



HAL
open science

Nouvelles applications de la chimie radicalaire des xanthates. -Formulation par voie radicalaire. -Synthèse de spirocétals divers. -Synthèse de composés phosphorés.

Michiel de Greef

► **To cite this version:**

Michiel de Greef. Nouvelles applications de la chimie radicalaire des xanthates. -Formulation par voie radicalaire. -Synthèse de spirocétals divers. -Synthèse de composés phosphorés.. Chimie. Ecole Polytechnique X, 2006. Français. NNT: . pastel-00001898

HAL Id: pastel-00001898

<https://pastel.hal.science/pastel-00001898>

Submitted on 15 Sep 2006

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

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



THESE

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

Spécialité: **Chimie Organique**

par

Michiel DE GREEF

Nouvelles applications de la chimie radicalaire des xanthates:

Formylation par voie radicalaire

Synthèse de spirocétals divers

Synthèse de composés phosphorés

Soutenue le 16 juin 2006 devant le jury composé de:

M. Cyrille KOUKLOVSKY	Président
M. Romano V. A. ORRU	Rapporteur
M. José RUIZ-MONTES	Rapporteur
M. Benoît CROUSSE	Examinateur
M. Samir Z. ZARD	Examinateur

THESE

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'ECOLE POLYTECHNIQUE

Spécialité: **Chimie Organique**

par

Michiel DE GREEF

Nouvelles applications de la chimie radicalaire des xanthates:

Formylation par voie radicalaire

Synthèse de spirocétals divers

Synthèse de composés phosphorés

Soutenue le 16 juin 2006 devant le jury composé de:

M. Cyrille KOUKLOVSKY	Président
M. Romano V. A. ORRU	Rapporteur
M. José RUIZ-MONTES	Rapporteur
M. Benoît CROUSSE	Examineur
M. Samir Z. ZARD	Examineur

"The chemists are a strange class of mortals, impelled by an almost maniacal impulse to seek their pleasures amongst smoke and vapour, soot and flames, poisons and poverty, yet amongst all these evils I seem to live so sweetly that I would rather die than change places with the King of Persia"

Johann Joachim Becher, *Physica Subterranea* (1667)

Table des matières

ABREVIATIONS UTILISEES	8
CHAPITRE 1	10
1.1 INTRODUCTION	10
1.2 LA CHIMIE RADICALE PAR PROPAGATION DE CHAINE.....	11
1.3 LA CHIMIE RADICALE DES XANTHATES PAR TRANSFERT DE GROUPE.....	15
1.3 LES XANTHATES, SYNTHESE ET REACTIVITE.....	18
<i>1.3.1 Principales voies de synthèse.....</i>	<i>18</i>
<i>1.3.2 Additions inter- et intramoléculaires sur des pièges oléfiniques</i>	<i>19</i>
<i>1.3.3 Transformation du groupement xanthate.....</i>	<i>23</i>
1.4 CONCLUSION.....	26
1.5 BIBLIOGRAPHIE.....	27
CHAPITRE 2	29
2.1 LES RADICAUX ACYLES EN SYNTHESE ORGANIQUE, UNE BREVE REVUE	29
2.2 LES RADICAUX ACYLES EN SYNTHESE ORGANIQUE, QUELQUES LIMITATIONS	31
2.3 LES EQUIVALENTS SYNTHETIQUES DU RADICAL ACYLE, UNE REVUE DE LA LITTERATURE	34
<i>2.3.1 Les acétals oxygénés, soufrés et azotés.....</i>	<i>34</i>
<i>2.3.2 Equivalents synthétiques autres qu'acétals.....</i>	<i>41</i>
<i>2.3.3 Vers le développement d'équivalents plus performants</i>	<i>42</i>
2.4 VERS LE DEVELOPPEMENT D'EQUIVALENTS PLUS PERFORMANTS, UNE PREMIERE APPROCHE	43
2.5 LE XANTHATE DERIVE DU 1,3-DITHIANE 1-OXYDE, UN NOUVEL EQUIVALENT EFFICACE	47
2.6 LE XANTHATE DERIVE DU BENZOATE DE CYANOMETHYLE, UN EQUIVALENT ENCORE PLUS PERFORMANT.....	59
2.7 CONCLUSION.....	71
2.8 PARTIE EXPERIMENTALE.....	73
2.9 BIBLIOGRAPHIE.....	128
CHAPITRE 3	132
3.1 LES SPIROCETALS, UNE BREVE REVUE DE LEURS CARACTERISTIQUES ET DE LEUR SYNTHESE ..	132
3.2 LE XANTHATE DERIVE DE LA 1,3-DICHLORO ACETONE, UN SYNTHON UTILE.....	141
3.3 SYNTHESE DU XANTHATE DERIVE DE LA 1,3-DICHLOROACETONE	143
3.4 SYNTHESE DE SPIROCETALS [5.5]	144
<i>3.4.1 A partir de dihydroxy cétones protégées sous forme d'acétates, une étude préliminaire..</i>	<i>144</i>
<i>3.4.2 A partir de dihydroxy cétones protégées sous forme d'acétates, d'autres exemples</i>	<i>146</i>

3.5 SYNTHÈSE DE SPIROCÉTALES [5.6] ET [4.5] À PARTIR DE DIHYDROXY CÉTONES PROTÉGÉES SOUS FORME D'ACÉTATES	153
3.6 SYNTHÈSE DE SPIROCÉTALES [5.5] À PARTIR DE DIHYDROXY CÉTONES PROTÉGÉES SOUS FORME D'ÉTHERS D'ENOL SILYLES	158
3.7 CONCLUSION	165
3.8 PARTIE EXPÉRIMENTALE	167
3.9 BIBLIOGRAPHIE	232
CHAPITRE 4	236
4.1 LES B-CÉTO PHOSPHONATES, SYNTHÈSE ET APPLICATIONS	236
4.2 NOUVELLE APPROCHE RADICALE À LA SYNTHÈSE DE B-CÉTO PHOSPHONATES	241
4.3 VERS UNE NOUVELLE APPROCHE DE LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA (±)-CHANOCLAVINE I.....	244
4.4 CONCLUSION	249
4.5 PARTIE EXPÉRIMENTALE	250
4.6 BIBLIOGRAPHIE	268
RESUME	270
REMERCIEMENTS	273

Abréviations utilisées

Ac	Acétyle
ACS	Acide camphresulfonique
AIBN	α,α' -Azo- <i>bis</i> -isobutyronitrile
APTS	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique
Ar	Aryle
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
Cbz	Benzyloxycarbonyle
d.r.	Rapport diastéréomérique
DBP	Peroxyde de benzoyle
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCP	Peroxyde de cumyle
DLP	Peroxyde de lauroyle
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DTBP	Peroxyde de <i>tert</i> -butyle
éq.	Equivalent(s)
Et	Ethyle
GP	Groupe protecteur
hv	Irradiation chimique
Ipc	Isopinocamphéyle
LDA	Diisopropylamidure de lithium
<i>m</i> CPBA	Acide <i>m</i> -chloroperbenzoïque
Me	Méthyle
Ms	Mésyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NMO	<i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
Ph	Phényle
Piv	Pivaloyle
Pr	Propyle

t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBS	<i>Tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TEA	Triéthylamine
Tf	Triflyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TPS	Triisopropylsilyle
Tr	Trityle
Ts	Tosyle
TTMSS	Tris(triméthylsilyl)silane
Xa	Xanthate (EtOC(S)S-)

Chapitre 1

1.1 Introduction

Le développement de méthodes pour la formation de liaisons carbone-carbone appartient aux objectifs principaux du chimiste organicien. Parmi les méthodes développées jusqu'ici, celles faisant intervenir des intermédiaires chargés ou polarisés sont de loin les plus nombreuses. Par contre, celles passant par l'intermédiaire d'espèces neutres sont moins courantes. En particulier, le potentiel des espèces carbonées trivalentes dites radicaux libres a longtemps été sous-estimé.

Pourtant, de tels intermédiaires sont connus depuis le début du siècle dernier et leur existence a été évoquée pour la première fois en 1900 par Gomberg lorsqu'il a voulu développer une voie d'accès à l'hexaphénylthane [1]. En réduisant le chlorotriphénylméthane en présence de zinc, il a observé la formation d'un composé incolore dont la formule brute s'est avérée être $C_{38}H_{30}O_2$ au lieu de celle correspondant à l'hexaphénylthane ($C_{38}H_{30}$). En répétant la réaction sous atmosphère de dioxyde de carbone, il a isolé un composé cristallin blanc dont la formule brute correspondait à celle de l'hexaphénylthane. Bizarrement, ce composé a donné des solutions jaunes qui se sont rapidement décolorées si exposées à l'oxygène pour conduire à la formation d'un produit dont la formule brute ($C_{38}H_{30}O_2$) correspondait à celle du composé obtenu lors de la première tentative de réduction.

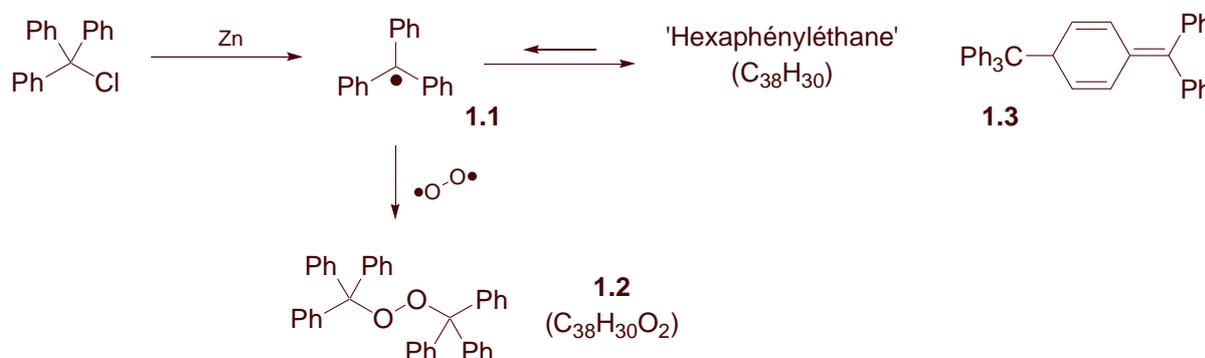


Schéma 1.1 Tentative de synthèse de l'hexaphénylthane.

Afin d'expliquer ces observations, Gomberg a postulé que la réduction du chlorotriphénylméthane conduit à l'espèce radicalaire **1.1** (Schéma 1.1). Sous atmosphère normale, celle-ci réagit rapidement avec l'oxygène de l'air pour fournir le peroxyde **1.2**. Par contre, sous atmosphère de dioxyde de carbone, elle ne peut que dimériser pour conduire à la formation du composé **1.3** qui s'est avéré être un isomère de l'hexaphénylthane. En solution, celui-ci est en équilibre avec l'espèce radicalaire **1.1** de couleur jaune qui se transforme rapidement en peroxyde (**1.1** \rightarrow **1.2**), si exposé à l'oxygène.

Quoique l'importance de ces travaux ait été reconnue dès le début, leur impact sur la synthèse organique est resté restreint et le développement de la chimie radicalaire n'a pris son vrai départ qu'une quarantaine d'années plus tard. Au début, son champ d'application s'est limité à l'échelle industrielle pour l'halogénéation d'alcane, l'hydrohalogénéation d'alcènes et surtout la polymérisation. Par contre, considérées comme incontrôlables et imprévisibles, les réactions radicalaires étaient redoutées en chimie de synthèse fine. Cependant, au cours des trois dernières décennies, de nombreuses études ont contribué à une meilleure compréhension des paramètres propres aux réactions radicalaires. Par conséquent, le comportement des radicaux est maintenant suffisamment connu pour envisager des étapes complexes, avec la formation contrôlée de plusieurs liaisons, en particulier dans le domaine de la synthèse totale. Parmi les nombreux exemples disponibles, la synthèse totale de la (\pm)-hirsutène **1.5** développée par Curran *et al.* est particulièrement intéressante [2-4]. Cette approche concise et efficace finit par une étape radicalaire qui conduit de façon élégante au système tricyclique par la formation consécutive de deux nouvelles liaisons carbone-carbone (Schéma 1.2).

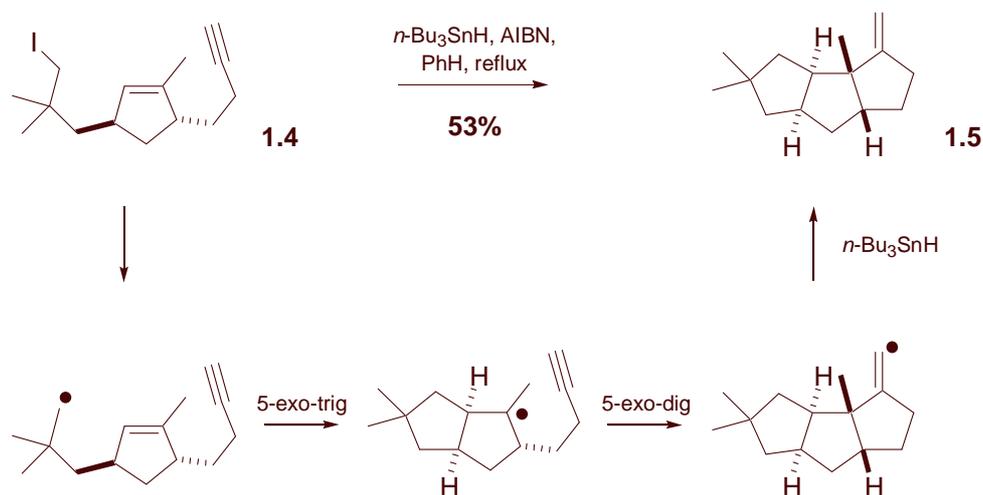


Schéma 1.2 Synthèse totale de la (\pm)-hirsutène.

La chimie radicalaire étant un domaine bien développé, les ouvrages complets la concernant sont nombreux [5-10]. Aussi, l'objectif de ce chapitre d'introduction n'est pas de présenter la chimie radicalaire dans son ensemble. Par contre, afin de pouvoir mettre en valeur la chimie radicalaire des xanthates développée au laboratoire depuis quelques années, le paragraphe suivant sera tout particulièrement consacré à la chimie radicalaire par propagation de chaîne.

1.2 La chimie radicalaire par propagation de chaîne

La plupart des réactions radicalaires rencontrées en chimie organique, reposent sur un mécanisme par propagation de chaîne. Une réaction radicalaire par propagation de chaîne se laisse décomposer en

trois étapes: l'amorçage, la propagation et la terminaison. Lors de l'étape d'amorçage, le radical propagateur de chaîne est généré. Ceci se fait souvent de façon indirecte par l'action d'une amorce. Celle-ci se caractérise par la présence d'une liaison faible qui subit une fragmentation homolytique si exposée à une source de chaleur ou de lumière. Les radicaux libérés, réagissent avec le produit de départ, fournissant ainsi le radical propagateur de chaîne. Etant d'influence sur la concentration en radicaux dans le milieu réactionnel, le choix de l'amorce doit être fait judicieusement et est conditionné par son temps de demi-vie à la température de la réaction, ainsi que par la nature du radical libéré. Les amorceurs les plus fréquemment utilisés en synthèse organique sont représentés sur le Tableau 1.1.

Tableau 1.1 Principales amorceurs.

Entrée	Amorceur	Nom	$t_{1/2}$ (T°C)	Radicaux produits
a		Azo-bis-isobutyronitrile (AIBN)	1h (85)	
b		Peroxyde de benzoyle (DBP)	1h (95)	puis $\text{Ph} \bullet$
c		Peroxyde de lauroyle (DLP)	1h (85)	puis
d		Peroxyde de <i>tert</i> -butyle (DTBP)	1h (150)	puis $\text{Me} \bullet$
e		Peroxyde de cumyle (DCP)	1h (130)	puis $\text{Me} \bullet$
f	Et_3B	Triéthylborane	^{a)}	$\text{Et} \bullet$

a) L'initiation se fait par voie chimique en présence d'oxygène moléculaire, ce qui permet de l'effectuer à basse température.

Une fois formé, le radical propagateur de chaîne peut subir une ou plusieurs transformations élémentaires, dont la dernière libère le même radical que celui qui a initié la chaîne (Schéma 1.3). Parmi les réactions élémentaires les plus courantes sont la substitution homolytique, l'addition sur une liaison multiple, le transfert d'hydrogène et la fragmentation. Lors de cette phase dite de propagation, chaque radical formé est consommé par la réaction suivante. Pour obtenir un processus efficace, il est nécessaire que la vitesse de la réaction la plus lente du cycle soit suffisamment rapide pour que, compte tenu des concentrations en radicaux généralement très faibles, les réactions de terminaison puissent être négligées. La terminaison conduit à la disparition des espèces radicalaires et peut s'effectuer selon deux processus (Schéma 1.3). L'un correspond à l'union de deux radicaux formant une molécule et est appelée combinaison. L'autre est une réaction redox entre deux radicaux, le plus

souvent par transfert d'un atome d'hydrogène d'un radical à l'autre, et est connu sous le nom de dismutation. Ces deux types de réaction sont très rapides et exothermiques et ont tendance à rompre la chaîne de propagation. L'essor de la chimie radicalaire par propagation de chaîne provient donc de la possibilité de limiter au maximum leur influence. En pratique, ceci est atteint en conservant à chaque instant une concentration en radicaux dans le milieu la plus faible possible.

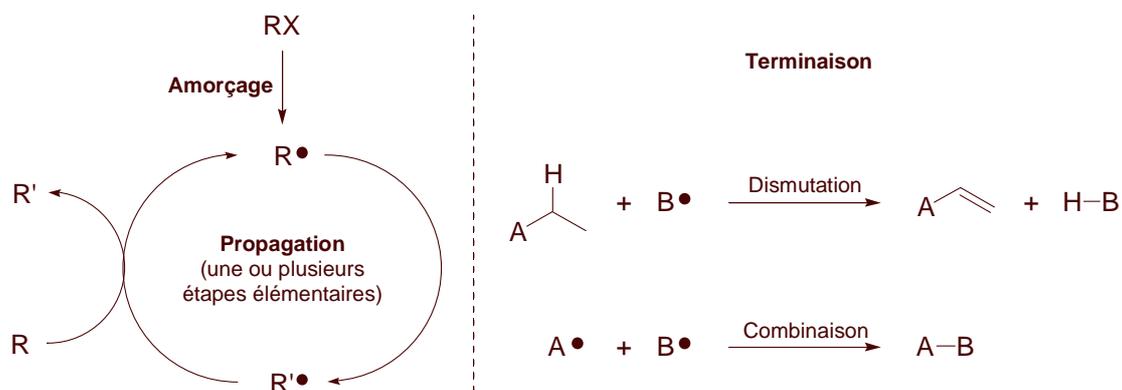


Schéma 1.3 Mécanisme par propagation de chaîne.

Les réactions par propagation de chaîne ayant recours aux hydrides d'étain sont de loin les plus couramment utilisées en synthèse organique. Cette méthodologie permet de générer une grande variété de radicaux carbonés à partir de leurs précurseurs halogénés, soufrés, sélénés ou nitrés dans des conditions qui sont suffisamment douces pour être compatibles avec un grand nombre de fonctionnalités.

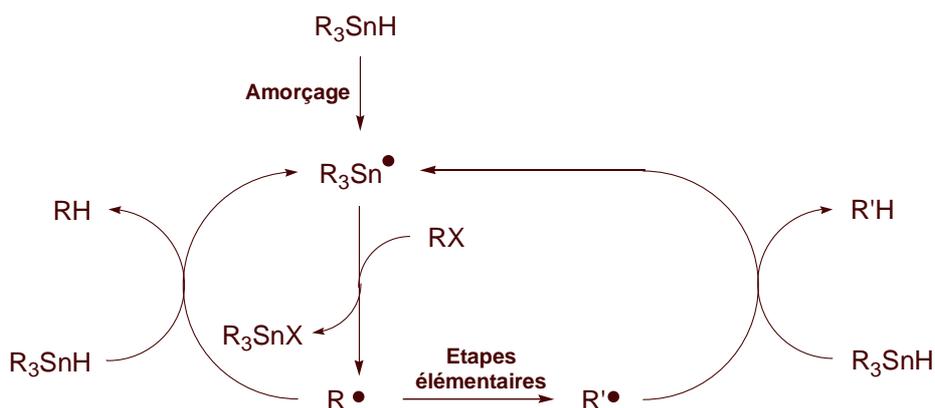


Schéma 1.4 Réaction en chaîne mettant en œuvre un hydride d'étain.

Une représentation générale du mécanisme radicalaire en chaîne est donnée sur le Schéma 1.4. Dans un premier temps, le radical stannylé est généré à partir d'un radical issu de la décomposition d'un amorceur. Celui-ci réagit avec le composé RX pour fournir le radical intermédiaire R•, qui, lui, a deux

possibilités d'évolution: il peut être réduit de façon prématurée ou participer dans une suite de réactions élémentaires avant d'être réduit. La réduction prématurée et généralement non désirée du radical $R\bullet$ peut être minimisée par une addition lente de l'hydrure tout au long de la réaction. Cependant, cette réduction peut devenir compétitive dans le cas où la transformation du radical $R\bullet$ passe par des étapes cinétiquement défavorisées. C'est en particulier le cas pour les additions intermoléculaires qui souvent ne sont effectives que si l'oléfine est suffisamment activée et utilisée en très large excès. En dehors de cet inconvénient, les hydrures d'étain et leurs dérivés sont des composés toxiques et posent souvent des problèmes de purification, ce qui limite leur potentiel synthétique et leur utilisation à grande échelle [11]. Les réactions radicalaires par transfert d'atome ou de groupe sont dépourvues de ces limitations. Lors de ce processus, plus connu sous le nom d'addition de Kharasch [12], un hétéroatome du produit de départ est transféré sur le produit final.

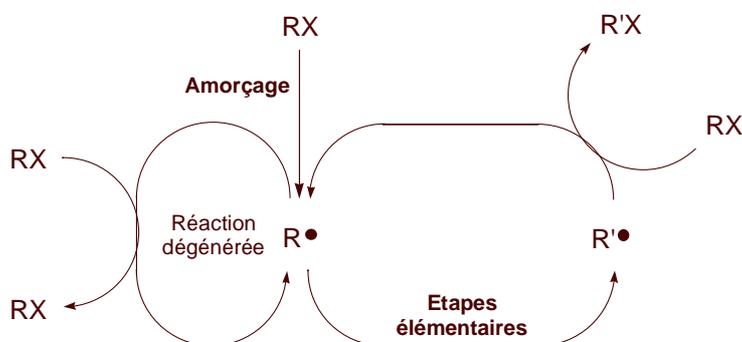


Schéma 1.5 Méthode par transfert d'atome.

Une représentation générale du mécanisme radicalaire en chaîne est donnée sur le Schéma 1.5. L'étape d'amorçage conduit à la formation du radical intermédiaire $R\bullet$, qui peut subir une ou plusieurs transformations élémentaires pour fournir le radical $R'\bullet$. Celui-ci, à son tour, réagit avec le produit de départ pour donner le produit de transfert d'atome $R'X$ en régénérant le radical $R\bullet$ qui propage la chaîne. Contrairement à ce qui a été le cas pour les méthodes aux hydrures d'étain, la méthode par transfert d'atome se caractérise par l'absence d'une voie en compétition avec la formation de $R'\bullet$ à partir de $R\bullet$. Ce dernier a pour seule alternative de réagir avec son précurseur RX . Cependant, les produits étant identiques aux réactifs, le bilan de ce processus est nul et cette réaction dite dégénérée est donc sans effet visible au niveau macroscopique. Ce phénomène a pour conséquence d'augmenter la durée de vie du radical $R\bullet$, lui permettant ainsi de réaliser toutes sortes de transformations, parmi lesquelles des transformations cinétiquement défavorisées. De surcroît, l'absence de réactions de compétition permet de travailler à des concentrations élevées et la réaction n'utilise pas de métaux lourds et toxiques. Cependant, si ce procédé semble avantageux, il n'a pas la généralité des réactions utilisant l'étain et son efficacité est directement liée à la faiblesse de la liaison $R-X$. En effet, pour propager efficacement la chaîne, le radical $R'\bullet$ doit pouvoir facilement arracher l'atome X de la

molécule de départ. Ainsi, les composés iodés sont préférés aux bromés et chlorés moins réactifs et il est nécessaire que le radical $R\bullet$ soit plus stable que le radical $R'\bullet$. Le processus est également efficace quand des dérivés soufrés, séléniés ou tellurés sont employés. Il s'agit alors d'une réaction par transfert de groupe puisqu'un groupement entier est transféré du produit de départ sur le produit d'arrivée. Les réactions radicalaires développées au laboratoire mettant en jeu des xanthates sont également basées sur un mécanisme de transfert de groupe et feront l'objet du paragraphe suivant.

1.3 La chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe [13,14]

Découverts en 1822 par Zeise [15,16], les xanthates (ou dithiocarbonates) et leur potentiel ont longtemps été négligés par la communauté scientifique. Jusque récemment, leur champ d'application s'est vu limité à la désoxygénation de Barton-McCombie [17]. Cette réaction permet de réduire des alcools par voie radicalaire dans des conditions particulièrement douces et compatibles avec la plupart des fonctionnalités rencontrées en synthèse organique. Elle représente par conséquent une alternative aux méthodes ioniques correspondantes souvent moins sélectives et surtout moins efficaces. Le procédé nécessite la transformation de l'alcool en xanthate. Ceci est réalisé en traitant l'alcoolate correspondant par le disulfure de carbone et en piégeant le thiolate formé par l'iodure de méthyle. La réduction est ensuite effectuée par le $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ en présence d'un amorceur convenable (Schéma 1.6).



Schéma 1.6 Synthèse de xanthates et leur réduction par voie radicalaire.

Le mécanisme de l'étape de réduction est donné sur le Schéma 1.7 et est comparable à celui présenté précédemment pour la réduction de RX en présence d'un hydrure d'étain (voir Schéma 1.4). Ainsi, lors de l'étape d'amorçage, des radicaux stannylés sont générés à partir de radicaux issus de la décomposition thermique de l'initiateur. Ceux-ci s'additionnent sur la fonction thiocarbonyle du xanthate, conduisant à la formation de radicaux tertiaires qui se fragmentent de façon irréversible du côté de l'oxygène. L'espèce radicalaire carbonée $R\bullet$ réagit ensuite avec l'hydrure d'étain pour donner le produit réduit en régénérant le radical stannylé qui propage la chaîne. Le choix de substrats ROH convenables pour cette réduction par voie radicalaire est conditionné par l'étape de fragmentation. Pour favoriser une fragmentation du côté de l'oxygène, il faut que le radical $R\bullet$ soit plus stable que le radical méthyle provenant de la fragmentation du côté du soufre. Cette condition exclut l'utilisation d'alcools primaires [18] et fait que la réaction est limitée à l'utilisation d'alcools secondaires. Le cas

des alcools tertiaires [19] est différent. Leur utilisation n'est pas exclue par le mécanisme, mais par leur tendance à subir une élimination de Chugaev [20] dans les conditions de la réaction.

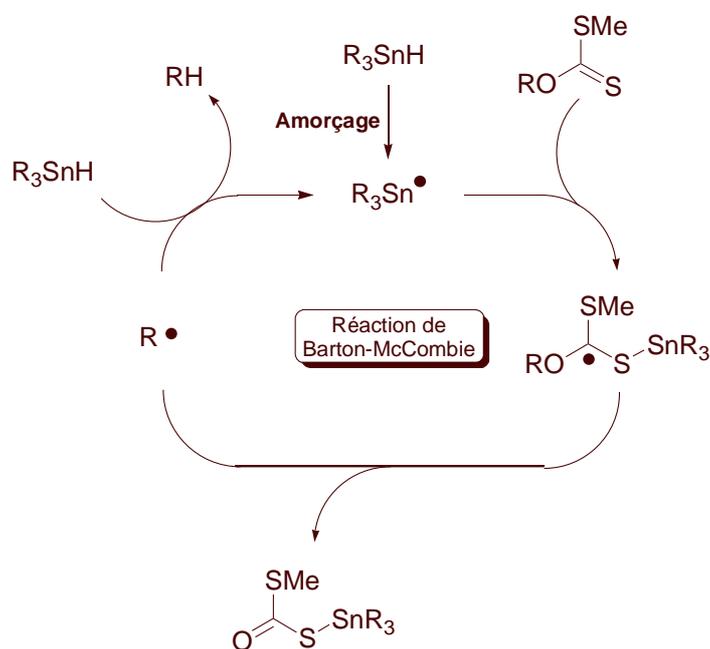


Schéma 1.7 Mécanisme de la réaction de Barton-McCombie.

Contrairement à la réaction de Barton-McCombie, la chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe est basée sur la rupture sélective de la liaison C-S. Cette modification de réactivité repose sur le choix judicieux des groupements R^1 et R^2 portés par la fonction xanthate (Schéma 1.8). Pour éviter la formation irréversible du radical $R^2\cdot$ et la régénération du radical $R^0\cdot$ issu de l'amorce, ceux-ci doivent être plus hauts en énergie que le radical $R^1\cdot$. Cette condition est généralement remplie quand les groupements R^0 et R^2 sont primaires ou aryliques. La fragmentation de la liaison C-S pourra alors être sélectivement effectuée pour des radicaux alkyles $R^1\cdot$ secondaires, tertiaires ou primaires stabilisés.

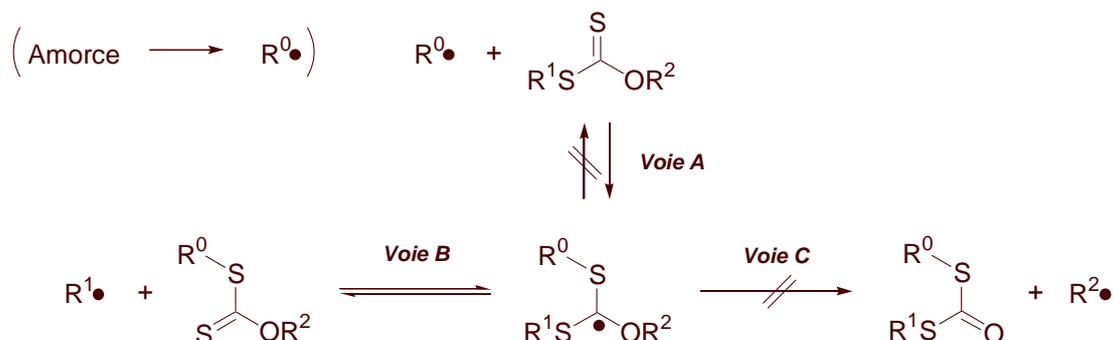


Schéma 1.8 Principe de rupture sélective de la liaison C-S.

Une fois formé, le radical $R^1\bullet$ a deux possibilités d'évolution: il peut s'additionner sur son précurseur ou participer dans une suite de réactions élémentaires pour fournir le radical $R^{1'}\bullet$ (Schéma 1.9). Le bilan du premier processus est nul et cette réaction dite dégénérée est donc sans effet visible au niveau macroscopique. Le radical $R^{1'}\bullet$ à son tour, peut s'additionner sur la fonction thiocarbonyle du xanthate de départ, conduisant à la formation d'un radical tertiaire. Celui-ci peut fragmenter selon deux voies: soit par rupture de la liaison R^1-S , soit par rupture de la liaison $R^{1'}-S$. La fragmentation favorisée étant celle qui conduit au radical le moins haut en énergie, il est nécessaire que $R^1\bullet$ soit plus stable que $R^{1'}\bullet$ afin d'observer une chaîne radicalaire efficace. Si cette condition est remplie, la rupture de la liaison R^1-S mène à la formation du produit de la réaction et d'un nouveau radical $R^1\bullet$ qui propage la chaîne.

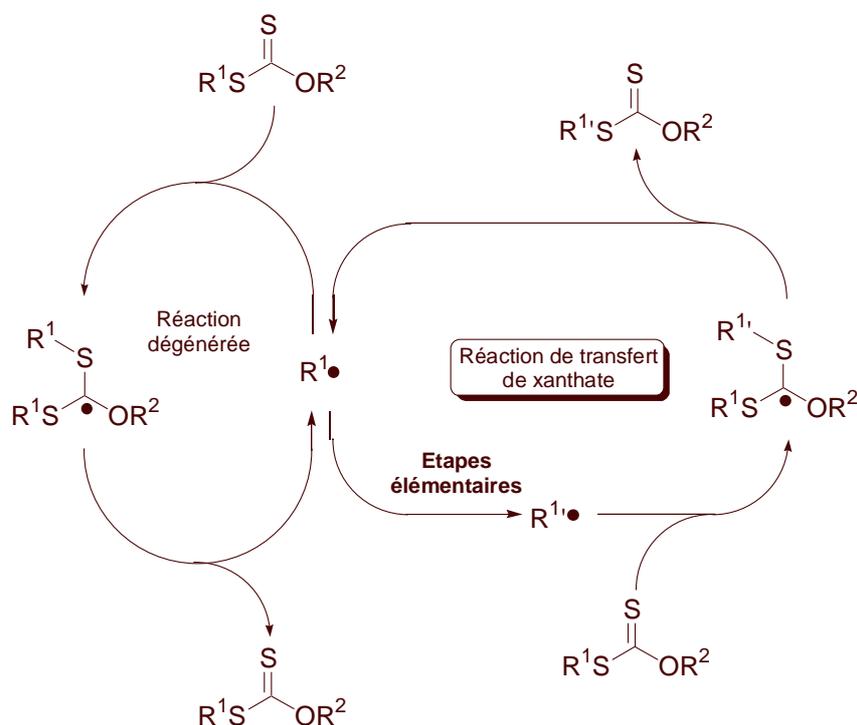


Schéma 1.9 Principe général de la réaction de transfert de xanthate.

La réaction de transfert de xanthate appartient aux réactions radicalaires par transfert de groupe exposées précédemment et en possède toutes les caractéristiques. Ainsi, elle peut être conduite en absence de composés stannylés et la dégénérescence du système permet d'envisager des étapes réputées difficiles. Par exemple, le système permet d'effectuer des additions intermoléculaires sur des pièges peu ou non activés et tolère des cyclisations délicates. De surcroît, l'absence de réactions de compétition permet de travailler à des concentrations élevées et la présence du groupement xanthate sur le produit d'arrivée permet la transformation ultérieure de celui-ci, tant par voie radicalaire, que par voie ionique. En dehors de ces avantages liés à la chimie radicalaire par transfert de groupe, la réaction de transfert de xanthate se distingue par sa mise en œuvre peu compliquée et par l'accès facile aux précurseurs. Enfin, contrairement aux composés iodés, substrats les plus couramment utilisés en

chimie radicalaire par transfert d'atome [21], ces derniers se caractérisent par une stabilité thermique et photochimique raisonnables, ce qui se traduit par une manipulation plus aisée.

1.3 Les xanthates, synthèse et réactivité

1.3.1 Principales voies de synthèse

Dans la plupart des cas, les xanthates se préparent par substitution nucléophile à partir de l'halogénure, du tosylate ou du mésylate correspondant (Schéma 1.10) [22]. Le nucléophile se présente sous forme d'un sel de xanthate. Parmi les sels disponibles, le choix se porte souvent sur l'éthyle xanthogénate de potassium. Celui-ci est commercial et bon marché et permet la synthèse efficace de xanthates primaires et secondaires. Cependant, la réaction est soumise aux contraintes habituelles des substitutions nucléophiles et la synthèse de xanthates tertiaires par cette voie n'est pas possible.

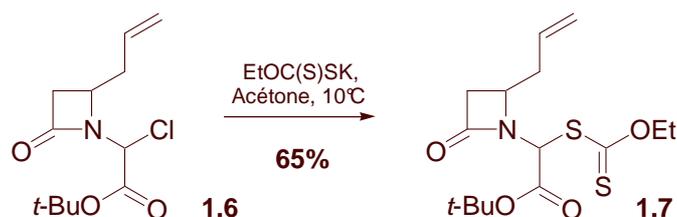


Schéma 1.10 Synthèse d'un xanthate par substitution nucléophile.

Afin d'avoir accès à des xanthates tertiaires, d'autres méthodes ont été développées au laboratoire. La première s'appuie sur la réaction entre un sel de xanthogénate et un accepteur de Michaël (Schéma 1.11) [23]. Le groupement xanthate étant un bon groupe partant, il s'est révélé nécessaire d'effectuer la réaction en milieu acide pour éviter la décomposition du produit d'arrivée par une réaction de rétro-Michaël.

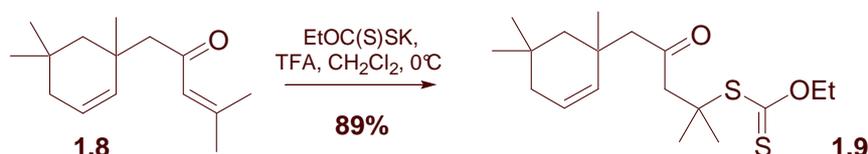


Schéma 1.11 Synthèse de xanthates tertiaires par addition de Michaël.

La deuxième est radicalaire et repose sur la réaction entre un composé diazo et le *bis*-xanthate (Schéma 1.12) [24]. Dans cette approche, la formation du xanthate tertiaire s'effectue soit par attaque d'un radical tertiaire issu de la décomposition thermique du composé diazo sur le *bis*-xanthate, soit par

recombinaison de ce même radical avec un radical xanthyle. Quoique efficace, le potentiel de cette méthodologie est limité par la disponibilité restreinte des composés diazo et par les risques particuliers et non négligeables liés à leur utilisation.

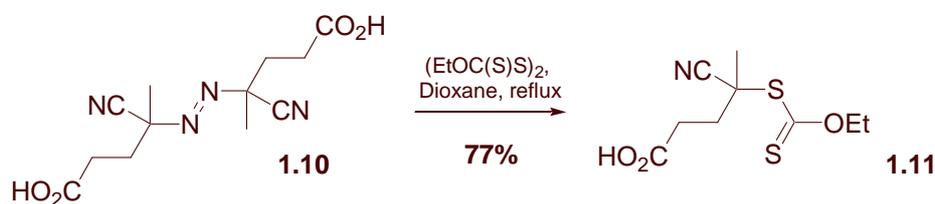


Schéma 1.12 Synthèse de xanthates tertiaires à partir de composés diazo.

Sauf source de radicaux, les disulfures sont également des espèces électrophiles puissantes. Ainsi, attaqué par un anion carboné, le pont disulfure du *bis*-xanthate s'ouvre pour conduire de manière efficace à des xanthates primaires ou secondaires (Schéma 1.13) [25]. Cette méthode a également pu être étendue à des anions autres que carbonés et s'est montrée utile dans la synthèse de précurseurs de radicaux amidyles [26].

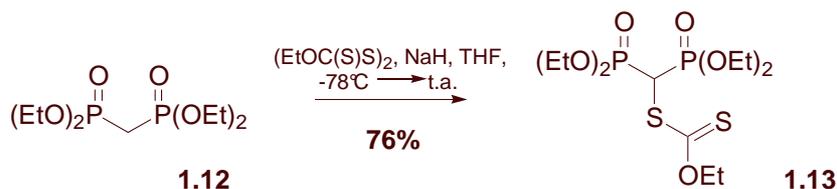


Schéma 1.13 Synthèse de xanthates par réaction entre un carbanion et un *bis*-xanthate.

Enfin, la dernière grande voie d'accès résulte simplement du principe de la chimie radicalaire par transfert de groupe. Le produit de l'addition inter- ou intramoléculaire d'un xanthate sur un piège oléfinique étant lui-même un xanthate, il peut à son tour servir de précurseur dans de nouvelles réactions radicalaires, en particulier des cyclisations. Le potentiel très prometteur des xanthates comme source de radicaux dans des additions radicalaires, tant inter- qu'intramoléculaires, fera l'objet des paragraphes suivants et sera illustré à l'aide de quelques exemples représentatifs.

1.3.2 Additions inter- et intramoléculaires sur des pièges oléfiniques

La chimie radicalaire par transfert de xanthate se distingue d'autres méthodes radicalaires par la grande variété de radicaux auxquels elle donne accès ainsi que par la possibilité d'effectuer des additions intermoléculaires sur des pièges oléfiniques peu ou non activés. Ceci en fait un outil très utile pour la formation de liaisons carbone-carbone et permet d'avoir accès à des structures diverses,

sophistiquées et souvent hautement fonctionnalisées dans des conditions particulièrement douces. De surcroît, l'un des atouts majeurs de cette méthode consiste en la possibilité de faire intervenir des radicaux généralement difficiles d'accès ou peu réactifs. A cet égard, les cas des radicaux trifluorométhyles [27], trifluoroacétonyles [28] et propargyles [29] sont particulièrement intéressants (Schéma 1.14).

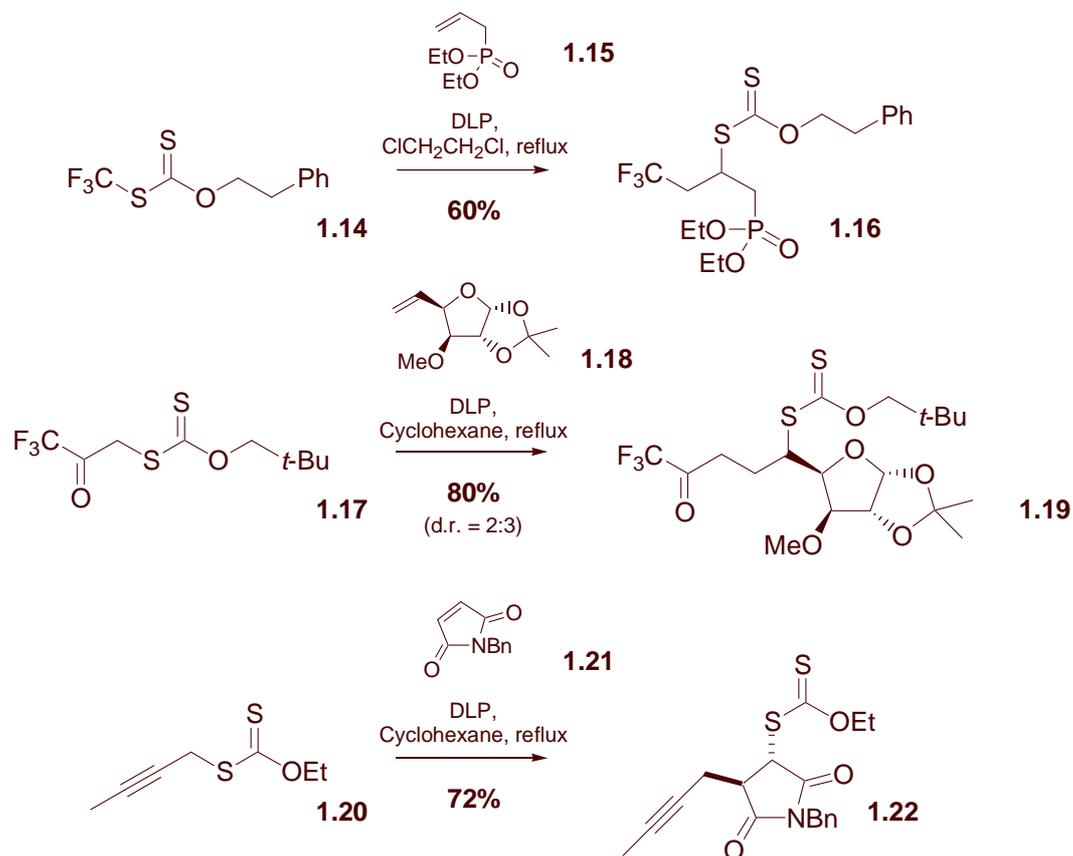
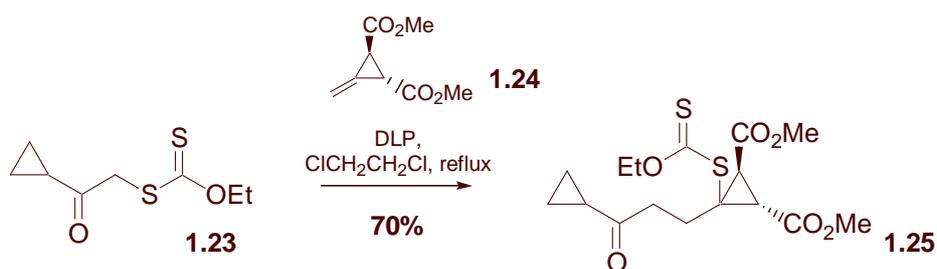


Schéma 1.14 Addition intermoléculaire de radicaux peu communs.

La réaction de transfert de xanthate ne nécessitant pas de pièges activés et étant très tolérante vis-à-vis de nombreuses fonctionnalités, une grande variété d'oléfines peut être exploitée. Ainsi, des additions sur des oléfines tendues [30], sur des oléfines incorporant un boronate [31] ou sur des oléfines comportant de nombreuses fonctionnalités, comme dans le cas de la Pleuromutiline **1.30** [32], ont pu être réalisées avec de très bons rendements (Schéma 1.15).



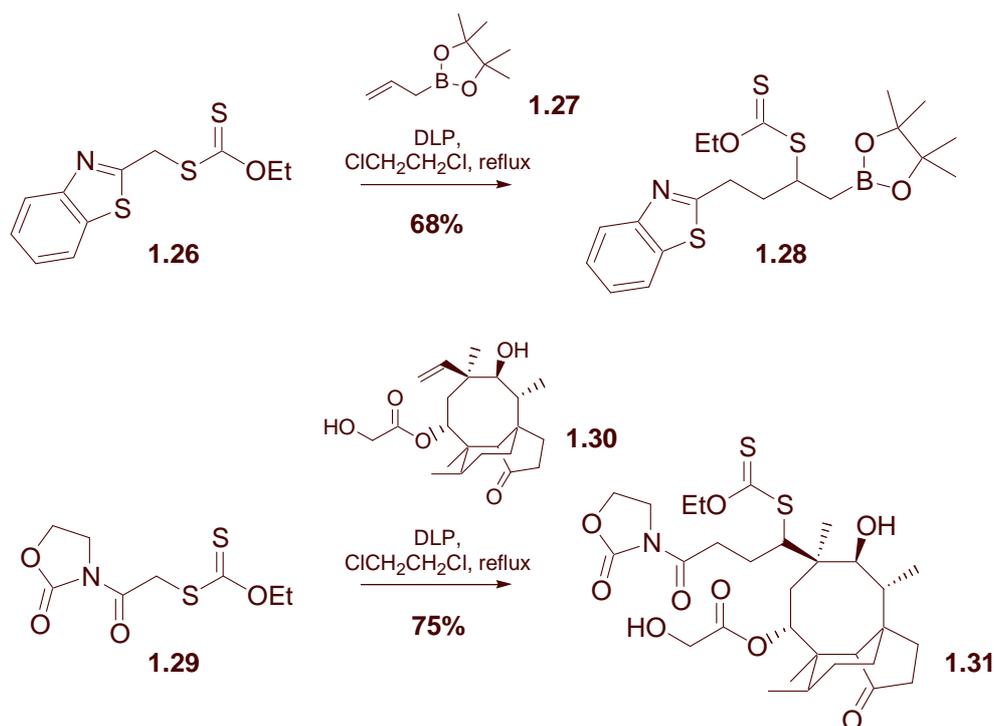


Schéma 1.15 Additions sur des substrats complexes et hautement fonctionnalisés.

Les additions intramoléculaires sont également envisageables et de nombreux exemples ont été mis au point. En dehors des cyclisations menant à des cycles à 5 et 6 chaînons [33], la dégénérescence du système permet également d'avoir accès à des cycles dont la formation est plus délicate. Ainsi, la réaction de transfert de xanthate permet d'accéder à des β -lactames [22], ainsi qu'à des cycles à huit chaînons [34,35] (Schéma 1.16).

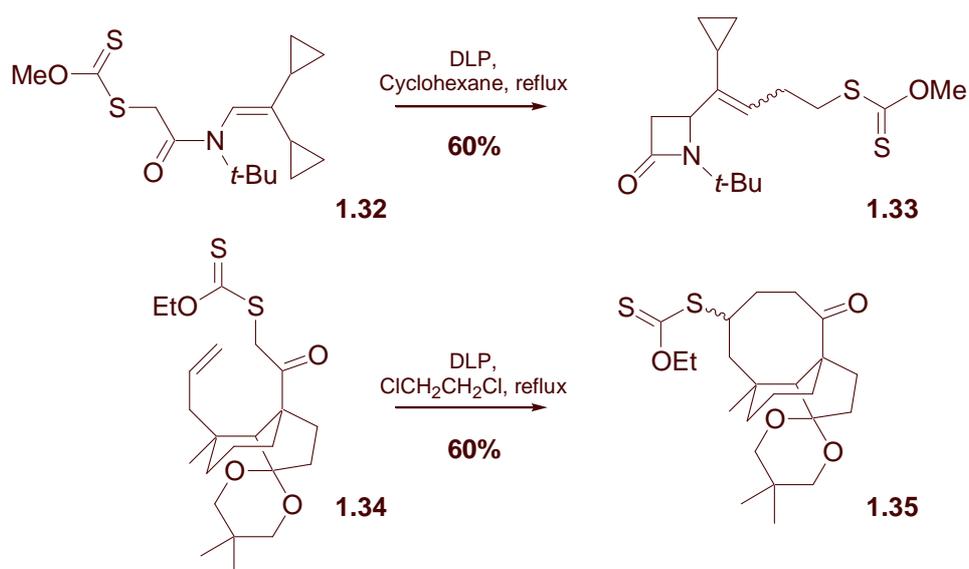


Schéma 1.16 Synthèse par voie radicalaire de cycles à 4 et 8 chaînons.

Les noyaux aromatiques sont des accepteurs radicalaires modestes et des transformations les mettant en jeu sont souvent difficiles à effectuer. Cependant, une fois de plus la chimie radicalaire des xanthates s'est avérée être efficace et a permis la mise au point de plusieurs additions radicalaires sur des systèmes aromatiques pour conduire par exemple à des benzazépinones (cycles à 7 chaînons) [36], des tétralones (cycles à 6 chaînons) [37] et des indolines (cycles à 5 chaînons) [38] (Schéma 1.17).

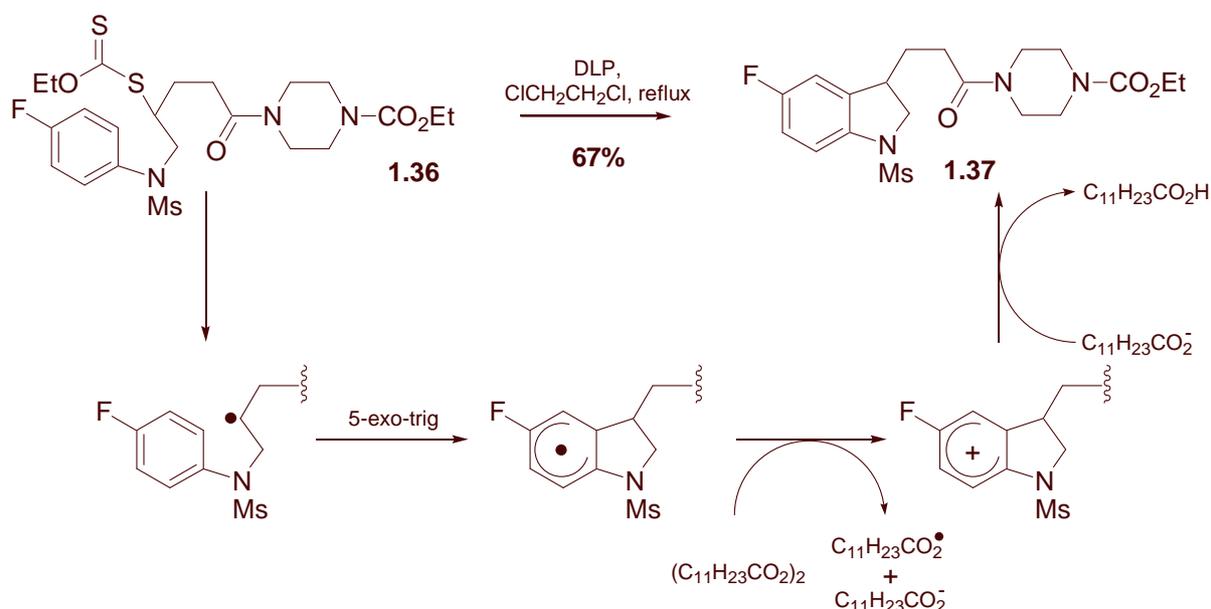


Schéma 1.17 Mécanisme proposé pour la cyclisation radicalaire aromatique.

Cependant, dans ces cas, le mécanisme radicalaire n'est plus en chaîne, se fait sans transfert du groupement xanthate et nécessite une quantité stoechiométrique d'amorceur afin d'effectuer la réaromatization du système après l'addition du radical sur le noyau aromatique. Plus récemment, Osornio *et al.* ont montré que des additions intermoléculaires sont également envisageables [39]. Ainsi, à condition qu'ils soient pauvres en électrons, des pyrroles, des indoles, des furanes et des thiophènes ont pu être fonctionnalisés de façon très efficace par voie radicalaire.

Au cours de ce paragraphe, il a été montré que la réaction de transfert de xanthate est un outil puissant qui permet la formation efficace de liaisons carbone-carbone afin d'avoir accès à des structures diverses, sophistiquées et souvent hautement fonctionnalisées dans des conditions particulièrement douces. Aussi, il est peu étonnant que cette méthodologie ait porté ses fruits dans le domaine de la synthèse totale. Parmi les exemples les plus impressionnants développés récemment au laboratoire, se trouve la synthèse concise et élégante de la (\pm)-Matrine **1.41** [40]. Le défi synthétique réside dans la construction du système polycyclique, dont se caractérise cet alcaloïde biologiquement actif. L'approche développée au laboratoire s'appuie sur une cascade de deux cyclisations radicalaires 6-exo-trig et permet d'y accéder en une seule étape à partir du composé **1.38** (Schéma 1.18). La réaction

a été conduite dans des conditions réductrices, ce qui explique l'absence du groupement xanthate dans le produit de cyclisation. Celui-ci a été obtenu sous forme d'un mélange d'isomères, dont le composant majoritaire a pu être séparé et transformé pour donner le produit naturel.

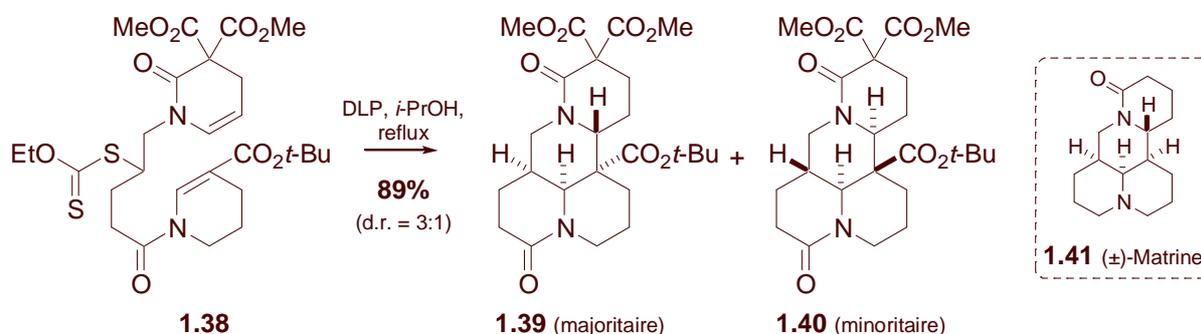


Schéma 1.18 La chimie radicalaire des xanthates dans la synthèse de la (±)-Matrine.

1.3.3 Transformation du groupement xanthate

L'un des atouts majeurs de la réaction de transfert de xanthate est que le produit de la réaction se caractérise par la présence du groupement xanthate. Celui-ci peut servir de point de départ pour une nouvelle transformation radicalaire. En dehors de la formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone selon les voies exposées dans le paragraphe précédent, Zard *et al.* ont développé une série de transformations plus spécifiques qui permettent de valoriser la présence du groupement xanthate dans le produit d'arrivée. Par exemple, la fonction xanthate peut être remplacée par un atome de brome par le traitement d'un xanthate avec le 2-bromo-2-méthylproionate d'éthyle (Schéma 1.19) [41].

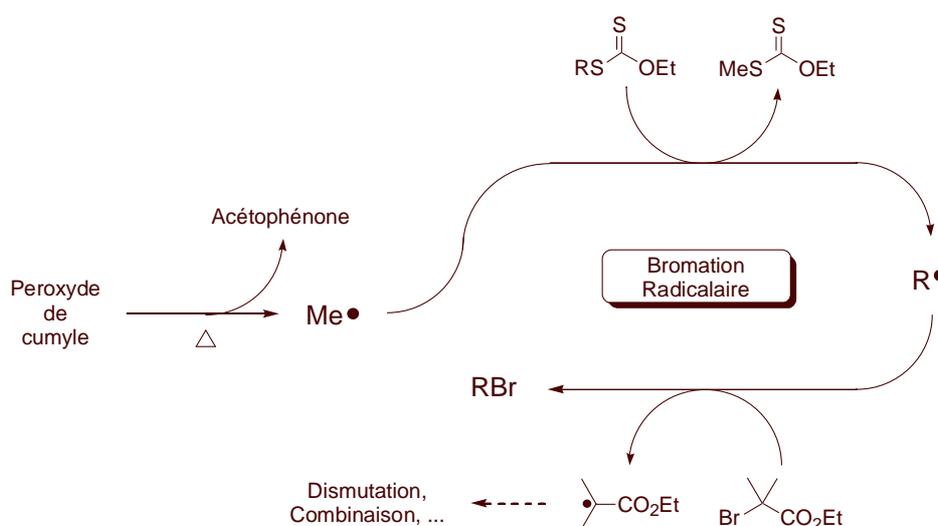


Schéma 1.19 Echange de la fonction xanthate avec un atome de brome.

Le radical méthyle issu de la décomposition thermique de l'amorceur s'additionne sur la fonction thiocarbonyle du xanthate de départ, conduisant à la formation d'un radical tertiaire. Après fragmentation, celui-ci fournit le radical R• qui est bromé par le 2-bromo-2-méthylpropionate d'éthyle. Le radical tertiaire correspondant à ce dernier est trop stable pour propager la chaîne et est éliminé du milieu réactionnel par les processus habituels de terminaison. Par conséquent, une quantité stoechiométrique d'amorceur est nécessaire pour mener la réaction à son terme.

D'autres transformations reposent sur la chimie radicalaire des sulfones. Ainsi, Zard *et al.* ont montré que la fonction xanthate peut être échangée avec un groupement allyle [42] ou vinyle [43] d'une allyl- ou vinylsulfone. Cette réaction, basée sur une combinaison de réactions d'addition et de fragmentation, s'effectue par propagation indirecte de la chaîne radicalaire et, par conséquent, sans transfert du groupement xanthate sur le produit final. Son mécanisme a été exposé sur le Schéma 1.20 et décrit le cas de la réaction de vinylation. La réaction d'allylation s'appuie sur un mécanisme similaire. Plus tard, Renaud *et al.* ont mis en œuvre cette chimie pour transformer la fonction xanthate en azoture par l'action de l'azoture d'éthyle sulfone en présence d'une quantité catalytique de DLP dans le chlorobenzène à 100°C [44].

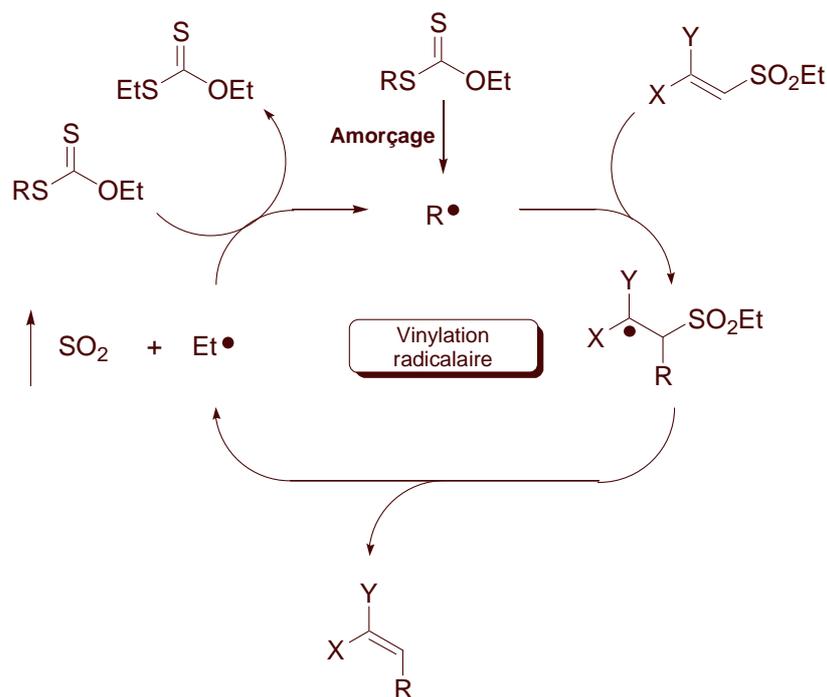


Schéma 1.20 Vinylation radicalaire par propagation de chaîne.

En dépit de son utilité, la présence du groupement xanthate sur le produit final d'une réaction de transfert de xanthate n'est pas toujours désirée. Dans ce cas, sa réduction s'impose. Ceci peut être réalisé en mettant en œuvre les méthodes traditionnelles qui s'appuient sur l'utilisation de quantités

stoechiométriques d'hydrures d'étain. Cependant, pour des raisons de toxicité, leur utilisation est peu désirable et afin de pouvoir s'en affranchir une méthode particulièrement douce et efficace a été développée au laboratoire [45]. Celle-ci emploie une quantité stoechiométrique de DLP et s'effectue dans l'isopropanol (Schéma 1.21). Le radical alkyle primaire issu de la décomposition thermique de l'amorceur s'additionne sur la fonction thiocarbonyle du xanthate de départ, conduisant à la formation d'un radical tertiaire. Après fragmentation, celui-ci fournit le radical R• qui est réduit par l'isopropanol. Le radical tertiaire correspondant à ce dernier est trop stable pour propager la chaîne et réagit plutôt par transfert monoélectronique avec le DLP pour donner une molécule d'acétone. Le peroxyde joue donc à la fois le rôle d'amorceur et de réactif et il est alors nécessaire de l'utiliser en quantité stoechiométrique.

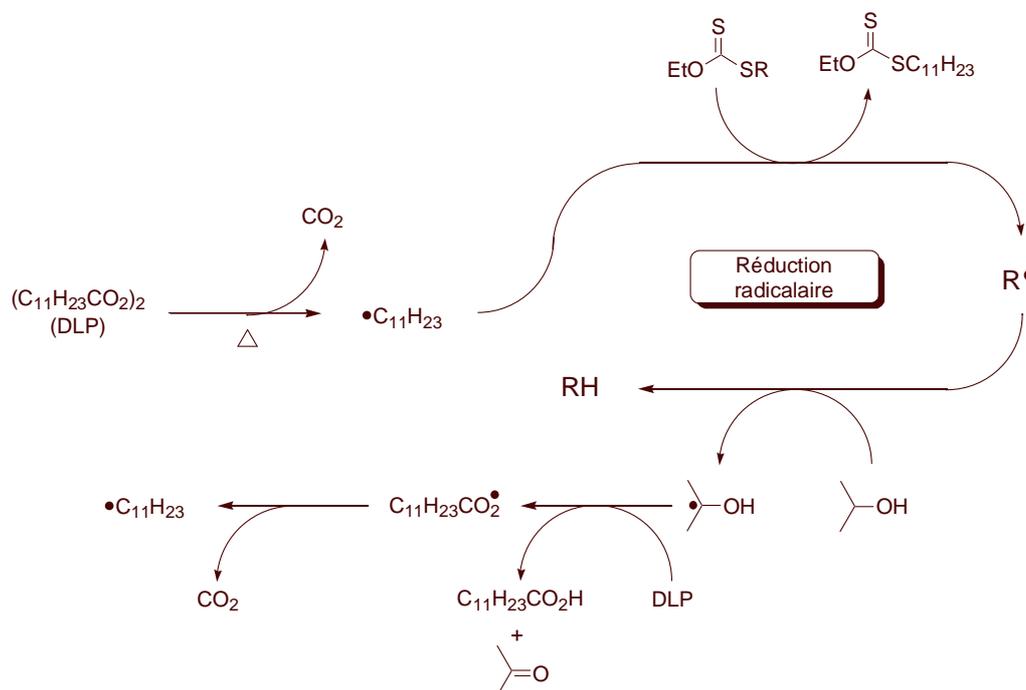


Schéma 1.21 Réduction de xanthates sans utilisation d'hydrures d'étain.

Toutes les transformations du groupement xanthate rencontrées jusqu'ici, passent par un mécanisme radicalaire. Pourtant, des transformations par voie ionique sont également envisageables et sont basées sur la chimie extrêmement riche du soufre. La réaction la plus couramment utilisée au laboratoire est celle qui transforme le groupement xanthate en le thiol correspondant. Celui-ci peut ensuite être engagé dans une étape de substitution nucléophile pour conduire à la formation d'un thioéther. Cette approche a été adoptée par Boivin *et al.* dans la synthèse de tétrahydro-1-benzothiépines (Schéma 1.22) [46]. La séquence commence par l'addition intermoléculaire du xanthate **1.42** sur la *N*-allylamine protégée sous forme de carbamate. L'adduit **1.43** est ensuite soumis à des conditions d'aminolyse, pour fournir le thiol **1.44** correspondant. Celui-ci subit une substitution nucléophile aromatique, ce qui conduit à la formation de la tétrahydro-1-benzothiépine **1.45**.

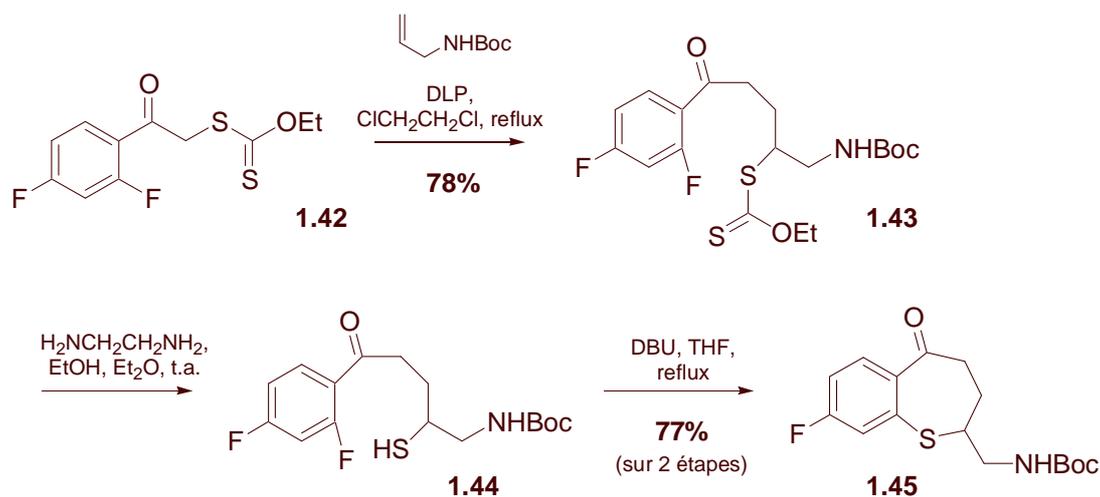


Schéma 1.22 Formation de tétrahydro-1-benzothiépines par voie radicalaire.

1.4 Conclusion

Au cours de ce chapitre d'introduction, il a été montré que la chimie radicalaire s'est développée d'une façon extraordinaire depuis le début du siècle dernier. Aussi, de nos jours, nombreux sont les exemples de synthèses totales incorporant des étapes radicalaires conduisant à la formation d'une, voire plusieurs, liaisons carbone-carbone dans des conditions particulièrement douces. La plupart de ces applications s'appuient sur l'utilisation d'hydrures d'étain. Cependant, le potentiel de telles espèces est limité par leur toxicité, ainsi que par leur tendance à la réduction prématurée et souvent indésirable des intermédiaires radicalaires. La réaction de transfert de xanthate est dépourvue de telles limitations. De par sa nature dégénérée et en absence de réactions de compétition, ce processus permet d'effectuer des additions intermoléculaires sur des pièges oléfiniques peu ou non activés et tolère des cyclisations délicates. Ceci en fait un outil très utile pour la formation inter- et intramoléculaire de liaisons carbone-carbone et permet d'avoir accès à des structures diverses, sophistiquées et souvent hautement fonctionnalisées dans des conditions particulièrement douces. C'est dans ce cadre, que s'inscrivent les travaux présentés dans ce mémoire de thèse. Dans le chapitre 2, nous verrons qu'il est possible d'utiliser cette chimie pour la formylation par voie radicalaire d'une grande variété d'oléfines. Le chapitre 3 décrit la synthèse de spiroacétals par voie radicalaire en mettant en œuvre la réaction de transfert de xanthate, tandis que le chapitre 4 concerne l'introduction par voie radicalaire d'un synthon phosphoré.

1.5 Bibliographie

1. McBride, J. M. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2009.
2. Curran, D. P.; Rakiewicz, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1448.
3. Curran, D. P.; Rakiewicz, D. M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3943.
4. Curran, D. P.; Chen, M. H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4991.
5. Giese B., *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon bonds*, Pergamon Press, Oxford, **1986**.
6. Curran, D. P., in *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 4, Semmelhack M.F., Trost B.M. Eds., Pergamon Press, Oxford, **1991**, 715-830.
7. Motherwell W. B.; Crich D., *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1991**.
8. Fossey J., Lefort D., Sorba J., *Les Radicaux Libres en Chimie Organique*, Masson, Paris, **1993**.
9. *Radicals in Organic Synthesis*, Renaud P., Sibi M.P. Eds., Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, Vol. 1 and 2.
10. Zard S. Z., *Radicals in Organic Synthesis*, Oxford, University Press, New York, **2003**.
11. Baguley, P. A.; Walton, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3072.
12. Kharasch, M. S.; Skell, P. S.; Fischer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1055.
13. Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672.
14. Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Phosphorus, Sulfur and Silicon Relat. Elem.* **1999**, *153-154*, 137.
15. Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, *31*, 1.
16. Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, *35*, 173.
17. Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574.
18. Barton, D. H. R.; Blundell, P.; Dorchak, J.; Jang, J. O.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8969.
19. Barton, D. H. R.; Parekh, S. I.; Tse, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2733.
20. Nace, H. R. *Org. React.* **1962**, *12*, 57.
21. Par exemple, Curran, D. P.; Kim, D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5821.
22. Boiteau, L.; Boivin, J.; Quiclet-Sire, B.; Saunier, J. B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2087.
23. Binot, G.; Quiclet-Sire, B.; Saleh, T.; Zard, S. Z. *Synlett* **2003**, 382.
24. Bouhadir, G.; Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 277.
25. Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Synlett* **2003**, 387.
26. Gagosz, F.; Moutrille, C.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2707.
27. Bertrand, F.; Pevere, V.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1069.
28. Denieul, M. P.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Comm.* **1996**, 2511.
29. Denieul, M. P.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5495.
30. Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9815.

-
31. Lopez-Ruiz, H.; Zard, S. Z. *Chem. Comm.* **2001**, 2618.
 32. Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Chem. Comm.* **2002**, 2312.
 33. Axon, J.; Boiteau, L.; Boivin, J.; Forbes, J. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1719.
 34. Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, 5, 325.
 35. Udding, J. H.; Giesselink, J. P. M.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6671.
 36. Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 731.
 37. Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1759.
 38. Ly, T.M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2533.
 39. Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montaño, V.; Miranda, L. D.; *Chem. Comm.* **2003**, 2316.
 40. Boiteau, L.; Boivin, J.; Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1128.
 41. Barbier, F.; Pautrat, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Synlett* **2002**, 811.
 42. Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 2864.
 43. Bertrand, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 1943.
 44. Ollivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6496.
 45. Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5877.
 46. Boivin, J.; Boutillier, P.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2529.

Chapitre 2

2.1 Les radicaux acyles en synthèse organique, une brève revue

Les radicaux acyles sont des intermédiaires réactifs, dont la découverte remonte au début du siècle dernier. L'une de leurs premières apparitions en synthèse organique a été en 1939, quand Faltings a observé la formation d'acétone lors de l'irradiation UV d'éthane, source de radicaux méthyles, sous atmosphère de CO [1]. Malgré les applications potentielles en synthèse organique, notamment dans la synthèse de cétones cycliques et acycliques, le développement de la chimie des radicaux acyles n'a pris son vrai départ qu'à partir de la fin des années 1980. Depuis, le nombre de voies d'accès à ce type d'intermédiaires réactifs a augmenté considérablement et leur apparition en synthèse totale est de plus en plus fréquente [2,3].

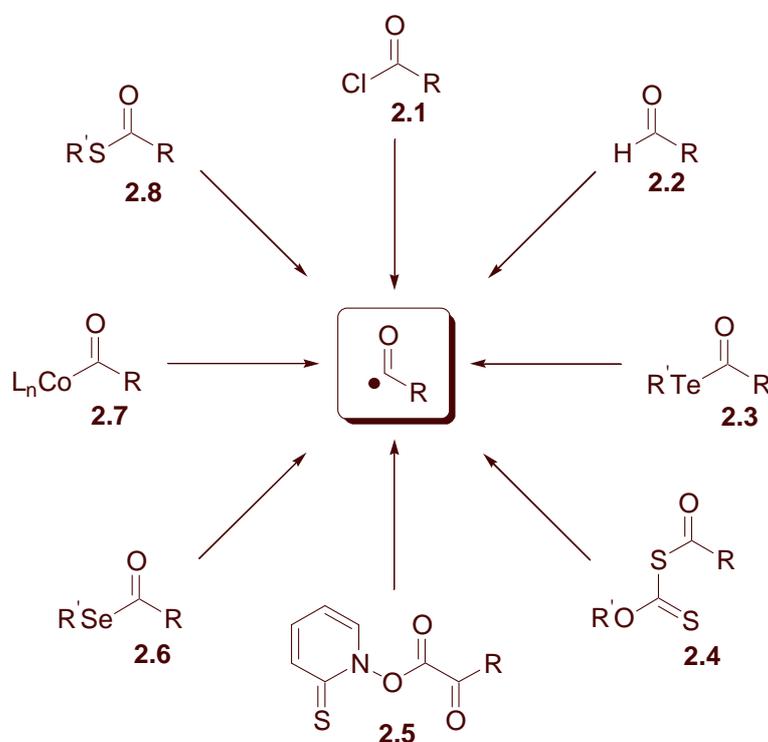


Schéma 2.1 Génération de radicaux acyles par rupture homolytique d'une liaison RC(O)-X.

La rupture homolytique d'une liaison RC(O)-X est de loin la méthode la plus courante pour générer des radicaux acyles (Schéma 2.1). Ainsi, dans des conditions de photolyse ou de thermolyse, les chlorures d'acyles **2.1**, les aldéhydes **2.2**, les telluroesters **2.3**, les *S*-acyles xanthates **2.4**, les *O*-acyles thiohydroxamates **2.5**, les sélénioesters **2.6**, les complexes d'acyl cobalt(III) **2.7** et les thioesters **2.8** peuvent tous mener à la formation du radical acyle correspondant [3]. Plus récemment, les acyles hydrazides [4], ainsi que les acyles hydrazines [5] se sont également montrés des précurseurs efficaces du radical acyle. Après leur formation, les radicaux acyles peuvent participer dans des réactions inter-

et intramoléculaires [6,7], les dernières étant les plus nombreuses dans la littérature. Par exemple, sous irradiation et en présence de $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$, le sélénoester **2.9** s'avère être un précurseur efficace du radical acyle **2.10**, qui ensuite effectue une cyclisation radicalaire 5-exo-trig pour mener au radical tertiaire **2.11**. Celui-ci, après la perte d'un radical sulfonyle, mène à la formation de la cétone tricyclique **2.12**, qui constitue un intermédiaire avancé dans la synthèse totale du (+)-acanthodoral **2.13** (Schéma 2.2) [8].

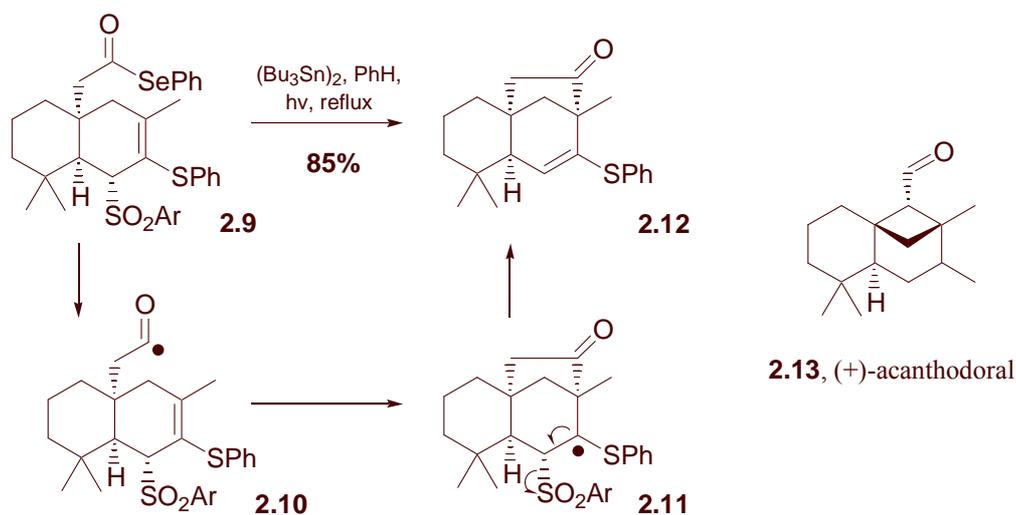


Schéma 2.2 Etape de cyclisation radicalaire 5-exo-trig dans la synthèse totale du (+)-acanthodoral.

Au laboratoire, Heinrich *et al.* ont montré que le *S*-acyle xanthate **2.14**, dans des conditions de photolyse, peut s'additionner sur des oléfines peu activées comme **2.15** (Schéma 2.3) [9]. La réaction passe par le radical acyle **2.17** correspondant et s'accompagne d'un transfert du groupement xanthate, menant ainsi à la formation de cétones **2.16** hautement fonctionnalisées possédant une structure originale.

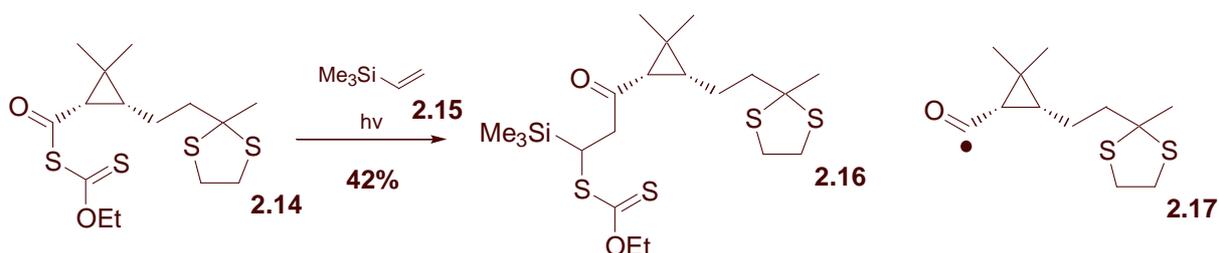


Schéma 2.3 Réaction intermoléculaire d'un radical acyle issu d'un *S*-acyle xanthate.

Quoique courante et particulièrement efficace, la rupture homolytique d'une liaison $\text{RC}(\text{O})\text{-X}$ ne constitue certainement pas la seule voie d'accès aux radicaux acyles. D'autres méthodes sont envisageables et ont été appliquées en synthèse organique. L'une d'entre elles, c'est-à-dire la

carbonylation de radicaux carbonés (alkyle, vinyle, aryle), s'est montrée particulièrement efficace et le nombre d'exemples dans la littérature est en hausse constante [2]. Par exemple, Berlin *et al.* ont montré récemment que des tétrahydrofuran-3-ones, ainsi que des pyrrolidin-3-ones diversement substituées sont accessibles par une suite de carbonylation et de cyclisation réductrice (Schéma 2.4) [10]. Dans cette approche, les radicaux **2.19 a,b** issus des séléniures **2.18 a,b** correspondants, sont piégés par le CO. Les radicaux acyles **2.20 a,b** ainsi obtenus sont ensuite engagés dans une étape de cyclisation 5-exo-trig réductrice pour donner les hétérocycles **2.21 a,b** attendus avec des rendements satisfaisants et une diastéréosélectivité qui varie en fonction de l'hétéroatome choisi. Quoique d'autres voies d'accès aux radicaux acyles existent [3], leur application en synthèse organique est peu répandue et c'est pourquoi elles ne sont pas évoquées dans le présent mémoire.

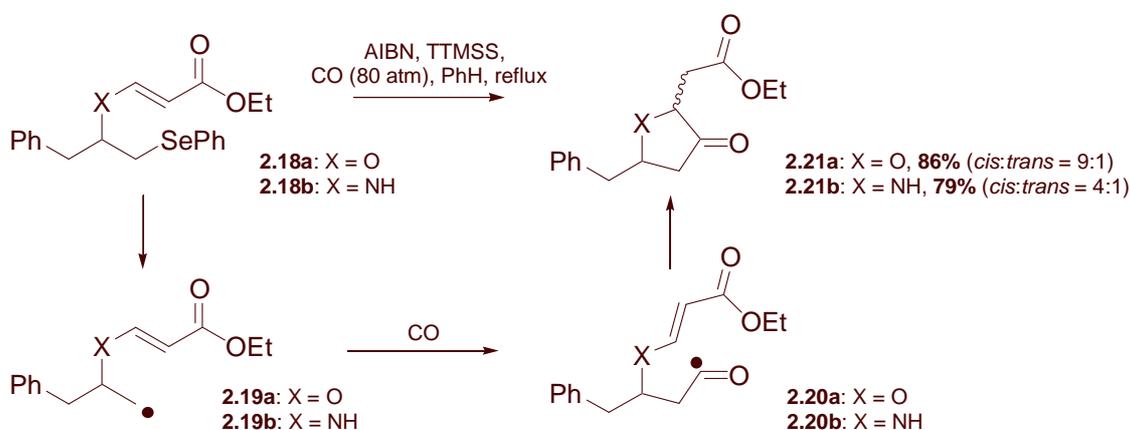


Schéma 2.4 Formation de radicaux acyle par carbonylation.

2.2 Les radicaux acyles en synthèse organique, quelques limitations

Malgré leur succès indéniable, les méthodes mentionnées précédemment pour générer des radicaux acyles, sont caractérisées par un nombre d'inconvénients qui limitent leur potentiel en synthèse organique. Le plus important d'entre eux est le caractère réversible de la réaction de carbonylation (Schéma 2.5).

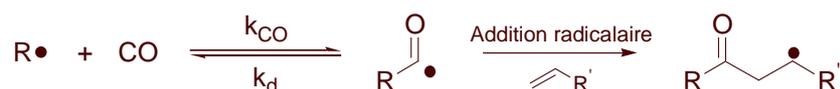


Schéma 2.5 Réversibilité de la réaction de carbonylation.

Comme montré précédemment, le radical acyle, une fois formé, soit par rupture homolytique d'une liaison RC(O)-X, soit par carbonylation d'un radical carboné, peut être engagé dans une étape d'addition radicalaire. L'efficacité de l'addition dépend fortement de la vitesse (k_d) de la réaction de

décarbonylation. Celle-ci à son tour, est liée directement à la stabilité du radical R•. Ainsi, plus le radical R• est stable, plus la vitesse de décarbonylation est élevée et moins la réaction d'addition est efficace. C'est pourquoi la plupart des additions inter- et intramoléculaires décrites dans la littérature, sont limitées à l'utilisation de radicaux acyles aryles et de radicaux acyles non-substitués en position α ($k_d < 10^4 \text{ s}^{-1}$). Par contre, les radicaux acyle mono- ou disubstitués en position α ($k_d > 10^4 \text{ s}^{-1}$) ont tendance à perdre une molécule de CO avant de s'ajouter sur le piège oléfinique présent dans le milieu réactionnel, changeant ainsi le cours de la réaction (Schéma 2.6).

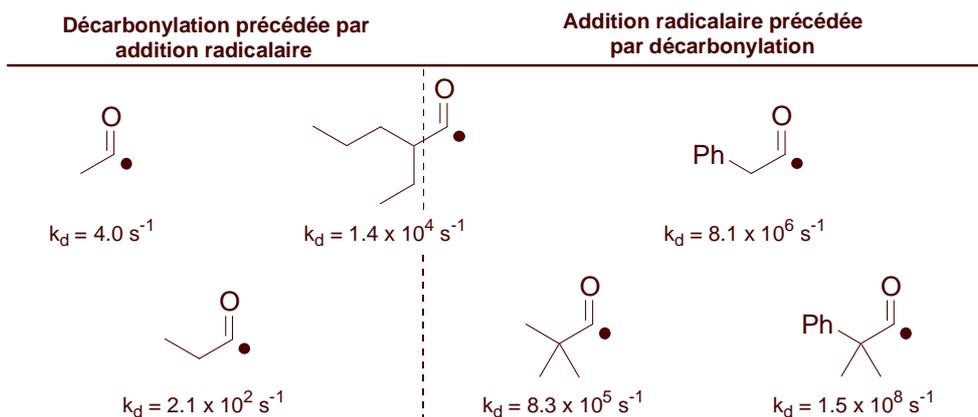


Schéma 2.6 Vitesses de décarbonylation (k_d) de quelques radicaux acyles [11].

L'influence de la substitution en position α du radical acyle sur l'efficacité de la cyclisation 5-exo-trig des sélénioesters **2.22** a été démontrée par Boger *et al.* (Schéma 2.7) [7]. Les produits cyclisés **2.23**-**2.25** correspondants ont été obtenus avec des rendements qui varient en fonction de la nature de R^1 et R^2 . Ainsi, conformément à ce qui est à attendre selon les données présentées sur le Schéma 2.6, la cyclisation de **2.22** avec $R^1 = R^2 = \text{Me}$ s'est montrée la moins efficace et le produit cyclisé **2.25** correspondant a été obtenu avec un rendement de 49% seulement. Par contre, la cyclisation de **2.22** avec $R^1 = R^2 = \text{H}$ a conduit au bicyclic **2.23** correspondant avec un rendement très satisfaisant de 86%.

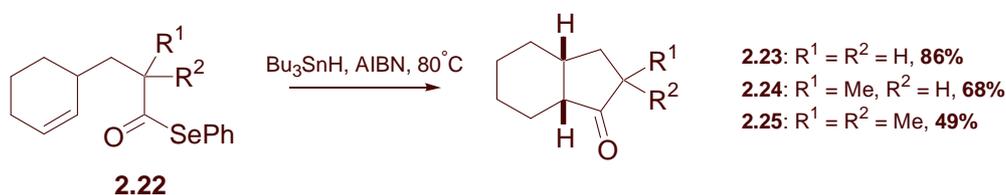


Schéma 2.7 Influence de la substitution en α du radical acyle sur l'efficacité de la cyclisation 5-exo-trig.

La tendance à décarbonyler des radicaux acyles dans certaines conditions impose d'importantes contraintes au choix des précurseurs, limitant ainsi le potentiel synthétique de ces intermédiaires. De surcroît, le caractère nucléophile des radicaux acyles nécessite souvent l'utilisation de pièges activés

pauvres en électrons, réduisant ainsi encore plus la généralité de cette méthodologie. Finalement, une revue de la littérature révèle que des voies d'accès pratiques au radical formyle **2.26**, représentant le plus simple de la classe des radicaux acyles, n'existent pas (Schéma 2.9). Ce radical fugace a pourtant fait l'objet de nombreuses études spectroscopiques et est d'importance comme intermédiaire réactif dans des processus atmosphériques et de combustion [12,13]. Il a également été avancé comme intermédiaire dans la transformation d'aldéhydes en hydrocarbures simples dans des systèmes biologiques [14].

Le manque de méthodologie efficace pour accéder au radical formyle, pourtant de grand intérêt synthétique, semble être une occasion intéressante pour augmenter le potentiel synthétique de la méthodologie basée sur l'intervention de radicaux acyles en synthèse organique. Une telle méthodologie permettrait la fonctionnalisation de liaisons C-C multiples et l'accès à un grand nombre d'aldéhydes diversement substitués. Il est à noter que cette transformation compléterait la réaction d'hydroformylation [15]. Dans cette réaction, catalysée par un grand nombre de métaux de transition et largement utilisée en chimie industrielle, une nouvelle liaison C-C est formée par l'addition de CO et d'H₂ sur une oléfine. Cette méthodologie est pourtant peu appréciée en chimie de synthèse fine, notamment à cause de problèmes de chimio- et de régiosélectivité (Schéma 2.9). Il est à noter que de tels problèmes de sélectivité pourraient être évités en cas d'approche radicalaire.

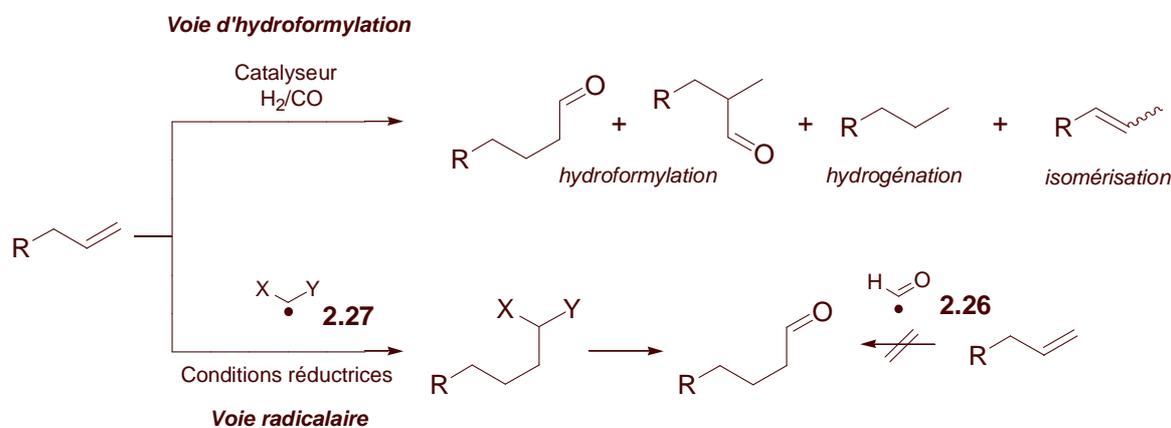


Schéma 2.9 Formylation par voie d'hydroformylation et par voie radicalaire.

Le radical formyle étant difficilement accessible dans des conditions adaptées aux besoins du chimiste organicien, il est possible d'envisager de passer par un équivalent synthétique de celui-ci. Dans ce cas, une espèce radicalaire **2.27** proprement fonctionnalisée s'additionne sur une oléfine avant d'être démasquée pour donner accès à l'aldéhyde ciblé (Schéma 2.9). Quoique peu développée, cette méthodologie a déjà été appliquée à la synthèse de cétones cycliques et acycliques en mettant en œuvre des dérivés alkylés de **2.27**. Ceci dans le but de surmonter les problèmes mentionnés précédemment, notamment le phénomène de décarbonylation et la réactivité modeste vis-à-vis de

pièges autres que pauvres en électrons. Le paragraphe prochain fera l'objet d'une étude bibliographique dans ce domaine afin de nous permettre de faire un choix judicieux de la structure de l'espèce radicalaire **2.27**, maximisant ainsi la chance de réussite de notre approche.

2.3 Les équivalents synthétiques du radical acyle, une revue de la littérature

2.3.1 Les acétals oxygénés, soufrés et azotés

L'utilisation d'équivalents synthétiques du radical acyle est peu développée et les exemples sont peu nombreux dans la littérature. La plupart des méthodologies présentées jusqu'ici, reposent sur l'intervention d'acétals, c'est-à-dire de radicaux nucléophiles stabilisés par la présence de deux hétéroatomes (N, O, S) géminés. Les exemples mettant en œuvre des acétals cycliques sont plus nombreux que ceux mettant en œuvre des acétals acycliques. Le 1,3-dioxolane et ses dérivés alkylés sont parmi les espèces le plus fréquemment utilisées [16], mais d'autres systèmes basés sur la présence d'autres combinaisons d'hétéroatomes sont également connus [11,17]. A quelques exceptions près, les exemples décrits dans la littérature concernent des processus intramoléculaires et l'utilisation de pièges pauvres en électrons est souvent incontournable afin d'observer une réaction efficace.

L'un des premiers exemples de cette approche a été décrit par Rosenthal *et al.* en 1968 [16a]. L'irradiation d'un mélange de 1,3-dioxolane **2.28**, utilisé en grand excès, d'oléfine **2.29** et d'acétone a conduit à la formation de produits **2.30** provenant de la photoalkylation de l'acétal (Tableau 2.1). Les rendements obtenus sont modestes et des produits issus d'alkylation en position 4 ont également été observés. En plus, le caractère nucléophile du radical dérivé de **2.28** a nécessité l'utilisation d'oléfines pauvres en électrons afin d'observer une transformation efficace (Tableau 2.1, entrée c vs entrée a, b). Néanmoins, les acétals **2.30** étant transformables en aldéhyde, cette réaction constitue l'un des premiers exemples de l'approche présentée sur le Schéma 2.9.

Tableau 2.1 Photoalkylation du 1,3-dioxolane.

C1OCCO1 (**2.28**) + R1-CH=CH-R2 (**2.29**) $\xrightarrow{hv, \text{acétone}}$ R1-CH2-CH(R2)-C1OCCO1 (**2.30**)

Entrée	R ¹	R ²	Rendement (%)
a	H	(CH ₂) ₅ CH ₃	25
b	H	(CH ₂) ₈ CO ₂ Me	19
c	CO ₂ Et	CO ₂ Et	90

Fraser-Reid *et al.* ont adopté une stratégie comparable dans leur approche à la synthèse de cétones fonctionnalisées en position γ [16c,d]. Ils ont montré qu'un certain nombre d'acétals dérivés du 1,3-dioxolane peuvent subir une addition conjuguée photochimiquement induite en présence de diverses cétones α,β -insaturées. Plusieurs exemples ont été publiés et l'un d'entre eux est présenté ci-dessous (Schéma 2.10). Si irradié et mis en présence d'une quantité catalytique de benzophénone, le 1,3-dioxolane **2.32** s'additionne sur l'énone **2.31** avec un rendement modeste de 42%. Toutefois, il est à noter que la réaction se déroule de façon complètement régio- et stéréosélective.

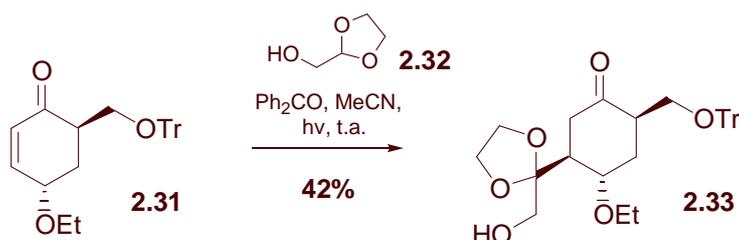


Schéma 2.10 Addition d'un 1,3-dioxolane sur une cétone α,β -insaturée.

Keck *et al.* ont décrit une réaction radicalaire à trois composants, mettant en oeuvre le radical dérivé du diméthoxy(phénylthio)méthane **2.34** (Schéma 2.11) [16g]. Le mécanisme de cette cascade radicalaire repose sur le caractère électronique opposé des radicaux **2.38** et **2.39** formés au cours de la réaction. Le premier, ayant un caractère nucléophile, s'additionne rapidement sur un piège pauvre en électrons comme la 2-cyclopentèn-1-one **2.36**. Par contre, le radical **2.39**, étant stabilisé par la présence d'un groupement électroattracteur en position α , se caractérise par un comportement électrophile et réagit plus facilement avec l'allylstannane **2.35**, également présent dans le milieu réactionnel. Ce processus, lors duquel deux nouvelles liaisons C-C sont formées, mène à la formation efficace du produit attendu **2.37** en faveur de l'isomère *trans*.

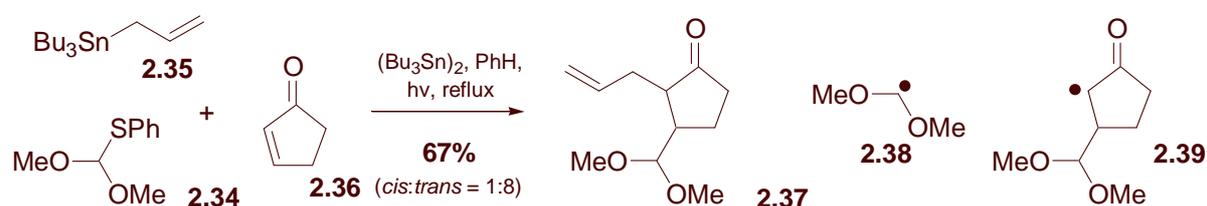


Schéma 2.11 Réaction radicalaire à trois composants

Plus récemment, Graalfs *et al.* ont étudié le comportement de **2.28** vis-à-vis de plusieurs 1,3-dioxin-4-ones chirales [16l]. Par exemple, l'irradiation prolongée (44 h) d'une solution de **2.40** dans **2.28** a conduit à la formation d'un mélange de **2.41** et **2.42** avec un rendement correct de 78% (Schéma 2.12).

Comme précédemment, la réaction conduit à la formation de cétones fonctionnalisées en position γ et se fait de façon complètement régiosélective. Une bonne diastéréosélectivité a également été observée.

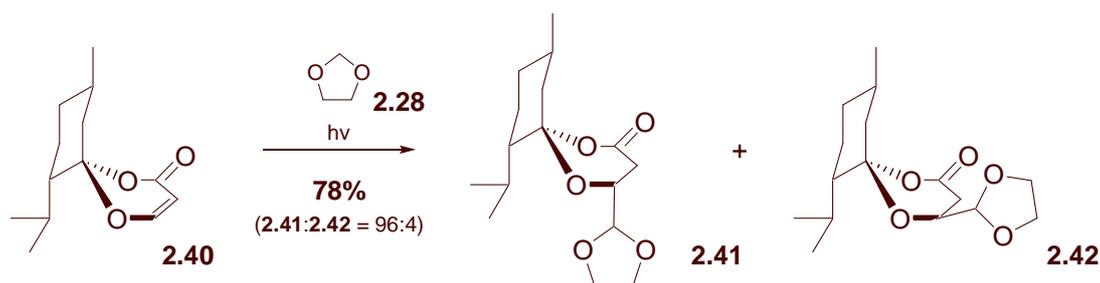


Schéma 2.12 Addition radicalaire du 1,3-dioxolane sur une 1,3-dioxin-4-one chirale.

Les approches mentionnées ci-dessus ont en commun la façon dont est générée l'espèce radicalaire, c'est-à-dire par voie photochimique. D'autres approches, reposant sur une initiation par voie chimique, sont également connues. Par exemple, Beaufils *et al.* ont développé une réaction en cascade, permettant la synthèse de cyclopentanes substitués [16o]. Cette transformation a été appliquée à la synthèse de l'acétal **2.47** à partir de **2.43** et se laisse décomposer en quatre étapes, la première étant l'addition intermoléculaire d'un radical soufré sur une triple liaison C-C terminale (Schéma 2.13). Ensuite, la cascade se poursuit par un transfert [1,5] d'hydrogène (**2.44** \rightarrow **2.45**) et une cyclisation 5-exo-trig (**2.45** \rightarrow **2.46**) et finit par la réduction du radical secondaire **2.46** par le thiophénol, présent en quantité équimolaire dans le milieu réactionnel.

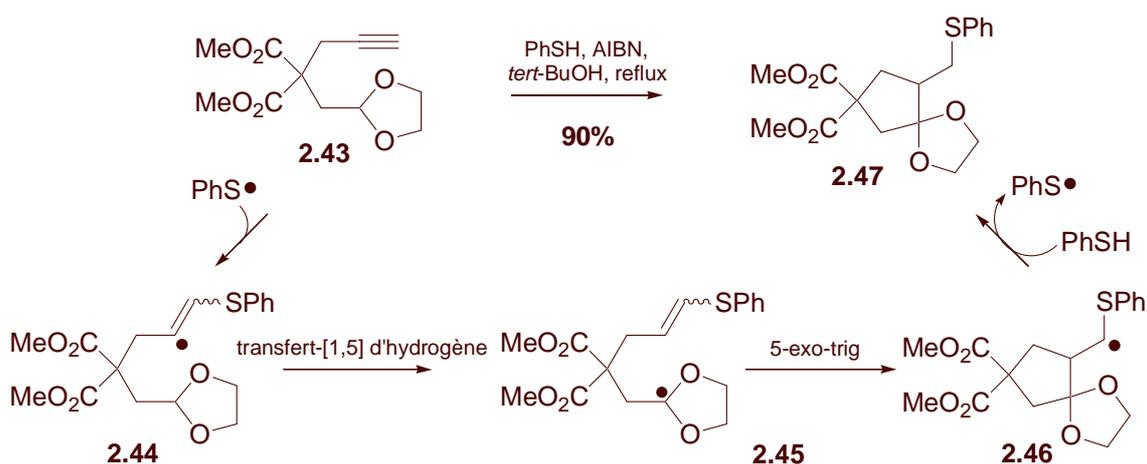


Schéma 2.13 Formation de cyclopentanes par une cascade radicalaire.

Cette réaction connaît un certain nombre d'avantages par rapport à d'autres approches à la synthèse de cyclopentanes par voie radicalaire [16f]. La réaction peut être conduite en absence de réactifs à base d'étain et la présence d'une fonctionnalité soufrée sur le produit obtenu à la fin de la cascade permet la

transformation ultérieure de celui-ci, tant par voie radicalaire, que par voie ionique. Barton *et al.* ont été les premiers à étudier le comportement radicalaire d'acétals autres que bisoxygénés [16b]. Dans leur approche à la synthèse de tétracyclines, ils ont envisagé de former le cycle B du système tétracyclique par voie radicalaire (Tableau 2.2).

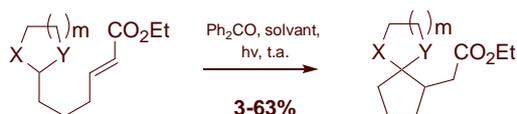
Tableau 2.2 Formation de tétracyclines par voie radicalaire.



Entrée	X	Y	t (h)	Rendement (%)
a	O	O	140	66
b	S	S	25	61
c	O	S	23	81

L'efficacité de la cyclisation s'est montrée fortement dépendante de la nature de l'acétal. Ainsi, le monothioacétal (Tableau 2.2, entrée c) a donné les meilleurs résultats. Dans ce cas, le produit cyclisé a été obtenu avec un rendement satisfaisant, sans que la durée de la réaction dépasse les limites du raisonnable. Nishida *et al.* ont poursuivi ces études de façon plus systématique, en étudiant la cyclisation 5-exo-trig de radicaux dérivés de plusieurs types d'acétals (Tableau 2.3) [16e,i].

Tableau 2.3 Cyclisation 5-exo-trig de plusieurs types d'acétals.



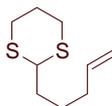
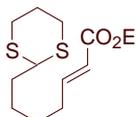
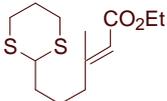
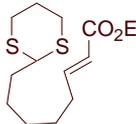
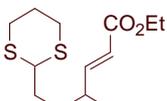
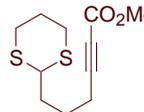
Entrée	X	Y	m	Solvant	Rendement (%)
a	O	O	1	MeCN	3
b	O	S	1	PhH	24
c	S	S	1	PhH	63
d	S	S	2	PhH	60
e	S	NPh	1	PhH	^{a)}
f	NPh	NPh	1	PhH	^{a)}

a) Obtention d'un mélange complexe de produits.

Parmi les substrats testés, les acétals bissoufrés se sont montrés les plus prometteurs dans cette transformation (Tableau 2.3, entrée c, d). Il est à noter que les observations faites par Nishida *et al.* par

rapport à la réactivité des différents acétals sont en accord avec les conclusions de Oae *et al.* [18]. Ces auteurs ont mesuré la vitesse d'abstraction d'hydrogène en position α de plusieurs types d'hétéroatomes afin d'avoir une idée de l'effet stabilisateur de ceux-ci sur le radical correspondant. Ainsi, dans la série toluène – anisol – thioanisole – diméthylaniline, la vitesse relative d'abstraction d'hydrogène est de 1.00, 1.44, 2.12 et 81.9 respectivement. Compte tenu de ces résultats, l'échec de l'utilisation d'acétals azotés (Tableau 2.3, entrée e, f) est légèrement étonnant. Nishida *et al.* attribuent cette dérive à la réactivité comparable des positions 2 et 4 dans ces substrats et l'abstraction d'hydrogène peu régiosélective qui en est le résultat. D'autres auteurs ont fait des observations identiques en identifiant les dithioacétals comme supérieurs à d'autres types d'acétals dans ce genre de transformations [16f,m]. Dans la suite de leurs études, Nishida *et al.*, afin de cerner les limites de leur méthodologie, ont tenté la cyclisation radicalaire d'une grande variété de 1,3-dithianes (Tableau 2.4).

Tableau 2.4 Cyclisation radicalaire d'une variété de 1,3-dithianes.

Entrée	Substrat	Rendement (%)	Entrée	Substrat	Rendement (%)
a		- ^{a)}	d		51
b		- ^{a)}	e		- ^{a)}
c		55 (<i>cis:trans</i> = 1:9)	f		- ^{a)}

^{a)} La transformation attendue n'a pas eu lieu et le produit de départ a été isolé avec un rendement de 70% environ.

Ainsi, ils ont pu montrer que des cycles à 6 chaînons sont accessibles par cette voie, tandis que des cycles à 7 chaînons ne le sont pas (Tableau 2.4, entrée d, e). La substitution en position γ de l'accepteur radicalaire n'a pas d'influence sur l'efficacité de la cyclisation et le produit attendu a été obtenu avec un rendement de 55% (Tableau 2.4, entrée c). Par contre, la substitution en position β de l'accepteur n'est pas tolérée et a empêché le bon déroulement de la réaction (Tableau 2.4, entrée b). Suite au caractère nucléophile de l'espèce radicalaire générée dans chacune de ces réactions, la présence d'un groupement électro-attracteur sur l'accepteur semble être indispensable¹. En cas d'absence, aucune réaction de cyclisation n'a eu lieu et le produit de départ a été récupéré intact (Tableau 2.4, entrée a). Une tentative pour effectuer une cyclisation 5-exo-dig a également été sans

¹ Quoique assez générale, cette observation n'a pas de valeur absolue. La cyclisation de ce type de radicaux, générés dans des conditions autres que celles décrites par Nishida *et al.*, sur des pièges dépourvus de groupements électro-attracteurs est connue [16f,16m,17a].

succès (Tableau 2.4, entrée f). D'autres auteurs ont fait des observations pareilles par rapport au caractère nucléophile du radical 1,3-dithian-2-yl. Un exemple particulièrement intéressant a été décrit par Byers *et al.* [17b]. Il s'agit de l'addition intermoléculaire du radical dérivé du 2-phénylséléno-1,3-dithiane **2.48** sur des pièges oléfiniques, accompagnée par le transfert du groupement sélénié donnant accès à des espèces **2.49** hautement fonctionnalisées (Schéma 2.14).

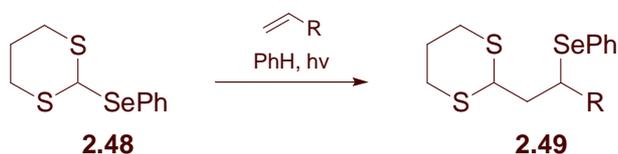


Schéma 2.14 Addition radicalaire du 2-phénylséléno-1,3-dithiane dans des conditions de photolyse.

Le mécanisme de cette réaction correspond à celui précédemment décrit pour des réactions de transfert d'atome ou de groupe du type Kharasch (voir Schéma 1.5). A cause du caractère datif du radical 1,3-dithian-2-yl, la réaction n'a pu être conduite avec succès qu'en présence de pièges pauvres en électrons. Ainsi, l'utilisation de l'acrylate de butyle, de la 2-octèn-3-one et de l'acrylonitrile a conduit à la formation de l'adduit correspondant, tandis que le 1-octène et le butyl vinyl éther se sont avérés inertes dans les mêmes conditions. Il est à noter que, les thioacétals **2.49** étant transformables en aldéhydes, cette réaction constitue un exemple de l'approche présentée sur le Schéma 2.9. Très récemment et après la publication de nos travaux dans ce domaine, un autre exemple de cette approche a été décrit par Herrera *et al.* [17f]. Dans ce cas, le radical 1,3-dithian-2-yl est généré à partir de l'alkoxyamine **2.50** correspondante et s'additionne sur l'acrylonitrile pour donner l'adduit radicalaire **2.51** attendu (Schéma 2.15). Celui-ci, après la perte d'une molécule d'hydroxylamine **2.52** et l'isomérisation de la double liaison (**2.53** \rightarrow **2.54**), conduit à la formation de **2.54**.

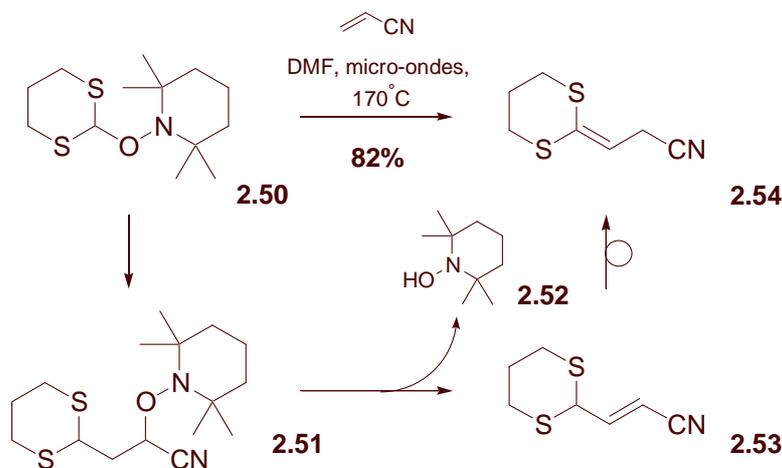


Schéma 2.15 Génération du radical 1,3-dithian-2-yl à partir de l'alkoxyamine **2.50** correspondante.

Peu étonnamment, la réaction ne tolère pas l'utilisation d'oléfines autres que pauvres en électrons. Inspirés par les travaux décrits dans la suite de ce chapitre, les auteurs ont tenté d'augmenter la réactivité de l'alkoxyamine **2.50** vis-à-vis de pièges nucléophiles en la transformant en sulfoxyde. Celui-ci cependant, si mis en réaction avec le 1-octène dans des conditions identiques à celles décrites sur le Schéma 2.15, s'est montré hautement instable et aucune réaction d'addition radicalaire n'a eu lieu.

Le pouvoir réducteur du diiodure de samarium (SmI_2) s'est montré extrêmement utile en synthèse organique et de nombreuses applications ont été décrites depuis son introduction en à la fin des années 1970 [19]. Faisant appel à ce pouvoir réducteur, plusieurs auteurs ont développé une approche originale à la génération de radicaux synthétiquement équivalents aux radicaux acyles [11, 17d,e]. Dans chacun des cas, l'équivalent prend le caractère d'un acétal. Par exemple, McDonald *et al.* ont montré que, en présence de SmI_2 et une quantité stoechiométrique d'anhydride triflique, l'amide **2.55** conduit à la formation du système bicyclique **2.59** (Schéma 2.16) [17d].

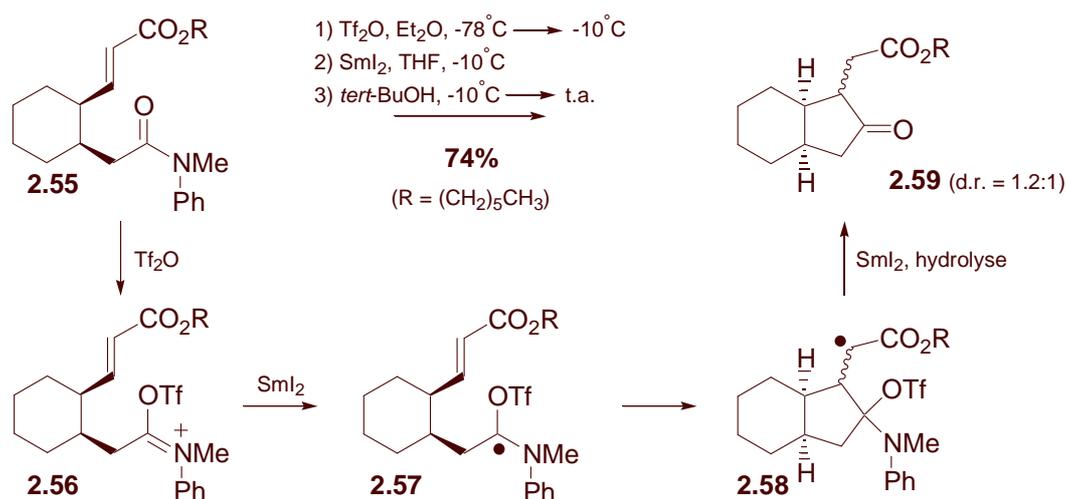


Schéma 2.16 Formation de cétones cycliques à partir d'amides insaturés.

La réaction se laisse décomposer en plusieurs étapes et commence par la formation de l'espèce cationique **2.56**. Celle-ci est ensuite réduite par le SmI_2 pour donner le radical **2.57**, synthétiquement équivalent au radical acyle. Ce dernier subit une cyclisation 5-exo-trig pour conduire au système bicyclique **2.58**, qui, après réduction par le SmI_2 et hydrolyse de l'acétal, mène à la formation de l'hydrindanone **2.59** avec un rendement satisfaisant. Une fois de plus, le caractère nucléophile du radical **2.57** impose la présence d'un groupement électroattracteur sur l'accepteur radicalaire. En absence d'un tel groupement aucune réaction de cyclisation n'a eu lieu.

2.3.2 Equivalents synthétiques autres qu'acétals

Malgré le succès indéniable des acétals comme équivalents synthétiques du radical acyle, quelques autres approches ont été conçues [20]. Comme évoqué précédemment, le potentiel synthétique des radicaux acyles mono- ou disubstitués en position α est limité par leur tendance à perdre une molécule de CO avant d'être réduits ou de s'additionner sur un piège oléfinique. Fujiwara *et al.* ont montré que les radicaux imidoyles correspondants sont beaucoup moins susceptibles de subir ce type de fragmentation et, en tant que tels, sont d'intérêt comme équivalents synthétiques du radical acyle [20e]. Par exemple, la réduction de **2.60** en présence de Bu_3SnH conduit à la formation exclusive de triphénylméthane **2.64** si $\text{Y} = \text{O}$, tandis que la formation de **2.63** est majoritaire si $\text{Y} = \text{NAr}$ (Schéma 2.17).

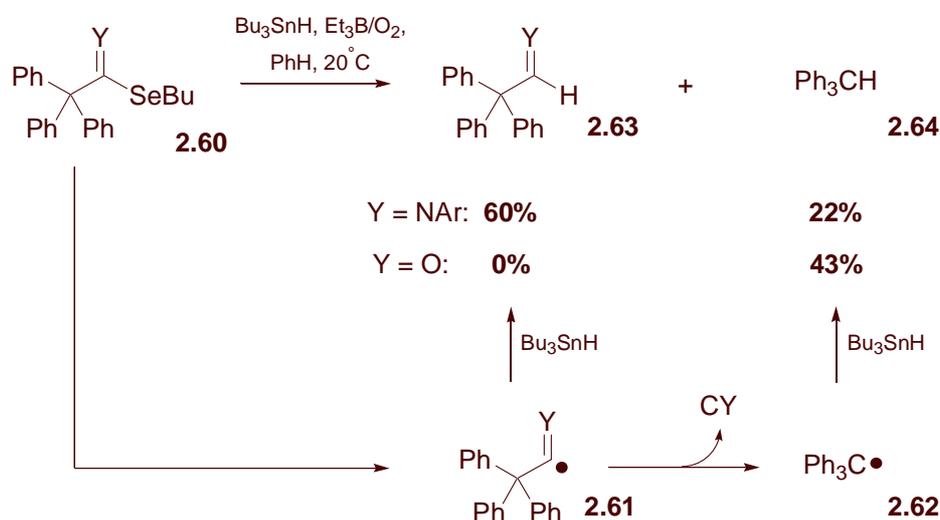


Schéma 2.17 Réduction de radicaux acyle et imidoyle par l'action de Bu_3SnH .

Keck *et al.* ont décrit l'utilisation de radicaux *N*-acyles dérivés de l'oxazolidinone comme étant synthétiquement équivalent à l'utilisation de radicaux acyles [20d]. Ainsi, le composé **2.65**, facilement accessible à partir de l'oxazolidinone en deux étapes, s'additionne sur une grande variété d'oléfines, dont quelques exemples représentatifs ont été rassemblés sur le Tableau 2.5. Il est à noter que l'addition sur l'éther d'énol dérivé de l'acétophénone est particulièrement intéressante (Tableau 2.5, entrée c). Cette transformation représente l'équivalent radicalaire d'un outil efficace et apprécié en chimie ionique, c'est-à-dire la réaction aldol. Contrairement à ce qui a été le cas pour d'autres équivalents du radical acyle, le composé **2.65** s'additionne plus efficacement sur des pièges riches en électrons que sur des pièges portant un groupement attracteur. Dans le dernier cas, l'addition radicalaire est trop lente et la réduction simple du composé **2.65** est prépondérante dans les conditions de la réaction. Les adduits radicalaires **2.66** obtenus selon cette voie peuvent subir un grand nombre de transformations, parmi lesquelles la réduction sélective en aldéhyde [21]. C'est pourquoi le composé

2.65 est synthétiquement équivalent au radical formyle et constitue l'un des rares exemples de l'approche présentée sur le Schéma 2.9. Néanmoins, malgré son efficacité, la réaction a l'inconvénient de reposer sur l'utilisation de composés séléniés et de consommer une quantité stoechiométrique de Bu_3SnH , ce qui est à éviter pour des raisons de toxicité et complique la purification des adduits radicalaires.

Tableau 2.5 Addition radicalaire de *N*-acyl(phénylsélénio)oxazolidinone.

Entrée	Oléfine	Rendement (%)
a		76
b		72
c		85

2.3.3 Vers le développement d'équivalents plus performants

Dans les paragraphes précédents, il a été montré que plusieurs approches à la synthèse et l'application d'équivalents synthétiques du radical acyle ont été développées. Le domaine reste pourtant peu exploré. Plus en particulier, la littérature fait part de 5 espèces synthétiquement équivalentes au radical formyle, dont un récapitulatif est présenté ci-dessous (Schéma 2.18, structures réduites). La plupart des méthodes connues ont eu recours à l'utilisation d'acétals, le plus souvent soufrés ou oxygénés. Il a été observé que, dans des conditions identiques, les acétals soufrés donnent de meilleurs résultats que leurs dérivés oxygénés, ce qui est dû à la capacité supérieure du soufre de stabiliser des radicaux en position α . Les radicaux stabilisés par la présence de deux hétéroatomes géminés ont un caractère nucléophile, ce qui nécessite souvent (voire impérativement si la réaction est conduite de façon intermoléculaire) l'utilisation de pièges pauvres en électrons. Cette contrainte réduit considérablement le potentiel synthétique des approches décrites jusqu'ici. Tenant compte de ces observations et dans le but de développer des équivalents plus performants, il nous a semblé intéressant d'étudier la synthèse et le comportement radicalaire des structures de type **2.67** (Schéma 2.18). Les radicaux dérivés de ces espèces sont susceptibles de s'ajouter sur des pièges peu activés selon le mécanisme général de la réaction de transfert de xanthate (voir Schéma 1.9). Comme évoqué précédemment, de telles

transformations radicalaires peuvent être conduites en absence de composés stannylés et les adduits sont caractérisés par la présence du groupement xanthate qui peut être de grande utilité lors d'une étape ultérieure de la synthèse. En cas de besoin, la réactivité des espèces **2.67** peut être adaptée de façon chimique en changeant l'état d'oxydation d'un ou des deux atomes de soufre de l'acétal et ainsi le caractère électronique du radical correspondant. Vu le fait que les dithioacétals sont transformables en aldéhydes [22,23], cette approche constitue un exemple prometteur de la stratégie présentée sur le Schéma 2.9. Dans la suite de ce chapitre, nous présenterons les résultats obtenus au cours de nos recherches dans ce domaine.

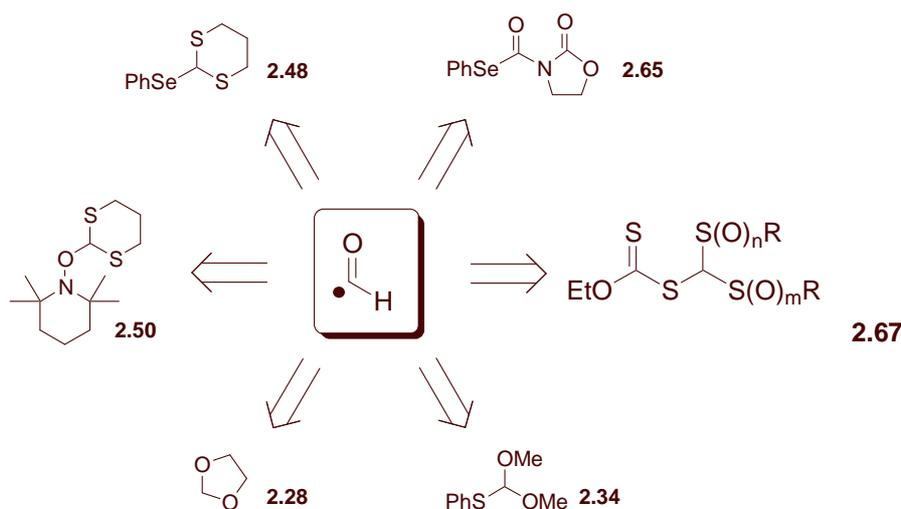


Schéma 2.18 Equivalents synthétiques du radical formyle.

2.4 Vers le développement d'équivalents plus performants, une première approche

La première approche envisagée passant par un composé de type **2.67**, vise la synthèse et l'étude du comportement radicalaire du xanthate **2.69** (Schéma 2.19). Le choix de cet intermédiaire repose sur les observations faites précédemment par rapport à la réactivité de radicaux stabilisés par la présence de deux atomes de soufre en position α . Le caractère nucléophile de ceux-ci empêche l'utilisation de pièges non-activés ou riches en électrons, ce qui limite considérablement leur potentiel synthétique. Les radicaux dérivés du xanthate **2.69** sont censés être dépourvus de cette limitation à cause de la présence d'une sulfone en position α . Ayant un caractère électroattracteur, ce groupement rendra le radical dérivé du xanthate **2.69** plus électrophile et, ainsi, plus susceptible de s'additionner sur des pièges autres que pauvres en électrons. Les adduits obtenus selon cette voie, peuvent subir plusieurs transformations, parmi lesquelles celle en aldéhyde [22,23]. En outre de ces caractéristiques favorables à la réussite de l'approche présentée sur le Schéma 2.9, la synthèse de **2.69** était jugée particulièrement viable. Parmi les différentes disconnexions possibles, celles montrées sur le Schéma 2.19 semblent être les plus prometteuses. La sulfone **2.70** est connue [24] et devrait mener à la formation de **2.69** par

la réaction de l'anion correspondant avec le *bis*-xanthate (Schéma 2.19, voie B). En cas d'échec, la sulfone **2.70** pourrait être halogénée et mise en réaction avec le sel de xanthogénate de potassium (Schéma 2.19, voie A) pour conduire au même xanthate **2.69**. Ces deux approches correspondent aux principales voies d'accès aux xanthates, déjà présentées précédemment (Schémas 1.10 et 1.13). Dans la suite de ce paragraphe, nous verrons que la synthèse du xanthate **2.69** s'est avérée plus compliquée que prévu et qu'un changement de stratégie s'est imposé.

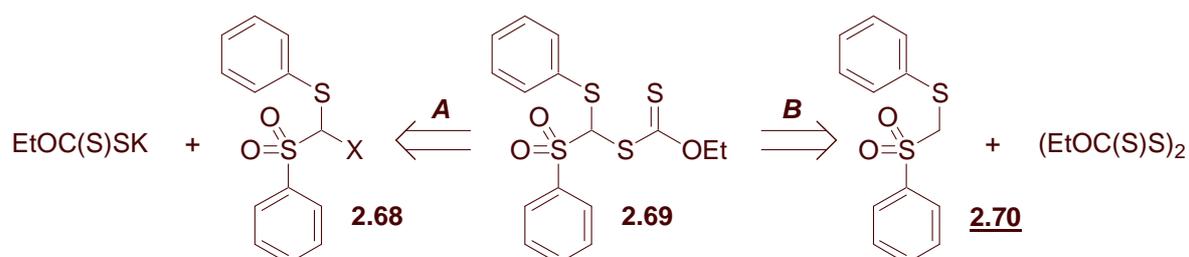


Schéma 2.19 Approches rétrosynthétiques à la formation du xanthate **2.69**.

La synthèse de **2.70** commence par l'alkylation du sel de sulfinate **2.71** avec le dibromométhane (Schéma 2.20). Le bromure **2.72** correspondant a été obtenu avec un rendement satisfaisant et a été utilisé sans purification dans l'étape suivante de substitution nucléophile. Ainsi, si mise en réaction avec le thiophénol en présence d'une quantité équimolaire de *tert*-butoxyde de potassium, la sulfone **2.70** ciblée a été obtenue avec un rendement de 94%. Il est à noter que, les substitutions nucléophiles en α d'un groupement sulfonyle ayant la réputation d'être difficiles [25], ce rendement est appréciable.

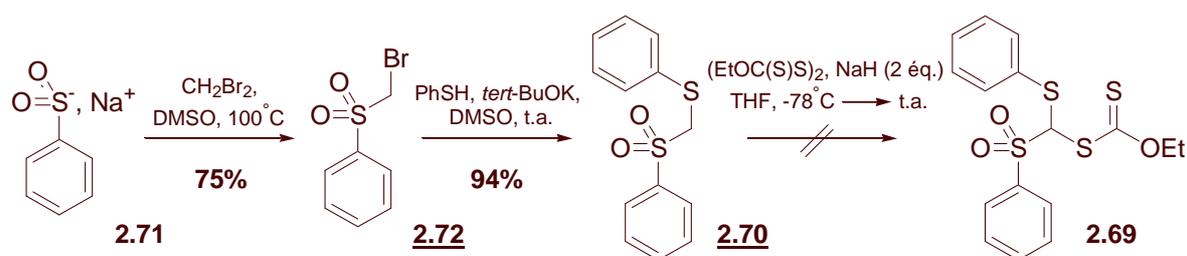


Schéma 2.20 Approche à la synthèse du xanthate **2.69**.

La transformation de **2.70** en **2.69** s'est avérée plus délicate. Dans des conditions pourtant connues pour être favorables à cette transformation [26], le produit de départ **2.70** se décompose et conduit à la formation d'un mélange complexe de produits dans lequel aucune trace de **2.69** n'a pu être décelée. Des tentatives pour trouver d'autres conditions susceptibles de conduire à la formation de **2.69** en passant par l'anion dérivé de **2.70** ont également été vaines (Tableau 2.6). Par exemple, le

remplacement du *bis*-xanthate par le xanthate **2.74** dérivé du phtalimide² qui est censé être plus réactif [27], n'a conduit qu'à la récupération partielle du produit de départ, accompagnée de sa décomposition (Tableau 2.6, entrée a). L'utilisation de conditions qui sont connues pour augmenter la réactivité d'anions dans des réactions de substitution nucléophile n'a pas non plus mené au succès (Tableau 2.6, entrée b, c). Dans un effort pour montrer que l'anion correspondant à la sulfone **2.70** peut être formé et engagé dans une réaction d'alkylation, celui-ci a été généré par l'action d'un équivalent de *n*-BuLi et piégé par un excès d'iodométhane. Dans ces conditions, le produit monométhylé a été isolé avec un rendement de 85% (Tableau 2.6, entrée f). Dans des conditions sinon identiques, une tentative de piégeage du même anion avec un excès de *bis*-xanthate a conduit à la récupération partielle du produit de départ (30%), accompagnée de décomposition (Tableau 2.6, entrée e). Des observations comparables ont été faites en cas d'utilisation d'une autre base et d'un autre solvant (Tableau 2.6, entrée b vs d).

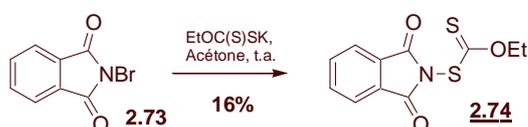
Tableau 2.6 Etude de la réactivité de l'anion dérivé de **2.70**.

Entrée	Base	E	Solvant	Rendement (%)
a	NaH	 2.74	THF	- ^{a)}
b	NaH	(EtOC(S)S) ₂	DMSO	- ^{a)}
c	KH	(EtOC(S)S) ₂	DMSO	- ^{a)}
d	NaH	MeI	DMSO	80 ^{b)}
e^{c)}	<i>n</i> -BuLi	(EtOC(S)S) ₂	THF	- ^{a)}
f^{c)}	<i>n</i> -BuLi	MeI	THF	85

^{a)} La réaction a conduit à la récupération d'une quantité variable de **2.70** accompagnée de décomposition; ^{b)} Rendement brut; ^{c)} La réaction a été faite par le Docteur F. Pautrat.

Ces résultats semblent suggérer que l'anion dérivé de la sulfone **2.70** peut se former, mais que sa réactivité n'est pas suffisante pour réagir efficacement avec des électrophiles faibles comme le *bis*-xanthate. Cet échec nous a menés à étudier la viabilité de la voie alternative pour accéder au xanthate

² Ce xanthate a été formé par l'action du sel de xanthogénate de potassium sur le *N*-bromo phtalimide **2.73**:



2.69 (Schéma 2.19, voie A)³. La chloration de la sulfone **2.70** par l'action d'un équivalent de SO₂Cl₂ dans le CH₂Cl₂ au reflux a donné le chlorure **2.75** avec un rendement satisfaisant (Schéma 2.21). Cependant, mis en réaction avec le sel de xanthogénate de potassium, celui-ci s'est montré complètement inerte et a été isolé intact à la fin de la réaction. D'autres tentatives pour obtenir le xanthate **2.69** à partir du chlorure (ou du bromure) **2.75** correspondant ont également échoué et conduit à la décomposition partielle ou complète du produit de départ. Dans certains cas, une quantité plus ou moins importante de sulfone **2.70** a été isolée, ce qui semble suggérer que le nucléophile attaque l'atome d'halogène plutôt que le carbone auquel celui-ci est attaché [25,28].

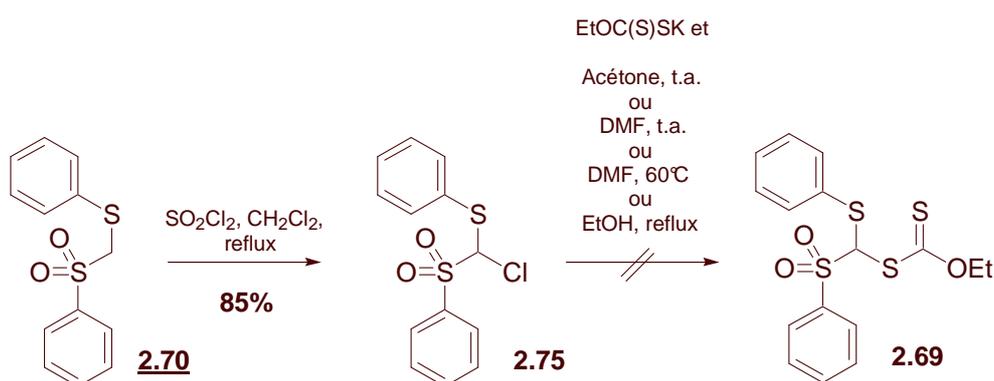


Schéma 2.21 Approche alternative à la synthèse du xanthate **2.69**.

La réticence du chlorure **2.75** (ou du bromure) à réagir avec le sel de xanthogénate de potassium est étonnante en comparaison de la réactivité surprenante du bromure **2.72**, d'autant plus que la présence du groupement soufré en α de l'atome de chlore est censé faciliter le départ de celui-ci. Cet échec est probablement dû à la réactivité diminuée du xanthogénate de potassium par rapport à celle du thiophénolate de potassium. Comme montré précédemment, le dernier est capable de déplacer l'atome de brome dans **2.72** dans des conditions douces (Schéma 2.20). Par contre, des essais pour effectuer la même transformation en présence du xanthogénate de potassium ont tous été vains et ont conduit à la décomposition partielle ou complète du produit de départ (Schéma 2.22).

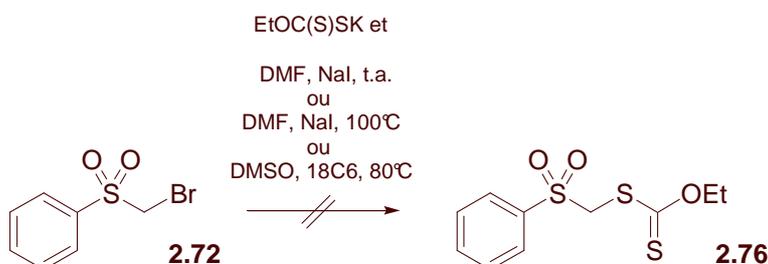


Schéma 2.22 Tentatives de synthèse du xanthate **2.76** à partir du bromure correspondant.

³ Cette partie du travail a été effectuée par le Docteur F. Pautrat.

Afin de déterminer si le remplacement des groupements phényles dans les composés **2.70** et **2.75** influence la réactivité de ceux-ci en notre faveur, les dithianes **2.78** et **2.80** ont été synthétisés et engagés dans le même type de transformations que celles décrites précédemment (Schéma 2.23). Néanmoins, ces essais ont mené à des observations comparables: l'anion dérivé de **2.78** s'est avéré inerte lorsqu'il a été mis en réaction avec le *bis*-xanthate et le chlorure **2.80**⁴ n'a pu être transformé en xanthate par substitution nucléophile avec le xanthogénate de potassium. Ces résultats et ceux obtenus précédemment nous ont menés à abandonner l'approche présentée sur le Schéma 2.19 et à changer de stratégie.

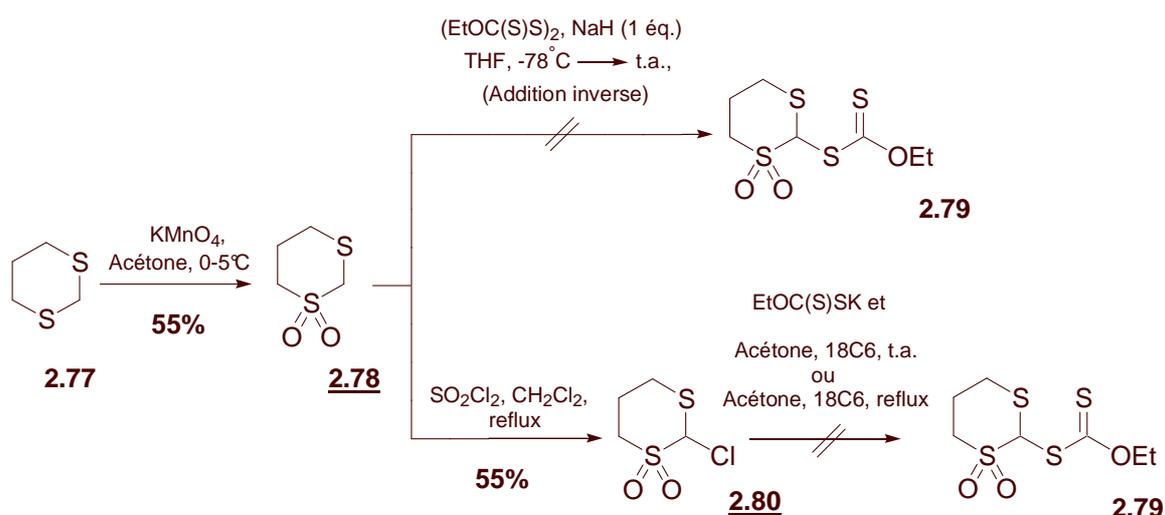


Schéma 2.23 Approches à la synthèse du xanthate **2.79**.

2.5 Le xanthate dérivé du 1,3-dithiane 1-oxyde, un nouvel équivalent efficace

Il a été montré précédemment que le séléniure **2.48** et l'alkoxyamine **2.50** sont des précurseurs efficaces du radical 1,3-dithian-2-yl (Schéma 2.24) [17b,f]. Dans ce contexte favorable, il a été envisagé d'étudier le comportement radicalaire du xanthate **2.82** correspondant. Afin de justifier ce choix, il est important de noter que le 1,3-dithiane **2.77** et ses dérivés alkylés sont des intermédiaires courants en synthèse organique et que leur chimie a été développée en détail depuis leur introduction en 1975 par Seebach *et al.* [29,30]. Par exemple, cette fonctionnalité s'est montrée utile comme groupement protecteur de composés carbonylés [22] et a fourni une méthode efficace à l'inversion de la réactivité de ceux-ci [23,29,30]. Ainsi, l'anion dérivé du 1,3-dithiane **2.77** a été décrit pour réagir avec une variété d'halogénures d'alkyle, de composés carbonylés et d'autres électrophiles, donnant accès à de nombreux aldéhydes et cétones asymétriques. D'un autre côté, s'il est halogéné en position

⁴ Le chlorure **2.80** a été obtenu lors d'une approche "one-pot" à la synthèse du xanthate **2.79**. Le mélange obtenu après sa préparation à partir du sulfone **2.78** par l'action d'un équivalent de SO_2Cl_2 dans le CH_2Cl_2 au reflux, a été ajouté au goutte à goutte à température ambiante à une solution du xanthogénate de potassium dans l'acétone. Au lieu d'isoler le xanthate **2.79** attendu, le chlorure **2.80** a été récupéré avec un rendement de 55%, accompagné d'une quantité importante d'un composé qui s'est avéré être $\text{EtOC(S)SCH}_2\text{SC(S)OEt}$ **2.81**. Ce dernier correspond au déplacement nucléophile par le xanthogénate de potassium des deux atomes de chlore du solvant.

2, le 1,3-dithiane **2.77** représente un équivalent électrophile du groupement acyle et réagit avec de nombreux nucléophiles carbonés, oxygénés, soufrés et phosphorés [31,32]. Tenant compte de ces constatations, les adduits radicalaires, obtenus après l'addition du xanthate **2.82** sur des pièges oléfiniques, sont susceptibles d'être des intermédiaires utiles en synthèse organique.

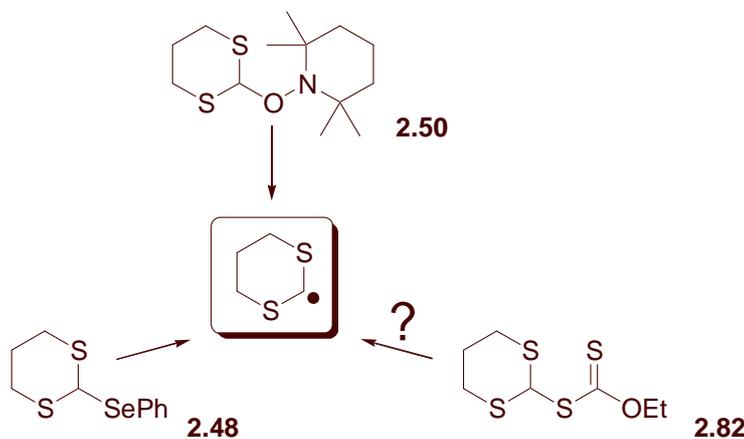


Schéma 2.24 Voies d'accès au radical 1,3-dithian-2-yl.

De surcroît et d'une importance particulière dans le contexte du présent thème de recherche, la réactivité du xanthate **2.82** est susceptible de pouvoir être régulée par l'oxydation d'un ou des deux atomes de soufre endocycliques, rendant le radical correspondant plus électrophile et éventuellement plus réactif vis-à-vis d'oléfines autres que pauvres en électrons. C'est une observation faite au laboratoire qui nous a menés à avancer cette hypothèse⁵. Lors de cette expérience il a été montré que le thioéther **2.83** peut être transformé en sulfoxyde en présence du groupement xanthate, pourtant également facilement oxydable.

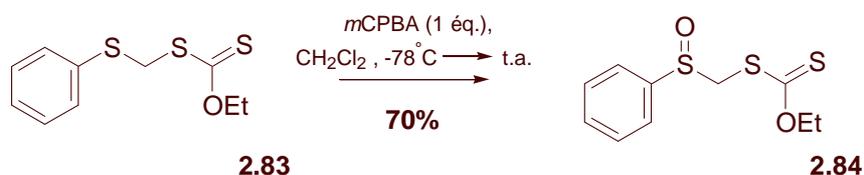


Schéma 2.25 Transformation sélective du thioéther **2.83** en sulfoxyde.

La synthèse la plus efficace à envisager pour accéder au xanthate **2.82** passe par l'anion dérivé du 1,3-dithiane **2.77** et sa réaction avec le bis-xanthate. Cette approche cependant, s'est montrée peu efficace. Lors d'études préliminaires, le 1,3-dithiane **2.77** a été traité avec une quantité équimolaire de *n*-BuLi dans des conditions qui sont connues pour conduire à la formation efficace de l'anion correspondant

⁵ La réaction a été faite par le Docteur F. Pautrat.

[29,30]. Néanmoins, si mis en réaction avec le *bis*-xanthate, celui-ci semble se décomposer et aucune trace du xanthate **2.82** attendu n'a pu être décelée dans le brut réactionnel. Par contre, l'approche en deux étapes passant par le 2-chloro-1,3-dithiane **2.85**, quoique moins directe, s'est montrée plus prometteuse (Schéma 2.26). En mettant en œuvre la méthodologie mise au point par Kruse *et al.* à la fin des années 1970, le 1,3-dithiane **2.77** a pu être chloré efficacement en position 2 [31,32]. Vu la stabilité thermique limitée du chlorure **2.85**, celui-ci n'a pas été isolé, mais a été engagé directement dans la prochaine étape. Ainsi, l'addition lente du mélange réactionnel obtenu après la chloration du 1,3-dithiane **2.77** à une solution du xanthogénate de potassium dans l'acétone, préalablement refroidie à -10°C, a conduit à la formation du xanthate **2.82**. Celui-ci a été obtenu avec un rendement quasiment quantitatif sur les deux étapes et s'est présenté sous forme de solide cristallin, qui est stockable à -20°C pendant plusieurs mois sans décomposition. De surcroît, cette approche en deux étapes s'est avérée une méthode convenable pour la préparation de grandes quantités de xanthate **2.82**.

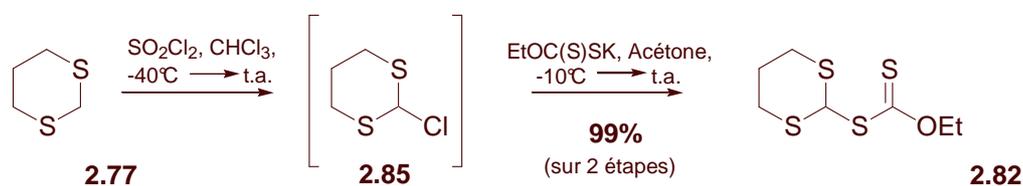


Schéma 2.26 Un premier succès, la synthèse efficace du xanthate **2.82**.

Ayant développé un accès efficace au xanthate **2.82**, nous nous sommes ensuite engagés à étudier son comportement radicalaire. Les premiers résultats ont été décevants, mais en accord avec ce qui a été décrit précédemment dans la littérature [17b]. En réaction avec des oléfines non-activées dans les conditions classiques de la réaction de transfert de xanthate, le xanthate **2.82** s'est montré inerte (Schéma 2.27). Même l'utilisation d'une vinylsulfone, pourtant modérément activée, n'a pas suffi à piéger le radical issu du xanthate **2.82**. Dans tous les cas et même après l'addition d'une quantité substoechiométrique d'initiateur (0.3-0.8 éq.), le produit de départ a été récupéré quasiment intacte.

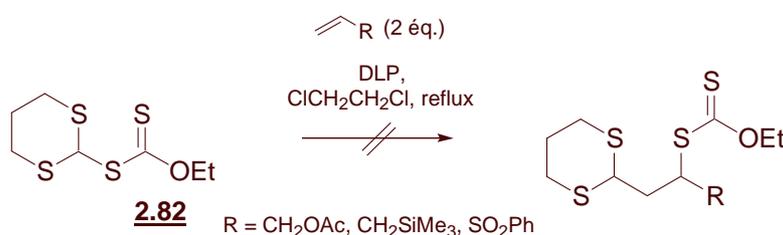


Schéma 2.27 Le xanthate **2.82** ne s'additionne pas sur des oléfines modérément ou non-activées.

Afin de confirmer que le radical correspondant au xanthate **2.82** se forme dans les conditions de la réaction de transfert de xanthate, celui-ci a été mis en présence de 2 équivalents de *N*-méthyl

maleimide **2.86**, piège qui est considéré comme hautement activé (Schéma 2.28). A notre soulagement, cette oléfine s'est montrée plus viable comme partenaire de réaction et l'adduit radicalaire **2.87** a été obtenu avec un rendement raisonnable de 52%. Ces résultats montrent une fois de plus que le radical 1,3-dithian-2-yl a un caractère nucléophile et ne réagit qu'en présence d'oléfines pauvres en électrons, limitant ainsi son potentiel comme intermédiaire réactif en synthèse organique.

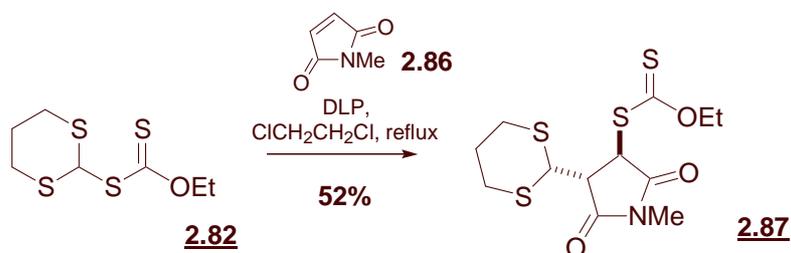


Schéma 2.28 Le xanthate **2.82** en réaction avec le *N*-méthyl maleimide **2.86**.

Afin de changer le caractère électronique de **2.82** et dans le but d'augmenter sa réactivité vis-à-vis d'oléfines non-activées ou riches en électrons, nous avons décidé d'étudier la synthèse et le comportement radicalaire du monosulfoxyde **2.88** correspondant (Schéma 2.29). Il est intéressant de noter que, contrairement au cas du radical 1,3-dithian-2-yl, la stabilité du radical issu de **2.88** est susceptible de bénéficier de l'effet captodatif. Selon ce concept, évoqué pour la première fois dans les années 1970 par Viehe *et al.*, la présence simultanée d'un groupement électrodonneur et d'un groupement électroattracteur sur un centre radicalaire, a un effet synergique positif sur la stabilité de celui-ci [33]. Ainsi, selon les principes exposés précédemment (Schéma 1.9), la réaction de transfert de xanthate faisant intervenir le radical correspondant à **2.88** est susceptible d'être particulièrement efficace.

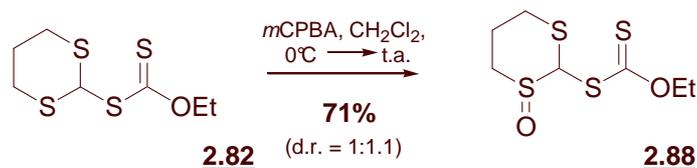
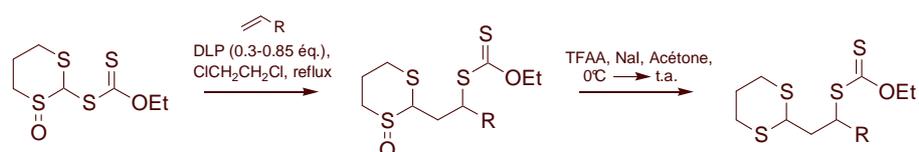


Schéma 2.29 Transformation du xanthate **2.82** en monosulfoxyde.

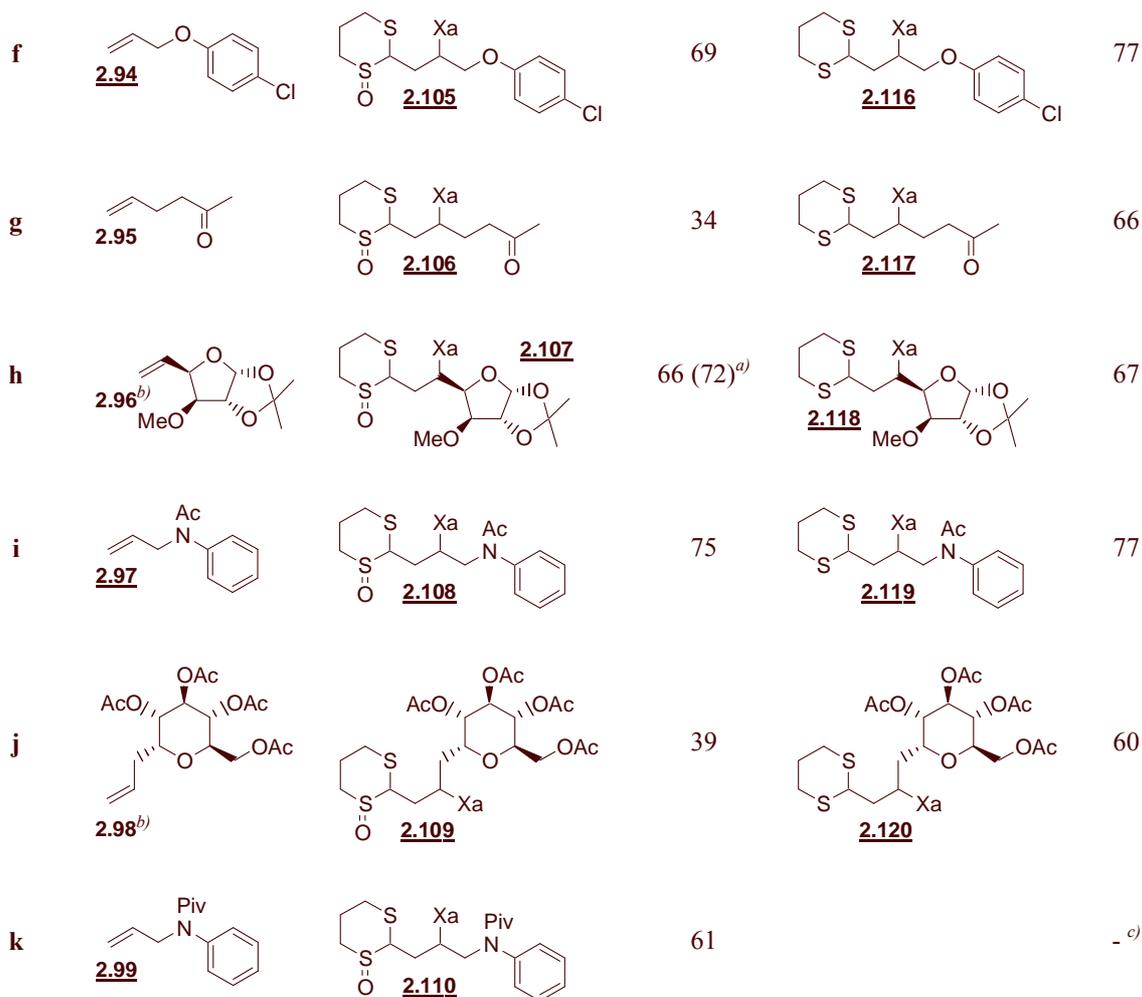
Conformément à nos attentes, le xanthate **2.82** a pu être oxydé sélectivement en présence d'un équivalent de *m*CPBA. Le monosulfoxyde **2.88** correspondant se présente sous forme d'un mélange de diastéréoisomères séparables dans le rapport de 1:1.1 et a été obtenu avec un rendement satisfaisant de 71% après purification sur une colonne de silice. Comme son précurseur, **2.88** se présente sous forme de solide cristallin légèrement jaune, stockable à 4°C pendant plusieurs mois sans décomposition. Ayant accédé au xanthate **2.88**, nous avons voulu étudier son comportement dans les conditions de la

réaction de transfert de xanthate. Quoique séparable, le mélange d'isomères a été utilisé tel quel dans les étapes radicalaires suivantes et ceci parce que les radicaux issus de chacun des deux diastéréoisomères sont identiques à tous les égards. Comme en témoigne le fait qu'il s'additionne sur un grand nombre d'oléfines non-activées, le xanthate **2.88** s'est montré beaucoup plus prometteur comme précurseur radicalaire que le xanthate **2.82** (Tableau 2.7). A quelques exceptions près (Tableau 2.7, entrée e, g, j), les adduits radicalaires correspondants ont été obtenus avec de bons rendements (60-75%) dans des conditions qui tolèrent la présence d'un grand nombre de fonctionnalités couramment rencontrées en chimie organique. D'intérêt particulier à cet égard est l'utilisation réussie de pièges hautement fonctionnalisés comme le furanose **2.96** (Tableau 2.7, entrée h) et le pyranose **2.98** (Tableau 2.7, entrée j). De surcroît, il est à noter que cette approche au développement d'un équivalent synthétique du radical formyle s'est montrée beaucoup plus performante que d'autres méthodologies décrites dans la littérature, dont le potentiel s'est vu limité par le manque de réactivité vis-à-vis d'oléfines non-activées [16a,17f], par l'utilisation de réactifs toxiques [20d] ou encore par une combinaison de ces deux facteurs [16g,17b].

Tableau 2.7 Etude de la réactivité du xanthate **2.88**.



Entrée	Oléfine	Adduit (%)	Adduit réduit (%)		
a		 2.100	70	 2.111	63
b		 2.101	75	 2.112	88
c		 2.102	56 (63) ^{a)}	 2.113	67
d		 2.103	69	 2.114	69
e		 2.104	32	 2.115	89



a) Rendement corrigé pour la récupération d'une partie du xanthate de départ **2.88**; b) Cette oléfine a été préparée par le Docteur A. Cordero-Vargas; c) L'adduit radicalaire **2.110** n'a pas été réduit.

Le caractère électrophile augmenté du xanthate **2.88** par rapport à son précurseur **2.82** a pu être mis en évidence en le faisant réagir avec le *N*-phényl maleimide **2.121** (Schéma 2.30). Contrairement à ce qui a été observé pour la réaction entre **2.82** et le *N*-méthyl maleimide **2.86**, cette réaction n'a pas mené au succès. Même l'ajout d'une quantité équimolaire d'initiateur n'a pas suffi à la consommation totale du produit de départ et la présence de l'adduit **2.122** dans le brut réactionnel n'a pu être mise en évidence.

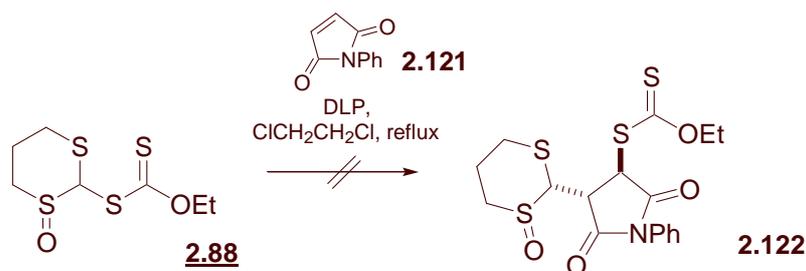


Schéma 2.30 Tentative vaine d'additionner le xanthate **2.88** sur le *N*-phényl maleimide **2.121**.

Il est à remarquer que le comportement radicalaire du xanthate **2.88** s'est avéré légèrement différent du comportement observé pour d'autres xanthates préparés au laboratoire [34,35]. Ainsi, afin d'observer la consommation totale du xanthate de départ **2.88**, il a fallu ajouter des quantités substoechiométriques d'initiateur (0.30-0.85 éq.), ce qui suggère que la chaîne radicalaire est moins efficace qu'attendu. Dans certains cas, la présence de traces de produit cyclisé a été mise en évidence par analyse CCM (Tableau 2.7, entrée i, k). Comme il a été montré précédemment (voir Schéma 1.17), la formation de produit cyclisé nécessite une étape d'oxydation effectuée, dans les conditions de la réaction, par le peroxyde initiateur. Ceci explique pourquoi, dans les cas cités, une quantité plus que catalytique d'initiateur a été nécessaire à la consommation totale de **2.88**. Pour les autres exemples cités, la raison de ce comportement déviant n'est pas claire.

Le xanthate **2.88** contient deux centres asymétriques non-fixés et lors de l'étape radicalaire un troisième centre asymétrique est formé de façon peu sélective. Par conséquent, les adduits radicalaires **2.100-2.110** ont tous été obtenus sous forme de mélanges compliqués de diastéréoisomères dont l'identification s'est montrée fastidieuse. Afin d'éviter de caractériser chaque isomère séparément, nous avons choisi de réduire les adduits **2.100-2.110**, ce qui mène à la disparition simultanée de deux centres asymétriques et facilite considérablement le travail d'identification. Parmi les méthodes décrites dans la littérature pour la réduction de sulfoxydes [36-39], celle développée par Drabowicz *et al.* nous a semblé particulièrement propice à nos besoins [36]. Ainsi, mis en réaction avec l'anhydride trifluoroacétique et l'iodure de sodium dans l'acétone à 0°C, les sulfoxydes **2.100-2.110** ont pu être réduits dans des conditions douces et compatibles avec la présence de nombreuses fonctionnalités, parmi lesquelles le groupement xanthate. Les 1,3-dithianes **2.111-2.120** correspondants ont été obtenus avec de bons rendements (60-89%) et ont pu être identifiés de façon correcte (Tableau 2.7). Le composé **2.120** a été obtenu sous forme d'un mélange inséparable de diastéréoisomères et a dû être réduit afin de permettre sa caractérisation complète (Schéma 2.31). Parmi les méthodes disponibles à cette fin [40], celle utilisant du tris(triméthylsilyl)silane dans l'heptane au reflux a conduit à la réduction du groupement xanthate et a donné le composé **2.123** avec un rendement de 56%.

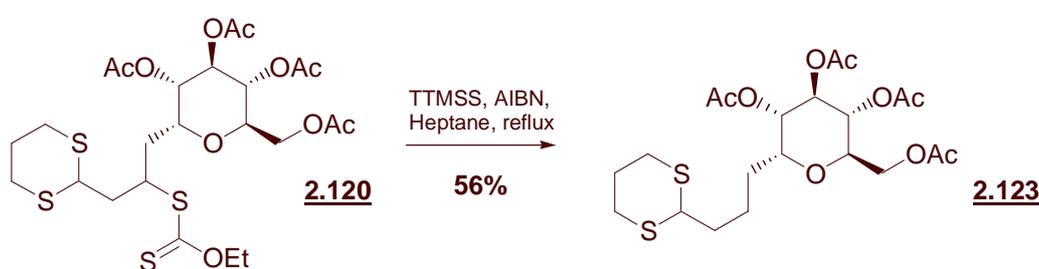


Schéma 2.31 Réduction sélective du xanthate **2.120**.

Comme il a été évoqué précédemment, la réaction de transfert de xanthate appartient aux plus précieux des outils pour former des liaisons C-C. De surcroît, de par sa nature, la réaction conduit à des

composés qui contiennent le groupement xanthate. Ce dernier s'est avéré extrêmement utile, car il peut subir de nombreuses transformations, tant ioniques, que radicalaires [40-45]. Par exemple, à condition qu'un noyau aromatique proprement positionné soit présent, cette méthodologie permet d'accéder à des systèmes benzofusionnés, parfois difficilement accessibles autrement [46]. Ainsi, la synthèse des indolines **2.124** et **2.125** par cette voie s'est montrée particulièrement efficace (Schéma 2.32).

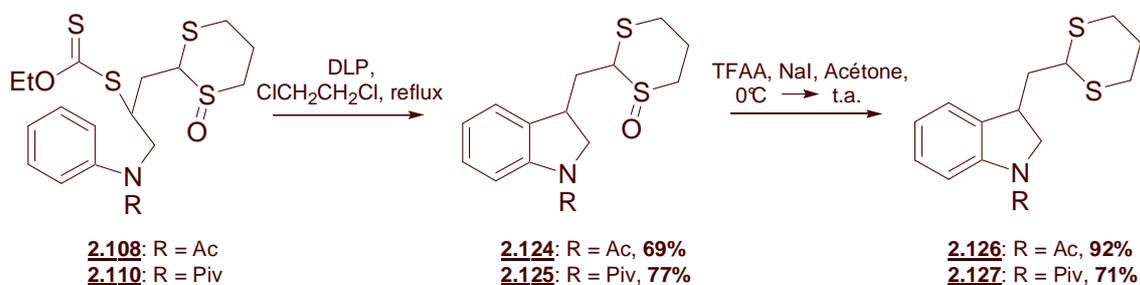
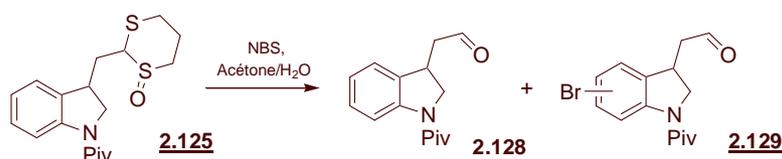


Schéma 2.32 Synthèse des indolines **2.124** et **2.125** par voie radicalaire.

Selon le mécanisme évoqué précédemment (Schéma 1.17), la mise en réaction des xanthates **2.108** et **2.110** avec une quantité équimolaire de peroxyde dans le 1,2-dichloroéthane au reflux conduit à leur cyclisation et fournit les indolines **2.124** et **2.125** correspondantes avec de bons rendements. Comme cela a été le cas pour les adduits **2.100-2.110**, celles-ci ont été obtenues sous forme de mélanges complexes de diastéréoisomères et ont dû être réduits afin de permettre leur caractérisation complète.

Tableau 2.8 Hydrolyse de l'indoline **2.125** par l'action du NBS dans l'acétone aqueuse.



Entrée	NBS (éq.) ^{a)}	T (°C)	Rendement (%), 2.128:2.129
a	8	0	33, 0:100
b	4	0	37, 1:1.6
c	4	-20	30, 1:1
d	4	-50	Pas de réaction

a) L'utilisation de 4 équivalents de NBS s'est avérée nécessaire afin d'observer la consommation complète du produit de départ.

Une fois l'étape radicalaire mise au point et afin de valider notre approche (Schéma 2.9), nous avons démasqué le groupement carbonylé par l'hydrolyse du groupement protecteur présent sous forme de 1,3-dithiane 1-oxyde. Une revue de la littérature a révélé que la méthode la plus couramment utilisée consiste dans le traitement avec un excès de NBS aqueux [47]. Cependant, une tentative pour obtenir

2.128 à partir de **2.125** en présence de 8 équivalents de NBS a conduit à la formation exclusive de **2.129** ce qui correspond à l'hydrolyse du groupement protecteur, suivie ou précédée par la bromation du noyau aromatique, dont la régiosélectivité n'a pu être établie avec certitude (Tableau 2.8, entrée a). Dans le but d'augmenter la chimiosélectivité, la réaction a été répétée plusieurs fois. Néanmoins, une baisse de la température et l'utilisation d'un excès moins important de NBS n'ont eu qu'un effet marginal sur la sélectivité de la réaction. L'utilisation d'autres réactifs comme l'iodométhane, le periodinane de Dess-Martin [48], l'anhydride trifluoroacétique [49] ou le bis(trifluoroacétoxy)-iodobenzène [50] n'a pas non plus mené au succès et a conduit à la récupération du produit de départ **2.125** ou la formation de dérivés oxydés de celui-ci. Par contre, le 1,3-dithiane **2.126** s'est montré plus réactif dans des conditions d'hydrolyse et a conduit à la formation exclusive de l'aldéhyde **2.130** lorsqu'il est mis en réaction avec l'iodométhane aqueux (Schéma 2.33).

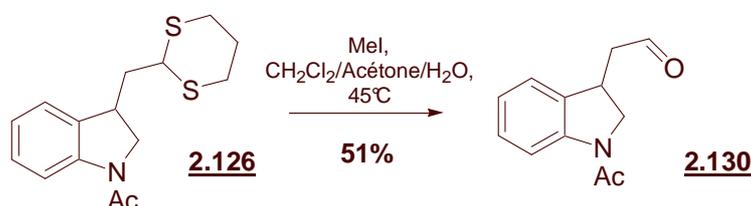


Schéma 2.33 Hydrolyse du 1,3-dithiane **2.126** en présence d'iodométhane aqueux.

Ainsi, l'aldéhyde **2.130** a été obtenu avec un rendement global non-optimisé de 24% à partir de l'oléfine **2.97** et sa formation est synthétiquement équivalente à la séquence montrée sur le Schéma 2.34. Cette réflexion nous a menés à conclure que notre approche est valide et que le xanthate **2.88** représente un équivalent convenable du radical formyle.

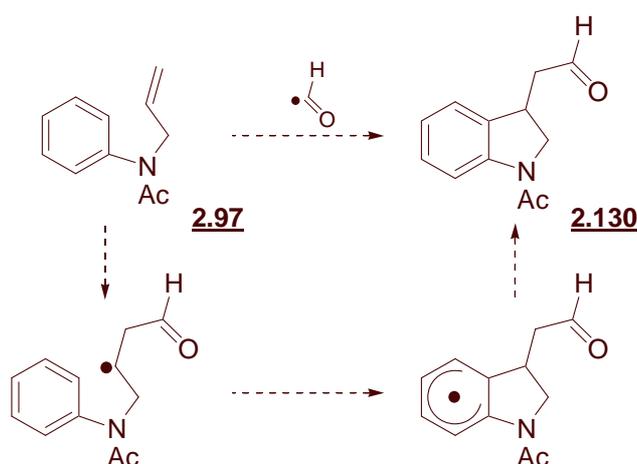


Schéma 2.34 Formation de **2.130** par l'addition imaginaire du radical formyle sur l'oléfine **2.97**.

La chimie riche du 1,3-dithiane **2.77** et de ses dérivés laisse croire que le potentiel synthétique du xanthate **2.88** n'est pas limité à son équivalence au radical formyle. D'autres transformations sont en effet envisageables et ont été étudiées dans le cadre de ce thème de recherche. Par exemple, la désulfuration du composé **2.124** par l'action d'un excès de nickel de Raney dans l'éthanol au reflux a conduit à la formation efficace de l'indoline **2.131** (Schéma 2.35).



Schéma 2.35 Désulfuration de l'indoline **2.124** par l'action d'un excès de nickel de Raney.

Le composé **2.131** a été obtenu avec un rendement global non-optimisé de 49% à partir de l'allylaniline **2.97** et sa formation est synthétiquement équivalente à la séquence montrée sur le Schéma 2.36. Cette séquence montre le piégeage imaginaire du radical méthyle par l'oléfine **2.97** et les étapes suivantes qui conduiraient à la formation de **2.131**. Comme le radical formyle, le radical méthyle appartient à la classe des radicaux fugaces et est difficilement accessible dans des conditions adaptées aux besoins du chimiste organicien [51-53]. C'est pourquoi son apparition en synthèse organique fine est quasiment inexistante [54] et nécessite le développement d'un équivalent synthétique. A nos connaissances le xanthate **2.88** représente le premier exemple d'un équivalent synthétique du radical méthyle, capable de réagir efficacement avec une oléfine non activée.

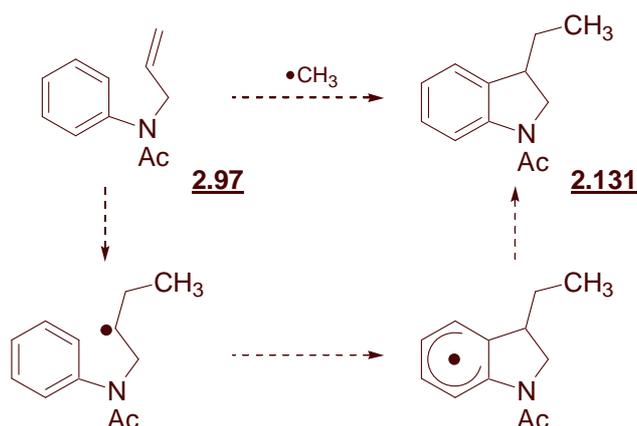


Schéma 2.36 Formation de **2.131** par l'addition imaginaire du radical méthyle sur l'oléfine **2.97**.

Dans le but d'étendre le champ d'application de notre méthodologie, il a été envisagé de tenter l'alkylation du xanthate **2.88** (Schéma 2.37). Suite à la présence de trois fonctionnalités soufrées,

l'abstraction du proton en position 2 par une base forte non-nucléophile et le piégeage de l'anion correspondant par un électrophile a été jugé particulièrement aisé⁶. S'il s'avère compatible avec les conditions de la réaction de transfert de xanthate et par analogie avec ce qui a été évoqué précédemment, le xanthate **2.132** représenterait l'équivalent synthétique du radical acyle et du radical alkyle primaire respectivement.

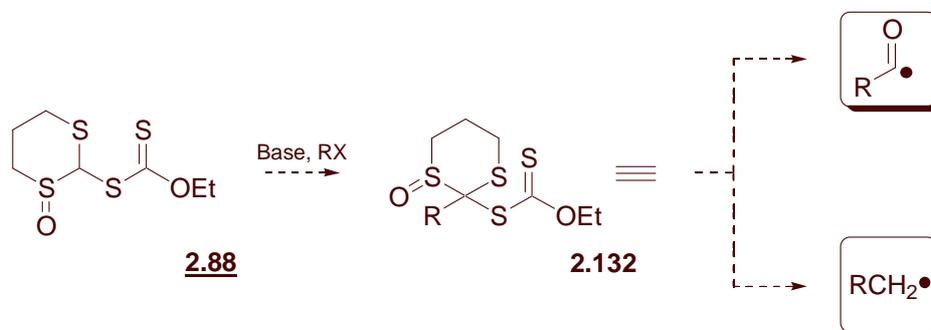


Schéma 2.37 Alkylation du xanthate **2.88** et potentiel synthétique du produit alkylé.

Contrairement à ce qui est le cas pour le 1,3-dithiane **2.77**, des exemples d'alkylation du monosulfoxyde correspondant sont relativement peu nombreux [55-60]. D'après Carey *et al.*, la métallation des 1,3-dithiane 1-oxydes substitués en position 2 se fait de préférence par l'action du diisopropylamidure de lithium (LDA) [57]. Ainsi, lors d'un premier essai, le traitement du xanthate **2.88** avec une quantité équimolaire de LDA, suivi par le piégeage de l'anion correspondant avec un excès d'iodométhane, a conduit à la formation du produit alkylé **2.133** (Schéma 2.38). Celui-ci a été obtenu avec un rendement non-optimisé de 50% et se présente sous forme d'un mélange de diastéréoisomères séparables par chromatographie sur une colonne de silice. Comme cela a été le cas du xanthate **2.88**, le mélange d'isomères a été utilisé tel quel dans l'étape radicalaire suivante et ceci parce que les radicaux issus de chacun des deux diastéréoisomères sont identiques à tous les égards.

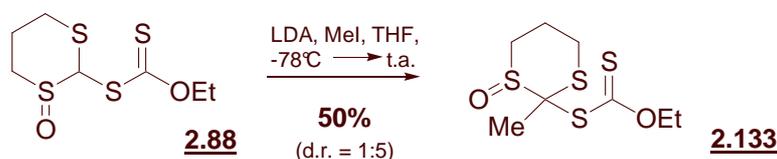


Schéma 2.38 Méthylation réussie du xanthate **2.88**.

Pour des raisons qui ne sont pas claires, le xanthate **2.133** s'est montré nettement moins stable que son précurseur **2.88**. Aussi, sa mise en réaction avec l'oléfine **2.97** dans les conditions classiques de la réaction de transfert de xanthate n'a pas mené au succès (Schéma 2.39). Même après l'addition d'une

⁶ Le comportement du groupement xanthate en présence de bases fortes est peu ou pas documenté. Néanmoins, une observation faite au laboratoire par M. de Greef nous a menés à croire que la présence de cette fonctionnalité est compatible avec l'utilisation du diisopropylamidure de lithium (LDA) à basse température.

quantité équimolaire d'initiateur, aucune trace de l'adduit attendu **2.134** n'a pu être décelée dans le brut réactionnel. Cet échec est probablement dû à la stabilité thermique limitée du xanthate de départ **2.133**. Afin de remédier à ce problème, il est envisageable d'amorcer la réaction par le système triéthylborane/oxygène, ce qui permet de l'effectuer à plus basse température.

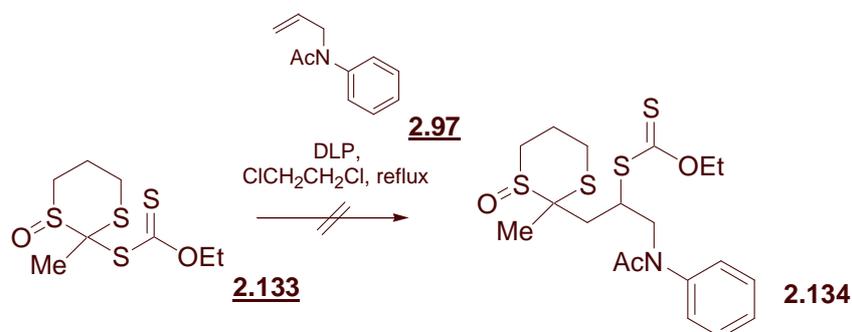


Schéma 2.39 Tentative d'addition radicalaire du xanthate **2.133**.

Au cours de ce paragraphe il a été montré que la réactivité du xanthate **2.82** est comparable à celle de **2.48** et **2.50** (Schéma 2.24). Le radical correspondant a un caractère nucléophile et ne s'additionne que sur des pièges pauvres en électrons. Afin d'augmenter le potentiel synthétique du xanthate **2.82**, il suffit de l'oxyder sélectivement par l'action d'un équivalent de *m*CPBA. Le radical issu du xanthate **2.88** ainsi obtenu se montre plus électrophile et s'additionne sur une grande variété de pièges non-activés dans les conditions classiques de la réaction de transfert de xanthate. Les transformations qu'ont subies quelques-uns des adduits radicalaires obtenus lors de ces études ont confirmé que le xanthate **2.88** représente un équivalent convenable du radical formyle, ainsi que du radical méthyle. Néanmoins, l'utilité du xanthate **2.88** est quelque peu limitée par le fait que la chaîne radicalaire n'est que modérément efficace et que les adduits sont obtenus sous forme de mélanges de plusieurs diastéréoisomères ce qui complique leur caractérisation.

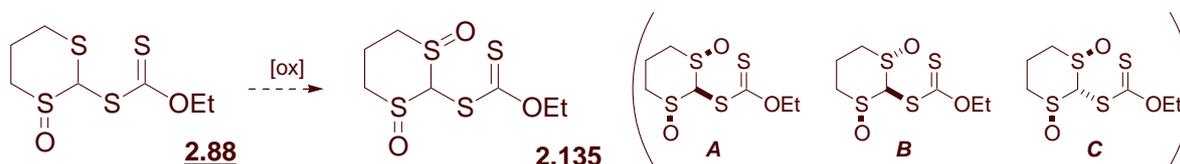


Schéma 2.40 Oxydation envisagée du xanthate **X**.

Dans le but de trouver une solution, il a été envisagé de transformer le xanthate **2.88** en bis-sulfoxyde **2.135**, composé symétrique dont le radical correspondant est susceptible d'être hautement électrophile et réactif envers des pièges non-activés (Schéma 2.40). Cependant, plusieurs problèmes se posent. Ainsi, des études préliminaires ont révélé que cette étape d'oxydation risque d'être peu sélective suite

à la réactivité comparable du sulfure endocyclique et du groupement xanthate envers de la plupart des oxydants testés dans le cadre de ce thème de recherche⁷. De surcroît, vu le caractère chiral du groupement sulfoxyde, cette transformation est susceptible de conduire à la formation de plusieurs diastéréoisomères, dont seulement ceux possédant un plan de symétrie ont un intérêt (Schéma 2.40). En tenant compte de ces difficultés, nous avons renoncé à cette approche et nous nous sommes engagés à trouver une solution plus convenable qui fera l'objet du prochain paragraphe.

2.6 Le xanthate dérivé du benzoate de cyanométhyle, un équivalent encore plus performant⁸

Depuis l'introduction du concept d'umpolung en 1969 par Seebach [61], le développement d'équivalents synthétiques de l'anion acyle, lui-même étant difficilement accessible, a fait l'objet de nombreux programmes de recherche et, par conséquent, leur nombre a augmenté considérablement [23]. Comme évoqué précédemment, les dithioacétals ont fait preuve d'une utilité exceptionnelle dans ce domaine [29,30]. Protégés de façon appropriée, les cyanohydrines **2.136** se montrent également efficaces et réagissent avec une grande variété d'électrophiles, donnant accès à de nombreuses cétones asymétriques **2.138** après l'hydrolyse des intermédiaires **2.137** correspondants (Schéma 2.41) [23].

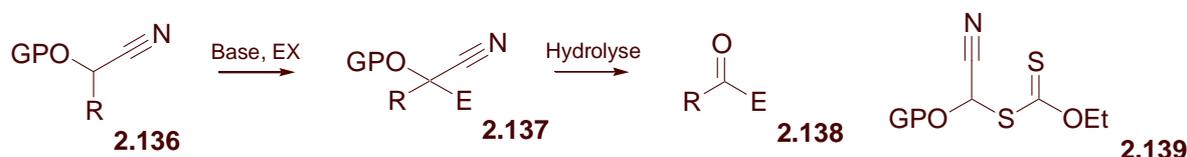


Schéma 2.41 Utilisation des cyanohydrines **2.136** comme équivalents synthétiques de l'anion acyle.

Cherchant à compléter notre méthodologie présentée ci-dessus et inspirés par l'approche présentée sur le Schéma 2.41, nous avons reconnu dans le xanthate **2.139** un équivalent synthétique du radical formyle. Sa mise en réaction avec un piège approprié dans les conditions de la réaction de transfert de xanthate, suivie par l'hydrolyse de l'adduit radicalaire, constitue un exemple prometteur de la stratégie présentée sur le Schéma 2.9. Plusieurs facteurs laissent croire que cette approche égale ou est supérieure à celle mettant en œuvre le xanthate **2.88**. Suite à la présence simultanée d'un substituant électrodonneur et d'un substituant électroattracteur, le radical correspondant au xanthate **2.139** est susceptible de bénéficier d'une stabilité accrue et de rendre la chaîne radicalaire particulièrement efficace. Comparée à celle du xanthate **2.88**, la complexité stéréochimique de **2.139** est minimale, ce qui rendra la caractérisation de ses adduits radicalaires moins laborieuse. De surcroît, l'étape d'hydrolyse est décrite dans la littérature [62] et susceptible de poser moins de problèmes que

⁷ Parmi les réactifs testés sont le *m*CPBA, le NaIO₄, l'Oxone®, le Bu₄NIO₄, le H₂O₂ et le *tert*-BuOOH.

⁸ Cette partie du travail a été faite en collaboration avec le Docteur S. K. Bagal.

l'hydrolyse des thioacétals et de leurs dérivés qui a la réputation d'être difficile. Dans la suite de ce paragraphe, nous montrerons que nos réflexions concernant la réactivité de **2.139** et ses adduits radicalaires se sont avérées justifiées et que cette classe de xanthates est synthétiquement équivalente au radical formyle.

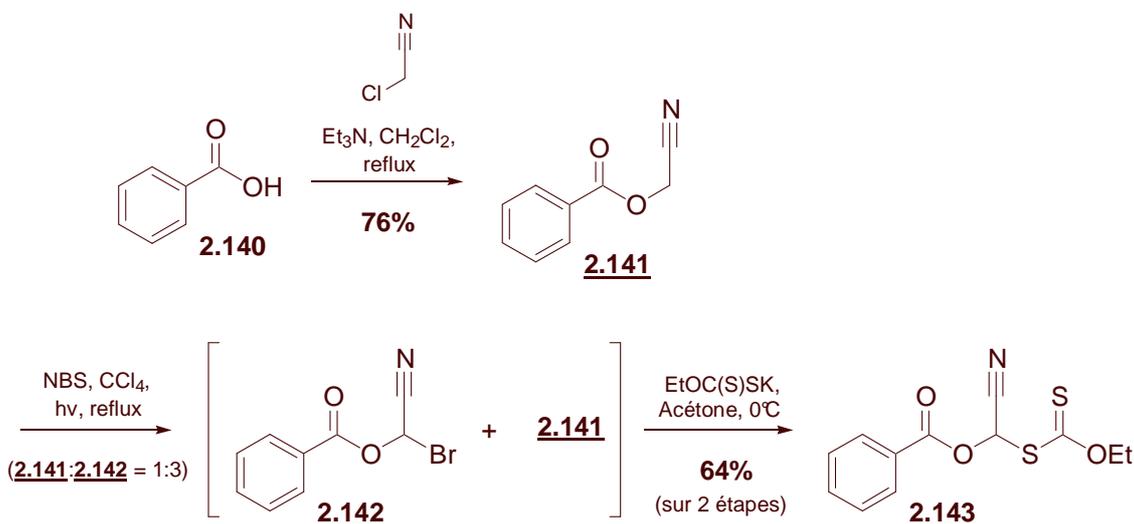


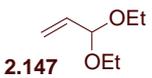
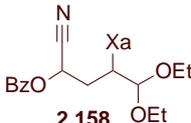
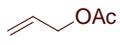
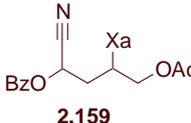
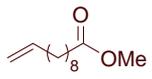
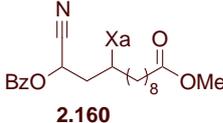
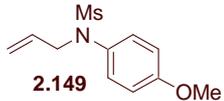
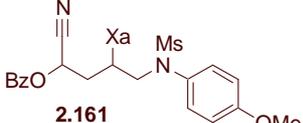
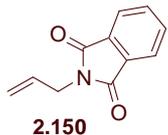
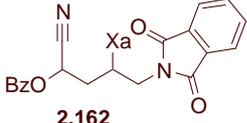
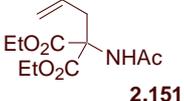
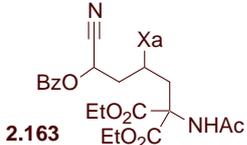
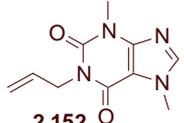
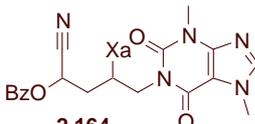
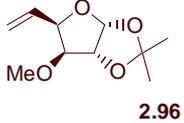
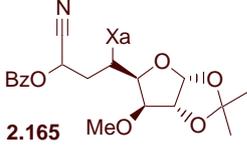
Schéma 2.42 Synthèse du xanthate **2.143**.

Pour des raisons pratiques, nous avons décidé de cibler la synthèse du xanthate **2.143**, protégé sous forme de benzoate (Schéma 2.42). Celle-ci a commencé par l'alkylation de l'acide benzoïque **2.140** en présence d'un excès de chloroacétonitrile [63]. L'ester **2.141** correspondant a été mis en réaction avec le NBS pour conduire à un mélange du produit bromé **2.142** et du produit de départ. Une tentative d'optimiser le rendement de cette réaction par le prolongement du temps d'irradiation a été vaine et a mené à la décomposition lente du bromure **2.142**. L'ester **2.141** étant inerte dans les conditions de substitution nucléophile et le bromure **2.142** étant susceptible de se décomposer sur silice, le mélange a été utilisé tel quel dans l'étape suivante. Ainsi, le xanthate **2.143** a été obtenu avec un rendement global de 64% à partir de l'ester **2.141**. Malgré l'efficacité modeste de l'étape de bromation, cette synthèse en trois étapes s'est avérée une méthode convenable et reproductible pour la préparation de larges quantités du xanthate **2.143**. Celui-ci se présente sous forme d'une huile jaune et est stockable à 4°C pendant plusieurs mois sans qu'il se décompose. Ayant accédé au xanthate **2.143**, nous avons voulu étudier son comportement dans les conditions de la réaction de transfert de xanthate. A notre soulagement, sa mise en réaction avec une variété d'oléfines en présence d'une quantité substoechiométrique de DLP (5-27%) dans le 1,2-dichloroéthane au reflux a conduit à la formation des adduits radicalaires correspondants avec d'excellents rendements (Tableau 2.9). Afin de cerner les limitations de cette méthodologie, un grand nombre d'oléfines incorporant l'essentiel des fonctionnalités couramment rencontrées en chimie organique ont été testées. Ainsi, des hydrocarbures

simples n'ont pas posé de problèmes (entrée a-d). L'utilisation d'éthers, d'acétals (entrée e, f), d'esters (entrée g, h), de sulfonamides, d'imides, d'acides aminés protégés (entrée i-k), de composés hétérocycliques et de sucres (entrée l, m) a également été tolérée et a conduit à la formation efficace des adduits correspondants. Ceux-ci ont été obtenus sous forme de mélanges de diastéréoisomères sans sélectivité notable. En comparaison du xanthate **2.88**, le xanthate **2.143** s'est avéré un précurseur radicalaire plus performant. Ainsi, les rendements des adduits correspondant à l'addition radicalaire du xanthate **2.143** sont en général plus élevés que ceux correspondant à l'addition du xanthate **2.88** (Tableau 2.7). De plus, la chaîne radicalaire impliquant le radical issu du xanthate **2.143** est plus efficace que celle impliquant le radical issu du xanthate **2.88**. Ceci est reflété par le fait que l'utilisation de petites quantités de DLP a suffi pour observer la consommation totale du xanthate de départ **2.143**.

Tableau 2.9 Etude de la réactivité du xanthate **2.143**.

Entrée	Oléfine	Adduit (%)	d.r. ^{a)}
a	 2.144	 2.153	93 1:1.1
b	 2.92	 2.154	85 1:1.2
c	 2.145	 2.155	90 1:1.1
d	 2.146	 2.156	86 1:1:1.3:1.3
e	 2.94	 2.157	84 1:1.1

f	 2.147	 2.158	65	1:1.2
g	 2.89	 2.159	69	1:1.1
h	 2.148	 2.160	89	1:1.1
i	 2.149	 2.161	88	1:1.2
j	 2.150	 2.162	65	1:1.2
k	 2.151	 2.163	57 ^{b)}	1:1.2
l	 2.152	 2.164	79	1:1.1
m	 2.96	 2.165	79 ^{c)}	1:1:2.2:2.2

a) Le rapport diastéréomérique a été déterminé à l'aide du spectre ¹H RMN obtenu après la purification par chromatographie sur gel de silice; b) Le rendement modeste est dû à la séparation difficile de l'adduit radicalaire de son précurseur oléfinique; c) L'oléfine précurseur a été préparée par le Docteur A. Cordero-Vargas.

L'adduit **2.155** dérivé du (-)-β-pinène **2.145** est particulièrement intéressant (Tableau 2.9, entrée c). Sa formation passe par l'intermédiaire **2.166** qui subit l'ouverture du cycle à 4 chaînons incorporé dans sa structure (Schéma 2.43). Le radical tertiaire **2.167** ainsi obtenu est piégé par le xanthate de départ **2.143** pour conduire à la formation du cyclohexène **2.155** observé.

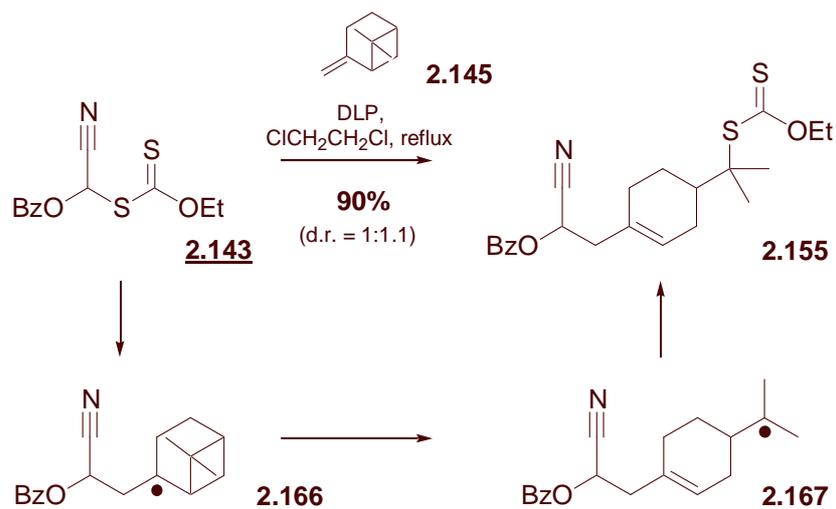


Schéma 2.43 Mécanisme de la formation de l'adduit **2.155**.

Les adduits radicalaires **2.153-2.165** sont tous des composés hautement fonctionnalisés et se sont avérés capables de subir une variété de transformations intéressantes. Afin de valider notre approche (Schéma 2.9), nous nous sommes mis à démasquer le groupement carbonyle par l'hydrolyse du groupement protecteur présent sous forme de cyanohydrine protégée. Pour éviter toute interférence du groupement xanthate lors de l'étape d'hydrolyse, nous avons préféré réduire celui-ci en faisant appel à l'une des nombreuses méthodes connues à cette fin.

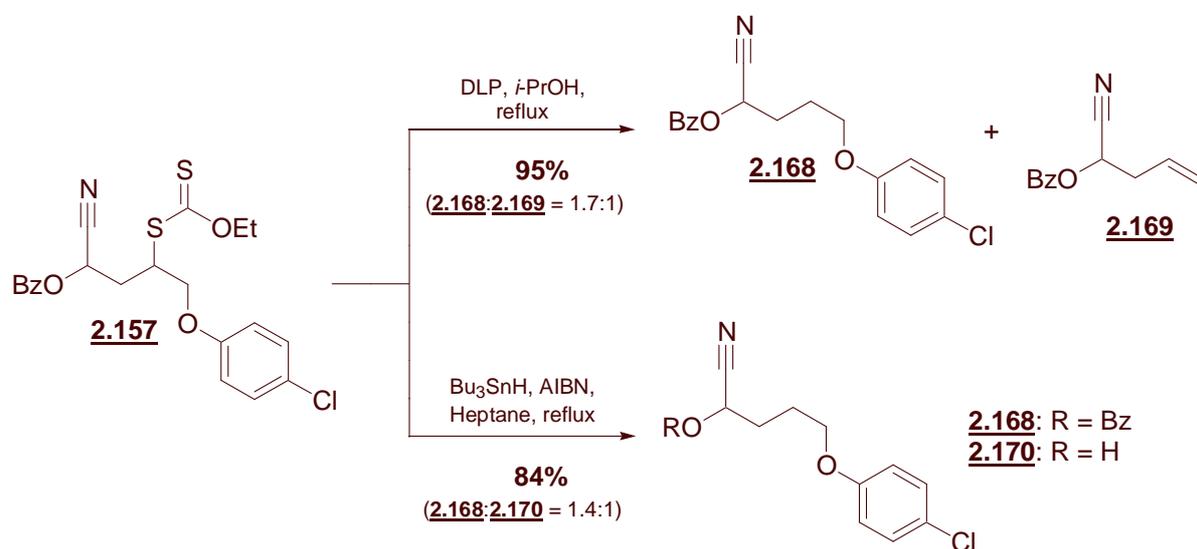


Schéma 2.44 Réduction de l'adduit **2.157**.

Ainsi, le traitement de l'adduit **2.157** avec une quantité équimolaire de DLP dans l'isopropanol au reflux a conduit à la formation d'un mélange de produits dans lequel le produit réduit **2.168** s'est avéré majoritaire (Schéma 2.44). La formation du produit minoritaire **2.169** s'explique par la β -élimination

d'un radical oxygéné que peut subir le radical issu du xanthate **2.157**. Quoique gênante dans notre cas, cette réaction est potentiellement intéressante comme voie d'accès à un grand nombre d'oléfines de structures diverses et s'inscrit dans le cadre des travaux menés au laboratoire par le Docteur G. Ouvry [64]. Le rendement peut facilement être optimisé en remplaçant l'isopropanol par un solvant qui est dépourvu de pouvoir réducteur. Par contre, en utilisant un donneur d'hydrogène plus puissant que l'isopropanol, la réaction de β -élimination a pu être supprimée et le produit réduit a été obtenu avec un rendement de 84%. Cette fois-ci, le problème réside dans le fait que la réduction du xanthate **2.157** est suivie ou précédée par l'hydrolyse du benzoate. Par conséquent, le produit réduit a été obtenu sous forme d'un mélange des cyanohydrines protégée **2.168** et déprotégée **2.170**. Néanmoins, l'étape d'hydrolyse passant par l'intervention de la cyanohydrine **2.170**, ce phénomène ne pose pas de problème réel. Aussi, l'utilisation directe du mélange de **2.168** et **2.170** dans l'étape d'hydrolyse [62], a fourni l'aldéhyde **2.171** correspondant avec un rendement satisfaisant (Schéma 2.44).

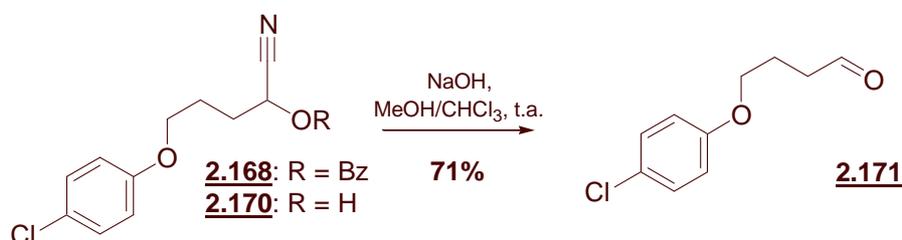


Schéma 2.45 Formation de l'aldéhyde **2.171** dans des conditions d'hydrolyse.

L'aldéhyde **2.171** a été obtenu avec un rendement global non-optimisé de 50% à partir de **2.94** et sa formation est synthétiquement équivalente à la séquence montrée sur le Schéma 2.46. Cette réflexion nous a menés à conclure que le xanthate **2.143** représente un équivalent convenable du radical formyle et que son efficacité dans ce rôle est supérieure à celle du xanthate **2.88**.

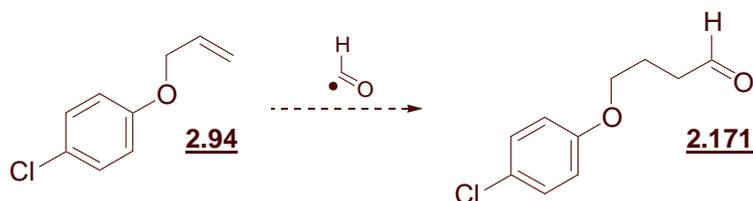


Schéma 2.46 Formation de **2.171** par l'addition imaginaire du radical formyle sur l'oléfine **2.94**.

Afin de montrer que l'étape de réduction peut être conduite de façon efficace et que le groupement cyanohydrin présent sous forme de benzoate est compatible avec l'utilisation du système réducteur développé au laboratoire [40], la synthèse "one-pot" du composé **2.172** a été envisagée. Ainsi, l'addition radicalaire du xanthate **2.143** sur le 1-heptène **2.144** dans les conditions de la réaction de

transfert de xanthate, suivie par la réduction de l'adduit **2.153** correspondant par l'action d'une quantité équimolaire de DLP dans l'isopropanol au reflux a conduit à la formation du composé **2.172** avec un rendement global de 70% (Schéma 2.47).

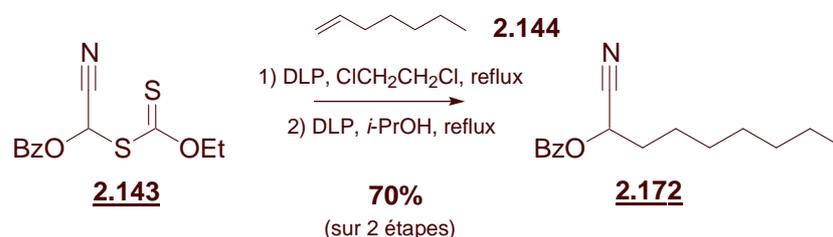


Schéma 2.47 Approche "one-pot" à la synthèse du composé **2.172**.

Au lieu de le réduire, le groupement xanthate peut servir comme point de départ dans une étape radicalaire ou ionique ultérieure. Par exemple, le traitement de l'adduit **2.161** avec une quantité équimolaire de DLP dans le 1,2-dichloroéthane au reflux, conduit à la formation de l'indoline **2.173** correspondante, selon le mécanisme évoqué précédemment (voir Schéma 1.17). Si soumise aux conditions d'hydrolyse déjà appliquées avec succès à la synthèse de **2.171**, celle-ci s'est avérée un précurseur efficace de l'aldéhyde **2.174** (Schéma 2.48). Cette réussite vient souligner l'utilité du xanthate **2.143** comme équivalent synthétique du radical formyle.

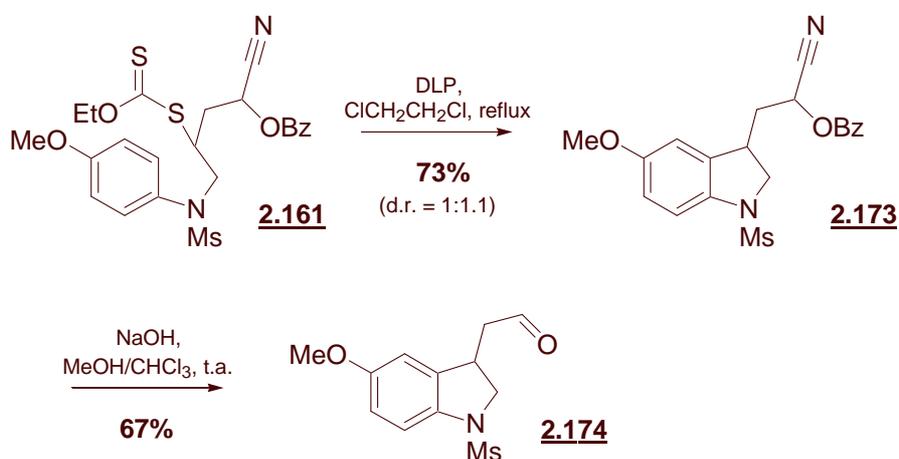


Schéma 2.48 Synthèse de l'aldéhyde **2.174**.

Jusqu'ici, le groupement xanthate a été enlevé avant de démasquer la cyanohydrine. Il est également envisageable de la garder afin d'avoir accès à des aldéhydes α,β -insaturés. Dans ce cas, l'hydrolyse de la cyanohydrine serait suivie par la β -élimination du groupement xanthate. Dans le but d'étudier la viabilité de cette approche, le composé **2.157** a été soumis à un certain nombre de conditions réactionnelles qui sont susceptibles d'être favorables à ce type de transformations. Malheureusement,

toutes les tentatives ont été vaines et ont mené à la formation d'un mélange complexe de produits. Dans certains cas, la présence de traces du produit attendu **2.175** dans le brut réactionnel a pu être mise en évidence, ce qui laisse croire que celui-ci peut se former, mais n'est pas stable dans les conditions de la réaction. Des conditions plus douces, qui sont favorables à l'élimination du groupement xanthate [65], ne le sont pas à l'hydrolyse du benzoate qui est connu pour être assez résistant.

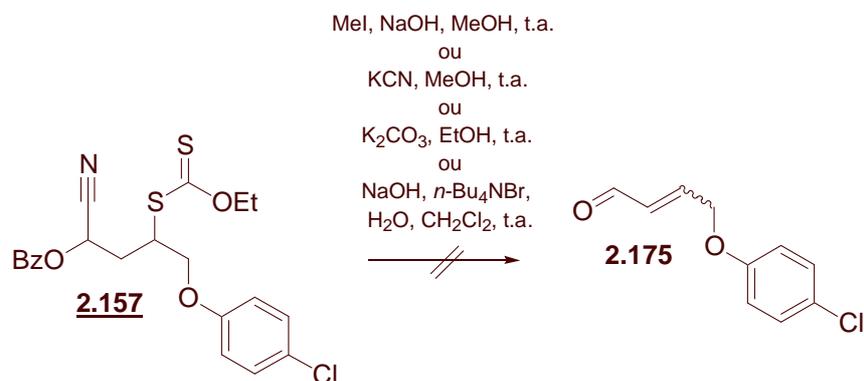


Schéma 2.49 Echec de synthèse d'aldéhydes α,β -insaturés.

Afin de remédier à ce problème, il est envisageable de transformer le groupement xanthate en sulfoxyde⁹, ce qui permettrait d'effectuer les étapes d'hydrolyse et d'élimination l'une après l'autre dans des conditions orthogonales [66]. Dans le but d'effectuer la première étape nécessaire à cette transformation, c'est-à-dire la formation du thiol **2.176** par l'aminolyse du xanthate **2.157** correspondant, celui-ci a été traité avec une quantité équimolaire de *n*-BuNH₂ (Schéma 2.50).

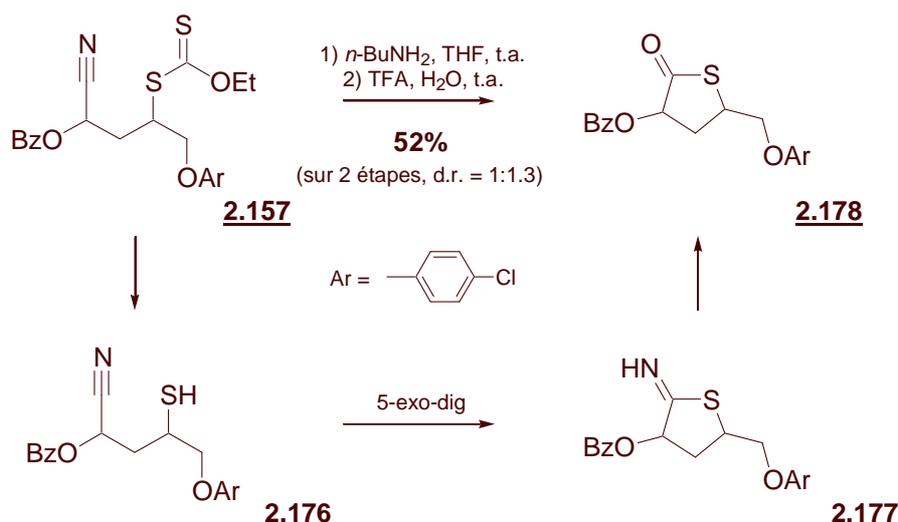


Schéma 2.50 Formation de la thiolactone **2.178** par aminolyse du xanthate **2.157** correspondant.

⁹ Dans le chapitre prochain, nous verrons un exemple de cette transformation (Schéma 3.34).

Cependant, en présence d'un groupement nitrile favorablement positionné, le thiol **2.176** s'est avéré éphémère et a subi une cyclisation 5-exo-dig pour conduire à la formation du composé **2.177**. Malgré son apparence simple, ce type de cyclisation n'a pas de précédent et a établi la base d'une voie d'accès efficace aux thiolactones portant un substituant oxygéné en position 3, classe de composés peu décrite dans la littérature [67-70]. En guise d'exemple, le xanthate **2.157** a été soumis à des conditions d'aminolyse et l'intermédiaire **2.177** hydrolysé par l'action de TFA aqueux pour fournir la thiolactone **2.178** correspondante avec un rendement non-optimisé de 52% (Schéma 2.50). Etant donnée la vitesse de cyclisation élevée, le piégeage du thiol semble peu viable et la transformation du groupement xanthate en sulfoxyde utopique. Par conséquent, la synthèse d'aldéhydes α,β -insaturés par cette voie est impossible et l'évaluation d'autres voies de synthèse s'impose.

Comme il a été montré précédemment (Schéma 1.19), les xanthates peuvent être transformés en bromures par voie radicalaire [41]. Les adduits radicalaires rassemblés sur le Tableau 2.9, se sont montrés des substrats convenables pour cette réaction et une grande variété de bromures a pu être obtenue selon cette voie. Par exemple, mis en réaction avec le 2-bromo-2-méthylproionate d'éthyle en présence d'une quantité stoechiométrique de peroxyde de cumyle dans le chlorobenzène au reflux, le xanthate **2.154** a fourni le bromure **2.179** correspondant avec un rendement encourageant (Schéma 2.51).

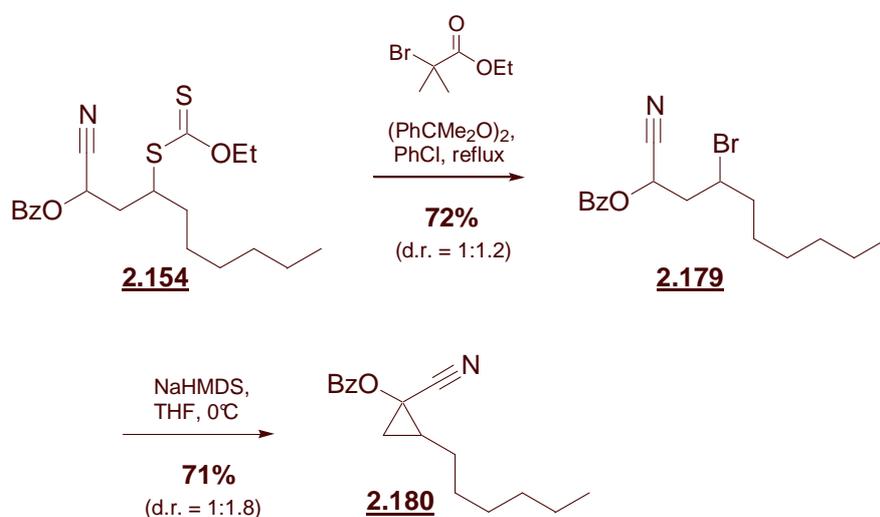


Schéma 2.51 Synthèse du cyclopropane **2.180** à partir du xanthate **2.154** correspondant.

Afin de valoriser les intermédiaires synthétiques ainsi obtenus, il a été envisagé de les soumettre à des conditions de cyclisation pour conduire à la formation des cyanohydrines cyclopropaniques correspondantes. Celles-ci se sont montrées des précurseurs convenables des cyclobutanones correspondantes, obtenues par un agrandissement de cycle dans les conditions de Tiffeneau-Demjanov [71,72]. De surcroît, elles ont été utilisées comme produits de départ dans la synthèse de nouveaux acides aminés de structure peu commune [73]. En dépit de leur intérêt synthétique, la synthèse de cette

classe de composés est peu décrite dans la littérature [71,74-76] et nous avons pensé que notre méthodologie pourrait contribuer à combler ce vide. Ainsi, en traitant le bromure **2.179** avec une quantité équimolaire de NaHMDS dans le THF à froid [71], le cyclopropane **2.180** a été obtenu avec un rendement très encourageant de 71% et se présente sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (Schéma 2.51). Quoique dans son stade préliminaire, cette méthodologie semble être prometteuse et susceptible de donner accès à une grande variété de composés peu communs.

Si la réduction du groupement xanthate est suivie par la réduction du nitrile, les adduits radicalaires rassemblés sur le Tableau 2.9 se montrent également de bons précurseurs pour la synthèse d'alcools aminés *N*-protégés. Par exemple, la mise en réaction du composé **2.181** avec l'hydrogène en présence de palladium dans des conditions acides a fourni l'alcool aminé **2.182** avec un rendement de 40% après la migration du benzoate induite par l'action du carbonate de potassium. Les alcools aminés sont des intermédiaires utiles en chimie organique, notamment dans le domaine de la synthèse de composés hétérocycliques [77-79]. Bien que d'autres exemples restent à faire, cette méthodologie semble être prometteuse et susceptible de donner accès à une grande variété d'alcools aminés.

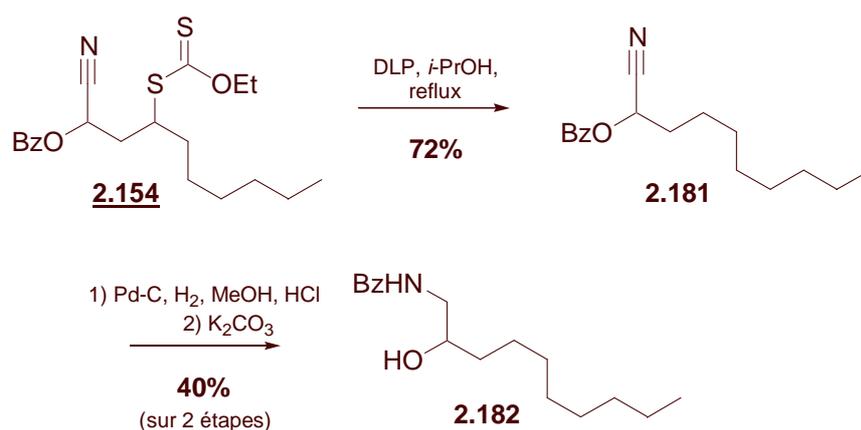


Schéma 2.52 Synthèse de l'alcool aminé **2.182** à partir du xanthate **2.154** correspondant.

Ayant exploré le potentiel synthétique du xanthate **2.143** et de ses adduits radicalaires, nous avons pensé appliquer cette méthodologie originale à la construction rapide du squelette carboné de l'acide α -kaïnique **2.183** (Schéma 2.53). Découvert en 1953 par Murakami *et al.* [80], cet acide aminé a fait preuve d'une activité biologique intéressante [81] et a fait l'objet de plusieurs synthèses totales [82]. Notre approche est résumée sur le Schéma 2.53 et compte sur la mise en oeuvre du xanthate **2.143** pour mettre en place le groupement carboxyle en position 3, ainsi que la fonctionnalité insaturée en position 4. Ainsi, l'addition radicalaire de **2.143** sur le diène **2.188** devrait conduire à la formation de la proline **2.187** qui contient la totalité des atomes de carbone présents dans l'acide kaïnique **2.183**. L'élimination thermique du groupement xanthate dans les conditions de Chugaev [83], suivie par l'hydrolyse de la cyanohydrine devrait permettre d'accéder à l'aldéhyde **2.185**. Si soumis à des

conditions d'oxydation, celui-ci permettrait la synthèse de l'acide carboxylique **2.184**, dont la déprotection aboutirait à la synthèse de la molécule ciblée **2.183**. Il est à noter que la configuration des centres asymétriques en positions 3 et 4 dépend de la sélectivité de l'étape radicalaire et que celle-ci reste à établir.

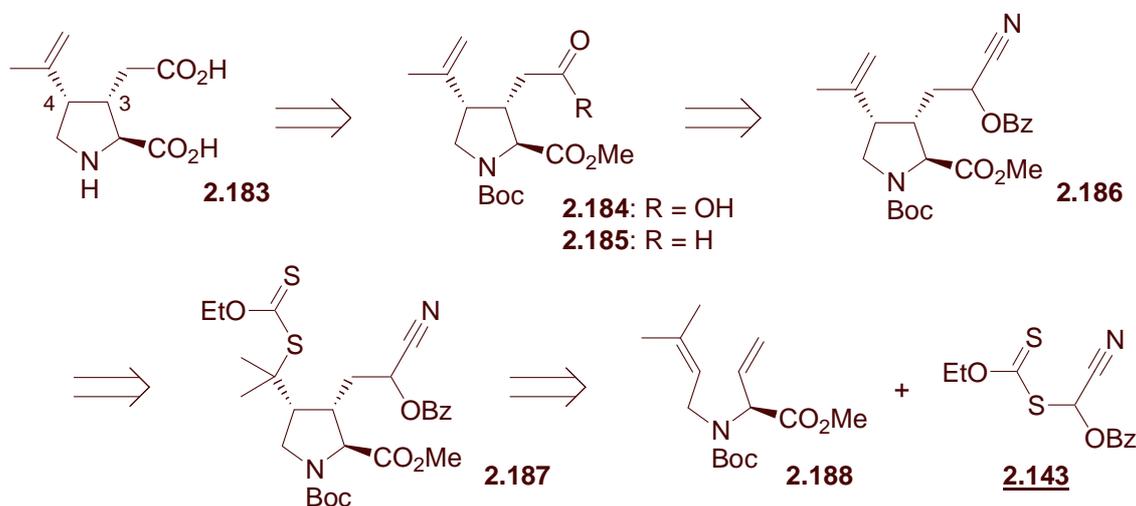


Schéma 2.53 Analyse rétrosynthétique de l'acide α -kaïnique **2.183** mettant en œuvre le xanthate **2.143**.

Afin de sonder la viabilité de notre approche à la synthèse totale de **2.183**, le xanthate **2.143** a été mis en réaction avec le diène modèle **2.189**, facilement accessible en deux étapes à partir de l'allylamine. L'addition radicalaire a conduit à la formation d'un mélange de deux produits cyclisés dont le composé minoritaire (9%) correspond à la structure du produit attendu **2.190**. Celui-ci se présente sous forme d'un mélange de quatre diastéréoisomères dont le rapport n'a pu être déterminé avec précision.

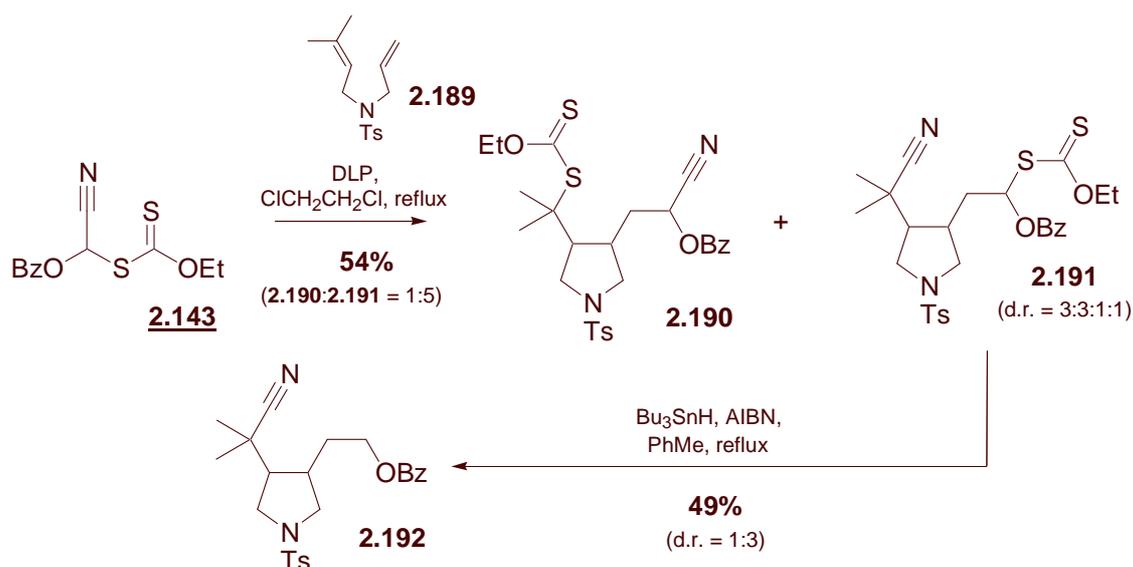


Schéma 2.54 Etude modèle en préparation à la synthèse totale de l'acide α -kaïnique **2.183**.

Le composé majoritaire **2.191** (45%) a été identifié comme l'isomère de **2.190**, dans lequel une transposition des groupements xanthate et nitrile a eu lieu. Comme son isomère, le composé **2.191** a été obtenu sous forme d'un mélange de quatre diastéréoisomères dans le rapport 1:1:3:3. Sa structure a pu être confirmée après la réduction du groupement xanthate (Schéma 2.54). Ceci a conduit à la formation de la pyrrolidine **2.192** qui s'est présentée sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères séparables dont le composé majoritaire possède la configuration *trans*.

Etant un phénomène rare, le transfert-[1,5] d'un groupement nitrile est peu décrit dans la littérature [84]. Il est probable que le mécanisme selon lequel le composé **2.191** a été formé, ressemble à celui proposé précédemment par Kalvoda et passe par l'intermédiaire bicyclique **2.195** (Schéma 2.55) [85]. Ainsi, l'espèce radicalaire **2.193**, obtenue après l'addition intermoléculaire du radical correspondant au xanthate **2.143** sur le diène **2.189**, subit une cyclisation 5-exo-trig pour fournir le radical tertiaire **2.194**. Celui-ci cyclise sur le groupement nitrile, ce qui conduit à la formation de l'intermédiaire bicyclique **2.195**. L'ouverture de celui-ci se fait préférentiellement du côté de la fonctionnalité oxygénée, ce qui fournit le composé **2.191** après le transfert du xanthate au radical **2.196**. Suite à cette translocation intéressante, mais inattendue, nous nous sommes vus obligés de renoncer à la synthèse totale de l'acide α -kaïnique **2.183** selon la voie proposée sur le Schéma 2.53.

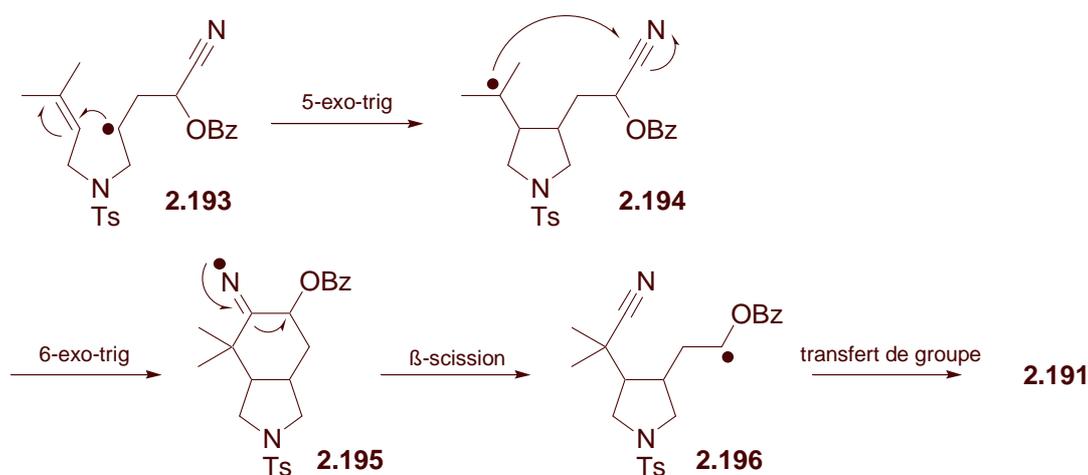


Schéma 2.55 Mécanisme proposé pour la formation de **2.191** à partir de **2.143** et **2.189**.

Au cours de ce paragraphe il a été montré que le radical issu du xanthate **2.143** s'additionne sur une grande variété de pièges non-activés, dont certains hautement fonctionnalisés. Les adduits radicalaires correspondants ont été obtenus avec de très bons rendements et se sont montrés de puissants intermédiaires synthétiques. Ainsi, ils se laissent transformer en aldéhyde, en γ -thiolactone, en cyclopropane ou encore en alcool aminé. Dans le contexte de ce thème de recherche, l'obtention d'aldéhydes selon cette voie est d'intérêt particulier et confirme que le xanthate **2.143** représente un équivalent convenable du radical formyle.

2.7 Conclusion

Le radical formyle étant difficilement accessible dans des conditions adaptées aux besoins du chimiste organicien, il est possible d'envisager de passer par un équivalent synthétique. Une telle méthodologie permettrait la fonctionnalisation de liaisons C-C multiples et l'accès à un grand nombre d'aldéhydes diversement substitués. Une revue de la littérature a révélé que de tels équivalents sont peu nombreux et voient leur potentiel limité par le manque de réactivité vis-à-vis d'oléfines non-activées, par l'utilisation de réactifs toxiques ou encore par une combinaison de ces deux facteurs.

En mettant en œuvre la chimie puissante des xanthates, nous avons pu combler ce vide, ce qui a contribué à un progrès majeur dans ce domaine. Ainsi, le xanthate dérivé du 1,3-dithiane 1-oxyle et celui dérivé du benzoate de cyanométhyle sont facilement accessibles et se sont montrés des précurseurs radicalaires efficaces. Ils s'additionnent sur une grande variété d'oléfines non-activées en absence de réactifs nocifs et dans des conditions compatibles avec la plupart des fonctionnalités couramment rencontrées en chimie organique. Les adduits radicalaires correspondants se transforment facilement en aldéhyde et se sont avérés de bons précurseurs d'un grand nombre d'autres classes de composés, parmi lesquelles les indolines, les γ -thiolactones, les cyclopropanes ou encore les alcools aminés.

Afin d'étendre le champ d'application de notre méthodologie, il serait intéressant de revenir à la mise au point de l'alkylation du xanthate **2.88** et l'addition radicalaire du produit alkylé sur une oléfine peu ou non activée (Schéma 2.56). Les adduits correspondants sont des intermédiaires précieux dans la synthèse de cétones diversement substitués. Cependant, il a été montré précédemment, que l'alkylation du xanthate **2.88** conduit à la formation de composés, qui se caractérisent par une stabilité limitée dans les conditions classiques de la réaction de transfert de xanthate. Afin de remédier à ce problème il est envisageable d'effectuer la réaction à plus basse température, ce qui nécessiterait l'utilisation d'une amorce autre que DLP. Le système triéthylborane/oxygène est particulièrement prometteur, car il permet d'effectuer des réactions radicalaires à température ambiante, voire en dessous de celle-ci.

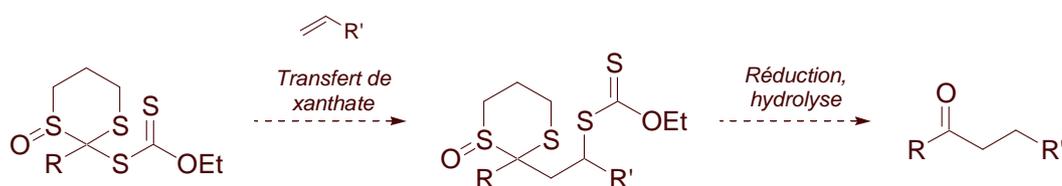


Schéma 2.56 Synthèse de cétones par voie radicalaire.

La mise en œuvre de notre méthodologie pourrait également conduire à la formation d'esters carboxyliques. Les adduits obtenus après l'addition radicalaire du xanthate **2.88** sur des pièges oléfiniques, pourraient être engagés comme produits de départ dans le réarrangement de Pummerer. La transformation des produits réarrangés en les esters carboxyliques correspondants se ferait alors dans des conditions d'hydrolyse acide.

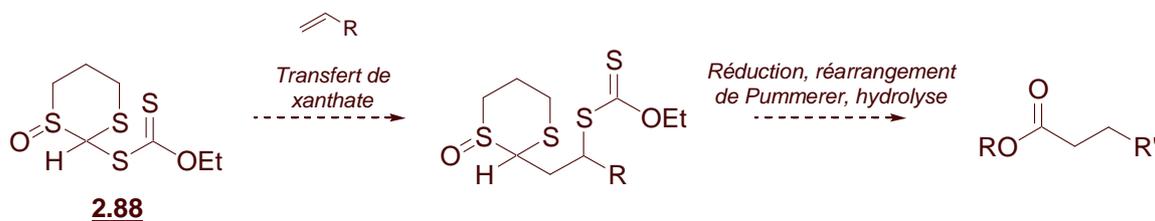


Schéma 2.57 Synthèse d'esters carboxyliques par voie radicalaire.

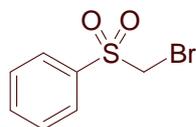
2.8 Partie expérimentale

Méthodes générales

Anhydrous acetone was obtained by distillation from K_2CO_3 under N_2 . Anhydrous CH_2Cl_2 was obtained by distillation from CaH_2 under N_2 . Anhydrous THF was obtained by distillation from Na-benzophenone under N_2 . Anhydrous DMSO was obtained by distillation from CaH_2 under N_2 . Anhydrous DMF was obtained by distillation from $MgSO_4$ under N_2 . Other solvents were used as supplied by commercial sources. Petroleum ether refers to the fraction of light petroleum ether, boiling between 40-60°C. All reagents were used as supplied by commercial sources unless stated otherwise. Purification procedures were in accordance with the instructions in D.D. Perrin and W.L.F. Armarego, "Purification of Laboratory Chemicals", Fourth edition, The Bath Press, Bath, 2002. All reactions were carried out under dry, oxygen free N_2 . Flash chromatography was performed on silica gel (SDS, 60 Å C.C. 40-63 μm). Thin layer chromatography was performed on aluminium plates pre-coated with silica gel (Merck, 60 F₂₅₄), which were visualised by the quenching of UV fluorescence ($\lambda_{max} = 254$ nm), and/or by staining with vanillin in acidic ethanol or 1% w/v $KMnO_4$ in 0.5 M aqueous K_2CO_3 , followed by heating. Boiling points were obtained by short path distillation and are uncorrected. Infrared spectra were recorded as solutions in CCl_4 . Absorption maxima (ν_{max}) are reported in wavenumbers (cm^{-1}). Magnetic resonance spectra were recorded at ambient temperature on either a Bruker AMX 400, or Bruker Advance DPX 400 instrument. Proton magnetic resonance spectra (1H NMR) were recorded at 400 MHz. Carbon magnetic resonance spectra (^{13}C NMR) were recorded at 100.6 MHz. Chemical shifts (δ_H , δ_C) are quoted in parts per million (ppm) and are referenced to the residual solvent peak. Low-resolution mass spectra (m/z) were recorded by chemical ionisation (CI) on a Hewlett-Packard HP 5989B instrument. High-resolution mass spectra were recorded by electron impact ionisation at 70 eV on a JMS-GCmate II instrument. The quoted masses are accurate to ± 5 ppm. Microanalyses were carried out by the microanalytical laboratory of the Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette.

2.8.1 Synthesis of dithiocarbonic acid S-[1,3]dithian-2-yl ester O-ethyl ester (**2.82**).

2.8.1.1 Bromomethanesulfonyl-benzene (**2.72**).

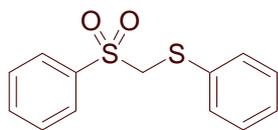


$C_7H_7BrO_2S$
Exact Mass: 233,94
Mol. Wt.: 235,10

A suspension of sodium benzenesulfinate (16 g, 0.10 mol) in freshly distilled DMSO (50 mL) was stirred at 100°C until a homogeneous mixture was obtained. Dibromomethane (8.4 mL, 0.12 mol) was then added dropwise and the resulting mixture stirred at 100°C for 4 h. After cooling to room temperature, the resulting orange suspension was diluted with CH_2Cl_2 (150 mL) and extracted with water (3 × 100 mL). The organic phase was washed with brine (1 × 100 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , and evaporated to dryness under reduced pressure to yield **2.72** (18 g, 75%) as a slightly brown solid.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.45 (s, 2 H), 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.72-7.76 (m, 1 H), 7.98-8.00 (m, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 44.50 (CH_2), 129.17 (2×CH), 129.27 (2×CH), 134.67 (CH), 135.68 (C_q) ppm. MS (CI/ NH_3): m/z 252 (MNH_4^+ , $C_7H_7^{79}BrO_2S$), 254 (MNH_4^+ , $C_7H_7^{81}BrO_2S$).

2.8.1.2 Benzenesulfonyl-phenylsulfanyl-methane (2.70**) [24].**

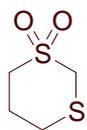


C₁₃H₁₂O₂S₂
Exact Mass: 264,03
Mol. Wt.: 264,37

To a mixture of thiophenol (8.1 mL, 79 mmol) and potassium *tert*-butoxide (8.8 g, 79 mmol) in freshly distilled dimethyl sulfoxide (50 mL), was added dropwise at room temperature a solution of sulfone **2.72** (9.9 g, 42.2 mmol) in freshly distilled dimethyl sulfoxide (25 mL). The reaction mixture was then stirred overnight at room temperature before dilution with EtOAc (150 mL). The organic phase was washed with water (3 × 150 mL) and a 0.5 M aqueous solution of NaOH (3 × 50 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and evaporated to dryness to yield **2.70** (10.5 g, 94%) as a slightly brown solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.36 (s, 2 H), 7.22-7.25 (m, 3 H), 7.34-7.38 (m, 2 H), 7.49-7.53 (m, 2 H), 7.61-7.65 (m, 1 H), 7.90-7.93 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 59.72 (CH₂), 128.17 (CH), 128.98 (2×CH), 129.14 (2×CH), 129.22 (2×CH), 131.58 (2×CH), 132.85 (C_q), 134.09 (CH), 137.63 (C_q) ppm. IR (CCl₄): ν = 3065, 2924, 2361 (w), 1960 (w), 1896 (w), 1810 (w), 1585, 1481, 1447, 1440, 1367, 1327, 1310, 1202, 1178, 1154, 1111, 1084, 1069, 1025 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 282 (MNH₄⁺).

2.8.1.3 [1,3]Dithiane 1,1-dioxide (**2.78**) [84c,86].

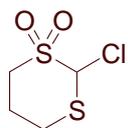


C₄H₈O₂S₂
Exact Mass: 152,00
Mol. Wt.: 152,24

A solution of 1,3-dithiane **2.77** (6.0 g, 50 mmol) in acetone (300 mL) was cooled to -10°C. Potassium permanganate (24.5 g, 155 mmol) was then added in small portions over 3 h. The resulting suspension was vigorously stirred at 0 - 5°C for 96h. In order to observe complete disappearance of the starting material, additional potassium permanganate was added after 24 h (3.0 g, 19 mmol) and 48 h (3.0 g, 19 mmol) of stirring. The mixture was then allowed to warm to room temperature and filtered over Celite. The pink filtrate was evaporated to dryness under reduced pressure and crude reaction product (4.6 g, 60%) was obtained as a slightly coloured solid. Recrystallisation from EtOH gave pure **2.78** (4.2 g, 55%) as white needles.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.55-2.61 (m, 2 H), 2.71-2.74 (m, 2 H), 3.11-3.14 (m, 2 H), 3.91 (s, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 27.56 (CH₂), 28.93 (CH₂), 51.21 (CH₂), 52.86 (CH₂) ppm. IR (CCl₄): ν = 2911, 2358, 2337, 1544, 1330, 1212, 1148, 1122 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 153 (MH⁺), 170 (MNH₄⁺).

2.8.1.4 2-Chloro-[1,3]dithiane 1,1-dioxide (**2.80**) [87].

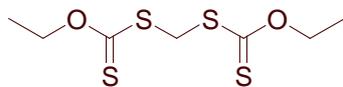


$C_4H_7ClO_2S_2$
Exact Mass: 185,96
Mol. Wt.: 186,68

A solution of **2.78** (1.1 g, 7.5 mmol) in dry CH_2Cl_2 (10 mL) was heated to reflux under a nitrogen atmosphere, before dropwise addition of a solution of freshly distilled sulfuryl chloride (0.61 mL, 7.5 mmol) in dry CH_2Cl_2 (10 mL). The resulting colourless solution was refluxed for 2 h, before being cooled to room temperature and transferred to a solution of dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester potassium salt (2.4 g, 15 mmol) in acetone (30 mL). The yellow suspension thus obtained was stirred overnight at room temperature. It was then concentrated under reduced pressure before addition of CH_2Cl_2 (25 mL). The organic phase was extracted with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (3×25 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , and evaporated to dryness under reduced pressure. Crude reaction product (2.8 g) was obtained as a yellow solid, which was purified by flash chromatography on silica gel (Et_2O -petroleum ether, 0:100 to 2:98, then 100:0 v/v) to afford **2.80** (775 mg, 55%) as a white solid, along with side-product **2.81** (1.7 g, 88%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.49-2.62 (m, 2 H), 2.69-2.80 (m, 1 H), 3.03-3.11 (m, 1 H), 3.19-3.26 (m, 1 H), 3.68 (ddd, J = 3.2, 13.2, 14.8 Hz, 1 H), 5.60 (s, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.05 (CH_2), 28.57 (CH_2), 46.69 (CH_2), 73.98 (CH) ppm. MS (Cl/NH_3): m/z 204 (MNH_4^+ , $C_4H_7^{35}ClO_2S_2$), 206 (MNH_4^+ , $C_4H_7^{37}ClO_2S_2$).

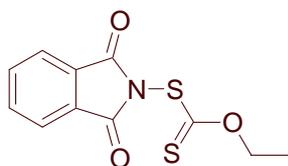
Side-product **2.81**:



$C_7H_{12}O_2S_4$
Exact Mass: 255,97
Mol. Wt.: 256,43

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 6 H), 4.67 (q, J = 7.2 Hz, 4 H), 4.81 (s, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.84 ($2 \times CH_3$), 42.13 (CH_2), 70.71 ($2 \times CH_2$), 212.92 ($2 \times C=S$) ppm. MS (Cl/NH_3): m/z 257 (MH^+), 274 (MNH_4^+).

2.8.1.5 Dithiocarbonic acid (1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl) ester ethyl ester (**2.74**).

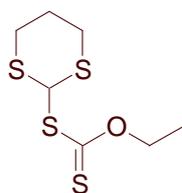


$C_{11}H_9NO_3S_2$
Exact Mass: 267,00
Mol. Wt.: 267,33

To a solution of *N*-bromo phthalimide **2.73** (2.3 g, 10 mmol) in acetone (40 mL) was added dropwise at room temperature a solution of dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester potassium salt (1.7 g, 10.4 mmol) in acetone (30 mL). The resulting yellowish suspension was filtered over Celite and the filtrate evaporated to dryness under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 10:90 v/v) to afford **2.74** (425 mg, 16%) as a slightly yellow solid.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 4.65 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.86 (dd, J = 3.2, 5.6 Hz, 2 H), 8.01 (dd, J = 3.2, 5.6 Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.55 (CH_3), 71.32 (CH_2), 124.27 ($2\times CH$), 131.97 ($2\times C_q$), 134.94 ($2\times CH$), 166.15 ($2\times C=O$), 208.66 ($C=S$) ppm. IR (CCl_4): ν = 2985, 1796, 1754, 1728, 1469, 1368, 1354, 1337, 1278, 1264, 1254, 1242, 1168, 1152, 1113, 1044 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 268 (MH^+), 285 (MNH_4^+).

2.8.1.6 Dithiocarbonic acid S-[1,3]dithian-2-yl ester O-ethyl ester (**2.82**).



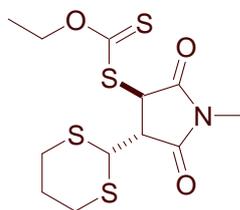
$C_7H_{12}OS_4$
Exact Mass: 239,98
Mol. Wt.: 240,43

A solution of 1,3-dithiane **2.77** (12.1 g, 100 mmol) in dry $CHCl_3$ (250 mL) was cooled to $-40^\circ C$ under a nitrogen atmosphere, before dropwise addition of a solution of freshly distilled sulfonyl chloride (8.4 mL, 105 mmol) in dry $CHCl_3$ (50 mL). The yellow suspension thus obtained was allowed to warm to room temperature. The initially formed precipitate went into solution and the resulting orange solution was slowly transferred to a cooled ($-10^\circ C$) solution of dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester potassium salt (17.6 g, 110 mmol) in acetone (250 mL). The yellow suspension thus obtained was stirred at $-10^\circ C$ for another 60 min. before being warmed to room temperature. The precipitate was removed by filtration and the resulting yellow solution was concentrated under reduced pressure before addition of Et_2O (250 mL). The organic phase was extracted with water (2×150 mL), washed with brine (1×100 mL), and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Evaporation of the solvent yielded **2.82** (23.9 g, 100%) as a yellow oil which was sufficiently pure to be used directly in the next step. Analytical samples and samples appropriate for radical reactions were obtained by recrystallisation (petroleum ether).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.01-2.12 (m, 1 H), 2.15-2.22 (m, 1 H), 2.73-2.79 (m, 2 H), 3.23 (ddd, J = 2.8, 11.8, 14.2 Hz, 2 H), 4.67 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 5.65 (s, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.66 (CH_3), 25.01 (CH_2), 26.72 ($2 \times CH_2$), 49.84 (CH), 70.12 (CH_2), 211.07 (C=S) ppm. IR (CCl_4): ν = 2985, 2955, 2939, 2904, 1442, 1432, 1424, 1414, 1388, 1363, 1292, 1280, 1229, 1148, 1111, 1045 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 119 ($MH^+ - C_3H_5OS_2$), 241 (MH^+), 258 (MNH_4^+). Anal. calcd. C, 34.97; H, 5.03; found C, 35.48; H, 5.16.

2.8.2 Radical addition of Dithiocarbonic acid S-[1,3]dithian-2-yl ester O-ethyl ester (**2.82**).

2.8.2.1 Dithiocarbonic acid S-(4-[1,3]dithian-2-yl-1-methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-3-yl) ester O-ethyl ester (**2.87**).

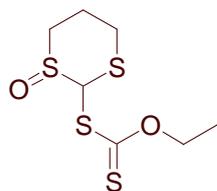


$C_{12}H_{17}NO_3S_4$
Exact Mass: 351,01
Mol. Wt.: 351,53

A solution of **2.82** (158 mg, 0.657 mmol) and **2.86** (148 mg, 1.33 mmol) in 1,2-dichloro-ethane (1.0 mL) was refluxed for 30 min. DLP (0.05 eq.) was then added and additional DLP (0.025 eq.) was added every 90 min. until complete consumption of **2.82**. After addition of 0.25 eq. of DLP the mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Et₂O-petroleum ether, 30:70 to 50:50 v/v) to afford **2.87** (104 mg, 52%) as a slightly yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.77-1.88 (m, 1 H), 2.10-2.17 (m, 1 H), 2.87-2.91 (m, 2 H), 2.99 (ddd, *J* = 2.4, 12.4, 14.4 Hz, 2 H), 3.09 (s, 3 H), 3.58 (dd, *J* = 3.6, 5.6 Hz, 1 H), 4.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 4.57 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 4.84 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.48 (CH₃), 24.66 (CH₂), 25.57 (CH₃), 30.01 (CH₂), 30.95 (CH₂), 46.64 (CH), 47.04 (CH), 51.77 (CH), 70.54 (CH₂), 172.37 (C=O), 173.52 (C=O), 209.12 (C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 2940, 2903, 1790, 1719, 1432, 1379, 1288, 1240, 1222, 1198, 1176, 1118, 1113, 1054 cm⁻¹. MS (Cl/NH₃): *m/z* 352 (MH⁺), 369 (MNH₄⁺). Anal. calcd. C, 41.00; H, 4.87; found C, 41.49; H, 5.01.

2.8.3 Synthesis of Dithiocarbonic acid O-ethyl ester S-(1-oxo-1 λ ⁴-[1,3]dithian-2-yl) ester (**2.88**).



C₇H₁₂O₂S₄
Exact Mass: 255,97
Mol. Wt.: 256,43

A solution of **2.82** (23.9 g, 100 mmol) in CH₂Cl₂ (200 mL) was cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere, before dropwise addition of a solution of *m*CPBA (24.9 g, 106 mmol) in CH₂Cl₂ (225 mL). The white suspension thus obtained was stirred at 0°C for another 60 min. before being warmed to room temperature. The mixture was then extracted with a saturated solution of NaHCO₃ (3 × 200 mL), washed with brine (1 × 150 mL), and dried over anhydrous Na₂SO₄. Evaporation of the solvent yielded crude **2.88** (24.8 g, 97%) as an orange oil. Purification was carried out in 2 steps. Flash chromatography on silica gel (Et₂O-petroleum ether, 25:75 v/v to Et₂O-EtOAc, 25:75 v/v) yielded nearly pure reaction product, which was further purified by recrystallisation (EtOAc-petroleum ether, 9:10 v/v) to afford **2.88** (18.4 g, 71%) as a solid 10:11 mixture (NMR analysis) of separable diastereomers. Analytical samples of both isomers were obtained by flash chromatography on silica gel (Et₂O-EtOAc, 60:40 v/v).

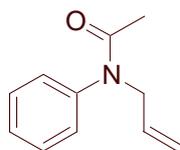
Least polar isomer (major)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 2.24-2.35 (m, 1 H), 2.38-2.45 (m, 1 H), 2.51 (dt, *J* = 3.6, 14.4 Hz, 1 H), 2.74 (ddd, *J* = 2.8, 12.0, 14.4 Hz, 1 H), 2.84 (dt, *J* = 3.2, 12.8 Hz, 1 H), 3.08-3.13 (m, 1 H), 4.70 (dq, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 2 H), 6.13 (brs, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.76 (CH₃), 25.62 (CH₂), 27.99 (CH₂), 48.74 (CH₂), 66.22 (CH), 71.60 (CH₂), 208.78 (C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 2985, 2957, 2939, 2911, 2866, 2844, 1462, 1436, 1425, 1415, 1388, 1365, 1292, 1243, 1181, 1150, 1111, 1089, 1073, 1043 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 257 (MH⁺), 274 (MNH₄⁺).

Most polar isomer (minor)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.79-1.86 (m, 1 H), 2.52-2.57 (m, 1 H), 2.60-2.71 (m, 1 H), 2.88 (ddd, *J* = 2.4, 11.6, 14.0 Hz, 1 H), 2.90-2.95 (m, 1 H), 3.04 (ddd, *J* = 2.8, 12.0, 14.8 Hz, 1 H), 4.68 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 5.54 (brs, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.75 (CH₃), 15.65 (CH₂), 25.98 (CH₂), 43.35 (CH₂), 63.04 (CH), 71.60 (CH₂), 207.62 (C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 2985, 2958, 2940, 2910, 2870, 1471, 1460, 1442, 1425, 1406, 1388, 1365, 1293, 1241, 1150, 1110, 1077, 1040 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 257 (MH⁺), 274 (MNH₄⁺).

2.8.4 Synthesis of *N*-Allyl-*N*-phenyl-acetamide (**2.97**) [88].

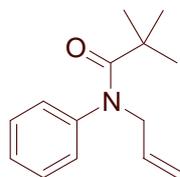


C₁₁H₁₃NO
Exact Mass: 175,10
Mol. Wt.: 175,23

A solution of acetanilide (8.5 g, 63 mmol) and allylbromide (8.2 mL, 95 mmol) in acetone (60 mL) was cooled to 0°C before careful addition of KOH (7.1 g, 126 mmol). The resulting mixture was stirred at 0°C for 15 min. It was then heated to reflux and stirred for 6 h. After cooling to room temperature, the white suspension was filtered over Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue dissolved in Et₂O (50 mL). The organic phase was extracted with water (3 × 25 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and evaporated to dryness under reduced pressure. Crude reaction product (11 g) was obtained as a yellow oil which solidified upon storage at 4°C. Recrystallisation from petroleum ether gave pure **2.97** (8.9 g, 81%) as pale yellow plates.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.82 (s, 3 H), 4.26 (dt, *J* = 1.2, 6.4 Hz, 2 H), 5.00 -5.07 (m, 2 H), 5.83 (ddt, *J* = 6.4, 10.0, 16.8 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.27-7.38 (m, 3 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.62 (CH₃), 51.90 (CH₂), 117.68 (CH₂), 127.78 (CH), 128.01 (2×CH), 129.48 (2×CH), 133.07 (CH), 142.91 (C_q), 169.69 (C=O) ppm. IR (CCl₄): ν = 3083, 3038, 2986, 2925, 1667, 1596, 1495, 1452, 1431, 1385, 1361, 1294, 1278, 1231, 1141, 1084, 1072, 1030, 987, 924 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 176 (MH⁺).

2.8.5 Synthesis of *N*-Allyl-2,2-dimethyl-*N*-phenyl-propionamide (**2.99**) [89].

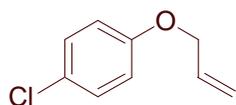


C₁₄H₁₉NO
Exact Mass: 217,15
Mol. Wt.: 217,31

A solution of *N*-allyl aniline (4.0 g, 30 mmol) and freshly distilled pyridine (3.6 mL, 45 mmol) in dry CH₂Cl₂ (45 mL) was cooled to 0°C before dropwise addition of a solution of pivaloyl chloride (4.1 mL, 33 mmol) in dry CH₂Cl₂ (15 mL). After 60 min. of stirring at 0°C, the mixture was warmed to room temperature and stirred for 90 min. The organic phase was then extracted with a 1M aqueous solution of HCl (2 × 45 mL), washed with brine (1 × 45 mL), and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 3:97 to 10:90 v/v) to afford **2.99** (6.0 g, 92%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (s, 9 H), 4.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 5.01 (dd, *J* = 1.2, 16.8 Hz, 1 H), 5.10 (dd, *J* = 1.2, 10.0 Hz, 1 H), 5.90 (ddt, *J* = 6.4, 10.0, 16.8 Hz, 1 H), 7.17-7.20 (m, 2 H), 7.31-7.40 (m, 3 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 29.35 (3×CH₃), 40.80 (C_q), 55.81 (CH₂), 117.48 (CH₂), 127.78 (CH), 128.79 (2×CH), 129.69 (2×CH), 133.21 (CH), 143.33 (C_q), 177.28 (C=O) ppm. IR (CCl₄): ν = 2967, 2932, 2872, 1639, 1595, 1496, 1480, 1396, 1363, 1276, 1198 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 218 (MH⁺).

2.8.6 Synthesis of 1-Allyloxy-4-chloro-benzene (**2.94**).



C₉H₉ClO
Exact Mass: 168,03
Mol. Wt.: 168,62

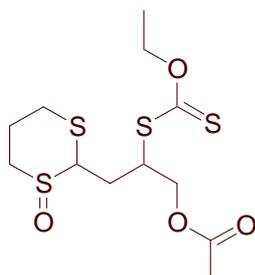
To a suspension of 4-chlorophenol (2.6 g, 20 mmol) and potassium carbonate (3.3 g, 24 mmol) in acetone (20 mL) was added allylbromide (2.1 mL, 24 mmol). The resulting mixture was heated to reflux and stirred overnight. After cooling to room temperature, water (15 mL) was added and the aqueous mixture extracted with Et₂O (3 × 15 mL). The collected organic phases were washed with a 10% aqueous solution of NaOH (2 × 25 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, **2.94** (3.0 g, 89%) was obtained as a colourless oil which was sufficiently pure to be used without purification in subsequent reaction steps.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.56 (dt, *J* = 2.8, 5.2 Hz, 2 H), 5.36 (dq, *J* = 1.2, 10.4 Hz, 1 H), 5.47 (dq, *J* = 1.2, 17.6 Hz, 1 H), 6.09 (ddt, *J* = 5.2, 10.4, 17.6 Hz, 1 H), 6.88-6.92 (m, 2 H), 7.27-7.31 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 69.07 (CH₂), 116.05 (2×CH), 117.93 (CH₂), 125.70 (C_q), 129.34 (2×CH), 132.95 (CH), 157.21 (C_q) ppm. IR (CCl₄): ν = 3087, 3022, 2981, 2915, 2865, 1649, 1597, 1582, 1491, 1462, 1456, 1424, 1408, 1382, 1362, 1287, 1241, 1226, 1170, 1116, 1093, 1027, 1007, 998, 928 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 169 (MH⁺, C₉H₉³⁵ClO), 171 (MH⁺, C₉H₉³⁷ClO).

2.8.7 Radical addition of **(2.88)** - General procedure.

A solution of **2.88** (1.0 eq.) and olefin (1.2-3.0 eq.) in 1,2-dichloro-ethane (1.0 mL/mmol of **2.88**) was refluxed for 15 min. DLP (0.1 eq.) was then added and additional DLP (0.1 eq.) was added every 90 min. until complete consumption of **2.88**. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford the reaction products as complicated mixtures of diastereomers that were used as such in the next reaction step.

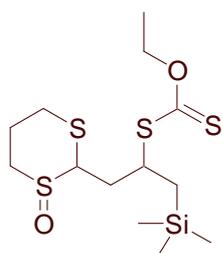
2.8.7.1 Acetic acid 2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-3-(1-oxo-1 λ^4 -[1,3]dithian-2-yl)-propyl ester (2.100**).**



C₁₂H₂₀O₄S₄
Exact Mass: 356,02
Mol. Wt.: 356,55

The reaction was carried out with a solution of **2.88** (125 mg, 0.49 mmol) and **2.89** (0.16 mL, 1.5 mmol) and needed 0.45 eq of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (Et₂O, then MeOH-EtOAc, 5:95 v/v) afforded **2.100** (121 mg, 70%).

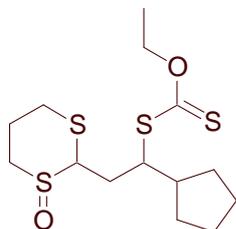
2.8.7.2 Dithiocarbonic acid O-ethyl ester S-[2-(1-oxo-1 λ^4 -[1,3]dithian-2-yl)-1-trimethylsilyl-ethyl] ester (2.101**).**



C₁₃H₂₆O₂S₄Si
Exact Mass: 370,06
Mol. Wt.: 370,69

The reaction was carried out with a solution of **2.88** (262 mg, 1.0 mmol) and **2.90** (0.48 mL, 3.0 mmol) and needed 0.30 eq of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (Et₂O-petroleum ether, 50:50 v/v, then Et₂O-EtOAc, 80:20 to 40:60 v/v) afforded **2.101** (282 mg, 75%).

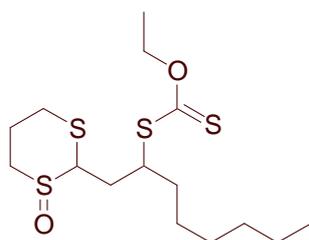
2.8.7.3 Dithiocarbonic acid S-[1-cyclopentyl-2-(1-oxo-1 λ^4 -[1,3]dithian-2-yl)-ethyl] ester O-ethyl ester (**2.102**).



C₁₄H₂₄O₂S₄
Exact Mass: 352,07
Mol. Wt.: 352,60

The reaction was carried out with a solution of **2.88** (257 mg, 1.0 mmol) and **2.91** (288 mg, 3.0 mmol) and needed 0.45 eq of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (Et₂O-petroleum ether, 50:50 v/v, then Et₂O-EtOAc, 60:40 to 0:100 v/v, then MeOH-EtOAc, 5:95 v/v) afforded **2.102** (150 mg, 56%).

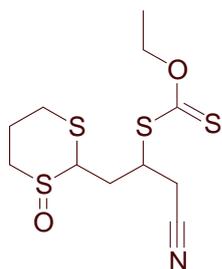
2.8.7.4 Dithiocarbonic acid O-ethyl ester S-[1-(1-oxo-1 λ^4 -[1,3]dithian-2-ylmethyl)-heptyl] ester (**2.103**).



C₁₅H₂₈O₂S₄
Exact Mass: 368,10
Mol. Wt.: 368,65

The reaction was carried out with a solution of **2.88** (254 mg, 0.99 mmol) and **2.92** (0.47 mL, 3.0 mmol) and needed 0.35 eq of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (Et₂O-petroleum ether, 50:50 v/v, then Et₂O-EtOAc, 80:20 to 40:60 v/v) afforded **2.103** (252 mg, 69%).

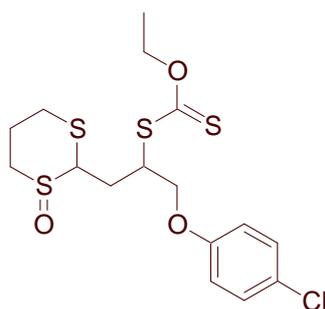
2.8.7.5 Dithiocarbonic acid S-[2-cyano-1-(1-oxo-1 λ^4 -[1,3]dithian-2-ylmethyl)-ethyl] ester O-ethyl ester (**2.104**).



C₁₁H₁₇NO₂S₄
Exact Mass: 323,01
Mol. Wt.: 323,52

The reaction was carried out with a solution of **2.88** (255 mg, 1.0 mmol) and **2.93** (0.24 mL, 3.0 mmol) and needed 0.85 eq of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (Et₂O, then MeOH-EtOAc, 0:100 to 10:90 v/v) afforded **2.104** (105 mg, 32%).

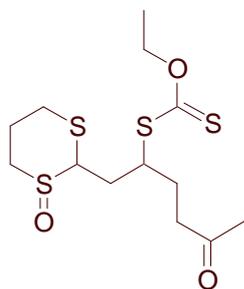
2.8.7.6 Dithiocarbonic acid S-[1-(4-chloro-phenoxy)methyl]-2-(1-oxo-1 λ^4 -[1,3]dithian-2-yl)-ethyl] ester O-ethyl ester (**2.105**).



C₁₆H₂₁ClO₃S₄
Exact Mass: 424,01
Mol. Wt.: 425,05

The reaction was carried out with a solution of **2.88** (254 mg, 0.99 mmol) and **2.94** (338 mg, 2.0 mmol) and needed 0.50 eq of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (Et₂O-petroleum ether, 50:50 v/v, then Et₂O-EtOAc, 85:15 to 20:80 v/v) afforded **2.105** (291 mg, 69%).

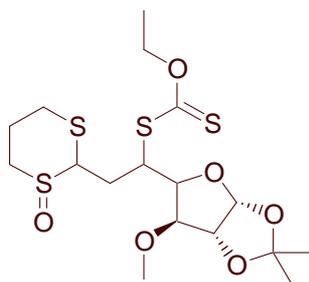
2.8.7.7 Dithiocarbonic acid O-ethyl ester S-[4-oxo-1-(1-oxo-1 λ^4 -[1,3]dithian-2-ylmethyl)-pentyl] ester (**2.106**).



C₁₃H₂₂O₃S₄
Exact Mass: 354,05
Mol. Wt.: 354,58

The reaction was carried out with a solution of **2.88** (256 mg, 1.0 mmol) and **2.95** (0.35 mL, 3.0 mmol) and needed 0.80 eq of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (Et₂O-petroleum ether, 50:50 v/v, then MeOH-EtOAc, 3:97 to 10:90 v/v) afforded **2.106** (119 mg, 34%).

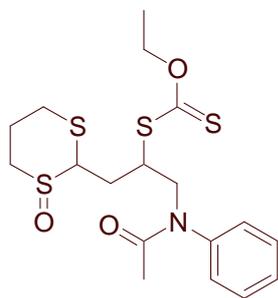
2.8.7.8 Dithiocarbonic acid O-ethyl ester S-[1-(6-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(1-oxo-1 λ^4 -[1,3]dithian-2-yl)-ethyl] ester (**2.107**).



C₁₇H₂₈O₆S₄
Exact Mass: 456,08
Mol. Wt.: 456,66

The reaction was carried out with a solution of **2.88** (259 mg, 1.0 mmol) and **2.96** (398 mg, 2.0 mmol) and needed 0.45 eq of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (Et₂O-petroleum ether, 50:50 v/v, then MeOH-EtOAc, 0:100 to 5:95 v/v) afforded **2.107** (300 mg, 66%).

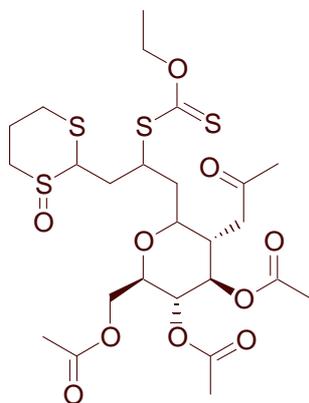
2.8.7.9 Dithiocarbonic acid S-[1-[(acetyl-phenyl-amino)-methyl]-2-(1-oxo-1 λ^4 -[1,3]dithian-2-yl)-ethyl] ester O-ethyl ester (**2.108**).



$C_{18}H_{25}NO_3S_4$
Exact Mass: 431,07
Mol. Wt.: 431,66

The reaction was carried out with a solution of **2.88** (437 mg, 1.71 mmol) and **2.97** (600 mg, 3.43 mmol) and needed 0.55 eq of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (MeOH-EtOAc, 0:100 to 10:90 v/v) afforded **2.108** (557 mg, 75%).

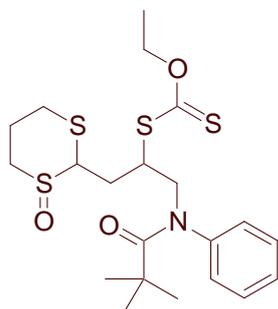
2.8.7.10 Acetic acid 3,5-diacetoxy-2-acetoxymethyl-6-[2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-3-(1-oxo-1 λ^4 -[1,3]dithian-2-yl)-propyl]-tetrahydro-pyran-4-yl ester (**2.109**).



$C_{25}H_{38}O_{10}S_4$
Exact Mass: 626,13
Mol. Wt.: 626,83

The reaction was carried out with a solution of **2.88** (59 mg, 0.23 mmol) and **2.98** (104 mg, 0.28 mmol) and needed 0.75 eq of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (Et₂O-petroleum ether, 50:50 v/v, then MeOH-EtOAc, 4:96 v/v) afforded **2.109** (55 mg, 39%).

2.8.7.11 Dithiocarbonic acid S-[1-[(2,2-dimethyl-propionyl)-phenyl-amino]-methyl]-2-(1-oxo-1λ⁴-[1,3]dithian-2-yl)-ethyl] ester O-ethyl ester (**2.110**).



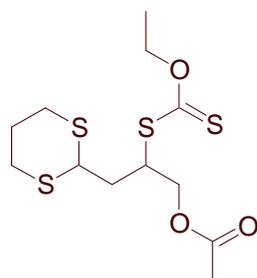
C₂₁H₃₁NO₃S₄
Exact Mass: 473,12
Mol. Wt.: 473,74

The reaction was carried out with a solution of **2.88** (256 mg, 1.0 mmol) and **2.99** (439 mg, 2.0 mmol) and needed 0.65 eq of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (Et₂O-petroleum ether, 50:50 v/v, then MeOH-EtOAc, 0:100 to 5:95 v/v) afforded **2.110** (288 mg, 61%).

2.8.8 Reduction of radical adducts 2.100 - 2.109 – General procedure

A solution of sulfoxide (1.0 eq.) and NaI (2.4 eq.) in dry acetone (5.2 mL/mmol of sulfoxide) was cooled to 0°C before dropwise addition of a solution of TFAA (2.4-2.6 eq.) in dry acetone (2.0 mL/mmol TFAA). The red brown solution thus obtained was allowed to warm to room temperature and diluted with Et₂O. The mixture was extracted twice with a saturated solution of Na₂S₂O₃, washed once with water, and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was then removed under reduced pressure and the residue purified as specified below.

2.8.8.1 Acetic acid 3-[1,3]dithian-2-yl-2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-propyl ester (**2.111**).

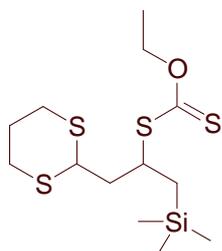


$C_{12}H_{20}O_3S_4$
Exact Mass: 340,03
Mol. Wt.: 340,55

The reaction was carried out with **2.100** (99 mg, 0.28 mmol), TFAA (0.10 mL, 0.73 mmol), and NaI (102 mg, 0.67 mmol). Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 15:185 to 10:90 v/v) afforded **2.111** (60 mg, 63%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.85-1.95 (m, 1 H), 2.05-2.25 (m, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.85-2.90 (m, 4 H), 4.17 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1 H), 4.22-4.28 (m, 2 H), 4.34-4.39 (m, 1 H), 4.66 (q, J = 7.2 Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.67 (CH_3), 20.74 (CH_3), 25.66 (CH_2), 29.67 (CH_2), 29.91 (CH_2), 35.77 (CH_2), 43.92 (CH), 46.00 (CH), 65.07 (CH_2), 70.25 (CH_2), 170.56 (C=O), 211.98 (C=S) ppm. IR (CCl_4): ν = 2984, 2939, 2902, 1749, 1462, 1441, 1423, 1380, 1362, 1227, 1112, 1051 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 341 (MH^+), 358 (MNH_4^+).

2.8.8.2 Dithiocarbonic acid S-(2-[1,3]dithian-2-yl-1-trimethylsilanylmethyl-ethyl) ester O-ethyl ester (**2.112**).

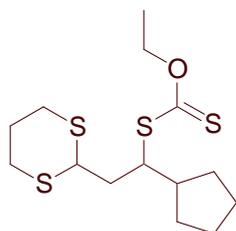


$C_{13}H_{26}OS_4Si$
Exact Mass: 354,06
Mol. Wt.: 354,69

The reaction was carried out with **2.101** (111 mg, 0.30 mmol), TFAA (0.11 mL, 0.78 mmol), and NaI (109 mg, 0.72 mmol). Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 2:98 v/v) afforded **2.112** (93 mg, 88%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.10 (s, 9 H), 1.07 (dd, J = 8.4, 14.8 Hz, 1 H), 1.18 (dd, J = 6.8, 14.8 Hz, 1 H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.84-1.94 (m, 1 H), 2.03 (ddd, J = 5.6, 8.4, 14.4 Hz, 1 H), 2.09-2.16 (m, 2 H), 2.81-2.92 (m, 4 H), 4.04-4.11 (m, 1 H), 4.15 (dd, J = 5.6, 8.4 Hz, 1 H), 4.61-4.69 (m, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = -0.69 (3 \times CH₃), 13.77 (CH₃), 23.29 (CH₂), 25.76 (CH₂), 29.94 (CH₂), 30.08 (CH₂), 41.99 (CH₂), 44.63 (CH), 45.42 (CH), 69.62 (CH₂), 213.51 (C=S) ppm. IR (CCl_4): ν = 2956, 2900, 1423, 1276, 1250, 1216, 1111, 1051 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 233 (MH^+ - $C_3H_6OS_2$), 355 (MH^+). Anal. calcd. C, 44.02; H, 7.39; found C, 44.13; H, 7.35.

2.8.8.3 Dithiocarbonic acid *S*-(1-cyclopentyl-2-[1,3]dithian-2-yl-ethyl) ester *O*-ethyl ester (**2.113**).

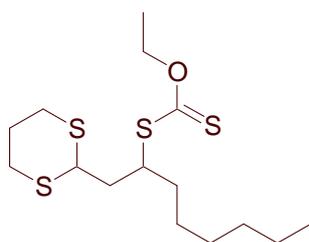


C₁₄H₂₄OS₄
Exact Mass: 336,07
Mol. Wt.: 336,60

The reaction was carried out with **2.102** (72 mg, 0.20 mmol), TFAA (74 μ L, 0.52 mmol), and NaI (72 mg, 0.48 mmol). Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 0:100 to 2:98 v/v) afforded **2.113** (45 mg, 67%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.22-1.39 (m, 2 H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.47-1.68 (m, 4 H), 1.75-1.92 (m, 3 H), 2.01-2.15 (m, 3 H), 2.19-2.29 (m, 1 H), 2.82-2.92 (m, 4 H), 4.09-4.14 (m, 1 H), 4.17 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1 H), 4.64 (q, J = 7.2 Hz, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.73 (CH₃), 25.23 (CH₂), 25.48 (CH₂), 25.78 (CH₂), 29.57 (CH₂), 29.78 (CH₂), 30.05 (CH₂), 30.29 (CH₂), 39.18 (CH₂), 43.78 (CH), 44.43 (CH), 52.55 (CH), 69.90 (CH₂), 213.99 (C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 2955, 2903, 2869, 1433, 1424, 1387, 1362, 1292, 1276, 1216, 1145, 1112, 1051 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): m/z 337 (MH⁺). Anal. calcd. C, 49.96; H, 7.19; found C, 49.64; H, 7.16.

2.8.8.4 Dithiocarbonic acid S-(1-[1,3]dithian-2-ylmethyl-heptyl) ester O-ethyl ester (**2.114**).

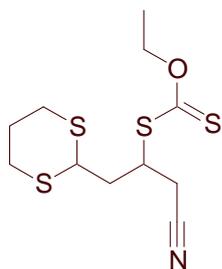


$C_{15}H_{28}OS_4$
Exact Mass: 352,10
Mol. Wt.: 352,65

The reaction was carried out with **2.103** (89 mg, 0.24 mmol), TFAA (90 μ L, 0.63 mmol), and NaI (87 mg, 0.58 mmol). Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 0:100 to 3:197 v/v) afforded **2.114** (58 mg, 69%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.88 (t, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.22-1.51 (m, 8 H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.65-1.76 (m, 2 H), 1.85-1.95 (m, 1 H), 2.04-2.16 (m, 3 H), 2.82-2.92 (m, 4 H), 3.95-4.02 (m, 1 H), 4.16 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.66 (dq, J = 2.0, 7.2 Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.74 (CH_3), 14.00 (CH_3), 22.48 (CH_2), 25.77 (CH_2), 26.50 (CH_2), 28.93 (CH_2), 29.86 (CH_2), 29.99 (CH_2), 31.56 (CH_2), 34.07 (CH_2), 39.29 (CH_2), 44.42 (CH), 47.82 (CH), 69.76 (CH_2), 213.59 (C=S) ppm. IR (CCl_4): ν = 2957, 2929, 2857, 2359, 1458, 1424, 1379, 1276, 1218, 1145, 1112, 1052 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 353 (MH^+), 370 (MNH_4^+). Anal. calcd. C, 51.09; H, 8.00; found C, 50.92; H, 8.05.

2.8.8.5 Dithiocarbonic acid S-(2-cyano-1-[1,3]dithian-2-ylmethyl-ethyl) ester O-ethyl ester (**2.115**).

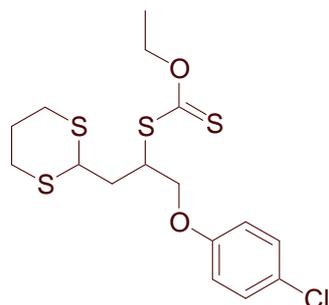


$C_{11}H_{17}NOS_4$
Exact Mass: 307,02
Mol. Wt.: 307,52

The reaction was carried out with **2.104** (100 mg, 0.31 mmol), TFAA (0.11 mL, 0.81 mmol), and NaI (112 mg, 0.74 mmol). Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 10:90 to 20:80 v/v) afforded **2.115** (85 mg, 89%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.88-1.98 (m, 1 H), 2.09-2.16 (m, 1 H), 2.28 (ddd, J = 2.8, 6.8, 8.8 Hz, 2 H), 2.81-3.04 (m, 6 H), 4.14 (dd, J = 6.4, 8.4 Hz, 1 H), 4.16-4.23 (m, 1 H), 4.67 (q, J = 7.2 Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.69 (CH_3), 23.63 (CH_2), 25.52 (CH_2), 29.28 (CH_2), 29.56 (CH_2), 37.18 (CH_2), 43.33 (CH), 43.44 (CH), 70.58 (CH_2), 116.76 (CN), 211.29 (C=S) ppm. IR (CCl_4): ν = 2984, 2938, 2903, 2250, 1423, 1363, 1292, 1276, 1231, 1148, 1112, 1052 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 308 (MH^+), 325 (MNH_4^+). Anal. calcd. C, 42.96; H, 5.57; found C, 42.82; H, 5.57.

2.8.8.6 Dithiocarbonic acid S-[1-(4-chloro-phenoxy)methyl]-2-[1,3]dithian-2-yl-ethyl] ester O-ethyl ester (**2.116**).

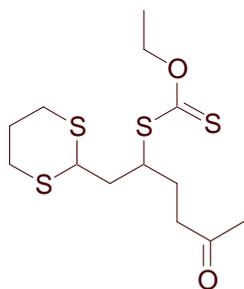


C₁₆H₂₁ClO₂S₄
Exact Mass: 408,01
Mol. Wt.: 409,05

The reaction was carried out with **2.105** (128 mg, 0.30 mmol), TFAA (0.11 mL, 0.78 mmol), and NaI (110 mg, 0.73 mmol). Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 0:100 to 2:98 v/v) afforded **2.116** (95 mg, 77%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.87-1.96 (m, 1 H), 2.10-2.15 (m, 1 H), 2.20 (ddd, *J* = 6.0, 9.2, 14.8 Hz, 1 H), 2.44 (ddd, *J* = 5.6, 9.2, 14.8 Hz, 1 H), 2.81-2.89 (m, 4 H), 4.09 (dd, *J* = 6.4, 10.0 Hz, 1 H), 4.18 (dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz, 1 H), 4.27 (dd, *J* = 3.6, 9.6 Hz, 1 H), 4.36-4.43 (m, 1 H), 4.66 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 6.86 (d, *J* = 9.2 Hz, 2 H), 7.24 (d, *J* = 9.2 Hz, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.73 (CH₃), 25.69 (CH₂), 29.52 (CH₂), 29.79 (CH₂), 35.68 (CH₂), 43.98 (CH), 46.70 (CH), 69.31 (CH₂), 70.27 (CH₂), 115.91 (2×CH), 126.02 (C_q), 129.26 (2×CH), 156.84 (C_q), 212.62 (C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 2978, 2935, 2901, 2867, 1597, 1583, 1492, 1464, 1424, 1381, 1276, 1240, 1170, 1148, 1112, 1094, 1052 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 406 (M⁺-H₂, C₁₆H₂₁³⁵ClO₃S₄), 408 (M⁺-H₂, C₁₆H₂₁³⁷ClO₃S₄), 409 (MH⁺, C₁₆H₂₁³⁵ClO₃S₄), 411 (MH⁺, C₁₆H₂₁³⁷ClO₃S₄), 426 (MNH₄⁺, C₁₆H₂₁³⁵ClO₃S₄), 428 (MNH₄⁺, C₁₆H₂₁³⁷ClO₃S₄). Anal. calcd. C, 46.98; H, 5.17; found C, 46.61; H, 5.21.

2.8.8.7 Dithiocarbonic acid S-(1-[1,3]dithian-2-ylmethyl-4-oxo-pentyl) ester O-ethyl ester (**2.117**).

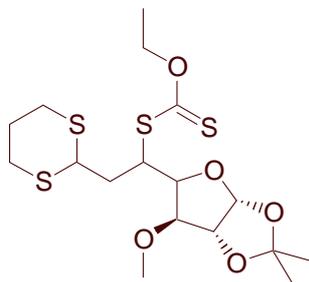


C₁₃H₂₂O₂S₄
Exact Mass: 338,05
Mol. Wt.: 338,58

The reaction was carried out with **2.106** (119 mg, 0.34 mmol), TFAA (0.12 mL, 0.87 mmol), and NaI (121 mg, 0.81 mmol). Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 0:100 to 15:85 v/v) afforded **2.117** (76 mg, 66%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.82-1.93 (m, 2 H), 2.00-2.19 (m, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 2.64 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.84-2.92 (m, 4 H), 3.95-4.02 (m, 1 H), 4.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.65 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.70 (CH₃), 25.68 (CH₂), 27.57 (CH₂), 29.81 (CH₂), 29.89 (CH₂), 30.00 (CH₃), 39.77 (CH₂), 40.57 (CH₂), 44.18 (CH), 47.36 (CH), 70.08 (CH₂), 208.34 (C=O), 212.96 (C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 2984, 2937, 2902, 1721, 1442, 1423, 1367, 1276, 1217, 1162, 1112, 1050 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 339 (MH⁺), 356 (MNH₄⁺). Anal. calcd. C, 46.12; H, 6.55; found C, 46.36; H, 6.55.

2.8.8.8 Dithiocarbonic acid S-[2-[1,3]dithian-2-yl-1-(6-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)-ethyl] ester O-ethyl ester (**2.118**).



C₁₇H₂₈O₅S₄
Exact Mass: 440,08
Mol. Wt.: 440,67

The reaction was carried out with **2.107** (135 mg, 0.30 mmol), TFAA (0.11 mL, 0.77 mmol), and NaI (113 mg, 0.75 mmol). Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 13:87 to 20:80 v/v) afforded **2.118** (88 mg, 67%) as a 8:5 mixture (NMR analysis) of separable diastereoisomers.

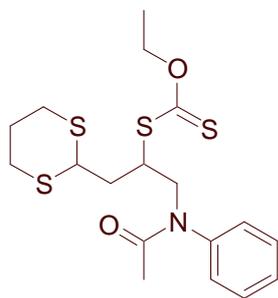
Least polar isomer (major)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (s, 3 H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.86-1.96 (m, 1 H), 2.04-2.12 (m, 1 H), 2.25 (ddd, *J* = 4.8, 9.6, 14.8 Hz, 1 H), 2.53 (ddd, *J* = 4.0, 10.0, 14.4 Hz, 1 H), 2.72-2.92 (m, 4 H), 3.38 (s, 3 H), 3.79 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 4.15-4.21 (m, 2 H), 4.44 (dd, *J* = 3.2, 8.8 Hz, 1 H), 4.54 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 4.62-4.70 (m, 2 H), 5.91 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.74 (CH₃), 25.76 (CH₂), 26.15 (CH₃), 26.74 (CH₃), 28.78 (CH₂), 29.20 (CH₂), 36.98 (CH₂), 43.80 (CH), 45.96 (CH), 57.75 (CH₃), 70.05 (CH₂), 81.02 (2×CH), 84.26 (CH), 105.15 (CH), 111.59 (C_q), 212.43 (C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 2989, 2934, 2901, 2830, 1454, 1443, 1423, 1382, 1373, 1293, 1275, 1220, 1164, 1113, 1082, 1052, 1021 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 441 (MH⁺).

Most polar isomer (minor)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (s, 3 H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.84-1.93 (m, 1 H), 2.05-2.13 (m, 2 H), 2.30-2.37 (m, 1 H), 2.75-2.92 (m, 4 H), 3.41 (s, 3 H), 3.79 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 4.18 (dd, *J* = 4.0, 10.0 Hz, 1 H), 4.40-4.51 (m, 2 H), 4.57 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 4.66 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 5.92 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.72 (CH₃), 25.77 (CH₂), 26.23 (CH₃), 26.80 (CH₃), 29.30 (CH₂), 29.89 (CH₂), 34.90 (CH₂), 44.24 (CH), 46.39 (CH), 57.56 (CH₃), 70.02 (CH₂), 79.81 (CH), 81.06 (CH), 84.69 (CH), 104.97 (CH), 111.61 (C_q), 212.77 (C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 2990, 2933, 2830, 2359, 1454, 1423, 1382, 1373, 1294, 1276, 1220, 1165, 1110, 1081, 1053 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 441 (MH⁺).

2.8.8.9 Dithiocarbonic acid S-{1-[(acetyl-phenyl-amino)-methyl]-2-[1,3]dithian-2-yl-ethyl} ester O-ethyl ester (**2.119**).

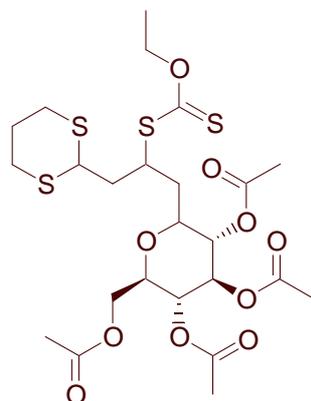


C₁₈H₂₅NO₂S₄
Exact Mass: 415,08
Mol. Wt.: 415,66

The reaction was carried out with **2.108** (272 mg, 0.63 mmol), TFAA (0.21 mL, 1.5 mmol), and NaI (227 mg, 1.5 mmol). Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 25:75 v/v) afforded **2.119** (203 mg, 77%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.81-1.90 (m, 4 H), 1.99-2.13 (m, 2 H), 2.23 (ddd, *J* = 4.0, 10.8, 14.8 Hz, 1 H), 2.78-2.91 (m, 4 H), 3.61 (dd, *J* = 5.6, 13.6 Hz, 1 H), 3.92-4.00 (m, 1 H), 4.19 (dd, *J* = 4.0, 10.8 Hz, 1 H), 4.40-4.49 (m, 3 H), 7.23-7.25 (m, 2 H), 7.35-7.38 (m, 1 H), 7.42-7.45 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.41 (CH₃), 22.64 (CH₃), 25.75 (CH₂), 29.92 (CH₂), 30.28 (CH₂), 35.94 (CH₂), 44.50 (CH), 45.47 (CH), 51.02 (CH₂), 69.84 (CH₂), 128.17 (CH), 128.30 (2×CH), 129.69 (2×CH), 142.01 (C_q), 170.89 (C=O), 212.12 (C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 3066, 3038, 2984, 2937, 2902, 1668, 1596, 1496, 1472, 1452, 1433, 1424, 1414, 1389, 1364, 1288, 1276, 1219, 1112, 1052 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 416 (MH⁺), 433 (MNH₄⁺).

2.8.8.10 Acetic acid 3,5-diacetoxy-2-acetoxymethyl-6-(3-[1,3]dithian-2-yl-2-ethoxythiocarbonyl-sulfanyl-propyl)-tetrahydro-pyran-4-yl ester (**2.120**).

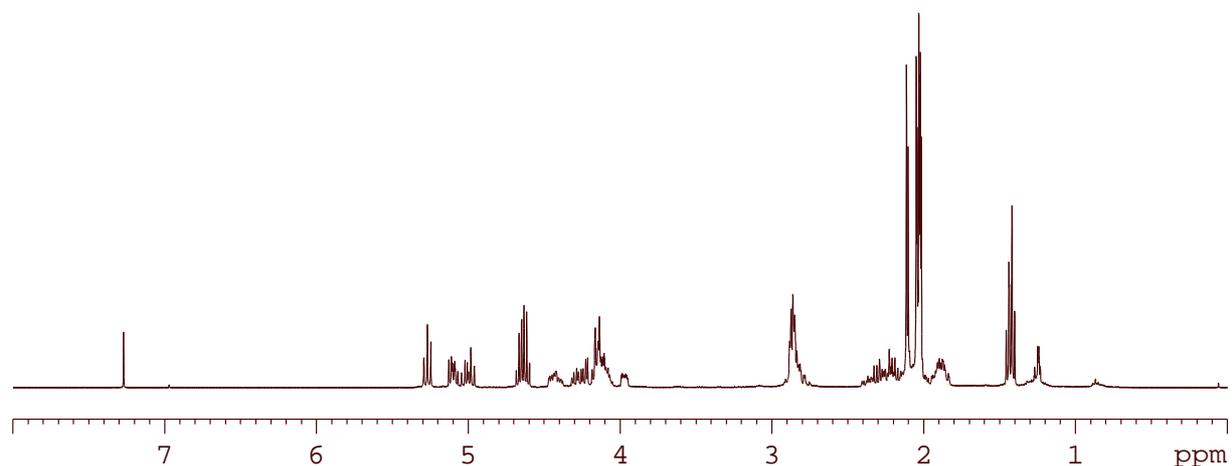


$C_{24}H_{36}O_{10}S_4$
Exact Mass: 612,12
Mol. Wt.: 612,80

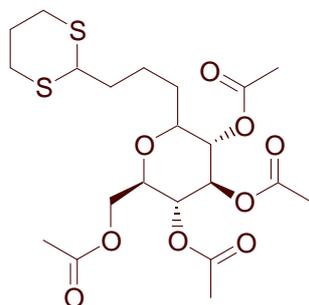
The reaction was carried out with **2.109** (55 mg, 0.088 mmol), TFAA (33 μ L, 0.23 mmol), and NaI (33 mg, 0.22 mmol). Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 30:70 v/v) afforded **2.120** (32 mg, 60%) as a liquid 1:1.3 mixture (NMR analysis) of inseparable diastereoisomers.

IR (CCl₄): $\nu = 2953, 2902, 1756, 1432, 1367, 1276, 1220, 1146, 1112, 1051 \text{ cm}^{-1}$. MS (CI/NH₃): m/z 613 (MH⁺), 630 (MNH₄⁺).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):



2.8.9 Reduction of acetic acid 3,5-diacetoxy-2-acetoxymethyl-6-(3-[1,3]dithian-2-yl-propyl)-tetrahydro-pyran-4-yl ester (**2.123**).



$C_{21}H_{32}O_9S_2$
Exact Mass: 492,15
Mol. Wt.: 492,61

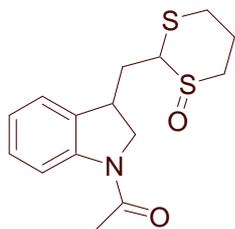
A solution of **2.120** (31 mg, 0.051 mmol) and tris(trimethylsilyl) silane (31 μ L, 0.10 mmol) in heptane (1 mL) was refluxed for 15 min. before addition of a few crystals of AIBN. The solution was kept at reflux temperature and stirred for another 2h before it was cooled to room temperature. The solvent was then removed under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 27:73 v/v) to afford **2.123** (14 mg, 56%) as a slightly yellow solid.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45-1.54 (m, 2 H), 1.66-1.91 (m, 5 H), 2.03 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 2.10-2.17 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.80-2.93 (m, 4 H), 3.82 (ddd, J = 2.4, 5.2, 9.2 Hz, 1 H), 4.04-4.11 (m, 2 H), 4.16 (ddd, J = 3.6, 5.6, 11.2 Hz, 1 H), 4.23 (d, J = 5.2, 12.0 Hz, 1 H), 4.97 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.07 (d, J = 5.6, 9.2 Hz, 1 H), 5.31 (t, J = 9.2 Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.76 (CH_3), 20.81 (CH_3), 20.84 (CH_3), 20.90 (CH_3), 22.19 (CH_2), 25.02 (CH_2), 26.00 (CH_2), 30.48 ($2 \times CH_2$), 35.00 (CH_2), 47.27 (CH), 62.37 (CH_2), 68.76 (CH), 68.86 (CH), 70.43 (CH), 70.48 (CH), 72.47 (CH), 169.65 (C=O), 169.76 (C=O), 170.30 (C=O), 170.86 (C=O) ppm. IR (CCl_4): ν = 2952, 2902, 2831, 1757, 1455, 1424, 1367, 1226, 1099, 1065, 1031 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 494 (MH^+), 511 (MNH_4^+).

2.8.10 Radical cyclisation of adducts **2.108** and **2.110** – General procedure

A solution of cyclisation precursor in 1,2-dichloro-ethane (10 mL/mmol of cyclisation precursor) was refluxed for 15 min. DLP (0.1 eq.) was then added and additional DLP (0.1 eq.) was added every 90 min. until complete consumption of starting material. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford the reaction products as complicated mixtures of diastereomers that were used as such in the next reaction step.

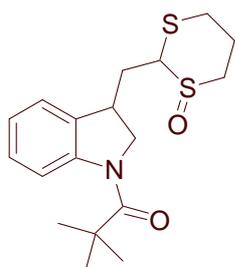
2.8.10.1 Synthesis of 1-[3-(1-oxo-1 λ^4 -[1,3]dithian-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-indol-1-yl]-ethanone (**2.124**).



C₁₅H₁₉NO₂S₂
Exact Mass: 309,09
Mol. Wt.: 309,45

The reaction was carried out with a solution of **2.108** (638 mg, 1.48 mmol) and needed 1.1 eq of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (MeOH-EtOAc, 0:100 to 25:75 v/v) afforded **2.124** (310 mg, 69%).

2.8.10.2 Synthesis of 2,2-Dimethyl-1-[3-(1-oxo-1 λ^4 -[1,3]dithian-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-indol-1-yl]-propan-1-one (**2.125**).



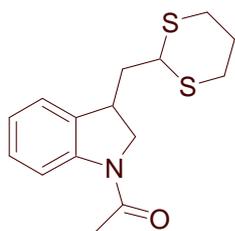
C₁₈H₂₅NO₂S₂
Exact Mass: 351,13
Mol. Wt.: 351,53

The reaction was carried out with a solution of **2.110** (3.1 g, 6.4 mmol) and needed 1.3 eq of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (Et₂O-petroleum ether, 50:50 v/v, then MeOH-EtOAc, 5:95 to 10:90 v/v) afforded **2.125** (1.7 g, 77%).

2.8.11 Reduction of cyclisation products **2.124** and **2.125** – General procedure

A solution of sulfoxide (1.0 eq.) and NaI (2.4 eq.) in dry acetone (5.2 mL/mmol of sulfoxide) was cooled to 0°C before dropwise addition of a solution of TFAA (2.4-2.6 eq.) in dry acetone (2.0 mL/mmol TFAA). The red brown solution thus obtained was allowed to warm to room temperature and diluted with Et₂O. The mixture was extracted twice with a saturated solution of Na₂S₂O₃, washed once with water, and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was then removed under reduced pressure and the residue purified as specified below.

2.8.11.1 Synthesis of 1-(3-[1,3]Dithian-2-ylmethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone (**2.126**).



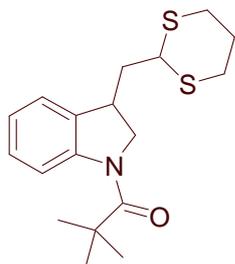
$C_{15}H_{19}NOS_2$
Exact Mass: 293,09
Mol. Wt.: 293,45

The reaction was carried out with **2.124** (464 mg, 1.5 mmol), TFAA (0.51 mL, 3.6 mmol), and NaI (540 mg, 3.6 mmol). Recrystallisation of the crude reaction product from acetone afforded **2.126** (404 mg, 92%).

Major conformer

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.82-2.04 (m, 2 H), 2.14-2.26 (m, 2H), 2.24 (s, 3 H), 2.84-2.98 (m, 4 H), 3.70-3.78 (m, 2 H), 4.14 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.23 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.04 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.19-7.24 (m, 2 H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.17 (CH_3), 25.66 (CH_2), 30.29 ($2 \times CH_2$), 37.36 (CH), 41.02 (CH_2), 45.16 (CH), 55.15 (CH_2), 116.96 (CH), 123.61 (CH), 123.75 (CH), 128.13 (CH), 133.69 (C_q), 142.50 (C_q), 168.53 (C=O) ppm. IR (CCl_4): ν = 2939, 2904, 2252, 1653, 1598, 1482, 1461, 1406, 1358, 1338, 1290, 1277, 1244, 1177, 1132, 1032 cm^{-1} . MS (Cl/NH_3): m/z 294 (MH^+), 311 (MNH_4^+). Anal. calcd. C, 61.39; H, 6.53; found C, 59.91; H, 6.43.

2.8.11.2 Synthesis of 1-(3-[1,3]Dithian-2-ylmethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-one (**2.127**).

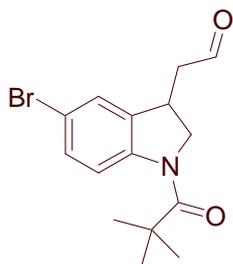


$C_{18}H_{25}NOS_2$
Exact Mass: 335,14
Mol. Wt.: 335,53

The reaction was carried out with **2.125** (177 mg, 0.50 mmol), TFAA (0.18 mL, 1.3 mmol), and NaI (184 mg, 1.2 mmol). Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 10:90 v/v) afforded **2.127** (120 mg, 71%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.39 (s, 9 H), 1.85-2.01 (m, 2 H), 2.13-2.21 (m, 2 H), 2.83-2.99 (m, 4 H), 3.59-3.66 (m, 1 H), 4.00 (dd, J = 5.2, 10.4 Hz, 1 H), 4.13 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.37 (dd, J = 8.4, 10.4 Hz, 1 H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.21-7.25 (m, 2 H), 8.22 (d, J = 7.6 Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 25.76 (CH_2), 27.76 ($3 \times CH_3$), 30.32 (CH_2), 30.47 (CH_2), 38.51 (CH), 40.12 (CH_2), 40.17 (C_q), 45.42 (CH), 55.91 (CH_2), 118.53 (CH), 123.68 (CH), 123.76 (CH), 128.07 (CH), 133.52 (C_q), 144.30 (C_q), 176.50 (C=O) ppm. IR (CCl_4): ν = 2933, 2903, 1652, 1598, 1477, 1460, 1432, 1423, 1414, 1400, 1372, 1360, 1334, 1288, 1276, 1242, 1186, 1107, 1090, 1026 cm^{-1} . MS (Cl/NH_3): m/z 336 (MH^+), 353 (MNH_4^+).

2.8.12 Synthesis of [5-Bromo-1-(2,2-dimethyl-propionyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-acetaldehyde (**2.129**).

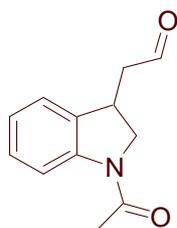


$C_{15}H_{18}BrNO_2$
Exact Mass: 323,05
Mol. Wt.: 324,21

A solution of NBS (362 mg, 2.0 mmol) in a 97:3 mixture of acetone and water (10 mL) was cooled to 0°C before dropwise addition of a solution of **2.125** (86 mg, 0.24 mmol) in a 97:3 mixture of acetone and water (0.5 mL). After another 10 min. of stirring at 0°C the reaction was quenched by addition of a saturated solution of Na_2SO_3 (20 mL). The aqueous mixture thus obtained was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 20 mL) and the collected organic layers were extracted with water (1 × 30 mL), washed with brine (1 × 30 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvent was then removed under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 20:80 v/v) to afford **2.129** (27 mg, 35%) as a slightly yellow solid.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35 (s, 9 H), 2.75 (dd, J = 9.2, 19.2 Hz, 1 H), 3.02 (dd, J = 4.0, 18.4 Hz, 1 H), 3.75-3.86 (m, 2 H), 4.50 (dd, J = 8.4, 10.4 Hz, 1 H), 7.25 (dd, J = 0.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.33 (ddd, J = 0.4, 6.0, 8.4 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 9.87 (s, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 27.48 (3× CH_3), 34.91 (CH), 40.12 (C_q), 48.52 (CH_2), 55.45 (CH_2), 100.54 (C_q), 116.06 (C_q), 119.86 (CH), 126.30 (CH), 130.94 (CH), 135.05 (C_q), 176.93 (C=O), 199.70 (C(O)H) ppm. IR (CCl_4): ν = 2972, 2931, 2820, 2720, 1727, 1656, 1592, 1474, 1400, 1371, 1350, 1329, 1242, 1204, 1177, 1108, 1065 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 323 (MH^+ , $C_{15}H_{18}^{79}BrNO_2$), 325 (MH^+ , $C_{15}H_{18}^{81}BrNO_2$), 340 (MNH_4^+ , $C_{15}H_{18}^{79}BrNO_2$), 342 (MNH_4^+ , $C_{15}H_{18}^{81}BrNO_2$).

2.8.13 Synthesis of (1-Acetyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)-acetaldehyde (**2.130**).



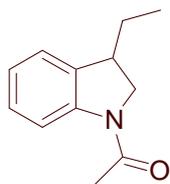
$C_{12}H_{13}NO_2$
Exact Mass: 203,09
Mol. Wt.: 203,24

To a solution of **2.126** (143 mg, 0.49 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) were added methyl iodide (1.6 mL, 25 mmol), acetone (4 mL), and water (0.15 mL) and the mixture was stirred at 45°C for 26 h. The resulting orange solution was concentrated under reduced pressure before addition of EtOAc (20 mL). The organic phase was extracted with water (1 × 20 mL), then with a saturated solution of NaS_2O_3 (1 × 20 mL), washed with brine (1 × 20 mL), and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvent was then removed under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 10:90 v/v) to afford **2.130** (51 mg, 51%) as a slightly yellow solid.

Major conformer

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.22 (s, 3 H), 2.80 (dd, J = 9.6, 18.8 Hz, 1 H), 3.10 (dd, J = 4.4, 18.8 Hz, 1 H), 3.61 (dd, J = 6.0, 18.8 Hz, 1 H), 3.86-3.93 (m, 1 H), 4.38 (dd, J = 9.2, 10.8 Hz, 1 H), 7.05 (dt, J = 0.8, 7.4 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.24-7.26 (m, 1 H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 9.89 (s, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.07 (CH_3), 33.93 (CH), 49.69 (CH_2), 55.00 (CH_2), 116.85 (CH), 123.34 (CH), 123.61 (CH), 128.17 (CH), 132.87 (C_q), 142.40 (C_q), 168.54 (C=O), 200.14 (C=O) ppm. IR (CCl_4): ν = 2889, 2819, 2720, 1727, 1672, 1600, 1483, 1462, 1399, 1354, 1331, 1282, 1133, 1029 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 204 (MH^+), 221 (MNH_4^+).

2.8.14 Synthesis of 1-(3-Ethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethanone (**2.131**).



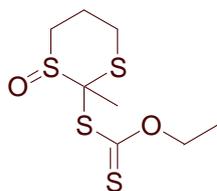
$C_{12}H_{15}NO$
Exact Mass: 189,12
Mol. Wt.: 189,25

To a suspension of freshly prepared W2 Raney Nickel (400 mg of residual material/0.1 mmol of **2.124**) in absolute EtOH (5 mL) was added **2.124** (178 mg, 0.57 mmol). The resulting mixture was refluxed for 4 h, then cooled to room temperature and filtered over Celite. Evaporation of the solvent gave analytically pure **2.131** (104 mg, 95%) as a white solid.

Major conformer

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.54-1.65 (m, 1 H), 1.81-1.91 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 3.31-3.39 (m, 1 H), 3.69 (dd, J = 6.0, 10.4 Hz, 1 H), 4.16 (t, J = 10.0 Hz, 1 H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.17-7.23 (m, 2 H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.07 (CH_3), 24.16 (CH_3), 28.02 (CH_2), 41.38 (CH), 54.60 (CH_2), 116.79 (CH), 123.44 (CH), 123.70 (CH), 127.67 (CH), 134.84 (C_q), 142.62 (C_q), 168.55 (C=O) ppm. IR (CCl_4): ν = 2963, 2931, 2876, 1670, 1599, 1482, 1461, 1400, 1353, 1332, 1286, 1274, 1173, 1131, 1096, 1030 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 190 (MH^+), 207 (MNH_4^+). Anal. calcd. C, 76.16; H, 7.99; found C, 76.16; H, 8.09.

2.8.15 Synthesis of Dithiocarbonic acid O-ethyl ester S-(2-methyl-1-oxo-1 λ^4 -[1,3]dithian-2-yl) ester (**2.133**).



C₈H₁₄O₂S₄
Exact Mass: 269,99
Mol. Wt.: 270,46

A solution of freshly distilled diisopropyl amine (0.21 mL, 1.5 mmol) in dry THF (7mL) was cooled to -78°C under a nitrogen atmosphere, before dropwise addition of a 1.5 M solution of *n*BuLi in hexanes (0.73 mL, 1.1 mmol). To the colourless solution thus obtained was added a solution of **2.88** (256 mg, 1.0 mmol) in dry THF (5 mL). After 30 min. of stirring at -78°C methyl iodide (0.15 mL, 2.4 mmol) was added and the yellow solution thus obtained was allowed to warm to room temperature. After 90 min. of additional stirring at room temperature, ice-cold water (20 mL) was added and the aqueous mixture extracted with CH₂Cl₂ (3 × 15 mL). The collected organic layers were washed with brine (1 × 40 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was then removed under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography on silica gel (Et₂O-EtOAc, 60:40 v/v) to afford **2.133** (135 mg, 50%) as a liquid 1:5 mixture (NMR analysis) of separable diastereomers.

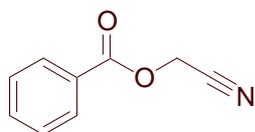
Least polar isomer (minor)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.29-2.47 (m, 3 H), 3.04-3.15 (m, 2 H), 3.32 (dt, *J* = 3.2, 13.2 Hz, 1 H), 4.66-4.74 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.51 (CH₃), 25.46 (CH₃), 27.03 (CH₂), 29.44 (CH₂), 48.23 (CH₂), 70.61 (CH₂), 73.82 (C_q), 208.20 (C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 2983, 2923, 1436, 1424, 1410, 1365, 1292, 1258, 1242, 1113, 1077, 1067, 1033 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 271 (MH⁺).

Most polar isomer (major)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.71-1.78 (m, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 2.38-2.45 (m, 1 H), 2.47-2.55 (m, 1 H), 2.97-3.02 (m, 1 H), 3.18 (ddd, *J* = 2.0, 12.4, 14.0 Hz, 1 H), 3.34 (ddd, *J* = 2.8, 13.2, 14.8 Hz, 1 H), 4.59-4.72 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.43 (CH₂), 13.61 (CH₃), 24.17 (CH₃), 25.68 (CH₂), 42.58 (CH₂), 69.36 (C_q), 70.76 (CH₂), 208.41 (C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 2984, 2980, 2918, 1442, 1424, 1404, 1364, 1292, 1242, 1113, 1068, 1034 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 271 (MH⁺).

2.8.16 Synthesis of Benzoic acid cyanomethyl ester (**2.141**) [62].

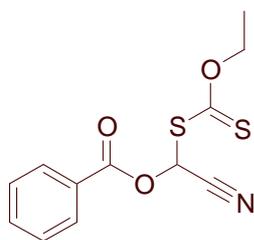


$C_9H_7NO_2$
Exact Mass: 161,05
Mol. Wt.: 161,16

A solution of benzoic acid **2.140** (12.2 g, 0.10 mol) in dry CH_2Cl_2 (200 mL) was cooled to $0^\circ C$ before addition of triethylamine (27.9 mL, 0.20 mol). After 5 min. of stirring at $0^\circ C$, chloroacetonitrile (9.5 mL, 0.15 mol) was added and the icebath removed. The mixture was then heated to reflux and stirred overnight. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure and extracted successively with a 2M aqueous solution of HCl (2×50 mL) and a saturated solution of $NaHCO_3$ (2×50 mL). The organic phase was dried over anhydrous $MgSO_4$ and evaporated to dryness under reduced pressure to afford crude reaction product (14.5 g, 90%) as a brown oil. Pure **2.141** (12.2 g, 76%) was obtained as a colourless liquid after distillation under reduced pressure (bp $102^\circ C$, 6 mbar).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.96 (s, 2 H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 48.82 (CH_2), 114.57 (CN), 127.81 (C_q), 128.64 ($2 \times CH$), 129.93 ($2 \times CH$), 134.08 (CH), 164.90 (C=O) ppm. IR (CCl_4): ν = 3066, 3036, 2952, 1742, 1602, 1453, 1426, 1366, 1317, 1261, 1247, 1178, 1105, 1094, 1070, 1028 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 179 (MNH_4^+).

2.8.17 Synthesis of Benzoic acid cyano-ethoxythiocarbonylsulfanyl-methyl ester (**2.143**).



$C_{12}H_{11}NO_3S_2$
Exact Mass: 281,02
Mol. Wt.: 281,35

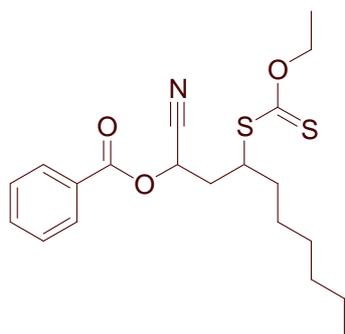
A mixture of **2.141** (6.1 g, 37.9 mmol) and freshly recrystallised *N*-bromosuccinimide (7.4 g, 41.7 mmol) in CCl_4 (75 mL) was heated to reflux and irradiated for 15 h. After cooling to room temperature, the orange brown mixture was filtered over Celite and the filtrate evaporated to dryness. The residue (9.4 g) turned out to be a 1:2 mixture (NMR analysis) of starting material **2.141** and **2.142** respectively, which was redissolved in CCl_4 (75 mL), together with freshly recrystallised *N*-bromosuccinimide (2.3 g, 12.9 mmol). The resulting mixture was heated to reflux and irradiated for 6h. After cooling to room temperature, the orange brown mixture was filtered over Celite and evaporated to dryness to afford crude reaction product (9.5 g) as a 1:3 mixture (NMR analysis) of starting material **2.141** and **2.142** respectively. This mixture was dissolved in acetone (60 mL) and the resulting solution cooled to 0°C before dropwise addition of a solution of dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester potassium salt (5.3 g, 33 mmol) in acetone (70 mL). The dark brown suspension thus obtained, was concentrated under reduced pressure before addition of water (50 mL). The aqueous mixture was extracted with Et_2O (3 × 50 mL), and the collected organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$. Removal of the solvent under reduced pressure gave crude reaction product as a brown oil which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 4:96 to 10:90 v/v) to afford **2.143** (6.8 g, 64%) as a yellow oil, together with recovered starting material **2.141** (1.1 g, 18%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 4.73 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.50-7.58 (m, 2 H), 7.67 (tt, J = 1.6, 7.2 Hz, 1 H), 8.07-8.13 (m, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.60 (CH_3), 65.07 (CH), 71.85 (CH_2), 113.56 (CN), 127.21 (C_q), 128.78 (2×CH), 130.19 (2×CH), 134.55 (CH), 163.86 (C=O), 205.51 (C=S) ppm. R_f = 0.2 (Et_2O -petroleum ether, 5:95 v/v). IR (CCl_4): ν = 3065, 2987, 2962, 2920, 1745, 1602, 1452, 1366, 1316, 1293, 1253, 1178, 1152, 1112, 1099, 1080, 1064, 1043, 1025, 1000, 970, 944 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 282 (MH^+). HRMS: found 281.0188 (M^+). $C_{12}H_{11}NO_3S_2$ requires 281.0181.

2.8.18 Radical addition of 2.143 - General procedure

A solution of 2.143 (1.0 eq.) and olefin (2.0-3.0 eq.) in 1,2-dichloro-ethane (1.0 mL/mmol of 2.143) was refluxed for 15 min. DLP (0.05 eq.) was then added and additional DLP (0.05 eq.) was added every 90 min. until complete consumption of 2.143. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford the reaction products as mixtures of diastereomers that were used as such in the next reaction step.

2.8.18.1 Synthesis of Benzoic acid 1-cyano-3-ethoxythiocarbonylsulfanyl-nonyl ester (**2.154**).

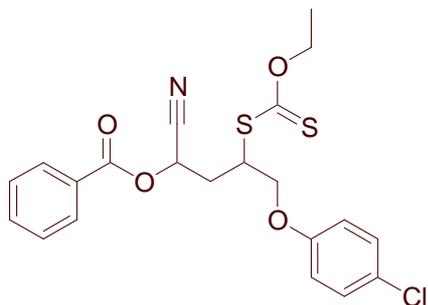


$C_{20}H_{27}NO_3S_2$
Exact Mass: 393,14
Mol. Wt.: 393,57

The reaction was carried out with a solution of **2.143** (1.4 g, 5.0 mmol) and **2.92** (1.7 g, 15 mmol) and needed 0.05 eq of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 2:98 to 5:95 v/v) afforded **2.154** (1.7 g, 87%) as a 1:1 mixture of diastereomers (NMR analysis).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.85-0.91 (m, 6 H), 1.22-1.54 (m, 16 H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.67-1.85 (m, 4 H), 2.35-2.60 (m, 4 H), 3.95-4.05 (m, 2 H), 4.51-4.69 (m, 4 H), 5.68 (dd, J = 4.4, 9.2 Hz, 1 H), 5.73 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.48-7.52 (m, 4 H), 7.62-7.67 (m, 2 H), 8.06-8.10 (m, 4 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.66 (CH_3), 13.72 (CH_3), 14.01 (CH_3), 14.03 (CH_3), 22.49 (CH_2), 22.53 (CH_2), 26.57 (CH_2), 26.58 (CH_2), 28.85 ($2 \times CH_2$), 31.51 (CH_2), 31.53 (CH_2), 33.79 (CH_2), 34.49 (CH_2), 37.43 (CH_2), 37.52 (CH_2), 46.68 (CH), 47.00 (CH), 59.36 (CH), 59.97 (CH), 70.29 (CH_2), 70.33 (CH_2), 116.68 ($2 \times CN$), 127.99 (C_q), 128.14 (C_q), 128.62 ($2 \times CH$), 128.65 ($2 \times CH$), 129.98 ($2 \times CH$), 130.00 ($2 \times CH$), 134.02 (CH), 134.09 (CH), 164.59 (C=O), 164.73 (C=O), 212.60 (C=S), 212.80 (C=S) ppm. R_f = 0.4 (Et₂O-petroleum ether, 2:98 v/v). IR (CCl_4): ν = 3065, 2957, 2930, 2858, 1737, 1602, 1585, 1492, 1453, 1379, 1363, 1342, 1316, 1218, 1178, 1148, 1090, 1048, 1027, 1002, 946, 936, 926, 909 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 394 (MH^+), 411 (MNH_4^+). HRMS: found 393.1441 (M^+). $C_{20}H_{27}NO_3S_2$ requires 393.1433.

2.8.18.2 Synthesis of Benzoic acid 4-(4-chloro-phenoxy)-1-cyano-3-ethoxythiocarbonyl-sulfanyl-butyl ester (**2.157**).

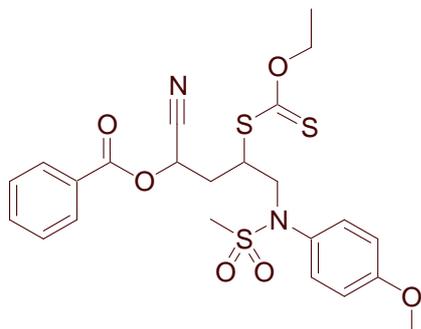


$C_{21}H_{20}ClNO_4S_2$
Exact Mass: 449,05
Mol. Wt.: 449,97

The reaction was carried out with a solution of **2.143** (1.2 g, 4.2 mmol) and **2.94** (1.4 g, 8.4 mmol) and needed 0.15 eq of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 7:93 to 10:90 v/v) afforded **2.157** (1.6 g, 84%) as a 1:1 mixture of diastereomers (NMR analysis).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.53 (ddd, J = 4.0, 9.6, 14.8 Hz, 1 H), 2.63 (dt, J = 7.6, 15.2 Hz, 1 H), 2.76-2.90 (m, 2 H), 4.11-4.17 (m, 2 H), 4.34 (dd, J = 3.2, 9.6 Hz, 2 H), 4.40-4.48 (m, 2 H), 4.60 (dq, J = 2.4, 7.2 Hz, 2 H), 4.67 (dq, J = 1.2, 7.2 Hz, 2 H), 5.75 (dd, J = 4.0, 10.0 Hz, 1 H), 5.83 (dd, J = 6.8, 7.2 Hz, 1 H), 6.81-6.85 (m, 2 H), 6.87-6.91 (m, 2 H), 7.20-7.24 (m, 2 H), 7.24-7.28 (m, 2 H), 7.42-7.50 (m, 4 H), 7.60-7.66 (m, 2 H), 7.99-8.03 (m, 4 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.69 (CH₃), 13.75 (CH₃), 34.08 (CH₂), 34.12 (CH₂), 45.64 (2×CH), 59.10 (CH), 59.95 (CH), 69.36 (CH₂), 69.55 (CH₂), 70.86 (CH₂), 70.95 (CH₂), 115.84 (2×CH), 116.07 (2×CH), 116.37 (CN), 116.50 (CN), 126.50 (C_q), 126.55 (C_q), 127.80 (C_q), 127.91 (C_q), 128.66 (4×CH), 129.44 (2×CH), 129.50 (2×CH), 130.00 (4×CH), 134.14 (2×CH), 156.41 (C_q), 156.51 (C_q), 164.59 (C=O), 164.69 (C=O), 211.60 (C=S), 211.70 (C=S) ppm. R_f = 0.2 (EtOAc-petroleum ether, 5:95 v/v). IR (CCl_4): ν = 3065, 2985, 2938, 2869, 2337, 1741, 1601, 1584, 1492, 1465, 1452, 1386, 1364, 1342, 1317, 1259, 1238, 1178, 1171, 1149, 1102, 1090, 1067, 1052, 1027, 1008 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 450 (MH⁺, $C_{21}H_{20}^{35}ClNO_4S_2$), 452 (MH⁺, $C_{21}H_{20}^{37}ClNO_4S_2$), 467 (MNH₄⁺, $C_{21}H_{20}^{35}ClNO_4S_2$), 469 (MNH₄⁺, $C_{21}H_{20}^{37}ClNO_4S_2$).

2.8.18.3 Synthesis of Benzoic acid 1-cyano-3-ethoxythiocarbonylsulfanyl-4-[methanesulfonyl-(4-methoxy-phenyl)-amino]-butyl ester (**2.161**).

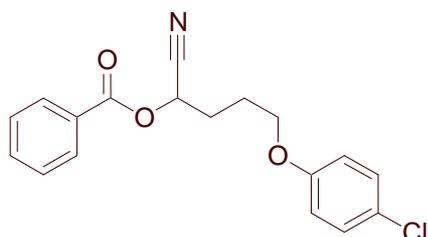


$C_{23}H_{26}N_2O_6S_3$
Exact Mass: 522,10
Mol. Wt.: 522,66

The reaction was carried out with a solution of **2.143** (551 mg, 1.96 mmol) and **2.149** (945 mg, 3.92 mmol) and needed 0.20 eq of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 30:70 to 35:65 v/v) afforded **2.161** (851 mg, 83%) as a 1:1 mixture of diastereomers (NMR analysis).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.24-2.39 (m, 2 H), 2.85-2.94 (m, 1 H), 2.89 (s, 3 H), 2.91 (s, 3 H), 3.00 (ddd, J = 2.8, 10.8, 15.6 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.84-4.08 (m, 6 H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.55 (dq, J = 2.8, 7.2 Hz, 2 H), 5.69 (dd, J = 2.8, 10.4 Hz, 1 H), 5.75 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1 H), 6.89-6.94 (m, 4 H), 7.29-7.35 (m, 4 H), 7.43-7.50 (m, 4 H), 7.61-7.66 (m, 2 H), 7.85-7.89 (m, 2 H), 8.02-8.06 (m, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.56 (CH₃), 13.61 (CH₃), 33.11 (CH₂), 33.23 (CH₂), 36.90 (CH₃), 37.20 (CH₃), 44.36 (CH), 44.40 (CH), 53.38 (CH₂), 53.64 (CH₂), 55.53 (2×CH₃), 58.64 (CH), 59.82 (CH), 70.70 (CH₂), 70.77 (CH₂), 114.91 (2×CH), 115.05 (2×CH), 116.34 (CN), 116.48 (CN), 127.91 (C_q), 127.98 (C_q), 128.59 (2×CH), 128.68 (2×CH), 129.94 (2×CH), 130.10 (2×CH), 130.15 (4×CH), 130.23 (2×C_q), 134.09 (CH), 134.17 (CH), 159.72 (C_q), 159.85 (C_q), 164.58 (C=O), 164.63 (C=O), 210.74 (C=S), 210.85 (C=S) ppm. R_f = 0.1 (EtOAc-petroleum ether, 25:75 v/v).

2.8.19 Synthesis of Benzoic acid 4-(4-chloro-phenoxy)-1-cyano-butyl ester (**2.168**).



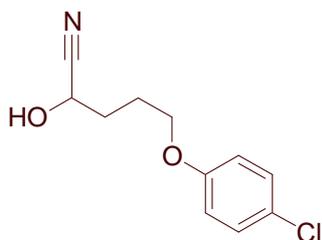
$C_{18}H_{16}ClNO_3$
Exact Mass: 329,08
Mol. Wt.: 329,78

Method A

A solution of **2.157** (160 mg, 0.36 mmol) and *n*-Bu₃SnH (105 μ l, 0.39 mmol) in heptane (7 mL) was refluxed for 15 min. AIBN (6 mg, 0.04 mmol) was then added and the yellowish solution stirred for 2 h. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. Crude reaction product (274 mg) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 8:92 to 25:75 v/v) to afford **2.168** (63 mg, 53%), along with side-product **2.170** (31 mg, 38%) as clear, pale yellow oils.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.07-2.14 (m, 2 H), 2.27-2.33 (m, 2 H), 4.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 5.72 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 6.81-6.85 (m, 2 H), 7.21-7.25 (m, 2 H), 7.45-7.51 (m, 2 H), 7.62-7.66 (m, 1 H), 8.02-8.08 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.58 (CH₂), 29.60 (CH₂), 61.35 (CH), 66.82 (CH₂), 115.74 (2 \times CH), 116.81 (CN), 125.91 (C_q), 128.16 (C_q), 128.73 (2 \times CH), 129.43 (2 \times CH), 130.00 (2 \times CH), 134.14 (CH), 157.18 (C_q), 164.78 (C=O) ppm. *R*_f = 0.5 (EtOAc-petroleum ether, 10:90 v/v). IR (CCl₄): ν = 3065, 2949, 2873, 1739, 1601, 1583, 1492, 1472, 1452, 1390, 1316, 1260, 1242, 1178, 1170, 1102, 1092, 1026, 1007, 992 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 330 (MH⁺, C₁₈H₁₆³⁵ClNO₃), 332 (MH⁺, C₁₈H₁₆³⁷ClNO₃), 347 (MNH₄⁺, C₁₈H₁₆³⁵ClNO₃), 349 (MNH₄⁺, C₁₈H₁₆³⁷ClNO₃).

Side-product **2.170**:



$C_{11}H_{12}ClNO_2$
Exact Mass: 225,06
Mol. Wt.: 225,67

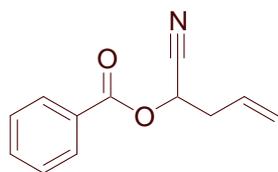
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.98-2.10 (m, 4 H), 3.52 (brs, 1 H), 3.96-4.04 (m, 2 H), 4.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 6.80-6.84 (m, 2 H), 7.22-7.26 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.55 (CH₂), 32.23 (CH₂), 60.95 (CH), 67.34 (CH₂), 115.80 (2 \times CH), 119.86 (CN), 126.00 (C_q), 129.45

(2×CH), 157.07 (C_q) ppm. R_f = 0.1 (EtOAc-petroleum ether, 10:90 v/v). IR (CCl₄): ν = 3449, 2931, 2873, 1598, 1582, 1492, 1472, 1448, 1436, 1390, 1285, 1242, 1170, 1095, 1050, 1027, 1007, 984 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): m/z 243 (MNH₄⁺, C₁₁H₁₂³⁵CINO₂), 245 (MNH₄⁺, C₁₁H₁₂³⁷CINO₂).

Method B

A solution of **2.157** (133 mg, 0.30 mmol) in isopropanol (6 mL) was refluxed for 15 min. DLP (1.0 eq.) was then added. Additional DLP (0.50-1.0 eq.) was added every 90 min. until complete consumption of **2.157**. After addition of 1.5 eq. of DLP, the mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. Crude reaction product (287 mg) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 5:95 to 10:90 v/v) to afford **2.168** (59 mg, 60%), along with side-product **2.169** (21 mg, 35%) as clear, pale yellow oils.

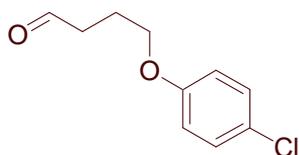
Side-product **2.169**:



C₁₂H₁₁NO₂
Exact Mass: 201,08
Mol. Wt.: 201,22

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.79-2.83 (m, 2 H), 5.31-5.39 (m, 2 H), 5.64 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.90 (ddt, J = 6.8, 10.4, 17.2 Hz, 1 H), 7.47-7.52 (m, 2 H), 7.62-7.66 (m, 1 H), 8.04-8.09 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 36.82 (CH₂), 61.06 (CH), 116.55 (CN), 121.34 (CH₂), 128.25 (C_q), 128.74 (2×CH), 129.56 (CH), 130.06 (2×CH), 134.13 (CH), 164.73 (C=O) ppm. R_f = 0.6 (EtOAc-petroleum ether, 10:90 v/v). IR (CCl₄): ν = 3074, 2927, 2855, 1739, 1645, 1602, 1586, 1494, 1452, 1434, 1332, 1317, 1259, 1246, 1178, 1102, 1091, 1069, 1027, 988, 930 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): m/z 219 (MNH₄⁺).

2.8.20 Synthesis of 4-(4-Chloro-phenoxy)-butyraldehyde (**2.171**).

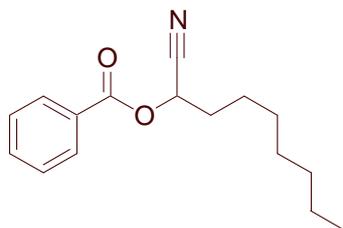


C₁₀H₁₁ClO₂
Exact Mass: 198,04
Mol. Wt.: 198,65

To a solution of **2.168** (56 mg, 0.17 mmol) and **2.170** (34 mg, 0.15) in a mixture of CHCl₃ and MeOH (32 mL, 1:1 v/v) was added at room temperature NaOH (26 mg, 0.64 mmol). Stirring was continued for 25 h at room temperature. In order to observe complete disappearance of the starting material, additional NaOH (19 mg, 0.48 mmol) was added after 22 h of stirring. The mixture was then poured into a 5% aqueous solution of HCl (25 mL). After phase separation, the aqueous phase was extracted with CHCl₃ (2 × 15 mL). The collected organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Crude reaction product (80 mg) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 10:90 v/v) to afford **2.171** (45 mg, 71%) as a clear, yellowish oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.08-2.15 (m, 2 H), 2.67 (dt, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 2 H), 3.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 6.78-6.82 (m, 2 H), 7.21-7.25 (m, 2 H), 9.84 (t, *J* = 1.2 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.96 (CH₂), 40.59 (CH₂), 67.02 (CH₂), 115.76 (2×CH), 125.74 (C_q), 129.39 (2×CH), 157.34 (C_q), 201.66 (C=O) ppm. R_f = 0.5 (EtOAc-petroleum ether, 20:80 v/v). IR (CCl₄): ν = 2935, 2820, 2720, 1731, 1598, 1582, 1493, 1473, 1439, 1411, 1389, 1285, 1243, 1170, 1094, 1062, 1041, 1007, 987 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 216 (MNH₄⁺, C₁₀H₁₁³⁵ClO₂), 218 (MNH₄⁺, C₁₀H₁₁³⁷ClO₂). HRMS: found 198.0449 (M⁺). C₁₀H₁₁³⁵ClO₂ requires 198.0448.

2.8.21 Synthesis of Benzoic acid 1-cyano-octyl ester (**2.172**).

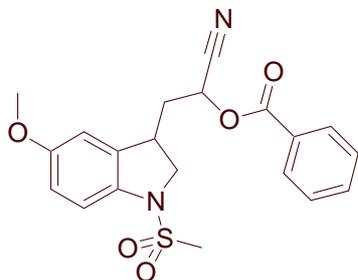


$C_{16}H_{21}NO_2$
Exact Mass: 259,16
Mol. Wt.: 259,34

A solution of **2.143** (668 mg, 2.37 mmol) and **2.144** (1.0 mL, 7.12 mmol) in 1,2-dichloro-ethane (2.4 mL) was refluxed for 15 min. DLP (0.05 eq.) was then added and the solution stirred for 90 min. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in isopropanol (47 mL) and the solution thus obtained refluxed for 15 min. DLP (0.5 eq.) was then added and additional DLP (0.25-0.5 eq.) was added every 2 h until complete consumption of the starting material. The reaction needed 1.25 eq of DLP to go to completion. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 3:197 to 5:95 v/v) to afford **2.172** (424 mg, 70% over 2 steps) as a clear, yellowish oil.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.23-1.45 (m, 8 H), 1.56-1.63 (m, 2 H), 2.02-2.08 (m, 2 H), 5.59 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.03 (CH_3), 22.55 (CH_2), 24.60 (CH_2), 28.79 (CH_2), 28.91 (CH_2), 31.59 (CH_2), 32.42 (CH_2), 61.64 (CH), 117.01 (CN), 128.32 (C_q), 128.62 (2 \times CH), 129.92 (2 \times CH), 133.94 (CH), 164.76 (C=O) ppm. R_f = 0.4 (EtOAc-petroleum ether, 2:98 v/v). IR (CCl_4): ν = 2957, 2929, 2858, 2359, 1737, 1602, 1585, 1492, 1466, 1453, 1378, 1342, 1316, 1261, 1246, 1178, 1103, 1092, 1068, 1027 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 260 (MH^+), 277 (MNH_4^+).

2.8.22 Synthesis of Benzoic acid 1-cyano-2-(1-methanesulfonyl-5-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)-ethyl ester (**2.173**).

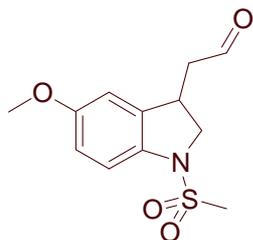


$C_{20}H_{20}N_2O_5S$
Exact Mass: 400,11
Mol. Wt.: 400,45

A solution of **2.161** (851mg, 1.63 mmol) in 1,2-dichloro-ethane (16.3 mL) was refluxed for 15 min. DLP (0.2 eq.) was then added and additional DLP (0.2 eq.) was added every 90 min. until complete consumption of starting material. The reaction needed 1.0 eq. of DLP to go to completion. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 30:70 to 35:65 v/v) to afford **2.173** (479 mg, 73%) as a clear, yellowish oil, consisting of a 1:1 mixture of inseparable diastereomers (NMR analysis).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.31-2.38 (m, 1 H), 2.41-2.48 (m, 1 H), 2.52-2.65 (m, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 2.88 (s, 3 H), 3.62-3.74 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.84-3.90 (m, 2 H), 4.12-4.22 (m, 2 H), 5.70-5.77 (m, 2 H), 6.76-6.86 (m, 4 H), 7.31-7.36 (m, 2 H), 7.49-7.53 (m, 4 H), 7.64-7.68 (m, 2 H), 8.04-8.08 (m, 4 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 34.04 (CH_3), 34.08 (CH_3), 36.70 (CH, CH_2), 36.75 (CH), 36.85 (CH_2), 55.61 (CH_3), 55.67 (CH_3), 56.12 ($2 \times CH_2$), 59.86 (CH), 59.97 (CH), 110.71 (CH), 110.82 (CH), 113.74 (CH), 113.79 (CH), 114.71 (CH), 114.77 (CH), 116.46 (CN), 116.52 (CN), 127.61 (C_q), 127.63 (C_q), 128.69 ($2 \times CH$), 128.72 ($2 \times CH$), 129.89 ($4 \times CH$), 133.90 (C_q), 134.08 (C_q), 134.23 ($2 \times CH$), 134.80 (C_q), 134.90 (C_q), 156.70 (C_q), 156.79 (C_q), 164.57 (C=O), 164.61 (C=O) ppm. R_f = 0.6 (EtOAc-petroleum ether, 40:60 v/v).

2.8.23 (1-Methanesulfonyl-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl)-acetaldehyde (2.174).

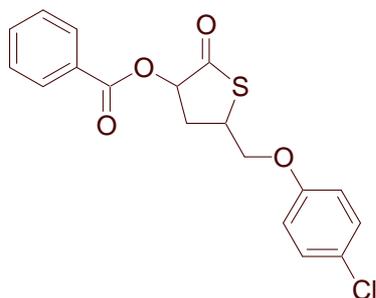


$C_{12}H_{15}NO_4S$
Exact Mass: 269,07
Mol. Wt.: 269,32

To a solution of 2.173 (104 mg, 0.26 mmol) in a mixture of $CHCl_3$ and MeOH (26 mL, 1:1 v/v) was added at room temperature NaOH (42 mg, 1.04 mmol). Stirring was continued for 3h30 at room temperature. The mixture was then poured into a 5% aqueous solution of HCl (35 mL). After phase separation, the aqueous phase was extracted with $CHCl_3$ (2×15 mL). The collected organic phases were dried over anhydrous $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. Crude reaction product (84 mg) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (MeOH- CH_2Cl_2 , 0:100 to 2:98 v/v) to afford 2.174 (68 mg) as a clear, pale yellow oil, which had to be purified again by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 50:50 v/v). Pure 2.174 (48 mg, 69%) was obtained as a clear, pale yellow oil.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.84 (dd, J = 8.4, 18.8 Hz, 1 H), 2.85 (s, 3 H), 3.00 (dd, J = 4.8, 18.8 Hz, 1 H), 3.59 (dd, J = 6.0, 10.8 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.82-3.89 (m, 1 H), 4.19 (dd, J = 8.8, 10.8 Hz, 1 H), 6.74-6.79 (m, 2 H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 9.86 (s, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 34.09 (CH or CH_3), 34.36 (CH or CH_3), 48.92 (CH_2), 55.81 (CH_3), 56.60 (CH_2), 110.97 (CH), 113.41 (CH), 114.91 (CH), 135.13 ($2 \times C_q$), 156.91 (C_q), 199.73 (C=O) ppm. R_f = 0.5 (MeOH- CH_2Cl_2 , 5:95 v/v). IR (CCl_4): ν = 3002, 2953, 2892, 2833, 2720, 1729, 1596, 1489, 1466, 1436, 1404, 1361, 1320, 1230, 1199, 1165, 1116, 1038, 996, 956 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 191 ($MH^+ - CH_3SO_2$), 270 (MH^+), 287 (MNH_4^+). HRMS: found 269.0721 (M^+). $C_{12}H_{15}NO_4S$ requires 269.0722.

2.8.24 Synthesis of Benzoic acid 5-(4-chloro-phenoxy)methyl)-2-oxo-tetrahydro-thiophen-3-yl ester (**2.178**).

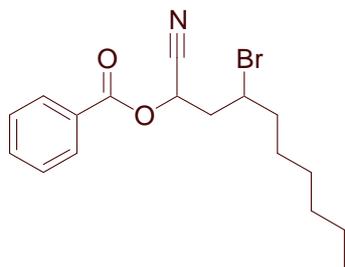


$C_{18}H_{15}ClO_4S$
Exact Mass: 362,04
Mol. Wt.: 362,83

To a solution of **2.157** (117 mg, 0.26 mmol) in dry THF (0.5 mL) was added at room temperature *n*-BuNH₂ (26 μ L, 0.26 mmol). The resulting yellow solution was stirred at room temperature for 45 min. before addition of a 1:1 mixture of TFA and water (50 μ L). After 3 h of stirring at room temperature, a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (10 mL) was added and the aqueous mixture extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL). The collected organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated to dryness under reduced pressure. Crude reaction product (125 mg) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 15:85 v/v) to afford **2.178** (49 mg, 52%) as a pale yellow oil, consisting of a 1:1.3 mixture of inseparable diastereomers.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.23-2.32 (m, 1 H), 2.61-2.68 (m, 1 H), 2.81-2.86 (m, 1 H), 2.98 (ddd, J = 4.8, 6.8, 12.0 Hz, 1 H), 4.20-4.34 (m, 6 H), 5.84 (dd, J = 6.8, 11.6 Hz, 1 H), 5.99 (dd, J = 7.2, 10.0 Hz, 1 H), 6.87-6.94 (m, 4 H), 7.29-7.34 (m, 4 H), 7.48-7.52 (m, 4 H), 7.63-7.67 (m, 2 H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 4 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 32.55 (CH₂), 32.76 (CH₂), 41.61 (CH), 42.57 (CH), 70.95 (CH₂), 71.01 (CH₂), 75.71 (CH), 76.97 (CH), 115.98 (2 \times CH), 116.01 (2 \times CH), 126.68 (C_q), 126.70 (C_q), 128.56 (4 \times CH), 128.84 (C_q), 128.95 (C_q), 129.56 (2 \times CH), 129.58 (2 \times CH), 130.01 (4 \times CH), 133.70 (CH), 133.74 (CH), 156.63 (C_q), 156.64 (C_q), 165.33 (C=O), 165.43 (C=O), 200.26 (C=O), 201.35 (C=O) ppm. R_f = 0.2 (EtOAc-petroleum ether, 10:90 v/v). IR (CCl₄): ν = 2926, 2865, 1729, 1596, 1493, 1460, 1261, 1242, 1173, 1116, 1097, 1028, 910. MS (CI/NH₃): m/z 363 (MH⁺, C₁₈H₁₅³⁵ClO₄S), 365 (MH⁺, C₁₈H₁₅³⁷ClO₄S), 380 (MNH₄⁺, C₁₈H₁₅³⁵ClO₄S), 382 (MNH₄⁺, C₁₈H₁₅³⁷ClO₄S). HRMS: found 362.0376 (M⁺). C₁₈H₁₅³⁵ClO₄S requires 362.0380.

2.8.25 Benzoic acid 3-bromo-1-cyano-nonyl ester (**2.179**).



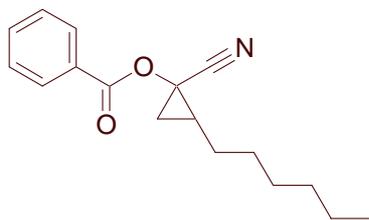
$C_{17}H_{22}BrNO_2$
Exact Mass: 351,08
Mol. Wt.: 352,27

A solution of **2.154** (602 mg, 1.53 mmol) and 2-bromo-2-methyl-propionic acid ethyl ester (1.5 g, 7.6 mmol) in chlorobenzene (30 mL) was refluxed for 15 min. Cumyl peroxide (0.5 eq.) was then added and additional cumyl peroxide (0.25-0.50 eq.) was added every 2 h until complete consumption of the starting material. The reaction needed 1.25 eq. of cumyl peroxide to go to completion. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2 -petroleum ether, 20:80 to 35:65 v/v) to afford **2.179** (388 mg, 72%) as a 1:1.2 mixture (NMR analysis) of diastereoisomers, the least polar of which could be isolated and characterised.

Least polar isomer (major)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.28-1.44 (m, 6 H), 1.47-1.67 (m, 2 H), 1.90-1.96 (m, 2 H), 2.48-2.62 (m, 2 H), 4.16-4.23 (m, 1 H), 5.90 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1 H), 7.48-7.52 (m, 2 H), 7.62-7.67 (m, 1 H), 8.05-8.08 (m, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.11 (CH_3), 22.59 (CH_2), 27.24 (CH_2), 28.58 (CH_2), 31.64 (CH_2), 39.06 (CH_2), 41.16 (CH_2), 49.85 (CH), 61.44 (CH), 116.32 (CN), 128.04 (C_q), 128.77 (2 \times CH), 130.08 (2 \times CH), 134.23 (CH), 164.53 (C=O) ppm. IR (CCl_4): ν = 2958, 2930, 2859, 1742, 1602, 1466, 1453, 1316, 1261, 1245, 1178, 1102, 1090, 1068, 1027 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 369 (MNH_4^+ , $C_{17}H_{22}^{79}BrNO_2$), 371 (MNH_4^+ , $C_{17}H_{22}^{81}BrNO_2$).

2.8.26 Benzoic acid 1-cyano-2-hexyl-cyclopropyl ester (**2.180**).



$C_{17}H_{21}NO_2$
Exact Mass: 271,16
Mol. Wt.: 271,35

A solution of **2.179** (22 mg, 62 μ mol) in dry THF (0.62 mL) was cooled to 0°C before dropwise addition of a commercial 1M solution of NHMDS in THF (62 μ L). After 1 h of stirring at 0°C, a saturated aqueous solution of NH₄Cl (1 mL) was added at 0°C and the aqueous mixture extracted with Et₂O (3 \times 10 mL). The collected organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated to dryness under reduced pressure. Crude reaction product (18 mg) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 2:98 v/v) to afford **2.180** (12 mg, 71%) as a pale yellow oil, consisting of a 1:1.8 mixture of separable diastereomers.

Least polar isomer (minor)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.25-1.44 (m, 7 H), 1.51-1.76 (m, 6 H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.60-7.64 (m, 1 H), 8.01 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.13 (CH₃), 21.47 (CH₂), 22.67 (CH₂), 27.08 (CH), 28.13 (CH₂), 28.99 (CH₂), 30.21 (CH₂), 31.71 (CH₂), 49.92 (C_q), 117.02 (CN), 128.46 (C_q), 128.69 (2 \times CH), 129.99 (2 \times CH), 134.03 (CH), 165.45 (C=O) ppm. R_f = 0.2 (EtOAc-petroleum ether, 2:98 v/v). IR (CCl₄): ν = 2929, 2859, 2245, 1748, 1600, 1454, 1380, 1314, 1263, 1193, 1090, 1062, 1022, 1003, 971, 957, 940, 927 cm⁻¹. MS (EI): m/z 271 (M⁺, 51%). HRMS: found 271.1578 (M⁺). C₁₇H₂₁NO₂ requires 271.1572.

Most polar isomer (major)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.08 (t, J = 12.8 Hz, 1 H), 1.22-1.39 (m, 7 H), 1.48-1.69 (m, 3 H), 1.72-1.81 (m, 2 H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.09 (CH₃), 20.53 (CH₂), 22.61 (CH₂), 26.80 (CH), 27.19 (CH₂), 28.70 (CH₂), 28.98 (CH₂), 31.73 (CH₂), 47.55 (C_q), 118.65 (CN), 128.36 (C_q), 128.76 (2 \times CH), 129.95 (2 \times CH), 134.10 (CH), 165.52 (C=O) ppm. R_f = 0.2 (EtOAc-petroleum ether, 2:98 v/v). IR (CCl₄): ν = 2929, 2859, 2242, 1749, 1600, 1454, 1380, 1314, 1271, 1238, 1179, 1088, 1066, 1023, 972, 956, 940, 926, 910 cm⁻¹. MS (EI): m/z 271 (M⁺, 51%). HRMS: found 271.1566 (M⁺). C₁₇H₂₁NO₂ requires 271.1572.

2.9 Bibliographie

1. Faltings, K. *Ber.* **1939**, 72B, 1207.
2. Ryu, I.; Sonoda, N.; Curran, D. P. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 177.
3. Chatgililoglu, C.; Crich, D.; Komatsu, M.; Ryu, I. *Chem. Rev.* **1999**, 1991.
4. Bath, S.; Laso, N. M.; Lopez-Ruiz, H.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Comm.* **2003**, 204.
5. Braslau, R.; Anderson, M. O.; Rivera, F.; Jimenez, A.; Haddad, T.; Axon, J. R. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5513.
6. Boger, D. L.; Mathvink, R. J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1777.
7. Boger, D. L.; Mathvink, R. J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1429.
8. Zhang, L.; Koreeda, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 537.
9. Heinrich, M. R.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4969.
10. Berlin, S.; Ericsson, C.; Engman, L. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8386.
11. Jensen, C. M.; Lindsay, K. B.; Taaning, R. H.; Karaffa, J.; Hansen, A. M.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6544.
12. Becerra, R.; Carpenter, I. W.; Walsh, R. *J. Phys. Chem. A* **1997**, 101, 4185.
13. Van Mourik, T.; Dunnin, T. H., Jr.; Peterson, K. A. *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 2287.
14. Reed, J. R.; Quilici, D. R.; Blomquist, G. J.; Reitz, R. C. *Biochemistry*, **1995**, 34, 16221.
15. Pour une revue: Breit, B.; Seiche, W. *Synthesis* **2001**, 1.
16. a) Rosenthal, I.; Elad, D. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 805. b) Barton, D. H. R.; Clive, D. L. J.; Magnus, P. D.; Smith, G. *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 2193. c) Fraser-Reid, B.; Hicks, D. R.; Walker, D. L.; Iley, D. E.; Yunker, M. B.; Tam, S. Y.-K.; Anderson, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 297. d) Fraser-Reid, B.; Anderson, R. C.; Hicks, D. R.; Walker, D. L. *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 3986. e) Nishida, A.; Nishida, M.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7035. f) Curran, D. P.; Shen, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6051. g) Keck, G. E.; Kordik, C. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6875. h) Bertrand, M. P.; Crich, D.; Nougier, R.; Samy, R.; Stien, D. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3588. i) Nishida, A.; Kawahara, N.; Nishida, M.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1996**, 52, 9713. j) Stien, D.; Samy, R.; Nougier, R.; Crich, D.; Bertrand, M. P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 275. k) Stien, D.; Crich, D.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 10779. l) Graalfs, H.; Fröhlich, R.; Wolff, C.; Mattay, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1057. m) Dang, H.-S.; Roberts, B. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8929. n) Tsujimoto, S.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5601. o) Beaufils, F.; Dénès, F.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2563. p) Yoshimitsu, T.; Arano, Y.; Nagaoka, H. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2342.
17. a) Winkler, J. D.; Sridar, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1708. b) Byers, J. H.; Whitehead, C. C.; Duff, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2743. c) Krief, A.; Defrère, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8015. d) McDonald, C. E.; Galka, A. M.; Green, A. I.; Keane, J. M.; Kowalchick, J. E.; Micklitsch, C. M.; Wisnoski, D. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 163. e) Blaksjaer, P.; Høj,

-
- B.; Riber, D.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4030. f) Herrera, A. J.; Studer, A. *Synthesis* **2005**, 1389.
18. Uneyama, K.; Namba, H.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 1928.
19. Kagan, H. B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351.
20. a) Bachi, M. D.; Denenmark, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1886. b) Tamao, K.; Nagata, K.; Ito, Y.; Maeda, K.; Shiro, M. *Synlett*, **1994**, 257. c) Maeda, H.; Maki, T.; Ohmori, H. *Chem. Lett.* **1995**, 249. d) Keck, G. E.; Grier, M. C. *Synlett* **1999**, 1657. e) Fujiwara, S.-I.; Matsuya, T.; Maeda, H.; Shin-Ike, T.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2183.
21. Par exemple: Bull, S. D.; Davies, S. G.; Nicholson, R. L.; Sanganee, H. J.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2886.
22. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed. Wiley, New York, **1999**.
23. Ager, D. J. In *Umpeoled Synthons, A Survey of Sources and Uses in Synthesis*, Hase, A. T. Ed., Wiley, New York, **1987**, Chapter 2.
24. Hewkin, C. T.; Jackson, R. F. W.; Clegg, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**; 3091.
25. Paquette, L. A. *Synlett* **2001**, 1.
26. Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Synlett* **2003**, 387.
27. a) Boustany, K. S.; Sullivan, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3547. b) Harpp, D. N.; Ash, D. K.; Back, T. G.; Gleason, J. G.; Orwig, B. A.; Van Horn, W. F.; Snyder, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3551. c) Harp, D. N.; Back, T. G. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 4953. d) Kato, S.; Miyagama, K.; Hattori, R.; Mizuta, M.; Ishida, M. *Synthesis* **1981**, 746. e) Woulfe, S. R.; Iwagami, H.; Miller, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3891. f) Liu, L.; Tanke, R. S.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5332. g) Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Zaim, M. H. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **1994**, *92*, 11.
28. Bordwell, F. G.; Jarvis, B. B. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1182.
29. Gröbel, B. T.; Seebach, D. *Synthesis* **1977**, 357.
30. Seebach, D.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231.
31. Kruse, C. G.; Broekhof, N. L. J. M.; Wijsman, A.; Van der Gen, A. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 885.
32. Kruse, C. G.; Wijsman, A.; Van der Gen, A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1847.
33. Viehe, H. G.; Janousek, Z.; Merényi, R.; Stella, L. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 148.
34. Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672.
35. Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Phosphorus, Sulfur and Silicon Relat. Elem.* **1999**, *153-154*, 137.
36. Drabowicz, J.; Oae, S. *Synthesis* **1977**, 404.
37. Olah, G. A.; Gupta, B. G. B.; Narang, S. C. *Synthesis* **1978**, 137.
38. Olah, G. A.; Gupta, B. G. B.; Narang, S. C.; Malhotra, R. *Synthesis* **1979**, 61.
39. Denis, J. N.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3995.
-

-
40. Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5877.
 41. Barbier, F.; Pautrat, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Synlett* **2002**, 811.
 42. Ollivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6496.
 43. Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2864.
 44. Bertrand, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1943.
 45. Boivin, J.; Boutillier, P.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2529.
 46. Ly, T.M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2533.
 47. Page, P. C. B.; McKenzie, M. J.; Allin, S. M.; Klair, S. S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13149.
 48. Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 575.
 49. Ottow, E.; Recker, H. G.; Winterfeldt, E. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3669.
 50. Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 287.
 51. Henry, D. J.; Coote, M. L.; Gomez-Balderas, R.; Radom, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1732.
 52. Gomez-Balderas, R.; Coote, M. L.; Henry, D. J.; Radom, L. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 2874.
 53. Kunde, V. G.; Flasar, F. M.; Jennings, D. E.; Bezard, B.; Strobel, D. F.; Conrath, B. J.; Nixon, C. A.; Bjoraker, G. L.; Romani, P. N.; Achterberg, R. K.; Simon-Miller, A. A.; Irwin, P.; Brasunas, J. C.; Pearl, J. C.; Smith, M. D.; Orton, G. S.; Gierasch, P. J.; Spilker, L. J.; Carlson, R. C.; Mamoutkine, A. A.; Calcutt, S. B.; Read, P. L.; Taylor, F. W.; Fouchet, T.; Parrish, P.; Barucci, A.; Courtin, R.; Coustenis, A.; Gautier, D.; Lellouch, E.; Marten, A.; Prange, R.; Biraud, Y.; Ferrari, C.; Owen, T. C.; Abbas, M. M.; Samuelson, R. E.; Raulin, F.; Ade, P.; Cesarsky, C. J.; Grossman, K. U.; Coradini, A. *Science* **2004**, *305*, 1582.
 54. Ryu, I.; Kuriyama, H.; Minakata, S.; Komatsu, M.; Yoon, J.-Y.; Kim, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12190.
 55. Carlson, R. M.; Helquist, P. M. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2596.
 56. Carey, F. A.; Dailey, O. D.; Hernandez, O.; Tucker, J. R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3975.
 57. Carey, F. A.; Dailey, O. D.; Hernandez, O. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3979.
 58. Page, P. C. B.; Shuttleworth, S. J.; Schilling, M. B.; Tapolczay, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6947.
 59. Page, P. C. B.; Shuttleworth, S. J.; McKenzie, M. J.; Schilling, M. B.; Tapolczay, D. J. *Synthesis* **1995**, 73.
 60. Auret, B. J.; Boyd, D. R.; Cassidy, E. S.; Hamilton, R.; Turley, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1547.
 61. Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 639.
 62. a) Vieira, E.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1865. b) Reymond, J.-L.; Vogel, P. *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, *10*, 729. c) Allemann, S.; Vogel, P. *Synthesis* **1991**, 923. d) Konno, S.; Ohba, S.; Sagi, M.; Yamanaka, H. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1243. e) Connors, R.; Durst, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7277. f) Stierle, D. B.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4980.

-
63. Hugel, H. M.; Bhaskar, K. V.; Longmore, R. W. *Synth. Comm.* **1992**, 693.
 64. Ouvry, G. *Thèse de doctorat*, **2002**, Ecole Polytechnique.
 65. Par exemple: Heinrich, M. R.; Sharp, L. A.; Zard, S. Z. *Chem. Comm.* **2005**, 3077.
 66. Ding, P.; Ghosez, L. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1565.
 67. Johnson, P. Y.; Berman, M. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 3046.
 68. Anklam, E.; Margaretha, P. *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 2198.
 69. Varela, O.; Zunszain, P. A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7860.
 70. Zunszain, P. A.; Varela, O. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, 20, 765.
 71. Stork, G.; Depezay, J.-C.; D'Angelo, J. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 389.
 72. Abad, A.; Agullo, M.; Arno, M.; Seoane, E. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2429.
 73. Kato, K. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4925.
 74. Oku, A.; Yokoyama, T.-A.; Harada, T. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5333.
 75. Hartmann, W. *Synthesis* **1989**, 272.
 76. Salaün, J.; Marguerite, J.; Karkour, B. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4276.
 77. Knölker, H.-J.; Braxmeier, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9407.
 78. Bleicher, K. H.; Gerber, F.; Wüthrich, Y.; Alanine, A.; Capretta, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7687.
 79. Mohammedpoor-Baltork, I.; Khosropour, A. R.; Hoyati, S. F. *Synlett* **2005**, 2747.
 80. Murakami, S.; Takemoto, T.; Shimizu, Z. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1953**, 73, 1026.
 81. a) Watase, H.; Tomiie, Y.; Nitta, I. *Nature* **1958**, 181, 761. b) McGeer, E. G.; Olney, J. W.; McGeer, P. L. *Kainic Acid as a Tool in Neurobiology*, Raven Press, New York, **1978**. c) Shinozaki, H. In *Excitatory Amino Acid Receptors, Design of Agonists and Antagonists*, Krogsgaard-Larsen, P.; Hansen, J. J. Eds., Ellis Horwood, New York, **1992**.
 82. Pour une revue: Miyata, O.; Ozawa, Y.; Ninomiya, I.; Naito, T. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6199.
 83. Nace, H. R. *Org. React.* **1962**, 12, 57.
 84. a) Curran, D. P.; Seong, C. M. *Tetrahedron* **1992**, 48, 2175. b) Beckwith, A. L. J.; O'Shea, D. M.; Westwood, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2565. c) Rychnovsky, S. D.; Swenson, S. S. *Tetrahedron* **1997**, 53, 16489. d) Bowman, W. R.; Bridge, C. F.; Brookes, P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8989. e) Callier, A.-C.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6109.
 85. a) Kalvoda, J. *Helv. Chim. Acta* **1968**, 51, 267. b) Kalvoda, J. *Chem. Comm.* **1970**, 1002.
 86. Poje, M.; Balenović, K. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1231.
 87. Schank, K.; Wahab, A.-M. A. A.; Bügler, S.; Eigen, P.; Jager, J.; Jost, K. *Tetrahedron* **1994**, 50, 3721.
 88. Schenck, T. G.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2058.
 89. Wang, E.-C.; Hsu, M.-K.; Lin, Y.-L.; Huang, K.-S. *Heterocycles* **2002**, 57, 1997.
-

Chapitre 3

3.1 Les spirocétals, une brève revue de leurs caractéristiques et de leur synthèse

Les composés incorporant un motif spirocétal sont abondants dans la nature et constituent une classe importante de métabolites secondaires dans de nombreux insectes, microbes, plantes, champignons et organismes marins [1-4]. Leurs structures sont diverses et vont de peu à très compliquées (Schéma 3.1).

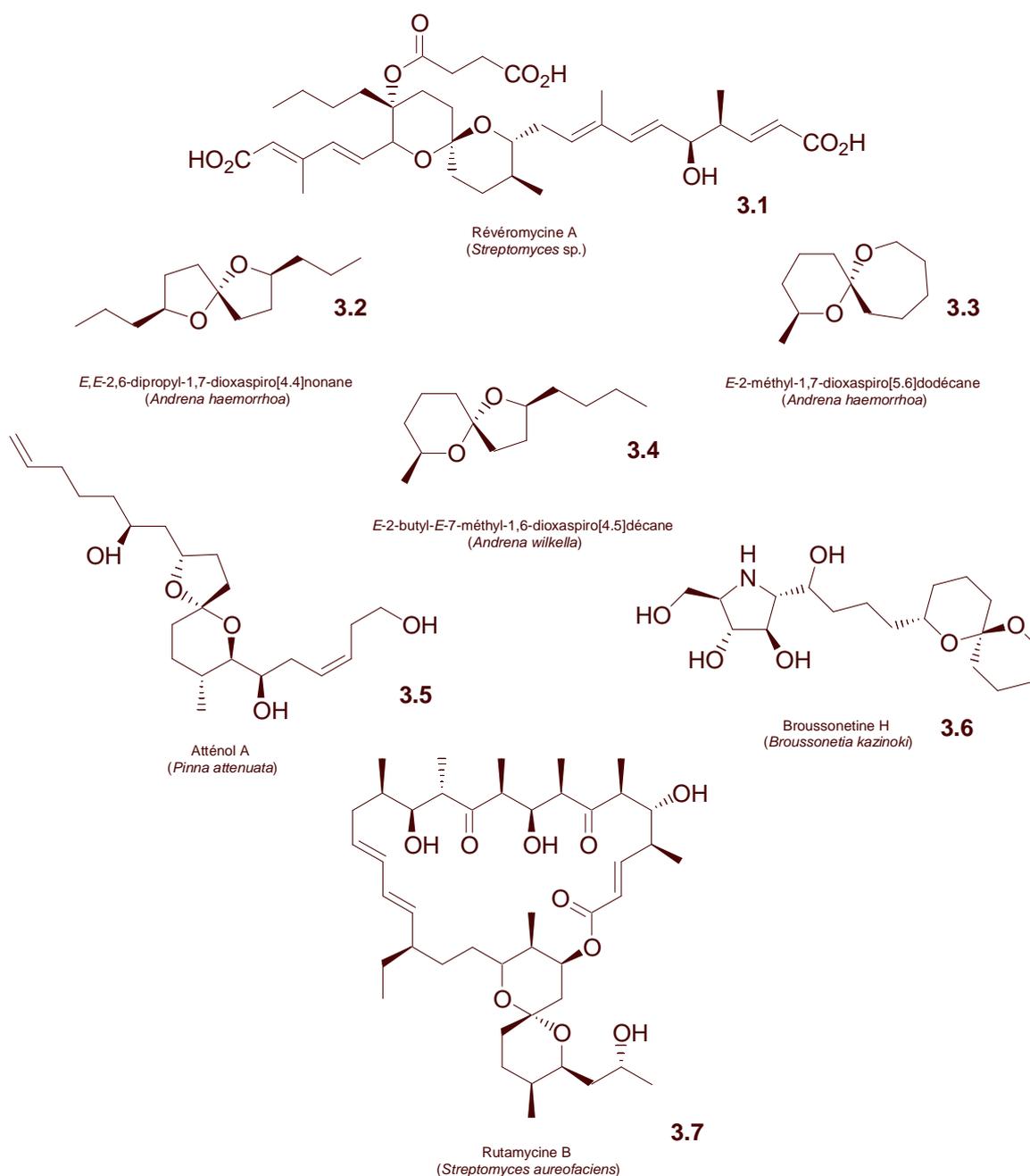


Schéma 3.1 Quelques exemples de produits naturels incorporant un motif spirocétal.

l'alkylation cinétique d'un énolate proprement fonctionnalisé [11], tandis que la voie **C** repose sur une condensation Aldol [12]. La voie **D** représente la stratégie la plus convergente et décrit la double alkylation du 1,3-dithiane en présence de deux électrophiles convenablement fonctionnalisés [13].

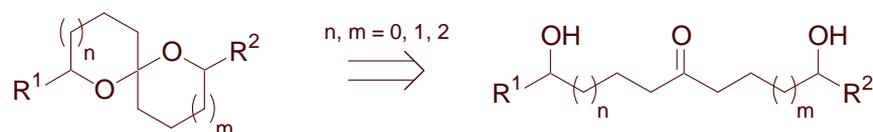


Schéma 3.3 Les dihydroxy cétones sont les précurseurs les plus communs dans la synthèse de spirocétals.

Les voies montrées sur le Schéma 3.4 mènent toutes à la synthèse de dihydroxy cétones qui, après cyclisation, donnent des spirocétals [5.5]. Il est à noter que ce choix est arbitraire et a été fait pour des raisons de clarté. De toute évidence, en réalité cette méthodologie est plus générale. A force de changer la structure des produits de départ, ces stratégies peuvent également mener à la synthèse d'autres types de spirocétals et de nombreux exemples existent dans la littérature [14,15]. Le choix de la stratégie la plus appropriée se fera en fonction de la nature et de la position des substituants présents sur le noyau spirocyclique.

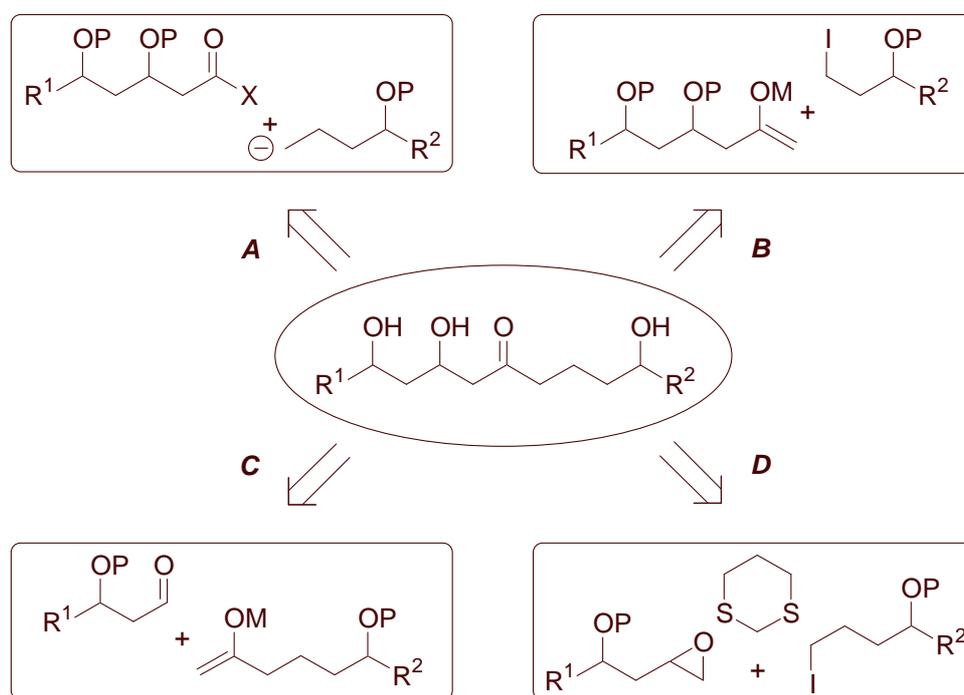


Schéma 3.4 Principales voies d'accès aux dihydroxy cétones.

Quoique courante et souvent efficace, la méthodologie présentée sur le Schéma 3.4 ne constitue certainement pas la seule voie d'accès aux dihydroxy cétones. D'autres méthodes ont été développées

et appliquées à la synthèse de spirocétals. Par exemple, Brown *et al.* ont mis en œuvre leur expertise dans le domaine des organoboranes pour la synthèse de dihydroxy cétones asymétriques et optiquement pures (Schéma 3.5) [16]. Dans cette approche, deux hydroborations consécutives mènent à la formation du borane **3.11**. Celui-ci s'est montré un intermédiaire utile dans la synthèse de la cétone **3.13**, qui, après déprotection et cyclisation, a fourni le spirocétal **3.14** correspondant avec un rendement et un excès énantiomérique satisfaisants. La puissance de cette méthodologie réside dans son caractère convergent et le fait qu'un grand nombre de spirocétals soient accessibles en changeant la structure des alcools homoallyliques utilisés dans les étapes d'hydroboration. Ceux-ci à leur tour, sont facilement accessibles optiquement purs par simple allylboration de l'aldéhyde correspondant [17].

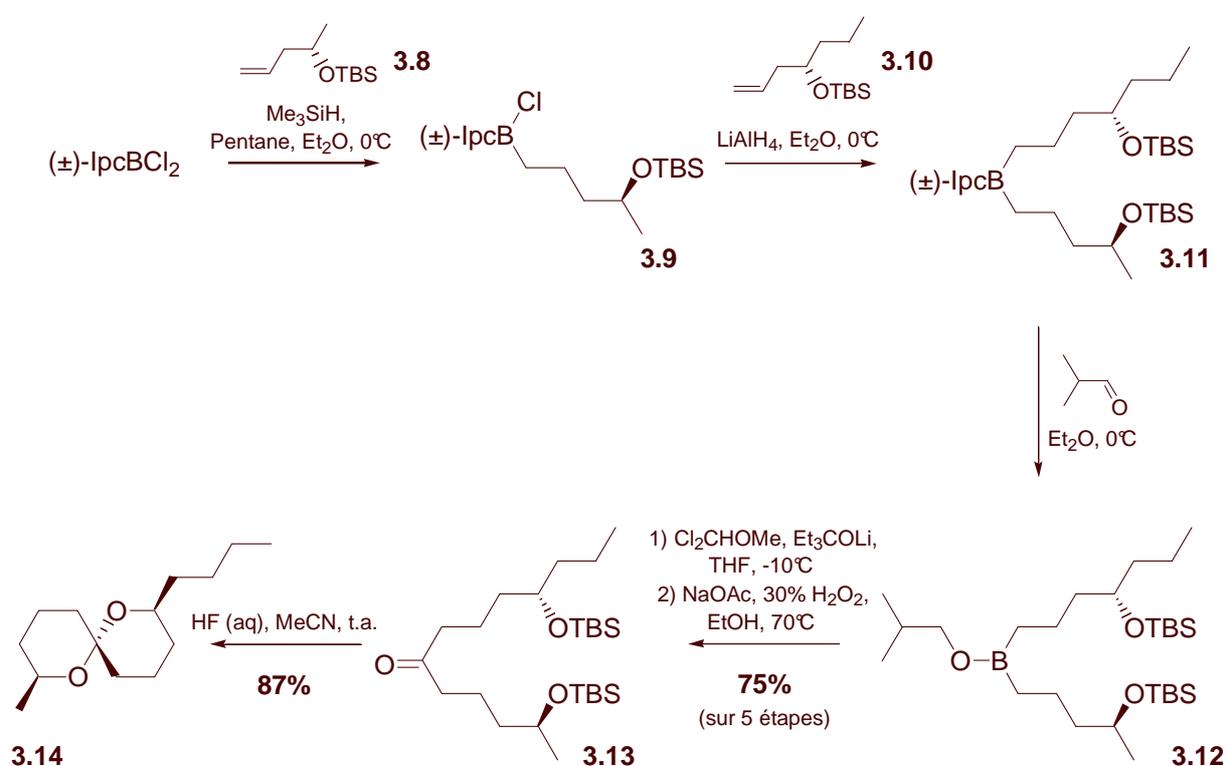


Schéma 3.5 Synthèse de spirocétals par hydroboration.

Une autre approche originale à la synthèse de dihydroxy cétones passe par l'intermédiaire d'un cycle à 8 chaînons silylé **3.16** obtenu par une fermeture de cycle par métathèse (Schéma 3.6) [18]. La déprotection sélective du système cyclique silylé mène à la formation du diol **3.17**, qui, après oxydation allylique et réduction de la double liaison, fournit l'hydroxy cétone **3.18**. Si déprotégée, celle-ci cyclise dans des conditions douces et légèrement acides pour donner le spirocétal **3.19** correspondant avec un bon rendement global.

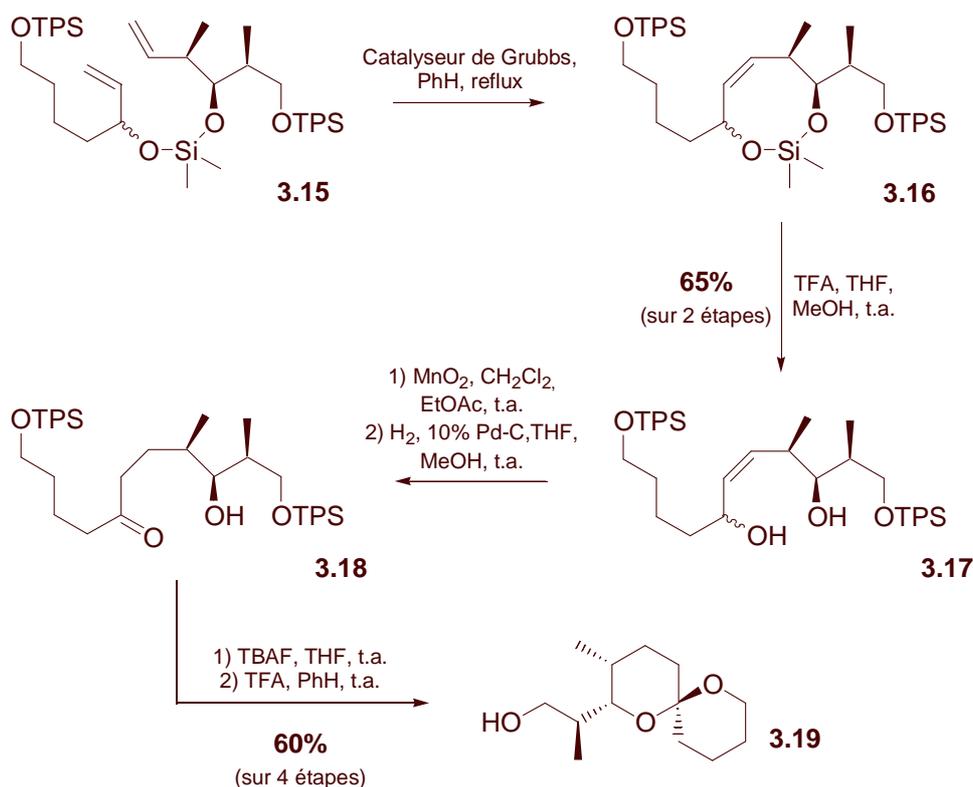


Schéma 3.6 Synthèse de spirocétals par l'intermédiaire d'un cycle à 8 chaînons silylé.

Dans tous les cas mentionnés ci-dessus, la cyclisation de la dihydroxy cétonne se fait dans des conditions thermodynamiques, ce qui favorise la formation du diastéréoisomère le plus stable. Celui-ci adopte souvent la conformation dans laquelle l'encombrement stérique est minimal et la stabilisation par l'effet anomérique maximale (Schéma 3.7) [1]. Parmi les quatre conformations montrées sur le Schéma 3.7, la conformation **IV** correspond à la configuration la plus stable. Dans cette conformation, les deux substituants A et B se trouvent en position équatoriale, minimisant ainsi l'encombrement stérique dû à des interactions 1,3-diaxiales. Par contre, les deux liaisons C-O se trouvent en position axiale, ce qui fait que le système bénéficie d'un double effet anomérique et ainsi d'une stabilité accrue par rapport à des conformations ayant une ou deux liaisons C-O en position équatoriale. Il a été estimé que le gain d'énergie par rapport à la conformation **II** ayant les deux liaisons C-O en position équatoriale s'élève à 2.8 kcal mol⁻¹ [19]. L'origine de cet effet stabilisateur a fait l'objet de nombreuses publications et semble être due à l'interaction stabilisante de l'orbitale σ_{CO}^* avec la paire libre antipériplanaire de l'atome d'oxygène voisinant [20]. Il est à noter que la configuration de la majorité des spirocétals isolés de sources naturelles, correspond également à celle de l'isomère thermodynamique et que celui-ci adopte souvent une conformation comparable à la conformation **IV** montrée sur le Schéma 3.7. C'est pourquoi la stratégie reposant sur la cyclisation de dihydroxy cétones est prépondérante dans le domaine de la synthèse totale de spirocétals naturels. Pourtant, cette prépondérance n'a pas empêché le développement d'autres stratégies, dont certaines ont été conçues

dans le but d'avoir accès à des spirocétals (naturels) ayant des configurations autres que thermodynamiques [21-23]. Dans la suite de ce paragraphe, nous présenterons un certain nombre d'exemples pris de la littérature récente.

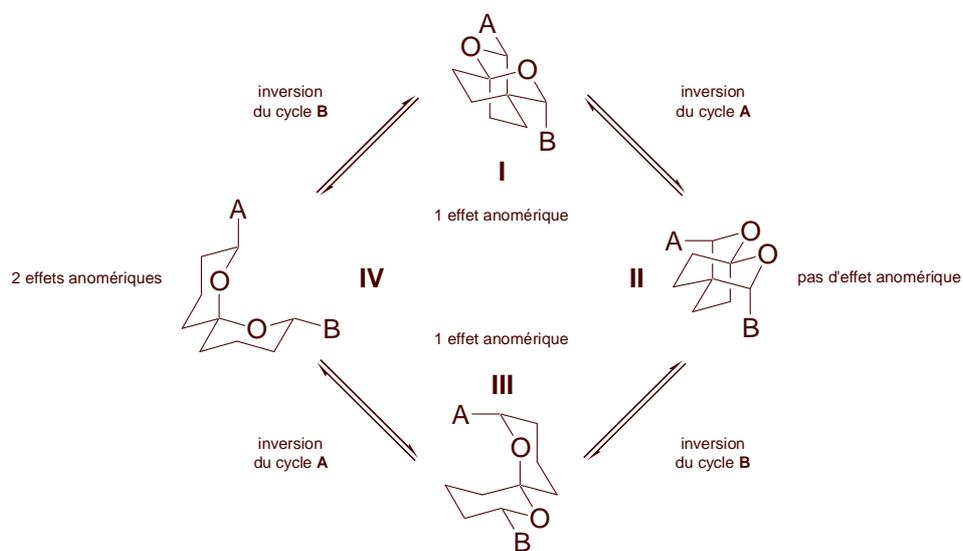


Schéma 3.7 1,7-Dioxaspiro[5.5]undécane dans toutes les conformations chaises possibles.

Parmi les nombreuses méthodes alternatives développées pour la synthèse de spirocétals, celles qui semblent être les plus générales reposent sur une fermeture de cycle par métathèse [24-28], la réaction de Pauson-Khand [29], la réaction de Diels-Alder [30-35] ou encore une addition de Michael [36-38]. Par exemple, la puissance de la métathèse et de la réaction de Pauson-Khand comme outils pour la synthèse de plusieurs types de spirocétals hautement fonctionnalisés a été démontrée avec élégance par Van Boom *et al.* [29]. A partir d'un intermédiaire **3.20** commun, les spirocétals **3.21** et **3.22** ont été obtenus par une métathèse ényne et une réaction de Pauson-Khand respectivement (Schéma 3.8).

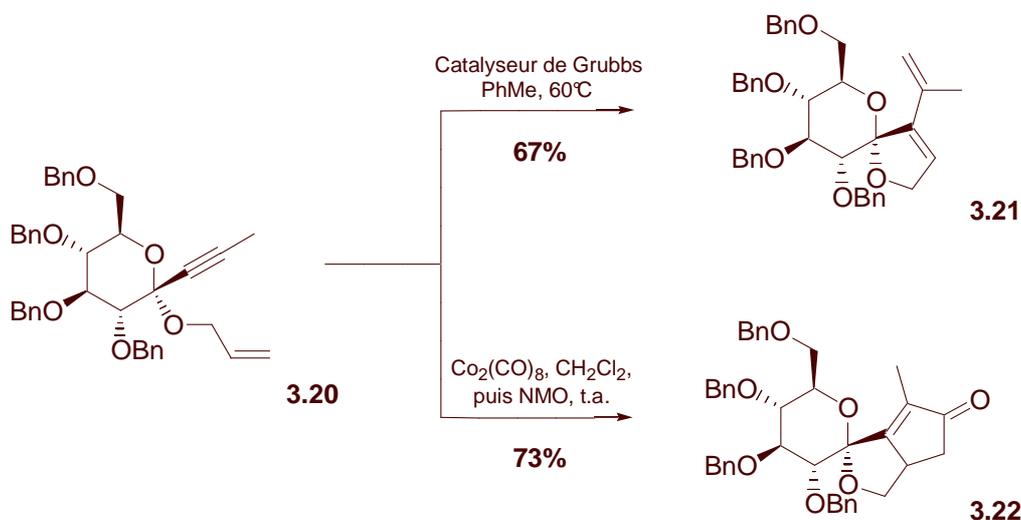


Schéma 3.8 Les réactions de métathèse et de Pauson-Khand comme outils dans la synthèse de spirocétals.

Par contre, suivant l'exemple d'autres groupes, Jørgensen *et al.* ont développé une stratégie, qui repose sur une fermeture de cycle par une réaction d'hétéro Diels-Alder (Schéma 3.9) [34]. Ainsi, la cétone α,β -insaturée **3.23** a réagi avec l'éther vinylique cyclique **3.24** pour donner le spirocétal **3.25** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères dont l'isomère *endo* est majoritaire. La réaction a été effectuée en présence d'un acide de Lewis chiral ce qui a permis de la conduire à basse température et d'observer un modeste excès énantiomérique.

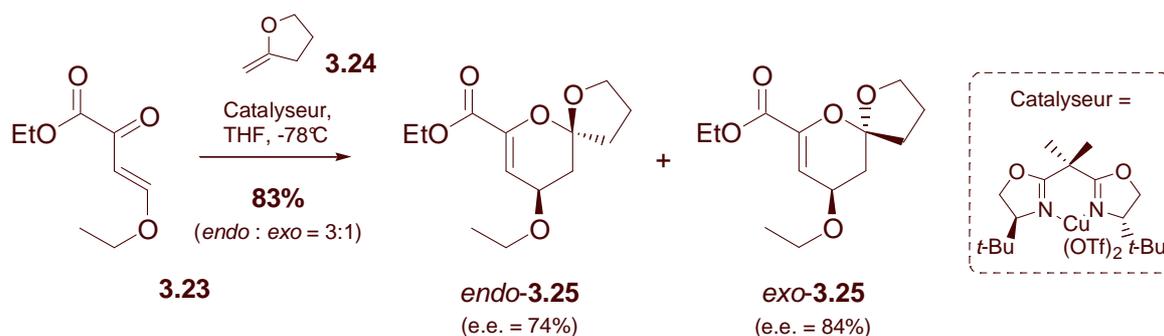


Schéma 3.9 La réaction d'hétéro Diels-Alder comme outil dans la synthèse de spirocétals.

Dans leur approche à la synthèse du système spirocyclique **AB** de la Spongistatine 1 **3.28**, Crimmins *et al.* ont eu recours à une addition de Michael intramoléculaire pour effectuer la fermeture de cycle (Schéma 3.10) [38]. La réaction a été faite dans le toluène à température ambiante et a été catalysée par l'acide trifluoroacétique. La cyclisation a eu lieu dans des conditions thermodynamiques, ce qui a favorisé la formation du diastéréoisomère le plus stable dans une conformation qui se rapproche de la conformation **IV** montrée précédemment (Schéma 3.7). Cette configuration s'est avérée être la même que celle trouvée dans le produit naturel, ce qui fait de cette stratégie une approche prometteuse à la synthèse totale de la Spongistatine 1 **3.28**.

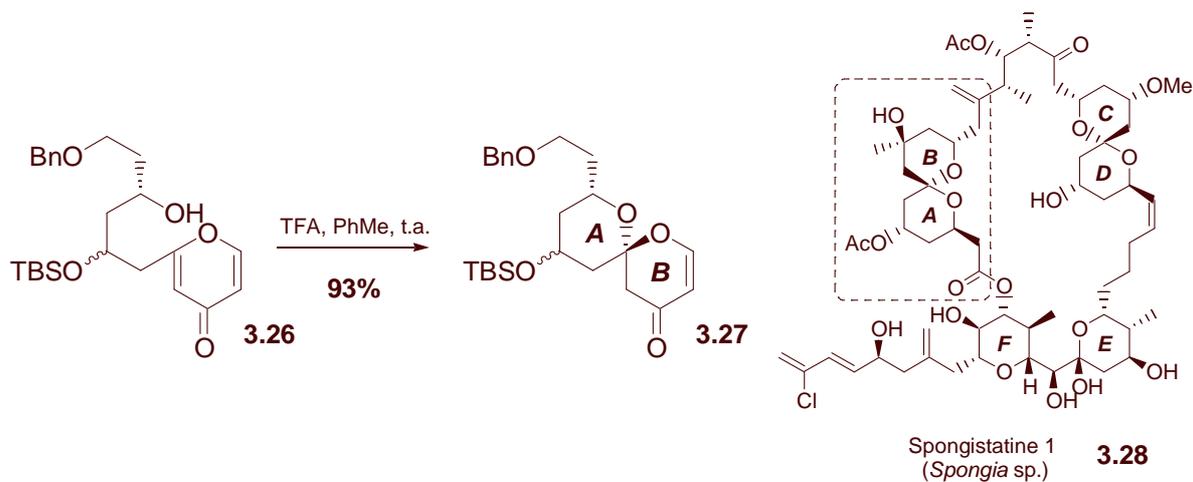


Schéma 3.10 L'addition de Michael comme outil dans la synthèse de spirocétals.

La synthèse de spirocétals en présence de complexes de Cr [39,40], de Re [41], de Mn [42,43] ou de Pd [44,45] a également été décrite. Par exemple, Dötz *et al.* ont montré qu'en présence d'un complexe de chrome, le butynol **3.29** peut subir une réaction de cycloisomérisation et conduire à la formation du spirocétal **3.30**, qui se présente sous forme d'un complexe carbénique (Schéma 3.11) [40].

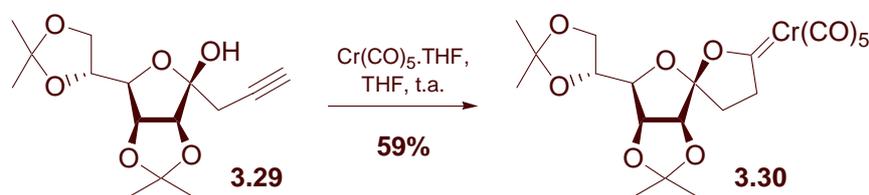


Schéma 3.11 La cycloisomérisation comme outil dans la synthèse de spirocétals.

Une revue de la littérature et des exemples présentés ci-dessus révèle que la chimie radicalaire n'a guère eu d'importance dans le domaine de la synthèse de spirocétals. Pourtant, un certain nombre d'approches radicalaires ont été développées [46-49]. La plupart d'entre elles sont issues de la chimie des sucres, composés délicats et sensibles dont la synthèse se caractérise souvent par la mise en œuvre d'étapes radicalaires grâce aux conditions douces dans lesquelles de telles transformations peuvent être effectuées. Ainsi, Sharma *et al.* ont fait appel à une fermeture de cycle par chimie radicalaire pour avoir accès au spirocétal **3.34** dérivé de la D-manno lactone (Schéma 3.12) [49].

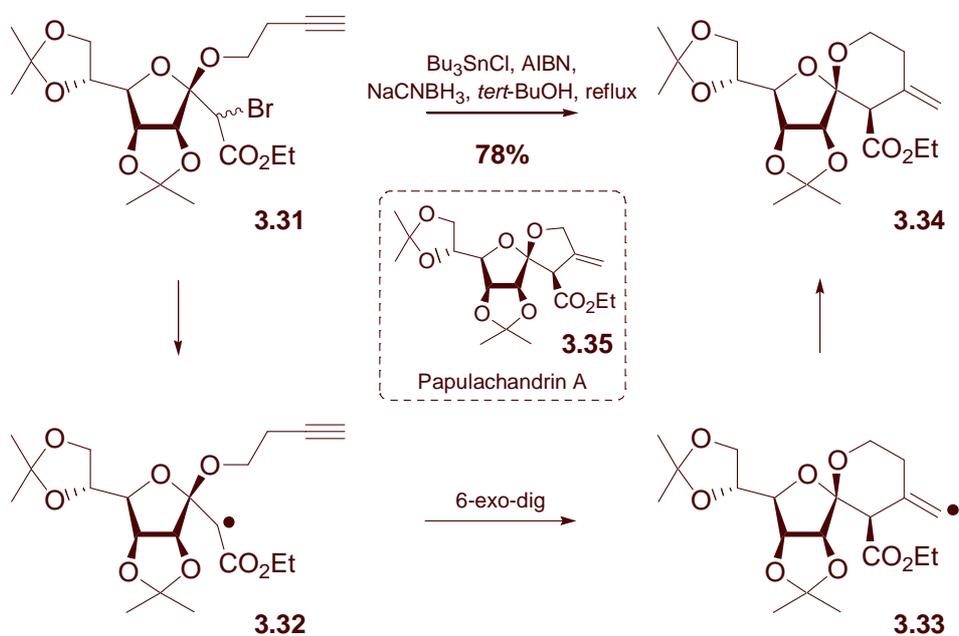


Schéma 3.12 Synthèse de spirocétals par voie radicalaire.

La formation de ce composé commence par l'abstraction de l'atome de brome par un radical stannylé pour fournir l'intermédiaire **3.32**. Celui-ci peut subir une cyclisation 6-exo-dig, ce qui mène à la

formation du système spirocyclique **3.33**. La synthèse de **3.34** s'achève par la réduction du radical vinylique par le Bu_3SnH , généré *in situ* à partir d'une quantité catalytique de Bu_3SnCl et d'une quantité stoechiométrique de NaCNBH_3 [50]. Il est à noter que la structure du spirocétal **3.34** se rapproche de celle de la Papulachandrine A **3.35**, elle-même accessible par la même voie en changeant de façon appropriée la structure du produit de départ **3.31**. Une autre approche radicalaire à la synthèse de spirocétals, également dans le domaine de la chimie des sucres, a été proposée par Ferrier *et al.* (Schéma 3.13) [47]. Dans cet exemple, la synthèse du système spirocyclique **3.41** se fait à partir de l'époxyde **3.36** et passe par plusieurs étapes radicalaires élémentaires, parmi lesquelles l'ouverture de l'époxyde (**3.37** → **3.38**) et un transfert-[1,5] d'hydrogène (**3.38** → **3.39**). La stéréosélectivité de la cyclisation 5-exo-trig (**3.39** → **3.40**) semble être le résultat de la rigidité accrue du système par la formation d'un pont d'hydrogène entre le groupement hydroxyle et l'atome d'oxygène endocyclique. Par conséquent, le spirocétal **3.41** a été isolé sous forme de l'isomère le moins stable ou cinétique. L'isomère thermodynamique a pu être obtenu après la mise en réaction de **3.41** avec un excès de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans le chloroforme à 50°C.

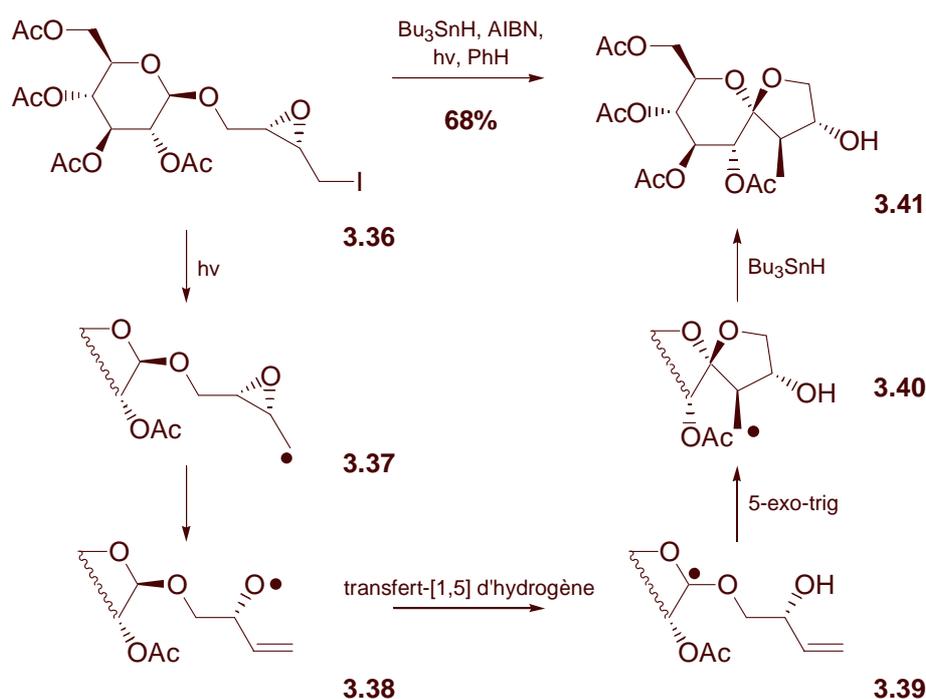


Schéma 3.13 Synthèse de spirocétals glycosidiques par voie radicalaire.

Les approches présentées ci-dessus reposent toutes sur l'achèvement du système spirocyclique par une fermeture de cycle par voie radicalaire. Par contre, Giese *et al.* ont adopté une approche différente à la synthèse de spirocétals, qui réunit la chimie radicalaire et la stratégie présentée précédemment (Schéma 3.3) passant par l'intermédiaire d'une dihydroxy cétone [46]. Dans leur cas, la double addition radicalaire intermoléculaire de radicaux dérivés de l'espèce mercurique **3.43** sur la divinyle

cétone **3.44** a fourni la dihydroxy cétone **3.45** protégée sous forme de diacétate avec un bon rendement global (Schéma 3.14). Celle-ci a ensuite été engagée dans une étape d'hydrolyse et cyclisée en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique. Le spirocétal **3.46** correspondant a été obtenu avec un bon rendement et sous forme d'un mélange d'isomères.

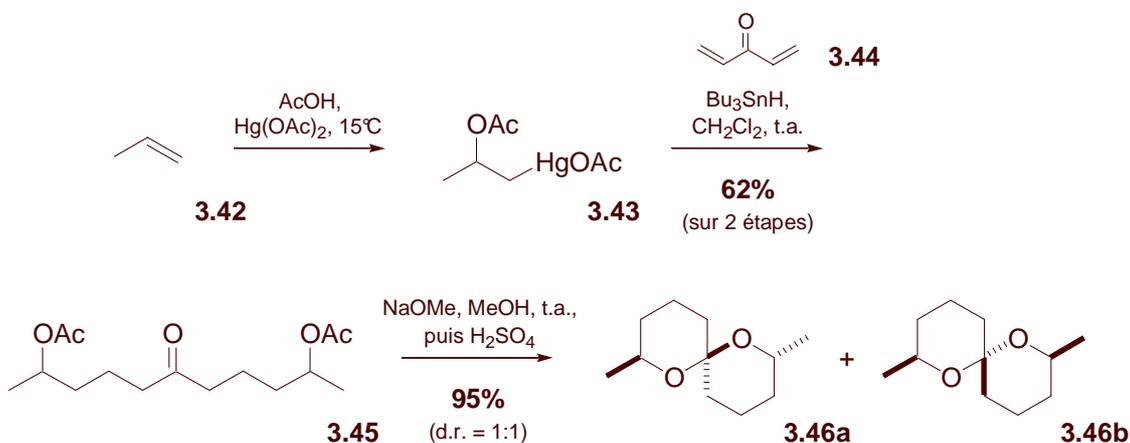


Schéma 3.14 Synthèse d'une dihydroxy cétone par voie radicalaire.

Cette approche originale manque pourtant de généralité et ne se prête qu'à la synthèse de dihydroxy cétones symétriques. De surcroît, les radicaux sont obtenus à partir de composés mercuriques et l'addition radicalaire se fait en présence d'un grand excès de Bu_3SnH . Ces inconvénients en font un processus dont le potentiel synthétique est assez limité. Il nous a pourtant servi de point de départ pour le développement d'une méthodologie beaucoup plus performante basée sur la puissante chimie radicalaire des xanthates. Cette approche permet la synthèse d'un grand nombre de spirocétals mono- et disubstitués et fera l'objet des paragraphes suivants.

3.2 Le xanthate dérivé de la 1,3-dichloro acétone, un synthon utile

Notre approche à la synthèse de spirocétals s'inscrit dans le cadre des recherches menées au laboratoire sur l'étude de la réactivité du xanthate dérivé de la 1,3-dichloroacétone [51,52]. Lors de cette étude, il a été démontré que ce xanthate permet d'avoir accès à un grand nombre de α -chloro cétones par voie radicalaire. Il est à noter que celles-ci sont des intermédiaires très utiles en chimie organique, notamment dans le domaine de la synthèse de composés hétérocycliques [53,54]. A titre d'exemple prenons la séquence montrée sur le Schéma 3.15. Le xanthate **3.47** dérivé de la 1,3-dichloroacétone a été mis en réaction avec l'oléfine **3.48** dans les conditions de la réaction de transfert de xanthate. L'adduit radicalaire **3.49** correspondant a ensuite été engagé dans une étape de fermeture de cycle, ce qui a conduit à la formation de l'indoline **3.50**. Celle-ci s'est avérée être un substrat convenable pour la réaction de Hantzsch [55,56] et a réagi de façon efficace avec le thioamide **3.51**

pour fournir le thiazole **3.52** correspondant avec un bon rendement de 78% [52]. L'accès à cet hétérocycle de structure originale est aisé lorsque la chimie des xanthates est utilisée. Il est fort à parier que sa préparation par d'autres méthodes n'aurait pas été aussi efficace et directe.

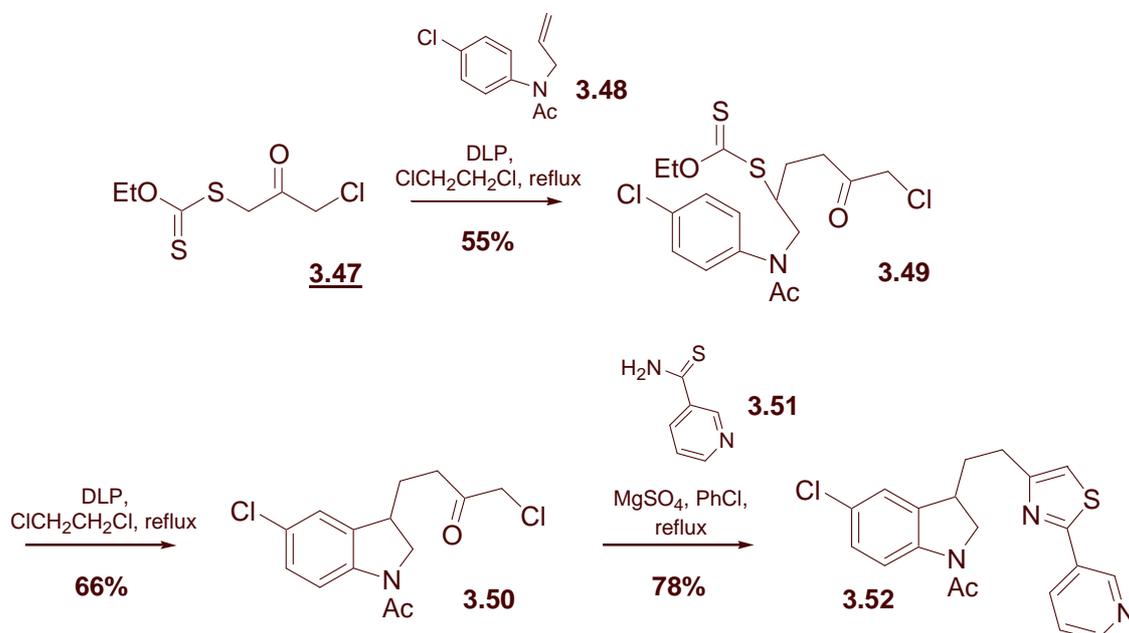


Schéma 3.15 Le xanthate dérivé de la 1,3-dichloroacétone dans la synthèse de composés hétérocycliques divers.

En changeant légèrement la stratégie montrée sur le Schéma 3.15, il est possible d'envisager d'utiliser le xanthate **3.47** comme un moyen pour avoir rapidement accès à un grand nombre de cétones diversement substituées, parmi lesquelles celles pouvant servir de précurseurs dans la synthèse de spirocétals selon la stratégie exposée précédemment (voir Schéma 3.3).

Cette approche radicalaire hautement convergente à la synthèse de spirocétals est détaillée sur le Schéma 3.16. Faisant intervenir le xanthate **3.47**, elle consiste en la mise en œuvre de deux étapes d'addition radicalaire intermoléculaire consécutives. Les cétones **III** ainsi obtenues sont réduites, puis déprotégées et soumises à des conditions de cyclisation pour conduire à la formation des spirocétals **V**. La voie montrée sur le Schéma 3.16 mène à la synthèse de dihydroxy cétones qui, après l'étape de cyclisation, donnent des spirocétals [5.5]. Il est à noter que ce choix est arbitraire et a été fait pour des raisons de clarté. De toute évidence, en changeant de façon appropriée la structure des oléfines utilisées dans les étapes de transfert de xanthate, cette approche se laisse facilement généraliser. Ainsi, le remplacement d'un alcool allylique par un alcool vinylique conduit à la formation d'un cycle à cinq chaînons, tandis que l'utilisation d'un alcool homoallylique conduit à la formation d'un cycle à sept chaînons lors de l'étape de cyclisation. Cette méthodologie permet donc d'accéder indifféremment à une grande variété de systèmes spirocycliques [4.4], [4.5], [4.6], [5.5], [5.6] et [6.6] à partir de

précurseurs bon marché et facilement accessibles. De surcroît, le remplacement d'une oléfine oxygénée par une oléfine azotée ou soufrée permet d'avoir accès à des spirocétals autres que *bis*-oxygénés.

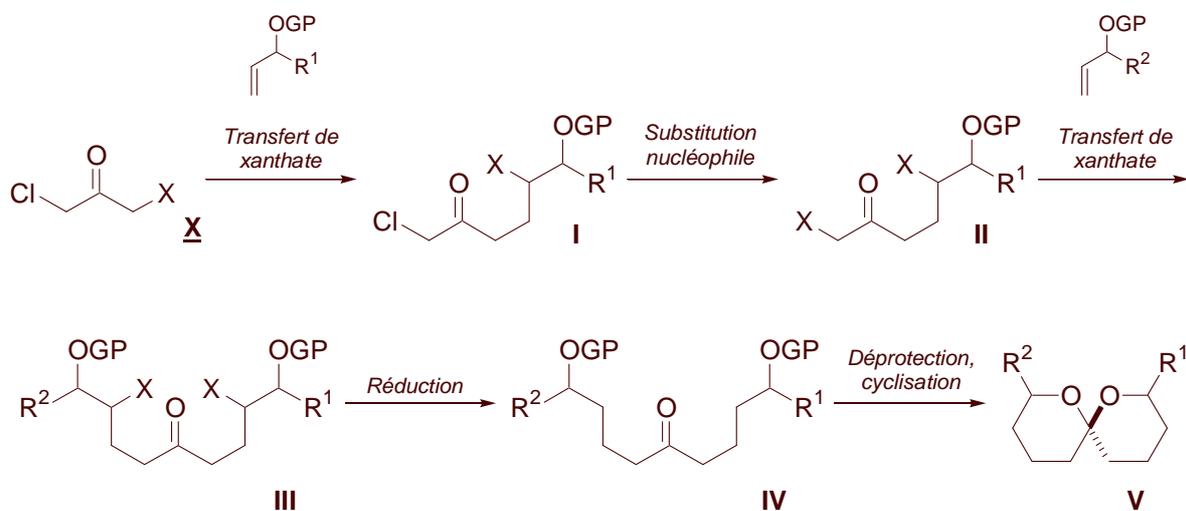


Schéma 3.16 Synthèse de spirocétals par voie radicalaire (X = SC(S)OEt).

Cette approche par voie radicalaire est susceptible de fournir un accès prometteur aux dihydroxy cétones et de compléter de façon intéressante les voies ioniques déjà disponibles. Par rapport à ces dernières et à d'autres méthodes pour la synthèse de spirocétals, sa force réside dans sa convergence et sa grande flexibilité. De plus, elle bénéficie de tous les avantages offerts par la réaction de transfert de xanthate, parmi lesquels le fait que de telles transformations radicalaires peuvent être conduites en absence de composés stannylés dans des conditions douces tolérant la présence d'un grand nombre de fonctionnalités couramment rencontrées en synthèse organique. Dans la suite de ce chapitre, nous présenterons les résultats obtenus au cours de nos recherches dans ce domaine.

3.3 Synthèse du xanthate dérivé de la 1,3-dichloroacétone [51,52]

Evidemment, l'accès le plus direct au xanthate **3.47** consiste en la substitution nucléophile par le sel de xanthogénate de potassium de l'un des atomes de chlore que possède la 1,3-dichloroacétone **3.53**. Cependant, effectuée classiquement dans l'acétone à 0°C, la réaction conduit à la formation d'un mélange de produits mono- et disubstitués, dont la séparation par chromatographie ou par cristallisation s'est avérée fastidieuse. Conformément à ce qui est à attendre, le xanthate **3.47** possède une réactivité similaire à celle du produit de départ **3.53** envers le sel de xanthogénate de potassium. Afin de remédier à ce problème, il est envisageable de séparer le xanthate **3.47** au moment de sa formation, l'empêchant ainsi d'être en contact avec le sel de xanthogénate de potassium. Ceci a pu être réalisé en le faisant précipiter dans le milieu réactionnel en effectuant la réaction dans l'eau à 0°C (Schéma 3.17). Suivant un procédé mis au point par le Docteur M. El Qacemi, de bons résultats sont

obtenus si une solution du xanthogénate de potassium dans l'eau est refroidie à 0°C avant d'y ajouter progressivement un équivalent de 1,3-dichloroacétone **3.53**. Dans ces conditions, le xanthate **3.47** précipite instantanément sous forme d'un solide légèrement jaune, qui est facilement séparable du mélange réactionnel par simple filtration à la fin de la réaction. Il a été obtenu avec un rendement très satisfaisant et s'est révélé suffisamment pur pour être utilisé tel quel dans les réactions radicalaires suivantes.

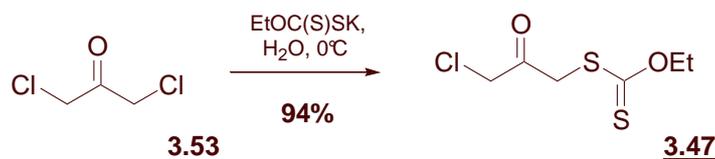


Schéma 3.17 Synthèse sélective du xanthate dérivé de la 1,3-dichloroacétone.

3.4 Synthèse de spirocétals [5.5]

3.4.1 A partir de dihydroxy cétones protégées sous forme d'acétates, une étude préliminaire

Afin de vérifier la validité de notre approche, nous avons étudié le comportement radicalaire du xanthate **3.47**. Dans un premier instant, nous nous sommes intéressés à la synthèse de spirocétals [5.5], ce qui nécessite l'utilisation d'alcools allyliques comme pièges dans les deux étapes d'addition radicalaire intermoléculaire.

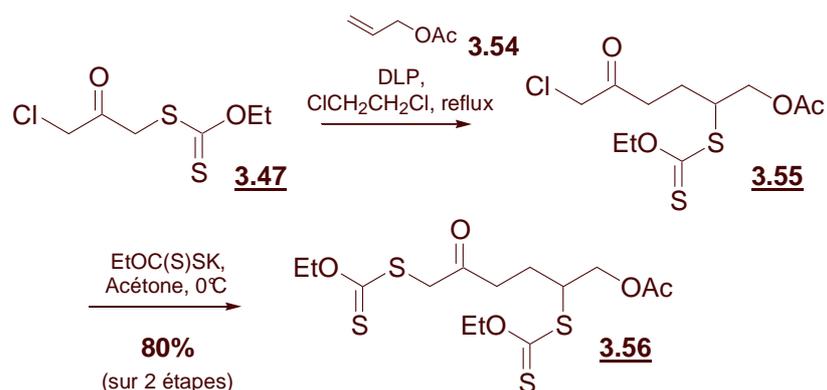


Schéma 3.18 Etude du comportement radicalaire du xanthate dérivé de la 1,3-dichloroacétone.

Tenant compte de sa compatibilité connue avec les conditions de la réaction de transfert de xanthate et de son prix peu élevé, nous avons choisi d'effectuer la première addition radicalaire sur l'acétate d'allyle **3.54** (Schéma 3.18). Sa mise en réaction avec le xanthate **3.47** dans le 1,2-dichloroéthane au reflux en présence d'une quantité catalytique de DLP a conduit à la formation de l'adduit **3.55**

correspondant, qui s'est avéré suffisamment propre pour être engagé directement dans l'étape suivante. La substitution nucléophile de l'atome de chlore par l'action du sel de xanthogénate de potassium n'a pas posé de problèmes particuliers et a fourni le xanthate **3.56** ciblé avec un bon rendement global de 80%.

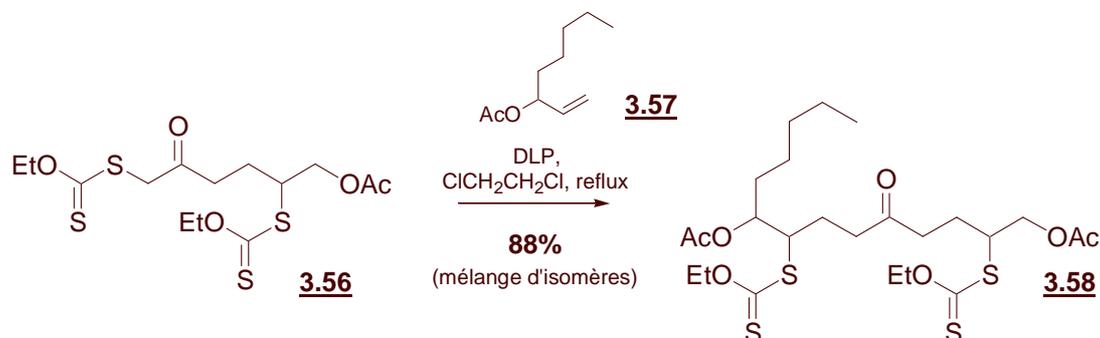


Schéma 3.19 Synthèse de dihydroxy cétones protégées par voie radicalaire.

Malgré la présence de deux groupements xanthates dans la même molécule, l'étape radicalaire suivante se caractérise par une sélectivité totale. Celle-ci résulte de la différence notable de stabilité entre le radical issu du xanthate secondaire et celui issu du xanthate en α de la cétone, le dernier étant de loin le plus stable. Tenant compte de son accès facile à partir de l'alcool correspondantⁱ, nous avons choisi d'effectuer la deuxième addition radicalaire sur l'acétate **3.57** (Schéma 3.19). L'adduit radicalaire **3.58** correspondant s'est formé avec un très bon rendement et a été obtenu sous forme d'un mélange complexe de diastéréoisomères. Ne cherchant pas à caractériser chaque isomère séparément, nous avons engagé le mélange directement dans l'étape de réduction (Schéma 3.20).

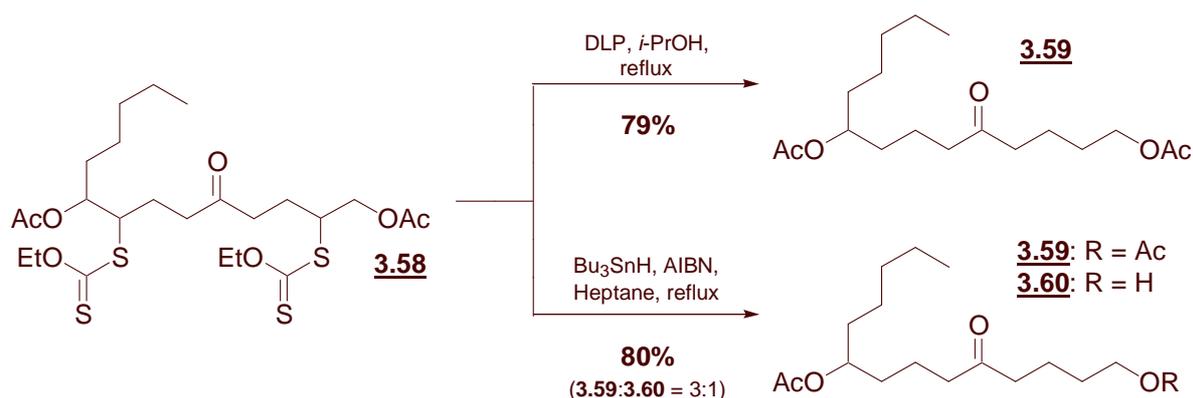
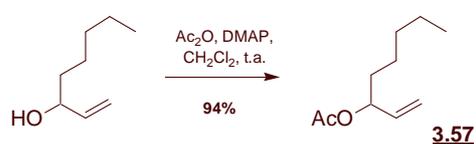


Schéma 3.20 Réduction du *bis*-xanthate **3.58**.

ⁱ Cet acétate a été formé par l'action de l'anhydride acétique en présence d'une quantité catalytique de DMAP sur l'alcool correspondant:



Le xanthate **3.58** a été soumis à plusieurs conditions de réduction afin de pouvoir comparer leur efficacité. Ainsi, le traitement de l'adduit **3.58** avec un excès de DLP dans l'isopropanol au reflux [57] a conduit à la formation efficace du produit réduit attendu **3.59**. Celui-ci a également pu être obtenu en utilisant le Bu_3SnH comme agent réducteur. Cependant, cette fois-ci la réduction s'est accompagnée de l'hydrolyse partielle de l'acétate primaire et le produit réduit a été obtenu sous forme d'un mélange des acétates **3.59** et **3.60**ⁱⁱ. L'acétate **3.60** étant un intermédiaire dans la synthèse du spirocétal correspondant, ce manque de chimiosélectivité ne pose pourtant pas de problème réel et le mélange est utilisable tel quel dans l'étape de cyclisation.

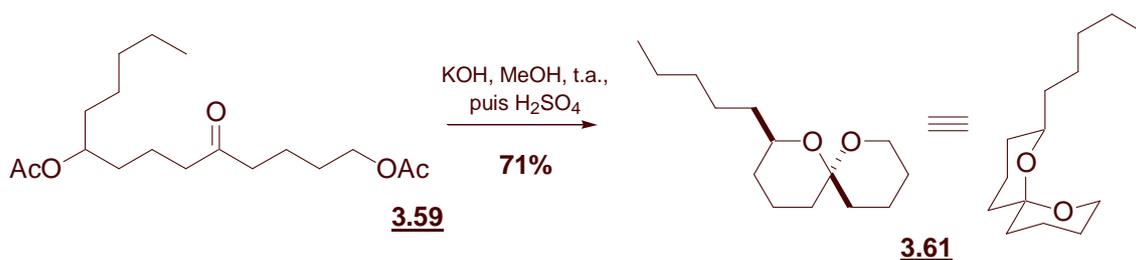


Schéma 3.21 Formation d'un spirocétal [5.5] à partir de la dihydroxy cétone correspondante.

Ayant décelé une voie d'accès efficace et convergente à la diacétoxy cétone **3.59**, nous avons voulu mettre au point les conditions permettant sa transformation en spirocétal. Un premier essai, mettant en œuvre les conditions mises au point par Giese *et al.* [46] n' a pas mené au succès. L'utilisation du méthoxyde de sodium dans le méthanol à température ambiante s'est avérée inapte à effectuer l'hydrolyse quantitative de l'acétate secondaire et le spirocétal **3.61** a été obtenu avec un rendement décevant de 24% après l'acidification du milieu réactionnel. De meilleurs résultats ont été obtenus en traitant l'acétate **3.59** avec une base plus performante. En remplaçant le méthoxyde de sodium par le méthoxyde de potassium, le spirocétal **3.61** a pu être isolé avec un rendement de 71% après l'acidification du milieu réactionnel et a été isolé sous forme d'un diastéréoisomère unique (Schéma 3.21). Selon les principes exposés précédemment (voir Schéma 3.7), la configuration de celui-ci correspond fort probablement à celle proposée sur le Schéma 3.21.

3.4.2 A partir de dihydroxy cétones protégées sous forme d'acétates, d'autres exemples

Ayant développé une voie d'accès concise et efficace à la synthèse de spirocétals [5.5], nous avons voulu illustrer son potentiel synthétique à l'aide d'un certain nombre d'exemples. Conformément aux exigences de notre approche, ceux-ci nécessitent l'utilisation d'alcools allyliques comme pièges dans les deux étapes d'addition radicalaire intermoléculaire. L'accès à ce type de précurseurs s'est montré

ⁱⁱ Une observation comparable a été faite lors de la réduction du composé **2.158** (voir Schéma 2.44).

aisé et s'est fait par l'addition du bromure de vinylmagnésium sur l'aldéhyde correspondant. Tenant compte de leur compatibilité avec les conditions de la réaction de transfert de xanthate, chaque alcool allylique obtenu selon cette voie a été transformé en l'acétate correspondant lors d'une séquence menée en "one-pot", ce qui a fourni les composés **3.68-3.73** avec de bons rendements globaux (Tableau 3.1, entrée a-f). Il est à noter que ceux-ci ont été obtenus sous forme racémique. En cas de besoin, leur obtention sous forme optiquement pure n'est guère plus compliquée. Parmi les méthodes les plus souvent citées dans la littérature sont le dédoublement par voie enzymatique [58-61] et le dédoublement cinétique d'alcools allyliques développé par Sharpless *et al.* [62-64].

Tableau 3.1 Préparation d'acétates allyliques

Entrée	Aldéhyde	Acétate (%) ^{a)}
a	3.62	3.68 56
b	3.63	3.69 48
c	3.64	3.70 44
d	3.65	3.71 45
e	3.66	3.72 84
f	3.67^{b)}	3.73 60 (d.r. = 1:1.8)

a) Rendement sur 2 étapes à partir de l'aldéhyde; b) Composé obtenu selon Danishefsky *et al.* [91].

Ayant préparé une librairie d'acétates allyliques secondaires, nous avons également voulu synthétiser un dérivé tertiaire, afin de pouvoir vérifier si de tels composés sont de bons substrats pour la réaction

de transfert de xanthate. Pour avoir accès aux alcools allyliques tertiaires, il suffit d'adapter légèrement l'approche présentée sur le Tableau 3.1 et de partir d'une cétone au lieu d'un aldéhyde. Tenant compte de sa disponibilité sous forme optiquement pure et son prix peu élevé, il nous a semblé intéressant de tenter cette approche avec la Pregnénolone **3.74**. La séquence a commencé par la protection du groupement hydroxyle sous forme d'éther méthylique (**3.74** → **3.75**, Schéma 3.22). Le traitement du composé **3.75** avec le bromure de vinylmagnésium dans des conditions comparables à celles utilisées pour la synthèse des acétates allyliques secondaires **3.68-3.73** a fourni l'alcool allylique tertiaire **3.76** avec un bon rendement et sous forme de mélange de diastéréoisomères séparables, dont le composant majoritaire a été utilisé dans les étapes suivantes. Cependant, la séquence n'a pu être achevée en raison de la réticence de l'alcool tertiaire à être protégé, due probablement à l'encombrement stérique important. Quoique décevant, ce résultat est en accord avec l'absence d'exemples dans littérature. Pourtant, l'utilisation d'alcools libres en chimie radicalaire est connue [65] et nous avons décidé d'utiliser l'alcool **3.76** tel quel dans les étapes radicalaires suivantes.

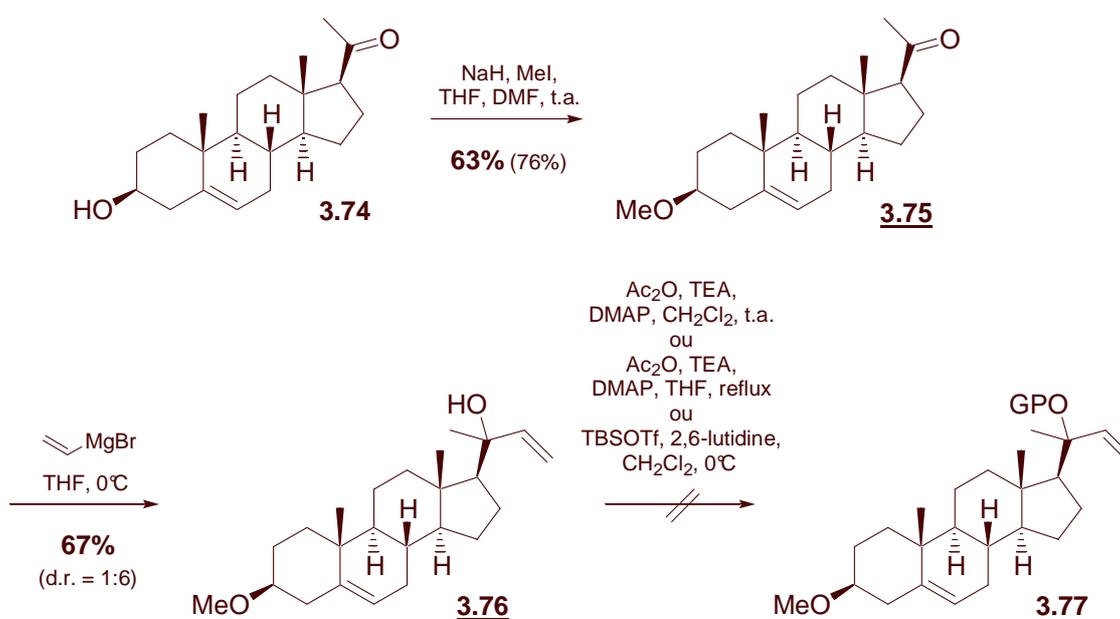


Schéma 3.22 Préparation d'un alcool allylique tertiaire.

Le xanthate **3.56** étant disponible en grande quantité, nous l'avons mis en réaction avec chacun des acétates allyliques **3.68-3.73** préparés précédemment et ceci dans le but d'avoir accès à une librairie de spirocétals [5.5] monosubstitués en position 2. Dans la majorité des cas, l'addition radicalaire n'a pas posé de problème particulier et a conduit à la formation de l'adduit attendu avec un bon rendement et sous forme d'un mélange complexe de diastéréoisomères qui a été utilisé tel quel dans l'étape de réduction (Tableau 3.2, entrée b-f).

Tableau 3.2 Préparation de dihydroxy cétones protégées.

Entrée	Acétate	Adduit (%) ^{a)}	Adduit réduit (%)
a	 3.68	- ^{b)}	-
b	 3.69	 3.78	 3.83a : R = Ac 3.83b : R = H
c	 3.70	 3.79	 3.84a : R = Ac 3.84b : R = H
d	 3.71	 3.80	 3.85
e	 3.72	 3.81	 3.86
f	 STEROÏDE 3.73	 STEROÏDE 3.82	 STEROÏDE 3.87

a) Produits obtenus sous forme d'un mélange complexe de diastéréoisomères; b) Aucune réaction n'a eu lieu.

Cependant, aucune réaction n'a été observée avec l'oléfine **3.68** et les produits de départ ont été isolés quasiment intacts (Tableau 3.2, entrée a). Cet échec est sans doute dû au caractère particulier de l'hydrogène au pied de l'acétate. Dans des conditions radicalaires, celui-ci se laisse facilement

arracher pour conduire au radical correspondant, qui est à la fois benzylique, allylique et stabilisé par la présence d'un hétéroatome en position α . Ceci en fait un donneur d'hydrogène puissant et susceptible d'inhiber les processus radicalaires en chaîne en réduisant chaque espèce radicalaire présente dans le milieu réactionnel. Suivant l'exemple du Schéma 3.20, les adduits **3.78-3.82** ont été soumis à des conditions de réduction radicalaire (Tableau 3.2, entrée b-f). Le choix du réducteur le plus approprié dépend de la structure du produit de départ. Par exemple, la réduction de l'adduit **3.79** en présence d'un donneur d'hydrogène peu puissant comme l'isopropanol n'a pas mené au succès. Dans ce cas, la réduction de l'espèce radicalaire intermédiaire **3.88** est lente, ce qui lui a permis d'évoluer différemment et possiblement par transfert-[1,5] d'hydrogène ou par cyclisation sur le noyau aromatique (Schéma 3.23) [66].

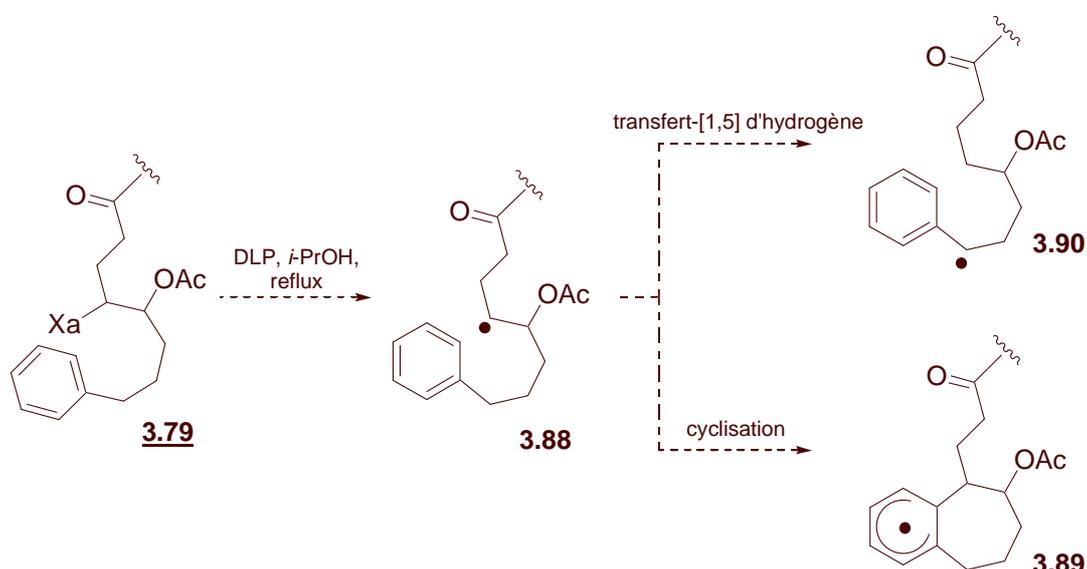
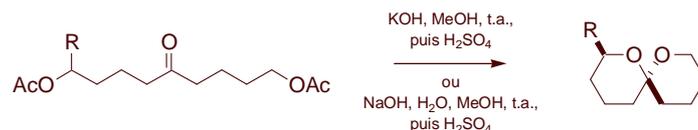


Schéma 3.23 Evolution possible du radical dérivé de l'adduit **3.79**.

Par contre, en utilisant le *n*-Bu₃SnH, donneur d'hydrogène plus rapide que l'isopropanol, de telles réactions secondaires ont pu être supprimées et le produit réduit a été obtenu avec un rendement de 90% (Tableau 3.2, entrée c). Cette fois-ci, le problème réside dans le fait que la réduction s'accompagne de l'hydrolyse partielle de l'acétate primaire et le produit réduit a été obtenu sous forme d'un mélange des acétates **3.84a** et **3.84b**. L'acétate **3.84b** étant un intermédiaire dans la synthèse du spirocétal correspondant, ce manque de chimiosélectivité ne pose pourtant pas de problème réel et le mélange est utilisable tel quel dans l'étape finale de cyclisation. Comme il a été montré précédemment (voir Schéma 3.21), la cyclisation se fait en deux étapes effectuées en "one-pot" et commence par l'hydrolyse des groupements acétates en milieu basique. Celle-ci est suivie par l'acidification du milieu réactionnel, ce qui conduit à la formation spontanée du produit spirocyclisé. Cette séquence a été appliquée avec succès à la synthèse des spirocétals **3.91-3.94** (Tableau 3.3, entrée a-d). Ceux-ci ont été obtenus avec de bons rendements et ont été isolés sous forme d'un seul diastéréoisomère, dont la

configuration correspond fort probablement à celle proposée précédemment sur le Schéma 3.21. Par contre, l'échec de cyclisation de l'adduit **3.87** est étonnant et semble être survenu lors de l'acidification du milieu réactionnel, ce qui a conduit à un mélange complexe de produits (Tableau 3.3, entrée e). L'adduit **3.87** ne possède pourtant pas de fonctionnalités sensibles à l'acide, ce qui fait que cette observation est difficile à expliquer.

Tableau 3.3 Préparation de spirocétals [5.5].



Entrée	Dihydroxy cétone	Spirocétal (%) ^{a)}	
a ^{b)}	 3.83a: R = Ac 3.83b: R = H	 3.91	75
b ^{b)}	 3.84a: R = Ac 3.84b: R = H	 3.92	74
c	 3.85	 3.93	61
d	 3.86	 3.94	72
e	 3.87	- ^{c)}	

a) Obtenus sous forme d'un diastéréoisomère; b) Le produit de départ consiste en un mélange du *mono*- et du *bis*-acétate; c) L'acidification du milieu réactionnel a conduit à l'obtention d'un mélange complexe de produits dans lequel la présence du produit cyclisé n'a pu être démontrée (analyse CCM).

Il est à noter que le choix des conditions d'hydrolyse les plus appropriées dépend de l'encombrement stérique de l'alcool à déprotéger. Par exemple, l'utilisation du méthoxyde de potassium (0.4 M) dans le méthanol à température ambiante, puis à température de reflux n'a pas suffi à l'hydrolyse quantitative de l'acétate secondaire encombré du composé **3.85**. De meilleurs résultats ont été obtenus en mettant en œuvre des conditions plus vigoureuses. Ainsi, le traitement du composé **3.85** avec l'hydroxyde de sodium (2 M) dans un mélange d'eau et de méthanol, suivie par l'acidification du milieu réactionnel, a fourni le spirocétal **3.93** correspondant avec un rendement de 61% (Tableau 3.3, entrée c).

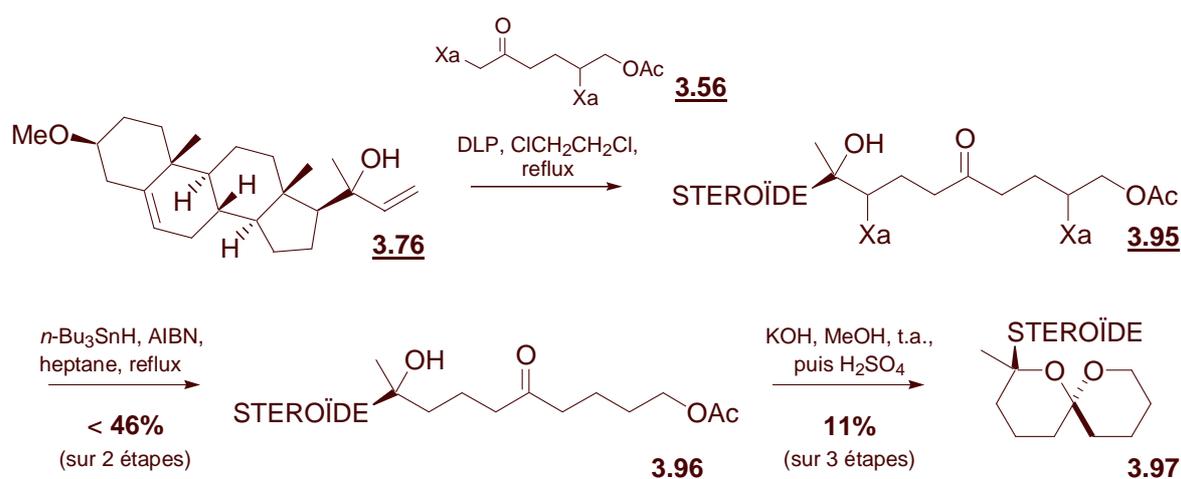


Schéma 3.24 Utilisation d'un alcool allylique tertiaire dans la synthèse d'un spirocétal [5.5].

Ayant montré que les acétates allyliques secondaires sont de bons substrats pour la réaction de transfert de xanthate, nous nous sommes ensuite tournés vers l'utilisation d'un dérivé tertiaire. Ainsi, la mise en réaction du xanthate **3.56** avec le composé **3.76** en présence d'une quantité substoechiométrique d'initiateur dans le 1,2-dichloroéthane au reflux a conduit à la formation de l'adduit **3.95** correspondant (Schéma 3.24). Celui-ci a ensuite été réduit en présence de deux équivalents de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, ce qui a conduit à la formation d'un mélange de produits qui a été utilisé tel quel dans l'étape de cyclisation, après l'enlèvement des composés stannylés par chromatographie sur silice. Il est à noter que des problèmes de purification survenus lors des étapes précédentes nous ont empêché de calculer le rendement exact. Cependant, une estimation basée sur la masse brute du mélange isolé après l'étape de réduction nous a permis de conclure qu'il est certainement inférieur à 46%. L'étape de cyclisation a été effectuée dans les conditions habituelles mises au point précédemment, ce qui a permis d'isoler le spirocétal **3.97** sous forme d'un seul diastéréoisomère. Ce résultat confirme que les alcools allyliques tertiaires sont de bons substrats pour la réaction de transfert de xanthate et que leur protection n'est pas indispensable au succès. Quoique modeste, le rendement global observé correspond à une moyenne de $\approx 50\%$ pour chaque étape individuelle et n'a pas été

optimisé. De surcroît, l'accès à ce composé de structure originale est aisé lorsque la chimie des xanthates est utilisée et il est fort probable que sa préparation par d'autres méthodes n'aurait pas été aussi directe.

3.5 Synthèse de spirocétals [5.6] et [4.5] à partir de dihydroxy cétones protégées sous forme d'acétates

Au cours du paragraphe précédent, il a été montré que la réaction de transfert de xanthate est un outil extrêmement puissant, qui permet la synthèse aisée d'une grande variété de spirocétals [5.5] monosubstitués. En changeant de façon appropriée la structure des oléfines utilisées dans les étapes de transfert de xanthate, cette approche se prête également à la synthèse de spirocétals autres que [5.5]. Ainsi, dans la suite de ce paragraphe, nous montrerons comment l'utilisation d'un acétate vinylique et d'un acétate homoallylique a conduit à la synthèse de spirocétals de configuration [4.5] et [5.6] respectivement. Il est à noter que les deux systèmes se caractérisent par la présence d'un cycle à six chaînons. Par conséquent, ils sont accessibles à partir d'un intermédiaire commun **3.99**, dont la synthèse a été résumée sur le Schéma 3.25 et se rapproche de celle détaillée précédemment pour le xanthate **3.56** (voir Schéma 3.18). Le xanthate **3.99** a été obtenu avec un bon rendement global et sous forme d'un mélange de diastéréoisomères qui a été utilisé tel quel dans l'étape suivante. Le choix du piège utilisé dans l'addition radicalaire est arbitraire et se justifie par le fait qu'il est facilement accessible à partir de l'alcool correspondant (voir p. 145).

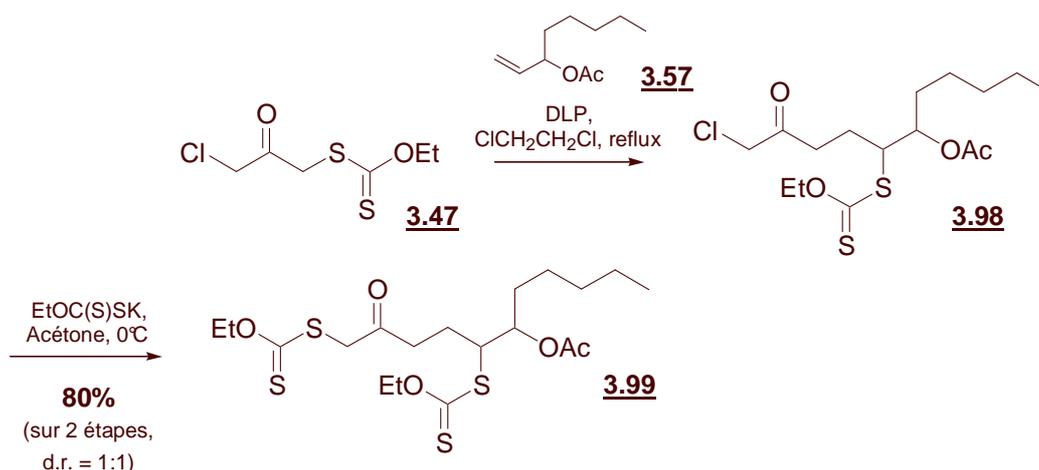
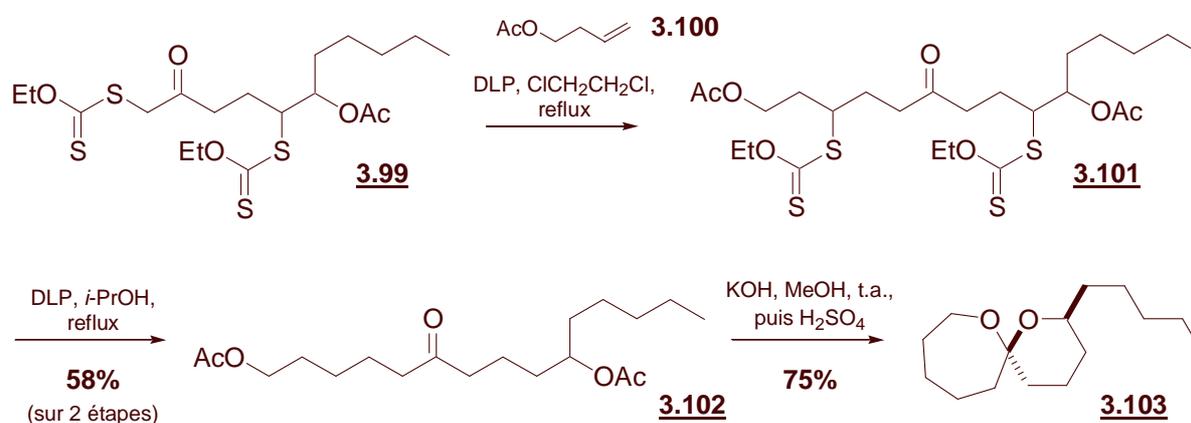


Schéma 3.25 Synthèse d'un intermédiaire commun dans la synthèse de spirocétals [4.5] et [5.6].

Ayant développé un accès efficace au xanthate **3.99**, nous avons voulu montrer qu'il convient à la synthèse d'un spirocétal de configuration [5.6]. Ceci nécessite l'utilisation d'un alcool homoallylique comme piège dans l'étape suivante d'addition radicalaire intermoléculaire. Ceux-ci sont facilement

accessibles sous forme racémique par l'addition du bromure d'allylmagnésium sur l'aldéhyde correspondant [67]. En cas de besoin, leur obtention sous forme optiquement pure n'est guère plus compliquée. Parmi les méthodes les plus souvent citées dans la littérature [68] se trouve celle basée sur l'utilisation d'allylboranes asymétriques, développée par Brown *et al.* [17]. Pour des raisons pratiques, nous avons choisi le plus simple des alcools homoallyliques protégé sous forme d'acétate (Schéma 3.26). Sa mise en réaction avec le xanthate **3.99** en présence d'une quantité catalytique de DLP dans le 1,2-dichloroéthane au reflux a conduit à la formation de l'adduit **3.101** correspondant. Celui-ci a été réduit et soumis aux conditions de spirocyclisation décrites précédemment. A notre grande satisfaction, cette séquence s'est montrée efficace et a fourni le spirocétal **3.103** avec un bon rendement global et sous forme d'un seul diastéréoisomère. Selon les principes exposés précédemment (voir Schéma 3.7), la configuration relative de celui-ci correspond fort probablement à celle proposée sur le Schéma 3.26.



Le xanthate **3.99** convient également à la synthèse d'un spirocétal de configuration [4.5]. Conformément aux exigences de notre approche, ceci nécessite l'utilisation d'un alcool vinylique comme piège dans l'étape suivante d'addition radicalaire intermoléculaire. Pour des raisons pratiques, nous avons choisi le plus simple des alcools vinyliques protégé sous forme d'acétate (Schéma 3.27). Sa mise en réaction avec le xanthate **3.99** en présence d'une quantité catalytique de DLP dans le 1,2-dichloroéthane au reflux a conduit à la formation de l'adduit **3.105** correspondant. Les étapes de réduction et de cyclisation ont été effectuées dans les conditions habituelles mises au point précédemment. A notre grande satisfaction, cette séquence s'est montrée efficace et a fourni le spirocétal **3.107** avec un bon rendement global et sous forme d'un seul diastéréoisomère. Selon les principes exposés précédemment (voir Schéma 3.7), la configuration relative de celui-ci correspond fort probablement à celle proposée sur le Schéma 3.27.

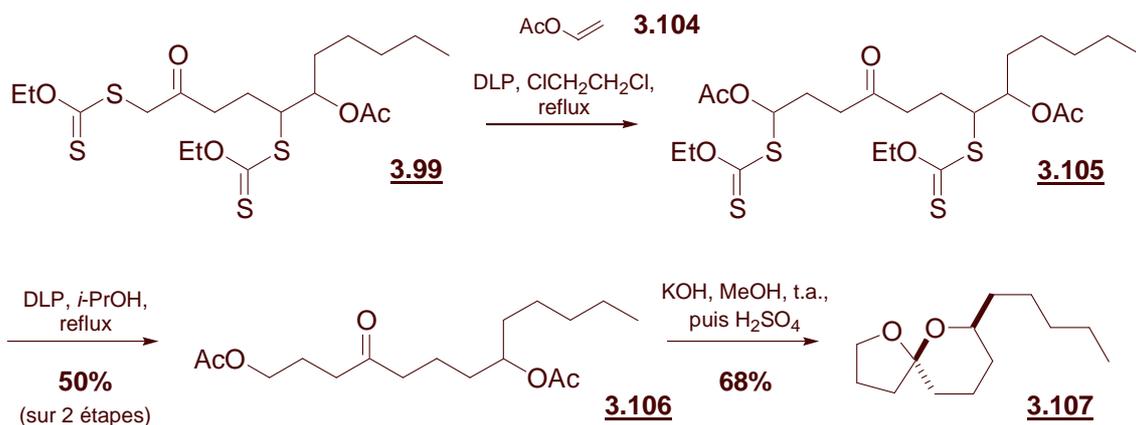


Schéma 3.27 Synthèse d'un spirocétal [4.5].

Les produits naturels incorporant un motif spirocétal de configuration [4.5] sont abondants dans la nature. Un certain nombre d'exemples ont déjà été montrés au début de ce chapitre (voir Schéma 3.1) et la (+)-Broussonetine G **3.108** en constitue un autre (Schéma 3.28) [69]. Cet alcaloïde fait partie d'une famille de 29 produits naturels, qui ont été extraits du *Broussonetia kazinoki* et se sont montrés de puissants inhibiteurs de glycosidases [70]. Il se caractérise par la présence d'un cycle à 5 chaînons azoté et polyhydroxylé, ainsi qu'un motif spirocétal [4.5]. La première et seule synthèse totale de la (+)-Broussonetine G **3.108** a récemment été publiée par Trost *et al.* et a permis d'élucider sa stéréochimie [71]. Celle-ci correspond à la configuration absolue montrée sur le Schéma 3.28. En accord avec les principes exposés précédemment (Schéma 3.7), la configuration du motif spirocétal est telle que l'encombrement stérique est minimal et la stabilisation par l'effet anomérique maximale.

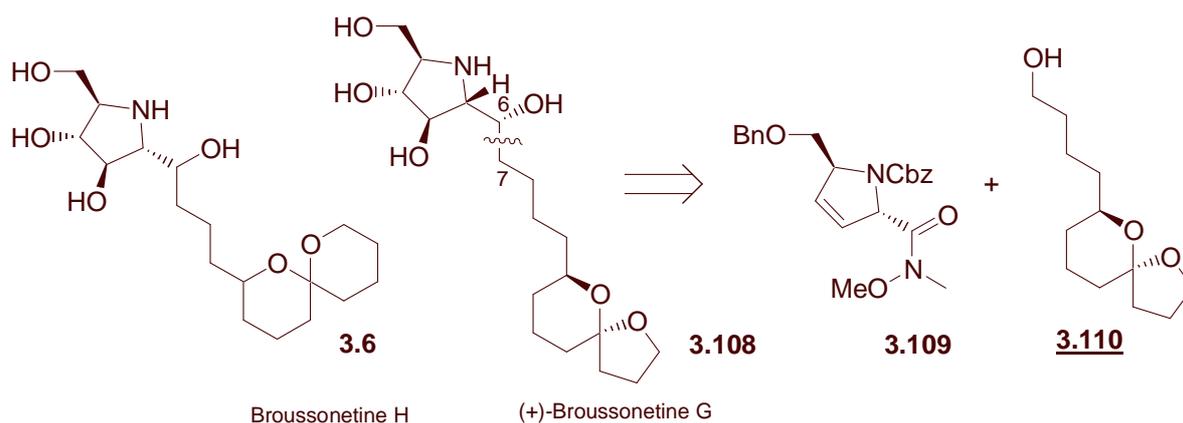


Schéma 3.28 Analyse rétrosynthétique de la Broussonetine G.

Suivant l'approche de Trost *et al.* [71], l'assemblage de la (+)-Broussonetine G **3.108** se fait à partir de la pyrrolidine **3.109** et du spirocétal **3.110** (Schéma 3.28). Ce dernier a été préparé en 8 étapes à partir de la δ -valérolactone **3.111** avec un rendement global de 25% (Schéma 3.29). La stéréosélectivité de la

spirocyclisation a été attribuée à l'effet anomérique et dépend de la configuration de l'alcool secondaire, elle-même fixée lors de la réduction dans les conditions de Noyori (**3.112** → **3.113**) [72].

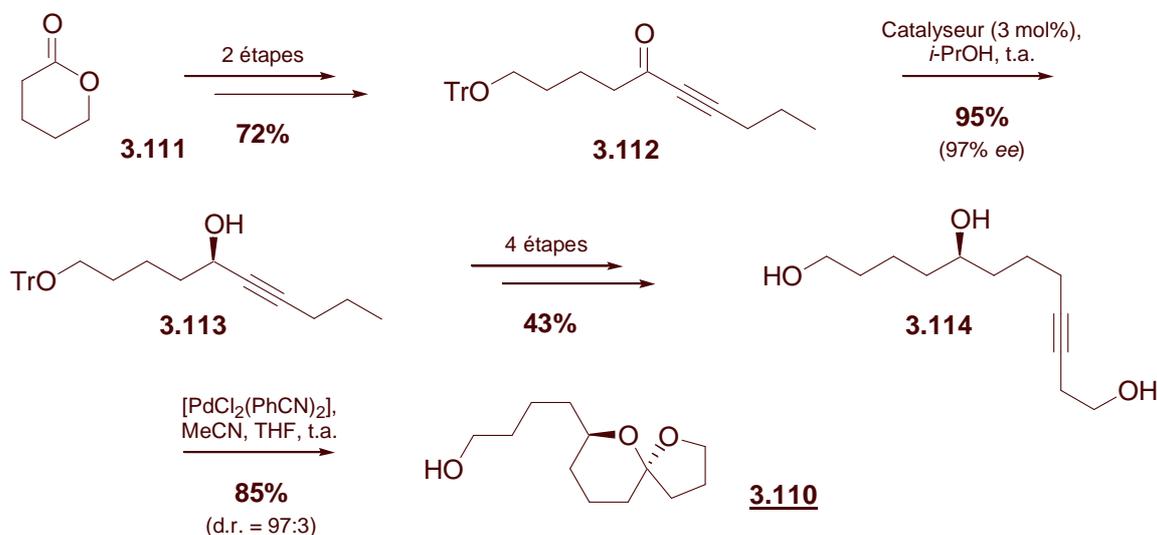


Schéma 3.29 Synthèse du motif spirocétal de la (+)-Broussonetine G selon Trost *et al.* (Catalyseur = $[(\eta^6\text{-p-cymène})\text{Ru}\{(1R, 2R)\text{-}p\text{-TsNCH(Ph)CH(Ph)NH}\}]$).

Nous avons reconnu que le spirocétal **3.110** est également accessible par notre méthodologie reposant sur la chimie radicalaire des xanthates. Notre approche à la synthèse de (\pm)-**3.110** a commencé par l'addition radicalaire du xanthate **3.47** sur l'acétate de vinyle **3.104**. Lors d'une séquence menée en "one-pot", l'adduit **3.115** correspondant a été traité avec le sel de xanthogénate de potassium, ce qui a fourni le xanthate **3.116** avec un bon rendement global de 52% (Schéma 3.30).

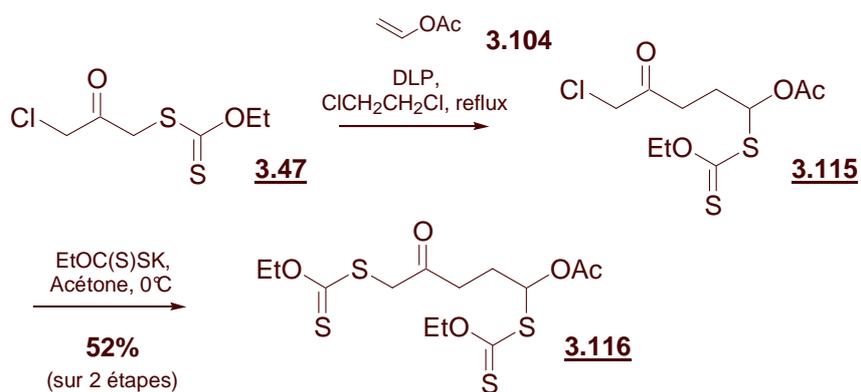


Schéma 3.30 Vers la synthèse du motif spirocyclique de la Broussonetine G.

Le xanthate **3.116** a ensuite été mis en réaction avec l'acétate **3.72** en présence d'une quantité substoechiométrique d'initiateur dans le 1,2-dichloroéthane au reflux (Schéma 3.31). L'adduit **3.117**

correspondant a été obtenu sous forme d'un mélange complexe de diastéréoisomères qui a été utilisé tel quel dans l'étape de réduction. Comme l'étape précédente, celle-ci se caractérise par un rendement modeste. Cette observation a été attribuée à la présence de traces d'acide laurique due à la décomposition de l'initiateur. Ceci favorise l'hydrolyse de l'acétal mixte présent dans chacun des composés **3.116** et **3.117** et peut conduire à leur dégradation. Afin d'éviter ce phénomène de dégradation et d'optimiser le rendement, il est envisageable d'effectuer la réaction en présence d'une baseⁱⁱⁱ. La séquence s'est terminée par la cyclisation de l'intermédiaire **3.118**. Celle-ci a été effectuée dans les conditions habituelles mises au point précédemment et n'a pas posé de problème particulier. Le spirocétal **3.110** a été obtenu avec un bon rendement de 92% et sous forme d'un seul diastéréoisomère. Selon les principes exposés précédemment (voir Schéma 3.7), la configuration relative de celui-ci correspond sans doute à celle proposée sur le Schéma 3.31. Contrairement à ce qui a été le cas de l'approche de Trost *et al.* [71], notre approche a fourni le composé **3.110** sous forme racémique. Cependant, sa synthèse énantiosélective n'est guère plus compliquée et est réalisable par le dédoublement enzymatique connu du mélange racémique **3.72** [73], utilisé dans la deuxième étape de transfert de xanthate.

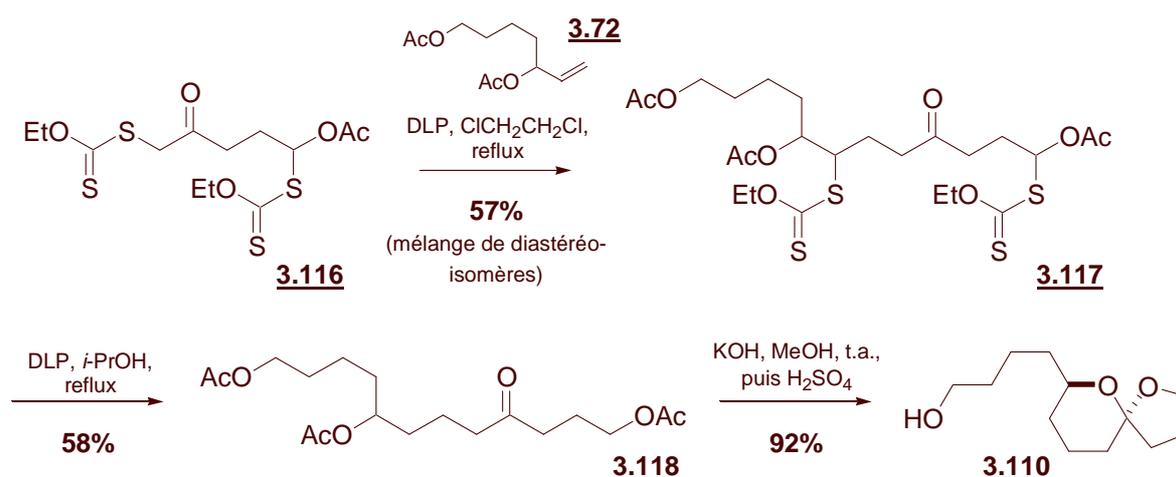


Schéma 3.31 Synthèse du motif spirocyclique de la Broussonetine G.

En conclusion, notre méthodologie permet d'accéder au spirocétal **3.110** en 5 étapes avec un rendement global non-optimisé de 16% à partir de produits commerciaux et bon marché. Tenant compte de son caractère concis et du fait que sa version énantiosélective est réalisable, elle constitue une alternative intéressante à la synthèse proposée par Trost *et al.* [71]. De surcroît, en changeant de façon appropriée la structure des oléfines utilisées dans les étapes de transfert de xanthate, cette approche se prête également à la synthèse du motif spirocyclique de la Broussonetine H **3.6**, autre membre de la classe des broussonetines (Schéma 3.28) [74].

ⁱⁱⁱ Des travaux antérieurs menés au laboratoire ont montré que la collidine est un choix convenable (résultats non publiés).

3.6 Synthèse de spirocétals [5.5] à partir de dihydroxy cétones protégées sous forme d'éthers d'énol silylés

Comme il a été montré dans les paragraphes précédents, notre approche à la synthèse de spirocétals passe par l'intermédiaire des dihydroxy cétones correspondantes protégées sous forme d'acétates. Ceci nécessite une étape d'hydrolyse basique, avant que la (spiro)cyclisation ne puisse avoir lieu. Par conséquent, la présence de fonctionnalités sensibles à la base est exclue. Parmi celles-ci se trouve le groupement xanthate. Lors des études préliminaires menées dans le cadre de ces travaux, cette supposition a été confirmée lorsque nous avons voulu cycliser le composé **3.119** (Schéma 3.32). Sa mise en réaction avec le méthoxyde de sodium dans le méthanol à température ambiante a conduit à la formation d'un mélange complexe de produits. Cette observation nous a menés à conclure qu'un changement de groupement protecteur s'impose afin d'avoir accès à des systèmes spirocycliques incorporant le groupement xanthate.

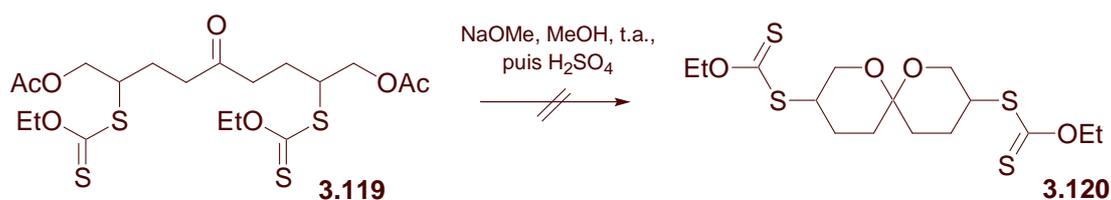


Schéma 3.32 Tentative de cyclisation en présence du groupement xanthate.

Une revue de la littérature a révélé que, parmi les groupements protecteurs utilisés dans la synthèse de spirocétals, les éthers silylés sont prépondérants [10, 75, 76]. Ceux-ci sont raisonnablement robustes et se laissent déprotéger dans des conditions qui sont suffisamment douces pour être compatibles avec la plupart des fonctionnalités rencontrées en chimie organique. Contrairement à ce qui est le cas pour les acétates, la déprotection des éthers silylés se fait souvent par hydrolyse acide [77]. Sachant que les xanthates résistent mieux à l'acide qu'à la base, la mise en œuvre de cette stratégie est susceptible de convenir à la synthèse de spirocétals incorporant le groupement xanthate. Parmi les éthers silylés utilisés en synthèse organique, l'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS) occupe une place importante. Celui-ci se prépare facilement à partir de l'alcool correspondant, est raisonnablement résistant et se déprotège le plus souvent en présence de l'acide fluorhydrique. Ceci nous a menés à tenter la synthèse d'un spirocétal [5.5] incorporant le groupement xanthate en utilisant des alcools allyliques protégés sous forme d'éther de TBS.

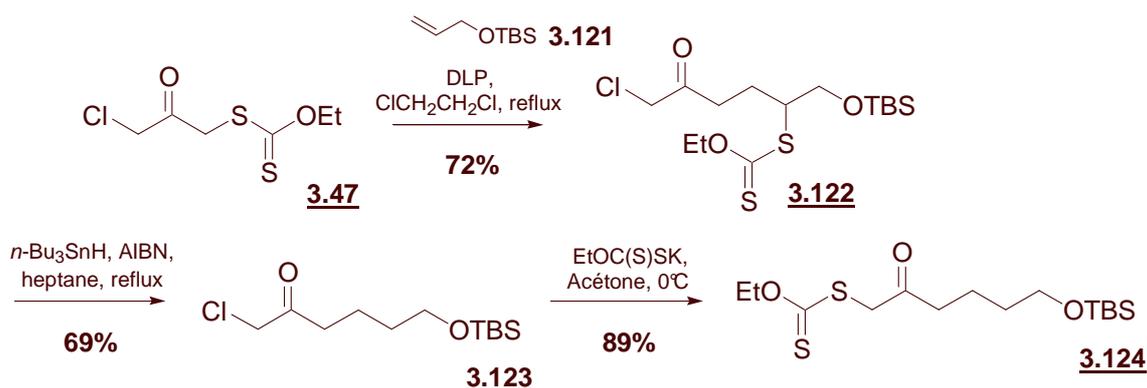
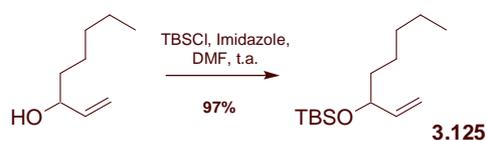


Schéma 3.33 Vers la synthèse d'un spirocétal [5.5] incorporant le groupement xanthate.

Tenant compte de sa disponibilité de sources commerciales, nous avons choisi d'effectuer la première addition radicalaire sur l'éther de TBS **3.121** (Schéma 3.33). Celui-ci s'est montré compatible avec les conditions de la réaction de transfert de xanthate et sa mise en réaction avec le xanthate **3.47** a fourni l'adduit **3.122** avec un bon rendement. Dans le but de réduire la complexité stéréochimique du spirocétal [5.5] ciblé, nous avons décidé de limiter le nombre de groupements xanthates à un, ce qui a nécessité la réduction de l'adduit **3.122**. Ceci a pu être effectué de façon sélective en le traitant avec un équivalent de *n*-Bu₃SnH dans l'heptane au reflux. Le chlorure **3.123** ainsi obtenu a été transformé en xanthate par substitution nucléophile en présence du sel de xanthogénate de potassium. Considérant son accès facile à partir de l'alcool correspondant^{iv}, nous avons choisi d'effectuer la deuxième addition radicalaire sur l'éther de TBS **3.125** (Schéma 3.34). L'adduit radicalaire **3.126** correspondant s'est formé avec un bon rendement et a été obtenu sous forme d'un mélange de diastéréoisomères. Il est à noter que sa formation s'est accompagnée par celle d'une quantité non-négligeable ($\approx 10\%$) de composé **3.128**, provenant de la dimérisation du xanthate de départ. Quoique peu spectaculaire, ce phénomène est remarquable, car relativement rare dans le domaine de la chimie radicalaire des xanthates. La déprotection des éthers de TBS se fait souvent en milieu acide, ce qui devrait favoriser la cyclisation simultanée de la dihydroxy cétone correspondant au composé **3.126**. A notre grande satisfaction, le traitement de l'adduit **3.126** avec une solution aqueuse de l'acide fluorhydrique dans l'acétonitrile a conduit à la formation du spirocétal **3.127** correspondant avec un très bon rendement et sous forme d'un mélange de diastéréoisomères.

^{iv} Cet éther de TBS a été formé par l'action du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSCl) en présence d'imidazole sur l'alcool:



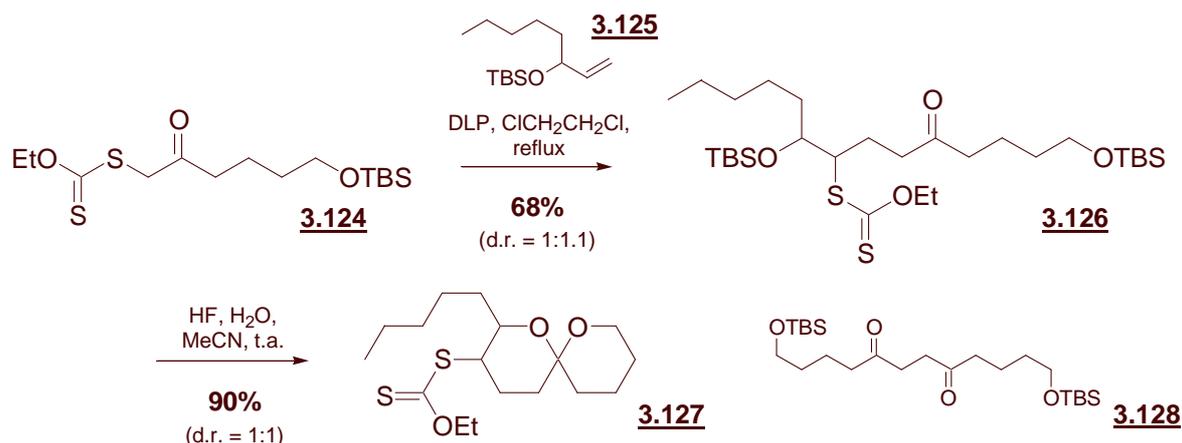


Schéma 3.34 Synthèse d'un spirocétal [5.5] incorporant le groupement xanthate.

La présence du groupement xanthate sur le noyau spirocyclique offre de nombreuses possibilités pour sa fonctionnalisation, tant par voie ionique, que par voie radicalaire. Par exemple, la transformation du xanthate **3.127** en sulfoxyde selon la séquence montrée sur le Schéma 3.35 et mise au point précédemment au laboratoire par le Docteur P. Boutillier [78], a permis la synthèse du spirocétal **3.133** incorporant une double liaison en position 3 et obtenu sous forme d'un seul diastéréoisomère.

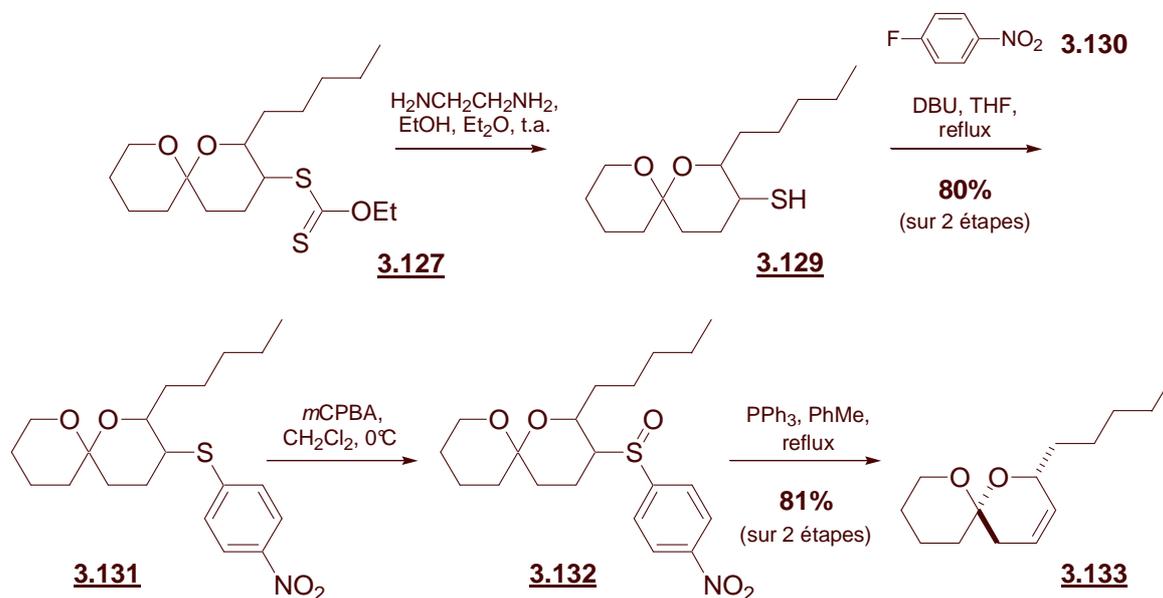


Schéma 3.35 Synthèse d'un spirocétal [5.5] incorporant une insaturation.

La configuration relative n'a pas été déterminée, mais correspond fort probablement à celle proposée sur le Schéma 3.35, basée sur les principes exposés précédemment (voir Schéma 3.7). L'élimination thermique du sulfoxyde (**3.132** → **3.133**) s'est montrée très efficace et se caractérise par une

régiosélectivité totale. La double liaison ainsi introduite, peut servir de point de départ dans d'autres transformations susceptibles de mener à la fonctionnalisation rapide et diverse du noyau spirocyclique.

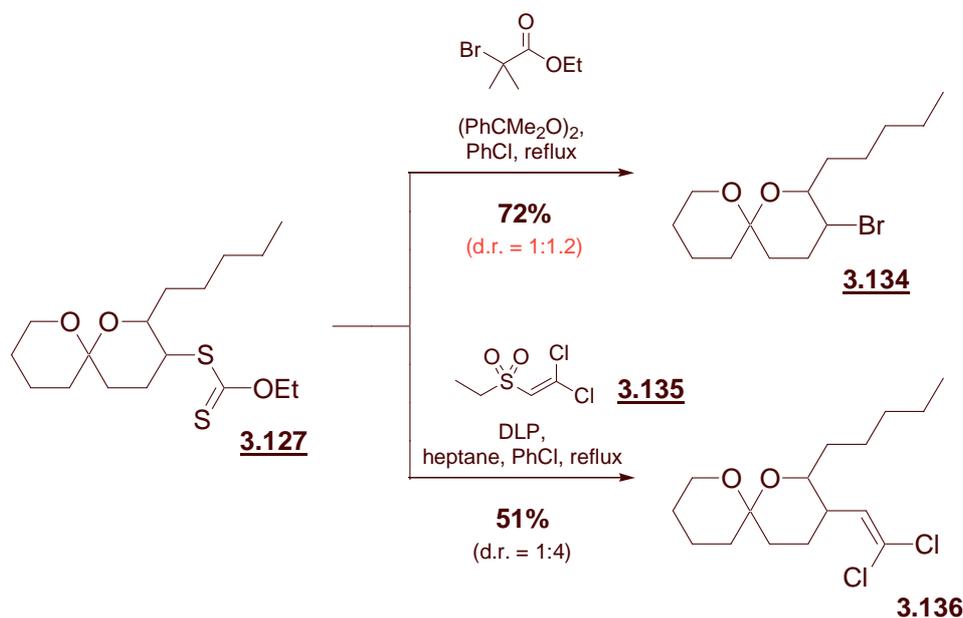
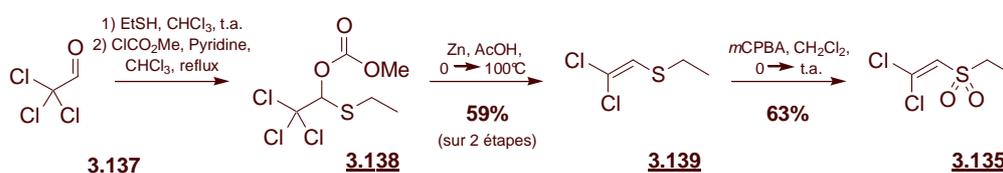


Schéma 3.36 Synthèse de spirocétals divers par voie radicalaire.

Le spirocétal **3.127** peut également être engagé dans une étape radicalaire (Schéma 3.36). Par exemple, sa mise en réaction avec le 2-bromo-2-méthylpropionate d'éthyle en présence d'une quantité stoechiométrique de peroxyde de cumyle dans le chlorobenzène au reflux a fourni le bromure **3.134** correspondant avec un rendement encourageant [79]. Les xanthates peuvent également participer à une réaction de vinylation mise au point au laboratoire par le Docteur F. Bertrand [80]. Par rapport à d'autres méthodes, le potentiel de celle-ci réside dans le fait qu'elle peut être conduite en absence de composés stannylés en mettant en œuvre la chimie radicalaire des vinylsulfones. Ainsi, selon le mécanisme exposé précédemment (voir Schéma 1.20), l'addition radicalaire intermoléculaire du composé **3.127** sur la sulfone **3.135**^v a conduit à la formation de son dérivé vinylé **3.136** avec un rendement, qui est, certes, modeste, mais non optimisé. Par contre, la diastéréosélectivité est remarquable et est susceptible d'être due au fait que la sulfone **3.135** s'approche du côté le moins encombré du radical correspondant au xanthate **3.127**. En dehors de sa synthèse originale, le composé vinylé **3.136** est un intermédiaire utile dans la synthèse d'entités plus sophistiquées. Parmi les

^v Cette sulfone a été formée en trois étapes à partir du trichloroacétaldéhyde **3.137** [80]:



différentes évolutions possibles pour cette molécule, sa transformation en l'alcyne correspondant selon la méthode mise au point par Corey et Fuchs est particulièrement intéressante [81].

L'utilisation d'alcools allyliques protégés sous forme d'éther de TBS s'est montrée compatible avec les conditions de la réaction de transfert de xanthate et donne accès à des intermédiaires dont la spirocyclisation est particulièrement aisée et efficace. Ces observations nous ont menés à maintenir cette approche et à l'appliquer à la synthèse d'autres types de spirocétals, parmi lesquels ceux qui portent un substituant oxygéné en position 2. La synthèse de ces derniers se fait selon une voie qui est comparable à celles montrées précédemment et commence par l'addition radicalaire du xanthate **3.47** sur une oléfine protégée de façon appropriée (Schéma 3.37). Le choix de cette dernière est arbitraire et est justifié par son accès aisé en deux étapes à partir de l'aldéhyde **3.65** correspondant^{vi}.

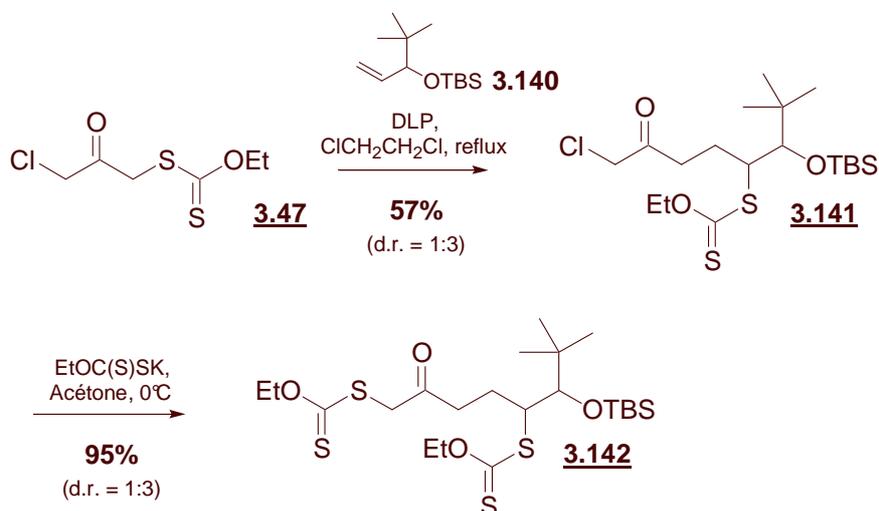
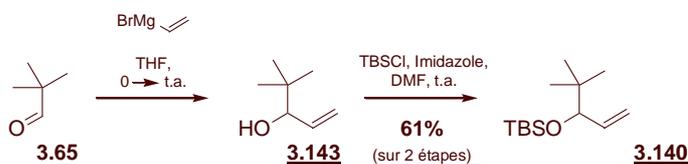


Schéma 3.37 Synthèse de spirocétals portant un substituant oxygéné en position 2.

Le xanthate **3.142** requis pour la prochaine étape de transfert de xanthate a été obtenu à partir du chlorure **3.141** par substitution nucléophile en présence du sel de xanthogénate de potassium. En vue de notre objectif de développer une méthode qui permet d'accéder à des spirocétals portant un substituant oxygéné en position 2, le xanthate **3.142** a été mis en réaction avec l'acroléine **3.144** protégée sous forme de diéthylacétal (Schéma 3.38). Par rapport à d'autres additions radicalaires, cette étape se caractérise par un rendement modeste. Cette observation a été attribuée à la présence de traces

^{vi} Cet éther de TBS a été formé par la vinylation de l'aldéhyde **3.65** suivie par la protection de l'alcool **3.143** correspondant:



d'acide laurique due à la décomposition de l'initiateur. Ceci favorise l'hydrolyse de l'acétal présent dans chacun des composés **3.144** et **3.145**, ce qui peut conduire à leur dégradation progressive au cours de la réaction. Pour éviter des problèmes dus à la décomposition de l'acétal **3.145**, sa réduction a été effectuée en présence d'un léger excès de *n*-Bu₃SnH dans l'heptane au reflux. Le produit réduit **3.146** a été obtenu avec un très bon rendement, ce qui nous a permis de procéder à la mise au point des conditions de sa spirocyclisation.

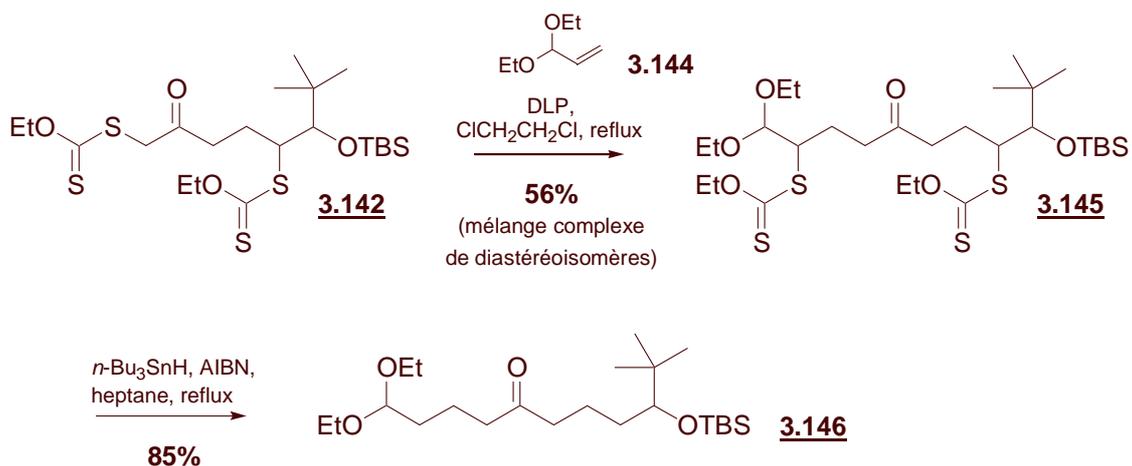


Schéma 3.38 Vers la synthèse d'un spirocétal portant un substituant oxygéné en position 2.

En dépit de nombreux efforts, nous n'avons pu réaliser la mise au point de conditions permettant la déprotection et la cyclisation simultanées du composé **3.146** (Schéma 3.39). Des conditions qui sont censées favoriser la cyclisation, se sont montrées inaptes à induire la déprotection de l'éther silylé, tandis que des conditions plus vigoureuses ont mené à la décomposition du produit de départ.

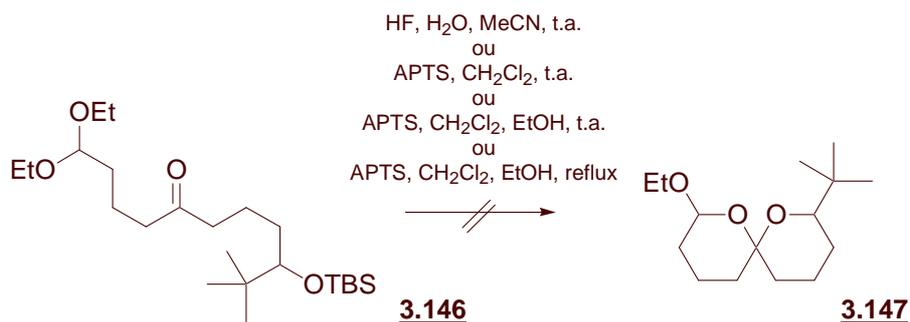


Schéma 3.39 Tentatives de synthèse d'un spirocétal portant un substituant oxygéné en position 2.

Par contre, la déprotection préalable de l'éther silylé par l'action du TBAF, suivie par la cyclisation de l'alcool **3.148** ainsi obtenu, a donné de meilleurs résultats (Schéma 3.40). Dans le but d'optimiser l'étape de cyclisation, plusieurs acides ont été testés et parmi eux, l'Amberlyst-15 s'est montré le plus

propice à nos besoins. Ainsi, lors d'une séquence menée en "one-pot", le spirocétal **3.147** a été obtenu avec un très bon rendement global et sous forme d'un seul diastéréoisomère. Selon les principes exposés précédemment (Schéma 3.7), la configuration relative de celui-ci correspond sans doute à celle proposée sur le Schéma 3.40. La synthèse de spirocétals portant un substituant oxygéné en position 2 a également été décrite par Brimble *et al.* [82]. Ceux-ci ont ensuite été utilisés dans la synthèse de nucléosides modifiés susceptibles d'être dotés d'une activité antivirale intéressante.

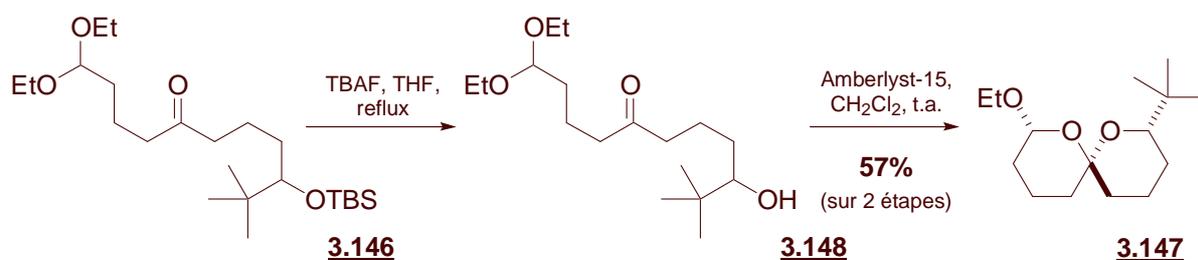


Schéma 3.40 Synthèse d'un spirocétal portant un substituant oxygéné en position 2.

En changeant de façon appropriée la structure des oléfines utilisées dans les étapes de transfert de xanthate, notre méthodologie se prête également à la synthèse de spirocétals autres que *bis*-oxygénés. Ainsi, le remplacement d'un alcool insaturé par une amine insaturée devrait permettre d'avoir accès à des spirocétals azotés. Dans le but de vérifier la validité de cette hypothèse, le xanthate **3.142** a été mis en réaction avec le *N*-allylacétamide **3.149** (Schéma 3.41). La réduction de l'adduit **3.150** correspondant en présence d'un léger excès de *n*-Bu₃SnH a fourni le produit réduit **3.151** avec un très bon rendement, ce qui nous a permis de procéder à la mise au point des conditions de sa spirocyclisation.

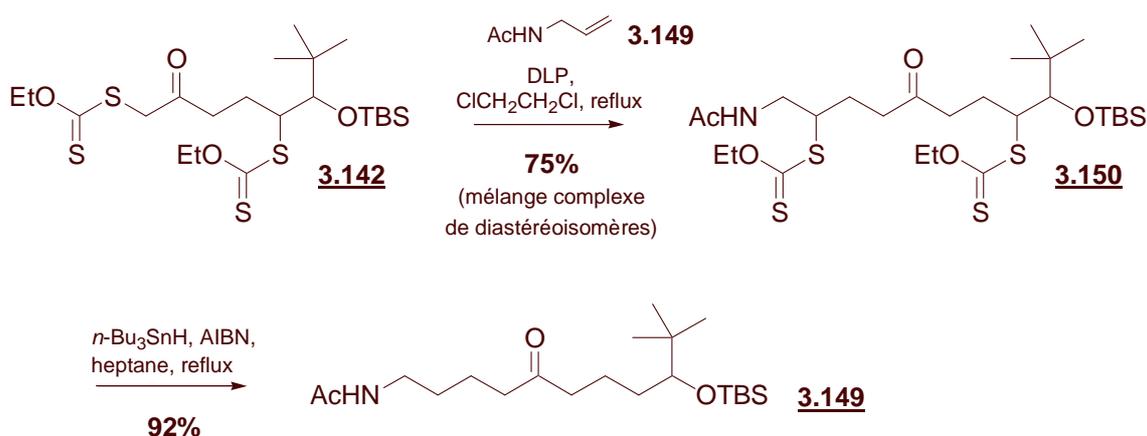


Schéma 3.41 Vers la synthèse de spirocétals azotés.

Comme précédemment, des tentatives pour effectuer l'étape de déprotection et de cyclisation de façon simultanée, n'ont pas mené au succès. Par contre, contrairement à ce qui a été le cas pour la cyclisation du composé **3.146**, une approche en deux étapes n'a pas non plus porté ses fruits. Même si la déprotection de l'éther silylé **3.151** n'a pas posé de problèmes particuliers, la cyclisation de l'alcool **3.152** correspondant s'est montrée plus délicate et difficile à effectuer (Schéma 3.42).

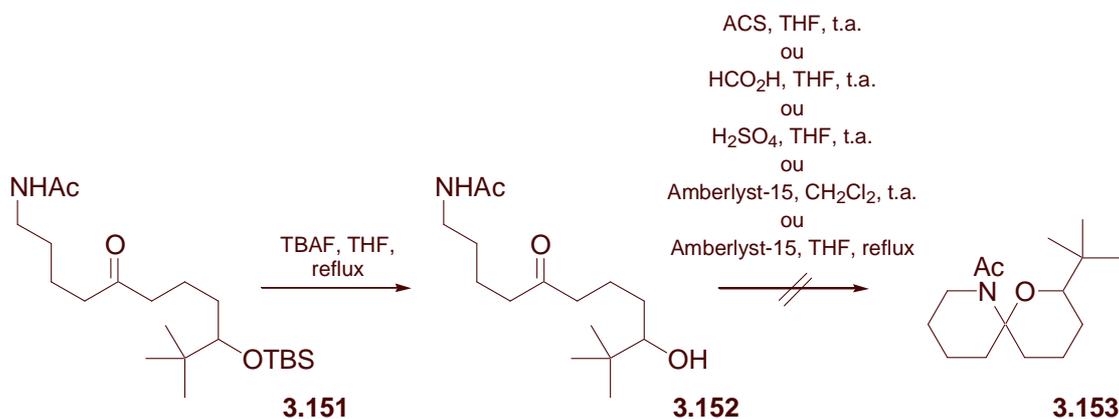


Schéma 3.42 Tentatives de synthèse d'un spirocétal azoté.

Dans le but de mettre au point les conditions de l'étape de cyclisation, plusieurs acides ont été testés. La plupart d'entre eux se sont montrés inaptes à induire la transformation ciblée et dans ces cas, le produit de départ a été récupéré quasiment intact. L'origine de cet échec est susceptible d'être due au caractère nucléophile peu prononcé de l'atome d'azote. Le remplacement de l'acétate par un groupement protecteur moins attracteur pourrait remédier à ce problème. Cependant, par manque de temps nous n'avons pu vérifier la validité de cette hypothèse. Des tentatives pour effectuer la cyclisation dans des conditions plus vigoureuses n'ont pas non plus mené au succès. Ainsi, si mis en réaction avec une quantité catalytique d'acide sulfurique dans le THF à température ambiante, le produit de départ s'est dégradé rapidement. Pourtant, malgré la réticence du composé **3.152** à cycliser, cette étude mérite d'être poursuivie, car la spirocyclisation d'aminohydroxy cétones de structure comparable est connue et a été appliquée dans le domaine de la synthèse totale de spirocétals azotés [83-86].

3.7 Conclusion

Au cours de ce chapitre, il a été montré que la chimie radicalaire des xanthates est un outil puissant, qui a permis la mise au point d'une nouvelle méthodologie efficace donnant accès à un grand nombre de spirocétals. Cette approche repose sur la fonctionnalisation du xanthate dérivé de la 1,3-dichloroacétone par la mise en œuvre de deux étapes d'addition radicalaire intermoléculaire

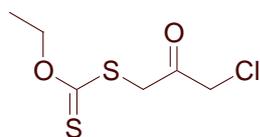
consécutives, suivies par la spirocyclisation des dihydroxy cétones ainsi obtenues. Elle se caractérise par une convergence et une flexibilité extraordinaires et complète de façon intéressante les voies ioniques déjà disponibles. Ainsi, en variant la structure des pièges utilisés dans les étapes de transfert de xanthate, nous avons pu montrer que notre méthodologie convient à la synthèse de spirocétals [4.5], [5.5] et [5.6] monosubstitués en position 2, ainsi qu'à la synthèse de spirocétals incorporant le groupement xanthate. Ces derniers se sont montrés des intermédiaires intéressants, dont la fonctionnalisation, tant par voie ionique, que par voie radicalaire, est aisée. De surcroît, notre méthodologie a permis la synthèse efficace d'un intermédiaire avancé dans la synthèse totale de la Broussonetine G et est susceptible d'être de grande utilité dans la synthèse (énantiosélective) d'autres produits naturels incorporant un motif spirocétal. Nous avons également montré que le remplacement d'une oléfine oxygénée par une oléfine azotée dans l'une des étapes de transfert de xanthate permet d'avoir accès à des aminohydroxy cétones et ainsi, à des spirocétals autres que *bis*-oxygénés. Malgré les nombreux exemples présentés au cours de ce chapitre, le champ d'application de notre méthodologie est susceptible d'être plus étendu. En suivant l'exemple de la synthèse de spirocétals [4.5], [5.5] et [5.6], la synthèse de spirocétals [4.4] et [6.6] est également envisageable. Le remplacement d'une oléfine oxygénée par une oléfine soufrée dans l'une des étapes de transfert de xanthate devrait permettre d'avoir accès à des spirocétals soufrés.

3.8 Partie expérimentale

Méthodes générales

Anhydrous acetone was obtained by distillation from K_2CO_3 under N_2 . Anhydrous CH_2Cl_2 was obtained by distillation from CaH_2 under N_2 . Anhydrous THF was obtained by distillation from Na-benzophenone under N_2 . Anhydrous DMSO was obtained by distillation from CaH_2 under N_2 . Anhydrous DMF was obtained by distillation from $MgSO_4$ under N_2 . Other solvents were used as supplied by commercial sources. Petroleum ether refers to the fraction of light petroleum ether, boiling between 40-60°C. All reagents were used as supplied by commercial sources unless stated otherwise. Purification procedures were in accordance with the instructions in D.D. Perrin and W.L.F. Armarego, "Purification of Laboratory Chemicals", Fourth edition, The Bath Press, Bath, 2002. All reactions were carried out under dry, oxygen free N_2 . Flash chromatography was performed on silica gel (SDS, 60 Å C.C. 40-63 μm). Thin layer chromatography was performed on aluminium plates pre-coated with silica gel (Merck, 60 F₂₅₄), which were visualised by the quenching of UV fluorescence ($\lambda_{max} = 254$ nm), and/or by staining with vanillin in acidic ethanol or 1% w/v $KMnO_4$ in 0.5 M aqueous K_2CO_3 , followed by heating. Boiling points were obtained by short path distillation and are uncorrected. Infrared spectra were recorded as solutions in CCl_4 . Absorption maxima (ν_{max}) are reported in wavenumbers (cm^{-1}). Magnetic resonance spectra were recorded at ambient temperature on either a Bruker AMX 400, or Bruker Advance DPX 400 instrument. Proton magnetic resonance spectra (1H NMR) were recorded at 400 MHz. Carbon magnetic resonance spectra (^{13}C NMR) were recorded at 100.6 MHz. Chemical shifts (δ_H , δ_C) are quoted in parts per million (ppm) and are referenced to the residual solvent peak. Low-resolution mass spectra (m/z) were recorded by chemical ionisation (CI) on a Hewlett-Packard HP 5989B instrument. High-resolution mass spectra were recorded by electron impact ionisation at 70 eV on a JMS-GCmate II instrument. The quoted masses are accurate to ± 5 ppm. Microanalyses were carried out by the microanalytical laboratory of the Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette.

3.8.1 Synthesis of Dithiocarbonic acid (3-chloro-2-oxo-propyl) ester ethyl ester (**3.47**).

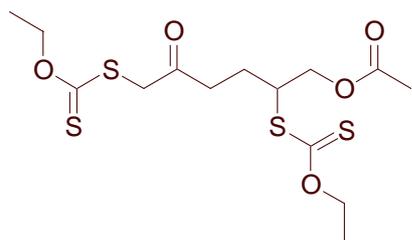


$C_6H_9ClO_2S_2$
Exact Mass: 211,97
Mol. Wt.: 212,72

A solution of dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester potassium salt (4.8 g, 30 mmol) in water (30 mL) was cooled to 0°C before slow addition of finely powdered 1,3-dichloroacetone **3.53** (3.8 g, 30 mmol). Stirring was continued at 0°C for 3 h. The slightly yellow suspension thus obtained was diluted with water (70 mL) before the addition of Et₂O (100 mL). After phase separation, the organic phase was extracted with water (1 × 100 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent under reduced pressure afforded pure **3.47** (6.0 g, 94%) as a slightly yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 4.14 (s, 2 H), 4.31 (s, 2 H), 4.63 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.73 (CH₃), 42.86 (CH₂), 47.90 (CH₂), 71.26 (CH₂), 195.68 (C=O), 212.77 (C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 2987, 2959, 2939, 1738, 1365, 1292, 1232, 1150, 1113, 1051 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 213 (MH⁺, C₆H₉³⁵ClO₂S₂), 215 (MH⁺, C₆H₉³⁷ClO₂S₂).

3.8.2 Synthesis of Acetic acid 2,6-bis-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5-oxo-hexyl ester (**3.56**).



$C_{14}H_{22}O_5S_4$
Exact Mass: 398,04
Mol. Wt.: 398,59

A solution of **3.47** (864 mg, 4.1 mmol) and **3.54** (0.89 mL, 8.2 mmol) in 1,2-dichloro-ethane (4 mL) was refluxed for 15 min. DLP (0.05 eq.) was then added and the solution stirred for 90 min. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in acetone (8 mL) and the solution thus obtained cooled to 0°C. A solution of dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester potassium salt (0.73 g, 4.5 mmol) in acetone (10 mL) was added dropwise before removal of the icebath. Stirring was continued at room temperature for 60 min. after which the mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting slurry was suspended in water (25 mL) and extracted with Et₂O (3 × 25 mL). The collected organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated to dryness under reduced pressure. Crude reaction product (1.7 g) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 15:85 to 20:80 v/v) to afford **3.56** (1.3 g, 80% over 2 steps) as a pale yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (t, *J* 7.2 Hz, 3 H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.90 (ddt, *J* = 7.2, 10.0, 14.0 Hz, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 2.20 (dtd, *J* = 5.2, 7.6, 14.0 Hz, 1 H), 2.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.96-4.02 (m, 3 H), 4.24 (dd, *J* = 6.4, 11.6 Hz, 1 H), 4.32 (dd, *J* = 4.8, 11.2 Hz, 1 H), 4.62-4.69 (m, 4 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.76 (2×CH₃), 20.77 (CH₃), 24.63 (CH₂), 38.68 (CH₂), 45.37 (CH₂), 48.83 (CH), 65.62 (CH₂), 70.40 (CH₂), 70.93 (CH₂), 170.58 (C=O), 202.05 (C=O), 212.79 (C=S), 213.30 (C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 2985, 2958, 2939, 2899, 2870, 1748, 1720, 1443, 1381, 1364, 1292, 1228, 1448, 1112, 1050 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 339 (MH⁺ - C₂H₄O₂), 399 (MH⁺). HRMS: found 398.0352 (M⁺). C₁₄H₂₂O₅S₄ requires 398.0350.

3.8.3 Preparation of allylic acetates 3.57 and 3.68 - 3.73.

General procedure for the preparation of allylic alcohols, method A

To a solution of aldehyde (1 eq.) in dry Et₂O (7mL/mmol of aldehyde) was added dropwise at room temperature a commercial 1M solution of vinyl magnesiumbromide in THF (1.1-1.2 eq.). Stirring was continued at room temperature for 60 min. The resulting white suspension was then poured into icecold water. After phase separation, the organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated to dryness under reduced pressure. The crude reaction products were sufficiently pure to be used without purification in the next reaction step.

General procedure for the preparation of allylic alcohols, method B

A commercial 1M solution of vinyl magnesiumbromide in THF (1.2-4.2 eq.) was cooled to 0°C before dropwise addition of a solution of aldehyde (1.0 eq.) in dry THF. The icebath was removed and stirring was continued at room temperature for 2 h. The resulting mixture was cooled to 0°C and quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The aqueous mixture was extracted several times with either AcOEt, or Et₂O. The collected organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated to dryness under reduced pressure. The crude reaction products were sufficiently pure to be used without purification in the next reaction step.

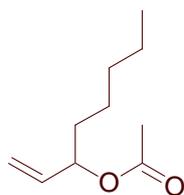
General procedure for the preparation of allylic alcohols, method C

A solution of ketone (1.0 eq.) in dry THF was cooled to 0°C before dropwise addition of a commercial 1M solution of vinyl magnesiumbromide in THF (1.1 eq.). The icebath was removed and stirring was continued at room temperature for 3 h. The resulting mixture was cooled to 0°C and quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The aqueous mixture was extracted several times with Et₂O. The collected organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated to dryness under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

General acetylation procedure.

A solution of crude alcohol (1.0 eq.), acetic anhydride (2.2-4.4 eq.), and DMAP (0.22 eq.) in either dry CH₂Cl₂, or dry THF (2.0 mL/mmol of alcohol) was stirred at room temperature for 90 min. The mixture was then evaporated to dryness under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford acetylated alcohols 3.57 and 3.68 - 3.73.

3.8.3.1 Synthesis of Acetic acid 1-vinyl-hexyl ester (**3.57**).

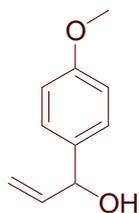


$C_{10}H_{18}O_2$
Exact Mass: 170,13
Mol. Wt.: 170,25

The reaction was carried out with a solution of commercial 1-octen-3-ol (1.3 g, 10 mmol), acetic anhydride (2.1 mL, 22 mmol), and DMAP (0.27 g, 2.2 mmol) in CH_2Cl_2 . Flash chromatography on silica gel (Et_2O -petroleum ether, 0:100 to 5:95 v/v) afforded **3.57** as a slightly yellow oil (1.6 g, 94%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.22-1.39 (m, 6 H), 1.52-1.68 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 5.14-5.29 (m, 3 H), 5.77 (ddd, J = 6.4, 10.8, 17.2 Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.95 (CH_3), 21.21 (CH_3), 22.50 (CH_2), 24.71 (CH_2), 31.55 (CH_2), 34.16 (CH_2), 74.85 (CH), 116.44 (CH_2), 136.70 (CH), 170.31 (C=O) ppm. IR (CCl_4): ν = 3086, 3013, 2957, 2932, 2860, 1738, 1647, 1467, 1426, 1370, 1239, 1123, 1092, 1048, 1020, 988, 956, 932, 922 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): A reasonable mass spectrum could not be obtained.

3.8.3.2.1 Synthesis of 1-(4-Methoxy-phenyl)-prop-2-en-1-ol [87].

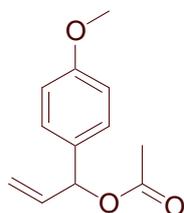


$C_{10}H_{12}O_2$
Exact Mass: 164,08
Mol. Wt.: 164,20

Method A - The reaction was carried out with *p*-anisaldehyde **3.62** (2.1 g, 15.1 mmol) and a commercial 1M solution of vinyl magnesiumbromide in THF (16.5 mL). Crude reaction product (2.2 g, 89%) was obtained as a yellow oil and used as such in the next reaction step.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.51 (brs, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 5.17 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.22 (dd, J = 1.2, 10.4 Hz, 1 H), 5.36 (dd, J = 1.2, 17.0 Hz, 1 H), 6.08 (ddd, J = 5.6, 10.4, 17.0 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2 H) ppm.

3.8.3.2.2 Synthesis of Acetic acid 1-(4-methoxy-phenyl)-allyl ester (**3.68**).



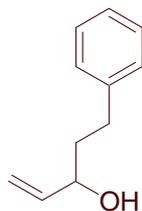
$C_{12}H_{14}O_3$
Exact Mass: 206,09
Mol. Wt.: 206,24

The reaction was carried out with a solution of allylic alcohol (2.1 g, 13 mmol), acetic anhydride (2.7 mL, 29 mmol), and DMAP (0.35 g, 2.9 mmol) in CH_2Cl_2 . Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 3:97 to 10:90 v/v) afforded **3.68** (1.5 g, 56%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.10 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 5.23-5.31 (m, 2 H), 6.03 (ddd, J = 5.6, 10.4, 16.4 Hz, 1 H), 6.25 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2 H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.26 (CH_3), 55.28 (CH_3), 75.83 (CH), 113.96 ($2\times CH$), 116.47 (CH_2), 128.72 ($2\times CH$), 131.08 (C_q), 136.46 (CH), 159.57 (C_q), 169.98 (C=O) ppm. IR (CCl_4): ν = 3002, 2955, 2935, 2909, 2836, 1742, 1612, 1514, 1464, 1441, 1369, 1304, 1230, 1175, 1110, 1095, 1040, 1019 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 147 ($MH^+ - C_2H_4O_2$), 207 (MH^+).

3.8.3.3.1 Synthesis of 5-Phenyl-pent-1-en-3-ol [88].

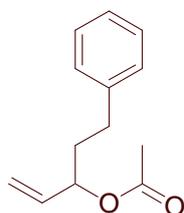


C₁₁H₁₄O
Exact Mass: 162,10
Mol. Wt.: 162,23

Method A - The reaction was carried out with dihydrocinnamaldehyde **3.63** (1.1 g, 7.8 mmol) and a commercial 1M solution of vinyl magnesiumbromide in THF (8.5 mL). Crude reaction product (1.1 g, 85%) was obtained as a pale yellow oil and used as such in the reaction step.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.52 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 1.85-1.91 (m, 2 H), 2.67-2.81 (m, 2 H), 4.11-4.17 (m, 1 H), 5.15 (dd, *J* = 1.2, 10.4 Hz, 1 H), 5.26 (dd, *J* = 1.2, 17.2 Hz, 1 H), 5.92 (ddd, *J* = 6.0, 10.4, 17.2 Hz, 1 H), 7.18-7.32 (m, 5 H) ppm.

3.8.3.3.2 Synthesis of Acetic acid 1-phenethyl-allyl ester (**3.69**).

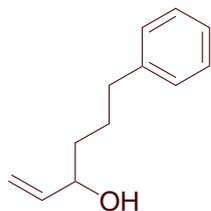


C₁₃H₁₆O₂
Exact Mass: 204,12
Mol. Wt.: 204,26

The reaction was carried out with a solution of allylic alcohol (1.1 g, 6.6 mmol), acetic anhydride (1.4 mL, 14.7 mmol), and DMAP (0.18 g, 1.47 mmol) in CH₂Cl₂. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 2:98 to 4:96 v/v) afforded **3.69** (982 mg, 48% over 3 steps).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.95-2.09 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.70-2.76 (m, 2 H), 5.25-5.37 (m, 3 H), 5.88 (ddd, *J* = 6.4, 10.4, 17.2, Hz, 1 H), 7.23-7.27 (m, 3 H), 7.31-7.36 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.20 (CH₃), 31.50 (CH₂), 35.84 (CH₂), 74.33 (CH), 116.92 (CH₂), 126.03 (CH), 128.39 (2×CH), 128.49 (2×CH), 136.40 (CH), 141.40 (C_q), 170.28 (C=O) ppm. IR (CCl₄): ν = 3087, 3065, 3028, 2949, 2862, 1739, 1497, 1454, 1426, 1370, 1239, 1021 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 222 (MNH₄⁺).

3.8.3.4.1 Synthesis of 6-Phenyl-hex-1-en-3-ol.

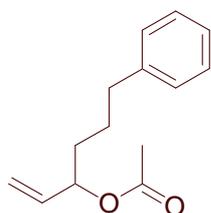


$C_{12}H_{16}O$
Exact Mass: 176,12
Mol. Wt.: 176,25

Method A - The reaction was carried out with 4-phenyl-butyraldehyde **3.64** (1.4 g, 9.4 mmol) and a commercial 1M solution of vinyl magnesiumbromide in THF (11.3 mL). Crude reaction product (1.4 g, 85%) was obtained as a pale yellow oil and used as such in the next reaction step.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.46 (brs, 1 H), 1.54-1.79 (m, 4 H), 2.66 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 4.09-4.18 (m, 1 H), 5.11 (dt, J = 1.2, 10.4 Hz, 1 H), 5.23 (dt, J = 1.2, 17.2 Hz, 1 H), 5.87 (ddd, J = 6.4, 10.4, 17.2 Hz, 1 H), 7.14-7.32 (m, 5 H) ppm.

3.8.3.4.2 Synthesis of Acetic acid 4-phenyl-1-vinyl-butyl ester (**3.70**).

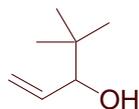


$C_{14}H_{18}O_2$
Exact Mass: 218,13
Mol. Wt.: 218,29

The reaction was carried out with a solution of allylic alcohol (1.4 g, 7.9 mmol), acetic anhydride (1.7 mL, 17.6 mmol), and DMAP (0.22 g, 1.8 mmol) in CH_2Cl_2 . Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 2:98 v/v) afforded **3.70** (907 mg, 44% over 3 steps).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.67-1.78 (m, 4 H), 2.12 (s, 3 H), 2.69 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.21-5.34 (m, 3 H), 5.83 (ddd, J = 6.4, 10.8, 17.2 Hz, 1 H), 7.22-7.26 (m, 3 H), 7.31-7.36 (m, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.26 (CH_3), 26.92 (CH_2), 33.80 (CH_2), 35.63 (CH_2), 74.64 (CH), 116.74 (CH_2), 125.89 (CH), 128.40 ($2\times CH$), 128.44 ($2\times CH$), 136.52 (CH), 142.07 (C_q), 170.33 (C=O) ppm. IR (CCl_4): ν = 3086, 3065, 3028, 2944, 2862, 1740, 1496, 1454, 1370, 1240, 1020 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 236 (MNH_4^+).

3.8.3.5.1 Synthesis of 4,4-Dimethyl-pent-1-en-3-ol [89].

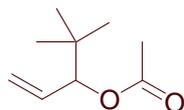


C₇H₁₄O
Exact Mass: 114,10
Mol. Wt.: 114,19

Method B - The reaction was carried out with a solution of pivalaldehyde **3.65** (1.7 g, 20 mmol) in dry THF (5 mL) and a commercial 1M solution of vinyl magnesiumbromide in THF (24 mL). Crude reaction product (2.1 g, 92%) was obtained as a pale yellow liquid and used as such in the next reaction step.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (s, 9 H), 1.77 (brs, 1 H), 3.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 5.15 (dt, *J* = 1.2, 10.4 Hz, 1 H), 5.21 (dt, *J* = 1.2, 17.2 Hz, 1 H), 5.91 (ddd, *J* = 7.0, 10.4, 17.2 Hz, 1 H) ppm.

3.8.3.5.2 Synthesis of Acetic acid 1-*tert*-butyl-allyl ester (**3.71**).

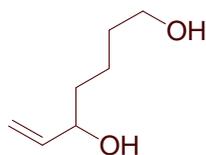


C₉H₁₆O₂
Exact Mass: 156,12
Mol. Wt.: 156,22

The reaction was carried out with a solution of allylic alcohol (2.3 g, 20 mmol), acetic anhydride (4.1 mL, 44 mmol), and DMAP (0.54 g, 4.4 mmol) in CH₂Cl₂. Flash chromatography on silica gel (Et₂O-petroleum ether, 3:97 v/v) afforded **3.71** (1.4 g, 45% over 2 steps).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (s, 9 H), 2.07 (s, 3 H), 4.98 (dd, *J* = 0.4, 6.8 Hz, 1 H), 5.19-5.23 (m, 2 H), 5.79 (ddd, *J* = 7.2, 10.0, 17.2 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.16 (CH₃), 25.80 (3×CH₃), 34.19 (C_q), 81.86 (CH), 118.12 (CH₂), 133.70 (CH), 170.41 (C=O) ppm. IR (CCl₄): ν = 3085, 3022, 2968, 2908, 2872, 1740, 1479, 1464, 1424, 1395, 1368, 1244, 1102, 1042, 1019, 974 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 97 (MH⁺ - C₂H₄O₂), 174 (MNH₄⁺).

3.8.3.6.1 Synthesis of Hept-6-ene-1,5-diol [90].

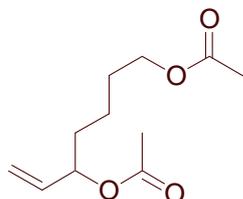


$C_7H_{14}O_2$
Exact Mass: 130,10
Mol. Wt.: 130,18

Method B - The reaction was carried out with a solution of 90% 5-hydroxy-pentanal **3.66** (1.7 g, 15 mmol) in dry THF (10 mL) and a commercial 1M solution of vinyl magnesiumbromide in THF (45 mL). Crude reaction product (2.0 g, 100%) was obtained as a pale yellow liquid and used as such in the next reaction step.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.31-1.60 (m, 6 H), 3.21 (brs, 2 H), 3.58 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.03-4.08 (m, 1 H), 5.05 (dt, J = 1.2, 10.4 Hz, 1 H), 5.18 (dt, J = 1.2, 17.2 Hz, 1 H), 5.82 (ddd, J = 6.0, 10.4, 17.2 Hz, 1 H) ppm.

3.8.3.6.2 Synthesis of Acetic acid 5-acetoxy-1-vinyl-pentyl ester (**3.72**).

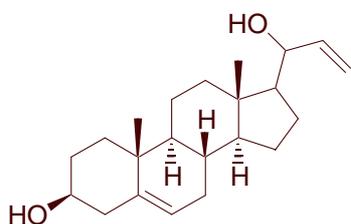


$C_{11}H_{18}O_4$
Exact Mass: 214,12
Mol. Wt.: 214,26

The reaction was carried out with a solution of allylic alcohol (2.0 g, 15 mmol), acetic anhydride (6.2 mL, 66 mmol), and DMAP (0.40 g, 3.3 mmol) in CH_2Cl_2 . Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 15:185 v/v) afforded **3.72** (2.7 g, 84% over 2 steps).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.28-1.44 (m, 2 H), 1.54-1.70 (m, 4 H), 2.02 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 5.13-5.24 (m, 3 H), 5.74 (ddd, J = 6.4, 10.4, 17.2 Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.98 (CH_3), 21.23 (CH_3), 21.54 (CH_2), 28.31(CH_2), 33.72 (CH_2), 64.21 (CH_2), 74.51 (CH), 116.84 (CH_2), 136.32 (CH), 170.31 (C=O), 171.13 (C=O) ppm. IR (CCl_4): ν = 3086, 2951, 2868, 1741, 1647, 1457, 1426, 1368, 1240, 1043, 1020, 989, 971, 934 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 215 (MH^+), 232 (MNH_4^+).

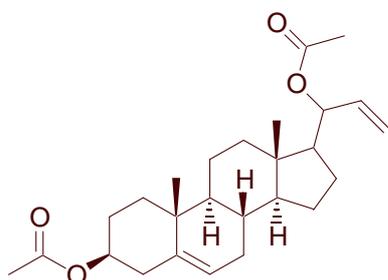
3.8.3.7.1 Synthesis of (3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*)-17-(1-Hydroxy-allyl)-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-ol.



$C_{22}H_{34}O_2$
Exact Mass: 330,26
Mol. Wt.: 330,50

Method B - The reaction was carried out with a solution of **3.67** [91] (363 mg, 1.20 mmol, 1:6 mixture of diastereomers) in dry THF (7 mL) and a commercial 1M solution of vinyl magnesiumbromide in THF (5 mL). Crude reaction product (397 mg, 100%) was obtained as a pale yellow solid, consisting of a 1:2:5.3:9.6 mixture of inseparable diastereomers, which was used as such in the next reaction step.

3.8.3.7.2 Synthesis of Acetic acid 1-((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*)-3-acetoxy-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)-allyl ester (**3.73**).



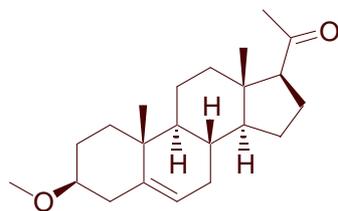
$C_{26}H_{38}O_4$
Exact Mass: 414,28
Mol. Wt.: 414,58

The reaction was carried out with a solution of allylic alcohol (397 mg, 1.20 mmol, 1:2:5.3:9.6 mixture of diastereomers), acetic anhydride (0.35 mL, 3.7 mmol), and DMAP (33 mg, 0.27 mmol) in THF. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 4:96 v/v) afforded **3.73** (298 mg, 60% over 2 steps) as a white solid consisting of a 1:1.8 mixture of diastereomers.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.67 (s, 3 H), 0.70 (s, 3 H), 0.94-1.34 (m, 12 H), 1.02 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.36-1.73 (m, 16 H), 1.80-2.08 (m, 20 H), 2.28-2.37 (m, 4 H), 4.57-4.65 (m, 2 H), 5.08-5.35 (m, 8 H), 5.64-5.78 (m, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.38 (CH_3), 12.60 (CH_3), 19.28 (CH_3), 19.31 (CH_3), 20.58 (CH_2), 20.92 (CH_2), 21.34 (CH_3), 21.41 (CH_3), 21.43 ($2 \times CH_3$), 23.98 (CH_2), 24.27 (CH_2), 25.24 (CH_2), 25.65 (CH_2), 27.74 ($2 \times CH_2$), 31.52 (CH), 31.73 (CH), 31.81 (CH_2), 31.84 (CH_2), 36.58 ($2 \times C_q$), 36.98 ($2 \times CH_2$), 38.09 ($2 \times CH_2$), 38.48 (CH_2), 39.10 (CH_2), 41.62 (C_q), 42.28 (C_q), 49.97 (CH), 50.04 (CH), 52.99 (CH), 53.83 (CH), 55.99 (CH), 56.45 (CH), 73.86 ($2 \times CH$),

76.85 (CH), 77.28 (CH), 116.69 (CH₂), 117.76 (CH₂), 122.40 (2×CH), 136.44 (CH), 136.92 (CH), 139.68 (2×C_q), 169.99 (C=O), 170.15 (C=O), 170.48 (2×C=O) ppm. IR (CCl₄): $\nu = 2946, 2906, 2872, 2853, 1735, 1467, 1437, 1371, 1240, 1135, 1032, 989, 957, 935, 922, 907 \text{ cm}^{-1}$. MS (CI/NH₃): m/z 295 (MH⁺ - C₄H₈O₄), 312 (MNH₄⁺ - C₄H₈O₄), 355 (MH⁺ - C₂H₄O₂), 372 (MNH₄⁺ - C₂H₄O₂), 432 (MNH₄⁺).

3.8.3.8.1 Synthesis of 1-((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-3-Methoxy-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)-ethanone (**3.75**).

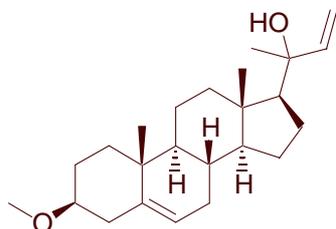


$C_{22}H_{34}O_2$
Exact Mass: 330,26
Mol. Wt.: 330,50

To a solution of **3.74** (316 mg, 1.0 mmol) in a 1:5 mixture of dry DMF and THF (5 mL) was added 60% NaH (56 mg, 1.4 mmol) at room temperature. Stirring was continued at room temperature for 60 min. and methyl iodide (0.93 mL, 15 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 19 h. The reaction was quenched by careful addition of a saturated solution of NH_4Cl (15 mL). The aqueous mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3×15 mL). The collected organic phases were dried over anhydrous Na_2SO_4 and evaporated to dryness under reduced pressure. Crude reaction product was obtained as a yellow solid, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 8:92 to 30:70 v/v) to afford **3.75** (208 mg, 63%), along with **3.74** (45 mg, 13%) as white solids.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.62 (s, 3 H), 0.92-1.27 (m, 4 H), 0.99 (s, 3 H), 1.37-1.71 (m, 8 H), 1.84-2.05 (m, 4 H), 2.12 (s, 3 H), 2.13-2.21 (m, 2 H), 2.38 (ddd, J = 2.4, 4.4, 13.2 Hz, 1 H), 2.53 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.05 (tt, J = 4.4, 11.2 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 5.32-5.37 (m, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.25 (CH_3), 13.29 (CH_3), 19.40 (CH_3), 21.09 (CH_2), 22.80 (CH_2), 24.51 (CH_2), 28.00 (CH_2), 31.62 (CH), 31.83 (CH_2), 36.91 (C_q), 37.18 (CH_2), 38.65 (CH_2), 38.85 (CH_2), 44.03 (C_q), 50.03 (CH), 55.67 (CH_3), 56.93 (CH), 63.72 (CH), 80.24 (CH), 121.32 (CH), 140.86 (C_q), 209.64 (C=O) ppm. IR (CCl_4): ν = 2968, 2938, 2904, 2850, 2825, 1706, 1465, 1452, 1436, 1383, 1355, 1228, 1191, 1176, 1151, 1102, 974, 944 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 199 ($MH^+ - CH_4O$), 316 ($MNH_4^+ - CH_4O$), 331 (MH^+), 348 (MNH_4^+).

3.8.3.8.2 Synthesis of 2-((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-3-Methoxy-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)-but-3-en-2-ol (**3.76**).



C₂₄H₃₈O₂
Exact Mass: 358,29
Mol. Wt.: 358,56

Method C - The reaction was carried out with a solution of **3.75** (196 mg, 0.59 mmol) in dry THF (4 mL) and a commercial 1M solution of vinyl magnesiumbromide in THF (0.65 mL). Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 8:92 to 10:90 v/v) afforded **3.76** (142 mg, 67%) as a 6:1 mixture (NMR analysis) of separable diastereoisomers.

Least polar isomer (minor)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)ⁱ: δ = 0.78 (s, 3 H), 0.87-1.18 (m, 5 H), 0.99 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.36-1.68 (m, 7 H), 1.71-2.21 (m, 7H), 2.39 (ddd, *J* = 2.4, 4.8, 13.2 Hz, 1 H), 3.06 (tt, *J* = 4.4, 11.2 Hz, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 5.01 (dd, *J* = 1.2, 10.8 Hz, 1 H), 5.24 (dd, *J* = 1.2, 17.2 Hz, 1 H), 5.33-5.39 (m, 1 H), 6.04 (dd, *J* = 10.8, 17.2 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.42 (CH₃), 19.44 (CH₃), 20.83 (CH₂), 22.43 (CH₂), 23.69 (CH₂), 28.07 (CH₂), 30.03 (CH₃), 31.36 (CH), 31.89 (CH₂), 36.96 (C_q), 37.22 (CH₂), 38.73 (CH₂), 39.69 (CH₂), 42.78 (C_q), 50.17 (CH), 55.71 (CH₃), 56.85 (CH), 58.97 (CH), 75.49 (C_q), 80.38 (CH), 109.86 (CH₂), 121.54 (CH), 140.99 (C_q), 146.27 (CH) ppm. IR (CCl₄): ν = 2937, 2871, 1454, 1368, 1192, 1101, 1006, 998, 939 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 341 (MH⁺ - H₂O), 359 (MH⁺).

Most polar isomer (major)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.83 (s, 3 H), 0.89-1.17 (m, 4 H), 1.00 (s, 3 H), 1.24 (dt, *J* = 4.8, 12.4 Hz, 1 H), 1.33 (s, 3 H), 1.37-1.67 (m, 10 H), 1.84-2.01 (m, 3 H), 2.09-2.20 (m, 2 H), 2.38 (ddd, *J* = 2.4, 4.8, 13.2 Hz, 1 H), 3.06 (tt, *J* = 4.4, 11.2 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 4.96 (dd, *J* = 1.6, 10.8 Hz, 1 H), 5.15 (dd, *J* = 1.2, 17.2 Hz, 1 H), 5.33-5.37 (m, 1 H), 5.98 (dd, *J* = 10.8, 17.2 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR

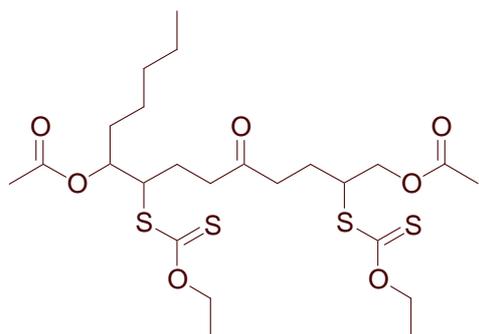
ⁱ The signal corresponding to OH was not observed.

(100 MHz, CDCl₃): δ = 13.86 (CH₃), 19.42 (CH₃), 20.94 (CH₂), 23.23 (CH₂), 23.87 (CH₂), 28.03 (CH₂), 28.81 (CH₃), 31.36 (CH), 31.85 (CH₂), 36.94 (C_q), 37.21 (CH₂), 38.72 (CH₂), 40.21 (CH₂), 42.86 (C_q), 50.15 (CH), 55.68 (CH₃), 56.85 (CH), 59.46 (CH), 75.75 (C_q), 80.36 (CH), 110.29 (CH₂), 121.53 (CH), 140.96 (C_q), 146.16 (CH) ppm. IR (CCl₄): ν = 2935, 2872, 1464, 1368, 1192, 1101, 1008, 969, 932 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): m/z 341 (MH⁺ - H₂O), 359 (MH⁺).

3.8.4 Radical addition of 3.56 to olefins 3.57, 3.68 - 3.73, and 3.76 - General procedure.

A solution of 3.56 (1.0 eq.) and olefin (2.0-2.3 eq.) in 1,2-dichloro-ethane (1.0 mL/mmol of 3.56) was refluxed for 15 min. DLP (0.025-0.05 eq.) was then added and additional DLP (0.025-0.05 eq.) was added every 90 min. until complete consumption of 3.56. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford the reaction products as complicated mixtures of inseparable diastereomers that were used as such in the next reaction step.

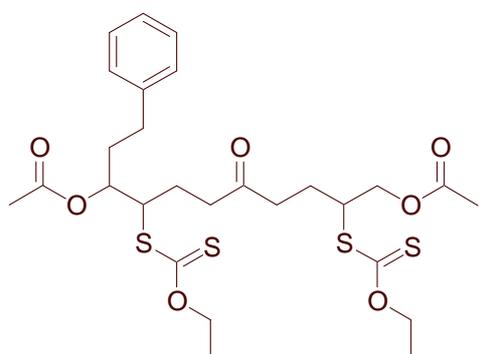
3.8.4.1 Synthesis of Acetic acid 9-acetoxy-2,8-bis-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5-oxo-tetradecyl ester (**3.58**).



$C_{24}H_{40}O_7S_4$
Exact Mass: 568,17
Mol. Wt.: 568,83

The reaction was carried out with a solution of **3.56** (705 mg, 1.8 mmol) and **3.57** (603 mg, 3.5 mmol) and needed 0.05 eq of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 12:88 to 20:80 v/v) afforded **3.58** (885 mg, 88%) as a slightly yellow oil..

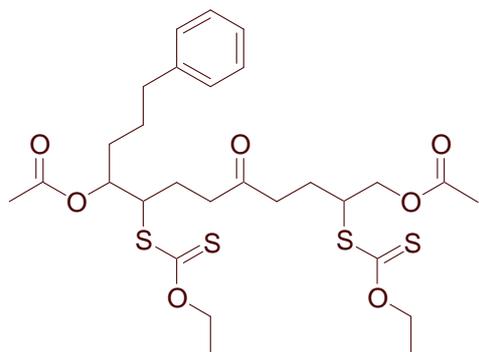
3.8.4.2 Synthesis of Acetic acid 9-acetoxy-2,8-bis-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5-oxo-11-phenyl-undecyl ester (**3.78**).



$C_{27}H_{38}O_7S_4$
Exact Mass: 602,15
Mol. Wt.: 602,85

The reaction was carried out with a solution of **3.56** (439 mg, 1.1 mmol) and **3.69** (449 mg, 2.2 mmol) and needed 0.20 eq. of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 15:85 to 25:75 v/v) afforded an inseparable mixture of **3.78** (< 462 mg, < 70%) and a slightly more polar impurity as slightly yellow oils.

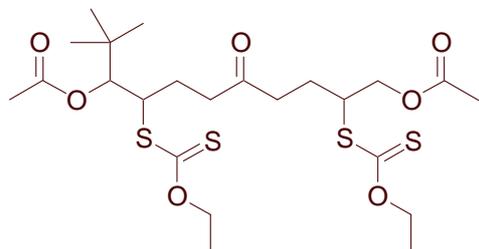
3.8.4.3 Synthesis of Acetic acid 9-acetoxy-2,8-bis-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5-oxo-12-phenyl-dodecyl ester (**3.79**).



$C_{28}H_{40}O_7S_4$
Exact Mass: 616,17
Mol. Wt.: 616,88

The reaction was carried out with a solution of **3.56** (201 mg, 0.50 mmol) and **3.70** (225, 1.0 mmol) and needed 0.30 eq. of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 15:85 to 20:80 v/v) afforded an inseparable mixture of **3.79** (< 219 mg, < 82%) and a slightly more polar impurity as slightly yellow oils.

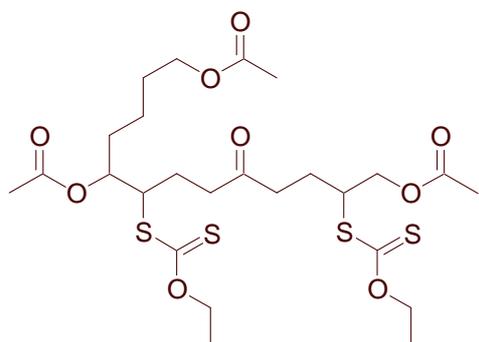
3.8.4.4 Synthesis of Acetic acid 9-acetoxy-2,8-bis-ethoxythiocarbonylsulfanyl-10,10-dimethyl-5-oxo-undecyl ester (**3.80**).



$C_{23}H_{38}O_7S_4$
Exact Mass: 554,15
Mol. Wt.: 554,81

The reaction was carried out with a solution of **3.56** (268 mg, 0.67 mmol) and **3.71** (238 mg, 1.5 mmol) and needed 0.35 eq of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 10:90 to 15:85 v/v) afforded **3.80** (257 mg, 69%) as a slightly yellow oil.

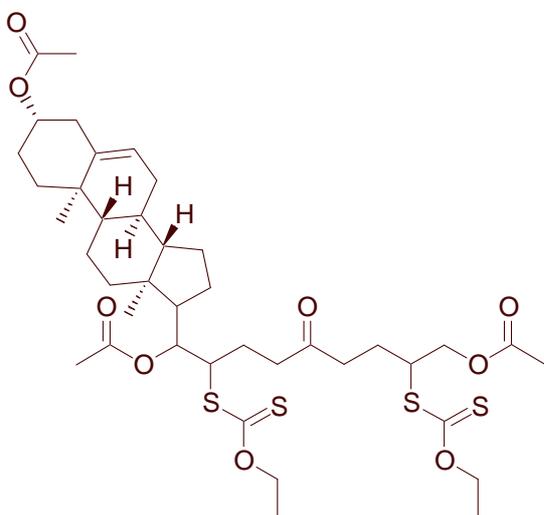
3.8.4.5 Synthesis of Acetic acid 9,13-diacetoxy-2,8-bis-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5-oxo-tridecyl ester (**3.81**).



$C_{25}H_{40}O_9S_4$
Exact Mass: 612,16
Mol. Wt.: 612,84

The reaction was carried out with a solution of **3.56** (409 mg, 1.0 mmol) and **3.72** (519 mg, 2.4 mmol) and needed 0.125 eq of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 24:76 to 30:70 v/v) afforded **3.81** (495 mg, 78%) as a slightly yellow oil.

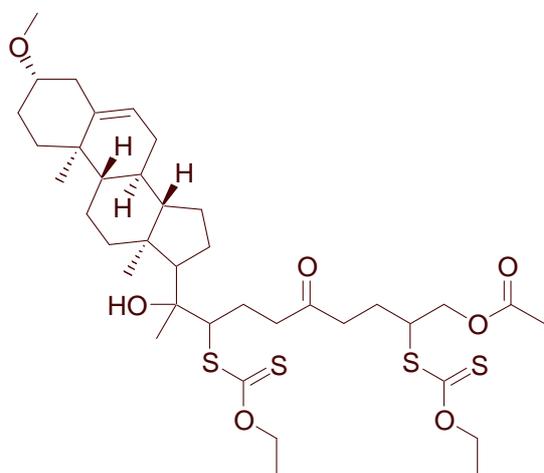
3.8.4.6 Synthesis of Acetic acid 9-acetoxy-9-((3S,8S,9S,10R,13S,14S)-3-acetoxy-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]-phenanthren-17-yl)-2,8-bis-ethoxythiocarbonyl sulfanyl-5-oxo-nonyl ester (**3.82**).



$C_{40}H_{60}O_9S_4$
Exact Mass: 812,31
Mol. Wt.: 813,16

The reaction was carried out with a solution of **3.56** (235 mg, 0.59 mmol) and **3.73** (298 mg, 0.72 mmol) and needed 0.35 eq of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 17:83 to 25:75 v/v) afforded **3.82** (224 mg, 47%), along with **3.56** (40 mg, 17%) as pale yellow oils.

3.8.4.7 Synthesis of Acetic acid 2,8-bis-ethoxythiocarbonylsulfanyl-9-hydroxy-9-((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*)-3-methoxy-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradeca-hydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)-5-oxo-decyl ester (**3.95**).



$C_{38}H_{60}O_7S_4$
Exact Mass: 756,32
Mol. Wt.: 757,14

The reaction was carried out with a solution of **3.56** (206 mg, 0.52 mmol) and **3.76** (359 mg, 1.0 mmol) and needed 0.40 eq of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 10:90 to 25:75 v/v) afforded **3.95** (183 mg)ⁱ as a slightly yellow oil.

ⁱ The yield will be calculated over 3 steps for the final product **3.97**.

3.8.5 Reduction of bisxanthates **3.58**, **3.78 - 3.82**, and **3.95** – General procedures.

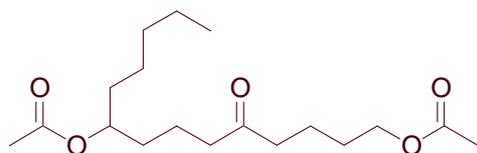
Method A

A solution of bisxanthate in isopropanol (20 mL/mmol of bisxanthate) was refluxed for 15 min. DLP (1.0 eq.) was then added and additional DLP (1.0 eq.) was added every 2 h until complete consumption of the starting material. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

Method B

A solution of bisxanthate (1.0 eq.) and *n*-Bu₃SnH (2.5 eq.) in heptane (20 mL/mmol bisxanthate) was refluxed for 15 min. AIBN (0.1 eq.) was then added and the yellowish solution stirred for 60 min. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

3.8.5.1 Synthesis of Acetic acid 9-acetoxy-5-oxo-tetradecyl ester (**3.59**).



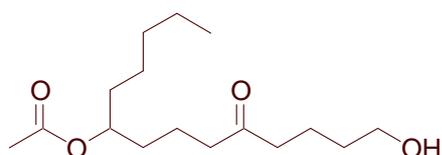
$C_{18}H_{32}O_5$
Exact Mass: 328,22
Mol. Wt.: 328,44

Method A - The reaction was carried out with a solution of **3.58** (525 mg, 0.92 mmol) and needed 3.0 eq. of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 0:100 to 20:80 v/v) afforded **3.59** (238 mg, 79%) as a pale yellow oil.

Method B - The reaction was carried out with a solution of **3.58** (303 mg, 0.53 mmol). Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 0:100 to 50:50 v/v) afforded **3.59** (107 mg, 61%), together with a more polar side-product **3.60** (29 mg, 19%) as pale yellow oils.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.18-1.34 (m, 6 H), 1.40-1.67 (m, 10 H), 2.01 (s, 6 H), 2.31-2.47 (m, 4 H), 4.03 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.82 (tt, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.97 (CH₃), 19.40 (CH₂), 20.15 (CH₂), 20.93 (CH₃), 21.22 (CH₃), 22.51 (CH₂), 24.95 (CH₂), 28.12 (CH₂), 31.67 (CH₂), 33.48 (CH₂), 33.98 (CH₂), 42.09 (CH₂), 42.31 (CH₂), 64.05 (CH₂), 73.78 (CH), 170.88 (C=O), 171.08 (C=O), 210.04 (C=O) ppm. IR (CCl_4): ν = 2957, 2932, 2860, 1739 (3×C=O), 1458, 1412, 1367, 1243, 1122, 1023, 950 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 209 ($MH^+ - 2 C_2H_4O_2$), 269 ($MH^+ - C_2H_4O_2$), 329 (MH^+), 346 (MNH_4^+).

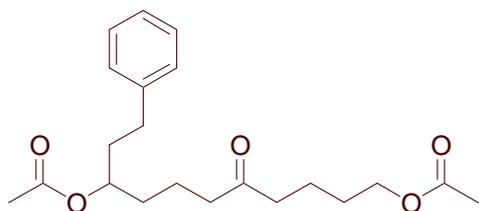
Side-product **3.60**:



$C_{16}H_{30}O_4$
Exact Mass: 286,21
Mol. Wt.: 286,41

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.15-1.38 (m, 6 H), 1.44-1.70 (m, 10 H), 1.78 (brs, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 2.39-2.46 (m, 4 H), 3.62 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.85 (tt, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.03 (CH₃), 19.48 (CH₂), 19.85 (CH₂), 21.29 (CH₃), 22.58 (CH₂), 25.02 (CH₂), 31.73 (CH₂), 32.21 (CH₂), 33.53 (CH₂), 34.03 (CH₂), 42.31 (CH₂), 42.39 (CH₂), 62.35 (CH₂), 73.87 (CH), 171.02 (C=O), 210.04 (C=O) ppm. IR (CCl_4): ν = 3636, 3598, 3532, 2956, 2932, 2872, 2861, 1735 (2×C=O), 1458, 1372, 1245, 1125, 1081, 1046, 1021, 956 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 209 ($MH^+ - C_2H_6O_3$), 227 ($MH^+ - C_2H_4O_2$), 269 ($MH^+ - H_2O$), 304 (MNH_4^+).

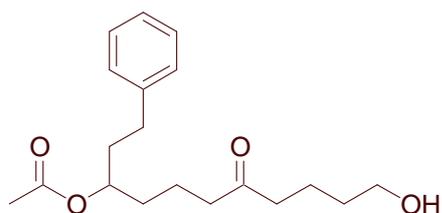
3.8.5.2 Synthesis of Acetic acid 9-acetoxy-5-oxo-1-phenethyl-nonyl ester (**3.83a**).



$C_{21}H_{30}O_5$
Exact Mass: 362,21
Mol. Wt.: 362,46

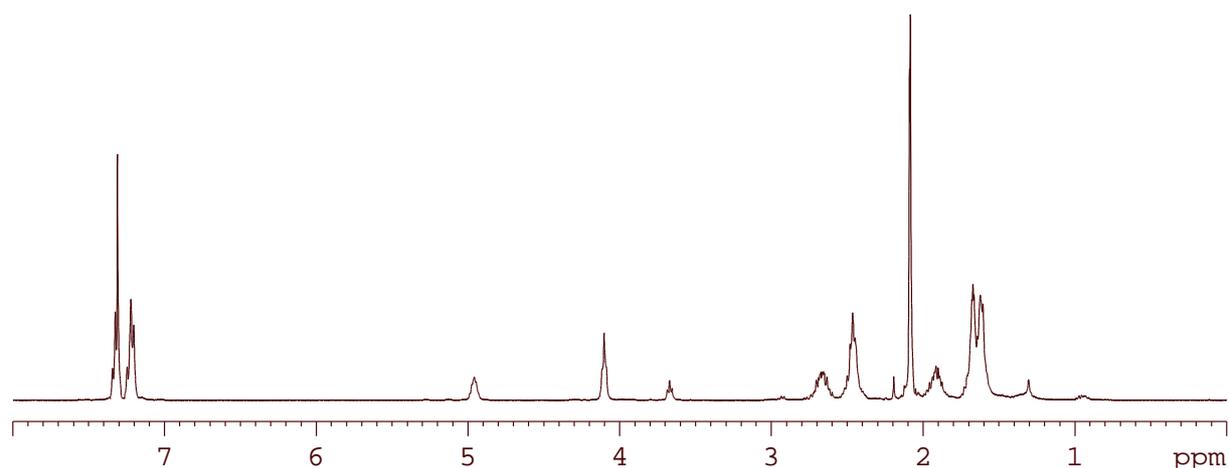
Method B - The reaction was carried out with a solution of **3.78** (449 mg, 0.74 mmol). Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 0:100 to 50:50 v/v) afforded **3.83a** (174 mg, 65%), together with a more polar side-product **3.83b** (48 mg, 20%) as pale yellow oils, which were combined and used as a mixture in the next reaction step.

Side-product **3.83b**:

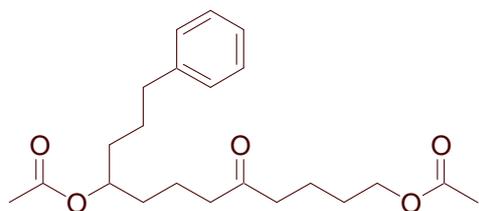


$C_{19}H_{28}O_4$
Exact Mass: 320,20
Mol. Wt.: 320,42

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):



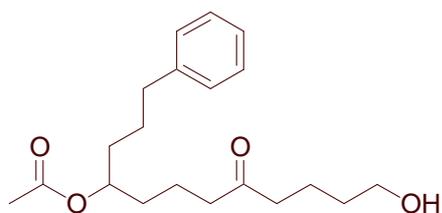
3.8.5.3 Synthesis of Acetic acid 9-acetoxy-5-oxo-1-(3-phenyl-propyl)-nonyl ester (3.84a).



$C_{22}H_{32}O_5$
Exact Mass: 376,22
Mol. Wt.: 376,49

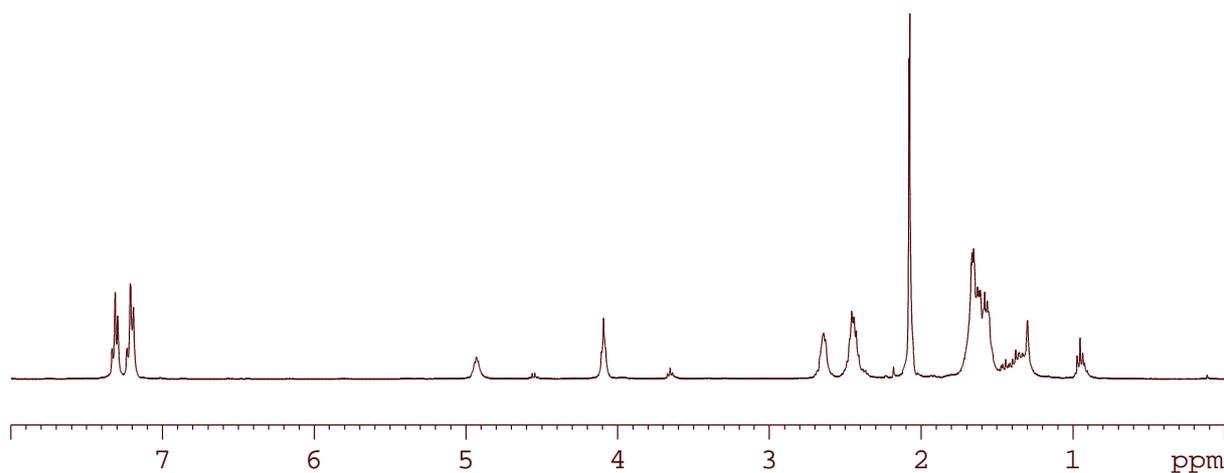
Method B - The reaction was carried out with a solution of 3.79 (101 mg, 0.16 mmol). Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 0:100 to 50:50 v/v) afforded 3.84a (45 mg, 75%), together with a more polar side-product 3.84b (8 mg, 15%) as pale yellow oils, which were combined and used as a mixture in the next reaction step.

Side-product 3.84b:

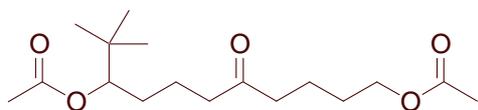


$C_{20}H_{30}O_4$
Exact Mass: 334,21
Mol. Wt.: 334,45

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):



3.8.5.4 Synthesis of Acetic acid 9-acetoxy-1-*tert*-butyl-5-oxo-nonyl ester (**3.85**).

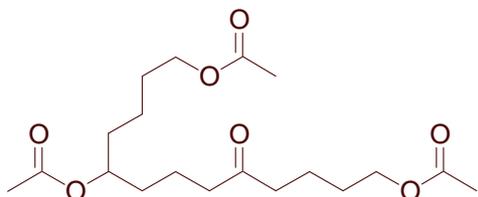


C₁₇H₃₀O₅
Exact Mass: 314,21
Mol. Wt.: 314,42

Method A - The reaction was carried out with a solution of **3.80** (257 mg, 0.46 mmol) and needed 3.0 eq. of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 0:100 to 20:80 v/v) afforded **3.85** (119 mg) as a pale yellow oil, which had to be purified again by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 15:85 v/v). Pure **3.85** (111 mg, 76%) was obtained as a clear, pale yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (s, 9 H), 1.42-1.72 (m, 8 H), 2.06 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.33-2.54 (m, 4 H), 4.01-4.12 (m, 2 H), 4.73 (dd, *J* = 2.0, 9.6 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.17 (CH₂), 20.50 (CH₂), 21.00 (CH₃), 21.03 (CH₃), 25.93 (3×CH₃), 28.14 (CH₂), 28.97 (CH₂), 34.56 (CH₂), 42.07 (CH₂), 42.26 (CH₂), 64.08 (CH₂), 80.02 (CH), 171.19 (2×C=O), 210.23 (C=O) ppm. IR (CCl₄): ν = 2961, 2872, 1741 (3×C=O), 1478, 1459, 1412, 1396, 1369, 1243, 1041, 1020 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 255 (MH⁺ - C₂H₄O₂), 315 (MH⁺), 332 (MNH₄⁺).

3.8.5.5 Synthesis of Acetic acid 9,13-diacetoxy-5-oxo-tridecyl ester (**3.86**).

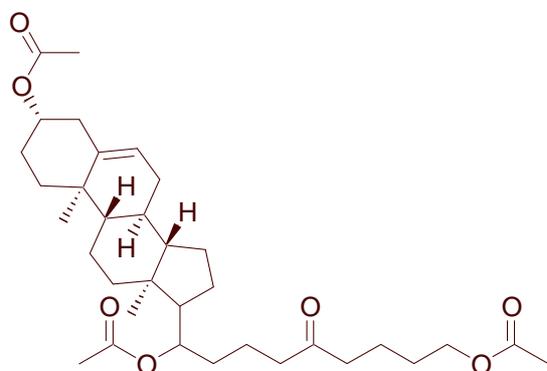


C₁₉H₃₂O₇
Exact Mass: 372,21
Mol. Wt.: 372,45

Method A - The reaction was carried out with a solution of **3.81** (486 mg, 0.79 mmol) and needed 3.0 eq. of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 25:75 to 30:70 v/v) afforded **3.86** (246 mg, 84%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.29-1.37 (m, 2 H), 1.46-1.67 (m, 12 H), 2.02 (s, 9 H), 2.36-2.46 (m, 4 H), 3.99-4.05 (m, 4H), 4.83 (tt, *J* = 5.6, 5.6 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.30 (CH₂), 20.10 (CH₂), 20.99 (2×CH₃), 21.23 (CH₃), 21.78 (CH₂), 28.06 (CH₂), 28.42 (CH₂), 33.42 (CH₂), 33.60 (CH₂), 42.11 (CH₂), 42.23 (CH₂), 64.05 (CH₂), 64.24 (CH₂), 73.41 (CH), 170.90 (C=O), 171.16 (C=O), 171.18 (C=O), 210.06 (C=O) ppm. IR (CCl₄): ν = 2955, 2869, 1740 (4×C=O), 1457, 1412, 1366, 1240, 1040 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 253 (MH⁺ - 2 C₂H₄O₂), 313 (MH⁺ - C₂H₄O₂), 389 (MNH₄⁺).

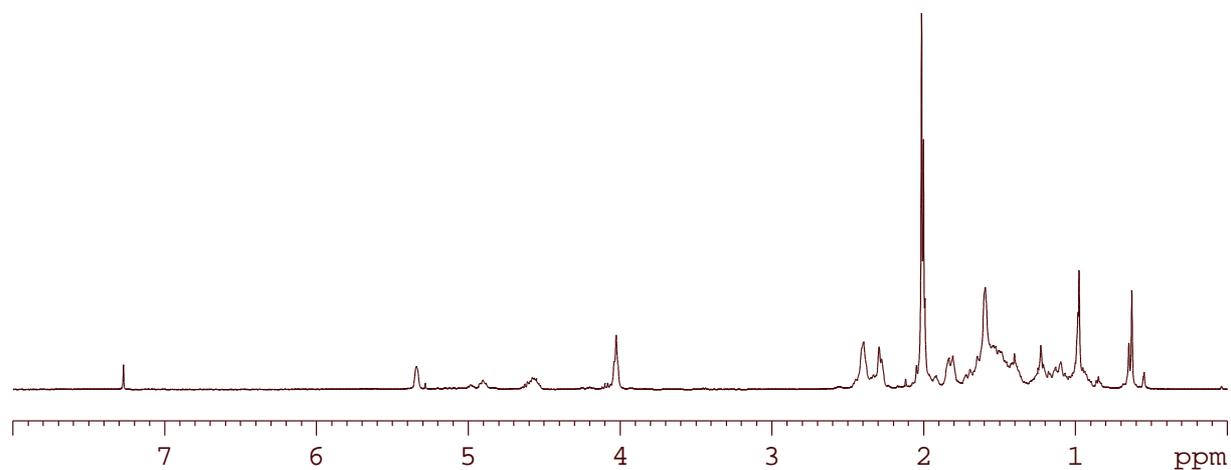
3.8.5.6 Synthesis of Acetic acid 9-acetoxy-9-((3S,8S,9S,10R,13S,14S)-3-acetoxy-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12, 13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]-phenanthren-17-yl)-5-oxo-nonyl ester (**3.87**).



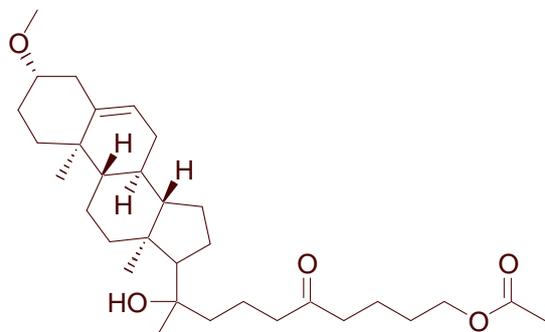
$C_{34}H_{52}O_7$
Exact Mass: 572,37
Mol. Wt.: 572,77

Method A - The reaction was carried out with a solution of **3.82** (224 mg, 0.28 mmol) and needed 2.5 eq. of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 20:80 to 25:75 v/v) afforded **3.87** (100 mg, 63%) as a pale yellow oil.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):



3.8.5.7 Synthesis of Acetic acid 9-hydroxy-9-((3S,8S,9S,10R,13S,14S)-3-methoxy-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12, 13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]-phenanthren-17-yl)-5-oxo-decyl ester (**3.96**).



$C_{32}H_{52}O_5$
Exact Mass: 516,38
Mol. Wt.: 516,75

Method B - The reaction was carried out with a solution of **3.95** (183 mg, 0.24 mmol). Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 5:95 to 100: 0 v/v) afforded a mixture (122 mg) of **3.96**ⁱ and an undetermined number of impurities.

ⁱ The yield will be calculated over 3 steps for the final product **3.97**.

3.8.6 Cyclisation of compounds 3.59, 3.83 - 3.86, and 3.96 - General procedure.

Method A

A solution of bisacetate (1.0 eq.) and KOH (1.1 eq.) in methanol (2.5 mL/mmol of bisacetate) was stirred overnight at room temperature. The resulting pale yellow solution was diluted with CH₂Cl₂, neutralised with concentrated H₂SO₄, and washed with water. The organic phase was then dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

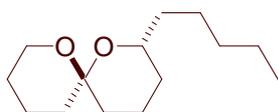
Method B

A solution of bisacetate (1.0 eq.) and NaOH (20 eq.) in a 1:1 mixture of water and methanol (10 mL/mmol of bisacetate) was stirred overnight at room temperature. The resulting pale yellow solution was neutralised with concentrated H₂SO₄, diluted with water, and extracted with Et₂O. The organic phase was then dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

Method C

A solution of mono- (n eq.) and bisacetate (m eq.) and KOH ($1.1 \times (n + m)$ eq.) in methanol (2.5 mL/mmol of mono- and bisacetate) was stirred overnight at room temperature. The resulting pale yellow solution was diluted with CH₂Cl₂, neutralised with concentrated H₂SO₄, and washed with water. The organic phase was then dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

3.8.6.1 Synthesis of 2-Pentyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane (**3.61**).

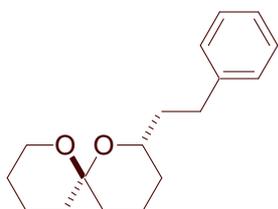


$C_{14}H_{26}O_2$
Exact Mass: 226,19
Mol. Wt.: 226,36

Method A - The reaction was carried out with a solution of **3.59** (523 mg, 1.6 mmol) and KOH (99 mg, 1.8 mmol) in methanol (4.1 mL). Flash chromatography on silica gel (Et₂O-petroleum ether, 1:99 to 5:95 v/v) afforded **3.61** (255 mg, 71%) as a single diastereomer.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.10-1.23 (m, 1 H), 1.26-1.67 (m, 17 H), 1.77-1.94 (m, 2H), 3.54-3.60 (m, 2 H), 3.66 (dt, *J* = 2.4, 11.6 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.15 (CH₃), 18.73 (CH₂), 19.00 (CH₂), 22.74 (CH₂), 25.59 (CH₂), 25.62 (CH₂), 31.36 (CH₂), 32.11 (CH₂), 35.58 (CH₂), 36.07 (CH₂), 36.55 (CH₂), 60.39 (CH₂), 69.17 (CH), 95.48 (C_q) ppm. IR (CCl₄): ν = 2938, 2870, 14.64, 1455, 1438, 1384, 1350, 1280, 1255, 1227, 1210, 1196, 1182, 1102, 1089, 1066, 1048, 990 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 227 (MH⁺). HRMS: found 226.1942 (M⁺). C₁₄H₂₆O₂ requires 226.1933.

3.8.6.2 Synthesis of 2-Phenethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane (**3.91**).



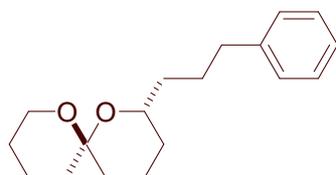
$C_{17}H_{24}O_2$
Exact Mass: 260,18
Mol. Wt.: 260,37

Method C - The reaction was carried out with a solution of **3.83a** (174 mg, 0.48 mmol), **3.83b** (48 mg, 0.15 mmol), and KOH (46 mg, 0.82 mmol) in methanol (1.9 mL). Flash chromatography on silica gel (Et₂O-petroleum ether, 3:197 to 5:95 v/v) afforded **3.91** (123 mg, 64% over 2 steps) as a single diastereomer.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.23-1.34 (m, 1 H), 1.41-2.00 (m, 13 H), 2.71 (ddd, *J* = 6.0, 10.8, 13.6 Hz, 1 H), 2.99 (ddd, *J* = 5.6, 10.8, 13.6 Hz, 1 H), 3.61-3.75 (m, 3 H), 7.22-7.36 (m, 5 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.68 (CH₂), 18.88 (CH₂), 25.53 (CH₂), 31.28 (CH₂), 32.36 (CH₂), 35.53 (CH₂), 36.01 (CH₂), 38.22 (CH₂), 60.42 (CH₂), 68.80 (CH), 95.52 (C_q), 125.70 (CH), 128.34 (2×CH), 128.39 (2×CH), 142.65 (C_q) ppm. IR (CCl₄): ν = 3086, 3064, 3027, 2941, 2869, 1602, 1496, 1454, 1439, 1385, 1367, 1350, 1279, 1255, 1227, 1210, 1196, 1181, 1114, 1096, 1090, 1066, 1047,

993, 971, 950, 934, 916 cm^{-1} . MS (CI/NH₃): m/z 261 (MH⁺). HRMS: found 260.1779 (M⁺). C₁₇H₂₄O₂ requires 260.1776.

3.8.6.3 Synthesis of 2-(3-Phenyl-propyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane (**3.92**).

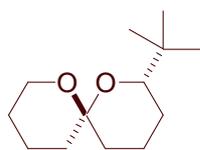


C₁₈H₂₆O₂
Exact Mass: 274,19
Mol. Wt.: 274,40

Method C - The reaction was carried out with a solution of **3.84a** (45 mg, 0.12 mmol), **3.84b** (8 mg, 24 μmol), and KOH (10 mg, 0.17 mmol) in methanol (0.39 mL). Flash chromatography on silica gel (Et₂O-petroleum ether, 2:98 v/v) afforded **3.92** (30 mg, 67% over 2 steps) as a single diastereomer.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.17-1.28 (m, 1 H), 1.38-1.78 (m, 12 H), 1.83-2.01 (m, 3 H), 2.65-2.77 (m, 2 H), 3.61-3.74 (m, 3 H), 7.20-7.28 (m, 3 H), 7.29-7.37 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.73 (CH₂), 18.94 (CH₂), 25.53 (CH₂), 27.94 (CH₂), 31.37 (CH₂), 35.56 (CH₂), 36.03 (CH₂), 36.24 (2 \times CH₂), 60.45 (CH₂), 69.04 (CH), 95.51 (C_q), 125.72 (CH), 128.35 (2 \times CH), 128.54 (2 \times CH), 142.78 (C_q) ppm. IR (CCl₄): ν = 3086, 3064, 3027, 2940, 2869, 1604, 1496, 1453, 1439, 1385, 1367, 1350, 1279, 1255, 1227, 1210, 1182, 1094, 1066, 1047, 1030, 986 cm^{-1} . MS (CI/NH₃): m/z 275 (MH⁺). HRMS: found 274.1928 (M⁺). C₁₈H₂₆O₂ requires 274.1933.

3.8.6.4 Synthesis of 2-*tert*-Butyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane (**3.93**).



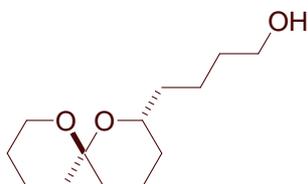
C₁₃H₂₄O₂
Exact Mass: 212,18
Mol. Wt.: 212,33

Method B - The reaction was carried out with a solution of **3.85** (111 mg, 0.35 mmol) and NaOH (280 mg, 7.0 mmol) in a 1:1 mixture of water and methanol (3.5 mL). Flash chromatography on silica gel (Et₂O-petroleum ether, 1:99 v/v) afforded **3.93** (45 mg, 61%) as a single diastereomer.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (s, 9 H), 1.13-1.34 (m, 2 H), 1.38-1.64 (m, 8 H), 1.72-1.94 (m, 2 H), 3.25 (dd, J = 0.8, 12.0 Hz, 1 H), 3.52-3.59 (m, 1 H), 3.67-3.73 (m, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.84 (CH₂), 19.14 (CH₂), 24.81 (CH₂), 25.68 (CH₂), 26.17 (3 \times CH₃), 34.16 (C_q), 35.60 (CH₂), 36.28 (CH₂), 60.37 (CH₂), 76.09 (CH), 95.48 (C_q) ppm. IR (CCl₄): ν = 2953, 2869, 1479, 1464,

1455, 1439, 1392, 1382, 1362, 1280, 1257, 1231, 1208, 1194, 1181, 1131, 1112, 1099, 1075, 1061, 1046, 1038, 1026, 1009, 997 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 213 (MH^+), 230 (MNH_4^+).

3.8.6.5 Synthesis of 4-(1,7-Dioxa-spiro[5.5]undec-2-yl)-butan-1-ol (**3.94**) [92].



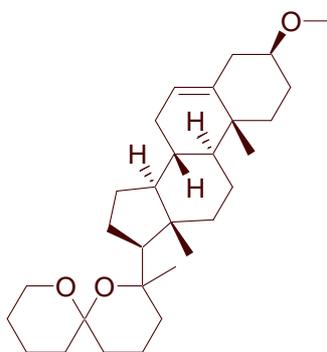
$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_3$
Exact Mass: 228,17
Mol. Wt.: 228,33

Method A - The reaction was carried out with a solution of **3.86** (246 mg, 0.66 mmol) and KOH (41 mg, 0.73 mmol) in methanol (1.7 mL). Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 30:70 v/v) afforded **3.94** (108 mg, 72%) as single diastereomer.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)ⁱ: δ = 1.11-1.21 (m, 1 H), 1.31-1.67 (m, 15 H), 1.76-1.88 (m, 2 H), 3.53-3.61 (m, 2 H), 3.62-3.68 (m, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.66 (CH_2), 18.85 (CH_2), 22.10 (CH_2), 25.46 (CH_2), 31.25 (CH_2), 32.91 (CH_2), 35.48 (CH_2), 35.92 (CH_2), 36.16 (CH_2), 60.41 (CH_2), 62.84 (CH_2), 69.11 (CH), 95.52 (C_q) ppm. IR (CCl_4): ν = 3637, 3472, 2939, 2870, 1741, 1455, 1439, 1385, 1350, 1279, 1228, 1210, 1182, 1096, 1066, 1048, 1025, 988 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 211 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 229 (MH^+). HRMS: found 228.1727 (M^+). $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_3$ requires 228.1726.

ⁱ The signal corresponding to OH was not observed.

3.8.6.6 Synthesis of 2-((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*)-3-Methoxy-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)-2-methyl-1,7-dioxaspiro-[5.5]undecane (**3.97**).

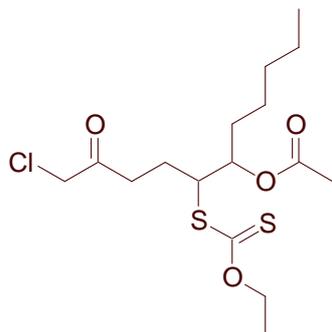


C₃₀H₄₈O₃
Exact Mass: 456,36
Mol. Wt.: 456,70

Method A - The reaction was carried out with a solution of **3.96** (122 mg, 0.24 mmol) and KOH (24 mg, 0.43 mmol) in methanol (1 mL). Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 4:96 v/v) afforded **3.97** (25 mg, 11% over 3 steps) as a single diastereomer.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (m, 29 H), 0.95 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 2.12-2.24 (m, 2 H), 2.40 (ddd, *J* = 2.4, 4.8, 13.2 Hz, 1 H), 3.07 (tt, *J* = 4.4, 11.2 Hz, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 3.52-3.60 (m, 1 H), 3.84 (dt, *J* = 3.6, 11.2 Hz, 1 H), 5.34-5.40 (m, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.30 (CH₃), 15.03 (CH₂), 19.21 (CH₂), 19.42 (CH₂), 21.08 (CH₂), 22.86 (CH₂), 23.97 (CH₂), 24.19 (CH₃), 25.92 (CH₂), 28.09 (CH₂), 31.51 (CH), 31.99 (CH₂), 35.09 (CH₂), 36.43 (CH₂), 37.00 (C_q), 37.26 (CH₂), 37.77 (CH₂), 38.78 (CH₂), 40.61 (CH₂), 42.90 (C_q), 50.23 (CH), 55.70 (CH₃), 57.14 (CH), 61.43 (CH₂), 61.73 (CH), 76.39 (C_q), 80.44 (CH), 95.69 (C_q), 121.71 (CH), 141.00 (C_q) ppm. IR (CCl₄): ν = 2940, 2873, 2850, 2824, 1465, 1439, 1378, 1370, 1349, 1287, 1264, 1232, 1213, 1192, 1182, 1160, 1135, 1102, 1086, 1068, 1048, 1030, 1001, 969, 956, 934 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 426 (MH⁺ - CH₄O), 440 (MH⁺ - H₂O), 458 (MH⁺).

3.8.7 Synthesis of Acetic acid 6-chloro-2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5-oxo-1-pentyl-hexyl ester (**3.98**).

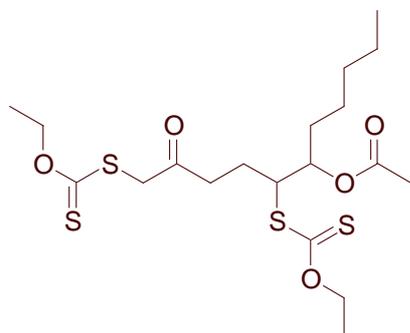


$C_{16}H_{27}ClO_4S_2$
Exact Mass: 382,10
Mol. Wt.: 382,97

A solution of **3.47** (431 mg, 2.0 mmol) and **3.57** (689 mg, 4.1 mmol) in 1,2-dichloro-ethane (2 mL) was refluxed for 15 min. DLP (0.05 eq.) was then added and the solution stirred for 90 min. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. Crude reaction product (963 mg) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 8:92 to 15:85 v/v) to afford **3.98** (711 mg, 91%) as a pale yellow oil consisting of a 1:1 mixture of diastereomers.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.81-0.93 (m, 6 H), 1.19-1.37 (m, 12 H), 1.42 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.44 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.56-1.73 (m, 4 H), 1.77-1.91 (m, 2 H), 2.04 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.10-2.24 (m, 2 H), 2.69-2.88 (m, 4 H), 4.01-4.11 (m, 6 H), 4.61-4.68 (m, 4 H), 5.10-5.19 (m, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.81 (2 \times CH₃), 14.00 (CH₃), 14.02 (CH₃), 20.99 (CH₃), 21.07 (CH₃), 22.50 (2 \times CH₂), 22.92 (CH₂), 25.24 (CH₂), 25.29 (CH₂), 25.90 (CH₂), 31.40 (CH₂), 31.52 (CH₂), 31.54 (CH₂), 31.95 (CH₂), 36.79 (CH₂), 36.95 (CH₂), 48.18 (2 \times CH₂), 53.76 (CH), 53.81 (CH), 70.60 (CH₂), 70.72 (CH₂), 75.14 (CH), 75.38 (CH), 170.47 (C=O), 170.52 (C=O), 201.66 (C=O), 201.78 (C=O), 213.85 (C=S), 214.14 (C=S) ppm. IR (CCl_4): ν = 2957, 2932, 2861, 1744, 1723, 1444, 1402, 1371, 1292, 1227, 1147, 1112, 1052, 1021 cm^{-1} . MS (Cl/NH₃): m/z 323 (MH⁺ - C₂H₄O₂, C₁₆H₂₇³⁵ClO₄S₂), 325 (MH⁺ - C₂H₄O₂, C₁₆H₂₇³⁷ClO₄S₂), 383 (MH⁺, C₁₆H₂₇³⁵ClO₄S₂), 385 (MH⁺, C₁₆H₂₇³⁷ClO₄S₂), 400 (MNH₄⁺, C₁₆H₂₇³⁵ClO₄S₂), 402 (MNH₄⁺, C₁₆H₂₇³⁷ClO₄S₂).

3.8.8 Synthesis of Acetic acid 2,6-bis-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5-oxo-1-pentyl-hexyl ester (**3.99**).



$C_{19}H_{32}O_5S_4$
Exact Mass: 468,11
Mol. Wt.: 468,72

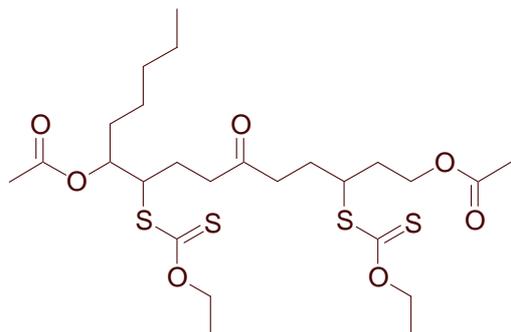
A solution of **3.98** (711 mg, 1.9 mmol) in acetone (4 mL) was cooled to 0°C. A solution of dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester potassium salt (329 mg, 2.1 mmol) in acetone (6 mL) was added dropwise before removal of the icebath. Stirring was continued at room temperature for 2 h after which the mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting slurry was suspended in water (20 mL) and extracted with Et₂O (3 × 20 mL). The collected organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated to dryness under reduced pressure. Crude reaction product (868 mg) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 10:90 v/v) to afford **3.99** (763 mg, 88%) as a pale yellow oil consisting of a 1:1 mixture of diastereomers.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88-0.93 (m, 6 H), 1.26-1.40 (m, 12 H), 1.43-1.49 (m, 12 H), 1.61-1.75 (m, 4 H), 1.78-1.91 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.12-2.27 (m, 2 H), 2.75-2.92 (m, 4 H), 3.97-4.10 (m, 6 H), 4.64-4.73 (m, 8H), 5.14-5.21 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.79 (2×CH₃), 13.81 (2×CH₃), 13.99 (CH₃), 14.01 (CH₃), 20.99 (CH₃), 21.07 (CH₃), 22.49 (2×CH₂), 22.86 (CH₂), 25.24 (CH₂), 25.29 (CH₂), 25.86 (CH₂), 31.37 (CH₂), 31.52 (2×CH₂), 31.89 (CH₂), 38.91 (CH₂), 39.10 (CH₂), 45.42 (2×CH₂), 53.76 (CH), 53.80 (CH), 70.50 (CH₂), 70.63 (CH₂), 70.91 (2×CH₂), 75.12 (CH), 75.38 (CH), 170.42 (C=O), 170.51 (C=O), 202.24 (C=O), 202.36 (C=O), 213.34 (2×C=S), 213.81 (C=S), 214.03 (C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 2957, 2932, 2861, 1743, 1723, 1443, 1370, 1292, 1227, 1148, 1113, 1051 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 486 (MNH₄⁺).

3.8.9 Radical addition of **3.99** to olefins **3.100** and **3.104** - General procedure.

A solution of **3.99** (1.0 eq.) and olefin (2.0-2.3 eq.) in 1,2-dichloro-ethane (1.0 mL/mmol of **3.99**) was refluxed for 15 min. DLP (0.025 eq.) was then added and additional DLP (0.025 eq.) was added every 90 min. until complete consumption of **3.99**. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. Crude reaction product was obtained as a complicated mixture of inseparable diastereomers that was used as such in the next reaction step.

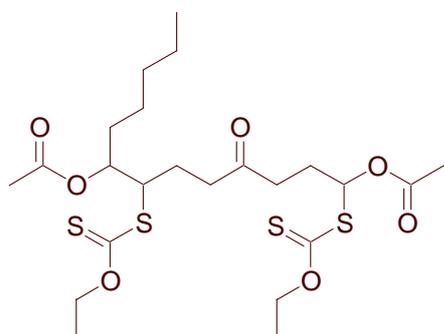
3.8.9.1 Synthesis of Acetic acid 10-acetoxy-2,8-bis-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5-oxo-1-pentyl-decyl ester (**3.101**).



$C_{25}H_{42}O_7S_4$
Exact Mass: 582,18
Mol. Wt.: 582,86

The reaction was carried out with a solution of **3.99** (224 mg, 0.48 mmol) and **3.100** (0.12 mL, 0.96 mmol) and needed 0.075 eq of DLP to go to completion. Crude **3.101** was obtained as a pale yellow oil (293 mg).

3.8.9.2 Synthesis of Acetic acid 8-acetoxy-2,8-bis-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5-oxo-1-pentyl-octyl ester (**3.105**).



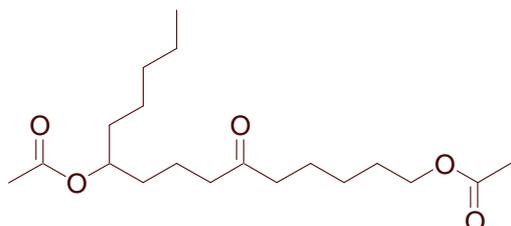
$C_{23}H_{38}O_7S_4$
Exact Mass: 554,15
Mol. Wt.: 554,81

The reaction was carried out with a solution of **3.99** (247 mg, 0.53 mmol) and freshly distilled **3.104** (0.15 mL, 1.6 mmol) and needed 0.075 eq of DLP to go to completion. Crude **3.105** was obtained as a pale yellow oil (322 mg).

3.8.10 Reduction of bisxanthates **3.101** and **3.105** – General procedure.

A solution of crude bisxanthate in isopropanol (20 mL/mmol of bisxanthate) was refluxed for 15 min. DLP (1.0 eq.) was then added and additional DLP (1.0 eq.) was added every 2 h until complete consumption of the starting material. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

3.8.10.1 Synthesis of Acetic acid 10-acetoxy-5-oxo-1-pentyl-decyl ester (**3.102**).

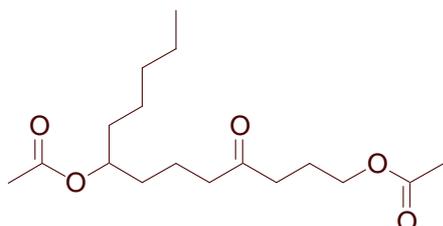


$C_{19}H_{34}O_5$
Exact Mass: 342,24
Mol. Wt.: 342,47

The reaction was carried out with a solution of crude **3.101** (279 mg, 0.48 mmol) and needed 3.0 eq. of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 8:92 to 15:85 v/v) afforded **3.102** (119 mg) as a clear, pale yellow oil, which had to be purified again by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2 , then Et_2O). Pure **3.102** (95 mg, 58% over 2 steps) was obtained as a pale yellow oil.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.19-1.36 (m, 8 H), 1.45-1.65 (m, 10 H), 2.02 (s, 6 H), 2.38 (t, J = 7.2 Hz, 4 H), 4.03 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.83 (dq, J = 6.0 Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.01 (CH_3), 19.41 (CH_2), 21.00 (CH_3), 21.26 (CH_3), 22.54 (CH_2), 23.38 (CH_2), 24.98 (CH_2), 25.62 (CH_2), 28.48 (CH_2), 31.69 (CH_2), 33.48 (CH_2), 33.98 (CH_2), 42.32 (CH_2), 42.58 (CH_2), 64.31 (CH_2), 73.81 (CH), 170.93 (C=O), 171.17 (C=O), 210.43 (C=O) ppm. IR (CCl_4): ν = 2955, 2932, 2860, 1738 ($3 \times C=O$), 1458, 1366, 1242, 1044 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 283 ($MH^+ - C_2H_4O_2$), 343 (MH^+), 360 (MNH_4^+).

3.8.10.2 Synthesis of Acetic acid 8-acetoxy-4-oxo-tridecyl ester (**3.106**).



C₁₇H₃₀O₅
Exact Mass: 314,21
Mol. Wt.: 314,42

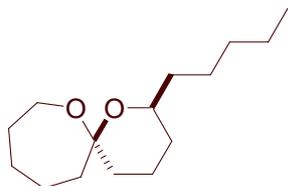
The reaction was carried out with a solution of crude **3.105** (292 mg, 0.53 mmol) and needed 3.0 eq. of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 5:95 to 15:85 v/v) afforded **3.106** (83 mg, 50% over 2 steps) as a pale yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.31-1.34 (m, 6 H), 1.42-1.64 (m, 6 H), 1.88 (dq, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.01 (s, 6 H), 2.38-2.47 (m, 4 H), 4.03 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 4.83 (dq, *J* = 6.0 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.99 (CH₃), 19.36 (CH₂), 20.91 (CH₃), 21.24 (CH₃), 22.52 (CH₂), 22.73 (CH₂), 24.96 (CH₂), 31.66 (CH₂), 33.44 (CH₂), 33.97 (CH₂), 38.94 (CH₂), 42.33 (CH₂), 63.63 (CH₂), 73.75 (CH), 170.94 (C=O), 171.03 (C=O), 209.40 (C=O) ppm. IR (CCl₄): ν = 2957, 2931, 2859, 1740 (3×C=O), 1458, 1414, 1366, 1243, 1025 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 255 (MH⁺ - C₂H₄O₂), 315 (MH⁺), 332 (MNH₄⁺).

3.8.11 Cyclisation of compounds **3.102** and **3.106** - General procedure.

A solution of bisacetate (1.0 eq.) and KOH (1.1 eq.) in methanol (2.5 mL/mmol of bisacetate) was stirred overnight at room temperature. The resulting pale yellow solution was diluted with CH₂Cl₂, neutralised with concentrated H₂SO₄, and washed with water. The organic phase was then dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

3.8.11.1 Synthesis of 2-Pentyl-1,7-dioxaspiro[5.6]dodecane (**3.103**).

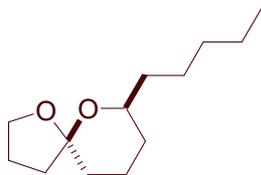


$C_{15}H_{28}O_2$
Exact Mass: 240,21
Mol. Wt.: 240,38

The reaction was carried out with a solution of **3.102** (95 mg, 0.28 mmol) and KOH (17 mg, 0.30 mmol) in methanol (0.70 mL). Flash chromatography on silica gel (Et₂O-petroleum ether, 2:98 v/v) afforded **3.103** (50 mg, 75%) as a single diastereomer.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.10-1.21 (m, 1 H), 1.23-1.49 (m, 11 H), 1.51-1.67 (m, 5 H), 1.68-1.91 (m, 5 H), 3.51-3.58 (m, 1 H), 3.60-3.68 (m, 1 H), 3.70-3.76 (m, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.19 (CH₃), 19.43 (CH₂), 22.57 (CH₂), 22.75 (CH₂), 25.44 (CH₂), 29.91 (CH₂), 30.63 (CH₂), 31.41 (CH₂), 31.97 (CH₂), 35.43 (CH₂), 36.39 (CH₂), 41.97 (CH₂), 61.20 (CH₂), 69.83 (CH), 100.33 (C_q) ppm. IR (CCl₄): ν = 2932, 2857, 1454, 1440, 1378, 1345, 1280, 1202, 1150, 1103, 1056, 1040, 968 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 241 (MH⁺). HRMS: found 240.2100 (M⁺). C₁₅H₂₈O₂ requires 240.2089.

3.8.11.2 Synthesis of 7-Pentyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decane (**3.107**).



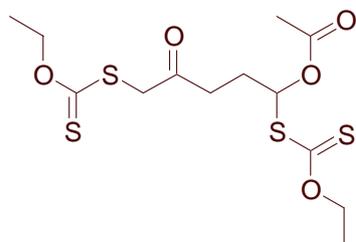
$C_{13}H_{24}O_2$
Exact Mass: 212,18
Mol. Wt.: 212,33

The reaction was carried out with a solution of **3.106** (83 mg, 0.26 mmol) and KOH (17 mg, 0.30 mmol) in methanol (0.70 mL). Flash chromatography on silica gel (Et₂O-petroleum ether, 2:98 to 3:97 v/v) afforded **3.107** (38 mg, 68%) as a single diastereomer.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.11-1.46 (m, 9 H), 1.53-1.74 (m, 5 H), 1.75-1.95 (m, 3 H), 1.99-2.10 (m, 1 H), 3.65-3.73 (m, 1 H), 3.83-3.92 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.15 (CH₃), 20.59 (CH₂), 22.74 (CH₂), 23.76 (CH₂), 25.36 (CH₂), 31.07 (CH₂), 31.90 (CH₂), 32.97 (CH₂), 36.29 (CH₂), 37.29 (CH₂), 66.71 (CH₂), 70.26 (CH), 105.86 (C_q) ppm. IR (CCl₄): ν = 2935, 2872, 1457, 1439, 1386, 1368, 1309, 1270, 1235, 1214, 1161, 1117, 1098, 1076, 1042, 1011 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 213 (MH⁺). HRMS: found 212.1782 (M⁺). C₁₃H₂₄O₂ requires 212.1776.

3.8.12 Synthesis of 4-(1,6-Dioxa-spiro[4.5]dec-7-yl)-butan-1-ol (**3.110**).

3.8.12.1 Synthesis of Acetic acid 1,5-bis-ethoxythiocarbonylsulfanyl-4-oxo-pentyl ester (**3.116**).

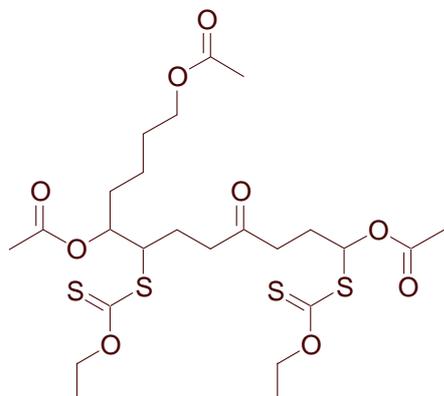


C₁₃H₂₀O₅S₄
Exact Mass: 384,02
Mol. Wt.: 384,56

A solution of **3.47** (858 mg, 4.0 mmol) and **3.104** (0.74 mL, 8.0 mmol) in 1,2-dichloro-ethane (4 mL) was refluxed for 15 min. DLP (0.05 eq.) was then added and the solution stirred for 90 min. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in acetone (8 mL) and the solution thus obtained cooled to 0°C. A solution of dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester potassium salt (0.71 g, 4.4 mmol) in acetone (10 mL) was added dropwise before removal of the icebath. Stirring was continued at room temperature for 2 h after which the mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting slurry was suspended in water (25 mL) and extracted with Et₂O (3 × 25 mL). The collected organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated to dryness under reduced pressure. Crude reaction product (1.8 g) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 10:90 to 15:85 v/v) to afford **3.116** (806 mg, 52% over 2 steps) as a pale yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 2.13-2.30 (m, 2 H), 2.68-2.82 (m, 2 H), 3.97 (s, 2 H), 4.54-4.67 (m, 4 H), 6.59 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.61 (CH₃), 13.69 (CH₃), 20.82 (CH₃), 27.90 (CH₂), 37.36 (CH₂), 45.19 (CH₂), 70.30 (CH₂), 70.89 (CH₂), 79.75 (CH), 169.29 (C=O), 201.26 (C=O), 209.67 (C=S), 213.13 (C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 2987, 2959, 2938, 2900, 1752, 1721, 1471, 1442, 1369, 1292, 1227, 1149, 1113, 1052, 1020 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 263 (MH⁺ - C₃H₆OS₂), 325 (MH⁺ - C₂H₄O₂), 385 (MH⁺), 401 (MNH₄⁺).

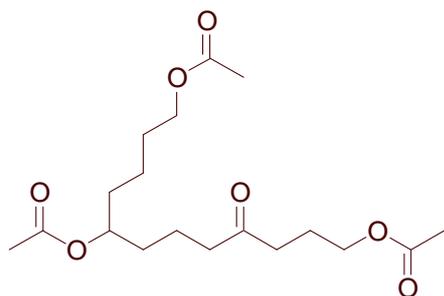
3.8.12.2 Synthesis of Acetic acid 8-acetoxy-1-(4-acetoxy-butyl)-2,8-bis-ethoxythiocarbonyl sulfanyl-5-oxo-octyl ester (**3.117**).



$C_{24}H_{38}O_9S_4$
Exact Mass: 598,14
Mol. Wt.: 598,82

A solution of **3.116** (392 mg, 1.0 mmol) and **3.72** (466 mg, 2.0 mmol) in 1,2-dichloro-ethane (1 mL) was refluxed for 15 min. DLP (0.05 eq.) was then added. Additional DLP (0.025-0.05 eq.) was added every 90 min. until complete consumption of **3.116**. After addition of 0.225 eq. of DLP, the mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. Crude reaction product (938 mg) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 22:78 to 30:70 v/v) to afford **3.117** (344 mg, 57%) as a pale yellow oil, consisting of a complicated mixture of diastereomers that was used as such in the next reaction step.

3.8.12.3 Synthesis of Acetic acid 8-acetoxy-1-(4-acetoxy-butyl)-5-oxo-octyl ester (**3.118**).

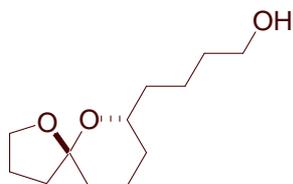


$C_{18}H_{30}O_7$
Exact Mass: 358,20
Mol. Wt.: 358,43

A solution of **3.117** (344 mg, 0.57 mmol) in isopropanol (11 mL) was refluxed for 15 min. DLP (1.0 eq.) was then added. Additional DLP (1.0 eq.) was added every 90 min. until complete consumption of **3.117**. After addition of 3.0 eq. of DLP, the mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. Crude reaction product was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 28:72 to 35:65 v/v) to afford **3.118** (118 mg, 58%) as a pale yellow oil.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.27-1.37 (m, 2 H), 1.45-1.65 (m, 8 H), 1.87 (dq, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.01 (s, 9 H), 2.33-2.51 (m, 4 H), 3.99-4.04 (m, 4 H), 4.82 (tt, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.26 (CH_2), 20.92 (CH_3), 20.98 (CH_3), 21.21 (CH_3), 21.76 (CH_2), 22.68 (CH_2), 28.39 (CH_2), 33.38 (CH_2), 33.58 (CH_2), 38.93 (CH_2), 42.22 (CH_2), 63.59 (CH_2), 64.21 (CH_2), 73.37 (CH), 170.88 (C=O), 171.02 (C=O), 171.15 (C=O), 209.32 (C=O) ppm. IR (CCl_4): ν = 2954, 1741 (4 \times C=O), 1457, 1366, 1240, 1039 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 239 ($MH^+ - 2 C_2H_4O_2$), 300 ($MH^+ - C_2H_4O_2$), 376 (MNH_4^+).

3.8.12.4 Synthesis of 4-(1,6-Dioxaspiro[4.5]dec-7-yl)-butan-1-ol (**3.110**) [71].

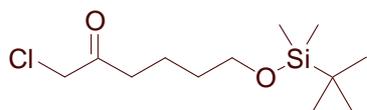


$C_{12}H_{22}O_3$
Exact Mass: 214,16
Mol. Wt.: 214,30

A solution of **3.118** (118 mg, 0.33 mmol) and KOH (22 mg, 0.39 mmol) in methanol (0.90 mL) was stirred overnight at room temperature. The resulting pale yellow solution was diluted with CH_2Cl_2 (10 mL), neutralised with concentrated H_2SO_4 , and washed with water (1×15 mL). The organic phase was then dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent evaporated under reduced pressure. Crude reaction product (84 mg) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (Et_2O -petroleum ether, 50:50 v/v) to afford **3.110** (65 mg, 92%) as a pale yellow oil, consisting of a single diastereomer.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.11-1.22 (m, 1 H), 1.31-1.49 (m, 4 H), 1.51-1.70 (m, 7 H), 1.73-1.97 (m, 3 H), 2.01-2.09 (m, 2 H), 3.61 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.66-3.72 (m, 1 H), 3.81-3.90 (m, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.45 (CH_2), 21.85 (CH_2), 23.69 (CH_2), 30.98 (CH_2), 32.64 (CH_2), 32.88 (CH_2), 35.79 (CH_2), 37.83 (CH_2), 62.77 (CH_2), 66.74 (CH_2), 70.25 (CH), 105.89 (C_q) ppm. IR (CCl_4): ν = 3637, 3475, 2939, 2872, 1458, 1439, 1387, 1368, 1310, 1270, 1234, 1215, 1161, 1114, 1086, 1040, 1009, 959 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 197 ($MH^+ - H_2O$), 215 (MH^+). HRMS: found 214.1561 (M^+). $C_{12}H_{22}O_3$ requires 214.1569.

3.8.13.2 Synthesis of 6-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-chloro-hexan-2-one (**3.123**).

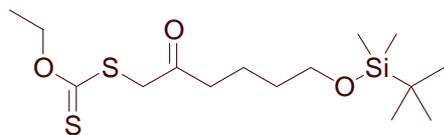


C₁₂H₂₅ClO₂Si
Exact Mass: 264,13
Mol. Wt.: 264,86

A solution of **3.122** (566 mg, 1.5 mmol) and AIBN (24 mg, 0.15 mmol) in degassed heptane (21 mL) was heated to reflux before dropwise addition of a solution of *n*-Bu₃SnH (0.42 mL, 1.54 mmol) in degassed heptane (8 mL). After 60 min. of additional stirring at reflux temperature, the mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. Crude reaction product (922 mg) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 2:98 v/v) to afford **3.123** (269 mg, 69%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 6 H), 0.89 (s, 9 H), 1.49-1.56 (m, 2 H), 1.65-1.72 (m, 2 H), 2.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.62 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 4.07 (s, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.27 (2×CH₃), 18.37 (C_q), 20.26 (CH₂), 26.00 (3×CH₃), 32.05 (CH₂), 39.51 (CH₂), 48.19 (CH₂), 62.68 (CH₂), 202.66 (C=O) ppm. IR (CCl₄): ν = 2954, 2929, 2895, 2856, 1743, 1722, 1471, 1462, 1404, 1388, 1361, 1255, 1102, 1005, 972 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 385 (MH⁺, C₁₅H₂₅³⁵ClO₂Si), 387 (MH⁺, C₁₅H₂₅³⁷ClO₂Si).

3.8.13.3 Synthesis of Dithiocarbonic acid [6-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-2-oxo-hexyl] ester ethyl ester (**3.124**).

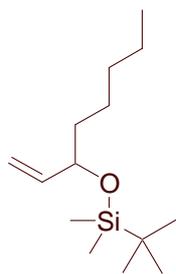


$C_{15}H_{30}O_3S_2Si$
Exact Mass: 350,14
Mol. Wt.: 350,61

A solution of **3.123** (377 mg, 1.4 mmol) in acetone (3 mL) was cooled to 0°C. A solution of dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester potassium salt (252 mg, 1.6 mmol) in acetone (4 mL) was added dropwise before removal of the icebath. Stirring was continued at room temperature for 2 h after which the mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting slurry was suspended in water (20 mL) and extracted with Et₂O (3 × 20 mL). The collected organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated to dryness under reduced pressure. Crude reaction product (486 mg) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 2:98 to 10:90 v/v) to afford **3.124** (442 mg, 89%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 6 H), 0.88 (s, 9 H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.49-1.56 (m, 2 H), 1.64-1.72 (m, 2 H), 2.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 3.98 (s, 2 H), 4.62 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.26 (2×CH₃), 13.78 (CH₃), 18.35 (C_q), 20.25 (CH₂), 25.98 (3×CH₃), 32.07 (CH₂), 41.68 (CH₂), 45.44 (CH₂), 62.74 (CH₂), 70.80 (CH₂), 203.20 (C=O), 213.43 (C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 2955, 2929, 2895, 2857, 1719, 1471, 1462, 1387, 1361, 1293, 1223, 1149, 1112, 1052 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 351 (MH⁺).

3.8.13.4 Synthesis of *tert*-Butyl-dimethyl-(1-vinyl-hexyloxy)-silane (**3.125**).

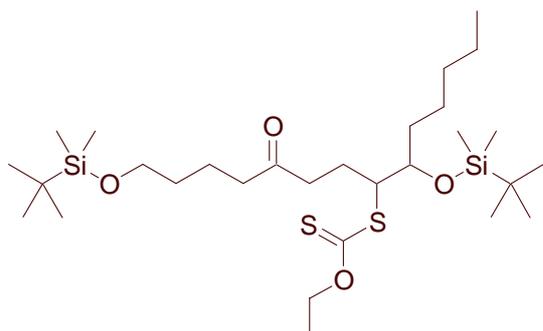


C₁₄H₃₀OSi
Exact Mass: 242,21
Mol. Wt.: 242,47

A solution of *tert*-butyl-chloro-dimethyl-silane (3.6 g, 24 mmol) and imidazole (2.0 g, 30 mmol) in freshly distilled DMF (6.4 mL) was cooled to 0°C before addition of commercial 1-octen-3-ol (2.6 g, 20 mmol). After removal of the icebath, the resulting suspension was stirred at room temperature for 68 h. As was evident from TLC, starting material was still present after 68 h of stirring at room temperature. The mixture was then heated to 75°C and stirred for 5 h. After cooling to room temperature, the reaction was quenched by addition of a saturated solution of NH₄Cl (20 mL). Et₂O (20 mL) was then added and the resulting emulsion vigorously stirred for 5 min. After phase separation, the organic phase was successively washed with water (3 × 20 mL) and a 2% aqueous solution of HCl (2 × 20 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and evaporated to dryness under reduced pressure. Crude **3.125** was obtained as a colourless liquid (5.2 g), which was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether). Pure **3.125** (4.7 g, 97%) was obtained as a colourless liquid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H), 0.88-0.96 (m, 12 H), 1.22-1.57 (m, 8 H), 4.08 (q, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 5.02 (dt, *J* = 1.2, 10.4 Hz, 1 H), 5.14 (dt, *J* = 1.2, 17.2 Hz, 1 H), 5.81 (ddd, *J* = 6.0, 10.4, 16.8 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -4.74 (CH₃), -4.29 (CH₃), 14.14 (CH₃), 18.37 (C_q), 22.73 (CH₂), 24.96 (CH₂), 25.99 (3×CH₃), 31.94 (CH₂), 38.18 (CH₂), 73.99 (CH), 113.36 (CH₂), 141.99 (CH) ppm. IR (CCl₄): ν = 2956, 2930, 2857, 1471, 1462, 1421, 1403, 1388, 1378, 1360, 1253, 1102, 1079, 1031, 1005, 992, 921 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): A reasonable mass spectrum could not be obtained.

3.8.13.5 Synthesis of Dithiocarbonic acid {8-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-[1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-hexyl]-4-oxo-octyl} ester ethyl ester (**3.126**).

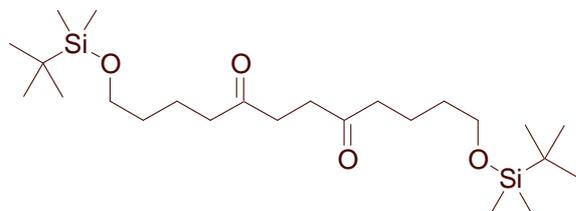


C₂₉H₆₀O₄S₂Si₂
Exact Mass: 592,35
Mol. Wt.: 593,09

A solution of **3.124** (442 mg, 1.3 mmol) and **3.125** (611 mg, 2.5 mmol) in 1,2-dichloro-ethane (1.3 mL) was refluxed for 15 min. DLP (0.05 eq.) was then added. Additional DLP (0.025-0.05 eq.) was added every 90 min. until complete consumption of **3.124**. After addition of 0.175 eq. of DLP, the mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. Crude reaction product (1.1 g) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (Et₂O-petroleum ether, 3:97 to 10:90 v/v) to afford **3.126** (505 mg, 68%) as a pale yellow oil consisting of an inseparable 1:1.1 mixture of diastereomers, along with minor amounts of starting material (16 mg, 4%) and side-product **3.128** (25 mg, 9%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 15 H), 0.06 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 H), 0.85-0.91 (m, 42 H), 1.20-1.86 (m, 20 H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 6 H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 6 H), 2.09-2.21 (m, 2 H), 2.39-2.43 (m, 4 H), 2.52-2.65 (m, 4 H), 3.60 (t, *J* = 6.4 Hz, 4 H), 3.83-3.97 (m, 4 H), 4.59-4.67 (m, 4 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.24 (4×CH₃), -4.51 (CH₃), -4.23 (CH₃), -4.18 (CH₃), -4.13 (CH₃), 13.90 (2×CH₃), 14.07 (CH₃), 14.11 (CH₃), 18.11 (C_q), 18.17 (C_q), 18.39 (2×C_q), 20.33 (CH₂), 20.34 (CH₂), 21.95 (CH₂), 22.62 (CH₂), 22.65 (CH₂), 25.30 (CH₂), 25.45 (CH₂), 25.83 (CH₂), 25.89 (3×CH₃), 25.97 (3×CH₃), 26.02 (6×CH₃), 31.82 (CH₂), 31.93 (CH₂), 32.33 (2×CH₂), 34.35 (CH₂), 35.24 (CH₂), 39.93 (CH₂), 40.26 (CH₂), 42.64 (CH₂), 42.71 (CH₂), 56.16 (CH), 56.29 (CH), 62.89 (2×CH₂), 69.94 (CH₂), 70.16 (CH₂), 74.71 (CH), 75.30 (CH), 210.12 (C=O), 210.32 (C=O), 215.35 (C=S), 215.59 (C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 2955, 2929, 2895, 2857, 1717, 1471, 1462, 1409, 1388, 1361, 1255, 1214, 1111, 1052, 1006 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 593 (MH⁺), 462 (MH⁺ - C₆H₁₆OSi).

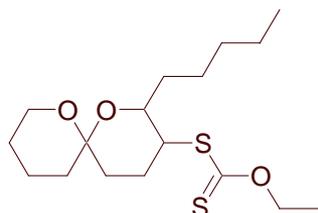
Side-product **3.128**:



$C_{24}H_{50}O_4Si_2$
Exact Mass: 458,32
Mol. Wt.: 458,82

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.43 (s, 12 H), 0.89 (s, 18 H), 1.47-1.54 (m, 4 H), 1.59-1.67 (m, 4 H), 2.14 (s, 4 H), 2.45 (t, J = 7.2 Hz, 4 H), 3.61 (t, J = 6.4 Hz, 4 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = -5.25 (4 \times CH₃), 18.40 (2 \times C_q), 20.37 (2 \times CH₂), 26.01 (6 \times CH₃), 29.78 (2 \times CH₂), 32.24 (2 \times CH₂), 43.56 (2 \times CH₂), 62.86 (2 \times CH₂), 209.23 (2 \times C=O) ppm. IR (CCl_4): ν = 2955, 2929, 2895, 2857, 1720, 1471, 1462, 1408, 1388, 1360, 1255, 1218, 1161, 1099, 1054, 1006, 964, 938, 909 cm^{-1} . MS (Cl/NH₃): A reasonable mass spectrum could not be obtained.

3.8.13.6 Synthesis of Dithiocarbonic acid ethyl ester (2-pentyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undec-3-yl) ester (**3.127**).



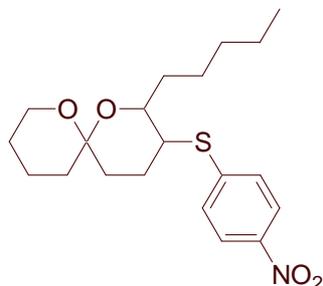
$C_{17}H_{30}O_3S_2$
Exact Mass: 346,16
Mol. Wt.: 346,55

A solution of **3.126** (480 mg, 0.81 mmol) in a 1.3 M aqueous solution of HF in acetonitrile (5 mL) was stirred at room temperature for 17 h. The resulting pale yellow solution was diluted with Et₂O (10 mL) and extracted with water (3 × 10 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated to dryness under reduced pressure. Crude reaction product (290 mg) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (Et₂O-petroleum ether, 3:97 to 5:95 v/v) to afford **3.127** (252 mg, 90%) as a pale yellow oil consisting of an inseparable 1:1 mixture of diastereomers

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85-0.91 (m, 6 H), 1.25-1.36 (m, 10 H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.45-1.74 (m, 19 H), 1.76-2.04 (m, 6 H), 2.30 (tt, *J* = 4.0, 13.6 Hz, 1 H), 3.50-3.64 (m, 6 H), 3.94-4.01 (m, 2 H), 4.57-4.70 (m, 4 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.85 (2×CH₃), 14.10 (CH₃), 14.14 (CH₃), 18.54 (CH₂), 18.72 (CH₂), 22.60 (CH₂), 22.68 (CH₂), 25.28 (2×CH₂), 25.56 (2×CH₂), 25.69 (CH₂), 26.14 (CH₂), 31.85 (2×CH₂), 31.89 (CH₂), 33.24 (CH₂), 33.71 (CH₂), 35.29 (2×CH₂), 36.32 (CH₂), 50.59 (CH), 51.70 (CH), 60.68 (2×CH₂), 69.91 (CH₂), 70.00 (CH₂), 70.52 (CH), 71.09 (CH), 94.96 (C_q), 95.71 (C_q), 213.17 (C=S), 215.09 (C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 2940, 2871, 1446, 1384, 1289, 1271, 1216, 1181, 1146, 1112, 1082, 1050, 1006, 978, 948 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 347 (MH⁺), 364 (MNH₄⁺). HRMS: found 346.1634 (M⁺). C₁₇H₃₀O₃S₂ requires 346.1637.

3.8.14 Synthesis of 2-Pentyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undec-3-ene (**3.133**).

3.8.14.1 Synthesis of 3-(4-Nitro-phenylsulfanyl)-2-pentyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane (**3.131**).



$C_{20}H_{29}NO_4S$
Exact Mass: 379,18
Mol. Wt.: 379,51

A solution of **3.127** (155 mg, 0.45 mmol) and ethylene diamine (0.12 mL, 1.8 mmol) in a 1:1 mixture of Et₂O and ethanol (0.45 mL) was stirred at room temperature for 40 min. Water (25 mL) was then added and the aqueous mixture extracted with Et₂O (3 × 25 mL). The collected organic phases were washed with a saturated solution of NH₄Cl (1 × 25 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and evaporated to dryness under reduced pressure. The residue was dissolved in dry THF (1 mL) before addition of DBU (76 μL, 0.50 mmol). After 10 min. of stirring at room temperature, 1-fluoro-4-nitro-benzene **3.130** (77 mg, 0.54 mmol) was added and the resulting yellow solution refluxed for 90 min. After cooling to room temperature, the reaction was quenched by addition of a saturated solution of NH₄Cl (10 mL) and the aqueous mixture extracted with Et₂O (3 × 10 mL). The collected organic phases were washed with water (2 × 15 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and evaporated to dryness under reduced pressure. Crude reaction product (166 mg) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 6:94 v/v) to afford **3.131** (136 mg, 80% over 2 steps) as a pale yellow oil consisting of a separable 1:1 mixture of diastereomers

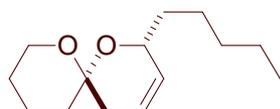
Least polar isomer

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.22-1.68 (m, 13 H), 1.74 (ddd, *J* = 2.8, 4.0, 13.6 Hz, 1 H), 1.78-2.08 (m, 4 H), 3.11 (ddd, *J* = 4.4, 10.4, 11.6 Hz, 1 H), 3.58-3.64 (m, 3 H), 7.39-7.43 (m, 2 H), 8.10-8.14 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.12 (CH₃), 18.74 (CH₂), 22.65 (CH₂), 25.29 (CH₂), 25.46 (CH₂), 27.03 (CH₂), 31.85 (CH₂), 33.68 (CH₂), 35.32 (CH₂), 36.34 (CH₂), 47.84 (CH), 60.75 (CH₂), 72.14 (CH), 94.98 (C_q), 123.98 (2×CH), 128.51 (2×CH), 145.49 (C_q), 146.22 (C_q) ppm. IR (CCl₄): ν = 2942, 2872, 1596, 1582, 1520, 1478, 1466, 1452, 1439, 1384, 1340, 1287, 1274, 1225, 1180, 1113, 1081, 1048, 1036, 1012, 977, 949 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 380 (MH⁺).

Most polar isomer

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.28-1.38 (m, 6 H), 1.45-1.65 (m, 6 H), 1.68-1.98 (m, 5 H), 2.34 (tt, J = 4.0, 13.2 Hz, 1 H), 3.52-3.56 (m, 1 H), 3.60-3.68 (m, 2 H), 4.05 (ddd, J = 2.0, 4.4, 8.8 Hz, 1 H), 7.36-7.40 (m, 2 H), 8.10-8.14 (m, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.09 (CH_3), 18.53 (CH_2), 22.59 (CH_2), 25.10 (CH_2), 25.28 (CH_2), 25.68 (CH_2), 30.75 (CH_2), 31.86 (CH_2), 33.99 (CH_2), 35.28 (CH_2), 47.45 (CH), 60.75 (CH_2), 70.60 (CH), 95.78 (C_q), 124.04 ($2\times\text{CH}$), 127.56 ($2\times\text{CH}$), 145.08 (C_q), 147.47 (C_q) ppm. IR (CCl_4): ν = 2940, 2872, 1595, 1580, 1518, 1479, 1465, 1444, 1383, 1366, 1339, 1293, 1270, 1244, 1227, 1211, 1181, 1111, 1088, 1049, 1012, 986, 948 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 380 (MH^+).

3.8.14.2 Synthesis of 2-Pentyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undec-3-ene (**3.133**).

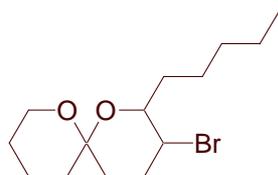


$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$
Exact Mass: 224,18
Mol. Wt.: 224,34

A solution of **3.131** (338 mg, 0.89 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) was cooled to 0°C before dropwise addition of a solution of 73% *m*CPBA (222 mg, 0.94 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL). Stirring was continued at 0°C for 5 min. The reaction was then quenched by addition of a saturated solution of NaHCO_3 (15 mL) and the aqueous mixture extracted with CH_2Cl_2 (3×25 mL). The collected organic phases were dried over anhydrous MgSO_4 and evaporated to dryness under reduced pressure. Part of the residue (125 mg) was dissolved in toluene (6.4 mL) and PPh_3 (92 mg, 0.35 mmol) was added. The resulting mixture was refluxed for 21 h. After cooling to room temperature, the mixture was evaporated to dryness under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Et_2O -petroleum ether, 2:98 v/v) to afford **3.133** as a pale yellow oil, which had to be purified again by flash chromatography on silica gel (EtOAc -petroleum ether, 5:95 v/v). Pure **3.133** (58 mg, 81%) was obtained as a pale yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.20-1.54 (m, 5 H), 1.47-1.66 (7 H), 1.67-1.75 (m, 1 H), 1.88-2.05 (m, 2 H), 2.12-2.18 (m, 1 H), 3.63-3.70 (m, 1 H), 3.75 (dt, J = 2.8, 11.2 Hz, 1 H), 4.05-4.14 (m, 1 H), 5.63-5.70 (m, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.19 (CH_3), 18.87 (CH_2), 22.74 (CH_2), 25.24 (CH_2), 25.35 (CH_2), 32.00 (CH_2), 35.20 (CH_2), 35.35 (CH_2), 36.02 (CH_2), 61.50 (CH_2), 67.73 (CH), 94.98 (C_q), 121.68 (CH), 129.17 (CH) ppm. IR (CCl_4): ν = 3035, 2936, 2870, 1663, 1521, 1464, 1439, 1423, 1392, 1380, 1368, 1334, 1286, 1272, 1236, 1213, 1189, 1180, 1148, 1116, 1096, 1078, 1049, 1007, 962, 942 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 225 (MH^+). HRMS: found 224.1771 (M^+). $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$ requires 224.1776.

3.8.15 Synthesis of 3-Bromo-2-pentyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane (**3.134**).



$C_{14}H_{25}BrO_2$
Exact Mass: 304,10
Mol. Wt.: 305,25

A solution of **3.127** (84 mg, 0.24 mmol) and 2-bromo-2-methyl-propionic acid ethyl ester (236 mg, 1.2 mmol) in chlorobenzene (3.4 mL) was refluxed for 15 min. Cumyl peroxide (0.50 eq.) was then added and additional cumyl peroxide (0.50 eq.) was added every 2 h until complete consumption of the starting material. The reaction needed 1.50 eq. of cumyl peroxide to go to completion. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (Et₂O-petroleum ether, 2:98 v/v) to afford **3.134** (53 mg, 72%) as a **1:1.2 mixture** (NMR analysis) of separable diastereomers.

Least polar isomer

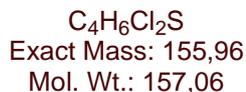
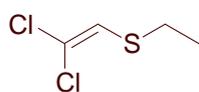
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.30-1.48 (m, 7 H), 1.51-1.65 (m, 6 H), 1.69 (ddd, *J* = 2.8, 4.4, 13.6 Hz, 1 H), 1.76-1.89 (m, 1 H), 2.00-2.07 (m, 1 H), 2.10-2.16 (m, 1 H), 2.31-2.41 (m, 1 H), 3.61-3.66 (m, 2 H), 3.68-3.76 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.18 (CH₃), 18.77 (CH₂), 22.70 (CH₂), 25.26 (CH₂), 25.27 (CH₂), 31.16 (CH₂), 31.90 (CH₂), 33.58 (CH₂), 35.14 (CH₂), 37.83 (CH₂), 53.10 (CH), 60.78 (CH₂), 73.12 (CH), 95.22 (C_q) ppm. IR (CCl₄): ν = 2951, 2869, 1728, 1456, 1383, 1272, 1227, 1178, 1151, 1108, 1079, 1045, 999, 977, 949, 910 cm⁻¹. MS (EI, 70eV): *m/z* 304 (M⁺, 82%, C₁₄H₂₅⁷⁹BrO₂), 306 (M⁺, 82%, C₁₄H₂₅⁸¹BrO₂). HRMS: found 304.1045 (M⁺, C₁₄H₂₅⁷⁹BrO₂). C₁₄H₂₅⁷⁹BrO₂ requires 304.1038.

Most polar isomer

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.33-1.82 (m, 14 H), 1.88-2.06 (m, 3 H), 2.40-2.51 (m, 1 H), 3.56-3.69 (m, 3 H), 4.27-4.32 (m, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.14 (CH₃), 18.51 (CH₂), 22.65 (CH₂), 25.18 (CH₂), 25.34 (CH₂), 28.80 (CH₂), 30.45 (CH₂), 31.91 (CH₂), 35.23 (CH₂), 35.30 (CH₂), 56.44 (CH), 60.73 (CH₂), 70.20 (CH), 95.65 (C_q) ppm. IR (CCl₄): ν = 2950, 2866, 1728, 1442, 1381, 1269, 1228, 1179, 1148, 1093, 1053, 1006, 983, 949 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* 304 (M⁺, 100%, C₁₄H₂₅⁷⁹BrO₂), 306 (M⁺, 100%, C₁₄H₂₅⁸¹BrO₂). HRMS: found 304.1038 (M⁺, C₁₄H₂₅⁷⁹BrO₂). C₁₄H₂₅⁷⁹BrO₂ requires 304.1038.

3.8.16 Synthesis of 3-(2,2-Dichloro-vinyl)-2-pentyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane (**3.136**).

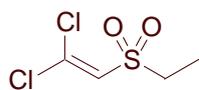
3.8.16.1 Synthesis of 1,1-Dichloro-2-ethylsulfanyl-ethene (**3.139**) [80].



To a solution of commercial trichloro-acetaldehyde **3.137** (9.8 mL, 100 mmol) in $CHCl_3$ (50 mL) was added dropwise ethanethiol (7.4 mL, 100 mmol). After 30 min. of stirring, the exothermic reaction had finished and the mixture had reached room temperature again. Pyridine (8.1 mL, 100 mmol) was then added dropwise at room temperature. After 30 min. of stirring at room temperature, methyl chloroformate (7.7 mL, 100 mmol) was added dropwise. The mixture was then heated to reflux and stirred for 2 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was washed with water (2×50 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$ and evaporated to dryness under reduced pressure. The residue (25.4 g) was dissolved in acetic acid (50 mL) and cooled to $0^\circ C$ before portionwise addition of zinc powder (12.4 g, 190 mmol). After 30 min. of stirring at 0° , the temperature of the mixture was carefully raised to $100^\circ C$. After 60 min. of stirring at $100^\circ C$, the mixture was cooled to room temperature, diluted with water (200 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3×50 mL). The collected organic phases were dried over anhydrous $MgSO_4$ and evaporated to dryness under reduced pressure to afford crude **3.139** (18.6 g) as a yellow liquid. Pure **3.139** (9.3 g, 59% over 2 steps) was obtained as a colourless liquid after distillation under reduced pressure (bp $70^\circ C$, 19 mbar).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.77 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 6.36 (s, 1 H) ppm.
 ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 15.70 (CH_3), 27.99 (CH_2), 114.09 (C_q), 125.75 (CH) ppm.

3.8.16.2 Synthesis of 1,1-Dichloro-2-ethanesulfonyl-ethene (**3.135**) [80].

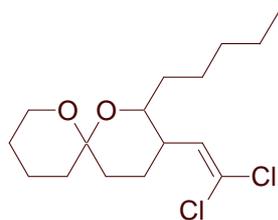


C₄H₆Cl₂O₂S
Exact Mass: 187,95
Mol. Wt.: 189,06

A solution of **3.139** (1.6 g, 10 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) was cooled to 0°C before dropwise addition of a solution of 73% *m*CPBA (4.7 g, 20 mmol) in CH₂Cl₂ (75 mL). After 30 min. of stirring at 0°C, the icebath was removed and stirring was continued at room temperature for 6 h. The resulting white suspension was washed with a saturated solution of NaHCO₃ (3 × 50 mL). The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated to dryness under reduced pressure. Crude reaction product (1.9 g) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 15:85 v/v) to afford **3.135** (1.2 g, 63%) as a colourless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 3.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 6.77 (s, 1 H) ppm.
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 6.67 (CH₃), 49.39 (CH₂), 128.12 (CH), 138.16 (C_q) ppm. IR (CCl₄): ν = 3062, 2983, 2942, 1569, 1458, 1408, 1339, 1279, 1232, 1222, 1138, 1046, 918 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 206 (MNH₄⁺, C₄H₆³⁵Cl₂O₂S), 208 (MNH₄⁺, C₄H₆³⁵Cl³⁷ClO₂S), 210 (MNH₄⁺, C₄H₆³⁷Cl₂O₂S).

3.8.16.3 Synthesis of 3-(2,2-Dichloro-vinyl)-2-pentyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane (3.136**).**



$C_{16}H_{26}Cl_2O_2$
Exact Mass: 320,13
Mol. Wt.: 321,28

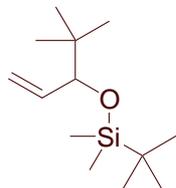
A solution of **3.127** (96 mg, 0.28 mmol) and **3.135** (210 mg, 1.1 mmol) in a 1:3 mixture of chlorobenzene and heptane (0.60 mL) was refluxed for 15 min. DLP (0.025 eq.) was then added. Additional DLP (0.025 eq.) was added every 60 min. until complete consumption of **3.127**. After addition of 0.40 eq. of DLP, the mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. Crude reaction product (222 mg) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (Et₂O-petroleum ether, 1:99 to 2:98 v/v) to afford **3.136** (46 mg, 51%) as a pale yellow oil consisting of a 1:4 mixture of diastereomers, the most polar of which could be isolated and characterised.

Most polar isomer (major)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.24-1.76 (m, 17 H), 1.80-1.92 (m, 1 H), 2.33 (dtd, *J* = 4.4, 10.0, 11.6 Hz, 1 H), 3.40 (dt, *J* = 2.0, 10.0 Hz, 1 H), 3.55-3.67 (m, 2 H), 5.62 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.20 (CH₃), 18.73 (CH₂), 22.78 (CH₂), 24.39 (CH₂), 25.43 (CH₂), 25.64 (CH₂), 32.07 (CH₂), 34.06 (CH₂), 34.82 (CH₂), 35.66 (CH₂), 42.98 (CH), 60.61 (CH₂), 71.54 (CH), 94.97 (C_q), 120.74 (C_q), 131.33 (CH) ppm. IR (CCl₄): ν = 2938, 2870, 1621, 1465, 1450, 1439, 1383, 1351, 1312, 1286, 1272, 1244, 1224, 1196, 1182, 1171, 1112, 1100, 1084, 1047, 996, 979, 948, 924 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 321 (MNH₄⁺, C₁₆H₂₆³⁵Cl₂O₂), 323 (MNH₄⁺, C₁₆H₂₆³⁵Cl³⁷ClO₂), 325 (MNH₄⁺, C₁₆H₂₆³⁷Cl₂O₂). HRMS: found 320.1304 (M⁺). C₁₆H₂₆Cl₂O₂ requires 320.1310.

3.8.17 Synthesis of Dithiocarbonic acid [6-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-ethoxythio-carbonyl-sulfanyl-7,7-dimethyl-2-oxo-octyl] ester ethyl ester (**3.142**).

3.8.17.1 Synthesis of *tert*-Butyl-(1-*tert*-butyl-allyloxy)-dimethyl-silane (**3.140**) [93].

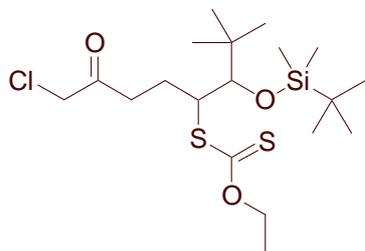


C₁₃H₂₈OSi
Exact Mass: 228,19
Mol. Wt.: 228,45

A solution of **3.143** (2.2 g, 20 mmol) in freshly distilled DMF (6 mL) was cooled to 0°C before successive addition of imidazole (2.0 g, 30 mmol) and *tert*-butyl-chloro-dimethyl-silane (3.6 g, 24 mmol). After removal of the icebath, the resulting suspension was stirred at room temperature for 20 h. The reaction was quenched by addition of a saturated solution of NH₄Cl (20 mL). Et₂O (25 mL) was then added and the resulting emulsion vigorously stirred for 5 min. After phase separation, the organic phase was washed with water (3 × 20 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and evaporated to dryness under reduced pressure. Crude **3.140** was obtained as a pale yellow liquid (4.0 g), which was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether). Pure **3.140** (2.8 g, 61% over 2 steps) was obtained as a colourless liquid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 0.92 (s, 9 H), 3.66 (dt, *J* = 0.8, 7.2 Hz, 1 H), 5.07-5.13 (m, 2 H), 5.76-5.84 (m, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -4.89 (CH₃), -3.87 (CH₃), 18.33 (C_q), 25.98 (3×CH₃), 26.00 (3×CH₃), 35.47 (C_q), 82.12 (CH), 115.70 (CH₂), 139.27 (CH) ppm. IR (CCl₄): ν = 2955, 2929, 2895, 2856, 1472, 1462, 1389, 1361, 1251, 1128, 1077, 1031, 1004, 961, 923 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): A reasonable mass spectrum could not be obtained.

3.8.17.2 Synthesis of Dithiocarbonic acid {1-[1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-propyl]-5-chloro-4-oxo-pentyl} ester ethyl ester (**3.141**).



C₁₉H₃₇ClO₃S₂Si
Exact Mass: 440,16
Mol. Wt.: 441,17

A solution of **3.47** (317 mg, 1.5 mmol) and **3.140** (691 mg, 3.0 mmol) in 1,2-dichloro-ethane (1.5 mL) was refluxed for 15 min. DLP (0.05 eq.) was then added. Additional DLP (0.05 eq.) was added every 90 min. until complete consumption of **3.47**. After addition of 0.30 eq. of DLP, the mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. Crude reaction product (1.0 g) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 2:98 v/v) to afford **3.141** (379 mg, 57%) as a pale yellow oil, consisting of a 1:3 mixture of separable diastereomers.

Least polar isomer (major)

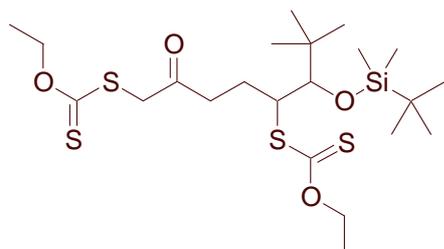
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.07 (s, 3 H), 0.13 (s, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 0.99 (s, 9 H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.71 (dddd, *J* = 5.2, 6.8, 12.0, 15.2 Hz, 1 H), 2.33 (dddd, *J* = 2.8, 6.8, 8.4, 15.6 Hz, 1 H), 2.68 (ddd, *J* = 5.2, 6.4, 18.4 Hz, 1 H), 2.79 (ddd, *J* = 6.8, 8.8, 18.4 Hz, 1 H), 3.71 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 4.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 2 H), 4.16 (ddd, *J* = 1.2, 2.8, 15.6 Hz, 1 H), 4.58-4.71 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -4.55 (CH₃), -3.03 (CH₃), 13.89 (CH₃), 18.67 (C_q), 24.21 (CH₂), 26.29 (3×CH₃), 26.98 (3×CH₃), 37.05 (CH₂), 37.11 (C_q), 48.40 (CH₂), 53.24 (CH), 70.38 (CH₂), 85.25 (CH), 202.05 (C=O), 214.53 (C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 2957, 2930, 2895, 2858, 1721, 1472, 1397, 1362, 1255, 1217, 1110, 1052, 1030 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 307 (MH⁺ - C₆H₁₆O₂Si, C₁₉H₃₇³⁵ClO₃S₂Si), 309 (MH⁺ - C₆H₁₆O₂Si, C₁₉H₃₇³⁷ClO₃S₂Si), 441 (MH⁺, C₁₉H₃₇³⁵ClO₃S₂Si), 443 (MH⁺, C₁₉H₃₇³⁷ClO₃S₂Si), 458 (MNH₄⁺, C₁₉H₃₇³⁵ClO₃S₂Si), 460 (MNH₄⁺, C₁₉H₃₇³⁷ClO₃S₂Si).

Most polar isomer (minor)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.09 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H), 0.94 (s, 18 H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 2.00-2.19 (m, 2 H), 2.68 (ddd, *J* = 5.6, 7.6, 18.4 Hz, 1 H), 2.79 (dt, *J* = 7.6, 18.0 Hz, 1 H), 3.46 (s, 1 H), 4.09 (d, *J* = 1.2 Hz, 2 H), 4.17 (dd, *J* = 5.6, 9.6 Hz, 1 H), 4.55-4.70 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -3.86 (CH₃), -3.13 (CH₃), 13.92 (CH₃), 18.80 (C_q), 26.29 (3×CH₃), 26.91 (3×CH₃), 31.15 (CH₂), 36.71 (C_q), 37.14 (CH₂), 48.30 (CH₂), 53.69 (CH), 70.25 (CH₂), 82.86 (CH), 201.77

(C=O), 216.64 (C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 2958, 2930, 2858, 1721, 1472, 1397, 1362, 1254, 1213, 1100, 1054 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): m/z 307 (MH⁺ - C₆H₁₆OSi, C₁₉H₃₇³⁵ClO₃S₂Si), 309 (MH⁺ - C₆H₁₆OSi, C₁₉H₃₇³⁷ClO₃S₂Si), 441 (MH⁺, C₁₉H₃₇³⁵ClO₃S₂Si), 443 (MH⁺, C₁₉H₃₇³⁷ClO₃S₂Si).

3.8.17.3 Synthesis of Dithiocarbonic acid [6-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-5-ethoxythio-carbonyl-sulfanyl-7,7-dimethyl-2-oxo-octyl] ester ethyl ester (**3.142**).



C₂₂H₄₂O₄S₄Si
Exact Mass: 526,17
Mol. Wt.: 526,92

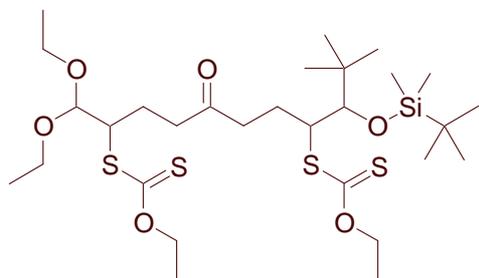
A solution of **3.141** (261 mg, 0.59 mmol, single diastereomer) in acetone (2 mL) was cooled to 0°C. A solution of dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester potassium salt (105 mg, 0.65 mmol) in acetone (1 mL) was added dropwise before removal of the icebath. Stirring was continued at room temperature for 2 h after which the mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting slurry was suspended in water (10 mL) and extracted with Et₂O (3 × 10 mL). The collected organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated to dryness under reduced pressure. Crude reaction product (308 mg) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 3:97 to v/v) to afford **3.142** (296 mg, 95%) as a pale yellow oil, consisting of a single diastereomer.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.06 (s, 3 H), 0.14 (s, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 0.99 (s, 9 H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.69 (dddd, J = 5.2, 6.4, 12.0, 15.6 Hz, 1 H), 2.32 (dddd, J = 2.4, 6.8, 8.4, 15.6 Hz, 1 H), 2.73 (ddd, J = 5.2, 6.8, 18.4 Hz, 1 H), 2.83 (ddd, J = 6.8, 8.8, 18.0 Hz, 1 H), 3.71 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 3.93 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 4.01 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 4.16 (ddd, J = 0.8, 2.4, 12.0 Hz, 1 H), 4.58-4.69 (m, 4 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -4.53 (CH₃), -2.97 (CH₃), 13.81 (CH₃), 13.94 (CH₃), 18.70 (C_q), 24.17 (CH₂), 26.34 (3×CH₃), 27.08 (3×CH₃), 37.12 (C_q), 39.30 (CH₂), 45.54 (CH₂), 53.42 (CH), 70.32 (CH₂), 70.85 (CH₂), 85.29 (CH), 202.81 (C=O), 213.45 (C=S), 214.53 (C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 2957, 2930, 2895, 2857, 1718, 1472, 1362, 1218, 1147, 1112, 1052, 1030, 1008 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): m/z 527 (MH⁺).

3.8.18 Radical addition of **3.142** to olefins **3.144** and **3.149** - General procedure.

A solution of **3.142** (1.0 eq.) and olefin (3.0-5.0 eq.) in 1,2-dichloro-ethane (1.0 mL/mmol of **3.142**) was refluxed for 15 min. DLP (0.05 eq.) was then added and additional DLP (0.05 eq.) was added every 90 min. until complete consumption of **3.142**. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford the reaction products as complicated mixtures of inseparable diastereomers that were used as such in the next reaction step.

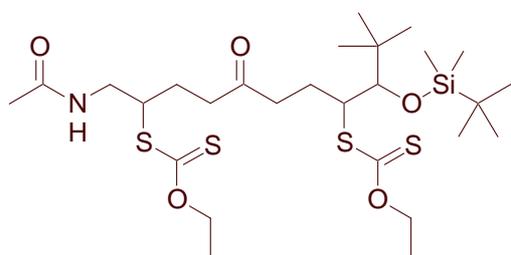
3.8.18.1 Synthesis of Dithiocarbonic acid {1-[1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-propyl]-8,8-diethoxy-7-ethoxythiocarbonylsulfanyl-4-oxo-octyl} ester ethyl ester (**3.145**).



$C_{29}H_{56}O_6S_4Si$
Exact Mass: 656,27
Mol. Wt.: 657,10

The reaction was carried out with a solution of **3.142** (405 mg, 0.77 mmol, mixture of diastereomers) and freshly distilled **3.144** (500 mg, 3.8 mmol) and needed 0.25 eq of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 3:97 to 4:96 v/v) afforded **3.145** (283 mg, 56%) as a pale yellow oil.

3.8.18.2 Synthesis of Dithiocarbonic acid {8-acetylamino-1-[1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-propyl]-7-ethoxythiocarbonylsulfanyl-4-oxo-octyl} ester ethyl ester (**3.150**).



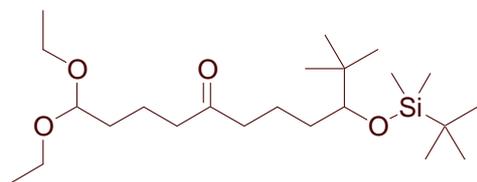
$C_{27}H_{51}NO_5S_4Si$
Exact Mass: 625,24
Mol. Wt.: 626,05

The reaction was carried out with a solution of **3.142** (370 mg, 0.70 mmol, mixture of diastereomers) and **3.149** (209 mg, 2.1 mmol) and needed 0.25 eq of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 50:50 v/v) afforded **3.150** (328 mg, 75%) as a pale yellow oil.

3.8.19 Reduction of bisxanthates **3.145** and **3.150** – General procedure.

A solution of bisxanthate (1.0 eq.) and *n*-Bu₃SnH (2.5 eq.) in heptane (20 mL/mmol bisxanthate) was refluxed for 15 min. AIBN (0.1 eq.) was then added and the yellowish solution stirred for 60 min. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

3.8.19.1 9-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1,1-diethoxy-10,10-dimethyl-undecan-5-one **(3.146)**.

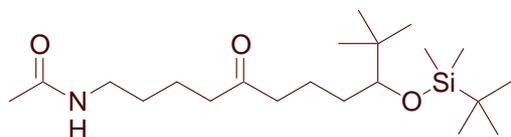


C₂₃H₄₈O₄Si
Exact Mass: 416,33
Mol. Wt.: 416,71

The reaction was carried out with a solution of **3.145** (289 mg, 0.44 mmol). Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 5:95 v/v) afforded **3.146** (156 mg, 85%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 0.90 (s, 9 H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 6 H), 1.23-1.34 (m, 2 H), 1.44-1.55 (m, 2 H), 1.56-1.80 (m, 4 H), 2.37 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 3.21 (dd, *J* = 2.8, 6.8 Hz, 1 H), 3.49 (dq, *J* = 7.2, 9.2 Hz, 2 H), 3.65 (dq, *J* = 7.2, 9.2 Hz, 2 H), 4.48 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -3.93 (CH₃), -3.34 (CH₃), 15.40 (2×CH₃), 18.43 (C_q), 19.11 (CH₂), 22.07 (CH₂), 26.20 (3×CH₃), 26.49 (3×CH₃), 33.12 (2×CH₂), 35.88 (C_q), 42.35 (CH₂), 43.34 (CH₂), 61.13 (2×CH₂), 80.48 (CH), 102.77 (CH), 210.75 (C=O) ppm. IR (CCl₄): ν = 2956, 2929, 2884, 2857, 1717, 1472, 1462, 1408, 1391, 1373, 1361, 1256, 1127, 1095, 1067, 1028, 1006 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 324 (MH⁺ - 2 C₂H₆O), 371 (MH⁺ - C₂H₆O).

3.8.19.2 *N*-[9-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-10,10-dimethyl-5-oxo-undecyl]-acetamide
(3.151).

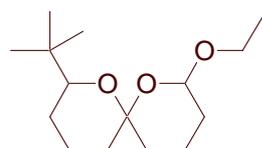


C₂₁H₄₃NO₃Si
Exact Mass: 385,30
Mol. Wt.: 385,66

The reaction was carried out with a solution of **3.150** (316 mg, 0.50 mmol). Flash chromatography on silica gel (EtOAc) afforded **3.151** (178 mg, 92%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 0.90 (s, 9 H), 1.23-1.35 (m, 1 H), 1.44-1.54 (m, 4 H), 1.56-1.65 (m, 2 H), 1.69-1.79 (m, 1 H), 1.98 (s, 3 H), 2.38 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 3.18-3.23 (m, 3 H), 5.62 (brs, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -3.92 (CH₃), -3.33 (CH₃), 18.43 (C_q), 20.63 (CH₂), 22.06 (CH₂), 23.39 (CH₃), 26.20 (3×CH₃), 26.49 (3×CH₃), 29.00 (CH₂), 33.07 (CH₂), 35.88 (C_q), 39.22 (CH₂), 42.00 (CH₂), 43.43 (CH₂), 80.44 (CH), 170.18 (C=O), 210.94 (C=O) ppm. IR (CCl₄): ν = 3349, 2955, 2930, 2857, 1715, 1684, 1512, 1472, 1462, 1409, 1392, 1362, 1256, 1097, 1028 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 254 (MH⁺ - C₆H₁₆OSi), 386 (MH⁺).

3.8.20 Synthesis of 2-*tert*-Butyl-8-ethoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane (**3.147**).



$C_{15}H_{28}O_3$
Exact Mass: 256,20
Mol. Wt.: 256,38

To a solution of **3.146** (40 mg, 96 μ mol) in dry THF (0.47 mL) was added a commercial 1M solution of TBAF in THF (0.29 mL). The resulting mixture was heated to reflux and stirred for 6 h. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with Et₂O (10 mL) and washed with water (2 \times 10 mL). The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated to dryness under reduced pressure. The residue (28 mg) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (2.2 mL) and cooled to 0°C before addition of Amberlyst-15[®] (5 mg). Stirring was continued at 0°C for 7 h. The icebath was then removed and the mixture stirred at room temperature for 12 h. The resin was removed by filtration and the filtrate evaporated to dryness under reduced pressure. Crude reaction product (24 mg) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on deactivated silica gel (Et₂O-petroleum ether, 2:98 v/v)ⁱ to afford **3.147** (14 mg, 57% over 2 steps) as a pale yellow oil, consisting of a single diastereomer.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (s, 9 H), 1.16-1.45 (m, 4 H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.53-1.65 (m, 4 H), 1.68-1.75 (m, 1 H), 1.76-1.82 (m, 1 H), 1.83-1.97 (m, 2 H), 3.32 (dd, J = 2.2, 11.6 Hz, 1 H), 3.52 (dq, J = 7.2, 9.6 Hz, 1 H), 4.01 (dq, J = 6.8, 9.2 Hz, 1 H), 4.73 (dd, J = 2.4, 10.0 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.39 (CH₃), 18.16 (CH₂), 19.12 (CH₂), 24.86 (CH₂), 26.22 (3 \times CH₃), 31.16 (CH₂), 34.18 (C_q), 35.30 (2 \times CH₂), 64.25 (CH₂), 76.84 (CH), 96.51 (CH), 98.16 (C_q) ppm. IR (CCl₄): ν = 2954, 2869, 1479, 1457, 1440, 1414, 1392, 1379, 1363, 1281, 1256, 1228, 1210, 1185, 1167, 1146, 1111, 1096, 1078, 1059, 1041, 1024, 1006, 982, 966 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): m/z 211 (MH⁺ - C₂H₆O), 239 (MH⁺ - H₂O), 257 (MH⁺). HRMS: found 256.2043 (M⁺). C₁₅H₂₈O₃ requires 256.2039.

ⁱ A few drops of triethylamine were added to the eluent.

3.9 Bibliographie

1. Perron, F.; Albizati, K. F. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617.
2. Fletcher, M. T.; Kitching, W. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 789.
3. Jacobs, M. F.; Kitching, W. *Curr. Org. Chem.* **1998**, *2*, 395.
4. Francke, W.; Kitching, W. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 233.
5. Takada, N.; Suenaga, K.; Yamada, K.; Zheng, S.-Z.; Chen, H.-S.; Uemura, D. *Chem. Lett.* **1999**, 1025.
6. Kageyama, M.; Tamura, T.; Nantz, M. H.; Roberts, J. C.; Somfai, P.; Whritenour, D. C.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407.
7. Takahashi, H.; Osada, H.; Koshino, H.; Kudo, T.; Amano, S.; Shimizu, S.; Yoshihama, M.; Isono, K. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1409.
8. Boivin, T. L. B. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309.
9. Mead, K. T.; Brewer, B. N. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 227.
10. Par exemple: Zanatta, S. D.; White, J. M.; Rizzacasa, M. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1041.
11. Par exemple: Panek, J. S.; Jain, N. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2747.
12. Par exemple: Barrett, A. G. M.; Edmunds, J. J.; Horita, K.; Parkinson, C. J. *Chem. Comm.* **1992**, 1236.
13. Par exemple: Enders, D.; Lenzen, A. *Synlett* **2003**, 2185.
14. Enders, D.; Dahmen, W.; Dederichs, E.; Gatzweiler, W.; Weuster, P. *Synthesis* **1990**, 1013.
15. Schwartz, B. D.; Hayes, P. Y.; Kitching, W.; De Voss, J. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3054.
16. Brown, H. C.; Kulkarni, S. V.; Racherla, U. S.; Dhokte, U. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7030.
17. Racherla, U. S.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401.
18. Boiteau, J. G.; Van de Weghe, P.; Eustache, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 239.
19. Deslongchamps, P.; Rowan, D. D.; Pothier, N.; Sauve, T.; Saunders, J. K. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 1105.
20. Deslongchamps, P., *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, **1983**.
21. Wardrop, D. J.; Zhang, W. M.; Fritz, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 489.
22. Takaoka, L. R.; Buckmelter, A. J.; LaCruz, T. E.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 528.
23. Potuzak, J. S.; Moilanen, S. B.; Tan, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13796.
24. Van Hooft, P. A. V.; Leeuwenburgh, M. A.; Overkleef, H. S.; Van der Marel, G. A.; Van Boeckel, C. A. A.; Van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6061.
25. Bassindale, M. J.; Hamley, P.; Leitner, A.; Harrity, J. P. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3247.
26. Keller, V. A.; Martinelli, J. R.; Strieter, E. R.; Burke, S. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 467.

-
27. Van Hooft, P. A. V.; El Oualid, F.; Overkleeft, H. S.; Van der Marel, G. A.; Van Boom, J. H.; Leeuwenburgh, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1395.
 28. Liu, J.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2273.
 29. Leeuwenburgh, M. A.; Appeldoorn, C. C. M.; Van Hooft, P. A. V.; Overkleeft, H. S.; Van der Marel, G. A.; Van Boom, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 873.
 30. Tietze, L. F.; Schneider, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2476.
 31. McRae, K. J.; Rizzacasa, M. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2273.
 32. Bartolozzi, A.; Capozzi, G.; Falciani, C.; Menichetti, S.; Nativi, C.; Bacialli, A. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6490.
 33. Zhuang, W.; Thorhauge, J.; Jørgensen, K. A. *Chem. Comm.* **2000**, 459.
 34. Audrain, H.; Thorhauge, J.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4487.
 35. Jørgensen, K. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2093.
 36. Carretero, J. C.; Rojo, J.; Diaz, N.; Hamdouchi, C.; Poveda, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8507.
 37. Toshima, H.; Aramaki, H.; Furumoto, Y.; Inamura, S.; Ichihara, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5531.
 38. Crimmins, M. T.; Washburn, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7487.
 39. Bueno, A. B.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 684.
 40. Dötz, K. H.; Neuss, O.; Nieger, M. *Synlett* **1996**, 995.
 41. Boyce, R. S.; Kennedy, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5133.
 42. Mellor, J. M.; Mohammed, S. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7567.
 43. Mellor, J. M.; Mohammed, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7107.
 44. Elsley, D. A.; MacLeod, D.; Miller, J. A.; Quayle, P.; Davies, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *33*, 409.
 45. Conway, J. C.; Quayle, P.; Regan, A. C.; Urch, C. J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11910.
 46. Giese, B.; Bartmann, D.; Haßkerl, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 427.
 47. Ferrier, R. J.; Hall, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1992**, 3029.
 48. Dorta, R. L.; Martin, A.; Salazar, J. A.; Suarez, E.; Prange, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2251.
 49. Sharma, G. V. M.; Rakesh; Chander, A. S.; Reddy, V. G.; Rao, M. H. V. R.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 2991.
 50. Corey, E. J.; Suggs, J. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2554.
 51. El Qacemi, M. *Thèse de doctorat*, **2005**, Ecole Polytechnique.
 52. Bergeot, O.; Corsi, C.; El Qacemi, M.; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 278.
 53. Erian, A. W.; Sherif, S. M.; Gaber, H. M. *Molecules* **2003**, *8*, 793.
 54. De Kimpe, N.; Verhé, R. *The Chemistry of α -Haloketones, α -Haloaldehydes and α -Haloimines*, Patai, S. Ed., Wiley, New York, **1988**.
 55. Hantzsch, A.; Weber, J. H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 3118.
 56. Par exemple: Miller, T. J.; Farquar, H. D.; Sheybani, A.; Tallini, C. E.; Saurage, A. S.; Fronczek, F. R.; Hammer, R. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 877.
-

-
57. Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5877.
 58. Wong, C.-H.; Whitesides, G. M. *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1994**, Chapter 2.
 59. Burgess, K.; Jennings, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6129.
 60. Burgess, K.; Jennings, L. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1138.
 61. Burgess, K.; Cassidy, J.; Henderson, I. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2050.
 62. Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M. Ed., Pergamon, Oxford, **1991**, *7*, 389.
 63. Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ojima, I. Ed., VCH, New-York, **1993**, Chapter 4.
 64. Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.
 65. Par exemple: Briggs, M. E.; Zard, S. Z. *Synlett* **2005**, 334.
 66. Pour un exemple de formation de cycles à 7 chaînons par voie radicalaire, voir: Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 731.
 67. Par exemple: Barluenga, J.; Mateos, C.; Aznar, F.; Valdes, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7114.
 68. Pour une revue récente, voir: Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763.
 69. Shibano, M.; Nakamura, S.; Akazawa, N.; Kusano, G. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1048.
 70. Shibano, M.; Tsukamoto, G.; Kusano, G. *Heterocycles*, **2002**, *57*, 1539.
 71. Trost, B. M.; Horne, D. B.; Woltering, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 5987.
 72. Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738.
 73. Enders, D.; Nguyen, D. *Synthesis* **2000**, 2092.
 74. Brimble, M. A.; Park, J. H.; Taylor, C. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5861.
 75. Paterson, I.; Coster, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3285.
 76. Dias, L. C.; De Oliveira, L. G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2587.
 77. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed. Wiley, New York, **1999**.
 78. Boutillier, P. *Thèse de doctorat*, **2001**, Ecole Polytechnique.
 79. Barbier, F.; Pautrat, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Synlett* **2002**, 811.
 80. Bertrand, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1943.
 81. Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769.
 82. Brimble, M. A.; Robinson, J. E.; Choi, K. W.; Woodgate, P. D. *Austr. J. Chem.* **2004**, *57*, 665.
 83. Nicolaou, K. C.; Xu, J.; Murphy, F.; Barluenga, S.; Baudoin, O.; Wei, H.-X.; Gray, D. L. F.; Ohshima, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2447.
 84. Nicolaou, K. C.; Murphy, F.; Barluenga, S.; Ohshima, T.; Wei, H.; Xu, J.; Gray, D. L. F.; Baudoin, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3830.
 85. Duan, M.; Paquette, L. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3632.

-
86. Paquette, L. A.; Duan, M.; Konetzki, I.; Kempmann, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4257.
 87. Chang, C.-L.; Kumar, M. P.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2793.
 88. Schmidt, B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7672.
 89. Craig, D.; Pennington, M. W.; Warner, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13495.
 90. Murphy, P. J.; Williams, H. L.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Malik, K. M. A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8315.
 91. Composé préparé selon: Danishefsky, S.; Nagasawa, K.; Wang, N. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1989.
 92. Brimble, M. A.; Rush, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 497.
 93. Midland, M. M.; Koops, R. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5058.

Chapitre 4

4.1 Les β -céto phosphonates, synthèse et applications

Le phosphore joue un rôle primordial dans la chimie du vivant et est prépondérant dans de nombreux biomolécules et métabolites biologiques. Parmi les exemples les plus pertinents, on retrouve les acides nucléiques, les phospholipides, des polysaccharides et certaines protéines. Dans la plupart de ces composés, le phosphore se trouve dans son état d'oxydation le plus élevé et se présente sous forme de phosphate (**I**, Schéma 4.1). La substitution d'un atome d'oxygène par un groupement méthylène fournit le phosphonate correspondant (**II**, Schéma 4.1).

Ayant un profil pharmacologique particulièrement intéressant, les phosphonates ont suscité l'intérêt de la communauté scientifique et le nombre d'études concernant leur synthèse ou leur activité biologique ne cesse de croître [1,2]. La raison d'un tel engouement provient principalement de la différence de stabilité relative des groupements phosphate et phosphonate. En effet, la facilité avec laquelle les phosphates peuvent être hydrolysés, constitue un problème crucial pour la conception d'analogues de molécules biologiquement actives. La faible stabilité métabolique de cette fonctionnalité diminue fortement la biodisponibilité de drogues potentielles et, par conséquent, leur efficacité. La substitution d'un atome d'oxygène par un atome de carbone permet généralement d'accéder à des composés aussi actifs, mais plus stables et plus lipophiles. Les molécules possédant un groupement phosphonate ont un champ d'activités biologiques très étendu. Parmi les nombreux exemples cités dans la littérature, on retrouve des composés possédant une activité antibiotique ou antivirale, ainsi que des composés qui se sont montrés efficaces comme insecticides ou herbicides [3].

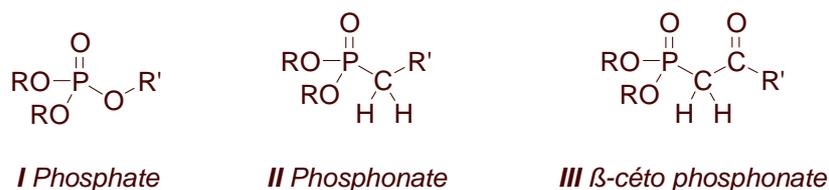


Schéma 4.1 Un phosphate et le phosphonate correspondant.

Les phosphonates portant un groupement carbonyle en position β sont particulièrement intéressants (**III**, Schéma 4.1). En dehors de leur intérêt pharmacologique, ceux-ci sont des intermédiaires utiles en synthèse organique. Leur utilisation comme produits de départ dans la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons a donné accès à un grand nombre de cétones α,β -insaturées et est sans doute l'application la plus connue [4]. Cette réaction peut être conduite de façon inter- et intramoléculaire et s'est montrée un outil convenable en synthèse totale [5]. Par exemple, dans le but de développer une stratégie vers la

synthèse totale de la Lankacidine C **4.3**, Mata *et al.* ont montré que la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons permet la formation de cycles à 17 chaînons (Schéma 4.2) [5a]. Ainsi, le traitement du β -céto phosphonate **4.1** avec un excès de base dans des conditions de haute dilution, a fourni le produit cyclisé **4.2** avec un rendement modeste de 40%. La réaction est stéréosélective et la double liaison formée lors de cette transformation possède la configuration *E*.

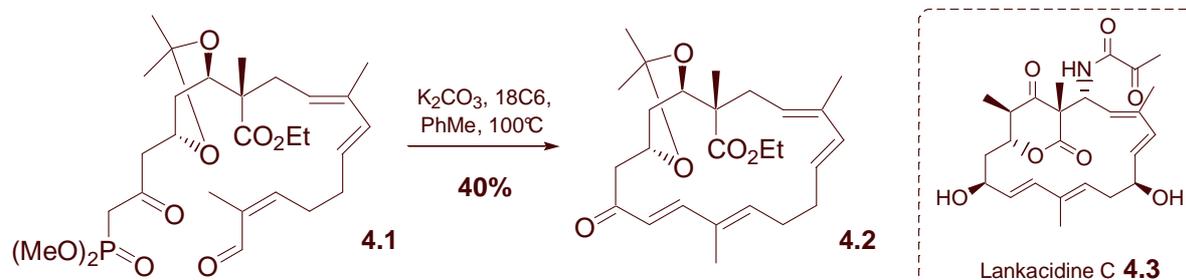
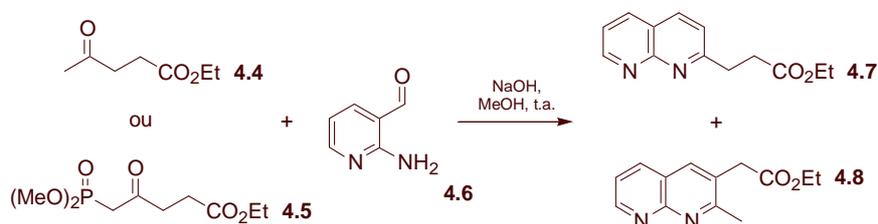


Schéma 4.2 Formation d'un cycle à 17 chaînons par la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons.

Les β -céto phosphonates ont également été utilisés dans la synthèse de plusieurs systèmes hétérocycliques, parmi lesquels des quinoléines [6,7], des pyrroles [8], des pyrazoles [9] et des naphthydrines [10]. La synthèse de naphthydrines constitue un exemple particulièrement intéressant et s'appuie sur la réaction de Friedländer. Cette réaction est parmi les méthodes les plus couramment utilisées pour la synthèse de pyridines, de quinoléines et de naphthydrines [11]. En général, les produits hétérocycliques sont obtenus avec de bons rendements, mais un manque de régiosélectivité est observé lorsque des cétones asymétriques sont utilisées comme produits de départ. Afin de remédier à ce problème, Hsiao *et al.* ont remplacé les cétones par les β -céto phosphonates correspondants (Tableau 4.1) [10]. Ce remplacement ne change en rien l'efficacité du processus, mais conduit à la formation exclusive de naphthydrines substituées en position 2.

Tableau 4.1 Formation de naphthydrines par la réaction de Friedländer.



Entrée	Substrat	Rendement (%)	Sélectivité (4.7:4.8)
a	4.4	89	67:33
b	4.5	85	100:0

En dehors de leur utilité comme produits de départ dans la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons et dans la synthèse de composés hétérocycliques, les β -céto phosphonates permettent également d'accéder à des cétones cyclopropaniques [12], peuvent être allylés dans des conditions particulièrement douces en présence d'indium [13] et subissent des allongements de chaîne en présence de zinc [14].



Schéma 4.3 Allongement de chaîne en présence de zinc.

Cette dernière méthode permet la synthèse de γ -céto phosphonates, classe de produits, dont certains représentants sont dotés d'une activité biologique intéressante. A titre d'exemple, citons l'allongement d'un carbone de la chaîne carbonée incorporée dans le β -céto phosphonate **4.9** dérivé de la L-Alanine (Schéma 4.3). La structure du γ -céto phosphonate **4.10** correspondant se rapproche de celle de l'acide phosphonique **4.11**, qui est connu pour inhiber l'action de la porphobilinogène synthase, enzyme impliqué dans la biosynthèse de tétrapyrroles [15].

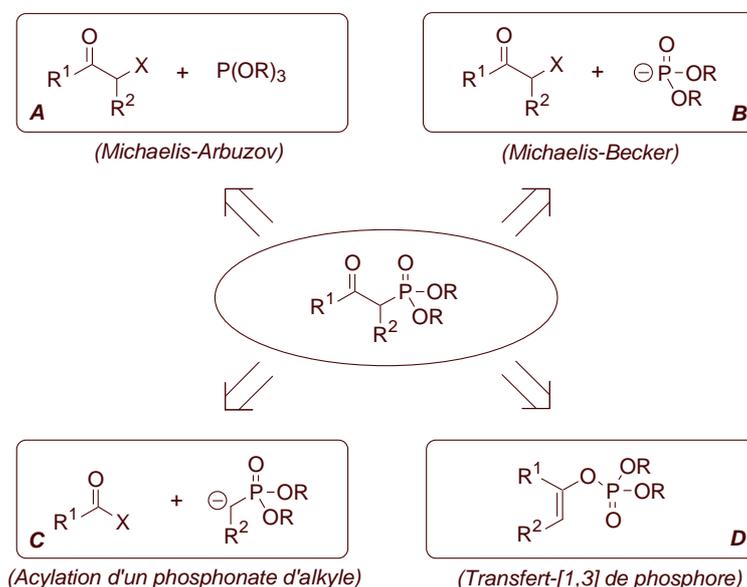


Schéma 4.4 Voies d'accès aux β -céto phosphonates.

En dépit de leur profil pharmacologique intéressant et de leur grande importance comme intermédiaires en synthèse organique, les méthodes pour accéder aux β -céto phosphonates sont peu nombreuses et se caractérisent toutes par un certain nombre d'inconvénients (Schéma 4.4). La voie **A**

(réaction d'Arbuzov) repose sur la réaction entre un phosphite de trialkyle et une cétone halogénée en position α [16]. Malgré son apparence prometteuse, ce processus se voit limité par la tendance des dérivés chlorés et bromés à fournir des phosphates de vinyle (produits de Perkow) selon le mécanisme montré sur le Schéma 4.5. Afin de supprimer cette réaction secondaire, il est indispensable d'utiliser des électrophiles plus réactifs, ce qui, souvent, impose l'utilisation de cétones iodées et exclut l'utilisation d'halogénures secondaires [1]. La voie **B** (réaction de Michaelis-Becker) est soumise aux mêmes contraintes que la réaction d'Arbuzov (Schéma 4.4). Cependant, récemment, son potentiel synthétique a pu être étendu en remplaçant la cétone halogénée par un équivalent synthétique [17].

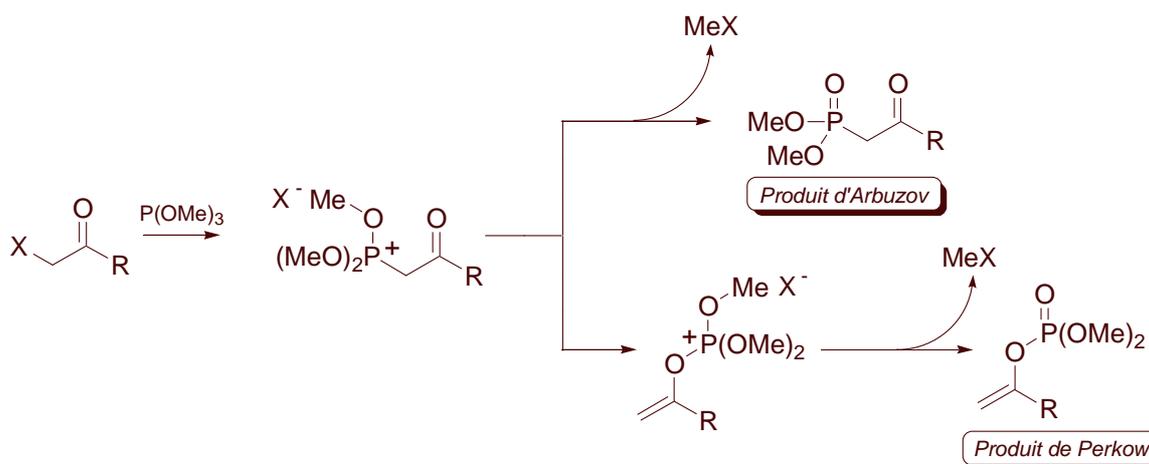


Schéma 4.5 Mécanismes de la réaction d'Arbuzov et de la réaction de Perkow.

La voie **C** constitue une alternative convenable à la réaction d'Arbuzov et s'appuie sur l'acylation de l'anion dérivé d'un phosphonate d'alkyle (Schéma 4.4). Parmi les électrophiles les plus souvent utilisés, on retrouve des esters et des chlorures d'acide. Par exemple, l'ester **4.12** a pu être transformé en le β -cétos phosphonate **4.13** correspondant en le traitant à basse température avec l'anion dérivé du phosphonate de méthyle (Schéma 4.6) [18].

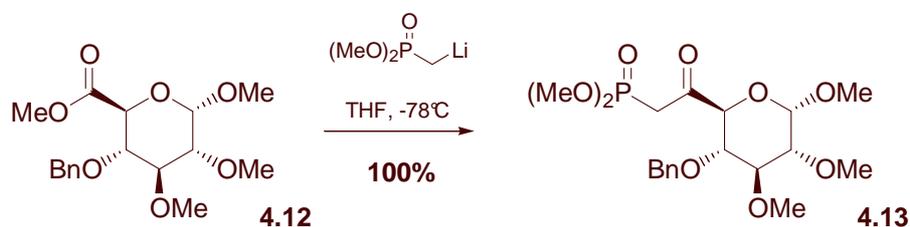


Schéma 4.6 Formation de β -cétos phosphonates par acylation d'un phosphonate d'alkyle.

L'inconvénient principal de cette méthode réside dans le fait qu'elle nécessite l'emploi d'un excès de nucléophile. Par conséquent, la formation de l'alcool tertiaire, provenant de l'addition d'un deuxième

équivalent de phosphonate d'alkyle sur le produit obtenu après l'étape d'acylation, est parfois inévitable. Cependant, cette réaction secondaire peut être supprimée en remplaçant l'ester ou le chlorure d'acide par l'amide de Weinreb correspondant [19]. Celui-ci a la particularité d'empêcher l'attaque d'un deuxième équivalent de nucléophile par la formation d'un intermédiaire tétraédrique stabilisé. Néanmoins, cette astuce ne permet pas de s'affranchir des conditions fortement basiques dans lesquelles la réaction s'effectue. Par conséquent, la présence de fonctionnalités sensibles à la base est exclue.

Contrairement aux autres voies présentées sur le Schéma 4.4, la voie **D** repose sur l'utilisation d'une source électrophile de phosphore [20]. La transformation se laisse décomposer en deux étapes et commence par le piégeage d'un énolate avec un phosphorochloridate de dialkyle. Le phosphate de vinyle ainsi obtenu, est ensuite traité avec un excès de base, ce qui engendre un transfert-[1,3] de phosphore pour donner le β -céto phosphonate correspondant. De par sa nature, cette stratégie complète les méthodes basées sur l'utilisation de sources nucléophiles de phosphore et donne accès à des β -céto phosphonates, dont la synthèse par d'autres voies aurait été difficile, voire impossible à accomplir. Son champ d'application semble cependant être limité à l'utilisation de cétones cycliques. Par exemple, cette méthodologie a permis d'obtenir le β -céto phosphonate **4.16** correspondant au camphre **4.14** avec un rendement de 72% sur deux étapes (Schéma 4.7) [20b].

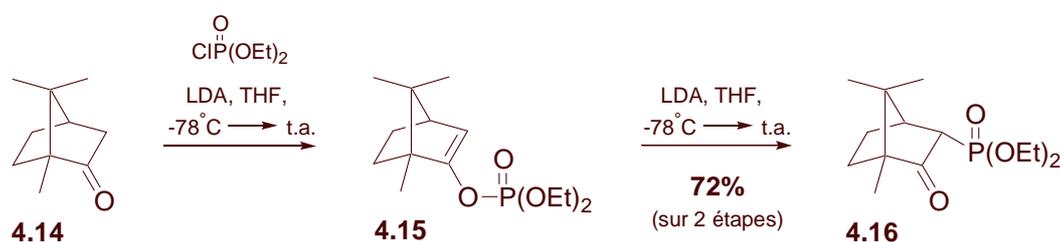


Schéma 4.7 Synthèse de β -céto phosphonates par transfert-[1,3] de phosphore.

Les stratégies présentées ci-dessus sont celles qui sont les plus souvent citées dans la littérature. Pourtant, d'autres méthodes ont été développées. Certaines d'entre elles reposent sur une modification de la voie **C** présentée sur le Schéma 4.4 [21,22], tandis que d'autres font appel à des équivalents synthétiques du phosphonate d'acétone [23,24]. Plus récemment, Chien *et al.* ont montré que la réaction de Diels-Alder permet la synthèse de β -céto phosphonates polycycliques (Schéma 4.8) [25]. A ce dernier exemple près, toutes les voies d'accès aux β -céto phosphonates présentées au cours de ce paragraphe reposent sur la chimie ionique et voient leur champ d'application réduite par des inconvénients liés à l'intervention d'intermédiaires chargés. Jusqu'ici, aucune approche radicalaire n'a été décrite. Passant par des intermédiaires neutres dans des conditions compatibles avec de nombreuses fonctionnalités, une telle approche est pourtant susceptible de donner accès à un grand

nombre de β -cétos phosphonates diversement substitués. Dans le paragraphe suivant, nous montrerons que la chimie radicalaire des xanthates nous a permis de développer une voie d'accès efficace et générale à une grande variété de β -cétos phosphonates.

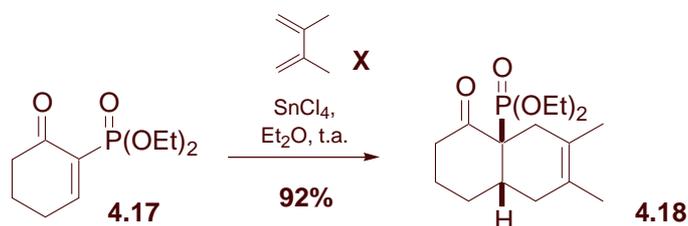


Schéma 4.8 Synthèse de β -cétos phosphonates par la réaction de Diels-Alder.

4.2 Nouvelle approche radicalaire à la synthèse de β -cétos phosphonates

Dans le chapitre précédent, nous avons mis en évidence le potentiel synthétique du xanthate **3.47** dérivé de la 1,3-dichloroacétone. Celui-ci s'est montré utile dans la synthèse d'une grande variété de spirocétals et donne accès à un grand nombre de systèmes hétérocycliques peu communs, par l'intermédiaire de l' α -chloro cétone correspondante [26]. En substituant l'atome de chlore par une fonctionnalité phosphorée, le champ d'application de ce synthon pourrait être étendu à la synthèse par voie radicalaire d'un grand nombre de β -cétos phosphonates, eux-mêmes des intermédiaires précieux en synthèse organique (Schéma 4.9). Dans la suite de ce paragraphe, nous verrons comment une version modifiée de la réaction d'Arbuzov a permis la synthèse d'un précurseur radicalaire de type **I** et que celui-ci réagit efficacement avec un grand nombre d'oléfines peu ou non activées.

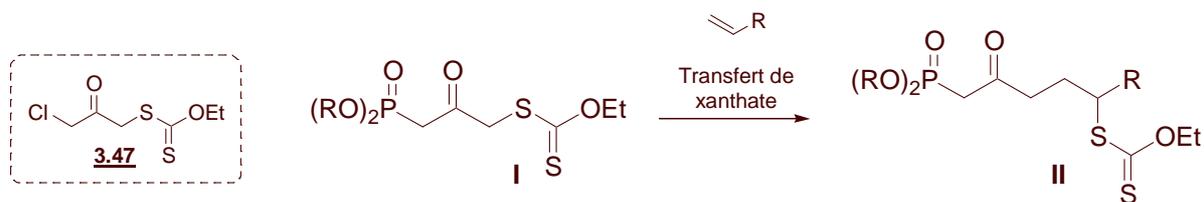


Schéma 4.9 Synthèse de β -cétos phosphonates par voie radicalaire.

Evidemment, l'accès le plus direct à un précurseur radicalaire de type **I** consiste en la substitution nucléophile par un phosphite de trialkyle de l'atome de chlore du xanthate **3.47**. Cependant, cette transformation correspond à une réaction d'Arbuzov et risque de donner un mélange du β -cétos phosphonate désiré et du phosphate correspondant (formé selon la réaction de Perkow). De plus, la fonction xanthate étant un bon groupe partant, cette approche est susceptible de conduire à des

produits de double substitution. Ces réflexions nous ont menés à envisager d'appliquer une stratégie développée dans les années 1980 par Corbel *et al.* [27]. Cette approche peut être considérée comme une version modifiée de la réaction d'Arbuzov et décrit la synthèse de β -céto phosphonates à partir de α -halo cétones protégées sous forme d'hydrazones. Cette modification permet d'éviter la formation de produits de Perkow lors de l'étape de substitution nucléophile et d'isoler les β -céto phosphonates correspondants après l'hydrolyse du groupement protecteur.

Selon cette stratégie, la synthèse d'un précurseur radicalaire de type **I** nécessite la protection de la 1,3-dichloroacétone **4.19** sous forme d'hydrazone. Cette transformation n'a pas posé de problèmes particuliers et a fourni le composé **4.20** avec un rendement quantitatif (Schéma 4.10). La mise en réaction de celui-ci avec le phosphite de triéthyle dans le toluène au reflux a fourni un seul produit, dont la structure s'est avérée être en accord avec celle du phosphonate **4.21**. Il est à noter qu'aucune trace du produit de double substitution n'a pu être détectée dans le brut réactionnel. Cette sélectivité s'explique sans doute par l'encombrement stérique engendré par l'hydrazone. L'hydrolyse du groupement protecteur a conduit à la formation du chlorure **4.22**, qui a pu être transformé en le xanthate **4.23** correspondant par l'action du sel de xanthogénate de potassium. Cette séquence nous a permis de préparer plusieurs grammes du xanthate **4.23**, qui s'est présenté sous forme d'huile jaune, stockable au réfrigérateur pendant plusieurs mois sans décomposition.

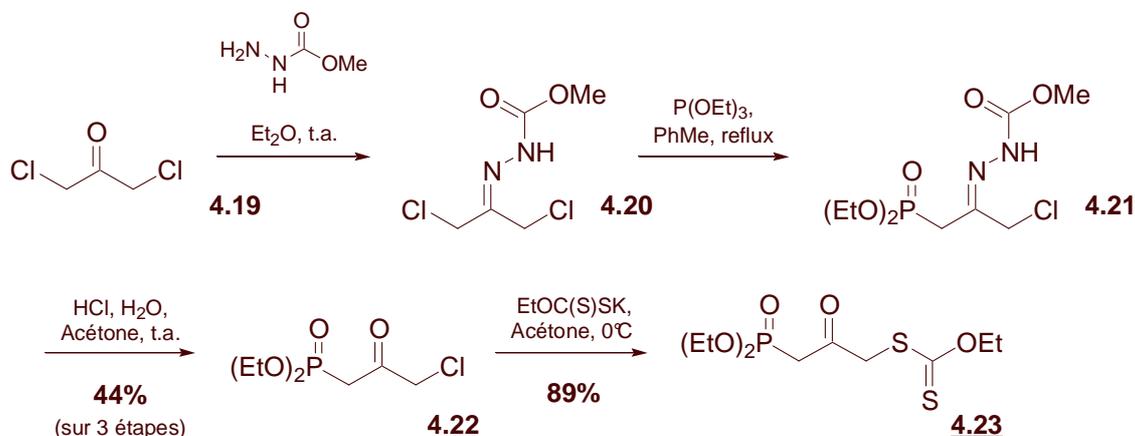


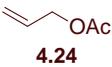
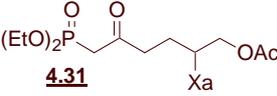
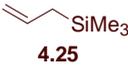
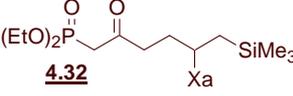
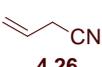
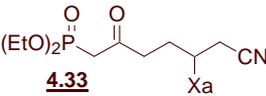
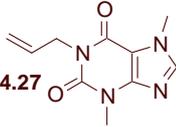
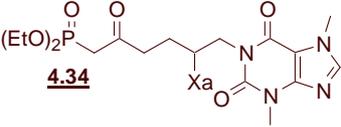
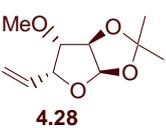
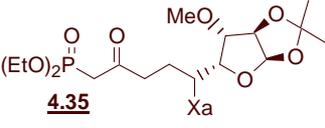
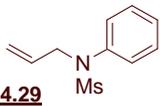
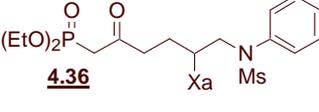
Schéma 4.10 Préparation du précurseur nécessaire à la synthèse de β -céto phosphonates par voie radicalaire

Ayant développé une voie d'accès fiable et efficace au xanthate **4.23**, nous avons voulu étudier son comportement dans les conditions de la réaction de transfert de xanthate. A notre satisfaction, la plupart des additions radicalaires n'ont pas posé de problèmes particuliers et ont conduit à la formation des adduits attendus avec de bons rendements (Tableau 4.2, entrée a-f). Cependant, aucune réaction n'a été observée avec l'oléfine **4.30** et le xanthate de départ **4.23** a été isolé quasiment intact (Tableau 4.2, entrée g). Cet échec est sans doute dû au caractère particulier du radical obtenu après l'addition du

radical dérivé du xanthate **4.23** sur l'oléfine **4.30**. Ce radical se caractérise par la présence d'un oxygène en position α et est susceptible d'être trop stable pour propager efficacement la chaîne radicalaire.

Tableau 4.2 Etude de la réactivité du xanthate **4.23**.



Entrée	Oléfine	Adduit (%)	Rendement (%)
a	 4.24	 4.31	85
b	 4.25	 4.32	80
c	 4.26	 4.33	72
d	 4.27	 4.34	43
e	 4.28	 4.35	74 (d.r. = 2:1)
f	 4.29	 4.36	81
g	 4.30	- ^{a)}	- ^{a)}

a) Aucune réaction n'été observée.

Au cours de ce paragraphe, il a été montré que la réaction de transfert de xanthate permet la synthèse efficace d'une large gamme de β -ceto phosphonates. En dehors de leur importance pharmacologique,

ceux-ci sont des intermédiaires très utiles en synthèse organique et sont susceptibles de donner rapidement accès à des composés hautement fonctionnalisés. Afin de souligner l'intérêt de tels composés et de notre méthodologie dans le développement de synthèses concises de produits naturels et de leurs analogues, le paragraphe suivant sera consacré à l'étude d'une nouvelle approche radicalaire à la synthèse totale de la (\pm)-Chanoclavine I.

4.3 Vers une nouvelle approche de la synthèse totale de la (\pm)-Chanoclavine I

Les alcaloïdes de l'ergot sont une classe de produits naturels, dont la chimie, la pharmacologie et la biosynthèse ont fait l'objet de nombreuses études et publications [28]. Ils sont produits par un champignon microscopique (*Claviceps purpurea*) qui parasite le seigle et dont la consommation a été à l'origine d'innombrables épidémies d'empoisonnements en France et en Europe centrale. Les symptômes de l'ergotisme (la maladie de l'ergot) comprennent des douleurs et des brûlures abdominales, suivies de convulsions et d'hallucinations. Certains alcaloïdes de l'ergot réduisent la circulation périphérique, entraînant ainsi la gangrène et la perte de membres.

Chaque représentant de la classe des alcaloïdes de l'ergot se caractérise par la présence d'un noyau indolique, incorporé dans un système tri- ou tétracyclique. Les dérivés tétracycliques, basés sur la structure de l'Ergoline **4.37**, sont plus nombreux que les dérivés tricycliques, dont les structures sont basées sur celle de la 6,7-Sécoergoline **4.39** (Schéma 4.11).

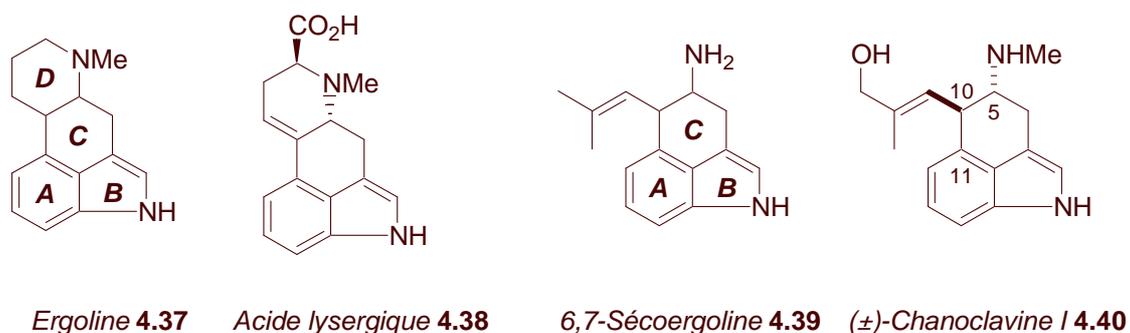


Schéma 4.11 Exemples d'alcaloïdes de l'ergot.

Parmi les dérivés tricycliques, la Chanoclavine I **4.40** est d'intérêt particulier, à cause de son rôle présumé comme précurseur dans la biosynthèse de l'acide lysergique **4.38** et d'autres dérivés tétracycliques de la classe des alcaloïdes de l'ergot [29,30]. Par conséquent, elle a fait l'objet de plusieurs synthèses totales [31-37]. La plupart d'entre elles partent d'un dérivé de l'indole, qui est fonctionnalisé tel que la fermeture du cycle **C** peut se faire par formation de la liaison C5-C10 [31-35] ou par formation de la liaison C10-C11 [36,37]. La stratégie pour la synthèse de la Chanoclavine I

4.40 présentée dans le cadre de ce travail de thèse, s'appuie sur la fermeture du cycle **C** par formation de la liaison C10-C11 et fait appel à la méthodologie développée au cours du paragraphe précédent pour la synthèse de β -céto phosphonates. Cependant, elle n'a pas constituée l'essentiel de nos travaux et nous l'aborderons de façon succincte, sans exposer l'ensemble du travail rapporté dans la littérature jusqu'ici. Pour de plus amples informations à ce sujet, on pourra se reporter aux différents récits scientifiques parus au cours des trois dernières décennies [31-37].

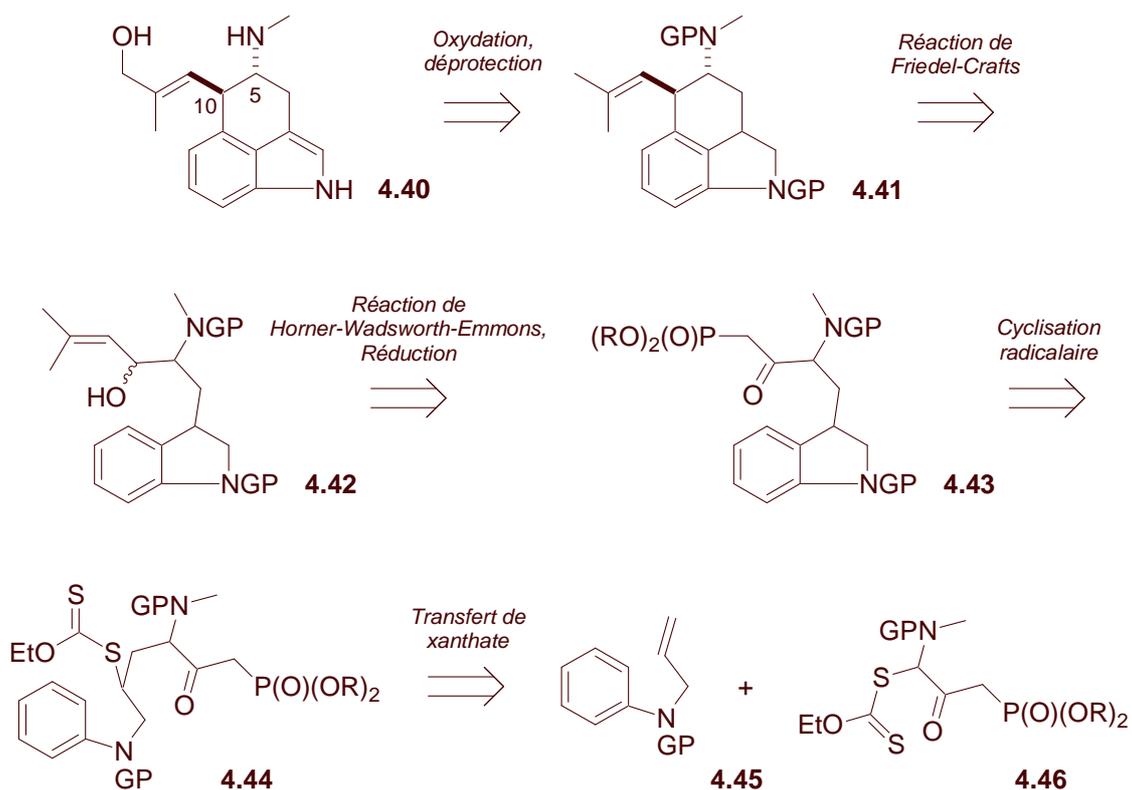


Schéma 4.12 Analyse rétrosynthétique de la Chanoclavine I.

La rétrosynthèse envisagée est basée sur la supposition que l'intermédiaire **4.41** est rapidement accessible à partir du xanthate **4.46** et de l'oléfine **4.45** par une séquence, dont chaque étape individuelle a de nombreux précédents dans la littérature (Schéma 4.12). Ainsi, l'indoline **4.43** pourrait provenir d'une réaction de transfert de xanthate (**4.45**, **4.46** \rightarrow **4.44**), suivie par une cyclisation sur le noyau aromatique (**4.44** \rightarrow **4.43**). Une étape d'oléfination dans les conditions de Horner-Wadsworth-Emmons, suivie par la réduction de la cétone devrait conduire à la formation de l'alcool allylique (**4.43** \rightarrow **4.42**), nécessaire à la fermeture du cycle **C** par une réaction de type Friedel-Crafts. La viabilité de l'étape de cyclisation a été démontrée au laboratoire par le Docteur B. Sortais, lorsqu'il a voulu développer une nouvelle voie d'accès à l'Ergoline **4.37** et ses dérivés [38]. Néanmoins, il est à noter que dans la plupart des exemples réalisés dans le cadre de son travail, le noyau aromatique était activé par la présence d'un groupement électrodonneur. Après la formation du

système tricyclique, la synthèse totale de la (\pm)-Chanoclavine I **4.40** pourrait être accomplie par l'installation de l'alcool allylique et la transformation de l'indoline en indole, suivie par la déprotection des fonctionnalités azotées.

D'après l'analyse rétrosynthétique présentée sur le Schéma 4.12, notre approche à la synthèse totale de la (\pm)-Chanoclavine I **4.40** s'appuie sur la mise en jeu d'un xanthate de type **4.46**. Celui-ci diffère du xanthate **4.23** par la présence d'une fonctionnalité azotée en position γ du groupement phosphonate. La synthèse d'un tel précurseur radicalaire hautement fonctionnalisé constitue déjà en soi un défi et se voit compliquée par la réactivité semblable des positions α et γ , ce qui est susceptible de gêner l'introduction sélective du groupement xanthate.

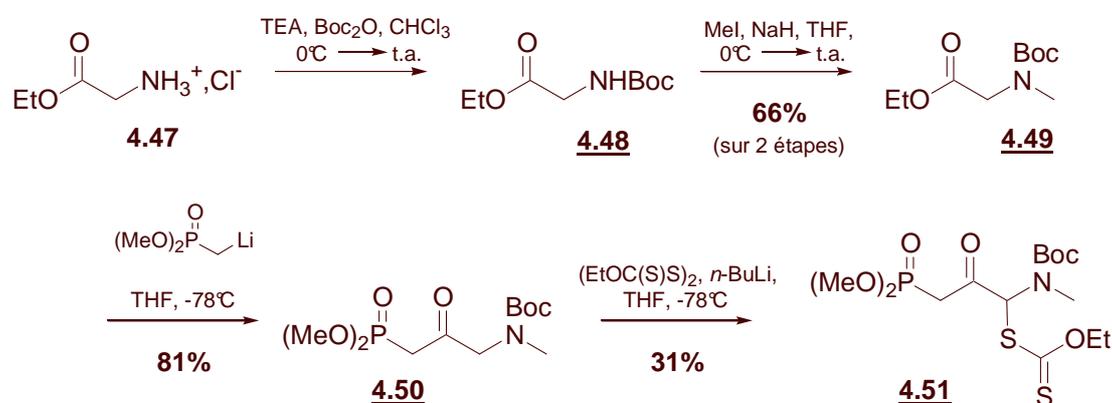


Schéma 4.13 Synthèse du xanthate nécessaire à la synthèse totale de la (\pm)-Chanoclavine I.

La synthèse du précurseur **4.50** nécessaire à la formation d'un xanthate de type **4.46** est décrite dans la littérature et part de l'ester d'éthyle **4.47** dérivé de la glycine (Schéma 4.13) [39]. Celui-ci a été protégé (**4.47** \rightarrow **4.48**), puis *N*-méthylé (**4.48** \rightarrow **4.49**) pour fournir l'intermédiaire **4.49**, qui a été mis en réaction avec l'anion dérivé du diméthylphosphonate de méthyle. Le β -céto phosphonate **4.50** correspondant a été obtenu avec un bon rendement global sous forme d'un mélange équimolaire de rotamères.

L'introduction du groupement xanthate par une suite d'halogénéation et de substitution nucléophile avec le sel de xanthogénate de potassium n'a pas mené au succès. La bromation de **4.50** a été réalisée par irradiation en présence d'une quantité stoechiométrique de NBS dans le tétrachlorométhane au reflux. Malheureusement, la régiosélectivité de cette réaction n'a pas été en notre faveur et a conduit à la formation d'un mélange de produits mono- et dibromés du côté du groupement phosphonate. A notre satisfaction, la régiosélectivité a pu être inversé en passant par le dianion dérivé du β -céto phosphonate **4.50**. Ainsi, la mise en réaction de **4.50** avec deux équivalents de *n*-BuLi, suivie par le piégeage du dianion avec un léger excès de *bis*-xanthate a donné le xanthate **4.51** avec un rendement

non optimisé de 31% sous forme d'un mélange (1:1.3) de rotamères. Ayant accédé au xanthate **4.51**, nous nous sommes engagés à étudier son comportement dans les conditions de la réaction de transfert de xanthate (Schéma 4.14). Les résultats ont été décevants. Lorsqu'il a été mis en réaction avec l'acétate d'allyle **4.24** en présence d'une quantité substoechiométrique de DLP dans le 1,2-dichloroéthane au reflux, aucune réaction n'a eu lieu. La même observation a été faite en effectuant la réaction dans l'acétate d'allyle **4.24** comme solvant.

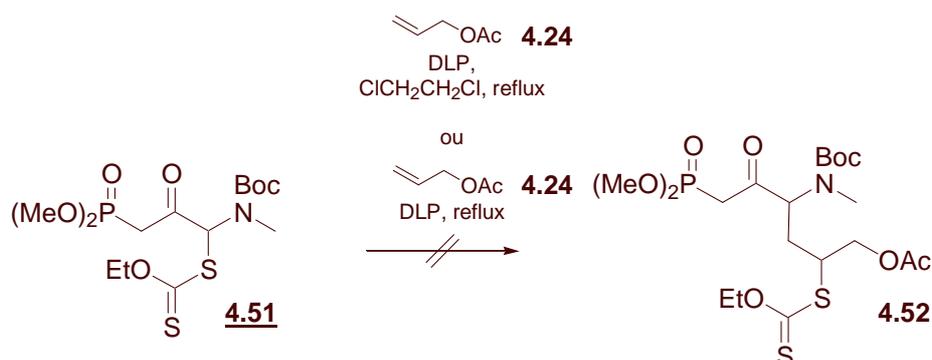


Schéma 4.14 Echec de l'addition radicalaire du xanthate **4.51** sur l'acétate d'allyle.

Pourtant, des radicaux semblables à celui dérivé du xanthate **4.51** ont été générés et additionnés de façon inter- et intramoléculaire sur des pièges oléfiniques [40]. Aussi, il serait intéressant de protéger l'amine de façon différente, afin d'essayer d'adapter en notre faveur la réactivité du radical dérivé du xanthate **4.51**. En attendant, nous avons voulu tester la viabilité de notre approche à la synthèse totale de la (\pm)-Chanoclavine I **4.40** par le moyen d'une étude modèle sur le composé **4.36**, préparé précédemment dans le cadre de nos études sur la réactivité du xanthate **4.23** (Tableau 4.2).

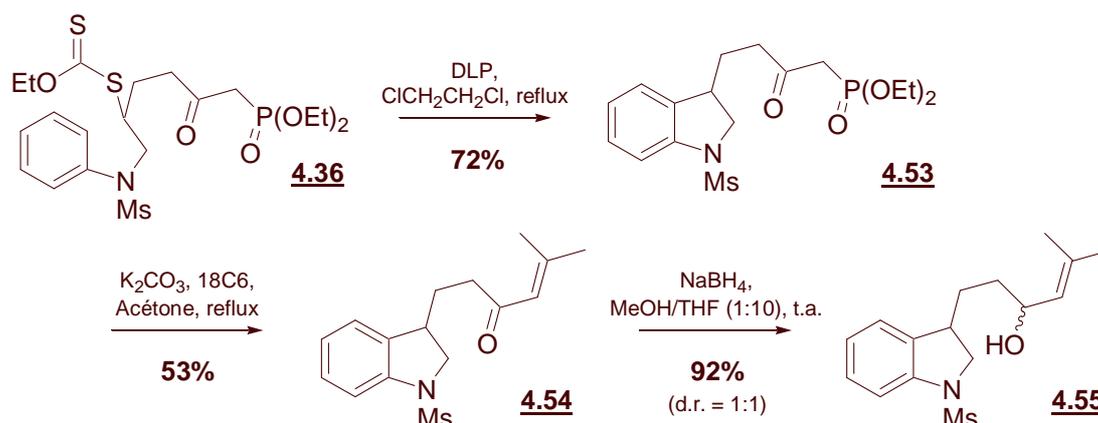


Schéma 4.15 Étude modèle en préparation de la synthèse de la (\pm)-Chanoclavine I **4.40**.

Ainsi, la cyclisation du radical issu du xanthate **4.36** sur le noyau aromatique n'a pas posé de problème particulier et a fourni l'indoline **4.53** avec un rendement satisfaisant (Schéma 4.15). Lorsque celle-ci a été traitée avec du carbonate de potassium dans l'acétone au reflux, la cétone α,β -insaturée **4.54** correspondante a été obtenue avec un rendement de 53%. La réduction sélective de la cétone a pu être réalisée en présence d'un léger excès de NaBH_4 dans un mélange de THF et de méthanol [41]. Le produit réduit **4.55** a été obtenu avec un très bon rendement, ce qui nous a permis de procéder à la mise au point des conditions de la fermeture du cycle **C** par une réaction de type Friedel-Crafts. Malheureusement, aucune des conditions opératoires testées ne nous a permis d'effectuer cette transformation cruciale à la réussite de notre approche (Schéma 4.16).

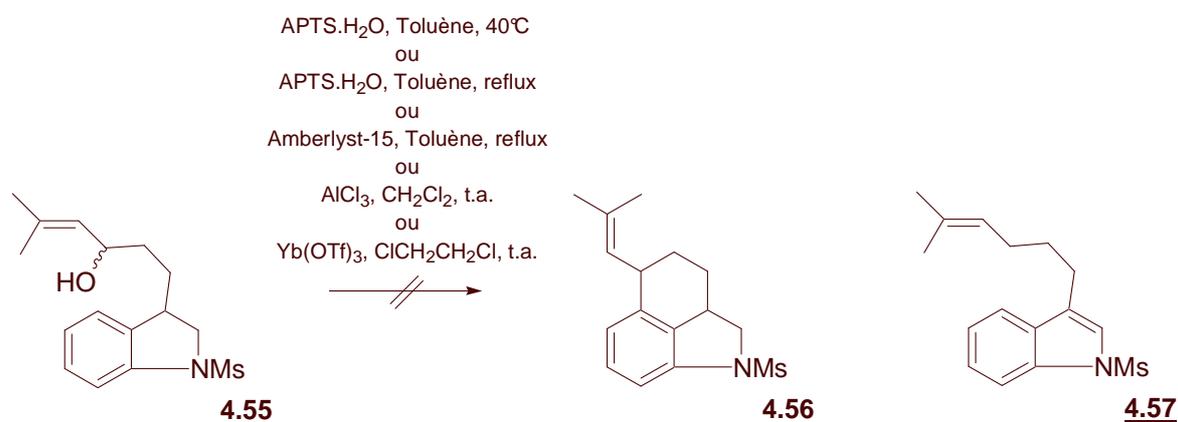


Schéma 4.16 Echec de la fermeture du cycle **C** par une réaction de type Friedel-Crafts.

Dans chacun des cas, le produit de départ **4.55** a été rapidement consommé, sans pour autant fournir le produit de cyclisation **4.56**. Cet échec est probablement dû à la tendance de l'alcool allylique de subir une réaction d'élimination, conduisant à la perte d'une molécule d'eau et la formation d'un diène. Cette hypothèse s'est imposée lorsque nous avons voulu effectuer la cyclisation en présence d'Amberlyst-15 dans le toluène au reflux. Cette réaction a permis d'isoler l'indole **4.57** (30%), dont la formation s'explique par une étape de déshydratation, suivie par une série d'isomérisations de la double liaison ainsi formée. De toute évidence, l'indoline **4.55** n'est pas suffisamment activée pour piéger le cation allylique, généré lorsqu'elle est exposée à des conditions acides. L'introduction d'un groupement électrodonneur sur le noyau aromatique pourrait remédier à ce problème. Malheureusement, un manque de temps nous a empêchés de tester la validité de cette hypothèse. En conclusion, le manque de réactivité du xanthate **4.51** et l'échec de la fermeture du cycle **C** rendent plus difficile que prévu la tâche d'accomplir la synthèse de la (\pm)-Chanoclavine I **4.40** selon l'approche présentée sur le Schéma 4.12.

4.4 Conclusion

Les β -céto phosphonates sont d'intérêt pharmacologique et constituent une classe importante d'intermédiaires en synthèse organique. La méthodologie développée jusqu'ici pour la synthèse de tels composés repose sur la chimie ionique et voit son champ d'application réduit par des inconvénients liés à l'intervention d'intermédiaires chargés. Par contre, aucune approche radicalaire n'a été décrite dans la littérature. Au cours de ce chapitre, il a été montré que la chimie radicalaire des xanthates permet de combler ce vide. Ainsi, une large gamme de β -céto phosphonates hautement fonctionnalisés a pu être préparée dans des conditions douces et compatibles avec la plupart des fonctionnalités rencontrées en chimie organique. Ces intermédiaires peuvent ensuite être engagés comme produits de départ dans d'autres transformations, parmi lesquelles celles donnant accès à des cétones α,β -insaturées et à des systèmes hétérocycliques azotés.

Afin d'étendre le champ d'application de notre méthodologie, il serait intéressant de faire le xanthate **4.58**, par l'intermédiaire de son dérivé chloré, dont la synthèse a été décrite [42]. Ce xanthate permettrait la synthèse par voie radicalaire d'une large gamme de α,α -difluoro- β -céto phosphonates **4.59**, dont l'importance pharmacologique est bien connue (Schéma 4.17) [1].

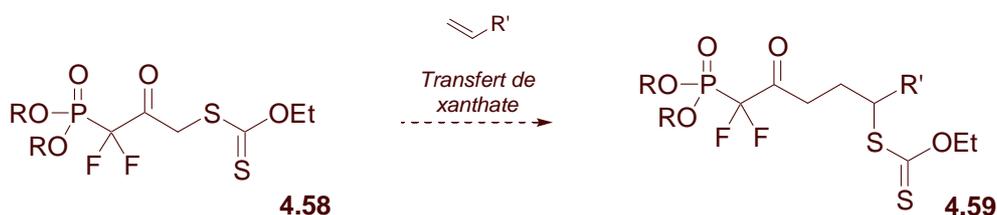


Schéma 4.17 Synthèse de α,α -difluoro- β -céto phosphonates par voie radicalaire.

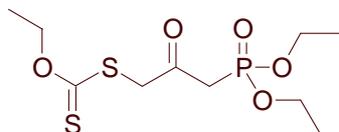
Une tentative pour appliquer notre méthodologie à la mise en œuvre d'une synthèse concise de la (\pm)-Chanoclavine I **4.40** s'est avérée plus délicate que prévu et attend d'être reprise, notamment en essayant d'adapter en notre faveur la réactivité du xanthate **4.51**, en changeant le groupement protecteur de l'amine. En dehors de son rôle dans la synthèse totale de la (\pm)-Chanoclavine I **4.40**, ce xanthate permettrait la synthèse d'une grande variété de γ -amino- β -céto phosphonates, dont certains dérivés sont pourvus d'une activité biologique intéressante [43].

4.5 Partie expérimentale

Méthodes générales

Anhydrous acetone was obtained by distillation from K_2CO_3 under N_2 . Anhydrous CH_2Cl_2 was obtained by distillation from CaH_2 under N_2 . Anhydrous THF was obtained by distillation from Na-benzophenone under N_2 . Anhydrous DMSO was obtained by distillation from CaH_2 under N_2 . Anhydrous DMF was obtained by distillation from $MgSO_4$ under N_2 . Other solvents were used as supplied by commercial sources. Petroleum ether refers to the fraction of light petroleum ether, boiling between 40-60°C. All reagents were used as supplied by commercial sources unless stated otherwise. Purification procedures were in accordance with the instructions in D.D. Perrin and W.L.F. Armarego, "Purification of Laboratory Chemicals", Fourth edition, The Bath Press, Bath, 2002. All reactions were carried out under dry, oxygen free N_2 . Flash chromatography was performed on silica gel (SDS, 60 Å C.C. 40-63 μm). Thin layer chromatography was performed on aluminium plates pre-coated with silica gel (Merck, 60 F₂₅₄), which were visualised by the quenching of UV fluorescence ($\lambda_{max} = 254$ nm), and/or by staining with vanillin in acidic ethanol or 1% w/v $KMnO_4$ in 0.5 M aqueous K_2CO_3 , followed by heating. Boiling points were obtained by short path distillation and are uncorrected. Infrared spectra were recorded as solutions in CCl_4 . Absorption maxima (ν_{max}) are reported in wavenumbers (cm^{-1}). Magnetic resonance spectra were recorded at ambient temperature on either a Bruker AMX 400, or Bruker Advance DPX 400 instrument. Proton magnetic resonance spectra (1H NMR) were recorded at 400 MHz. Carbon magnetic resonance spectra (^{13}C NMR) were recorded at 100.6 MHz. Chemical shifts (δ_H , δ_C) are quoted in parts per million (ppm) and are referenced to the residual solvent peak. Low-resolution mass spectra (m/z) were recorded by chemical ionisation (CI) on a Hewlett-Packard HP 5989B instrument. High-resolution mass spectra were recorded by electron impact ionisation at 70 eV on a JMS-GCmate II instrument. The quoted masses are accurate to ± 5 ppm. Microanalyses were carried out by the microanalytical laboratory of the Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette.

4.5.1 Synthesis of (3-Ethoxythiocarbonylsulfanyl-2-oxo-propyl)-phosphonic acid diethyl ester (**4.23**).

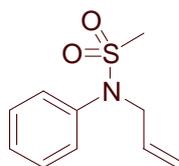


$C_{10}H_{19}O_5PS_2$
Exact Mass: 314,04
Mol. Wt.: 314,36

A solution of **4.22** [27] (3.4 g, 15 mmol) in acetone (30 mL) was cooled to 0°C. A solution of dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester potassium salt (2.6 g, 16 mmol) in acetone (40 mL) was added dropwise before removal of the icebath. Stirring was continued at room temperature for 2 h after which the mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting slurry was suspended in water (50 mL) and extracted with EtOAc (3 × 25 mL). The collected organic phases were dried over anhydrous Na_2SO_4 and evaporated to dryness under reduced pressure. Crude reaction product (4.6 g) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 80:20 v/v) to afford **4.23** (4.2 g, 89%) as a pale yellow oil.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 6 H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 3.31 (d, $^2J_{P-H}$ = 22.4 Hz, 2 H), 4.13-4.21 (m, 4 H), 4.18 (s, 2 H), 4.63 (q, J = 7.2 Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.74 (CH_3), 16.36 (d, $^3J_{P-C}$ = 6.1 Hz, 2× CH_3), 41.64 (d, $^1J_{P-C}$ = 126.6 Hz, CH_2), 46.26 (CH_2), 62.86 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.4 Hz, 2× CH_2), 71.01 (CH_2), 194.99 (d, $^2J_{P-C}$ = 5.9 Hz, C=O), 213.00 (C=S) ppm. IR (CCl_4): ν = 2983, 2938, 2907, 2869, 1720, 1473, 1443, 1392, 1368, 1252, 1231, 1164, 1149, 1114, 1044, 1028, 970 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 315 (MH^+), 332 (MNH_4^+).

4.5.2 Synthesis of *N*-Allyl-*N*-phenyl-methanesulfonamide (**4.29**).



$C_{10}H_{13}NO_2S$
Exact Mass: 211,07
Mol. Wt.: 211,28

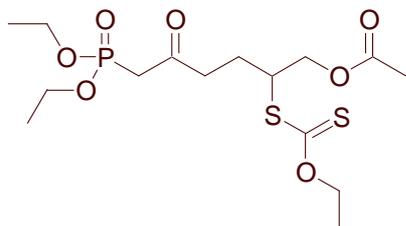
A mixture of *N*-mesyl aniline (6.5 g, 38 mmol), potassium carbonate (5.8 g, 42 mmol), and allyl bromide (3.6 mL, 42 mmol) in acetonitrile (130 mL) was heated to reflux and stirred for 60 min. After cooling to room temperature, the resulting suspension was filtered over Celite and the filtrate evaporated to dryness under reduced pressure. The residue was dissolved in a 1:2 mixture of EtOAc and Et₂O and washed with water (2 × 25 mL). The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated to dryness under reduced pressure. Crude reaction product **4.29** was obtained as a solid (8.1 g), which was purified by recrystallisation from a mixture of Et₂O and ethanol. Pure **4.29** (4.8 g, 60%) was obtained as a white plates.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.93 (s, 3 H), 4.30 (dt, *J* = 1.2, 6.4 Hz, 2 H), 5.13-5.22 (m, 2 H), 5.84 (ddt, *J* = 6.4, 10.4, 16.8 Hz, 1 H), 7.31-7.43 (m, 5 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 38.07 (CH₃), 53.72 (CH₂), 119.15 (CH₂), 128.03 (CH), 128.51 (2×CH), 129.41 (2×CH), 132.89 (CH), 139.31 (C_q) ppm. IR (CCl₄): ν = 3085, 3038, 2986, 2930, 2861, 1644, 1596, 1492, 1453, 1436, 1418, 1355, 1321, 1222, 1161, 1082, 1066, 1029, 985, 955, 927 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 212 (MH⁺), 229 (MNH₄⁺).

4.5.3 Radical addition of 4.23 to olefins **4.24** – **4.29** - General procedure.

A solution of 4.23 (1.0 eq.) and olefin (2.0-3.0 eq.) in 1,2-dichloro-ethane (1.0 mL/mmol of 4.23) was refluxed for 15 min. DLP (0.025-0.05 eq.) was then added and additional DLP (0.025-0.05 eq.) was added every 90 min. until complete consumption of 4.23. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford the reaction products as complicated mixtures of inseparable diastereomers that were used as such in the next reaction step.

4.5.3.1 Synthesis of Acetic acid 6-(diethoxy-phosphoryl)-2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5-oxo-hexyl ester (**4.31**).

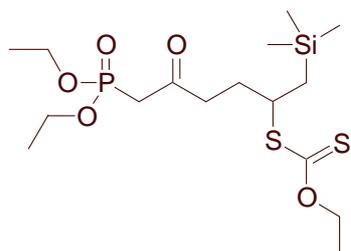


C₁₅H₂₇O₇PS₂
Exact Mass: 414,09
Mol. Wt.: 414,48

The reaction was carried out with a solution of **4.23** (340 mg, 1.1 mmol) and **4.24** (0.35 mL, 3.2 mmol) and needed 0.075 eq. of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 90:10 v/v) afforded **4.31** (381 mg, 85%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 6 H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.85 (dddd, *J* = 6.0, 8.4, 9.6, 14.4 Hz, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 2.09-2.17 (m, 1 H), 2.75-2.90 (m, 2 H), 3.07 (d, ²*J*_{P-H} = 22.8 Hz, 2 H), 3.95 (ddt, *J* = 4.8, 6.0, 10.0 Hz, 1 H), 4.09-4.18 (m, 4 H), 4.21 (dd, *J* = 6.4, 11.6 Hz, 1 H), 4.29 (dd, *J* = 4.8, 11.2 Hz, 1 H), 4.63 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.71 (CH₃), 16.30 (d, ³*J*_{P-C} = 6.2 Hz, 2×CH₃), 20.76 (CH₃), 24.27 (CH₂), 40.98 (CH₂), 42.51 (d, ¹*J*_{P-C} = 126.2 Hz, CH₂), 48.68 (CH), 62.60 (d, ²*J*_{P-C} = 6.4 Hz, 2×CH₂), 65.57 (CH₂), 70.33 (CH₂), 170.60 (C=O), 200.67 (d, ²*J*_{P-C} = 6.3 Hz, C=O), 212.82 (C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 2983, 2938, 2907, 1748, 1719, 1443, 1382, 1365, 1225, 1164, 1148, 1112, 1050, 1028, 970 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 415 (MH⁺), 432 (MNH₄⁺).

4.5.3.2 Synthesis of (5-Ethoxythiocarbonylsulfanyl-2-oxo-6-trimethylsilyl-hexyl)-phosphonic acid diethyl ester (**4.32**).

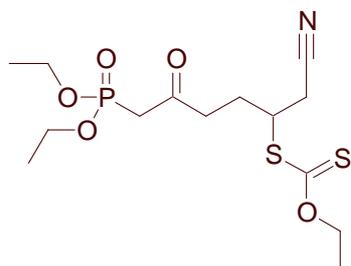


$C_{16}H_{33}O_5PS_2Si$
Exact Mass: 428,13
Mol. Wt.: 428,62

The reaction was carried out with a solution of **4.23** (160 mg, 0.51 mmol) and **4.25** (0.24 mL, 1.5 mmol) and needed 0.10 eq. of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 50:50 to 80:20 v/v) afforded **4.32** (175 mg, 80%) as a pale yellow oil.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.08 (s, 9 H), 1.00 (dd, J = 8.4, 14.8 Hz, 1 H), 1.13 (dd, J = 6.8, 14.8 Hz, 1 H), 1.34 (t, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.80-1.89 (m, 1 H), 2.12 (dtd, J = 4.4, 8.0, 14.8 Hz, 1 H), 2.79 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.02-3.15 (m, 2 H), 3.87 (dtd, J = 4.4, 7.2, 8.4 Hz, 1 H), 4.10-4.19 (m, 4 H), 4.63 (dq, J = 2.0, 7.2 Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = -0.80 ($3 \times CH_3$), 13.78 (CH_3), 16.29 (d, $^3J_{P-C}$ = 6.1 Hz, $2 \times CH_3$), 23.39 (CH_2), 30.39 (CH_2), 41.03 (CH_2), 42.46 (d, $^1J_{P-C}$ = 126.4 Hz, CH_2), 48.04 (CH), 62.55 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.1 Hz, CH_2), 62.59 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.1 Hz, CH_2), 69.65 (CH_2), 201.10 (C=O), 214.34 (C=S) ppm. IR (CCl_4): ν = 2982, 2955, 2905, 1718, 1443, 1393, 1368, 1251, 1215, 1164, 1145, 1112, 1052, 1028, 966 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 429 (MH^+), 446 (MNH_4^+).

4.5.3.3 Synthesis of (6-Cyano-5-ethoxythiocarbonylsulfanyl-2-oxo-hexyl)-phosphonic acid diethyl ester (**4.33**).

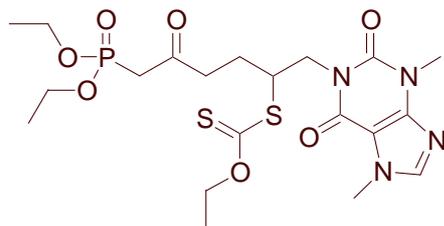


$C_{14}H_{24}NO_5PS_2$
Exact Mass: 381,08
Mol. Wt.: 381,45

The reaction was carried out with a solution of **4.23** (323 mg, 1.0 mmol) and **4.26** (0.25 mL, 3.1 mmol) and needed 0.25 eq. of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 75:25 to 100:0 v/v) afforded **4.33** (282 mg, 72%) as a pale yellow oil.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 6 H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.99 (dddd, J = 6.0, 7.6, 10.0, 14.4 Hz, 1 H), 2.17 (dtd, J = 5.2, 7.2, 14.8 Hz, 1 H), 2.79-2.95 (m, 2 H), 2.89 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.00-3.13 (m, 2 H), 3.88 (dq, J = 5.2, 10.4 Hz, 1 H), 4.08-4.16 (m, 4 H), 4.62 (q, J = 7.2 Hz, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.73 (CH_3), 16.33 (d, $^3J_{P-C}$ = 6.2 Hz, $2 \times CH_3$), 24.07 (CH_2), 25.93 (CH_2), 40.65 (CH_2), 42.60 (d, $^1J_{P-C}$ = 125.7 Hz, CH_2), 45.72 (CH), 62.71 (t, $^2J_{P-C}$ = 6.0 Hz, $2 \times CH_2$), 70.61 (CH_2), 116.93 (CN), 200.19 (d, $^2J_{P-C}$ = 6.3 Hz, C=O), 211.99 (C=S) ppm. IR (CCl_4): ν = 2984, 2930, 2908, 2869, 1719, 1472, 1442, 1393, 1368, 1252, 1224, 1164, 1149, 1112, 1053, 1028, 970 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 382 (MH^+), 399 (MNH_4^+).

4.5.3.4 Synthesis of [6-(3,7-Dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-purin-1-yl)-5-ethoxythiocarbonylsulfanyl-2-oxo-hexyl]-phosphonic acid diethyl ester (**4.34**).

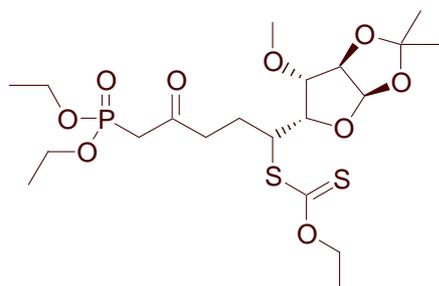


$C_{20}H_{31}N_4O_7PS_2$
Exact Mass: 534,14
Mol. Wt.: 534,59

The reaction was carried out with a solution of **4.23** (179 mg, 0.57 mmol) and **4.27** (251 mg, 1.1 mmol) and needed 0.20 eq. of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (MeOH-EtOAc, 18:82 v/v) afforded **4.34** (885 mg) as a pale yellow oil, which had to be purified again by flash chromatography on silica gel (MeOH-EtOAc, 10:90 v/v). Pure **4.34** (131 mg, 43%) was obtained as a clear, pale yellow oil.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 6 H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.94 (dtd, J = 5.6, 9.2, 14.4 Hz, 1 H), 2.05-2.14 (m, 1 H), 2.79-2.96 (m, 2 H), 3.09 (d, $^2J_{PH}$ = 22.8 Hz, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 4.09-4.28 (m, 6 H), 4.37 (dd, J = 8.4, 12.8 Hz, 1 H), 4.55-4.62 (m, 2 H), 7.52 (s, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.63 (CH_3), 16.26 (d, $^3J_{PC}$ = 6.3 Hz, $2 \times CH_3$), 25.55 (CH_2), 29.73 (CH_3), 33.60 (CH_3), 41.05 (CH_2), 42.33 (d, $^1J_{PC}$ = 126.9 Hz, CH_2), 43.20 (CH_2), 48.41 (CH), 62.56 (d, $^2J_{PC}$ = 6.3 Hz, $2 \times CH_2$), 70.08 (CH_2), 107.40 (C_q), 141.69 (CH), 148.86 (C_q), 151.36 (C_q), 154.99 (C_q), 200.82 (d, $^2J_{PC}$ = 6.4 Hz, C=O), 213.27 (C=S) ppm. IR (CCl_4): ν = 2983, 1712, 1667, 1606, 1551, 1485, 1454, 1414, 1393, 1357, 1322, 1263, 1234, 1218, 1187, 1164, 1147, 1113, 1052, 1028, 970 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 535 (MH^+), 552 (MNH_4^+).

4.5.3.5 Synthesis of [5-Ethoxythiocarbonylsulfanyl-5-((3aR,5S,6R,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)-2-oxo-pentyl]-phosphonic acid diethyl ester (**4.35**).



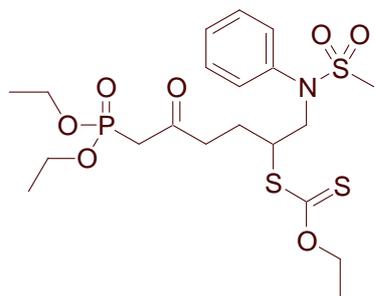
C₂₀H₃₅O₉PS₂
Exact Mass: 514,15
Mol. Wt.: 514,59

The reaction was carried out with a solution of **4.23** (302 mg, 0.96 mmol) and **4.28** (391 mg, 2.0 mmol) and needed 0.15 eq. of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 60:40 to 80:20 v/v) afforded **4.35** (367 mg, 74%) as a pale yellow oil, consisting of a 1:2 mixture of separable diastereomers, the least polar of which could be isolated and characterised.

Least polar isomer (major)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (s, 3 H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 6 H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 1.89-1.98 (m, 1 H), 2.26-2.35 (m, 1 H), 2.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.06 (d, ²*J*_{PH} = 22.8 Hz, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 3.73 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 4.01-4.17 (m, 5 H), 4.26 (dd, *J* = 3.2, 9.6 Hz, 1 H), 4.51 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 4.59-4.67 (m, 2 H), 5.88 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.82 (CH₃), 16.34 (d, ³*J*_{PC} = 6.3 Hz, 2×CH₃), 26.20 (CH₂), 26.23 (CH₂), 26.83 (CH₃), 41.17 (CH₂), 42.42 (d, ¹*J*_{PC} = 126.7 Hz, CH₂), 48.08 (CH), 57.85 (CH₃), 62.56 (d, ²*J*_{PC} = 6.6 Hz, 2×CH₂), 70.23 (CH₂), 81.01 (CH), 81.13 (CH), 84.05 (CH), 105.24 (CH), 111.73 (C_q), 201.10 (d, ²*J*_{PC} = 6.3 Hz, C=O), 213.08 (C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 2984, 2933, 2830, 2336, 1718, 1443, 1383, 1373, 1292, 1255, 1218, 1165, 1113, 1082, 1052, 1027, 970 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 515 (MH⁺), 532 (MNH₄⁺).

4.5.3.6 Synthesis of [5-Ethoxythiocarbonylsulfanyl-6-(methanesulfonyl-phenyl-amino)-2-oxo-hexyl]-phosphonic acid diethyl ester (**4.36**).

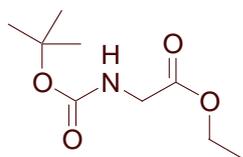


$C_{20}H_{32}NO_7PS_3$
Exact Mass: 525,11
Mol. Wt.: 525,64

The reaction was carried out with a solution of **4.23** (3.1 g, 9.9 mmol) and **4.29** (4.2 g, 20 mmol) and needed 0.20 eq. of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 80:20 to 100:0 v/v) afforded **4.36** (4.2 g, 81%) as a pale yellow oil.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 9 H), 1.79 (dddd, J = 5.6, 8.4, 10.0, 15.2 Hz, 1 H), 2.33 (dddd, J = 3.6, 6.8, 8.4, 14.8 Hz, 1 H), 2.72 (ddd, J = 7.2, 8.0, 18.4 Hz, 1 H), 2.82 (ddd, J = 5.2, 8.4, 18.4 Hz, 1 H), 2.89 (s, 3 H), 3.04 (d, $^2J_{PH}$ = 22.8 Hz, 2 H), 3.59-3.66 (m, 1 H), 3.88 (dd, J = 6.0, 13.6 Hz, 1 H), 3.93 (dd, J = 8.8, 13.6 Hz, 1 H), 4.07-4.17 (m, 4 H), 4.53 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.34-7.45 (m, 5 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.64 (CH_3), 16.32 (d, $^3J_{PC}$ = 6.0 Hz, $2 \times CH_3$), 23.89 (CH_2), 37.31 (CH_3), 40.57 (CH_2), 42.46 (d, $^1J_{PC}$ = 126.4 Hz, CH_2), 48.34 (CH), 53.54 (CH_2), 62.64 (d, $^2J_{PC}$ = 6.4 Hz, $2 \times CH_2$), 70.20 (CH_2), 128.61 (CH), 128.93 ($2 \times CH$), 129.58 ($2 \times CH$), 138.51 (C_q), 200.59 (d, $^2J_{PC}$ = 6.2 Hz, C=O), 212.49 (C=S) ppm. IR (CCl_4): ν = 2983, 2931, 1718, 1596, 1493, 1443, 1392, 1354, 1321, 1255, 1221, 1160, 1112, 1053, 1027, 961 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 526 (MH^+), 543 (MNH_4^+).

4.5.4 Synthesis of *tert*-Butoxycarbonylamino-acetic acid ethyl ester (**4.48**) [44].

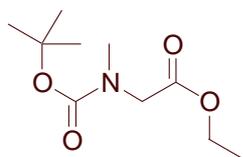


C₉H₁₇NO₄
Exact Mass: 203,12
Mol. Wt.: 203,24

A suspension of glycine ethyl ester hydrochloride **4.47** (3.7 g, 27 mmol) in CHCl₃ (20 mL) was treated with triethylamine (3.7 mL, 27 mmol) and cooled to 0°C, before dropwise addition of a solution Boc₂O (5.8 g, 27 mmol) in CHCl₃ (7 mL). After 10 min. at 0°C, the icebath was removed and stirring continued at room temperature for 13 h. The resulting mixture was evaporated to dryness and the residue suspended in EtOAc (60 mL) and filtered over Celite. The filtrate was successively washed with a 10% aqueous solution of citric acid (2 × 25 mL), brine (1 × 50 mL), and a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2 × 25 mL). The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated to dryness under reduced pressure. Crude reaction product **4.48** (5.3 g) was obtained as a colourless liquid, which was used without further purification in the next reaction step.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.42 (s, 9 H), 3.87 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 5.10 (brs, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.15 (CH₃), 28.31 (3×CH₃), 42.46 (CH₂), 61.29 (CH₂), 79.89 (C_q), 155.75 (C=O), 170.40 (C=O) ppm.

4.5.5 Synthesis of (*tert*-Butoxycarbonyl-methyl-amino)-acetic acid ethyl ester (**4.49**) [45].

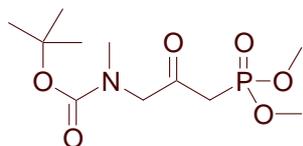


C₁₀H₁₉NO₄
Exact Mass: 217,13
Mol. Wt.: 217,26

A solution of **4.48** (2.0 g, 10 mmol) and methyl iodide (1.9 mL, 30 mmol) in dry THF (25 mL) was cooled to 0°C before addition of 60% NaH (0.48 g, 12 mmol). After 60 min. at 0°C, the icebath was removed and stirring continued at room temperature for 24 h. The reaction was then quenched by careful addition of water (1 mL), after which the mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting slurry was suspended in water (25 mL) and extracted with EtOAc (3 × 25 mL). The collected organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated to dryness under reduced pressure. Crude reaction product was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 20:80 v/v) to afford **4.49** (1.5 g, 66% over 2 steps) as a colourless oil, consisting of a 1:1.1 mixture of rotamers.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24-1.28 (m, 6 H), 1.41 (s, 9 H), 1.46 (s, 9 H), 2.90 (s, 3 H), 2.92 (s, 3 H), 3.87 (s, 2 H), 3.95 (s, 2 H), 4.15-4.21 (m, 4 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.21 (CH₃), 14.30 (CH₃), 28.29 (3×CH₃), 28.37 (3×CH₃), 35.60 (2×CH₃), 50.35 (CH₂), 51.16 (CH₂), 60.99 (2×CH₂), 80.10 (2×C_q), 155.51 (C=O), 156.15 (C=O), 169.96 (2×C=O) ppm.

4.5.6 Synthesis of [3-(*tert*-Butoxycarbonyl-methyl-amino)-2-oxo-propyl]-phosphonic acid dimethyl ester (**4.50**).

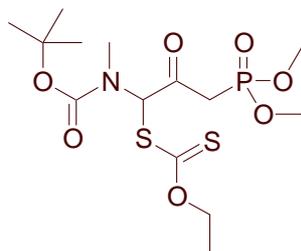


C₁₁H₂₂NO₆P
Exact Mass: 295,12
Mol. Wt.: 295,27

A solution of methyl-phosphonic acid dimethyl ester (1.5 mL, 13.5 mmol) in dry THF (30 mL) was cooled to -78°C before dropwise addition of a commercial 1.4 M solution of *n*BuLi in hexanes (10.6 mL). The cloudy solution thus obtained was allowed to warm to -50°C and stirred for 2 h. The resulting mixture was cooled to -78°C and slowly transferred to a solution of **4.49** (1.5 g, 6.8 mmol) in dry THF (30 mL) at -78°C. After 90 min. of stirring at -78°C, the reaction was quenched by careful addition of a saturated solution of NH₄Cl (75 mL). The resulting suspension was then allowed to warm to room temperature. After phase separation, the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The collected organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated to dryness under reduced pressure. Crude reaction product (2.2 g) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (MeOH-EtOAc, 5:95 v/v) to afford **4.50** (1.6 g, 81%) as a pale yellow oil, consisting of a 1:1 mixture of rotamers.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (s, 9 H), 1.37 (s, 9 H), 2.79 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 2.99 (d, ²J_{PH} = 22.8 Hz, 2 H), 3.01 (d, ²J_{PH} = 22.4 Hz, 2 H), 3.69 (s, 6 H), 3.72 (s, 6 H), 4.03 (s, 2 H), 4.08 (s, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.05 (3×CH₃), 28.16 (3×CH₃), 35.31 (CH₃), 35.44 (CH₃), 38.09 (d, ¹J_{PC} = 128.0 Hz, CH₂), 38.29 (d, ¹J_{PC} = 127.8 Hz, CH₂), 53.00 (d, ²J_{PC} = 6.4 Hz, 4×CH₃), 58.70 (CH₂), 59.29 (CH₂), 80.04 (C_q), 80.10 (C_q), 155.24 (C=O), 155.97 (C=O), 197.38 (d, ²J_{PC} = 6.2 Hz, C=O), 197.69 (d, ²J_{PC} = 6.4 Hz, C=O) ppm. IR (CCl₄): ν = 2978, 2955, 2930, 2852, 1736, 1699, 1479, 1449, 1390, 1367, 1257, 1171, 1037 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 196 (MH⁺ - C₅H₈O₂), 296 (MH⁺), 313 (MNH₄⁺).

4.5.7 Synthesis of [3-(*tert*-Butoxycarbonyl-methyl-amino)-3-ethoxythiocarbonylsulfanyl-2-oxo-propyl]-phosphonic acid dimethyl ester (**4.51**).

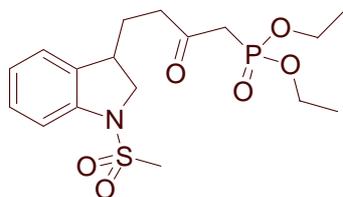


C₁₄H₂₆NO₇PS₂
Exact Mass: 415,09
Mol. Wt.: 415,46

A solution of **4.50** (84 mg, 0.28 mmol) in dry THF (1 mL) was cooled to -78°C before dropwise addition of a commercial 1.4 M solution of *n*BuLi in hexanes (0.45 mL). The pale yellow solution thus obtained was allowed to warm to -55°C and stirred for 10 min. The resulting mixture was cooled to -78°C before dropwise addition of a solution of *bis*-xanthate (82 mg, 0.34 mmol) in dry THF (0.5 mL). After 90 min. of stirring at -78°C, the reaction was quenched by careful addition of a saturated solution of NH₄Cl (1 mL). The resulting suspension was then allowed to warm to room temperature and water (9 mL) was added. The aqueous mixture was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The collected organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated to dryness under reduced pressure. Crude reaction product (117 mg) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 80:20 v/v) to afford **4.51** (36 mg, 31%) as a pale yellow oil, consisting of a 1:1.3 mixture of rotamers.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.42-1.51 (m, 24 H), 3.06-3.28 (m, 8 H), 3.40-3.59 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.70 (q, *J* = 7.2 Hz, 4 H), 6.43 (s, 1 H), 6.46 (s, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.73 (2×CH₃), 27.98 (3×CH₃), 28.09 (3×CH₃), 35.23 (CH₃), 35.53 (CH₃), 36.75 (d, ¹*J*_{PC} = 129.3 Hz, 2×CH₂), 53.14-53.29 (m, 4×CH₃), 71.11 (CH₂), 71.27 (CH₂), 77.29 (CH), 78.11 (CH), 82.04 (C_q), 82.96 (C_q), 153.88 (C=O), 155.72 (C=O), 192.67 (d, ²*J*_{PC} = 6.0 Hz, C=O), 192.89 (d, ²*J*_{PC} = 5.1 Hz, C=O), 213.00 (2×C=S) ppm. IR (CCl₄): ν = 2980, 2955, 2852, 1723, 1697, 1476, 1455, 1386, 1368, 1259, 1224, 1149, 1112, 1046 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): A reasonable mass spectrum could not be obtained.

4.5.8 Synthesis of [4-(1-Methanesulfonyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-butyl]-phosphonic acid diethyl ester (**4.53**).

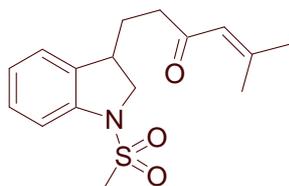


$C_{17}H_{26}NO_6PS$
Exact Mass: 403,12
Mol. Wt.: 403,43

A solution of **4.36** (4.1 g, 7.8 mmol) in 1,2-dichloro-ethane (80 mL) was refluxed for 15 min. DLP (0.2 eq.) was then added and additional DLP (0.2 eq.) was added every 90 min. until complete consumption of starting material. The reaction needed 1.2 eq. of DLP to go to completion. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (MeOH-EtOAc, 0:100 to 3:97 v/v) to afford **4.53** (2.3 g, 72%) as a clear, pale yellow oil.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 6 H), 1.85 (dtd, J = 6.0, 8.4, 14.4 Hz, 1 H), 2.07-2.14 (m, 1 H), 2.69 (ddd, J = 6.0, 8.4, 18.4 Hz, 1 H), 2.77 (ddd, J = 6.8, 8.4, 18.4 Hz, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 3.09 (d, $^2J_{PH}$ = 22.8 Hz, 2 H), 3.36-3.44 (m, 1 H), 3.63 (dd, J = 6.0, 10.4 Hz, 1 H), 4.02 (dd, J = 8.8, 10.4 Hz, 1 H), 4.09-4.19 (m, 4 H), 7.03-7.07 (m, 1 H), 7.20-7.25 (m, 2 H), 7.38-7.40 (m, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.32 (d, $^3J_{PC}$ = 6.3 Hz, $2 \times CH_3$), 27.97 (CH_2), 34.32 (CH_3), 38.97 (CH), 40.70 (CH_2), 42.59 (d, $^1J_{PC}$ = 125.9 Hz, CH_2), 55.93 (CH_2), 62.73 (d, $^2J_{PC}$ = 6.4 Hz, $2 \times CH_2$), 113.44 (CH), 123.72 (CH), 124.84 (CH), 128.51 (CH), 134.18 (C_q), 141.67 (C_q), 201.15 (d, $^2J_{PC}$ = 5.9 Hz, C=O) ppm. IR (CCl_4): ν = 2983, 2930, 2870, 1718, 1601, 1480, 1460, 1443, 1393, 1361, 1321, 1252, 1165, 1109, 1027, 959 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 404 (MH^+).

4.5.9 Synthesis of 1-(1-Methanesulfonyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)-5-methyl-hex-4-en-3-one (**4.54**).

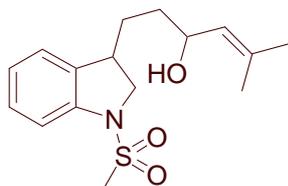


$C_{16}H_{21}NO_3S$
Exact Mass: 307,12
Mol. Wt.: 307,41

A mixture of **4.53** (107 mg, 0.27 mmol), potassium carbonate (73 mg, 0.53 mmol), and 18C6 (70 mg, 0.27 mmol) in acetone (2.7 mL) was heated to reflux and stirred for 6 h. After cooling to room temperature, the resulting suspension was filtered. The filtrate was diluted with EtOAc (25 mL), washed with water (3 × 10 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$, and evaporated to dryness under reduced pressure. Crude reaction product (85 mg) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 20:80 v/v) to afford **4.54** (43 mg, 53%) as a pale yellow oil.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.84 (dtd, J = 6.4, 8.8, 14.8 Hz, 1 H), 1.89 (d, J = 1.2 Hz, 3 H), 2.08-2.17 (m, 1 H), 2.15 (d, J = 0.8 Hz, 3 H), 2.43-2.57 (m, 2 H), 2.87 (s, 3 H), 3.37-3.44 (m, 1 H), 3.62 (dd, J = 6.0, 10.4 Hz, 1 H), 4.03 (dd, J = 8.8, 10.4 Hz, 1 H), 6.05-6.08 (m, 1 H), 7.02-7.06 (m, 1 H), 7.19-7.23 (m, 2 H), 7.37-7.40 (m, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.87 (CH_3), 27.76 (CH_3), 28.73 (CH_2), 34.75 (CH or CH_3), 39.29 (CH or CH_3), 40.82 (CH_2), 56.07 (CH_2), 113.46 (CH), 123.52 (CH), 123.72 (CH), 124.89 (CH), 128.44 (CH), 134.51 (C_q), 141.71 (C_q), 156.23 (C_q), 199.58 (C=O) ppm. IR (CCl_4): ν = 2935, 1691, 1621, 1480, 1460, 1446, 1412, 1362, 1320, 1242, 1166, 1110, 1060, 1027, 990, 954 cm^{-1} . MS (CI/ NH_3): m/z 308 (MH^+), 325 (MNH_4^+).

4.5.10 Synthesis of 1-(1-Methanesulfonyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)-5-methyl-hex-4-en-3-ol (**4.55**).

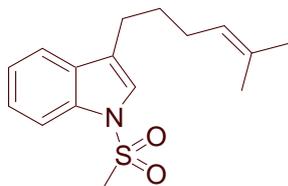


C₁₆H₂₃NO₃S
Exact Mass: 309,14
Mol. Wt.: 309,42

A solution of **4.54** (44 mg, 0.14 mmol) in a 1:10 mixture of methanol and dry THF (0.9 mL) was cooled to 0°C before addition of NaBH₄ (6 mg, 0.16 mmol). After 4 h of stirring at 0°C, a saturated aqueous solution of NaCl (10 mL) was added at 0°C and the aqueous mixture extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The collected organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated to dryness under reduced pressure to afford **4.55** (40 mg, 92%) as a pale yellow oil, consisting of a 1:1 mixture of inseparable diastereomers.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.45-1.96 (m, 10 H), 1.69 (s, 6 H), 1.73 (s, 6 H), 2.87 (s, 6 H), 3.34-3.41 (m, 2 H), 3.63 (dd, *J* = 6.8, 10.4 Hz, 2 H), 4.03-4.09 (m, 2 H), 4.33-4.40 (m, 2 H), 5.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.19-7.22 (m, 4 H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.33 (CH₃), 18.34 (CH₃), 25.85 (2×CH₃), 30.51 (CH₂), 30.68 (CH₂), 34.26 (CH), 34.30 (CH), 34.78 (CH₂), 34.90 (CH₂), 39.91 (CH₃), 40.02 (CH₃), 56.26 (2×CH₂), 68.36 (CH), 68.47 (CH), 113.44 (CH), 113.46 (CH), 123.66 (2×CH), 124.79 (CH), 124.82 (CH), 127.68 (2×CH), 128.31 (2×CH), 134.91 (C_q), 134.94 (C_q), 135.79 (C_q), 135.87 (C_q), 141.70 (2×C_q) ppm. IR (CCl₄): ν = 3618, 3546, 2872, 2932, 2861, 1673, 1601, 1480, 1459, 1412, 1361, 1321, 1239, 1165, 1110, 1056, 1028, 978, 957 cm⁻¹. MS (CI/NH₃): *m/z* 292 (MH⁺ - H₂O), 310 (MH⁺), 327 (MNH₄⁺).

4.5.11 Synthesis of 1-Methanesulfonyl-3-(5-methyl-hex-4-enyl)-1*H*-indole (**4.57**).



C₁₆H₂₁NO₂S
Exact Mass: 291,13
Mol. Wt.: 291,41

To a solution of **4.55** (76 mg, 0.25 mmol) in toluene (1 mL) was added Amberlyst-15[®] (25 mg). The resulting mixture was heated to reflux and stirred for 2 h. After cooling to room temperature, the resin was removed by filtration and the filtrate evaporated to dryness under reduced pressure. Crude reaction product (62 mg) was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc-petroleum ether, 4:96 v/v) to afford **4.57** (21 mg, 30%) as a pale yellow oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.62 (s, 3 H), 1.73-1.81 (m, 5 H), 2.10 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 5.16-5.20 (m, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.32 (dt, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1 H), 7.35-7.39 (m, 1 H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.86 (CH₃), 24.46 (CH₂), 25.82 (CH₃), 27.82 (CH₂), 29.13 (CH₂), 40.24 (CH₃), 113.31 (CH), 119.89 (CH), 122.48 (CH), 123.28 (CH), 123.55 (C_q), 124.01 (CH), 124.92 (CH), 131.25 (C_q), 132.27 (C_q), 135.35 (C_q) ppm. MS (CI/NH₃): *m/z* 292 (MH⁺), 309 (MNH₄⁺).

4.6 Bibliographie

1. Wiemer, D. F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16609.
2. Engel, R. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 349.
3. Azema, L.; Baron, R.; Ladame, S. *Current Enzyme Inhibition* **2006**, *2*, 61.
4. Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.
5. Par exemple: a) Mata, E. G.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 785. b) Solladié, G.; Wilb, N.; Bauder, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5447. c) Gosselin, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2163.
6. Coppola, G. M. *Synthesis* **1988**, 81.
7. Vasse, J.-L.; Goumain, S.; Levacher, V.; Dupas, G.; Quéguiner, G.; Bourguignon, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1871.
8. Attanasi, O. A.; Filippone, P.; Giovagnoli, D.; Mei, A. *Synthesis* **1994**, 181.
9. Almirante, N.; Benicchio, A.; Cerri, A.; Fedrizzi, G.; Marazzi, G.; Santagostino, M. *Synlett* **1999**, 299.
10. Hsiao, Y.; Rivera, N. R.; Yasuda, N.; Hughes, D. L.; Reider, P. J. *J. Org. Lett.* **2001**, *3*, 1101.
11. Cheng, C.-C.; Yan, S.-J. In *The Friedländer Synthesis of Quinolines*, Dauben, W. C. Ed., Wiley, New York, **1982**, *28*, 37.
12. Jacks, T. E.; Nibbe, H.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4584.
13. Ranu, B. C.; Samanta, S.; Hajra, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7519.
14. Verbicky, C. A.; Zercher, C. K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5615.
15. Chakravarty, P. K.; Greenlee, W. J.; Parson, W. H.; Patchett, A. A.; Combs, P.; Roth, A.; Busch, R. D.; Melli, T. N. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1886.
16. Arbuzov, B. A. *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 307.
17. Koh, Y. J.; Oh, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2147.
18. Narkunan, K.; Nagarajan, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6386.
19. Theisen, P. D.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2374.
20. a) Hammond, G. B.; Calogeropoulou, T.; Wiemer, D. F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 4265. b) Calogeropoulou, T.; Hammond, G. B.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4185. c) An, Y.-Z.; An, J.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8197. d) An, J.; Wilson, J. M.; An, Y.-Z.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4040. e) Baker, T. J.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2613.
21. Hong, S.; Chang, K.; Ku, B.; Oh, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3307.
22. Kim, D. Y.; Kong, M. S.; Kim, T. H. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2487.
23. Poss, A. J.; Belter, R. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4810.
24. Poss, A. J.; Smyth, M. S. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1735.
25. Chien, C.-F.; Wu, J.-D.; Ly, T. W.; Shia, K.-S.; Liu, H.-J. *Chem. Comm.* **2002**, 248.

-
26. Bergeot, O.; Corsi, C.; El Qacemi, M.; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 278.
 27. Corbel, B.; Medinger, L.; Haelters, J.-P.; Sturtz, G. *Synthesis* **1985**, 1048.
 28. Par exemple: a) Ninomiya, I.; Kiguchi, T. *Ergot Alkaloids*, "The alkaloids, chemistry and pharmacology", Brossi, A. Ed., Academic Press, New York, **1990**, 38, 1. b) Brumby, T. *Org. Synth. Highlights II* **1995**, 315. c) Mukherjee, J.; Menge, M. *Adv. Biochem. Eng./Biotechnol.* **2000**, *68*, 1.
 29. Fehr, T.; Acklin, W.; Arigoni, D. *Chem. Comm.* **1966**, 801.
 30. Floss, H. G.; Tchong-Lin, M.; Chang, C.-J.; Naidoo, B.; Blair, G. E.; Abou-Chaar, C. I.; Cassady, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2897.
 31. Oppolzer, W.; Grayson, J. I. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1706.
 32. Kozikowski, A. P.; Ishida, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4265.
 33. Oppolzer, W.; Grayson, J. I.; Wegmann, H.; Urrea, M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3695.
 34. Kozikowski, A. P.; Chen, Y.-Y. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2345.
 35. Kardos, N.; Genet, J.-P. *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, *5*, 1525.
 36. Ninomiya, I.; Habe, N.; Kiguchi, T.; Naito, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 3275.
 37. Yokoyama, Y.; Kondo, K.; Mitsuhashi, M.; Murakami, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9309.
 38. Sortais, B. *Thèse de doctorat*, **2002**, Ecole Polytechnique.
 39. Ordóñez, M.; González-Morales, A.; Ruíz, C.; De la Cruz-Cordero, R.; Fernández-Zertuche, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 1775.
 40. a) Udding, J. H.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3721. b) Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Chem. Comm.* **2002**, 1692.
 41. Varma, R. S.; Kabalka, G. W. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 985.
 42. Burton, D. J.; Ishihara, T.; Maruta, M. *Chem. Lett.* **1982**, 755
 43. *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids: Chemistry and Biological Activity*, Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. Eds., John Wiley, New York, **1990**.
 44. Hayashida, O.; Sebo, L.; Rebek, J., Jr. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8291.
 45. Alonso, D. A.; Alonso, E.; Najera, C.; Ramon, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4835.

Résumé

La chimie radicalaire s'est développée d'une façon extraordinaire depuis le début du siècle dernier. Aussi, de nos jours, nombreux sont les exemples de synthèses totales incorporant des étapes radicalaires conduisant à la formation d'une, voire plusieurs, liaisons carbone-carbone dans des conditions particulièrement douces. La plupart de ces applications s'appuient sur l'utilisation d'hydrures d'étain. Cependant, le potentiel de telles espèces est limité par leur toxicité, ainsi que par leur tendance à la réduction prématurée et souvent indésirable des intermédiaires radicalaires. La réaction de transfert de xanthate est dépourvue de telles limitations.

De par sa nature dégénérée et en absence de réactions de compétition, ce processus permet d'effectuer des additions intermoléculaires sur des pièges oléfiniques peu ou non activés et tolère des cyclisations délicates. Ceci en fait un outil très utile pour la formation inter- et intramoléculaire de liaisons carbone-carbone et permet d'avoir accès à des structures diverses, sophistiquées et souvent hautement fonctionnalisées dans des conditions particulièrement douces. C'est dans ce cadre, que s'inscrivent les travaux présentés dans ce mémoire de thèse. Dans le Chapitre 2, nous verrons qu'il est possible d'utiliser cette chimie pour la formylation par voie radicalaire d'une grande variété d'oléfines. Le Chapitre 3 décrit la synthèse de spiroacétals divers en mettant en œuvre la réaction de transfert de xanthate, tandis que le Chapitre 4 concerne la synthèse par voie radicalaire de composés phosphorés.

Le radical formyle étant difficilement accessible dans des conditions adaptées aux besoins du chimiste organicien, il est possible d'envisager de passer par un équivalent synthétique. Une telle méthodologie permettrait la fonctionnalisation de liaisons C-C multiples et l'accès à un grand nombre d'aldéhydes diversement substitués. Une revue de la littérature a révélé que de tels équivalents sont peu nombreux et voient leur potentiel limité par le manque de réactivité vis-à-vis d'oléfines non-activées, par l'utilisation de réactifs toxiques ou encore par une combinaison de ces deux facteurs. En mettant en œuvre la chimie puissante des xanthates, nous avons pu combler ce vide, ce qui a contribué à un progrès majeur dans ce domaine. Ainsi, le xanthate dérivé du 1,3-dithiane 1-oxyde et celui dérivé du benzoate de cyanométhyle sont facilement accessibles et se sont montrés des précurseurs radicalaires efficaces. Ils s'additionnent sur une grande variété d'oléfines non-activés en absence de réactifs nocifs et dans des conditions compatibles avec la plupart des fonctionnalités couramment rencontrées en chimie organique. Les adduits radicalaires correspondants se transforment facilement en aldéhyde et se sont avérés de bons précurseurs d'un grand nombre d'autres classes de composés, parmi lesquelles des indolines, des γ -thiolactones, des cyclopropanes ou encore des alcools aminés.

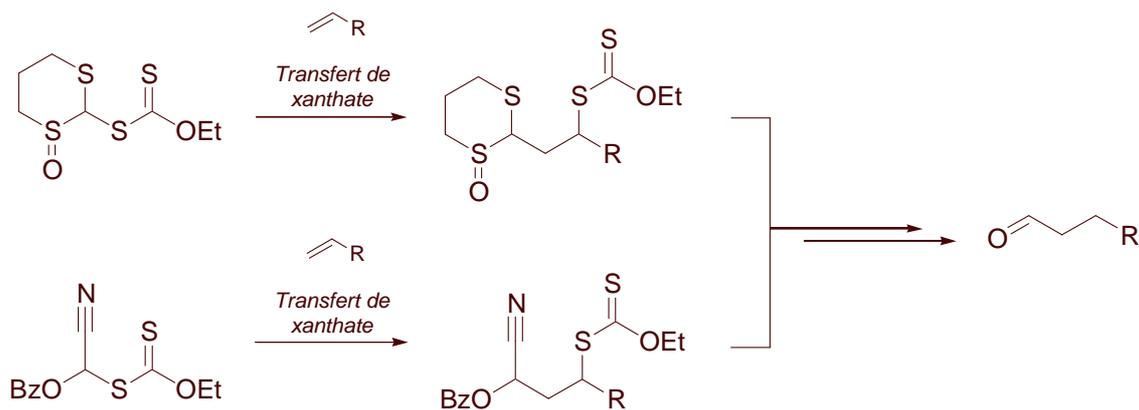


Schéma I Formylation par voie radicalaire.

Au cours du Chapitre 3, il a été montré que la chimie radicalaire des xanthates est un outil puissant, qui a permis la mise au point d'une nouvelle méthodologie efficace, donnant accès à un grand nombre de spirocétals. Cette approche repose sur la fonctionnalisation du xanthate dérivé de la 1,3-dichloroacétone par la mise en œuvre de deux étapes d'addition radicalaire intermoléculaire consécutives, suivies par la spirocyclisation des dihydroxy cétones ainsi obtenues. Elle se caractérise par une convergence et une flexibilité extraordinaires et complète de façon intéressante les voies ioniques déjà disponibles.

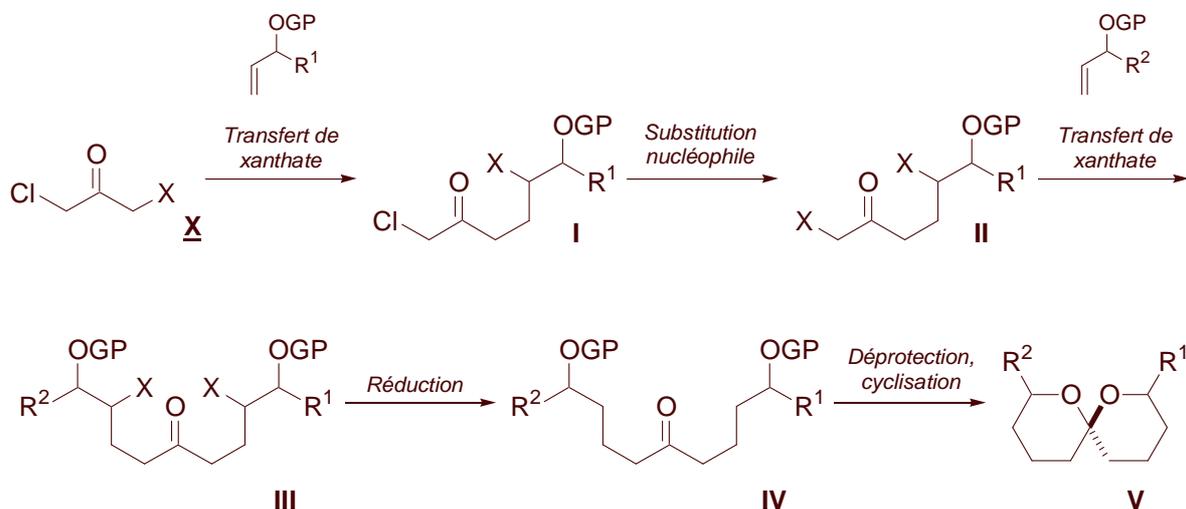


Schéma II Synthèse de spiroacétals [5.5] par voie radicalaire.

Ainsi, en variant la structure des pièges utilisés dans les étapes de transfert de xanthate, nous avons pu montrer que notre méthodologie convient à la synthèse de spirocétals [4.5], [5.5] et [5.6] monosubstitués en position 2, ainsi qu'à la synthèse de spirocétals incorporant le groupement xanthate. Ces derniers se sont montrés des intermédiaires intéressants, dont la fonctionnalisation, tant par voie ionique, que par voie radicalaire, est aisée. De surcroît, notre méthodologie a permis la synthèse

efficace d'un intermédiaire avancé dans la synthèse totale de la Broussonetine G et est susceptible d'être de grande utilité dans la synthèse (énantiosélective) d'autres produits naturels incorporant un motif spirocétal. Il a également été montré que le remplacement d'une oléfine oxygénée par une oléfine azotée dans l'une des étapes de transfert de xanthate permet d'avoir accès à des aminohydroxy cétones et ainsi, à des spirocétals autres que *bis*-oxygénés.

Les β -céto phosphonates sont d'intérêt pharmacologique et constituent une classe importante d'intermédiaires en synthèse organique. La méthodologie développée jusqu'ici pour la synthèse de tels composés repose sur la chimie ionique et voit son champ d'application réduit par des inconvénients liés à l'intervention d'intermédiaires chargés. Par contre, aucune approche radicalaire n'a été décrite dans la littérature. Au cours du Chapitre 4, il a été montré que la chimie radicalaire des xanthates permet de combler ce vide.

Ainsi, une large gamme de β -céto phosphonates hautement fonctionnalisés a pu être préparée dans des conditions douces et compatibles avec la plupart des fonctionnalités rencontrées en chimie organique. Ces intermédiaires peuvent ensuite être engagés comme produits de départ dans d'autres transformations, parmi lesquelles celles donnant accès à des cétones α,β -insaturées et à des systèmes hétérocycliques azotés. Une tentative pour appliquer cette méthodologie à la mise en œuvre d'une synthèse concise de la (\pm)-Chanoclavine I s'est avérée plus délicate que prévu et attend d'être reprise.

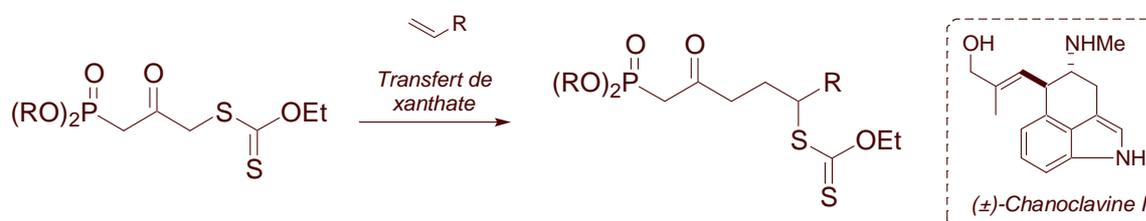


Schéma III Synthèse de β -céto phosphonates par voie radicalaire.

Ce travail a fait l'objet de deux publications:

Bagal S.K., de Greef M., Zard S.Z. – Cyano(ethoxycarbonothioylthio)methyl benzoate: A novel one-carbon radical equivalent – *Org. Lett.* **2006**, *8*, 147-150.

de Greef M., Zard S.Z. - Xanthates derived from 1,3-dithiane and its monosulfoxide; one-carbon radical equivalents - *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7781-7791.

Remerciements

Un travail de thèse est un projet de grande envergure, dont le succès ne dépend pas seulement des efforts du thésard, mais aussi de ceux de son entourage. Ainsi, lors de ces trois années de recherche au DCSO, j'ai pu compter sur l'aide et le soutien constants d'un grand nombre de personnes, sans lesquels il aurait été impossible de mener à bien cette tâche exigeante et parfois difficile. Aussi, je ne voudrais pas rater l'occasion pour remercier chaleureusement toutes les personnes qui ont contribué à l'aboutissement de ce travail.

Je tiens tout d'abord à remercier très chaleureusement le professeur Samir Zard de m'avoir accueilli dans son laboratoire, de m'avoir encadré avec rigueur et, ainsi, de m'avoir donné l'occasion de découvrir ce que c'est, la recherche. Sam, merci pour la collaboration fructueuse, pour les nombreux conseils, pour l'intérêt que tu as toujours porté à mon travail et pour la confiance que tu m'as accordée. Merci aussi pour ta patience pendant une période qui a été particulièrement difficile pour ma famille et moi. Merci également d'avoir contribué à la réalisation de l'un de mes rêves depuis toujours: venir en France pour approfondir mes connaissances de sa culture et de sa langue, projet désormais bien réussi. Je te souhaite bon courage pour l'avenir et je suis sûr que les fruits de ta créativité ne cessent d'enrichir la littérature scientifique.

Ensuite, je voudrais remercier le professeur Cyrille Kouklovsky, ainsi que les docteurs Benoît Crousse, Romano Orru et José Ruiz-Montes d'avoir accepté avec enthousiasme de juger ce manuscrit malgré leurs occupations diverses et très nombreuses. Merci également aux docteurs Béatrice Sire et Xavier Vila pour la relecture rapide et minutieuse de la première version de ce manuscrit.

Je remercie le docteur Sharanjeet Bagal pour sa contribution significative au travail décrit dans le chapitre 2 de ce manuscrit et la publication qui en a résulté. Sharan, merci pour la collaboration agréable, ta rigueur et ta perspicacité.

Je remercie également Sanofi-Aventis de m'avoir permis d'effectuer un stage au sein du Département de Recherche Procédés à Porcheville. Plus en particulier, j'aimerais remercier les docteurs José Ruiz-Montes, Jean-François Morelli et Lydia Zard de m'avoir encadré avec enthousiasme et de m'avoir permis de découvrir le métier de chimiste organicien en milieu industriel.

Mes remerciements s'adressent également à l'Ecole Polytechnique pour le financement de ce travail de thèse.

Il convient également de remercier les personnes qui ont contribué au bon déroulement de la vie quotidienne au laboratoire. Ainsi, merci à Michel Levart pour l'enregistrement minutieux de nombreux spectres de masse. Merci également à Dominique Gennet, puis à Thomas Tétart pour la gestion de l'informatique. Merci au docteur Joëlle Prunet, à Celia Alameda, à Jacques-Alexis Funel, à Stéphanie Schiltz et à Julie Toueg qui ont assuré le bon fonctionnement des spectromètres RMN. Je voudrais aussi adresser un très grand merci à Brigitte Oisline pour la bonne gestion du DCSO. Brigitte, ta rigueur, ta gentillesse, l'intérêt que tu portes à ton entourage, ton goût pour la discussion et ton sourire rendent la vie au laboratoire bien plus facile et agréable. Je remercie également Jean-Pierre Pulicani de la mise en place rapide de l'équipement HPLC, dont bénéficie désormais l'ensemble du DCSO.

La recherche est un domaine dans lequel les déceptions sont souvent plus nombreuses que les réussites. Aussi, il serait impossible de garder le moral sans l'aide, l'amitié et la complicité des collègues. A cet égard, le DCSO est exemplaire et je voudrais remercier toutes les personnes qui ont fait de mon séjour au laboratoire une expérience extrêmement agréable et valorisante. J'aimerais commencer par les gens du "labo 1", où j'ai passé l'essentiel de mon temps au DCSO. Ainsi, un grand merci à Ali, Camilla, Hadi, Inés, Olga, Soizic et Twana. Merci pour la collaboration agréable et pour votre amitié tant sur le lieu de travail, qu'en dehors. Ensuite, je voudrais remercier tous les autres camarades de laboratoire pour l'excellente ambiance qu'ils ont su apporter et pour les très nombreuses sorties en dehors du temps de travail. Ainsi, un grand merci à Alejandro, Alex, Andrea, Aude, Aurélie, Aurélien, Cathy, Cécille, Celia, Cong, David Fengas, David Gravestock, Delphine Dauge, Delphine Sims, Dominique, Emilie, Fabien, Florin, Frédéric, Gilles, Gillian, Graciela, Grégori, Jacques-Alexis, Jean-Pierre, Jonathan, Juan-Carlos, Julie, Julien, Kristina, Lisa, Lucie, Markus, Michael, Myriam, Myriem, Nicolas, Patrick, Raphaël, Sharan, Shuji, Stéphanie, Thomas et Trevor.

Je voudrais ensuite remercier Lélia Lebon d'avoir toujours été à mon écoute, des nombreuses discussions sur les sujets les plus divers et d'avoir partagé ma passion pour les langues.

Mes remerciements s'adressent également au docteur Issam Hanna pour sa gentillesse, ses conseils précieux et l'intérêt qu'il a toujours porté au progrès de mes travaux de thèse.

Merci à Oya pour l'amitié solide qui s'est installée entre nous depuis notre première rencontre il y a quatre ans à l'Ecole Polytechnique autour d'un croissant, un peu de confiture et un bol de café tiède.

Het goede verloop van mijn promotie-onderzoek zou niet mogelijk zijn geweest zonder de steun van familie en vrienden in Nederland. In de eerste plaats wil ik graag mijn ouders en zus bedanken. Bedankt voor de interesse die jullie van het begin af aan getoond hebben voor mijn bezigheden in en

buiten het laboratorium, voor de vrijheid die jullie mij gegeven hebben bij het maken van mijn keuzes en voor jullie hulp bij het realiseren van mijn wens een deel van mijn leven in Frankrijk door te brengen. Een bijzondere en grote blijk van waardering gaat uit naar mijn moeder en zus voor hun niet aflatende steun, ook tijdens een periode die voor zowel hen, als ook voor mijzelf bijzonder zwaar is. Bedankt dat ik altijd op jullie kan rekenen! Verder wil ik ook graag overige familieleden bedanken voor hun hulp en warme belangstelling voor de ontwikkeling van mijn promotie-onderzoek. “Last, but certainly not least” wil ook graag Jeroen van Heyst (Dr. J.!) bedanken voor de vele gezellige en gedenkwaardige momenten die wij sinds het begin van onze studie scheikunde in Amsterdam samen hebben beleefd. Jeroen, ik waardeer onze vriendschap enorm en hoop dat we elkaar ook in de toekomst regelmatig kunnen blijven zien. Ik wens je veel succes toe bij het verdere verloop van je carrière en bij het realiseren van je levenswensen! ;)

Enfin, tous mes remerciements s’adressent à Celle, dont la présence donne un sens réel à ma vie. Merci pour ton soutien, tes encouragements, ton amour et l’intérêt que tu portes à tout ce que je fais. Merci pour ton rôle inestimable dans la réussite de ce projet. Merci aussi à tes parents et à ta sœur pour l’accueil si chaleureux dans votre famille.

Michiel de Greef

Août 2006