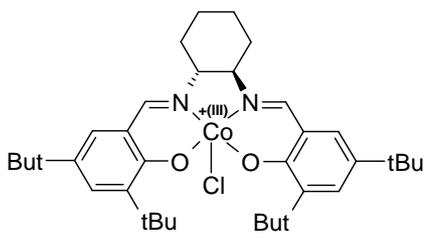
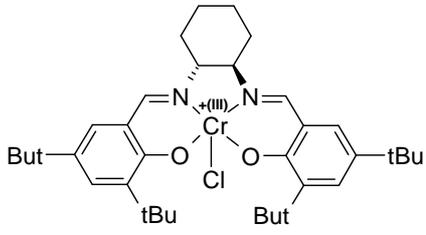


**INDEX DES CATALYSEURS  
ET MOLÉCULES**

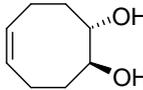
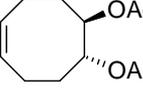
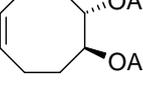
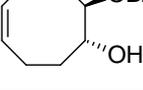
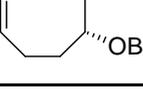
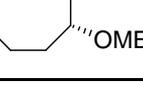
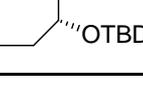
## Index des catalyseurs synthésés

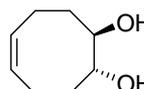
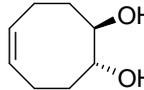
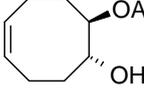
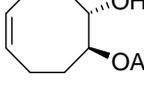
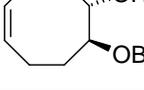
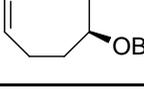
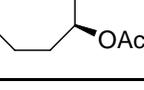
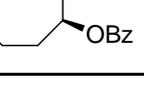
Structure	N°	Page	Structure	N°	Page
	1A	119		1B	119
	2A	121		2B	121
	3A	122		3B	122
	4A	123		4B	123
	5A	124		5B	124
	6A	125		6B	125

Structure	N°	Page
	7A	127
	8A	128

Structure	N°	Page
	7B	127
	8B	128

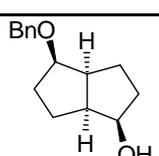
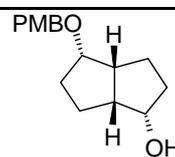
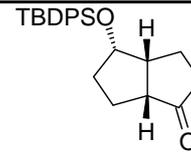
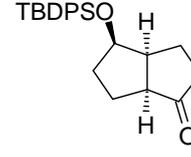
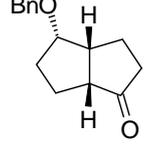
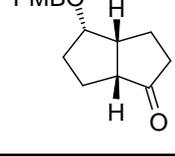
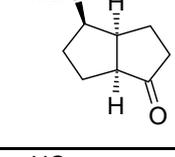
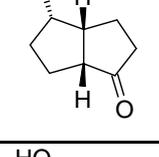
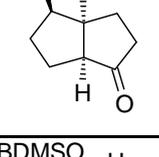
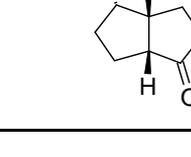
## Index des molécules synthétisées

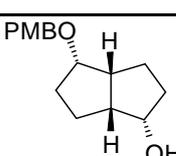
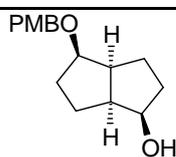
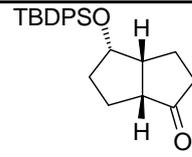
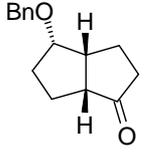
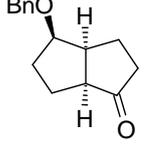
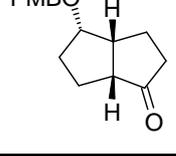
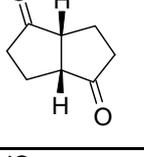
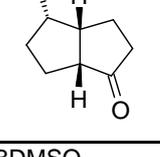
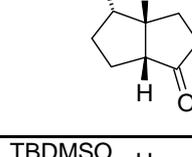
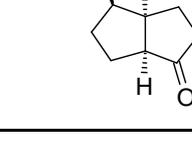
Structure	N°	Page
	9	129
	10B	130-155
	(±)-11	151
	11B	153
	13A	159
	14A	160
	15A	163
	16A	166

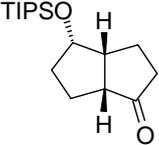
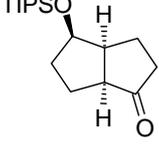
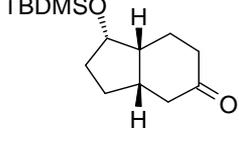
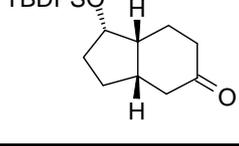
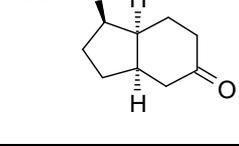
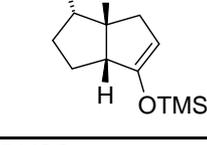
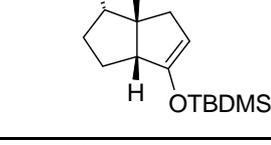
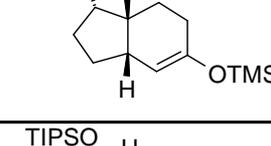
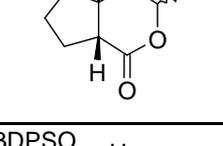
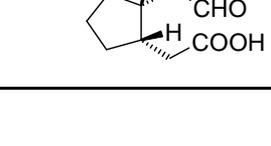
Structure	N°	Page
	10A	130-155
	(±)-10	150
	12A	152
	12B	155
	13B	159
	14B	161
	15B	163
	16B	166

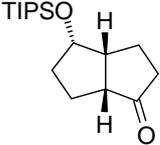
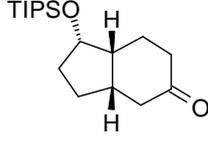
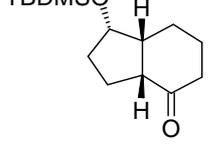
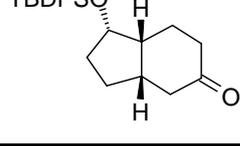
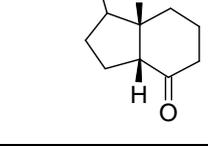
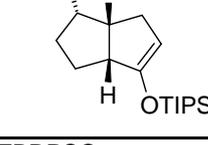
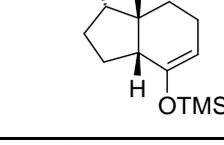
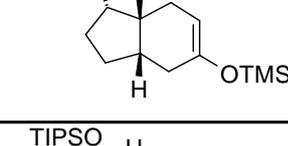
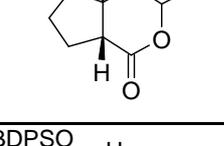
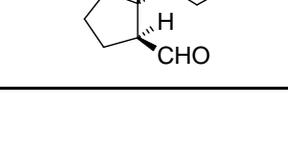
Structure	N°	Page
	17A	168
	18A	171
	19A	174
	20A	177
	21A	179
	22	181
	(±)-24	196
	25B	198
	24B	199
	26A	201
	(±)-28	205

Structure	N°	Page
	17B	169
	18B	171
	19B	174
	20B	177
	21B	179
	(±)-23	195
	23B	197
	24A	198
	(±)-26	201
	26B	202
	28A	205

Structure	N°	Page
	28B	206
	29A	208
	(±)-30	231
	30B	232
	31A	234
	(±)-32	236
	32B	237
	(±)-34	240
	34B	241
	35A	244

Structure	N°	Page
	(±)-29	208
	29B	209
	30A	232
	(±)-31	234
	31B	235
	32A	236
	(±)-33	238
	34A	240
	(±)-35	244
	35B	245

Structure	N°	Page
	(±)-36	246
	36B	247
	(±)-38	252
	(±)-40	254
	40B	256
	(±)-42	281
	(±)-44	283
	(±)-46	286
	48	(±)-289
	(±)-51	291

Structure	N°	Page
	36A	246
	(±)-37	250
	(±)-39	253
	40A	255
	(±)-41	257
	(±)-43	282
	(±)-45	284
	(±)-47	287
	(±)-49	290
	(±)-53	292

Structure	N°	Page
	(±)-54	294
	56	296
	58	297
	61	300
	63	302
	65	304
	67	306
	(±)-70	309

Structure	N°	Page
	(±)-55	295
	57	296
	59	300
	62	301
	64	303
	66	305
	(±)-68	307
	(±)-72	310

## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] Iwashima, M.; Okamoto, K.; Iguchi, K. Clavirins, a new type of marine oxylipins with growth-inhibitory activity from the Okinawan soft coral, *Clavularia viridis*. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6455-6459.
- [2] Feng, Z.; Hellberg, M. R.; Sharif, N. A.; McLaughlin, M. A.; Williams, G. W.; Scott, D.; Wallace, T. Discovery of 13-oxa prostaglandin analogs as antiglaucoma agents: Synthesis and biological activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 576-584.
- [3] Altiok, N.; Mezzadra, H.; Patel, P.; Koyuturk, M. Altiok, S. A plant oxylipine, 12-oxo-phytodienoic acid, inhibits proliferation of human breast cancer cells by targeting cyclin D1. *Breast Cancer Res. Treat.* **2008**, *109*, 315-323.
- [4] Cohen, S.; Flescher, E. Methyl jasmonate: A plant stress hormone as an anti-cancer drug. *Phytochemistry*, **2009**, *70*, 1600-1609.
- [5] Brinkmann, Y.; Oger, C.; Guy, A.; Durand T.; Galano, J. M. Total Synthesis of 15-D<sub>2t</sub>- and 15-epi-15-E<sub>2t</sub>-isoprostanes. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2411-2414.
- [6] Milne, G. L.; Yin, H.; Morrow, J. D. Human Biochemistry of the Isoprostane Pathway. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 15533-15537.
- [7] Jahn, U.; Galano, J. M.; Durand, T. Beyond Prostaglandins—Chemistry and Biology of cyclic Oxygenated Metabolites Formed by Free-Radical Pathways from Polyunsaturated Fatty Acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5894-5955.
- [8] Nicolaou, K. C.; Ramphal, J. Y.; Petasis, N. A.; Serhan, C. N. Lipoxins and Related Eicosanoids: Biosynthesis, Biological Properties, and Chemical Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1991**, *30*, 1100-1116.
- [9] Smith, W. L.; Marnett, L. J.; DeWitt, D. L. Prostaglandin and Thromboxan Biosynthesis. *Pharm. Ther.* **1991**, *49*, 153-179.
- [10] Saibal Das, S.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S. Grée, R. Recent Developments in the Synthesis of Prostaglandins and Analogues. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3286-3337.
- [11] Brash, A. R.; Baertschi, S. W.; Ingram, C. D.; Harris, T. M. On Non-cyclooxygenase Prostaglandin Synthesis in the Sea Whip Coral, *Plexaura homomalla*: An 8(R)-Lipoxygenase Pathway Leads to Formation of an  $\alpha$ -Ketol and a Racemic Prostanoid. *J. Biol. Chem.* **1987**, *262*, 15829-15839.
- [12] Schneider, W. P.; Morge, R. A.; Henson, B. E. The Occurrence of 13,14-Dihydro and 13,14-Cis-Unsaturated Prostaglandins in the Coral, *Plexaura homomalla*. Synthesis of 13,14-cis Prostaglandin E<sub>2</sub>, 15-Acetate Methyl Ester, and the 13,14-Cis Analogues of Prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  and Prostaglandin F<sub>2</sub> $\beta$ . *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6062-6066.
- [13] Liu, X. H.; Kirschenbaum, A.; Weinstein, B. M.; Zaidi, M.; Yao, S.; Levine, A. C. Prostaglandin E<sub>2</sub> modulates components of the Wnt signaling system in bone and prostate cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Co.* **2010**, *394*, 715-720.

- [14] Mueller, M. J. Archetype signals in plants: the phytoprostanes. *Curr. Opin. Plant Biol.* **2004**, *7*, 441-448.
- [15] Mas, E.; Michel, F.; Guy, A.; Bultel, V.; Falquet, Y.; Chardon, P.; Rossi, J. C.; Cristol, J. P.; Durand, T. Quantification of urinary F<sub>2</sub>-isoprostanes with 4(*RS*)-F<sub>4t</sub>-neuroprostane as an internal standard using gas chromatography–mass spectrometry Application to polytraumatized patients. *J. Chromatogr. B*, **2008**, *872*, 133-140.
- [16] Brinkmann, Y.; Oger, C.; Guy, A.; Durant T. Galano, J. M. Total Synthesis of 15-D<sub>2t</sub>- and 15-epi-15-E<sub>2t</sub>-isoprostanes. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2411-2414.
- [17] Cracowski, J. L.; Berdeaux, O.; Durand, T. Isoprostanes, biomarkers of lipid peroxidation in humans. Part 3: Biomarkers and mediators in vascular physiology and disease. *Pathol. Biol.* **2005**, *53*, 364-368.
- [18] Butterfield, D. A.; Bader Lange, M. L.; Sultana, R. Involvements of the lipid peroxidation product, HNE, in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. *Biochim. Biophys. Acta*, **2010**, *1801*, 924-929.
- [19] Krupina, M. V. Occurrence of Jasmonic Acid in the Red Alga *Gelidium latifolium*. *Z. Naturforsch.* **1991**, *46c*, 1127-1129.
- [20] Mosblech, A.; Feussner, I.; Heilmann, I. Oxylipins: Structurally diverse metabolites from fatty acid oxidation. *Plant Physiol. Biochem.* **2009**, *47*, 511-517.
- [21] Demole, E.; Lederer, E.; Mercier, D. Isolement et détermination de la structure du jasmonate de méthyle, constituant odorant caractéristique de l'essence de jasmin. *Helv. Chim. Acta*, **1962**, *45*, 675-685.
- [22] Yoshihara, T.; Greulich, F. *Comprehensive Natural Products Chemistry*, **1999**, *1*, 117-138.
- [23] Yamaguchi, I.; Cohen, J. D. ; Culler, A. H.; Quint, M.; Slovin, J. P.; Nakajima, M.; Yamaguchi, S.; Sakakibara, H.; Kuroha, T.; Hirai, N.; Yokota, T.; Ohta, H.; Kobayashi, Y.; Mori, H.; Sakagami, Y. *Comprehensive Natural Products II Chemistry and Biology*, **2010**, *4*, 9-125.
- [24] Pieterse, C. M. J.; Leon-Reyes, A.; Van der Ent, S.; Van Wees, S. C. M. Networking by small-molecule hormones in plant immunity. *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 308-316.
- [25] Aldridge, D. C.; Galt, S.; Giles, D.; Turner, W. B. Metabolites of *Lasiodiplodia theobromae*. *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 1623-1627.
- [26] Kaiser, R.; Lamparsky, D. Neue inhaltsstoffe des jasminbluetenabsolues mit cyclopentangeruest. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *38*, 3413-3416.
- [27] Knöfel, H. D.; Sembdner, G. Jasmonates from pine pollen. *Phytochemistry*, **1995**, *38*, 569-571.

- [28] Fukui, H.; Koshimizu, K.; Usuda, S.; Yamazaki, Y. Isolation of Plant Growth Regulators from Seeds of *Curcubita pepo* L. *Agric. Biol. Chem.* **1977**, *41*, 175-180.
- [29] Fukui, H.; Koshimizu, K.; Yamazaki, Y.; Usuda, S. Structures of Plant Growth Inhibitors in Seeds of *Curcubita pepo* L. *Agric. Biol. Chem.* **1977**, *41*, 189-194.
- [30] Gaquerel, E.; Hervé, C.; Labrière, C.; Boyen, C.; Potin, P.; Salaün, J. P. Evidence for oxylipin synthesis and induction of a new polyunsaturated fatty acid hydroxylase activity in *Chondrus crispus* in response to methyljasmonate. *Biochim. Biophys. Acta*, **2007**, *1771*, 565-575.
- [31] Küpper, F. C.; Gaquerel, E.; Cosse, A.; Adas, F.; Peters, A. F.; Müller, D. G.; Kloareg, B.; Salaün, J.-P.; Potin, P. Free Fatty Acids and Methyl Jasmonate Trigger Defense Reactions in *Laminaria Digitata*. *Plant Cell Physiol.* **2009**, *50*, 789-800.
- [32] Kousaka, K.; Ogi, N.; Akazawa, Y.; Fujieda, M.; Yamamoto, Y.; Takada, Y.; Kimura, J. Novel Oxylipin Metabolites from the Brown Alga *Eisenia bicyclis*. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1318-1323.
- [33] Ueda, J.; Miyamoto, K.; Aoki, M.; Hirata, T.; Sato, T.; Momotani, Y. Identification of Jasmonic Acid in *Chlorella* and *Spirulina*. *Bull. Univ. Osaka Pref., Ser. B*, **1990**, *43*, 103-108.
- [34] Ueda, J.; Miyamoto, K.; Sato, T.; Momotani, Y. Identification of Jasmonic Acid from *Euglena gracilis* Z as a Plant Growth Regulator. *Agric. Biol. Chem.* **1991**, *55*, 275-276.
- [35] Fujii, S.; Yamamoto, R.; Miyamoto, K.; Ueda, J. Occurrence of jasmonic acid in *Dunaliella* (Dunaliellales, Chlorophyta). *Phycol. Res.* **1997**, *45*, 223-226.
- [36] Göbel, C.; Feussner, I. Methods for the analysis of oxylipins in plants. *Phytochemistry*, **2009**, *70*, 1485-150.
- [37] Vick, B. A.; Zimmerman, D. C. The biosynthesis of jasmonic acid: A physiological role for plant lipoxygenase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1983**, *111*, 470-477.
- [38] Vick, B. A., Zimmerman, D. C., Biosynthesis of Jasmonic Acid by Several Plant Species. *Plant Physiol.* **1984**, *75*, 458-461.
- [39] Blée, E.; Joyard, J. Envelope Membranes from Spinach Chloroplasts Are a Site of Metabolism of Fatty Acid Hydroperoxides. *Plant Physiol.* **1996**, *110*, 445-454.
- [40] Schaller, A.; Stintzi, A. Enzymes in jasmonate biosynthesis – Structure, function, regulation. *Phytochemistry*, **2009**, *70*, 1532-1538.
- [41] Ivanov, I.; Heydeck, D.; Hofheinz, K.; Roffeis, J.; O'Donnell, V. B.; Kuhn, H.; Walther, M. Molecular enzymology of lipoxygenases. *Arch. Biochem. Biophys.* **2010**, *503*, 161-174.

- [42] Brash, A. R.; Baertschi, S. W.; Ingram, C. D.; Harris, T. M. Isolation and characterization of natural allene oxides: unstable intermediates in the metabolism of lipid hydroperoxides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1988**, *85*, 3382-3386.
- [43] Strassner, J.; Schaller, F.; Frick, U. B.; Howe, G. A.; Weiler, E. W.; Amrhein, N.; Macheroux, P.; Schaller, A. Characterization and cDNA-microarray expression analysis of 12-oxophytodienoate reductases reveals differential roles for octadecanoid biosynthesis in the local versus the systemic wound response. *Plant J.* **2002**, *32*, 585-601.
- [44] Reumann, S.; Ma, C.; Lemke, S.; Babujee, L. AraPeroX. A Database of Putative Arabidopsis Proteins from Plant Peroxisomes. *Plant Physiol.* **2004**, *136*, 2587-2608.
- [45] Pedersen, L.; Henriksen, A. Acyl-CoA Oxidase 1 from *Arabidopsis thaliana*. Structure of a Key Enzyme in Plant Lipid Metabolism. *J. Mol. Biol.* **2005**, *345*, 487-500.
- [46] Delker, C.; Zolman, B. K.; Miersch, O.; Wasternack, C. Jasmonate biosynthesis in *Arabidopsis thaliana* requires peroxisomal  $\beta$ -oxidation enzymes – Additional proof by properties of *pex6* and *aim1*. *Phytochemistry*, **2007**, *68*, 1642-1650.
- [47] Sundaramoorthy, R.; Micossi, E.; Alpey, M. S.; Germain, V.; Bryce, J. H.; Smith, S. M.; Leonard, G. A.; Hunter, W. N. The Crystal Structure of a Plant 3-Ketoacyl-CoA Thiolase Reveals the Potential for Redox Control of Peroxisomal Fatty Acid  $\beta$ -Oxidation. *J. Mol. Biol.* **2006**, *359*, 347-357.
- [48] Weber, H.; Vick, B. A.; Farmer, E. E. Dinor-oxophytodienoic acid: A new hexadecanoid signal the jasmonate family. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1997**, *94*, 10473-10478.
- [49] Seo, H. S.; Song, J. T.; Cheong, J. J.; Lee, Y. H.; Lee, Y. W.; Hwang, I.; Lee, J. S.; Choi, Y. D. Jasmonic acid carboxyl methyltransferase: A key enzyme for jasmonate-regulated plant responses. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **2001**, *98*, 4788-4793.
- [50] Aina, T.; Matsumi, M.; Kobayashi, Y. Efficient Total Synthesis of 12-oxo-PDA and OPC-8:0. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7825-7832.
- [51] Hamberg, M.; Gardner, H. W. Oxylipin pathway to jasmonates: biochemistry and biological significance. *Biochim. Biophys. Acta*, **1992**, *1165*, 1-18.
- [52] Nishida, R.; Acree, T. E. Isolation and characterization of methyl epijasmonate from lemon (*Citrus limon* Burm.) . *J. Agric. Food Chem.* **1984**, *32*, 1001-1003.
- [53] Lauchli, R.; Boland, W. Indanoyl amino acid conjugates: tunable elicitors of plant secondary metabolism. *Chem. Rec.* **2003**, *3*, 12-21.
- [54] Cross, B. E.; Webster, G. R. B. New metabolites of *Gibberella fujikuroi*. Part XV. *N*-jasmonoyl- and *N*-dihydrojasmonoyl-isoleucine. *J. Chem. Soc. C*, **1970**, 1839-1842.

- [55] Brückner, C.; Kramell, R.; Schneider, G.; Schmidt, J.; Preiss, A.; Sembdner, G.; Schreiber, K. *N*-[(-)-Jasmonoyl]-*s*-tryptophan and a related tryptophan conjugate from *Vicia faba*. *Phytochemistry*, **1988**, *27*, 275-276.
- [56] Brückner, C.; Kramell, R.; Schneider, G.; Knofel, H. D.; Sembdner, G.; Schreiber, K. *N*-[(-)-Jasmonoyl]-*S*-tyrosine: A conjugate of jasmonic acid from *Vicia faba*. *Phytochemistry*, **1986**, *25*, 2236-2237.
- [57] Staswick, P. E.; Serban, B.; Rowe, M.; Tiryaki, I.; Maldonado, M. T.; Maldonado, M. C.; Suza, W. Characterization of an Arabidopsis Enzyme Family That Conjugates Amino Acids to Indole-3-Acetic Acid. *Plant Cell*, **2005**, *17*, 616-627.
- [58] Glauser, G.; Grata, E.; Dubugnon, L.; Rudaz, S.; Farmer, E. E.; Wolfenfer, J. L. Spatial and temporal dynamics of jasmonate synthesis and accumulation in *Arabidopsis* in response to wounding. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 16400-16407.
- [59] Staswick, P. E.; Tiryaki, I. the Oxylin Signal Jasmonic Acid Is Activated by an Enzyme That Conjugates It to Isoleucine in Arabidopsis. *Plant Cell*. **2004**, *16*, 2117-2127.
- [60] Fonseca, S.; Chini, A.; Hamberg, M.; Adie, B.; Porzel, A.; Kramell, R. Miersch, O.; Wasternack, C.; Solano, R. (+)-7-*iso*-Jasmonoyl-L-isoleucine is the endogenous bioactive jasmonate. *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 344-350.
- [61] Miersch, O.; Knöfel, H. D.; Schmidt, J.; Kramell, R.; Parthier, B. A jasmonic acid conjugate, *N*-[(-)-Jasmonoyl]-tyramine, from *Petunia* pollen. *Phytochemistry*, **1998**, *47*, 327-329.
- [62] Kramell, R.; Schmidt, J.; Herrmann, G.; Schliemann, W. *N*-(Jasmonoyl)tyrosine-Derived Compounds from Flowers of Broad Beans (*Vicia faba*). *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1345-1349.
- [63] Miersch, O.; Schneider, G. Sembdner, G. Hydroxylated jasmonic acid and related compounds from *Botryodiplodia Theobromae*. *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 4049-4051.
- [64] Demole, E.; Wilhalm, B.; Stoll, M. Propriétés et structure de la cétolactone C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> de l'essence de jasmin (*Jasminum grandiflorum* L.). *Helv. Chim. Acta*, **1964**, *47*, 1152-1159.
- [65] Koda, Y.; Omer, E. S. A.; Yoshihara, T.; Shibata, H.; Sakamura, S.; Okazawa, Y. Isolation of a Specific Potato Tuber-Inducing Substance from Potato Leaves. *Plant Cell Physiol.* **1988**, *29*, 1047-1051.
- [66] Šimko, I.; Omer, E. A.; Ewing, E. E.; McMurry, S.; Koch, J. L.; Davies, P. J. Tuberonic (12-OH-jasmonic) acid glucoside and its methyl ester in potato. *Phytochemistry*, **1996**, *43*, 727-730.

- [67] Swiatek, A.; Dongen, W. V.; Esmans, E. L.; Onckelen, H. V. Metabolic fate of jasmonates in tobacco bright yellow-2 cells. *Plant Physiol.* **2004**, *135*, 161-172.
- [68] Yoshihara, T.; Omer, E. S. A.; Koshino, H.; Sakamura, S.; Kikuta, Y.; Koda, Y. Structure of a Tuber-inducing Stimulus from Potato Leaves (*Solanum tuberosum* L.) *Agric. Biol. Chem.* **1989**, *53*, 2835-2837.
- [69] Wakuta, S.; Hamada, S.; Ito, H.; Matsuura, H.; Nabeta, K.; Matsui, H. Identification of a  $\beta$ -glucosidase hydrolyzing tuberonic acid glucoside in rice (*Oryza sativa* L.). *Phytochemistry*, **2010**, *71*, 1280-1288.
- [70] Hisamatsu, Y.; Goto, N.; Hasegawa, K.; Shigemori, H. Arabidopsides A and B, two new oxylipins from *Arabidopsis thaliana*. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5553-5555.
- [71] Hisamatsu, Y.; Goto, N.; Sekiguchi, M.; Hasegawa, K.; Shigemori, H. Oxylipins Arabidopsides C and D from *Arabidopsis thaliana*. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 600-603.
- [72] Schulze, B.; Dabrowska, P.; Boland, W. Rapid Enzymatic Isomerization of 12-Oxophytodienoic Acid in the Gut of Lepidopteran Larvae. *Chembiochem*, **2007**, *8*, 208-216.
- [73] Kraft, P.; Bajgrowicz, J. A.; Denis, C.; Fráter, G. Odds and Trends: Recent Developments in the Chemistry of Odorants. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2980-3010.
- [74] Saudan, L. A. Hydrogenation Processes in the Synthesis of Perfumery Ingredients. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1309-1319.
- [75] Bentley, R. The Nose as a Stereochemist. Enantiomers and Odor. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4099-4112.
- [76] Kiyota, H.; Koike, T.; Higashi, E.; Oritani, T. Syntheses and odour descriptions of cyclopropanated compounds 1. *Flavour Fragr. J.* **2001**, *16*, 175-179.
- [77] Kiyota, H.; Koike, T.; Higashi, E.; Oritani, T. Syntheses and odour descriptions of cyclopropanated compounds 2. *Flavour Fragr. J.* **2002**, *17*, 267-271.
- [78] Nishida, R.; Acree, T. E.; Fukami, H. Optical Resolution of Methyl Jasmonate and Methyl Epijasmonate. *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 769-772.
- [79] Acree, T. E.; Nishida, R.; Fukami, H. Odor Thresholds of the Stereoisomers of Methyl Jasmonate. *J. Agric. Food Chem.* **1985**, *33*, 425-427.
- [80] Chapuis, C.; Büchi, G. H.; Wüest, H. Synthesis of *Cis-Hedione*® and Methyl Jasmonate *via* Cascade *Baylis-Hillman* Reaction and *Claisen* Ortho Ester Rearrangement. *Helv. Chim. Acta*, **2005**, *88*, 3069-3088.

- [81] Dobbs, D. A.; Vanhessche, K. P. M.; Brazi, E.; RautenStrauch, V.; Lenoir, J. Y.; Genêt, J. P.; Wiles, J.; Bergens, S. H. Industrial synthesis of (+)-*cis*-Methyl- Dihydrojasmonate by Enantioselective Catalytic Hydrogenation; Identification of the Precatalyst [Ru((-)-Me- Duphos)(H)-(η<sup>6</sup>-1,3,5-cyclooctatriene)](BF<sub>4</sub>). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1992-1995.
- [82] Dobbs, D. A.; Vanhessche, K. P. M.; RautenStrauch, V. Ruthenium catalysts and their use in the asymmetric hydrogenation of weakly coordinating substrates. World Patent WO9852687, **1998** (Firmenich SA).
- [83] Browse, J. The power of mutants for investigating jasmonate biosynthesis and signaling. *Phytochemistry*, **2009**, *70*, 1539-1546.
- [85] Sembdner, G.; Parthier, B. The Biochemistry and the Physiological and Molecular Actions of Jasmonates. *Ann. Rev. Plant Physiol. and Plant Mol. Biol.* **1993**, *44*, 569-589.
- [86] Kim, E. H.; Kim, Y. S.; Park, S. H.; Koo, Y. J.; Choi, Y. D.; Chung, Y. Y.; Lee, Y. J.; Kim, J. K. Methyl Jasmonate Reduces Grain Yield by Mediating Stress Signals to Alter Spikelet Development in Rice. *Plant Physiol.* **2009**, *149*, 1751-1760.
- [87] Koda, Y. The Role of Jasmonic Acid and Related Compounds in the Regulation of Plant Development. *Int. Rev. Cytol.* **1992**, *135*, 155-199.
- [88] Weiler, E. W.; Albrecht, T.; Groth, B.; Xia, Z. Q.; Luxem, M.; Lib, H.; Andert, L.; Spengler, P. Evidence for the involvement of jasmonates and their octadecanoid precursors in the tendril coiling response of *Bryonia dioica*. *Phytochemistry*, **1993**, *32*, 591-600.
- [89] Xue, R.; Zhang, B. Increased Endogenous Methyl Jasmonate Altered Leaf and Root Development in Transgenic Soybean Plants. *J. Genet. Genomics*, **2007**, *34*, 339-346.
- [90] Mangas, S.; Bonfill, M.; Osuna, L.; Moyano, E.; Tortoriello, J.; Cusido, R. M.; Piñol, M. T.; Palazón, J. The effect of methyl jasmonate on triterpene and sterol metabolisms of *Centella asiatica*, *Ruscus aculeatus*, and *Galphimia glauca* cultured plants. *Phytochemistry*, **2006**, *67*, 2041-2049.
- [91] Park, J. H.; Halitschke, R.; Kim, H. B.; Baldwin, I. T.; Feldmann, K. A.; Feyereisen, R. A knock-out mutation in allene oxide synthase results in male sterility and defective wound signal transduction in *Arabidopsis* due to a block in Jasmonic acid biosynthesis. *Plant J.* **2002**, *31*, 1-12.
- [92] Von Malek, B.; van der Graaff, E.; Schneitz, K.; Keller, B. The *Arabidopsis* male-sterile mutant *dde2-2* is defective in the ALLENE OXIDE SYNTHASE gene encoding one of the key enzymes of the Jasmonic acid biosynthesis pathway. *Planta*, **2002**, *216*, 187-192.
- [93] Heil, M.; Ton, J. Long-distance signalling in plant defence. *Trends Plant Sci.*, **2007**, *13*, 264-272.

- [94] Truman, W.; Bennett, M. H.; Kubigsteltig, I.; Turnbull, C.; Grant, M. Arabidopsis systemic immunity uses conserved defense signalling pathways and is mediated by jasmonates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2007**, *104*, 1075-1080.
- [95] Browse, J. Jasmonate Passes Muster: A Receptor and Targets for the Defense Hormone. *Annu. Rev. Plant Biol.* **2009**, *60*, 183-205.
- [96] Cheong, J. J.; Choi, Y. D. Methyl jasmonate as a vital substance in plants. *TRENDS Genet.* **2003**, *19*, 409-413.
- [97] Howe, G. A.; Jander, G. Plant immunity to insect herbivores. *Annu. Rev. Plant Biol.* **2008**, *59*, 41-66.
- [98] McConn, M.; Creelman, R. A.; Bell, E.; Mullet, J. E.; Browse, J. Jasmonate is essential for insect defense in *Arabidopsis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1997**, *94*, 5473-5477.
- [99] Howe, G. A.; Lightner, J.; Browse, J. Ryan, C. A. An octadecanoid pathway mutant (JL5) of tomato is compromised in signalling for defense against insect attack. *Plant Cell*, **1996**, *8*, 2067-2077.
- [100] Thaler, J. S. Jasmonate-inducible plant defences cause increased parasitism of herbivores. *Nature*, **1999**, *399*, 686-688.
- [101] Koo, A. J. K.; Howe, G. A. The wound hormone jasmonate. *Phytochemistry*, **2009**, *70*, 1571-1580.
- [102] Thines, B.; Katsir, L.; Melotto, M.; Niu, Y.; Mandaokar, A.; Liu, G.; Nomura, K.; He, S. Y.; Howe, G. A.; Browse, J. JAZ repressor proteins are targets of the SCF<sup>COII</sup> complex during jasmonate signalling. *Nature*, **2007**, *448*, 661-665.
- [103] Chung, H. S.; Koo, A. J.; Gao, X.; Jayanty, S.; Thines, B.; Jones, A. D.; Howe, G. A. Regulation and function of *Arabidopsis* JASMONATE ZIM-domain genes in response to wounding and herbivory. *Plant Physiol.* **2008**, *146*, 952-964.
- [104] Suza, W. P.; Staswick, P. E. The role of JAR1 in Jasmonoyl-L-isoleucine production during *Arabidopsis* wound response. *Planta*, **2008**, *227*, 1221-1232.
- [105] Zadra, C.; Borgogni, A.; Marucchini, C. Quantification of Jasmonic Acid by SPME in Tomato Plants Stressed by Ozone. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 9317-9321.
- [106] Jubany-Marí, T.; Prinsen, E.; Munné-Boscha, S.; Alegre, L. The timing of methyl jasmonate, hydrogen peroxide and ascorbate accumulation during water deficit and subsequent recovery in the Mediterranean shrub *Cistus albidus* L. *Environ. Exp. Bot.* **2010**, *69*, 47-55.
- [107] Chung, H. S.; Niu, Y.; Browse, J.; Howe, G. A. Top hits in contemporary JAZ: An update on jasmonate signaling. *Phytochemistry*, **2009**, *70*, 1547-1559.

- [108] Wasternack, C.; Kombrink, E. Jasmonates: Structural Requirements for Lipid-Derived Signals Active in Plant Stress Responses and Development. *ACS Chem. Biol.* **2009**, *5*, 63-77.
- [109] Chini, A.; Marta Boter, M.; Solano, R. Plant oxylipins: COI1/JAZs/MYC2 as the core jasmonic acid-signalling module. *FEBS J.* **2009**, *276*, 4682-4692.
- [110] Sheard, L. B.; Tan, X.; Withers, J.; Ben-Nissan, G. B.; Hinds, T. R.; Kobayashi, Y.; Hsu, F. F.; Browse, J.; He, S. Y.; Rizo, J.; Howe, G. A.; Zheng, N. Jasmonate perception by inositol-phosphate-potentiated COI1-JAZ co-receptor. *Nature*, **2010**, *468*, 400-405.
- [111] Farmer, E. E.; Ryan, C. A. Interplant communication: Airborne methyl jasmonate induces synthesis of proteinase inhibitors in plant leaves. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1990**, *87*, 7713-7716.
- [112] Heil, M.; Ton, J. Long-distance signalling in plant defence. *Trends Plant Sci.* **2008**, *13*, 264-272.
- [113] Miersch, O.; Kramell, R.; Parthier, B.; Wasternack, C. Structure-activity relations of substituted, deleted or stereospecifically altered jasmonic acid in gene expression of barley leaves. *Phytochemistry*, **1999**, *50*, 353-361.
- [114] Wasternack, C. Jasmonates: An Update on Biosynthesis, Signal Transduction and Action in Plant Stress Response, Growth and Development. *Ann. Bot.* **2007**, *100*, 681-697.
- [115] Wiesemeier, T.; Jahn, K.; Pohnert, G. No Evidence for the Induction of Brown Algal Chemical Defense by the phytohormones Jasmonic Acid and Methyl Jasmonate. *J. Chem. Ecol.* **2008**, *34*, 1523-1531.
- [116] Bouarab, K.; Adas, F.; Gaquerel, E.; Kloareg, B.; Salaün, J. P.; Potin, P. The innate Immunity of a Marine Red Alga Involves Oxylipins from Both the Eicosanoid and Octadecanoid pathways. *Plant Physiol.* **2004**, *135*, 1-11.
- [117] Czerpak, R.; Piotrowska, A.; Szulecka, K. Jasmonic acid affects changes in the growth and some components content in alga *Chlorella vulgaris*. *Acta Physiol. Plant.* **2006**, *28*, 195-203.
- [118] Poulev, A.; O'Neal, J. M.; Logendra, S.; Pouleva, R. B.; Timeva, V.; Garvey, A. S.; Gleba, D.; Jenkins, I. S.; Halpern, B. T.; Kneer, R.; Cragg, G. M.; Raskin, I. Elicitation, a New Window into Plant Chemodiversity and Phytochemical Drug Discovery. *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 2542-2547.
- [119] Sabater-Jara, A. B.; Almagro, L.; Belchí-Navarro, S.; Ferrer, M. A.; Barceló, A. R. Pedreño, M. A. Induction of sesquiterpenes, phytoesterols and extracellular pathogenesis-related proteins in elicited cell cultures of *Capsicum anuum*. *J. Plant Physiol.* **2010**, *167*, 1273-1281.

- [120] Arnold, T. M.; Targett, N. M.; Tanner, C. E.; Hatch, W. I.; Ferrari, K. E. Evidence for methyl jasmonate-induced phlorotannin production in *Fucus Vesiculosus* (Phaeophyceae). *J. Phycol.* **2001**, *37*, 1026-1029.
- [121] Lu, Y.; Jiang, P.; Liu, S.; Gan, Q.; Cui, H.; Qin, S. Methyl jasmonate- or gibberellins A3-induced astaxanthin accumulation is associated with up-regulation of transcription of b-carotene ketolase genes (bkts) in microalga *Haematococcus pluvialis*. *Bioresource Technol.* **2010**, *101*, 6468-64740.
- [122] Jaulneau, V.; Lafitte, C.; Jacquet, C.; Fournier, S.; Salamagne, S.; Briand, X.; Esquerré-Tugayé, M. T.; Dumas, B. Ulvan, a Sulfated Polysaccharide from Green Algae, Activates Plant Immunity through the Jasmonic Acid Signaling Pathway. *J. Biomed. Biotech.* **2010**, *2010*, 11 pages.
- [123] Liang, Y. S.; Choi, Y. H.; Kim, H. K.; Linthorst, H. J. M.; Verpoorte, R. Metabolomics analysis of methyl jasmonate treated *Brassica rapa* leaves by 2-dimensional NMR spectroscopy. *Phytochemistry*, **2006**, *67*, 2503-2511.
- [124] Widarto, H. T.; Van Der Meijden, E.; Lefeber, A. W. M.; Erkelens, C.; Kim, H. K.; Choi, Y. H.; Verpoorte, R. Metabolomic Differentiation of *Brassica rapa* Following Herbivory by Different Insect Instars using Two-Dimensional Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *J. Chem. Ecol.* **2006**, *32*, 2417-2428.
- [125] Sakunphueak, A.; Panichayupakaranant, P. Increased production of naphthoquinones in *Impatiens balsamina* root culture by elicitation with methyl jasmonate. *Bioresour. Technol.* **2010**, *101*, 8777-8783.
- [126] Ren, A.; Qin, L.; Shi, L.; Dong, X.; Mu, D. S.; Li, Y. X.; Zhao, M. W. Methyl jasmonate induces ganoderic acid biosynthesis in the basidiomycetous fungus *Ganoderma lucidum*. *Bioresour. Technol.* **2010**, *101*, 6785-6790.
- [127] Phisalaphong, M.; Linden, J. C. Kinetic Studies of Paclitaxel Production by *Taxus Canadensis* Cultures in Batch and Semicontinuous with Total Cell Recycle. *Biotechnol. Prog.* **1999**, *15*, 1072-1077.
- [128] Yu, L. J.; Lan, W. Z.; Qin, W. M.; Xu, H. B. High stable production of taxol in elicited synchronous cultures of *Taxus Chinensis* cells. *Process Biochem.* **2002**, *38*, 207-210.
- [129] Bai, J.; Ito, N. Sakai, J.; Kitabatake, M.; Fujisawa, H.; Bai, L.; Dai, J.; Zhang, S.; Hirose, K.; Tomida, A.; Tsuruo, T.; Ando, M. Taxoids and Abietanes from Callus Cultures of *Taxus Cuspidata*. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 497-501.
- [130] Yukimune, Y.; Tabata, H.; Higashi, Y.; Hara, Y. Methyl jasmonate-induced overproduction of paclitaxel and baccatin III in *Taxus* cell suspension cultures. *Nature Biotechnol.* **1996**, *14*, 1129-1132.

- [131] Yukimune, Y.; Hara, Y.; Nomura, E.; Seto, H.; Yoshida S.; The Configuration of Methyl Jasmonate Affects Paclitaxel and Baccatin III Production in *Taxus* Cells. *Phytochemistry*. **2000**, *54*, 13-17.
- [132] Jourdain, A.; Martinou, J. C. Mitochondrial outer-membrane permeabilization and remodelling in apoptosis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2009**, *41*, 1884-1889.
- [133] Suen, D. F.; Norris, K. L.; Youle, R. J. Mitochondrial dynamics and apoptosis. *Genes Dev.* **2010**, *22*, 1577-1590.
- [134] Marone, R.; Cmiljanovic, V.; Giese, B.; Wymann, M. P. Targeting phosphoinositide-3-kinase: moving towards therapy. *Biochim. Biophys. Acta*, **2008**, *1784*, 159-185.
- [135] Wymann, M. P.; Marone, R. Phosphoinositide-3-kinase in disease: timing, location, and scaffolding. *Curr. Opin. Cell Biol.* **2005**, *17*, 141-149.
- [136] Stiles, B. L. PI-3-K and AKT: Onto the Mitochondria. *Adv. Drug Deliver. Rev.* **2009**, *61*, 1276-1282.
- [137] Ingley, E.; Hemmings, B. A. Pleckstrin homology (PH) domains in signal transduction. *J. Cell. Biochem.* **1994**, *56*, 436-443.
- [138] Alessi, D. R.; Andjelkovic, M.; Caudwell, B.; Cron, P.; Morrice, N.; Cohen, P.; Hemmings, B. A. Mechanism of activation of protein kinase B by insulin and IGF-1. *EMBO J.* **1996**, *15*, 6541-6551.
- [139] Kok, K.; Geering, B.; Vanhaesebroeck, B. Regulation of phosphoinositide 3-kinase expression in health and disease. *Trends Biochem. Sci.* **2009**, *34*, 115-127.
- [140] Chowshury, I.; Tharakan, B.; Bhat, G. K. Current concepts in apoptosis: the physiological suicide program revisited. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2009**, *41*, 757-761.
- [141] Robey, R. B.; Hay, N. Is Akt the “Warburg kinase”? –Akt-energy metabolism interactions and oncogenesis. *Semin. Cancer Biol.* **2009**, *19*, 25-31.
- [142] Seva, C.  $\beta$ -catenin : its key-role in the development of colorectal cancer. *Hépatogastro.* **2001**, *8*, 149-154.
- [143] Dos D. Sarbassov, D. D.; Guertin, D. A.; Ali, S. M.; Sabatini, D. M. Phosphorylation and Regulation of Akt/PKB by the Rictor-mTOR Complex. *Science*, **2005**, *307*, 1098-1101.
- [144] Maiese, K.; Chong, Z. Z.; Shang, Y. C.; Hou, J. A “FOXO” in Sight: Targeting Foxo Proteins from Conception to Cancer. *Med. Res. Rev.* **2009**, *29*, 395-418.
- [145] Maiese, K.; Chong, Z. Z.; Shang, Y. C. OutFOXOing disease and disability: The therapeutic potential of targeting FoxO proteins. *Trends Mol. Med.* **2008**, *14*, 219-227.

- [146] Greer, E.; Brunet, A. FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression. *Oncogene*, **2005**, *24*, 7410-7425.
- [147] Ashcroft, M.; Ludwig, R. L.; Woods, D. B.; Copeland, T. D.; Weber, H. O.; MacRae, E. J.; Vousden, K. H. Phosphorylation of HDM2 by Akt. *Oncogene*, **2002**, *21*, 1955-1962.
- [148] Vousden, K. H.; Ryan, K. M. P53 and metabolism. *Nature Rev. Cancer*, **2009**, *9*, 691-700.
- [149] Skommer, J.; Wlodkowic, D.; Deptala, A. Larger than life: mitochondria and the Bcl-2 family. *Leuk. Res.* **2007**, *31*, 277-286.
- [150] Gardai, S. J.; Hildeman, D. A.; Frankel S. K.; Whitlock, B. B.; Frasch, S. C.; Borregaard N.; Marrack, P.; Bratton, D. L.; Henson, P. M. Phosphorylation of Bax Ser184 by Akt regulates its activity and apoptosis in neutrophils. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 21085-21095.
- [151] Yamaguchi, H.; Wang, H. G. The protein kinase PKB/Akt regulates cell survival and apoptosis by inhibiting Bax conformational change. *Oncogene*, **2001**, *20*, 7779-7786.
- [152] Pavlov, E. V.; Priault, M.; Pietkiewicz, D.; Cheng, E. H.; Antonsson, B.; Manon, S.; Korsmeyer, S. J.; Mannella, C. A.; Kinnally, K. W. A novel, high conductance channel of mitochondria linked to apoptosis in mammalian cells and Bax expression in yeast. *J. Cell Biol.* **2001**, *155*, 725-731.
- [153] Tomasello, F.; Messina, A.; Lartigue, L.; Schembri, L.; Medine, C.; Reina, S.; Thoraval, D.; Crouzet, M.; Ichas, F.; De Pinto, V.; De Giorgi, F. Outer membrane VDAC1 controls permeability transition of the inner mitochondrial membrane *in cellulo* during stress-induced apoptosis. *Cell Res.* **2009**, *19*, 1363-1376.
- [154] De Pinto, V.; Reina, S.; Guarino, F.; Messina, A. Structure of the voltage dependent anion channel: state of the art. *J. Bioenerg. Biomembr.* **2008**, *40*, 139-147.
- [155] Fadeel, B.; Ottosson, A.; Pervaiz, S. Big wheel keeps on turning: apoptosome regulation and its role in chemoresistance. *Cell Death Differ.* **2008**, *15*, 443-452.
- [156] Peixoto, P. M.; Ryu, S. Y.; Kinnally, K. W. Mitochondrial ion channels as therapeutic targets. *FEBS Lett.* **2010**, *584*, 2142-2152.
- [157] Dejean, L. M.; Martinez-Caballero, S.; Guo, L.; Hughes, C.; Teijido, O.; Ducret, T.; Ichas, F.; Korsmeyer, S. J.; Antonsson, B.; Jonas, E. A.; Kinnally, K. W. Oligomeric Bax is a component of the putative cytochrome c release channel MAC, mitochondrial apoptosis-induced channel. *Mol. Biol. Cell*, **2005**, *16*, 2424-2432.
- [158] Singh, K. K.; Ayyasamy, V.; Owens, K. M.; Koul, M. S.; Vujcic, M. Mutations in mitochondrial DNA polymerase- $\gamma$  promote breast tumorigenesis. *J. Hum. Gen.* **2009**, *54*, 516-524.

- [159] Lu, J.; Sharma, L. K.; Bai, Y. Implications of mitochondrial DNA mutations and mitochondrial dysfunction in tumorigenesis. *Cell Res.* **2009**, *19*, 802-815.
- [160] Zhou, B. P.; Hu, M. C. T.; Miller, S. A.; Yu, Z.; Xia, W.; Lin, S. Y.; Hung, M. C. *HER-2/neu* Blocks Tumor Necrosis Factor-induced Apoptosis via the Akt/NF- $\kappa$ B Pathway. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 8027-7031.
- [161] Glynn, R.W.; Miller, N.; Kerin, M. J. 17q12-21 – The pursuit of targeted therapy in breast cancer. *Cancer Treat. Rev.* **2010**, *36*, 224-229.
- [162] Warburg, O. On the origin of the cancer cell. *Science*, **1956**, *123*, 309-314.
- [163] Pedersen, P. L. Warburg, me and Hexokinase 2: Multiple discoveries of key molecular events underlying one of cancers' most common phenotype, the "Warburg Effect", i.e., elevated glycolysis in the presence of oxygen. *J. Bioenerg. Biomembr.* **2007**, *39*, 211-222.
- [164] Gogvadze, V.; Zhitovsky, B.; Orrenius, S. The Warburg and mitochondrial stability in cancer cells. *Mol. Aspects Med.* **2010**, *31*, 60-74.
- [165] Kim, J. W.; Tchernyshyov, I.; Semenza, G. L.; Dang, C.V. HIF-1 mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab.* **2006**, *3*, 177-185.
- [166] Papandreou, I.; Cairns, R. A.; Fontana, L.; Lim, A. L.; Denko, N. C. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption. *Cell Metab.* **2006**, *3*, 187-197.
- [167] Rankin, E. B.; Giaccia, A. J. The role of hypoxia-inducible factors in tumorigenesis. *Cell Death Differ.* **2008**, *15*, 678-685.
- [168] Middleton, R. J. hexokinases and glucokinases. *Biochem. Soc. Trans.* **1990**, *18*, 180-183.
- [169] Robey, R. B.; Hay, N. Mitochondrial hexokinases, novel mediators of the anti-apoptotic effects of growth factors and Akt. *Oncogene*, **2006**, *25*, 4683-4696.
- [170] Zhivotovsky, B.; Galluzi, L.; Kepp, O.; Kroemer. Adenine nucleotide translocase: a component of the phylogenetically conserved cell death machinery. *Cell Death Diff.* **2009**, *16*, 1419-1425.
- [171] Flescher, E. Jasmonates – a new family of anti-cancer drugs. *Anti-Cancer Drugs.* **2005**, *16*, 911-916.
- [172] Goldin, N.; Arzoin, L.; Heyfets, A.; Israelson, A.; Zaslavsky, Z.; Bravman, T.; Bronner, V.; Notcovich, A.; Shoshan-Barmatz, V.; Flescher, E. Methyl jasmonate binds to and detaches mitochondria-bound hexokinase. *Oncogene*, **2008**, *27*, 4636-4643.

- [173] Galluzzi, L.; Kepp, O.; Tajeddine, N.; Kroemer, G. Disruption of the hexokinase-VDAC complex for tumor therapy. *Oncogene*, **2008**, *27*, 4633-4635.
- [174] Biasutto, L.; dong, L. F.; Zoratti, M.; Neuzil, J. Mitochondrially targeted anti-cancer agents. *Mitochondrion*, **2010**. doi: 10.1016/j.mito.2010.06.004
- [175] Kobori, M.; Shinmoto, H.; Tsushida, T.; Shinohara, K. Phoretin-induced apoptosis in B16 melanoma 4A5 cells by inhibition of glucose transmembrane transport. *Cancer Lett.* **1997**, *119*, 207-212.
- [176] Wu, C. H., ho, Y. S.; Tsai, C. Y.; Wang, Y. J.; Tseng, H.; Wei, P. L.; Lee, C. H.; Liu, R. S.; Lin, S. Y. *In vitro* and *in vivo* study of phloretin-induced apoptosis in human liver cancer cells involving inhibition of type II glucose transporter. *Int. J. Cancer*, **2009**, *124*, 2210-2219.
- [177] Mackrill, J. J. Ryanodine receptor calcium channels and their partners as drug targets. *Biochem. Pharmacol.* **2010**, *79*, 1535-1543.
- [178] Daniel, P. T.; Koert, U.; Schuppan, J. Apoptolidin: induction of apoptosis by a natural product. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 872-893.
- [179] Bonnet, S.; Archer, S. L.; Allalunis-Turner, J.; Haromy, A.; Beaulieu, C.; Thompson, R.; Lee, C. T.; Lopaschuk, G. D.; Puttagunta, L.; Bonnet, S.; Harry, G.; Hashimoto, K.; Porter, C. J.; Andrade, M. A.; Thebaud, B.; Michelakis, E. D. A Mitochondria-K<sup>+</sup> Channel Axis Is Suppressed in Cancer and Its Normalization Promotes Apoptosis and Inhibits Cancer Growth. *Cancer Cell*, **2007**, *11*, 37-51.
- [180] Pelicano, H.; Martin, DS. ; Xu, R-H. ; Huang, P. Glycolysis inhibition for anticancer treatment. *Oncogene*, **2006**, *25*, 4633-4646.
- [181] Kang, H. T.; Hwang, E. S. 2-Deoxyglucose: An anticancer and antiviral therapeutic, but not any more a low glucose mimetic. *Life Sci.* **2006**, *78*, 1392-1399.
- [182] Ben Sahra, I.; Laurent, K.; Guiliano, S.; Larbret, F.; Ponzio, G.; Gounon, P.; Le Marchand-Brustel, Y.; Giorgetti-Peraldi, S.; Cormont, M.; Bertolotto, C.; Deckert, M.; Auberger, P.; Tanti, J. F.; Bost, F. Targeting Cancer Cell Metabolism: The Combination of Metformin and 2-Deoxyglucose Induces p53-Dependent Apoptosis in Prostate Cancer Cells. *Cancer Res.* **2010**, *70*, 2465-2475.
- [183] Geschwind, J. F.; Ko, Y. H.; Torbenson, M. S.; Magee, C.; Pedersen, P. L. Novel therapy for liver cancer: direct intraarterial injection of a potent inhibitor of ATP production. *Cancer Res.* **2002**, *62*, 3909-3913.
- [184] Ishii, Y.; Kiyota, H.; Sakai, S.; Honma, Y. Induction of differentiation of human myeloid leukemia cells by jasmonates, plant hormones. *Leukemia*, **2004**, *18*, 1413-1419.

- [185] Ho, S. Y.; Kim, J. H.; Park, M. J.; Kim, S. M.; Yoon, C.S.; Joo, Y. M.; Park, J. S.; Han, S. I.; Park, H. G.; Kang, H. S. Induction of heat shock protein 72 in C6 glioma cells by methyl jasmonate through ROS-dependent heat shock factor 1 activation. *Int. J. Mol. Med.* **2005**, *16*, 833-839.
- [186] Tong, Q. S.; Jiang, G. S.; Zheng, L. D.; Tang, S. T.; Cai, J. B.; Liu, Y.; Zeng, F. Q.; Dong, J. H. Methyl jasmonate downregulates expression of proliferating cell nuclear antigen and induces apoptosis in human neuroblastoma cell lines. *Anticancer Drugs*, **2008**, *19*, 573-581.
- [187] Tong, Q. S.; Jiang, G. S.; Zheng, L. D.; Tang, S. T.; Cai, J. B.; Liu, Y.; Zeng, F. Q.; Dong, J. H. Natural jasmonates of different structures suppress the growth of human neuroblastoma cell line SH-SY5Y and its mechanisms. *Acta Pharmacol. Sin.* **2008**, *29*, 861-869.
- [188] Copeland Jr., R. L.; Das, J. R.; Bakare, O.; Enwerem, N .M.; Berthe, S.; Hillaire, K.; White, D.; Beyene, D.; Kassim, O. O.; Kanaan, Y. M. Cytotoxicity of 2,3-dichloro-5,8-dimethoxy-1,4-naphtoquinone in androgen-dependent and -independent prostate cancer cell lines. *Anticancer Res.* **2007**, *27*, 1537-1546.
- [189] Yeruva, L.; Pierre, K. J.; Bathina, M.; Elegbede, A.; Carper, S. W. Delayed cytotoxic effects of methyl jasmonate and cis-jasmone induced apoptosis in prostate cancer cells. *Cancer Invest.* **2008**, *26*, 890-899.
- [190] Yeruva, L.; Elegbede, A.; Carper, S. W. Methyl jasmonate decreases membrane fluidity and induces apoptosis through tumor necrosis factor receptor 1 in breast cancer cells. *Anticancer Drugs*, **2008**, *19*, 766-776.
- [191] Kniazhanski, T.; Jackman, A.; Heyfets, A.; Gonen, P.; Flescher, E.; Sherman, L. Methyl jasmonate induces cell death with mixed characteristics of apoptosis and necrosis in cervical cancer cells. *Cancer Lett.* **2008**, *271*, 34-46.
- [192] Yeruva, L.; Pierre, K. J.; Carper, S. W. ; Elegbede, J. A. ; Toy, B. J. ; Wang, R. C. Jasmonates induce apoptosis and cell cycle arrest in non-small cell lung cancer lines. *Exp. Lung Res.* **2006**, *32*, 499-516.
- [193] Ofer, K.; Gold, D.; Flescher, E. Methyl jasmonate induces cell cycle block and cell death in the amitochondriate parasite *Trichomonas Vaginalis*. *Int. J. Parasitol.* **2008**, *38*, 959-968.
- [194] Heyfets, A.; Flescher, E. Cooperative cytotoxicity of methyl jasmonate with anti-cancer drugs and 2-deoxy-D-glucose. *Cancer Lett.* **2007**, *250*, 300-310.
- [195] Reischer, D.; Heyfets, A.; Shimony, S.; Nordenberg, J.; Kashman, Y.; Flescher, E. Effects of natural and novel synthetic jasmonates in experimental metastatic melanoma. *Br. J. Pharmacol.* **2007**, *150*, 738-749.
- [197] Sisido, K.; Kurozumi, S.; Utimoto, K. Synthesis of Methyl *dl*-Jasmonate. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2661-2664.

- [198] Büchi, G.; Egger, B. A new Synthesis of Cyclopentenones. Methyl Jasmonate and Jasmone. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2021-2023.
- [199] Näf, F.; Decorzant, R. An Efficient Synthesis of Methyl ( $\pm$ )-Jasmonate and (*Z*)-Jasmone. *Helv. Chim. Acta*, **1978**, *61*, 2524-2529.
- [200] Kataoka, H.; Yamada, T.; Goto, K.; Tsuji, J. An efficient synthetic method of ( $\pm$ )-methyl jasmonate. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 4107-4112.
- [201] Luo, F. T.; Negishi, E. I. Palladium-catalyzed allylation of lithium 3-alkenyl-1-cyclopentenolates-triethylborane and its application to a selective synthesis of methyl (*Z*)-jasmonate. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2177-2180.
- [202] Chapuis, C.; Cantatore, C.; de Saint Laumer, J. Y.; An Expeditious Synthesis of Methyl Jasmonate. *Helv. Chim. Acta*, **2006**, *89*, 1258-1264.
- [203] Quinkert, G.; Adam, F.; Dürner, G. Asymmetric Synthesis of Methyl Jasmonate. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 856.
- [204] Posner, G. H.; Asirvatham, E. A short Asymmetric Synthesis of Natural ( $-$ )-methyl jasmonate. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2589-2591.
- [205] Sarkar, T. K.; Ghorai, B. K.; Nandy, S. K.; Mekherjee, B.; Banerji, A. Stereochemical control over Three Contiguous Stereogenic Centers in the Intramolecular Ene Reaction of Activated 1,6-Dienes. Application to the Synthesis of the ( $\pm$ )-Methyl Curcubate and ( $\pm$ )-Methyl Jasmonate. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6006-6011.
- [206] Cheng, X.-C.; Varoglu, M.; Abrell, L.; Crews, P.; Lobkovsky, E.; Clardy, J. Chloriolins A-C, Chlorinated Sesquiterpenes Produced by Fungal Cultures Separated from a Jaspis Marine Sponge. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6344-6348.
- [207] Sarkar, T. K.; Mukherjee, B.; Ghosh, S. K. An Enantiospecific Synthesis of (+)-Methyl Epijasmonate and ( $-$ )-Methyl Cucurbate from L-Glutamic acid. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 3243-3254.
- [208] Hailes, H. C.; Isaac, B.; Javid, H. Synthesis of methyl epijasmonate and *cis*-3-(2-oxopropyl)-2-(pent-2*Z*-enyl)-cyclopentan-1-one. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 10329-10333.
- [209] Roth, G. J.; Kirschbaum, S.; Bestmann, H. J. Enantioselective Synthesis of ( $-$ )-Methyl Jasmonate and (+)-Methyl Epijasmonate. *Synlett.* **1997**, 618.
- [210] Donnoli, I. M.; Scafato, P.; Nardiello, M.; Casarini, D.; Giorgio, E.; Rosini, C. Enantioselective synthesis and absolute stereochemistry of both the enantiomers of *trans*-magnolione, a fragrance structurally related to *trans*-methyl jasmonate. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 4975-4981.

- [211] Helmchen, G.; Goeke, A.; Gilbert, L.; Urmann, M.; Jürgen, F. Building Blocks for the Synthesis of Enantiomerically Pure Jasmonoids: Synthesis of (+)-Methyl Epijasmonate. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 1024-1025.
- [212] Kitahara, T.; Nishi, T.; Mori, K. Synthesis of both the enantiomers of methyl jasmonate. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 6999-7006.
- [213] Grieco, P. A. Cyclopentenones. An Efficient Synthesis of *cis*-Jasmone. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2363-2364.
- [214] Nakamura, Y.; Miyatake, R.; Matsubara, A.; Kiyota, H.; Ueda, M. Enantio-differential approach to identify the target cell for glucosyl jasmonate-type leaf-closing factor, by using fluorescence-labeled probe compounds. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 8805-8813.
- [215] Fehr C.; Galindo, J. A New Variant of the Claisen Rearrangement from Malonate-Derived Allylic Trimethylsilyl Ketene Acetals: Efficient, Highly Enantio- and Diastereoselective Syntheses of (+)-Methyl Dihydroepijasmonate and (+)-methyl Epijasmonate. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 569-573.
- [216] Suzuki, K.; Inomata, K.; Endo, Y. Enantiocontrolled Synthesis of Jasmonate via Tandem Retro-Diels–Alder–Ene Reaction Activated by a Silyl Substituent. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 409-411.
- [217] Taapken, T.; Blechert, S.; Weiler, E. W.; Zenk, M. H. Stereoselective Synthesis of 7-Substituted Jasmonic Acid Derivatives and Investigation of their Biological Activity. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1994**, *11*, 1439-1442.
- [218] Torii, S.; Tanaka, H. syntheses of Methyl *dl*-Jasmonate and Methyl *dl*-2-Epijasmonate. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 462-465.
- [219] Schaus, S. E.; Brandes, B. D. ; Larrow, J. F. ; Tokunaga, M. ; Hansen, K. B. ; Gould, A. E. ; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. Highly Selective Hydrolytic Kinetic Resolution of Terminal Epoxides Catalyzed by Chiral (salen)Co<sup>III</sup> Complexes. Practical Synthesis of Enantioenriched Terminal Epoxides and 1,2-Diols. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307-1315.
- [220] White, D. E.; Jacobsen, E. N. New oligomeric catalyst for the hydrolytic kinetic resolution of terminal epoxides under solvent-free conditions. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 3633-3638.
- [221] Ready, J. M.; Jacobsen, E. N. A Practical Oligomeric [(salen)Co] Catalyst for Asymmetric Epoxide Ring-Opening Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1374-1377.
- [222] Peukert, S.; Jacobsen, E. N. Enantioselective Parallel Synthesis Using Polymer-Supported Chiral Co(Salen) Complexes. *Org Lett.* **1999**, *1*, 1245-1248.

- [223] Annis, D. A.; Jacobsen, E. N. Polymer-Supported Chiral Co(Salen) Complexes: Synthetic Applications and Mechanistic Investigations in the Hydrolytic Kinetic Resolution of Terminal Epoxides. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4147-4154.
- [224] Bukowska, A.; Bukowski, W. Synthesis Co(salen) complexes immobilized onto the HEMA-resin and their catalytic activity in the reaction of epoxides with carboxylic acids. *React. Funct. Polym.* **2008**, *68*, 657-670.
- [225] Lu, X.-B.; Liang, B.; Zhang, Y.-J.; Tian, Y.-Z.; Wang, Y.-M.; Bai, C.-X.; Wang, H.; Rong Zhang, R. Asymmetric Catalysis with CO<sub>2</sub>: Direct Synthesis of Optically Active Propylene Carbonate from Racemic Epoxides. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3732-3733.
- [226] Renehan, M. F.; Schanz, H. J.; McGarrigle, E. M.; Dalton, C. T.; Daly, A. M.; Gilheany, D. G. Unsymmetrical chiral salen Schiff base ligands Synthesis and use in metal-based asymmetric epoxidation reactions. *J. Mol. Catal. A*, **2005**, *231*, 205-220.
- [227] Daly, A. M.; Renehan, M. F.; Gilheany, D. G. High Enantioselectivities in an (E)-Alkene Epoxidation by Catalytically Active Chromium Salen complexes. Insight into the Catalytic Cycle. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 663-666.
- [228] Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. Enantioselective Addition of Hydrogen Cyanide to Imines Catalyzed by a Chiral (salen)Al(III) Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5315-5316.
- [229] Cozzi, P. G. Enantioselective Alkynylation of Ketones Catalyzed by Zn(Salen) Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2895-2898.
- [230] Chatterjee, A.; Bennur, T. H.; Joshi, N. N. Truly Catalytic and Enantioselective Pinacol Coupling of Aryl Aldehydes Mediated by Chiral Ti (III) Complexes. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5668-5671.
- [231] Miller, J. A.; Jin, W.; Nguyen, S. T. An Efficient and Highly Enantio- and Diastereoselective Cyclopropanation of Olefins Catalyzed by Schiff-Base Ruthenium (II) Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2953-2956.
- [232] Zhang, W.; Jacobsen, E. N. Asymmetric Olefin Epoxidation with Sodium Hypochlorite Catalyzed by Easily Prepared Chiral Mn(III) Salen Complexes, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2296-2298.
- [233] Sun, Y.; Tang, N. Enantioselective epoxidation of olefins catalyzed by chiral dimeric and partially water-soluble monomeric salen-Mn(III) complexes in the presence of novel co-catalysts. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *255*, 171-179.
- [234] Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A.R.; Ecker, J.R.; Deng, L. Highly Enantioselective Epoxidation Catalysts Derived from 1,2-Diaminocyclohexane, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-7064.

- [235] Nicolaou, K. C.; Sun, Y. -P; Guduru, R.; Banerji, B.; Chen, D. Y. -K, Total Synthesis of the Originally Proposed and Revised Structures of Palmerolide A and Isomers Thereof. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3633-3644.
- [236] Jacobsen, E. N. Asymmetric Catalysis of Epoxide Ring-Opening Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421-431.
- [237] Berkessel, A.; Brandenburg, M. Catalytic Asymmetric Addition of Carbon Dioxide to Propylene Oxide with Unprecedented Enantioselectivity. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4401-4404.
- [238] Schauss, S. E.; Brånalt, J.; Jacobsen, E. N. Asymmetric Hetero-Diels-Alder Reactions Catalyzed by Chiral (Salen)Chromium (III) Complexes. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 403-405.
- [239] Loy, R. N.; Jacobsen, E. N. Enantioselective Intramolecular Openings of Oxetanes Catalyzed by (salen)Co(III) Complexes: Access to Enantioenriched Tetrahydrofurans. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2786-2787.
- [240] Wu, M. H.; Hansen, K. B.; Jacobsen, E. N. Regio- and Enantioselective Cyclization of Epoxy Alcohols catalyzed by a [Co<sup>III</sup>(salen)] complex. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2012-2014.
- [241] Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Melchiorre, P.; Umani-Ronchi, A. The First Catalytic Enantioselective Nozaki-Hiyama Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3357-3359.
- [242] Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Melchiorre, P.; Morganti, S.; Umani-Ronchi, A. Cr(Salen)-Catalyzed Addition of 1,3-Dichloropropene to Aromatic Aldehydes. A Simple Access to Optically Active Vinyl Epoxides. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1153-1155.
- [243] Hodgson, D. M.; Galano, J. M.; Christlieb, M. Synthesis of ( $\alpha$ )-xialenon A by enantioselective  $\alpha$ -deprotonation rearrangement of a *meso*-epoxide. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 9719-9728.
- [244] Jacobsen E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng L. Highly enantioselective epoxidation catalysts derived from 1,2-diaminocyclohexane. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-7064.
- [245] Hansen, K. B.; Leighton, J. L.; Jacobsen, E. N. On the Mechanism of Asymmetric Nucleophilic Ring-Opening of epoxides Catalyzed by (Salen)Cr<sup>III</sup> Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10924-10925.
- [246] Nishikori, H.; Ohta, C.; Katsuki, T. Enantioselective Epoxidation of Conjugated trans-Olefins with (Salen)manganese(III) Complexes as Catalysts. *Synlett.* **2000**, 1557-1560.
- [247] Pospisil, P. J.; Carsten, D. H.; Jacobsen, E. N. X-Ray Structural Studies of Highly Enantioselective Mn(salen) Epoxidation Catalysts. *Chem.-Eur. J.* **1996**, *2*, 974-980.

- [248] Hamada, T.; Fukuda, T.; Imanishi, H.; Katsuki, T. Mechanism of one oxygen atom transfer from oxo (salen) manganese(V) complex to olefins. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 515-530.
- [249] Kürti, L.; Blewett, M. M.; Corey, E. J. Origin of Enantioselectivity in the Jacobsen Epoxidation of Olefins. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4592-4595.
- [250] Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. Purification of Laboratory Chemicals. **2003**, Fifth Edition, Editions BUTTERWORTH-HEINEMANN-ELSEVIER, 618 pages.
- [251] Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. Titration of alkyllithiums with a simple reagent to blue endpoint. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *542*, 281-183.
- [252] Horikawa, T.; Norimine, Y.; Tanaka, M.; Sakai, K.; Suemune, H. Synthesis of Optically Active Bicyclo[3.3.0]octane Skeleton Using Transannular Reaction. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 17-21.
- [253] Lee, D.; Choi, Y. K.; Kim, M. J. Enhancing the enantioselectivity of lipase in transesterification by substrate matching: an enzyme memory based approach. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2553-2555.
- [254] Ema, T.; Kageyama, M.; Korenaga, T.; Sakai, T. Highly enantioselective lipase-catalyzed reactions at high temperatures up to 120°C in organic solvent. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 3943-3947.
- [255] Vallikivi, I.; Lille, Ü.; Lookene, A.; Metsala, A.; Sikk, P.; Tõugu, V.; Vija, H.; Villo, L.; Parve, O. Lipase action on some non-triglyceride substrates. *J. Mol. Catal. B-Enzym.* **2003**, *22*, 279-298.
- [256] Ghanem, A. Trends in lipase-catalyzed asymmetric access to enantiomerically pure/enriched compounds. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1721-1754.
- [257] De Souza, R. O. M. A.; Antunes, O. A. C.; Kroutil, W.; Kappe, C. O. Kinetic Resolution of *rac*-1-Phenylethanol with Immobilized Lipases : A Critical Comparison of Microwave and Conventional Heating Protocols. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6157-6162.
- [258] Kocieński, P. J. Protecting groups. **2005**, 3rd Edition, Editions Georg Thieme Verlag, 679 pages.
- [259] Domingo, V.; Silva, L.; Diéguez, H. R.; Arteaga, J. F.; Quílez del Moral, J. F.; Barrero, A. F. Enantioselective Total Synthesis of the Potent Anti-inflammatory (+)-Myrrhanol A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6151-6156.
- [260] McDonald, F. E.; Reddy, K. S.; Díaz, Y. Stereoselective Glycosylations of a Family of 6-Deoxy-1,2-glycals Generated by Catalytic Alkynol Cycloisomerization. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4304-4309.

- [261] Djadchenko, M. A.; Pivnitsky, K. K.; Theil, F.; Schick, H. Enzymes in organic synthesis. Part 3. Synthesis of enantiomerically pure prostaglandin intermediates by enzyme-catalyzed transesterification of (1*SR*,2*RS*,5*SR*,6*RS*)-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diol with trichloroethyl acetate in an organic solvent. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1989**, *11*, 2001-2002.
- [262] Zhong, Y. W.; Lei, X. S.; Lin, G. Q. Amino alcohols with the bicyclo[3.3.0]octane scaffold as ligands for the catalytic enantioselective addition of diethyl zinc to aldehydes. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 2251-2255.
- [263] Mehta, G.; Sreenivas, K. Synthetic Studies Towards Novel Terpenic Natural Products Kelsoene and Poduran: Construction of the Complete 4-5-5-Fused Tricyclic Core. *Synlett*. **1999**, 555-556.
- [264] Mehta, G.; Sreenivas, K. Enantioselective total syntheses of the novel tricyclic sesquiterpene hydrocarbons (+)- and (-)-kelsoene. Absolute configuration of the natural product. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2855-2857.
- [265] Mehta, G.; Sreenivas, K. Total synthesis of the novel tricyclic sesquiterpene sulcatine G. *Chem. Commun.* **2001**, 1892-1893.
- [266] Mehta, G.; Sreenivas, K. Enantioselective total synthesis of the novel tricyclic sesquiterpene (-)-sulcatine G. Absolute configuration of the natural product. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3319-3321.
- [267] Yamamoto, Y. A profile of Professor Jiro Tsuji Pioneering works on palladium mediated C-C bond forming Reactions. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 6-8.
- [268] Hulin, B.; Newton, L. S.; Cabral, S.; Walker, A. J.; Bordner, J. Three-Component, Stereoselective Palladium-Catalyzed Synthesis of Functionalized Bicyclopentanoids. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4343-4345.
- [269] Cantrell, T. S.; Strasser, B. L. The Acetylation of Cyclooctene, 1,3-cyclooctadiene, and 1,5-Cyclooctadiene. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 670-676.
- [270] Whitesell, J. K.; Matthews, R. S. Carbon-13 chemical Shifts in Bicyclo[3.3.0]octanes. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3878-3882.
- [271] Chung, S. K.; Scott, A. I. Conversion of cycloocta-1,5-diene-palladium (II) chloride to 6-exo-chloro-2-endo-acetoxybicyclo[3.3.0]Octane by lead tetraacetate in acetic acid. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 49-50.
- [272] Moriarty, R. M.; Duncan, M. P.; Vaid, R. K.; Prakash, O. M. Intramolecular Cyclization of cis,cis-1,5-cyclooctadiene Using Hypervalent Iodine: Bicyclo[3.3.0]octane-2,6-dione. *Org. Synth., Coll. Vol.* **8**, 43.

- [273] Lemke, K.; BallSchuh, S.; Kunath, A.; Theil, F. An improved procedure for the lipase-catalysed kinetic resolution of *endo-endo-cis*-bicyclo[3.3.0]octane-2,6-diol — synthesis of potential  $C_2$ -symmetric enantiomerically pure bidentate auxiliaries. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 2051-2055.
- [274] Bornscheuer, U. T.; Kazlauskas, R. J. *Hydrolases in Organic Synthesis. Regio- and Stereoselective Biotransformations*. **2006**, 2nd Edition, Editions WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- [275] Yu, C.; Liu, B.; Hu, L. A convenient process for the monosilylation of symmetrical 1,*n*-primary diols. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4281-4285.
- [276] Paterson, I.; Smith, J. D.; Ward, R. A. The Total synthesis of SwinholideA. Part 2: A Stereocontrolled Synthesis of a  $C_1$ - $C_{15}$  Segment. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 9413-9436.
- [277] Pérard-Viret, J.; Rassat, A. Synthesis of (*R,R*) and (*S,S*) Bicyclo[3.3.0]octane-2,6-dione. Interactions Between Non-Conjugated Chromophores. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 1-4.
- [278] Dodds, D. R.; Jones, B. Enzymes in Organic Synthesis. 38. Preparations of Enantiomerically Pure Chiral Hydroxydecalones via Stereospecific Horse Liver Alcohol Dehydrogenase Catalyzed Reductions of Decalindiones. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 577-583.
- [279] Quai, M.; Repetto, C.; Barbaglia, W.; Cereda, E. Fast deprotection of phenoxy benzyl ethers in transfer hydrogenation assisted by microwave. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1241-1245.
- [280] Li, J.; Wang, S.; Crispino, G. A.; Tenhuisen, K.; Singh, A.; Grosso, J. A. Selective removal of a benzyl protecting group in the presence of an aryl chloride under gaseous and transfer hydrogenolysis conditions. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4041-4043.
- [281] Jaipuri, F. A.; Jofre, M. F.; Schwarz, K. A.; Pohl, N. L. Microwave-assisted cleavage of Weinreb amide for carboxylate protection in the synthesis of a (*R*)-3-hydroxyalkanoic acid. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4149-4152.
- [282] Deng, W. P.; Zhong, M.; Guo, X. C.; Kende, A. S. Total Synthesis and Structure Revision of *Stachybotrys* Spirolactams. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7422-7427.
- [283] Mariño, K.; Baldoni, L.; Marino, C. Facile synthesis of benzyl  $\beta$ -D-galactofuranoside. A convenient intermediate for the synthesis of D-galactofuranose-containing molecules. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2286-2289.
- [284] Ploypradith, P.; Cheryklin, P.; Niyomtham, N.; Bertoni, D. R.; Ruchirawat, S. Solid-Supported Acids as Mild and Versatile Reagents for the Deprotection of Aromatic Ethers. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2637-2640.

- [285] Petchmanee, T.; Ploypradith, P.; Ruchirawat, S. Solid-Supported Acids for Debenzylation of Aryl Benzyl Ethers. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2892-2895.
- [286] Matteson, D. S.; Man, H. W.; Ho, O. C. Asymmetric Synthesis of Stegobinone via Boronic Ester Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4560-4566.
- [287] Gutsche, C. D. Ring Enlargements. I. The Ring Enlargement of 2-Chlorocyclohexanone and 2-Phenylcyclohexanone. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3513-3517.
- [288] Werner, R. M.; Shokek, O.; Davis, J. T. Preparation of 4-Oxo-I-norvaline via Diazomethane homologation of  $\beta$ -Aspartyl semialdehyde. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8243-8246.
- [289] Wegge, T.; Schwarz, S.; Seitz, G. A new efficient synthetic route to enantiopure (+)-anatoxin-a from (-)-cocaine hydrochloride. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 1405-1410.
- [290] Seto, H.; Fujioka, S.; Koshino, H.; Hayasaka, H.; Shimizu, T.; Yoshida, S.; Watanabe, T. Synthesis and Biological Activity of 6 $\alpha$ -Carbobrassinolide: B-Ring Homologation of 6-Oxo-Steroid to 6-oxo-7 $\alpha$ -homosteroid with Trimethylsilyldiazomethane-Boron Trifluoride Etherate. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2359-2362.
- [291] Maruoka, K.; Concepcion, A. B.; Yamamoto, H. Organoaluminium-Promoted Homologation of Ketones with Diazoalkanes. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4725-4726.
- [292] Oishi, M.; Aratake, S.; Yamamoto, H. Remarkable Enhancement of Catalyst Activity of Trialkylsilyl Sulfonates on the Mukaiyama Aldol Reaction: A New Approach Using Bulky Organoaluminum Cocatalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8271-8272.
- [293] Moebius, D. C.; Kingsbury J.S. Catalytic Homologation of Cycloalkanones with Substituted Diazomethanes. Mild and Efficient Single-Step Access to  $\alpha$ -Tertiary and  $\alpha$ -Quaternary Carbonyl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 878-879.
- [294] Wommack, A. J. ; Moebius, D. C.; Travis, A. L.; Kingsbury, J. S. Diverse Alkanones by Catalytic Carbon Insertion into the Formyl C-H bond. Concise Access to the Natural Precursor of Achyrofuran. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3202-3205.
- [295] Shioiri, T.; Aoyama, T.; Mori, S. Trimethylsilyldiazomethane. *Org. Synth.* **1993**, *8*, 612.
- [296] Anderson, R.; Anderson, S. B. Trimethylsilyldiazomethane. *Advances in Silicon Chemistry.* **1991**, *1*, 303-325.
- [297] Aoyama, T.; Shioiri, T. New Methods and Reagents in Organic Synthesis. 17. Trimethylsilyldiazomethane (TMSCHN<sub>2</sub>) as a Stable and Safe Substitute for Hazardous Diazomethane. Its Application to the Arndt-Eistert Synthesis. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 3249-3255.

- [298] Itoh, Y.; Mikami, K. Facile Radical Trifluoromethylation of Lithium Enolates. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4883-4885.
- [299] Torihata, M.; Nakahatan T.; Kuwahara, S. Enantioselective Total Synthesis of Isishippuric Acid B via Intramolecular Michael Addition Reaction. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2557-2559.
- [300] Smith, A. B.; Freeze, B. S.; Lamarche, M. J.; Hirose, T.; Brouard, I.; Xian, M.; Sundermann, K. F.; Shaw, S. J.; Burlingame, M. A.; Horwitz, S. B.; Myles, D. C. Design, Synthesis, and Evaluation of Analogues of (+)-14-Normethyldiscodermolide. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 315-318.
- [301] Walshe, N. D. A.; Goodwin, G. B. T.; Smith, G. C.; Woodward, F. E. Acetone trimethylsilyl Enol Ether. *Org. Synth.* **1993**, *8*, 1.
- [302] Koch, G.; Loiseleur, O.; Fuentes, D.; Jantsch, A.; Altmann, K. H. Diastereoselective Titanium Enolate Aldol Reaction for the Total Synthesis of Epothilones. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3811-3814.
- [303] Corey, E. J.; Gross, A. W. Highly selective, kinetically controlled enolate formation using dialkylamides in the presence of trimethylchlorosilane. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 495-498.
- [304] Arndt, F.; Eistert, B.; Partale, W. *Ber. Dtch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 1364-1370.
- [305] Podlech, J.; Seebach D. The Arndt-Eistert Reaction in Peptide Chemistry: A Facile Access to Homopeptides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 471-472.
- [306] Podlech, J.; Seebach D. On the Preparation of  $\beta$ -Amino Acids from  $\alpha$ -Amino Acids using the Arndt-Eistert Reaction: Scope, Limitations and Stereoselectivity. Application to Carbohydrate Peptidation. Stereoselective  $\alpha$ -Alkylations of Some  $\beta$ -Amino Acids. *Liebigs Ann.* **1995**, 1217-1228.
- [307] Gaucher, A.; Dutot, L.; Barbeau, O.; Hamchaoui, W.; Wakselman, M.; Mazaleyrat, J.-P. Synthesis of terminally protected (*S*)- $\beta$ 3-H-DOPA by Arndt-Eistert homologation : an approach to crowned  $\beta$ -peptides. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 857-864.
- [308] Müller, A.; Vogt, C.; Sewald, N. Synthesis of Fmoc- $\beta$ -Homoamino Acids by Ultrasound-Promoted Wolff Rearrangement. *Synlett.* **2006**, 837-841.
- [309] Yang, D.; Zhang, C. Ruthenium-Catalyzed Oxidative Cleavage of Olefins to Aldehydes. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814-4818.
- [310] Yamamoto, H.; Tsuda, M.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. Selective Oxidation of Vinyl Ethers and Silyl Enol Ethers with Hydrogen Peroxide Catalyzed by Peroxotungstophosphate. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7174-7177.

- [311] Ding, Y.; Gao, Q.; Li, G.; Zhang, H.; Wang, J.; Yan, L.; Suo, J. Selective epoxidation of cyclohexene to cyclohexene oxide catalyzed by Keggin-type heteropoly compounds using anhydrous urea-hydrogen peroxide as oxidizing reagent and acetonitrile as the solvent. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2004**, *218*, 161-170.
- [312] Hung, D. T.; Nerenberg, J. B.; Schreiber, S. L. Syntheses of Discodermolides Useful for Investigating Microtubule Binding and Stabilization. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11054-11080.
- [313] Mori, K.; Sasaki, M. Synthesis of Racemic and Optically Active Forms of Lineatin, The Unique Tricyclic Pheromone of Trypodendron Lineatum (Olivier). *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 2197-2208.
- [314] Oger, C.; Brinkmann, Y.; Bouazzaoui, S.; Durand, T.; Galano, J. M. Stereocontrolled Access to Isoprostanes via a Bicyclo[3.3.0]octane Framework. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5087-5090.
- [315] Ogawa, N.; Kobayashi, Y. Strategy for the synthesis of the isoleucine conjugate of *epi*-jasmonic acid. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7124-7127.
- [316] Dess, D. B.; Martin, J. C. A Useful 12-I-5 Triacetoxyperiodinane (the Dess-Martin Periodinane) for the Selective Oxidation of Primary or Secondary Alcohols and a Variety of Related 12-I-5 Species. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.
- [317] Blanch, G. P.; Flores, G.; Del Mar Caja, M.; Ruiz del Castillo, M. L. Enantioselective isolation of methyl jasmonate using permethyl- $\beta$ -cyclodextrin HPLC. *J. Sep. Sci.* **2009**, *32*, 180-184.

## Synthèse asymétrique de l'*épi*-jasmonate de méthyle et de son énantiomère (*ent-épi*-jasmonate de méthyle) par voie chimique et enzymatique

### Résumé:

Les jasmonates de méthyle sont des oxylipines asymétriques impliquées dans les mécanismes de défense, de développement et de régulation des organismes photosynthétiques terrestres ou marins face à des stress biotiques et abiotiques. Parmi les quatre stéréoisomères, seuls l'*épi*-jasmonate et l'*ent-épi*-jasmonate de méthyle possèdent de bonnes propriétés organoleptiques mais aussi une forte activité phytohormonale permettant l'élicitation de métabolites secondaires bioactifs. En ciblant spécifiquement une hexokinase mitochondriale régulant le métabolisme des cellules cancéreuses, les jasmonates de méthyle constituent d'excellents candidats pour de nouveaux agents thérapeutiques. Dans la recherche constante de nouvelles molécules thérapeutiques issues du milieu naturel, notre laboratoire s'est donc focalisé sur la synthèse énantiosélective de l'*épi*-jasmonate et l'*ent-épi*-jasmonate de méthyle, au départ de diols bicycliques homochiraux monoprotégés dérivant du cycloocta-1,5-diène.

Afin d'obtenir ces diols bicycliques énantioners, une stratégie innovante a consisté en l'étude de la réaction d'électrocyclisation du *méso*-époxyde dérivé du cycloocta-1,5-diène assistée par des ligands chiraux métallés diversement fonctionnalisés, les catalyseurs de Jacobsen. En mettant à profit notre savoir-faire sur les désymétrisations enzymatiques, une stratégie parallèle optant pour la résolution énantiosélective de diols homochiraux monocycliques, ou de diols bicycliques  $C_2$ -symétriques nous a permis d'accéder à des silanyloxyindèn-5-ones chirales, précurseurs clé des *cis*-jasmonates de méthyle énantioners. Enfin, la synthèse racémique de deux jasmonoïdes clé, la ( $\pm$ )- $\delta$ -jasmolactone, puis le ( $\pm$ )-*épi*-jasmonate de méthyle a été validée en 15 étapes à partir du cycloocta-1,5-diène.

Mots clés : *épi*-jasmonate de méthyle, *ent-épi*-jasmonate de méthyle, synthèse totale, oxylipine, phytohormone, catalyseurs de Jacobsen, désymétrisation enzymatique, diols énantioners.

## Asymmetric synthesis of methyl *epi*-jasmonate and its enantiomer (methyl *ent-epi*-jasmonate) by chemo-stereoselective and enzymatic routes

Methyl jasmonates are asymmetric oxylipins involved in defensive, developmental and regulative mechanisms of terrestrial and marine photosynthetic organisms in response to biotic and abiotic challenges. Among the four stereoisomers, only methyl *epi*-jasmonate and *ent-epi*-jasmonate show good organoleptic properties but also phytohormonal activity allowing the elicitation of bioactive secondary metabolites. Because they specifically target a mitochondrial hexokinase regulating the metabolism of cancer cells, methyl jasmonates have become excellent candidates as new therapeutic agents. With a constant attention on new therapeutic agents derived from the natural environment, our laboratory has focused on the enantioselective synthesis of methyl *epi*-jasmonate and *ent-epi*-jasmonate using monoprotected homochiral diols derived from cyclooct-1,5-diene.

In order to obtain these chiral bicyclic diols, an innovative strategy has involved the study of the chemo-stereoselective electrocyclization of the cyclooct-1,5-diene-derived *meso*-epoxide assisted by chiral metallated ligands known as Jacobsen's catalysts. Taking advantage of our knowledge of enzymatic desymmetrization, a second strategy opting for the enantioselective resolution of monocyclic homochiral diols or  $C_2$ -symmetric bicyclic diols led access to chiral silanyloxyinden-5-ones, key precursors to chiral methyl *cis*-jasmonates. Meanwhile, the racemic synthesis of ( $\pm$ )- $\delta$ -jasmolactone and methyl ( $\pm$ )-*epi*-jasmonate was validated in 15 steps starting from cyclooct-1,5-diene.

Keywords: methyl *epi*-jasmonate, methyl *ent-epi*-jasmonate, total synthesis, oxylipin, phytohormone, Jacobsen's catalysts, enzymatic desymmetrization, chiral diols.



Laboratoire LIENSs (Littoral Environnement et Sociétés)

UMR 6250 CNRS

Avenue Michel Crépeau – Bâtiment Marie Curie

17042 LA ROCHELLE CEDEX 1