Désaromatisation oxygénante asymétrique de phénols à l'aide d'iodanes pour la synthèse totale de substances naturelles

Mourad El Assal

▶ **To cite this version:**

Mourad El Assal. Désaromatisation oxygénante asymétrique de phénols à l'aide d'iodanes pour la synthèse totale de substances naturelles. Chimie organique. Université de Bordeaux, 2014. Français. NNT : 2014BORD0348 . tel-01340868

HAL Id: tel-01340868

https://theses.hal.science/tel-01340868

Submitted on 2 Jul 2016

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 BORDEAUX

THÈSE PRÉSENTÉE A L'UNIVERSITE DE BORDEAUX

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

SPÉCIALITÉ : **CHIMIE ORGANIQUE**

Par Mourad EL ASSAL

DESAROMATISATION OXYGENANTE ASYMETRIQUE DE PHENOLS A L'AIDE D'IODANES POUR LA SYNTHESE TOTALE DE SUBSTANCES NATURELLES

Sous la direction de : Pr. Stéphane QUIDEAU
Co-directeur : Pr. Laurent POUYSEGU

Soutenue le 15 décembre 2014

Membres du jury :

M. POUPON, Erwan	Professeur Université Paris Sud	Rapporteur
M. POISSON, Jean-François	Professeur Université Joseph Fourier, Grenoble 1	Rapporteur
M. LANDAIS, Yannick	Professeur Université de Bordeaux	Président
M. CHASSAING, Stefan	Maître de Conférences Université de Toulouse	Examinateur
M. QUIDEAU, Stéphane	Professeur Université de Bordeaux	Directeur
M. POUYSEGU, Laurent	Professeur Université de Bordeaux	Co-directeur

Titre : Désaromatisation oxygénante asymétrique de phénols à l'aide d'iodanes pour la synthèse totale de substances naturelles.

Résumé : La réaction de désaromatisation oxygénante de phénols est une transformation très utile en tant qu'étape clé dans la synthèse de substances naturelles complexes. Elle permet de préparer des intermédiaires de type cyclohexa-2,4-diénones à partir de phénols *ortho*-substitués, notamment en utilisant des réactifs iodés hypervalents (*i.e.*, iodanes) qui constituent une alternative moderne aux réactifs à base de métaux lourds toxiques (*e.g.*, Pb, Tl, Hg). Notre équipe s'intéresse plus particulièrement à la désaromatisation hydroxylante de 2-alkylphénols (réaction HPD) par des iodanes, transformation qui engendre la création d'un centre carboné quaternaire stéréogène. Le contrôle de la configuration de ce centre chiral par l'utilisation d'un substrat ou d'un réactif approprié est un de nos objectifs. Des iodanes chiraux récemment développés au laboratoire ont permis d'atteindre des excès énantiomériques de plus de 90% dans des réactions HPD modèles. Nous avons exploité avec succès ces iodanes chiraux pour réaliser les premières synthèses totales de la (–)-bacchopétiolone et de la (+)-mayténone, ainsi que pour élaborer la tête polaire de type *ortho*-quinol époxydé de la (+)-scyphostatine.

Mots clés : désaromatisation, iodanes, phénols, scyphostatine, mayténone, bacchopétiolone

---

Title: Asymmetric oxygenative dearomatization of phenols promoted by iodanes for the total synthesis of natural products.

Abstract: The oxygenative phenol dearomatization reaction is a very useful transformation, as a key step in the synthesis of complex natural substances. It gives access to cyclohexa-2,4-dienones from *ortho*-substituted phenols, through the use of hypervalent iodine reagents (*i.e.*, iodanes), which constitutes a modern alternative to toxic heavy-metal-based reagents (*e.g.*, Pb, Tl, Hg). Our team is interested in the hydroxylative dearomatization of 2-alkylphenols (HPD reaction) by iodanes, a transformation that results in the formation of one quaternary stereogenic center. Control of the absolute configuration of this chiral center through the use of an appropriate substrate or reagent is amongst our goals. Chiral iodanes recently developed in the laboratory allowed us to reach enantiomeric excesses above 90 % in model HPD reactions. Successful application of these chiral iodanes led us to achieve the first total syntheses of (–)-bacchopetiolone and (+)-maytenone, as well as that of the epoxy *ortho*-quinol polar head of (+)-scyphostatine.

Keywords: dearomatization, iodanes, phenols, scyphostatine, maytenone, bacchopetiolone

---

Synthèse et Molécules Bioactives
Institut des Sciences Moléculaires (ISM) - CNRS-UMR 5255
Université de Bordeaux
351 cours de la Libération, 33 405 Talence Cedex (France)

Remerciements

Je tiens à remercier le Professeur Stéphane Quideau, mon directeur de thèse, pour m'avoir accueilli au sein de son équipe à l'Institut Européen de Chimie et Biologie (IECB) de Pessac et pour m'avoir fait confiance tout au long de ces trois années de thèse.

Je tiens à remercier le Professeur Laurent Pouységu, mon co-directeur de thèse, pour sa disponibilité, sa patience, et ses précieux conseils scientifiques en toutes occasions. Je tiens aussi à le remercier chaleureusement pour le temps consacré à la correction et à la relecture de mon manuscrit de thèse.

Je tiens à remercier le Docteur Philippe Peixoto, chargé de recherche CNRS, de m'avoir aidé à mener à bien différents projets grâce à son expérience du laboratoire autant sur le plan théorique que technique. J'ai beaucoup profité de son organisation à la paillasse ainsi que de son savoir-faire expérimental qui m'a permis d'avancer rapidement et sereinement dans les différents travaux menés.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements au Professeur Erwan Poupon et au Professeur Jean-François Poisson pour avoir accepté de juger ce travail en qualité de rapporteurs, ainsi qu'au Docteur Stefan Chassaing pour prendre part à ce jury en tant qu'examinateur. Mes remerciements s'adressent aussi au Professeur Yannick Landais pour avoir accepté de présider le jury.

Un grand merci à tous les membres du groupe Quideau, actuels et anciens : Cyril et Romain, anciens doctorants de l'équipe iode, à qui je pouvais me confier sans risques en toutes circonstances, qui ont toujours été présents quand j'en avais besoin au laboratoire et qui m'ont apporté des iodanes chiraux très utiles! Merci également à Rémi, Hélène et Tien pour leurs aides et leurs bonnes humeurs tout au long de ces trois années, c'est toujours plus facile de travailler dans un tel environnement. Je tiens à remercier Simon, mon collègue de paillasse toujours souriant, qui m'a apporté le surplus de motivation dont j'avais besoin. Hé, au fait, Simon, t'as pas un dernier petit ballon de 25 mL à me prêter ?

Merci à toutes les personnes que j'ai pu côtoyer dans ma vie de tous les jours (ne serait-ce que par un bonjour ou un sourire) dans les laboratoires de l'Institut des Sciences Moléculaires et de l'IECB.

Tables des matières

Liste des abréviations _____ *5*

Avant-propos _____ *9*

Chapitre 1 : Bibliographie et Objectifs _____ *12*

Introduction _____ *13*

I. La réaction de désaromatisation oxygénante de phénols _____ *18*

I.1. Voies d'accès aux synthons « cyclohexa-2,4-diénones » et leur réactivité _____ **18**

I.2. Molécules naturelles et biosynthèse _____ **22**

I.2.1. La famille des sorbicillinoïdes _____ 22

I.2.2. La famille des humulones _____ 27

I.2.3. La famille des wasabidiénones _____ 29

I.2.4. Les dimères naturels d'*ortho*-quinols _____ 31

I.2.5. Régiosélectivité et stéréosélectivité de la cyclodimérisation _____ 34

II. Synthèses d'ortho-quinones monocétaliques et d'ortho-quinols _____ *37*

II.1. Quelques exemples d'*ortho*-quinones monocétaliques _____ **37**

II.2. La (+)-scyphostatine _____ **40**

II.3. Synthèse de cyclohexa-2,4-diénones par acétoxylation de Wessely _____ **45**

II.3.1. Synthèse racémique d'*ortho*-quinols non dimérisants _____ 46

II.3.2. Synthèse racémique d'*ortho*-quinols dimérisants _____ 48

II.4. Synthèse de cyclohexa-2,4-diénones par des iodanes-λ^3 et -λ^5 _____ **50**

II.4.1. Synthèse de l'époxysorbicillinol et du bisorbicillinol par un iodane-λ^3 _____ 50

II.4.2. Synthèse de cyclohexa-2,4-diénones par un iodane-λ^5 _____ 52

II.5. Désaromatisations asymétriques de phénols _____ **56**

II.5.1. Synthèse énantiosélective d'*ortho*-quinols dimérisants _____ 56

II.5.2. Désaromatisations asymétriques de phénols contrôlées par un réactif iodé hypervalent 56

III. Présentation des objectifs _____ *61*

Chapitre 2 : Résultats _____ *63*

I. Synthèse asymétrique de la tête polaire de la (+)-scyphostatine ____ *64*

I.1. Désaromatisation oxygénante diastéréosélective de phénols contrôlée par le substrat ____ **64**

I.1.1. Application de la méthodologie développée au laboratoire : Rétrosynthèse de la tête polaire de la (+)-scyphostatine ____ 64

I.1.2. Synthèse du synthon désaromatisé hautement diastéréoenrichi et de la chaîne amino-alcool diprotégée ____ 65

I.1.3. Suite de la synthèse et tentatives de déprotection de la copule chirale ____ 69

I.2. Séquence réaction HPD / époxydation contrôlée par le réactif ____ **73**

I.2.1. Synthèse des précurseurs phénoliques ____ 73

I.2.2. Présentation des iodanes chiraux ____ 80

I.2.3. Séquence réaction HPD / époxydation ____ 81

I.2.4. Déprotection des chaînes latérales : accès à deux analogues de la tête polaire de la (+)-scyphostatine ____ 85

II. Synthèse totale de cyclodimères d'ortho-quinols : Séquence réaction HPD asymétrique / dimérisation [4+2] ____ *90*

II.1. Synthèse du (+)-bisthymol ____ **90**

II.1.1. Présentation générale ____ 90

II.1.2. Réaction HPD racémique / dimérisation [4+2] : application au thymol ____ 91

II.2. Synthèse totale de la (–)-bacchopétiolone ____ **94**

II.2.1. Présentation générale ____ 94

II.2.2. Synthèse des précurseurs phénoliques : le (*S*)-(+)- et le (*R*)-(–)-curcuphénol ____ 96

II.2.3. Séparation du mélange racémique de (±)-curcuphénol ____ 101

II.2.4. Réaction HPD racémique / dimérisation [4+2] : application au curcuphénol ____ 104

II.2.5. Réaction HPD asymétrique / dimérisation [4+2] : appliquée au curcuphénol ____ 112

II.3. Synthèse totale de la (+)-mayténone ____ **118**

II.3.1. Présentation générale ____ 118

II.3.2. Synthèse du précurseur phénolique: le (+)-ferruginol ____ 119

II.3.3. Réaction HPD racémique / dimérisation [4+2] : application au ferruginol ____ 121

II.3.4. Réaction HPD asymétrique / dimérisation [4+2] : application au ferruginol ____ 122

Conclusions et perspectives ____ *125*

Références bibliographiques ____ *127*

Chapitre 3 : Partie expérimentale ____ *133*

I. General Information _____ *134*

II. Analysis Techniques _____ *134*

Liste des abréviations

Les composés sont désignés par un chiffre arabe écrit en caractère gras. Les références bibliographiques, désignées par un chiffre arabe placé en exposant, sont regroupées à la fin de ce mémoire.

Les abréviations et notations utilisées dans ce manuscrit sont explicitées ci-dessous :

δ	Déplacement chimique
Ac	Groupe acétyle
AcOEt/EtOAc	Acétate d'éthyle
AcOH	Acide acétique
aq.	Aqueux
a	Axial
Bn	Groupe benzyle
Boc	Groupe ^{t}butyloxycarbonyle
Boc_2O	Dicarbonate de di-^{t}butyle
BTI/PIFA	Bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène
Bz	Groupe benzoyle
CAS	Chemical Abstracts Service
cat.	catalytique
CCM (TLC)	Chromatographie sur couche mince
DCC	*N*,*N'*-dicyclohexylcarbodiimide
DDQ	2,2-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
de	Excès diastéréoisomérique
DIB/PIDA	(Diacétoxyiodosyl)benzène
DIEA	*N*,*N*-diisopropyléthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMDO	3,3-Diméthyldioxirane
DMF	*N*,*N*-diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dr	Ratio diastéréoisomérique
ee	Excès énantiomérique
EIMS	Spectrométrie de masse à impact électronique
e	équatorial

er	Ratio énantiomérique
ESIMS	Spectrométrie de masse à ionisation électrospray
Et	Ethyle
Et_3N	Triéthylamine
EtOH	Ethanol
Et_2O	Ether diéthylique
ET (ou TS)	Etat de transition (transition state)
HBTU	2-(1*H*-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro*iso*propanol
HPD	Hydroxylative Phenol Dearomatization (Désaromatisation Hydroxylante de Phénols)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography **(**Chromatographie Liquide Haute Performance)
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
IBA	Acide-2-iodosylbenzoïque
IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
***i*Pr**	*iso*propyle
IR	Infra-Rouge
IUPAC	Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée
J	Constante de couplage exprimée en Hertz
L	Ligand
LRMS	Spectrométrie de masse basse résolution
m	Multiplet
***m*-CPBA**	Acide *méta*-chloroperbenzoïque
***m*-CBA**	Acide *méta*-chlorobenzoïque
MeCN	Acétonitrile
MeOH	Méthanol
mp	Melting point (Point de fusion)
MS	Spectrométrie de Masse
M.S. 4Å	Tamis moléculaire 4Å
MW	Molecular Weight (Masse moléculaire)
NBS	*N*-bromosuccinimide
Nu	Nucléophile
o	*Ortho*
OTf	Groupe triflate

p	*Para*
Pd/C	Palladium sur charbon
DMP	Périodinane de Dess-Martin
PET	Ether de pétrole
Ph	Groupe phényle
***n*PrOH**	*n*propanol
quant.	Quantitatif
R_f	Rapport frontal
RMN ^{13}C	Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13
RMN ^{1}H	Résonance Magnétique Nucléaire du proton
Salen	*N*,*N*'-bis(salicydine)éthylènediamine
SIBX	IBX stabilisé
t.a.	Température ambiante
TBS	Groupe *tert*butyldiméthylsilyle
TfOH	acide triflique
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
TFE	2,2,2-trifluoroéthanol
THF	Tétrahydrofurane
TOF	Temps de vol
$TsOH{\cdot}H_2O$	Acide *p*-toluènesulfonique monohydraté (APTS)
UV	Ultra-violet

Les unités couramment utilisées sont listées ci-dessous :

°C	Température en degrés Celsius
mol %	Pourcentage molaire
Å	Ångström
equiv.	Equivalent
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
kcal.mol^{-1}	Kilocalorie par mole
M	Molaire (concentration en mole par litre)
mg	Milligramme

MHz	MégaHertz
min	Minute
mL	Millilitre
mL/min	Millilitre par minute
mmol	Millimole
mol	Mole
nm	Nanomètre
ppm	Partie par million
µL	Microlitre

Avant-propos

Ce manuscrit est le fruit de mes travaux de recherches effectués, entre octobre 2011 et septembre 2014, au sein du groupe de recherche Synthèse et Activité des Substances Naturelles (SASN) dirigé par le Professeur Stéphane Quideau. Le groupe de recherche SASN qui fait partie de l'Institut des Sciences Moléculaire (ISM-UMR 5255 Université Bordeaux 1-CNRS) est situé à l'Institut Européen de Chimie et de Biologie (IECB) à Pessac (France). Ce projet de recherche a été financé par une allocation MENRT et traite de la synthèse de substances naturelles à l'aide d'iodanes par réaction de désaromatisation oxygénante de phénols.

Ce manuscrit de thèse est divisé en trois parties :

- La première partie est consacrée à l'état de l'art concernant la formation de cyclohexa-2,4-diénones et plus particulièrement par la réaction biomimétique de désaromatisation oxygénante de phénols. Les récents développements de versions asymétriques de cette réaction à l'aide d'iodanes chiraux sera également abordé avant de présenter les divers objectifs de mes travaux.
- La deuxième partie est dédiée à l'exposé des résultats obtenus au cours de ces trois années de thèse. Des travaux de synthèse de la tête polaire de la (+)-scyphostatine par désaromatisation oxygénante de phénols en appliquant des méthodologies de contrôle par le substrat et de contrôle par le réactif développées au laboratoire ont été effectués. La (–)-bacchopétiolone et la (+)-mayténone, deux cyclodimères d'*ortho*-quinols naturels, ont été synthétisés par désaromatisation asymétrique hydroxylante de phénols en appliquant une méthodologie récemment développée par notre équipe de contrôle par le réactif en utilisant des iodanes-λ^3 et -λ^5 chiraux.
- Enfin, le troisième chapitre regroupe les modes opératoires et la description des données expérimentales des composés synthétisés au cours de nos travaux.

Ces travaux ont fait l'objet de :

- **Publication :**

« Asymmetric Hydroxylative Phenol Dearomatization Promoted by Chiral Binaphthylic and Biphenylic Iodanes »
Bosset, C.; Coffinier, R; Peixoto, P. A.; El Assal, M.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M.; Pouységu, L.; Quideau, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9860-9864.

« Asymmetric Hydroxylative Phenol Dearomatization/[4+2] Dimerization Cascade Promoted by New Salen-type λ^5-Iodanes – Synthesis of (–)-Bacchopetiolone »
Coffinier, R.; El Assal, M.; Bosset, C.; Peixoto, P. A.; Pouységu, L.; Quideau, S.
Manuscrit en préparation.

« Iodane-Mediated Asymmetric Oxygenative Phenol Dearomatization – Synthesis of the Polar Head of (+)-Scyphostatine »
El Assal, M.; Peixoto, P. A.; Garnier, T.; Chassaing, S.; Deffieux, D.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M.; Pouységu, L.; Quideau, S.
Manuscrit en préparation.

- **Communications par affiche :**

M. El assal, P. A. Peixoto, R. Coffinier, C. Bosset, L. Pouységu, S. Quideau. *« Synthèses totales de la (–)-bacchopétiolone et de la (+)-mayténone par désaromatisation oxygénante à l'aide d'iodanes chiraux »*, Journée Scientifique de l'ISM (Bordeaux, France, 3 Juillet 2014) ***Prix du meilleur poster***.

M. El assal, P. A. Peixoto, R. Coffinier, C. Bosset, L. Pouységu, S. Quideau. *« Synthèses totales de la (–)-bacchopétiolone et de la (+)-mayténone par désaromatisation oxygénante à l'aide d'iodanes chiraux »*, SFST 4 2014, Quatrième Symposium Francophone de Synthèse Totale (Montpellier, France, 5-6 Juin 2014) ***Prix du meilleur poster***.

M. El assal, L. Pouységu, S. Quideau. *« Total Synthesis of Bacchopetiolone via Hypervalent Iodine-Mediated Hydroxylative Phenol Dearomatization »*, ESOC 2013, 18th European Symposium on Organic Chemistry (Marseille, France, 7-12 Juillet 2013).

M. Elassal, L. Pouységu, S. Quideau. *« Total Synthesis of Bacchopetiolone via Hypervalent Iodine-Mediated Hydroxylative Phenol Dearomatization »*, Journée Scientifique de l'ISM (Bordeaux, France, 5 Juillet 2013) ***Prix du meilleur poster***.

M. Elassal, L. Pouységu, S. Quideau. *« Désaromatisation oxydante de phénols à l'aide de dérivés iodés hypervalents. Application à la synthèse totale de substances naturelles »*, Journée de l'Ecole doctorale des sciences chimiques (Bordeaux, France, 25 Avril 2013).

M. Elassal, L. Pouységu, S. Quideau. *« Désaromatisation oxydante de phénols à l'aide de dérivés iodés hypervalents. Application à la synthèse totale de substances naturelles »*, Journée SCF Chimie Grand Sud-Ouest (Bordeaux, ENSCPB, France, 30 Novembre 2012).

Chapitre 1 : Bibliographie et Objectifs

I/ La réaction de désaromatisation oxygénante de phénols

II/ Synthèses d'*ortho*-quinones monocétaliques et d'*ortho*-quinols

III/ Présentation des objectifs

Introduction

Les composés aromatiques sont connus pour être stables d'un point de vue chimique en raison d'une délocalisation des électrons π dans les orbitales pz des atomes de carbone composant le cycle. De ce fait, l'hydrogénation totale du benzène en cyclohexane nécessite 100 bars de pression et 200°C de température en présence de Ni de Raney pour être effective. A titre de comparaison, un composé comportant trois doubles liaisons non conjuguées peut être hydrogéné à température atmosphérique et pression ambiante en utilisant un catalyseur à base de platine ou de palladium. Les composés aromatiques les plus rencontrés en synthèse organique sont donnés ci-dessous avec leurs énergies de résonances E_R (Figure 1).[1]

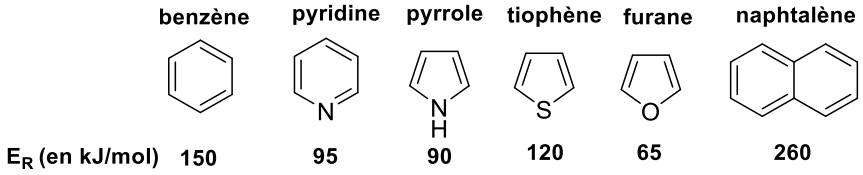


Figure 1.

Malgré la haute stabilité de ces composés, il est possible de rompre l'aromaticité par différents types de transformation chimique comme l'oxydation, l'alkylation et la réduction. Ces réactions peuvent être initiées par des enzymes, des photons, des réactifs organométalliques, des réactifs organiques et même des électrons dans le cas de réactions électrochimiques. L'intermédiaire issu d'une désaromatisation d'un composé aromatique est généralement réactif et peut mener à la formation de liaison C−C ou C−X, des cycloadditions spontanées, des réactions en cascade… La réaction de désaromatisation est une tactique à fort potentiel utilisée par de nombreux chimistes organiciens pour la synthèse de produits naturels.

A titre d'exemple, le groupe de Myers a effectué une désaromatisation dihydroxylante sur l'acide benzoïque en utilisant la bactérie *Alcaligenes eutrophus* générant ainsi le 1,2-dihydroxycyclohexadiène **2** avec une bonne énantiosélectivité (≥95%).[2] Ce synthon chiral **2** peut ainsi être employé pour la synthèse de cibles complexes comme la (–)-déoxycycline, un antibiotique tétracyclique (Schéma 1). Après avoir estérifié l'acide en ester de méthyle, le synthon **2** subit une réaction d'époxydation diastéréosélective contrôlée par l'orientation du diol pour donner l'époxyde **3**. Le diol est ensuite protégé par des groupements triméthylsilyle pour délivrer le produit **4**. Un équivalent de lithien **5** permet une addition nucléophile sur le carbonyle de l'ester **4** pour fournir la molécule **6** avec un rendement de 73%. La cible **7** est obtenue après quelques étapes supplémentaires de synthèse non détaillées ici.

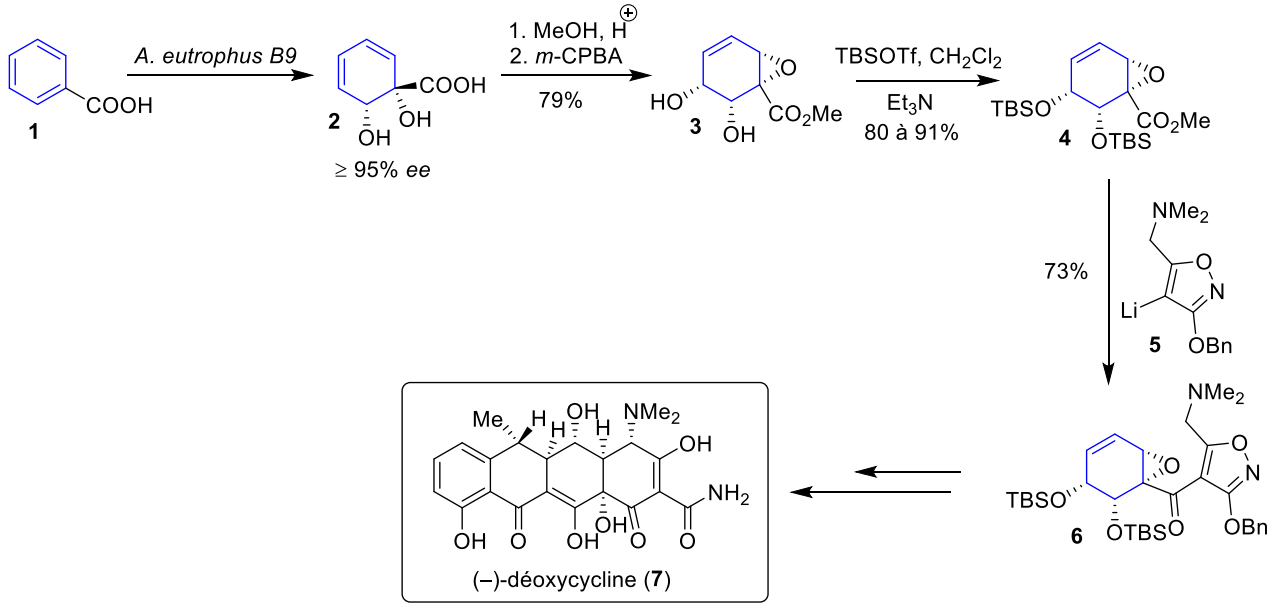


Schéma 1.

Différentes classes de composés aromatiques sont susceptibles de subir une réaction de désaromatisation comme des noyaux assez riches en électrons tels que les phénols, les furanes, les pyrroles, les benzofuranes et les indoles dans le cadre, généralement, de réactions d'oxydation. Les noyaux aromatiques pauvres en électrons comme le pyridinium et ses dérivés peuvent subir une réaction de désaromatisation alkylante pour la synthèse de composés naturels complexes appartenant à la famille des quinolines, pipéridines ou alcaloïdes.[3] Les cas de réactions de désaromatisation réductrice sont plus rares à trouver dans la littérature.

Nous pouvons toutefois citer Muller et son groupe qui ont travaillé sur la biosynthèse de la mélanine, une molécule responsable de la pigmentation de la peau, et ont montré que le 1,8-dihydroxynaphtalène **12** (**DHN**), monomère de la DHN-mélanine, peut être produit par double désoxygénation. La polycétide polyphénolique synthase (**PKS**) produit le 1,3,6,8-tetrahydroxynaphtalène **8** (**T_4HN**) qui est réduit par la tétrahydroxynaphtalène réductase (**T_4HNR**) en scytalone **9**. Ce dernier est déshydraté par la scytalone déhydratase (**SD**) en 1,3,8-trihydroxynaphtalène **10** (**T_3HN**). De la même manière, **10** est réduit par la **T_3HNR** en vermelone **11** puis réaromatisé par la **SD** pour donner le composé **12** (Schéma 2).[4]

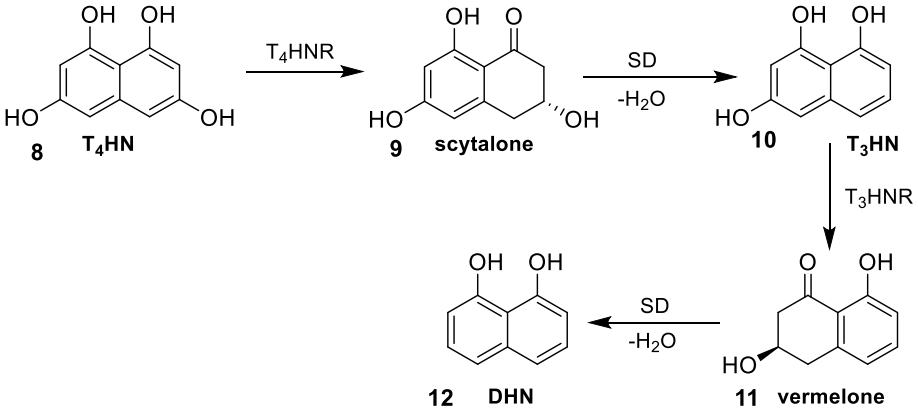


Schéma 2.

Parmi tous les composés aromatiques connus, la famille des phénols demeure celle qui présente le plus de potentiel et de richesse vis-à-vis de la réaction de désaromatisation, en particulier pour la synthèse de molécules naturelles à architectures complexes. La grande densité électronique du noyau phénolique permet une réaction de désaromatisation de type oxydante dans la grande majorité des cas. La chimie des phénols est d'une richesse remarquable si l'on considère qu'une simple fonction hydroxyle portée par un carbone sp^2 d'un noyau benzénique permet de réaliser un grand nombre de transformations chimiques. Un phénol simple (PhOH) peut être considéré comme étant un équilibre tautomérique céto-énolique où la forme énol est largement prédominante de 6-10 kcal/mol sur les formes cyclohexa-2,4 et -2,5-diénones dû à son caractère aromatique. La relativement faible énergie de dissociation de la liaison O-H (*i.e.,* 87-90 kcal/mol) ouvre la porte aux réactions radicalaires via une oxydation déshydrogénante à un électron pour former un radical phénoxénium stabilisé ($PhO^{\bullet}$) qui est à l'origine de différentes voies biosynthétiques des substrats phénoliques dans l'élaboration structurale de substances naturelles complexes. Une seconde oxydation à un électron permet de transformer le radical phénoxénium en cation

phénoxénium stabilisé (PhO^+). La grande acidité de la liaison O-H phénolique (*i.e.*, pKa = 8-11) par rapport aux énols dérivés de composés carbonylés (pKa = 20-11) peut être exploité sous des conditions basiques douces afin de générer l'anion phénolate (PhO^-) où le caractère nucléophile est exacerbé en position *ortho* et *para* (Schéma 3).[5]

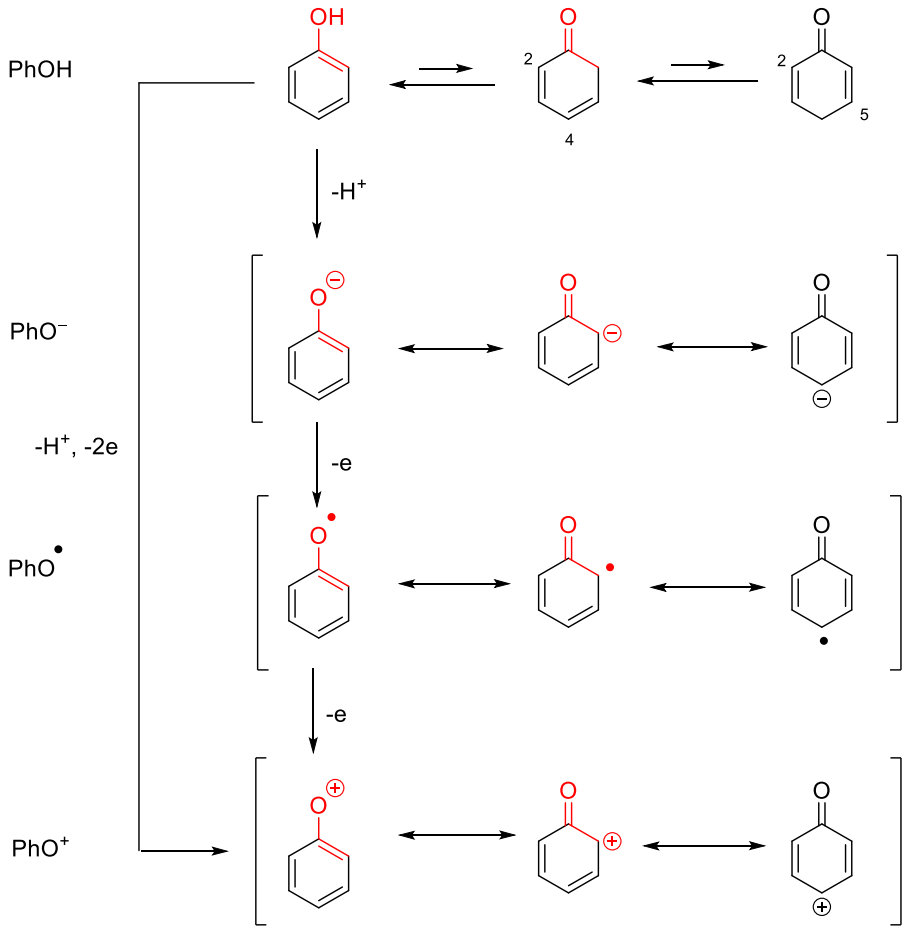


Schéma 3.

Plusieurs groupes de recherche ont décrit, à travers différentes revues, le fort potentiel de la désaromatisation oxydante de phénols comme tactique en synthèse totale pour la formation de produits naturels complexes (structures spiranniques, pontées…).[3,5,6-9] La nature est susceptible d'utiliser ce processus de désaromatisation de phénols pour la synthèse de molécules naturelles comme dans le cas, par exemple, des membres de la famille des sorbicillinoïdes que nous développerons plus tard. Cet aspect biosynthétique très intéressant a poussé les chimistes organiciens à étudier la mise au point de réactions biomimétiques pour la synthèse de ces substances naturelles.

D'un point de vue mécanistique, la désaromatisation oxydante de phénols débute par l'oxydation du substrat phénolique riche en électrons et génère des intermédiaires instables de

type cation phénoxénium hautement électrophiles susceptibles de subir l'attaque d'un nucléophile extérieure en position *ortho* ou *para*. Formellement, l'inversion de polarisation observée lors de la première étape d'oxydation peut être assimilée à un « umpolung phénolique » (Schéma 4).[10,11]

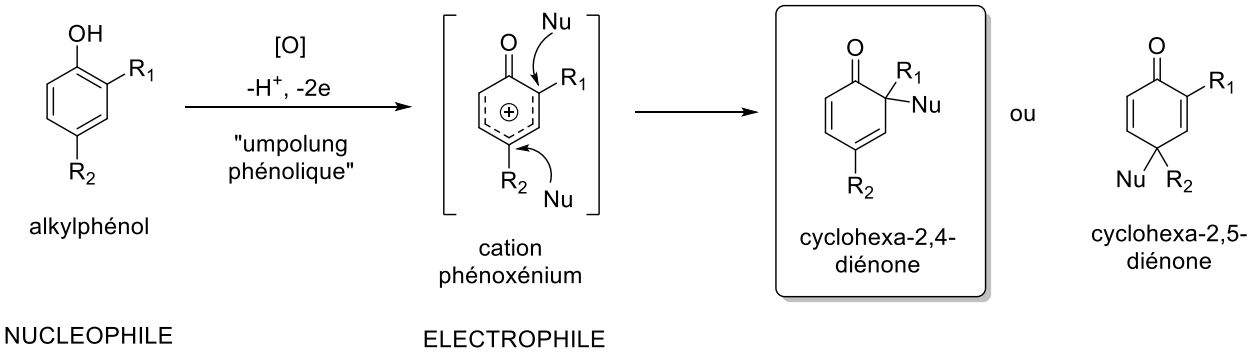


Schéma 4.

La désaromatisation oxygénante de phénols permet donc de générer deux synthons appartenant à la famille des cyclohexadiénones. Les *ortho*-quinones monocétaliques et les *ortho*-quinols appartiennent à la famille des cyclohexa-2,4-diénones, comportant une ou deux fonctions oxygénées sur leur position C_6 (Figure 1). Ces synthons extrêmement réactifs ont été moins étudiés que leurs analogues substitués en *para*, les cyclohexa-2,5-diénones, thermodynamiquement plus stables.[11]

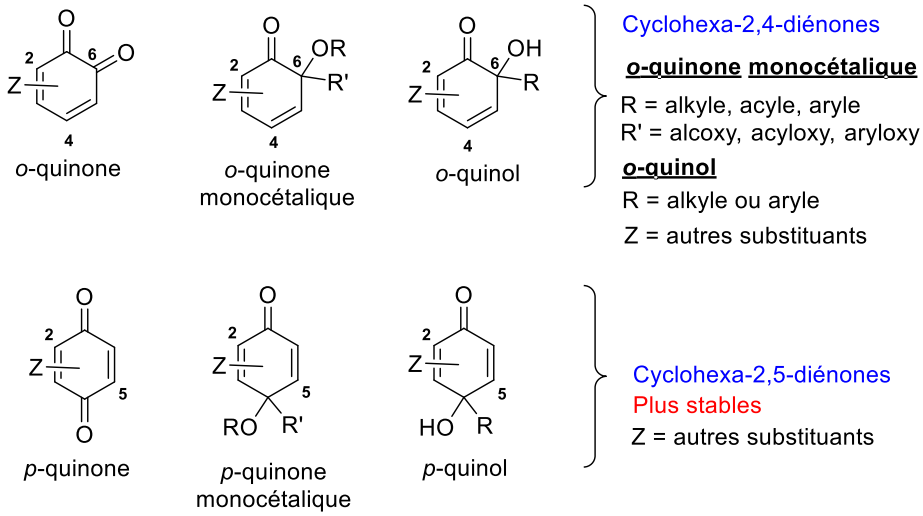


Figure 1.

Notre équipe de recherche s'intéresse plus particulièrement aux cyclohexa-2,4-diénones et à leur exploitation pour la synthèse totale de différentes molécules naturelles. Nous nous attacherons au stéréocontrôle du centre quaternaire C_6 généré lors de cette transformation.

Dans la plupart des synthèses de substances naturelles complexes utilisant une étape de désaromatisation, il est nécessaire de développer une version asymétrique de cette transformation.[7] Les récents développements des réactions de désaromatisation montrent qu'il est parfois possible de développer, en plus des versions asymétriques, des versions catalytiques faisant appel à des oxydants chiraux.[9]

I. La réaction de désaromatisation oxygénante de phénols

I.1. Voies d'accès aux synthons « cyclohexa-2,4-diénones » et leur réactivité

Différentes méthodologies de synthèse permettent d'accéder au synthon cyclohexa-2,4-diénone. Une attaque nucléophile directe sur l'une des fonctions carbonyles d'une *ortho*-quinone est envisageable (voie *a*). Une alternative consiste en une hydrolyse partielle d'*ortho*-quinones bicétaliques (voie *b*). Ces deux voies peuvent présenter des inconvénients comme la stabilité des substrats ainsi que la régiosélectivité de la réaction.[12] La désaromatisation oxygénante de composés phénoliques substitués en position *ortho* (voie *c*) s'avère être la méthode la plus efficace pour accéder aux cyclohexa-2,4-diénones car elle permet un meilleur régiocontrôle de la formation de la liaison carbone-oxygène (Schéma 5).

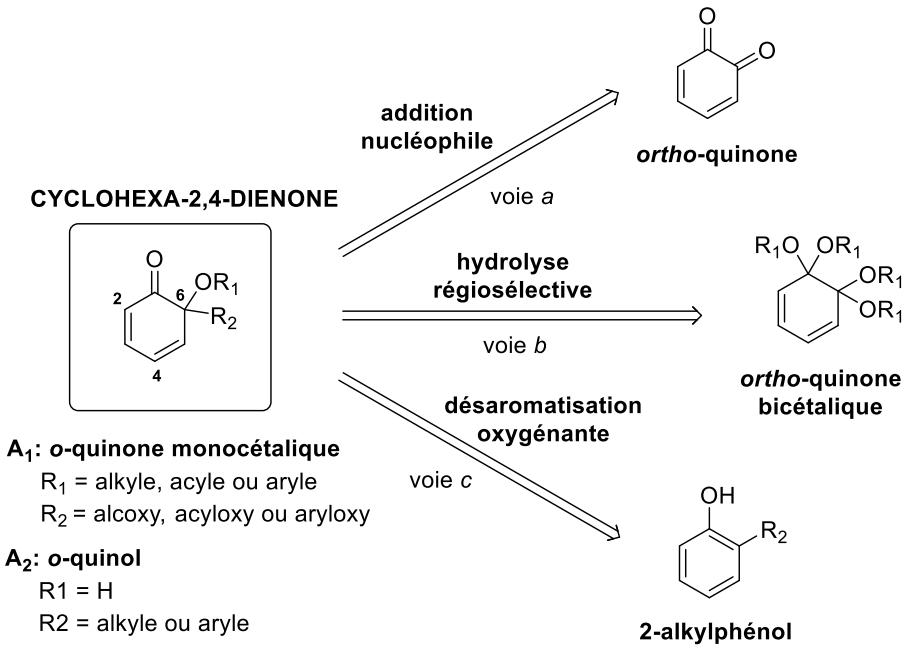


Schéma 5.

Pour réaliser cette transformation, il est classique d'utiliser des réactifs à base de métaux lourds comme le plomb Pb(IV) ou le thallium Tl(III).[13-15] L'oxydation de Barton utilisant l'anhydride diphénylséléninique $(PhSeO_2)O$ a aussi été utilisée pour la conversion de 2-alkylphénols en *ortho*-quinols.[16,17] Des oxydants halogénés comme le DDQ et l'*ortho*-chloranil ont également été exploités sur des substrats phénoliques pour la formation de cyclohexa-2,4-diénones.[18] Cependant, les méthodes les plus employées depuis une vingtaine d'années sont basées sur l'utilisation des dérivés iodés hypervalents en raison d'un meilleur respect de l'environnement, d'une toxicité moindre, d'une manipulation relativement aisée car les composés sont solides, d'une réactivité efficace, de conditions douces et des rendements corrects dans la plupart des cas. Parmi les iodanes-λ^3 commerciaux, on retrouve notamment le réactif de Koser,[19] le BTI et le DIB. Parmi les iodanes-λ^5, on peut citer l'IBX ainsi que sa formulation non explosible SIBX,[20,21] et le périodinane de Dess-Martin (Schéma 6). Ces différents éléments ont contribué à l'émergence de cette chimie à fort potentiel.[22]

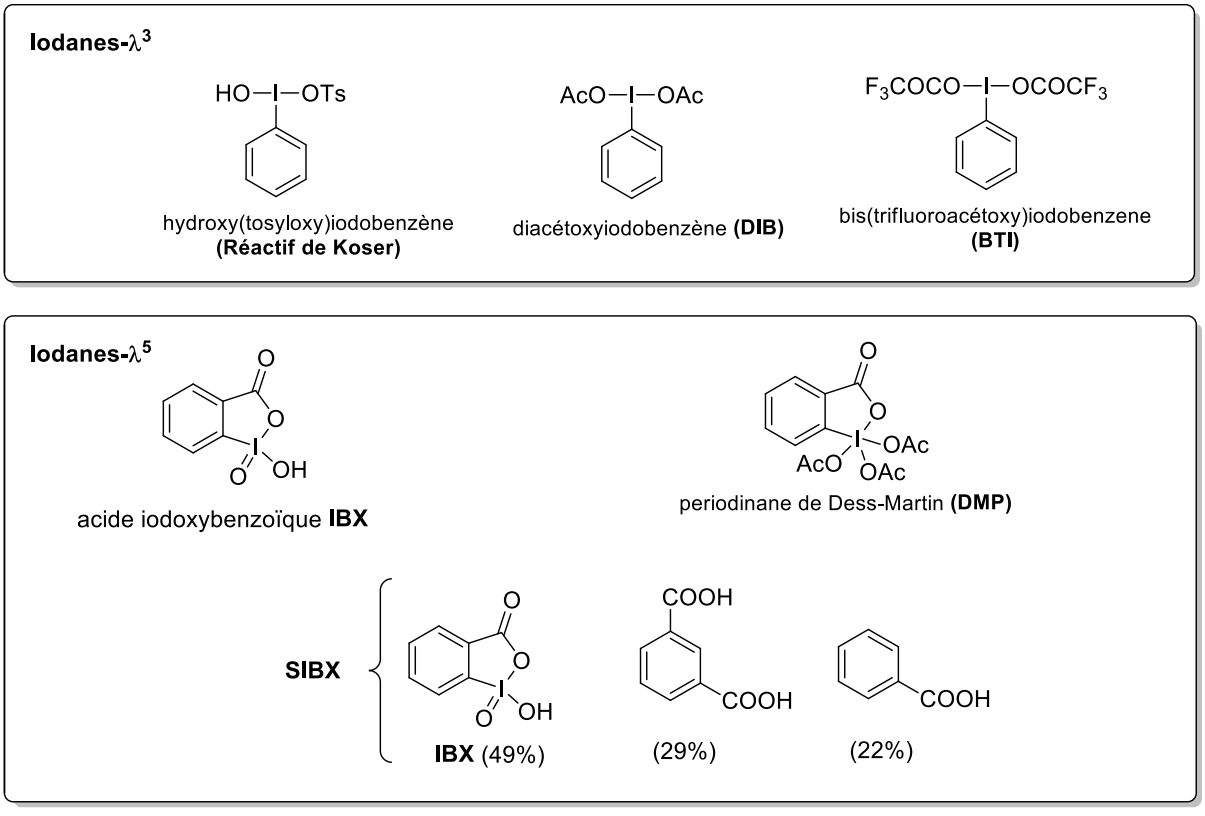


Schéma 6.

Comme nous l'avons mentionné en introduction, les cyclohexa-2,4-diénones sont relativement instables et peuvent donner lieu à des réactions non contrôlées de réaromatisation, de dimérisation de type [4+2] ou encore d'addition de Michael. Le système diénone conjugué ainsi que la présence de groupements oxygénés en position *ortho* sont responsables de cette réactivité. Cependant, un choix adéquat de conditions opératoires et des substituants permet d'exploiter astucieusement la réactivité de ces synthons. La présence du carbonyle α,β-insaturé permet d'envisager la formation d'adduits 1,2 (**A**) ou d'adduits 1,4 (**B**) en fonction du nucléophile présent dans le milieu réactionnel. La double liaison C_4-C_5 peut faire l'objet d'une attaque électrophile comme une époxydation afin de générer l'espèce (**C**). Une homodimérisation de type Diels-Alder [4+2] constitue une autre possibilité d'évolution pour mener au cyclodimère (**D**). Si la concentration en un diène externe est suffisante, une cycloaddition de type Diels-Alder [4+2] entre ce diène et le diénophile impliquant une double liaison du composé désaromatisé peut avoir lieu pour donner (**E**). Cette liste de transformations n'est pas exhaustive mais permet d'illustrer la richesse de la chimie des cyclohexa-2,4-diénones (Schéma 6). Les synthons **A**, **B**, **C** et **D** sont des motifs présents dans plusieurs substances naturelles et peuvent servir, dans d'autres cas, comme intermédiaires clés dans l'élaboration de produits naturels complexes (Schéma 7).

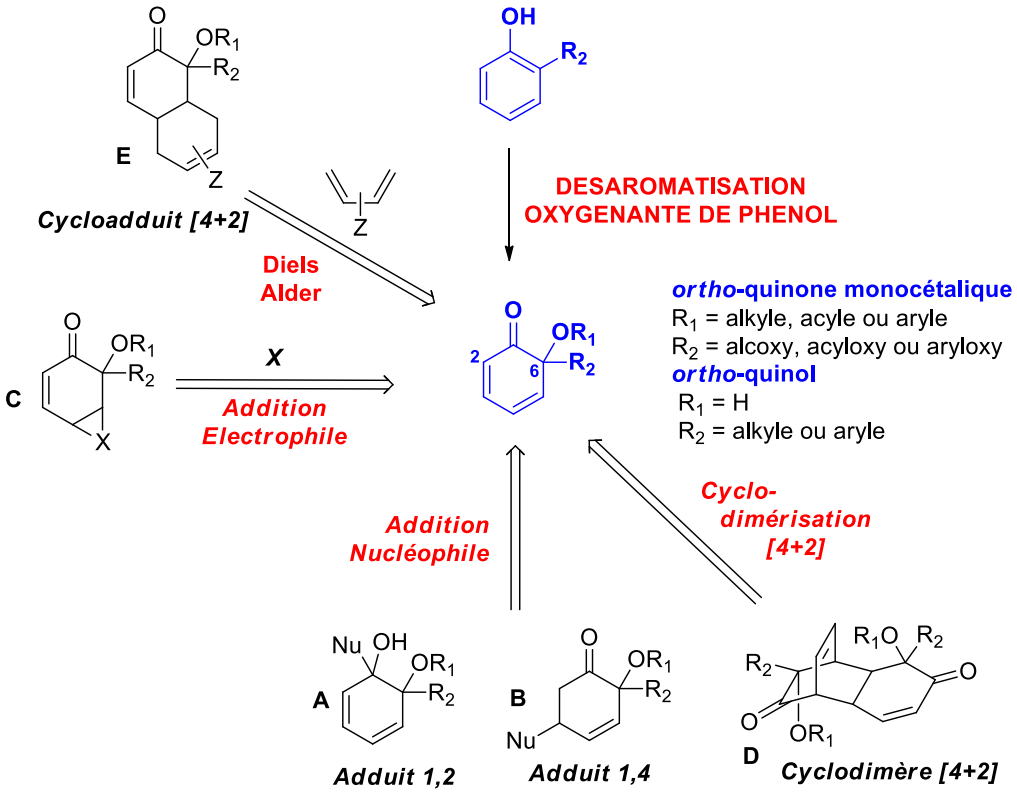


Schéma 7.

Dans la littérature, différents types d'*ortho*-quinones monocétaliques synthétisées sont décrits, aussi bien dans le cadre d'études méthodologiques que pour être exploitées dans la synthèse totale de produits naturels. Parmi ces exemples, citons l'*ortho*-quinone monocétalique de type dialkoxy développée par le groupe de Taylor pour la synthèse racémique d'analogues de la tête polaire de la (+)-scyphostatine où l'*ortho*-quinone monocétalique chirale de type *spiro*-cétal développée par notre groupe de recherche en vue de différentes synthèses asymétriques.[23,24] Nous rapportons également l'*ortho*-quinone monocétalique de type *spiro*-lactone développée par le groupe d'Ishihara pour une étude méthodologique (Figure 2).[25]

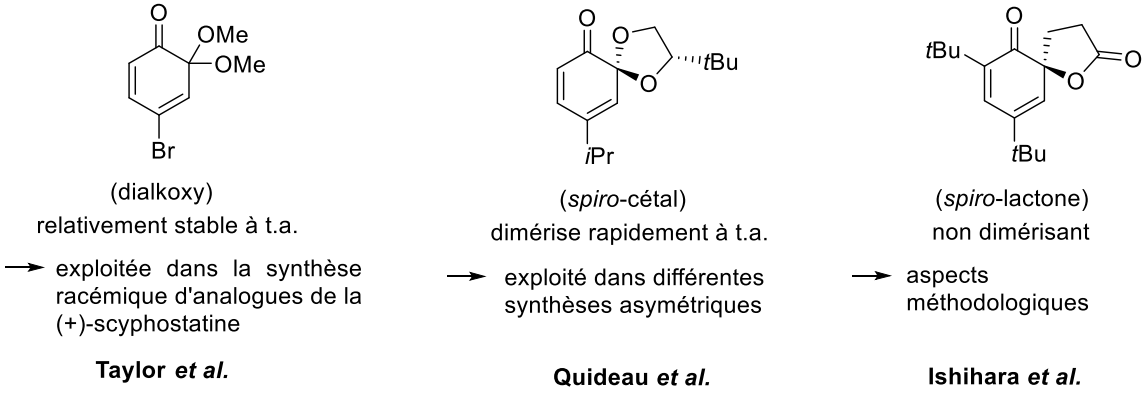


Figure 2.

Concernant les *ortho*-quinols, la dimérisation est très rapide à température ambiante dans la grande majorité des cas, ce qui a pour conséquence de limiter la présence de ces structures dans la nature. Des cas d'*ortho*-quinols non dimérisants, appartenant à la famille des humulones et à la famille des wasabidiénones notamment, sont néanmoins possibles. Des substances naturelles telles que des dimères et des époxy-*ortho*-quinols sont probablement issues de la biosynthèse d'*ortho*-quinols. Les voies biosynthétiques de la famille des sorbicillinoïdes et de la famille des humulones seront présentées dans le prochain chapitre afin d'illustrer le fort potentiel et la richesse de la réactivité des *ortho*-quinols.

I.2. Molécules naturelles et biosynthèse

I.2.1. La famille des sorbicillinoïdes

Le terme « sorbicillinoïdes » a été donné par Nicolaou en 1999 pour décrire l'ensemble des composés dimériques naturels qui dérivent de la sorbicilline (**13**) et qui possèdent des activités anti-oxydantes.[26] La remarquable complexité structurale et la grande diversité des activités biologiques de cette famille ont fait de ces composés des cibles synthétiques extrêmement intéressantes. Leur variété structurale cache en réalité un précurseur biosynthétique commun, décrit comme étant soit la sorbicilline (**13**), un résorcinol naturel, soit le sorbicillinol (**14**), l'*ortho*-quinol correspondant. Intuitivement, nous pouvons penser que la sorbicilline (**13**) conduit, par réaction de désaromatisation hydroxylante énantiosélective, à son homologue oxydé, le sorbicillinol (**14**), qui par diverses étapes de dimérisation conduirait à l'ensemble des membres de cette famille de molécules (Schéma 8).

La sorbicilline (**13**) est un phénol de type hexacétide qui a été isolée pour la première fois par Cram en 1947 à partir de la souche microbienne *Penicillium* au cours de la purification de la pénicilline.[27] Sa structure a été élucidée par Cram,[28] puis confirmée par Khun et Staab par synthèse totale.[29,30] La sorbicilline a été isolée par l'équipe de Trifonov à partir de la souche microbienne *Verticillium intertextum*[31] et par celle d'Abe à partir de la souche *Trichoderma sp*. USF-2690.[32,33] En 2000, le sorbicillinol (**14**), malgré sa grande réactivité, a été identifié et mis en évidence par HPLC avec 75% de pureté par le groupe d'Abe dans une solution aqueuse diluée issue de la fermentation de *Trichoderma* sp. USF-2690.[33] Une simple évaporation de cette solution a conduit à la formation extrêmement rapide du trichodimérol (**15**) par cyclodimérisation [4+4] qui consiste en une double addition de Michael et une double cétalisation du sorbicillinol (**14**). Le (−)-trichodimérol (**15**) a été isolé de la souche *Trichoderma* par les groupes de Trifonov,[34] d'Abe[33] et de Satake.[35] Sa structure ainsi que sa configuration absolue ont été confirmées par diffraction des rayons X. Le (+)-époxysorbicillinol (**16**), isolé de la souche *Trichoderma longibrachiatum* par le groupe de Crews en 1998, est probablement obtenu par époxydation du sorbicillinol (**14**).[36] Le (+)-bisorbicillinol (**17**) a été isolé en 1998 par le groupe d'Abe à partir de la souche *Trichoderma sp*. USF-2690.[33,37] Il est obtenu par réaction de Diels-Alder [4+2] du sorbicillinol (**14**) qui se présente sous la forme d'un équilibre tautomérique entre l'*ortho*-quinol (**14a**) et le *para*-quinol (**14b**).

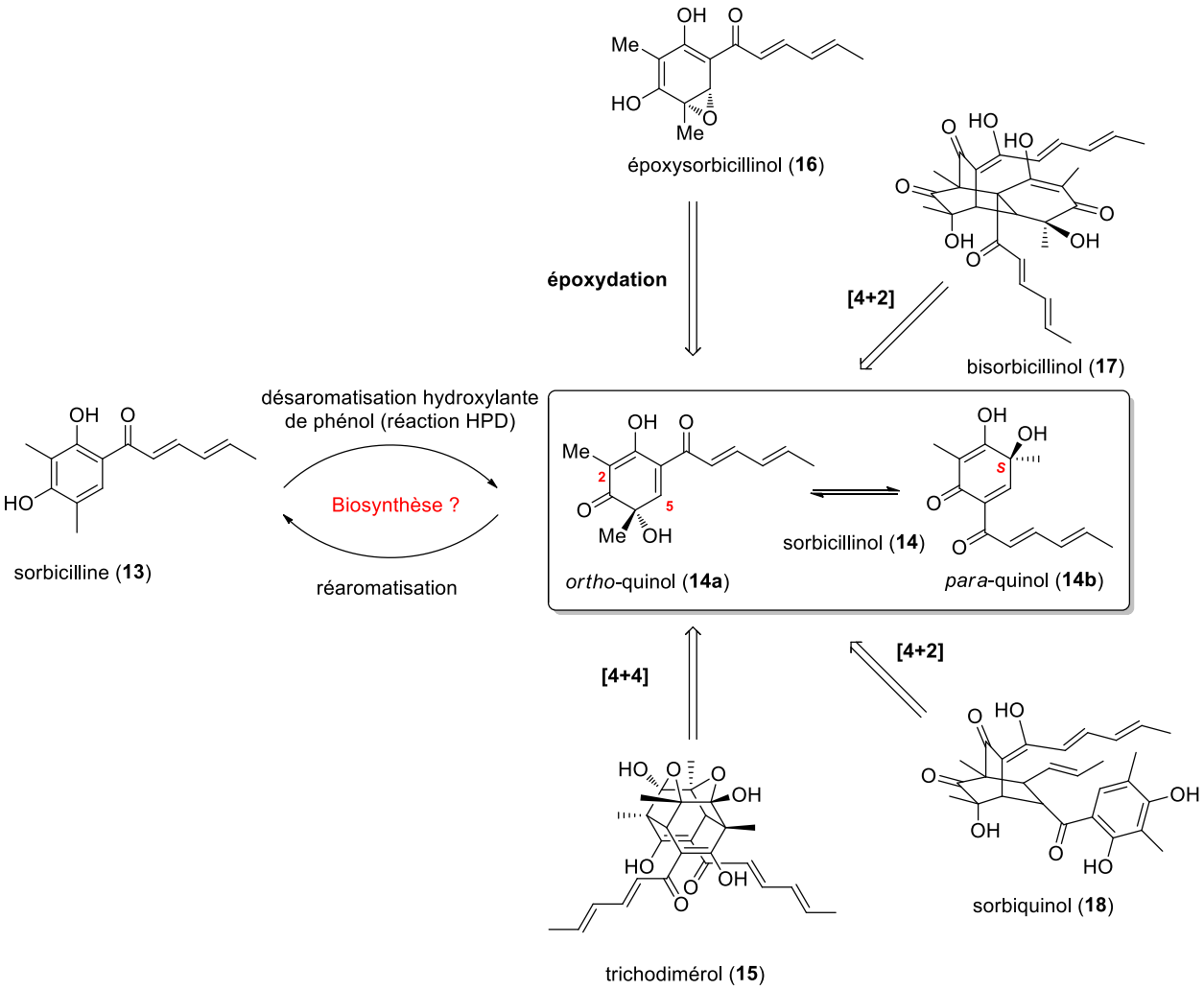


Schéma 8. Liste non exhaustive d'évolution de l'*ortho*-quinol sorbicillinol (**14**)

Cet exemple illustre la richesse de la chimie des *ortho*-quinols et sa grande réactivité (époxydation, homodimérisation [4+4], homodimérisation [4+2]...). Dans le cas présent, la réactivité du sorbicillinol (**14**) provient de sa grande fonctionnalisation ainsi que de son équilibre tautomérique *ortho*-quinol/*para*-quinol. L'absence de substituant sur la position C_5 est une des clés de sa réactivité car cela fait de lui un diénophile potentiel pour participer à une dimérisation par réaction de Diels-Alder. Le carbone C_5 est aussi un site potentiel d'addition de Michael car il s'agit d'un carbone terminal du système α,β-insaturé ce qui le rend particulièrement électrophile. L'ensemble de ces paramètres génère de nombreuses réactions chimiques.

Les chimistes ont longtemps débattu au sujet du précurseur biosynthétique qui donne naissance à la riche et complexe famille des sorbicillinoïdes. S'agit-il de la sorbicilline ou du sorbicillinol qui est à l'origine de tous les autres membres de la famille ?

Dans les années 1980, Trifonov et ses collaborateurs ont été les premiers à suggérer que la molécule « sorbicillinol » (**14)** constituait un intermédiaire important dans la biosynthèse des sorbicillinoïdes.[31,34,38] La cyclisation de l'hexacétide méthylé (**20**) sur le carboxyle terminal génère un intermédiaire qui est réduit pour générer la sorbicilline (**13**). La suite de la biosynthèse proposée est la suivante: oxydation de la sorbicilline (**13**) pour générer l'époxysorbicillinol (**16**) et formation du sorbicillinol (**14**) à partir du composé époxydé **16** par un processus de réarrangement. Trifonov et ses associés ont aussi envisagé que la sorbicilline (**13**) puisse constituer le précurseur biosynthétique clé de tous les composés isolés de la famille, y compris le sorbicillinol (**14**) (Schéma 9).

Dans les vingt années qui ont suivi les travaux de Trifonov, un grand nombre de composés de la famille des sorbicillinoïdes ont été isolés, ce qui a permis d'établir que le sorbicillinol (**14**) est le précurseur biosynthétique de l'ensemble des membres dimériques de cette famille. En 2000, après avoir isolé le sorbicillinol (**14**) à partir de *Trichoderma* sp. USF-2690, Abe et son groupe ont entrepris la biosynthèse de ce composé en nourrissant des cultures fongiques avec de l'acétate de sodium marqué au ^{13}C.[39,40] Cette étude a permis de mettre en lumière la nature polycétide du sorbicillinol (**14**) ainsi que les positions où se produisent la fermeture de cycle, les méthylations et l'oxydation. Après introduction d'acétate de sodium marqué dans des cultures fongiques, un spectre RMN ^{13}C du sorbicillinol marqué (**14**) montre l'incorporation de ^{13}C en position C1, C3, C5, C1', C3' et C5' et explique que cette famille de composés appartient à la classe des hexacétides (Schéma 9). Une enzyme nommée énoylréductase permet la formation de la liaison C2'-C3'sur la chaîne latérale, tandis que la *S*-adénosylméthionine joue le rôle de donneur de méthyle aux carbones C2 et C4, ce qui génère le composé **21**. Cependant, cet intermédiaire **21** peut subir une oxydation sur la position C2 avant ou après la fermeture de cycle (*voie a* et *voie b* respectivement). Si l'oxydation en C2 a lieu avant la cyclisation (*voie a*), l'intermédiaire **22** est formé. La liaison C1-C6 se forme par cyclisation de **22**, ce qui donne le sorbicillinol marqué (**14**) après une réduction sur le carbone C1. Si la cyclisation a lieu avant (voie b), l'intermédiaire **23** est délivré dans le milieu comme étant le produit direct de cyclisation. La molécule étant symétrique, les positions C2 et C4 sont susceptibles d'être oxydés, ce qui fournit également le sorbicillinol marqué (**14**).

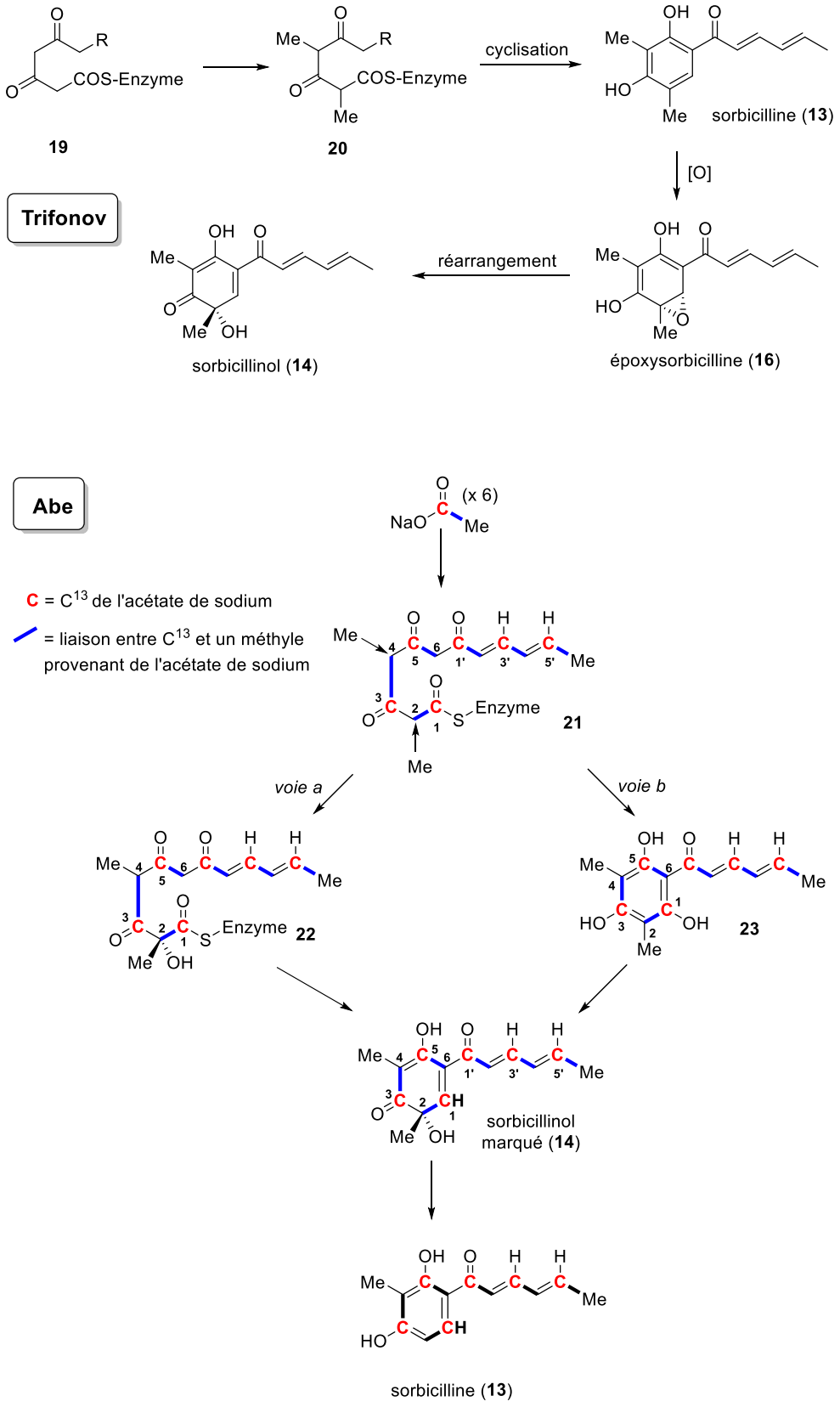

Trifonov
cyclisation
[O]
réarrangement
sorbicilline (13)
époxysorbicilline (16)
sorbicillinol (14)
19
20
Abe
C = C13 de l'acétate de sodium
= liaison entre C13 et un méthyle provenant de l'acétate de sodium
(x 6)
21
voie a
voie b
22
23
sorbicillinol marqué (14)
sorbicilline (13)

Schéma 9.

Ces travaux concluent aussi sur le fait que, en plus des membres de la famille des sorbicillinoïdes, la sorbicilline (**13**) provient elle aussi du sorbicillinol (**14**).

En 2014, Cox et ses collaborateurs ont proposé une autre voie de biosynthèse qui permet de trancher sur l'identité du précurseur clé.[41] En effet, ils ont montré qu'une monooxygénase (SorbC), clonée à partir de *Penicillium chrysogenum* E01-10/3, permet de réaliser cette transformation oxygénante. Une étude bio-informatique a montré que le groupe de gènes qui surexpriment SorbC indique également la présence de gènes codant pour deux enzymes polycétides synthases, SorbA et SorbB. A partir de ces éléments et des nombreuses études biosynthétiques précédemment menées, notamment par marquage isotopique, le groupe de Cox a très récemment proposé une nouvelle voie biosynthétique pour la formation du sorbicillinol (Schéma 10). Il ressort clairement de ces travaux que le sorbicillinol **14** se forme directement par désaromatisation hydroxylante de la sorbicilline **13**, elle-même issue d'une cyclisation de Knoevenagel initiée par l'enzyme SorbB.

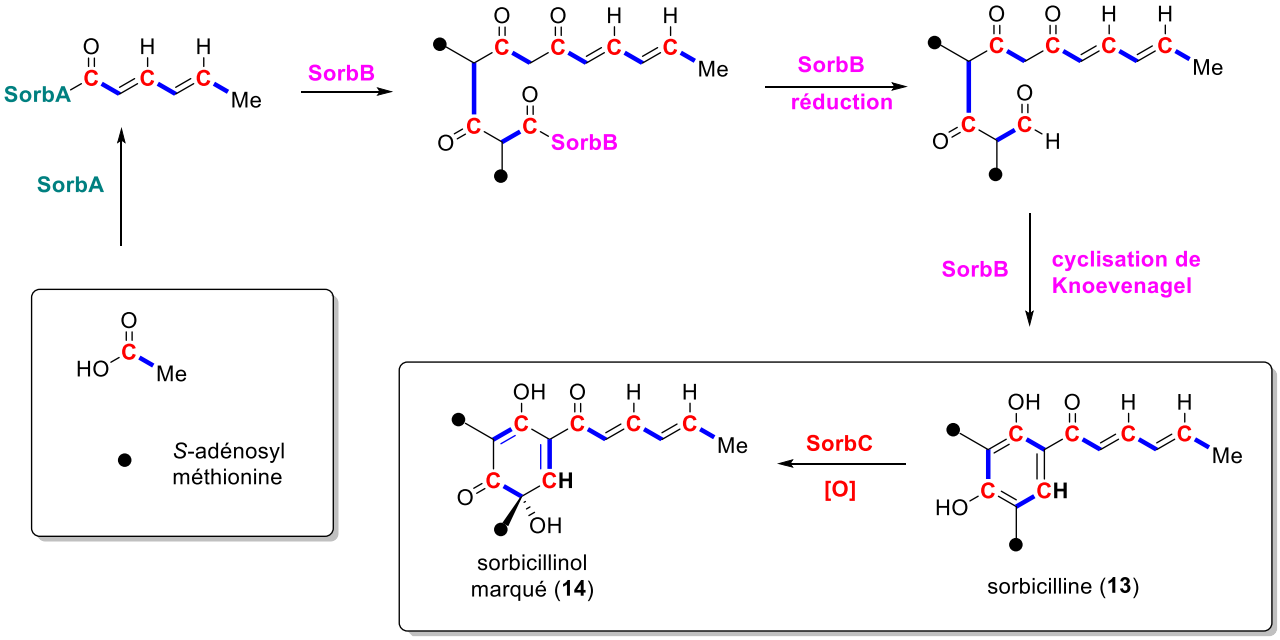


Schéma 10.

En résumé, les travaux de Trifonov et d'Abe ont abouti à la conclusion que le sorbicillinol est le précurseur clé biosynthétique à l'origine de l'ensemble des molécules appartenant à la famille des sorbicillinoïdes, y compris la sorbicilline.

Au cours de cette année 2014, Cox et ses collaborateurs ont prouvé le contraire à savoir que le sorbicillinol est issu de la sorbicilline par une réaction de désaromatisation hydroxylante de phénol, étape clé permettant d'accéder à tous les sorbicillinoïdes. Cette étape biomimétique

clé permet de former des métabolites naturels appartenant à d'autres familles comme nous le verrons dans les paragraphes suivants.

I.2.2. La famille des humulones

Humulus lupulus L.

Les humulones, aussi appelées α-acides, constituent la famille d'*ortho*-quinols non dimérisants qui a été la plus étudiée. Ces molécules sont extraites des cônes femelles du houblon (*Humulus lupulus L.*), une plante de la famille des *Cannabinaceae*.[42] Les humulones sont d'une grande importance car elles apportent un goût d'amertume et des propriétés bactériostatiques (antifongiques et antibiotiques) qui inhibent le développement des bactéries de la fermentation lactique et limite les risques d'altération de la bière.[43,44] Ces propriétés ont générées de nombreuses études chimiques et biochimiques sur cette famille en raison de l'importance économique de la fabrication de la bière. Les α-acides existent naturellement sous cinq formes différentes selon la nature de la chaîne acyle latérale. C'est en 1925 que le groupe de Wieland est parvenu à établir leurs structures, suite à un travail préliminaire de Wollmer.[45] Chacune de ces humulones existe sous la forme d'un équilibre oxo-énolique (Schéma 11).

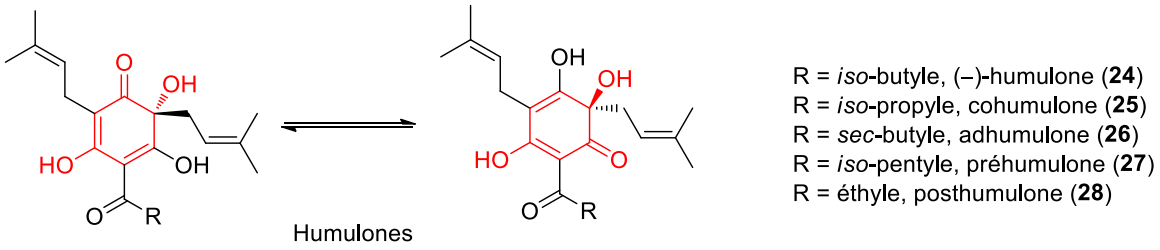


Schéma 11.

Une contraction de cycle du motif *ortho*-quinol des humulones est observée durant la phase de macération de la bière à chaud. L'isomérisation de l'humulone (**24**) conduit à un mélange de *cis*- et de *trans*-α-isohumulone (**29** et **30**) (Schéma 12).

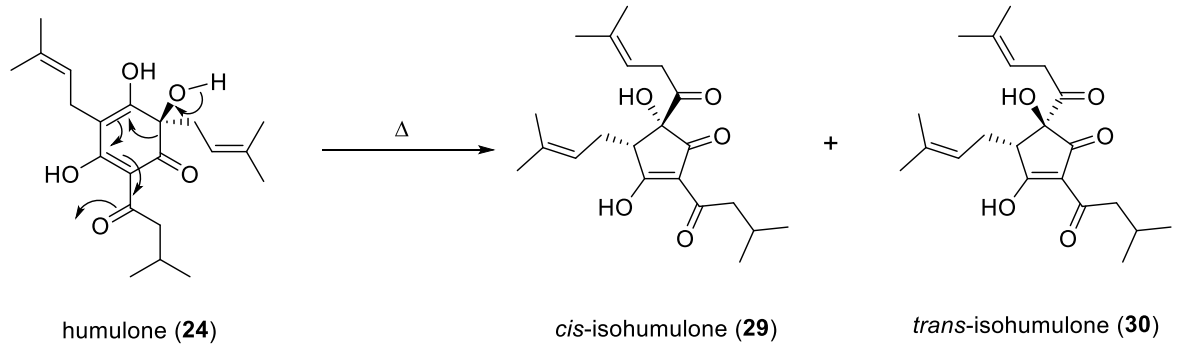


Schéma 12.

Les équipes de Fung et de Goese ont montré que la (−)-humulone (**24**) est issue de la désaromatisation hydroxylante de la 4-désoxyhumulone (**35**).[46,47] Une enzyme est probablement responsable de cette désaromatisation hydroxylante asymétrique du phénol (**35**), bien que cela ne soit pas prouvé. Une étude biosynthétique par marquage isotopique *in vivo* a montré que ce précurseur phénolique (**35**) est obtenu naturellement dans le milieu et produit l'humulone (**24**). L'humulone (**24**) est biosynthétisée en trois étapes : la génération d'intermédiaires phénoliques suivie de la formation des chaînes latérales sur le noyau aromatique et enfin, la désaromatisation hydroxylante du phénol (**35**) (Schéma 13).

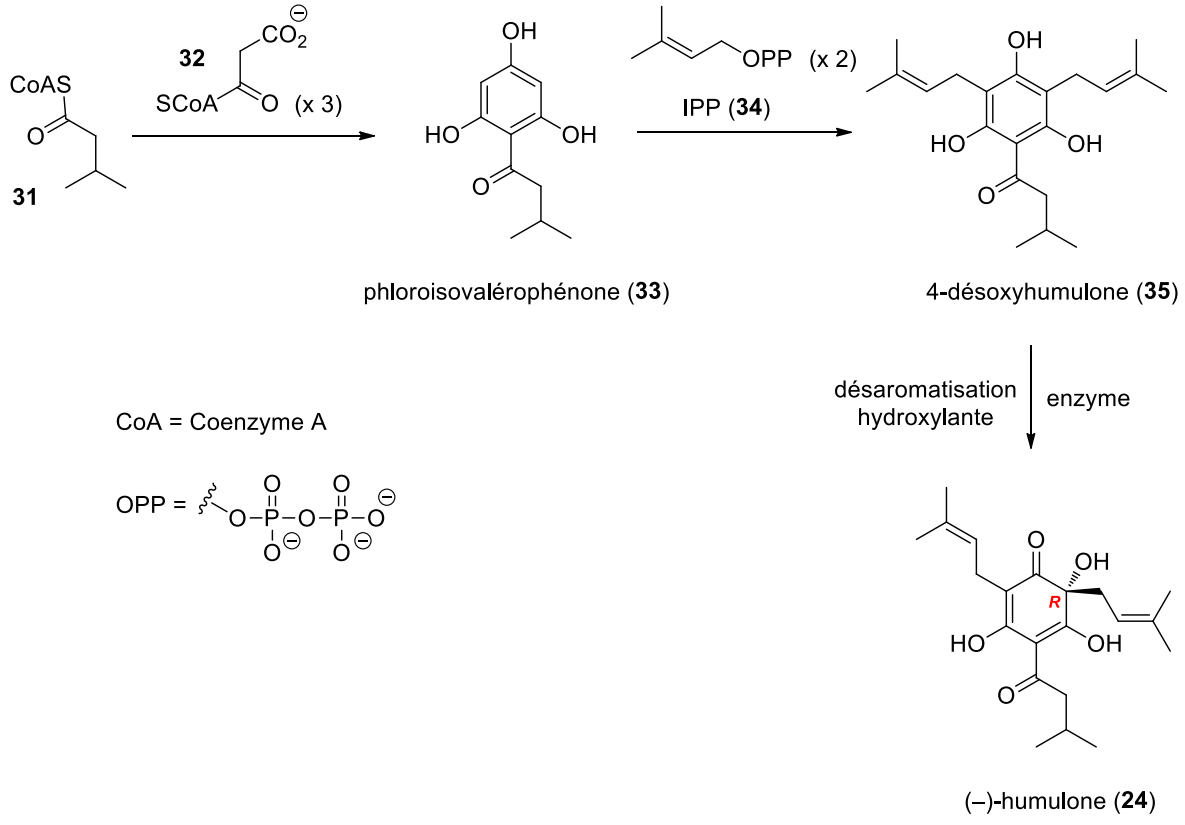
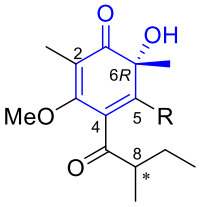


Schéma 13.

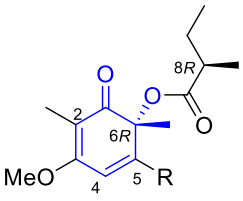
Cet exemple montre, comme pour la sorbicilline, que la nature exploite la réaction de désaromatisation hydroxylante de phénols pour la biosynthèse d'*ortho*-quinols comme la (−)-humulone (**24**).

I.2.3. La famille des wasabidiénones

Une autre grande famille d'*ortho*-quinols non dimérisants connus à ce jour sont les wasabidiénones, des métabolites fongiques dont la plupart des membres ont été isolés au Japon dans les années 1980 par le groupe de Soga à partir de culture de pommes de terre de la souche *Phoma wasabie* Yokogi.[48-50] Plus tard, certains de ces métabolites ont aussi été isolés de cultures d'*Aspergillus viridi-nutans*[51] et de *Phoma lingam*,[52] un champignon responsable de la maladie de la jambe noire causant la destruction de crucifères comme le chou et le wasabi (plante japonaise). Plus tard, deux nouveaux polycétides de cette famille ont été isolés : la (+)-phomaligine A (**36**)[52] par Pedras à partir de *Phoma lingam* et l'aspersitine (**37**) par Büchi à partir d'*Aspergillus viridi-nutans*, qui est un épimère en C_8 de la wasabidiénone B_2 (**38**).[53] Ces différents métabolites fongiques présentent tous une structure caractéristique de type *ortho*-quinol et diffèrent les unes des autres par la nature des substituants portés par le carbone C_5 et par la position de leur chaîne latérale 2-méthylbutanoyle chirale (en C_4 ou en C_6) (Figure 3).



R = $NH(CH_2)_2OH$, 8*R*, (+)-phomaligine A (**36**)
R = NH_2, 8*S*, (+)-aspersitine (**37**)
R = NH_2, 8*R*, (+)-wasabidiénone B_2 (**38**)
R = OMe, 8*R*, (+)-wasabidiénone B_1 (**39**)



R = $NH(CH_2)_2OH$, 8*R*, (+)-wasabidiénone E (**40**)
R = NH_2, (+)-wasabidiénone D (**41**)
R = OH, wasabidiénone A (**42**)

Figure 3.

Il est intéressant de noter que la structure de l'aspersitine (**37**), ainsi que la configuration absolue de ses carbones asymétriques, ont été déterminées par diffraction des rayons X.[53]

La wasabidiénone A (**42**), isolée par Soga en 1984, est une molécule très sensible à l'oxygène de l'air, ce qui a rendu son isolement et sa caractérisation difficile. Le groupe de Soga a également montré que la wasabidiénone A (**42**) se présente sous la forme d'un équilibre oxo-

énolique entre les formes **42a** et **42b**, qui rappelle l'équilibre tautomérique du sorbicillinol et des humulones (Schéma 14).[54]

Finalement, sa structure et la stéréochimie des carbones asymétriques ont pu être déterminées par dérivatisation (méthylation de la fonction hydroxyle du système oxo-énol) afin d'obtenir deux composés plus stables en proportion 1:1, ainsi que par analyse par diffraction des rayons X d'un dérivé *para*-nitrobenzoate (**45**) (Schéma 14 et 15).[49,54]

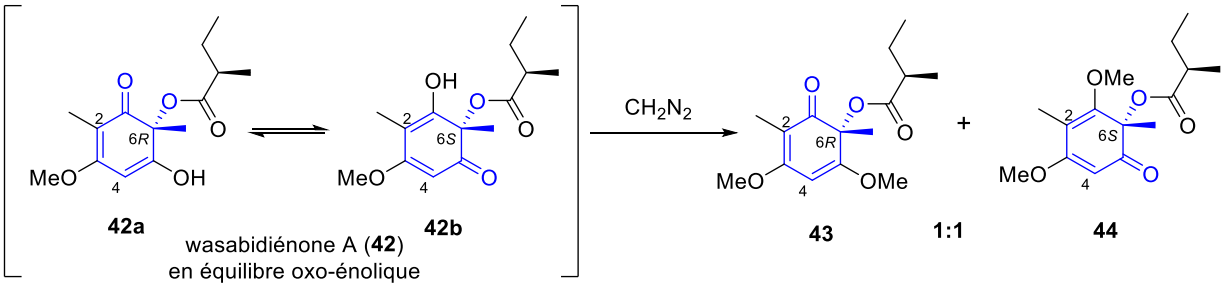


Schéma 14.

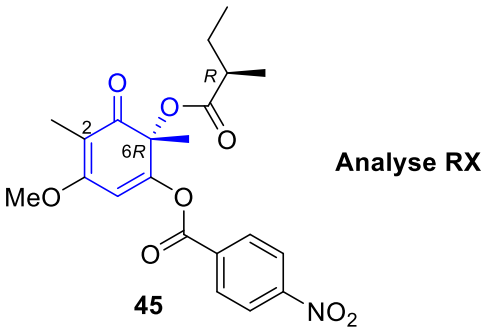
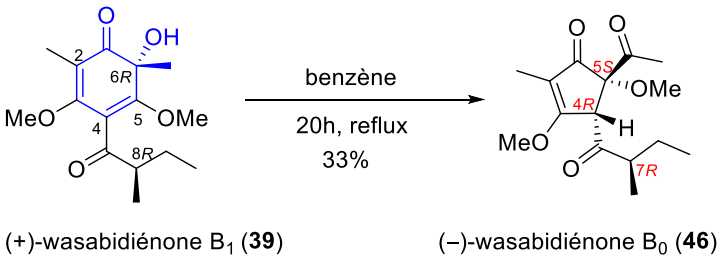


Schéma 15.

Parmi les autres membres de cette famille d'*ortho*-quinols non dimérisants, la (+)-wasabidiénone D (**41**), isolée en 1985, a été totalement caractérisée par analyses spectrométriques et spectroscopiques.[48] La (+)-wasabidiénone E (**40**), un nouveau dérivé cyclohexa-2,4-diénone contenant un groupement aminoéthanol, a été isolée pour la première fois par Soga en 1987 à partir de *Phoma wasabiae* et par Pedras en 1995 à partir de *Phoma lingram*.[50,52] La (+)-wasabidiénone B_2 (**38**) a été isolée en 1995 et caractérisée complètement par analyses spectrométriques et spectroscopiques.[52] La (+)-wasabidiénone B_1 (**39**) a été isolée en 1985 mais aucune donnée spectroscopique n'était disponible jusqu'en 2000, lorsque Sterner et ses collaborateurs ont réalisé la caractérisation complète et de cette molécule.[51] La (–)-wasabidiénone B_0 (**46**), une structure à 5 chaînons dérivée d'un *ortho*-quinol, a également été isolée et caractérisée en 1988 par Soga. Une contraction de cycle du motif *ortho*-quinol de la (+)-wasabidiénone B_1 (**39**), qui rappelle la transformation thermique de l'humulone en

isohumulone, est observée dans le benzène à reflux pendant 20 heures pour fournir la (–)-wasabidiénone B_0 (**46**) avec un rendement de 33% (Schéma 16).[55]



(+)-wasabidiénone B_1 (**39**) (–)-wasabidiénone B_0 (**46**)

Schéma 16.

Enfin, la (+)-phomaligine A (**36**) a été isolée plus tard que les autres métabolites fongiques de cette famille,[52] qui présente donc une grande diversité structurale mais a été moins étudiée que celle des humulones. Les similitudes structurales ainsi que la richesse des réarrangements observés pour certains de ces métabolites nous amènent à nous interroger sur les aspects biosynthétiques de cette famille d'*ortho*-quinols. A notre connaissance, aucune étude biosynthétique n'a été menée sur cette famille mais les similitudes avec la famille des humulones nous laissent penser que leur origine biosynthétique est également une désaromatisation hydroxylante de dérivés phénoliques.

I.2.4. Les dimères naturels d'*ortho*-quinols

D'une manière générale, les *ortho*-quinols non substitués en C_5 dimérisent rapidement à température ambiante par une cycloaddition de Diels-Alder de type [4+2] pour mener à la formation de cyclodimères. Il existe plusieurs substances issues de la dimérisation naturelles d'*ortho*-quinols comme le (+)-biscarvacrol (**47**), la (–)-grandifloracine (**50**), le (+)-aquaticol (**53**), la (–)-bacchopétiolone (**56**), la (+)-mayténone (**59**) ou encore le (+)-bisorbicillinol (**17**) (Schéma 17). Ces dimères d'*ortho*-quinols proviennent probablement d'une désaromatisation hydroxylante (réaction HPD) énantiosélective d'un substrat phénolique pour conduire à l'*ortho*-quinol correspondant, suivie d'une cycloaddition spontanée de type [4+2].

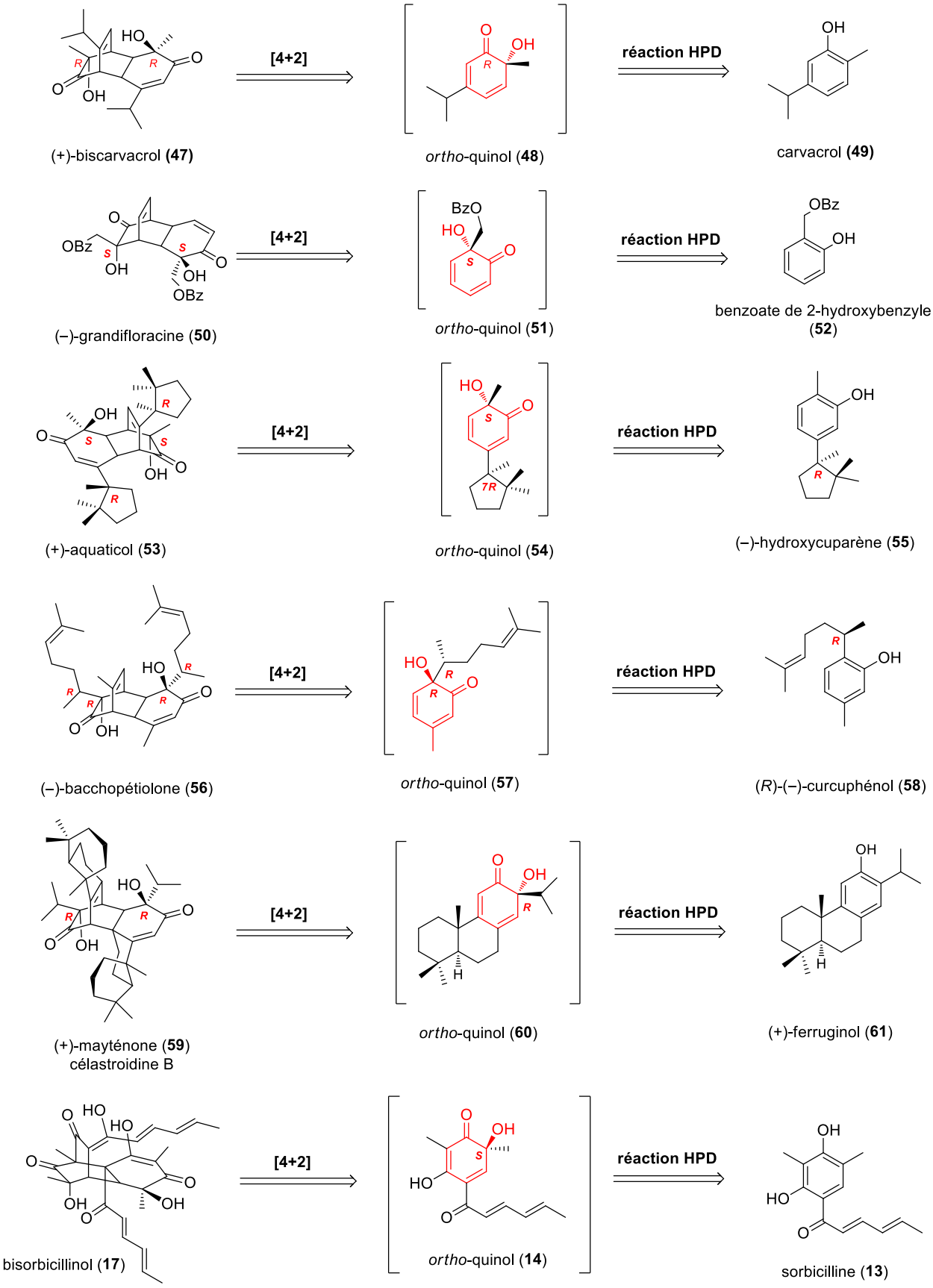

(+)-biscarvacrol (47)
[4+2]
ortho-quinol (48)
réaction HPD
carvacrol (49)
(–)-grandifloracine (50)
[4+2]
ortho-quinol (51)
réaction HPD
benzoate de 2-hydroxybenzyle (52)
(+)-aquaticol (53)
[4+2]
ortho-quinol (54)
réaction HPD
(–)-hydroxycuparène (55)
(–)-bacchopétiolone (56)
[4+2]
ortho-quinol (57)
réaction HPD
(R)-(–)-curcuphénol (58)
(+)-mayténone (59)
célastroidine B
[4+2]
ortho-quinol (60)
réaction HPD
(+)-ferruginol (61)
bisorbicillinol (17)
[4+2]
ortho-quinol (14)
réaction HPD
sorbicilline (13)

Schéma 17.

Le (+)-biscarvacrol (**47**) est un diterpène qui a été isolé à partir du bois de cœur de l'arbre *Callitris macleayana* (*Cupressaceae*) par le groupe de Carman en 1986.[56] Sa structure du dimère **47** a été confirmée par analyse par diffraction des rayons X.

La (**–**)-grandifloracine (**50**) a été isolée de la plante chinoise *Uvaria grandiflora* (*Annonaceae*) en 1997 par Liao et son groupe à partir de l'extrait de dichlorométhane des tiges et des racines.[57]

Le (+)-aquaticol (**53**) est un bis-sesquiterpène qui a été isolé en 1999 par le groupe de Jia à partir de la plante chinoise *Veronica anagallis aquatica* (*Plantaginaceae*). Cette plante a été étudiée pour son intérêt en médecine traditionnelle chinoise pour soigner la grippe, les maux de ventre et la fièvre.[58,59] La structure du (+)-aquaticol (**28**) a pu être établie par analyse par diffraction des rayons X.

La (**–**)-bacchopétiolone (**56**) est un sesquiterpène dimérique isolé des parties aériennes de la plante chilienne *Baccharis petiolata* (*Asteraceae*) par le groupe de Niemeyer en 1991.[60] Niemeyer et son groupe ont proposé que la (–)-bacchopétiolone (**56**) provient très probablement d'une réaction de cycloaddition [4+2] de l'*ortho*-quinol **57**, synthon résultant de la désaromatisation hydroxylante du (*R*)-(–)-1-hydroxy-α-curcumène **58** nommé également (*R*)-(–)-curcuphénol (**58**).

La (+)-mayténone (**59**) est un bis-diterpène qui a été isolé pour la première fois en 1957 par Grant de l'arbre australien *Maytenus dispermus* (*Celastraceae*).[61] Plus tard, en 2000, Houghton et ses collaborateurs ont isolé ce dimère à partir de *Buddleja globosa* (arbuste londonien).[62] Enfin, Jiménez-Estrada et ses associés ont extrait la (+)-mayténone (**59**) à partir des racines de la plante mexicaine *Hippocratea celastroides* (à l'origine du nom de ce dimère : la célastroïdine B). L'obtention de cristaux a permis à ce groupe d'établir sans ambiguïté la structure par diffraction des rayons X.[63] La (+)-mayténone (**34**) est probablement obtenue biosynthétiquement par une désaromatisation énantiosélective du (+)-ferruginol (**61**) en *ortho*-quinol (**60**), suivie de son homodimérisation [4+2].

Enfin, le (+)-bisorbicillinol (**17**) a été isolée en 1998 par le groupe de Abe à partir de la souche *Trichoderma sp*. USF-2690.[33,37] Il est obtenu biosynthétiquement par réaction de Diels-Alder [4+2] du sorbicillinol (**14**) comme l'a montré le groupe de Cox.[41]

I.2.5. Régiosélectivité et stéréosélectivité de la cyclodimérisation

La tendance à la dimérisation des *ortho*-quinols et des *ortho*-quinones monocétaliques selon une cycloaddition [4+2] est un aspect caractéristique de la chimie des cyclohexa-2,4-diénones. Cette homo-dimérisation [4+2] biomimétique remarquable a fait l'objet, par notre équipe, d'une étude plus approfondie combinant expériences et calculs théoriques.[64] Ce processus de Diels-Alder fait intervenir une unité qui joue le rôle de diène et une autre qui joue le rôle de diénophile. La cyclodimérisation se produit le plus souvent à température ambiante, mais peut être bloquée, sinon retardée, dans le cas où la cyclohexa-2,4-diénone possède une certaine fonctionnalisation. Par exemple, la présence d'un petit groupe alkyle ou alkoxy en position C5, d'un large substituant électro-donneur en positions C2 ou C4, d'un atome d'halogène volumineux (Br ou I) en position C4, ou d'un groupement acétoxy sur le carbone tétraédrique C6 réduisent efficacement la cinétique de la dimérisation [4+2]. La réaction de cyclodimérisation de Diels-Alder a été un des sujets les plus étudiés depuis 50 ans par les chimistes, notamment en raison du très haut degré de sélectivité observé lors de cette réaction. L'élaboration de plusieurs molécules naturelles via une cyclodimérisation d'*ortho*-quinol suit un processus *endo*-sélectif dans lequel l'*ortho*-quinol qui joue le rôle de diénophile réagit par sa liaison C4-C5 (Schéma 18). Les liaisons entre les atomes C5-C5' et C2-C4' sont générées lors de la cycloaddition quelle que soit la nature des substituants sur le système cyclohexa-2,4-diénone, tant que ces substituants ne bloquent pas la dimérisation (Schéma 18).

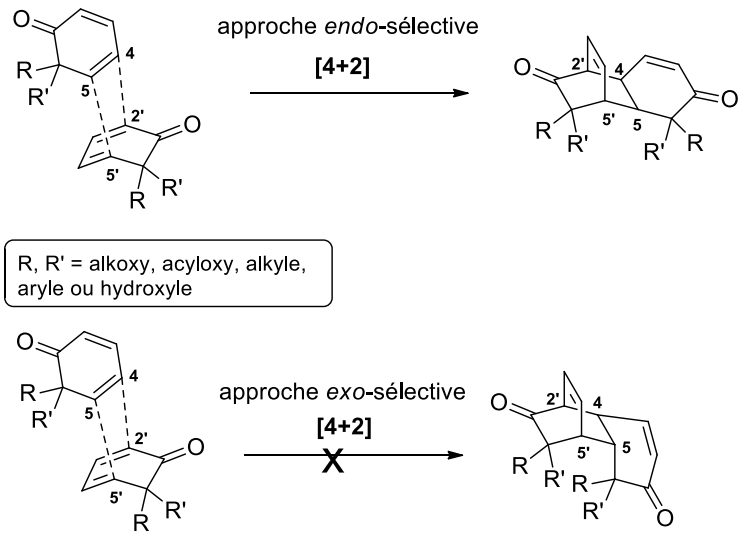


Schéma 18.

Notre groupe de recherche a montré qu'il est possible à partir de ces cyclodimères de synthétiser des composés cages possédant une symétrie C2 par cycloaddition intramoléculaire [2+2] photo induite. Ceci a permis de mettre en évidence le processus *endo* observé lors de la transformation.[64] Cette sélectivité *endo* est sous l'influence d'interactions orbitalaires secondaires entre les carbones C3 et C3' d'une part, et les carbones C2 et C4' d'autre part. Durant le processus de photoannélation [2+2], ces interactions orbitalaires secondaires sont engagées dans la formations des liaisons C3-C3' et C2-C4'. Cette transformation a permis de postuler que la réaction de Diels Alder [4+2] de cyclohexa-2,4-diénones passe par un état de transition C2-symétrique. Dans un tel état de transition, le diène et le diénophile ne peuvent pas être différenciés, c'est-à-dire qu'il y a un seul et même produit de cycloaddition. En d'autres termes, effectuer une réaction [4+2] ou [2+4], c'est-à-dire intervertir le rôle diène-diénophile de chaque partenaire, conduit au même produit. Nous avons donc un état de transition qualifié de bis-péricyclique qui laisse apparaître une interaction orbitalaire secondaire de type Woodward-Hoffmann entre les atomes C3 et C3'. Dans un tel état de transition, il y a autant de chance d'avoir une liaison covalente entre les couples d'atomes C2/C4' et C4'/C2. Si une des deux liaisons se forme, l'autre sera considérée comme une interaction orbitalaire secondaire de type Salem-Hook (Schéma 19).

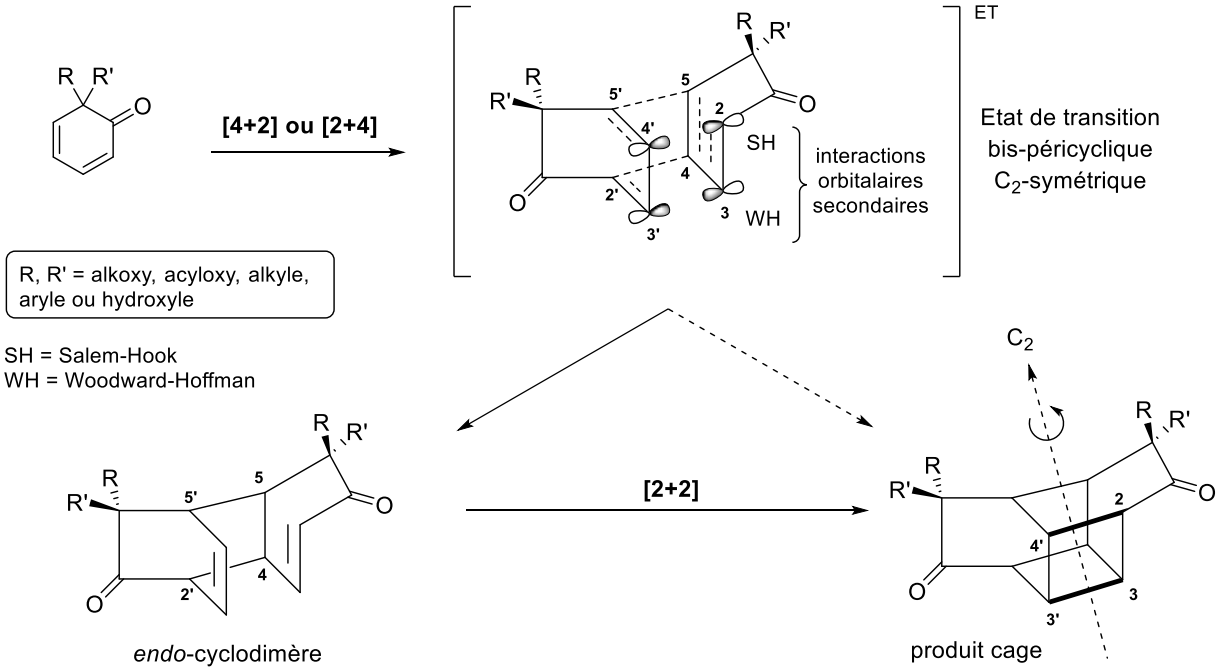


Schéma 19.

En plus de cette explication sur la régiosélectivité observée, il est raisonnable de considérer une stabilisation supplémentaire par double hyperconjugaison (2x2,5 kcal/mol = 5 kcal/mol) faisant intervenir l'orbitale anti-liante σ* de la liaison native C5-C5' et les orbitales liantes σ des substituants en position C6 et C6'. L'état de transition étant considéré comme pauvre en électrons, les substituants en C6 et C6' les plus donneurs par hyperconjugaison vont se positionner de manière anti-périplanaire par rapport à l'orbitale anti-liante σ*. Cette double hyperconjugaison de Cieplak et Fallis permet d'expliquer la double diastéréosélectivité faciale observée lors de l'homodimérisation [4+2] ou [2+4] des cyclohexa-2,4-diénones. Dans le modèle de Cieplak, l'effet donneur par hyperconjugaison des substituants est classé selon l'ordre suivant : $\sigma_{CS} > \sigma_{CH} > \sigma_{CC} > \sigma_{CCl} > \sigma_{CN} > \sigma_{CO}$. Par exemple, dans le cas des *ortho*-quinols, ce sont les substituants alkyles ou aryles en C6 et C6' qui possèdent les liaisons σ les plus riches en électrons et qui s'orienterent préférentiellement de manière anti-périplanaire dans l'état de transition (Figure 4).

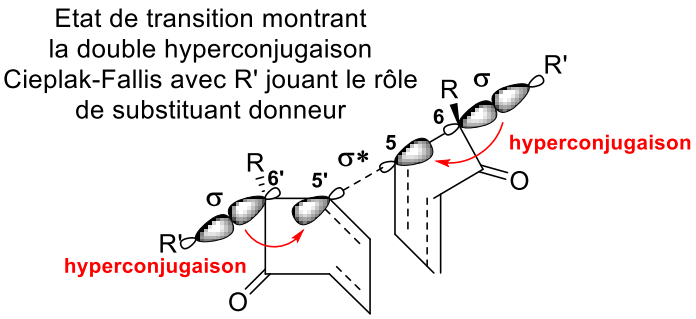


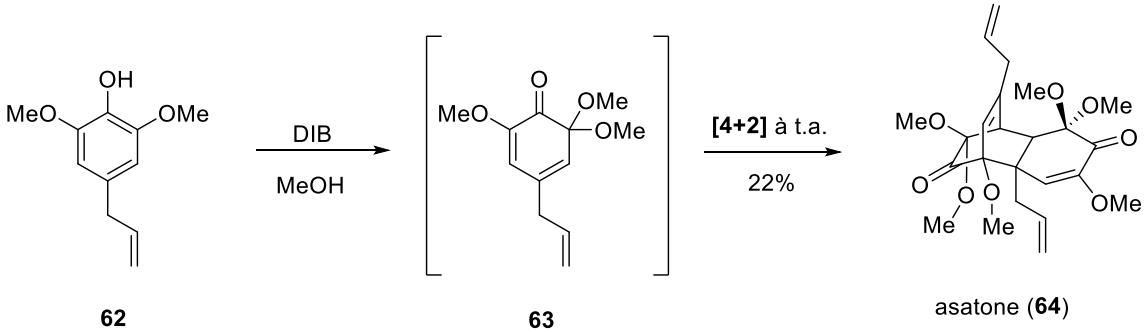
Figure 4.

II. Synthèses d'*ortho*-quinones monocétaliques et d'*ortho*-quinols

Bien que les cyclohexa-2,4-diénones soient relativement peu stables thermodynamiquement, les chimistes organiciens sont capables d'exploiter la réactivité de ces synthons clés pour la synthèse totale de produits naturels.[6,8,9,10] Une sélection d'exemples est présentée dans les paragraphes suivants.

II.1. Quelques exemples d'*ortho*-quinones monocétaliques

Une synthèse totale de l'asatone **64**, une substance naturelle isolée de la plante japonaise *Asarum taitonense* par l'équipe de Yamamura en 1972,[65] a été publiée en 1999 par le groupe de Nogradi via une désaromatisation oxygénante du phénol **62**.[66] L'*ortho*-quinone monocétalique de type dialkoxy **63** est généré par désaromatisation racémique du phénol **62** en utilisant du DIB dans le méthanol. L'*ortho*-quinone monocétalique **63** n'a pas été isolée car elle subit une réaction d'homodimérisation rapide à température ambiante pour délivrer l'asatone **64** avec un rendement de 22% après recristallisation dans un mélange hexane/benzène (Schéma 20).



62 **63** asatone (**64**)

Schéma 20.

En 2006, l'équipe de Wood a essayé d'exploiter une *ortho*-quinone monocétalique de type spirolactone pour la synthèse totale racémique de la (−)-bacchopétiolone.[67] La désaromatisation au DIB du carboxylate d'ammonium **65** donne l'*ortho*-quinone monocétalique de type spirolactone **66** qui dimérise spontanément pour fournir **67** avec un rendement de 60% (Schéma 21). Les tentatives de décarboxylation pour obtenir la (±)-bacchopétiolone ont malheureusement échouées.

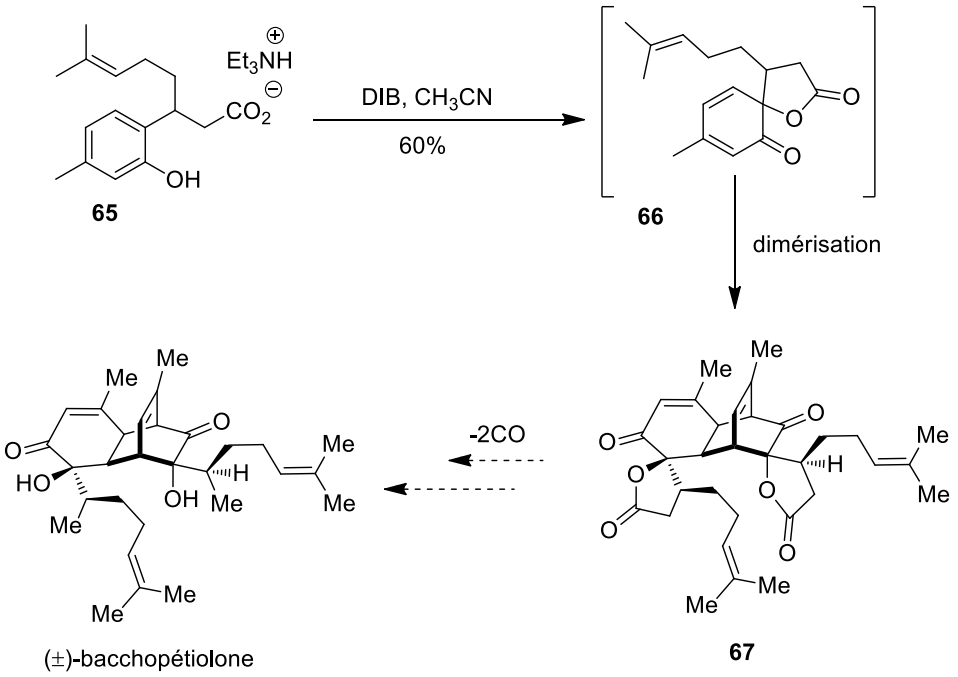


Schéma 21.

Les deux exemples montrent des cas où l'*ortho*-quinone monocétalique est générée par désaromatisation oxygénante racémique et il est intéressant de voir des exemples où cette transformation est stéréocontrôlée. Récemment, notre équipe a réalisé la première synthèse d'*ortho*-quinones monocétaliques chirales par voie électrochimique. Cette méthodologie est basée sur l'oxydation anodique de dérivés chiraux d'éthers de phénols porteurs d'un brome en position 5. L'éther de phénol **68** est transformé en *ortho*-quinone bicétalique **69** par oxydation anodique avec un rendement de 34%, suivie d'une hydrolyse acide sélective conduisant à l'*ortho*-quinone monocétalique **70** avec un rendement de 53% et un ratio diastéréosélectif supérieur à 95:5 (Schéma 22).[68,69]

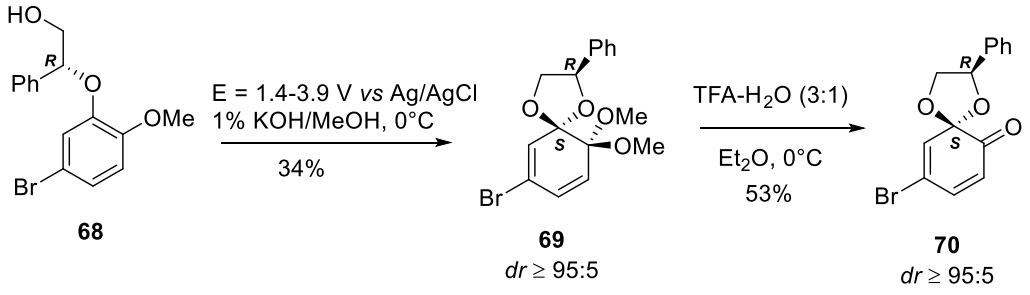


Schéma 22.

En 2008, l'*ortho*-quinone monocétalique chirale **72** hautement diastéréo-enrichie développée par notre équipe a été exploitée pour la synthèse énantiosélective du (+)-biscarvacrol (**47**).[24] Ce *spiro*-cétal **72**, généré dans le TFE à -35°C par désaromatisation au DIB du phénol énantiopur **71**, est piégé à -78°C par du bromure de méthylmagnésium afin d'éviter la dimérisation. L'adduit-1,2 **73** est obtenu avec une très bonne diastéréosélectivité (*dr* ≥ 95:5) et 54% de rendement sur les deux étapes. Le clivage de la copule chirale en milieu acide aqueux libère l'*ortho*-quinol énantio-enrichi **74** qui dimérise spontanément pour donner le (+)-biscarvacrol (**47**) avec un rapport énantiomérique de 93:7 (Schéma 23).

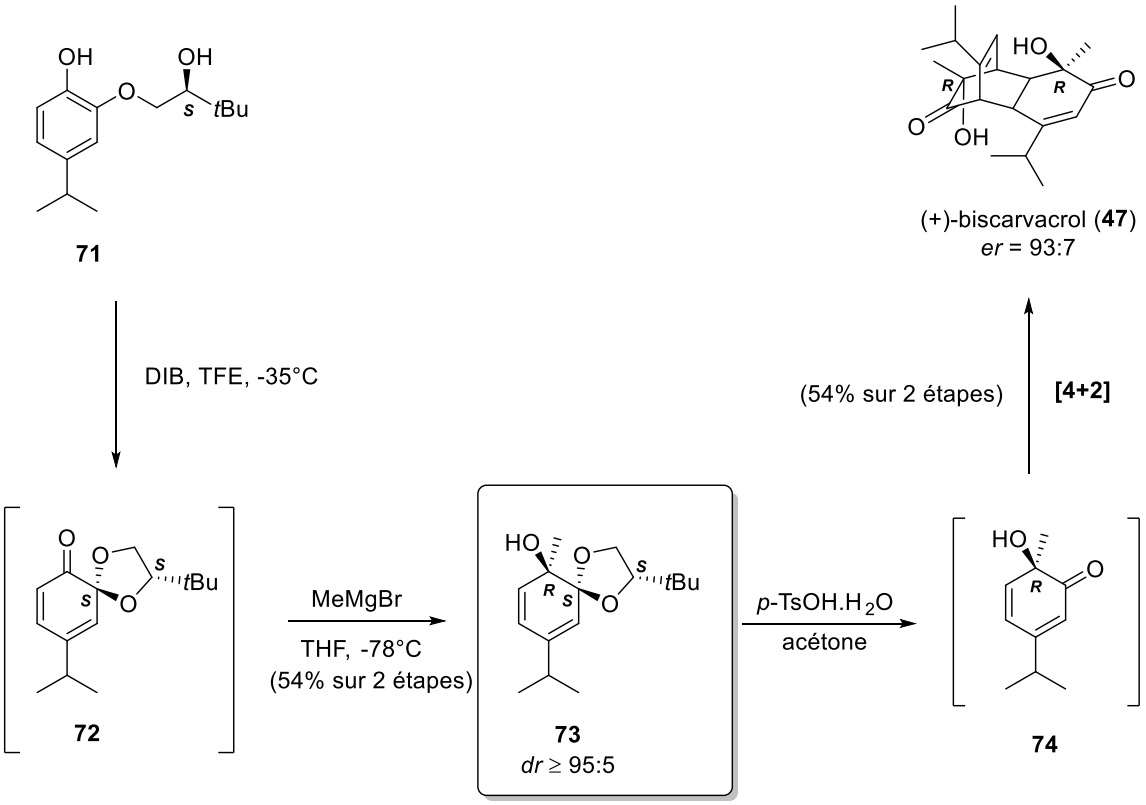
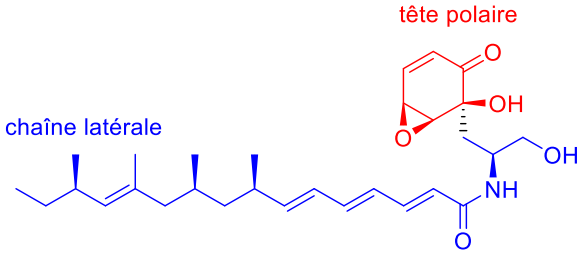


Schéma 23.

Cette réaction de désaromatisation oxygénante contrôlée par le substrat est un exemple très intéressant d'*ortho*-quinol dimérisant énantio-enrichi masqué par une *ortho*-quinone monocétalique chirale. Cette méthodologie a notamment été appliquée à la synthèse de la tête polaire de la (+)-scyphostatine dont le squelette s'apparente à un *ortho*-quinol époxydé non dimérisant.

II.2. La (+)-scyphostatine

La (+)-scyphostatine (**75**) est une molécule naturelle de type *ortho*-quinol époxydé hautement fonctionnalisée qui a été isolée en 1997 à partir d'un micro-organisme, *Dasyscyphus mollissimus* SANK-13892. Elle présente une activité inhibitrice sélective contre la sphingomyélinase neutre (N-SMase), une protéine impliquée dans le stress cellulaire.[70] Cette molécule possède une tête polaire avec les fonctions suivantes : carbonyle α,β-insaturé, époxyde et alcool tertiaire. L'autre partie constitue la chaîne latérale de la molécule où sont présents 4 insaturations ainsi qu'une fonction amide (Figure 5).



(+)-scyphostatine (**75**)

Figure 5.

Différentes stratégies de synthèse de la tête polaire de la (+)-scyphostatine sont présentes dans la littérature.[23,71-78] Le groupe de Kita a été le premier a reporté une synthèse totale asymétrique en 17 étapes pour un rendement global de 0,4% sans utiliser une étape de désaromatisation.[71] La stratégie de synthèse de Kita repose sur l'utilisation du composé chiral clé **76** préalablement synthétisé en utilisant une méthodologie développée au laboratoire. Le bicycle **76** est engagé dans une réaction de débromation radicalaire suivie d'une oxydation stéréosélective au dioxyde de sélénium, puis d'un traitement acide dans le méthanol qui permet d'obtenir le composé **77** avec un rendement de 34% sur 3 étapes. La copule chirale est ensuite clivée en milieu réducteur pour délivrer un diol vicinal intermédiaire qui est piégé dans des conditions de silylation développées par le groupe de Kita pour donner le composé **78** avec 86% de rendement sur 2 étapes. L'addition nucléophile sur l'aldéhyde **78** de l'organolithien généré *in situ* par traitement du dérivé stannique **79** au *n*-BuLi, suivie d'une réaction de Mitsunobu conduit à l'azoture **80** avec un rendement de 46% sur 2 étapes. Une réduction de **80** donne l'amine secondaire qui est ensuite couplée avec l'acide carboxylique **81**, dont la synthèse a été développée par Hoye,[79] pour former, après réaction de désilylation, l'intermédiaire **82** avec 59% de rendement. La construction du motif époxy cyclohexénone de la (+)-scyphostatine (**75**) est ensuite réalisée par époxydation régio- et diastéréosélective à

l'aide d'un complexe de vanadium en milieu oxydant, suivie d'une oxydation de l'alcool secondaire par le périodinane de Dess-Martin (PDM). La création de l'insaturation manquante et la déprotection de l'alcool primaire permettent de finaliser la synthèse totale asymétrique de la (+)-scyphostatine (**75**) (Schéma 24).

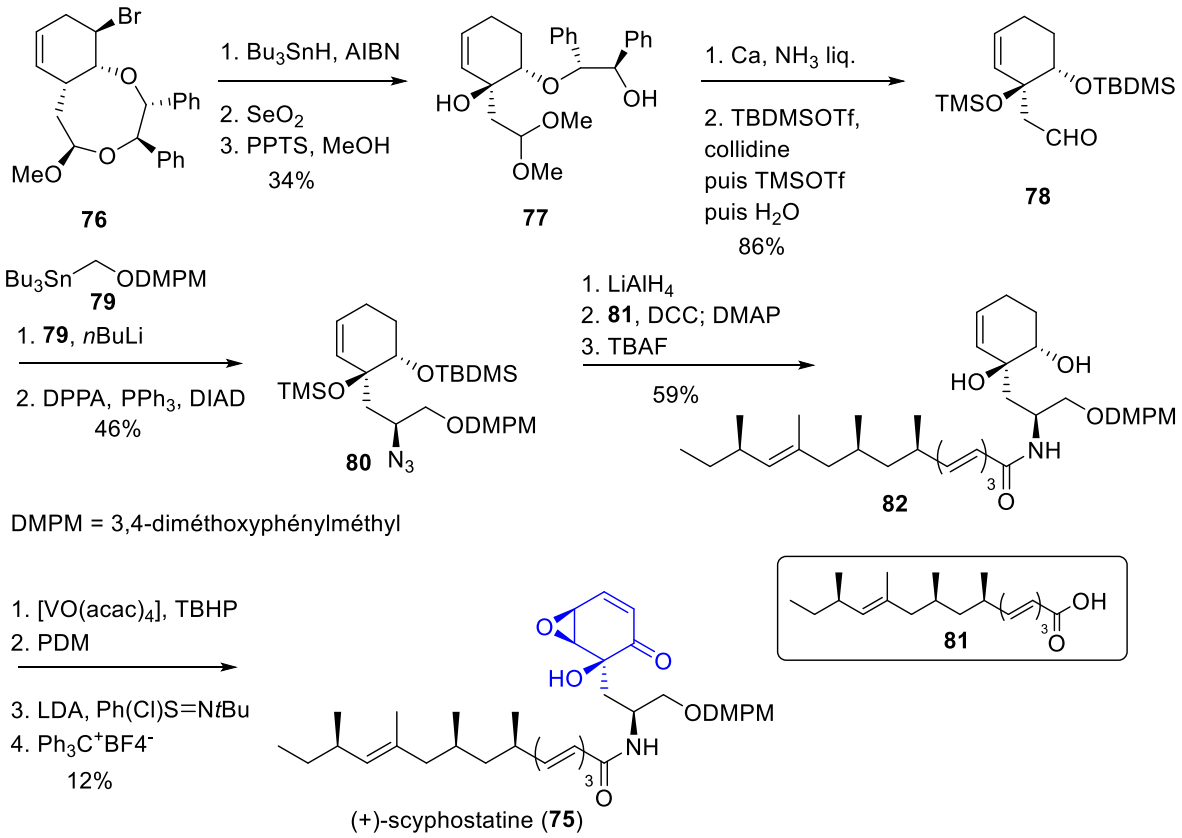


Schéma 24.

Cette synthèse totale de la (+)-scyphostatine par Kita consiste en l'élaboration contrôlée étape par étape des centres chiraux générés sans passer par une étape de désaromatisation oxygénante probablement biomimétique. Plus récemment, les groupes de Mehta et Shoji ont également proposé des synthèses de la tête polaire de la (+)-scyphostatine sans utiliser une stratégie de désaromatisation.[77,78]

En revanche, les groupes de Taylor, d'Ohkata, et de Pitsinos, ont réalisé avec succès la synthèse racémique de la tête polaire de la (+)-scyphostatine en s'appuyant sur une stratégie de désaromatisation oxygénante de phénol induite par des iodanes-λ^3. Giannis a proposé la même approche en utilisant un iodane inorganique ($NaIO_4$) pour accéder à des analogues *spiro*cétaliques (Schéma 25).[23,72-75]

Taylor et ses collaborateurs ont synthétisé une série d'analogues **86** de la tête polaire de la (+)-scyphostatine à partir du 4-bromoguaiacol **83** (Schéma 25).[23] Ce dernier est désaromatisé au DIB pour donner l'*ortho*-quinone monocétalique **84**, qui subit une réaction d'époxydation stéréocontrôlée suivie d'une addition nucléophile sur le carbone du carbonyle pour fournir le *syn* époxyalcool **85**. Ce dernier est débromé dans des conditions radicalaires classiques (Bu_3SnH, AIBN), puis la déprotection du cétal diméthoxylé en milieu acide doux donne accès à la série d'analogues de la tête polaire **86**.

L'équipe d'Ohkata a décrit la synthèse d'un autre analogue porteur d'un motif *spiro*-lactone (Schéma 25).[72] Le traitement du composé phénolique **87** par le BTI conduit à la *spiro*-lactone **88** qui est ensuite engagée dans une réaction de Diels-Alder avec le cyclopentadiène. Cette cycloaddition se produit avec une grande stéréosélectivité faciale pour donner un mélange de **89** et **90** avec un rendement de 99% (*dr* 96:4). Une série de transformations chimiques de **89**, incluant une réaction de rétro Diels-Alder par chauffage à 230 °C en présence d'anhydride maléique, conduit à l'intermédiaire **91** qui est ensuite époxydé de manière stéréosélective pour fournir le précurseur **92** qui donne accès en trois étapes au composé **93** possédant l'enchaînement moléculaire polaire présent dans la scyphostatine (**75**).

Plus récemment, l'équipe de Pitsinos a décrit une voie rapide et efficace d'accès au motif polaire complètement fonctionnalisé de la (+)-scyphostatine (**75**) (Schéma 25).[73] L'utilisation du BTI comme agent de désaromatisation dans le trifluoroéthanol (TFE), qui présente l'avantage d'être un solvant polaire et protique mais peu nucléophile, permet la transformation de l'amide **94** en oxazine **95**. L'hydrolyse acide de cet hétérocycle, suivie d'une transestérification, conduit au *para*-quinol **96** avec 37% de rendement sur les deux étapes. La configuration du carbone portant la fonction amide **96** contrôle la stéréochimie *syn* du produit formé. Cinq étapes supplémentaires, dont une époxydation régio- et diastéréosélective du composé **97** en époxyde **98** utilisant un léger excès de *m*-CPBA en milieu faiblement basique, sont nécessaires pour achever la construction du motif **99** de la (+)-scyphostatine (**75**).

Giannis et son groupe ont proposé un motif cyclohexa-2,4-diénone porteur d'un spiro-époxyde en position 6 à la place du système époxy *ortho*-quinol présent dans la scyphostatine **75** (Schéma 25).[74,75] La désaromatisation oxydante des alcools benzyliques et phénoliques **100a-c** par le périodate de sodium donnent accès aux composés **101a-c** avec des rendements de 21 à 70% qui ont tous les trois montré une activité inhibitrice irréversible de la N-SMase.

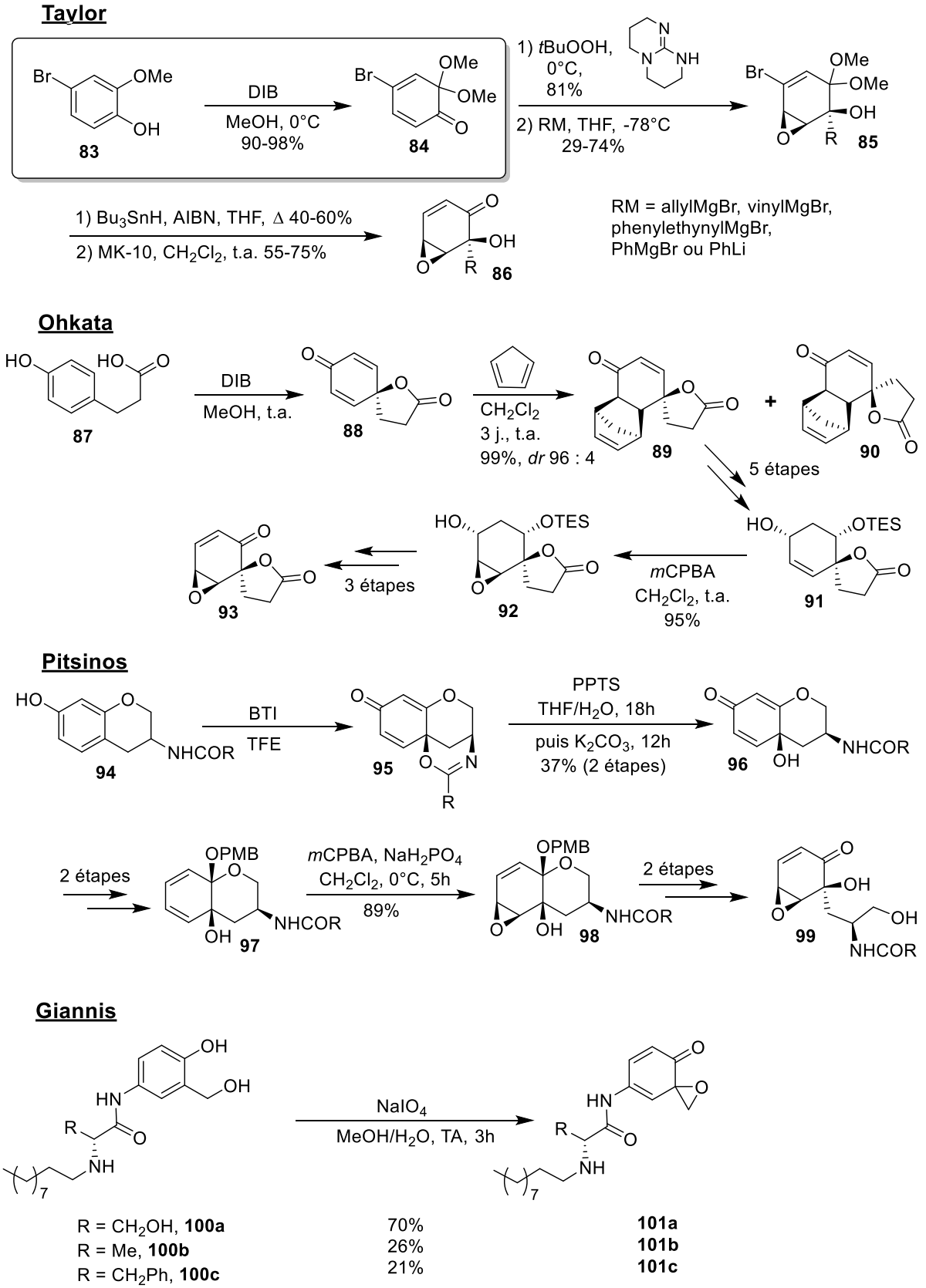

Taylor
Br
OMe
OH
83
DIB
MeOH, 0°C
90-98%
OMe
OMe
O
84
1) tBuOOH,
0°C,
81%
N
N
NH
2) RM, THF, -78°C
29-74%
OMe
OMe
OH
R
85
1) Bu3SnH, AIBN, THF, Δ 40-60%
2) MK-10, CH2Cl2, t.a. 55-75%
OH
R
86
RM = allylMgBr, vinylMgBr,
phenylethynylMgBr,
PhMgBr ou PhLi
Ohkata
HO
HO
O
87
DIB
MeOH, t.a.
88
CH2Cl2
3 j., t.a.
99%, dr 96 : 4
89
+
90
5 étapes
HO
OTES
91
mCPBA
CH2Cl2, t.a.
95%
92
3 étapes
93
Pitsinos
HO
NHCOR
94
BTI
TFE
95
N
R
PPTS
THF/H2O, 18h
puis K2CO3, 12h
37% (2 étapes)
96
OH
NHCOR
2 étapes
OPMB
OH
97
NHCOR
mCPBA, NaH2PO4
CH2Cl2, 0°C, 5h
89%
OPMB
OH
98
NHCOR
2 étapes
OH
OH
99
NHCOR
Giannis
OH
OH
HN
R
O
NH
7
NaIO4
MeOH/H2O, TA, 3h
R = CH2OH, 100a
R = Me, 100b
R = CH2Ph, 100c
70%
26%
21%
101a
101b
101c

Schéma 25.

Notre groupe a proposé de synthétiser la tête polaire de la (+)-scyphostatine en utilisant une méthodologie développée au laboratoire qui consiste en l'exploitation d'un synthon de type *ortho*-quinone monocétalique chirale hautement diastéréoenrichi **104**.[24] Le Dr. Tony Garnier, ancien doctorant du groupe Quideau, a travaillé sur une synthèse stéréosélective efficace d'un analogue méthylé **109** de la tête polaire de la (+)-scyphostatine en contrôlant, étape par étape, les centres asymétriques générés (Schéma 26).[80] La désaromatisation diastéréosélective du phénol énantiopur **103**, par traitement au DIB dans le trifluoroéthanol à -35°C, fournit l'*ortho*-quinone monocétalique **104** avec un ratio diastéréoisomérique de 95:5 déterminé par RMN ^{1}H. Ce synthon, soumis à l'addition nucléophile du MeMgBr, délivre l'alcool tertiaire **105** hautement diastéréo-enrichi (*dr* 95:5) avec un rendement de 74%. L'alcool tertiaire **105** est ensuite engagé dans une réaction d'époxydation stéréosélective, à l'aide de *m*-CPBA, pour donner le *syn* époxy-alcool **106** dont les centres asymétriques sont contrôlés. La débromation radicalaire de **106** en présence de Bu_3SnH et d'une quantité catalytique d'AIBN permet d'obtenir un mélange (1:1) du composé débromé **107** et de la bromohydrine **108**. Le mélange réactionnel est alors engagé dans une réaction de Williamson intramoléculaire dans le méthanol en milieu basique, ce qui permet de cycliser la bromohydrine **108** en époxyde **107** avec un rendement de 65% sur deux étapes. La dernière étape consiste en une déprotection du cétal en milieu acide doux pour générer un mélane 1:1 de l'analogue méthylé **109** de la tête polaire de la (+)-scyphostatine et le diol dérivé du cétal avec un rendement de 54%.

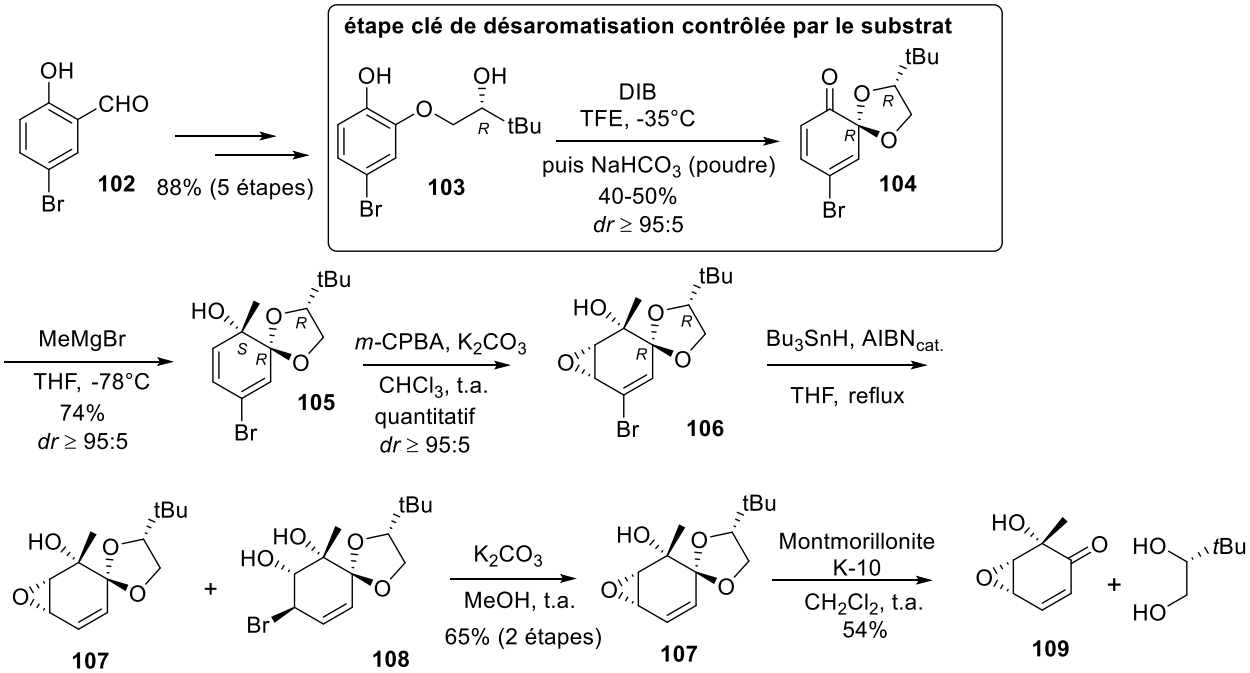


Schéma 26.

Il est capital de rappeler que le succès de la synthèse stéréosélective de l'analogue **109** de la tête polaire de la (+)-scyphostatine dépend du niveau de stéréocontrôle obtenu lors de la transformation **104→105**. Notre groupe a montré que la diastéréosélectivité observée est dépendante du nucléophile introduit. En effet, une excellente diastéréosélectivité est observée lors de l'addition de MeMgBr sur l'*ortho*-quinone monocétalique **104** (*dr* ≥ 95:5), tandis qu'une diastéréosélectivé plus modérée est constatée lors de l'addition de bromure d'allymagnésium (*dr* 58:42). Plus surprenant, d'autres réactifs de Grignard (*i.e.* AllylMgBr) conduisent à une diastéréosélectivité inversée (la configuration du carbone chiral créé est inversée). Après avoir mis au point la stratégie de synthèse sur l'analogue méthylé, le Dr. Garnier a essayé d'introduire une chaîne amino-alcool sous une forme diprotégée en tant que nucléophile dans la transformation **104→105** afin d'obtenir la tête polaire de la (+)-scyphostatine dans son intégralité, à savoir la présence du système diénone, de l'époxyde, de l'*ortho*-quinol et du motif amino-alcool sur le C6.

On peut noter que la principale limitation de ces réactions de désaromatisation asymétrique de phénols contrôlées par le substrat réside dans l'élaboration du phénol énantiopur qui n'est pas toujours facile.

II.3. Synthèse de cyclohexa-2,4-diénones par acétoxylation de Wessely

L'oxydation de Wessely est l'une des plus anciennes méthodologies connues d'obtention de cyclohexa-2,4-diénones par désaromatisation oxygénante de phénols.[13,81] Le groupe de Wessely a synthétisé pour la première fois des acétates d'*ortho*-quinols **111** par oxygénation régiosélective de 2-alkyl ou 2-alcoxyphénols **110** par le tétra-acétate de plomb [$Pb(OAc)_4$] (Schéma 27).

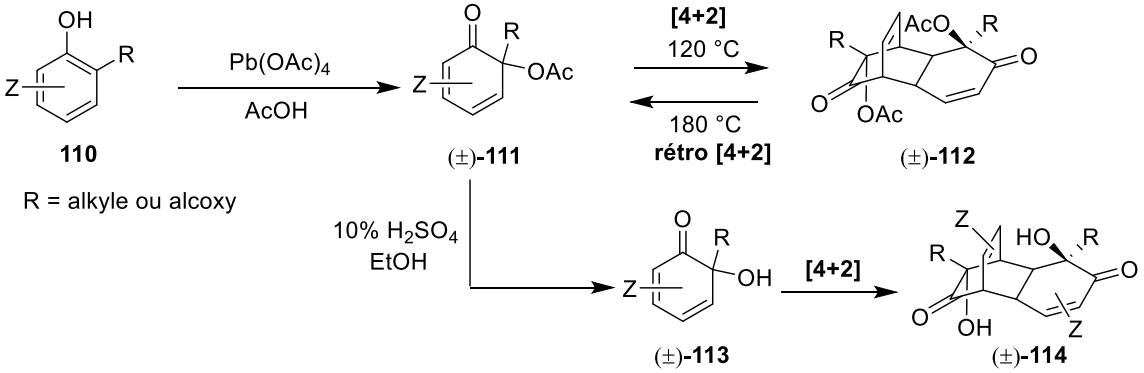


Schéma 27.

Les acétates d'*ortho*-quinols **111** obtenus sont assez stables à température ambiante pour pouvoir être caractérisés par des méthodes spectroscopiques et purifiés par chromatographie sur gel de silice. L'équipe de Wessely a cependant montré en 1957 que la dimérisation du composé **111** (R = Me et Z = H) est possible par chauffage à 120 °C et réversible à 180 °C (rétro Diels-Alder).[82] De plus, l'accès aux *ortho*-quinols est rapide car une simple hydrolyse acide de l'acétate de **111** conduit à l'*ortho*-quinol **113** qui dimérise ou non selon la nature des substituants. L'oxygénation de Wessely est une réaction régiosélective sur les positions *ortho* mais non stéréosélective.

II.3.1. Synthèse racémique d'*ortho*-quinols non dimérisants

En 1983, Buchï et ses collaborateurs ont rapporté la synthèse totale par voie racémique de l'aspersitine A (**37**) à partir du précurseur phénolique **115**.[53] La stratégie de synthèse employée pour générer le motif *ortho*-quinol consiste en une acétoxylation de Wessely d'un motif 2,6-diméthylphénol. Le phénol clé racémique **116** est préparé en 4 étapes à partir du composé **115** pour un rendement global de 41%. L'oxydation de Wessely au $Pb(OAc)_4$ est ensuite appliquée au phénol **116** en présence d'acide acétique pour fournir l'acétate d'*ortho*-quinol **117** non dimérisant avec un excellent rendement de 95% qui s'explique par le fait que les deux positions *ortho* sont équivalentes. De plus, la présence d'un groupement électroattracteur en *para* bloque l'éventuelle oxydation qui aurait pu se produire sur ce site. Enfin, l'acétate d'*ortho*-quinol **117** est traité par une solution méthanolique d'hydroxyde d'ammonium (NH_4OH) pour donner un mélange de deux diastéréoisomères constitué d'aspersitine A (±)-(**37**) et de wasabidiénone B_2 (±)-(**38**). Une séparation par HPLC en phase inverse a permis de récupérer l'aspersitine A (±)-(**37**) dont les données spectroscopiques étaient identiques à celles du produit naturel (Schéma 28). A cette époque, la wasabidiénone B_2 (**38**) n'avait pas été encore isolée (elle a été isolée en 1995) et le groupe de Buchï ne savait donc pas que l'autre diastéréoisomère était en réalité une substance naturelle.

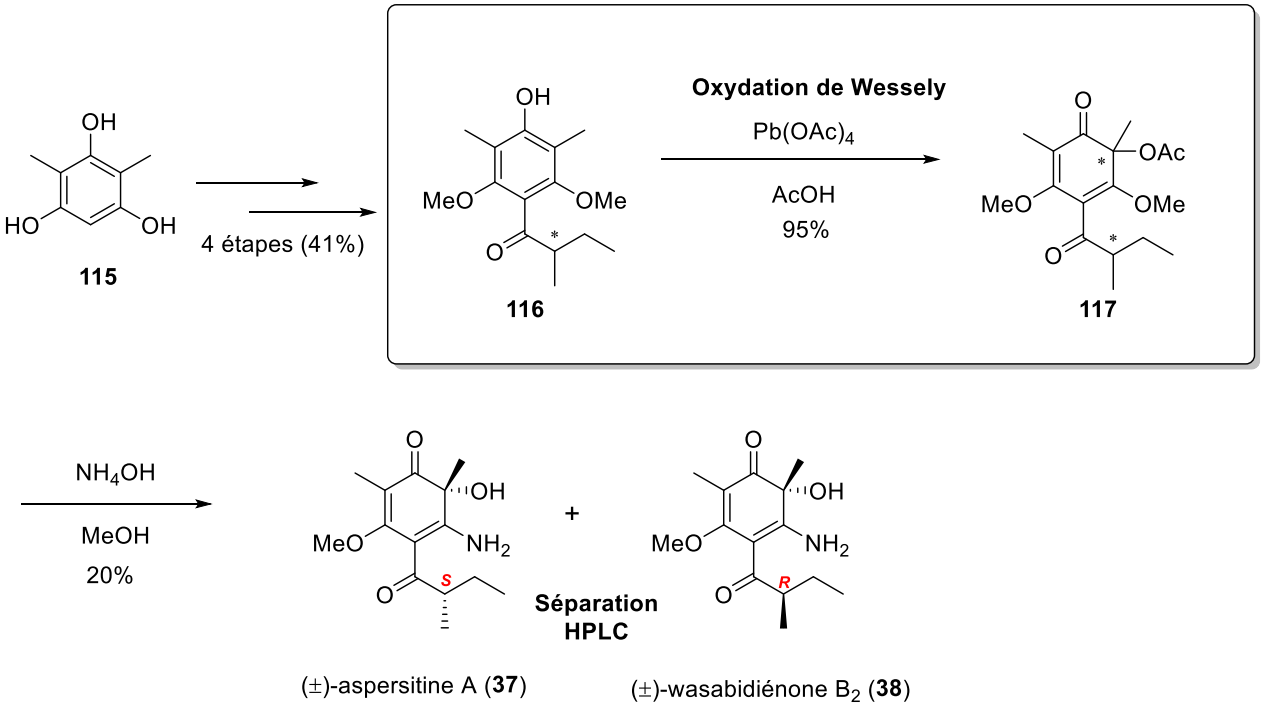


Schéma 28.

Le groupe de Riedl a utilisé une variante de l'oxygénation de Wessely en changeant le tétra-acétate de plomb [$Pb(OAc)_4$] par du diacétate de plomb [$Pb(OAc)_2$]. La première synthèse racémique de l'humulone (**24**) a été achevée en deux étapes à partir de la phloro*iso*valérophénone (**33**) par une réaction d'alkylation avec le 1-bromo-3-méthylbut-2-ène en présence de méthanolate de sodium pour fournir **35** avec un rendement de 6%. La 4-désoxyhumulone (**35**) subit ensuite une réaction de désaromatisation hydroxylante par un bullage d'oxygène en présence d'acétate de plomb (II) dans le méthanol pour conduire à l'humulone (**24**) avec un rendement de 48% (Schéma 29).[42,43] Cette synthèse biomimétique a permis de confirmer la biosynthèse de l'humulone (**24**).

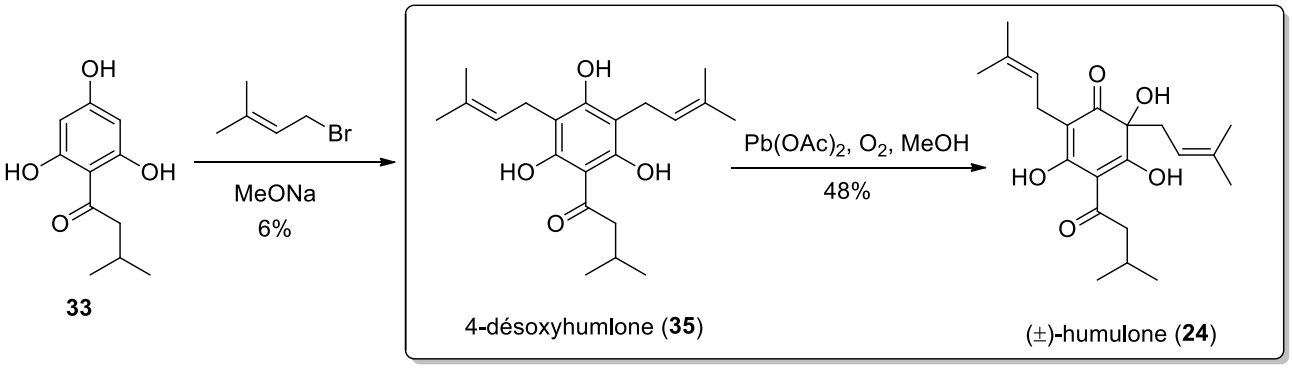


Schéma 29.

Nous avons illustré deux exemples de synthèse d'*ortho*-quinols non dimérisants par réaction de désaromatisation oxygénante de Wessely. Il serait intéressant de relever les exemples où cette réaction est appliquée à la synthèse d'*ortho*-quinols dimérisants.

II.3.2. Synthèse racémique d'*ortho*-quinols dimérisants

Le groupe de Carman a réalisé la première synthèse totale racémique du (±)-biscarvacrol (**47**) en utilisant une méthodologie basée sur une acétoxylation de Wessely au $Pb(OAc)_4$.[83] L'oxydation du carvacrol (**49**) conduit à la formation de l'*ortho*-quinol acétate stable (**121**) qui est traité en milieu acide pour délivrer *in situ* l'*ortho*-quinol (**48**). La dimérisation selon un processus [4+2] de l'*ortho*-quinol (**48**) fournit le (±)-biscarvacrol (**47**) avec un rendement modeste de 15% (Schéma 30).

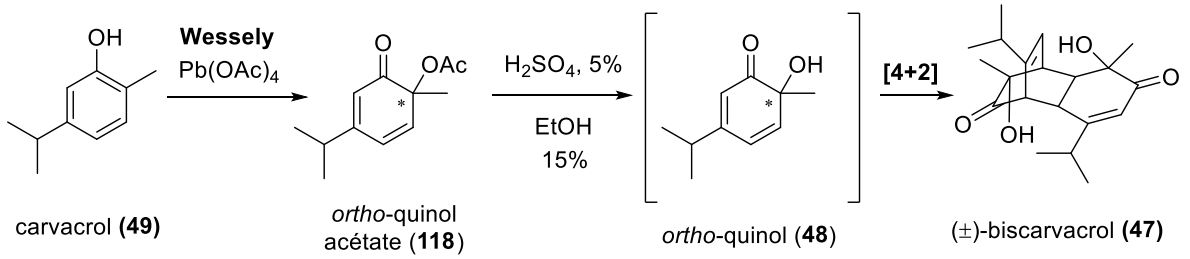


Schéma 30.

L'oxygénation de Wessely a été appliquée avec succès aux synthèses totales racémiques de sorbicillinoïdes par les groupes de Corey,[84] qui a été le premier à synthétiser le trichodimérol (**15**) en 1999, et de Nicolaou,[26,85] qui a publié un an plus tard les synthèses totales du trichodimérol (**15**) et du bisorbicillinol (**17**) (Schéma 31).

L'oxygénation de Wessely appliquée à la sorbicilline (**13**) fournit un mélange d'acétates d'*ortho*-quinol stables en proportion 5:1 en faveur du produit désiré (**119**) qui est séparé de son régioisomère par chromatographie sur gel de silice. L'acétate d'*ortho*-quinol (*S*)-**119**, présent en mélange racémique avec son énantiomère (*R*)-**119**, est ensuite séparé par HPLC préparative. Le groupe de Corey a ensuite réalisé l'hydrolyse de (*S*)-**119** dans le méthanol en présence de méthanolate de sodium suivie d'un traitement acide par $Na_2H_2PO_4$ pour donner le (±)-trichodimérol (**15**) avec un rendement de 10%. Parallèlement, le groupe de Nicolaou a traité l'acétate d'*ortho*-quinol (*S*)-**119** par une solution méthanolique de CsOH hydraté pendant 7 heures suivi d'une acidification par ajout de $Na_2H_2PO_4$ pendant 12 heures pour donner le (±)-trichodimérol (**15**) avec un rendement de 16% et le (±)-bisorbicillinol (**17**) avec

un rendement de 22%. Nicolaou et son groupe ont aussi montré qu'une hydrolyse basique de la fonction acétate par 10 équivalents de KOH dans le THF pendant deux heures, suivie d'un traitement acide par une solution aqueuse de HCl 1N conduit au (±)-bisorbicillinol (**17**) avec un rendement de 40%. En condition d'hydrolyse acide forte en présence de HCl 12N dans le THF, le (±)-bisorbicillinol (**17**) est obtenu après deux heures de réaction avec un rendement de 43%.

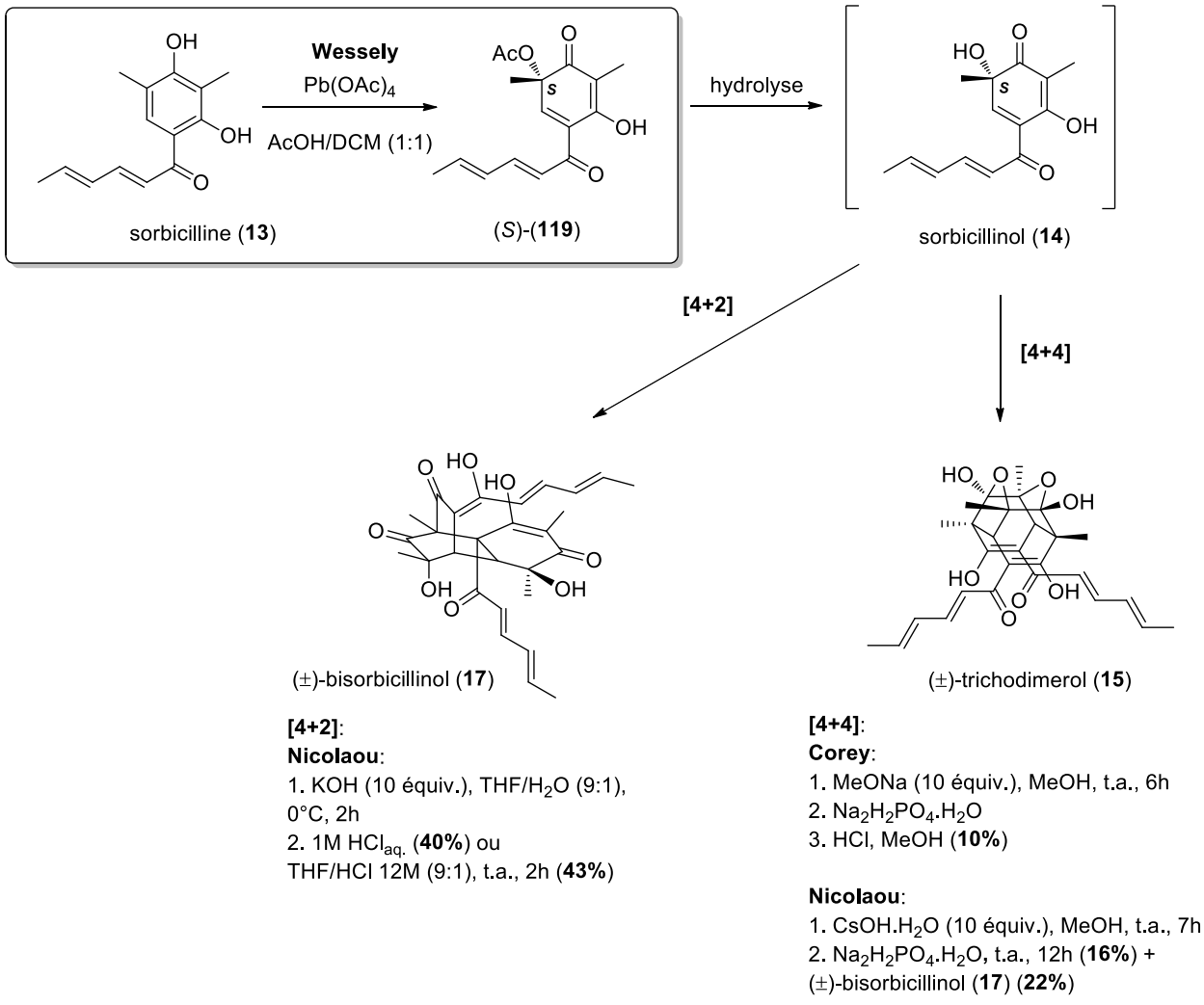


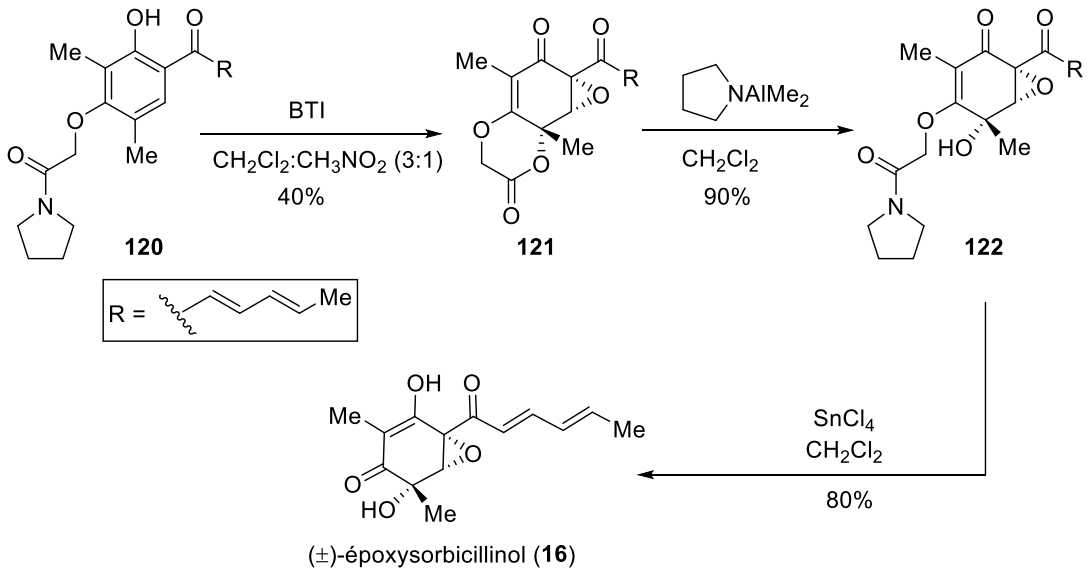
Schéma 31.

II.4. Synthèse de cyclohexa-2,4-diénones par des iodanes-λ^3 et -λ^5

II.4.1. Synthèse de l'époxysorbicillinol et du bisorbicillinol par un iodane-λ^3

En 2001, le groupe de Pettus a développé une voie de synthèse racémique d'un *ortho*-quinol naturel époxydé appartenant à la famille des sorbicillinoïdes : l'époxysorbicillinol (**16**).[20] La synthèse commence par un phénol dérivé de la sorbicilline contenant un amide cyclique **120** qui subit une réaction de désaromatisation oxydante au BTI. Le composé **121** résulte de l'époxydation *in situ* de la cyclohexa-2,5-diénone par le BTI avec 40% de rendement. Ensuite, l'amide **122** est généré à partir de la lactone **121** avec 90% de rendement selon le protocole de Weinreb. Enfin, une désalkylation au $SnCl_4$ permet d'atteindre la cible désirée (±)-(**16**) avec un rendement de 80% (Schéma 32). Pettus et son groupe ont donc mis au point une synthèse racémique efficace en 4 étapes pour 26% de rendement global.

Dans cette même publication, l'équipe de Pettus a également décrit la synthèse du (±)-bisorbicillinol (**17**) par désaromatisation oxydante de phénol au BTI. Le traitement du phénol **120** par 1 équivalent de BTI conduit à la cyclohexa-2,4-diénone **123** avec un rendement de 45%. Le composé désaromatisé **123** est ensuite soumis à l'action d'HCl concentré dans le THF, ce qui mène à l'intermédiaire *spiro*-lactonique **124** non isolé qui est immédiatement piégé par une solution aqueuse de potasse pour donner le (±)-bisorbicillinol (**17**) avec 83% de rendement. Une version asymétrique de cette séquence réactionnelle a aussi été développée en introduisant la chiralité sur le phénol de départ **125**, ce qui a conduit à la formation du (+)-bisorbicillinol (**17**) avec 30% de rendement global et 51% d'excès énantiomérique (Schéma 32).



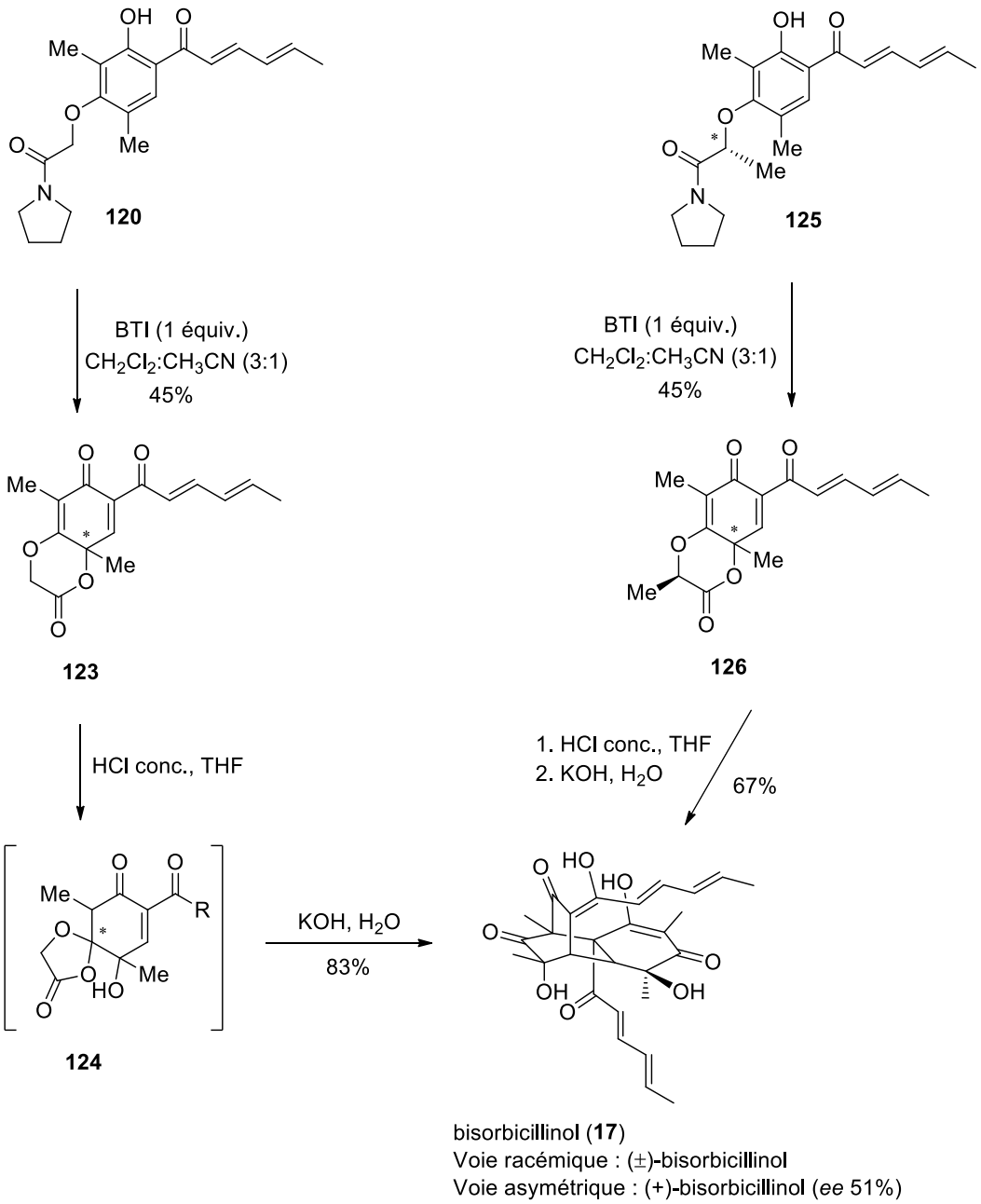


Schéma 32.

Après avoir décrit ces exemples de Pettus, qui utilise un iodane-λ^3 pour ces synthèses, nous nous proposons de présenter des exemples de désaromatisation oxygénante de phénols induites par un iodane-λ^5: le (S)IBX.

II.4.2. Synthèse de cyclohexa-2,4-diénones par un iodane-λ^5

La réaction de désaromatisation hydroxylante de 2-alkylphénols est un outil biomimétique puissant qui permet la synthèse de substances naturelles. L'utilisation de réactifs iodés hypervalents tels que l'acide *o*-iodoxybenzoïque IBX,[20] ainsi que sa formulation non explosible SIBX,[21] se sont révélés efficaces pour promouvoir des réactions HPD de manière *ortho*-sélective (Schéma 33).

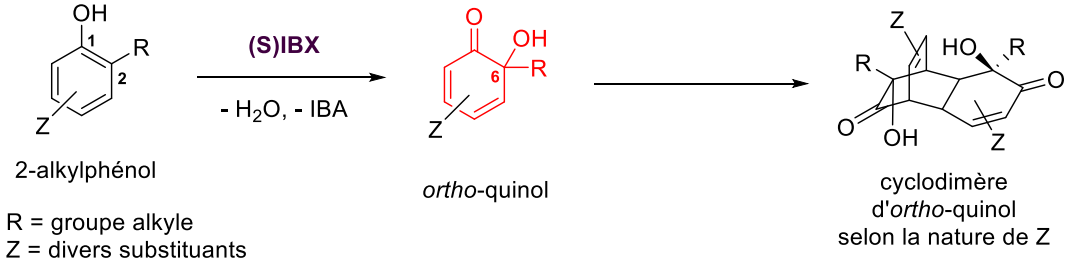


Schéma 33.

Les groupes de Pettus et de Nicolaou ont été les premiers à montrer la capacité remarquable de l'IBX à transférer un atome d'oxygène.[86] En effet, un phénol peut réagir avec l'IBX, probablement par un échange de ligand avec élimination d'eau pour donner le phényloxy-iodane-λ^5 **A**. Ce dernier peut se réarranger via une sigmatropie [2,3] pour créer une liaison C-O sélectivement en position *ortho*. L'iode perd deux électrons dans la transformation pour donner l'iodanyl-λ^3 **B**. Ce dernier peut évoluer différemment selon la substitution du phénol de départ. Si la position *ortho* du phénol de départ ne porte pas de substituant (R=H), l'entité **B1** se réaromatise par prototropie suivie de l'élimination d'acide 2-iodobenzoïque pour donner l'*ortho*-quinone **C** susceptible d'être réduite en catéchol. Si la position *ortho* est substituée par un alkyle, l'entité **B2** s'hydrolyse lentement pour donner de l'IBA (sous-produit) et l'*ortho*-quinol **D** : il s'agit de la réaction HPD. Si la position *ortho* est substituée par un alcoxyle, la réaction HPD à partir de **B3** conduit à l'hémicétal **E**, qui subit une élimination de méthanol pour donner l'*ortho*-quinone **C** (Schéma 34). Il est important de noter que l'utilisation d'iodanes-λ^5 achiraux comme l'IBX ne permet pas le contrôle du centre stéréogène créé lors de cette transformation.

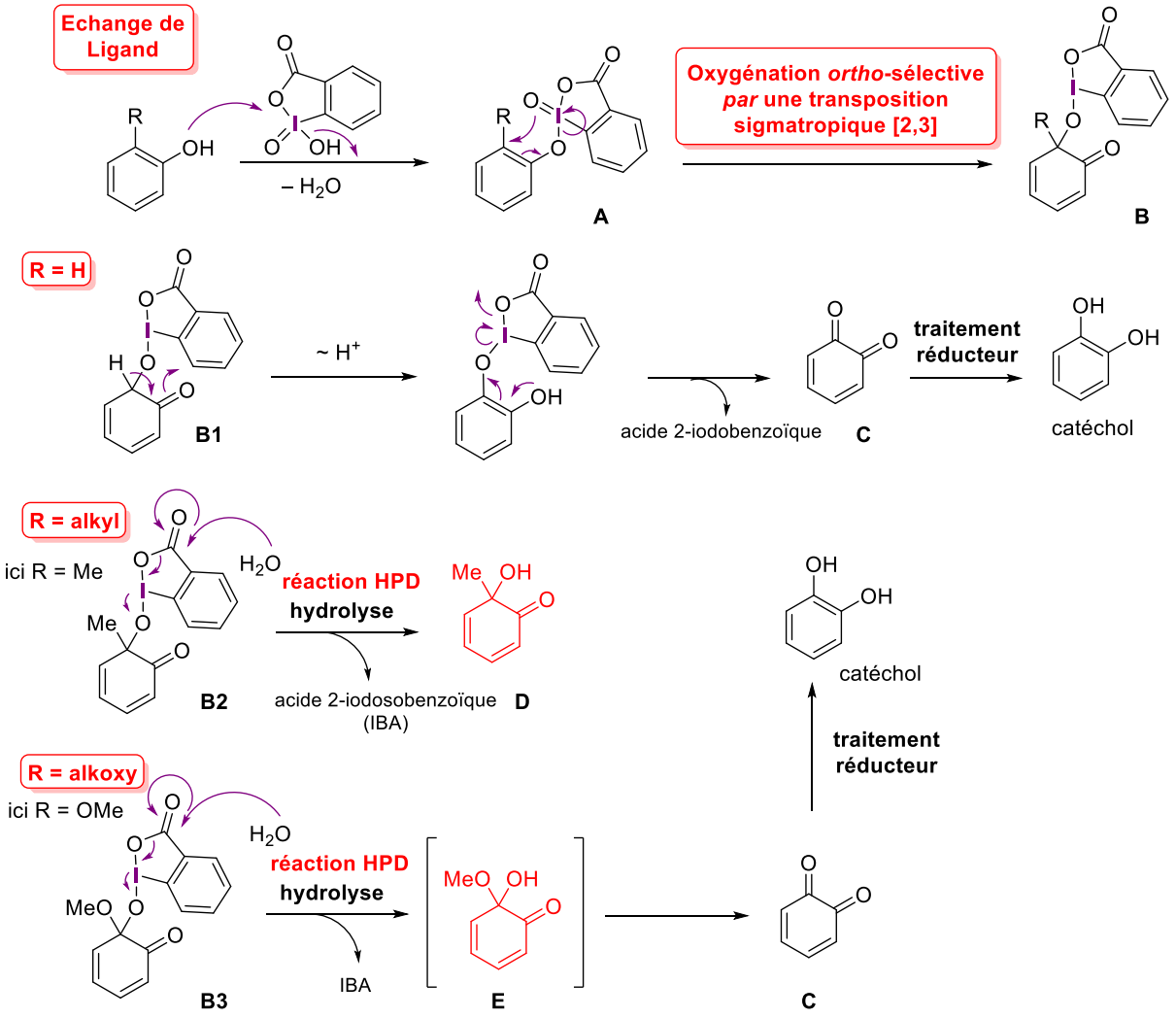


Schéma 34.

En 2008, notre groupe a réalisé la synthèse totale racémique de la wasabidiénone B_1 (**39**) par réaction de désaromatisation hydroxylante de phénol.[87] Le composé aromatique bromé **128** est généré avec un rendement global de 47% après 6 étapes de synthèses à partir du 1,3,5-triméthoxybenzène **127** commercial. Un échange halogène-métal est alors opéré en présence de *tert*-butyllithium pour générer un carbanion aromatique qui attaque le mélange racémique d'aldéhyde **129** et fournit l'alcool secondaire **130** avec un rendement de 62%. Le mélange racémique de phénol (*R*)-**131** est ensuite obtenu par une réaction d'oxydation de l'alcool **130** suivi d'une désilylation au TBAF du groupement TBS. Après avoir été isolé par HPLC préparative, le phénol clé (*R*)-**131** est engagé dans une réaction HPD à l'aide de SIBX, ce qui permet d'obtenir un mélange de diastéréoisomères 1:1 contenant le produit naturel désiré (**39**). Enfin, une nouvelle séparation par HPLC préparative conduit à l'isolement de la (+)-wasabidiénone B_1 (**39**) avec un rendement de 40% (Schéma 35). Notre groupe a également observé une quasi-conversion totale de la (+)-wasabidiénone B_1 (**39**) en wasabidiénone B_0

(**46**) dans le benzène à reflux (80°C) pendant 5 jours. Un rendement de 52% est obtenu après purification sur HPLC semi-préparative en phase normale.

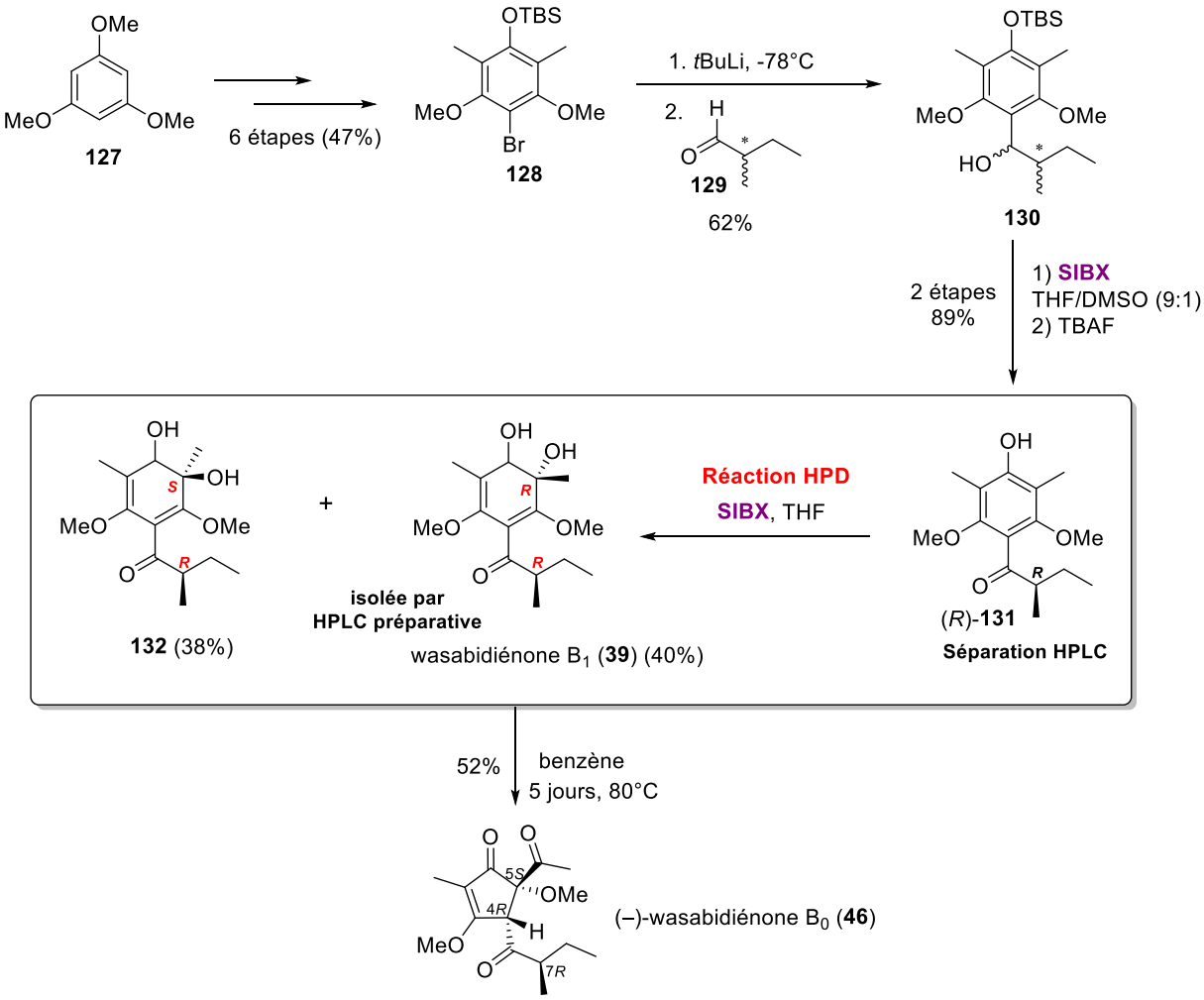


Schéma 35.

Notre groupe de recherche a synthétisé plusieurs cyclodimères d'*ortho*-quinols naturels comme le (±)-biscarvacrol **47**, le (+)-aquaticol **53** et la (±)-grandifloracine **50** par réaction HPD racémique avec des rendements compris entre 30 et 50%, en utilisant le (S)IBX (Schéma 36).[88,89]

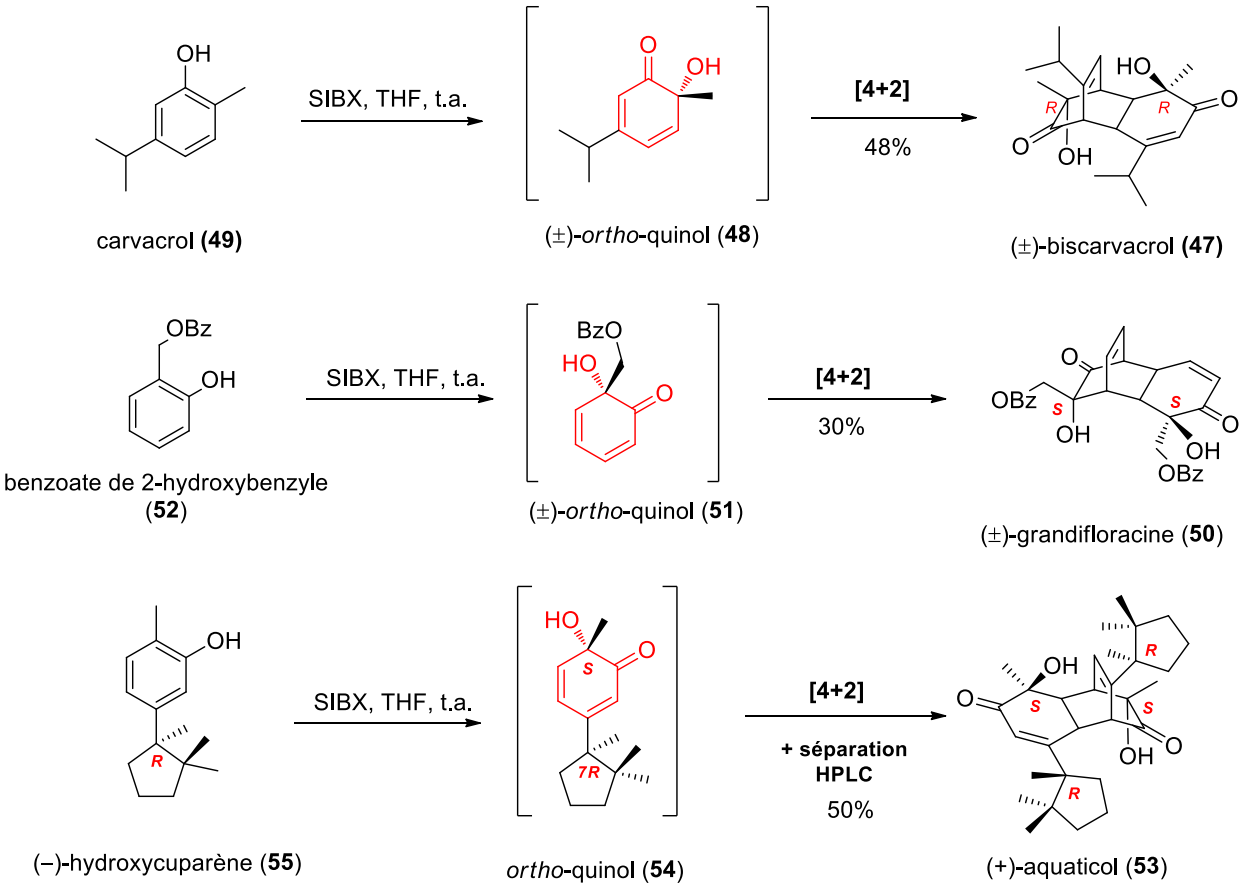


Schéma 36.

Des versions asymétriques ont pas la suite été développées pour la synthèse du (+)-aquaticol ainsi que du (−)-biscarvacrol non naturel en utilisant des systèmes métalliques ou des dérivés iodés hypervalents chiraux.

II.5. Désaromatisations asymétriques de phénols

II.5.1. Synthèse énantiosélective d'*ortho*-quinols dimérisants

Le groupe de Porco a développé une méthode très efficace de désaromatisation énantiosélective de phénols basée sur l'utilisation d'un complexe cuivre (II)-(–)-spartéine-dioxygène qui a fourni d'excellents résultats pour la désaromatisation de résorcinols.[90] Porco a ensuite appliqué ces conditions à la désaromatisation du (*R*)-hydroxycuparène et du carvacrol pour obtenir, respectivement, le (+)-aquaticol (**53**) avec un rendement de 72% et un excès énantiomérique supérieur à 99%, et le (**–**)-biscarvacrol (**47**) non naturel avec un rendement de 80% et un excès supérieur à 99% (Schéma 37).[91]

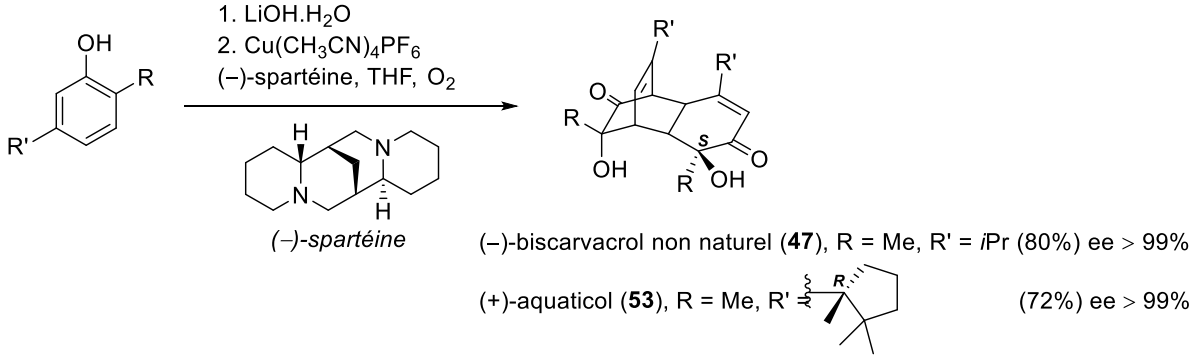


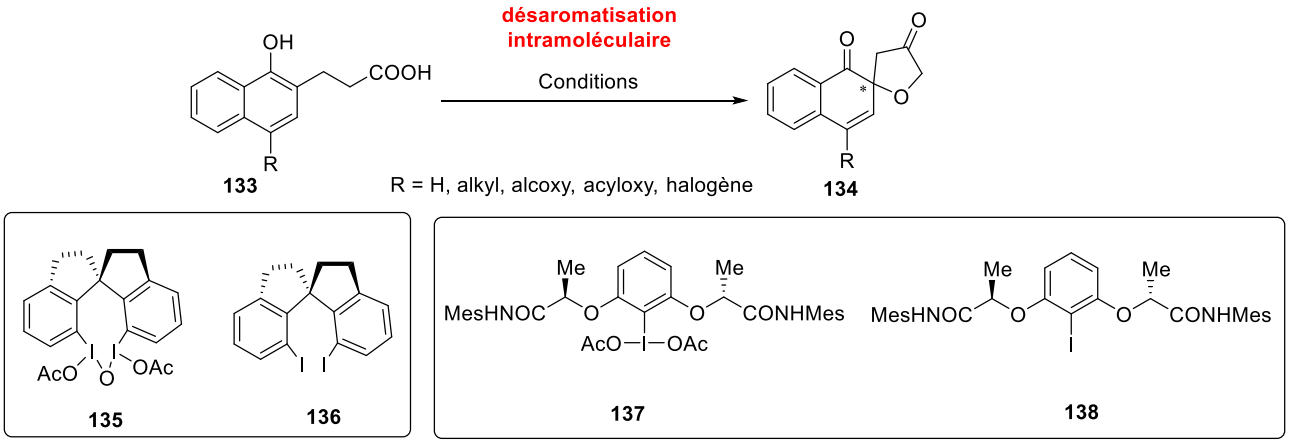
Schéma 37.

II.5.2. Désaromatisations asymétriques de phénols contrôlées par un réactif iodé hypervalent

Différentes stratégies permettent le stéréocontrôle de la réaction de désaromatisation de phénols. La chiralité peut être contrôlée par le substrat dans le cadre d'un processus diastéréosélectif ou par le réactif/additif dans le cadre d'un processus énantiosélectif. Ces différentes approches sont complémentaires les unes aux autres. Nous avons déjà mentionné des cas de contrôle par le substrat (*i.e.*, synthèse asymétrique de l'époxysorbicillinol, d'un analogue méthylé de la tête polaire de la (+)-scyphostatine…) et des cas de contrôle par l'additif (*i.e.* synthèse asymétrique du biscarvacrol par Porco). Dans le cas d'un contrôle par le réactif, il est nécessaire d'apporter la chiralité par l'oxydant. Les réactifs chiraux à base d'iode hypervalent III ou V, également appelés iodanes-λ^3 et -λ^5, sont capables d'induire la chiralité lors de réactions de désaromatisation oxygénante ou hydroxylante de phénols.

Les succès de l'application de ce type de réactifs en désaromatisation de phénols ne sont pas très nombreux. Le premier exemple d'iodanes chiraux vraiment efficaces a été rapporté par le groupe de Kita en 2008.[92] La réaction est basée sur l'utilisation d'un iodane-λ^3 chiral permettant d'obtenir les *spiro*-lactones **134** par désaromatisation intramoléculaire énantiosélective de naphtols **133**. L'utilisation de l'iodane chiral **135** en quantité stœchiométrique conduit à une *spiro*-lactonisation avec des rendements compris entre 30 et 86% et des excès énantiomériques atteignant 86%. Kita et ses associés ont également développé une version catalytique de cette réaction en introduisant du *m*-CPBA en tant que co-oxydant. L'utilisation d'un léger excès de *m*-CPBA et d'un équivalent d'acide acétique permet de générer *in situ* l'espèce iodée hypervalente **135** qui réagit avec le naphtol de départ **133** pour donner la *spiro*-lactone **134**. Les rendements sont à peu près équivalents (68 à 70%) et les excès énantiomériques chutent légèrement (65 à 69%) (Schéma 38). Le groupe d'Ishihara a développé un autre type d'iodane chiral **137** et l'a appliqué à cette même réaction, en version stœchiométrique et catalytique, ce qui a conduit à une augmentation des rendements ainsi qu'à une amélioration des excès énantiomériques jusqu'à 95% d'*ee* (Schéma 38).[93]

Cette méthodologie utilisant des iodanes chiraux présente de très bons excès énantiomériques mais se déroule de manière intramoléculaire. Il était donc intéressant de développer une réaction intermoléculaire de désaromatisation hydroxylante de phénols. Notre équipe a ainsi mis au point le réactif iodé **142** sur lequel la chiralité est apportée par un squelette binaphtyle atropoisomériquement pur (Schéma 38).[94] L'*ortho*-quinol **140** a été isolé avec des excès énantiomériques atteignant 50% quand le réactif iodé et le co-oxydant sont introduits en quantité stœchiométrique, tandis que l'époxy-*ortho*-quinol **141** est formé lorsque **142** est présent en quantité catalytique et que le *m*-CPBA est introduit en excès. L'époxydation observée est régio et diastéréosélective en raison de l'effet directeur de l'alcool tertiaire de l'*ortho*-quinol **141**. Bien que les valeurs des excès étaient alors encore modestes, il s'agissait des premiers exemples de réactions HPD asymétriques par des iodoarènes chiraux en utilisant un nucléophile externe.



Version stoechiométrique :
(**135**) (1.1 équiv.), $CHCl_3$, -50°C, 2h
(**30-86%**)
ee 78-86%

Version catalytique :
(**136**) (0.30 équiv.), *m*-CPBA (1.3 équiv.),
AcOH (1 équiv.), CH_2Cl_2, 0°C, 3h,
(**68-70%**)
ee 65-69%

Version stoechiométrique :
(**137**) (1.1 équiv.), $CHCl_3$, -20°C, 19h
(**70-89%**)
ee 89-95%

Version catalytique :
(**138**) (0.15 équiv.), *m*-CPBA (1.3 équiv.),
AcOH (1 équiv.), CH_2Cl_2, 0°C, 3h,
(**24-82%**)
ee 27-92%

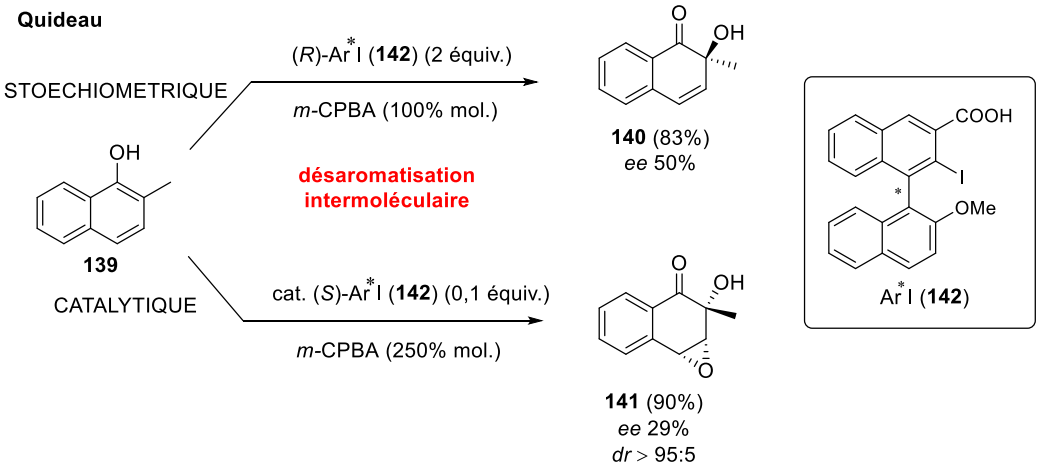


Schéma 38.

Parallèlement, le groupe de Birman a décrit l'utilisation d'iodanes-λ^5 **144** porteurs d'oxazolines chirales dans des séquences HPD/homodimérisation [4+2] sur le 2,6-diméthylphénol avec des excès énantiomériques compris entre 17 et 65% (Schéma 39).[95] La meilleure sélectivité est obtenue pour la désaromatisation du 2,4-diméthylphénol **146** où elle atteint une valeur de 77% d'*ee* mais avec un rendement assez faible de 29%.

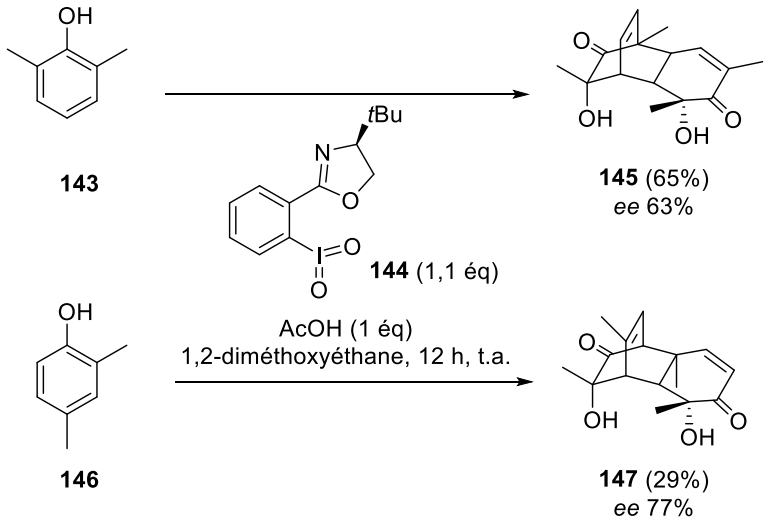


Schéma 39.

En 2014, notre groupe a décrit l'utilisation de bis-iodanes-λ^5 de type biphényles (**148**) extrêmement efficaces pour l'induction d'asymétrie dans différentes réactions modèles et, en particulier, la réaction HPD de 2-alkylphénols suivie d'une homodimérisation [4+2].[96] La désaromatisation du thymol commercial (**150**) en présence de (*R*)-(**148**) génère l'*ortho*-quinol correspondant (**151**) qui conduit au (+)-bisthymol (**152**) avec un rendement correct de 77% et une excellente énantiosélectivé de 94% ce qui constitue notre meilleur résultat. Dans des conditions similaires, le (+)-biscarvacrol (**49**) naturel a été synthétisé à partir de son phénol correspondant **47** avec un rendement de 71% et un excès énantiomérique de 68% (Schéma 40). Dans ce cas, la diminution de l'excès peut être rationnalisée par le fait que le groupement en *ortho* est moins encombrant (un méthyl à la place d'un *iso*propyle). Nous avons également développé des iodanes chiraux possédant des structures dérivés de *Salen*.[97] L'iodane chiral (*R*,*R*)-**149** s'est révélé le plus efficace de toute la série synthétisée pour promouvoir une induction de chiralité. Le (+)-bisthymol est ainsi généré avec 68% de rendement et 72% d'excès énantiomérique en présence de 0,65 équivalents d'iodane et dans un mélange de solvant CH_2Cl_2/TFE (85:15). Le (+)-biscarvacrol naturel est, quant à lui, obtenu avec 65% de rendement et 55% d'excès énantiomérique à partir du carvacrol.

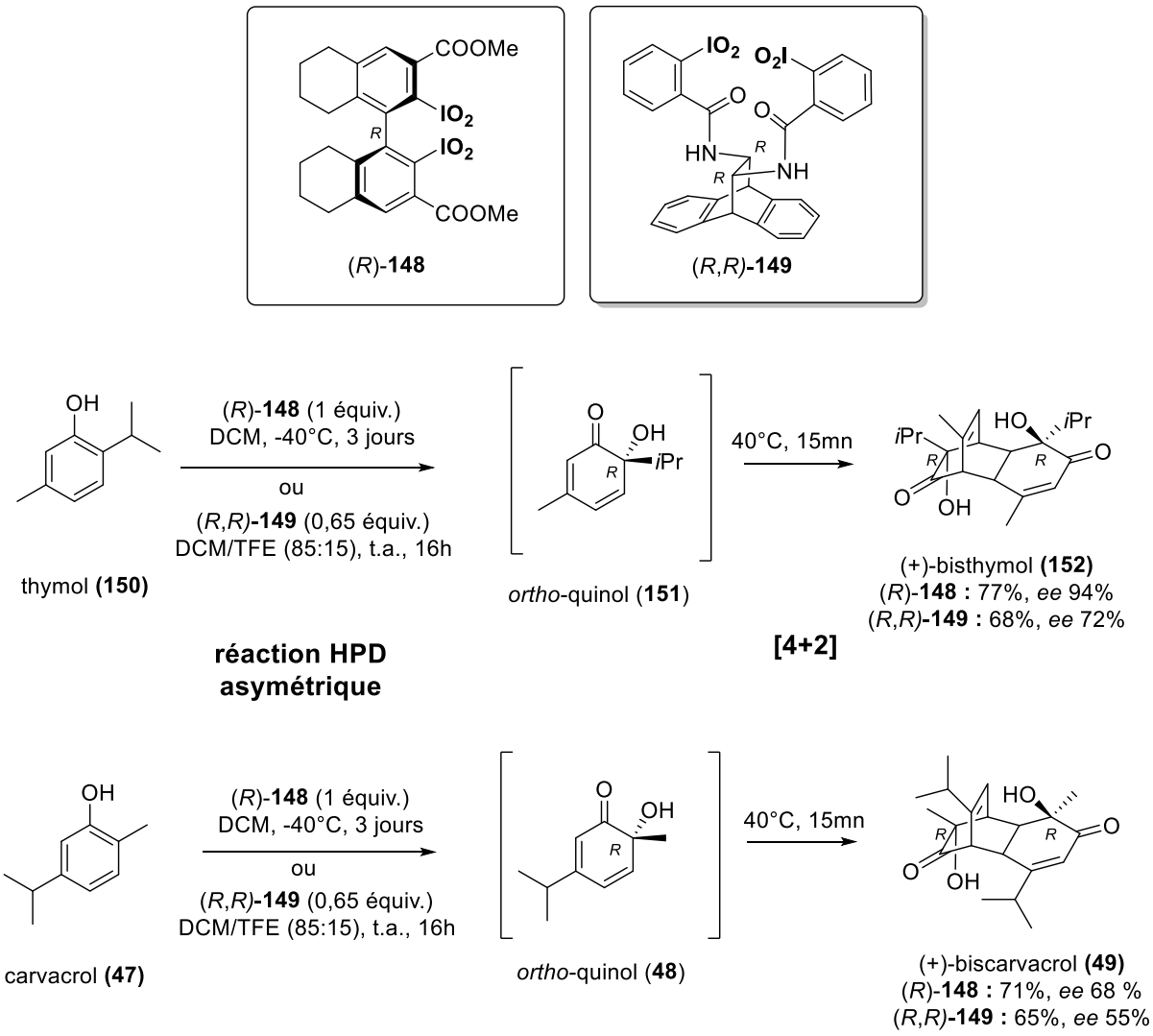
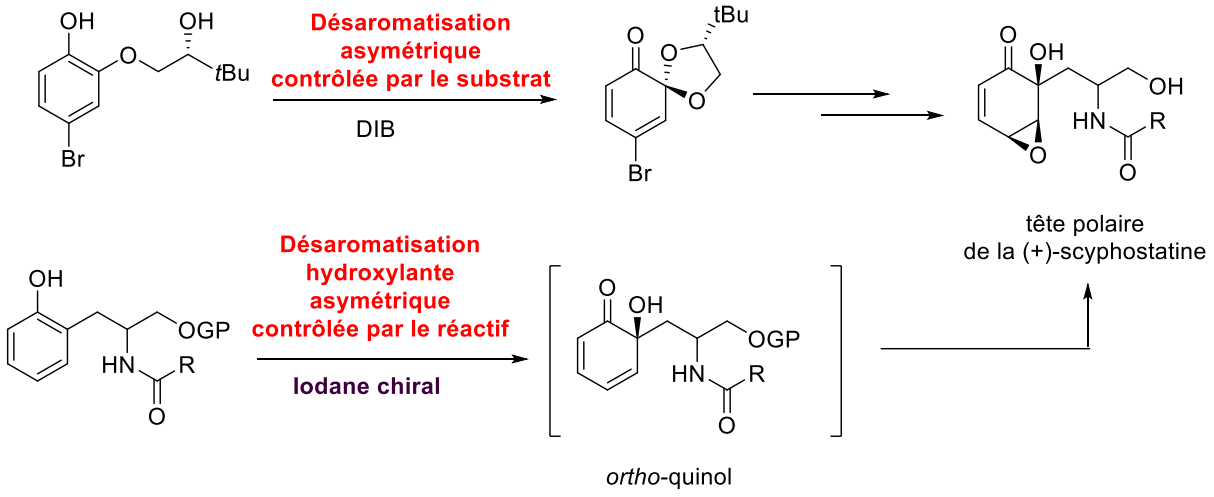

(R)-148
(R,R)-149
thymol (150)
(R)-148 (1 équiv.)
DCM, -40°C, 3 jours
ou
(R,R)-149 (0,65 équiv.)
DCM/TFE (85:15), t.a., 16h
ortho-quinol (151)
40°C, 15mn
(+)-bisthymol (152)
(R)-148 : 77%, ee 94%
(R,R)-149 : 68%, ee 72%
[4+2]
réaction HPD asymétrique
carvacrol (47)
(R)-148 (1 équiv.)
DCM, -40°C, 3 jours
ou
(R,R)-149 (0,65 équiv.)
DCM/TFE (85:15), t.a., 16h
ortho-quinol (48)
40°C, 15mn
(+)-biscarvacrol (49)
(R)-148 : 71%, ee 68 %
(R,R)-149 : 65%, ee 55%

Schéma 40.

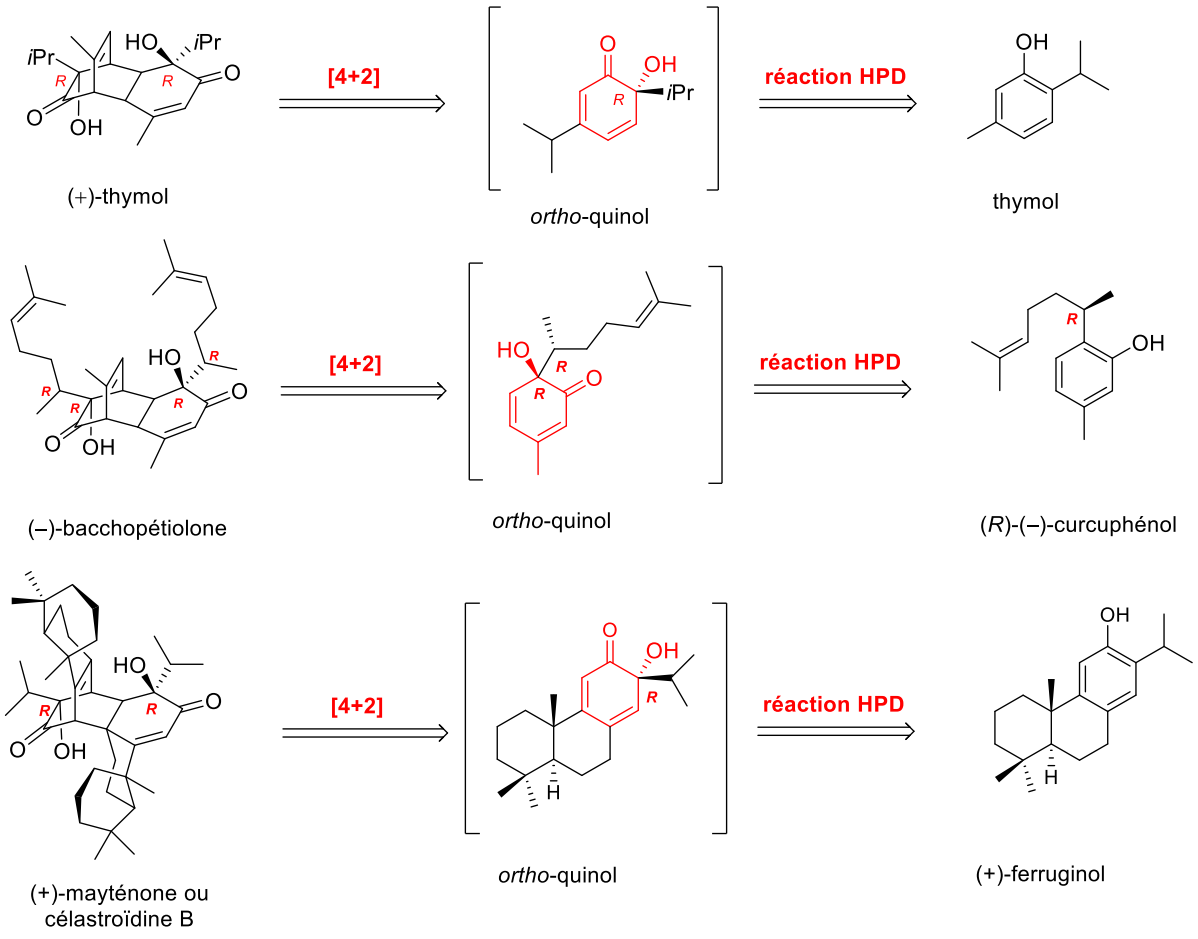
III. Présentation des objectifs

Nous avons montré que la désaromatisation oxygénante de phénols est une transformation clé pour la synthèse de motifs cyclohexa-2,4-diénone (*e.g.*, *ortho*-quinol, *ortho*-quinone monocétalique…) et pour la synthèse de substances naturelles plus ou moins complexes.

Le premier objectif de mes travaux de thèse concerne la synthèse de la tête polaire de la (+)-scyphostatine dont la structure de type *ortho*-quinol époxydé sera ciblée en exploitant une méthodologie développée par notre équipe et basée sur une réaction de désaromatisation oxygénante asymétrique contrôlée par le substrat. Suite aux récents développements au laboratoire d'iodanes chiraux efficaces pour des réactions de désaromatisations hydroxylantes de phénols (réaction HPD) asymétriques, nous appliquerons aussi cette méthodologie contrôlée par le réactif à la synthèse de la tête polaire de la (+)-scyphostatine. Ces deux approches sont brièvement illustrées ci-dessous :



Le deuxième objectif de cette thèse vise la synthèse de cyclodimères [4+2] d'*ortho*-quinols naturels par une séquence en cascade réaction HPD / homodimérisation [4+2] en utilisant des réactifs iodés hypervalents chiraux. Il s'agira de réaliser les premières synthèses du (+)-bisthymol, de la (–)-bacchopétiolone et de la (+)-mayténone selon les rétrosynthèses suivantes :



Chapitre 2 : Résultats

I/ Synthèse asymétrique de la tête polaire de la (+)-scyphostatine

II/ Séquence réaction HPD asymétrique / dimérisation [4+2] contrôlée par le réactif : synthèse totale de cyclodimères d'*ortho*-quinols

I. Synthèse asymétrique de la tête polaire de la (+)-scyphostatine

I.1. Désaromatisation oxygénante diastéréosélective de phénols contrôlée par le substrat

I.1.1. Application de la méthodologie développée au laboratoire : Rétrosynthèse de la tête polaire de la (+)-scyphostatine

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent (Chapitre 1, II.1.1), notre groupe de recherche a mis au point une méthodologie efficace de désaromatisation oxygénante de phénol contrôlée par le substrat pour générer une *ortho*-quinone monocétalique chirale hautement diastéréoenrichie. Cette étape clé a permis de générée un analogue méthylé de la tête polaire de la (+)-scyphostatine. A la suite de ce succès, le Dr. Garnier a essayé d'introduire une chaîne amino-alcool lors de l'étape d'addition nucléophile sur l'*ortho*-quinone monocétalique chirale afin d'obtenir la tête polaire de la (+)-scyphostatine dans son intégralité. Par manque de temps, le projet n'a pu être mené à son terme. C'est dans ce contexte que nous avons repris ce travail afin de le finaliser.

D'un point de vue rétrosynthétique, l'approche de la construction de la tête polaire **153** de la (+)-scyphostatine est basée sur la déprotection de l'amino-alcool de la chaîne latérale et l'hydrolyse de la copule chirale de l'intermédiaire époxydé **154**, lui-même obtenu après débromation du précurseur **155**. Nous proposons d'introduire l'époxyde par époxydation de l'alcool tertiaire **156** dont la configuration est susceptible de contrôler la stéréochimie de l'époxyde. Cet intermédiaire clé peut être obtenu selon notre méthodologie par addition sur l'*ortho*-quinone monocétalique (*R*,*R*)-**104** du nucléophile chiral **105**, lui-même obtenu par transformations chimiques de l'acide aminé commercial **157**. La configuration du *spiro*cétal chiral (*R*,*R*)-**104** devrait permettre le contrôle de la configuration de l'alcool tertiaire créé par induction asymétrique comme nous l'avons montré dans le cadre de la synthèse de l'analogue méthylé **109**. L'*ortho*-quinone monocétalique diastéréoenrichie (*R*,*R*)-**104** serait générée par désaromatisation oxygénante asymétrique contrôlée par le substrat, le phénol *para*-bromé (*R*)-**103** (Schéma 41). Lors des travaux préliminaires, le Dr. Garnier a synthétisé, avec succès, l'intermédiaire avancé **154** qui comporte la copule chirale mais en faible quantité. Néanmoins, les quelques tentatives de déprotection en milieu acide de la copule chirale ainsi que du groupement THP lors de la dernière étape se sont avérées infructueuses.

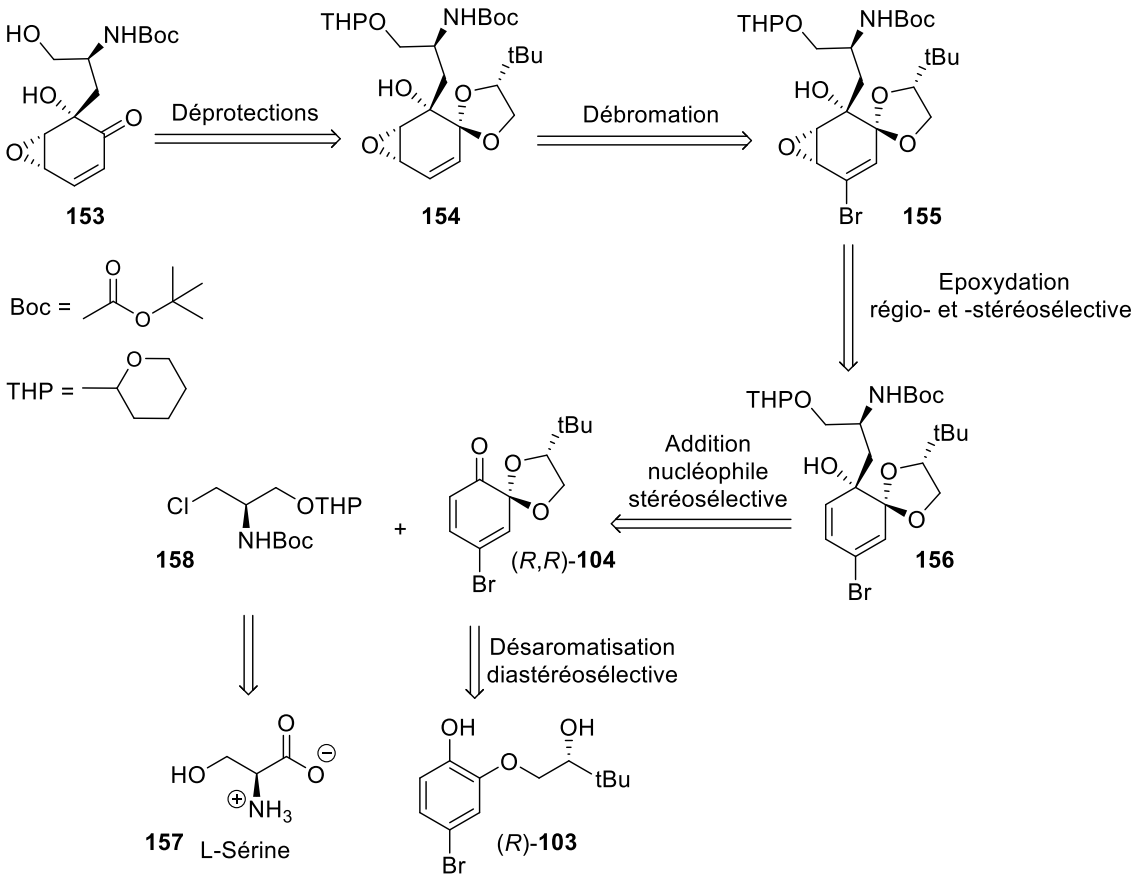


Schéma 41.

I.1.2. Synthèse du synthon désaromatisé hautement diastéréoenrichi et de la chaîne amino-alcool diprotégée

Aucune modification notable dans les transformations chimiques n'a été apportée par rapport au travail effectué par le Dr. Tony Garnier. Nous souhaitons finaliser le travail de ce dernier, et ainsi valider l'induction asymétrique observée lors de l'addition du lithien **158** sur l'*ortho*-quinone monocétalique (*R,R*)-**104**. Le principal problème auquel a été confronté le Dr. Garnier réside dans la génération de quantités suffisantes d'adduit-1,2 **156** pour pouvoir terminer la synthèse. La réaction d'addition nucléophile stéréosélective du lithien **158** sur l'*ortho*-quinone monocétalique chirale (*R,R*)-**104** constitue clairement l'étape limitante de cette synthèse.

La synthèse du composé **158** mimant la chaîne latérale de la (+)-scyphostatine commence par une estérification de Fischer de la L-sérine commerciale **157** pour donner le composé **159**

avec un rendement de 96%. Le groupement protecteur Boc est introduit sur le composé **159** après déprotonation de l'ammonium par de la triéthylamine pour délivrer quantitativement **160**. Ce dernier subit une réaction de substitution nucléophile afin de remplacer l'alcool primaire par un atome de chlore pour fournir **161** avec un rendement de 70%. La fonction ester de méthyle est ensuite réduite en alcool primaire par traitement au $LiBH_4$ (réducteur plus puissant que $NaBH_4$) pour donner **162** avec un rendement de 80%. L'alcool primaire ainsi formé peut être protégé en milieu acide avec du dihydro-3,4-2*H*-pyrane pour délivrer le composé attendu **158** avec un rendement de 92%. Le rendement global de cette séquence réactionnelle est de 50% sur 5 étapes ce qui est comparable à celle réalisée par le Dr. Garnier (Schéma 42). Elle permet de préparer plusieurs grammes de synthon **158**.

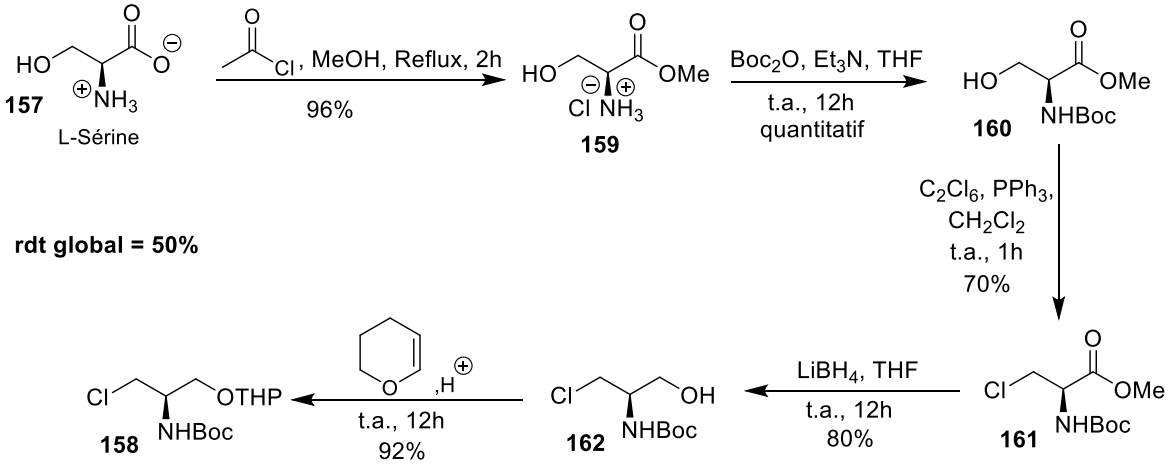


Schéma 42.

Le phénol énantiopur (*R*)-**103** est synthétisé en quatre étapes selon la séquence décrite dans le Schéma 43. Le 4-bromosalicylaldéhyde commercial **163** est benzylé en présence de carbonate de potassium et de bromure de benzyle, catalysé par la présence d'iodure de sodium, pour donner **164** avec un rendement de 99%. L'aldéhyde **164** est oxydé dans un premier temps par une réaction de Baeyer-Villiger pour générer un ester qui est clivé par traitement au DIBAL-H pour former le phénol **165** avec un rendement de 98% sur 2 étapes. L'époxyde terminal énantiopur **166** est préparé par résolution cinétique du mélange racémique commercial, catalysée par un salen au Co^{II}, selon la procédure décrite par Jacobsen.[98] En présence de carbonate de potassium, le phénolate issu de **165** ouvre l'époxyde **166** dans une réaction de type Williamson pour donner **167** avec un rendement de 81%. Enfin, une débenzylation sous atmosphère d'hydrogène en présence d'une quantité catalytique de catalyseur d'Adams (PtO_2) permet d'obtenir quantitativement le phénol énantiopur (*R*)-**103**. Le rendement global est de

79% sur 5 étapes, ce qui est comparable à celle réalisée par le Dr. Garnier. Elle permet de préparer plusieurs grammes de synthon (*R*)-**103**.

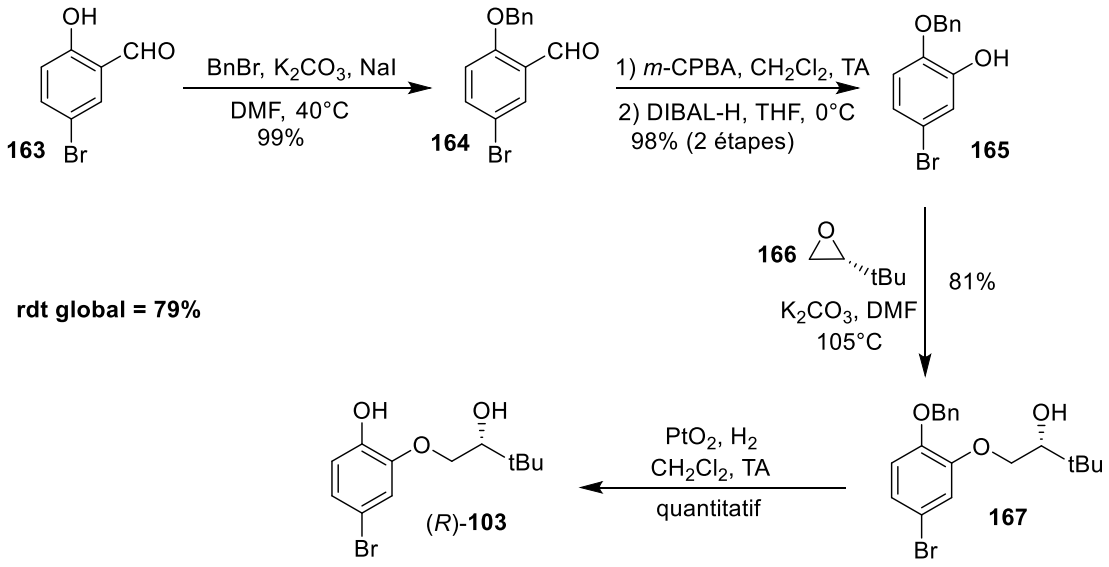


Schéma 43.

Nous avons appliqué la méthodologie développée au laboratoire au phénol (*R*)-**103**,[21] qui est désaromatisé au DIB dans le trifluoroéthanol à -35°C pour donner l'*ortho*-quinone monocétalique (*R*,*R*)-**104** avec un rendement de 45% et un ratio diastéréoisomérique de 95:5 mesuré par RMN ^{1}H (Schéma 44). La réaction présente un rendement quantitatif mais il est indispensable d'éliminer l'iodobenzène ainsi que les traces de dimère sur gel de silice. L'*ortho*-quinone monocétalique (*R*,*R*)-**104** dimérise spontanément et rapidement au contact de la silice limitant ainsi le rendement isolé. De plus, (*R*,*R*)-**104** dimérise également spontanément en solution, ce qui est nécessaire de travailler à basse température (évaporation à l'évaporateur rotatif à froid) afin de ralentir la cycloaddition [4+2]. Ce comportement « instable » du monomère rend sa purification ainsi que sa manipulation délicate, d'où la nécessité de l'engager rapidement dans la réaction suivante. Cette réaction est lancée sur des échelles de 100 à 300 mg de (*R*)-**103** et permet d'isoler 45 à 140 mg de monomère (*R*,*R*)-**104**.

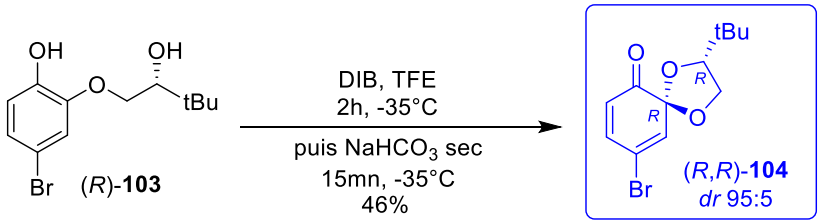


Schéma 44.

A ce stade, nous disposons des deux partenaires (*R*,*R*)-**104** et **158** impliqués dans le couplage pour générer l'adduit-1,2 **156**. Il s'agit d'une étape très délicate qui nécessite de préparer à l'avance le *spiro*cétal (*R*,*R*)-**104** et le naphtalénide de lithium. Nous avons donc souhaité nous assurer de la formation du dianion dans une réaction modèle en utilisant pour substrat la cyclohexanone et nous avons obtenu un rendement satisfaisant de 63% du mélange 1:1 de diastéréoisomères **168** (Schéma 45). Les rendements observés sont faibles (10 à 33%) et obligent ainsi à répéter la manipulation plusieurs fois sur des échelles de 200 à 300 mg de (*R*,*R*)-**104**. Il est indispensable de contrôler la pureté du produit (*R*,*R*)-**104** afin de limiter les réactions parasites et d'optimiser le rendement. Nous avons également rencontré un problème de purification de l'adduit-1,2 **156**, en raison du très grand nombre de sous-produits présents dans le brut réactionnel. Il est néanmoins possible de générer 15 à 20 mg d'adduit-1,2 **156** sous la forme d'un seul diastéréoisomère à partir de 100 mg de (*R*,*R*)-**104**.

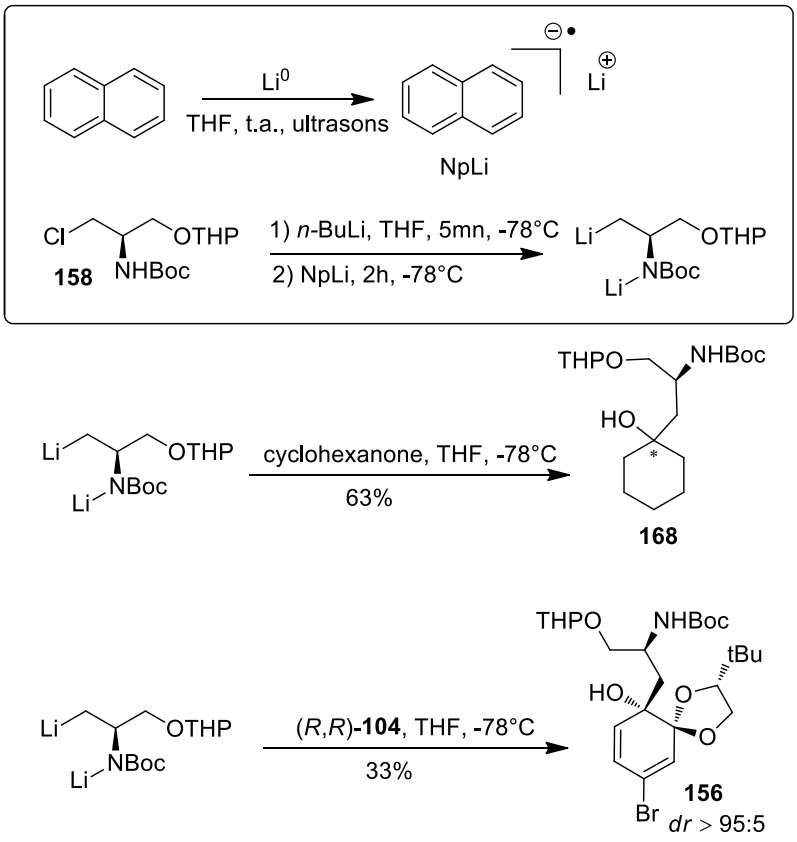


Schéma 45.

I.1.3. Suite de la synthèse et tentatives de déprotection de la copule chirale

L'adduit **156** généré préalablement avec difficulté est ensuite soumis à une époxydation en présence de *m*-CPBA et d'une base afin de neutraliser l'acide *méta*-chlorobenzoïque formé au cours de la réaction pour délivrer **155** avec un rendement de 41% après 7 jours de réaction dans le chloroforme. Nous perdons donc énormément de matière (5 mg de **155** sont récupérés à partir de 20 mg d'adduit-1,2 **156**). Cette séquence clé en trois étapes désaromatisation / addition nucléophile / époxydation est très délicate à mettre en pratique à la paillasse et conduit à un très faible rendement de 6% dans le meilleur des cas. Malgré tout, une débromation de l'époxyalcool **155** en présence de Bu_3SnH et d'une quantité catalytique d'AIBN permet d'obtenir **154** quantitativement en prenant soin d'éliminer les sels d'étains résiduels par trituration dans l'éther diéthylique, opération particulièrement délicate sur de petites échelles (Schéma 46)… Il est donc nécessaire de répéter les expériences pour préparer suffisamment de produit époxydé **154** dont les spectres ^{1}H et ^{13}C sont présents en Figure 6.

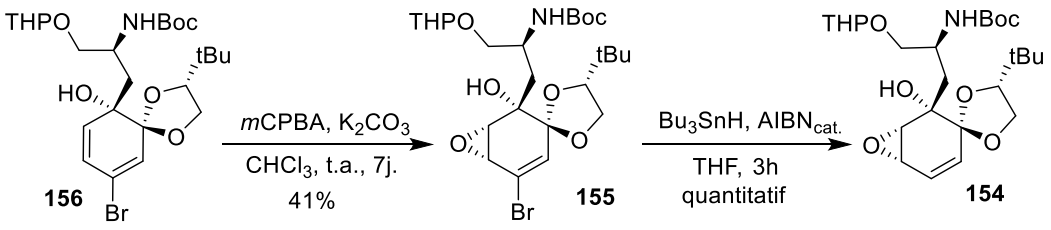


Schéma 46.

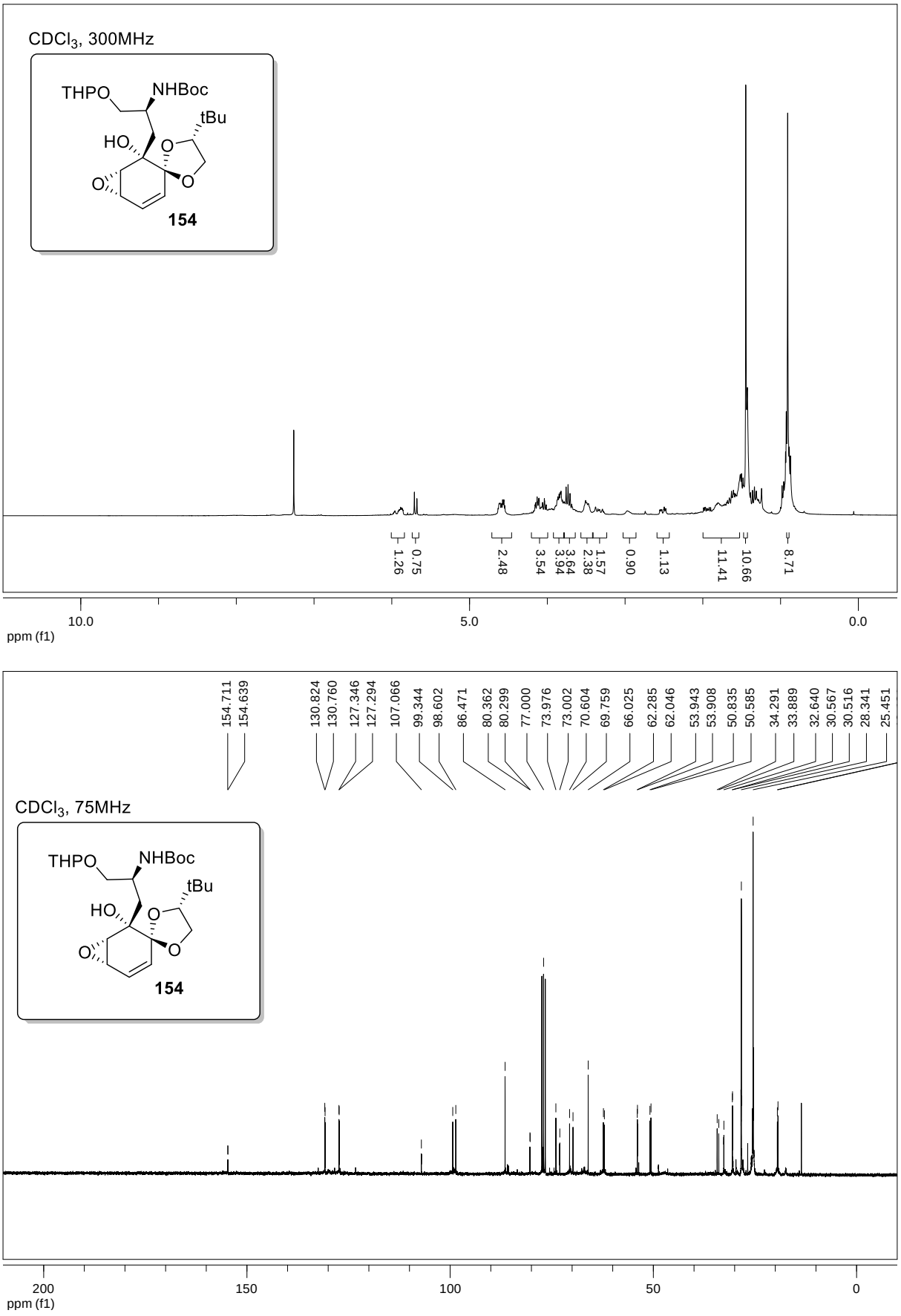


Figure 6. Spectres RMN^{1}H et ^{13}C de **154**.

Enfin, l'époxy-alcool **154** a été soumis à une série de conditions acides afin d'hydrolyser le cétal chiral et de déprotéger le groupement THP (Tableau 1). Le traitement de 27 mg de **154** en conditions douces à l'aide d'APTS•PPTS (un sel de pyridine et d'acide *p*-toluène sulfonique) fraîchement préparé dans un mélange de solvant acétone/eau (8:1), pendant deux jours permet de cliver le groupement THP pour délivrer 12 mg du diol **169** avec un rendement de 55% (entrée 1). Ce dernier a été successivement soumis à l'amberlite IR-120H$^+$, à la montmorillonite K-10 puis à l'acide formique sans qu'aucune évolution ne soit observée par suivi RMN ^{1}H (entrée 4 à 6). Enfin, ce même composé **169** traité à l'APTS dans l'acétone se dégrade en moins d'une heure à température ambiante (entrée 7). Nous avons également soumis 3 mg de l'époxy alcool **154** dissous dans 3 mL d'un mélange de solvant THF/eau (20:1) à une cartouche d'amberlite IR-120H$^+$ en utilisant le H-Cube® (entrée 2). Nous constatons la disparition du produit de départ en un seul passage dans l'appareil à un débit de 1mL/min. La RMN ^{1}H du brut réactionnel ne montre pas de dégradation. Néanmoins, la zone des signaux éthyléniques n'est pas satisfaisante car nous observons la présence d'un singulet autour de 6,1 ppm qui semble être incompatible avec les signaux éthyléniques du système diénone attendus pour le composé **153**. Nous avons également traité 12 mg d'alcool tertiaire **154** avec 3 équivalents de $PdCl_2(CH_3CN)_2$ pendant 5 jours à température ambiante et le résultat n'a pas été satisfaisant car des signaux larges sont observés sur le spectre RMN ^{1}H, signe d'une dégradation importante (entrée 3). Le traitement de **154** par une zéolite acide à 10% molaire dans un mélange toluène/eau (15:1) durant 4 heures génère également une grande complexité spectrale qu'il est impossible d'analyser compte tenu de la masse travaillée (entrée 8).

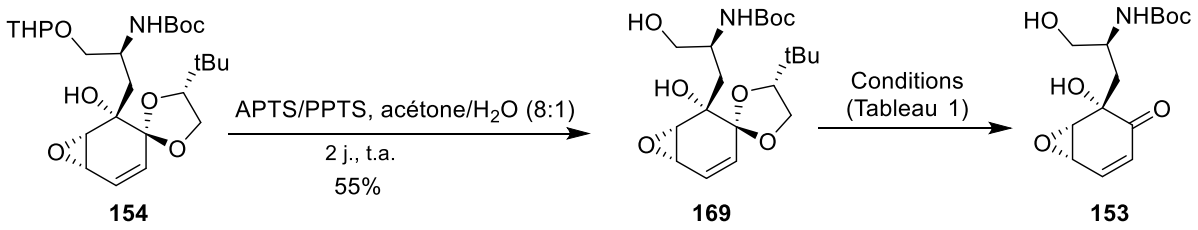


Schéma 47.

Entrée	Substrat	Source acide	Conditions	Résultats
1	**154**	APTS•PPTS[76]	acétone/eau (8:1), 2 jours, t.a.	**169 (55%)**
2	**154**	amberlite IR 120H$^+$	THF/eau (20:1), H-Cube®, 3 min, t.a.	signaux éthyléniques non satisfaisants
3	**154**	$PdCl_2(CH_3CN)_2$[99]	acétone, 5 jours, t.a.	mélange complexe
4	**169**	amberlite IR 120 H$^+$	THF, 3 jours, t.a.	pas d'évolution
5	**169**	montmorillonite K-10[23]	CH_2Cl_2, 3h, t.a.	pas d'évolution
6	**169**	HCOOH distillé sur $CuSO_4$[100]	CH_2Cl_2/Hexane (5:1), 8h, t.a.	pas d'évolution
7	**169**	$TsOH.H_2O$[101]	acétone, 1h, t.a.	dégradation
8	**154**	zéolite H-mordenite[102]	PhMe/eau (15:1), 4h, t.a.	mélange complexe

Tableau 1.

L'échec de ces différentes conditions reste néanmoins à relativiser compte tenu des très faibles quantités de matière travaillées. Après avoir épuisé beaucoup de temps sur cette approche de désaromatisation oxygénante contrôlée par le substrat, nous avons décidé d'envisager une stratégie contrôlée par le réactif en utilisant des iodanes chiraux.

I.2. Séquence réaction HPD / époxydation contrôlée par le réactif

I.2.1. Synthèse des précurseurs phénoliques

Dans l'optique d'un contrôle par le réactif, la synthèse de substrats phénoliques comportant des chaînes amino-acide ou amino-alcool en position *ortho* a été envisagée. Nous souhaitons exploiter en synthèse les iodanes-λ^3 et -λ^5 chiraux développés au laboratoire et qui ont induit d'excellentes sélectivités dans des réactions HPD asymétriques.[96,97]

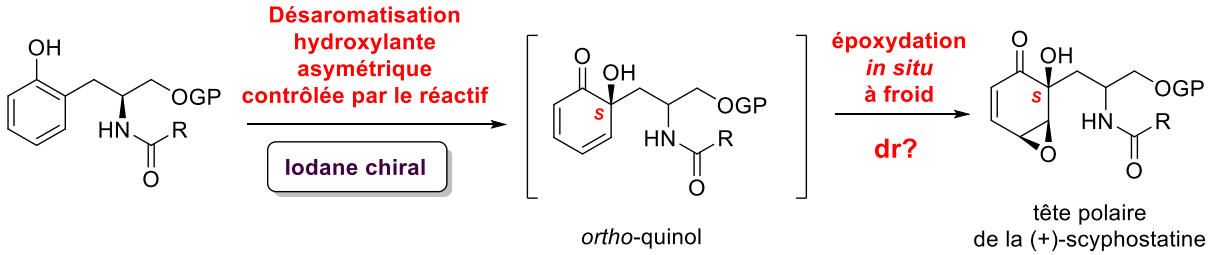


Schéma 48.

Nous avons commencé ce projet en effectuant la synthèse du phénol-acide **175** comportant un groupement *NH*Fmoc car le groupe de Jackson décrit une synthèse rapide d'un dérivé de L-sérine **172** comportant ce groupement, qui peut être engagé dans un couplage de Negishi avec succès (Schéma 49).[103] L'iodoarène protégé **171** est obtenu quantitativement par éthérification du 2-iodophénol à l'aide d'un groupement méthoxyméthyle. Ensuite, un couplage de Negishi en conditions anhydres permet, après 2 heures de réaction à 50 °C, d'obtenir le composé **173** avec un très bon rendement de 84%. Une double déprotection en conditions acides (20 éq. de TFA) fournit la lactone **174** avec un rendement de 92%, puis une saponification suivie d'un traitement acide doux (acide citrique 5%) permet d'obtenir quantitativement le phénol-acide **175** désiré sans purification sur gel de silice. Cette séquence permet un accès facile à quelques grammes de produit de Negishi **173**, de la lactone **174** ainsi que de phénol-acide **175**.

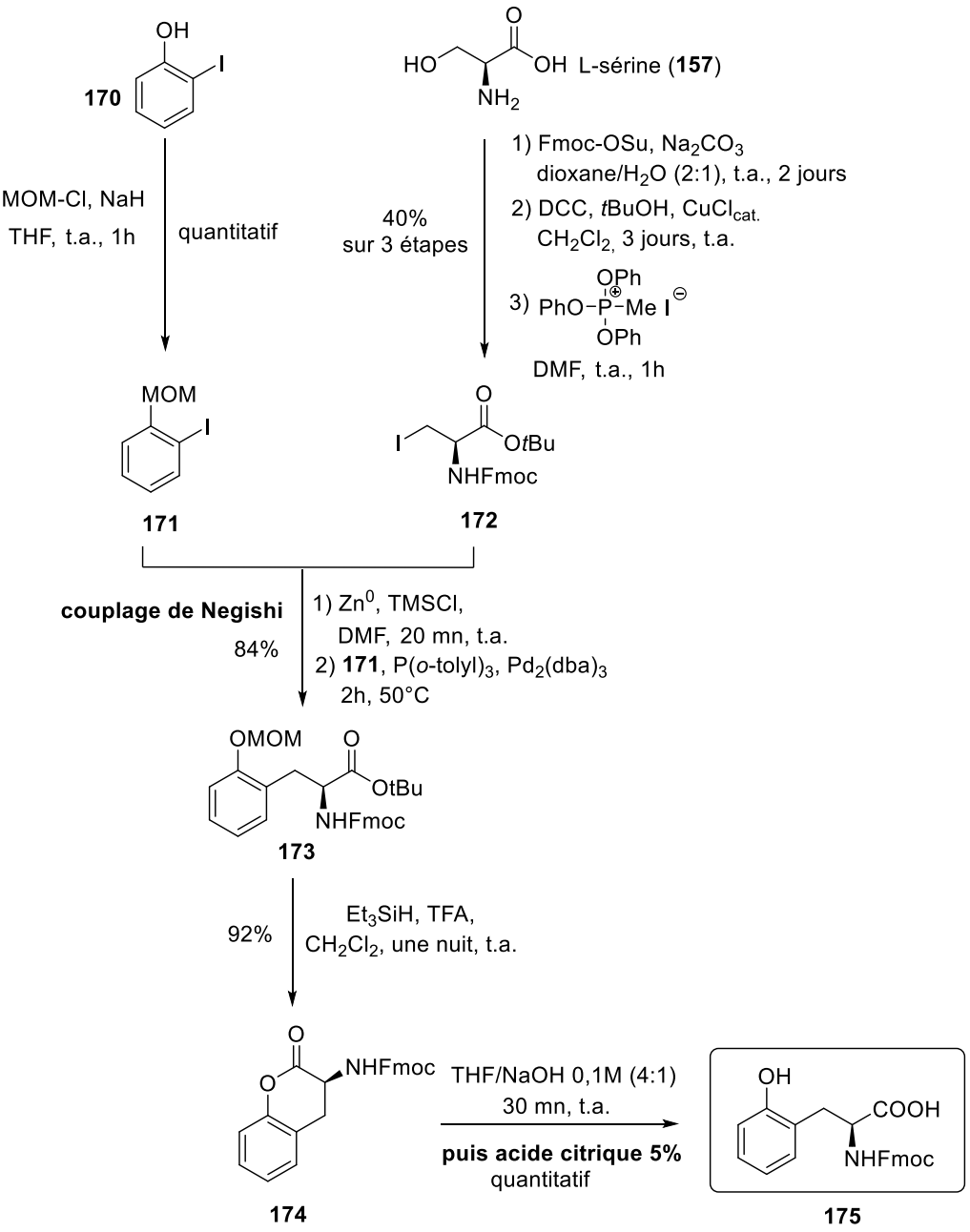


Schéma 49.

Avant de tester les iodanes chiraux développés au laboratoire, une désaromatisation oxydante du phénol-acide énantiopur **175** induite par un iodane λ^3 de type DIB ou BTI a été réalisée afin de vérifier un éventuel contrôle d'asymétrie. Malheureusement, la désaromatisation du phénol-acide **175** par traitement au DIB ou au BTI en présence d'1 équivalent de carbonate de sodium à 0°C ou à -20 °C, délivre un mélange 1:1 de cyclodimères **177** et **178**, issus de l'homodimérisation de (*S*)-**176** et (*R*)-**176** respectivement, avec un rendement de 43% dans le meilleur des cas. Le mélange des deux diastéréoisomères **177** et **178** a été séparé par CCM

préparative et les deux composés ont été complètement caractérisés par RMN. L'obtention de ce mélange équimolaire prouve que l'*ortho*-quinone monocétalique de type *spiro*-lactone **176**, qui dimérise rapidement même à -20°C, est délivrée dans le milieu sous la forme d'un mélange racémique, ce qui n'est pas surprenant. Deux essais de piégeage du mélange **176** par un oxydant comme le *m*-CPBA et le DMDO à -20°C ont été effectués, mais sans succès (Schéma 50).

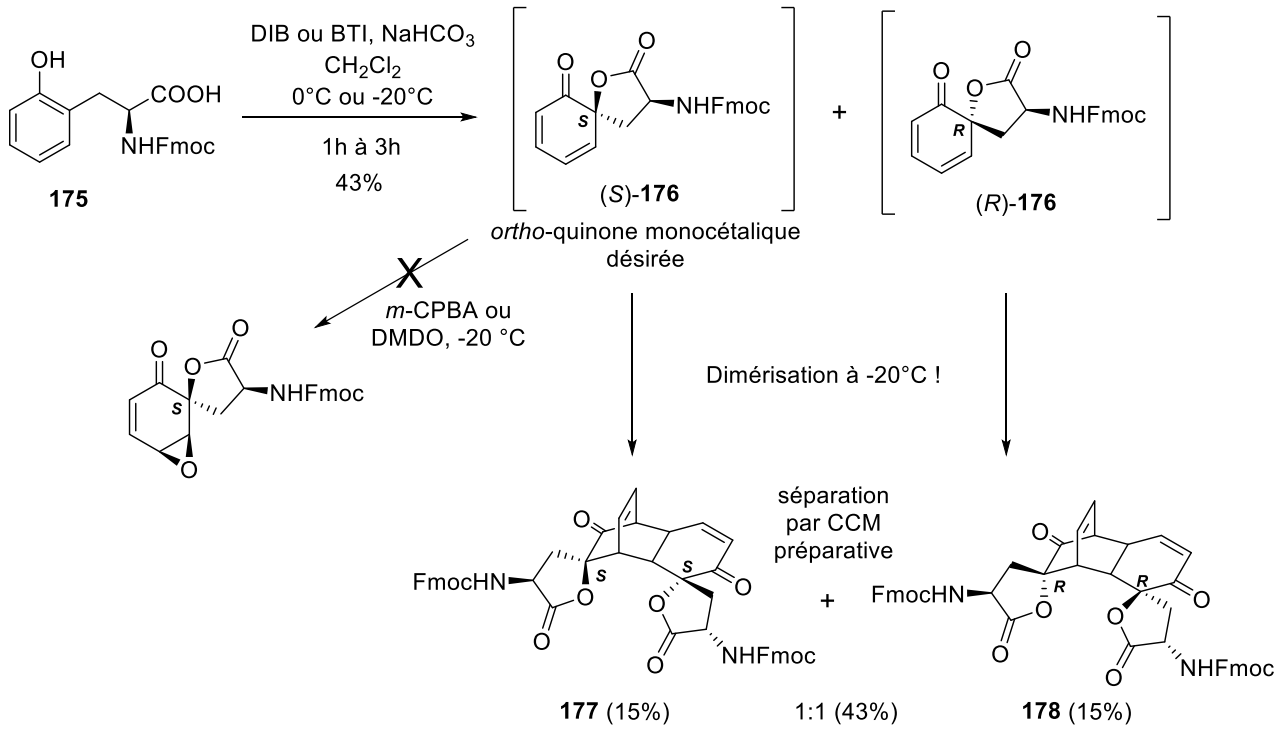
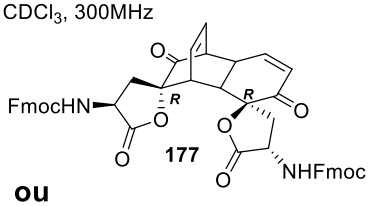


Schéma 50.

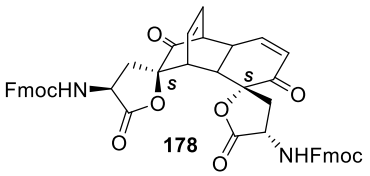
Des efforts sont actuellement menés afin de cristalliser ces composés et d'obtenir des structures X qui permettront d'identifier formellement chacun des dimères. Néanmoins, les spectres RMN ^{1}H et ^{13}C sont présentés ci-après (Figure 7).

$CDCl_3$, 300MHz

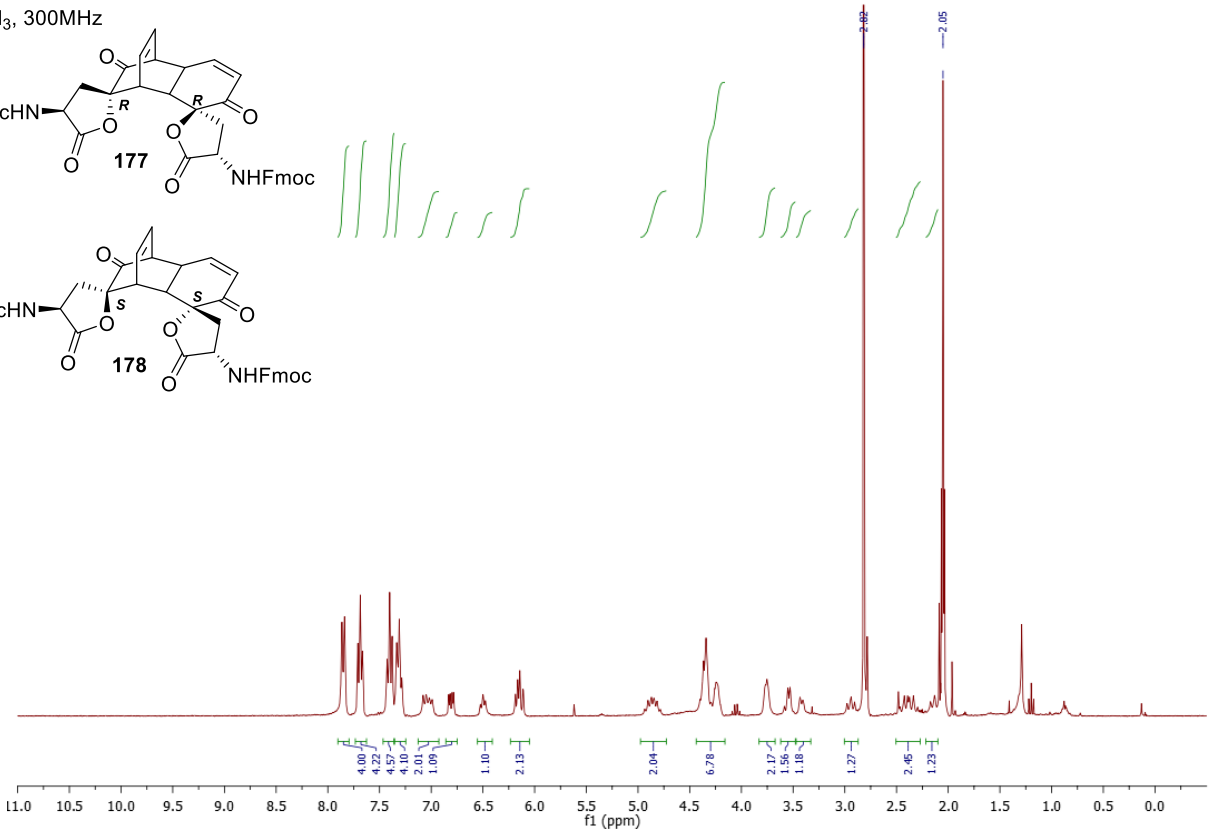


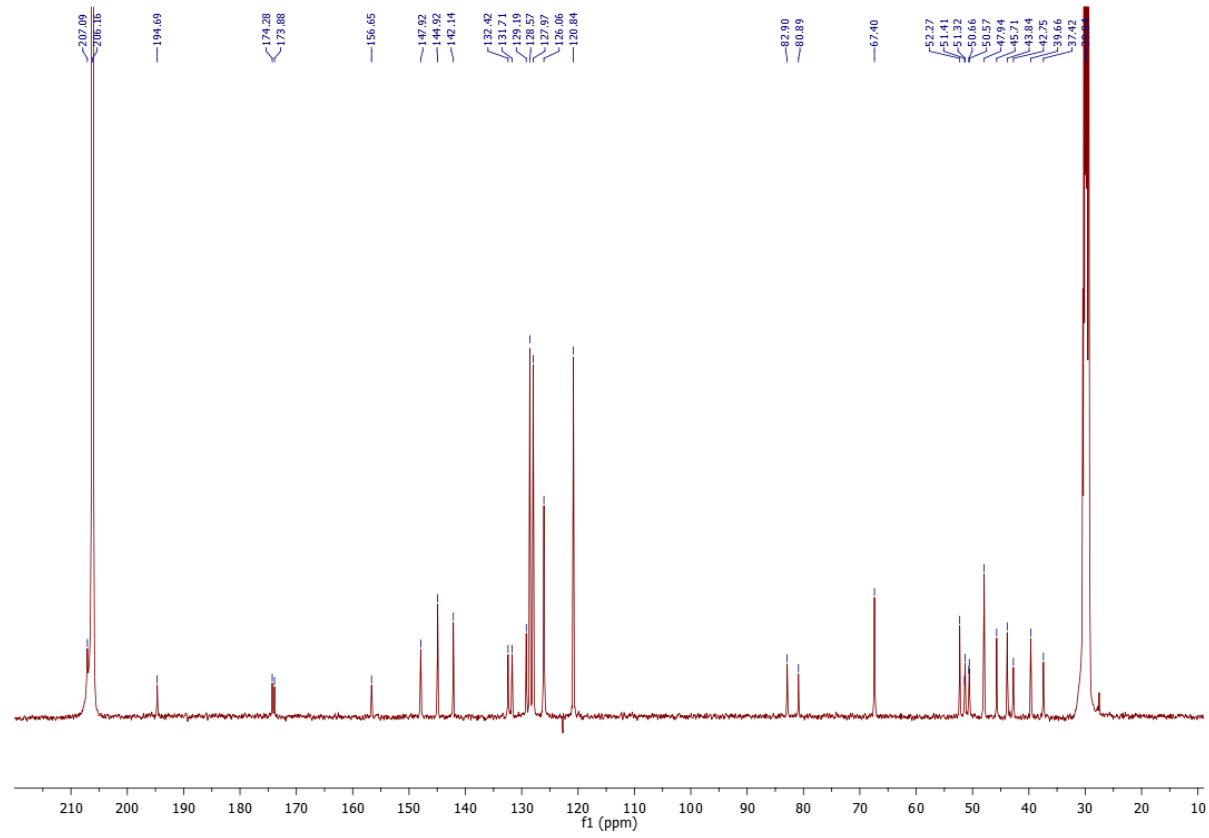
177

ou



178





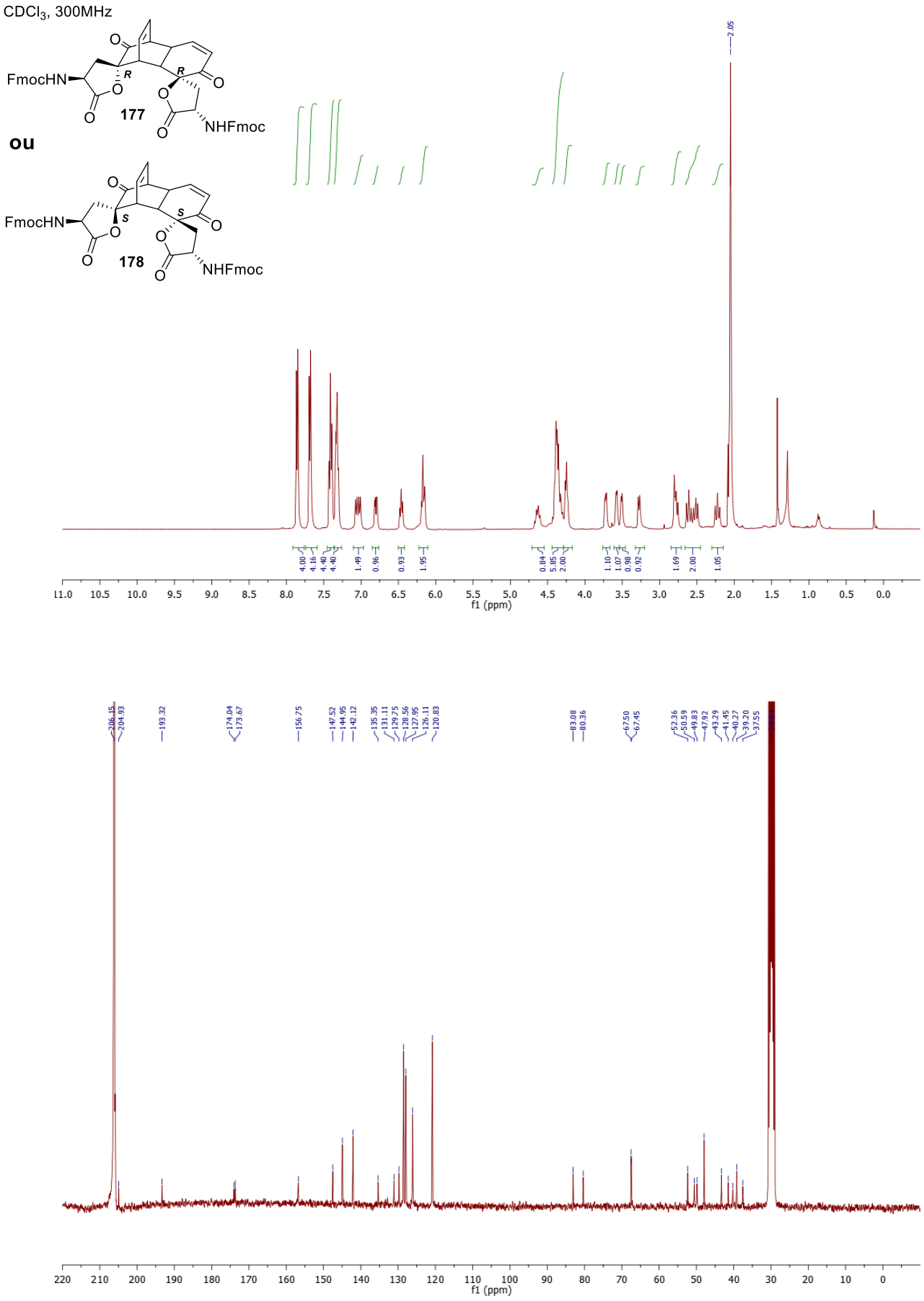
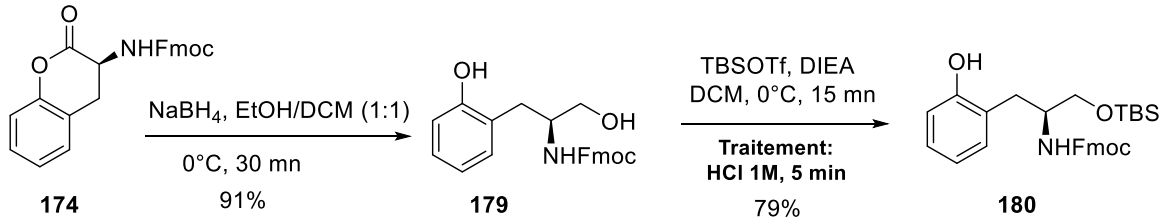


Figure 7. Spectres RMN^{1}H et ^{13}C de **177** et **178**.

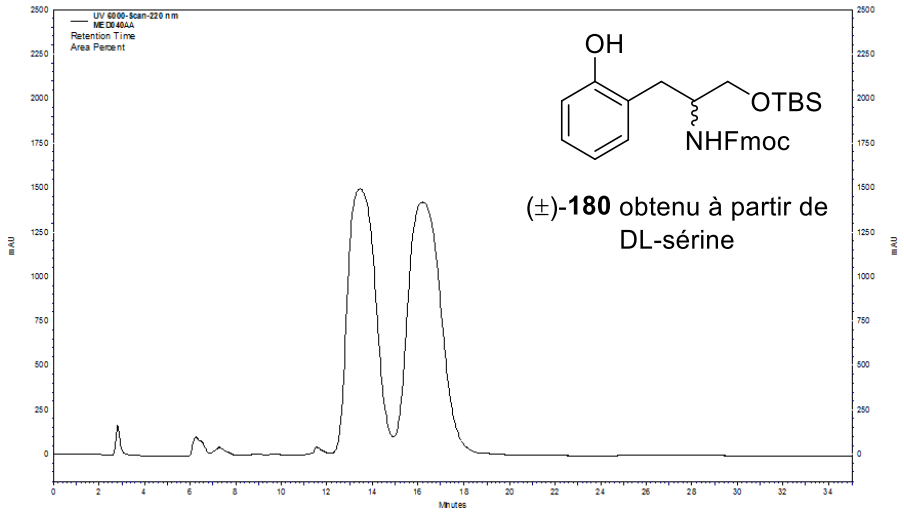
Nous avons ensuite synthétisé un phénol porteur d'un groupement alcool primaire protégé en bout de chaîne à la place de l'acide carboxylique. La synthèse du phénol **180** débute par la réduction de la lactone **174** à 0 °C en présence de borohydrure de sodium pour délivrer le phénol-alcool **179** avec un rendement de 91%. Les fonctions hydroxyles du composé **179** sont silylées en milieu basique à l'aide de TBSOTf suivi d'un traitement HCl 1M pendant 5 minutes dans l'ampoule à décanter afin de cliver le groupement TBS du phénol, et ainsi générer le phénol **180** avec 79% de rendement (Schéma 51). Il est ainsi relativement aisé de synthétiser ce phénol *NH*Fmoc à une échelle multi-gramme à partir des précurseurs commerciaux 2-iodophénol **170** et L-sérine **157**.



174 **179** **180**

Schéma 51.

Dans cette séquence réactionnelle, l'étape de lactonisation est potentiellement racémisante car 20 équivalents de TFA sont additionnés dans le milieu. Afin de nous assurer de la pureté chirale de **180**, nous avons donc décidé d'effectuer la synthèse de ce même phénol à partir de DL-sérine sous forme racémique et de comparer les traces HPLC. La comparaison des chromatogrammes montre clairement qu'il n'y a pas de racémisation à l'étape de lactonisation, ce qui est rassurant! (Figure 8).



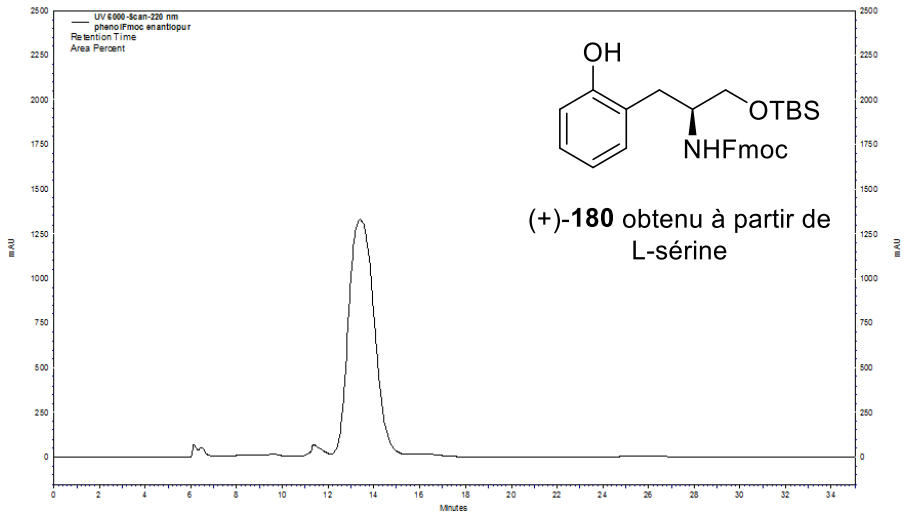


Figure 8. Colonne chirale AS-H, hexane/*i*-PrOH (90:10), 0,5 ml/min, 254 nm

De façon similaire, nous avons synthétisé deux nouveaux phénols analogues qui présentent des chaînes latérales hydrophobes sur l'amide mimant ainsi la structure de la (+)-scyphostatine : un phénol à chaîne acétyle **181** (C_2) et un phénol à chaîne palmitique **182** (C_{16}). Ces deux phénols ont été préparés avec de bons rendements par déprotection du groupement Fmoc en présence de triéthylamine pendant 2 jours suivie d'un piégeage *in situ* par l'anhydride correspondant présent en excès dans le milieu réactionnel (Schéma 52). Ces réactions de trans-protection du phénol **180** sont lancées sur des échelles de 200 mg.

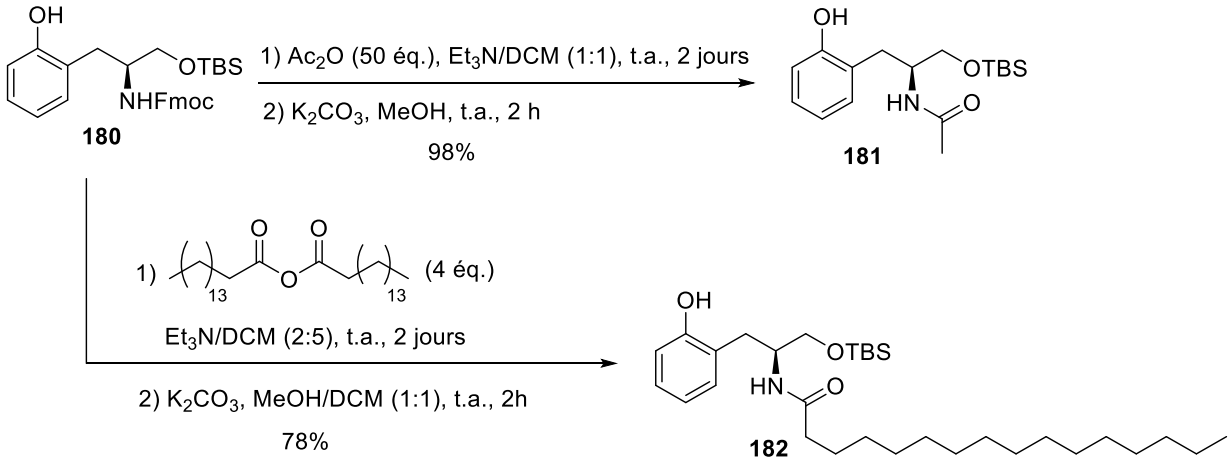


Schéma 52.

Les phénols **180**, **181** et **182** sont prêts à être engagés dans les réactions de désaromatisations hydroxylantes asymétriques en utilisant des iodanes chiraux développés au laboratoire.

I.2.2. Présentation des iodanes chiraux

Les iodanes chiraux récemment développés au laboratoire de type biphényles et binaphtyles par le Dr. Bosset,[96] et de type *Salen* par le Dr. Coffinier,[97] anciens doctorants de notre groupe, ont prouvé leur efficacité dans des réactions HPD asymétriques et ont été testés dans cette séquence de désaromatisation / époxydation. Pour cela, plusieurs centaines de milligrammes d'iodanes-λ^5 chiraux de type *Salen* ont été synthétisés avec d'excellents rendements de l'ordre de 90% via un couplage peptidique entre les diamines chirales **183** ou **185** et l'acide iodobenzoïque **187**, suivi d'une oxydation au DMDO fraîchement préparé (0,07 M dans l'acétone). Afin de pouvoir effectuer la comparaison entre la réaction HPD racémique et asymétrique, nous avons également préparé un iodane-λ^5 achiral **188** plus simple comportant une fonction amide (Schéma 53).

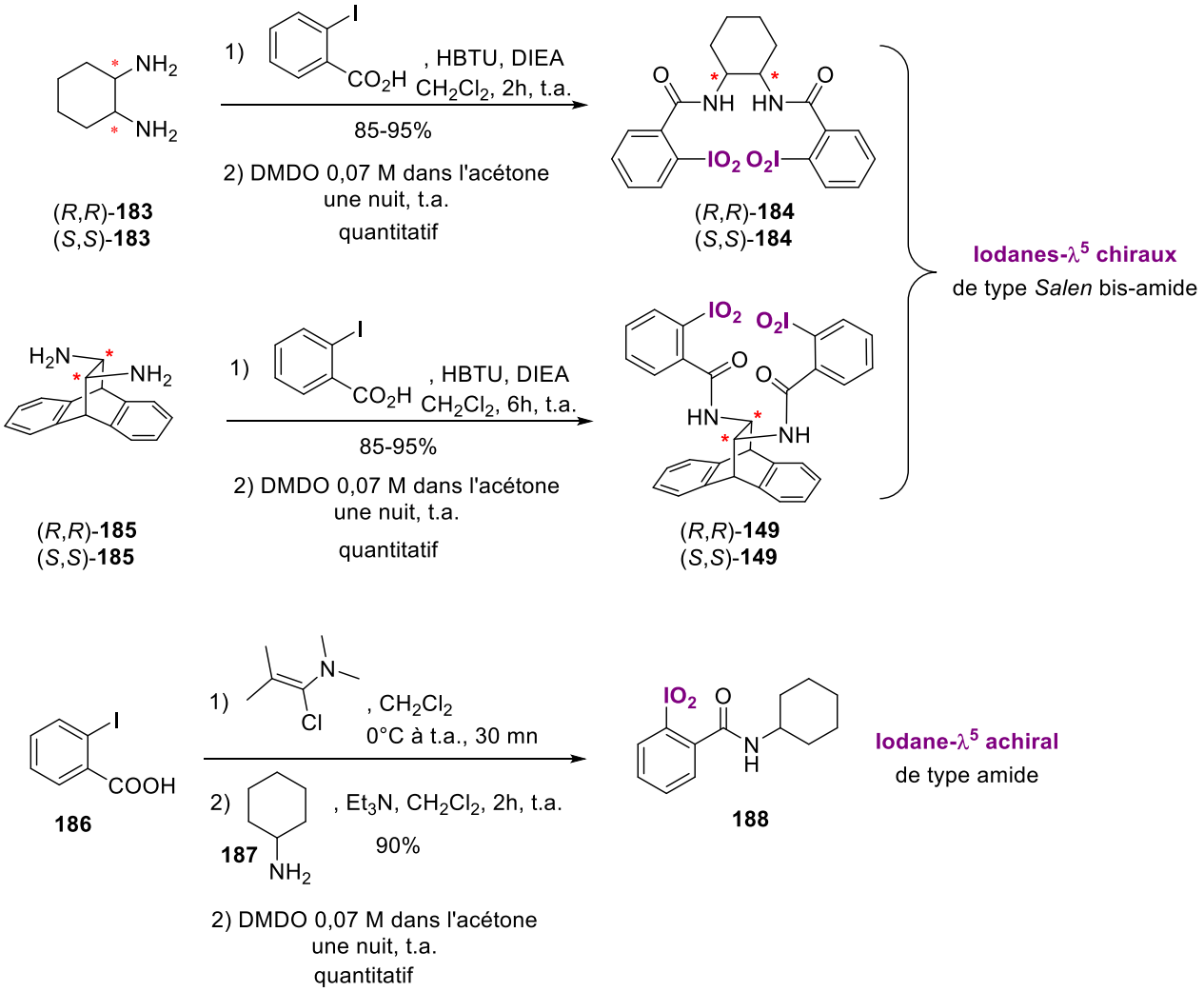


Schéma 53.

I.2.3. Séquence réaction HPD / époxydation

La séquence réaction HPD / époxydation à froid fonctionne avec succès lorsque l'on utilise les iodanes-λ^5 chiraux de type *Salen* **149** et **184** ainsi que l'iodane-λ^5 achiral **188**. En effet, la réaction HPD du phénol **173**, à froid, fournit un mélange d'*ortho*-quinols *R* et *S* qui est piégé avec succès à l'aide de DMDO pour fournir un mélange diastéréoisomérique d'époxy *ortho*-quinols **190** et **191** avec des rendements compris entre 30% et 50% (voir Tableau 2). Seulement deux diastéréoisomères sont formés au cours de cette transformation, ce qui laisse penser que l'époxydation au DMDO est régio- et stéréosélective (Schéma 54). Dans cette réaction d'époxydation de l'*ortho*-quinol, le DMDO semble participer au même effet directeur que le *m*-CPBA au niveau du contrôle *syn* par rapport à l'hydroxyle tertiaire, fait n'ayant jamais été reporté dans la littérature à notre connaissance. Il est surprenant de noter que le *m*-CPBA commercial à 70% de pureté ne permet pas de former le mélange d'époxy *ortho*-quinol attendu.

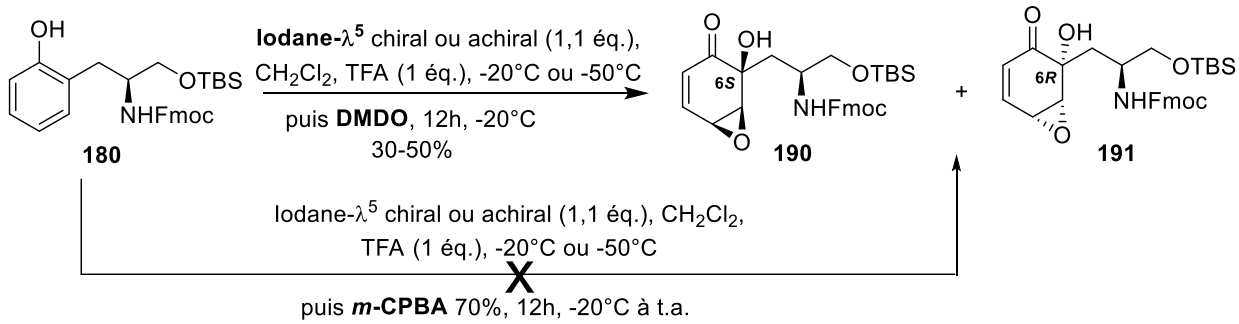


Schéma 54.

Le tableau 2 rassemble les données issues de la mise au point des conditions optimales permettant d'assurer un bon stéréocontrôle du C6 créé lors de la réaction HPD. Le phénol silylé *NH*Fmoc **180** (20 à 50 mg de matériel engagé pour chaque réaction) est solubilisé dans le CH_2Cl_2 ou dans un mélange CH_2Cl_2/TFE (9:1), puis la solution est refroidie à basse température (-50 °C ou -20 °C). Nous ajoutons alors 1,1 équivalent d'iodane-λ^5 et 1 équivalent de TFA qui permet la désoligomérisation de l'iodane-λ^5 afin de le rendre plus réactif. La réaction de désaromatisation est laissée sous agitation jusqu'à consommation totale du substrat (1 à 3 heures selon la température). Nous nous plaçons ensuite rigoureusement à -20 °C et ajoutons 4 équivalents de DMDO pour 12 heures supplémentaires de réaction. Tous les rendements annoncés sont des rendements isolés après passage sur gel de silice afin d'éliminer les résidus d'iodanes-λ^5, suivi d'une CCM préparative qui permet d'isoler le mélange de diastéréoisomères **190**/**191**. Deux raisons permettent d'expliquer les faibles rendements observés (de 30 à 50%) : i) la formation systématique avec 10-15% de rendement

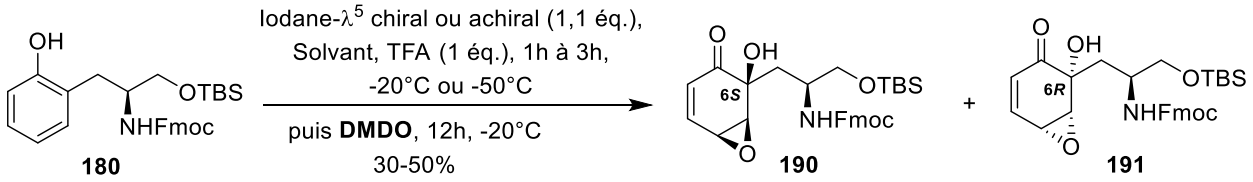
d'un sous-produit dont les spectres RMN ^{1}H et ^{13}C n'ont pas permis d'identifier formellement la structure et ii) la formation d'*ortho*-quinones à hauteur de 30-35% (estimées par RMN ^{1}H) non isolées car très instables sur gel de silice.

Il est surprenant de noter qu'une diastéréosélectivité non négligeable (*dr* 66:34) est observée avec l'iodane-λ^5 achiral **188** à -20 °C dans le CH_2Cl_2 ou le mélange CH_2Cl_2/TFE (9:1) (Tableau 2, entrées 1 et 2). Par la suite, nous avons décidé d'utiliser exclusivement du CH_2Cl_2 et d'éliminer le TFE acide dont le point de fusion (-43°C) est un facteur limitant. A -50 °C dans le CH_2Cl_2 en présence de l'iodane-λ^5 achiral **188**, le ratio diastéréoisomérique atteint 74:26 avec un rendement de 47%, ce qui est plutôt remarquable (Tableau 2, entrée 3).

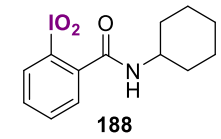
Ces résultats très encourageants nous ont incité à utiliser les iodanes-λ^5 chiraux développés au laboratoire afin d'augmenter le stéréocontrôle. L'utilisation de l'iodane-λ^5 chiral (*S*,*S*)-**184**, dans le CH_2Cl_2 à -20°C, permet d'obtenir un *d.r.* de 70:30 en faveur de **191** avec un rendement de 44%. La même réaction conduite à -50°C permet d'atteindre un *dr* 83:17 (soit un *d.e.* = 66%) avec un rendement plus faible de 30% (Tableau 2, entrées 4 et 5).

De façon similaire, l'utilisation de l'iodane-λ^5 chiral (*S*,*S*)-**149** conduit à des *d.r.* en faveur de **191** de 75:25 (rendement de 42%) et 87:13 (*d.e.* = 74%) avec un rendement plus faible de 30% (tableau 2, entrées 7 et 8). L'iodane-λ^5 chiral **149** est clairement un meilleur candidat que **184**, ce qui est cohérent avec les travaux antérieurs du Dr. Coffinier sur des réactions HPD asymétrique modèles.[97] Enfin, les entrées 6 et 9 illustrent l'effet mis-match observé avec les iodanes-λ^5 de stéréochimie (*R*,*R*) et permettent de confirmer la meilleure induction d'asymétrie obtenue avec l'iodane chiral (*R*,*R*)-**149** par rapport à (*R*,*R*)-**184**. Les entrées 3 et 7 en rouge correspondent aux meilleures conditions si le compromis rendement chimique isolé / ratio diastéréoisomérique est pris en considération. Ces conditions ont été sélectionnées pour être appliquées au phénol *NH*palmitique **182**.

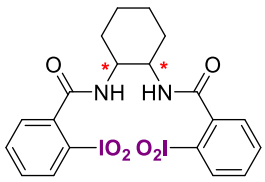
Ces résultats d'induction d'asymétrie sont tout à fait satisfaisants. Il est cependant difficile de proposer un mécanisme réactionnel permettant de rationnaliser ces inductions, compte tenu du fait que ni la nature de l'iodane chiral engagé (oligomère ? pont μoxo ?...), ni la réactivité simultanée ou successive des deux centres iodés hypervalents, ni le positionnement des ligands autour des atomes d'iode ne sont à ce jour parfaitement établis.



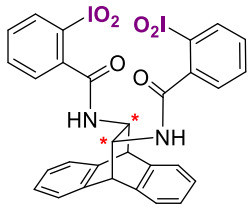
Entrée	Iodane	Solvant	T°	Rdt[(1)]	d.r.[(2)] 190:191
1	**188**	DCM/TFE (9:1)	-20°C	49%	66:34
2	**188**	DCM	-20°C	38%	66:34
3	**188**	DCM	-50°C	47%	74:26
4	(*S*,*S*)-**184**	DCM	-20°C	44%	70:30
5	(*S*,*S*)-**184**	DCM	-50°C	30%	83:17
6	(*R*,*R*)-**184**	DCM	-50°C	33%	50:50
7	(*S*,*S*)-**149**	DCM	-20°C	42%	75:25
8	(*S*,*S*)-**149**	DCM	-50°C	30%	87:13
9	(*R*,*R*)-**149**	DCM	-50°C	33%	35:65



188



184



149

(1) Rendements isolés. (2) Mesure des ratios diastéréoisomériques par ^{1}H RMN.

Tableau 2.

A ce stade, nous n'avons aucune preuve de la stéréochimie des composés **190** et **191**. Le doute pourra être levé par comparaison avec les données de la littérature décrites par Pitsinos sur la tête polaire de la (+)-scyphostatine comportant une chaîne hydrophobe palmitique. Pour cela, il est nécessaire d'appliquer la séquence réaction HPD / époxydation *in situ* au phénol *NH*palmitique **182**.

L'application de l'iodane-λ^5 chiral **149** au phénol **182**, à -20 °C dans le CH_2Cl_2, génère un ratio diastéréoisomérique élevé de 79:21 en faveur du composé **192** avec un rendement de 34% (application des conditions de l'entrée 7). L'application de l'iodane-λ^5 achiral **188**, à -50 °C dans le CH_2Cl_2, génère un ratio diastéréoisomérique moins élevé de 70:30 en faveur du composé **192** avec un rendement de 36% (application des conditions de l'entrée 3). L'utilisation d'un équivalent de TFA, notamment à basse température, est importante car elle

apporte un gain cinétique considérable en exacerbant la réactivité de l'iodane-λ^5. La réaction serait trop lente (plusieurs jours), voire n'évoluerait pas, sans l'ajout de TFA.

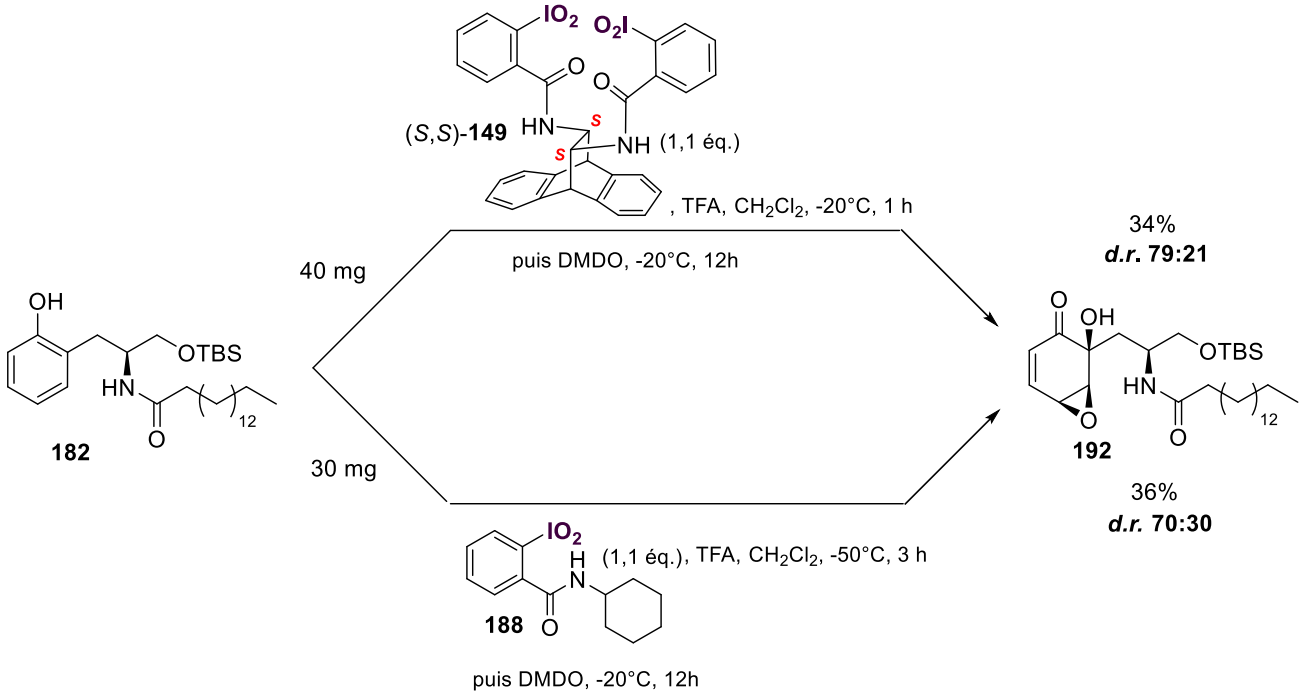


Schéma 55.

Il suffit donc de déprotéger le groupement TBS acido-labile du composé **192** diastéréoenrichi pour générer un mélange diastéréoenrichi d'un analogue de la tête polaire de la (+)-scyphostatine possédant une chaîne palmitique. Une comparaison des valeurs spectroscopiques et spectrométriques du composé déprotégé avec celles rapportées par le groupe de Pitsinos devrait permettre de valider la bonne induction d'asymétrie lors de la séquence désaromatisation / époxydation (voir section I.2.4).

Nous avons également souhaité démontrer que l'*ortho*-quinol époxydé énantiopur **190**, formé majoritairement dans le travail d'optimisation sur le phénol *NH*Fmoc **180** donne, par réaction de *trans*-protection, l'*ortho*-quinol époxydé énantiopur **192** formé majoritairement dans la séquence HPD / époxydation du phénol *NH*palmitique **182**. Cette expérience a été réalisée avec succès en fin de thèse sur une petite échelle (5 mg), et montre par RMN ^{1}H, de manière non ambiguë, que **190** donne **192** selon les conditions ci-dessous. Le rendement n'est pas spécifié compte tenu de la très faible quantité engagée. Cette réaction est très importante car elle montre que l'*ortho*-quinol époxydé **190** peut servir de plateforme pour la synthèse de différents analogues de la (+)-scyphostatine car il est possible d'envisager de fonctionnaliser la partie amide ainsi que la partie alcool terminale de manière relativement aisée.

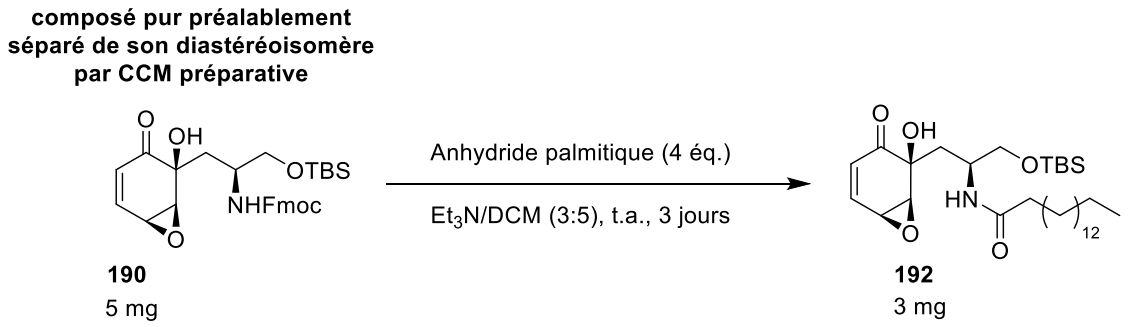


Schéma 56.

I.2.4. Déprotection des chaînes latérales : accès à deux analogues de la tête polaire de la (+)-scyphostatine

Nous avons soumis 20 mg d'un mélange 2:1 enrichi en époxy *ortho*-quinol *NH*Fmoc **190** à un système de solvants AcOH/THF/H_2O (3:1:1) à température ambiante durant une nuit et nous avons isolé par CCM préparative 58% de composé pur **189** déprotégé et 26% de son diastéréoisomère **193**. Nous avons également soumis 30 mg d'un mélange 3:2 enrichi en époxy *ortho*-quinol *NH*palmitique **192** au même système de solvants AcOH/THF/H_2O (3:1:1) à température ambiante durant 8 heures et nous avons isolé par CCM préparative 39% de composé pur **194** déprotégé et 22% de son diastéréoisomère **195**. Les données spectrales du composé **194** majoritaire que nous avons obtenu correspondent en tout point avec les données fournies par Pitsinos pour la tête polaire de la (+)-scyphostatine en série palmitique.[73] Nous démontrons donc la bonne stéréochimie des époxy *ortho*-quinols obtenus lors de la séquence de désaromatisation hydroxylante / époxydation *in situ*, aussi bien en série Fmoc qu'en série palmitique. Le carbone C6 porteur de l'alcool tertiaire possède un δ de 77,5 ppm pour les deux analogues **189** et **194**, et les carbones d'époxyde sortent à un δ de 67,5 et 58,1 ppm pour **189** et à un δ de 65,5 et 47,7 ppm pour **194**. Des expériences NOESY sur les composés en série palmitique **194** et **195** ont également permis de mettre en évidence des corrélations à travers l'espace entre les protons CH_2 du bras en C_6 et les protons époxydiques. Ceci nous confirme la configuration *syn* des époxydes des diastéréoisomères obtenus. Les deux têtes polaires **189** et **194** analogues à celles de la (+)-scyphostatine ainsi que leurs diastéréoisomères respectifs **193** et **195** ont été caractérisés (Schéma 57).

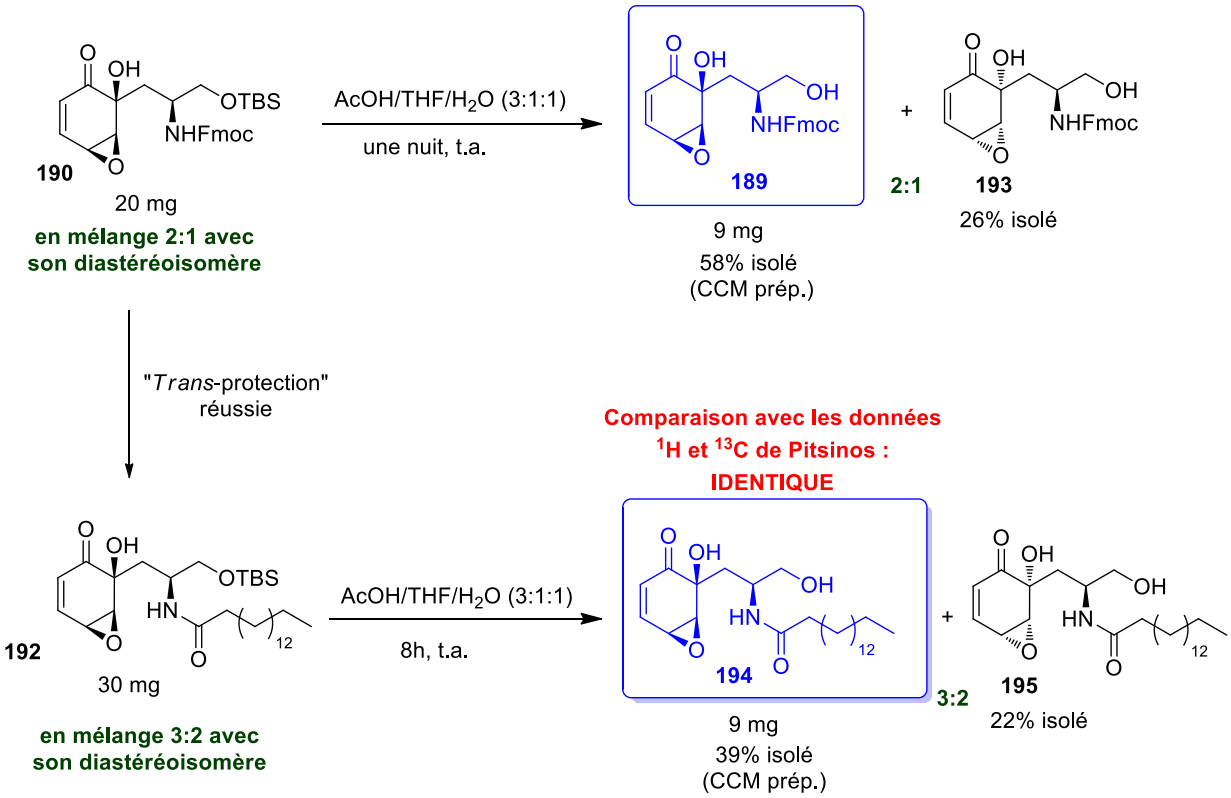

190
20 mg
en mélange 2:1 avec
son diastéréoisomère
AcOH/THF/H2O (3:1:1)
une nuit, t.a.
189
9 mg
58% isolé
(CCM prép.)
2:1
193
26% isolé
"Trans-protection"
réussie
192
30 mg
en mélange 3:2 avec
son diastéréoisomère
AcOH/THF/H2O (3:1:1)
8h, t.a.
Comparaison avec les données
1H et 13C de Pitsinos :
IDENTIQUE
194
9 mg
39% isolé
(CCM prép.)
3:2
195
22% isolé

Schéma 57.

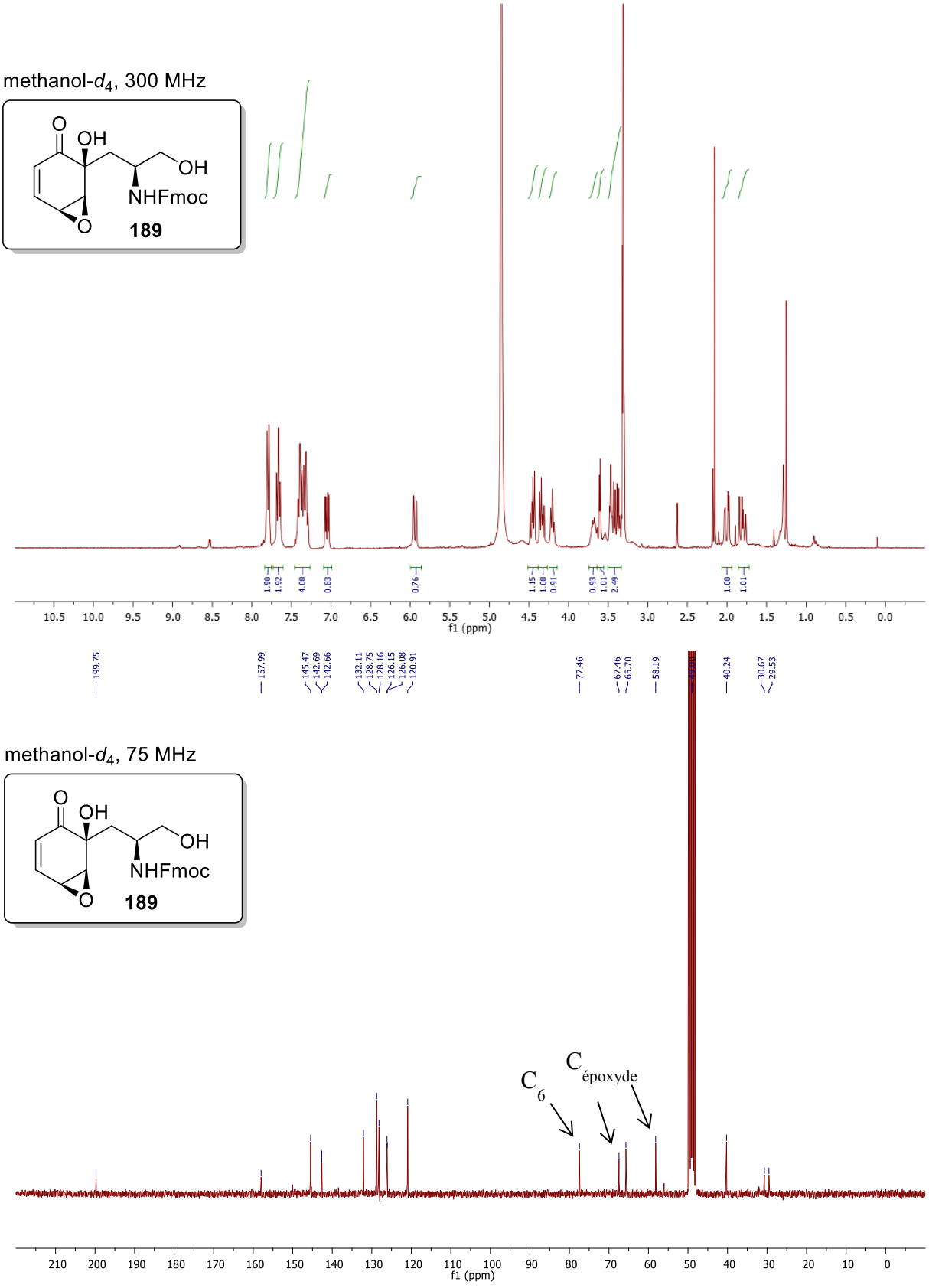


Figure 9. RMN ^{1}H et ^{13}C de l'analogue 186 de la tête polaire de la (+)-scypohstatine.

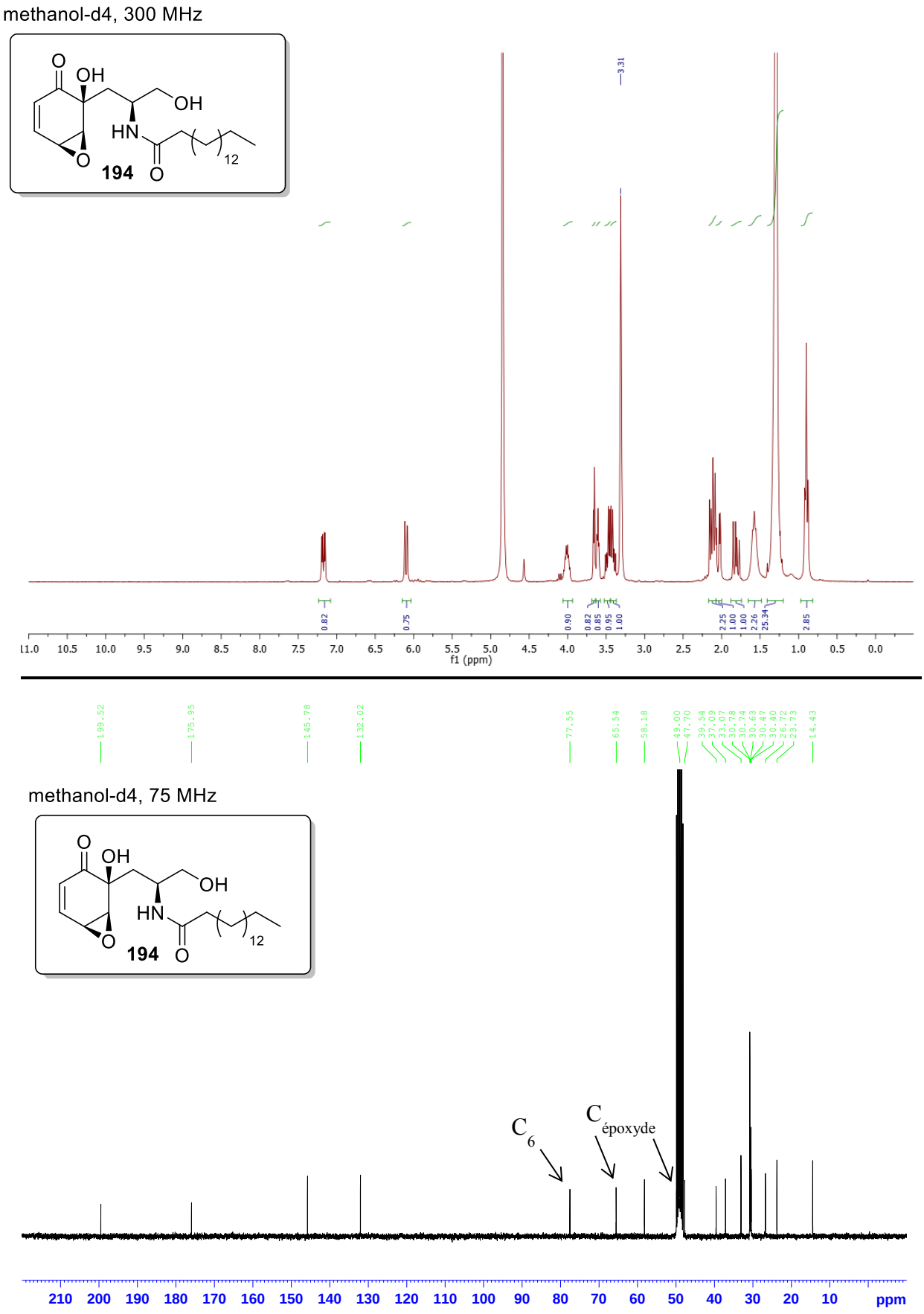


Figure 10. RMN ^{1}H et ^{13}C de l'analogue 188 de la tête polaire de la (+)-scypohstatine.

Conclusion

En résumé, nos travaux de synthèse sur l'approche contrôlée par le substrat nous ont donné des informations intéressantes sur la réactivité de ces synthons, malgré que nous ayons eu des problèmes pour finaliser la synthèse de la tête polaire. Nous avons mis au point une stratégie efficace de contrôle par un iodane-λ^5 chiral appliquée à la synthèse énantiosélective d'analogues de la tête polaire de la (+)-scyphostatine avec un nombre limité d'étapes et des rendements globaux meilleurs que ce qui est proposé dans la littérature. En effet, la synthèse de la tête polaire de la (+)-scyphostatine énantiopure en série Fmoc est réalisée en 7 étapes avec un rendement global de 14%. Nous obtenons 6% de rendement global en 8 étapes lorsque nous passons en série palmitique, ce qui représente un meilleur résultat que les 3% en 12 étapes proposé par Pitsinos. Grâce à cette voie chimique, il est envisageable de synthétiser différents analogues *NH*-chaîne hydrophobe par réaction de « *trans*-protection » à partir du synthon *NH*Fmoc, et aussi de fonctionnaliser l'alcool primaire en bout de chaîne. Ces analogues pourront alors être testés notamment vis-à-vis de la sphingomyélinase neutre. Ces travaux concernant les deux approches de synthèse de la tête polaire de la (+)-scyphostatine font l'objet d'un manuscrit actuellement en préparation.

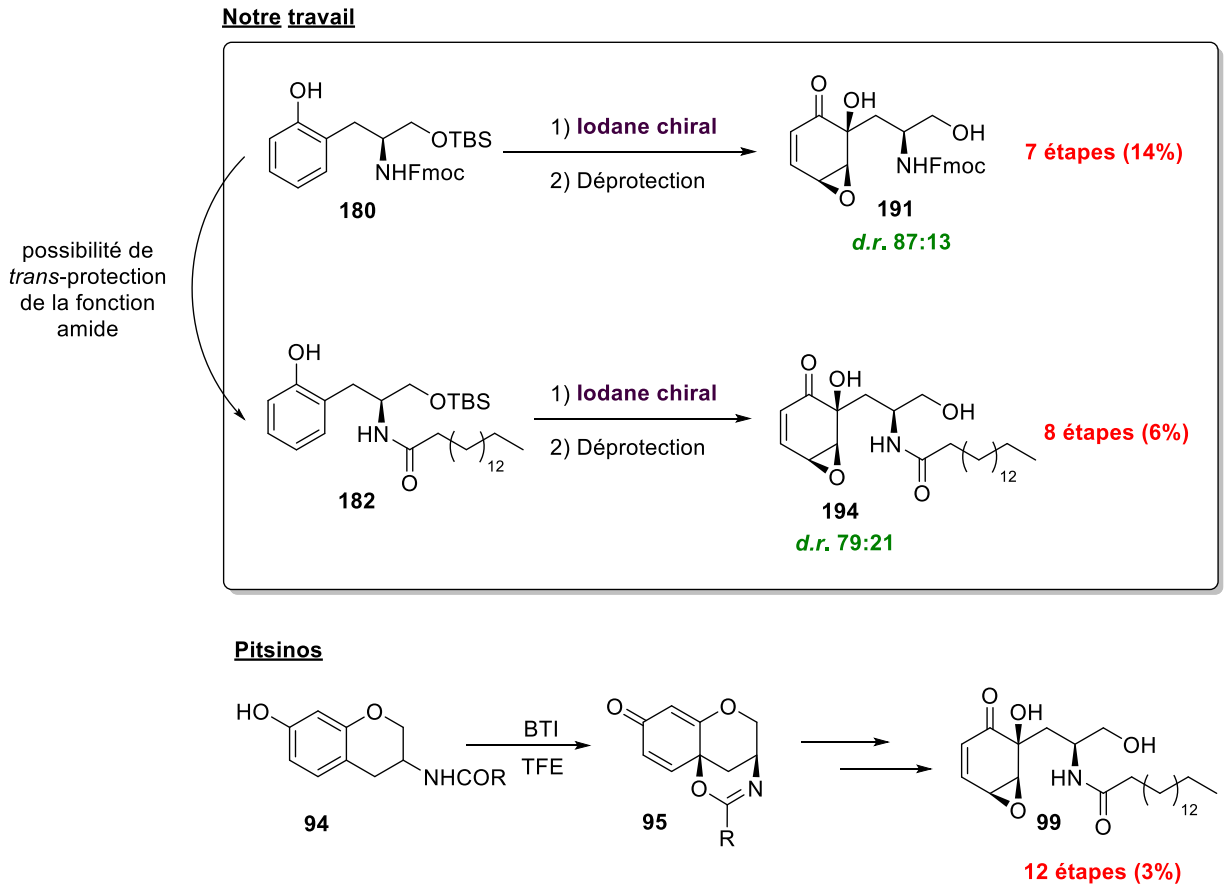


Schéma 58.

II. Synthèse totale de cyclodimères d'*ortho*-quinols : Séquence réaction HPD asymétrique / dimérisation [4+2]

II.1. Synthèse du (+)-bisthymol

II.1.1. Présentation générale

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1, la désaromatisation hydroxylante des 2-alkylphénols (réaction HPD) est un outil biomimétique puissant permettant l'accès à la famille des *ortho*-quinols. Ces derniers sont connus pour dimériser spontanément selon des cycloadditions de type Diels-Alder [4+2]. Cette capacité à l'homodimérisation est dû à la présence du système dièneone (Schéma 59).

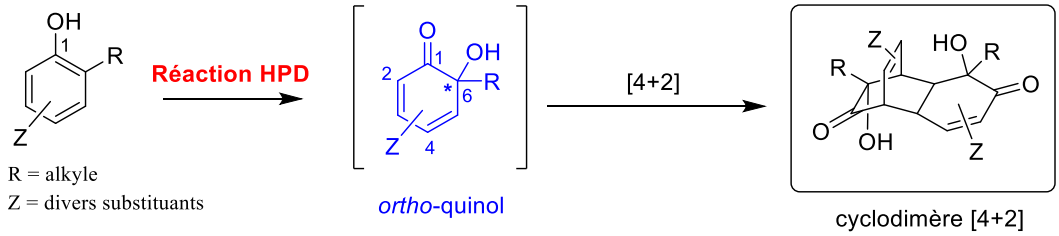


Schéma 59.

L'élaboration de plusieurs substances naturelles via une cyclodimérisation [4+2] d'*ortho*-quinol suit un processus *endo*-sélectif dans lequel l'*ortho*-quinol qui joue le rôle de diénophile réagit par sa liaison C4-C5. Aucun cyclodimère naturel résultant d'un processus *exo* où le diénophile réagirait par la liaison C2-C3 n'a été isolé à ce jour. Les liaisons entre les atomes C5-C5' et C2-C4' sont générées lors de la cycloaddition, et ce, quelle que soit la nature des substituants sur le système cyclohexa-2,4-diénone à condition que ces substituants ne bloquent pas la dimérisation (Schéma 60). De plus, les effets d'hyperconjugaison de type Cieplak-Fallis qui abaissent l'énergie de l'état de transition interdisent tout phénomène de dimérisation croisée. Seule une homodimérisation d'*ortho*-quinols *R* ou d'*ortho*-quinols *S* est observée.

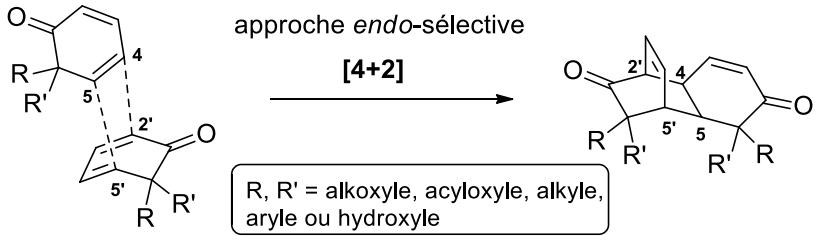


Schéma 60.

Notre groupe de recherche a synthétisé plusieurs cyclodimères d'*ortho*-quinols naturels comme le (±)-biscarvacrol **47**, le (+)-aquaticol **53** après une séparation HPLC et la (±)-grandifloracine **50** par réaction HPD racémique avec des rendements compris entre 30 et 50%, via l'utilisation d'un iodane-λ^5 : l'IBX ou sa version stabilisée SIBX (Schéma 61).[88,89]

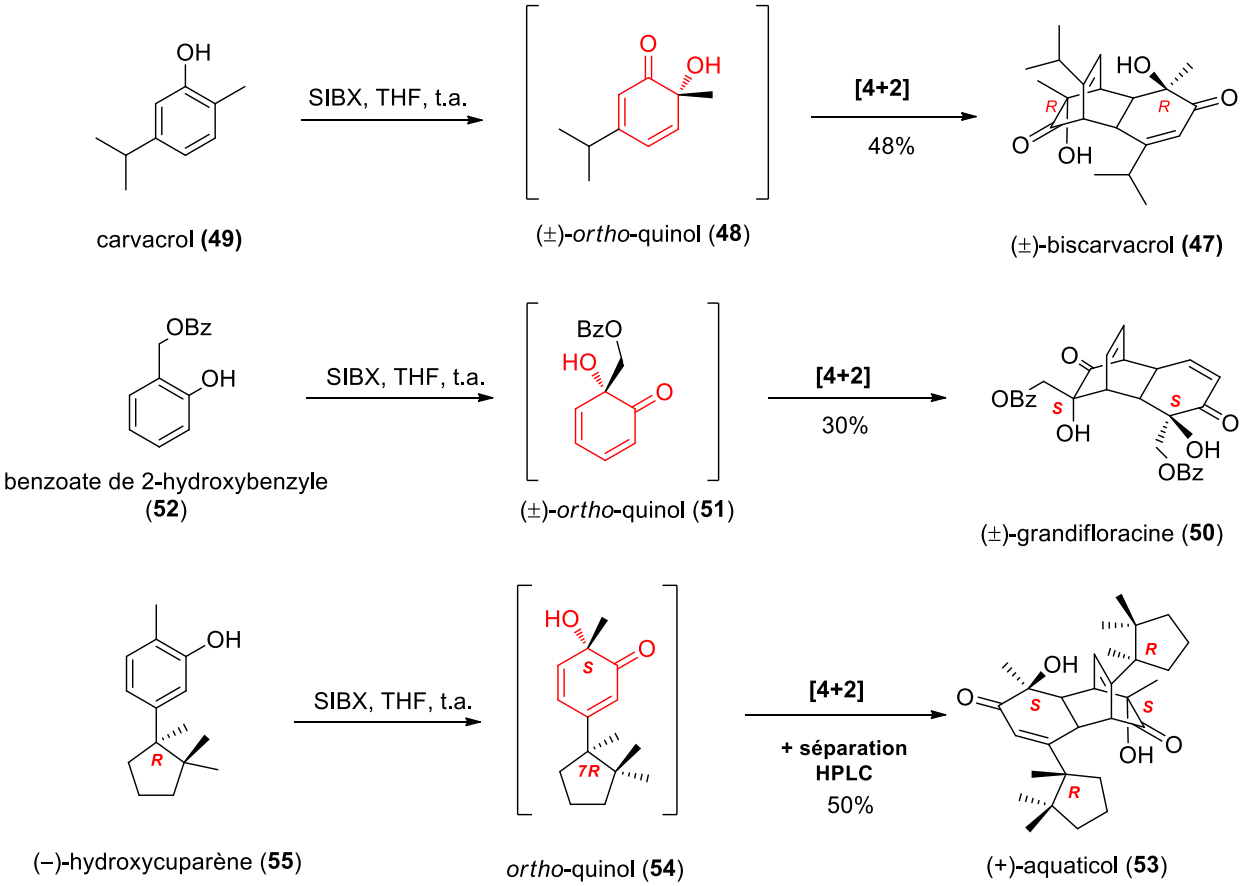


Schéma 61.

II.1.2. Réaction HPD racémique / dimérisation [4+2] : application au thymol

Le Dr. Bosset et le Dr. Coffinier, anciens doctorants de l'équipe, ont mis au point une méthodologie de réaction HPD énantiosélective en utilisant des iodanes chiraux pour la synthèse du (+)-biscarvacrol **49**, et les meilleurs conditions ont ensuite été appliquées à la synthèse énantiosélective du (+)-bisthymol **152** à partir du thymol, régioisomère naturel du carvacrol (Schéma 62). La désaromatisation du thymol commercial (**150**) en présence de (*R*)-**148** à permis de générer l'*ortho*-quinol correspondant (**151**), qui donne spontanément le (+)-bisthymol (**152**) avec un rendement correct de 77% et une excellente énantiosélectivé de 94%.[96] Le (+)-bisthymol est également généré avec 68% de rendement et 72% d'excès énantiomérique en présence de 0,65 équivalents d'iodane dans un mélange de solvants

CH_2Cl_2/TFE (85:15) en utilisant l'iodane-λ^5 chiral (*R*,*R*)-**149**, qui s'est révélé être le meilleur candidat pour la synthèse asymétrique d'analogues de la tête polaire de la (+)-scyphostatine.

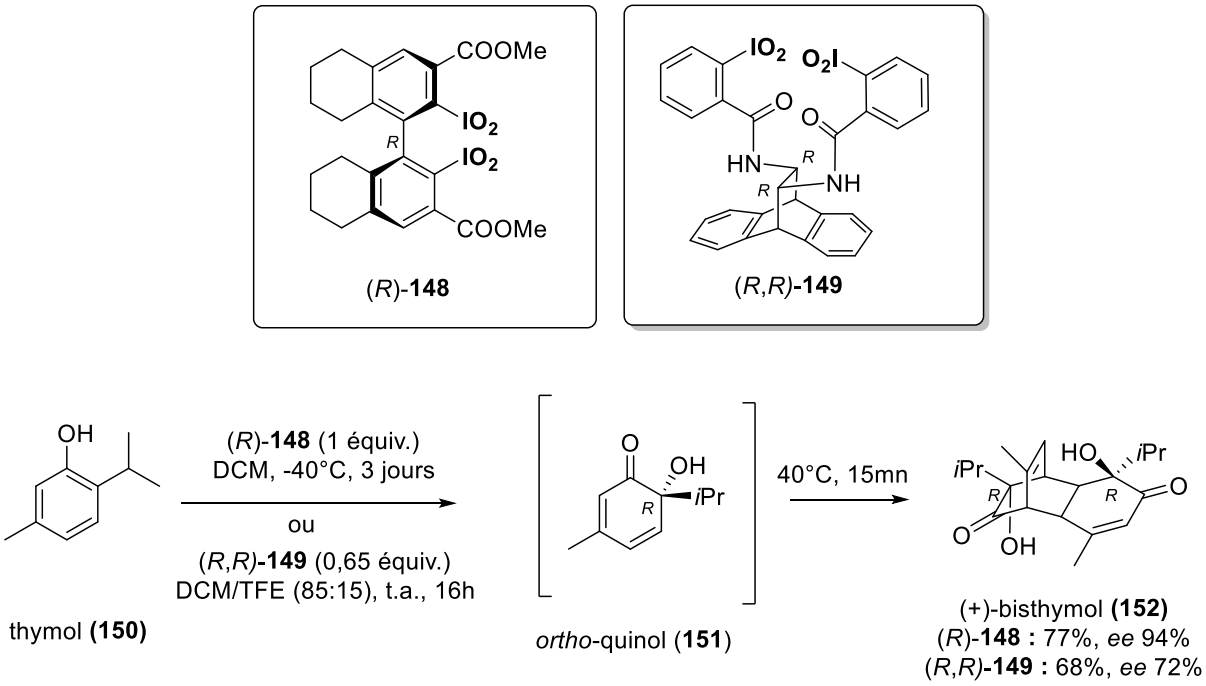


Schéma 62.

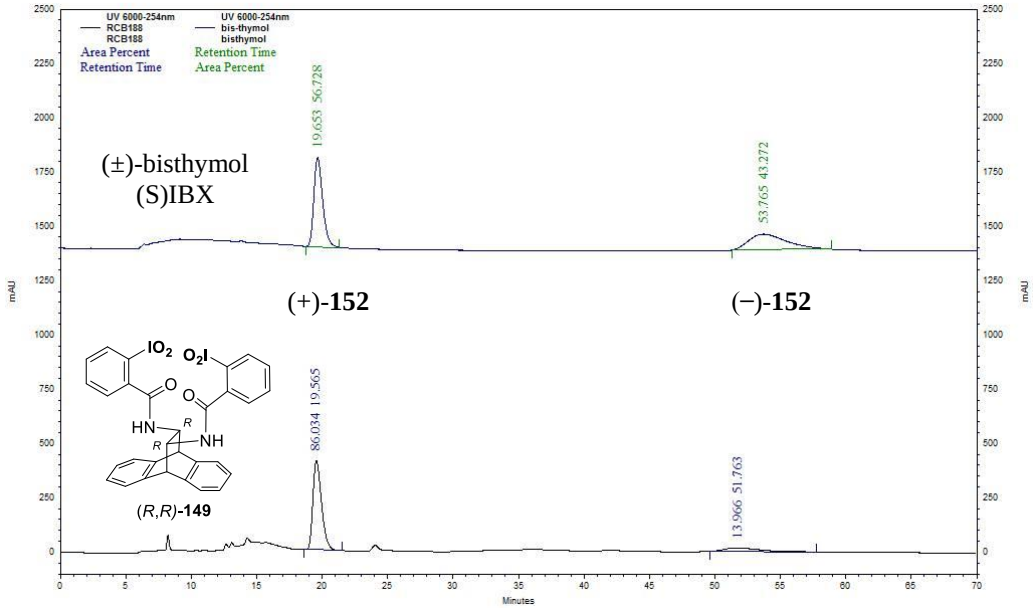
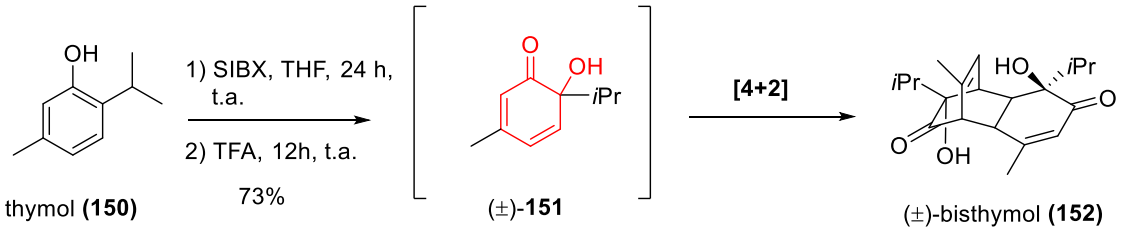


Figure 11. Colonne chirale AS-H, hexane/*i*-PrOH (90:10), 0,5 ml/min, 254 nm.

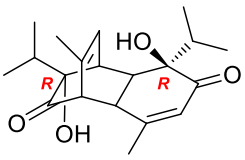
L'identification des deux énantiomères (+) et (−)-bisthymol n'a pu être possible qu'en réalisant une synthèse racémique du (±)-bisthymol par la séquence réaction HPD racémique / dimérisation [4+2] au (S)IBX appliquée au thymol. Cette synthèse m'a été confiée et les conditions opératoires développées par notre groupe ont été appliquées, avec succès, à la synthèse du (±)-bisthymol **152** avec un rendement de 73% (Schéma 63). La réaction a été réalisée sur une échelle de 500 mg de substrat. L'utilisation d'un équivalent de TFA se révèle une nouvelle fois importante pour cliver les intermédiaires iodanyles, et ainsi générer l'*ortho*-quinol libre dans le milieu.



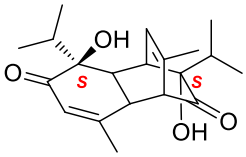
thymol **(150)** (±)-**151** (±)-bisthymol **(152)**

Schéma 63.

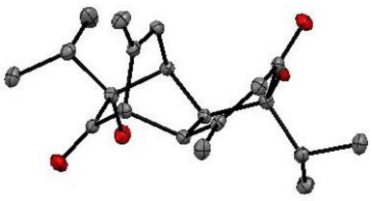
Le mélange 1:1 de (±)-bisthymol **152** a été séparé avec succès par HPLC semi-préparative et les deux cyclodimères ont été isolés puis analysés, notamment par diffraction des rayons X après recristallisation de chacun des composés dans l'éther diéthylique (Figure 12). Par analogie avec les études menées sur le biscarvacrol, le premier dimère récupéré par HPLC possède un pouvoir rotatoire positif $[[\alpha]^{D}_{20}$ = + 219 (*c* = 0.35, $CHCl_3$)] et le deuxième dimère possède un pouvoir rotatoire négatif $[[\alpha]^{D}_{20}$ = − 206 (*c* = 0.35, $CHCl_3$)]. L'analyse par diffraction des rayons X montre de manière non ambigüe que le premier dimère est le (+)-bisthymol **152** et le deuxième est le (−)-bisthymol **152**.



(+)-bisthymol **(152)**
$[\alpha]_D^{20}$ = + 219 (c = 0.35, $CHCl_3$)
Flack Factor = 3,22%



(–)-bisthymol **(152)**
$[\alpha]_D^{20}$ = – 206 (c = 0.35, $CHCl_3$)
Flack Factor = 3,16%



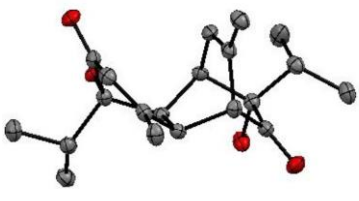


Figure 12. Vue ORTEP du (+)-bisthymol et du (−)-bisthymol.

En résumé, le (±)-bisthymol a été synthétisé avec succès à partir du thymol par réaction HPD racémique induite par le (S)IBX selon un protocole développé par notre équipe [(S)IBX, THF, TFA] suivie d'une homodimérisation [4+2] également étudiée au laboratoire. La séparation et la cristallisation des deux énantiomères du bisthymol a permis d'identifier sans ambigüité les deux composés et de compléter l'évaluation des iodanes chiraux étudiés en parallèle au laboratoire.

II.2. Synthèse totale de la (−)-bacchopétiolone

II.2.1. Présentation générale

La (**–**)-bacchopétiolone est un sesquiterpène dimérique isolé des parties aériennes de la plante chilienne *Baccharis petiolata* (*Asteraceae*) par le groupe de Niemeyer en 1991.[60] Cette plante est utilisée en médecine traditionnelle dans le nord du Chili pour soigner plusieurs maladies inflammatoires et infectieuses. Le groupe de Morales a notamment montré que deux extraits de *Baccharis petiolata*, à l'éthanol aqueux ainsi qu'au chloroforme présentent des activités antimicrobiennes prononcées contre *Bacillus subtilis*, une bactérie catalase-positive que l'on trouve dans le sol. L'extrait à l'éthanol aqueux présente en effet une MIC (Minimum Inhibitory Concentration) de 62,5 μg/mL tandis que l'extrait au chloroforme présente une MIC de 31,2 μg/mL (*N.B.*: l'activité antimicrobienne est considérée comme bonne lorsque la MIC présente une valeur inférieure à 100 μg/mL). Ces mêmes extraits présentent de faibles activités pour l'inhibition du micro-organisme *Staphylococcus aureus* (MIC de 500 μg/mL), espèce la plus pathogène du genre *Staphylococcus*.[104]

Sur le plan de la biogénèse, Niemeyer a proposé que la (–)-bacchopétiolone (–)-**56** provient d'une réaction de cycloaddition [4+2] de l'*ortho*-quinol **57**, synthon résultant de la désaromatisation hydroxylante du (*R*)-(–)-1-hydroxy-α-curcumène, composé nommé également (*R*)-(–)-curcuphénol **58**. Niemeyer a caractérisé la (–)-bacchopétiolone (–)-**56** par différentes techniques spectrométriques et spectroscopiques (RMN ^{1}H, RMN ^{13}C, IR, masse, dichroïsme circulaire, pouvoir rotatoire). Il a également postulé que la réaction de cycloaddition [4+2] est réalisée sous le mode « exo », ce qui paraît surprenant au vu des observations expérimentales et théoriques effectuées par notre groupe de recherche et par d'autres équipes qui ont montré que la cycloaddition se déroule selon une approche endosélective. Les études menées par Niemeyer et son groupe pour l'attribution de la

structure exo de la (–)-bacchopétiolone (–)-**56** sont basées sur des cartes RMN 2D et sur une comparaison de l'effet Cotton avec celui des structures de type bicyclo-2,2,2-octénones.[105]

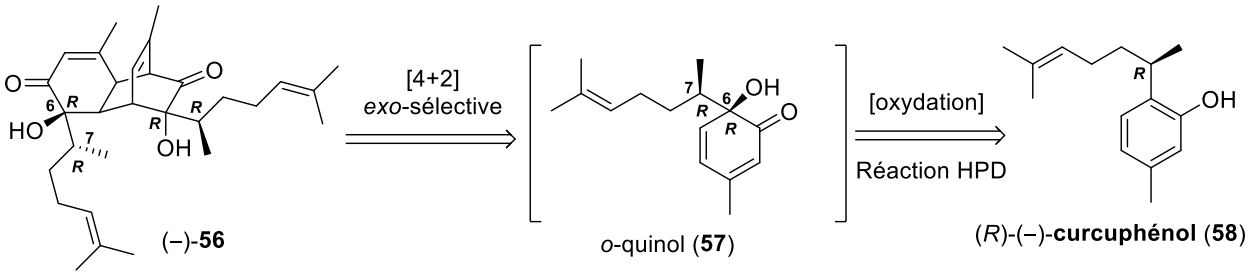


Schéma 64. Biosynthèse proposée par Niemeyer.

A ce jour, aucune synthèse totale de la (–)-bacchopétiolone (–)-**56** n'a été décrite, même si l'équipe de Wood est parvenue à préparer un intermédiaire très avancé via une approche biomimétique basée sur une séquence réactionnelle en tandem oxydation phénolique/Diels-Alder (Schéma 65).[67] La désaromatisation au DIB du carboxylate d'ammonium **65** donne la spirolactone **66** qui dimérise spontanément pour fournir **67** avec un rendement de 60% (Schéma 64). Malheureusement, les tentatives de décarboxylation pour obtenir (±)-**56** ont échouées.

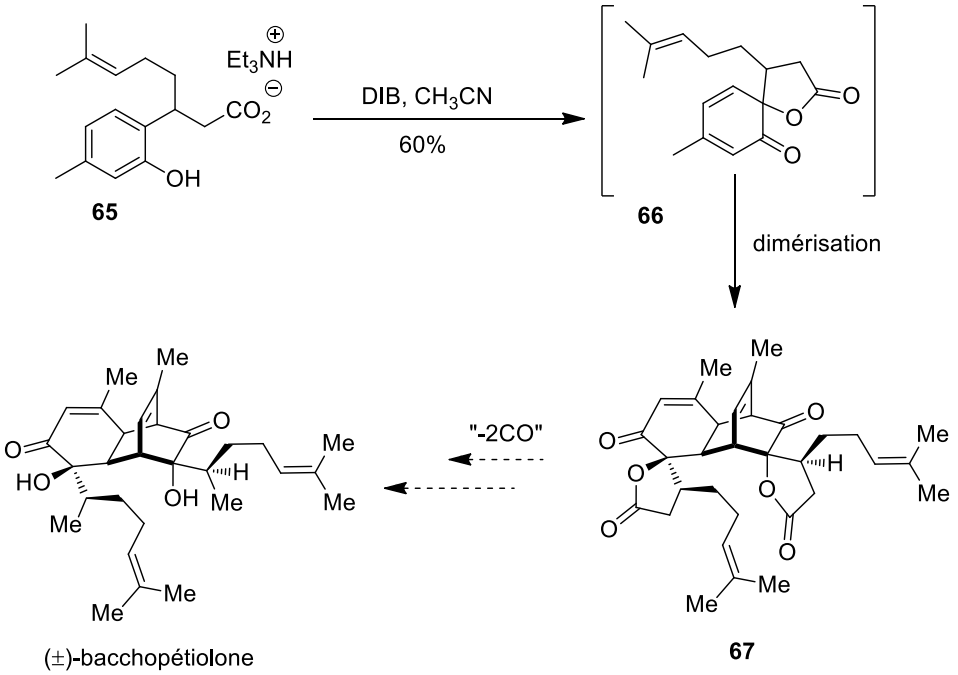


Schéma 65.

Nous avons donc envisagé d'appliquer notre séquence réaction HPD / dimérisation [4+2] au (S)IBX au curcuphénol, ce qui nous a conduit à synthétiser les 2 énantiomères de ce phénol naturel.

II.2.2. Synthèse des précurseurs phénoliques : le (*S*)-(+)- et le (*R*)-(−)-curcuphénol

Le curcuphénol est un sesquiterpène bisabolane biologiquement actif isolable à partir de différentes sources : le (*S*)-(+)-curcuphénol est isolé de l'éponge marine *Didiscus flavus* et il possède une activité antitumorale et antifongique;[106] le (*R*)-(–)-curcuphénol est isolé de la plante caribéenne *Pseudopterogorgia rigida* et a montré une activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus*.[107] D'un point de vue pharmacologique, ces composés sont particulièrement intéressants, et plusieurs synthèses racémiques et asymétriques ont été décrites au cours des six dernières années.

Il est intéressant de décrire ce que la littérature propose sur le plan de la synthèse asymétrique car il est difficile de générer des centres stéréogéniques en position benzylique dans ce type de structures. En 2005, le groupe de Kim a décrit la première synthèse énantiosélective du (*S*)-(+)-curcuphénol par organocatalyse asymétrique en utilisant une imidazolidinone comme catalyseur.[108] La synthèse commence par la dibenzylation de la *méta*-anisidine **196** commerciale pour délivrer **197** avec un rendement de 92%. L'aldéhyde énantiopur **199** est obtenu par la réaction entre **197** et l'aldéhyde α,β-insaturé catalysée par l'imidazolidinone chirale **198**. Les conditions sont optimales à -40°C avec 10% molaire du catalyseur dans le dichlorométhane et le produit **199** est obtenu avec un rendement de 90% et un excès énantiomérique de 90%. Ensuite, l'aldéhyde **199** est réduit, puis l'amine protégée est débenzylée pour fournir **200**. Une réaction de Sandmeyer permet ensuite de remplacer le groupement amino par un brome avec un rendement de 55%, puis ce bromoarène est couplé avec du Me_2Zn pour substituer le brome par un méthyle avec un rendement de 85%. L'alcool primaire de **202** est alors substitué par un atome d'iode en utilisant un système PPh_3/I_2 pour fournir **203**, dont l'iode est substitué par un « Grignard » pour donner **204**. Enfin, une déprotection du phénol permet d'obtenir le (*S*)-(+)-curcuphénol **58** avec un rendement de 92% et un excès énantiomérique de 90%. Le rendement global de la réaction sur 9 étapes est de 22% (Schéma 66). Dans cette synthèse, il suffit d'inverser la chiralité du catalyseur pour générer le (*R*)-(−)-curcuphénol.

Le groupe de Pettus a également décrit récemment la synthèse asymétrique du (*R*)-(–)-curcuphénol (Schéma 66).[109] Dans leurs travaux, la chiralité est apportée par l'alcool protégé énantiopur **206** impliqué dans une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse avec la méthylène *o*-quinone **205** pour fournir **207** avec un ratio diastéréoisomérique de 17:1. Une réaction de Wittig entre l'aldéhyde **208** et un ylure de phosphore permet enfin l'installation de la double liaison. Le (*R*)-(–)-curcuphénol est ainsi obtenu avec un rendement de 78% et un excès énantiomérique de 97%.

Récemment, Aggarwal et son groupe ont décrit la synthèse énantiosélective du (*R*)-(–)-curcuphénol en utilisant des carbamates énantioenrichis.[110] La synthèse commence avec un transfert d'hydrogène asymétrique sur la cétone **209** en utilisant le catalyseur de Noyori qui donne, après carbamoylation, le carbamate énantiopur **210**. La réaction de lithiation-borylation du carbamate **210** avec l'ester boronique **211** donne, après traitement au bromure de magnésium dans le méthanol, l'ester boronique **212**. Le composé **213** énantiopur est obtenu après traitement de cet ester boronique **212** avec du TBAF. Enfin, la cible est obtenue avec un rendement global de 11% et un excès énantiomérique de 92% (Schéma 66).

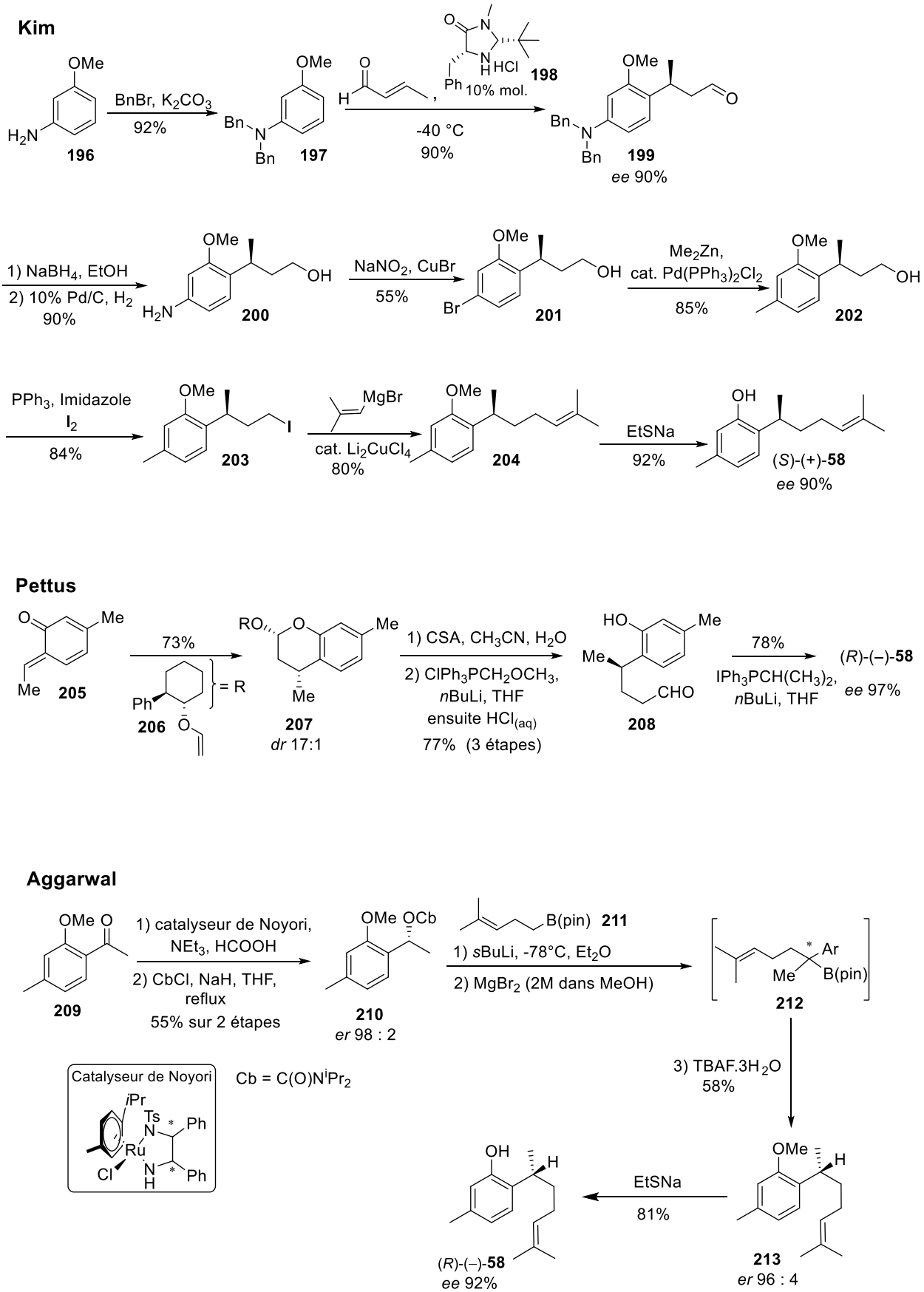


Schéma 66. Synthèses énantiosélectives par Kim, Pettus et Aggarwal.

Ces synthèses asymétriques élégantes mais relativement longues font appel à des réactifs exotiques et conduisent à des rendements globaux assez modestes. Il est difficile d'envisager de synthétiser plusieurs grammes de produit (*R*) ou (*S*) énantiopur par ces stratégies. De plus, nous aimerions disposer de chacun des énantiomères (*S*)-(+)- et du (*R*)-(−)-curcuphénol pur à 100%, ce que ne permettent pas ces synthèses asymétriques. Il est aussi important de noter que ces quelques synthèses énantiosélectives ne représentent pas une liste exhaustive des cas présents dans la littérature, plusieurs synthèses basées notamment sur l'utilisation d'enzymes étant décrites.

Les synthèses racémiques du (±)-curcuphénol ont été explorées afin de trouver un chemin de synthèse rapide, efficace, et qui permettent de générer de grandes quantités de phénols. Une séparation des (+) et (–)-curcuphénol par formation de diastéréoisomères à l'aide de copules chirales commerciales ou par séparation HPLC semi-préparative est aussi envisageable. En 2010, Gao et son groupe ont décrit une synthèse racémique du curcuphénol en introduisant la chaîne par une réaction de Reformatsky (Schéma 67).[111] La première étape consiste en une addition nucléophile du 4-bromocrotonate de méthyle sur la cétone **209** suivie d'une hydrogénation catalytique qui permet de réduire la double liaison et d'éliminer l'alcool tertiaire benzylique pour fournir **214** avec un rendement de 64% sur 2 étapes. L'addition nucléophile de deux équivalents d'iodure de méthylmagnésium permet de générer l'alcool tertiaire **215** avec un rendement de 93%. Une élimination à l'aide d'acide *para*-toluènesulfonique suivie d'une déprotection du groupement méthoxy aromatique en présence d'EtSNa fournit le produit désiré **58** avec un rendement de 90% sur deux étapes. Le rendement global de cette synthèse est de 56% et permet de préparer plusieurs grammes de produit racémique (±)-**58**.

Au cours de la même année, Tamariz a décrit la synthèse du curcuphénol racémique par l'installation en α d'une cétone de la chaîne latérale et d'un ester possédant des hydrogènes labiles.[112] La première étape consiste en l'installation du groupement CO_2Et à l'aide d'une base et de dicarbonate de diéthyle pour délivrer l'α-ester avec un rendement de 89%. Les protons acides portés par le carbone en α des deux carbonyles permettent d'introduire la chaîne latérale en utilisant rigoureusement un équivalent de base pour fournir **216** avec un rendement de 86%. Un traitement avec de la potasse permet ensuite d'éliminer l'ester, puis l'addition d'un équivalent de bromure de méthylmagnésium permet l'accès à **217**. L'alcool tertiaire est éliminé par traitement au triéthylsilane qui est un donneur d'hydrure, suivi d'une

déprotection en milieu EtSNa pour fournir le curcuphénol racémique (±)-**58** avec un rendement global de 58% à partir de **209** (Schéma 67).

Plus récemment, Pettus et son groupe ont décrit une synthèse monotope du curcuphénol racémique.[113] Il s'agit d'une succession de réactions dont la transformation clé est la formation à basse température de la *ortho*-méthylène quinone **220** non isolable. Ensuite, l'addition-1,4 du 4-méthylpent-3-ènemagnésium, suivie d'une réaromatisation, permet d'obtenir le (±)-curcuphénol (±)-**58** avec un rendement de 84% (Schéma 67).

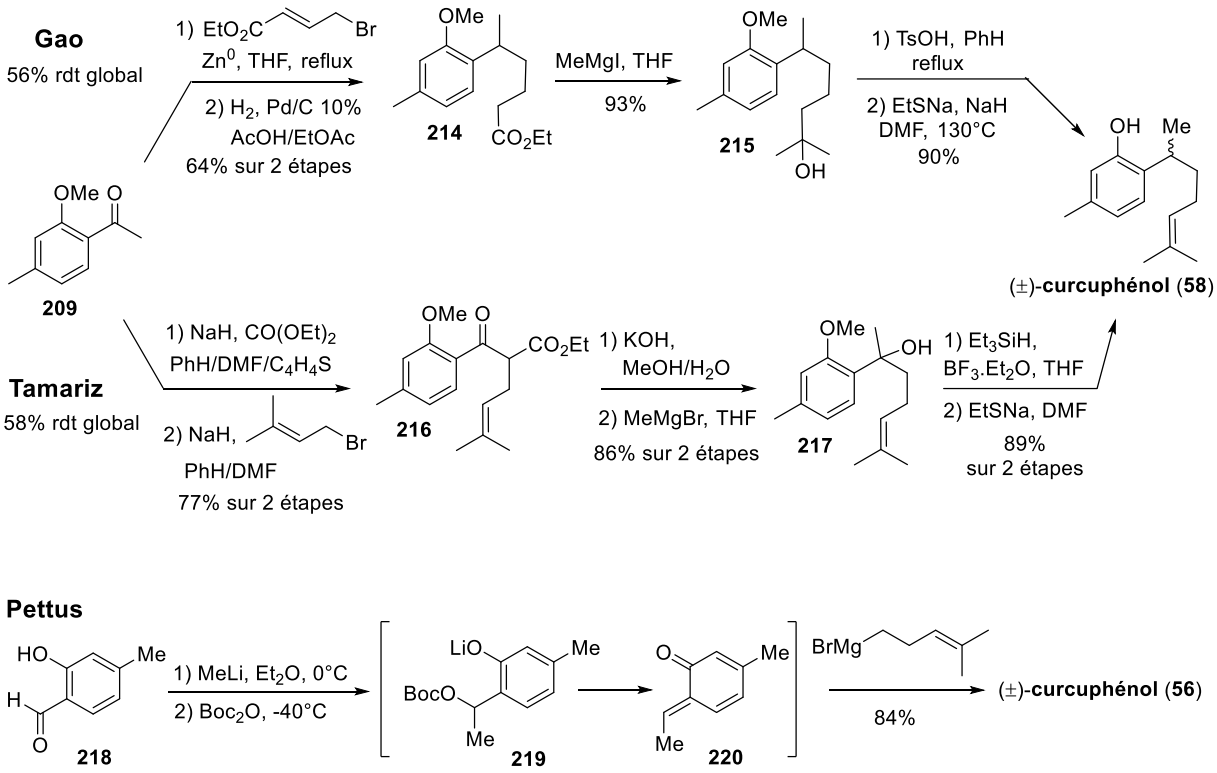


Schéma 67. Synthèses racémiques du (±)-curcuphénol (56).

Nous avons naturellement opté pour la synthèse racémique du phénol **58** en utilisant la stratégie de Pettus mais malgré deux tentatives, cette synthèse racémique monotope n'a pu être reproduite au laboratoire et seuls des mélanges complexes ont été obtenus. Nous nous sommes alors orientés vers une stratégie de synthèse racémique qui est une combinaison des conditions expérimentales décrites par Gao et par Tamariz, ce qui nous a permis d'améliorer le rendement global. L'intégralité de la chaîne latérale est directement fixée par addition nucléophile du bromure de 4-méthylpent-3-ènemagnésium sur l'acétophénone protégée **209** et le composé **217** est isolé avec un rendement de 90%. Ensuite, l'alcool tertiaire est éliminé

quantitativement et une déméthylation fournit le curcuphénol racémique (±)-**58** avec un rendement de 91% (Schéma 68). Le rendement global est de 82% et il est facile de générer rapidement de grandes quantités de phénol par cette voie de synthèse (*N.B.*: plus de 2g de (±)-curcuphénol généré par séquence réactionnelle).

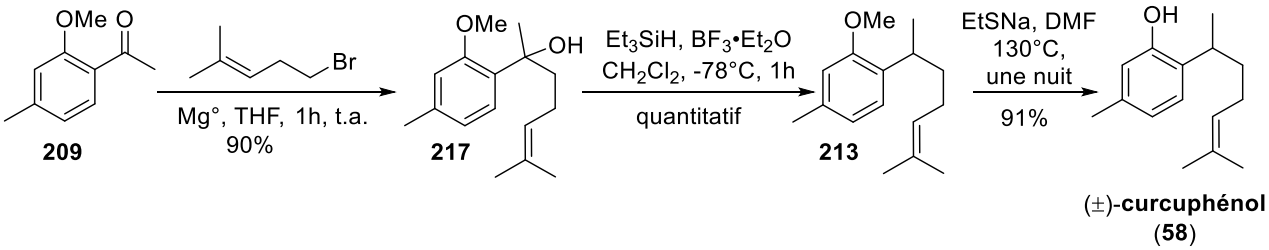


Schéma 68. Synthèse racémique au laboratoire du (±)-curcuphénol (56).

II.2.3. Séparation du mélange racémique de (±)-curcuphénol

Le phénol racémique ayant été synthétisé avec succès, nous avons tenté de séparer les énantiomères par la formation de diastéréoisomères en introduisant des copules de types dérivés d'acides aminés, d'acide mandélique, d'acide tartrique et du menthol, mais cette stratégie n'a pas connu le succès escompté (Schéma 69).

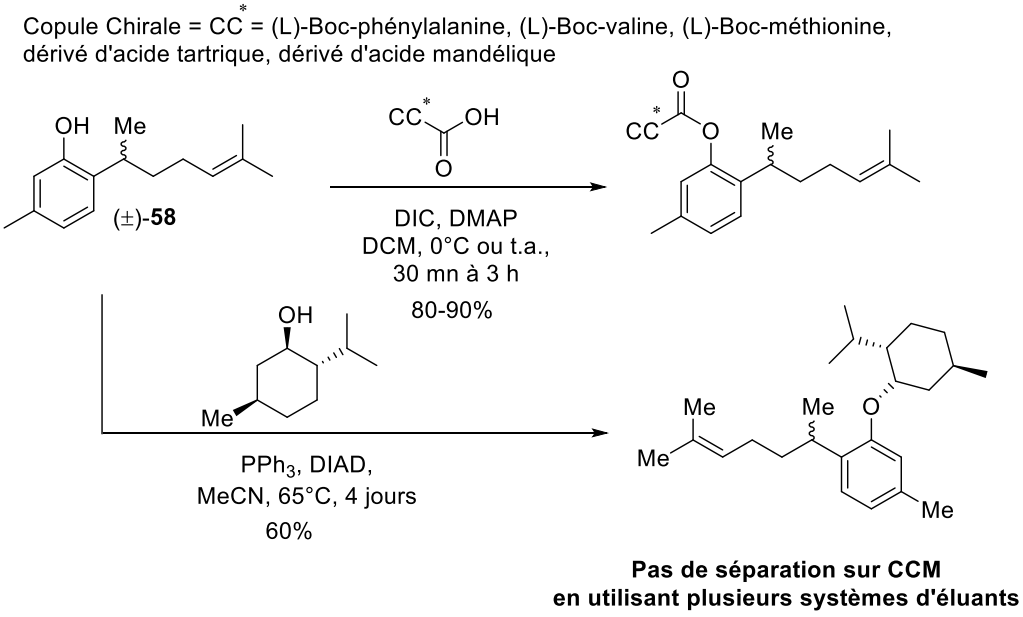


Schéma 69.

Nous avons ensuite cherché des conditions qui permettent la séparation du mélange racémique de curcuphénol par HPLC analytique sur support chiral. Les quatre colonnes chirales disponibles au laboratoire (Chiralcel® AS-H, OJ-H, OD-H, IA) ont été testées dans les mêmes conditions d'éluant, de débit et de longueur d'onde d'absorption et il s'est avéré que seule la colonne chirale OJ-H possède un pouvoir de séparation satisfaisant sur ce mélange racémique. Dès lors, nous avons optimisé les conditions de séparation sur colonne OJ-H où la différence de rétention est suffisamment importante pour pouvoir transposer ces conditions sur HPLC chirale semi-préparative (Figure 13).

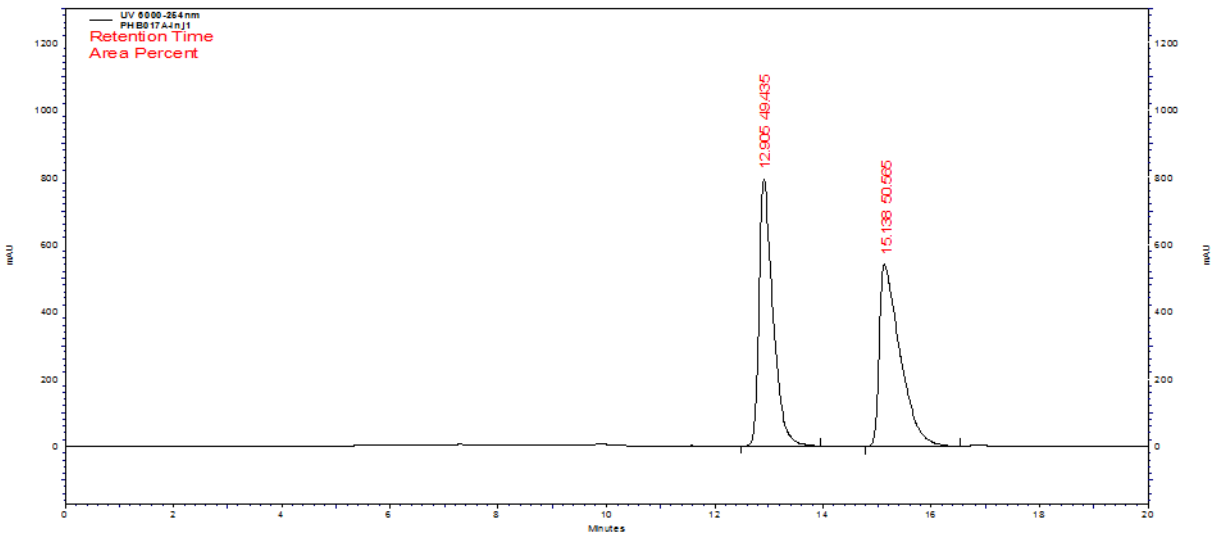


Figure 13. Colonne chirale OJ-H, hexane/*i*-PrOH (98:2), 0,5 ml/min, 254 nm.

Lors du passage sur colonne OJ-H semi-préparative, nous avons pu injecter au maximum 20 mg de mélange racémique par « run » de 40 minutes à un débit de 10 ml/min. Le respect de cette limite permet d'obtenir les deux énantiomères avec 100% de pureté chacun (Figure 14). Au-delà de cette limite, un léger recouvrement entre les deux aires est observé, ce qui conduit à des fractions de mélanges énantio-enrichis non désirables.

Les deux énantiomères séparés sont récupérés indépendamment et les pouvoirs rotatoires sont mesurés afin de les identifier par comparaison avec les valeurs annoncées dans la littérature.[106,107]

La fraction 1 s'avère être le (S)-(+)-curcuphénol (+)-**58** : $[\alpha]^{25}_D$ = + 30,3 (c = 1.0, $CHCl_3$) et la fraction 2 s'avère être le (R)-(−)-curcuphénol (−)-**58** : $[\alpha]^{25}_D$ = − 33,1 (c = 1.0, $CHCl_3$).

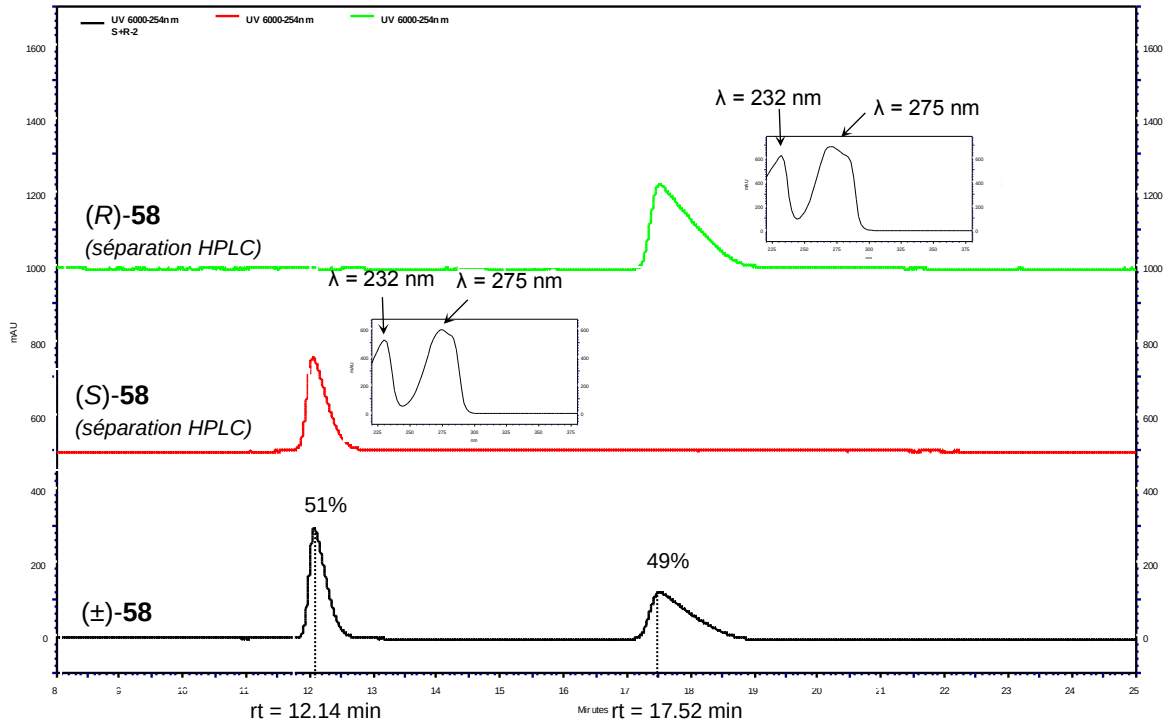


Figure 14. Colonne chirale OJ-H, hexane/*i*-PrOH (98:2), 0,5 ml/min, 254 nm.

La combinaison synthèse racémique de **58** / séparation des énantiomères par HPLC chirale permet d'obtenir des centaines de milligrammes de chacun des énantiomères purs après 10 jours de travail au laboratoire. Il s'agit clairement du meilleur compromis vis-à-vis des synthèses énantiosélectives proposées dans la littérature relativement longues et coûteuses, et ce pour accéder à des phénols insuffisamment énantiopurs.

II.2.4. Réaction HPD racémique / dimérisation [4+2] : application au curcuphénol

Comme dans le cas du thymol, chaque énantiomère du curcuphénol **58** a été soumis à une réaction HPD racémique utilisant l'IBX ou sa version stabilisé, le (S)IBX. La réaction HPD racémique est réalisée dans le THF sec à température ambiante, suivie d'une addition d'un équivalent de TFA, selon le protocole développé par l'équipe pour la synthèse des cyclodimères [4+2] d*'ortho*-quinols,[88] pour fournir un mélange 3:2 de cyclodimères correspondants avec des rendements corrects de 62 à 69%. L'IBX et sa version stabilisée (S)IBX présentent donc une réactivité similaire. Nous procédons ensuite à une séparation par HPLC chirale semi-préparative des deux mélanges 3:2 de diastéréoisomères obtenus (inséparables par colonne sur gel de silice classique) en utilisant une colonne chirale AS-H (Figure 16). Le (*R*)-curcuphénol fournit ainsi 41% de (3*R*, 10*R*, 13*R*, 22*R*)-**56** et 19% de (3*S*, 10*S*, 13*R*, 22*R*)-**56**, tandis que le (*S*)-curcuphénol conduit à 40% de (3*R*, 10*R*, 13*S*, 22*S*)-**56** et 20% de (3*S*, 10*S*, 13*S*, 22*S*)-**56** (Schéma 70).

Nous rappelons que seules les homo-dimérisations entre *ortho*-quinols de mêmes configurations sont possibles d'où l'obtention d'un couple de cyclodimères pour chaque phénol engagé. Nous avons effectué les caractérisations complètes de ces quatre composés, y compris les dichroïsmes circulaires (CD), et il s'est avéré que le composé (3*S*, 10*S*, 13*S*, 22*S*)-**56** correspond à la (−)-bacchopétiolone naturelle dont les données physico-chimiques ont été fournis en 1991 par Niemeyer : $[\alpha]^{24}_{D}$ −125 (*c* = 2.17, $CHCl_3$; CD 342 nm (+0.2), 310 nm (−4.6) (*c* = 0.001, MeOH). Nous avons constaté, grâce à la mesure des pouvoirs rotatoires, des dichroïsmes circulaires ainsi que des spectres RMN ^{1}H et ^{13}C, que la (−)-bacchopétiolone est issue de la désaromatisation du (*S*)-curcuphénol. Les figures 17 à 20 rassemblent les spectres RMN ^{1}H et ^{13}C de chacun des quatre cyclodimères purs. De plus, l'obtention de cristaux du composé (3*S*, 10*S*, 13*R*, 22*R*)-**56**, un diastéréoisomère de la (−)-bacchopétiolone, montre de manière non ambiguë la structure endo du cyclodimère (Figure 15). Ces observations nous ont amené à corriger la structure proposée par Niemeyer sur 2 points : la stéréochimie du curcuphénol de départ (le produit naturel est issu du phénol *S* et non pas du phénol *R*) ainsi que le mode de dimérisation (la cycloaddition est réalisée selon un mode « endo » et non pas « exo »).

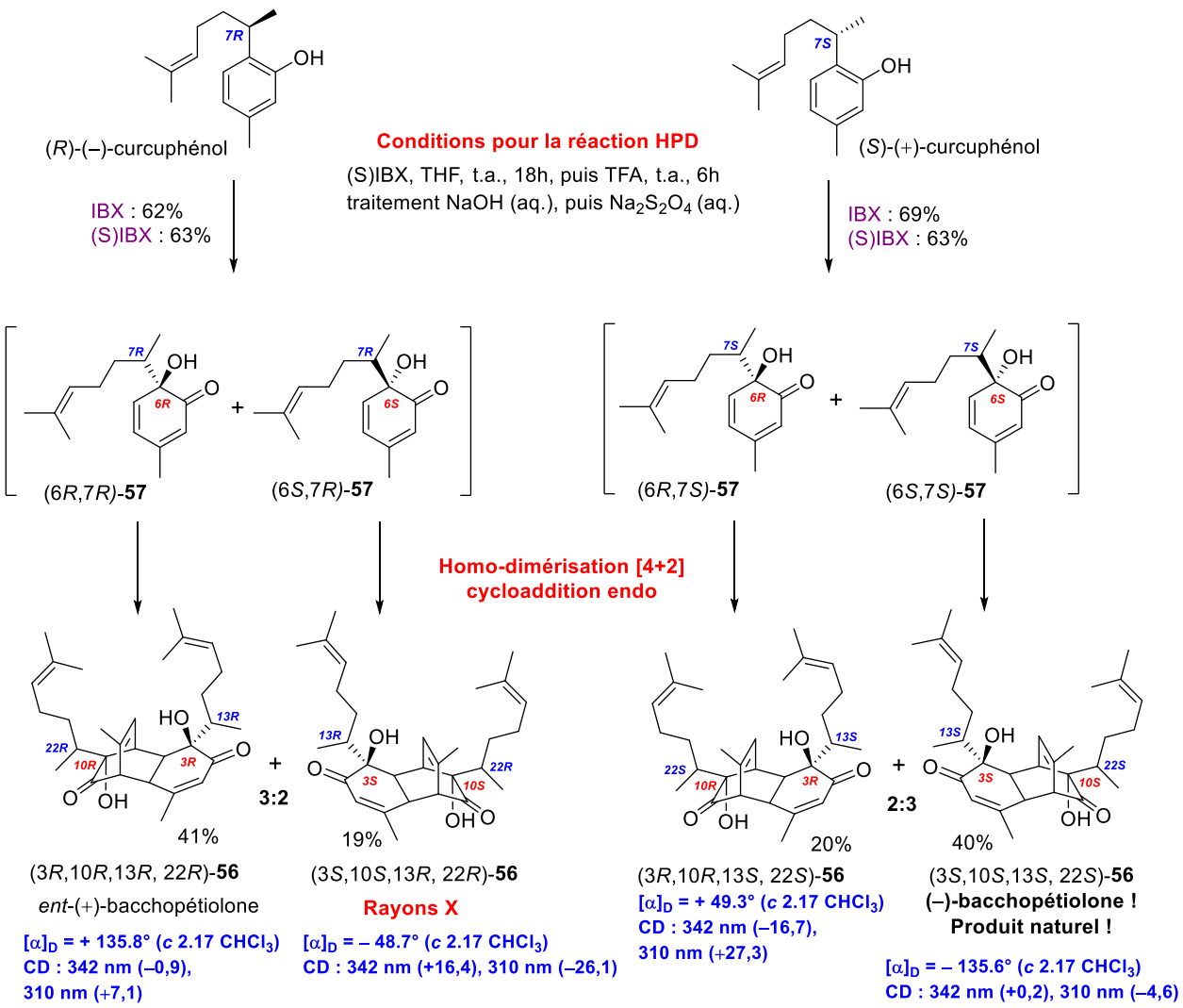
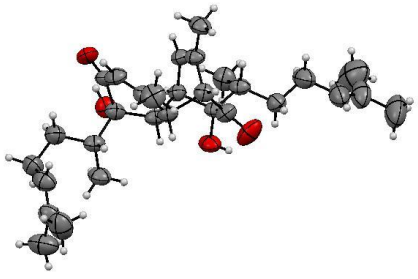
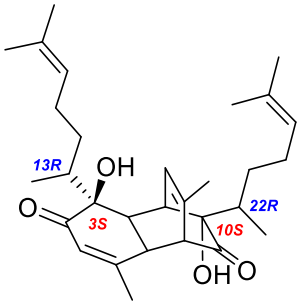


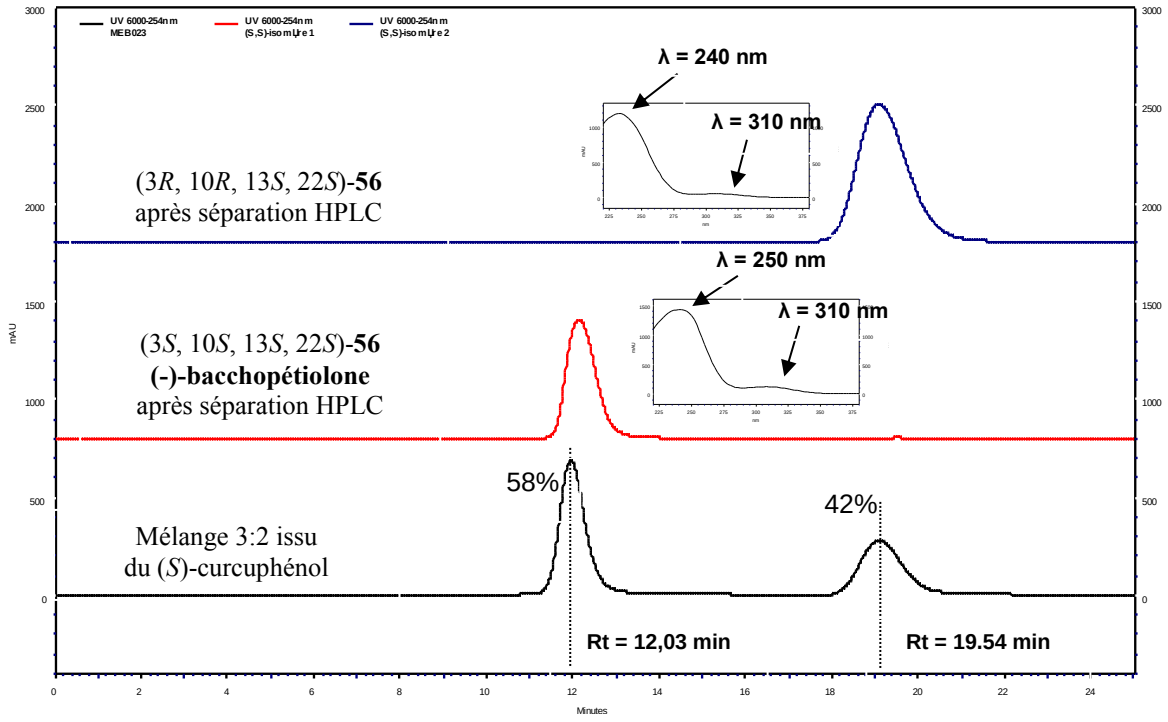
Schéma 70.





(3*S*,10*S*,13*R*, 22*R*)-**56**

Figure 15.



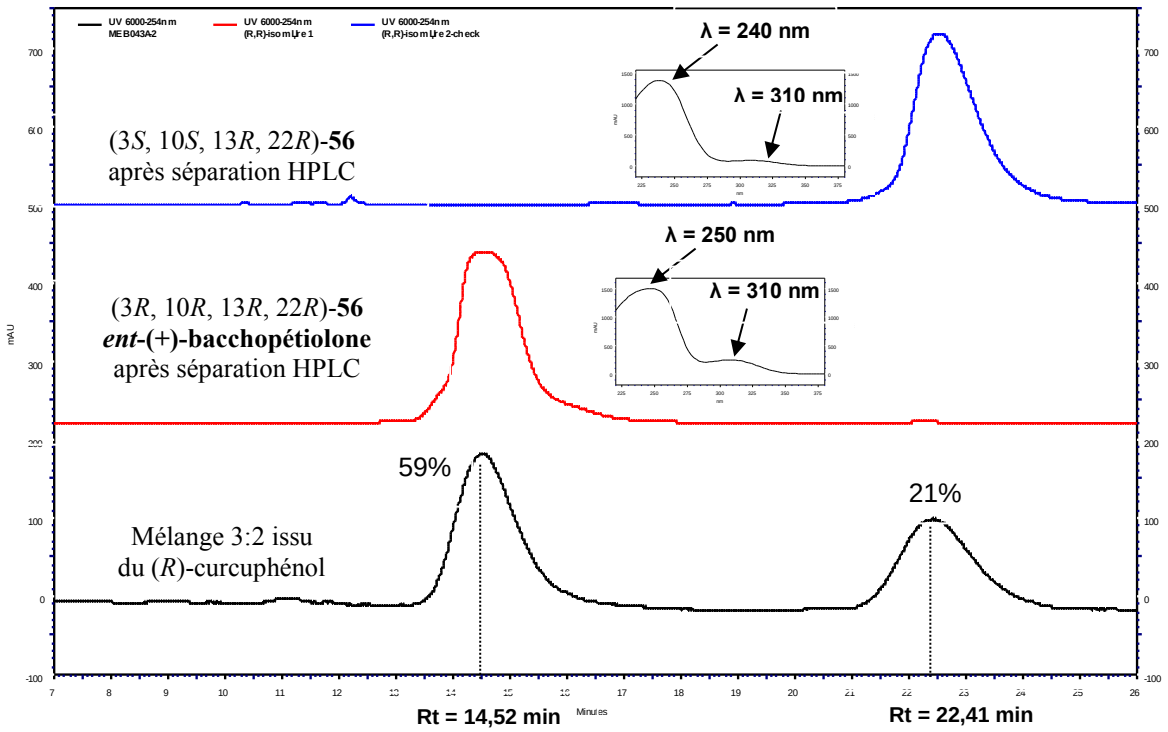


Figure 16. Colonne chirale AS-H, hexane/*i*-PrOH (95:5), 0,5 ml/min, 254 nm.

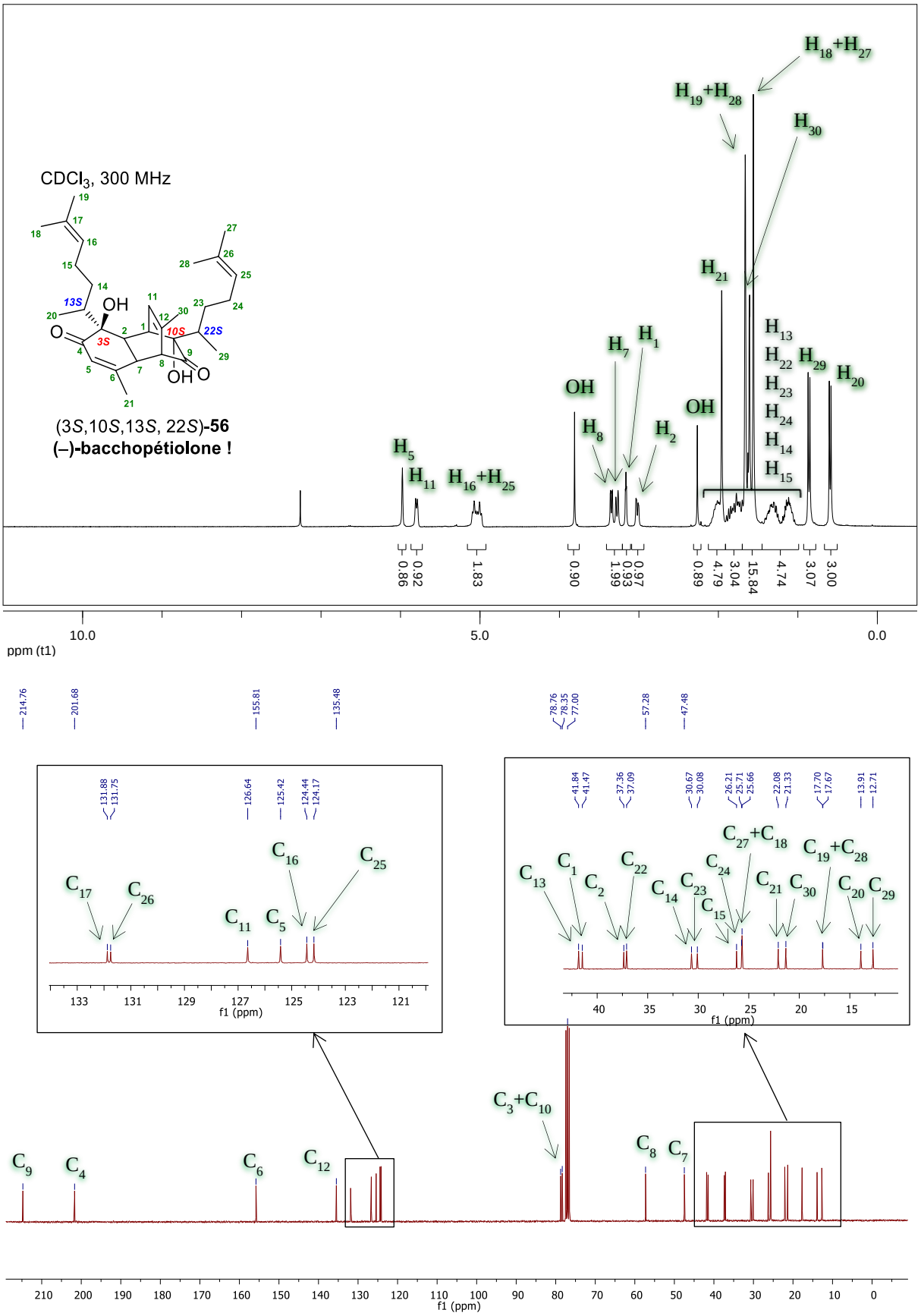


Figure 17. Spectres RMN ^{1}H et ^{13}C de la (–)-bacchopétiolone naturelle **56**.

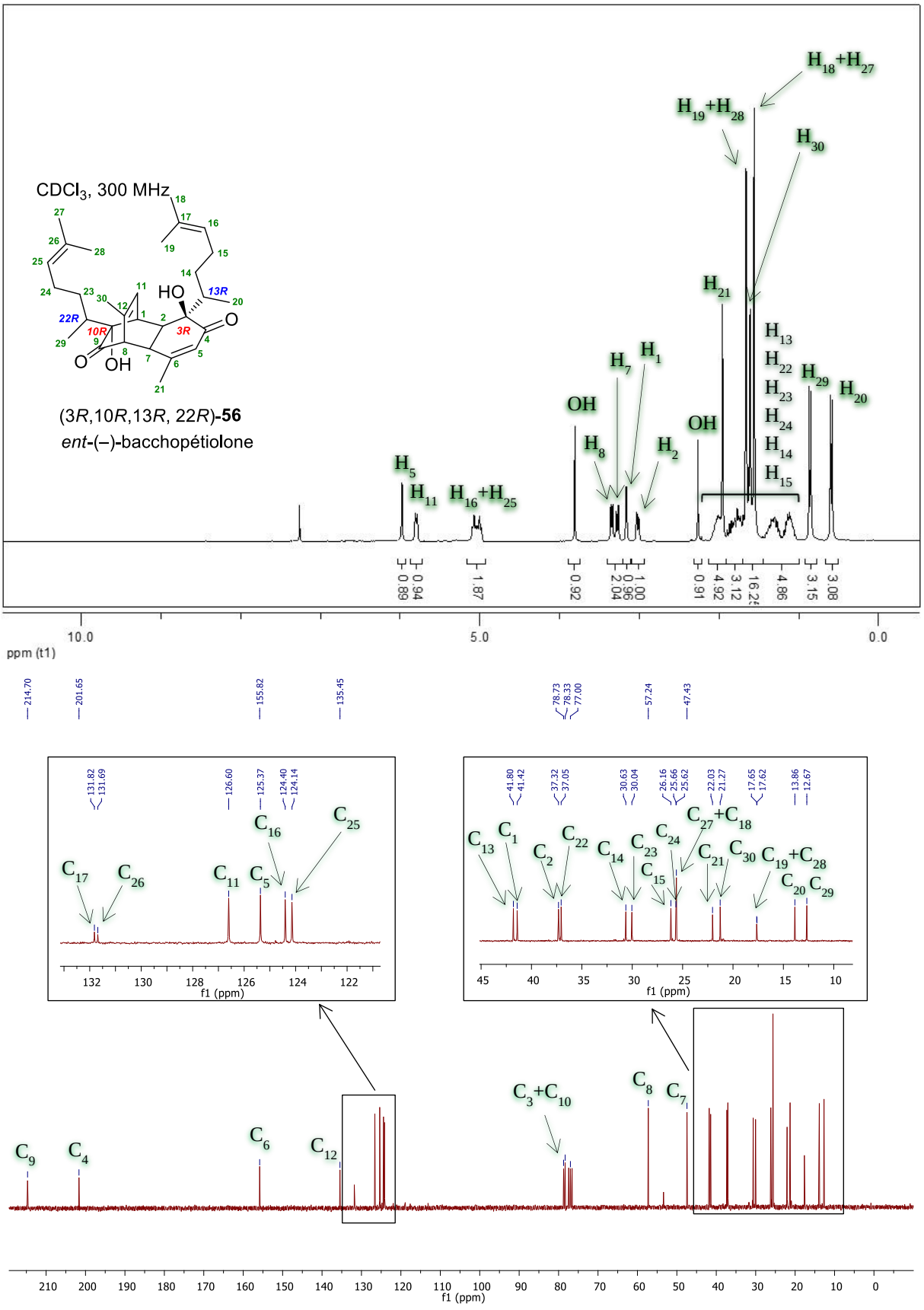


Figure 18. Spectres RMN ^{1}H et ^{13}C de *ent*-bacchopétiolone **56**.

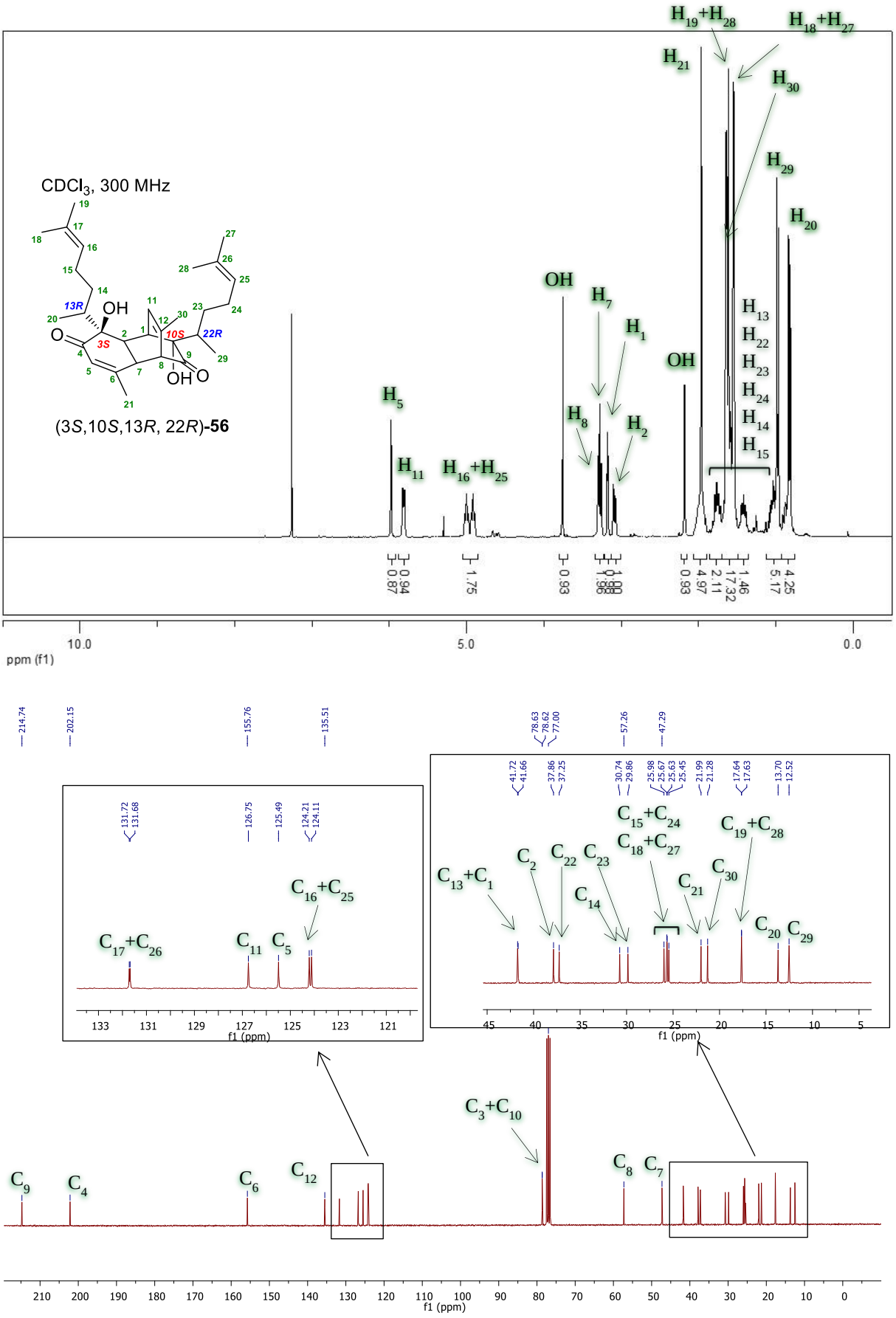


Figure 19. Spectres RMN ^{1}H et ^{13}C de (3*S*, 10*S*, 13*R*, 22*R*)-**56**.

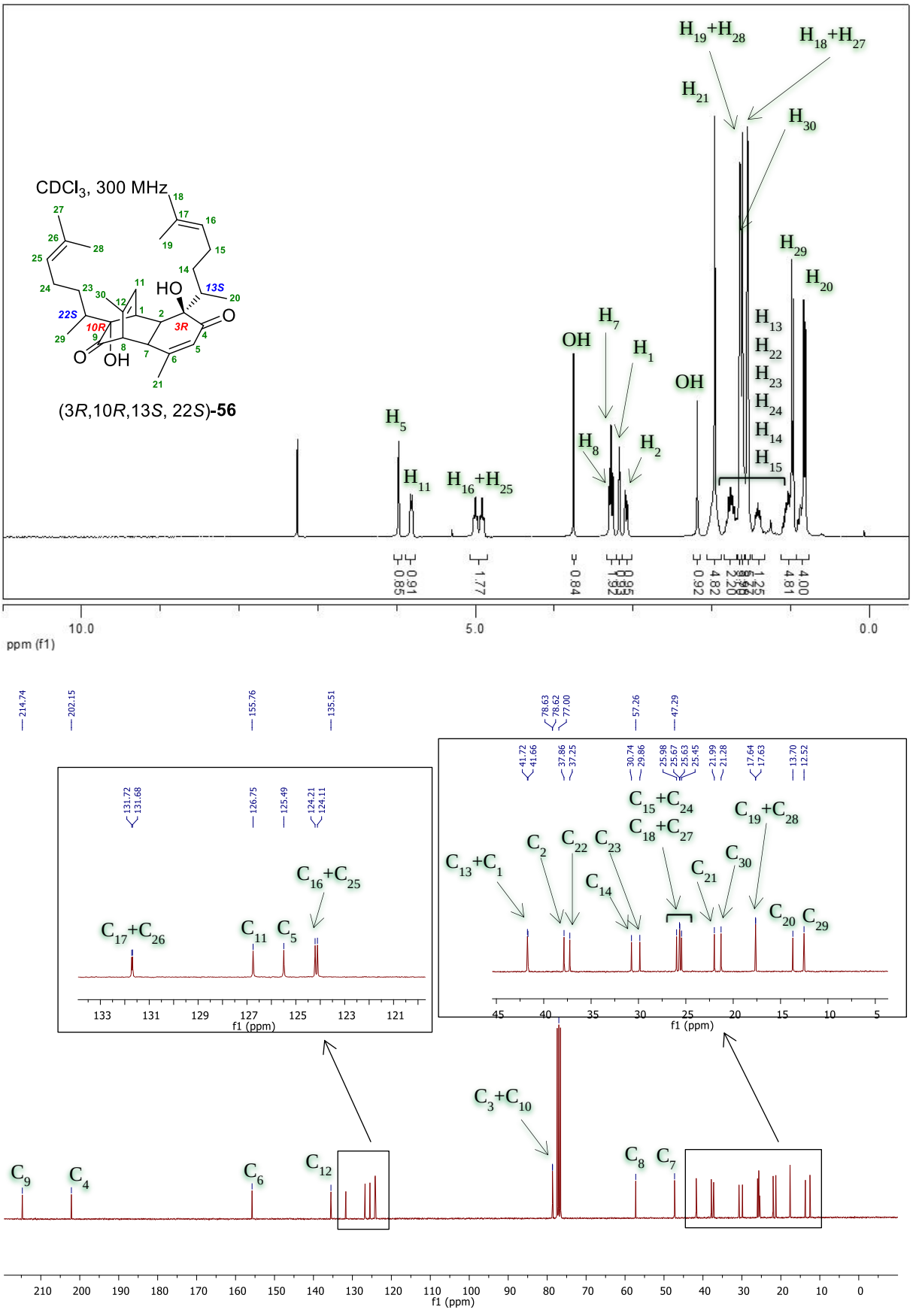


Figure 20. Spectres RMN ^{1}H et ^{13}C de (3*R*, 10*R*, 13*S*, 22*S*)-**56**.

Conclusion

En conclusion, nous avons réalisé la première synthèse totale de la (–)-bacchopétiolone. Une réaction de désaromatisation hydroxylante racémique de phénol au (S)IBX appliquée au (*S*)-curcuphénol suivie d'une homodimérisation [4+2] de l'*ortho*-quinol (6*S*,7*S*) formé a permis d'atteindre ce résultat. Ces travaux de synthèse et de caractérisation des quatre cyclodimères issus des curcuphénols énantiopurs (*R*) et (*S*) ont permis de corriger la structure proposée par Niemeyer pour la bacchopétiolone en 1991. A cette époque, les différents travaux sur l'*endo*-cycloaddition des cyclohexa-2,4-diénones, et en particulier des *ortho*-quinols n'étaient pas publiés (Schéma 71).

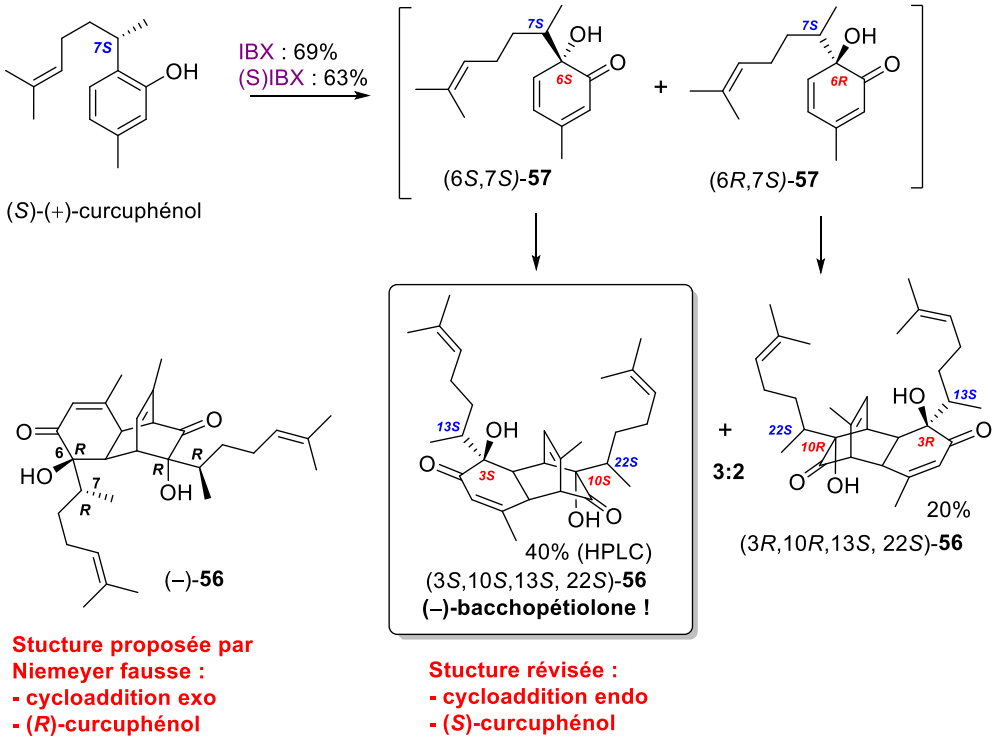


Schéma 71.

II.2.5. Réaction HPD asymétrique / dimérisation [4+2] : appliquée au curcuphénol

Après avoir réalisé la première synthèse de la (–)-bacchopétiolone par réaction HPD racémique au (S)IBX, nous avons développé une version asymétrique en utilisant les iodanes chiraux développés au laboratoire. Nous avons testé les meilleures conditions (choix de l'iodane, température, solvant) qui ont été mises au point par les Dr. Bosset et Coffinier dans des réactions HPD énantiosélectives appliquées au (+)-biscarvacrol et au (+)-bisthymol. Lorsque le *(S)*-(+)- ou le (*R*)-(–)-curcuphénol a été mis en présence des iodanes chiraux biphényliques (*R*)-**148** ou binaphtyliques (*R*)-**221** et (*R*)-**222** dans le CH_2Cl_2 pendant 2 jours à température ambiante, une tâche jaune apparaît en CCM mais aucun cyclodimère d'*ortho*-quinol n'est observé dans le spectre RMN ^1H du brut réactionnel. De même, lorsque nous avons utilisé l'iodane-λ^5 (*R,R*)-**149** sur du curcuphénol énantiopur dans un mélange CH_2Cl_2/TFE (85:15) à température ambiante durant 2 jours, seule une tâche jaune foncé caractéristique de la formation d'une *ortho*-quinone **223** est observée sur CCM (Schéma 72). Cette *ortho*-quinone **223** est instable vis-à-vis de la silice acide ce qui rend son isolement difficile et ne permet pas d'attribuer un rendement chimique à cette transformation. Les raisons de ces échecs peuvent être trouvées dans l'encombrement stérique plus important dans le cas du curcuphénol porteur d'une chaîne latérale plus longue en *ortho* du phénol par rapport au carvacrol ou au thymol. Même si le transfert d'oxygène a bien lieu, il se fait sur la position *ortho* libre du curcuphénol pour conduire à l'*ortho*-quinone **223**. Nous n'avons pas essayé de piéger ce composé par exemple par réduction en catéchol, mais avons préféré tester d'autres iodanes chiraux, moins encombrés, développés au laboratoire.

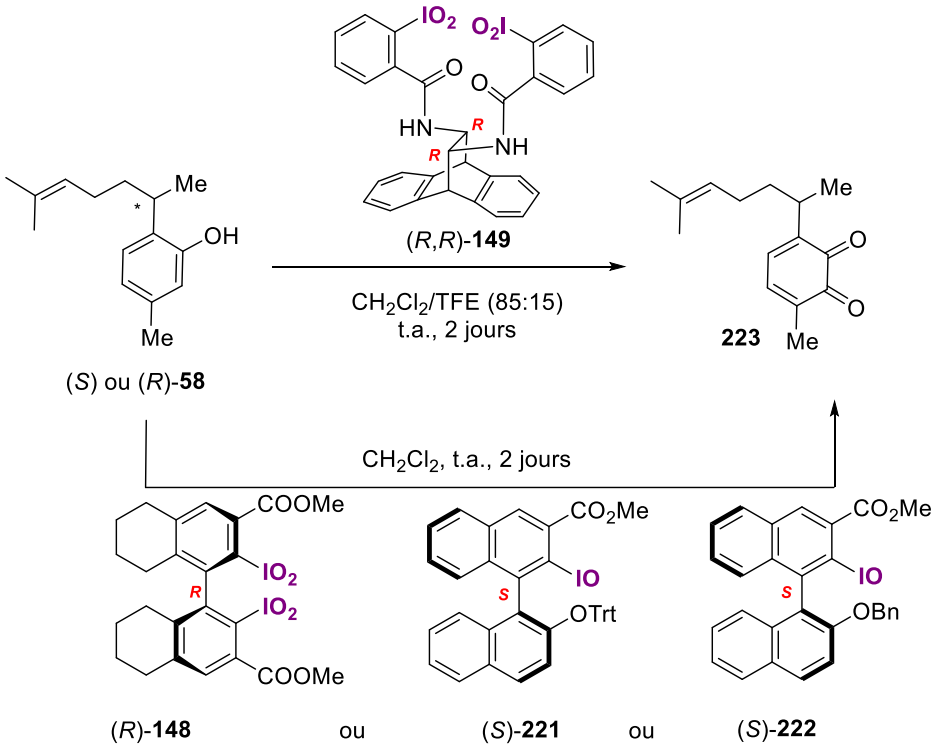
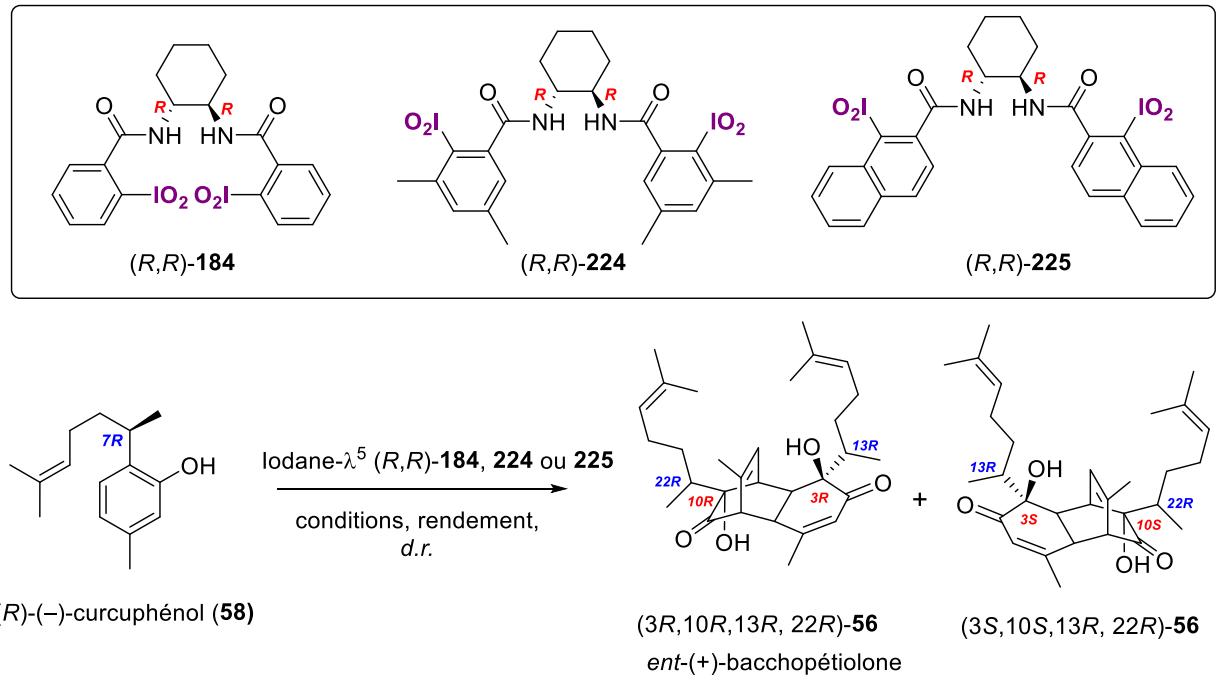


Schéma 72.

En revanche, les iodanes-λ^5 de type *Salen* (*R*)-**184**, (*R*)-**224** et (*R*)-**225** fournissent le mélange de cyclodimères désirés. Le travail d'optimisation des conditions de la désaromatisation hydroxylante a été réalisé sur le (*R*)-curcuphénol à l'aide d'iodanes chiraux de configuration *R,R* disponibles au laboratoire en grande quantité (plusieurs grammes). Dans ces conditions, le produit majoritaire généré est l'énantiomère de la bacchopétiolone. Après avoir mis au point les conditions optimales sur le (*R*)-curcuphénol (30 mg de matière pour chaque expérience), nous pourrons synthétiser les iodanes-λ^5 chiraux de configuration *S,S* et les appliquer au (*S*)-curcuphénol pour générer la bacchopétiolone.

Les trois premières entrées du tableau 3 montrent que l'iodane chiral de type *salen* (*R,R*)-**184** est légèrement plus efficace que (*R*)-**224** et (*R*)-**225** en ce qui concerne le rendement et l'induction de chiralité lorsque la réaction est réalisée dans un mélange CH_2Cl_2/TFE (85:15) à température ambiante. C'est donc l'iodane-λ^5 chiral (*R,R*)-**184** qui a été sélectionné comme réactif dans la suite de notre étude. A -35 °C qui constitue la limite de température pour ce système de solvant, une augmentation du *d.r.* (78:22) est observée (tableau 3, entrée 4). Le rendement n'est quant à lui pas impacté par la baisse de température. L'augmentation de la quantité d'iodane chiral dans le milieu (1,1 équivalent) (tableau 3, entrée 5) conduit à l'obtention d'un *d.r.* quasi-similaire pour une augmentation nette du rendement (gain de 10%

par rapport à l'entrée 4). Enfin, l'entrée 6 montre qu'à 0 °C avec 1,1 équivalent d'iodane, le rendement est encore augmenté (62%) mais le *d.r.* diminue légèrement (76:24).



Entrée	Iodane	Conditions	Rdt[(1)]	*d.r.*[(2)]
1	(*R*,*R*)-**184** (0,65 éq.)	CH_2Cl_2/TFE (85:15), 16h, r.t.	44%	73:27
2	(*R*,*R*)-**224** (0,65 éq.)	CH_2Cl_2/TFE (85:15), 16h, r.t.	35%	65:35
3	(*R*,*R*)-**225** (0,65 éq.)	CH_2Cl_2/TFE (85:15), 16h, r.t.	41%	65:35
4	(*R*,*R*)-**184** (0,65 éq.)	CH_2Cl_2/TFE (85:15), 3 j., -35 °C	40%	78:22
5	(*R*,*R*)-**184** (1,1 éq.)	CH_2Cl_2/TFE (85:15), 3 j., -35 °C	50%	80:20
6	(*R*,*R*)-**184** (1,1 éq.)	CH_2Cl_2/TFE (85:15), 2 j., 0 °C	62%	76:24

(1) Rendements isolés. (2) Mesure des ratios diastéréoisomériques par HPLC analytique chirale.

Tableau 3.

L'entrée 5 du tableau 3 notée en rouge représente les meilleures conditions pour obtenir l'*ent*-(+)-bacchopétiolone (**56**). Nous les avons donc appliquées à la synthèse de la bacchopétiolone, cette fois-ci en partant du (*S*)-curcuphénol et en utilisant l'iodane-λ^5 chiral (*S*,*S*)-**184** (Schéma 73). Effectivement, lorsque (*S*)-**58** et (*S*,*S*)-**184** (1,1 éq.) sont mis en

réaction dans le mélange CH_2Cl_2/TFE (85:15), à -35 °C, pendant 3 jours, la (−)-bacchopétiolone est obtenue avec un *d.r.* de 80:20 (*d.e.* = 60%) et un rendement de 42%, ce qui représente un bon résultat.

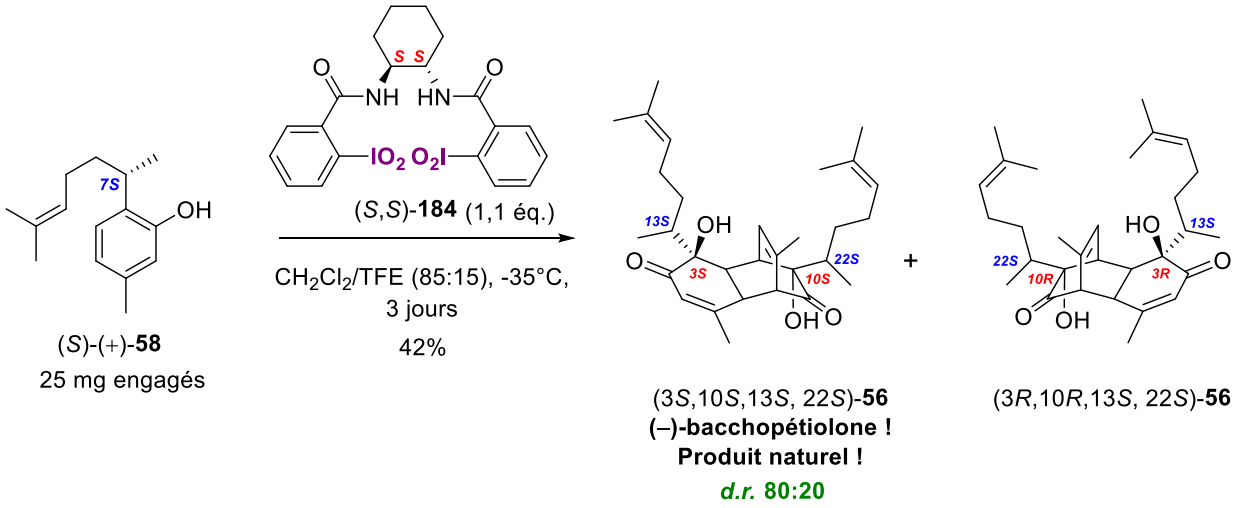


Schéma 73.

Ce résultat est très prometteur, mais nous avons cherché à augmenter l'excès diastéréoisomérique en abaissant la température. Le TFE a donc été éliminé pour réaliser la séquence HPD / dimérisation [4+2] dans le CH_2Cl_2 pur, mais nous avons observé que la réaction de désaromatisation à l'aide de (*S*,*S*)-**184** ne se déclenche pas du tout à basse température du fait de l'insolubilité de l'iodane-λ^5. Pour pallier ce problème, 1 équivalent de TFA a été introduit, par analogie avec la synthèse d'analogues de la tête polaire de la (+)-scyphostatine, afin de permettre au système réactionnel d'évoluer suite à la probable désoligomérisation de l'iodane-λ^5.

Ainsi, lorsque du (*R*)-curcuphénol est mis en présence de l'iodane-λ^5 (*R*,*R*)-**184** dans du CH_2Cl_2, à -45 °C pendant 2 h, l'énantiomère de la bacchopétiolone **56** est obtenu avec un rendement de 58% et un *d.r.* de 88:12 (*d.e.* = 76%) (Schéma 74 et Figure 21) et lorsque du (*S*)-curcuphénol est mis en présence de l'iodane-λ^5 (*S*,*S*)-**184** dans du CH_2Cl_2, à -45 °C pendant 2 h, la (**–**)-bacchopétiolone naturelle **56** est obtenue avec un rendement de 68% et un *d.r.* de 91:9 (*d.e.* = 82%) (Schéma 75 et Figure 22). Ce résultat est remarquable en terme d'induction asymétrique si on considère qu'il s'agit d'une réaction de désaromatisation oxygénante intermoléculaire induite par un iodane chiral, et que cette réaction HPD conduit à un *ortho*-quinol diastéréoenrichi qui dimérise de façon régio- et stéréocontrôlée pour donner un cyclodimère d'*ortho*-quinol naturel de façon biomimétique. Rationnaliser cette induction d'asymétrie demeure malgré tout une tâche difficile en raison de la complexité des intermédiaires réactionnels mis en jeu (géométrie des centres iodés, flexibilité du iodane…).

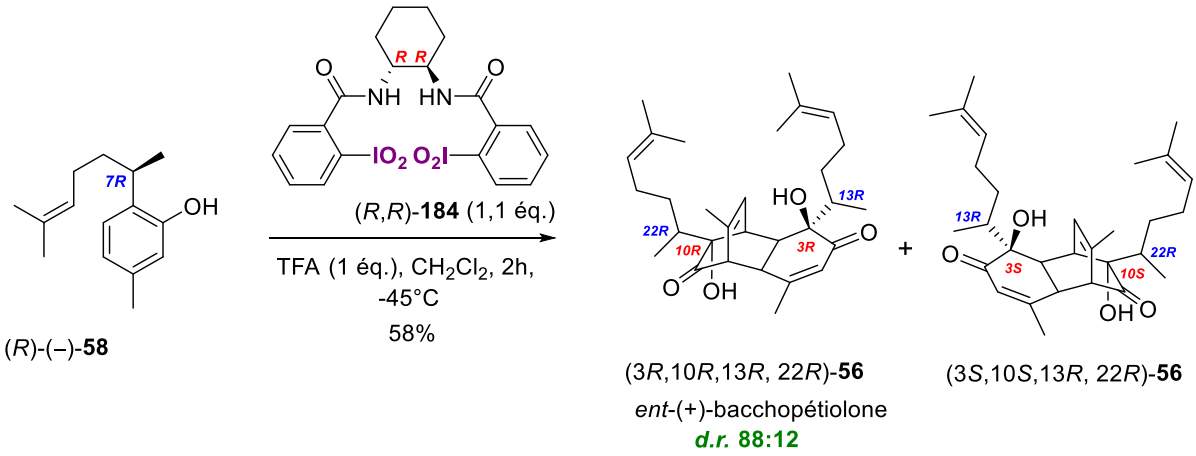


Schéma 74.

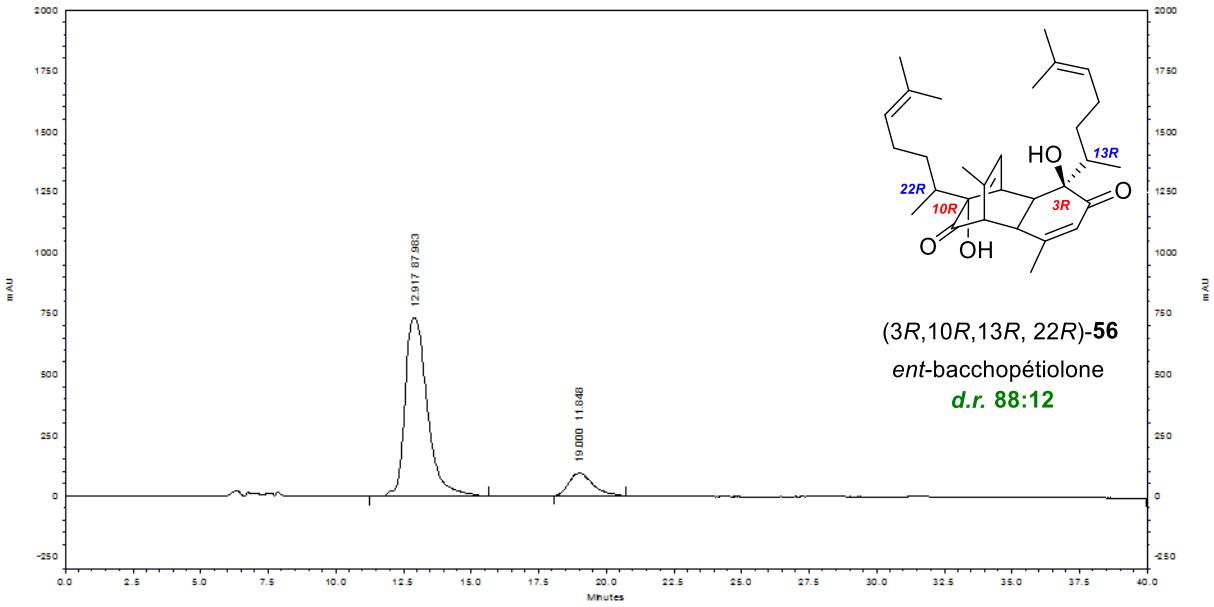


Figure 21.

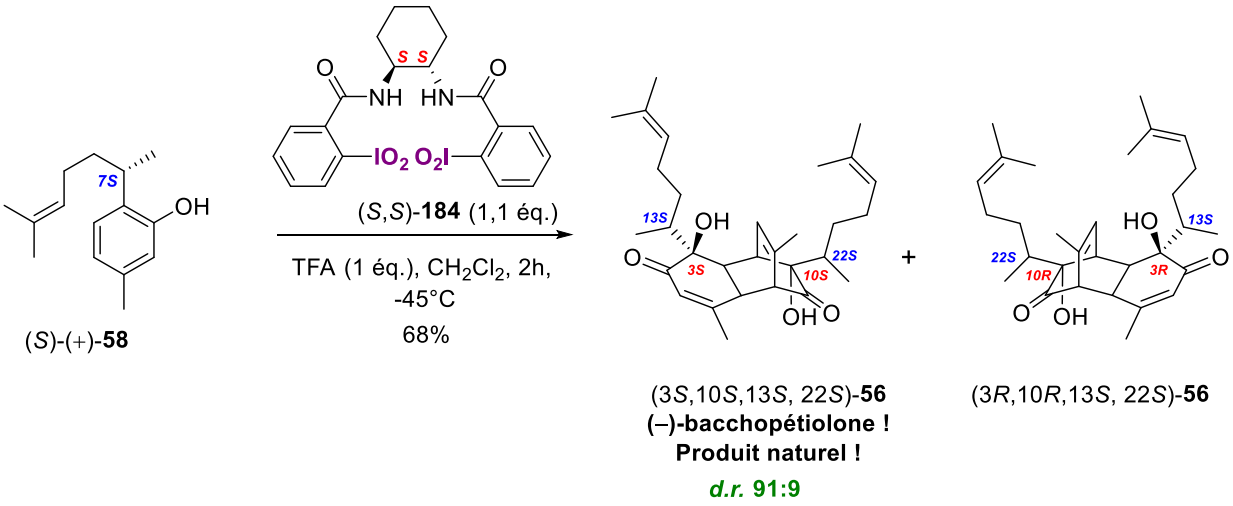


Schéma 75.

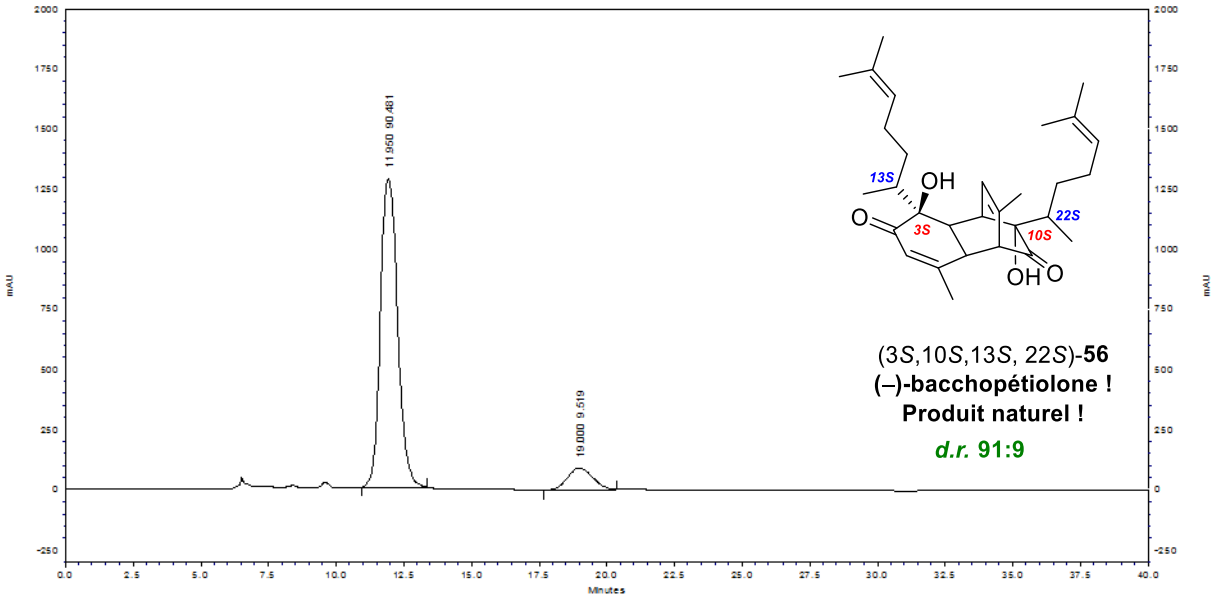


Figure 22.

En résumé, nous avons réalisé la synthèse biomimétique de la (–)-bacchopétiolone en traitant le (*S*)-curcuphénol à l'aide d'iodanes-λ^5 chiraux développés au laboratoire. Les iodanes chiraux qui avaient donné les meilleurs résultats d'induction dans la synthèse énantiosélective du (+)-bisthymol n'ont pas permis de générer le cyclodimère naturel désiré, mais ont conduit à l'*ortho*-quinone dérivée du curcuphénol. Néanmoins, nous avons pu exploiter d'autres dérivés iodés hypervalents de type *Salen* qui ont induit un bon stéréocontrôle allant jusqu'à 82% d'excès diastéréoisomérique avec des rendements atteignant les 68%, ce qui constitue un excellent résultat. Suite au succès de notre séquence biomimétique réaction HPD asymétrique / [4+2] induite par un iodane-λ^5 chiral pour la synthèse de la bacchopétiolone, nous avons souhaité l'appliquer à la synthèse totale d'un autre cyclodimère naturel : la (+)-mayténone.

II.3. Synthèse totale de la (+)-mayténone

II.3.1. Présentation générale

La (+)-mayténone (**59**) est un bis-diterpène qui a été isolé pour la première fois en 1957 par Grant à partir des écorces de l'arbre australien *Maytenus dispermus* (*Celastraceae*).[61] Près d'un demi-siècle plus tard, en 2000, Houghton et ses collaborateurs ont isolé à partir d'un extrait à l'éther de pétrole ce dimère de l'arbuste londonien *Buddleja globosa* (*Scrophulariaceae*).[62] Enfin, Jiménez-Estrada et ses associés ont extrait la (+)-mayténone (**59**) à partir des racines de la plante mexicaine *Hippocratea celastroides* (*Celastraceae*) qui est à l'origine du nom de ce dimère : la célastroïdine B. L'obtention de cristaux a permis à ce groupe d'établir sans ambiguïté la structure de ce métabolite par diffraction des rayons X.[63]

La (+)-mayténone (**59**) est probablement obtenue biosynthétiquement par une désaromatisation énantiosélective du (+)-ferruginol (**61**) en *ortho*-quinol (**60**) suivie de son homodimérisation [4+2] (Schéma 76).

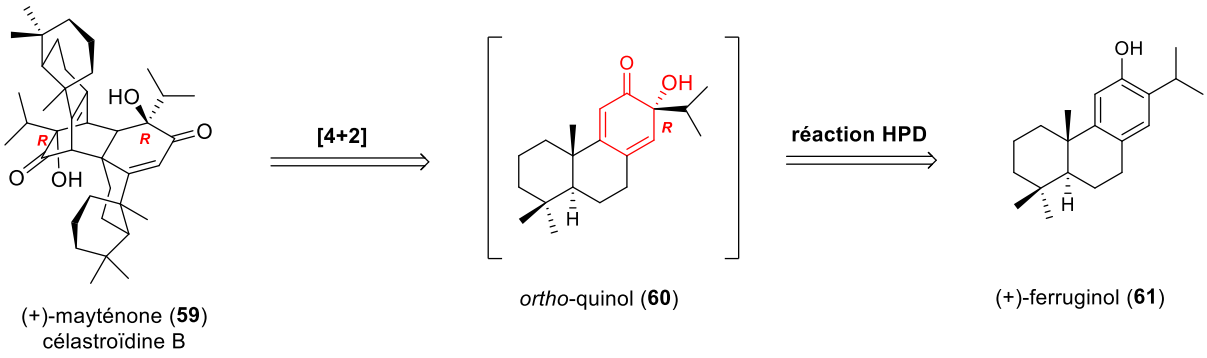


Schéma 76.

A notre connaissance, aucun effort de synthèse totale de la (+)-mayténone n'a été rapporté dans la littérature pour l'instant. En 2000, le groupe de Houghton a montré que la (+)-mayténone possède une activité antifongique intéressante contre les espèces fongiques *Epidermophyton floccosum*, *Tricophyton rubrum* et *Tricophyton interdigitale* avec une valeur de concentration minimum d'inhibition de 375 µg/mL, soit 620 µM.[62]

II.3.2. Synthèse du précurseur phénolique: le (+)-ferruginol

Afin d'envisager la synthèse de la mayténone, il est nécessaire de préparer tout d'abord le (+)-ferruginol **61**, un diterpène de type abiétane qui a été isolé pour la première fois en 1939 par Brandt et Neubauer à partir d'un arbre de Nouvelle-Zélande (*Podocarpus ferruginea*)[114] et qui est également présent dans des conifères appartenant à la famille des *Araucariaceae*, *Cupressaceae*, *Pinaceae* et *Podocarpaceae*. Le (+)-ferruginol est une cible très attractive pour ses nombreuses propriétés pharmacologiques intéressantes, incluent entre autres des activités antimicrobienne, antioxydante, antiinflammatoire et anticancéreuse.[115] De nombreux travaux ont également été publiés sur l'activité anti-malarique du (+)-ferruginol. En 2003, le groupe de Clarkson a montré que le ferruginol possède une activité antispasmodique prononcée (IC_{50} < 1 µg/mL) contre K1 et D10, deux souches de *Plasmodium falciparum*.[116] En 2006, le groupe de Koch a quantifié l'activité anti-malarique du ferruginol (IC_{50} = 1,95 µg/mL) contre un clone D6 de *Plasmodium falciparum*.[117]

Parmi les nombreuses synthèses du ferruginol **61** décrites dans la littérature, on peut citer le groupe de Tada qui a publié, en 2006, une stratégie de synthèse assez efficace en 7 étapes avec un rendement global de 23% à partir de l'acide carboxylique **226**, un des diterpènes les plus populaire qui est industriellement produit à partir de la résine de pin (Schéma 77).[118] La synthèse débute par la réduction de la fonction acide carboxylique de **226** suivie d'une tosylation de la fonction alcool générée qui est elle-même réduite par un amalgame Zn/NaI dans le DMF pour donner **227** avec un rendement de 73% sur 3 étapes. Une nitration en position *ortho* est effectuée sur **227**, suivie d'une hydrogénation réductrice du groupement nitro en groupement amine pour délivrer le composé **228** avec un rendement de 39% sur 2 étapes. Le composé **229** non isolé est formé par traitement de l'aniline **228** avec de l'*iso*propyl nitrite dans l'acide triflique, puis hydrolysé *in situ* à l'aide de bicarbonate de sodium dans le méthanol pour donner le ferruginol (**61**) avec un rendement de 87% sur 2 étapes.

En 2012, l'équipe de Gonzalez a rapporté une synthèse en 6 étapes avec un rendement global de 22% à partir de la (+)-dehydroabietylamine commerciale **230** (Schéma 77).[119] La synthèse débute par la protection de l'amine à l'aide d'un groupement phthalimide pour donner le composé **231** avec un rendement de 96%. L'acylation de Friedel-Craft de **231** à l'aide de chlorure d'acétyle et de chlorure d'aluminium donne **232**, qui subit une réaction de Baeyer-Villiger pour délivrer **233** avec un rendement de 75% sur 2 étapes. Le traitement de l'acétate amino-phthaloyle **233**, en utilisant un excès d'hydrazine dans l'éthanol à chaud, donne l'amino-phénol **234** avec 75% de rendement. Le traitement de cet amino-phénol **234** avec un

benzènesulfonate de pyridinium en milieu basique, suivie d'un traitement acide, permet d'obtenir l'aldéhyde **235** avec un rendement de 50%. Enfin, le ferruginol **61** est obtenu avec un rendement de 89% par réaction de Wolff-Kishner de l'aldéhyde **235**.

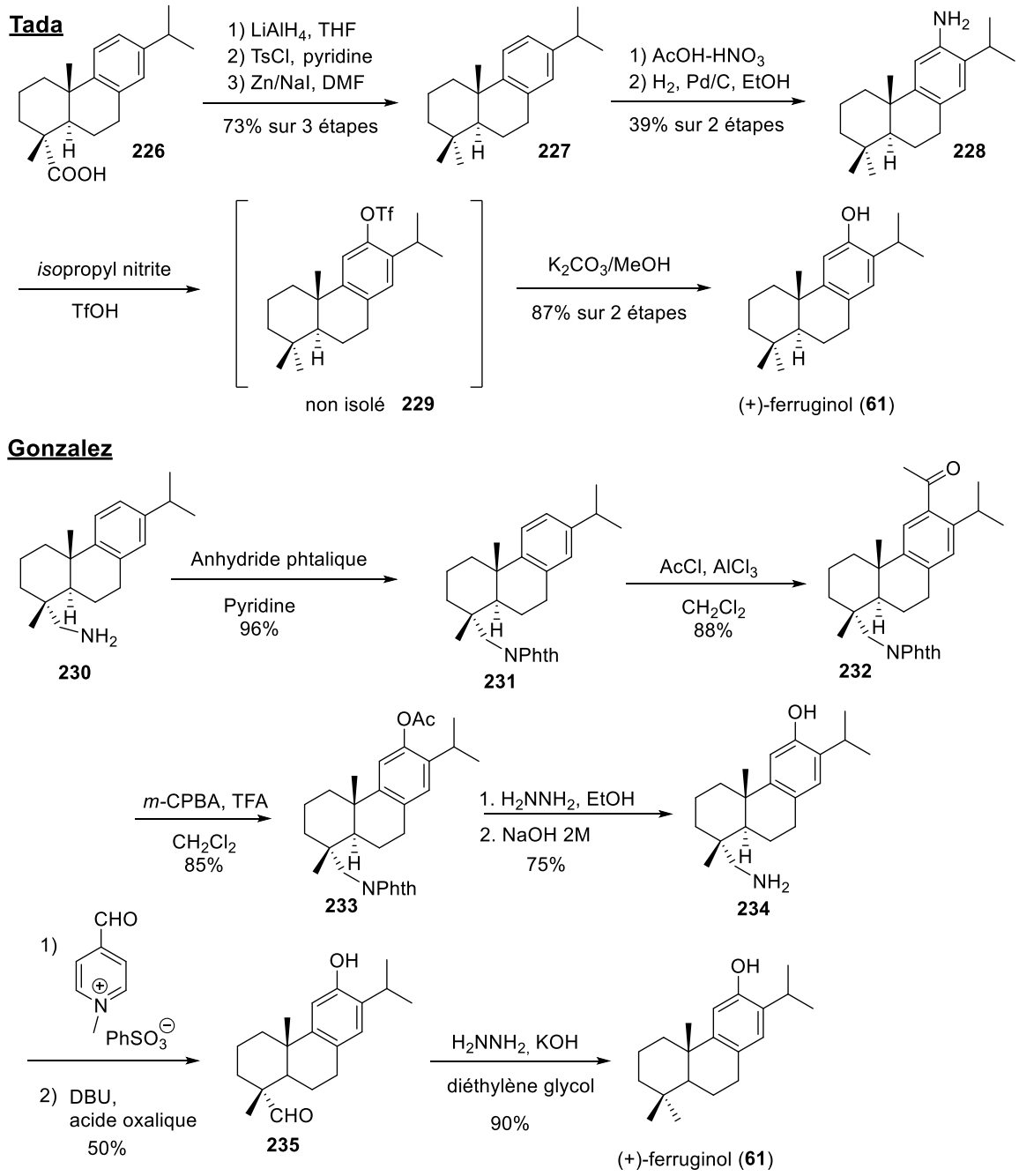


Schéma 77.

Nous avons choisi la stratégie de Gonzalez pour la synthèse du ferruginol au laboratoire. L'étape limitante de déamination a constitué le seul problème auquel nous avons été confrontés. Nous avons constaté qu'il est très important d'obtenir le composé **233** avec une grande pureté avant de réaliser cette réaction de déamination afin de limiter la chute de rendement, même si dans ces conditions optimales, le rendement maximum observé est de 37%. Mis à part cette étape capricieuse, toutes les autres réactions de la séquence ont été effectuées avec succès, avec des rendements comparables à ceux décrits par l'équipe de Gonzalez. Nous avons ainsi synthétisé 700 mg de ferruginol **61** pur à partir de 4 g de produit de départ **230**, ce qui correspond à un rendement global de 19%.

II.3.3. Réaction HPD racémique / dimérisation [4+2] : application au ferruginol

Comme dans le cas du thymol, du (*R*)- et du (*S*)-curcuphénol, le ferruginol **61** est soumis à une réaction HPD racémique en utilisant l'IBX ou sa version stabilisée, le (S)IBX dans les conditions classiques (TFA, THF). Lorsque le ferruginol **61** est traité par 1,5 équivalent d'IBX pendant 18 heures, suivi d'un traitement au TFA (1 équivalent) pendant 6 heures à température ambiante, nous formons quantitativement l'*ortho*-quinone **236** (Schéma 78). Lorsque le ferruginol **61** est traité par 1,5 équivalent de SIBX pendant 18 heures, suivi d'un traitement au TFA (1 équivalent) pendant 6 heures à température ambiante, nous formons à nouveau l'*ortho*-quinone **236** avec 45% de rendement après isolement sur gel de silice. Cette chute de rendement peut s'expliquer par l'utilisation de soude NaOH 2 M lors du traitement pour éliminer les stabilisants du SIBX, probablement à l'origine d'une dégradation possible de la molécule. Dans les deux cas, ni la mayténone **59**, ni l'*ortho*-quinol **60** dérivé du ferruginol, n'est observée en RMN ^{1}H du brut réactionnel par comparaison avec les données de la littérature. La désaromatisation hydroxylante du ferruginol **61** n'a donc pas lieu sur la position *ortho* portant l'*iso*-propyle mais sur la position *ortho* non substituée. Ceci est étonnant car dans le cas du thymol, où l'environnement en *ortho* du phénol est sensiblement le même, l'*ortho*-quinol est bien créé au pied de l'*iso*-propyle. Pour le ferruginol, c'est sûrement l'encombrement de la structure diterpénique qui est à l'origine de ce résultat.

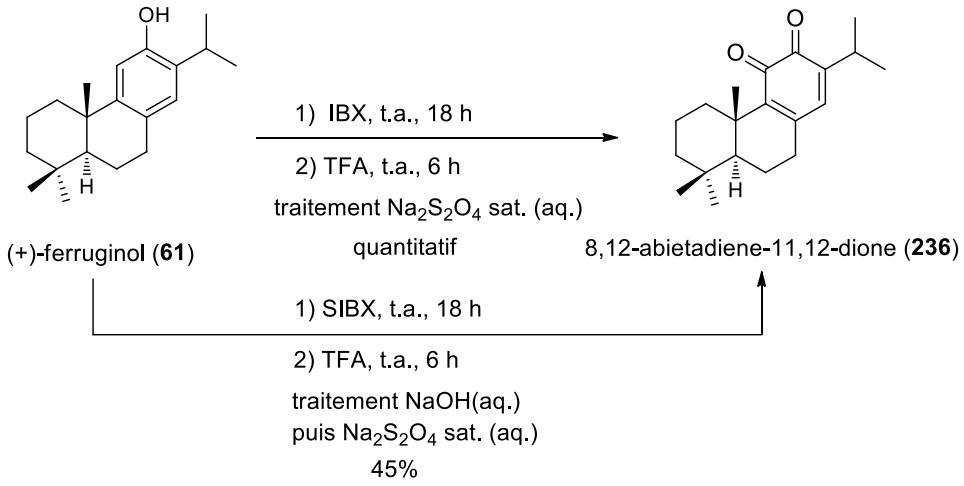


Schéma 78.

II.3.4. Réaction HPD asymétrique / dimérisation [4+2] : application au ferruginol

Malgré l'échec de la désaromatisation hydroxylante du ferruginol au (S)IBX, nous avons considéré la réaction HPD asymétrique. Comme dans le cas de la synthèse énantiosélective du (+)-bisthymol, nous nous sommes placés dans les meilleures conditions pour la synthèse de la (+)-mayténone. Lorsque le ferruginol (50 mg) est mis en présence de l'iodane-λ^5 chiral biphénylique (*R*)-**148** et d'un équivalent de TFA dans le CH_2Cl_2 pendant 2 heures à -40° C, la (+)-mayténone n'est pas observée dans le spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel mais un signal caractéristique d'*ortho*-quinol (un signal large à 6,06 ppm) est présent (Schéma 79). Après une chromatographie sur gel de silice et isolement de la tâche majoritaire, le signal d'*ortho*-quinol **60** n'a pas complètement disparu et la (+)-mayténone est apparue dans un mélange complexe avec un rendement estimé inférieur à 10% par intégration des signaux RMN. Le produit naturel (3 mg) associé à de légères impuretés a pu être isolé sur CCM préparative en multipliant les élutions dans un mélange pentane/Et_2O (9:1), puis caractérisé par RMN ^{1}H et ^{13}C. Nous pouvons conclure de cette première expérience que le produit est apparu après avoir été au contact du gel de silice acide. Malgré ce faible rendement en cyclodimère, il semble qu'un seul diastéréoisomère soit formé, ce qui serait cohérent avec l'induction d'asymétrie observée sur la réaction HPD du thymol avec (*R*)-**148**. Tout l'enjeu est désormais de mettre au point des conditions qui permettent à cet *ortho*-quinol d'évoluer proprement vers une homodimérisation conduisant à la mayténone.

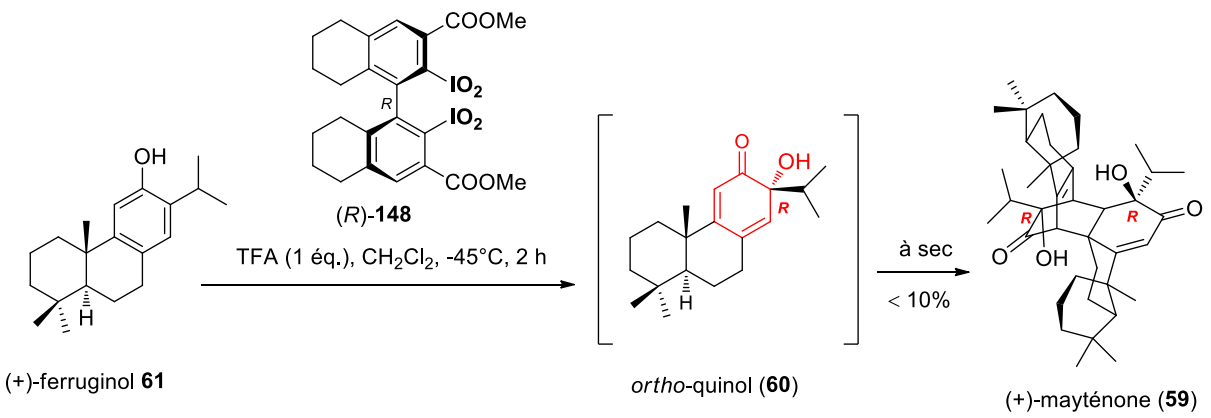


Schéma 79.

Quelques expériences supplémentaires ont été réalisées dans les mêmes conditions jusqu'à disparition du ferruginol contrôlée par CCM. Après être remonté à température ambiante, nous avons traité le mélange réactionnel contenant l'*ortho*-quinol **60** en mélange complexe avec 10 équivalents de TFA. Le suivi RMN ^{1}H indique alors la consommation totale de **60** après 3 heures. Mais dans ces conditions, l'*ortho*-quinol évolue vers d'autres espèces non identifiées et ne semble pas dimériser. La mayténone n'est pas formée. Nous avons répété la même expérience en substituant le TFA par de l'acide acétique mais sans succès. Nous avons de nouveau répété la même expérience en portant le brut réactionnel contenant l'*ortho*-quinol **60** à 40 °C durant 15 minutes pour le même résultat non concluant.

Il semble donc que ni l'acidité apportée au milieu réactionnel, ni le facteur température ne permettent d'enclencher l'homodimérisation de l'*ortho*-quinol (Schéma 80), bien que cette réaction ait bien lieu dans la nature.

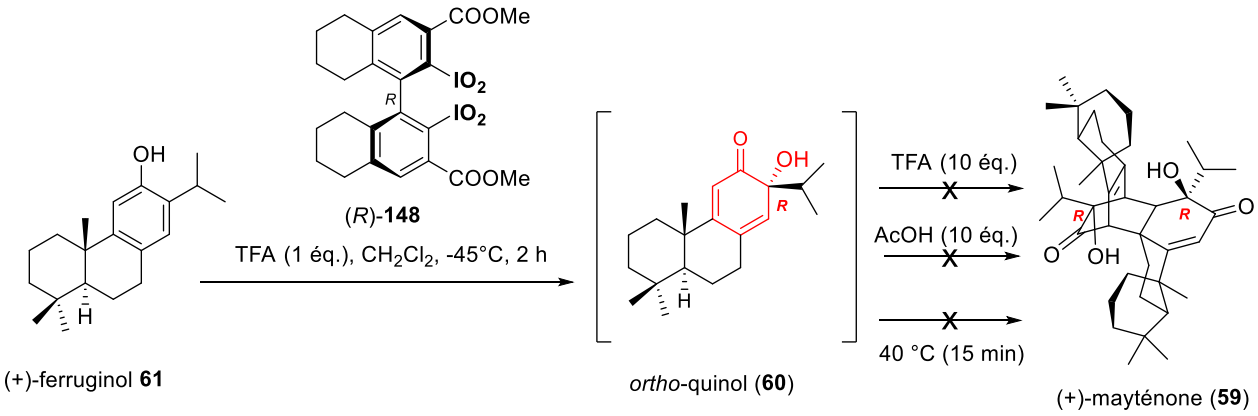
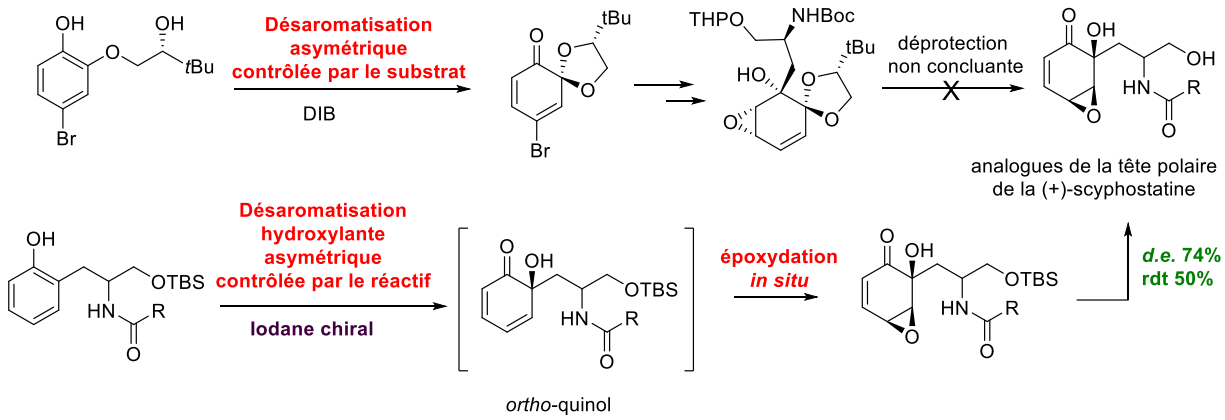


Schéma 80.

Ces observations expérimentales nous ont conduits à éliminer le TFA résiduel en fin de réaction via un traitement basique à l'aide de 10 équivalents d'Et_3N pendant 30 minutes. Après évaporation du solvant, nous observons de nouveau par RMN ^1H la formation de la mayténone à hauteur de 10% en mélange avec l'*ortho*-quinol **60**. Nous nous sommes aussi aperçus que la proportion en mayténone dans le mélange évolue lentement mais sûrement lorsque le ballon est maintenu au sec à l'aide d'une rampe à vide. Ces résultats préliminaires sont malgré tout prometteurs et nous devrions pouvoir trouver des conditions expérimentales qui permettent une transformation plus propre du ferruginol en mayténone. Une option actuellement en cours d'étude est de travailler sous haute pression afin de favoriser la cyclodimérisation [4+2] de l'*ortho*-quinol en ferruginol.

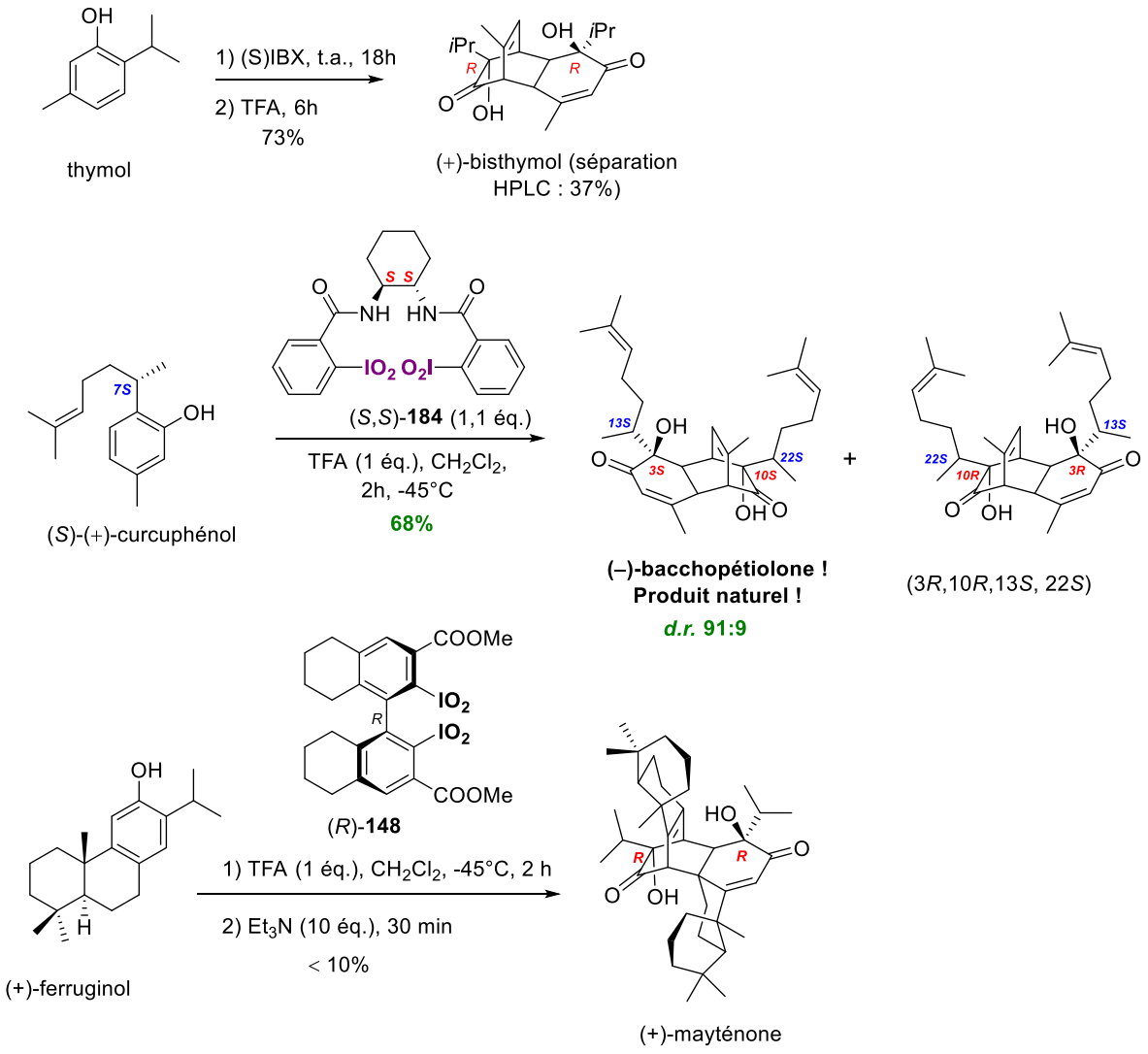
Conclusions et perspectives

Les deux objectifs fixés au début de ces travaux de thèse ont été atteints. Pour la synthèse de la tête polaire de la (+)-scyphostatine, l'approche basée sur une méthodologie de désaromatisation asymétrique contrôlée par le substrat n'a malheureusement pas été couronnée de succès, faute d'être parvenue à déprotéger proprement la copule chirale lors de la dernière étape. Par contre, l'approche basée sur l'exploitation des iodanes chiraux synthétisés au laboratoire pour une réaction de désaromatisation hydroxylante de phénols (réaction HPD) contrôlée par le réactif a permis la mise au point d'une synthèse rapide et efficace d'analogues *NH*Fmoc et *NH*palmitique de la tête polaire de la (+)-scyphostatine avec des excès diastéréoisomériques atteignant 74% et des rendements isolés corrects d'environ 50%. De plus, l'analogue *NH*Fmoc constitue une plate-forme modulable intéressante susceptible de donner accès à d'autres analogues notamment par réaction de *trans*-protection de la fonction amide, et d'ouvrir ainsi de nouvelles perspectives à cette stratégie de désaromatisation.



En ce qui concerne le deuxième objectif visant la synthèse de cyclodimères [4+2] d'*ortho*-quinols naturels, l'approche basée sur une séquence en cascade réaction HPD asymétrique contrôlée par un iodane chiral / homodimérisation [4+2] a été appliquée avec succès. Le (+)-bisthymol a été synthétisé à partir du thymol par une séquence racémique au (S)IBX, suivie d'une séparation HPLC semi-préparative, et a été identifié sans ambiguïté notamment par diffraction des rayons X. Ces résultats ont aussi permis l'évaluation des iodanes développés au laboratoire. La première synthèse totale de la (–)-bacchopétiolone a été réalisée par une

séquence biomimétique réaction HPD / dimérisation. Une synthèse racémique au (S)IBX a été appliquée aux curcuphénols (*R*) et (*S*) et a permis de générer la (–)-bacchopétiolone et trois diastéréoisomères cyclodimériques dont les caractérisations complètes (notamment les pouvoirs rotatoires et les dichroïsmes circulaires) nous ont amenés à réviser la structure de la (–)-bacchopétiolone proposée par Niemeyer. L'exploitation des iodanes chiraux développés au laboratoire a permis de réaliser une synthèse asymétrique de la (–)-bacchopétiolone avec des excès diastéréoisomériques atteignant 82% et des rendements de 68%, ce qui constitue un résultat remarquable. L'application des meilleures conditions pour la synthèse totale de la (+)-mayténone, à partir du (+)-ferruginol, est prometteuse même si ce cyclodimère plus complexe n'a pour l'instant été obtenu qu'avec un faible rendement inférieur à 10%. Des conditions opératoires permettant de réaliser une synthèse plus propre sont actuellement à l'étude.



Références bibliographiques

1- Franklin, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4278-4280.

2- Myers, A. G.; Siegel, D. R.; Buzard, D. J.; Charest, G. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2923-2926.

3- Roche, S. P.; Porco Jr., J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4068-4093.

4- Schatzle, M. A.; Flemming, S.; Husain, S. M.; Richter, M.; Gunther, S.; Muller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2643-2646.

5- Pouységu, L.; Deffieux, D.; Quideau, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235-2261.

6- Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D. *Synlett* **2008**, *4*, 467-495.

7- Ding, Q.;Ye. Y; Fan, R. *Synthesis* **2013**, *45*, 1-16.

8- Parra, P.; Reboredo, S. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17244-17260.

9- Zhuo, C. X.; Zhang, W.; You, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12662-12687.

10- Quideau, S.; Pouységu, L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, *31*, 617-680.

11- Magdziak, D.; Meek S. J.; Pettus T. R. R. Chem. Rev. **2004**, *104*, 1383-1429.

12- Swenton, J. S. *Chem. Quinonoid Compd.* **1988**, *2*, 899-962.

13- Wessely, F.; Lauterbach-Keil, G.; Sinwel, F. *Monatsh. Chem.* **1950**, *81*, 811-818.

14- Hecker, E.; Lattrell, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *74*, 652.

15- McKillop, A.; Perry, D. H.; Edwards, M.; Antus, S.; Farkas, L.; Nogradi, M.; Taylor, E. C. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 282-287.

16- Barton, D. H. R.; Magnus, P. D.; Rosenfeld, M. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 301.

17- Barton, D. H. R.; Ley, S. V.; Magnus, P. D.; Rosenfeld, M. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1977**, *1*, 567-572.

18- Becker, H. D.; Bjoerk, A.; Adler, E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1596-1600.

19- Koser, G. F. *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 89-102.

20- Pettus, L. H.; Van de Water, R. W.; Pettus, T. R. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 905-908.59.

21- Depernet, D.; François, B. *Patent WO 02/057210 A1, PCT/FR02/00189, US 2002/0107416; Chem. Abstr.*: United States, 2002; pp. 109123.

22- Zhdankin, V. V. *Hypervalent Iodine. Chemistry-Preparation, Structure, ans Synthetic Applications of Polyvalent Iodine Compounds*, Wiley, Chichester, **2013**.

23- Runcie, K. A.; Taylor, R. J. K. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3237-3239.

24- Pouységu, L.; Chassaing, S.; Dejugnac, D.; Lamidey, A.-M.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M.; Quideau, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3552-3555.

25- Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9215–9218.

26- Nicolaou, K. C.; Simonsen, K. B.; Vassilikogiannakis, G.; Baran, P. S.; Vidali, V. P.; Pitsinos, E. N.; Couladouros, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3555-3559.

27- Cram, D. J.; Tishler, M. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4238-4239.

28- Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4240-4243.

29- Kuhn, R.; Staab, H. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1953**, *65*, 371.

30- Kuhn, R.; Staab, H. A. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 266-272.

31- Trifonov, L. S.; Dreiding, A. S.; Hoesch, L.; Rast, D. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1843-1846.

32- Abe, N.; Murata, T.; Hirota, A. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **1998**, *62*, 661-666.

33- Abe, N.; Sugimoto, O.; Tanji, K.-i.; Hirota, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12606-12607.

34- Trifonov, L. S.; Bieri, J. H.; Prewo, R.; Dreiding, A. S.; Hoesch, L.; Rast, D. M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 4243-4256.

35- Shirota, O.; Pathak, V.; Hossain, C. F.; Sekita, S.; Takatori, K.; Satake, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2961-2964.

36- Sperry, S.; Samuels, G. J.; Crews, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10011-10014.

37- Abe, N.; Murata, T.; Hirota, A. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **1998**, *62*, 661-666.

38- Trifonov, L. S.; Hilpert, H.; Floersheim, P.; Dreiding, A. S.; Rast, D. M.; Skrivanova, R.; Hoesch, L. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3157-3179.

39- Abe, N.; Sugimoto, O.; Arakawa, T.; Tanji, K.; Hirota, A. *Biosci. Biotechno. Biochem.* **2001**, *65*, 2271-2279.

40- Abe, N.; Yamamoto, K.; Hirota, A. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2000**, *64*, 620-622.

41- Al Fahad, A.; Abood, A.; Fisch, K. M.; Osipow, A.; Davison, J.; Avramović, M.; Butts, C. P.; Piel, J.; Simpson, T. J.; Cox, R. J. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 523-527.

42- Stevens, R. *Chem. Rev.* **1966**, 19-71.

43- Mizobuchi, S.; Sato, Y. *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 399-403.

44- Waring, A. J. *In Advances in Alicyclic Chemistry*; Hart, H., Karabatsos, G. J., Eds.; Academic Press: New York, London, **1966**, *Vol. 1*, 129-256.

45- Cook, A. H.; Harris, G. *J. Chem. Soc.* **1950**, 1873-1876.

46- Fung, S.-Y.; Zuurbier, K. W. M.; Paniego, N. B.; Scheffer, J. J. C.; Verpoorte, R. *Phytochemistry* **1997**, *44*, 1047-1053.

47- Goese, M.; Kammhuber, K.; Bacher, A.; Zenk, M. H.; Eisenreich, W. *Eur. J. Biochem.* **1999**, *263*, 447-454.

48- Soga, O.; Iwamoto, H.; Oota, Y.; Oiie, Y.; Takuwa, A.; Nozaki, H.; Kuramoto, J.; Nakayama, M. In *27th Symposium on the Chemistry of Natural Products;* Hiroshima, Japan, **1985**, pp. 687-693.

49- Soga, O.; Iwamoto, H.; Date, S.; Watanabe, T.; Tanaka, K.; Hata, K.; Takuwa, A.; Nakayama, M. *Chem. Lett.* **1984**, 339-340.

50- Soga, O.; Iwamoto, H.; Ota, Y.; Odoi, M.; Saito, K.; Takuwa, A.; Nakayama, M. *Chem. Lett.* **1987**, 815-816.

51- Omolo, J. O.; Anke, H.; Chhabra, S.; Sterner, O. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 975-977.

52- Pedras, M. S. C.; Taylor, J. L.; Morales, V. M. **1995**, *38*, 1215-1222.

53- Büchi, G.; Francisco, M. A.; Murray, W. V. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2527-2530.

54- Soga, O.; Iwamoto, H.; Takuwa, A.; Nozaki, H.; Kuramoto, J.; Nakayama, M. *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 283-284.

55- Soga, O.; Iwamoto, H.; Takuwa, A.; Takata, T.; Tsugiyama, Y.; Hamada, K.; Fujiwara, T.; Nakayama, M. *Chem. Lett.* **1988**, 1535-1536.

56- Carman, R. M.; Lambert, L. K.; Robinson, W. T.; Van Dongen, J. M. A. M. *Aust. J. Chem.* **1986**, *39*, 1843-1850.

57- Liao, Y.-H.; Xu, L.-Z.; Yang, S.-L.; Dai, J.; Zhen, Y.-S.; Zhu, M.; Sun, N.-J. *Phytochemistry* **1997**, *45*, 729-732.

58- Su, B.-N.; Zhu, Q.-X.; Jia, Z.-J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 357-358.

59- Su, B.-N.; Yang, L.; Gao, K.; Jia, Z.-J. *Planta Med.* **2000**, *66*, 281-283.

60- Zdero, C.; Bohlmann, F.; Niemeyer, H. M. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1597-1601.

61- Grant, P. K.; Johnson, A. W. Pristimerin. *J. Chem. Soc.* **1957**, 4079-4089.

62- Mensah, A. Y.; Houghton, P. J.; Bloomfield, S.; Vlietink, A.; Berghe, D. V. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1210-1213.

63- Jiménez-Estrada, M.; Reyes-Chilpa, R.; Hernández-Ortega, S.; Cristobal-Telésforo, E.; Torres-Colín, L.; Jankowski, C. K.; Aumelas, A.; Van Calsteren, M. R. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 248–254.

64- Gagnepain, J.; Méreau, R.; Dejugnac, D.; Léger, J.-M.; Castet, F.; Deffieux, D.; Pouységu, L.; Quideau, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6493-6505.

65- Chen, Y.-P.; Hong, M.; Hsu, H.-Y.; Yamamura, S. *Tetrahedron* **1972**, *16*, 1607-1610.

66- Kürti, L.; Szilagyi, L.; Antus, S.; Nogradi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 10, 2579-2581.

67- Bérubé, A.; Drutu, I.; Wood, J. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5421-5424.

68- Quideau, S.; Fabre, I.; Deffieux, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4571-4573.

69- Deffieux, D.; Fabre, I.; Courseille, C.; Quideau, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4458-4465.

70- Tanaka, M.; Nara, F.; Suzuki-Konagai, K.; Hosoya, T.; Ogita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7871-7872.

71- Fujioka, H.; Sawama, Y.; Kotoku, N.; Ohnaka, T.; Okitsu, T.; Murata, N.; Kubo, O.; Li, R.; Kita, Y. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 10225-10238.

72- Tagaki, R.; Miyanaga, W.; Tamura, Y.; Ohkata, K. *Chem. Commun.* **2002**, 2096-2097.

73- Pitsinos, E. N.; Cruz, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2245-2248.

74- a) Arenz, C.; Giannis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1440-1442. ; b) Arenz, C.; Giannis, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *1*, 137-140.

75- Arenz, C.; Gartner, M.; Waschołowski, V.; Giannis, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2901-2904.

76- Savle, P. S.; Lamoreaux, M. J.; Berry, J. F.; Grandour, R. D. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 1643-1846.

77- Mehta, G; Modugu, N. R. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3367-3373.

78- Kuwata, K.; Suzuki, M.; Inami, Y.; Hanaya, K.; Sugai, T.; Shoji, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2856-2858.

79- Hoye, T. R.; Tennakoon, M. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1481-1483.

80- Garnier, T. Désaromatisation oxydante asymétrique de phenols: développements méthodologiques et application à la synthèse de la scyphostatine. Université de Bordeaux 1. 2010, n° d'ordre: 4160

81- Wessely, I. F.; Sinwel, F. *Monatsh. Chem.* **1950**, *81*, 1055-1070.

82- Metlesics, W.; Wessely, F. *Monatsh. Chem.* **1957**, *88*, 108-117.

83- Carman, R.; Owsia, S.; Dongen, J. M. A. M. *Aust. J. Chem.* **1987**, *40*, 333-340.

84- Barnes-Seeman, D.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1503-1504.

85- Nicolaou, K. C.; Vassilikogiannakis, G.; Simonsen, K. B.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; Vidali, V. P.; Pitsinos, E. N.; Couladouros, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3071-3079.

86- Magdziak, D.; Rodriguez, A. A.; Van de Water, R. W.; Pettus, T. R. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 285-288.

87- Pouységu, L.; Marguerit, M.; Gagnepain, J.; Lyvinec, G.; Eatherton, A. J.; Quideau, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5211-5214.

88- Lebrasseur, N.; Gagnepain, J.; Ozanne-Beaudenon, A.; Léger, J.-M.; Quideau, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6280-6283.

89- Gagnepain, J.; Castet, F.; Quideau, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1533-1535; *ibid.* **2008**, *47*, 628.

90- Zhu, J.; Germain, A. R.; Porco, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1239-1243.

91- Dong, S.; Zhu, J.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2738-2739.

92- Dohi, T.; Maruyama, A.; Takenage, N.; Senami, K.; Minamitsuji, Y.; Fujioka, H.; Caemmerer, S.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787-3790.

93- Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2175-2177.

94- Quideau, S.; Lyvinec, G.; Marguerit, M.; Bathany, K.; Ozanne-Beaudenon, A.; Buffeteau, T.; Cavagnat, D.; Chénédé, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4605-4609.

95- Boppisetti, J. K.; Birman, V. B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1221-1223.

96- Bosset, C.; Coffinier, R; Peixoto, P. A.; El Assal, M.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M.; Pouységu, L.; Quideau, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9860-9864.

97- Coffinier, R. Nouveaux iodanes chiraux pour des réactions d'oxygénation asymétriques. Université de Bordeaux 1. **2013**, n° d'ordre: 4974.

98- Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307-1315.

99- Lipshutz, B. H.; Pollart, D.; Monforte, J.; Kotsuki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 705-708.

100- Aubert, C.; Gotteland, J.-P.; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4298-4305.

101- Wipf, P.; Kim, Y.; Jahn, H. *Synthesis* **1995**, *12*, 1549-1561.

102- Chassaing, S.; Kumarraja, M.; Pale, P.; Sommer, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3889-3892.

103- Deboves, H. J. C.; Montalbetti, C. A. G. N.; Jackson, R. F. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1876–1884.

104- Morales, G.; Paredes, A.; Sierra, P.; Loyola, L. A. *Molecules* **2008**, *13*, 790-794.

105- Kirk, D. N. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 777-811.

106- Wright, A. E.; Pomponi, S. A.; McConnell, O. J.; Komoto, S.; McCarthy, P. J. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 976-978.

107- El, S. K. A.; Yousaf, M.; Hamann, M. T.; Avery, M. A.; Kelly, M.; Wipf, P. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1547-1553.

108- Kim, S.-G.; Kim, J.; Jung, H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2437-2439.

109- Green, J. C.; Jimémez-Alonso, S.; Brown, E. R.; Pettus, T. R. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5500-5503.

110- Aggarwal, V.; Ball, L. T.; Carobene, S.; Connelly, R. L.; Hesse, M. J.; Partridge, B. M.; Roth, P.; Thomas, S. P.; Webster, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9230-9232.

111- Du, Z.; Li, Y.; Wang, Y.; Ding, L.; Gao, J. *Synthetic Communications* **2010**, 40, 1020-1026.

112- Montiel, L. E.; Zepeda, L. G.; Tamariz, J. *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 1261-1273.

113- Green, J. C.; Pettus, T. R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1603-1608.

114- Brandt, C. W.; Neubauer, L. G. *J. Chem. Soc.* **1939**, 1031.

115- Gonzalez, M. A.; Clark, J.; Connelly, M.; Rivas, F. *BioOrg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5234-5237.

116- Clarkson, C.; Campbell, W. E.; Smith, P. *Planta Med.* **2003**, *69*, 720-724.

117- Koch, A.; Orjala, J.; Mutiso, P. C.; Soejarto, D. D. *Biochem. Syst. Ecol.* **2006**, *34*, 270-272.

118- Tada, M.; Ishimaru, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1412-1417.

119- Gonzalez, M. A.; Pérez-Guaita, D. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9612-9615.

120- Falshaw, C. P.; Franklinos, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 95-100.

Chapitre 3 : Partie expérimentale

I. General Information

Commercially available reagents were used as received unless otherwise noted. All moisture and oxygen sensitive reactions were carried out in flame-dried glassware under N_2 or argon. CH_2Cl_2 and THF were obtained from the solvent purification system MB SPS 800 Solvent Drying Systems. Reactions run at room temperature were performed between 20 and 25 °C. Solvent evaporations were conducted under reduced pressure at temperatures less than 45 °C unless otherwise noted (*e.g.*, volatile compounds). Column chromatography was carried out under positive pressure using 40-63 µm silica gel and the indicated solvents [v/v; used without purification, including petroleum ether (PET, boiling range 40-60 °C)]. Reaction and purification monitorings were conducted by thin layer chromatography (TLC) on Merck 60 F254 silica gel plates, revealed under UV light at a wavelength of 254 nm and then with TLC stain described below.

Reactions at 0°C were run using an ice bath with cold water, reactions conducted at temperature between −20 and 0°C were run in an ice bath mixed with sodium chloride (usually ice/NaCl 5:1) and reactions conducted at temperatures below −30°C were carried out in an acetone bath whose temperature was controlled using a Julabo™ immersion cooler.

II. Analysis Techniques

a) Melting Points

Melting points of recrystallized solids and amorphous powders were measured with a digital melting point apparatus Büchi B-540. Opened capillary tubes were used and melting point values were not corrected.

b) Circular Dichroism (CD)

All CD spectra were recorded on a J-815 dichrographe (Jasco, France). Spectra were acquired between 400 and 180 nm at a concentration of 1 or 3 mM in MeOH (HPLC grade) using a quartz cell with a path lengh of 2 mm (Hellma, Paris, France). Sample temperature was regulated at 20 °C. Data were collected in continuous scan mode with a data pitch of 0.1 nm, a scanning of 100 nm/min, 2 nm bandwith and 2 accumulations per sample.

c) Infrared Spectroscopy (IR)

IR spectra were recorded between 4000 and 400 cm^{-1} on a Bruker IRFT IFS55 (OPUS/IR 3.0.2) spectrometer. All the oily and solid samples were dissolved in dichloromethane or acetone and analyzed as a film formed by solvent evaporation on a zinc–selenium pellet, otherwise noted.

d) Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

^{1}H NMR: Proton NMR spectra were recorded on a Bruker DPX-300 (300 MHz) in the indicated solvent. Chemical shifts are given in ppm (δ) comparatively to the solvent residual signal used as internal reference. Coupling constants (J) are given in Hertz (Hz). The following abbreviations are used to describe the signal multiplicity: s (singlet), bs (broad singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet).

^{13}C NMR: Carbon NMR spectra were recorded in the indicated solvent on a Bruker DPX-300 (75.5 MHz). Chemical shifts are given in ppm (δ) comparatively to the solvent residual signal used as internal reference.

e) Mass Spectrometry (MS)

Low resolution mass spectra (LRMS) were obtained by electrospray ionization (ESIMS). Spectra were recorded on a Thermo Finnigan LCQ Deca XP spectrometer using an ion trap mass with an electrospray source under atmospheric pressure. High resolution mass spectra (HRMS) were recorded by the Centre d'Etude Structurale et d'Analyse des Molécules Organiques (CESAMO) of the University of Bordeaux 1.

f) Specific optical rotation ($[\alpha]_D$)

Specific optical rotations were measured by a digital polarimeter KRUSS P3001. The sodium D line (λ= 589 nm) was used as a light source. The samples were measured using a 1.0 mL cell (l = 0.5 dm). The values of $[\alpha]_D$ were expressed in degrees. Temperature, concentration and solvent are indicated for each measurement.

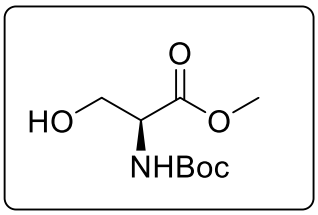
g) Chiral HPLC

Preparative HPLC separations were performed using a Chiralcel column (250x20 mm) on a Varian system equipped with ProStar 215 pumps and a ProStar 320 UV-visible detector. Analytical HPLC were performed using Chiralcel AS-H and OJ-H columns (250x4.6 mm) on a Thermo system equipped with P1500 pumps and a UV 6000LP diode array detector. In each case, solvents were HPLC grade *n*-hexane and *iso*propanol.

h) X-ray diffraction

The data were collected at 293 K with a Bruker Enraf Nonius Kappa CCD diffractometer using the MoKα radiation and a graphite monochromator. The full sphere data collection was performed using φ scans and ω scans with an exposure time of 60 s per degree. The unit cell determination, data reduction and collect were performed using the supergui/EvalCCD program suite on the full set of data. The program PLATON was used for analysis and drawing figures.

160 ***tert*-Butyl (*S*)-1-hydroxy-3-methoxypropan-2-ylcarbamate**



- CAS: [2766-43-0]
- MM: 219.23 g/mol
- Exact Mass: 219.11 g/mol
- Formula: $C_9H_{17}NO_5$
- Aspect: colorless oil

To a stirred suspension of L-serine methyl ester hydrochloride **159** (7.31 g, 47 mmol, 1 equiv.) in dry THF (80 mL) was added Et_3N (12.7 mL, 94 mmol, 2 equiv.) and the resulting mixture was cooled to 0 °C. Boc_2O (10.45 g, 47.9 mmol, 1.02 equiv.) in solution in dry THF (40 mL) was then added dropwise. After 15 min, the cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature [TLC monitoring, CH_2Cl_2/MeOH (9:1)]. Solvent was removed and the residue was partitioned with Et_2O (200 mL) and saturated aqueous $NaHCO_3$ (220 mL). The aqueous layer was then extracted with Et_2O (2×100 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to give **160** (10.3 g, quantitative), which was used without further purification.

R_f = 0.25 (PET/acetone, 4:1)

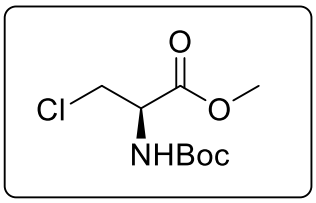
IR (Neat) ν_{max} 3404, 2979, 1746, 1715, 1514 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.45 (s, 9H), 2.37 (bs, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.87-4.00 (m, 2H), 3.38 (bs, 1H), 5.44 (m, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 171.4, 155.7, 80.0, 62.8, 55.5, 52.3, 28.1

ESIMS *m/z* (rel intensity): 242 $[MNa]^+$ (10), 186 (88), 142 (100)

161 ***tert*-Butyl (*R*)-1-chloro-3-methoxypropan-2-ylcarbamate**



- CAS: [651035-84-6]
- MM: 237.68 g/mol
- Exact Mass: 237.08 g/mol
- Formula: $C_9H_{16}ClNO_4$
- Aspect: white solid

A solution of triphenylphosphine (11.07 g, 42.24 mmol, 1.1 equiv.) and hexachloroethane (10 g, 42.24 mmol, 1.1 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (30 mL) was added in one portion to a solution of **160** (8.41 g, 38.4 mmol, 1 equiv.) in dry dichloromethane (90 mL). The reaction was stirred at room temperature for 1 h, then quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$ (60 mL). The organic phase was separated and washed with brine (80 mL), dried over $MgSO_4$, evaporated and triturated with Et_2O (25 mL). After filtration and evaporation, the resulting residue was purified on silica gel, eluting with petroleum ether/acetone (9:1), to give **161** (6.5 g, 70%).

R_f = 0.29 (PET/acetone, 9:1)

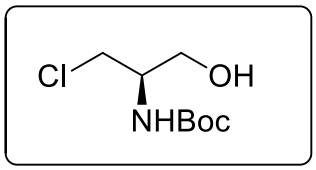
IR (Neat) ν_{max} 3367, 2979, 1754, 1715 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.46 (s, 9H), 3.81 (s, 3H), 3.84 (dd, *J* = 3.2, 11.3 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 3.2, 11.3 Hz, 1H), 4.70-4.72 (m, 1H), 5.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 169.5, 154.9, 80.4, 54.4, 52.8, 45.4, 28.2

ESIMS *m/z* (rel intensity): 260 $[MNa]^+$ (22), 204 (100)

162 ***tert*-Butyl (*R*)-3-chloro-1-hydroxypropan-2-ylcarbamate**



- CAS: [651035-90-4]
- MM: 209.67 g/mol
- Exact Mass: 209.08 g/mol
- Formula: $C_8H_{16}ClNO_3$
- Aspect: white solid

Lithium borohydride (2 M in THF, 10.3 mL, 20.51 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise to an ice-cold stirred solution of **161** (3.25 g, 13.67 mmol, 1 equiv.) in dry THF (130 mL). The reaction was stirred overnight at room temperature [TLC monitoring petroleum ether/EtOAc (3:2)] then quenched with saturated aqueous NH_4Cl (80 mL). The organic layer was then separated and evaporated. The resulting residue was diluted with Et_2O (60 mL). The aqueous layer was further extracted with Et_2O (2×60 mL). The combined organics were washed with brine (50 mL), dried over $MgSO_4$ and evaporated to give a gummy residue, which was purified on silica gel, eluting with PET/acetone (4:1), to afford the alcohol **162** (2.31 g, 80 %).

R_f = 0.15 (PET/acetone, 9:1)

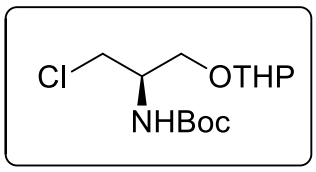
IR (Neat) ν_{max} 3420, 2978, 1695 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.45 (s, 9H), 3.12 (bs, 1H), 3.64-3.93 (m, 5H), 4.99 (s, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 155.7, 80.2, 61.5, 52.5, 44.0, 28.3

ESIMS *m/z* (rel intensity): 232 $[MNa]^+$ (26), 196 (31), 176 (100)

158 ***tert*-Butyl (*R*)-1-chloro-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)propan-2-ylcarbamate**



- CAS: [651036-01-0]
- MM: 293.79 g/mol
- Exact Mass: 293.14 g/mol
- Formula: $C_{13}H_{24}ClNO_4$
- Aspect: white solid

To an ice-cold solution of **162** (2.31 g, 11 mmol, 1 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (80 mL) was added 3,4-dihydro- 2*H*-pyran (1.2 mL, 13.2 mmol, 1.2 equiv.) followed by camphorsulfonic acid (128 mg, 0.55 mmol, 0.05 equiv.). After stirring at room temperature overnight, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$ (80 mL) and extracted with Et_2O (3×60 mL). The combined organic phases were washed with brine, and dried over $MgSO_4$. The solution was concentrated and the residue was chromatographed, eluting with cyclohexane/acetone (97:3), to afford **158** as a **1:1 diastereomeric mixture** (3.01 g, 92%).

R_f = 0.33 (PET/acetone, 9:1)

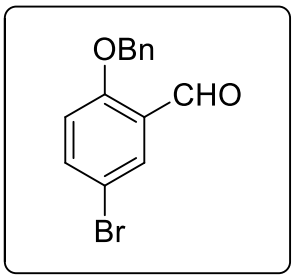
IR (Neat) ν_{max} 3340, 2941, 1715 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.39-1.89 (m, 15H), 3.38-4.15 (m, 7H), 4.55-4.67 (m, 1H), 4.86-5.19 (m, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 154.9, 99.2, 98.4, 79.4, 65.7, 65.4, 62.3, 61.6, 50.8, 50.7, 43.9, 43.7, 30.2, 30.1, 28.1, 26.6, 25.1, 19.3, 18.9

ESIMS *m/z* (rel intensity): 316 $[MNa]^+$ (2), 280 (31), 260 (100)

164 **2-Benzyloxy-5-bromobenzaldehyde**



- CAS: [121124-94-5]
- MM: 291.14 g/mol
- Exact Mass: 289.99 g/mol
- Formula: $C_{14}H_{11}BrO_2$
- Aspect: pale yellow solid

To a stirred solution of 5-bromo-salicylaldehyde **163** (5 g, 24.9 mmol, 1 équiv.) in dry DMF (40 mL) were added K_2CO_3 (4.1 g, 29.9 mmol, 1.20 equiv.), NaI (0.75 g, 5 mmol, 0.20 equiv.) and benzyl bromide (3.1 mL, 26.1 mmol, 1.05 equiv.), and the mixture was heated at 40 °C under a nitrogen atmosphere for 3 h. The solution was diluted with water (15 mL), treated with ice-cold 1 M HCl aqueous solutions until pH 7, and extracted with EtOAc (3×60 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 times) and dried over $MgSO_4$. After filtration, evaporation of the solvent furnished a brown solid, which was purified by column chromatography, eluting with PET/acetone (95:5), to furnish **164** (7.18 g, 99%).

R_f = 0.34 (PET/acetone, 9:1)

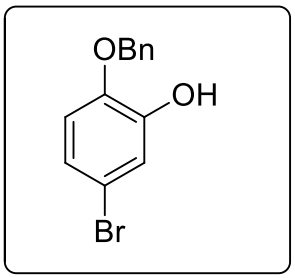
IR (Neat) ν_{max} 1685 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 5.02 (s, 2H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 5H), 7.43 (dd, J = 2.6, 8.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 10.32 (s, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 188.1, 159.9, 138.3, 135.7, 130.9, 128.9, 128.6, 127.5, 126.5, 115.3, 113.9, 70.9

ESIMS *m/z* (rel intensity): 313 $[MNa]^+$ (10), 293 (13), 291 (19)

165 **2-Benzyloxy-5-bromophenol**



- CAS: [153241-03-3]
- MM: 279.13 g/mol
- Exact Mass: 277.99 g/mol
- Formula: $C_{13}H_{11}BrO_2$
- Aspect: pale yellow oil

A stirred ice-cold solution of the aldehyde **164** (2 g, 6.87 mmol, 1.00 equiv.) in CH_2Cl_2 (40 mL) was slowly treated with *m*-CPBA (1.45 g, 8.40 mmol, 1.10 equiv.). After 30 min, the mixture was allowed to warm to room temperature, and was stirred under a nitrogen atmosphere overnight. It was then diluted with CH_2Cl_2 (30 mL), washed with ice-cold 3 M NaOH aqueous solution until aqueous phase clear, further washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to furnish the corresponding phenyl formate, which was used without further purification. To a stirred ice-cold solution of this material (1.97 g, 6.85 mmol, 1.00 equiv.) in dry THF (25 mL) was added dropwise DIBAL-H (1.5 M in toluene, 6.9 mL, 1.50 equiv.) *via* syringe. After stirring for 1 h at 0 °C, the mixture was diluted with water (15 mL), neutralized with a few drops of concentrated HCl, extracted with EtOAc (3×60 mL), washed with brine (25 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The resulting solid residue was purified by column chromatography, eluting with cyclohexane/acetone (9:1), to afford phenol **165** (1.89 g, 98%).

R_f = 0.33 (PET/acetone, 4:1)

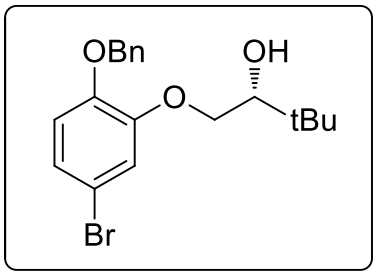
IR (Neat) ν_{max} 3508 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 5.08 (s, 2H), 5.86 (bs, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26-7.44 (m, 5H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 146.6, 144.9, 135.7, 128.7, 128.4, 127.7, 122.7, 117.9, 113.5, 113.3, 71.1

ESIMS *m/z* (rel intensity): 278 $[M]^+$ (36), 199 (27), 189 (5)

167 **(*R*)-(–)-1-[2-Benzyloxy-5-bromophenoxy]-3,3-dimethylbutan-2-ol**



- CAS: [1038436-37-1]
- MM: 379.29 g/mol
- Exact Mass: 378.08 g/mol
- Formula: $C_{19}H_{23}BrO_3$
- Aspect: colorless oil

To a stirred solution of phenol **165** (1.92 g, 6.87 mmol, 1.0 equiv.) in dry DMF (25 mL) was added K_2CO_3 (1.05 g, 7.56 mmol, 1.1 equiv.) and, after 10 min, enantiopure 3,3-dimethyl-1,2-epoxybutane **166** (1.68 mL, 13.74 mmol, 2.0 equiv.). The mixture was then heated at 105 °C until TLC monitoring [cyclohexane / Et_2O (4:2)] indicated complete consumption of the starting material (25 h). The reaction mixture was diluted with water (6 mL), treated dropwise with a 1 M HCl aqueous solution until pH acidic, and extracted with ethyl acetate (3×45 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The resulting oily residue was purified by column chromatography, eluting with cyclohexane/Et_2O (85:15), to give the chiral alcohol **167** (2.01 g, 81%).

$[\alpha]_D^{25}$: − 51.8 (*c* = 1.53, $CHCl_3$) {lit.[24] $[\alpha]^{25}_D$: − 51.8 (*c* = 1.05, $CHCl_3$)}

R_f = 0.41 (PET/acetone, 4:1)

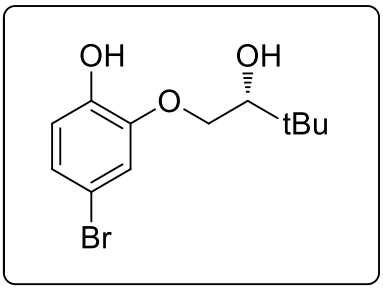
IR (Neat) ν_{max} 3505 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.98 (s, 9H), 2.32 (bs, 1H), 3.67 (dd, *J* = 2.1, 8.9 Hz, 1H), 3.85 (bt, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 2.2, 9.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.31-7.41 (m, 5H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 149.6, 148.2, 136.5, 128.6, 128.1, 127.3, 124.4, 118.3, 115.5, 113.2, 76.8, 71.7, 71.2, 33.4, 26.0

ESIMS *m/z* (rel intensity): 380 $[MH]^+$ (77), 378 (17), 91 (100)

(*R*)-103 **(*R*)-(+)-2-(2-Hydroxy-3,3-dimethylbutoxy)-4-bromophenol**



- CAS: [943226-24-2]
- MM: 289.17 g/mol
- Exact Mass: 288.04 g/mol
- Formula: $C_{12}H_{17}BrO_3$
- Aspect: white solid

Debenzylation of **167** (1.74 g, 4.59 mmol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (25 mL) was carried out under H_2 atmosphere overnight at room temperature in the presence of Adam's catalyst (PtO_2, 156 mg, 0.69 mmol, 0.15 equiv.). The reaction mixture was filtered through Celite, and the solid was washed with EtOAc. Evaporation of the combined filtrates and washings afforded a brown oil, which was purified by column chromatography, eluting with cyclohexane/acetone (9:1), to give the chiral phenolic alcohol (*R*)-**103** (1.32 g, quantitative).

$[\alpha]_D^{25}$: + 37.7 (*c* = 1.53, $CHCl_3$) {lit.[24] $[\alpha]^{25}_D$ + 37.7 (*c* = 1.53, $CHCl_3$)}

R_f = 0.35 (PET/acetone, 4:1)

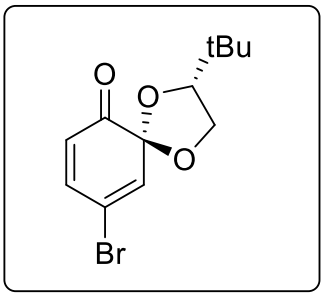
IR (Neat) ν_{max} 3425 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.00 (s, 9H), 2.44 (bs, 1H), 3.70-3.73 (m, 1H), 3.86 (bt, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 1.09, 10.0 Hz, 1H), 6.72 (bs, 1 H), 6.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 146.8, 146.2, 125.5, 117.8, 116.8, 111.2, 77.9, 72.0, 33.8, 25.9

ESIMS *m/z* (rel intensity): 313 $[MNa]^+$ (13), 311 (10), 290 (100)

(*R*,*R*)-104 **2-(*R*)-*tert*-Butyl-9-bromo-1,4-dioxaspiro[4.(5*R*)]deca-7,9-dien-6-one**



- CAS: [1038436-93-9]
- MM: 289.17 g/mol
- Exact Mass: 288.04 g/mol
- Formula: $C_{12}H_{15}BrO_3$
- Aspect: yellow oil

A stirred solution of phenol (*R*)-**103** (500 mg, 1.73 mmol, 1.00 equiv.) in CF_3CH_2OH (20 mL) was cooled at -35 °C and was treated dropwise, over 5 min, with a solution of DIB (568 mg, 1.76, 1.02 equiv.) in a minimum of solvent CF_3CH_2OH (1 mL). The reaction mixture immediately became pale yellow, and then slowly changed to yellow-orange. The mixture was monitoring by TLC [PET/acetone (4:1)] until complete consumption of the starting material. Powdered $NaHCO_3$ (363 mg, 4.33 mmol, 2.50 equiv.) was added in one portion to the reaction mixture, which was kept under stirring at -35 °C for 15 min. After filtration and washing with Et_2O, the solvent was removed *in vacuo*. The resulting oily residue was purified by column chromatography, eluting with PET/acetone (11:1), to give the corresponding chiral *ortho*quinone monoketal (*R*,*R*)-**104** (223 mg, 45%).

R_f = 0.80 (PET/acetone, 4:1)

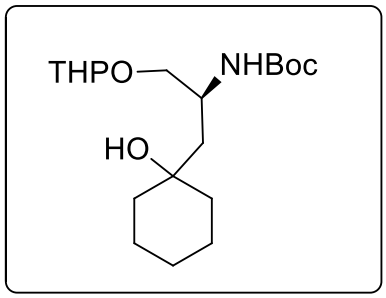
IR (Neat) ν_{max} 1687 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.97 (s, 9H), 3.91 (bt, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.31 (bt, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.39 (bt, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 2.3, 10.2 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 196.9, 143.9, 136.9, 126.1, 120.8, 98.9, 85.7, 67.5, 33.4, 25.7

CIMS *m/z* (rel intensity): 306 $[MNH_4]^+$ (41), 304 (18), 289 (54)

168 ***tert*-Butyl (*S*)-1-(1-hydroxycyclohexyl)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy) propan-2-ylcarbamate**



- CAS: [651036-17-8]
- MM: 357.48 g/mol
- Exact Mass: 357.25g/mol
- Formula: $C_{19}H_{35}NO_5$
- Aspect: colorless oil

*n*BuLi (0.23 mL, 0.41 mmol, 1.8 M in hexanes, 1.1 equiv.) was added dropwise to a stirred solution of chloride **158** (110 mg, 0.37 mmol, 1 equiv.) in dry THF (5 mL) at -78 °C under an atmosphere of argon. Stirring was continued for 15 min, followed by the dropwise addition of LiNp (2.2 mL, 1.1 mmol, 0.5 M in THF, 3 equiv.) over 5 min. The dark solution was stirred at - 78 °C for 2 h. After which time, cyclohexanone (116 µL, 1.1 mmol) was added dropwise to the solution causing discolouration. The reaction mixture was kept cold (*ca*. -78°C to -40°C) overnight then quenched with saturated solution NH_4Cl (1 mL) and allowed to warm to room temperature. The reaction was diluted with EtOAc (20 mL) and saturated aqueous NH_4Cl (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2×15 mL). The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to give a crude product, which was purified by flash chromatography, eluting with PET/EtOAc (7:3) to give **168** (80 mg, 69%).

R_f = 0.32 (PET/EtOAc, 7:3)

IR (Neat) ν_{max} 3456, 1744 cm^{-1}

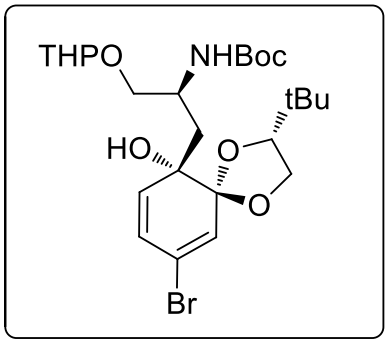
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.31 (m, 27H), 3.06 (bs, 1H), 3.38-3.51 (m, 2H), 3.69 (dt, *J* = 4.2, 9.8 Hz, 1H), 3.76-4.4 (m, 2H), 4.52-4.56 (m, 1H), 5.01-5.18 (m, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 156.1, 99.7, 98.9, 79.6, 79.5, 71.6, 71.0, 70.3, 70.2, 62.8, 62.4, 46.8, 46.6, 44.5, 44.4, 38.2, 38.1, 37.9, 37.8, 30.6, 30.4, 28.4, 26.8, 25.8, 22.2, 19.8, 19.4

ESIMS *m/z* (rel intensity): 380 $[MNa]^+$ (100), 273 (35)

156

***tert*-Butyl [2-[(6*S*)-(9-Bromo-(2*R*)-tert-butyl-6-hydroxy-1,4-dioxaspiro[4.(5*R*)]deca-7,9-dienyl)]-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)methyl)-ethyl]-carbamate**



- CAS: New compound
- MM: 546.49 g/mol
- Exact Mass: 545.20 g/mol
- Formula: $C_{25}H_{40}BrNO_7$
- Aspect: colorless oil

*n*BuLi (0.16 mL, 0.25 mmol, 1.6 M in hexanes, 1.1 equiv.) was added dropwise to a stirred solution of chloride **158** (68 mg, 0.23 mmol, 1 equiv.) in dry THF (5 mL) at -78 °C under an atmosphere of argon. Stirring was continued for 15 min, followed by the dropwise addition of LiNp (1.4 mL, 0.69 mmol, 0.5 M in THF, 3 equiv.) over 5 min. The dark solution was stirred at - 78 °C for 2 h. Subsequently (*R*,*R*)-**104** (160 mg, 0.56 mmol, 2.4 equiv.) was added dropwise to the solution causing decolorisation. The reaction mixture was kept cold (*ca*. -78°C to -40°C) overnight then quenched with saturated solution NH_4Cl (1 mL) and allowed to warm to room temperature. The reaction was diluted with EtOAc (20 mL) and saturated aqueous NH_4Cl (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2×15 mL). The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to give a crude product which was purified by flash chromatography, eluting with PET/acetone (95:5) to give **156** (42 mg, 33%).

R_f = 0.32 (PET/acetone, 9:1)

IR (Neat) ν_{max} 3508, 3388, 1714, 1174, 763 cm^{-1}

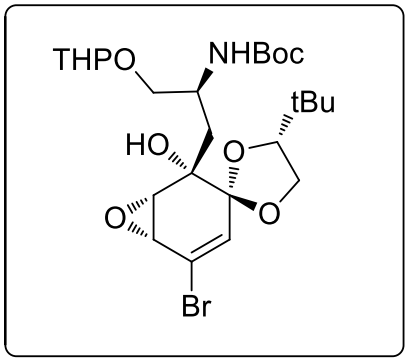
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.88 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.48-1.94 (m, 8H), 3.41 (dd, *J* = 4.0, 9.8 Hz, 1H), 3.46-3.51 (m, 1H), 3.65 (dd, *J* = 5.3, 10.0 Hz, 1H), 3.70-3.89 (m, 4H), 4.09 (dd, *J* = 6.2, 7.9 Hz, 1H), 4.55-4.68 (m, 1H), 5.21 (bs, 1H), 5.88 (dd, *J* = 1.7, 10.2 Hz, 1H), 5.95-6.04 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 155.8, 138.0, 129.5, 126.5, 119.7, 110.6, 99.2, 85.7, 79.3, 76.2, 70.7, 66.4, 62.4, 47.9, 32.8, 30.5, 30.1, 28.4, 26.9, 25.4, 19.5

ESIMS *m/z* (rel intensity): 1117 (60), 1115 (100), 1113 $[2MNa]^+$ (40), 570 (75), 568 (70), 490 (15)

HRMS (ESI-TOF): calculated for $C_{25}H_{40}BrNO_7Na$: 568.1886, and found: 568.1879

155 ***tert*-Butyl [2-[(6*S*)-(9-Bromo-(2*R*)-tert-butyl-(7*S*,8*R*)-epoxy-6-hydroxy-1,4-dioxaspiro[4.(5*R*)]deca-7,9-dienyl)]-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)methyl)-ethyl] carbamate**



- CAS: New compound
- MM: 562.49 g/mol
- Exact Mass: 561.19 g/mol
- Formula: $C_{25}H_{40}BrNO_8$
- Aspect: colorless oil

To a stirred solution of **156** (45 mg, 82 µmol, 1.00 equiv.) in $CHCl_3$ (3 mL) was added K_2CO_3 (100 mg, 0.72 mmol, 8.8 équiv.) and *m*-CPBA (100 mg, 0.58 mmol, 7 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 days until total consumption of the starting material [TLC monitoring, petroleum ether/acetone (4:1)]. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting white solid was submitted to column chromatography, eluting with cyclohexane/acetone (95:5), to give **155** (19 mg, 41%).

R_f = 0.29 (PET/acetone, 9:1)

IR (Neat) ν_{max} 3520, 3390, 1711, 1172, 734 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.90 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.44-2.01 (m, 8H), 3.13 (bs, 1H), 3.39 (dd, *J* = 5.1, 9.8 Hz, 1H), 3.49-3.55 (m, 1H), 3.60-3.66 (m, 3H), 3.74 (dd, *J* = 4.1, 8.9 Hz, 1H), 3.79-3.86 (m, 2H), 4.00-4.05 (m, 2H), 4.06 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.04 (bs, 1H), 6.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H)

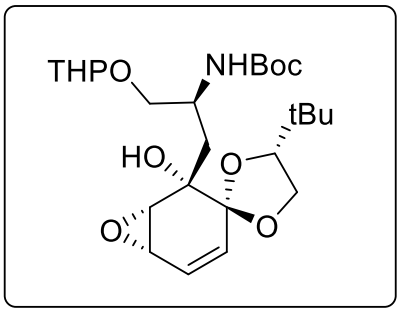
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 155.5, 133.3, 121.9, 107.3, 98.9, 86.7, 86.5, 75.7, 70.6, 65.8, 62.1, 58.2, 55.7, 46.7, 32.6, 31.2, 30.4, 29.7, 28.4, 25.5, 19.3

ESIMS *m/z* (rel intensity): 1149 (49), 1147 (100), 1145 $[2MNa]^+$ (47), 586 (51), 584 (48)

HRMS (ESI-TOF): calculated for $C_{25}H_{40}BrNO_8Na$: 584.1835, and found: 584.1817

154

***tert*-Butyl [2-[(6*S*)-(2*R*)-tert-butyl-(7*S*,8*R*)-epoxy-6-hydroxy-1,4-dioxaspiro[4.(5*R*)]deca-7,9-dienyl)]-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)methyl)-ethyl]-carbamate**



- CAS: New compound
- MM: 483.59 g/mol
- Exact Mass: 483.28 g/mol
- Formula: $C_{25}H_{41}NO_8$
- Aspect: colorless oil

Tributytin hydride (29 mg, 0.099 mmol, 1,5 equiv.) in dry THF (3 mL) was added dropwise over 2 hours to a solution of **155** (37 mg, 0,066 mmol, 1,00 equiv.) in dry THF (3 mL) containing catalytic AIBN (1 M in THF, 10 µL, 0,1 equiv.) under reflux under an atmosphere of nitrogen. After the reaction was complete (typically stirring for 3 hours under reflux), the solution was allowed to cool, diluted with Et_2O (4 mL). Powdered SiO_2 (80 mg) was added in one portion to the reaction mixture, which was kept under stirring for 30 min. After filtration and washing with Et_2O, the solvent was removed *in vacuo*, to give **154** (35 mg, 90%).

R_f = 0.36 (PET/acetone, 9:1)

IR (Neat) ν_{max} 3515, 3400, 1707, 1174 cm^{-1}

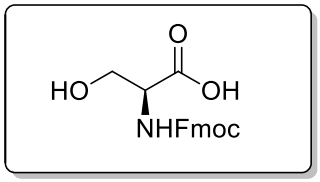
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.91 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.45-2.02 (m, 8H), 2.52 (m, 1H), 2.97 (bs, 1H), 3.27-3.50 (m, 1 H), 3.42-3.56 (m, 2H), 3.69-3.92 (m, 3H), 3.99-4.20 (m, 3H), 4.49-4.66 (m, 2H), 5.70 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.84-5.99 (m, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 154.7, 130.8, 127.3, 107.1, 98.9, 86.5, 80.3, 73.9, 73.0, 69.8, 66.0, 62.1, 53.9, 50.6, 34.3, 33.9, 32.7, 30.5, 28.3, 25.5, 19.4

ESIMS *m/z* (rel intensity): 990 $[2MNa]^+$ (57), 988 (15), 986 (100)

HRMS (ESI-TOF): calculated for $C_{25}H_{41}NO_8Na$: 506.2730, and found: 506.2746

Fmoc-ser-OH **(*S*)-2-[(9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)]-3-hydroxypropanoic acid**



- CAS: [732724-45-5]
- MM: 327.33 g/mol
- Exact Mass: 327.11 g/mol
- Formula: $C_{18}H_{17}NO_5$
- Aspect: white powder

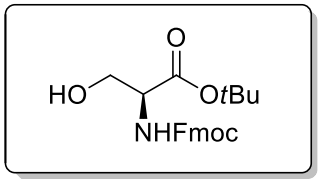
To an ice-cold solution of Fmoc-OSu (7.50 g, 22.23 mmol, 1.05 eq) in dioxane/H_2O (2:1, 52 mL:26 mL) was added dropwise an aqueous solution of **(L)-serine** (2.24 g, 21.17 mmol, 1 eq.) and Na_2CO_3 (2.47 g, 23.29 mmol, 1.1 eq.). After stirring at room temperature for 2 days, the reaction mixture was quenched with a 1 M HCl aqueous solution (40 mL) and extracted with EtOAc (3 x 60 mL). The combined organic layers were then treated with saturated aqueous $NaHCO_3$ (3 x 50 mL) and these basic aqueous phases were reacidified using a 6 M HCl aqueous solution until pH = 1. The resulting aqueous phases were then extracted with CH_2Cl_2 (3x80 mL). The combined CH_2Cl_2 layers were then washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The resulting crude residue was finally purified by precipitation in Et_2O/hexane (1:1) to give **Fmoc-ser-OH** (6.85 g, 99%).

R_f = 0.15 (CH_2Cl_2/MeOH, 9:1)

^{1}H NMR (acetone-d_6, 300 MHz): δ 3.95 (ddd, J = 4.3, 11.1, 23.7 Hz, 3H), 4.49-4.15 (m, 5H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 1.2, 7.5 Hz, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 2H), 7.74 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 2H)

^{13}C NMR (acetone-d_6, 75 MHz): δ 206.7, 172.4, 157.1, 145.0, 144.9, 142.0, 128.5 (2C), 127.9 (2C), 126.2, 126.1, 120.7 (2C), 67.4, 63.0, 57.2, 47.9

Fmoc-ser(*t*Bu)-OH **(*S*)-*tert*-Butyl 2-[(9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)]-3-hydroxypropanoate**



- CAS: [110797-35-8]
- MM: 383.44 g/mol
- Exact Mass: 383.17 g/mol
- Formula: $C_{22}H_{25}NO_5$
- Aspect: white powder

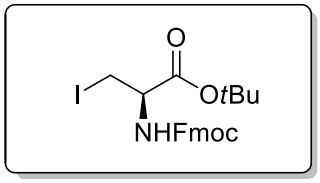
To a solution of DCC (14.25 g, 69.06 mmol, 3.3 eq.) in anhydrous *t*BuOH (8.4 mL, 87.91 mmol, 4.2 eq.) was added CuCl (145 mg, 1.47 mmol, 0.07 eq.). Stirring at room temperature was maintained for 3 days after, which time a solution of **Fmoc-ser-OH** (6.85 g, 20.93 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added. After stirring at room temperature for 2 h, the reaction mixture was filtrered and the precipitate was washed with Et_2O (3x20 mL). The filtrate was then diluted with EtOAc (100 mL), washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (40 mL), brine (40 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. Purification by flash chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (70:30), afforded **Fmoc-ser(*t*Bu)-OH** (4.20 g, 52%).

R_f = 0.31 (cyclohexane/EtOAc, 7:3)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.49 (s, 9H), 3.93 (s, 2H), 4.21 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.51 – 4.28 (m, 3H), 5.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.4 Hz, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 169.5, 156.3, 143.8, 143.7, 141.23, 141.20, 127.6 (2C), 127.01, 126.99, 125.03 (2C), 119.91, 119.89, 82.7, 67.1, 63.5, 47.1, 33.7, 27.9 (3C)

172 **(*R*)-*tert*-Butyl 2-[(9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)]-3-iodopropanoate**



- CAS: [282734-33-2]
- MM: 493.33 g/mol
- Exact Mass: 493.08 g/mol
- Formula: $C_{22}H_{24}INO_4$
- Aspect: white powder

To a solution of **Fmoc-ser(*t*Bu)-OH** (3.41 g, 8.89 mmol, 1 eq.) in dry DMF (18 mL) was added methyltriphenoxyphosphonium iodide (4.42 g, 9.78 mmol, 1.1 eq.). The resulting reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature before it was quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$ (30 mL) and extracted with EtOAc (3x50 mL). The combined organic layers were treated with $Na_2S_2O_3$ until complete discoloration of the solution, washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. Purification by flash chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (95:5) gave **172** (3.38 g, 77%).

m.p.: 80 °C (litt.[103] 78-81 °C)

$[\alpha]_D^{25}$: +15.0 (*c* = 1.05, $CHCl_3$) {lit.[103] $[\alpha]^{25}_D$ +16.3 (*c* = 1.05, $CHCl_3$)}

R_f = 0.28 (cyclohexane/EtOAc, 9:1)

IR (Neat) ν_{max} 2978, 1722, 1505, 1155, 740 cm^{-1}

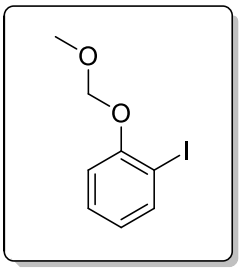
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.54 (s, 9H), 3.68 – 3.54 (m, 2H), 4.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.50 – 4.31 (m, 3H), 5.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 168.1, 155.3, 143.7, 143.6, 141.2, 127.7 (2C), 127.0 (2C), 125.1 (2C), 119.9 (2C), 83.5, 67.2, 54.0, 47.0, 27.9 (3C), 8.4

ESIMS *m/z* (rel intensity): 518 (5), 517 (20), 516 $[MNa]^+$ (81)

HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{22}H_{24}INO_4Na$: 516.0642, and found: 516.0648

171 **1-iodo-2-(methoxymethoxy)benzene**



- CAS: [80778-47-8]
- MM: 264.06 g/mol
- Exact Mass: 263.96 g/mol
- Formula: $C_8H_9IO_2$
- Aspect: colorless oil

To an ice-cold solution of 2-iodophenol (4.36 g, 19.82 mmol, 1 eq.) in dry THF (100 mL) was added NaH (60%, 1.19 g, 29.73 mmol, 1.5 eq.). After stirring at 0°C for 5 minutes, a solution of MOM-Cl (2M in toluene, 12.9 mL, 25.76 mmol, 1.3 eq.) was added. The resulting reaction mixture was stirred at 0°C for 1 h after which time it was quenched with a saturated aqueous $NaHCO_3$ (60 mL) at 0°C and extracted with EtOAc (3x80 mL). The combined organic layers were then washed with brine (40 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. Purification by flash chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (90:10), furnished **171** (5.14 g, 99%).

R_f = 0.24 (cyclohexane/EtOAc, 9:1)

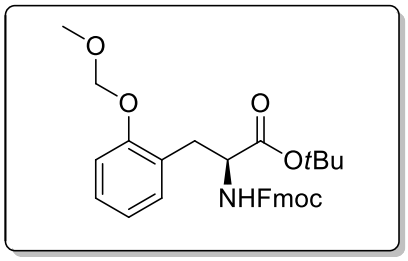
IR (Neat) ν_{max} 1583, 1569, 1271, 1119 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 3.50 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.74 (td, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 1.3, 8.3 Hz, 1H), 7.34 – 7.18 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 156.0, 139.4, 129.4, 123.6, 114.9, 94.9, 87.2, 56.4

ESIMS *m/z* (rel intensity): 287 $[MNa]^+$, 286 (100), 285 (34)

173 **(*S*)-(+)-*tert*-Butyl 2-[(9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-(2-(methoxymethoxy) phenyl)]propanoate**



- CAS: new compound
- MM: 503.59 g/mol
- Exact Mass: 503.23 g/mol
- Formula: $C_{30}H_{33}NO_6$
- Aspect: orange foam

To a suspension of Zn (736 mg, powder, 11.25 mmol, 3 eq.) in dry DMF (2 mL) was added TMSCl (237 µL, 1.88 mmol, 0.5 eq.) at room temperature. After stirring for 30 minutes, a solution of **172** (1.85 g, 3.75 mmol, 1 eq.) in dry DMF (9 mL) was added dropwise at room temperature. The reaction mixture was stirred for 15 minutes (consumption of the starting iodocompound) after which time **171** (1,19 g, 4.88 mmol, 1.3 eq.), P(*o*-tol)$_3$ (1.49 g, 4.88 mmol, 1.3 eq.) and $Pd_2(dba)_3$ (240 mg, 0.263 mmol, 0.07 eq.) were added successively. The mixture was then heated at 50°C for 2 h, before it was cooled down to room temperature, diluted with EtOAc (60 mL) and quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$ (50 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x40 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. Purification by flash chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (85:15), gave **173** (1.57 g, 83%).

m.p.: 49 °C

$[\alpha]_D^{25}$: +32.5 (*c* = 0.40, $CHCl_3$)

R_f = 0.30 (cyclohexane/EtOAc, 9:1)

IR (Neat) ν_{max} 2922, 1726, 1494, 1155 cm^{-1}

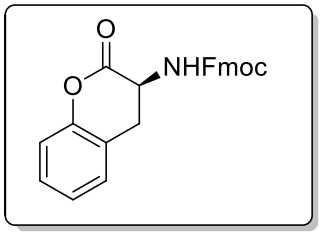
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.42 (s, 9H), 3.12 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 4.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.60 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.30 – 5.15 (m, 2H), 5.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.19 (dt, *J* = 7.9, 16.9 Hz, 3H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 171.2, 155.7, 155.5, 143.8 (2C), 141.2, 131.2 (2C), 128.4, 127.5 (2C), 126.9 (2C), 125.6, 125.0 (2C), 121.7, 119.8 (2C), 114.0, 94.6, 81.7, 66.7, 56.1, 54.9, 47.0, 33.4, 27.8 (3C).

ESIMS *m/z* (rel intensity): 528 (30), 526 $[MNa]^+$ (100), 504 (47)

HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{30}H_{34}NO_6$: 504.2381, and found: 504.2391

174 **(*S*)-(+)-(9*H*-fluoren-9-yl)methyl (2-oxochroman-3-yl)carbamate**



- CAS: new compound
- MM: 385.41 g/mol
- Exact Mass: 385.13 g/mol
- Formula: $C_{24}H_{19}NO_4$
- Aspect: white solid

To a solution of **173** (100 mg, 0.199 mmol, 1 eq.) was added Et_3SiH (95 µL, 0.596 mmol, 3 eq.) and TFA (307 µL, 3.98 mmol, 20 eq.). The solution was stirred at room temperature overnight after which time it was quenched with 1 M HCl aqueous solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. Purification by flash chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (85:15), gave **174** (71 mg, 92%).

m.p.: 164 °C

$[\alpha]_D^{25}$: +37.8 (*c* = 0.45, $CHCl_3$)

R_f = 0.28 (cyclohexane/EtOAc, 9:1)

IR (Neat) ν_{max} 1777, 1721, 1536, 1313, 1226 cm^{-1}

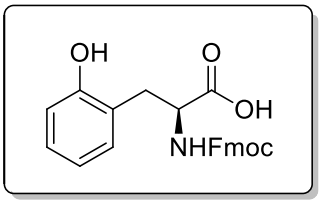
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 2.98 (t, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 6.7, 15.1 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.69 – 4.51 (m, 1H), 5.81 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.03 (m, 6H), 7.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 168.2, 155.7, 150.8, 143.7, 143.6, 141.3 (2C), 128.9, 128.6, 127.8 (2C), 127.1 (2C), 125.0 (2C), 121.2, 120.0 (2C), 116.7 (2C), 67.3, 49.7, 47.1, 30.8.

ESIMS *m/z* (rel intensity): 418 (55), 409 (25), 408 $[MNa]^+$ (100)

HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{24}H_{19}NO_4Na$: 408.1206, and found: 408.1218

175 **(*S*)-2-[(9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-(2-hydroxyphenyl)]propanoic acid**



- CAS: new compound
- MM: 403.43 g/mol
- Exact Mass: 403.14 g/mol
- Formula: $C_{24}H_{21}NO_5$
- Aspect: white solid

To a solution of lactone **174** (23 mg, 0.060 mmol, 1 eq.) in dry THF (2.6 mL) was added 1 M NaOH aqueous solution (0.7 mL, 0.066 mmol, 1.1 eq.). The solution was stirred 30 min at room temperature before it was quenched with 5% citric acid aqueous solution (10 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3x10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent furnishes **175** (24 mg, quantitative) as a white solid which was used without further purification.

m.p.: 120 °C

$[\alpha]_D^{25}$: +52.4 (*c* = 0.85, THF)

R_f = 0.21 (CH_2Cl_2/MeOH, 85:15)

IR (Neat) ν_{max} 1720, 1450, 1111 cm^{-1}

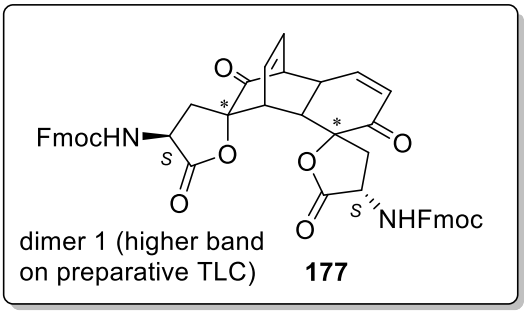
^{1}H NMR (THF-d_8, 300 MHz): δ 2.89 (dd, *J* = 9.6, 13.6 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 4.7, 13.6 Hz, 1H), 4.25 – 4.03 (m, 3H), 4.63 – 4.44 (m, 1H), 6.77 – 6.61 (m, 3H), 6.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 7.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.62 – 7.49 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H)

^{13}C NMR (THF-d_8, 75 MHz): δ 173.8, 156.5, 156.4, 145.1, 142.0, 131.8, 128.2, 128.0 (2C), 127.5 (2C), 126.0 (2C), 125.9, 125.0, 120.3 (2C), 119.9, 115.4 (2C), 67.0, 54.8, 48.0, 33.2

ESIMS *m/z* (rel intensity): 427 (45), 426 $[MNa]^+$ (100)

HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{24}H_{21}NO_5Na$: 426.1317, and found: 426.1328

177 **1st cyclodimer obtained from the spirolactone 176**



- CAS: new compound
- MM: 802.84 g/mol
- Exact Mass: 802.25 g/mol
- Formula: $C_{48}H_{38}N_2O_{10}$
- Aspect: white solid

To an ice-cold solution solution of phenol-acid **175** (199 mg, 0.49 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added $NaHCO_3$ (46 mg, 0.54 mmol, 1.1 eq.). After stirring for 5 minutes, DIB (185 mg, 0.54 mmol, 1.1 eq.) was added in one portion and the reaction mixture was stirred for 3 hours at 0 °C. Evaporation of the solvent gave an orange oily residue, which was submitted to column chromatography, eluting with CH_2Cl_2/EtOAc (75:25), to afford a **1:1 diastereomeric mixture** of **177/178** (85 mg, 43%). Then, 20 mg of this mixture was separated by preparative TLC (4 elutions CH_2Cl_2/EtOAc 85:15), to give **177** (7 mg, 15%) and **178** (8 mg, 15%).

$[\alpha]_D^{25}$: +52.1 (*c* = 0.35, acetone)

R_f = 0.25 (CH_2Cl_2/EtOAc, 4:1)

IR (Neat) ν_{max} 2950, 2927, 1721, 1650, 1548, 1245, 1119 cm^{-1}

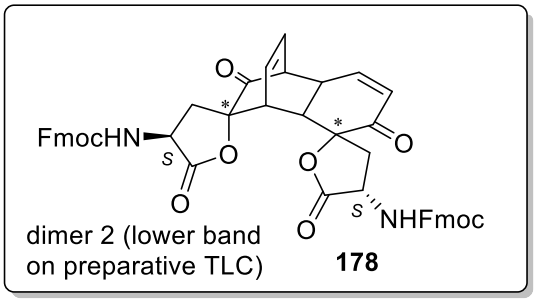
^{1}H NMR (acetone-d_6, 400 MHz): δ 2.23 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.66 – 2.46 (m, 2H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 3.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.78 – 3.66 (m, 1H), 4.28 – 4.16 (m, 2H), 4.44 – 4.29 (m, 5H), 4.64 (dd, *J* = 9.4, 19.4 Hz, 1H), 6.17 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 3.7, 10.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.4, 17.8 Hz, 2H), 7.36 – 7.26 (m, 4H), 7.44 – 7.36 (m, 4H), 7.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H), 7.86 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H) (see spectrum in chapter 2)

^{13}C NMR (acetone-d_6, 100 MHz): δ 207.1, 194.7, 172.2, 173.9, 156.7 (2C), 147.9, 144.9 (4C), 142.1 (4C), 132.4, 131.7, 129.2 (2C), 128.6 (4C), 128.0 (4C), 126.1 (3C), 120.8 (4C), 82.9, 80.9, 67.4, 52.3, 51.4, 51.3, 50.7, 50.6, 47.9, 45.7, 43.8, 42.7, 39.7, 37.4 (see spectrum in chapter 2)

ESIMS *m/z* (rel intensity): 827 (4), 826 (32), 825 $[MNa]^+$ (100)

HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{48}H_{38}N_2O_{10}Na$: 825.2424, and found: 825.2439

178 **2nd cyclodimer obtained from the spirolactone 176**



- CAS: new compound
- MM: 802.84 g/mol
- Exact Mass: 802.25 g/mol
- Formula: $C_{48}H_{38}N_2O_{10}$
- Aspect: white solid

$[\alpha]_D^{25}$: −16.2 (*c* = 0.40, acetone)

R_f = 0.22 (CH_2Cl_2/EtOAc, 4:1)

IR (Neat) ν_{max} 2971, 2934, 1717, 1665, 1567, 1164 cm^{-1}

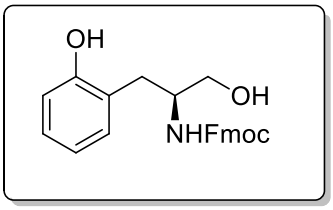
^{1}H NMR (acetone-d_6, 300MHz): δ 2.15 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.52 – 2.28 (m, 2H), 2.94 (dd, *J* = 9.9, 12.1 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.60 – 3.49 (m, 1H), 3.82 – 3.68 (m, 2H), 4.43 – 4.15 (m, 6H), 4.98 – 4.74 (m, 2H), 6.21 – 6.06 (m, 2H), 6.50 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 4.3, 10.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.8, 18.0 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H), 7.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H), 7.68 (dd, *J* = 3.9, 10.0 Hz, 4H), 7.85 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H) (see spectrum in chapter 2)

^{13}C NMR (acetone-d_6, 75 MHz): δ 204.9, 193.3, 174.0, 173.7, 156.7 (2C), 147.5, 144.9 (4C), 142.1 (4C), 135.3, 131.1, 129.7 (2C), 128.6 (4C), 127.9 (4C), 126.1 (3C), 120.8 (4C), 83.1, 80.3, 67.50, 67.45, 52.4, 50.6, 49.8, 47.9, 43.3, 41.4, 40.3, 39.2, 37.6 (see spectrum in chapter 2)

ESIMS *m/z* (rel intensity): 827 (11), 826 (55), 825 $[MNa]^+$ (100)

HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{48}H_{38}N_2O_{10}Na$: 825.2424, and found: 825.2435

179 **(*S*)-(+)-(9*H*-fluoren-9-yl)methyl (1-hydroxy-3-(2-hydroxyphenyl)propan-2-yl)carbamate**



- CAS: new compound
- MM: 389.44 g/mol
- Exact Mass: 389.16 g/mol
- Formula: $C_{24}H_{23}NO_4$
- Aspect: white solid

To an ice cold suspension of $NaBH_4$ (118 mg, 3.12 mmol, 5 eq.) in absolute EtOH (10 mL) was added dropwise **174** (240 mg, 0.623 mmol, 1 eq.) in dry CH_2Cl_2 (10 mL). The solution was stirred for 30 min after which time it was diluted with EtOAc (50 mL) and quenched with 1 M HCl aqueous solution (50 mL) at 0°C. The aqueous phase was then extracted with EtOAc (3x30 mL). The combined organic layers were washed with a solution of brine and 1 M HCl aqueous solution (10 mL/10 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. Purification by flash chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (40:60), furnished the alcohol **179** (220 mg, 91%).

m.p.: 159 °C

$[\alpha]_D^{25}$: +26.7 (*c* = 0.45, acetone)

R_f = 0.32 (cyclohexane/EtOAc, 2:3)

IR (Neat) ν_{max} 3318, 1710, 1703, 1692, 1525 cm^{-1}

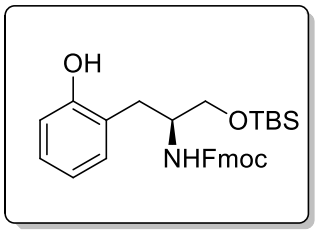
^{1}H NMR (acetone-d_6, 300 MHz): δ 2.97 – 2.81 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.98 – 3.82 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.43 – 4.13 (m, 3H), 6.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.78 (td, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (tdd, *J* = 1.2, 3.4, 7.5 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H)

^{13}C NMR (acetone-d_6, 75 MHz): δ 157.2, 156.4, 145.1 (2C), 142.1 (2C), 132.2, 128.5 (2C), 128.4, 127.93, 127.91, 126.2, 126.1, 125.8, 120.8 (2C), 120.5, 116.2, 67.0, 64.0, 55.0, 48.1, 32.4

ESIMS *m/z* (rel intensity): 413 (17), 412 $[MNa]^+$ (100), 391 (15), 390 $[MH]^+$ (65)

HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{24}H_{24}NO_4$: 390.1700, and found: 390.1710

180 **(*S*)-(+)-(9*H*-fluoren-9-yl)methyl(1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-(2-hydroxyphenyl)propan-2-yl)carbamate**



- CAS: new compound
- MM: 503.70 g/mol
- Exact Mass: 503.25 g/mol
- Formula: $C_{30}H_{37}NO_4Si$
- Aspect: pale brown solid

To an ice-cold solution of crude alcohol **179** (215 mg, 0.55 mmol, 1 eq.) in dry CH_2Cl_2 (25 mL) was added distilled DIEA (563 µL, 3.31 mmol, 6 eq.). After stirring for 20 minutes, TBSOTf (380 µL, 1.66 mmol, 3 eq.) was added dropwise at 0°C. The reaction mixture was stirred 15 min after which time it was quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$ (30 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3x20 mL). The combined organic layers were then shaken vigorously with 1 M HCl aqueous solution for 5 minutes. The layers were separated and the aqueous phase was further extracted with CH_2Cl_2 (3x10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. Purification by flash chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (90:10), afforded the phenol **180** (220 mg, 79% for 2 steps).

m.p.: 38 °C

$[\alpha]_D^{25}$: +40.0 (*c* = 0.30, $CHCl_3$)

R_f = 0.27 (cyclohexane/EtOAc, 9:1)

IR (Neat) ν_{max} 3335, 2952, 2928, 2856, 1696, 1254 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 0.97 (s, 9H), 2.78 (dd, *J* = 8.9, 13.9 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 4.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.84 (td, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 7.32 (td, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.60 (dd, *J* = 6.0, 12.6 Hz, 3H), 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H)

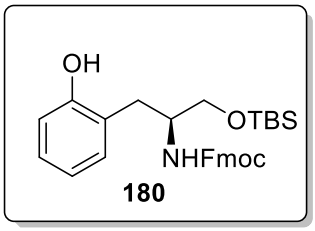
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 156.7, 155.7, 143.8, 143.7, 141.3 (2C), 131.1, 128.5, 127.7 (2C), 127.0 (2C), 125.03, 124.97, 122.9, 120.2, 120.0 (2C), 116.8, 67.0, 62.3, 52.8, 47.2, 31.8, 25.8 (3C), 18.3, -5.40, -5.43

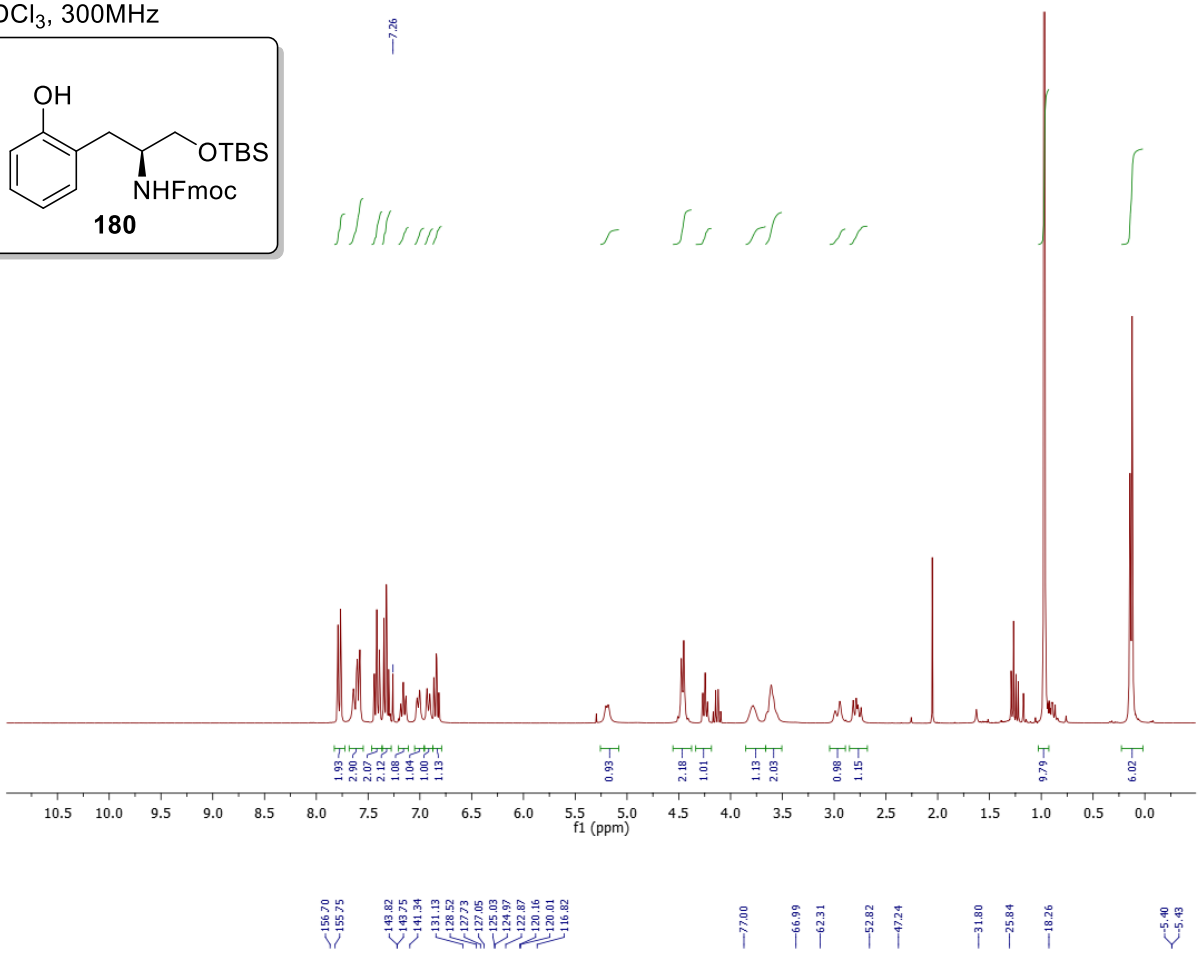
ESIMS *m/z* (rel intensity): 527 (13), 526 $[MNa]^+$ (35), 505 (40), 504 $[MH]^+$ (100)

HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{30}H_{38}NO_4Si$: 504.2565, and found: 504.2575

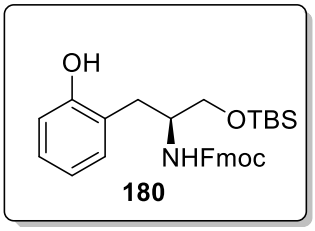
HPLC analysis (Column Chiracel AS-H, *n*-hexane/*iso*-propanol (90:10), 0.5 mL/min, λ = 254 nm) : rt = 13.50 min

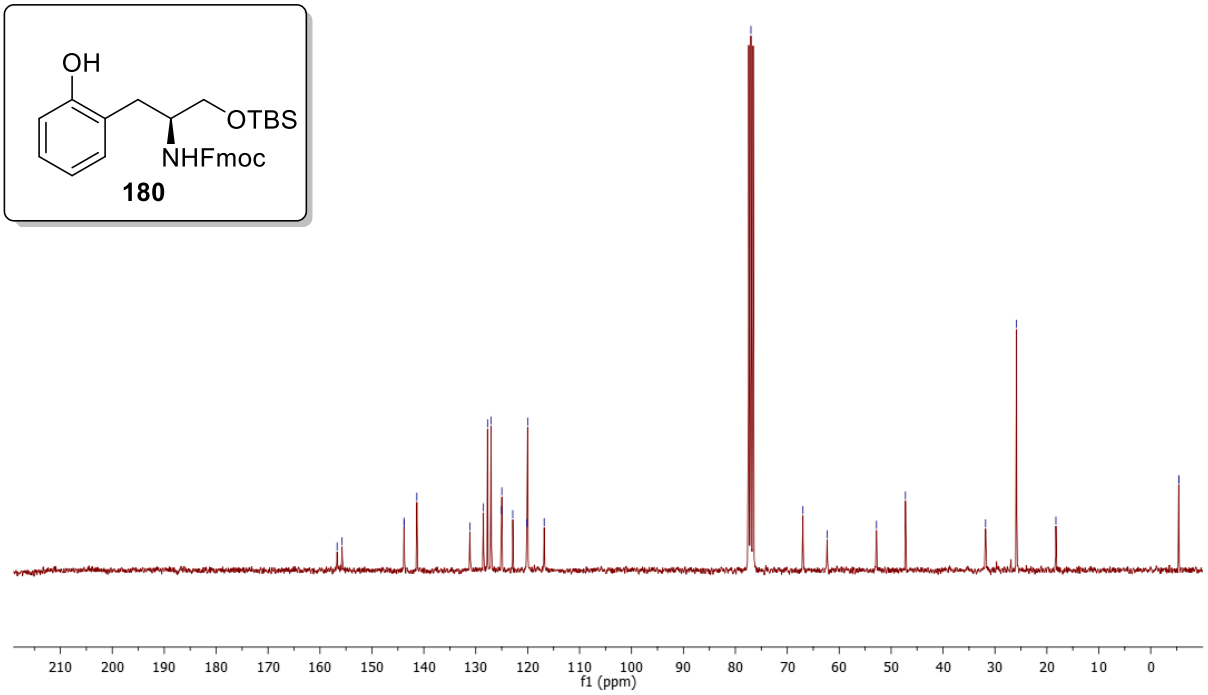
$CDCl_3$, 300MHz



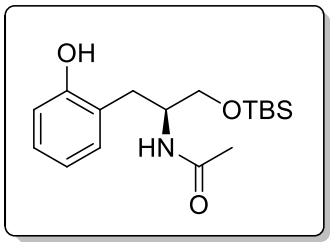


$CDCl_3$, 75MHz





181 **(*S*)-(+)-*N*-(1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-(2-hydroxyphenyl)propan-2-yl)acetamide**



- CAS: new compound
- MM: 323.50 g/mol
- Exact Mass: 323.19 g/mol
- Formula: $C_{17}H_{29}NO_3Si$
- Aspect: pale yellow oil

To a solution of **180** (100 mg, 0.199 mmol, 1 eq.) in dry CH_2Cl_2 (2 mL) was added Ac_2O (0.95 mL, 9.95 mmol, 50 eq.) and distilled Et_3N (2 mL) at room temperature. After stirring for 2 days, the mixture was evaporated to dryness. The resulting residue was taken in MeOH (5 mL) and treated with solid K_2CO_3 (4.13 g, 29.85 mmol, 150 eq.) during 4 h at room temperature .The reaction mixture was then diluted with EtOAc (15 mL), quenched with 5% citric acid aqueous solution (30 mL) and extracted with EtOAc (3x10 mL). Purification by flash chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (90:10) followed by pure CH_2Cl_2 then CH_2Cl_2/EtOAc (4:1), gave **181** (63 mg, 98%).

$[\alpha]_D^{25}$: +28.2 (*c* = 0.50, $CHCl_3$)

R_f = 0.25 (CH_2Cl_2/EtOAc, 4:1)

IR (Neat) ν_{max} 3294, 2954, 2927, 1655, 1589, 837 cm^{-1}

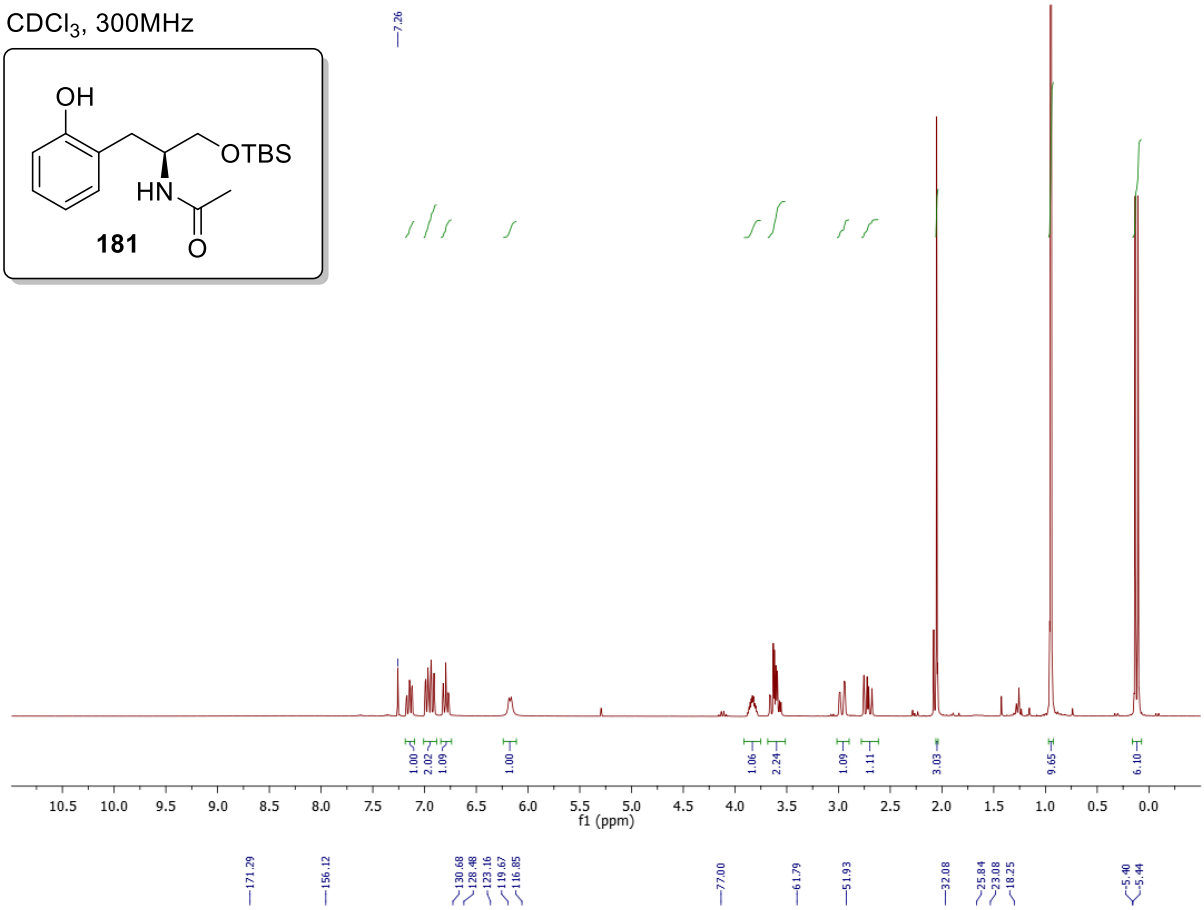
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 6H), 0.95 (s, 9H), 2.05 (s, 3H), 2.72 (dd, *J* = 8.4, 14.1 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 2.4, 14.1 Hz, 1H), 3.61 (qd, *J* = 3.7, 10.6 Hz, 2H), 3.91 – 3.75 (m, 1H), 6.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.79 (td, *J* = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 6.95 (ddd, *J* = 1.4, 7.8, 16.3 Hz, 2H), 7.20 – 7.09 (m, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 171.3, 156.1, 130.7, 128.5, 123.2, 119.7, 116.9, 61.8, 51.9, 32.1, 25.8 (3C), 23.1, 18.3, -5.40, -5.44

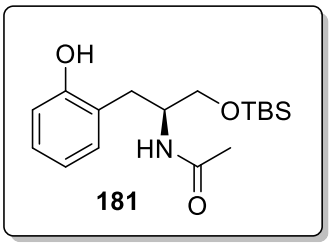
ESIMS *m/z* (rel intensity): 326 (11), 325 (39), 324 $[MH]^+$ (100)

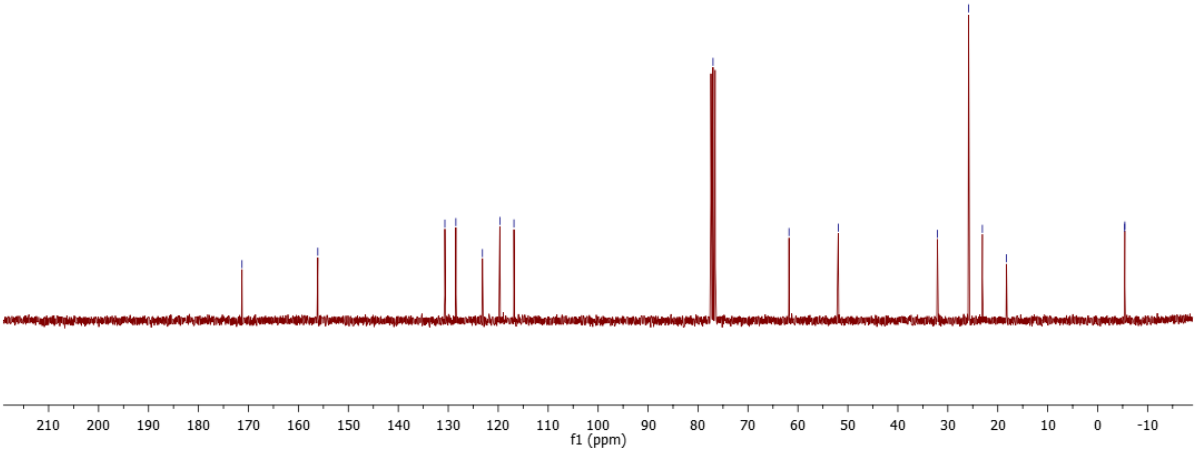
HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{17}H_{30}NO_3Si$: 324.1995, and found: 324.2010

$CDCl_3$, 300MHz

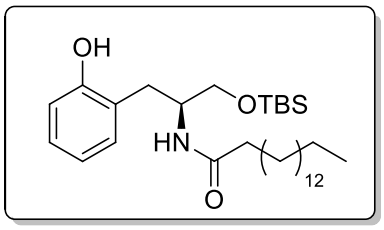


$CDCl_3$, 75MHz





182 **(*S*)-(+)-*N*-(1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-(2-hydroxyphenyl)propan-2-yl)pentanamide**



- CAS: new compound
- MM: 519.87 g/mol
- Exact Mass: 519.41 g/mol
- Formula: $C_{31}H_{57}NO_3Si$
- Aspect: colorless oil

To a solution of **180** (198 mg, 0.393 mmol, 1 eq.) in dry CH_2Cl_2 (10 mL) was added $[CH_3(CH_2)_{14}]_2O$ (778 mg, 1.57 mmol, 4 eq.) and distilled Et_3N (4 mL) at room temperature. After stirring for 2 days, the mixture was evaporated to dryness. The resulting residue was taken in MeOH/ CH_2Cl_2 (1:1, 20 mL/20 mL) and treated with solid K_2CO_3 (4.07 g, 29.48 mmol, 75 eq.) for 4 h at room temperature after which time it was diluted with EtOAc (30 mL), quenched with a 5% citric acid aqueous solution (45 mL) and extracted with EtOAc (3x15 mL). Purification by flash chromatography, eluting with cyclohexane/ CH_2Cl_2/EtOAc/Et_3N (70:30:3:1), afforded **182** (146 mg, 72%).

$[\alpha]_D^{25}$: +16.7 (*c* = 0.60, $CHCl_3$)

R_f = 0.24 (cyclohexane/EtOAc, 9:1)

IR (Neat) ν_{max} 3294, 2925, 2854, 1650, 1459 cm^{-1}

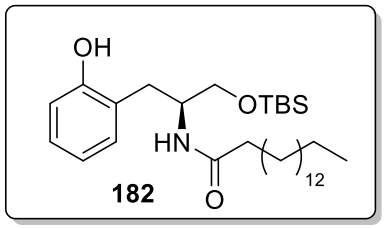
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.12 (d, *J* = 9.3 Hz, 6H), 0.88 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.26 (m, 24H), 1.66 – 1.61 (m, 2H), 2.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.71 (dd, *J* = 9.3, 14.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 2.2, 14.0 Hz, 1H), 3.62 (qd, *J* = 3.6, 10.5 Hz, 2H), 3.94 – 3.78 (m, 1H), 6.21 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.78 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 7.1, 18.2 Hz, 2H), 7.18 – 7.08 (m, 1H), 8.64 (s, 1H)

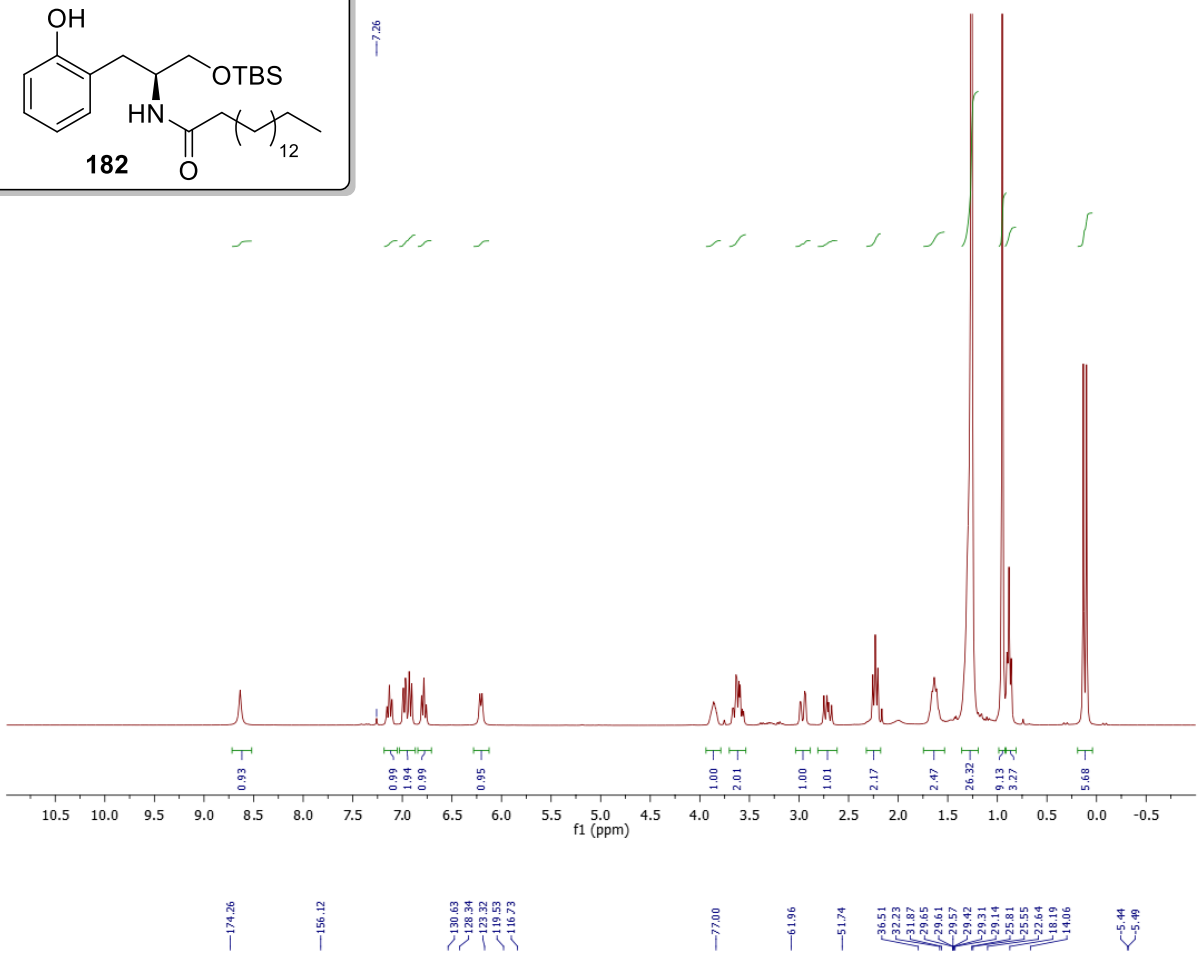
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 174.3, 156.1, 130.6, 128.3, 123.3, 119.5, 116.7, 62.0, 51.7, 36.5, 32.2, 31.9, 29.7, 29.61 (3C), 29.57 (2C), 29.4, 29.3 (2C), 29.1, 25.8 (3C), 25.6, 22.6, 18.2, 14.1, -5.4, -5.5

ESIMS *m/z* (rel intensity): 522 (5), 521 (45), 520 $[MH]^+$ (100)

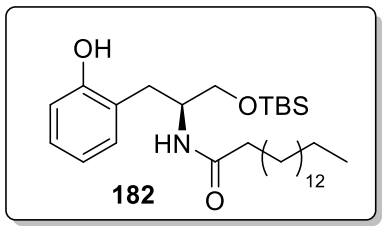
HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{31}H_{58}NO_3Si$: 520.4181, and found: 520.4192

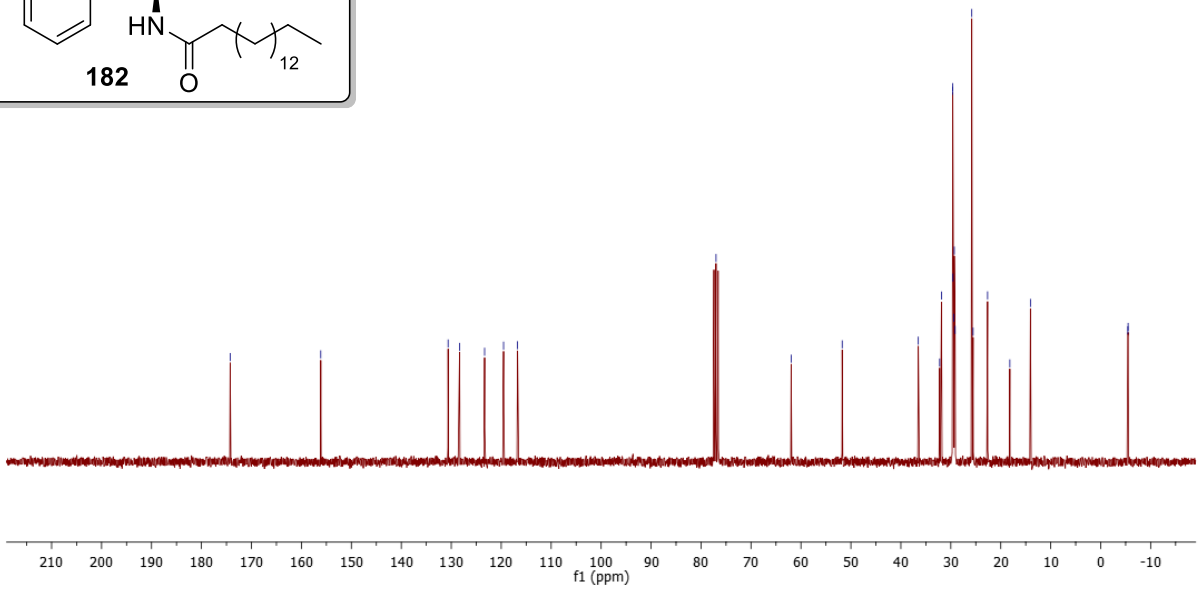
$CDCl_3$, 300MHz





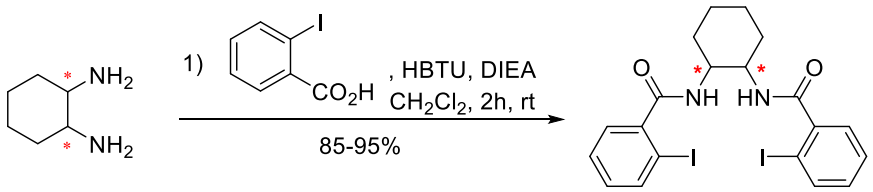
$CDCl_3$, 75MHz





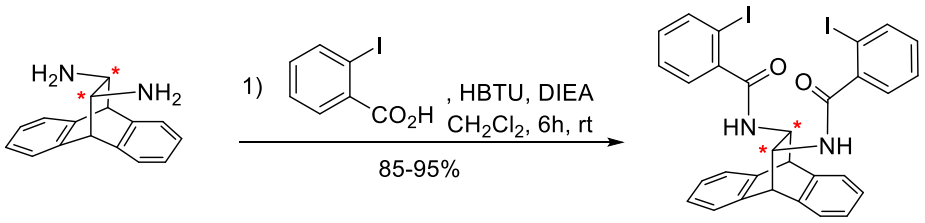
General procedure for the preparation of *Salen*-type chiral structures.

To a stirred solution of *ortho*-iodinated benzoic acid (3.0 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (10 mL) was added freshly distilled *N*,*N*-diisopropylethylamine (DIEA, 3.3 equiv.) and 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU, 3.2 equiv.). The resulting mixture was stirred at room temperature for 10 minutes before the addition of the (*R*,*R* or *S*,*S*)-*trans* chiral diamines (1.0 equiv.). The solution was stirred at room temperature for 2-6 hours, after which time it was successively washed with 1 M aqueous HCl (15 mL), 1 M aqueous NaOH (15 mL), and distilled water (15 mL). After evaporation of the dichloromethane, the resulting amorphous solid residue was taken in acetone (15 mL), and further filtered and washed with acetone (2×15 mL), to furnish a white sticky solid, which was then taken with CH_2Cl_2 (15 mL). The resulting suspension was evaporated, and gave a white dry fine powder, which was used without further purification.



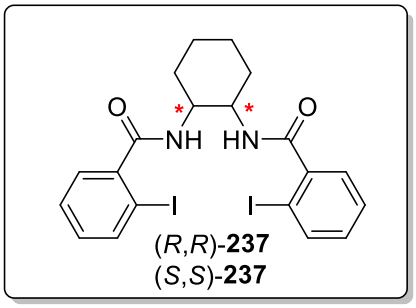
(*R*,*R*)-**183**
(*S*,*S*)-**183**

(*R*,*R*)-**237**
(*S*,*S*)-**237**

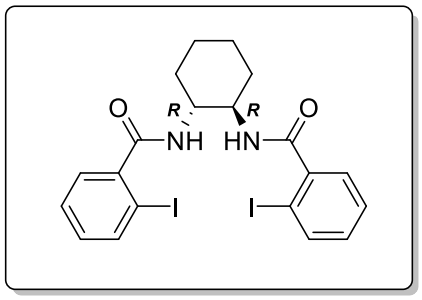


(*R*,*R*)-**185**
(*S*,*S*)-**185**

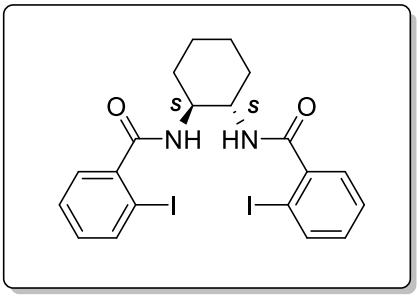
(*R*,*R*)-**238**
(*S*,*S*)-**238**

	• CAS: new compound • MM: 574.19 g/mol • Exact Mass: 573.96 g/mol • Formula: $C_{20}H_{20}I_2N_2O_2$ • Aspect: white powder
Both commercially available cyclohexanediamine (*R*,*R*)-**183** and cyclohexanediamine (*S*,*S*)-**183** were individually submitted to the preparation of *Salen*-type iodocompounds according to the general procedure. (*R*,*R*)-**237** was obtained as a white solid in 85% yield and (*S*,*S*)-**237** was obtained as a white solid in 95% yield.	

(*R*,*R*)-237 **(1*R*,2*R*)-Bis-*N*,*N'*-(2'-iodobenzoyl)-1,2-cyclohexanediamine**

	• CAS: new compound • MM: 574.19 g/mol • Exact Mass: 573.96 g/mol • Formula: $C_{20}H_{20}I_2N_2O_2$ • Aspect: white powder
m.p.: 308 °C	
R_f = 0.74 (CH_2Cl_2/MeOH, 95:5)	
$[\alpha]_D^{25}$: −562.5 (*c* = 0.2, DMSO)	
IR (Neat) ν_{max} 3274, 3060, 2920, 2851, 1633, 1527, 744 cm^{-1}	
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1.26 (bt, *J* = 10.2 Hz, 2H), 1.46 (bq, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.72 (bd, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.94 (bd, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.80 (m, 2H), 7.13 (ddd, *J* = 1.8, 7.5, 7.8 Hz, 2H), 7.30 (dd, *J* =1.5, 7.5 Hz, 2H), 7.41 (bdd, *J* = 7.2, 7.5 Hz, 2H), 7.86 (bd , *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.28 (bd, *J* = 7.8 Hz, 2H)	
^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz): δ 168.4, 142.9, 139.1, 130.7, 128.0, 127.9, 93.7, 52.3, 31.5, 24.3	
ESIMS *m/z* (rel intensity): 1171 $[2MNa]^+$ (100), 597 $[MNa]^+$ (7)	
HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{20}H_{20}I_2N_2O_2Na$: 595.9506, and found: 595.9500	

(*S*,*S*)-237 **(1*S*,2*S*)-Bis-*N*,*N*'-(2'-iodobenzoyl)-1,2-cyclohexanediamine**



- CAS: new compound
- MM: 574.19 g/mol
- Exact Mass: 573.96 g/mol
- Formula: $C_{20}H_{20}I_2N_2O_2$
- Aspect: white powder

m.p.: 305-310 °C

R_f = 0.74 (CH_2Cl_2/MeOH, 95:5)

$[\alpha]_D^{25}$: +565.2 (*c* = 0.2, DMSO)

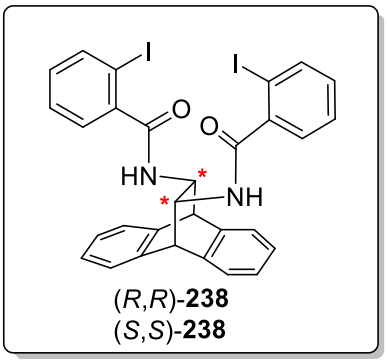
IR (Neat) ν_{max} 3274, 3060, 2920, 2851, 1633, 1527, 744 cm^{-1}

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1.26 (bt, *J* = 10.2 Hz, 2H), 1.46 (bq, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.72 (bd, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.94 (bd, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.80 (m, 2H), 7.13 (ddd, *J* = 1.8, 7.5, 7.8 Hz, 2H), 7.30 (dd, *J* =1.5, 7.5 Hz, 2H), 7.41 (bdd, *J* = 7.2, 7.5 Hz, 2H), 7.86 (bd , *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.28 (bd, *J* = 7.8 Hz, 2H)

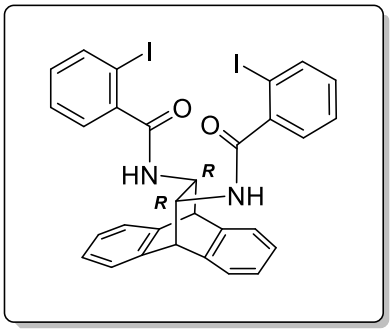
^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz): δ 168.4, 142.9, 139.1, 130.7, 128.0, 127.9, 93.7, 52.3, 31.5, 24.3

ESIMS *m/z* (rel intensity): 1171 $[2MNa]^+$ (100), 597 $[MNa]^+$ (12)

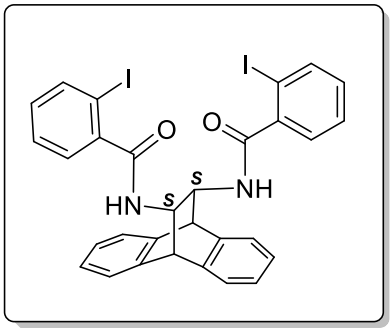
HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{20}H_{20}I_2N_2O_2Na$: 595.9506, and found: 595.9495

 (*R*,*R*)-**238** (*S*,*S*)-**238**	• CAS: new compound • MM: 696.32 g/mol • Exact Mass: 695.98 g/mol • Formula: $C_{30}H_{22}I_2N_2O_2$ • Aspect: white powder
Both commercially available diamine (*R*,*R*)-**185** and diamine (*S*,*S*)-**185** were individually submitted to the preparation of *Salen*-type iodocompounds according to the general procedure. (*R*,*R*)-**238** was obtained as a white solid in 85% yield and (*S*,*S*)-**238** was obtained as a white solid in 95% yield.	

(*R*,*R*)-238 **(*R*,*R*)-Bis-*N*,*N*'-(2'-iodobenzoyl)-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene**

	• CAS: new compound • MM: 696.32 g/mol • Exact Mass: 695.98 g/mol • Formula: $C_{30}H_{22}I_2N_2O_2$ • Aspect: white powder
m.p.: 325 °C	
R_f = unsoluble in the most common solvents	
IR (Neat) ν_{max} 3266, 3061, 1643, 1586, 1542, 1464, 1366, 1317, 748 cm^{-1}	
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4.17 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.59 (bs, 2H), 7.10-7.20 (m, 8H), 7.36-7.39 (m, 4H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.85 (bd, J = 7.8, 2H), 8.49 (bd, J = 6.6 Hz, 2H).	
^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz): δ 169.0, 142.8, 141.9, 139.9, 138.9, 130.6, 128.2, 127.8, 126.2, 126.0, 125.9, 124.2, 93.8, 54.9, 48.4	
ESIMS *m/z* (rel intensity): 1415 $[2MNa]^+$ (100), 718 $[MNa]^+$ (35)	
HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{30}H_{22}I_2N_2O_2Na$: 718.9663, and found: 718.9688	

(*S*,*S*)-238 **(*S*,*S*)-Bis-*N*,*N*'-(2'-iodobenzoyl)-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene**



- CAS: new compound
- MM: 696.32 g/mol
- Exact Mass: 695.98 g/mol
- Formula: $C_{30}H_{22}I_2N_2O_2$
- Aspect: white powder

m.p.: 328 °C

R_f = unsoluble in the most common solvents

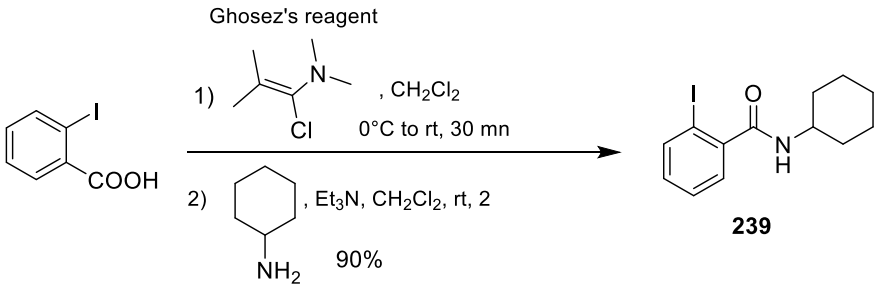
IR (Neat) ν_{max} 3266, 3061, 1643, 1586, 1542, 1464, 1366, 1317, 748 cm^{-1}

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4.17 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.59 (bs, 2H), 7.10-7.20 (m, 8H), 7.36-7.39 (m, 4H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.85 (bd, J = 7.8, 2H), 8.49 (bd, J = 6.6 Hz, 2H).

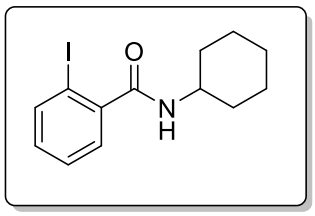
^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz): δ 169.0, 142.8, 141.9, 139.9, 138.9, 130.6, 128.2, 127.8, 126.2, 126.0, 125.9, 124.2, 93.8, 54.9, 48.4

ESIMS *m/z* (rel intensity): 1415 $[2MNa]^+$ (100), 718 $[MNa]^+$ (35)

HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{30}H_{22}I_2N_2O_2Na$: 718.9663, and found: 718.9671



239 *N*-Cyclohexyl-2-iodobenzamide



- CAS: [62142-03-4]
- MM: 329.18 g/mol
- Exact Mass: 329.03 g/mol
- Formula: $C_{13}H_{16}INO$
- Aspect: white powder

To an ice-cold solution solution of *ortho*-iodo benzoic acid (1 g, 4.03 mmol, 1 eq.) in dry CH_2Cl_2 (40 mL) was added dropwise Ghosez's reagent (0.8 mL, 6.05 mmol, 1.5 eq.). The resulting solution was stirred at room temperature for 30 minutes, then cyclohexylamine (0.5 mL, 4.23 mmol, 1.05 eq.) and distilled Et_3N (1.1 mL, 8.06 mmol, 2 eq.) were added successively at 0°C. The mixture was stirred for 1 h 30 mn at room temperature, after which time it was successively washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (2x30 mL) and 1 M HCl aqueous solution (2x30 mL). The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3x15 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to give a solid residue, which was submitted to column chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (70:30), to afford **239** (1.20 g, 90%).

R_f = 0.31 (cyclohexane/EtOAc, 7:3)

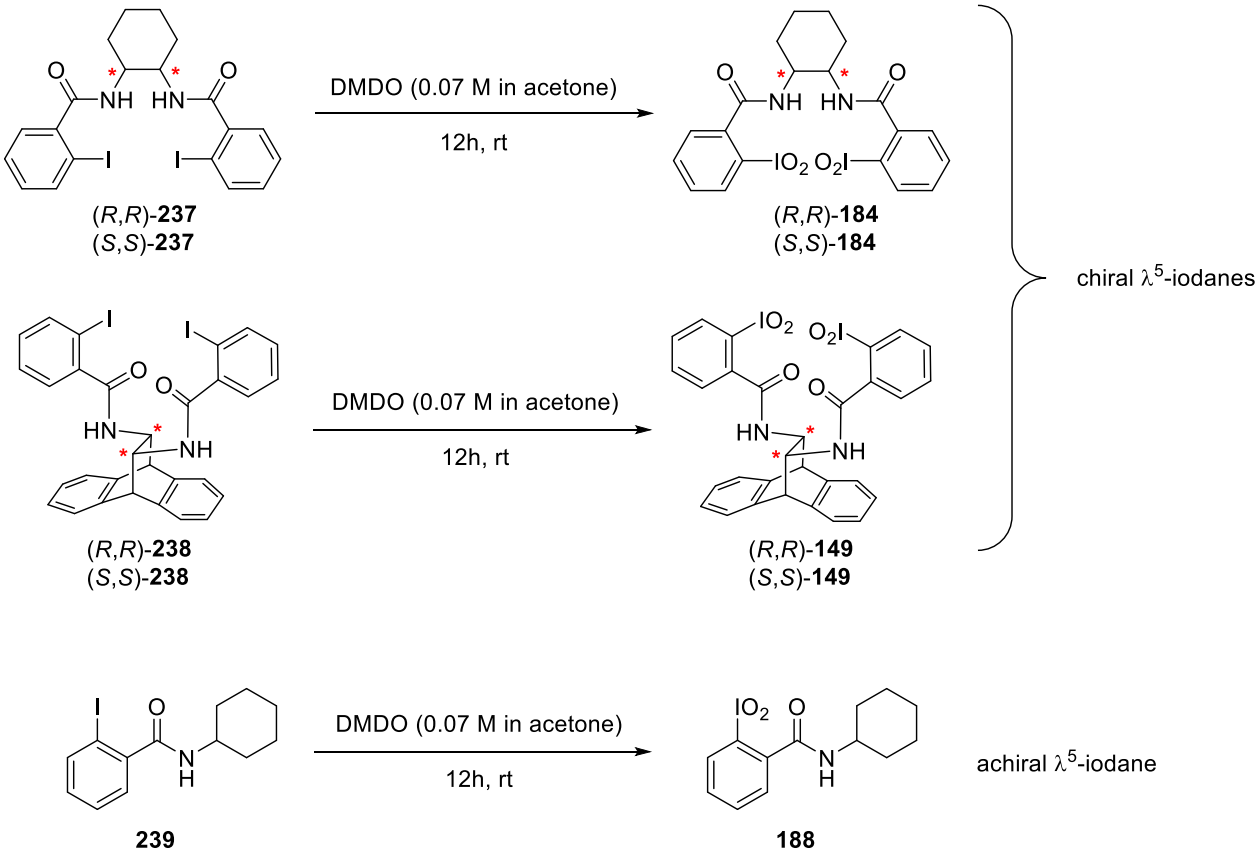
IR (Neat) ν_{max} 3230, 1655, 504 cm^{-1}

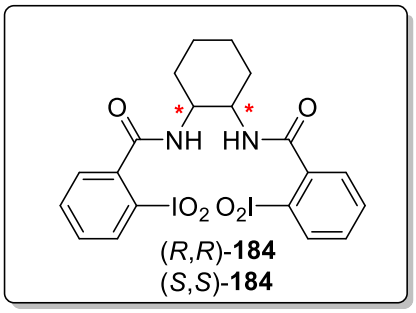
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 2.00 – 1.01 (m, 10H), 3.70 (s, 1H), 7.14 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H)

^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz): δ 168.0, 143.5, 138.8, 130.4, 127.9, 127.8, 93.6, 48.1, 32.2 (2C), 25.2, 24.7 (2C)

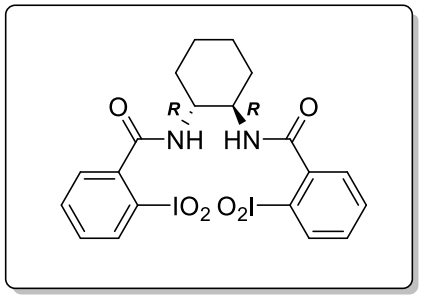
ESIMS *m/z* (rel intensity): 681 $[2MNa]^+$ (15), 352 $[MNa]^+$ (100)

General procedure for the DMDO-mediated oxidation of iodoarenes. To an ice-cold stirred solution of freshly prepared 3,3-dimethyldioxirane (DMDO) in acetone (typically 0.07 M) was added the iodoarene (1 equiv.). (*R*,*R* or *S*,*S*)-*trans Salen*-type chiral structures **237**/**238** and achiral iodoarene **239** were successfully oxidized with 8 equivalents and 4 equivalents of DMDO (4 equiv. per iodine atom), respectively. The mixture was stirred at room temperature for 12 hours and dried under vacuum to give the corresponding iodylcompounds (*i.e.*, λ^5-iodanes) as white powders, which were used without further purification.

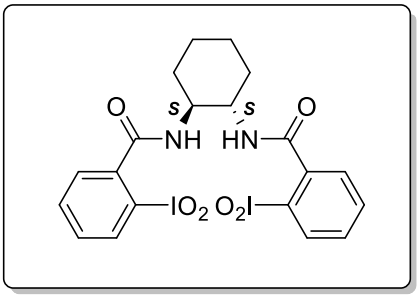


 (*R*,*R*)-**184** (*S*,*S*)-**184**	• CAS: new compound • MM: 638.20 g/mol • Exact Mass: 637.94 g/mol • Formula: $C_{20}H_{20}I_2N_2O_6$ • Aspect: white powder
DMDO-mediated oxidation of (*R*,*R*)-**237** (110 mg, 0.192 mmol) furnished the corresponding bis(λ^5-iodane) (*R*,*R*)-**184** as a white powder (135 mg, quantitative). DMDO-mediated oxidation of (*S*,*S*)-**237** (120 mg, 0.188 mmol) furnished the corresponding bis(λ^5-iodane) (*S*,*S*)-**184** as a white powder (143 mg, quantitative).	

(*R*,*R*)-184 **(1*R*,2*R*)-Bis-N,N'-(2'-iodylbenzoyl)-1,2-cyclohexanediamine**

	• CAS: new compound • MM: 638.20 g/mol • Exact Mass: 637.94 g/mol • Formula: $C_{20}H_{20}I_2N_2O_6$ • Aspect: white powder
m.p.: 240 °C	
R_f = unsoluble in the most common solvents	
IR (Neat) ν_{max} 3330, 3177, 2922, 2851, 1602, 1559, 747 cm^{-1}	
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1.27-1.42 (m, 2H), 1.43-1.66 (m, 2H), 1.69-1.84 (m, 2H), 1.94 (bd, *J* = 12.2 Hz, 2H), 4.11 (bs, 2H), 7.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 9.20 (bd, *J* = 3.9 Hz, 2H)	
^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz): δ 165.9, 148.8, 132.6, 131.5, 128.7, 127.6, 122.9, 53.0, 31.4, 24.4	
ESIMS *m/z* (rel intensity): 1299 $[2MNa]^+$ (62), 661 $[MNa]^+$ (100)	

(*S*,*S*)-184 **(1*S*,2*S*)-Bis-N,N'-(2'-iodylbenzoyl)-1,2-cyclohexanediamine**



- CAS: new compound
- MM: 638.20 g/mol
- Exact Mass: 637.94 g/mol
- Formula: $C_{20}H_{20}I_2N_2O_6$
- Aspect: white powder

m.p.: 240 °C

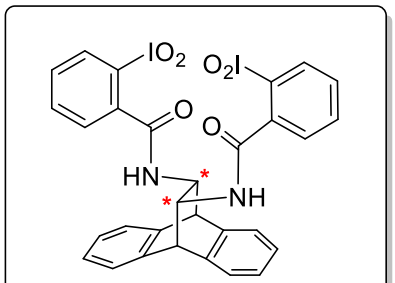
R_f = unsoluble in the most common solvents

IR (Neat) ν_{max} 3330, 3177, 2922, 2851, 1602, 1559, 747 cm^{-1}

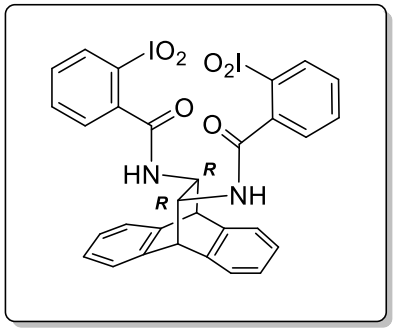
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1.27-1.42 (m, 2H), 1.43-1.66 (m, 2H), 1.69-1.84 (m, 2H), 1.94 (bd, *J* = 12.2 Hz, 2H), 4.11 (bs, 2H), 7.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 9.20 (bd, *J* = 3.9 Hz, 2H)

^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz): δ 165.9, 148.8, 132.6, 131.5, 128.7, 127.6, 122.9, 53.0, 31.4, 24.4

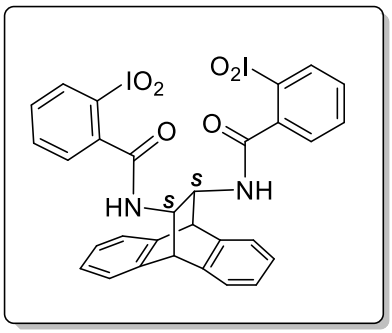
ESIMS *m/z* (rel intensity): 1299 $[2MNa]^+$ (62), 661 $[MNa]^+$ (100)

 (*R*,*R*)-**149** (*S*,*S*)-**149**	• CAS: new compound • MM: 760.32 g/mol • Exact Mass: 759.96 g/mol • Formula: $C_{30}H_{22}I_2N_2O_6$ • Aspect: white powder
DMDO-mediated oxidation of (*R*,*R*)-**238** (200 mg, 0.263 mmol) furnished the corresponding bis(λ^5-iodane) (*R*,*R*)-**149** as a white powder (217 mg, quantitative). DMDO-mediated oxidation of (*S*,*S*)-**238** (300 mg, 0.395 mmol) furnished the corresponding bis(λ^5-iodane) (*S*,*S*)-**149** as a white powder (327 mg, quantitative).	

(*R*,*R*)-149 **(*R*,*R*)-Bis-*N*,*N*'-(2'-iodylbenzoyl)-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene**

	• CAS: new compound • MM: 760.32 g/mol • Exact Mass: 759.96 g/mol • Formula: $C_{30}H_{22}I_2N_2O_6$ • Aspect: white powder
m.p.: 190 °C	
R_f = unsoluble in the most common solvents	
IR (Neat) ν_{max} 3338, 3060, 2959, 2917, 1638, 1582, 1537, 1450, 1403, 663 cm^{-1}	
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4.61 (s, 2H), 4.64 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.13-7.29 (m, 6H), 7.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.27 (dd, *J* = 3.9, 7.8 Hz, 2 H), 9.05 (bd, *J* = 5.7 Hz, 2H)	
^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz): δ 166.6, 149.2, 141.5, 139.4, 133.0, 131.2, 128.6, 127.6, 126.4, 125.8, 124.5, 123.2, 55.2, 48.4	
ESIMS *m/z* (rel intensity): 783 $[MNa]^+$ (100)	

(*S*,*S*)-149 **(*S*,*S*)-Bis-*N*,*N*'-(2'-iodylbenzoyl)-11,12-diamino-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene**



- CAS: new compound
- MM: 760.32 g/mol
- Exact Mass: 759.96 g/mol
- Formula: $C_{30}H_{22}I_2N_2O_6$
- Aspect: white powder

m.p.: 187-193 °C

R_f = unsoluble in the most common solvents

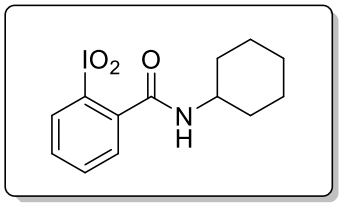
IR (Neat) ν_{max} 3338, 3060, 2959, 2917, 1638, 1582, 1537, 1450, 1403, 663 cm^{-1}

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4.61 (s, 2H), 4.64 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.13-7.29 (m, 6H), 7.49 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.27 (dd, J = 3.9, 7.8 Hz, 2 H), 9.05 (bd, J = 5.7 Hz, 2H)

^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz): δ 166.6, 149.2, 141.5, 139.4, 133.0, 131.2, 128.6, 127.6, 126.4, 125.8, 124.5, 123.2, 55.2, 48.4

ESIMS *m/z* (rel intensity): 783 $[MNa]^+$ (100)

188 ***N*-Cyclohexyl-2-iodylbenzamide**



- CAS: new compound
- MM: 361.18 g/mol
- Exact Mass: 361.02 g/mol
- Formula: $C_{13}H_{16}INO_3$
- Aspect: white powder

DMDO-mediated oxidation of achiral iodoarene **239** (200 mg, 0.554 mmol) furnished the corresponding λ^5-iodane **188** as a white powder (240 mg, quantitative).

m.p.: 212 °C

R_f = unsoluble in the most common solvents

IR (Neat) ν_{max} 3224, 1650, 725, 550 cm^{-1}

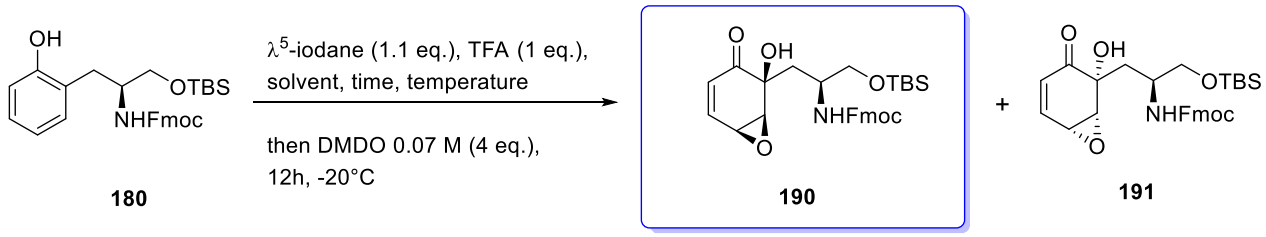
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 1.50 – 1.03 (m, 5H), 1.93 – 1.55 (m, 5H), 3.84 (s, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 16.1, 7.6 Hz, 2H), 9.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H)

^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz): δ 164.9, 149.0, 132.7, 131.3, 128.7, 127.1, 123.1, 49.5, 32.0 (2C), 25.1, 24.8 (2C)

ESIMS *m/z* (rel intensity): 745 $[2MNa]^+$ (38), 384 $[MNa]^+$ (100)

HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{13}H_{16}INO_3Na$: 384.0073, and found: 384.0084

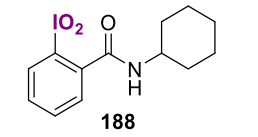
Sequence of dearomatization – epoxydation applied to phenol 180.



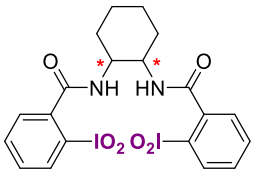
General procedure for the preparation of a diastereomeric mixture 190/191.

To a solution of phenol **180** (1 eq.) in dry solvent (0.009 M – 0.011 M) was added λ^5-iodane (1.1 eq.) and TFA (1 eq.) at -20°C or -50°C. The reaction mixture was stirred at low temperature until complete conversion of the starting material as indicated by TLC monitoring. Then, a solution of DMDO (4 eq., 0.07 M in acetone) was added at -20°C and the mixture was stirred for 12 hours at this temperature. Evaporation of the solvent gave a yellow oily residue, which was submitted to column chromatography, eluting with CH_2Cl_2/cyclohexane/EtOAc (4:4:1), then cyclohexane/EtOAc (7:3) to afford a diastereoisomeric mixture **190**/**191** as a colorless oil. A second purification by preparative TLC (cyclohexane/Et_2O 3:7 ; 2 elutions) was carried out to isolate a clean mixture of **190**/**191**.

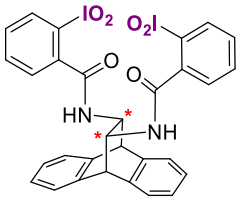
Entry	m(180)	Iodane	Solvent	T°	Yield[(1)]	d.r.[(2)] 190:191
1	**50 mg**	**188**	CH_2Cl_2/TFE (9:1)	-20°C	49%	66:34
2	**50 mg**	**188**	CH_2Cl_2	-20°C	38%	66:34
3	**50 mg**	**188**	CH_2Cl_2	-50°C	47%	74:26
4	**50 mg**	(*S*,*S*)-**184**	CH_2Cl_2	-20°C	44%	70:30
5	**50 mg**	(*S*,*S*)-**184**	CH_2Cl_2	-50°C	30%	83:17
6	**20 mg**	(*R*,*R*)-**184**	CH_2Cl_2	-50°C	33%	50:50
7	**20 mg**	(*S*,*S*)-**149**	CH_2Cl_2	-20°C	42%	75:25
8	**20 mg**	(*S*,*S*)-**149**	CH_2Cl_2	-50°C	30%	87:13
9	**20 mg**	(*R*,*R*)-**149**	CH_2Cl_2	-50°C	33%	35:65



188

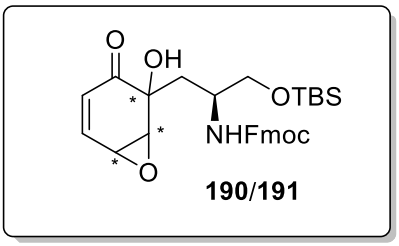


(*R*,*R*)-**184**
(*S*,*S*)-**184**



(*R*,*R*)-**149**
(*S*,*S*)-**149**

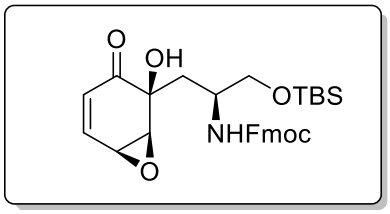
(1) Isolated yield. (2) *d.r.* measured by ^{1}H NMR.



- CAS: new compound
- MM: 535.71 g/mol
- Exact Mass: 535.24 g/mol
- Formula: $C_{30}H_{37}NO_6Si$
- Aspect: colorless oil

To a solution of phenol **180** (52 mg, 0.103 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (10 mL, 0.010M) cooled at -50 °C was added (*R*,*R*)-**184** (72 mg, 0.113 mmol, 1.1 eq.) and TFA (8 µL, 0.103 mmol, 1 eq.) (entry 6). After stirring for 1 h at this temperature, a solution of DMDO (5.9 mL, 0.412 mmol, 4 eq.) was added at -20°C and the mixture was stirred for 12 h at this temperature. Evaporation of the solvent gave a yellow oily residue, which was submitted to column chromatography, followed by preparative TLC, to give a **50:50 diastereomeric mixture** of **190**/**191** in 33% yield. Then, the compounds were separated by preparative TLC [(2 elutions with cyclohexane/EtOAc 70:30 and 3 elutions with Et_2O/cyclohexane (70:30)], to furnish **190** (10 mg, 15%) and **191** (10 mg, 15%).

190 **(+)-(9*H*-fluoren-9-yl)methyl ((*S*)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-((1*S*,2*S*,6*S*)-2-hydroxy-3-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-yl)propan-2-yl)carbamate**



- CAS: new compound
- MM: 535.71 g/mol
- Exact Mass: 535.24 g/mol
- Formula: $C_{30}H_{37}NO_6Si$
- Aspect: colorless oil

$[\alpha]_D^{25}$: +14.3 (*c* = 0.70, $CHCl_3$)

R_f = 0.22 (cyclohexane/EtOAc, 3:2)

IR (Neat) ν_{max} 3352, 2937, 1748, 1642, 1226 cm^{-1}

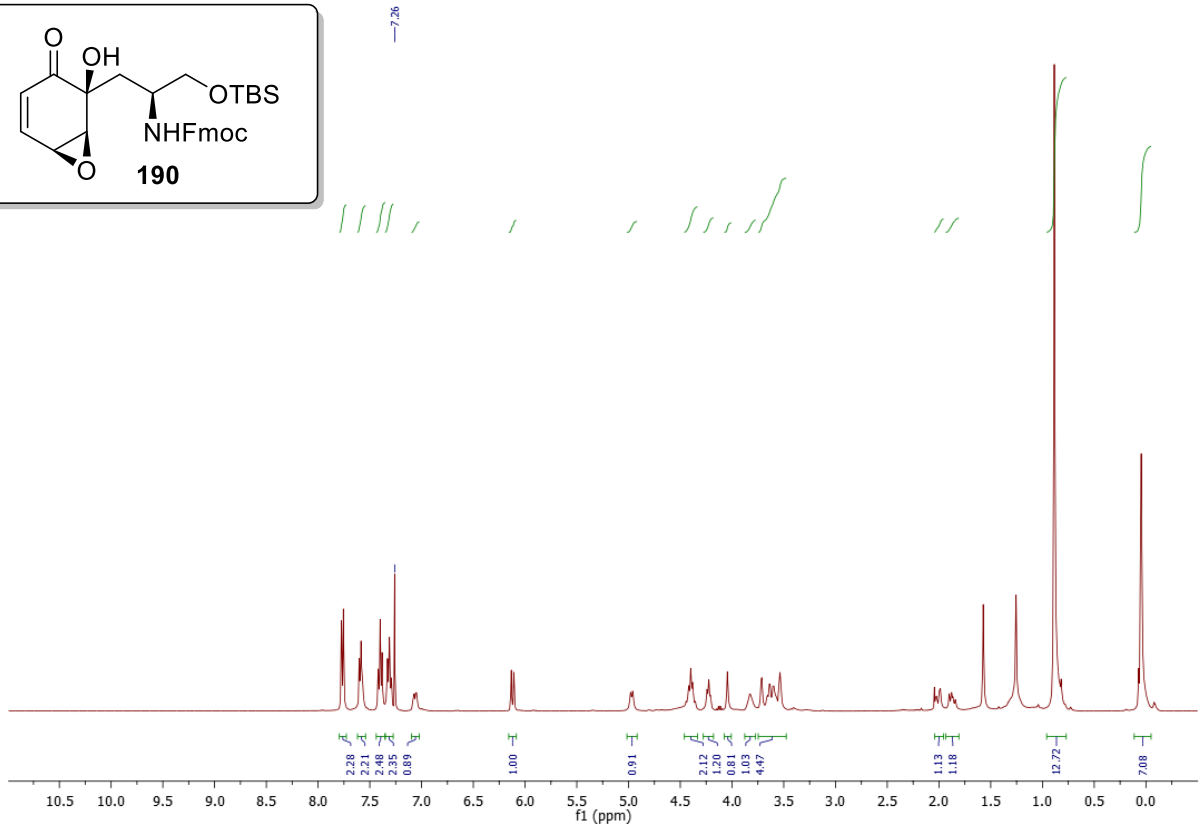
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.05 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.87 (dd, *J* = 9.6, 14.1 Hz, 1H), 2.01 (dd, *J* = 3.4, 14.5 Hz, 1H), 3.74 – 3.47 (m, 4H), 3.89 – 3.76 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.22 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 2H), 4.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 1.4, 9.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 3.4, 9.6 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 197.8, 155.6, 144.1, 144.0, 143.8, 141.3 (2C), 130.4, 127.7 (2C), 127.0 (2C), 125.02, 124.98, 120.0 (2C), 66.7, 65.5, 56.1, 48.2, 47.9, 47.2, 38.8, 29.7, 25.9 (3C), 18.3, -5.43, -5.47

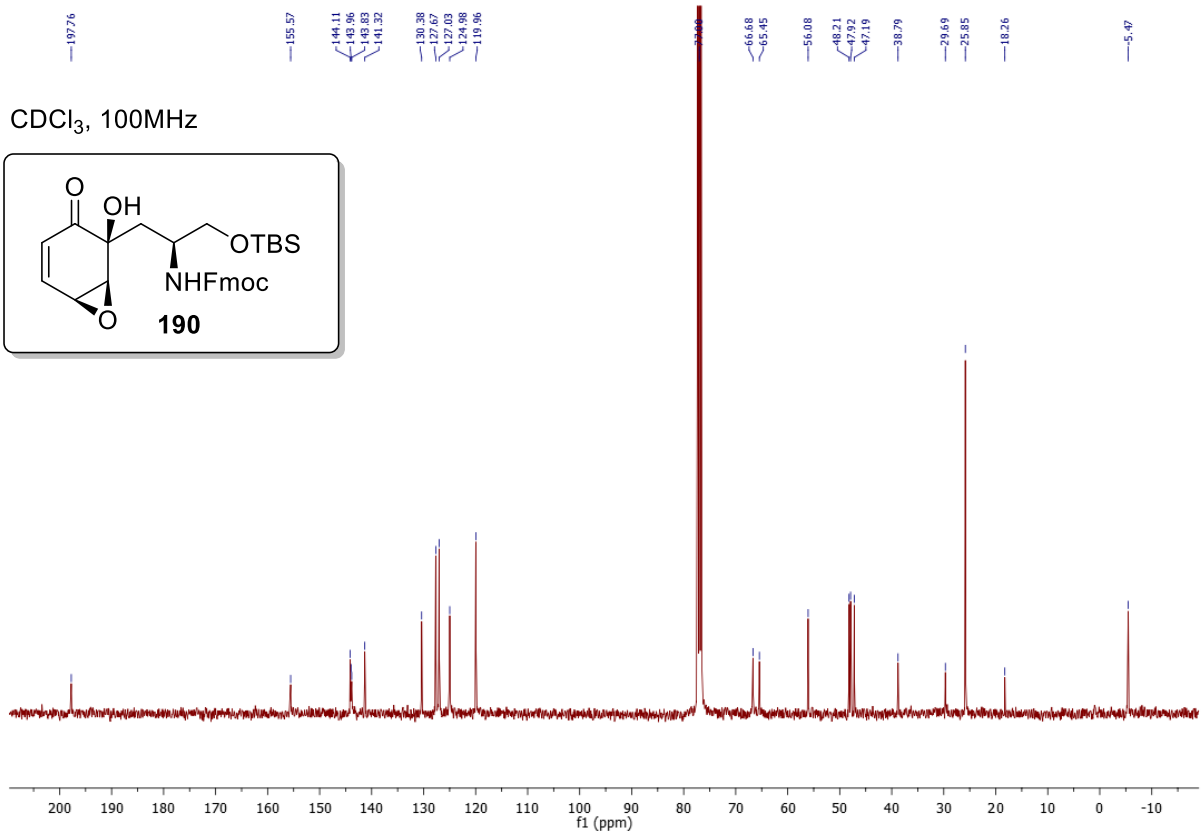
ESIMS *m/z* (rel intensity): 560 (15), 559 (51), 558 $[MNa]^+$ (100)

HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{30}H_{37}NO_6SiNa$: 558.2288, and found: 558.2289

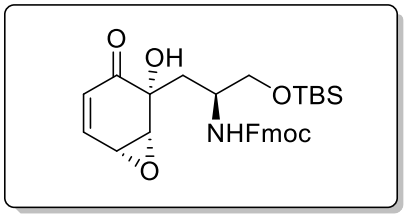
$CDCl_3$, 400MHz



$CDCl_3$, 100MHz



191 **(+)-(9*H*-fluoren-9-yl)methyl ((*S*)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-((1*R*,2*R*,6*R*)-2-hydroxy-3-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-yl)propan-2-yl)carbamate**



- CAS: new compound
- MM: 535.71 g/mol
- Exact Mass: 535.24 g/mol
- Formula: $C_{30}H_{37}NO_6Si$
- Aspect: colorless oil

$[\alpha]_D^{25}$: +10.0 (*c* = 0.50, $CHCl_3$)

R_f = 0.24 (cyclohexane/EtOAc, 3:2)

IR (Neat) ν_{max} 3365, 2912, 1744, 1630, 1255 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.05 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.93 (m, 2H), 3.56 (m, 3H), 3.94 – 3.73 (m, 3H), 4.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.01 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H)

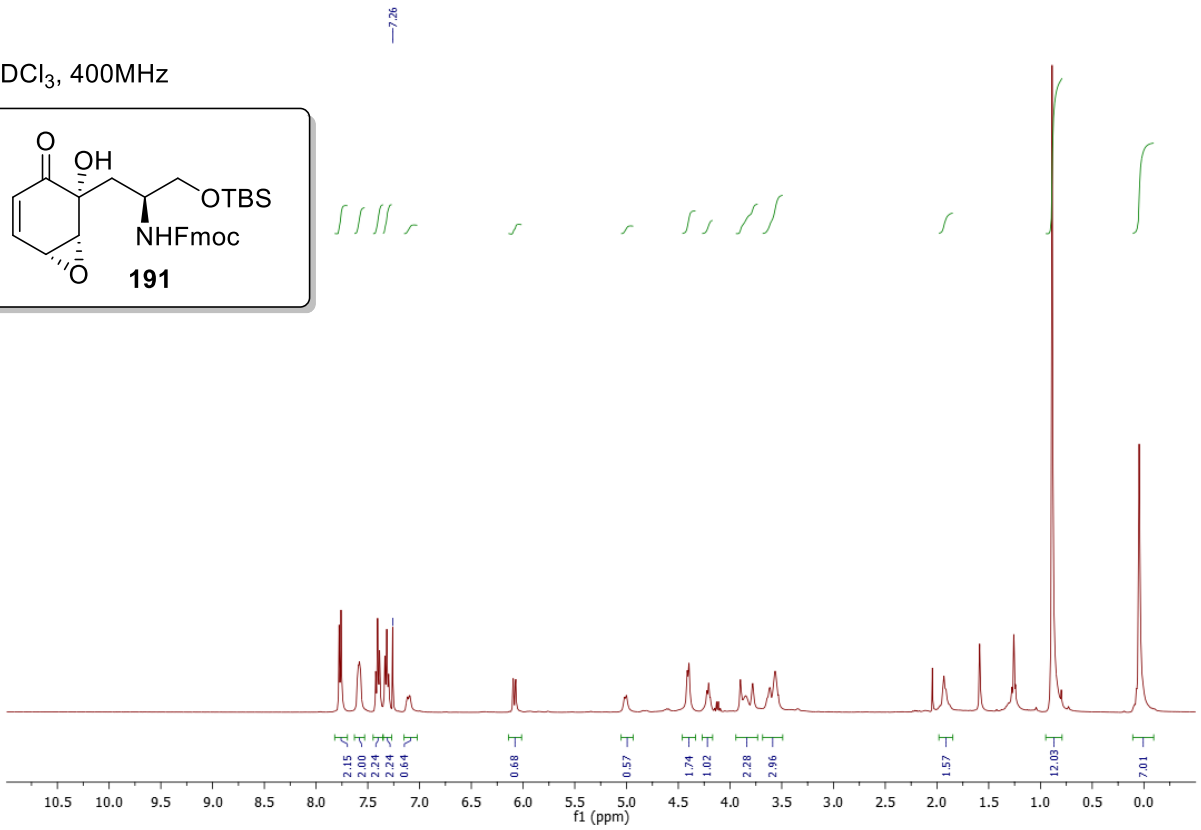
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 198.1, 155.6, 145.0 (2C), 143.8, 141.3 (2C), 130.0, 127.7 (2C), 127.0 (2C), 125.0 (2C), 120.0 (2C), 66.6, 65.2, 56.3, 48.8, 48.0, 47.2, 39.3, 29.7, 25.8 (3C), 18.2, -5.4, -5.5

ESIMS *m/z* (rel intensity): 560 (6), 559 (44), 558 $[MNa]^+$ (100)

HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{30}H_{37}NO_6SiNa$: 558.2288, and found: 558.2284

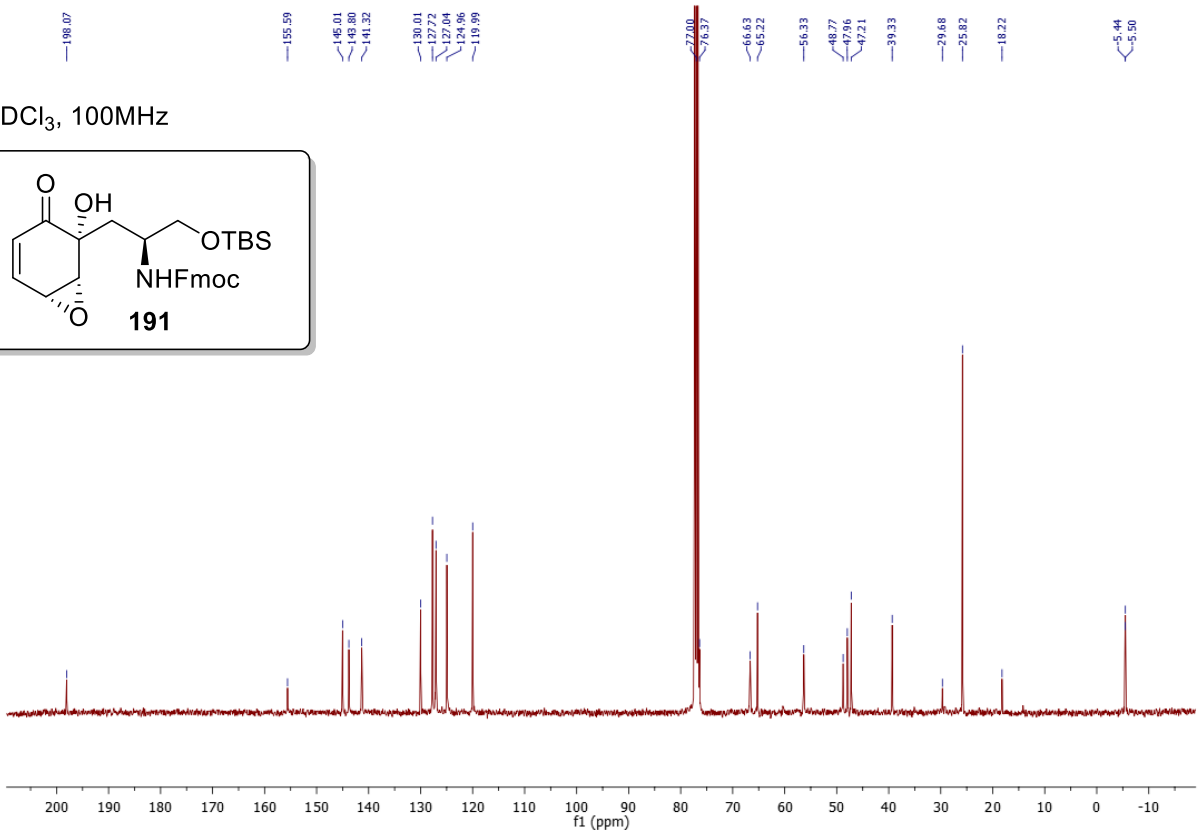
$CDCl_3$, 400MHz

191

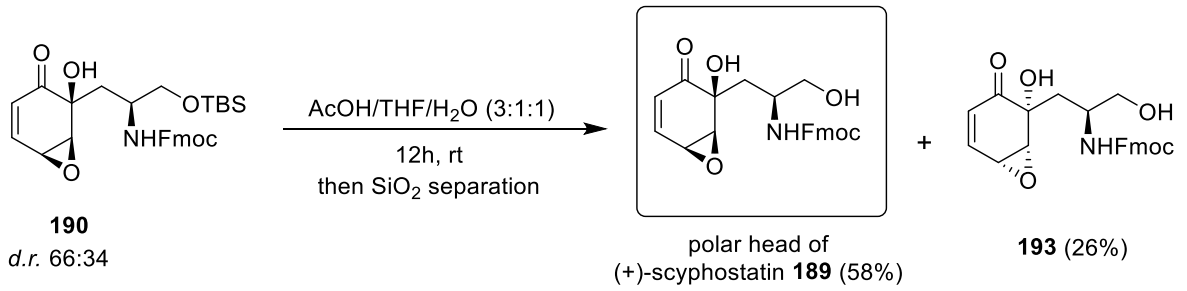


$CDCl_3$, 100MHz

191



Deprotection of the diastereoisomeric mixture 190/191.

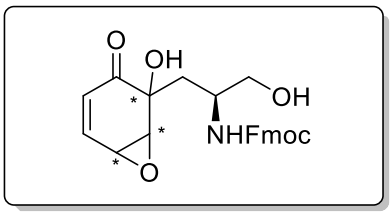


190
d.r. 66:34

polar head of
(+)-scyphostatin **189** (58%)

193 (26%)

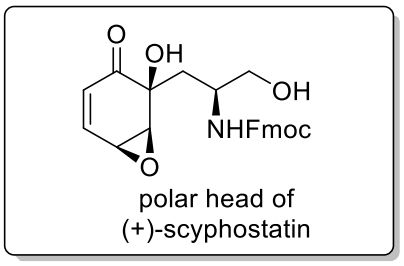
189/193 **(9*H*-fluoren-9-yl)methyl ((2*S*)-1-hydroxy-3-(2-hydroxy-3-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-yl)propan-2-yl)carbamate**



- CAS: new compound
- MM: 421.45 g/mol
- Exact Mass: 421.15 g/mol
- Formula: $C_{24}H_{23}NO_6$
- Aspect: yellow oil

To a solution of a **66:34 diastereomeric mixture** of **190**/**191** (20 mg, 0.037 mmol) in THF/H_2O (1 mL / 1 mL) was added glacial AcOH (4.5 mL) and the resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The solution was diluted with EtOAc (40 mL) and was added dropwise to a vigorously stirred saturated aqueous $NaHCO_3$ (150 mL). Stirring was maintained for 15 minutes, after which time the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x20 mL), and the organic layers were combined, washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. The resulting oily residue (17 mg) was purified by preparative TLC (3 elutions: EtOAc/acetone 20:1) to isolate **189** as a yellow oil (9 mg, 58%) and **193** as a colorless oil (4 mg, 28%).

189 **(+)-(9*H*-fluoren-9-yl)methyl ((*S*)-1-hydroxy-3-((1*S*,2*S*,6*S*)-2-hydroxy-3-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-yl)propan-2-yl)carbamate**



- CAS: new compound
- MM: 421.45 g/mol
- Exact Mass: 421.15 g/mol
- Formula: $C_{24}H_{23}NO_6$
- Aspect: yellow oil

$[\alpha]_D^{25}$: +17.2 (*c* = 0.45, MeOH)

R_f = 0.45 (EtOAc/acetone, 9:1)

IR (Neat) ν_{max} 3349, 2928, 1745, 1637 cm^{-1}

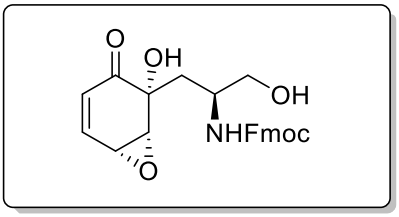
^{1}H NMR (methanol-d_4, 400 MHz): δ 1.80 (dd, *J* = 9.9, 14.5 Hz, 1H), 2.00 (dd, *J* = 2.8, 14.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 6.3, 11.0 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 6.3, 11.0 Hz, 1H), 3.47 (td, *J* = 1.4, 3.8 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.74 – 3.62 (m, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 6.3, 10.4 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 6.3, 10.4 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J* = 1.4, 9.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 3.8, 9.9 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.66 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H) (see spectrum in chapter 2)

^{13}C NMR (methanol-d_4, 100 MHz): δ 199.8, 158.0, 145.5 (2C), 145.4, 142.69, 142.66, 132.1, 128.8 (2C), 128.2 (2C), 126.2, 126.1, 120.91 (2C), 77.5, 67.5, 65.7, 58.2, 40.2, 30.7, 29.5 (see spectrum in chapter 2)

ESIMS *m/z* (rel intensity): 445 (45), 444 $[MNa]^+$ (100)

HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{24}H_{23}NO_6Na$: 444.1418, and found: 444.1425

193 **(+)-(9*H*-fluoren-9-yl)methyl ((*S*)-1-hydroxy-3-((1*R*,2*R*,6*R*)-2-hydroxy-3-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-yl)propan-2-yl)carbamate**



- CAS: new compound
- MM: 421.45 g/mol
- Exact Mass: 421.15 g/mol
- Formula: $C_{24}H_{23}NO_6$
- Aspect: colorless oil

$[\alpha]_D^{25}$: +7.4 (*c* = 0.20, MeOH)

R_f = 0.48 (EtOAc/acetone, 9:1)

IR (Neat) ν_{max} 3362, 2911, 1742, 1645 cm^{-1}

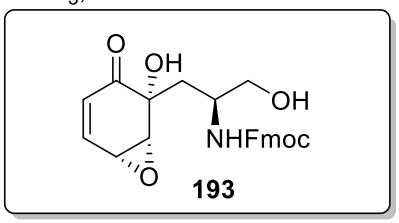
^{1}H NMR (methanol-d_4, 300 MHz): δ 1.88 – 1.80 (m, 2H), 3.36 (dd, *J* = 5.5, 10.5 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 5.5, 10.5 Hz, 1H), 3.52 – 3.47 (m, 1H), 3.64 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.89 – 3.79 (m, 1H), 4.19 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 6.5, 10.5 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 6.5, 10.5 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 5.89 (dd, *J* = 1.2, 9.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 3.9, 9.9 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H)

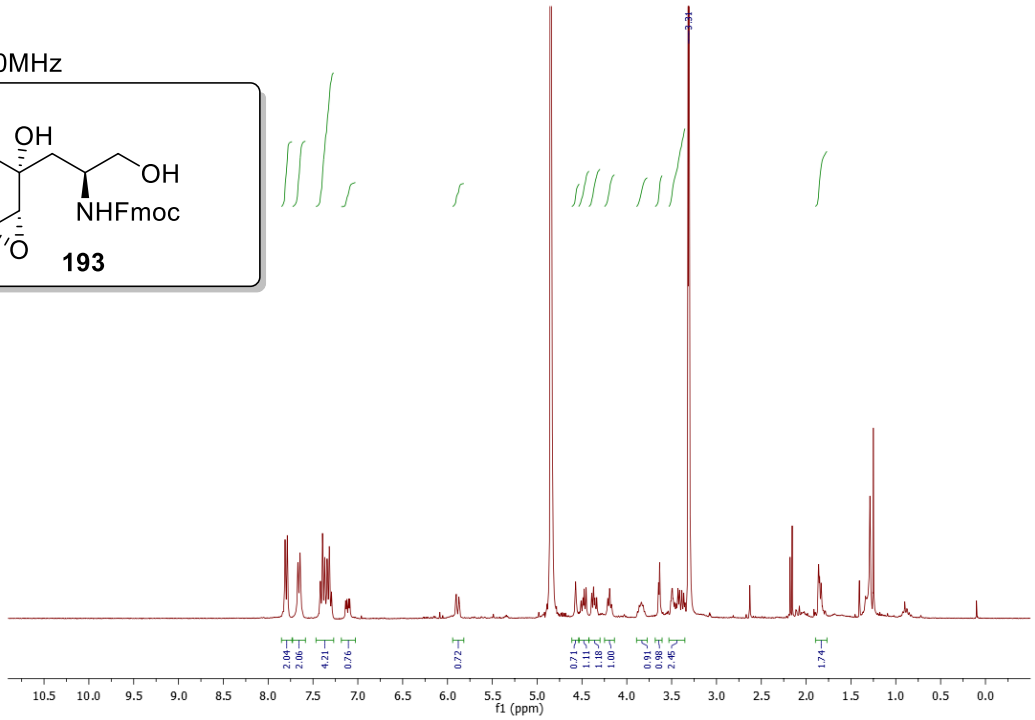
^{13}C NMR (methanol-d_4, 75 MHz): in progress

ESIMS *m/z* (rel intensity): 423 (15), 422 $[MH]^+$ (60)

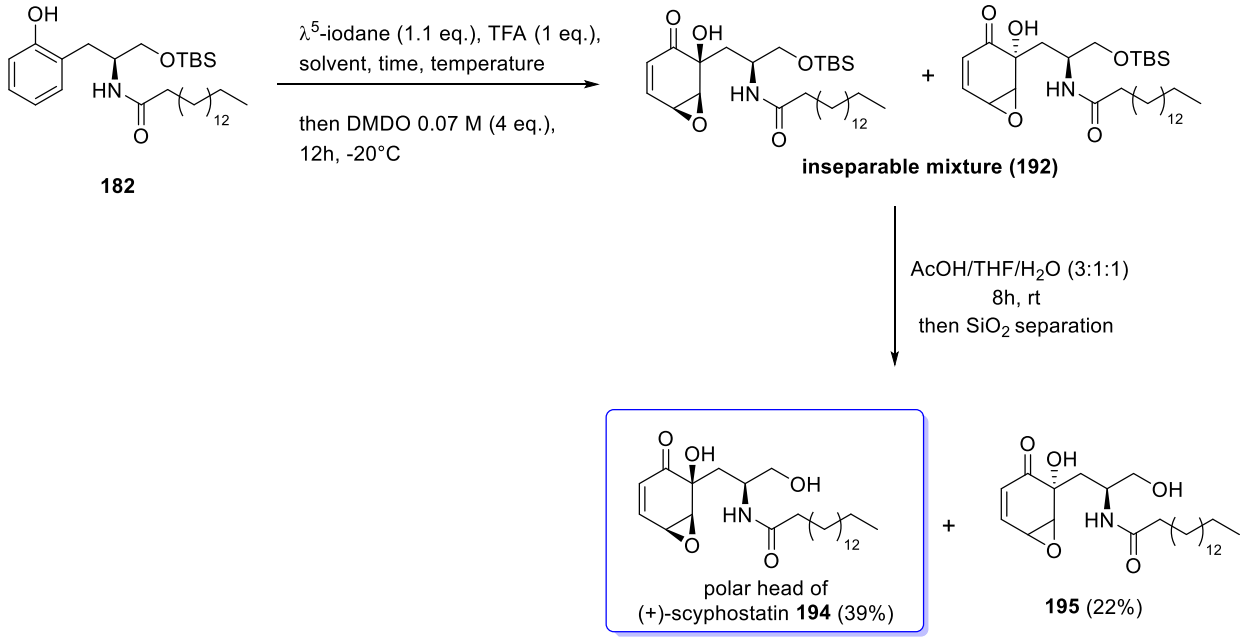
HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{24}H_{24}NO_6$: 422.1598, and found: 422.1606

$CDCl_3$, 300MHz

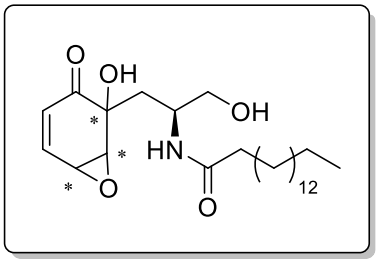




Sequence of dearomatization – epoxydation applied to phenol 182, followed by deprotection of the resulting diastereoisomeric mixture.



194/195 ***N*-((2*S*)-1-hydroxy-3-(2-hydroxy-3-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-yl)propan-2-yl)palmitamide**

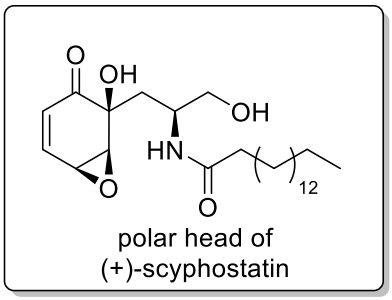


- CAS: [937738-33-5]
- MM: 437.62 g/mol
- Exact Mass: 437.31 g/mol
- Formula: $C_{25}H_{43}NO_5$
- Aspect: white solid

To a solution of phenol **182** (100 mg, 0.192 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2/TFE (9:1, 18 mL / 2 mL, 0.010 M) cooled at -20 °C was added achiral λ^5-iodane **188** (76 mg, 0.211 mmol, 1.1 eq.) and TFA (15 µL, 0.192 mmol, 1 eq.) at -20°C. The reaction was stirred for 1 h, after which time a solution of DMDO (11 mL, 4 eq., 0.07 M in acetone) was added at -20°C and the mixture was stirred for 4 h at this temperature. Evaporation of the solvent gave a yellow oily residue, which was submitted to column chromatography, eluting with CH_2Cl_2/EtOAc (90:10), to afford a **65:35 diastereoisomeric mixture 192** as a pale yellow oil (57 mg, 55%). Part of this **65:35 diastereomeric mixture** of **192** (30 mg, 0.056 mmol) was taken in THF/H_2O/AcOH (2 mL / 2 mL / 6 mL) and the reaction was maintained at room temperature for 8 h. The solution was diluted with EtOAc (40 mL) and was added dropwise to a vigorously stirred saturated aqueous $NaHCO_3$ (150 mL). Stirring was maintained for 15 minutes, after which time the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x20 mL), and the organic layers were combined, washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to dryness. The

resulting oily residue (19 mg) was purified by preparative TLC (2 elutions : EtOAc/acetone 90:10) to isolate **194** (9 mg, 39%) and **195** (5 mg, 22%) as white solids.

194 ***N*-(+)-((*S*)-1-hydroxy-3-((1*S*,2*S*,6*S*)-2-hydroxy-3-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-yl)propan-2-yl)palmitamide**



- CAS: [937738-33-5]
- MM: 437.62 g/mol
- Exact Mass: 437.31 g/mol
- Formula: $C_{25}H_{43}NO_5$
- Aspect: white solid

$[\alpha]_D^{25}$: +15.4 (*c* = 0.04, MeOH) {lit.[73] $[\alpha]^{25}_D$ +15.0 (*c* = 0.04, MeOH)}

R_f = 0.28 (EtOAc/acetone, 9:1)

IR (Neat) ν_{max} 3362, 2924, 1743, 1242 cm^{-1}

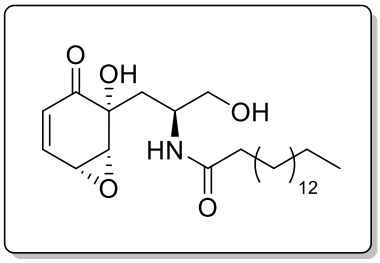
^{1}H NMR (methanol-d_4, 300 MHz): δ 0.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.36 – 1.20 (m, 24H), 1.66 – 1.49 (m, 2H), 1.81 (dd, *J* = 9.3, 14.7 Hz, 1H), 2.03 (dd, *J* = 3.0, 14.7 Hz, 1H), 2.18 – 2.08 (m, 2H), 3.41 (dd, *J* = 5.2, 10.9 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 5.2, 10.9 Hz, 1H), 3.61 (td, *J* = 1.4, 3.8 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.06 – 3.95 (m, 1H), 6.10 (dd, *J* = 1.4, 9.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 3.8, 9.9 Hz, 1H) (see spectrum in chapter 2)

^{13}C NMR (methanol-d_4, 75 MHz): δ 199.5, 176.0, 145.8, 132.0, 77.6, 65.6, 58.2, 47.7, 39.5, 37.1, 33.1, 30.8, 30.7, 30.6, 30.5, 30.4, 26.7, 23.7, 14.4 (see spectrum in chapter 2)

ESIMS *m/z* (rel intensity): 440 (6), 439 (35), 438 $[MH]^+$ (100)

HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{25}H_{44}NO_5$: 438.3214, and found: 438.3221

195 ***N*-(+)-((*S*)-1-hydroxy-3-((1*R*,2*R*,6*R*)-2-hydroxy-3-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-2-yl)propan-2-yl)palmitamide**



- CAS: new compound
- MM: 437.62 g/mol
- Exact Mass: 437.31 g/mol
- Formula: $C_{25}H_{43}NO_5$
- Aspect: white solid

$[\alpha]_D^{25}$: +5.4 (*c* = 0.03, MeOH)

R_f = 0.31 (EtOAc/acetone, 9:1)

IR (Neat) ν_{max} 3318, 2923, 2852, 1732, 1466 cm^{-1}

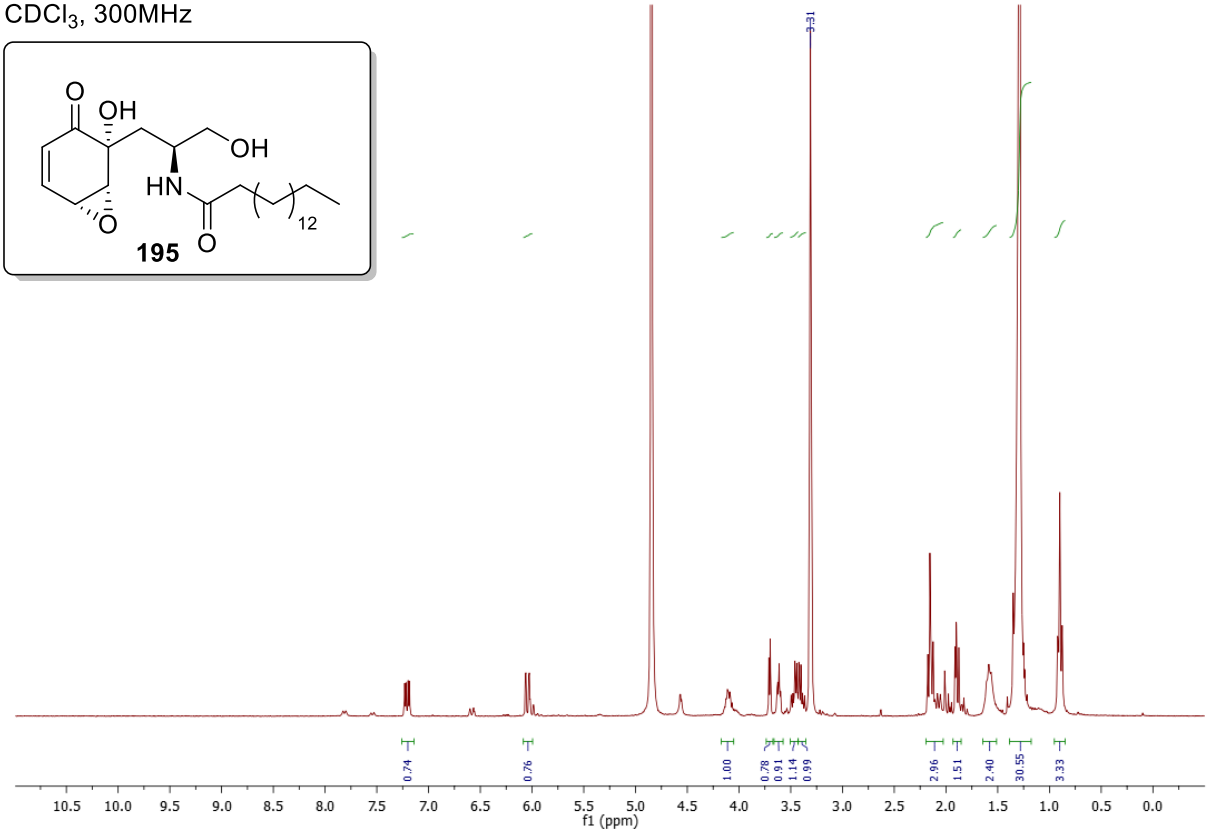
^{1}H NMR (methanol-d_4, 300 MHz): δ 0.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.37 – 1.23 (m, 24H), 1.65 – 1.50 (m, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 1H), 2.20 – 2.03 (m, 3H), 3.39 (dd, *J* = 6.0, 10.9 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 5.2, 10.9 Hz, 1H), 3.61 (td, *J* = 1.5, 3.9 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.16 – 4.05 (m, 1H), 6.05 (dd, *J* = 1.5, 9.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 1H)

^{13}C NMR (methanol-d_4, 75 MHz): δ 200.0, 175.9, 146.5, 131.6, 77.3, 65.4, 58.1, 49.4, 40.4, 37.2, 33.1, 30.8, 30.7, 30.6, 30.5, 30.4, 26.8, 23.7, 14.4

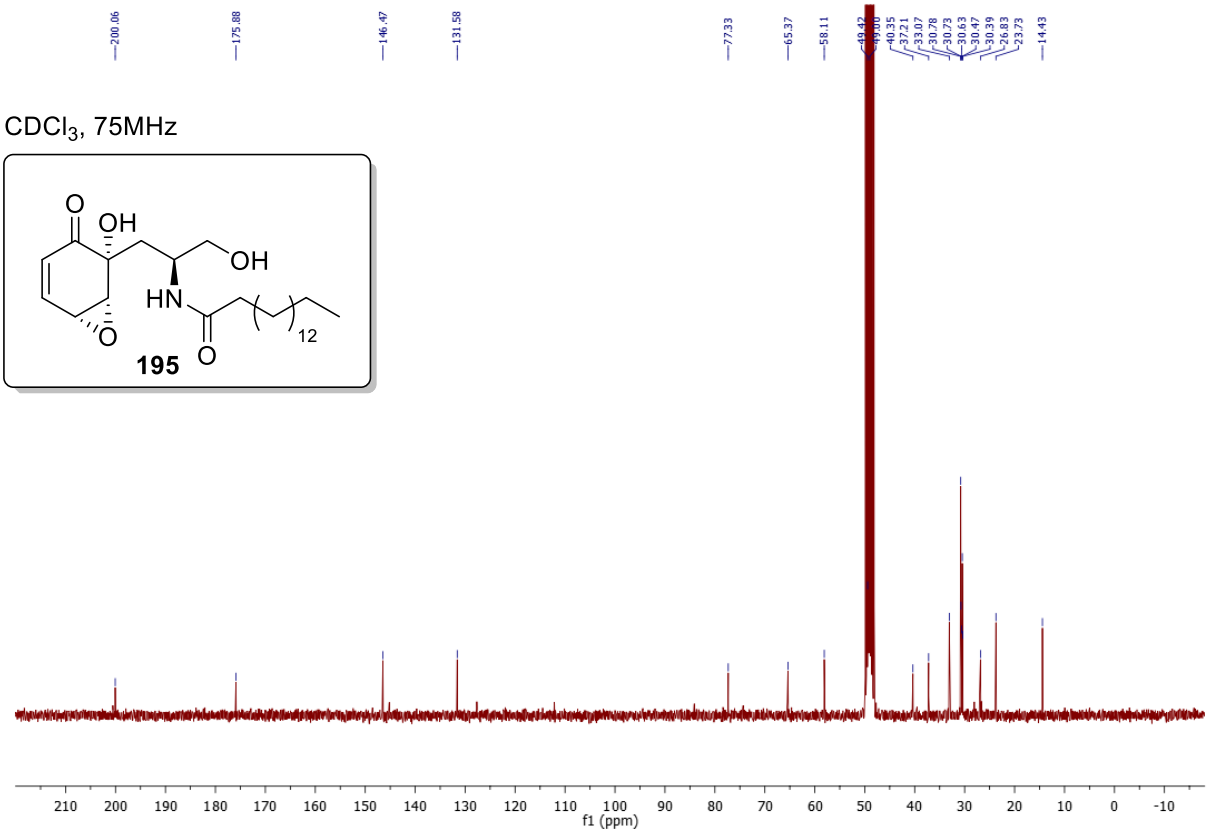
ESIMS *m/z* (rel intensity): 440 (2), 439 (40), 438 $[MH]^+$ (100)

HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{25}H_{44}NO_5$: 438.3214, and found: 438.3223

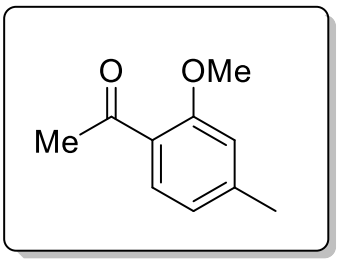
$CDCl_3$, 300MHz



$CDCl_3$, 75MHz



209 **1-(2-Methoxy-4-methylphenyl)ethanone**



- CAS: [35633-35-3]
- MM: 164.20 g/mol
- Exact Mass: 164.08 g/mol
- Formula: $C_{10}H_{12}O_2$
- Aspect: white solid

To a stirred mixture of KOH (0.28 g, 5.0 mmol, 3.8 equiv.) and 2-hydroxy-4-methylacetophenone (0.50 g, 3.33 mmol, 1.0 equiv.) in THF (8 mL), at room temperature under nitrogen, MeI (1.18 g, 8.31 mmol, 2.5 equiv.) was added dropwise, and the mixture was stirred overnight. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (15 mL) and washed with saturated aqueous NH_4Cl and H_2O until neutral. The organic layer was dried ($MgSO_4$), and the solvent was removed under vacuum to give **209** (530 mg, 97%), which was used without further purification.

m.p.: 39 °C (litt.[112] 37-38°C)

R_f = 0.35 (PET/acetone, 9:1)

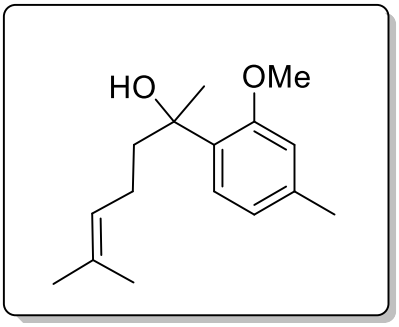
IR (Neat) ν_{max} 1670, 1607, 1259 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 2.38 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 199.2, 159.1, 144.8, 130.6, 125.5, 121.4, 112.3, 55.4, 31.8, 21.9

ESIMS *m/z* (rel intensity): 165 $[MH]^+$ (70), 164 (15), 149 (10)

217 **2-(2-Methoxy-4-methylphenyl)-6-methylhept-5-en-2-ol**



- CAS: [31573-16-7]
- MM: 248.36 g/mol
- Exact Mass: 248.18 g/mol
- Formula: $C_{16}H_{24}O_2$
- Aspect: colorless oil

To a stirred ice-cold solution of 4-methylpent-3-enylmagnesium (1.74 mmol, 1.3 equiv.) in dry THF (5 mL), a solution of **209** (220 mg, 1.34 mmol, 1 equiv.) in dry THF (4 mL) was added dropwise. After stirring at room temperature for 1 h, the reaction mixture was cooled at 0°C and a saturated aqueous NH_4Cl (10 mL) was added. Then, the mixture was diluted with CH_2Cl_2 (15 mL), and washed with saturated aqueous NH_4Cl (15 mL) and H_2O until neutral. The organic layer was dried ($MgSO_4$), and the solvent was removed under vacuum to afford alcohol **217** as a colorless oil (300 mg, 90%).

R_f = 0.33 (PET/acetone, 9:1)

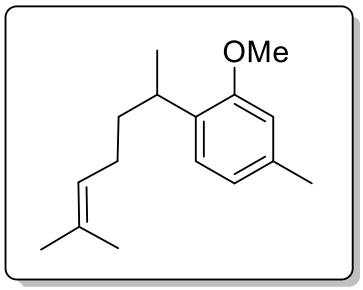
IR (Neat) ν_{max} 3546, 2964, 2855, 1803, 1252 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.52 (bs, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.65 (bs, 3H), 1.52-2.03 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.05-5.11 (m, 1H), 6.72 (bs, 1H), 6.76 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 156.7, 137.9, 131.8, 131.3, 126.6, 124.6, 121.3, 121.2, 74.9, 55.2, 42.1, 27.4, 25.6, 23.3, 21.2, 17.5

ESIMS *m/z* (rel intensity): 248 $[M]^+$ (10), 165 (85), 147 (5)

213 **2-Methoxy-4-methyl-1-(6-methylhept-5-en-2-yl)benzene**



- CAS: [66879-51-4]
- MM: 232.36 g/mol
- Exact Mass: 232.18 g/mol
- Formula: $C_{16}H_{24}O$
- Aspect: colorless oil

To a stirred solution of **217** (295 mg, 1.19 mmol, 1 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (5 mL), cooled at -78°C, Et_3SiH (166 mg, 1.42 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise. After stirring for 10 min, $BF_3.Et_2O$ (270 mg, 1.90 mmol, 1.6 equiv.) was added dropwise, and the mixture was stirred at -78 °C for 1 hour. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (15 mL), and washed with saturated aqueous NH_4Cl (15 mL) and H_2O until neutral. The organic layer was dried ($MgSO_4$), and the solvent was removed under vacuum. The crude product **213** (265 mg, 96%) was used without further purification.

R_f = 0.90 (PET/acetone, 9:1)

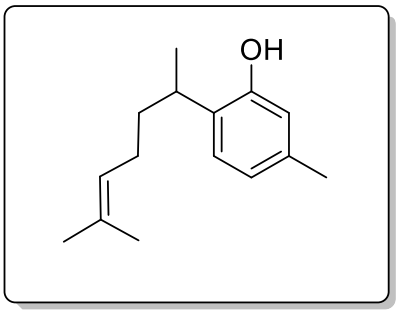
IR (Neat) ν_{max} 2959, 2924, 2855, 1259 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.45-1.55 (m, 1H), 1.54 (bs, 3H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.67 (bs, 3H), 1.84-1.98 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 5.09-5.15 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 156.9, 136.2, 132.9, 131.0, 126.5, 124.9, 121.1, 111.5, 55.3, 37.2, 31.4, 26.3, 25.7, 21.4, 21.1, 17.6

ESIMS *m/z* (rel intensity): 232 $[M]^+$ (40), 217 (35), 189 (19)

(±)-58 **Curcuphenol**



- CAS: [17194-58-0]
- MM: 218.33 g/mol
- Exact Mass: 218.17 g/mol
- Formula: $C_{15}H_{22}O$
- Aspect: colorless oil

To a stirred ice-cold suspension of NaH (60% in mineral oil, 775 mg, 19.4 mmol, 8 equiv.) in dry DMF (10 mL), EtSH (1018 mg, 16.4 mmol, 11 equiv.) was added dropwise. After stirring at room temperature for 2 hours, a solution of **213** (347 mg, 1.49 mmol, 1 equiv.) in dry DMF (5 mL) was added, and the mixture was heated to reflux for 3 hours. An aqueous solution of HCl 0.1 M (8 mL) and CH_2Cl_2 (35 mL) were added, and the mixture washed with H_2O (2x10 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent was removed under vacuum. Purification by column chromatography, eluting with PET/acetone (95:5), gave the phenol (±)-**58** (297 mg, 91%).

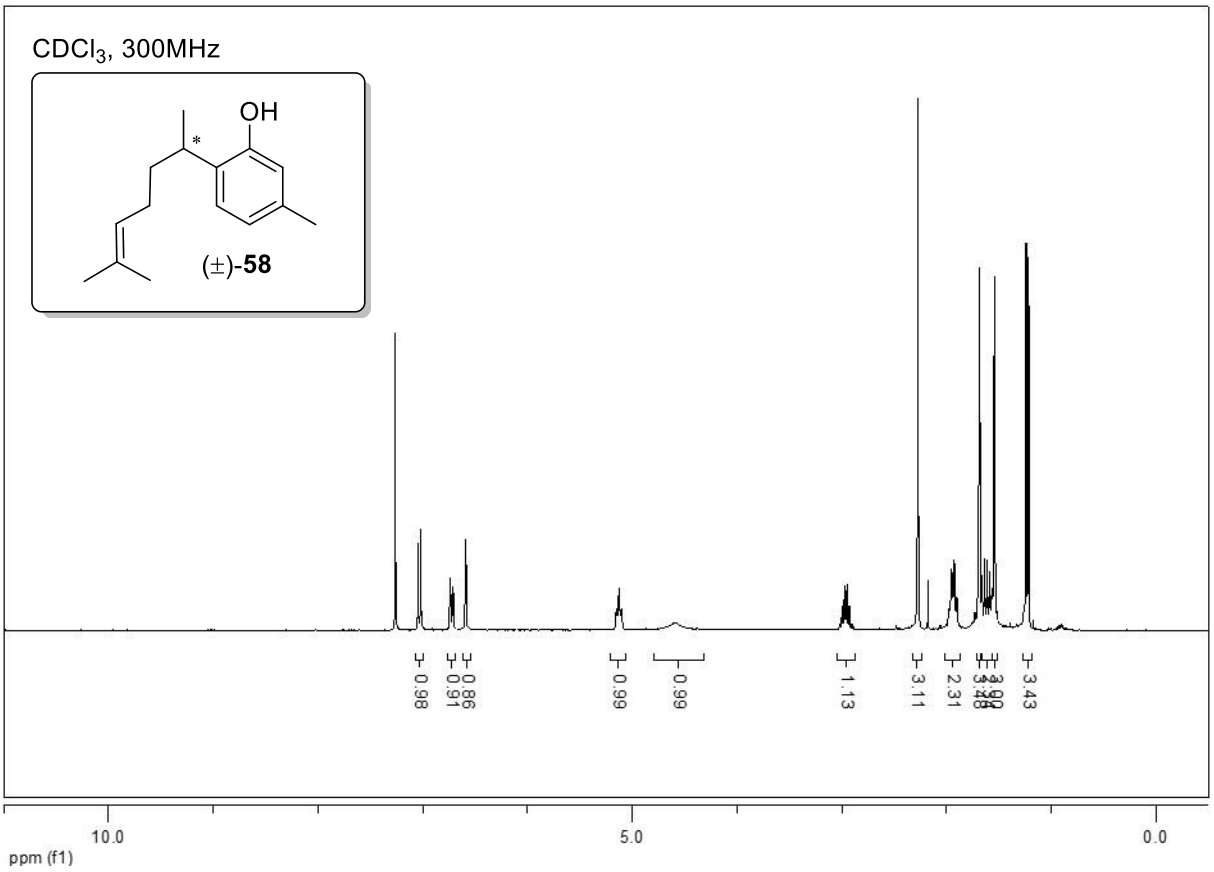
R_f = 0.30 (PET/acetone, 9:1)

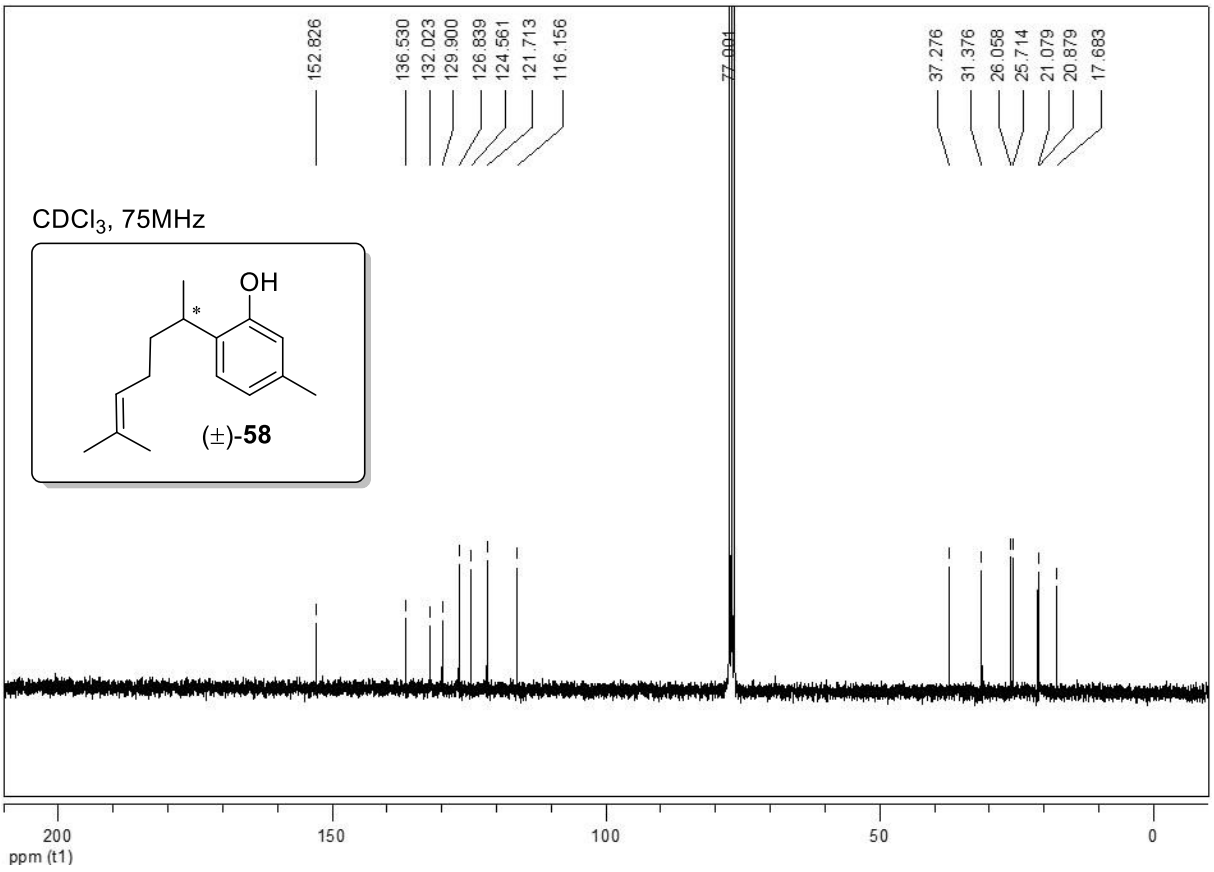
IR (Neat) ν_{max} 3455, 2926, 2859, 1419, 1265 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.22 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.54 (bs, 3H), 1.56-1.66 (m, 2H), 1.68 (bs, 3H), 1.90-1.97 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.96 (sext, J = 7.0 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 5.10-5.15 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 152.8, 135.5, 132.0, 129.9, 126.8, 124.6, 121.7, 116.2, 37.3, 31.4, 26.1, 25.7, 21.1, 20.9, 17.7

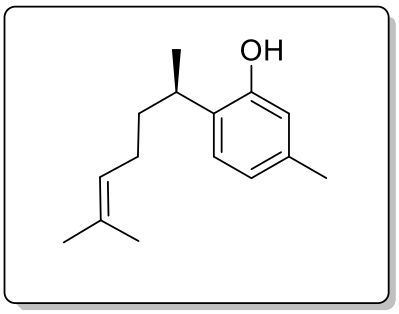
ESIMS *m/z* (rel intensity): 242 $[M+Na+H]^+$ (100), 228 (70), 217 (25)


CDCl3, 300MHz
OH
*
(±)-58
0.98
1.01
0.98
0.99
0.99
1.13
3.11
2.31
3.43
10.0
5.0
0.0
ppm (f1)


152.826
136.530
132.023
129.900
126.839
124.561
121.713
116.156
77.001
37.276
31.376
26.058
25.714
21.079
20.879
17.683
CDCl3, 75MHz
OH
*
(±)-58
200
150
100
50
0
ppm (t1)

Separation of the two enantiomers of (±)-**58** was then achieved by chiral normal phase semi-preparative HPLC, which was performed on a Varian ProStar system equipped with a Daicel Chiralcel® OJ-H column (250 × 21 mm I.D.), and eluting with *n*-hexane/*i*-PrOH (98:2) at a flow rate of 10 mL/min. Successive injections (20 mg each) of (±)-**58** thus afforded pure (–)-curcuphenol (*R*)-**58** and pure (+)-curcuphenol (*S*)-**58** (*ca.* 8 mg each by injection). Column effluent was monitored by UV detection at 254 nm using a ProStar 320 UV-visible detector [analytical HPLC: retention time = 12.1 min for (*S*)-**58**, and 17.5 min for (*R*)-**58**]

(*R*)-(−)-curcuphenol

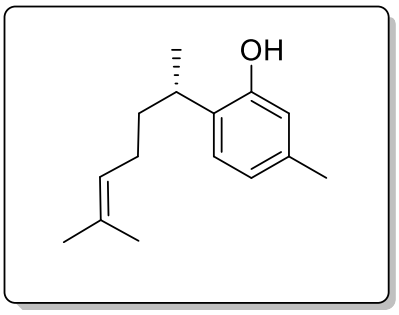


- CAS: [69301-27-5]
- MM: 218.33 g/mol
- Exact Mass: 218.17 g/mol
- Formula: $C_{15}H_{22}O$
- Aspect: colorless oil

$[\alpha]_D^{25}$: −33.1 (c = 1.0, $CHCl_3$) [lit.[107] $[\alpha]^{25}_D$ = –23.6 (*c* = 1.0, $CHCl_3$)].

HPLC analysis (Column Chiracel OJ-H, *n*-hexane/*iso*-propanol (98:2), 0.5 mL/min, λ = 254 nm) : rt = 17.52 min

(*S*)-(+)-curcuphenol



- CAS: [69301-27-5]
- MM: 218.33 g/mol
- Exact Mass: 218.17 g/mol
- Formula: $C_{15}H_{22}O$
- Aspect: colorless oil

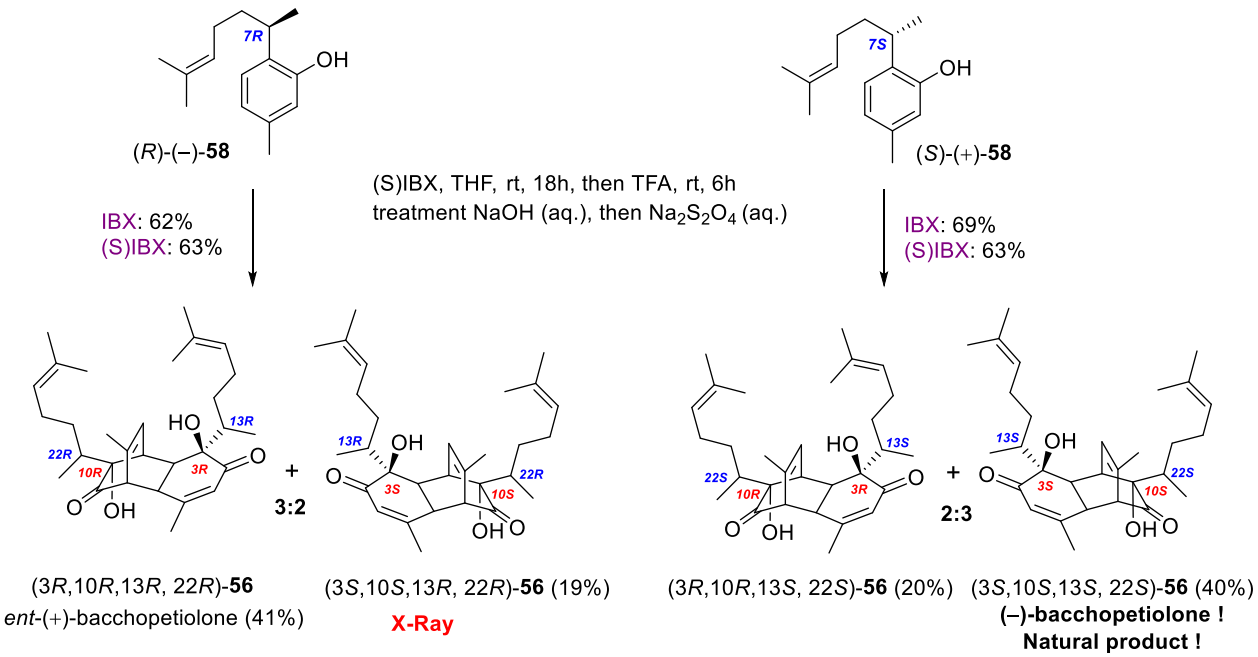
$[\alpha]_D^{25}$: +30.3 (c = 1.0, $CHCl_3$) [lit.[106] $[\alpha]^{25}_D$ = +24.6 (*c* = 1.0, $CHCl_3$)].

HPLC analysis (Column Chiracel OJ-H, *n*-hexane/*iso*-propanol (98:2), 0.5 mL/min, λ = 254 nm) : rt = 12.14 min

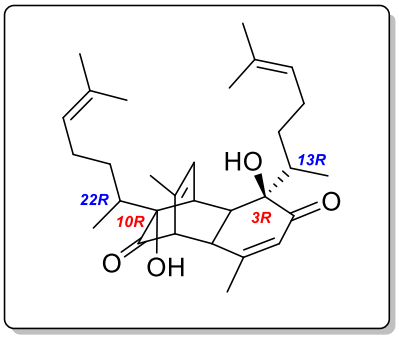
(S)IBX-mediated HPD reaction / [4+2] dimerisation of (*R*)-(–)- and (*S*)-(+)-curcuphenols (*R*)-58 and (*S*)-58.

To a stirred solution of curcuphenol, either (*R*)- or (*S*)-**58** (*ca.* 70 mg, 0.15 mmol), in dry THF (4 mL, *ca.* 0.04 M) was added (S)IBX (3 equiv. of IBX) in one portion. The resulting suspension was stirred at room temperature for 18 hours, after which time TFA (1 equiv.) was added and the mixture stirred for an additional 6 hours. The mixture was then diluted with CH_2Cl_2 (10 mL) and H_2O (10 mL). An aqueous 1 M solution of NaOH (5 mL) was added dropwise until pH ≈ 8, with the aim of both neutralizing the reaction mixture and discarding the stabilizing agents when SIBX was used. After separation of the phases, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The combined organic layers were then washed with aqueous 1 M NaOH (15 mL) and brine (15 mL), then shaken vigorously with a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_4$ (40 mL), with the aim of reducing the potentially formed *ortho*-quinone by-product, washed again with brine (40 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to dryness to give a clean 3:2 diastereoisomeric mixture of the corresponding *ortho*-quinol based cyclodimers in 62-69% isolated yield.

Separation of theses two 3:2 diastereoisomeric mixtures was next achieved by chiral normal phase semi-preparative HPLC, which was performed on a Varian ProStar system equipped with a Daicel Chiralpak® AS-H column (250 × 21 mm I.D.), and eluting with *n*-hexane/*i*-PrOH (95:5) at a flow rate of 10 mL/min. Column effluent was monitored by UV detection at 254 nm using a ProStar 320 UV-visible detector.



56 **(3*R*, 10*R*, 13*R*, 22*R*)** [*ent*-bacchopetiolone]



- CAS: new compound
- MM: 468.68 g/mol
- Exact Mass: 468.32 g/mol
- Formula: $C_{30}H_{44}NO_4$
- Aspect: yellow oil

59% HPLC yield, *i.e.*, 48 mg isolated from 74 mg of the 3:2 diastereoisomeric mixture.

$[\alpha]_D^{25}$: +135.8 (c = 2.17, $CHCl_3$)

R_f = 0.42 (PET/acetone, 9:1)

CD : 342 nm (–0.9), 310 nm (+7.1) (*c* = 0.001, MeOH)

IR (Neat) ν_{max} 3459, 2967, 2930, 1719, 1678, 1448, 1379, 1153, 733 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.04-1.45 (m, 5H), 1.56 (bs, 6H), 1.61 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.66 (bs, 6H), 1.73-1.90 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.96-2.10 (m, 2H), 2.27 (s, 1H, OH), 3.02 (br dd, *J* = 1.8, 8.1 Hz, 1H), 3.16 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 1.8, 6.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H, OH), 5.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.07 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H)

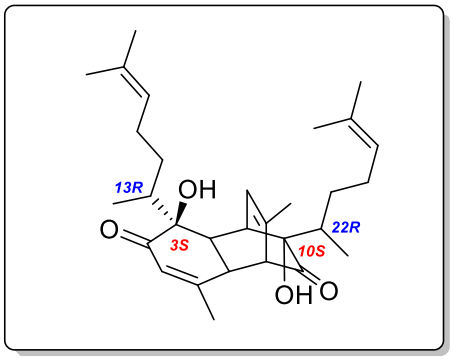
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 214.7, 201.6, 155.8, 135.4, 131.8, 131.7, 126.6, 125.4, 124.4, 124.1, 78.7, 78.3, 57.2, 47.4, 41.8, 41.4, 37.3, 37.1, 30.6, 30.0, 26.2, 25.7, 25.6, 22.0, 21.3, 17.7, 17.6, 13.9, 12.7

ESIMS *m/z* (rel intensity): 959 $[2MNa]^+$ (100), 491 $[MNa]^+$ (40)

HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{30}H_{44}NO_4Na$: 491.3132, and found: 491.3133

HPLC analysis (Column Chiracel AS-H, *n*-hexane/*iso*-propanol (95:5), 0.5 mL/min, λ = 254 nm) : rt = 14.52 min

56 **(3*S*, 10*S*, 13*R*, 22*R*)**



- CAS: new compound
- MM: 468.68 g/mol
- Exact Mass: 468.32 g/mol
- Formula: $C_{30}H_{44}NO_4$
- Aspect: colorless crystals

Colorless crystals were obtained by recrystallization from hot hexanes (41% HPLC yield, *i.e.*, 26 mg isolated from 74 mg of the 2:3 diastereoisomeric mixture)

$[\alpha]_D^{25}$: – 48.7 (*c* = 2.17, $CHCl_3$)

R_f = 0.42 (PET/acetone, 9:1)

CD : 342 nm (+16.4), 310 nm (−26.1) (*c* = 0.003, MeOH)

IR (Neat) ν_{max} 3459, 2970, 2927, 1719, 1682, 1445, 1383, 1131, 1018 cm^{-1}

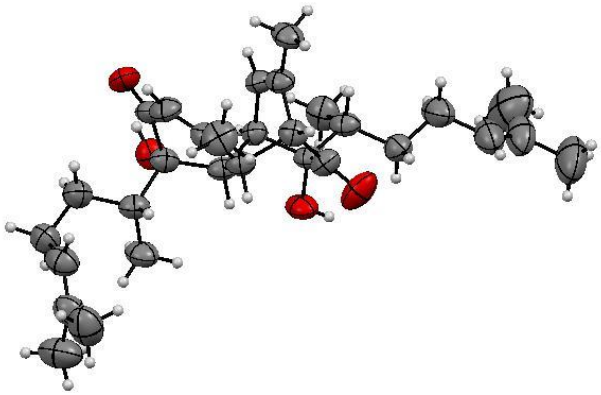
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.82-0.91 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.96-1.10 (m, 2H), 1.33-1.47 (m, 1H), 1.51-1.61 (m, 2H), 1.54 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H), 1.61 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.64 (d, *J* = 3.6 Hz, 6H), 1.69-1.85 (m, 2H), 1.91-2.05 (m, 2H), 1.96 (bs, 3H), 2.18 (s, 1H, OH), 3.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.17 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.28 (bt, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 1H, OH), 4.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.00 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H)

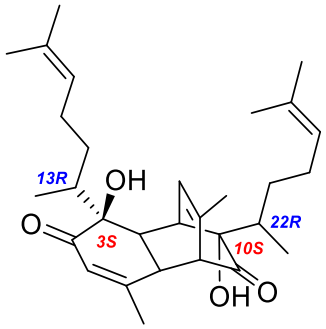
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 214.7, 202.6, 155.8, 135.5, 131.7, 131.7, 126.7, 125.5, 124.2, 124.1, 78.6, 78.6, 57.3, 47.3, 41.7, 41.7, 37.9, 37.3, 30.7, 29.9, 26.0, 25.7, 25.6, 25.5, 22.0, 21.3, 17.6, 13.7, 12.5

ESIMS *m/z* (rel intensity): 959 $[2MNa]^+$ (100), 491 $[MNa]^+$ (28)

HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{30}H_{44}NO_4Na$: 491.3132, and found: 491.3140

HPLC analysis (Column Chiracel AS-H, *n*-hexane/*iso*-propanol (95:5), 0.5 mL/min, λ = 254 nm) : rt = 22.51 min

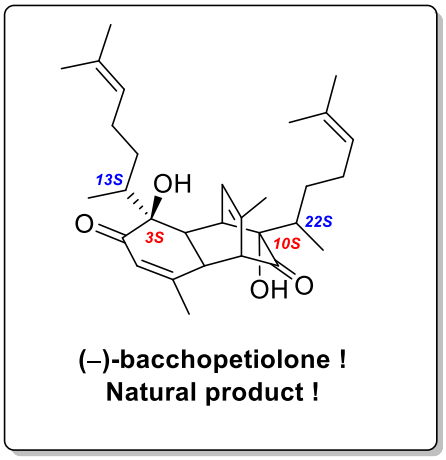




(3*S*,10*S*,13*R*, 22*R*)-**56**

ORTEP view of (3*S*, 10*S*, 13*R*, 22*R*)-**56**

56 **(3*S*, 10*S*, 13*S*, 22*S*) [Bacchopetiolone !]**



(–)-bacchopetiolone !
Natural product !

- CAS: [135100-33-3]
- MM: 468.68 g/mol
- Exact Mass: 468.32 g/mol
- Formula: $C_{30}H_{44}NO_4$
- Aspect: yellow oil

58% HPLC yield, *i.e.*, 40 mg isolated from 67 mg of the 3:2 diastereoisomeric mixture.

$[\alpha]_D^{25}$: −135.6 (*c* = 2.17, $CHCl_3$) {lit.[60] $[\alpha]^{24}_D$ −125 (*c* = 2.17, $CHCl_3$)}

R_f = 0.42 (PET/acetone, 9:1)

CD : 342 nm (+0.2), 310 nm (−4.6) (*c* = 0.001, MeOH)

IR (Neat) ν_{max} 3459, 2967, 2930, 1719, 1678, 1448, 1379, 1153, 733 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.04-1.45 (m, 5H), 1.56 (bs, 6H), 1.61 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.66 (bs, 6H), 1.73-1.90 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.96-2.10 (m, 2H), 2.27 (s, 1H, OH), 3.02 (br dd, *J* = 1.8, 8.1 Hz, 1H), 3.16 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 1.8, 6.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H, OH), 5.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.07 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H)

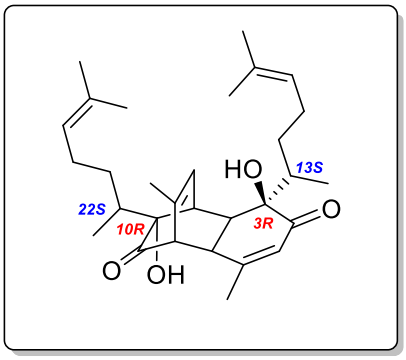
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 214.7, 201.6, 155.8, 135.4, 131.8, 131.7, 126.6, 125.4, 124.4, 124.1, 78.7, 78.3, 57.2, 47.4, 41.8, 41.4, 37.3, 37.1, 30.6, 30.0, 26.2, 25.7, 25.6, 22.0, 21.3, 17.7, 17.6, 13.9, 12.7

ESIMS *m/z* (rel intensity): 959 $[2MNa]^+$ (100), 491 $[MNa]^+$ (40)

HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{30}H_{44}NO_4Na$: 491.3132, and found: 491.3138

HPLC analysis (Column Chiracel AS-H, *n*-hexane/*iso*-propanol (95:5), 0.5 mL/min, λ = 254 nm) : rt = 12.03 min

56 **(3*R*, 10*R*, 13*S*, 22*S*)**



- CAS: new compound
- MM: 468.68 g/mol
- Exact Mass: 468.32 g/mol
- Formula: $C_{30}H_{44}NO_4$
- Aspect: yellow oil

42% HPLC yield, *i.e.*, 27 mg isolated from 67 mg of the 2:3 diastereoisomeric mixture.

$[\alpha]_D^{25}$: + 49.3 (*c* = 2.17, $CHCl_3$)

R_f = 0.42 (PET/acetone, 9:1)

CD : 342 nm (–16.7), 310 nm (+27.3) (*c* = 0.003, MeOH)

IR (Neat) ν_{max} 3459, 2970, 2927, 1719, 1682, 1445, 1383, 1131, 1018 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.82-0.91 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.96-1.10 (m, 2H), 1.33-1.47 (m, 1H), 1.51-1.61 (m, 2H), 1.54 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H), 1.61 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.64 (d, *J* = 3.6 Hz, 6H), 1.69-1.85 (m, 2H), 1.91-2.05 (m, 2H), 1.96 (bs, 3H), 2.18 (s, 1H, OH), 3.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.17 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.28 (bt, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 1H, OH), 4.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.00 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H)

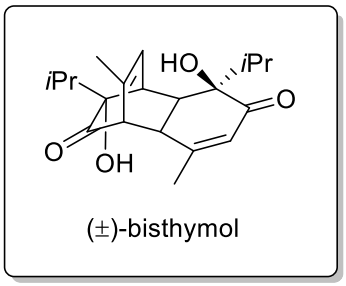
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 214.7, 202.6, 155.8, 135.5, 131.7, 131.7, 126.7, 125.5, 124.2, 124.1, 78.6, 78.6, 57.3, 47.3, 41.7, 41.7, 37.9, 37.3, 30.7, 29.9, 26.0, 25.7, 25.6, 25.5, 22.0, 21.3, 17.6, 13.7, 12.5

ESIMS *m/z* (rel intensity): 959 $[2MNa]^+$ (100), 491 $[MNa]^+$ (28)

HRMS (ESI-TOF) : calculated for $C_{30}H_{44}NO_4Na$: 491.3132, and found: 491.3146

HPLC analysis (Column Chiracel AS-H, *n*-hexane/*iso*-propanol (95:5), 0.5 mL/min, λ = 254 nm) : rt = 19.54 min

152 **3,10-dihydroxy-6,12-di*iso*propyl-3,10-dimethyltricyclo[6.2.2.02,7]dodeca-5,11-diene-4,9-dione**



(±)-bisthymol

- CAS: [90334-19-3]
- MM: 320.20 g/mol
- Exact Mass: 332.43 g/mol
- Formula: $C_{20}H_{28}NO_4$
- Aspect: colourless crystals

Thymol **150** (500 mg, 3.33 mmol) was submitted to the typical procedure using 2.79 g (5.00 mmol) of (S)IBX. (±)-bisthymol **152** was obtained as colourless crystals in a clean 1:1 enantiomeric mixture (73% yield, 375 mg). Semi-preparative HPLC separations were performed using a Chiralcel AS-H column (250 × 20 mm) on a Varian system equipped with ProStar 215 pumps and a ProStar 320 UV-visible detector. Separation was done eluting with *n*-hexane/isopropanol (70:30) mixture, with a flow of 10 mL / min.

m.p.: 160 °C (litt.[120] 168-170 °C)

R_f = 0.27 (cyclohexane/EtOAc, 5:1)

IR (Neat) ν_{max} 3481, 2972, 2927, 1719, 1681, 1448, 1361 cm-1

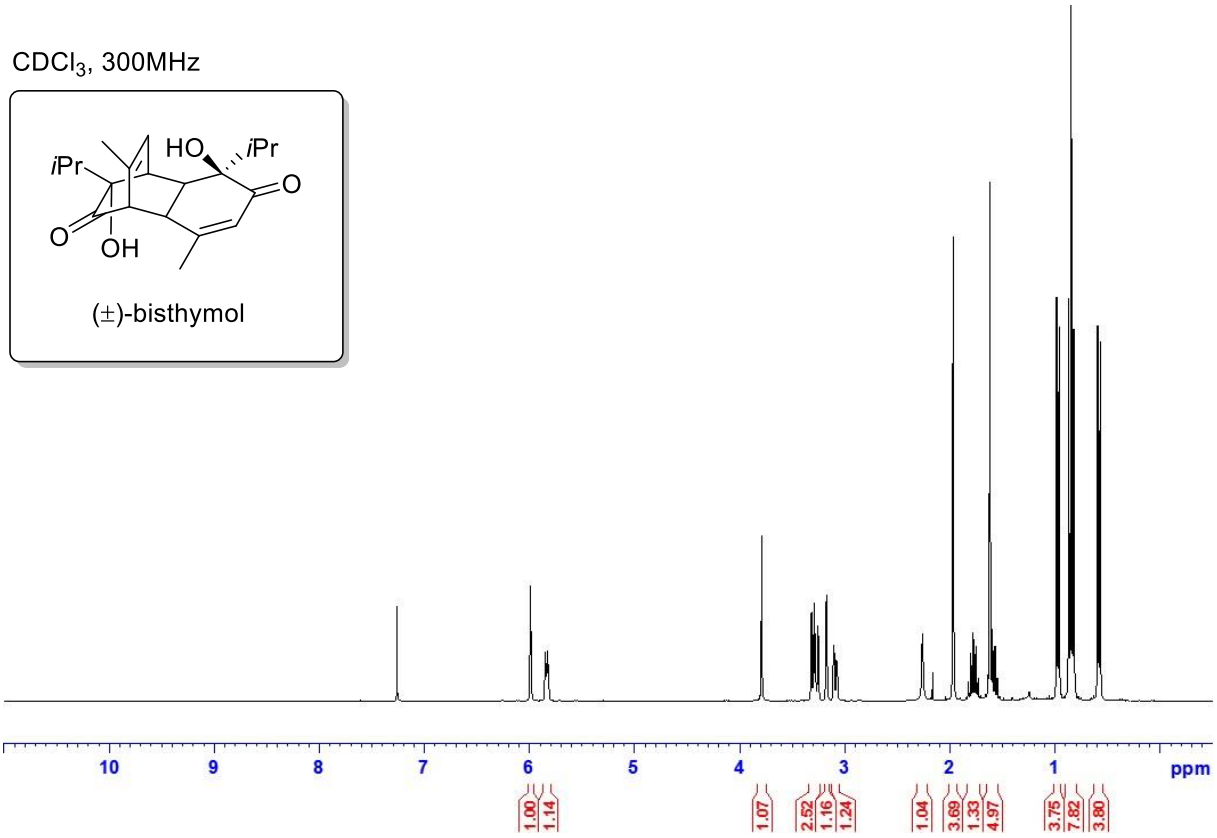
^{1}H NMR (CDCl3, 300 MHz): δ 0.58 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.59 (sept., J = 6.7 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.78 (sept., J = 6.7 Hz, H), 1.97 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.26 (bs, 1H), 3.09 (dd, J = 2.3, 8.0 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 1.7, 2.4 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 1.5, 9.0 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 1.5, 6.7 Hz, 1H), 3.79 (bs, 1H), 5.79-5.89 (m, 1H), 5.99 (t, J = 1.2 Hz, 1H)

^{13}C NMR (CDCl3, 75 MHz): δ 215.0, 201.9, 156.1, 135.9, 126.8, 125.6, 78.4, 78.0, 57.4, 47.4, 42.0, 37.5, 37.4, 32.6, 22.3, 21.5, 16.9, 16.8, 16.4, 16.2

ESIMS m/z (rel intensity): 333 [MH]+ (100)

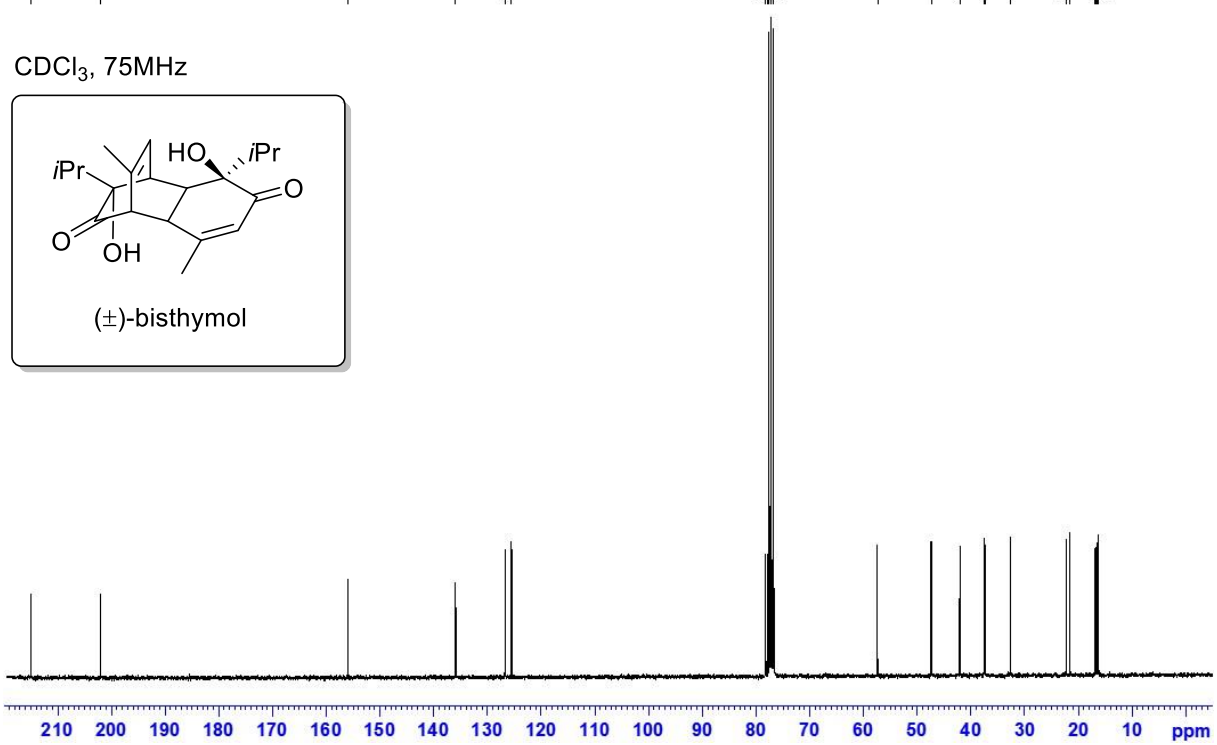
$CDCl_3$, 300MHz

(±)-bisthymol

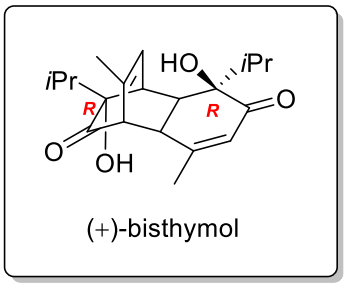


$CDCl_3$, 75MHz

(±)-bisthymol



152 **(+)-3,10-dihydroxy-6,12-di*iso*propyl-3,10-dimethyltricyclo[6.2.2.02,7]dodeca-5,11-diene-4,9-dione**



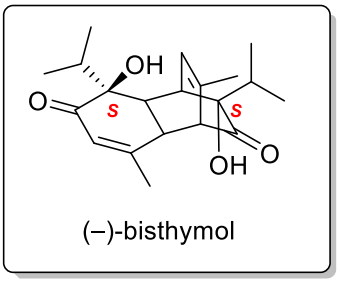
(+)-bisthymol

- CAS: [90334-19-3]
- MM: 320.20 g/mol
- Exact Mass: 332.43 g/mol
- Formula: $C_{20}H_{28}NO_4$
- Aspect: colourless crystals

$[\alpha]_D^{25}$: +219 (*c* = 0.35, $CHCl_3$)

HPLC analysis (Column Chiracel AS-H, *n*-hexane/*iso*-propanol (90:10), 0.5 mL/min, λ = 254 nm) : rt = 19.0 min

152 **(−)-3,10-dihydroxy-6,12-di*iso*propyl-3,10-dimethyltricyclo[6.2.2.02,7]dodeca-5,11-diene-4,9-dione**



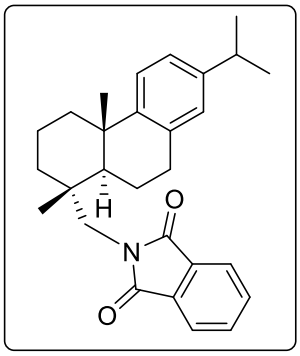
(−)-bisthymol

- CAS: [90334-19-3]
- MM: 320.20 g/mol
- Exact Mass: 332.43 g/mol
- Formula: $C_{20}H_{28}NO_4$
- Aspect: colourless crystals

$[\alpha]_D^{25}$: − 206 (*c* = 0.35, $CHCl_3$)

HPLC analysis (Column Chiracel AS-H, *n*-hexane/*iso*-propanol (90:10), 0.5 mL/min, λ = 254 nm) : rt = 53.0 min

231 **(–)-*N*-Phthaloyldehydroabietylamine**



- CAS: [936737-59-6]
- MM: 415.58 g/mol
- Exact Mass: 415.25 g/mol
- Formula: $C_{28}H_{33}NO_2$
- Aspect: pale yellow crystals

(+)-Dehydroabietylamine (**230**, 90%, 1.50 g, 5.25 mmol) was dissolved in pyridine (25 mL) and phthalic anhydride (3.1 g, 21.02 mmol, 4 equiv) was added at 0 °C. The mixture was allowed to warm up to r.t. and was then refluxed for 4 h. After cooling to r.t., the mixture was poured onto ice (25 mL) and extracted with Et_2O (3 × 15 mL). The combined organic layers were washed with aqueous 2N HCl (2 × 15 mL), H_2O (2 × 15 mL) and brine (15 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. Purification by column chromatography, eluting with PET/acetone (95:5), gave the *N*-phthaloyl compound **231** (1,61 g, 75%).

R_f = 0.40 (PET/acetone, 9:1)

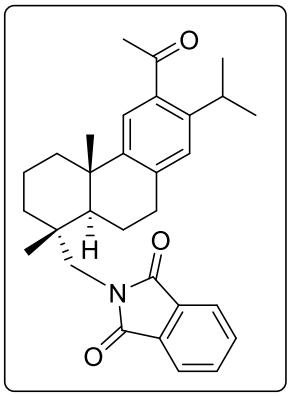
IR (Neat) ν_{max} 2957, 2930, 2868, 1774, 1716 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.06 (s, 3H), 1.20–1.25 (m, 9H), 1.32–1.89 (m, 7H), 1.99–2.22 (m, 2H), 2.81 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.97–3.03 (m, 2H), 3.51 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.66–7.68 (m, 2H), 7.78–7.81 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 169.2, 147.2, 145.4, 135.0, 133.8, 131.9, 126.9, 123.8, 123.6, 123.1, 48.8, 45.1, 39.4, 38.0, 37.5, 36.9, 33.3, 30.0, 25.8, 23.9, 23.9, 19.4, 19.1, 18.5

ESIMS *m/z* (rel intensity): 440 (10), 439 (45), 438 $[MNa]^+$ (100)

232 **(–)-6-Acetyl-*N*-phthaloyldehydroabietylamine**



- CAS: [936737-61-0]
- MM: 457.61 g/mol
- Exact Mass: 457.26 g/mol
- Formula: $C_{30}H_{35}NO_3$
- Aspect: colorless crystals

To an ice-cold solution of **231** (590 mg, 1.42 mmol) and AcCl (0.35 mL, 390 mg, 4.97 mmol, 3.5 equiv) in 1,2-dichloroethane (18 mL), was added $AlCl_3$ (568 mg, 4.26 mmol, 3 equiv). The mixture was allowed to warm up to r.t. and was stirred for 24 h. The resulting brownish-red solution was poured onto ice-cold aqueous 6N HCl (20 mL) and extracted with Et_2O (3×40 mL). The combined organic layers were washed with H_2O (40 mL) and brine (40 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and the solvent was evaporated under reduced pressure. Purification by column chromatography of the yellow solid residue, eluting with PET/EtOAc (90:10), gave the ketone **232** (571 mg, 88%).

R_f = 0.37 (PET/acetone, 9:1)

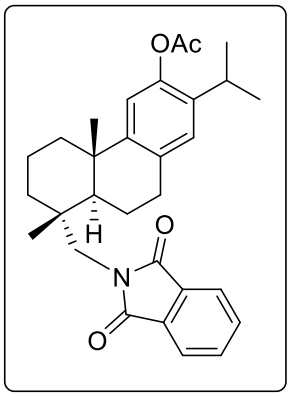
IR (Neat) ν_{max} 2923, 1774, 1716, 1681 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.05 (s, 3H), 1.16–1.22 (m, 9H), 1.29–1.41 (m, 3H), 1.51 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.65–1.75 (m, 2H), 1.77–1.84 (m, 1H), 2.22–2.32 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.99–3.03 (m, 2H), 3.45 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.66–7.68 (m, 2H), 7.78–7.80 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 203.2, 169.3, 146.8, 144.8, 139.2, 136.1, 133.9, 132.0, 127.1, 124.0, 123.2, 48.7, 45.0, 39.4, 38.0, 37.5, 30.5, 30.1, 28.6, 25.8, 24.2, 24.1, 19.2, 19.2, 18.4

ESIMS *m/z* (rel intensity): 481 (6), 480 $[MNa]^+$ (70)

233 **(–)-6-Acetoxy-*N*-phthaloyldehydroabietylamine**



- CAS: [936737-63-2]
- MM: 473.61 g/mol
- Exact Mass: 473.26 g/mol
- Formula: $C_{30}H_{35}NO_4$
- Aspect: yellow solid

Compound **232** (529 mg, 1.16 mmol) and *m*-CPBA (85%, 621 mg, 3.01 mmol, 2.6 equiv) were dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL). At 0 °C, trifluoroacetic acid (89 µL, 132 mg, 1.16 mmol, 1 equiv) was added dropwise. The mixture was allowed to warm up to r.t. and was stirred for an additional 24 h. The suspension was diluted with CH_2Cl_2 (10 mL) and washed a with 10% aqueous Na_2SO_3 solution (15 mL), H_2O (15 mL), a 10% aqueous $NaHCO_3$ solution (15 mL) and H_2O (15 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting yellow solid product **233** (547 mg, 99%) was used without further purification.

R_f = 0.37 (PET/acetone, 9:1)

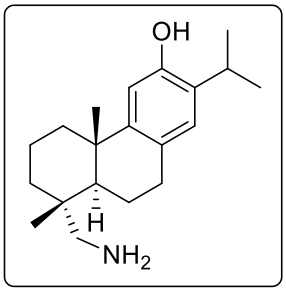
IR (Neat) ν_{max} 2963, 2932, 2870, 1757, 1715, 1613 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.03 (s, 3H), 1.12–1.20 (m, 9H), 1.29–1.42 (m, 3H), 1.48 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.60–1.69 (m, 2H), 1.74–1.83 (m, 1H), 2.10 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 4H), 2.87 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.94–2.99 (m, 2H), 3.46 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.64–7.67 (m, 2H), 7.77–7.80 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 169.8, 169.2, 148.4, 145.9, 136.7, 133.9, 133.2, 132.0, 127.1, 123.2, 117.5, 48.7, 44.5, 39.4, 38.0, 37.6, 36.8, 29.5, 27.1, 25.8, 23.0, 22.9, 20.9, 19.3, 19.2, 18.4

ESIMS *m/z* (rel intensity): 502 (21), 501 (47), 500 $[MNa]^+$ (100)

234 **(+)-18-aminoferruginol**



- CAS: [1408337-86-9]
- MM: 301.47 g/mol
- Exact Mass: 301.24 g/mol
- Formula: $C_{20}H_{31}NO$
- Aspect: pale solid

A solution of phthalimide **233** (2.17 g, 4.58 mmol, 1 equiv) dissolved in hot ethanol (40 mL) was treated with an excess hydrazine monohydrate (80%, 1.38 g, 27.49 mmol, 6 equiv) and refluxed for 3 h. Then, without cooling, a white solid was filtered off and washed with fresh ethanol. The filtrate was concentrated to give crude solid amino-phenol. This solid was treated with 50 mL of 2M NaOH and stirred for 1h, the resulting basic solution was neutralized with 50 mL of 2M HCl, and then extracted with CH_2Cl_2 (3x50 mL). The extract was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated to give amino-phenol **234** (1.28 g, 93%) as a pale solid, which was used without further purification.

R_f = 0.10 (CH_2Cl_2/MeOH, 9:1)

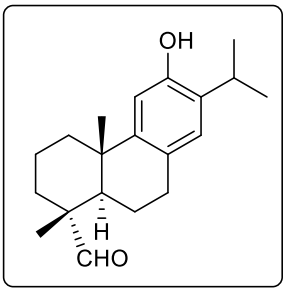
IR (Neat) ν_{max} 2957, 2929, 2868 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.89 (s, 3H), 1.20-1.24 (m, 9H), 1.27-1.49 (m, 4H), 1.60-1.85 (m, 4H), 2.16 (m, 1H), 2.46 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.16 (sept, J = 7.0 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.82 (s, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 151.4, 148.1, 132.2, 126.5, 126.3, 110.9, 53.6, 45.0, 38.6, 37.3, 37.1, 35.2, 29.4, 26.7, 25.2, 22.8, 22.6, 18.8, 18.7, 18.7

ESIMS *m/z* (rel intensity): in progress

235 **(+)-18-carboxaldehydeferruginol**



- CAS: [108904-92-3]
- MM: 300.44 g/mol
- Exact Mass: 300.21 g/mol
- Formula: $C_{20}H_{28}O_2$
- Aspect: yellow syrup

A solution of the aminophenol **234** (4.18 g, 13.86 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2/DMF 3:1 (220 mL) at room temperature was treated with 4-formyl-1-methylpyridinium benzensulfonate (5.8 g, 20.79 mmol, 1.5 equiv) and stirred for 3 days. Then, the mixture was treated with DBU (2.11 g, 2.1 mL, 13.86 mmol, 1 equiv) and stirred for 3 h, then quenched with a cold saturated aqueous oxalic acid solution (170 mL) and stirred for 2 h. Then, the mixture was diluted with H_2O (250 mL) and Et_2O (250 mL) and the aqueous phase was reextracted with Et_2O (3x150 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The resulting residue was chromatographed on silica, eluting with cyclohexane/ethyl acetate 9:1, to give compound **235** (1.55 g, 37%).

R_f = 0.30 (cyclohexane/EtOAc, 9:1)

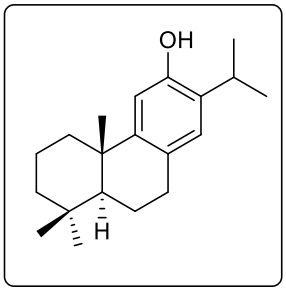
IR (Neat) ν_{max} 3399, 2960, 2931, 2869, 1719, 1650, 1618 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.16 (s, 3H), 1.22-1.36 (m, 13H), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.72-1.92 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 3.13 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H, OH), 6.65 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 9.30 (s, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 206.4, 150.9, 147.1, 132.0, 126.8, 126.6, 110.8, 49.8, 42.8, 37.8, 36.2, 32.0, 29.0, 26.8, 25.0, 22.7, 22.5, 21.5, 17.7, 14.0

ESIMS *m/z* (rel intensity): in progress

236 **(+)-ferruginol**



- CAS: [514-62-5]
- MM: 286.46 g/mol
- Exact Mass: 286.23 g/mol
- Formula: $C_{20}H_{30}O$
- Aspect: yellow solid

A suspension of **235** (130 mg, 0.43 mmol, 1 equiv), KOH (73 mg, 1.30 mmol, 3 equiv), and hydrazine monohydrate (210 µL, 217 mg, 4.33 mmol, 10 equiv) in diethyleneglycol (15 mL) was heated at 120 °C for 90 min. Then, the temperature was increased to 220 °C and maintained for 6 h. Then, the reaction mixture was cooled to room temperature and poured into 1M HCl (15 mL), extracted with EtOAc (3x20 mL), washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The resulting oily residue was chromatographed on silica, eluting with cyclohexane/ EtOAc (49:1), to give t compound **236** (110 mg, 89%).

R_f = 0.65 (cyclohexane/EtOAc, 9:1)

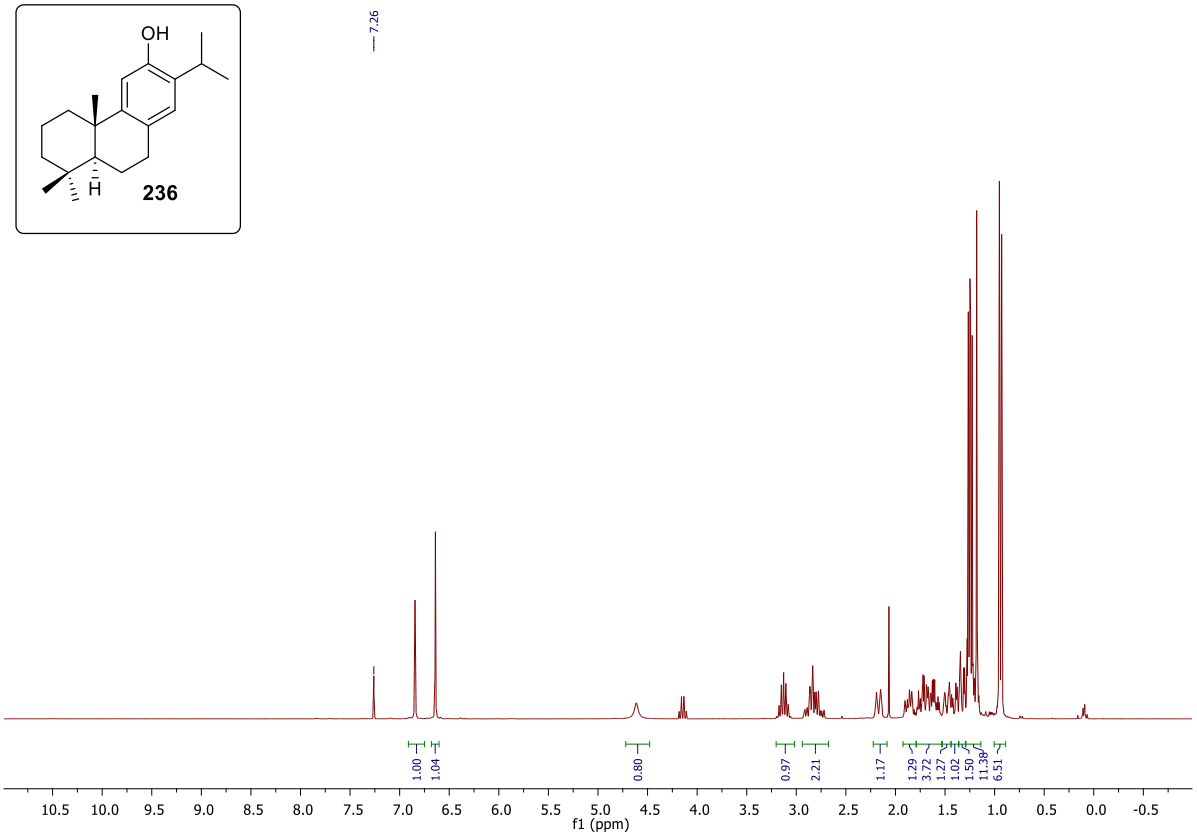
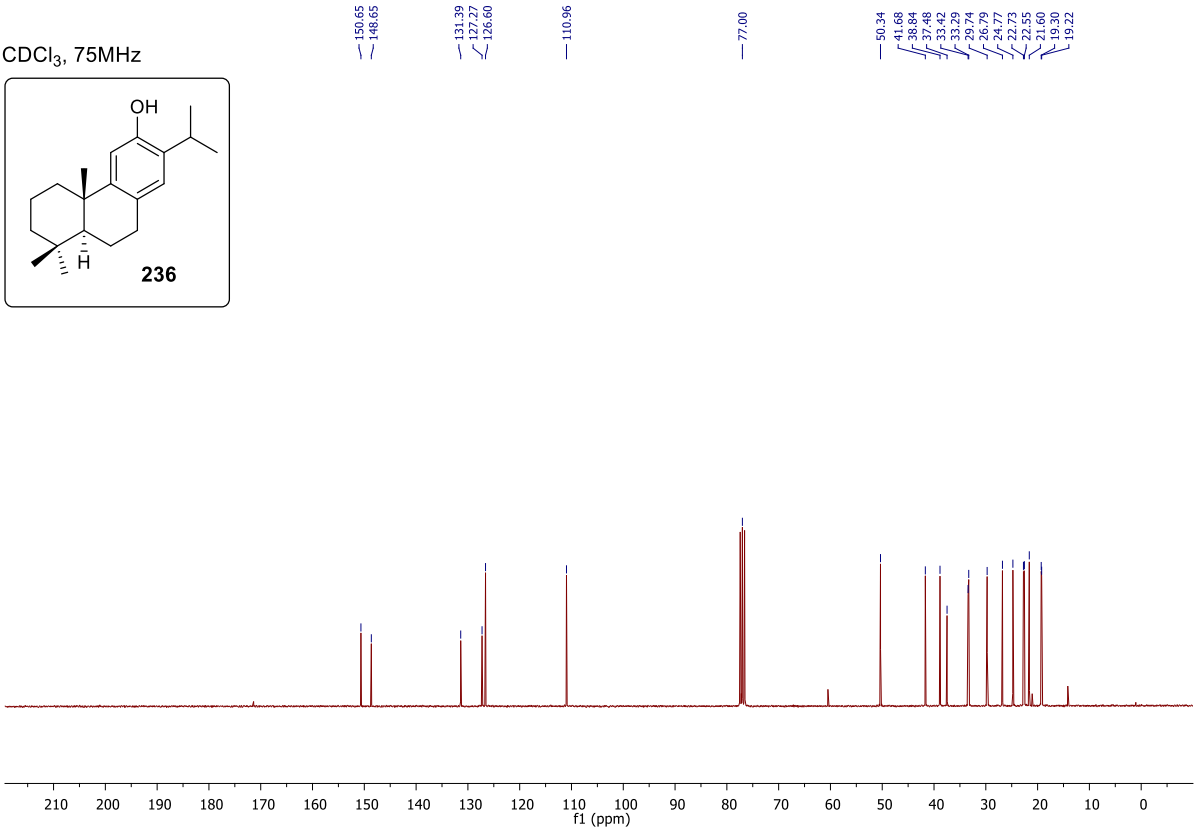
IR (Neat) ν_{max} 3326, 2960, 2925, 2867, 2843, 1439, 1165 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.93 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.22-1.27 (m, 9H), 1.29-1.36 (m, 1H), 1.36-1.44 (m, 1H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.53-1.79 (m, 1H), 1.79-1.92 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.72-2.92 (m, 2H), 3.14 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H, OH), 6.64 (s, 1H), 6.84 (s, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 150.7, 148.7, 131.4, 127.3, 126.6, 111.0, 50.3, 41.7, 38.8, 37.5, 33.4, 33.3, 29.7, 26.8, 24.8, 22.7, 22.6, 21.6, 19.3, 19.2

ESIMS *m/z* (rel intensity): 311 (5), 310 (32), 309 $[M+Na]^+$ (100)

$CDCl_3$, 300MHz



$CDCl_3$, 75MHz