



**Utilisation de la chimie "click" Diels-Alder pour la
construction d'hétérocycles oxygénés bioactifs;
synthèse d'anhydrides maléiques, de cadiolides, de
furo[2,3-b]chromones et découverte inusitée du
réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes**

Thèse

Charles Thibault

Doctorat en chimie
Philosophiæ doctor (Ph. D.)

Québec, Canada

© Charles Thibault, 2018

**Utilisation de la chimie "click" Diels-Alder pour
la construction d'hétérocycles oxygénés bioactifs;
synthèse d'anhydrides maléiques, de cadiolides, de
furo[2,3-*b*]chromones et découverte inusitée du
réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes**

Thèse

Charles Thibault

Sous la direction de :

John Boukouvalas, directeur de recherche

Résumé

Les travaux présentés dans cette thèse concernent l'utilisation de la chimie "click" Diels-Alder pour la construction d'hétérocycles oxygénés bioactifs.

Dans un premier temps, une nouvelle méthodologie de synthèse versatile menant à des anhydrides maléiques disubstitués est illustrée par la synthèse de l'anhydride chaetomélique A (**2.31a**, inhibiteur nanomolaire de la FTase) ainsi que la synthèse d'un agent inducteur de la germination (**1.26**) et d'un nouveau bis-anhydride (**1.27**) utilisé comme agent de réticulation pour la fixation de cellules ou de tissus. En débutant avec des alcynes commercialement disponibles ou facilement préparables, ces cibles sont assemblées en deux étapes par chimie "click" oxazole-alcyne cycloaddition-cycloréversion suivi par une oxyfonctionnalisation des furanes obtenus.

Ensuite, une méthode de synthèse efficace, concise et modulaire des cadiolides A, B et D est rapportée. Les étapes importantes comportent: (i) l'assemblage du motif β -aryl- α -benzoyl-buténolide en un seul pot via un tandem Diels-Alder cycloaddition-cycloréversion (oxazole-ynone) régiocontrôlé de type "click-unclick" suivi par une hydrolyse du 2-alkoxyfurane et (ii) une condensation de type Knoevenagel sans groupement protecteur permettant l'obtention rapide des cadiolides A, B et D à partir d'un même précurseur.

Par la suite, la découverte inusitée du réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes en furan-3-carboxylate d'alkyle est abordée. Cette transformation, une fois optimisée, permet l'obtention de 13 furan-3-carboxylates d'éthyle. De plus, elle est utilisée comme étape clé dans la synthèse du pumiloxyde aldéhyde, un labdane furfural rare isolé de *Tarreanthus africanus*, un arbre de la famille des méliacées utilisé au Cameroun pour traiter les vers intestinaux.

Finalement, les derniers travaux présentés concernent la synthèse de furo[2,3-*b*]chromones par tandem Diels-Alder rétro Diels-Alder / addition-élimination oxa-Michael. Cette transformation permet la préparation de cinq furo[2,3-*b*]chromones substituées en position

C-3. Le potentiel remarquable de cette réaction est démontrée par la première synthèse du bothriofurane A, un produit naturel isolé de *Bothriocline laxa*. Bien que d'autres groupes de recherche se sont intéressés à la synthèse de ce type de composé, nos travaux constituent le premier exemple de synthèse d'une furo[2,3-*b*]chromone d'origine naturelle.

Summary

This work concerns the use of Diels-Alder "click" chemistry for the construction of biologically active oxygen containing heterocycles.

First of all, a versatile pathway to substituted maleic anhydrides is illustrated by the synthesis of the nanomolar FTase inhibitor chaetomelic anhydride A (**2.31a**), a germination promoter (**1.26**), and a novel bis-anhydride (**1.27**) cross-linking reagent for cell or tissue fixation. Starting from commercial or easily prepared alkynes, these targets were assembled in two steps by click-unclick oxazole-alkyne cycloaddition-cycloreversion and furan oxyfunctionalization.

Secondly, a concise, modular and efficient synthesis of cadiolides A, B, and D is reported. Prominent steps include: (i) one-pot assembly of a key β -aryl- α -benzoylbutenolide building block by regiocontrolled "click-unclick" oxazole-ynone Diels-Alder cycloaddition-cycloreversion and ensuing 2-alkoxyfuran hydrolysis, and (ii) a protecting group-free vinylogous Knoevenagel condensation enabling rapid access to cadiolides A, B and D from a common precursor.

Then, the unexpected discovery of the ring-degenerate rearrangement of 3-acyl-2-alkoxyfurans to 2-substituted 3-carboalkoxyfurans is described. This transformation, once optimized, enabled the rearrangement of 13 different substrates. The scaffolding power of this chemistry is demonstrated by the first synthesis of pumiloxide aldehyde, a rare labdane furfural isolated from *Turreanthus africanus*, a cameroonian medicinal tree used to treat intestinal worms.

Finally, the synthesis of furo[2,3-*b*]chromones by a Diels-Alder retro Diels-Alder / oxa-Michael addition-elimination tandem is discussed. This new methodology gives access to 5 different 3-substituted furo[2,3-*b*]chromones. The remarkable serviceability of this transformation is highlighted by the first synthesis of bothriofuran A, a natural product

isolated from *Bothriocline laxa*. Even though many research groups demonstrate interest in the synthesis of such compounds, our work represents the first example of a natural furo[2,3-*b*]chromone synthesis.

Table des matières

Résumé.....	iii
Summary	v
Table des matières	vii
Liste de tableaux	ix
Liste de schémas	xi
Liste de figures	xvi
Liste d'abréviations	xvii
Remerciements.....	xx
Chapitre 1. Introduction générale	1
1.1 Historique de la synthèse de produits naturels	2
1.2 Objectifs et motifs derrière la synthèse totale	10
1.2.1 Détermination et confirmation de structure	10
1.2.2 Défi scientifique, curiosité intellectuelle et développement du chercheur	11
1.2.3 Développement d'une nouvelle chimie	12
1.2.4 Importance de la synthèse totale pour la biologie et la médecine.....	12
1.3 Planification d'une synthèse totale	14
1.3.1 Les étapes d'une synthèse totale	14
1.3.2 Critères d'efficacité d'une synthèse totale	15
1.3.3 Concept de rétrosynthèse de Corey	17
1.4 Les furanes.....	19
1.5 La chimie "click"	28
1.6 Objectifs de la thèse	30
1.6.1 Objectifs généraux	30
1.6.2 Objectifs spécifiques	30
1.6.3 Objectifs personnels	33
1.7 Description du format de cette thèse.....	34
1.8 Références.....	34

Chapitre 2. Les anhydrides maléiques	41
2.1 Introduction spécifique.....	42
2.1.1 Anhydrides maléiques d'origine naturelle.....	42
2.1.2 Autres stratégies de synthèse des anhydrides maléiques	51
2.2 Préambule.....	54
2.3 Résumé de l'article.....	54
2.4 Abstract.....	55
2.5 Article.....	55
2.6 Supporting Information	61
2.7 Références.....	67
 Chapitre 3. Les cadiolides.....	 71
3.1 Introduction spécifique.....	72
3.1.1 Les 2(5 <i>H</i>)-furanones	72
3.1.2 Les α -cétofuranones	72
3.1.3 Méthodologies de synthèse des α -cétofuranones	74
3.1.4 Les cadiolides	78
3.1.5 Plan de rétrosynthèse des cadiolides A, B et D.....	83
3.2 Préambule.....	85
3.3 Résumé.....	85
3.4 Abstract.....	85
3.5 Article.....	85
3.6 Experimental Section.....	90
3.6 Références.....	96
 Chapitre 4. Réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes.....	 100
4.1 Introduction.....	101
4.1.1 Mise en contexte de la découverte	101
4.1.2 Réarrangements d'hétérocycles	102
4.1.3 Méthodologies de synthèse des furan-3-carboxylates d'alkyle	106
4.1.4 Furan-3-carboxylates d'alkyle et dérivés d'origine naturelle.....	114

4.1.5 Synthèse du furanolabdane 4.20	115
4.2 Résultats et discussion	117
4.3 Conclusion	126
4.4 Section expérimentale.....	127
4.5 Références.....	152
 Chapitre 5. Les furo[2,3-<i>b</i>]chromones	 156
5.1 Introduction.....	157
5.1.1 Les furochromones et leurs bioisostères	157
5.1.2 Les xanthones.....	158
5.1.3 Les chromones	158
5.1.4 Les furo[3,2- <i>g</i>]chromones (khelline et visnagine)	159
5.1.5 Les bioisostères azotés (furoquinolinones, furoquinolines et pyralomicines) .	161
5.1.6 Les bothriofuranes A et B	162
5.1.7 Activités biologiques des furo[2,3- <i>b</i>]chromones synthétiques	164
5.1.8 Autres approches et tentatives de synthèse des furo[2,3- <i>b</i>]chromones.....	164
5.2 Découverte menant à la synthèse des furo[2,3-<i>b</i>]chromones	170
5.2.1 Préparation des ynones phénoliques	172
5.2.2 Optimisation des conditions de la réaction	174
5.3 Résultats.....	176
5.4 Conclusions et travaux futurs.....	178
5.5 Section expérimentale.....	182
5.6 Références.....	189
 Chapitre 6. Conclusions et perspectives.....	 192
6.1 Conclusions et perspectives.....	193
6.2 Retour sur les objectifs initiaux.....	200
6.3 Références.....	201
 Annexe: spectres RMN ^1H, ^{13}C et NOESY	 202

Liste de tableaux

Tableau 4.1: optimisation du réarrangement de 4.2g en 4.3g	118
Tableau 4.2: préparation des éthoxyfuranes 4.2a-l	120
Tableau 4.3: réarrangement des éthoxyfuranes 4.2a-l en 4.3a-l	121
Tableau 5.1: optimisation du tandem Diels-Alder rétro Diels-Alder / addition-élimination oxa-Michael sur le substrat 5.34a	175
Tableau 5.2: synthèse des furochromones 5.41a-e par tandem Diels-Alder rétro Diels-Alder / addition-élimination oxa-Michael	177

Liste de schémas

Schéma 1.1: synthèse de l'urée par Friedrich Wöhler (1828)	3
Schéma 1.2: alcaloïdes tropaniques et synthèse de la tropinone de Robinson.....	4
Schéma 1.3: rétrosynthèse du Taxol [®] (Nicolaou).....	7
Schéma 1.4: synthèse de l'artémisinine à partir de l'acide artémisinique (Paddon, Westfall et al.)	9
Schéma 1.5: révision de la structure de l'ottensinine par Boukouvalas	11
Schéma 1.6: cyclisation radicalaire en cascade dans la synthèse totale de la morphine de Parker et Fokas	15
Schéma 1.7: le furane, une excellente source de fonctionnalités masquées	21
Schéma 1.8: Diels-Alder intermoléculaire entre le furane 1.8 et l'anhydride maléique 1.9	22
Schéma 1.9: réaction de Diels-Alder intramoléculaire entre l'alcool furfurylique 1.11 et l'anhydride maléique 1.9	22
Schéma 1.10: exemple de transformation d'un furane en groupement aromatique	23
Schéma 1.11: réarrangement oxydatif des alcools furfuryliques en 6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-ones	23
Schéma 1.12: réarrangement oxydatif de l'alcool furfurylique 1.18 en pyranone 1.19	24
Schéma 1.13: exemple d'oxydation d'un furane α -silylé.....	24
Schéma 1.14: réaction d'aldol dans la synthèse du nostoclide I	25
Schéma 1.15: réaction d'aldol α -régiosélective via l'utilisation de furanolate de bore.....	26
Schéma 1.16: réarrangement oxydatif des silyloxyfuranes en γ -hydroxybuténolides.....	26
Schéma 1.17: transformation des furanes en composés 1,4-dicarbonylés ou en acides carboxyliques.....	27
Schéma 1.18: cycloaddition de Huisgen et variante de Sharpless catalysée par le Cu(I) (CuAAC)	28
Schéma 1.19: rétrosynthèse des anhydrides maléiques et cibles envisagées	31
Schéma 1.20: stratégie de synthèse des cadiolides	31

Schéma 1.21: réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes et structure publiée pour le pumiloxyde aldéhyde.....	32
Schéma 1.22: synthèse des furochromones et structure du bothriofurane A	32
Schéma 2.1: synthèse totale de l'antrodine A (Boukouvalas).	43
Schéma 2.2: oxydation du furane 2.5 en anhydride maléique 2.7 en deux étapes.....	44
Schéma 2.3: construction de l'anhydride maléique dans la synthèse des phomoïdrides A et B de Nicolaou	48
Schéma 2.4: mécanisme pour la transformation de l'époxyde 2.9 en anhydride maléique 2.10	49
Schéma 2.5: construction de l'anhydride maléique dans la synthèse totale du phomoïdride B de Shair	50
Schéma 2.6: oxydation du furane 2.13 en anhydride maléique 2.15 dans la synthèse totale des phomoïdrides A et B de Danishefsky.....	50
Schéma 2.7: oxydation des furanes en anhydrides maléiques en deux étapes.....	51
Schéma 2.8: stratégie d'Argade pour la construction d'anhydrides maléiques disubstitués.....	52
Schéma 2.9: variation de la stratégie initiale d'Argade pour la construction d'anhydrides maléiques (2011)	53
Schéma 2.10: synthèse de la tyromycine A par le groupe de Samadi.....	53
Scheme 2.11: structures and biological properties of some natural and unnatural maleic anhydrides	56
Scheme 2.12: general approach to maleic anhydrides from alkynes	57
Scheme 2.13: synthesis of chaetomellic anhydride A (2.31a)	58
Scheme 2.14: synthesis of natural product 1.26	59
Schéma 2.15: synthesis of Roche's bis-maleic anhydride 1.27	60
Schéma 3.1: préparation de l' α -acétylfuranone 3.4 à partir du dérivé de sélénium 3.3	74
Schéma 3.2: synthèse des α -acylfuranones 3.8a-d par couplage de Stille.....	75
Schéma 3.3: tandem de cyclohydrocarbonylation-insertion CO sur l'ynone 3.9 catalysé par des nanoparticules de Co_2Rh_2	75
Schéma 3.4: préparation de l'éthoxyfurane 3.14 par tandem Diels-Alder rétro Diels-Alder entre l'ynone 3.12 et l'oxazole 3.13 et hydrolyse de 3.14 en buténolide 3.16	76

Schéma 3.5: synthèse de 3-carbométhoxy-4-aryl-2(5 <i>H</i>)-furanones à partir d'acétophénone	76
Schéma 3.6: synthèse de l'acide tétronique 3.19 à partir du furanedione 3.17 et de l'acide 3.18	77
Schéma 3.7: synthèse de 3-benzoyl-4-méthyl-buténolides par annélation intramoléculaire catalysée par l'or(I)	77
Schéma 3.8: synthèse de l' α -acylfuranone 3.22 à partir de l'alcool propargylique (3.20)	78
Schéma 3.9: première synthèse totale du cadiolide B (Boukouvalas et Pouliot)	81
Schéma 3.10: construction du motif β -aryl- α -benzoyl-buténolide à partir de dioxinones	82
Schéma 3.11: deuxième synthèse totale du cadiolide B (Leleu et Franck)	83
Schéma 3.12: rétrosynthèse des cadiolides A, B et D	84
Schéma 3.13: previous syntheses of cadiolide B	87
Schéma 3.14: total synthesis of cadiolides A, B and D	88
Schéma 4.1: stratégie initiale pour la synthèse du produit naturel 4.6	102
Schéma 4.2: comparaison entre le réarrangement de Cornforth et le réarrangement des 3-acyl-2-éthoxyfuranes	103
Schéma 4.3: réarrangement de Piancatelli impliquant les 2-furfurylcarbinols	104
Schéma 4.4: cyclisation de Nazarov (4π -conrotatoire)	105
Schéma 4.5: réarrangement oxydatif des 3-furyle alcools en 3-furfurals 2-substitués	106
Schéma 4.6: possibilités mécanistiques pour la réaction de Paal-Knorr	107
Schéma 4.7: projections de Newman pour les chemins réactionnels A et B de la réaction de Paal-Knorr	108
Schéma 4.8: réaction de Paal-Knorr via l'utilisation de micro-ondes	109
Schéma 4.9: synthèse de furan-3-carboxylates d'alkyle par réarrangement des <i>tert</i> -butylperoxydes A et réaction de Paal-Knorr (Li)	109
Schéma 4.10: synthèse des furan-3-carboxylates d'alkyle par tandem Diels-Alder rétro Diels-Alder entre des 4-silyloxy-oxazoles et le propiolate d'éthyle	110
Schéma 4.11: synthèse de furan-3-carboxylates d'éthyle à partir de γ -acyloxybutynoates	111
Schéma 4.12: synthèse de furan-3-carboxylates d'alkyle à partir de cyclopropényles cétones	112

Schéma 4.13: synthèse de furan-3-carboxylates d'alkyle par cycloisomérisation de β -alcynyl- β -cétoesters	113
Schéma 4.14: synthèse de furanes polysubstitués par couplage oxydatif C-H/C-H entre des alcynes et des composés 1,3-dicarbonylés	113
Schéma 4.15: synthèse totale du furanolabdane 4.20 (Cambie)	116
Schéma 4.16: préparation des ynones 4.1a-l nécessaires à la synthèse des éthoxyfuranes 4.2a-l	119
Schéma 4.17: expérience de marquage isotopique sur le carbonyle du substrat 4.2d	122
Schéma 4.18: mécanisme potentiel permettant d'expliquer le réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes en furan-3-carboxylates d'alkyle	123
Schéma 4.19: investigation des deux intermédiaires potentiellement impliqués dans le mécanisme du réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes.	124
Schéma 4.20: synthèse du pumiloxyde aldéhyde (4.11) à partir du (+)-sclaréolide.....	125
Schéma 5.1: première synthèse de furo[2,3- <i>b</i>]chromones synthétiques (Kuo)	163
Schéma 5.2: préparation des furo[2,3- <i>b</i>]chromone-2-carboxylates d'éthyle	164
Schéma 5.3: utilisation d'une espèce de rhodium carbénoïde pour la synthèse de furochromones et de furocoumarines	165
Schéma 5.4: cyclisation oxydative des 4-hydroxycoumarines (5.16a-b) avec le phénylacétylène en présence de CAN	165
Schéma 5.5: tandem alkylation / aldolisation intramoléculaire pour la synthèse de furocoumarines (Risitano)	166
Schéma 5.6: cyclofonctionnalisation de la 3-alcynyl-4-méthoxycoumarine 5.19 avec l'halogénure d'aryle 5.20 par catalyse au palladium	167
Schéma 5.7: couplage de Suzuki entre la 3-iodofurochromone 5.23 et l'acide boronique 5.24 et proposition mécanistique pour expliquer la formation de la furocoumarine 5.26 .	168
Schéma 5.8: cycloéthérification intramoléculaire catalysée par le cuivre	169
Schéma 5.9: stratégie initiale pour la construction du motif furo[3,2- <i>c</i>]coumarine	170
Schéma 5.10: synthèse de furo[2,3- <i>b</i>]chromones par tandem Diels-Alder rétro Diels-Alder / addition-élimination oxa-Michael	171
Schéma 5.11: réaction de Diels-Alder sur des dérivés de la juglone	172
Schéma 5.12: préparation des ynones phénoliques.....	173

Schéma 5.13: cyclisation 6-endo-dig observée sur le substrat 5.34c	173
Schéma 5.14: synthèse du bothriofurane A par tandem Diels-Alder rétro Diels-Alder / addition-élimination oxa-Michael	178
Schéma 5.15: couplage croisé en position 5 d'une furo[2,3- <i>b</i>]chromone	180
Schéma 5.16: α -hydroxylation catalysée par le Pd(TFA) ₂ en présence de BTI.....	181
Schéma 5.17: stratégie de protection des ynones terminales avec un groupement TMS ..	181
Schéma 5.18: stratégie de protection des phénols avec un groupement BOC pour l'utilisation d'ynones terminales.....	182
Schéma 6.1: synthèse d'anhydrides maléiques bioactifs	193
Schéma 6.2: rétrosynthèse de l'heveadride	194
Schéma 6.3: synthèse totale des cadiolides A, B et D	195
Schéma 6.4: rétrosynthèse des fimbrolides	196
Schéma 6.5: réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes	197
Schéma 6.6: synthèse du pumiloxyde aldéhyde (4.11) à partir du (+)-sclaréolide	198
Schéma 6.7: intermédiaire impliqué dans le réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes .	198
Schéma 6.8: synthèse de furo[2,3- <i>b</i>]chromones par tandem Diels-Alder rétro Diels-Alder / addition-élimination oxa-Michael	199

Liste de figures

Figure 1.1: quelques produits naturels synthétisés par Robert B. Woodward.....	5
Figure 1.2: structure de la brévétoxine B synthétisée par Nicolaou	8
Figure 1.3: structure de l'halichondrine B et du mésylate d'éribuline	13
Figure 1.4: quelques exemples de composés synthétisés par le groupe de E. J. Corey.....	18
Figure 1.5: structure du Zantac [®] (GlaxoSmithKline Inc.) et de divers furanes d'origine naturelle	19
Figure 1.6: classification des réactions "click"	29
Figure 2.1: luminamicine	44
Figure 2.2: structures de l'hygrolidine, la bafilomycine A1 et l'hygrobafilomycine	45
Figure 2.3: structure de la tautomycine	46
Figure 2.4: zopfielline.....	46
Figure 2.5: rubratoxine A	47
Figure 2.6: structure des phomoïdrides A et B	48
Figure 3.1: structure du VIOXX.....	72
Figure 3.2: exemples d' α -cétofuranones	73
Figure 3.3: structure de divers rubrolides et cadiolides.....	79
Figure 3.4: structures of cadiolides and rubrolides	86
Figure 3.5: x-ray structure of synthetic cadiolide A.2H ₂ O.....	94
Figure 4.1: divers furan-3-carboxylates d'alkyle ou dérivés d'origine naturelle.....	115
Figure 5.1: motifs chromone, xanthone et furochromones.....	157
Figure 5.2: structure de la khelline, la visnagine, le cromoglycate sodique et l'amiodarone	159
Figure 5.3: dérivés synthétiques bioactifs de la khelline et de la visnagine	160
Figure 5.4: bioisostères azotés (furoquinolinones, furoquinolines et pyralomicines)	161
Figure 5.5: structure des bothriofuranes A et B.....	162
Figure 5.6: antitumoral (cancer du sein).....	170
Figure 5.7: représentation ORTEP de la furo[2,3-b]chromone 5.41a	176
Figure 5.8: substrats envisagés pour les travaux futurs	179

Liste d'abréviations

Ac: acétyle
AIBN: azobisisobutyronitrile
AP: aminopeptidase
aq.: aqueux
Ar: aryle
ARI: inhibiteur de l'aldose réductase
av. J.-C.: avant Jésus-Christ
Bn: benzyle
BOC: *tert*-butoxycarbonyle
BTI: [bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène
Bu: butyle
Bz: benzoyle
CAN: nitrate de cérium et d'ammonium
cat.: quantité catalytique
Cdc: "cell division cycle"
CDI: carbonyldiimidazole
CMI: concentration minimale inhibitrice
m-CPBA: acide métachloroperbenzoïque
CSA: acide camphorsulfonique
CuAAC: "Cu(I) alkyne-azide cycloaddition"
DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC: dicyclohexylcarbodiimide
DCE: 1,2-dichloroéthane
DIPEA: *N,N*-diisopropyléthylamine
DMAP: 4-diméthylaminopyridine
DMDO: diméthylloxirane
DMF: diméthylformamide
DMP: Dess-Martin périodinane
DMSO: diméthylsulfoxyde
E1cB: élimination via un intermédiaire carbanionique
ESI: "electrospray ionization"
Et: éthyle
FDA: "Food and Drug Administration (USA)"
FPP: farnésyl pyrophosphate
FTase: farnésyltransférase
FTIR: spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
HIF: "hypoxia-inducible factor"

HIV / AIDS: "human immunodeficiency virus infection and acquired immune deficiency syndrome"
 HMDS: hexaméthylidisilazane
 HQ: hydroquinone
 HRMS: spectrométrie de masse à haute résolution
 HTIB: hydroxy(tosyloxy)iodobenzène
 IC₅₀: concentration inhibitrice médiane
 ICL: isocitrate lyase
 JEV: "japanese encephalitis virus"
 LDA: "lithium diisopropylamide"
 lit.: littérature
 Me: méthyle
 MHz: mégahertz
 mp: point de fusion (melting point)
 MRSA: "methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*"
 Ms: méthanesulfonyle (mésyle)
 NBS: *N*-bromosuccinimide
 NCI: "National Cancer Institute"
 NMO: *N*-méthylmorpholine *N*-oxyde
 NMP: *N*-méthyl-2-pyrrolidone
 NMR: "nuclear magnetic resonance"
 PCC: chlorochromate de pyridinium
 PG: groupement protecteur
 Ph: phényle
 PLA₂: phospholipase A₂
 PP2A: phosphoprotéine phosphatase 2A
 PPE: "polyphosphoric acid ethyl ester"
 Pr: propyle
i-Pr: isopropyle
 py.: pyridine
 RCM: "ring-closing metathesis"
 Red-Al: bis(2-méthoxyéthoxy)aluminohydrure de sodium
 ref: référence
 RMN: résonance magnétique nucléaire
 rt: "room temperature"
 SAR: "structure-activity relationship"
 SARM: *Staphylococcus aureus* résistant à la mêticilline
 SQS: squalène synthétase
 t.a.: température ambiante
 TBS: *tert*-butyldiméthylsilyle
 Tf: trifluorométhanesulfonyle (triflyle)

TFA: acide trifluoroacétique

TGT: "target (molecule)"

THF: tétrahydrofurane

TIPS: triisopropylsilyle

TMS: triméthylsilyle

TOF: "time of flight"

tol.: toluène

TPAP: perruthénate de tétrapropylammonium

TPPMS: "triphenylphosphine *meta*-sulfonic acid sodium salt"

Ts: *para*-toluènesulfonyl (tosyle)

UV: ultra-violet

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de recherche, le Prof. John Boukouvalas. Au cours de ces années, il m'a laissé explorer ma chimie avec une immense latitude. Cette liberté intellectuelle m'a permis de me développer au maximum en tant que chercheur. Il m'a transmis énormément de savoir mais encore plus important, il m'a transmis la passion pour la chimie organique. Son attention pour les détails et cette flamme pour la chimie auront été une grande source d'inspiration pour moi. De plus, il m'a toujours soutenu et il a su comprendre à quel point ma carrière sportive était importante pour moi.

J'aimerais également remercier tous les gens que j'ai eu le plaisir de croiser durant cette épopée à l'Université Laval. Beaucoup d'entre vous ont rendu ce voyage d'autant plus agréable. J'aimerais ajouter une mention spéciale pour les étudiants de notre groupe de recherche qui ont bien entendu eu beaucoup d'impacts positifs sur cette aventure. Lucas, Nicolas, Richard, Vincent, Marc-Alexandre, Ramesh et Raphael. Ce fut un plaisir de travailler avec vous et d'échanger toutes nos connaissances et nos anecdotes de vie. Je vous souhaite le meilleur des succès dans vos carrière et vos vie.

Finalement, je voudrais remercier tous ceux qui m'ont appuyé et accompagné tout au long de mes études. Que ces quelques mots soient le faible reflet de mon immense appréciation. Je tiens à remercier particulièrement ma famille et mes parents pour leur soutien inconditionnel ainsi que mes amis pour avoir su m'écouter parler de chimie d'une si bonne oreille.

Chapitre 1. Introduction générale

1.1 Historique de la synthèse de produits naturels

Les produits naturels sont une source d'inspiration et de fascination inépuisable pour l'homme. Ils sont considérés comme la plaque tournante pour la découverte de nouveaux médicaments. Leurs premières utilisations médicinales peuvent être retracées jusqu'en 2600 av. J.-C. En effet, des tablettes d'argile mésopotamiennes documentent l'utilisation de la liquorice, du myrrhe, du pavot et des huiles essentielles de cèdre et de cyprès, toujours utilisés aujourd'hui pour traiter les symptômes du rhume, de la grippe et de l'inflammation.¹ Des papyrus égyptiens datant de 1500 av. J.-C. font office de registre pharmaceutique. Ces écrits relatent l'utilisation de plus de 700 médicaments à base de plantes.¹

Les produits naturels sont également une source inestimable de composés agrochimiques, de parfums et de fragrances. Par exemple, la découverte des pyréthrine (dynastie Zhou, 1000 av. J.-C.), une importante famille de composés insecticides isolés des fleurs de *Tanacetum cinerariifolium* a mené au développement de plusieurs insecticides commerciaux sécuritaires et biodégradables.²

La synthèse totale de produits naturels est un domaine essentiel de la chimie organique qui s'avère être un défi de taille pour les scientifiques qui la pratiquent. Le professeur Nicolaou a d'ailleurs comparé cette discipline avec le jeu d'échec.³ L'objectif de ce jeu est de capturer le roi ennemi via une combinaison judicieuse de mouvements autorisés. De manière similaire, l'objet de la synthèse totale est d'atteindre la molécule finale par une séquence de réactions permises par la nature.

L'urée, isolée de l'urine humaine pour la première fois en 1773, fut le premier composé naturel synthétisé à partir de matière inorganique (isocyanate d'argent et chlorure d'ammonium; **Schéma 1.1**).⁴ Cette première avancée vint le jour en 1828 grâce à Friedrich Wöhler. Par cette synthèse, Wöhler démontra la possibilité de préparer un composé organique sans l'implication d'un système vivant. Cette découverte conduisit tranquillement

à la disparition de la théorie du vitalisme* et au balbutiement de la chimie organique de synthèse.

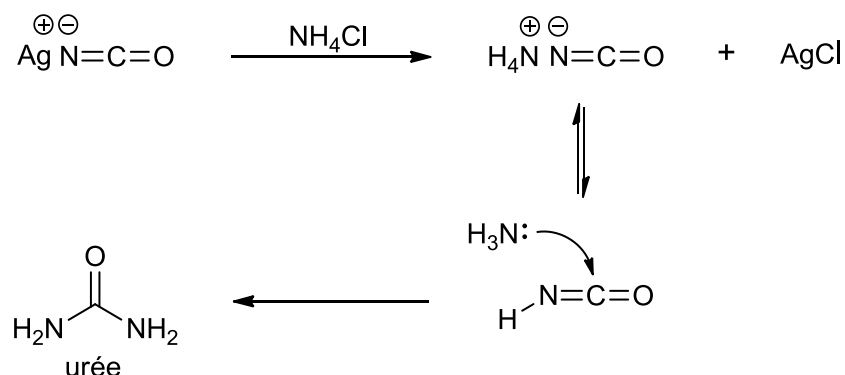


Schéma 1.1: synthèse de l'urée par Friedrich Wöhler (1828)

De plus, Wöhler démontra que l'isocyanate d'argent (AgNCO) possède la même composition chimique que le fulminate d'argent (AgCNO) étudié par Justus von Liebig, composé possédant des propriétés bien distinctes de celles de l'isocyanate.⁴ C'est ainsi que Wöhler donna naissance au concept d'isomérisie.

La tropinone isolée de *Atropa belladonna* (belladone) et *Datura stramonium* (stramoine commune) fut un produit naturel grandement convoité par les chimistes organiciens au début du 20^{ième} siècle. Cette molécule de la famille des tropanes était considérée comme un précurseur de choix pour la synthèse d'une variété d'alcaloïdes importants (**Schéma 1.2**).⁵ L'un des plus célèbres étant la cocaïne en raison de ses propriétés stimulantes et analgésiques remarquables. L'atropine est également bien connue pour ses applications médicales notamment en chirurgie et en ophtalmologie. Elle peut également être utilisée comme antidote (champignons, morphine, etc.). C'est ici qu'intervient Sir Robert Robinson, brillant joueur d'échec et alpiniste accompli. Deux passions reflétant bien sa soif de défis autant sur le plan physique qu'intellectuel. Robinson fut le premier à utiliser des flèches pour illustrer le mouvement des électrons et ainsi rationaliser les mécanismes réactionnels. En 1917, il publie la deuxième synthèse totale de la tropinone. Cette voie de synthèse d'une

* La théorie du vitalisme divise la matière en composés inorganiques et organiques en fonction de l'effet de la chaleur sur ceux-ci. Les composés organiques sont irrécupérables après avoir été chauffés. La théorie stipule qu'une force vitale est évacuée lorsque le composé organique est chauffé. Sur la base de ce principe, tout composé organique ne peut être obtenu qu'à partir d'objets vivants.

incroyable ingéniosité pour l'époque utilise une cascade de réactions intermoléculaires et intramoléculaires de type Mannich entre la succindialdéhyde, la méthylamine et l'acide acétonedicarboxylique, le tout en une seule étape (**Schéma 1.2**).⁵

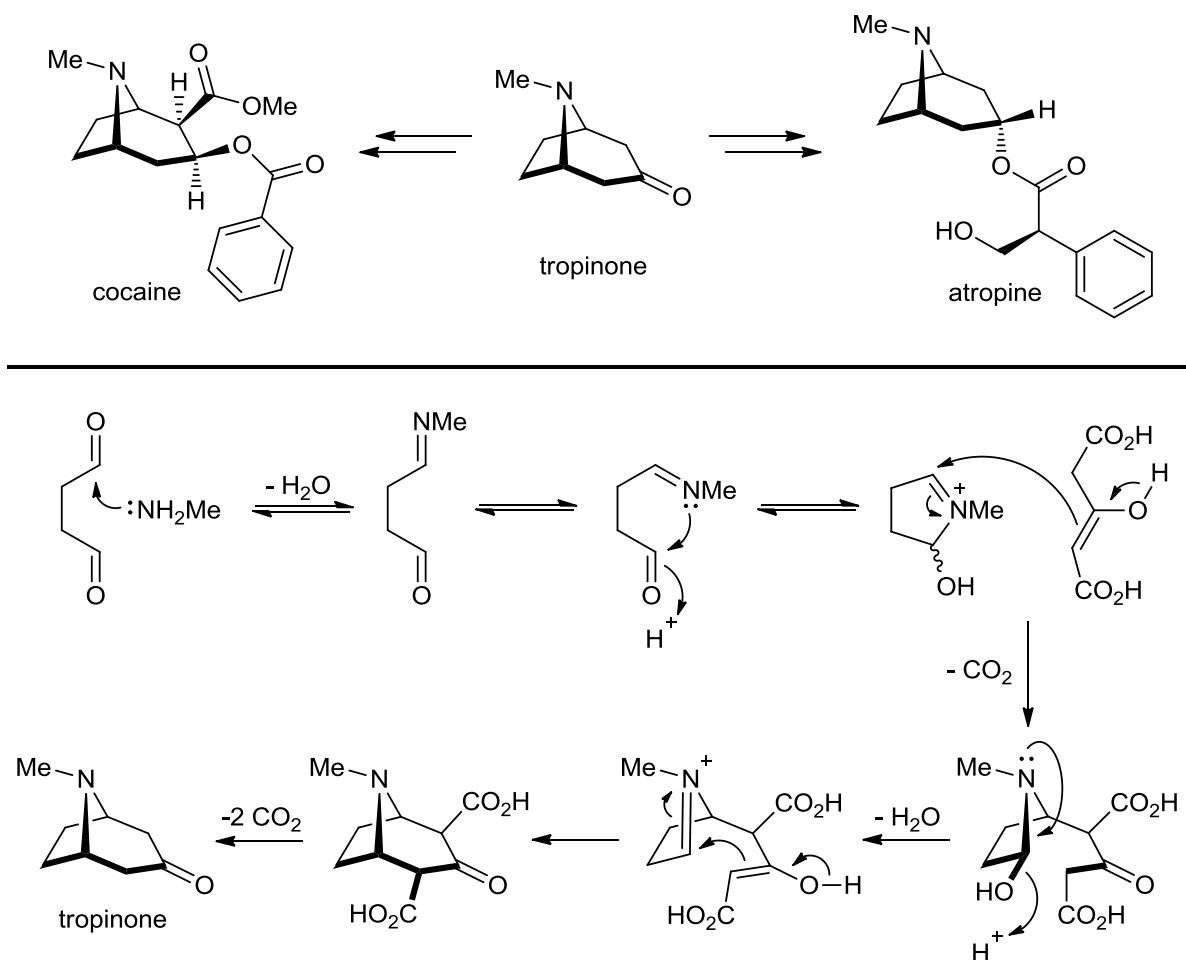


Schéma 1.2: alcaloïdes tropaniques et synthèse de la tropinone de Robinson

Robert B. Woodward a ensuite transformé la discipline de la synthèse organique en une science hautement rationnelle adhérent à des principes de chimie physique et nécessitant beaucoup de créativité. En 1965, le prix Nobel de chimie lui fut accordé pour ses accomplissements impressionnants en synthèse organique. Parmi ceux-ci figurent la première synthèse totale de la quinine en 1944 (**Figure 1.1**).⁶ Ce produit naturel extrait de *Cinchona officinalis* L. était utilisé pour le traitement de la fièvre mortelle associée à la malaria. Il est intéressant de noter que la première synthèse asymétrique de la quinine ne vit le jour que 57 ans après la synthèse racémique de Woodward. De plus, il est le premier à

avoir synthétisé la strychnine en 1954 (**Figure 1.1**).^{7,8} Ce composé isolé de plantes du genre botanique *Strychnos* est un poison très puissant causant l'asphyxie et d'intenses convulsions musculaires. En 1952, Robert Robinson déclara: “*For its molecular size it is the most complex substance known.*” Ce n'est qu'en 1956, deux ans après la synthèse de Woodward, que la configuration absolue de la strychnine fut confirmée par diffraction des rayons X.⁷

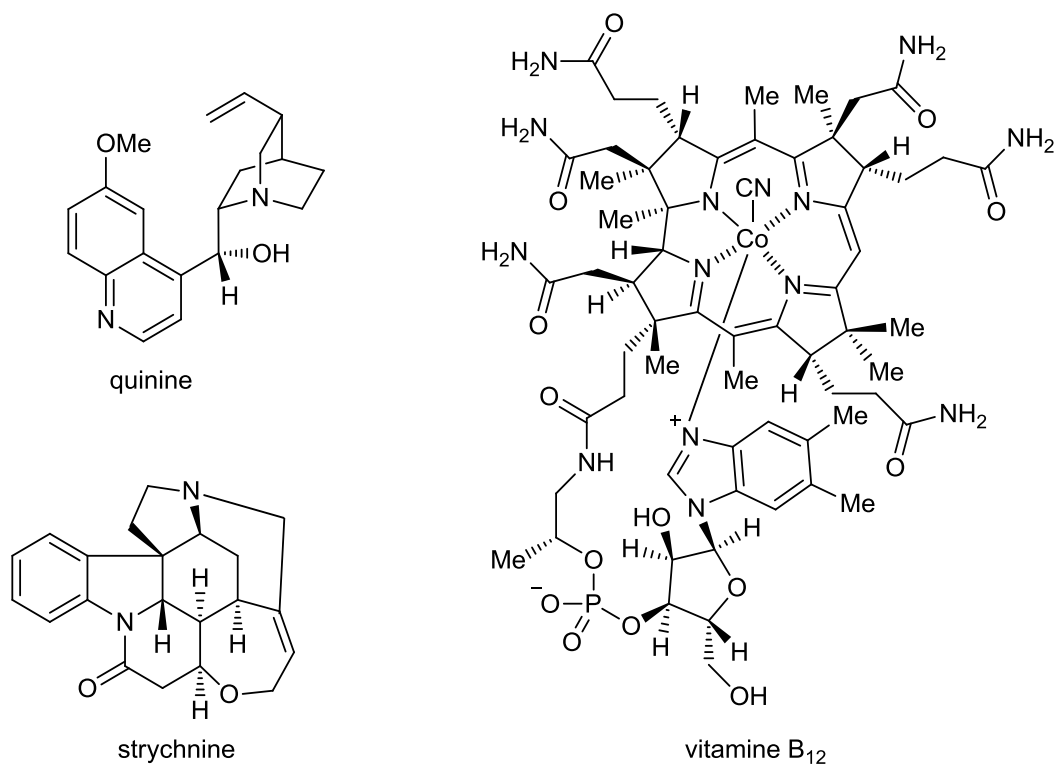


Figure 1.1: quelques produits naturels synthétisés par Robert B. Woodward

La structure imposante de la vitamine B₁₂ (**Figure 1.1**) a été confirmée en 1956 par Dorothy Crowfoot Hodgkin (Oxford) par diffraction des rayons X. Hodgkin fut lauréate d'un prix Nobel de chimie en 1964 pour la détermination des structures de plusieurs composés biochimiques d'importance.⁹

Eschenmoser fut le premier à s'intéresser à la synthèse totale de la vitamine B₁₂ en 1960. En 1965, il réalisa l'ampleur de la tâche et décida de s'affilier avec Woodward dans cette épopée. Ce n'est qu'en 1972 que la synthèse fut complétée.^{9,10} Les nombreux problèmes

rencontrés durant cette odyssée ont permis à Woodward de développer, entre autres, en collaboration avec Hoffmann, les règles de Woodward-Hoffmann toujours utilisées aujourd'hui.¹¹ Ces règles basées sur la conservation de la symétrie orbitale permettent entre autres d'expliquer la stéréospécificité des réactions électrocycliques sous conditions thermiques ou photochimiques.

Ce survol historique serait bien entendu incomplet sans parler des travaux de Kyriacos Costa Nicolaou. Ce pionnier de la synthèse totale est reconnu pour ses synthèses colossales de composés naturels hautement complexes tels que le Taxol[®] (**Schéma 1.3**) et la brevétaxine B (**Figure 1.2**). Le Taxol[®] (paclitaxel) isolé de *Taxus brevifolia* est l'un des médicaments anticancer les plus vendus au monde. Il comporte un arrangement cyclique hors du commun, une importante oxyfonctionnalisation et 11 centres chiraux. Ces vastes propriétés cytotoxiques contre les cellules leucémiques et une variété d'autres cellules cancéreuses ont été découvertes en 1964 par Monroe E. Wall et Mansukh C. Wani. La structure du Taxol[®] a été confirmée par diffraction des rayons X en 1972. Parmi les 110 000 composés provenant de plus de 35 000 espèces de plantes testés par la NCI (National Cancer Institute) entre 1960 et 1981, le Taxol[®] fut le candidat le plus prometteur.¹² Cependant, l'accessibilité restreinte au Taxol[®] a ralenti considérablement les études cliniques. En effet, le processus d'extraction est relativement ardu et les rendements sont très faibles. 38 000 arbres permettent d'obtenir seulement 25 kg de composé pur. Ce qui représente un peu plus de 3 arbres par patient à traiter. Ceci pose donc d'énormes problèmes environnementaux et même des dangers d'extinction pour l'espèce *Taxus brevifolia*. Ces raisons ont grandement motivé les chercheurs à développer des voies de synthèse pour ce précieux produit naturel. Nicolaou compléta la première synthèse totale du Taxol[®] en 1994.^{12,13} Sa stratégie hautement convergente impliqua trois fragments clés; le β -lactame **1.1** permettant de générer la chaîne latérale, l'hydrazone **1.2** (cycle **A**) et l'aldéhyde **1.3** possédant les fonctionnalités nécessaires à l'élaboration des cycles **C** et **D** (**Schéma 1.3**). La formation précaire du cycle **B** fut accomplie via une réaction de Shapiro intramoléculaire suivi d'un couplage de McMurry. La synthèse du Taxol[®] de Nicolaou inspira ensuite d'autres chercheurs à développer des variantes; Robert A. Holton (1994),¹⁴ Samuel J. Danishefsky (1995),¹⁵ Paul A. Wender (1997),¹⁶ Teruaki Mukaiyama (1998)¹⁷ et

Isao Kuwajima (1998).¹⁸ Aujourd'hui, le Taxol[®] commercial est obtenu par une semi-synthèse à partir de la 10-déacylbaccatine III isolée de *Taxus baccata*, une espèce beaucoup plus abondante que *Taxus brevifolia*.

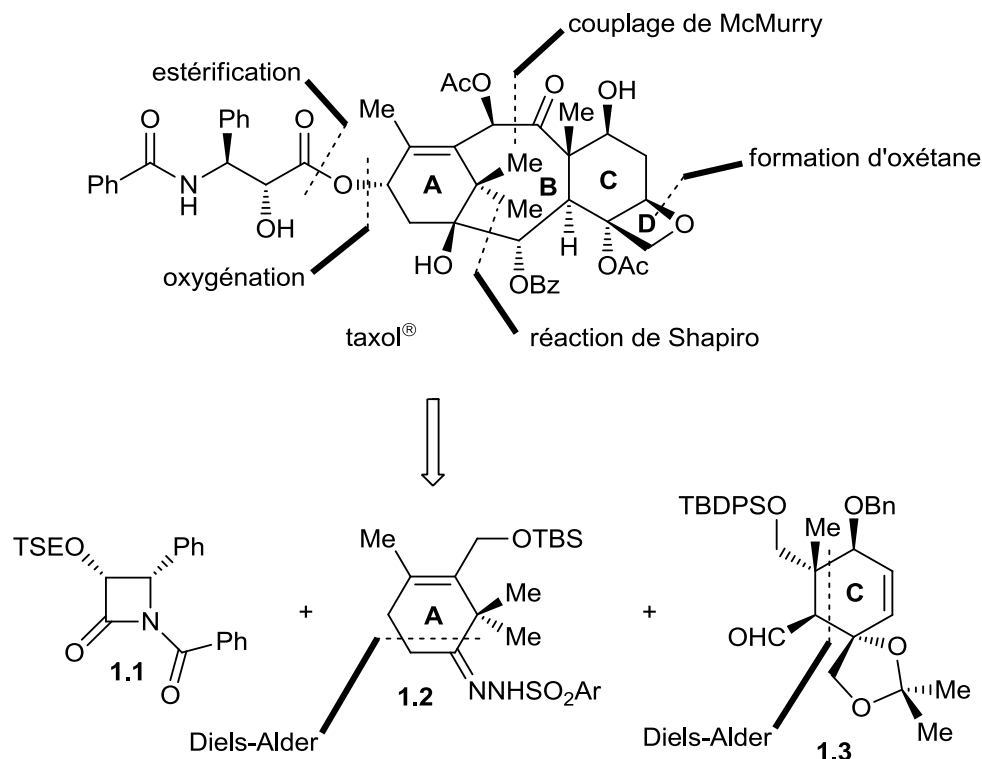


Schéma 1.3: rétrosynthèse du Taxol[®] (Nicolaou)

La brévétoxine B (**Figure 1.2**) est un poison provenant de *Karenia brevis*, une algue responsable de plusieurs marées rouges. Ce type de neurotoxines persistantes peut atteindre des concentrations dangereuses et ainsi affecter l'ensemble de la chaîne alimentaire jusqu'à l'être humain. La structure de la brévétoxine B a été rapportée en 1981. Pour le chimiste organicien de synthèse, son "design" architectural est à couper le souffle. Son squelette comprend 11 hétérocycles contigus *trans*-fusionnés contenant tous un atome d'oxygène ainsi que 23 centres chiraux. La tâche herculéenne derrière la synthèse de ce produit naturel s'est étendue sur 12 ans de recherche. Au cours de cette aventure, le groupe du professeur Nicolaou a rencontré plusieurs déceptions et a donc été forcé de restructurer sa stratégie de synthèse à maintes reprises. Cette impressionnante odyssée fut le berceau d'une nouvelle chimie encore utilisée à ce jour permettant la construction d'éthers cycliques de tailles diverses.¹⁹

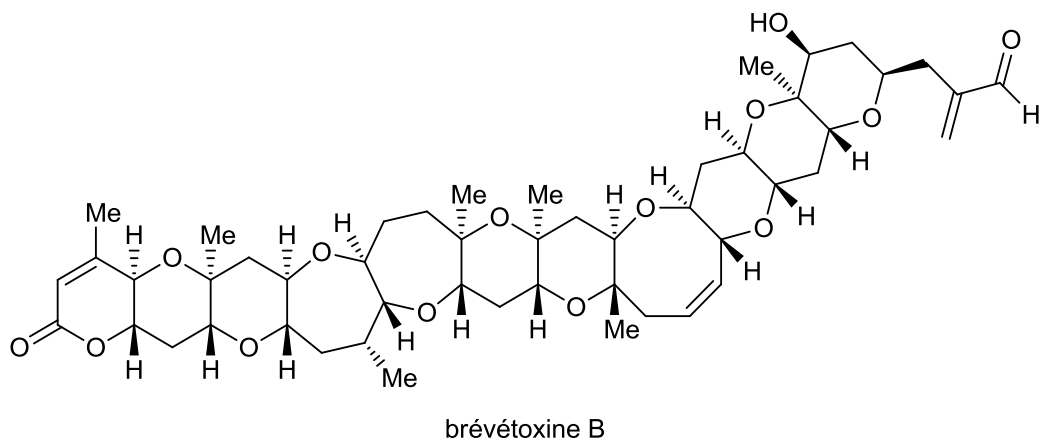


Figure 1.2: structure de la brévéttoxine B synthétisée par Nicolaou

Cette première synthèse totale de la brévéttoxine B a été complétée en 1995.^{19,20} Ce tour de force spectaculaire comprend 86 étapes pour la plus longue séquence linéaire de la synthèse. La stratégie utilisée ne sera pas discutée puisqu'elle pourrait faire l'objet d'un ouvrage complet.

Discutons maintenant d'un produit naturel d'actualité. L'artémisinine (**Schéma 1.4**), isolée *Artemisia annua* (armoise annuelle), est une lactone sesquiterpénique comprenant un groupement endopéroxyde. Son utilisation médicinale constitue à ce jour un des meilleurs traitements pour la malaria causé par *Plasmodium falciparum*.²¹ En plus de cette activité antipaludique phénoménale, l'artémisinine et ses dérivés ont démontré du potentiel vis-à-vis l'hépatite B,²² la schistosomiase²³ et divers cancers (sein, leucémie et colon).²⁴⁻²⁶ De plus, l'artémisinine peut être utilisée comme herbicide naturel grâce à son activité allélopathique.²⁷ La découverte ainsi que l'étude des propriétés de ce produit naturel a conduit la docteure Tu Youyou à l'obtention du prix Nobel de médecine en 2015.²⁸ Pour la première fois de l'histoire de la science moderne, un prix nobel fut accordé à une scientifique d'origine chinoise. À la fin des années 1960 et au début des années 1970, Youyou a scruté plus de 2 000 remèdes traditionnels chinois à base de plantes à la recherche d'agents antipaludiques pour finalement aboutir à la découverte de l'artémisinine en 1972.²⁹ Dès lors, son utilisation en médecine a permis de sauver des millions de vies. La reconnaissance des travaux de Youyou rappelle à la communauté scientifique que les

composés d'origine naturelle demeurent un excellent point de départ pour la découverte et le développement de nouveaux médicaments.

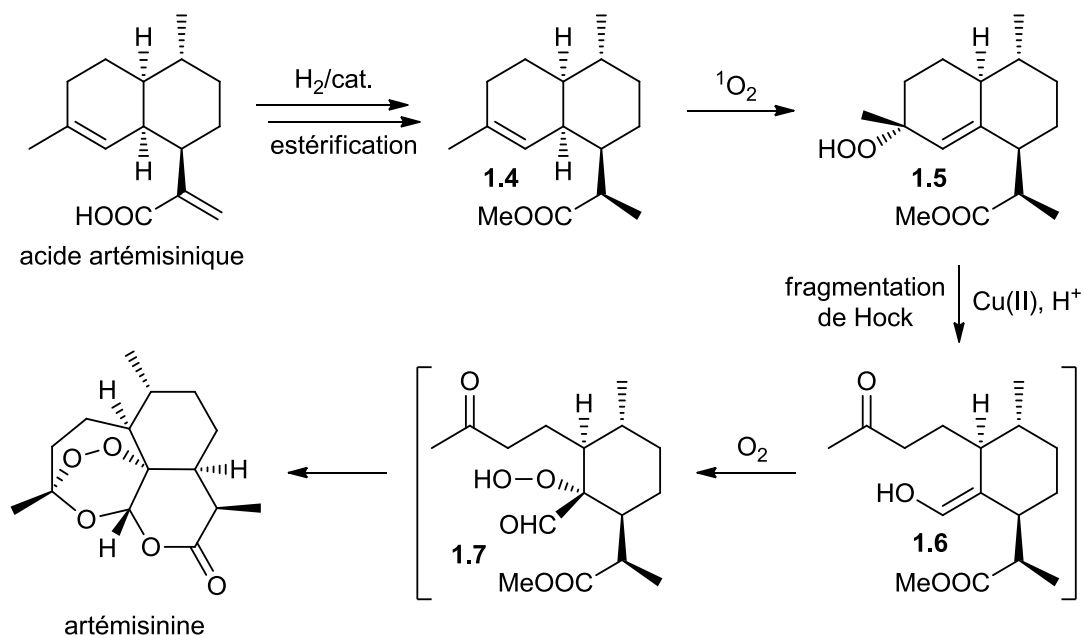


Schéma 1.4: synthèse de l'artémisinine à partir de l'acide artémisinique (Paddon, Westfall *et al.*)

Le succès phénoménal de l'artémisinine a entraîné une hausse importante de la demande mondiale. Cependant, la production d'armoise annuelle est très ardue en zone tropicale. Par conséquent, la production d'artémisinine est irrégulière et ceci a pour conséquence une grande fluctuation des coûts d'exploitation. De plus, la concentration en artémisinine et en acide artémisinique dans l'armoise annuelle est relativement faible.³⁰ Ces facteurs diminuent donc l'accessibilité au traitement pour les populations en voie de développement touchées par la malaria. La culture massive d'armoise annuelle pose également un problème environnemental puisqu'elle est considérée comme un herbicide naturel. La bioconcentration en artémisinine risque donc de contaminer les sols et ainsi empêcher la culture des autres variétés de plantes.³¹ C'est pourquoi les scientifiques consacrent autant d'efforts à développer de meilleures stratégies de production à grande échelle. À cet égard, la semi-synthèse de Paddon, Westfall *et al.* à partir de l'acide artémisinique³² constitue l'une des meilleures alternatives jusqu'à présent. Pour développer ce procédé, le consortium de Paddon *et al.* a débuté ses recherches en déterminant la voie de biosynthèse de l'acide artémisinique. Ils se sont ensuite attardés à la conception d'une souche de *Saccharomyces*

cerevisiae (levure à pain) permettant la production d'acide artémisinique par fermentation à raison de 25 grammes par litre à partir de précurseurs peu dispendieux. Finalement, ils ont développé une stratégie de synthèse de l'artémisinine à partir de l'acide artémisinique en 4 étapes (**Schéma 1.4**). Pour ce faire, le composé **1.4** est d'abord obtenu par hydrogénation et estérification de l'acide artémisinique. Un traitement avec de l'oxygène singulet permet ensuite de réaliser une réaction de type "ène" pour former l'hydropéroxyde allylique **1.5**. En présence d'un acide et d'un sel de Cu(II), **1.5** subit une fragmentation de Hock générant ainsi l'énol **1.6**. Celui-ci est aussitôt piégé par une molécule d'oxygène pour former l'hydropéroxyde **1.7**. Finalement une cascade de cyclisations permet la formation du motif endopéroxyde et par conséquent l'obtention de l'artémisinine.

Pour terminer cette partie historique de l'introduction générale, il ne faut surtout pas oublier de mentionner l'importance des travaux de E. J. Corey, S. J. Danishefsky, K. B. Sharpless, D. A. Evans et B. M. Trost. Leurs accomplissements, ainsi que ceux présentés au cours de cette section, ont permis de faire évoluer de manière titanesque la science de la chimie organique. Cependant, il ne faut pas oublier que la nature possède toujours une longueur d'avance sur nous pour ce qui a trait à la construction de molécules organiques complexes. Ici, notre objectif est donc de tendre vers cette quasi-perfection. La prochaine section abordera les objectifs et les motifs derrière la discipline de la synthèse totale.

1.2 Objectifs et motifs derrière la synthèse totale

1.2.1 Détermination et confirmation de structure

Au fil du temps, le domaine de la synthèse totale a évolué à partir d'une simple curiosité intellectuelle pour devenir aujourd'hui un outil essentiel afin de confirmer la structure des produits naturels. Le progrès des techniques analytiques de fines pointes comme la spectroscopie RMN et la cristallographie aux rayons X ont diminué l'impact de la synthèse totale dans la détermination de structure des produits naturels. Toutefois, de nombreux cas de révision de structure grâce à cette discipline sont fréquemment rapportés dans la littérature scientifique. Ces révisions peuvent être mineures, voire même parfois significatives.

Par exemple, en 2008 le groupe de Boukouvalas a publié une importante correction de la structure de l'ottensinine (**Schéma 1.5**), un produit naturel isolé du rhizome de *Zingiber ottensii* Val. (Zingiberaceae).³³ Cette plante malaisienne est réputée pour ces propriétés sédatives et son utilisation en médecine traditionnelle pour traiter les convulsions et le lumbago. Ici, un motif γ -pyrone a été confondu avec un α -alkylidènebuténolide (**Schéma 1.5**). De nombreux exemples de correction de la stéréochimie relative et/ou absolue d'un produit naturel via une synthèse totale sont rapportés de manière récurrente. Il va de soi que cette discipline demeure l'outil ultime pour confirmer hors de tout doute la structure et la stéréochimie d'un produit naturel.

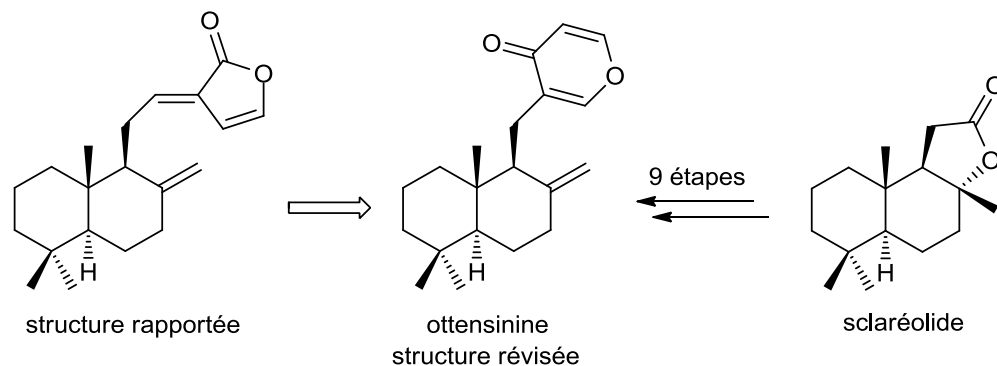


Schéma 1.5: révision de la structure de l'ottensinine par Boukouvalas

1.2.2 Défi scientifique, curiosité intellectuelle et développement du chercheur

"There is no denying (nor should there be any need to deny!) that sheer sense of challenge posed by a complex molecular target serves to stimulate the creative impulse of the synthetic chemist." - Samuel J. Danishefsky - ³⁴

La complexité des produits naturels est très attrayante pour le chimiste organicien. Le défi scientifique derrière leur synthèse éveille la curiosité intellectuelle et stimule la créativité. De plus, cette source inépuisable d'inspiration permet de motiver les chercheurs du domaine académique. C'est grâce à eux que la discipline continue d'évoluer. La synthèse totale leur permet également de mettre en pratique une grande variété de connaissances et ainsi faciliter leur assimilation.

1.2.3 Développement d'une nouvelle chimie

"There is a close analogy between organic chemistry in its relation to biochemistry and pure mathematics in its relation to physics. In both disciplines it is in the course of attack of the most difficult problems, without consideration of eventual applications, that new fundamental knowledge is most certainly garnered." - Robert Robinson - ⁵

La complexité structurale et le haut degré de fonctionnalisation rencontrés dans les produits naturels offrent une opportunité en or d'observer des réactivités inattendues permettant le développement d'une nouvelle chimie. Ainsi, un grand nombre de découvertes importantes en chimie organique sont attribuées au fruit du hasard. La synthèse totale de produits naturels comporte un avantage par rapport à la synthèse de molécules de "design". Pour ces dernières, la structure de la cible peut toujours être adaptée en fonction des outils disponibles ce qui n'est pas le cas pour les produits naturels. Par exemple, la position d'un simple groupement méthyle à une position précise dans un composé naturel peut engendrer un défi synthétique de taille, voir même exiger le développement d'une nouvelle méthodologie. C'est pourquoi la synthèse de produits naturels demeure un contexte idéal pour faire évoluer la discipline de la chimie organique.³⁵

À mesure que cette discipline évolue, des composés naturels de complexité croissante deviennent accessibles. Cependant, les capacités synthétiques dont nous disposons présentement sont loin d'atteindre l'efficacité de mère nature. Cette comparaison permet de quantifier et de monitorer le progrès de la chimie organique au fil du temps.

1.2.4 Importance de la synthèse totale pour la biologie et la médecine

Tel que discuté précédemment, l'utilisation de l'artémisinine pour traiter la malaria nous rappelle que les produits naturels sont au cœur de plusieurs avancées scientifiques dans le domaine de la biologie et de la médecine. Au début du 20^{ième} siècle, 80 % des médicaments étaient obtenus à partir d'écorce, de racine et de feuille. Aujourd'hui, 60 % des composés anticancers et 75 % des médicaments contre les infections sont soit d'origine naturelle soit dérivés de produits naturels.³⁶

Les composés naturels qui démontrent des activités biologiques intéressantes se retrouvent généralement en infime quantité, voir même à l'état de trace dans la nature. La synthèse totale est donc habituellement la seule option viable pour obtenir ces composés en quantité appréciable et ainsi permettre l'étude rigoureuse de leur profil d'activité biologique. En effet, à moins qu'une synthèse pratique d'un produit naturel soit disponible, il est peu probable qu'une évaluation biologique plus approfondie soit effectuée. Cela est particulièrement vrai pour les produits naturels marins comme par exemple les cadiolides (voir chapitre 3).^{37,38}

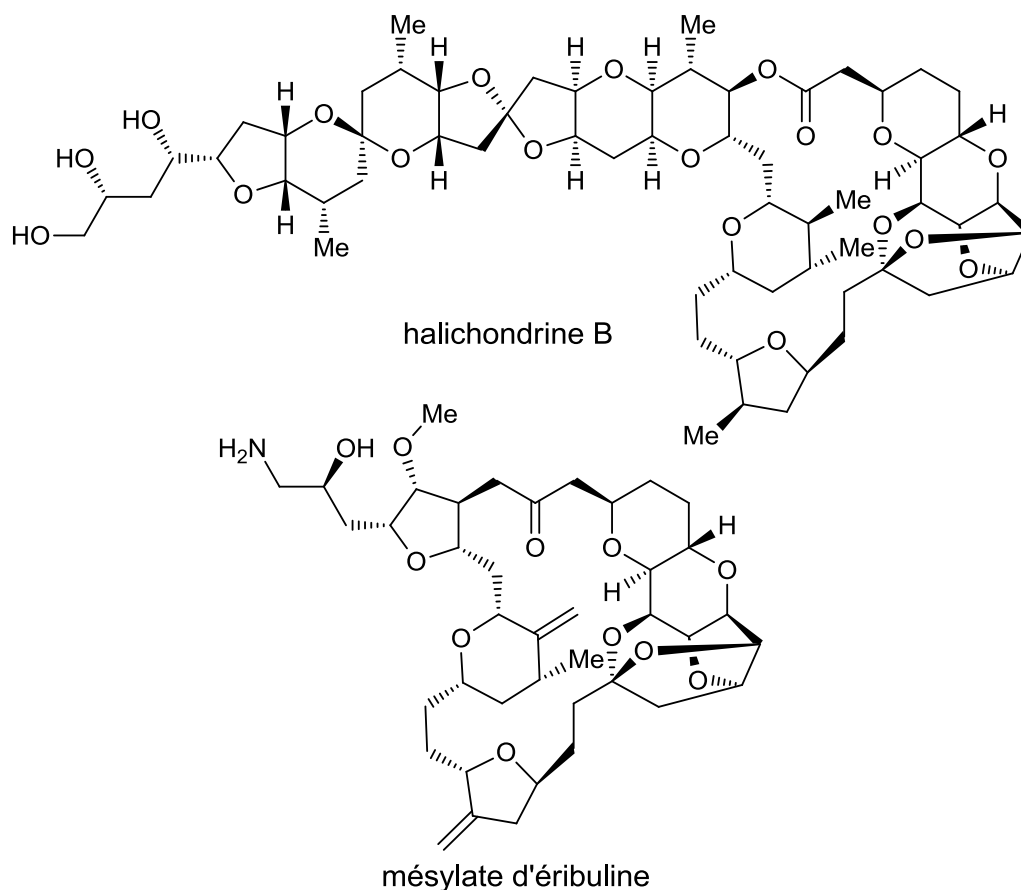


Figure 1.3: structure de l'halichondrine B et du mésylate d'éribuline

L'halichondrine B (**Figure 1.3**) constitue un très bon exemple pour illustrer que la synthèse totale de produits naturels n'est pas uniquement une discipline académique mais qu'elle peut également être un allié puissant pour la recherche pharmaceutique. L'halichondrine B a été synthétisée par Y. Kishi en 1992.³⁹ Par la suite, l'institut de recherche Eisai a poursuivi

l'étude des propriétés biologiques de ce métabolite complexe. Elle identifia ainsi le pharmacophore responsable de l'inhibition de la tubuline. Plusieurs analogues de ce segment simplifié ont été synthétisés par Kishi³⁹ et ont ensuite été étudiés pour finalement donner naissance au mésylate d'éribuline, un médicament contre le cancer du sein approuvé par la FDA en novembre 2010.⁴⁰ La section suivante portera sur l'art de planifier une synthèse totale. Les différentes étapes impliquées dans un tel projet, les critères pour évaluer l'efficacité d'une synthèse et le concept de rétrosynthèse de Corey seront abordés

1.3 Planification d'une synthèse totale

1.3.1 Les étapes d'une synthèse totale

Selon Nicolaou, l'art et la pratique de la synthèse totale comportent 4 grandes étapes:³

1. Sélection de la cible: produit naturel ou molécule de "design"
2. Élaboration de la stratégie de synthèse: analyse rétrosynthétique (voir section 1.3.3)
3. Sélection des conditions réactionnelles
4. Exécution de la synthèse

La sélection du composé cible s'effectue en fonction des intérêts du chercheur. Ceux-ci peuvent être orientés sur le profil d'activité biologique, l'architecture unique, le défi synthétique ou tout simplement pour démontrer l'utilité d'une nouvelle méthodologie de synthèse. Tel qu'énoncé précédemment, le choix de synthétiser un produit naturel plutôt qu'une molécule de "design" comprend un degré de difficulté supplémentaire puisque la stratégie de synthèse doit être adaptée à la structure du composé naturel et non l'inverse. L'élaboration de la stratégie de synthèse et la sélection des conditions réactionnelles sont rarement des étapes fructueuses au premier essai. La stratégie doit habituellement être restructurée à maintes reprises. Il est donc judicieux de prévoir des stratégies / solutions de rechange en amont des problèmes potentiels. L'étape d'exécution demande une certaine dextérité de la part du praticien. L'élégance d'une synthèse totale repose grandement sur l'ensemble de ces 4 étapes.

1.3.2 Critères d'efficacité d'une synthèse totale

Plusieurs critères peuvent être définis pour évaluer la qualité et l'efficacité d'une synthèse. Ceci est essentiel afin de monitorer à la fois l'évolution d'un chercheur et ses travaux ainsi que la discipline au fil du temps. Ces critères donnent également un point de comparaison pour évaluer différentes synthèses établies pour une même cible. Premièrement, le nombre d'étapes utilisées ainsi que leur rendement respectif sont cruciaux. De faibles rendements peuvent toutefois être tolérés en début de synthèse ou dans la mesure où ils apportent un haut degré de complexification dans la structure.

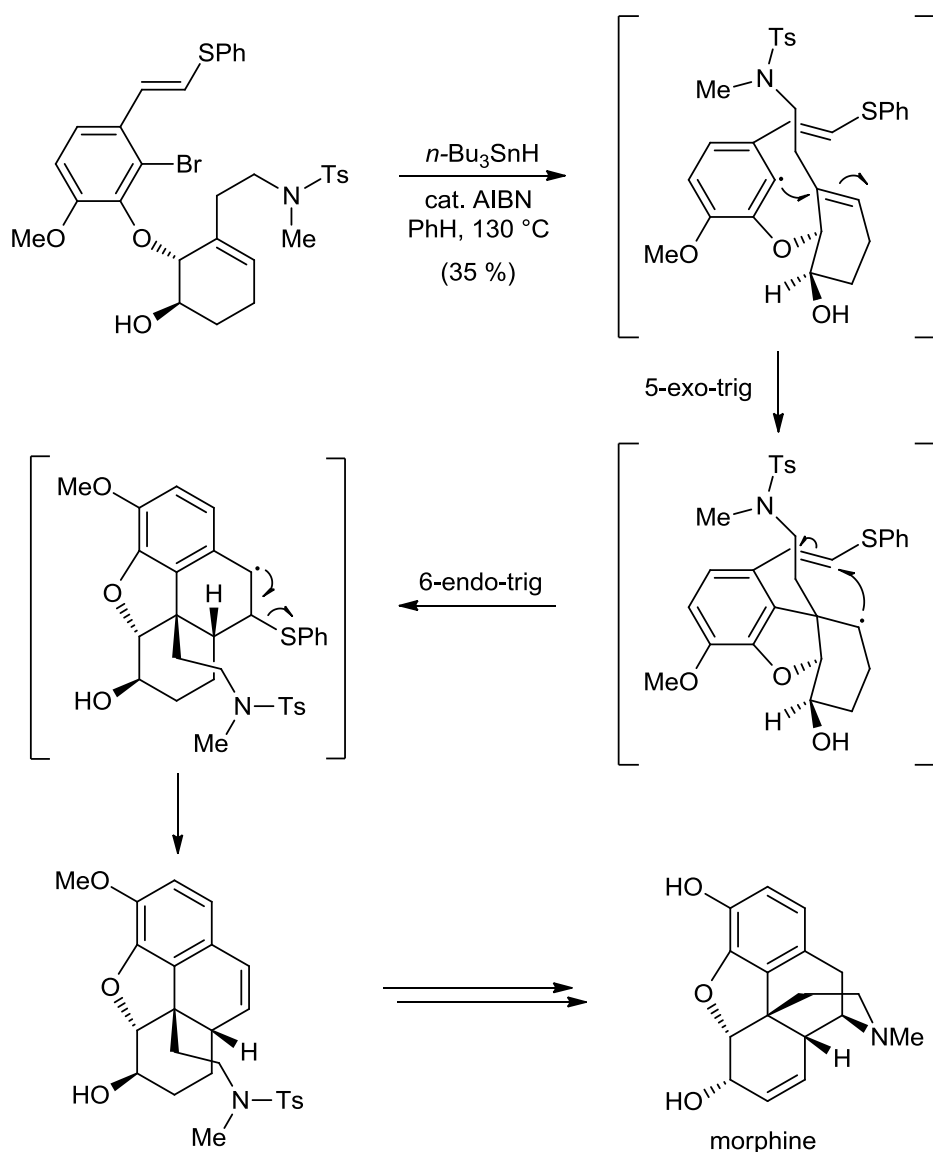


Schéma 1.6: cyclisation radicalaire en cascade dans la synthèse totale de la morphine de Parker et Fokas

Par exemple, bien que l'étape clé dans la synthèse de la morphine de Parker et Fokas a démontré un faible rendement de 30 % (**Schéma 1.6**, page précédente)⁴¹ cette réaction de cyclisation radicalaire en cascade entraîne la formation de deux cycles, deux nouveaux centres chiraux ainsi que l'élimination d'un groupement thiophénolique. Ici, la stéréochimie des nouveaux centres asymétriques est induite par la chiralité déjà présente dans la molécule de départ.

Le concept d'économie d'atomes introduit par Trost⁴² est également un critère à prendre en compte. Il se décrit comme étant le rapport pondéré de la masse molaire du produit formé sur la somme des masses molaires des réactifs:

$$E_{\text{at}} = \frac{\nu_{\text{produit}} \cdot M_{\text{produit}}}{\sum_i |\nu_i| \cdot (M_{\text{réactifs}})_i}$$

L'obligation de protéger des groupements fonctionnels est aussi un facteur important à considérer. Plus on utilise de cycles de protection / déprotection, plus on augmente le nombre d'étapes. De plus, on affecte considérablement l'économie d'atomes ainsi que le rendement global de la synthèse.

Une stratégie de synthèse bien orchestrée devrait comporter un certain degré de flexibilité. Idéalement, elle doit démontrer une forme de divergence le plus tard possible dans la synthèse. Ainsi, elle permet d'obtenir facilement une série d'analogues en un minimum d'étapes supplémentaires à partir d'un même précurseur. De plus, comme l'a énoncé Trost, une stratégie de synthèse doit démontrer quatre formes de sélectivité:

"In defining strategies and reactions to construct complex molecules we require synthetic methods that can (i) perform a wanted structural change and non other (that is be chemoselective), (ii) orient the reacting partners in a correct fashion (be regioselective), (iii) create the correct orientations of the various parts of the molecule with respect to each

other (be diastereoselective), and (iv) enable the formation of a molecule of one handedness or a mirror image isomer (be enantioselective). Such extraordinary demands are exciting challenges." - B. M. Trost - ⁴³

L'intérêt public étant en effervescence pour ce qui a trait au respect de l'environnement, d'énormes progrès ont été accomplis dans le domaine de la chimie verte au cours de la dernière décennie. L'emploi de réactifs et de solvants moins toxiques, l'économie d'atomes et l'augmentation de l'efficacité des transformations sont des préoccupations de base en chimie verte. Ainsi, une synthèse totale plus "verte" dénotera une importante valeur ajoutée.

1.3.3 Concept de rétrosynthèse de Corey

E. J. Corey est le fondateur du concept de rétrosynthèse. Voici comment il résume les fondements de ce principe qui lui ont valu le prix Nobel de chimie en 1990:

"Retrosynthetic (or antithetic) analysis is a problem-solving technique for transforming the structure of a synthetic target (TGT) molecule to a sequence of progressively simpler structures along a pathway which ultimately leads to simple or commercially available starting materials for a chemical synthesis. The transformation of a molecule to a synthetic precursor is accomplished by the application of a transform, the exact reverse of a synthetic reaction, to a target structure. Each structure derived antithetically from a TGT then itself becomes a TGT for further analysis. Repetition of this process eventually produces a tree of intermediates having chemical structures as nodes and pathways from bottom to top corresponding to possible synthetic routes to the TGT." - E. J. Corey - ⁴⁴

Aujourd'hui, ce principe est si bien implanté dans le processus de recherche qu'il semble inconcevable pour un chimiste organicien d'initier une synthèse totale sans avoir effectué au préalable une analyse rétrosynthétique complète. Cette analyse permet d'identifier les liaisons stratégiques. Une fois toutes les possibilités rétrosynthétiques identifiées, le chimiste peut focaliser sur les avenues les plus prometteuses grâce à cette vue d'ensemble de la problématique. Les stratégies ainsi établies peuvent donner naissance à de nouvelles

réactions et de nouveaux réactifs. Idéalement, les liaisons ciblées lors de l'analyse rétrosynthétique doivent demeurer accessibles via diverses méthodologies de synthèse. On s'assure ainsi d'avoir en notre possession quelques plans de rechange en cas d'échec. E. J. Corey a démontré la valeur de ce concept par son portefeuille colossal comprenant plus de 265 synthèses totales (pour quelques exemples, voir **Figure 1.4**).^{45,46}

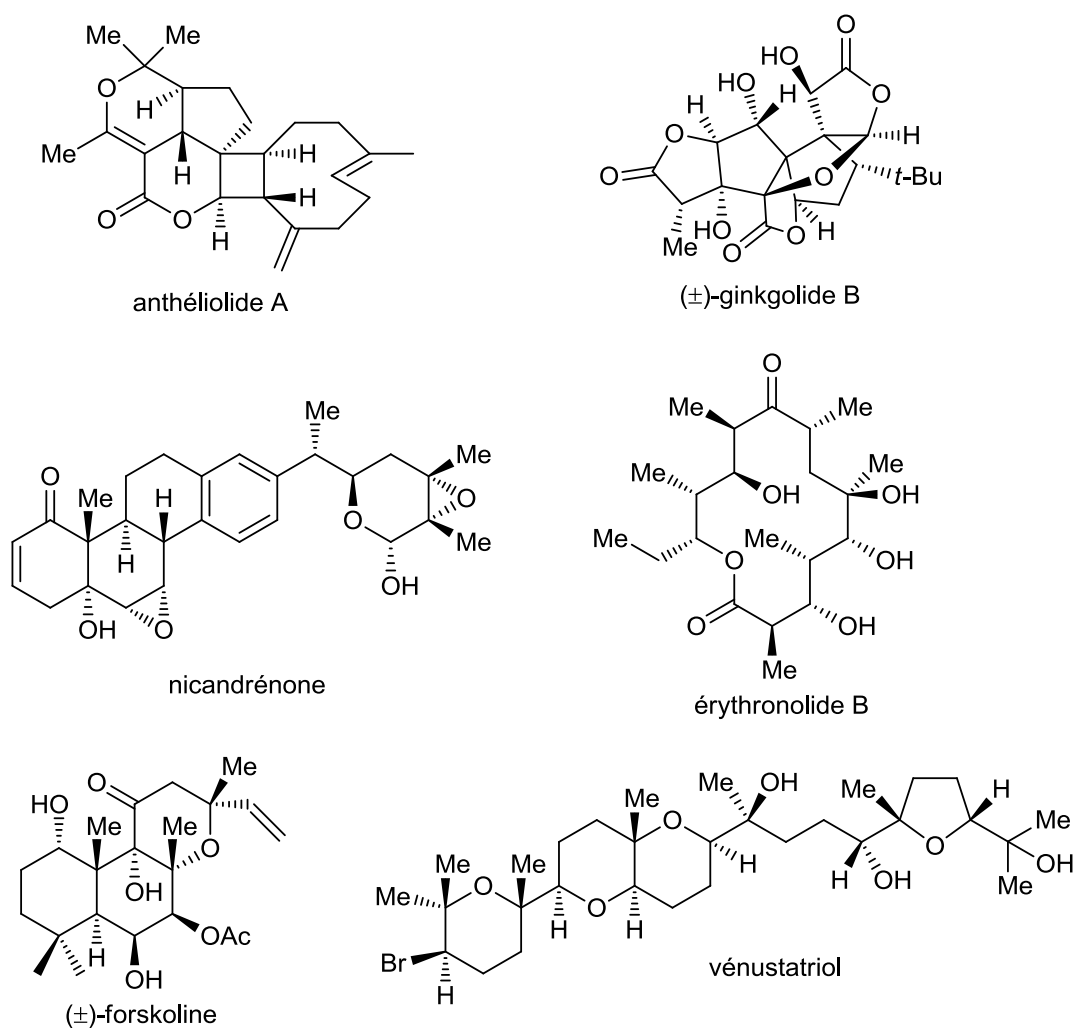


Figure 1.4: quelques exemples de composés synthétisés par le groupe de E. J. Corey

En plus de sa contribution substantielle pour son principe de rétrosynthèse, il est cofondateur (avec Seebach) du concept d'umpolung.⁴⁷ Il a également fait naître plusieurs réactions et méthodologies de synthèse: réaction de Corey-Fuchs,⁴⁸ oxydation de Corey-Kim,⁴⁹ oléfination de Corey-Winter,⁵⁰ époxidation de Corey-Chaykovsky.⁵¹ De plus, Corey

était très actif dans le domaine de la synthèse asymétrique. Le catalyseur de Corey-Bakshi-Shibata (oxazaborolidine dérivé de la proline) est d'ailleurs l'un des plus utilisés mondialement pour la réduction énantiosélective de cétones.⁵² La prochaine section visera à familiariser le lecteur avec la chimie des furanes. Cette partie sera donc un peu plus spécifique par rapport aux travaux présentés dans cette thèse.

1.4 Les furanes

Les furanes forment une classe importante d'hétérocycles à 5 membres se retrouvant dans plusieurs composés naturels ou pharmaceutiques. Par exemple, la ranitidine ou Zantac[®] (**Figure 1.5**) de la compagnie GlaxoSmithKline Inc. est un antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine dans l'estomac.⁵³ Ce médicament est couramment utilisé pour le traitement de l'ulcère gastro-duodéal et du reflux gastro-œsophagien. En 1993, les ventes annuelles de Zantac[®] se sont élevées à 2 milliards de dollars aux États-Unis et 4 milliards de dollars sur le marché international. Cette recette annuelle représentait 50 % des ventes totales de GlaxoSmithKline Inc.⁵⁴

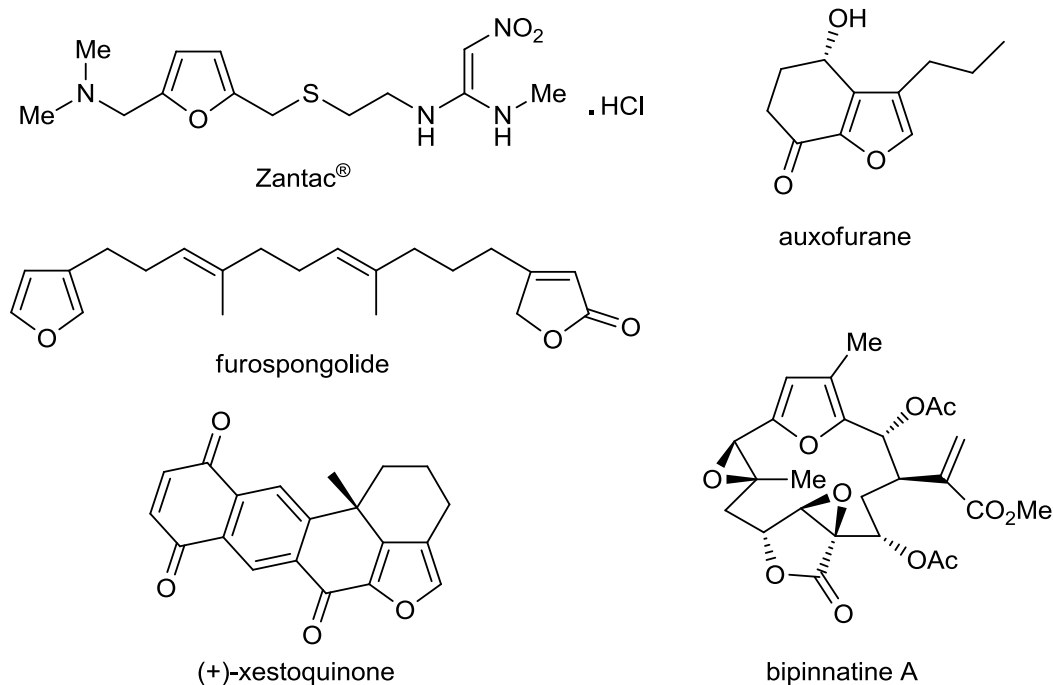


Figure 1.5: structure du Zantac[®] (GlaxoSmithKline Inc.)
et de divers furanes d'origine naturelle

Le furane est un motif également très présent dans la nature. On le retrouve dans plusieurs familles de produits naturels notamment les diterpènes cembranoïdes,⁵⁵ les sesquiterpènes⁵⁶ et les labdanes.⁵⁷ Par exemple, l'auxofurane (**Figure 1.5**) est un inducteur de la croissance fongique. Il facilite ainsi la colonisation des racines d'épinette par le champignon *Aminata muscaria*.⁵⁸ Ce processus est essentiel aux écosystèmes forestiers. Les plantes fournissent de l'énergie aux champignons sous forme d'hydrates de carbone alors que les champignons favorisent l'absorption de l'eau et des minéraux par l'intermédiaire de leur réseau mycélien en offrant une surface de contact accrue avec les sols pauvres en eau et en minéraux.⁵⁹ La première synthèse totale de l'auxofuran fut élaborée dans nos laboratoires par le Dr. Richard P. Loach.⁶⁰

Le furospongolide (**Figure 1.5**) est un inhibiteur de la HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1). Cette protéine est responsable d'une foule de réponses cellulaires essentielles à la survie des tumeurs cancéreuses. Après avoir étudié plus de 10 000 extraits d'organismes marins à la recherche d'un agent antitumoral contre le cancer du sein, Nagle et Zhou ont identifié le furospongolide. En effet, ce buténolide furanoterpénique a démontré l'inhibition de la HIF-1 avec une IC_{50} de 2,9 μ M.⁶¹ La première synthèse totale du furospongolide a également vu le jour dans nos laboratoires grâce aux travaux du Dr. Vincent Albert.⁶²

La (+)-xestoquinone et la bipinnatine A (**Figure 1.5**) sont deux autres exemples de furanes polysubstitués d'origine naturelle comportant des activités biologiques très intéressantes. Par exemple, la (+)-xestoquinone est un puissant agent cardiotonique.⁶³ De plus, elle a démontré une cytotoxicité envers diverses souches de cellules tumorales, notamment contre le cancer du sein.⁶⁴ Ce polycétide possède également une forte activité antipaludique ($IC_{50}=1\mu$ M) vis-à-vis une protéine kinase (Pfnek-1) de *Plasmodium falciparum* essentielle à la division cellulaire.⁶⁵ Pour sa part, la bipinnatine A est un furanocembranoïde isolé de *Pseudopterogorgia bipinnata* qui a démontré une importante activité cytotoxique ($IC_{50}=0,9\mu$ M) contre une souche de cellules tumorales murines (P338).^{55,66}

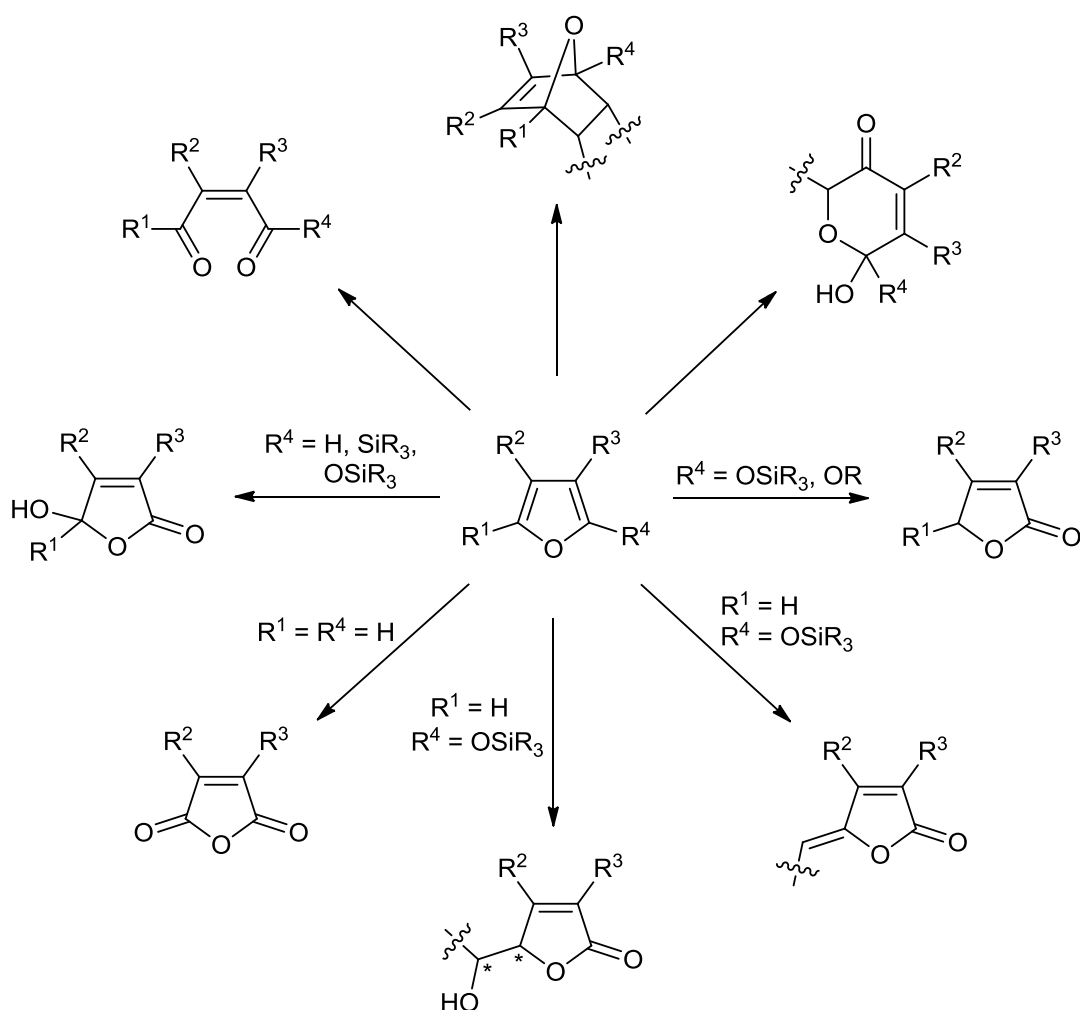


Schéma 1.7: le furane, une excellente source de fonctionnalités masquées

En plus de leurs activités biologiques remarquables, les furanes polysubstitués sont des synthons extrêmement utiles en synthèse organique. En effet, le noyau furane est un substrat versatile qui peut donner naissance à une variété de motifs intéressants (**Schéma 1.7**).⁶⁷ En ce sens, on dit qu'ils sont une excellente source de fonctionnalités masquées.

Tout d'abord, le furane est un excellent diène pour la réaction de Diels-Alder. Ce type de transformation peut être effectué de manière intermoléculaire ou intramoléculaire. Par exemple, le furane **1.8** réagit avec l'anhydride maléique **1.9** à 80 °C pour conduire à l'adduit de Diels-Alder *endo* **1.10** avec un rendement de 87 % (**Schéma 1.8**).⁶⁸

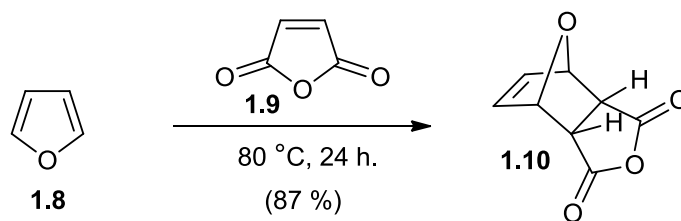


Schéma 1.8: Diels-Alder intermoléculaire entre le furane **1.8** et l'anhydride maléique **1.9**

Ce processus de cycloaddition [4+2] peut également s'effectuer de manière intramoléculaire. Par exemple, l'alcool furfurylique **1.11** réagit avec l'anhydride maléique **1.9** en solution dans l'éther à température ambiante, pour former l'ester **1.12** via l'ouverture de l'anhydride. **1.12** subit ensuite une réaction de Diels-Alder intramoléculaire pour conduire au composé tricyclique **1.13** avec un rendement de 98 % (**Schéma 1.9**).⁶⁹ Ici, il est important de noter que la cycloaddition s'effectue avec une sélectivité *exo*.

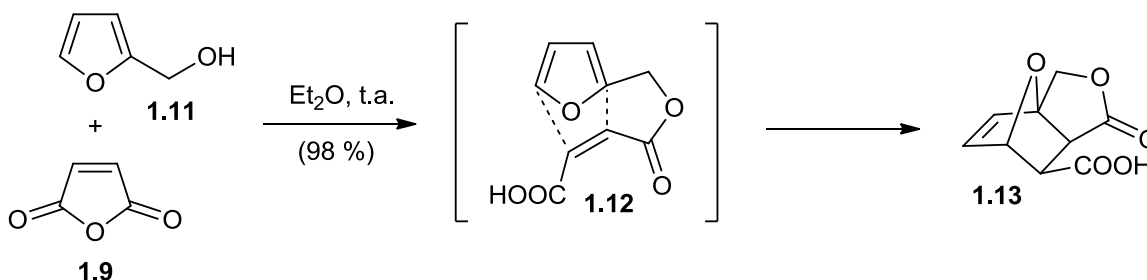


Schéma 1.9: réaction de Diels-Alder intramoléculaire entre l'alcool furfurylique **1.11** et l'anhydride maléique **1.9**

Les adduits de Diels-Alder obtenus à partir des furanes sont des composés très utiles. Par exemple, certains d'entre eux peuvent être transformés en composés aromatiques hautement substitués. Par exemple, le méthoxyfurane **1.14** réagit avec l'énone **1.15** de manière régiosélective pour conduire à l'adduit *endo* **1.16** avec un rendement de 80 %. En présence d'acide, celui-ci est transformé en phénol pentasubstitué **1.17** (**Schéma 1.10**).⁷⁰

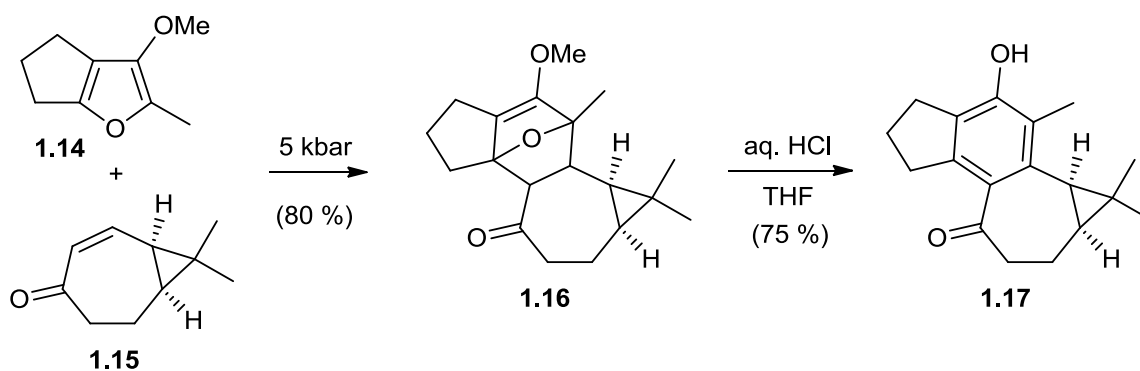


Schéma 1.10: exemple de transformation d'un furane en groupement aromatique

Les alcools furfuryliques en présence de certains oxydants (acide peracétique ou *m*-CPBA) sont transformés en 6-hydroxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-ones (**Schéma 1.11**). Pour ce faire, dans un premier temps, la double liaison du furane la plus riche en électrons est époxydée. Cet époxyde **B** est ensuite réarrangé en aldéhyde acyclique **C**. Finalement, l'alcool peut attaquer l'aldéhyde pour former un héli-acétal et par le fait même la 6-hydroxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-one **D** correspondante.⁷¹ Lorsqu'on utilise du brome dans le méthanol, cette version est appelée réaction d'Achmatowicz.⁷² Dans tout les cas, le mécanisme réactionnel passe par l'aldéhyde acyclique **C**.

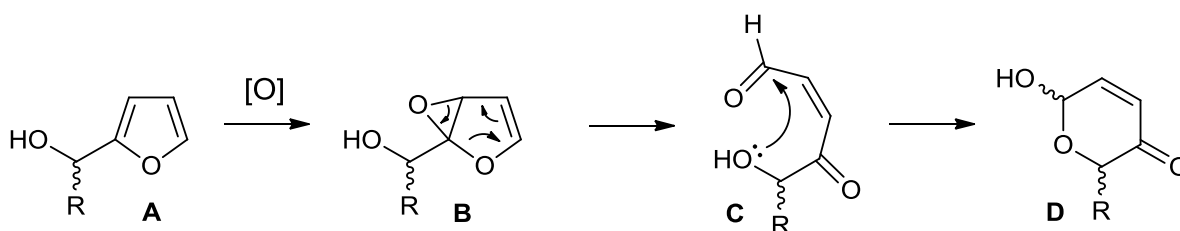


Schéma 1.11: réarrangement oxydatif des alcools furfuryliques en 6-hydroxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-ones

Par exemple, lorsque l'alcool furfurylique **1.18** dérivé de l'estrone est traité avec de l'acide peracétique ou du *m*-CPBA, la pyranone **1.19** est obtenue avec un rendement de 65 % (**Schéma 1.12**).⁷³ Cette réaction est applicable à une gamme variée d'alcools furfuryliques.

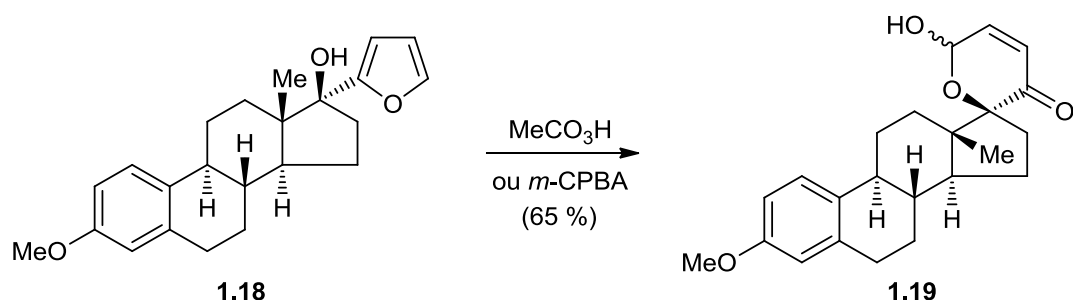


Schéma 1.12: réarrangement oxydatif de l'alcool furfurylique **1.18** en pyranone **1.19**

Les furanes portant un groupement silyle en position *alpha* sont d'excellents précurseurs pour la synthèse de buténolides. En effet, ils peuvent être oxydés en 3*H*-furan-2-one par l'acide peracétique.⁷⁴ En présence d'une base, ceux-ci sont facilement isomérisés en 5*H*-furan-2-one en raison de leur stabilité thermodynamique accrue. L'utilisation du groupement silyle permet de contrôler la régiosélectivité de l'oxydation. Par exemple, le furane α -silylé **1.20**, en présence d'acide peracétique et d'acétate de sodium dans le dichlorométhane, est transformé en buténolide **1.21** avec un rendement de 80 % (**Schéma 1.13**).⁷⁵ Celui-ci est un intermédiaire clé dans la synthèse totale de la plakortone B. Les buténolides peuvent également être préparés par l'hydrolyse des 2-alkoxyfuranes⁷⁶ ou des 2-silyloxyfuranes.⁷⁷

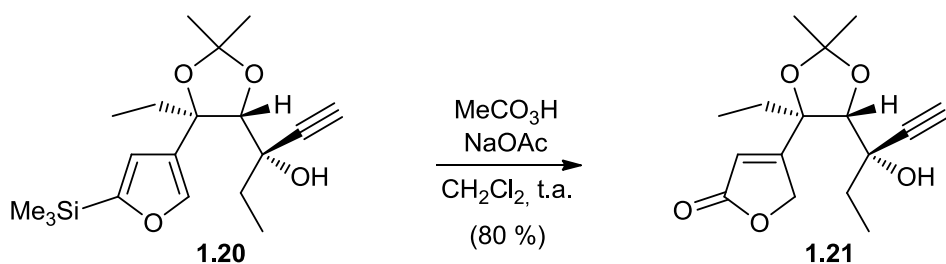


Schéma 1.13: exemple d'oxydation d'un furane α -silylé

Les silyloxyfuranes sont de très bons substrats pour des réactions d'aldol. En effet, cette transformation est possible en présence d'un aldéhyde et d'un acide de Lewis. L'alcool obtenu est ensuite déshydraté pour conduire à l'obtention d'un buténolide comportant un motif γ -alkylidène ou γ -benzylidène. Ce type de structure est présent dans de nombreux composés naturels.⁷⁸ Par exemple, la nostoclide I isolé du lichen *Peltigera canina* a

démontré une cytotoxicité face à certaines souches de cellules Neuro-2a et KB.⁷⁹ De plus, elle est soupçonnée d'avoir des propriétés allélopathiques. La nostoclide I a été synthétisée dans nos laboratoires par François Maltais et Nicolas Lachance en 1994.⁸⁰ Dans cette synthèse, une réaction d'aldol est effectuée à partir du silyloxyfurane **1.22** et de l'aldéhyde **1.23** en présence du TBSOTf (*Schéma 1.14*). Cette réaction donne un mélange d'alcools silylés **1.24** (thréo:érythro) avec un rapport diastéréomérique de 2,7:1. Ce mélange est ensuite traité avec une base forte (DBU) dans le chloroforme à reflux. Le motif γ -benzylidène du buténolide **1.25** est ainsi obtenu uniquement sous la forme de l'isomère Z. Ici, le groupement isopropyle entraîne suffisamment d'encombrement stérique pour orienter le groupement aromatique le plus loin possible de celui-ci lors du processus d'élimination de type E1cB.

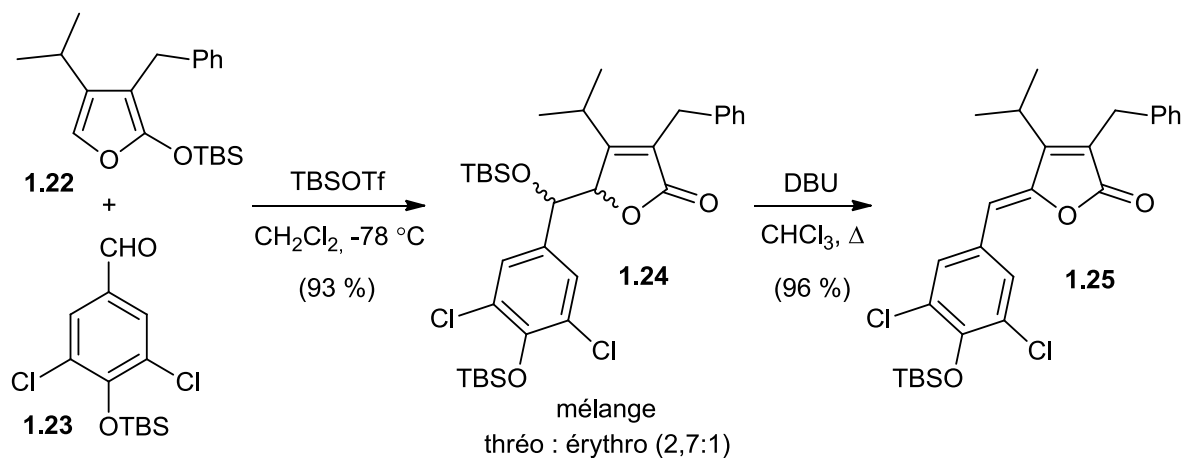


Schéma 1.14: réaction d'aldol dans la synthèse du nostoclide I

Des réactions d'aldol α -régiosélectives peuvent être performées grâce à l'utilisation de furanolate de bore (*Schéma 1.15*).^{81,82} En effet, ces espèces permettent de complexer les aldéhydes et de former ainsi un état de transition cyclique de forme chaise. De cette manière, l'attaque en position *alpha* est grandement favorisée par rapport à l'attaque en position *gamma*. Des régiosélectivités supérieures à 40:1 sont typiquement observées pour les aldéhydes aliphatiques⁸¹ alors qu'elles sont de l'ordre de 5:1 pour les aldéhydes aromatiques.⁸²

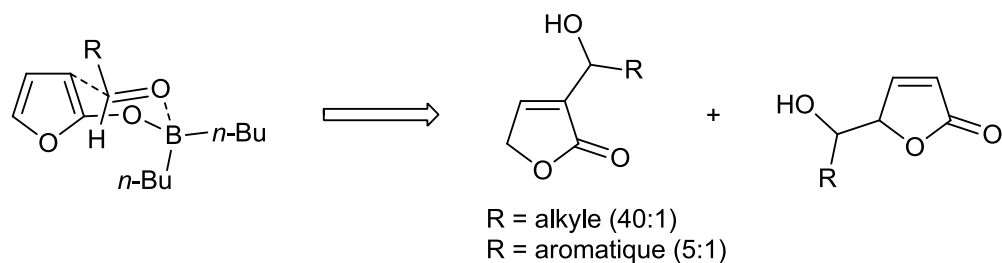


Schéma 1.15: réaction d'aldol α -régiosélective via l'utilisation de furanolate de bore

L'oxydation des furanes constitue une avenue particulièrement attrayante pour la préparation des γ -hydroxybuténolides ou des anhydrides maléiques. Typiquement, pour obtenir des γ -hydroxybuténolides, on oxyde les furanes avec le *m*-CPBA,⁸³ le chlorite de sodium⁸⁴ ou l'oxygène singulet.⁸⁵ Ces γ -hydroxybuténolides peuvent ensuite être oxydés davantage en anhydrides maléiques. Pour ce faire, on utilise généralement le réactif de Dess-Martin,⁸⁴ le PCC^{83,85a-c} ou la combinaison NMO/TPAP.^{85d} Les anhydrides maléiques seront abordés plus en détails au chapitre 2.

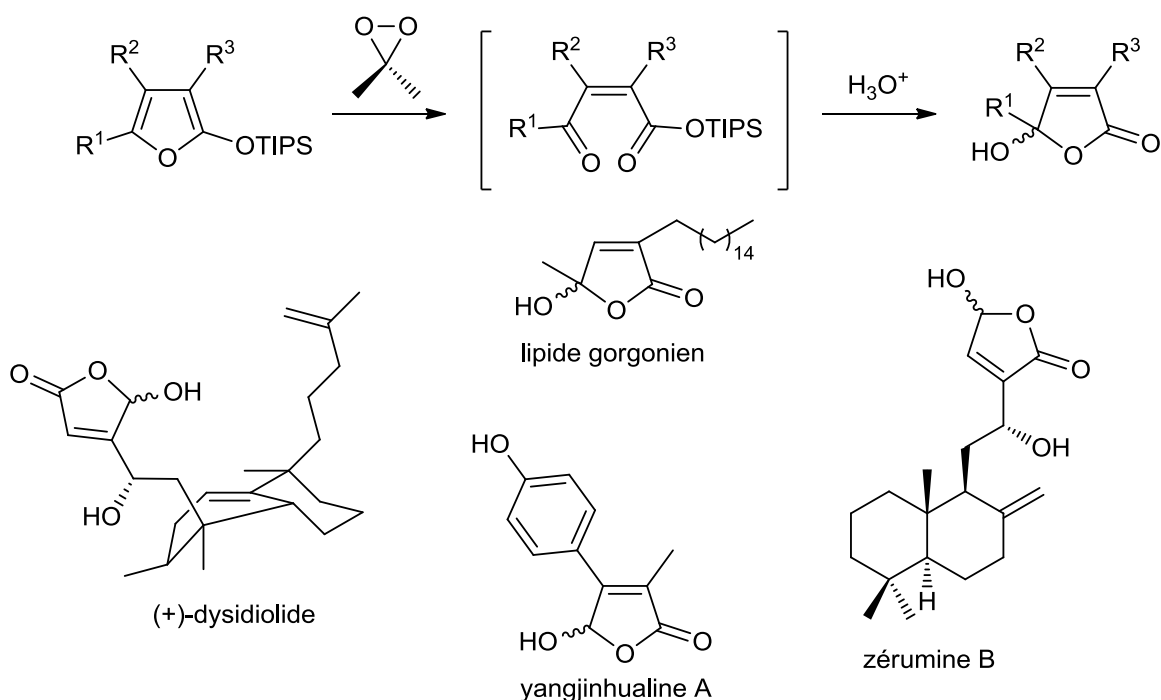


Schéma 1.16: réarrangement oxydatif des silyloxyfuranes en γ -hydroxybuténolides

Les γ -hydroxybuténolides peuvent également être obtenus à partir des 2-silyloxyfuranes (**Schéma 1.16**). En présence de DMDO, la double liaison du furane la plus riche en

électrons est époxydée. Cet époxyde se réarrange ensuite en ester silylé acyclique. Après un traitement en milieu acide aqueux, on obtient le γ -hydroxybuténolide désiré. Ici, le groupement silyloxy permet de contrôler la régiosélectivité de la réaction. Cette méthodologie de synthèse a été développée par notre groupe de recherche à la fin des années 1990.⁸⁶ Au fil des ans, cette stratégie a permis de synthétiser plusieurs produits naturels notamment la (+)-dysidiolide, la yangjinhualine A et la zérumine B (**Schéma 1.16**).⁸⁷

Finalement, le furane peut en quelque sorte être considéré comme un groupement "protecteur". Lorsqu'il est exposé à l'ozone ou à la combinaison $\text{RuO}_2 / \text{NaIO}_4$, il délivre un acide carboxylique.⁸⁸ Cette stratégie a d'ailleurs été largement utilisée en synthèse totale de produits naturels.⁸⁹ Toutefois, l'utilisation de conditions oxydantes classiques libère un composé 1,4-dicarbonylé (**Schéma 1.17**). Par exemple, le *m*-CPBA permet d'obtenir des composés 1,4-dicarbonylés de stéréochimie *Z*⁹⁰ alors que l'utilisation du brome dans un mélange acétone / eau conduit aux isomères *E*.⁹¹

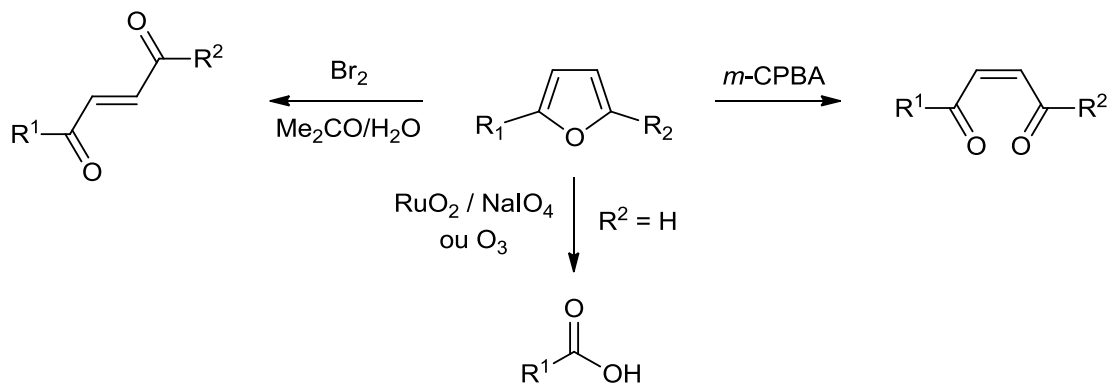


Schéma 1.17: transformation des furanes en composés 1,4-dicarbonylés ou en acides carboxyliques

Au cours de cette section de l'introduction, l'importance des furanes a été démontrée via divers exemples de produits naturels ou synthétiques comportant des activités biologiques variées. De plus, plusieurs exemples de transformation des furanes ont été présentés afin d'illustrer l'utilité et la versatilité de ce motif structural en chimie organique. La section suivante portera sur la chimie "click". Ce concept est bien important puisqu'il sera omniprésent dans les travaux de recherche présentés au cours de cette thèse.

1.5 La chimie "click"

Le concept de chimie "click" a été introduit par K. Barry Sharpless en 1999 lors de la 217^{ième} rencontre annuelle de l'American Chemical Society.⁹² Cette approche de la chimie organique moderne vise à s'inspirer de la nature en joignant différents segments par le biais de liaisons impliquant des hétéroatomes (C-X-C). Pour être considérés comme une réaction "click", ces processus doivent répondre à un certain nombre de critères bien définis. Bien que ces critères comportent une dose de subjectivité, le consensus veut qu'une réaction "click" soit modulaire, qu'elle conduise à de hauts rendements avec une bonne économie d'atome, et ce, pour une gamme de substrats variés. De plus, les sous-produits de la réaction doivent être bénins et facilement séparables. Finalement, les conditions réactionnelles doivent être simples. Ce type de transformation implique généralement une force motrice thermodynamique supérieure à 20 kcal/mol.⁹³

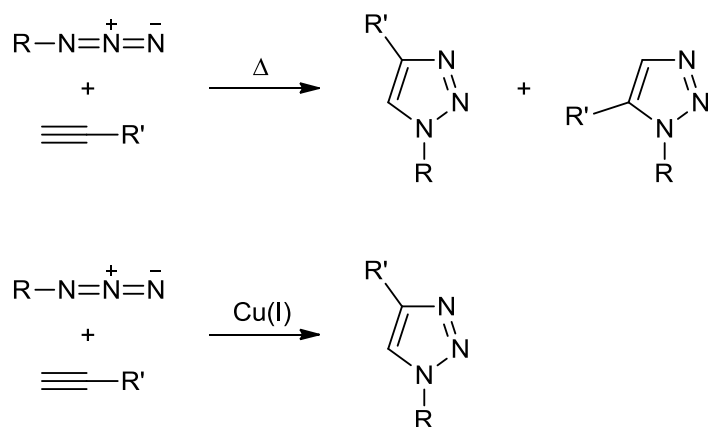


Schéma 1.18: cycloaddition de Huisgen et variante de Sharpless catalysée par le Cu(I) (CuAAC)

En 2002, Sharpless développa une variante de la réaction de Huisgen (**Schéma 1.18**). Celle-ci porte également le nom de "Cu(I) alkyne-azide cycloaddition" (CuAAC).⁹⁴ Cette transformation est le paradigme du concept de la chimie "click" puisqu'elle répond à tous les critères énumérés précédemment. En effet, l'utilisation du Cu(I) permet d'obtenir, à température ambiante, d'excellents rendements avec une régiosélectivité complète envers le régioisomère 1,4-disubstitué (**Schéma 1.18**). Cette réaction fonctionne dans plusieurs solvants (incluant l'eau) à des pH de 4 à 12. Une bonne variété de groupements fonctionnels

sont compatibles avec les conditions utilisées. De plus, le traitement post-réactionnel et la purification des produits finaux sont minimaux.

La croyance populaire tend à penser que la chimie "click" concerne uniquement les processus de cycloaddition. Ceci est probablement dû au fait que Sharpless a popularisé le concept via ce type de réactions. Cependant, les réactions "click" peuvent être classées en plusieurs catégories: les substitutions nucléophiles, la chimie du carbonyl (excluant les réactions d'aldol), les cycloadditions et les additions sur des liaisons multiples (*Figure 1.6*).⁹²

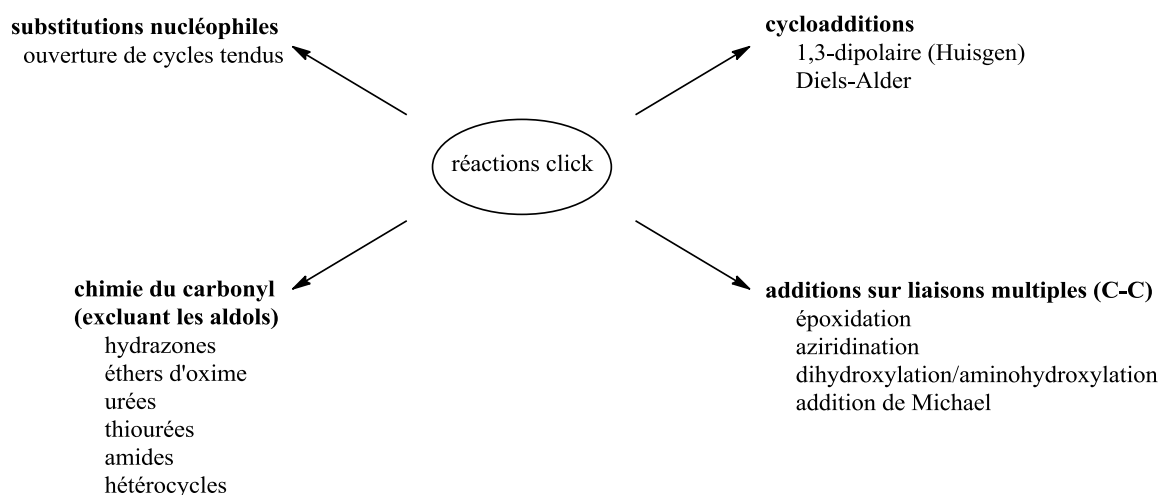


Figure 1.6: classification des réactions "click"

On peut donc voir que le concept de Sharpless est beaucoup plus vaste que les simples réactions de cycloaddition. Cette approche synthétique continue de gagner énormément de popularité dans tous les domaines de la chimie moderne et tout particulièrement en science des matériaux⁹⁵ et dans le développement de nouveaux médicaments.^{92,95} En effet, la modularité importante associée aux réactions "click" permet la préparation de librairies de composés chimiques variés et par le fait même, facilite la découverte de molécules bioactives.

1.6 Objectifs de la thèse

Les sections précédentes visaient dans un premier temps à faire un survol historique des produits naturels et à aborder l'art de la synthèse totale. De plus, les thématiques contemporaines concernant les furanes et la chimie "click" ont été discutées. Ces concepts s'inscrivent au coeur des travaux de recherche qui seront présentés au cours des prochains chapitres. Les objectifs de cette thèse peuvent être divisés en trois sections soit les objectifs généraux, les objectifs spécifiques et les objectifs sur le plan personnel.

1.6.1 Objectifs généraux

Dans un premier temps, l'objectif principal de cette thèse est d'utiliser la chimie "click" pour la construction de furanes polysubstitués. Le but étant d'établir un accès rapide et efficace pour ces composés. Ils seront ensuite utilisés comme source de fonctionnalités masquées. Afin de démontrer l'utilité et la versatilité de ces transformations, elles seront utilisées comme étapes clés dans diverses synthèses de produits naturels. Bien entendu, les séquences synthétiques mises de l'avant devront demeurer concises. Dans l'éventualité où des résultats inattendus pourraient conduire au développement de nouvelles méthodologies de synthèse, il sera primordial de saisir ces opportunités et d'étudier ces processus.

1.6.2 Objectifs spécifiques

Premièrement, des furanes 3,4-disubstitués devront être synthétisés par réaction de Diels-Alder rétro Diels-Alder avec des substrats non-activés (alcyne / oxazole). L'oxydation de ces furanes devrait permettre l'obtention d'anhydrides maléiques bioactifs (*Schéma 1.19*). Si cette stratégie s'avère fructueuse, elle sera utilisée pour synthétiser l'anhydride chaetomélique A, ainsi que les composés **1.26** et **1.27**.

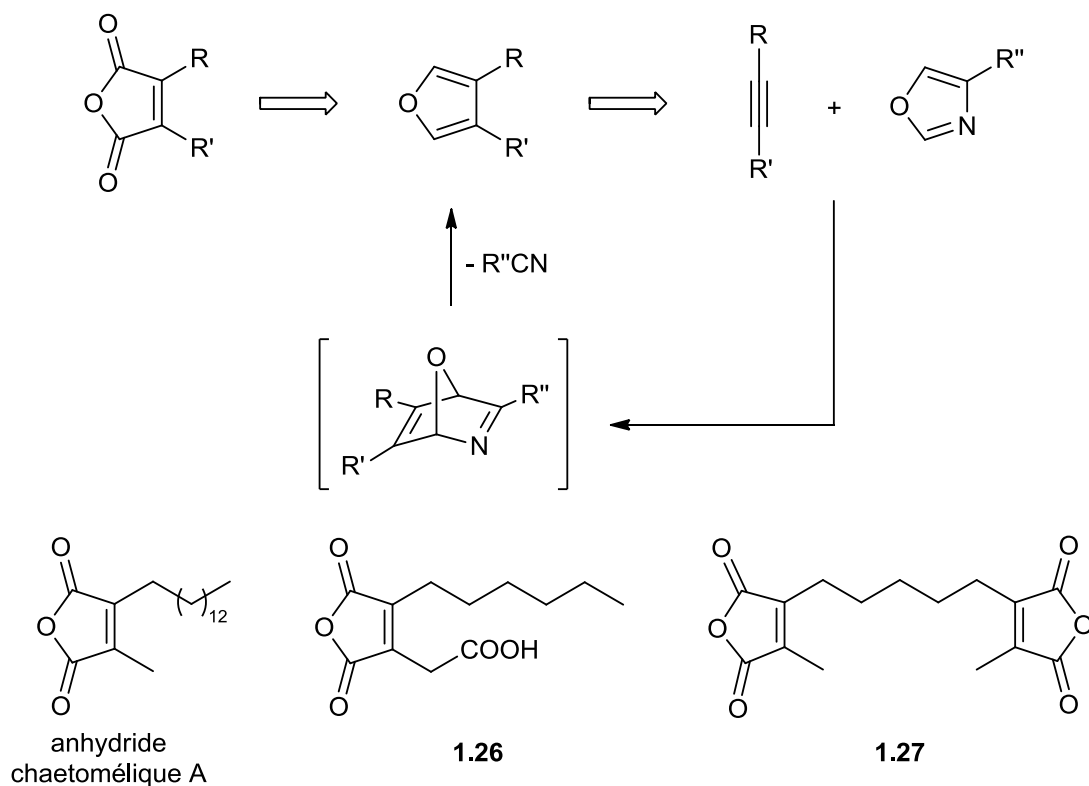


Schéma 1.19: rétrosynthèse des anhydrides maléiques et cibles envisagées

Le deuxième objectif consiste à utiliser la réaction de Diels-Alder rétro Diels-Alder avec des substrats activés (ynone / 5-alkoxy-oxazole) pour construire des 4-aryl-3-benzoyl-2-alkoxyfuranes de manière régiosélective. Suite à une étape d'hydrolyse, ces composés donneront accès à des 4-aryl-3-benzoyl-furan-2-ones (**Schéma 1.20**). La fonctionnalisation subséquente de ces substrats devrait permettre l'obtention de plusieurs cadiolides.

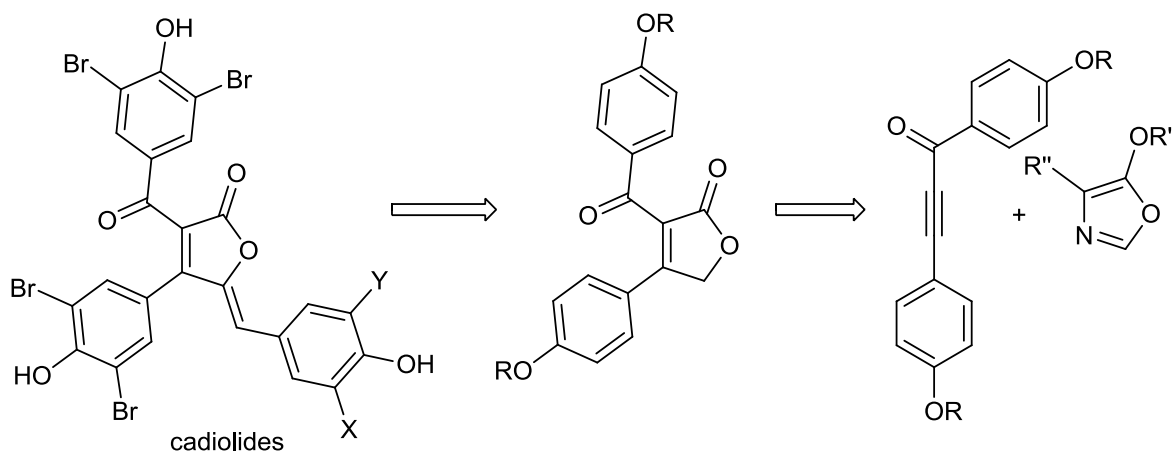


Schéma 1.20: stratégie de synthèse des cadiolides

En cours de route, deux nouvelles réactions ont été découvertes soit le réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes (**Schéma 1.21**) et le tandem Diels-Alder rétro Diels-Alder avec addition/élimination oxa-Michael (**Schéma 1.22**). Conséquemment, il y a eu restructuration des objectifs spécifiques.

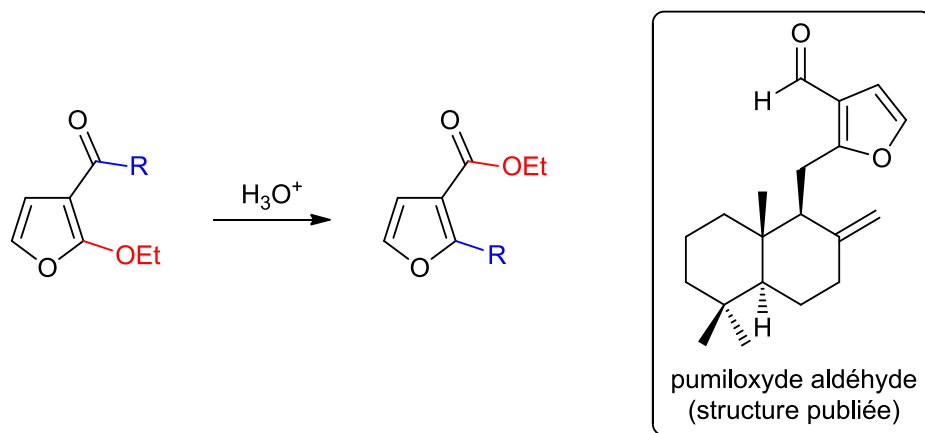


Schéma 1.21: réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes et structure publiée pour le pumiloxyde aldéhyde

Pour ce qui est du réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes, le but est d'étudier cette nouvelle réaction afin de mieux comprendre son fonctionnement pour ensuite pouvoir l'utiliser de manière efficace sur une gamme de substrats variés. Par la suite, le réarrangement sera utilisé comme étape clé dans la synthèse du pumiloxyde aldéhyde, un furanolabdane d'origine naturelle (**Schéma 1.21**). Finalement, une investigation mécanistique s'avère primordiale afin d'améliorer notre compréhension de cette réaction pour ensuite pouvoir l'utiliser à son plein potentiel.

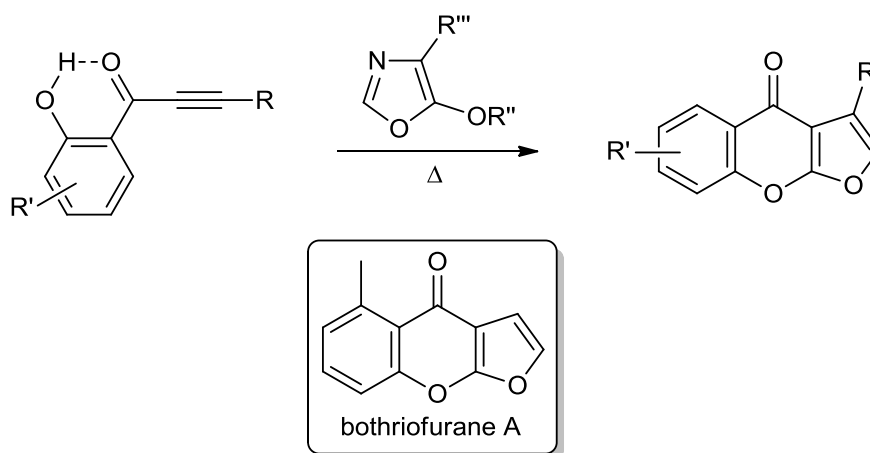


Schéma 1.22: synthèse des furochromones et structure du bothriofurane A

Le tandem Diels-Alder rétro Diels-Alder avec addition/élimination oxa-Michael permettant d'obtenir des furochromones (**Schéma 1.22**) devra également être étudié pour ensuite pouvoir l'appliquer à plusieurs substrats. Ceci permettra d'établir les limites de la réaction. Avec un peu de chance, cette nouvelle méthodologie permettra d'obtenir le bothriofurane A, une des deux seules furochromones d'origine naturelle répertoriée jusqu'à présent dans la littérature.

1.6.3 Objectifs personnels

Cette thèse comporte également des objectifs sur le plan personnel. Ceux-ci visent à acquérir des compétences scientifiques et techniques mais également des compétences au niveau humain. Ces travaux de recherche devraient m'amener à développer mon sens de l'autonomie et de la débrouillardise au laboratoire. De plus, les techniques de synthèse organique et les méthodes d'analyse usuelles devront être parfaitement maîtrisées. Bien que le sujet de cette thèse soit assez spécifique, il sera primordial de rester à jour au niveau de la littérature scientifique et de continuer d'enrichir mes connaissances en chimie organique. Une importante partie de cette thèse porte sur la synthèse de produits naturels. Il faudra donc apprendre à planifier rigoureusement une synthèse en prévoyant des solutions de rechange et en effectuant des choix éclairés par rapport aux conditions réactionnelles utilisées.

Au niveau des compétences humaines, j'ai l'intention de développer un climat d'entraide avec mes collègues de laboratoire au sein duquel le partage de connaissances sera chose du quotidien. De plus, je devrai apprendre à communiquer ma science et mes résultats que ce soit par écrit ou oralement. Finalement, sur le plan psychologique, il sera essentiel d'apprendre à garder un bon degré de motivation tout au long du processus, et ce, malgré les nombreux échecs.

1.7 Description du format de cette thèse

Les chapitres 2 et 3 correspondent à des projets ayant aboutis à des publications scientifiques. Un article par chapitre sera présenté et la forme que prendra celui-ci demeurera identique pour chacun d'entre eux. Ceux-ci débiteront par une introduction spécifique afin de familiariser le lecteur avec le sujet en question. Ensuite, un préambule permettra de préciser ma contribution pour chacun des projets de recherche discutés. Après un bref résumé en français et en anglais, l'article en question ainsi que la partie expérimentale seront présentés sous leur forme originale (anglais).

Le chapitre 4 concerne un projet pour lequel un article est toujours en cours de rédaction en ce moment. Celui-ci sera donc présenté sous forme de chapitre classique. Le chapitre 5 concerne un projet toujours en cours. Ces travaux ne sont donc pas encore prêts à être publiés. C'est pourquoi le chapitre 5 prendra également une forme classique.

1.8 Références

- [1] Cragg, G. M.; Newman, D. J. *Pure Appl.Chem.* **2005**, *77*, 7-24.
- [2] a) Copping, L. G.; Duke, S. O. *Pest. Manag. Sci.* **2007**, *63*, 524-554. b) Dayan, F. E.; Cantrell, C. L.; Duke, S. O. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4022-4034. Pour d'autres exemples de produits naturels et leurs dérivés utilisés en agrochimie, voir: c) Sparks, T. C.; Hahn, D. R.; Garizi, N. V. *Pest. Manag. Sci.* **2017**, *73*, 700-715. d) Nauen, R.; Jeschke, P.; Velten, R.; Beck, M. E.; Ebbinghaus-Kintscher, U.; Thielert, W.; Wölfel, K.; Haas, M.; Kunz, K.; Raupach, G. *Pest. Manag. Sci.* **2015**, *71*, 850-862. e) Jeschke, P.; Nauen, R.; Gutbrod, O.; Beck, M. E.; Matthiesen, S.; Haas, M.; Velten, R. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2015**, *121*, 31-38. f) Nising, C. F.; Hillebrand, S.; Rodefeld, L. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4062-4073. g) Dixon, R. A. *Nature* **2001**, *411*, 843-847.
- [3] Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. Introduction: Constructing the Molecules of Nature. Dans: *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*; Wiley-VCH: Weinheim, 1996; pp 1-19.
- [4] Nicolaou, K. C.; Montagnon, T. Chapter 2: Urea & Acetic Acid. Dans: *Molecules That Changed the World*; Wiley-VCH: Weinheim, 2008; pp 9-14.
- [5] Nicolaou, K. C.; Montagnon, T. Chapter 7: Tropinone. Dans: *Molecules That Changed the World*; Wiley-VCH: Weinheim, 2008; pp 41-48.

- [6] Nicolaou, K. C.; Montagnon, T. Chapter 9: Quinine. Dans: *Molecules That Changed the World*; Wiley-VCH: Weinheim, 2008; pp 57-66.
- [7] Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. Chapter 2: Strychnine. Dans: *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*; Wiley-VCH: Weinheim, 1996; pp 21-40.
- [8] Nicolaou, K. C.; Montagnon, T. Chapter 12: Strychnine. Dans: *Molecules That Changed the World*; Wiley-VCH: Weinheim, 2008; pp 91-96.
- [9] Nicolaou, K. C.; Montagnon, T. Chapter 16: Vitamin B₁₂. Dans: *Molecules That Changed the World*; Wiley-VCH: Weinheim, 2008; pp 123-136.
- [10] Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. Chapter 8: Vitamin B₁₂. Dans: *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*; Wiley-VCH: Weinheim, 1996; pp 99-136.
- [11] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Réactions péricycliques 1: cycloadditions. Dans: *Chimie Organique*; De Boeck: Paris, 2003; pp 905-942.
- [12] Nicolaou, K. C.; Montagnon, T. Chapter 25: Taxol[®]. Dans: *Molecules That Changed the World*; Wiley-VCH: Weinheim, 2008; pp 207-218.
- [13] Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. Chapter 34: Taxol. Dans: *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*; Wiley-VCH: Weinheim, 1996; pp 655-672.
- [14] a) Holton, R. A.; Juo, R. R.; Kim, H.-B.; Williams, A. D.; Harusawa, S.; Lowenthal, R. E.; Yogai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6558-6560. b) Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H.-B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597-1598. c) Holton, R. A.; Kim, H.-B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599-1600.
- [15] a) Masters, J. J.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Young, W. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723-1726. b) Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843-2859.
- [16] a) Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Gräenicher, C.; Houze, J. B.; Jäenichen, J.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Mucciario, T. P.; Muehlebach, M.; Natchus, M. G.; Paulsen, H.; Rawlins, D. B.; Satkofsky, J.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E.; Tomooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2755-2756. b) Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Houze, J. B.; Krauss, N. E.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Natchus, M. G.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2757-2758.
- [17] a) Shiina, I.; Saitoh, K.; Frécharde-Ortuno, I.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 3-4. b) Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Iwadare, H.; Saitoh, M.; Nishimura, T.; Ohkawa, N.; Sakoh, H.; Nishimura, K.; Tani, Y.-I.; Hasegawa, M.; Yamada, K.; Saitoh, K. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 121-161.

- [18] Morihira, K.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Nakamura, N.; Kusama, H.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12980-12981.
- [19] Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. Chapter 37: Brevetoxin B. Dans: *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*; Wiley-VCH: Weinheim, 1996; pp 731-784.
- [20] Nicolaou, K. C.; Montagnon, T. Chapter 27: Brevetoxin B. Dans: *Molecules That Changed the World*; Wiley-VCH: Weinheim, 2008; pp 233-240.
- [21] White, N. J. *Science* **2008**, *320*, 330-334.
- [22] a) Romero, M. R.; Efferth, T.; Serrano, M. A.; Castaño, B.; Macias, R. I. R.; Briz O.; Marin, J. J. G. *Antiviral Res.* **2005**, *68*, 75-83. b) Cui, X.; Wang, Y.; Kokudo, N.; Fang D.; Tang, W. *Biosci. Trends.* **2010**, *4*, 39-47.
- [23] Liu, R.; Dong H.-F.; Jiang, M.-S. *Parasitol. Res.* **2012**, *110*, 2071-2074.
- [24] Singh, N. P.; Lai, H. C.; Park, J. S.; Gerhardt, T. E.; Kim, B. J.; Wang S.; Sasaki, T. *Anticancer Res.* **2011**, *31*, 4111-4114.
- [25] Kim, S. H.; Chun S.-Y.; Kim, T. S. *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, *587*, 65-72.
- [26] Lu, J.-J.; Chen, S.-M.; Ding J.; Meng, L.-H. *Mol. Cell. Biochem.* **2012**, *360*, 329-337.
- [27] Saad, M. M. G.; Algamal, M. A.; Abdelgaleil, S. A. M. *Alex. J. Agric. Res.* **2013**, *58*, 287-294.
- [28] Callaway, E.; Cyranoski, D. *Nature* **2015**, *526*, 174-175.
- [29] Youyou, T. *Nat. Med.* **2011**, *17*, 1217-1220.
- [30] Vandenberghe, D. R.; Vergauwe, A. N.; Van Montagu, M.; Van Den Eeckhout, E. G. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 798-803.
- [31] Jessing, K. K.; Cedergreen, N.; Jensen, J.; Hansen, H. C. B. *Environ. Toxicol. Chem.* **2009**, *28*, 701-710.
- [32] Paddon, C. J.; Westfall, P. J.; Pitera, D. J.; Benjamin, K.; Fisher, K.; McPhee, D.; Leavell, M. D.; Tai, A.; Main, A.; Eng, D.; Polichuk, D. R.; Teoh, K. H.; Reed, D. W.; Treynor, T.; Lenihan, J.; Fleck, M.; Bajad, S.; Dang, G.; Dengrove, D.; Diola, D.; Dorin, G.; Ellens, K. W.; Fickes, S.; Galazzo, J.; Gaucher, S. P.; Geistlinger, T.; Henry, R.; Hepp, M.; Horning, T.; Iqbal, T.; Jiang, H.; Kizer, L.; Lieu, B.; Melis, D.; Moss, N.; Regentin, R.; Secrest, S.; Tsuruta, H.; Vazquez, R.; Westblade, L. F.; Xu, L.; Yu, M.; Zhang, Y.; Zhao, L.; Lievens, J.; Covello, P. S.; Keasling, J. D.; Reiling, K. K.; Renninger, N. S.; Newman, J. D. *Nature* **2013**, *496*, 528-536.
- [33] Boukouvalas, J.; Wang, J.-X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3397-3399.
- [34] Danishefsky, S. J. *Aldrichimica Acta* **1986**, *19*, 59-69.
- [35] Armaly, A. M.; DePorre, Y. C.; Groso, E. J.; Riehl, P. S.; Schindler, C. S. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9232-9276.
- [36] McChesney, J. D.; Venkataraman, S. K.; Henri, J. T. *Phytochem.* **2007**, *68*, 2015-2022.

- [37] Synthèse des cadiolides: a) Boukouvalas, J.; Pouliot, M. *Synlett* **2005**, 2, 343-345. b) Boukouvalas, J.; Thibault, C. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 681-684. c) Peixoto, P. A.; Boulangé, A.; Leleu, S.; Franck, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3316-3327.
- [38] Activités biologiques des cadiolides: a) Wang, W.; Kim, H.; Nam, S.-J.; Rho, B. J.; Kang, H. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 2049-2054. b) Boulangé, A.; Parraga, J.; Galán, A.; Cabedo, N.; Leleu, S.; Sanz, M. J.; Cortes, D.; Franck, X. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 3618-3628.
- [39] Aicher, T. D.; Buszek, K. R.; Fang, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Kishi, Y.; Matelich, M. C.; Scola, P. M.; Spero, D. M.; Yoon, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3162-3164.
- [40] a) Towle, M. J.; Salvato, K. A.; Budrow, J.; Wels, B. F.; Kuznetsov, G.; Aalfs, K. K.; Welsh, S.; Zheng, W.; Seletsk, B. M.; Palme, M. H.; Habgood, G. J.; Singer, L. A.; Dipietro, L. V.; Wang, Y.; Chen, J. J.; Quincy, D. A.; Davis, A.; Yoshimatsu, K.; Kishi, Y.; Yu, M. J.; Littlefield, B. A. *Cancer Res.* **2001**, 61, 1013-1021. b) Huyck, T. K.; Gradishar, W.; Manuguid, F.; Kirkpatrick, P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2011**, 10, 173-174.
- [41] a) Parker, K. A.; Fokas, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9688-9689. b) Parker, K. A.; Fokas, D. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 449-455.
- [42] a) Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471-1477. b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259-281.
- [43] Trost, B. M. *Science*, **1985**, 227, 908-916.
- [44] Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, 1989.
- [45] a) Mushti, C. S.; Kim, J.-H.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14050-14052. b) Corey, E. J.; Kang, M.-C.; Desai, M. C.; Ghosh, A. K.; Houpis, I. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 649-651. c) Stoltz, B. M.; Kano, T.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9044-9045. d) Corey, E. J.; Trybulski, E. J.; Melvin, L. S.; Nicolaou, K. C.; Secrist, J. A.; Lett, R.; Sheldrake, P. W.; Falck, J. R.; Brunelle, D. J.; Haslanger, M. F.; Kim, S.; Yoo, S.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4620-4622. e) Corey, E. J.; Jardine, P. D. S.; Rohloff, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3672-3673. f) Corey, E. J.; Ha, D.-C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3171-3174.
- [46] <http://ejcorey.org/corey/syntheses/syntheses.php>
- [47] Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 231-237.
- [48] Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769-3772.
- [49] Corey, E. J.; Kim, C. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7586-7587.
- [50] Corey, E. J.; Winter, R. A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2677-2678.
- [51] Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1353-1364.
- [52] a) Corey, E. J.; Shibata, S.; Bakshi, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2861-2863. b) Corey, E. J.; Shibata, T.; Lee, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3808-3809.
- [53] <http://www.gsk.ca/french/docs-pdf/product-monographs/Zantac.pdf>

- [54] <http://globalens.com/DocFiles/PDF/cases/Preview/GL1429007P.pdf>
- [55] Rodríguez, A. D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4571-4618.
- [56] a) Wurzel, G.; Becker, H. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2565-2568. b) Kupchan, S. M.; Shizuri, Y.; Baxter, R. L.; Haynes, H. R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 348-350. c) Zinsmeister, H. D.; Becker, H.; Eicher, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 130-147. d) Cimino, G.; Stefano, S. De; Guerriero, A.; Minale, L. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1417-1428.
- [57] a) Tatsimo, S. J. N.; Tane, P.; Srinivas, P. V.; Sondengam, B. L.; Melissa, J.; Okunji, C. O.; Schuster, B. M.; Iwu, M. M.; Khan, I. A. *Planta Med.* **2005**, *71*, 1145-1151. b) Djemgou, P. C.; Gatsing, D.; Hegazy, M.-E. F.; Mohamed, A. E.-H. H.; Ngandeu, F.; Tane, P.; Ngadjui, B. T.; Fotso, S.; Laatsch, H. *Planta Med.* **2010**, *76*, 165-171. c) Shen, C.-C.; Ni, C.-L.; Huang, Y.-L.; Huang, R.-L.; Chen, C.-C. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1947-1949.
- [58] Riedlinger, J.; Schrey, S. D.; Tarkka, M. T.; Hampp, R.; Kapur, M.; Fiedler, H.-P. *Appl. Environ. Microbiol.* **2006**, *72*, 3550-3557.
- [59] Nikolaou, N.; Angelopoulos, K.; Karagiannidis, N. *Expl. Agric.* **2003**, *39*, 241-252.
- [60] Boukouvalas, J.; Loach, R. P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4912-4914.
- [61] Liu, Y.; Liu, R.; Mao, S.-C.; Morgan, J. B.; Jekabsons, M. B.; Zhou, Y.-D.; Nagle, D. G. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1854-1860.
- [62] Boukouvalas, J.; Albert, V. *Synlett* **2011**, 2541-2544.
- [63] Nakamura, H.; Kobayashi, J.; Kobayashi, M.; Ohizumi, Y.; Hirata, Y. *Chem. Lett.* **1985**, 713-715.
- [64] a) Nakamura, M.; Kakuda, T.; Qi, J.; Hirata, M.; Shintani, T.; Yoshioka, Y.; Okamoto, T.; Oba, Y.; Nakamura, H.; Ojika, M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2005**, *69*, 1749-1752. b) Du, L.; Mahdi, F.; Datta, S.; Jekabsons, M. B.; Zhou, Y.-D.; Nagle, D. G. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1553-1559.
- [65] Laurent, D.; Jullian, V.; Parenty, A.; Knibiehler, M.; Dorin, D.; Schmitt, S.; Lozach, O.; Lebouvier, N.; Frostin, M.; Alby, F.; Maurel, S.; Doerig, C.; Meijer, L.; Sauvain, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4477-4482.
- [66] Wright, A. E.; Burres, N. S.; Schulte, G. K.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3491-3494.
- [67] a) Shipman, M. *Contemp. Org. Synth.* **1995**, *2*, 1-17. b) Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795-819.
- [68] a) Dewar, M. J. S.; Pierini, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 203-208. b) Jiang, Y.; Liang, M.; Svejkar, D.; Hart-Smith, G.; Lu, H.; Scarano, W.; Stenzel, M. H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6394-6397.
- [69] Imagawa, T.; Nakagawa, T.; Matsuura, K.; Akiyama, T.; Kawanisi, M. *Chem. Lett.* **1981**, 903-904.
- [70] Midland, M. M.; Lee, P. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3239-3241.

- [71] Lee, H.-K.; Chan, K.-F.; Hui, C.-W.; Yim, H.-K.; Wu, X.-W.; Wong, H. N. C. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 139-143.
- [72] Achmatowicz Jr., O.; Bukowski, P.; Szechner, B.; Zwierzchowska, Z.; Zamojski, A. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1973-1996.
- [73] Lefebvre, Y. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 133-136.
- [74] Kuwajima, I.; Urabe, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5191-5194.
- [75] Xie, X.-G.; Wu, X.-W.; Lee, H.-K.; Peng, X.-S.; Wong, H. N. C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6933-6941.
- [76] a) Jacobi, P. A.; Kaczmarek, C. S. R.; Udodong, U. E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4859-4862. b) Marini-Bettolo, R.; Flecker, P.; Tsai, T. Y. R.; Wiesner, K. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 1403-1404.
- [77] Boukouvalas, J.; Loach, R. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8109-8112.
- [78] a) Miao, S.; Andersen, R. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6275-6280. b) Kar, A.; Gogoi, S.; Argade, N. P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5297-5302. c) Liu, G.-Z.; Guan, Y.-B.; Wu, Y.; Liu, H.-M. *J. Chem.* **2013**, ID 926723. d) Smith, C. J.; Hettich, R. L.; Jompa, J.; Tahir, A.; Buchanan, M. V.; Ireland, C. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4147-4150.
- [79] Yang, X.; Shimizu, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 761-764.
- [80] Boukouvalas, J.; Maltais, F.; Lachance, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7897-7900.
- [81] Jefford, C. W.; Jaggi, D.; Boukouvalas, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1595-1596.
- [82] Boukouvalas, J.; Pouliot, M. *Synlett* **2005**, *2*, 343-345.
- [83] Mori, D.; Kimura, Y.; Kitamura, S.; Sakagami, Y.; Yoshioka, Y.; Shintani, T.; Okamoto, T.; Ojika, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7190-7198.
- [84] Kimishima, A.; Hirose, T.; Sugawara, A.; Matsumaru, T.; Nakamura, K.; Katsuyama, K.; Toda, M.; Takada, H.; Masuma, R.; Omura, S.; Sunazuka, T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2813-2816.
- [85] a) Vlad, P. F.; Ciocarlan, A.; Edu, C.; Aricu, A.; Biriiac, A.; Coltsa, M.; D'Ambrosio, M.; Deleanu, C.; Nicolescu, A.; Shova, S.; Vornicu, N.; de Groot, A. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 918-926. b) Ichikawa, Y.; Tsuboi, K.; Naganawa, A.; Isobe, M. *Synlett* **1993**, 907-908. c) Shimizu, S.; Nakamura, S.-I.; Nakada, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13363-13408. d) Clive, D. L. J.; Sun, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6267-6270.
- [86] Boukouvalas, J.; Lachance, N. *Synlett* **1998**, 31-32.
- [87] a) Boukouvalas, J.; Loach, R. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8109-8112. b) Boukouvalas, J.; Cheng, Y.-X.; Robichaud, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 228-229. c) Boukouvalas, J.; McCann, L. C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1202-1204. d) Boukouvalas, J.; Wang, J.-X.; Marion, O.; Ndzi, B. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6670-6673.
- [88] Akita, H.; Koshiji, H.; Furuichi, A.; Horikoshi, K.; Oishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 1242-1243.

- [89] a) Danishefsky, S. J.; DeNinno, M. P.; Chen, S.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3929-3940. b) Kusakabe, M.; Kitano, Y.; Kobayashi, Y.; Sato, F. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2085-2091. c) Tsukamoto, T.; Yoshiyama, T.; Kitazume, T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*, 759-762. d) Poss, M.A.; Reid, J.A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1411-1414. e) Zhou, W.-S.; Lu, Z.-H.; Wang, Z.-M. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 2641-2654.
- [90] Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Gil, M. V.; Petrini, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1265-1267.
- [91] Jurczak, J.; Pikul, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3039-3040.
- [92] Musumeci, F.; Schenone, S.; Desogus, A.; Nieddu, E.; Deodato, D.; Botta, L. *Curr. Med. Chem.* **2015**, *22*, 2022-2050.
- [93] Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.
- [94] Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
- [95] Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249-1262.

Chapitre 2. Les anhydrides maléiques

Assemblage efficace d'anhydrides maléiques bioactifs par l'utilisation de la chimie "click" Diels-Alder

Expedient Assembly of Bioactive Maleic Anhydrides Using Click Diels-Alder Chemistry

John Boukouvalas, Charles Thibault, Richard P. Loach

Synlett **2014**, 25, 2139-2142.

2.1 Introduction spécifique

L'anhydride maléique est un motif structural important se retrouvant dans plusieurs produits naturels possédant des activités biologiques variées.¹ Son nom provient du fait que sa structure est dérivée de l'acide maléique. Cette grande famille de composés naturels comprend la tautomycine et la tautomycétine, les nonadrides, les anhydrides chaetoméliques, et plusieurs autres. Au cours de cette introduction, quelques-uns d'entre eux seront présentés et quelques méthodologies de synthèse seront également abordées afin d'offrir une vue d'ensemble sur les stratégies généralement employées pour leur construction.

2.1.1 Anhydrides maléiques d'origine naturelle

L'antrodine A (**Schéma 2.1**) provient d'*Antrodia camphorata*, un champignon utilisé en médecine traditionnelle chinoise pour traiter les maladies du foie, les intoxications causées par la consommation de drogues, l'hypertension, et plusieurs autres problèmes de santé.² Ce champignon se développe uniquement à l'intérieur du coeur de *Cinnamomun kanehirai*, un arbre en voie de disparition à Taiwan.³ C'est pourquoi il peut être repéré uniquement sur des arbres ayant tombés sur le sol. De plus, il est très difficile de le cultiver à des fins commerciales. La rareté et les propriétés médicinales importantes de ce champignon lui confère une valeur marchande astronomique (10 000 - 28 000 € / kg).³ L'antrodine A est un puissant inhibiteur sélectif de la protéase de l'hépatite C ($IC_{50}=0,9 \mu\text{g/ml}$).⁴ Une nouvelle synthèse de l'antrodine A a été développée dans nos laboratoires en 2012 (**Schéma 2.1**).⁵ Celle-ci débute avec la transestérification de l'ester **2.1** avec le glycolate de méthyle suivi par une condensation de Dieckmann en présence de *tert*-butoxyde de potassium dans le DMF à température ambiante. L'acide tétronique ainsi obtenu est ensuite transformé en dérivé triflate **2.2** avec un rendement de 93 % pour ces deux étapes. Ensuite, un couplage croisé de Fürstner catalysé par le Fe(III) permet d'installer le groupement isobutyle en position *bêta*. Un couplage de Suzuki-Miyaura s'est avéré moins efficace avec un rendement de 55 % malgré l'utilisation de 2,5 équivalents d'oxyde d'argent. Finalement, notre méthodologie d'oxy-fonctionnalisation (voir chapitre 1) a été appliquée pour

transformer le buténolide **2.3** en antrocinnamomine D avec 84 % de rendement à partir du silyloxyfurane **2.4**. L'antrocinnamomine D est par la suite oxydée avec le réactif de Dess-Martin pour fournir l'antrodine A avec un rendement de 90 %.

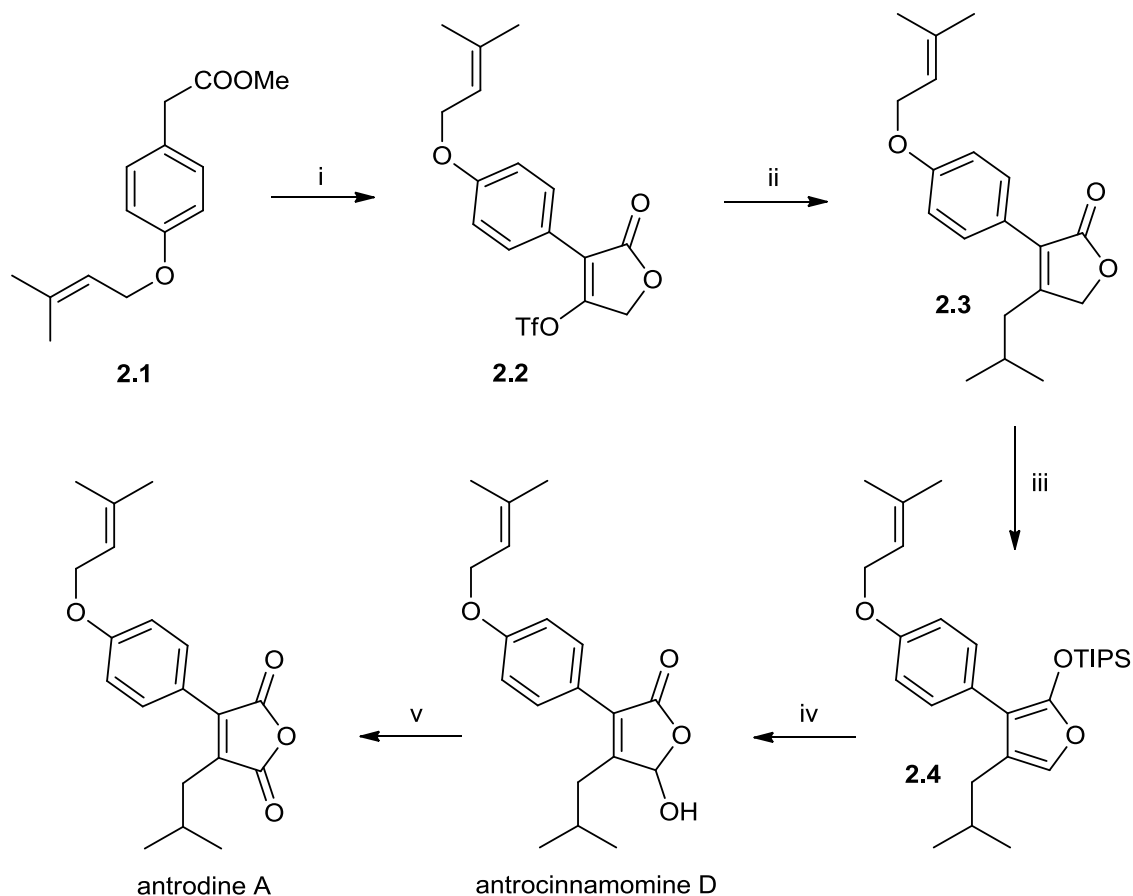


Schéma 2.1: synthèse totale de l'antrodine A (Boukouvalas). Réactifs et conditions: i) a) $\text{HOCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, $t\text{-BuOK}$, DMF, t.a., 50 h, b) Tf_2O , $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 40 min (93 %, deux étapes); ii) méthode A: $i\text{-BuMgBr}$, $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (5 mol %), NMP, THF, $-30\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min (67 %); méthode B: $i\text{-BuB}(\text{OH})_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (10 mol %), Ag_2O (2,5 équiv), K_2CO_3 (3.0 équiv), THF, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 16 h (55 %); iii) $\text{TIPSOTf}/\text{Et}_3\text{N}$, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 1 h (86 %); iv) $\text{DMDO}/\text{acétone}$, CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow -20\text{ }^\circ\text{C}$ (1 h), $\text{Amberlyst-15}/\text{H}_2\text{O}$, t.a., 30 min (98 %); v) Dess-Martin périodine, CH_2Cl_2 , t.a., 1 h (90 %).

La luminamicine (**Figure 2.1**) isolée en 1985 à partir d'une souche d'actinomycète du genre *Nocardioïde* (OMR-59) provenant d'un échantillon de sol de Nérimaku (Tokyo)⁶ possède une activité antibactérienne envers des souches anaérobiques, particulièrement vis-à-vis *Clostridium sp.* La concentration minimale inhibitrice (CMI) observée pour diverses bactéries (*Clostridium perfringens*, *C. kainantoi*, *C. difficile*, *C. kluyveri* et *Bacteroides fragilis*) varie de 3 à 12 µg/ml.⁶ La structure de la luminamicine contient une cis-décaline oxa-pontée, une lactone à 10 membres comportant une oléfine *trans* trisubstituée et une macrolactone à 14 membres impliquant un éther d'énol conjugué avec un anhydride maléique.⁷

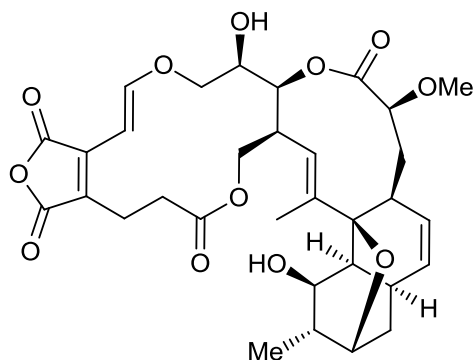


Figure 2.1: luminamicine

Aucune synthèse de la luminamicine n'a été développée jusqu'à présent. Ōmura et Sunazuka ont toutefois synthétisé un modèle dans lequel on retrouve le squelette principal contenant le macrocycle à 14 membres avec l'anhydride maléique (**Schéma 2.2**).⁸ Dans cette synthèse, l'anhydride maléique a été construit via l'oxydation du furane **2.5** en deux étapes. La première oxydation est effectuée avec le chlorite de sodium. Elle permet d'obtenir l'hydroxybuténolide **2.6** avec un rendement modeste de 64 %. Celui-ci est ensuite oxydé en anhydride maléique **2.7** avec le réactif de Dess-Martin.

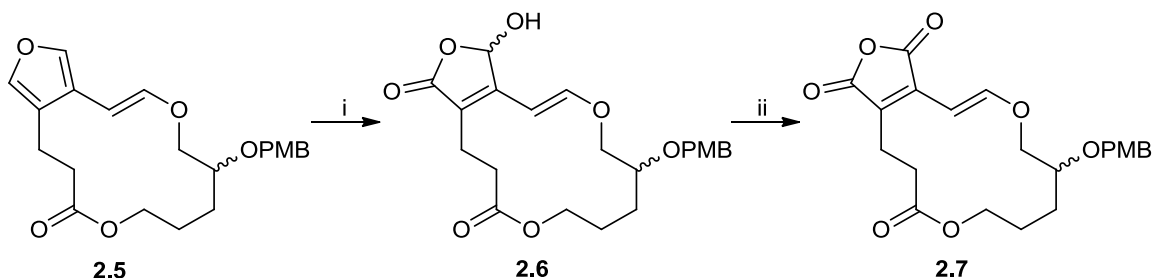


Schéma 2.2: oxydation du furane **2.5** en anhydride maléique **2.7** en deux étapes. Réactifs et conditions: i) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-méthyl-2-butène, 2-propanol, H₂O, t.a., 8 h (64 %); ii) DMP [O], CH₂Cl₂, t.a., 5 h (60 %).

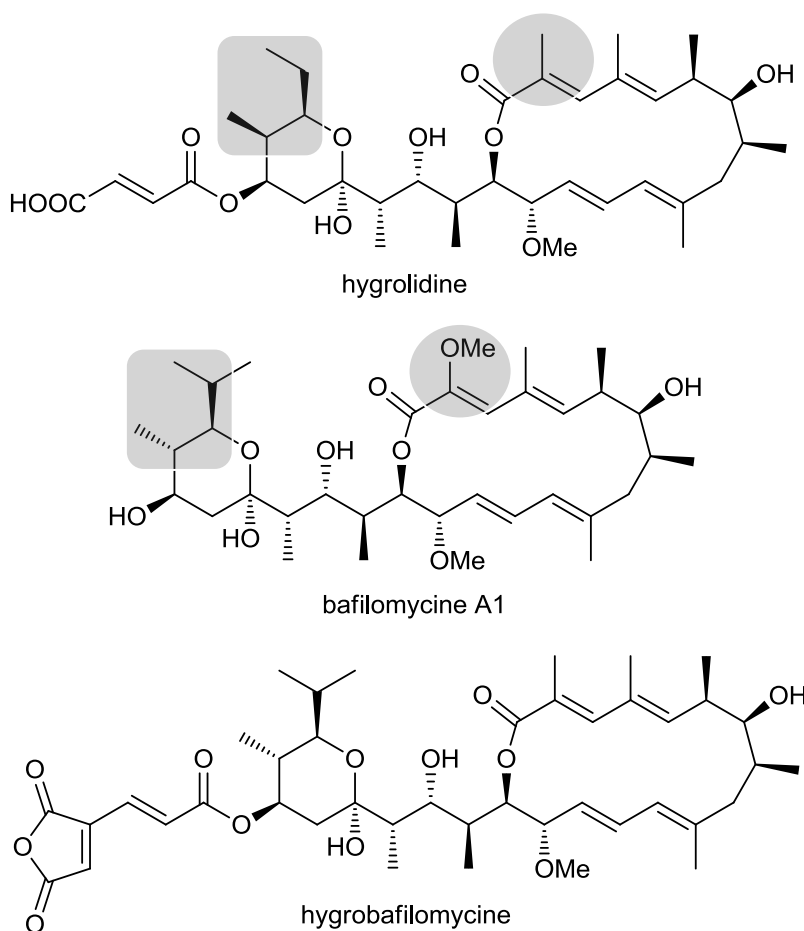


Figure 2.2: structures de l'hygrolidine, la bafilomycine A1 et l'hygrobafilomycine

L'hygrobafilomycine (**Figure 2.2**) est un macrolide isolé d'un échantillon terrestre d'actinomycètes (*Streptomyces varsoviensis*).⁹ Sa structure principale est constituée d'un hybride hygrolidine-bafilomycine avec une macrolactone à 16 membres comprenant 4 oléfines *trans*. De plus, elle contient un anhydride maléique monosubstitué, ce qui est sans précédent pour la famille des bafilomycines. L'hygrobafilomycine a démontré des activités antifongiques et cytotoxiques. Elle a été testée sur 40 souches de tumeurs humaines provenant de 15 cancers différents dont le cancer du colon, du poumon, du sein et de la prostate. Son activité cytotoxique s'est avérée impressionnante face à la majorité de ces souches de cellules cancéreuses (IC_{50} moyenne = 5.3 nM).⁹

Dans les années 1960, à la recherche d'un agent anti *Sclerotinia sclerotiorum*, l'institut de pesticide de Shanghai isola la tautomycine (**Figure 2.3**) à partir de *Streptomyces spiroverticillatus* et de *S. griseochromogenes*.¹ Sa structure contient un anhydride maléique 3,4-disubstitué et une chaîne latérale comportant 13 centres chiraux et un spiroacétal. La tautomycine est également un inhibiteur de phosphoprotéines phosphatases¹ et un excellent modèle pour l'étude de la transduction des signaux intracellulaires.¹⁰ Sa cousine, la tautomycitine, a démontré une activité immunosuppressive en agissant sur l'interleukine-2 et les anticorps CD69.¹

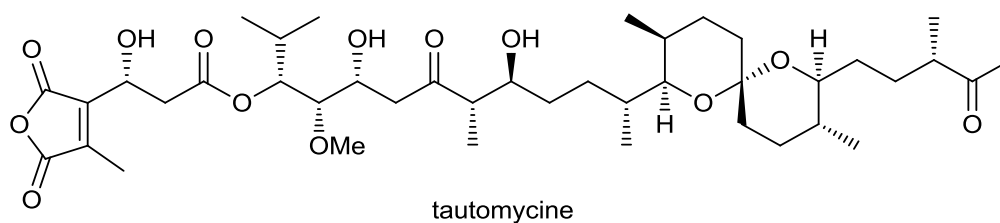


Figure 2.3: structure de la tautomycine

La zopfielline (**Figure 2.4**) est un dianhydride maléique actif vis-à-vis diverses espèces de bactéries, de levures et tout spécialement contre le pathogène *Botrytis cinerea* attaquant les plantes. Futagawa a étudié l'effet du pH sur son activité antifongique contre *Collectotrichum* et *Botrytis*.¹¹ Il a démontré que l'activité antifongique de la zopfielline était maximale lorsque le pH de la solution se situe entre 5,0 et 5,5. À un pH plus élevé, l'activité diminue de manière drastique.

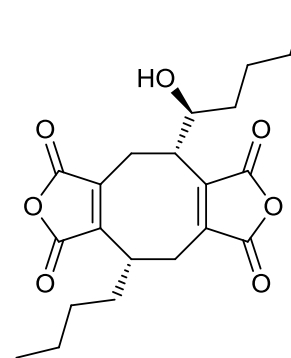


Figure 2.4: zopfielline

En effet, un pH supérieur à 6,0 conduit à la forme ouverte de l'anhydride maléique. Ce tétracarboxylate entraîne une forte baisse de la biodisponibilité. Récemment, la zopfielline a été utilisée comme modèle pour le développement d'agents antifongiques.¹²

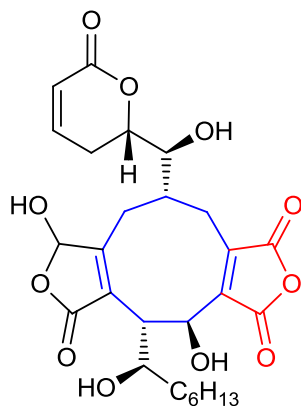


Figure 2.5: rubratoxine A

Le terme nonadride a vu le jour en 1962 pour désigner, entre autres, les acides glaucanique, glauconique et byssochlamique.¹ Le concept a ensuite évolué pour inclure tous composés comportant la structure fondamentale des nonadrides soit un cycle à 9 carbones contenant au moins un anhydride maléique. La synthèse totale de ces produits naturels demeure à ce jour un défi de taille pour les chimistes organiciens de synthèse. Par exemple, la rubratoxine A (**Figure 2.5**) est un puissant inhibiteur sélectif de la

phosphoprotéine phosphatase 2A (PP2A). Elle possède une excellente constante d'inhibition pour la PP2A ($K_i = 28,7$ nM). C'est un composé modèle pour la recherche de nouveaux agents anticancer ayant pour cible la PP2A. En effet, la rubratoxine A a démontré une meilleure efficacité que la cytostatine pour la diminution de tumeurs chez le rat.¹³

Les phomoïdrides A et B (**Figure 2.6**) aussi appelés CP-225,917 et CP-263,114 furent découverts par Kaneko avec la contribution du centre de recherche central de Pfizer (Connecticut) lors d'un programme visant la découverte de nouveaux inhibiteurs de la squalène synthétase (SQS) et de la Ras farnésyl transférase.¹⁴ La SQS est impliquée dans la première étape de la biosynthèse du cholestérol à partir du farnésyl pyrophosphate (FPP).¹⁵ L'inhibition de cette enzyme permet donc de moduler le taux de cholestérol sanguin sans toutefois affecter la production d'autres composés dérivés du FPP.^{15,16} La Ras farnésyl transférase est une autre enzyme nécessitant le FPP à titre de substrat. La farnésylation des protéines Ras est un processus essentiel pour la croissance des cellules.¹⁷ L'inhibition de la Ras farnésyl transférase est une avenue efficace pour lutter contre la prolifération de cellules anormales issues de la mutation d'un gène impliquant les protéines Ras.¹⁸ Ce type de mutation génétique serait impliquée dans plus de 30 % des cancers chez l'humain.¹⁹ Kaneko isola les phomoïdride A et B à partir d'une culture liquide provenant d'un champignon inconnu.¹⁴ Il élucida ensuite la structure complexe de ces produits naturels. Il remarqua également que le phomoïdride B peut être obtenu en exposant le phomoïdride A à une quantité catalytique d'acide méthanesulfonique. Ces nonadrides ont démontré l'inhibition de la Ras farnésyl transférase avec une IC_{50} de 6 μ M (phomoïdride A) et de 20

μM (phomoïdride B). Ce dernier inhibe la SQS avec une IC₅₀ de 43 μM comparativement à 163 μM pour le phomoïdride A.²⁰

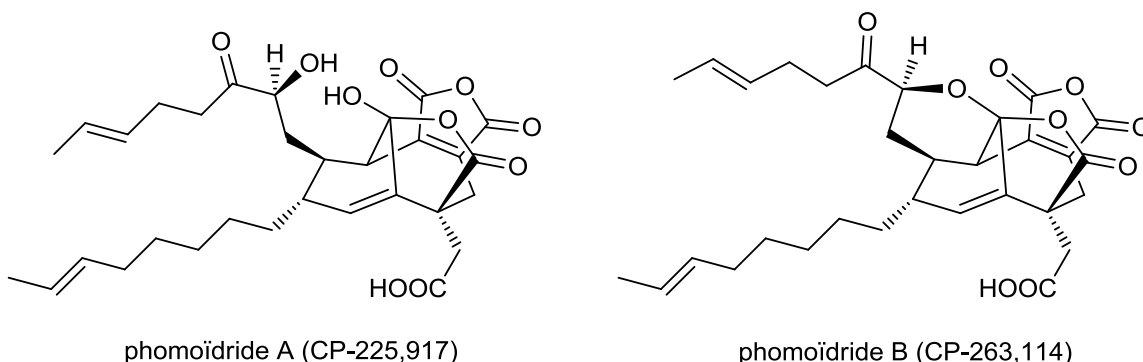


Figure 2.6: structure des phomoïdrides A et B

En plus de ces activités biologiques fortes intéressantes, ces nonadrïdes possèdent une structure très exotique. En effet, celle-ci implique un réseau polycyclique hautement complexe comprenant un anhydride maléique, une 5-hydroxylactone (phomoïdride A) ou un tétrahydropyrane (phomoïdride B), une double liaison en tête de pont du système bicyclique (anti-Bredt) et un centre chiral quaternaire. L'orchestration d'une séquence permettant la synthèse de ces nonadrïdes est un défi qui a attiré l'attention des plus grands joueurs du domaine de la synthèse totale notamment Nicolaou,²¹ Shair²², Danishefsky²³ et Fukuyama.²⁴

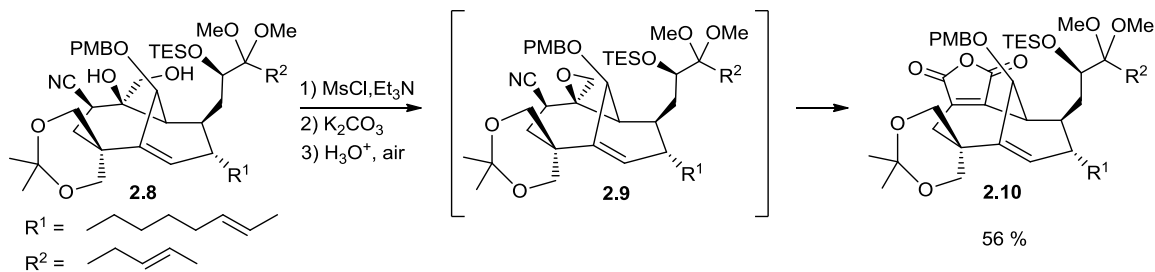


Schéma 2.3: construction de l'anhydride maléique dans la synthèse des phomoïdrides A et B de Nicolaou

En 1999, Nicolaou publia la première synthèse totale racémique des phomoïdrides A et B.^{21a-b} Cela a permis de confirmer la stéréochimie relative de ces produits naturels. Au cours de cette synthèse, Nicolaou utilisa une méthode peu conventionnelle pour installer

l'anhydride maléique à partir du cyanodiol **2.8** (**Schéma 2.3**). Dans un premier temps, l'alcool primaire de **2.8** est transformé en bon groupe partant (mésylate). Ensuite, l'utilisation de carbonate de potassium entraîne la formation de l'époxyde **2.9**. Un traitement en milieu acide aqueux en présence d'air permet ensuite d'obtenir l'anhydride maléique **2.10** avec un rendement de 56 % à partir de **2.8**. Le mécanisme de cette transformation est particulièrement intéressant (**Schéma 2.4**). La base (K_2CO_3) permet d'arracher un proton en position *alpha* du nitrile ce qui provoque l'ouverture de l'époxyde. Ensuite, l'alcoolate formé attaque le nitrile. Cette cyclisation 5-exo-dig conduit à un iminobuténolide en équilibre avec le 2-aminofurane correspondant. En présence d'air, celui-ci est oxydé en hydropéroxyde à la position C-5. Après élimination d'une molécule d'eau, le 5-iminofuran-2-one est hydrolysé et on obtient ainsi l'anhydride maléique désiré.

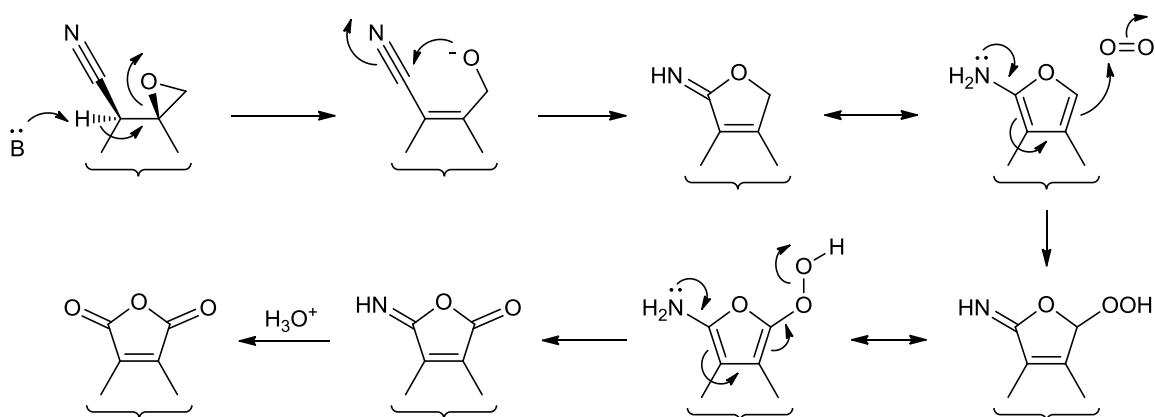


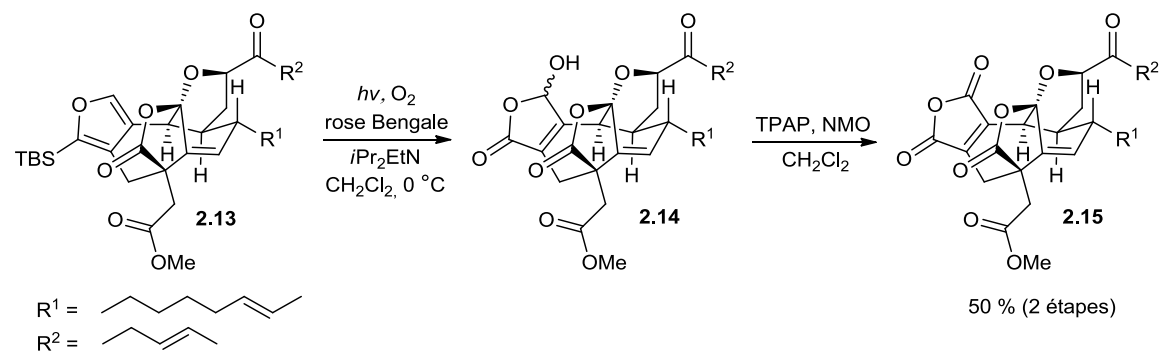
Schéma 2.4: mécanisme pour la transformation de l'époxyde **2.9** en anhydride maléique **2.10**

En 2000, Nicolaou développa une synthèse asymétrique.^{21c} Bien qu'il synthétisa le mauvais énantiomère des phomoïdrides A et B, cela permit toutefois d'établir la configuration absolue des produits naturels. Les travaux de Shair²² et de Fukuyama²⁴ ont par la suite confirmé ces résultats. Cela démontre bien l'importance du domaine de la synthèse totale pour la détermination et la confirmation de la structure des produits naturels.

La stratégie de Shair pour installer l'anhydride maléique consiste à exposer l'éther d'énol triflique **2.11** à une quantité stoechiométrique d'acétate de palladium (5.0 équiv) et de triméthylphosphite sous atmosphère de monoxyde de carbone à haute pression (**Schéma 2.5**).^{22b} L'ortho-ester **2.12** obtenu suite à ce procédé de carbonylation est ensuite traité avec

$\text{R}^1 = \text{CH}_2=\text{CH}(\text{E})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
 $\text{R}^2 = \text{CH}_2=\text{CH}(\text{E})\text{CH}_2\text{CH}_2-$

Danishefsky opta pour l'oxydation du furane silylé **2.13** en deux étapes (**Schéma 2.6**). La première oxydation est effectuée grâce à l'oxygène singulet. Celui-ci est généré *in-situ* à partir de l'oxygène, d'un photosensibilisateur (rose Bengale) et d'une source de photo-irradiation.^{23d} Le mélange d'hydroxybuténolides obtenu (**2.14**) est ensuite oxydé avec du perruthénate de tétrapropylammonium et de la *N*-méthylmorpholine *N*-oxyde (TPAP / NMO). L'anhydride maléique **2.15** est obtenu avec un rendement de 50 % pour ces deux étapes.



50

2.1.2 Autres stratégies de synthèse des anhydrides maléiques

Il existe une panoplie de méthodologies très utiles pour la préparation des anhydrides maléiques. Quelques-unes d'entre elles ont été abordées précédemment. Cette section vise à compléter le survol des stratégies synthétiques les plus utilisées pour la construction de ce motif structurel.

Tel que discuté à la section précédente (synthèse des phomoïdrides A et B de Danishefsky, **Schéma 2.6**), l'oxydation des furanes en deux étapes est une stratégie fréquemment utilisée pour la construction des anhydrides maléiques (**Schéma 2.7**).^{8,25-27} Il est important de noter qu'aucun exemple de ce type d'oxydation en une seule étape n'a été rapporté jusqu'à présent dans la littérature.

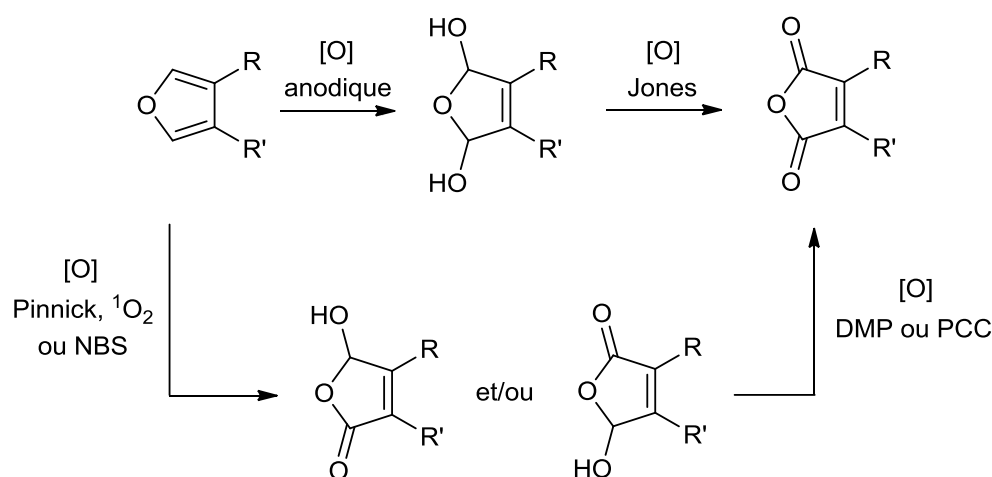


Schéma 2.7: oxydation des furanes en anhydrides maléiques en deux étapes

Une stratégie intéressante a été développée par Argade (**Schéma 2.8**).²⁸ Le maléimide **2.16** est utilisé pour générer un réactif de type "Wittig" *in-situ* en présence de triphénylphosphine. Celui-ci réagit ensuite avec des aldéhydes aliphatiques pour former des *E*-alkylidènesuccinimides (**2.17a-b**). Cette réaction fonctionne également avec le benzaldéhyde pour donner le *E*-benzylidènesuccinimide **2.17c**. Ces composés (**2.17a-c**) sont ensuite alkylés en présence d'hydruure de sodium et de divers halogénures aliphatiques. Ceci permet d'obtenir les composés disubstitués **2.18a-h**. Lorsqu'ils sont chauffés dans le THF à reflux avec de la triéthylamine, ils sont isomérisés en maléimides correspondant

(**2.19a-h**). Finalement, ces maléimides sont saponifiés en dicarboxylates et transformés en anhydrides maléiques (**2.20a-h**) après un traitement en milieu acide. Cette stratégie permet d'accéder à une bonne variété d'anhydrides maléiques. Elle a également été utilisée pour synthétiser l'acide chaetomélique A,²⁹ un inhibiteur de la Ras farnésyltransférase, ainsi que la tyromycine A,³⁰ un inhibiteur d'aminopeptidases. Bien que cette voie de synthèse permet d'obtenir des rendements globaux de 47 à 79 %, elle comporte un grand nombre d'étapes.

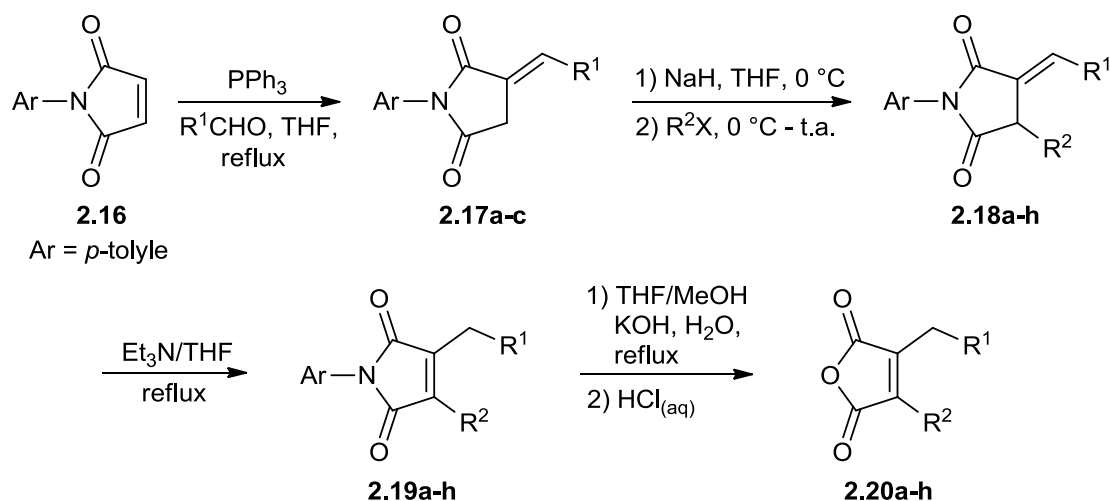


Schéma 2.8: stratégie d'Argade pour la construction d'anhydrides maléiques disubstitués

En 2011, Argade développa une variation de sa stratégie initiale (**Schéma 2.9**).³¹ Ici, le substrat de départ est le *Z*-diméthyle maléate (**2.21**). Après l'installation du motif alkylidène et l'alkylation en position allylique, une série de diméthyl-2-alkylidènesuccinates substitués en position 3 (**2.23a-j**) a été obtenue. Cinq d'entre eux ont été isomérisés et hydrolysés en présence d'hydroxyde de sodium dans un mélange THF / H_2O . Un traitement avec de l'anhydride acétique à reflux leur a permis d'obtenir les anhydrides maléiques disubstitués (**2.24a-e**) avec des rendements globaux variant de 43 à 64 %. Cette méthodologie permet d'éliminer une étape par rapport à l'ancienne stratégie d'Argade.²⁸

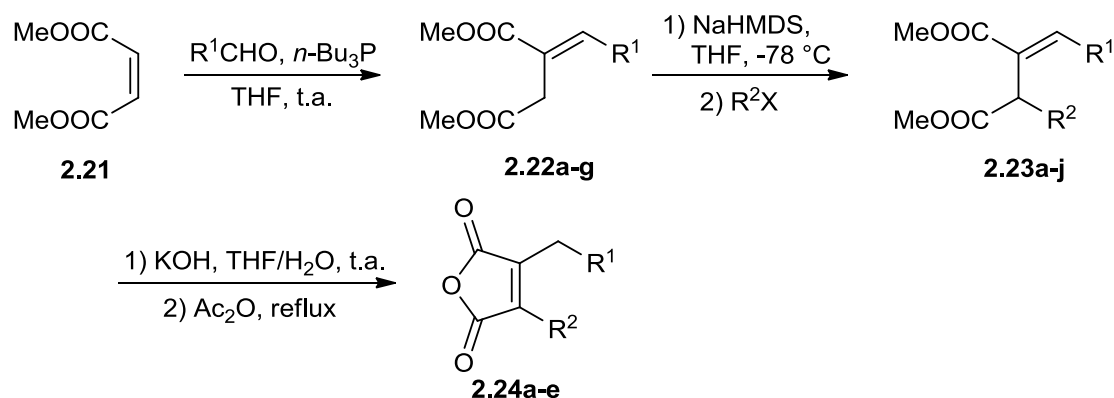


Schéma 2.9: variation de la stratégie initiale d'Argade pour la construction d'anhydrides maléiques (2011)

Une autre avenue digne de mention développée par Samadi consiste à utiliser la réaction de décarboxylation radicalaire de Barton sur un substrat contenant un ester thiohydroxamique.³² Le radical formé par cette réaction de Barton peut ensuite réagir avec un anhydride maléique. Cette stratégie a été utilisée dans la synthèse de la tyromycine A (**Schéma 2.10**).^{32a}

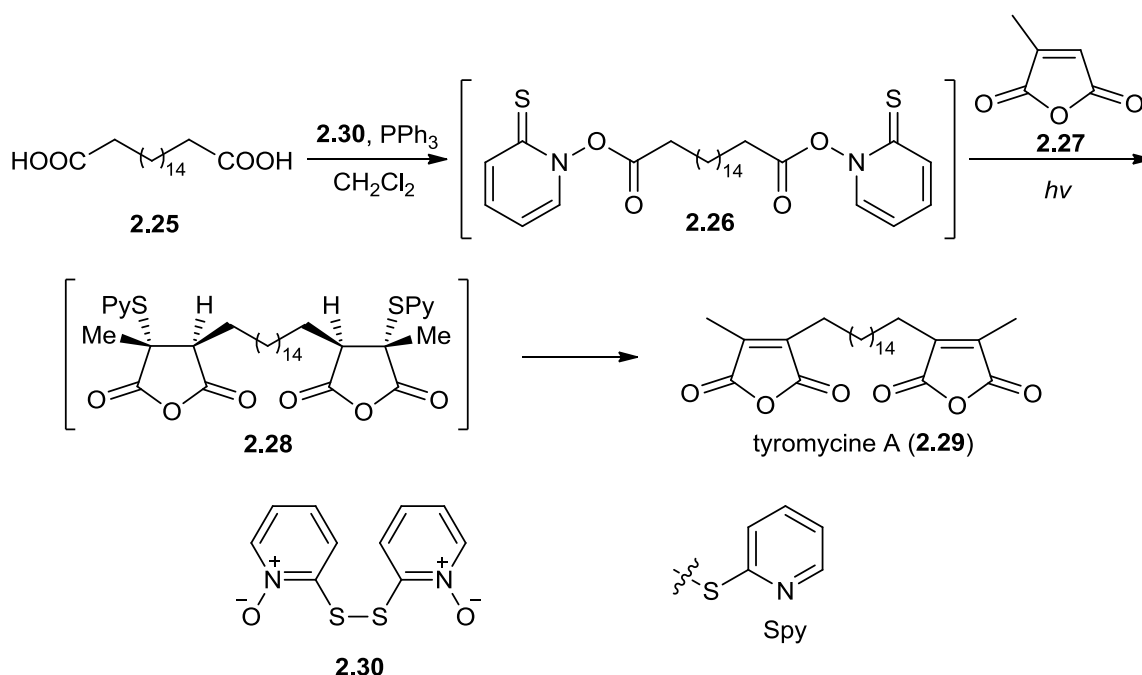


Schéma 2.10: synthèse de la tyromycine A par le groupe de Samadi

Le substrat de départ est préparé à partir du diacide **2.25**, du 2,2'-dithiobis-(pyridine-*N*-oxyde) **2.30** et de la triphénylphosphine dans le dichlorométhane à température ambiante. Le diester thiohydroxamique **2.26** est ensuite exposé à une irradiation (tungsten 500 W) en présence de l'anhydride citraconique **2.27**. L'intermédiaire **2.28**, lorsque purifié sur gel de silice, est transformé en tyromycine A (**2.29**) avec un rendement de 74 % à partir de **2.25**. Cette stratégie a également été appliquée sur plusieurs substrats avec des chaînes aliphatiques de grandeurs variées.^{32b} Les rendements varient de 65 à 78 %. Cette méthode comporte toutefois une lacune. Ici, on ne construit pas le motif désiré mais on ajoute plutôt un substituant sur un anhydride maléique déjà existant. Il faut donc déjà avoir en main cet anhydride.

2.2 Préambule

L'article présenté dans les prochaines sections porte sur la synthèse d'anhydride maléiques bioactifs. Malgré leur simplicité structurale, ces composés possèdent des activités biologiques remarquables. Ma contribution à cet article est majeure. Premièrement, j'ai effectué la synthèse et la caractérisation de la majorité des composés. De plus, j'ai découvert que le réactif de Jones peut oxyder les furanes en anhydrides maléiques en une seule étape. Finalement, j'ai rédigé la partie expérimentale.

2.3 Résumé de l'article

Une voie de synthèse versatile menant à des anhydrides maléiques substitués est illustrée par la synthèse de l'anhydride chaetomélique A (**2.31a**, inhibiteur nanomolaire de la FTase) ainsi que la synthèse d'un agent inducteur de la germination (**1.26**) et d'un nouveau bis-anhydride (**1.27**) utilisé comme agent de réticulation pour la fixation de cellules ou de tissus. En débutant avec des alcynes commercialement disponibles ou facilement préparables, ces cibles ont été assemblées en deux étapes par chimie "click" oxazole-alcyne cycloaddition-cycloréversion suivi par une oxyfonctionnalisation des furanes obtenus.

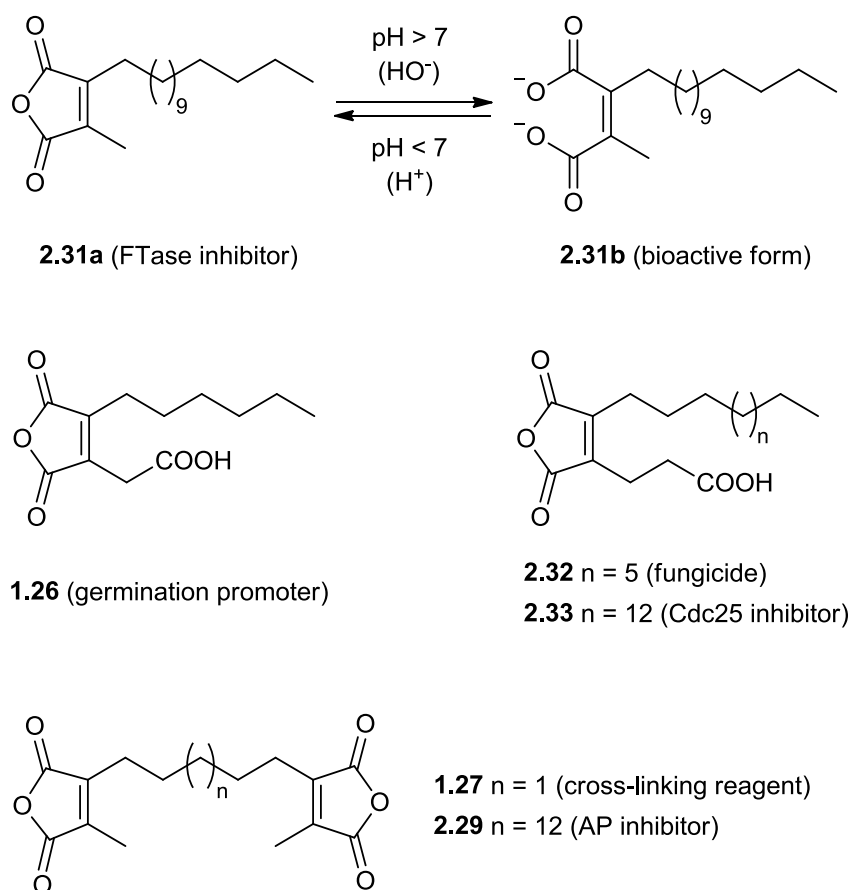
2.4 Abstract

A versatile pathway to substituted maleic anhydrides is illustrated by the synthesis of the nanomolar FTase inhibitor chaetomellic anhydride A (**2.31a**), a germination promoter (**1.26**), and a novel bis-anhydride (**1.27**) cross-linking reagent for cell or tissue fixation. Starting from commercial or easily prepared alkynes, these targets were assembled in two steps by click-unclick oxazole-alkyne cycloaddition-cycloreversion and furan oxyfunctionalization.

2.5 Article

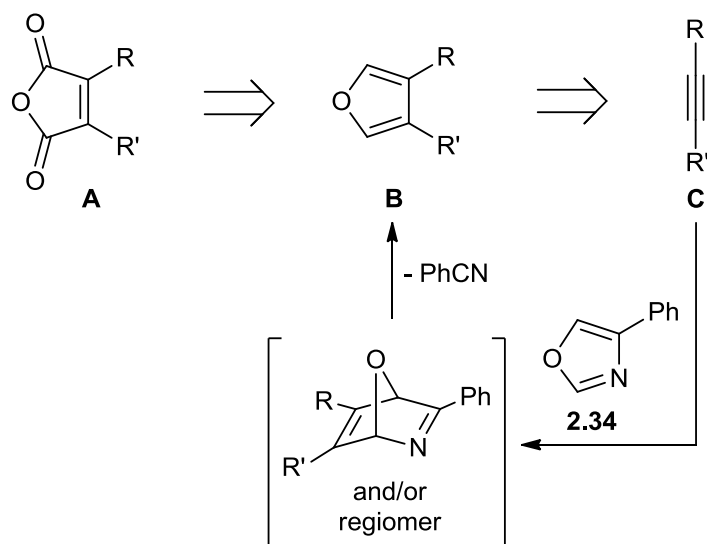
Interest in maleic anhydrides has been invigorated over the past decade by their frequent appearance in a variety of bioactive molecules, natural or otherwise.³³⁻³⁵ For example, the structurally simple chaetomellic anhydride A (**2.31a**), isolated by a group at Merck from the fungus *Chaetomella acutiseta*, selectively inhibits human farnesyltransferase (FTase) in the nanomolar range via dianion **2.31b** (**Scheme 2.11**).^{36,37} FTase inhibitors are being intensively investigated for the treatment of cancer, progeria, and other diseases.³⁸ Related naturally occurring mono- and bis-anhydrides include the unnamed germination promoter **1.26** and fungicide **2.32**,^{39,40} and the noncytotoxic aminopeptidase inhibitor tyromycin A (**2.29**).⁴¹ Their unnatural analogues (e.g., **2.33** and **1.27**) have also attracted attention, notably, as antitumor agents (Cdc25 inhibitors) and cross-linking reagents, respectively.^{42,43}

Although a wide variety of synthetic approaches to maleic anhydrides can be found in the literature,⁴⁴ including about 20 syntheses of **2.31a**,³⁷ few of the methodologies extant are readily applicable to the full gamut of mono- and bis-anhydrides shown in **Scheme 2.11**. Perhaps the most promising in this regard are those reported by the groups of Argade^{28,31} and Samadi,³² which employ carbanion and free-radical chemistry along with *N*-aryl maleimides^{28,30,32b} or succinates³¹ as intermediates. Others have relied on copper-catalyzed radical cyclization of polyhalogenated amides for generating mono- and bis-pyrrolidinone precursors of **2.31a**, **2.29**, and some of their analogues.^{37a,41b}



Scheme 2.11: structures and biological properties of some natural and unnatural maleic anhydrides

In connection with our longstanding interest in exploiting the furan nucleus as a source of masked functionality,⁴⁵ we sought to explore a modular generic pathway to these targets by way of oxyfunctionalization of appropriately disubstituted furans (**B** $\rightarrow$ **A**, **Scheme 2.12**). Access to **B** was in turn envisioned from simple dialkyl acetylenes and 4-phenyloxazole **2.34** by means of "click-unclick" Diels-Alder cycloaddition-cycloreversion (**C** $\rightarrow$ **B**).⁴⁶ While this process is known to have worked well with an unactivated alkyne on a multikilogram scale,⁴⁷ its potential remains largely untapped in the area of total synthesis.^{46,48} Further, examples involving the use of dialkyl acetylenes as dienophiles are extremely rare.⁴⁹

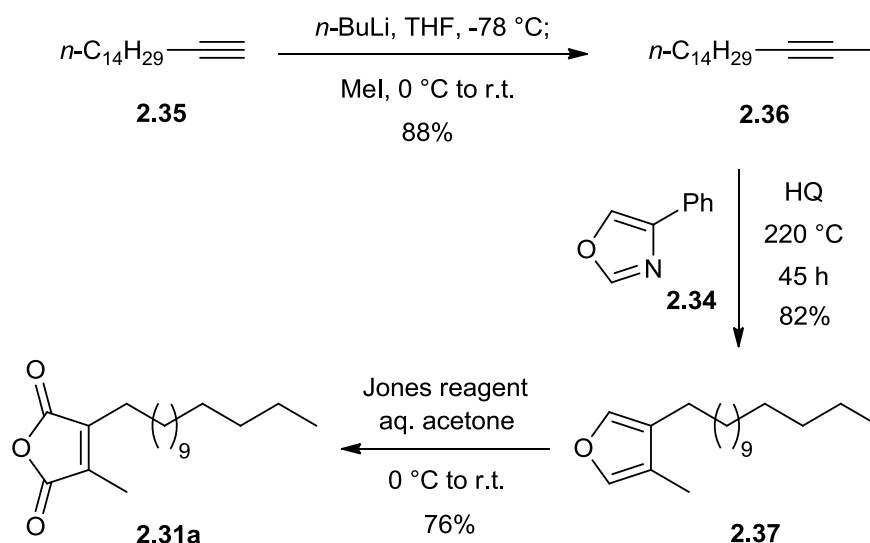


Scheme 2.12: general approach to maleic anhydrides from alkynes

Attractive as this strategy is, the lack of practical methods for converting furans into maleic anhydrides is not to be overlooked (cf. **B** $\rightarrow$ **A**, **Scheme 2.12**). We were somewhat surprised when a comprehensive literature search revealed that this seemingly simple transformation has necessitated two distinct steps in the past,²⁵ typically: (i) NBS, $^1\text{O}_2$ /*i*-Pr₂NEt or Pinnick oxidation to 2,5-dihydroxy-2,5-dihydrofurans²⁶ or γ -hydroxy-butenolides,^{8,27} and (ii) subsequent PCC, Jones, or Dess-Martin oxidation of these intermediates to maleic anhydrides.^{8,25-27} Accordingly, we cautiously set out to test the possibility of converting **B** into **A** in a single operational step en route to our first and simplest target, chaetomellic anhydride **A** (**2.31a**).

Thus, alkylation of commercial 1-hexadecyne (**2.35**) provided the requisite dienophile **2.36** in 88% yield after purification (**Scheme 2.13**). In keeping with previous experience,⁴⁶ heating **2.36** with five equivalents of 4-phenyloxazole (**2.34**) and hydroquinone (HQ, ca. 0.1 equiv) at 220 °C for 45 hours afforded the desired furan **2.37** in a yield of 82% after flash chromatography. At this point, the crucial oxyfunctionalization of **2.37** was briefly explored. The best procedure uncovered consisted in the use of Jones reagent (CrO₃/H₂SO₄ in acetone-water, 0 °C to r.t.). Under these conditions, **2.37** was directly transformed into chaetomellic anhydride **A** (**2.31a**) in 76% yield after purification. Remarkably, neither 2,5-

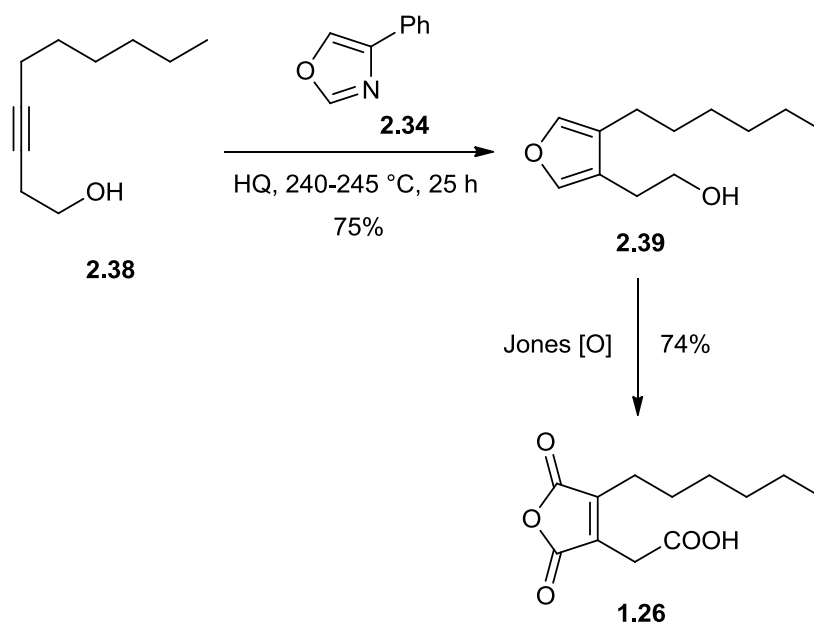
dihydroxy-2,5-dihydrofurans nor γ -hydroxybutenolides were observed as side products in this reaction.



Scheme 2.13: synthesis of chaetomellic anhydride A (**2.31a**)

Attention was next focused on natural product **1.26**. This fungal metabolite typifies a subgroup of bioactive maleic anhydrides bearing a terminal carboxylic acid in one of the alkyl chains (e.g., **1.26**, **2.32**, **2.33**, **Scheme 2.11**). Significantly, **1.26** has been shown to trigger cauliflower seed germination and seedling growth at low ppm concentrations,^{39a} thereby representing a readily degradable phytohormone (auxin) of potential utility in agriculture.^{50,51}

Our two-step synthesis of **1.26**, the shortest and most efficient reported to date,^{28,31,39d} is shown in **Scheme 2.14**. Thus, commercially available 3-decyn-1-ol (**2.38**) was uneventfully transformed into the requisite furylalkanol **2.39** (75%) using essentially the same procedure as before (**2.34**, HQ, 240–245 °C, 25 h). Concurrent ensuing oxidation of the furan and alkanol moieties of **2.39** swiftly delivered natural product **1.26** with an overall efficiency of 56% over two steps (**Scheme 2.14**).



Scheme 2.14: synthesis of natural product **1.26**

Last, but not least, we have utilized this methodology for constructing bis-anhydrides. To the best of our knowledge, neither these nor their difuran counterparts have thus far been obtained from dialkyne precursors. Our target, bis-maleic anhydride **1.27**, was recently patented by Roche as a novel cross-linking agent for cell/tissue fixation destined for use in medical diagnostics; it was prepared from citraconic anhydride in 13% yield over four steps, which include a protection-deprotection cycle.⁴³ As seen in **Scheme 2.15**, we were able to assemble **1.27** in only two steps from commercial 2,9-undecadiyne (**2.40**) via difuran **2.41** (59% overall).

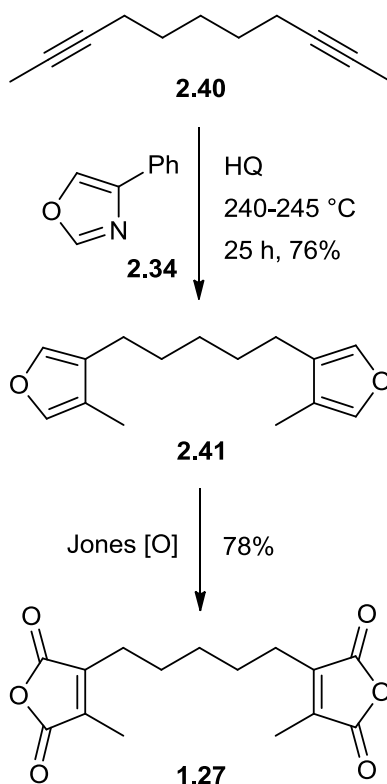


Schéma 2.15: synthesis of Roche's bis-maleic anhydride **1.27**

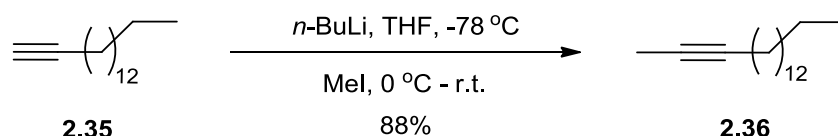
In conclusion, a concise and flexible pathway to biologically important mono- and bis-maleic anhydrides was demonstrated by the two-step synthesis of **2.31a**, **1.26**, and **1.27** from commercial or easily prepared alkynes. The foregoing syntheses serve to highlight: (i) the serviceability of the click-unclick alkyne-oxazole regimen for constructing a range of 3,4-dialkylfurans, and (ii) a simple and effective procedure for directly converting the latter into maleic anhydrides. Work to expand and apply this chemistry to the synthesis of other natural and unnatural products is under way, and the results will be reported in due course.

2.6 Supporting Information

General Information

All air and/or moisture sensitive reactions were carried out under an argon atmosphere with dry and freshly distilled solvents in anhydrous conditions, unless otherwise indicated. THF was distilled from sodium-benzophenone. Sealed tube reactions were performed in Biotage microwave vials (0.5-2 ml). Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) carried out on silica gel 60 pre-coated aluminum-backed plates (0.25 mm thickness). These plates were visualized by UV light and either cerium ammonium molybdate (CAM) or potassium permanganate solution (KMnO₄) were used as developing agents. Flash chromatography was performed on a Teledyne Isco combi-flash Rf-200 UV-vis. NMR spectra were recorded on Varian Inova 400 MHz or Agilent DD2 500 MHz instruments and calibrated using the solvent signal (CDCl₃: δ_{H} 7.260 for ¹H; δ_{C} 77.16 for ¹³C).⁵² High resolution mass spectra were recorded on an Agilent 6210 TOF LC/MS instrument. Infra-red spectra were recorded on a Bomem Arid Zone MB-series FTIR instrument with samples prepared on single NaCl plates or on a Thermo Scientific Nicolet 380 FT-IR with a ZnSe ATR.

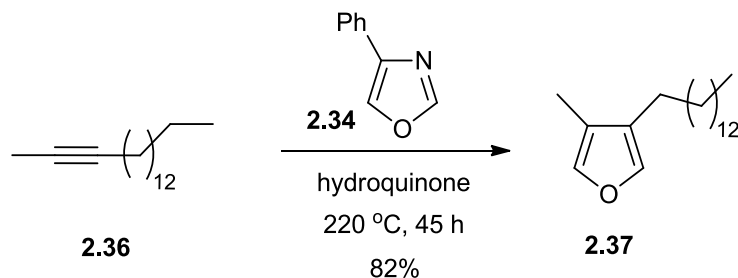
Heptadec-2-yne (2.36)



Hexadec-1-yne (2.35, tech. grade 90%, 501.8 mg, 2.03 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in THF (12.0 mL) and cooled to -78 °C in a 50 mL conical flask. Then *n*-butyllithium (1.34 mL, 2.5 M in hexanes, 3.35 mmol, 1.65 equiv) was added dropwise with constant stirring while maintaining a stable temperature. After 30 minutes, the temperature of the reaction mixture was increased to 0 °C, at which point iodomethane (0.28 mL, 4.50 mmol, 2.22 equiv) was added dropwise and the temperature was slowly raised to rt. After 1 h, the reaction was quenched in a mixture of water (25 mL) and diethyl ether (25 mL) at 0 °C.

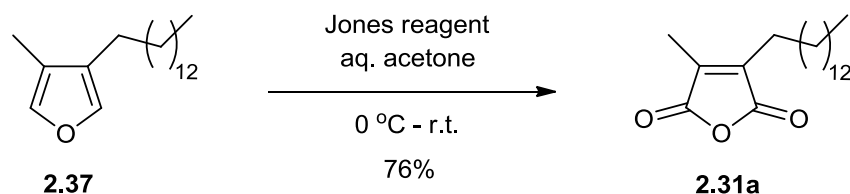
The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 20 ml). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to yield a yellow oil. Flash chromatography on silica gel (100% hexanes) delivered heptadec-2-yne (**2.36**) as a colourless oil that became a waxy solid when stored in the freezer (424.3 mg, 88% yield); FTIR (NaCl, film) 2924, 2854, 1466, 1378, 722 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (s, 20 H), 1.30-1.38 (m, 2H), 1.41-1.49 (m, 2H), 1.75 (t, J = 2.6 Hz, 3H) 2.07-2.12 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 3.5, 14.2, 18.9, 22.9, 29.1, 29.3, 29.4, 29.6, 29.76, 29.84, 29.86, 29.87, 29.89 (2C), 32.1, 75.3, 79.5; APPI-HRMS: m/z for $\text{C}_{17}\text{H}_{32}$: $[\text{M}^*]^+$ calcd 236.2504, found 236.2484.

3-Methyl-4-tetradecyl-furan (**2.37**)



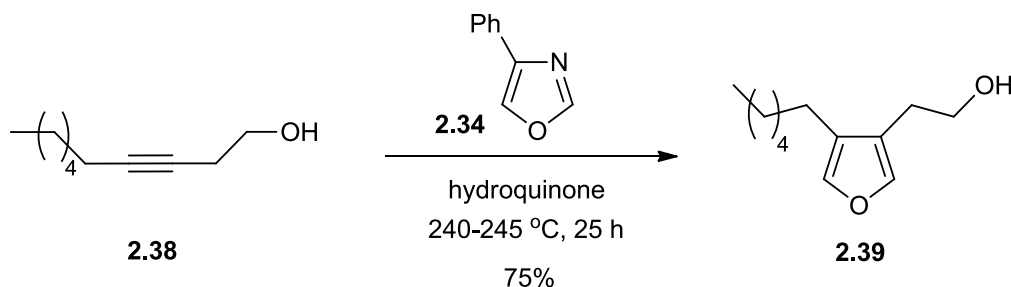
Argon was bubbled in heptadec-2-yne (**2.36**) and 4-phenyloxazole (**2.34**) separately for 10 minutes. Heptadec-2-yne (**2.36**, 143.8 mg, 0.61 mmol, 1.0 equiv) was combined with 4-phenyloxazole (**2.34**, 441.4 mg, 3.04 mmol, 5.0 equiv) and hydroquinone (6.7 mg, 0.06 mmol, 0.1 equiv) in a 0.5-2.0 mL microwave vials that had been flamed-dried beforehand. The vial was capped and subjected to strong vacuum under agitation then purged with argon. This process was repeated thrice. The vial was wrapped entirely in aluminum foil to shield it from any light, and heated in an oil bath at 220 $^\circ\text{C}$ for 45 h. The dark red oil obtained was purified by flash chromatography (100% hexanes) to furnish 3-methyl-4-tetradecyl-furan (**2.37**) as a colorless oil that solidified in the freezer (138.9 mg, 82% yield); FTIR (NaCl, film) 2925, 2854, 1768, 1466, 1143, 1049, 878, 781, 722 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 3H) 1.22-1.40 (m, 22 H) 1.48-1.58 (m, 2H) 1.95 (d, J = 1.1 Hz, 3H) 2.33 (t, J = 7.9 Hz, 2H) 7.13 (s, 1H) 7.14 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 8.3, 14.3, 22.9, 23.7, 29.50, 29.53, 29.63, 29.65, 29.79, 29.83, 29.84, 29.85 (2C), 29.87, 32.1, 120.2, 125.8, 139.1, 139.4; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{O}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 279.2688, found 279.2683.

3-Methyl-4-tetradecyl-furan-2,5-dione (chaetomellic anhydride A, **2.31a**)



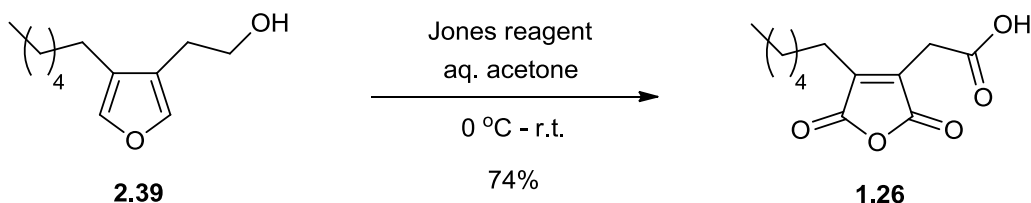
Chromium (III) oxide (1.34 g) was weighed in a 5.0 mL volumetric flask and dissolved in a minimum of nanopure water. Sulfuric acid (aq. 98%, 1.15 mL) was cautiously added and the final volume (5.0 mL) was adjusted with nanopure water to form the Jones reagent with a concentration of 2.68 M based on chromium (III) oxide. 3-Methyl-4-tetradecyl-furan (**2.37**, 47.7 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in acetone (4.3 mL) in a conical flask (25 mL) and cooled to 0 °C, at which point the Jones reagent (0.32 mL, 0.86 mmol of CrO₃, 5.05 equiv) was slowly added dropwise under strong agitation. The reaction was stirred at that temperature for 30 min. The temperature was then slowly raised to rt. After 4 hours, the reaction was cooled to 0 °C and quenched with isopropanol (0.3 mL). The reaction mixture was diluted with water (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 15 mL). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to yield a yellow oil. Subjection of this oil to flash chromatography on silica gel (gradient of 0-15% hexanes / EtOAc) delivered 3-methyl-4-tetradecyl-furan-2,5-dione (chaetomellic anhydride A, **2.31a**) as a colorless oil (40.3 mg, 76% yield) that turned into a white waxy solid when stored in the freezer; FTIR (NaCl, film) 2925, 2854, 1768, 1276, 922 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) 1.20-1.35 (m, 22 H) 1.52-1.61 (m, 2H) 2.07 (s, 3H) 2.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 9.7, 14.3, 22.9, 24.6, 27.8, 29.4, 29.5, 29.6 (2C), 29.72, 29.76, 29.80 (2C), 29.83, 32.1, 140.6, 144.9, 166.0, 166.4; ESI-HRMS: *m/z* for C₁₉H₃₃O₃: [M+H]⁺ calcd 309.2430, found 309.2405. The NMR data of **2.31a** were consistent with those reported in the literature.^{37c}

2-(4-Hexylfuran-3-yl)ethanol (2.39)



Argon was bubbled in 3-decyn-1-ol (**2.38**) and 4-phenyloxazole (**2.34**) separately for 10 minutes. 3-decyn-1-ol (**2.38**, 102.7 mg, 0.67 mmol, 1.0 equiv) was combined with 4-phenyloxazole (**2.34**, 483 mg, 3.32 mmol, 5.0 equiv) and hydroquinone (7.3 mg, 0.07 mmol, 0.1 equiv) in a 0.5-2.0 mL microwave vials that had been flamed-dried beforehand. The vial was capped and subjected to strong vacuum under agitation then purged with argon. This process was repeated thrice. The vial was wrapped entirely in aluminum foil to shield it from any light, and heated in an oil bath at 240-245 °C for 25 h. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography (gradient of 0-30% hexanes / Et₂O) to furnish 2-(4-hexylfuran-3-yl)ethanol (**2.39**) as a yellowish oil (97.6 mg, 75% yield); FTIR-ATR (ZnSe, neat) 3342, 2958, 2930, 2858, 1464, 1049, 790 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) 1.27-1.39 (m, 6H) 1.49-1.58 (m, 3H) 2.34 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H) 2.64 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H) 3.77 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H) 7.17 (s, 1H) 7.25 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 22.8, 23.7, 27.1, 29.3, 29.6, 31.8, 62.1, 121.0, 125.4, 139.6, 140.1; ESI-HRMS: *m/z* for C₁₂H₂₁O₂: [M+H]⁺ calcd 197.1542, found 197.1528.

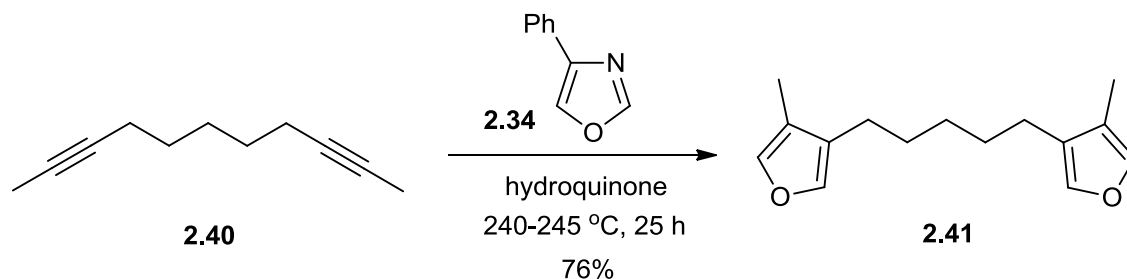
2-(4-Hexyl-2,5-dioxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)acetic acid (1.26)



An aqueous solution of chromium (III) oxide (2.00 g CrO₃ / 5.0 mL H₂O, 4M) was prepared. To an aliquot of this aqueous solution (118 μL, 0.47 mmol, 7.5 equiv) was added sulfuric acid (47 μL, 0.88 mmol, 14.1 equiv) then acetone (1.75 mL) to form the pre-diluted

Jones reagent. 2-(4-Hexylfuran-3-yl)ethanol (**2.39**, 12.3 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in acetone (2.0 mL) and the solution was cooled to 0 °C at which point the freshly prepared Jones reagent was slowly added dropwise. The reaction was stirred at that temperature for 45 min. The temperature was then slowly raised to rt. After 4 hours, the reaction was cooled to 0 °C and quenched with isopropanol (0.2 mL). The reaction mixture was diluted with water (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 15 mL). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude mixture was subjected to flash chromatography on silica gel (gradient of 0-30% hexanes / Et₂O with 1% AcOH as additive) to deliver 2-carboxymethyl-3-hexylmaleic anhydride (**1.26**) as a slightly yellow oil (11.1 mg, 74% yield); FTIR-ATR (ZnSe, neat) 2960, 2930, 2859, 1772, 1720, 1279, 926 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) 1.24-1.38 (m, 6H) 1.55-1.64 (m, 2H) 2.49 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H) 3.56 (s, 2H) 8.68 (brs, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 22.6, 25.1, 27.7, 29.3 (2C), 31.4, 135.6, 148.3, 165.2, 165.3, 173.1; ESI-HRMS: *m/z* for C₁₂H₁₇O₅: [M+H]⁺ calcd 241.1076, found 241.1069. The NMR data of **1.26** were consistent with those reported in the literature.^{39c,d}

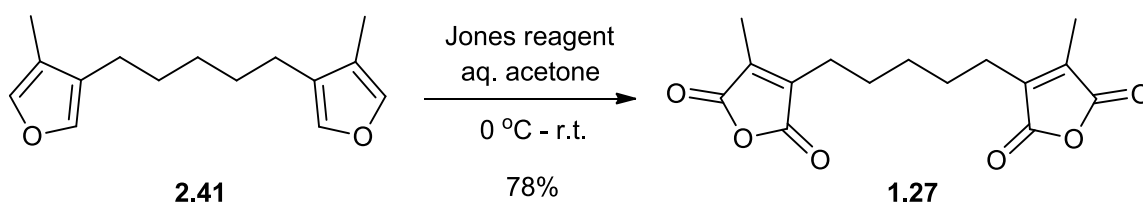
1,5-Bis(4-methylfuran-3-yl)-pentane (**2.41**)



Argon was bubbled in 2,9-undecadiyne (**2.40**) and 4-phenyloxazole (**2.34**) separately for 10 minutes. 2,9-undecadiyne (**2.40**, 34.2 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv) was combined with 4-phenyloxazole (**2.34**, 335 mg, 2.31 mmol, 10.05 equiv) and hydroquinone (2.5 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv) in a 0.5-2.0 mL microwave vials that had been flamed-dried beforehand. The vial was capped and subjected to strong vacuum under agitation then purged with argon. This process was repeated thrice. The vial was wrapped entirely in aluminum foil to shield it from any light, and heated in an oil bath at 240-245 °C for 25 h. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography (1% hexanes / Et₂O) to furnish 1,5-

bis(4-methylfuran-3-yl)-pentane (**2.41**) as a colorless oil (40.5 mg, 76%); FTIR (NaCl, film) 2929, 2857, 1455, 1141, 1047, 876, 783, 597 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.42-1.51 (m, 2H) 1.54-1.66 (m, 4H) 1.99 (d, $J = 1.2$ Hz, 6H) 2.38 (t, $J = 7.9$ Hz, 4H) 7.15-7.17 (m, 2H) 7.17-7.19 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 8.2, 23.5, 29.27, 29.34, 120.1, 125.6, 139.1, 139.5; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_2$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 233.1542, found 233.1526.

3-(5-(4-Methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-furan-3-yl)-pentyl)-4-methyl-furan-2,5-dione (1.27)



An aqueous solution of chromium (III) oxide (2.00 g CrO_3 / 5.0 mL H_2O , 4 M) was prepared. To an aliquot of this aqueous solution (0.2 mL, 0.8 mmol, 10 equiv) was added sulfuric acid (79 μL , 1.48 mmol, 18.8 equiv) then acetone (2.0 mL) to form the pre-diluted Jones reagent. 1,5-Bis(4-methylfuran-3-yl)-pentane (**2.41**, 18.3 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in acetone (2.5 mL) and the solution was cooled to 0 °C, at which point the freshly prepared Jones reagent was slowly added dropwise. The reaction was stirred at that temperature for 30 min. The temperature was then slowly raised to rt. After one hour, the reaction was cooled to 0 °C and quenched with isopropanol (0.6 mL). The reaction mixture was diluted with water (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 15 mL). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude mixture was subjected to flash chromatography on silica gel (gradient of 0-15% hexanes / EtOAc) to deliver bis-anhydride **1.27** as a colourless oil (17.9 mg, 78% yield); FTIR (NaCl, film) 2930, 2863, 1761, 1276, 1119, 922, 890, 732 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.36-1.46 (m, 2H) 1.58-1.67 (m, 4H) 2.08 (s, 6H) 2.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 9.7, 24.3, 27.2, 29.3, 141.0, 144.2, 166.0, 166.2; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_6$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 293.1025, found 293.1026.

2.7 Référence

- [1] Chen, X.; Zheng, Y.; Shen, Y. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1777-1830.
- [2] a) Ao, Z.-H.; Xu, Z.-H.; Lu, Z.-M.; Xu, H.-Y.; Zhang, X.-M.; Dou, W.-F. *J. Ethnopharmacol.* **2009**, *121*, 194-212. b) Chen, Y.-C.; Ho, H.-O.; Su, C.-H.; Sheu, M.-T. *J. Exp. Clin. Med.* **2010**, *2*, 274-281. c) Huang, C.-H.; Chen, Y.-J.; Lin, C.-C. *Curr. Top. Nutraceut. Res.* **2012**, *10*, 61-74. d) Yue, P. Y.-K.; Chan, T. Y.-K.; Law, C. K.-M.; Tsoi, Y.-K.; Leung, K. S.-Y. *Int. J. Med. Mushrooms* **2012**, *14*, 241-256.
- [3] Du, Y.-C.; Chang, F.-R.; Wu, T.-Y.; Hsu, Y.-M.; El-Shazly, M.; Chen, C.-F.; Sung, P.-J.; Lin, Y.-Y.; Lin, Y.-H.; Wu, Y.-C.; Lu, M.-C. *Phytomedicine* **2012**, *19*, 788-796.
- [4] Phuong, D. T.; Ma, C.-M.; Hattori, M.; Jin, J. S. *Phytother. Res.* **2009**, *23*, 582-584.
- [5] Boukouvalas, J.; Albert, V.; Loach, R. P.; Lafleur-Lambert, R. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9592-9597.
- [6] Ōmura, S.; Iwata, R.; Iwai, Y.; Taga, S.; Tanaka, Y.; Tomoda, H. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1322-1326.
- [7] Gouda, H.; Sunazuka, T.; Ui, H.; Handa, M.; Sakoh, Y.; Iwai, Y.; Hirono, S.; Ōmura, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 18286-18291.
- [8] Kimishima, A.; Hirose, T.; Sugawara, A.; Matsumaru, T.; Nakamura, K.; Katsuyama, K.; Toda, M.; Takada, H.; Masuma, R.; Ōmura, S.; Sunazuka, T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2813-2816.
- [9] Tchize Ndejoung, B. L. S.; Sattler, I.; Maier, A.; Kelter, G.; Menzel, K.-D.; Fiebig, H.-H.; Hertweck, C. *J. Antibiot.* **2010**, *63*, 359-363.
- [10] Oikawa, H. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 2033-2053.
- [11] a) Futagawa, M.; Rimando, A. M.; Tellez, M. R.; Wedge, D. E. *J. Agric. Food. Chem.* **2002**, *50*, 7007-7012. b) Futagawa, M.; Wedge, D. E.; Dayan, F. E. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2002**, *73*, 87-93.
- [12] Musso, L.; Dallavalle, S.; Farina, G.; Burrone, E. *Chem. Biol. Drug Des.* **2012**, *79*, 780-789.
- [13] Wada, S.-I.; Usami, I.; Umezawa, Y.; Inoue, H.; Ohba, S.-I.; Someno, T.; Kawada, M.; Ikeda, D. *Cancer Sci.* **2010**, *101*, 743-750.
- [14] Dabrah, T. T.; Kaneko, T.; Massefski Jr., W.; Whipple, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1594-1598.
- [15] Poulter, C. D. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 70-77.
- [16] Goldstein, J. L.; Brown, M. S. *Nature* **1990**, *343*, 508-509.
- [17] Clarke, S. *Annu. Rev. Biochem.* **1992**, *51*, 355-386.
- [18] Hancock, J. F. *Curr. Biol.* **1993**, *3*, 770-772.
- [19] Kim, M.-J.; Woo, S.-J.; Yoon, C.-H.; Lee, J.-S.; An, S.; Choi, Y.-H.; Hwang, S.-G.; Yoon, G.; Lee, S.-J. *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 12924-12932.

- [20] Dabrah, T. T.; James Harwood Jr., H.; Huang, L. H.; Jankovich, N. D.; Kaneko, T.; Li, J.-C.; Lindsey, S.; Moshier, P. M.; Subashi, T. A.; Therrien, M.; Watts, P. C. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 1-7.
- [21] a) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; Choi, H.-S.; Yoon, W. H.; He, Y.; Fong, K. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1669-1675. b) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; Fong, K. C.; He, Y.; Yoon, W. H.; Choi, H.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1676-1678. c) Nicolaou, K. C.; Jung, J.-K.; Yoon, W. H.; He, Y.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1829-1832. d) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2678-2720.
- [22] a) Chen, C.; Layton, M. E.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10784-10785. b) Chen, C.; Layton, M. E.; Sheehan S. M.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7424-7425.
- [23] a) Kwon, O.; Su, D.-S.; Meng, D.; Deng, W.; D'Amico, D. C.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1877-1880. b) Kwon, O.; Su, D.-S.; Meng, D.; Deng, W.; D'Amico, D. C.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1880-1882. c) Meng, D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1485-1488. d) Meng, D.; Tan, Q.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3197-3201. e) Tan, Q.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4509-4511.
- [24] a) Waizumi, N.; Itoh, T.; Fukuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6015-6018. b) Waizumi, N.; Itoh, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7825-7826.
- [25] a) Froborg, J.; Magnusson, G.; Thóren, S. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 122-123. b) Mori, D.; Kimura, Y.; Kitamura, S.; Sakagami, Y.; Yoshioka, Y.; Shintani, T.; Okamoto, T.; Ojika, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7190-7198. c) Vlad, P. F.; Ciocarlan, A.; Edu, C.; Aricu, A.; Birliac, A.; Coltsa, M.; D'Ambrosio, M.; Deleanu, C.; Nicolescu, A.; Shova, S.; Vornicu, N.; de Groot, A. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 918-926.
- [26] a) Tsuboi, K.; Ichikawa, Y.; Jiang, Y.; Naganawa, A.; Isobe, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5123-5142. b) Shimizu, S.; Nakamura, S.; Nakada, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13363-13408.
- [27] a) Ichikawa, Y.; Tsuboi, K.; Naganawa, A.; Isobe, M. *Synlett* **1993**, 907-908. b) Clive, D. L. J.; Sun, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6267-6270.
- [28] Haval, K. P.; Argade, N. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6936-6938.
- [29] Desai, S. B.; Argade, N. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4862-4863.
- [30] Mangaleswaran, S.; Argade, N. P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5259-5261.
- [31] Kshirsagar, U. A.; Argade, N. P. *Synthesis* **2011**, 1804-1808.
- [32] a) Poigny, S.; Guyot, M.; Samadi, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1342-1343. b) Denancé, M.; Banaszak, E.; Samadi, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7409-7411.
- [33] Li, W.; Luo, Y.; Ju, J.; Rajski, S. R.; Osada, H.; Shen, B. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 450-459. See also ref. 1.
- [34] a) Inoue, H.; Someno, T.; Kato, T.; Kumagai, H.; Kawada, M.; Ikeda, D. *J. Antibiot.* **2009**, *62*, 63-67. b) Nachtigall, J.; Schulz, D.; Beil, W.; Süßmuth, R. D.; Fiedler, H.-P. *J. Antibiot.* **2010**, *63*, 397-399. See also ref. 4, 9 and 13.

- [35] a) Stewart, S. G.; Ho, L. A.; Polomska, M. E.; Percival, A. T.; Yeoh, G. C. T. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 1657-1667. b) Li, W.; Fan, Y.; Shen, Z.; Chen, X.; Shen, Y. *J. Pestic. Sci.* **2012**, *37*, 247-251. See also ref. 12
- [36] Singh, S. B.; Zink, D. L.; Liesch, J. M.; Goetz, M. A.; Jenkins, R. G.; Nallin-Omstead, M.; Silverman, K. C.; Bills, G. F.; Mosley, R. T.; Gibbs, J. B.; Albers-Schonberg, G.; Lingham, R. B. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5917-5926.
- [37] Syntheses of **2.31a**: a) Bellesia, F.; Choi, S.; Felluga, F.; Fiscoletti, G.; Ghelfi, F.; Menziani, M. C.; Parsons, A. F.; Poulter, C. D.; Roncaglia, F.; Sabbatini, M.; Spinelli, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 348-358. b) Ghelfi, F.; Pattarozzi, M.; Roncaglia, F.; Giangiordano, V.; Parsons, A. F. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1040-1051. c) Yoshimitsu, T.; Arano, Y.; Kaji, T.; Ino, T.; Nagaoka, H.; Tanaka, T. *Heterocycles* **2009**, *77*, 179-186. d) Bellesia, F.; Danieli, C.; De Buyck, L.; Galeazzi, R.; Ghelfi, F.; Mucci, A.; Orena, M.; Pagnoni, U. M.; Parsons, A. F.; Roncaglia, F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 746-757. e) Takimoto, M.; Kawamura, M.; Mori, M.; Sato, Y. *Synlett* **2005**, 2019-2022. f) De Buyck, L.; Cagnoli, R.; Ghelfi, F.; Merighi, G.; Mucci, A.; Pagnoni, U. M.; Parsons, A. F. *Synthesis* **2004**, 1680-1686. g) Kar, A.; Argade, N. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7131-7134. h) Singh, S. B.; Jayasuriya, H.; Silverman, K. C.; Bonfiglio, C. A.; Williamson, J. M.; Lingham, R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 571-580; and references cited therein. See also ref. 28 and 31.
- [38] a) Bell, I. M. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1869-1878. b) Ochocki, J. D.; Distefano, M. D. *Med. Chem. Commun.* **2013**, *4*, 476-492.
- [39] Isolation: a) Mondal, G.; Dureja, P.; Sen, B. *Indian J. Exp. Biol.* **2000**, *38*, 84-87. b) Weidenmüller, H.-L.; Cavagna, F.; Fehlhaber, H.-W.; Präve, P. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3519-3522. c) Almassi, F.; Ghisalberty, E. L.; Rowland, C. Y. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 833-836. Syntheses: see ref. 28, 31 and: d) Kar, A.; Argade, N. P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2991-2998.
- [40] Recent isolation and fungicidal activity: Nakadate, S.; Nozawa, K.; Yaguchi, T. *Mycotoxins* **2011**, *61*, 41-45. Synthesis: see ref. 32b.
- [41] Isolation: a) Weber, W.; Semar, M.; Anke, T.; Bross, M.; Steglich, W. *Planta Med.* **1992**, *58*, 56-59. Syntheses: b) Roncaglia, F.; Stevens, C. V.; Ghelfi, F.; Van der Steen, M.; Pattarozzi, M.; De Buyck, L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1481-1487. See also ref. 30 and 32a.
- [42] a) Brault, L.; Denancé, M.; Banaszak, E.; El Maadidi, S.; Battaglia, E.; Bargel, D.; Samadi, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 243-247. b) Brault, L.; Bagrel, D. *Life Sci.* **2008**, *82*, 315-323. c) Vintonyak, V. V.; Waldmann, H.; Rauh, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2145-2155.
- [43] Josel, H.-P.; Gerg, M.; Herrmann, R.; Saez Diaz, R. I. US 20120149019 A1, **2012**.
- [44] Recent examples: a) Hirata, Y.; Yada, A.; Morita, E.; Nakao, Y.; Hiyama, T.; Ohashi, M.; Ogoshi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10070-10077. b) Deore, P. S.; Argade, N. P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2538-2546. c) Boukouvalas, J.; Albert, V. *Heterocycles* **2014**, *88*, 939-944. d) Basavaiah, D.; Devendar, B.; Aravindu, K.; Veerendhar, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2031-2035. e) Miles, W. H.; Yan, M. *Tetrahedron Lett.*

- 2010**, 51, 1710-1712. f) Stewart, S. G.; Polomska, M. E.; Lim, R. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2241-2244. g) Cornia, A.; Felluga, F.; Frenna, V.; Ghelfi, F.; Parsons, A. F.; Pattarozzi, M.; Roncaglia, F.; Spinelli, D. *Tetrahedron* **2012**, 68, 5863-5881. h) Bae, Y. K.; Cho, C. S. *Synlett* **2013**, 24, 1848-1850. See also ref. 5
- [45] a) Boukouvalas, J.; Lachance, N. *Synlett* **1998**, 31-32. b) Boukouvalas, J.; Cheng, Y.-X.; Robichaud, J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 228-229. c) Boukouvalas, J.; Cheng, Y.-X. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7025-7026. d) Boukouvalas, J.; Robichaud, J.; Maltais, F. *Synlett* **2006**, 2480-2482. e) Boukouvalas, J.; Wang, J.-X.; Marion, O.; Ndzi, B. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6670-6673. f) Boukouvalas, J.; Loach, R. P. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8109-8112. g) Boukouvalas, J.; McCann, L. C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1202-1204. h) Boukouvalas, J.; Loach, R. P.; Ouellet, E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5047-5050. i) Boukouvalas, J.; Albert, V. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3027-3029. j) Boukouvalas, J.; Jean, M.-A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4248-4250.
- [46] Boukouvalas, J.; Loach, R. P. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4912-4914.
- [47] Hutton, J.; Potts, B.; Southern, P. F. *Synth. Commun.* **1979**, 9, 789-797.
- [48] Levin, J. I.; Laakso, L. M. Chapter 3: Oxazole Diels-Alder Reactions, In *Oxazoles: Synthesis, Reactions, and Spectroscopy*; Palmer, D. C., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2003; Part A Vol. 60: pp 417-472.
- [49] Vogel, E.; Dörr, J.; Herrmann, A.; Lex, J.; Schmickler, H.; Walgenbach, P.; Gisselbrecht, J. P.; Gross, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1597-1600.
- [50] Grossmann, K. *Pest Manag. Sci.* **2010**, 66, 113-120.
- [51] a) Cantrell, C. L.; Dayan, F. E.; Duke, S. O. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 1231-1242. b) Lamberth, C.; Jeanmart, S.; Luksch, T.; Plant, A. *Science* **2013**, 341, 742-746. c) Boukouvalas, J.; Bruneau-Latour, N. *Synlett* **2013**, 24, 2691-2694.
- [52] Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.

Chapitre 3. Les cadiolides

Synthèse concise des antibiotiques ascidiens marins cadiolide A, B et D

Step-Economical Synthesis of the Marine Ascidian Antibiotics Cadiolide A, B and D

John Boukouvalas, Charles Thibault

J. Org. Chem. **2015**, *80*, 681-684.

3.1 Introduction spécifique

3.1.1 Les 2(5H)-furanones

Le 2(5H)-furanone communément appelé buténolide se retrouve dans plus de 13 000 composés naturels.¹ Il compte parmi les motifs structuraux clés les plus fréquemment rencontrés dans les molécules organiques d'origine naturelle. Ces produits habituellement isolés à partir de plantes ou d'organismes marins possèdent une gamme d'activités biologiques extrêmement variées.² Ils sont généralement obtenus par voie biosynthétique à partir d'acides gras ou de terpènes. On les retrouve dans plusieurs grandes classes de produits naturels importants, notamment les acétogénines,³ les stéroïdes (cardénolides)⁴ et les diterpénoïdes (cembranolides).⁵ De plus, quelques buténolides sont utilisés comme médicaments. Par exemple, le VIOXX (**Figure 3.1**) est un anti-inflammatoire non-stéroïdien mis sur le marché en 1999 qui agit par l'inhibition sélective de la COX-2. À lui seul, il rapporta un revenu annuel de 2,5 milliards de dollars avant d'être retiré du marché en 2004 pour risques potentiels d'infarctus du myocarde.⁶

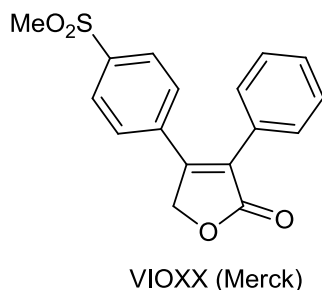


Figure 3.1: structure du VIOXX

3.1.2 Les α -cétofuranones

Notre groupe de recherche s'intéresse particulièrement aux buténolides contenant un groupement acyle ou benzoyle en position *alpha*. Par exemple, l'acide sménotronique (**Figure 3.2**), isolé de *Dysidea arenaria*, a démontré un effet d'inhibition de la transcriptase inverse du VIH.⁷ Le virus utilise cette enzyme afin de transcrire son ARN en ADN pour ensuite pouvoir intégrer son bagage génétique dans le génome de son hôte. L'acide

sménotronique offre donc une excellente opportunité d'étudier un nouveau mécanisme d'action agissant sur la transcriptase inverse du VIH.

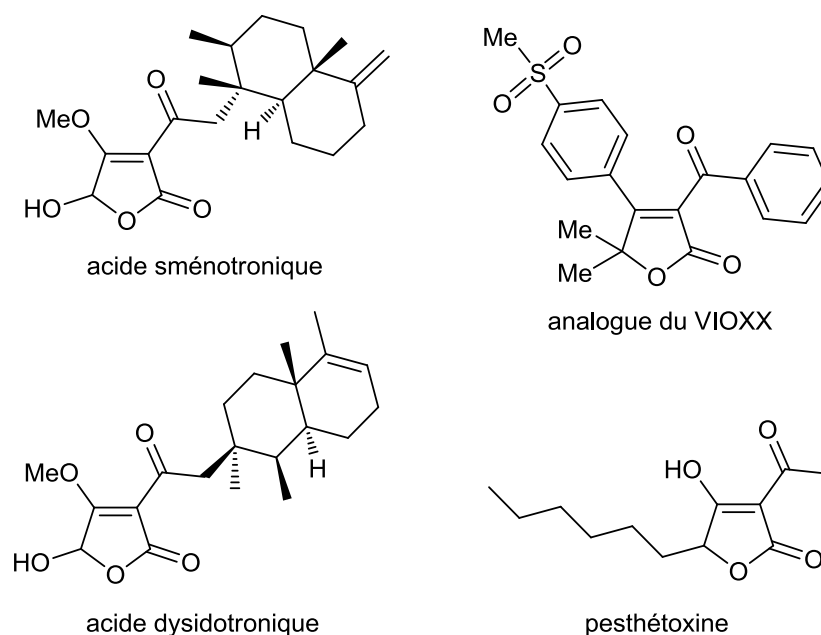


Figure 3.2: exemples d' α -cétofuranones

Les α -cétofuranones peuvent être utilisées comme analogues de molécules possédant des caractéristiques pharmacologiques intéressantes. Par exemple, il existe un analogue du VIOXX (**Figure 3.2**) qui présente une sélectivité pour la COX-2 grandement accrue par rapport à celle du VIOXX.⁸ Ceci pourrait permettre de développer un médicament aussi efficace que le VIOXX tout en comportant moins d'effets secondaires et par le fait même moins de risques. Il est donc possible de moduler l'activité biologique de certains buténolides en synthétisant leur analogue comportant une α -cétone.

L'acide dysidotronique isolé de l'éponge *Dysidea* sp. des îles Vanuatu est un sesquiterpénoïde comportant un squelette drimane réarrangé (**Figure 3.2**)⁹. Il inhibe la phospholipase A₂ (PLA₂) synoviale d'origine humaine avec une IC₅₀ de 2,6 μ M. Cette enzyme est responsable du processus inflammatoire des articulations.

La pesthéttoxine (**Figure 3.2**), quant à elle, fait partie intégrante des principes actifs responsables de la nécrose des feuilles de thé infectés par *Pestalotiopsis theae*.¹⁰ Il n'existe à ce jour aucune synthèse totale de l'acide sménotronique, de l'acide dysidotronique et de la pesthéttoxine. Ces composés méritent donc davantage d'attention de la part des chimistes organiciens de synthèse.

3.1.3 Méthodologies de synthèse des α -cétofuranones

Les α -cétofuranones peuvent aussi bien être synthétisées par l'utilisation de la chimie classique ou de la chimie moderne. Les méthodologies qui seront présentées dans cette section visent à faire un survol des options disponibles à ce jour pour la construction de ce motif structurel.

Une méthode plutôt classique consiste à préparer dans un premier temps le dérivé de sélénium **3.3** à partir de l' α -acétyl-lactone **3.1** et du disélényde aromatique **3.2** (**Schéma 3.1**). Une fois le substrat **3.3** obtenu, il peut être oxydé en présence de peroxyde d'hydrogène. Après l'élimination du groupement sélénioxyde, on obtient l' α -acétylfuranone désirée (**3.4**) avec un rendement de 64 %.¹¹

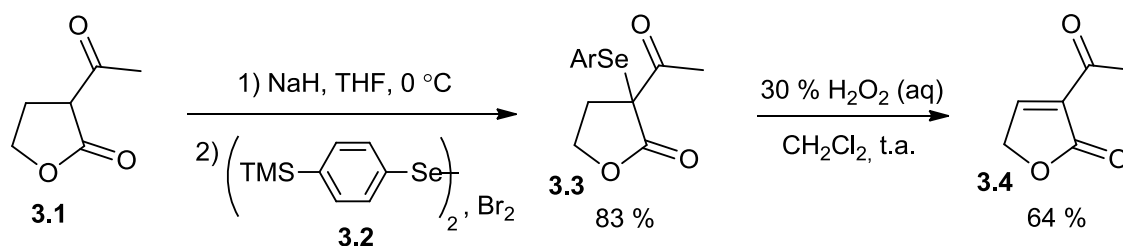


Schéma 3.1: préparation de l' α -acétylfuranone **3.4** à partir du dérivé de sélénium **3.3**

Une autre méthode consiste à préparer le stannane **3.7** par voie radicalaire à partir de l' α -bromobuténolide **3.5** (**Schéma 3.2**). Ensuite, on peut effectuer un couplage de Stille avec divers chlorures d'acide en présence de Pd(II) pour obtenir les α -acylfuranones **3.8a-d** avec des rendements variant de 47 à 59 %.¹² Le principal inconvénient de cette méthode est le

faible rendement de la réaction de Stille. De plus, on doit déjà avoir en notre possession un α -bromobuténolide.

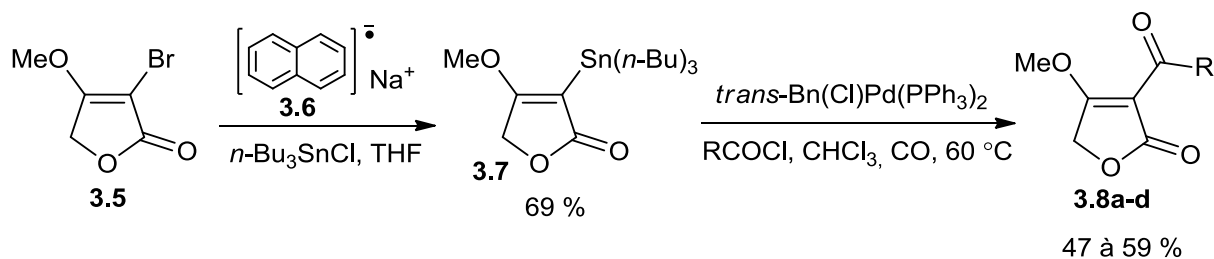


Schéma 3.2: synthèse des α -acylfuranones **3.8a-d** par couplage de Stille

Un troisième procédé consiste à faire réagir l'ynone **3.9** avec du monoxyde de carbone sous haute pression (30 atm) en présence de nanoparticules hétérobimétalliques de cobalt-rhodium (**Schéma 3.3**).¹³ Ce tandem réactionnel procède via une cyclohydrocarbonylation et une insertion CO pour donner un mélange d' α -isobutyryl-buténolide **3.10** et de β -isobutyryl-buténolide **3.11**. Bien que cette réaction semble prometteuse, elle conduit à de faibles rendements ainsi qu'une pauvre régiosélectivité. Il est important de rappeler que la séparation de ce type de régioisomères peut s'avérer une tâche ardue.

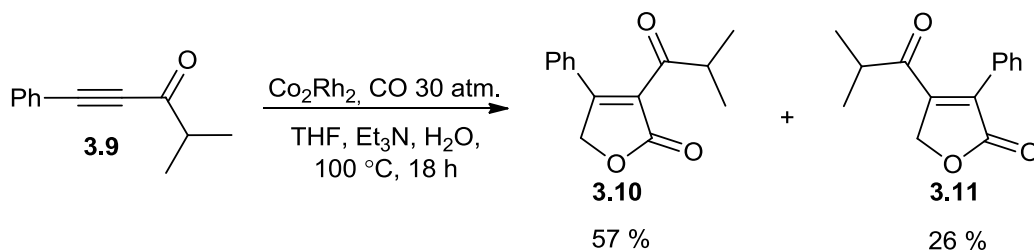


Schéma 3.3: tandem de cyclohydrocarbonylation-insertion CO sur l'ynone **3.9** catalysé par des nanoparticules de Co_2Rh_2

On peut préparer l'éthoxyfurane **3.14** par un tandem Diels-Alder rétro Diels-Alder entre le 5-éthoxy-4-méthylloxazole (**3.13**) et le méthyle phénylpropiolate (**3.12**) (**Schéma 3.4**).¹⁴ La régiosélectivité de cette réaction est toutefois ambiguë. Le groupe de Grigg a rapporté une régiosélectivité de 60 % en faveur du composé **3.14** à partir du méthyle phénylpropiolate (**3.12**)¹⁴ alors que le groupe de Yadav a rapporté une régiosélectivité de 100 % en utilisant l'éthyle phénylpropiolate.¹⁵ L'éthoxyfurane **3.14** obtenu par cette réaction de cycloaddition peut ensuite être hydrolysé en milieu acide aqueux pour conduire au buténolide **3.16**.

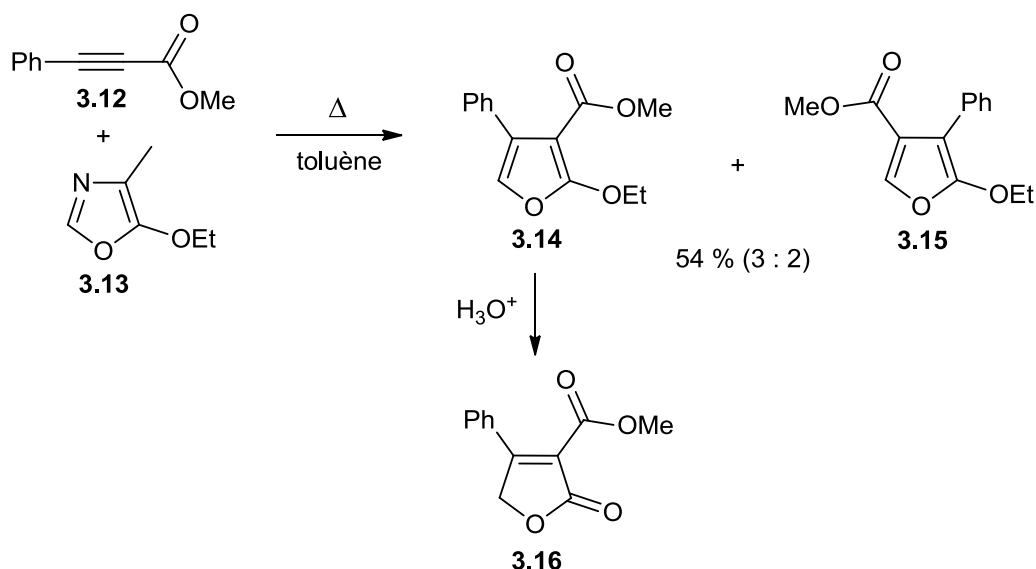


Schéma 3.4: préparation de l'éthoxyfuran **3.14** par tandem Diels-Alder rétro Diels-Alder entre l'ynone **3.12** et l'oxazole **3.13** et hydrolyse de **3.14** en buténolide **3.16**

Une autre stratégie permet de préparer des 3-carbométhoxy-4-aryl-2(5*H*)-furanones, mais cette fois-ci, à partir d'acétophénone (**Schéma 3.5**).¹⁶ Pour ce faire, on effectue l' α -tosyloxylation d'acétophénone avec le réactif de Koser (HTIB). On fait ensuite réagir ces tosylates avec le 3-méthoxy-3-oxopropanoate de potassium et du carbonate de potassium de manière séquentielle dans l'acétonitrile à reflux. Cette méthodologie est compatible avec des groupements électroattracteurs et électrodonneurs sur la portion aromatique des acétophénone de départ. Dix exemples de 3-carbométhoxy-4-aryl-2(5*H*)-furanones ont été synthétisés ainsi avec des rendements de 63 à 76 %.

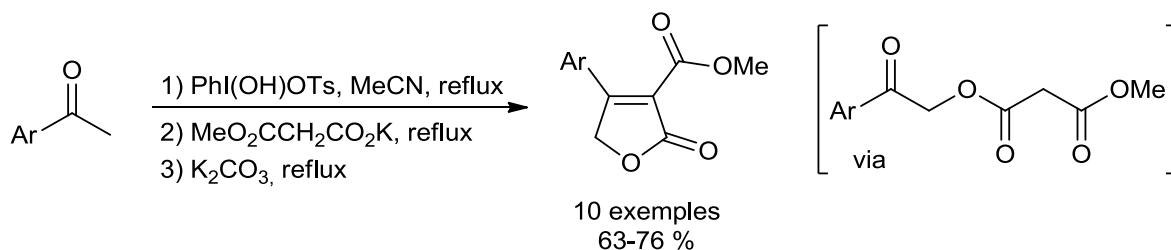


Schéma 3.5: synthèse de 3-carbométhoxy-4-aryl-2(5*H*)-furanones à partir d'acétophénone

L'acide tétronique α -acylé **3.19** peut être préparé à partir du furanedione **3.17** et de l'acide **3.18** en présence de l'agent de couplage DCC, du DMAP en quantité catalytique et de la triéthylamine dans le dichlorométhane à température ambiante (**Schéma 3.6**).¹⁷ L'acide tétronique **3.19** est ainsi obtenu avec un rendement de 82 %. Cette réaction est également possible avec des acides carboxyliques à longue chaîne.¹⁸

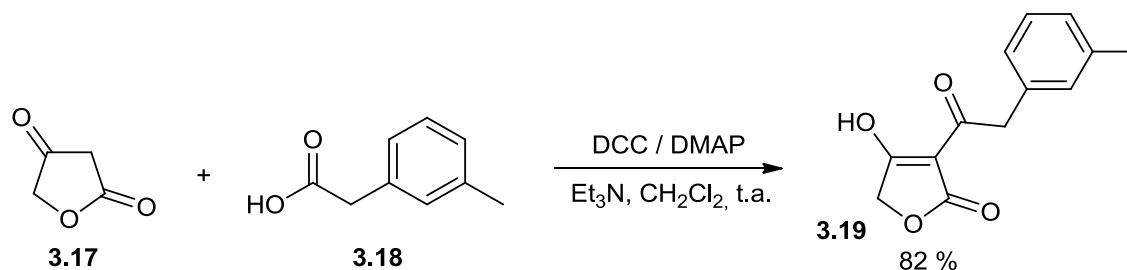


Schéma 3.6: synthèse de l'acide tétronique **3.19** à partir du furanedione **3.17** et de l'acide **3.18**

Une variété de 3-benzoyl-4-méthyl-buténolides a été préparée par l'annélation intramoléculaire de divers prop-2-ynyl 3-oxo-3-arylpropanoates catalysée par l'or(I) en présence d'acide triflique dans le DCE (**Schéma 3.7**).¹⁹ Cette réaction a permis d'obtenir neuf 3-benzoyl-4-méthyl-buténolides avec des rendements de 80 à 93 %. Les groupements électroattracteurs et électrodonneurs sont compatibles avec cette réaction. Cependant, si on utilise un alcyne substitué par un méthyle sur le substrat de départ, on observe une perte complète de la réactivité. Bien que cette transformation soit intéressante, elle demeure assez limitée.

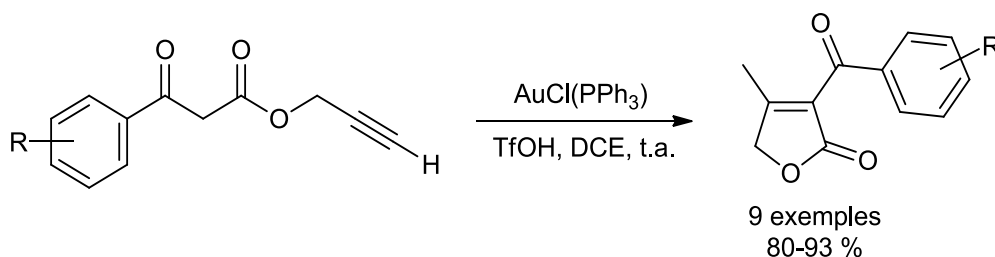


Schéma 3.7: synthèse de 3-benzoyl-4-méthyl-buténolides par annélation intramoléculaire catalysée par l'or(I)

Finalement, l' α -acylfuranone **3.22** peut être préparé à partir de l'alcool propargylique (**3.20**) (*Schéma 3.8*).²⁰ Celui-ci est transformé en β -cétoester **3.21** en 4 étapes. En présence d'hydruure de sodium dans le THF à température ambiante, **3.21** subit une cyclisation 5-exo dig suivie par une isomérisation de la double liaison exocyclique pour former le composé désiré **3.22** avec un rendement de 98 %.

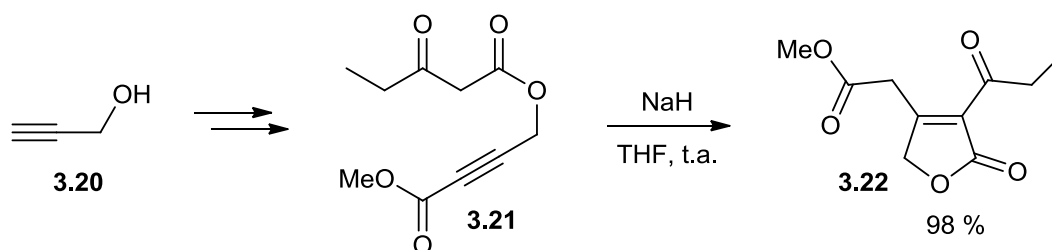


Schéma 3.8: synthèse de l' α -acylfuranone **3.22** à partir de l'alcool propargylique (**3.20**)

3.1.4 Les cadiolides

Les cadiolides et les rubrolides sont des métabolites marins comportant un squelette unique (*Figure 3.3*). Leur structure est constituée d'un buténolide α,β -disubstitué et d'un groupement γ -benzylidène de stéréochimie *Z*. Les cadiolides diffèrent des rubrolides par leur groupement α -benzoyle. Certains rubrolides ont démontré des propriétés antibiotiques, anti-inflammatoires ainsi qu'une cytotoxicité contre divers types de cellules cancéreuses.²¹

Le rubrolide L (*Figure 3.3*) a été synthétisé dans nos laboratoire par Lucas C. McCann en 4 ou 5 étapes à partir de l'acide 3-chlorotétronique avec des rendements de 37 à 42 %.²² Le rubrolide L est un puissant inhibiteur de l'aldose réductase humaine (ARIs).²³ Cette enzyme est soupçonnée pour être une des causes principales des complications à long terme reliées au diabète (neuropathie, défaillance rénale, cécité et maladie cardiovasculaire).²⁴ De plus, des études *in vitro* et *in vivo* suggèrent que les ARIs peuvent être bénéfiques contre certaines maladies inflammatoires comme l'asthme, le sepsis et le cancer du colon.²⁵

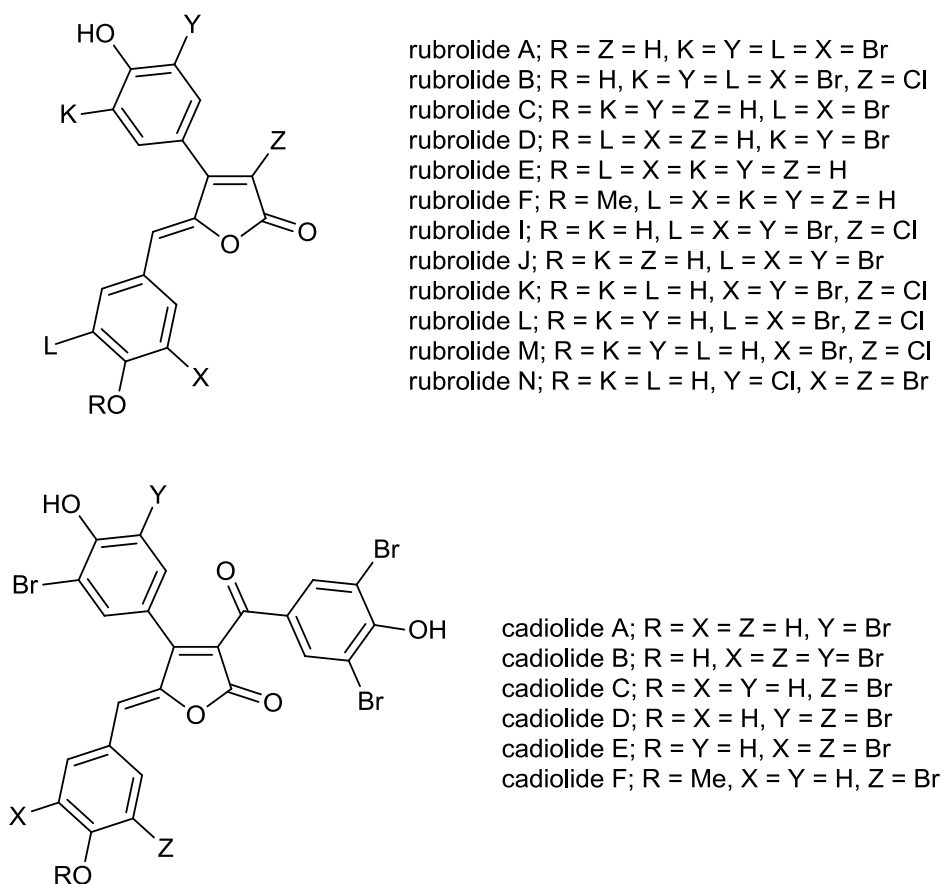


Figure 3.3: structure de divers rubrolides et cadiolides

Les cadiolides A et B (**Figure 3.3**) ont été isolés pour la première fois par Ireland en 1998 à partir d'une ascidie indonésienne du genre *Botryllus*.²⁶ Tout récemment, en 2012, les cadiolides B, C, D, E, et F (**Figure 3.3**) ont été isolés à partir de la tunicata koréenne *Pseudodistoma antinboja*.²⁷ Ils ont démontré une activité antibiotique absolument remarquable contre des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM). Les cadiolides C et D possèdent des propriétés anti-SARM équivalentes, voir même supérieures, à la vancomycine vis-à-vis certaines souches de SARM.²⁷ La vancomycine est reconnue pour être une des dernières barrières qui nous séparent des bactéries résistantes aux antibiotiques. Fait alarmant, le SARM est un fléau qui touche autant les patients en milieu hospitalier que les gens en parfaite santé.²⁸ Aux États-Unis, par exemple, plus de gens meurent en raison des SARM que du VIH, de la maladie de Parkinson et des homicides combinés.²⁹ Le développement de nouvelles classes d'antibiotiques est donc essentiel afin de pouvoir combattre ce phénomène de résistance.

Les cadiolides, de par leur nouvelle structure exotique et leur importante activité anti-SARM, sont des candidats par excellence.

La première synthèse du cadiolide B a été développée dans nos laboratoire par Martin Pouliot en 2005 (**Schéma 3.9**).³⁰ L'étape clé de cette synthèse consiste en une réaction d'aldol α -régiosélective. Cette réaction a été discutée au chapitre 1. Elle fait appel à l'utilisation d'un furanolate de bore. Celui-ci permet de complexer l'aldéhyde et de former un état de transition cyclique de forme chaise. De cette manière, l'attaque en position *alpha* est grandement favorisée par rapport à l'attaque en position *gamma*. Cette méthodologie développée par Jefford et Boukouvalas permet une α -régiosélectivité supérieure à 40:1 avec des aldéhydes aliphatiques.³¹

La synthèse du cadiolide B de Boukouvalas et Pouliot débute avec le 4-bromobuténolide (**3.23**). Celui-ci est facilement préparé en une seule étape à partir de l'acide tétronique.³² **3.23** est traité avec du *n*-Bu₂BOTf et de la 2,6-lutidine à -78 °C dans le THF. Le furanolate de bore ainsi obtenu réagit ensuite avec le *p*-anisaldéhyde pour former les produits d'aldol **3.24** et **3.25** avec une régiosélectivité de 1:5. Le buténolide **3.25** est obtenu avec un rendement de 64 % après purification.

Une fois la réaction d'aldol accomplie, un couplage croisé est effectué entre le buténolide **3.25** et l'acide *p*-méthoxyphénylboronique avec des conditions de Stille modifiées (Ag₂O, AsPh₃). Cette réaction permet d'obtenir **3.26** avec un rendement de 86 %. L'oxydation de l'alcool secondaire de **3.26** avec le réactif de Dess-Martin permet de former le groupement α -benzoyle de **3.27**. Ensuite, une autre réaction d'aldol est nécessaire pour construire le motif γ -benzylidène. Pour ce faire, on préforme *in-situ* un silyloxyfurane en traitant le buténolide **3.27** avec du TBSOTf et la base de Hünig. On fait ensuite réagir celui-ci avec le *p*-anisaldéhyde. Une fois la réaction d'aldol complétée, on ajoute du DBU pour effectuer une élimination de type E1cB. Cette réaction permet d'obtenir **3.28** sous la forme de l'isomère *Z* uniquement. Les groupements méthoxy sont par la suite déméthylés en présence de BBr₃ dans le dichlorométhane. Finalement, les positions *ortho* des 3 phénols de **3.29** sont bromées à l'aide du KBr₃ généré *in situ* par la combinaison de bromure de potassium

avec du dibrome. Le cadiolide B est obtenu en 6 étapes avec un rendement global de 42 % (*Schéma 3.9*).

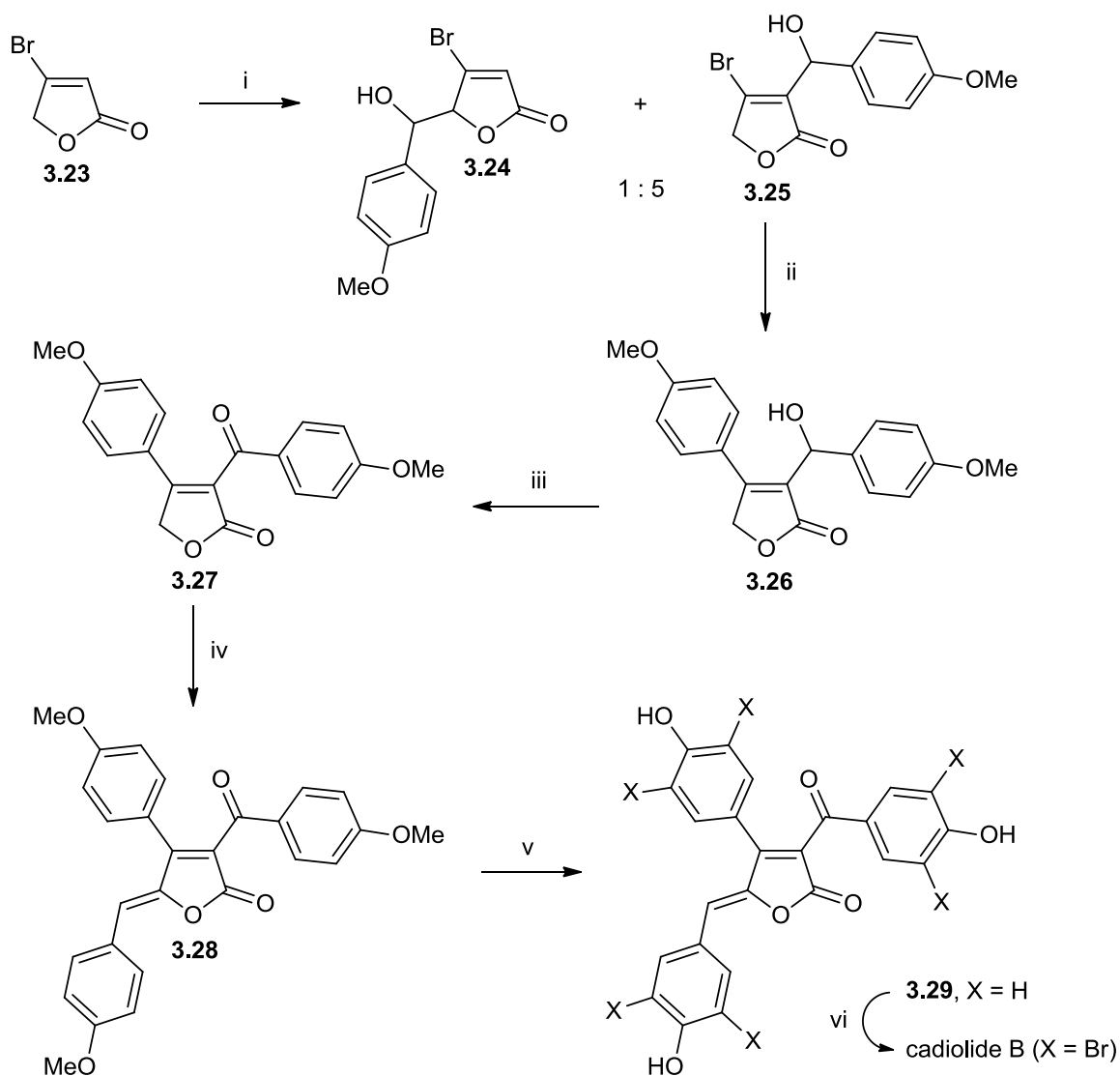


Schéma 3.9: première synthèse totale du cadiolide B (Boukouvalas et Pouliot). Réactifs et conditions: i) 2,6-lutidine, *n*-Bu₂BOTf, *p*-anisaldéhyde, THF, -78 °C → -20 °C, 45 min, (64 %); ii) acide *p*-méthoxyphénylboronique, AsPh₃, Ag₂O, PdCl₂(PhCN)₂, THF, H₂O, t.a., 20 h, (86 %); iii) Dess-Martin périodine, CH₂Cl₂, t.a., 15 h, (89 %); iv) TBSOTf, *p*-anisaldéhyde, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, t.a., 1 h, ensuite, DBU, t.a., 2 h, (94 %); v) BBr₃, CH₂Cl₂, -78 °C → t.a., 20 h, (93 %); vi) Br₂, KBr, 1,4-dioxane, H₂O, t.a., 1 h, (98 %).

Cette stratégie de synthèse comporte cependant quelques lacunes. Dans un premier temps, la régiosélectivité mérite une amélioration. De plus, la stratégie utilisée manque de flexibilité en fin de synthèse afin de permettre la préparation d'une série d'analogues. Le nombre d'étape pourrait être diminué en développant une stratégie permettant d'installer à la fois les groupements en position *alpha* et *bêta* de manière régiosélective, et ce, en une seule étape à partir d'un précurseur simple et facilement accessible.

La deuxième synthèse totale du cadiolide B développée par Leleu et Franck est basée sur la fragmentation thermique des dioxinones en acylcétène très réactive (**Schéma 3.10, a→b**).³³ Ces acylcétènes (**b**) peuvent réagir avec des α -hydroxycétones (**c**) pour conduire à la formation des β -cétoesters **d**. Ceux-ci sont par la suite cyclisés via une réaction de type Knoevenagel intramoléculaire pour former les α -benzoyl-furanones correspondantes (**e**).

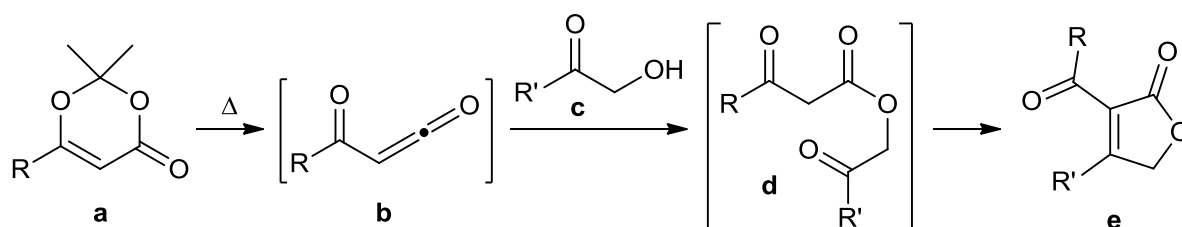


Schéma 3.10: construction du motif β -aryl- α -benzoyl-buténolide à partir de dioxinones

Cette méthodologie a également été appliquée en présence de *p*-anisaldéhyde afin d'inclure une réaction de condensation aldolique en position *gamma* des buténolides (**e**) en fin de cascade réactionnelle. Cette méthodologie permet donc de transformer la dioxinone **3.31** en buténolide α,β,γ -trisubstitué **3.28** avec un rendement impressionnant de 77 % (**Schéma 3.11**). La fin de la synthèse du cadiolide B est identique à celle de Pouliot.³⁰ Cette stratégie comporte elle aussi quelques lacunes. La préparation de la dioxinone **3.31** nécessite 4 étapes et la séquence linéaire menant au cadiolide B à partir de l'acide carboxylique **3.30** comporte 7 étapes. De plus, comme dans le cas de Boukouvalas et Pouliot, la fin de la synthèse manque de flexibilité pour accommoder la préparation d'analogues.

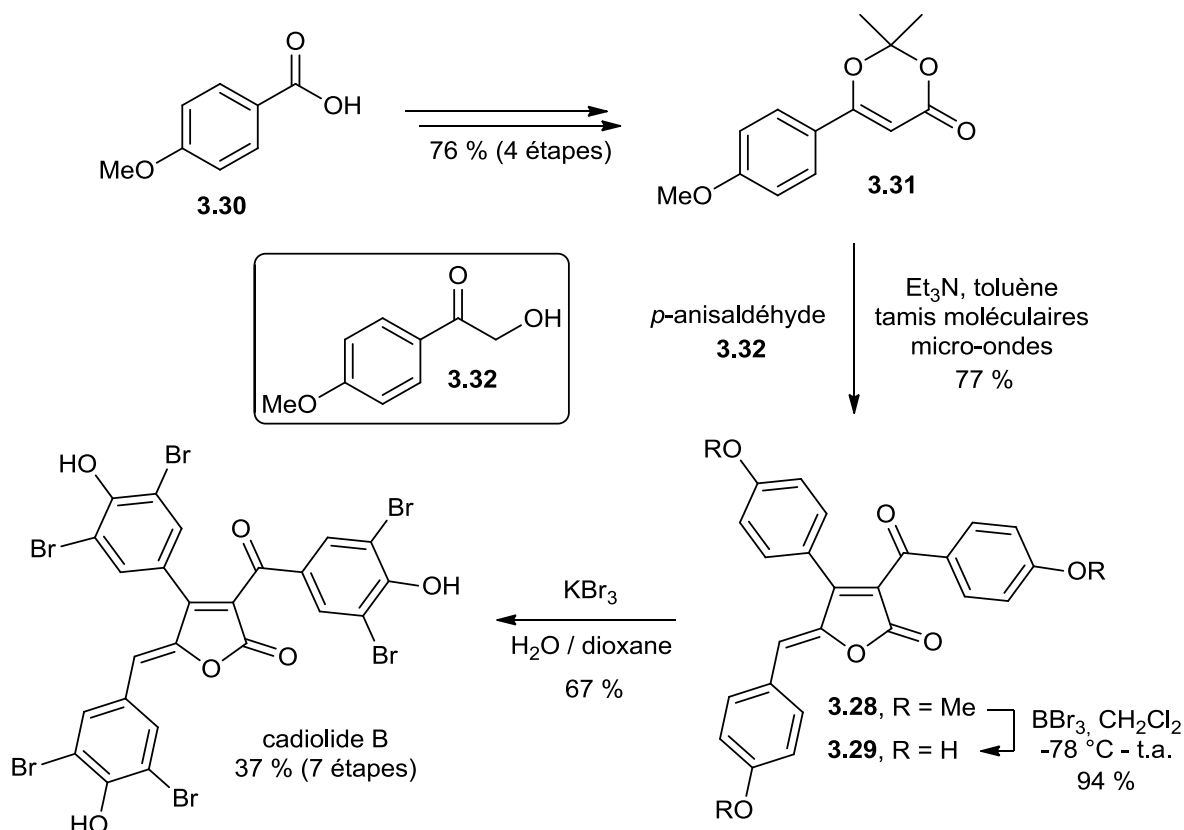


Schéma 3.11: deuxième synthèse totale du cadiolide B (Leleu et Franck)

Tout récemment, Franck et al. ont réutilisé cette méthodologie pour la préparation des cadiolides A, B et C ainsi qu'une série d'analogues dans le but d'étudier leur activité antibactérienne.³⁴ Leur étude SAR a permis de conclure que la présence des groupements phénoliques est essentielle et que l'activité biologique de ces composés peut être grandement améliorée par la présence d'atomes de brome sur les divers cycles aromatiques.

3.1.5 Plan de rétrosynthèse des cadiolides A, B et D

Tout d'abord, les cadiolides A, B et D peuvent potentiellement être obtenus à partir du même précurseur **3.33** en installant le groupement γ -benzylidène via une condensation aldolique de type Knoevenagel (**Schéma 3.12**).³⁵ Idéalement, cette transformation devrait être effectuée sans l'utilisation de groupements protecteurs. Ceux-ci peuvent bien entendu être utilisés en dernier recours. De plus, cette réaction devrait être compatible avec une variété d'aldéhydes aromatiques portant déjà les substituants correspondant à la structure

des cadiolides ciblés. Le cas échant permettra la synthèse d'une série d'analogues. Le buténolide **3.33** pourrait être obtenu par la déméthylation des groupements méthoxy de **3.27** suivi par l'*ortho*-bromation des phénols libres. Le β -aryl- α -benzoyl-buténolide **3.27** devrait être accessible via le tandem Diels-Alder rétro Diels-Alder entre l'oxazole **3.13** et l'ynone **3.34** suivi par l'hydrolyse de l'éthoxyfurane obtenu. La régiosélectivité de cette cycloaddition est pour l'instant inconnue. Finalement, l'ynone **3.34** peut être préparée par couplage croisé dans des conditions de type Sonogashira à partir de l'éthynylanisole et du chlorure de 4-méthoxybenzoyle disponibles commercialement.³⁶

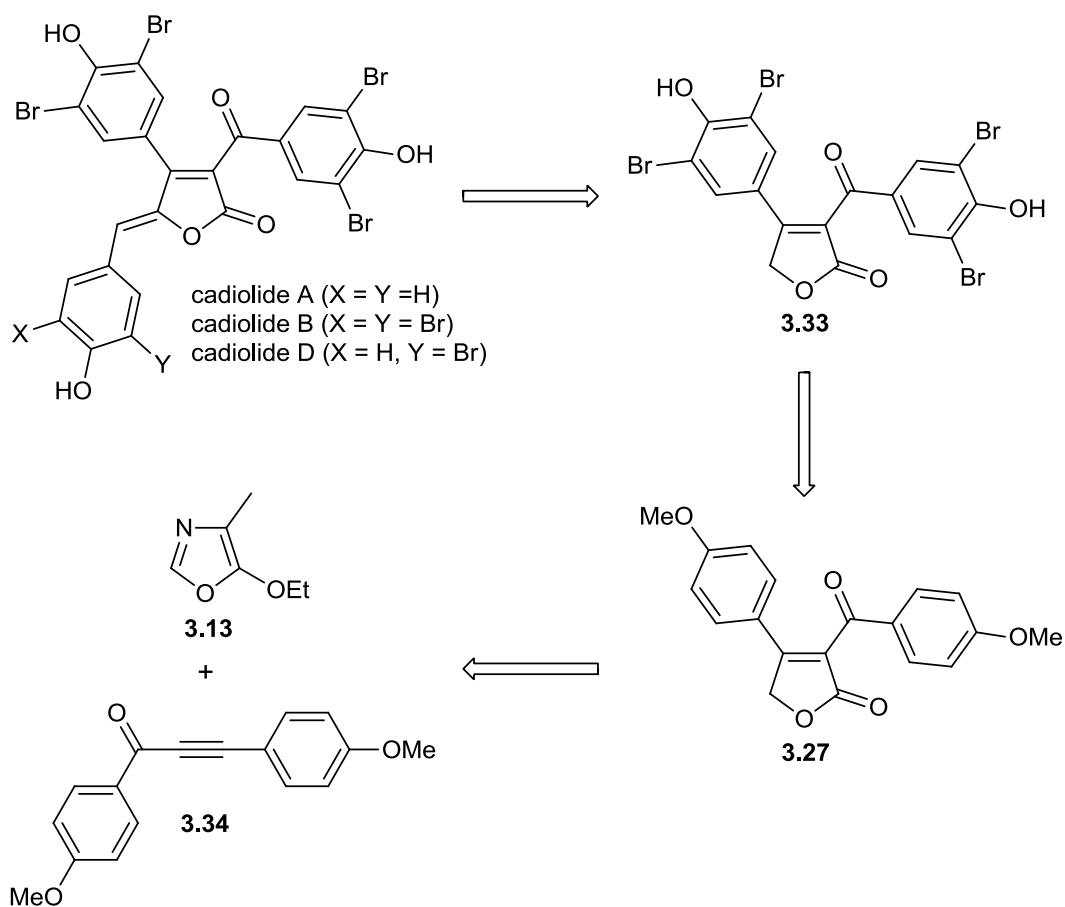


Schéma 3.12: rétrosynthèse des cadiolides A, B et D

3.2 Préambule

L'article présenté dans les sections suivantes porte sur la synthèse des cadiolides A, B et D. Ma contribution à ce travail est majeure. J'ai effectué la synthèse et la caractérisation de tous les composés présentés. J'ai également rédigé la partie expérimentale au complet et j'ai participé aux corrections et aux restructurations de l'article.

3.3 Résumé

Une méthode de synthèse efficace, concise et modulaire des cadiolides A, B et D est rapportée. Les étapes importantes comportent: (i) l'assemblage du motif β -aryl- α -benzoylbuténolide en un seul pot via un tandem Diels-Alder cycloaddition / cycloréversion (oxazole-ynone) régiocontrôlé de type "click-unclick" suivi par une hydrolyse du 2-alkoxyfuran et (ii) une condensation de type Knoevenagel sans groupement protecteur permettant l'obtention rapide des cadiolides A, B et D à partir d'un même précurseur.

3.4 Abstract

A concise, modular and efficient synthesis of the title natural products is reported. Prominent steps include: (i) one-pot assembly of a key β -aryl- α -benzoylbutenolide building block by regiocontrolled "click-unclick" oxazole-ynone Diels-Alder cycloaddition / cycloreversion and ensuing 2-alkoxyfuran hydrolysis, and (ii) a protecting group-free vinylogous Knoevenagel condensation enabling rapid access to cadiolides A, B and D from a common precursor.

3.5 Article

The continuing emergence of drug resistant microorganisms has become a major global threat to public health.^{37,38} Among bacterial pathogens, the most deadly is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) causing an alarming number of infections worldwide, not only to hospitalized patients but also to healthy individuals.²⁸ In the US, for

instance, more people die from MRSA than those from HIV/AIDS, Parkinson's disease and homicide combined.²⁹ Nature's privileged structures have been the basis of nearly all antibiotics in clinical use.³⁹ However, new classes of compounds are urgently needed to combat the rising tide of resistance.⁴⁰ As such, small molecule natural products possessing anti-MRSA activity and novel structural features represent compelling targets for synthesis and leads par excellence for chemical and pharmacological exploration.

Cadiolides A-E (**Figure 3.4**) comprise a group of non-cytotoxic, densely functionalized butenolides isolated in 1998 and 2012 from Indonesian and Korean ascidians, respectively.^{26,27,41} Only recently, however, their significant *in vitro* antibacterial activities were brought to light.^{27,41} Against MRSA strains in particular, cadiolides C and D are several-fold more potent than linezolid and at least as potent as the injectable last-resort drug vancomycin.²⁷ Another study revealed that cadiolide E strongly inhibits *Candida albicans* isocitrate lyase (ICL), suggesting that the cadiolides may also possess antifungal activity.⁴² Furthermore, in 2014, cadiolide B was shown to inhibit Japanese encephalitis virus (JEV) at a concentration of 1 $\mu\text{g/mL}$.⁴³

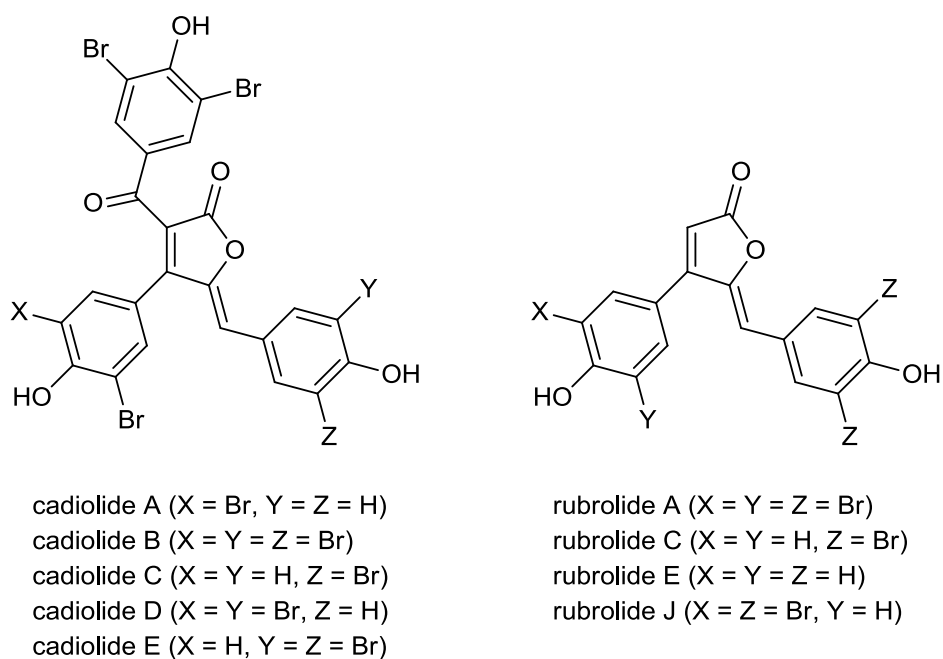
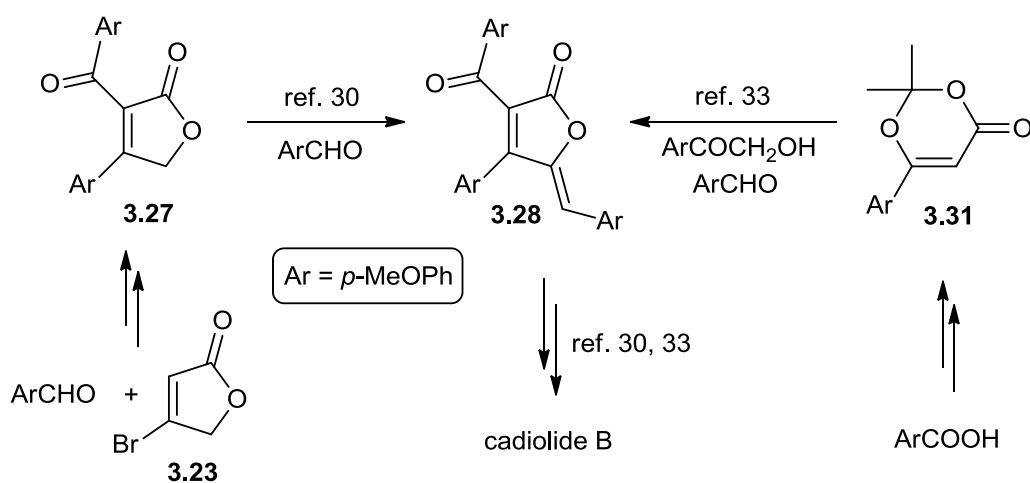


Figure 3.4: structures of cadiolides and rubrolides

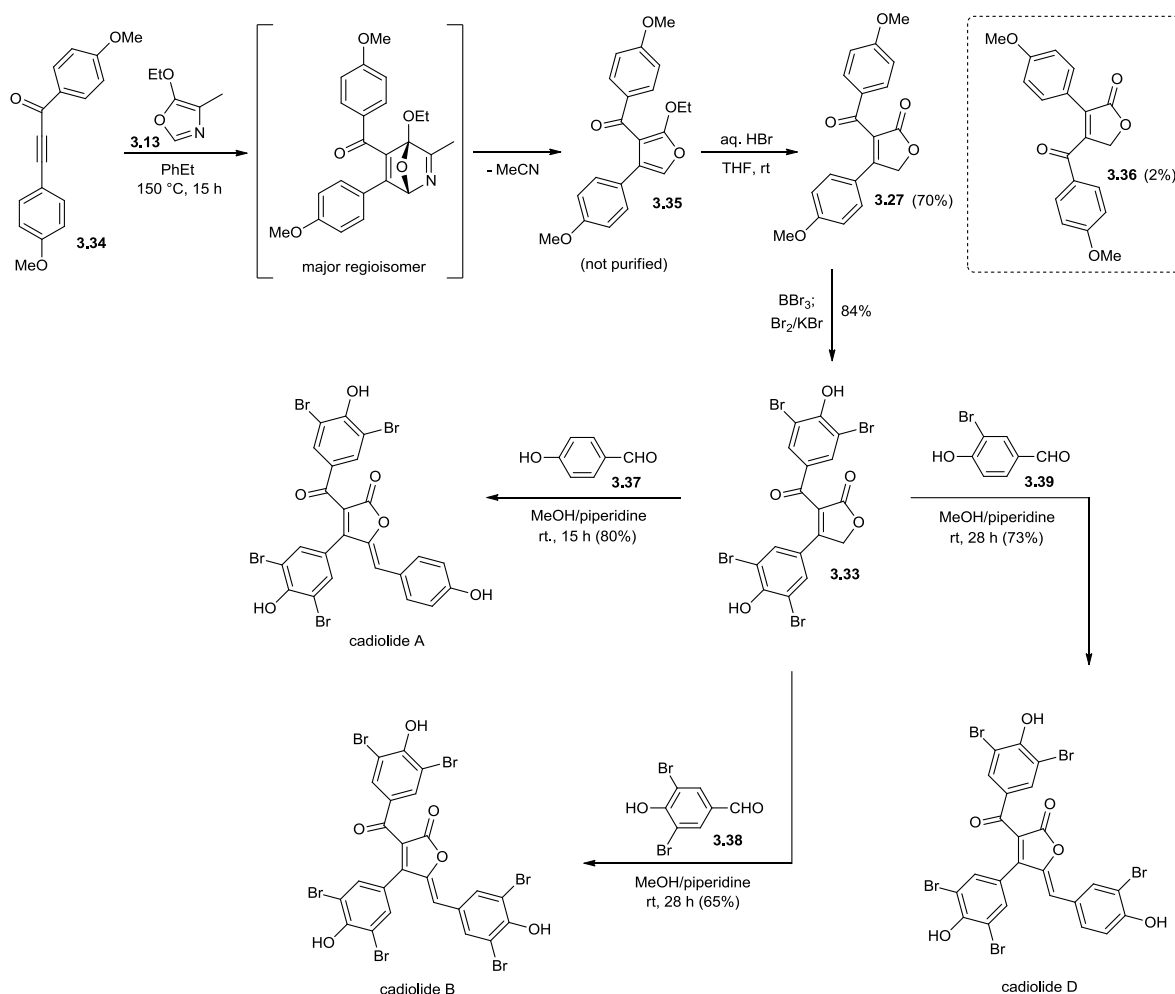
Given the limited availability of these compounds from marine ascidia, where recollection and resupply is often difficult, if not impossible, future biological studies will likely depend on total synthesis. Structurally and biogenetically, the cadiolides are closely related to rubrolides (**Figure 3.4**),^{21a,b} as both co-occur in ascidia and share a common β -aryl- γ -benzylidenebutenolide unit.^{26,27} However, the former are clearly distinguished by an unusual α -benzoyl appendage which makes their carbon skeleton unprecedented (**Figure 3.4**). While the "extra" benzoyl substituent appears to improve antibacterial and antiviral activity,^{27,43} it also poses some specific challenges to their synthesis.^{19,44} Indeed, compared to rubrolides,^{45,46} synthetic accomplishments in the cadiolide area have been few and far between. The first total synthesis of a cadiolide (**B**), reported from these laboratories in 2005,³⁰ relies on furanolate chemistry and Suzuki cross-coupling to generate intermediates **3.27** and **3.28** (**Scheme 3.13**). Recently, Franck and Leleu described a new approach to **3.28** utilizing a multicomponent process as the prominent step.³³ On both occasions, crafting **3.28** into cadiolide B was achieved in two steps by demethylation and bromination of the three identical aryl substituents.^{30,33}



Scheme 3.13: previous syntheses of cadiolide B

Notwithstanding the individual merits of these strategies, as yet, none have been shown to be applicable to the preparation of cadiolides bearing non-identical aryls, such as the highly potent anti-MRSA agents cadiolide C and D. Herein, therefore, we report a distinctly different, concise and modular generic approach to these targets, illustrated by *de novo* acquisition of butenolide **3.27** and a flexible end-game strategy enabling the assembly of cadiolides A, B and D from a common precursor.

As outlined in **Scheme 3.14**, the synthesis began from easily prepared ynone **3.34**³⁶ and commercial 5-ethoxy-4-methyloxazole **3.13**.⁴⁷ Heating **3.34** with an excess of **3.13** in ethylbenzene accomplished regioselective “click-unclick” Diels-Alder cycloaddition-cycloreversion^{14,48,49} leading mainly to furan **3.35**. The product mixture was not purified, but directly treated with aqueous HBr/THF to give butenolides **3.27** and **3.36** in a ratio approximating 9:1. Pleasingly, a single recrystallization of the so obtained solid provided analytically pure **3.27** in a respectable 70% yield.



Scheme 3.14: total synthesis of cadiolides A, B and D

Though of no consequence to the ensuing synthetic operations, a small amount of isomer **3.36**, arising from the regioisomer of furan **3.35** (not shown), was also isolated for

characterization purposes by subjecting the filtrate to flash chromatography. The serviceability of this ploy in generating **3.27** in a single operation is notable given the paucity and limitations of existing pathways to such α,β -disubstituted butenolides.^{19,30,33,44}

Next, elaboration of the cadiolide progenitor **3.33** necessitated cleavage of the methyl aryl ether groups in **3.27** with boron tribromide and ensuing bromination of the phenolic moieties with in situ generated KBr_3 ^{30,50} (**Scheme 3.14**). Once again, this two-step transformation was swiftly realized in one-pot fashion, without the need for chromatographic purification, to deliver **3.33** (84%) after a simple recrystallization.

At this point the plan called for a vinylogous Knoevenagel condensation of **3.33** with commercially available aldehydes **3.37-3.39** to install the appropriate γ -arylmethylidene substituent (**Scheme 3.14**). To accomplish this as economically as possible, it was imperative that the phenol groups in both partners remain unprotected. Although related reactions have been used in the synthesis of (*Z*)- γ -benzylidenebutenolides,⁵¹ including cadiolide **B**³⁰ and rubrolides,^{22,45b-g,i,46a-c} protecting group free variants have yet to be reported. In the present instance, the α -benzoyl substituent was considered advantageous because of the increased acidity of the γ -methylene protons,⁵² and more importantly, the enhanced reactivity of the corresponding carbanion toward aldehydes.⁵³ Indeed, under classical Knoevenagel conditions (piperidine, MeOH, rt), butenolide **3.33** smoothly underwent *Z*-selective condensation⁵¹ with aldehyde **3.37** to afford isomerically pure cadiolide **A** (80%), whose structure was confirmed by X-ray diffraction analysis.⁵⁴ Likewise, cadiolide **B** and **D** were obtained from **3.33** and the corresponding aldehyde (**3.38** and **3.39**) in yields of 65 and 73%, respectively (**Scheme 3.14**).

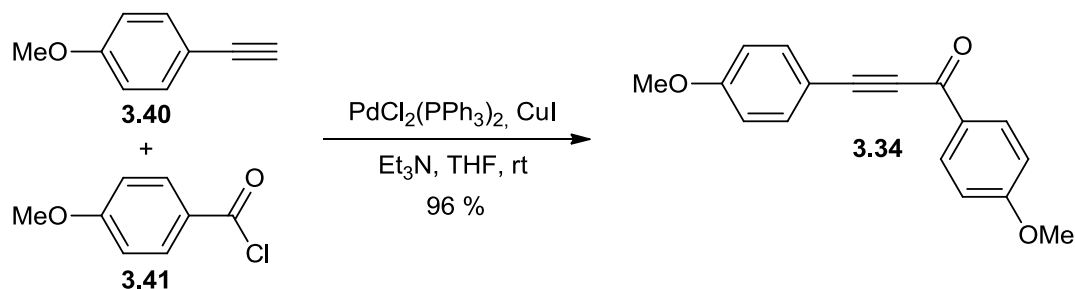
In conclusion, the first synthesis of cadiolide **A** and **D** and a new synthesis of cadiolide **B** have been achieved in three operational steps and overall yields of 47, 43 and 38% from ynone **3.34**. The foregoing work serves to demonstrate the power of click-unclick Diels-Alder chemistry for constructing β -aryl- α -benzoylbutenolides, and a versatile late-stage strategy enabling direct access to cadiolides from a single precursor.

3.6 Experimental Section

General Protocols

All commercial reagents were used as received. Methylene chloride and methanol were distilled from calcium hydride. Flash chromatography was performed on an automated system (UV-vis detector) using silica gel as stationary phase. Melting points are uncorrected. NMR spectra were recorded at room temperature in CDCl_3 or $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$. Chemical shifts are reported relative to chloroform (δ_{H} 7.26; δ_{C} 72.2) or acetone (δ_{H} 2.05; δ_{C} 29.8). ^1H NMR data are recorded as follows: chemical shift (δ) [multiplicity, coupling constant(s) J (Hz), relative integral] where multiplicity is defined as s = singlet; d = doublet; t = triplet; q = quartet; m = multiplet or combinations of the above. High-resolution mass spectra were obtained on a time-of-flight instrument using electrospray ionization (ESI).

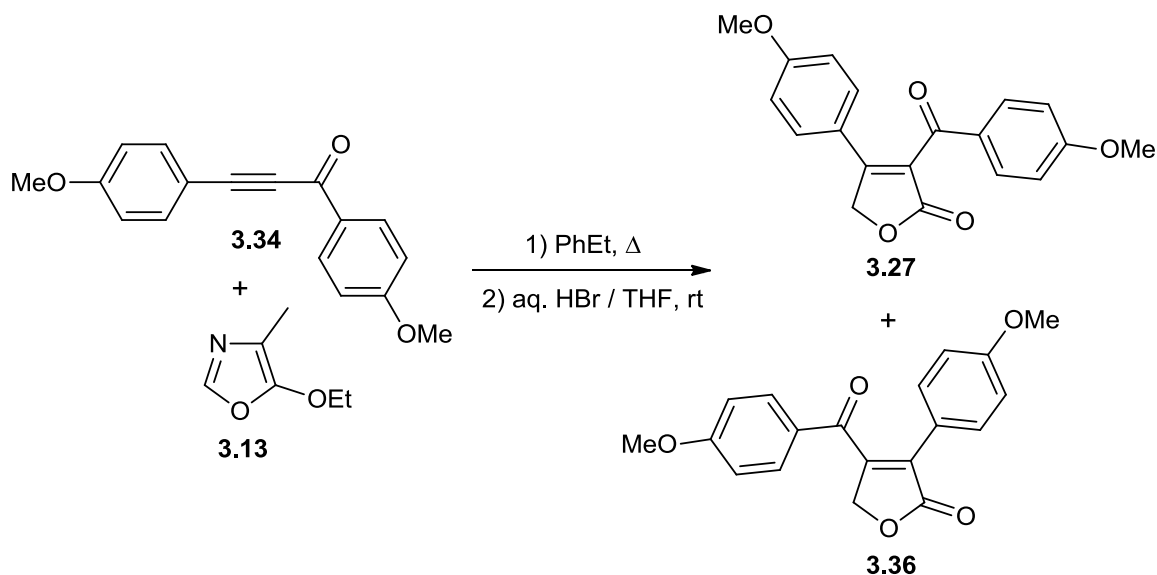
1,3-bis(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (3.34)



To a dry 50 mL conical flask were added CuI (7.2 mg, 0.04 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5.2 mg, 0.01 mmol) and freshly distilled triethylamine (4 mL). The solution was degassed under strong vacuum and agitation. Nitrogen was then bubbled in the solution. This degassing process was repeated three times. 4-Ethynylanisole **3.40** (249.0 mg, 1.89 mmol) was added to the stirred suspension. After 5 min, the 4-methoxybenzoylchloride **3.41** (418.0 mg, 2.45 mmol) was added dropwise as a solution in a minimum of THF (1.25 mL). The mixture was stirred at rt for 20 hours. The color of the mixture evolved from greyish to yellow-beige. The reaction was quenched with a saturated solution of NH_4Cl (20 mL) and extracted with EtOAc. The organic phase was dried with sodium sulfate and concentrated

in vacuo. Flash chromatography (3:1 hexanes/EtOAc) provided 1,3-bis(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (**3.34**) (481.6 mg, 96%) as a beige solid; mp 76-77 °C (lit.^{36d} mp 75-76 °C); IR (NaCl, film) 3007, 2934, 2840, 2192, 1601, 1508, 1255, 1160, 1031, 834 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.18 (d, J = 9.04 Hz, 2H) 7.63 (d, J = 8.96 Hz, 2H) 6.98 (d, J = 9.00 Hz, 2H) 6.92 (d, J = 8.96 Hz, 2H) 3.89 (s, 3H) 3.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 176.8, 164.4, 161.7, 135.0, 131.9, 130.5, 114.5, 113.9, 112.2, 93.5, 86.9, 55.7, 55.5; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_3$ 267.1021, found 267.1028.

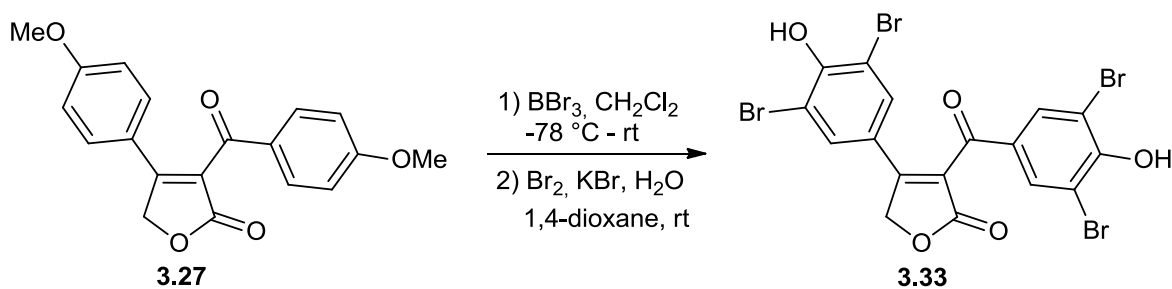
**3-(4-Methoxybenzoyl)-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-one (3.27) and
4-(4-Methoxybenzoyl)-3-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-one (3.36)**



To a solution of ynone **3.34** (170.4 mg, 0.64 mmol) in anhydrous ethylbenzene (5 mL) was added 5-ethoxy-4-methyloxazole (446.5 mg, 3.51 mmol). The vial was capped, subjected to strong vacuum under agitation, and then purged with nitrogen. This process was repeated three times. The vial was covered with aluminum paper, magnetically stirred, and heated in an oil bath maintained at 145-150 °C for 15 h. After cooling, the volatiles were evaporated under vacuum at 60 °C. The crude product was dissolved in THF (6.5 mL), and aq 48% HBr (34.5 μL , 0.31 mmol) was slowly added. After being stirred for 8 h at rt, the mixture was quenched with brine (10 mL) and extracted with EtOAc. The organic phase was dried (MgSO_4) and concentrated in vacuo. ^1H NMR analysis of the crude mixture indicated a 9:1

ratio of regioisomers **3.27**/**3.36**. The crude mixture was recrystallized from chloroform/light petroleum ether to afford **3.27** (145.0 mg, 70%) as a yellow solid; mp 166-168 °C (lit.³⁰ mp 166-167 °C); IR (NaCl, film) 3007, 2936, 2841, 1748, 1598, 1253, 1166, 1025, 834 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H) 7.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H) 6.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H) 6.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H) 5.29 (s, 2H) 3.84 (s, 3H) 3.79 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 190.4, 171.4, 164.9, 162.6, 160.0, 132.2, 129.8, 129.0, 123.6, 121.7, 114.8, 114.3, 70.5, 55.7, 55.6; HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₇O₅ 325.1076, found 325.1075. Anal. Calcd for C₁₉H₁₆O₅: C, 70.36; H, 4.97. Found: C, 70.62; H, 4.74. The filtrate was chromatographed (CH₂Cl₂) to provide the minor regioisomer **3.36** (4.2 mg, 2%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H) 7.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H) 6.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H) 6.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H) 5.10 (s, 2H) 3.82 (s, 3H) 3.75 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 190.7, 172.2, 164.9, 160.7, 152.4, 132.2, 130.7, 129.6, 127.3, 121.2, 114.4, 114.1, 70.4, 55.7, 55.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+Na]⁺ Calcd for C₁₉H₁₆O₅Na 347.0895, found 347.0901.

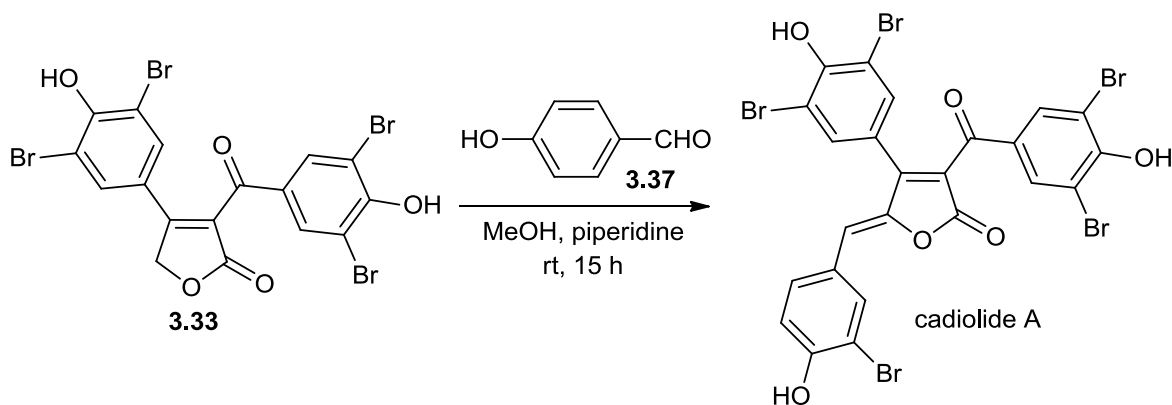
3-(3,5-Dibromo-4-hydroxybenzoyl)-4-(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-one (3.33)



To a solution of butenolide **3.27** (286.9 mg, 0.89 mmol) in freshly distilled and degassed CH₂Cl₂ (7 mL) was added BBr₃ in CH₂Cl₂ (1.0 M, 3.55 mL, 3.55 mmol) dropwise at -78 °C. After 15 minutes, the mixture was slowly warmed to rt, stirred for 24 h, and quenched with brine (10 mL) at 0 °C. The aqueous layer was extracted with EtOAc, and the organic phase was dried (NaSO₄) and concentrated in vacuo. The crude product was triturated with Et₂O to give a beige solid, which was dissolved in a mixture of water (1.5 mL) and 1,4-dioxane (7.5 mL) "solution A". Next, KBr (1.5 g) and Br₂ (0.32 mL, 1 g) were dissolved in nanopure water (10 mL) to form KBr₃ "solution B". At this point, 5.66 mL

(3.54 mmol) of solution B were added dropwise to solution A. The mixture was allowed to stir at rt for 2 h and then quenched with brine (15 mL), and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The organic phase was successively washed with a saturated solution of sodium thiosulfate (2 x 25 mL) and brine (25 mL), dried (MgSO₄), and concentrated in vacuo. The crude product was triturated with EtOAc, filtered and rinsed with cold Et₂O to furnish **3.33** (454.5 mg, 84%) as a yellow solid; mp 226-229 °C dec; IR (NaCl, film) 3348, 1743, 1656, 1578, 1476, 1327, 1234, 1150, 1067, 738 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ 8.15 (s, 2H) 7.75 (s, 2H) 5.52 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, (CD₃)₂CO) δ 188.6, 171.1, 161.5, 156.9, 154.5, 134.7, 133.1, 131.3, 125.3, 124.9, 111.9, 111.8, 71.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₉O₅Br₄ 614.7122, found 614.7128.

Cadiolide A



To a solution of **3.33** (50.7 mg, 0.08 mmol) in freshly distilled methanol (1.5 mL) was added piperidine (41.0 μL, 0.41 mmol), and the mixture was allowed to stir for 30 min at rt. A solution of **3.37** (15.2 mg, 0.12 mmol) in methanol (0.5 mL) was then added. After 15 h, the reaction was quenched with aqueous 1 M HCl (5 mL) and extracted with EtOAc. The organic phase was dried with sodium sulfate and concentrated in vacuo. Flash chromatography (100:0:0 to 39:60:1 hexanes /Et₂O / AcOH) provided cadiolide A (47.3 mg, 80%) as a red solid; mp 245-250 °C dec; IR (NaCl, film) 3397, 1740, 1598, 1165, 741 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ 8.05 (s, 2H) 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H) 7.69 (s, 2H) 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H) 6.48 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, (CD₃)₂CO) δ 186.0, 166.3, 160.6, 156.7, 156.4, 153.3, 146.2, 134.8, 134.4, 134.1, 131.4, 125.9, 124.3, 123.0, 118.8, 117.0, 111.6, 111.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₁₃O₆Br₄

716.7405, found 716.7396. Anal. Cald for C₂₄H₁₂O₆Br₄: C, 40.26; H, 1.69. Found: C, 40.29; H, 1.36. Suitable crystals for X-ray crystallography were obtained by partial evaporation of the eluent (hexanes/Et₂O/AcOH) over 9 days. For X-ray structure, see **Figure 3.5**.

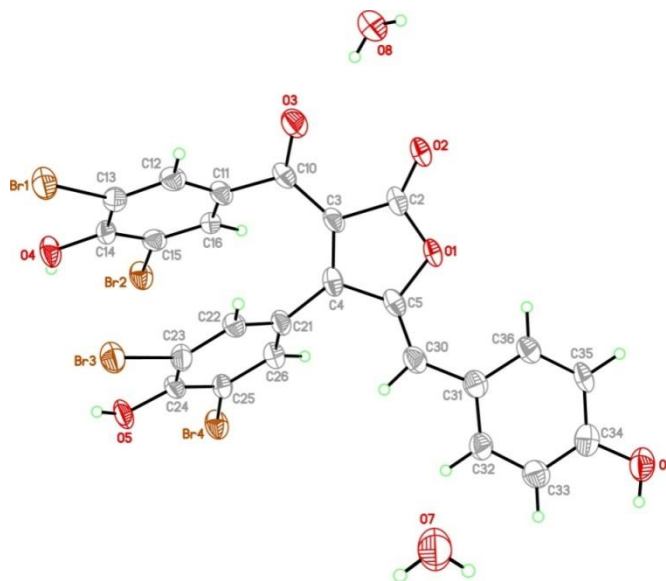
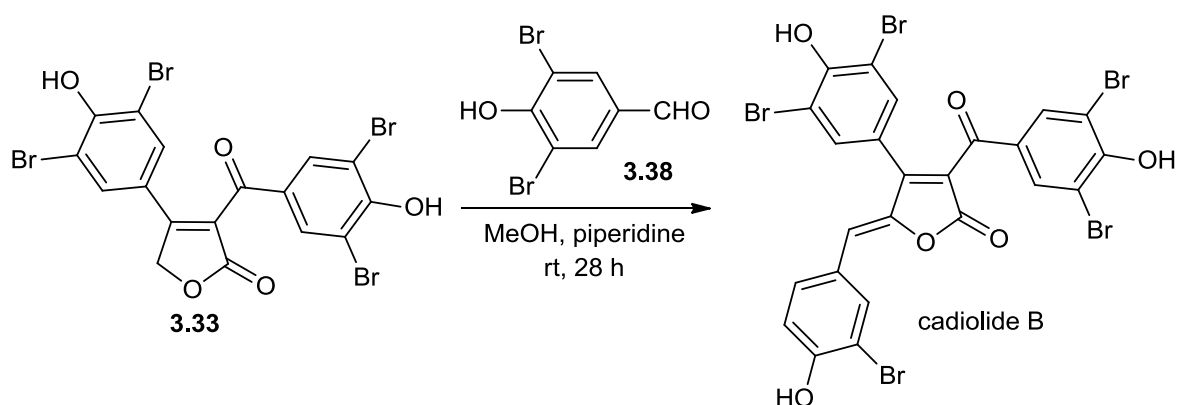


Figure 3.5: x-ray structure of synthetic cadiolide A.2H₂O

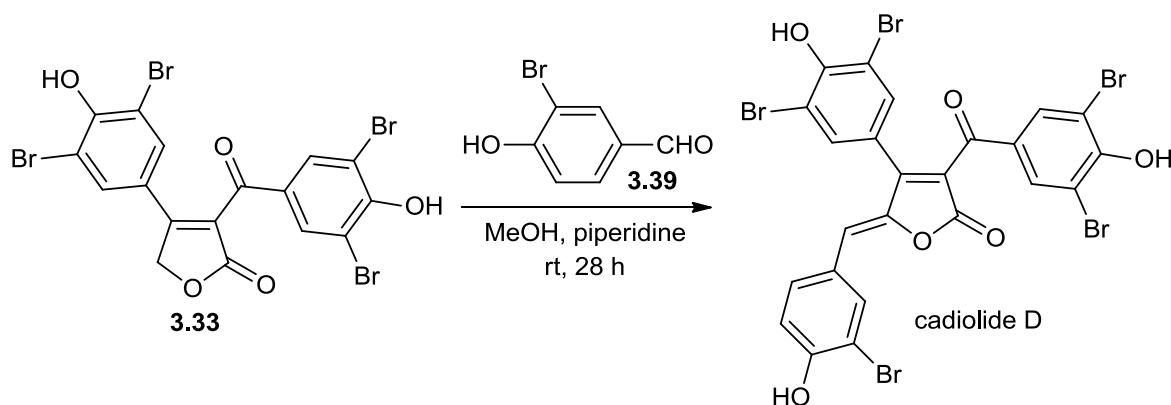
Cadiolide B



To a solution of **3.33** (37.3 mg, 0.06 mmol) in freshly distilled methanol (1 mL) were added three molecular sieves and piperidine (24.0 μ L, 0.24 mmol), and the mixture was allowed to stir for 30 min at rt. A solution of **3.38** (17.9 mg, 0.06 mmol) in methanol (0.5 mL) was then added. After 28 h, the reaction was quenched with aqueous 1 M HCl (10 mL) and extracted with EtOAc. The organic phase was dried (MgSO₄), concentrated in vacuo, and

the residue was purified by flash column chromatography (100% hexanes to 60:38:1:1 hexanes/Et₂O/MeOH/AcOH) to give cadiolide B (34.5 mg, 65%) as a yellow solid; mp 253-257 °C dec; IR (NaCl, film) 3477, 3067, 1758, 1475, 1296, 1250, 1153, 739 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ 8.16 (s, 2H) 8.06 (s, 2H) 7.70 (s, 2H) 6.52 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, (CD₃)₂CO) δ 185.9, 165.8, 156.4, 156.3, 153.5, 152.9, 147.9, 135.7, 134.8, 134.2, 131.3, 128.9, 124.4, 123.8, 114.8, 111.8, 111.7, 111.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₁₁O₆Br₆ 874.5595, found 874.5589.

Cadiolide D



Using a procedure similar to that described above, **3.33** (38.5 mg, 0.06 mmol) and **3.39** (13.3 mg, 0.07 mmol) were stirred in freshly distilled MeOH (0.5 mL), and three molecular sieves were added. The mixture was cooled to 0 °C, and piperidine (25.0 μL, 0.25 mmol) was added. After being stirred for 10 min at 0 °C, the mixture was slowly warmed to rt and stirring continued for 28 h. Usual workup and flash chromatography (100% hexanes to 60:38:1:1 hexanes/Et₂O/MeOH/AcOH) afforded cadiolide D (36.5 mg, 73%) as an orange solid: mp: 244-245 °C dec; IR-ATR (ZnSe, neat) 3190, 3078, 2923, 1738, 1538, 1371, 1292, 1148, 741 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂CO) δ 8.14 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H) 8.05 (s, 2H) 7.84 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H) 7.70 (s, 2H) 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H) 6.50 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, (CD₃)₂CO) δ 186.0, 166.1, 156.7, 156.5, 156.4, 153.4, 147.0, 137.0, 134.8, 134.2, 133.1, 131.4, 127.6, 124.1, 123.8, 117.7, 116.8, 111.7, 111.4, 111.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]⁺ Calcd for C₂₄H₁₂O₆Br₅ 794.6510, found 794.6507.

3.6 Références

- [1] Brown, S. P.; Goodwin, N. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192-1994.
- [2] a) Kristjánssdóttir, K.; Rudolph, J. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1043-1051. b) Flematti, G. R.; Ghisalberti, E. L.; Dixon, K. W.; Trengove, R. D. *Science* **2004**, *305*, 977. c) Flematti, G. R.; Scaffidi, A.; Dixon, K. W.; Smith, S. M.; Ghisalberti, E. L. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 1195-1198. d) Knight, D. W. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 287-315. e) Ugurchieva, T. M.; Veselovsky, V. V. *Russ. Chem. Rev.* **2009**, *78*, 337-373. f) De Simone, R.; Bruno, I.; Riccio, R.; Stadler, K.; Bauer, J.; Schaible, A. M.; Laufer, S.; Werz, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5012-5016.
- [3] a) Zafra-Polo, M. C.; Figadère, B.; Gallardo, T.; Tormo, J. R.; Cortes, D. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1087-1117. b) Alali, F. Q.; Liu, X.-X.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 504-540.
- [4] Agrawal, A. A.; Petschenka, G.; Bingham, R. A.; Weber, M. G.; Rasmann, S. *New Phytol.* **2012**, *194*, 28-45.
- [5] Rodríguez, A. D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4571-4618.
- [6] a) Flower, R. J. *Nature Rev. Drug Discov.* **2003**, *2*, 179-191. b) Giovanni, W. A.; Fernando, C. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6749-6753.
- [7] Yan, Q.; Wang, X. M. *Molecules* **2008**, *13*, 6, 1275-1281.
- [8] Li, C. S.; Black, W. C.; Brideau, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3181-3186.
- [9] Giannini, C.; Debitus, C.; Posadas, I.; Payá, M.; D'Auria, M. V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3257-3260.
- [10] Kimura, Y.; Kouge, A.; Nakamura, K.; Koshino, H.; Uzawa, J.; Fujioka, S.; Kawano, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1998**, *62*, 1624-1626.
- [11] Patra, P. K.; Shanmugasundaram, K.; Matoba, M.; Nishide, K.; Kajimoto, T. *Synthesis* **2005**, 447-457.
- [12] Ley, S.V.; Wadsworth, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1001-1004.
- [13] Park, K. H.; Kim, S. Y.; Chung, Y. K. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 395-398.
- [14] Grigg, R.; Jackson, J. L.; *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 552-556.
- [15] Yadav, J. S.; Valluri, M.; Rama Rao, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3609-3612.
- [16] Karade, N. N.; Gampawar, S. V.; Kondre, J. M.; Shinde, S. V. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4402-4404.
- [17] Goncalves, S.; Nicolas, M.; Wagner, A.; Baati, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2348-2350.
- [18] Murray, E. J.; Crowley, R. C.; Truman, A.; Clarke, S. R.; Cottam, J. A.; Jadhav, G. P.; Steele, V. R.; O'Shea, P.; Lindholm, C.; Cockayne, A.; Chhabra, S. R.; Chan, W. C.; Williams, P. J. *Med. Chem.* **2014**, *57*, 2813-2819.

- [19] Sun, H.; Huang, H.; Zhang, D.; Feng, E.; Qian, W.; Zhang, L.; Chen, K.; Liu, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1413-1419.
- [20] Jiménez, R.; Maldonado, L. A.; Salgado-Zamora, H. *Nat. Prod. Res.* **2010**, 24, 1274-1281.
- [21] a) Miao, S.; Andersen, R. J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6275-6280. b) Ortega, M. J.; Zubia, E.; Ocana, J. M.; Naranjo, S.; Salva, J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3963-3967. c) Pearce, A. N.; Chia, E. W.; Berridge, M. V.; Mass, E. W.; Page, M. J.; Webb, V. L.; Harper, J. L.; Copp, B. R. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 111-113.
- [22] Boukouvalas, J.; McCann, L. C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4636-4639.
- [23] Manzanaro, S.; Salvá, J.; Ángel de la Fuente, J. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1485-1487.
- [24] a) Oates, P. J. *Curr. Drug Targets* **2008**, 9, 14-36. b) Ramasamy, R.; Goldberg, I. J. *Circ. Res.* **2010**, 106, 1449-1458.
- [25] a) Alexiou, P.; Pegklidou, K.; Chatzopoulou, M.; Nicolaou, I.; Demopoulos, V. A. *Curr. Med. Chem.* **2009**, 16, 734-752. b) Ramana, K. V.; Srivastava, S. K. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2010**, 42, 17-20.
- [26] Smith, C. J.; Hettich, R. L.; Jompa, J.; Tahir, A.; Buchanan, M. V.; Ireland, C. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4147-4150.
- [27] Wang, W.; Kim, H.; Nam, S.-J.; Rho, B. J.; Kang, H. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 2049-2054.
- [28] Kobayashi, S. D.; DeLeo, F. R. *Nature Med.* **2011**, 17, 168-169.
- [29] Podoll, J. D.; Liu, Y.; Chang, L.; Walls, S.; Wang, W.; Wang, X. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2013**, 110, 15573-15578.
- [30] Boukouvalas, J.; Pouliot, M. *Synlett* **2005**, 2, 343-345.
- [31] Jefford, C. W.; Jaggi, D.; Boukouvalas, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1595-1596.
- [32] Jas, G. *Synthesis* **1991**, 965-966.
- [33] Peixoto, P. A.; Boulangé, A.; Leleu, S.; Franck, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3316-3327.
- [34] Boulangé, A.; Parraga, J.; Galán, A.; Cabedo, N.; Leleu, S.; Sanz, M. J.; Cortes, D.; Franck, X. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 3618-3628.
- [35] List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1730-1734.
- [36] L'ynone **3.34** a été préparée avec un rendement de 96 % via un couplage de type Sonogashira à partir de *p*-MeOPhCOCl et de *p*-MeOPhCCH: a) Liang, J.; Hu, W.; Tao, P.; Jia, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5810-5815. b) Roy, S.; Davydova, M. P.; Pal, R.; Gilmore, K.; Tolstikov, G. A.; Vasilevsky, S. F.; Alabugin, I. V. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7482-7490. c) Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9643-9647. d) Kim, W.; Park, K.; Park, A.; Choe, J.; Lee, S. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1654-1657.

- [37] World Health Organization 2014 - first comprehensive global report on antimicrobial resistance: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
- [38] a) Hede, K. *Nature* **2014**, 509, S2-S3. b) Jarvis, L. M. *Chem. Eng. News* **2014**, 92 (24), 9-14.
- [39] Kirst, H. A. *Expert Opin. Drug Discov.* **2013**, 8, 479-493.
- [40] a) Cui, L.; Tominaga, E.; Neoh, H.; Hiramatsu, K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, 50, 1079-1082. b) Gardete, S.; Tomasz, A. *J. Clin. Invest.* **2014**, 124, 2836-2840.
- [41] Won, T. H.; Jeon, J.-e.; Kim, S.-H.; Lee, S.-H.; Rho, B. J.; Oh, D.-C.; Oh, K.-B.; Shin, J. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 2055-2061.
- [42] Ahn, C.-H.; Won, T. H.; Kim, H.; Shin, J.; Oh, K.-B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 4099-4101.
- [43] Smitha, D.; Kumar, M. M. K.; Ramana, H.; Rao, D. V. *Nat. Prod. Res.* **2014**, 28, 12-17.
- [44] Park, K. H.; Kim, S. Y.; Chung, Y. K. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 395-398.
- [45] Synthesis of natural rubrolides: a) Kitora, M.; Negishi, E. *Synthesis* **1997**, 121-128. b) Boukouvalas, J.; Lachance, N.; Ouellet, M.; Trudeau, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7665-7668. c) Bellina, F.; Anselmi, C.; Viel, S.; Mannina, L.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9997-10007. d) Bellina, F.; Anselmi, C.; Rossi, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2023-2027. e) Kar, A.; Argade, N. P. *Synthesis* **2005**, 2284-2286. f) Chavan, S. P.; Pathak, A. B.; Pandey, A.; Kalkote, U. R. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 4253-4263. g) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Sferrazza, A. *Synlett* **2009**, 1277-1280. h) Tale, N. P.; Shelke, A. V.; Tiwari, G. B.; Thorat, P. B.; Karade, N. N. *Helv. Chim. Acta* **2012**, 95, 852-857. i) Karak, M.; Acosta, J. A. M.; Barbosa, L. C. A.; Boukouvalas, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3780-3787. j) Schacht, M.; Boehlich, G. J.; de Vries, J. Bertram, S.; Gabriel, G.; Zimmermann, P.; Heisig, P.; Schützenmeister, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1745-1748. k) Damodar, K.; Kim, J.-K.; Jun, J.-G. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 50-53. See also 22.
- [46] Select syntheses of rubrolide analogues: a) Barbosa, L. C. A.; Maltha, C. R. A.; Lage, M. R.; Barcelos, R.; Donà, A.; Varneiro, J. W. M.; Forlani, G. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, 60, 10555-10563. b) Pereira, U. A.; Barbosa, L. C. A.; Maltha, C. R. A.; Demuner, A. J.; Masood, M. A.; Pimenta, A. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 82, 127-138. c) Bellina, F.; Anselmi, C.; Martina, F.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2290-2302. d) Zhang, R.; Iskander, G.; da Silva, P.; Chan, D.; Vigneich, V.; Nguyen, V.; Bhadbhade, M. M.; Black, D. S.; Kumar, N. *Tetrahedron* **2011**, 67, 3010-3016. e) Karak, M.; Barbosa, L. C. A.; Maltha, C. R. A.; Silva, T. M.; Boukouvalas, J. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 2830-2834.
- [47] Alternatively, oxazole **3.13** can be inexpensively prepared on a large scale from *D,L*-alanine: Dean, A.; Ferlin, M. G.; Brun, P.; Castagliuolo, I.; Badocco, D.; Pastore, P.; Venzo, A.; Bombi, G. G.; Di Marco, V. B. *Dalton Trans.* **2008**, 1689-1697.
- [48] a) Boukouvalas, J.; Loach, R. P. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4912-4914. b) Boukouvalas, J.; Thibault, C.; Loach, R. P. *Synlett* **2014**, 25, 2139-2142.

- [49] a) Levin, J. I.; Laakso, L. M. Chapter 3: Oxazole Diels-Alder Reactions. In *Oxazoles: Synthesis, Reactions, and Spectroscopy, Part A, Volume 60*; Palmer, D. C., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2003; pp 417-472. b) For the use of such a process on a multi-kg scale, see: Hutton, J.; Potts, B.; Southern, P. F. *Synth. Commun.* **1979**, 9, 789-797.
- [50] Kumar, L.; Sharma, V.; Mahajan, T.; Agarwal, D. D. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, 14, 174-179.
- [51] Boukouvalas, J.; Beltrán, P. P.; Lachance, N.; Côté, S.; Maltais, F.; Pouliot, M. *Synlett* **2007**, 219-222.
- [52] Cf. $pK_a \approx 12$ (water) for β -(*p*-methylsulfonylphenyl)- α -phenyl butenolide versus $pK_a \approx 18.8$ (DMSO) for unsubstituted butenolide: a) Reddy, L. R.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 927-929. b) Bordwell, F. G.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4218-4223.
- [53] In general, condensation rates closely correlate with the pK_a 's of Knoevenagel donors, see, for example: a) Li, W.; Fedosov, S. N.; Tan, T.; Xu, X.; Guo, Z. *ACS Catal.* **2014**, 4, 3294-3300. b) Burgoyne, A R.; Meijboom, R. *Catal. Lett.* **2013**, 143, 563-571. c) Kulchat, S.; Meguellati, K.; Lehn, J.-M. *Helv. Chim. Acta* **2014**, 97, 1219-1236.
- [54] The solid state structure of synthetic cadiolide A (co-crystallized with two molecules of water) further reveals that the brominated aromatic rings undergo intra- and intermolecular π -stacking.

Chapitre 4. Réarrangement des **3-acyl-2-alkoxyfuranes**

4.1 Introduction

Le présent chapitre portera sur le réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes. Les travaux reliés à ce sujet de recherche seront publiés très prochainement dans la littérature scientifique. Le processus de rédaction de cet article est presque terminé. Les deux auteurs impliqués sont Charles Thibault et John Boukouvalas.

4.1.1 Mise en contexte de la découverte

Les furanes polysubstitués font partie intégrante de plusieurs composés naturels bioactifs ainsi que plusieurs produits synthétiques au profil pharmacologique important (exemple: ranitidine ou Zantac[®]).¹ De plus, tel que discuté au chapitre 1, ils sont considérés comme des intermédiaires primordiaux en synthèse organique.² Par conséquent, des efforts considérables sont consacrés pour le développement de nouvelles méthodologies permettant leur préparation.

Notre intérêt marqué pour l'utilisation des furanes comme source de fonctionnalités masquées a indirectement conduit à la découverte d'un nouveau réarrangement hors du commun. Dans un premier temps, le succès obtenu avec la synthèse des cadiolides (voir chap. 3) nous a motivé à exploiter davantage la chimie de Diels-Alder dans le cadre de la synthèse de buténolides bioactifs d'origine naturelle. En effet, ce tandem réactionnel permet un accès rapide et régiosélectif à des 2-alkoxyfuranes 3,4-disubstitués pouvant ensuite être hydrolysés en α -acylbuténolides. Nous nous sommes donc intéressés à la synthèse du produit naturel **4.6** (**Schéma 4.1**). Cet analogue de la (+)-4,5-didéhydroacatérine comprend une chaîne pentyle alors que cette dernière possède une chaîne heptyle. Ces deux composés stimulent le processus de croissance d'*Aphanomyces cochlioides* via l'induction de la mitose.³ Au départ, la stratégie de synthèse était basée sur l'utilisation du tandem Diels-Alder rétro Diels-Alder entre l'ynone **4.1a** et l'oxazole **3.13** suivi par une étape d'hydrolyse en milieu acide aqueux pour obtenir le buténolide **4.4** (**Schéma 4.1**). Par la suite, une réduction asymétrique de Noyori et une condensation aldolique en position *gamma* devrait permettre l'obtention de la cible finale **4.6**.

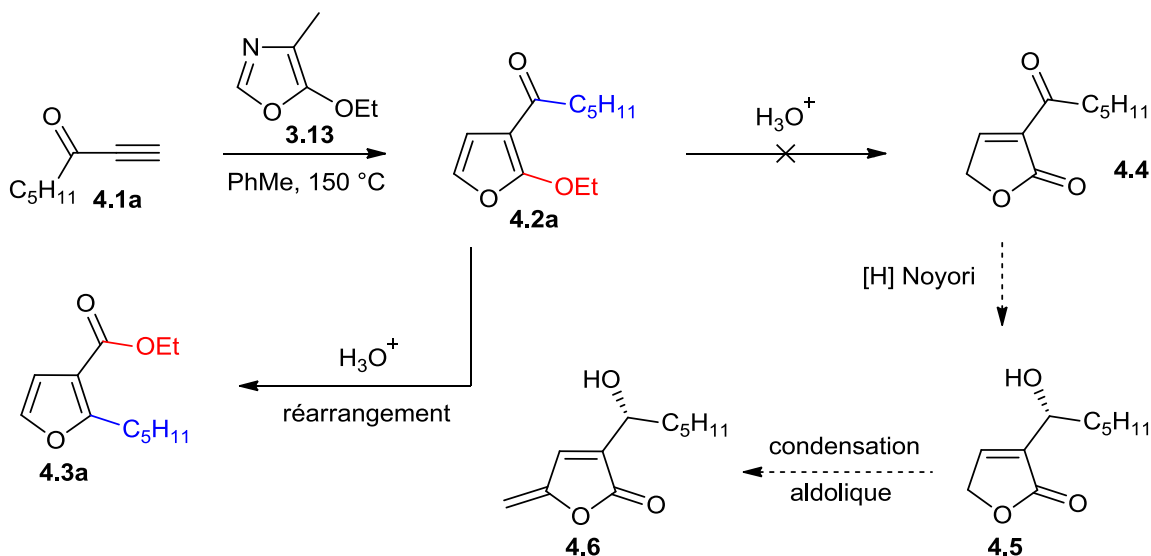


Schéma 4.1: stratégie initiale pour la synthèse du produit naturel **4.6**

Cependant, l'hydrolyse de l'éthoxyfuran **4.2a** s'avéra impossible. Lors de cette étape, on observa le réarrangement de l'éthoxyfuran **4.2a** en ester **4.3a**. Cette transformation est fort intéressante puisqu'elle donne accès à une nouvelle liaison C-C en position C-2. Cette liaison est réputée pour être particulièrement difficile à construire. Il existe peu de méthodes utilisées en synthèse totale pour former cette liaison de manière efficace sur un furane déjà existant. Ces stratégies font habituellement appel à l'utilisation de dérivés α -organolithiens⁴ ou un processus de réarrangement oxydatif.⁵ De plus, ces conditions sont généralement incompatibles avec les substrats densément fonctionnalisés impliqués en synthèse totale. Le réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes suscitait donc l'intérêt d'être étudié davantage. Les deux sections suivantes visent à présenter quelques réarrangements d'hétérocycles bien connus et quelques méthodologies de synthèse permettant de préparer des furan-3-carboxylates substitués en position C-2.

4.1.2 Réarrangements d'hétérocycles

Dans un premier temps, il est tout à fait envisageable de penser que le réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes possède des points en commun avec le réarrangement de Cornforth (**Schéma 4.2**).⁶ Ce dernier implique un processus d'interconversion thermique des oxazoles comportant un groupement acyle en position C-4 ainsi qu'un hétéroatome lié à la position C-5. Au niveau mécanistique, ce réarrangement procède via l'ylure **B** obtenu suite à

l'ouverture de l'oxazole **A**. Cet intermédiaire acyclique peut ensuite être cyclisé à nouveau pour former le produit réarrangé **C**. De manière similaire, il est possible que notre réarrangement implique un intermédiaire acyclique (**E** ou **F**) qui pourrait être recyclisé pour conduire au produit de réarrangement **G**. Un intermédiaire 1,4-dicarbonylé (**E**) impliquerait par conséquent une réaction de Paal-Knorr (voir section 4.1.3) pour conduire au furane **G**. La nature de cet intermédiaire acyclique ainsi que le mécanisme réactionnel associé à ce réarrangement sont des questions qui seront abordées plus en détails dans la section résultats et discussion.

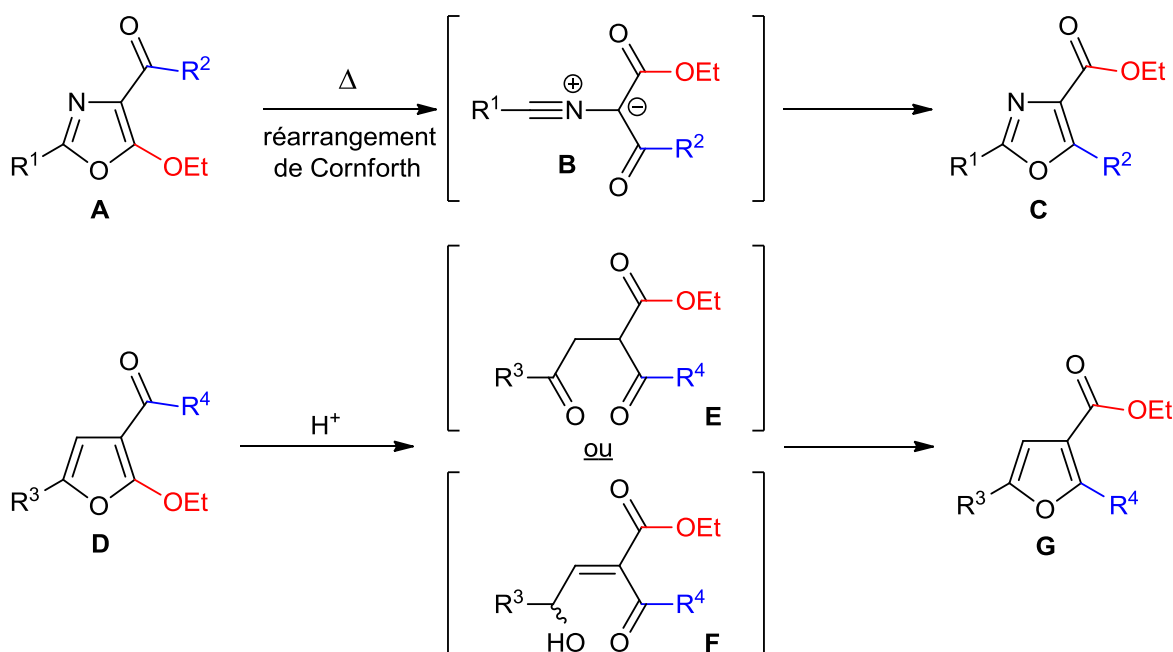


Schéma 4.2: comparaison entre le réarrangement de Cornforth et le réarrangement des 3-acyl-2-éthoxyfuranes

Le réarrangement de Piancatelli est un exemple intéressant de réarrangement des furanes. En effet, lorsque les 2-furfurylcarbinols sont chauffés en milieu acide aqueux, ceux-ci sont transformés en 4-hydroxycyclopent-2-énones *trans* avec une excellente stéréosélectivité (**Schéma 4.3**).⁷ Ces composés sont des intermédiaires importants pour la synthèse de produits naturels tels que les prostaglandins et leurs dérivés.⁷

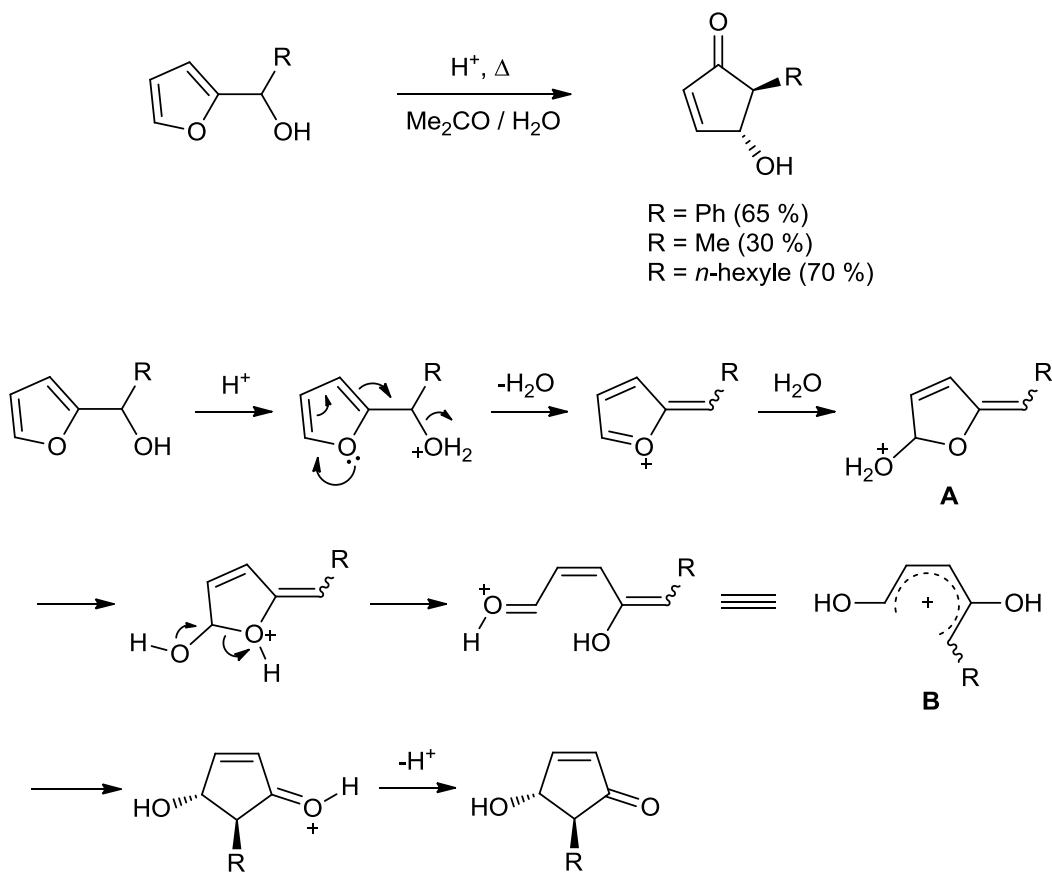


Schéma 4.3: réarrangement de Piancatelli impliquant les 2-furfurylcarbinols

Le mécanisme de cette transformation débute par la protonation et l'élimination de l'alcool furfurylique pour générer un oxonium. Celui-ci est ensuite piégé par une molécule d'eau pour former l'intermédiaire **A** (**Schéma 4.3**). Après le transfert d'un proton, l'hémiacétal est brisé pour conduire au cation pentadiényle **B**. Finalement, celui-ci subit une cyclization 4π -conrotatoire similaire à la cyclisation de Nazarov (**Schéma 4.4**).⁸ C'est cette étape qui permet d'expliquer la stéréochimie du composé final. Au fil du temps, plusieurs variantes de la réaction de Piancatelli ont été développées: inter/intramoléculaire aza-Piancatelli, intramoléculaire oxa-Piancatelli, tandem aza-Piancatelli/addition hétéro-Michael, etc.⁷

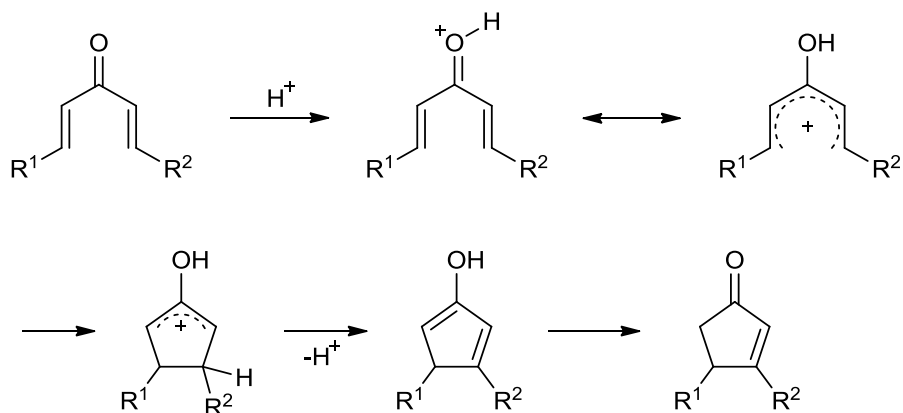


Schéma 4.4: cyclisation de Nazarov (4π -conrotatoire)

Le réarrangement oxydatif des 3-furyle alcools constitue un autre exemple particulièrement intrigant (**Schéma 4.5**).⁵ Dans un premier temps, ces alcools sont préparés par l'addition de réactifs organolithiens, de grignards ou d'organozinciques sur le 3-furfural. En présence de NBS suivi par un traitement acide, ces alcools sont réarrangés en 3-furfurals substitués en position C-2. Le mécanisme de cette transformation débute avec la bromation du noyau furane en position C-5 suivi par l'attaque d'une molécule d'eau sur l'oxonium **B**. L'hémiacétal **D** formé par l'addition de l'eau est ensuite rompu avec expulsion simultanée du bromure pour conduire au dialdéhyde acyclique **E**. Suite à un processus d'isomérisation catalysé par l'acide, **F** est recyclisé pour conduire à l'hémiacétal cyclique **H**. Finalement, l'élimination d'une molécule d'eau permet d'obtenir le 3-furfural 2-substitué **I**. L'utilisation d'un substrat de départ marqué par un atome de deutérium en position C-2 a permis de consolider ce mécanisme puisque l'atome de deutérium a été incorporé dans la fonction aldéhyde du produit réarrangé. Cette réaction fonctionne aussi bien avec des groupements aliphatiques (alkyles, alcènes, alcynes) qu'avec des groupements aromatiques. Douze exemples de substrats ont été réarrangés avec des rendements de 66 à 80 %. Cette méthode nécessite toutefois l'utilisation de réactifs organolithiens, de grignards ou d'organozinciques très réactifs qui sont généralement incompatibles avec des substrats hautement fonctionnalisés. C'est pourquoi, au meilleur de nos connaissances, cette méthode n'a jamais été utilisée en synthèse totale.

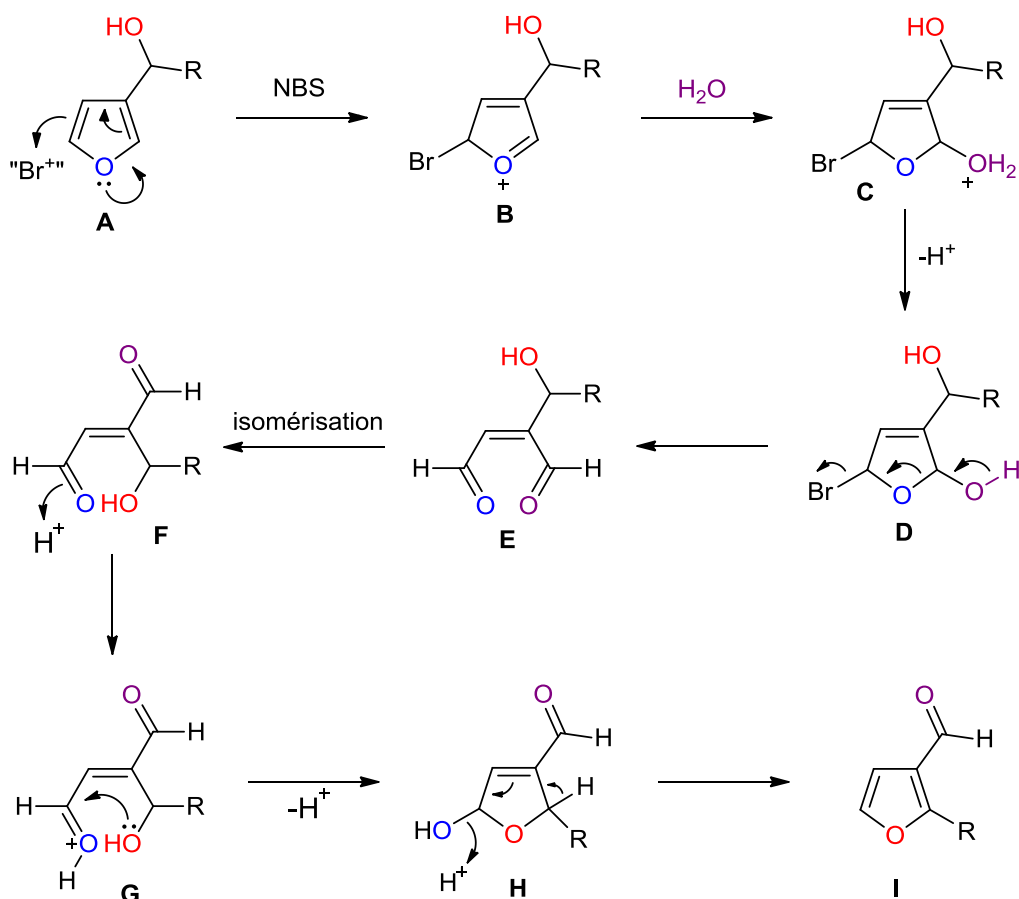


Schéma 4.5: réarrangement oxydatif des 3-furyle alcools en 3-furfurals 2-substitués

4.1.3 Méthodologies de synthèse des furan-3-carboxylates d'alkyle

Il existe une panoplie de méthodes pour préparer des furan-3-carboxylates d'alkyle. Cependant, peu d'entre elles peuvent être utilisées en synthèse totale de composés naturels complexes. La section suivante ne vise pas à dresser une liste exhaustive des stratégies de synthèse publiées dans la littérature mais plutôt de présenter une sélection de méthodes qui ont été jugées intéressantes.

La réaction de Paal-Knorr est une des réactions les plus utilisées pour la construction des furanes polysubstitués. Celle-ci implique la cyclisation de composés 1,4-dicarbonylés en présence de quantité catalytique d'acide (**Schéma 4.6**).⁹ Cette méthode a été rapportée par les chimistes allemands Carl Paal et Ludwig Knorr en 1884.¹⁰ Par la suite, elle a été adaptée à la synthèse de pyrroles et de thiophènes. Pendant longtemps, le mécanisme postulé

impliquait la formation d'un énoïl suivi par la cyclisation de cet énoïl sur le carbonyle adjacent pour terminer avec une étape de déshydratation (**Schéma 4.6**, chemin **A**). En 1995, les études cinétiques d'Amarnath ont permis d'élucider le mécanisme de la réaction de Paal-Knorr.¹¹ Le groupe de recherche d'Amarnath a étudié la cinétique de cette réaction sur des substrats 1,4-dicarbonylés de types mésos et *d,l*-racémiques. Selon le postulat initial (chemin **A**), la vitesse de la réaction devrait être la même pour un composé méso ou *d,l*-racémique. Cependant, les composés mésos et racémiques ont démontré des vitesses de réaction différentes.

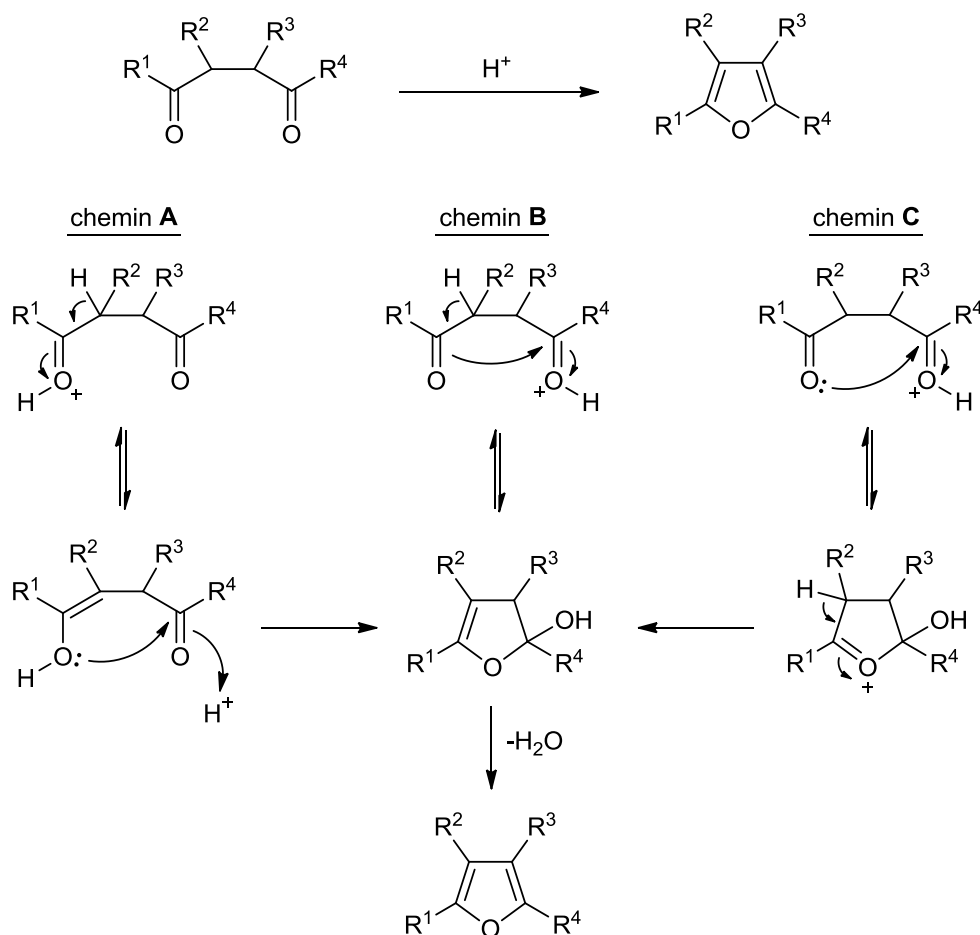


Schéma 4.6: possibilités mécanistiques pour la réaction de Paal-Knorr

Hors, l'énoïl impliqué dans le chemin réactionnel **A** est le même pour les composés mésos et racémiques. Ceci permet donc d'éliminer le chemin **A**. La différence de vitesses observées pour ces deux types de composés peut être expliquée en regardant attentivement les projections de Newman (**Schéma 4.7**). En effet, on peut voir que les composés mésos

chemin **A**

chemin **B**

Une variante intéressante de la réaction de Paal-Knorr a été développée par le groupe de Taddei. Celle-ci permet de synthétiser des furan-3-carboxylates de méthyle 2,5-disubstitués à partir de β -cétoesters (**Schéma 4.8**).¹² Dans un premier temps, les β -cétoesters sont transformés en 1,4-dicétones via une séquence réactionnelle comprenant une extension de chaîne (homologation) / réaction de Reformatsky et une oxydation au PCC. Cette méthode a été développée par le groupe de Zercher en 2001.¹³ Les 1,4-dicétones sont ensuite

chauffées avec des micro-ondes en présence de HCl aqueux dans l'éthanol pour mener à l'obtention des furan-3-carboxylates de méthyle désirés. Les produits de cette réaction de Paal-Knorr sont obtenus avec des rendements essentiellement quantitatifs. Cette méthodologie a également été appliquée pour la préparation de pyrroles.

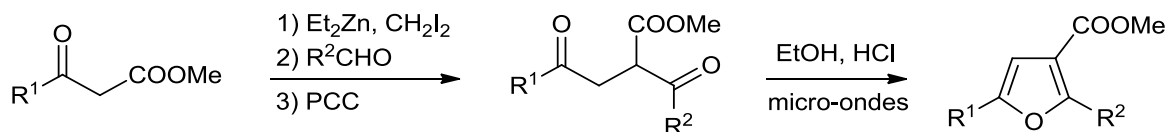


Schéma 4.8: réaction de Paal-Knorr via l'utilisation de micro-ondes

Une autre variante de la réaction de Paal-Knorr a été développée par Li.¹⁴ Cette méthode est basée sur le réarrangement des *tert*-butylperoxydes **A** en milieu acide ou en milieu basique pour la préparation des substrats nécessaires à la réaction de Paal-Knorr (**Schéma 4.9**). En présence d'acide triflique, un réarrangement de Hock¹⁵ permet de transformer les *tert*-butylperoxydes **A** en composés 1,4-dicarbonylés **B** qui sont ensuite soumis à une réaction de Paal-Knorr en un même pot pour conduire aux produits **C**. En milieu basique, les *tert*-butylperoxydes subissent plutôt un réarrangement de type Knorblum-DelaMare¹⁶ et le groupement aromatique est conservé sur le substrat (**D**). La réaction de Paal-Knorr s'effectue dans un deuxième temps avec de l'acide triflique après la purification des 1,4-dicétones **D**. Les rendements obtenus pour ces réactions de Paal-Knorr sont de 50 à 80 %.

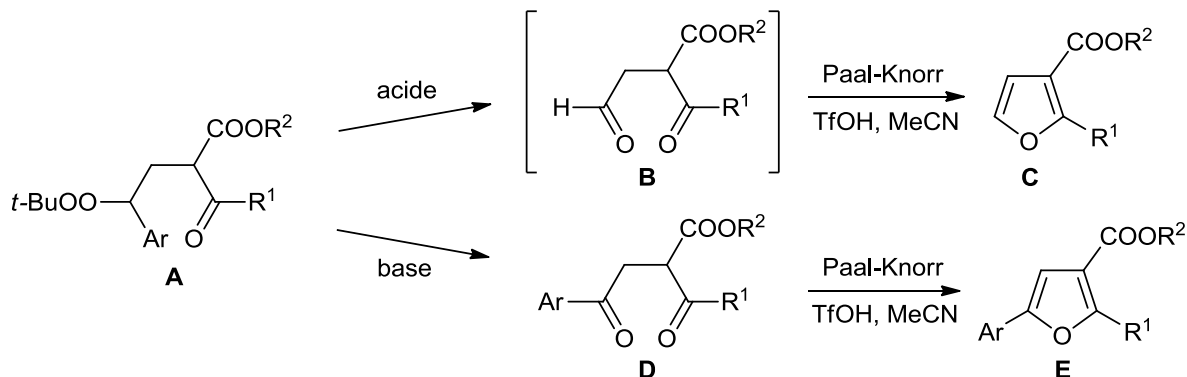


Schéma 4.9: synthèse de furan-3-carboxylates d'alkyle par réarrangement des *tert*-butylperoxydes **A** et réaction de Paal-Knorr (Li)

La préparation des furan-3-carboxylates d'alkyle peut également être effectuée par plusieurs autres stratégies. Par exemple, on peut effectuer un tandem Diels-Alder rétro Diels-Alder entre les 4-silyloxy-oxazoles **C** et le propiolate d'éthyle dans le toluène à reflux (**Schéma 4.10**).¹⁷ La régiosélectivité de cette réaction varie de 6:1 à 20:1 en faveur des régioisomères **D**. Ceux-ci sont obtenus avec des rendements de 57 à 81 %. Les 4-silyloxy-oxazoles **C** sont préparés à partir des acyles isocyanates **A** en présence de triméthylsilyldiazométhane dans l'acétonitrile à 0 °C. Au cours de cette réaction, les intermédiaires **B** subissent un réarrangement de Brook¹⁸ pour conduire aux oxazoles **C**. Après substitution du solvant, ils sont directement utilisés dans la réaction de Diels-Alder rétro Diels-Alder pour former les composés **D** et **E**.

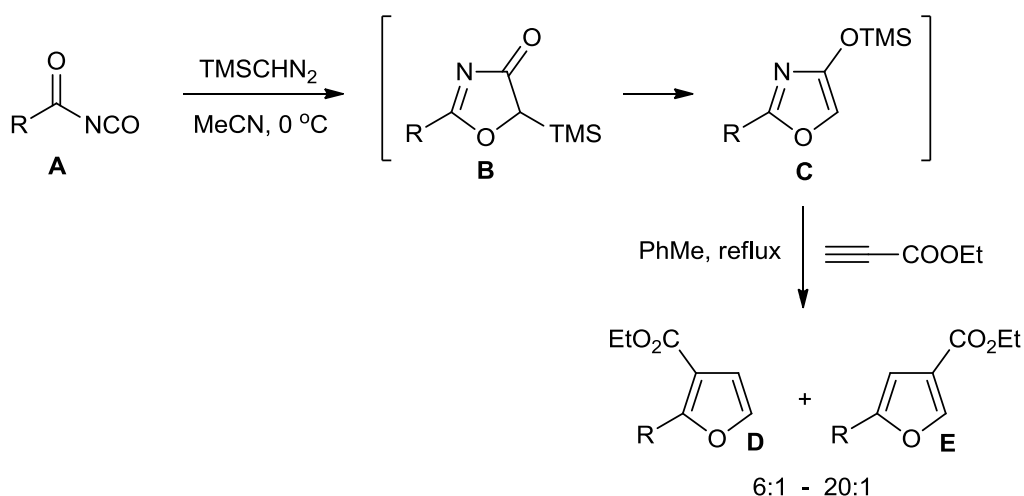


Schéma 4.10: synthèse des furan-3-carboxylates d'alkyle par tandem Diels-Alder rétro Diels-Alder entre des 4-silyloxy-oxazoles et le propiolate d'éthyle

Une autre méthode utilisant le propiolate d'éthyle comme précurseur a été développée par Krische (**Schéma 4.11**).¹⁹ Plusieurs γ -acyloxybutynoates ont été préparés par condensation du propiolate d'éthyle avec divers aldéhydes suivi par l'acylation des alcools propargyliques obtenus. Ces γ -acyloxybutynoates sont ensuite transformés en furan-3-carboxylates d'éthyle en présence de triphénylphosphine dans l'acétate d'éthyle à 110 °C (**Schéma 4.11**). Pour ce qui est du mécanisme réactionnel, l'addition d'un premier équivalent de triphénylphosphine conduit à la bétaine **A**. Celle-ci se réarrange en oxaphosphétane (**B**) de type Wittig.

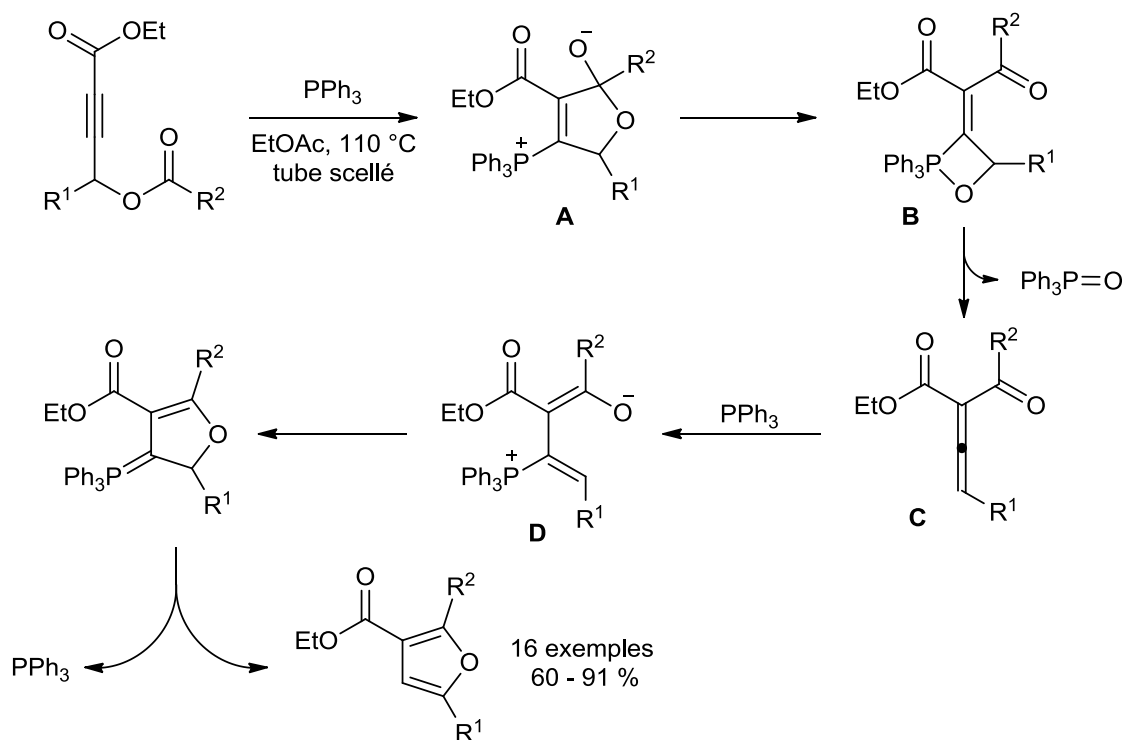


Schéma 4.11: synthèse de furan-3-carboxylates d'éthyle à partir de γ -acyloxybutynoates

Après l'élimination d'une molécule d'oxyde de triphénylphosphine, on obtient l'ester allénique **C**. Ensuite, l'ajout d'un deuxième équivalent de triphénylphosphine permet de former la bétaine **D**. Après cyclisation et élimination de la triphénylphosphine, on obtient le furane désiré. Cette deuxième portion du mécanisme est un processus catalytique puisque la triphénylphosphine est régénérée. L'utilisation d'un substrat contenant un groupement γ -acyloxy enrichi en ^{18}O ($\text{C}=\text{}^{18}\text{O}$) a permis de consolider ce mécanisme de condensation réductrice. En effet, le taux d'enrichissement en ^{18}O du substrat a été conservé lors de la réaction. De plus, le sous-produit ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$) de cette transformation n'a démontré aucun enrichissement isotopique. La réaction est compatible avec une gamme de substrats variés (aryles, pyridines, furanes, thiophènes, énonés, cétones, alcènes et alkyles). Les rendements varient de 60 à 91 %. Cependant, cette méthodologie n'a toujours pas été appliquée en synthèse de composés naturels.

Il existe également plusieurs méthodologies de synthèse des furan-3-carboxylates d'alkyle basées sur l'utilisation des métaux de transition (Rh, Au, Ag, Cu, Pd, etc). Quelques groupes de recherche ont exploité l'importante réactivité des cyclopropényles cétones. En

effet, en présence de certains métaux de transition, ces composés sont transformés en furanes polysubstitués via une ouverture de cycle régiosélective suivi par une cycloisomérisation. Par exemple, le groupe de Ma a développé une méthodologie permettant d'obtenir le régioisomère **A** en utilisant une quantité catalytique d'iodure de cuivre alors que l'utilisation d'une source de palladium(II) conduit à la formation du régioisomère **B** (*Schéma 4.12*).²⁰ Cette méthode permet d'obtenir les furanes désirés avec des rendements de 50 à 60 %, et ce, avec une excellente régiosélectivité de 95:5 à 99:1. La gamme de substrats utilisée est cependant restreinte à quelques composés aliphatiques et un exemple aromatique. Une variation de cette réaction fut découverte par le groupe de Davies.²¹ En tentant de préparer la cyclopropényle cétone **4.8** à partir du méthyle diazoacétoacétate (**4.7**) et du phénylacétylène avec une quantité catalytique de rhodium(II), la formation du furane **4.9** a été observée avec un rendement quantitatif (*Schéma 4.12*). Toutefois, cette réaction n'a pas été investiguée davantage sur d'autres substrats.

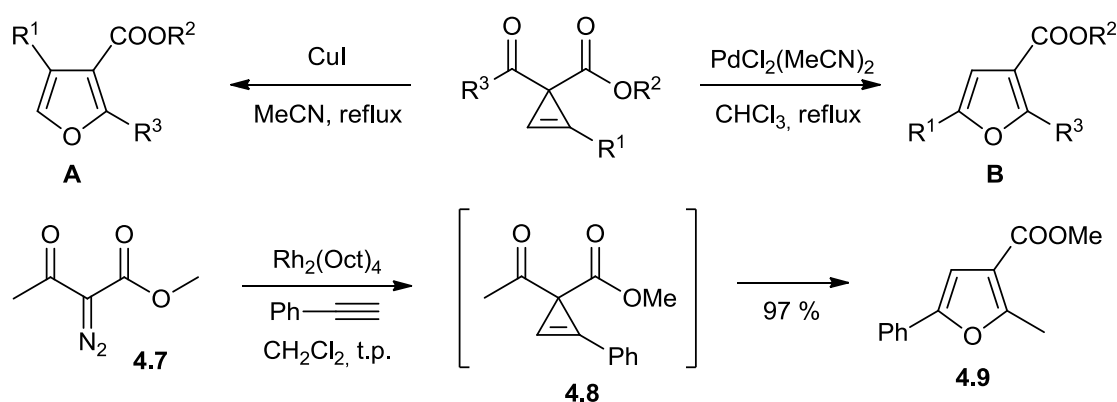


Schéma 4.12: synthèse de furan-3-carboxylates d'alkyle à partir de cyclopropényles cétones

La cycloisomérisation des β -alcynyl- β -cétoesters par un processus de cyclisation 5-exo-dig catalysée par l'or(III)²² ou l'indium(III)²³ constitue une autre approche digne de mention (*Schéma 4.13*). Les substrats nécessaires à cette réaction sont préparés par l' α -alkylation de divers β -cétoesters avec des bromures propargyliques. Les β -cétoesters peuvent également être alkylés avec le 3-bromopropyne. Un couplage de Sonogashira permet par la suite d'installer le substituant R^3 désiré. L'utilisation de l'indium(III) permet également de préparer des pyrroles via la cycloisomérisation de dérivés énamines. Toutefois, avec cette

stratégie de synthèse il est impossible de préparer des furan-3-carboxylates d'alkyle ne comportant aucun substituant en position C-5.

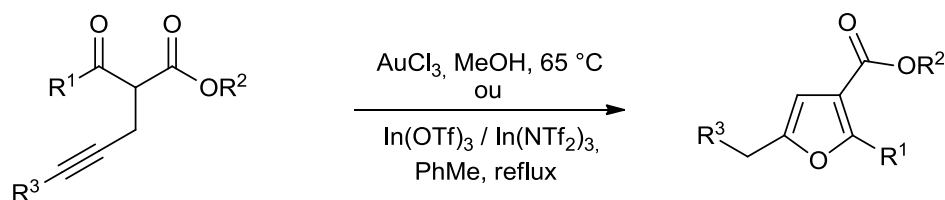


Schéma 4.13: synthèse de furan-3-carboxylates d'alkyle par cycloisomérisation de β -alcynyl- β -cétoesters

Une dernière méthode intéressante à mentionner est basée sur l'utilisation d'un couplage oxydatif C-H/C-H entre des alcynes et des composés 1,3-dicarbonylés en présence d'une source d'argent(I). Le couplage de liaisons C-H pour former de nouvelles liaisons C-C est un sujet de recherche très convoité de nos jours. Ici, le couplage oxydatif s'effectue entre la liaison C_{sp} -H d'un alcyne et la liaison C_{sp^3} -H en position 2 d'un composé 1,3-dicarbonylé (**Schéma 4.14**).²⁴ Au départ, l'objectif visé par le groupe de Lei était de développer une méthode permettant d'obtenir le produit de couplage **A**. En utilisant du cuivre(I), le groupe de Lei observa uniquement la formation du produit d'homocouplage de l'alcyne de départ. Cependant, en changeant le cuivre(I) pour de l'argent(I), ils constatèrent la formation du furane **B**. Le produit de couplage **A** est donc probablement un intermédiaire au cours de cette réaction. En présence de carbonate d'argent, celui-ci subirait une cycloisomérisation conduisant au furane **B**. Cette réaction fonctionne avec une gamme de substrats variés. Cependant, aucun exemple d'alcyne aliphatique n'a été utilisé. Il est important de noter que les 1,3-dicétones conduisent à des rendements plus faibles que les β -cétoesters. Ces derniers permettent d'obtenir des furan-3-carboxylates d'alkyle.

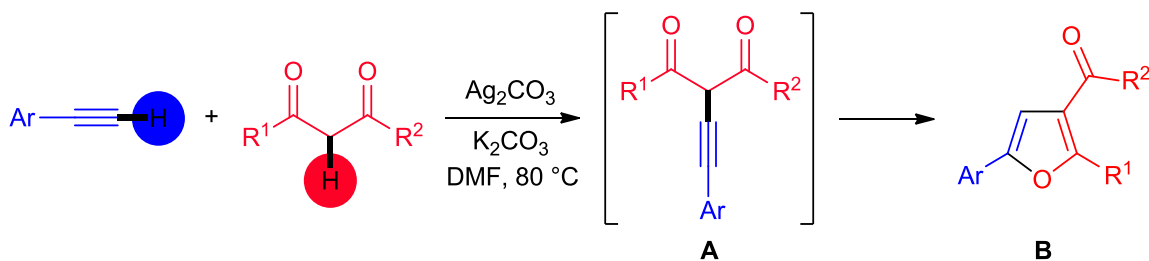


Schéma 4.14: synthèse de furanes polysubstitués par couplage oxydatif C-H/C-H entre des alcynes et des composés 1,3-dicarbonylés

Dans la section suivante, des furan-3-carboxylates d'alkyle et leurs dérivés d'origine naturelle seront présentés afin d'illustrer l'importance de cette famille de composés.

4.1.4 Furan-3-carboxylates d'alkyle et dérivés d'origine naturelle

Un bon nombre de composés naturels comportent le motif furan-3-carboxylate d'alkyle ou sont dérivés de ce dernier. Par exemple, l'époxypukalide (**Figure 4.1**) est un furanocembranolide isolé de *Leptogorgia setacea*²⁵ qui induit la prolifération des cellules *bêta*.²⁶ La viabilité et la fonction de ces cellules sont affectées par le diabète de type 1 et 2. La régénération de ces cellules est une stratégie thérapeutique offrant un énorme potentiel. De plus, l'époxypukalide protège les cellules *bêta* contre l'apoptose basale et l'apoptose induite par la cytokine.²⁶ Ces activités biologiques font de lui un candidat par excellence pour le développement de nouveaux traitements contre le diabète.

La providencine (**Figure 4.1**) est un diterpène hautement oxygéné comportant un squelette hexacyclique unique. Elle fut isolée par Rodríguez en 2003 à partir de *Pseudopterogorgia kallos*, une gorgone des Caraïbes.²⁷ Sa structure a été déterminée par analyse spectroscopique et par diffraction des rayons X. La providencine a démontré une activité anticancer vis-à-vis diverses souches de cellules cancéreuses (sein, poumon, système nerveux central).²⁷ La complexité et la nouveauté de son squelette structural en fait une molécule d'intérêt pour le chimiste de synthèse.

Le furane **4.10** et le pumiloxyde aldéhyde (**4.11**) isolés de *Tarreanthus africanus*, un arbre de la famille des méliacées,^{28,29} font partie d'une gamme restreinte de composés naturels appelés furanolabdanes. Les méliacées sont réputées pour leur impressionnante production en composés terpénoïdes. Au Cameroun, les écorces de *T. africanus* sont utilisées pour traiter les vers intestinaux.³⁰ Un extrait d'écorce de *T. africanus* a également démontré une activité antimicrobienne vis-à-vis une souche de *S. aureus* résistante à la méticilline.²⁹ Le furanolabdane **4.10** provoque un retardement significatif du processus de prolifération de diverses cellules cancéreuses.³¹ De plus, il possède une modeste activité antisalmonelle et antibactérienne.³²

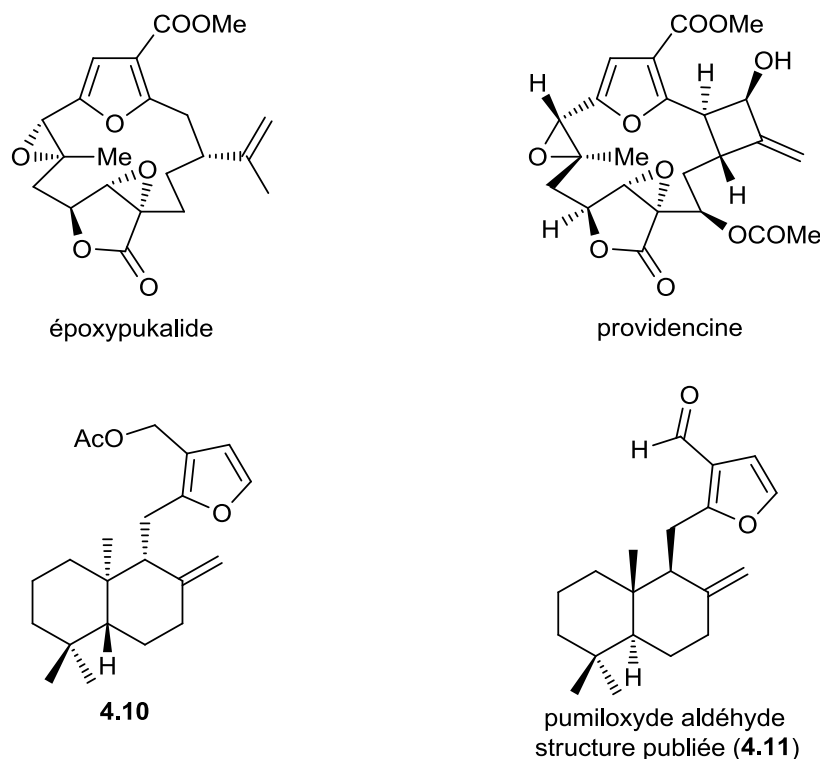


Figure 4.1: divers furan-3-carboxylates d'alkyle ou dérivés d'origine naturelle

4.1.5 Synthèse du furanolabdane 4.20

En 1990, Cambie publia la première et l'unique synthèse du furanolabdane **4.20** (*Schéma 4.15*).³³ La synthèse débute avec le (+)-sclaréolide, une lactone sesquiterpène complexe d'origine naturelle commercialement disponible. Dans un premier temps, la lactone du sclaréolide est réduite en alcool primaire avec du LiAlH_4 . Celui-ci est ensuite sélectivement acétylé avec de l'anhydride acétique en présence de pyridine. L'alcool tertiaire de **4.12** est éliminé avec du trichlorure de phosphore dans la pyridine. Un mélange inséparable d'alcènes exocyclique / endocyclique (**4.13a/b**) est obtenu avec un ratio 4:1. Une saponification permet d'obtenir un alcool primaire qui est par la suite oxydé en mélange d'aldéhydes **4.14a/b** avec le réactif de Fétizon. En faisant réagir ces aldéhydes avec l' α -bromoacétate d'éthyle dans des conditions classiques de Reformatsky, on obtient les alcools secondaires **4.15a/b**. Ceux-ci sont oxydés en cétone avec le réactif de Jones.

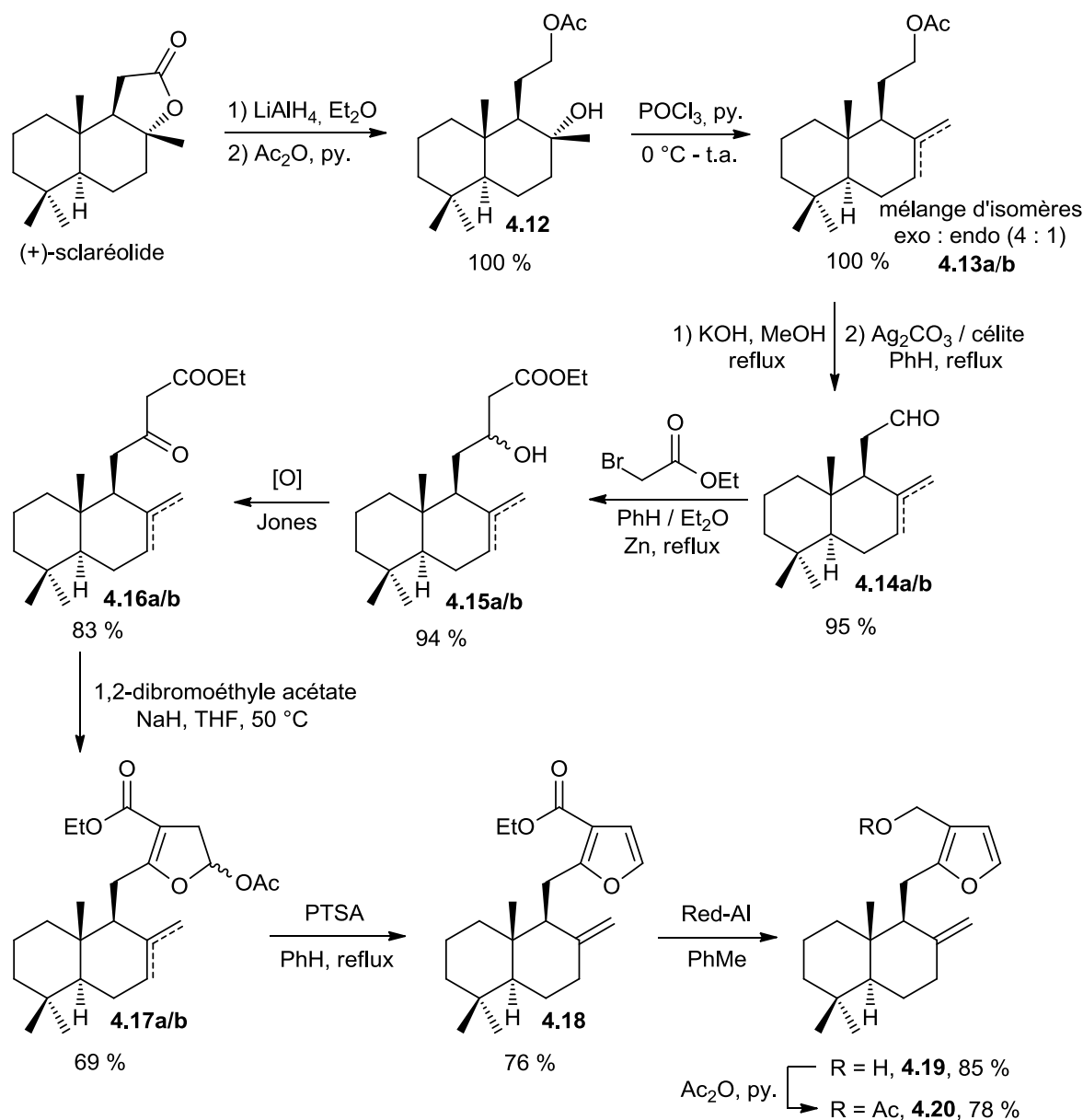


Schéma 4.15: synthèse totale du furanolabdane **4.20** (Cambie)

Les β -cétoesters **4.16a/b** sont ensuite transformés en dihydrofuranes **4.17a/b** lorsqu'on les fait réagir avec le 1,2-dibromoéthyle acétate en présence d'hydrure de sodium dans le THF à 50°C . Le groupement acétate de **4.17a/b** est ensuite éliminé avec de l'acide *p*-toluènesulfonique pour conduire à la formation du furane **4.18**. C'est ici que le mélange d'alcènes exocyclique / endocyclique a finalement été séparé. Le groupement ester de **4.18** est réduit avec du bis(2-méthoxyéthoxy)aluminiumhydruure de sodium (Red-Al) dans le toluène. Finalement, l'alcool ainsi obtenu (**4.19**) est acétylé avec de l'anhydride acétique en

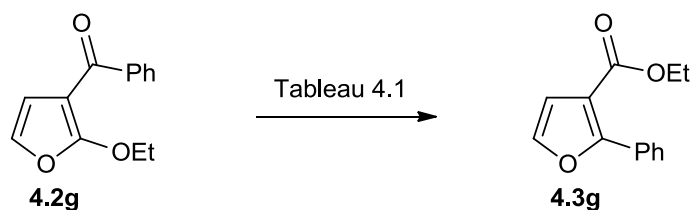
présence de pyridine. Il est évident que cette synthèse est relativement fastidieuse. Elle comporte 9 étapes et le rendement global à partir du (+)-sclaréolide est de 26 %. De plus, le mélange d'alcène exocyclique / endocyclique obtenu après l'élimination de l'alcool tertiaire de **4.12** est conservé pendant cinq étapes supplémentaires. On voit donc ici la nécessité de développer une méthodologie de synthèse plus efficace permettant une meilleure accessibilité à la famille des furanolabdanes.

Ceci clôt la partie d'introduction sur les furan-3-carboxylates d'alkyle. Au cours de la prochaine section, les résultats obtenus dans le cadre de l'étude du réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes seront présentés.

4.2 Résultats et discussion

Suite à la découverte du réarrangement des 3-acyl-2alkoxyfuranes, nous avons débuté le processus d'optimisation des conditions réactionnelles avec le substrat **4.2g** facilement accessible par la chimie de Diels-Alder à partir du 5-éthoxy-4-méthylloxazole (**3.13**) et de la 1-phényl-2-propyl-1-one (**4.1g**) tous deux commercialement disponibles.³⁴

Puisque l'acide joue un rôle essentiel dans le réarrangement étudié, l'utilisation de divers acides de Brønsted et de Lewis a été examinée. Tel qu'illustré au **Tableau 4.1**, la majorité de ces acides ont conduit à la décomposition partielle du produit de départ **4.2g**. La série d'acides de Brønsted classiques (HCl, HBr, HI) a démontré des résultats prometteurs. En effet, l'utilisation d'un équivalent de HBr_(aq) ou de HI_(aq) dans le THF à température ambiante a permis la conversion de **4.2g** en **4.3g** avec des rendements respectifs de 78 et 73 %. Puisque notre objectif vise à exploiter ce réarrangement en synthèse de produits naturels complexes, l'utilisation de HI_(aq) a été rejetée afin de limiter les incompatibilités avec certains groupements fonctionnels.



entrée	réactif	équival	solvant ^[a]	% de 4.2g ^[b]	% de 4.3g ^[b]
1	BF ₃ .Et ₂ O	0,5	THF	100	0
2	Sc(OTf) ₃	0,1	THF	100	0
3	CH ₃ COOH	1,0	THF	100	0
4	aq. H ₃ PO ₄	1,0	THF	100	0
5	TFA	1,0	THF	95	0
6	aq. HBF ₄	1,0	THF	57	0
7	aq. H ₂ SiF ₆	1,0	THF	55	0
8	TsOH.2H ₂ O	1,0	THF	28	0
9	H ₂ SO ₄	1,0	THF	0	0
10	aq. HClO ₄	1,0	THF	0	13
11	Bi(OTf) ₃ .4H ₂ O	0,3	THF	0	16
12	aq. HCl	1,0	THF	30	23
13	aq. HBr	1,0	THF	0	78
14	aq. HBr	1,0	DMF	76	14
15	aq. HBr	1,0	MeCN	0	63
16	aq. HBr	1,0	acétone	0	68
17	aq. HBr	1,0	1,4-dioxane	0	69
18	aq. HI	1,0	THF	0	73

[a] Concentration de 0,1 M

[b] Les rendements ont été calculés par RMN ¹H (1,3,5-triméthoxybenzène)

Tableau 4.1: optimisation du réarrangement de **4.2g** en **4.3g**.

Avec ces conditions réactionnelles optimales en main, la préparation de la librairie de substrats a été entamée. Les ynones nécessaires à la réaction de Diels-Alder rétro Diels-Alder ont été préparées à partir des aldéhydes, des chlorures d'acide ou des acides carboxyliques correspondants (**Schéma 4.16**).^{35,36}

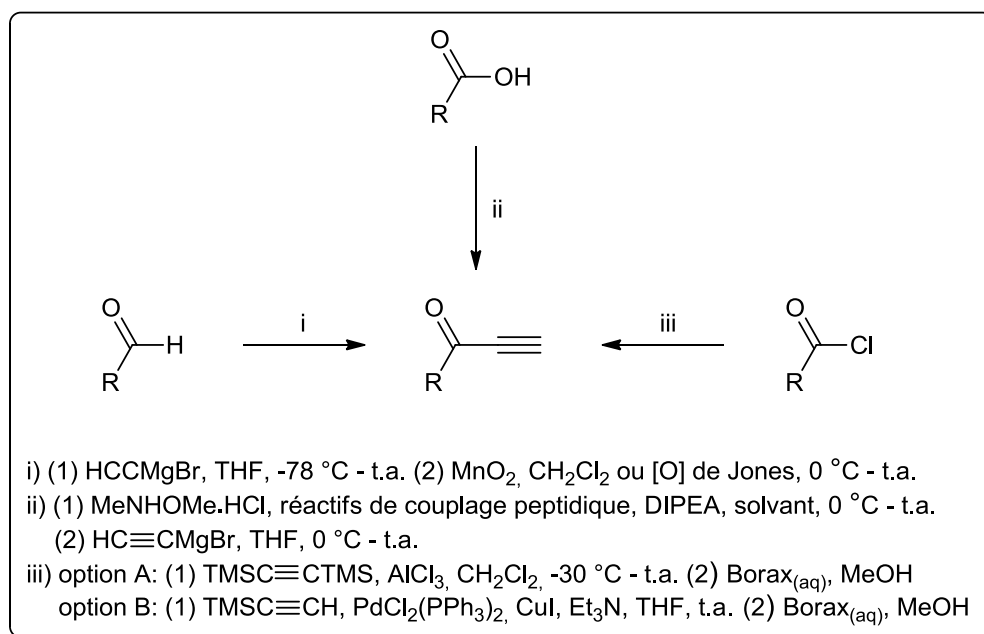
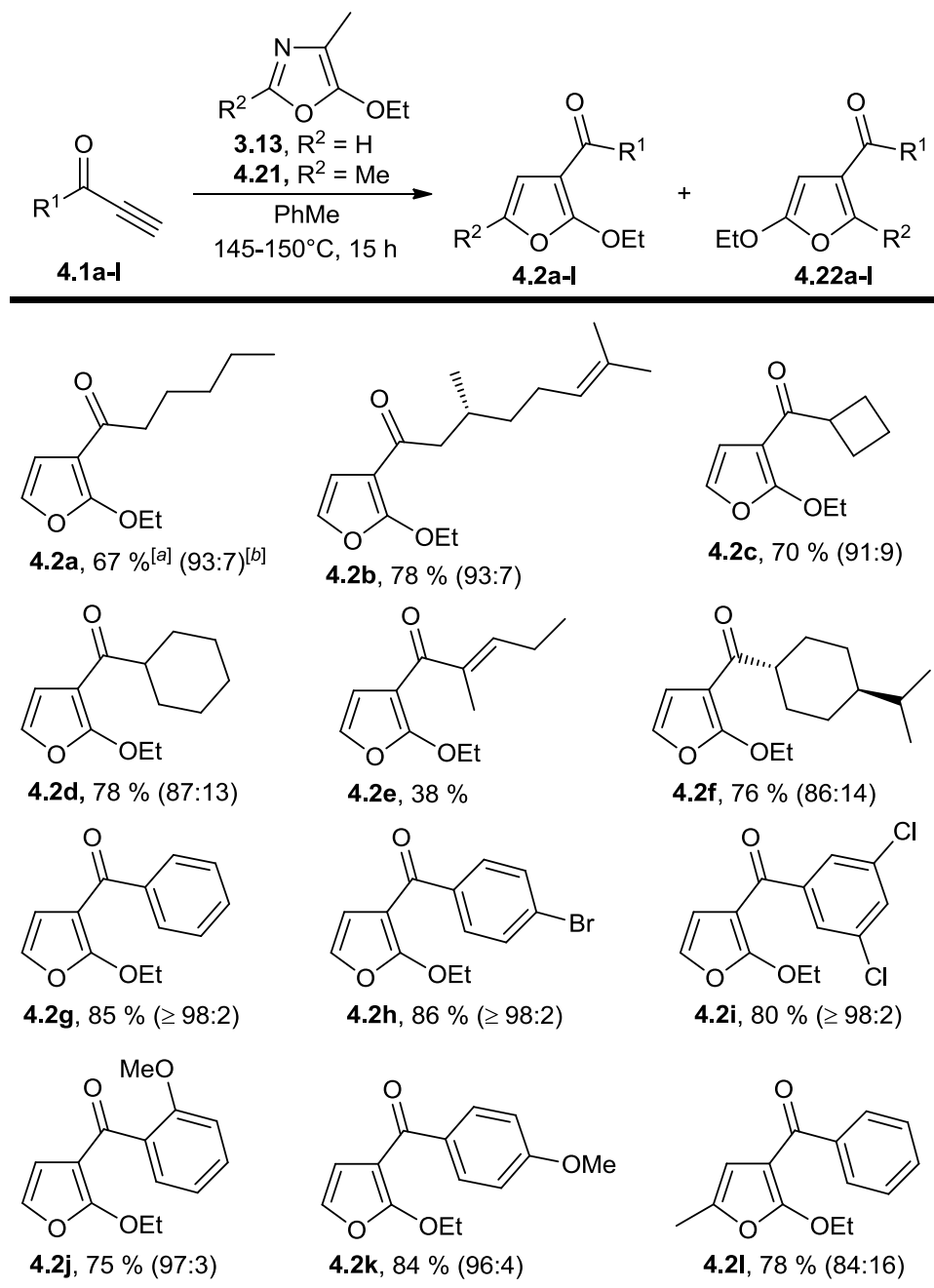


Schéma 4.16: préparation des ynones **4.1a-l** nécessaires à la synthèse des éthoxyfuranes **4.2a-l**

Les amides de Weinreb obtenus à partir d'acides carboxyliques peuvent réagir avec le bromure d'éthynylmagnésium pour conduire aux ynones terminales désirées en une seule étape. L'utilisation d'un aldéhyde nécessite cependant une réaction supplémentaire d'oxydation avec le dioxyde de manganèse ou le réactif de Jones. Les chlorures d'acides sont également très pratiques pour la synthèse des ynones terminales. En effet, on peut les coupler avec l'éthynyltriméthylsilane dans des conditions classiques de Sonogashira. Un couplage conduisant au même produit peut également être effectué avec du bis(triméthylsilyl)acétylène en présence de quantité stoechiométrique de chlorure d'aluminium(III). Finalement, une étape de déprotection de l'alcyne silylé avec une quantité catalytique de borax dans le méthanol permet d'obtenir les ynones désirées.

Ces ynones ont ensuite été chauffées à $145\text{--}150\text{ }^{\circ}\text{C}$ avec un excès d'oxazole **3.13** ou **4.21** dans le toluène sous tube scellé afin d'accomplir une cycloaddition-cycloréversion de Diels-Alder régiosélective pour conduire aux éthoxyfuranes **4.2a-l** avec des rendements de 38 à 86 % (**Tableau 4.2**). Heureusement, les régioisomères désirés ont tous été obtenus en tant que produits majoritaires de la réaction avec des régiosélectivités variant de 84:16 à 98:2 (**4.2 : 4.22**).



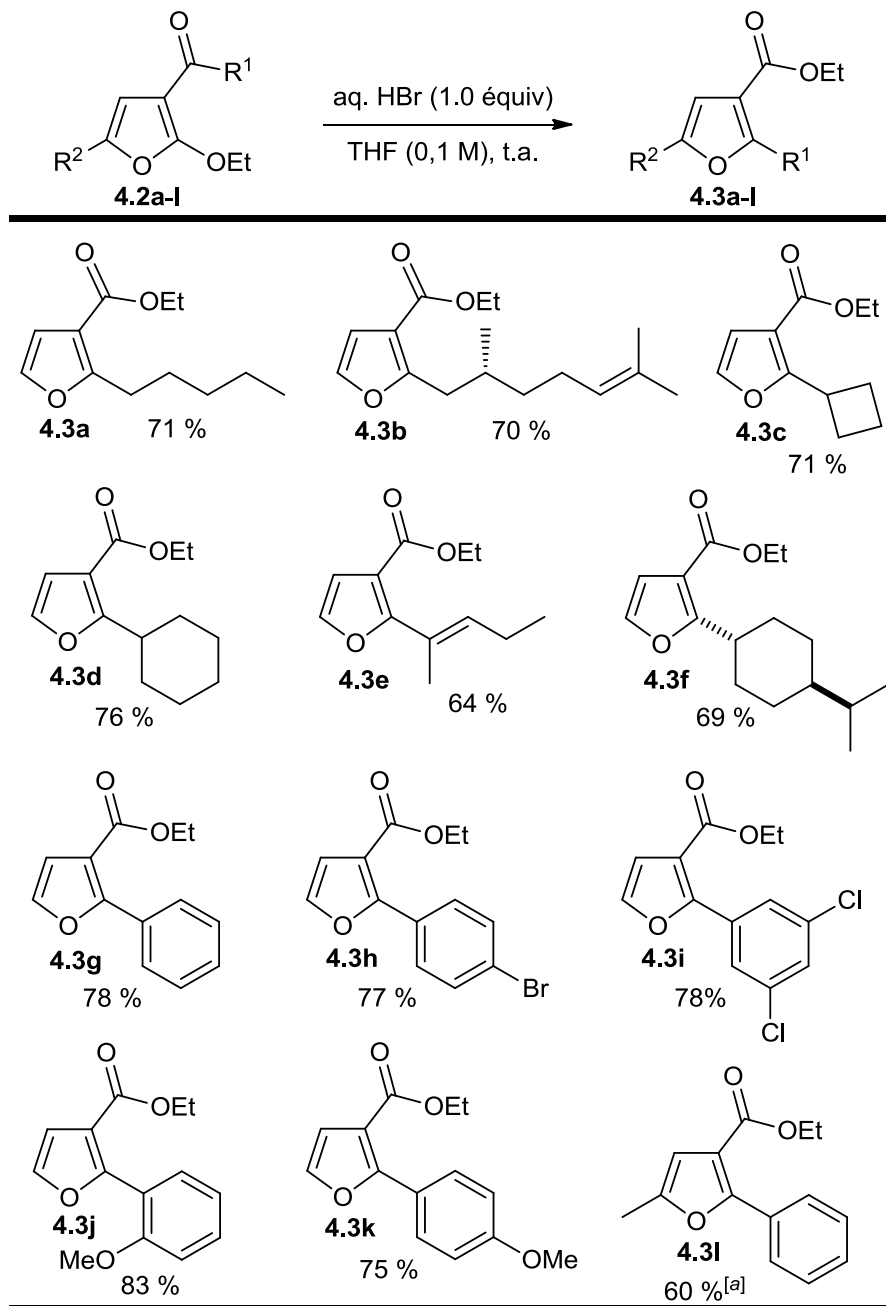
[a] Rendements en régioisomères **4.2** isolés

[b] Ratio **4.2** : **4.22**

Tableau 4.2: préparation des éthoxyfuranes **4.2a-l**

L'utilisation de groupements électroattracteurs / électrodonneurs sur les diénophiles aromatiques n'a eu aucun impact notable sur le rendement et la régiosélectivité de la réaction. Par ailleurs, l'ynone **4.1e** comprenant une énone a engendré la formation d'un

mélange complexe. C'est pourquoi l'éthoxyfurane **4.2e** a été obtenu avec un rendement modéré de 38 %. De manière générale, les ynones aromatiques ont démontré une régiosélectivité supérieure à celle de leurs analogues aliphatiques.



[a] Différentes conditions ont été utilisées: aq. HCl (37 %, 0.8 équiv), EtOH, micro-ondes (140 W), 3 min.

Tableau 4.3: réarrangement des éthoxyfuranes **4.2a-l** en **4.3a-l**

En utilisant nos conditions réactionnelles optimisées (voir **Tableau 4.1**), nous avons ensuite exploré le réarrangement des divers substrats à notre disposition. Les résultats illustrés au **Tableau 4.3** témoignent que tous les substrats (**4.2a-l**) ont été réarrangés en éthyle furan-3-carboxylate (**4.3a-l**) avec succès. Les éthoxyfuranes aromatiques ont conduit à des rendements légèrement supérieurs que leurs analogues aliphatiques. Aucune trace d'isomérisation n'a été observée en utilisant le substrat **4.2f**. De plus, à notre grande surprise, le substrat **4.2e** contenant une énone a été réarrangé en **4.3e** avec 64 % de rendement sans entraîner la formation de produit secondaire majeur. Lorsque **4.2l** a été traité avec un équivalent de $\text{HBr}_{(\text{aq})}$ dans le THF à température ambiante, la conversion en **4.3l** s'est avérée insatisfaisante. Cependant, chauffer **4.2l** dans l'éthanol à l'aide de micro-ondes (140 watts) pendant 3 minutes en présence de $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ a permis de rectifier le tir et d'obtenir ainsi **4.3l** avec un rendement respectable de 60 %.

Suite à ces résultats satisfaisants, nous avons voulu investiguer le mécanisme réactionnel impliqué dans cette transformation. Pour ce faire, nous avons tout d'abord préparé un substrat de départ dans lequel le carbonyle est marqué avec de l'oxygène-18. Pour y arriver, le composé **4.2d** a été mis en présence de quantité catalytique d'acide camphorsulfonique et d'un excès de H_2^{18}O dans le THF pendant 3 jours à température ambiante. Un enrichissement de 63 % en ^{18}O a été observé sur le substrat **4.2d** par analyse de spectrométrie de masse (**Schéma 4.17**). Le composé **4.2d** marqué a ensuite été traité avec nos conditions typiques de réarrangement pour ainsi former **4.3d** avec perte complète de l'enrichissement en ^{18}O . Lorsque cette expérience a été arrêtée en cours de route, le substrat de départ **4.2d** a démontré une perte partielle de l'enrichissement isotopique alors que le composé réarrangé **4.3d** a subi une perte complète.

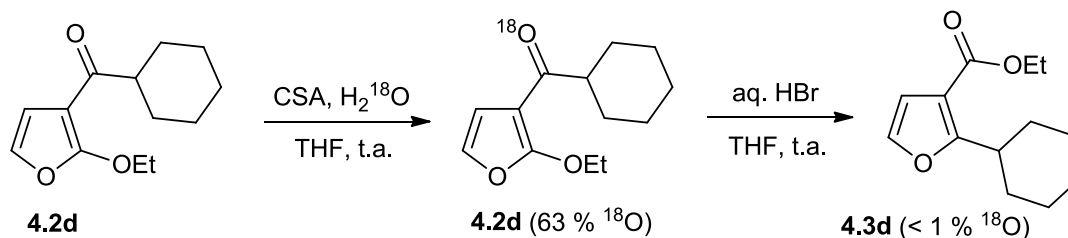


Schéma 4.17: expérience de marquage isotopique sur le carbonyle du substrat **4.2d**

La prochaine étape consistait donc à identifier le rôle de l'eau dans la mécanisme réactionnel. Pour accomplir cet objectif, une seconde expérience isotopique complémentaire a été mise en oeuvre. Étonnamment, lorsque **4.2j** a été traité avec du HBr anhydre avec un excès de H_2^{18}O , un enrichissement isotopique en ^{18}O de 82 % a été observé sur le composé réarrangé **4.3j** (*Schéma 4.18*). Fait intéressant, lors de cette expérience, l'atome d'oxygène-18 a été incorporé dans le carbonyle de **4.3j**. Ceci a été confirmé par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier. En effet, la bande d'élongation C-O du carbonyle de **4.3j** est passée de 1712 cm^{-1} ($\text{C}=\text{}^{16}\text{O}$) à 1678 cm^{-1} ($\text{C}=\text{}^{18}\text{O}$). Les observations recueillies lors de ces expériences isotopiques ont fourni des indices mécanistiques substantiels nous permettant de postuler un mécanisme réactionnel plausible pour expliquer cette transformation inhabituelle (*Schéma 4.18*).

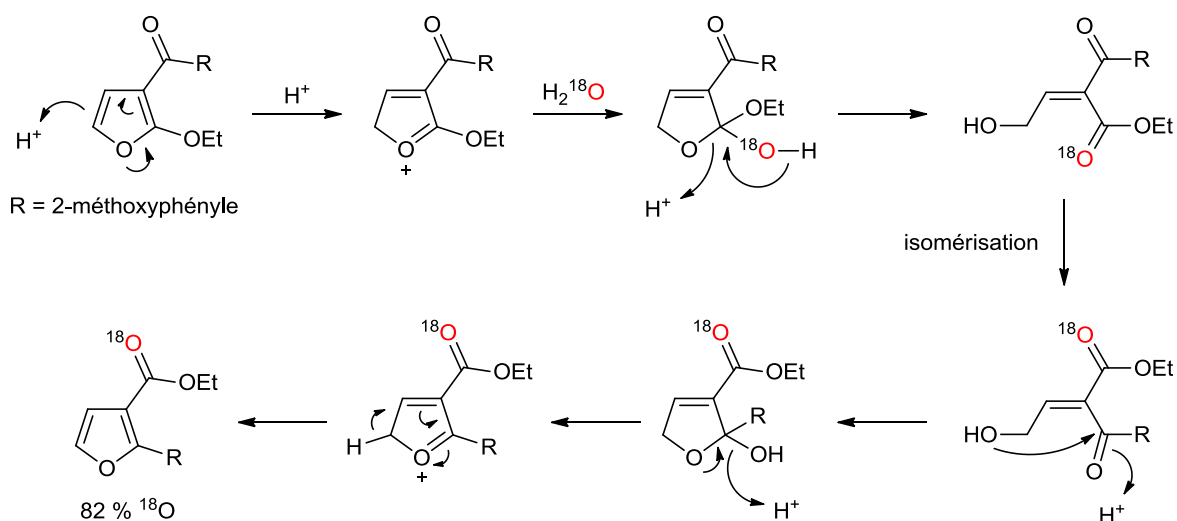


Schéma 4.18: mécanisme potentiel permettant d'expliquer le réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes en furan-3-carboxylates d'alkyle

Le réarrangement débute avec la protonation du noyau furane en position C-5. Cette hypothèse a été supportée par la présence d'un atome de deuterium à la position C-5 lorsqu'on utilise du DBr (47 % dans D_2O) pour effectuer le réarrangement. En effet, on observe la perte complète du signal attribué au proton en position C-5 par RMN ^1H . L'oxonium formé lors de cette étape de protonation initiale est piégé par une molécule d'eau. L'ouverture de cycle conduit ensuite à la formation d'un alcool allylique Z. Celui-ci peut être isomérisé sous la forme E en présence d'acide. La cyclisation de cet intermédiaire

réactif conduit à un hémiacétal cyclique qui, suite à une étape de déshydratation, permet l'obtention de la molécule réarrangée.

Puisque notre mécanisme hypothétique va à l'encontre de la croyance populaire voulant que le clivage hydrolytique des furanes se produit via un processus de protonation en position C-3/C-4 conduisant à la formation d'un composé 1,4-dicarbonylé,³⁷ nous avons décidé de synthétiser les deux intermédiaires possibles pour le mécanisme du réarrangement (**Schéma 4.19**). L'alcool allylique Z impliqué dans notre mécanisme hypothétique étant très réactif, nous avons synthétisé sa forme protégée par un groupement TBS à partir du 4-méthoxybenzoylacétate et du (*tert*-butyldiméthylsilyloxy)acétaldéhyde.³⁸ Cet alcool silylé **4.23** devrait se transformer facilement en alcool allylique *in-situ* en utilisant nos conditions de réarrangement typiques. Avec grand soulagement, **4.23** a été transformé en **4.3k** avec succès lorsqu'il a été traité avec nos conditions classiques de réarrangement, ce qui consolide grandement notre hypothèse.³⁹ Nous avons ensuite préparé le composé 1,4-dicarbonylé **4.24** par l'allylation de l'éthyle 4-méthoxybenzoylacétate suivi par une étape d'ozonolyse. Tel qu'anticipé, aucune trace de **4.3k** n'a été observée lorsque **4.24** a été traité avec du HBr_(aq) dans le THF. Conséquemment, l'hypothèse impliquant un processus de protonation du noyau furane en position C-3/C-4 menant à un intermédiaire 1,4-dicarbonylé a été rejeté sans ambiguïté.

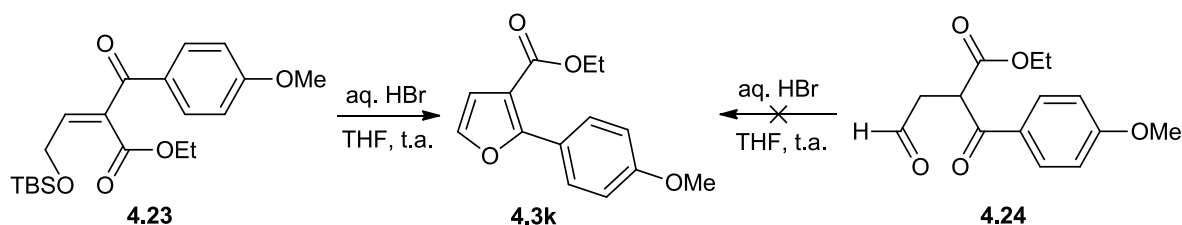


Schéma 4.19: investigation des deux intermédiaires potentiellement impliqués dans le mécanisme du réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes.

Suite à notre investigation mécanistique, nous nous sommes intéressés à la synthèse du pumiloxide aldéhyde (**4.11** ou *ent*-**4.11**) afin de démontrer l'utilité de notre réarrangement dans le contexte de la synthèse de produits naturels complexes. De plus, cet exercice avait pour second objectif de déterminer la stéréochimie absolue du pumiloxide aldéhyde.

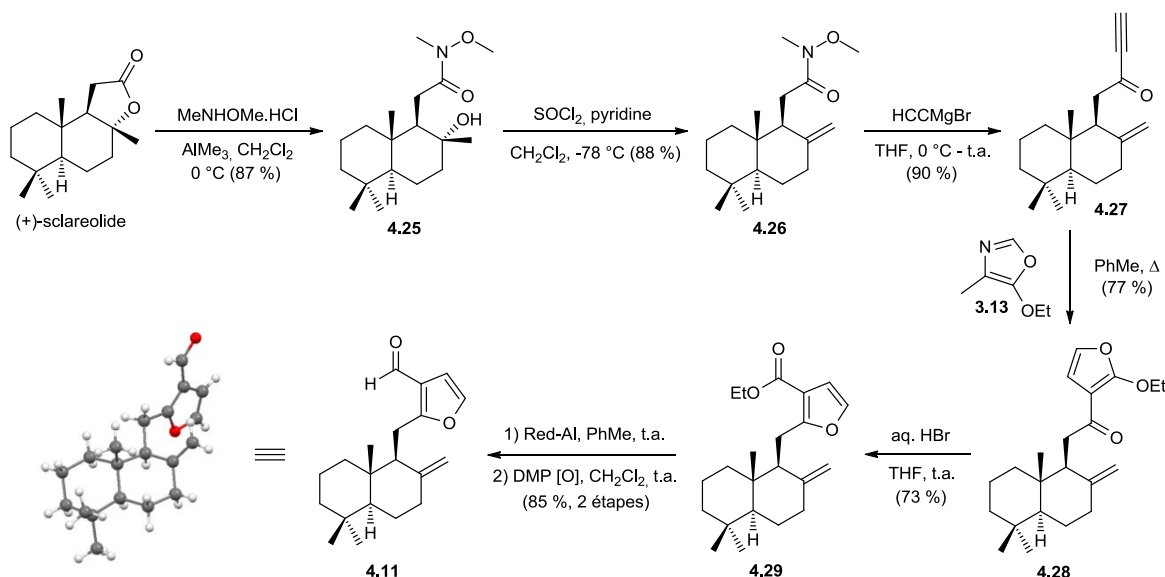


Schéma 4.20: synthèse du pumiloxyde aldéhyde (**4.11**) à partir du (+)-sclaréolide.

La synthèse a débuté avec la préparation de l'amide de Weinreb **4.25** à partir du (+)-sclaréolide, un synthon chiral abondant d'origine naturelle disponible commercialement (**Schéma 4.20**). Cette procédure en deux étapes précédemment développée par notre groupe de recherche implique l'ouverture de la lactone du (+)-sclaréolide par l'amidure de la *N,O*-diméthylhydroxylamine suivi par l'élimination régiocontrôlée de l'alcool tertiaire pour conduire à l'alcène exocyclique **4.26**.⁴⁰ Cet amide de Weinreb a ensuite été transformé en ynone terminale **4.27** avec 90 % de rendement en utilisant le bromure d'éthynylmagnésium dans le THF. Par la suite, la réaction de cycloaddition-cycloréversion de Diels-Alder en chauffant **4.27** avec un excès de 5-éthoxy-4-méthylxazole (**3.13**) dans le toluène a permis d'obtenir l'éthoxyfurane **4.28** de manière régiosélective avec un rendement de 77 %. C'est avec beaucoup d'enthousiasme que nous avons ensuite constaté que nos conditions réactionnelles typiques (aq. HBr, THF, t.a.) ont permis la transformation de l'éthoxyfurane **4.28** en ester **4.29** avec un rendement de 73 %. De plus, il est important de noter qu'aucune trace d'isomérisation de l'alcène exocyclique n'a été observée. Ceci est plutôt surprenant compte tenu du fait que le processus d'isomérisation de l'alcène exocyclique de certains labdanes est bien documenté dans la littérature.⁴¹ Pour compléter cette synthèse, l'ester **4.29** a été réduit avec du Red-Al dans le toluène à température ambiante. L'alcool primaire obtenu a ensuite été oxydé en aldéhyde avec le réactif de Dess-Martin dans le

dichlorométhane pour conduire à l'obtention du pumiloxyde aldéhyde synthétique (**4.11**) avec un rendement de 85 % pour ces deux étapes.

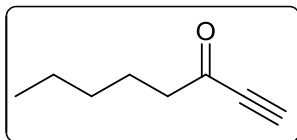
Le pouvoir rotatoire du pumiloxyde aldéhyde synthétique (**4.11**, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -53.3^\circ$) s'est avéré être de signe opposé par rapport à celui publié dans la littérature pour le pumiloxyde aldéhyde d'origine naturelle ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +50.5^\circ$). Nous pouvons donc conclure que la configuration absolue du pumiloxyde aldéhyde naturel (*ent*-**4.11**) appartient à la famille des *ent*-labdanes.

4.3 Conclusion

Pour conclure ce chapitre, dans un premier temps, nous avons une fois de plus démontré le potentiel de la réaction de cycloaddition-cycloréversion de Diels-Alder impliquant des ynones et des oxazoles pour la construction d'une gamme variée de 3-acyl-2-alkoxyfuranes. Douze exemples de 3-acyl-2-alkoxyfuranes (**4.2a-l**) ont été préparés avec des rendements de 38 à 86 % et des régiosélectivités variant de 86:14 à 98:2 à partir des ynones **4.1a-l** et des oxazoles **3.13** ou **4.21**. Ces substrats ont ensuite été réarrangés en furan-3-carboxylates d'éthyle (**4.3a-l**) avec des rendements de 60 à 83 % en utilisant notre nouveau réarrangement promu par des acides de Brønstedt. Nos investigations mécanistiques ont ensuite permis de postuler que cette transformation hors du commun implique une étape de protonation initiale du noyau furane en position C-5 conduisant à la formation d'un intermédiaire sous forme ouverte impliquant un alcool allylique. Finalement, notre méthodologie a été appliquée à la synthèse du pumiloxyde aldéhyde, un furanolabdane d'origine naturelle. Cette synthèse a été effectuée en 7 étapes à partir du (+)-sclaréolide avec un rendement global de 33 %. Cet exercice a permis dans un premier temps de démontrer l'utilité de notre réarrangement dans le cadre de la synthèse de composés naturels complexes. De plus, il a permis de déterminer que la configuration absolue du pumiloxyde aldéhyde d'origine naturelle (*ent*-**4.11**) appartient à la famille des *ent*-labdanes.

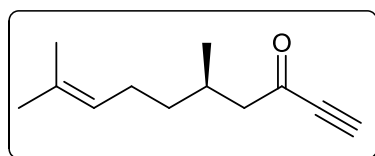
4.4 Section expérimentale

Oct-1-yn-3-one (4.1a)



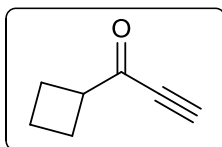
Oct-1-yn-3-one (**4.1a**) was prepared from known procedure;⁴² yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.20 (s, 1H), 2.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.68 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.35-1.28 (m, 4H), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 187.7, 81.6, 78.4, 45.6, 31.2, 23.6, 22.5, 14.0. The NMR data of **4.1a** were consistent with those reported in the literature.⁴³

(5*R*),9-Dimethyldec-8-en-1-yn-3-one (4.1b)



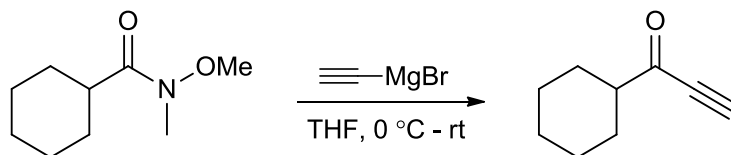
(5*R*),9-Dimethyldec-8-en-1-yn-3-one (**4.1b**) was prepared from known procedures;^{44,45} colorless oil; $[\alpha]_D^{20} = +18.4$ (CHCl₃, c 0.92); FTIR-ATR (ZnSe, neat) 3256, 2965, 2916, 2854, 2092, 1679, 1456, 1401, 1063, 818, 690 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.11-5.05 (m, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.58 (dd, *J* = 15.5, 5.8 Hz, 1H), 2.39 (dd, *J* = 15.5, 8.2 Hz, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.68 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.40-1.20 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 187.5, 131.9, 124.2, 81.8, 78.3, 52.8, 36.8, 29.4, 25.9, 25.5, 19.7, 17.8; ESI-HRMS: *m/z* for C₁₂H₁₉O: [M+H]⁺ calcd 179.1436 found 179.1432.

1-Cyclobutylprop-2-yn-1-one (4.1c)



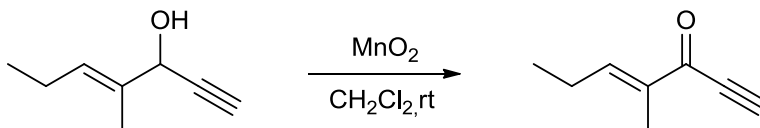
1-Cyclobutylprop-2-yn-1-one (**4.1c**) was prepared from known procedure;⁴⁶ colorless oil; FTIR-ATR (ZnSe, neat) 3252, 2987, 2947, 2869, 2090, 1670, 1339, 1245, 1196, 1128, 996 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.29 (quint, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.96 (sext, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 188.9, 80.4, 79.7, 47.5, 24.3, 17.8; ESI-HRMS: *m/z* for C₇H₉O: [M+H]⁺ calcd 109.0653 found 109.0642.

1-Cyclohexylprop-2-yn-1-one (4.1d)



N-Methyl-*N*-methoxy cyclohexanecarboxamide was prepared according to a known procedure.⁴⁷ This Weinreb amide (487.3 mg, 2.85 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in THF (10 mL, 0.28 M) and the solution was cooled down to 0 °C. Ethynyl magnesium bromide solution (0.5 M, 8.53 mL, 4.27 mmol, 1.5 equiv) was then slowly added dropwise. After 30 minutes, the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 24 hours. The reaction mixture was then quenched in a mixture of aqueous HCl (10 mL), ice (10 g) and diethyl ether (25 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 25 mL). The organic layers were combined, dried with magnesium sulfate, and concentrated under vacuum. The crude compound was subjected to flash chromatography on silica gel (0-5% Et₂O in hexanes) to afford 1-cyclohexylprop-2-yn-1-one (**4.1d**) as a colorless oil (161.6 mg, 42%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.22 (s, 1H), 2.40 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.47-1.36 (m, 2H), 1.34-1.14 (m, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 190.8, 80.9, 79.2, 52.2, 28.0, 25.8, 25.4. The NMR data of **4.1d** were consistent with those reported in the literature.⁴³

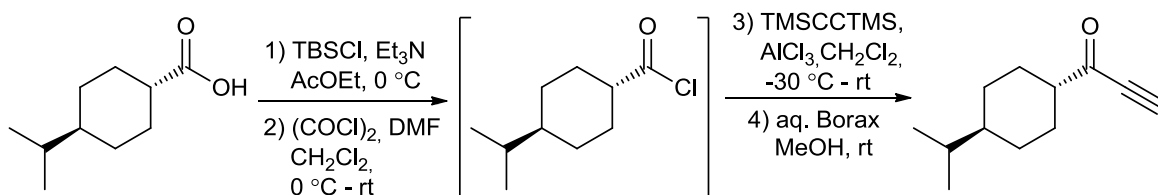
(*E*)-4-Methylhept-4-en-1-yn-3-one (4.1e)



(*E*)-4-Methylhept-4-en-1-yn-3-ol was prepared according to a known procedure.⁴⁸ This propargyl alcohol (164.4 mg, mmol, 1.0 equiv) was then dissolved in dichloromethane (6.0 mL, 0.22 M). Activated manganese oxide (85%, 1.356 g, mmol, 10.0 equiv) was added in one portion under nitrogen atmosphere. After 16 hours at room temperature, the reaction mixture was filtered on celite and concentrated under vacuum. The crude mixture was subjected to flash chromatography on silica gel (0-5% Et₂O in hexanes) to afford (*E*)-4-

methylhept-4-en-1-yn-3-one (**4.1e**) as a colorless oil (101.2 mg, 63%); FTIR-ATR (ZnSe, neat) 3250, 2971, 2935, 2877, 2094, 1628, 1271, 1241, 1122, 1078, 732, 701 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.33 (quint, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 179.8, 153.3, 137.8, 79.8, 79.1, 22.9, 12.9, 10.3; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 123.0810 found 123.0808.

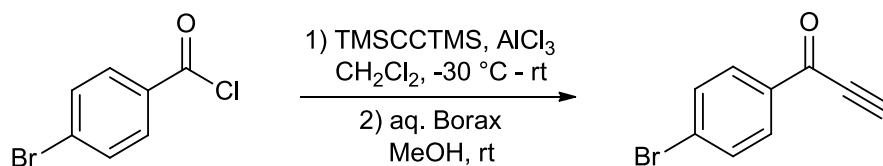
(*Trans*-4-isopropylcyclohexyl)prop-2-yn-1-one (4.1f)



Trans-4-isopropylcyclohexanecarboxylic acid (1.066 g, 6.26 mmol, 1.0 equiv) and *t*-butyldimethylsilyl chloride (0.991 g, 6.58 mmol, 1.05 equiv) were dissolved in ethyl acetate (10 mL) and the solution was cooled to 0 °C. Triethylamine (0.87 mL, 6.26 mmol, 1.0 equiv) was then added dropwise. After 5 hours, the reaction mixture was filtered and concentrated under vacuum. The crude oil thus obtained was dissolved in dichloromethane (10 mL) and cooled to 0 °C. Oxalyl chloride (0.66 mL, 7.80 mmol, 1.25 equiv) was added, followed by catalytic amount of DMF (10 drops). After 1 hour, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 hours after which the solution was concentrated under vacuum. The crude oil obtained was dissolved in fresh dichloromethane (50 mL), bis(trimethylsilyl)acetylene (1.066 g, 6.25 mmol, 1.0 equiv) was added and the solution was cooled to -30 °C. Aluminum chloride (0.835 g, 6.26 mmol, 1.0 equiv) was added in small portions under nitrogen atmosphere. After 15 minutes at -30 °C the solution was slowly warmed up to room temperature and stirred for 3 hours. The reaction was then cooled to 0 °C and quenched in ice cold water (30 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The organic layers were combined, dried with magnesium sulfate, and concentrated under vacuum. The crude compound was dissolved in a mixture of 5 % EtOAc in hexanes then passed through a short silica gel plug. The filtrate was concentrated under vacuum and the crude mixture was

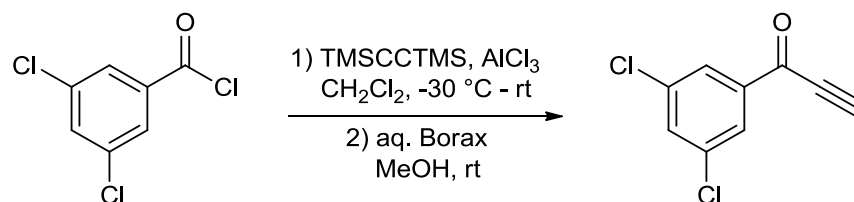
diluted in methanol (70 mL). An aqueous solution of borax (7.0 mL, 0.01 M) was slowly added. After 15 minutes, the reaction was diluted with water (30 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The organic layers were combined, dried with magnesium sulfate, and concentrated under vacuum. The crude mixture was subjected to flash chromatography on silica gel (0-5% Et₂O in hexanes) to afford (*trans*-4-isopropylcyclohexyl)prop-2-yn-1-one (**4.1f**) as a colorless oil (0.866 g, 78% for 4 steps); FTIR (NaCl, film) 3254, 2933, 2859, 2092, 1675, 1450, 1087, 1011, 697 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.22 (s, 1H), 2.35 (tt, *J* = 12.2, 3.4 Hz, 1H), 2.07 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.47-1.30 (m, 3H), 1.08-0.96 (m, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 191.0, 81.0, 79.3, 52.8, 43.4, 32.8, 28.8, 28.3, 19.9; ESI-HRMS: *m/z* for C₂₄H₃₇O: [2M+H]⁺ calcd 357.2794 found 357.2793.

1-(4-Bromophenyl)prop-2-yn-1-one (**4.1h**)



1-(4-Bromophenyl)prop-2-yn-1-one (**4.1h**) was obtained as a slightly purple solid (66% for 2 steps) from known procedures^{49,50} usually applied for the synthesis of other ynones; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.47 (s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176.4, 135.1, 132.2, 131.1, 130.2, 81.4, 80.0. The NMR data of **4.1h** were consistent with those reported in the literature.⁵¹

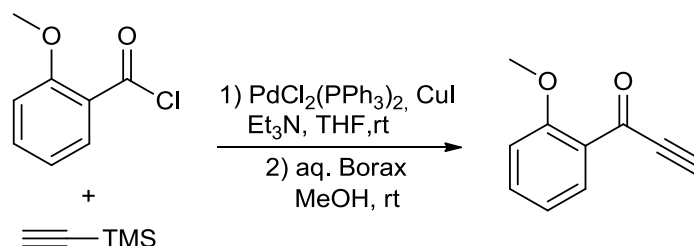
1-(3,5-Dichlorophenyl)prop-2-yn-1-one (**4.1i**)



1-(3,5-Dichlorophenyl)prop-2-yn-1-one (**4.1i**) was obtained as a white solid (61% for 2 steps) from known procedures^{49,50} usually applied for the synthesis of other ynones; m.p. 75-76 °C; FTIR (NaCl, film) 3232, 3075, 2360, 2343, 2097, 1655, 1567, 1430, 1397, 1256,

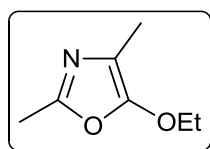
1232, 874, 749, 725 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J = 1.9$ Hz, 2 H), 7.61 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.54 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.7, 138.5, 135.9, 134.2, 128.0, 82.5, 79.5; APPI-HRMS: m/z for $\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_2\text{O}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 198.9718 found 198.9723.

1-(2-Methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (4.1j)



1-(2-Methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (**4.1j**) was obtained as a yellow oil (88% for 2 steps) from known procedures^{49,50} usually applied for the synthesis of other ynones; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.38 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176.1, 160.2, 135.6, 133.2, 126.0, 120.4, 112.4, 82.3, 79.4, 55.9. The NMR data of **4.1j** were consistent with those reported in the literature.⁵²

5-Ethoxy-2,4-dimethyloxazole (4.21)



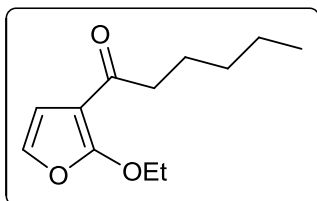
5-Ethoxy-2,4-dimethyloxazole (**4.21**) was prepared according to a known procedure;⁵³ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.7, 152.3, 112.7, 70.4, 15.1, 14.4, 10.1. The NMR data of **4.21** were consistent with those reported in the literature.¹³

General procedure for the Diels-Alder retro Diels-alder reaction

In flame dried microwave vials were combined the desired ynones (**4.1a-l**, 0.17 - 3.29 mmol, 1.0 equiv) and the needed oxazoles (**3.13** or **4.21**, 0.87 - 17.09 mmol, 5.2 equiv) with freshly distilled toluene (1.0 - 3.0 mL). The vials were capped, subjected to strong vacuum under agitation, and then purged with nitrogen. This process was repeated three times. The

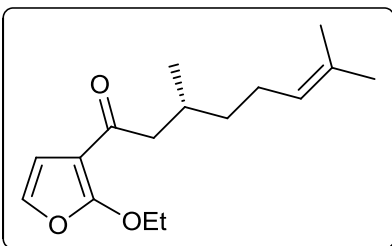
vessels were wrapped with aluminum foil to form a light barrier and heated in an oil bath at 145-150 °C for 15 hours. The mixtures were cooled down to room temperature and concentrated under vacuum. The crude mixtures were subjected to flash chromatography on silica gel (Et₂O in hexanes) to afford pure ethoxyfurans **4.2a-l**.

1-(2-Ethoxyfuran-3-yl)hexan-1-one (**4.2a**)



According to the general procedure, from the reaction of ynone **4.1a** (95.2 mg, 0.77 mmol) and 5-ethoxy-4-methyloxazole (**3.13**, 506.8 mg, 3.99 mmol) in toluene (1.5 mL), 1-(2-ethoxyfuran-3-yl)hexan-1-one (**4.2a**) was obtained as a light yellow oil (108.0 mg, 67% yield); FTIR-ATR (ZnSe, neat) 2957, 2931, 1656, 1586, 1542, 1440, 1389, 1254, 1130, 1044, 1012, 724, 669 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.81 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.36-1.27 (m, 4H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 194.9, 161.7, 132.9, 110.9, 101.6, 67.4, 40.9, 31.8, 24.4, 22.7, 15.1, 14.1; ESI-HRMS: *m/z* for C₁₂H₁₉O₃: [M+H]⁺ calcd 211.1334 found 211.1332.

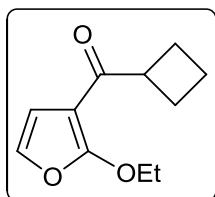
(*R*)-1-(2-Ethoxyfuran-3-yl)-3,7-dimethyloct-6-en-1-one (**4.2b**)



According to the general procedure, from the reaction of ynone **4.1b** (98.3 mg, 0.55 mmol) and 5-ethoxy-4-methyloxazole (**3.13**, 364.6 mg, 2.87 mmol) in toluene (1.5 mL), (*R*)-1-(2-ethoxyfuran-3-yl)-3,7-dimethyloct-6-en-1-one (**4.2b**) was obtained as a light yellow oil (112.9 mg, 78% yield); [α]_D²⁰ = - 6.08 (CH₂Cl₂, c 0.92); FTIR-ATR (ZnSe, neat) 2963, 2922, 1655, 1586, 1477, 1130, 1040, 1012, 897, 669 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.09 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.45 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.71 (dd, *J* = 14.6, 5.6 Hz, 1H), 2.50 (dd, *J* = 14.6, 8.3 Hz, 1H), 2.12-1.90 (m, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.44-1.33 (m, 1H), 1.28-1.17 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 194.5, 161.7, 132.8, 131.3, 124.8, 111.0,

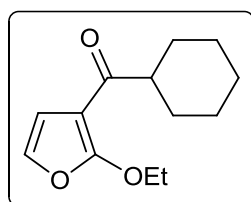
102.1, 67.4, 48.2, 37.4, 29.8, 25.8, 25.7, 19.8, 17.7, 15.1; ESI-HRMS: m/z for $C_{16}H_{25}O_3$: $[M+H]^+$ calcd 265.1804 found 265.1804.

Cyclobutyl(2-ethoxyfuran-3-yl)methanone (4.2c)



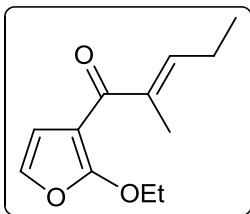
According to the general procedure, from the reaction of **4.1c** (86.2 mg, 0.80 mmol) and 5-ethoxy-4-methyloxazole (**3.13**, 527.0 mg, 4.14 mmol) in toluene (1.5 mL), cyclobutyl(2-ethoxyfuran-3-yl)methanone (**4.2c**) was obtained as a light yellow oil (108.3 mg, 70% yield); FTIR (NaCl, film) 2984, 2942, 1652, 1590, 1542, 1441, 1389, 1278, 1264, 1133, 1067, 1012, 961, 906, 720, 663 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.80 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.72 (quint, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 2H), 1.96 (sext, $J = 9.1$ Hz, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 195.1, 161.5, 132.9, 111.0, 100.1, 67.3, 43.6, 24.2, 18.0, 15.0; ESI-HRMS: m/z for $C_{11}H_{15}O_3$: $[M+H]^+$ calcd 195.1021 found 195.1019.

Cyclohexyl(2-ethoxyfuran-3-yl)methanone (4.2d)



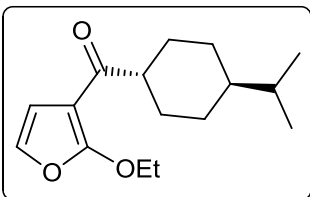
According to the general procedure, from the reaction of **4.1d** (95.3 mg, 0.70 mmol) and 5-ethoxy-4-methyloxazole (**3.13**, 462.6 mg, 3.64 mmol) in toluene (1.75 mL), cyclohexyl(2-ethoxyfuran-3-yl)methanone (**4.2d**) was obtained as a light yellow oil (120.5 mg, 78% yield); FTIR (NaCl, film) 2931, 2853, 1657, 1589, 1543, 1443, 1391, 1261, 1131, 1013, 967, 900 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.83 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.96 (tt, $J = 11.5, 2.8$ Hz, 1H), 1.85-1.78 (m, 4H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.46-1.18 (m, 5H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 198.0, 161.3, 132.9, 111.2, 100.9, 67.4, 47.9, 29.0, 26.20, 26.19, 15.1; ESI-HRMS: m/z for $C_{13}H_{19}O_3$: $[M+H]^+$ calcd 223.1334 found 223.1336.

(*E*)-1-(2-Ethoxyfuran-3-yl)-2-methylpent-2-en-1-one (4.2e)



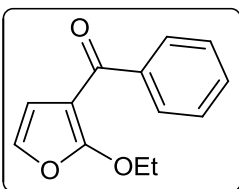
According to the general procedure, from the reaction of **4.1e** (51.6 mg, 0.42 mmol) and 5-ethoxy-4-methyloxazole (**3.13**, 279.3 mg, 2.20 mmol) in toluene (1.0 mL), (*E*)-1-(2-ethoxyfuran-3-yl)-2-methylpent-2-en-1-one (**4.2e**) was obtained as a light yellow oil (33.6 mg, 38% yield); FTIR-ATR (ZnSe, neat) 2968, 2935, 1643, 1624, 1583, 1541, 1431, 1132, 1044, 1014, 714, 665 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.83 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.24 (quint, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 191.8, 160.8, 143.1, 136.0, 132.3, 112.8, 100.2, 67.7, 22.2, 15.1, 13.3, 12.3; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 209.1178 found 209.1177.

(2-Ethoxyfuran-3-yl)(*trans*-4-isopropylcyclohexyl)methanone (4.2f)



According to the general procedure, from the reaction of **4.1f** (85.7 mg, 0.48 mmol) and 5-ethoxy-4-methyloxazole (**3.13**, 317.8 mg, 2.50 mmol) in toluene (1.5 mL), (2-ethoxyfuran-3-yl)(*trans*-4-isopropylcyclohexyl)methanone (**4.2f**) was obtained as a light yellow oil (96.8 mg, 76% yield); FTIR (NaCl, film) 2934, 2855, 1654, 1590, 1542, 1443, 1388, 1132, 1012, 900 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.83 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.89 (tt, $J = 12.0, 3.2$ Hz, 1H), 1.92-1.78 (m, 4H), 1.52-1.35 (m, 6H), 1.12-0.98 (m, 3H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 198.1, 161.3, 132.9, 111.2, 100.9, 67.4, 48.1, 43.6, 33.0, 29.5, 29.1, 20.0, 15.2; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 265.1804 found 265.1809.

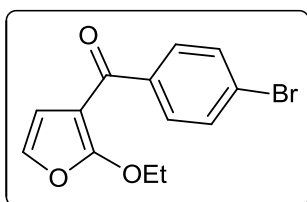
(2-Ethoxyfuran-3-yl)(phenyl)methanone (4.2g)



According to the general procedure, from the reaction of **4.1g** (427.7 mg, 3.29 mmol) and 5-ethoxy-4-methyloxazole (**3.13**, 2.17 g, 17.09 mmol) in toluene (2.0 mL), (2-ethoxyfuran-3-yl)(phenyl)methanone (**4.2g**) was obtained as a yellow oil (589.7 mg, 83% yield); FTIR-ATR (ZnSe, neat) 2984, 1651, 1633, 1587, 1476, 1449, 1435, 1321, 1133, 1012, 922,

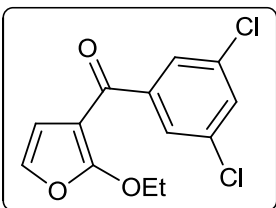
879, 713, 667 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 189.2, 162.1, 139.4, 132.7, 131.7, 128.8, 128.0, 112.6, 100.4, 67.8, 14.9; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 217.0865 found 217.0860.

(4-Bromophenyl)(2-ethoxyfuran-3-yl)methanone (4.2h)



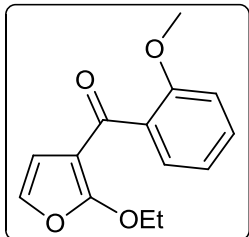
According to the general procedure, from the reaction of **4.1h** (86.8 mg, 0.42 mmol) and 5-ethoxy-4-methyloxazole (**3.13**, 274.5 mg, 2.16 mmol) in toluene (1.5 mL), (4-bromophenyl)(2-ethoxyfuran-3-yl)methanone (**4.2h**) was obtained as a yellow solid (105.2 mg, 86% yield); m.p. 60-61 $^{\circ}\text{C}$; FTIR-ATR (ZnSe, neat) 3161, 3121, 2986, 2906, 1626, 1587, 1566, 1549, 1441, 1320, 1139, 1267, 1014, 933, 882, 737, 691, 663 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, J = 8.1, Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 187.8, 162.0, 138.0, 132.9, 131.2, 130.5, 126.4, 112.4, 100.1, 67.8, 14.9; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrO}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 294.9970 found 294.9969.

(3,5-Dichlorophenyl)(2-ethoxyfuran-3-yl)methanone (4.2i)



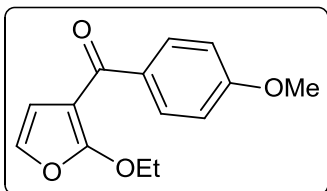
According to the general procedure, from the reaction of **4.1i** (87.3 mg, 0.44 mmol) and 5-ethoxy-4-methyloxazole (**3.13**, 290.0 mg, 2.28 mmol) in toluene (1.5 mL), (3,5-dichlorophenyl)(2-ethoxyfuran-3-yl)methanone (**4.2i**) was obtained as a light yellow solid (99.7 mg, 80% yield); m.p. 71-73 $^{\circ}\text{C}$; FTIR-ATR (ZnSe, neat) 2992, 1631, 1575, 1561, 1456, 1389, 1309, 1134, 1007, 866, 762, 722, 658 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.9, 162.2, 141.8, 134.8, 133.4, 131.2, 127.3, 112.1, 99.7, 67.8, 14.8; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{O}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 285.0085 found 285.0085.

(2-Ethoxyfuran-3-yl)(2-methoxyphenyl)methanone (4.2j)



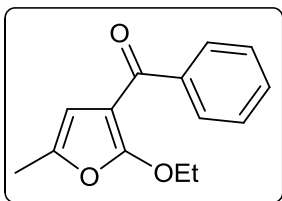
According to the general procedure, from the reaction of **4.1j** (122.8 mg, 0.77 mmol) and 5-ethoxy-4-methyloxazole (**3.13**, 506.9 mg, 3.99 mmol) in toluene (2.0 mL), (2-ethoxyfuran-3-yl)(2-methoxyphenyl)methanone (**4.2j**) was obtained as a light yellow oil (141.6 mg, 75% yield); FTIR-ATR (ZnSe, neat) 2984, 2837, 1637, 1585, 1437, 1244, 1129, 1021, 922, 880, 753, 726, 656 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 188.7, 162.5, 156.9, 132.8, 131.1, 130.9, 128.6, 120.4, 111.7, 111.1, 102.4, 67.6, 55.7, 14.8; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 247.0970 found 247.0971.

(2-Ethoxyfuran-3-yl)(4-methoxyphenyl)methanone (4.2k)



According to the general procedure, from the reaction of **4.1k** (73.3 mg, 0.46 mmol) and 5-ethoxy-4-methyloxazole (**3.13**, 302.6 mg, 2.38 mmol) in toluene (1.5 mL), (2-ethoxyfuran-3-yl)(4-methoxyphenyl)methanone (**4.2k**) was obtained as a yellow oil (94.8 mg, 84% yield); FTIR (NaCl, film) 2982, 2936, 2839, 1645, 1600, 1434, 1320, 1306, 1256, 1167, 1133, 1027, 923, 881, 844, 774, 704 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 187.9, 162.7, 161.4, 132.6, 131.8, 131.3, 113.2, 112.7, 100.5, 67.9, 55.5, 15.0; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 247.0970 found 247.0972.

(2-Ethoxy-5-methylfuran-3-yl)(phenyl)methanone (**4.2l**)

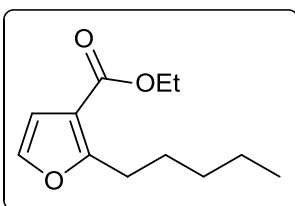


According to the general procedure, from the reaction of **4.1l** (21.8 mg, 0.17 mmol) and 5-ethoxy-2,4-dimethyloxazole (**4.2i**, 123.0 mg, 0.87 mmol) in toluene (1.0 mL), (2-ethoxy-5-methylfuran-3-yl)(phenyl)methanone (**4.2l**) was obtained as a light yellow oil (30.0 mg, 78% yield); FTIR (NaCl, film) 2984, 1652, 1633, 1587, 1577, 1449, 1426, 1253, 1131, 1017, 934, 917, 728, 698, 665 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 189.1, 161.0, 142.3, 139.6, 131.4, 128.7, 127.9, 107.5, 101.3, 67.8, 14.8, 13.3; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 231.1021 found 231.1016.

General procedure for the rearrangement of the 3-acyl-2-ethoxyfurans

To a solution of the desired 3-acyl-2-ethoxyfurans (**4.2a-k**, 0.10-0.80 mmol, 1.0 equiv) in THF (0.1 - 0.3M) was added aqueous HBr (48%, 1.0 equiv) at room temperature. The reactions were monitored by TLC (0-10 % Et_2O in hexanes) until complete disappearance of the starting material. The reaction mixtures were diluted with ethyl acetate (5.0 mL) and water (5.0 mL) was added. The aqueous phases were extracted with ethyl acetate (3 x 10.0 mL). The organic layers were combined, dried with magnesium sulfate, and concentrated under vacuum. The crude mixtures were subjected to flash chromatography on silica gel (Et_2O in hexanes) to afford pure rearranged compounds **4.3a-k**.

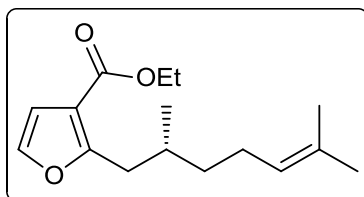
Ethyl 2-pentylfuran-3-carboxylate (**4.3a**)



According to the general procedure, from the reaction of ethoxyfuran **4.2a** (169.1 mg, 0.80 mmol, 1.0 equiv) with aqueous HBr (48%, 91.0 μL , 0.80 mmol, 1.0 equiv) in THF (8.0 mL, 0.1M), ethyl 2-pentylfuran-3-carboxylate (**4.3a**) was obtained as a colorless oil (120.0 mg, 71% yield); FTIR (NaCl, film) 2959, 2933, 2873, 2863, 1717, 1601, 1301, 1192, 1178, 1159, 1134, 1114, 1043, 738 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.67 (quint, J = 7.4 Hz, 2H), 1.37-1.27 (m, 7H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

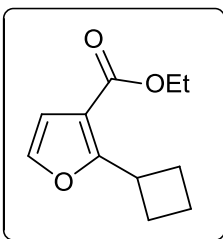
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 164.2, 163.4, 140.4, 113.2, 110.8, 60.2, 31.5, 27.8, 27.7, 22.5, 14.5, 14.1; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 211.1334 found 211.1337. The NMR data of **4.3a** were consistent with those reported in the literature.¹⁷

(*R*)-Ethyl 2-(2,6-dimethylhept-5-en-1-yl)furan-3-carboxylate (**4.3b**)



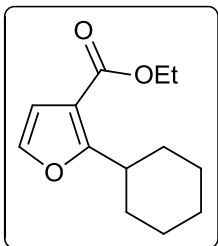
According to the general procedure, from the reaction of ethoxyfuran **4.2b** (43.5 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) with aqueous HBr (48%, 18.5 μL , 0.16 mmol, 1.0 equiv) in THF (1.7 mL, 0.1M), (*R*)-ethyl 2-(2,6-dimethylhept-5-en-1-yl)furan-3-carboxylate (**4.3b**) was obtained as a colorless oil (30.3 mg, 70% yield); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.35$ (CHCl_3 , c 0.72); FTIR (NaCl, film) 2965, 2916, 2360, 2338, 1717, 1600, 1302, 1184, 1134, 1038, 733; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.12-5.03 (m, 1H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.97 (dd, $J = 14.2, 6.3$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 14.2, 8.0$ Hz, 1H), 2.08-1.86 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.41-1.16 (m, 2H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.2, 162.5, 140.5, 131.5, 124.7, 114.1, 110.8, 60.2, 37.0, 34.9, 32.8, 25.8, 25.6, 19.6, 17.8, 14.5; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 265.1804 found 265.1808.

Ethyl 2-cyclobutylfuran-3-carboxylate (**4.3c**)



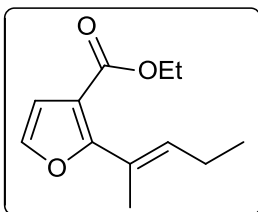
According to the general procedure, from the reaction of ethoxyfuran **4.2c** (31.7 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) with aqueous HBr (48%, 18.5 μL , 0.16 mmol, 1.0 equiv) in THF (1.6 mL, 0.1M), ethyl 2-cyclobutylfuran-3-carboxylate (**4.3c**) was obtained as a colorless oil (22.4 mg, 71% yield); FTIR (NaCl, film) 3129, 2981, 2946, 2868, 1715, 1596, 1299, 1283, 1180, 1110, 738; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.30-4.19 (m, 3H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.32-2.23 (m, 2H), 2.02 (sext, $J = 9.7$ Hz, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 164.3, 164.2, 140.4, 112.2, 111.0, 60.2, 32.9, 27.6, 18.5, 14.5; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 195.1021 found 195.1008.

Ethyl 2-cyclohexylfuran-3-carboxylate (**4.3d**)



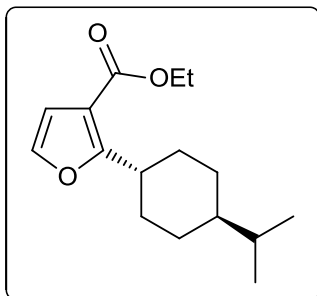
According to the general procedure, from the reaction of ethoxyfuran **4.2d** (32.1 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) with aqueous HBr (48%, 16.5 μ L, 0.14 mmol, 1.0 equiv) in THF (1.4 mL, 0.1M), ethyl 2-cyclohexylfuran-3-carboxylate (**4.3d**) was obtained as a colorless oil (24.3 mg, 76% yield); FTIR (NaCl, film) 2980, 2930, 2854, 1716, 1595, 1521, 1449, 1313, 1282, 1179, 1136, 1052, 736 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.43 (tt, $J = 11.8, 3.2$ Hz, 1H), 1.90-1.20 (m, 9H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 164.2, 140.2, 111.8, 110.6, 60.1, 37.1, 31.0, 26.4, 26.0, 14.5; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 223.1334 found 223.1335.

(*E*)-Ethyl 2-(pent-2-en-2-yl)furan-3-carboxylate (**4.3e**)



According to the general procedure, from the reaction of ethoxyfuran **4.2e** (24.6 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv) with aqueous HBr (48%, 13.5 μ L, 0.12 mmol, 1.0 equiv) in THF (1.2 mL, 0.1M), (*E*)-ethyl 2-(pent-2-en-2-yl)furan-3-carboxylate (**4.3e**) was obtained as a colorless oil (15.7 mg, 64% yield); FTIR (NaCl, film) 2967, 2935, 2875, 1717, 1570, 1509, 1287, 1180, 1155, 1069, 1039, 741 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.24 (quint, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 161.0, 139.8, 137.8, 124.6, 112.6, 112.5, 60.4, 21.9, 14.8, 14.4, 13.6; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 209.1178 found 209.1180.

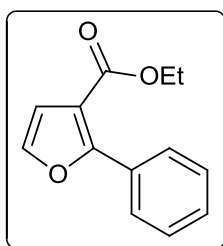
Ethyl 2-(*trans*-4-isopropylcyclohexyl)furan-3-carboxylate (**4.3f**)



According to the general procedure, from the reaction of ethoxyfuran **4.2f** (31.4 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv) with aqueous HBr (48%, 13.5 μ L, 0.12 mmol, 1.0 equiv) in THF (1.2 mL, 0.1M), ethyl 2-(*trans*-4-isopropylcyclohexyl)furan-3-carboxylate (**4.3f**) was obtained as a colorless oil (21.7 mg, 69% yield);

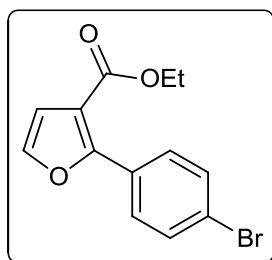
FTIR (NaCl, film) 2932, 2857, 1717, 1595, 1521, 1457, 1314, 1284, 1180, 1135, 1050, 736 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.36 (tt, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 1H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.18-1.07 (m, 3H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 164.2, 140.2, 111.9, 110.6, 60.2, 43.5, 37.2, 33.0, 31.0, 29.6, 19.9, 14.5; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 265.1804 found 265.1802.

Ethyl 2-phenylfuran-3-carboxylate (**4.3g**)



According to the general procedure, from the reaction of ethoxyfuran **4.2g** (24.0 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv) with aqueous HBr (48%, 12.5 μL , 0.11 mmol, 1.0 equiv) in THF (0.4 mL, 0.3M), ethyl 2-phenylfuran-3-carboxylate (**4.3g**) was obtained as a colorless oil (18.8 mg, 78% yield); FTIR (NaCl, film) 2981, 2917, 2850, 1717, 1489, 1292, 1180, 1150, 1063, 763, 692 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02-7.96 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 4H), 6.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 163.7, 157.6, 141.3, 129.9, 129.4, 128.5, 128.2, 114.0, 113.1, 60.6, 14.3; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 217.0865 found 217.0866. The NMR data of **4.3g** were consistent with those reported in the literature.¹⁴

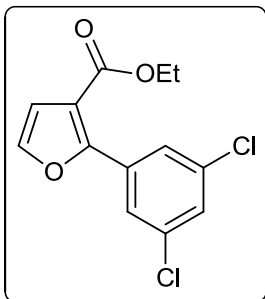
Ethyl 2-(4-bromophenyl)furan-3-carboxylate (**4.3h**)



According to the general procedure, from the reaction of ethoxyfuran **4.2h** (28.1 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv) with aqueous HBr (48%, 11.0 μL , 0.10 mmol, 1.0 equiv) in THF (1.0 mL, 0.1M), ethyl 2-(4-bromophenyl)furan-3-carboxylate (**4.3h**) was obtained as a white solid (21.7 mg, 77% yield); m.p. 47-48 $^{\circ}\text{C}$; FTIR (NaCl, film) 3131, 2981, 2928, 2854, 1717, 1579, 1482, 1292, 1180, 1151, 1069, 1010 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 163.5, 156.4, 141.5, 131.4, 130.0, 128.8, 123.8, 114.5,

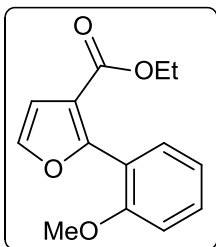
113.3, 60.8, 14.4; ESI-HRMS: m/z for $C_{13}H_{12}BrO_3$: $[M+H]^+$ calcd 294.9970 found 294.9974. The NMR data of **4.3h** were consistent with those reported in the literature.¹⁹

Ethyl 2-(3,5-dichlorophenyl)furan-3-carboxylate (**4.3i**)



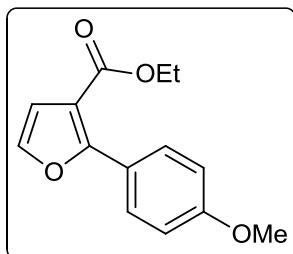
According to the general procedure, from the reaction of ethoxyfuran **4.2i** (32.4 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv) with aqueous HBr (48%, 13.0 μ L, 0.11 mmol, 1.0 equiv) in THF (1.1 mL, 0.1M), ethyl 2-(3,5-dichlorophenyl)furan-3-carboxylate (**4.3i**) was obtained as a white solid (25.2 mg, 78% yield); m.p. 64-65 °C; FTIR (NaCl, film) 3170, 3139, 3108, 2981, 2908, 1714, 1558, 1509, 12,92, 1156, 1104, 1081, 1037, 855, 801, 759, 694, 660 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.2, 154.0, 142.1, 134.9, 132.4, 129.1, 126.7, 115.8, 113.6, 61.1, 14.3; ESI-HRMS: m/z for $C_{13}H_{11}Cl_2O_3$: $[M+H]^+$ calcd 285.0085 found 285.0088.

Ethyl 2-(2-methoxyphenyl)furan-3-carboxylate (**4.3j**)



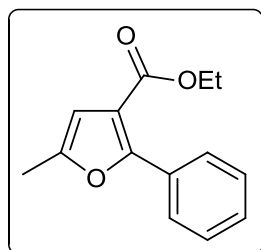
According to the general procedure, from the reaction of ethoxyfuran **4.2j** (33.0 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv) with aqueous HBr (48%, 15.0 μ L, 0.13 mmol, 1.0 equiv) in THF (1.3 mL, 0.1M), ethyl 2-(2-methoxyphenyl)furan-3-carboxylate (**4.3j**) was obtained as a colorless oil (27.3 mg, 83% yield); FTIR (NaCl, film) 2979, 2932, 2838, 2364, 1712, 1493, 1298, 1257, 1178, 1146, 1062, 1025, 751 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.37 (m, 3H), 7.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.8, 157.5, 155.0, 141.9, 131.4, 131.1, 120.3, 119.6, 116.1, 111.7, 111.2, 60.3, 55.7, 14.2; ESI-HRMS: m/z for $C_{14}H_{15}O_4$: $[M+H]^+$ calcd 247.0970 found 247.0972.

Ethyl 2-(4-methoxyphenyl)furan-3-carboxylate (**4.3k**)



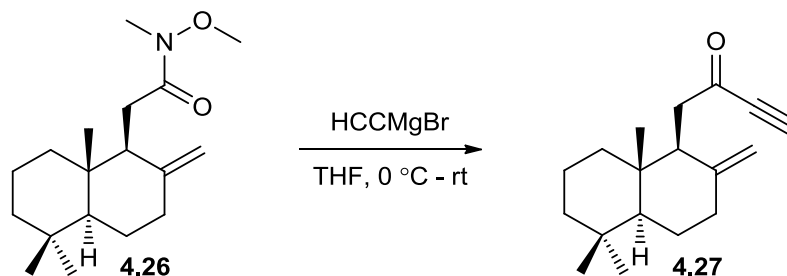
According to the general procedure, from the reaction of ethoxyfuran **4.2k** (44.9 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv) with aqueous HBr (48%, 20.5 μ L, 0.18 mmol, 1.0 equiv) in THF (0.6 mL, 0.3M), ethyl 2-(4-methoxyphenyl)furan-3-carboxylate (**4.3k**) was obtained as a colorless oil (33.7 mg, 75% yield); FTIR (NaCl, film) 2979, 1714, 1611, 1498, 1293, 1257, 1177, 1148, 1069, 1034, 836, 744 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 163.8, 160.5, 157.9, 140.7, 130.1, 122.6, 113.6, 113.0, 112.8, 60.5, 55.4, 14.4; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 247.0970 found 247.0960.

Ethyl 5-methyl-2-phenylfuran-3-carboxylate (**4.3l**)



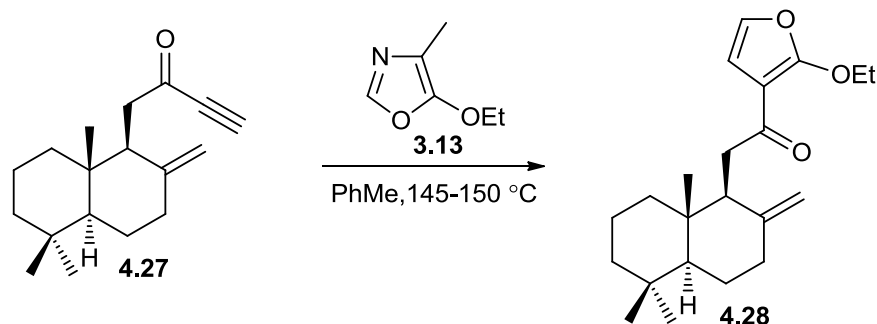
To a solution of ethoxyfuran **4.2l** (27.6 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous ethanol (1.5 mL, 0.08M) was added aqueous HCl (37%, 8.0 μ L, 0.10 mmol, 0.8 equiv) at room temperature. The reaction mixture was then heated for 3 minutes with microwaves (140 W). The maximum temperature and pressure recorded were respectively 156 $^{\circ}\text{C}$ and 11 bar. The reaction mixture was cooled down to room temperature before diethyl ether (5 mL) and brine (5 mL) were added. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 15 mL). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, and concentrated under vacuum. The crude mixture was subjected to flash chromatography on silica gel (3% Et_2O in hexanes) to afford ethyl 5-methyl-2-phenylfuran-3-carboxylate (**4.3l**) as a colorless oil (16.5 mg, 60% yield); FTIR (NaCl, film) 2981, 2926, 2362, 2340, 1717, 1558, 1541, 1491, 1272, 1208, 1094, 762, 691 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.45-7.33 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 163.9, 156.1, 151.2, 130.2, 129.1, 128.3, 128.1, 114.6, 108.9, 60.5, 14.4, 13.5; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 231.1021 found 231.1024. The NMR data of **4.3l** were consistent with those reported in the literature.²²

1-((1S,4aS,8aS)-5,5,8a-Trimethyl-2-methylenedecahydronaphthalen-1-yl)but-3-yn-2-one (4.27)



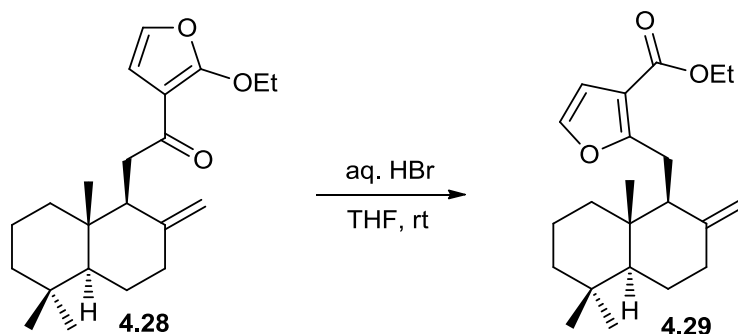
A cold solution (-15 °C) of ethynylmagnesium bromide (0.5M in THF, 11.8 mL, 2.0 equiv) was added to the Weinreb amide **4.26** (861.9 mg, 2.94 mmol, 1.0 equiv) neat. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 minutes and then slowly warmed up to room temperature. After 20 hours, the reaction mixture was cooled down to 0 °C and quenched in a mixture of aqueous HCl (5%, 20 mL), ice (10 g), and diethyl ether (30 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 30 mL). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, and concentrated under vacuum. The crude mixture was subjected to flash chromatography on silica gel (0-15% EtOAc in hexanes) to deliver 1-((1S,4aS,8aS)-5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydronaphthalen-1-yl)but-3-yn-2-one (**4.27**) as a white solid (681.2 mg, 90% yield); m.p. 69-70 °C; $[\alpha]_D^{20} = -62.5^\circ$ (CHCl₃, c 0.80); FTIR-ATR (ZnSe, neat) 3299, 3252, 2936, 2093, 1681, 1460, 1441, 1388, 1366, 1224, 1203, 1148, 1098, 887, 691 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.78 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.73 (dd, $J = 16.5, 10.4$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 16.6, 3.7$ Hz, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.40 (ddd, $J = 13.0, 4.1, 2.3$ Hz, 1H), 2.09 (td, $J = 12.9, 5.1$ Hz, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.60-1.08 (m, 8H), 0.89 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.70 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 187.7, 148.5, 107.5, 81.6, 78.4, 55.3, 52.1, 42.11, 42.07, 39.4, 39.1, 37.6, 33.7, 24.0, 21.9, 19.4, 14.7; ESI-HRMS: m/z for C₁₈H₂₇O: [M+H]⁺ calcd 259.2062 found 259.2053.

1-(2-Ethoxyfuran-3-yl)-2-((1S,4aS,8aS)-5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydro-naphthalen-1-yl)ethanone (4.28)



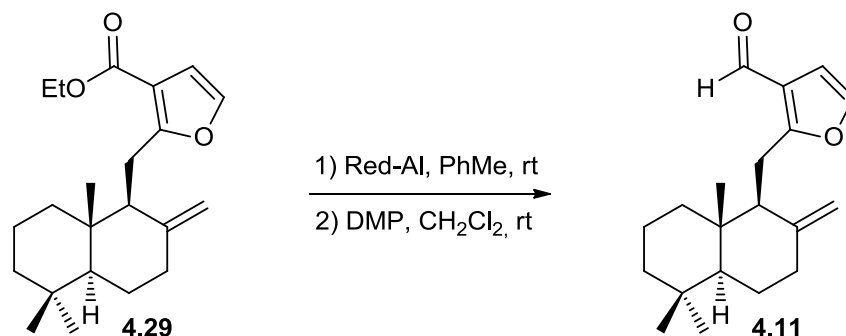
A solution of ynone **4.27** (563.3 mg, 2.18 mmol, 1.0 equiv) and 5-ethoxy-4-methyloxazole (**3.13**, 1.45 g, 11.4 mmol, 5.2 equiv) in freshly distilled toluene (5.0 mL) was prepared in a flame dried sealed tube. The reaction mixture was subjected to strong vacuum under agitation then purged with nitrogen. This process was repeated three times. The vessel was wrapped with aluminum foil to form a light barrier and heated in an oil bath at 145-150 °C for 15 hours. The reaction mixture was cooled down to room temperature and concentrated under vacuum. The residue was then subjected to flash chromatography on silica gel (0-10 % Et₂O in hexanes) to afford 1-(2-ethoxyfuran-3-yl)-2-((1S,4aS,8aS)-5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydronaphthalen-1-yl)ethanone (**4.28**) as a light yellow oil (574.5 mg, 77% yield); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41.5^{\circ}$ (CH₂Cl₂, c 0.94); FTIR-ATR (ZnSe, neat) 2926, 1662, 1586, 1438, 1388, 1131, 1036, 1011, 884, 672 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.36 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.37 (ddd, *J* = 13.0, 4.0, 2.3 Hz, 1H), 2.15 (td, *J* = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.59-1.09 (m, 8H), 1.48 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.75 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 194.0, 161.4, 149.9, 132.8, 111.1, 106.1, 102.3, 67.5, 55.2, 51.2, 42.2, 39.3, 37.7, 36.4, 33.73, 33.65, 24.2, 21.9, 19.5, 15.2, 14.9; ESI-HRMS: *m/z* for C₂₂H₃₃O₃: [M+H]⁺ calcd 345.2430 found 345.2431.

Ethyl 2-(((1*S*,4*aS*,8*aS*)-5,5,8*a*-trimethyl-2-methylenedecahydronaphthalen-1-yl)methyl)furan-3-carboxylate (4.29**)**



A solution of aqueous HBr (48%, 152.0 mg, 102.0 μL , 0.90 mmol) in THF was prepared in a 1.0 mL volumetric flask. The ethoxyfuran **4.28** (85.9 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in THF (2.2 mL) and an aliquot of the aqueous HBr / THF solution (0.33 mL, 0.25 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise at rt. After 2 hours, the reaction mixture was quenched with a saturated solution of sodium bicarbonate (1.0 mL). Water (5 mL) and diethyl ether (10 mL) were added. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, and concentrated under vacuum. The crude mixture was subjected to flash chromatography on silica gel (0-5% Et₂O in hexanes) to deliver ethyl 2-(((1*S*,4*aS*,8*aS*)-5,5,8*a*-trimethyl-2-methylenedecahydronaphthalen-1-yl)methyl)furan-3-carboxylate (**4.29**) as a colorless oil that became solid upon storage in the freezer (62.6 mg, 73% yield); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -65^{\circ}$ (CHCl₃, c 1.65), Lit: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -60^{\circ}$ (CHCl₃, c 1,8);³³ FTIR (NaCl, film) 2937, 2875, 2844, 2363, 2336, 1716, 1596, 1301, 1174, 1158, 1134, 1062, 1037, 896, 735 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.32 (dd, $J = 15.6, 10.7$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 15.7, 3.6$ Hz, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.01 (td, $J = 12.5, 5.2$ Hz, 1H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.63-1.11 (m, 7H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.79 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.3, 163.3, 148.6, 140.1, 113.4, 110.8, 107.3, 60.2, 55.6, 54.3, 42.3, 39.7, 39.1, 38.1, 33.8, 33.7, 24.4, 23.7, 21.9, 19.6, 14.5, 14.4; ESI-HRMS: m/z for C₂₂H₃₃O₃: [M+H]⁺ calcd 345.2430 found 345.2435. The NMR data of **4.29** were consistent with those reported in the literature.³³

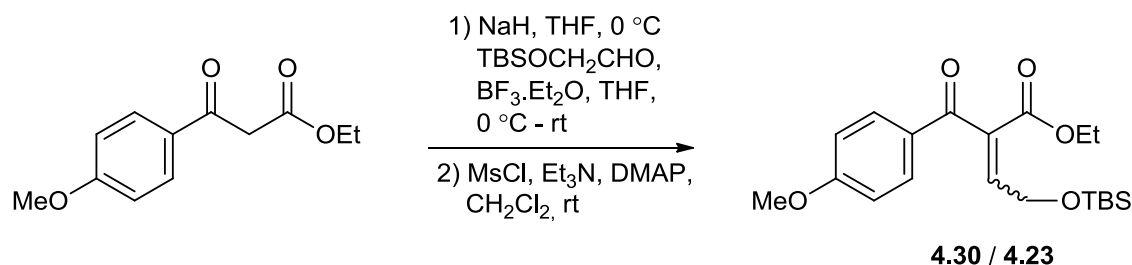
Enantiomer of pumiloxide aldehyde (**4.11**)



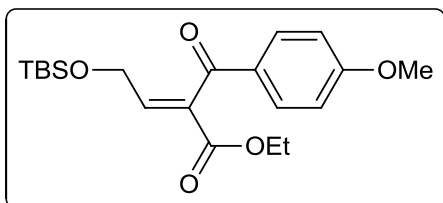
A solution of Red-Al in toluene (60% wt, 1.0 mL) was diluted with more toluene (3.0 mL). An aliquot of this diluted Red-Al solution (186 μ L, 0.14 mmol, 2.7 equiv) was then added dropwise to a solution of ethyl 2-(((1*S*,4*aS*,8*aS*)-5,5,8*a*-trimethyl-2-methylene-decahydro-naphthalen-1-yl)methyl)furan-3-carboxylate (**4.29**, 18.3 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv) in toluene (2.0 mL) at room temperature. After 2 hours, the reaction mixture was cooled down to 0 °C and a saturated solution of Rochelle salt (2.0 mL) was added. Water (5 mL) and ethyl acetate were then added and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, and concentrated under vacuum. The crude mixture was dissolved in dichloromethane (1.5 mL) and Dess-Martin periodinane solution (0.3M in CH₂Cl₂, 0.23 mL, 0.07 mmol, 1.3 equiv) was added dropwise at room temperature. After 1 hour, the reaction mixture was diluted with diethyl ether (5 mL) and a cold solution of sodium thiosulfate (0.75 g), sodium bicarbonate (0.5 g) and water (5 mL) was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (4 x 15 mL). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, and concentrated under vacuum. The residue was subjected to flash chromatography on silica gel (0-5% Et₂O in hexanes) to deliver the enantiomer of pumiloxide aldehyde (**4.11**) as a white solid (13.6 mg, 85% yield for 2 steps); m.p. 98.0-99.5 °C; $[\alpha]_D^{20} = -53.3^\circ$ (CHCl₃, c 0.54); FTIR (NaCl, film) 2951, 2934, 2840, 1681, 1579, 1422, 1121, 890, 747 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.0 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.15 (dd, *J* = 15.6, 10.4 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 15.6, 3.6 Hz, 1H), 2.43 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.36 (ddd, *J* = 12.9, 4.0, 2.3 Hz, 1H), 2.01 (td, *J* = 13.0, 4.8 Hz, 1H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 1H), 1.45-1.37 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 1H), 1.26-1.14 (m, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.83

(s, 3H), 0.80 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.1, 166.0, 148.2, 141.7, 122.3, 108.6, 107.5, 55.5, 54.8, 42.1, 39.9, 39.3, 38.0, 33.74, 33.73, 24.3, 23.2, 21.9, 19.5, 14.4; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 301.2168 found 301.2166. The NMR data of **4.11** were consistent with those reported in the literature.²⁹

Preparation of (*E*)-ethyl 4-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy-2-(4-methoxybenzoyl)]but-2-enoate (4.30**) and (*Z*)-ethyl 4-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy-2-(4-methoxybenzoyl)]but-2-enoate (**4.23**)**

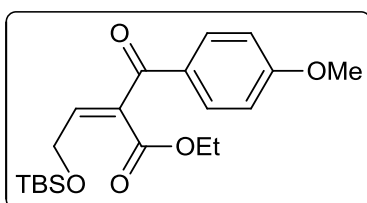


To a solution of ethyl (4-methoxybenzoyl)acetate (130.3 mg, 0.59 mmol) in freshly distilled THF (3.0 mL) was added NaH (60% dispersion in mineral oil, 25.8 mg, 0.65 mmol) portionwise at 0 °C. After 30 minutes, a solution of (*tert*-butyldimethylsilyloxy)acetaldehyde (152.0 mg, 0.87 mmol) and $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (95.0 μL , 0.77 mmol) in THF (2.0 mL) was added dropwise. After 15 minutes, the reaction mixture was slowly warmed up to room temperature, stirred for 6 hours, and quenched with cold water (15 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, and concentrated under vacuum. The crude mixture was dissolved in CH_2Cl_2 (3.0 mL). DMAP (24.3 mg, 0.20 mmol) and triethylamine (0.41 mL, 2.94 mmol) were added and a solution of methanesulfonyl chloride (0.12 mL, 1.55 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) was added dropwise at room temperature. After 3 hours, the reaction mixture was quenched with cold water (10 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 10 mL). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, and concentrated under vacuum. ^1H NMR of the crude mixture indicated a 9:1 ratio of isomers *E/Z* (**4.30** : **4.23**). This mixture was purified twice by flash chromatography (0-20% Et_2O in hexanes then 0-10% acetone in hexanes) to provide (*E*)-ethyl 4-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy-2-(4-methoxybenzoyl)]but-2-enoate (**4.30**, 84.0 mg, 38% yield) as a colorless oil:



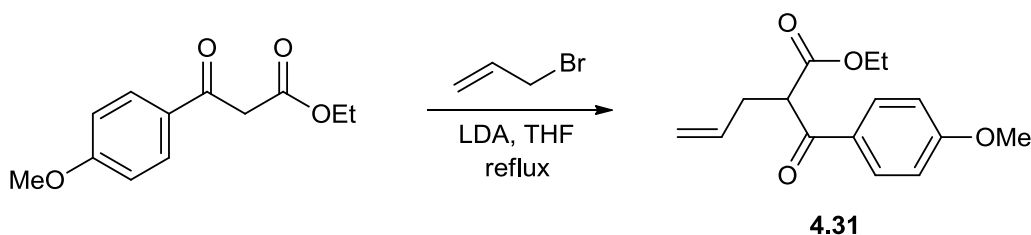
FTIR (NaCl, film) 2956, 2931, 2857, 1722, 1669, 1600, 1241, 1168, 1110, 1029, 838, 780 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.30 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.77 (s, 9H), -0.09 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 192.4, 164.6, 164.0, 146.2, 132.8, 131.6, 130.0, 113.9, 61.4, 61.0, 55.7, 25.9, 18.4, 14.2, -5.5; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{Si}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 379.1941 found 379.1954. A NOE effect was observed between the allylic proton (4.30 ppm) and the aromatic protons in *ortho* position to the ketone (7.85 ppm).

The previous purification procedure also provided (*Z*)-ethyl 4-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy-2-(4-methoxybenzoyl)]but-2-enoate (**4.23**, 5.0 mg, 2% yield) as a colorless oil:



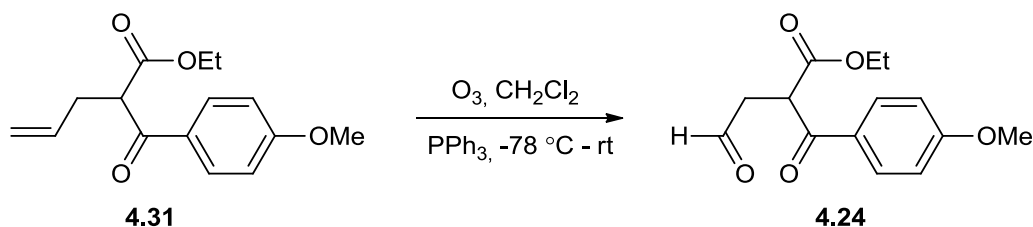
FTIR (NaCl, film) 2956, 2931, 2857, 1719, 1667, 1600, 1256, 1216, 1172, 1101, 1027, 837, 778 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.62 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 191.7, 164.8, 163.9, 152.5, 132.2, 132.0, 129.7, 113.9, 61.8, 61.3, 55.7, 26.0, 18.4, 14.1, -5.1; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{Si}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 379.1941 found 379.1951. A NOE effect was observed between the vinylic proton (6.62 ppm) and the aromatic protons in *ortho* position to the ketone (7.83 ppm).

Ethyl 2-(4-methoxybenzoyl)pent-4-enoate (**4.31**)



To a solution of ethyl (4-methoxybenzoyl)acetate (104.9 mg, 0.47 mmol) in THF (3.0 mL) was added a solution of LDA (1.0M in THF/hexanes, 0.52 mL, 0.52 mmol) at 0 °C. After 15 minutes, allyl bromide (80.0 μ L, 0.92 mmol) was added and the reaction mixture was slowly warmed up to room temperature. After 1 hour, the reaction mixture was refluxed for 5 hours. It was then cooled down to room temperature before a saturated solution of ammonium chloride (10 mL) and Et₂O (10 mL) were added. The aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 10 mL). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (0-10% Et₂O in hexanes) to provide ethyl 2-(4-methoxybenzoyl)pent-4-enoate (**4.31**, 50.5 mg, 41%) as a colorless oil: FTIR (NaCl, film) 3079, 2980, 2906, 2840, 2361, 2342, 1735, 1677, 1600, 1510, 1262, 1172, 1028, 843 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.86-5.75 (m, 1H), 5.11 (dd, *J* = 17.1, 1.4 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.18-4.09 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.81-2.67 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.0, 169.7, 164.0, 134.8, 131.2, 129.3, 117.4, 114.0, 61.5, 55.7, 53.8, 33.2, 14.2; ESI-HRMS: *m/z* for C₁₅H₁₉O₄: [M+H]⁺ calcd 263.1283 found 263.1293.

Ethyl 2-(4-methoxybenzoyl)-4-oxobutanoate (**4.24**)

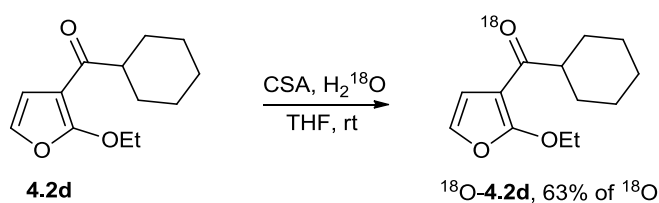


Ozone was bubbled through a solution of ethyl 2-(4-methoxybenzoyl)pent-4-enoate (**4.31**, 35.4 mg, 0.13 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) at -78 °C until the appearance of a blue color was observed. The solution was then purged with argon until the blue color disappeared. This process was repeated two times before triphenylphosphine (53.0 mg, 0.20 mmol) was added in one portion at -78 °C. After 5 minutes, the reaction mixture was warmed up to room temperature. After 40 minutes, the solvent was removed under vacuum and the residue was purified by flash chromatography (0-20% Et₂O in hexanes) to provide ethyl 2-(4-methoxybenzoyl)-4-oxobutanoate (**4.24**, 27.3 mg, 77%) as a colorless oil: FTIR (NaCl, film) 2981, 2939, 2842, 2732, 2360, 2342, 1726, 1676, 1601, 1512, 1263, 1174, 1027, 843

cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.81 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.86 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.29-3.14 (m, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 198.9, 192.3, 169.1, 164.2, 131.5, 128.8, 114.1, 62.0, 55.7, 47.4, 42.8, 14.1; ESI-HRMS: *m/z* for C₁₄H₁₇O₅: [M+H]⁺ calcd 265.1076 found 265.1084.

Mechanistic studies

Preparation of ¹⁸O-enriched cyclohexyl(2-ethoxyfuran-3-yl)methanone (¹⁸O-4.2d)



An aliquot (0.4 mL) of a solution of camphorsulfonic acid (8.8 mg, 0.04 mmol) in THF (3.2 mL) was combined with H₂¹⁸O (28.0 mg, 1.40 mmol) in a flame dried vial. Cyclohexyl(2-ethoxyfuran-3-yl)methanone (**4.2d**, 10.3 mg, 0.05 mmol) was added and the solution was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was stored in the fridge (4 °C) for 3 days, quenched with water (2.0 mL) and extracted with Et₂O (3 x 2.0 mL). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, and concentrated in vacuo. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (0-10% Et₂O in hexanes) to provide ¹⁸O-enriched cyclohexyl(2-ethoxyfuran-3-yl)methanone (¹⁸O-**4.2d**, 8.1 mg, 79%). The ¹⁸O content (63%) was determined by HRMS analysis.

Example of ¹⁸O content calculation:

Natural abundance of [M+H+2]⁺ for starting material **4.2d**

$$[M+H]^+ = 223.1336 \quad \text{R.A. } [M+H]^+ = 911\,932$$

$$[M+H+2]^+ = 225.1385 \quad \text{R.A. } [M+H+2]^+ = 8918$$

$$\frac{\text{R.A. } [M+H+2]^+}{\text{R.A. } [M+H]^+ + \text{R.A. } [M+H+2]^+} \times 100 = \frac{8918}{911\,932 + 8918} \times 100 = 1\%$$

Therefore, the natural abundance of [M+H+2]⁺ for compound **4.2d** is 1%.

For ¹⁸O-labeled **4.2d**

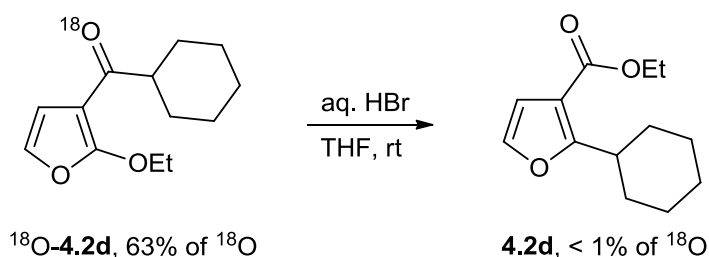
$$[M+H]^+ = 223.1329 \quad \text{R.A. } [M+H]^+ = 199\,157$$

$$[M+H+2]^+ = 225.1374 \quad \text{R.A. } [M+H+2]^+ = 359\,740$$

$$\frac{\text{R.A. } [M+H+2]^+}{\text{R.A. } [M+H]^+ + \text{R.A. } [M+H+2]^+} \times 100 = \frac{359\,740}{199\,157 + 359\,740} \times 100 = 64\%$$

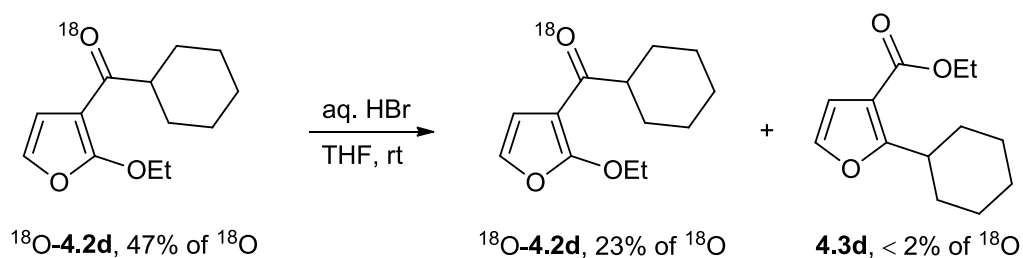
$^{18}\text{O} \text{ content} = 64\% - 1\% = \mathbf{63\%}$

Rearrangement of ¹⁸O-enriched cyclohexyl(2-ethoxyfuran-3-yl)methanone (¹⁸O-**4.2d**)



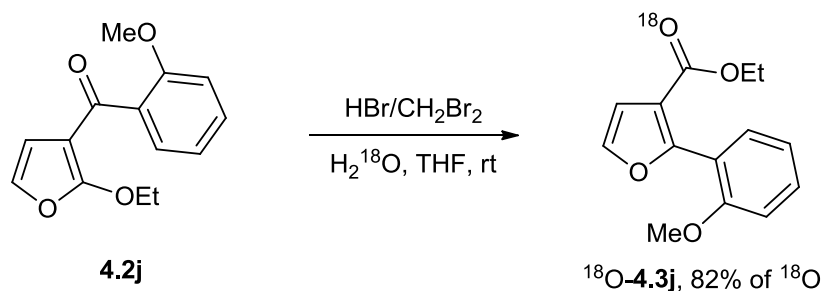
¹⁸O-**4.2d** (63% of ¹⁸O) was subjected to our rearrangement conditions (1.0 equiv of aq. HBr, THF (0.1M), rt). Flash chromatography on silica gel (0-5% Et₂O in hexanes) provided the rearranged product **4.3d** with loss of the ¹⁸O-label. HRMS analysis showed an ¹⁸O content lower than 1%.

Control experiment



The above experiment was repeated with another sample of ¹⁸O-labeled **4.2d** (47% of ¹⁸O). The reaction was quenched after 10 minutes (35% conversion to **4.3d**). Flash chromatography on silica gel (0-5% Et₂O in hexanes) provided the starting material **4.2d** with partial loss of the ¹⁸O-label (23% of ¹⁸O) and the rearranged product **4.3d** with almost complete loss of the ¹⁸O-label (< 2% ¹⁸O).

Preparation of ^{18}O -enriched ethyl 2-(2-methoxyphenyl)furan-3-carboxylate (^{18}O -4.3j)



A solution of anhydrous HBr was prepared by bubbling HBr gas (acetyl bromide + MeOH) in freshly distilled CH_2Br_2 at 0 °C for 15 minutes. This procedure afforded a 0.3M solution of HBr in CH_2Br_2 . To a solution of **4.2j** (13.6 mg, 0.06 mmol) and H_2^{18}O (5.5 mg, 0.27 mmol) in THF (1.1 mL) was added an aliquot of the anhydrous HBr solution (0.19 mL, 0.06 mmol) at room temperature. After 3 hours, the reaction was quenched with cold water (2.0 mL). The aqueous mixture was extracted with EtOAc (3 x 3.0 mL). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, and concentrated in vacuo. Flash chromatography on silica gel (0-5% Et_2O in hexanes) provided ^{18}O -enriched ethyl 2-(2-methoxyphenyl)furan-3-carboxylate (^{18}O -**4.3j**) with an ^{18}O content of 82%. FTIR analysis showed a shift of the carbonyl stretching band from 1712 cm^{-1} ($\text{C}=\text{}^{16}\text{O}$) to 1678 cm^{-1} ($\text{C}=\text{}^{18}\text{O}$).

4.5 Références

- [1] a) Hou, X. L.; Yang, Z.; Wong, H. N. C. Dans: *Progress in Heterocyclic Chemistry*; Gribble, G. W.; Gilchrist, T. L.; Eds.; Pergamon: Oxford, 2003; Vol. 15, pp 167-205. b) Keay, B. A.; Dibble, P. W. Dans: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.; Eds.; Elsevier: Oxford, 1997; Vol. 2, pp 395-436. c) Donnelly, D. M. X.; Meegan, M. J. Dans: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Eds.; Pergamon: Oxford, 1984; Vol. 4, pp 657-712.
- [2] Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 795-819.
- [3] Hatano, E.; Hashidoko, Y.; Deora, A.; Fukushi, Y.; Tahara, S. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2007**, 71, 1601-1605.
- [4] a) Comins, D. L.; Killpack, M. O. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 104-109. b) Lee, G. C. M.; Holmes, J. M.; Harcourt, D. A.; Garst, M. E. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3126-3131. c) Williams, D. H.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron* **1996**, 52, 4245-4256.

- [5] Kelly, A. R.; Kerrigan, M. H.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4097-4104.
- [6] Li, J. J. Dans: *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, 2005; pp 225-228.
- [7] Piutti, C.; Quartieri, F. *Molecules* **2013**, *18*, 12290-12312.
- [8] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Dans: *Organic Chemistry*; Oxford University Press, Inc.: New York, 2001; pp 962.
- [9] Li, J. J. Dans: *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*; Fifth Edition; Springer International Publishing: Switzerland, 2014; pp 452-453.
- [10] a) Paal, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2756-2767. (b) Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2863-2870.
- [11] Amarnath, V.; Amarnath, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 301-307.
- [12] Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Taddei, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 389-392.
- [13] Lai, S.; Zercher, C. K.; Jasinski, J. P.; Reid, S. N.; Taples, R. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4169-4171.
- [14] Zheng, X.; Lu, S.; Li, Z. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5432-5435.
- [15] Hock, H.; Lang, S. *Chem. Ber.* **1944**, *77*, 257-264.
- [16] Kornblum, N.; DeLaMare, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 880-881.
- [17] Hari, Y.; Iguchi, T.; Aoyama, T. *Synthesis* **2004**, 1359-1362.
- [18] Brook, A. G. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 77-84.
- [19] Jung, C.-K.; Wang, J.-C.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4118-4119.
- [20] Ma, S.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12386-12387.
- [21] Briones, J. F.; Davies, H. M. L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4313-4317.
- [22] Rodríguez, A.; Moran, W. J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2605-2607.
- [23] Tsuji, H.; Yamagata, K.-I.; Ueda, Y.; Nakamura, E. *Synlett* **2011**, 1015-1017.
- [24] He, C.; Guo, S.; Ke, J.; Hao, J.; Xu, H.; Chen, H.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5766-5769.
- [25] Ksebati, M. B.; Ciereszko, L. S.; Schmitz, F. J. *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 1009-1012.
- [26] López-Acosta, J. F.; Moreno-Amador, J. L.; Jiménez-Palomares, M.; Díaz-Marrero, A. R.; Cueto, M.; Perdomo, G.; Cózar-Castellano, I. *PLoS One* **2013**, *8*, e52862.
- [27] Marrero, J.; Rodríguez, A. D.; Baran, P.; Raptis, R. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2551-2554.
- [28] Tatsimo, S. J. N.; Tane, P.; Srinivas, P. V.; Sondengam, B. L.; Melissa, J.; Okunji, C. O.; Schuster, B. M. Iwu, M. M.; Khan, I. A. *Planta Med.* **2005**, *71*, 1145-1151.
- [29] Tane, P.; Akam, M. T.; Tsopmo, A.; Ndi, C. P.; Sterner, O. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 3083-3087.
- [30] Données statistiques des produits non-ligneux du Cameroun:
<http://www.fao.org/docrep/003/X6699F/X6699F02.htm>

- [31] Tayman, F. S.; Atsu Barku, V. Y.; Opoku-Boahen, Y.; Seifert, K.; Grote, D. *Chem. Nat. Compd.* **2006**, 42, 46-48.
- [32] Djemgou, P. C.; Gatsing, D.; Hegazy, M.-E. F.; Mohamed, A. E.-H. H.; Ngandeu, F.; Tane, P.; Ngadjui, B. T.; Fotso, S.; Laatsch, H. *Planta Med.* **2010**, 76, 165-171.
- [33] Cambie, R. C.; Moratti, S. C.; Rutledge, P. S.; Weston, R. J.; Woodgate, P. D. *Aust. J. Chem.* **1990**, 43, 1151-1162.
- [34] Pour la préparation du substrat **4.2g** par réaction de Diels-Alder rétro Diels-Alder entre la 2-propyn-1-one (**4.1g**) et le 5-éthoxy-4-méthylloxazole (**3.13**) voir section expérimentale p. 144.
- [35] Pour la préparation des ynones **4.1a-l**, voir section expérimentale p. 136-141.
- [36] Pour une revue récente sur la synthèse des ynones, voir R. E. Whittaker, A. Dermenci, G. Dong *Synthesis* **2016**, 48, 161-183.
- [37] a) Dean, F. M.; *Adv. Heterocycl. Chem.* **1982**, 31, 237-344. b) Garst, J. E.; Schmir, G. L. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2920-2923. c) Salomaa, P.; Kankaanperä, A.; Nikander, E.; Kaipainen, K.; Aaltonen, R. *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 153-163.
- [38] Pour la synthèse du composé **4.23**, voir section expérimentale p. 141.
- [39] L'isomère *E* (**4.30**) a également été transformé en **4.3k** avec succès lorsqu'il a été traité avec nos conditions typiques de réarrangement.
- [40] e) Boukouvalas, J.; Wang, J.-X.; Marion, O.; Ndzi, B. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6670-6673.
- [41] a) Nguyen, T. M.; Vu, N. Q. ; Youte, J.-J. ; Lau, J.; Cheong, A.; Ho, Y. S.; Tan, B. S. W.; Yoganathan, K.; Butler, M. S.; Chai C. L. L. *Tetrahedron* **2010**, 66, 9270-9276. b) de la Torre, M. C.; García, I.; Sierra M. A. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 661-668.
- [42] Busato, S.; Tinembart, O.; Zhang, Z.-D.; Scheffold, R. *Tetrahedron* **1990**, 46, 3155-3166.
- [43] Maeda, Y.; Kakiuchi, N.; Matsumura, S.; Nishimura, T.; Kawamura, T.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6718-6724.
- [44] Tyrrell, E.; Millet, J.; Tesfa, K. N.; Williams, N.; Mann, A.; Tillet, C.; Muller, C. *Tetrahedron* **2007**, 63, 12769-12778.
- [45] Leder, J.; Fujioka, H.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1463-1466.
- [46] Williamson, B. L.; Tykwinski, R. R.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 93-98.
- [47] Pippel, D. J.; Mapes, C. M.; Mani, N. S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5828-5831.
- [48] Kitamura, S.; Itaya, N.; Okuno, Y.; Ohno, N.; Matsuo, T.; Hirano, M.; Mizutani, T.; Takeda, H., US4118505 A, **1978**.
- [49] Maurette, L.; Tedeschi, C.; Sermot, E.; Soleilhavoup, M.; Hussain, F.; Donnadieu, B.; Chauvin, R. *Tetrahedron* **2004**, 60, 10077-10098.
- [50] Walton, D. R. M.; Waugh, F. *J. Organometal. Chem.* **1972**, 37, 45-56.

- [51] Weerasiri, K. C.; Gorden, A. E. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1546-1550.
- [52] Maeda, Y.; Washitake, Y.; Nishimura, T.; Iwai, K.; Yamauchi, T.; Uemura, S. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9031-9036.
- [53] Dean, A.; Ferlin, M. G.; Cvijovic, M.; Djurdjevic, P.; Dotto, F.; Badocco, D.; Pastore, P.; Venzo, A.; Marco, V. B. D. *Polyhedron* **2014**, 67, 520-528.

Chapitre 5. Les furo[2,3-*b*]chromones

5.1 Introduction

Ce chapitre portera sur la découverte d'une nouvelle réaction permettant la synthèse de furo[2,3-*b*]chromones en une seule étape à partir d'ynones aromatiques comprenant un groupement phénol en position *ortho*. Les résultats qui seront présentés sont toutefois préliminaires. Ils visent à démontrer l'utilité et le potentiel de cette nouvelle méthodologie de synthèse. La suite du projet est présentement prise en charge par Ramesh Muddala, un étudiant au doctorat dans le groupe de recherche du professeur John Boukouvalas.

5.1.1 Les furochromones et leurs bioisostères

Les furochromones représentent une famille de composés hétérocycliques hors du commun. Ceux-ci s'apparentent aux xanthones et aux chromones (**Figure 5.1**). Ces dernières constituent deux familles de produits naturels importants possédant un éventail d'activités biologiques extrêmement variées.^{1,2} Les furochromones peuvent prendre la forme de divers isomères de position. Par exemple, la furo[2,3-*b*]chromone et la furo[3,2-*g*]chromone sont illustrées à la **Figure 5.1**.

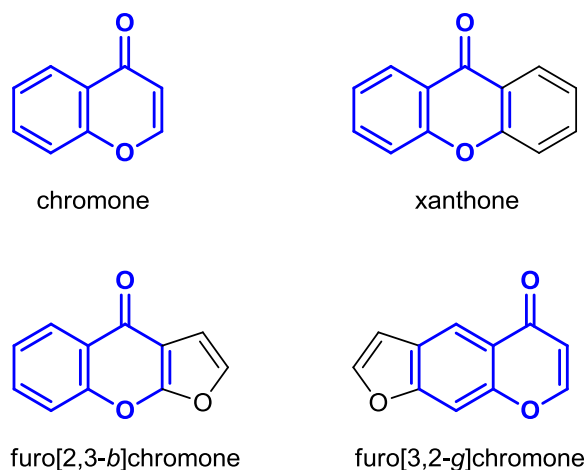


Figure 5.1: motifs chromone, xanthone et furochromones

Quelques-uns de ces composés, comme par exemple la khelline et la visnagine (voir section 5.1.4) sont utilisées sous leur forme naturelle pour traiter certaines maladies. De plus, ils ont permis le développement de nouveaux médicaments par l'industrie pharmaceutique. De nombreux bioisostères de furochromones ont également démontré des activités pharmacologiques fortes intéressantes. La section suivante vise à souligner les caractéristiques structurales ainsi que le potentiel pharmacologique associés aux furochromones et leurs bioisostères. La similitude entre ces divers composés hétérocycliques laisse présager un futur prometteur pour les furo[2,3-*b*]chromones encore très peu étudiés.

5.1.2 Les xanthones

Les xanthones (9*H*-xanthèn-9-ones) sont des composés polycycliques constitués de deux cycles aromatiques et d'un hétérocycle à six membres comprenant un atome d'oxygène et une cétone (**Figure 5.1**). Les trois cycles du motif xanthone sont fusionnés de manière linéaire. Le nom xanthone provient du mot Grec "xanthos" qui signifie "jaune".^{1e} Ces composés naturels sont majoritairement produits par certains champignons, lichens ou bactéries.^{1e} Ils ont la capacité d'interagir avec un large éventail de cibles biologiques. En effet, en variant la nature et la position des substituants en périphérie du motif polycyclique, l'activité biologique des xanthones peut varier de manière considérable.^{1a-d} C'est pourquoi la communauté scientifique leurs a conféré le statut de "structure privilégiée" entre autres pour le développement de nouveaux médicaments.

5.1.3 Les chromones

Les chromones (4*H*-chromèn-4-ones ou 4*H*-1-benzopyran-4-ones) représentent une classe importante de produits naturels hétérocycliques comprenant un motif benzo- γ -pyrone (**Figure 5.1**). Ceux-ci font partie des flavonoïdes, une famille de métabolites secondaires généralement responsables de la pigmentation des plantes. Les chromones se retrouvent dans divers organismes du règne végétal (algues, conifères, etc). Ces composés naturels seraient impliqués dans le cycle métabolique de certaines plantes (régulation de la croissance, oxydation d'acide indole acétique, inhibition de la dormance, stimulation de

l'absorption de l'oxygène par les tissus, etc).³ Les chromones d'origine naturelle ainsi que leurs dérivés synthétiques ont démontré un spectre impressionnant d'activités pharmacologiques (anticancer, anti-VIH, anti inflammatoire, antimicrobien, insecticide, antipaludéen, antidiabète, etc).^{2a-b} Cette grande diversité s'est avérée très utile pour la recherche de nouveaux agents thérapeutiques.

5.1.4 Les furo[3,2-*g*]chromones (khelline et visnagine)

La khelline et la visnagine (**Figure 5.2**) sont des furo[3,2-*g*]chromones isolées d'*Ammi visnaga* L.(khella), une plante herbacée de la famille des apiaceae. Les infusions de cette plante sont traditionnellement utilisées en Asie et au Moyen-Orient pour le traitement de l'asthme, des spasmes musculaires, des maladies coronariennes et des coliques néphrétiques.⁴ Fait alarmant, approximativement 9 % des américains souffrent de pierres au rein.⁵ L'extrait d'*Ammi visnaga* L. aide à diminuer la douleur associée aux calculs rénaux et facilite le passage des pierres. L'activité vasodilatatrice de la khelline et de la visnagine est engendrée par le blocage des canaux ioniques du calcium.⁶ Ces furanochromones agissent également comme anti inflammatoire via l'inhibition de certains facteurs de transcription (AP-1 et NF-kB).⁷

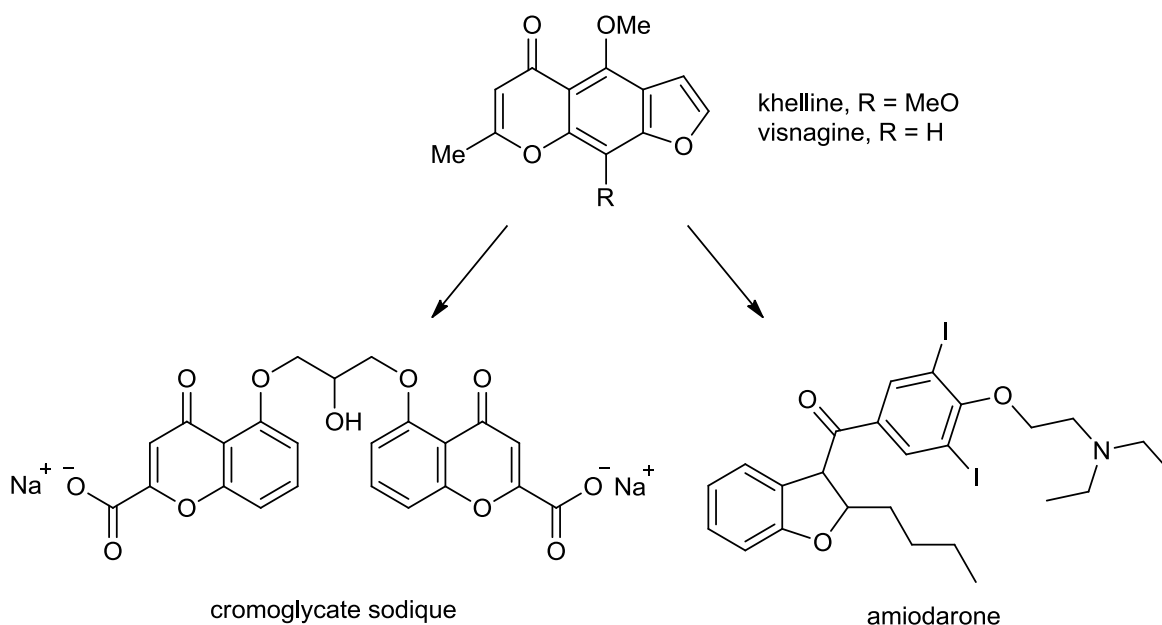


Figure 5.2: structure de la khelline, la visnagine, le cromoglycate sodique et l'amiodarone

La khelline a également fait ses preuves en photochimiothérapie pour le traitement du vitiligo, une maladie touchant la pigmentation de la peau. Au cours de ce traitement, la khelline est administrée en conjonction avec une source d'irradiation ultraviolet A (UV-A).⁸ Autrefois, la khelline fut utilisée comme bronchodilatateur jusqu'à ce qu'on constate des effets secondaires tels que la nausée et des vomissements reliés à son usage prolongé. En 1955, un groupe de chimistes anglais ont travaillé sur le développement d'analogues de la khelline dans le but de diminuer les effets secondaires. Ces travaux ont permis la découverte du cromoglycate sodique (**Figure 5.2**), un agent stabilisant des cellules membranaires des poumons. En effet, ce médicament inhibe le langage de certains composés responsables de la bronchoconstriction causée par des agents allergènes.⁹ L'utilisation de la khelline à titre de composé modèle pour la recherche de nouveaux composés pharmaceutiques a également permis la découverte de l'amiodarone (**Figure 5.2**), un médicament antiarythmique.

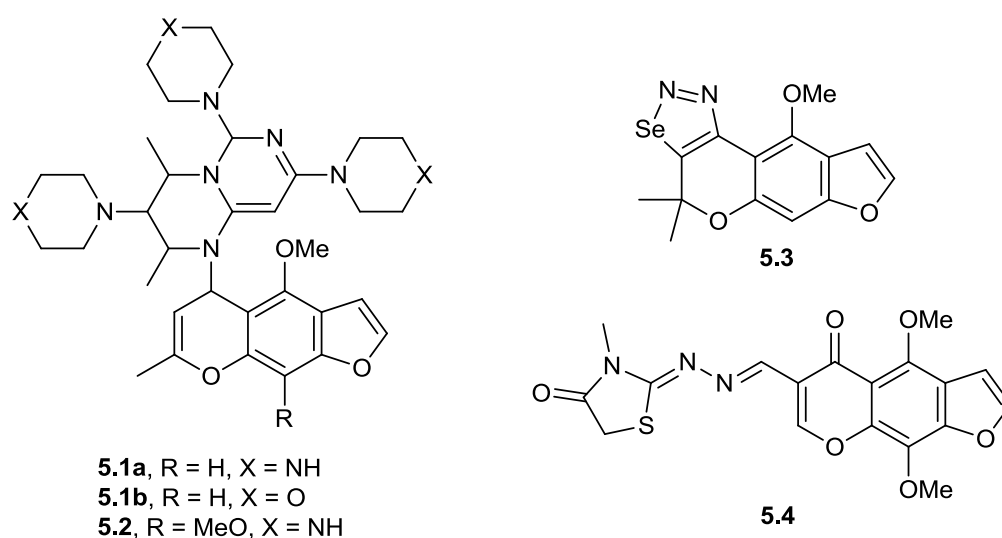


Figure 5.3: dérivés synthétiques bioactifs de la khelline et de la visnagine

Récemment, plusieurs dérivés synthétiques de la khelline et de la visnagine ont démontré d'excellents potentiels thérapeutiques. Par exemple, **5.1a**, **5.1b** et **5.2** (**Figure 5.3**) possèdent de puissantes activités anti-inflammatoires et analgésiques.¹⁰ De plus, la 1,2,3-sélénadiazolofurochromone **5.3** (**Figure 5.3**) s'est avérée prometteuse pour le traitement du cancer du sein. En effet, elle possède une IC₅₀ du même ordre que celle de la doxorubicine, un médicament qui a fait ses preuves en chimiothérapie.¹¹ La thiazolidin-4-one **5.4** (**Figure**

5.3) quant à elle, contre les effets toxiques de la 4-amino pyridine chez le rat. Ce mécanisme de neuroprotection serait responsable de son activité anticonvulsion.¹²

5.1.5 Les bioisostères azotés (furoquinolinones, furoquinolines et pyralomicines)

Les furoquinolines, les furoquinolinones ainsi que les pyralomicines sont très similaires aux furochromones au point de vue structural. Ces alcaloïdes possèdent des activités biologiques dignes de mention.

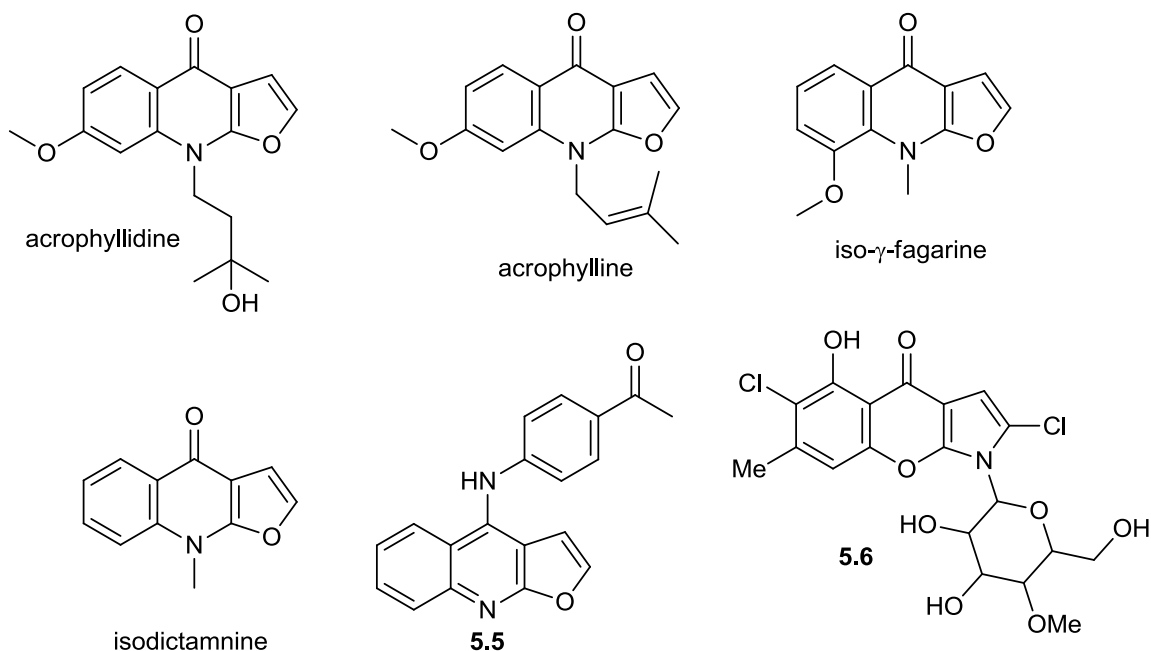


Figure 5.4: bioisostères azotés (furoquinolinones, furoquinolines et pyralomicines)

Par exemple, l'acrophylline et l'acrophyllidine ont démontré des propriétés antiallergiques (**Figure 5.4**).¹³ L'acrophylline agit par l'inhibition de la dégranulation des mastocytes alors que l'acrophyllidine offre une protection de la structure vasculaire contre les médiateurs du processus d'inflammation. L'isodictamnine et l'iso-γ-fagarine isolés de *Glycosmis arborea* possèdent des propriétés antitumorales (**Figure 5.4**).¹⁴ L'activité de ces alcaloïdes serait comparable à celle de la β-carotène, un précurseur de la vitamine A utilisé comme standard de référence dans bon nombre d'études sur la prévention du cancer. L'isodictamnine a également démontré des propriétés antibactériennes vis-à-vis une large panoplie de

bactéries, champignons et pathogènes de plantes. De plus, elle possède une forte activité immunomodulatoire deux fois plus importante que celle de l'ibuprofène.¹⁵

Les dérivés de type 4-anilino-furo[2,3-*b*]quinoline sont d'excellents agents anticancer. En 2002, le groupe de Tzeng a synthétisé 8 de ces composés à partir de la dictamnine et a effectué des essais biologiques sur 60 souches de cancers humains.¹⁶ Lors de ces études, la furoquinoline 5.5 (**Figure 5.4**) a manifesté une activité supérieure à celle de la *m*-AMSA et de la daunomycine, des agents anticancer ayant fait leurs preuves en clinique.

Pour terminer ce survol des bioisostères azotés, la pyralomycine 5.6 (**Figure 5.4**) est un agent antimicrobien qui inhibe la prolifération de *Micrococcus luteus*.¹⁷ Elle n'a démontré aucune toxicité chez le rat (100 mg/kg).

5.1.6 Les bothriofuranes A et B

En 1977, Bohlmann et Zdero isolèrent les bothriofuranes A et B (**Figure 5.5**) à partir de *Bothriocline laxa*.¹⁸ Ceux-ci constituent à ce jour les seuls exemples de furo[2,3-*b*]chromones d'origine naturelle. Bien qu'elles n'ont démontré jusqu'à présent aucune activité biologique, ces furochromones peuvent être considérées comme des bioisostères de plusieurs molécules bioactives importantes.



Figure 5.5: structure des bothriofuranes A et B

Le potentiel pharmacologique des bothriofuranes A et B a très peu été étudié jusqu'à présent. Ceci peut être expliqué par le fait qu'il n'existe aucune méthode de synthèse permettant leur préparation. Toutefois, en 1989, le groupe de Kuo a développé une méthode permettant la synthèse des premiers furochromones synthétiques parents avec les bothriofuranes (**Schéma 5.1**).¹⁹ La stratégie employée par Kuo débute avec une réaction de

substitution nucléophile aromatique entre le salicylate de méthyle (**5.7**) et le nitrofurane **5.8** dans le DMSO avec de l'hydruide de sodium. Le diester **5.9** est ainsi obtenu avec un faible rendement de 25 %. Il est par la suite hydrolysé en conditions basiques. Le diacide **5.10** est traité avec du PPE dans le toluène à reflux. Ceci entraîne un processus de cyclisation intramoléculaire suivi par une décarboxylation pour ainsi fournir la furochromone **5.11** avec un rendement de 45 %. Cette réaction conduit également à la formation de 40 % de furo[2,3-*b*]chromone-2-carboxylate d'éthyle (**5.12**). Celui-ci peut être hydrolysé en milieu basique et décarboxylé dans la quinoline en présence de cuivre à 200 °C. Ce processus en deux étapes permet donc de recycler **5.12** en furochromone **5.11** avec un rendement de 64 %. Cette stratégie de synthèse n'a malheureusement pas permis d'obtenir les bothriofuranes A et B. Le développement d'une première méthodologie de synthèse permettant la préparation de ces composés naturels est donc essentiel.

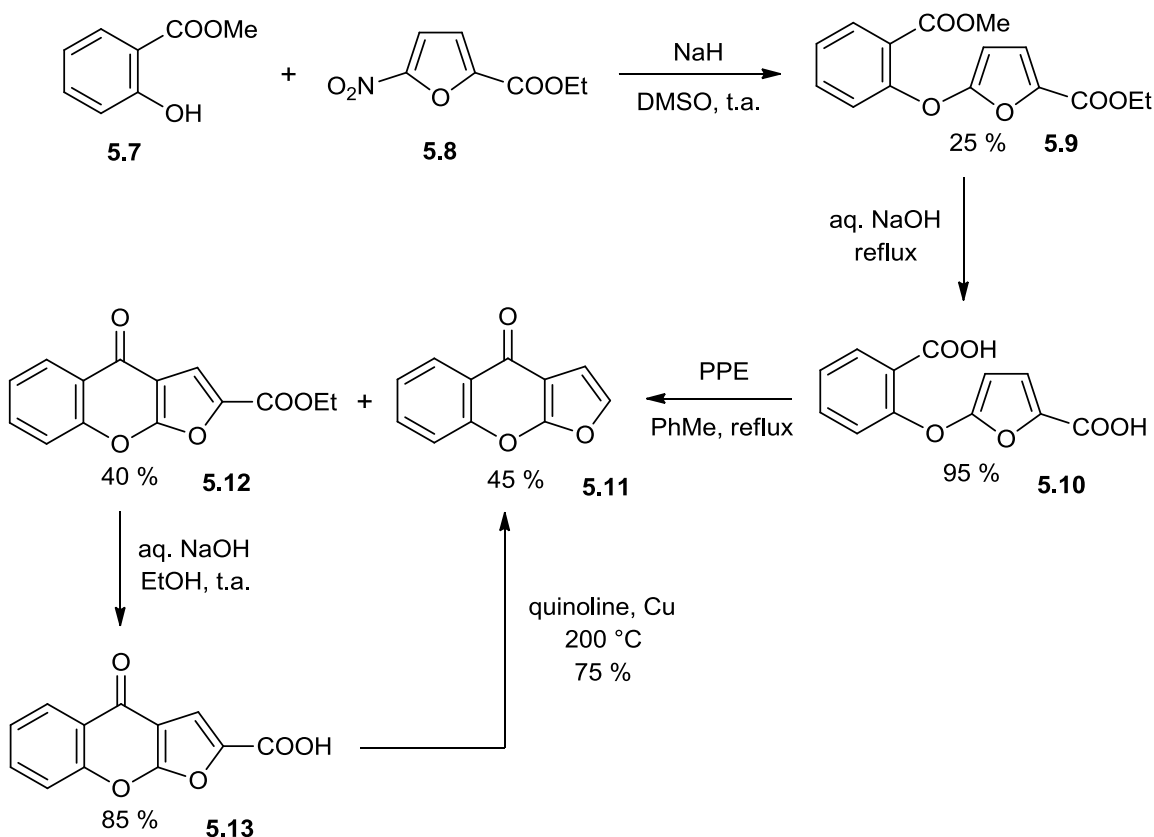


Schéma 5.1: première synthèse de furo[2,3-*b*]chromones synthétiques (Kuo)

5.1.7 Activités biologiques des furo[2,3-*b*]chromones synthétiques

En 2002, Wu, Kuo et al. ont rapporté la synthèse ainsi que l'étude biologique d'une série de furo[2,3-*b*]chromones synthétiques (**Schéma 5.2**).²⁰ Pour ce qui est de la synthèse, ils ont réutilisé la méthode développée par Kuo décrite à la section précédente.¹⁹ Ces furo[2,3-*b*]chromone-2-carboxylates d'éthyle ont démontré de faibles activités antiallergiques et anti-inflammatoires. De plus, quelques-uns de ces composés agissent sur le processus d'agrégation des plaquettes. Par exemple, **5.14c** entraîne spontanément l'agrégation des plaquettes alors que **5.14h**, **5.14k** et **5.14l** inhibe de manière significative l'agrégation induite par le collagène. De plus, les furochromones **5.14a**, **5.14d** et **5.14k** inhibent l'agrégation induite par l'acide arachidonique. Fait intéressant, **5.14d** conserve sa capacité d'inhibition même à une concentration de 20 µg/ml, ce qui lui confère une activité d'anti agrégant plaquettaire équivalente à la moitié de celle de l'aspirine.

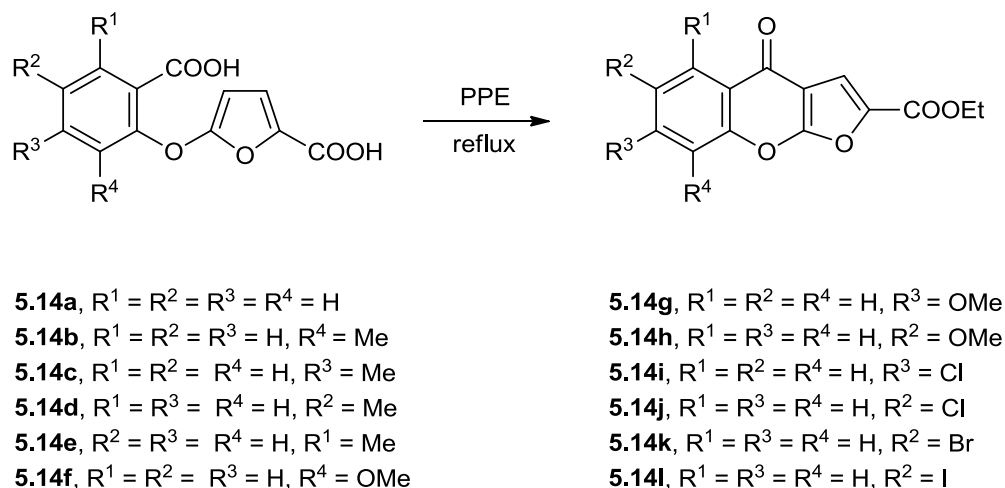


Schéma 5.2: préparation des furo[2,3-*b*]chromone-2-carboxylates d'éthyle

5.1.8 Autres approches et tentatives de synthèse des furo[2,3-*b*]chromones

Plusieurs groupes de recherche se sont intéressés à la synthèse des furo[2,3-*b*]chromones. Cependant, aucune méthode à ce jour ne permet la construction du motif furo[2,3-*b*]chromone de manière efficace avec une bonne régiosélectivité. Les exemples d'approches synthétiques qui seront présentés visent à illustrer cette problématique.

Tollari, Palmisano et al. ont rapporté l'utilisation d'une espèce de rhodium carbénoïde générée *in-situ* à partir du 3-diazobenzopyran-2,4-(3*H*)-dione (**5.15**) et de l'acétate de rhodium.²¹ Cette espèce organométallique peut ensuite réagir avec divers alcynes monosubstitués pour donner un mélange de furocoumarines et de furochromones (**Schéma 5.3**). Ces derniers sont obtenus avec des rendements modestes de 25 à 41 %. La régiosélectivité de cette réaction est donc plutôt faible. Cette méthodologie a été utilisée pour la synthèse de la ptérophylline 2, un produit naturel de la famille des furo[3,2-*c*]coumarines.²²

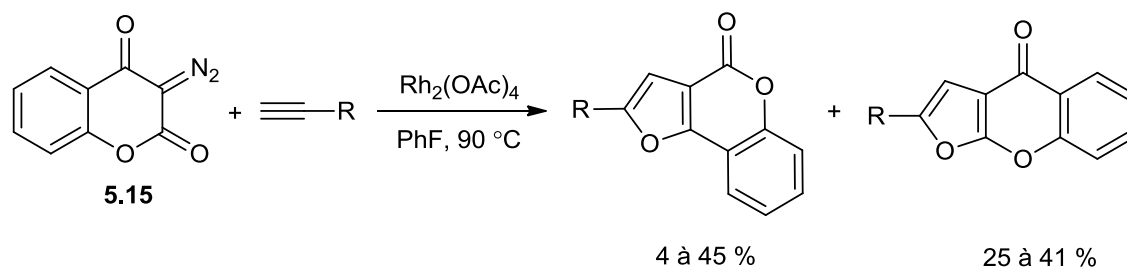


Schéma 5.3: utilisation d'une espèce de rhodium carbénoïde pour la synthèse de furochromones et de furocoumarines

En 1998, Lee développa une stratégie basée sur la cyclisation oxydative des 4-hydroxycoumarines (**5.16a-b**) avec le phénylacétylène en utilisant du nitrate de cérium et d'ammonium (**Schéma 5.4**).²³ Cette réaction a démontré une faible régiosélectivité puisqu'elle conduit à des mélanges de régioisomères angulaires et linéaires dans un ratio de 3:1 en faveur des furocoumarines non désirées (**5.17a-b**). Par conséquent, les rendements en furochromones **5.18a** et **5.18b** sont plutôt modestes (16 et 28 %). En 1999, Kobayashi utilisa également cette méthodologie pour synthétiser la furochromone **5.18a** (R=H) avec un rendement légèrement supérieur (25 %).²⁴

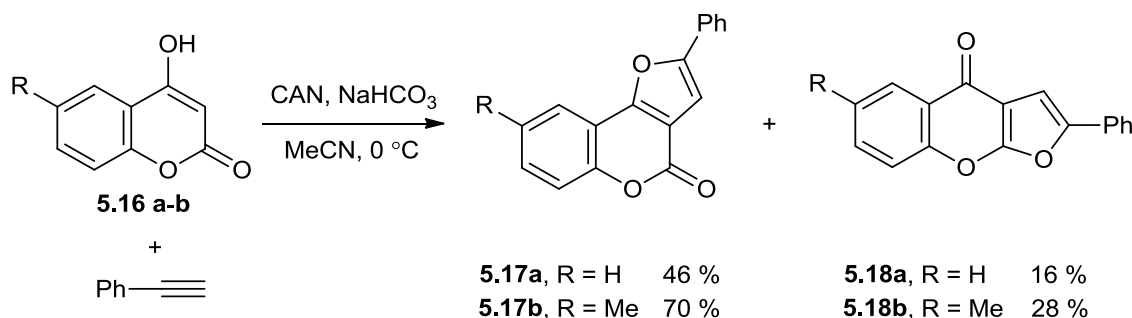


Schéma 5.4: cyclisation oxydative des 4-hydroxycoumarines (**5.16a-b**) avec le phénylacétylène en présence de CAN

Le groupe de Risitano s'est également intéressé à la réactivité de la 4-hydroxycoumarine (5.16a). En effet, il développa une méthodologie permettant la synthèse de furocoumarines via un tandem alkylation / aldolisation intramoléculaire entre la 4-hydroxycoumarine (5.16a) et des α -halocétones (**Schéma 5.5**).²⁵ Il existe deux possibilités mécanistiques pour expliquer cette transformation. La première étape peut s'effectuer via une C-alkylation (**voie A**) ou une O-alkylation (**voie B**). Théoriquement, la **voie A** devrait conduire à un mélange de furocoumarine et de furochromone puisqu'il existe un équilibre tautomérique entre l'énol **A** et l'énol **B**. Toutefois, les conditions réactionnelles utilisées ne donnent aucune trace de furochromone. Risitano a donc déduit que le mécanisme réactionnel devait forcément impliquer une O-alkylation (**voie B**).

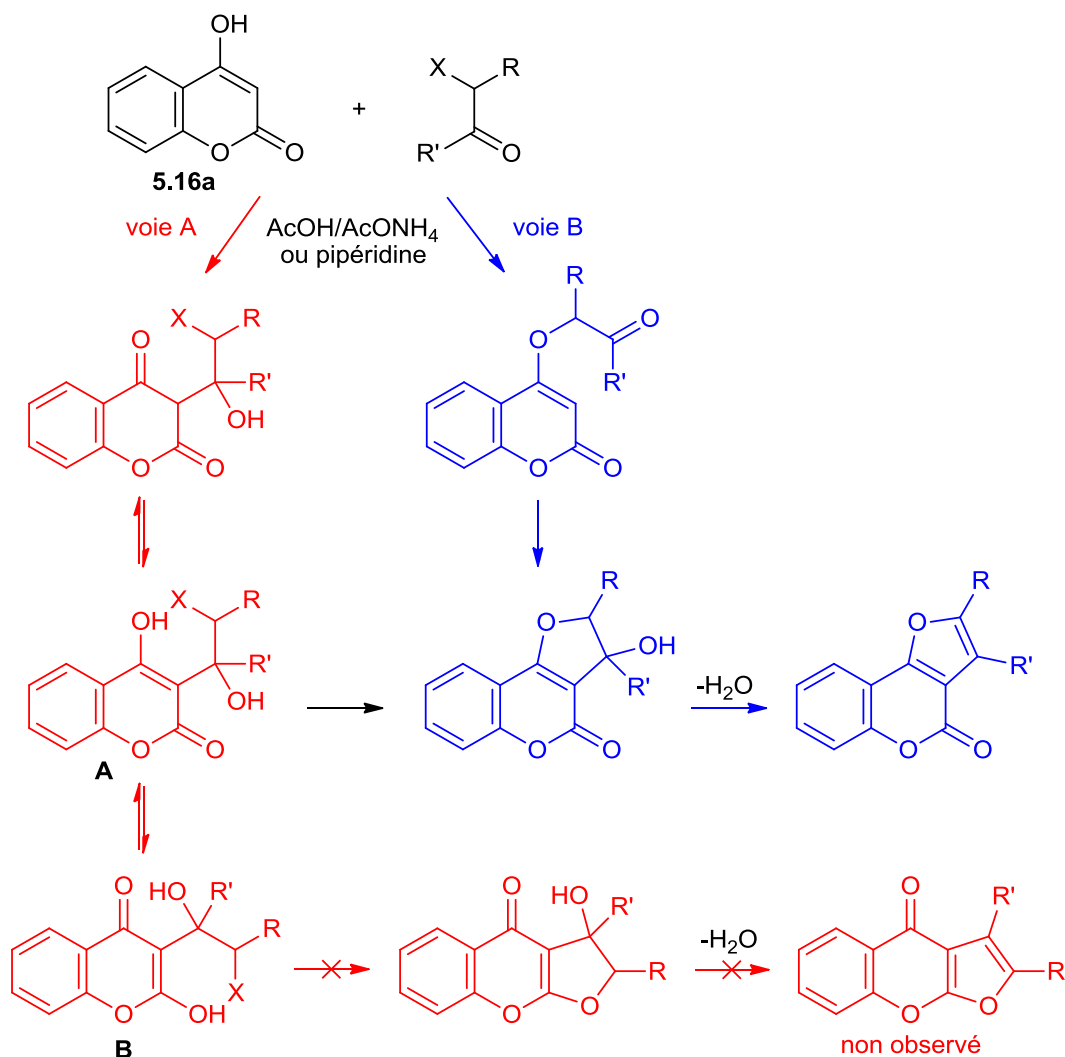


Schéma 5.5: tandem alkylation / aldolisation intramoléculaire pour la synthèse de furocoumarines (Risitano)

En 2009, Monteiro étudia la cyclofonctionnalisation de la 3-alcynyl-4-méthoxycoumarine **5.19** avec l'halogénure d'aryle **5.20** par catalyse au palladium dans le but de préparer la furochromone **5.22** (*Schéma 5.6*).²⁶ Toutefois, cette réaction permit seulement d'obtenir la furocoumarine **5.21** sans aucune trace de furochromone **5.22**.

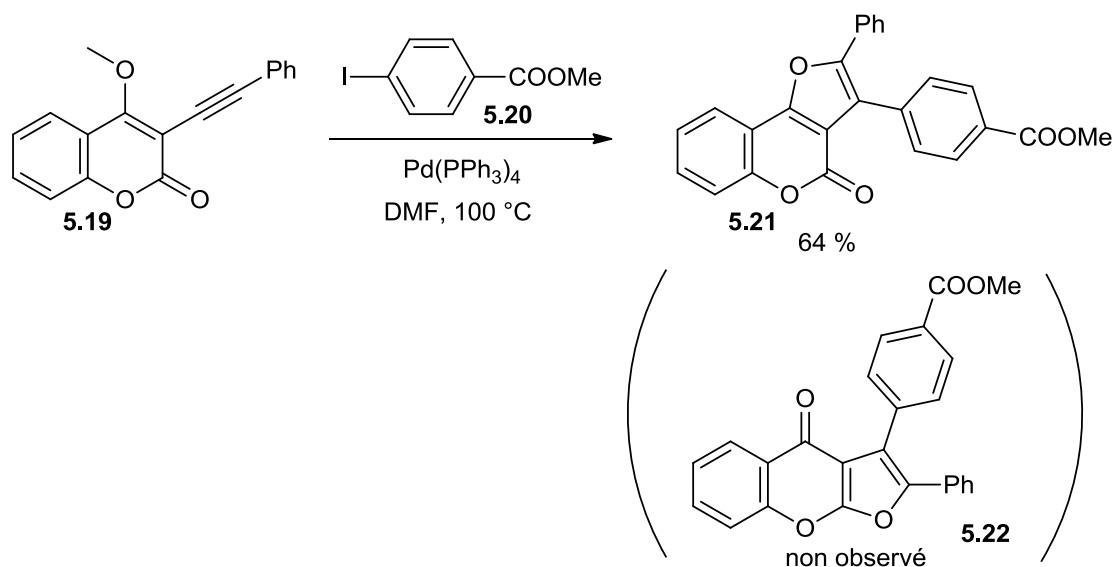


Schéma 5.6: cyclofonctionnalisation de la 3-alcynyl-4-méthoxycoumarine **5.19** avec l'halogénure d'aryle **5.20** par catalyse au palladium

Cependant, Monteiro développa une alternative à cette problématique. Dans un premier temps, il prépara la 3-iodofurochromone **5.23** par l'iodocyclisation de la 3-alcynyl-4-méthoxycoumarine **5.19**. Ensuite, un couplage de Suzuki avec l'acide boronique **5.24** lui permit d'obtenir la furochromone **5.25** et la furocoumarine **5.26** avec un rapport 1:1 (*Schéma 5.7*).²⁶ Une hypothèse mécanistique plausible permet d'expliquer ce résultat inattendu (*Schéma 5.7*; encadré). L'intermédiaire de palladium **A** obtenu suite à l'étape de transméallation peut être réarrangé via un processus d'ouverture / fermeture du furane impliquant un équilibre entre deux formes d'énolate de palladium (**B/C**; *Schéma 5.7*). L'élimination réductrice de l'intermédiaire **D** conduit à l'obtention d'une furocoumarine alors que l'intermédiaire **A** conduit à une furochromone.

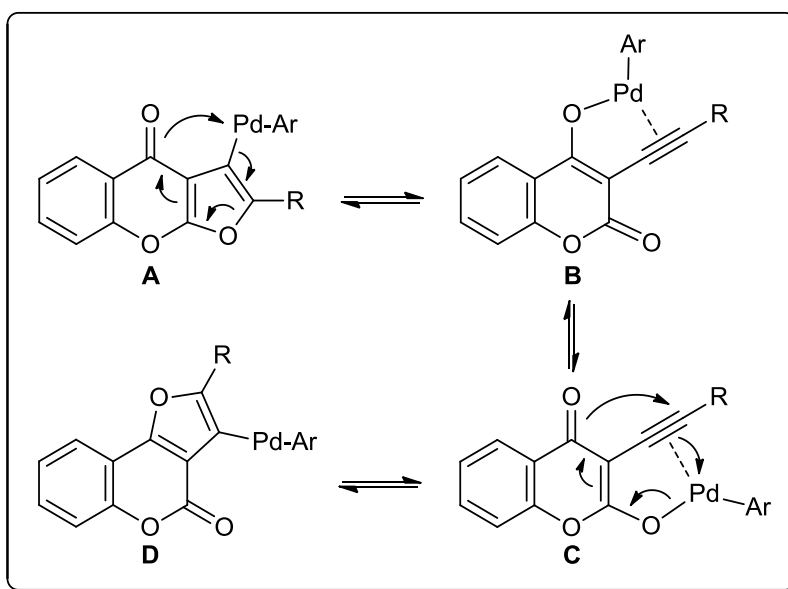
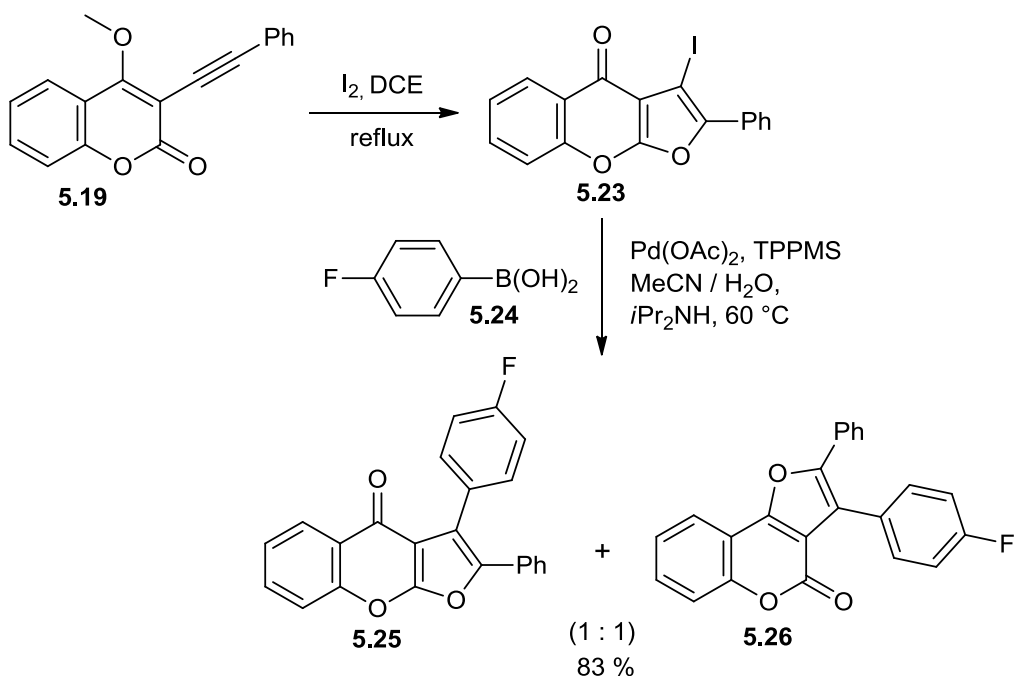


Schéma 5.7: couplage de Suzuki entre la 3-iodofurochromone **5.23** et l'acide boronique **5.24** et proposition mécanistique pour expliquer la formation de la furocoumarine **5.26**

En 2011, Monteiro réutilisa la réaction d'iodocyclisation pour synthétiser 10 exemples de 3-iodofuro[2,3-*b*]chromones avec des rendements variant de 60 à 98 %.²⁷ Cette réaction est compatible avec les substituants alkyles ou aromatiques sur l'alcyne. Les groupements électrodonneurs et électroattracteurs sur la portion aromatique des coumarines sont également compatibles avec cette réaction.

Bien que les méthodes présentées précédemment permettent d'obtenir des furo[2,3-*b*]chromones, elles ne sont pas très efficaces. Toutes ces stratégies de synthèse conduisent à des mélanges de furochromones (linéaires) et de furocoumarines (angulaires), et ce, avec une faible régiosélectivité. C'est pourquoi ces méthodologies peuvent difficilement être appliquées en synthèse totale.

En 2013, le groupe de recherche de Youhong Hu a publié un article portant sur la synthèse d'imidazochromones par cycloéthérification intramoléculaire catalysée par le cuivre en condition aérobie.²⁸ Au cours de ces travaux, Hu s'est également intéressé aux furo[2,3-*b*]chromones. En effet, il tenta d'appliquer sa méthodologie à divers hétérocycles (**Schéma 5.8**). Toutefois, l'utilisation du motif furane s'avéra incompatible avec cette réaction et aucune trace de furochromone désirée ne fut observée. Cependant, cette méthodologie permit d'obtenir la pyrro[2,3-*b*]chromone **5.28a** avec un rendement de 68 % et la thiéno[2,3-*b*]chromone **5.28c** avec un faible rendement de 20 %. Ceci démontre une fois de plus la complexité derrière la synthèse des furo[2,3-*b*]chromones.

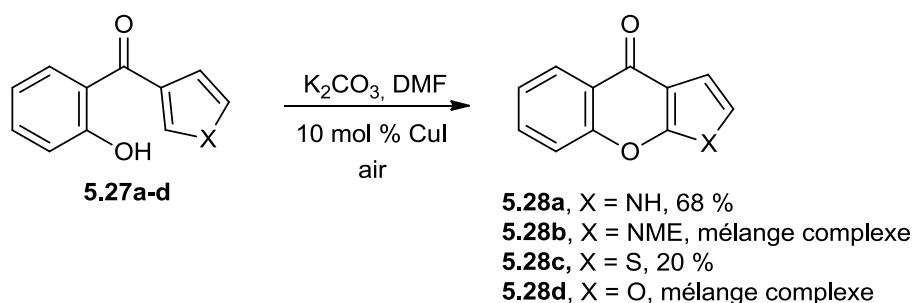
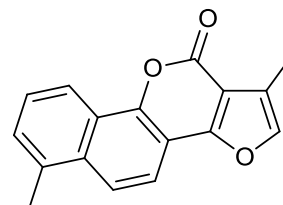


Schéma 5.8: cycloéthérification intramoléculaire catalysée par le cuivre

Pour conclure cette introduction, il est évident que les furo[2,3-*b*]chromones sont des molécules difficilement accessibles qui méritent davantage d'attention. Les activités biologiques de leurs premiers analogues synthétiques et de leurs nombreux bioisostères devraient inspirer la communauté scientifique à développer de nouvelles méthodologies de synthèse flexibles et efficaces pour cette famille de composés

5.2 Découverte menant à la synthèse des furo[2,3-*b*]chromones

Le succès obtenu avec le réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes (voir chapitre 4) a motivé la mise en place d'un nouveau projet de recherche visant la synthèse d'analogues de la neo-tanshinlactone, un agent anti-tumoral pour le cancer du sein (**Figure 5.6**). La stratégie initiale était basée sur l'utilisation de la réaction de Diels-Alder rétro Diels-Alder entre le 4-méthyl-5-éthoxyoxazole et l'ynone **5.29a** pour former l'éthoxyfurane **5.30**. Celui-ci pourrait être réarrangé pour ensuite subir une lactonisation menant à la formation de la furo[3,2-*c*]coumarine (**5.31**) correspondante (**Schéma 5.9**).



neo-tanshinlactone

Figure 5.6: antitumoral
(cancer du sein)

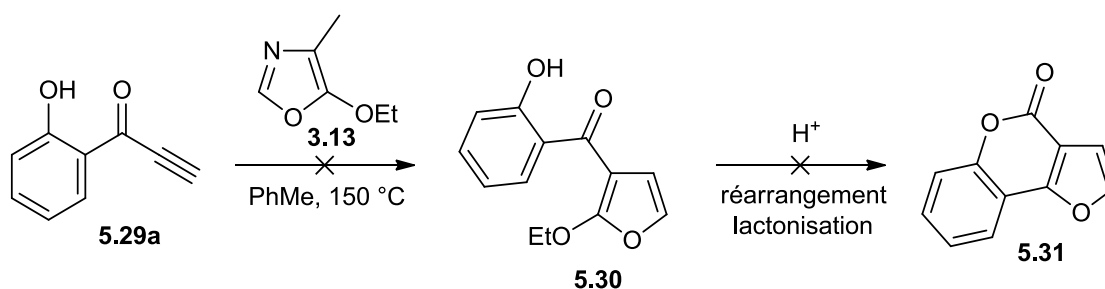


Schéma 5.9: stratégie initiale pour la construction du motif furo[3,2-*c*]coumarine

Dès les premières tentatives, cette stratégie s'est avérée impossible. En effet, la réaction de Diels-Alder rétro Diels-Alder n'a jamais permis la préparation de l'éthoxyfurane **5.30**. La formation d'une furo[2,3-*b*]chromone a plutôt été observée (**Schéma 5.10**). Pour parvenir à cette transformation, l'éthoxyfurane formé lors de la réaction de Diels-Alder doit subir une addition de type oxa-Michael suivi par l'élimination d'une molécule d'éthanol via un processus rétro oxa-Michael (**Schéma 5.10**). Fait intéressant, peu importe le groupement R utilisé, les régioisomères minoritaires de la réaction de Diels-Alder sont observés uniquement à l'état de traces dans les conditions réactionnelles utilisées. Hors, nos résultats précédents pour cette réaction ont démontré que l'utilisation d'ynones terminales aromatiques permet généralement une régiosélectivité de l'ordre de 90 %. De plus, lorsqu'on utilise une ynone aromatique possédant un substituant au niveau de l'alcyne, la

régiosélectivité de la réaction peut chuter jusqu'à 70 %. Cet effet est absent dans le cas des ynones aromatiques comportant un groupement *ortho*-phénolique. Une hypothèse plausible pour expliquer ce phénomène consiste à considérer une liaison hydrogène entre le carbonyle de l'ynone et le proton phénolique. Cette liaison servirait "d'acide de Brønsted interne" et permettrait conséquemment de polariser davantage le système π . Ceci aurait pour conséquence d'améliorer à la fois la réactivité et la régiosélectivité de cette réaction.²⁹

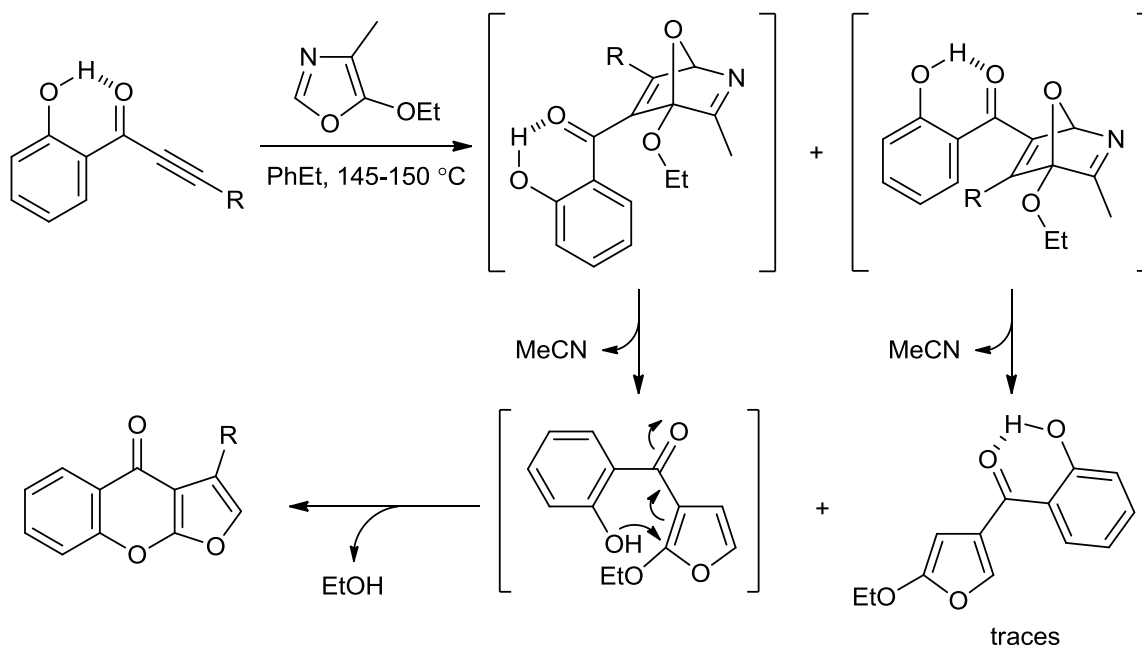


Schéma 5.10: synthèse de furo[2,3-*b*]chromones par tandem Diels-Alder
rétro Diels-Alder / addition-élimination oxa-Michael

Il existe un exemple intéressant de ce phénomène dans la littérature scientifique. En 1978, Boeckman a publié une étude relatant divers facteurs pouvant influencer la régiosélectivité de la réaction de Diels-Alder sur des substrats dérivés de la juglone.^{29a} Les deux réactions présentées au **schéma 5.11** illustrent bien l'effet de la liaison hydrogène sur la régiosélectivité de la réaction de Diels-alder. En effet, le substrat phénolique conduit à une régiosélectivité inverse par rapport à celle observée pour le substrat contenant un groupement méthoxy bien que toutefois ces deux groupements fonctionnels sont habituellement considérés comme étant électrodonneurs.

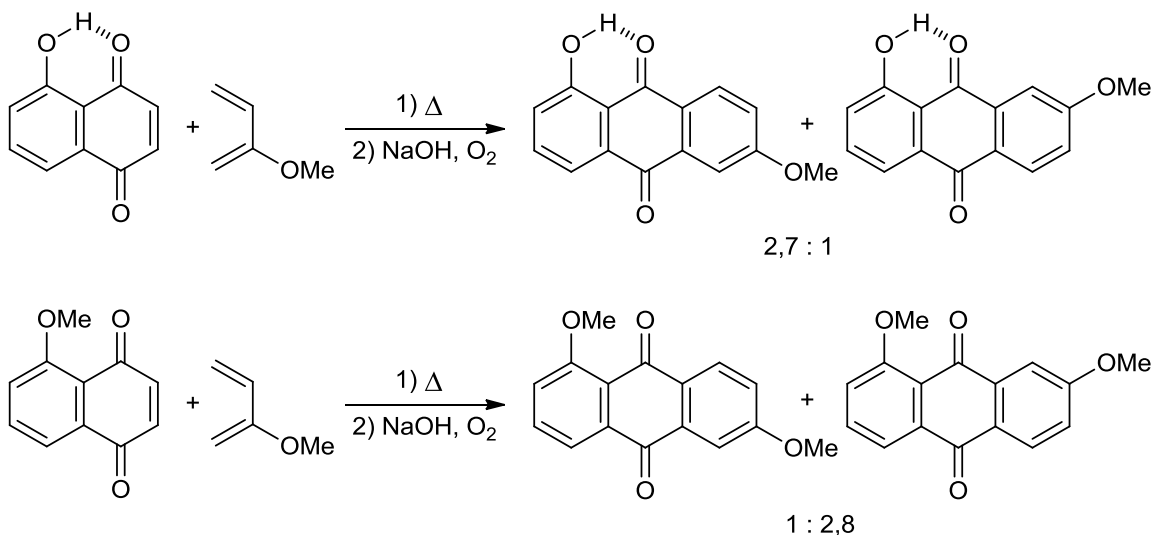


Schéma 5.11: réaction de Diels-Alder sur des dérivés de la juglone

5.2.1 Préparation des ynones phénoliques

Les ynones phénoliques peuvent être préparées via diverses méthodes. Par exemple, l'ynone **5.29b** est obtenue en deux étapes à partir de l'acide salicylique (**5.32**, **Schéma 5.12**).³⁰ Dans un premier temps, on fait réagir l'acide salicylique (**5.32**) avec le carbonyldiimidazole (CDI) et l'hydrochlorure de *N,O*-diméthylhydroxylamine en présence de triéthylamine dans le THF. Cela permet d'obtenir l'amide de Weinreb **5.33** avec un rendement de 63 %. Ensuite, l'attaque du bromure de propynylmagnésium sur cet amide permet d'obtenir l'ynone désirée **5.29b** avec un rendement de 88 %.

Une autre stratégie consiste à effectuer un couplage croisé de type Sonogashira entre un chlorure d'acide et un alcyne (**Schéma 5.12**). Par exemple, ce couplage permet d'obtenir l'ynone **5.35** avec 89 % de rendement à partir du chlorure d'acide **5.34** et du 1-heptyne. Ensuite, on effectue la déméthylation du groupement méthoxy en utilisant du chlorure d'aluminium en quantités stoechiométriques. L'ynone phénolique **5.29c** est ainsi obtenue avec 87 % de rendement (**Schéma 5.12**).

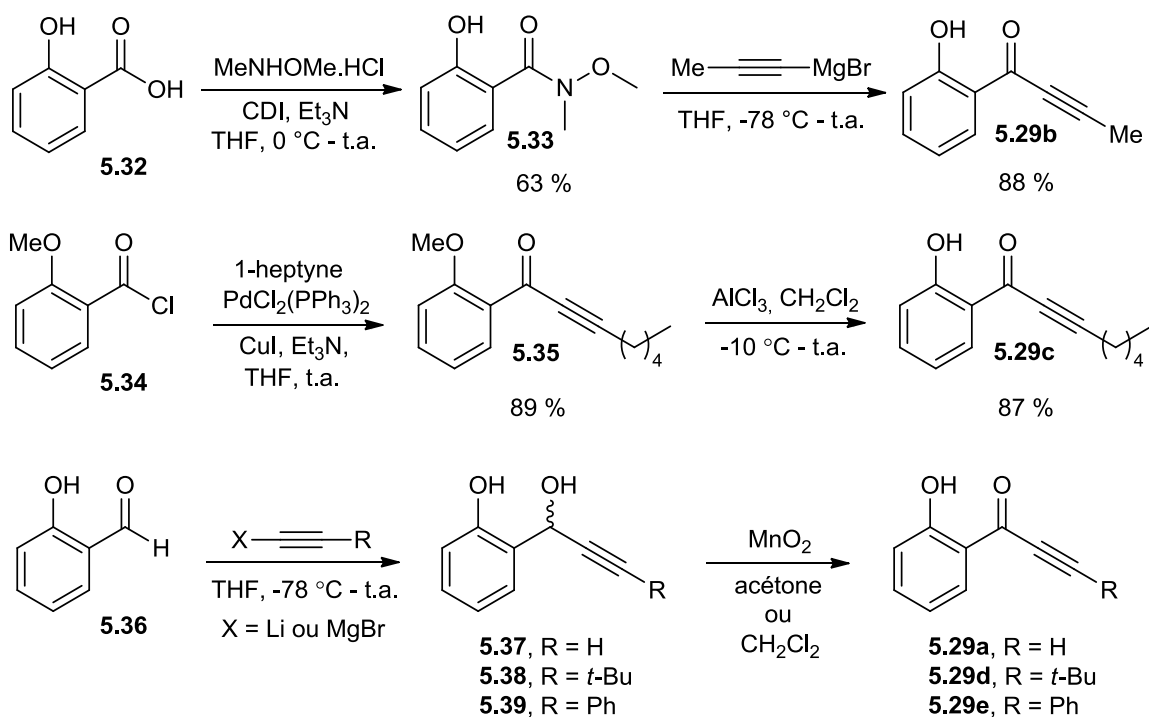


Schéma 5.12: préparation des ynones phénoliques

Finalement, on peut préparer les ynones phénoliques en effectuant l'attaque de divers acétylénures de lithium ou de bromures d'éthynylmagnésium sur le salicylaldéhyde (**5.36**). Les alcools propargyliques (**5.37-5.39**) ainsi obtenus sont ensuite oxydés avec de l'oxyde de manganèse pour conduire aux ynones phénoliques désirées (**5.29a**, **5.29d**, **5.29e**, **Schéma 5.12**).³¹ Bien que le substrat **5.29a** (R = H) puisse être obtenu par cette méthode, il est relativement instable en présence de traces d'acide, de base ou lorsqu'il est conservé sans solvant. Les ynones étant de bons accepteurs de Michael et le substrat **5.29a** ne comportant aucun substituant, il est davantage propice à subir une cyclisation 6-endo-dig pour former la chromone correspondante (**Schéma 5.13**). C'est pourquoi ce composé doit être purifié par recristallisation et non par chromatographie sur gel de silice.

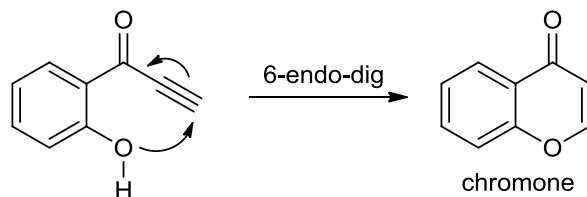


Schéma 5.13: cyclisation 6-endo-dig observée sur le substrat **5.29a**

5.2.2 Optimisation des conditions de la réaction

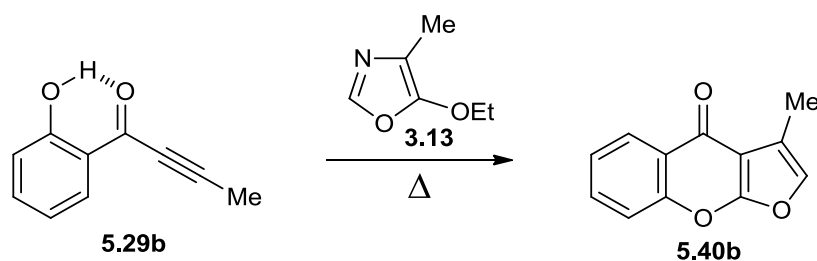
Le substrat **5.29b** a été utilisé pour effectuer le processus d'optimisation des conditions réactionnelles. Celui-ci est rapidement obtenu en bonne quantité, et ce, de manière reproductible à partir du protocole publié par Gouverneur³⁰ décrit précédemment. De plus, il est relativement stable. Il est important de noter que toutes les expériences d'optimisation qui seront discutées au cours de cette section ont été performées dans des tubes scellés.

La quantité de solvant utilisée fut le premier paramètre sur lequel nous nous sommes attardé. Puisque la réaction fut découverte dans le toluène à 150 °C en utilisant 5.0 équivalents de 4-éthoxy-5-méthylxazole (**3.13**), ces conditions ont été gardées constantes. On peut voir sur le tableau d'optimisation (**Tableau 5.1**) que la concentration affecte grandement le rendement de la réaction. Des concentrations variant de 0,05 à 0,70 M ont été utilisées. Le rendement atteint un plateau de 78 % à 0,50 M (entrée 5; **Tableau 5.1**). Au delà de cette concentration, celui-ci chute légèrement. De plus, l'utilisation d'une concentration supérieure à 0,50 M n'est pas souhaitable d'un point de vue pratique si l'on veut effectuer la réaction sur une échelle de l'ordre de 0,1 mmol. Lorsque la réaction est effectuée en absence de solvant, on observe un rendement de 40 %. Celui-ci représente une valeur médiane par rapport aux entrées 3 et 4 (0,10 M et 0,25 M en toluène).

L'ajout d'hydroquinone dans les réactions de Diels-Alder à haute température est une pratique courante afin de limiter la décomposition du substrat par voie radicalaire. En effet, l'ajout d'hydroquinone a été utilisé avec succès dans le cadre de la synthèse des anhydrides maléiques (voir Chapitre 2). Ici, l'hydroquinone n'a démontré aucun effet significatif (entrée 3; **Tableau 5.1**).

Quelques solvants aromatiques ont par la suite été testés à des concentrations de 0,50 M. La température (150 °C) et la quantité d'oxazole (5,0 équiv) ont été gardées constantes. L'utilisation de l'éthylbenzène a permis d'obtenir un rendement légèrement supérieur (80 %) par rapport au toluène (78 %) et au xylène (76 %). Il est intéressant de noter que malgré leur point d'ébullition similaire, le xylène s'est avéré être un moins bon solvant que l'éthylbenzène. L'emploi d'éthylbenzène à une concentration supérieure (0,70 M) a eu pour

conséquence de diminuer légèrement le rendement (entrée 9; **Tableau 5.1**). Cette tendance est la même que celle observée pour le toluène.



entrée	solvant	concentration (mol/l)	oxazole (équivalent)	température (°C)	temps (h)	rendement (%) ^[a]
1	...	...	5	150	16	40
2	toluène	0,05	5	150	16	20
3	toluène ^[b]	0,10	5	150	16	34
4	toluène	0,25	5	150	16	66
5	toluène	0,50	5	150	16	78
8	toluène	0,70	5	150	16	76
6	xylène	0,50	5	150	16	76
7	éthylbenzène	0,50	5	150	16	80
9	éthylbenzène	0,70	5	150	16	78
10	éthylbenzène	0,50	5	140	20	74
11	éthylbenzène	0,50	3	150	16	73

[a] Rendements déterminés par RMN ¹H (ajout de 1,3,5-triméthoxybenzène)

[b] Ajout de 10,0 mol % d'hydroquinone

Tableau 5.1: optimisation du tandem Diels-Alder rétro Diels-Alder /
addition-élimination oxa-Michael sur le substrat **5.29b**

En utilisant une température légèrement inférieure (140 °C) et un temps de réaction prolongé (20 h) nous espérons limiter la dégradation thermique du substrat de départ et ainsi améliorer le rendement global. Ces conditions ont cependant eu un effet négatif sur le rendement de la réaction (entrée 10; **Tableau 5.1**).

Finalement, pour des motifs économiques, l'utilisation de trois équivalents d'oxazole au lieu des cinq équivalents normalement utilisés a été investiguée (entrée 11; **Tableau 5.1**). Cela a entraîné une baisse de rendement de 7 %.

Pour conclure, un rendement optimal de 80 % pour la transformation du substrat **5.29b** en 3-méthyl-4*H*-furo[2,3-*b*]chromén-4-one (**5.40b**) a été atteint en utilisant 5,0 équivalents de 4-éthoxy-5-méthyloxazole (**3.13**) dans l'éthylbenzene à une concentration de 0,50 M en chauffant à 150 °C pendant 16 heures. Ces conditions seront utilisées pour la préparation de plusieurs autres exemples de furo[2,3-*b*]chromones à la section suivante.

5.3 Résultats

Les conditions réactionnelles optimisées pour le substrat **5.29b** à la section précédente ont permis d'obtenir 5 furochromones (**5.40a-e**, **Tableau 5.2**) avec des rendements variant de 68 à 86 %. La furochromone **5.40b** a permis d'obtenir une confirmation de structure par diffraction des rayons X (**Figure 5.7**). De plus, les données recueillies par spectroscopie RMN (¹H et ¹³C) pour la furochromone

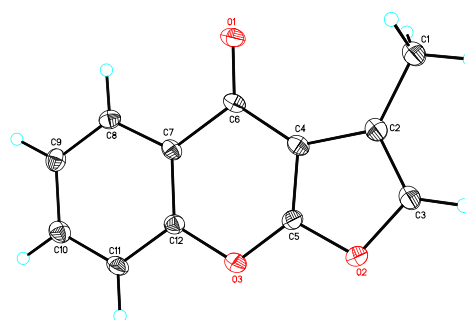


Figure 5.7: représentation ORTEP de la furo[2,3-*b*]chromone **5.40b**

5.40a sont en accord avec celles publiées par Kuo.¹⁹ En regardant de plus près les résultats obtenus pour les différents substrats (**Tableau 5.2**), on peut voir qu'en augmentant l'encombrement stérique au niveau du substituant alkyle, on observe une baisse de rendement. En effet, l'utilisation d'un substituant *n*-pentyle (**5.29c**) a fourni la furochromone **5.40c** avec un rendement de 86 % alors qu'un groupement *tert*-butyle (**5.29d**) a permis d'obtenir la furochromone **5.40d** avec un rendement de 70 %. L'emploi d'un substituant aromatique semble également être moins efficace. Effectivement, le substrat **5.29e** substitué par un groupement phényle a conduit à l'obtention de la furochromone **5.40e** avec un rendement de 68 %.

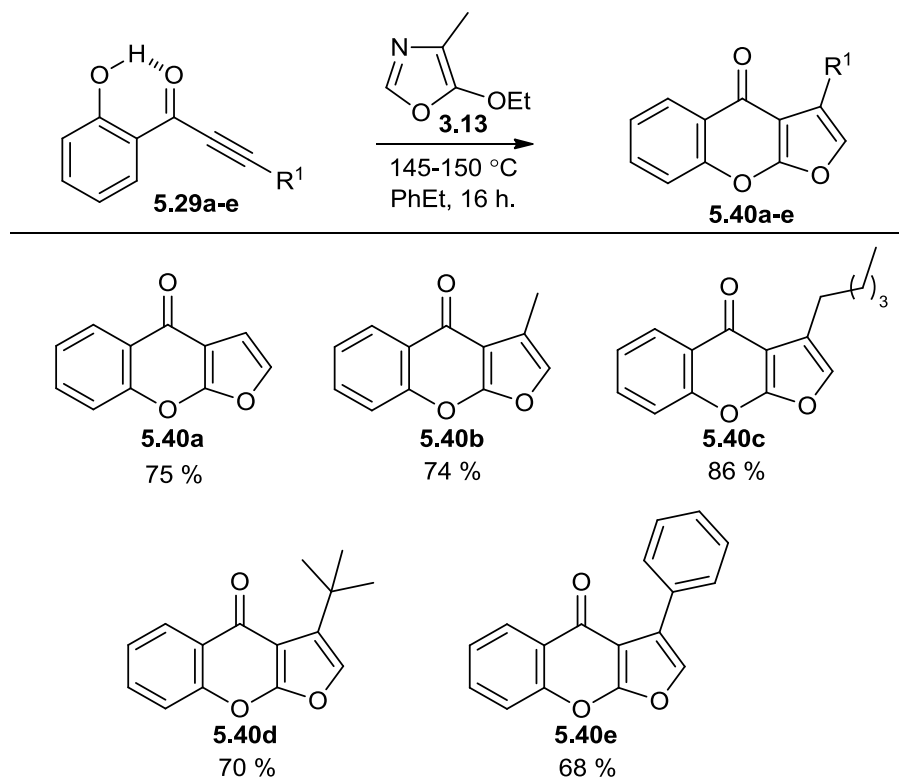


Tableau 5.2: synthèse des furochromones **5.40a-e** par tandem Diels-Alder rétro Diels-Alder / addition-élimination oxa-Michael

Ces résultats préliminaires devront cependant être approfondis par l'étude d'une plus grande variété de substrats. Ainsi, il sera possible de tirer des conclusions plus précises quant aux limitations de cette réaction. De plus, la différence de réactivité des substrats ainsi que la compatibilité de cette réaction avec divers groupements fonctionnels pourront être adressés de manière plus adéquate.

Parallèlement à l'étude préliminaire des derniers substrats présentés, nous nous sommes intéressés à la synthèse du bothriofurane A (**Schéma 5.14**), une furo[2,3-*b*]chromone d'origine naturelle (voir section **5.1.6**). Dans un premier temps, la préparation de l'ynone **5.41** s'est avérée problématique. Celle-ci peut être obtenue par l'addition du bromure d'éthynylmagnésium sur le 2-hydroxy-6-méthylbenzaldéhyde suivi par l'oxydation de l'alcool propargylique avec le réactif de Jones à 0 °C. Cependant, cette ynone terminale est très propice à subir une cyclisation 6-endo-dig pour former la chromone correspondante

(voir **Schéma 5.13**). C'est pourquoi cette ynone ne peut être purifiée par chromatographie sur gel de silice et elle doit être utilisée rapidement sans purification supplémentaire.

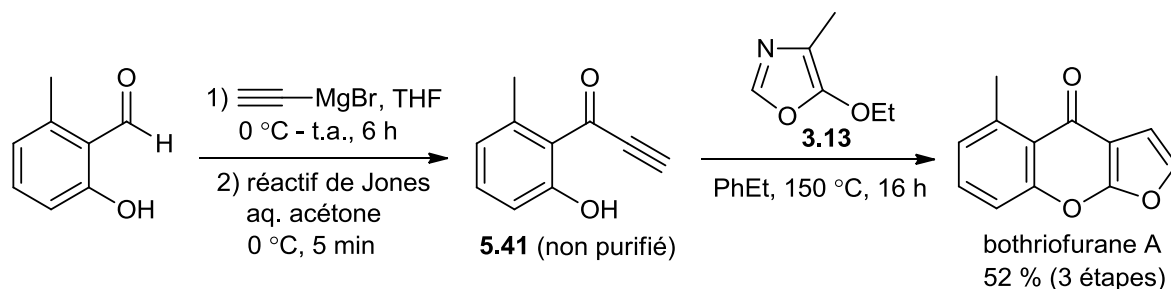


Schéma 5.14: synthèse du bothriofurane A par tandem Diels-Alder rétro Diels-Alder / addition-élimination oxa-Michael

Nos conditions réactionnelles optimisées (section 5.2.2) pour le tandem Diels-Alder rétro Diels-Alder / addition-élimination oxa-Michael ont ensuite permis de transformer l'ynone **5.41** en bothriofurane A. Celui-ci a donc été obtenu en trois étapes à partir du 2-hydroxy-6-méthylbenzaldéhyde avec un rendement global de 52 % (**Schéma 5.14**). Il est important de noter que cette méthodologie de synthèse ne nécessite qu'une seule étape de purification par chromatographie sur gel de silice à la toute fin.

5.4 Conclusions et travaux futurs

Au début de ce chapitre, le potentiel pharmacologique des furochromones et de leurs bioisostères a été abordé. Bien que les furo[2,3-*b*]chromones demeurent encore peu étudiées, leurs bioisostères ont démontré une panoplie d'activités biologiques remarquables. C'est pourquoi plusieurs groupes de recherche se sont intéressés à leur synthèse. Cependant, aucune méthode à ce jour n'a permis la construction du motif furo[2,3-*b*]chromone de manière efficace avec une bonne régiosélectivité. En effet, les tentatives de synthèse publiées dans la littérature conduisent à des mélanges de régioisomères linéaires (furochromones) et angulaires (furocoumarines). C'est ici qu'entre en jeu nos travaux. En tentant de développer une nouvelle méthodologie de synthèse de la néotanshinlactone, un agent antitumoral contre le cancer du sein, nous avons fait la découverte du tandem Diels-Alder rétro Diels-Alder / addition élimination oxa-Michael menant à la formation des furo[2,3-*b*]chromones.

Cette réaction a été optimisée sur le substrat **5.29b** puisqu'il est facilement obtenu de manière reproductible à partir du protocole de Gouverneur.³⁰ Un rendement optimal de 80 % pour la transformation du substrat **5.29b** en 3-méthyl-4*H*-furo[2,3-*b*]chromén-4-one (**5.40b**) a été obtenu en utilisant 5.0 équivalents de 4-éthoxy-5-méthylloxazole dans l'éthylbenzene à une concentration de 0.50 M en chauffant à 150 °C pendant 16 heures. Ces conditions ont également permis d'obtenir les furochromones **5.40a**, **5.40c**, **5.40d** et **5.40e** à partir des substrats **5.29a**, **5.29c**, **5.29d** et **5.29e** avec des rendements variant de 68 à 86 %. De plus, le bothriofurane A a été préparé en trois étapes à partir du 2-hydroxy-6-méthylbenzaldéhyde avec un rendement global de 52%. Ceci constitue le premier exemple de synthèse d'une furo[2,3-*b*]chromone d'origine naturelle.

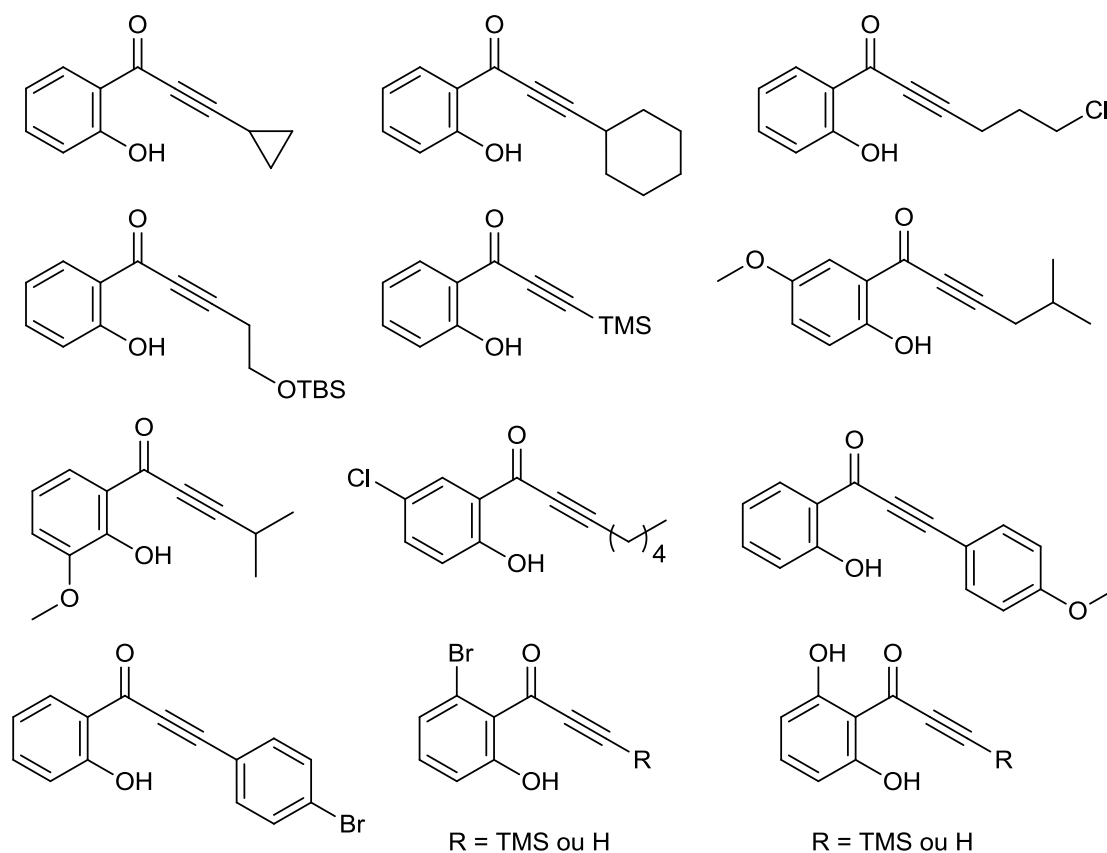


Figure 5.8: substrats envisagés pour les travaux futurs

Bien que ces résultats préliminaires soient prometteurs, ils devront être approfondis par l'étude d'une plus grande variété de substrats. Cela permettra d'établir les limitations de la réaction et de comprendre la différence de réactivité entre les divers substrats. Pour ce faire, les ynones présentées à la **figure 5.8** sont envisagées. Dans une catégorie à part entière, les anilines et les thiophénols constituent également des substrats fort intéressants. Ceux-ci pourraient permettre la synthèse d'analogue azotés et/ou souffrés.

Puisque les furochromones sont des composés encore peu étudiés, le développement d'une panoplie de méthodologies permettant leur fonctionnalisation afin de préparer des séries d'analogues est un sujet de recherche important à considérer pour nos travaux futurs. Les furochromones **5.42** et **5.43** sont des candidats intéressants pour étudier divers couplages croisés (Suzuki, Stille, Heck, etc) en position 5 (**Schéma 5.15**). Ce type de couplages représente une alternative potentielle pour synthétiser les bothriofuranes A et B.

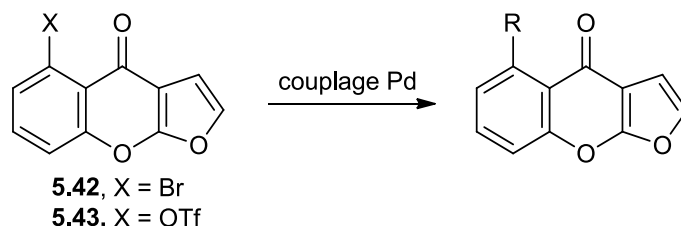


Schéma 5.15: couplages croisés en position 5 d'une furo[2,3-*b*]chromone

Ensuite, on peut également envisager une α -hydroxylation catalysée par le trifluoroacétate de palladium (**Schéma 5.16**) en présence de quantités stoechiométriques de [bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène (BTI). La 5-hydroxyxanthone a ainsi été obtenue avec un rendement de 74 % à partir de la xanthone.³² Il est à noter que dans le cas de l' α -hydroxylation d'une furo[2,3-*b*]chromone, il est difficile de prédire la régiosélectivité de cette réaction. En effet, cette fonctionnalisation pourrait avoir lieu à la position 3 et/ou à la position 5. Peu importe l'issue de cette réaction, l'étude de ce type de réactivité est toutefois digne d'attention.

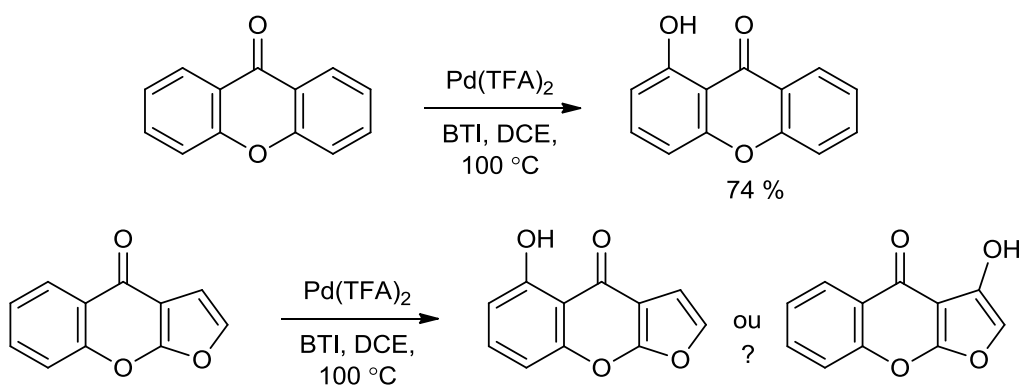


Schéma 5.16: α -hydroxylation catalysée par le Pd(TFA)_2 en présence de BTI

Tel que mentionné précédemment, l'utilisation d'ynones terminales est plutôt problématique en raison de la réaction secondaire de cyclisation intramoléculaire menant à la formation d'une chromone. Ce problème est d'autant plus important avec le substrat **5.41** utilisé pour la synthèse du bothriofurane A. Il serait donc essentiel d'étudier différentes pistes de solution face à cet inconvénient. Deux approches sont particulièrement intéressantes. Dans un premier temps, on peut bloquer la position terminale de l'ynone avec un groupement protecteur comme un triméthylsilyle (TMS) par exemple (**Schéma 5.17**). De cette manière, il devrait être possible de préparer le bothriofurane A avec un rendement supérieur. La désilylation est une étape qui devra cependant être investiguée.

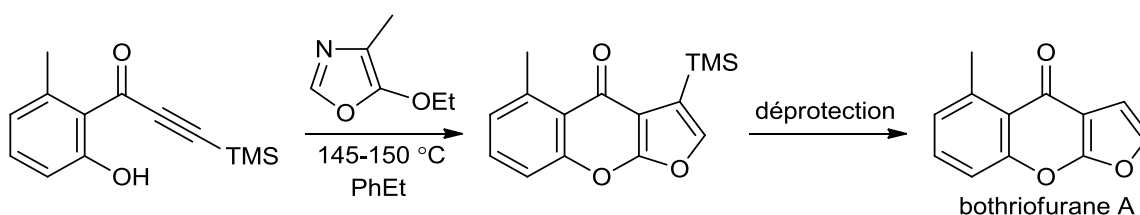


Schéma 5.17: stratégie de protection des ynones terminales avec un groupement TMS

Une deuxième approche complémentaire consiste à protéger le groupement phénol (**Schéma 5.18**). Pour ce faire, un groupement protecteur labile en condition thermique comme le *tert*-butoxycarbonyl (BOC)³³ pourrait être utilisé. Ainsi, en optimisant la température de la réaction on pourrait dans un premier temps conserver temporairement le groupement protecteur lors de la réaction de Diels-Alder rétro Diels-Alder pour ensuite s'en

départir en chauffant davantage. Une fois le phénol déprotégé, l'addition-élimination oxa-Michael pourrait avoir lieu.

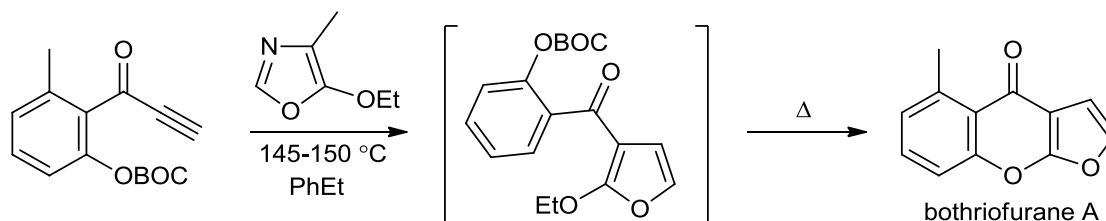


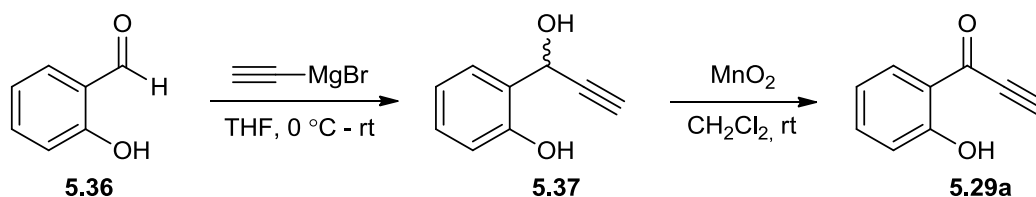
Schéma 5.18: stratégie de protection des phénols avec un groupement BOC pour l'utilisation d'ynones terminales

Pour conclure ce chapitre, les furochromones sont des composés qui demeurent encore trop peu étudiés et qui méritent davantage d'attention de la part de la communauté scientifique. La découverte du tandem Diels-Alder rétro Diels-Alder / addition-élimination oxa-Michael permet la synthèse efficace des furo[2,3-*b*]chromone à partir des (2-hydroxyphényl)prop-2-yn-1-ones avec une excellente régiosélectivité. Ces résultats préliminaires sont très encourageants et, bien qu'ils soient encore incomplets, ils répondent déjà bien au manque réel de méthodologie de synthèses adéquates des furo[2,3-*b*]chromones.

5.5 Section expérimentale

Preparation of ynones 5.29a-e

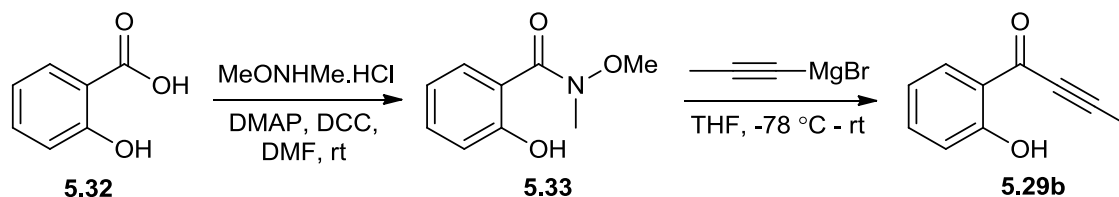
1-(2-Hydroxyphenyl)prop-2-yn-1-one (5.29a)



1-(2-Hydroxyphenyl)prop-2-yn-1-one (**5.29a**) was prepared according to known procedures. Addition of ethynylmagnesium bromide on salicylaldehyde afforded the propargylic alcohol **5.37**.^{31a} Oxidation of **5.37** with manganese dioxide provided 1-(2-hydroxyphenyl)prop-2-yn-1-one (**5.29a**) as a yellow solid:^{31b} ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.44 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 3.59 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 181.7, 163.0, 137.8, 133.38, 120.5, 119.8, 118.3,

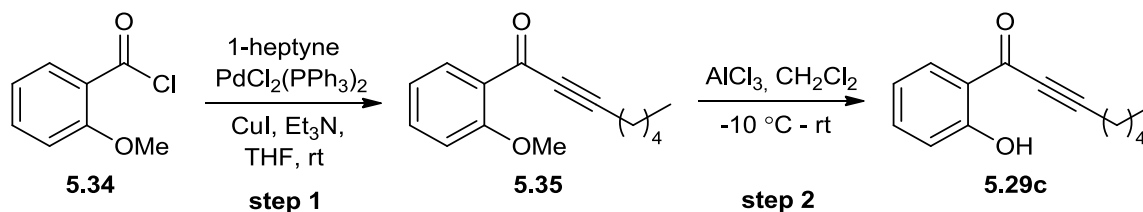
83.5, 79.1. This ynone is unstable and must be kept in solution. The NMR data of **5.29a** were consistent with those reported in the literature.^{31b}

1-(2-Hydroxyphenyl)but-2-yn-1-one (**5.29b**)



1-(2-Hydroxyphenyl)but-2-yn-1-one (**5.29b**) was prepared from a procedure established by Gouverneur.³⁰ The Weinreb amide **5.33** was prepared from salicylic acid (**5.32**). Addition of 1-propynylmagnesium bromide on this amide provided 1-(2-hydroxy-phenyl)but-2-yn-1-one (**5.29b**) as a light yellow solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.70 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 2H), 2.19 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 182.7, 162.8, 137.1, 133.4, 120.8, 119.4, 118.1, 95.8, 78.0, 4.7. The NMR data of **5.29b** were consistent with those reported in the literature.³⁰

1-(2-Hydroxyphenyl)oct-2-yn-1-one (**5.29c**)



Step 1

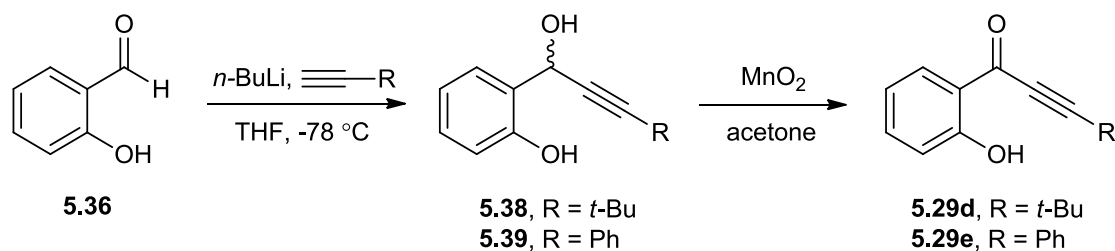
To a solution of 2-methoxybenzoyl chloride (**5.34**, 150.0 mg, 0.882 mmol, 1.0 equiv), 1-heptyne (84.8 mg, 0.882 mmol, 1.0 equiv) and triethylamine (125.0 μl, 0.897 mmol, 1.0 equiv) in degassed THF (4.4 ml) was added bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (12.3 mg, 0.018 mmol, 2.0 mol %) and copper(I) iodide (6.7 mg, 0.035 mmol, 4.0 mol %). The reaction mixture was then stirred at room temperature until full conversion was observed by TLC analysis. The reaction mixture was concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (0-15% EtOAc in hexanes) to provide 1-(2-methoxyphenyl)oct-2-yn-1-one (**5.35**, 180.0 mg, 89% yield).

Step 2

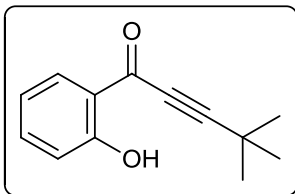
Aluminum chloride (187.5 mg, 1.407 mmol, 2.0 equiv) was added portionwise to a solution of 1-(2-methoxyphenyl)oct-2-yn-1-one (**5.35**, 162.0 mg, 0.703 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (8.8 mL) at -10 °C. After 10 minutes, the reaction mixture was warmed up to room temperature. When TLC analysis showed complete conversion, the reaction mixture was added to cold water (10 mL, 0 °C). the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 15 mL). The organic layers were combined, dried (Na₂SO₄), and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (0-10% EtOAc in hexanes) to provide 1-(2-hydroxyphenyl)oct-2-yn-1-one (**5.29c**) as a colorless oil (133.0 mg, 87% yield); FTIR (NaCl, film) 2958, 2933, 2233, 2213, 1626, 1599, 1484, 1338, 1304, 1245, 1217, 1158, 757, 692 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.74 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 2.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.66 (qt, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 182.6, 162.7, 136.9, 133.2, 120.7, 119.3, 117.9, 100.1, 78.5, 31.1, 27.4, 22.1, 19.3, 13.9; ESI-HRMS: *m/z* for C₁₄H₁₇O₂: [M+H]⁺ calcd 217.1229 found 217.1222.

1-(2-Hydroxyphenyl)-4,4-dimethylpent-2-yn-1-one (**5.29d**) and 1-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-one (**5.29e**)

1-(2-hydroxyphenyl)-4,4-dimethylpent-2-yn-1-one (**5.29d**) and 1-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-one (**5.29e**) were prepared from known procedures.^{31c,d} Addition of the corresponding lithium acetylides on salicylaldehyde followed by oxidation of the propargylic alcohols with manganese dioxide in acetone provided the requisite ynones **5.29d** and **5.29e**.

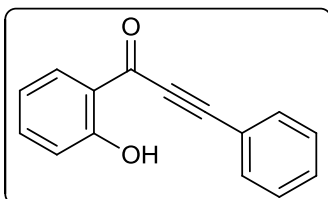


1-(2-Hydroxyphenyl)-4,4-dimethylpent-2-yn-1-one (5.29d)



FTIR (NaCl, film) 2973, 2870, 2216, 1626, 1601, 1483, 1337, 1306, 1257, 1241, 1213, 890, 829, 756, 692, 670 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.75 (s, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 1.36 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 182.7, 162.7, 136.8, 133.1, 120.7, 119.2, 117.9, 106.9, 77.0, 30.0, 28.1; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 203.1072 found 203.1061. The NMR data of **5.29d** were consistent with those reported in the literature.^{31c}

1-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-one (5.29e)



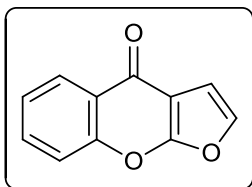
FTIR (NaCl, film) 1646, 1466, 1377, 1129, 907, 769, 673 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.76 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 182.4, 162.9, 137.3, 133.3, 133.2, 131.3, 128.9, 120.9, 119.8, 119.5, 118.3, 96.2, 85.8; ESI-HRMS: m/z for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_2$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd 223.0759 found 223.0751. The NMR data of **5.29e** were consistent with those reported in the literature.^{31d}

Synthesis of furo[2,3-*b*]chromones 5.40a-e

General procedure

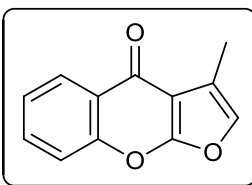
In flame dried microwave vials were combined the desired ynones (**5.29a-e**, 0.15-0.22 mmol, 1.0 equiv) and 5-ethoxy-4-methyloxazole (**3.13**, 5.2 equiv) with anhydrous ethylbenzene (0.5M). The vials were capped, subjected to strong vacuum under agitation, and then purged with nitrogen. This process was repeated three times. The vessels were wrapped with aluminum foil to form a light barrier and heated in an oil bath at 150 $^{\circ}\text{C}$ for 16 hours. The mixtures were cooled down to room temperature and concentrated under vacuum. The crude mixtures were subjected to flash chromatography on silica gel (0-20% Et_2O in hexanes) to afford the furo[2,3-*b*]chromones **5.40a-e**.

4*H*-furo[2,3-*b*]chromen-4-one (5.40a)



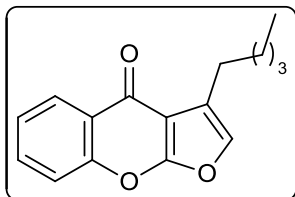
According to the general procedure, from the reaction of 1-(2-hydroxyphenyl)prop-2-yn-1-one (**5.29a**, 23.9 mg, 0.16 mmol) and 5-ethoxy-4-methyloxazole (**3.13**, 108.1 mg, 0.85 mmol) in ethylbenzene (0.33 mL), 4*H*-furo[2,3-*b*]chromen-4-one (**5.40a**) was obtained as an off white solid (22.7 mg, 75% yield); m.p. 127.0-128.5 °C; FTIR (NaCl, film) 3110, 2363, 1663, 1615, 1485, 1298, 1144, 745, 693 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.0, 162.8, 153.4, 137.0, 133.6, 126.9, 125.5, 123.6, 117.9, 107.1, 103.4; ESI-HRMS: *m/z* for C₁₁H₇O₃: [M+H]⁺ calcd 187.0395 found 187.0393. The NMR data of **5.40a** were consistent with those reported in the literature.¹⁹

3-Methyl-4*H*-furo[2,3-*b*]chromen-4-one (5.40b)



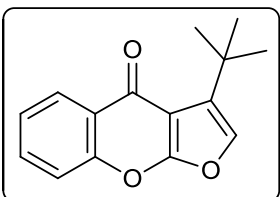
According to the general procedure, from the reaction of 1-(2-hydroxyphenyl)but-2-yn-1-one (**5.29b**, 35.7 mg, 0.22 mmol) and 5-ethoxy-4-methyloxazole (**3.13**, 147.4 mg, 1.16 mmol) in ethylbenzene (0.45 mL), 3-methyl-4*H*-furo[2,3-*b*]chromen-4-one (**5.40b**) was obtained as a white solid (33.0 mg, 74% yield); m.p. 138.0-139.0 °C; FTIR-ATR (ZnSe, neat) 3110, 3045, 2924, 2853, 1654, 1611, 1556, 1485, 1303, 1115, 1044, 898, 757 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 2.39 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 175.0, 162.8, 153.4, 133.3, 132.9, 126.6, 125.3, 124.0, 119.5, 117.8, 103.4, 9.6; ESI-HRMS: *m/z* for C₁₂H₉O₃: [M+H]⁺ calcd 201.0552 found 201.0540.

3-Pentyl-4*H*-furo[2,3-*b*]chromen-4-one (5.40c)



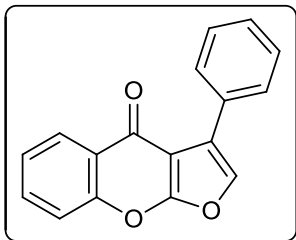
According to the general procedure, from the reaction of 1-(2-hydroxyphenyl)oct-2-yn-1-one (**5.29c**, 33.5 mg, 0.15 mmol) and 5-ethoxy-4-methyl-oxazole (**3.13**, 102.4 mg, 0.81 mmol) in ethylbenzene (0.31 mL), 3-pentyl-4*H*-furo[2,3-*b*]chromen-4-one (**5.40c**) was obtained as a white solid (34.2 mg, 86% yield); m.p. 61.0-61.5 °C; FTIR-ATR (ZnSe, neat) 3113, 2951, 2931, 2855, 1652, 1605, 1552, 1483, 1465, 1381, 1283, 1201, 1040, 751 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.42-1.34 (m, 4H), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.7, 163.0, 153.3, 133.3, 132.5, 126.7, 125.3, 124.8, 124.0, 117.8, 103.1, 31.6, 28.9, 24.7, 22.6, 14.2; ESI-HRMS: *m/z* for C₁₆H₁₇O₃: [M+H]⁺ calcd 257.1178, found 257.1170.

3-(*Tert*-butyl)-4*H*-furo[2,3-*b*]chromen-4-one (5.40d)



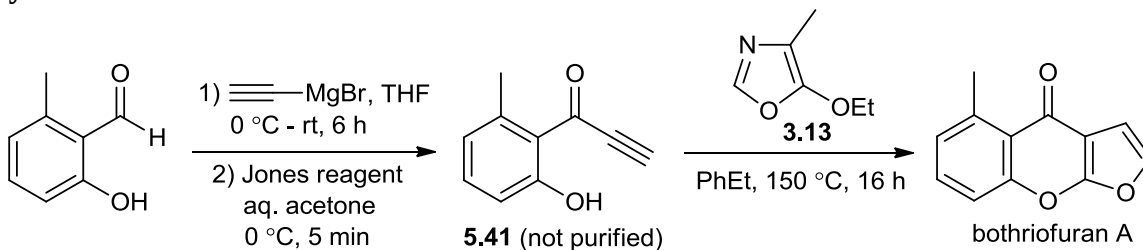
According to the general procedure, from the reaction of 1-(2-hydroxyphenyl)-4,4-dimethylpent-2-yn-1-one (**5.29d**, 31.7 mg, 0.16 mmol) and 5-ethoxy-4-methyloxazole (**3.13**, 103.6 mg, 0.82 mmol) in ethylbenzene (0.31 mL), 3-(*tert*-butyl)-4*H*-furo[2,3-*b*]chromen-4-one (**5.40d**) was obtained as a white solid (26.5 mg, 70% yield); m.p. 104.5-106.0 °C; FTIR-ATR (ZnSe, neat) 2977, 2953, 2914, 2868, 1646, 1608, 1552, 1481, 1462, 1306, 1072, 1039, 1017, 899, 759 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 1.46 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.7, 163.9, 152.8, 135.2, 133.3, 130.8, 127.1, 125.3, 124.0, 117.5, 102.8, 31.2, 29.5; ESI-HRMS: *m/z* for C₁₅H₁₅O₃: [M+H]⁺ calcd 243.1021 found 243.1013.

3-Phenyl-4*H*-furo[2,3-*b*]chromen-4-one (5.40e)



According to the general procedure, from the reaction of 1-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-one (**5.29e**, 50.0 mg, 0.22 mmol) and 5-ethoxy-4-methyloxazole (**3.13**, 148.7 mg, 1.17 mmol) in ethylbenzene (0.45 mL), 3-phenyl-4*H*-furo[2,3-*b*]chromen-4-one (**5.40e**) was obtained as a light yellow solid (40.1 mg, 68% yield); m.p. 92.0-94.0 °C; FTIR (NaCl, film) 2923, 2851, 1663, 1555, 1476, 1183, 1091, 889, 755 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.1, 163.5, 152.9, 133.6, 132.6, 130.0, 128.6, 128.6, 128.4, 127.1, 126.0, 125.6, 124.0, 117.7, 101.8; ESI-HRMS: *m/z* for C₁₇H₁₁O₃: [M+H]⁺ calcd 263.0702 found 263.0695.

Synthesis of bothriofuran A



A solution of 2-hydroxy-6-methylbenzaldehyde (100.7 mg, 0.74 mmol) in THF (6.0 mL) was added dropwise to a solution of ethynylmagnesium bromide (0.5M in THF, 3.55 mL, 1.78 mmol) at 0 °C. After 10 minutes, the reaction mixture was slowly warmed up to room temperature. After 8 hours, a saturated solution of ammonium chloride (5.0 mL) was added and the THF was removed in vacuo. The aqueous mixture was extracted with Et₂O (3 × 15 mL). The organic layers were combined, dried (Na₂SO₄), and concentrated under vacuum to afford a brown oil. This crude propargyl alcohol was dissolved in acetone (30.0 mL). This solution was cooled down to 0 °C and Jones reagent (2.68 M, 0.33 mL, 0.88 mmol) was slowly added dropwise under strong agitation. After 5 minutes, the reaction was quenched with isopropanol (0.3 mL). The reaction mixture was diluted with water (25 mL) and extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The organic layers were combined, dried (MgSO₄),

and concentrated under vacuum to provide crude 1-(2-hydroxy-6-methylphenyl)prop-2-yn-1-one (**5.41**) as a yellow oil. This crude ynone (**5.41**) was combined with 5-ethoxy-4-methyloxazole (**3.13**, 469.8 mg, 3.70 mmol) and anhydrous ethylbenzene (1.5 mL) in a flame dried microwave vial. The vial was subjected to strong vacuum under agitation, and then purged with nitrogen. This process was repeated three times. The vessels was wrapped with aluminum foil to form a light barrier and heated in an oil bath at 150 °C for 16 hours. The mixture was cooled down to room temperature and concentrated under vacuum. The crude mixture was subjected to flash chromatography on silica gel (0-20% Et₂O in hexanes) to provide bothriofuran A as a white solid (77.1 mg, 52% yield); m.p. 95.0-97.0 °C; FTIR (NaCl, film) 1658, 1633, 1613, 1568, 1537, 1492, 1470, 1304, 1215, 873 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 176,5, 161,8, 155,1, 142,3, 136,7, 132,3, 128,6, 121,8, 116,1, 107,2, 103,9, 23,2.; ESI-HRMS *m/z* for C₁₂H₉O₃: [M+H]⁺ calcd 201.0546 found 201.0540. The ¹H NMR data of synthetic bothriofuran A were consistent with those reported in the literature.¹⁸

5.6 Références

- [1] Activités biologiques des xanthones: a) El-Seedi, H. R.; El-Barbary, M. A.; El-Ghorab, D. M. H.; Bohlin, L.; Borg-Karlson, A.-K.; Göransson, U.; Verpoorte, R. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 854-901. b) Ignatushchenko, M. V.; Winter, R. W.; Riscoe, M. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2000**, *62*, 77-81. c) Groweiss, A.; Cardellina, J. H.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1537-1539. d) Kharwar, R. N.; Mishra, A.; Gond, S. K.; Stierle, A.; Stierle, D. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1208-1228. Synthèse des xanthones: e) Masters, K.-S.; Bräse, S. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3717-3776. f) Winter, D. K.; Sloman, D. L.; Porco Jr., J. A. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 382-391.
- [2] Activités biologiques des chromones: a) Keri, R. S.; Budagumpi, S.; Pai, R. K.; Balakrishna, R. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 340-374. b) Havsteen, B. H. *Pharmacol. Therap.* **2002**, *96*, 67-202. Synthèse des chromones: c) Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriarte, E.; Borges, F. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4960-4992. d) Tawfik, H. A.; Ewies, E. F.; El-Hamouly, W. S. *IJRPC* **2014**, *4*, 1046-1085. e) Zhao, J.; Zhao, Y.; Fu, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3769-3773.
- [3] Detty, M. R. *Organometallics* **1988**, *7*, 2188-2197.
- [4] a) Günaydin, K.; Beyazit, N. *Nat. Prod. Res.* **2004**, *18*, 169-175. b) Osher, H. L.; Katz, K. H.; Wagner, D. J. *N. Engl. J. Med.* **1951**, *244*, 315-321. c) Scott, R. C.;

- Iglauer, A.; Green, R. S.; Kaufman, J. W.; Berman, B.; McGuire, J. *Circulation* **1951**, *3*, 80-88.
- [5] Scales Jr., C. D.; Smith, A. C.; Hanley, J. M.; Saigal, C. S.; *Eur. Urol.* **2012**, *62*, 160-165.
- [6] Rauwald, H. W.; Brehm, O.; Odenthal, K.-P. *Planta Med.* **1994**, *60*, 101-105.
- [7] Lee, J.-K.; Jung, J.-S.; Park, S.-H.; Park, S.-H.; Sim, Y.-B.; Kim, S.-M.; Ha, T.-S.; Suh, H.-W. *Arch. Pharm. Res.* **2010**, *33*, 1843-1850.
- [8] Ortel, B.; Tanew, A.; Hönigsmann, H. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1988**, *18*, 693-701.
- [9] Fabricant, D. S.; Farnsworth, N. R. *Environ. Health Perspect.* **2001**, *109*, 69-75.
- [10] Abu-Hashem, A. A.; Youssef, M. M. *Molecules* **2011**, *16*, 1956-1972.
- [11] Atta, S. M. S.; Farrag, D. S.; Sweed, A. M. K.; Abdel-Rahman, A. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4920-4927.
- [12] Ragab, F. A.-F.; El-Sayed, N. A. M.; Eissa, A. A. H. M.; El Kerdawy, A. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 1148-1156.
- [13] Huang, A.-C.; Lin, T.-P. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 117-120.
- [14] Ito, C.; Itoigawa, M.; Sato, A.; Hasan, C. M.; Rashid, M. A.; Tokuda, H.; Mukainaka, T.; Nishino, H.; Furukawa, H. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1488-1491.
- [15] Wansi, J. D.; Happi, E. N.; Bavoua, J. L. D.; Devkota, K. P.; Sewald, N. *Planta Med.* **2012**, *78*, 71-75.
- [16] Chen, I.-L.; Chen, Y.-L.; Tzeng, C.-C. *Helv. Chem. Acta* **2002**, *85*, 2214-2221.
- [17] Kawamura, N.; Sawa, R.; Takahashi, Y.; Issiki, K.; Sawa, T. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 435-437.
- [18] Bohlmann, F.; Zdero, C. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 1261.
- [19] Kuo, S.-C.; Wu, J.-S.; Huang, L.-J.; Wu, C.-H.; Huang, S.-C.; Chou, T.-C. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 605-608.
- [20] Chang, C.-L.; Wu, C.-S.; Kuo, S.-C.; Wang, J.-P.; Teng, C.-M. *Chin. Pharm. J.* **2002**, *54*, 127-140.
- [21] Tollari, S.; Palmisano, G.; Cenini, S.; Cravotto, G.; Giovenzana, G. B.; Penoni, A. *Synthesis* **2001**, 735-740.
- [22] Lee, Y. R.; Suk, J. Y.; Kim, B. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6603-6607.
- [23] Lee, Y. R.; Byun, M. W.; Kim, B. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, *19*, 1080-1083.
- [24] Kobayashi, K.; Sakashita, K.; Akamatsu, H.; Tanaka, K.; Uchida, M.; Uneda, T.; Kitamura, T.; Morikawa, O.; Konishi, H. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2881-2892.
- [25] Risitano, F.; Grassi, G.; Foti, F.; Bilardo, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3503-3505.
- [26] Raffa, G.; Rusch, M.; Balme, G.; Monteiro, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5254-5257.
- [27] Raffa, G.; Belot, S.; Balme, G.; Monteiro, N. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1474-1478.

- [28] Sheng, J.; Chao, B.; Chen, H.; Hu, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4508-4511.
- [29] a) Boeckman, R. K. Jr.; Dolak, T. M.; Culos, K. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7098-7100. b) Hayden, A. E.; Paton, R. S.; Becker, J.; Lim, Y. H.; Nicolaou, K. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 922.
- [30] Silva, F.; Reiter, M.; Mills-Webb, R.; Sawicki, M.; Klär, D.; Bense, N.; Wagner, A.; Gouverneur, V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8390-8394.
- [31] a) Mann, A.; Muller, C.; Tyrrell, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1427-1438. b) Zheng, M.; Wu, F.; Chen, K.; Zhu, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3554-3557. c) Yoshida, M.; Fujino, Y.; Doi, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4526-4529. d) Harkat, H.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1620-1623.
- [32] Mo, F.; Trzepkowski, L. J. ; Dong, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13075-13079.
- [33] Cheraïet, Z.; Hessainia, S.; Ouarna, S.; Berredjem, M.; Aouf, N.-E. *Green Chem. Lett. Rev.* **2013**, *6*, 211-216.

Chapitre 6. Conclusions et perspectives

6.1 Conclusions et perspectives

Dans un premier temps, nous avons développé une stratégie de synthèse concise et flexible permettant la préparation d'anhydrides mono- et bis-maléiques d'importance biologique. En effet, l'anhydride chaetomélique A (**2.31a**), **1.26** et **1.27** ont été synthétisés en seulement deux étapes à partir d'alcynes facilement accessibles (**Schéma 6.1**). Ces synthèses ont permis de démontrer l'aspect pratique de la réaction "click" oxazole-alcyne cycloaddition-cycloréversion pour la construction des 3,4-dialkylfuranes. De plus, elles ont permis d'illustrer notre nouvelle procédure simple et efficace pour la transformation des 3,4-dialkylfuranes en anhydrides maléiques. En effet, une simple oxydation avec le réactif de Jones a permis d'obtenir l'inhibiteur de la FTase **2.31a** (anhydride chaetomélique A), le promoteur de la germination **1.26** et l'agent de réticulation **1.27** à partir des 3,4-dialkylfuranes correspondants. Ces composés bioactifs ont été obtenus avec des rendements variant de 55 à 62 % (2 étapes). Il est important de noter que jusqu'à maintenant, l'oxydation des furanes en anhydrides maléiques était toujours effectuée en deux étapes.¹

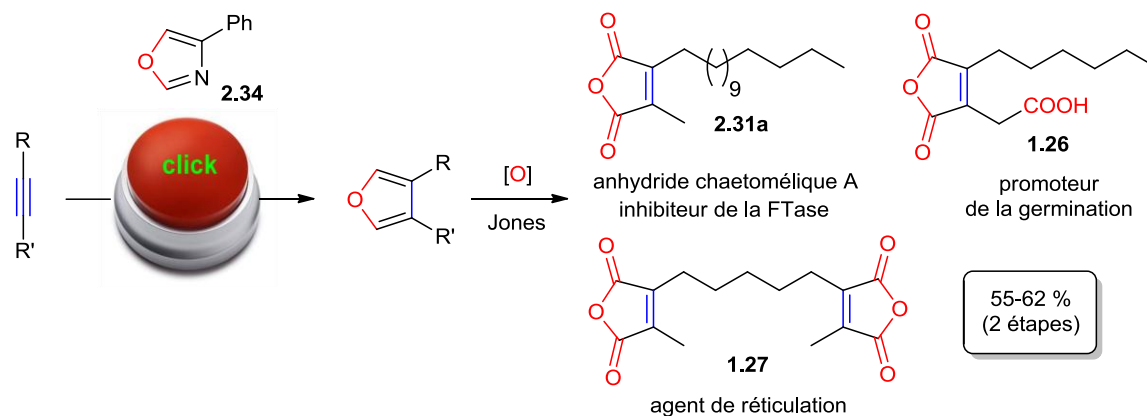


Schéma 6.1: synthèse d'anhydrides maléiques bioactifs

Des travaux sont présentement envisagés afin d'appliquer ce type de chimie à la synthèse de produit naturel plus complexe. Par exemple, l'heveadride (**6.1**, **Schéma 6.2**), un composé antifongique de la famille des nonadrines isolé d'un champignon inconnu² est un candidat particulièrement intéressant. Il n'existe à ce jour aucune synthèse permettant sa préparation. Kawaii et al ont déterminé la stéréochimie absolue de l'heveadride par diffraction des rayons X à partir d'un dérivé *p*-bromoanilide.³ Ils ont également démontré que l'heveadride

peut facilement être épimérisée en épiheveadrine en présence d'acide *para*-toluènesulfonique.³ Pour ce qui est de notre stratégie de synthèse, la réaction "click" oxazole-alcyne cycloaddition-cycloréversion devrait permettre d'obtenir le bis-furane **6.3** à partir du bis-alcyne **6.4**. Ensuite, une réaction de métathèse de fermeture de cycle (RCM) similaire à celle publiée par Clark pour la synthèse totale de la ($\pm$)-5-épi-hydroxycornexistine⁴ suivie par une hydrogénation au palladium sur charbon devrait fournir le bis-furane cyclique **6.2**. Finalement, une oxydation de Jones devrait permettre d'oxyder les furanes en anhydrides maléiques pour obtenir l'heveadrine (**6.1**).

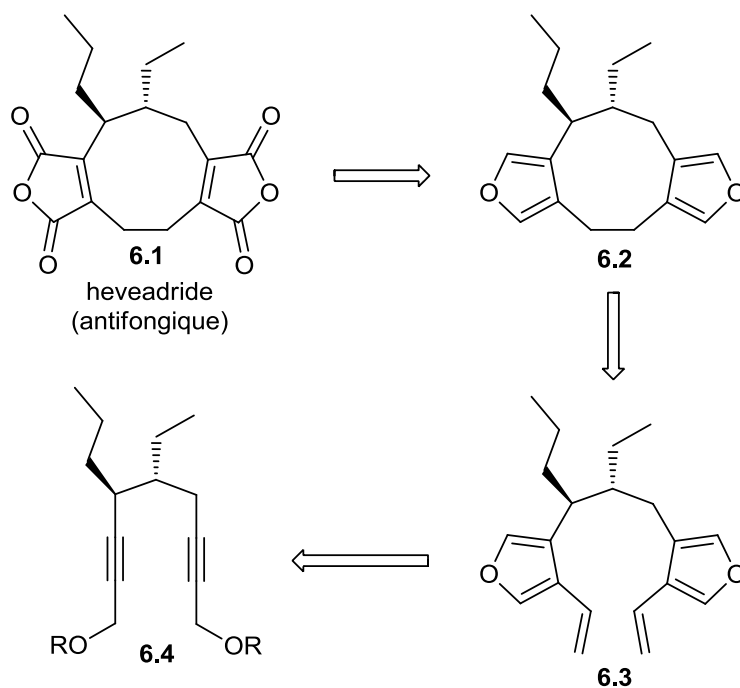


Schéma 6.2: rétrosynthèse de l'heveadrine

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à l'application de notre chimie "click" Diels-Alder sur des substrats activés (ynone / 5-alkoxy-oxazole) pour la construction des 4-aryl-3-benzoyl-2-éthoxyfuranes de manière régiosélective dans le but de développer une voie de synthèse permettant la préparation de divers cadiolides. Ces produits naturels comportent une structure densément fonctionnalisée hors du commun. De plus, le cadiolide D a démontré une importante activité antibiotique face à des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM). En effet, celle-ci serait

supérieure à celle de la linézolide et égale à celle de la vancomycine, un antibiotique de dernier recours utilisé par injection.⁵

Nos recherches ont débuté avec l'investigation de la réaction de Diels-Alder rétro Diels-Alder entre l'ynone **3.34** et le 5-éthoxy-4-méthylloxazole **3.13** (**Schéma 6.3**). Celle-ci a conduit à l'obtention de l'éthoxyfurane **3.35** avec une régiosélectivité de 9:1. L'hydrolyse de ce dernier en milieu acide aqueux a ensuite permis d'obtenir le buténolide **3.27** avec un rendement de 70 % (2 étapes).

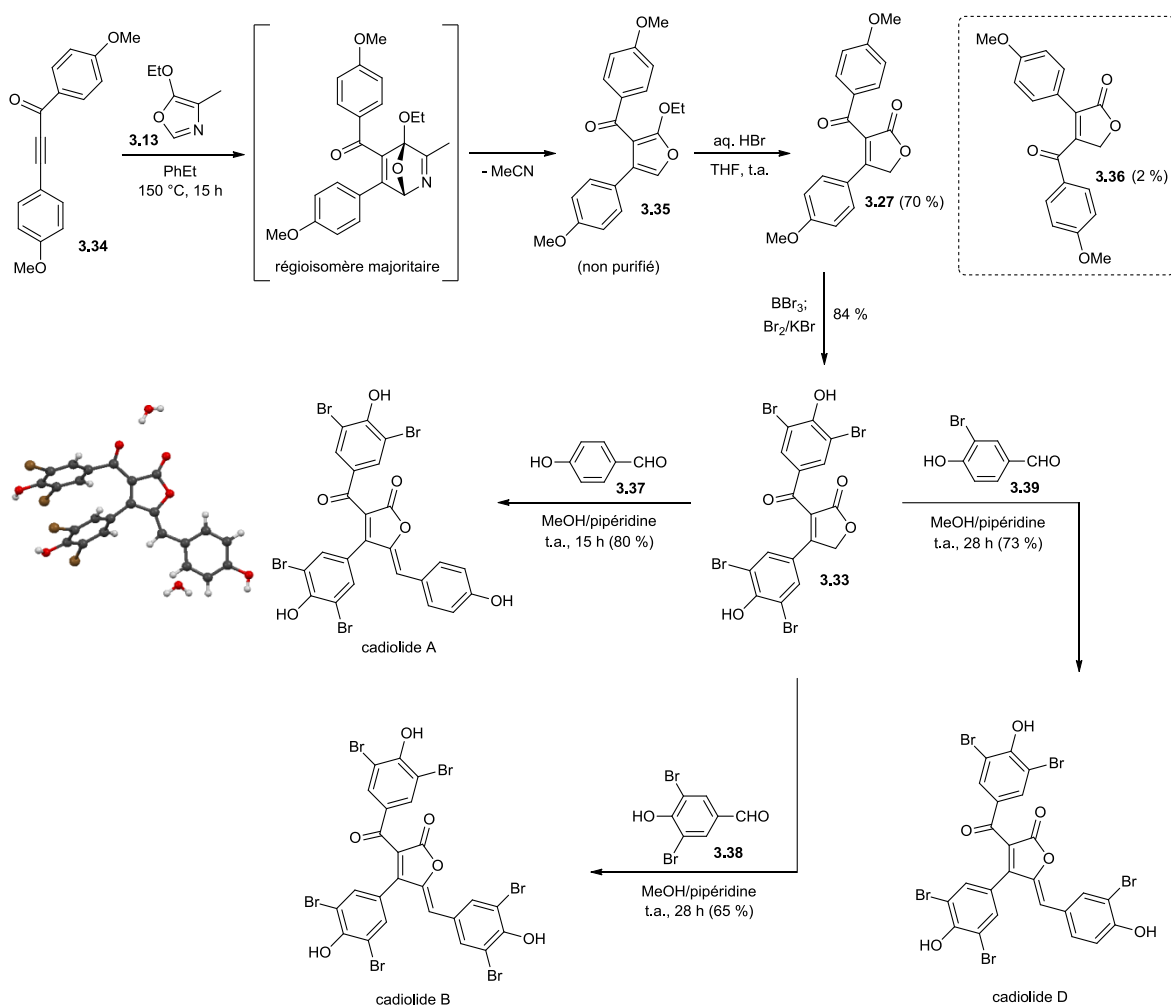


Schéma 6.3: synthèse totale des cadiolides A, B et D

Ensuite, la construction du prédécesseur des cadiolides (**3.33**) a nécessité le clivage des méthyles aryles éthers avec du tribromure de bore suivi par l'*ortho*-bromation des phénols

avec du KBr_3 généré *in-situ*. Cette transformation en deux étapes a été exécutée de manière séquentielle sans purification chromatographique pour obtenir le précurseur des cadiolides (**3.33**) avec un rendement de 84 % après une simple recristallisation. Finalement, des conditions classiques de Knoevenagel (pipéridine, MeOH, t.a.) ont permis d'effectuer une condensation *Z*-sélective de **3.33** avec divers aldéhydes aromatiques pour former les cadiolides A, B et D avec des rendements de 65 à 80 %. Ici, l'emploi d'un groupement protecteur pour les phénols est tout à fait superflu. On sauve ainsi deux étapes au niveau de la séquence synthétique. Des cristaux de qualité adéquate pour des analyses de diffraction des rayons X ont été obtenus pour le cadiolide A. Ceci a permis de confirmer hors de tout doute la structure du cadiolide A synthétique. Pour conclure, la première synthèse des cadiolides A et D ainsi qu'une nouvelle synthèse du cadiolide B ont été réalisées en trois étapes opérationnelles avec des rendements globaux de 47, 43 et 38 % à partir de l'ynone **3.34**. Ces synthèses ont permis de démontrer l'utilité de la chimie "click" Diels-Alder pour la construction des β -aryl- α -benzoylbuténolides ainsi qu'une nouvelle stratégie divergente permettant la synthèse de divers cadiolides à partir d'un même précurseur.

Afin de promouvoir ce type de chimie "click", la synthèse de plusieurs autres buténolides d'origine naturelle est présentement envisagée. L'étude de la réaction de Diels-Alder rétro Diels-Alder a permis de découvrir que certains substrats tel que la 1-bromohex-1-yn-3-one (**6.6**) peuvent réagir avec le 5-éthoxy-4-méthylxazole (**3.13**) à température ambiante. Cette nouvelle découverte offre une opportunité pour la synthèse des fimbrolides (**Schéma 6.4**). Ces buténolides isolés d'algues rouges (*Delisea fimbriata*) ont démontré une activité antimicrobienne intéressante.⁶ Le bromobuténolide **6.5** accessible par notre chimie "click" Diels-Alder semble être un précurseur par excellence pour la synthèse de ces fimbrolides.

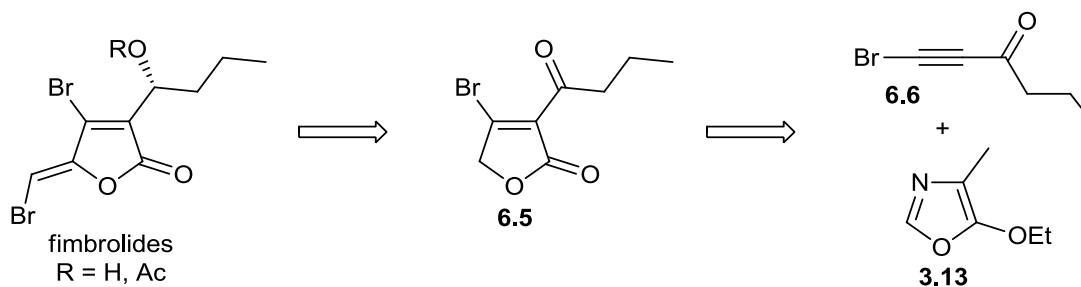


Schéma 6.4: rétrosynthèse des fimbrolides

Cette volonté de promouvoir la réaction de Diels-Alder rétro Diels-Alder comme outil en synthèse totale de produits naturels nous a ensuite directement conduit à la découverte du réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes (**Schéma 6.5**).

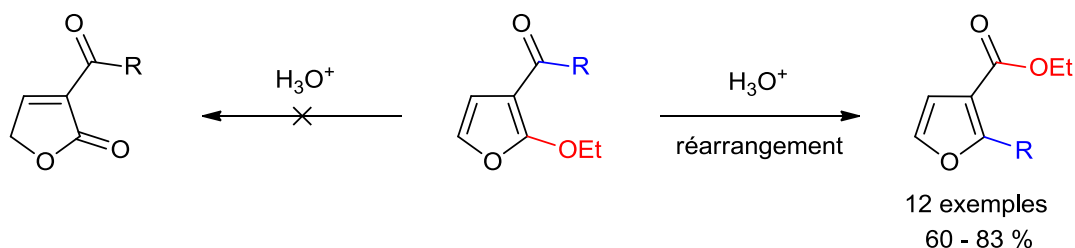


Schéma 6.5: réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes

Notre stratégie pour la préparation des buténolides par chimie "click" implique toujours une étape d'hydrolyse des éthoxyfuranes obtenus. Cependant, lorsque les 3-acyl-éthoxyfuranes ne contiennent aucun substituant en position C-4, cette hydrolyse est impossible. Un réarrangement est plutôt observé (**Schéma 6.5**). Ce réarrangement a été optimisé et appliqué à 12 substrats. Les produits de réarrangement ont été obtenus avec des rendements de 60 à 83 %. Cette réaction est compatible avec des substituants alkyles comportant un certain degré d'encombrement stérique, des énones et des substituants aromatiques portant des groupements électro-attracteurs ou électro-donneurs. L'ajout d'un méthyle en position C-5 rend la réaction légèrement plus difficile. Cependant, l'emploi de micro-ondes permet tout de même d'effectuer cette transformation.

Afin de démontrer le plein potentiel de cette nouvelle réaction, nous l'avons ensuite utilisé comme étape clé dans la synthèse du pumiloxide aldéhyde, un labdane isolé de *Turreanthus africanus*.⁷ Au Cameroun, les écorces de cet arbre riche en composés diterpénoïdes sont utilisés pour traiter les vers intestinaux.⁸ La synthèse du pumiloxide aldéhyde a été effectuée en 7 étapes avec un rendement global de 33 % à partir du (+)-sclaréolide, un synthon chiral naturel peu dispendieux (**Schéma 6.6**). Il est important de noter que malgré l'utilisation d'acide bromhydrique pour effectuer le réarrangement de l'éthoxyfurane **4.28**, aucune trace d'isomérisation de l'alcène exocyclique n'a été observée. Une analyse de diffraction des rayons X a permis de confirmer hors de tout doute la structure ainsi que la stéréochimie relative du pumiloxide aldéhyde synthétique. Cependant, le pouvoir rotatoire

du produit obtenu ($[\alpha]_D^{20} = -53.3^\circ$) s'est avéré être l'inverse de celui publié pour le produit naturel ($[\alpha]_D^{20} = +50.5^\circ$).⁷ Nous avons ainsi conclu que le pumiloxide aldéhyde d'origine naturelle appartient à la famille des *ent*-labdanes. Notre synthèse a donc permis de corriger la configuration absolue de ce composé naturel.

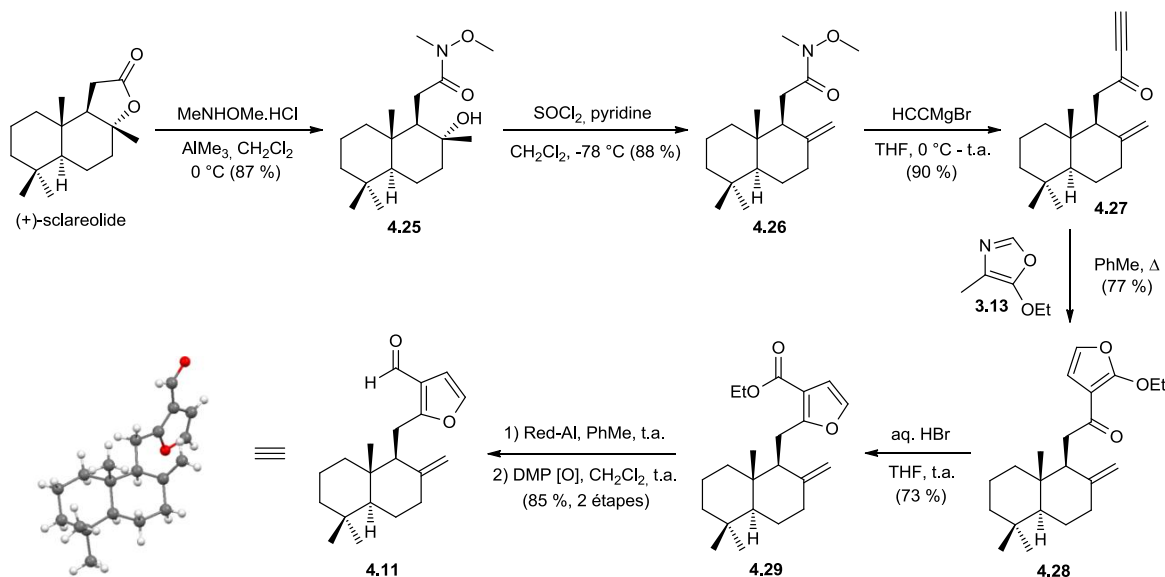


Schéma 6.6: synthèse du pumiloxide aldéhyde (**4.11**) à partir du (+)-sclaréolide

Nous nous sommes ensuite intéressés à comprendre le fonctionnement du réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes. Des études isotopiques ont permis d'émettre quelques conclusions. Dans un premier temps, l'atome d'oxygène du carbonyle attaché en C-3 (**bleu**) est perdu alors que celui du furane (**mauve**) est conservé dans la structure du composé réarrangé (**Schéma 6.7**). De plus, un atome d'oxygène provenant d'une molécule d'eau (**rouge**) est incorporé dans le carbonyle de la fonction ester du produit réarrangé. Ces informations ont permis d'identifier deux intermédiaires potentiels que nous avons par la suite synthétisés. Ceci a permis de conclure qu'un intermédiaire de type alcool allylique était bel et bien impliqué dans le processus de réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes (**Schéma 6.7**).

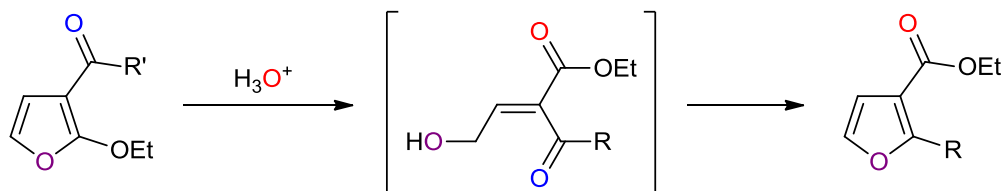


Schéma 6.7: intermédiaire impliqué dans le réarrangement des 3-acyl-2-alkoxyfuranes

Au niveau des perspectives futures, l'application de ce réarrangement sur les pyrroles et les thiophènes semble une avenue particulièrement intéressante. Ceci permettrait de généraliser cette réaction et potentiellement la rendre encore plus attrayante en chimie de synthèse.

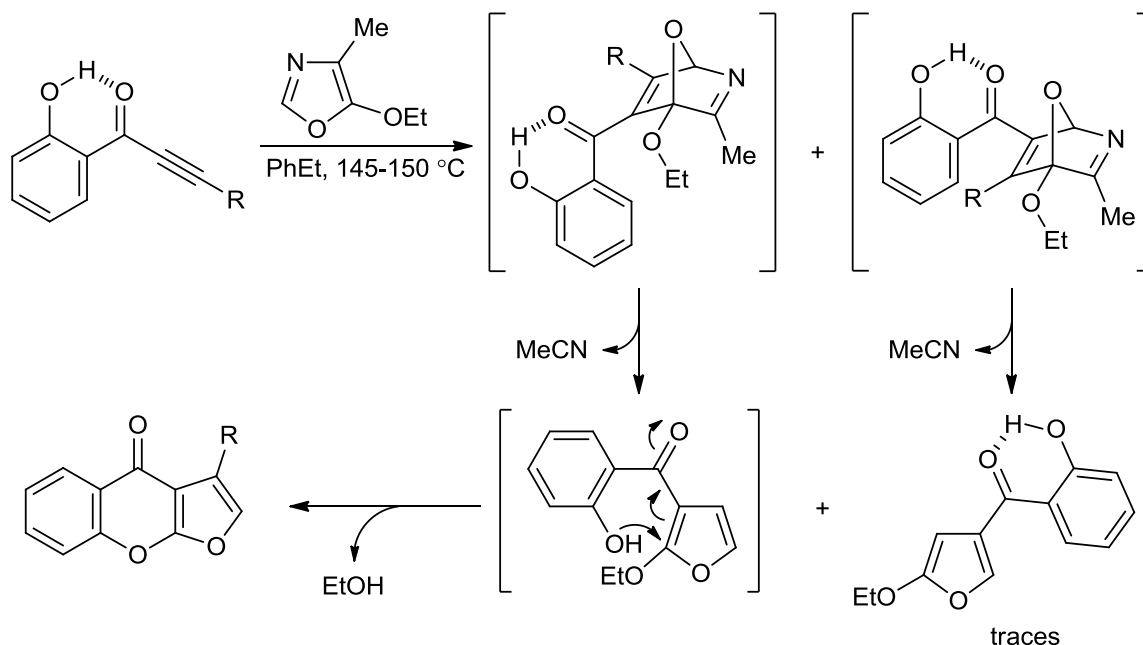


Schéma 6.8: synthèse de furo[2,3-*b*]chromones par tandem Diels-Alder rétro Diels-Alder / addition-élimination oxa-Michael

Pour terminer cette rétrospective de nos travaux sur l'utilisation de la chimie "click" Diels-Alder pour la construction d'hétérocycles oxygénés, nous avons fait la découverte d'un tandem réactionnel permettant la préparation de furo[2,3-*b*]chromones. Celui-ci implique une réaction de Diels-Alder rétro Diels-Alder entre le 5-éthoxy-4-méthyl-2-oxazole et diverses ynones aromatiques comportant un phénol en position *ortho* suivi par une addition-élimination oxa-Michael (**Schéma 6.8**). Cette impressionnante transformation permet un accès direct aux furo[2,3-*b*]chromones. Il n'existe aujourd'hui aucune autre méthodologie de synthèse permettant leur préparation de manière régiosélective. En effet, l'ensemble des méthodes publiées dans la littérature conduisent à des mélanges de régioisomères angulaires (furocoumarines) et linéaires (furochromones). Notre découverte permet donc de répondre à cette problématique.

Après optimisation, cette réaction a permis d'obtenir cinq furo[2,3-*b*]chromones (**5.40a-e**) avec des rendements de 68 à 86 %. La furochromone **5.40b** a permis d'obtenir une confirmation de structure par diffraction des rayons X. De plus, le bothriofurane A, un produit naturel isolé de *Bothriocline laxa* a été préparé en 3 étapes à partir du 2-hydroxy-6-méthylbenzaldéhyde avec un rendement global de 52 %. Ceci constitue le premier exemple de synthèse d'une furo[2,3-*b*]chromone d'origine naturelle. Bien que ces résultats préliminaires soient prometteurs, ils devront être approfondis par l'étude d'une plus grande variété de substrats. Cela permettra d'établir les limitations de la réaction. C'est pourquoi ce projet est présentement pris en charge par Ramesh Muddala, un étudiant au doctorat dans le groupe de recherche du professeur John Boukouvalas.

6.2 Retour sur les objectifs initiaux

Au cours de ces travaux, nous avons utilisé avec succès la réaction de Diels-Alder rétro Diels-Alder entre des oxazoles et des alcynes/ynones pour la construction de furanes polysubstitués pouvant ensuite être utilisés comme source de fonctionnalités masquées. Ces furanes ont ensuite permis de synthétiser plusieurs produits naturels comportant divers hétérocycles oxygénés. En cours de route, nous avons fait la découverte de deux nouvelles transformations. Celles-ci ont été investiguées et appliquées à plusieurs exemples afin de démontrer leur utilité. Ces découvertes nous rappellent l'importance de perpétuer la recherche en synthèse totale de produits naturels. En effet, ces composés complexes densément fonctionnalisés offrent des opportunités incontournables pour la découverte de nouvelles transformations chimiques pouvant faire profiter la collectivité scientifique.

Pour ce qui est du plan personnel, au cours de mes études doctorales, j'ai développé mon sens de l'autonomie et de la débrouillardise, j'ai assimilé bon nombre de compétences scientifiques (techniques, analytiques et de communication) et j'ai appris à planifier rigoureusement une synthèse tout en prévoyant des alternatives. Sur le plan psychologique, j'ai réussi à garder un degré de motivation relativement constant tout au long du processus malgré les échecs fréquents. Je crois que cette qualité est d'ailleurs primordiale en recherche. J'aimerais terminer cette thèse sur une pensée: bien que les gens portent beaucoup

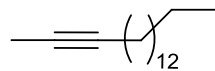
d'importance aux résultats finaux en recherche académique, je crois que le processus impliqué est d'autant plus important. En effet, il permet de façonner le chercheur de demain. La recherche académique est donc un contexte qui permet l'épanouissement du futur scientifique.

6.3 Références

- [1] a) Kimishima, A.; Hirose, T.; Sugawara, A.; Matsumaru, T.; Nakamura, K.; Katsuyama, K.; Toda, M.; Takada, H.; Masuma, R.; Ōmura, S.; Sunazuka, T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2813-2816. b) Meng, D.; Tan, Q.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3197-3201. c) Froborg, J.; Magnusson, G.; Thóren, S. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 122-123. d) Mori, D.; Kimura, Y.; Kitamura, S.; Sakagami, Y.; Yoshioka, Y.; Shintani, T.; Okamoto, T.; Ojika, M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7190-7198. e) Vlad, P. F.; Ciocarlan, A.; Edu, C.; Aricu, A.; Birliac, A.; Coltsa, M.; D'Ambrosio, M.; Deleanu, C.; Nicolescu, A.; Shova, S.; Vornicu, N.; de Groot, A. *Tetrahedron* **2013**, 69, 918-926. f) Tsuboi, K.; Ichikawa, Y.; Jiang, Y.; Naganawa, A.; Isobe, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 5123-5142. g) Shimizu, S.; Nakamura, S.; Nakada, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 13363-13408. h) Ichikawa, Y.; Tsuboi, K.; Naganawa, A.; Isobe, M. *Synlett* **1993**, 907-908. i) Clive, D. L. J.; Sun, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6267-6270.
- [2] a) Hosoe, T.; Fukushima, K.; Itabashi, T.; Nozawa, K.; Takizawa, K.; Okada, K.; Takaki, G. M. D. C.; Kawai, K.-I. *J. Antibiot.* **2004**, 57, 573-578. b) Hosoe, T.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T.; Raja, H.; Shearer, C. A. *Heterocycles* **2010**, 81, 2123-2130.
- [3] Hosoe, T.; Fukushima, K.; Itabashi, T.; Nozawa, K.; Takizawa, K.; Kawai, K.-I. *Heterocycles* **2004**, 63, 2581-2589.
- [4] Clark, J. S.; Northall, J. M.; Marlin, F.; Nay, B.; Wilson, C.; Blake, A. J.; Waring, M. *J. Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 4012-4025.
- [5] Wang, W.; Kim, H.; Nam, S.-J.; Rho, B. J.; Kang, H. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 2049-2054.
- [6] a) Kazlauskas, R.; Murphy, P. T.; Quinn, R. J.; Wells, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 37-40. b) Pettus, J. A. Jr.; Wing, R. M.; Sims, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 41-44.
- [7] P. Tane, M. T. Akam, A. Tsopmo, C. P. Ndi, O. Sterner *Phytochemistry* **2004**, 65, 3083-3087.
- [8] Données statistiques des produits non-ligneux du Cameroun:
<http://www.fao.org/docrep/003/X6699F/X6699F02.htm>

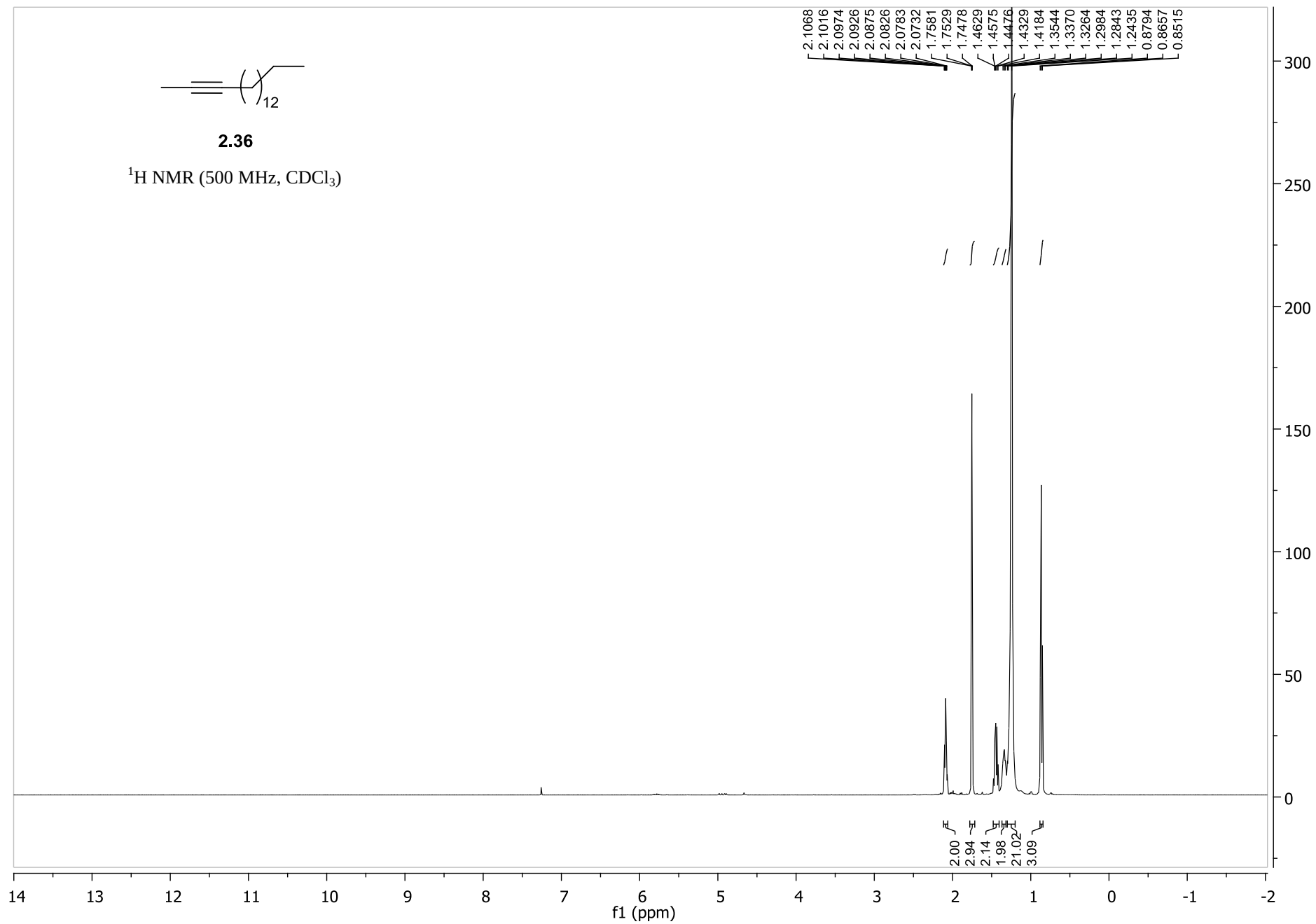
Annexe:

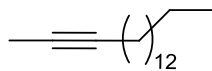
spectres RMN ^1H , ^{13}C et NOESY



2.36

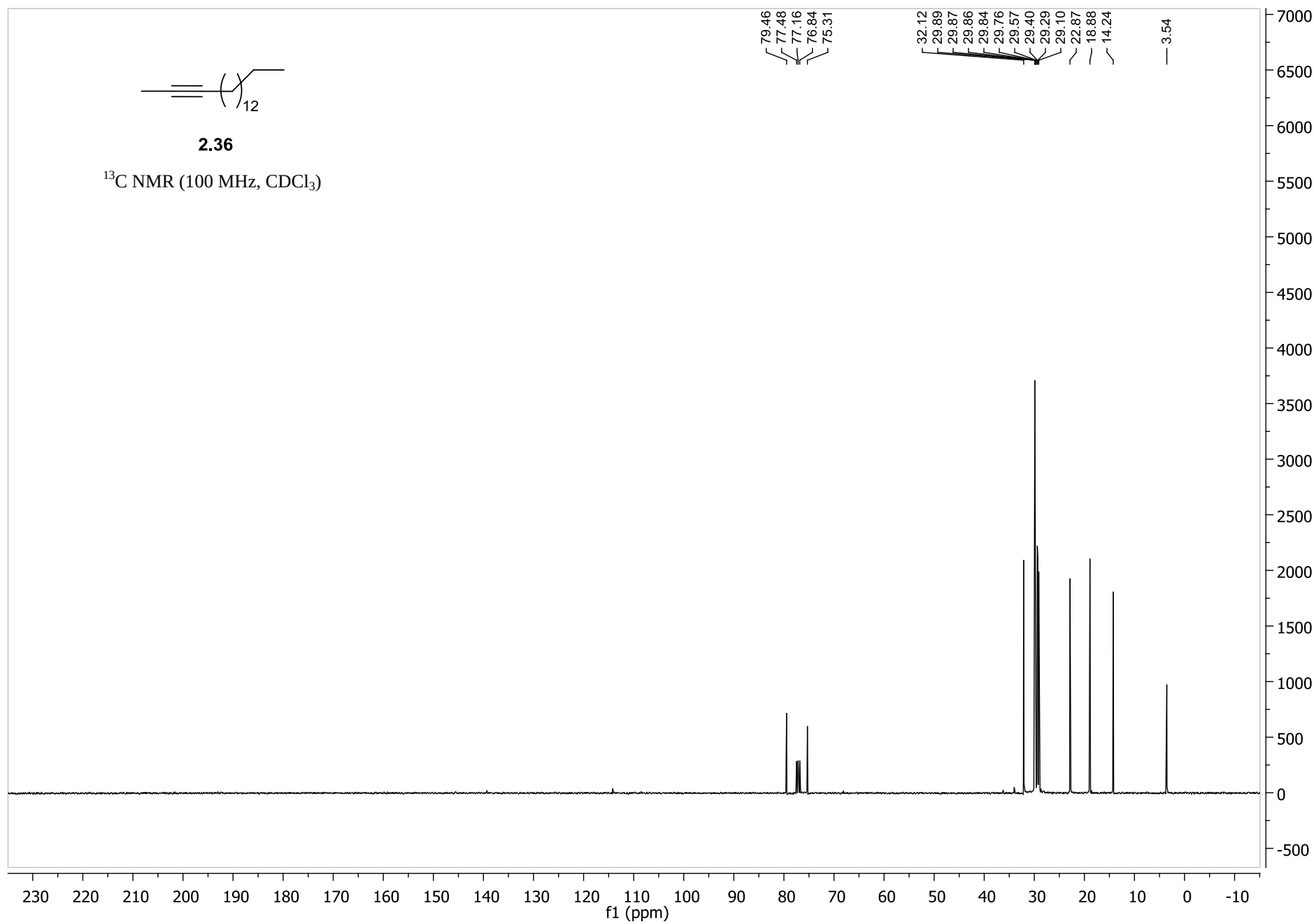
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

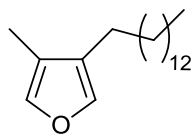




2.36

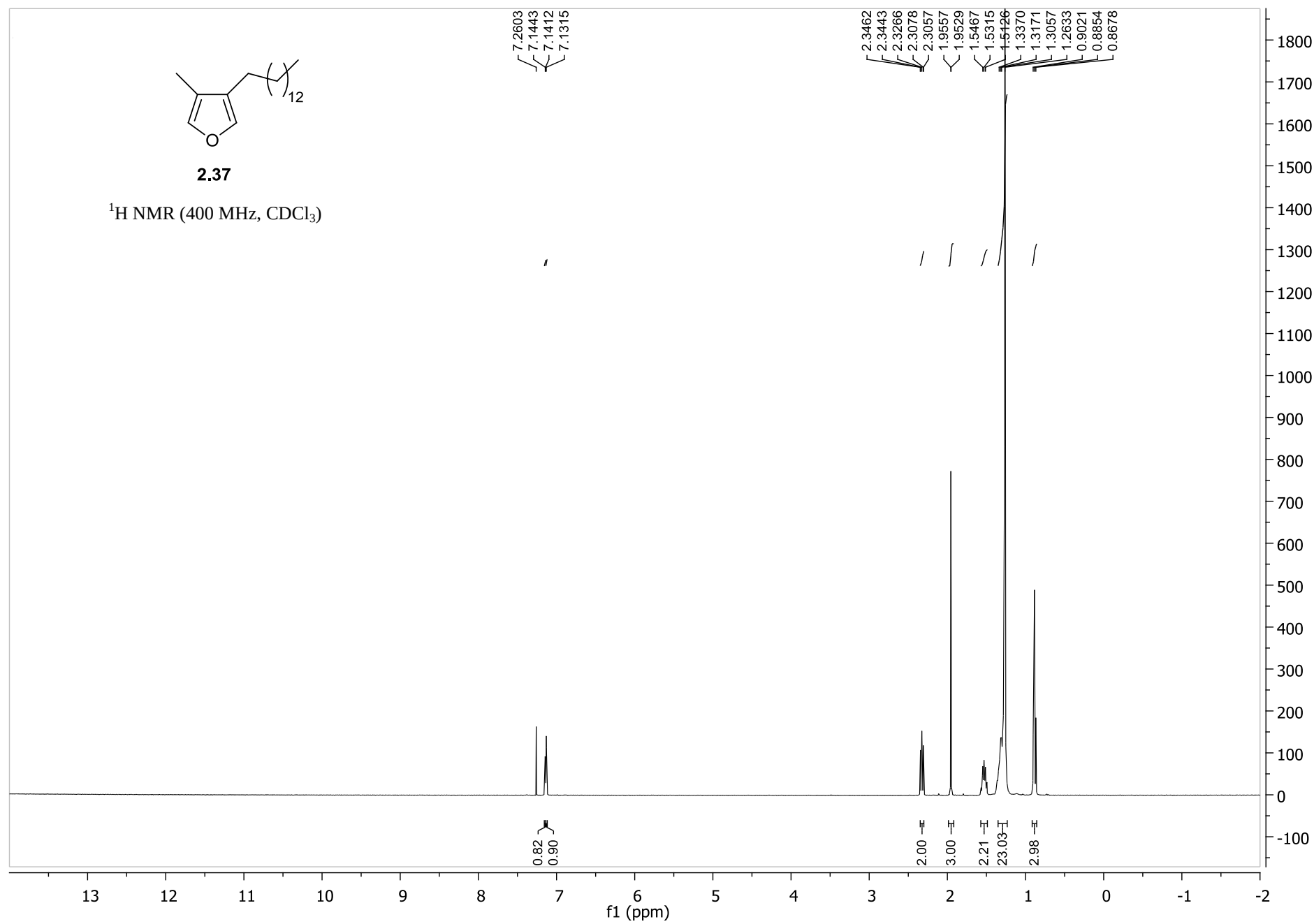
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

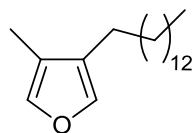




2.37

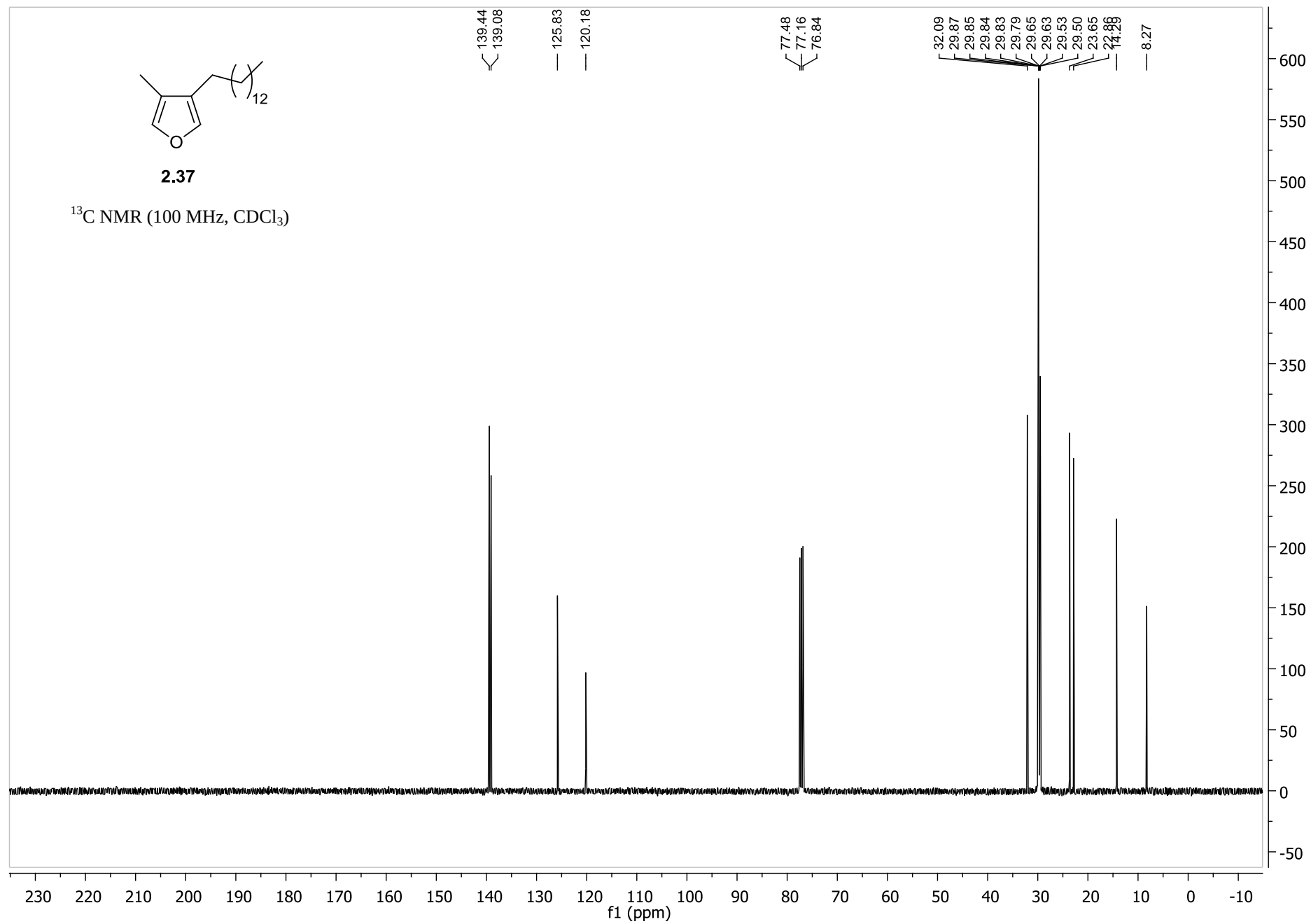
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

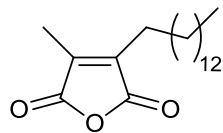




2.37

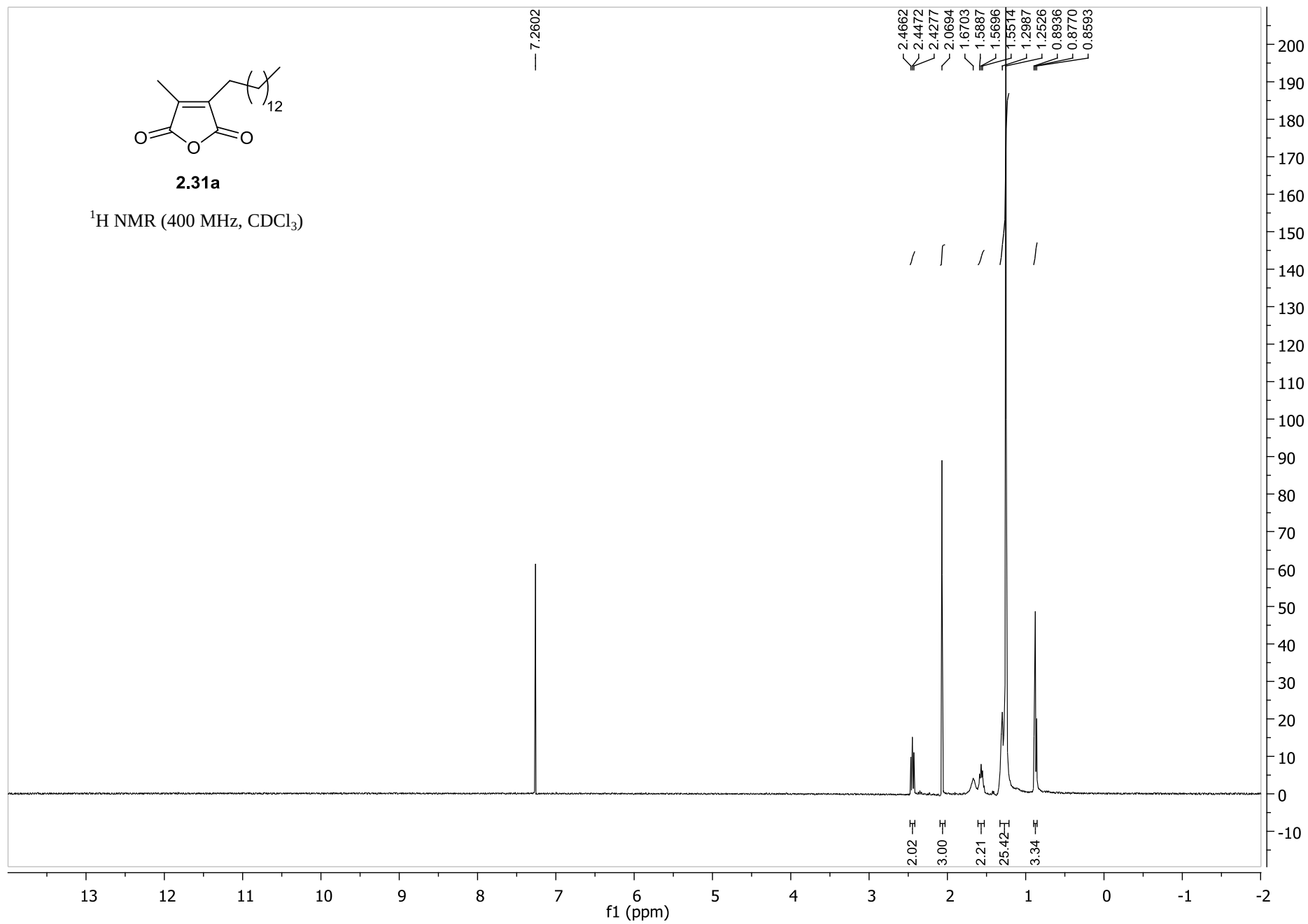
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

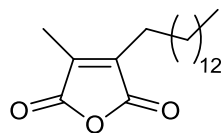




2.31a

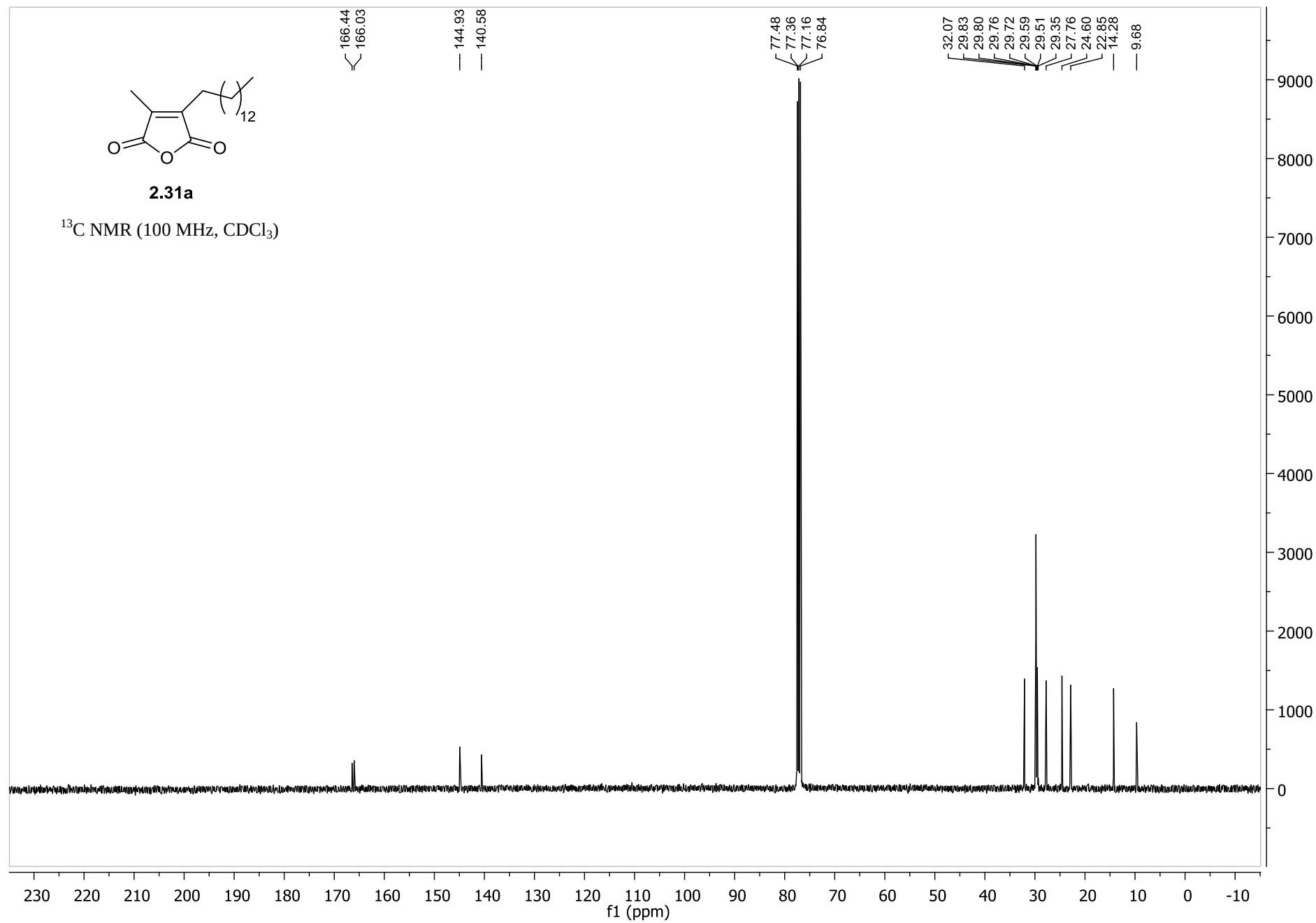
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

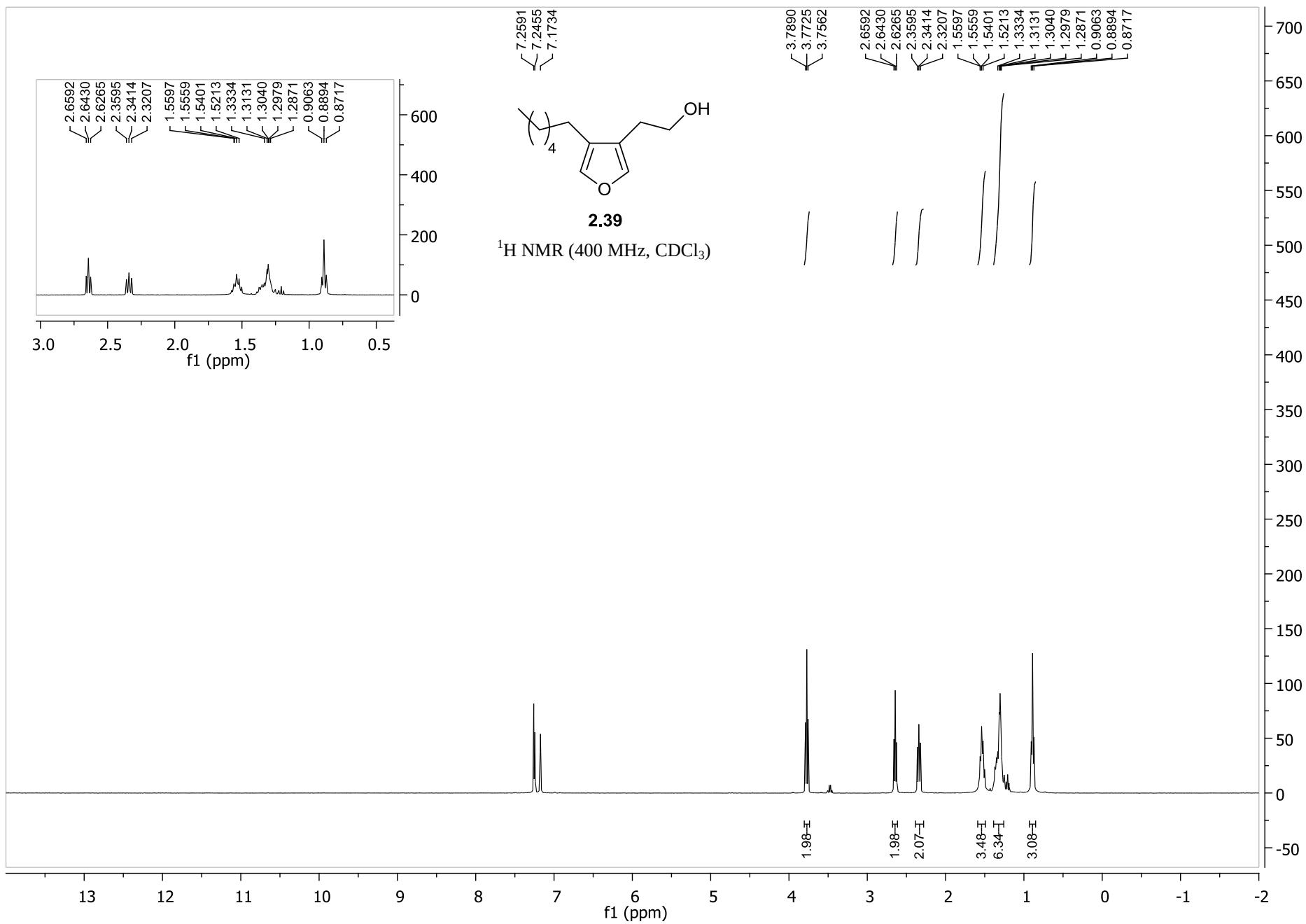


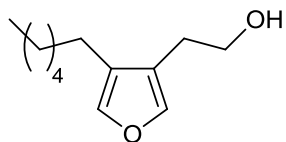


2.31a

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

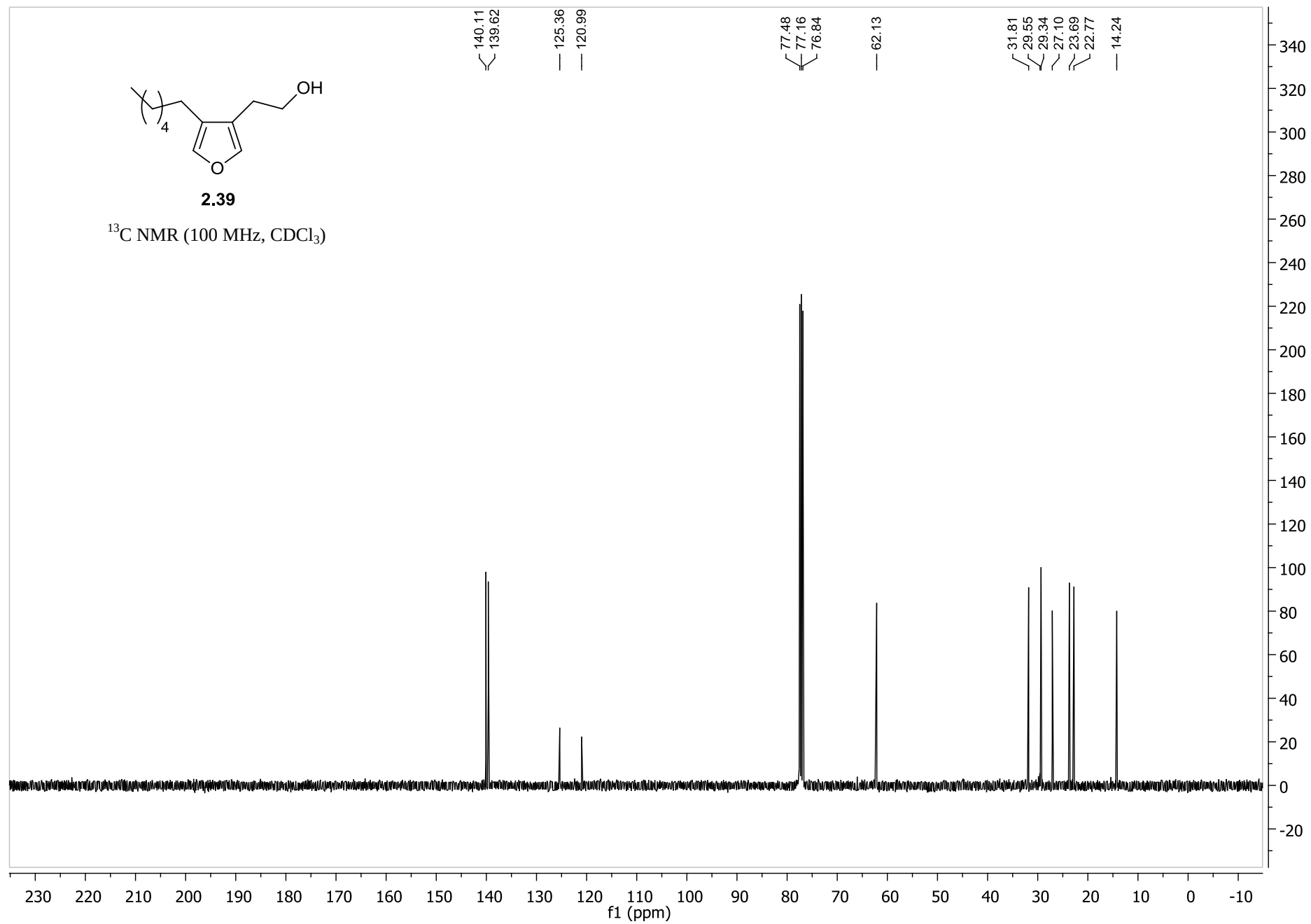


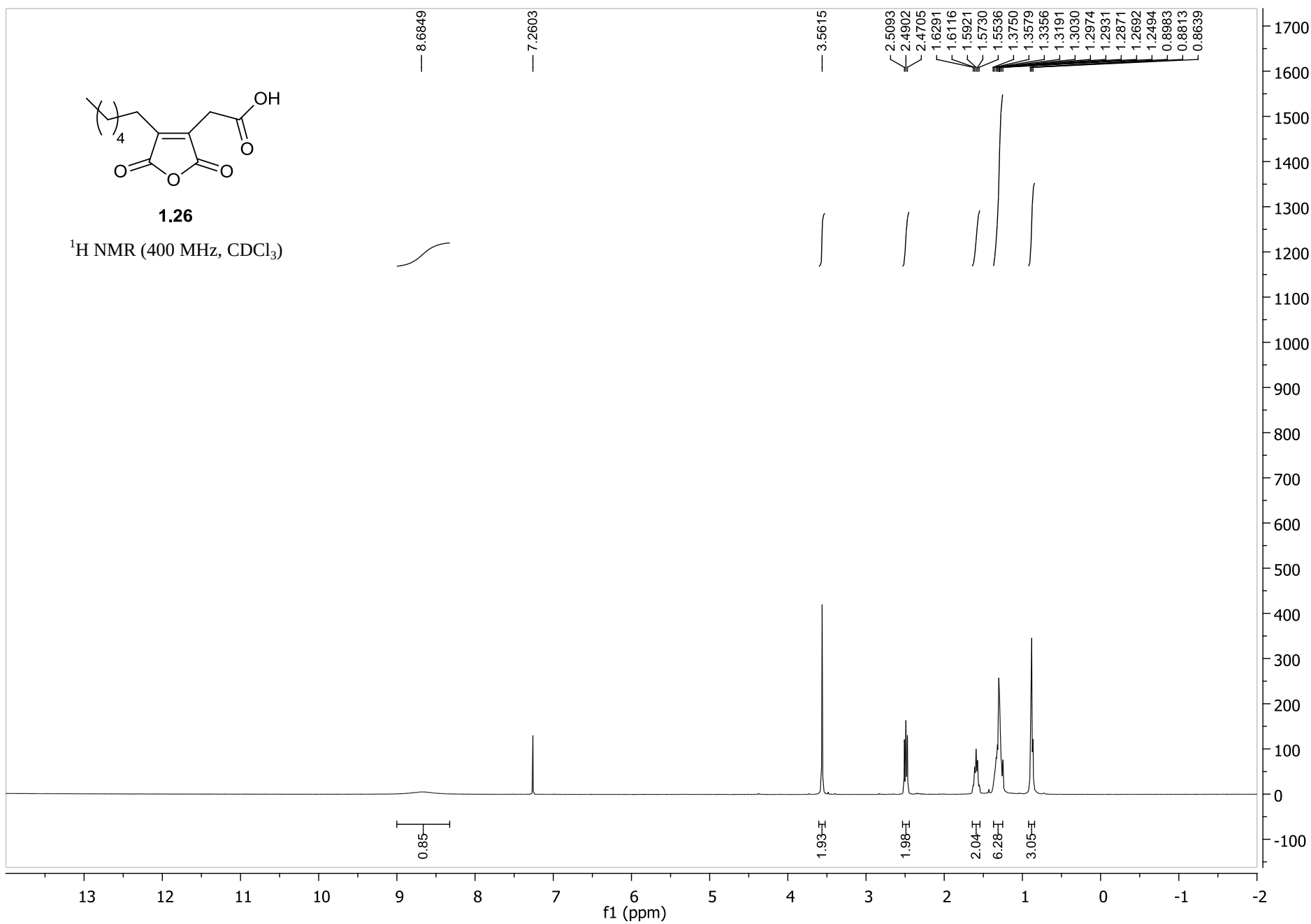


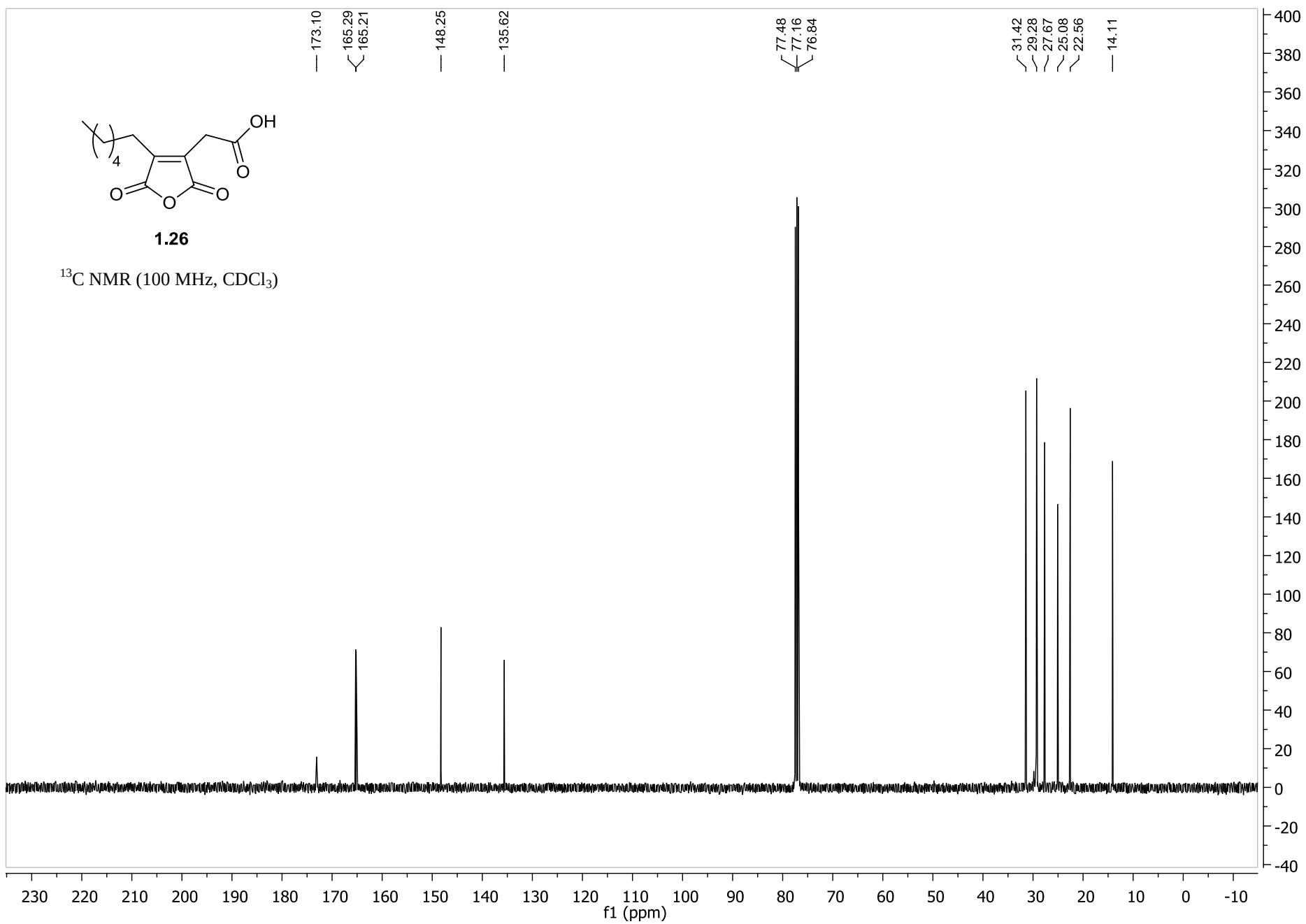


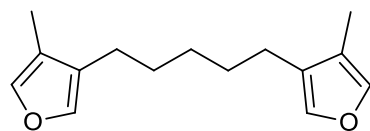
2.39

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)









2.41

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

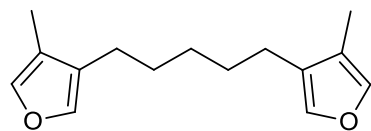
7.1851
7.1813
7.1781
7.1673
7.1644

2.4017
2.3996
2.3822
2.3634
2.3615
1.9929
1.9900
1.6533
1.6348
1.6323
1.6274
1.6155
1.6061
1.6036
1.5955
1.5890
1.5769
1.4987
1.4951
1.4843
1.4768
1.4592
1.4415
1.4374

4.00

4.30
6.30
4.91
2.45

f1 (ppm)



2.41

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

139.46
139.07

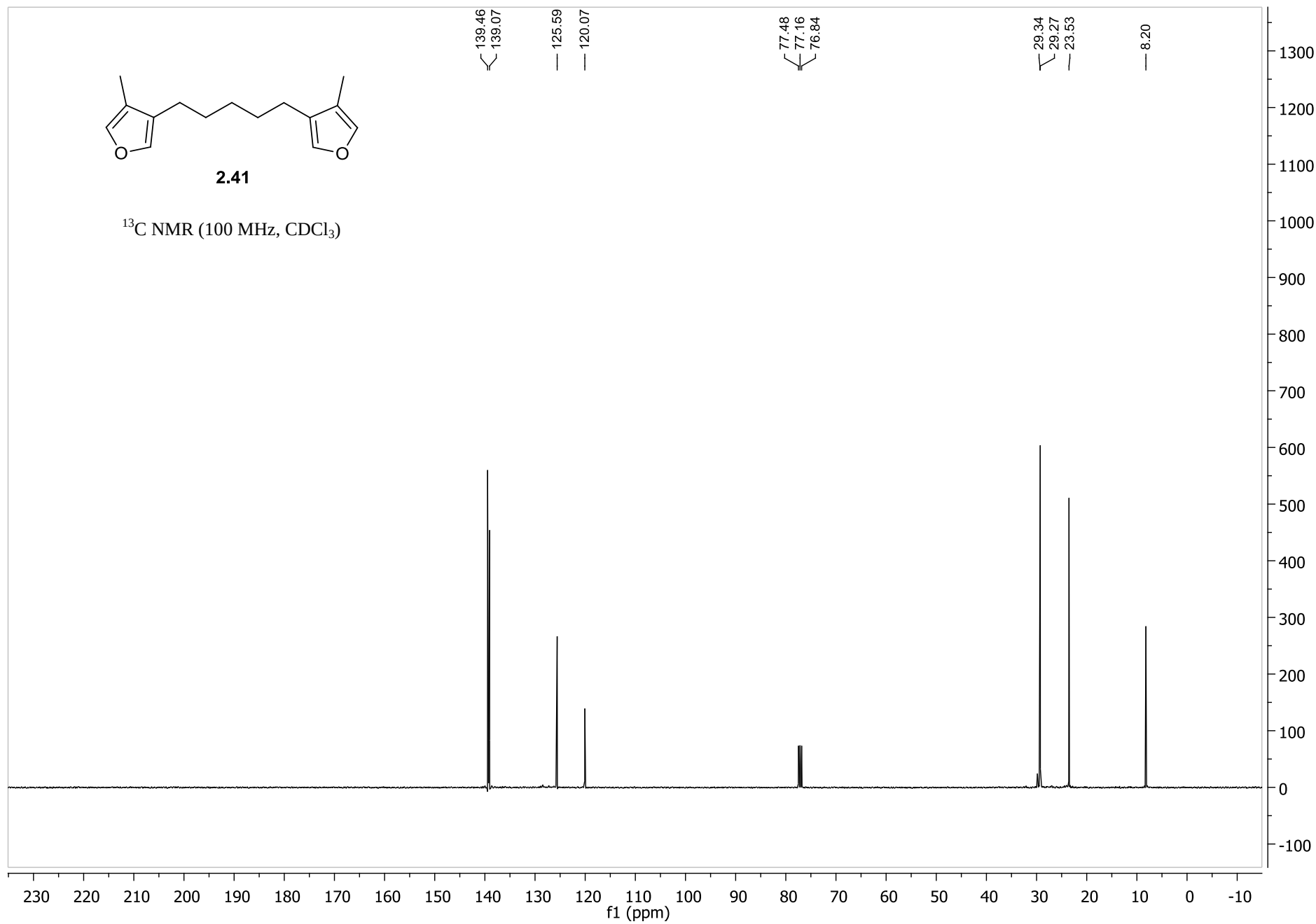
125.59

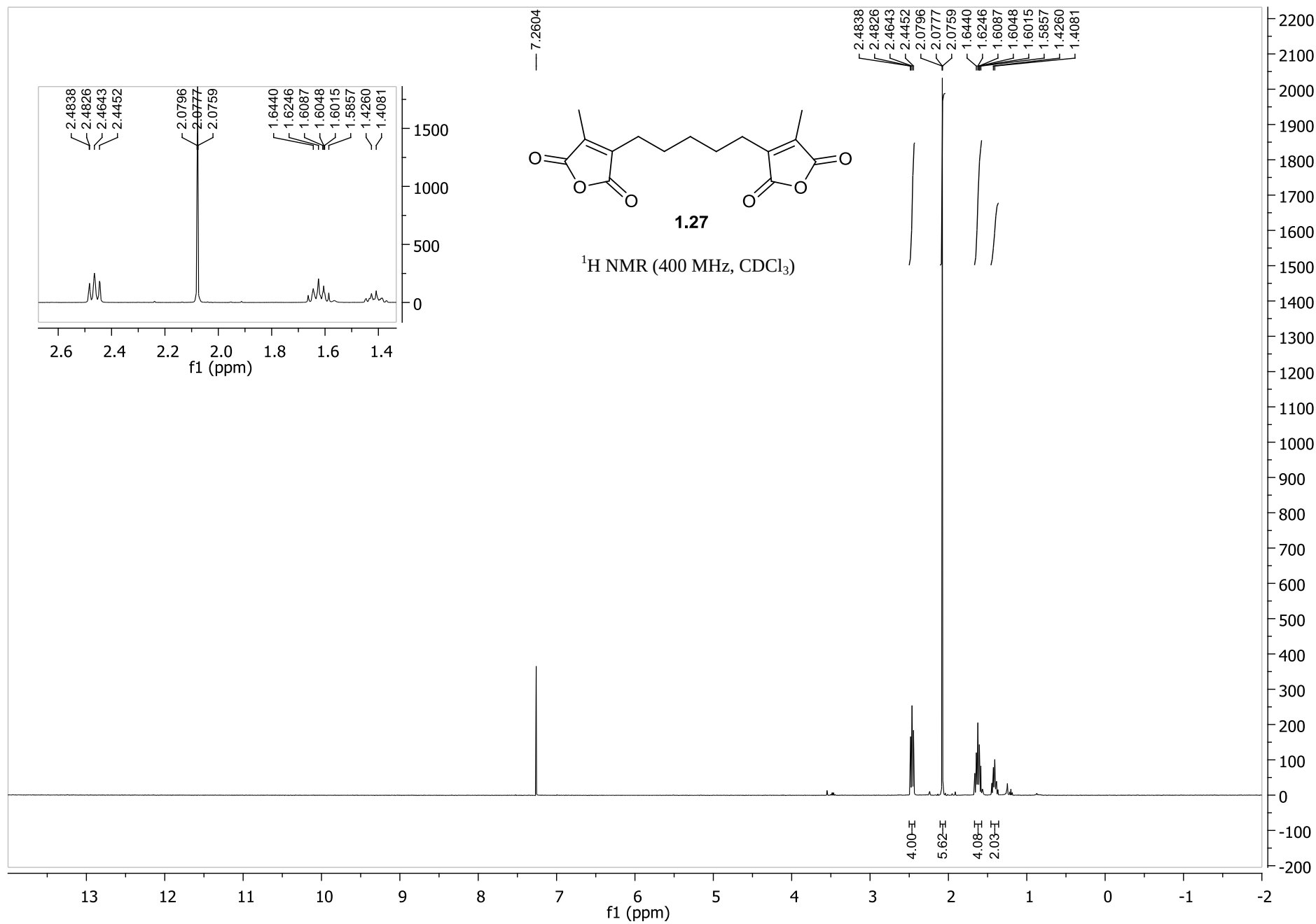
120.07

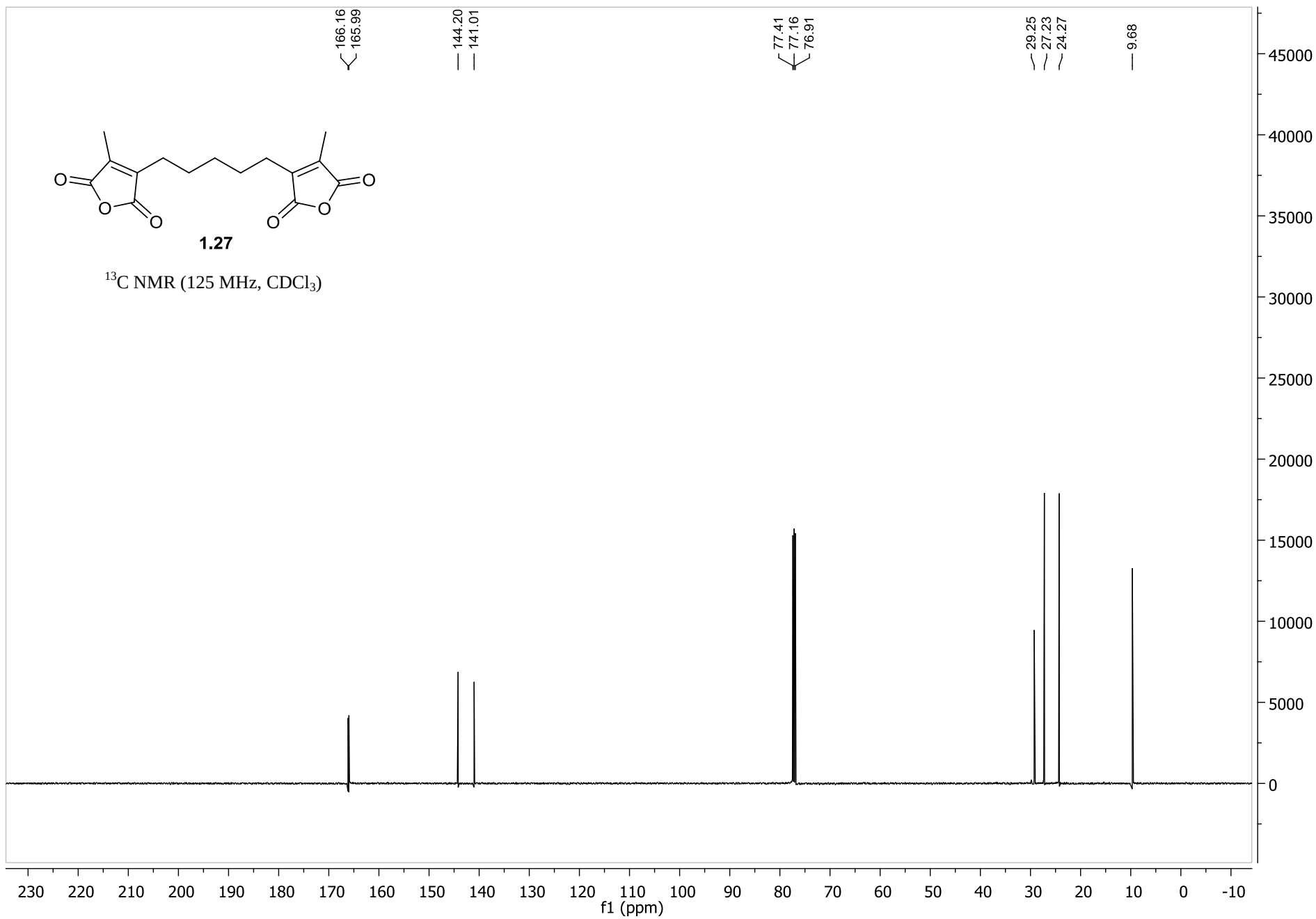
77.48
77.16
76.84

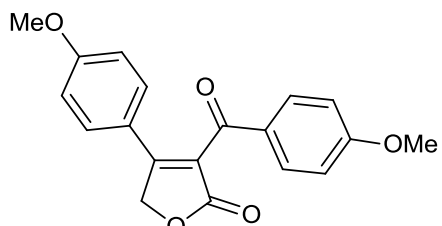
29.34
29.27
23.53

8.20



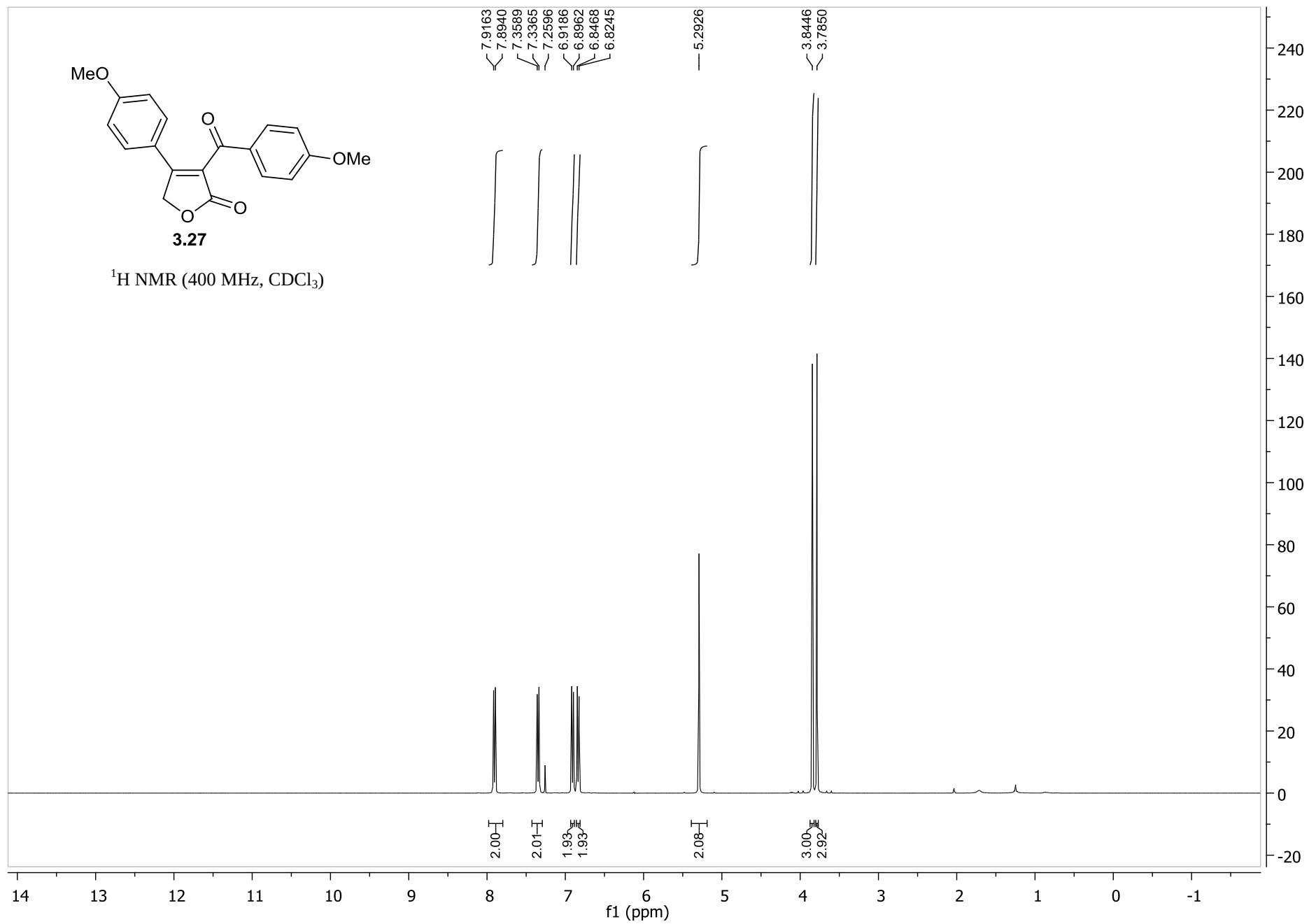


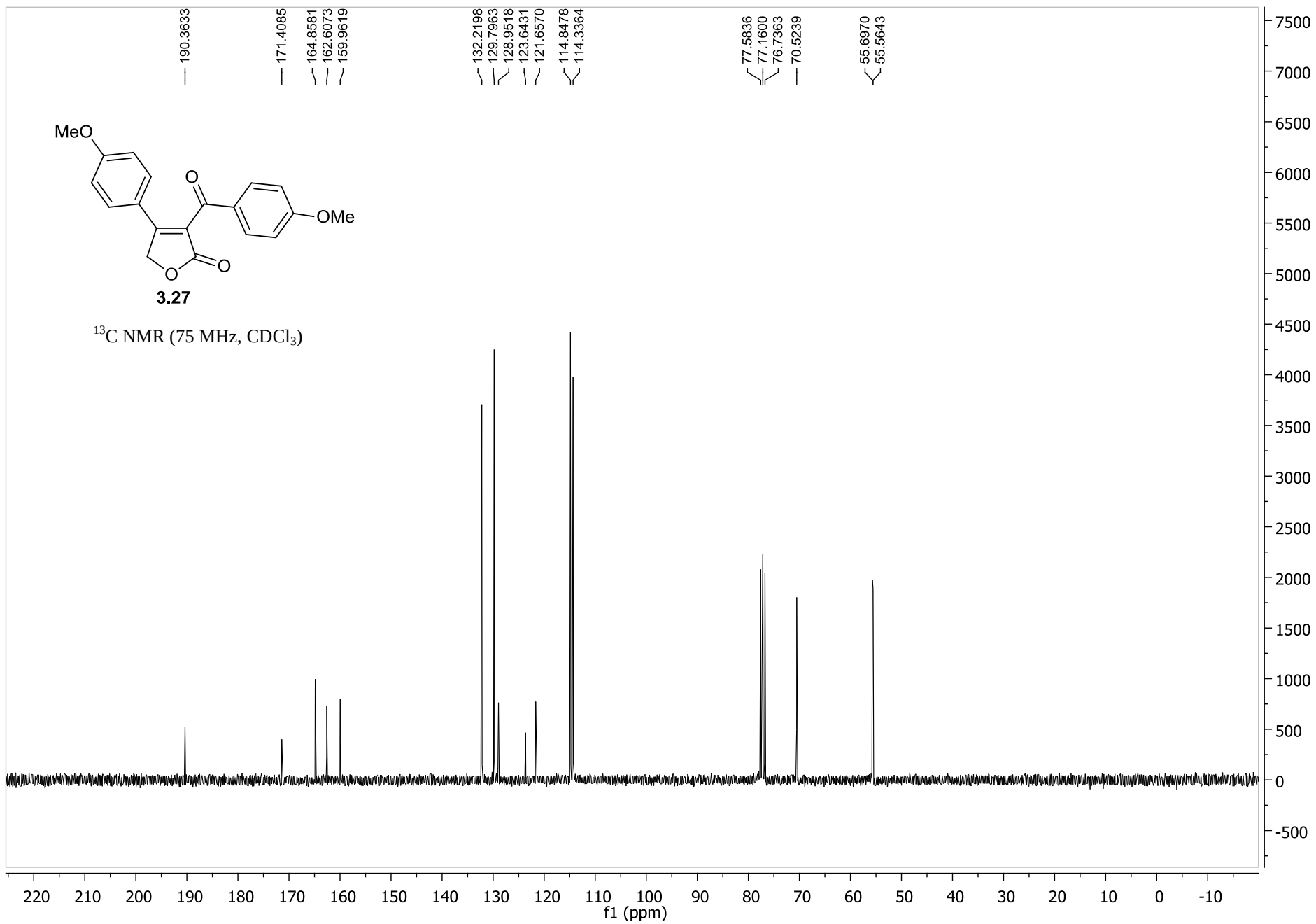


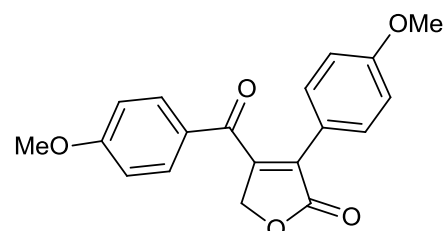


3.27

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

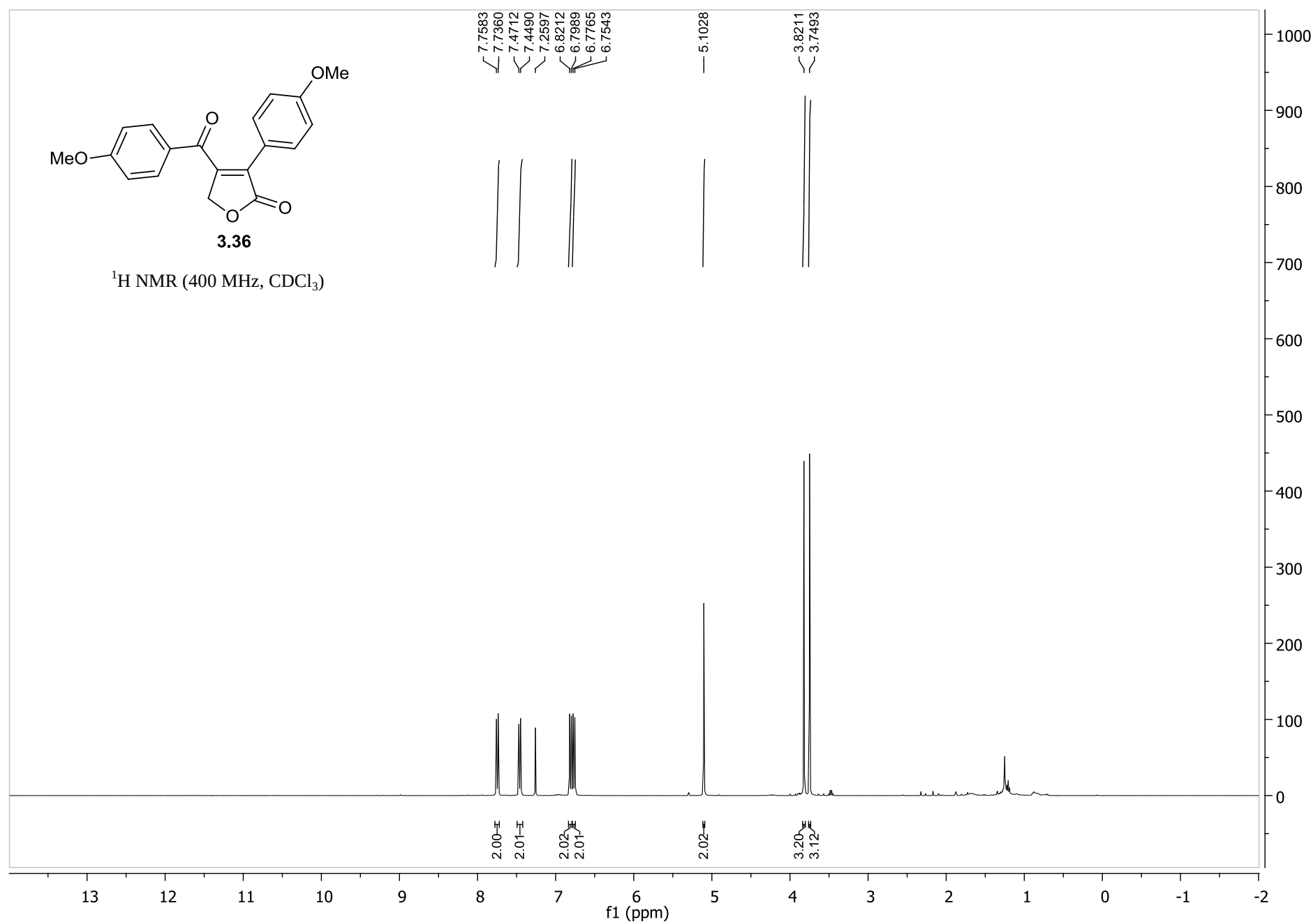
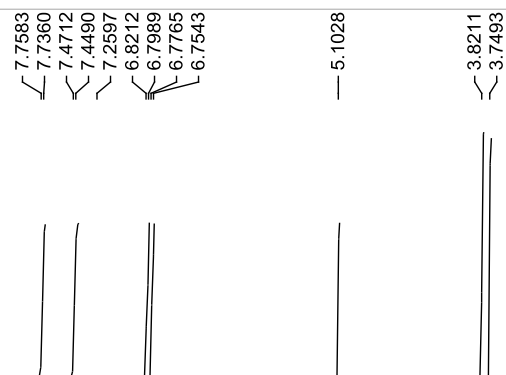


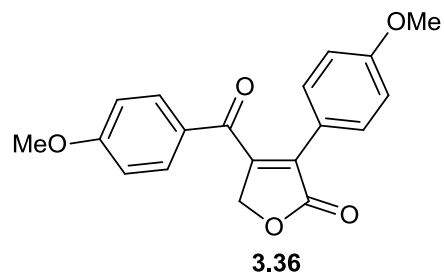




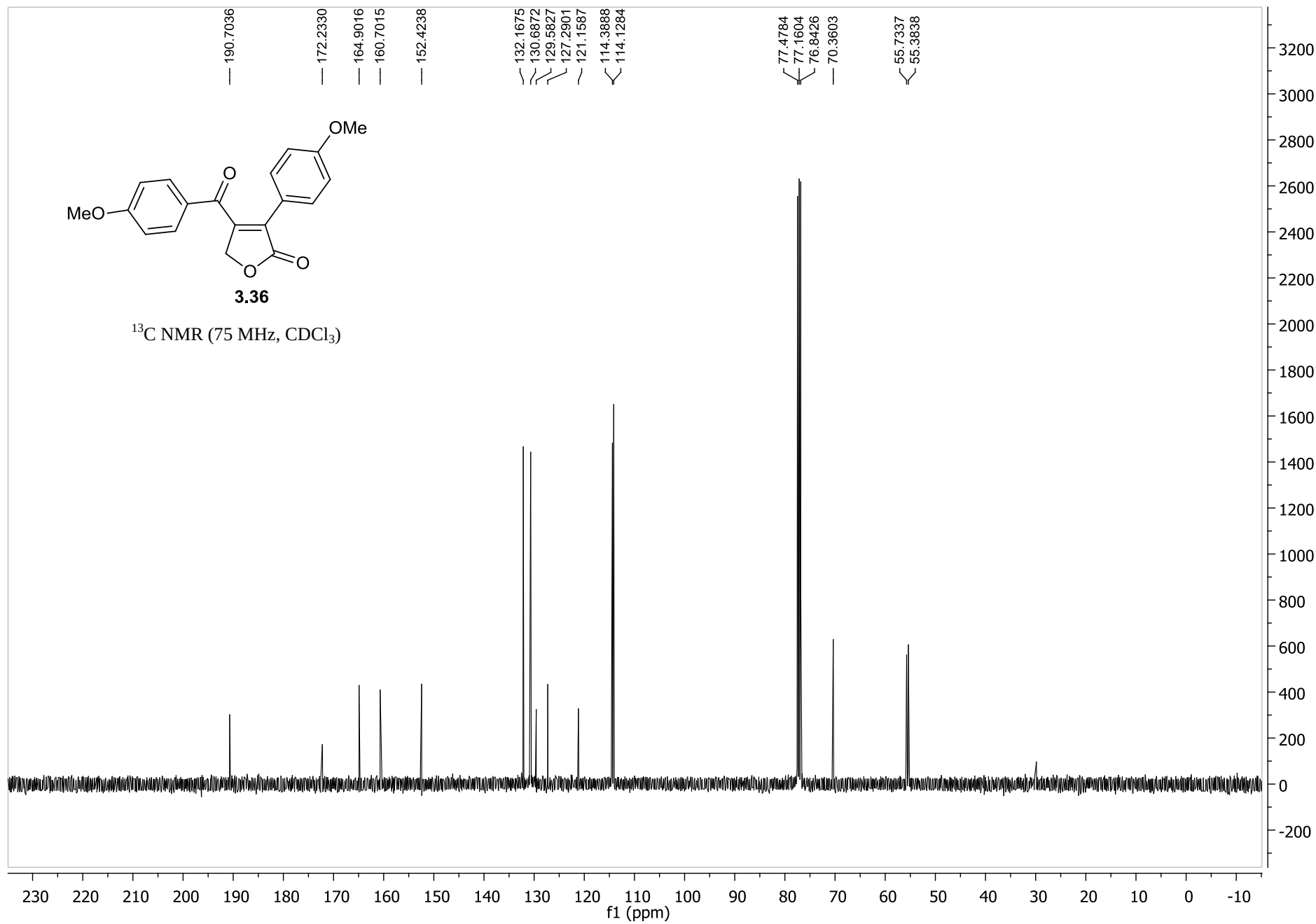
3.36

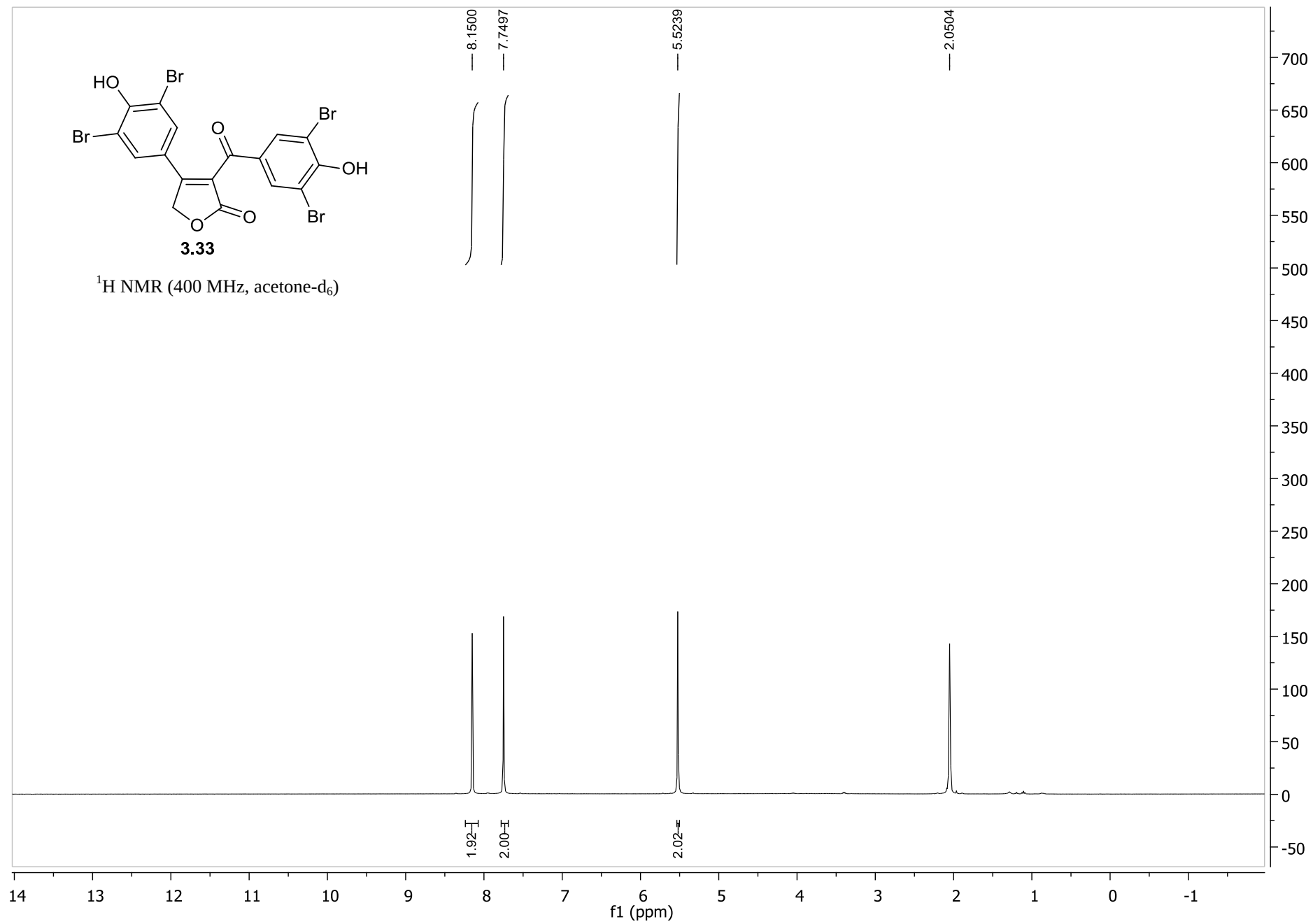
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

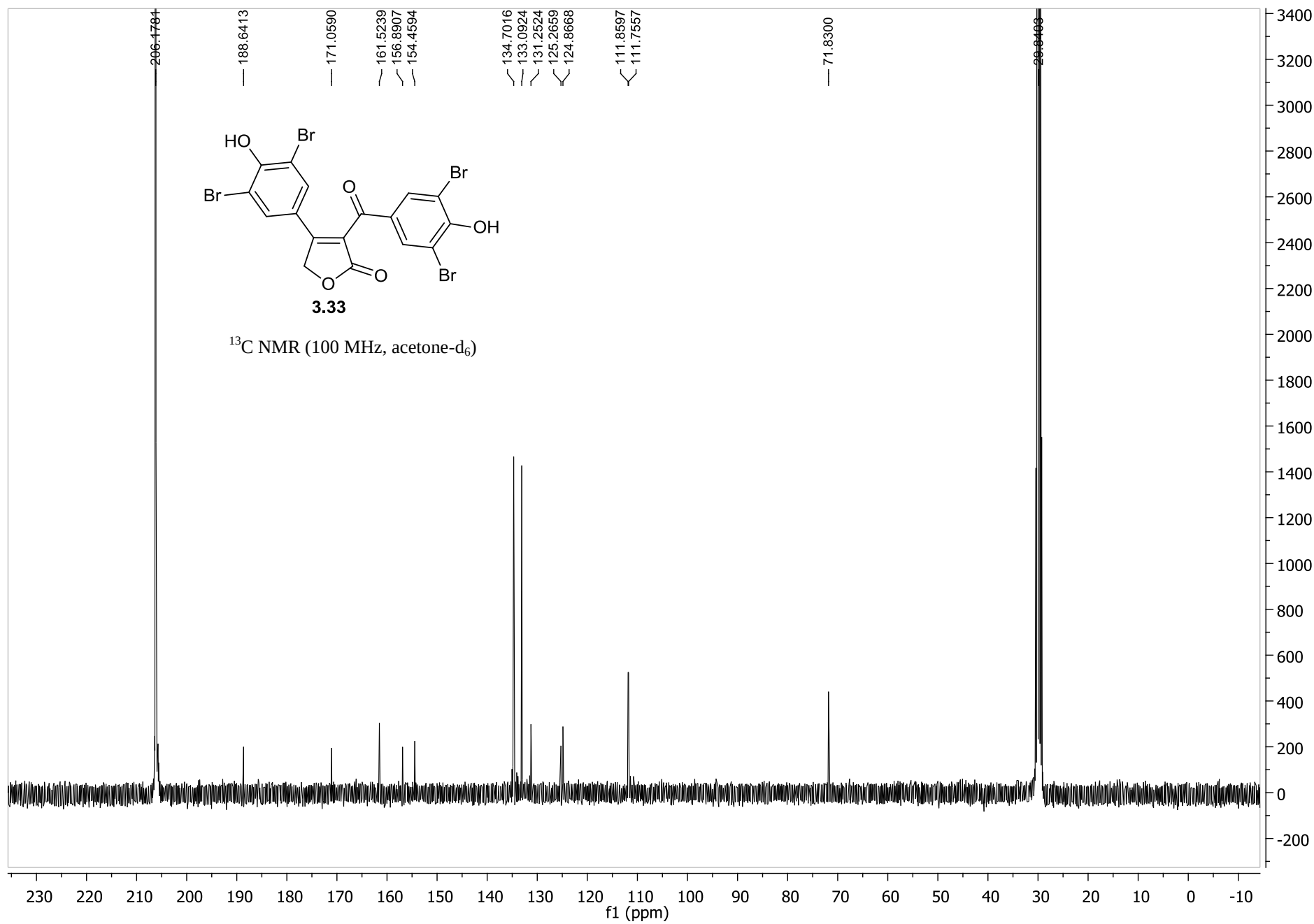


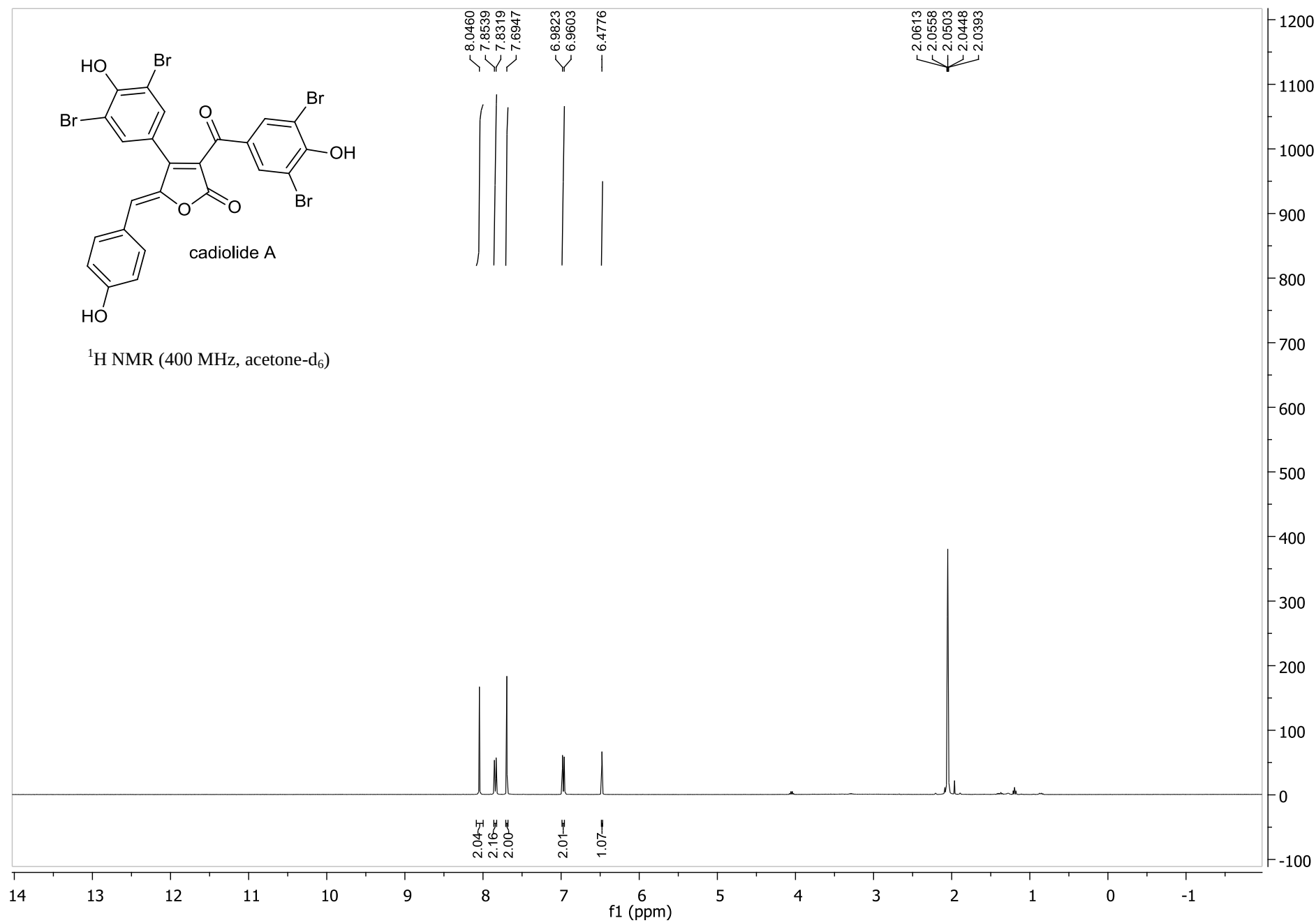


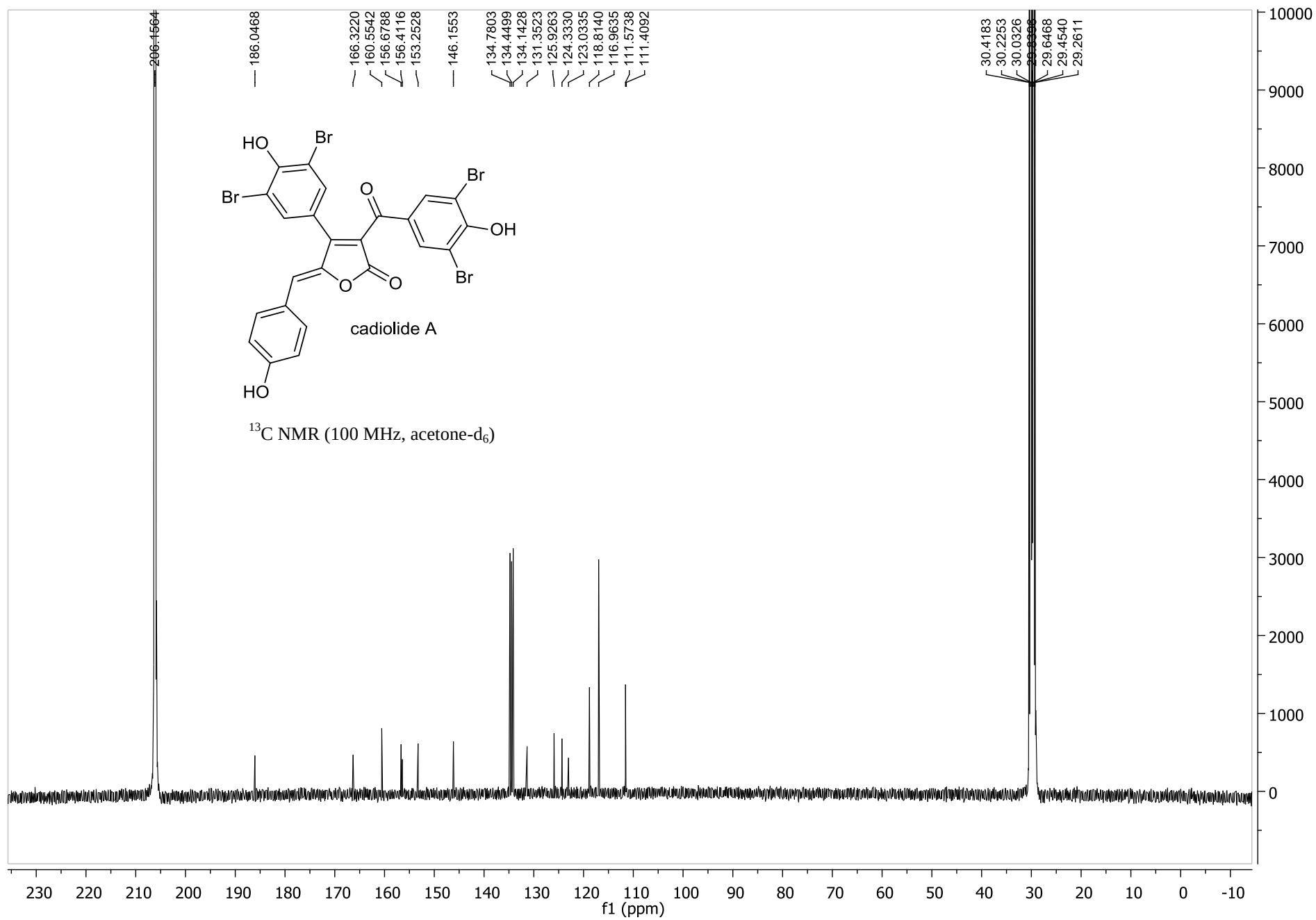
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

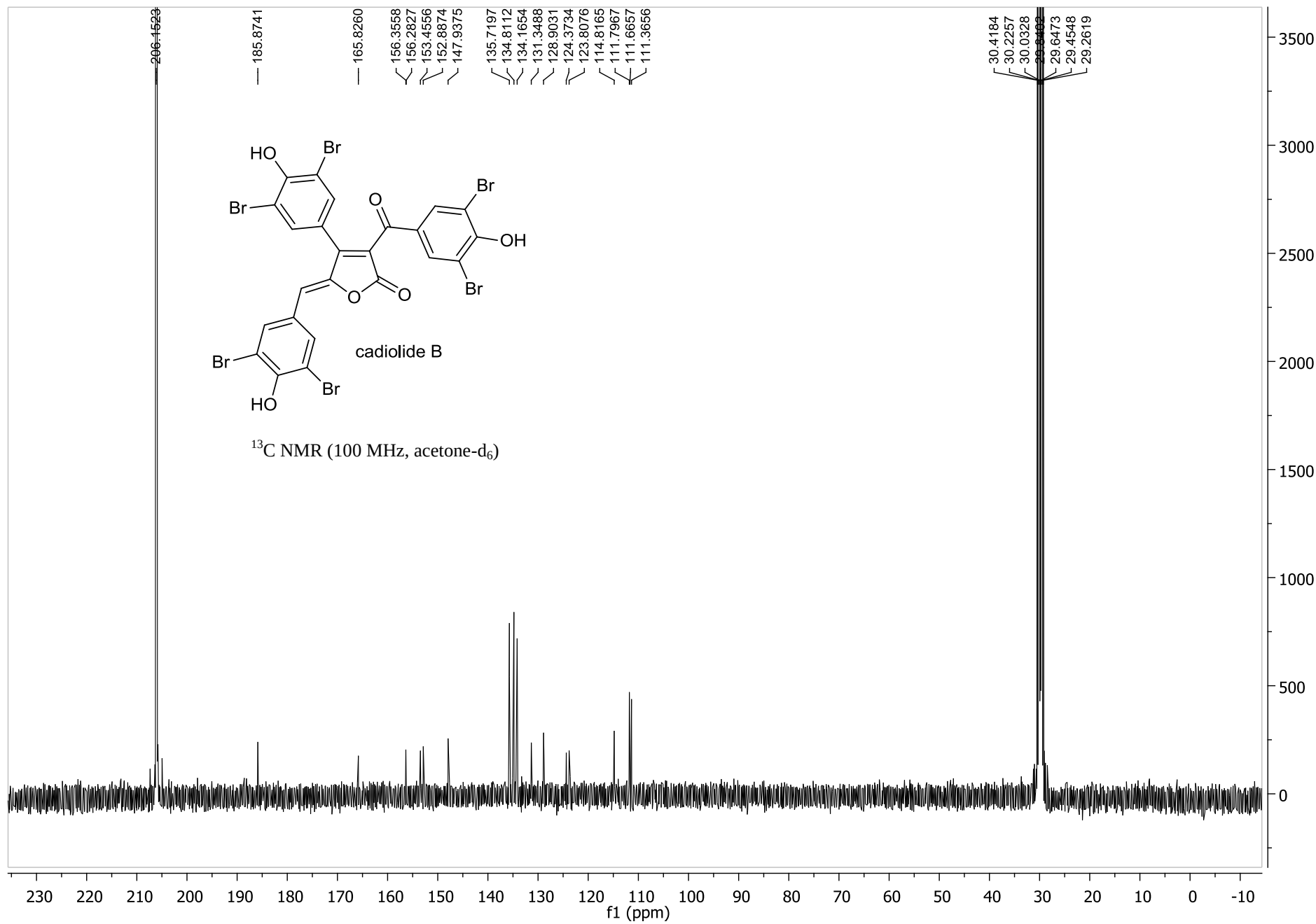


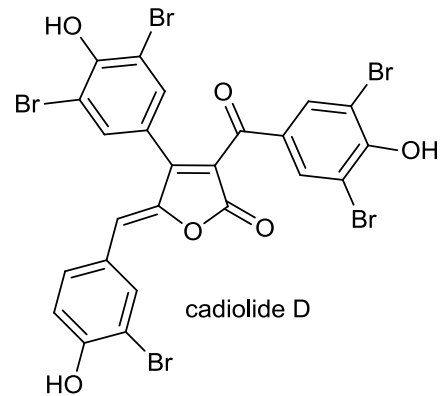






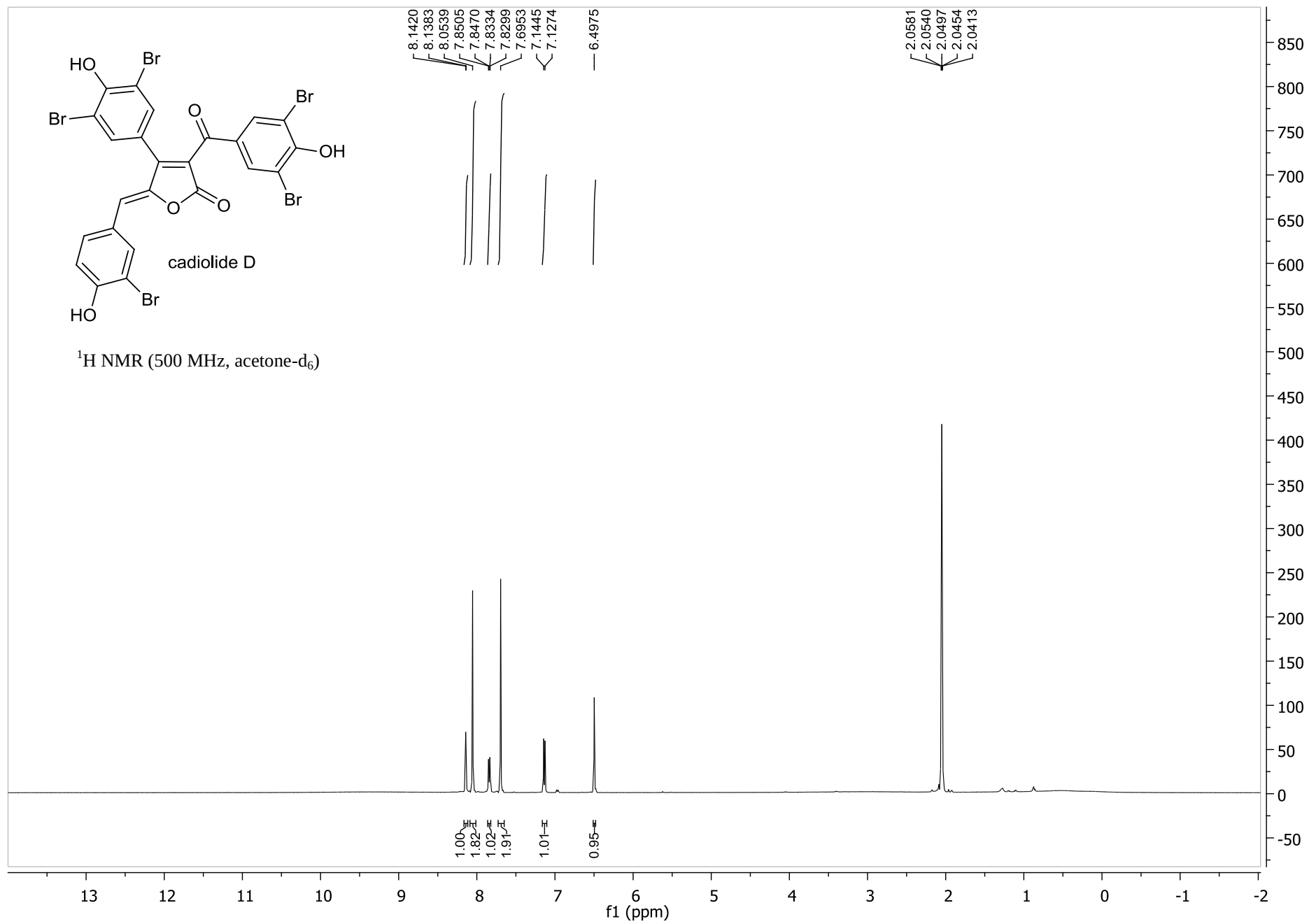


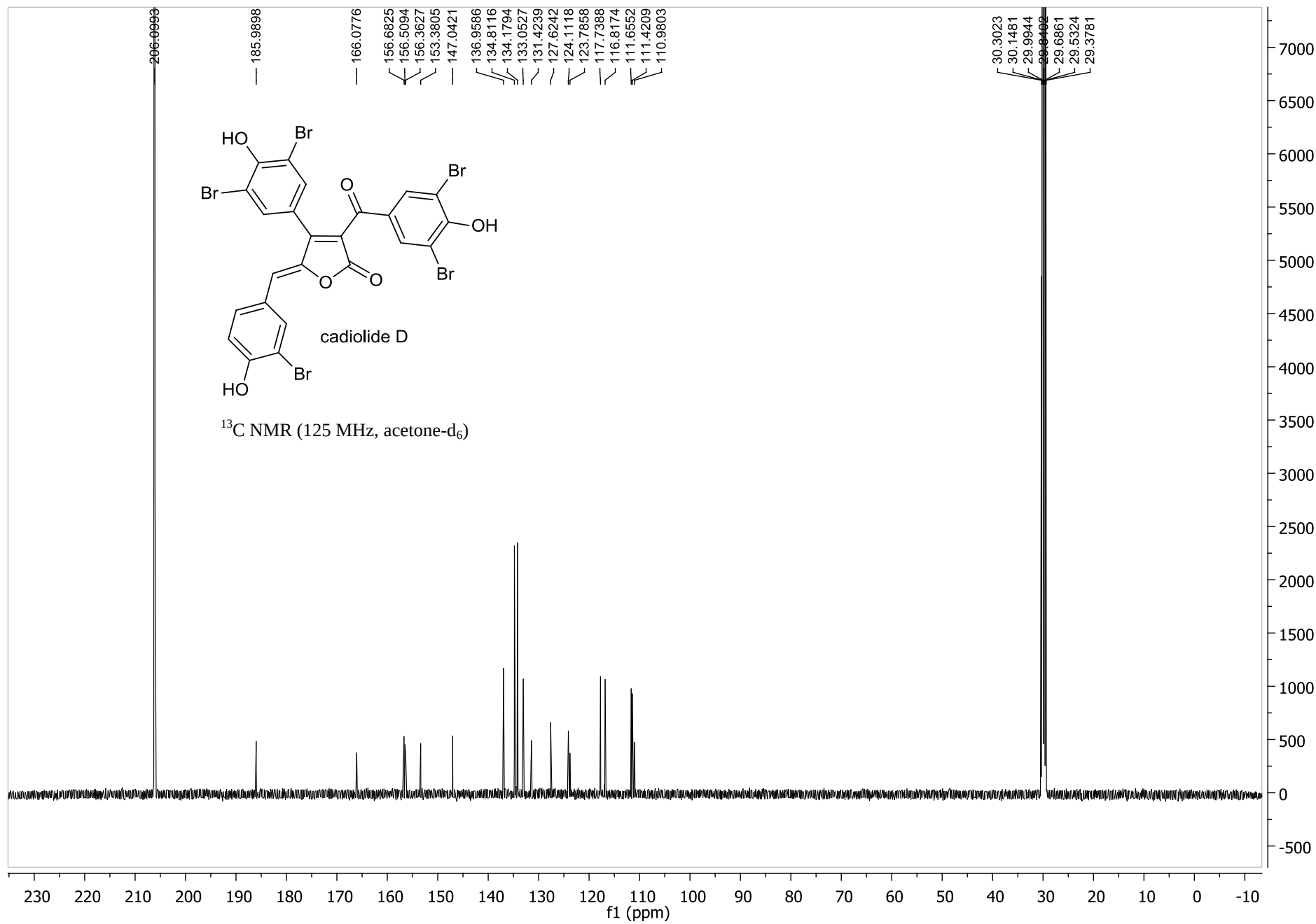


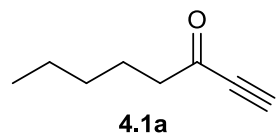


cadiolide D

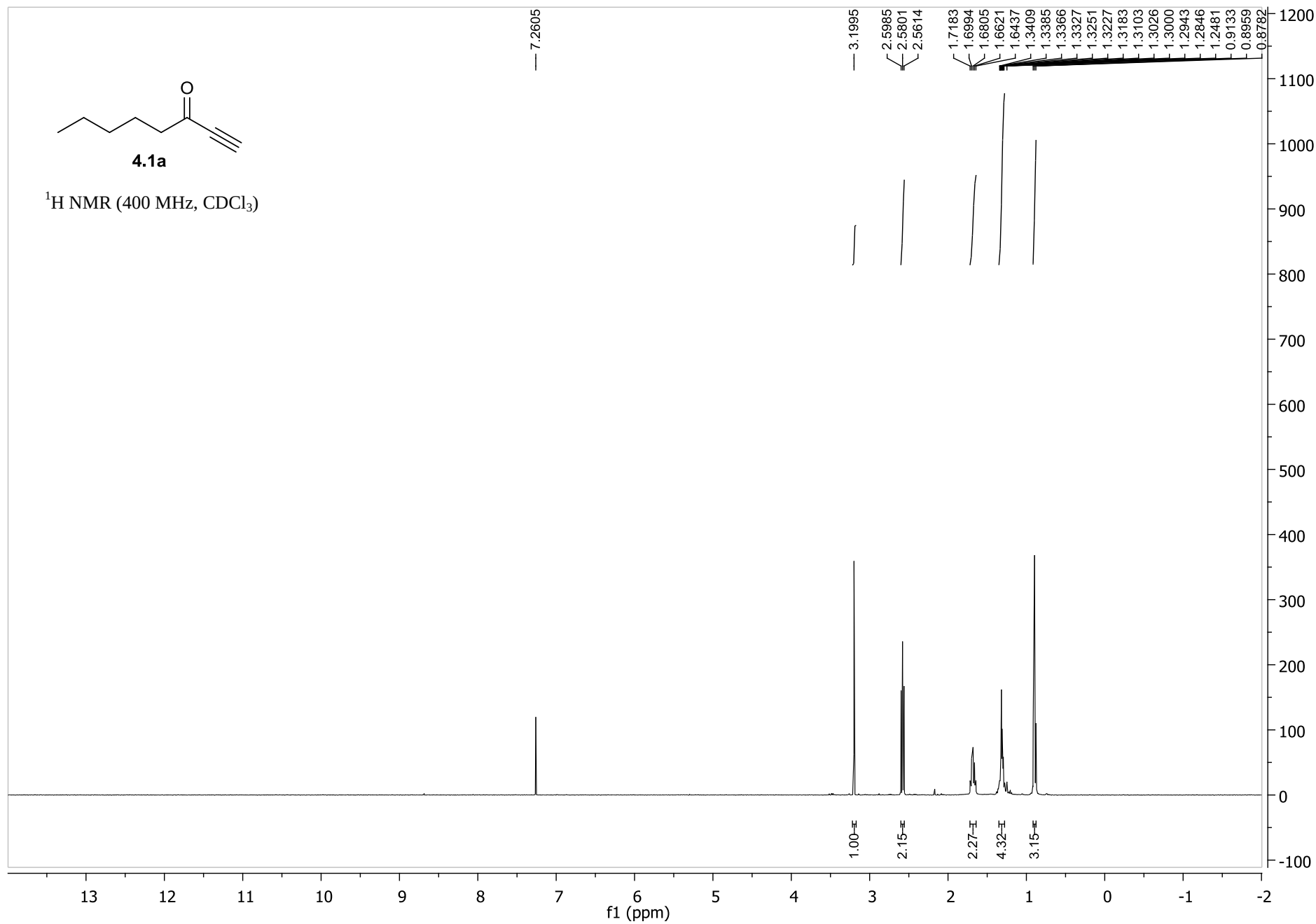
^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6)

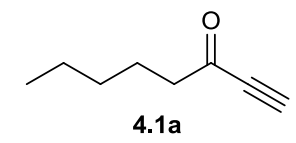




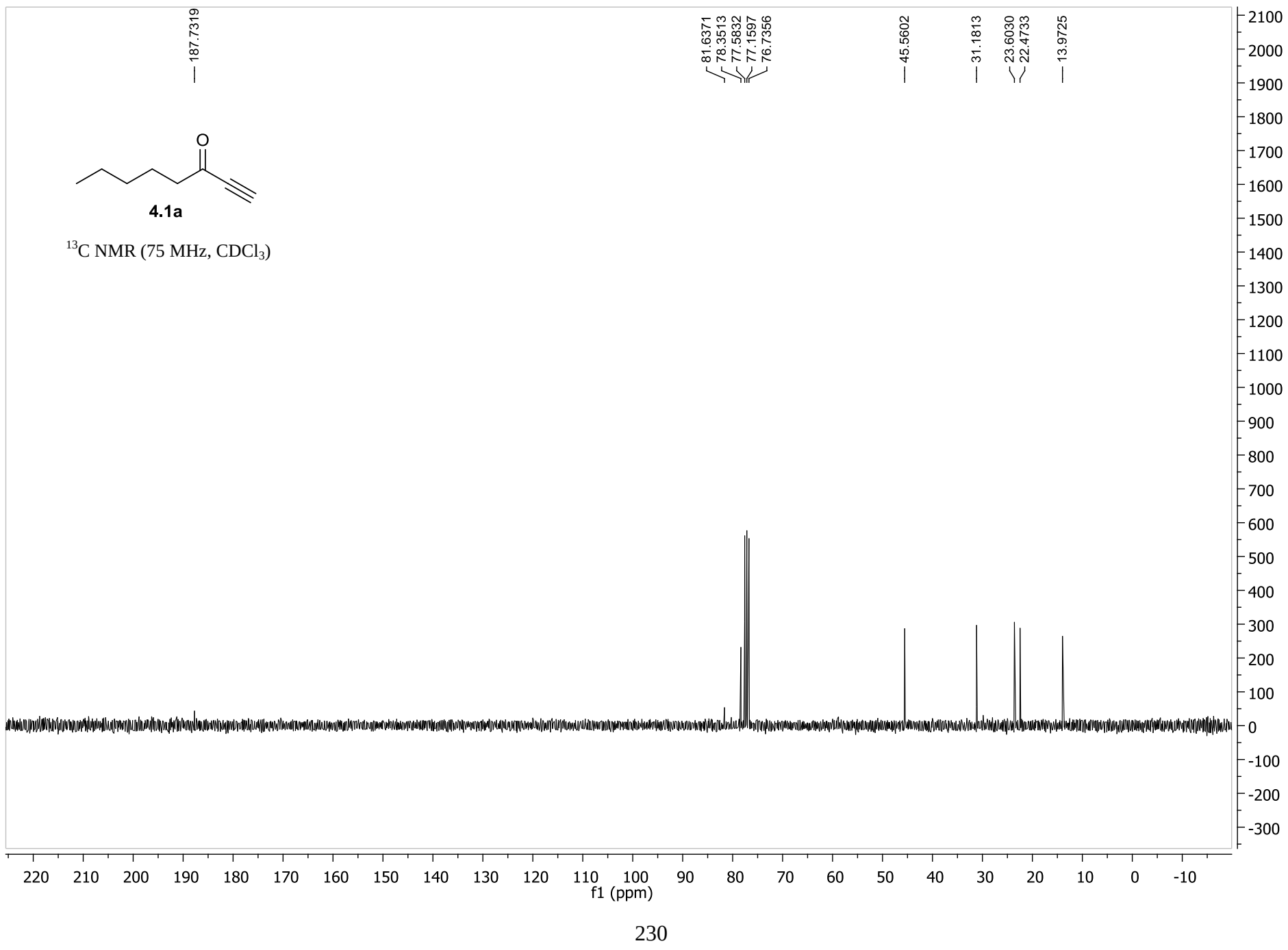


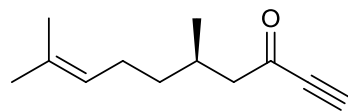
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)





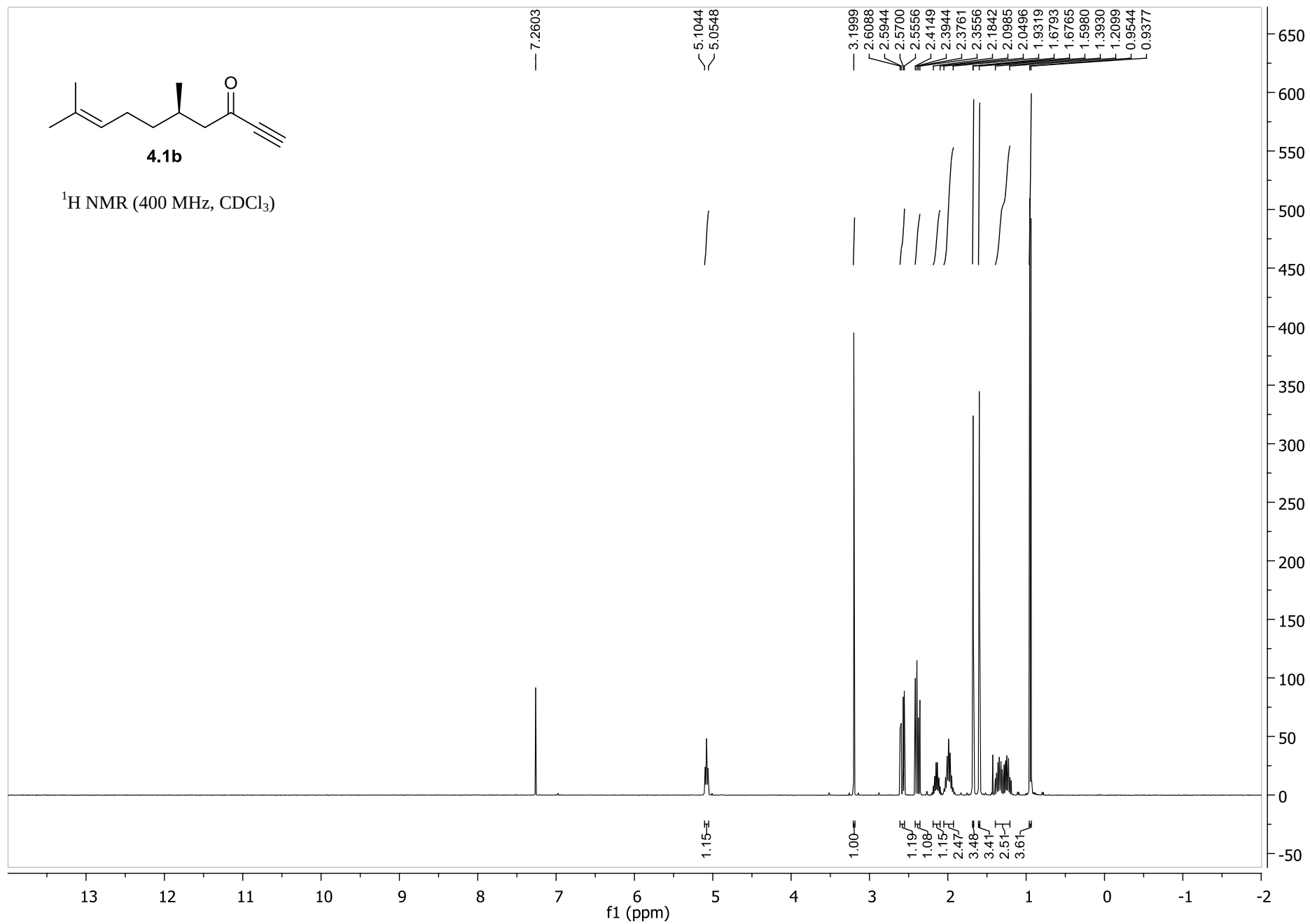
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

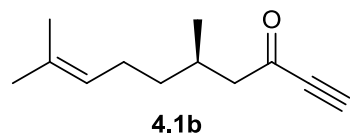




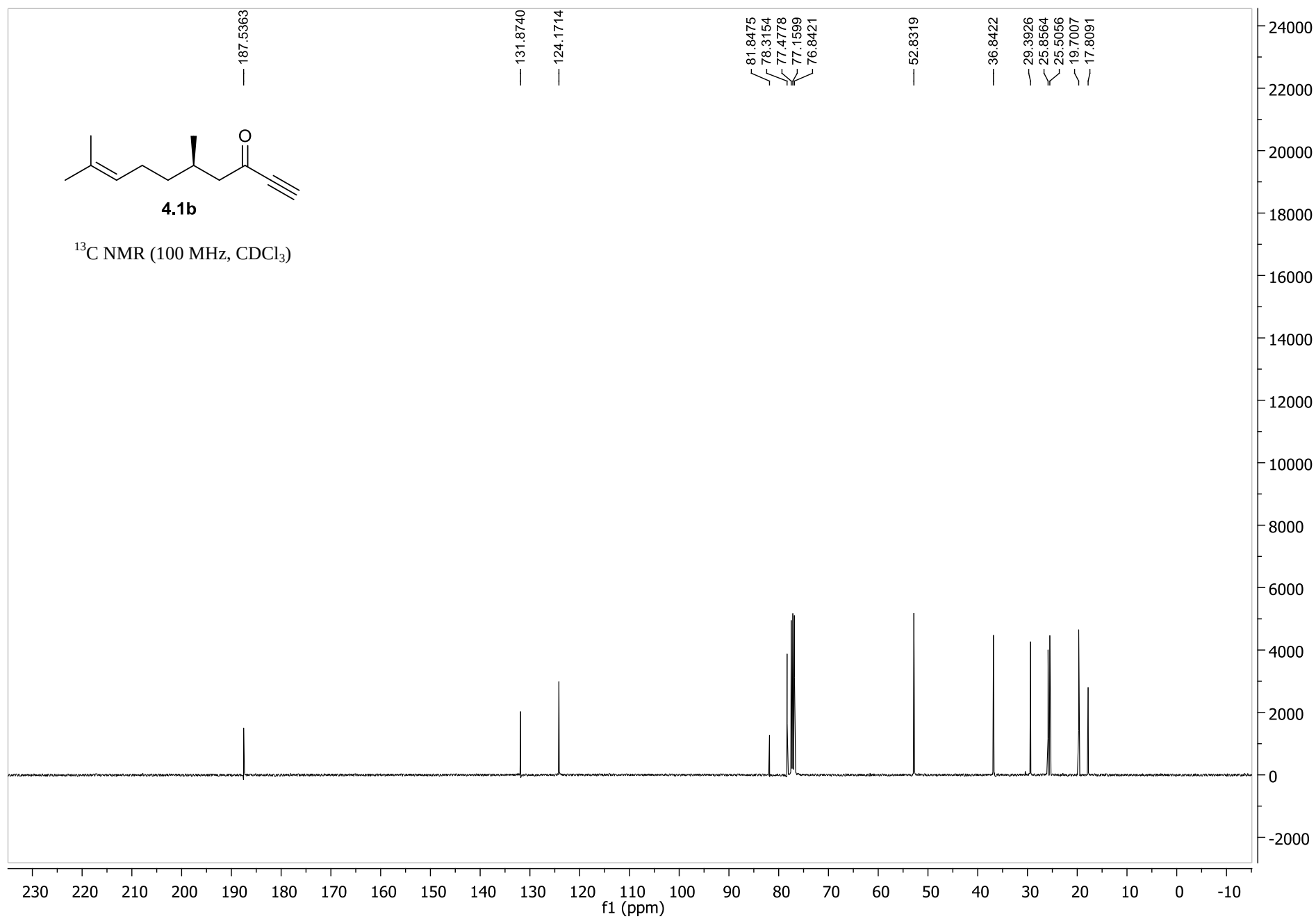
4.1b

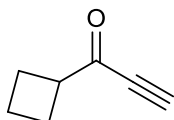
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)





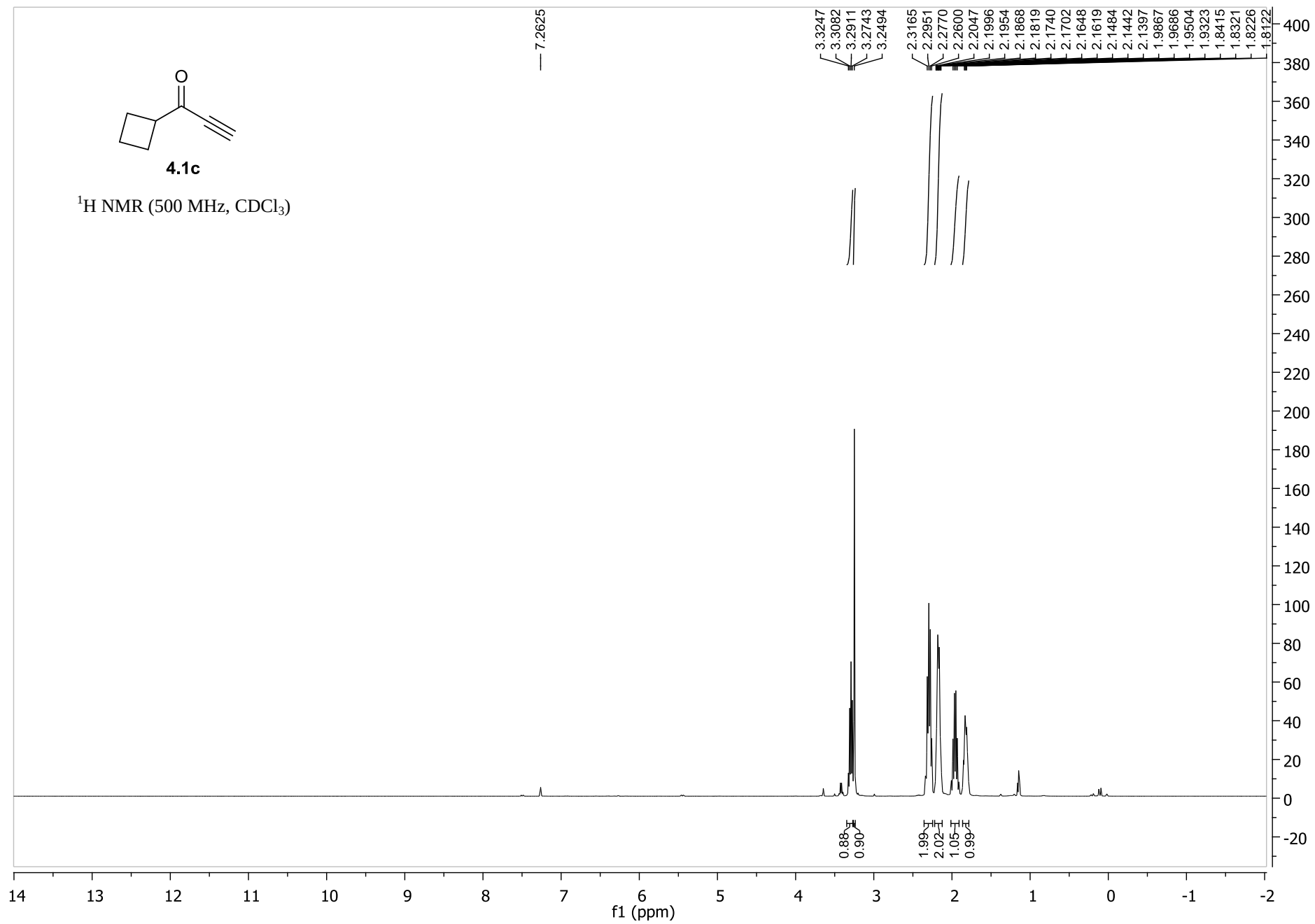
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

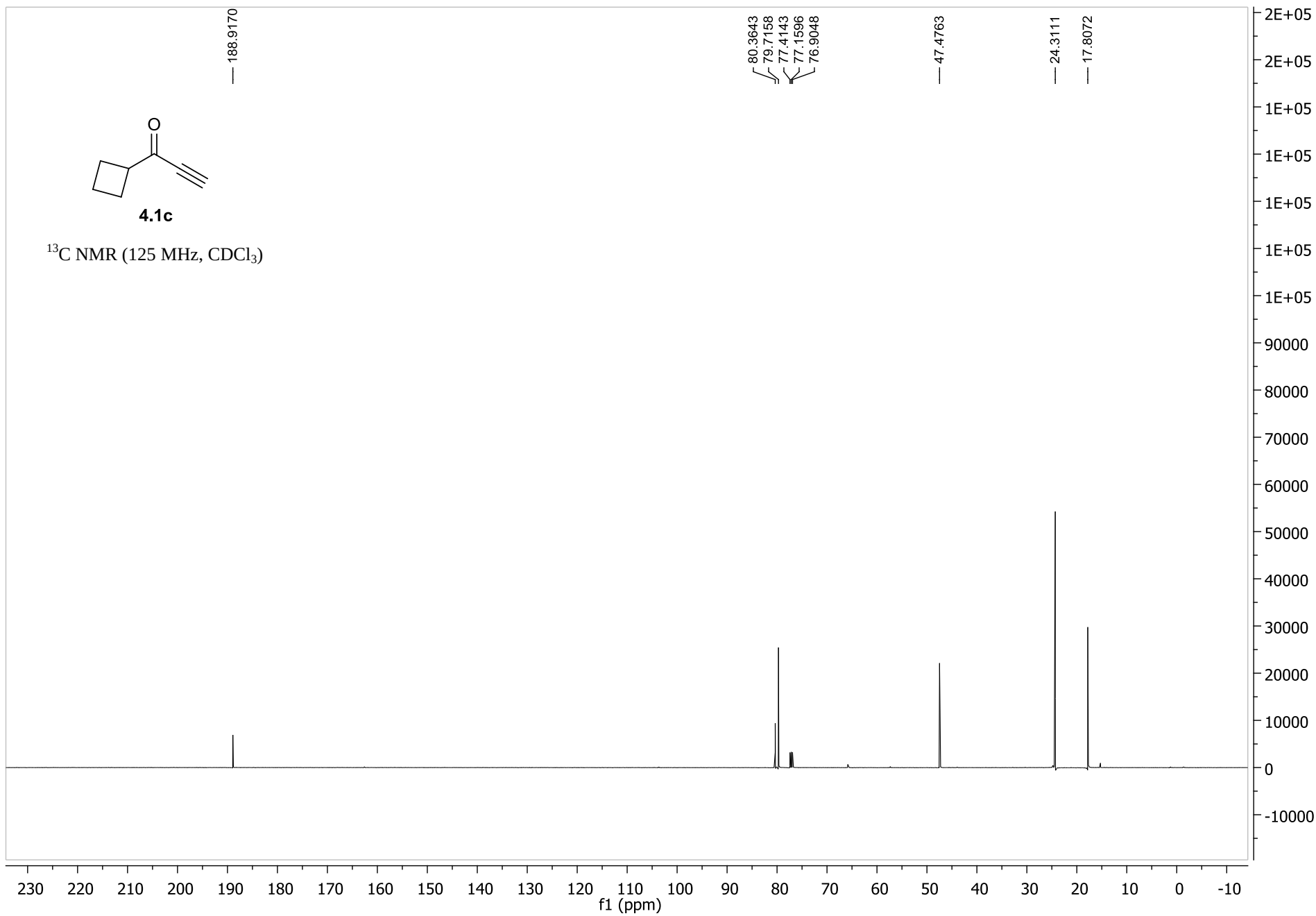


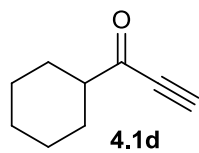


4.1c

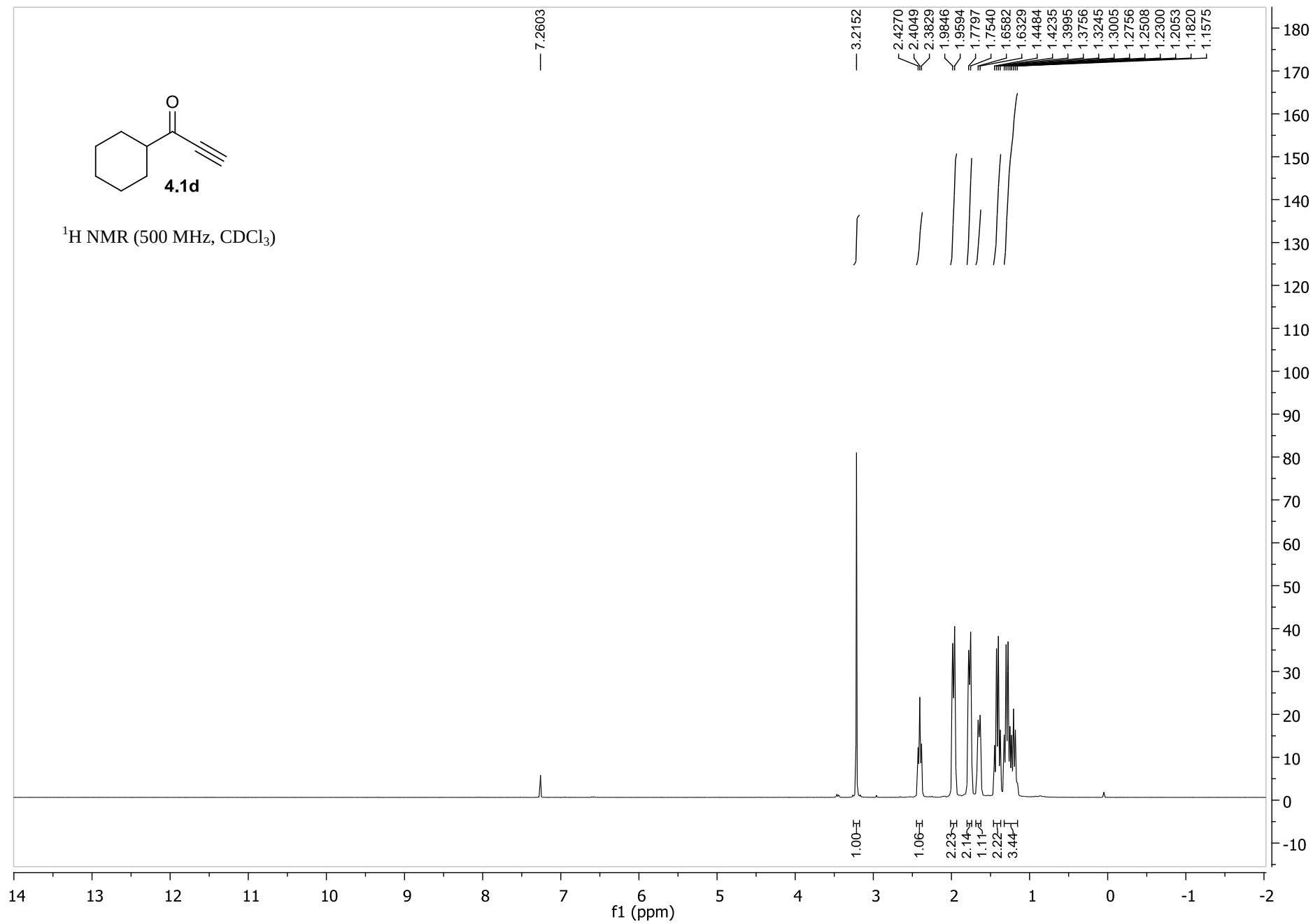
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

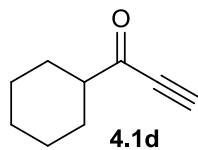




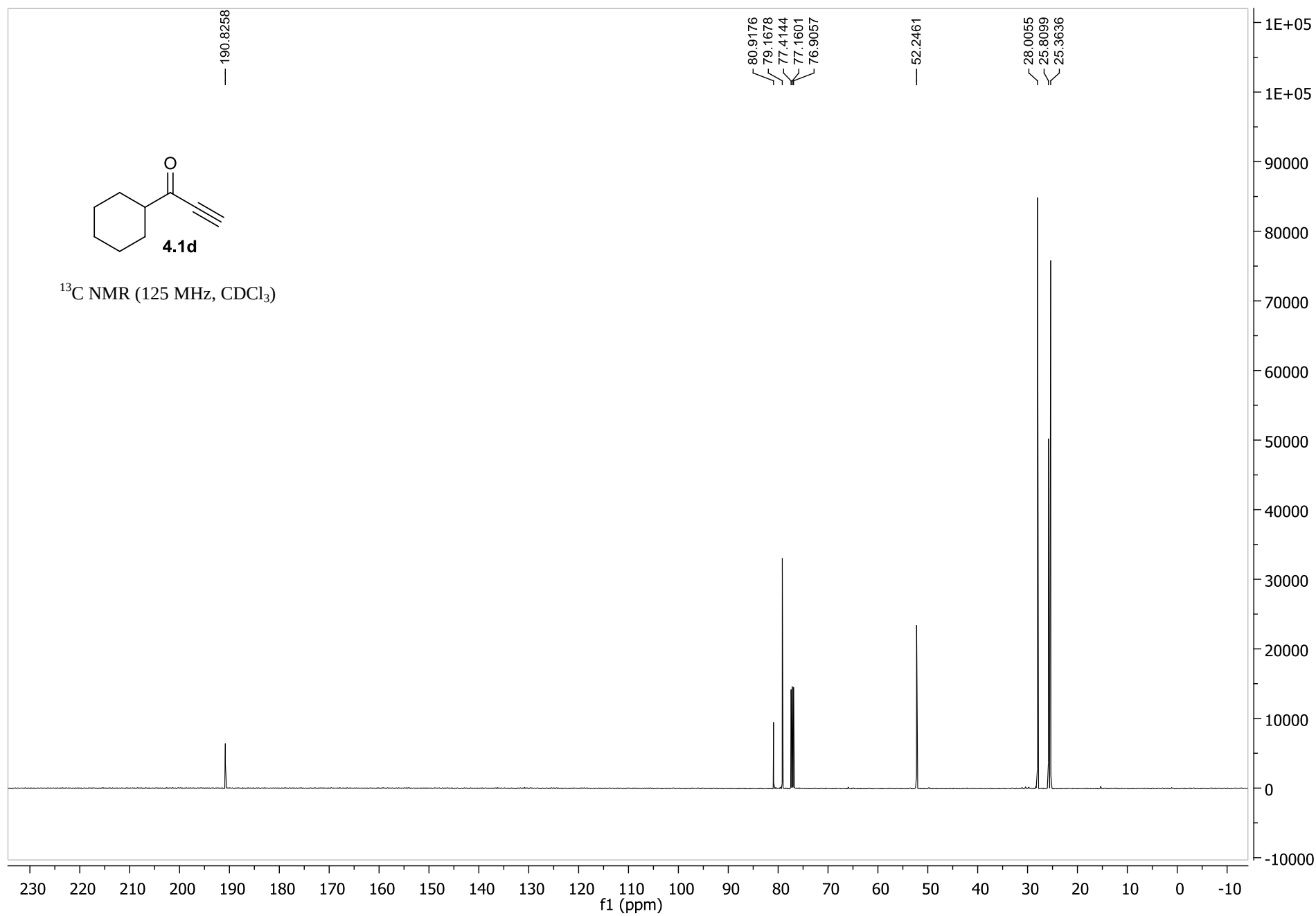


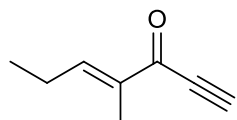
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)





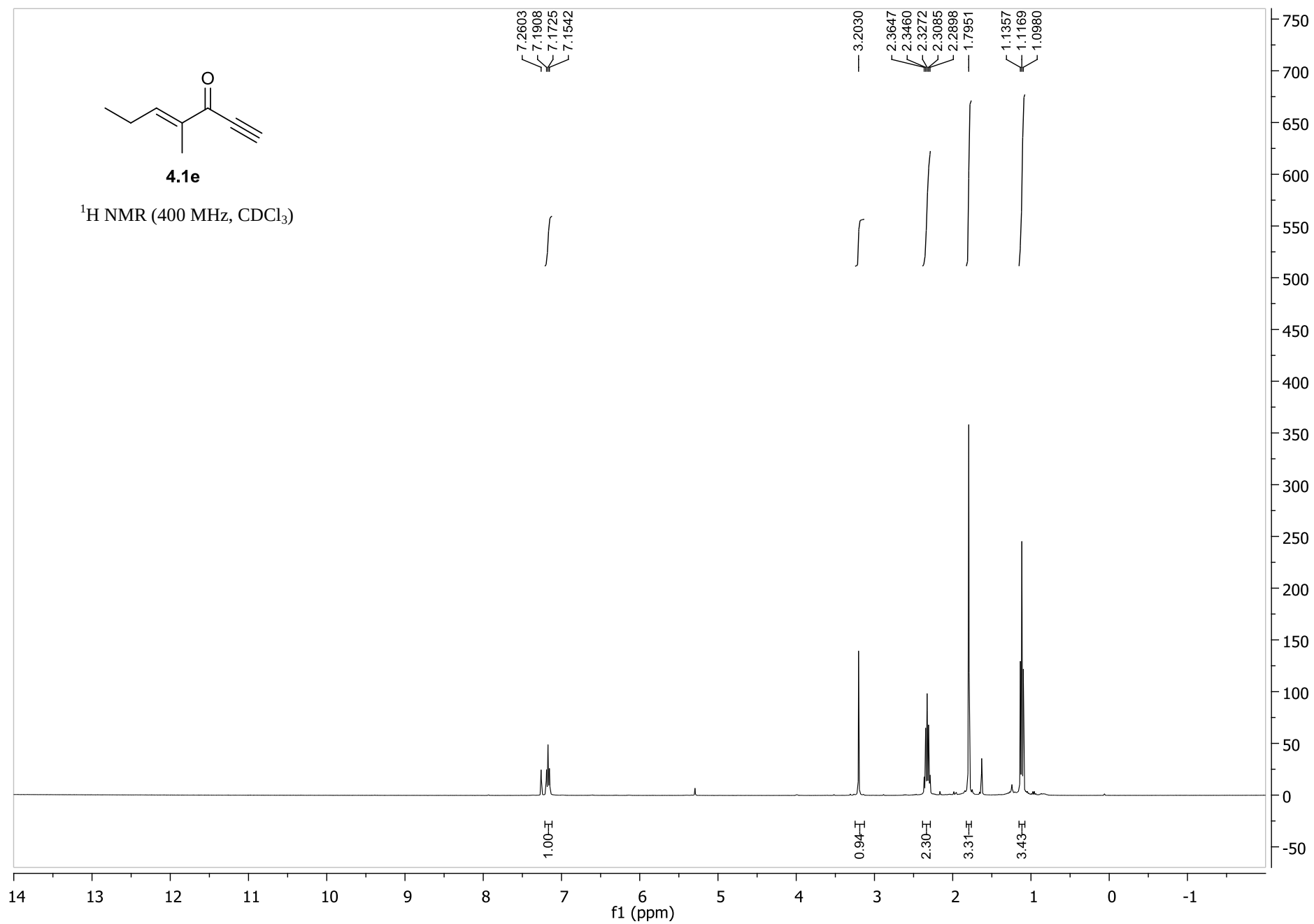
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

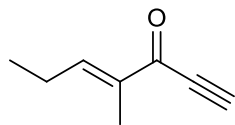




4.1e

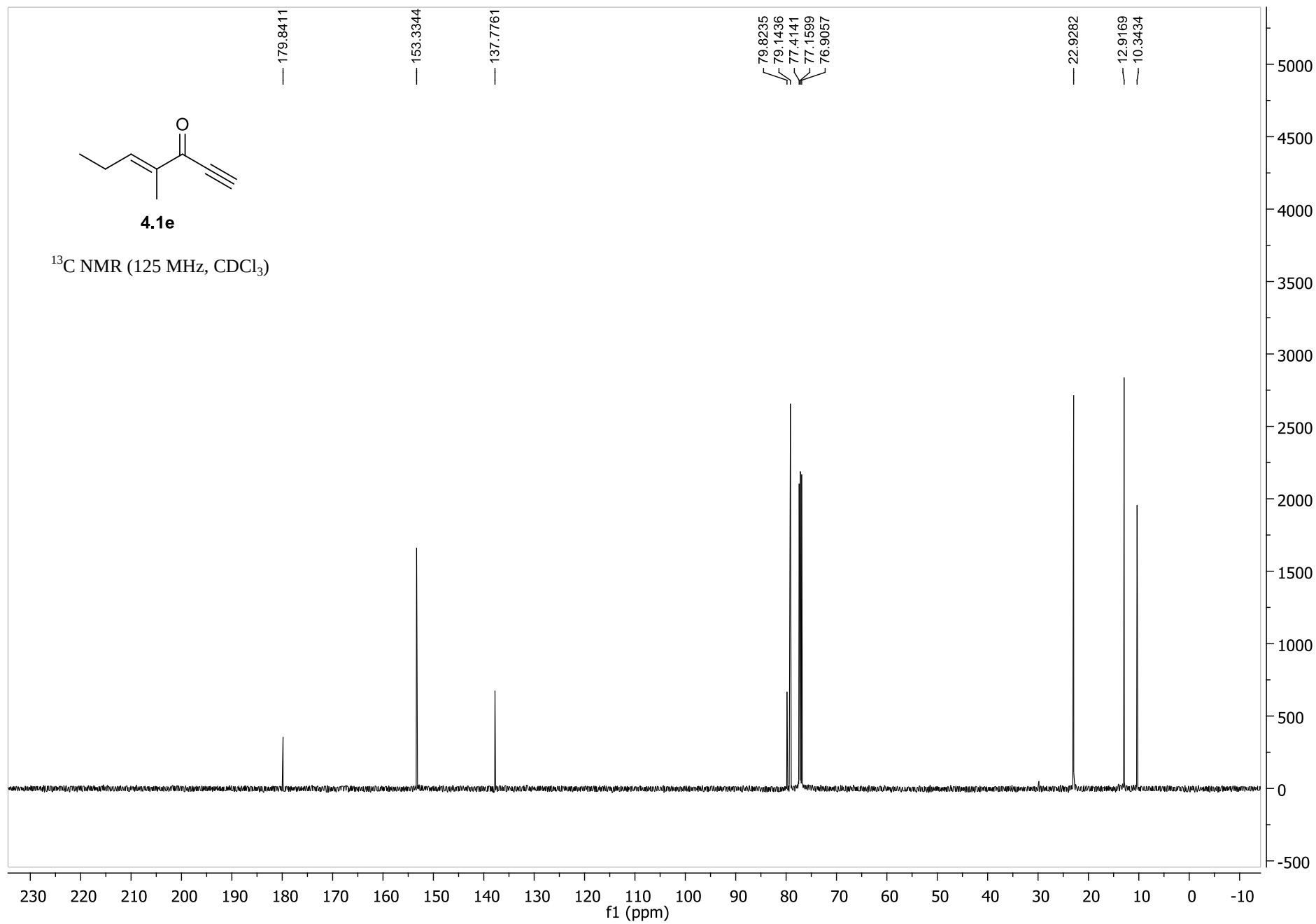
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

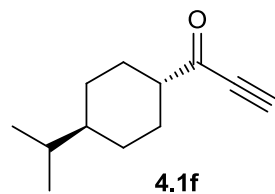




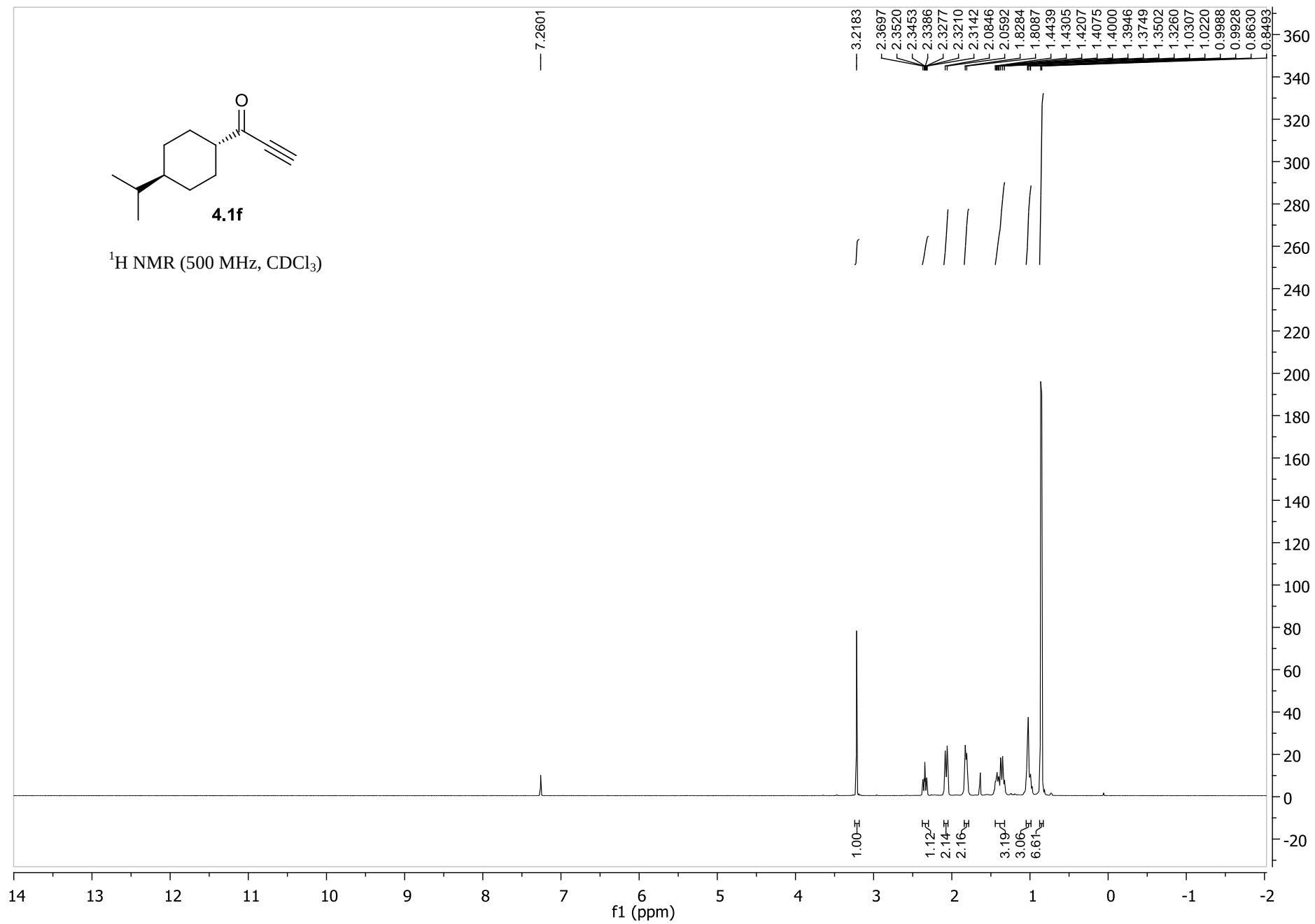
4.1e

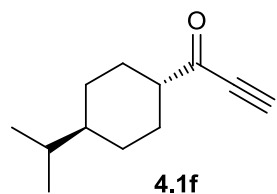
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



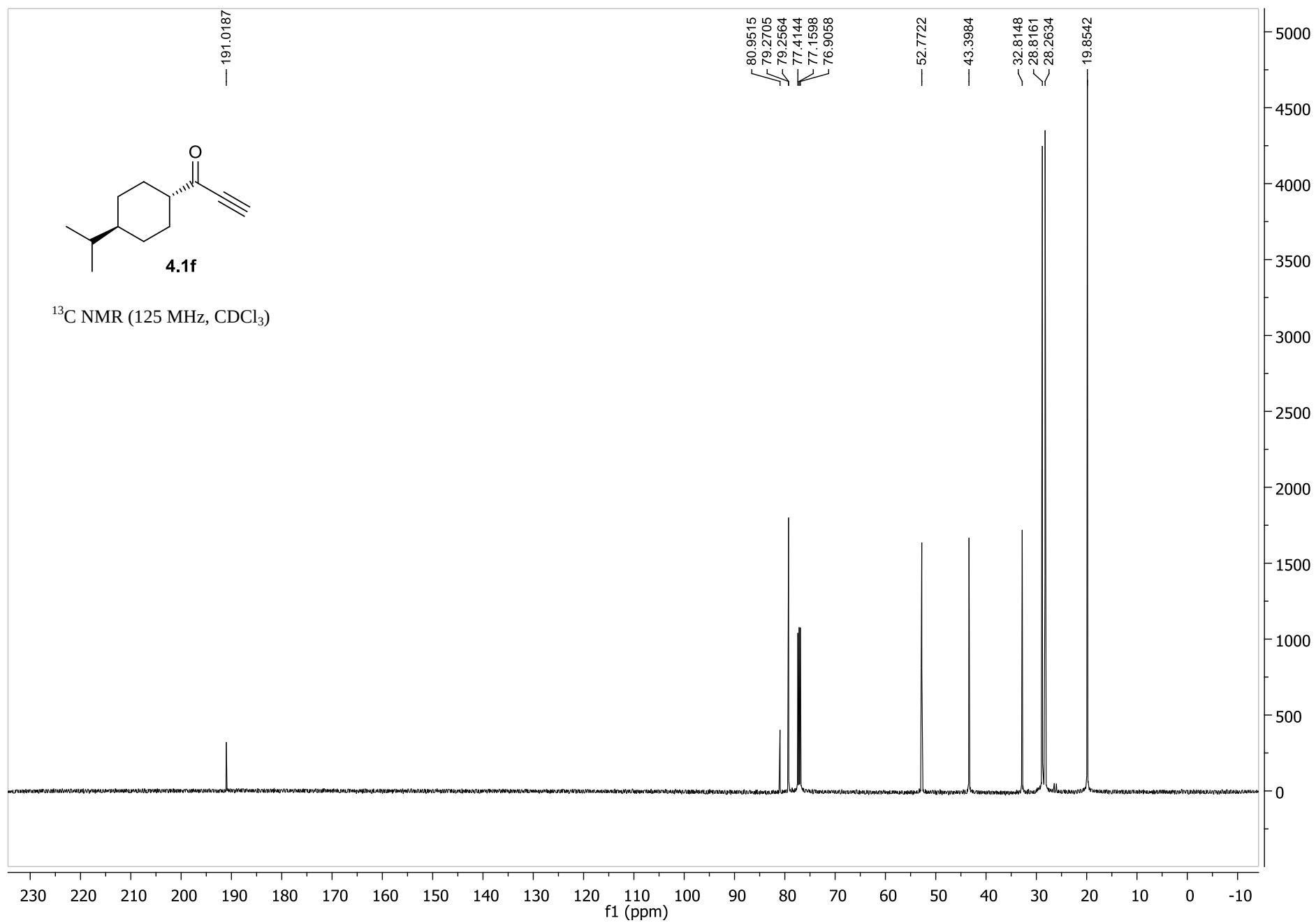


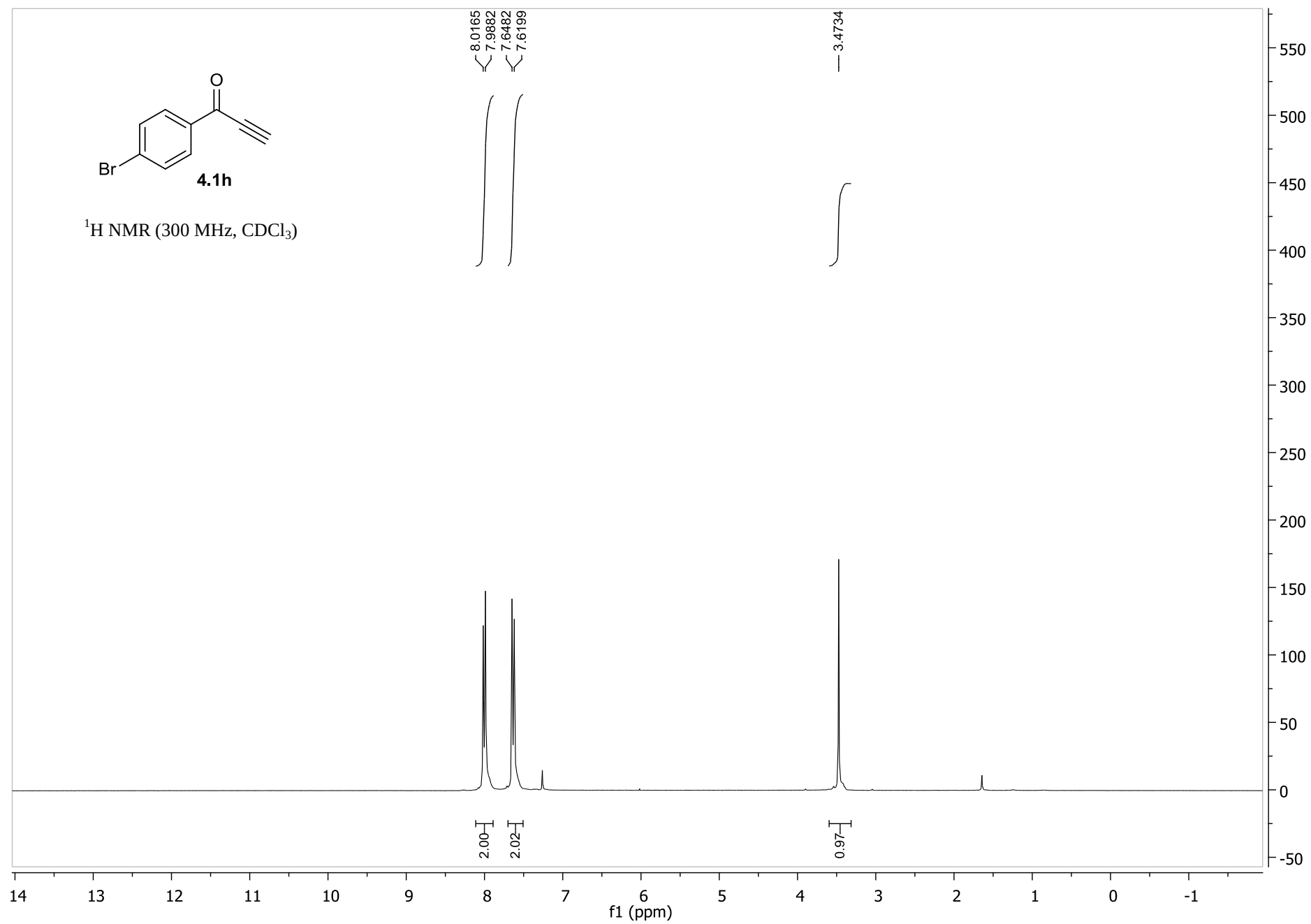
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

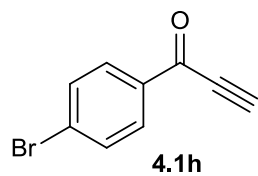




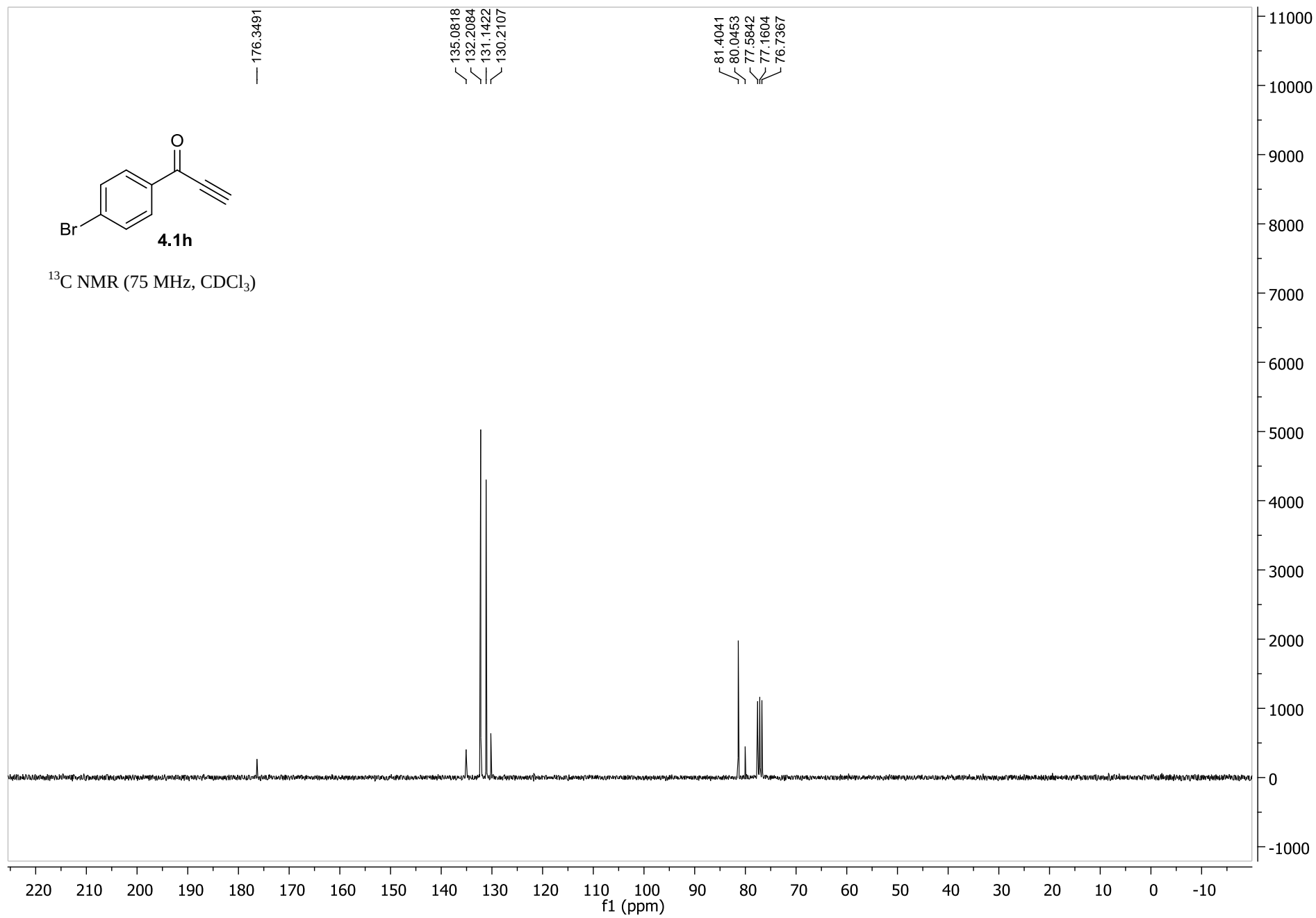
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

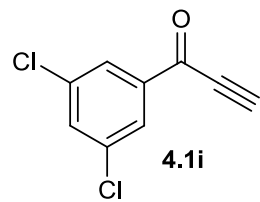




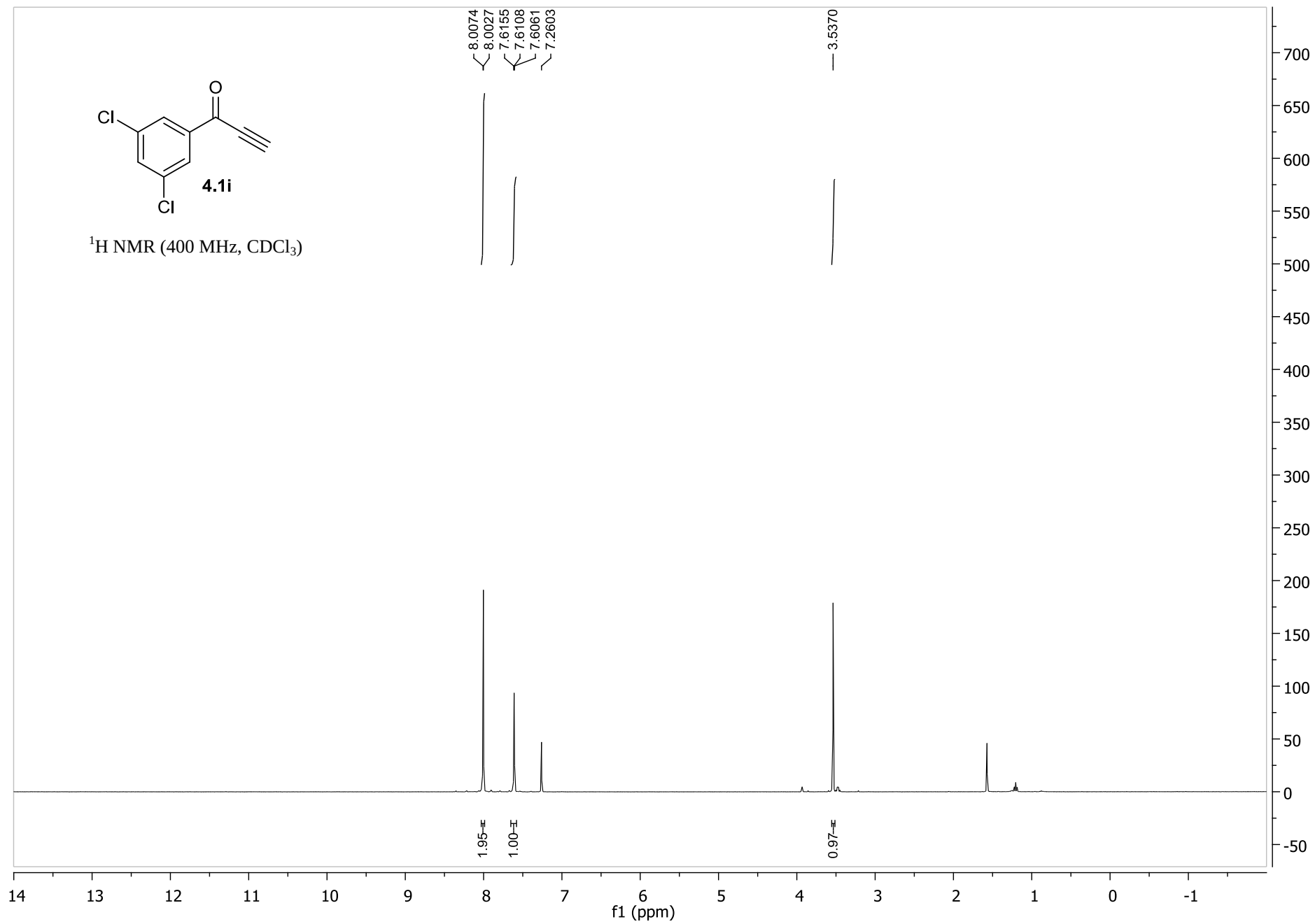


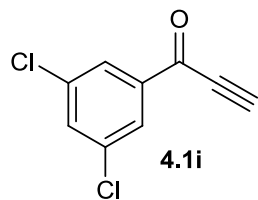
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)



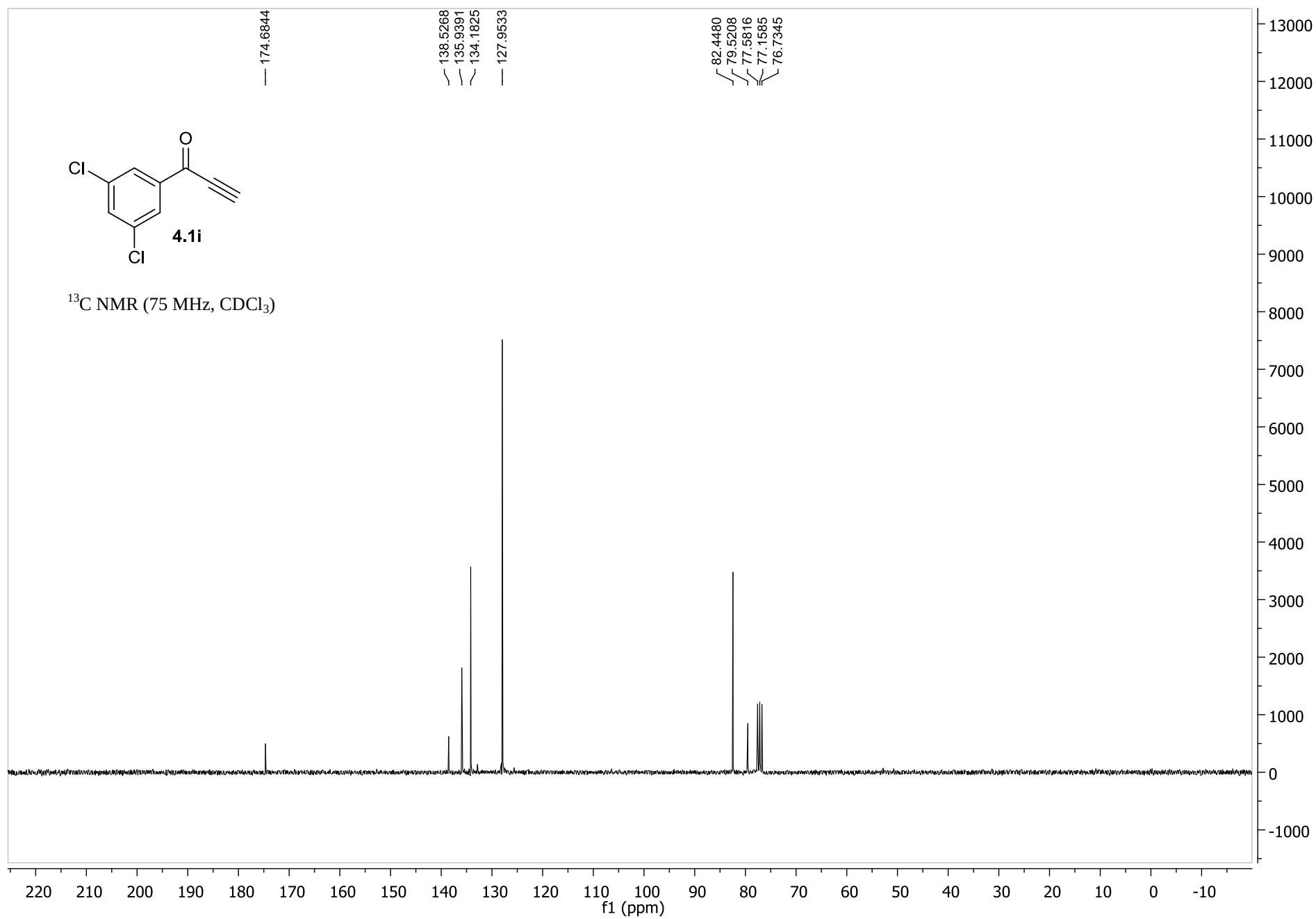


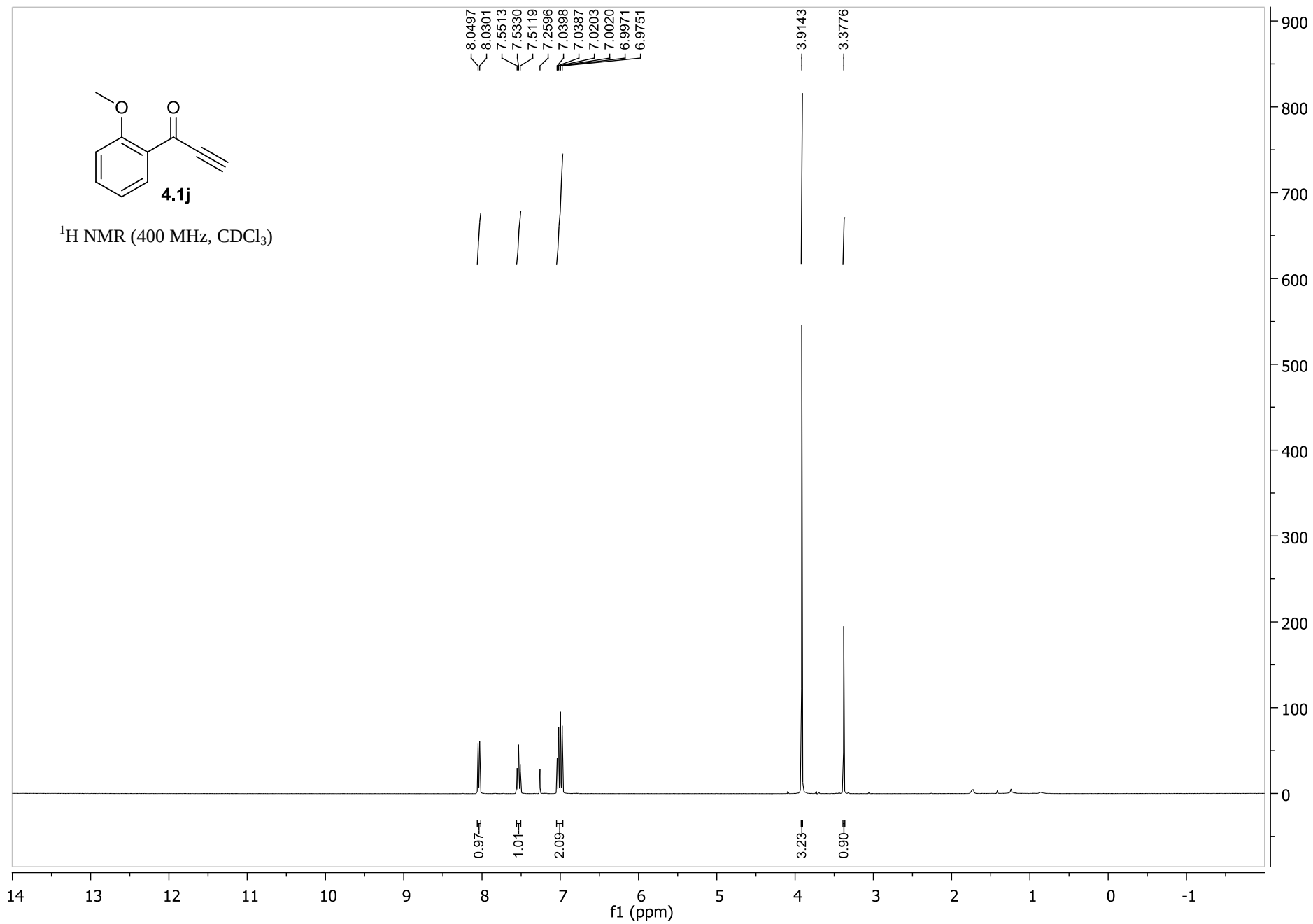
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

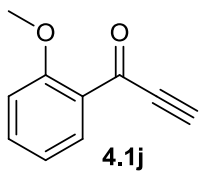




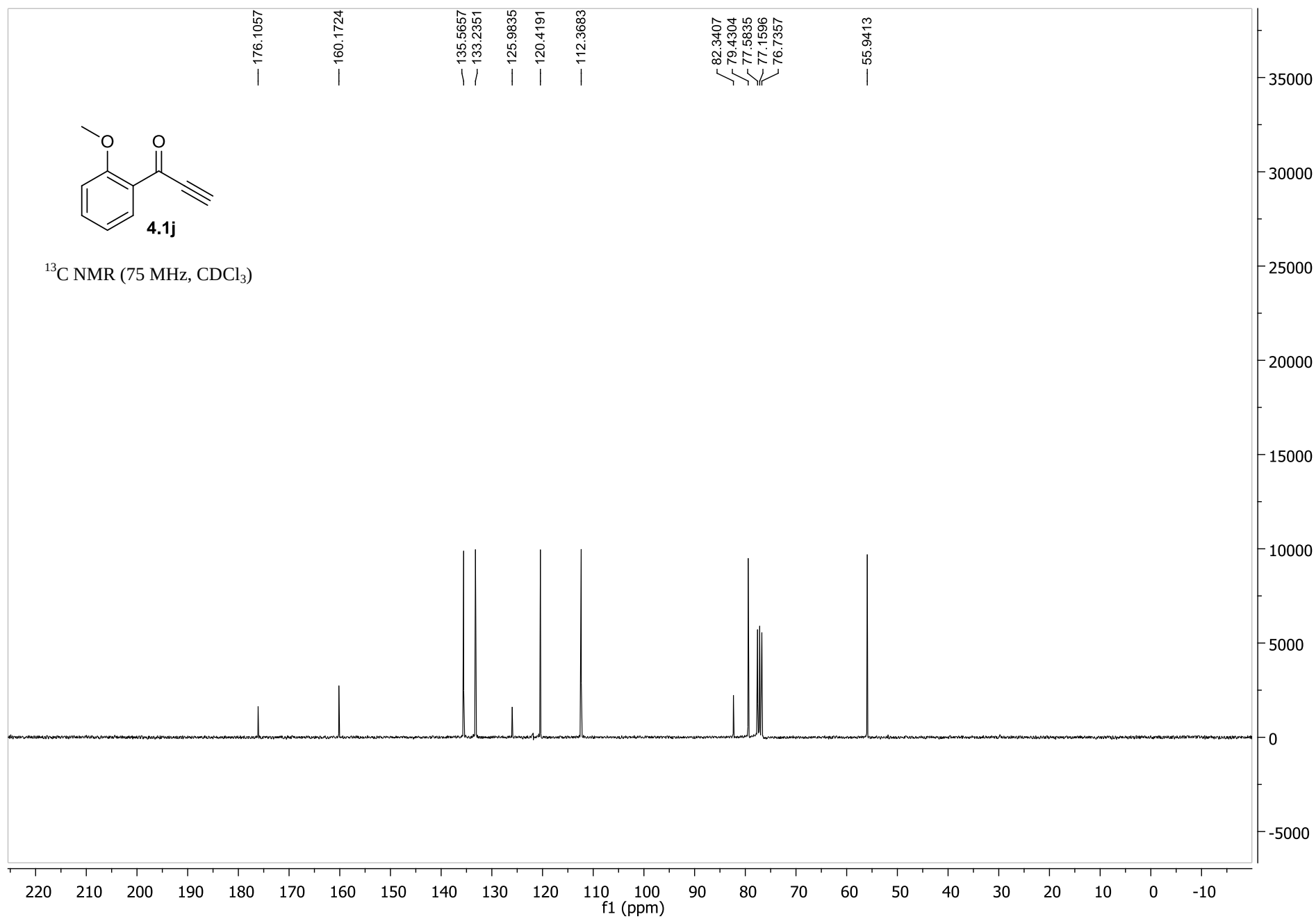
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

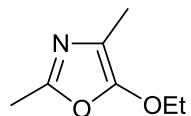






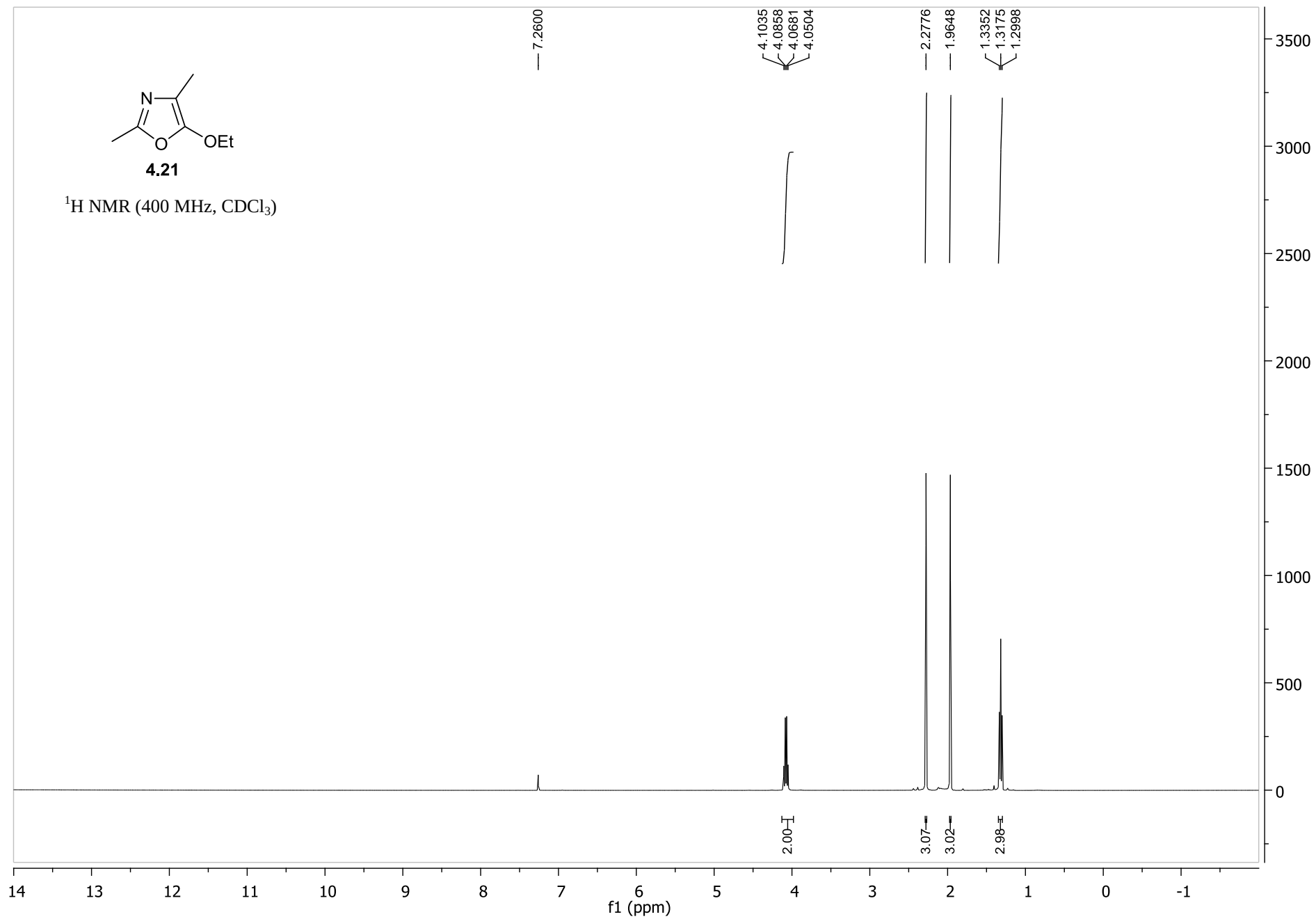
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

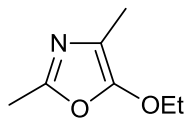




4.21

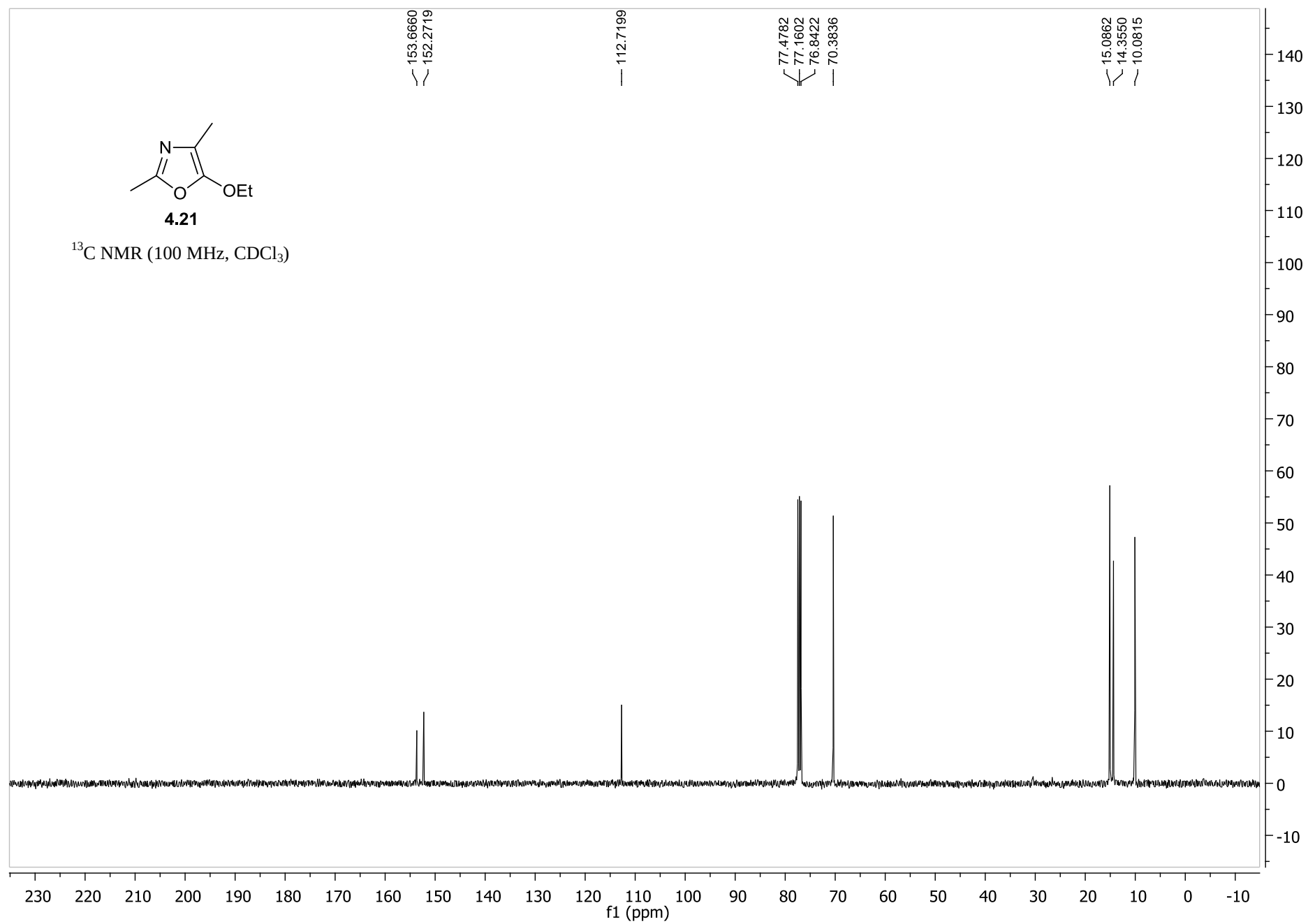
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

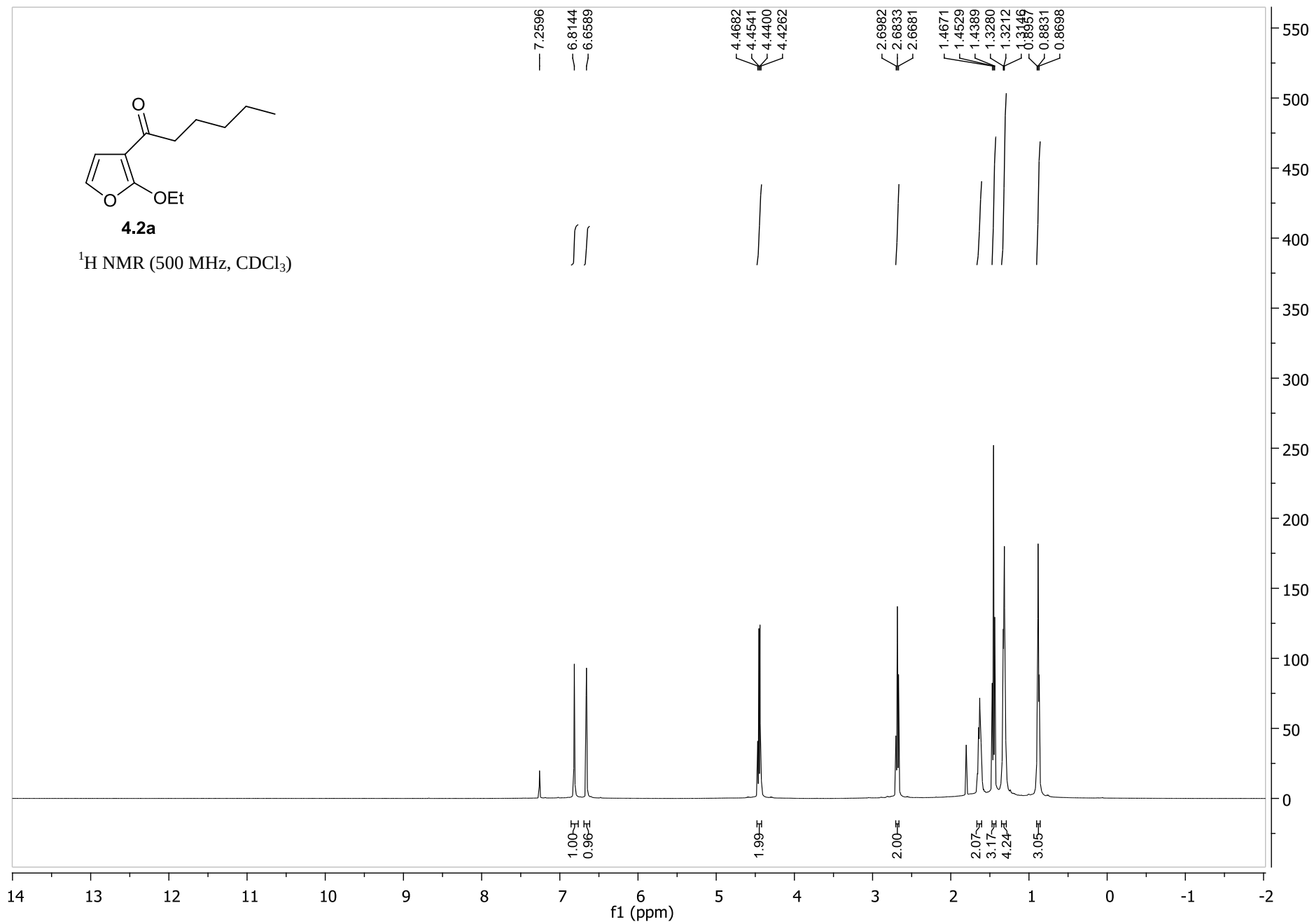


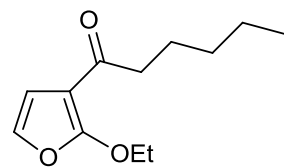


4.21

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

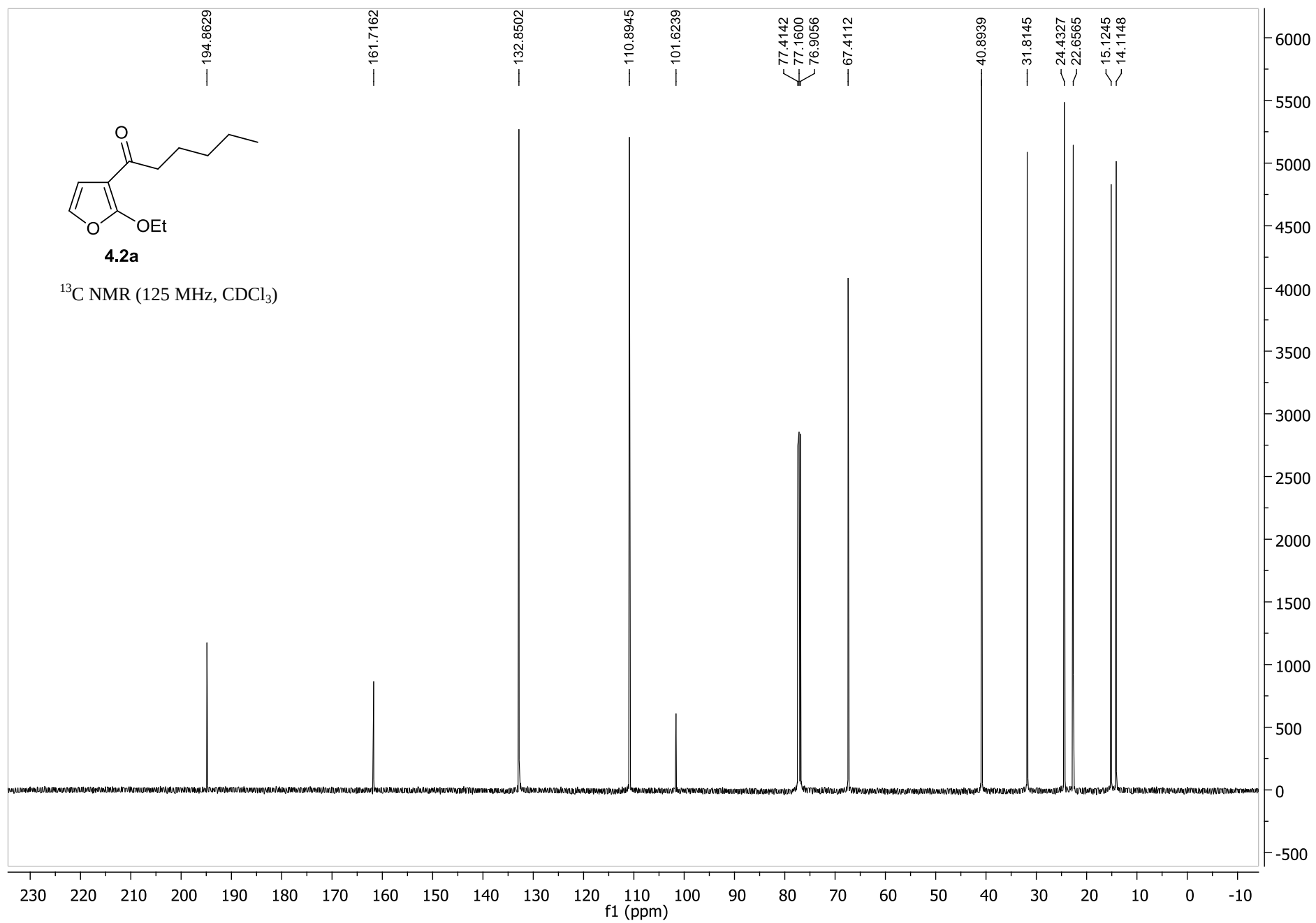


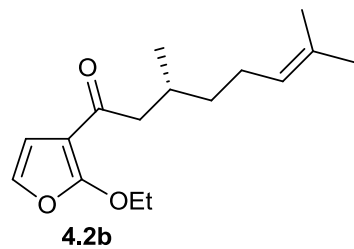




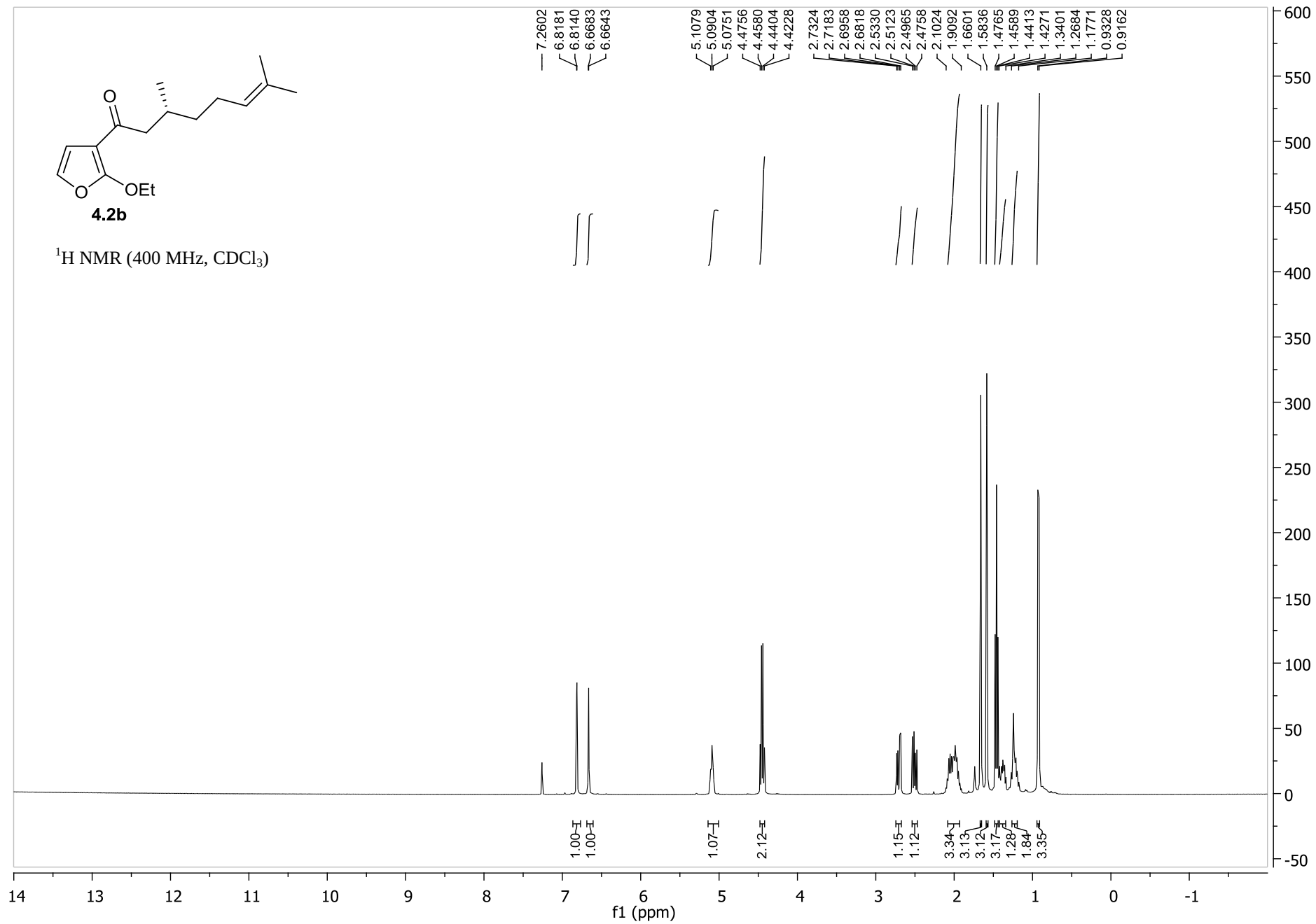
4.2a

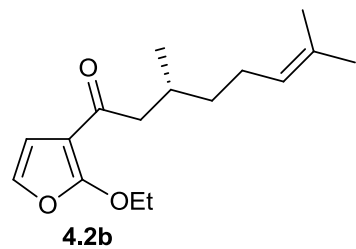
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



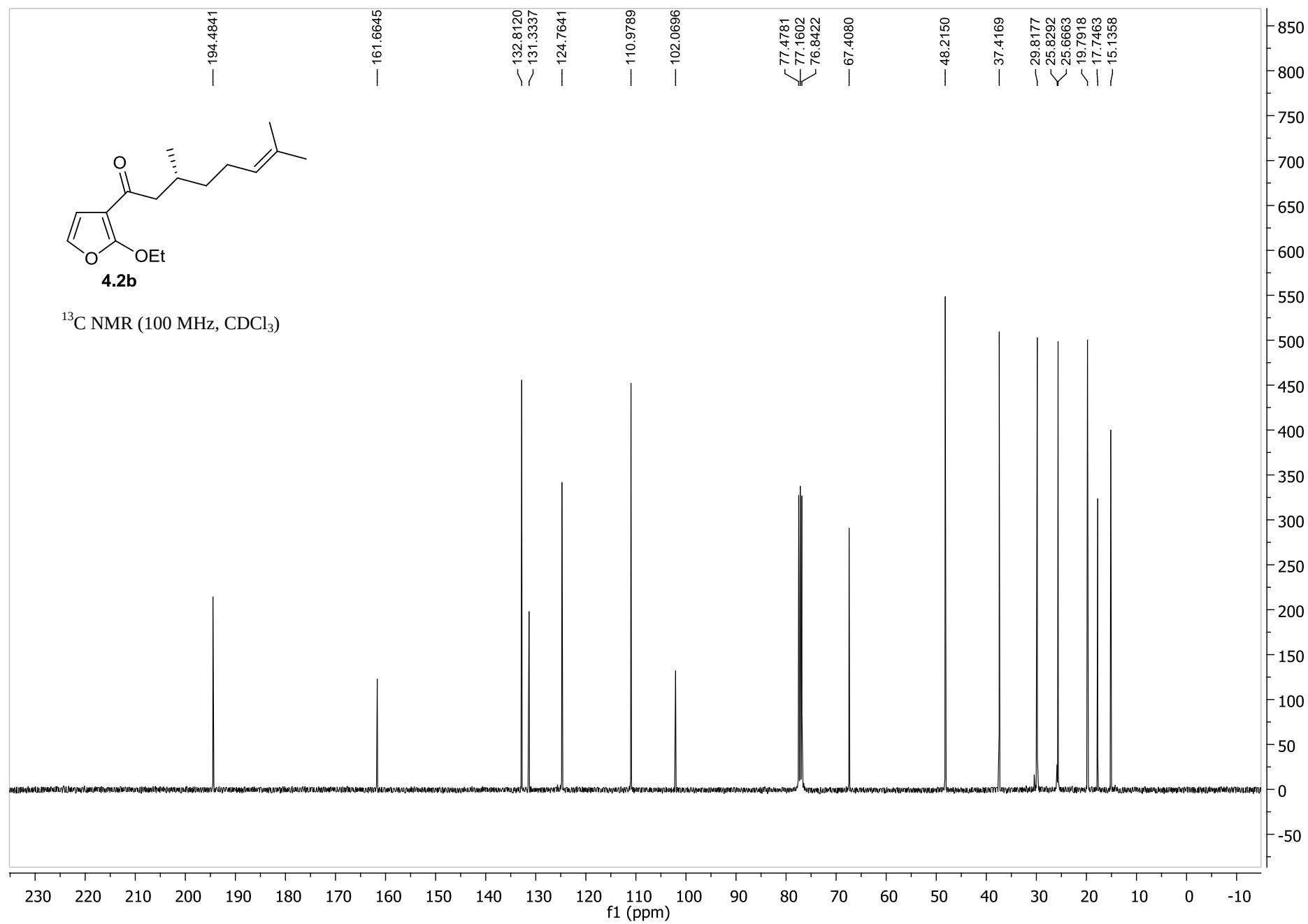


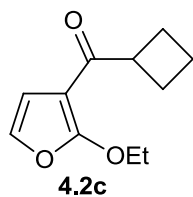
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



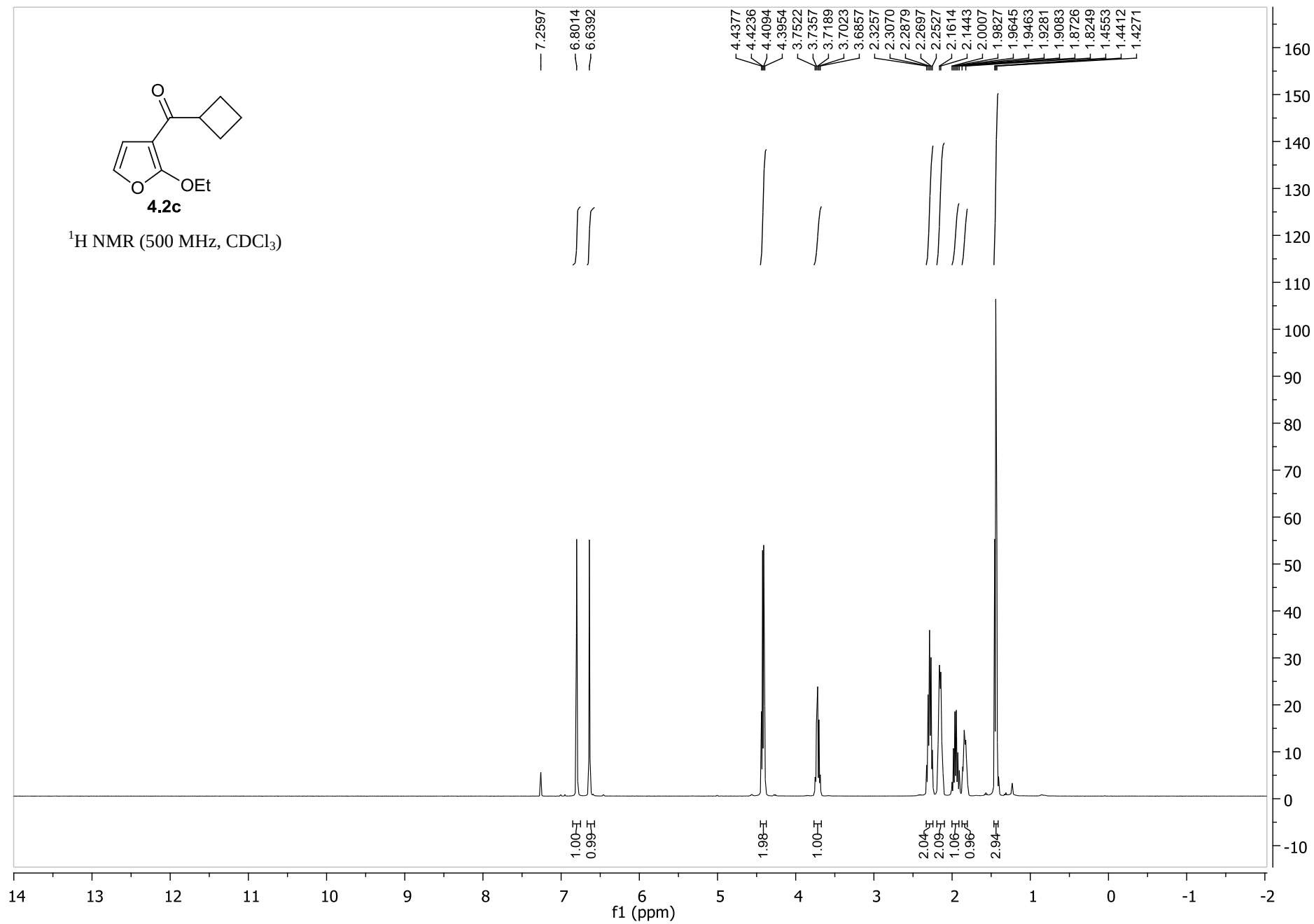


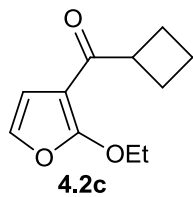
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)



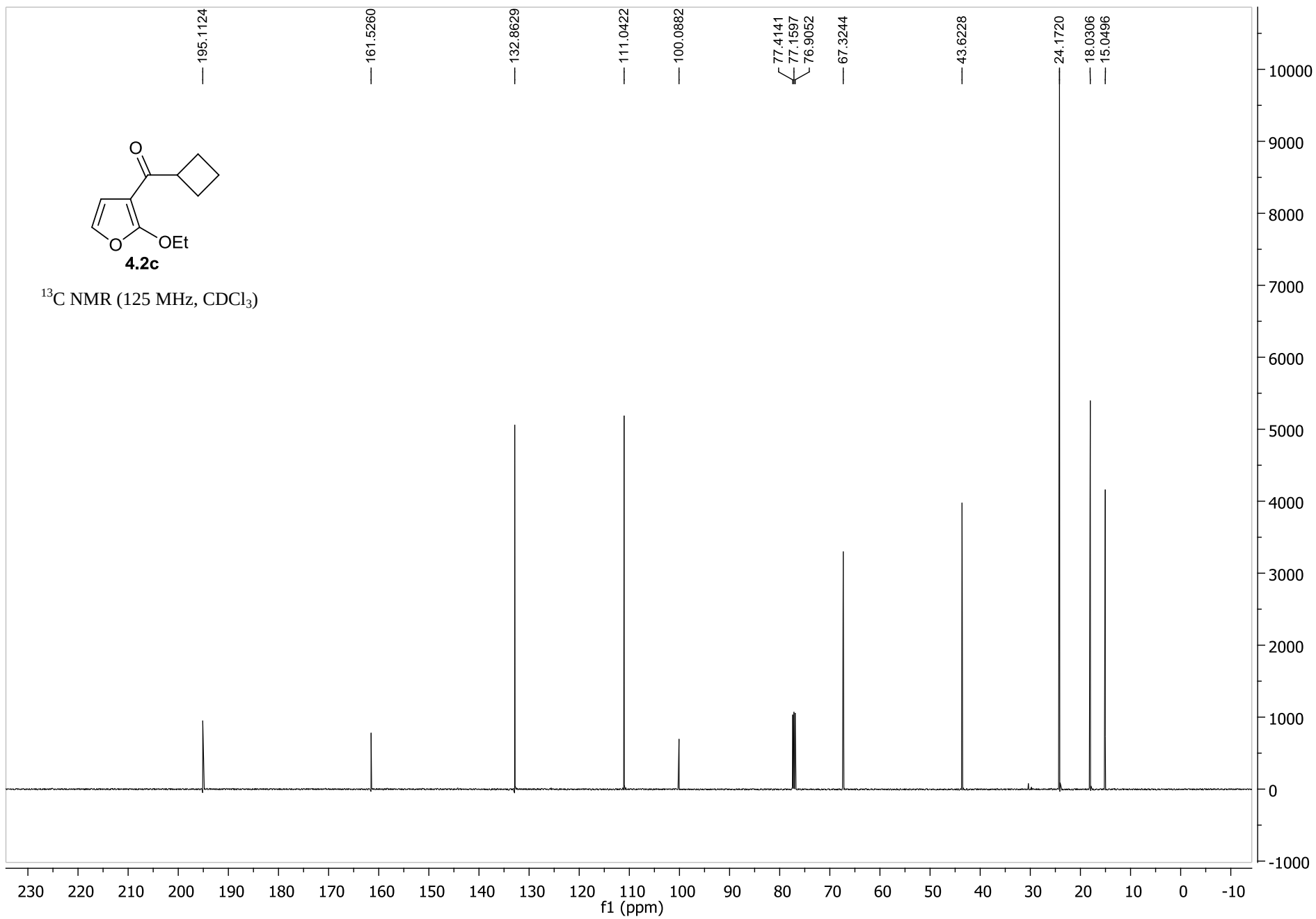


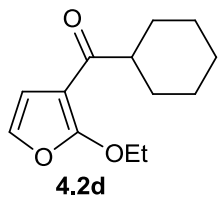
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



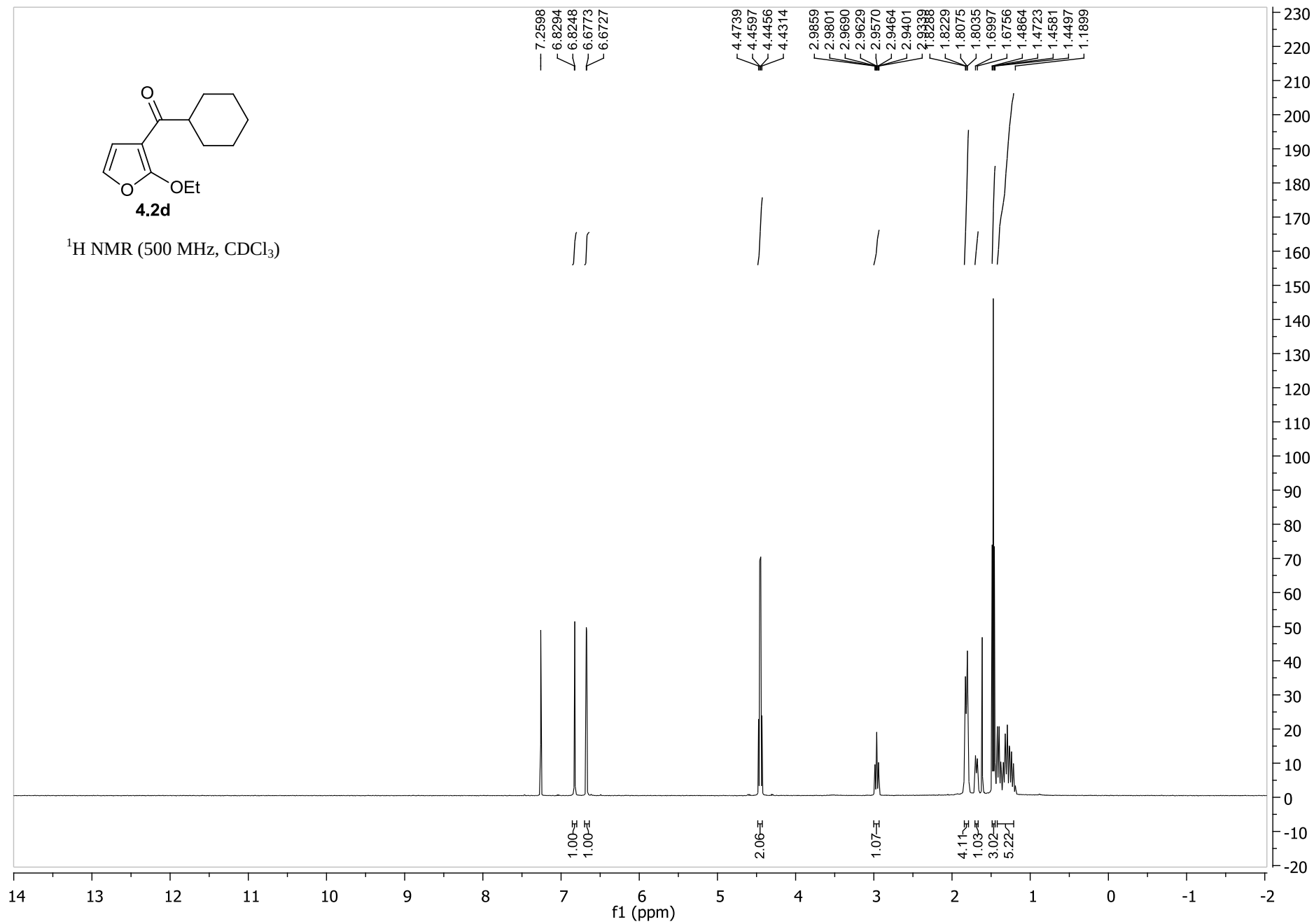


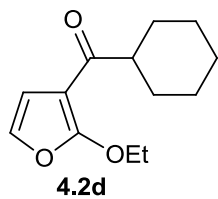
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



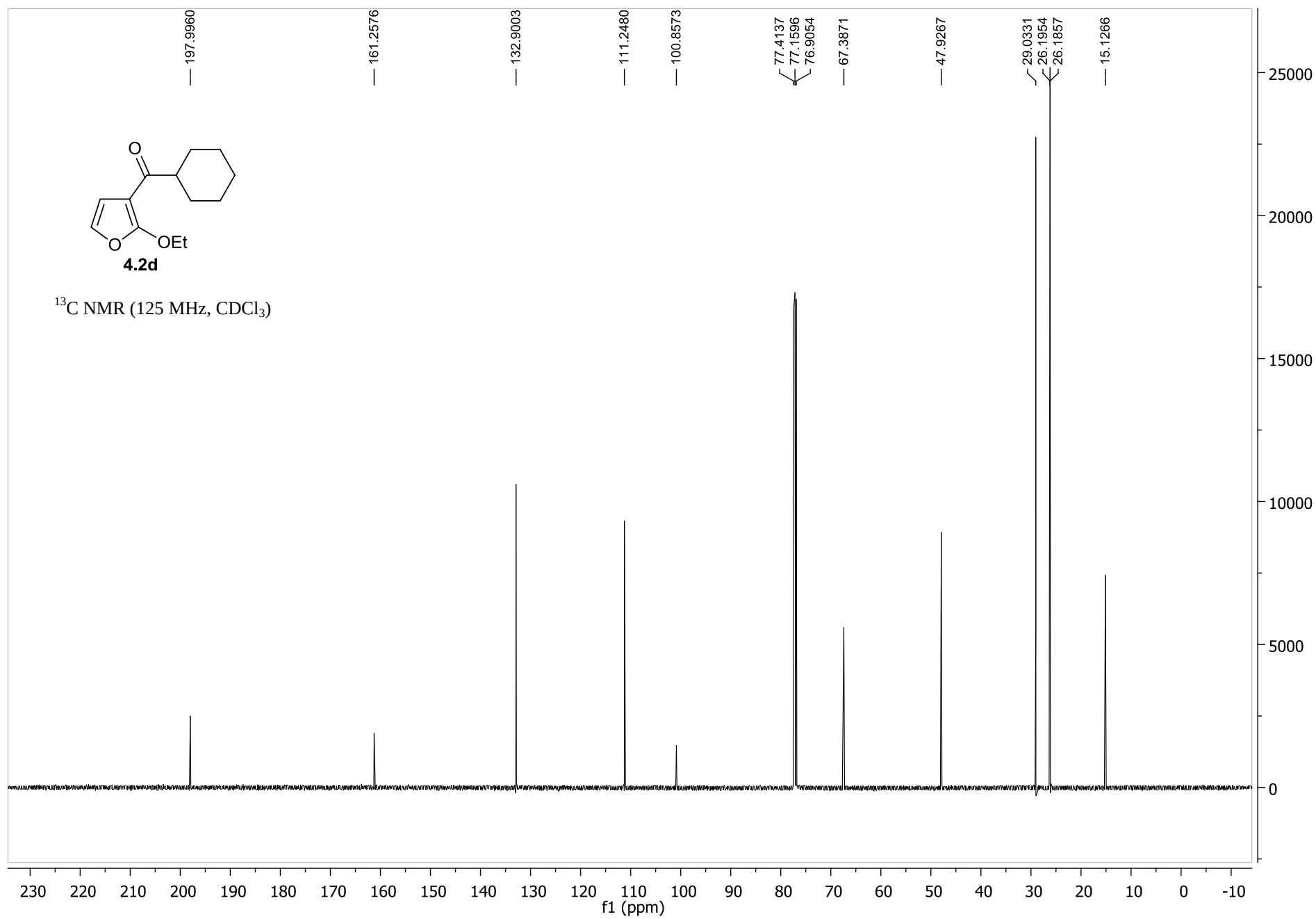


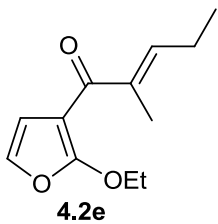
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



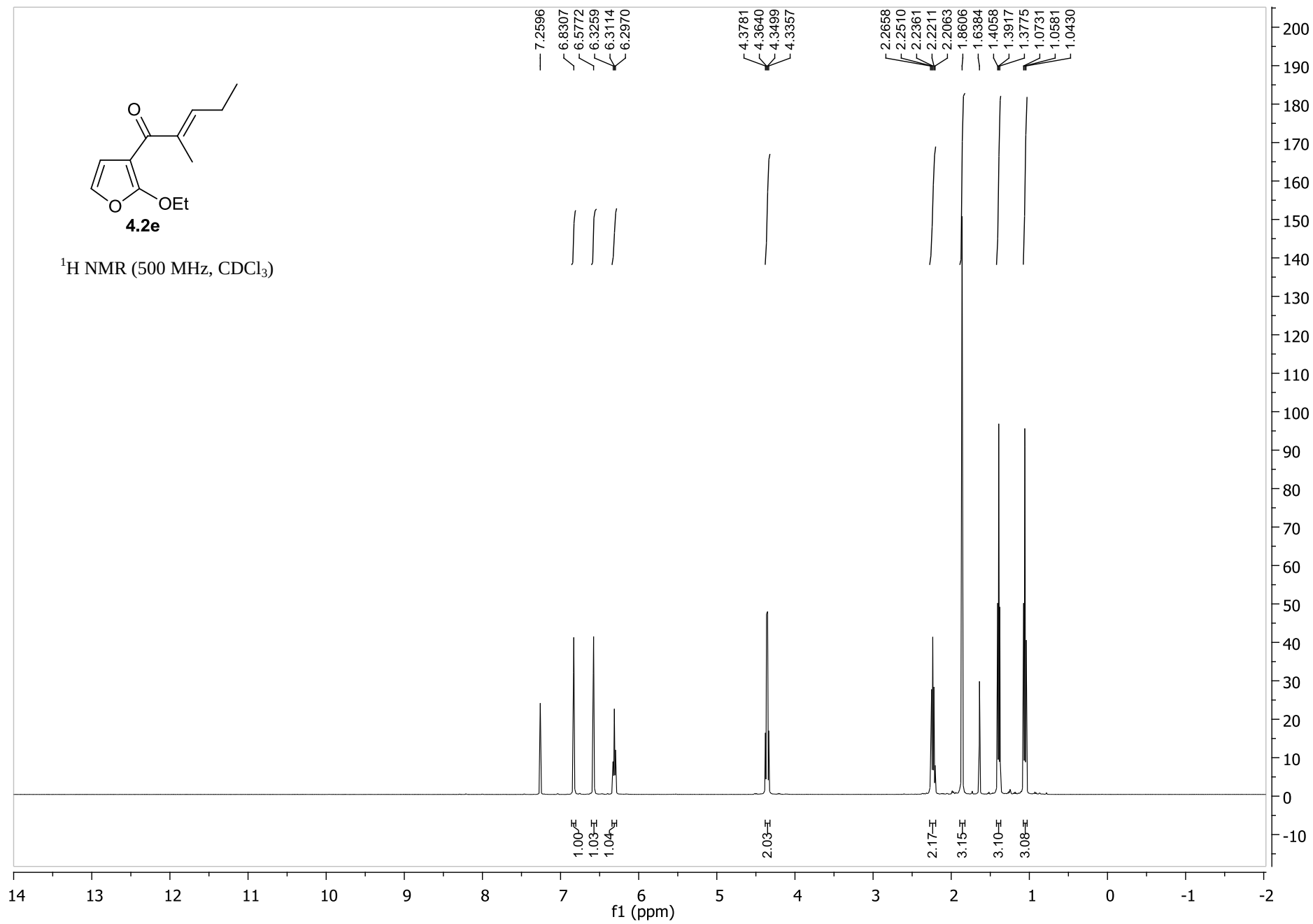


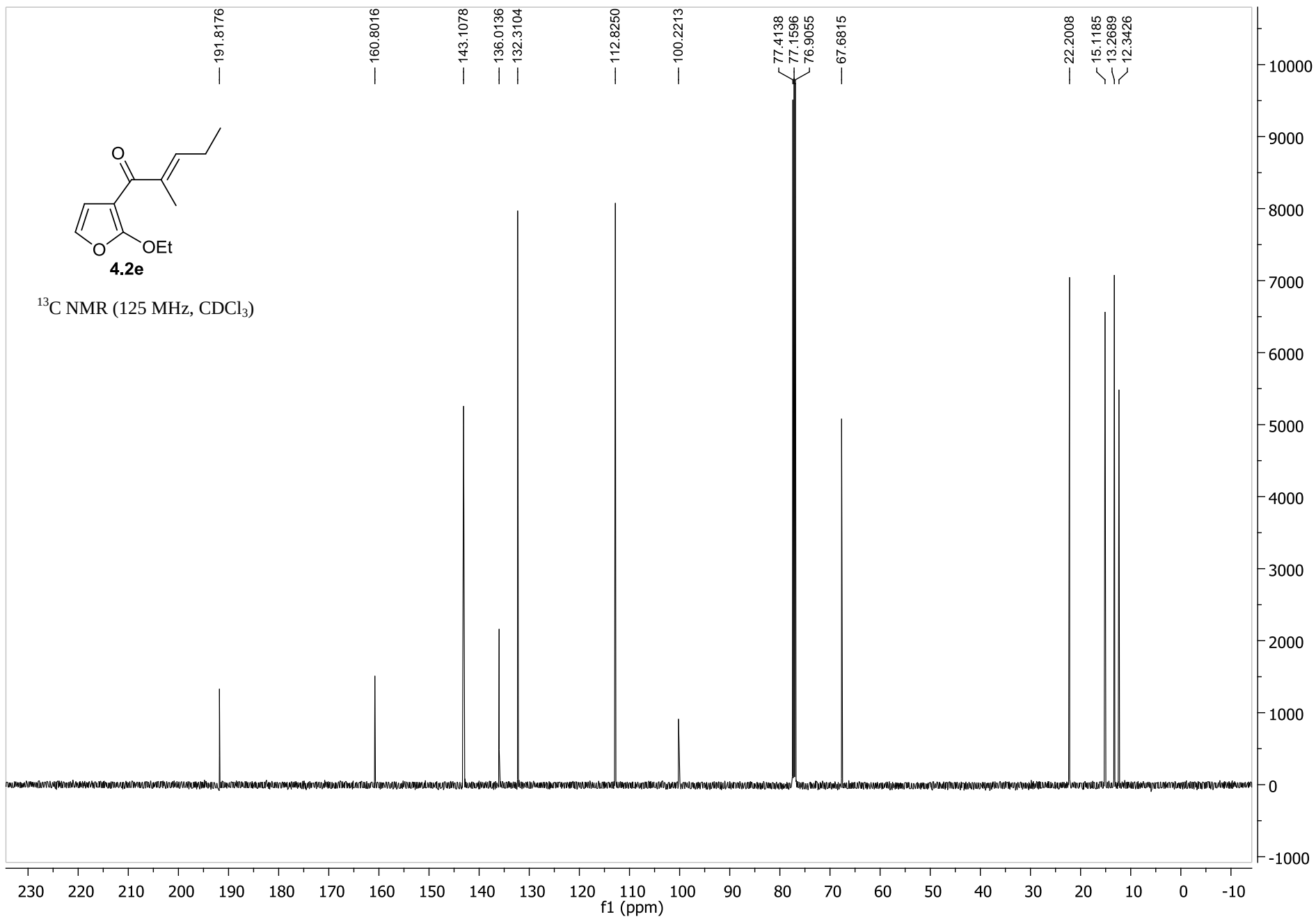
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

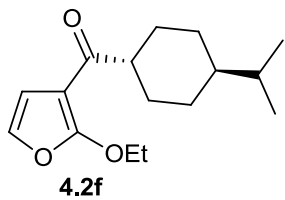




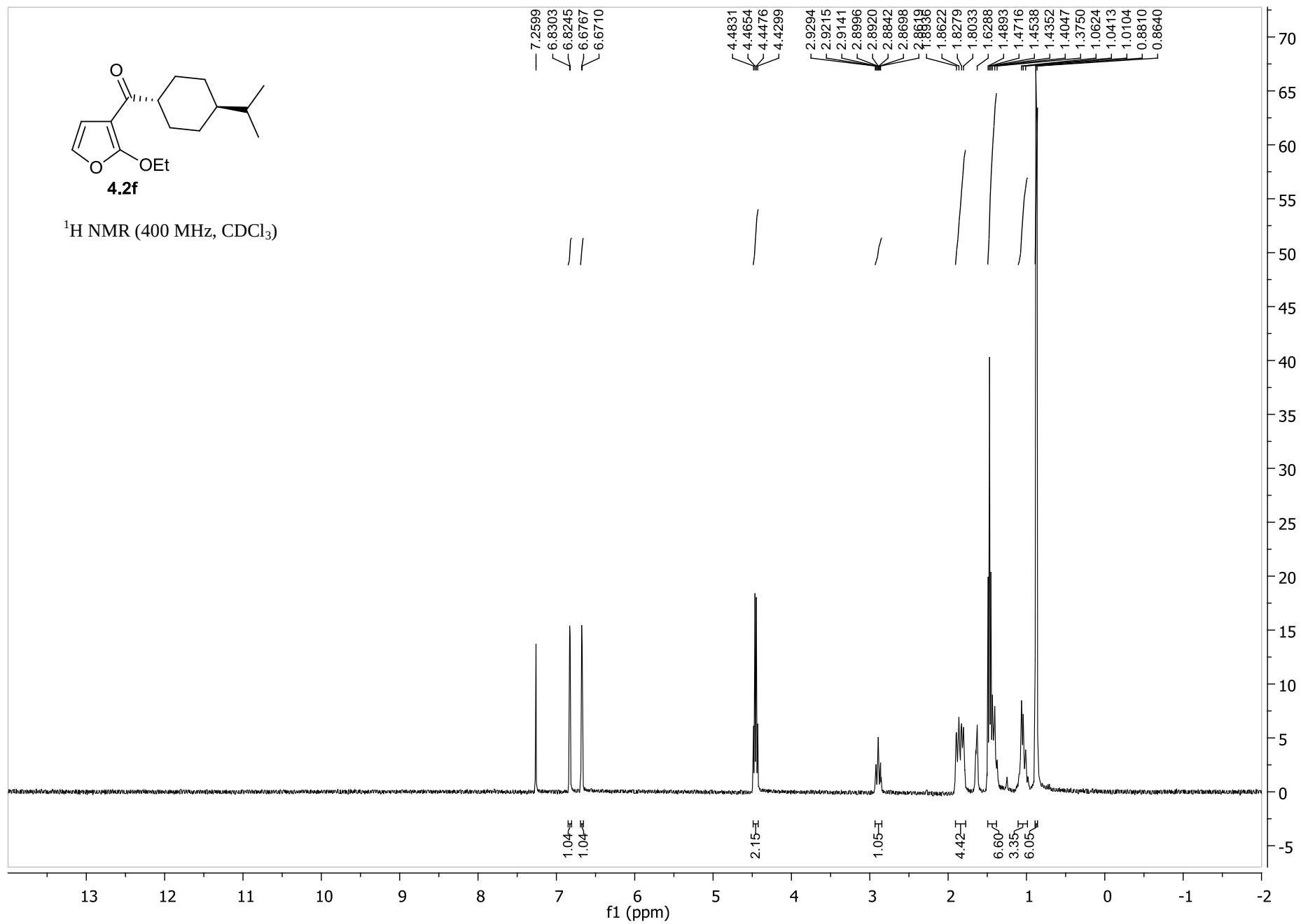
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

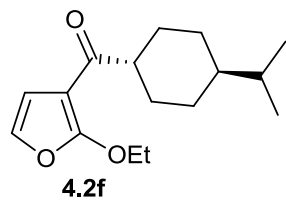




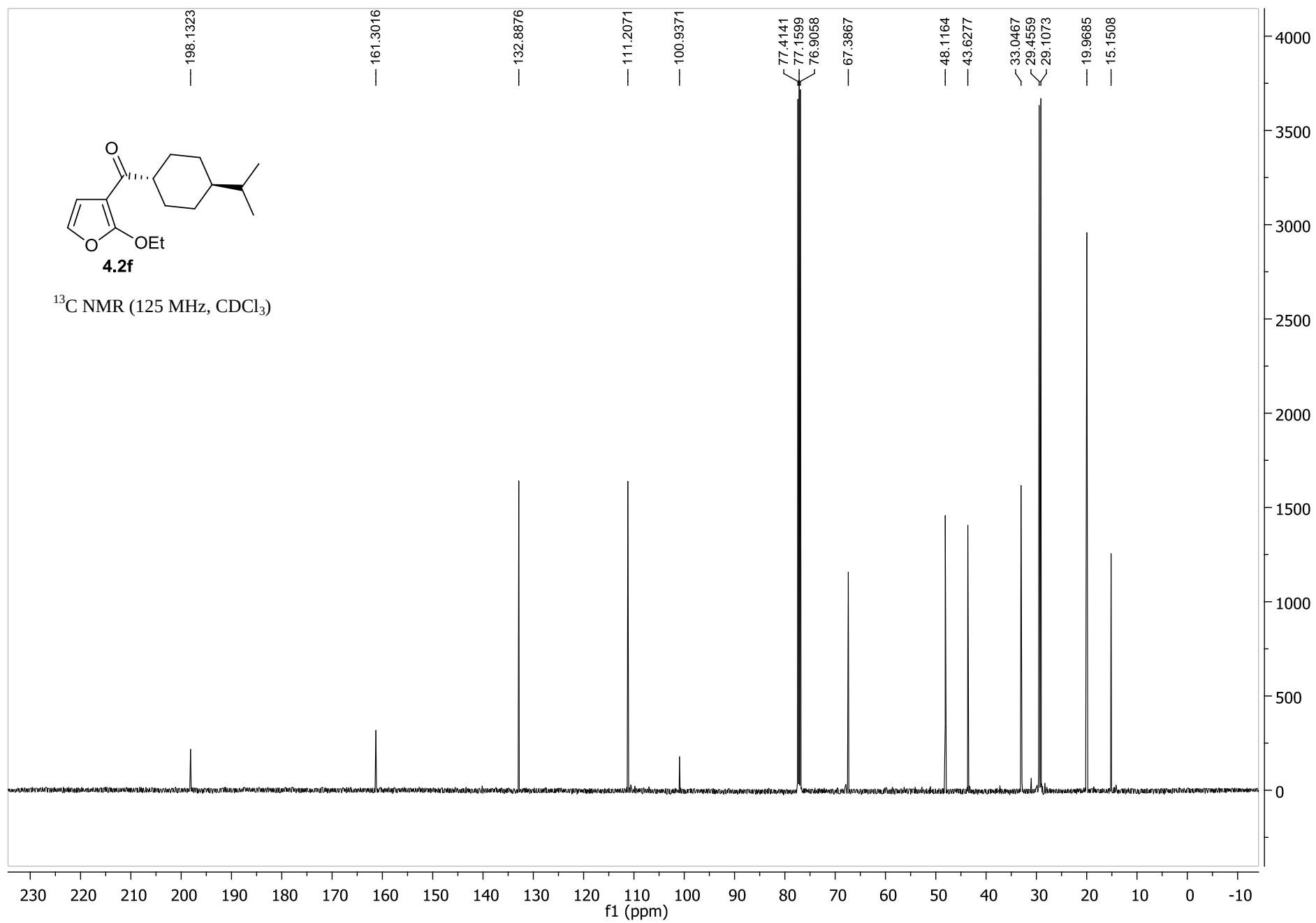


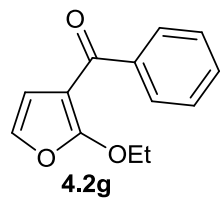
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



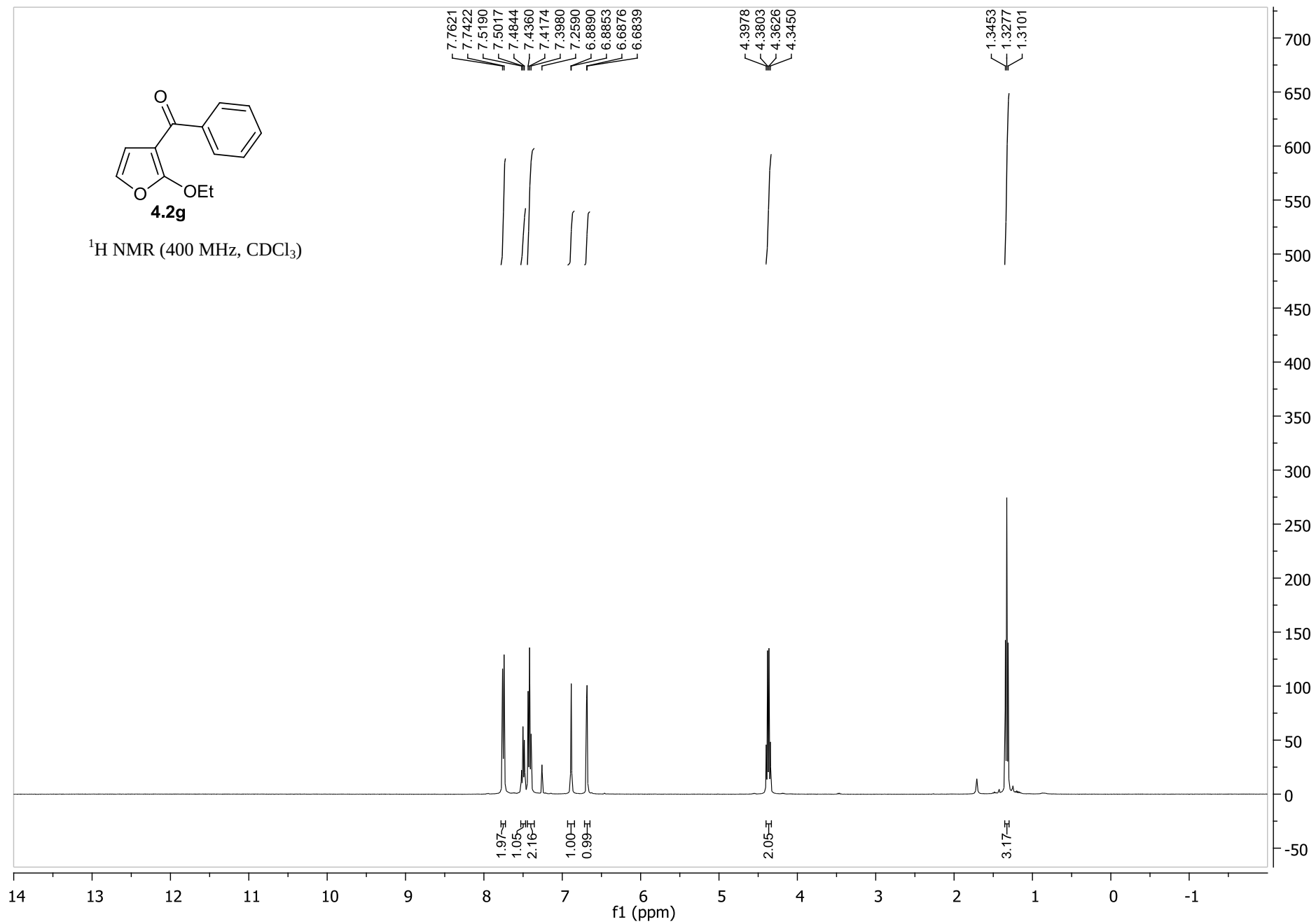


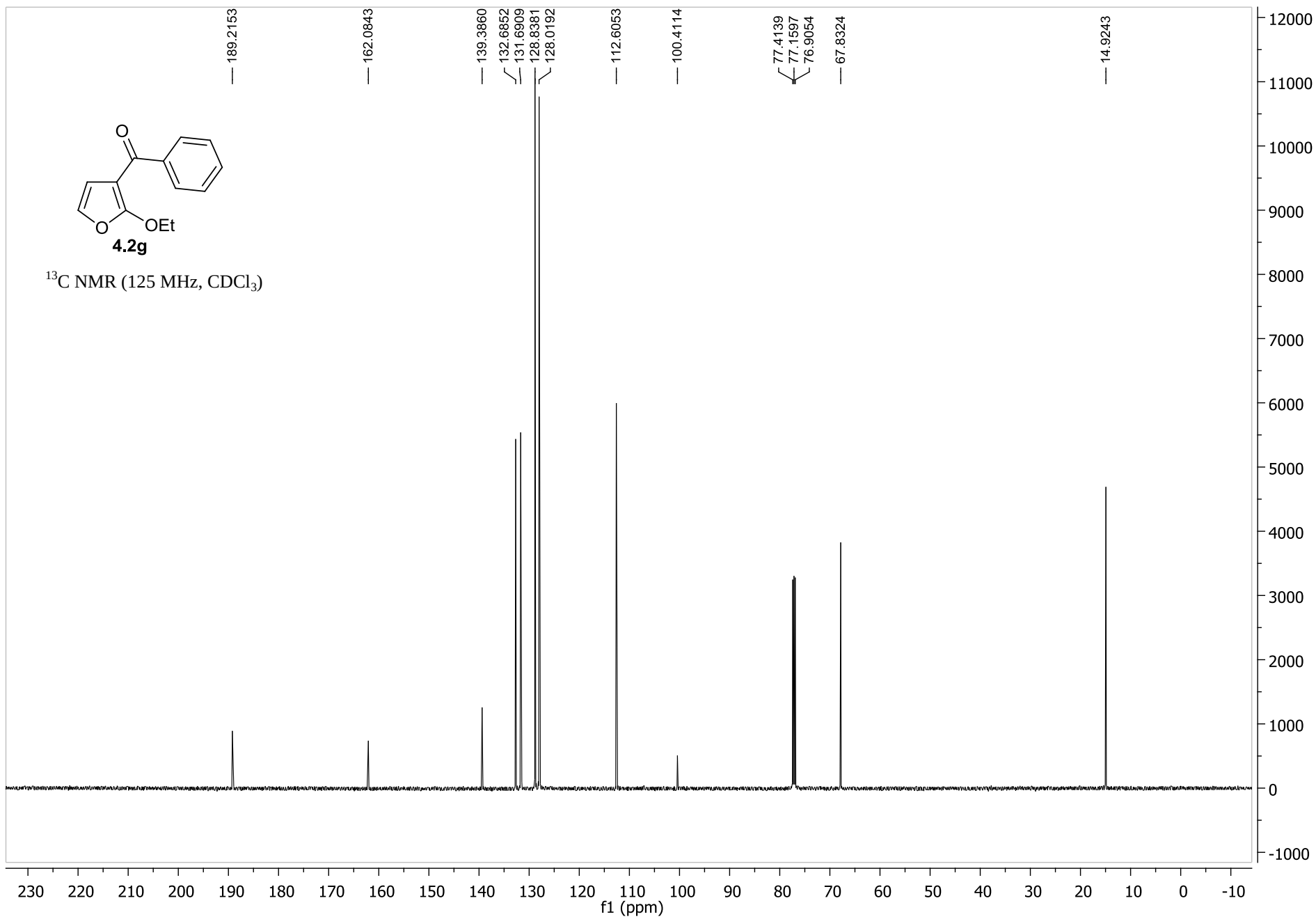
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

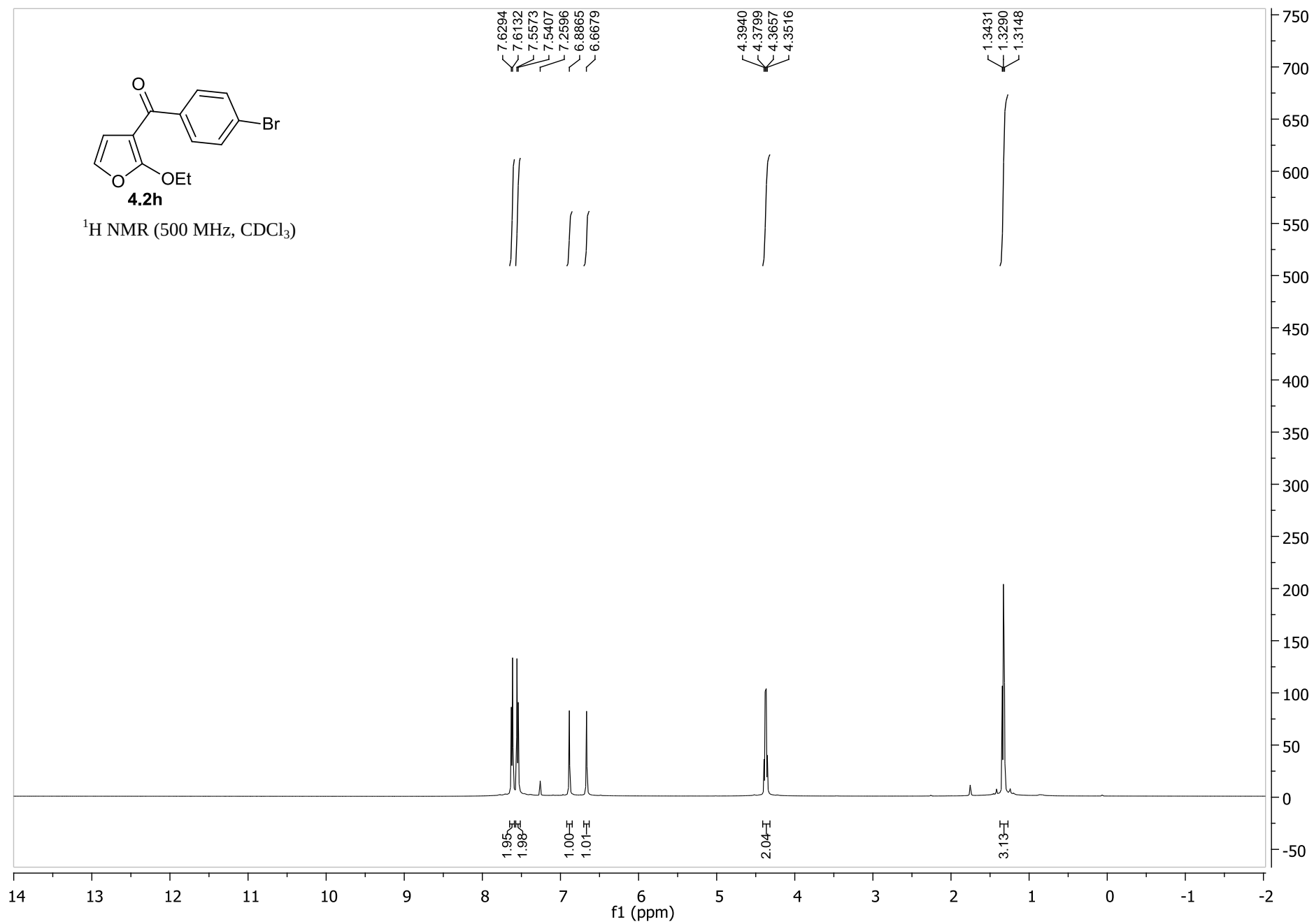


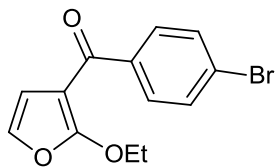


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



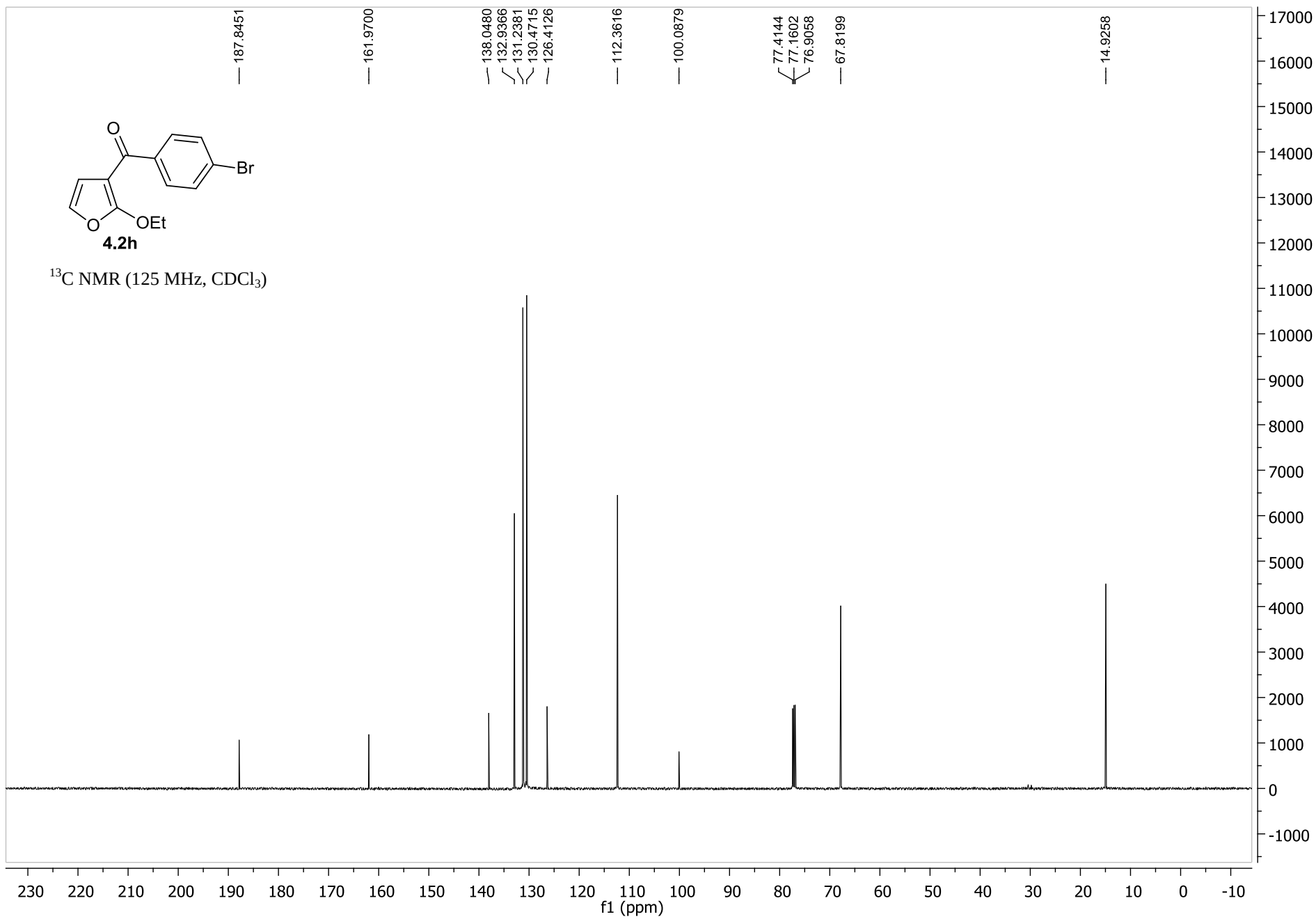


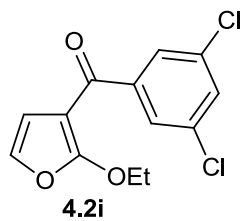




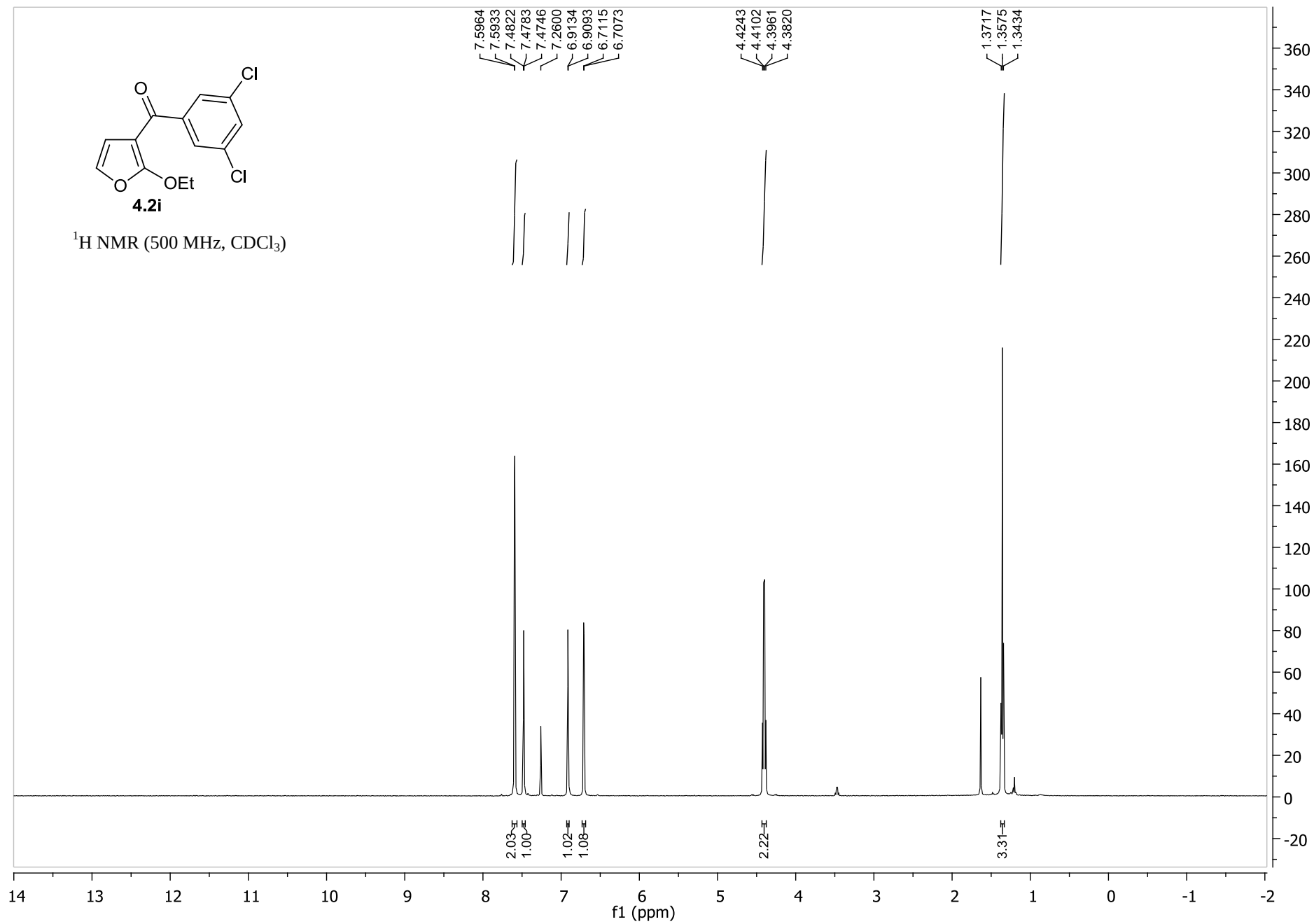
4.2h

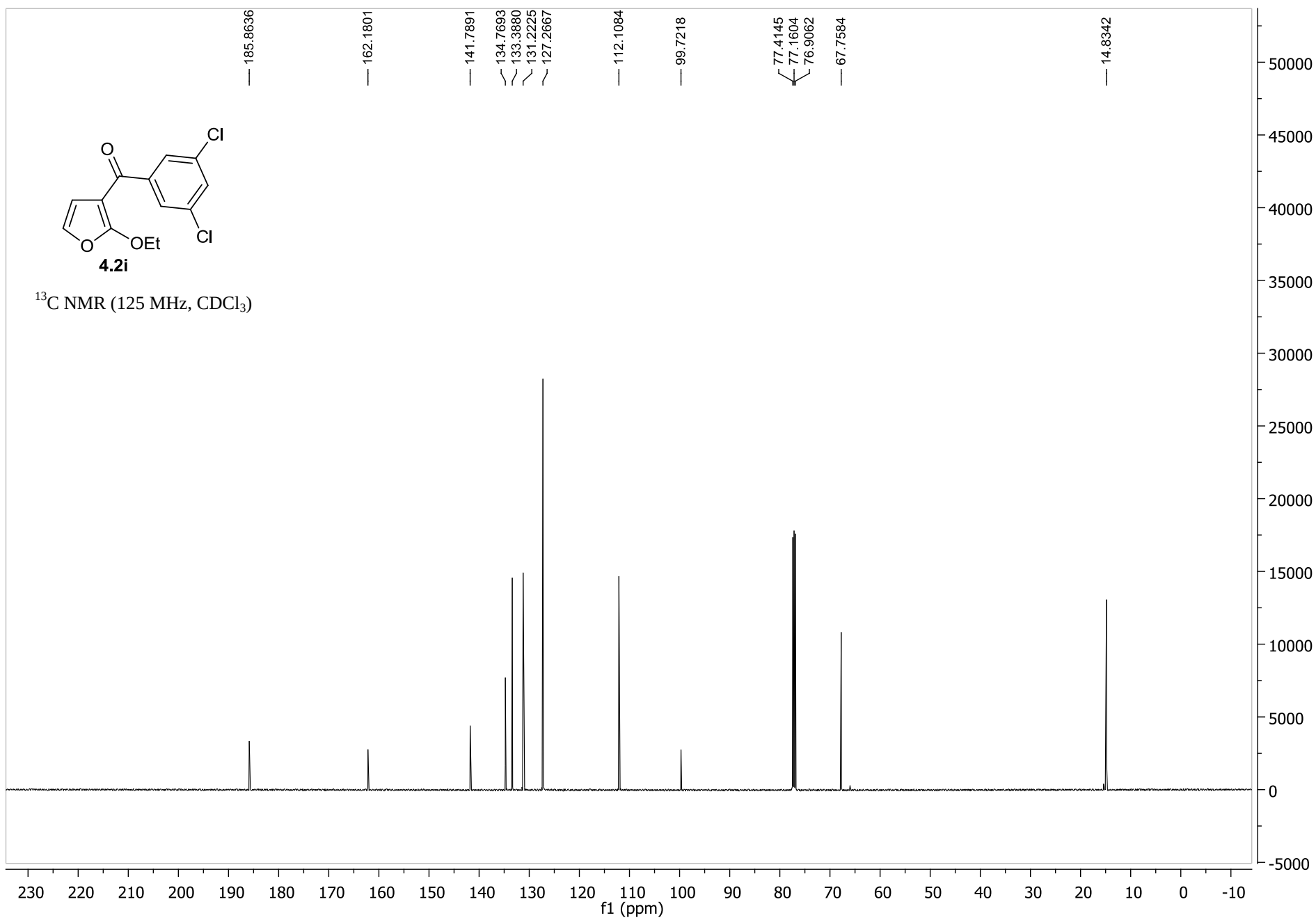
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

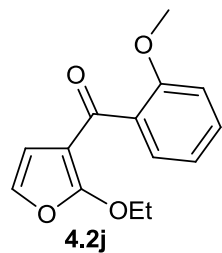




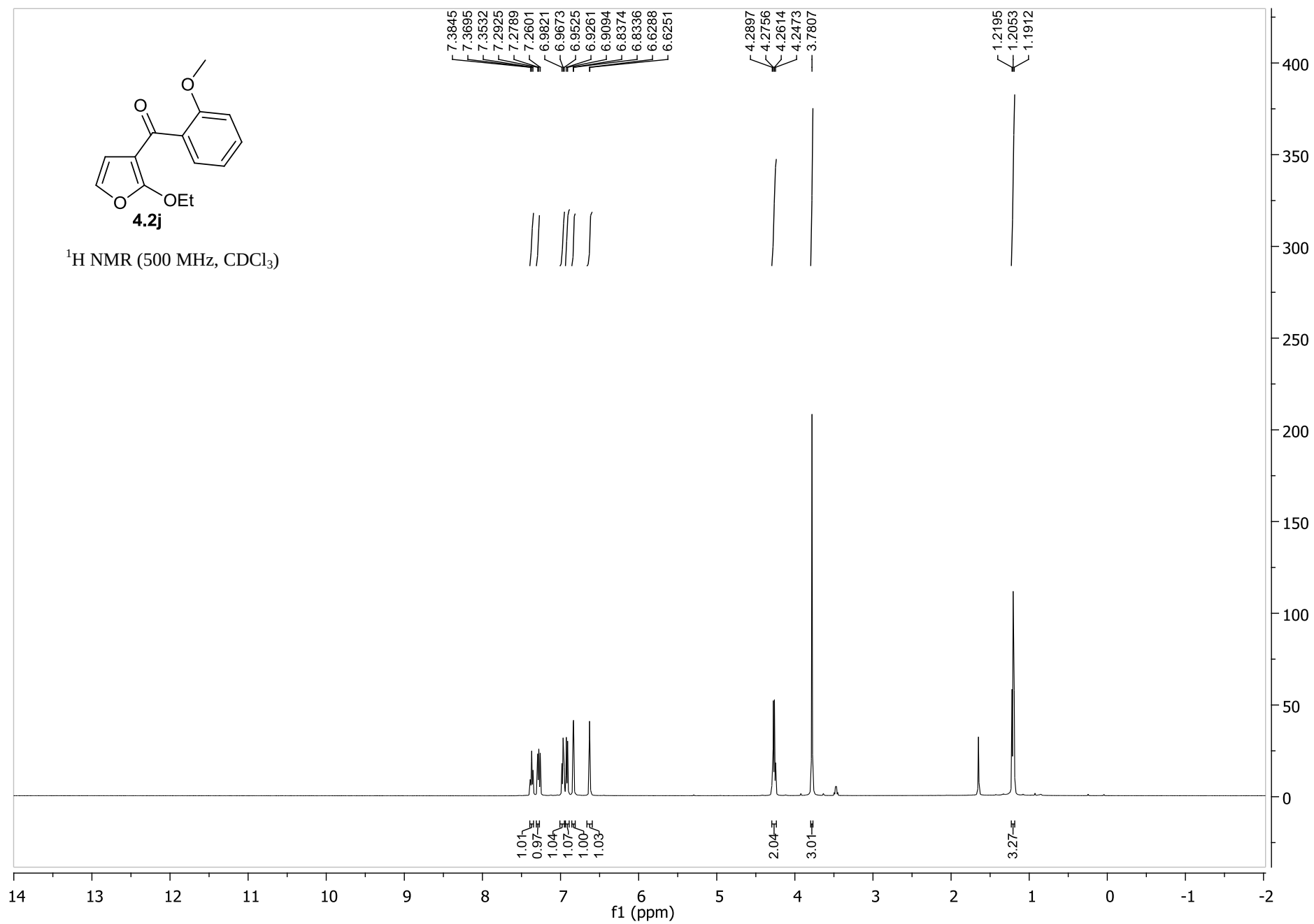
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

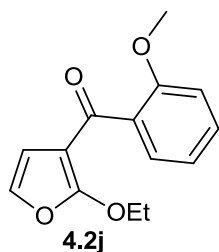




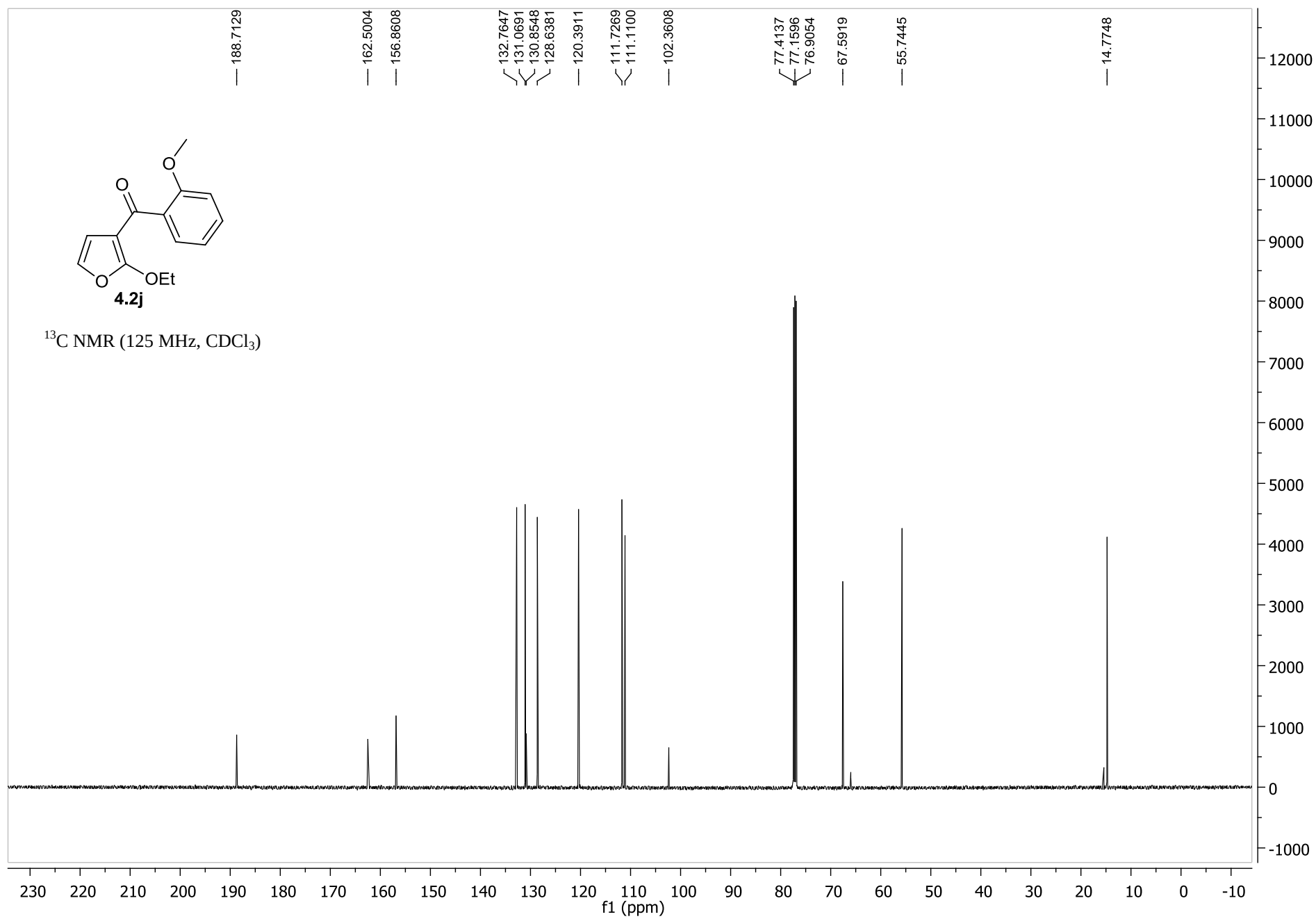


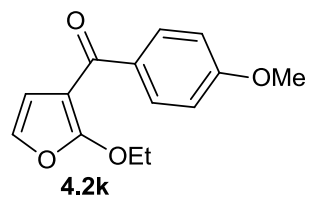
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



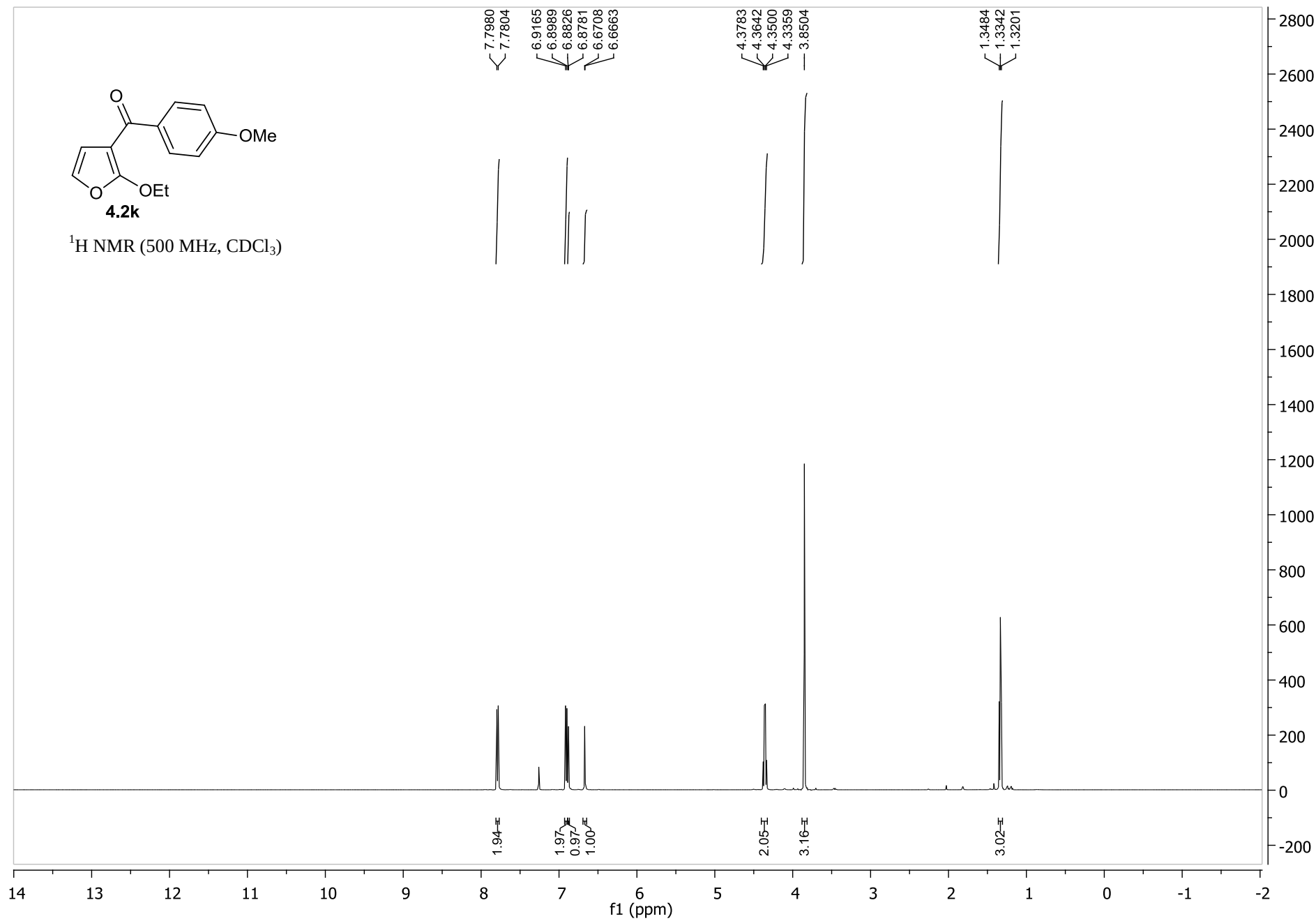


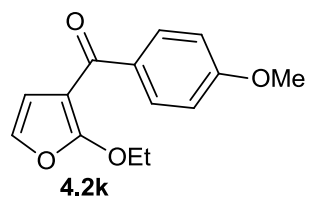
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



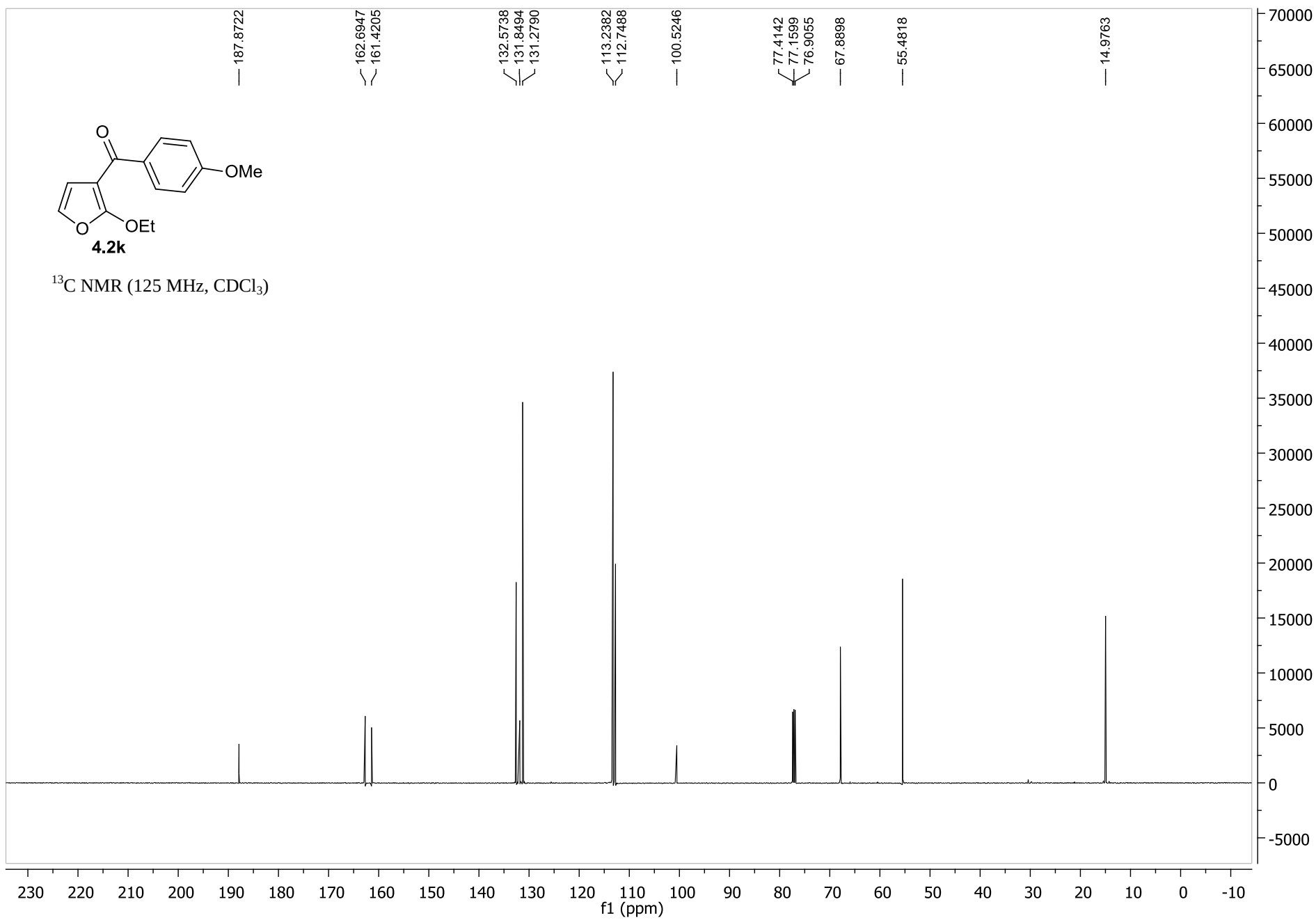


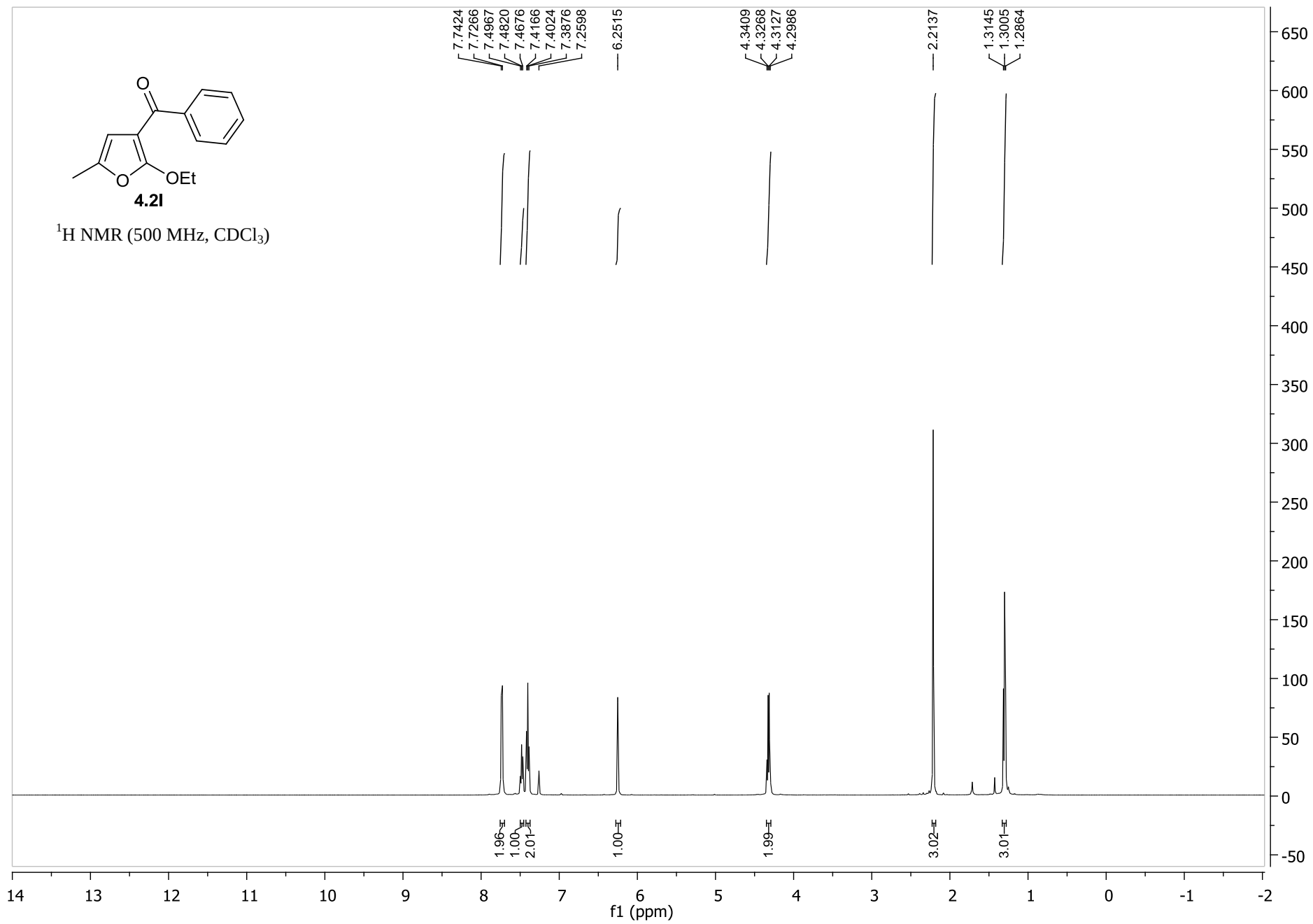
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

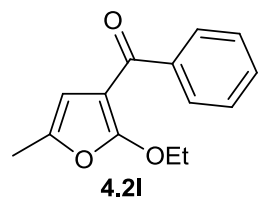




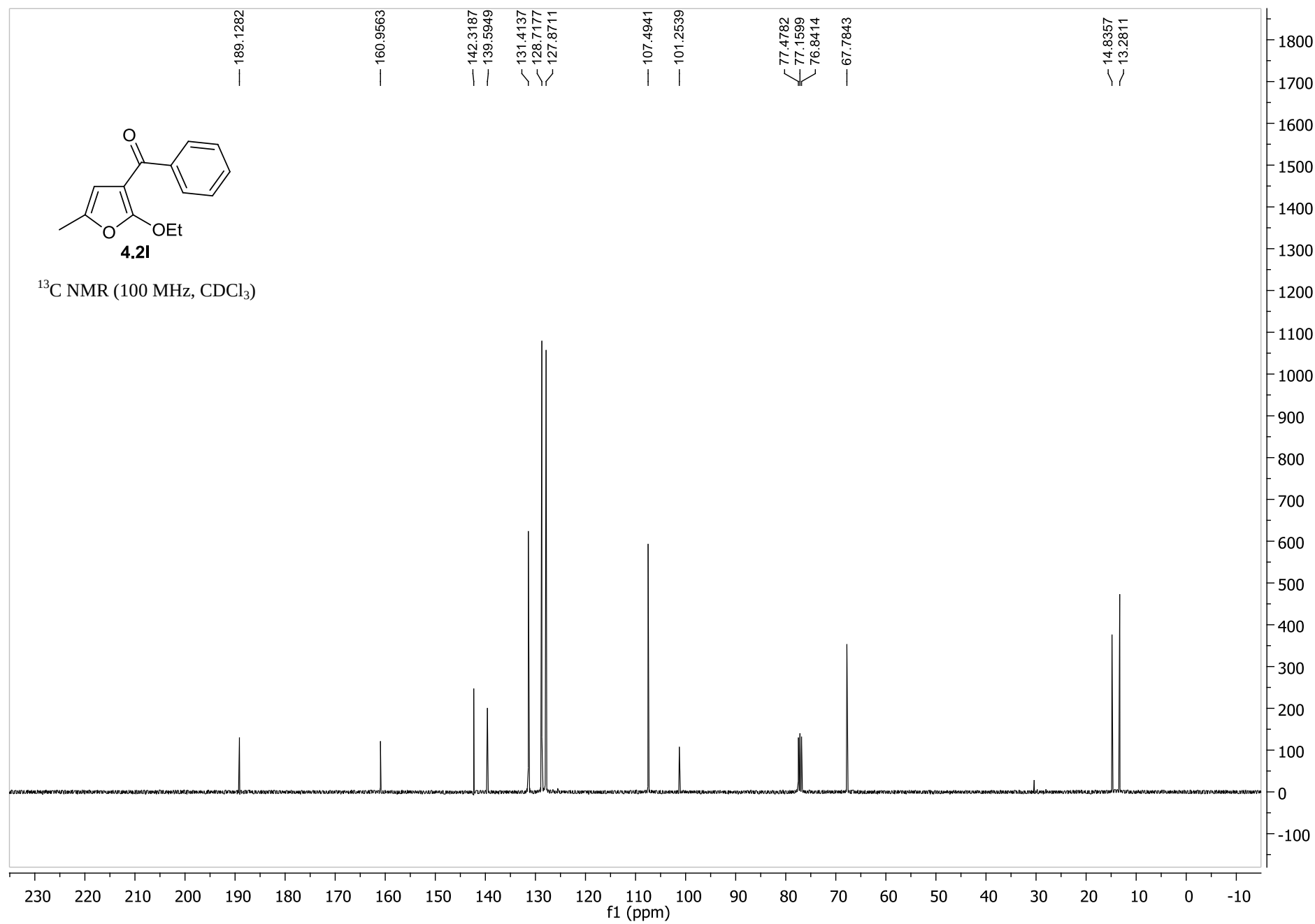
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

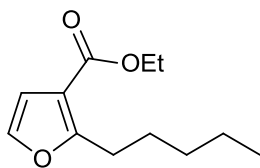






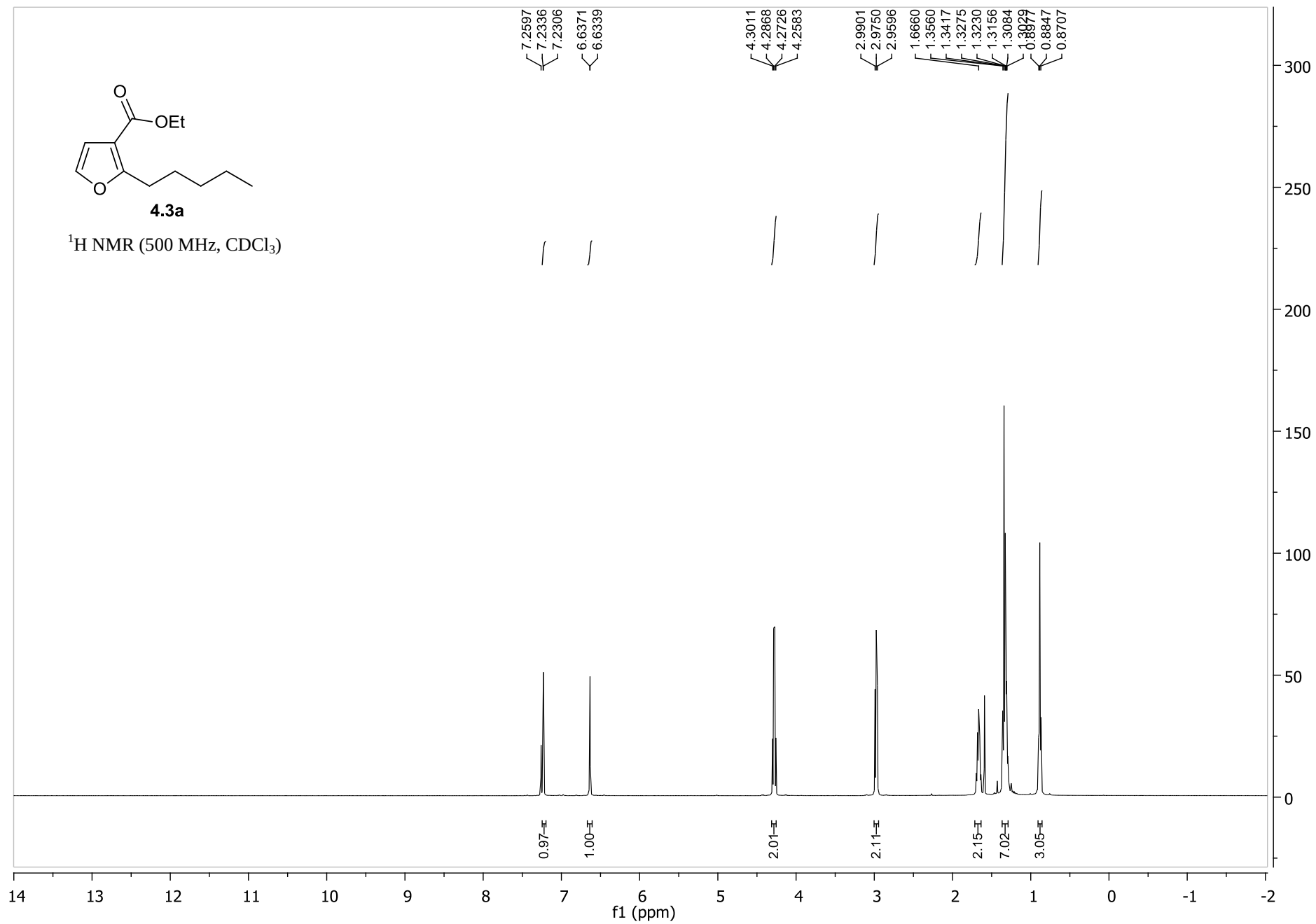
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

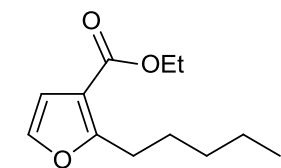




4.3a

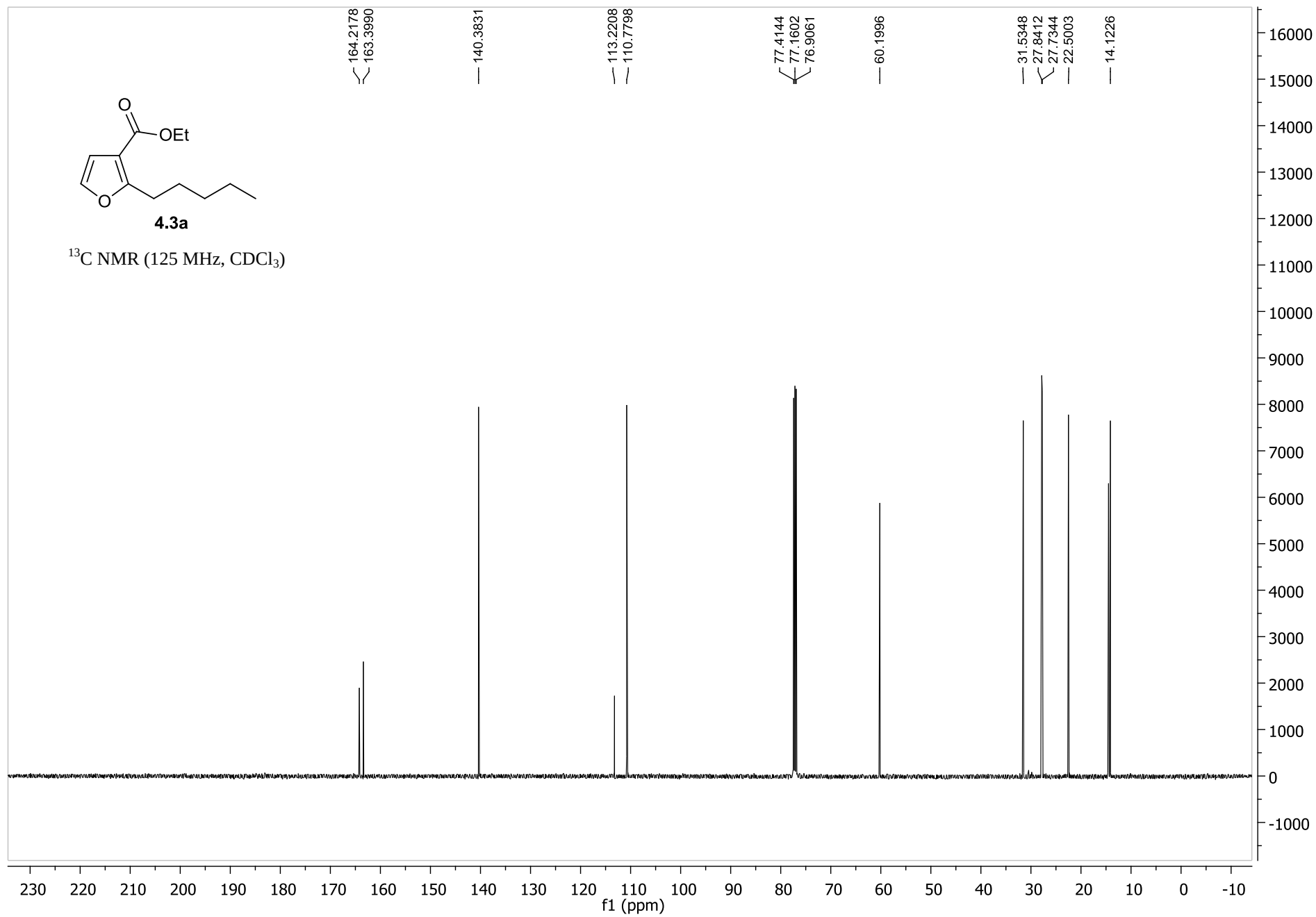
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

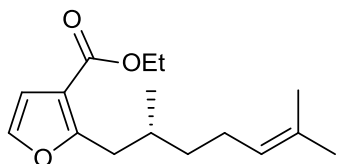




4.3a

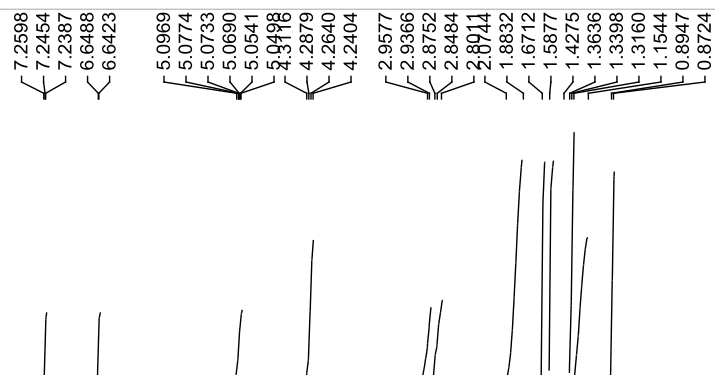
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)





4.3b

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)



1.00

1.00

1.04

2.11

1.08

1.19

3.33

3.30

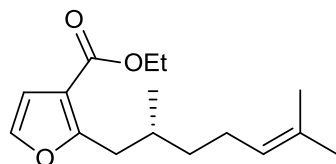
3.32

3.75

2.14

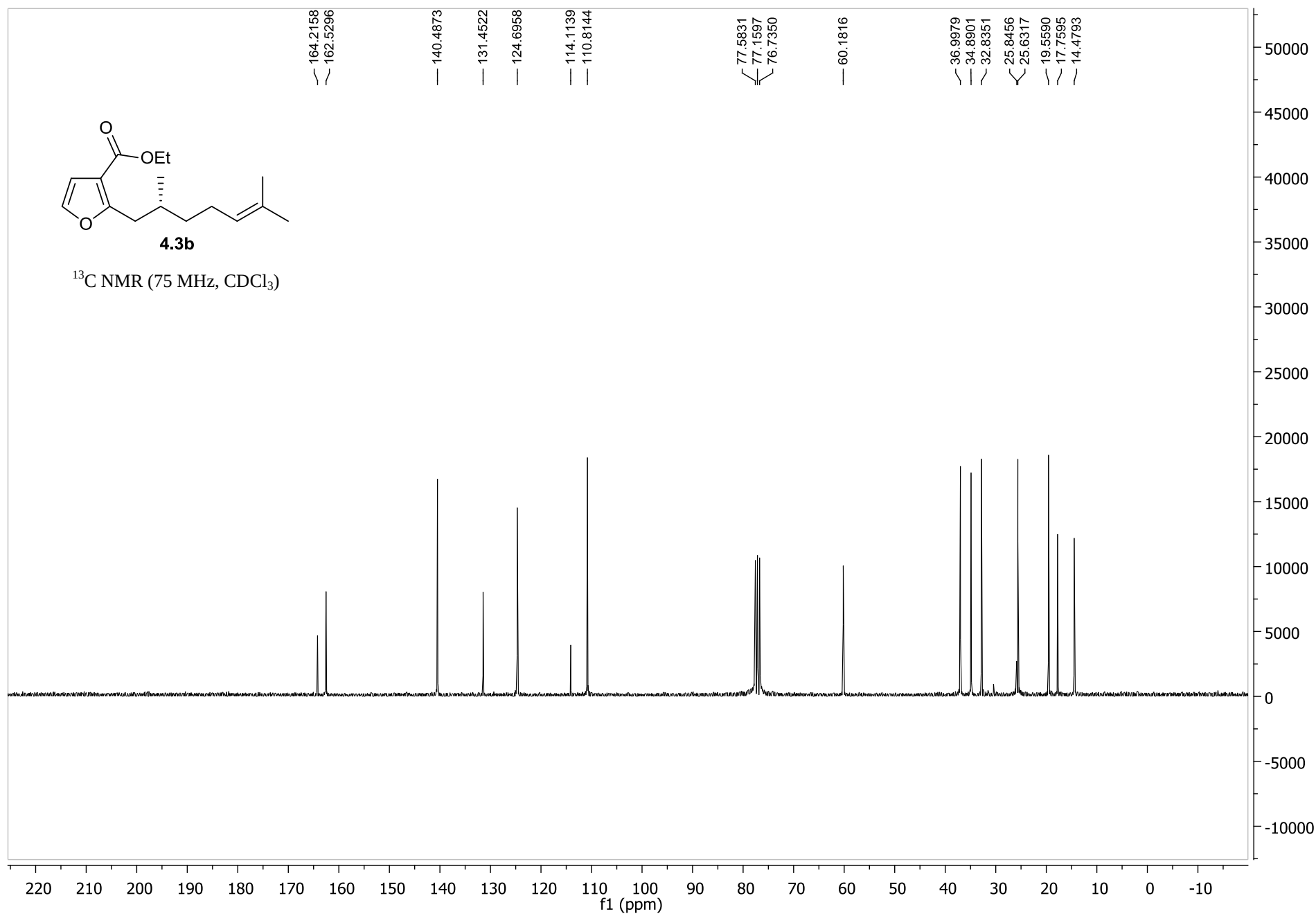
3.15

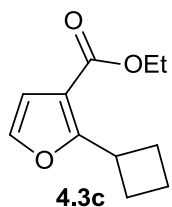
f1 (ppm)



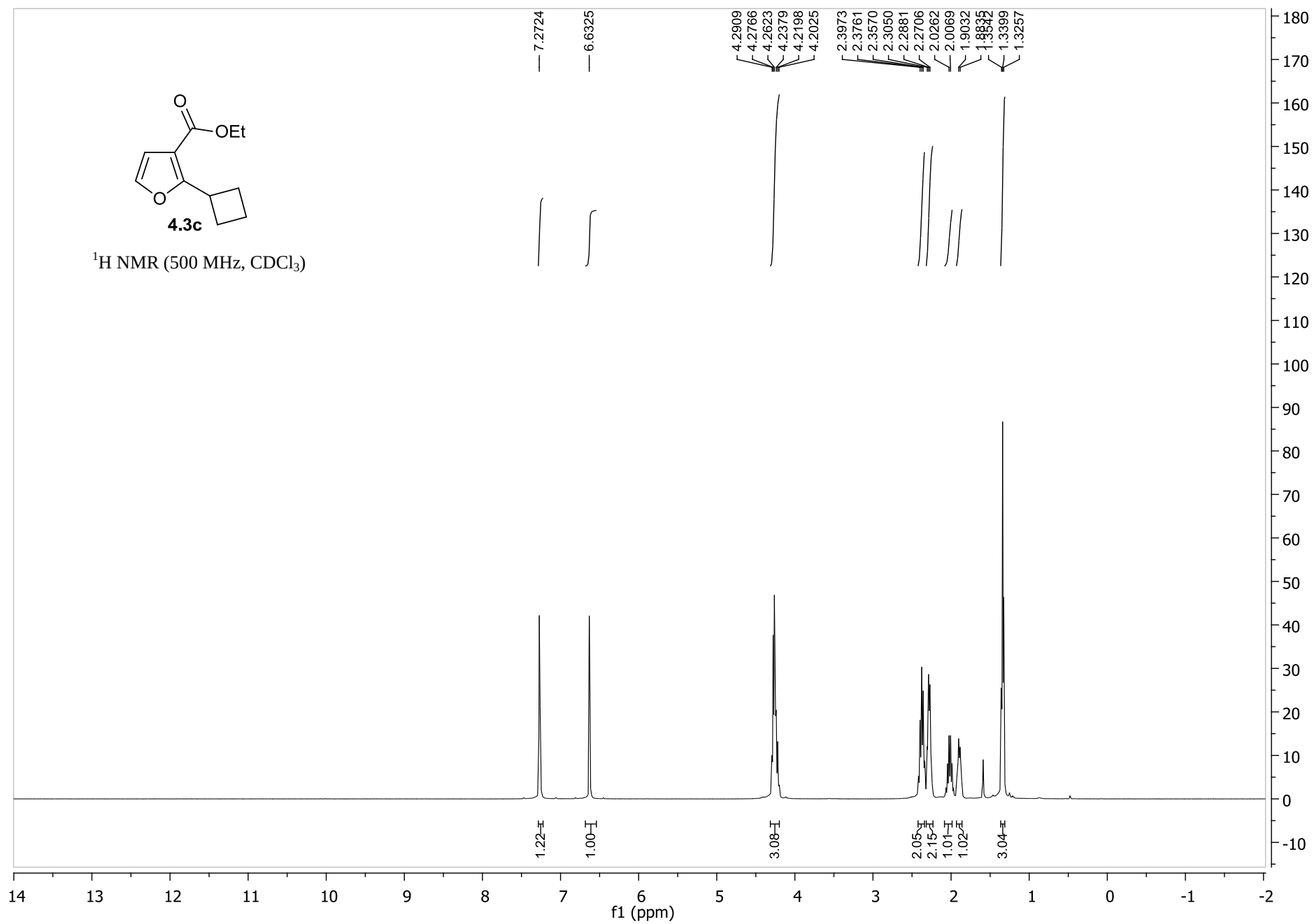
4.3b

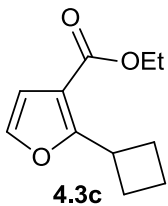
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)



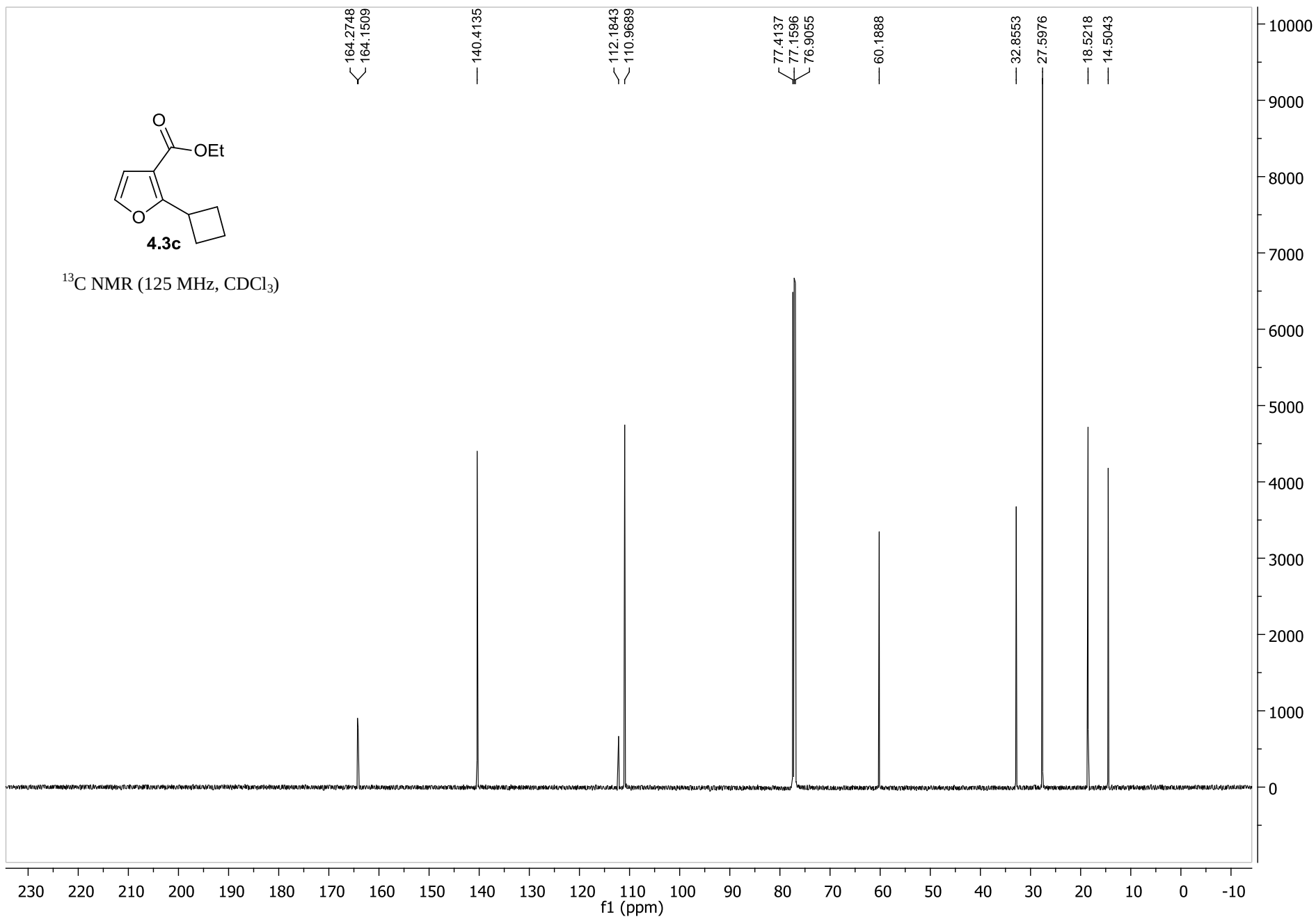


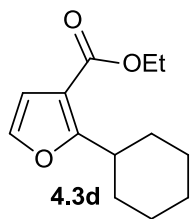
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



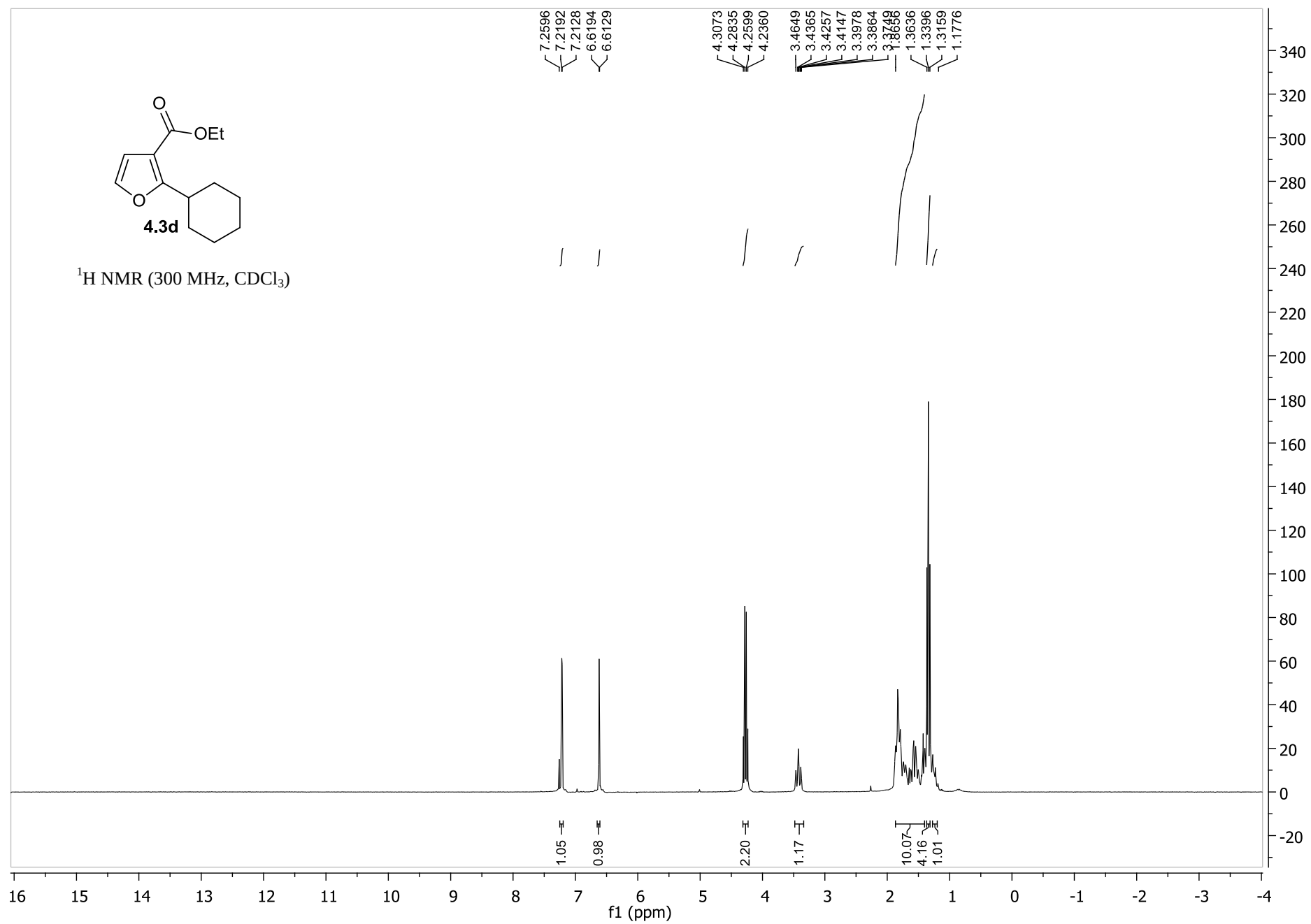


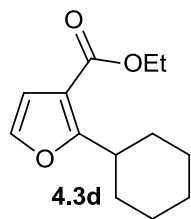
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)





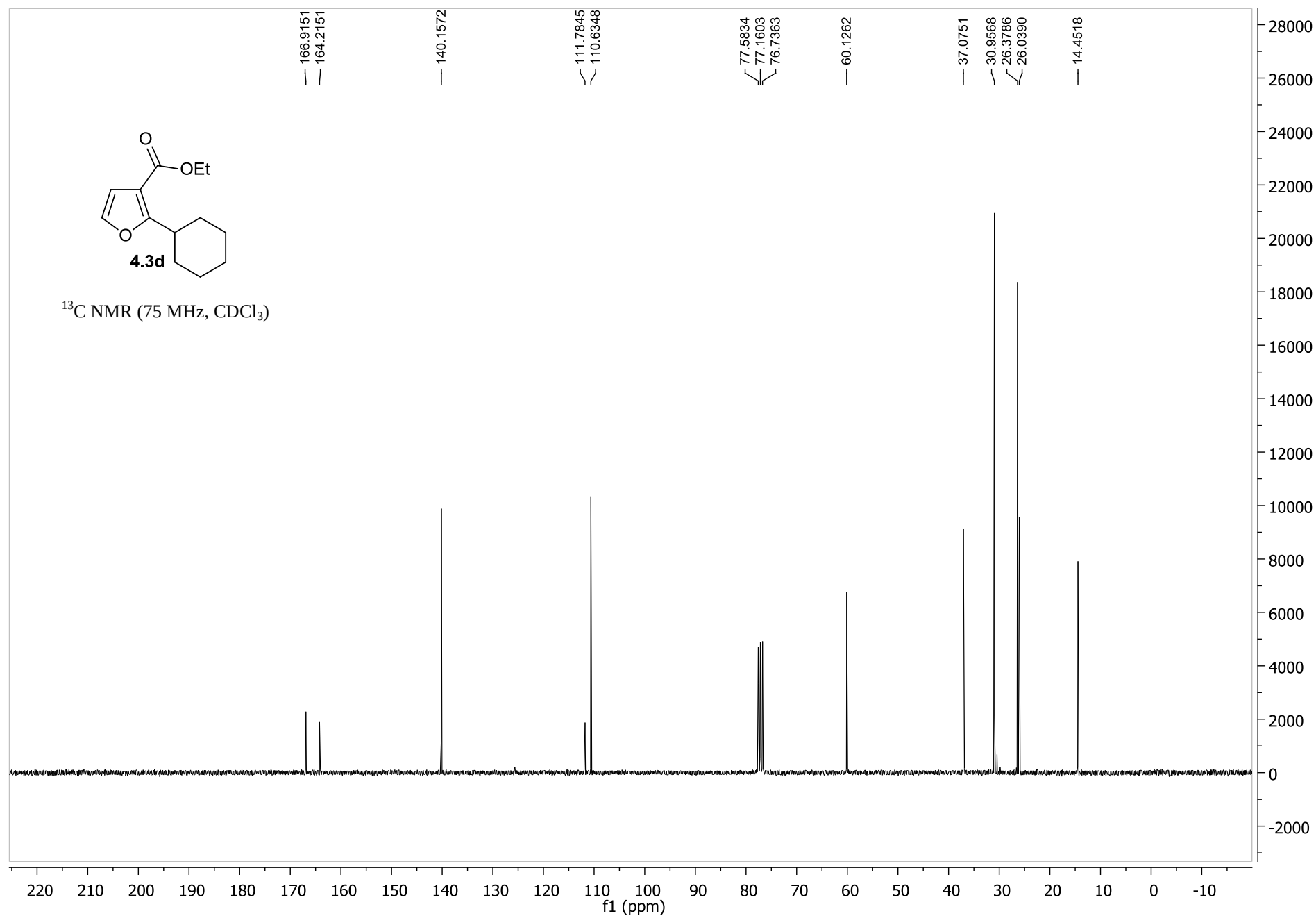
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

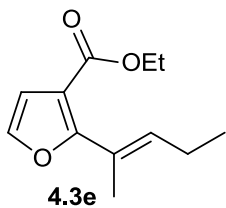




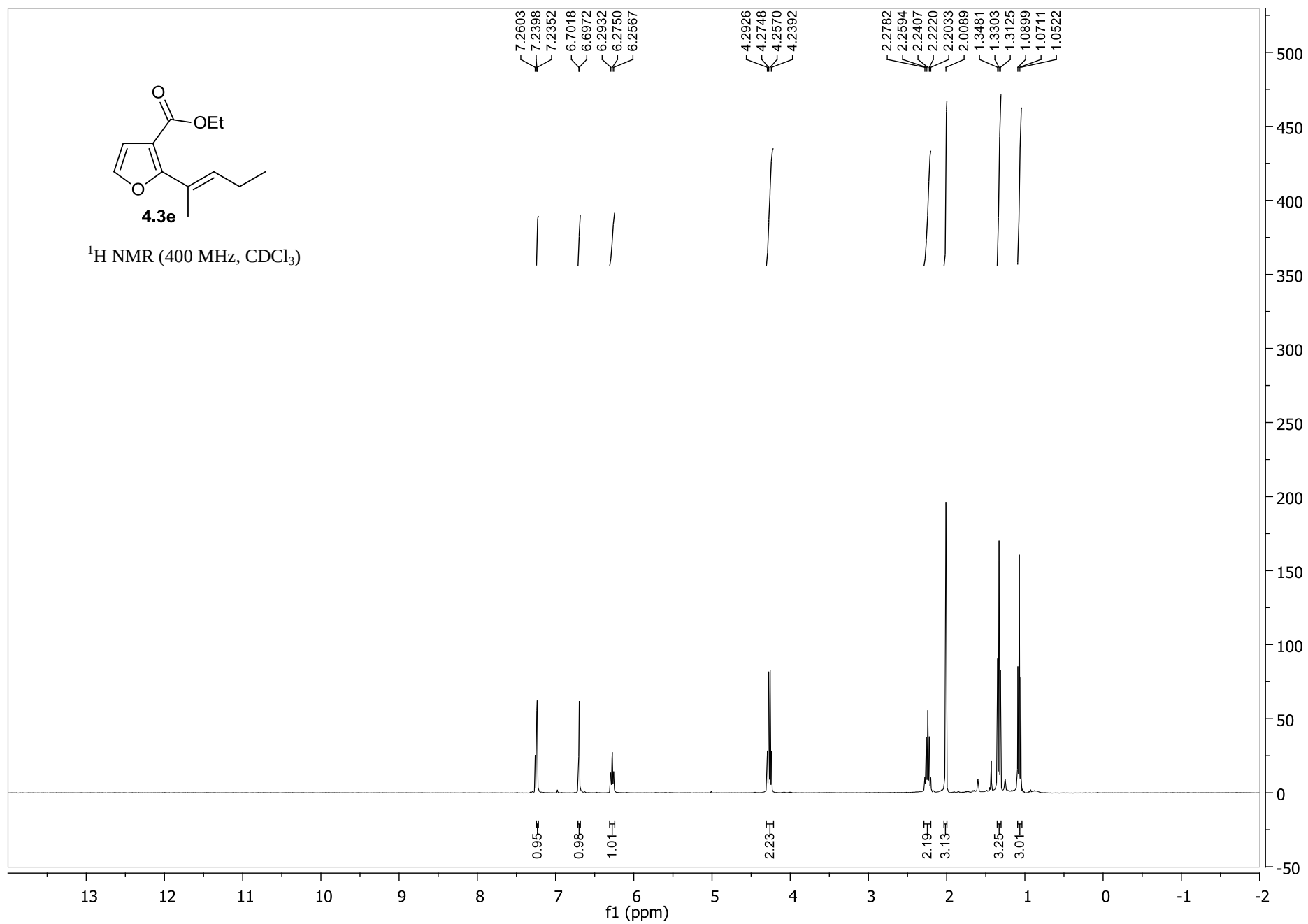
4.3d

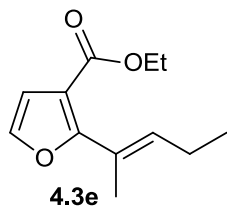
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)



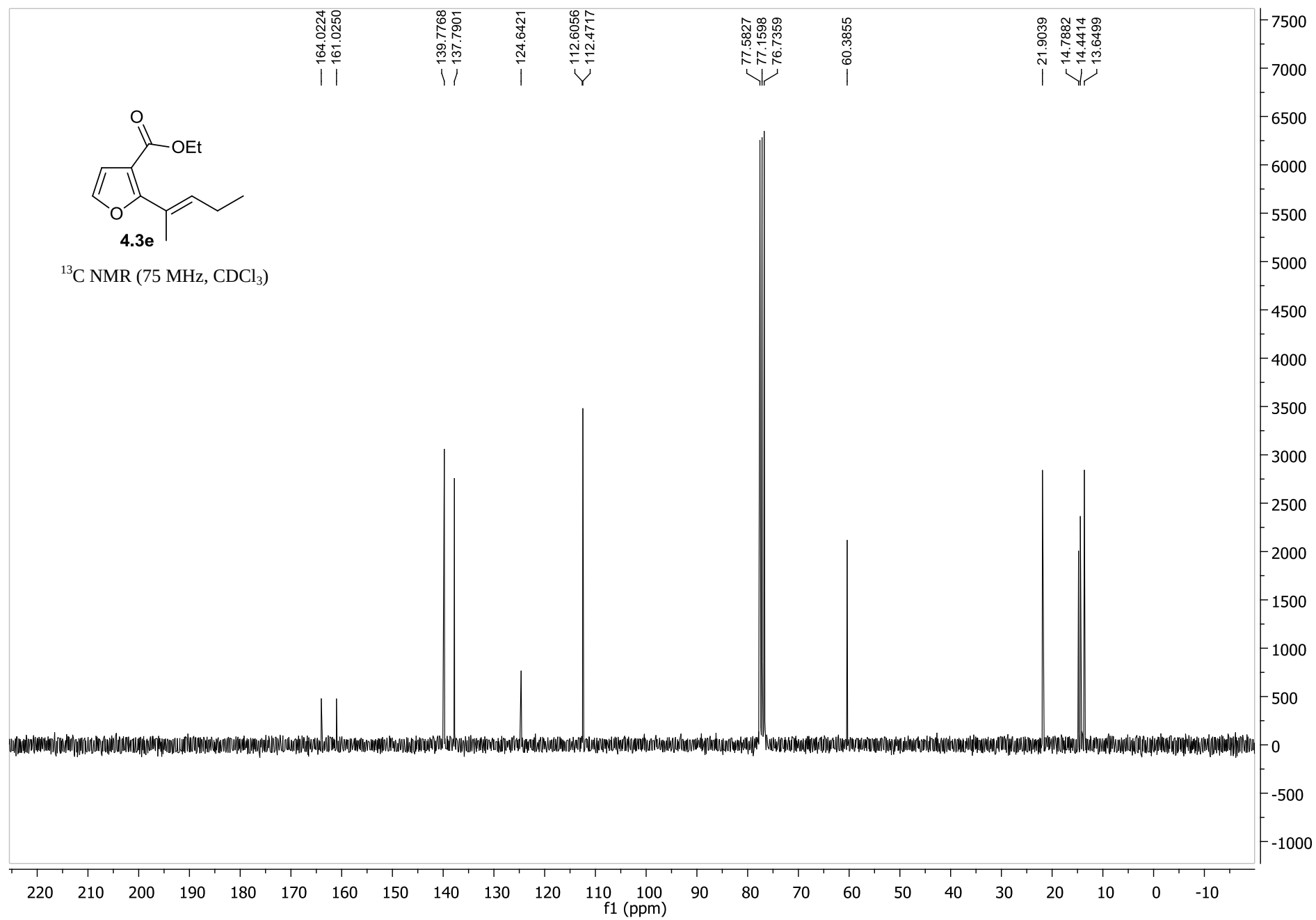


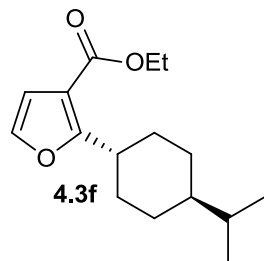
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



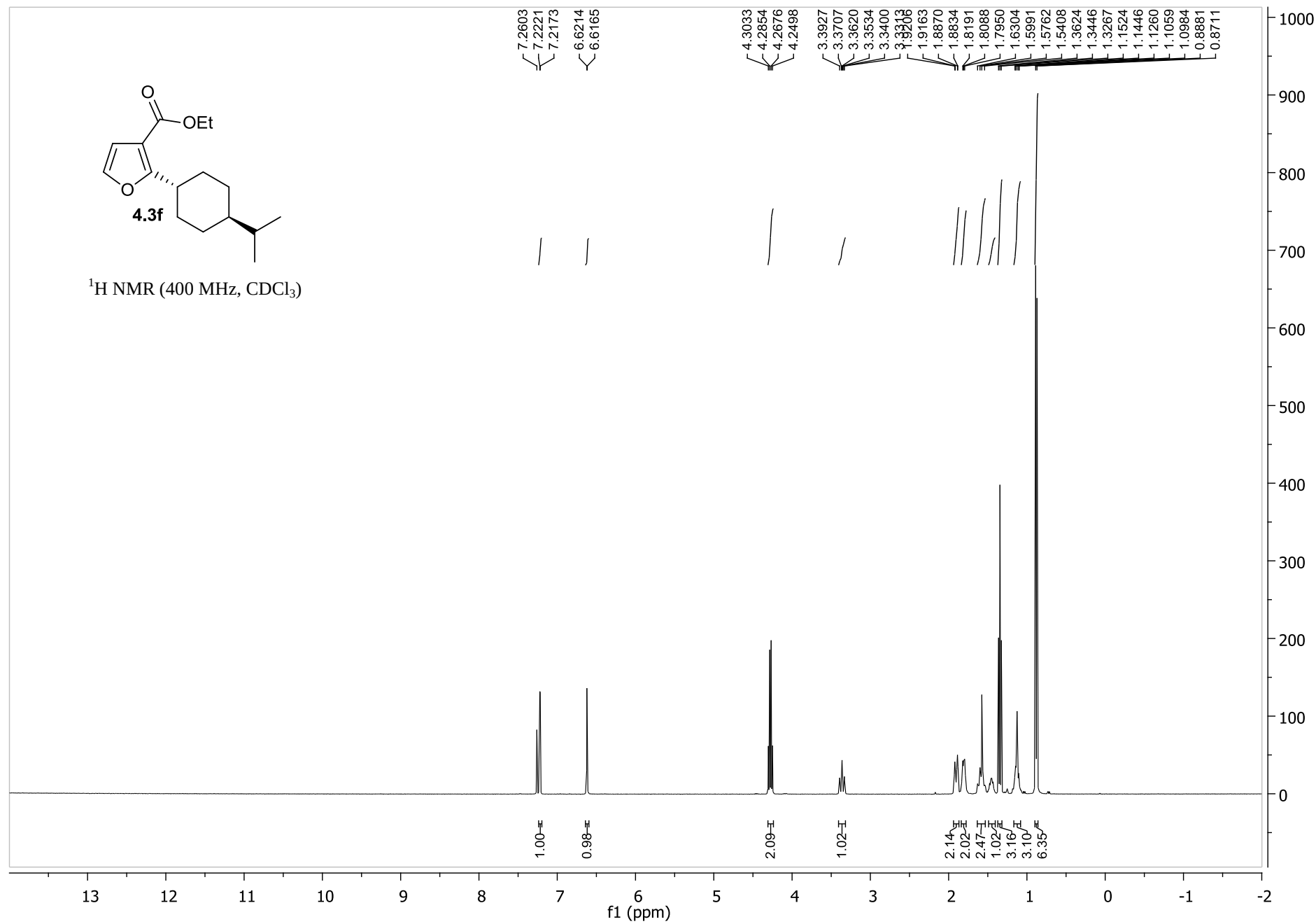


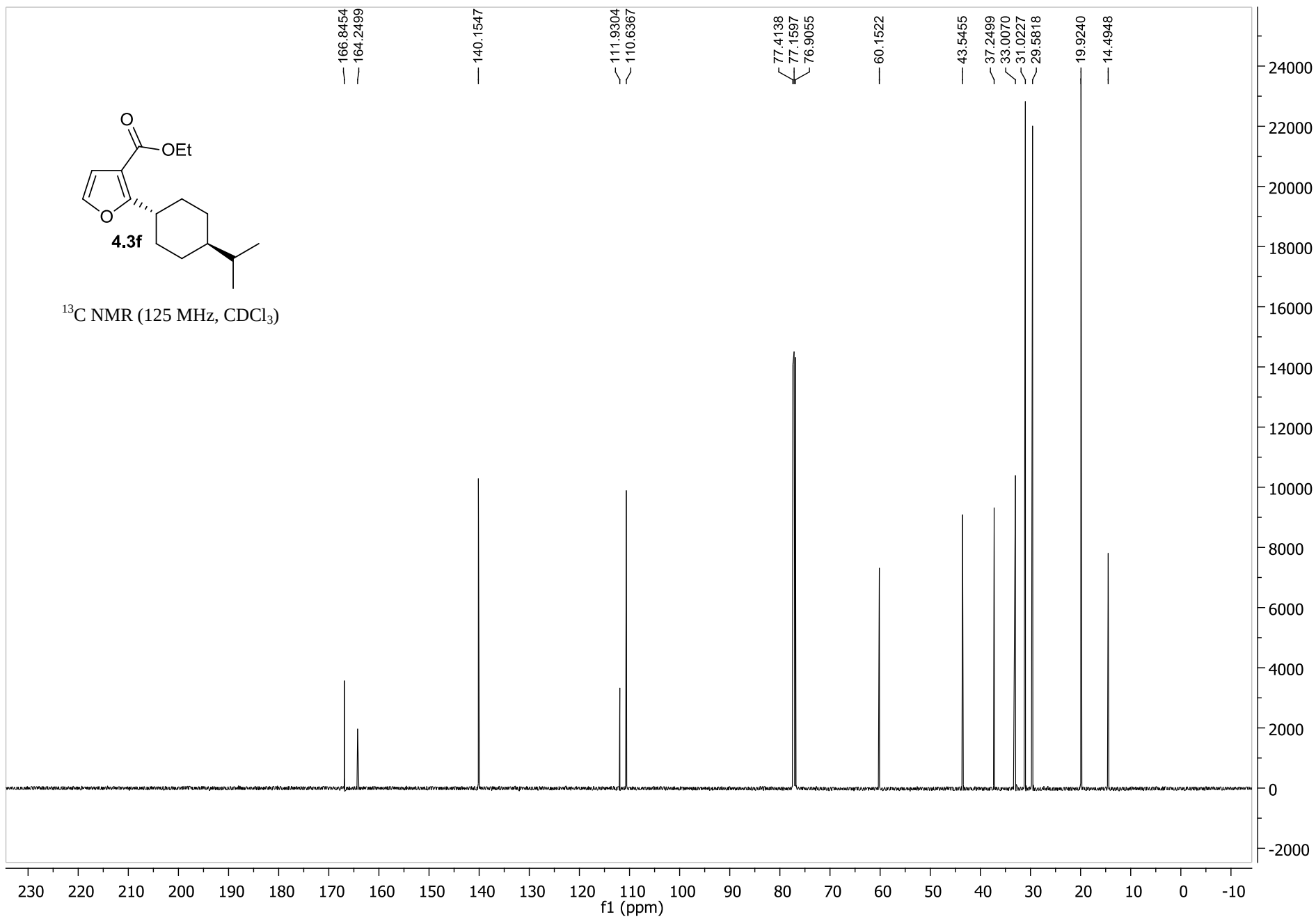
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

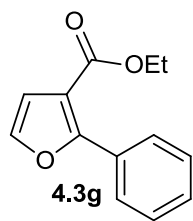




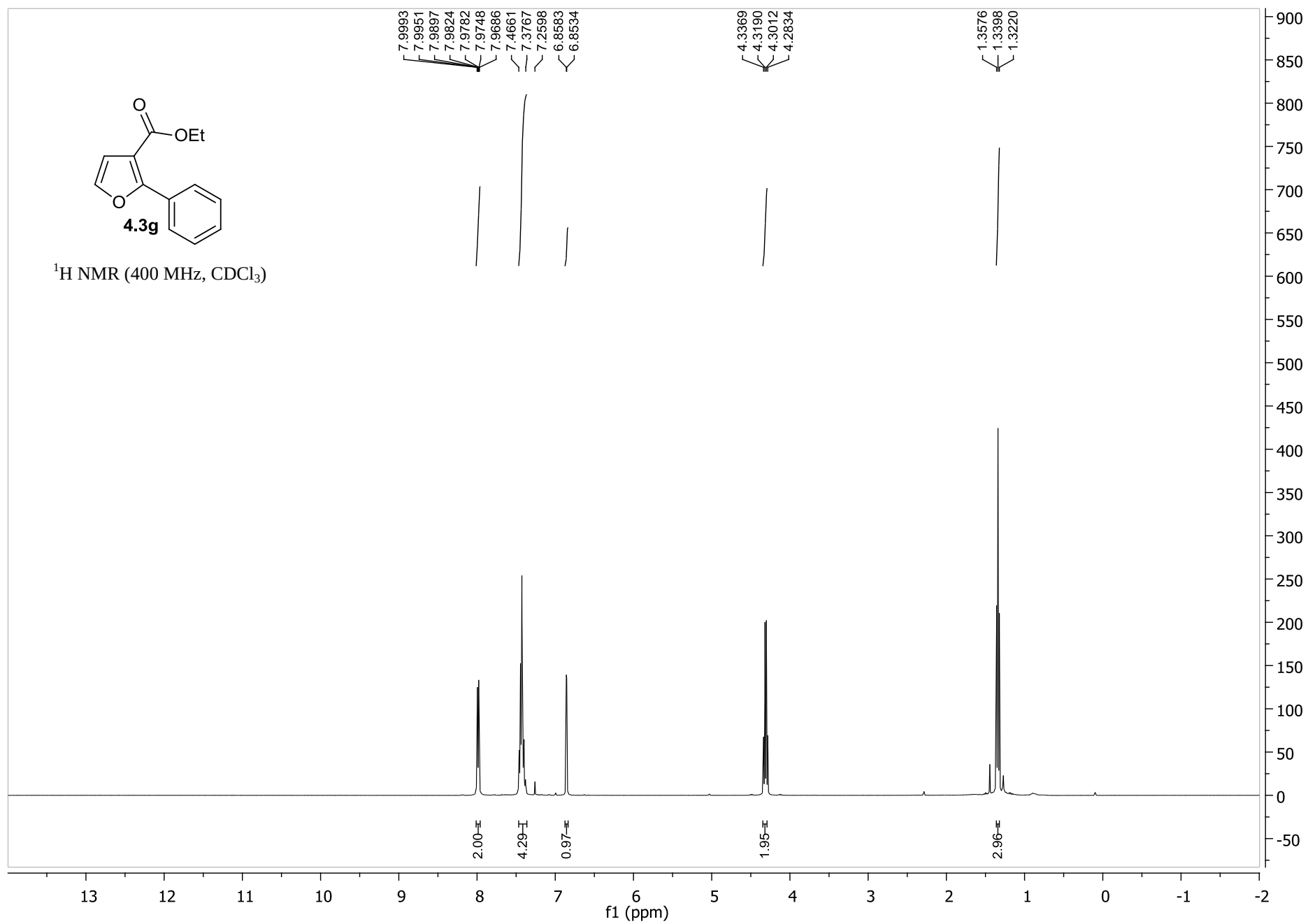
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

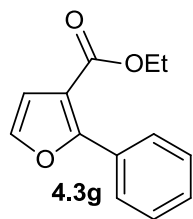




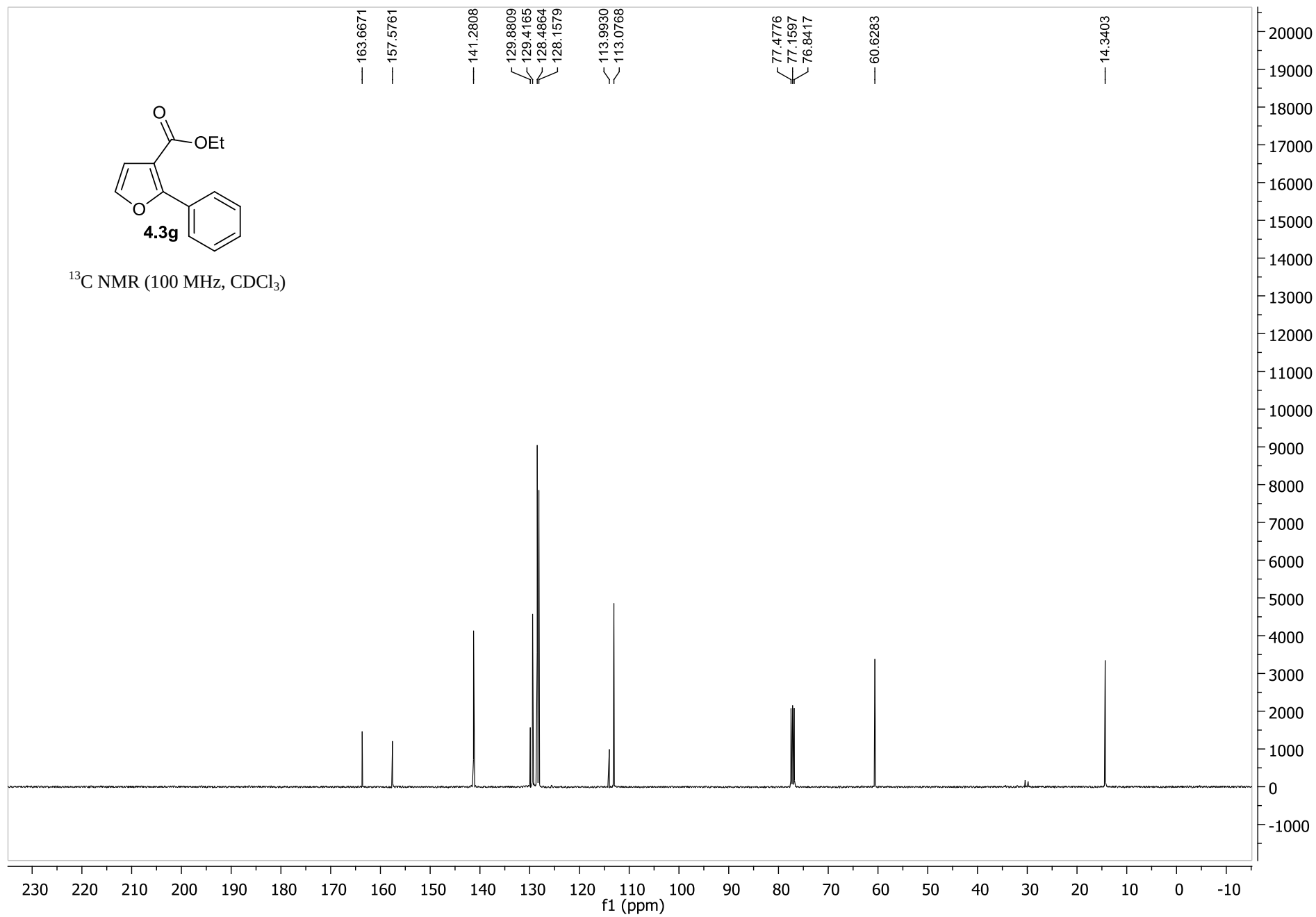


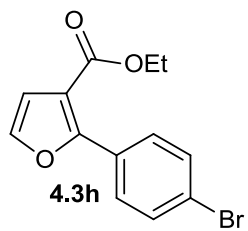
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



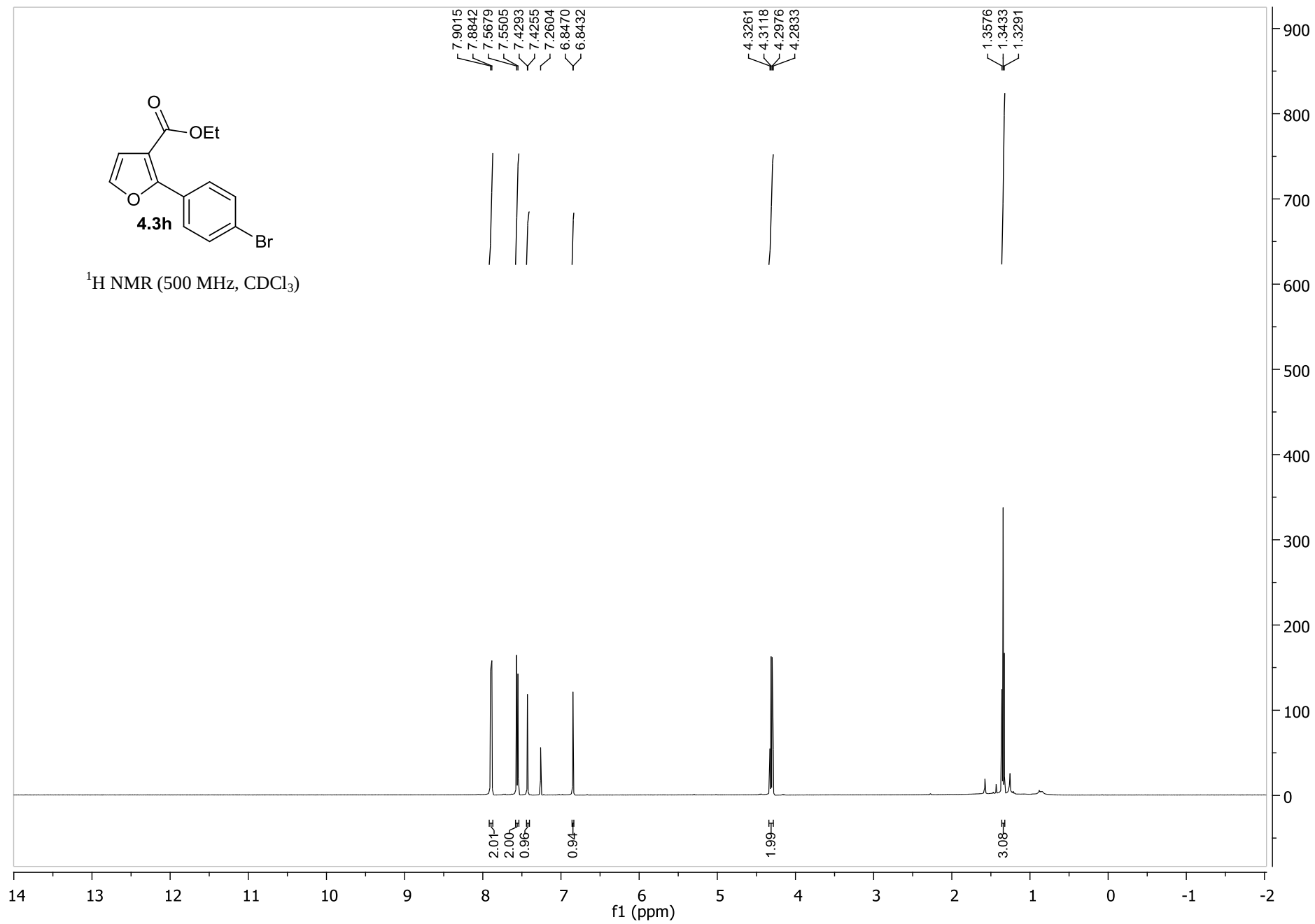


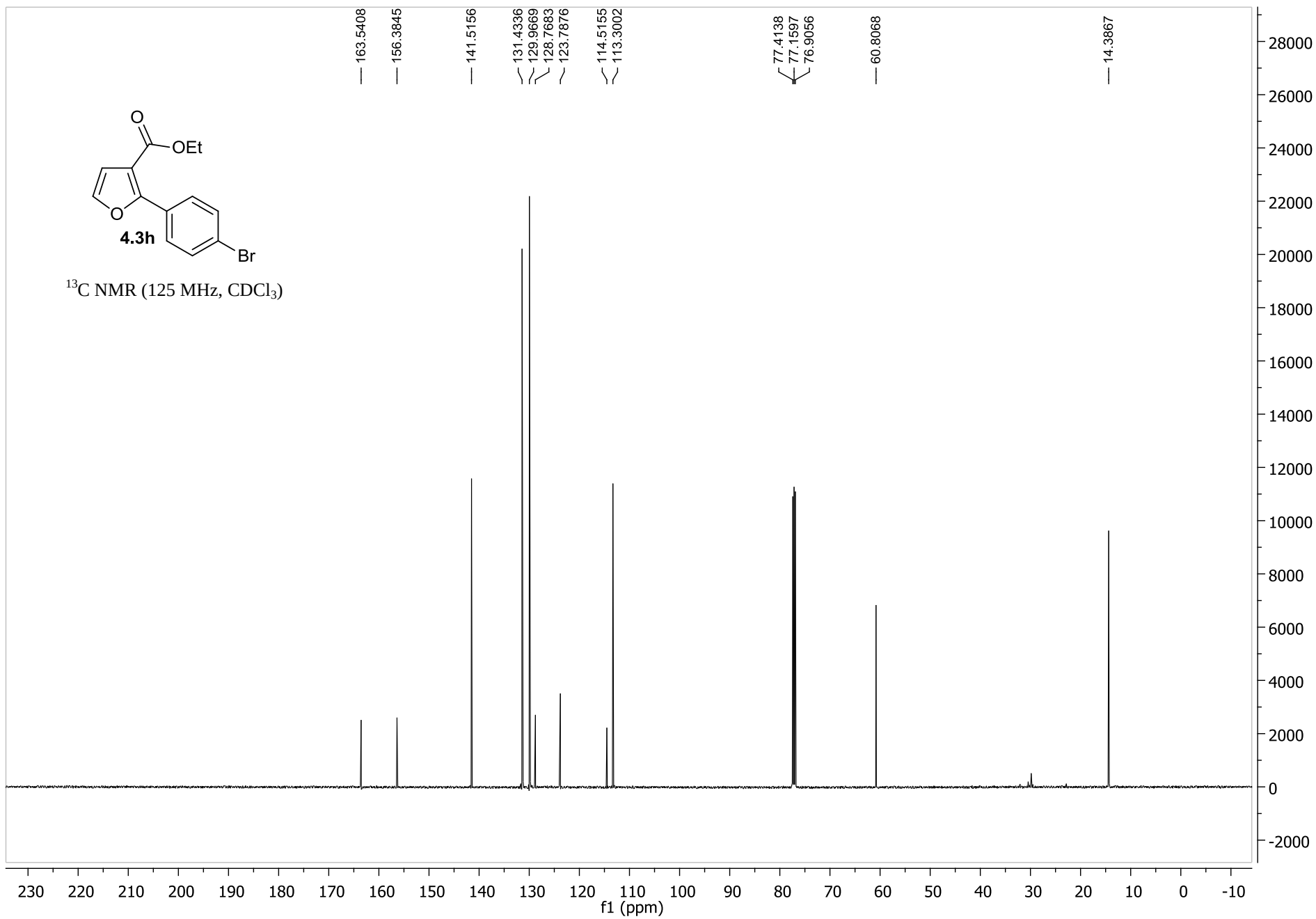
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

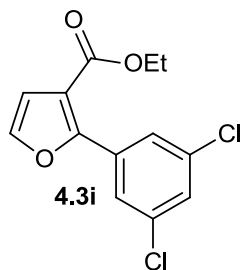




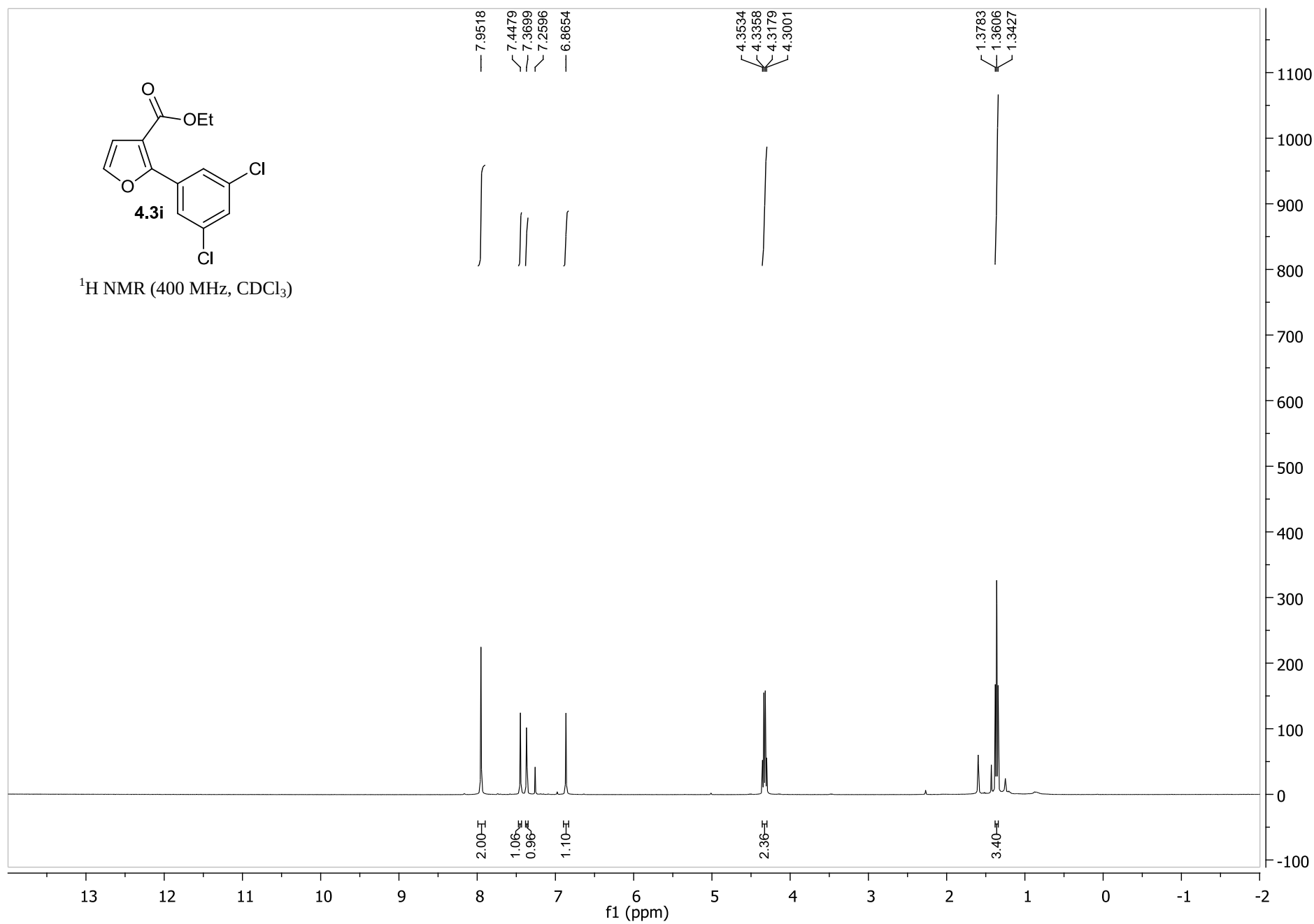
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

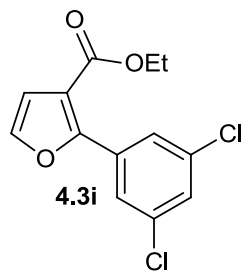




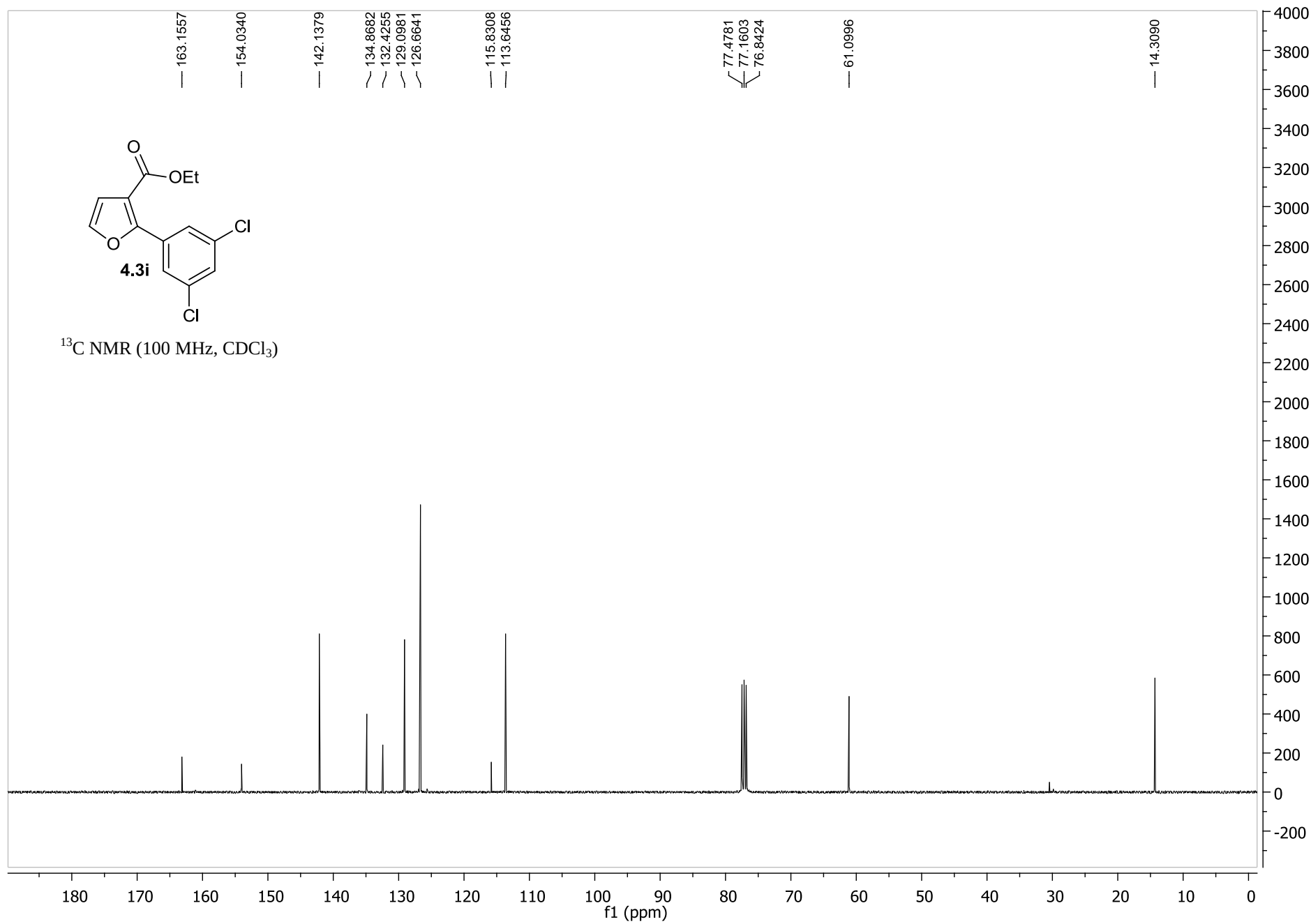


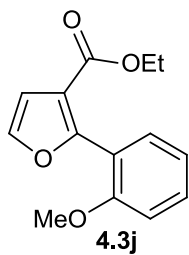
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



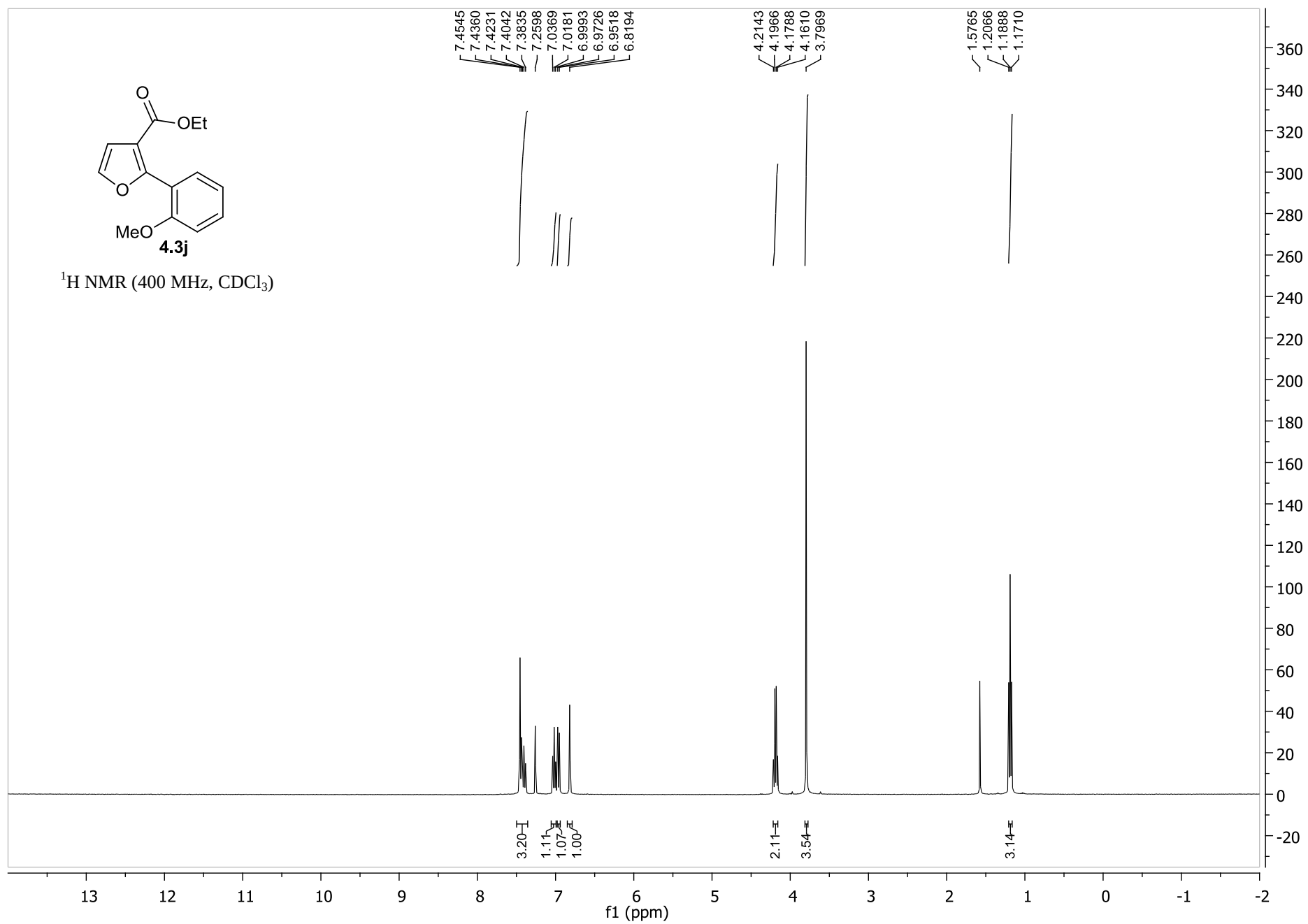


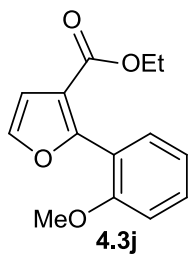
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)



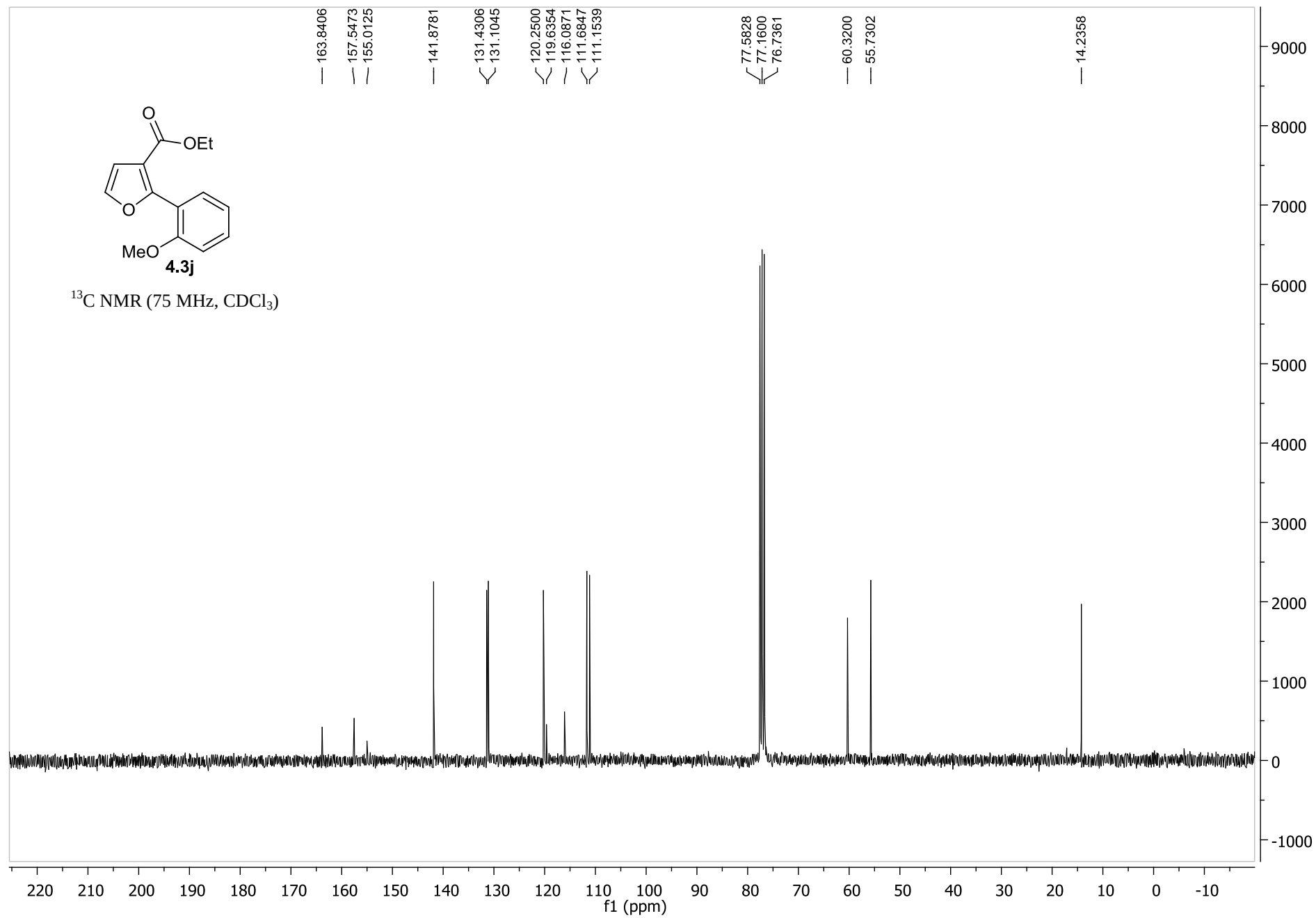


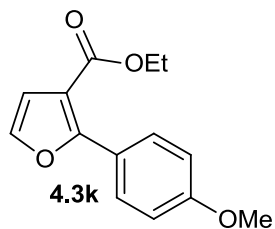
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



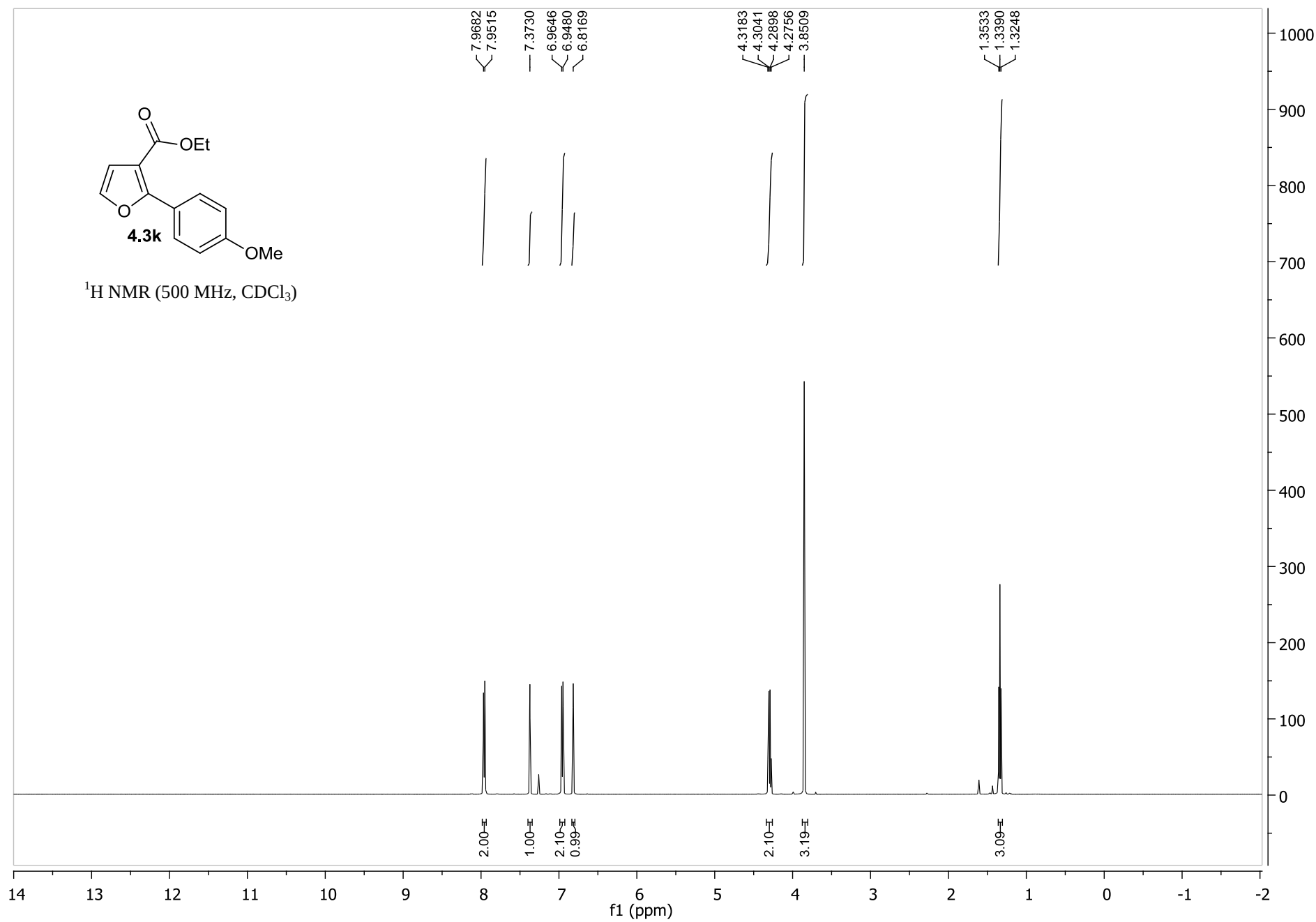


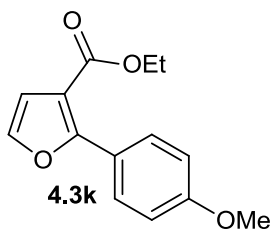
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)



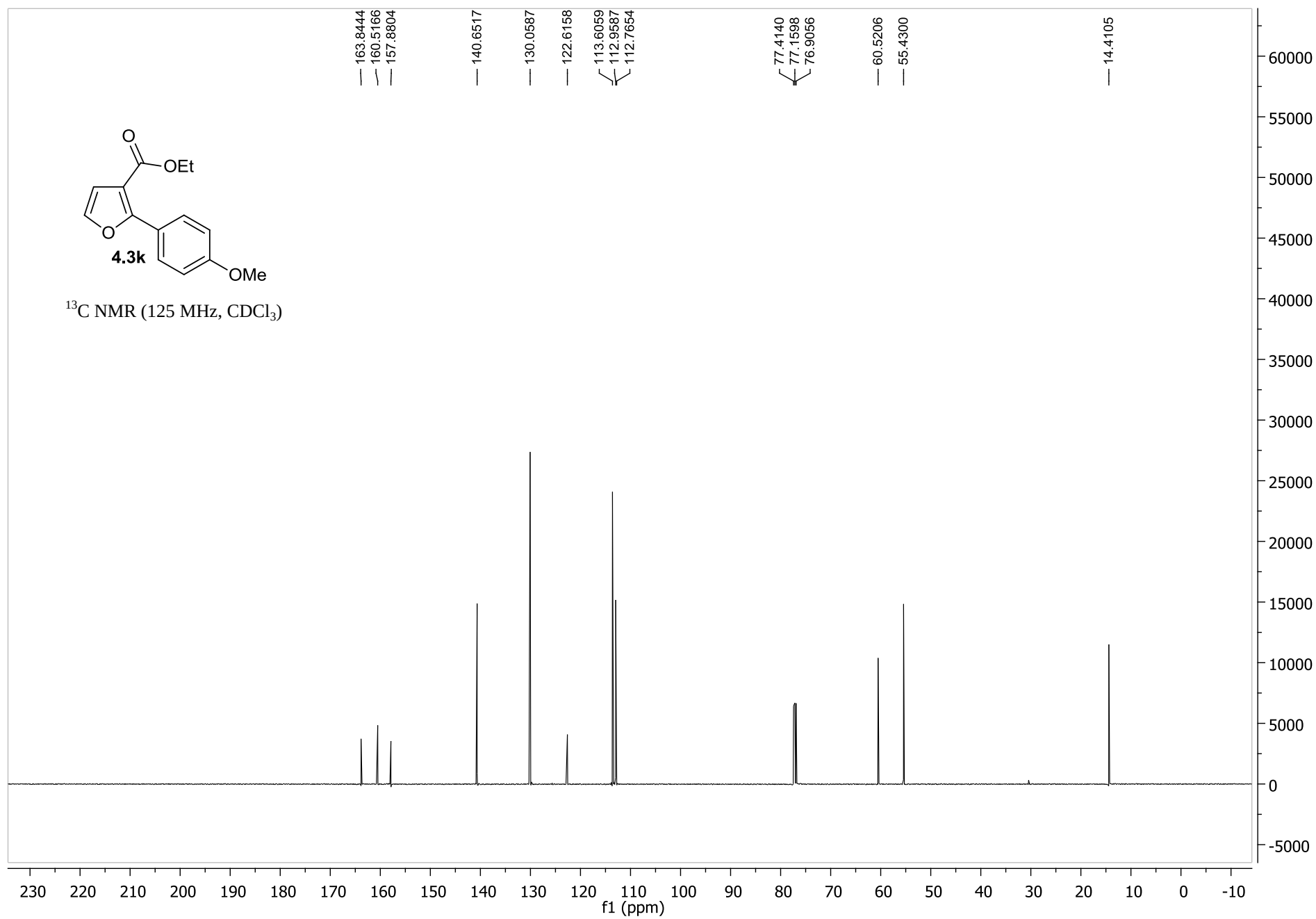


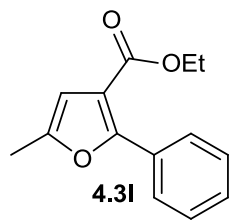
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



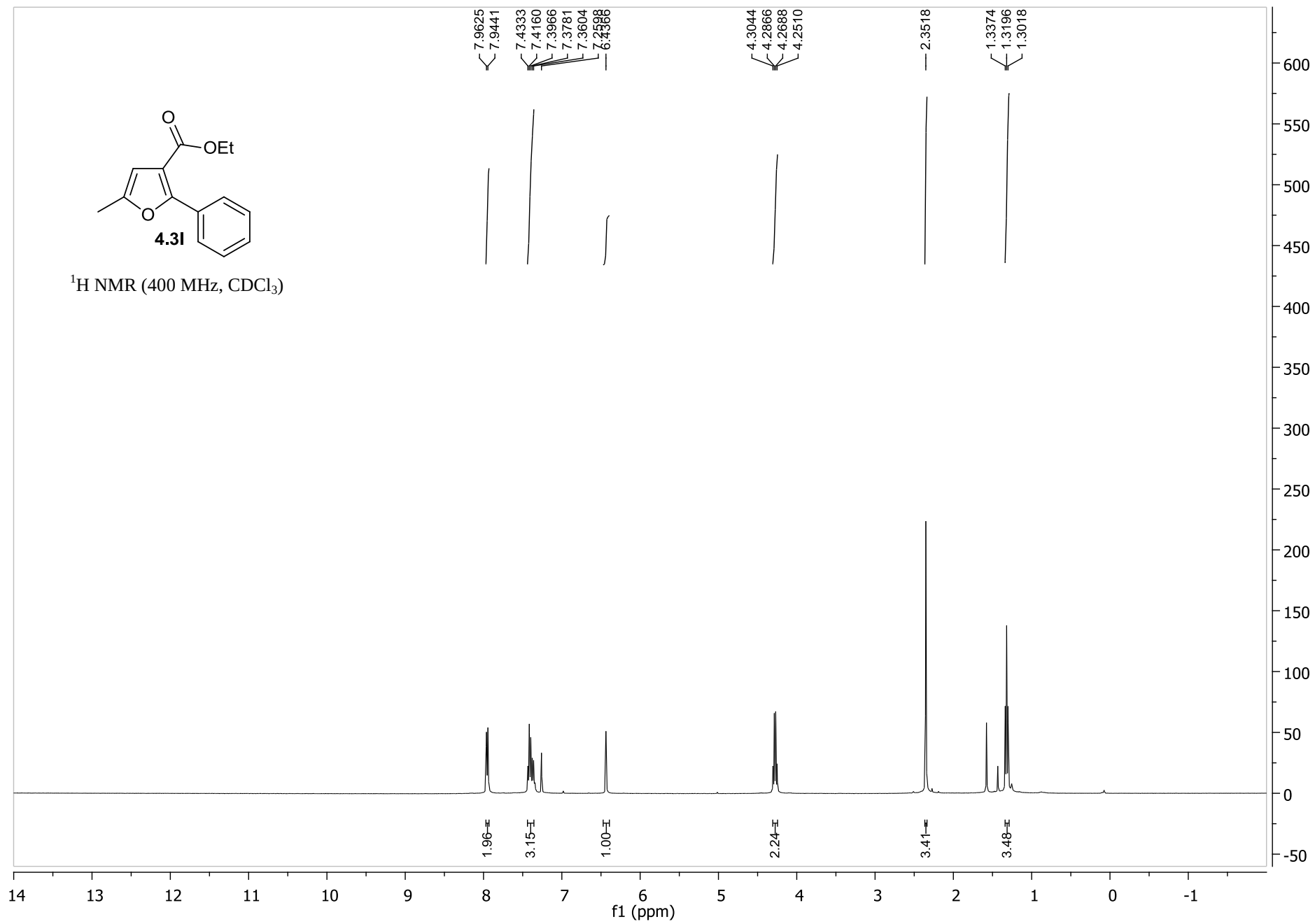


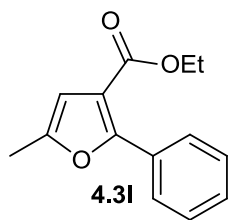
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



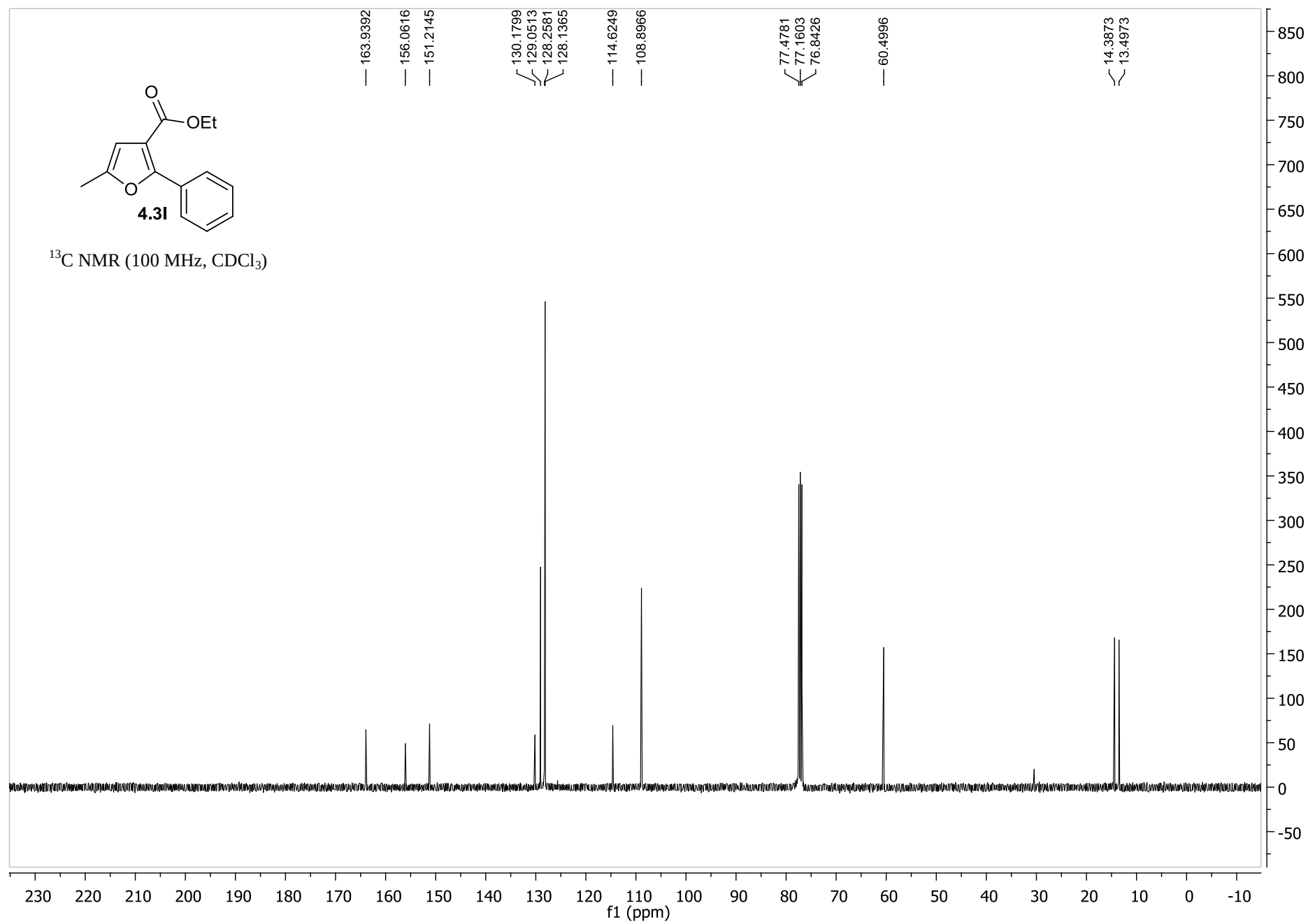


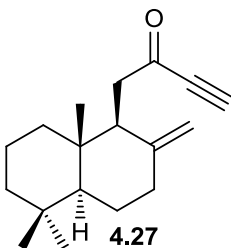
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



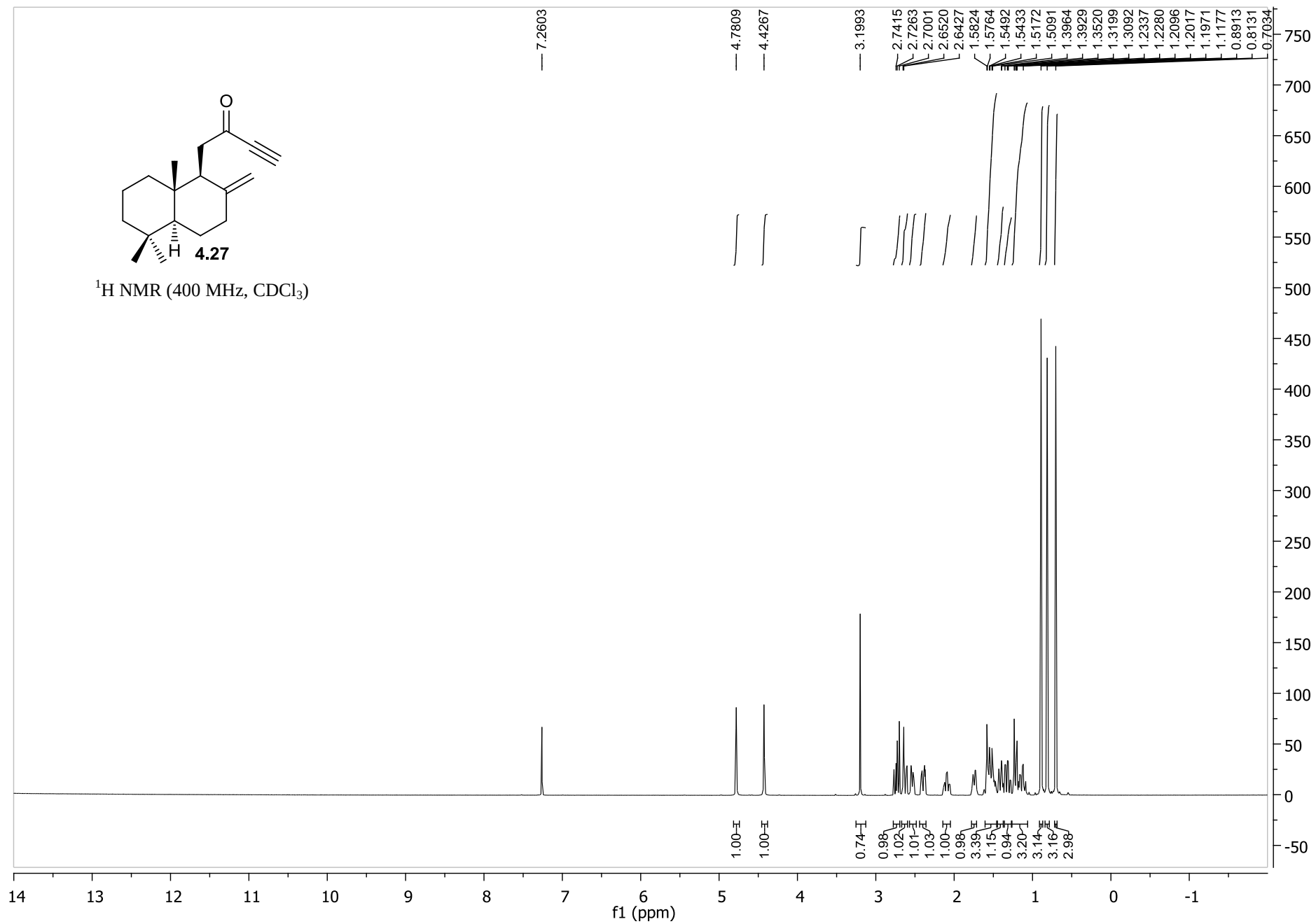


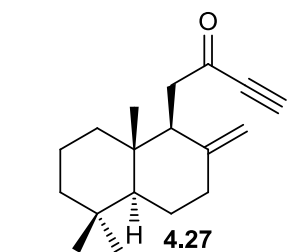
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)



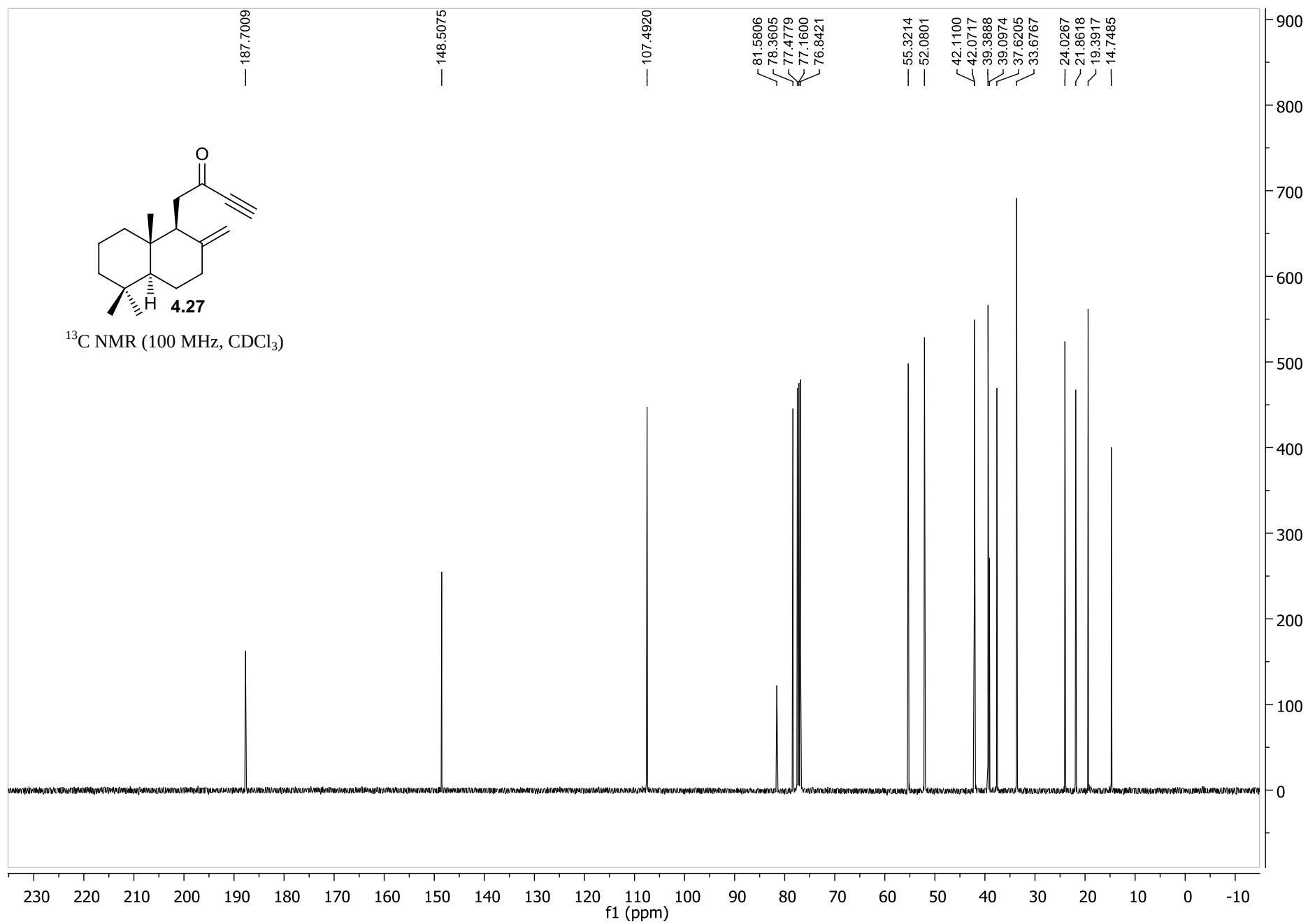


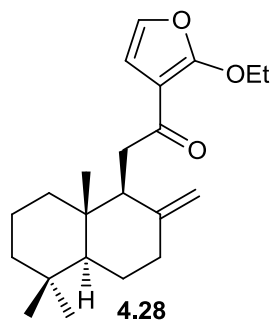
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



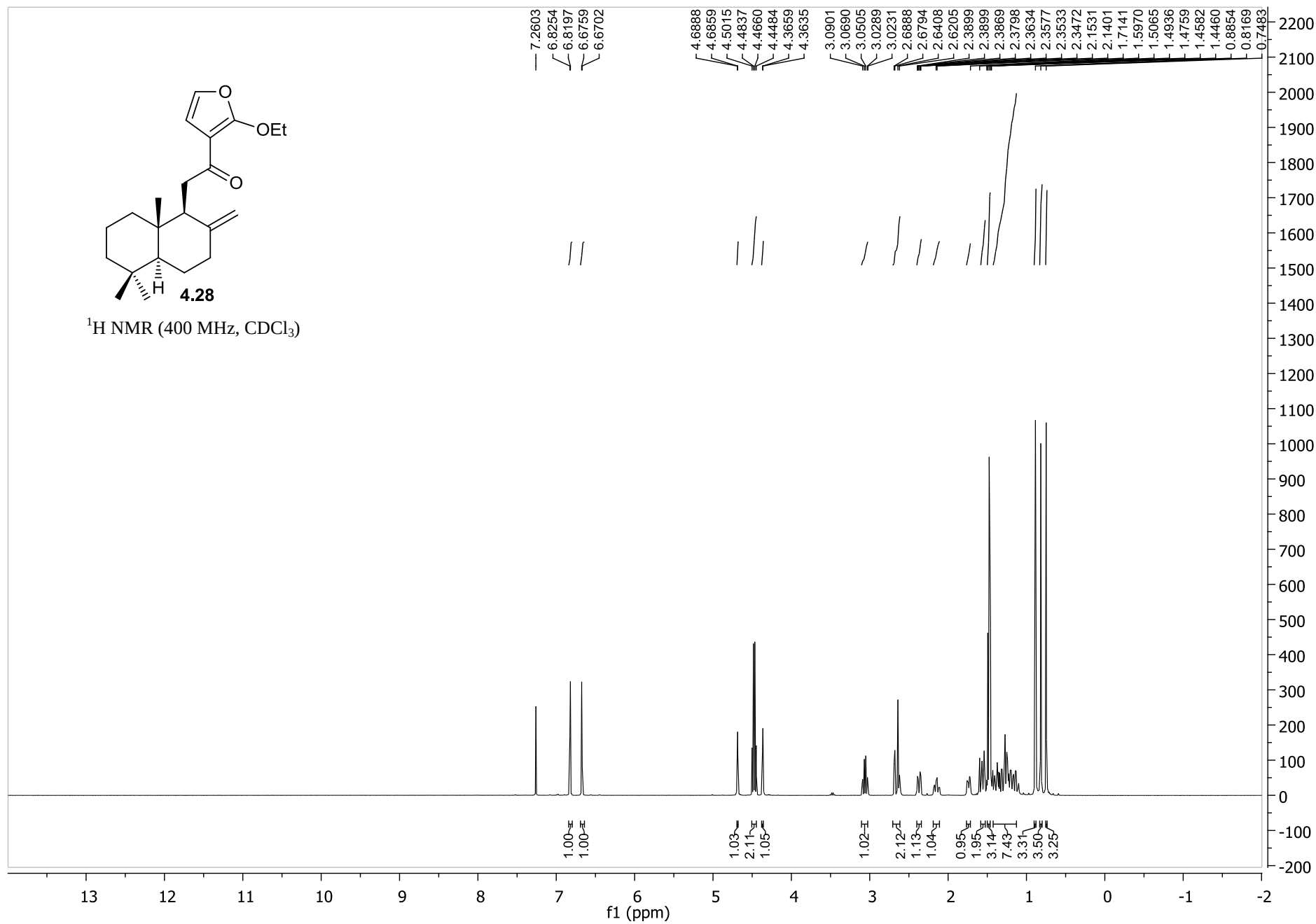


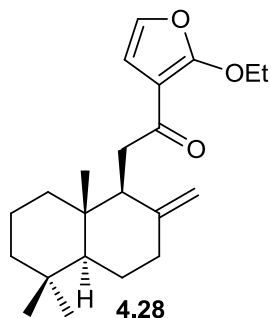
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)





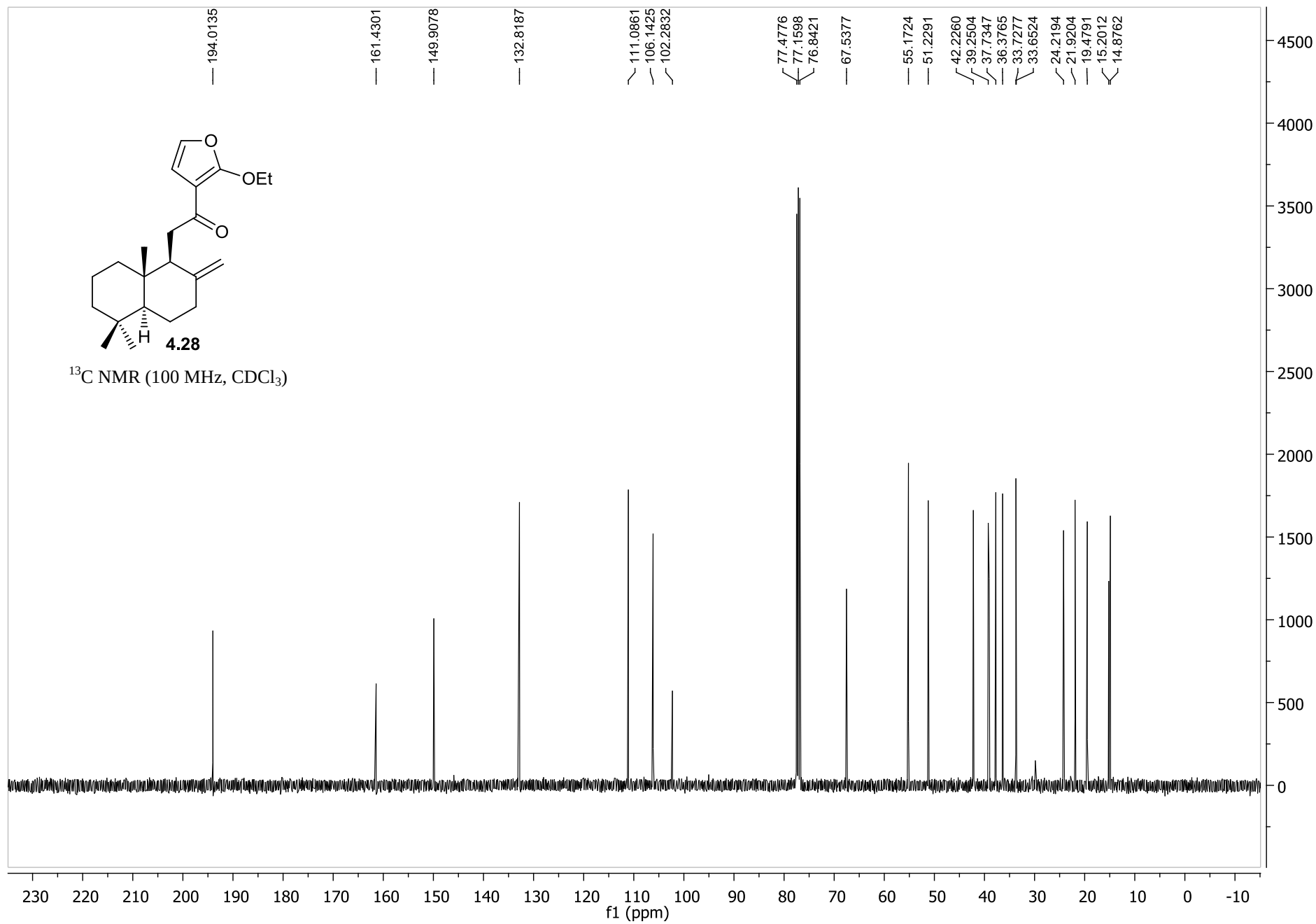
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

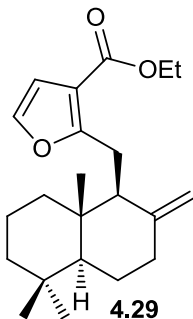




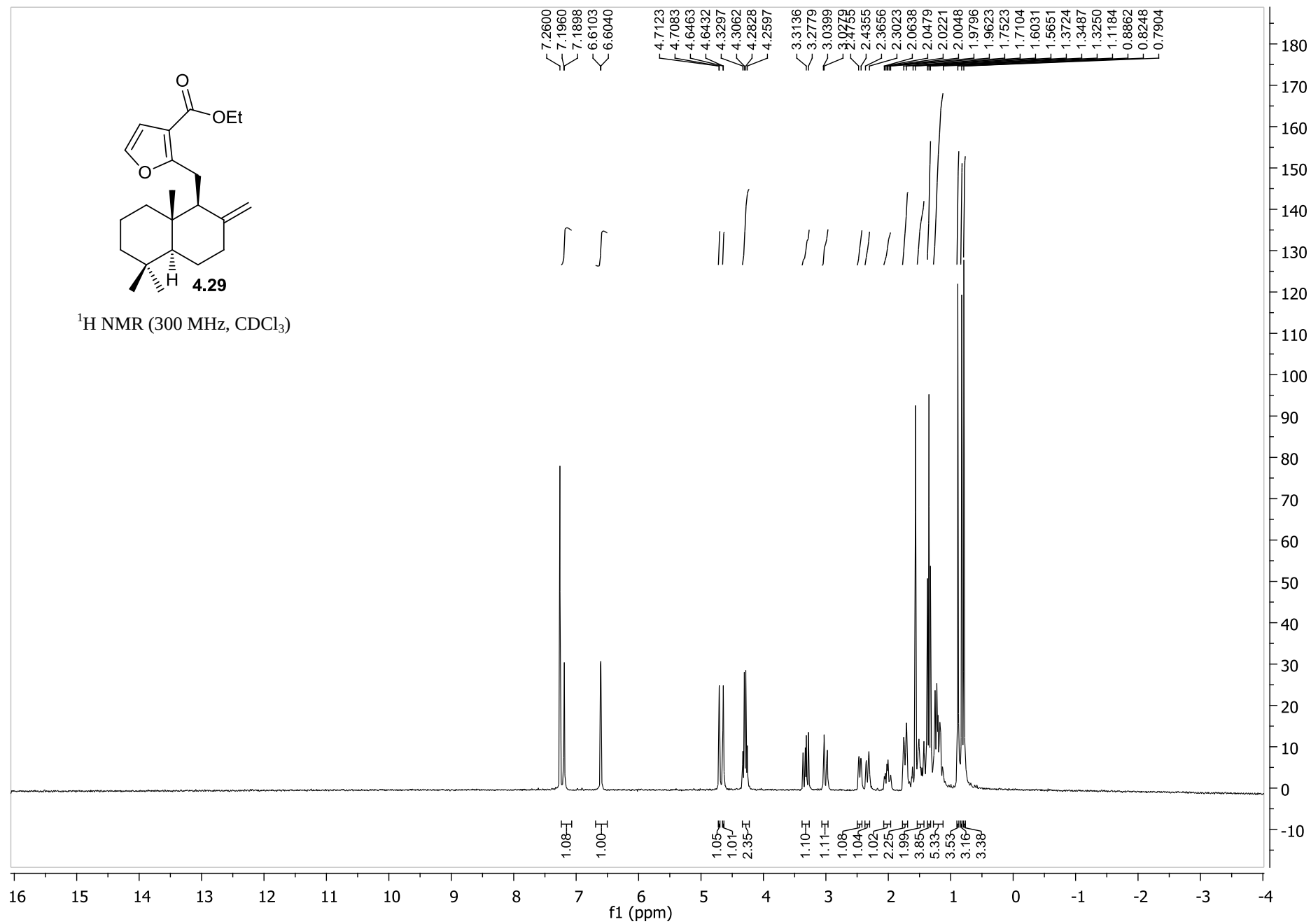
4.28

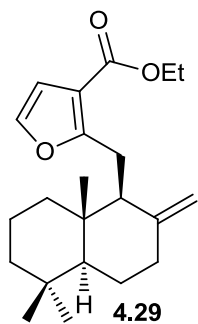
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)



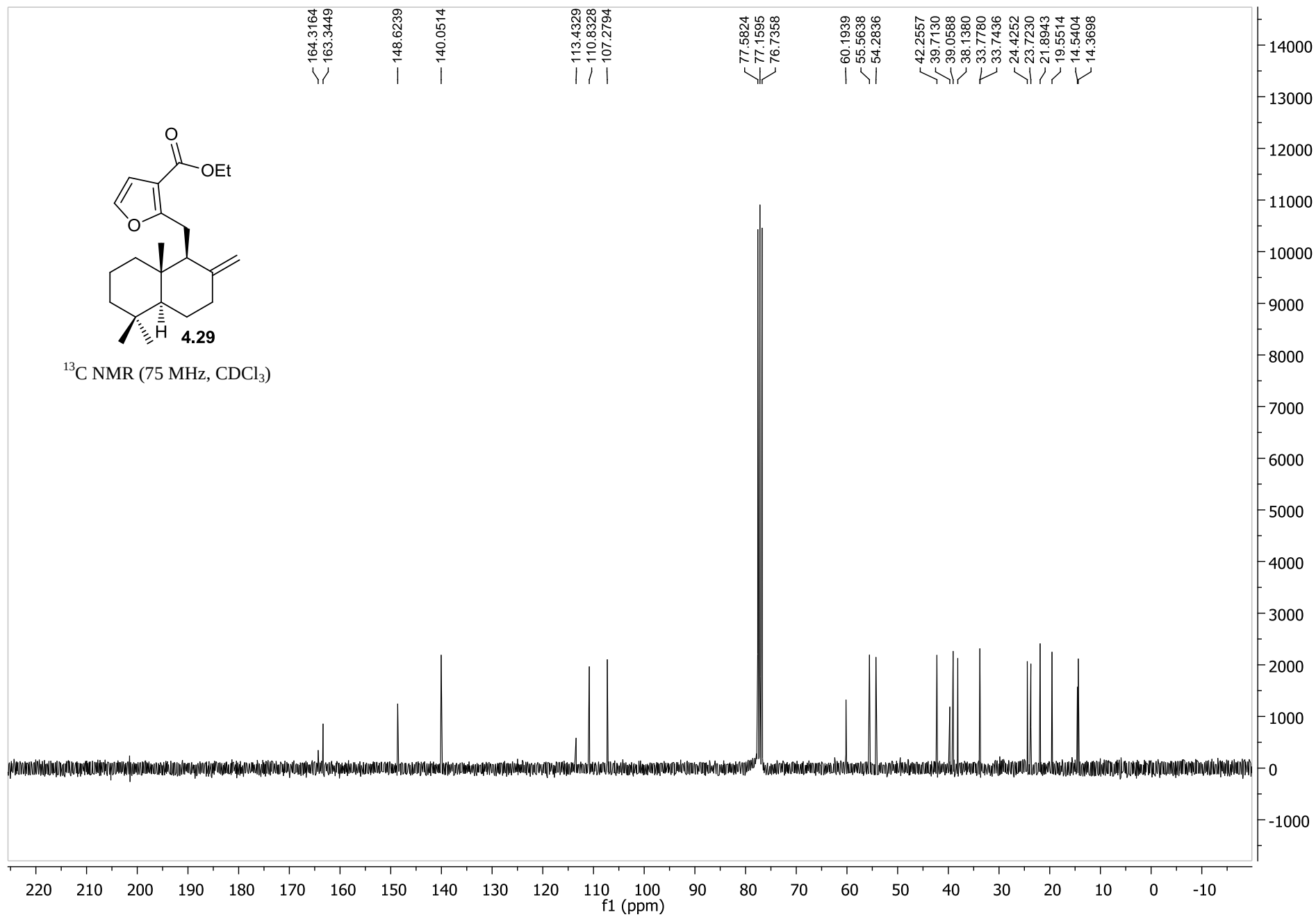


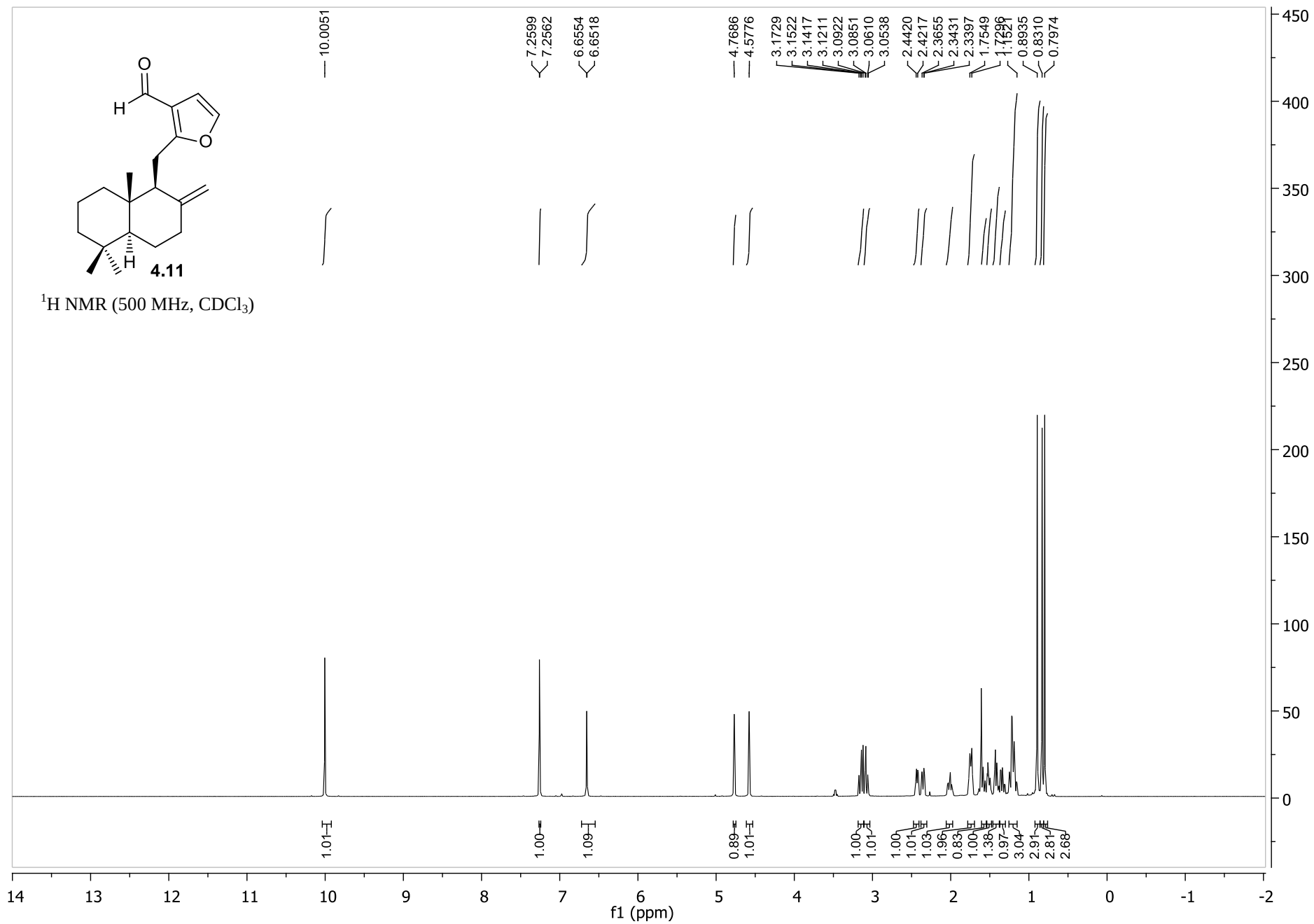
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

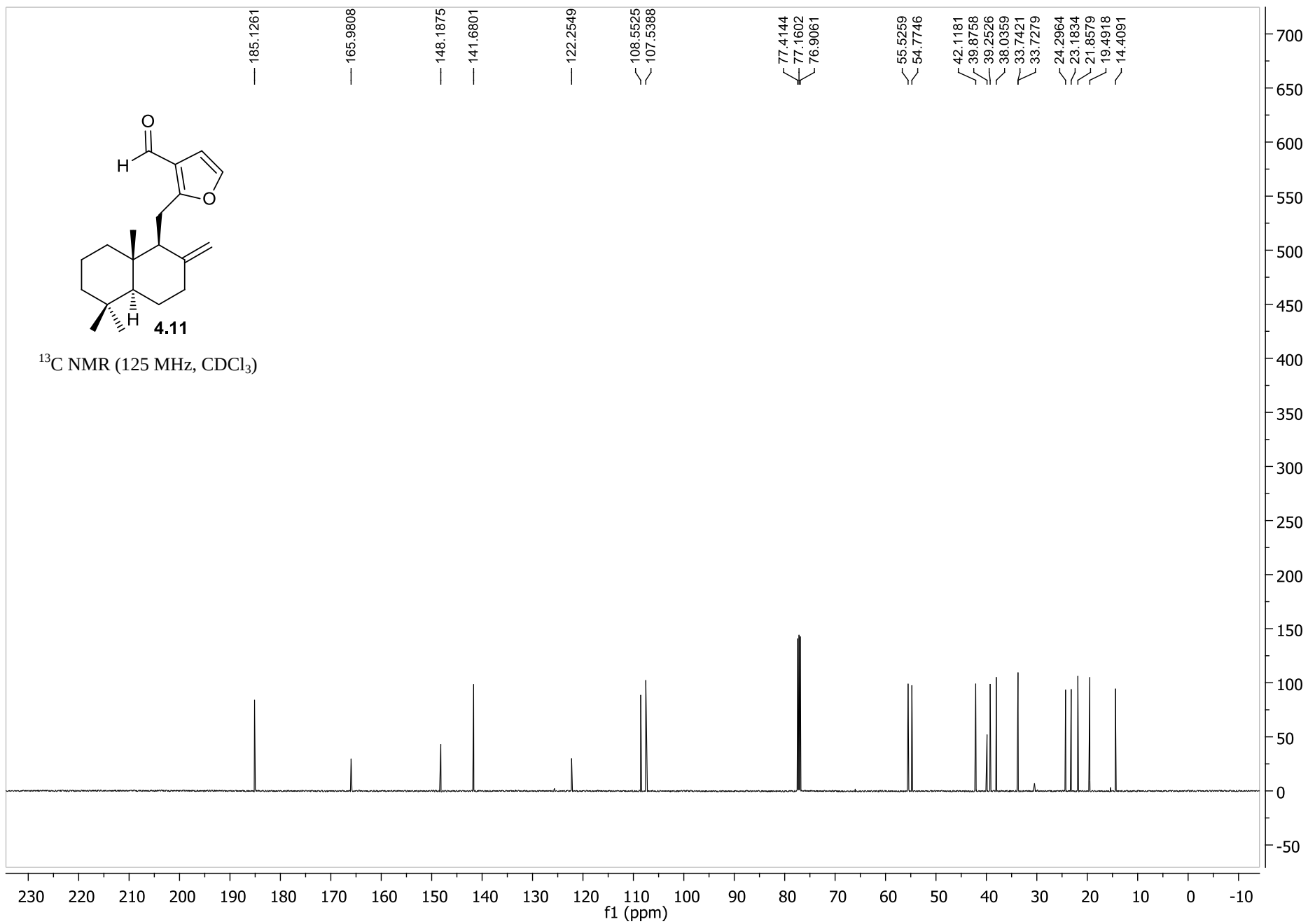


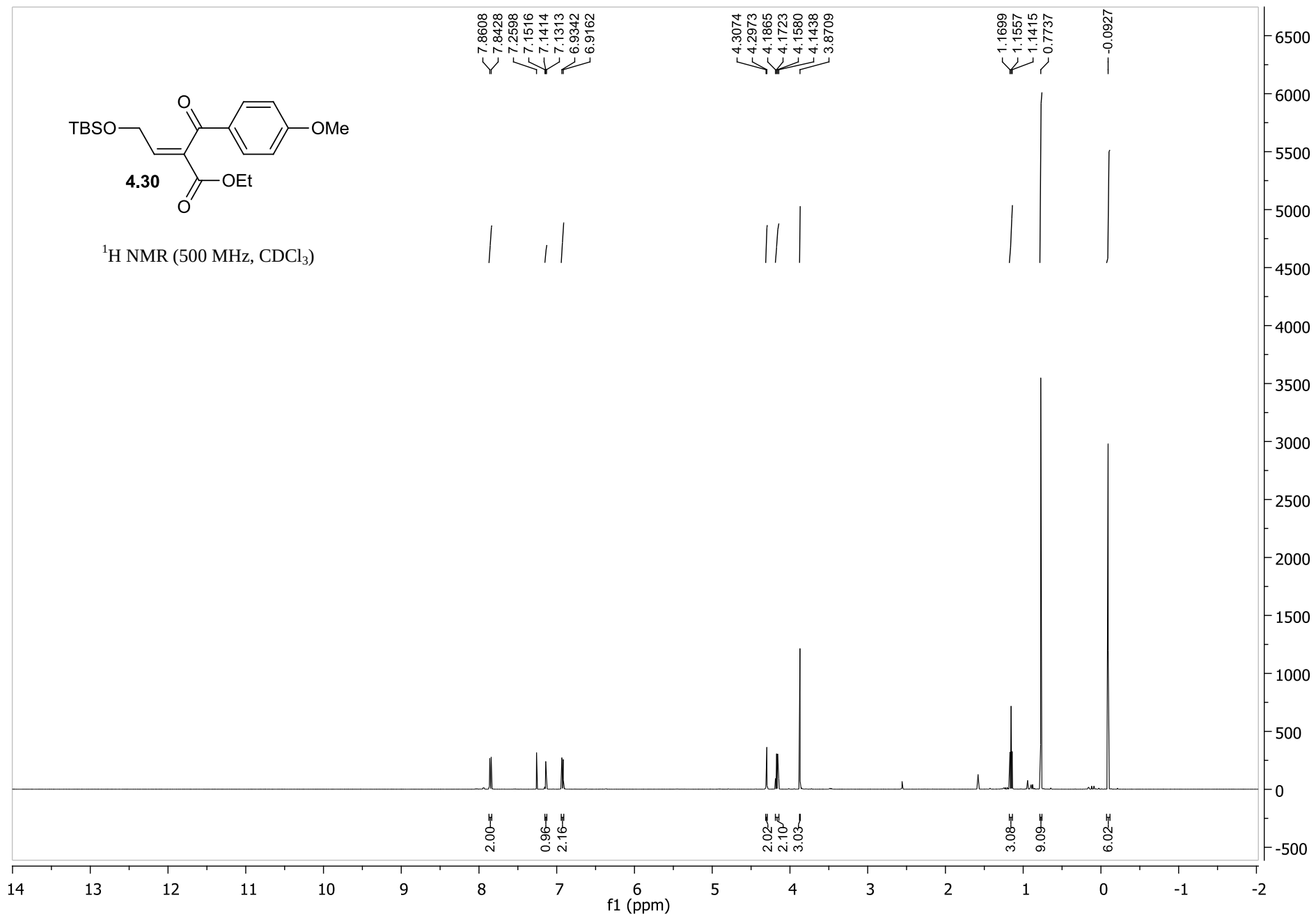


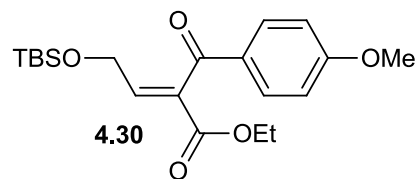
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)



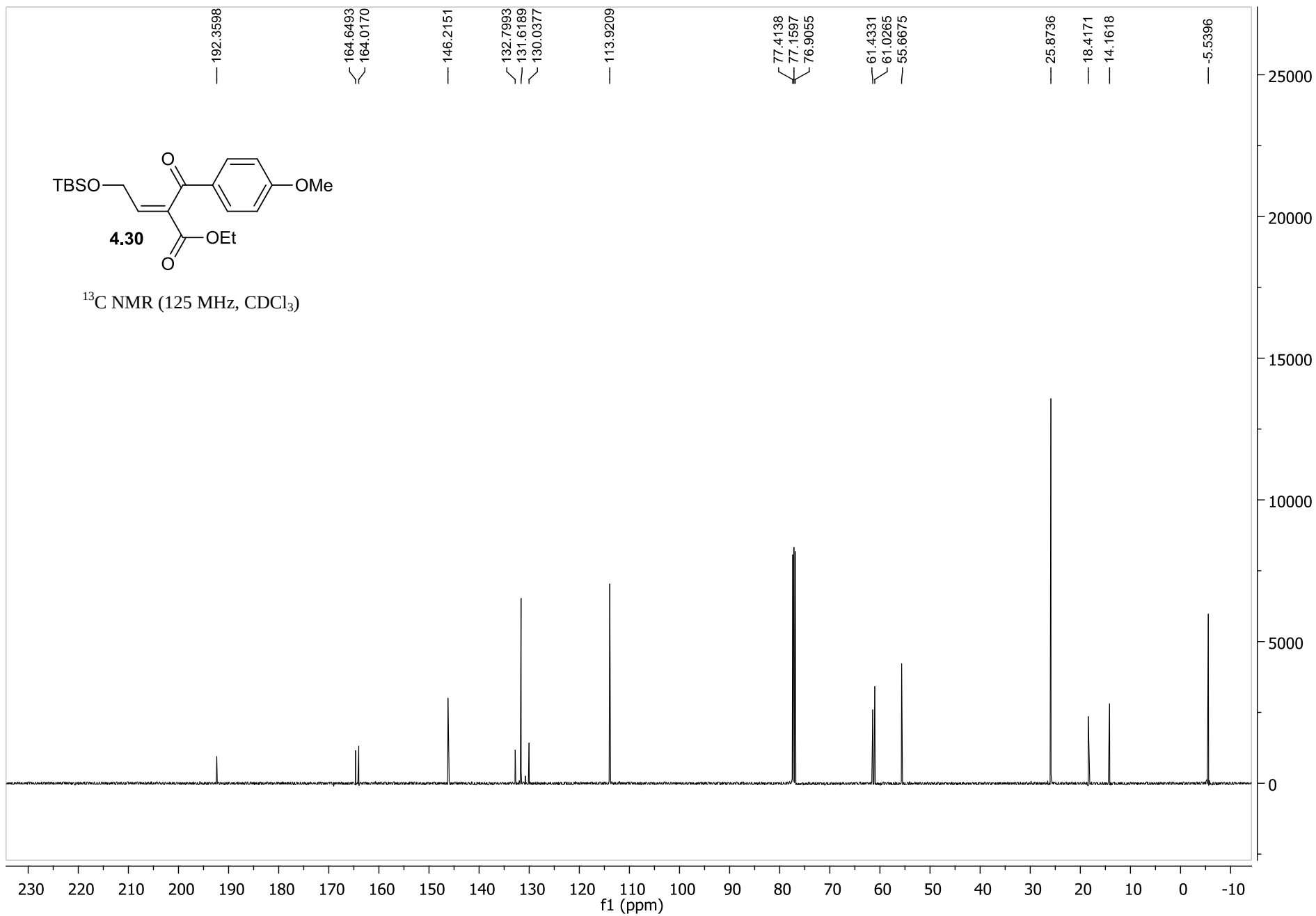


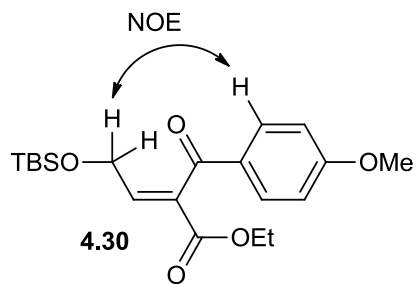




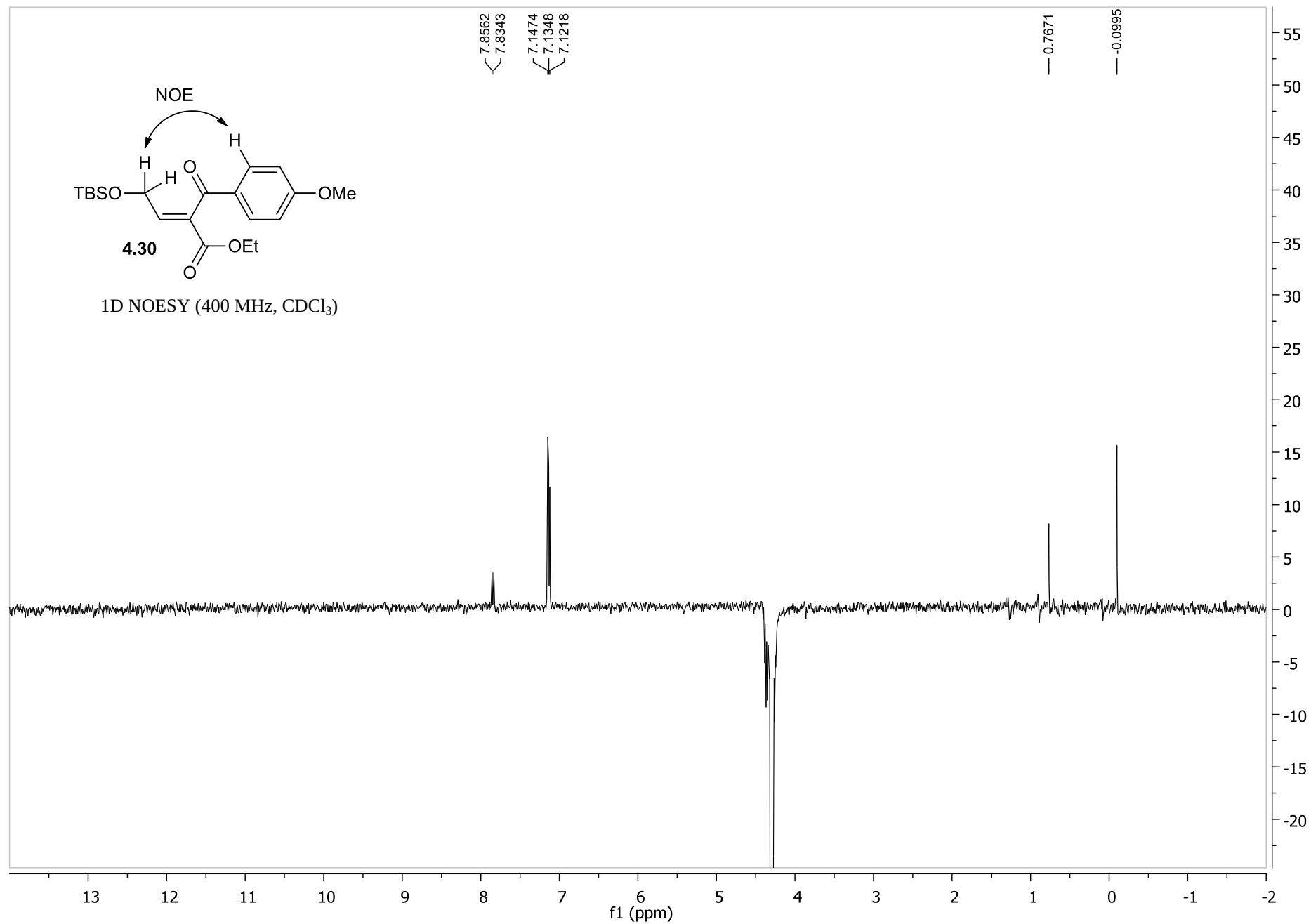


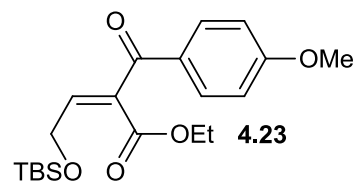
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



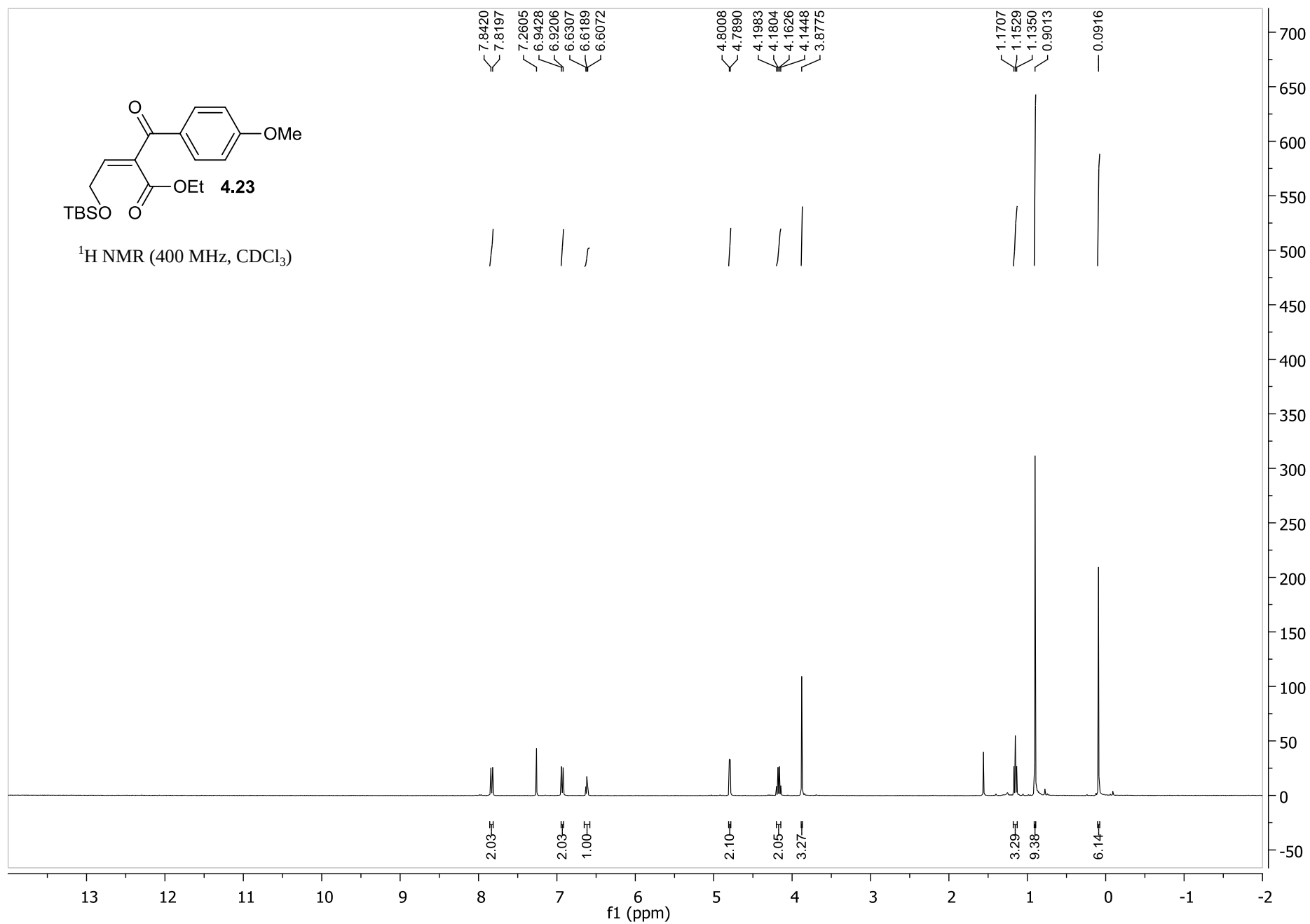


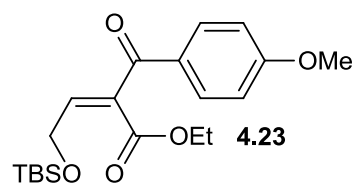
1D NOESY (400 MHz, CDCl₃)



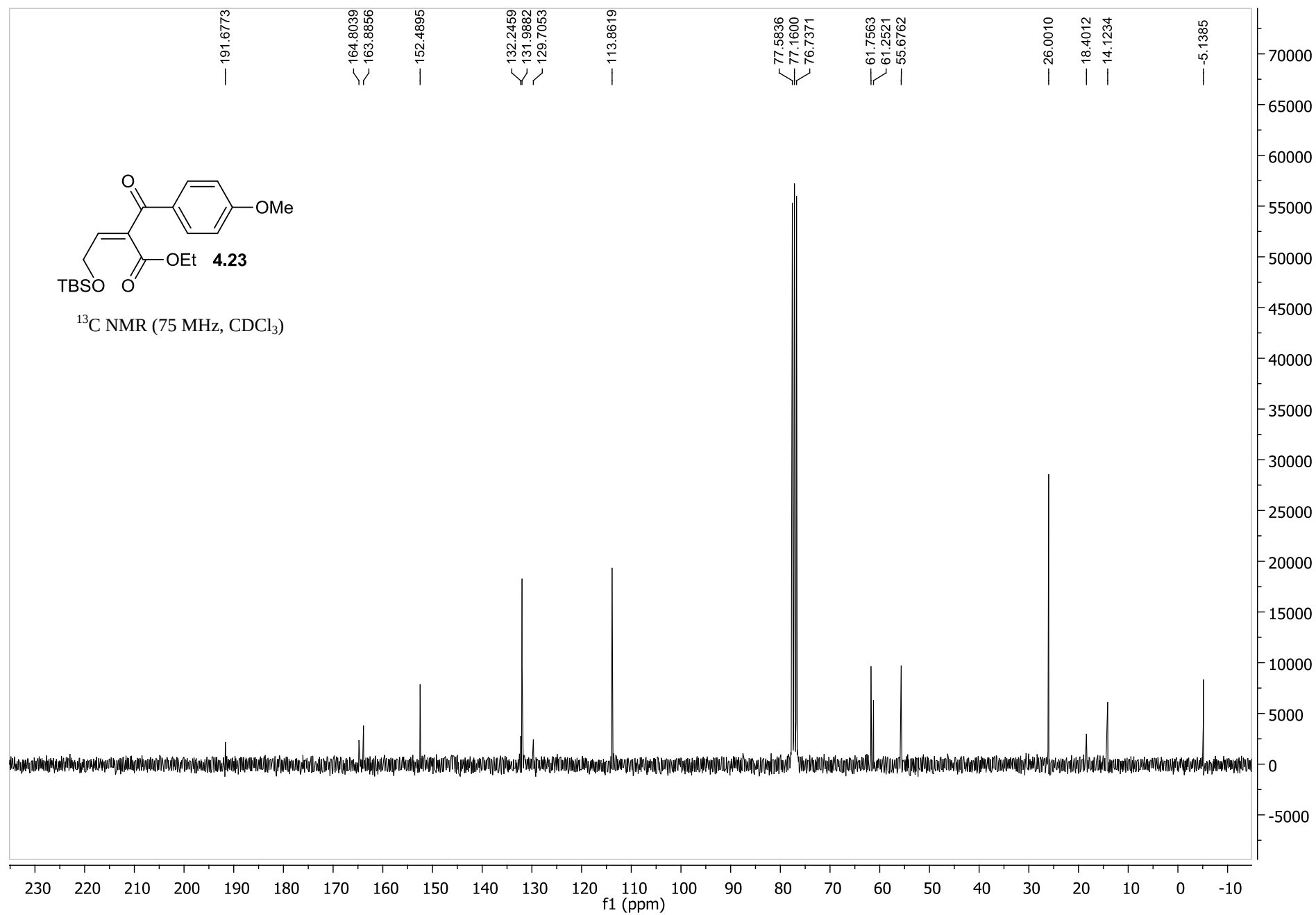


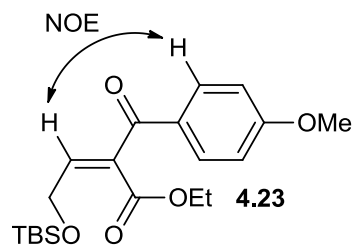
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



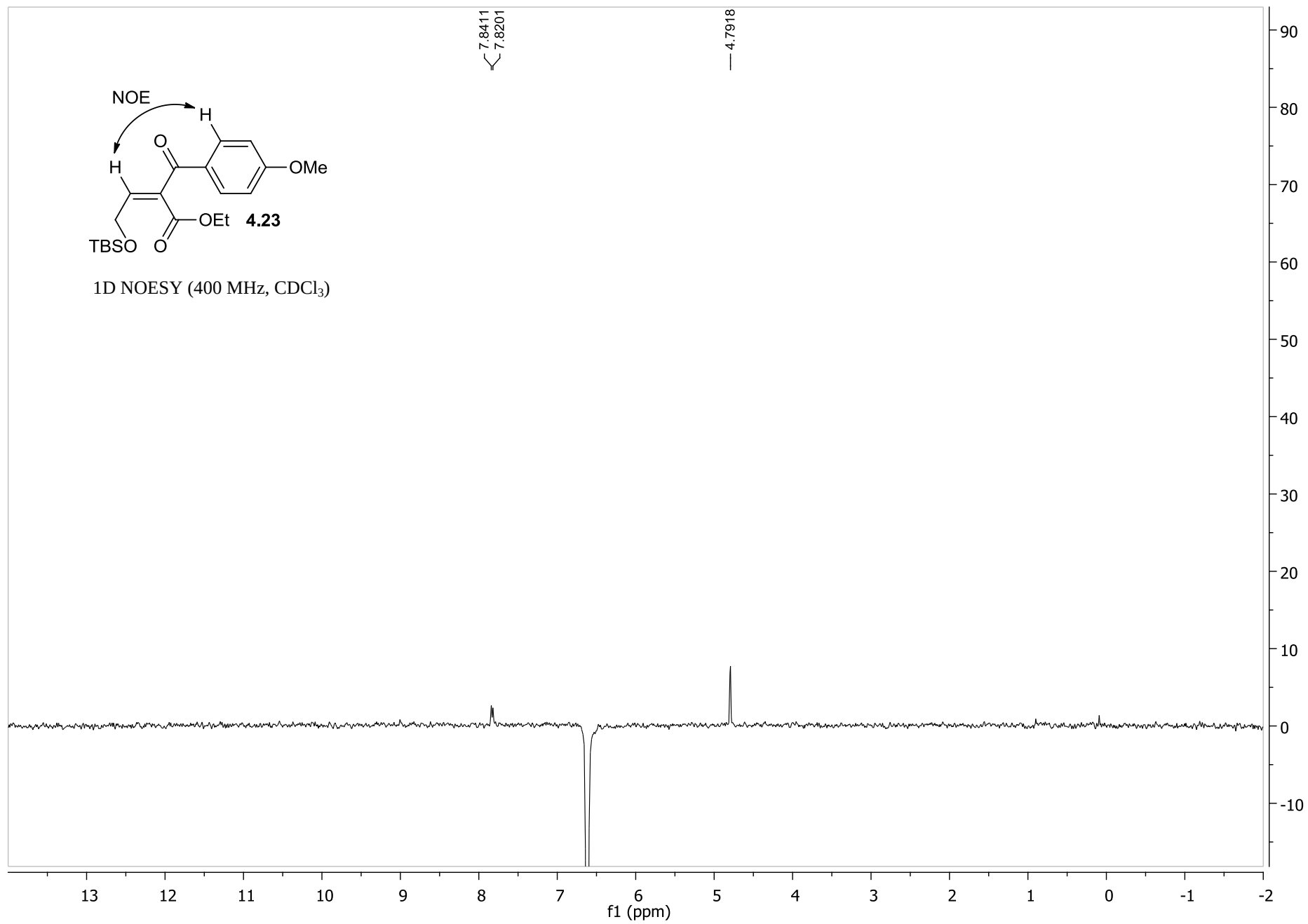


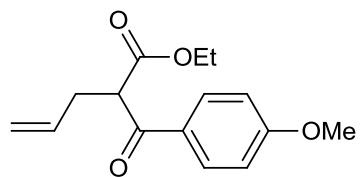
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)





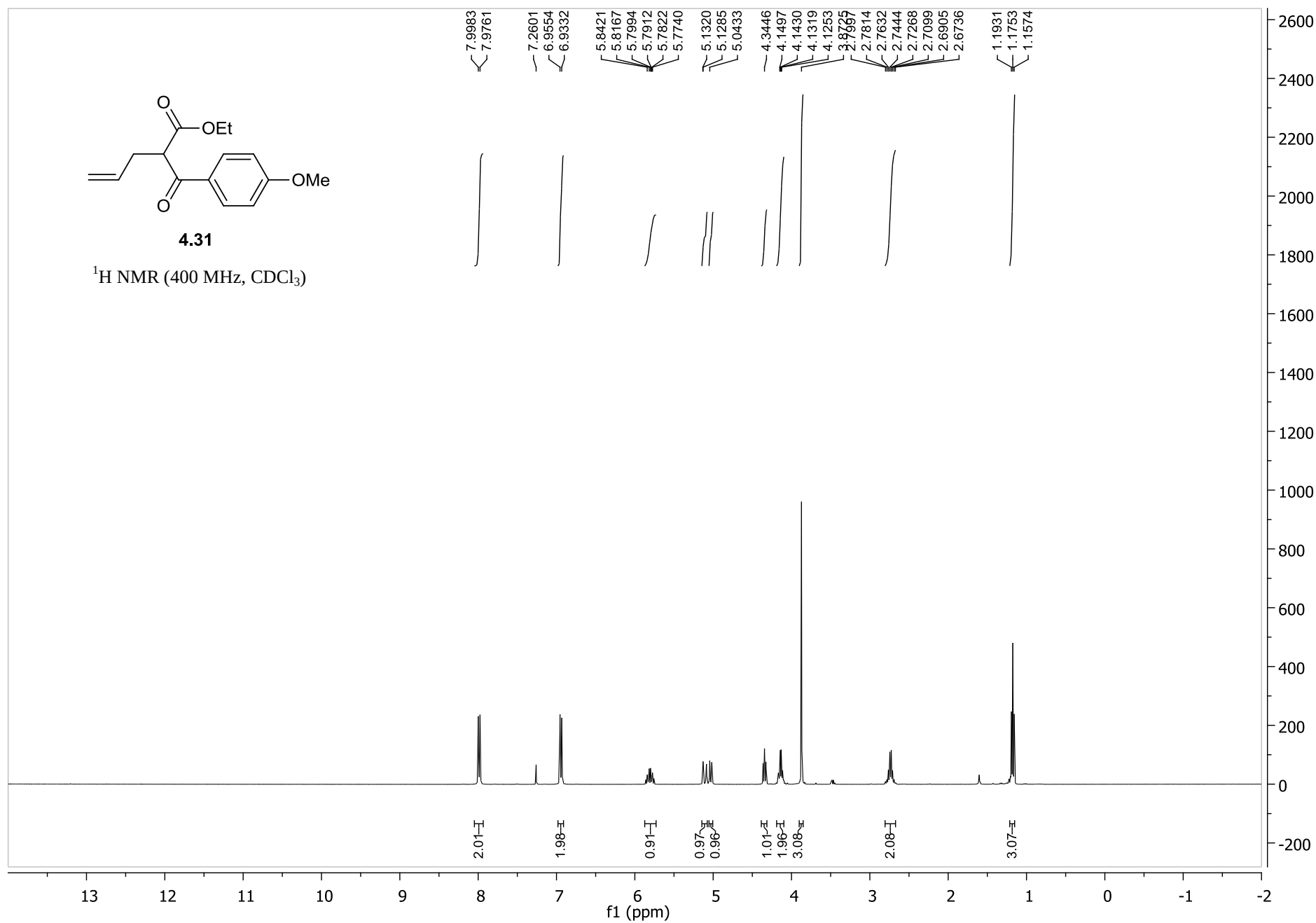
1D NOESY (400 MHz, CDCl₃)

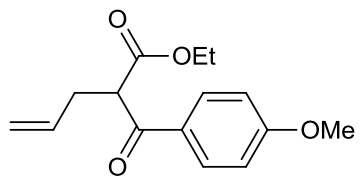




4.31

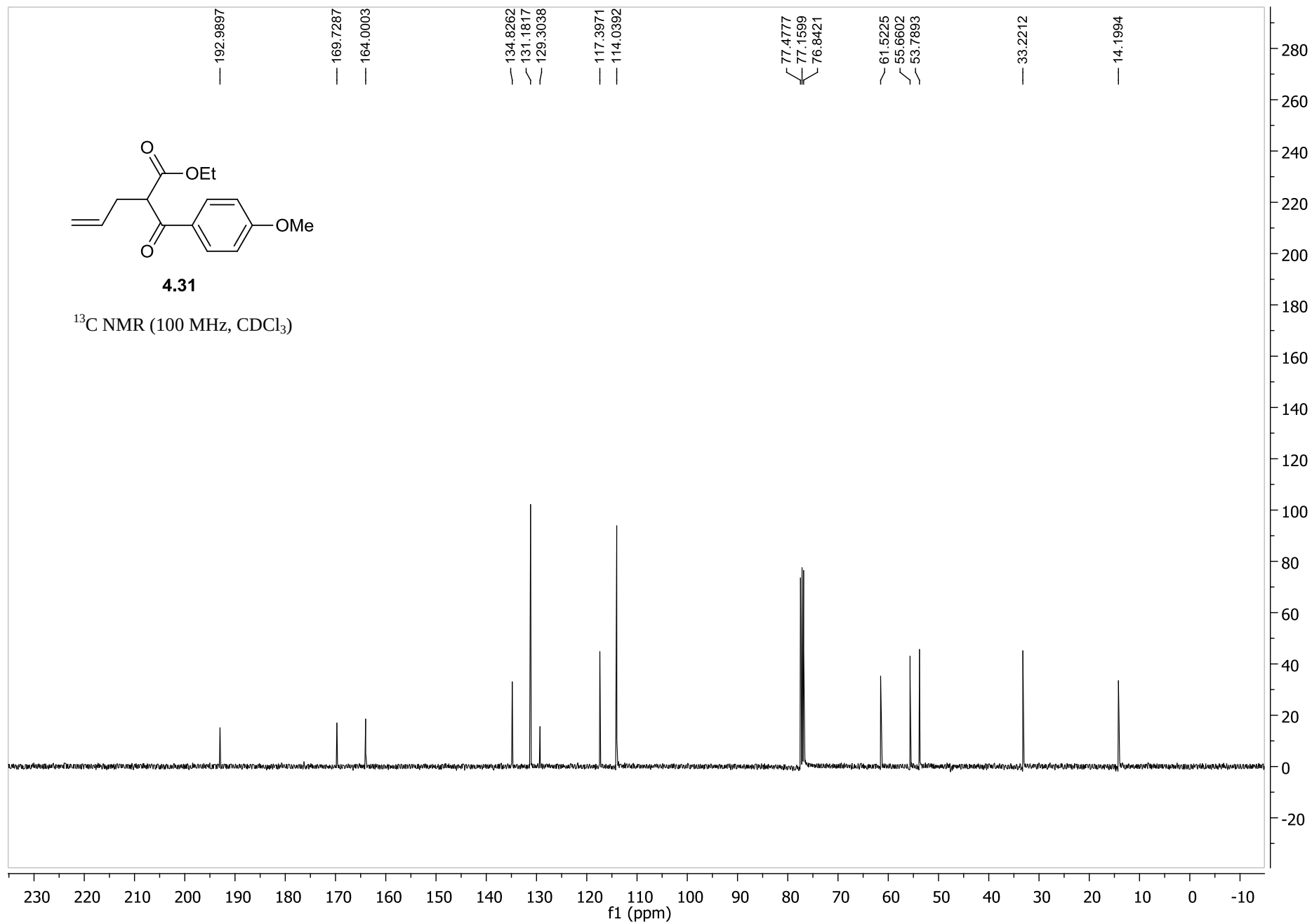
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

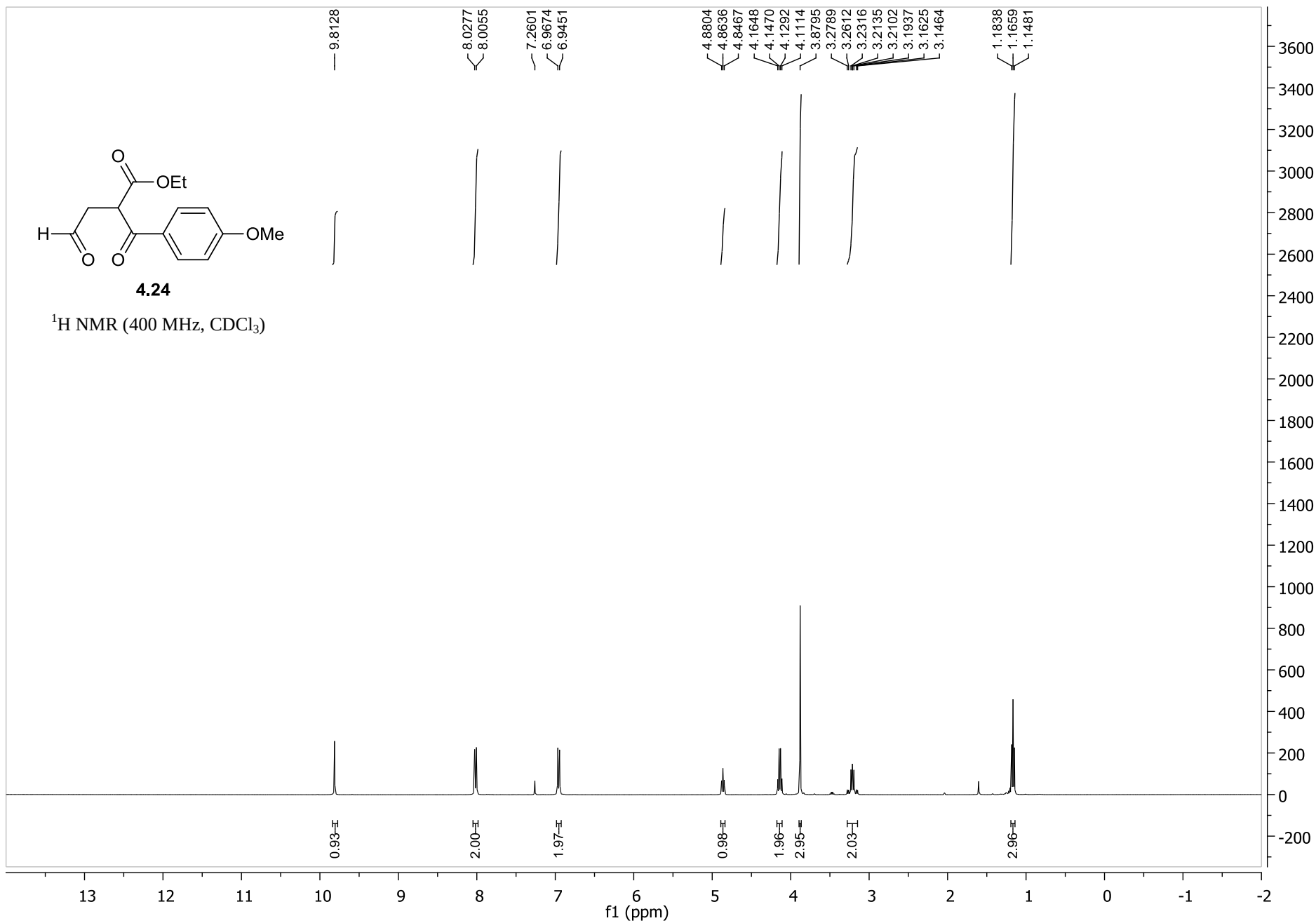


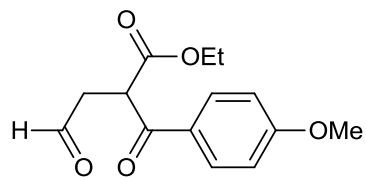


4.31

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

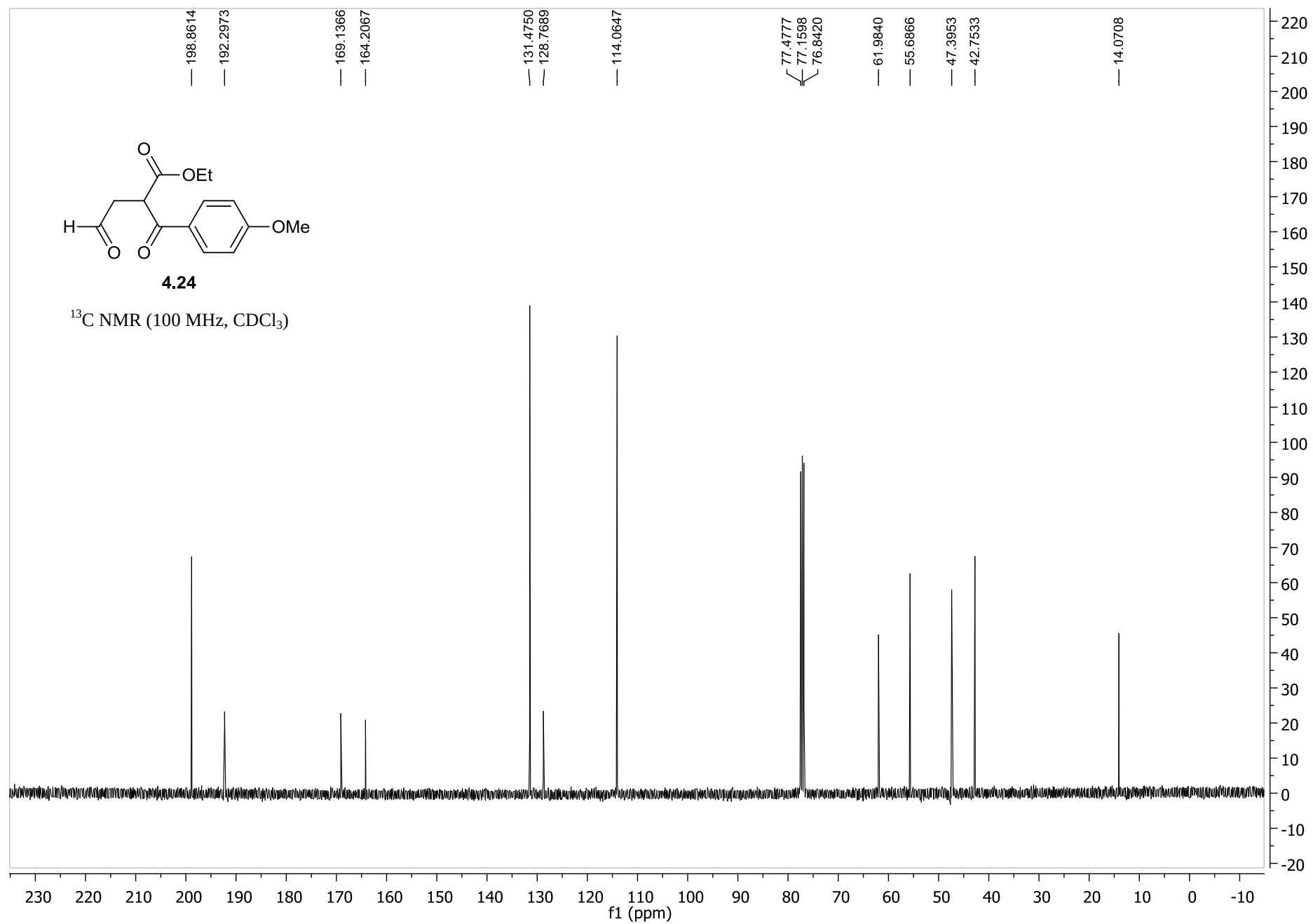


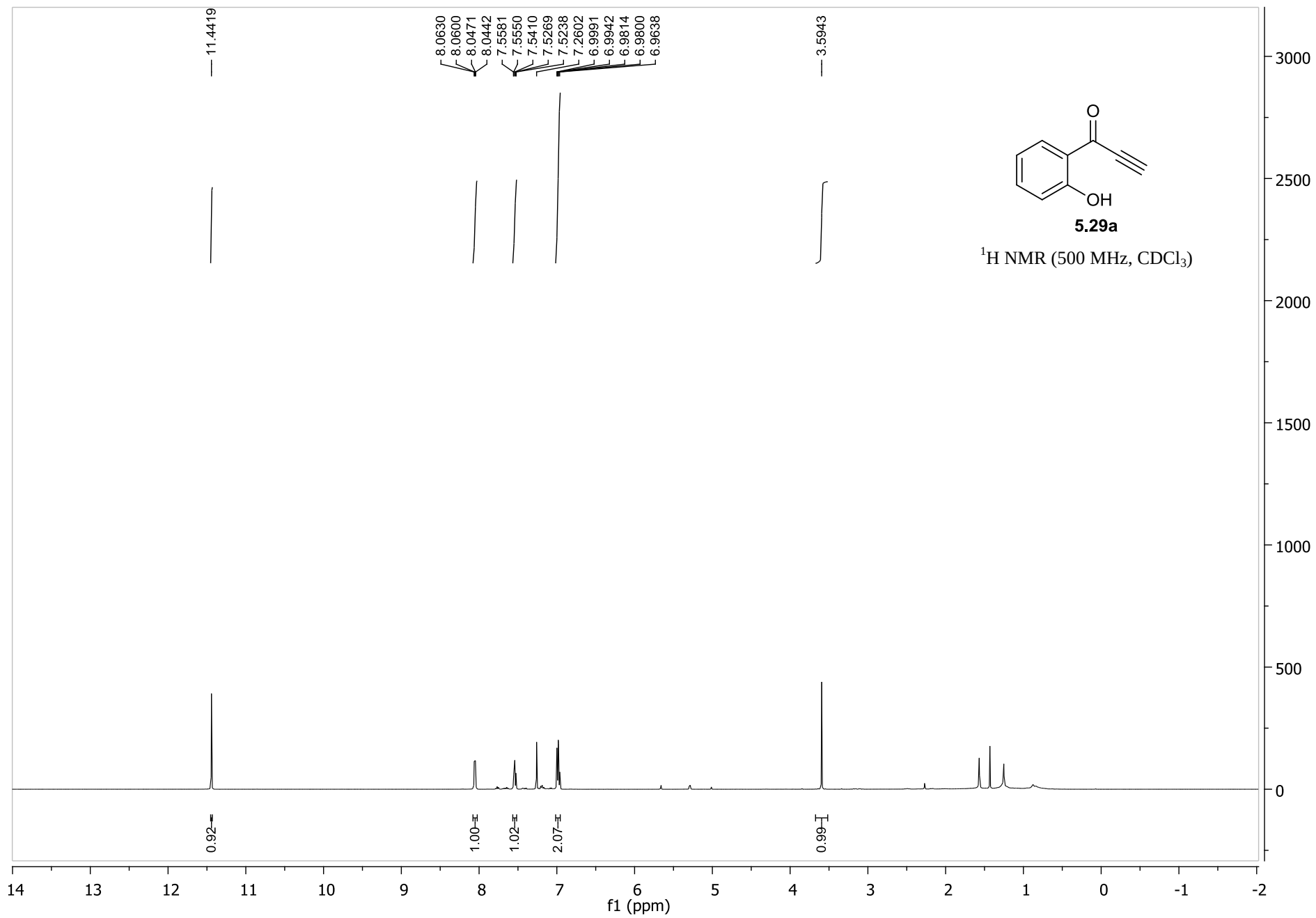


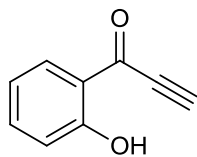


4.24

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

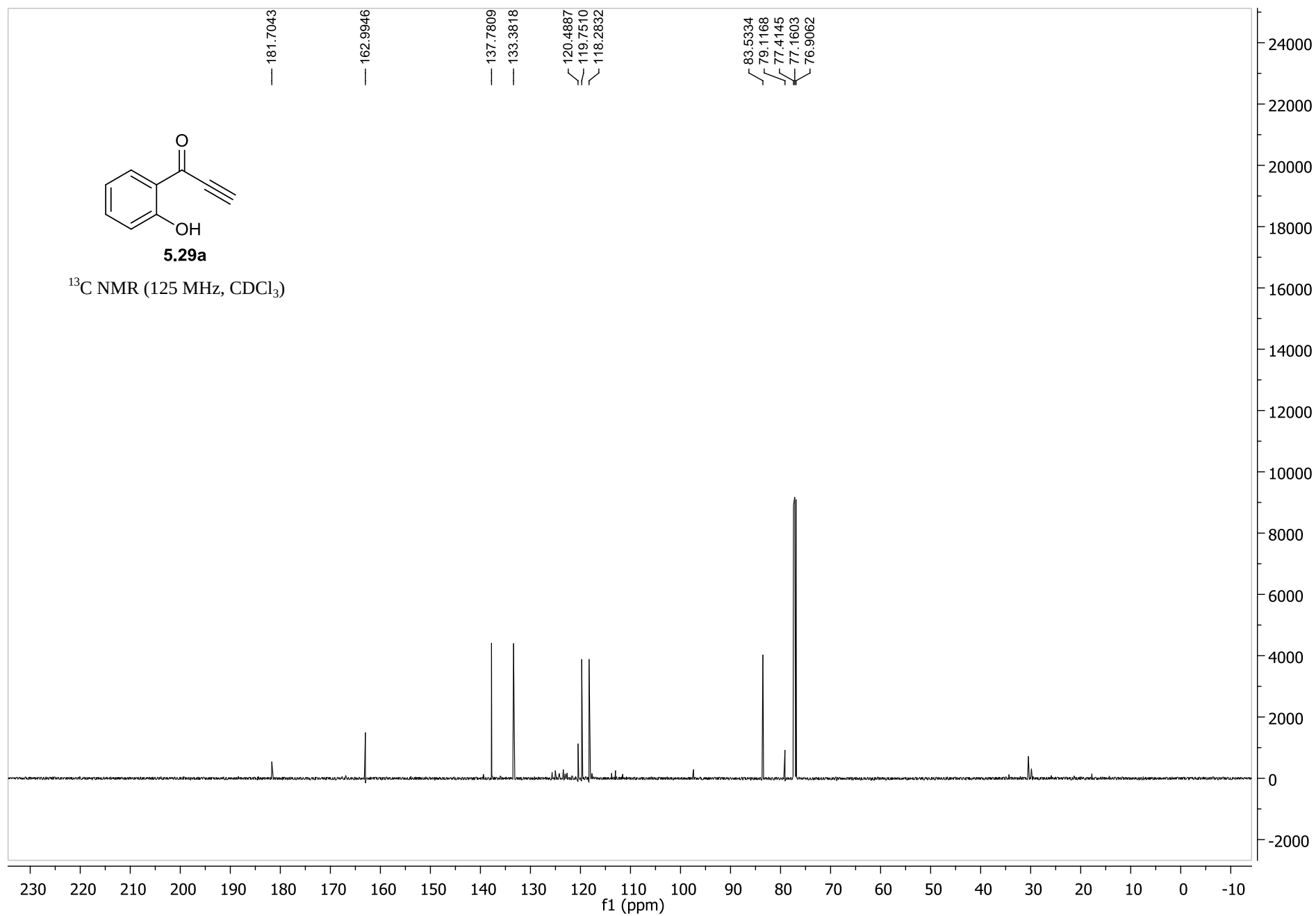


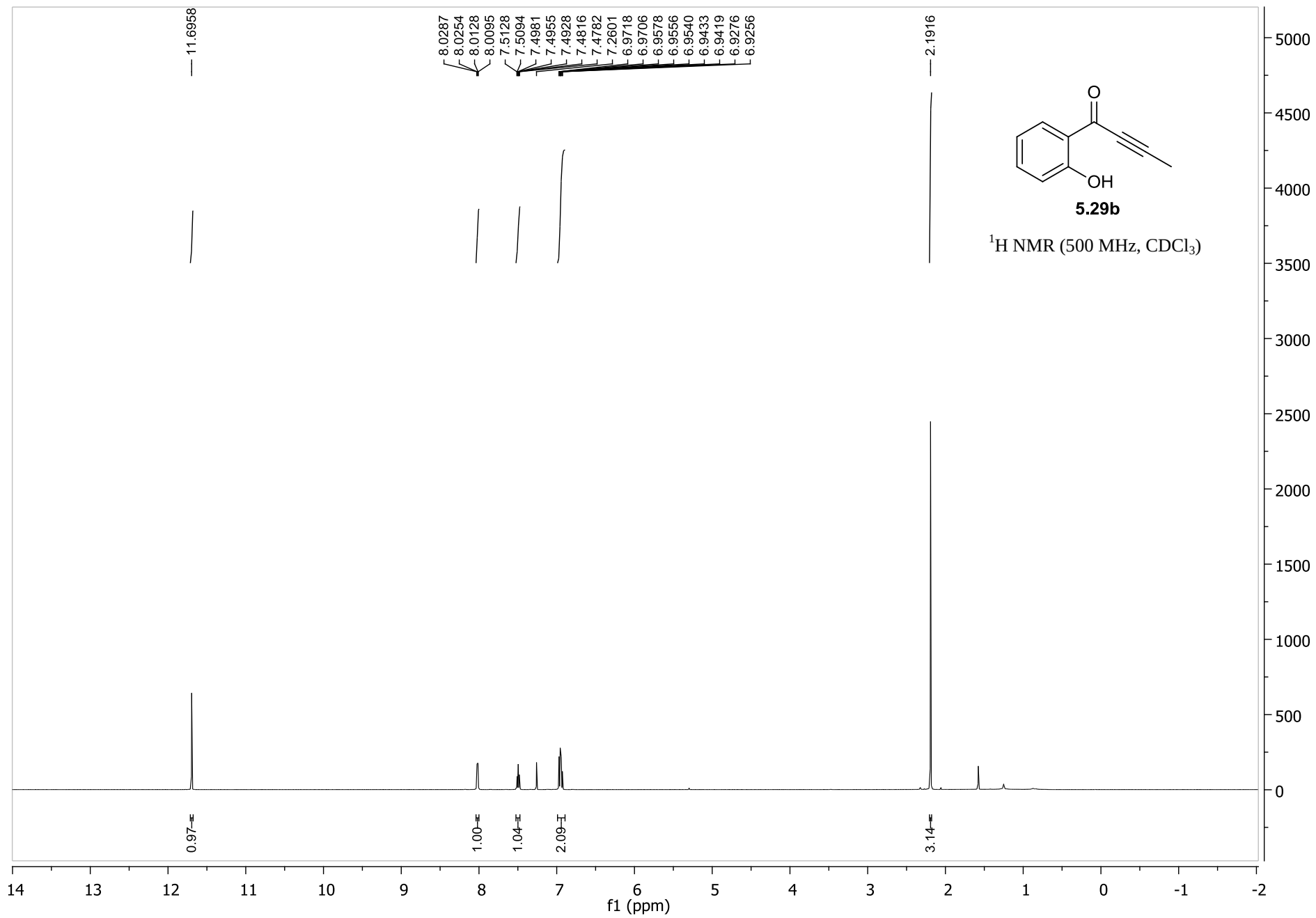


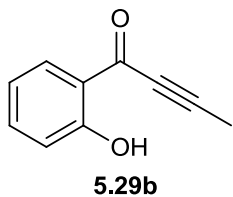


5.29a

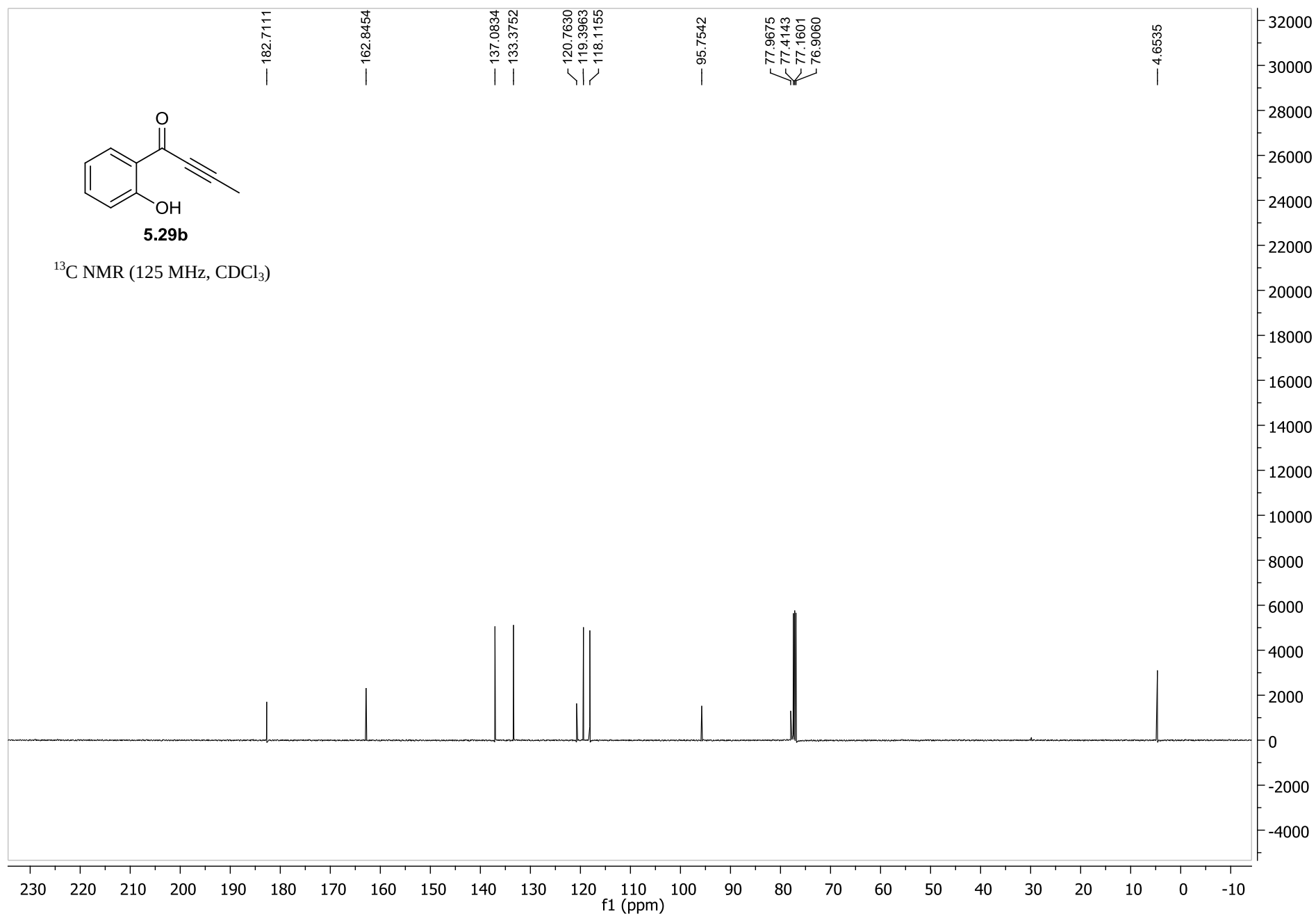
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

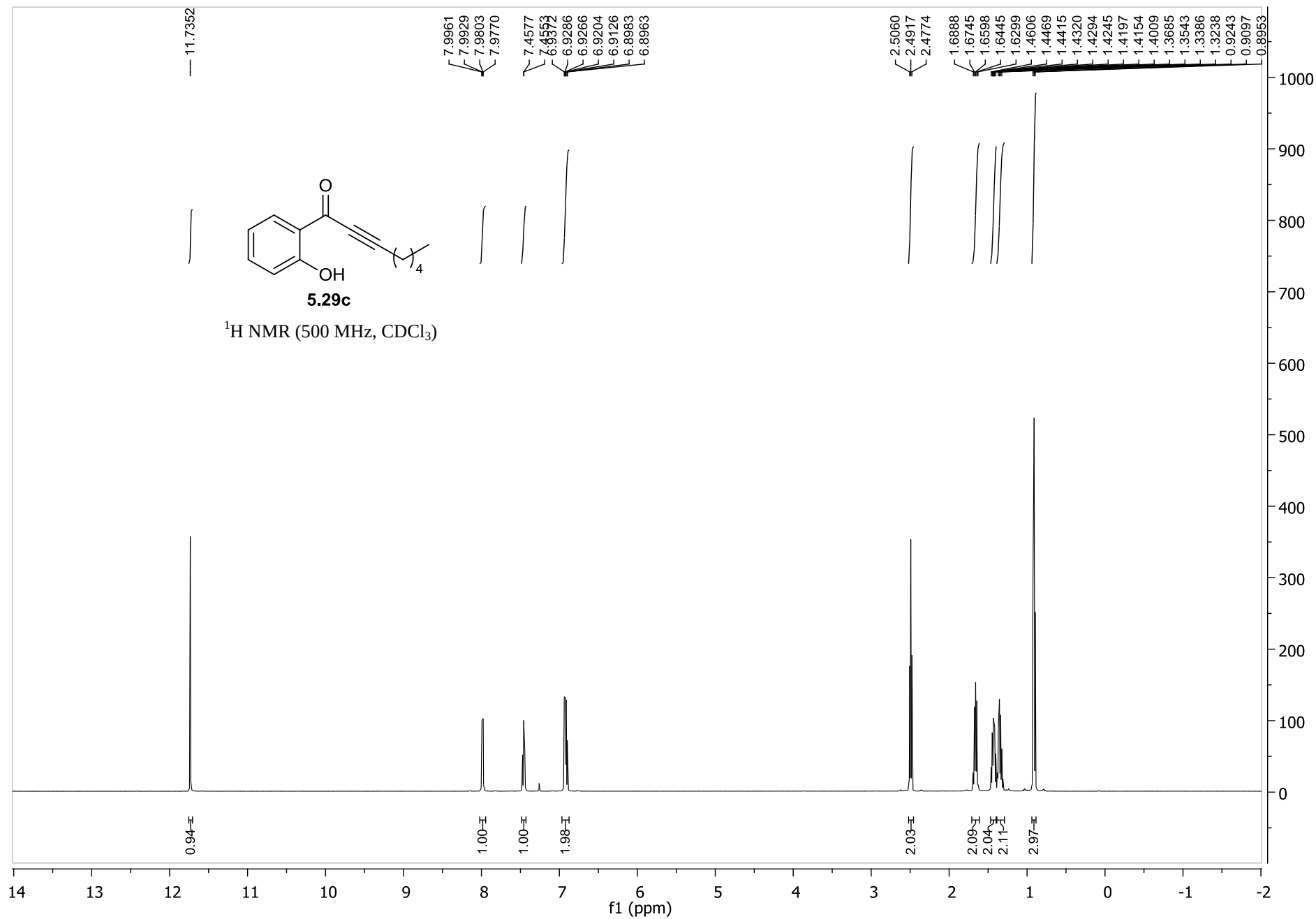


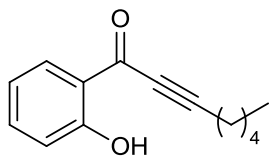




^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

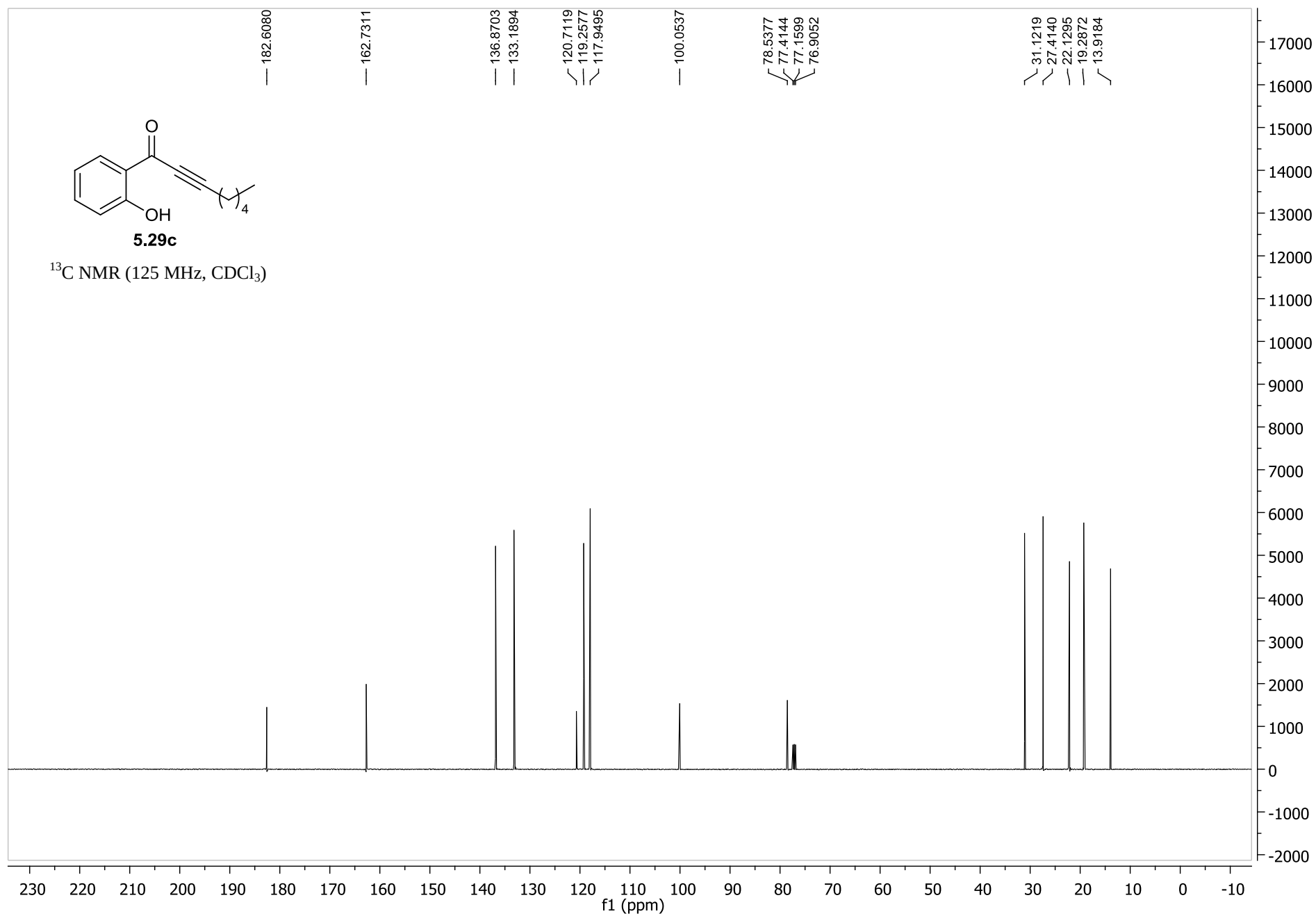


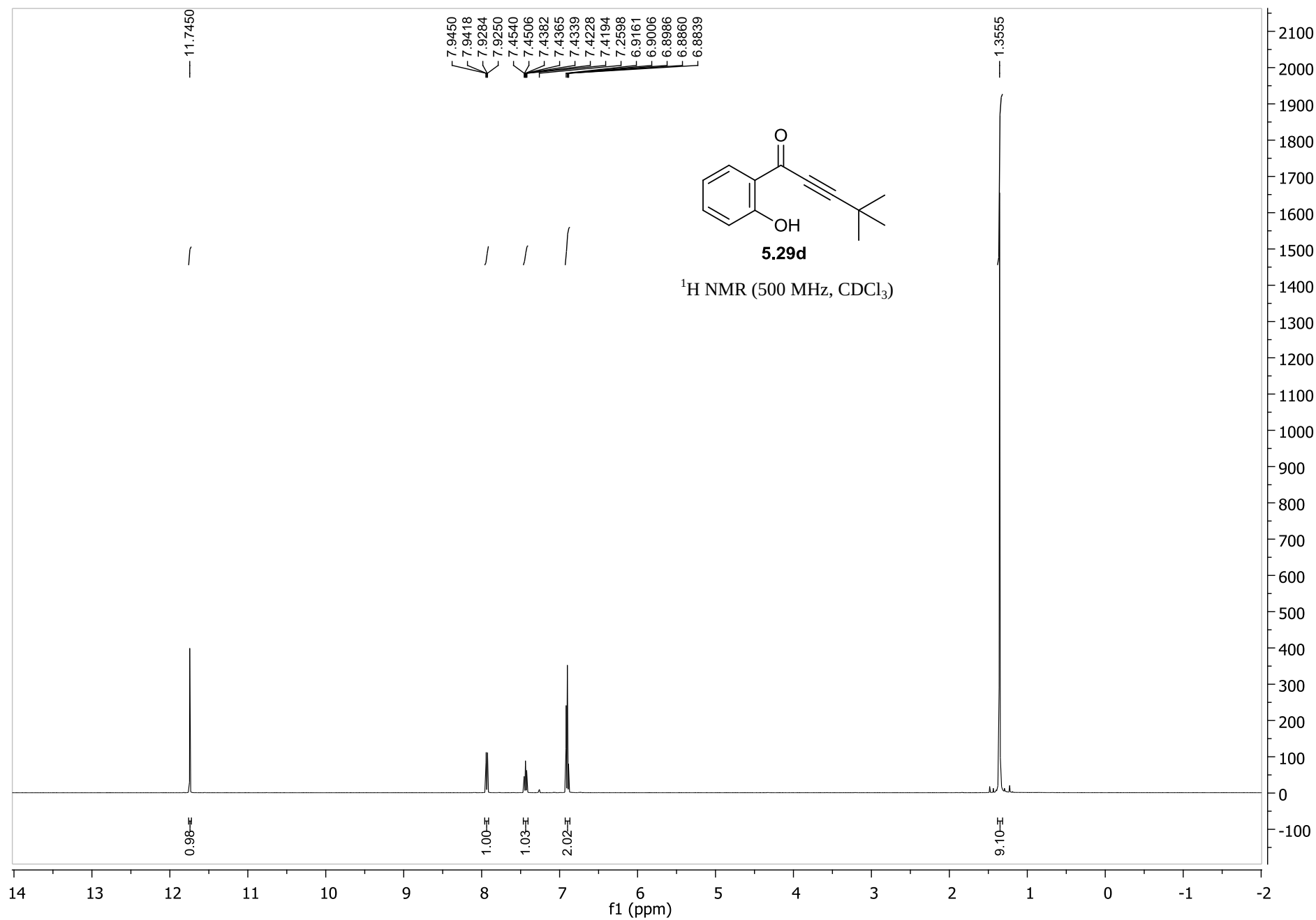


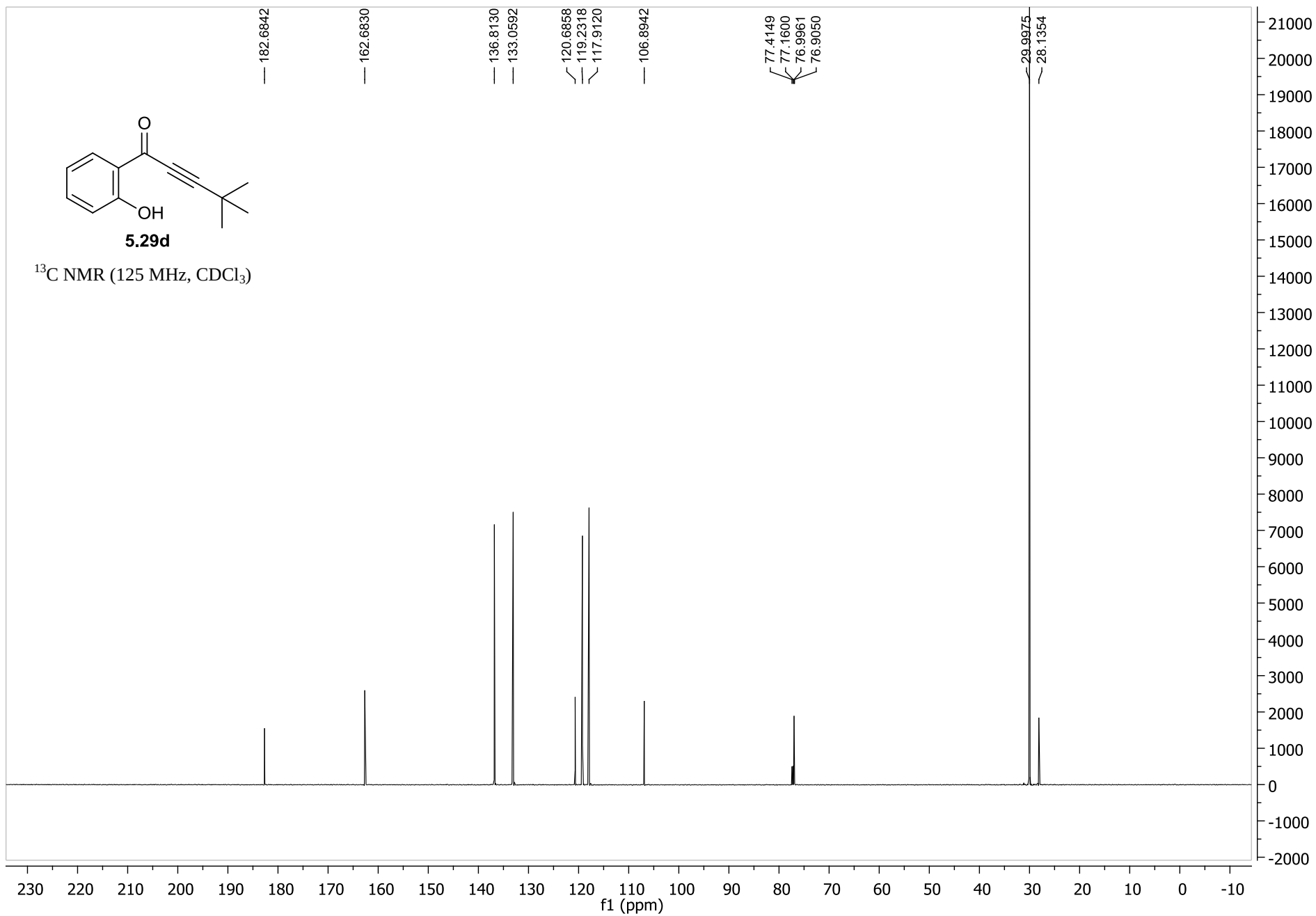


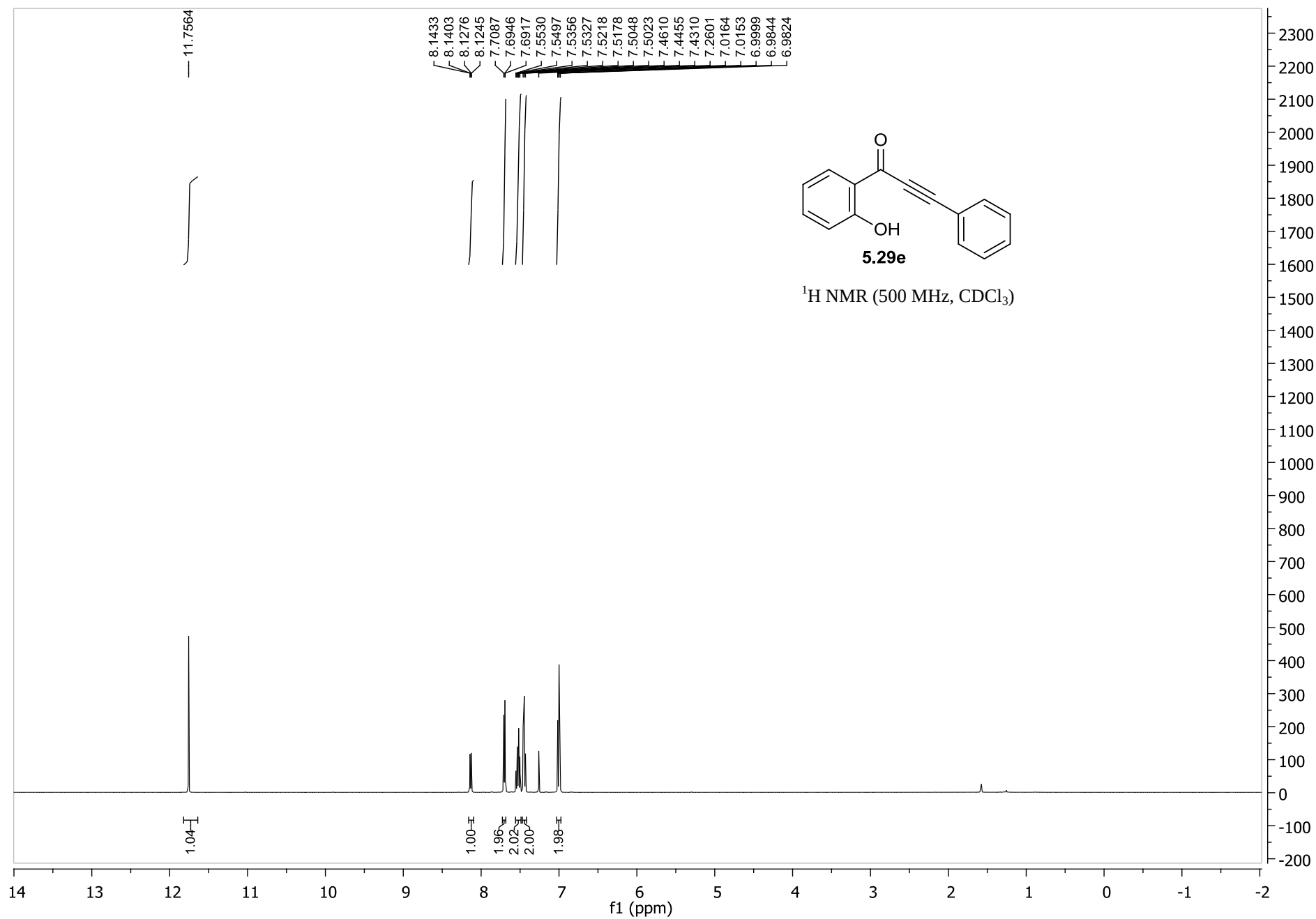
5.29c

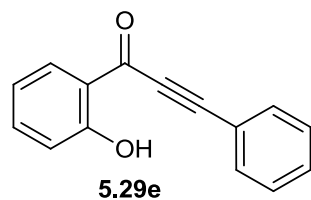
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



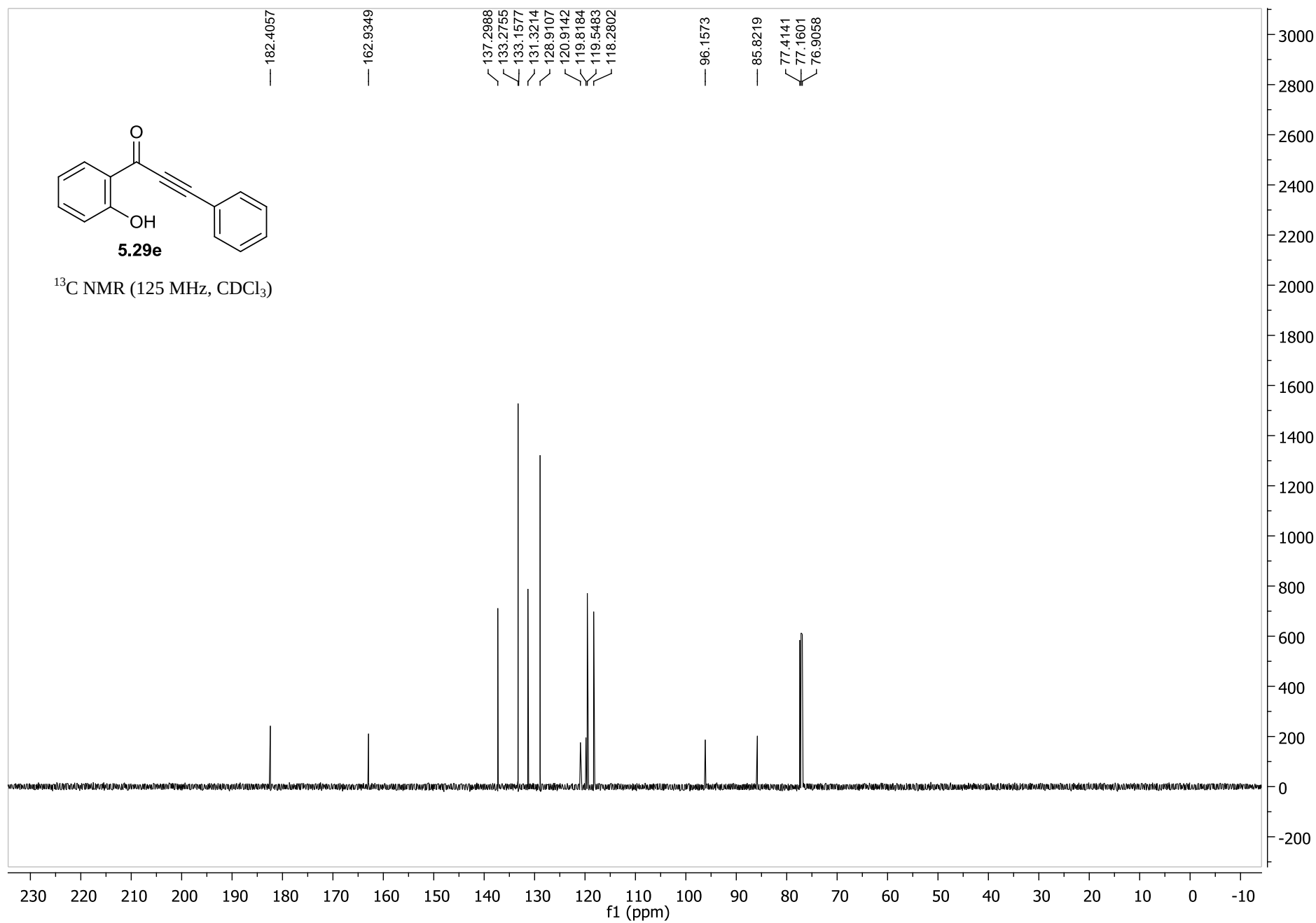


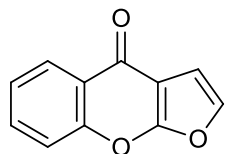






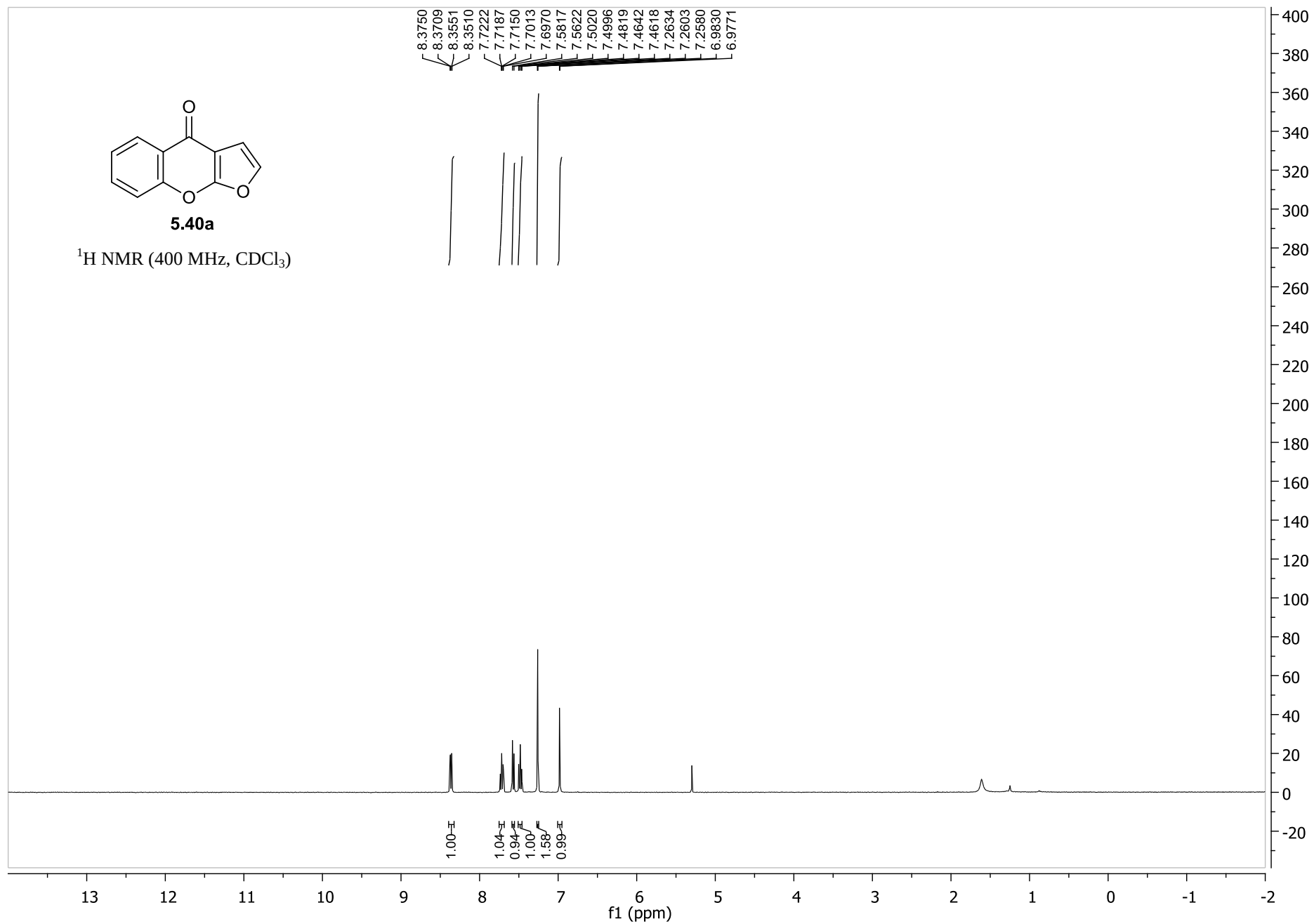
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

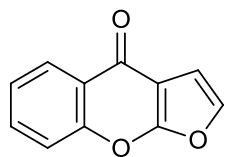




5.40a

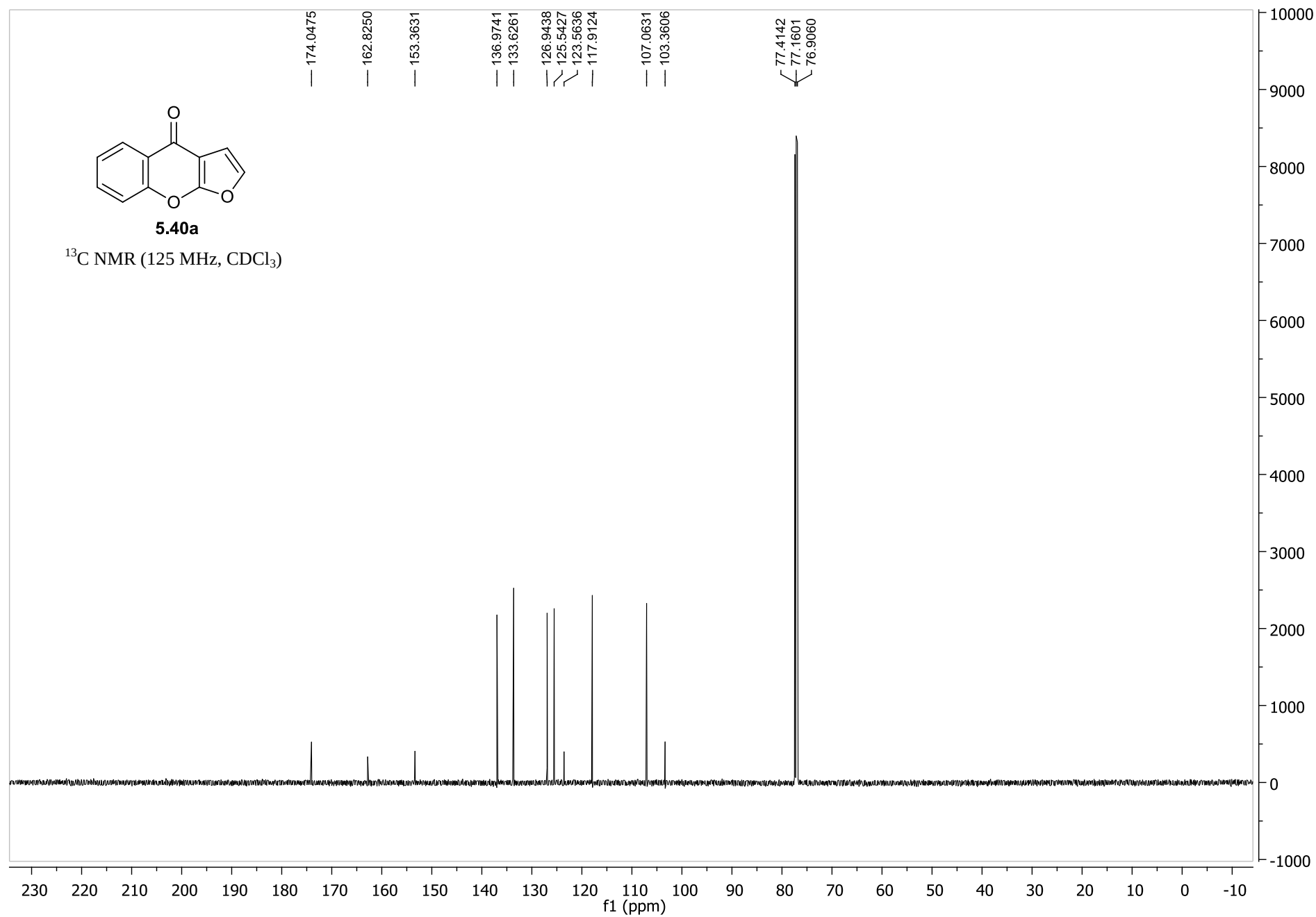
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

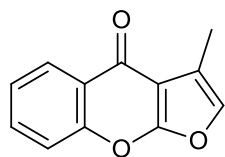




5.40a

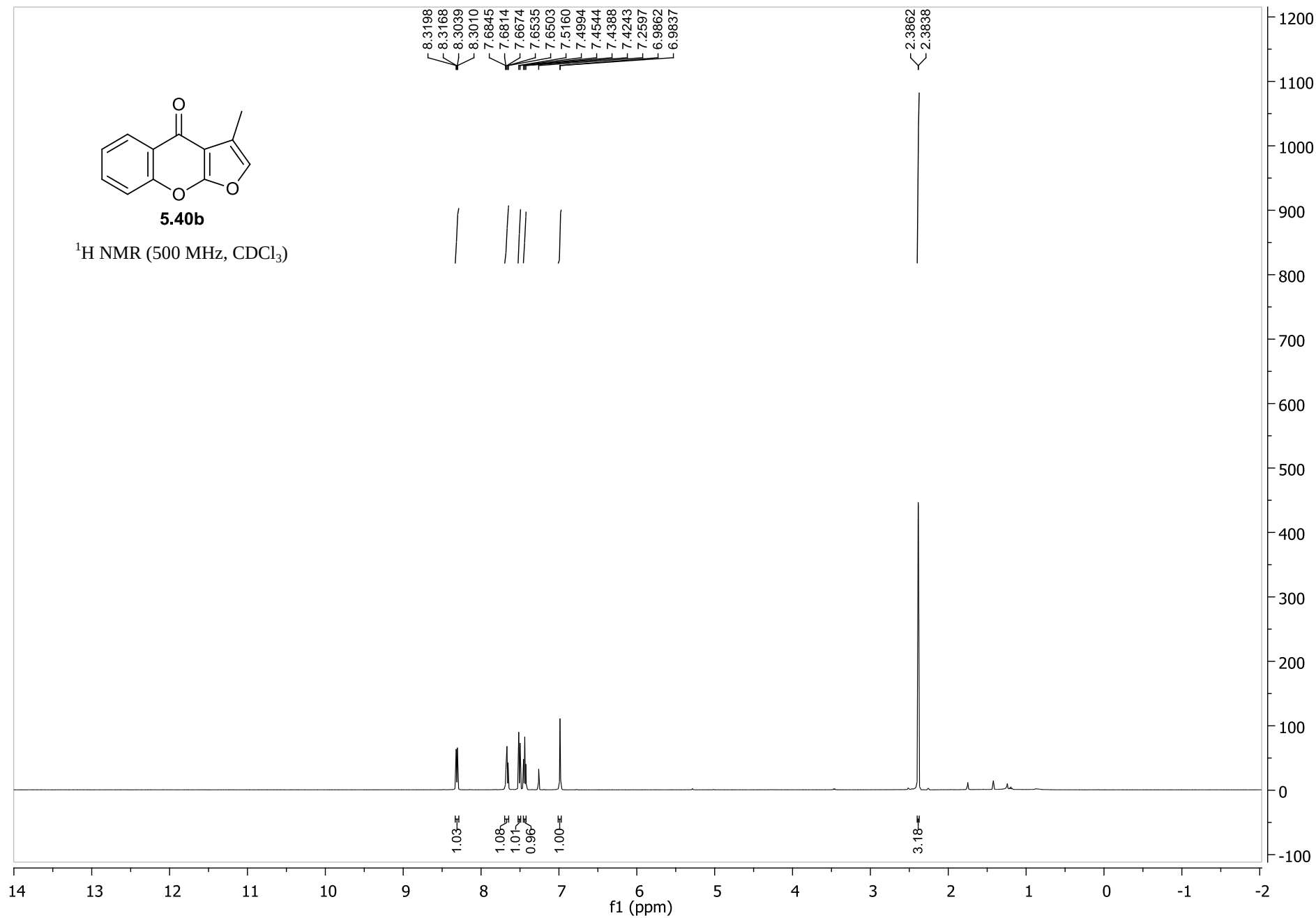
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

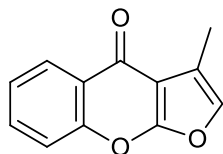




5.40b

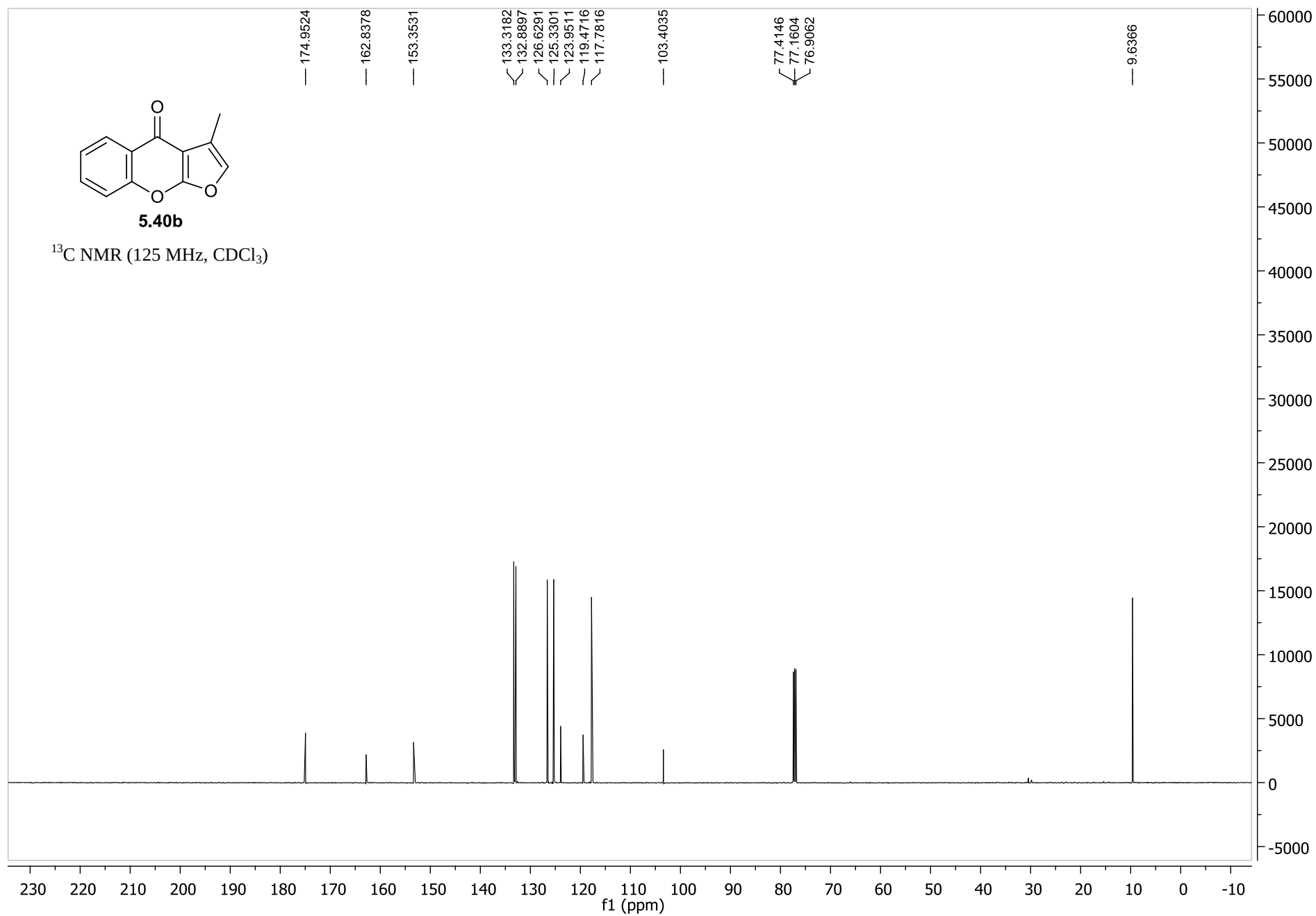
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

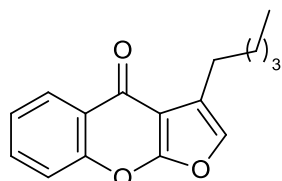




5.40b

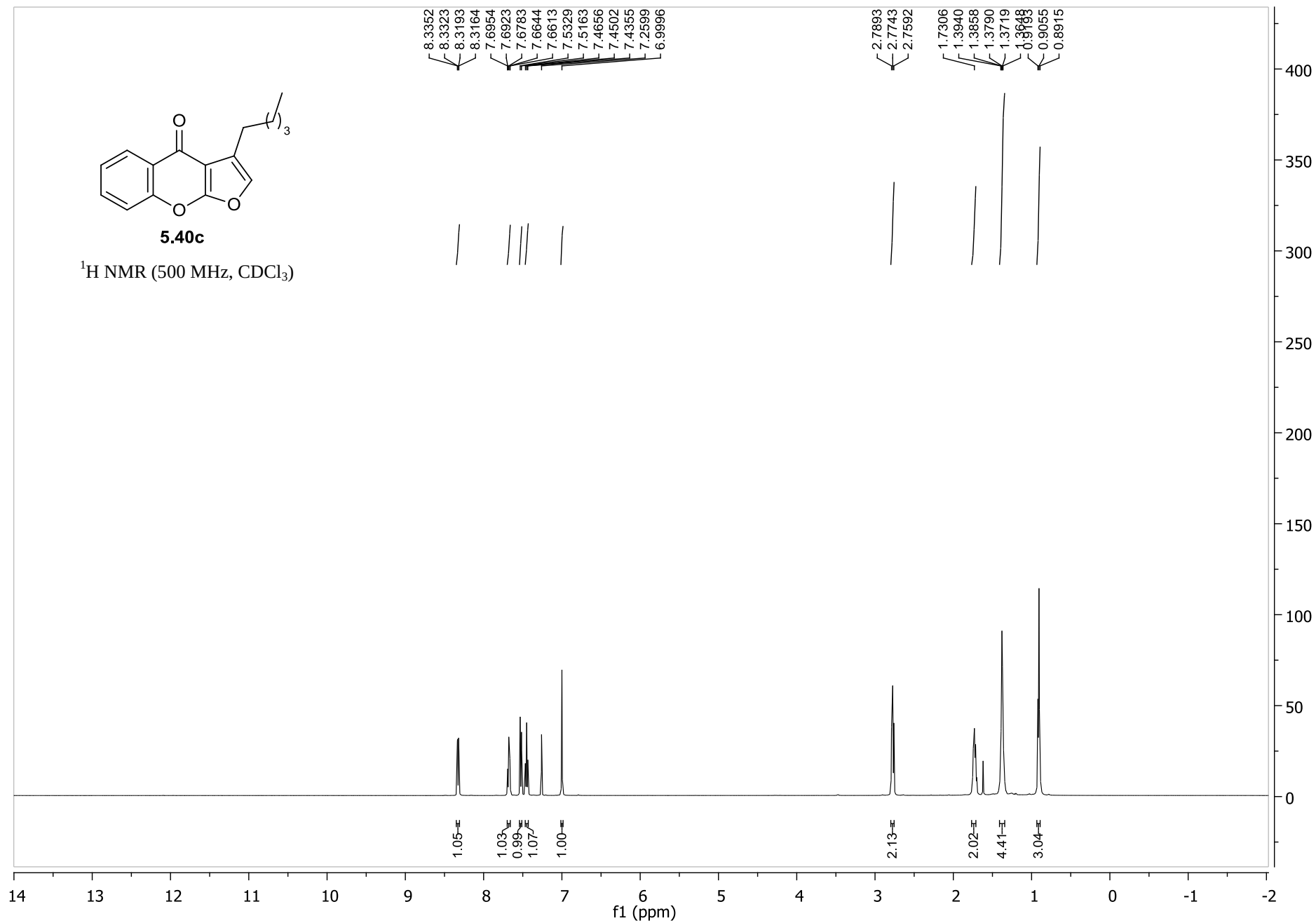
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

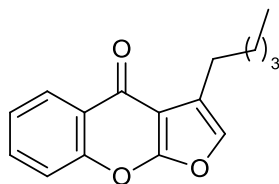




5.40c

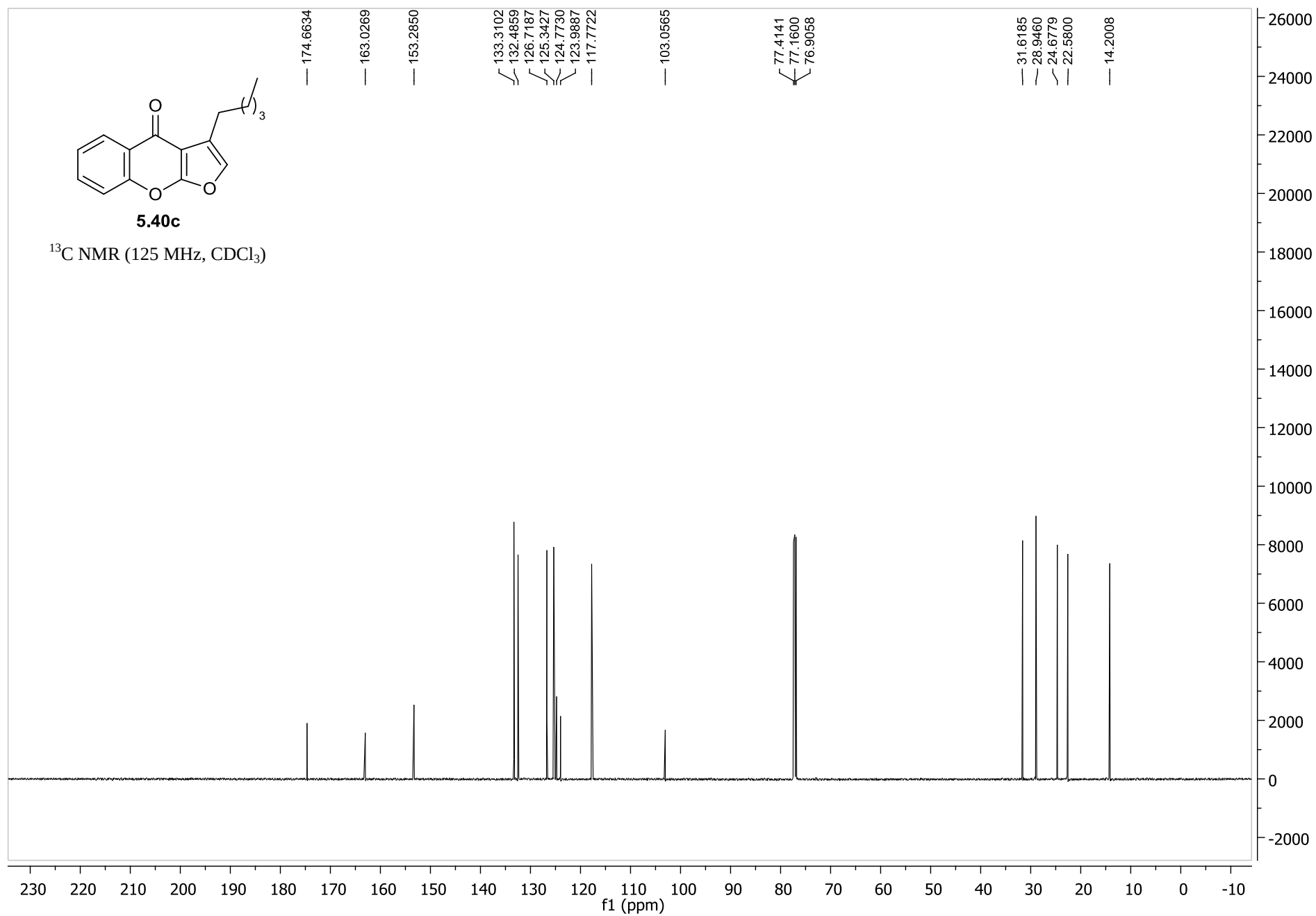
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

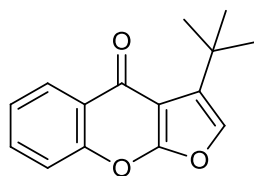




5.40c

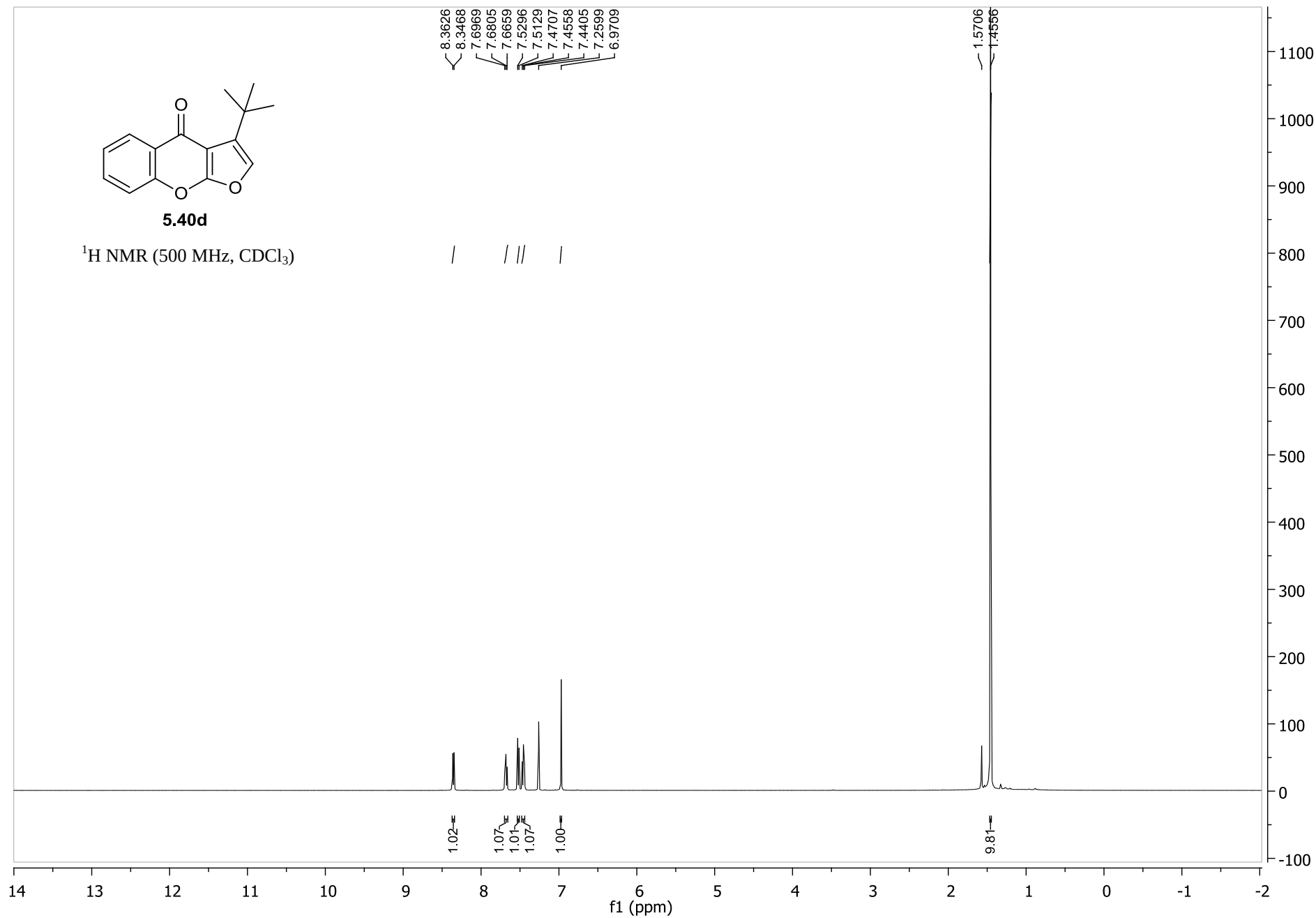
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

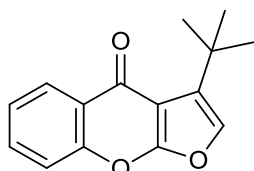




5.40d

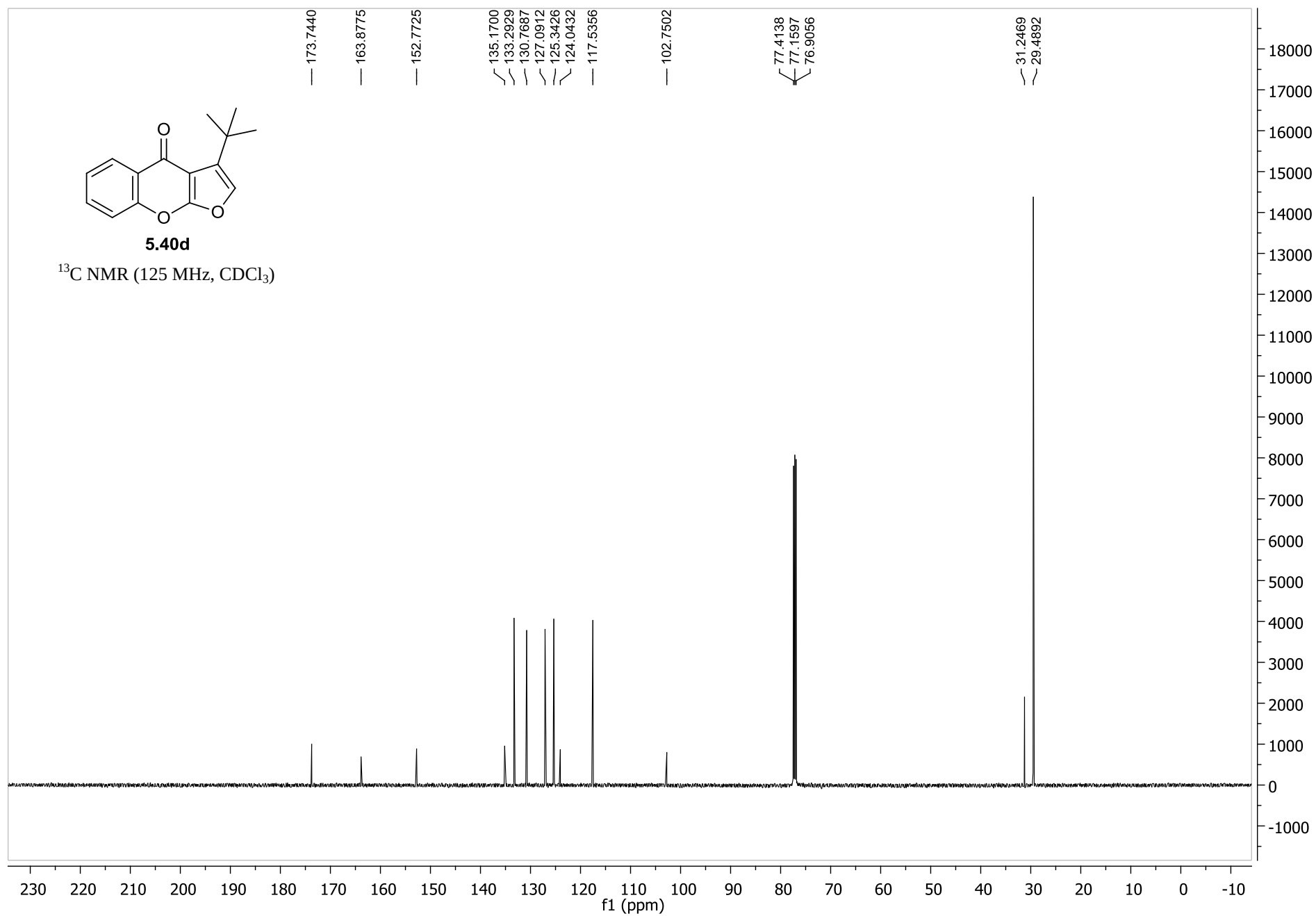
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

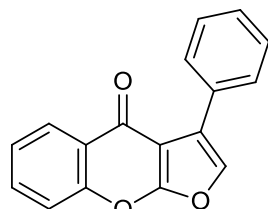




5.40d

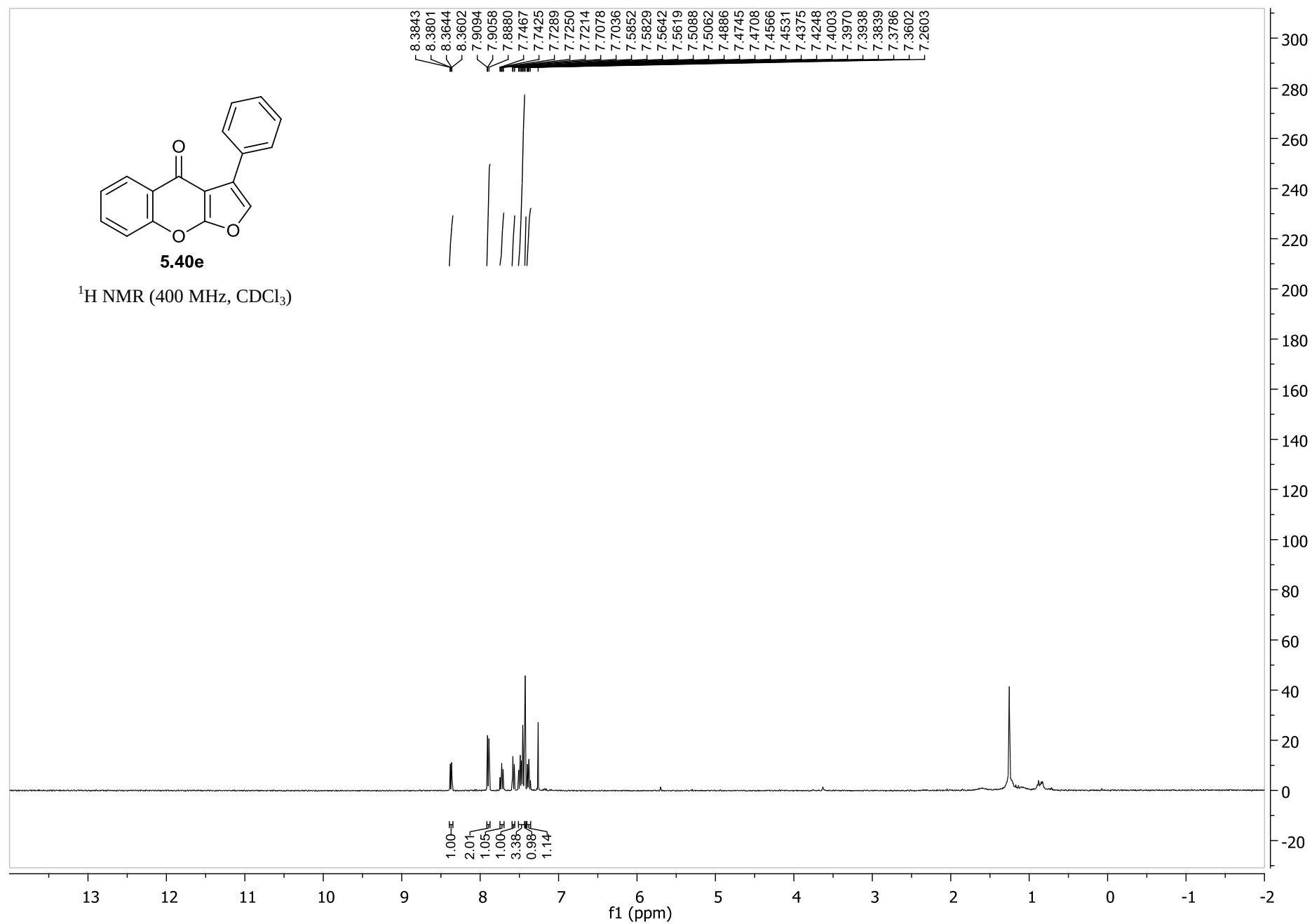
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

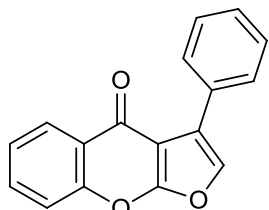




5.40e

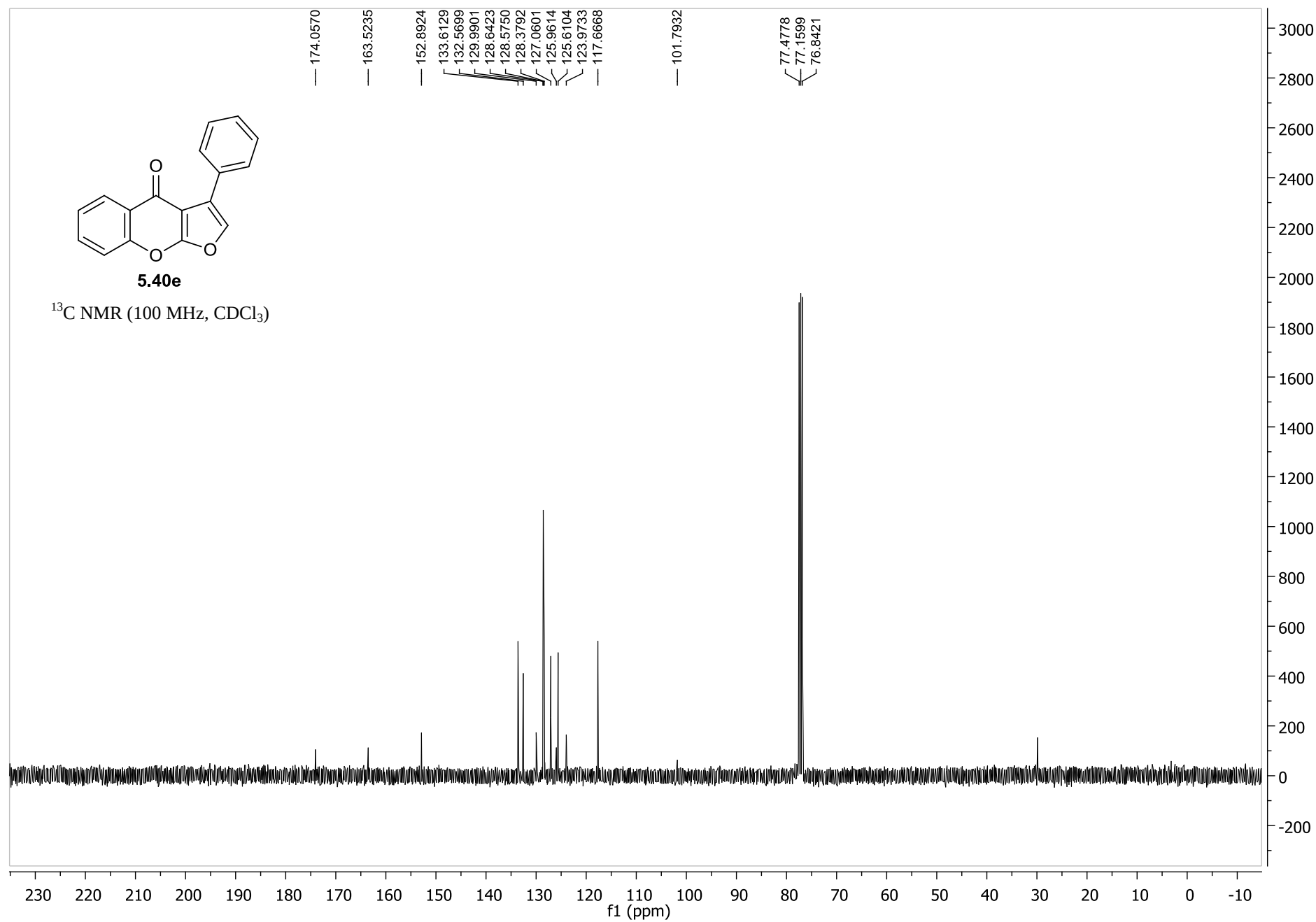
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

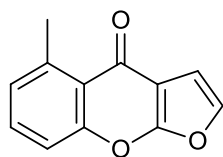




5.40e

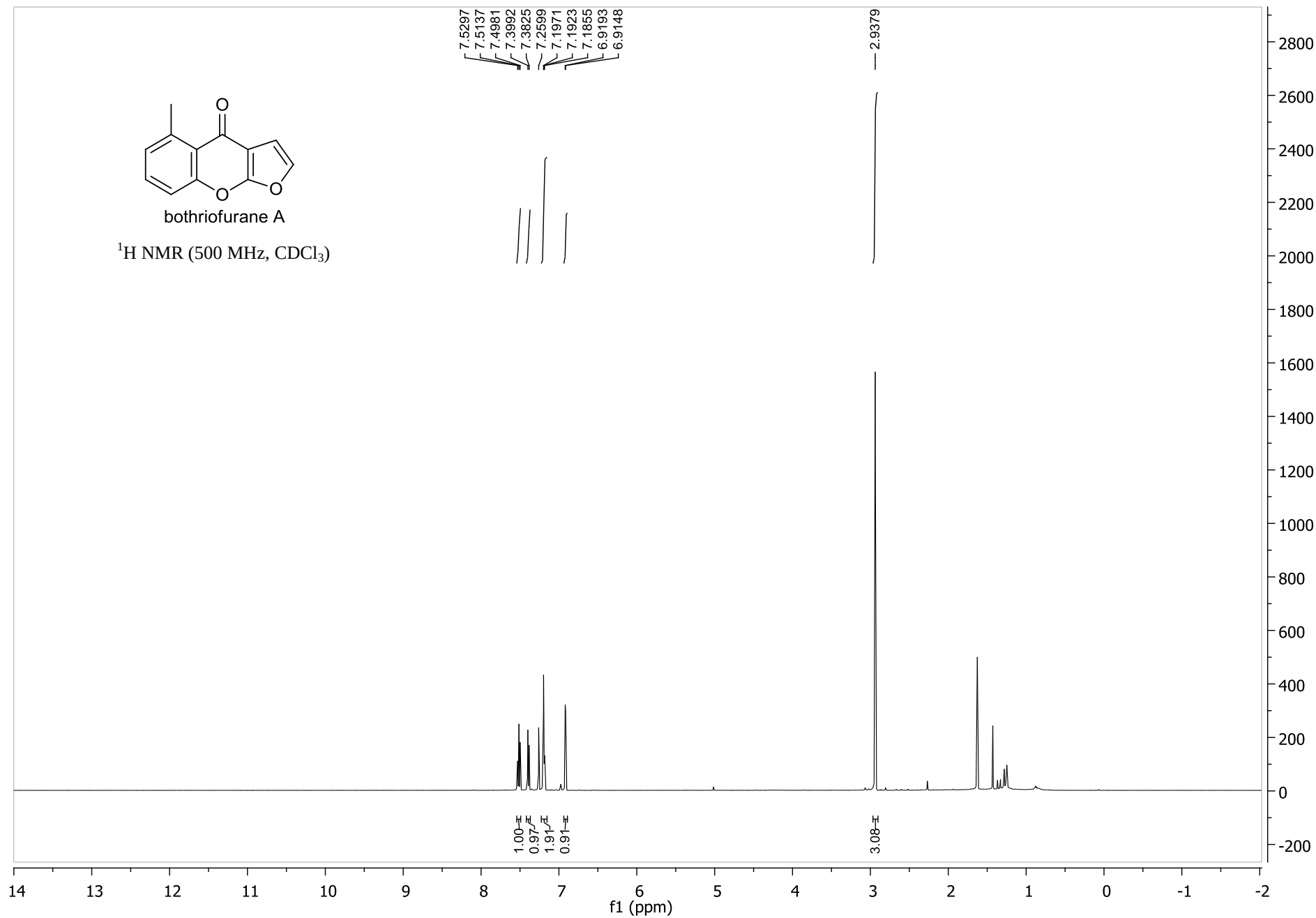
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

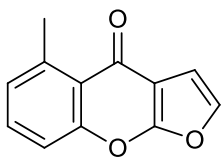




bothriofurane A

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)





bothriofurane A

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

