

Nouvelles Réactions d'Allylation Radicalaire : Exploitation de la Rupture homolytique de Liaisons Carbone-Oxygène et Carbone-Carbone

Laurent Debien

▶ **To cite this version:**

Laurent Debien. Nouvelles Réactions d'Allylation Radicalaire : Exploitation de la Rupture homolytique de Liaisons Carbone-Oxygène et Carbone-Carbone. Chimie organique. Ecole Polytechnique X, 2013. Français. NNT : . pastel-00909700

HAL Id: pastel-00909700

https://pastel.hal.science/pastel-00909700

Submitted on 26 Nov 2013

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

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

THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de

Docteur de l'Ecole Polytechnique

Spécialité : Chimie Organique

par

Laurent DEBIEN

Nouvelles Réactions d'Allylation Radicalaire : Exploitation de la Rupture Homolytique de Liaisons Carbone-Oxygène et Carbone-Carbone

Soutenance prévue le 30 Septembre 2013 devant le jury composé de :

Pr. Jean-Marie BEAU	*Examinateur*
Dr. Nicolas BLANCHARD	*Rapporteur*
Pr. Gwilherm EVANO	*Rapporteur*
Dr. Fabien GAGOSZ	*Examinateur*
Pr. Philippe RENAUD	*Président*
Pr. Samir ZARD	*Directeur de thèse*

Remerciements

Je tiens à remercier très chaleureusement tous les membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse. Je voudrais tout d'abord remercier sincèrement Monsieur Nicolas Blanchard, chargé de recherche à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Mulhouse et Monsieur Gwilherm Evano, professeur de chimie organique à l'Université libre de Bruxelles, pour s'être portés rapporteurs de ce travail de thèse avec enthousiasme. Il m'est également très agréable de pouvoir remercier Monsieur Philippe Renaud, professeur à l'Université de Bern pour avoir accepté de se deplacer depuis la Suisse afin de présider mon comité de soutenance. Enfin, je voudrais exprimer ma gratitude à Monsieur Jean-Marie Beau, professeur à l'Institut de Chimie Moléculaire et de Matériaux (Université Paris Sud) pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Je voudrais ensuite exprimer ma reconnaissance à l'ensemble des membres présents et passés du DCSO qui ont fait, continuent et continueront de faire du laboratoire un pôle de recherche extraordinaire. Merci à tous pour m'avoir accompagné dans cette aventure de thèse et pour avoir créé une atmosphère de travail aussi chaleureuse et agréable pendant ces trois années !

J'adresse donc tout d'abord mes plus sincères remerciements au professeur Samir Zard qui a dirigé ces travaux et qui m'a accueilli au sein de son laboratoire. Un immense merci pour m'avoir permis de rejoindre ton équipe et pour m'avoir confié les rênes d'un projet si excitant : comme tu l'as dis toi-même « cette réaction pourrait faire l'objet d'une carrière entière ! ». Merci de m'avoir toujours témoigné une pleine confiance et de m'avoir laissé une grande liberté dans ces travaux tout en ayant toujours été présent quand j'avais besoin d'un soutien ou d'un conseil. Tu es un chimiste d'exception, et travailler à tes côtés fut pour moi une énorme chance, un plaisir et une fierté. Merci pour ta droiture et ton honnêteté scientifique, ta bienveillance, tes annecdotes et ton enthousiasme communicatif. J'en oublie sûrement mais en somme je tiens à te dire un ÉNORME merci !

Je voudrais ensuite remercier le docteur Béatrice Sire. Avec Sam tu fais la paire ! C'est litéralement toi qui fait tourner le laboratoire. Toujours disponible quand on a besoin d'un conseil technique, d'un soutien ou de matériel (et oui tu as les clefs de la caverne

d'Ali-Baba !). Tu as aussi une mémoire incroyable et te souviens que tel ou tel produit a été préparé par un tel ou une telle en 19…. Merci enfin d'avoir relu avec minutie mon manuscrit et ma partie expérimentale ainsi que pour la bienveillance dont tu as fait preuve à mon égard tout au long de ces trois années.

Je tiens également à remercier le docteur Fabien Gagosz pour son enthousiasme et ses conseils chimiques. Merci d'avoir fait en sorte que le laboratoire puisse acheter du matériel neuf, de nous avoir sponsorisé en café (au moins pour la dernière année) et d'avoir réintroduit le barbecue du DCSO !

Un merci au docteur Yvan Six pour sa gentillesse et ses conseils. Merci d'avoir animé avec moi les scéances d'exercices du lundi matin dans la bonne humeur.

Merci à Brigitte pour son aide dans la commande de produits chimiques et dans l'organisation des évennements du laboratoire. Merci pour les nombreux et désormais mythiques palmitos que tu nous as apporté au cours de ces trois années.

Je voudrais par la suite remercier les personnes avec qui j'ai partagé mon quotidien au laboratoire.

Tout d'abord merci à Guillaume qui m'a « pris sous son aile » à mon arrivé au laboratoire et m'a introduit à la chimie radicalaire des xanthates. Merci pour avoir si gentillement fait le taxi tous les matins pour Colombe, Marie, Yann et moi pendant les derniers mois de ta thèse.

Ensuite, un grand merci à Monsieur Brioche qui a été mon voisin de paillase pendant un an et qui a aussi travaillé sur le sujet de l'ANR. Merci pour les nombreuses discussions chimiques, tes conseils pratiques et merci de m'avoir supporté moi et mon bordel pendant un an (et oui on vient en kit tout les deux !). Merci aussi pour ta bonne humeur, tes whoopies et les dîners chez toi avec des petites expériences culinaires et œnologiques fortes sympathiques. Je te souhaite le meilleur professionellement mais aussi personnellement. Plein de bonheur pour toi et Mlle Briochette avec un petit boudchou qui va bientôt changer votre quotidien ! On est resté en contact et j'espère que ca continuera comme ca !

Non Pierre Salomon, ca ne compte pas ! Tu n'es pas resté assez longtemps à mes côtés pour avoir des remerciements dans cette section; il faudra repasser un peu plus tard !

Un très grand merci à l'Argentinian guy, el chabón aussi connu sous le nom « del Marioca ! ». Tout d'abord merci d'avoir supporté ma musique et de m'avoir fait découvrir la tienne ! Ensuite merci pour les nombreux barbecues avec la bande de sud-américains, j'ai toutjours passé de très bons moments avec de la très bonnne « meat » cuisinée par : El ASADOR ! Pues huevón, gracías para las numerosas discusiones franco-españoles y un abrazó fuerte ! Mejores deseos cón Gisela !

J'aimerais ensuite rermercier l'ensemble des membres du DCSO; pour ce faire, je procèderais par ordre croissant de laboratoire.

Au laboratoire 1, je voudrais dire un grand merci à Jiří pour sa bonne humeur et son enthousiasme constant. Merci professionnellement pour les très nombreux conseils que tu m'a prodigé, pour avoir toujours pris le temps de m'écouter lorsque j'avais des problèmes avec la chimie et pour tes relectures. Personnellement, merci d'avoir apporté conhésion et bonne humeur au laboratoire ainsi que pour les cafés matinaux que nous avons partagé. Merci ensuite à la team « chimie qui tue ! » composée de Pavels et Hélène qui produisent à eux seuls des kilos de H_2S chaque jour. Tu fais de la chimie des xanthates et tu ne fais pas de la chimie radicalaire, allo quoi, non mais alllloo quoi ! Bon courage pour la suite à tous les deux.

Au laboratoire 2, on trouve celles qui ont été pendant un bon moment les seules âmes féminines du laboratoire : Colombe et My. Merci à toutes les deux pour avoir apporté votre touche féminine à ce laboratoire de brutes ! En particulier merci à Colombe pour ses relectures et ses tartes tatins ! Merci à My Tran 2 pour les raviolis vietnamiens (j'attends toujours la recette !!) et ses envolées lyriques ! Je me demande d'ailleurs si ces envolées ne sont pas dûes aux goûts musicaux douteux d'un certain Raphaël Grignard, un homme riche en électrons (ouhouh blague de chimiste boutoneux !). Un non merci donc à Raphaël qui à réussi à initier les chinois aux comédies musicales… Les conséquences imédiates ont été Belle de notre dame de paris, Mozart l'opéra rock et bien d'autres « tubes » entrecoupés de pop chinoise, le tout joué à plein pot au labo 4 ! Merci tout de même pour tes jeux de mots pas toujours bien compris, tes folies chimiques, ta passion du bois et nos discussions nombreuses.

Viens le tour du labo $2^{½}$ récussité par deux acolites : Pierre Salomon et Guilhem. Merci à Pierre Salomon pour la courte période qu'il a passé avec moi au labo 4 rythmée par ses désormais légendaires : « Mais pourquoi j'ai fait çà ?? ». Merci, après quelques essais infructueux, d'avoir assuré la relève niveau palmitos (il faut avouer que la première fournée ressemblait vraiment à des gâteaux apéros !). Merci aussi pour le gibier que tu as chassé et rapporté pour moi, je me suis régalé ! Merci enfin de nous avoir fait partager tes sites internets myhthiques : Bonjour tous et Koreus ! Merci à Guilhem de m'avoir souvent conduit ou raccompagner de l'X en voiture et de s'être occupé de l'informatique pour le labo. Merci pour les babyfoots, les tennis et pour les nocturnes au labo avec les dinners dans le quartier chinois et/ou les petites binouzes qui suivaient !

Au labo 3, je tiens à remercier Fabien Hermant de son engagement quotidien pour faire du laboratoire un endroit un peu moins « macho et rustre » ainsi que du récit d'histoires plus ou moins croustillantes.

Je veux ensuite remercier la team post-doc composée de Valentin et Agnes, merci à tous les deux pour nos discussions, et nos poses cafés avec Jiří, Pavels et Mario.

Une dédicasse à la grande famille des « Chinese bosses » composé de :

- Boss Ling « how much do you have ? »
- Boss Shiguang « the Maritimol guy », j'espère que tu pourras finir la synthèse !
- Boss Songzhe, je te souhaite une bonne continuation et du bonheur avec ta femme !
- Boss LiangLiang « the golden guy »
- Boss Sisi, ne touche plus jamais à l'appareil infra-rouge
- Le grand grand Boss Zhibo Liu « Cochon Frère, trop cochon ! ». Merci d'avoir partagé le laboratoire avec moi pendant deux ans, d'avoir pris soin de toute l'équipe des chinois et de nous avoir aidé à échanger avec eux.

Cette équipe à aussi compris boss Ciaochang laaaaaa, Zieping, Renqin et Qi.

Merci à Azmi du labo 4, pour m'avoir fait rêver d'expéditions dans la forêt tropicale malésienne, pour sa gentiellesse et les beignets de sa femme. Il me reste à remercier Pierre Foudot et Benoît Bolte (l'homme qui courrait plus vite que son ombre….ou pas) du labo 5.

Merci à Pierre pour sa gentiellesse (une vraie crème), son humour et pour m'avoir aidé à me sentir un peu meilleur au tennis. Arrête de venir avec un genou, une cheville, une arcade sourcillièr en moins au laboratoire !

Merci à Benoît, alias Baby, pour son franc parler, son accent chaleureux du sud, et surtout pour ses patisseries. Une mention spéciale pour les macarons, il me reste du chemin avant d'arriver à en faire d'aussi beaux !

Je remercie aussi toutes les personnes, stagiaires, post-docs et thésards, qui sont partis du laboratoire avant la fin de cette thèse et que j'ai eu la chance de cotoyer : Yann, Manu, Ewelina, Joelle, Adrien, Thomas, Joana, JPP et j'en oublie sûrement d'autres…

Je souhaite à présent remercier ma famille pour son soutien sans faille. En premier lieu merci à mes parents pour m'avoir permis d'effectuer l'ensemble de mes études dans un cadre idéal. Ils ont toujours été là pour assurer mon bien-être et mon bonheur et pour m'apporter tout plein d'amour, MERCI ! Merci à mes sœurs, ma grand-mère, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines pour leur soutien moral et leur intérêt au sujet de mon travail.

Je n'oublie pas mes amis fidèles avec qui j'ai tout partagé depuis ma plus tendre enfance et qui forment un véritable pillier dans ma vie : Arthur, Luc, Pierre et Pierre. Merci d'avoir toujours été présents en toutes circonstances, merci pour tous les bons moments que nous avons partagé. Je ne peux pas citer tout le monde mais je remercie aussi tous mes amis de l'école, en particulier Juan, Anne, P-A, Noémie et Laure.

LAST BUT NOT LEAST !

UN GIGANTESQUE merci à Marie-Gabrielle. Tout d'abord d'un point de vue professionnel pour m'avoir toujours poussé à donner le meilleur de moi-même ainsi que pour les corrections nombreuses et minutieuses de mon manuscrit qui ont joué un rôle primordial dans la structuration de celui-ci. Personellement un ENCORE plus gros merci, pour tout ce que tu m'apportes chaque jour depuis près de trois ans. C'est vrai que l'on vient de passer un an et demi séparés mais ca n'est que pour mieux se retrouver pour de nouvelles aventures ! J'ai hâte d'être à San Francisco avec toi ! Je suis très excité à l'idée d'écrire un nouveau chapitre de ma vie avec toi et de partager voyages, bon petits plats et bien plus encore.

SOMMAIRE

Remerciements....3
Abréviations....21
Introduction générale....29

Partie I

Chapitre I

Introduction à la Chimie Radicalaire par Propagation de Chaîne

Introduction....39
I. Généralités sur les radicaux. 42
A. Géométrie et hybridation des radicaux....42
B. Stabilité....44
C. Durée de vie des radicaux 45
D. Caractère ambident des radicaux....46
II. Les réactions radicalaires par propagation de chaînes....48
A. Les différentes étapes des réactions en chaîne 48
B. Méthodes de chimie radicalaire par propagation de chaîne 50
1. Utilisation des hydrures d'étain....50
2. Utilisation des esters thiohydroxamiques ou esters de Barton 56
3. Réactions par transfert d'atome ou de groupe....59
Conclusion 61

Chapitre II

Introduction à la Chimie Radicalaire des Xanthates

Introduction....65
I. La réaction de Barton-McCombie : utilisation des *O*-alkylxanthates....66
II. Les origines de la chimie radicalaire par transfert du groupement xanthate 69
A. De la discussion d'un mécanisme à la découverte d'une nouvelle réactivité 69
B. Vers la maîtrise du comportement des radicaux 71
III. La Chimie radicalaire par transfert de groupement xanthate....72

IV. Les différentes voies d'accès aux xanthates 75
V. Illustration du potentiel synthétique des xanthates 78
A. Additions radicalaires intermoléculaires 78
B. Cyclisations sur des oléfines 80
C. Cyclisations sur un noyau aromatique 81
D. Transformations du groupement xanthate par voie radicalaire 83
E. Applications de la chimie radicalaire des xanthates en synthèse totale 84
F. Transformation de la fonction xanthate par voie ionique 87
Conclusion 91

Chapitre III

Les Allylations Radicalaires

Introduction.....95
I. Généralités sur les réactions de β-fragmentation.....97
II. Les dérivés stannylés 98
L'installation d'oléfines par voie radicalaire a jusqu'à aujourd'hui fortement reposé sur la chimie de l'étain, l'allytributylétain est d'ailleurs, encore aujourd'hui, le plus populaire des agents d'allylation radicalaires. 98
A. Les allylstannanes comme agents d'allylation 99
B. Mécanisme 100
C. Applications et extensions.....101
1. Réactions en cascade.....101
2. La chimie des composés perfluoroalkyles 102
3. Un mot sur les autres dérivés de l'étain 104
D. Allylations diastéréosélectives 104
E. Limitations des allylations employant des allylstannanes.....106
III. Les dérivés soufrés.....107
A. Les sulfures allyliques.....107
B. Les sulfones allyliques 111
1. L'isomérisation des sulfones allyliques : origine de leur utilisation comme agents d'allylation radicalaire 111
2. Allylation par extrusion de dioxyde de soufre.....112
2. Allylation d'organoboranes par des aryles allylsulfones.....118

IV. Les dérivés du Silicium....120
A. L'élimination du groupement TTMS....120
B. Quelques aspects stéréosélectifs....121
V. Les halogénures allyliques....123
VI. Autres agents d'allylation radicalaire....126
A. Les vinylcyclopropanes et cyclobutanes....126
B. Agents d'allylation exploitant d'autres éléments....129
VII. Les éthers allyliques....131
A. Les époxydes vinyliques....131
B. A l'origine de nos travaux : les alcools allyliques nouveaux agents d'allylation radicalaire....133
Conclusion....141

Partie II

Chapitre IV

Synthèse Modulaire de Cétones Saturées, α,β-Insaturées et de Dicarbonyles-1,4

Introduction....149
I. Principales méthodes de synthèse existantes de cétones et dicarbonyles-1,4....151
A. Préparation des cétones....151
1. Les méthodes d'oxydation....151
2. Les méthodes utilisant un équivalent de cation acyle....153
B. Préparation des dicétones-1,4....154
1. Réactions ioniques....154
2. Réactions radicalaires....156
II. Synthèse de cétones et de dicarbonyles-1,4....158
A. Stratégie et challenges....158
B. Synthèse des éthers d'énol IV-4 substrats....160
C. La réaction d'addition-fragmentation....162
1. Évaluation des conditions réactionnelles....162
2. Obtention d'éthers d'énol....164
3. Synthèses de cétones et dicarbonyles-1,4....166

4. Préparation de carbo- et d'hétéro-cycles à 5 chaînons 169
III. Combinaison de réactions d'addition et d'allylation : préparation de cétones *α,β*-insaturées.....170
A. Quelques mots sur les cétones α,β-insaturées 170
B. Synthèse d'ènones de géométrie (E) 172
Conclusion et perspectives.....175

Chapitre V

Synthèse de Sulfures Vinyliques Tri- et Tétra-Substitués

Introduction.....185
I. Les méthodes de synthèse des sulfures vinyliques 186
A. L'hydrothiolation : le défi de la stéréo- et de la régio-sélectivité 186
1. Hydrothiolations radicalaires.....187
2. Hyrothiolations en présence de bases.....188
3. Hydrothiolation catalysée par des métaux de transition.....189
B. Autres méthodes de préparation de sulfures vinyliques.....190
1. La carbométallation de sulfures acétyléniques.....190
2. Réactions de couplage 192
3. Réactifs électrophiles du soufre.....193
4. Autres Réactions.....195
II. Synthèse de sulfures vinyliques par allylation radicalaire.....197
A. Précédents au laboratoire 197
B. Synthèse de thioéthers d'énol tri- et tétra-substitués.....199
1. Préparation des éthers de fluoropyridyle 199
2. Réactions d'addition-fragmentation 201
C. Rapide étude sur la synthèse de sulfoxydes vinyliques.....206
III. Exploitations synthétiques des sulfures vinyliques.....209
A. Réactivités connues des sulfures vinyliques 209
1. Les sulfures vinyliques: hydrolyse et ions thionium 209
2. Les sulfures vinyliques comme substituts d'éthers d'énol 212
3. L'insertion de métaux dans la liaison C–S : réactions de couplages.....214
4. Réactions de cycloadditions 214
5. Réactions de carbométallation.....215

6. Autres réactivités 216
B. Exploitation des sulfures vinyliques 217
Conclusion et Perspectives 224

Chapitre VI
Synthèse Convergente d'Oléfines Fluorées et Trifluorométhylées

Introduction 231
I. Méthodes de préparation des alcènes trifluorométhylés 233
A. Préparation à partir de composés carbonylés 234
1. Réactifs à base de zinc 234
2. Réactions de type Wittig-Horner 235
3. Réaction d'addition-déshydratation 235
4. Synthèse d'alcènes trifluorométhylés partant de la 3,3-dichloro-1,1,1-trifluoropropan-2one 236
B. Préparation à partir d'alcynes 237
1. Réactions radicalaires 237
2. Réactions d'hydro-functionalisation 238
3. Carbométallations et oxy-trifluorométhylation 239
C. Préparation à partir de réactifs vinyliques du type $R^1R^2C=CH–X$ 241
1. Réactions pallado-catalysées 241
2. Echange ou insertion d'un métal dans la liaison C–*X* 242
3. Introduction directe du groupement CF_3 sur des espèces vinyliques du type $R^1R^2C=C–X$ 243
IV. Synthèse d'oléfines trifluorométhylées par allylation radicalaire 247
A. Stratégie 247
B. Synthèse des éthers de fluoropyridyle 249
1. Synthèse des précurseurs VI-3 249
2. Synthèse des précurseurs VI-6 251
C. Synthèse d'oléfines trifluorométhylées par réaction d'addition-fragmentation radicalaire 254
1. Stratégie A 254

2. Stratégie B 258
V. Synthèse d'oléfines mono-fluorées 263
A. Quelques mots sur les mono-fluoro-oléfines 263
B. Synthèse d'oléfines mono-fluorées 265
1. Méthodes de Synthèses de vinylfluorocarbinols terminaux 265
2. Synthèse de mono-fluoro alcènes 267
Conclusion et Perspectives 271

Partie III

Chapitre VII

Exploitation d'un Nouveau Mode de Fragmentation Radicalaire pour la Synthèse de Cétones et de Dicétones-1,5

Introduction 281
I. Précédents de fragmentations C–C 284
A. Fragmentations à partir de radicaux carbonés non-chargés 284
B. Fragmentations à partir de radicaux cations 288
1. Les radicaux cations aryles : rupture de liaisons benzyliques 289
2. Rupture de liaisons C–C non benzyliques à partir de radicaux cations 290
II. Synthèse de cétones et de dicétones-1,5 fonctionnalisées 292
A. Blocage de la fragmentation selon la liaison C–O 292
B. Design du partenaire oléfinique adéquat 295
C. Les alcools allyliques libres comme nouveaux agents d'allylation radicalaire : synthèse de cétones et de dicétones-1,5 297
1. Stratégie de préparation des substrats 297
2. Étendue de la nouvelle réaction de formation de cétones 299
3. Assemblage de structures complexes 301
4. Les dicétones-1,5 et leur utilité: préparation de pyridines 306
5. Quelques aspects mécanistiques 309
Conclusion et Perspectives 313

Partie IV

Nouvelle Approche à la Synthèse d'*α*-Céto Carbinols Vinyliques

Introduction 321

I. Méthodes de préparation des *α*-céto carbinols vinyliques et applications synthétiques 324

A. Voies de synthèse existantes 324

1. Utilisation de dicétones-1,2 324
2. Utilisation d'anions acyles et équivalent 327
3. Réactions de réarrangement à partir d'énones 328
4. Réactions avec agrandissement de cycle 330
5. Autres réactions 331
6. Vers nos travaux : le réarrangement de sulfoxydes allyliques 332

B. Opportunité synthétiques : Manipulation sélective de la cétone, de l'alcool et du groupement vinyle 335

1. Manipulation sélective de la cétone 335
2. Manipulation sélective de l'alcool 336
3. Manipulation sélective de l'oléfine 337

II. Synthèse d'*α*-céto carbinols vinyliques 338

A. Stratégie de synthèse des α-céto carbinols vinyliques 338

B. Évaluation de la réaction d'addition conjuguée 339

1. Synthèse des alcynyles et allényles sulfoxydes 339
2. Evaluation et optimisation de l'addition conjuguée d'énolates 341

C. Réarrangement de Mislow-Braverman-Evans 347

2. Réarrangement des sulfoxydes VIII-2 347
3. Vers une synthèse mono-pot d'*α*-céto carbinols vinyliques 349

Conclusion et Perspectives 352

Conclusion Générale 359

Partie Expérimentale

I. Récapitulatif des Molécules Citées dans la Partie Expérimentale…….…….....369

II. Généralités……..387

III. Modes opératoires et Analyses……..390

ABREVIATIONS

A	Abs.	abstraction
	Ac	acétyle
	ACS	acide camphorsulfonique
	AIBN	2,2'-azo-*bis*-isobutyronitrile
	AL	acide de Lewis
	APTS	acide *para*-toluènesulfonique
	Ar	argon
B	Bn	Benzyle
	BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
	bpy	2,2'-bipyridine
C	CAN	Nitrate de cérium et d'ammonium
	cat.	catalytique
	CatBH	Catécholborane
	CCM	chromatographie sur couche mince
	Céllules KB	Lignée céllulaire tumorale
	CE_{50}	concentration effective médiane
	Chx_2BH	dicyclohexyleborane
	c-Hex	cyclohexyle
	CI_{50}	concentration inhibitrice médiane
	conc.	concentré
	m-CPBA	acide *méta*-chloroperbenzoïque
D	DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
	DBB	di-*tert*-buthylbiphényle
	DBP	peroxyde de dibenzoyle
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
	DCC	*N*,*N*'-dicyclohexylcarbodiimide
	DCE	1,2-dichloroéthane
	DCM	dichlorométhane
	DCP	peroxyde de cumyle
	DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
	DE_{50}	dose effective médiane
	Δ	chauffage

	Dia	diastéréoisomère
	DIBAL-H	hydrure de di*iso*butylaluminium
	DIPA	*N,N*-di-*iso*-propylamine
	DLP	peroxyde de lauroyle
	DMAP	4-*N,N*-diméthylaminopyridine
	DMDO	diméthyldioxirane
	DME	1,2-diméthoxyéthane
	DMF	*N,N*-diméthylformamide
	DMP	periodinane de Dess-Martin
	DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydropyrimidin2(1*H*)-one
	DMSO	diméthylsulfoxyde
	dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
	DTBP	peroxyde de di-*tert*-butyle
E	2,6-DTBP	2,6- di-*tert*-butylphénol
	e^-	électron
	EDL	Énergie de liaison
	ee	excès énantiomérique
	élim.	élimination
	éq.	equivalent
	Et	ethyle
G	GEA	Groupement électro-attracteur
	GP	Groupement partant
H	HMDS	hexaméthyldisilazane
	HMPA	hexaméthylphosphoramide
	HOMO	orbitale moléculaire haute occupée
	Hz	hertz
	hν	initiation photochimique
I	IBX	1-hydroxy-1,2-benzodioxol-3-one
	Im.	imidazole
	i-Pr	isopropyle
	IR	infrarouge
K	k	constante de vitesse
	kJ	kiloJoule

	KHMDS	*bis*(triméthylsilyl)amidure de potassium
L	LDA	di*iso*propylamidure de lithium
	LiHMDS	*bis*(triméthylsilyl)amidure de lithium
	LiTMP	2,2,6,6-tétraméthylpipéridure de lithium
	LUMO	orbitale moléculaire basse vacante
M	M	mole par litre
	Me	méthyle
	min.	minute
	mol	mole
	Ms	mésyle
N	NBS	*N*-bromosuccinimide
	NCS	*N*-chlorosuccinimide
	n.d.	non déterminé
	Nm	nanomètre
	NMO	*N*-methylmorpholine-*N*-oxide
	NMP	*N*-methylpyrrolidinone
	NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
	Nu	nucléophile
P	(In)	quantité catalytique d'initiateur radicalaire
	PhCl	chlorobenzène
	Piv	ivaloyle
	ppm	partie par million
	i-PrOH	*iso*-propanol
Q	Quant.	quantitatif
R	R^{I}	alkyle primaire
	R^{II}	alkyle secondaire
	R^{III}	alkyle tertiaire
	rd	rapport diastéréoisomérique
	réd.	réduction
	Réf.	référence
	Rdt	rendement
	RMN	résonance magnétique nucléaire
	rot	rotation

S	S_N	substitution nucléophile
	SOMO	orbitale moléculaire simplement occupé
	stœch.	stœchiométrique
	substœch	substœchiométrique
T	T	température
	TA	température ambiante
	TBAF	fluorure de tétra-*n*-butylammonium
	TBHP	*tert*-buthyl hydroperoxyde
	TBS	*tert*-butyldiméthylsilyle
	TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidine 1-oxyl
	TMEDA	tétraméthylènediamine
	TMP	tétraéthyl-pipéridine
	TMS	triméthylsilyle
	t-Bu	*tert*-butyle
	Teb	température d'ébullition
	TES	triéthylsilyle
	Tf	trifluorométhanesulfonyle
	TFA	acide trifluoroacétique
	TFAA	anhydride trifluoroacétique
	THF	tétrahydrofurane
	Ts	tosyle
	TTMSS	tris(trimethylsylyl)silane

INTRODUCTION GENERALE

Les applications de la chimie organique sont multiples mais aussi omniprésentes dans notre vie quotidienne : carburants, médicaments, cosmétiques, polymères, matériaux aux propriétés novatrices, peintures,… Cette pression technologique pousse les chimistes à façonner des méthodes de synthèse toujours plus efficaces et sélectives.

Dans ce contexte la chimie radicalaire, n'a pas encore trouvé la place qu'elle mérite dans l'industrie. Les radicaux libres ont en effet longtemps été considérés comme incontrolables et ce n'est que dans la seconde moitié du vingtième siècle (en dehors des réactions de polymérisation) que les chimistes se sont intéréssés à développer des méthodes les mettant en jeu. Le comportement des radicaux a depuis été largement étudié et il a été montré qu'ils sont capables d'accomplir un large panel de réactions. Dans la mémoire collective, cette chimie reste néanmoins cantonnée à la chimie des métaux lourds tels que l'étain, dont les dérivés sont souvent toxiques, parfois coûteux, mais aussi difficiles à éliminer.

De nouvelles méthodes radicalaires contournant l'utilisation de métaux lourds ont récemment été élaborées dans le but de s'affranchir de ces limitations. Notre laboratoire prend part à ce domaine de recherche en développant une nouvelle facette de la chimie radicalaire reposant sur l'utilisation de xanthates. Alors que la chimie de l'étain a été bannie de la majorité des procédés de fabrication dans l'industrie, la chimie radicalaire des xanthates ouvre de nombreuses opportunités. Le procédé de polymérisation radicalaire contrôlée MADIX développé au laboratoire a même été industrialisé.

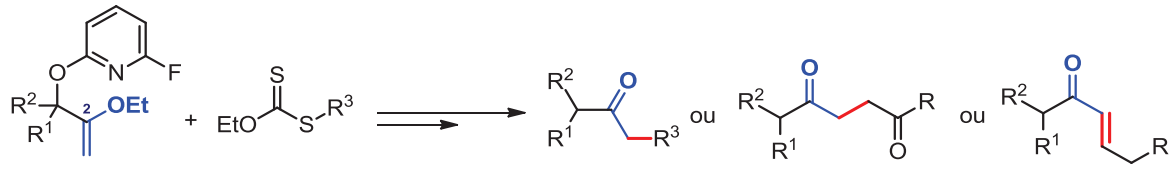
La chimie radicalaire des xanthates se distingue en effet par son mécanisme singulier qui permet d'effectuer des réactions réputées difficiles voire impossibles par les autres méthodes radicalaires. Elle jouit de plus d'une grande simplicité opérationnelle et se caractérise par la diversité des transformations qu'elle permet de réaliser.

C'est dans le cadre de ces recherches que s'inscrivent les travaux décrits dans ce manuscrit qui ont en commun l'utilisation de xanthates comme source de radicaux.

Dans une première partie, nous présenterons succinctement la chimie radicalaire par propagation de chaîne (**Chapitre I**), puis nous exposerons plus en détail la genèse et le développement de la chimie radicalaire des xanthates (**Chapitre II**). Nous effecturons par la suite un état de l'art des méthodes d'allylation radicalaires, axe principal de nos travaux (**Chapitre III**).

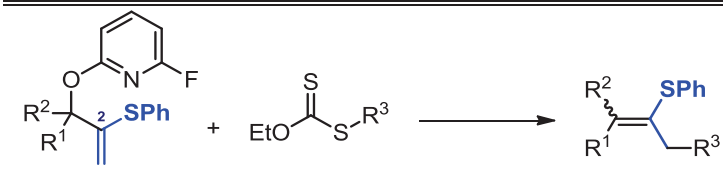
Dans une seconde partie, nous exposerons les résultats que nous avons obtenus dans le cadre du développement d'une réaction d'allylation récemment découverte au laboratoire. Cette dernière emploie de simples dérivés d'alcools allyliques, des xanthates et se caractérise par la rupture homolytique d'une liaison carbone–oxygène.

La réaction d'allylation d'éthers de fluoropyridyles portant un substituant OEt en position 2 fera l'objet du quatrième chapitre de ce manuscrit. L'application de cette méthode à la synthèse de cétones, dicétones-1,4 et d'énones sera discutée (**Chapitre IV**).



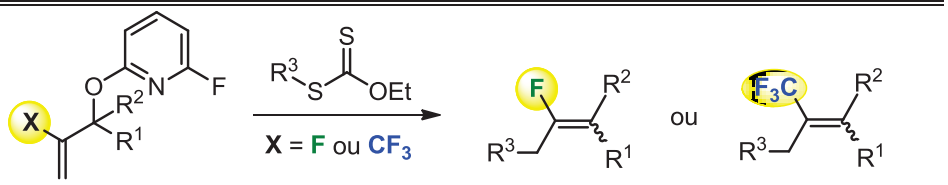
Synthèse Modulaire de Cétones Saturées, *α,β*-Insaturées et de Dicarbonyles-1,4

Le cinquième chapitre sera dédié à l'extension de la méthode d'addition-fragmentation des éthers de fluoropyridyle à la synthèse de substituts d'éthers d'énols à la fois plus réactifs et plus stables que ces derniers (**Chapitre V**).



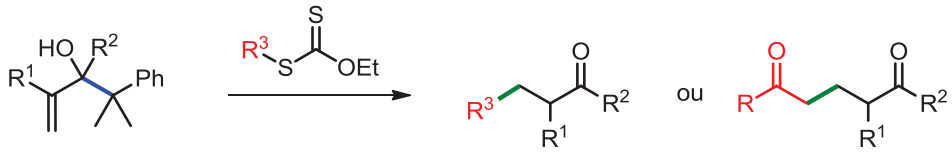
Synthèse de Sulfures Vinyliques Tri- et Tétra-Substitués

Dans un sixième chapitre, nous verrons comment l'extraordinaire tolérance fonctionelle de la chimie radicalaire des xanthates a permis de définir une nouvelle voie de synthèse générale de deux classes d'alcènes fluorés en forte demande dans l'industrie (**Chapitre VI**).



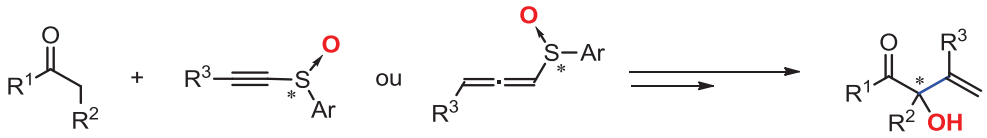
Synthèse Convergente d'Oléfines Fluorées et Trifluorométhylées

Une nouvelle réaction d'allylation découverte dans le cadre de notre étude sur les oléfines trifluorométhylées sera présentée dans une troisième partie. Elle est caractérisée par la rupture homolytique d'une liaison carbone–carbone benzylique et a trouvé des applications pour la synthèse de cétones et de dicétones-1,5 fonctionalisées (**Chapitre VII**).



Exploitation d'un Nouveau Mode de Fragmentation Radicalaire pour la Synthèse de Cétones et de Dicétones-1,5

La quatrième et dernière partie de ce manuscrit sera consacrée à la synthèse d'*α*-céto carbinols vinyliques, motif au fort potentiel synthétique. Nous présenterons nos efforts pour développer une nouvelle voie de synthèse ionique, générale et efficace de ces molécules, à partir de réactifs simples et faciles d'accès (**Chapitre VIII**).



Nouvelle Approche à la Synthèse d'*α*-Céto Carbinols Vinyliques

*N.B : La partie expérimentale, décrit quant à elle les intermédiaires clés et les composés finaux. Pour une meilleure lecture de ce manuscrit, la numérotation des composés est en gras et fait apparaître deux numéros séparés par un tiret : le premier, en chiffre romain indique le chapitre où ils sont cités et le deuxième la molécule (par exemple **IV-5** correspond à la molécule 5 dans le **Chapitre IV**). Cette numérotation — ainsi que celle des schémas et tableaux — est réinitialisée au début de chaque chapitre.*

PARTIE I

Chapitre I

Introduction à la Chimie Radicalaire par Propagation de Chaîne

Introduction

Un radical, appelé plus communément radical libre, est une espèce chimique qui possède un nombre d'électrons impair. Elle possède au moins un électron non apparié se situant dans une seule orbitale moléculaire.

Rappellons ici que l'orbitale occupée par un électron est définie par trois de ses nombres quantiques : les nombres primaires et secondaires ainsi que son nombre quantique magnétique. Le quatrième nombre quantique de spin peut lui adopter deux valeurs : $s = \pm ½$. Le principe d'exclusion de Pauli stipulant que deux particules élémentaires ne peuvent avoir leurs quatre nombres quantiques égaux, seuls deux électrons avec des spins opposés peuvent appartenir à une même orbitale : ils sont alors appariés. Ainsi, les espèces radicalaires, qui possèdent au moins un électron célibataire (non apparié) sont dites paramagnétiques. La plus courante de ces molécules est le dioxygène triplet qui est en fait une espèce di-radicalaire.

Les radicaux proviennent généralement de la rupture homolytique d'une liaison faible qui peut s'effectuer selon trois modes : la thermolyse, la photolyse et les réactions d'oxydo-réduction. En chimie, la notion de radical trouve son origine, dans les années 1830–1840, en une problématique venue de la philologie, discipline alors influente. Les philologues se passionnaient pour les racines des mots. De façon analogue, les chimistes s'intéressèrent à la racine de la formule chimique d'une molécule et dénommèrent « radical » cette racine.

L'histoire des radicaux débute en 1900 quand Moses Gomberg mit accidentellement en évidence l'existence d'une espèce radicalaire. En voulant effectuer la synthèse de l'hexaphényléthane par couplage de Wurtz d'un halogénure de triphénylméthane en présence d'argent comme réducteur, Gomberg isola un produit qui ne possédait pas le nombre de carbones et d'hydrogènes attendu.[1] Il émit alors l'hypothèse de la présence d'atomes d'oxygènes dans le produit obtenu. Après une optimisation minutieuse de la réaction (remplacement de l'argent par le zinc et du bromure de triphénylméthane par le chlorure), il conclut que le produit obtenu était le peroxyde issu de la réaction entre de deux radicaux triphénylméthyles et l'oxygène triplet contenu dans l'air (***Schéma I-1***).

[1] Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757.

En travaillant sous atmosphère de dioxide de carbone, Gomberg isola un composé qu'il pensait être l'hexaphénylméthane mais qui fut démontré avec l'apparition de la RMN (70 ans plus tard) comme étant le cyclohexadiène issu de la réaction de deux radicaux triphénylméthyles.[2]

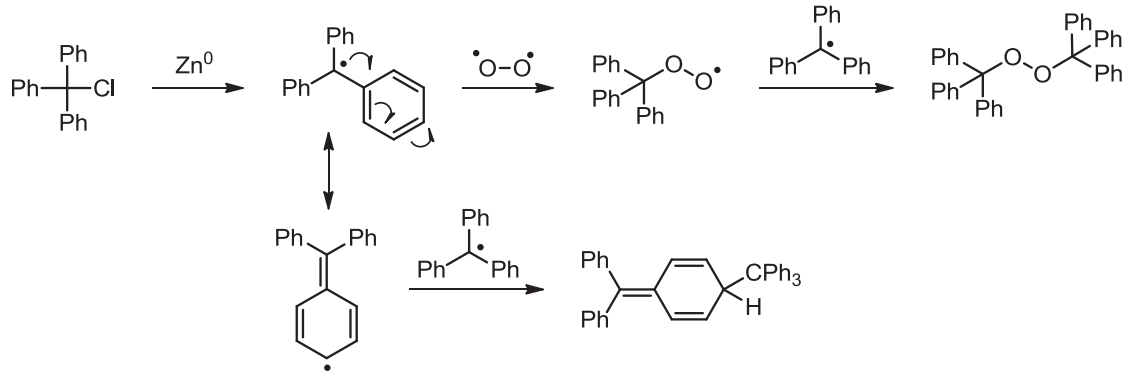


Schéma I-1 *– Première mise en évidence expérimentale de l'existence des radicaux*

Gomberg qui avait pris la mesure de sa découverte devint alors célèbre pour la conclusion de son article : « This work will be continued and I wish to reserve the field to myself. ». Cette découverte signe en effet le début d'une nouvelle ère en chimie organique et met fin à une idée alors bien ancrée au sein de la communauté scientifique : le carbone est un élément tétravalent. Le titre de sa publication est d'ailleurs révélateur : "An Instance of Trivalent Carbon : Triphenylmethyl". Les applications de cette nouvelle chimie restèrent toutefois limitées dans les années qui suivirent cette découverte majeure. Les radicaux alors estimés comme incontrôlables et imprévisibles, étaient redoutés en chimie fine. La tendance de l'époque était à la rationalisation des réactions par des mécanismes ioniques, considérés comme plus cohérents. De ce manque de compréhension de la réactivité des radicaux dit libres résultat le désintérêt général de la communauté scientifique pendant près de 30 ans.

En 1929, Paneth découvrit que la décomposition du tétramethyle de plomb engendrait la formation de radicaux méthyles très réactifs.[3] Dans le courant des années 1930, Kharasch *et al.* rationalisèrent la régioselectivité *anti*-Markovnikov de l'addition de l'acide bromhydrique sur des alcènes par un mécanisme radicalaire (***Schéma I-2***).[4]

[2] (a) Lankamp, H.; Nauta, W. Th.; MacLean, C. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 249. (b) McBride, J. M. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2009. (c) Skinner, K. J.; Hochster, H. S.; McBride, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4301.
[3] Paneth Technique In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* **2010**, 2111.
[4] (a) Kharasch, M. S.; Mayo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2648. (b) Kharasch, M. S.; Margolis, E. T.;

Ainsi, s'il n'est pas fraichement distillé, le pent-1-ène présente des traces de peroxydes capables d'initier la réaction radicalaire en chaîne.

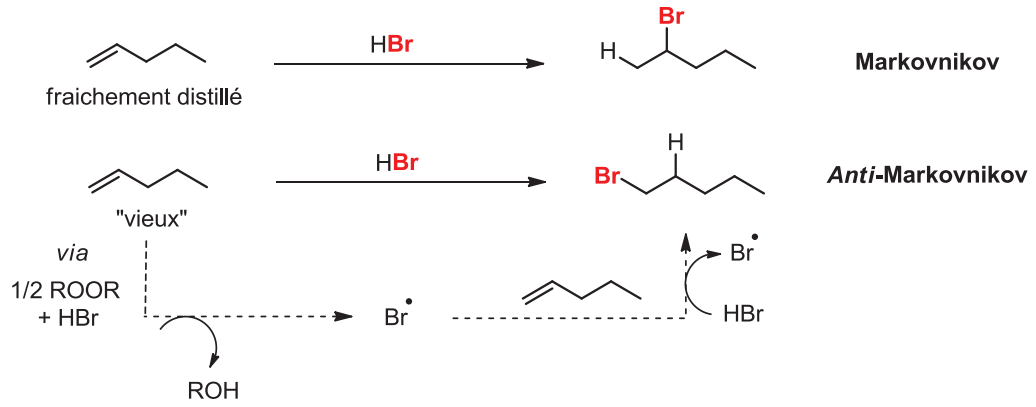


Schéma I-2 *– Addition anti-Markovnikov de HBr sur des alcènes, un mécanisme radicalaire*

A l'issue de ces trentes années, Karl Ziegler déclara lors d'un symposium sur les radicaux libres « I like to sum up the present situation of radicals . . . in organic chemistry by saying that the field has been largely opened up by extensive preparatory work".[5] Bien que les radicaux trouvèrent des applications dans le milieu industriel durant la seconde guerre mondiale pour la synthèse de polymères avec l'embargo porté sur le latex,[6] il faudra attendre les années 1970 pour que la compréhension et la maîtrise de la réactivité des radicaux permettent de développer de nouveaux outils de synthèse complémentaires de la chimie ionique.

Les radicaux, leur génération et leur comportement ont été largement étudiés depuis les années 70 et sont désormais suffisamment maîtrisés pour envisager des étapes complexes; ils deviennent aujourd'hui de plus en plus « polyvalents » en synthèse organique. Les radicaux sont notamment utilisés lors d'étapes clefs en synthèse totale,[7] et commencent à être utilisés en synthèse asymétrique[8] comme nous le verrons dans la suite de cette partie.

Mayo, F. R. *J. Org. Chem.* **1936**, *01*, 393. (c) Mayo, F. R. *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 97.

[5] K. Ziegler, *Free Radicals. A General Discussion held by the Faraday Society.* September 1933, part 1, p 10.

[6] Waters, W. A. In *The Chemistry of Free Radicals*; Clarendon Press: Oxford, 1946.

[7] Pour l'utilisation de l'iodure de samarium en synthèse totale, voir: (a) Nicolaou, K. C.; Ellery, S. P.; Chen, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140. Pour l'utilisation de cascades radicalaires en synthèse totale, voir: (b) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Agew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134. (c) Callier-Dublanchet, A.-C.; Cassayre, J.; Gagosz, F.; Quiclet-Sire, B.;Sharp, L. A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4803. (d) Pattende, G.; Roberts, L.; Blake, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 863. Pour une revue générale, voir: (e) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237.

[8] On peut citer par exemple: (a) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77. (b) Sibi, M. P.; Hasegawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124. (c) Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J. B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316*, 582. (d) Sibi, M .P.; Lee, S.; Lim, C. J.; Kim, S.;

De nombreux ouvrages complets traitent en détail de la multitude de transformations possibles en chimie radicalaire.[9] L'objectif de ce premier chapitre n'est donc pas de dresser une revue exhaustive de la chimie radicalaire mais plutôt de présenter les aspects importants qui leur sont propres ainsi que les parallèles qui peuvent être faits avec la chimie ionique « classique ». Dans un second temps, cette introduction portera sur la chimie radicalaire par propagation de chaîne, domaine au centre de notre étude.

I. Généralités sur les radicaux.

A. Géométrie et hybridation des radicaux

Notre étude s'articulant autour des radicaux carbonés, nous omettrons toute discussion sur la géométrie des radicaux centrés sur des hétéro-éléments (N, O…).

Les radicaux peuvent être de deux types, π ou σ selon que l'électron non apparié occupe une orbitale p ou s (sp^3, sp^2, sp). Il n'existe cependant pas de classement en VSEPR pour désigner une orbitale possédant un électron célibataire. Si l'on considère qu'un carbocation de type AX3, est plan avec une orbitale p perpendiculaire vide, et qu'un carbanion de type AX3E1 est pyramidal, il serait légitime de penser dans un premier temps qu'un radical ait une structure intermédiaire. Il s'avère en fait que les radicaux de type $CR_3^{\bullet}$ sont essentiellement plan. En effet, si l'électron célibataire occupe une orbitale p, comme dans le cas des radicaux aliphatiques, le radical est de type π et présente une structure *quasi*-plane (substituants phényles, hydrogènes, carbonyles…). Les substituants se trouvent alors dans le plan nodal de l'orbitale p qui contient l'électron célibataire. La présence de substituants alkyles ou d'hétéroatomes, entraîne une légère pyramidalisation de la structure donnant un léger caractère σ au radical.

Subramaniam, R.; Zimmerman, J. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 4311. (e) Naito, T; Miyabe, H.; Ushiro, C.; Ueda, M.; Yamakawa, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 176.

[9] (a) Giese, B. In *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon–Carbon Bonds*; Pergamon Press : Oxford, 1986. (b) Curran, D. P. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 4, pp 715. (c) Motherwell, W. B.; Crich, D. In *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*; Academic PressLtd.: London, 1992. (d) *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P.; Sibi, M. P. Eds.; Wiley-VCH : Weinheim, 2001; Vol. 1 & 2. (e) Zard, S. Z. In *Radical Reactions in Organic Synthesis*; Oxford University Press: Oxford, 2003.

Il est intéressant de noter qu'il existe une faible barrière énergétique d'inter-conversion entre les deux formes limites.

De cet équilibre rapide entre les deux pyramides résulte la perte de l'information stéréochimique présente dans le substrat de départ. Il sera donc à priori difficile d'effectuer des réactions radicalaires énantio- ou diastéréo- selectives. Dans le cas des radicaux de type $CX_3^{\bullet}$ (X = halogène), l'electronégativité des atomes d'halogène entraîne une pyramidalisation plus marquée du radical. S'il on considère que l'électron célibataire est dans une orbitale de type purement p, les atomes d'halogènes se placeraient dans le plan nodal de cet orbitale afin de minimiser les gènes stériques. Les halogènes étant fortement mésomères attracteurs, dans sa conformation plane un radical $CX_3^{\bullet}$ aurait une densité électronique très faible aux environs du noyau de l'atome de carbone. Pour éviter une telle destabilisation, l'orbitale contenant l'électron célibataire revêt un caractère σ. La structure du radical est alors d'autant plus pyramidale que l'halogène est un atome petit et électronégatif (F > Cl > Br > I; ***Schéma I-3***).

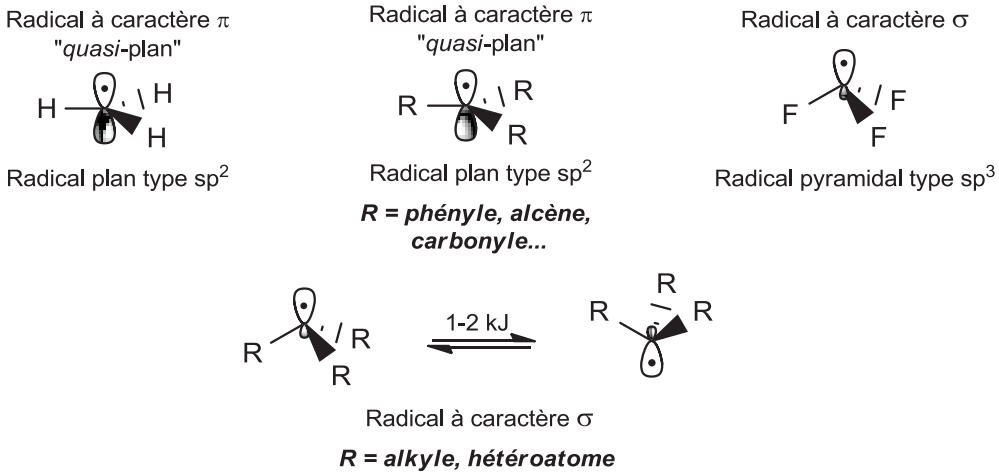


Schéma I-3 – *Géométrie d'un radical de type $CR_3^{\bullet}$.*

Si l'électron célibataire occupe une orbitale sp^3, sp^2, sp comme dans le cas de certains radicaux alkyles (cf ci-dessus) et des radicaux vinyliques et acétyléniques, le radical possède un caractère *σ*. Comme dans le cas des radicaux aliphatiques, il existe une inter-conversion rapide entre deux formes limites pour les radicaux vinyliques (***Schéma I-2***).

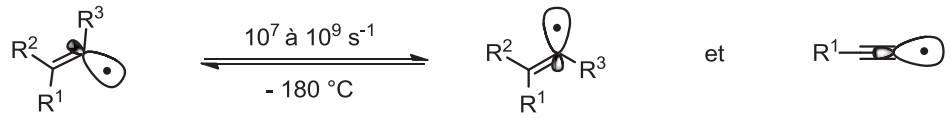


Schéma I-4 – *Géométrie des radicaux vinyliques et acétyléniques.*

Il convient de mentionner ici qu'un radical peut être une molécule chargée positivement (on parlera de radical cation) ou négativement (on parlera de radical anion). A titre d'exemple nous pouvons citer le radical cation du 1,3,5-trimethoxybenzene, le radical anion de la benzophénone observé lorsqu'on distille du THF sur sodium, ou encore ainsi le radical anion du naphtalène connu pour réduire toute sorte de fonctionnalités chimiques (***Figure I-1***).

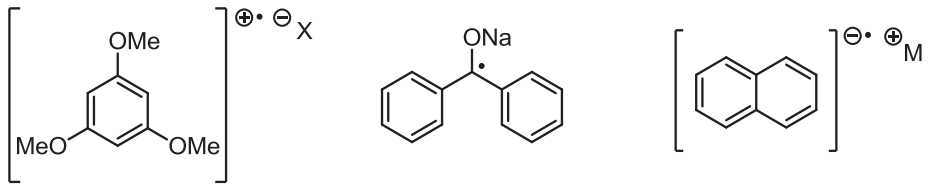


Figure I-1 – *Quelques radicaux chargés*

B. Stabilité

La stabilité d'un radical est en partie liée à la force de la liaison qui va être rompue homolytiquement. La force d'une liaison donnée est représentée par son enthalpie de dissociation (EDL) exprimée en kcal.mol^{-1}. Une échelle non exhaustive d'Enthalpie de Dissociation de Liaison est présentée sur la figure I-2 ci-dessous. Ainsi, la stabilité des radicaux est inversement proportionnelle à la valeur l'EDL de la liaison C-H correspondante.

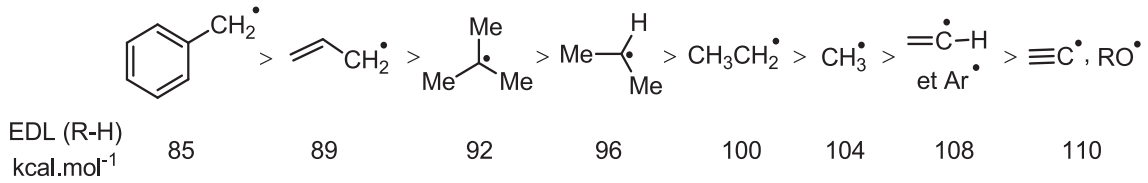


Figure I-2 – *Echelle d'Enthalpie de Dissociation de Liaison*

Elle est de plus semblable à celle d'un carbocation : plus il sera substitué, plus un radical sera stable. Cette stabilité accrue s'explique comme pour les carbocations par des phénomènes d'hyper-conjugaison (***Schéma I-5***). De manière générale, dans le cas des hydrocarbures, plus la liaison rompue pour générer le radical est faible plus ce dernier est stable. Etant plus difficile de rompre *de manière homolytique* une liaison C–H d'un carbone hybridé sp^2 qu'une liaison C–H d'un carbone hybridé sp^3, les radicaux de type vinylique et arylique sont hauts en énergie.

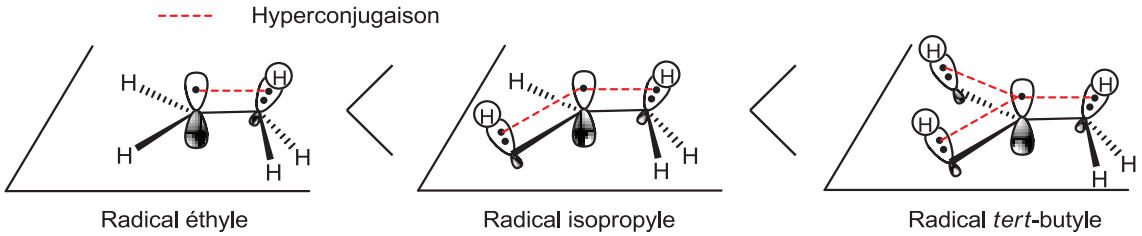


Schéma I-5 *– Stabilisation des radicaux par hyperconjugaison*

Tout comme un carbocation, plus un radical est délocalisé, plus il sera stabilisé (les atomes sur lesquels le radical est délocalisé seront alors dans un même plan).

C. Durée de vie des radicaux

La plupart des radicaux ont une durée de vie inférieure à 10^{-3} secondes, ils sont alors appelés radicaux « fugaces ». Ces radicaux « fugaces » ont tendance à dimériser ou dismuter s'ils ne peuvent réagir avec aucune autre molécule présente dans le milieu. Ils peuvent aussi réagir pour effectuer une abstraction d'hydrogène, réaction secondaire fréquement rencontrée en chimie de l'étain. Cette faible durée de vie se traduit par une forte réactivité difficile à contrôler, raison pour laquelle leur utilisation en synthèse a été tardive.

Une autre grande famille de radicaux dit persistants regroupe les radicaux dont la durée de vie est supérieure à la seconde. Cette stabilité particulière est généralement due à des effets stériques ; ils peuvent toutefois être accompagnés d'effets mésomères stabilisants. Ainsi, le radical triphénylméthyle mis en évidence par Gomberg, fait partie de cette famille. Ce radical a en fait une conformation en hélice qui explique que sa dimérisation conduit à la formation d'un cyclohexadiène et non de l'hexaphényléthane comme originellement interprété par Gombert (***Schéma I-6***).[10]

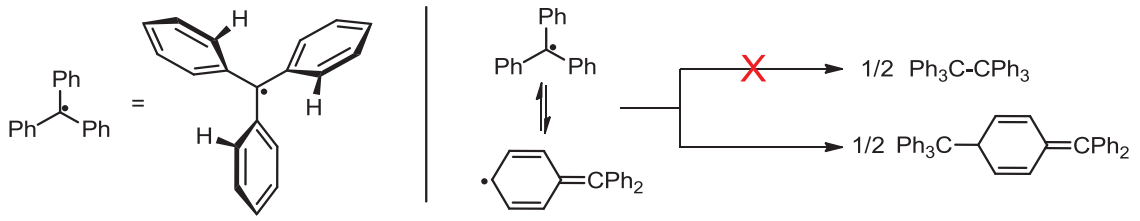


Schéma I-6 *– Le radical triphenylméthyle, un radical persistant*

[10] (a) Lankamp, H.; Nauta, W. T.; MacLean, C. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 249. (b) McBride, J. M. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2009. (c) Skinner, K. J.; Hochster, H. S.; McBride, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4301.

D'autres radicaux comme le TEMPO sont suffisamment stables pour être utilisé comme sonde à radicaux. Certains radicaux comme le glavinoxyl sont même stables à l'air et peuvent être stockés sous forme de poudre (le TEMPO aussi, ***Figure I-3***).

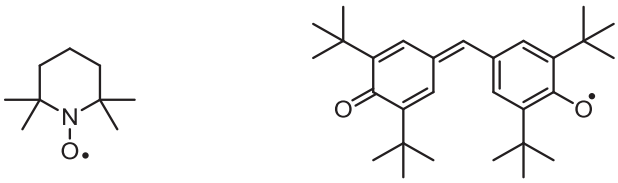


Figure I-3 – Exemples de radicaux permanents

D. Caractère ambident des radicaux

Si on fait une analogie avec la chimie ionique, un radical étant une espèce intermédiaire entre un carbanion (nucléophile) et un carbocation (électrophile), on s'attend alors à ce que sa réactivité soit intermédiaire. Un radical possède en effet un caractère ambident; il peut réagir à la fois avec des espèces nucléophiles et électrophiles.

De fait un radical est d'autant plus nucléophile que le carbocation correspondant est stable et d'autant plus électrophile que le carbanion correspondant est stable (***Schéma I-7***).



Schéma I-7 *– Caractère ambident des radicaux*

Par analogie avec les carbanions, un radical alkyle est donc d'autant plus nucléophile qu'il est substitué ($Me^{\bullet} < Et^{\bullet} < i Pr^{\bullet} < t Bu^{\bullet}$). De manière générale, les radicaux centrés sur un atome de carbone sont d'autant plus nucléophiles qu'ils sont substitués par des groupements électro-donneurs (OR, NR_2, SiR_3, SR, alkyle) et d'autant plus électrophiles qu'ils sont substitués par des groupements électro-attracteurs (NO_2, CN, COR, CO_2R, CF_3, ***Schéma I-8***). L'orbitale moléculaire occupée par l'électron célibataire d'un radical donné est l'orbitale la plus haute en énergie : cette orbitale mono-électronique est appelée SOMO (Singly Occupied Molecular Orbital).

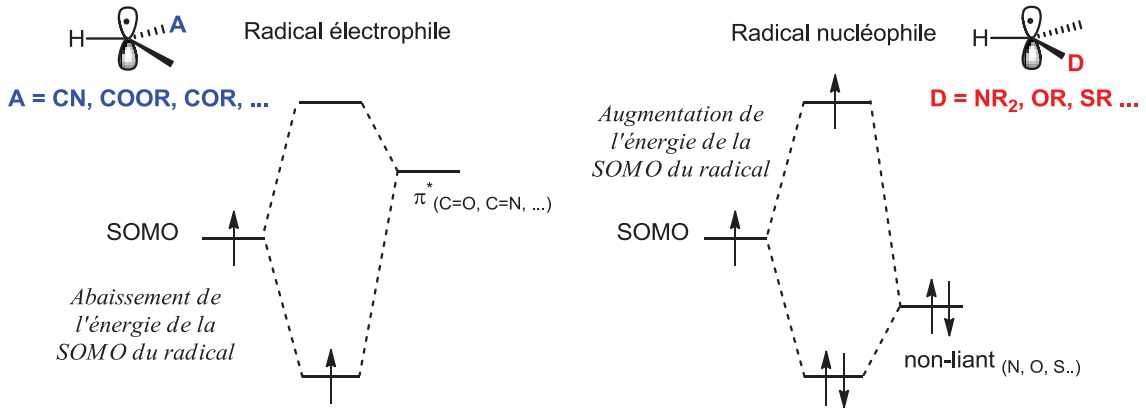


Schéma I-8 *– Perturbation de la SOMO du radical en fonction des substituants*

Un radical à caractère électrophile est d'autant plus réactif vis-à-vis d'une oléfine riche en électrons qu'il est lui-même appauvri en électrons. En effet, la présence de substituants électroattracteurs abaisse le niveau énergétique de la SOMO qui se rapproche alors de la HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) de l'oléfine. De la même manière, un radical à caractère nucléophile est d'autant plus réactif vis-à-vis d'une oléfine pauvre en électrons qu'il est lui-même riche en électrons (***Schéma I-9***).

De manière générale, dans le cas des hydrocarbures, plus la liaison rompue pour générer le radical est faible plus ce dernier est stable. Etant plus difficile de rompre *de manière homolytique* une liaison C–H d'un carbone hybridé sp^2 qu'une liaison C–H d'un carbone hybridé sp^3, les radicaux de type vinylique et arylique sont hauts en énergie.

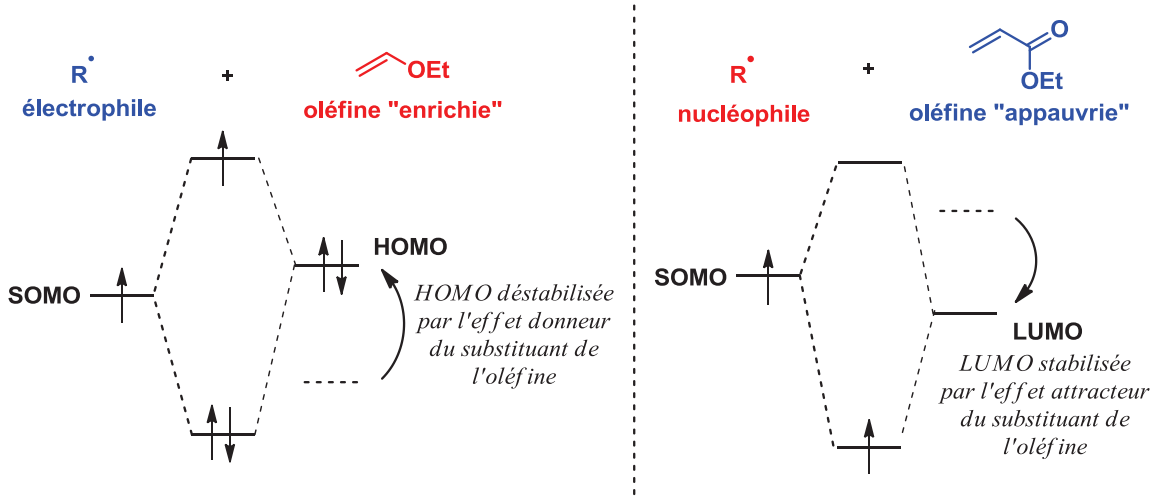


Schéma I-9 *– Interaction SOMO-HOMO et SOMO-LUMO*

La SOMO interagira le plus fortement avec l'orbitale moléculaire du substrat la plus proche en énergie, soit avec une orbitale vacante, la LUMO (Lowest Unoccupied

Molecular Orbital, interaction à un électron stabilisante), soit avec une orbitale occupée, la HOMO (interaction à trois électrons, souvent favorable). Par conséquent, dans le cas de radicaux nucléophiles possédant une SOMO haute en énergie, l'interaction SOMO-LUMO est prépondérante : ils réagissent donc avec des oléfines pauvres en électrons.

A l'inverse, dans le cas des radicaux électrophiles qui possèdent une SOMO plus basse en énergie, c'est l'interaction SOMO-HOMO qui domine : ces radicaux réagissent préférentiellement avec des oléfines riches en électrons (***Schéma I-9***).

Les radicaux ont donc différents modes de réactivité allant d'un comportement proche des anions à celui proche des cations correspondants. Cette propriété singulière des radicaux offre un large panel d'opportunités synthétiques comme nous le verrons par la suite.

Après avoir abordé ces premiers concepts généraux, nous allons maintenant nous intéresser aux réactions par propagation de chaîne qui les mettent en jeu.

II. Les réactions radicalaires par propagation de chaînes

A. Les différentes étapes des réactions en chaîne

Les réactions radicalaires par propagation de chaîne sont les réactions les plus couramment utilisées en chimie organique : elles procèdent en trois étapes principales.
Elles débutent toutes par une étape d'***initiation*** ou d'***amorçage*** (génération de radicaux à partir d'espèces non-radicalaires), suivie d'une étape de ***propagation*** de la chaîne (formation du produit tout en gardant des radicaux dans le milieu) et se terminent par une étape de ***terminaison*** (destruction des radicaux).

L'***initiation*** permet de créer la première entité radicalaire réactive par rupture homolytique d'une liaison faible (par thermolyse, photolyse ou initiation chimique). Une grande variété d'amorceurs thermosensibles existe, le choix de l'initiateur (In) se fera donc en fonction de son temps de demi-vie à la température de la réaction et de la nature du radical qu'il libère (***Tableau I-1***).[9]

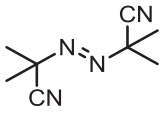
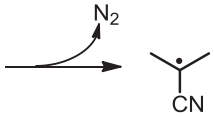
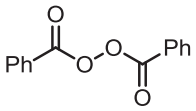
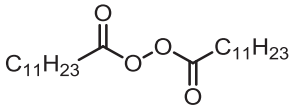
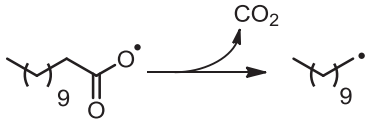
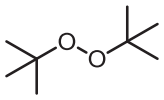
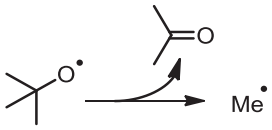
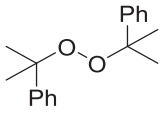
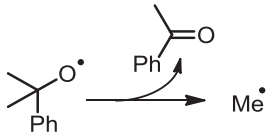
Initiateur	Nom (abbréviations)	t ½	Radicaux produits
	Azo-*bis-iso*-butyronitrile (AIBN)	1h à 85 °C	
	Peroxyde de dibenzoyle (DBP)	1h à 95 °C	
	Peroxyde de dilauroyle (DLP)	1h à 85 °C	
	Peroxyde de di-*tert*-butyle (DTBP)	1h à 150°C	
	Peroxyde de dicumyle (DCP)	1h à 130°C	

Tableau I-1 *– Initiateurs thermosensibles couramment utilisées.*

D'autres initiateurs comme le triéthylborane proposent une alternative à l'initiation thermique et permettent ainsi d'effectuer des réactions à température ambiante voire à froid. Cette espèce sensible à l'oxygène permet de générer des radicaux $Et^{\bullet}$ hauts en énergie qui vont pouvoir propager la chaîne (***Schéma I-10***).[11]

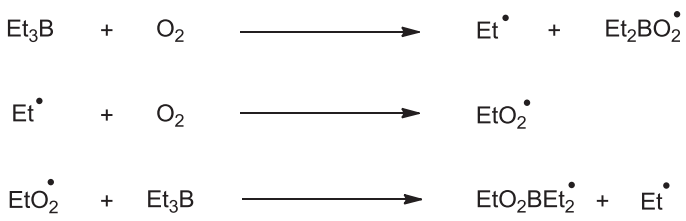


Schéma I-10 *– Initiation au triéthylborane*

L'espèce radicalaire $R^{\bullet}$, générée lors de l'étape d'amorçage, peut alors être engagée dans des transformations élémentaires (addition sur une insaturation, transfert d'hydrogène, fragmentation, *etc.*) : ce sont les étapes dites de ***propagation***. Ces dernières étapes aboutissent à la régénération du radical $R^{\bullet}$ initialement formé lors de l'***initiation***.

[11] Brown, H. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1972**, *11*, 693.

La réaction peut alors se propager selon un processus « cyclique » : on parle de réaction en chaîne (***Schéma I-11***).

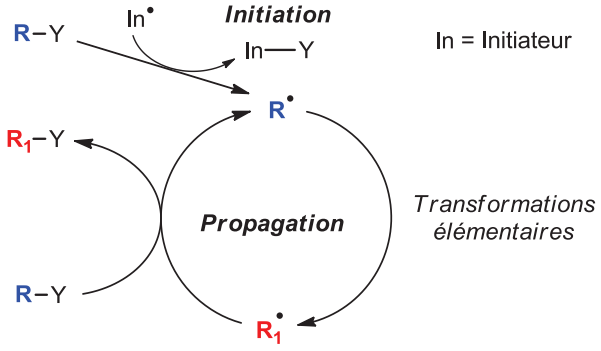


Schéma I-11 *– Principe de la propagation de la réaction en chaîne*

Comme indiqué par son nom, l'étape de ***terminaison*** permet de donner fin à l'étape de ***propagation*** et donc à la réaction en chaîne. Elle conduit à la destruction des espèces radicalaires par combinaison, dismutation ou oxydo-réduction de celles-ci (***Schéma I-12***).

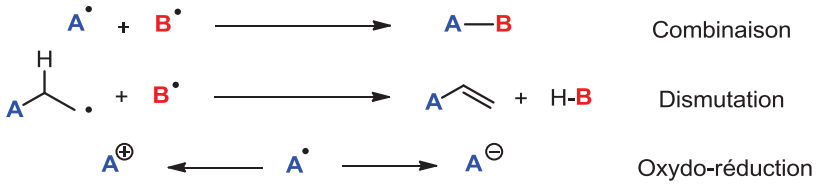


Schéma I-12 *– Les diverses étapes de terminaison.*

Dans la chimie radicalaire par propagation de chaîne, il est nécessaire que la cinétique de propagation soit bien plus importante que celle de terminaison pour conduire à une réaction efficace. La concentration active en radicaux doit donc rester faible.

B. Méthodes de chimie radicalaire par propagation de chaîne

1. Utilisation des hydrures d'étain

Malgré les problèmes de purification et de toxicité liés à son utilisation, l'hydrure de tributylétain reste le réactif le plus couramment utilisé en chimie radicalaire par propagation de chaînes.[12] Il présente l'avantage de réagir avec de nombreux groupements chimiques, tels que les groupements halogénés, soufrés, séléniés, nitrés, les fonctions isonitriles et les xanthates, tout en étant compatible avec de nombreuses fonctionnalités.

[12] Baguley, P. A.; Walton, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3072.

Ce réactif est notamment très efficace pour effectuer la réduction directe d'une des fonctions chimiques précédemment citées. Ainsi, les réactions à l'hydrure de tributylétain ont été largement étudiées et les cinétiques des réactions d'abstraction et de réduction sont connues (***Schéma I-13***).

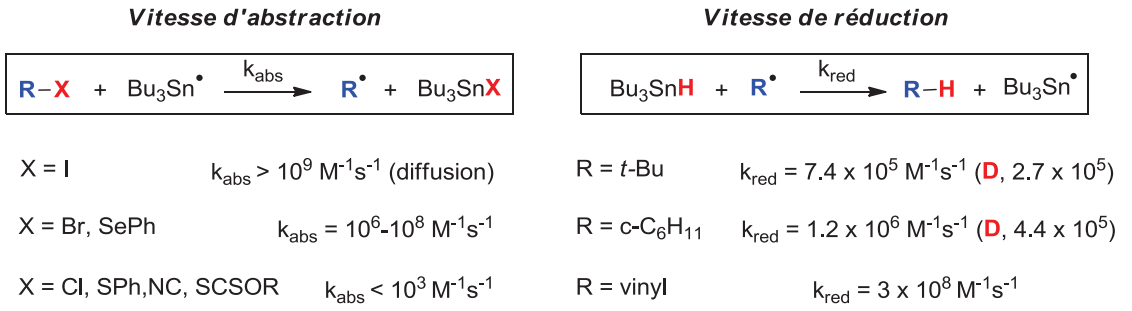


Schéma I-13 *– Constantes d'abstraction par le radical $Bu_3Sn^{\bullet}$ et de réduction par l'hydrure Bu_3SnH*

Il faudra retenir de ces constantes cinétiques, qu'un atome d'iode sera abstrait plus rapidement que les groupements bromés ou séléniés eux même beaucoup plus aisément abstraits que les groupements chlorés, soufrés… Du point de vue de la réduction, il est notable que quelle que soit leur nature, les groupements alkyles sont réduits à des vitesses comparables, il ne sera donc pas possible de les discriminer lors de l'étape de réduction.

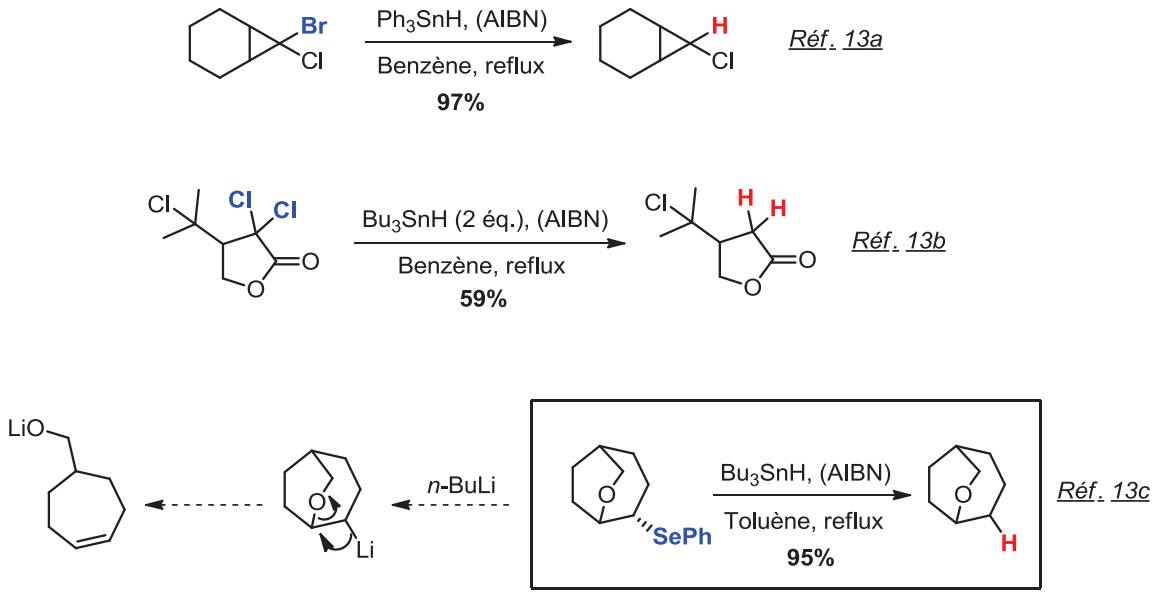


Schéma I-14 *– Réductions par les hydrures d'étain*

Il existe également un effet isotopique, l'abstraction d'un atome de deutérium par une espèce donnée est en effet plus lente que celle d'un atome d'hydrogène.

L'intérêt de la réduction radicalaire utilisant les hydrures d'étain ainsi que les quelques principes présentés précédemment sont illustrés ci-dessus par des exemples de la littérature (***Schéma I-14***).[13]

Le mécanisme général de la réduction d'un radical par la méthode utilisant l'hydrure de tributylétain est présenté sur le ***schéma I-15***.

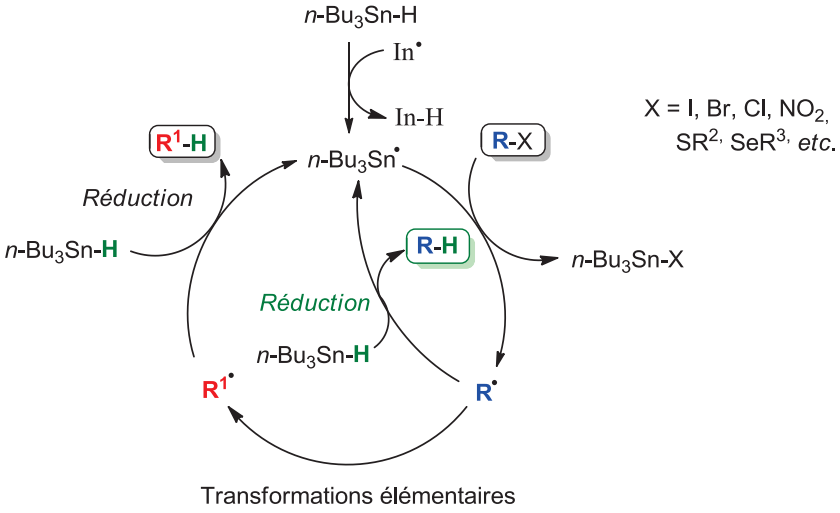


Schéma I-15 *– Mécanisme radicalaire en chaîne utilisant l'hydrure de tributylétain*

L'étape d'amorçage conduit à la formation d'un radical stannylé suite à l'arrachement de l'hydrogène de la liaison faible Sn–H (EDL = 74 kcal.mol^{-1}) par un radical In$^{\bullet}$ issu de l'amorce. Le radical stannylé réagit ensuite sur le réactif R–X pour former le composé Bu_3Sn–X, et le radical R$^{\bullet}$ qui a alors deux possibilités d'évolution :

- Il peut réagir avec une molécule d'hydrure de tributylétain pour donner le produit de réduction directe R–H et un radical stannylé qui va propager la chaîne (R^1 = R).

- Le radical R$^{\bullet}$ peut également subir au préalable certaines transformations élémentaires (addition, cyclisation, fragmentation…) pour conduire au radical $R^{1\bullet}$, qui est alors réduit par l'hydrure de tribuylétain pour donner le produit R^1–H et régénérer dans le même temps le radical stannylé qui peut de nouveau propager la chaîne.

[13] (a) Altman, L. J.; Baldwin, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2531. (b) Takano, S.; Nishizawa, S.; Akiyama, M.; Ogasaware, K. *Synthesis* **1984**, 11, 949. (c) Nicolaou, K. C.; Magolda, R. L.; Sipio, W. J.; Barnette, W. E.; Lysenko, Z.; Joullie, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3784.

Les deux voies citées précédemment sont en compétition, il est donc nécessaire de pouvoir les discriminer. Pour favoriser l'une ou l'autre des voies, il est essentiel de maîtriser les cinétiques de chacune des réactions. La constante de vitesse de la transformation élémentaire doit ainsi être comparée à celle de l'arrachement de l'hydrogène pour Bu_3SnH (de l'ordre de 10^6 $M^{-1}.s^{-1}$, ***Schéma I-13***). Afin de minimiser la formation du produit de réduction directe R–H, la concentration en l'hydrure de tributylétain dans le milieu réactionnel doit être maintenue faible.

De la vitesse importante de réduction par Bu_3SnH découlent deux limitations principales :

- L'addition intermoléculaire d'un radical est uniquement rendue possible si l'oléfine est à la fois activée et mise en large excès.

- D'un point de vue expérimental, il est souvent indispensable de travailler dans des milieux dilués et d'utiliser des pousses-seringues pour additionner lentement et à une vitesse précise l'hydrure de tri-butylétain.

La chimie radicalaire des stannanes est donc principalement employée pour réaliser des réactions de cyclisation dont les cinétiques sont importantes et permettent d'éviter la réduction précoce du radical généré par abstraction d'un groupement X.

D'autres réducteurs proposant une alternative aux hydrures d'étain ont été rapportés dans la littérature. On peut citer le tris(trimethylsilyl)silane (TTMSH) et les dérivés phosphorés tels que l'acide hypophosphoreux (utilisés en milieu tamponné, ***Figure I-4***). Le TTMSH[14] est un réactif encombré qui présente l'avantage de réduire les radicaux environ dix fois plus lentement que le Bu_3SnH; les dérivés phosphorés peuvent quant à eux être utilisés en milieu aqueux.[15]

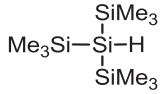
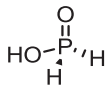
TTMSH  EDL = 79 kcal.mol^{-1} Acide hypophosphoreux 

Figure I-4 *– Structure du TTMSH et de l'acide hypophosphoreux*

[14] Pour des études cinétique sur le TTMSH voir : Chatgilialoglu, C. *Acc. Chem. Res*. **1992**, *25*, 188.
[15] (a) Graham, S. R.; Murphy, J. A.; Kennedy, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1, **1999**, 3071. (b) Khan, T. A.; Tripoli, R.; Crawford, J. J.; Martin, C. G.; Murphy, J. A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2971. (c) Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6838.

Quelques exemples d'utilisation de ces réducteurs en synthèses sont présentés sur le ***schéma-I-16***. Le premier exemple présenté sur le ***schéma-I-16*** est une illustration de « l'épingle de Stork ».[16] Le silicium joue le rôle de lien temporaire permettant l'addition du radical sur la double liaison *exo*cyclique de manière intramoléculaire. La déprotection de l'éther silylé conduit au diol-1,4 *syn* avec un bon rendement de 62% sur deux étapes. L'utilisation du triéthylborane comme initiateur de radicaux permet de générer le radical $Bu_3Sn^{\bullet}$ à froid. Cette méthode autorise l'utilisation de substrats peu stables et l'obtention de bonnes sélectivités.

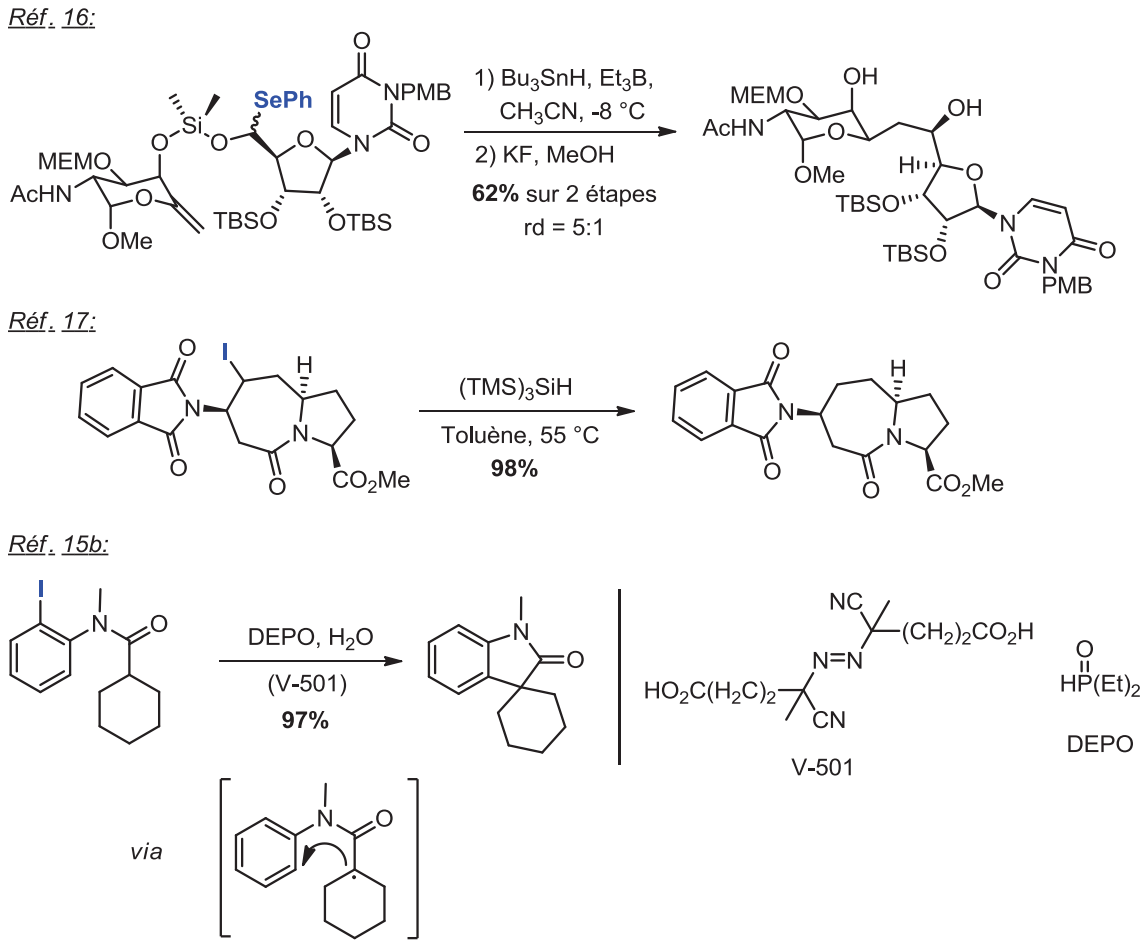


Schéma I-16 *– Applications de la chimie par pro²pagation de chaîne en synthèse*

La seconde réaction présentée ci-dessus est un exemple de l'utilisation du TTMSH comme réducteur.[17] Il est intéressant de noter qu'ici aucun initiateur radicalaire n'est utilisé : la liaison carbone-iode est en effet suffisamment « fragile » pour être rompue homolytiquement sous l'effet de la chaleur et/ou de la lumière.

[16] Myers, A. G.; Gin, D. Y.; Rogers, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116,* 4697.
[17] Robl, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 393.

Enfin le troisième exemple présenté sur le ***Schéma I-16*** illustre l'utilisation de composés phosphorés comme agent de réduction en milieu aqueux.[15b] L'initiateur V-501 est un analogue de l'AIBN plus couramment utilisé qui a été conçu pour être soluble dans l'eau.

Le radical généré suite à une cyclisation peut également s'additionner de manière intermoléculaire sur une oléfine en large excès avant d'être réduit (***Schéma I-17***). L'exemple ci-dessous présente l'étape clé de la synthèse de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ rapportée par G. Stork.[18] Le radical généré au pied de l'acétal mixte cyclise de manière 5-*exo* pour conduire à un radical intermédiaire qui s'additionne sur une oléfine activée en excès. Le nouveau radical engendré est alors réduit par l'hydrure de tributylétain. Le réarrangement thermique de la cétone *alpha*-silylé en ether d'énol silylé suivi d'une oxydation de Saegusa-Ito fourni l'énone correspondante avec un bon rendement de 58% sur trois étapes.

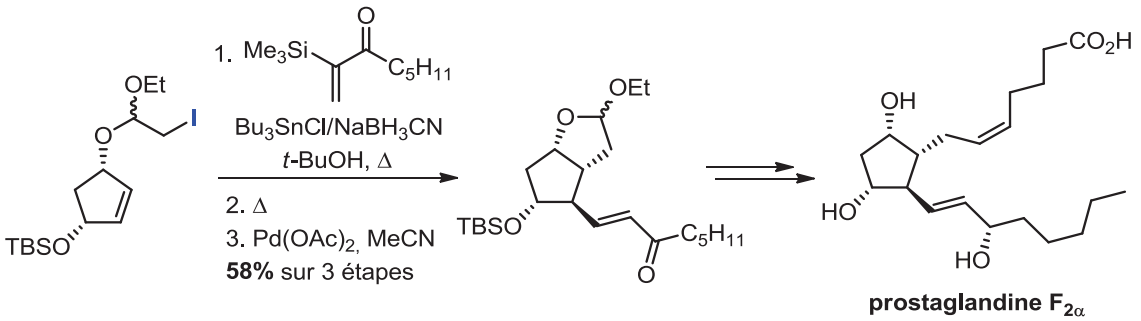


Schéma I-17 *– Cyclisation suivie d'une addition intermoléculaire*

Finalement, grâce à la grande affinité de l'étain pour bon nombre d'hétéroatomes, des radicaux hauts en énergie comme des radicaux primaires, vinyliques, aryliques ou encore centrés sur des hétéroatomes peuvent être générés (***Schéma I-18***).[19]

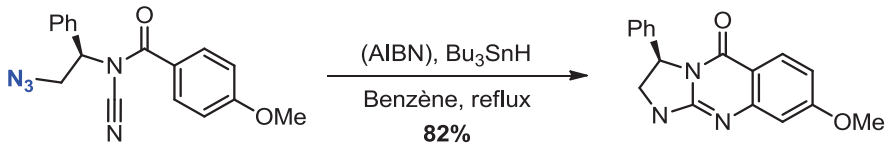


Schéma I-18 *– Synthèse d'une guanidine via un radical centré sur un atome d'azote*

[18] Stork, G.; Sher, P. M.; Chen, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6384.
[19] Larraufie, M.-H.; Ollivier, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Lacôte, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2178.

2. Utilisation des esters thiohydroxamiques ou esters de Barton

Une autre méthode basée sur la chimie radicalaire par propagation de chaîne est celle des esters thiohydroxamiques mise au point par le professeur D. H. R Barton en 1983.[20] Dans sa version originelle, elle permet de transformer un acide carboxylique en thio-pyridine (***Schéma I-19***).[21] Ces dérivés peuvent être mis à profit en utilisant la chimie ionique du soufre (oxydation puis *syn*-élimination, transposition de Pummerer, *etc*.). [22]

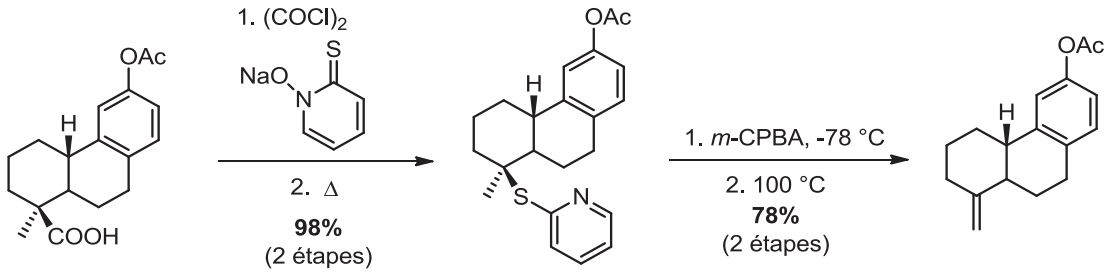


Schéma I-19 *– Utilisation de la méthode des esters de Barton en synthèse*

L'ester thiohydroxamique, synthétisé à partir d'un chlorure d'acycle et du sel de sodium de la *N*-hydroxypyridine-2-thione est le plus souvent généré *in situ*, car relativement labile. Par simple action de la lumière, la liaison N–O relativement faible (de l'ordre de 250 kJ.mol^{-1}) se rompt de manière homolytique entraînant l'aromatisation du noyau pyridine; force motrice de la réaction (***Schéma I-20***). Cette rupture homolytique entraîne la formation d'un radical carboxyle, haut en énergie. Après décarboxylation irréversible, un nouveau radical R$^{\bullet}$ est libéré. Ce radical a alors de nouveau deux possibilités d'évolution :

- Il peut réagir avec l'atome de soufre radicophile d'une autre molécule d'ester thiohydroxamique pour former le sulfure **A** et un nouveau radical carboxyle qui peut propager la chaîne.

[20] (a) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 939. (b) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901. (c) Barton, D. H. R. *Half a Century of Free Radical Chemistry*, Cambridge University Press, Cambridge, 1993, p 91.
[21] Barton, D. H. R.; Bridon, D.; Zard, S. Z.; Fernandaz-Picot, I. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2733.
[22] Pour une revue sur les applications des esters de Barton, voir : Saraiva, M. F.; Couri, M. R. C.; Le Hyaric, M.; de Almeida, M. V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3563.

- En présence d'un piège radicalaire, il peut être engagé dans diverses transformations élémentaires pour conduire à un nouveau radical $R^{1\bullet}$, qui réagira avec une molécule d'ester thiohydroxamique pour former le sulfure **B** et un radical carboxyle qui propagera la chaîne.

En présence d'un piège radicalaire, les deux voies rentrent en compétition. De manière analogue à la chimie de l'étain, l'utilisation d'un large excès d'oléfine activée, d'une concentration faible en ester de Barton, ainsi qu'un abaissement de la température favorisent la deuxième voie d'évolution du radical.
De nombreux pièges à radicaux existent donnant ainsi accès à une grande variété de fonctionnalités à partir d'un simple acide carboxylique.

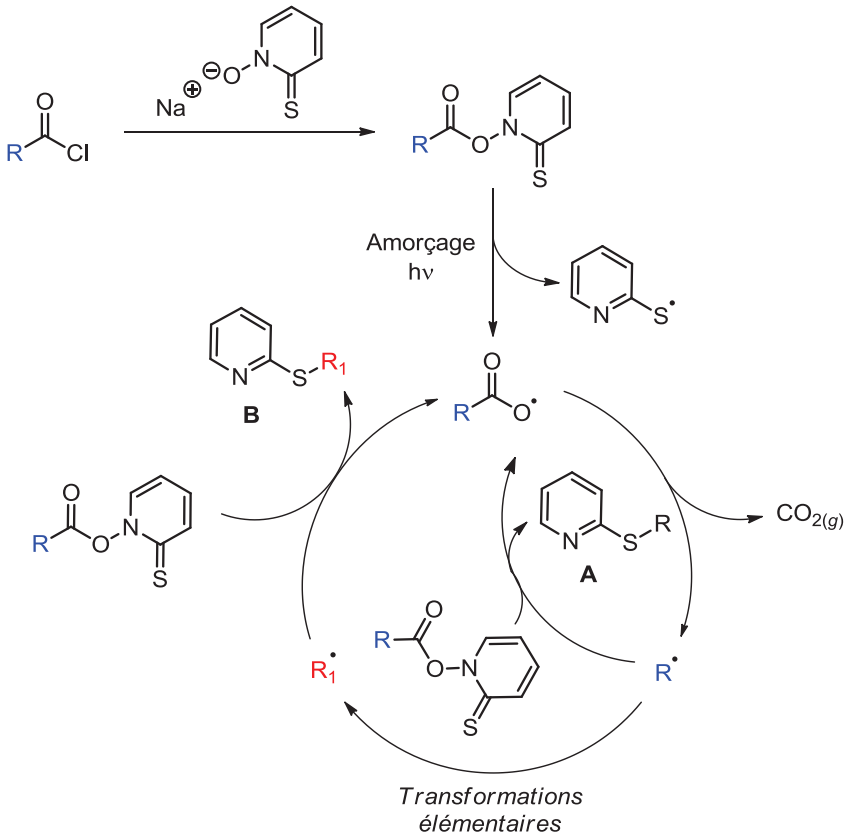


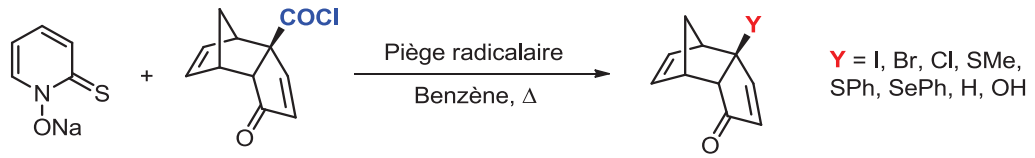
Schéma I-20 *– Mécanisme de la méthode des esters thiohydroxamiques*

L'hydrure de tributylétain ou des thiols tertiaires tels que le *tert*-butane thiol sont par exemple utilisés comme réducteurs pour fournir l'alcane correspondant (***Schéma I-20***).[23] Le chloroforme peut lui aussi être utilisé comme une source d'hydrogène.[24]

[23] Zhu, J.; Klunder, A. J. H.; Zwanenburg B. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5099.
[24] Ko, E. J.; Savage, G. P.; Williams, C. M.; Tsanaktsidis, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1944.

L'emploi de solvants halogénés (Cl_4, $BrCCl_3$, *t*-BuCl) permet également de transformer un acide carboxylique en dérivé halogéné correspondant.

De même, le radical R$^\bullet$ peut réagir avec le diphényldisulfure, le diméthyldisulfure ou le diphényldiséléniure en cassant la liaison faible S–S ou Se–Se pour fournir le dérivé sélénié ou soufré. L'acide carboxylique peut en outre être converti en alcool en présence d'un triphénylsulfure d'antimoine et de dioxygène (***Schéma I-21***).[25]



Piège radicalaire = HCl_3, $BrCCl_3$, *t*-BuOCl, $(MeS)_2$, $(PhS)_2$, $(PhSe)_2$, *t*-BuSH, H_2O/O_2/ $(PhS)_3Sb$

Schéma I-21 *– Diversité des fonctionnalisations possibles en suivant la réaction de décarboxylation de Barton.*

Le radical intermédiaire R$^\bullet$ peut enfin être piégé par une oléfine activée, placée en large excès dans le milieu réactionnel.[26] La thio-pyridine nouvellement formée peut finalement être réduite en présence de nickel de Raney pour délivrer l'alcane correspondant (***Schéma I-22***).

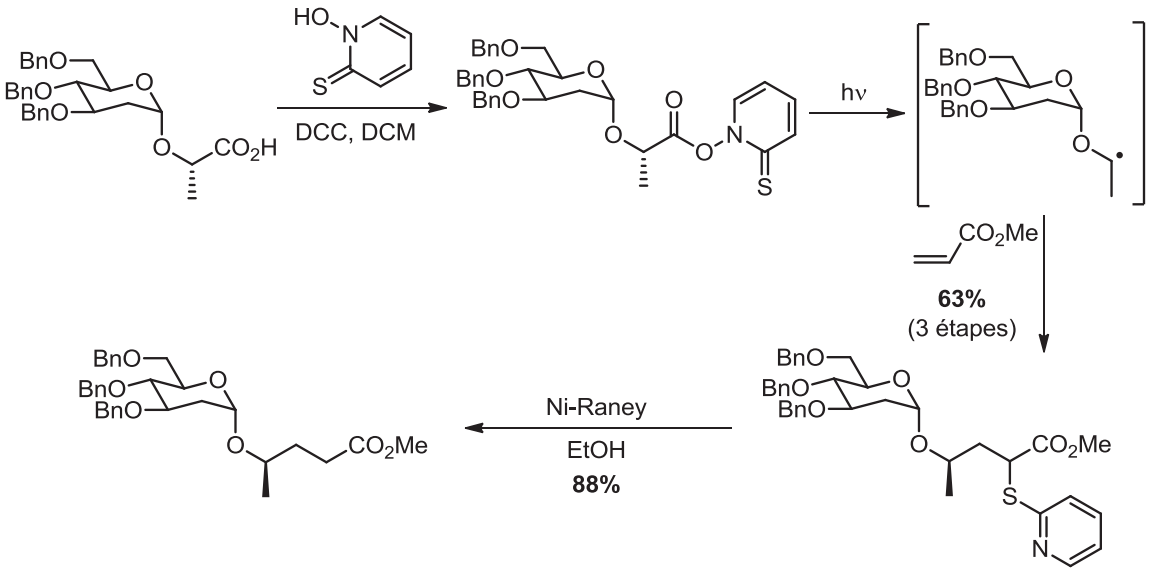


Schéma I-22 *– Addition intermoléculaire sur une oléfine activée par la méthode des esters de Barton*

[25] Barton, D. H. R.; Bridon, D.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1989**, *45,* 2615.
[26] Garner, P. P.; Cox, P. B.; Klippenstein, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4183.

3. Réactions par transfert d'atome ou de groupe

Un autre grand type de réaction par propagation de chaîne est constitué par les réactions procédant avec transfert d'atome ou de groupe.[27] L'addition *anti* Markovnikov de HBr sur des oléfines découverte par Kharasch et exposée plus haut fait partie de ce type de réaction.

Les réactifs les plus employés sont les dérivés iodés ou bromés dont les énergies de liaison sont plus faibles que celles des dérivés chlorés (221 et 284 kJ.mol^{-1} respectivement pour les liaisons C–I et C–Br contre 334 kJ.mol^{-1} pour C–Cl).[28] Des dérivés soufrés ou séléniés peuvent également être utilisés (***Schéma I-23***).[29]

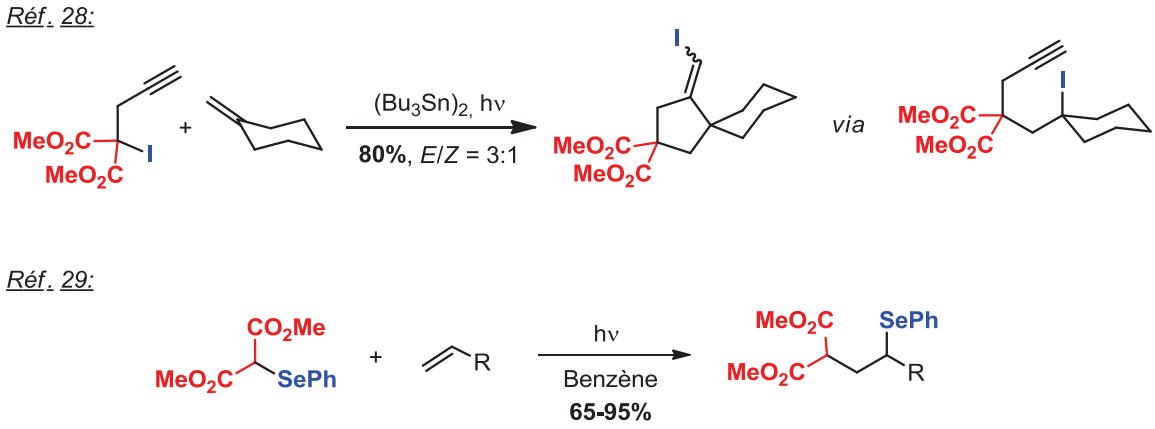


Schéma I-23 – *Réactions par transfert d'atome/groupe*

Le mécanisme général de cette réaction est présenté sur le ***schéma I-24***. Suite à l'étape d'amorçage, le radical R$^{\bullet}$ peut évoluer selon deux voies :

- Il peut réagir avec une molécule de départ RX, régénérant ainsi le radical R$^{\bullet}$ et le composé RX. Les produits étant identiques aux réactifs de départ, la réaction est dite ***dégénérée***. Cette réaction n'est donc pas visible d'un point de vue macroscopique mais est toutefois essentielle; en effet elle permet d'augmenter considérablement la durée de vie du radical R$^{\bullet}$.

[27] (a) Kharasch, M. S.; Jensen, E. V.; Urry, W. H. *Science* **1945**, *102*, 128. (b) Kharasch, M. S.; Skell, P. S.; Fisher, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1055. (c) Kharasch, M. S.; Freiman, M.; Urry, W. H. *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 570.
[28] Curran, D. P.; Chen, M.-H.; Spletzer, E.; Seong, C. M.; Chang, C.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8872.
[29] Byers, J. H.; Lane, G. C. *Tetrahedron. Lett.* **1990**, *31*, 5697.

- Le radical $R^{\bullet}$ peut aussi subir une ou plusieurs transformations élémentaires pour fournir le radical $R^{1\bullet}$ qui peut à son tour réagir avec une molécule de départ pour donner le produit final R^1X et un nouveau radical $R^{\bullet}$ qui propagera la chaîne.

Contrairement aux méthodes précédemment évoquées, les deux voies d'évolution n'entrent pas en compétition. Au contraire, la réaction dégénérée donne suffisamment de temps de vie au radical $R^{\bullet}$ pour lui permettre d'effectuer des réactions difficiles, voire impossibles avec la chimie de l'étain. La chimie radicalaire par transfert de groupement xanthate que nous allons évoquer au chapitre suivant exploite ingénieusement ce principe de dégénérescence pour repousser les limites de la chimie radicalaire classique.

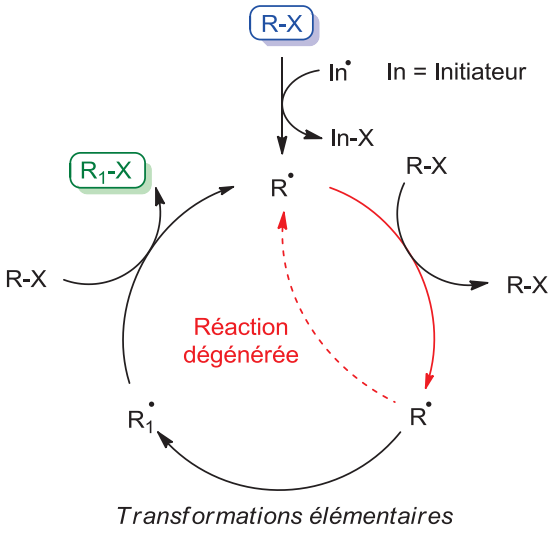


Schéma I-24 *– Mécanisme des réactions radicalaires par transfert d'atome ou de groupe*

Conclusion

Bien loin de l'image péjorative qu'ils ont eu par le passé, les radicaux font aujourd'hui partie intégrante de l'arsenal du chimiste organicien au même titre que les intermédiaires ioniques. La chimie radicalaire offre tout un éventail de réactions d'une grande importance, permettant notamment la création de liaisons carbone–carbone et carbone-hétéroélément.

Des radicaux variés peuvent être générés à partir d'un grand nombre de fonctionnalités selon différents modes (thermolyse, photolyse, oxydo-réduction). La chimie radicalaire tolère une grande variété de fonctionnalités permettant ainsi de l'appliquer à des structures complexes et à des étapes tardives en synthèse totale.[7] De manière générale, les cinétiques jouent un rôle fondamental dans la compréhension et la maîtrise des réactions radicalaires.

Certaines limitations persistent cependant. Dans le cas des hydrures d'étain ou des esters de Barton, la réaction secondaire de réduction directe entre en compétition avec la transformation du radical. Ainsi, seules des réactions cinétiquement favorisées telles que des cyclisations sont envisageables.

La méthode par transfert d'atome s'affranchit de ce problème; dans ce cas la réaction compétitive du radical avec son précurseur est dégénérée, ce qui conduit à l'augmentation de la durée de vie du radical. Il est toutefois primordial que le substrat possède une liaison faible pour générer le radical de manière efficace, ce qui peut constituer un handicap expérimental.

Le prochain chapitre sera consacré à la chimie radicalaire des xanthates qui fait partie des réactions par transfert de groupe. Nous montrerons comment ce procédé apporte des solutions aux problèmes rencontrés avec les méthodes précédemment établies et comment il permet de réaliser des transformations réputées difficiles en chimie radicalaire.

Chapitre II

Introduction à la Chimie Radicalaire Des Xanthates

Introduction

Les dithiocarbonates, plus couramment connus sous le nom de xanthates ont été rapportés pour la première fois par Zeise en 1822 (***Schéma II-1***).[30] Leur nom usuel provenant de la couleur jaune de leurs sels métalliques est tiré du grec ξανθος (se prononçant « *xanthos* »).

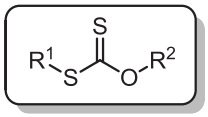


Schéma II-1 *– La fonction dithiocarbonate couramment appelée xanthate*

Bien qu'encore relativement peu étudiée par rapport à d'autres groupements chimiques, la fonction xanthate peut être impliquée dans des réactions radicalaires mais aussi ioniques. D'un point de vue ionique, la fonction xanthate reste peu exploitée en dehors de l'élimination de Chugaev (***Schéma II-2***).[31] Un aperçu de la réactivité ionique des xanthates sera néanmoins donné à la fin de ce chapitre (paragraphe VI.G).

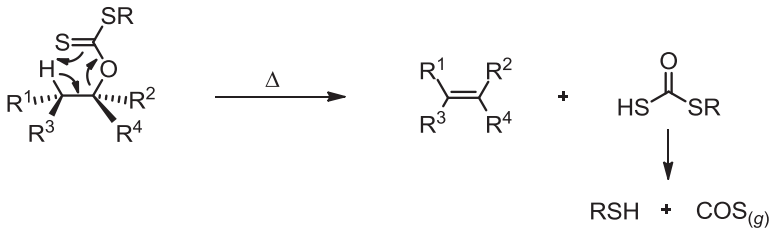


Schéma II-2 *– Syn-élimination de Chugaev*

La réactivité radicalaire des xanthates a, en revanche, été étudiée plus en détail. En effet, les xanthates constituent une source de radicaux d'une grande variété: alkyles, acyles, alkoxycarbonyles, alkoxythiocarbonyles, phtalimido *etc*. Ces radicaux sont obtenus par rupture homolytique de la liaison O–R_2 (réaction de Barton McCombie) ou de la liaison S–R_1 (selon la stabilité relative des radicaux $R_1^{\bullet}$ et $R_2^{\bullet}$) après initiation chimique ou photochimique (***Schéma II-1***).

[30] (a) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, *35*, 173. (b) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, *36*, 1.
[31] (a) Chugaev, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 3332. (b) Nace, H. R. *Org. React*. **1962**, *12*, 57.

I. La réaction de Barton-McCombie : utilisation des *O*-alkylxanthates

En 1975, Barton et McCombie rapportent un procédé de désoxygénation des alcools secondaires par voie radicalaire (***Schéma II-3***).[32] Cette réaction a depuis été largement exploitée et ses utilisations en synthèse sont nombreuses (la publication séminale a été citée plus de 1400 fois à ce jour). En effet, cette réaction offre une bonne alternative aux méthodes ioniques qui sont souvent moins sélectives et moins efficaces.

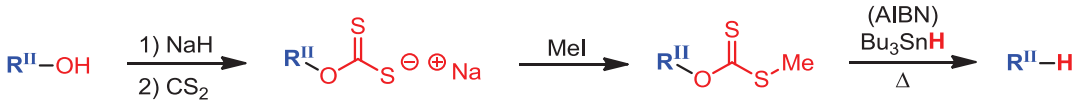


Schéma II-3 *– Principe de la désoxygénation de Barton-McCombie*

Le procédé se déroule en deux étapes; dans un premier temps un alcoolate issu d'un alcool secondaire réagit avec le disulfure de carbone. Le sel de xanthate ainsi généré *in situ* effectue une substitution nucléophile d'ordre 2 sur l'iodure de méthyle pour conduire au xanthate correspondant. La seconde étape du processus exploite la forte affinité de l'étain pour le soufre. L'arrachement d'un hydrogène de la liaison faible Sn–H par un radical issu de l'amorce (AIBN) conduit à la formation du radical $Bu_3Sn^{\bullet}$, qui propage alors la réaction radicalaire en chaîne (***Schéma II-4***).

Le radical $Bu_3Sn^{\bullet}$ généré lors de la phase d'initiation s'additionne sur le thiocarbonyle d'une molécule de xanthate, très radicophile. Le radical tertiaire formé peut alors fragmenter selon trois voies distinctes :

- selon la liaison S–Sn, ce qui régénèrerait les composés de départ, or l'énergie de la liaison S-Sn est très élevée (464 kJ.mol^{-1}).
- selon la liaison S–Me, ce qui fournirait un radical $Me^{\bullet}$, très haut en énergie (435 kJ.mol^{-1}).
- selon la liaison O–R^{II}, générant un radical $R^{II\bullet}$ choisi plus stable que le radical méthyle (402 kJ.mol^{-1}).

[32] Barton, D. H. R.; McCombie, S. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1975**, 1574.

Parmi ces trois possibilités, la voie d'évolution la plus favorable est donc la fragmentation selon la liaison O–R^{II} qui conduit à la formation du radical $R^{II\bullet}$. La réduction du radical $R^{II\bullet}$ par l'hydrure de tributylétain génère finalement le produit de désoxygénation désiré ainsi qu'un nouveau radical stannylé $Bu_3Sn^{\bullet}$ qui permet de propager la chaîne (***Schéma II-4***).

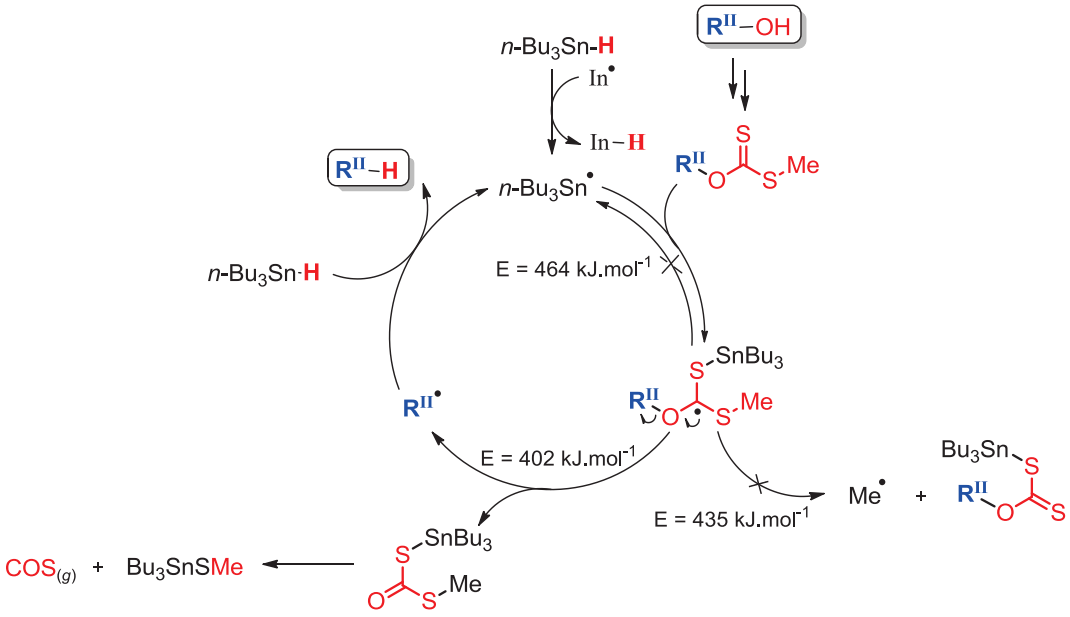


Schéma II-4 – *Mécanisme de la réaction de Barton-McCombie*

En 2007, l'équipe du Professeur Ley a utilisé de manière élégante la réaction de Barton-McCombie pour obtenir un intermédiaire avancé de l'azadirachtine (***Schéma II-5***).[33] Les cinétiques relatives de réactions permettent au radical issu de la fragmentation selon la liaison O– R^{II} d'effectuer une cyclisation 5-*exo-trig* sur le carbone central d'un allène avant d'être réduit. Le radical allylique stabilisé ainsi formé, est ensuite réduit par l'hydrure de tributylétain.

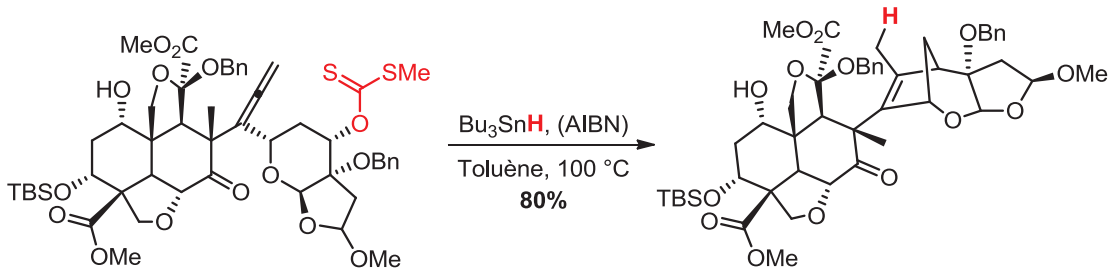


Schéma II-5 – *Réaction de Barton-McCombie et cyclisation 5-exo-trig sur un allène*

[33] Veitch, G. E.; Beckmann, E.; Burke, B. J.; Boyer, A.; Maslen, S.; Ley, S. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7629.

Cet exemple de désoxygénation souligne la grande tolérance fonctionnelle et stérique de la réaction de Barton-McCombie.

Cette méthode permet de différencier efficacement un alcool secondaire d'un alcool primaire grâce aux différences d'énergies entre les radicaux correspondants ($\Delta E_{(R^I, R^{II})} \approx 30$ kJ.mol^{-1}). Par exemple, dans le cadre de la synthèse de l'Ionomycine, un diol-1,3 a été protégé sous la forme d'un thiocarbonyle à 6 chaînons. Ce substrat fourni alors un alcool primaire de manière sélective dans les conditions de désoxygénation de Barton-McCombie (***Schéma II-6***).[34]

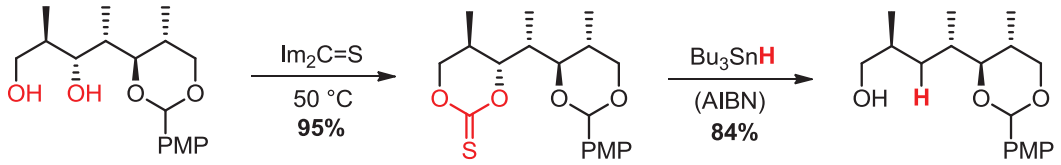


Schéma II-6 – *Différenciation d'alcools secondaires et primaires*

Le mécanisme exposé au ***schéma II-4*** permet de comprendre que la désoxygénation de Barton Mc-Combie est propre aux alcools secondaires. En effet, dans le cas d'un alcool primaire, la fragmentation selon la liaison O–R est défavorisée car elle conduirait à la formation d'un radical primaire haut en énergie. La fragmentation selon la liaison S−Me deviendrait alors compétitive et enrayerait le bon déroulement de la réaction. Les xanthates tertiaires, subissent quant à eux des éliminations thermiques de Chugaev.

Afin de rendre plus générale la méthode de désoxygénation de Barton-McCombie, des variantes permettant de s'affranchir de ces problèmes soulevés ci-dessus ont été développées. Des thiocarbonylimidazolides[35] et des oxalates mixtes d'ester thiohydroxamiques peuvent être utilisés pour réduire respectivement des alcools primaires et tertiaires (***Schéma II-7***).[36] Dans le cas des alcools primaires, le remplacement du groupement méthyle par un imidazole rend la fragmentation du radical intermédiaire selon la voie non désirée très défavorable. Ce dernier fragmente alors selon la liaison O−R^I et le radical $R^{I\bullet}$ ainsi généré est réduit par l'hydrure de tributylétain (***Schéma II-7***).

[34] Lautens, M.; Colucci, J. T.; Hiebert, S.; Smith, N. D.; Bouchain G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1879.
[35] Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Stange, A. *Synthesis* **1981**, 743.
[36] (a) Barton, D. H. R.; Crich, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 774. (b) Barton, D. H. R.; Crich, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1603.

Des produits de réductions précoces peuvent être cependant obtenus comme récemment observé par l'équipe de Wicha lors la synthèse d'un précurseur de la 1-α,25-dihydroxy vitamine D_3.[37]

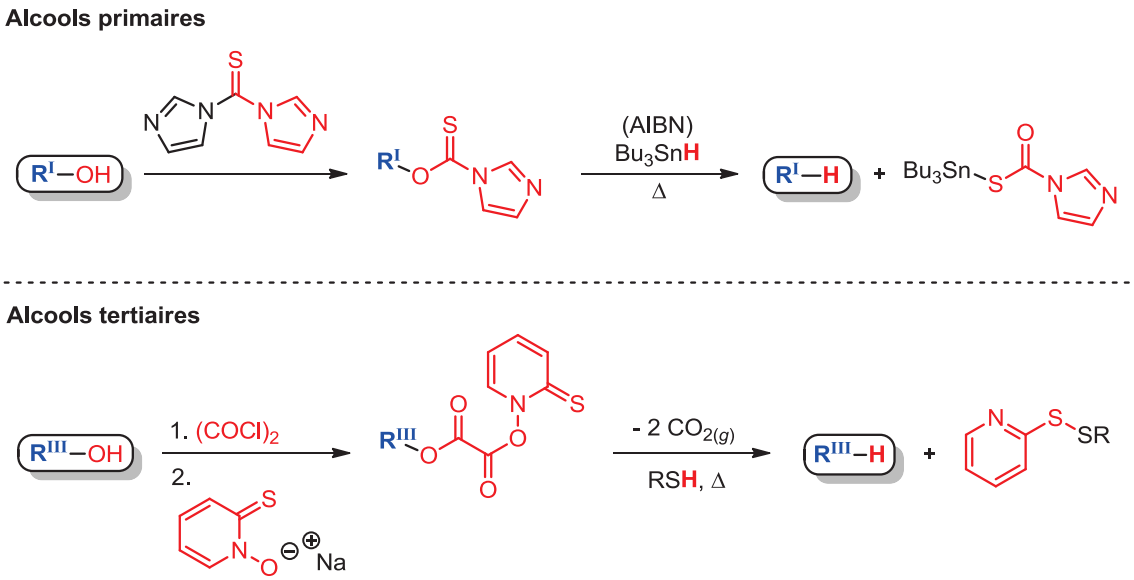


Schéma II-7 *– Variantes de la désoxygénation de Barton-McCombie pour les alcools primaires et tertiaires*

Dans le cas des alcools tertiaires, les oxalates mixtes d'ester thiohydroxamiques générés *in situ* possèdent une liaison N–O faible qui se rompt homolytiquement sous l'action de la chaleur ou de la lumière. Un thiol est généralement utilisé comme donneur d'hydrogène dans ce cas (***Schéma II-7***).

II. Les origines de la chimie radicalaire par transfert du groupement xanthate

A. De la discussion d'un mécanisme à la découverte d'une nouvelle réactivité

En 1984, près d'une décade après la publication originelle de Barton et McCombie, Barker et Beckwith suggérèrent une alternative au mécanisme proposé initialement.[38]

[37] Chochrek, P.; Wicha, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2551.
[38] Barker, P. J.; Beckwith, A. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 683.

Celle-ci reposait sur une série d'expériences spectroscopiques ayant montré l'existence d'un radical de type alkoxythiocarbonyle (***Schéma II-8***). D'un point de vue mécanistique, ils proposèrent que l'attaque du radical stannylé s'effectue sur le soufre du sulfure plutôt que sur le soufre du thiocarbonyle, libérant ainsi un radical alkoxythiocarbonyle.

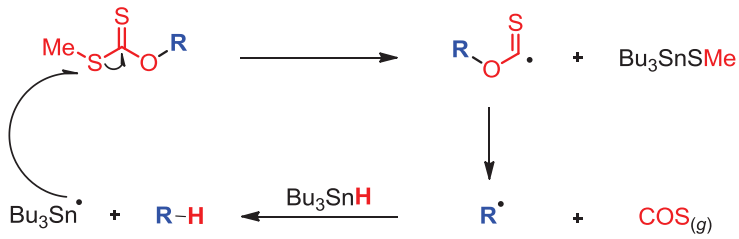


Schéma II-8 *– Mécanisme supposé par Barker et Beckwith pour la désoxygénation de Barton-McCombie*

Suite à cette publication, et afin de valider l'un ou l'autre des mécanismes, une étude a été menée par l'équipe du Professeur Barton. Une expérience consista à faire réagir un seul équivalent d'hydrure de tributylétain avec un mélange équimolaire de deux xanthates dérivés de cholestane, l'un étant un *S*-méthyl- et l'autre un *S*-*iso*-propyl xanthate. Si l'hypothèse de Barker et Beckwith était correcte, alors le composé *S*-méthyle xanthate devait réagir plus vite que le *S*-*iso*-propyl car ce dernier est plus encombré. En revanche, si le mécanisme de la réaction était celui proposé par Barton en 1975, les deux xanthates devraient réagir à la même vitesse.[39] Expérimentalement, aucune des hypothèses avancées n'a pu être confirmée. Contre toute attente, c'est le xanthate le plus encombré qui a réagi le plus rapidement et ce n'est pas le produit de désoxygénation qui a été isolé mais le xanthate *S*-stannylé (***Schéma II-9***).

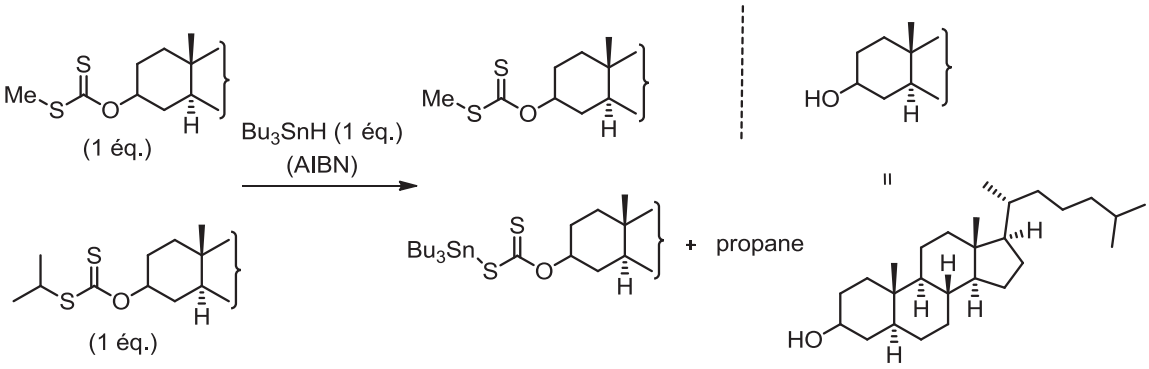


Schéma II-9 *– Résultats de l'expérience menée par l'équipe du Professeur Barton*

[39] Barton, D. H. R.; Crich, D.; Lobberding, A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2329.

De ces résultats expérimentaux, deux conclusions ont pu être tirées :

- L'addition du radical $Bu_3Sn^{\bullet}$ a bien lieu sur l'atome de soufre du thiocarbonyle, et non sur celui du sulfure, mais celle-ci s'effectue de manière *rapide* et *réversible*.

- Pour des radicaux de stabilité équivalente (isopropyle et cholestanyle dans ce cas), la fragmentation du radical tertiaire intermédiairement formé s'effectue préférentiellement du côté de la liaison C–S plutôt que vers la liaison C–O.

Le mécanisme initial de Barton et McCombie s'est donc avéré être correct, excepté le fait que la réaction d'addition du radical $Bu_3Sn^{\bullet}$ sur le thiocarbonyle est réversible. L'expérience menée a cependant été d'une importance capitale, car elle a conduit à l'émergence d'une nouvelle facette de la chimie radicalaire : la chimie radicalaire des *S*-alkyl xanthates.

B. Vers la maîtrise du comportement des radicaux

La substitution du radical stannylé de départ par un radical carboné conduit à des constatations expérimentales très intéressantes (***Schéma II-10***).

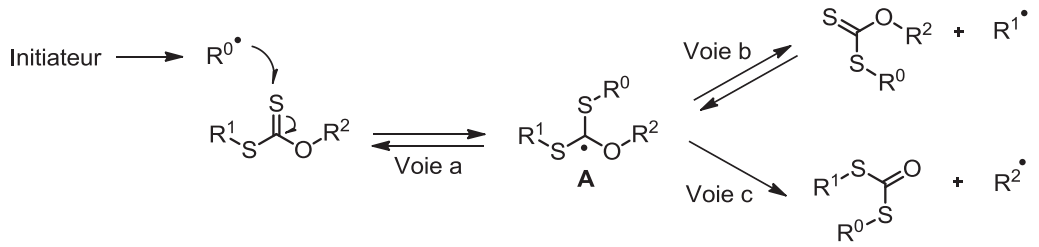
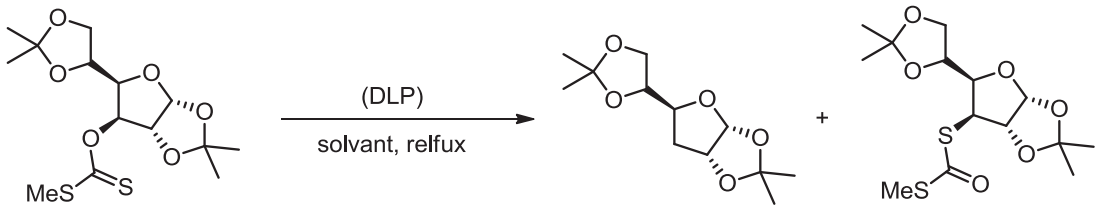


Schéma II-10 *– Voies d'évolution d'un radical carboné additionné sur un xanthate*

L'addition du radical $R^{0\bullet}$, issu de l'amorce mène à la formation d'un radical tertiaire **A** qui dispose alors de trois voies d'évolution. Il peut fragmenter selon la liaison S–R^0 régénérant les réactifs de départ (voie a). La voie b correspond à une fragmentation selon la liaison S–R^1 et génère le radical $R^{1\bullet}$. Enfin la rupture de la liaison O–R^2 donne lieu à la formation du radical $R^{2\bullet}$ et d'un *S*,*S*-dithiocarbonate, et ce de manière irréversible (voie c). En choisissant correctement les groupements R^0, R^1 et R^2, il est possible d'orienter la fragmentation selon la voie b. En prenant des groupes carbonés R^2 et R^0 primaires, on peut éliminer la formation des radicaux $R^{2\bullet}$ (voie c) et $R^{0\bullet}$ (voie a) hauts en énergie et ainsi conduire à la formation sélective du radical $R^{1\bullet}$ (voie b).

C'est sur ces constatations qu'est fondée la chimie radicalaire par transfert de xanthate développée au sein de notre laboratoire.

En marge de cette chimie, il est aussi possible de favoriser la voie c en choisissant $R^{2\bullet}$ plus stable que $R^{0\bullet}$ et $R^{1\bullet}$. Ainsi, cette voie peut être exploitée pour transformer un alcool en thiol dans le cas où les méthodes ioniques s'avèrent inefficaces. Il est aussi possible de tirer profit de cette voie comme variante à la désoxygénation de Barton-McCombie tout en s'affranchissant de l'utilisation de l'étain (***Schéma II-11***).



	Produit réduit	*Produit réarrangé*
iso-propanol	**70%**	**20%**
benzène	**12%**	**70%**

Schéma II-11 *– Exploitation de la rupture selon la liaison R^2-O (voie c)*

III. La Chimie radicalaire par transfert de groupement xanthate

Au laboratoire, le système présenté précédemment a été designé pour favoriser la voie b (***Schéma II-10***). Ainsi, de manière générale, les xanthates utilisés sont des *O*-éthyl-xanthates (le sel de xanthate correspondant est commercial et bon marché *cf* IV.), $R^{2\bullet}$ est donc un radical éthyle primaire. L'amorce $R^{0\bullet}$ couramment employée est un radical undécyle primaire issu du peroxyde de *di*-lauroyle (noté DLP dans la suite de ce manuscrit). Le radical libéré par l'intermédiaire **A** est par conséquent le radical $R^{1\bullet}$ plus stable que les radicaux $R^{0\bullet}$ et $R^{2\bullet}$ (voie b, ***Schéma II-10***). Dans la suite de ce chapitre le groupement R^2 sera pris égal à éthyle commodité, celui-ci pouvant néanmoins être un autre alkyle primaire comme nous le verrons plus tard.

Comme l'illustre le mécanisme général des réactions radicalaires en chaîne par transfert de groupe xanthate (***Schéma II-12***), le produit adduit est obtenu de manière efficace uniquement si les deux conditions essentielles suivantes sont remplies :

- le radical $R^{1\bullet}$ est plus stable que le radical $Et^{\bullet}$.
- le radical $R^{1\bullet}$ est plus stable que le radical $R^{add\bullet}$.

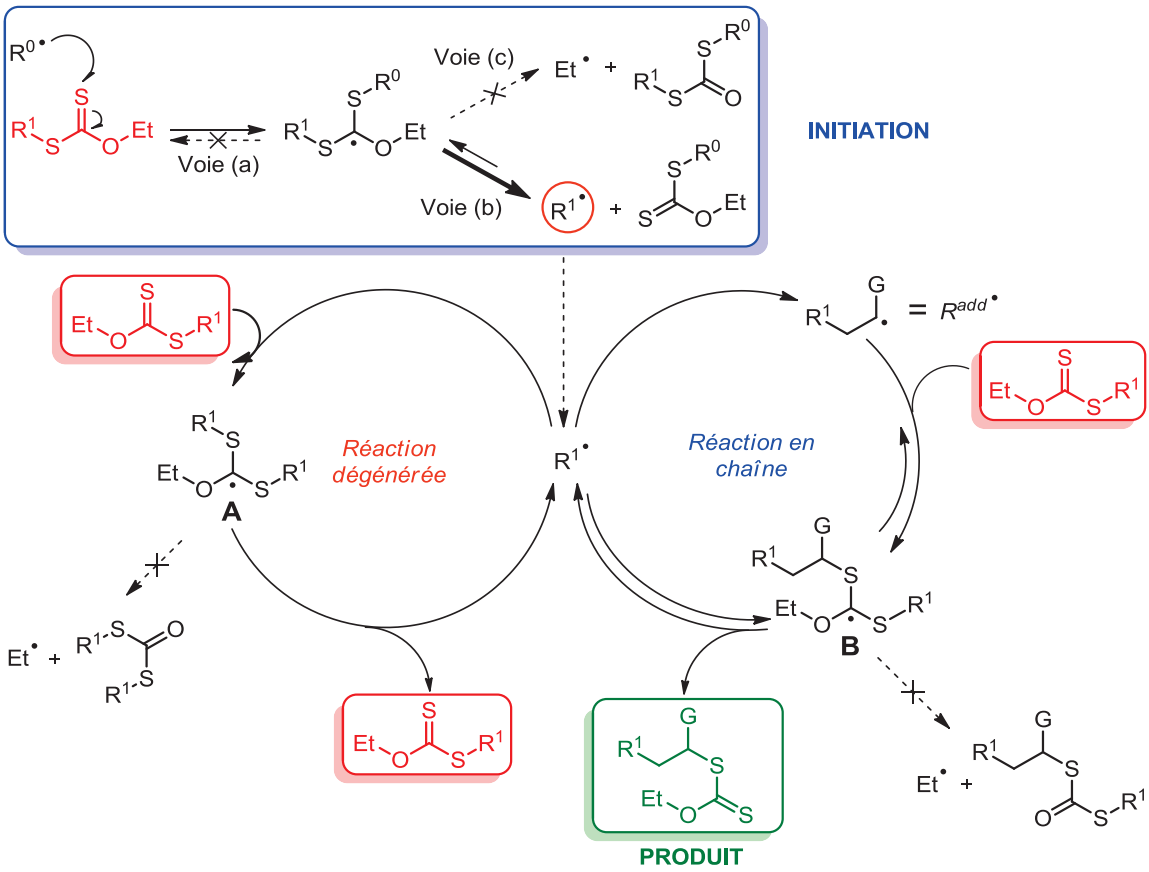


Schéma II-12 – *Mécanisme général de la réaction radicalaire par transfert de xanthate*

Le radical $R_1^{\bullet}$ peut en suivre deux voies d'évolution distinctes :

- Soit il réagit avec une molécule de xanthate de départ pour conduire au radical intermédiaire **A**. Le radical $Et^{\bullet}$ étant haut en énergie, l'intermédiaire symétrique **A** fragmentera pour régénérer $R_1^{\bullet}$ et le xanthate de départ. Cette réaction est dite ***dégénérée*** et permet d'allonger virtuellement la durée de vie du radical $R_1^{\bullet}$ dans le milieu, en le stockant sous une forme non réactive **A**.

- Le radical $R_1^{\bullet}$ peut également s'additionner de manière irréversible sur une oléfine présente dans le milieu, pour former le radical adduit $R^{add\bullet}$. L'addition de ce radical sur une molécule de xanthate de départ fournit un nouveau radical tertiaire **B**; ce dernier peut alors fragmenter selon trois voies distinctes pour fournir $R^{1\bullet}$, $R^{add\bullet}$, ou $Et^{\bullet}$. Pour que le chaîne se propage efficacement il faudra remplir la deuxième condition essentielle, c'est-à-dire que le radical $\boldsymbol{R^{add\bullet}}$ soit ***moins stable*** que le radical $\boldsymbol{R^{1\bullet}}$ afin de déplacer l'équilibre vers la formation du produit.

La clef de la chimie radicalaire des xanthates réside dans la formation des radicaux tertiaires **A** et **B** qui stockent le radical $R^{1\bullet}$ sous une forme non réactive. La réversibilité de l'addition d'un radical sur le thiocarbonyle du xanthate permet ensuite de régénérer le radical $R^{1\bullet}$ sous sa forme réactive. A un instant donné, la concentration en radicaux $R^{1\bullet}$ dans le milieu est très faible, ce qui permet un bon contrôle de la réaction en limitant les réactions parasites. Grâce à cette propriété, il est possible de travailler en milieu très concentré et d'utiliser des oléfines non activées.

Au laboratoire, un intérêt tout particulier est consacré aux réactions radicalaires en chaîne par transfert de xanthates car elles présentent de nombreux avantages, dont les principaux sont exposés ci-après :

- L'absence de réaction de réduction compétitive et la dégénérescence du système permettent de travailler dans des milieux concentrés et autorisent des réactions radicalaires réputées difficiles (additions intermoléculaires, cyclisations sur des noyaux aromatiques, *etc*.), voire impossibles par d'autres méthodes.

- L'absence d'hydrure d'étain et autres métaux lourds est fortement appréciable pour une application en chimie pharmaceutique ainsi que pour l'environnement.

- Cette réaction est en accord avec le principe d'économie d'atomes puisque tous les atomes des réactifs se retrouvent dans le produit d'arrivé.

- Les xanthates présentent une réactivité semblable aux composés iodés vis-à-vis de l'addition d'un radical, mais sont thermiquement plus stables.[40]

- Une grande variété de xanthates est aisément et rapidement accessible (paragraphe IV.).

- Le xanthate produit de la réaction peut être impliqué dans une nouvelle réaction radicalaire ou transformé en exploitant la riche chimie ionique du soufre.

- La réaction est opérationnellement très simple à mettre en œuvre puisqu'il suffit de porter le milieu réactionnel à reflux et d'ajouter le peroxyde à intervalles de temps réguliers.

Le bilan de la réaction radicalaire correspond à l'insertion 1,2-régiospécifique des groupements R^1 et SC(=S)OEt dans une oléfine (***Schéma II-13***).

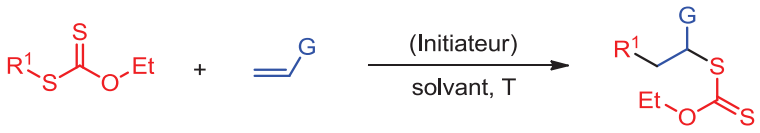


Schéma II-13 *– Bilan de la réaction par transfert de groupe xanthate*

IV. Les différentes voies d'accès aux xanthates

Comme nous l'avons préalablement souligné, un groupement éthyle est introduit sur l'oxygène afin d'empêcher la fragmentation selon la liaison C–O. Ce substituant est également choisi pour des raisons pratiques: le sel de potassium de l'acide *O*-éthyl-xanthique est en effet commercial et bon marché. Il peut aussi être remplacé par un groupement alkyle primaire, ou un aryle, à condition qu'il n'interfère pas dans le processus radicalaire.

[40] Chatgilialoglu, C. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 188 et les références qui y sont citées.

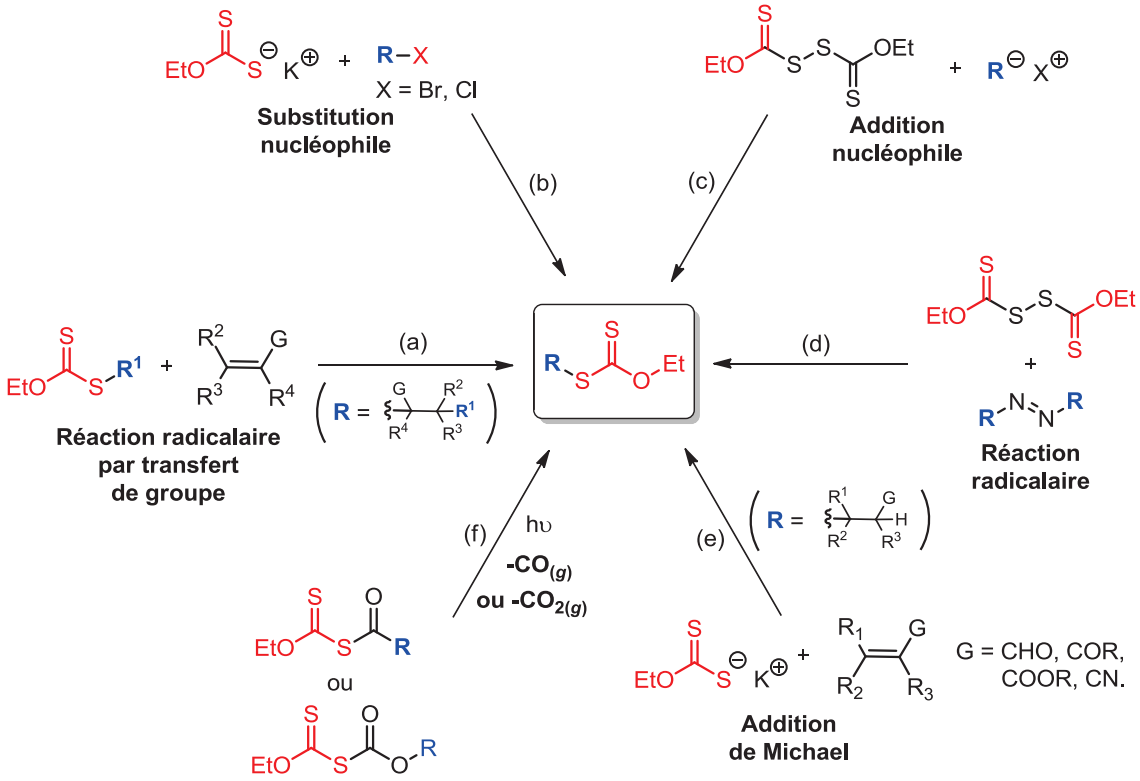


Schéma II-14 – *Principales voies de synthèse des xanthates*

Il existe six principales méthodes de synthèse des xanthates utilisées selon la nature du xanthate désiré (***Schéma II-14***) :

(a) Une méthode usuelle pour former des xanthates variés est l'addition d'un xanthate sur une oléfine, selon le principe de transfert de groupe évoqué précédemment. En effet, le xanthate et l'oléfine peuvent être variés à souhait, offrant ainsi un grand nombre de combinaisons possibles.

(b) La méthode ionique la plus employée est la substitution nucléophile d'ordre 2 d'un groupe partant par le sel de potassium de l'acide xanthique. Cette méthode permet d'accéder aisément à des xanthates primaires ou secondaires, mais n'est pas applicable à la synthèse de xanthates tertiaires.

(c) Les xanthates peuvent aussi être préparés par addition nucléophile d'un carbanion sur le *bis*-xanthate qui possède une liaison S–S faible (E ≥ 265 kJ.mol^{-1}).[41] Cette voie de synthèse est limitée, d'une part, par la difficulté

[41] Le *bis*-xanthate de formule $(ROC(S)S)_2$ est la forme dimérique du groupement xanthate, obtenu par oxydation du sel de potassium de l'acide xanthique en présence d'un oxydant doux comme le diode. Barany, G.; Schroll, A. L.; Mott, A. W.; Halsrud, D. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4750.

de générer de façon régio-sélective le carbanion (en particulier pour les cétones) et d'autre part, par l'addition possible d'une seconde fonction xanthate dans le cas des carbanions primaires ou secondaires.

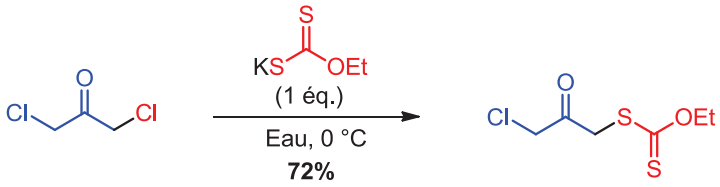
(d) Les xanthates tertiaires sont également accessibles par une réaction radicalaire entre un composé de type di-azo et le *bis*-xanthate. Cette méthode reste cependant restreinte par la variété de composés di-azo disponibles.

(e) L'addition-1,4 du *O*-éthyl xanthate de potassium sur un accepteur de Michael en milieu acide constitue une autre voie de synthèse des xanthates tertiaires.

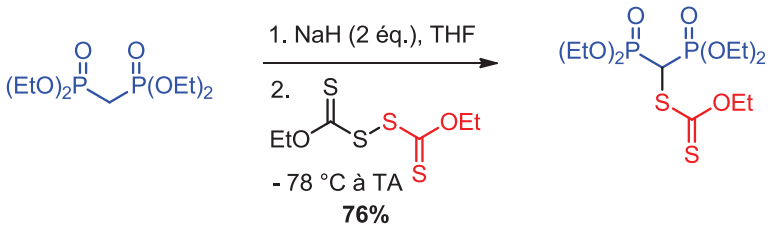
(f) La photolyse des *S*-acyles xanthates conduit à la perte de monoxyde ou de dioxyde de carbone, et permet un accès aisé aux xanthates tertiaires.

Le ***Schéma II-15*** ci-dessous présente quelques exemples de préparation de xanthates selon les voies exposées précédemment.[42]

Méthode b, *Réf. 42a:*



Méthode c, *Réf. 42b:*



Méthode e, *Réf. 42c:*

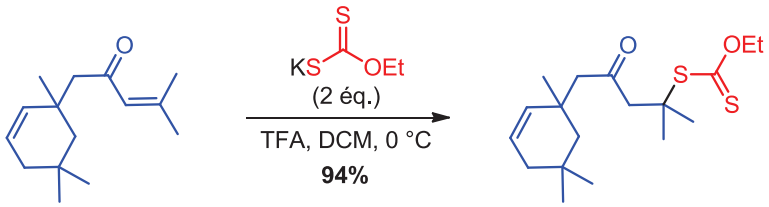


Schéma II-15 – *Quelques exemples de préparation de xanthates*

[42] (a) de Greef, M. Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1773. (b) Gagosz, F.; Zard, S; Z. *Synlett* **2003**, 387. (c) Binot, G.; Quiclet-Sire, B.; Saleh, T.; Zard, S. Z. *Synlett* **2003**, 382.

V. Illustration du potentiel synthétique des xanthates

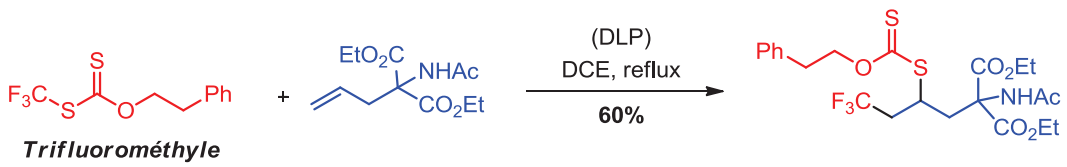
La dégénérescence du processus radicalaire des xanthates permet de réaliser un grand nombre de transformations, dont certaines sont réputées difficiles voire impossibles avec d'autres méthodes. Nous allons, dans la fin de ce chapitre dresser un tableau des exemples représentatifs de l'étendue des possibilités offertes par la chimie radicalaire des xanthates.[43] On notera que les allylations et vinylations radicalaires développées au laboratoire ne sont volontairement pas exposées dans ce chapitre. Ces méthodes seront en effet présentées au chapitre III qui donnera un aperçu des procédés d'allylation, et dans de moindres mesures de vinylation radicalaires.

Dans le but de faciliter la compréhension, la partie venant du xanthate sera dessinée en rouge, celle de l'oléfine en bleu et les nouvelles liaisons formées seront représentées en noir dans la suite de ce chapitre.

A. Additions radicalaires intermoléculaires

Un des principaux atouts de la chimie radicalaire des xanthates réside dans la possibilité de générer des radicaux difficiles d'accès ou peu réactifs. Des radicaux de type trifluorométhyle,[44] ou encore propargylique et benzylique peuvent être aisément formés grâce aux xanthates correspondants (***Schéma II-16***).[45]

Réf. 44:



[43] Pour des revues sur la chimie radicalaire des xanthates, voir: (a) Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 672. (b) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 201. (c) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6002. (c) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 519.
[44] Bertrand, F.; Pevere, V.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1069.
[45] (a) Denieul, M. -P.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5495. (b) Boivin, J.; Tailhan, C.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *113*, 5874. (c) Charrier, N.; Zard, S. Z.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 9443.

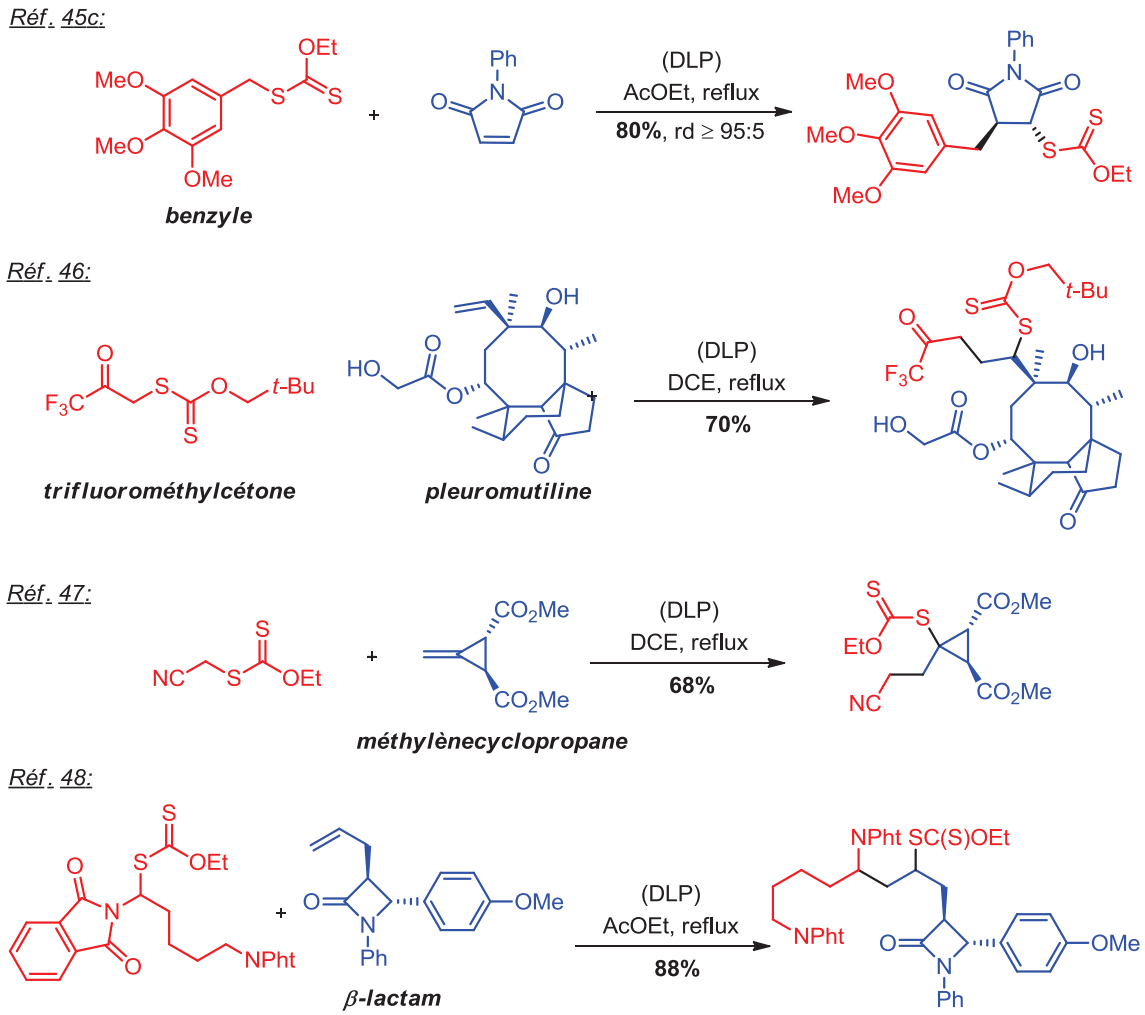


Schéma II-16 – *Quelques exemples d'additions radicalaires sur des oléfines originales*

Contrairement à la chimie radicalaire des organostannanes, grâce à la réversibilité de l'addition du radical sur le thiocarbonyle, le transfert radicalaire peut intervenir de manière intermoléculaire sur des oléfines non-activées comme par exemple sur la pleuromutiline, un antibactérien terpénique (***Schéma II-16***).[46] L'addition radicalaire présente l'avantage d'être compatible avec de nombreuses fonctions chimiques telles que des trifluorométhyles cétones, des amides, des cyclopropanes,[47] des phtalimides[48] ou encore des alcools libres.[46] Cette grande tolérance fonctionnelle est un atout majeur, ainsi d'un point de vue synthétique une telle transformation est envisageable à un stade avancé d'une synthèse totale.

[46] Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2002**, 2312.
[47] Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9815.
[48] Quiclet-Sire, B.; Revol, G.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3554.

Par exemple, l'addition radicalaire du xanthate de trifluorométhyle cétone sur la pleuromutiline a été réalisée en l'absence de tout groupement protecteur, malgré la présence de nombreuses fonctions dans une même oléfine (troisième exemple du ***schéma II-16***).[46]

En outre, la possibilité d'effectuer plusieurs additions successives confère à cette méthode une grande souplesse de fonctionnalisation. A partir d'un xanthate secondaire, il est par exemple possible d'effectuer deux additions intermoléculaires successives (***Schéma II-17***).[49] Ces étapes peuvent même être effectuées dans le même pot si l'oléfine de départ est volatile.

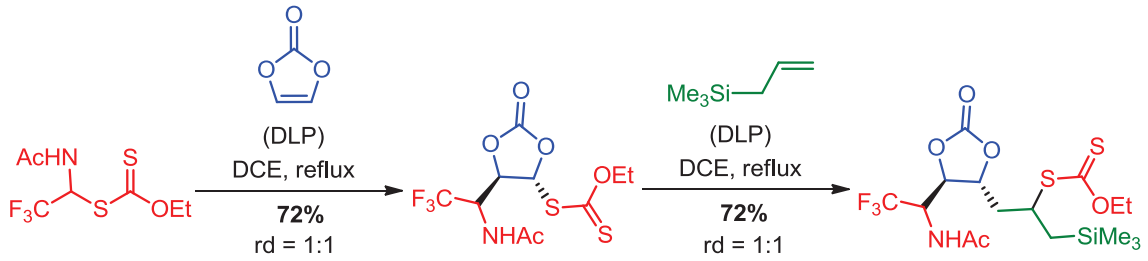


Schéma II-17 *– Succession de deux additions radicalaires*

Les additions radicalaires sur des oléfines peuvent également intervenir de façon intramoléculaire.

B. Cyclisations sur des oléfines

En plus des cycles « classiques » à cinq[50] et six chaînons,[51] il est possible de synthétiser des cycles réputés difficiles d'accès comme des cycles à quatre,[52] sept,[53] ou même huit chaînons.[54] Quelques exemples significatifs sont présentés sur le ***schéma II-18*** où les nouvelles liaisons formées sont représentées en bleu.

[49] Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett*. **2003**, *5*, 2655.
[50] (a) Alamenda-Angulo, C.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 913. (b) Denieul, M.-P.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5495.
[51] (a) Heng, R.; Zard, S.; Z. *Org. Biomol. Chem*. **2011**, *9*, 3396. (b) Braun, M.-G., Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1230.
[52] Saunier, J. B. *Thèse de doctorat*, Ecole Polytechnique **1996**.
[53] Axon, J.; Boiteau, L.; Boivin, J.; Forbes, J. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1719.
[54] Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 325.

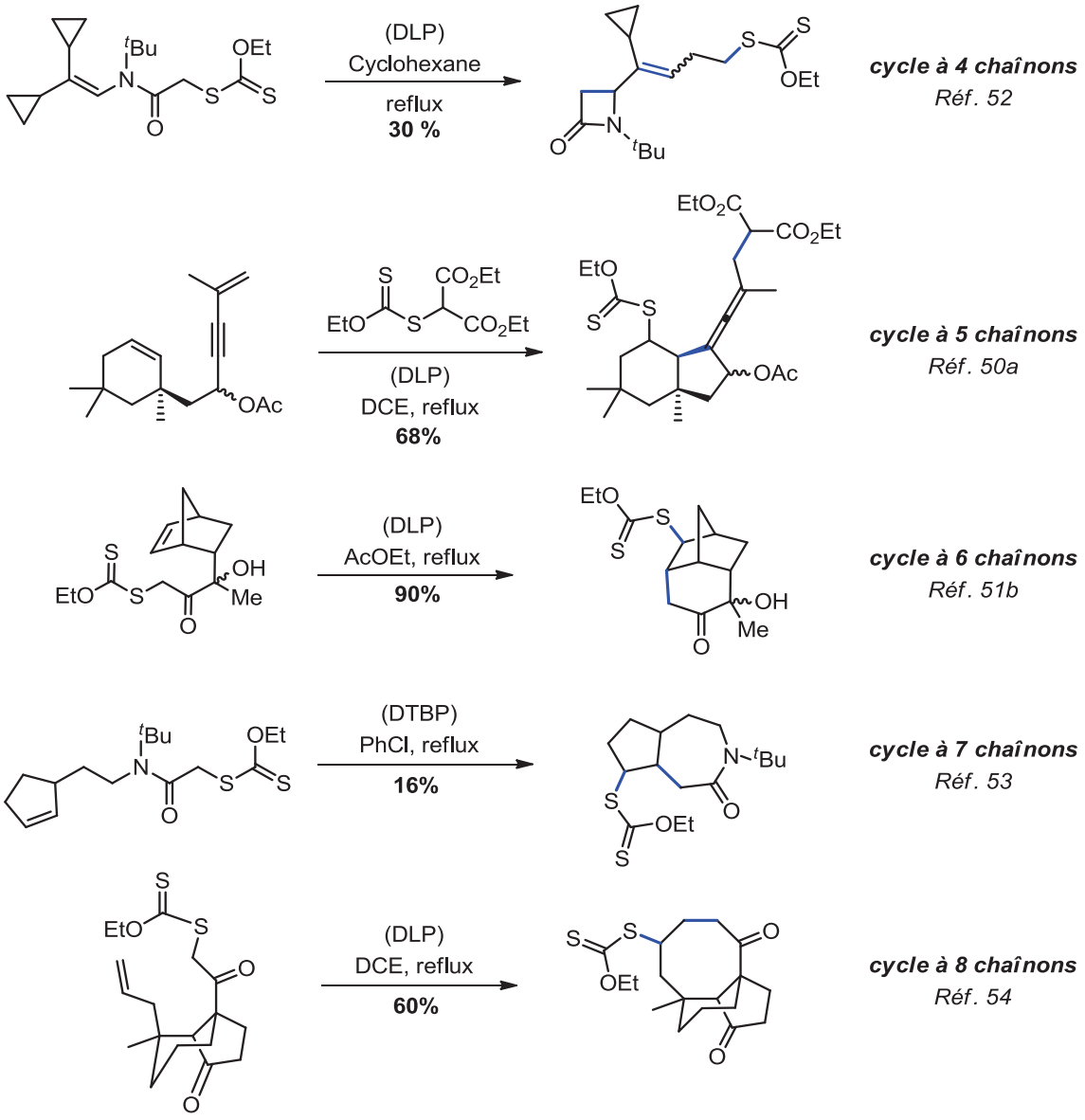


Schéma II-18 *– Formation de cycles de 4 à 8 chaînons*

C. Cyclisations sur un noyau aromatique

La chimie radicalaire des xanthates offre également la possibilité d'effectuer une cyclisation sur un noyau aromatique. Par rapport aux autres méthodes radicalaires, le temps de vie du radical effectuant la cyclisation est considérablement augmenté. Ceci permet de diminuer de manière significative la formation du produit de réduction prématuré du xanthate, principal sous-produit de la réaction. Il est important de noter qu'ici la réaction s'effectue sans transfert du groupement xanthate.

Il faut donc utiliser une quantité stœchiométrique de peroxyde afin d'oxyder le radical intermédiaire **A**, obtenu après cyclisation sur l'aromatique, en carbocation **B**.

La force motrice de la réaction réside dans la réaromatisation du cycle de départ par perte de proton pour donner le cycle **C** (***Schéma II-19***).

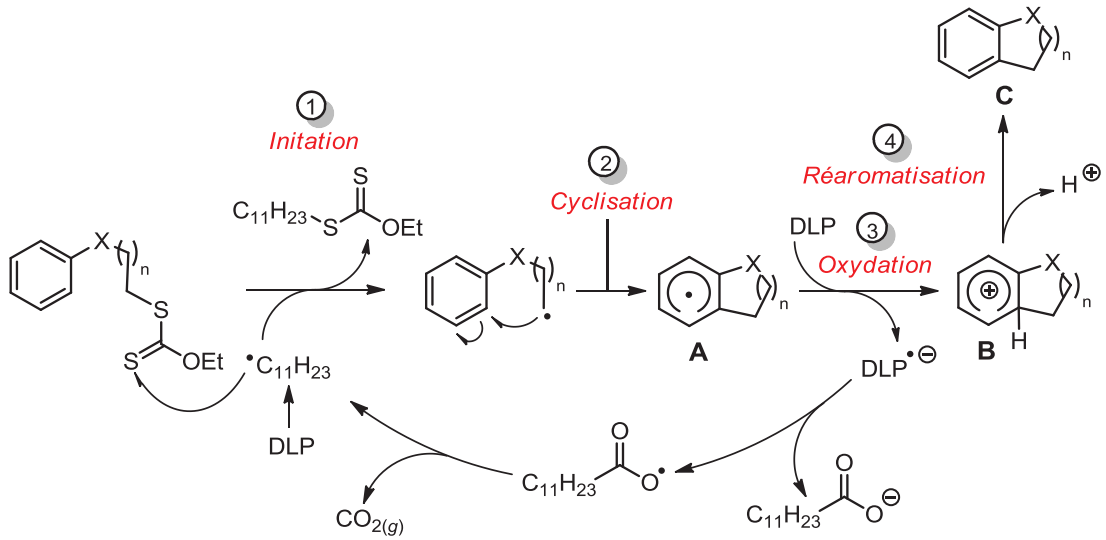
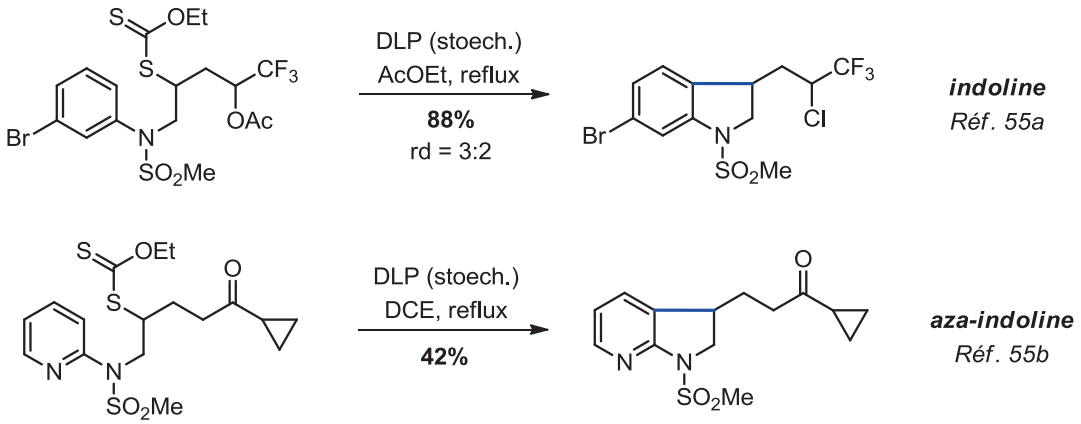


Schéma II-19 – *Mécanisme générale de la cyclisation sur un noyau aromatique*

Ce type de cyclisation permet d'accéder à des structures variées, comme des indolines et des azaindolines,[55] des tétralones,[56] des benzazépinones,[57] des benzimidazoles,[58] des oxindoles,[59] des pyrimidinones (***Schéma II-20***).[60]



[55] (a) Salomon, P.; Zard, S. Z. Résultats non publiées. (b) Ly, T. M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedon Lett.* **1999**, *40*, 2533. (c) Quiclet-Sire B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2002**, 1692.
[56] Petit, L.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5148.
[57] (a) Charrier, N.; Liu, Z.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2018. (b) Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 731.
[58] Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4345.
[59] Laot, Y. *Thèse de doctorat*, Ecole polytechnique **2011**.
[60] Laot, Y.; Petit, L.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5784.

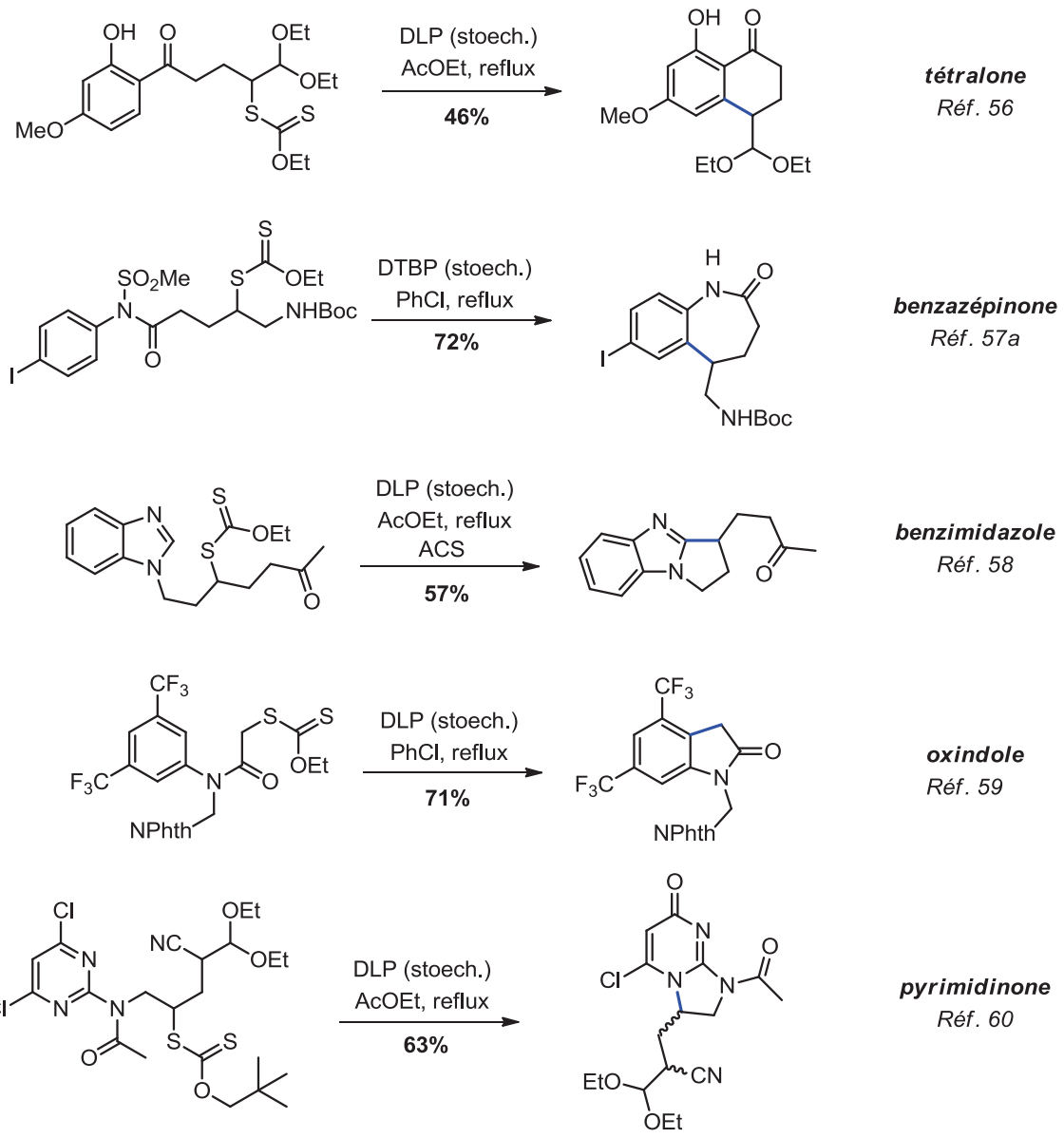


Schéma II-20 *– Exemples de cyclisations radicalaires sur des noyaux aromatiques*

D. Transformations du groupement xanthate par voie radicalaire

Plusieurs procédures radicalaires ont été développées dans le but de transformer le groupement xanthate sans former de nouvelles liaisons carbone-carbone. Il est tout d'abord possible de le réduire, en utilisant les couples Bu_3SnH/AIBN,[32] DLP/isopropanol,[61] TTMSH/AIBN[62] ou encore un mélange H_3PO_2/Et_3N/AIBN.[63]

[61] Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9435.
[62] Chatgilialoglu, C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1129.
[63] Boivin, J.; Jrad, R.; Juge, S.; Nguyen, V. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1645.

Ces réactions de réduction peuvent être effectuées dans la foulée d'une réaction d'addition après simple évaporation du solvant, comme illustré par le premier exemple du ***schéma II-21***.[48] Des échanges xanthate-brome,[64] xanthate-azoture,[65] ou encore xanthate-sulfure[66] sont possibles et autorisent l'installation de fonctionnalités exploitables en chimie ionique (***Schéma II-21***).

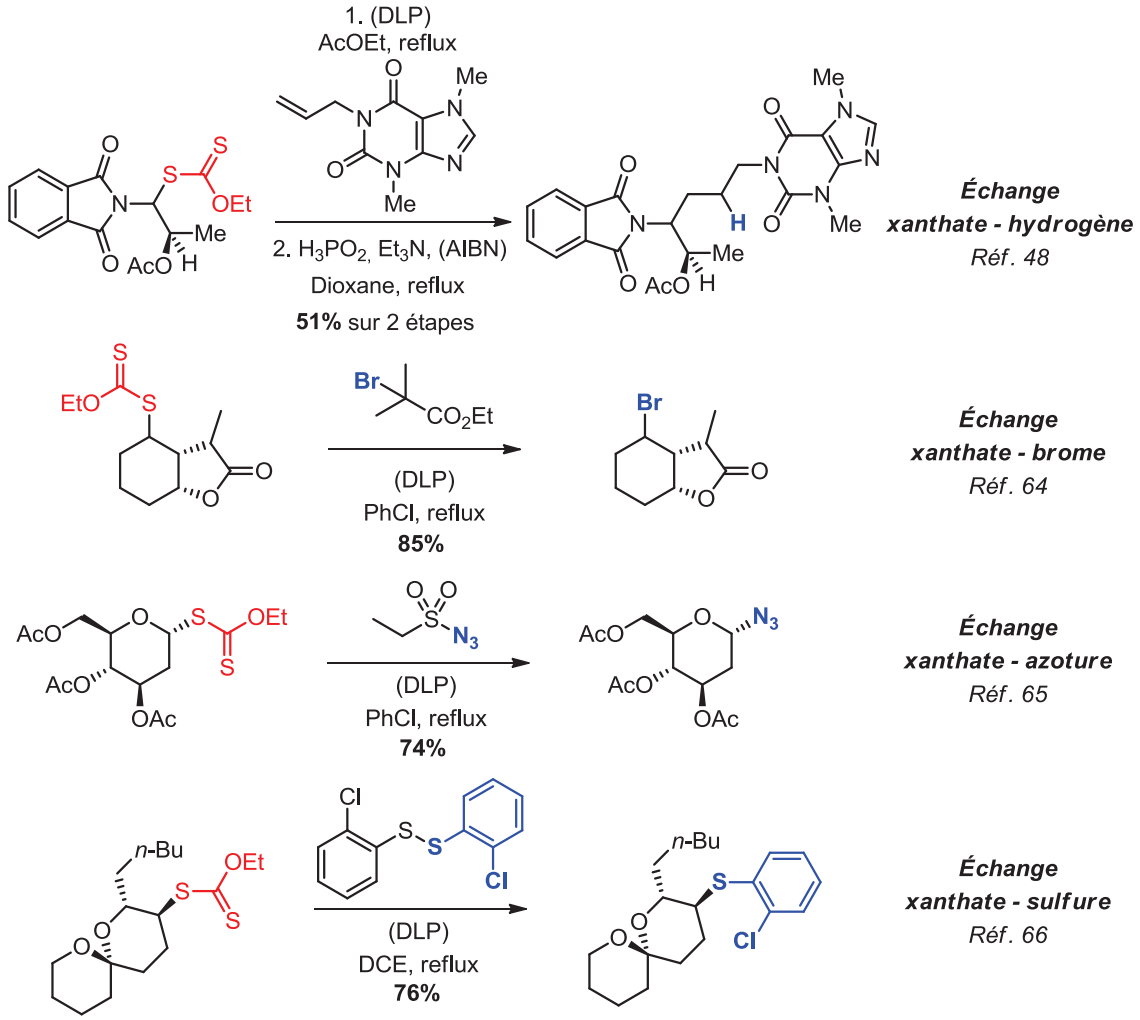


Schéma II-21 – *Transformations de la fonction xanthate par voie radicalaire.*

E. Applications de la chimie radicalaire des xanthates en synthèse totale

Afin d'apprécier tout le potentiel synthétique de la chimie des xanthates, celle-ci a été appliquée ou est en train d'être appliquée à la synthèse totale d'un certain nombre de

[64] Barbier, F.; Pautrat, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Synlett* **2002**, 811.
[65] Olivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6496.
[66] Corbet, M.; Ferjančić, Z.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3579.

produits naturels comme la (±)-mersicarpine,[67] la (±)-matrine,[68] la (±)-fortucine,[69] la 10-norparvulenone et la O-methylasparvenone,[70] la (±)-colchicine,[71] le (±)-flossonol,[72] la pleuromutiline[73] ou encore le (+)-maritimol.[74] (***Schéma II-22***).

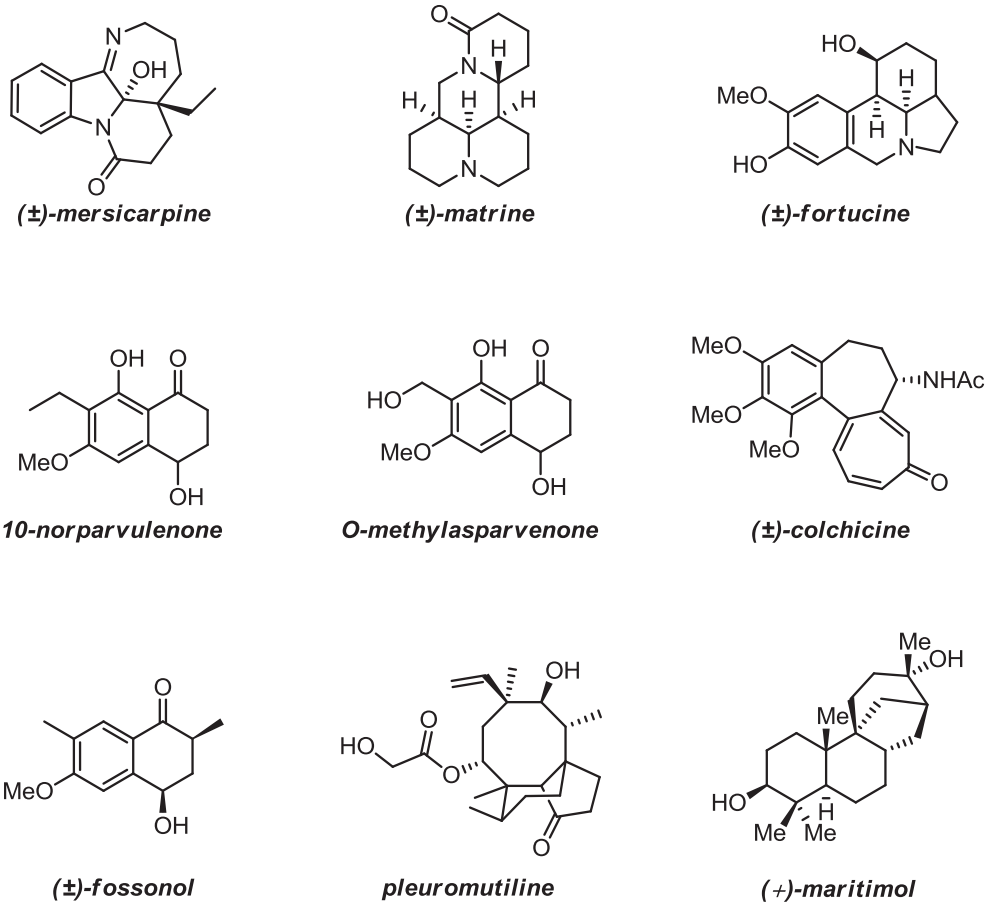


Schéma II-22 *– Applications de la chimie radicalaire des xanthates en synthèse totale*

Quelques étapes clef de ces synthèses seront présentées brièvement dans la suite de ce paragraphe. La synthèse totale de la (±)-fortucine, s'appuie sur une cascade radicalaire d'addition/cyclisation sur un noyau aromatique (***Schéma II-23***).[69] La cascade permet à la fois d'obtenir la bonne stéréochimie – *cis* – pour la jonction de cycle mais aussi une bonne régio-selectivité en faveur du produit de cyclisation en *para* du groupement OBn.

[67] Biechy, A.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2800.
[68] Boiteau, L.; Boivin, J.; Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew.Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1128.
[69] Biechy, A.; Hachisu, S.; Quiclet-Sire, B.; Ricard, L.; Zard, S. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1458.
[70] Vargas, A. C.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3717.
[71] Guindeuil, S. *Thèse de doctorat*, Ecole Polytechnique, **2006**.
[72] Guignard, R. F. *Synlett.* **2013**, *24*, 157.
[73] Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 325.
[74] (a) Corbet, M. *Thèse de doctorat*, Ecole polytechnique, **2009**. (b) Braun, M.-G. *Thèse de doctorat*, Ecole polytechnique, **2011**.

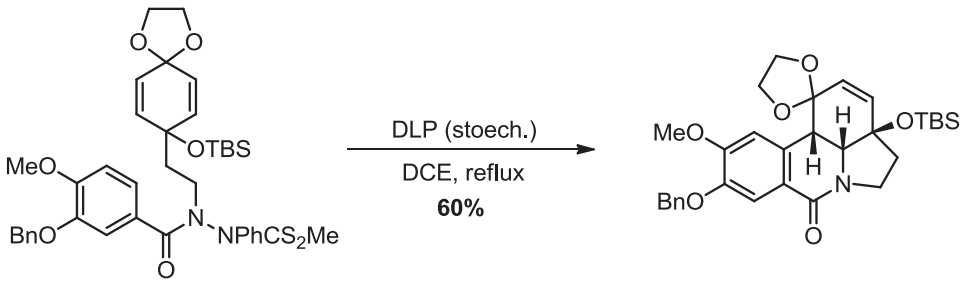


Schéma II-23 *– Etape clef de la synthèse de la (±)-fortucine*

La richesse de la chimie radicalaire a également été mise en exergue au travers de la synthèse de la (±)-matrine (***Schéma II-24***).[68] La succession d'une addition radicalaire intermoléculaire et d'une étape de cyclisation réductrice dans l'*iso*propanol a permis d'obtenir efficacement le squelette tétracyclique de la (±)-matrine.

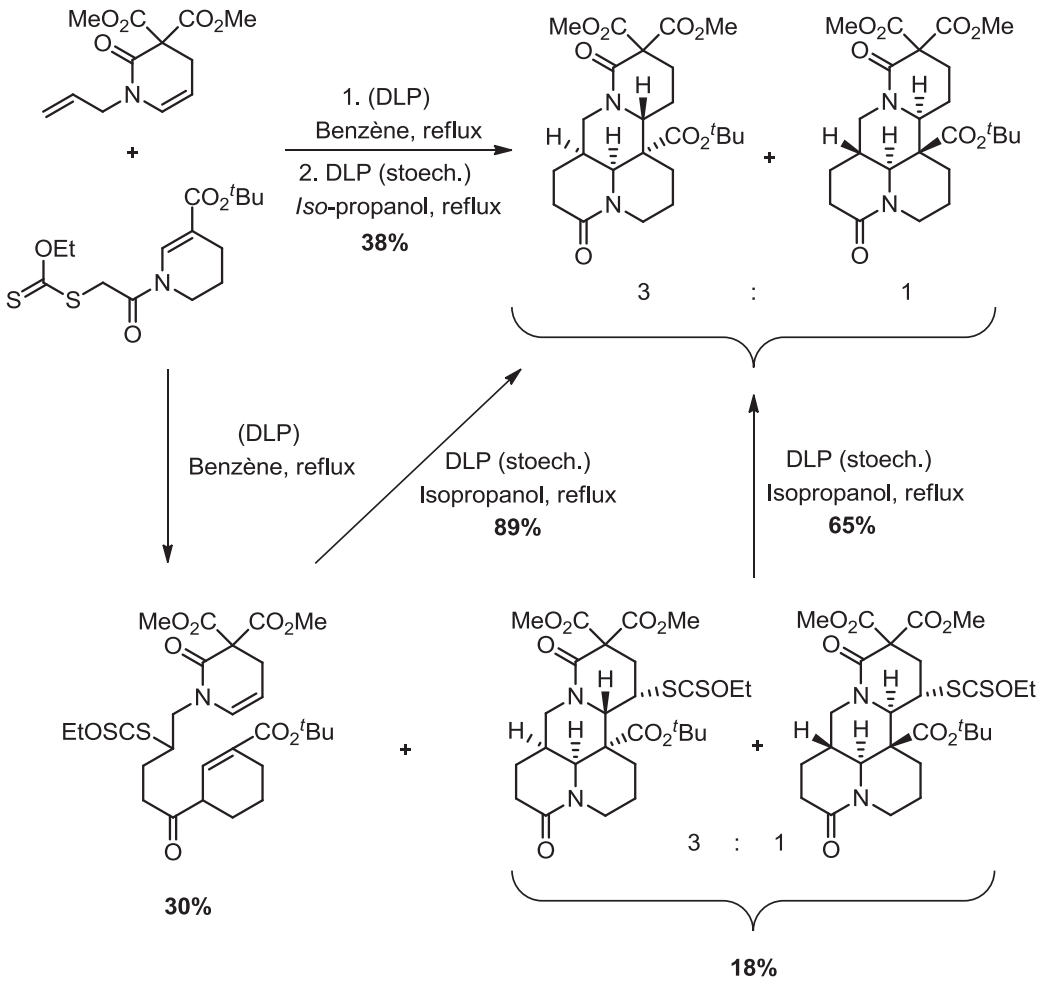


Schéma II-24 *– Etape-clé de la synthèse totale de la (±)-matrine*

F. Transformation de la fonction xanthate par voie ionique

Bien que peu connues, les réactions ioniques impliquant un xanthate sont multiples et peuvent être exploitées d'un point de vue synthétique. Il est tout d'abord possible d'éliminer le groupement xanthate pour former une nouvelle double liaison C–C. La présence géminale d'un hétéroatome comme un atome d'azote[49] ou de soufre,[75] affaiblit la liaison entre le sulfure du xanthate et le carbone qui le porte et permet d'effectuer la thermolyse de ce dernier (1er exemple du ***Schéma II-25***). Lorsque le carbone qui porte le xanthate ne se situe pas en α d'un hétéroélément, il est possible d'effectuer l'élimination en présence d'iodure de méthyle et de triethylamine (2ème exemple du ***Schéma II-25***).[76] Enfin, il est possible de réaliser une addition sur l'allyltrimethylsilane et de traiter le produit d'addition par une source d'ions fluorures pour obtenir le produit de β-élimination du xanthate (3ème exemple du ***Schéma II-25***).[51b]

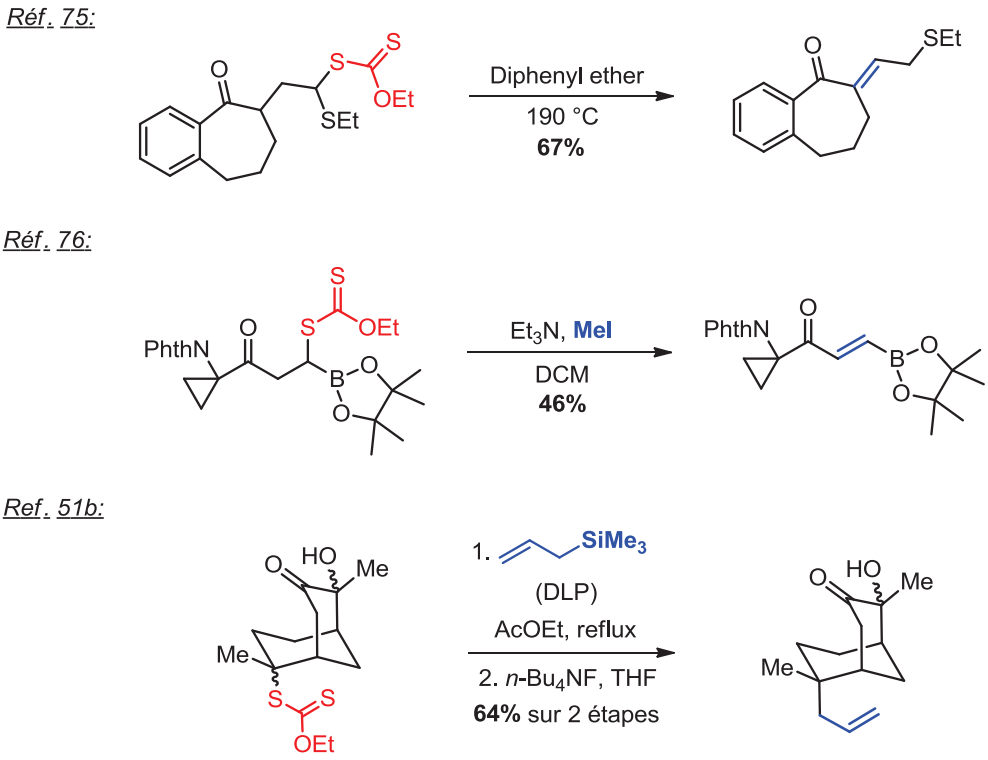


Schéma II-25 – *Elimination du groupement xanthate*

[75] Braun, M.-G.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 776.
[76] Heinrich, M. R.; Sharp, L. A.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2005**, 3077.

Lorsqu'ils sont liés à un carbone portés par un ester, les xanthates peuvent conduire à deux types de produits en présence d'un acide de Lewis ou de Brönsted. Traité par une amine et un acide de Brönsted, ce type de substrat conduit au pyrrole correspondant. Un xanthate vicinal d'un ester constitue donc l'équivalent synthétique d'un aldéhyde.[77] A l'inverse, lorsqu'un xanthate similaire est mis en réaction avec un acide de Lewis oxophile, c'est l'ester qui devient groupement partant et une dithiétanone est alors formée (***Schéma II-26***).[78] Notons que cette dernière peut elle-même être transformée en pyrrole.

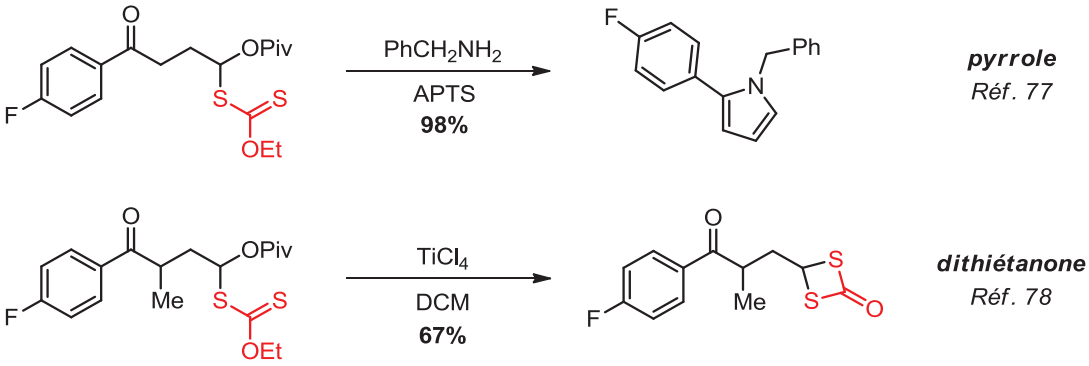


Schéma II-26 – Xanthate en milieu acide de Brönsted *vs* acide de Lewis

D'autres opportunités de synthèse reposent sur la possibilité de générer un thiol à partir d'un xanthate en présence d'éthylène diamine. Outre les applications classiques de la chimie des thiols, deux méthodes permettant la synthèse de dihydrofuranes[79] et de diènes[80] ayant été développées au laboratoire sont particulièrement intéressantes (***Schéma II-27***).

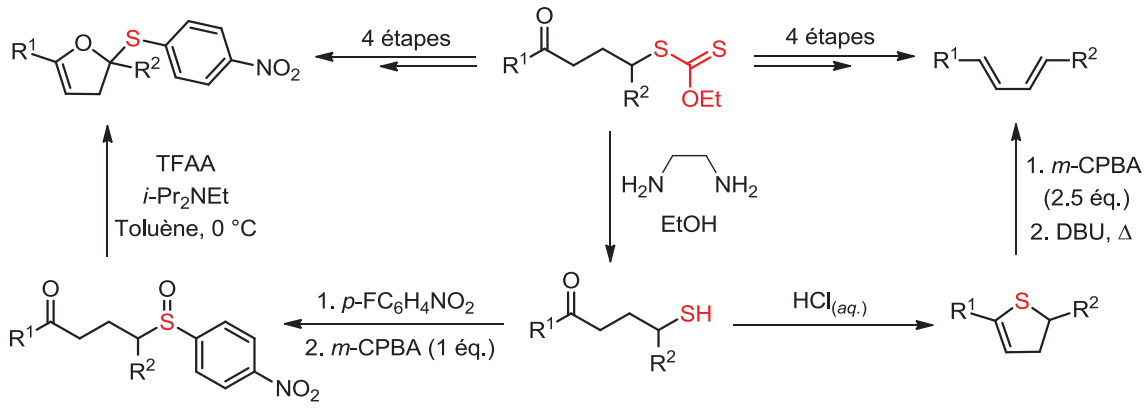


Schéma II-27 – *Synthèse de dihydrofuranes et de diènes à partir de cétothiols-1,4*

[77] Quiclet-Sire, B.; Quintero, L.; Sanchez-Jimenez, G.; Zard, S. Z. *Synlett* **2003**, 75.
[78] Quiclet-Sire, B.; Sanchez-Jimenez, G.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2003**, 1408.
[79] Boutillier, P. *Thèse de doctorat*, Ecole Polytechnique, **2001**.
[80] Lusinchi, M.; Stanbury, T. V.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2002**, 1532.

Dans le premier cas, le dihydrothiophène obtenu après cyclisation en milieu acide est oxydé en la sulfone correspondante qui, sous l'action du chauffage, élimine du dioxyde de soufre pour donner le diène désiré. Dans le second cas, après une substitution aromatique nucléophile, le sulfure obtenu est oxydé en sulfoxyde, qui, traité dans les conditions de Pummerer se réarrange en dihydrofurane.

Un autre type de réactivité repose sur l'exploitation judicieuse des propriétés électrophiles du thiocarbonyle de la fonction xanthate. Ainsi, un cétoxanthate-1,4 traité en milieu basique conduit au thiolate correspondant, qui peut alors effectuer une substitution aromatique nucléophile et délivrer un thiéno[2,3,b]benzothiopyrane (***Schéma II-28***).[81]

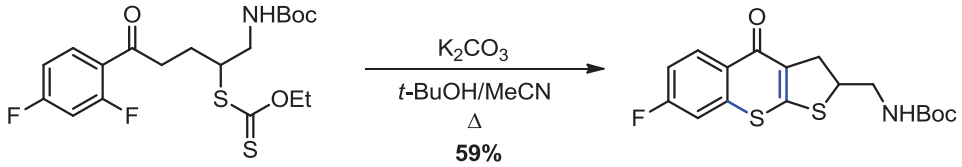
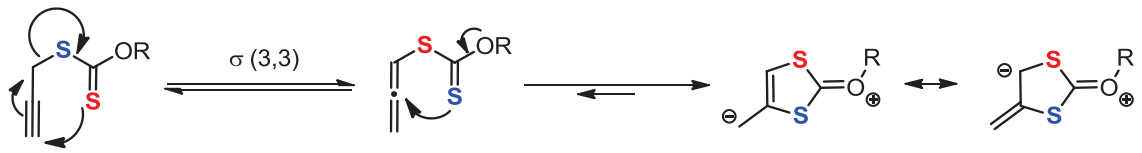


Schéma II-28 *– Exploitation de l'électrophilie du thiocarbonyle*

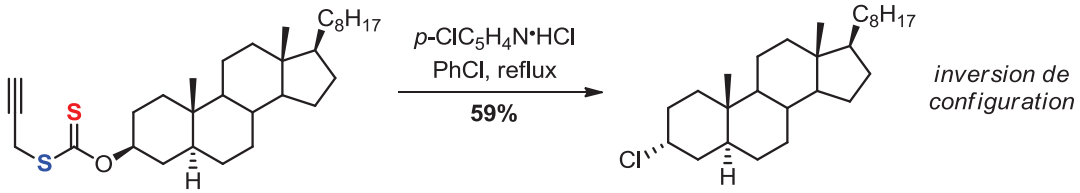
Enfin, il a été découvert au laboratoire que les *S*-propargyle xanthates constituent des équivalents synthétiques de bétaïnes obtenus par isomérisations successives.[82] Ces bétaïnes peuvent être exploitées soit comme donneurs de R^+,[83] soit pour effectuer une condensation sur un carbonyle,[84] ou encore des réactions de Diels-Alder (***Schéma II-29***).[85] Ces dernières utilisent un diène généré *in situ* grâce à la présence d'un groupement partant en *α* de l'alcyne (un ester ici).

Mécanisme général

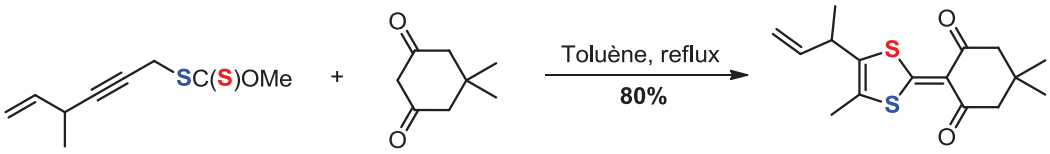


[81] (a) Boivin, J.; Boutillier, P.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2529. (b) Boutillier, P.; Quiclet Sire, B.; Zafar, S. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Asymm.* **2010**, *21*, 1649.
[82] (a) Boivin, J.; Tailhan, C.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5874. (b) Boivin, J.; Tailhan, C.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7853. (c) Boivin, J.; Henriet, E.; Tailhan, C.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2763.
[83] Boivin, J.; Henriet, E. B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9739.
[84] Boivin, J.; Henriet, E. B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 5171.
[85] Wright, D.; Zard, S. Z. résultats non publiés.

Donneur de R⊕ *, Réf. 83:*



Condensation avec des methylènes activés*, Réf. 84:*



Diels-Alder*, Réf. 85:*

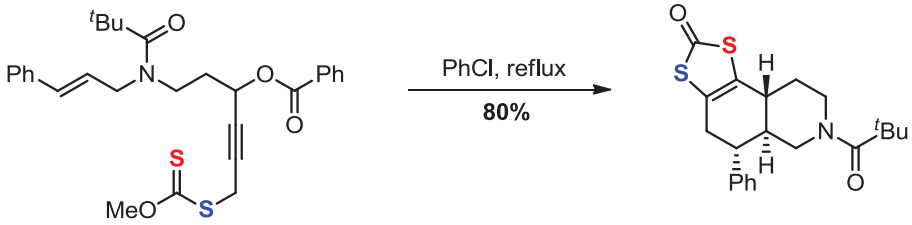


Schéma II-28 *– Quelques applications de la chimie ionique des S-propargyle xanthates*

Conclusion

Une expérience réalisée dans le but de déterminer le mécanisme de la réaction de désoxygénation de Barton-McCombie a conduit à la naissance d'un nouveau domaine de la chimie radicalaire: la chimie par transfert du groupement xanthate. Depuis cette découverte, de nombreuses applications radicalaires et ioniques ont été développées. Les diverses exemples présentés dans ce chapitre démontrent tout le potentiel synthétique de cette chimie qui constitue une nouvelle méthode très efficace pour former des liaisons carbone-carbone de manière intra- ou intermoléculaire.

Chapitre III

Les Allylations Radicalaires

Introduction

Dans les chapitres précédents nous avons principalement présenté des réactions radicalaires de type addition et cyclisation. Une réaction de fragmentation radicalaire est un processus élémentaire correspondant à la rupture homolytique d'une liaison donnée. Ces réactions représentent un troisième type de transformations fondamentales en chimie radicalaire.

Le premier exemple d'allylation radicalaire a été rapporté par Lewis et Winstein en 1972.[86] Comme illustré ci-dessous, la réaction entre le sulfure d'*α*,*α*-diméthylallylphényle et le thiophénol en présence du peroxyde de *tert*-butyle comme initiateur radicalaire conduit à la formation du sulfure de *γ*,*γ*-diméthylallylphényle (***Schéma III-1***). Cette réaction, dont le bilan correspond à l'isomérisation du sulfure de départ peut s'expliquer comme-suit. Un radical thiophénoxyle, généré à partir du thiophénol et de l'initiateur radicalaire s'additionne sur l'oléfine terminale pour produire un radical secondaire intermédiaire. Ce dernier peut évoluer de deux façons :

- Fragmenter et rompre de façon homolytique la liaison bleue nouvellement formée pour redonner un radical thiophénoxyle et le produit de départ (réaction dégénérée)
- Subir une *β*-fragmentation pour générer l'oléfine produit et un nouveau radical phénylthiyl qui propagera la chaîne (rupture de la liaison rouge).

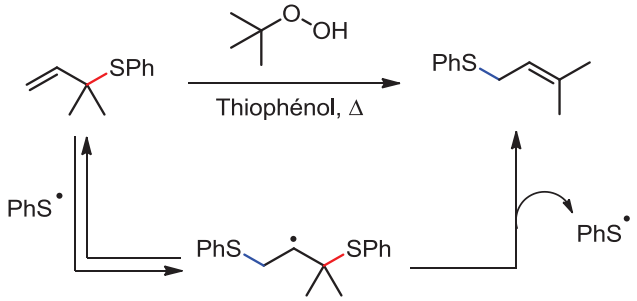


Schéma III-1 *– Premier exemple d'addition/fragmentation radicalaire*

Depuis cette découverte, ce principe de *β*-fragmentation a été exploité pour développer des réactions d'allylation et de vinylation radicalaires. Le concept général de ces deux types de transformations est présenté sur le ***schéma III-2***.

[86] Lewis, S. N.; Miller, J. J.; Winstein, S. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1478.

Ces deux réactions consistent en l'addition régiosélective du radical R$^{\bullet}$ suivie d'une *β*-scission du radical intermédiairement généré.

Le radical GP$^{\bullet}$ généré par *β*-fragmentation participera généralement à la propagation de la chaîne radicalaire. La numérotation des positions de substitution des agents allylants qui sera utilisée tout au long de ce manuscrit est de plus indiquée sur le ***schéma III-2***.

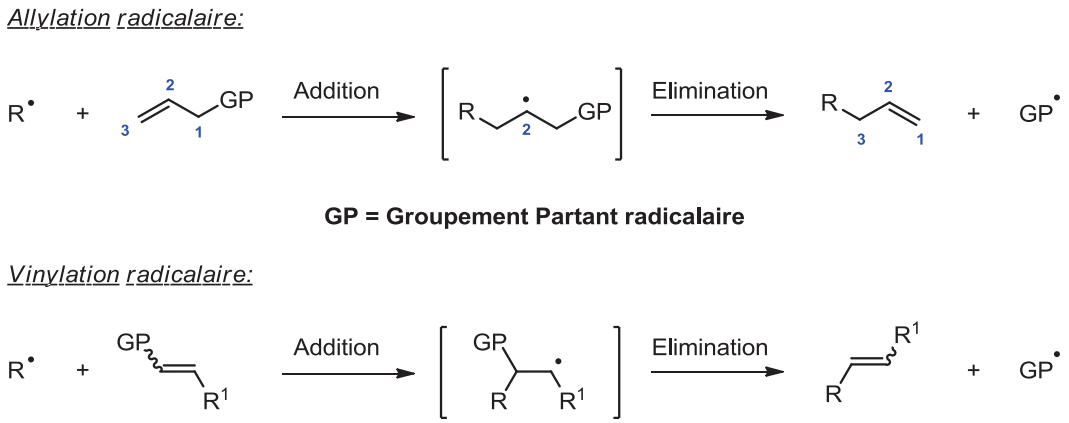


Schéma III-2 *– Principe général des allylations et vinylations radicalaires*

Le but de ce chapitre bibliographique n'est pas de faire une revue complète des méthodes d'allylation rapportées à ce jour mais plutôt de montrer les possibilités synthétiques qu'offre chaque grand type de transformation. Les vinylations radicalaires sont hors du contexte de nos travaux de thèse et ne seront donc pas présentées dans ce chapitre.[87] Nous nous intéresserons en revanche en détails aux allylations radicalaires, autour desquelles se sont centrés nos travaux de thèse. Nous nous cantonnerons toutefois aux méthodes dans lesquelles la rupture homolytique s'effectue à partir d'un radical centré sur un atome de carbone (C2, ***Schéma III-2***).[88]

[87] Pour quelques publications à ce sujet, voir: (a) Russell, G.A.; Tashtoush, H.; Ngoviwatchai, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4622. (b) Russell, G.A.; Ngoviwatchai, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4975. (c) Russell, G.A. ; Ngoviwatchai, P.; Tashtoush, H. *Organometallics* **1988**, *7*, 696. (d) Lebreton, J.; Waldner, A.; Fritsch, V.; Wolf, R. M.; DeMesmaeker, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5225. (e) Feringa, B. L.; de Jong, J. C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1127. (f) Leca, D.; Song, K.; Albert, M.; Grangeio Gonçalves, M.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *Synthesis* **2005**, 1405. (g) Kim, H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 398. (g) Bertrand, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1943.

[88] Les β-fragmentations déclenchées à partir de radicaux hauts en énergie centrés sur des hétéroatomes sont néanmoins des outils synthétiques intéressants. Pour des exemples d'application, voir: (a) Giraud, A. *Thèse de doctorat* **2001**, Université de Fribourg. (b) Posner, G. H.; Webb, K. S.; Asirvatham, E.; Jew, S.-S.; Degl'Innocenti, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4754. (c) Jiao, X. Y.; Bentrude, W. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3303.

I. Généralités sur les réactions de β-fragmentation

En chimie radicalaire, le départ d'un groupement donné ne suit pas la notion de sélectivité *anti* connue en chimie ionique. Une élimination radicalaire ne sera donc pas stéréospécifique. Comme présenté sur le ***schéma III-3***, le radical intermédiairement formé a la possibilité de s'équilibrer par rotation avant de subir la β-fragmentation.

Ce phénomène se traduit par le fait que chacun des deux diastéréoisomères du couple de produit de départ est capable d'engendrer les deux isomères géométriques du produit final (***Schéma III-3***).

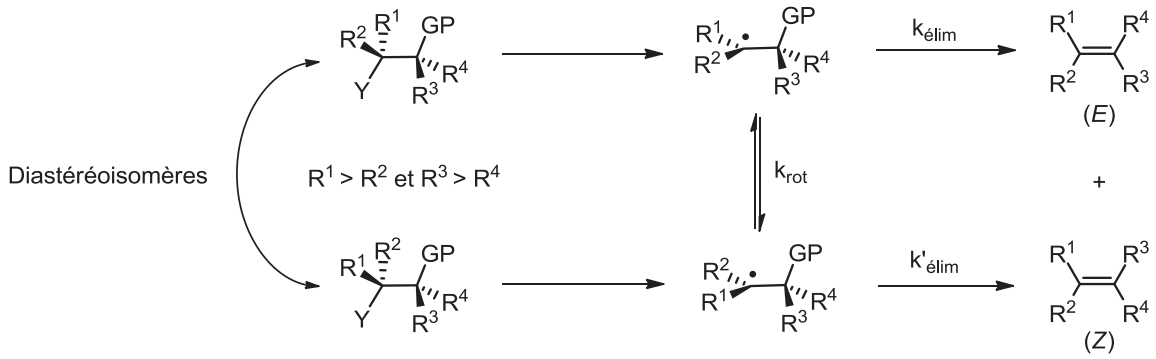


Schéma III-3 – *Non-stéréospécificité de l'élimination radicalaire*

La stéréoselectivité de la réaction peut néanmoins être contrôlée si le groupement partant GP est choisi tel que l'élimination soit suffisamment lente devant la rotation autour de la liaison C–C centrale ($k_{rot} >> k_{élim}$ et $k'_{élim}$). De cette façon les groupements les plus encombrants se placeront préférentiellement en *anti* les uns des autres et on favorisera la formation de l'oléfine thermodynamique. Ainsi, dans ce cas, quel que soit le ratio entre les deux diastéréoisomères de départ, l'oléfine *E* sera obtenue de manière majoritaire ou même exclusive.

Il est aussi possible d'obtenir des oléfines de géométrie fixée par cette méthode en utilisant une stratégie inverse. On prendra alors des composés de départ de configuration déterminée et on choisira le groupement partant tel que la vitesse d'élimination soit supérieure à la vitesse de rotation ($k_{élim}$ et $k'_{élim} >> k_{rot}$). Dans ce cas, chacun des diastéréoisomères donnera alors une oléfine de configuration fixée.

Les travaux de Kuivila[89] et de Shelvin[90] ont permis d'établir une échelle de vitesse relative pour l'élimination des groupements partants radicalaires halogénés et soufrés. Leurs expériences ont consisté à mesurer le degré de stéréospécificité obtenu lors de l'élimination d'un groupement donné à partir de composés de stéréochimie fixée. Le principe est le même que celui présenté sur le ***Schéma III-3*** avec Y =Br et GP = Br, Cl, SPh, SOPh et SO_2Ph. Une échelle de vitesse relative peut alors être déduite en comparant les ratios d'isomères géométriques (*E versus* Z) obtenus pour chaque expérience. Ces travaux ont par la suite été confirmés et approfondis par Wagner qui a étudié la *β*-fragmentation de bi-radicaux photo-générés.[91] Finalement Russell compléta ces études en réalisant des travaux sur des réactions de vinylation[92] et d'allylation[93] radicalaires. Ces travaux successifs ont permis de déterminer les relations suivantes entre les vitesses d'élimination :

$$k_{élim}(I) \approx 20xk_{élim}(Br) \approx 1300xk_{élim}(Cl) \approx 2xk_{élim}(SOPh) \approx 12xk_{élim}(SPh) \approx 200x\ k_{élim}(SO_2Ph).$$

Après avoir brièvement introduit le concept de fragmentation radicalaire, nous allons nous intéresser plus spécifiquement aux réactions d'allylation radicalaires qui en découlent et à leurs applications. Ces réactions seront présentées selon la nature du groupement partant utilisé et par ordre d'importance. Les méthodes mettant en jeu la rupture radicalaire d'une liaison carbone oxygène étant à l'origine de nos travaux de thèse, elles seront volontairement présentées en fin de chapitre.

II. Les dérivés stannylés

L'installation d'oléfines par voie radicalaire a jusqu'à aujourd'hui fortement reposé sur la chimie de l'étain, l'allytributylétain est d'ailleurs, encore aujourd'hui, le plus populaire des agents d'allylation radicalaire.

[89] Strunk, R. J.; DiGiaconio, P. M.; Aso, K.; Kuivila, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2849.
[90] (a) Boothe, T .E.; Greene, J. L.; Shevlin, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 951. (b) Boothe, T. E.; Greene, J. L.; Shevlin, P. B.; Wilcott III, M. R.; Inners, R .R.; Cornelis, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3874. (c) Boothe, T. E.; Greene, Jr. J .L.; Shevlin, P. B. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 794.
[91] Wagner, P. J.; Sedan, J. H.; Lindstrom, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2579.
[92] Russell, G. A.; Ngoviwatchai, P.; Wu, Y. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4921.
[93] (a) Russell, A.; Tashtoush, H.; Ngoviwatchai, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4622. (b) Russell, G. A.; Ngoviwatchai, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4975.

A. Les allylstannanes comme agents d'allylation

Les allylstannanes ont été utilisés pour la première fois pour effectuer une allylation radicalaire par les équipes de Pereyre[94] et de Kosugi.[95] Le groupe de Keck a par la suite démontré le potentiel synthétique de ces dérivés,[96] notamment en utilisant l'allyltri-*n*-butylstannane dans l'étape clef de la synthèse totale de la (±)-perhydrohistrionicotoxine (***Schéma III-4***).[97] Keck a par ailleurs montré que les conditions réactionnelles d'allylation sont compatibles avec un grand nombre de fonctionnalités telles que des époxydes, des acétals, des alcools diversement protégés et des alcools libres.

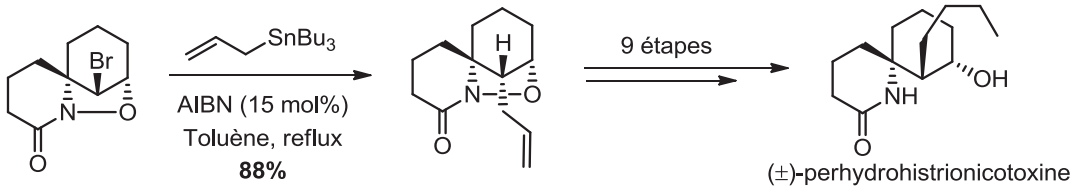


Schéma III-4 – *Étape clef de la synthèse de la (±)-perhydrohistionicotoxine*

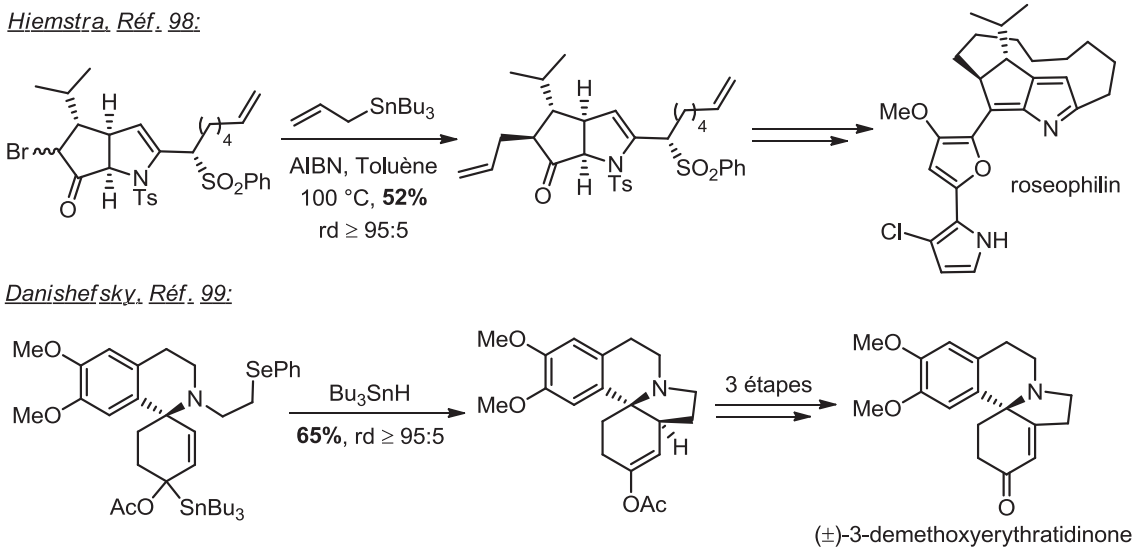


Schéma III-5 – *Applications des allylstannanes en synthèse totale*

Les méthodes d'allylation radicalaire mettant en jeu des allylstannanes jouissent depuis ces travaux d'une grande popularité.

---

[94] (a) Grignon, J.; Pereyre, M. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *61*, C33. (b) Grignon, J.; Servens, C.; Pereyre, M. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *96*, 225.
[95] (a) Kosugi, M.; Kurino, K.; Takayama, K.; Migita, T. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *56*, C11. (b) Migita, T.; Nagai, K.; Kosugi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 2480.
[96] (a) Keck, G. E.; Yates, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5829. (b) Keck, G. E.; Enholm, E. J.; Kachensky, D. F. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 1867. (c) Keck, G. E.; Enholm, E. J.; Yates, J. B.; Wiley, M. R. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4079.
[97] Keck, G. E.; Yates, J. B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3590.

Elles sont réputées fiables et ont en conséquence été utilisées de nombreuses fois en synthèse totale. Deux applications intéressantes de ces méthodes se trouvent dans la synthèse formelle de la roseophilin par Hiemstra[98] et celle de la (±)-3-demethoxyerythratidinone par Danishefsky.[99] La version intramoléculaire proposée par Danishefsky pour assembler le squellette de la (±)-3-demethoxyerythratidinone est particulièrement élégante (***Schema III-5***).

B. Mécanisme

Le mécanisme de l'allylation radicalaire des allylstannanes est un mécanisme par propagation de chaîne. En présence d'un initiateur radicalaire l'espèce R-Y libère un radical R$^{\bullet}$ qui s'additionne sur l'oléfine terminale pour créer un radical intermédiaire **A**. Ce dernier va alors fragmenter selon la liaison la plus faible C–Sn (210 kJ.mol^{-1}) pour donner le produit allylé **B** et un nouveau radical $Bu_3Sn^{\bullet}$ qui propagera la chaîne radicalaire (***Schéma III-6***).

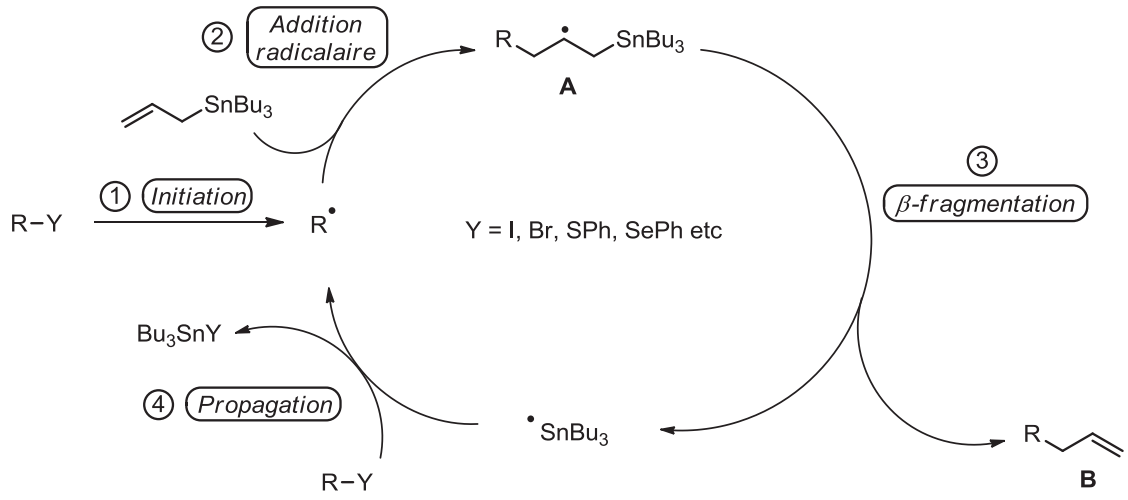


Schéma III-6 – *Mécanisme de l'allylation par l'allytributylétain*

Dans cette réaction, bien que l'espèce propagatrice soit le $Bu_3Sn^{\bullet}$ comme dans les réactions avec l'hydrure de tributylétain, l'absence de donneur d'hydrogène permet d'augmenter considérablement la durée de vie des radicaux dans le milieu. Ainsi ces réactions peuvent s'effectuer à des concentrations plus élevées que les réactions mettant en jeu l'hydrure de tributylétain présentées au chapitre I (généralement de l'ordre de 0.5 mol.L^{-1} contre 0.01 à 0.1 mol.L^{-1}).

[98] Bamford, S. J.; Luker, T.; Speckamp, W. N; Hiemstra, H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1157.
[99] Danishefsky, S. J.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 917.

La rapidité de l'étape d'élimination permet d'éviter les réactions secondaires du radical intermédiaire (polyadditions…). Curran et Giese ont aussi montré que la vitesse d'addition d'un radical donné sur l'allyltributylétain était 10 à 100 fois supérieure à celle de l'addition sur une oléfine non-activée (10^4-10^5 $M^{-1}.s^{-1}$).[100] Ainsi, bien que la concentration en radicaux soit plus élevée que dans la chimie de l'hydrure de tributylétain, cette grande différence de réactivité évite au produit allylé **B** d'entrer dans d'éventuelles réactions d'additions radicalaires parasites.

C. Applications et extensions

Outre ses applications en synthèse totale, l'allyltributylétain et ses dérivés se sont révélés être des outils précieux pour le développement de nouvelles méthodologies. Un bref aperçu des possibilités qu'offrent ces réactifs est présenté dans cette partie. Afin de comprendre les exemples présentés dans ce paragraphe, il est nécessaire de savoir que l'allyltributylétain est une oléfine riche en électrons, et qu'en conséquence, elle réagira préférentiellement avec des radicaux à caractère électrophile.

1. Réactions en cascade

Parmi les diverses applications de la chimie de l'allyltributylétain, les réactions multi-composants et/ou en cascade sont particulièrement intéressantes puisqu'elles permettent d'assembler des structures complexes de manière modulaire à partir de réactif simples. Ryu et Sonada,[101] ont, par exemple, adapté une méthode originellement rapportée par Mizuno et Otzuji,[102] en plaçant le milieu réactionnel sous pression de monoxyde de carbone, afin d'effectuer une élégante cascade radicalaire dans laquelle trois liaisons simples et une liaison double carbone-carbone sont formées en un seul pot. Le radical initial, généré à partir d'un halogénure d'alkyle ou de vinyle vient capter une molécule de monoxyde de carbone pour engendrer un radical acyle au caractère nucléophile. Ce dernier s'additionne alors sur une oléfine activée pour fournir un radical à caractère électrophile qui subit alors une allylation radicalaire. Ce procédé, utilise ingénieusement les effets polaires de la chimie radicalaire; il est illustré sur le ***schéma III-7*** ci-dessous.

[100] Curran, D. P.; van Elburg, P. A.; Giese, B. ; Gilges, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2861.
[101] Ryu, I.; Yamazaki, H.; Ogawa, A.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1187. Pour une revue sur la chimie radicalaire du monoxyde de carbone : Ryu, I. *Chem Soc. Rev.* **2001**, *30*, 16.
[102] Mizuno, K.; Ikeda, M.; Toda, S.; Otsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1288.

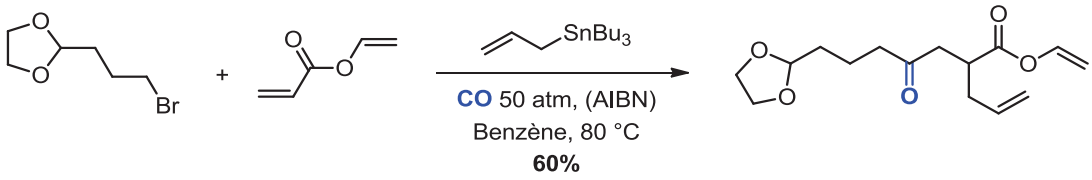


Schéma III-7 *– Cascade radicalaire à quatre composants*

L'équipe de Martín a, quant à elle, réalisé une cascade radicalaire pour installer une chaîne allyle dans des dérivés de sucres.[103] En présence d'AIBN, le composé *N*-hydroxyle libère un radical alcoxyle haut en énergie qui effectue une abstraction d'hydrogène 1,8 pour générer un radical tertiaire. Celui-ci subit à son tour une allylation radicalaire et conduit au produit de la réaction (***Schéma III-8***). Cette élégante cascade a été appliquée à des sucres diversement fonctionnalisés. Des abstractions d'hydrogènes 1,5 et 1,6 sont aussi réalisables.

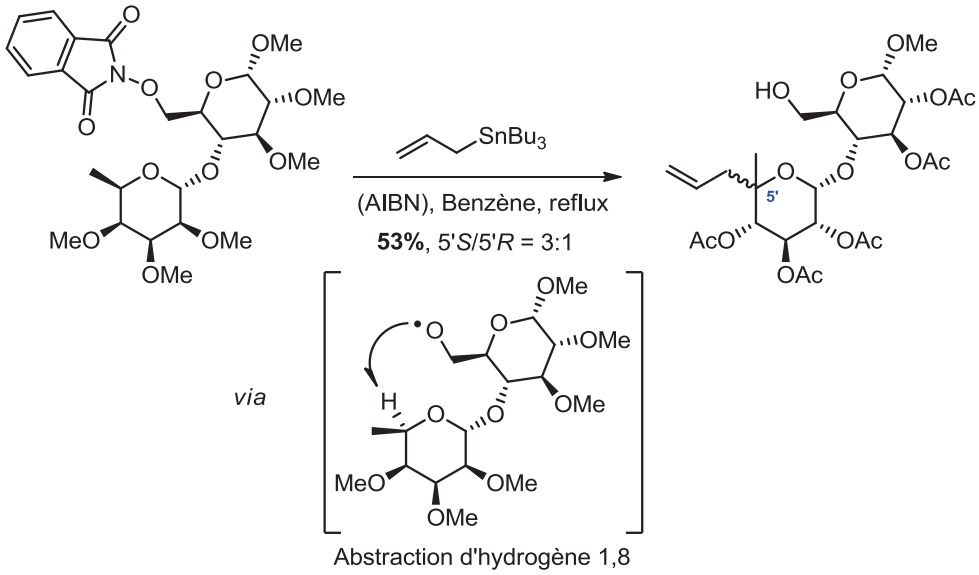


Schéma III-8 *– Allylation d'un carbohydrate par cascade radicalaire*

2. La chimie des composés perfluoroalkyles

Une autre application intéressante de cette allylation repose sur le fort caractère nucléophile de l''allyltributylétain. Ryu et Curran ont en effet montré que ce caractère nucléophile permet d'effectuer des allylations radicalaires efficaces d'iodures de perfluoroalkyles (***Schéma III-9***).[104]

[103] León, E. I.; Martín, Á.; Pérez-Martin, I.; Quintanal, L. M.; Suárez, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3818.
[104] Ryu, I.; Kreimerman, S.; Niguma, T.; Minakata, S.; Komatsu, M.; Luo, Z.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 947.

Cette méthode est d'autant plus intéressante que la forte électronégativité du fluor rend les iodures de perfluoroalkyles difficiles à manipuler par voie ionique.[105]

Il est aussi possible de gréffer des chaînes perfluoroalkyles sur l'atome d'étain des agents d'allylation dans le but de faciliter les purifications. La présence des chaînes perfluoroalkyles permet en effet l'élimination aisée des dérivés de l'étain en fin de réaction par simple lavage avec des solvants fluorés non-miscibles aux solvants organiques classiques. Ces dérivés de l'allyltributylétain conservent un caractère nucléophile. Ainsi, Curran a montré que des radicaux à caractère électrophile, tels que des radicaux en *alpha* d'une cétone ou d'une sulfone, réagissent de manière efficace avec un allylstannane portant des chaînes perfluoroalkyles (***Schéma III-9***).[106] Une réaction multi-composants utilisant un halogénure d'alkyle, une oléfine acceptrice activée et l'allytriperfluoroalkylétain a, par la suite, été développée en plaçant le milieu réactionnel sous pression de monoxyde de carbone.[107] Jusqu'à quatre liaisons carbone-carbone simples et une liaison carbone-carbone double peuvent ainsi être créées en une seule étape de synthèse (***Schéma III-9***).

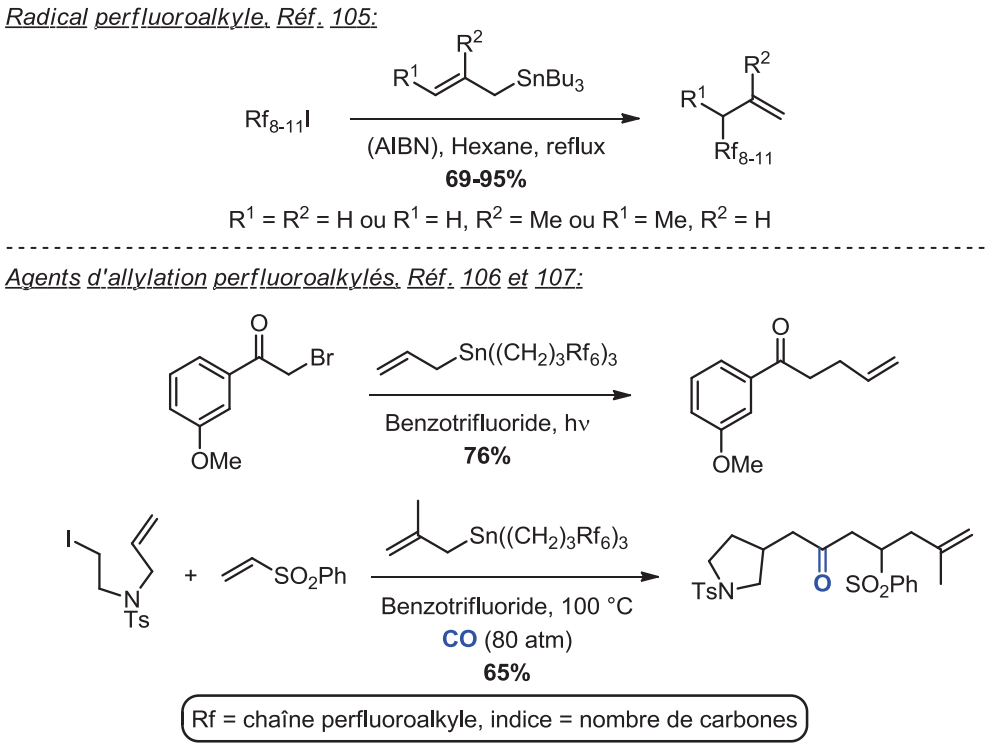


Schéma III-9 *– Utilisation de chaînes perfluoroalkyles dans des réactions d'allylation*

[105] Tarrant, P. *J. Fluorine Chem.* **1984**, *25*, 69.
[106] Curran, D. P.; Luo, Z.; Degenkolb, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2403.
[107] Ryu, I.; Kreimerman, S.; Niguma, T.; Minakata, S.; Komatsu, M.; Luo, Z.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2367.

3. Un mot sur les autres dérivés de l'étain

Des dérivés de l'étain capables d'agir comme accepteurs dans des réactions d'addition-élimination ont été développés durant ces 30 dernières années dans le but d'effectuer de nouvelles transformations telles que des allénylations[108] ou des vinylations.[87a-d]

L'utilisation du 2,4-pentadiényle stannane dans des réactions d'addition-fragmentation permet d'introduire une chaîne pentadiényle dans des molécules complexes.[109] Cette méthode, constitue une extension des réactions d'allylation employant des allylstannanes. Elle a par exemple été utilisée pour introduire une chaîne pentadiényle sur un dérivé de sucre polyfonctionnalisé (***Schéma III-10***).[110]

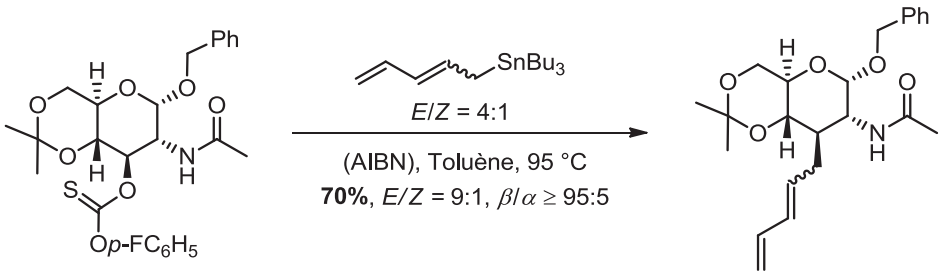


Schéma III-10 *– Installation d'une chaîne pentadiényle sur un dérivé de sucre*

D. Allylations diastéréosélectives

Les allylations radicalaires mettant en jeu l'allytributylétain ont fait l'objet d'études dans le but de contrôler la diastéréoselectivité de la réaction.

Plusieurs approches se distinguent afin d'induire de la stéréoselectivité. Ainsi, parmi ces allylations radicalaires asymétriques, on peut différencier celles qui utilisent des acides de Lewis chiraux[111] de celles qui emploient des copules chirales telles que des copules d'Evans[112] et des dérivés de norvarline.[113]

---

[108] Baldwin, J. E.; Adlngton, R. M.; Basak, A. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1284

[109] (a) Kraus, G. A.; Andersh, B ; Su, Q.; Shi, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *39*, 1741. (b) Watanabe, Y.; Yoneda, T.; Okumura, T.; Ueno, Y.; Toru, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 3030. (c) Landais, Y. ; Planchenault, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12097.

[110] Wan, Q.; Lubineau, A.; Schermann, M.-C. *J. Carbohydr. Chem.* **2004**, *23*, 83.

[111] (a) Wu, J. H; Radinov, R.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11029. (b) Sibi, M. P.; Manyen, S.; Subramaniam, R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10575.

[112] (a) Curran, D. P.; Ramamoorthy, P. S. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4841. (b) Sibi, M.; Ji, J. G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6090. (c) Sibi, M. P.; Rheault, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8873. (d) Porter, N. A.; Zhang, G.; Reed, A .D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5773.

[113] Hamon, D. P. G.; Massy-Westropp R. A.; Razzino, P. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4183.

Les méthodes utilisant un acide de Lewis chiral oxophile et un radical en *alpha* d'un groupement carbonyle[114] ou hydroxy-carbonyle,[115] ont été particulièrement étudiées. Une approche alternative consiste à se servir d'un radical en *alpha* d'un sulfoxyde chiral en présence ou en l'absence d'un acide de Lewis.[116] Ces diverses méthodes se sont montrées efficaces et de bons niveaux de diastéréoslectivité peuvent être obtenus.

L'utilisation conjointe d'une copule chirale d'Evans et d'un acide de Lewis divalent a par exemple permis à Sibi d'obtenir des réactions hautement diastéréoselectives (***Schéma III-11***).[112c] Etonnement, ces travaux ont montré que la sélectivité de la réaction était meilleure à 0 °C ou à température ambiante qu'à -78 °C. Bien que cette augmentation de sélectivité s'accompagne d'une légère diminution du rendement, un bon compromis entre sélectivité et rendement est obtenu lorsque la réaction est conduite à 0 °C.

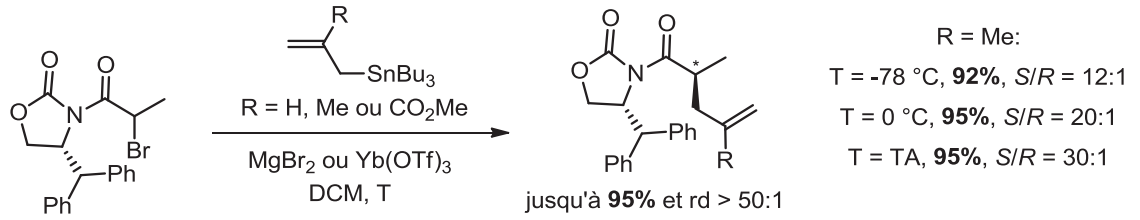


Schéma III-11 *– Allylation diastéréoselective utilisant une copule d'Evans*

De son côté, Renaud montré que l'utilisation de sulfoxydes permet d'obtenir préférentiellement l'isomère *syn-* ou *anti-* du produit d'addition selon la nature du groupement X porté par l'aryle et du groupement R en *alpha* du sulfoxyde (***Schéma III-12***).[116d]

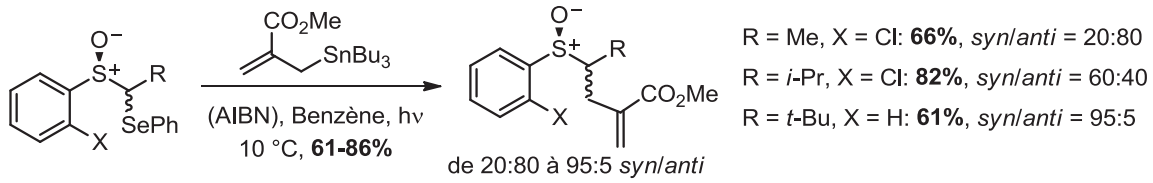


Schéma III-12 *– Allylation diastéréosélective de sulfoxydes*

[114] (a) Hart, D. J.; Krishnamurthy, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4457. (b) Moufid, N.; Renaud, P. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1001. (c) Gerster, M.; Audergon, L; Moufid, N.; Renaud, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6335. (d) Guindon, Y.; Houde, K.; Prevost, M.; Cardinal-David, B.; Landry, S. R.; Daoust, B.; Bencheqroum, M.; Guerin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8496. (e) Cardinal-David, B.; Guérin, B ; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 776.

[115] Enholm, E .J.; Lavieri, S.; Cordova, T.; Ghiviriga, I. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 531.

[116] (a) Snider, B. B.; Wan, B. Y.-F.; Buckman, B. O.; Foxman, B. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 328. (b) Beckwith, A. L. J.; Hersperger, R.; White, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1151. (c) Renaud, P.; Bourquard, T. *Synlett* **1995**, 1021. (d) Zahouily, M.; Caron, G.; Carrupt, P.-A.; Knouzi, N.; Renaud, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8387. (e) Mase, N.; Watanabe, Y.; Higuchi, K.; Nakamura, S.; Toru, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2134.

E. Limitations des allylations employant des allylstannanes

Malgré leurs nombreuses applications, les dérivés de l'étain présentent des limitations importantes dues principalement à leur grande toxicité[117] et aux problèmes de purifications liés à leur utilisation en quantité stœchiométrique.[118] Pour pallier ce dernier problème, de nombreuses équipes se sont attachées à modifier la nature des chaînes alkyles présentes sur l'atome d'étain.[119] Un exemple de modification a été évoqué au paragraphe II.C.2 avec l'utilisation de chaînes perfluoroalkyles.[104,106,107]

Concernant l'étendue de la réaction, la limitation principale réside dans le fait que les dérivés d'allyltributylétain substitués en position 1 s'isomérisent rapidement *via* l'addition d'un radical $Bu_3Sn^{\bullet}$ (***Schéma III-13***).

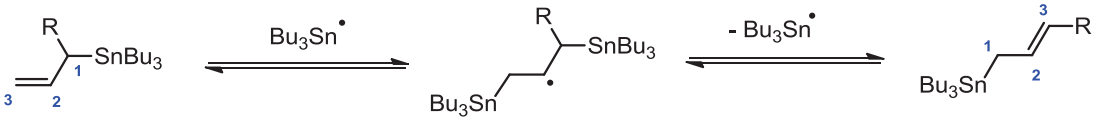


Schéma III-13 – *Réarrangement des allyltributylétains substitués en position 1*

Remarquons que les allyltributylétains substitués en position 2 subissent cette même réaction d'isomérisation. Le produit de départ et le produit d'arrivé de la réaction d'isomérisation étant identiques dans ce cas, cette dernière est sans conséquence sur la finalité de la réaction. La réaction d'allylation des allyltributylétains tolère d'ailleurs divers substituants en position 2 tels que des groupements méthyle,[120] phényle,[121] stannyles[122] ou silyles,[123] amides ou esters,[124] nitriles,[125] sulfone,[126] ou encore chlore.[125]

---

[117] Boyer, I. J. *Toxicology* **1989**, *55*, 253.
[118] Baguley, P. A.; Walton, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3073.
[119] Pour une revue récente, voir : (a) Studer, A.; Amrein, S. *Synthesis* **2002**, 835. Les modifications sont de plusieurs types. Maillard a introduit une chaîne polyéthérée sur l'étain pour rendre les sous-produits plus polaires: (b) Ferkous, F.; Degueil-Castaing, M.; Deleuze, H.; Maillard, B. *Main Group Metal Chem.* **1997**, *20*, 75. Fouquet a remplacé les groupements alkyles par des halogènes et des groupes azotés : (c) Fouquet, E.; Pereyre, M.; Rayez, J.-C.; Rayze, M.-T.; Roulet, T. C. *R. Acad. Sci. Paris, Chimie/Chemistry* **2001**, *4*, 641. L'allyl tributylétain a aussi été greffé sur support solide: (d) Enholm, E .J.; Gallagher, M. E.; Jiang, S.; Batson, W. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3355. D'autres groupes ont modifié la partie alkyle pour qu'elle soit soluble en milieu aqueux: (e) Vedejs, E.; Duncan, S. M.; Haight, A. R. *J. Org. Chem.* **1993**, 3046. Des dérivés de pyrène greffés en bout de chaîne permettent de piéger les dérivés stannylés finaux sur du charbon activé :Stien, D.; Gastaldi, S. *J. Org. Chem.* **2004**, 4464.
[120] Keck, G. E.; Enholm, E. J.; Yates, J. B.; Wiley, M. R. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4079.
[121] Matsugi, M. ; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2717.
[122] Curran, D. P.; Yoo, B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6931.

L'utilisation du crotyltributylétain est quant à elle limitée par la réaction secondaire d'arrachement d'hydrogène qui résulte en la réduction du radical que l'on souhaite engager dans la réaction d'allylation (***Schéma III-14***). Cette réaction secondaire peut néanmoins être évitée en utilisant des radicaux à fort caractère électrophile tels que des radicaux perhalogénoalkyles,[104,127] vinyliques,[128] ou en *alpha* d'un carbonyle.[129]

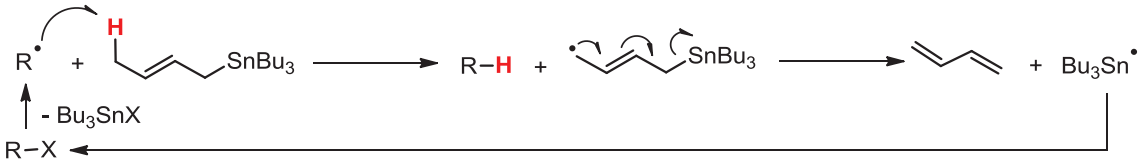


Schéma III-14 *– Arrachement d'hydrogène sur le crotyltributylétain*

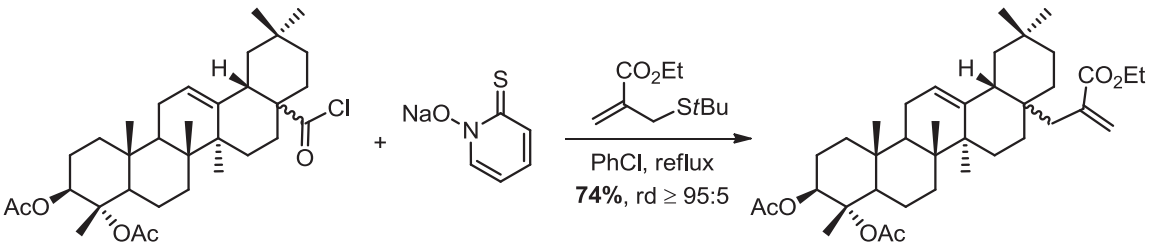
III. Les dérivés soufrés

A. Les sulfures allyliques

Suite à la découverte de l'isomérisation radicalaire du sulfure d'*α*,*α*-diméthylallylphényle par Winstein (***Schéma III-1***),[86] Ueno a montré que les sulfures allyliques substitués en position 2 et 3 étaient de bons agents d'allylation radicalaire.[130] Plus tard, Barton a utilisé sa chimie des esters thiohydroxamiques pour développer une nouvelle application de cette réaction d'allylation radicalaire sans étain.[131] Il a par exemple réalisé l'allylation d'un stéroïde à une position encombrée avec un bon rendement. Plus récemment, Magnusson a utilisé un procédé d'allylation semblable pour dérivatiser des sucres bromés (***Schéma III-15***).[132, 133]

[123] (a) Lee, E.; Yu, S.-G.; Hur, C.-U.; Yang, S.-M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6969. (b) Clive, D. L. J.; Paul, C. C.; Wang, Z. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7028.
[124] Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Birch, D. J.; Crawford, J. A.; Sweeney, J. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1339. Pour un exemple récent, voir: Lichtenthaler, F. W.; Lergenmueller, M.; Schwidetsky, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3094.
[125] Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Lowe, C.; O'Neil, I. A.; Sanders, G. L.; Schofield, C. J.; Sweeney, J. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1030.
[126] Padwa, A.; Murphree, S. S.; Yeske, P. E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2983.
[127] Migita, T.; Nagai, K; Kosugi, M. *Bull. Chem Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 2480.
[128] Ces reactions ont été réalisées en version intramoléculaire: Miura, K.; Fujisawa, N.; Saito, H.; Nishikori, H.; Hosomi, A. *Chem. Lett.* **2002**, 32.
[129] (a) Sibi, M. P.; Miyabe, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3435. (b) Sibi, M. P.; Aasmul, M.; Hasegawa, H.; Subramanian, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2883.
[130] Ueno, Y.; Chino, K.; Okawara, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2575.
[131] Barton, D. H. R.; Crich, D. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2787.
[132] Ponten, J.; Magnusson, G. *J Org. Chem.* **1996**, *61*, 7463.

Barton, Réf. 131:



Magnusson, Réf. 132:

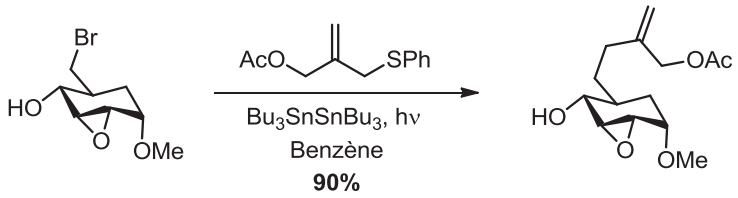


Schéma III-15 *– Applications de l'allylation radicalaire des sulfures allyliques*

A la suite de ses travaux sur les esters thiohydroxamiques, Barton a découvert une alternative pour former l'espèce radicalaire à partir d'un alcool tertiaire *via* un ester mixte d'oxalate.[134] Cette méthode constitue une variante très puissante de la désoxygénation de Barton-McCombie puisqu'elle permet de créer de manière aisée des centres quaternaires diversement fonctionnalisés. Elle est d'autant plus remarquable que les xanthates correspondants sont sujets à l'élimination de Chugaev évoquée au chapitre II. Elle est toutefois limitée aux sulfures allyliques substitués en position 2 par un groupement attracteur.

Dans le but d'élargir l'étendue des allylations radicalaires, Keck a étudié la réaction de sulfures allyliques substitués en position 1 et 3 par des groupements méthyles.[135]

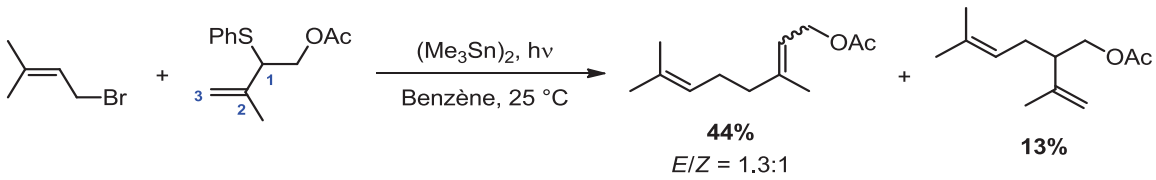


Schéma III-16 *– Synthèse de diènes-1,5 par Yamamoto*

[133] Pour d'autres réactions d'allylation radicalaire employant des sulfures allyliques, voir: (a) Breuilles, P.; Uguen, D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 357. (b) Curran, D. P.; Yoo, B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6931. (c) Feldman, K. S.; Bobo, J. S.; Tewalt, G. T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4573.
[134] (a) Barton, D. H. R.; Crich, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 774. (b) Barton, D. H. R.; Crich, D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 757. (c) Barton, D.H.R., Crich, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1603.
[135] Keck, G. E.; Byers, J. H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5442.

Suite à ces travaux et ceux d'Ueno,[136] Yamamoto a utilisé des sulfures allyliques substitués en position 1 et 2 pour préparer des diènes-1,5 (***Schéma III-16***).[137]

Ces réactions se sont montrées moyennement efficaces et des mélanges de produits linéaires et branchés ont été obtenus. Le produit branché a été attribué à l'isomérisation radicalaire thermique ou photochimique rapide des sulfures allyliques substitués en position 2.

Afin de comprendre le mécanisme général de ces réactions, intéressons-nous plus en détail au déroulement de la réaction de prénylation proposée par Keck (***Schéma III-17***).[135]

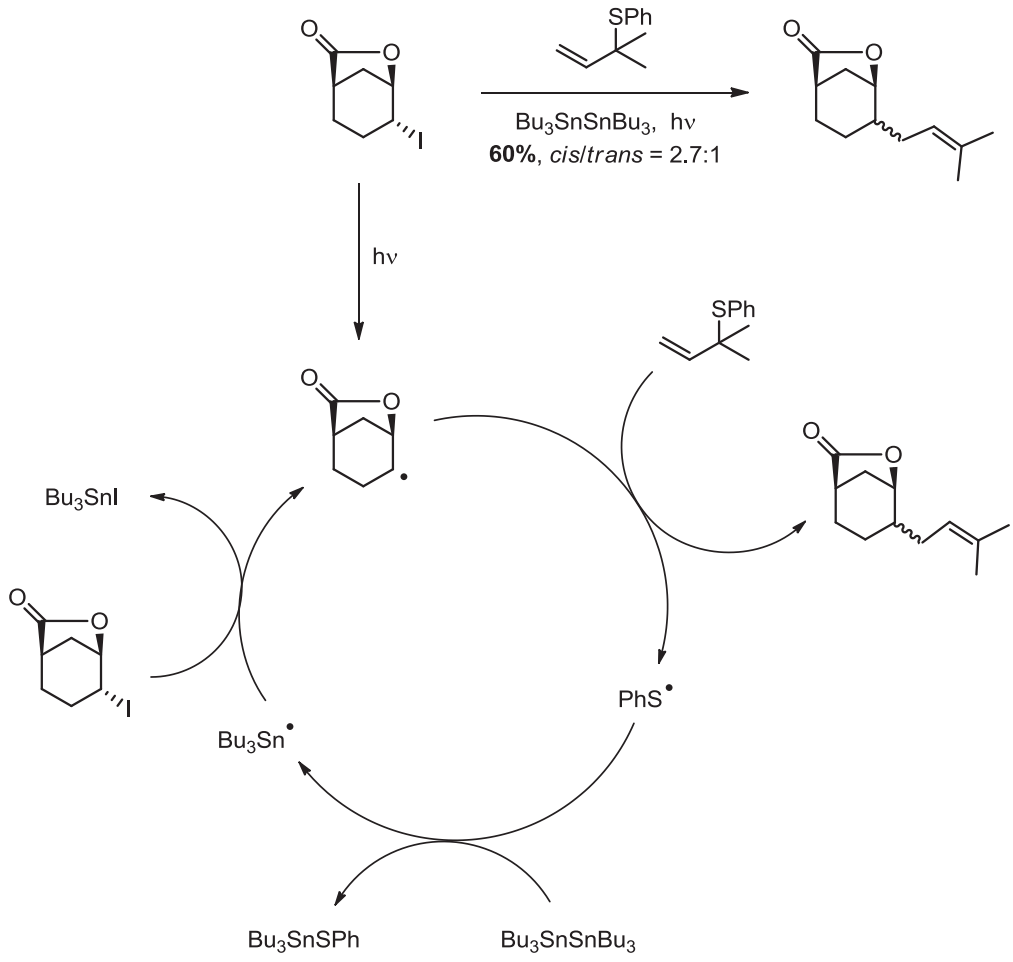


Schéma III-17 *– Mécanisme de la prénylation rapportée par Keck*

[136] Uneo a montré que les sulfures allyliques substitués en position 1 réagissent avec l'hydrure de tributylétain, en présence d'AIBN, pour donner des crotyles stannanes: Ueno, Y.; Aoki, S.; Okawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5414.
[137] Yanagisawa, A.; Noritake, Y.; Yamamoto, H. *Chem. Lett.* **1988**, 1899.

Après initiation par la lumière, le radical subit une réaction d'addition-élimination pour fournir une molécule de produit et un nouveau radical thiophényle. Ce radical ne propage pas la chaîne de manière directe. Il est en fait piégé par l'hexabutyldiétain pour engendrer un radical tributylétain qui abstrait un iode de la molécule de départ et propage ainsi la chaîne (***Schéma III-17***). Le radical propageant la chaîne est donc le même que dans la méthode d'allylation à l'allyltributylétain. Cette réaction est similaire à la seconde transformation présentée sur le ***schéma III-15***.

Ces deux méthodes partagent d'ailleurs l'inconvénient de faire intervenir des quantités stœchiométriques d'étain. Barton et Zard[138] puis Curran[133b] ont développé des alternatives pour s'affranchir de l'étain. Les premiers ont utilisés des esters de Barton et un sulfure allylique substitué en position 2 par un nitro et Curran a, quant à lui, utilisé le sulfure d'allyle et de tris(triméthylsilyl)silane.

En conclusion, l'étendue des réactions d'allylation employant des sulfures allyliques sont limitées par leur isomérisation radicalaire, découverte il y a plus de quarante ans.[86,139] Cette isomérisation peut en effet nuire au bon déroulement de la réaction d'allylation et mener à l'obtention de régio-isomères inséparables par les techniques de purification usuelles (voir par exemple ***Schéma III-16***).

Bien que les sulfoxydes soient de meilleurs groupements partant radicalaires que leurs homologues sulfures,[89-93] ils ne sont pas de bons substrats pour effectuer des réactions d'allylation radicalaire, du fait de leur réarrangement sigmatropique (***Schéma III-18***).[140,141]

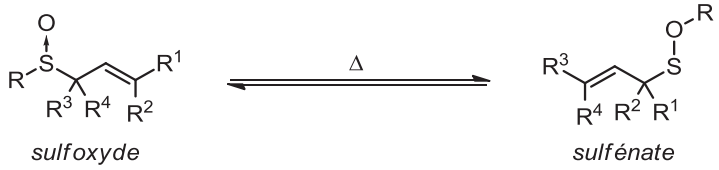


Schéma III-18 *– Réarrangement des sulfoxydes allyliques en sulfénates*

[138] Barton, D. H. R.; Togo, H.; Zard, S.Z. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5507.
[139] Pour d'autres publications sur l'isomérisation des sulfures allyliques, voir: (a) Brownbridge, P.; Warren, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 2125. (b) Brownbridge, P.; Warren, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1131. (c) Kozikowski, A. P.; Huie, E.; Springer, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2059. (d) Mandai, T.; Mori, K.; Hasegawa, K.; Kawada, M.; Otera, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5225.
[140] $k_{élim}(SOPh) \approx 6xk_{élim}(SPh)$. Barton a effectué une tentative d'allylation qui s'est soldé par la formation de nombreux produits: Barton, D. H. R.; Crich, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1613.
[141] Des sulfoxydes vinyliques ont cependant été utilisés dans des réactions de vinylation radicalaire: (a) Zahouily, M.; Journet, M.; Malacria, M. *Synlett* **1994**, 366. (b) Delouvrié, B.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11395.

Les sulfones sont de moins bons groupements partants radicalaires que les sulfoxydes et les sulfures.[89-93,142] Comme nous allons le voir dans le paragraphe suivant, les sulfones allyliques se sont en néanmoins révélées être des agents d'allylation radicalaire utiles.

B. Les sulfones allyliques

1. L'isomérisation des sulfones allyliques : origine de leur utilisation comme agents d'allylation radicalaire

Whithman[143] et Padwa[144] ont été les premiers à montrer que les sulfones allyliques s'isomérisent selon une séquence d'addition-élimination, en présence de radicaux sulfonyles.

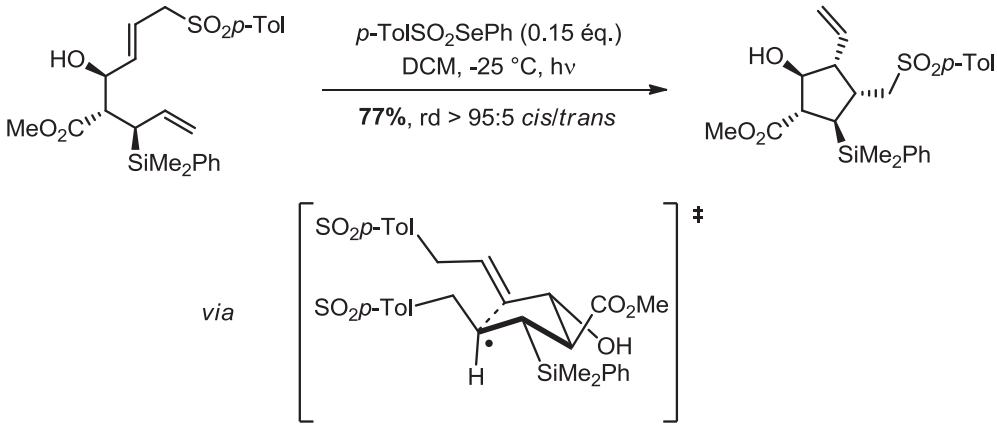


Schéma III-19 *– Synthèse du squelette de l'acide hexacyclinique*

Ce réarrangement, a récemment été utilisé par Landais pour construire le squelette de l'acide hexacyclinique.[145] L'addition d'un radical sulfonyle, issu de l'initiation photochimique du séléniure de sulfonyle, s'additionne sur l'oléfine terminale et le radical nouvellement engendré est engagé dans une séquence de cyclisation (5-*exo*-trig)/élimination avec la sulfone allylique.

---

[142] Rappelons que: $k_{élim}(SOPh) \approx 6xk_{élim}(SPh) \approx 102xk_{élim}(SO_2Ph)$.

[143] (a) Lin, P.; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1102. (b) Whitham, G. H.; Smith, T. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 897. (c) Knight, D. J.; Lin, P.; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2707. (d) Smith, T. A.; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 313. (e) Smith, T. A.; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 319. (f) Philips, E. D.; Whitham, G. H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2537. (g) Philips, E. D.; Whitham, G. H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2541. (h) Harvey, I. W.; Philips, E. D.; Whitham, G. H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6493.

[144] (a) Padwa, A.; Bullock, W. H.; Dyslewski, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 3193. (b) Padwa, A.; Bullock, W. H.; Dyszlewski, A. D. *J. Org. Chem.* **1990**, 955.

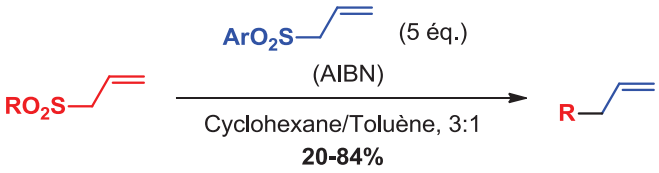
[145] (a) James, P.; Felpin, F.-X.; Landais, Y.; Schenk, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7985. Pour une autre application en synthèse totale, voir: (b) Bertrand, M.-P.; Gastaldi, S.; Nouguier, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1229.

La stéréosélectivité de la réaction a été expliquée par un état de transition pseudo-chaise dans lequel tous les substituants sont en position pseudo-équatoriale (***Schéma III-19***).

2. Allylation par extrusion de dioxyde de soufre

a) Premières réactions intermoléculaires : les aryles allylsulfones comme agents allylants

Il y a presque 20 ans, une réaction d'allylation radicalaire employant des sulfones allyliques a été développée au laboratoire.[146] Le bilan général et le mécanisme de cette transformation sont présentés sur le ***schéma III-20***.



Typiquement R = groupement allylique, benzylique ou propargylique

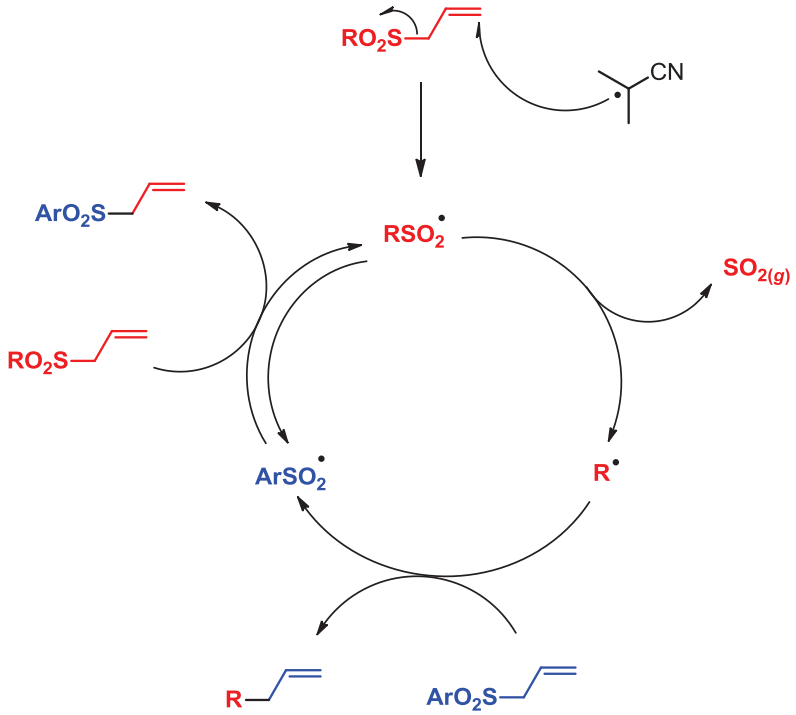


Schéma III-20 *– Mécanisme de l'allylation par extrusion de dioxyde de soufre*

[146] Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1209.

Un radical issu de l'AIBN s'additionne sur l'alkyle-allylsulfone, ce qui libère un radical alkylsulfonyle après β-élimination. Ce dernier peut à nouveau s'additioner sur une alkyl-allylsulfone et rentrer dans une réaction dégénérée, ou perdre une molécule de dioxyde de soufre et engendrer un radical $R^{\bullet}$. Ce nouveau radical s'additionne alors sur une aryle-allylsulfone et fournit après β-fragmentation le produit de la réaction. Le radical arylsulfonyle libéré lors de cette dernière étape propage la chaîne. Le succès de ce procédé radicalaire d'apparence simple repose sur l'utilisation de l'aryle-allylsulfone. Celle-ci joue le rôle d'oléfine-relais et protège le produit d'arriver des réactions secondaires potentielles avec les radicaux $R^{\bullet}$ et $ArSO_2^{\bullet}$.

Ce protocole a été modifié dans le but de piéger le radical $R^{\bullet}$ intermédiaire par des oléfines activées. Cette modification consiste à omettre l'aryle allylsulfone et à la remplacer par une oléfine électro-déficiente. L'alkyle allyle sulfone est alors utilisé en large excès et joue à la fois le rôle d'agent allylant, de précurseur radicalaire et d'oléfine-relais. De plus, si l'on choisit le radical libéré (après initiation et extrusion de dioxyde de soufre dans le milieu) à caractère nucléophile (radical benzylique dans ce cas), il s'additionnera préférentiellement sur une oléfine pauvre en électron avant de subir la réaction d'allylation. Ce principe est illustré sur le ***schéma III-21***.

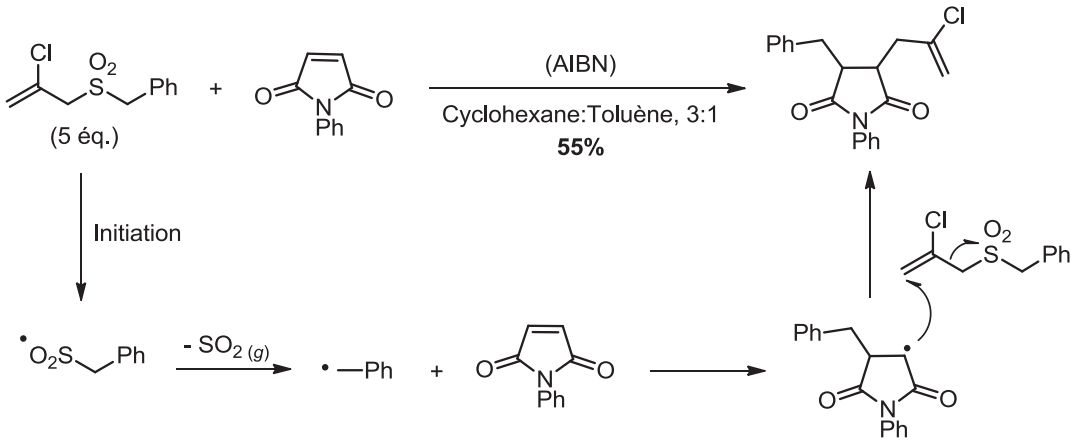


Schéma III-21 *– Piègage du radical intermédiaire par le N-phénylmaléimide*

Ce procédé à plus tard été étendu par Kim à l'utilisation de radicaux alkyles primaires non stabilisés par une insaturation.[147]

[147] (a) Kim, S.; Lim, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3265. (b) Kim, S.; Lim, K.-C.; Ryu, I. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 527.

b) Développement et applications : les alkyles allylsulfones comme agents allylants

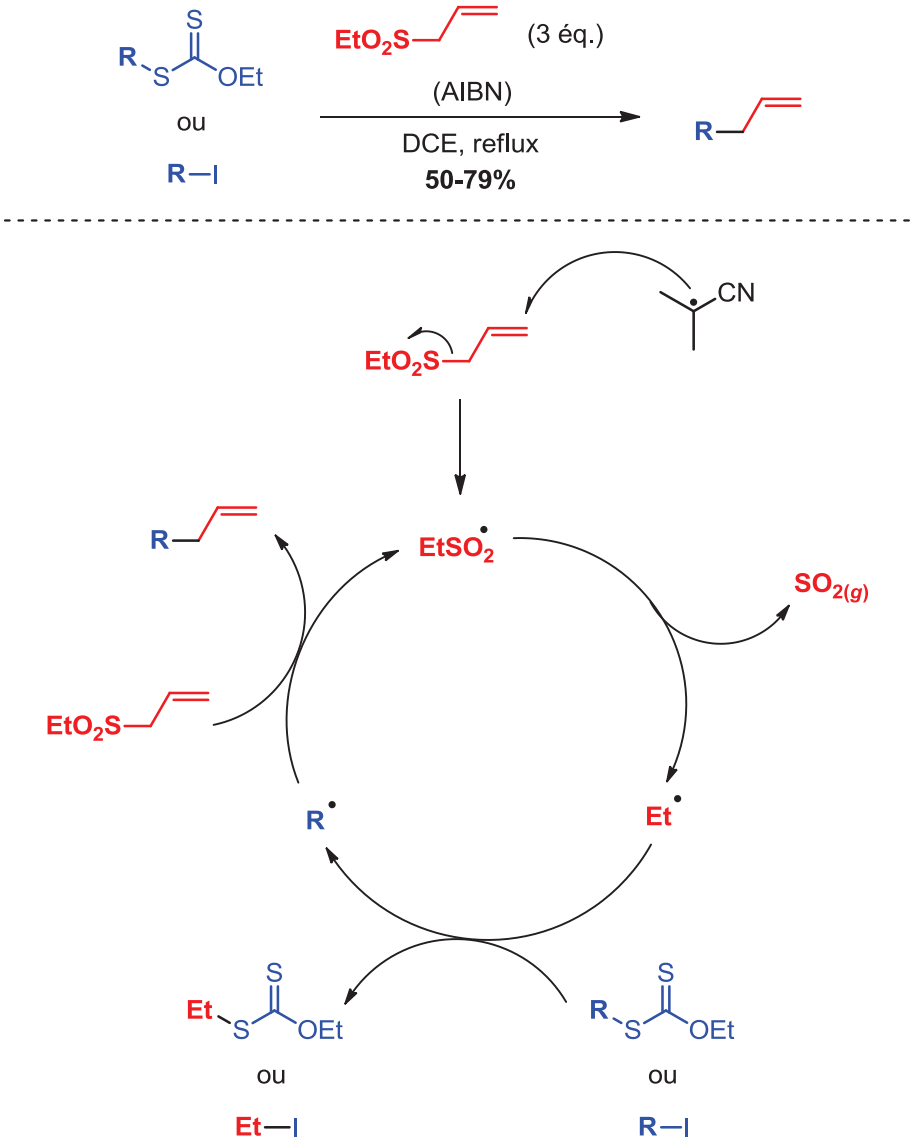


Schéma III-22 *– Mécanisme de la réaction d'allylation avec l'allyléthylsulfone*

Malgré son efficacité, la méthode présentée précédemment requiert la préparation de chaque alkyle allylsulfone de départ. Dans le but de faciliter l'applicabilité et de généraliser cette méthode, un nouveau procédé a été mis au point au laboratoire.[148] Il consiste à utiliser l'allyle éthylsulfone comme agent allylant, l'AIBN comme initiateur radicalaire et des dérivés iodés ou des xanthates comme précurseurs de radicaux.

[148] (a) Le Guyader, F; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7410. (b) Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2864.

Le mécanisme de cette réaction présenté sur le ***schéma III-22*** est similaire à celui de la précédente méthode, excepté le fait que c'est l'alkyle allylsulfone qui joue le rôle d'agent allylant. C'est alors le radical éthyle libéré par l'allyle éthylsulfone qui abstrait l'atome d'iode ou s'additionne sur le thiocarbonyle du xanthate pour propager la chaîne (***Schéma II-22***).

Cette méthode présente l'avantage d'utiliser une seule allyle sulfone aisément accessible,[149] et des précurseurs radicalaires complémentaires, qui permettent l'introduction de divers groupes fonctionnalisés. Elle a par la suite été exploitée par Kim[150] pour préparer des cétones α,β-insaturées à partir d'α-acéto- ou d'α-benzoyle xanthates et par Skrydstrup[151] pour effectuer des allylations directes de glycines (***Schéma III-23***).[152]

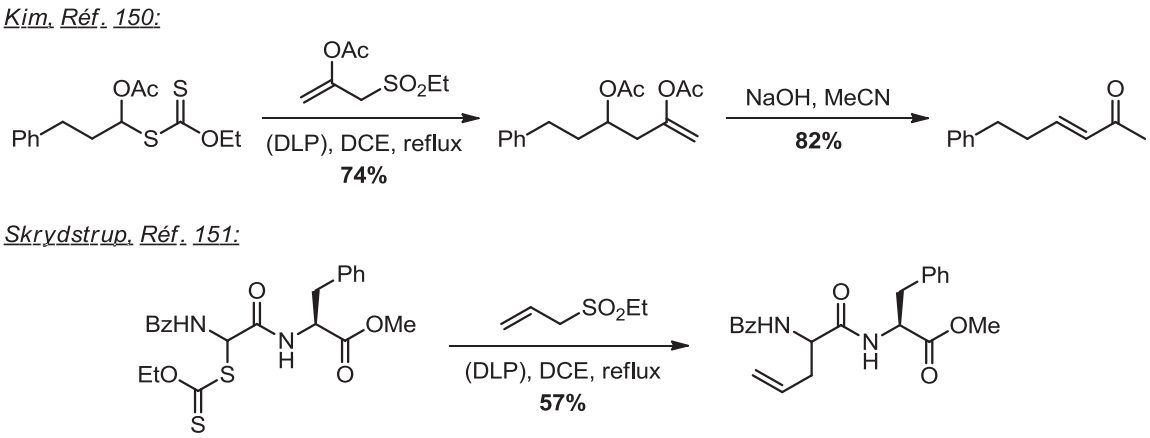


Schéma III-23 *– Applications synthétiques de l'allylation avec perte de dioxyde de soufre*

Au laboratoire, cette stratégie a été adaptée pour effectuer la synthèse de pyrroles en un seul pot, à partir d'α-cétoxanthates et de la *N*-éthylsulfonylénamide.[153] Comme illustré sur le ***schéma III-24***, l'imine formée par addition-élimination radicalaire cyclise spontanément pour fournir le pyrrole correspondant.

[149] L'allyle éthylsulfone est synthétisable en une étape par oxydation du sulfure de vinyle et d'éthyle commercial.
[150] Lee, J. Y; Kim, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 189.
[151] Blaksjaer, P.; Pedersen, L.; Skrydstrup, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 910.
[152] Pour des applications de cette méthode en synthèse totale, voir: (a) Nouguier, R.; Gastaldi, S.; Bertrand, M.; Renaud, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3371. (b) Villar, F.; Andrey, O.; Renaud, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3375. (c) Nouguier, R.; Gastaldi, S.; Stien, D.; Bertrand, M.; Villar, F.; Andrey, O.; Renaud, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3005.
[153] Quiclet-Sire, B.; Wendeborn, F.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2002**, 2214.

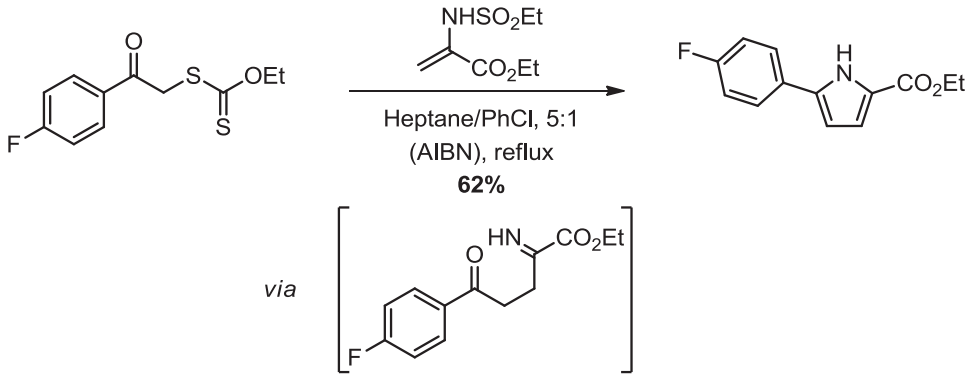


Schéma III-24 *– Synthèses de pyrroles par allylation radicalaire*

Comme nous l'avons vu au paragraphe II.E, les méthodes d'allylation employant des dérivés d'allylétain ne sont pas compatibles avec la substitution de la position 1. Afin de pallier ce problème, la méthode d'allylation des xanthates par l'éthyle allylsulfone présentée au ***schéma III-22***, a été étendue à des sulfones allyliques substituées en position 1.[154] Au laboratoire, le docteur Nicolas Charrier a montré que l'utilisation de sulfones portant un groupement *iso*-propyle permet d'effectuer les réactions d'allylation à plus basse température qu'avec celles portant un simple éthyle, et ce avec de bons rendements (***Schéma III-25***). Le radical *iso*-propyle étant plus stable que son homologue éthyle, l'étape d'extrusion du dioxyde de soufre devient plus rapide ce qui évite la réaction parasite de réarrangement.

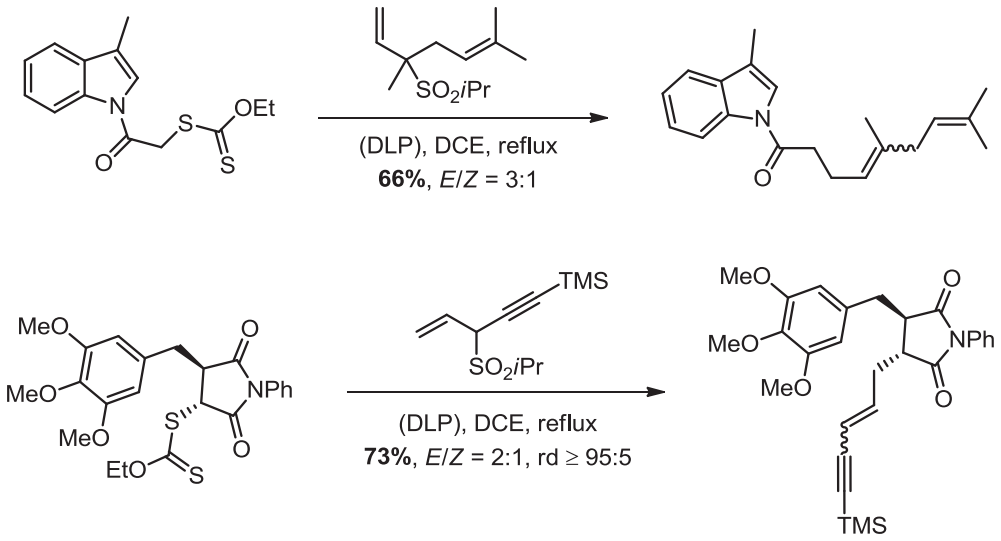


Schéma III-25 *– Allylation avec des allylsulfones substituées en position 1*

[154] Charrier, N.; Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 9443.

Cette méthode s'est révélée efficace et particulièrement intéressante pour la synthèse de motifs diène-1,4 présents dans de nombreux produits naturels[155] tels que le leucotriène A_4,[156] le (-)-mycothiazole[157] ou encore l'amphidinolide A.[158] Comme nous le voyons au travers des exemples présentés sur le ***schéma III-25***, cette approche modulaire fonctionne avec des allylsuflones mono- et di-substituées en position 1 et tolère un grand nombre de fonctions chimiques. Le contrôle de la géométrie de la double liaison nouvellement formée est néanmoins modeste et reste un défi synthétique.

Fuchs a parallèlement développé un outil complémentaire à ces réactions d'allylations en remplaçant le groupement alkyle présent sur l'allylsulfone par un groupement trifluorométhyle. Il a ainsi pu effectuer des réactions d'alcynylation, de vinylation[159] et par la suite d'allylation[160] de composés non-préfonctionnalisés possédant des atomes d'hydrogènes activés vis-à-vis de l'abstraction d'hydrogène (***Schéma III-26***).

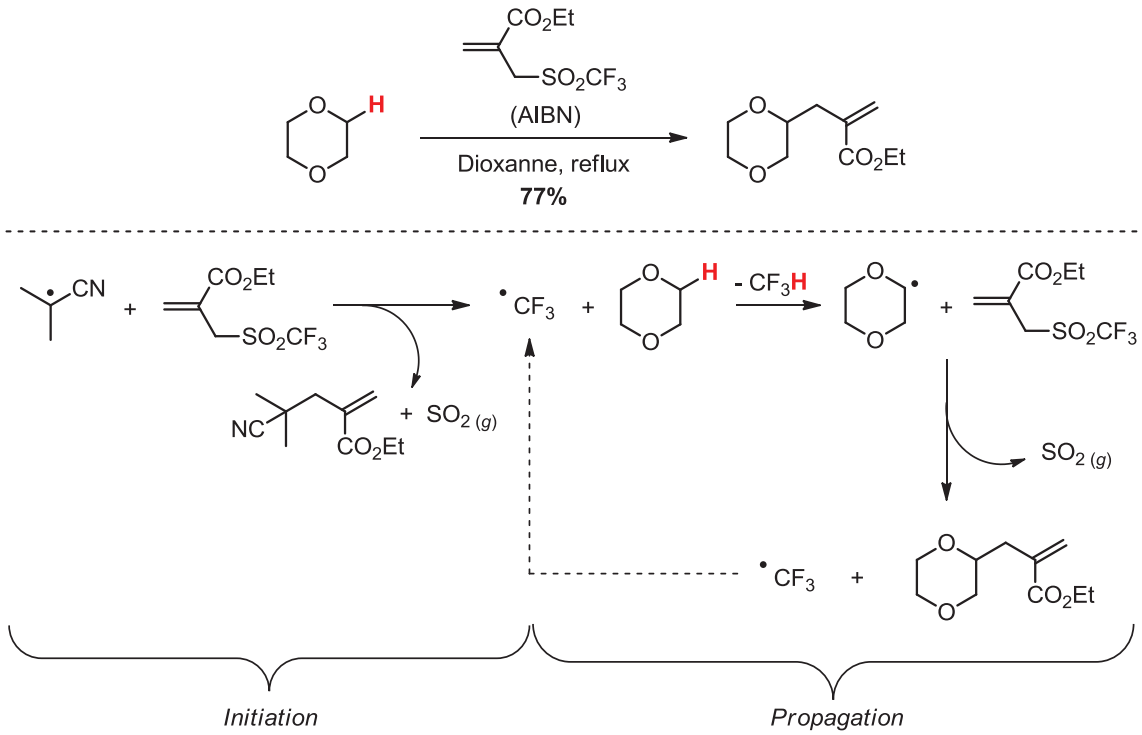


Schéma III-26 – *Allylation utilisant les triflones de Fuchs*

[155] Micalizio, G.; Macklin, T. K. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 238.
[156] Claesson, H.-E.; Haeggström, J. *Eur. J. Biochem.* **1988**, *173*, 93.
[157] Sugiyama, H.; Yokokawa, F.; Shioiri, T. *Org. Lett.* **200**, *2*, 2149.
[158] (a) Maleczka, R. E. Jr.; Terrell, L. R.; Geng, F.; Ward, J. S. III *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2841. (b) Trost, B. M.; Chisholm, J. D.; Wrobleski, S. T.; Jung, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12420.
[159] (a) Gong, J.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4486. (b) Xiang, J.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11986. (c) Xiang, J.; Jiang, W.; Gong, J.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4123. (d) Xiang, J.; Jiang, W.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *119*, 6635.
[160] (a) Xiang, J.; Evarts, J. ; Rivkin, A. ; Curran, D. P.; Fuchs, P.L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4163. (b) Xiang, J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8597.

Dans ces transformations, le fort caractère électrophile du radical trifluorométhyle a été exploité pour abstraire l'un des hydrogènes activés du composé de départ et ainsi propager la chaîne radicalaire (***Schéma III-26***).[161] On notera toutefois que la réaction n'est efficace que si le substrat de départ possède un nombre limité d'hydrogènes activés et si le réactif d'allylation est substitué en position 2 avec un groupement électro-attracteur. La réaction requiert de plus une grande dilution et les substrats non symétriques posent des problèmes de régiosélectivité.

2. Allylation d'organoboranes par des aryles allylsulfones

Renaud a récemment développé une élégante méthode d'allylation utilisant des organoboranes comme source de radicaux et des aryles allylsulfones.[162]

Les alkylcatécholboranes nécessaires pour effectuer la réaction radicalaire sont préparés par simple hydroboration d'une oléfine. Les étapes d'hydroboration et d'addition-élimination radicalaire peuvent de plus être conduites en un seul pot. Cette technique permet d'effectuer des réactions d'addition sur des oléfines activées et des réactions tandem d'addition-allylation (***Schéma III-27***). Comme le radical $R^{\bullet}$ généré après initiation est généralement un radical alkyle secondaire à caractère nucléophile, la réaction fonctionnera mieux avec des oléfines activées pauvres en électrons. C'est grâce à ce principe, que nous avons déjà rencontré à diverses reprises, que la réaction tandem d'addition-allylation est possible. Le radical alkyle riche en électrons s'additionne préférentiellement sur l'oléfine activée pour fournir un radical à caractère électrophile qui est alors plus enclin à subir une réaction d'allylation qu'une nouvelle addition. Le bore a une forte affinité pour l'oxygène, Renaud a donc choisi l'initiateur hyponitrite de di-*tert*-butyle qui fournit un radical *tert*-butyloxyle sous l'action de la chaleur. La réaction peut aussi être initiée à l'aide de dioxygène. Dans cette transformation, ce n'est pas un radical alkyle qui propage la chaîne mais le radical sulfonyle $PhSO_2^{\bullet}$ (***Schéma III-27***).

[161] Medebielle, M.; Pinson, J.; Saveant, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6872.
[162] (a) Schaffner, A. P.; Renaud, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2658. (b) Schaffner, A. P. ; Becattini, B.; Ollivier, C.; Weber, V.; Renaud, P. *Synthesis* **2003**, 2740. (c) Darmency, V.; Scanlan, E. M.; Schaffner, A. P.; Renaud, P. *Org. Synth.* **2006**, *83*, 24. Pour une mise au point, voir: (d) Renaud, P.; Beauseigneur, A.; Brecht-Forster, A.; Becattini, B.; Darmency, V.; Kandhasamy, S.; Montermini, F.; Ollivier, C.; Panchaud, P.; Pozzi, D.; Scanlan, E. M.; Schaffner, A.-P.; Weber, V. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 223.

Le groupe phényle a été choisi pour rendre la rupture de la liaison carbone soufre difficile; ainsi le radical $PhSO_2^{\bullet}$ préfèrera réaliser une réaction radicalaire que de perdre une molécule de dioxyde de soufre.[163]

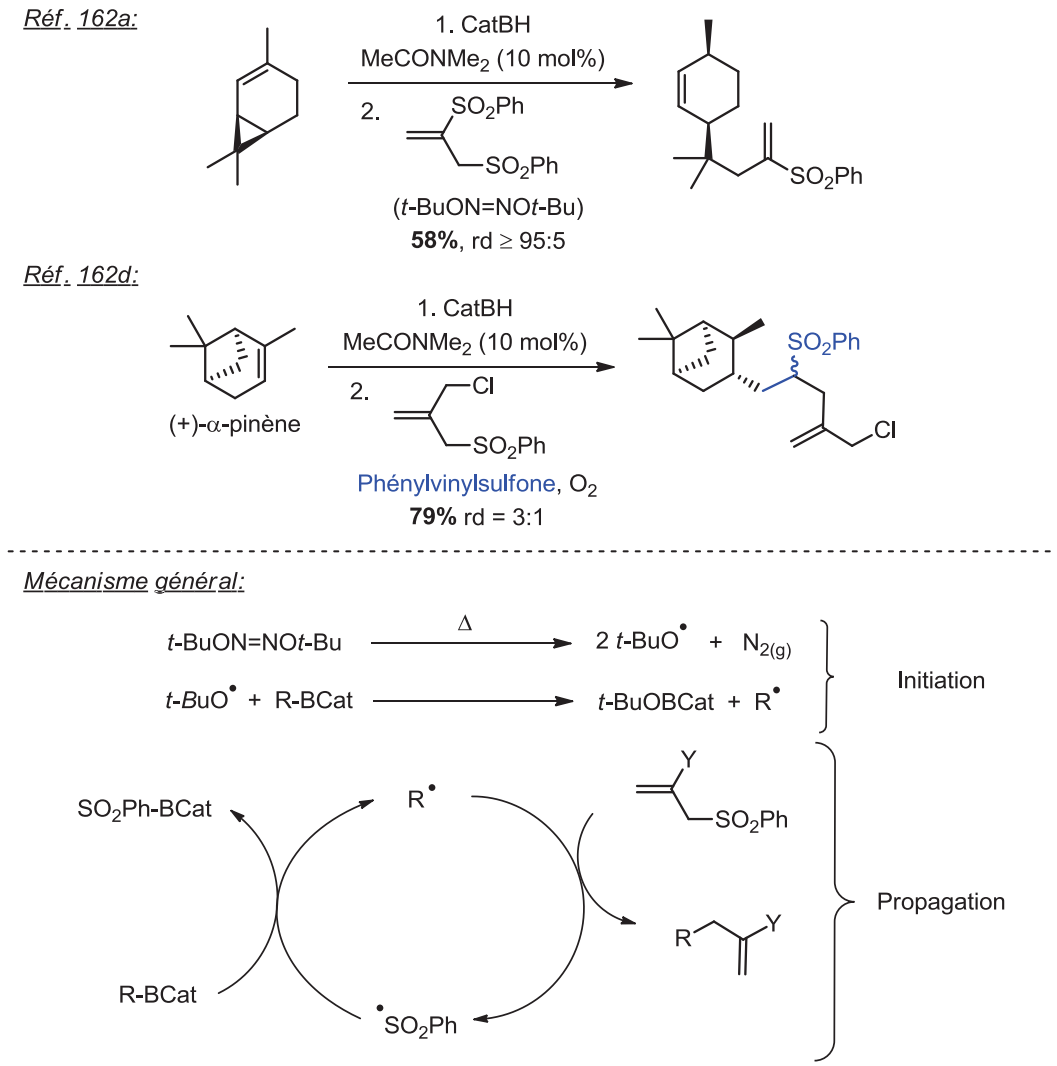


Schéma III-27 *– Exemples et mécanisme de la méthode au catécholborane de Renaud*

En conclusion, les allylsulfones sont des agents d'allylation efficaces qui permettent l'introduction de divers substituants en position 1 et 2. A notre connaissance, aucun rapport ne fait état de l'utilisation de crotylsulfones comme réactifs d'allylation radicalaire.

[163] Pour une revue sur les radicaux sulfonyles et sur la force des liaisons carbone soufre, voir: Chatgilialoglu, C. (2006) Sulfonyl Radicals, in Sulphones and Sulphoxides (1988) (eds S. Patai, Z. Rappoport and C. Stirling), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester.

IV. Les dérivés du Silicium

A. L'élimination du groupement TTMS

Bien qu'il ait été pensé le contraire, le groupement TMS (triméthylsilyle) ne s'élimine pas par voie radicalaire lorsqu'il est en *béta* d'un radical.[164] Guindon a, en effet, montré que les oléfines isolées dans les réactions radicalaires utilisant l'allyltriméthylsilane proviennent de l'élimination conjointe de l'agent de transfert de chaîne et du groupement silylé sur gel de silice (***Schéma III-28***).[165]

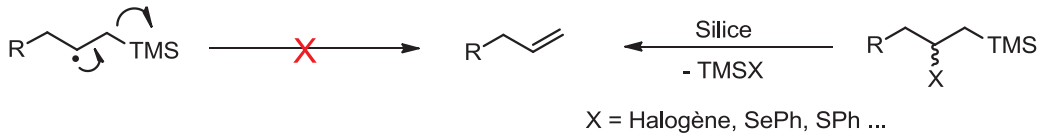


Schéma III-28 – *Élimination de TMSX sur gel de silice*

D'autres groupes ont montré qu'il était possible d'effectuer une addition radicalaire sur l'allyltriméthylesilane suivie d'une oxydation pour donner un carbocation stabilisé (par effet du silicium) qui élimine le triméthylsilane. Des dérivés d'acétate de manganèse(II), ou de nitrate de cérium et d'ammonium ont par exemple été utilisés.[166] Au laboratoire, l'addition de xanthates sur l'allytriméthylsilane a été réalisée. Le xanthate et le triméthylsilane peuvent alors être éliminés simultanément en traitant l'adduit avec une source d'ions fluorures (voir ***Schéma II-25***).[167]

Il est en revanche possible d'effectuer la β-élimination du groupement tris(triméthylsilyl)silane (TTMS) pour former un radical TTMS$^{\bullet}$. Migita a le premier effectué des réactions d'allylation radicalaire d'halogénures d'alkyles utilisant l'allyltris(triméthylsilyl)silane.[168] Curran et Chatgilialoglu ont étendu cette méthode à des dérivés de l'allyltris(triméthylsilyl)silane substitués en position 2.[169]

[164] Le silicium est en effet de la même famille que l'étain (colonne 14). Light, J. P. II; Ridenour, M.; Beard, L.; Hershberger, J. W. *J. Organomet. Chem*. **1987**, *326*, 17.
[165] Guindon, Y.; Guérin, B.; Chabot, C.; Ogilvie, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12528.
[166] (a) Hwu, J. R.; Chen, C. N.; Shiao, S.-S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 856. (b) Hwu, J. R.; King, K. Y.; Wu, I.-F.; Hakimelahi, G. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3721.
[167] Briggs, M. E.; Zard, S. Z. *Synlett* **2005**, *2*, 334.
[168] Kosugi, M.; Kurata, H.; Kawata, K. I.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1991**, 20, 1327.
[169] (a) Chatgilialoglu, C.; Ferreri, C.; Ballestri, M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6383. (b) Chatgilialoglu, C.; Ferreri, C.; Ballestri, M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6387.

Hosomi a ingénieusement détourné cette méthode en utilisant des oléfines et des alcynes comme partenaires afin de préparer des silanes ou des vinylsilanes fonctionnalisés (***Schéma III-29***).[170]

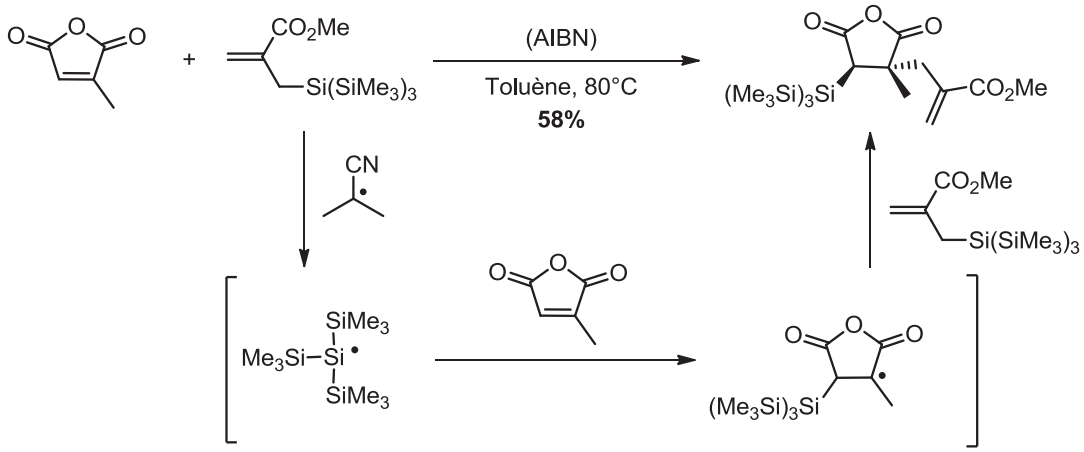


Schéma III-29 *– Synthèse de composés silylés par Hosomi*

Récemment, Landais a rapporté des réactions d'oxyamination, d'alcynylation et d'allylation utilisant des dérivés de l'allyltris(triméthylsilyl)silane.[171,172]

L'inconvénient majeur de cette méthode d'allylation reste le coût prohibitif des dérivés de l'allyltris(triméthylsilyl)silane.

B. Quelques aspects de stéréosélectivité

Comme dans le cas des allylstannanes, des acides de Lewis et des copules chirales ont été utilisés pour effectuer des allylations diastéréoselectives avec des dérivés de l'allyltriméthylsilane.[173]

Comme précisé au paragraphe précédent, le groupement triméthylsilane n'est pas un groupe partant radicalaire et la formation de la double liaison provient en réalité de l'élimination ionique du groupement triméthylsilane.

[170] Miura, K.; Saito, H.; Nakagawa, T.; Hondo, T.; Tateiwa, J.-I.; Sonoda, M.; Hosomi, A. *J. Org. Chem* **1998**, *63*, 5740.
[171] Rouquet, G.; Robert, F.; Méreau, R.; Castet, F.; Landais, Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13904.
[172] Pour une étude théorique sur la *β*-fragmentation de radicaux *β*-silylés, voir: Méreau, R.; d'Antuono, P.; Castet, F.; Rouquet, G.; Robert, F.; Landais, Y. *Organometallics* **2010**, *29*, 2406.
[173] Pour quelques exemples, voir: (a) Guindon, Y.; Guérin, B.; Rancourt, J.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W. W. *Pure & Appl. Chem.***1996**, *68*, 89. (b) Hayamizu, T.; Maeda, H.; Mizuno, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4997. (c) Cardinal-David, B.; Guérin, B.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 776.

MacMillan a élégamment utilisé un organocatalyseur chiral, un oxydant et des dérivés de l'allyltrimétylsilane pour effectuer l'α-allylation d'aldéhydes et de cétones.[174] Il a par la suite utilisé cette réaction en version intramoléculaire pour obtenir des α-allylcarboxaldéhydes énantioenrichis (***Schéma III-30***).[175]

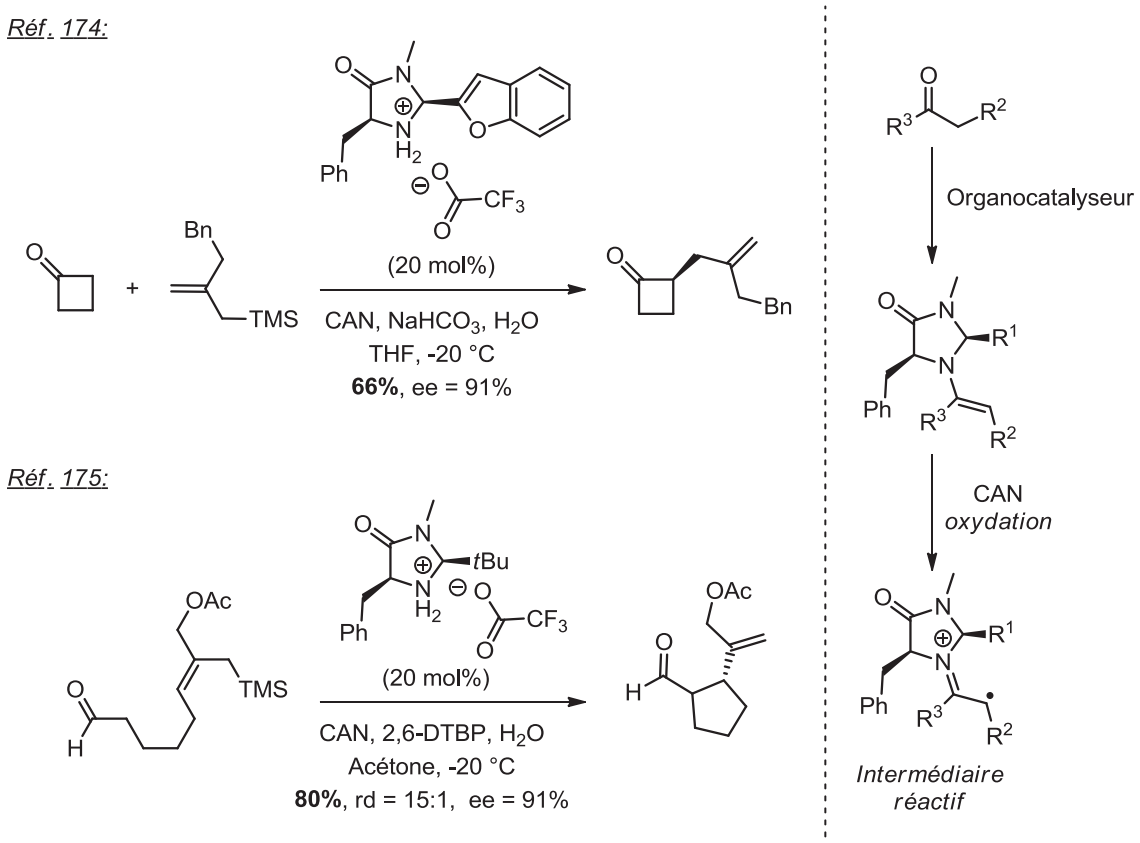


Schéma III-30 *– Organo-SOMO catalyse de MacMillan*

La méthode consiste à utiliser une amine chirale qui va venir se condenser sur l'aldéhyde ou la cétone de départ pour fournir une énamine qui va alors être engagée dans un transfert mono-électronique pour donner une espèce oxydée: un radical iminium. Ce radical, dont la face *Ré* est encombrée, réagira préférentiellement par sa face *Si* avec l'agent allylant. Le nouveau radical formé est alors oxydé et l'élimination ionique du groupe TMS engendre la formation d'une double liaison. Enfin, l'hydrolyse de l'iminium fourni le produit énantioenrichi et une molécule d'organocatalyseur de départ (***Schéma III-30***).

[174] Mastracchio, A.; Warkentin, A. A.; Walji, A. M.; MacMillan, D. W. C. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 20648.
[175] Pham, P.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1470.

Cette nouvelle méthode impliquant les radicaux-cations iminium ainsi que celle de photoredox introduites indépendamment par Sibi[176] et MacMillan[177] font aujourd'hui l'objet d'études approfondies et constituent un moyen efficace d'introduire des substituants en *alpha* d'aldéhydes et de cétones de manière énantiosélective.

Ce domaine de recherche ouvre de nouvelles opportunités pour la chimie radicalaire en synthèse énantiosélective.

V. Les halogénures allyliques

De par leur faible coût, les halogénures allyliques constituent une source particulièrement attractive d'agents d'allylation.

Russell a été un pionnier en étudiant l'addition de dérivés du mercure sur des halogénures d'allyle et de métallyle.[178] Singleton s'est intéressé à l'utilisation de dérivés bromés en utilisant une initiation photochimique (***Schéma III-31***).[179] Cette méthode tolère des substitutions en positions 1 et 2. Tanko a montré qu'il était possible de s'affranchir de l'étain en employant le peroxyde de benzoyle comme initiateur.[180]

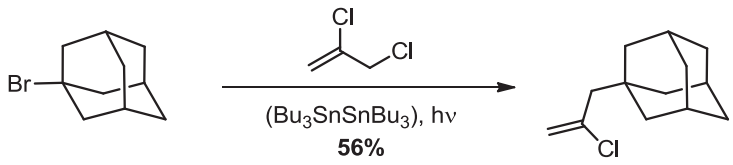


Schéma III-31 *– Allylation utilisant un chlorure d'allyle*

L'allylation de composés aromatiques par des halogénures allyliques a été étudiée par Frejd qui a développé le procédé « DiazAll ».[181] Ce procédé consiste à traiter une aniline avec du nitrite de *tert*-butyle pour générer *in situ* un anhydride diazotique qui perd alors une molécule d'azote et libère un radical aryle dans le milieu.

[176] Sibi, M. P.; Hasegawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124.
[177] Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316*, 582.
[178] (a) Russell, G. A.; Ngowivatchai, P.; Wu, Y. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4921. (b) Russell, G. A. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 1.
[179] Huval, C. C.; Singleton, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3041.
[180] Tanko, J. M.; Sadeghipour, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 159.
[181] (a) Ek, F.; Wistrand, L. G. *Preparation of allylic aromatic compounds by reaction of aromatic amines with a nitrite and an allylic olefin* Eur. Patent 1013636; **2000**, 11. (b) Ek, F.; Axelsson, O.; Wistrand, L. G.; Frejd, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6376.

Ce dernier va être piégé par un halogénure d'allyle pour former le produit désiré. Cette stratégie a ainsi été appliquée à la synthèse de benzazépines[182] et de composés tricycliques comportant des motifs imidazole ou tétrazole (***Schéma III-32***).[183]

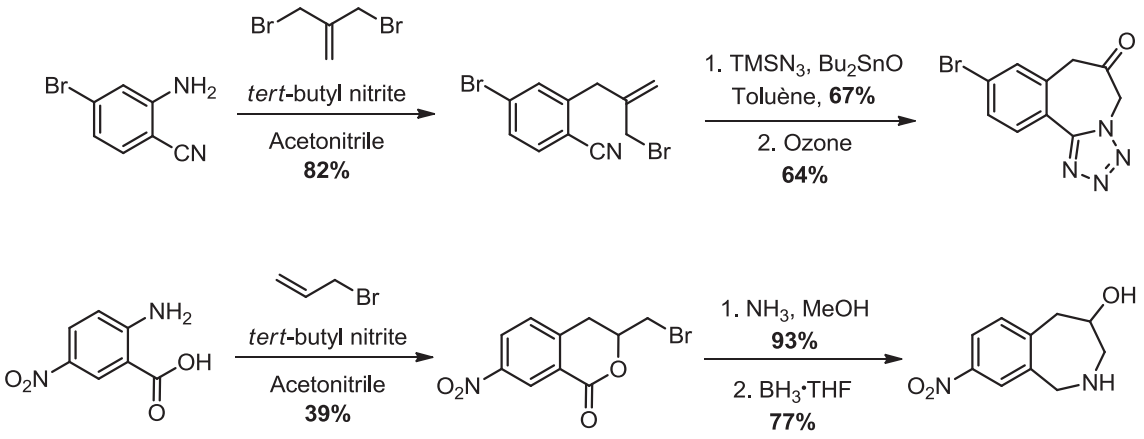
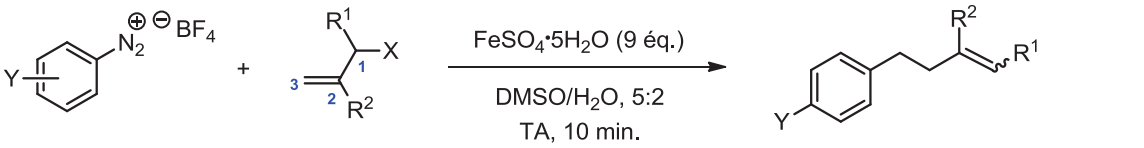


Schéma III-32 *– Applications du procédé « DiazAll »*

Heinrich a récemment montré qu'il était possible d'obtenir des radicaux aryles en traitant les sels de diazonium correspondants par des espèces réductrices du Fe(II) et du Cu(II). Il a alors appliqué ce système à des réactions d'allylation en se servant de chlorures et de bromures allyliques substitués en position 1 et 2 (***Schéma III-33***).[184] Dans tous les cas, la formation du produit allylé s'accompagne de quantités plus ou moins élevées de produit de réduction directe du radical aryle. Cette stratégie a plus tard été exploitée pour effectuer des réactions d'arylation, d'amino-, d'oxo-, de thio- et d'halogéno-arylation d'oléfines.[185]



Y = *p*-OMe, R^1 = H, R^2 = Me, X = Cl: **75%**
Y = *p*-OMe, R^1 = H, R^2 = Br, X = Br: **68%**
Y = *o*-CO_2Me, R^1 = Me, R^2 = H, X = Cl: **48%**

Schéma III-33 *– Allylation de radicaux aromatiques*

[182] Ek, F.; Wistrand, L. G.; Frejd, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1911.
[183] (a) Ek, F.; Wistrand, L. G.; Frejd, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6759. (b) Ek, F.; Wistrand, L. G.; Frejd, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1346.
[184] Heinrich, M. R.; Blank, O.; Ullrich, D.; Kirschstein, M *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9609.
[185] Pour des revues sur les radicaux aryles, voir: (a) Heinrich, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 820. (b) Vaillard, S. E.; Studer, A. *Radical arylations. Encyclopedia of radicals in chemistry, biology and material* **2012**.

Ryu a dernièrement donné une autre dimension à ces agents d'allylation en engageant des bromures d'allyles dans des réactions de bromo-allylation. Il a en effet développé des réactions multicomposants avec transfert d'atome Br utilisant des alcynes,[186] des allènes,[187] et des alkylidènecylopropyles[188] comme partenaires (***Schéma III-34***).

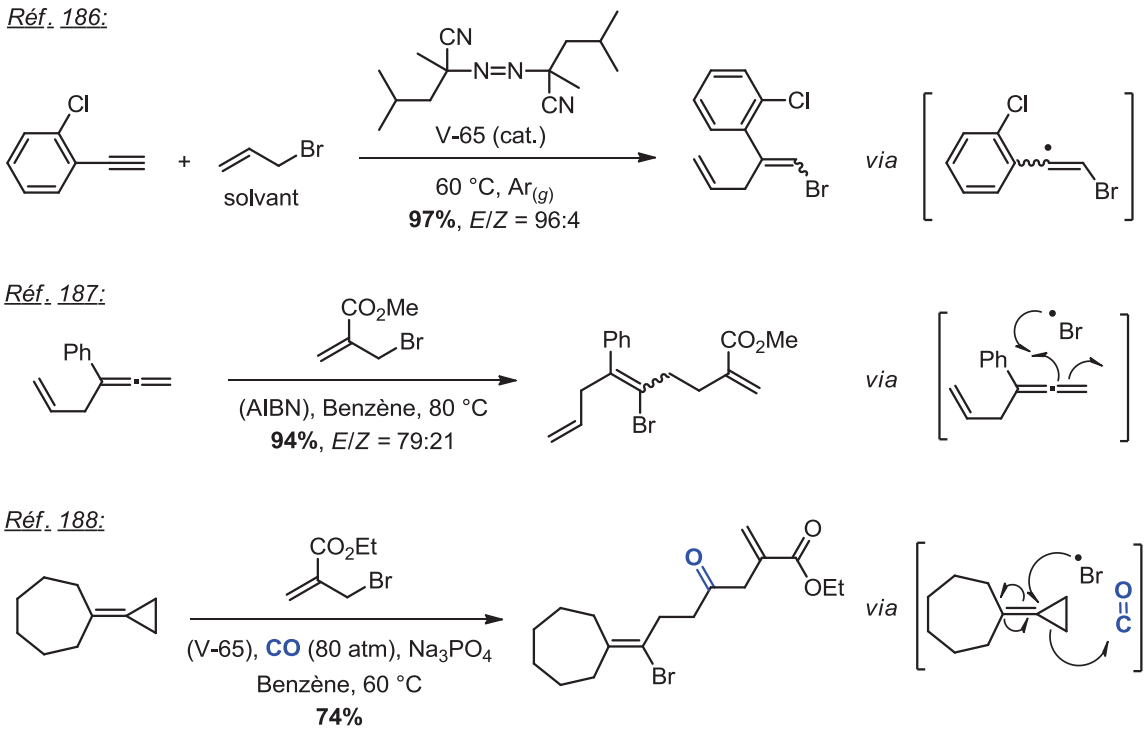


Schéma III-34 *– Utilisation des bromures d'allyle par Ryu*

L'étape initiation (réaction d'un radical issu de d'initiateur avec une molécule de bromure d'allyle), engendre un radical $Br^{\bullet}$ qui réagit avec un partenaire alcyne, allène ou alkylidènecyclopropane. Le nouveau radical généré entre alors dans une réaction d'allylation expulsant un nouveau radical $Br^{\bullet}$; celui-ci agit alors comme propagateur de chaîne. Le dernier exemple du ***schéma III-34*** est particulièrement intéressant puisque Ryu a couplé la réaction d'allylation avec son procédé de carbonylation. Après ouverture du cyclopropane, le radical alkyle primaire à caractère électrophile réagit dans un premier temps avec le monoxyde de carbone avant de subir la réaction d'allylation.

Dans tous les cas les produits obtenus sont des bromures de vinyle. Ces derniers ont pu être valorisés dans des réactions de couplage de type Sonogashira ou Suzuki-Miyaura, des réactions pallado-catalysées de carbonylation ou encore des cyclisations radicalaires.

[186] Kippo, T.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4006.
[187] Kippo, T.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3864.
[188] Kippo, T.; Hamaoka, K.; Ryu, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 632.

Dans le cas des alcynes, le radical vinylique généré après l'addition de Br$^{\bullet}$ possède un caractère électrophile. Par conséquent, la réaction fonctionne bien avec le bromure d'allyle non substitué ou portant un méthyle en position 2. Dans le cas des allènes et des alkylidèneclopropyles, il est nécessaire d'avoir un groupement électro-attracteur ou aryle en position 2 pour obtenir des rendements satisfaisants. Ces méthodes élégantes permettent d'apporter de la complexité moléculaire à partir de produits de départ simples et procèdent avec de bons rendements. Ces réactions sont cependant limitées à l'utilisation de bromure d'allyles non substitués en position 1.

Les autres limitations majeures de cette technique sont :

- la nécessité d'utiliser des alcynes vrais portant un groupement aryle ou éléctroattracteur.
- l'impossibilité d'introduire des groupements polaires. La préparation des allènes et des alkylidènecyclopropanes ne permet pas d'installer de tels groupes fonctionnels.
- l'incompatibilité avec des allènes non terminaux ou symétriques.

VI. Autres agents d'allylation radicalaire

A. Les vinylcyclopropanes et cyclobutanes

Comme en témoignent le dernier exemple du ***schéma III-34*** et le premier exemple du ***schéma III-27***, la tension de cycle présente dans les dérivés de cyclopropane permet de réaliser des réactions par ouverture de cycles. Les vinylcyclopropanes représentent donc des agents d'allylation potentiels. Le radical homoallylique généré par β-fragmentation est cependant en équilibre avec sa forme cyclopropane.[189] Bien que la fermeture du cyclopropane soit beaucoup plus lente que son ouverture, il est nécessaire de piéger, de réduire ou d'oxyder le radical homoallylique afin d'obtenir une réaction productive.[190]

[189] Les radicaux en α d'un cyclopropane sont utilisés comme horloges radicalaires, voir par exemple: Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 317.
[190] Pour une étude cinétique de l'ouverture radicalaire des cyclopropanes, voir: (a) Maillard, B.; Forrest, D.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7024. Pour une étude cinétique de la fermeture des radicaux homoallyliques, voir: (b) Effio, A.; Griller, D.; Ingold, K. U.; Beckwith, A. L. J.; Serelis, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1734.

Il est ainsi possible, en présence d'un donneur d'hydrogène, d'effectuer des réactions d'allylation.[191] Les vinylcyclopropanes ont néanmoins été majoritairement engagés dans des réactions de cycloaddition radicalaires formelles de type [3+2] avec des oléfines et l'oxygène triplet (***Schéma III-35***).[192]

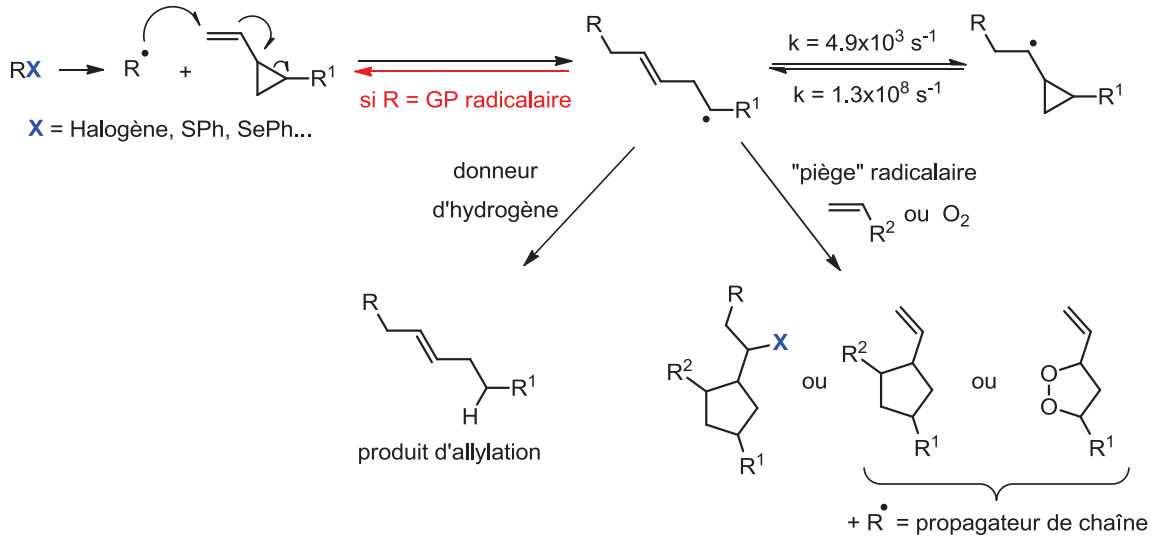


Schéma III-35 – *Principe des réactions d'allylation mettant en jeu des vinylcyclopropanes*

Dans ces réactions, la première étape d'addition-ouverture de cycle correspond à une allylation radicalaire. Le bilan de la réaction est cependant une cycloaddition radicalaire [3+2]. Le groupement R peut être choisi comme un groupement partant radicalaire afin d'obtenir un résidu allyle dans le produit d'arriver. Dans le cas contraire on obtient le produit de cycloaddition [3+2] avec transfert du groupement X. Cette dernière stratégie permet la post-fonctionnalisation du produit cyclopentanique.

Les réactions d'allylation simples des vinylcyclopropanes restent en revanche limitées dans la mesure ou la réaction limitante d'addition du radical $R^{\bullet}$ est en compétition avec sa réduction directe. Cette méthode est en pratique restreinte à l'addition d'un radical $R_3Sn^{\bullet}$ ou $PhS^{\bullet}$.

[191] (a) Cristol, S. J.; Barbour, R. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2832. (b) Miaura, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4413. (c) Lee, P. H.; Lee, B.; Lee, K.; Lee, C.-H.; Chang, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, *21*, 595.

[192] Pour des réactions de [3+2] avec des oléfines, voir: (a) Miaura, K.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5135. (b) Feldman, K. S.; Romanelli, A. R.; Ruckle, R. E. Jr.; Miller, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3300. (c) Feldman, K. S.; Romanelli, A. R.; Ruckle, R. E. Jr.; Jean, G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 100.(d) Kitagawa, O.; Fujiwara, H.; Tagushe, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2165. Pour des réactions impliquant l'oxygène, voir: (e) Feldman, K. S. *Synlett.* **1995**, 217 et les références qui y sont citées.

La stratégie de [3+2] radicalaire a astucieusement été utilisée par Oshima sur des dérivés crotyles afin d'obtenir des systèmes dièniques.[193] En plaçant l'oléfine-piège et le vinylcyclopropane dans la même molécule, Jung a pu obtenir de manière efficace des dérivés [5.5.*n*] tricycliques.[194] Enfin, récemment, Landais et Renaud ont effectué une étude sur des réactions diastéréoselectives impliquant des réarrangements de vinylcyclopropanes avec transfert d'atome (***Schéma III-36***).[195]

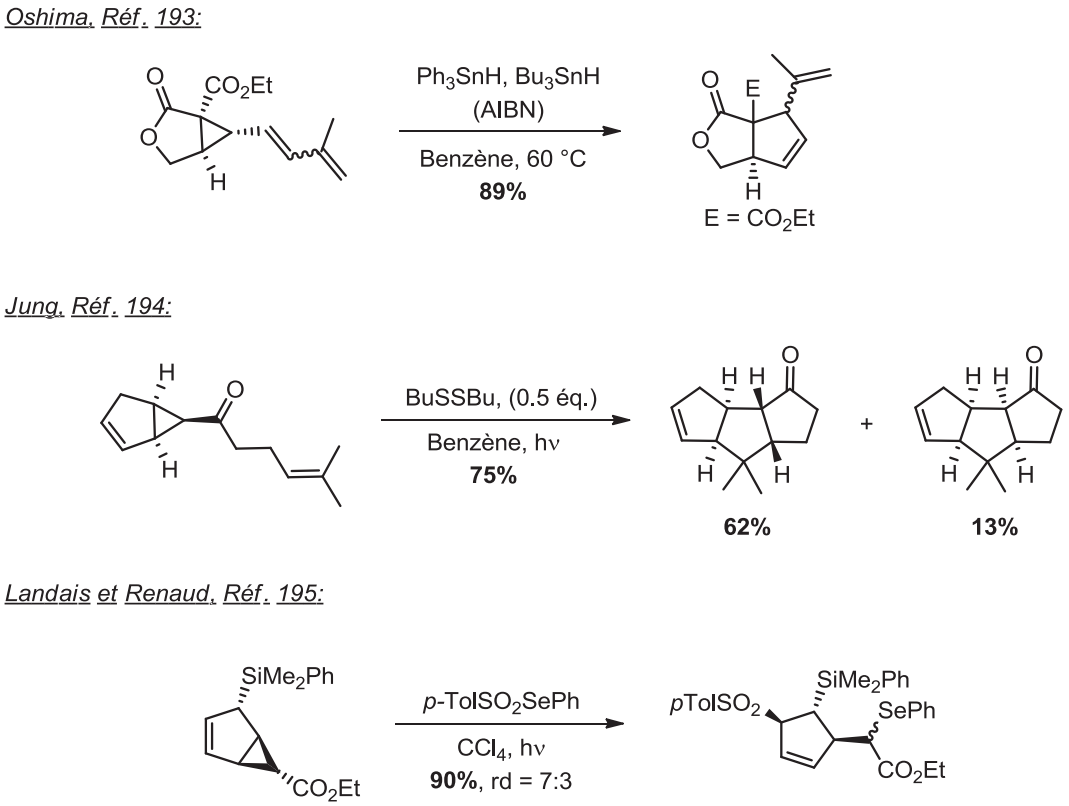


Schéma III-36 – *Quelques exemples de cycloadditions [3+2] radicalaires*

On pourrait penser que les vinylcyclobutanes sont de bons candidats pour effectuer des réactions d'allylation et de cycloaddition [4+2] radicalaires. Ces substrats n'ont cependant essentiellement pas été étudiés. Les tensions de cycles des cyclobutanes étant significativement inférieures à celles des cyclopropanes, leur utilisation dans des réactions d'allylation reste un défi. Ceci rend en effet l'ouverture des cyclobutanes environ 5 fois plus lente que celle des cyclopropanes correspondants (***Schéma III-37***).[196]

[193] Miaura, K.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1543.
[194] Jung, M. E.; Rayle, H. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4601.
[195] Andrey, O.; Camuzat-Dedenis, B.; Chabaud, L.; Julienne, K.; Landais, Y.; Parra-Rapado, L.; Renaud, P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8543.
[196] (a) Beckwith, A. L. J.; Moad, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1980**, 1083. (b) Ingold, K. U.; Maillard, B.; Walton, J. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1981**, 970. (c) Castaing, M.; Pereyre, M.; Ratier, M.; Blum, P. M.; Davies, A. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1979**, 287.

Cette cinétique d'ouverture de cycle rend, dans la plupart des conditions réactionnelles d'allylation radicalaires, la réduction ou le piégeage du radical intermédiaire plus probable que l'ouverture du cyclobutane.

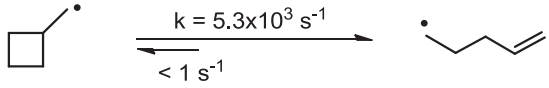


Schéma III-37 *– Cinétique d'ouverture/fermeture radicalaire d'un cyclobutane*

Dans le cas particulier du *β*-pinène et de ses dérivés, la dégénérescence de la réaction par transfert de groupe xanthate offre au radical intermédiaire un temps de vie suffisamment important pour effectuer une réaction d'ouverture du cyclobutane (***Schéma III-38***).[197] D'autres groupes ont fait des observations similaires lors de l'addition de divers radicaux sur le *β*-pinène.[198]

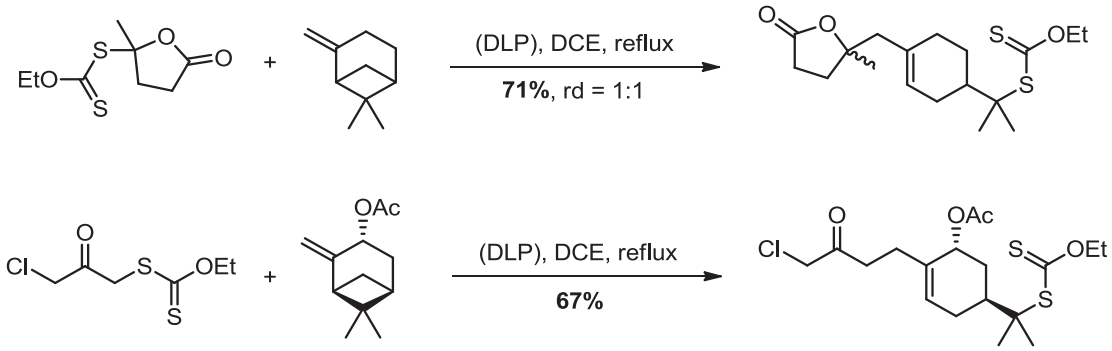


Schéma III-38 *– Allylations utilisant des dérivés de β-pinène*

Les réactions d'allylation employant des vinylclobutanes restent donc aujourd'hui limitées à quelques cas particuliers.

B. Agents d'allylation exploitant d'autres éléments

Il existe quelques réactifs d'allylation supplémentaires utilisant le départ de radicaux centrés sur d'autres éléments du tableau périodique. Ceux-ci sont néanmoins anecdotiques en termes de publications. On peut distinguer les réactifs du phosphore, du gallium, du cobalt et du germanium.

---

[197] Ce type de réaction a été utilisée à diverses reprises, voir par exemple: (a) Bagal, S. K.; Tournier, L.; Zard, S. Z. *Synlett* **2006**, 1485. (b) Corbet, M.; Ferjančić, Z.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3579.

[198] (a) Li, Y.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8221. (b) Oldroyd, D. M.; Fisher, G. S.; Goldblatt, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2407. (c) Fang, J.-M.; Chen, M.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2853.

Au laboratoire, Gilles Ouvry a montré que les oxydes d'allyldiphénylphosphines sont exploitables en tant qu'agents d'allylation.[199] La méthode tolère la substitution de la position 1 (***Schéma III-39***). La synthèse des alcènes précurseurs n'est toutefois pas aisée et leurs rendements de préparation modestes. L'élimination du radical $^{\bullet}P(=O)Ph_2$ a aussi été exploitée par Malacria pour effectuer des réactions de vinylation.[200]

Il est intéressant de noter qu'il est possible d'effectuer des additions radicalaires sur l'allylphosphonate de diéthyle: comme dans le cas du silicium, la capacité d'un oxyde de phosphine à agir comme un groupement partant radicalaire dépend donc des substituants qu'il porte.[201] On notera aussi que dans ce cas, le radical n'est pas capable de propager la chaîne et des quantités stœchiométriques d'initiateur radicalaire sont nécessaires pour obtenir une conversion complète (***Schéma III-39***).

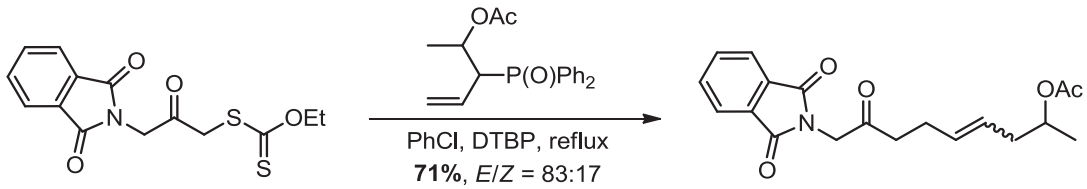


Schéma III-39 *– Utilisation de dérivés du phosphore*

Bien que les dérivés de l'allylgallium soient plutôt utilisés pour effectuer des réactions ioniques d'allylation de composés carbonylés, Oshima a récemment montré qu'ils pouvaient être mis à profit dans des allylations radicalaires.[202] Le mécanisme exact de ces transformations reste incertain; ce système est toutefois très efficace et particulièrement attractif pour effectuer des réactions de crotylation radicalaire.

Les dérivés du cobalt, étudiés en particulier par Johnson,[203] ont été assez peu utilisés[204] mais sont remarquables dans le sens où ils permettent d'effectuer des réactions impossibles avec d'autres méthodes.

---

[199] Ouvry, G.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5002.
[200] Carta, P.; Puljic, N.; Robert, C.; Dhimane, A.-L.; Ollivier, C.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11865.
[201] (a) Boutillier, P.; Zard, S. Z. *Chem. Commun*. **2001**, 1304. (b) Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2655. (c) Verron, J.; Joerger, J.-M.; Pucheault, M.; Vaultier, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4055.
[202] (a) Usugi, S.-I.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4535. (b) Takami, K. ; Usugi, S.-I.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Synthesis* **2005**, *5*, 824.
[203] (a) Bury, A.; Cooksey, C. J.; Funabiki, T.; Gupta, B. D.; Johnson, M. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1979**, 1050. (b) Johnson, M.D. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 343.
[204] Gaudemer, A.; Nguyen-Van-Duong, K.; Shahkarami, N.; Achi, S. S.; Frostin-Rio, M. Pujol, D. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4095-4106

Ils permettent, en effet, des réactions avec des agents allylants disubstitués en position 3 sans réaction secondaire d'abstraction d'hydrogène en position 1.

Les dérivés du gallium ont été relativement peu étudiés à cause de leur coût élevé; on notera néanmoins qu'ils sont plus réactifs que leurs homologues allylsilanes.[205]

Enfin, Ryu a dernièrement montré que des dérivés allyliques de l'hydrazine pouvaient subir des réactions de cyclisation élimination.[206]

VII. Les éthers allyliques

Les groupements R-O$^{\bullet}$ ne sont généralement pas de bons groupements partant. Les liaisons carbones oxygènes sont en effet fortes (356 kJ.mol^{-1}) et leur rupture homolytique fournit un radical centré sur l'oxygène haut en énergie : la fragmentation d'un radical en *béta* d'un éther ou d'un ester sera donc *a priori* difficile.[207] A titre d'exemple, l'addition radicalaire de divers xanthates sur l'allylacétate fonctionne parfaitement.[208]

A. Les époxydes vinyliques

Un bon moyen de rendre la liaison carbone oxygène sécable d'un point de vue homolytique est de mettre à profit la tension de cycle présente dans les époxydes. La petite taille du cycle oxirane rend en effet la liaison carbone oxygène plus fragile et l'ouverture du cycle par fragmentation radicalaire s'accompagne d'un gain énergétique important. Ces deux facteurs permettent de réaliser des réactions d'addition-fragmentation sur des époxydes β-insaturés.

C'est Brown qui, dans les années 70, a le premier observé ces réactions d'addition-élimination.[209] L'expérience de Brown a consisté à faire réagir des trialkylboranes avec les époxydes vinyliques et acétyléniques en présence d'oxygène. Il a alors pu isoler les

[205] (a) Mizuno, K.; Nishiyama, T.; Terasaka, K.; Yasuda, M.; Shima, K.; Otsuji, Y. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9673. (b) Nakanishi, K.; Mizuno, K.; Otsuji, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 2371.
[206] Kobayashi, S.; Hirao, H.; Kawauchi, T.; Ryu, I. *Heterocycles* **2010**, *80*, 879.
[207] (a) *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2001; Vols. *1 and 2*. (b) Zard, S. Z. *Radicals Reactions in Organic Synthesis*; Oxford University Press: Oxford, 2003.
[208] Pour des revues à ce sujet, voir: (a) Beckwith, A. L. J.; Crich, D.; Duggan, P. J.; Yao, Q. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3273. (b) Crich, D.; Brebion, F.; Suk, D.-H. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *263*, 1.
[209] (a) Suzuki, A.; Miyaura, N.; Itoh, M.; Brown, H. C.; Holland, G. W.; Negishi, E.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2792. (b) Suzuki, A.; Miyaura, N.; Itoh, M.; Brown, H. C.; Jacob, P. *Synthesis* **1973**, 305.

alcènes et les allènes correspondant aux produits d'ouvertures de ces deux époxydes (***Schéma III-40***). Oshima a, par la suite, effectué la réaction avec des iodures, des dérivés du germanium et de chalcogénures initiées par le triéthylborane (***Schéma III-40***).[210] Peu de temps après, Roberts[211] a utilisé une stratégie basée sur l'abstraction d'hydrogène en utilisant des complexes aminés de borane et Kim[212] a rapporté un réarrangement d'époxyde vinylique basé sur l'utilisation de radicaux thiyles et stannylés (***Schéma III-40***). Le réarrangement de Kim utilise, en fait, deux ouvertures de cycles tendus. Après l'ouverture de l'époxyde, le radical alcoxyle va fragmenter et ouvrir le cyclobutane pour donner un radical tertiaire qui entrera dans une cyclisation 5-*exo*-trig (***Schéma III-40***).

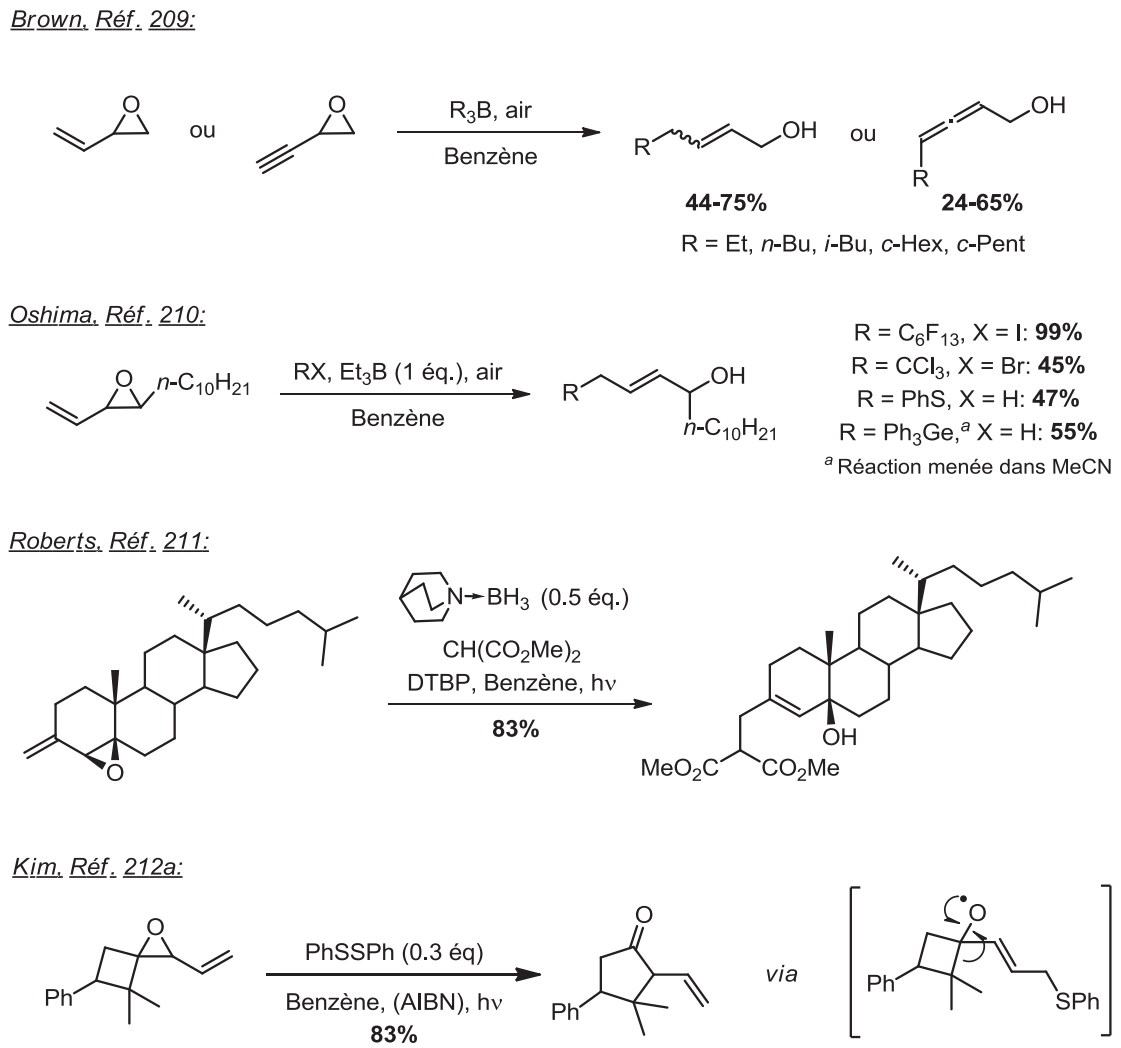


Schéma III-40 – *Réactions d'allylation employant des époxydes vinyliques*

[210] (a) Ichinose, Y.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Chem. Lett.* **1988**, 1437. (b) Tanaka, S; Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Synlett* **2002**, 569.
[211] Dang, H.-S.; Roberts, B. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6169.
[212] (a) Kim, S.; Lee, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6575. (b) Kim, S.; Lee, S.; Suk, Koh, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *113*, 5106. (c) Kim, S.; Jon, S.-Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1995**, *16*, 472.

Au laboratoire, les docteurs David Gravestock et Nicolas Charrier se sont successivement intéressés à des variations de ces allylations radicalaires mettant en jeu des xanthates.[213] Ils ont ainsi pu combiner la grande variété de radicaux accessibles par la chimie des xanthates avec cette élégante réaction d'allylation. Des époxydes acétyléniques et des aziridines vinyliques peuvent aussi être ouverts par cette méthode (***Schéma III-41***).

Malgré sa flexibilité et sa convergence, cette approche, comme celles que nous avons précédemment citées dans cette section, repose sur l'ouverture d'un cycle tendu et reste donc limitée aux époxydes. L'utilisation de vinyloxétanes comme agents d'allylation radicalaire n'a, par exemple, pas été rapportée à ce jour.

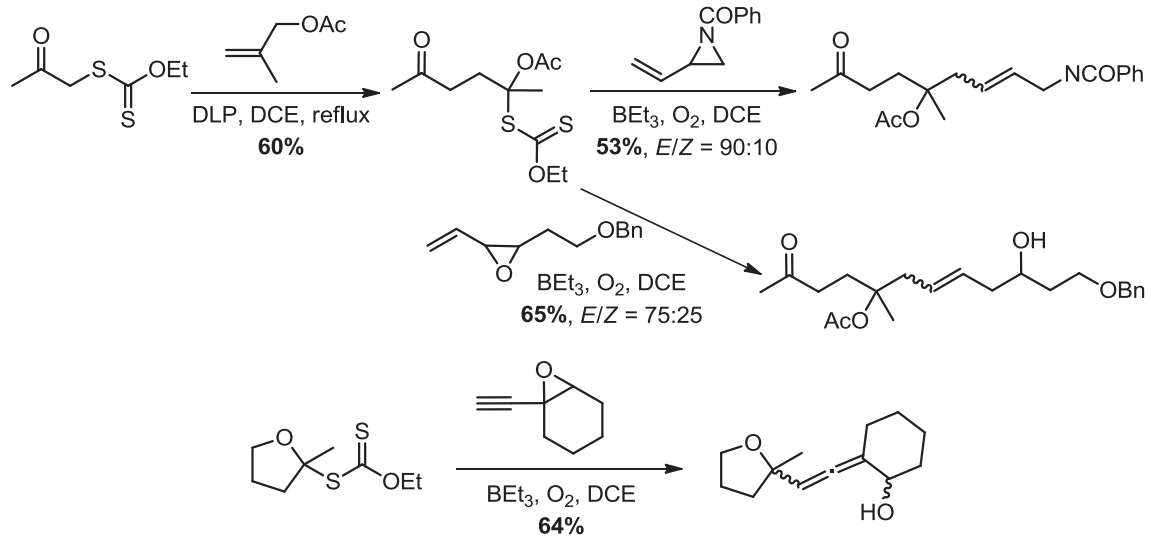


Schéma III-41– *Réactions d'ouvertures d'époxydes et d'aziridines utilisant des xanthates*

B. A l'origine de nos travaux : les alcools allyliques nouveaux agents d'allylation radicalaire

Les résultats présentés au paragraphe précédent soulignent le défi que représente l'utilisation d'alcools allyliques traditionnels comme agents d'allylation radicalaire. Comparé à la plupart des réactifs d'allylation évoqués dans ce chapitre, les alcools allyliques sont particulièrement bon marché et aisés à synthétiser. Leur utilisation comme agent d'allylation radicalaire est donc fortement désirable.

[213] Charrier, N.; Gravestock, D.; Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6520.

La préparation de nombreux alcools allyliques substitués en position 1, 2 et 3 a été rapportée dans la littérature, la possibilité de transformer un alcool en groupement partant radicalaire ouvrirait donc de nombreuses opportunités synthétiques.

Une étude sur la formation d'indolines et de dihydrobenzofuranes par réaction d'addition-cyclisation sur des éthers d'aryle allyliques, menée au laboratoire il y a près de 15 ans, a permis la découverte d'une réaction de fragmentation radicalaire d'une liaison carbone-oxygène.[214]

Ainsi, lorsque le xanthate issu de l'addition intramoléculaire du xanthate d'acétonitrile sur l'éther d'allyle et de *para*-chlorophényle a été soumis aux conditions de cyclisation, le dihydrobenzofurane attendu n'a pas été formé (***Schéma III-42***). Le pent-4-ènenitrile a en revanche pu être isolé par chromatographie sur gel de silice. Ce dernier résulte de la fragmentation du radical *β*-oxygéné intermédiaire comme illustré sur le ***schéma III-42***.

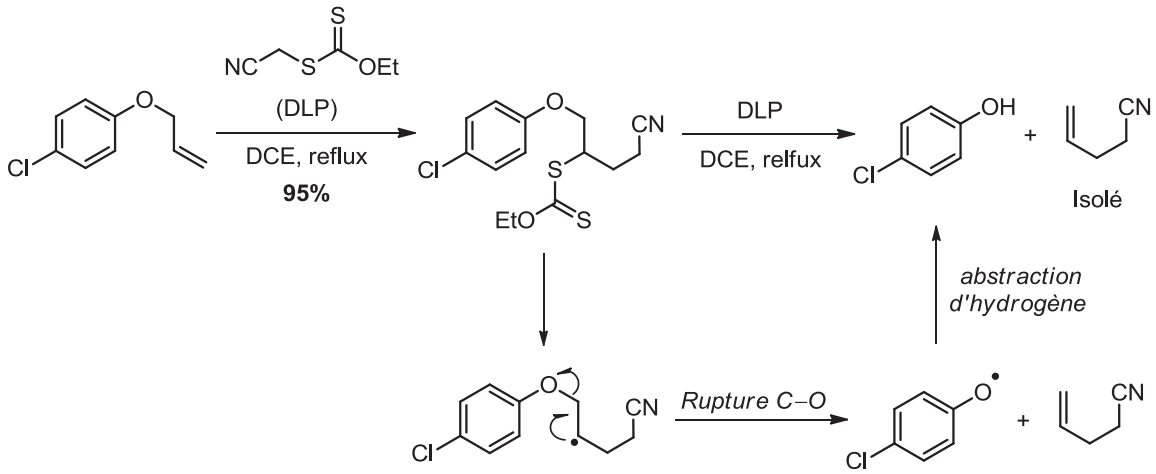


Schéma III-42 *– Première observation de la fragmentation d'une liaison C–O pour un substrat à chaîne ouverte*

A l'époque, la portée de ce résultat n'a pas été mesurée, et c'est près de 10 ans plus tard qu'a été développée au laboratoire une réaction d'allylation radicalaire employant des alcools allyliques comme agents allylants.

Le docteur Béatrice Quiclet-Sire est alors partie du constat que le groupement partant radicalaire originellement observé était un radical phénoxyle stabilisé par conjugaison avec le cycle aromatique.

[214] Ly, T.-M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2533.

Avec cette donnée à l'esprit, elle est partie en quête d'un groupement qui soit aisé à mettre en place sur l'oxygène et qui puisse agir comme bon groupe partant radicalaire. Les 2,6-halogénopyridines ont été sélectionnées afin d'introduire un groupement aromatique sur l'oxygène par mono-substitution aromatique nucléophile. Des éthers de chloro- et de fluoro-pyridyles allyliques ont ainsi été préparés puis évalués comme agents d'allylation (***Schéma III-43***).

Dans des expériences préliminaires, les produits d'addition simple ont pu être isolés en traitant une solution d'1,2-dichloroéthane au reflux, contenant un xanthate et un éther de chloro- ou de fluoro-pyridyle, avec une quantité catalytique de peroxyde de lauroyle.

Ces produits d'addition ont délivré les oléfines désirées par traitement avec le peroxyde de lauroyle au reflux du chlorobenzène (***Schéma III-43***).

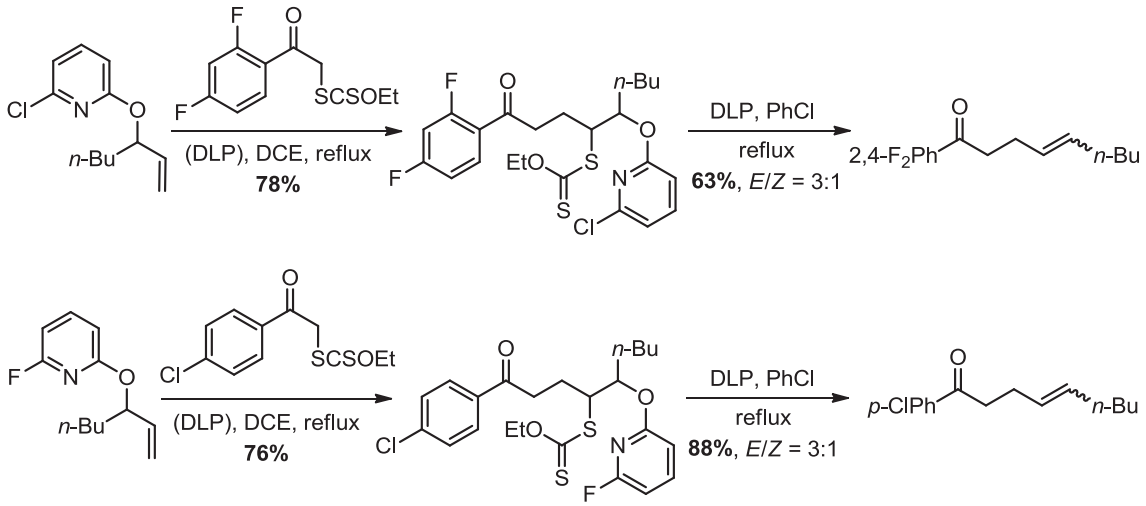


Schéma III-43 *– Résultats préliminaires concernant la réaction d'allylation*

Les éthers de fluoropyridyles, ont alors été retenus comme agents d'allylation, pour deux raisons :

- La substitution aromatique nucléophile de la 2,6-difluoropyridine requiert des conditions beaucoup plus douces que celle de la 2,6-dichloropyridine (température ambiante contre 80 °C).
- La réaction d'élimination est réalisable à la température de reflux du 1,2-dichloroéthane, ce qui permet de réaliser les étapes d'addition et d'élimination en un seul pot.

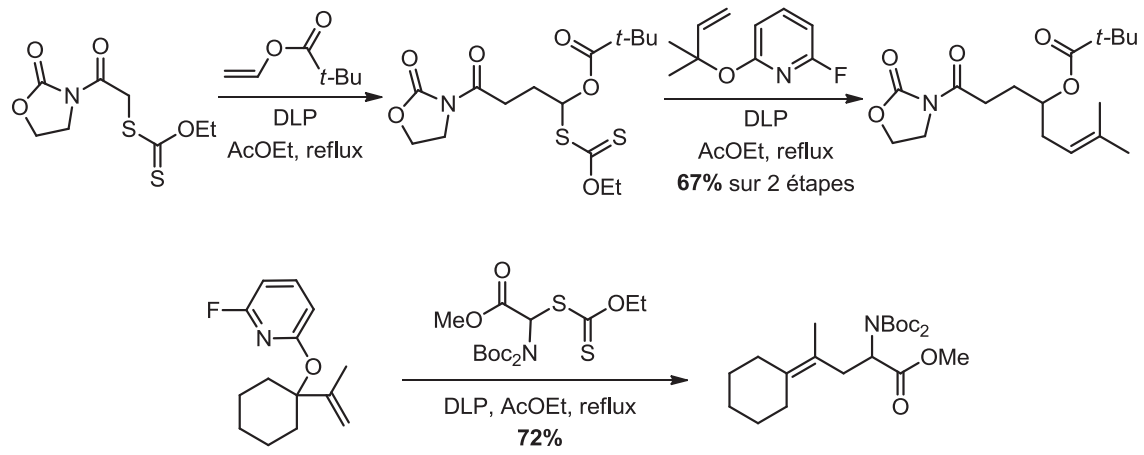


Schéma III-44 *– Exemples d'allylations radicalaires*

A ce stade, le docteur Nicolas Charrier a pris le projet en main et a montré que la substitution aromatique nucléophile de la 2,6-difluoropyridine par de simples alcools allyliques permet d'obtenir des agents d'allylations variés. Leur réaction avec des xanthates a alors fourni des oléfines di-, tri- et tétra-substitués avec de bons rendements (***Schéma III-44***).[215]

Cette nouvelle méthode d'oléfination des aldehydes et des cétones correspond à un équivalent synthétique de la réaction de Wittig (***Schéma III-45***). Elle présente l'avantage d'être compatible avec les groupes fonctionnels polaires et la formation d'alcènes tétra-substitués devient aisée.

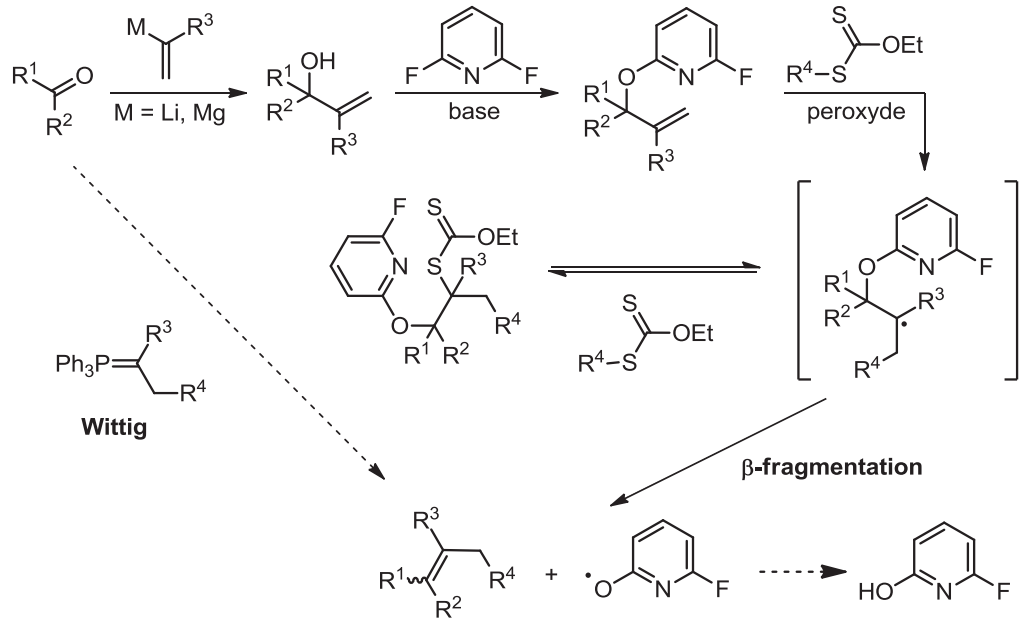


Schéma III-45 *– Principe de la réaction d'allylation radicalaire*

[215] Charrier, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8898.

D'un point de vue mécanistique, cette réaction consiste à court-circuiter le mécanisme d'addition radicalaire par transfert de groupe xanthate. Ainsi, après addition du radical $R^{4\bullet}$ sur l'éther d'allyle, le radical adduit intermédiaire peut :

- réagir avec une molécule de xanthate de départ pour donner le produit d'addition simple, isolé dans les expériences préliminaires.
- éliminer un radical fluoropyridyloxyle pour engendrer l'oléfine produit.

La réaction entre le radical intermédiaire et le xanthate de départ étant dégénérée, elle est sans conséquence sur la finalité de la réaction et l'élimination radicalaire tire l'équilibre vers la formation du produit désiré.

On notera aussi que le radical fluoropyridyloxyle éjecté lors de l'étape de fragmentation est incapable de propager la chaîne. Cette méthode requiert donc l'usage de peroxyde de lauroyle (DLP) en quantités stœchiométriques (***Schéma III-45***).

Cette méthode originale représente une découverte importante pour la chimie radicalaire et ouvre de nombreuses opportunités synthétiques. Bien que l'élimination soit suffisamment lente pour permettre d'isoler le xanthate adduit intermédiaire après traitement avec des quantités sous-stœichiométriques de DLP (***Schéma III-43***), la réaction fournit généralement un mélange d'isomères géométriques (*E*) et (*Z*). Dans tous les cas, l'isomère thermodynamique est obtenu de façon majoritaire.

Au vu de la relative lenteur de l'étape d'élimination et du principe exposé au paragraphe I., il est possible d'envisager de contrôler la stéréochimie de la double liaison nouvellement formée en positionnant un groupement suffisamment encombrant en position 2 de l'éther de fluoropyridyle.

Dans ce but, Marie-Gabrielle Braun a introduit un groupement sulfone encombrant en position 2 et a pu obtenir des vinylsulfones tri-substituées de géométrie (*E*) avec une excellente sélectivité.[216] En introduisant un groupement stériquement encombré, la vitesse d'élimination étant très inférieure à la vitesse de rotation autour des différentes liaisons C–C, le radical intermédiaire a le temps d'adopter sa conformation la plus stable avant de fragmenter.

[216] Braun, M.-G.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15964.

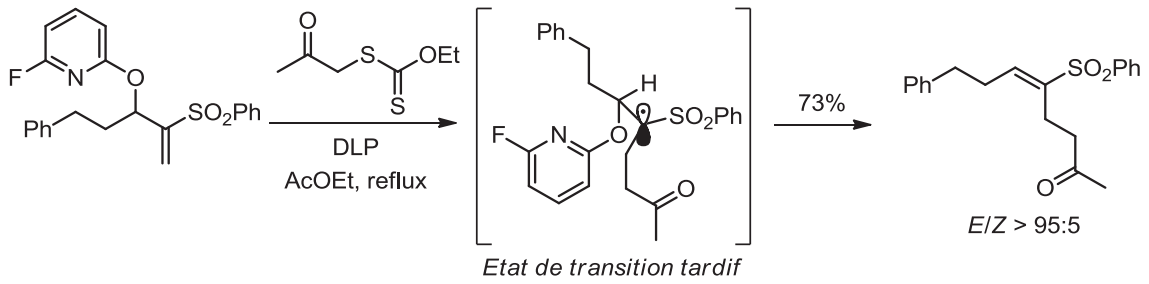
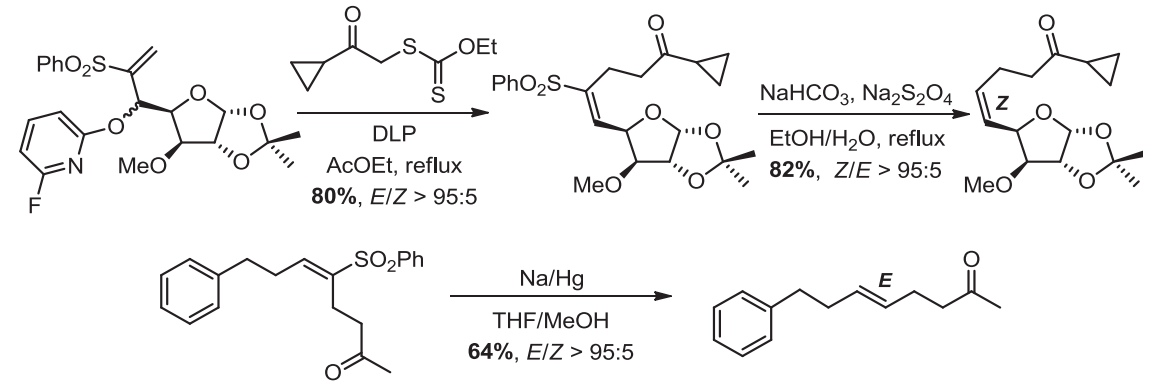


Schéma III-46 *–Synthèse stéréosélective d'une vinylsulfone (E)*

Cette conformation, correspond à un état de transition tardif dans lequel les groupements les plus encombrants (la sulfone et la chaîne alkyle) sont en *anti* les uns par rapport aux autres, et explique la sélectivité (*E*) de la réaction (***Schéma III-46***).

Cette transformation constitue la première méthode générale de synthèse de vinylsulfones de géométrie (*E*). De nouveau, le procédé tolère un grand nombre de fonctionnalités et les vinylsulfones obtenues ont pu être valorisées grâce à des réductions stéréosélectives et des réactions de couplage.[217] Des oléfines de géométrie (*Z*), particulièrement difficiles à obtenir par d'autres méthodes, ou de géométrie (*E*), ont pu être synthétisées à souhait avec un excellent stéréocontrôle (***Schéma III-47***).



[217] Pour la réduction stéréospécifique des sulfones vinyliques par le dithionite de sodium, voir: (a) Julia, M. *Pure Appl. Chem.* **1985***, 57,* 763. (b) Bremner, J.; Julia, M.; Launey, M.; Stacino, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3265. (c) Julia, M.; Stacino, J.-P. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2469. (d) Julia, M.; Lauron, H.; Stacino, J.-P.; Verpeaux, J.-N.; Jeannin, Y.; Dromzee, Y. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2475. Pour la réduction de sulfones vinyliques en oléfines (*E*) par l'amalgame de sodium, voir: (e) Chen, S.-H.; Horvath, R. F.; Joglar, J.; Fisher, M. J.; Danishfesky, S. J. *J. Org. Chem*. **1991**, *56*, 5834. Pour des réactions de couplage mettant en jeu des sulfones vinyliques, voir: (f) Fabre, J.-L.; Julia, M. Verpeaux, J.-N. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2469. (g) Julia, M.; Stacino, J.-P. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2469. (h) Fabre, J.-L.; Julia, M.; Verpeaux, J.-N. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 772. (i) Fabre, J.-L.; Julia, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4311. (j) Farhat, S.; Marek, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1410. (k) Farhat, S.; Zouev, I.; Marek, I. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1329. (l) Arjona, O.; Iradier, F.; Plumet, J.; Martínez-Alcázar, M. P.; Hernández-Cano, F.; Fonseca, I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6741. (m) Street, S. D. A.; Yeates, C. Kocienski, P.; Campbell, S. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1386. (n) Kocienski, P. J.; Street, S. D. A.; Yeates, C.; Campbell, S. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2171. (o) Fabre, J.-L.; Julia, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4311. (p) Fabre, J.-L.; Julia, M.; Verpeaux, J.-N. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 772.

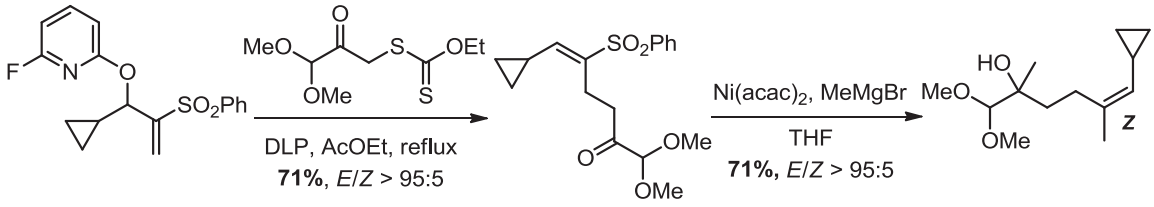


Schéma III-47 *– Synthèse d'alcènes de géométrie contrôlée*

La synthèse de sulfones vinyliques tétra-substituées a été envisagée, cependant, dans ce cas, si l'un des deux substituants de la cétone de départ n'est pas un *tert*-butyle, des mélanges d'isomères géométriques sont obtenus (***Schéma III-48***).

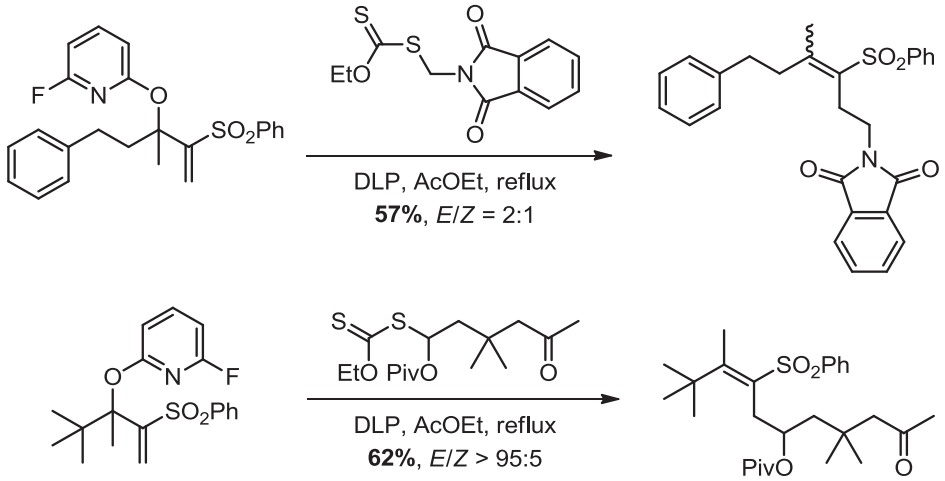


Schéma III-48 *– Synthèse de vinylsulfones tétra-substituées*

Parallèlement à ce travail de thèse, le docteur Julien Brioche a développé une approche convergente aux alkylidènes cyclobutanes : une classe d'oléfines tendues qui présentent un fort potentiel synthétique.[218] Julien Brioche a montré que selon la substitution du cyclobutane, il est possible de favoriser, soit la réaction d'ouverture du cyclobutane, soit l'élimination du radical fluoropyridyloxyle (***Schéma III-49***). Les alkylidènes cyclobutanes synthétisés ont aussi été exploités dans des réactions d'agrandissement de cycle et de réarrangement (***Schéma III-49***).[219] Les observations du docteur Brioche ont permis de déterminer que la vitesse de la réaction de *β*-élimination est du même ordre de grandeur que celle de l'ouverture d'un cyclobutane substitué, soit environ 10^3 à 10^4 s^{-1}.

[218] Brioche, J.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6296.

[219] Pour des exemples de réarrangements d'alkylidènes cyclobutanes, voir: (a) Maulide, N.; Marko, I. E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3757. (b) Trofimov, A.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13538. (c) Li, X.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11004. (d) Shen, Y.-M.; Wang, B.; Shi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1429. (e) Kanoh, S.; Naka, M.; Nishimura, T.; Motoi, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7049.

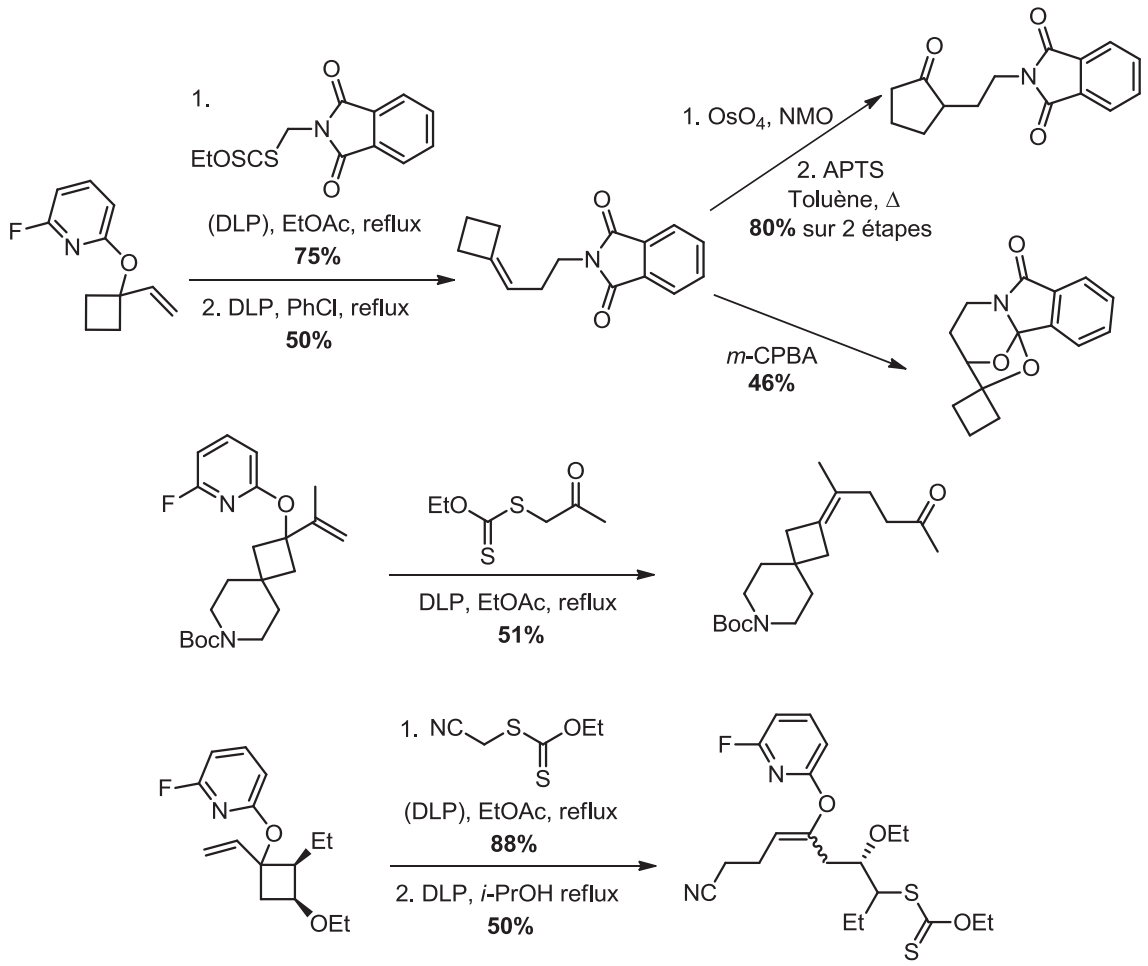


Schéma III-498 *– Synthèse d'alkylidènes cyclobutanes et exploitations*

Conclusion

Comme nous venons de le voir dans ce chapitre, les réactions d'allylation radicalaires constituent des méthodes intéressantes pour créer de nouvelles liaisons C–C entre deux partenaires tout en installant un nouveau motif insaturé. On retiendra que la force motrice de l'étape de β-fragmentation est de trois types : la rupture d'une liaison carbone–hétéroatome ou carbone–métal, le relâchement d'une tension de cycle et la formation d'une liaison π C–O (décarboxylation et radicaux alcoxyles).

Ces réactions d'allylation ont longtemps reposé sur les dérivés de l'allylétain qui sont toxiques, causent des difficultés de purification et ne sont pas compatibles avec la substitution de la position 1. Une panoplie de réactifs a été développée durant les 40 dernières années pour essayer de s'affranchir de ces limitations. Une bonne partie d'entre eux utilise néanmoins de l'étain en quantités stœchiométriques.

Au laboratoire, des efforts particuliers ont été réalisés pour développer de nouvelles méthodes d'allylation sans métaux en utilisant des sulfones et des oxydes de phosphines allyliques mais aussi des époxydes vinyliques.

Une observation expérimentale effectuée lors de la synthèse de dihydrobenzofuranes a plus tard permis de mettre au point une méthode d'allylation radicalaire originale, utilisant de simples alcools allyliques accessibles en grand nombre et aisés à synthétiser. Cette approche a, par la suite, permis de d'établir des méthodes de synthèse d'oléfines de géométries contrôlées et d'alkylidènes cyclobutanes. La tolérance générale de ce processus et la grande variété de réactifs organométalliques vinyliques fonctionnalisés en α ouvrent de vastes opportunités de synthèse que nous nous sommes proposé d'explorer dans le cadre de cette thèse.[220]

[220] Pour des exemples d'addition de réactifs organométalliques vinyliques fonctionnalisés en α, voir: (a) Chen, Q.; Qing, F.-L *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11965. (b) Hanamoto, T.; Harada, S.; Shindo, K.; Kondo, M. *Chem. Commun.* **1999**, 2397. (c) Yehor Y. Novikov, Y. Y.; Sampson, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2263. (d) Kasatkin, A.; Whitby, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7039. (e) Karabelas, K .; Moore, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5372. (f) McGarvey, G. J.; Bajwa, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6297. (g) Paquette, L. A.; Doyon, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6799. (h) Wuts, P. G. M.; Thompson, P. A.; Callen, G. R. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5398. (i) Chan, T. H.; Ong, B. S. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2994. (j) Grobel, B.-T.; Seebach, D. *Chem. Ber.* **1977**, *110,* 867. (k) Reich, H. J.; Willis, W. W. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5227. (l) Takeda, T.; Furukawa, H.; Fujimori, M.; Suzuki, K.; Fujiwara, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1863. (m) Braun, M. *Chem. Ber.* **1979**, *112,* 1495. (n) Solladié, G.; Girardin, A. *Synthesis* **1991**, 569. (o)

Dans le prochain chapitre, nous verrons comment cette stratégie utilisant les éthers de fluoropyridine, a pu être mise à profit pour préparer des cétones saturées et α,β-insaturées poly-fonctionnalisées.

Trost, B. M.; Gowland, F. W. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3448. (p) Naud, S.; Cintrat, J.-C. *Synthesis* **2003**, 1391. (q) Katritzky, A. R.; Bobrov, S.; Kirichenko, K.; Ji, Y.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5713.

Partie II

Chapitre IV

Synthèse Modulaire de Cétones Saturées, *α,β*-Insaturées et de Dicarbonyles-1,4

Ce travail a fait l'objet d'une publication :

"Modular Approach to Saturated and *α,β*-Unsaturated Ketones"

Debien, L.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5676.

Introduction

Le chapitre précédent s'est intéressé aux diverses méthodes d'allylation radicalaires rapportées dans la littérature à ce jour. La méthode d'allylation utilisant les éthers de fluoropyridines a en particulier été introduite. Nous avons pensé pouvoir exploiter cette nouvelle technologie pour synthétiser des cétones de manière originale.

Les cétones représentent une classe essentielle de synthons en chimie organique. Elles sont en effet impliquées dans des réactions aussi fondamentales que les réactions de Wittig, d' Horner-Wadsworth-Emmons,[221] d'aldolisation[222] et réagissent également avec une grande variété de nucléophiles tels que des réactifs organométalliques,[223] des amines,[224] des thiols et des alcools.

Les dicétones-1,4 et plus généralement les dicarbonyles-1,4 sont des molécules particulièrement utiles en synthèse organique. Ces composés permettent en effet d'accéder à des carbo- et hétérocycles à 5 chaînons tels que des cyclopentènones,[225] des furanes,[226] des pyrroles[227] et des thiophènes,[228] présents dans de nombreux produits

[221] Pour des revues sur les réactions de Wittig et d' Horner-Wadsworth-Emmons, voir: (a) Schobert, R.; Hölzel, C.; Barnickel, B. In *Science of Synthesis*; de Meijere, A., Ed.; Thieme: Stuttgart, 2010; Vol. 47a, pp 9-84. (b) Vedejs, E. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5159 (c) Kelly, S. E. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 1, pp 729-818.

[222] Pour une revue sur les réactions d'aldols, voir: Casiraghi, G.; Battistini, L.; Curti, C.; Rassu, G.; Zanardi, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3076.

[223] Pour la réduction des cétones, voir: (a) Hutchins, R. O.; Zhu, Q.-C.; Adams, J.; Rao, S. J.; Oskay, R.; Abdel-Magid, A. F.; Hutchins, M. K. *Reductions in Organic Synthesis*, Chapter 8, **1996**, 127-137. Pour une revue sur l'addition de réactifs organométalliques sur les cétones, voir: (b) Luderer, M. R.; Bailey, W. F.; Luderer, M. R.; Fair, J. D.; Dancer, R.J.; Sommer, M. B. *Tetrahedron* **2009**, *20*, 981. Pour une revue sur l'addition d'alcynures, voir: (c) Trost, B. M.; Weiss, A. H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 963.

[224] Pour une revue récente sur l'amination des aldéhydes et des cétones, voir: (a) Gomez, S.; Peters, J. A.; Maschmeyer, T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 3*44*, 1037. Pour une revue sur l'amination réductrice, voir: (b) Abdel-Magid, A. F.; Mehrman, S. J. *Org. Process Res. & Dev.* **2006**, *10*, 971.

[225] (a) Mussatto, M. C.; Savoia, D.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4002. (b) Takahashi, K.; Aihara, T.; Ogura, K. *Chem. Lett.* **1987**, 2359. (c) Pecuniso, A.; Menicagli, R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2614. (d) Bergman, R.; Nilsson, B.; Wickberg, B. *Tetrahedron* **1990**, *31*, 2783.

[226] (a) Dean, F. M. *Naturally Occurring Oxygen Ring Compounds*; Butterworths: London, 1963; Chapter 1, p 1. (b) Keay, B. A.; Dibble, P. W. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* II; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds; Pergamon Press: Oxford, 1997; Vol. 2, pp 395-436. (c) Elliot,M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2301. (d) Harmange, J. C.; Figadere, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1711.

[227] (a) Jones, A.; Bean, G. P. *The Chemistry of Pyrroles*; Academic Press: London, 1977. (b) Jones, A. *Pyrroles*; Wiley: New York, 1990. (c) Sobenina, L. N.; Mikhaleva, A. I.; Trofimov, B. A. *Russ. Chem. Rev.* (Engl. Transl.) **1989**, *58*, 163. Pour quelques exemples récents, voir: (d) Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Sega, A.; Taddei, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5277. (e) Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Tadde, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 389. (f) Veitch, G. E.; Bridgwood, K. L.; Rands-Trevor, K.; Ley, S. V. *Synlett* **2008**, *17*, 2597.

[228] (a) Campaigne, E. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds; Pergamon Press: Oxford, 1984; Vol. 4, pp 909-934. (b) Russell, R. K. In *Comprehensive Heterocyclic*

naturels[229] et trouvant des applications en science des matériaux.[230] Ces composés ont d'ailleurs trouvé des applications dans la synthèse de la coriolone et de porphyrines (***Schéma IV-1***).[231]

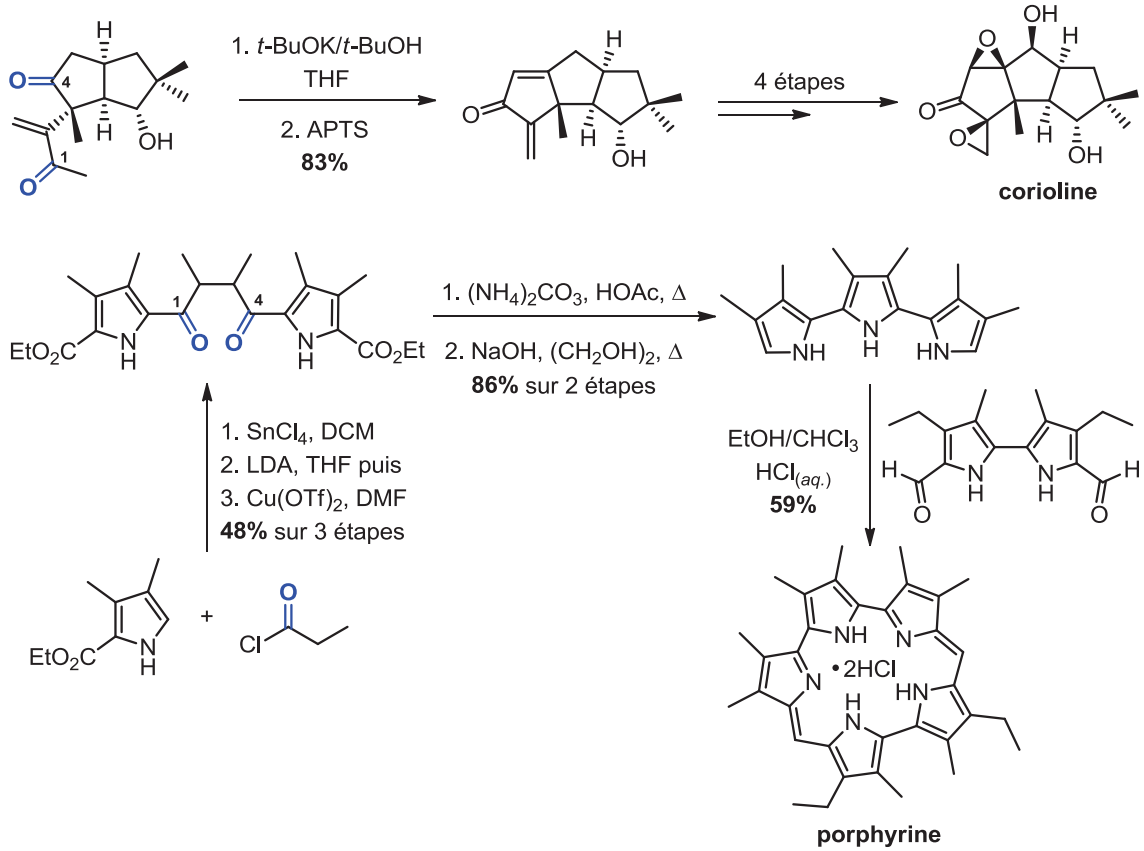


Schéma IV-1 *– Application des dicétones-1,4 en synthèse totale et synthèse d'une porphyrine*

Chemistry II; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds; Pergamon Press: Oxford, 1997; Vol. 2, pp 679-729.

[229] Pour des revues sur la synthèse des prostaglandines, voir: (a) Collins, P. W.; Djuric, S. W. *Chem. Rev.***1993**, *93*, 1533. (b) Suzuki, M.; Kiho, T.; Tomokiyo, K.; Furuta, K.; Fukushima, S.; Takeuchi, Y.; Nakanishi, M.; Noyori, R. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3084. Pour la synthèse de porphyrines, voir: (c) *The Porphyrins*; Dolphin, D., Ed.; Academic Press: New York, 1978. (d) Battersby, A. R. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 507. (e) Seto, H.; Sato, T.; Urano, S.; Uzawa, J.; Yonehara, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4367. (f) Omura, S.; Hirano, A.; Iwai, Y.; Masuma, R. *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 786. (h) Furusaki, A.; Matsumoto, T.; Ogura, H.; Takayanagi, H.; Hirano, A.; Omura, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 698. (i) Li, S.-H.; Wang, J.; Niu, X.-M.; Shen, Y.-H.; Zhang, H.-J.; Sun, H.-D.; Li, M.-L.; Tian, Q.-E.; Lu, Y.; Cao, P.; Zheng, Q.-T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4327.

[230] Pour l'utilisation d'hétérocyles à 5 chaînons en science des matériaux, voir: (a) Kumar, A.; Bokria, J. G.; Buyukmumcu, Z.; Dey, T.; Sotzing, G. A. *Macromolecules* **2008**, *41*, 7098. (b) Baumgartner, T.; Reau, R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4681. (c) Osaka, I.; McCullough, R. D. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1202.

[231] Pour l'utilisation de dicétones-1,4 dans la synthèse du Coriolin, voir: (a) Schuda, P. F.; Heinman, M. R. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2365. (b) Danishefsky, S.; Zamboni, R.; Kahn, M.; Etheredge, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2097. (c) Trost, B. M.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7380. (d) Mehta, G.; Reddy, A. V.; Murthy, A. N.; Reddy, D. S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 540. Pour une application à la synthèse de porphyrines, voir: (e) Sessler, J. L.; Weghorn, S. J.; Hiseada, Y.; Lynch, V. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 56. Pour une autre application en synthèse totale, voir: (f) Imanishi, T.; Yagi, N.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 667.

Toute nouvelle méthode permettant l'accès à des cétones et dicétones-1,4 fonctionnalisées est donc particulièrement intéressante dans la mesure où ces produits possèdent un fort potentiel synthétique.

I. Principales méthodes de synthèse existantes de cétones et dicarbonyles-1,4

A. *Préparation des cétones*

Les cétones peuvent être préparées par un nombre de méthodes classiques que l'on peut diviser en deux catégories : les méthodes d'oxydation et les méthodes mettant en jeu un réactif organométallique.

1. Les méthodes d'oxydation

a) *Utilisation d'alcools*

Un certain nombre de procédures d'oxydation des alcools utilisant différents réactifs selon la nature de l'alcool de départ a été rapporté.

Parmi ces oxydations, on pourra retenir les oxydations « classiques » d'Oppenauer[232], de Jones,[233] de Corey-Kim[234], de Swern,[235] la variante de Parikh-Doering[236] et de Pfitzner-Moffatt,[237] et la réaction de Dess-Martin.[238] Des métaux de transition tels que le Ruthénium peuvent également être utilisés.[239] D'autres variantes récemment développées utilisent des dérivés de l'iode hypervalent[240] et du TEMPO (***Schéma IV-2***)).[241,242]

---

[232] Oppenauer, R. V. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1937**, 56, 137.
[233] Bowden, K.; Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H *J. Chem. Soc.* **1946**, 39.
[234] Corey, E. J.; Kim, C. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7586.
[235] (a) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* 1978, *34*, 1651. Pour une revue sur l'oxydation d'alcools par des espèces activées du soufre, voir: (b) Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* 1978, *43*, 2480. (c) Mancuso, A. J.; Brownfain, D. S.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4148. (c) Tidwell, T. T. *Synthesis* **1990**, 857.
[236] Parikh, J. R.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.
[237] Pfitzner, K. E.; Moffatt, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3027.
[238] (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155. (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
[239] Pour des exemples utilisant le ruthénium, voir: (a) Choi, E.; Lee, C.; Na, Y.; Chang, S. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2369. (b) Kim, W.-H.; Park, I. S.; Park, J. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2543
[240] Pour quelques exemples de variantes autour de l'iode hypervalent, voir: (a) Kuhakarn, C.; Kittigowittana, K.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8995. (b) Zhang, S.; Xu, L.; Trudell, M. L. *Synthesis* **2005**, 1757. (c) Shibuya, M.; Ito, S.; Takahashi, M.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4303. (d) Qian, W.; Jin, E.; Bao, W.; Zhang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 952.

Les alcools benzyliques et allyliques sont plus facilement oxydables et peuvent être transformés en cétones en utilisant des oxydants doux comme le dioxyde de manganèse ((***Schéma IV-2***)).[243]

b) Utilisation de composés insaturés

Les autres méthodes classiques d'obtention de cétones par réaction d'oxydation sont l'ozonolyse d'alcènes,[244] l'hydratation d'alcynes catalysée par des complexes d'or[245] et l'hydroboration oxydante d'alcynes (***Schéma IV-2***).[246]

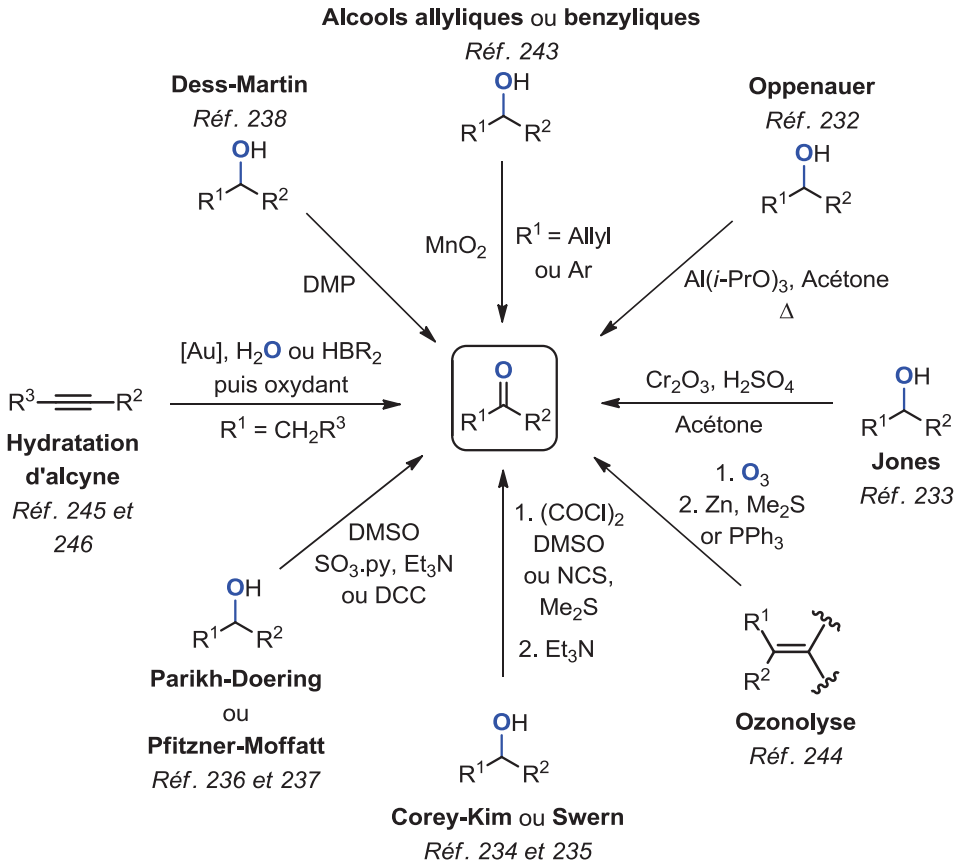


Schéma IV-2 *– Voies classiques d'obtention de cétones par oxydation*

[241] Pour des réactions mettant en jeu de dérivés du TEMPO, voir: (a) Barnych, B.; Vatèle, J.-M. *Synlett* **2011**, 2048. (b) Pradhan, P. P.; Bobbitt, J. M.; Bailey, W. F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9501. (c) Ansari, I. A.; Gree, R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1507.

[242] Pour un livre sur l'oxydation des alcools, voir: Tojo, G.; Fernández, M. *Basic in Organic Synthesis : Oxydation of alcohols to aldehydes and ketones, a guide to current common practice.* Springler, 2006.

[243] (a) Gritter, R. J.; Wallas, T. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1051. (b) Gritter, R. J.; Dupre, G. D.; Wallas, T. *Nature* **1964**, *202*, 179.

[244] Voir, par exemple: (a) Schiaffo, C. E.; Dussault, P. H. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 4688. (b) Miller, K. M.; Huang, W.-S.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3442.

[245] (a) Clay, J. M.; Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5766. (b) Marion, N.; Ramón, R. S.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448. (c) Wang, W.; Xu, B.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1640. (d) Ghosh, N.; Nayak, S.; Sahoo, A. K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 500.

[246] Kabalka, G. W.; Shoup, T. M.; Goudgaon, N. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5930

On peut enfin citer l'oxydation de Wacker-Tsuji, l'oxydation d'alcènes par le tétraoxyde d'osmium ou catalysée par des complexes de ruthénium, l'isomérisation d'alcools allyliques[247] ou encore l'oxydation directe de positions benzyliques[248] comme méthodes alternatives.

2. Les méthodes utilisant un équivalent de cation acyle

L'ensemble des méthodes utilisant l'équivalent d'un cation acyle s'accompagne de la réduction du composé carbonylé de départ du degré d'oxydation +III à +II.

Historiquement, l'acylation de la Friedel-Crafts est la première réaction qui a permis la synthèse de cétones par réaction entre un composé aromatique ou une oléfine et un chlorure d'acide (***Schéma IV-3***).[249]

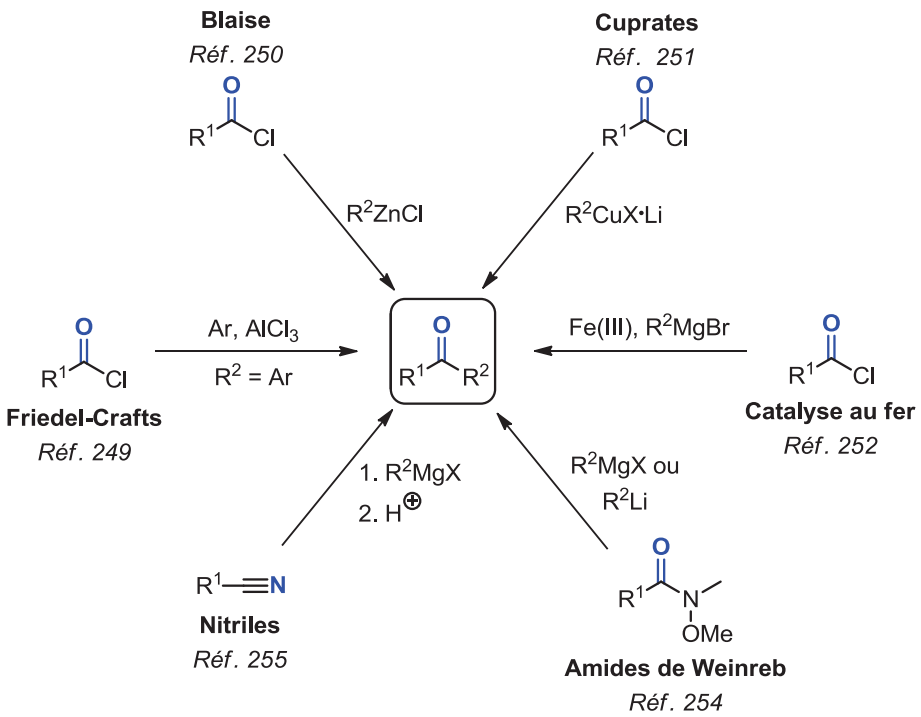


Schéma IV-3 *– Accès aux cétones à partir d'autres dérivés carbonylés et nitriles*

[247] Finnegan, D.; Seigal, B. A.; Snapper, M. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2603

[248] (a) Shaabania, A.; Mirzaeia, P.; Naderia, S.; Leeb, D. G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11415. (b) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245. (c) Yi, C. S.; Kwon, K.-H.; Lee, D. W. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1567. (d) Moriyama, K.; Takemura, M.; Togo, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2414.

[249] (a) Friedel, C.; Crafts, J. M. "Sur une nouvelle méthode générale de synthèse d'hydrocarbures, d'acétones, etc.," *Compt. Rend.* **1877**, *84*, 1392. Pour des revues, voir: (b) Price, C. C. *Org. React.* **1946**, *3*, 1. (c) Groves, J. K. *Chem. Soc. Rev.* **1972**, *1*, 73.

Blaise a plus tard introduit la première méthode permettant la synthèse de cétones *via* la réaction entre un chlorure d'acide et un zincique.[250] Plus tard, il fut montré que cette réaction fonctionne avec des organocuprates.[251] Récemment, le développement de la chimie du fer a permis le couplage entre toute sorte de réactifs de Grignard et des chlorures d'acides.[252]

Excepté quelques cas particuliers la réaction des esters avec les réactifs organométalliques ne fournit pas les cétones correspondantes mais conduit à la formation des alcools tertiaires produits de di-addition.[253] Dans le but de résoudre ce problème, Weinreb a introduit l'utilisation d'amides aisément accessibles à partir des esters correspondants. L'incorporation d'un substituant méthoxy sur l'amide permet de chélater le magnésium ou le lithium et ainsi de stabiliser l'intermédiaire de première addition (***Schéma IV-3***).[254] Cette réaction conduit à la formation exclusive de la cétone désirée.

Les cétones peuvent enfin être préparées par une séquence d'addition d'un Grignard et hydrolyse acide à partir de nitriles (***Schéma IV-3***).[255]

B. Préparation des dicétones-1,4

1. Réactions ioniques

Bien que la méthode la plus évidente pour synthétiser des dicétones-1,4 soit l'alkylation d'un énolate avec une α-bromocétone;[256] cette dernière reste cependant limitée et peu étudiée.

Une alternative, elle aussi peu étudiée, consiste à effectuer l'alkylation d'un malonate avec une α-bromocétone suivie d'une décarboxylation (***Schéma IV-4***).[257]

---

[250] (a) Blaise, E. E.; Koehler, A. *Bull. Soc. Chim.* **1910**, *7*, 215. Blaise, E. E. *Bull. Soc. Chim.* **1911**, *9*, 1. Pour des revues, voir: (b) Cason, J. *Chem. Rev.* **1947**, *40*, 17. (c) Shirley, D. A. *Org. React.* **1954**, *8*, 29.
[251] Voir, par exemple: (a) Posner, G. H.; Whitten, C. E. *Org. Synth.* Coll. Vol. 6, p.248 (1988); Vol. 55, p.122 (1976). Fujisawa, T.; Sato, T. *Org. Synth.* Coll. Vol. 8, p.441 (1993); Vol. 66, p.116 (1988).
[252] (a) Fiandasene, V.; Marchese, G. Ronzini, L. *Tetrahedron Lett*. **1984**, *25*, 4805. (b) Cardellicchio, C.; Fiandasene, V.; Marchese, G. Ronzini, L. *Tetrahedron Lett*. **1987**, *28*, 2053. (c) Duplais, C.; Bures, F.; Sapountzis, I.; Korn, T. J.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2968. (d) Sheiper, Bodo, Bonnekessel, M.; Krause, H.; Fürsner, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3943.
[253] Voir, par exemple: (a) Fehr, C.; Galindo, J.; Perret, R. *Helv. Chim. Act.* **19787**, *70*, 1745. (b) Guevel, A.-C.; Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 473. (c) Zhao, Z.; Taylor, R. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 669.
[254] Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815.
[255] Pour quelques exemples, voir: (a) Brussee, J.; Roos, E. C.; Gen, A. Van Der *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4485. (b) Taber, D. F.; Han, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1687. (c) Jun-ichi, Y.; Mitsuciko, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9361.
[256] Lin, J.; Chan, W. H.; Lee, A. W. M.; Wong, W. Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13983.

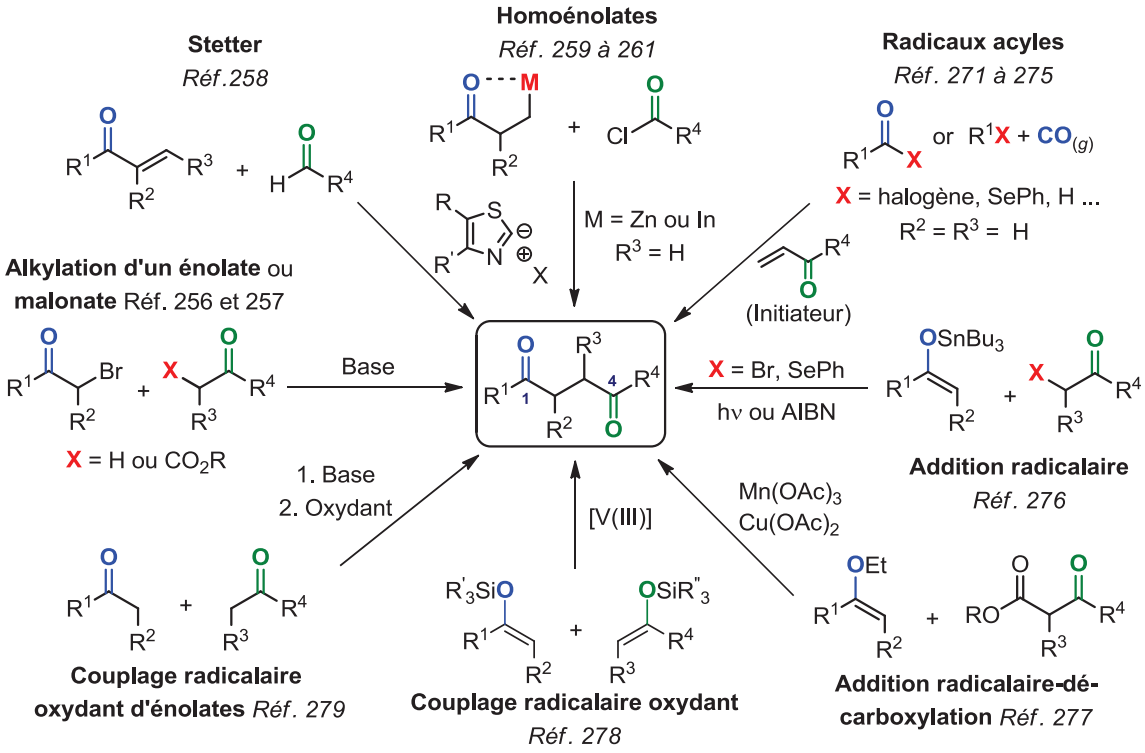


Schéma IV-4 *– Principales voies d'accès aux dicarbonyles-1,4 non symétriques*

La méthode ionique la plus utile est probablement la réaction de Stetter, qui consiste à réaliser l'Umpolung d'un aldéhyde grâce à un sel de thiazolium pour effectuer une addition de Michael sur une ènone (***Schéma IV-4***).[258] Une autre approche intéressante consiste à additionner des homoénolates de zinc[259] et d'indium[260] sur des chlorures d'acides.[261]

---

[257] Fujisawa, T.; Igeta, K.; Odake, S.; Morita, Y.; Yasuda, J.; Morikawa, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2569.

[258] (a) Stetter, H. and Schreckenberg, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1973**, *12*, 81. Pour des exemples de réactions de Stetter, voir: (b) Myers, M. C.; Bharadwaj, A. R.; Milgram, B. C.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14675. (c) Sulsky, R.; Magnin, D. R.; Huang, Y.; Simpkins, L.; Taunk, P.; Patel, M.; Zhu, Y.; Stouch, T. R.; Bassolino-Klimas, D.; Parker, R.; Harrity, T.; Stoffel, R.; Taylor, D. S.; Lavoie, T. B.; Kish, K.; Jacobson, B. L.; Sheriff, S.; Adam, L. P.; Ewing, W. R.; Robl, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3511. Pour des réactions asymétriques, voir: (d) Enders, D.; Breuer K.; Runsink, J.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1899. (e) Kerr, M. S.; de Alaniz, J. R.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10298. (f) Pesch, J.; Harms, K.; Bach, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2025. Pour des exemples d'applications en synthèse totale, voir: (g) Trost, B. M.; Shuey, C. D.; DiNinno, F., Jr.; McElvain, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1284. (h) Harrington, P. E.; Tius, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8509. (i) Nicolaou, K. C.; Pappo, D.; Tsang, K. Y.; Gibe, R.; Chen, D. Y.-K. *Angew. Chem., Int Ed.* **2008**, *120*, 958.

[259] (a) Nakamura, E.; Aoki, S.; Sekiya, K.; Oshino, H.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8056. (b) Hilgenkamp, R.; Zercher, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3037. (c) Xue, S.; Li, L.-Z.; Liu, Y.-K.; Guo, Q.-X. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 215.

[260] Shen, Z.-L.; Kau Kiat Goh, K.; Cheong, H.-L.; Wong, C. H. A.; Lai, Y.-C.; Yang, Y.-S.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15852.

[261] Pour des revues sur les homoénolates, voir: (a) Werstiuk, N. H. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 205. (b) Hoppe, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 932. (c) Ryu, I.; Sonoda, N. *J. Org. Synth. Chem. Jpn.* **1985**, *43*,

D'autres méthodes ioniques rapportées dans la littérature exploitent une stratégie similaire à celle employée dans la réaction de Stetter. Elles utilisent en effet des ènones comme accepteurs de Michael en présence d'équivalents d'anions acyles, tels que :

- des cuprates d'acyles et équivalents.[262]
- d'acylsilanes (« sila-Stetter »).[263]
- d'organozinciques, de monoxyde de carbone et de palladium.[264]
- de dérivés nitrés.[265]
- de chlorure d'acides et de samarium métal.[266]

De manière plus anecdotique, des méthodes mettant en jeu des métaux de transition ont été rapportées. Ainsi, l'hydratation de *β*,γ-alcynylcétones,[267] le réarrangement de d'alcynyldiols,[268] l'oxydation de Tsuji-Wacker de cétones homoallylques[269] et l'hydroacylation d'ènones[270] ont été exploités pour synthétiser des dicétones-1,4.

2. Réactions radicalaires

De manière remarquable, la synthèse de dicétones-1,4 est fortement basée sur la chimie radicalaire. La méthode radicalaire la plus étudiée est probablement l'addition de radicaux acyles ou équivalents sur des oléfines activées.[271]

---

112. (d) Kuwajima, I.; Nakamura. E. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergmon Press: Oxford, 1991; Vol. 2, Chapter 1.14.

[262] (a) Boeckman, R. K.; Ramaiah, M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1581. (b) Seyfert, D.; Hui, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4551.

[263] (a) Bower, J.; Box, M. R.; Czyzewski, M; Goeta, A. E.; Steel, P. G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2744. (b) Mattson, A. E.; Bharadwaj, A. R.; Zuhl, A. M.; Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5715. (c) Mattson, A. E.; Bharadwaj, A. R.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2314.

[264] (a) Yuguchi, M.; Tokuda, M.; Orito, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 908. (b) Custar, D. W.; H. Le, H.; J. P. Morken, J. P. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3760.

[265] (a) Monte, W. T.; Baizer, M. M.; Little, R. D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 803. (b) Ballini, R.; Barboni, L.; Bosica, G.; Fiorini, D. *Synthesis,* **2002**, 2725.

[266] Liu, Y.; Li, Y.; Qi, Y.; Wan, J. *Synthesis*, **2010**, 4188.

[267] Yukitoshi, F.; Shiragami, H.; Umimoto, K.; Nozaki, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5816.

[268] Lu, X.; Ji, J.; Ma, D.; Shen, W. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5774.

[269] Voir par exemple: (a) Shibasaki, M.; Iseki, K.; Ikegami, S. *Tetrahedon Lett.* **1980**, *21*, 3587. (b) Subramaniam, C. S.; Thomas, P. J.; Mamdapur, V. R.; Chadha, M. S. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1979**, 2346. (c) Lubell, W. D.; Iden, H. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3245. (d) Tsuji, J.; Nagashima, H.; Hori, K. *Tetrahedron, Lett.* **1982**, *26*, 2679. (e) Hansford, K. A.; Zanzarova, V.; Dorr, A.; Lubell, W. D. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 893. (f) Inokuchi, T.; Ping, L.; Hamaue, F.; Izawa, M.; Torii, S. *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 121.

[270] Willis, M. C.; Randell-Sly, H. E.; Woodward, R. L.; McNally, S. J.; Currie, G. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5291.

[271] Pour des revues sur les radicaux acyles, voir: (a) Ryu, I.; Sonoda, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 1050. (b) Ryu, I.; Sonoda, N. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 177. (c) Chatgilialoglu, C.; Crich, D. Ryu, I.; Komatsu, M. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1991.

Ces radicaux sont générés à partir de sélénoesters,[272] d'oxazolidinones,[273] de simples aldéhydes et acétals[274] ou encore par piégeage de monoxyde de carbone.[275] Ces méthodes sont d'un point de vue stratégique comparables à la réaction ionique de Stetter qui utilise l'équivalent synthétique d'un anion acyle (***Schéma IV-4***).

Des méthodes complémentaires basées sur la chimie radicalaire ont été développées dans le but de pouvoir introduire des substituants en position 2 et 3. On peut citer l'addition d'un radical en *alpha* d'une cétone sur un énolate d'étain,[276] la séquence d'addition/décarboxylation d'un malonate sur un éther d'énol,[277] le couplage oxydant entre deux éthers d'énol et de silyle[278] ou encore le couplage oxydant de deux énolates récemment développé par Baran (***Schéma IV-4***).[279]

En résumé, il existe diverses voies d'accès aux cétones et dicarbonyles-1,4 qui utilisent cependant des concepts relativement peu nombreux. La majorité de ces méthodes mettent en jeu des réactifs organométalliques nucléophiles (ou des bases), ou des oxydants, ce qui limite le nombre de groupes fonctionnels compatibles. Dans la suite de ce chapitre nous allons voir comment la chimie radicalaire des xanthates permet l'accès à des cétones et dicarbonyles-1,4 hautement fonctionnalisés.

---

[272] Boger, D. L.; Mathvink, R. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1429.
[273] Jense, C. M.; Lindsay, K. B.; Taaning, R. H.; Karaffa, J.; Hansen, A. M.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6544.
[274] Tsujimoto, S.; Sakagushi, S.; Ishii, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5601.
[275] Kishimoto, Y.; Ikariya, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7656.
[276] (a) Watanabe, Y.; Yoneda, T.; Ueno, Y.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6669. (b) Miura, K.; Fujisawa, N.; Saito, H.; Wang, D.; Hosomi, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2591. Pour une étude du mécanisme, voir (c) Kobayashi, K.; Kawanisi, M.; Hitomi, T.; Kozima, S. *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 497.
[277] Bar, G.; Parsons, A. F.; Thomas, C. B. *Synlett* **2002**, 1069.
[278] (a) Ryter, K.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2658. (b) Clift, M. D.; Taylor, C. N.; Thomson, R. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4667.
[279] (a) Baran, P., S.; DeMartino, M., P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7083. (b) DeMartino, M., P.; Chen, K.; Baran, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11546. Pour les travaux qui ont inspire cette méthodologie, voir: (c) Ivanoff, D.; Spassoff, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1935**, *2*, 76. (d) Rathke, M. W.; Lindert, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4605. (e) Ito, Y.; Konoike, T.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2912. (f) Tokuda, M.; Shigei, T.; Itoh, M. *Chem. Lett.* **1975**, 621. (g) Frazier, R. H., Jr.; Harlow, R. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5408. (h) Kise, N.; Tokioka, K.; Aoyama, Y.; Matsumura, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1100.

II. Synthèse de cétones et de dicarbonyles-1,4

A. Stratégie et challenges

Nous avons pensé que les cétones cibles **IV-1** pourraient être obtenues par simple hydrolyse des éthers d'énol **IV-2** correspondants qui proviendraient eux-mêmes d'une réaction d'addition-fragmentation entre un xanthate **IV-3** et un éther de fluoropyridyle **IV-4**. Ce dernier serait accessible par réaction entre le composé carbonylé **IV-5** et l'anion d'un éther d'énol terminal suivie de l'activation de l'alcool par substitution aromatique nucléophile (***Schéma IV-5***). Nous pensions aussi que les α-cétoxanthates seraient des xanthates de choix dans cette réaction. Les radicaux correspondants possèdent en effet un caractère électrophile, compatible avec les oléfines **IV-4** riches en électrons. Ils sont de plus aisément accessibles à partir des α-halocétones correspondantes[280] et fourniraient enfin les dicétones-1,4 désirées. Enfin la possibilité d'obtenir les ethers d'énol intermédiaires est en elle-même intéressante. On peut par exemple imaginer obtenir des dicétones-1,4 sélectivement et régiosélectivement protégées par la présente route.

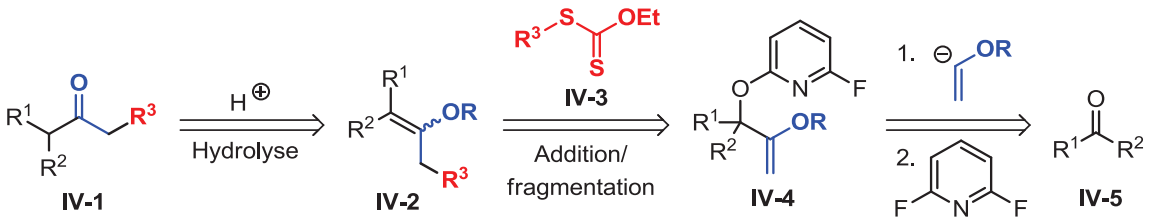


Schéma IV-5 *– Stratégie d'accès aux cétones cibles*

Le processus global correspond à une homologation d'un carbone de la cétone ou de l'aldéhyde de départ avec introduction d'un nouveau groupement R^3 fonctionnalisé.

Cette approche est particulièrement modulaire et convergente car elle permet de varier les groupements R^1, R^2 et R^3 à souhait en changeant respectivement la cétone et le xanthate de départ, qui peut lui-même provenir d'une première addition radicalaire entre un xanthate et une oléfine.

[280] Pour une revue récente sur les α-halocétones, voir: Erian, A. W.; Sherif, S. M.; Gaber, H. M. *Molecules* **2003**, *8*, 793.

Les principaux challenges suivant ont été identifiés :

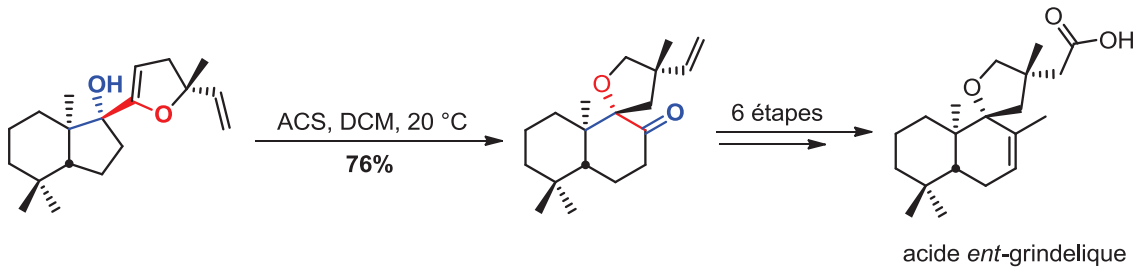
- Les alcools précurseurs de **IV-4** sont connus pour subir un réarrangement pinacolique en milieu acide.[281]

- Les oléfines **IV-4** de départ pourraient subir un réarrangement d'Eschenmoser-Claisen sous l'action du chauffage. Cette réaction secondaire avait déjà observé par le docteur Nicolas Charrier.[215]

- Les éthers d'énol **IV-4** et **IV-2** pourraient s'hydrolyser dans le milieu réactionnel, en effet, de l'acide laurique est libéré dans le milieu réactionnel en cours de réaction.

Les réarrangements pinacolique et sigmatropique sont illustrés sur le ***Schéma IV-6***.

Rearrangement pinacolique, *Réf. 281a:*



Rearrangement d'Eschenmoser-Claisen, *Réf. 215:*

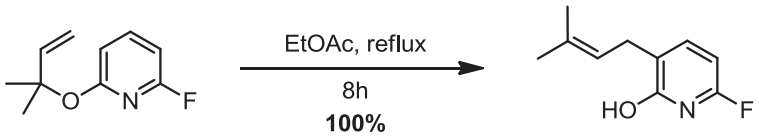


Schéma IV-6 – *Challenges liés à notre approche : les réarrangements pinacolique et sigmatropique*

[281] Pour des exemples de réarrangements pinacoliques de 2-oxo-1-allylalcools, voir: (a) Paquette, L. A.; Lawhorn, D. E.; Teleha, C. A. *Heterocycles* **1990**, *30*, 765. (b) Paquette, L. A.; Wang, H. L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6005. (c) Lord, M. C.; Negri, J. T.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 191. (d) Paquette, L. A.; Wang, H. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5352. (e) Paquette, L. A. Kinney, M. J.; Dullweber, U. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1713. (f) Zhang, Q.-W.; Fan, C.-H.; Zhang, H.-J.; Tu, Y.-Q.; Zhao, Y.-M.; Gu, P.; Chen, Z.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8572.

B. Synthèse des éthers d'énol IV-4 substrats

Notre premier objectif a consisté à mettre au point une voie de synthèse efficace et fiable pour les précurseurs **IV-4**. Il est connu que les éthers d'énol *α*-hydroxylé peuvent être préparés par condensation du lithien de l'éther d'énol correspondant sur un aldéhyde ou une cétone.[282] Nous avons alors choisi l'éther de vinyle et d'éthyle pour effectuer l'étape d'addition-1,2 sur des composés carbonylés. Il est en effet d'une part bon marché, [283] et peut donc être utilisé en excès, et d'autre part volatile donc facilement éliminable en fin de réaction. Nous avons effectué un premier essai et traité un excès d'éther de vinyle et d'éthyle par le *tert*-butyllithium. Une fois formé, l'anion a été additionné sur l'isovaléraldéhyde (***Schéma IV-7***). Ayant pu obtenir une RMN du brut réactionnel convenable dans le chloroforme deutérié neutralisé, nous avons essayé de le purifier par colonne sur gel de silice, neutralisé à l'aide triéthylamine. Cette technique n'a cependant pas permis d'isoler le composé désiré qui s'est probablement réarrangé et/ou dégradé sur le gel de silice.

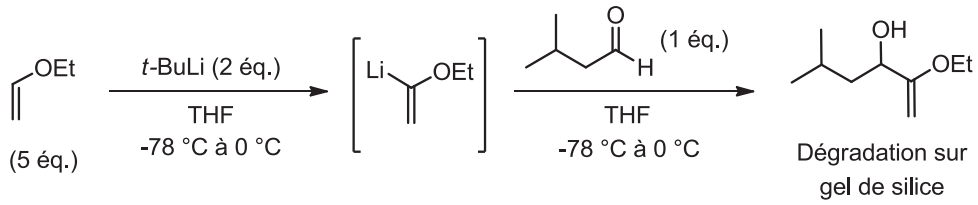


***Schéma IV-7** – Première tentative de synthèse d'un alcool précurseur*

Suite à cet échec, nous avons envisagé d'accomplir les deux étapes de synthèses sans purification intermédiaire. La première étape a donc été répétée et après traitement, le brut réactionnel a été directement engagé dans l'étape de substitution aromatique nucléophile de la 2,6-difluoropyridine en utilisant les conditions développées par Nicolas Charrier.[215]

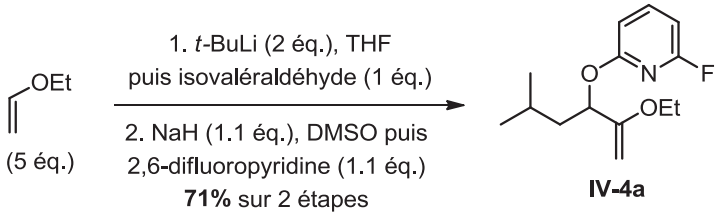
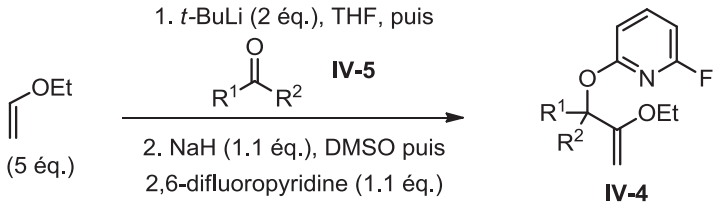


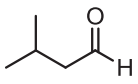
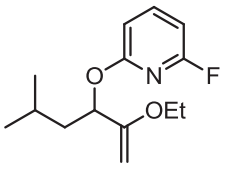
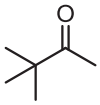
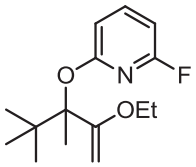
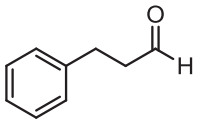
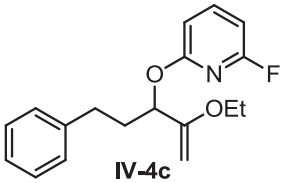
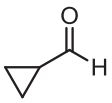
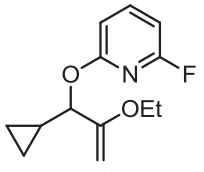
Schéma IV-8** – Synthèse du précurseur d'allylation radicalaire **IV-4a

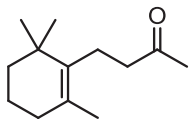
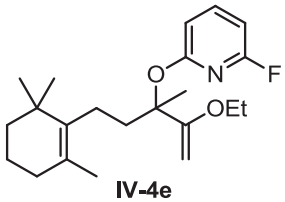
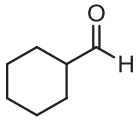
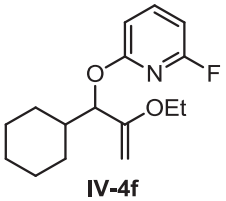
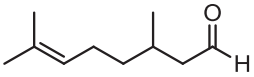
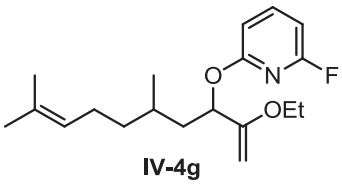
[282] (a) Verkruijsse, H. J.; Brandsma, L. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *332*, 99. (b) Patra, D.; Ghosh, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2526.
[283] Ether de vinyle et d'éthyle 1L = 58€ chez Aldrich

De cette manière, le précurseur **IV-4a** a pu être isolé par chromatographie sur gel de silice désactivé par la triéthylamine, avec un bon rendement de 71% sur les deux étapes (***Schéma IV-8***).

Cette stratégie s'est avérée efficace pour la synthèse de divers éthers de fluoropyridyle (***Tableau IV-1***). Les RMN ^{1}H des bruts réactionnels de la première étape ont révélé leurs caractères *quasi*-quantitatifs. Les rendements sur les deux étapes de synthèse reflètent donc l'efficacité de la substitution aromatique des alcools allyliques intermédiaires sur la 2,6-difluoropyridine. A travers ces exemples, on s'aperçoit alors que la réaction de substitution aromatique nucléophile de la 2,6-difluoropyridine est sensible à l'encombrement stérique autour de l'atome d'oxygène (***Tableau IV-1***).



	Composé carbonylé **IV-5**	Produit **IV-4**	Rendement[a]
1	 **IV-5a**	 **IV-4a**	71%
2	 **IV-5b**	 **IV-4b**	45%
3	 **IV-5c**	 **IV-4c**	58%
4	 **IV-5d**	 **IV-4d**	72%

5	 **IV-5e**	 **IV-4e**	46%
6	 **IV-5f**	 **IV-4f**	61%
7	 (±)-**IV-5g**	 **IV-4g**	70% rd = 6:4

[a] Rendement isolé sur 2 étapes.

Tableau IV-1 *– Synthèses des éthers d'énol* ***IV-4*** *précurseurs*

Disposant d'une voie d'accès convenables aux précurseurs radicalaires **IV-4**, nous nous sommes intéressés à la réaction d'addition-élimination.

C. La réaction d'addition-fragmentation

1. Évaluation des conditions réactionnelles

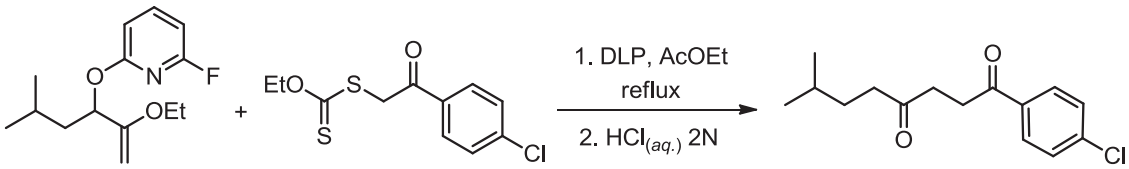
Afin d'évaluer les conditions de réactions, nous avons choisi le précurseur **IV-4a** et le xanthate d'acétophénone **IV-3a**, dont le radical correspondant est à caractère électrophile. Nous avons, dans un premier temps, utilisé les conditions mises au point par le docteur Nicolas Charrier et qui s'étaient aussi avérées adaptées à la synthèse de vinylsulfones. En fin de réaction, le milieu réactionnel a été placé à température ambiante puis hydrolysé par ajout d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique.[284] Nous avons alors obtenu un rendement modeste mais encourageant de 15% en dicétone **IV-1a** (***Tableau IV-2***, entrée 1).

Nous avons observé sur la RMN ^{1}H du brut de la précédente expérience, avant hydrolyse, la présence d'un grand nombre des signaux aromatiques, que nous avons attribués à des produits provenant de réactions de « poly-additions ».[285]

[284] Le milieu réactionnel bi-phasique a été agité vigoureusement jusqu'à conversion complète de **VI-4a**.
[285] Le radical intermédiairement formé par addition du radical issu de **IV-3a** sur **IV-4a** peut s'additioner sur une nouvelle oléfine **IV-4a** au lieu d'éliminer le radical fluoropyridyloxyle.

Nous avons alors pensé que diluer le milieu réactionnel pourrait permettre au radical intermédiaire, issu de l'addition du radical dérivé de **VI-3a** sur **VI-4a**, de réaliser la *β*-élimination avant d'être sujet à des réactions secondaires. La dilution d'un facteur 4 du milieu réactionnel a, de manière encourageante, permis d'obtenir après hydrolyse, un rendement isolé de 41% (***Tableau IV-2***, entrée 2).

Afin de vérifier que l'étape d'hydrolyse est bien quantitative, nous avons répété l'expérience précédente et purifié le brut réactionnel avant hydrolyse (***Tableau IV-2***, entrée 3). Le rendement obtenu en éther d'énol **IV-2a** étant inférieur au précédent (36% contre 41%), nous avons pensé que l'acide laurique libéré au cours de la réaction pouvait hydrolyser partiellement l'éther d'énol **IV-4a** et le produit **IV-2a**. Notons cependant, que l'ajout de 2,6-lutidine au milieu réactionnel n'a pas permis améliorer le rendement en énol éther **IV-2a** (***Tableau IV-2***, entrée 4). [286]



IV-4a **IV-3a** **IV-1a**

Entrée	Oléfine **IV-4a** (éq.)	[**IV-4a**] (mol.L^{-1})	Ajouts DLP (mol%/h)	Additif	Rdt isolé **IV-1a** (%)
1	2	2	20	-	15
2	2	0.5	20	-	41
3	2	0.5	20	-	36[a]
4	2	0.5	20	2,6-lutidine	32[a]
5	2	0.5	10	-	19
6	2	0.5	40	-	47
7	3	0.6	40	-	65
8	2	0.7	40	-	51
9	2 + 0.2	0.7	40	-	64

[a] Rendement en éther d'énol **IV-2a** sans hydrolyse du milieu

Tableau IV-2 *– Évaluation des conditions réactionnelles d'addition-élimination*

Nous avons alors envisagé de réduire le temps de réaction en effectuant des ajouts de DLP plus importants afin de minimiser la durée du contact entre l'acide laurique et l'oléfine **IV-4a**, et ainsi éviter son hydrolyse.

[286] L'ajout de 2,6-lutidine avait déjà été utilisé au laboratoire pour piéger l'acide laurique et neutraliser le milieu réactionnel d'une réaction radicalaire: El Quacemi, M.; Petit, L.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5507.

Dans cette optique, nous avons réalisé deux expériences, l'une en effectuant des ajouts de 10 mol% toutes les heures (***Tableau IV-2***, entrée 5) et l'autre en effectuant des ajouts de 40 mol% toutes les heures (***Tableau IV-2***, entrée 6). En faisant de la sorte, nous nous sommes aperçus que le rendement isolé était fortement dépendant du temps de réaction. Ainsi, la réaction donnant le meilleur rendement s'effectue avec des ajouts 40 mol% toutes les heures et se termine au bout de 3h (***Tableau IV-2***, entrée 6). Les réactions s'effectuant avec des ajouts de 20mol% et 10mol% chaque heure durent respectivement 6 et 10 heures et procèdent avec des rendements plus modestes (***Tableau IV-2***, entrées 2 et 5).

Nous avons également envisagé que l'utilisation d'un plus large excès d'oléfine pourrait être bénéfique pour la réaction. De façon gratifiante, l'utilisation de trois équivalents d'oléfine **IV-4a** nous a permis d'améliorer le rendement à 65% (***Tableau IV-2***, entrée 7). Nous souhaitions néanmoins utiliser un moins large excès d'oléfine **IV-4a**. Nous avons alors trouvé qu'une légère augmentation de la concentration (0.7 contre 0.6 $mol.L^{-1}$) en alcène fournissait un rendement acceptable de 51% (***Tableau IV-2***, entrée 8).

Enfin, et à notre grand plaisir, en conservant ces conditions de concentration et en ajoutant 0,2 équivalents d'oléfine après le second ajout de DLP, nous avons obtenu un rendement similaire à l'expérience utilisant 3 équivalents d'oléfine (***Tableau IV-2***, entrée 9).

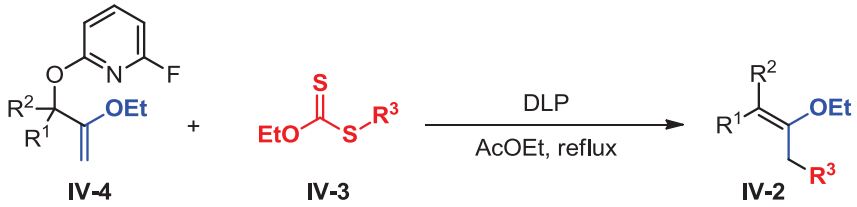
Contrairement aux précédentes versions de la réaction d'addition-élimination, l'allylation menant à l'éther d'énol **IV-2a** s'est donc révélée être particulièrement sensible à la concentration en oléfine **IV-4a** et en xanthate **IV-3a** de départ. Après avoir établi des conditions réactionnelles efficaces, nous nous sommes intéressés à l'étendue de la réaction d'allylation.

2. Obtention d'éthers d'énol

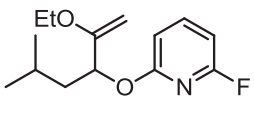
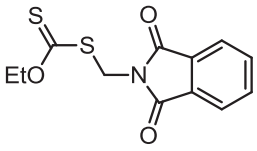
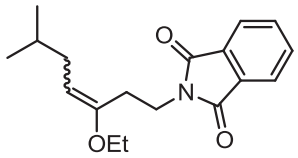
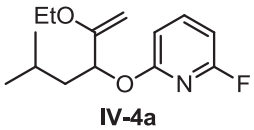
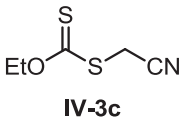
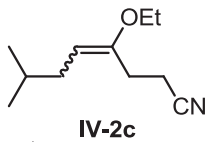
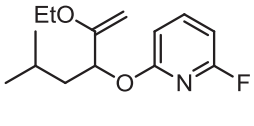
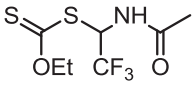
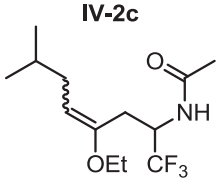
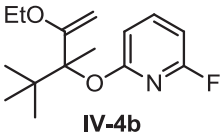
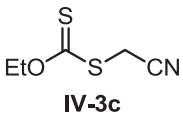
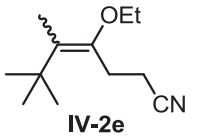
Comme nous l'avons entraperçu précédemment, il est possible d'isoler les éthers d'énol **IV-2** produits de la réaction radicalaire avant hydrolyse. Nous avons exploité le potentiel de cette méthode en synthétisant des éthers d'énol tri- et tétra-substitués (***Tableau IV-3***). La possibilité d'introduire un autre groupement polaire par le biais du xanthate est notable dans la mesure où l'on peut aisément obtenir l'équivalent de dicarbonyles-1,4 régioselectivement protégés (***Tableau IV-3***, entrées 2 et 4).

Ainsi, si on le désire, chacune des deux fonctionnalités peut être manipulée sélectivement. Dans le cas présent, l'éther d'énol des composés **IV-2c** et **2e** pourrait par exemple être engagé dans des réactions de bromation[287] ou d'époxydation,[288] tandis que leur nitrile pourrait être transformé en cétone par réaction avec un Grignard ou un lithien.

La formation de l'éther d'énol tétra-substitué **IV-2e** avec un bon rendement est remarquable; un tel produit serait extrêmement difficile à préparer par voie ionique. La synthèse de ces éthers d'énol sensibles aux acides témoigne de la douceur des conditions réactionnelles mises en place.



IV-4 **IV-3** **IV-2**

Entrée	Oléfine **IV-4**	Xanthate **IV-3**	Produit **IV-2**	Rdt (*E*:*Z*)
1	 **IV-4a**	 **IV-3b**	 **IV-2b**	51% (95:5)
2	 **IV-4a**	 **IV-3c**	 **IV-2c**	69% (85:15)
3	 **IV-4a**	 **IV-3d**	 **IV-2d**	40% (95:5)
4	 **IV-4b**	 **IV-3c**	 **IV-2e**	63% (85:15)

[a] Conditions réactionnelles: Olféfine **IV-4** (2 éq.), Xanthate (1 éq.), [**IV-4**] = 0.7 M.L^{-1}, DLP (40 mol%/h), ajout d'oléfine (0.2 éq.) après 2h.

Tableau IV-3 *– Synthèse d'éthers d'énol tri- et tetra-substitués*[a]

[287] (a) Trost, B. M.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5699. (b) Heng, R.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3296.

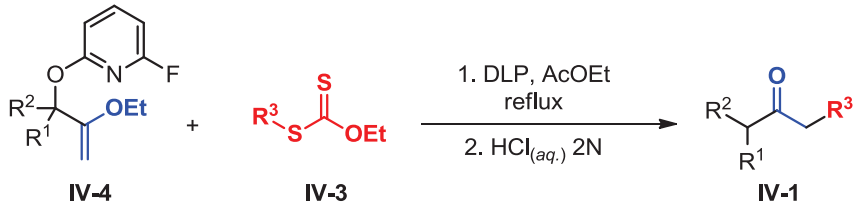
[288] (a) Adam, W.; Hadjiarapoglou, L.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6497. (b) Zhu, Y.; Tu, Y.; Yu, H.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7819. (c) Levecque, P.; Gammon, D.; Kinfe, H. H.; Jacobs, P.; De Vos, D.; Sels, B. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1800. (d) Zhu, Y.; Manske, K. J.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4080.

Dans tous les cas, l'isomère de géométrie (*E*) est majoritairement obtenu. La géométrie des produits **IV-2b** à **2e** a été déterminée par comparaison des déplacements chimiques de leurs protons vinyliques avec les données de la littérature.[289]

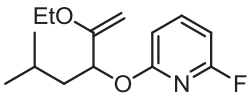
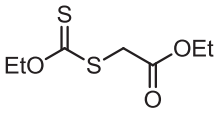
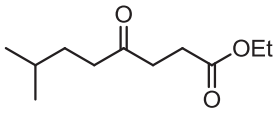
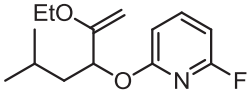
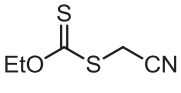
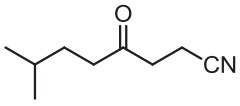
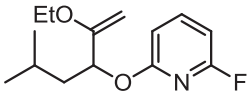
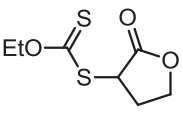
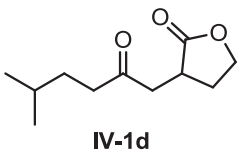
Dans le cas des éthers d'énol **IV-2b** et **IV-2d** il est probable que les rendements plus modestes observés s'expliquent par l'hydrolyse de l'isomère de géométrie (*Z*) sur la silice.[290]

3. Synthèses de cétones et dicarbonyles-1,4

Dans le but d'explorer l'étendue de la réaction, nous avons appliqué la séquence d'addition-élimination/hydrolyse en faisant varier les partenaires oléfines **IV-4** et xanthate **IV-3**. Nous avons pu obtenir des cétones et dicarbonyles-1,4 diversement substitués avec des rendements moyens à bons (***Tableau IV-4***).

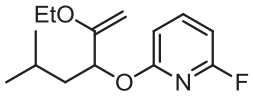
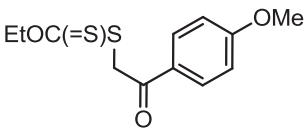
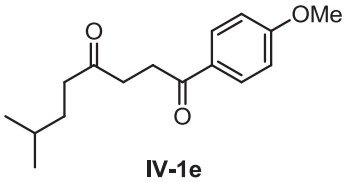
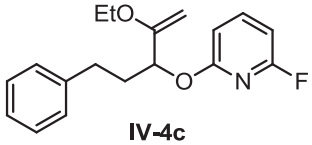
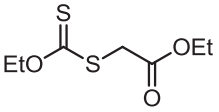
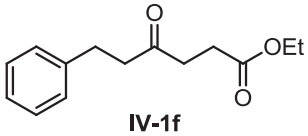
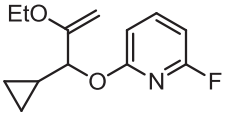
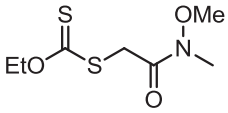
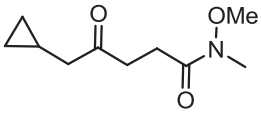
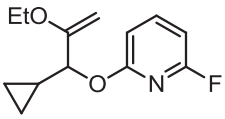
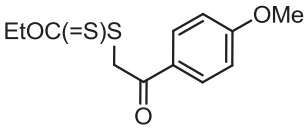
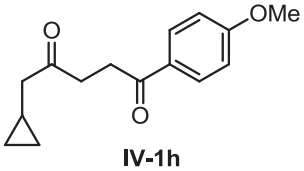
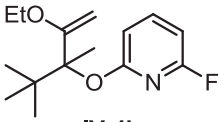
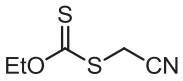
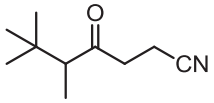
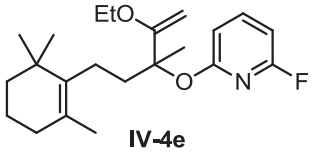
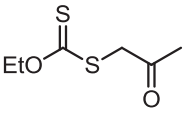
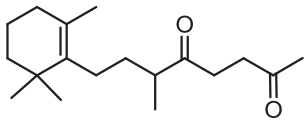
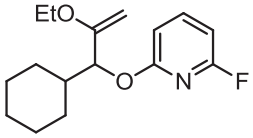
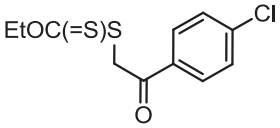
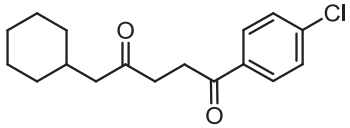


IV-4 + **IV-3** → **IV-1**

Entrée	Oléfine **IV-4**	Xanthate **IV-3**	Produit **IV-1**	Rendement
1	 **IV-4a**	 **IV-3e**	 **IV-1b**	69%
2	 **IV-4a**	 **IV-3c**	 **IV-1c**	64%
3	 **IV-4a**	 **IV-3f**	 **IV-1d**	47%

[289] Le déplacement chimique pour un hydrogène appartenant à un éther d'énol (*Z*) est plus déblindé que celui de l'isomère (*E*). Pour l'isomère (*Z*), δ ≈ 4.9-5.1 ppm: (a) Jin, Z.; Yu, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9840. (b) Ohno, H.; Hamaguchi, H.; Ohata, M.; Kosaka, S.; Tanaka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8744. Pour l'isomère (*E*), δ ≈ 4.4-4.6 ppm: (c) L. K. Sydnes, B. Holmelid, O. H. Kvernenes, S. Valdersnes, M. Hodne, K. Boman, ARKIVOC **2008**, *14*, 242. (d) Valdersnes, S.; Sydnes, L. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5816. (e) Moëller, R.; Engel, N.; Steglich, W. *Synthesis* **1978**, 620.

[290] L'analyse RMN des bruts réactionnels n'a pas permis de déterminer si l'isomère (*Z*) est formé dans ces cas. Il est en revanche probable que les isomères (*Z*) soient moins stables sur gel de silice, même si celui-ci a été neutralisé par la triéthylamine.

4	 **IV-4a**	 **IV-3g**	 **IV-1e**	46%
5	 **IV-4c**	 **IV-3e**	 **IV-1f**	50%
6	 **IV-4d**	 **IV-3h**	 **IV-1g**	35%
7	 **IV-4d**	 **IV-3g**	 **IV-1h**	36%
8	 **IV-4b**	 **IV-3c**	 **IV-1i**	61%
9	 **IV-4e**	 **IV-3i**	 **IV-1j**	70%
10	 **IV-4f**	 **IV-3a**	 **IV-1k**	59%

[a] Conditions réactionnelles: (a) Oléfine **IV-4** (2 éq.), Xanthate (1 éq.), [**IV-4**] = 0.7 M.L^{-1}, DLP (40 mol%/h), ajout d'oléfine (0.2 éq.) après 2h. (b) HCl (2N) agitation vigoureuse.

***Tableau IV-4** – Synthèse de cétones et dicarbonyles-1,4*[a]

Tous les substituants introduits *via* la cétone ou l'aldéhyde de départ ont été parfaitement tolérés. Concernant les xanthates, on retiendra que les xanthates dérivés d'esters et d'amides donnent des rendements plus modestes que les xanthates dérivés de cétones et de l'acétonitrile (***Tableau IV-4***). Ces résultats sont en accord avec le caractère électrophile des radicaux correspondants; les éthers d'énol **IV-4** étant riches en électrons, les radicaux les plus électrophiles donnent de meilleurs rendements.

Afin d'illustrer la tolérance fonctionnelle de ce processus, nous avons montré que notre méthode pouvait être utilisée pour modifier la chaîne latérale des stéroïdes (***Schéma IV-9***). Le deuxième exemple du ***schéma IV-9*** mets en avant la douceur des conditions réactionnelles. En effet, le stéroïde **IV-1m** dérivé de la cortisone possède une ènone, une cétone et une hydroxycétone, parfaitement compatibles avec les conditions de l'addition-élimination radicalaire. La modification d'une telle molécule par la chimie ionique n'est pas envisageable sans la protection préalable de toutes ces fonctions. La possibilité d'introduire une double liaison tri- ou tétra-substituée dans la cétone produit a également été illustrée à travers les dicétones **IV-1j, 1l** et **1m** (***Tableau IV-4***, entrée 9 et ***Schéma IV-9***).

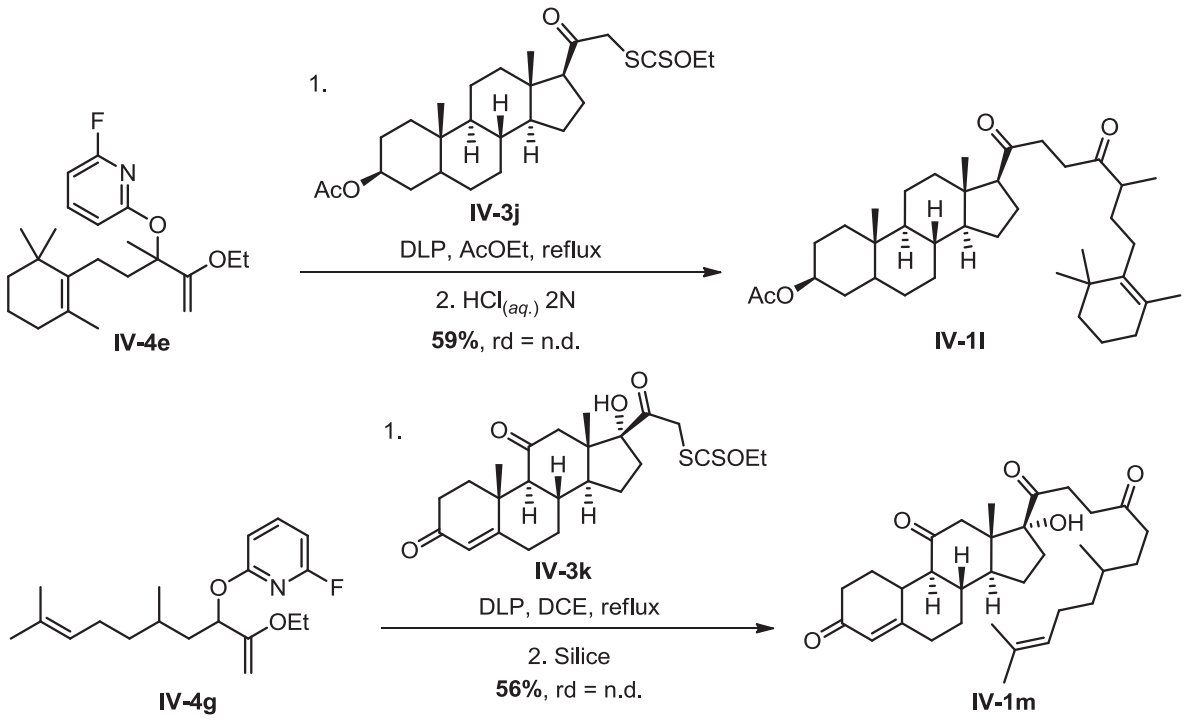


Schéma IV-9 *– Synthèse de dicétones-1,4 complexes*

Enfin, la réaction a pu être étendue à la formation de la dicétone-1,4 **IV-1n** en prenant en compte les résultats obtenus par le docteur Julien Brioche lors de son étude sur les alkylidènes cyclobutanes.[218] Le rendement de 28% obtenu est relativement bon si l'on considère la complexité de la molécule et le fait que les conditions réactionnelles mises en places n'ont pas été optimisées.[291]

[291] L'oléfine **IV-4h** a été synthétisée par le docteur Julien Brioche. Lors de son étude, il a observé que l'élimination était parfois problématique et qu'il était nécessaire d'effectuer l'étape d'addition et d'élimination séparément, voir réf. 218.

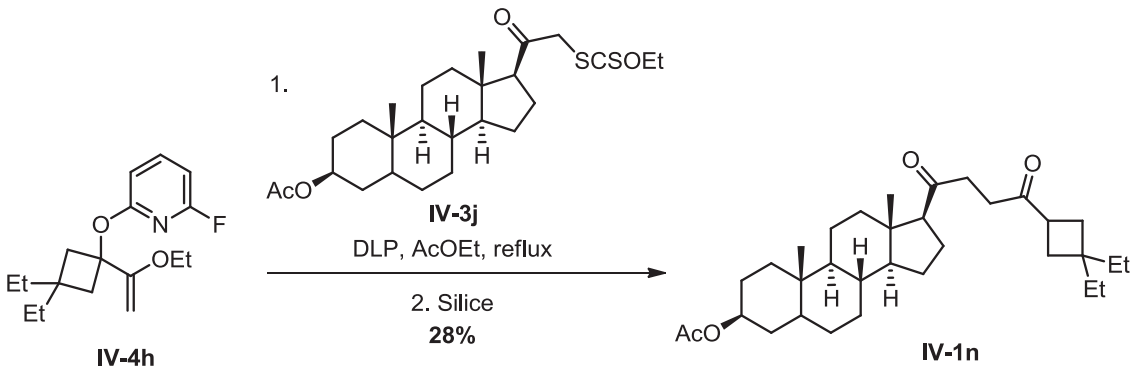


Schéma IV-10 *– Préparation d'une dicétone-1,4 portant un substituant cyclobutyle*

Comme l'illustre cet exemple ainsi que celui de la dicétone **IV-1m**, il est possible de réaliser l'hydrolyse de l'éther d'énol intermédiaire par simple ajout de silice dans le milieu réactionnel en fin de réaction. Cette modification de protocole permet de préserver les fonctionnalités potentiellement sensibles à l'acide chlorhydrique comme une hydroxycétone ou une cyclobutanone.

Soulignons enfin que l'optimisation de la réaction nous a conduits à élire un jeu de conditions qui permet d'obtenir une conversion complète en xanthate **IV-3** en seulement trois à quatre heures, temps relativement court comparé à ceux des réactions d'allylations développées par les docteurs Braun et Charrier (typiquement 6 à 8 heures). Ce temps court de réaction représente un atout synthétique remarquable, chacun des produits **IV-1** et **IV-2** ayant été obtenu en seulement une après-midi de travail.[292]

4. Préparation de carbo- et d'hétéro-cycles à 5 chaînons

Comme évoqué en introduction, les dicarbonyles-1,4 sont les précurseurs de choix pour la synthèse de carbo- et d'hétéro-cycles à 5 chaînons. Dans le but d'illustrer l'utilité synthétique de notre méthode, nous avons préparé les pyrroles **IV-6a**[293] et **IV-6b**,[294] le furane **IV-7**[295] et la cyclopentènone **IV-8**[225c] en suivant des protocoles classiques de la littérature (***Schéma IV-11***).

[292] A partir des oléfines **IV-4** et des xanthates **IV-3** correspondants. C'est le temps de travail moyen pour obtenir un adduit sous forme pur. Ce temps était d'environ une journée pour la synthèse d'oléfines et de vinylsulfones.
[293] Brummond, K. M.; Curran, D. P.; Mitasev, B.; Fische, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1745.
[294] Amarnath, V.; Amarnath, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 301.
[295] Sasaoka, M.; Hart, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 368.

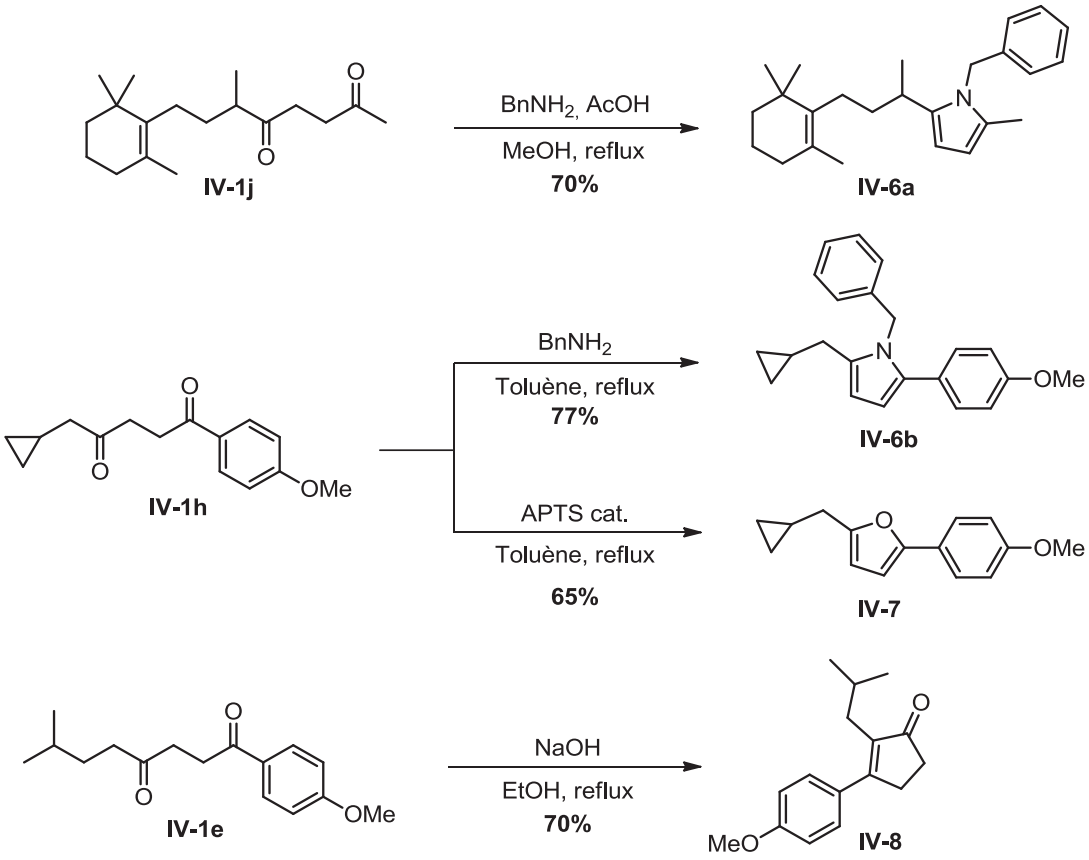


Schéma IV-11 *– Préparation de cycles à 5-chaînons*

Ces cycles à cinq chaînons, préparés avec de bons rendements, possèdent différents substituants qui ne seraient pas nécessairement faciles à introduire en utilisant les méthodes présentées au paragraphe I.B.

III. Combinaison de réactions d'addition et d'allylation : préparation de cétones *α,β*-insaturées

A. Quelques mots sur les cétones α,β-insaturées

Les cétones *α,β*-insaturées sont des dérivés particulièrement utiles en synthèse organique dans la mesure où chacune, de la cétone ou l'oléfine, peut être manipulée sélectivement.

Elles ont ainsi été impliquées dans des réactions d'additions-1,4[296] et 1,2,[297] de réductions de Luche,[298] de Corey-Itsuno,[299] ou de la double liaison,[300] ou encore de [2+2].[301]

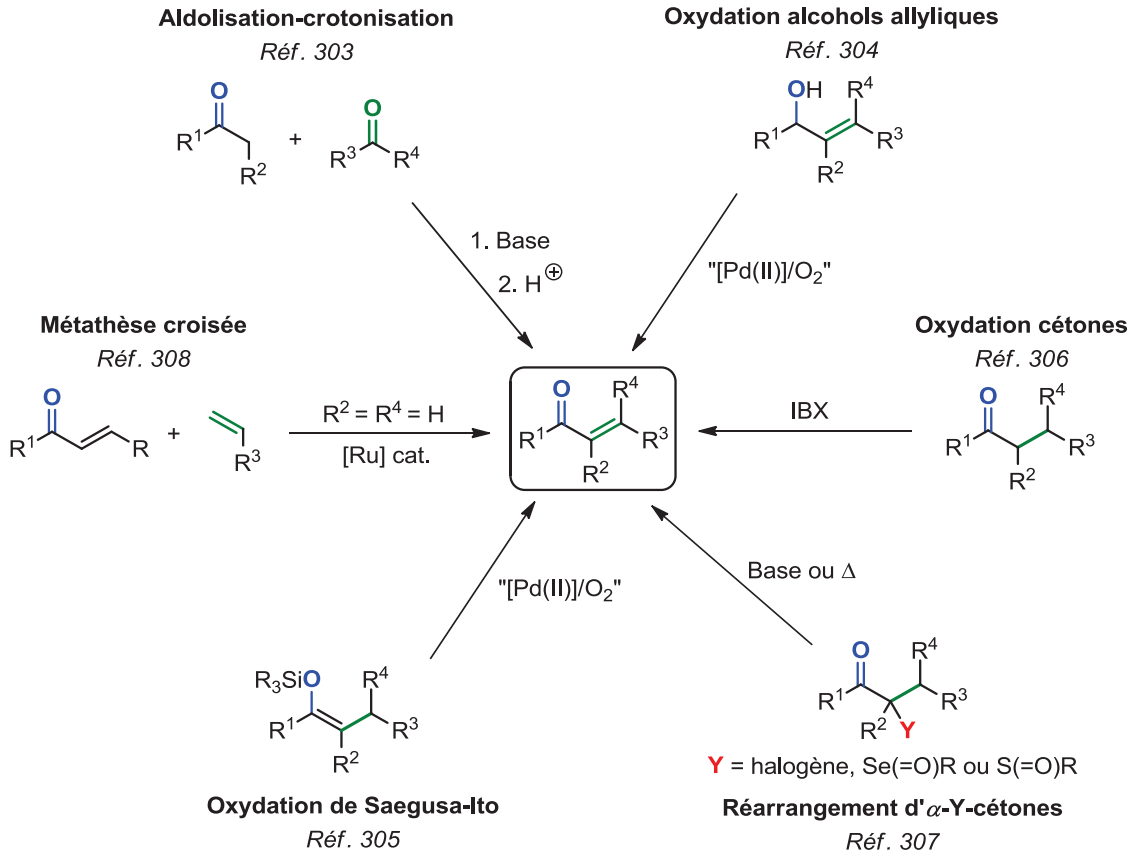


***Schéma IV-12** – Principales voies d'accès aux cétones α,β-insaturées*

Les cétones *α,β*-insaturées sont aussi présentes dans la nature et sont connues pour avoir un large éventail d'activités biologiques.[302] Elles sont classiquement synthétisées par réaction d'aldolisation-crotonisation.[303]

---

[296] Pour des exemples récents d'additions de Michael, voir: (a) Jha, S. C.; Joshi, N. N. ARKIVOC **2002**, *7*, 167. (b) Ooi, T.; Ohara, D.; Fukumoto, K.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3195. (c) Wu, F.; Li, H.; Hong, R.; Deng, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 947. (d) Chi, Y.; Gellman, S. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 425. Pour une revue sur l'addition-1,4 d'organocuprates, voir: (e) Woodward, S. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 393.
[297] Rappoport, Z. Marek, I. *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Vol. 2., 2006.
[298] Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* ***1978**, 100*, 2226.
[299] Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986.
[300] Voir, par exemple: Deutsh, C.; Krause, N.; Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916.
[301] Voir: Crimmins, M. T.; Reinhold, T. L. 2004 *Enone Olefin [2+2] Photochemical Cycloadditions In Organic Reactions*, 297.
[302] Chalcones: (a) Nowakoswska, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 125. Pour des revues, voir: (b) Amslinger, S. *Chem. Med. Chem.* **2010**, 5, 351. (c) Lawrence, N. J.; McGown, A. T. *Curr. Pharm. Des.* **2005**, *11*, 1679.
[303] Pour des revues récentes sur la réaction d'aldol, voir: (a) Trost, B. M.; Brindle, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600. (b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 36.

Les autres méthodes importantes que l'on peut citer sont : l'oxydation d'alcools allyliques,[304] l'oxydation de Saegusa-Ito,[305] l'oxydation directe de cétones,[306] l'élimination d'α-halogénocétones et le réarrangement d'α-sulfoxy- et d'α-sélénoxy-cétones,[307] ou encore la réaction de métathèse croisée (***Schéma IV-12***).[308]

B. Synthèse d'ènones de géométrie (E)

Comme nous l'avons vu au chapitre II. et III. au travers de divers exemples, l'une des richesses de la chimie par transfert de groupe xanthate est de pouvoir élaborer le xanthate de départ en réalisant une réaction d'addition préliminaire. Nous avons alors pensé pouvoir accéder aux ènones cibles par une stratégie similaire à notre synthèse de cétones. Les ènones **IV-11** pourraient en effet être obtenues par hydrolyse et élimination du groupement acétate[309] à partir des éthers d'énols **IV-10**. Ces derniers proviendraient de la réaction d'addition-fragmentation entre les précurseurs **IV-4** et les xanthates **IV-9**. Les xanthates **IV-9** seraient quant à eux obtenus par simple addition d'un xanthate sur l'acétate de vinyle (***Schéma IV-13***).[310]

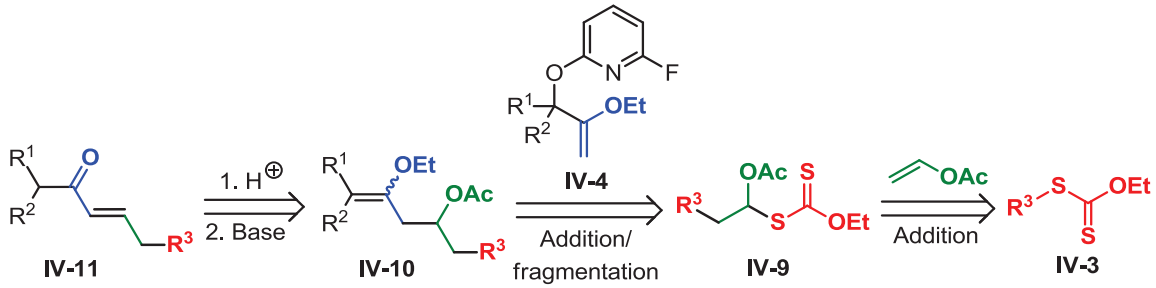
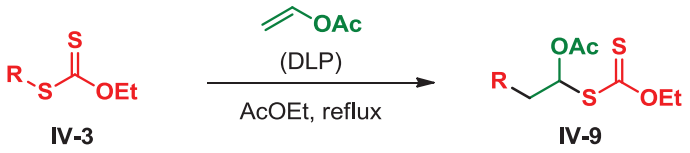
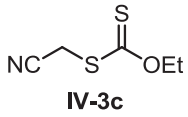
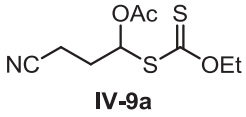
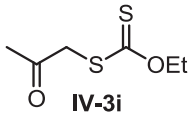
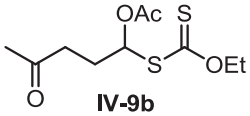
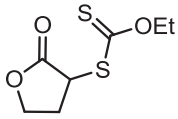
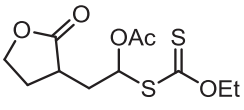


Schéma IV-13 *– Plan synthétique pour la synthèse d'ènones*

[304] Pour des exemples récents, voir: (a) Batt, F.; Bourcet, E.; Kassab, Y.; Fache, F. *Synlett*, **2007**, 1869. (b) Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 4750. (c) Kim, S. S.; Jung, H. C. *Synthesis*, **2003**, 2135. (d) An, G.; Lim, M.; Chun, K.-S. Rhee, H. *Synlett*, **2007**, 95.
[305] (a) Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011. (b) Lu, Y.; Long Nguyen, P.; Lévaray, N.; Lebel, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 776. Pour une revue sur l'oxydation de Saegusa-Ito, voir: (c) Buckle, D. R.; Pinto, I. L. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 7, pp 119.
[306] (a) Nicolaou, K. C.; Zhong, Y. L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596. (b) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1386. (c) Muzart, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3779.
[307] Voir pas rexemple: (a) Trost, B. M.; Salzmann, T. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6840. (b) Mash, E. A.; Gregg, T. M.; Baron, J. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8513. (c) Green, S. T.; Whithting, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, *10*, 1027.
[308] Pour des exemples représentatifs, voir: (a) Chatterje, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360. (b) Leitgeb, A.; Abbas, M.; Fischer, R. C.; Poater, A.; Cavallo, L.; Slugovc, C. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 1640. (c) Krische, M. J. *P. N. A. S.* **2010**, *107*, 3279.
[309] Honda, T.; Kimura, N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, *0*, 77.
[310] Quiclet-Sire, B.; Quintero, L.; Sanchez-Jimenez, G.; Zard, S. Z. *Synlett.* **2003**, *1*, 75.

Dans le but de tester notre stratégie de synthèse, nous avons préparé divers xanthates du type **IV-9** (***Tableau IV-5***).



Entrée	Xanthate **IV-3**	Produit **IV-9**	Rendement
1	 **IV-3c**	 **IV-9a**	67%
2	 **IV-3i**	 **IV-9b**	74%
3	 **IV-3f**	 **IV-9c**	70% rd = 1:1

[a] Conditions réactionnelles: Acétate de vinyle (2 éq.) Xanthate **IV-3** (1 éq.), DLP (5 mol%/h).

Tableau IV-5 *– Addition avec l'acétate de vinyle*[a]

Ces derniers ont été engagés dans la réaction d'addition-élimination avec l'oléfine **IV-4a** pour fournir, après hydrolyse et traitement avec le DBU, les ènones **IV-11a** et **11c** de géométrie (*E*).

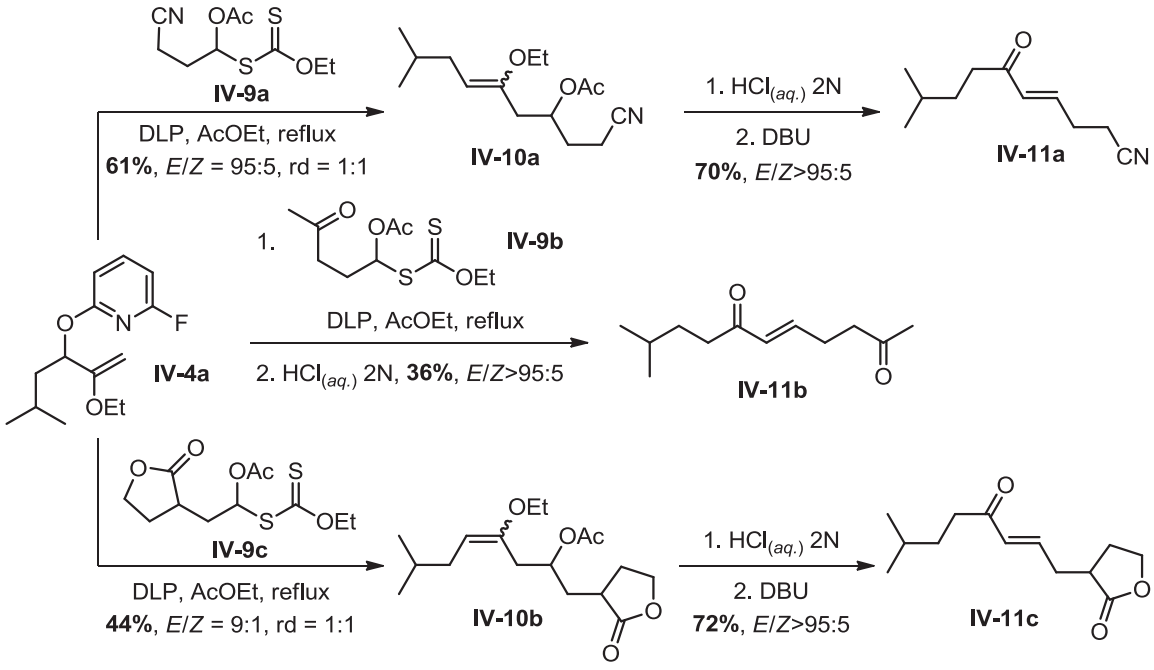


Schéma IV-14 *– Synthèse d'ènones de géométrie (E)*

Ces deux étapes peuvent être effectuées en un seul pot dans l'acétate d'éthyle par ajout d'un excès de base une fois la réaction d'hydrolyse terminée. L'énone **IV-11b** a, quant à elle été isolée directement après hydrolyse (***Schéma IV-14***).

Dans le cas des xanthates **IV-9a** et **IV-9c**, les éthers d'énol intermédiaires ont pu être isolés comme des mélanges équimolaires de diastéréoisomères et des mélanges d'isomères géométriques. Dans ces deux cas l'isomère thermodynamique est obtenu de façon très majoritaire. L'éther d'énol **IV-10b** n'a pour sa part pas pu être isolé (***Schéma IV-14***).

Conclusion et perspectives

Nous avons développé une nouvelle méthode originale de préparation de cétones, dicétones-1,4 et d'énones utilisant une stratégie d'addition-élimination radicalaire. Les oléfines substrats sont accessibles en deux étapes sans purification intermédiaire, à partir de simples cétones et aldéhydes. Les conditions réactionnelles mises au point sont particulièrement douces et permettent d'isoler les éthers d'énols produits de la réaction avant hydrolyse. Ainsi, des éthers d'énols tri- et tétra-substitués difficiles d'accès ont été aisément synthétisés.

L'approche développée est à la fois modulable et convergente et la réaction peut être combinée avec la chimie radicalaire par transfert de groupements xanthates. La tolérance fonctionnelle de la méthode est bonne et la réaction donne de meilleurs rendements avec des xanthates libérant des radicaux pauvres en électrons (***Schéma IV-15***).

Les dicétones-1,4 obtenues par notre réaction d'allylation ont été valorisées par la synthèse de composés d'importance biologique, tels que des pyrroles ou des furanes (***Schéma IV-15***).

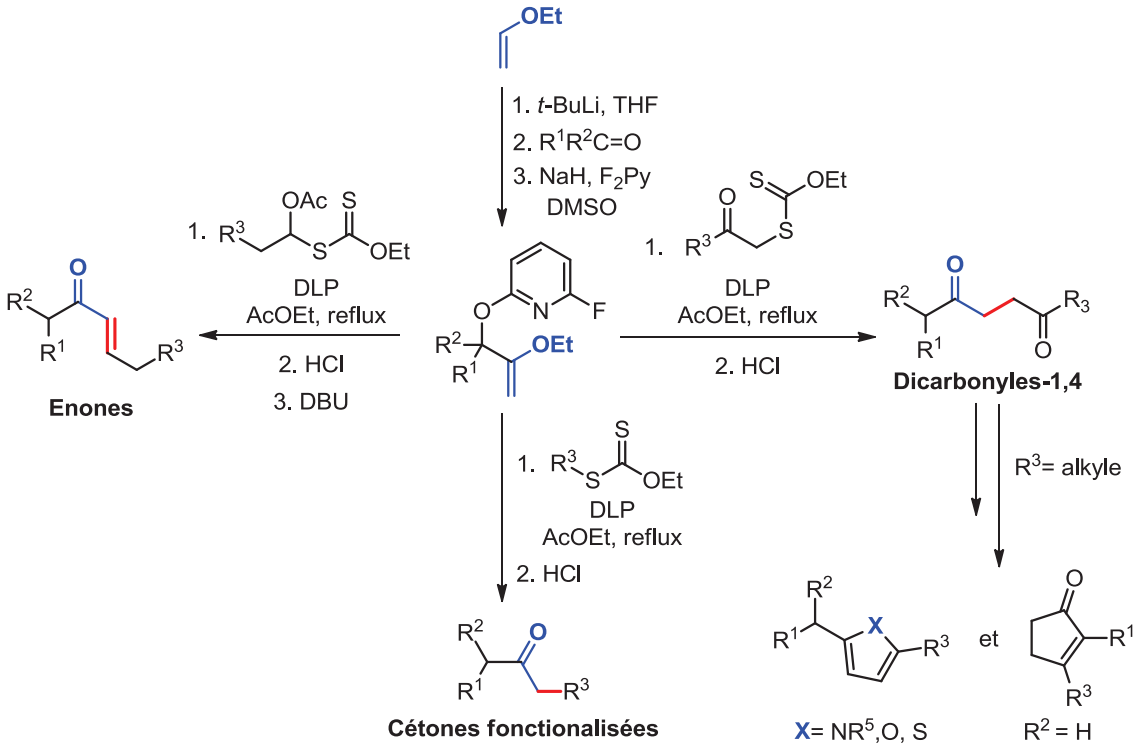


Schéma IV-15 *– Bilan de la méthode : synthèse de cétones, de dicétones-1,4 et d'énones; accès à des carbo-/hétéro-cycles à 5 chaînons*

Les perspectives de ce projet sont directement liées à l'exploitation synthétique des éthers d'énols **IV-2**. Au cours de nos travaux, nous nous sommes en effet contentés de les hydrolyser dans le but d'obtenir les cétones **IV-1** correspondantes. Les éthers d'énol et d'alkyle possèdent néanmoins une chimie intéressante qui pourrait être exploité pour construire des structures complexes de manière modulaire. Une première application consisterait à effectuer leur halogénation suivie de la substitution nucléophile de α-bromo cétones correspondante par un sel de xanthate selon une séquence réactionnelle développée au laboratoire (***Schéma IV-16***).[51b,311]

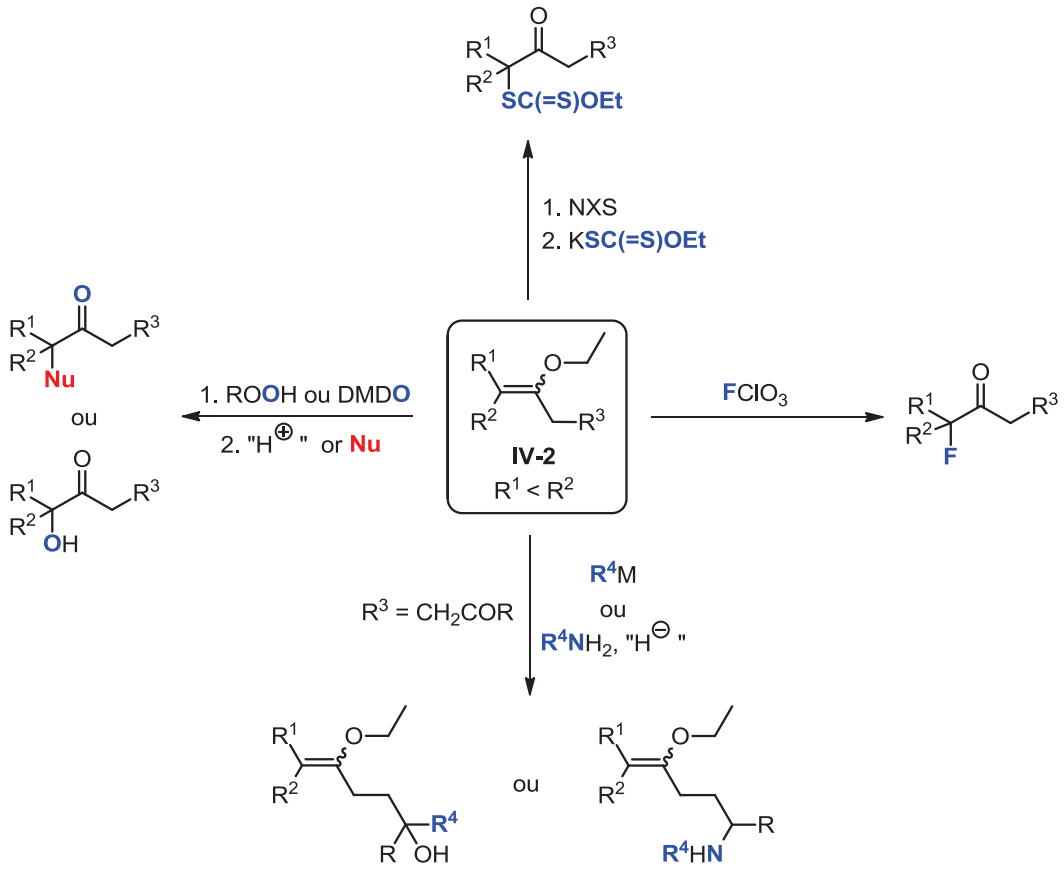


Schéma IV-16 – *Exploitations potentielles des éthers d'énols* ***V-2***

La fluoration de ces éthers d'énol permettrait d'accéder à des α-fluoro cétones.[312] Les éthers d'énol **IV-2** présentent aussi un intérêt synthétique particulier lorsque le xanthate utilisé dans la réaction d'addition-élimination est dérivé d'une cétone (R^3 = CH_2R, ***Schéma IV-16***). En effet, dans ce cas, les produits correspondent à des dicétones-1,4 mono-protégées de manière régiosélective.

[311] Voir aussi, pour la bromation d'éthers d'énol et d'alkyle: (a) Katritzky, A. R.; Zhang, G.; Jiang, J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7605. Pour la chloration et la iodation d'éthers d'énol et d'alkyle: (b) Motohashi, S.; Satomi, M.; Fujimoto, Y.; Tatsuno, T. *Synthesis* **1982**, 1021.
[312] Nakanishi, S.; Morita, K.-I.; Jense, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5259.

La manipulation sélective de la fonction carbonyle provenant du xanthate devient alors possible.[313] Les éthers d'énols **IV-2** étant des oléfines riches en électrons, elles pourraient être époxydés[314] et les époxydes intermédiairement obtenus pourraient être réarrangé pour fournir des cétones fonctionnalisées en alpha par un alcool ou un nucléophile (***Schéma IV-16***).

Des applications à la synthèse d'hétérocycles poly-substitués pourraient découler de la manipulation de nos éthers d'énols. En particulier, les nouveaux xanthates obtenus par séquence d'halogénation-substitution nucléophile pourraient être transformés en carbo- ou hétéro-cycle à cinq chaînons, en pyridine ou encore en polycétones si le xanthate de départ est un dérivé de cétone (***Schéma IV-17***). En cas de succès, cette stratégie jouirait d'une grande flexibilité puisque chacun des carbo- ou hétéro-cycles finaux pourrait provenir de trois à quatre composants différents.

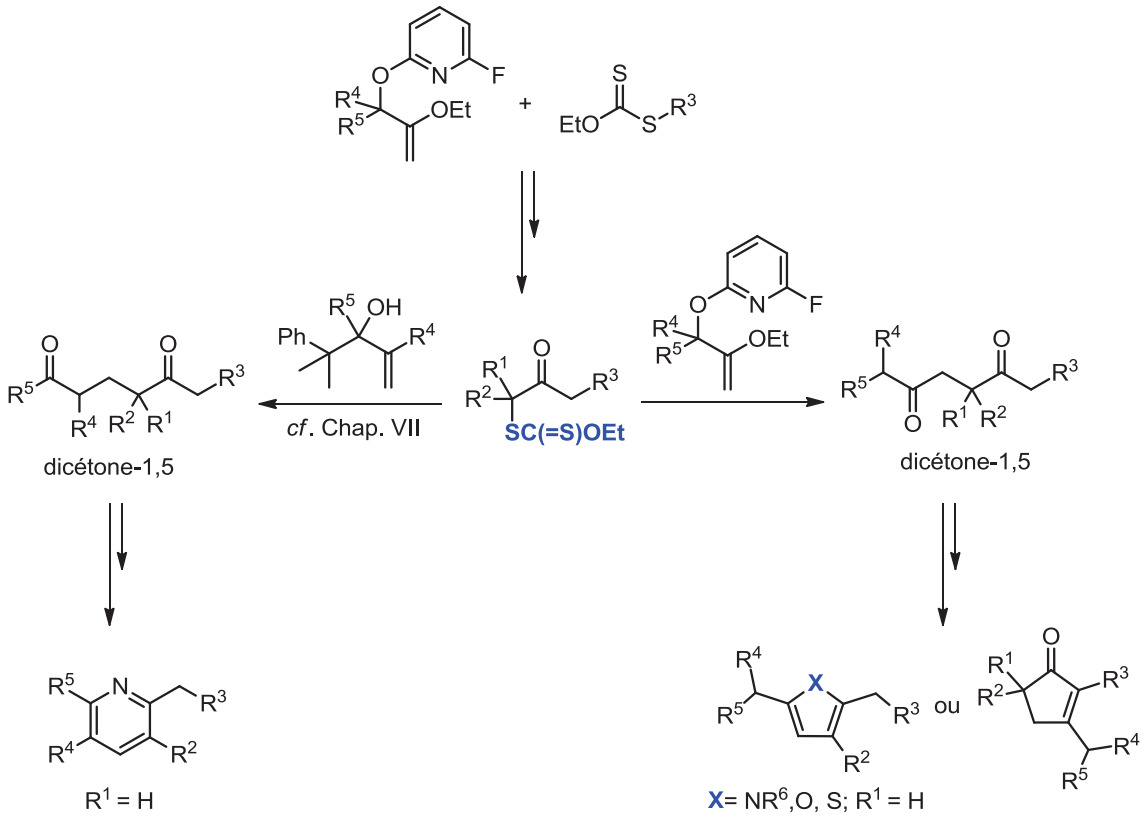


Schéma IV-17 *– Applications potentielles à la synthèse d'hétérocycles et de carbocycles hautement décorés*

[313] Pour l'amination réductrice de cétones en milieu neutre, voir: (a) Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryannof, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849. (b) Hudson, J. A.; Sweeney, J. B. *Synlett* **2012**, *23*, 2176. (c) Alinezhad, H.; Tajbbakhsh, M.; Salehian, F.; Fazli, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 659.

[314] Voir par exemple: Stevens, C. L.; Tazuma, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 715.

Outre ces applications synthétiques, les précurseurs d'allylation **IV-4** pourraient permettre de résoudre un problème que nous avions rencontré lorsque nous avions essayé d'étendre la réaction d'allylation des éthers de fluoropyridyle à la synthèse de d'halogénures de vinyle. En effet, lorsque dans cette optique nous avions préparé l'alcool **IV-12**[315] et l'avions soumis aux conditions usuelles d'activation par la 2,6-fluoropyridine, nous avions obtenus un mélange complexe de produits, parmi lesquelles nous avions pu identifier l'alcyne **IV-13** provenant de l'élimination d'un ion bromure (***Schéma IV-18***).[316] De plus, la tentative de préparation de l'éther de fluoropyridyle **IV-15** à partir de son homologue **IV-14**[215] par séquence de di-bromation/déhydro-bromation régiosélective n'avait pas donné de résultats satisfaisants (***Schéma IV-18***).[317]

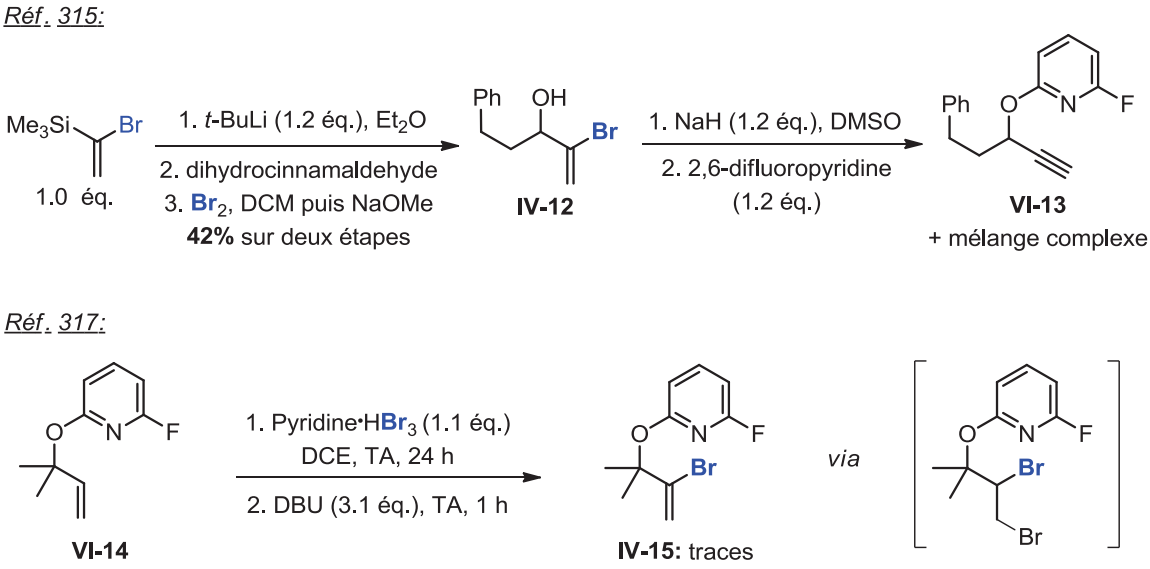


Schéma IV-18 *– Tentatives de préparation d'un précurseur bromé*

En raison de ces difficultés, l'étude de la synthèse d'oléfines portant un groupement (Br, I, OTf, $OP(=O)(OR)_2$ etc.) propice à la réalisation de couplages *via* la réaction d'allylation des éthers de fluoropyridyles est restée en suspens. Nous espérions néanmoins que les précurseurs **IV-4** pourraient servir de plateforme à la préparation d'éthers de fluoropyridyle portant un groupement phosphate en position 2.

[315] Pour la préparation de lithien du vinyltrimethylsilane, voir: (a) Pollex, A.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5705. Pour la bromation de vinylsilane, voir: (b) Martin, L. D.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1982**,*47*, 3630.

[316] L'élimination des bromures de vinyle en présence de bases fortes ou d'ions fluorures est une réaction connue, voir par exemple: (a) Okutani, M.; Mori, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**,*48*, 6856. (b) Kutsumura, N.; Kubokawa, K.; Saito, T. *Synthesis* **2011**, 2377. (c) Lütjens, H.; Nowotny, S.; Knochel, P. *Tetrahedron Asymm.* **1995**, *6*, 2675.

[317] Kutsumara, N.; Niwa, K.; Saito, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3316.

Afin d'évaluer cette proposition, la méthyle cétone **IV-16** a été traitée par une base forte et l'énolate résultant piégé par le chlorure de diethylphosphate (***Schéma IV-19***).[318] Cette réaction a fourni le phosphate d'énol **IV-17** désiré avec un rendement encourageant.[319] De manière gratifiante, la réaction du phosphate d'énol **IV-17** avec le xanthate **IV-3b** a délivré le phosphate d'énol **IV-18** produit de la réaction d'allylation avec un bon rendement de 76% (***Schéma IV-19***).

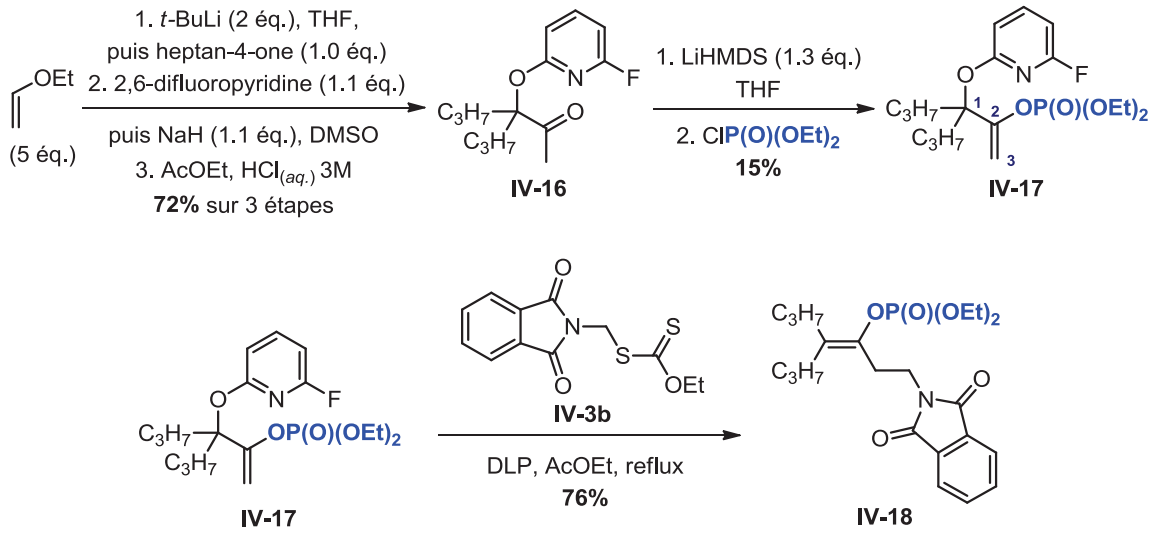


Schéma IV-19 *– Résultats préliminaires pour la synthèse d'énols de phosphates*

Ce résultat préliminaire permet d'envisager l'extension de la méthode d'allylation des éthers de fluoropyridyle à la synthèse de phosphates d'énol. Une première tâche consistera à définir une méthode efficace de préparation des phosphates d'énols précurseurs. L'efficacité et la stéréosélectivité de la réaction d'addition-élimination pourraient alors être étudiées. Enfin, en cas de succès, les produits de la réaction d'allylation pourraient être mis à profits pour la synthèse d'oléfines tri- et tétra-substituées en utilisant les réactions de couplages catalysées par le fer et le palladium ayant été rapportées dans la littérature.[320]

---

[318] Pour quelques exemples de piégeage d'énolates par des chlorures de phosphate, voir: (a) Hanse, A. L.; Ebran, J.-P.; Ahlquist, M.; Morrby, P.; Skrydstrup, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3349. (b) Clive, D.; L. J.; Ou, L. *Tetrahedron Lett.* **2002**,*43*, 4559. (c) Piller, F. M.; Bresser, T.; Fischer, M.; K. R.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4365. (d) Hasserodt, J.; Janda, K. D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11237.

[319] Le rendement médiocre en phosphate d'énol **IV-17** semble provenir de la mauvaise qualité du chlorure de phosphonate utilisé.

[320] Pour une revue sur la chimie des énols de phosphate, voir: (a) Lichtenthaler, F. W. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 607. Pour des exemples récents de couplages d'énols phosphates catalysées par le palladium ou le fer, voir: (b) Miller, J. A.; *Tetrahedron Lett* **2002**, *43*, 7111. (c) Larsen, U. S.; Martiny, L.; Begtrup, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5261. (d) Cajiez, G.; Habiak, V.; Gager, O. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2389. (e) Cajiez, G.; Gager, O.; Habiak, V. *Synthesis* **2008**, 2636. (f) Gøgsig, T. M.; Lindhart, A. T. Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4886. (g) Gauthier, D.; Beckendorf, S.; Gøgsig, T. M.; Lindhart, A. T. Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2009**,

Dans de ce chapitre, nous avons présenté une nouvelle méthode de synthèse d'éthers d'énol exploitant une réaction d'allylation récemment découverte au laboratoire. Ces derniers se sont révélés relativement instables et ont essentiellement été hydrolysés pour fournir des cétones fonctionnalisées. Le chapitre suivant s'intéressera à la synthèse d'analogues plus robustes de ces éthers d'énols : les thioéthers d'énols.

74, 3536. (h) Mousset, D.; Gillaizeau, I; Sabatié, A.; Bouyssou, P.; Coudert, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5993. (i) Claveau, E.; Gillaizeau, I.; Blu, J.; Bruel, A.; Coudert, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4832.

Chapitre V

Synthèse de Sulfures Vinyliques Tri- et Tétra-Substitués

Introduction

Au chapitre précédent, nous avons exploité la réaction d'addition-fragmentation des éthers de 2-fluoropyridyle afin d'introduire un motif éther d'énol. Celui-ci nous a ultimement permis de synthétiser divers types de cétones. Les sulfures vinyliques aussi appelés thioéthers d'énol sont des équivalents synthétiques des éthers d'énol, qui sont à la fois plus stables et plus réactifs que ces derniers. Comme nous le verrons dans la première partie de ce chapitre, les synthèses existantes de cette famille de composés sont relativement limitées; spécialement quand il s'agit de sulfures vinyliques tétra-substitués.

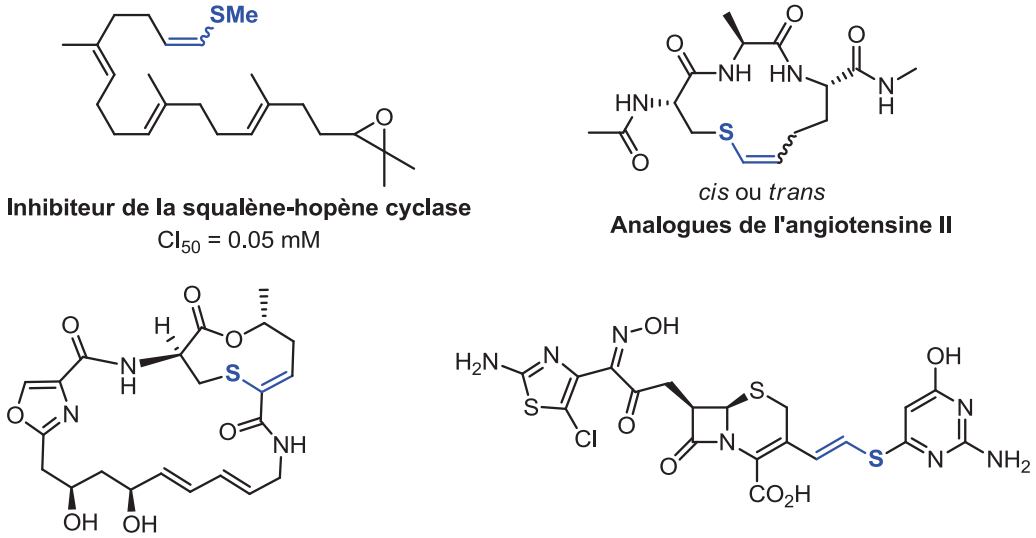


***Schéma V-1** – Quelques sulfures vinyliques biologiquement actifs*

La synthèse de composés possédant un ou plusieurs atomes de soufre continue d'attirer l'attention de la communauté scientifique. Ces composés trouvent en effet des applications comme médicaments, en science des matériaux,[321] mais aussi en synthèse organique.[322] Les sulfures vinyliques sont en particulier présents dans certains produits biologiquement actifs[323] et possèdent un large éventail de réactivité que nous résumerons dans la deuxième partie de ce chapitre (***Schéma V-1***).

[321] (a) Abe, A. *Macromolecules* **1980**, *13*, 546. (b) Ahmed, E.; Kim, F. S.; Xin, H.; Jeneke, S. A. *Macromolecules* **2009**, *42*, 8615. (c) Hoyle, E.; Bowman, C. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1540.
[322] Schaumann, E. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *274*, 1.
[323] (a) Dvorak, C. A.; Schmitz, W. D.; Poon, D. J.; Pryde, D. C.; Lawson, J. P.; Amos, R. A.; Meyers, A. I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1664. (b) Johannesson, P.; Lindeberg, G.; Johansson, A.; Nikiforovich, G. V.; Gogoll, A.; Synnergren, B.; LeGrèves, M.; Nyberg, F.; Karlén, A.; Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **2002**,

Dans ce chapitre, nous allons voir comment la réaction d'addition-élimination nous a permis de développer une méthode de synthèse de sulfures vinyliques complémentaire des méthodes existantes, mais aussi particulièrement attractive pour la synthèse de thioéthers d'énol tétra-substitués.

I. Les méthodes de synthèse des sulfures vinyliques

Les méthodes de préparation de thioéthers d'énol sont nombreuses. Le but de ce paragraphe bibliographique n'est pas de faire une revue exhaustive de ces méthodes mais plutôt de montrer les grandes stratégies qui se dégagent; de discuter de leurs avantages, des possibilités synthétiques qu'elles offrent ainsi que de leurs limitations. Des informations plus précises sont accessibles dans diverses revues, qui couvrent chacune une partie des approches aux sulfures vinyliques. Celles-ci seront citées indépendamment dans chaque paragraphe.

A. L'hydrothiolation : le défi de la stéréo- et de la régio-sélectivité

Au début du siècle dernier, il a été découvert que le simple chauffage d'un mélange de thiol et d'un alcyne vrai résultait en l'hydrothiolation de la triple liaison.[324] Cette transformation a fait depuis l'objet de nombreuses études et il a été montré qu'elle est réalisable en présence d'un initiateur radicalaire,[325] d'une base,[326] ou encore de divers métaux de transition.[327]

45, 1767. (c) Szilágyi, Á.; Fenyvesi, F.; Mayercsik, O.; Pelyvás, I. S.; Bácskay, I.; Fehér, P.; Váradi, J.; Vecsernyés, M.; Herczegh, P. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5626. (d) Ceruti, M.; Balliano, G.; Rocco, F.; Milla, P.; Arpicco, S.; Cattel, L.; Viola, F. *Lipids* **2001**, *36*, 629. (e) Sader, H. S.; Johnson, D. M.; Jones, R. N. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 53.

[324] (a) Posner, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, 38, 646. (b) Kohler, E. P.; Potter, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1316. (c) Bader, H.; Cross, L. C.; Heilbron, I.; Jones, E. R. H. *J. Chem. Soc.* **1949**, 619.

[325] (a) Ichinose, Y.; Wakamatsu, K.; Nozaki, K.; Birbaum, J.-L. *Chem. Lett.* **1987**, 1647. (b) Benati, L.; Capella, L.; Montevecchi, P. C.; Spagnolo, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1035. (c) Benati, L.; Montevecchi, P. C.; Spagnolo, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2103. (d) Benati, L.; Capella, L.; Montevecchi, P. C.; Spagnolo, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2818. (e) Conte, M. Lo; Pacifico, S.; Chambery, A.; Marra, A. Dondoni, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4644.

[326] (a) Truce, W.; Simms, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 695. (b) Truce, W. E.; Simms, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2756. (c) Truce, W. E.; Tichenor, G. J. W. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2391. (d) Wadsworth, D. H.; Detty, M. R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4611. (e) Waters, M. S.; Cowen, J. A.; McWilliams, J. C.;

D'autres systèmes ont aussi été mis au point de manière plus isolée.[328]

Toutes ces réactions utilisent un alcyne et un thiol ou un disulfure comme substrats de départ. Le défi principal associé à ces méthodes est le contrôle de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité de la réaction (***Schéma V-2***). Elles représentent néanmoins des approches à économie d'atomes[329] puisque tous les atomes des produits de départ se retrouvent dans le produit d'arrivé et que les autres réactifs utilisés, le sont en quantités catalytiques. Les termes de régiosélectivité de type Markovnikow et *anti*-Markovnikov seront utilisés dans la suite de ce chapitre (***Schéma V-2***).



Schéma V-2 – *Régiosélectivité de la réaction d'hydrothiolation*

1. Hydrothiolations radicalaires

L'addition de radicaux thiyles sur des alcynes, découverte dans les années 60 par Dessau et Heiba,[330] peut être initiée de manière photochimique ou avec les amorceurs classiquement utilisés en chimie radicalaire. De manière générale, une régiosélectivité de type *anti*-Markovnikov est obtenue; le contrôle de la géométrie de la double liaison nouvellement formé est cependant mauvais. Ce faible contrôle s'explique par l'interconversion rapide entre les deux isomères géométriques du radical vinylique intermédiairement formé (voir Chapitre I).[325c] Cette réaction est de plus limitée à la synthèse de sulfures vinyliques disubstitués.

Maligres, P. E.; Askin, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 141. (f) Yu, A. H.; Qiu, R. H.; Tan, N. Y.; Peng, L. F.; Xu, X. H. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, *22*, 687. Pour une version catalytique, voir: (g) Kondoh, A.; Takami, K.; Yorimitsu, H.;Oshima, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6468.

[327] Pour des revues récentes sur l'hydrothiolation d'alcyne catalysée par des métaux de transition, voir: (a) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079. (b) Castarlenas, R.; Di Giussepe, A.; Pérez-Torrente, J. J.; Oro, L. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2.

[328] (a) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Raju, A.; Ravindar, K.; Baishya, G. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1474. (b) Peppe, C.; de Castro, L. B.; de Azevedo Mello, M.; do Rego Barros, O. S. *Synlett* **2008**, 1165. (c) Silva, M. S.; Lara, R. G.; Marczewski, J. M.; Jacob, R. G.; Lenardao, E. J; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1927.

[329] Pour le concept d'économie d'atomes, voir: (a) Trost, B. M. *Science* **1983**, *219*, 245. (b) Trost, B. M. *Science*, **1991**, *254*, 1471.

[330] Heiba, E. I.; Dessau, R. M. *J. Org. Chem.***1967**, *32*, 3837.

La préparation de sulfures vinyliques par addition de radicaux thiyles sur le carbone central d'allènes a aussi été rapportée.[331] Cette dernière approche reste cependant d'utilité modeste puisque les produits sont obtenus sous la forme d'un mélange de régio- et de stéréo-isomères.

2. Hydrothiolations en présence de bases

L'addition de thiols sur de alcynes vrais en présence d'une base a été rapportée par Truce à la fin des années 50.[326a] Ce processus consiste en l'addition *anti*-Markovnikov et *trans* du groupement soufré et de l'atome d'hydrogène sur une triple liaison. Cette réaction fournit l'isomère de géométrie (*Z*) de manière exclusive. L'addition sur des alcynes non terminaux peut aussi être réalisée de manière régio- et stéréo-sélective si les substituants sont bien choisis (généralement l'un des deux substituants est un groupe aryle).[326d,f,g] La présence d'un alcool propargylique ou homopropargylique permet en particulier de diriger l'hydrothiolation. Une version catalytique de cette réaction a aussi été récemment développée en utilisant le carbonate de césium.[326g] De manière remarquable, l'anion intermédiairement formé peut être piégé par un électrophile pour fournir un sulfure vinylique tétra-substitué de géométrie (*E*) (***Schéma V-3***). Un seul exemple a toutefois été rapporté dans la littérature.

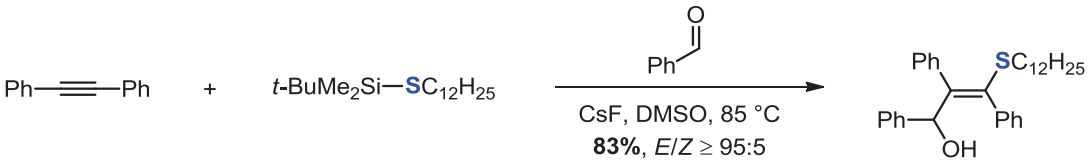


Schéma V-3 *– Synthèse d'un sulfure vinylique tétra-substitué*

La synthèse de sulfures vinyliques par hydrothiolation d'allènes activés en milieu basique a aussi été rapportée.[332]

[331] (a) Griesbaum, K.; Oswald, A. A.; Quiram, E. R.; Naegele, W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1952. (b) Van der Ploeg, H. J.; Knotnerus, J.; Bickel, A. F. *Recl. Trav. Chem. Pays-Bas* **1962**, *81*, 775. (c) Jacobs, T. L.; Illingworth, G. E. Jr. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2692. (d) Pasto, D. J.; Warren, S. E.; Morrison, M. A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2837.
[332] Landor, S. R.; Landor, P. D.; Seliki-Muruumu, J.; Fomum, Z. T.; Mbafor, J. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 1789.

3. Hydrothiolation catalysée par des métaux de transition

Les thiols ont longtemps été considérés comme des poisons pour les métaux de transition.[333] Cette idée reçue a retardé le développement de méthodes d'hydrothiolation d'alcynes catalysées par des métaux de transition. C'est depuis la fin des années 70, que de nombreux systèmes employant une catalyse métallique ont été mis au point. L'utilisation d'une telle approche a explosé durant les 15 dernières années et un grand nombre de métaux sont aujourd'hui capable de promouvoir la réaction d'hydrothiolation d'alcyne.[334,327] Les métaux principalement utilisés sont le rhodium,[335] le palladium,[336] le nickel[337] et le cuivre.[338] Le choix d'une combinaison appropriée d'un ligand et d'un métal permet d'obtenir sélectivement le produit Markovnikov ou *anti*-Markovnikov. Dans le cas où la régiosélectivité *anti*-Markovnikov est observée, le produit est généralement obtenu comme un mélange d'isomères géométriques. Le cas des alcynes non terminaux et non symétriques reste de plus problématique et donne un mélange de régio- et de stéréoisomères dans la grande majorité des cas. Cette approche est donc pour l'heure limitée à la synthèse de sulfures vinyliques disubstitués. Ce domaine de recherche est néanmoins très actif et des résultats prometteurs ont récemment été obtenus avec le rhodium grâce au « design » de nouveaux ligands carbènes *N*-hétérocycliques.[339]

Ogawa a aussi montré que les allènes subissent des réactions d'hydrothiolation en présence d'un thiol et d'un catalyseur de palladium(II) pour fournir les produits de type Markovnikov.[340]

---

[333] J. K. Dunleavy, *Platinum Met. Rev.* **2006**, *50*, 110.
[334] Pour des revues récentes, voir: (a) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596. (b) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3431. (c) Ogawa, A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 463. (d) Massi, A.; Nanni, D. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3791.
[335] (a) Cao, C.; Fraser, L. R.; Love, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17614. (b) Shoai, S.; Bichler, P.; Kang, B.; Buckley, H.; Love, J. A. *Organometallics* **2007**, *26*, 5778.
[336] (a) Ogawa, A.; Ikeda, T.; Kimura, K.; Hirao, T. *J. Am. Chem. Soc*. **1999**, *121*, 5108. (b) Kondoh, A.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 10674.
[337] (a) Ananikov, V. P.; Orlov, N. V.; Beletskaya, I. P. *Organometallics* **2006**, *25*, 1970; (b) Malyshev, D. A.; Scott, N. M.; Marion, N.; Stevens, E. D.; Ananikov, V. P.; Beletskaya, I. P.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2006**, *25*, 4462. (c) Ananikov, V. P.; Malyshev, D. A.; Beletskaya, I. P.; Aleksandrov, G. G.; Eremenko, I. L. *Adv. Synth. Catal*. **2005**, *347*, 1993.
[338] (a) Wang, Z.-L; Tang, R.-Y.; Luo, P.-S.; Deng, C.-L.; Zhong, P.; Li, J.-H. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10670. (b) Riduan, S. N.; Ying, J. Y.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1780.
[339] Di Giussepe, A.; Castarlenas, R.; Pérez-Torrente, J. J.; Crucianelli, M.; Polo, V.; Sancho, R.; Lahoz, F. J.; Oro, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8171.
[340] Ogawa, A.; Kawakami, J.-i.; Sonoda, N.; Hirao, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4161.

Enfin, l'insertion d'alcynes dans des liaisons soufre–hétéroatome ou soufre–soufre est une approche similaire que nous ne discuterons pas ici mais qui a été largement présentée dans différentes revues récentes.[341]

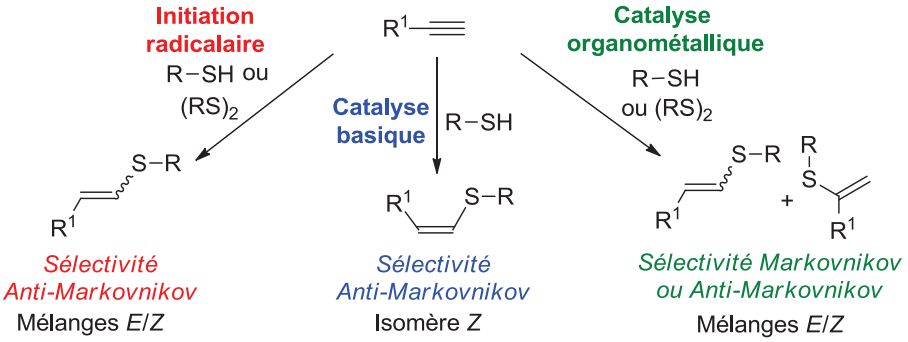


Schéma V-4 *– Bilan de la méthode d'hydrothiolation*

Les méthodes d'hydrothiolation sont essentiellement limitées à l'utilisation d'un alcyne vrai et seront donc restreintes à la synthèse de sulfures vinyliques disubstitués. Les régioisomères de Markovnikov ou d'*anti*-Markovnikov peuvent être obtenus à souhait selon le choix de la méthode. Dans le cas où le thioéther d'énol non terminal est obtenu, on observe généralement des mélanges d'isomères géométriques (***Schéma V-4***).

B. Autres méthodes de préparation de sulfures vinyliques

1. La carbométallation de sulfures acétyléniques

Une approche conceptuellement similaire à l'hydrothiolation d'alcyne consiste à placer l'atome de soufre directement sur la triple liaison et à effectuer une réaction de carbométallation. Contrairement à la réaction d'hydrothiolation, cette réaction n'est pas limitée à l'utilisation d'alcynes vrais. Elle permet de plus d'introduire un nouveau substituant (différent de H) en piégeant le réactif vinylique organométallique, généré par carbométallation, par un électrophile (***Schéma V-5***). Cette stratégie est ainsi compatible avec la synthèse de sulfures vinyliques tri- et tétra-substitués.

[341] (a) Kuniyasu, H. In *Catalytic Heterofunctionalization* Togni, A., Grützmacher, H., Eds.; Wiley-VCH: Zürich, Switzerland, p 217. (b) Kondo, T.; Mitudo, T. *Chem. Rev*. **2000**, *100*, 3205. (c) Ogawa, A. In *Main Group Metals in Organic Synthesis* Yamamoto, H., Oshima, K., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004; p 813. (d) Han, L.-B.; Tanaka, M. *Chem. Commun.* **1999**, 395. (e) Ogawa, A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 463. (f) Beletskaya, I.; Moberg, C. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3435. (g) Beletskaya, I. P. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 2021. (h) Beletskaya, I.; Moberg, C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2320. (i) Kuniyasu, H.; Kambe, N. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 1320.

Cette réaction a été développée avec le cuivre par Knochel dans les années 90.[342] La réaction est régiosélective, la carbocupration s'effectue de manière *syn* et le vinylcuprate résultant peut être piégé par divers électrophiles tels que du diode, des halogénures d'alkyle ou encore des énones. Des thioéthers d'énol fonctionnalisés et tétra-substitués de géométrie contrôlée ont ainsi pu être synthétisés avec de bons rendements (***Schéma V-5***).

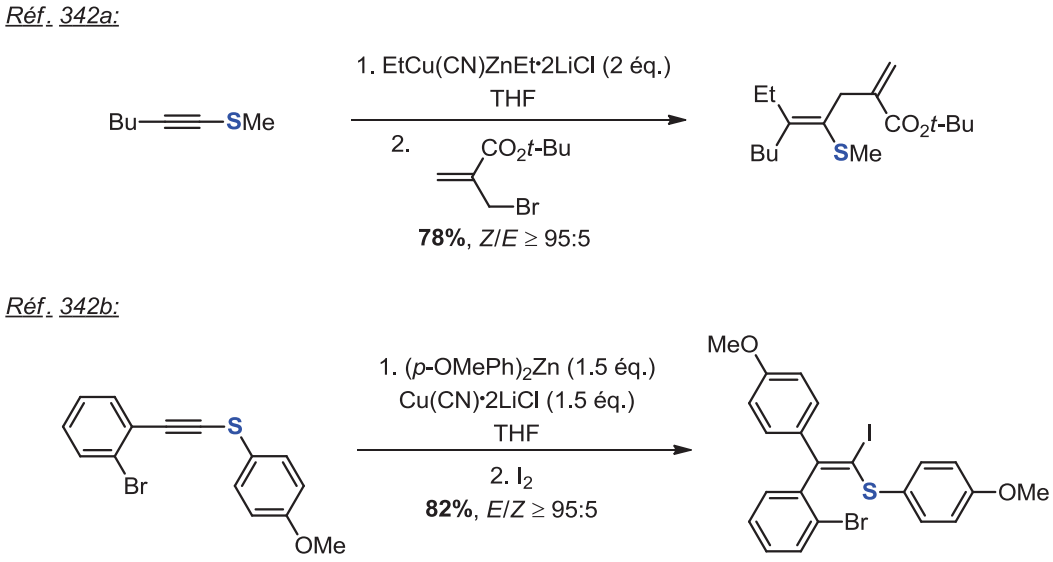


Schéma V-5 *– Carbocupration de sulfures acétyléniques*

Malgré son potentiel synthétique cette méthode a été peu utilisée et seuls quelques rapports isolés de son exploitation sont présents dans la littérature.[343]

A la même période, l'hydroalumination de sulfures allèniques,[344] la carbo-thiolation d'alcynes utilisant des sulfures acétyléniques,[345] et l'addition d'anions stabilisés au pied d'une sulfone sur des sulfures propargyliques ont été rapportées[346]

L'addition régiosélective d'halogénures d'hydrogène sur des sulfures acétyléniques peut enfin être réalisée.[347] Cette réaction, fournit généralement des mélanges inséparablesd'isomères géométriques.

---

[342] (a) Rao, S. A.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc*. **1991**, *113*, 5735. (b) Dunst, C.; Metzger, A.; Zaburdaeva, E. A.; Knochel, P. *Synthesis* **2011**, 3453. Pour un travail pionnier sur la carbocupration d'alcynes, voir: (c) Foulon, J. P.; Bourgain-Commercon, M.; Normant, J. F. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1389.
[343] (a) Trost, B. M.; Matelich, M. C. *J. Am. Chem. Soc*. **1991**, *113,* 9007. (b) Takahashi, Y.; Tanino, K.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett*. **1996**, 37, 5943.
[344] Tanaka, J.; Kanemasa, S.; Tsuge, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 51.
[345] Arisawa, M.; Igarashi, Y.; Tagami, Y.; Yamagushi, M.; Kabuto, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 920.
[346] Funk, R. L.; Bolton, G. L.; Brummond, K. M.; Ellestad, K. E.; Stallman, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7023.
[347] Comasseto, J. V.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A.; Zeni, G.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9687.

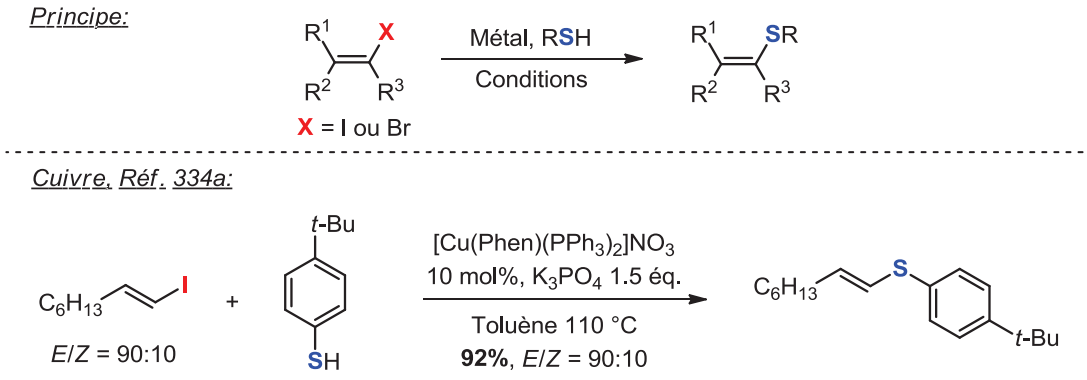
Elle a cependant récemment été rendue stéréosélective grâce à la génération *in situ* d'halogénures d'hydrogènes à partir de TMSX (X=Cl, Br, I).[348]

2. Réactions de couplage

Au milieu des années 80, il a été découvert que les thiols,[349] leurs sels de sodium[350] et de magnesium[351] réagissent avec les halogénures de vinyle, pour fournir les thioéthers d'énol correspondants par réaction de substitution nucléophile suivie de l'élimination de l'halogènure. Il a plus tard été montré que cette transformation est facilitée par la présence de complexes métalliques.

Ainsi, comme pour d'autres hétéro-éléments (O, N *etc*), des réactions de couplages entre des halogénures et des acides boroniques d'aryle ou de vinyle et un thiol ont été mises au point. Ces dernières sont catalysées par le palladium, le cuivre, le nickel et le fer (***Schéma V-6***).[352] Cette approche possède l'avantage de partir de réactifs stéréo- et régio-définis et d'être efficace avec de nombreux thiols. Son étendue est en revanche limitée par la synthèse des substrats vinyliques.

En l'occurrence, de manière générale, l'un des substituants R^1 ou R^2 est un hydrogène et l'autre est soit une simple chaîne alkyle, soit un groupement aromatique ou un carbonyle (***Schéma V-6***).



[348] Su, M.; Yu, W.; Jin, Z. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3771.
[349] Rosnatti, V.; Saba, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 167.
[350] Nosyreva, V. V.; Amosova, S. V.; Trofimov, B. A. *Zh. Org. Khim.* **1983**, *19*, 2044.
[351] Hoshi, M.; Masuda, Y.; Arase, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1068.
[352] Pour une revue récente, voir: référence 334a. Pour quelques autres références récentes, voir: (a) Guo, S.; Yuan, Y. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 2722. (b) Namyslo, J.; Stanitzek, C. *Synthesis* **2006**, 3367. (c) Lin, Y.-Y.; Wang, Y.-J.; Lin, C.-H.; Cheng, J.-H.; Lee, C.-F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6100. (d) Kabir, M. S.; Vann Linn, M. L.; Monte, A.; Cook, J. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3363. (e) Bates, C. G.; Saejueng, P.; Doherty, M. Q.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5005. (f) Kabir, M. S.; Lorrenz, M.; Vann Linn, M. L.; Namjoshi, O. A.; Ara, S.; Monte, A.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3626. (g) Kao, H. L.; Lee, C. F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5204.

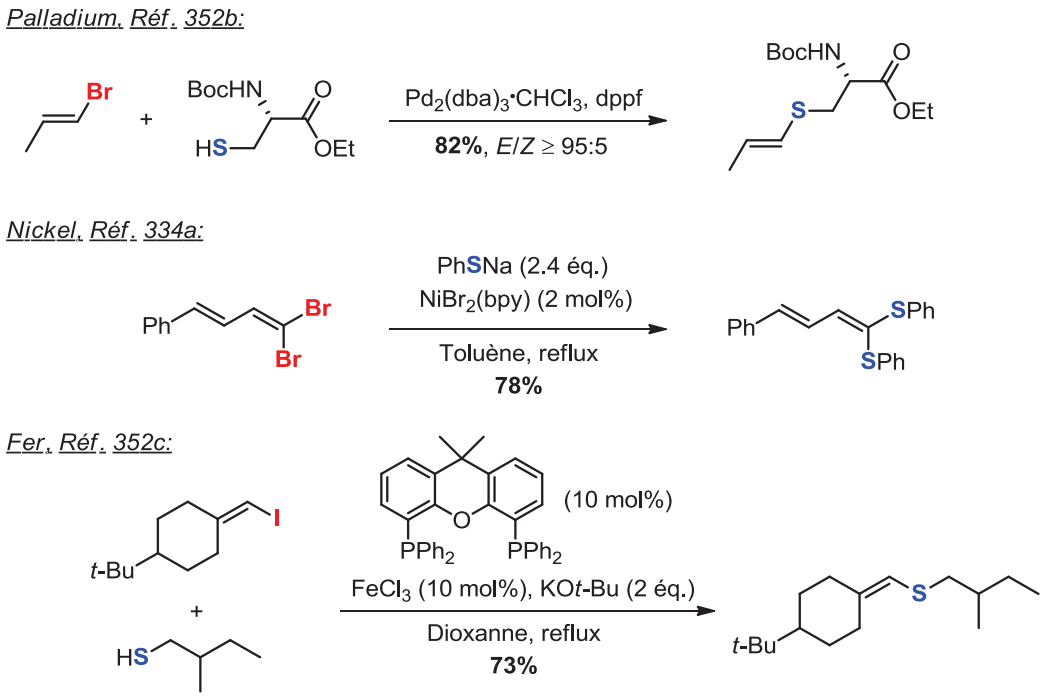


Schéma V-6 *– Principe et exemples de synthèse de sulfures vinyliques par réactions de couplage métallo-catalysées*

3. Réactifs électrophiles du soufre

Une autre procédure populaire pour la synthèse de sulfures vinyliques consiste à traiter un composé insaturé avec une source de soufre électrophile : cette réaction est couramment appelée la sulfénylation électrophile. Le soufre est rendu électrophile par introduction d'un ou deux atomes de chlore. En particulier, l'addition de dichlorure de soufre sur des alcènes et des alcynes a été étudiée en détail à la fin des années 60.[353] Lorsqu'un alcyne est utilisé, on obtient généralement un chlorure de vinyle. La présence d'un atome de chlore dans le produit final représente d'ailleurs un atout synthétique. Toutefois, comme pour les réactions d'hydrothiolation, cette technique est sujette à des problèmes de régiosélectivité.[354] Dans le cas des alcènes, Masaki a montré que le processus de thiolation s'effectuait avec une inversion complète *cis-trans* de l'oléfine de départ.[355] Celle-ci conduit à la conservation de la géométrie absolue de l'oléfine de départ (***Schéma V-7***).

[353] (a) Barton, T. J.; Zika R. G. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1729. (b) Corey, E. J.; Block E. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1663. (c) Weil, E. D.; Smith, K. J.; Gruber, R. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 166. (d) Lautenschlaeger, F. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1679. (e) Lautenschlaeger, F. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2620.
[354] Pour une revue récente, voir: Zyk, N. V.; Beloglazkina, E. K.; Belova, M. A.; Dubiniba, N. S. *Russian Chem. Rev.* **2003**, *9*, 769.
[355] Masaki, Y.; Sakuma, K.; Kaji, K. *Chem. Lett.* **1979**, 1235.

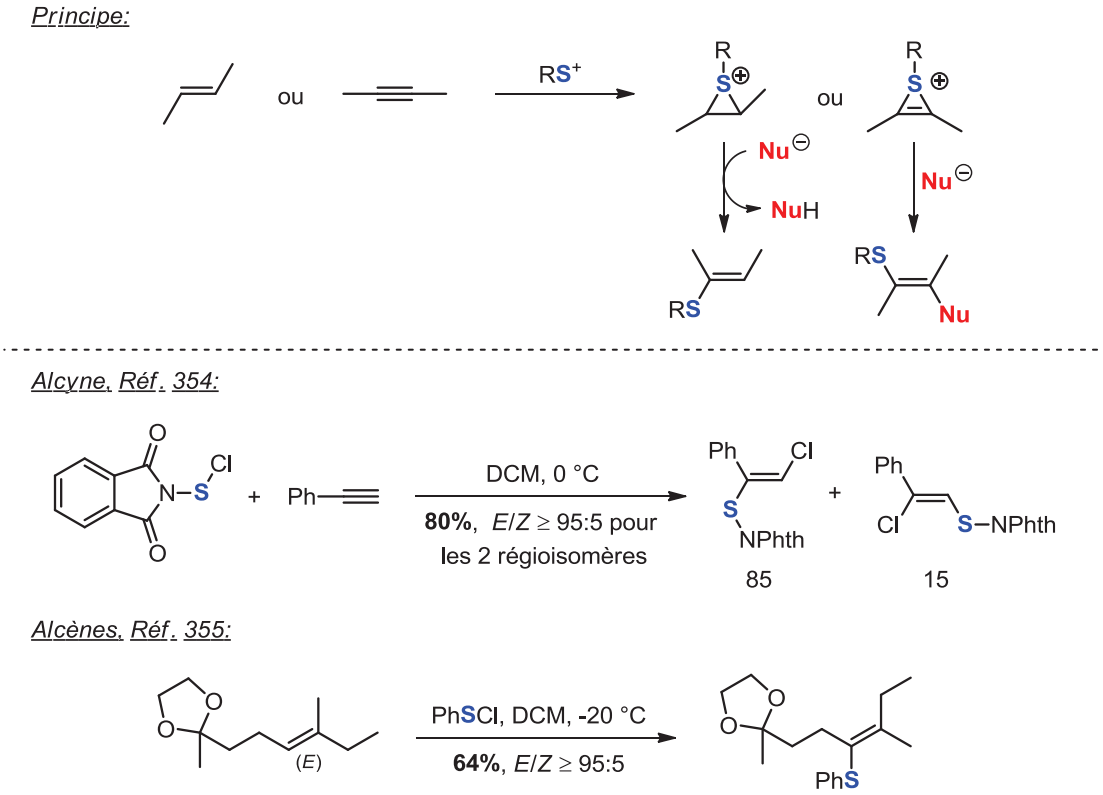


Schéma V-7 *– Sulfénylation électrophile principe et exemples*

Les halogénures de chalcogényle ont aussi été utilisés par Hevesi comme électrophiles afin de piéger des trialkylalcynyles aluminates[356] et borates.[357] Lorsqu'ils sont traités par des espèces électrophiles du soufre, ces derniers se réarrangent pour donner des sulfures vinyliques où l'atome de soufre et d'aluminium ou de bore sont en *cis* (***Schéma V-8***).

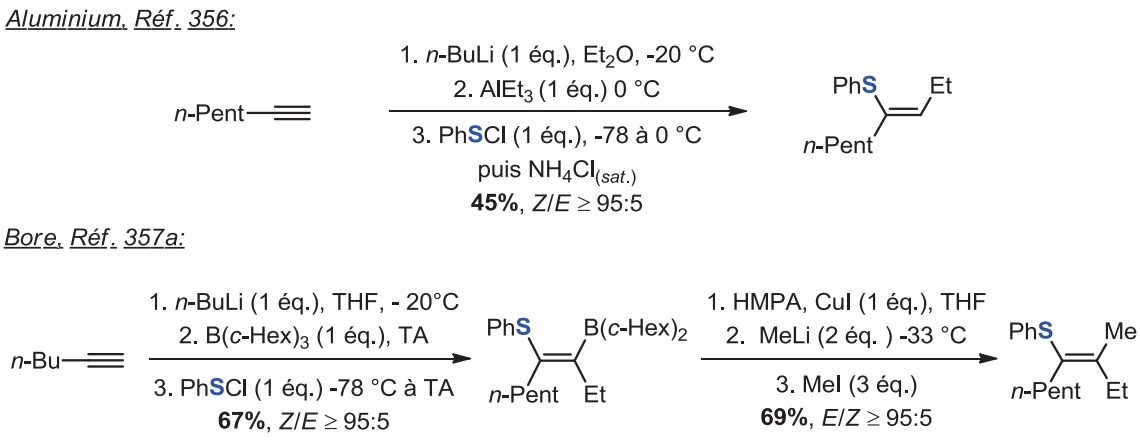


Schéma V-8 *– Réarrangement d'alcynyles aluminate et borate*

[356] Debuigne, A.; Gerard, J.; Hevesi, L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5943.
[357] (a) Gerard, J.; Hevesi, L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 367. (b) Gerard, J.; Hevesi, L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9109. (c) Gerard, J.; Bietlot, E.; Hevesi, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8735.

Dans le cas de l'aluminium, l'aluminate de vinyle intermédiairement obtenu peut être directement piégé par un électrophile alors qu'avec le bore les intermédiaires sont suffisamment stables pour être isolés. Ils peuvent alors à leur tour être engagés dans des réactions de réduction ou de couplage (***Schéma V-8***). Cette méthode permet de préparer des thioéthers d'énol tri- et tétra-substitués de configuration déterminée. Elle met en jeu des espèces instables, requiert un contrôle rigoureux des conditions réactionnelles (nombre d'équivalents, température, conditions anhydres) et n'est pas compatible avec les groupements polaires.

Enfin, la relative faiblesse de la liaison S–S (251 kJ.mol^{-1}) permet d'utiliser les disulfures comme électrophiles. Ainsi, les cuprates de vinyle,[358] les vinyllithiens,[359] et les vinyles magnésiens[360] réagissent avec les disulfures pour délivrer les sulfures vinyliques correspondants.

4. Autres Réactions

Parmi les autres réactions permettant la synthèse de sulfures vinyliques, on pourra retenir celles qui engagent des composés carbonylés. En effet, les réactions d'un thiol avec une cétone[361] ou une α-chlorocétone[362] en présence d'un acide de Brönsted, de Lewis, ou d'un desséchant fournissent respectivement le thioéther et le bis-thioéther d'énol correspondant (1er exemple, ***Schéma V-9***). Des variantes de la réaction de Wittig-Horner avec des composés soufrés ont aussi été rapportées (2ème exemple, ***Schéma V-9***).[363]

Une approche complémentaire des précédentes est l'addition d'un cuprate[364] ou d'un magnésien[365] sur un dithioacétal vinylique portant un groupement électroattracteur, suivie

[358] Voir par exemple: (a) Alexakis, A.; Normant, J. *Synthesis* **1985**, 72. (b) Carlson, R. M.; Oyler, A. R.; Peterson, J. R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1610.
[359] Voir par exemple: (a) Bouvet, D.; Sdassi, H.; Ourévitch, M.; Bonnet-Delpon, D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2104. (b) Maerker, V. A.; Dujardin, R. *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 612. (c) Reich, H. J.; Willis, W. W. Jr.; Clark, P. D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2775.
[360] Voir par exemple: (a) Rodriguez Rivero, M.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5443. (b) Llamas, T.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1795.
[361] (a) Trost, B. M.; Lavoie, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5075. (b) Schultz, A. G.; Fu, W. Y.; Lucci, R. D.; Kurr, B. G.; Lo, K. M.; Boxer, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2140. (c) Akiyama, F. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 936.
[362] De Lucchi, O.; Modena, G. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 914.
[363] (a) Fujimoto, T.; Hotei, Y.; Takeuchi, H.; Tanaka, S.; Ohta, K.; Yamamoto, I. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4799. (b) Han, D. I.; Young Oh, D. *Synth. Comm.* **1988**, *18*, 2111. (c) Agawa, T.; Ishikawa, M.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 1205.
[364] (a) Dieter, R. K.; Fishpaugh, J. R.; Silks, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23,* 3751. (b) Dieter, R. K.; Silks, L. A. III.; Fishpaugh, J. R.; Kastner, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4679. (c) Hojo, M.; Tanimoto, S.

de l'élimination d'un des thiols. Cette méthode a été adaptée afin de piéger le cuprate de vinyle intermédiairement généré (3ème exemple ***Schéma V-9***).[366]

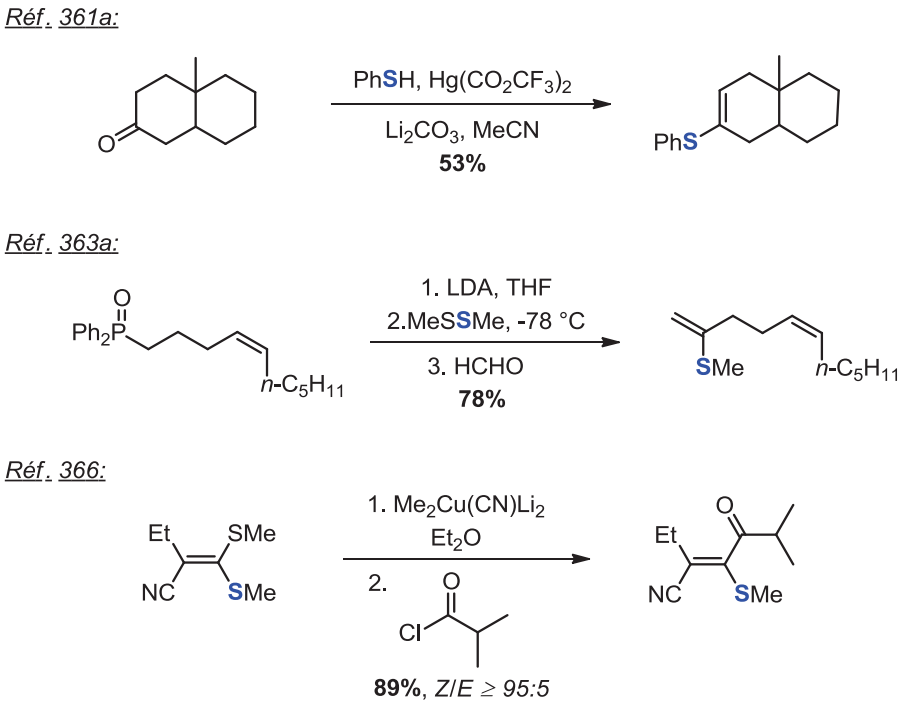


Schéma V-9 *– Autres méthodes de préparation des sulfures vinyliques*

Enfin des réactions d'ouverture de thiophènes,[367] de désoxygénation de sulfoxydes,[368] de double Mizoroki-Heck avec le sulfure de 2-pyrimidyle et de vinyle,[369] et d'autres réactions impliquant des métaux de transition[370] ont aussi été rapportées pour la synthèse de sulfures vinyliques.

Depuis la découverte de la réaction d'hydrothiolation il y a plus d'un siècle, de nombreuses méthodes de préparation de sulfures vinyliques ont été rapportées.

J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1993**, 1284. Pour la réduction de l'un des deux soufres, voir: (d) Rao, C; S.; Chakrasali, R. T.; Ila, H.; Junjappa, H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 21995.

[365] Singh, G.; Purkayastha, M. L.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1289.

[366] Hojo, M.; Harada, H.; Watanabe, C.; Hosomi, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 1495.

[367] (a) Karlsson, J. O.; Svensson, A. Gronowitz, S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2018. (b) Kumamoto, T.; Hosoya, K.; Kanzaki, S.; Masuko, K.; Watanabe, M.; Shirai, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 3097.:

[368] (a) Fernández de la Pradilla, R. F.; Montero, C.; Tortosa, M.; Viso, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 697. (b) Marino, J. P.; Viso, A.; Lee, J.-D.; Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, P.; Rubio, M. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 645. (c) Takei, H.; Sugimura, H.; Miura, M.; Okamura, H. *Chem. Lett.* **1980**, 1209.

[369] Itami, K.; Minemo, M.; Muraoka, N.; Yoshida, J.-i. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11778.

[370] (a) Takai, K.; Sato, M.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 108. (b) Yamashita, F.; Kuniyasu, H.; Terao, J.; Kambe, N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 101. (c) Ranjit, S.; Duan, Z.; Zhang, P.; Liu, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4134. (d) Hua, R.; Takeda, H.; Onozawa, S.-y.; Abe, Y.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 263. (e) Hirata, Y.; Yada, A.; Morita, E.; Nakao, Y.; Hiyama, T.; Ohashi, M.; Ogoshi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10070.

Comme nous avons pu le voir au travers de ce paragraphe bibliographique, ce domaine de recherche est particulièrement actif depuis une dizaine d'années. Seul un nombre limité de méthodes permet cependant d'accéder à des thioéthers d'énol tétra-substitués. Les synthèses de sulfures vinyliques existantes, emploient, dans la majorité des cas, des réactifs fortement nucléophiles ou électrophiles qui sont peu compatibles avec la présence de groupements polaires et/ou d'autres insaturations. Dans ce chapitre nous verrons comment la chimie radicalaire des xanthates permet de compléter les méthodes existantes pour accéder à des sulfures vinyliques tri- et tétra-substitués poly-fonctionnalisés.

II. Synthèse de sulfures vinyliques par allylation radicalaire

A. Précédents au laboratoire

Au laboratoire, le docteur Marie-Gabrielle Braun a développé une synthèse stéréosélective de vinylsulfones (*E*) et d'alcènes à partir d'éthers de 2-fluoropyridyles.[74b] Dans son processus de recherche, elle a découvert que l'éther de 2-fluoropyridyle **V-2a**, préparé par addition de l'anion du sulfure de vinyle et de phényle[371] sur le dihydrocinnamaldéhyde **V-1a** et activation avec la 2,6-difluoropyridine, participe de manière efficace dans la réaction d'allylation des xanthates. En effet, sa réaction avec le xanthate dérivé de l'acétone **V-3a** conduit au thioéther d'énol **MGB-4a** sous la forme d'un mélange d'isomères géométriques dans un ratio *Z*/*E* = 2:1 (***Schéma V-10***).

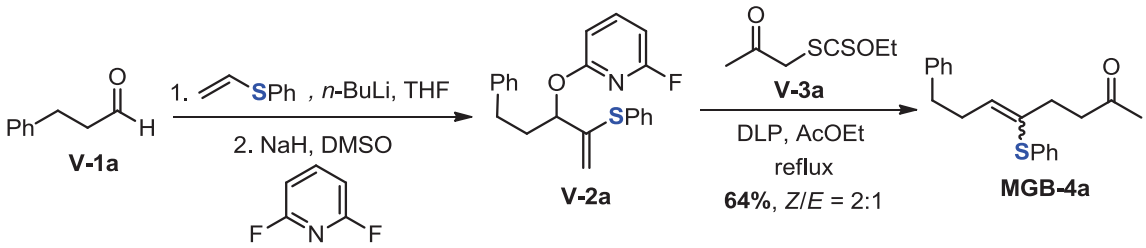


Schéma V-10 *– Synthèse d'un sulfure vinylique par réaction d'allylation radicalaire*

Il a été montré que l'isomère (*Z*) est obtenu de manière majoritaire, par comparaison des RMN des produits **(±)-MGB-4'a** et **MGB-4'a**.

[371] Foubelo, F.; Gutierrez, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 8173.

Ces derniers ont respectivement été obtenus par oxydation de **MGB-4a** et par addition-élimination avec **V-2'a** (***Schéma V-11***).

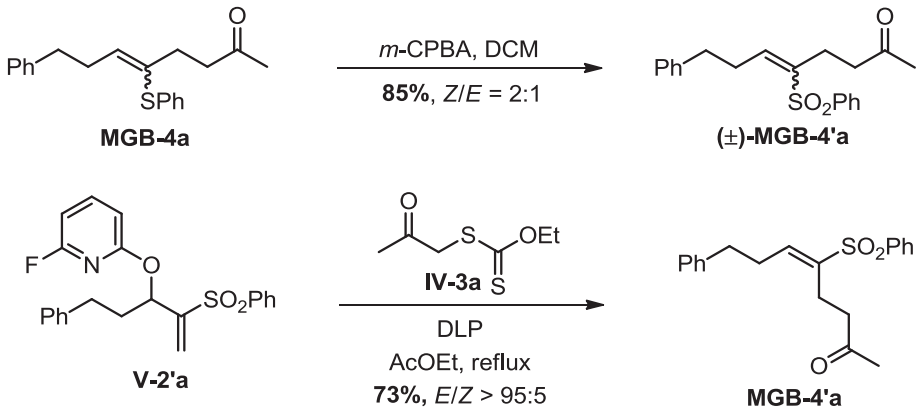
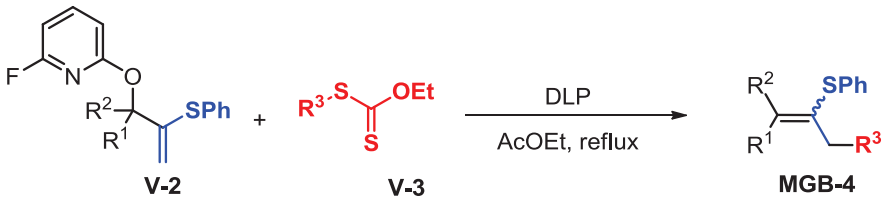
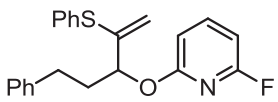
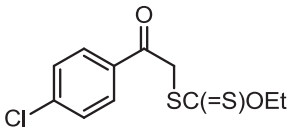
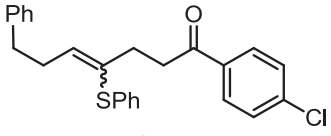
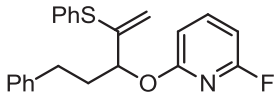
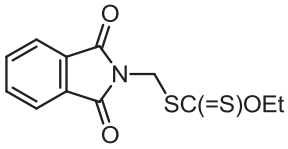
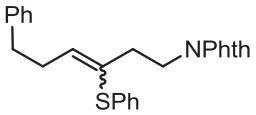
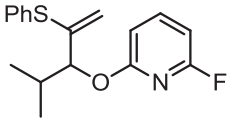
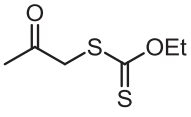
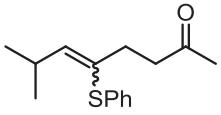
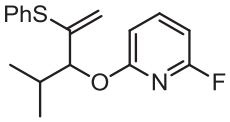
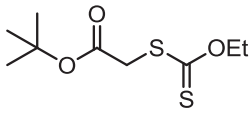
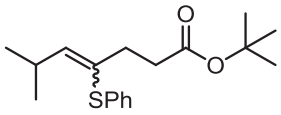
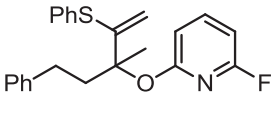
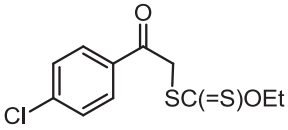
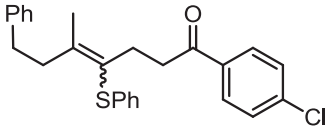
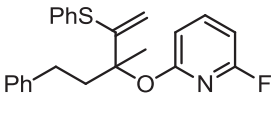
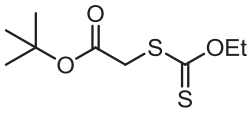
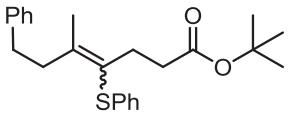
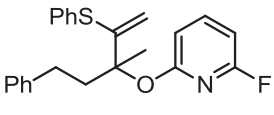
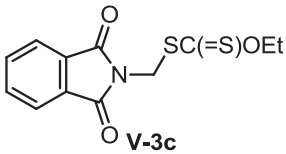
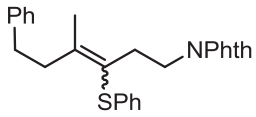
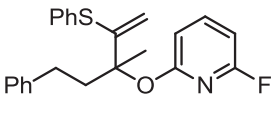
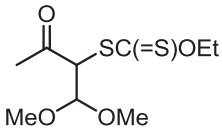
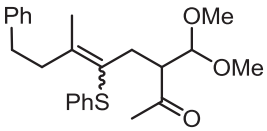


Schéma V-11 *– Détermination de la géométrie des sulfures vinyliques*

Bien que le ratio d'isomères géométriques observé soit décevant, il a été décidé d'exemplifier cette réaction en raison du manque de compatibilité des autres méthodes avec les fonctions polaires et dans l'idée d'exploiter le potentiel synthétique des sulfures vinyliques produits. Les résultats obtenus par Marie-Gabrielle Braun sont compilés dans le **Tableau-V-1** ci-dessous. Des sulfures vinyliques tri- et tétra-substitués fonctionnalisés ont ainsi été synthétisés avec des rendements moyens à bons sous forme d'un mélange d'isomères géométriques dans un ratio 2:1 en faveur de l'isomère (*Z*).



	Ether de fluoropyridyle **V-2**	Xanthate **V-3**	Produit **MGB-4**	Rdt (*Z*:*E*)
1	 **V-2a**	 **V-3b**	 **MGB-4b**	60% (2:1)
2	 **V-2a**	 **V-3c**	 **MGB-4c**	77% (2:1)
3	 **V-2b**	 **V-3a**	 **MGB-4d**	66% (2:1)

4	 **V-2b**	 **V-3d**	 **MGB-4e**	71% (2:1)
5	 **V-2c**	 **V-3b**	 **MGB-4f**	63% (2:1)
6	 **V-2c**	 **V-3d**	 **MGB-4g**	78% (2:1)
7	 **V-2c**	 **V-3c**	 **MGB-4i**	74% (2:1)
8	 **V-2c**	 **V-3c**	 **MGB-4i**	60% (2:1)

[a] Conditions réactionnelles: **V-2** (2 éq.), **V-3** (1 éq.), DLP ajouté par portions de 20 mol%/h.

Tableau-V-1 *– Exemplification de la réaction d'allylation par Marie-Gabrielle Braun*[a]

Par manque de temps, le docteur Braun n'a pas pu étudier l'étendue complète de la réaction, ni valoriser les produits de la réaction radicalaire. Lorsque le docteur Braun a quitté le laboratoire, les objectifs fixés étaient d'étudier l'étendue de la méthode, en particulier concernant les thioéthers d'énols tétra-substitués difficiles d'accès et d'exploiter le potentiel synthétique des produits de la réaction.

B. Synthèse de thioéthers d'énol tri- et tétra-substitués

1. Préparation des éthers de fluoropyridyle

Notre travail a commencé par la synthèse des précurseurs de la réaction d'addition-élimination. En adaptant un protocole de la littérature nous avons pu obtenir les alcools **V-5** avec des rendements bons à moyens et supérieurs à ceux rapportés dans la littérature (***Schéma V-12***).[371]

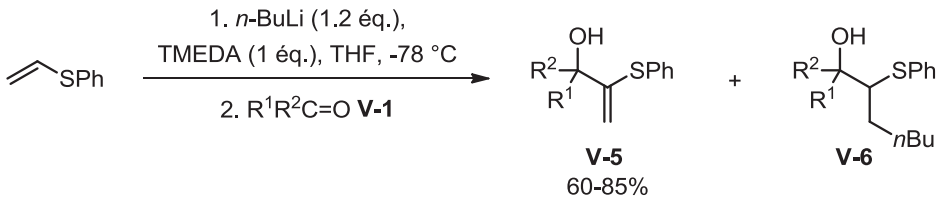
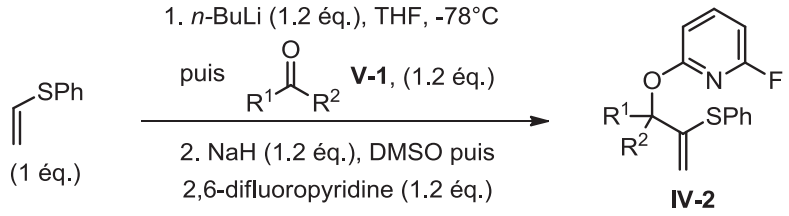
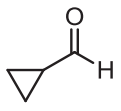
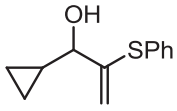
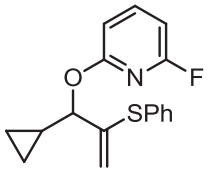
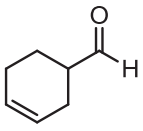
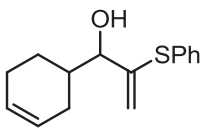
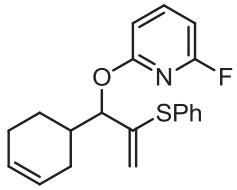


Schéma V-12 *– Compétition entre la déprotonation et la carbométallation*

Remarquons qu'il est nécessaire de maintenir la température du milieu réactionnel strictement à -78 °C lors de l'ajout du thioéther de phényle et de vinyle afin de limiter la réaction secondaire de carbométallation qui conduit ultimement à la formation des produits indésirables **V-6**.[372]

Les alcools **V-5** ainsi obtenus ont été engagés dans la réaction de substitution aromatique nucléophile de la 2,6-difluoropyridine. Les résultats obtenus pour ces deux étapes sont résumés dans le **Tableau-V-2**. On voit encore à travers ces résultats, l'effet néfaste de l'encombrement stérique sur la réaction de protection de l'alcool allylique.



	Composé carbonylé **V-5**	Alcoolallylique **V-5**	Ether de fluoropyridyle **V-2**
1	 **V-1d**	 **V-5d**: 82%	 **V-2d**: 88%
2	 **V-1e**	 **V-5e**: 64%	 **V-2e**: 89%

[372] La carbométallation du sulfure de phényle et de vinyle avec des alkyllithiens est une réaction connue: voir paragraphe II.5.

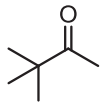
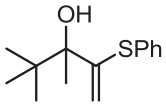
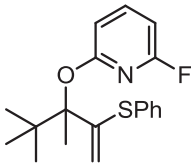
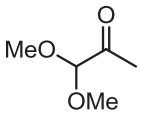
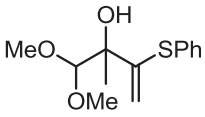
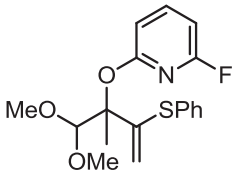
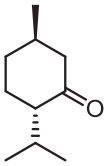
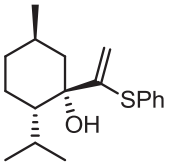
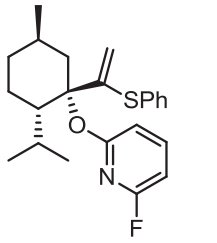
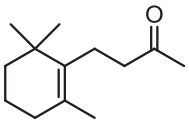
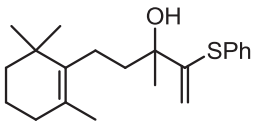
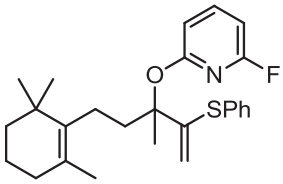
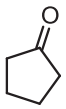
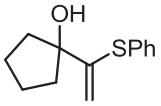
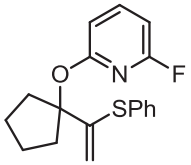
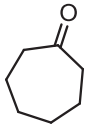
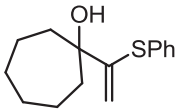
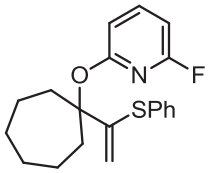
3	 **V-1f**	 **V-5f**: 70%	 **V-2f**: 63%
4	 **V-1g**	 **V-5g**: 69%	 **V-2g**: 87%
5	 **V-1h**	 **V-5h**: 85%	 **V-2h**: 62%, rd ≥ 95:5
6	 **V-1i**	 **V-5i**: 73%	 **V-2i**: 67%
2	 **V-1j**	 **V-5j**: 60%	 **V-2j**: 78%
3	 **V-1k**	 **V-5k**: 75%	 **V-2k**: 56%

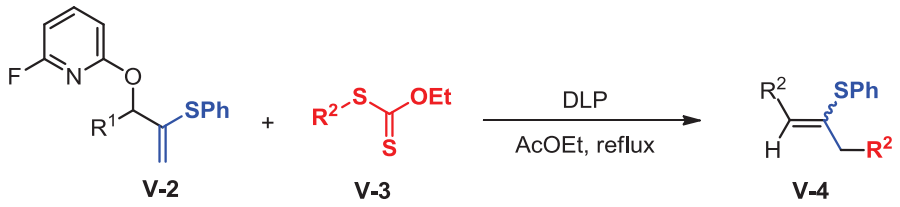
Tableau-V-2 *– Synthèse des précurseurs d'addition radicalaire*[373]

2. Réactions d'addition-fragmentation

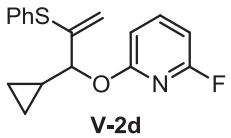
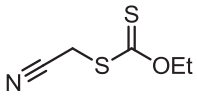
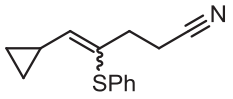
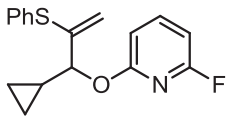
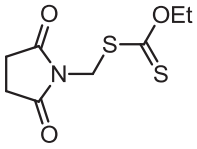
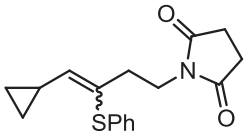
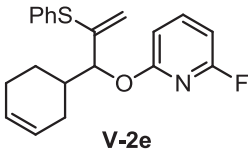
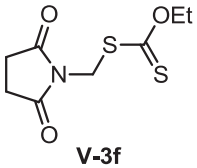
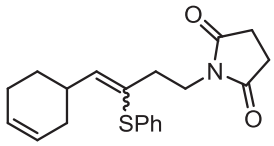
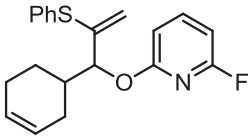
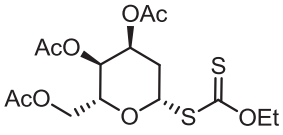
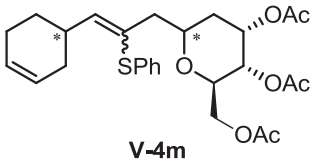
Nous avons dans un premier temps focalisé notre attention sur la synthèse de sulfures vinyliques tri-substitués. Quelques exemples d'addition-élimination ont été réalisés en conservant les conditions originellement mises au point.

[373] Les produits **V-2f, 2g** et **2h** avaient aussi été préparés par le docteur Marie-Gabrielle Braun avant ce travail.

Les produits de la réaction radicalaire ont été obtenus sous la forme de mélanges d'isomères géométriques et avec de bons rendements (***Tableau-V-3***).



V-2 **V-3** **V-4**

	Ether de fluoropyridyle **V-2**	Xanthate **V-3**	Produit **V-4**	Rdt[a] (*Z*:*E*)
1	 **V-2d**	 **V-3e**	 **V-4j**	80% (65:35)
2	 **V-2d**	 **V-3f**	 **V-4k**	82% (3:2)
3	 **V-2e**	 **V-3f**	 **V-4l**	73% (3:2)
4	 **V-2e**	 **V-3g**	 **V-4m**	72%[b] -

[a] Conditions réactionnelles: xanthate **V-3** (1 éq.), oléfine **V-2** (2 éq.), DLP (20 mol%/h).
[b] **V-4m** a été obtenu comme un mélange de diastereoisomères et d'isomères géométriques: le ratio entre les isomères (*E*) et (*Z*) n'a pas pu être déterminé.

Tableau-V-3 *– Synthèse de sulfures vinyliques trisubstitués*

La stéréosélectivité de la réaction peut s'expliquer par la petite taille du groupement SPh. Il existe dans la littérature des mesures de la valeur A pour de nombreux groupements fonctionnels.[374] Cette valeur représente l'énergie nécessaire à fournir à molécule de cyclohexane mono-substituée par le dit groupement fonctionnel, pour passer de sa conformation où le substituant est en position équatoriale à sa conformation où le substituant est en position axiale : elle se mesure en kcal.mol^{-1}(***Schéma V-13***).

[374] (a) Hirsch, J. A. *Topics in Stereochemistry*, **1967**, *3*, 199. (b) Jensen, F. R.; Bushweller, C. H. *Adv. Alicyclic Chem.* **1971**, *3*, 139. (c) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; *Stereochemistry of Organic Compounds,* Wiley, 1993, p. 696. (d) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Doyle, M. P. *Basic Organic Stereochemistry*, Wiley, 2001, p. 443.

Il est convenu que cette valeur donne une représentation de l'encombrement stérique généré par un groupe fonctionnel donné. Dans le cas de SPh, cette valeur est de 0.8 kcal.mol^{-1}; valeur de A faible devant celle d'un groupement méthyle, éthyle, *iso*-propyle ou encore *tert*-butyle : 1.70, 1.75, 2.15 et supérieure 4.5 kcal.mol^{-1} respectivement.

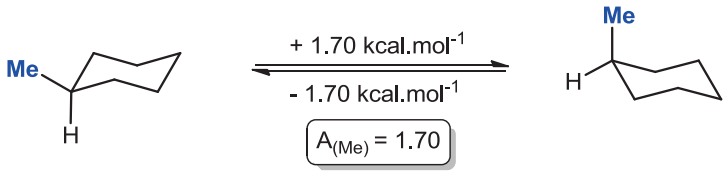
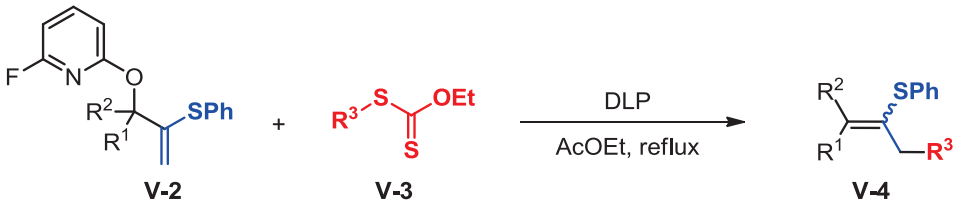
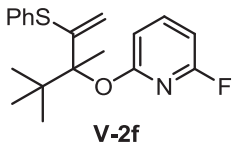
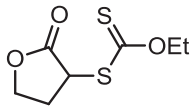
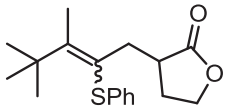
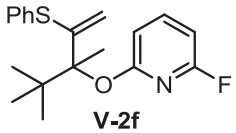
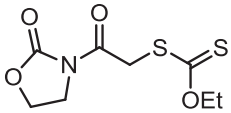
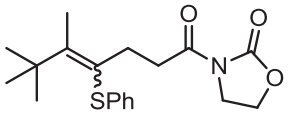
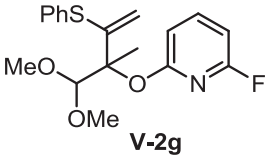
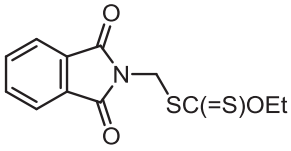
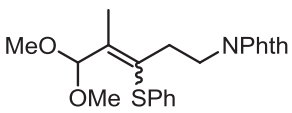
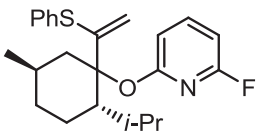
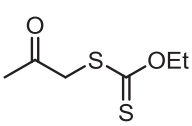
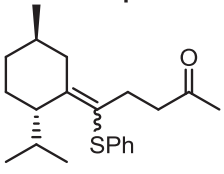


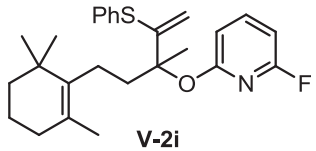
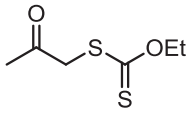
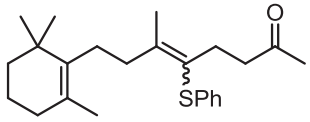
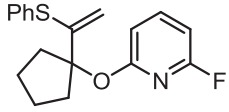
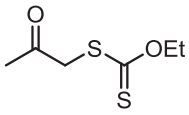
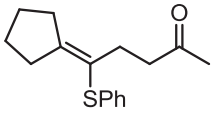
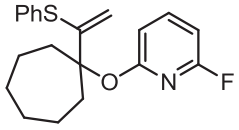
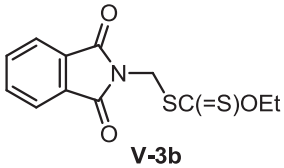
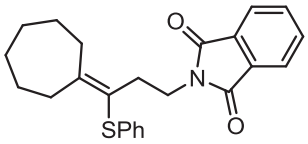
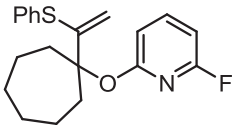
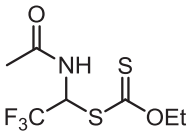
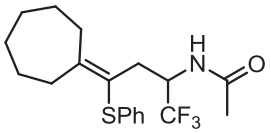
Schéma V-13 – *Mesure de la valeur de A*

La tolérance de la réaction pour le groupement cyclohexène (exemples **V-4l** et **4m**, ***Tableau-V-3***) est remarquable dans la mesure où notre procédé est radicalaire. Notons de plus que les méthodes d'hydrothiolation radicalaire et de sulfénylation électrophile présentées au paragraphe I., ne seraient pas compatibles avec la présence d'un tel motif.



V-2 **V-3** **V-4**

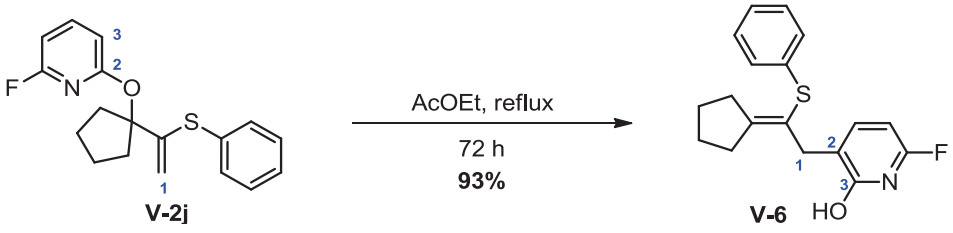
	Ether de fluoropyridyle	Xanthate	Produit	Rdt[a] (*Z*:*E*)
1	 **V-2f**	 **V-3h**	 **V-4n**	58% (3:2)
2	 **V-2f**	 **V-3i**	 **V-4o**	77% (3:2)
3	 **V-2g**	 **V-3c**	 **V-4p**	54% (2:1)
4	 **V-2h**	 **V-3a**	 **V-4q**	50% (2:1)

5	 **V-2i**	 **V-3a**	 **V-4r**	41% (2:1)
6	 **V-2j**	 **V-3a**	 **V-4s**	45% 60%[b]
7	 **V-2k**	 **V-3b**	 **V-4t**	80%[b]
8	 **V-2k**	 **V-3j**	 **V-4u**	67%[b]

[a] Conditions réactionnelles: xanthate **V-3** (1 éq.), oléfine **V-2** (2 éq.), DLP (20 mol%/h).
[b] Conditions réactionnelles: xanthate **V-3** (1 éq.), oléfine **V-2** (1+1 éq.), DLP (40 mol%/h).

Tableau-V-4 *– Synthèse de thioéthers d'énol tétra-substitués*

Nous nous sommes alors intéressés plus en détail à la formation de sulfures vinyliques tétra-substitués. La réaction a donné des rendements satisfaisants avec l'oléfine **V-2f** (***Tableau-V-4***, entrées 1 et 2). La tolérance de la réaction envers un diméthylacétal, comme souligné par la construction du sulfure vinylique **V-4p**, est remarquable (***Tableau-V-4***, entrées 3). Le moins bon rendement isolé obtenu pour **V-4p** provient probablement de l'instabilité du produit sur gel de silice. Des résultats plus décevants ont en revanche été obtenus avec les oléfines **V-2h**, **2i** et **2j** lorsqu'elles ont été mises en réaction avec le xanthate **V-3a** dans les conditions préalablement utilisées. Nous avons supposé que les rendements moyens observés pourraient être dus au réarrangement sigmatropique des alcènes **V-2h**, **2i** et **2j** sous l'action de la chaleur. Nous avons examiné plus en détail le cas de l'oléfine **V-2j** en la plaçant au reflux de l'acétate d'éthyle. Nous avons alors observé un réarrangement *quasi* quantitatif après 72 heures de réaction (***Schéma V-14***).



V-2j **V-6**

Schéma V-14 *– Réarrangement d'Eschenmoser-Claisen de l'oléfine* ***V-2j***

Nous avons également souhaité vérifier si la réaction de réarrangement pouvait être catalysée par l'acide laurique, cependant l'ajout d'un équivalent de cet acide au milieu réactionnel ne change pas le profil cinétique de la réaction. Nous avons alors pensé que, comme dans le cas des éthers d'énol, il serait judicieux de réduire le temps de réaction et de ne pas engager toute l'oléfine au départ de la réaction. Nous avons alors ajouté le DLP par portion de 40 mol%/heure et démarré la réaction avec un seul équivalent d'oléfine. Le second équivalent a alors été ajouté après 2 ajouts de DLP. En opérant ainsi, nous avons amélioré le rendement en **V-4s** de 45 à 60%. Ces mêmes conditions opératoires ont délivrées les sulfures vinyliques **V-4t** et **4u** avec des rendements très satisfaisants (***Tableau-V-4***, entrées 7 et 8). Notons que ces trois derniers produits d'apparence simple ne sont accessibles par aucune des méthodes présentées auparavant en raison de la présence du cyclopentane et du cycloheptane. L'ensemble des exemples représentés au ***tableau-V-4*** montre la tolérance générale du processus d'addition-élimination. Cette compatibilité fonctionnelle exceptionnelle est aussi illustrée par l'obtention du thioéther d'énol **V-4v** hautement fonctionnalisé et ce avec un bon rendement (***Schéma V-15***).

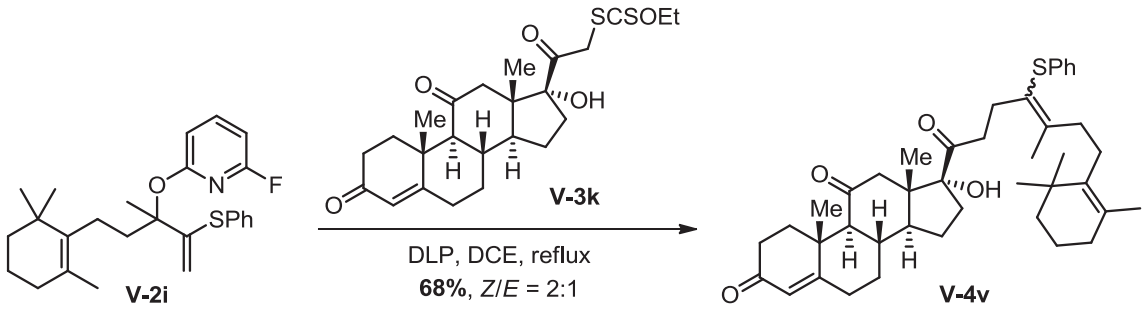


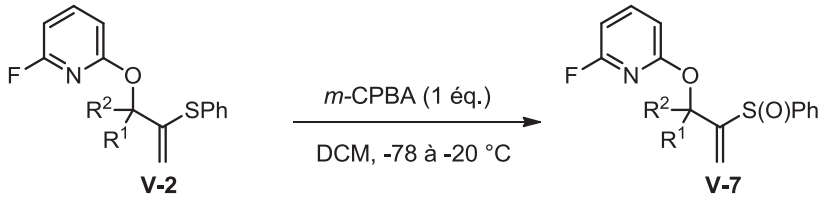
Schéma V-15 *– Synthèse d'un sulfure vinylique tétra-substitué complexe*

Nous avons enfin montré que l'allylation radicalaire peut être aisément montée en échelle en répétant la réaction de formation de **MGB-4a** sur 5 mmoles. Un rendement isolé de 70% (soit 1.1 g de produit isolé) a alors pu être obtenu sans modification des conditions réactionnelles (contre 64% sur une échelle de 1 mmole).

Interpellés par la différence de sélectivité obtenue avec un groupe SPh (A = 0.8 kcal.mol^{-1}, *Z*/*E* = 2:1) et sulfone (A = 2.5 kcal.mol^{-1}, *E*/*Z* > 95:5) et afin de valider notre hypothèse, selon laquelle l'encombrement stérique du groupe placé sur le vinyle régit la sélectivité de la réaction, nous nous sommes demandés s'il était possible d'effectuer la réaction d'addition-élimination avec des sulfoxydes vinyliques.

C. Rapide étude sur la synthèse de sulfoxydes vinyliques

Notre étude a démarré par la préparation des sulfoxydes substrats. Ces derniers peuvent être obtenus par simple oxydation chimiosélective à l'aide de *m*-CPBA, à froid dans le dichlorométhane (***Tableau-V-5***). [375]



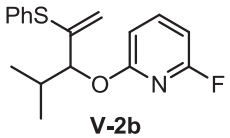
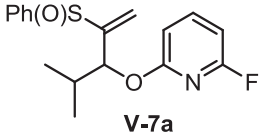
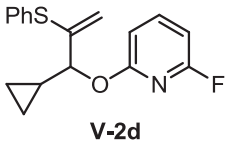
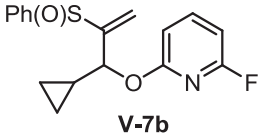
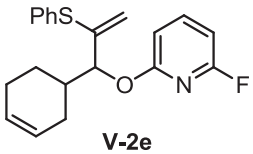
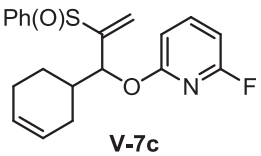
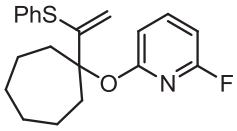
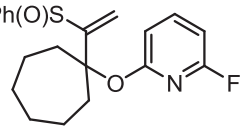
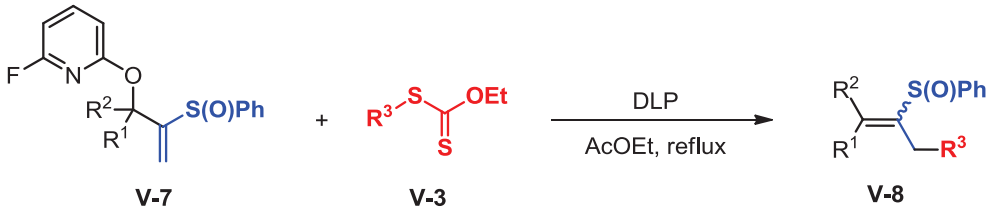
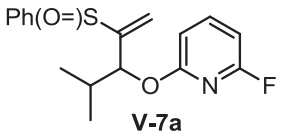
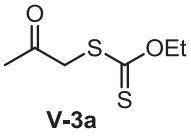
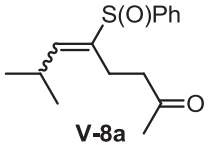
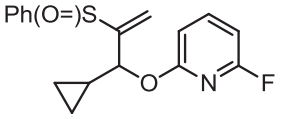
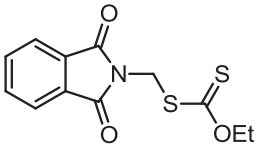
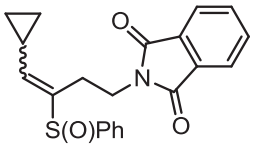
	Sulfure vinylique **V-2**	Sulfoxyde vinylique **V-7**	Rendement
1	 **V-2b**	 **V-7a**	80%
2	 **V-2d**	 **V-7b**	82%
3	 **V-2e**	 **V-7c**	97%
4	 **V-2k**	 **V-7d**	83%

Tableau-V-5 *– Préparations des sulfoxydes vinyliques*

Les sulfoxydes vinyliques obtenus ont été engagés dans des réactions d'addition-élimination et les oléfines **V-7a** et **7b** ont fourni les adduits **V-8a** et **8b** avec des rendements corrects. Notons qu'un excès anormalement élevé de peroxyde de lauroyle est nécessaire afin d'obtenir une conversion complète du xanthate. Ceci pourrait s'expliquer par la libération d'acide phényle sulfénique dans le milieu réactionnel qui inhiberait la réaction. S'il en est ainsi, l'acide sulfénique est à l'évidence formé en quantité très minime puisqu'il n'empêche pas la réaction d'atteindre une conversion complète.

[375] Les 2-fluoropyridines sont connus pour s'oxyder en présence de peroxydes: (a) Chivers, G. E.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc.(C)* **1971**, 2867. (b) Bellas, M.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc.(C)* **1964**, 4561.



	Ether de fluoropyridyle **V-7a**	Xanthate **V-3**	Produit **V-8**	Rdt (*E*/*Z*)[b]
1	 **V-7a**	 **V-3a**	 **V-8a**	56% (85:15)
2	 **V-7b**	 **V-3b**	 **V-8b**	67% (65:35)

[a] Conditions réactionnelles: xanthate **V-3** (1 éq.), oléfine **V-7** (2 éq.), DLP (20 mol%/h).
[b] Rendement isolé; ratio *E*/*Z* déterminé sur la RMN ^{1}H du produit isolé.

Tableau-V-6 – *Obtention de sulfoxydes vinyliques*[a]

Comme attendu, dans ces deux cas l'isomère de géométrie (*E*) est obtenu de façon préférentielle.

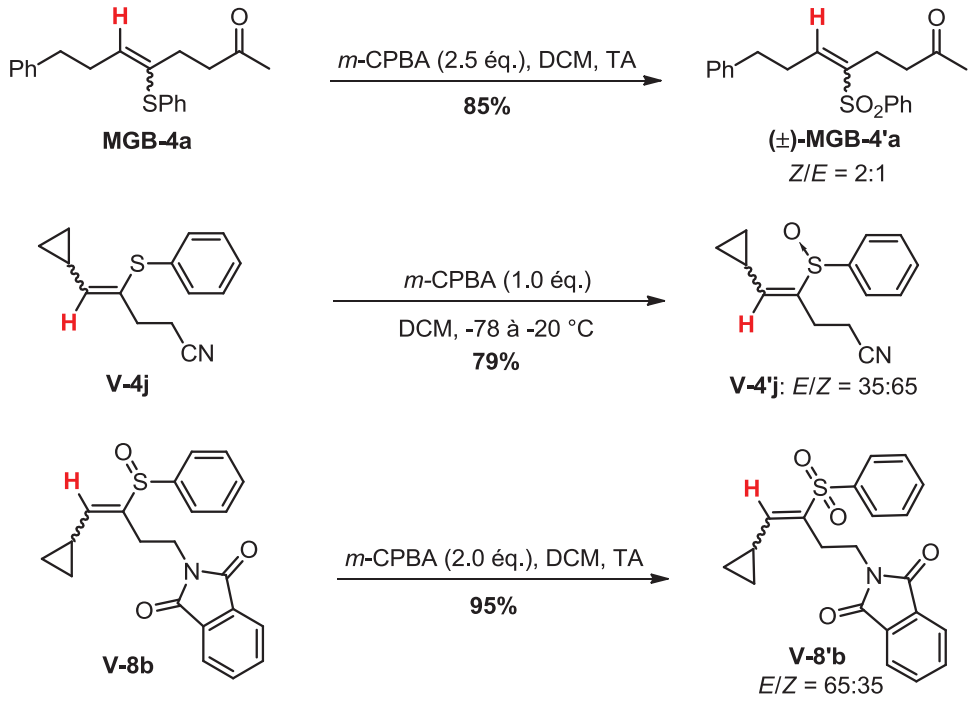


Schéma V-16 – *Détermination de la configurati on des sulfoxydes vinyliques*

Nous avons pu vérifier ce résultat en procédant à l'oxydation de **V-4j** en sulfoxyde et de **V-8b** en sulfone. Ainsi, la géométrie de l'isomère majoritaire a été déterminée en comparant les déplacements chimiques des protons vinyliques entre **V-4j'** et **V-8b** et entre **V-8b'** et **MGB-4'a** (***Schéma V-16***).

Les oléfines **V-7c** et **7d** ont donné des résultats plus décevants. La réaction entre le xanthate **V-3l** et l'oléfine **V-7c** a fourni le sulfoxyde vinylique **V-8c** avec un faible rendement. Ce dernier a été isolé d'un mélange complexe de produits, ce qui indique que l'étape d'élimination est probablement plus lente que dans le cas des sulfures (***Schéma V-17***). Ceci rend vraisemblablement la réaction de 5-*exo-trig* sur l'oléfine du cyclohexène, compétitive avec la réaction d'élimination.

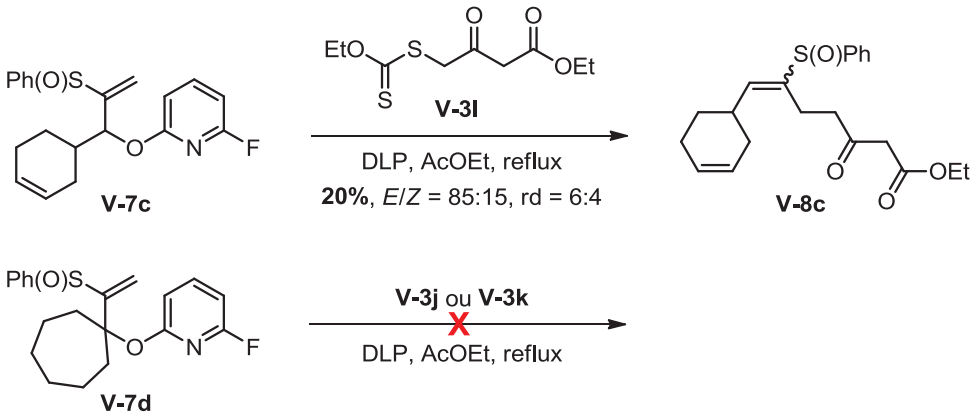


Schéma V-17 *– Compétition entre la réaction d'allylation et des réactions non-désirées*

La réaction de divers xanthates avec **V-7d** n'a quant à elle pas permis d'isoler les produits d'allylation attendus. Ces résultats ont été expliqués par le réarrangement sigmatropique rapide de cette oléfine. Une solution d'acétate d'éthyle contenant l'oléfine **V-7d** a en effet été portée à reflux et nous avons observé une conversion de 70% par RMN du proton après huit heures de réaction (temps moyen de la réaction d'addition-élimination). Une conversion complète a été obtenue après trente heures de reflux et le produit de réarrangement **V-9** a pu être isolé avec un excellent rendement de 90% (***Schéma V-18***).

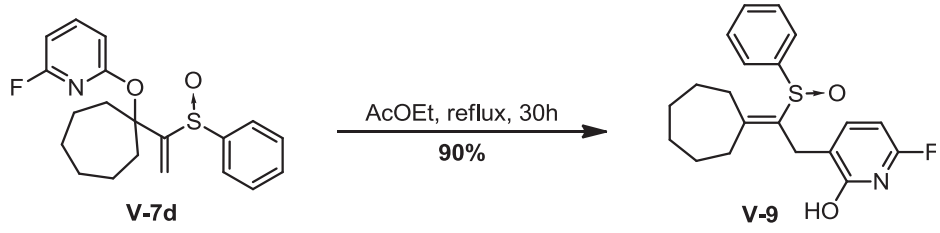


Schéma V-18 *– Réarrangement d'Eschenmoser-Claisen de l'oléfine* ***V-7d***

Avec une voie de synthèse robuste de sulfures vinyliques établie, nous avons souhaité mettre à profit les produits d'addition-élimination en utilisant la riche chimie du soufre. Dans la suite de ce chapitre, nous nous intéresserons à la réactivité des thioéthers d'énol puis nous présenterons nos résultats.

III. Exploitations synthétiques des sulfures vinyliques

A. Réactivités connues des sulfures vinyliques

Il n'existe pas à notre connaissance de revue sur la réactivité des thioéthers d'énol, le but du paragraphe suivant n'est cependant pas de faire une revue exhaustive mais de donner un aperçu des différentes réactivités connues des sulfures vinyliques.

1. Les sulfures vinyliques: hydrolyse et ions thionium

Comme mentionné précédemment, les sulfures vinyliques sont des équivalents synthétiques d'éthers d'énols. Ils présentent cependant une stabilité accrue par rapport à ces dérivés oxygénés.

Ils peuvent être hydrolysés en cétone sous l'action d'un acide fort[376] tel que l'acide trifluoroacétique ou en présence d'un acide de Lewis[377] tel que le chlorure de mercure(II). Yoshida a aussi montré que l'emploi de conditions radicalaire permet de réaliser l'hydrolyse d'un sulfure vinylique en cétone, tout en introduisant un substituant SPh en alpha de la cétone nouvellement formée.[378]

Le traitement d'un thioéther d'énol par un acide de Lewis ou de Brönsted génère le même intermédiaire que dans la fameuse réaction de Pummerer : un ion thionium.[379]

---

[376] (a) Sato, T.; Okazaki, H.; Otera, J.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5209. (b) Sato, M.; Takai, K.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1609. (c) Choppin, S.; Gros, P.; Fort, Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9261.

[377] (a) Grieco, P.; Dai, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6997. (b) Corey, E. J.; Shulman, J. I. *J. Org. Chem.* **1970**, *35,* 777. (c) Mukaiyama, T.; Kamio, K.; Kobayashi, S.; Takei, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45,* 3723.

[378] Yoshida, J-i.; Nakatami, S.; Isoe, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1468.

[379] Les ions thionium peuvent aussi être générés à partir de dithioacétales, voir par exemple: (a) Smith, L. H. S.; Coote, S. C.; Sneddon, H. F.; Procter, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5832. (b) Trost, B. M.;

C'est Waard, qui le premier a montré qu'un ion thionium peut être piégé par le système π d'un noyau aromatique pour donner un thiane bicycle (***Schéma V-19***).[380]

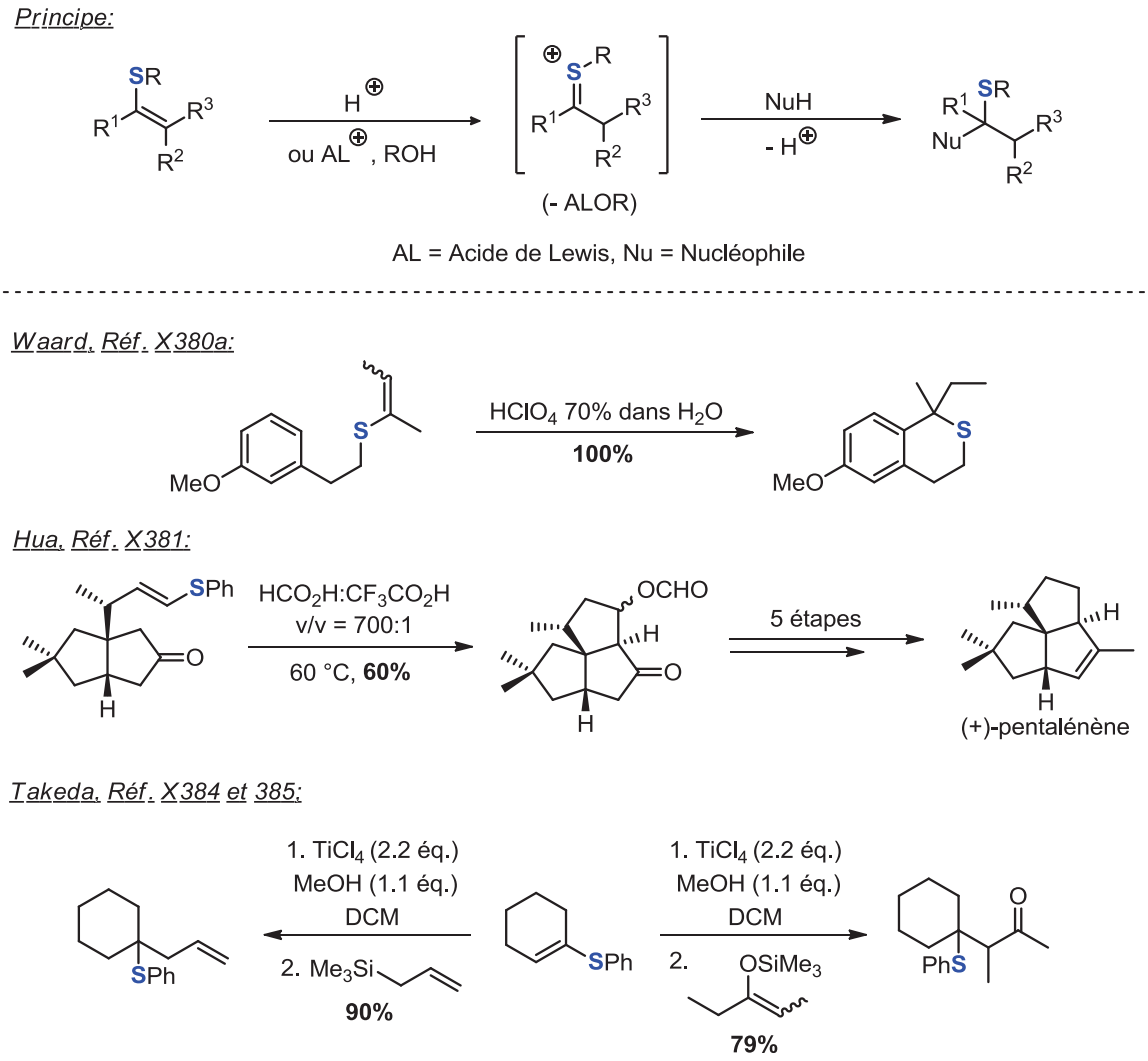


Schéma V-19 – *Piégeage d'ions thionium*

D'autres groupes se sont par la suite employés à utiliser divers nucléophiles pour piéger l'ion thionium intermédiairement généré. Hua a en particulier développé des réactions utilisant des esters d'énol[381] et de simples cétones[382] comme nucléophiles carbonés.

Burns, A. C.; Bartlett, M. J.; Tautz, T.; Weiss, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1474. Pour une revue sur la réaction de Pummerer, voir: Padwa, A.; Gunn, D. E. Jr.; Osterhout, M. H. *Synthesis* **1997**, 1353.

[380] (a) Waard, E. R.; Reus, H. R.; Huisman, H. O. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *44*, 4315. Voir, aussi: (b) Trost, B. M.; Reiffen, M.; Crimmin, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 257. (c) Hori, M.; Ozeki, H.; Iwamura, T.; Shimizu, H.; Kataoka, H.; Iwata, N. *Heterocycles* **1990,** *31*, 23. Pour des applications récentes de cette méthodologie, voir: (d) Wu, Y.; Li, Y.; Wu, Y.-L. *Helv. Chim. Act.* **2001**, *84*, 163. (e) Schneebeli, S.; Kamenestka, M.; Foss, F.; Vazquez, H.; Skouta, R.; Hybertsen, M.; Venkataraman, L.; Breslow, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4114. (f) Yu-An, C. *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 989.

[381] Hua, D. H.; Venkataraman, S.; Coulter, M. J.; Sinai-Zingde, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 719.

[382] Hua, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3835.

Il a par ailleurs appliqué ces méthodes à la synthèse du (+)-hirsutène[383] et du (+)-pentalénène (***Schéma V-19***).[382] Takeda s'est quant à lui intéressé à des nucléophiles silylés et a mis au point des réactions de cross-aldol[384] et d'allylation (***Schéma V-19***).[385]

Trost a exploité les ions thionium pour effectuer des fonctionnalisations allyliques des sulfures vinyliques. Ainsi, il a montré que le traitement des thioéthers d'énol par le tétraacétate de plomb ($Pb(OAc)_4$)[386] permet d'introduire un acétate en position allylique et que leur réaction avec le NBS fournit les bromures d'allyles correspondants.[381a] Ces produits ont été mis à profit pour réaliser des alkylations allyliques. Récemment, Floreancig a démontré que les ions thionium pouvaient être générés par oxydation allylique de thioéthers d'énol. En plaçant un nucléophile de type π dans le sulfures allylique de départ, il a pu synthétiser des hétérocycles soufrés (tetrahydrothiopyrones et thianes, ***Schéma V-20***).[387]

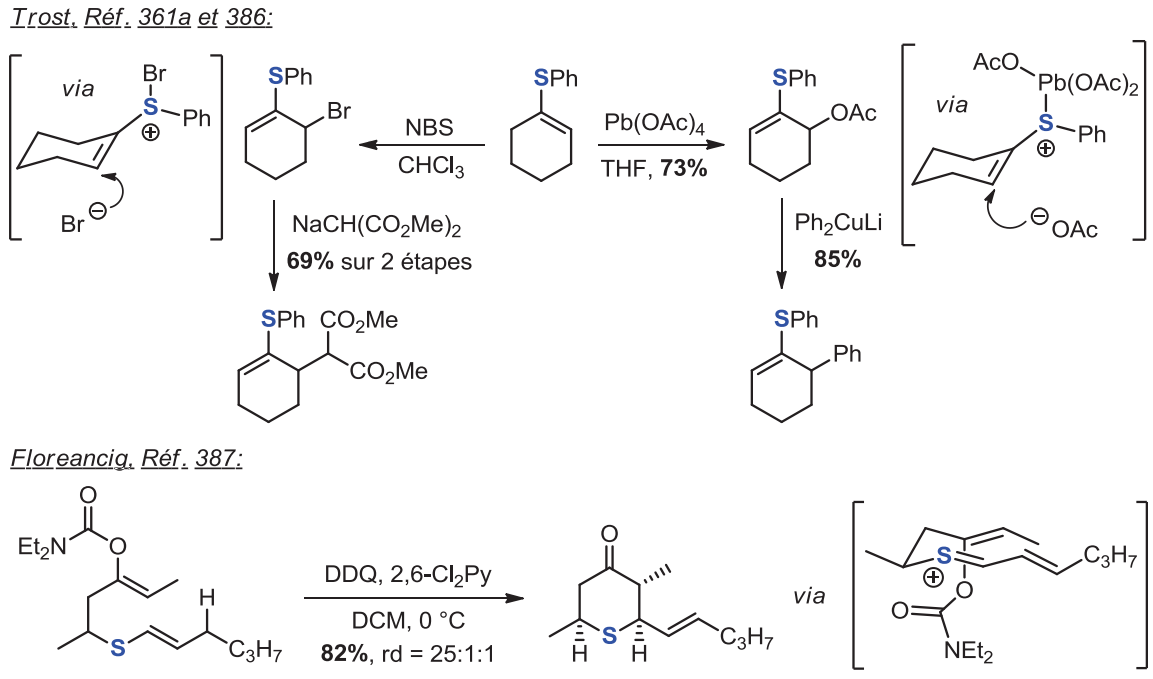


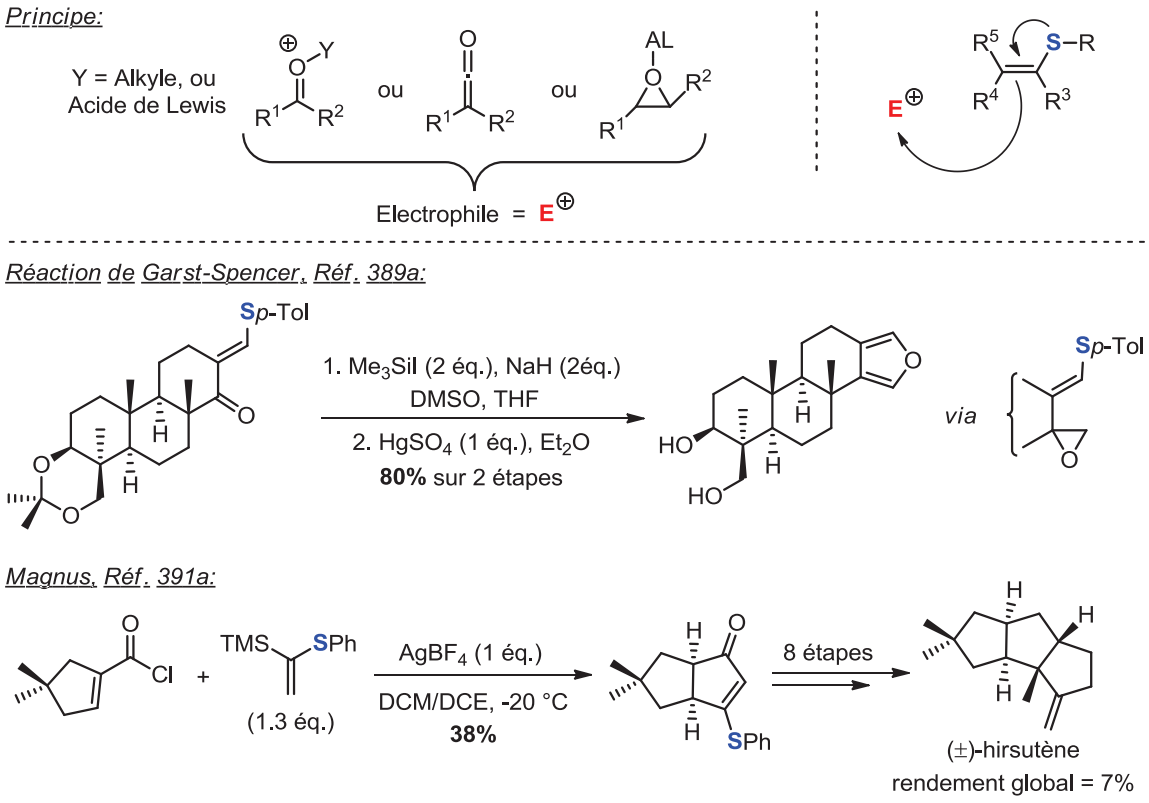
Schéma V-20 *– Autres méthodes de génération d'un ion thionium et exploitation synthétique*

[383] (a) Hua, D. H.; Venkataraman, S.; Ostrander, R. H.; Sinai-Zingde, G.; McCann, P. J.; Coulter, M. J.; Xu, M. R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 507. (b) Hua, D. H.; Sinai-Zingde, G.;Venkataraman, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4088.
[384] Takeda, T.; Kaneko, Y.; Fujiwara, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3029.
[385] (a) Takeda, T.; Kaneko, Y.; Nakagawa, H.; Fujiwara, T. *Chem. Lett.* **1987**, 1963. Takeda a aussi montré qu'en présence de $HSiEt_3$ comme donneur d'hydrure, il se forme un α-titanathioéther qui est capable de réagir avec des électrophiles, voir: (b) Takeda, T.; Tsuchida, T.; Nakagawa, H.; Ogawa, S.; Fujiwara, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5313. (c) Takeda, T.; Tsuchida, T.; Fujiwara, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1219.
[386] Trost, B. M.; Tanigawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4413.
[387] Cui, Y.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1720.

2. Les sulfures vinyliques comme substituts d'éthers d'énol

Les sulfures vinyliques aussi appelés thioéthers d'énol peuvent être engagés dans des réactions qui exploitent le caractère du carbone en *β* de l'atome de soufre. Cette C-nucléophilie vient d'être rencontrée dans les réactions mettant en jeu les cations thionium. Ces dernières emploient un acide de Lewis ou de Brönsted qui joue le rôle d'électrophile. Dans la suite de ce paragraphe nous présenterons les réactions où l'électrophile est soit un carbonyle activé, soit un époxyde.

Grast et Spencer ont montré au début des années 70 qu'il est possible de convertir les *β*-thioénones en furanes 3,4-disubstitués en les traitants successivement avec un sel de sulfonium et avec un acide de Lewis.[388] Cette méthode exploite le réarrangement des époxydes intermédiairement formés, a été appliquée à divers systèmes[389] et notamment en synthèse totale (***Schéma V-21***).[390]



[388] Garst, M. E.; Spencer, *T. A. J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 250.
[389] (a) Zoretic, P. A.; Wang, M.; Zhang, Y.; Shen, Z. *J. Org. Chem.* **1996**, *61,* 1806. (b) Zoretic, P. A.; Sben, Z.; Wang, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36,* 2925. (c) Ley, S. V.; Mahon, *M. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1379.
[390] (a) Ley, S. V.; Mahon, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22,* 4747. (b) Kurosu, M.; Marcin, L. R.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8929.

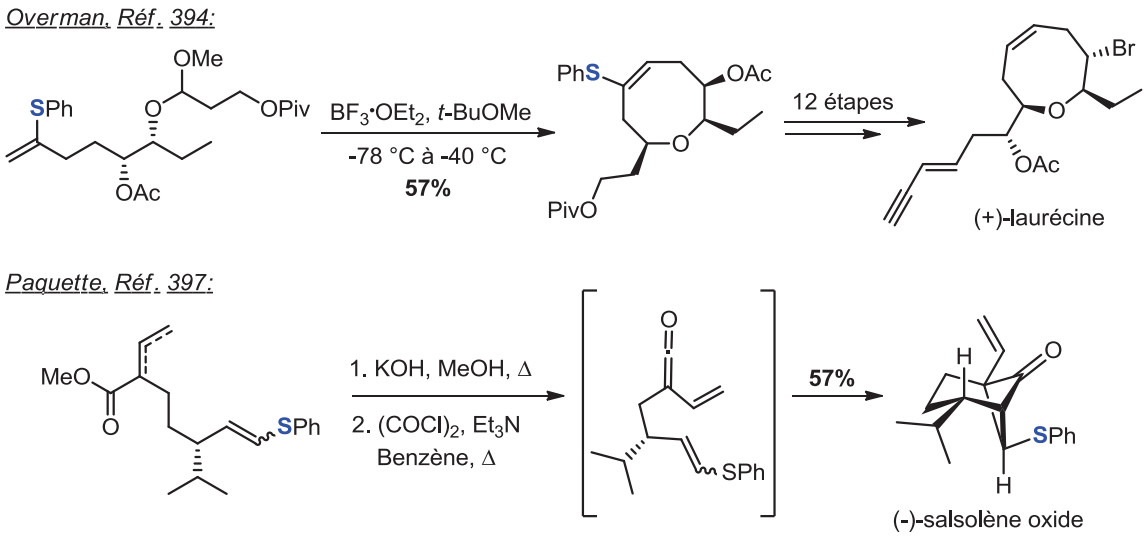


Schéma V-21 *– Exploitation des sulfures vinyliques comme énol éthers*

Magnus a plus tard utilisé le 1-trimetylsilylphénylvinyle sulfure et ses dérivés dans des réactions de type Nazarov et a exploité cette méthodologie pour synthétiser le (±)-hirsutène (***Schéma V-21***).[391]

Au début des années 90, Overman s'est intéressé à la formation de cycles à 8 chaînons par cyclisation de Prins d'un thioéther d'énol sur un cation oxonium.[392] Il a plus tard utilisé cette méthodologie élégante dans l'étape clef de la synthèse de la (+)-laurécine (***Schéma V-21***).[393] Maier à plus récemment exploité les cyclisations de Prins pour former des systèmes bi-cycliques dérivés de sucres.[394] Dans ces deux cas les sulfures vinyliques se sont révélés être plus efficaces que leurs homologue vinylsilanes.[395]

Paquette a utilisé une stratégie similaire dans la synthèse du (-)-salosène oxide, en générant *in situ* un cétène et en effectuant une réaction formelle de [2+2] (***Schéma V-21***).[396]

---

[391] (a) Magnus, P.; Quagliato, D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1621. Pour une autre méthode utilisant des sulfures vinyliques dans la réaction de Nazarov, voir: (b) Mahmoud, B.; West, F. G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5091.

[392] Blumenkopf, T. A.; Bratz, M.; Castafieda, A.; Look, G. C.; Overman, L. E.; Rodriguez, D.; Thompson, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4386.

[393] Bratz, M.; Bullock, W. H.; Overman, L. E.; Takemoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117,* 5958.

[394] (a) Sasmal, P. K.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1271. (b) Sasmal, P. K.; Maier, M. E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 824.

[395] Cette meilleure réactivité a été expliquée par Overman comme provenant de la meilleure capacité du soufre à stabiliser un cation en position α: Pau, J. K.; Ruggera, M. B.; Kim, J. K.; Caserio, M. *C. J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100,* 4242.

[396] (a) Paquette, L. A.; Sun, L-Q.; Watson, T. J. N.; Friedrich, D.; Freeman, B. T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8155. Pour une autre réaction de [2+2] formelle, voir: (b) Sugimura, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5909.

3. L'insertion de métaux dans la liaison C–S : réactions de couplages

C'est dans les années 50 que le Nickel de Raney a été utilisé comme agent de désulfuration des sulfures vinyliques. [397] Cette transformation a depuis été exploitée de nombreuses fois.[398] Grâce à sa capacité à s'insérer dans la liaison C–S, le nickel a été employé pour réaliser des réactions de couplages en présence d'un réactif de Grignard.[399] Ces réactions de couplages ont aussi récemment été réalisées avec un catalyseur de fer(III).[400]

Marek a montré que le zirconium est capable de s'insérer dans la liaison C–S des sulfures, sulfoxydes et sulfones vinyliques.[401] Finalement Cohen a effectué des lithiations réductrices de sulfures vinyliques par traitement avec du lithium activé par le DBB et le DMAN (***Schéma V-22***).[402]

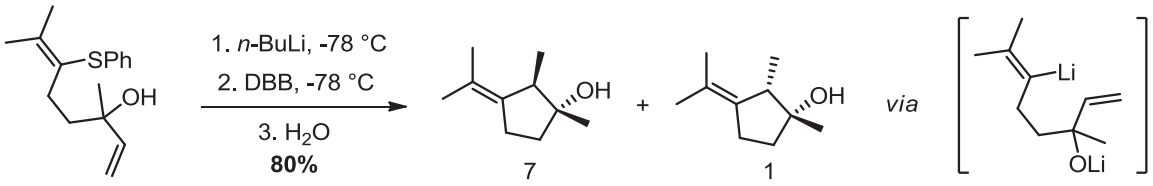


Schéma V-22 – *Exploitation de la lithiation réductrice des enols thioéthers par Cohen*

4. Réactions de cycloadditions

Les sulfures vinyliques sont des oléfines riches en électrons qui ont été utilisées dans des réactions de Diels-Alder et d'hétéro-Diels Alder,[403] de [2+2] photo- ou non

[397] Rosenkranz, G.; Kaufmann, S.; Romo, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3889.
[398] Pour des exemples représentatifs, voir: (a) Boar, R. B.; Hawkins, D. W.; McGhie, J. F.; Barton, D. H. R *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 654. (b) Lottaz, P. A.; Edwards, T. R. G.; Mentha, Y. G.; Burger, U. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 639.
[399] (a) Okamura, H.; Miura, M.; Takei, H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 43. (b) Wenkert, E.; Ferreira, T. W.; Michelotti, E. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 637.
[400] Itami, K.; Higashi, S.; Mineno, M.; Yoshida, J-i. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1219.
[401] (a) Marek, I.; Farhat, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1410. (b) Farhat, S.; Zouev, I.; Marek, I. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1329.
[402] (a) Cohen, T.; Zhang, B.; Cherkauskas, J. P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11569. (b) Deng, K.; Bensari, A.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12106. (c) Deng, K.; Bensari-Bouguerra, A.; Whetstone, J.; Cohen, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2360. (d) Chen, W.; Zhao, X.; Lu, L.; Cohen, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2087.
[403] (a) Tietze, L.-F.; Glüsenkamp, K.-H.; Harms, K.; Remberg, G. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1147. (b) Arjona, O.; Medel, R.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8431. (c) Gao, S.-Y.; Chittimalla, S. K.; Chuang, G. J.; Liao, C.-C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1632. (d) Shaikh, A. K.; Cobb, A. J. A.; Varvounis, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 584. (e) de Lucchi, O.; Pasquato, L. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6755. (e) Harirchian, B.; Bauld, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1826.

photo-initiées,[404] ou encore de cycloadditions [3+2] avec des oxydes de nitrile.[405] Les sulfures vinyliques sont de plus des équivalents synthétiques d'alcynes dans les réactions de cycloadditions.[406] Cet aspect a notamment été exploité dans la synthèse totale de la (±)-lapidilectine B où le sulfure de vinyle et de phényle est utilisé comme un équivalent d'acétylène.[407] Les sulfures vinyliques ont aussi été utilisés dans des réactions de Povarov pour la synthèse de quinoléine (***Schéma V-23***).[408]

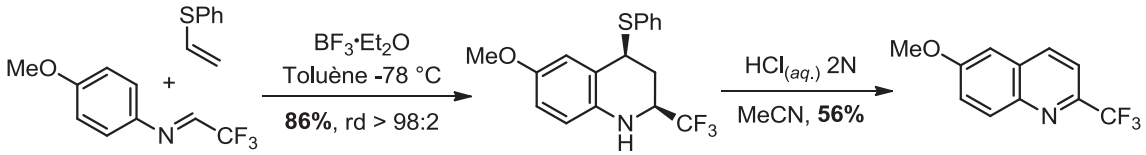


Schéma V-23 – *Réaction de Povarov du sulfure de phényle et de vinyle*

5. Réactions de carbométallation

Comme d'autres oléfines non-activées, les sulfures vinyliques peuvent subir des réactions de carbométallation.[409] C'est d'ailleurs la réaction secondaire que nous avons rencontrée lors de la déprotonation du sulfure de phényle et de vinyle (paragraphe II.B.1.). L'addition d'alkyllithium sur différents sulfures vinyliques terminaux a originellement été étudiée par Parham[410] et plus tard notée par Magnus.[411] Cette propriété a par la suite été utilisée, pour réaliser des réactions de cyclisation,[412] mais aussi des réactions intermoléculaires (***Schéma V-24***).[413]

---

[404] (a) Fries, S.; Gollnick, K. *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 848. (b) Fries, S.; Gollnick, K. *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 849. (c) Marino, J. P.; Laborde, E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1. (d) Herkstroeter, W. G.; Schultz, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5553. (e) Dittami, J. P.; Nie, X. Y.; Nie, H.; Ramanathan, H.; Buntel, T.; Rigatti, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1151. (f) Avenoza, A.; Busto, J. H.; Mata, L.; Peregrina, J. M.; Pérez-Fernández, M. *Synthesis* **2008**, *5*, 743. (g) Grieco, P. A.; Ferriño, S.; Ogiri, T. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2594.

[405] (a) Lee, H. L.; Baggiolini, E. G.; Uskoković, M. R. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4887. (b) Baggiolini, E. G.; Lee, H. L.; Pissolato, G.; Uskoković, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6460.

[406] Il est possible, après réaction de cycloaddition, de réaliser l'oxydation du sulfure en sulfoxyde suivie d'une élimination thermique.

[407] (a) Pearson, W. H.; Lee, I. Y.; Mi, Y.; Stoy, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9109. (b) Pearson, W. H.; Barta, N. S.; Kampf, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**,*38*, 3369.

[408] Pour une revue sur la réaction de Povarov, voir: Kouznetsov, V. V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2721.

[409] Pour une revue sur la carbolithiation des alcènes, voir: Knochel, P. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: New York, 1991; Vol. 4, pp 865-911.

[410] (a) Parham W. E.; Motter, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2146. (b) Parham, W. E.; Kalmins, M. A.; Theissen, D. R. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2698.

[411] Harirchian, B.; Magnus, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 522.

[412] (a) Krief, A.; Kenda, B.; Remacle, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7917. (b) Chen, F.; Mudryk, B.; Cohen, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3291. (c) Kim, S.; Kim, B. S.; Jon, S. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1994**, *15,* 701.

[413] (a) Krief, A. In *Comprehensive Organic Chemistry* Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: New York, 1991; Vol. 3, pp85-191. (b) Cohen, T.; Sherbine, J. P.; Mendelson, S. A.; Myers, M. *Tetrahedron*

Cohen a noté que la présence du soufre stabilise le lithien généré par cyclisation. Ainsi, il a montré que la formation de cyclopropanes et cyclobutanes est plus facile que dans le cas d'une simple oléfine mais aussi non-réversible.[413b] Ryu a récemment développé une méthode élégante de β-fonctionnalisation de cétones en mettant au point un protocole de préparation d'α,β-dianions de cétones. Dans ce cadre, il a montré que le sulfure de phényle et de vinyle est une bonne oléfine acceptrice (***Schéma V-24***).[413d]

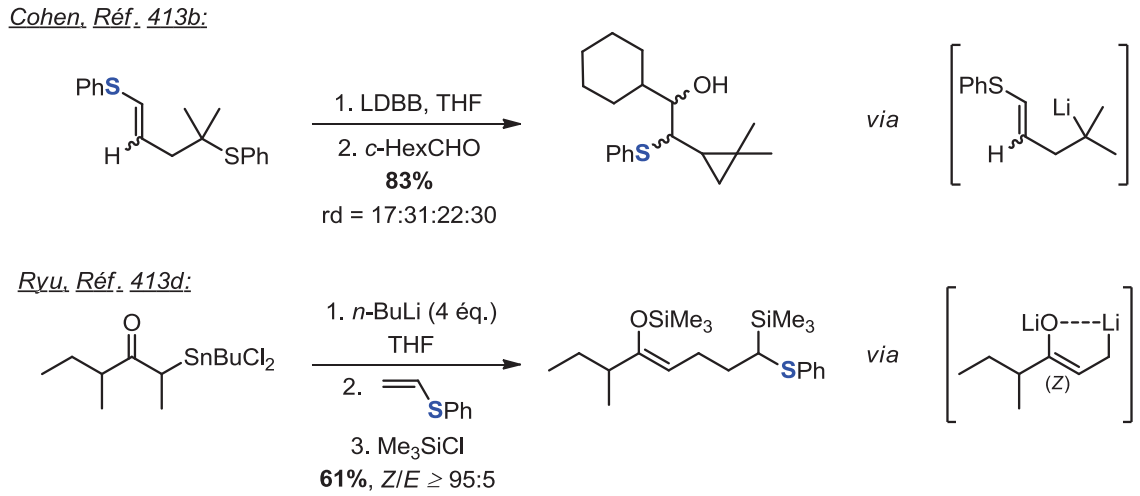


Schéma V-24 *– Exemples de carbométallation de sulfures vinyliques*

Enfin, Trost,[414] puis plus tard d'autres groupes,[415,369] ont montré que les sulfures vinyliques peuvent être engagés dans des réactions de Mizoroki-Heck.

6. Autres réactivités

De manière plus anecdotique, les sulfures vinyliques ont été engagés dans des réactions électrochimiques,[416] radicalaires,[417] de métathèse[418] et d'hydrofonctionnalisation.[419]

Lett. **1985**, *26*, 2965. (c) Clinet, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5901. (d) Yamato, S.-y.; Yamamura, G.-h.; Komatsu, M.; Arai, M.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2489.

[414] Trost, B. M.; Tanigawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4743.

[415] Battace, A.; Zair, T.; Doucet, H.; Santelli, M. *Synthesis* **2006**, 3495.

[416] (a) Andres, D. F.; Laurent, E. G.; Marquet, B. S.; Benotmane, H.; Bensadat, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2605. (b) Xu, G.; Moeller, K. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2590. (c) Andres, D. F.; Dietrich, U.; Laurent, E. G.; Marquet, B. S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 647.

[417] Voir par exemple: (a) Chernysheva, N. A.; Mikhailenko, V. L.; Gusarova, N. K.; Fedorov, S. V.; Trofimov, B. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 470. (b) Lee, G. H.; Ha, S. J.; Yoon, I. K.; Siek Pak, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2581.

[418] (a) Liu, Z.; Rainier, J. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 131. (b) Samojlowicz, C.; Grela, K. *Arkivoc* **2011**, 71 et les références qui y sont citées.

[419] (a) Quinet, C.; Sampoux, L.; Markó, I. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1806. (b) Aucagne, V.; Lorin, C.; Tatibouët, A.; Rollin, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4349.

Comme nous l'avons vu dans ce paragraphe, les possibilités synthétiques offertes par les sulfures vinyliques sont nombreuses et ont été utilisées de manière élégante en synthèse totale. Les méthodologies exploitant la chimie des sulfures vinyliques restent néanmoins relativement rares.

B. Exploitation des sulfures vinyliques

Comparée aux autres méthodes de préparation de sulfures vinyliques, la réaction d'addition-fragmentation a la propriété singulière de permettre l'introduction de groupements polaires tels que des groupements carbonyles, des équivalents d'amine, des acétals… Notre objectif a été de transformer ces fonctions en électrophiles activés et d'utiliser les thioéthers d'énol comme nucléophiles intermoléculaires. Des cycles à 5 et 6 chaînons pourraient ainsi être obtenus.

Nous nous sommes dans un premier temps inspirés des travaux présentés au paragraphe II.A.2. Notre idée générale a été de générer un cation stabilisé pour le piéger par le thioéther d'énol. Plusieurs stratégies d'obtention d'un cation stabilisé présentées ci-dessous ont été envisagées. Comme nous l'avons vu au paragraphe II.A.1, les sulfures vinyliques peuvent s'hydrolyser en présence d'un acide de Lewis ou de Brönsted; le défi majeur de cette approche consiste donc à parvenir à réaliser la réaction de cyclisation désirée avant l'hydrolyse du thioéther d'énol. Un autre défit provient du fait que la majorité des exemples de la littérature utilisant les sulfures vinyliques comme substituts d'éthers d'énol, exploitent des thioéthers d'énol terminaux.

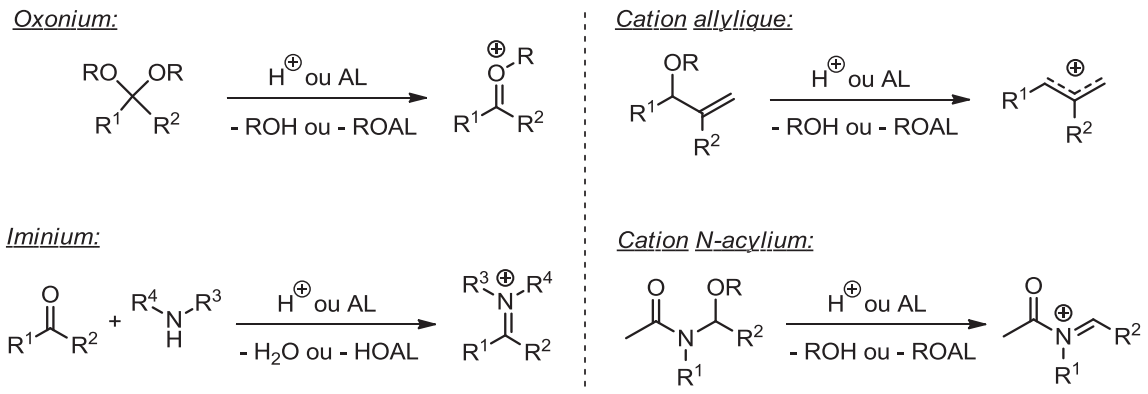


Schéma V-25 *– Stratégies de formation de cations stabilisés*

Avec ces données en tête, nous nous sommes intéressés à la valorisation des adduits radicalaires **V-4**. Inspirés par les travaux d'Overman et de Maier, nous avons préparés les substrats **V-10a** et **V-10b** que nous avons soumis aux conditions de cyclisation de Prins (***Schéma V-26***). Dans les deux cas, seul l'hydrolyse de l'acétal de départ a été observée par RMN du proton. L'acétal **V-10b** a aussi été exposé à des quantités catalytiques d'acide formique dans le chloroforme deutérié. Dans ce cas, après une journée de réaction, nous avons obtenu la dicétone **V-11** provenant de la double hydrolyse de l'acétal et du thioéther d'énol.

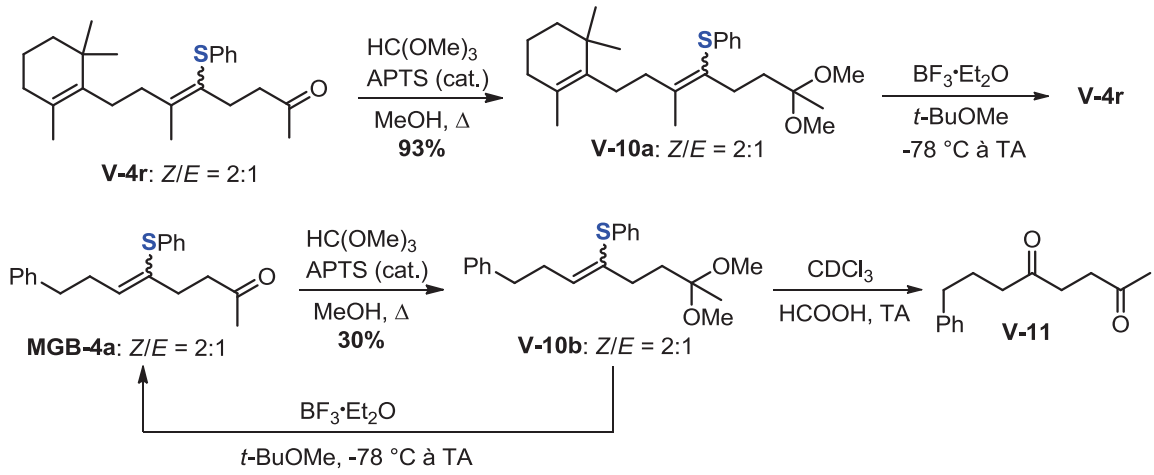


Schéma V-26 *– Tentatives de réactions de Prins*

Déçus par ces résultats, nous nous sommes proposés d'étudier la formation de cations allyliques. Le toluène a été choisi comme solvant et divers acides et différentes conditions de température (température ambiante à 100°C) ont été testés. A notre regret, et bien que **V-12b** soit plus robuste que son homologue **V-12a**, dans toutes les conditions que nous avons testées, nous avons observé soit l'absence de réaction soit l'apparition d'un grand nombre de produits par CCM (***Schéma V-27***).

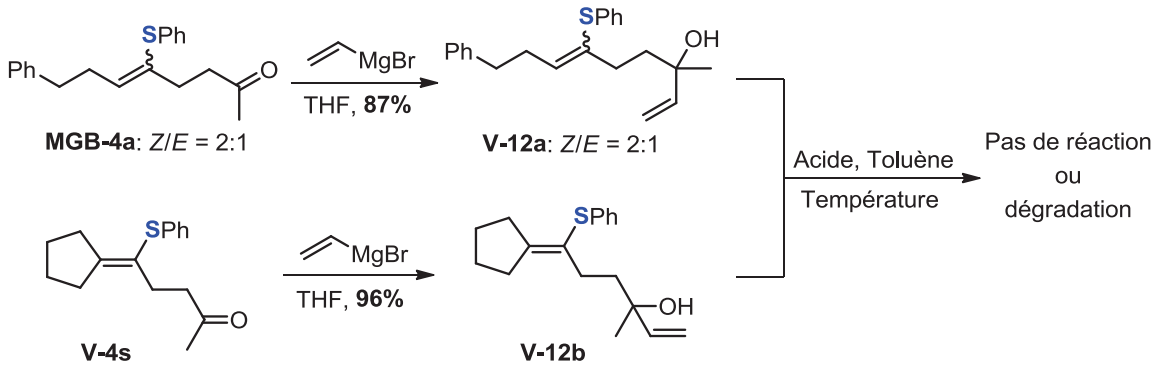


Schéma V-27 *– Tentatives de réactions avec des cations allyliques*

Nous avons par la suite tourné notre attention vers la formation d'ions iminium (***Schéma V-28***). L'amine **V-13** a été préparée par traitement de **MGB-4c** avec l'hydrazine.[420] La condensation de **V-13** avec le benzaldéhyde a fourni l'imine **V-14** de manière quantitative. Ces conditions ont été conservées pour essayer de réaliser les étapes de condensation et de cyclisation en un seul pot. La préparation de l'imine **V-14** a été répétée et le brut réactionnel a été traité par l'éthérate de trifluoroborate. Cette réaction n'a cependant pas permis d'obtenir le produit de cyclisation désiré. A une température inférieure ou égale à -30 °C l'imine **V-14** ne réagit pas et, lorsque la température est augmentée au-delà, un mélange complexe de produits a été obtenu. Nous avons alors isolé l'imine **V-14** et l'avons mis en présence de différents acides dans le but de réaliser la réaction de cyclisation. L'imine **V-14** s'est révélée stable en présence d'acide *p*-toluène sulfonique. L'utilisation d'un acide plus fort tel que l'acide trifluoroacétique a en revanche permis la conversion complète de l'imine **V-14**. Un mélange de produit a été obtenu et l'un des isomères de **V-15** a été isolé en faible quantité.

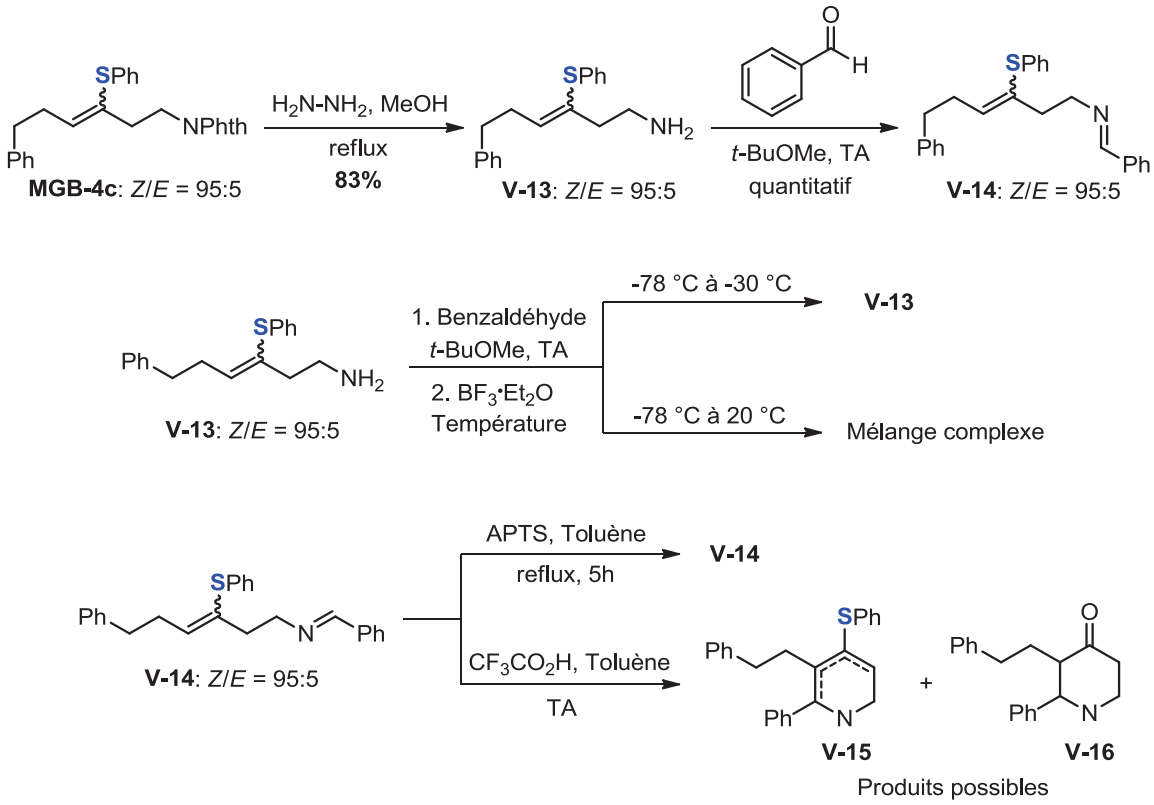
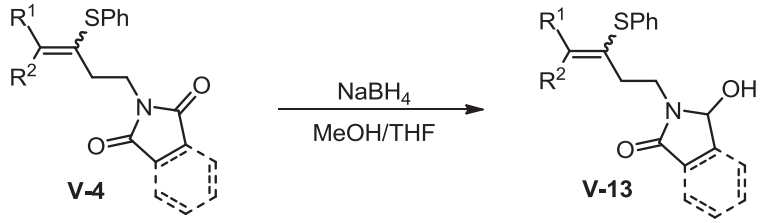


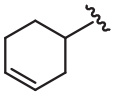
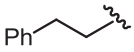
Schéma V-28 *– Utilisation d'ions iminium*

[420] Le ratio *Z*/*E* = 95:5 a été obtenu par recristallisation du produit **MGB-4c** originellement isolé comme un mélange *Z*/*E* = 2:1.

Les produits possiblement obtenus lors de cette réaction sont nombreux et il serait nécessaire de simplifier l'analyse de la réaction en effectuant par exemple l'aromatisation des différents isomères de **V-15** par traitement avec un oxydant en fin de réaction. Par manque de temps, nous n'avons cependant pas pu porter plus d'attention à cette transformation.

A notre grand intérêt, il a été rapporté dans la littérature que les ions *N*-acyliums sont de bons électrophiles pour les systèmes π d'oléfines, d'alcynes et de noyaux aromatiques.[421] A notre connaissance, il n'existe cependant pas d'exemples employant des sulfures vinyliques comme nucléophiles. Nous avons alors synthétisé les hémiaminals **V-13** par réduction chimio-sélective d'un des deux carbonyles des groupements phtalimide et succinimide présents dans certains de nos adduits radicalaires **V-4** (***Schéma V-29***).[422]



R^1	R^2	Substituant	Produit	Rdt (%)	*Z*/*E*
	H	succinimide	**V-13a**	80	2:1
	H	succinimide	**V-13b**	95	3:2
	H	phtalimide	**V-13c**	90	95:5
		phtalimide	**V-13d**	96	-
CF_3	Me	phtalimide	**V-13e**[a]	93	8:2[b]

[a] La réaction a été conduite dans un mélange MeOH/DCM, 3:1. [b] Les isomères géométriques ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice.

Schéma V-29 *– Préparations des hémiaminals*

[421] Pour des cyclisations impliquant un acide de Lewis dans la génération d'un ion *N*-acylium, voir: (a) Komeyama, K.; Igawa, R.; Morimoto, T.; Takaki, K. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 724. (b) Mooiweer, H. H.; Hiemstra, H.; Fortgens, H. P.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3285. (c) Pin, F.; Comesse, S.; Garrigues, B.; Marchalin, S.; Daïch, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1181. Pour des cyclisations utilisants des acides de Brönsted, voir: (d) Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367. (e) Shoemaker, H. E.; Dijkink, J.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1977**, *34*, 163.(f) Hiemstra, H.; Sno, M. H. A. M.; Vijn, R. J.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4014. (g) Hart, D. J. *J. Org. Chem*. **1981**, *46*, 36. (h) Chiurato, M.; Routier, S.; Troin, Y.; Guillaumet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3011.

[422] Les résultats concernant la préparation du sulfure vinylique précurseur de **V-13e** seront présentés au chapitre suivant dans le cadre de la synthèse d'oléfines trifluorométhylées. Voir Chapitre VI, paragraphe II.C.2.

Les produits **V-13** ont alors été engagés dans des réactions de cyclisation. Au vue des précédents de la littérature, l'acide formique est l'acide de choix pour effectuer des réactions de cyclisation de systèmes-π sur des cations *N*-acylium.[421d] De manière surprenante, des mélanges complexes de produits ont été obtenus lorsque les hémiaminals **V-13a** et **13b** ont été exposés à de l'acide formique pur. Les hémiaminals **V-13c** et **13d** ont en revanche fourni des résultats satisfaisants et les cétones **V-14a** et **14b** produits de cyclisation-hydrolyse ont été obtenues avec de bons rendements après plusieurs heures de réactions (***Schéma V-30***).

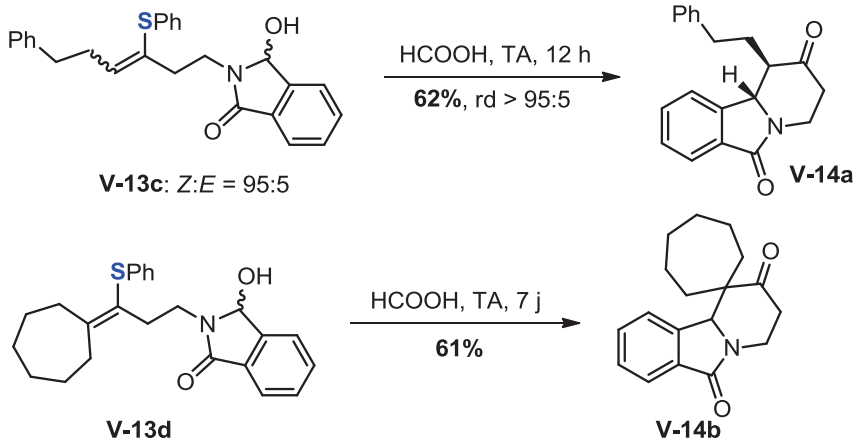


Schéma V-30 *– Cyclisation de thioéthers d'énol sur des ions N-acylium*

D'un point de vue mécanistique, le cation thionium généré par cyclisation du sulfure vinylique **VI-4** sur le cation *N*-acylium est en équilibre avec sa forme sulfure vinylique mais peut aussi être hydrolysé pour fournir une cétone (***Schéma V-31***).

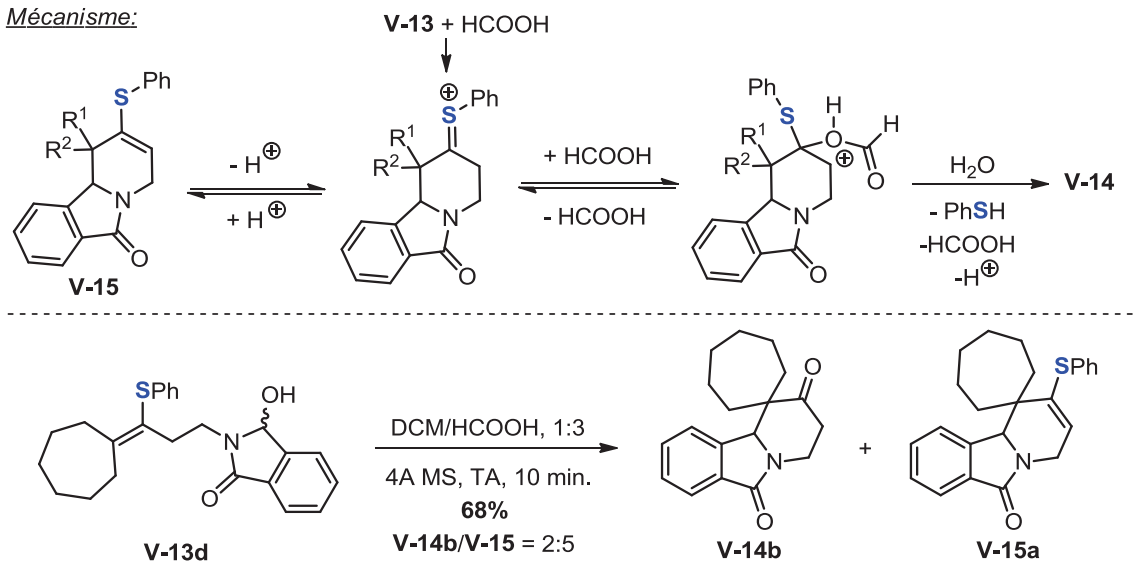


Schéma V-31 *– Mécanisme de la cyclisation: élimination versus hydrolyse*

Ainsi, dans le cas du sulfure vinylique **V-13d**, nous avons montré qu'une conversion totale est obtenue après 10 minutes de réaction. Cette dernière expérience fournit un mélange de cétone **V-14b** et de sulfure vinylique **V-15** dans un ratio 2 pour 5 (***Schéma V-31***). Le temps de réaction de sept jours reflète donc la relative lenteur de l'hydrolyse du sulfure vinylique majoritairement obtenu après cyclisation (***Schéma V-30***).

Le fait qu'un seul diastéréoisomère de **V-14a** ait été obtenu lors de la cyclisation de **V-13c** semble indiquer que la réaction de cyclisation est stereospécifique (***Schéma V-30***). Dans le but de vérifier cette hypothèse, nous avons engagé chacun des isomères géométriques du thioéther d'énol **V-13e** dans la réaction de cyclisation. Chacun des isomères géométriques a alors fourni un diastéréoisomère différent du produit cyclisé. Notons aussi que la présence du groupement CF_3 électro-attracteur n'a pas nui à l'efficacité de la réaction (***Schéma V-32***).

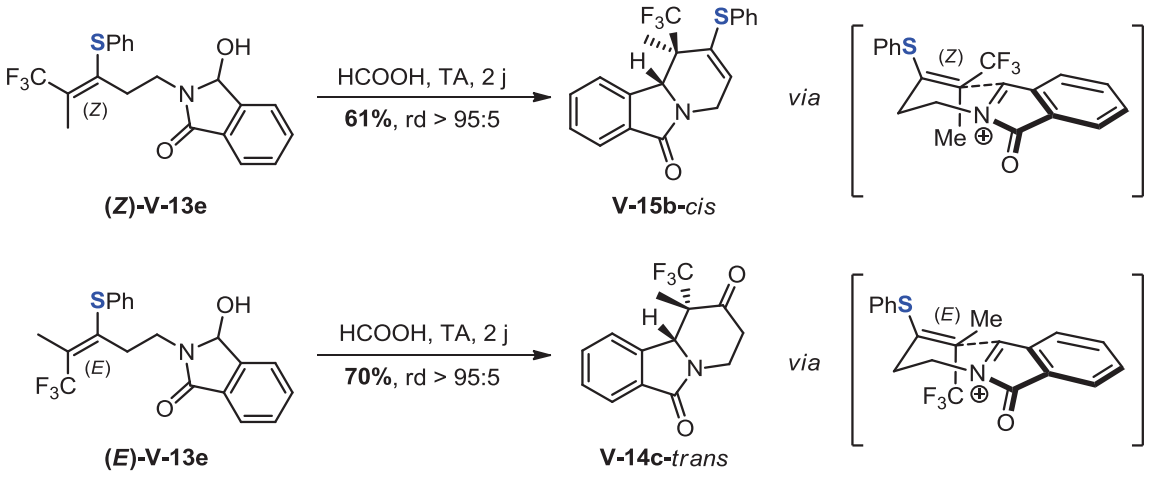


Schéma V-32 *– Stéréospécificité de la réaction de cyclisation*

Le sulfure vinylique **V-15b**-*cis* possédant les substituants CF_3 et hydrogène en *cis* a été obtenu lorsque le vinylsulfure **V-13e** de géométrie (*Z*) a été utilisé.[423] La cétone **V-14c**-*trans* ou les groupements CF_3 et hydrogène sont en *trans* a elle été isolée quand l'isomère (*E*) a été soumis aux conditions de la réaction de cyclisation.[424,425] Ces résultats ont été rationalisés par un état de transition chaise tardif (***Schéma V-32***).

[423] Ce résultat est consistant avec l'obtention du diastéréoisomère de **V-14a** dont les substituant dihydrocinnamyle et hydrogène sont en *cis*.
[424] Le vinylsulfure **V-15b**-*trans* a été identifié sur la RMN ^{1}H du brut réactionnel; il s'est cependant révélé instable sur gel de silice.
[425] La stéréochimie de **V-14c**-*trans* a été déterminée par expérience RMN nOesy. Un effet nOe entre les protons portés par le méthyle et celui en jonction de cycle a en effet été observé. La stéréochimie de **V-15b**-*cis* a été déterminée par déduction.

Ces observations expérimentales laissent envisager que l'utilisation d'un acide de Lewis ou de Brönsted chiral pourrait permettre de développer une version énantiosélective de cette réaction de cyclisation. Le développement de conditions sélectives pour l'obtention des sulfures vinyliques **V-15** reste aussi à étudier.

Conclusion et Perspectives

En conclusion, nous avons développé une méthode efficace pour la synthèse de sulfures vinyliques tri- et tétra-substitués exploitant la réaction d'allylation radicalaire des éthers de fluoropyridyles. Bien que la stéréosélectivité de la réaction d'addition-fragmentation soit modeste, notre méthode présente l'avantage de s'affranchir des problèmes de régiosélectivité rencontrés avec bon nombre des méthodes de synthèse de sulfures vinyliques rapportées dans la littérature. L'excellente tolérance fonctionnelle de la réaction d'allylation permet de plus d'introduire des fonctions telles que des doubles liaisons, des groupements polaires ou encore des halogénures d'aryle qui ne sont pas tolérées par la plupart des méthodes usuelles de préparation de sulfures vinyliques. Celles-ci utilisent en effet soit des réactifs électrophiles, des bases fortes ou des métaux réactifs vis-à-vis de ces fonctionnalités. L'introduction de fonctions polaires nous a en particulier permis de valoriser les sulfures vinyliques produits dans une réaction de cyclisation stéréospécifique conduisant à la formation d'amides tricycliques.

Deux opportunités de valorisation des produits d'addition-élimination offertes par les méthodes d'Hua[381] et de Povarov[408] seraient intéressantes à évaluer. D'une part, les sulfures vinyliques dérivés de xanthates de cétone pourraient être soumis aux conditions développées par Hua pour préparer des produits cyclopentanones fonctionnalisées (***Schéma V-33***). D'autre part, la réaction de Povarov intermoléculaire pourrait être exploitée pour fournir des dérivés azatétraline polysusbtitués (***Schéma V-33***).

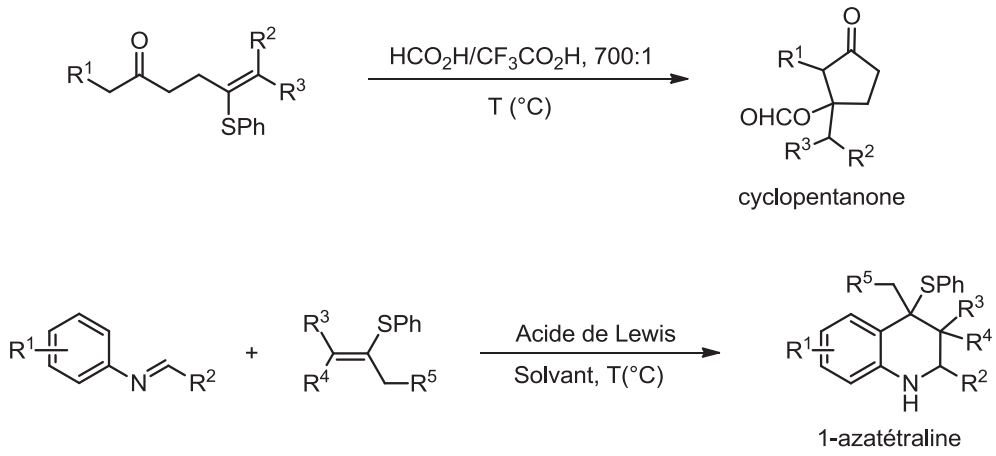


Schéma V-33 – *Valorisations potentielles des sulfures vinyliques*

La grande différence de stéréosélectivité observée entre la réaction d'allylation des éthers de fluoropyridyle portant un groupement OEt en position 2 et celle des éthers portant un groupement SPh est surprenante (***Schéma V-34***). Les valeurs de A rapportées dans la littérature pour ces deux groupements étant proches, nous pensions en effet que ces réactions délivreraient les produits d'addition-élimination avec des stéréosélectivités *E*/*Z* comparables.[374]

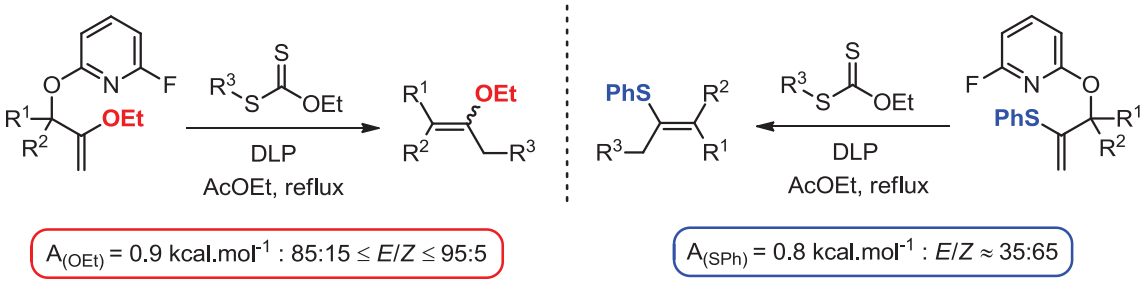


Schéma V-34 *– Différences de sélectivités observées lors de la réaction d'allylation des éthers d'énol et des sulfures vinyliques*

Ces différences restent pour l'heure inexpliquées. Nous envisageons néanmoins que la nature du groupement porté par l'hétéroatome en position 2 des agents d'allylation influe sur la stéréosélectivité de la réaction. Afin de vérifier notre hypothèse nous souhaiterions préparer des éthers de fluoropyridyle portant un substituant S*tert*-butyle en position 2 et les soumettre à des réactions d'allylation (***Schéma V-35***). Nous espérons ainsi pouvoir obtenir l'isomère (*E*) des vinylsulfures correspondants de manière majoritaire.

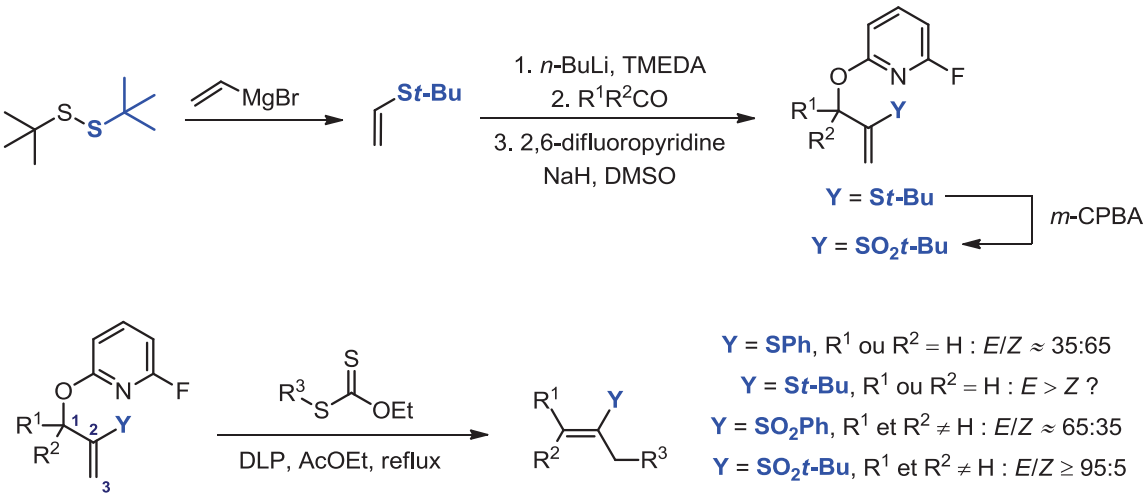


Schéma V-35 *– Vers la synthèse stéréospécifique de sulfures vinyliques tri-substitués et de sulfones vinyliques tétra-substituées*

La synthèse de tels substrats permettrait de plus d'évaluer les sulfones correspondantes pour la synthèse de vinylsulfones tétra-substituées de géométrie contrôlée. Comme évoqué au chapitre III, la réaction d'allylation des éthers de fluoropyridyle di-substitués en position 1 a fourni des mélanges d'isomères géométriques lorsqu'un substituant phényle sulfone a été placé en position 2. Nous espérons que le remplacement du groupe phényle par un *tert*-butyle augmente l'encombrement stérique autour de l'atome de souffre de manière suffisamment significative pour permettre la synthèse de vinylsulfones tétra-substituées de géométrie (*E*). En cas de succès, cette stratégie pourrait permettre de résoudre le problème historique de la synthèse d'oléfines tétra-substituées de géométrie contrôlée.

Les deux premiers chapitres ont utilisé la réaction d'allylation des éthers de fluoropyridyle pour préparer des molécules d'intérêt synthétique : des cétones et des thioéthers d'énol. Dans le chapitre suivant nous verrons comment la méthode d'addition-élimination a été exploitée pour développer une nouvelle voie de synthèse de deux familles de composés en demande croissante dans les domaines de l'agrochimie, de la pharmacie et des matériaux : les alcènes mono-fluorés et trifluorométhylés.

Chapitre VI

Synthèse Convergente d'Oléfines Fluorées et Trifluorométhylées

Ce travail a fait l'objet d'une publication :

"A Convergent, Unified Approach to Functionalized Fluoro- and Trifluoromethyl Alkenes"

Debien, L.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5118.

Introduction

L'introduction d'atomes de fluor dans une molécule donnée, modifie de façon unique sa stabilité métabolique, sa disponibilité biologique et son caractère lipophile.[426] Les propriétés des molécules fluorées ont été exploitées par l'industrie et ces composés représentent aujourd'hui 20% des médicaments et 40% des produits agrochimiques sur le marché.[427] Les oléfines trifluorométhylées n'échappent pas à ce constat et sont présentes dans divers médicaments et insecticides (***Schéma VI-1***).

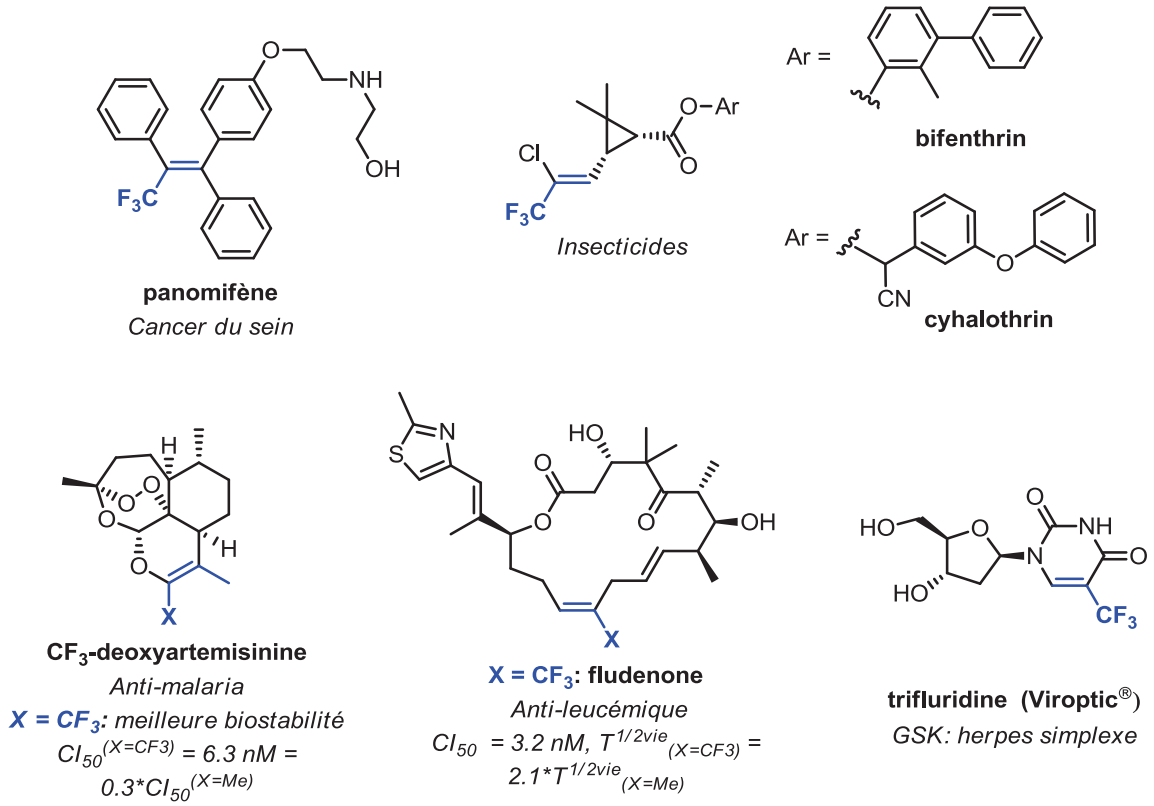


Schéma VI-1 *– Produits d'intérêt biologique contenant une oléfine trifluorométhylée*

Le panomifène présente par exemple une activité anti-oestrogénique supérieure à celle du tamoxifen, son homologue non fluoré couramment utilisé dans le traitement du cancer du sein (***Schéma VI-1***).[428]

[426] (a) Cho, E. J.; Senecal, T. D.; Kinzel, T.; Zhang, Y.; Watson, D. A.; Buchwald, S. L. *Science* **2010**, *328*, 1679. (b) Hiyama, T. *Fluorine Compounds*: *Chemistry and Applications*, Springer, Berlin, 2000. (c) Muller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881. (d) Hagman, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359.
[427] (a) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320. (b) Thayer, A. M. *Chem. Eng. News* **2006**, *84*, 15.
[428] Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew., Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214 et les références qui y sont citées.

La fludenone illustre quant à elle la possibilité d'accroître la stabilité biologique d'une molécule donnée par introduction raisonnée d'un groupement CF_3 (***Schéma VI-1***).[429]

Les oléfines trifluorométhylées ont d'autres propriétés intéressantes; elles sont, par exemple, connues pour être des isostères de liaisons peptidiques.[430] Elles ont aussi été utilisées en science des matériaux; les dérivés de styrènes sont en particulier largement exploités pour la confection de diodes électroluminescentes organiques.[431]

Les oléfines trifluorométhylées sont enfin des intermédiaires synthétiques polyvalents permettant d'accéder à divers produits fluorés importants. Elles ont trouvé des applications en science des polymères;[432] ont été engagées dans des réactions de cyclisation/addition-élimination avec un nucléophile,[433] de cycloaddition,[434] d'hydrogénation asymétrique,[435] d'époxydation et de dihydroxylation[435e,436] ou encore de métathèse.[437] Les réactions de dihydroxylation ont, par exemple, permis la synthèse d'analogues trifluorométhylés de molécules d'importance biologique telles que : l'α-CF_3 isosérine[438] ou de la macrosphélide A, un produit naturel anti-leucémique.[435e,439]

---

[429] Bégué, J. P.; Bonnet-Delpon, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 992 et les références qui y sont citées.
[430] (a)Wipf, P.; Henninger, T. C.; Geib, S. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6088. (b) Kobayashi, K.; Narumi, T.; Oishi, S.; Ohno, H.; Fujii, N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4626. (c) Ojima, I. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology* Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2009 et les références qui y sont citées.
[431] Shimizu, M.; Takeda, Y.; Higashi, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3653 et les références qui y sont citées.
[432] (a) Ito, H. *Adv. Polym. Sci.* **2005**, *172*, 37. (b) Ito, H.; Truong, H. D.; Okazaki, M.; DiPietro, R. A. *J. Photopolym. Sci. Technol.* **2003**, *16*, 523.
[433] (a) Ichikawa, J.; Ikeda, M.; Hattori, M. *Heterocycles* **2009**, *77*, 1285. (b) Ichikawa, J.; Iwai, Y.; Nadano, R.; Mori, T.; Ikeda, M. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 393. (c) Nadano, R.; Iwai, Y.; Mori, T.; Ichikawa, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8748. (d) Mori, T.; Iwai, Y.; Ichikawa, J.; *Chem. Lett.* **2005**, *34,* 778. (e) Mori, T.; Ichikawa, J. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1206. (f) Ichikawa, J.; Yokota, M.; Kudo, T.; Umezaki, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4870. (g) Ichikawa, J.; Fukui, H.; Ishibashi, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68,* 7800. (f) Kim, M. S.; Jeong, I. H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3545. (i) Jeon, H. H.; Son, J. B.; Choi, J. H.; Jeong, I. H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 627. (j) Maeda, R.; Ooyama, K.; Anno, R.; Shiosaki, M.; Azema, T.; Hanamoto, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2548.
[434] (a) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Lequeux, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3279. (b) Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635. (c) Ojima, I.; Yatabe, M.; Fuchikami, T. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2051.
[435] (a) Engman, M.; Cheruku, P.; Tolstoy, P.; Bergquist, J.; Völker, S. F.; Andersson, P. G. *Adv. Syn. Catal.* **2009**, *351*, 375. (b) Chen, Q.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11965. (c) Iseki, K.; Kuroki, Y.; Nakai, T.; Kobayashi, Y. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *69*, 5. (d) Zhang, X.; Umera, T.; Mastumura, K.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Takaya, H. *Synlett* **1994**, 501. Pour une revue, voir: (e) Nie, J.; Guo, H.-C.; Cahard, D.; Ma, J.-A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 455. Pour une réaction d'isomérisation de vinyles-CF_3, voir: (f) Bizet, V.; Pannecoucke, X.; Renaud, J.-L.; Cahard, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6467.
[436] (a) Petrov, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 529. (b) Petrov, V. A.; Marshall, W. J.; Krespan, C. G.; Cherstkov, V. F.; Avetisian, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 99. (c) Ono, T.; Henderson, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7961.
[437] (a) De Matteis, V.; van Delft, F. L.; Jakobi, H.; Lindell, S.; Tiebes, J.; Rutjes, F. P. J. T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7527. (b) De Matteis, V.; Dufay, O.; Waalboer, D. C. J.; van Delft, F. L.; Tiebes, J.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2667.
[438] Avenoza, A.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5721

Face à la demande grandissante de molécules fluorées de la part de l'industrie,[440] et du fait de leur faible abondance naturelle, il est nécessaire de développer de nouvelles méthodes pour leur préparation. Dans ce contexte, l'introduction du groupement CF_3 dans les molécules organiques a gagné un intérêt important ces dernières années, en particulier pour la construction de liaisons $C(sp^2)$-CF_3. Bien que des efforts considérables aient été réalisés en série aromatique,[441] les méthodes de synthèse d'alcènes trifluorométhylés sont relativement rares, mais aussi peu générales.

Dans ce chapitre, nous allons montrer comment la réaction d'addition-élimination des éthers de 2-fluoropyridines permet d'accéder efficacement à des oléfines trifluorométhylées hautement fonctionnalisées tout en s'affranchissant des limitations des méthodes existantes. Nous verrons enfin comment cette méthode a pu être étendue à la formation d'oléfines fluorées.

I. Méthodes de préparation des alcènes trifluorométhylés

Dans cette partie, nous allons présenter les diverses voies de synthèse connues pour la préparation d'alcènes trifluorométhylés.[442] Elles seront classées selon le type de substrat de départ utilisé.

---

[439] Wang, B.-L.; Jiang, Z.-X.; You, Z.-W.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12671.

[440] (a) Smart BE (1996) Introduction: Fluorine Chemistry. *Chem. Rev.* **1996**, 1555. (b) Filler, R.; Kobayashi, Y.; Yagupolskii, L. M. eds. (1993) *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications* (*Elsevier, Amsterdam*). (c) Welch, J. T. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123. (d) Ma, J. A.; Cahard, D. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 975. (e) Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529.

[441] Pour des travaux sur la trifluorométhylation de composés aromatiques, voir: (a) Kondratenko, N. V.; Vechirko, E. P.; Yagupolskii, L. M. *Synthesis* **1980**, 93. (b) Kobayashi, Y.; Yamamoto, K.; Asai, T.; Nakano, M.; Kumadaki, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 275. (c) Chen, Q.-Y.; Wu, S.-W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 2385. Pour une revue, voir: (d) Tomashenko, O. A.; Grushin, V. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475.: (e) Cottet, F.; Castagnetti, E.; Schlosser, M. *Synthesis* **2005**, 798. (d) Ball, N. D.; Kampf, J. W.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2878. (f) Cho, E. J.; Senecal, T. D.; Kinzel, T.; Zhang, Y.; Watson, D. A.; Buchwald, S. L. *Science* **2010**, *328*, 1679. (g) Wang, X.; Truesdale, L.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 364. Pour des rapports récents sur la trifluorométhylation de composés aromatiques, voir: (h) Ye, Y.; Lee, S. H.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5464. (i) Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2011**, *480*, 224.

[442] Par commodité, les alcènes trifluorométhylés seront appelés vinyles-CF_3 dans la suite de ce chapitre.

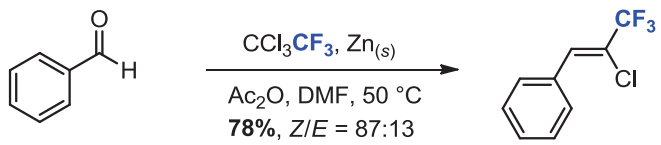
A. Préparation à partir de composés carbonylés

Une première stratégie consiste à utiliser des composés carbonylés portant ou non un groupement CF_3.

1. Réactifs à base de zinc

A la fin des années 80, Hiyama a montré que le zinc est capable de s'insérer dans une des liaisons C–X de l'espèce CX_3CF_3 (X = Br ou Cl).[443] Le réactif $ZnCX_2CF_3$ alors obtenu est stable et capable de s'additionner sur des aldéhydes.[444] La présence d'un agent acylant dans le milieu réactionnel permet d'effectuer l'élimination de l'alcool intermédiaire et ainsi d'effectuer la synthèse mono-pot de chloro-vinyles-CF_3 tri-substitués. Hiyama a utilisé cette transformation pour effectuer une synthèse efficace du bifenthrin et du cyhalothrin, deux insecticides puissants (***Schéma VI-1*** et ***Schéma VI-2***).[445] D'autres groupes ont plus tard utilisé une stratégie similaire pour la construction de vinyles-CF_3 à partir d'aldéhydes.[446]

Synthèse en un pot. Réf. 444:



Application en synthèse. Réf. 445:

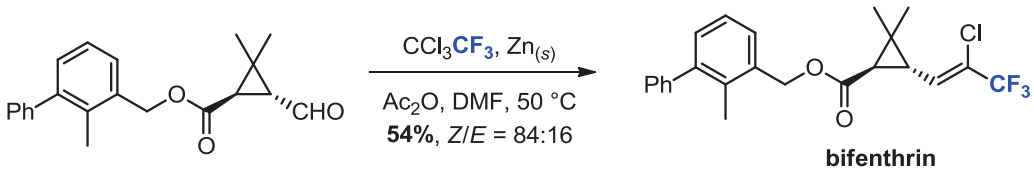


Schéma VI-2 – *Construction de chloro-vinyles-CF_3*

[443] (a) Fujita, M.; Morita, T.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2135. Pour l'addition de $MgCX_2CF_3$, voir: (b) Hemer, I.; Pošta, A.; Dědec, V. *J. Fluorine* Chem. **1984**, 26, 467.
[444] (a) Fujita, M.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3655. (b) Fujita, M.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 4377. (c) Fujita, M.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3659.
[445] Fujita, M.; Hiyama, T., Kondo, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2139.
[446] (a) Li, X.; Fu, W.; Ma, S.; Jiang, X. *Acta. Chim. Sinica* **1989**, *47*, 360. (b) Chen, M.-W.; Zhang, X.-G.; Zhong, P.; Hu, M.-L. *Synth. Comm.* **2009**, *39*, 756. (c) Allmindinger, T.; Lang, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 339 et les références qui y sont citées.

2. Réactions de type Wittig-Horner

Une autre méthode utilisant les composés carbonylés consiste à exploiter la réaction de Wittig-Horner. Le groupement CF_3 pourra alors être placé soit sur l'ylure[447] soit directement sur le composé carbonylé.[448] Ces réactions fournissent généralement les produits sous forme d'un mélange d'isomères géométriques. Elles utilisent des bases fortes et seront donc peu compatibles avec la présence de groupements polaires. On notera aussi que lorsque le groupe CF_3 est placé sur l'ylure, l'élimination d'un ion fluorure est en compétition avec la réaction désirée.

La méthylenation de trifluoromethylcétones catalysée par des complexes de Rhodium, conceptuellement similaire à ces réactions de Wittig, a été récemment rapportée.[449]

3. Réaction d'addition-déshydratation

Une méthode complémentaire de synthèse de vinyles-CF_3 consiste à traiter un mélange de cétone et de réactif de Ruppert-Prakash ($TMSCF_3$) avec une quantité catalytique d'ions fluorures,[450] puis à réaliser la déshydratation de l'alcool nouvellement obtenu (***Schéma VI-3***).[451] Ces réactions ont trouvé des applications intéressantes dans la recherche d'agents antiviraux[452] et de médicaments contre la maladie d'Alzeimer.[453] Wipf et Kobayashi ont aussi développé une séquence d'addition nucléophile de CF_3^-/activation de l'alcool sous forme d'un mésylate et réaction de S_N2' d'un cuprate pour synthétiser des bio-isostères de peptides (***Schéma VI-3***).[430a,b]

---

[447] (a) Hanamoto, T.; Morita, N.; Shindo, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4279. (b) Kobayashi, T.; Eda, T.; Tamaru, O.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3156.

[448] (a) Shen, Y.; Ni, J. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *86*, 173. (b) Shen, Y.; Qui, W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 703. (c) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; M'Bida, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7753. (d) Ogoshi, H.; Mizushima, H.; Toi, H.; Aoyama, Y. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2366. (e) Landge, S. M.; Borkin, D. A.; Török, B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6372. (f) Haas, A.; Lieb, M.; Zwingenber, J. *Liebigs Ann.* **1995**, 2027. (g) Kiselyov, A. S.; Strekowshi, L. *Org. Prep. and Proc. Int.* **1996**, *28*, 289.

[449] (a) Lebel, H.; Paquet, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1671. (b) Lebel, H.; Davi, M.; Stoklosa, G. T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6828.

[450] (a) Ruppert, I.; Schlich, K.; Volbach, W. *Tetrahedron Lett.* **1984,** *25,* 2195. (b) Prakash, G. K. S.; Krishnamurti, R.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989,** *111*, 393.

[451] (a) Carcenac, Y.; Tordeux, M.; Wakselman,C.; Diter, P. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1347. (b) Chambers, P. Diter, R. D.; Dunn, S. N.; Farren, C.; Sandford, G.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 1639. (c) Kirsch, P.; Lenges, M.; Ruhl, L.; Huber, F.; Chambers, R. D.; Sandford, G. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1221. (d) Coombs, M. M.; Zepik, H. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1376. (e) Nagai, T.; Hama, M.; Yoshioka, M.; Yuda, M.; Yoshida, N.; Ando, A.; Koyama, M.; Miki, T.; Kumadaki, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 177. (f)

[452] Roy, A.; Schneller, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8913.

[453] (a) Kaneko, S.; Nakajima, N.; Shikano, M.; Katoh, T.; Terashima, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1927. (b) Kaneko, S.; Nakajima, N.; Shikano, M.; Katoh, T.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5485.

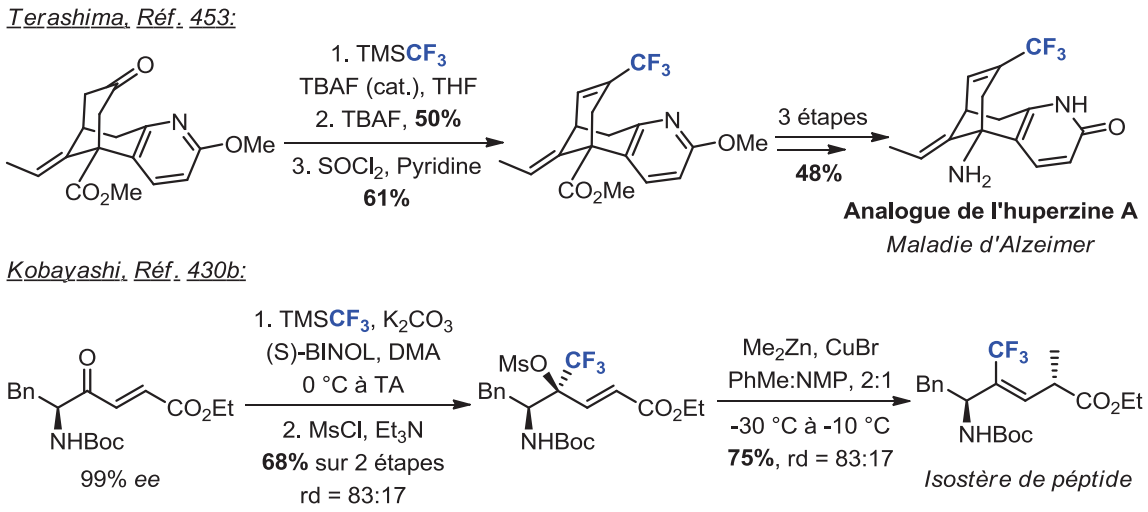


Schéma VI-3 *– Application de la trifluorométhylation de cétones à la synthèse de vinyles-CF_3*

4. Synthèse d'alcènes trifluorométhylés partant de la 3,3-dichloro-1,1,1-trifluoropropan-2one

Shimizu a récemment conçu une méthode élégante de synthèse de vinyles-CF_3 tétrasubstitués en exploitant le réarrangement d'époxydes lithiés.[454] Cette méthode utilise des 3,3-dichloro-1,1,1-trifluoropropan-2-ols substitués en position 2 (***Schéma VI-4***).[455] Elle présente l'avantage de permettre la synthèse de vinyles-CF_3 tétrasubstitués de géométrie contrôlée mais emploie des intermédiaires carbénoïdes instables qui requièrent de travailler à très basse température.

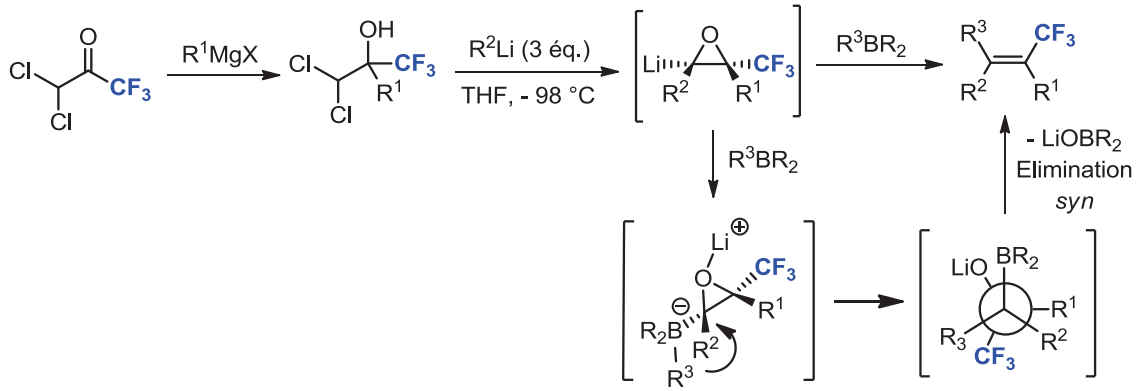


Schéma VI-4 *– Synthèse de vinyles-CF_3 tétrasubstitués de géométrie contrôlée*

[454] (a) Shimizu, M.; Fujimoto, T.; Minezaki, H.; Hata, T.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6947. (b) Shimizu, M.; Fujimoto, T.; Liu, X.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 438. (c) Liu, X.; Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 879.

[455] Les 3,3-dichloro-1,1,1-trifluoropropan-2-ols sont préparés par réaction d'un Grignard avec la 3,3-dichloro-1,1,1-trifluoropropanone commerciale.

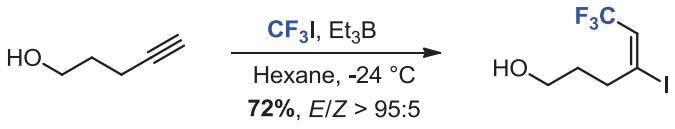
B. Préparation à partir d'alcynes

Les systèmes insaturés ont historiquement été des plateformes de choix pour l'introduction de chaînes perfluoroalkyles, et en particulier du groupement CF_3, dans les molécules organiques. Plus précisément, diverses méthodes ont été développées pour la synthèse de vinyles-CF_3 à partir d'alcynes. Comme nous le verrons, le groupe CF_3 peut être déjà présent sur l'alcyne de départ ou provenir d'un autre réactif.

1. Réactions radicalaires

Les réactions d'addition de radicaux perfluoroalkyles sur des systèmes insaturés ont été découvertes dans les années 50.[456] Elles emploient des iodures de perfluoroalkyles et ont longtemps été la méthode de choix pour l'introduction d'un groupement CF_3 en position vinylique.[457] La réaction radicalaire peut être initiée par voie électrochimique,[458] par le triéthylborane[459] ou encore par des métaux de transition.[460] Ces méthodes sont généralement limitées à l'utilisation d'alcynes vrais (***Schéma VI-5***).

Addition sur un alcyne, Réf. 459:



Addition-élimination avec un alcène, Réf. b:

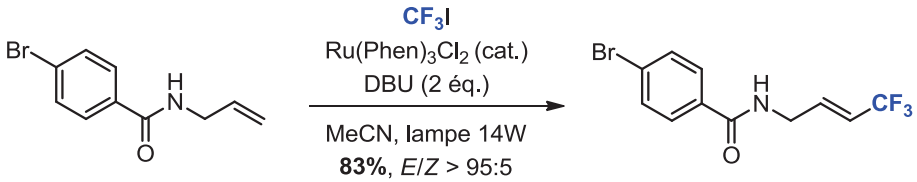


Schéma VI-5 *– Synthèse d'oléfines trifluorométhylées par addition d'un radical* $CF_3^{\bullet}$

[456] (a) Haszeldine, R. N.; Steele, B. R. *J. Chem. Soc.* **1950**, 3037. (b) Haszeldine, R. N.; Steele, B. R. *J. Chem. Soc.* **1953**, 1199. (c) Leedham, K .; Haszeldine, R. N. *ibid* **1954**, 1634.
[457] (a) Brace, N. O. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3027. (b) Brace, N. O.; Van Elswyk *ibid* **1976**, *41*, 766. (c) Brace, N. O. *J. Fluorine Chem.* **1982**, *20*, 313. (d) Baum, K.; Bedford, C. D.; Hunadi, R. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2251.
[458] (a) Calas, P.; Moreau, P.; Commeyras, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 433. (b) Calas, P.; Commeyras, A. . *J. Fluorine Chem.* **1980**, *16*, 553.
[459] Takeyama, Y.; Ichinose, Y.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3159.
[460] Fe et Ru: (a) Fuchikami, T.; Ojima, I. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 303. Zn et Cu: (b) Kitazume, T.; Ishikawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5186. Pd: (c) Hishiara, T.; Kuroboshi, M.; Okada, Y. *Chem. Lett.* **1986**, 1895.

L'addition radicalaire s'effectuant avec transfert d'un atome d'iode, il est possible de préparer des vinyles-CF_3 par addition d'iodure de trifluorométhyle sur une oléfine, suivie de l'élimination d'un iodure en présence d'une base (***Schéma VI-5***).[461] De manière plus marginale, les additions de radicaux sur des alcynes portant un groupement CF_3 ont été rapportées.[462]

2. Réactions d'hydro-functionalisation

Une approche basée sur l'utilisation d'alcynes trifluorométhylés consiste à réaliser des réactions d'hydro-fonctionalisation.

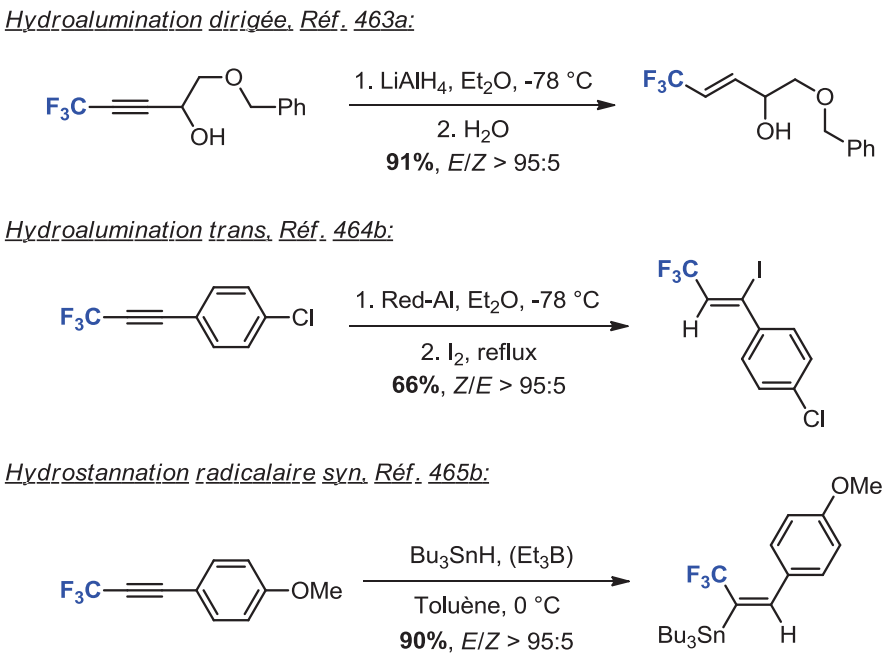


Schéma VI-6 – *Hydro-métallation d'alcynes trifluorométhylés*

Ainsi des réactions d'hydro-boration et d'hydro-alumination dirigées[463] ou non,[464] d'hydro-stannation[465] et d'hydro-iodation[466] d'alcynes portant un groupement trifluorométhyle ont été rapportées (***Schéma VI-6***).

[461] (a) Davies, T. Haszeldine, R. N.; Tipping, A. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1980**, 927. (b) Iqbal, N.; Choi, S.; Kim, E.; Cho, E. J. *J. Org Chem.* **2012**, *77*, 11383. (c) Godtfredsen, W. O.; Vangedal, S. *Acta Chem. Scand.* **1961**, *15*, 1786. L'addition d'un radical $CF_3^{\bullet}$ avec transfert de groupe xanthate a aussi été rapportée: (d) Bertrand, F.; Pevere, V.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett*. **2001**, *3*, 1069.

[462] (a) M. I. Bruce and W.R. Cullen, Chapter in 'Fluorine Chemistry Reviews, Vol. 4, p. 79, Ed. P. Tarrant, Marcel Dekker, New York, 1969. (b) Chambers, R. D.; Jones, C. G. P.; Silvester, M. J. *J. Fluorine Chem.* **1986**, *32*, 309.

[463] (a) Hanzawa, Y.; Kawagoc, K.-i.; Tanahashi, N.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4749. (b) Morikawa, T.; Uejima, M.; Kobayashi, Y.; Taguichi, T. *J. Fluorine Chem*. **1993**, 65, 79. (c) Qing, F.-L.; Gao, W.-Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7727.

La présence du groupement CF_3 à fort caractère électronégatif permet à ces réactions d'atteindre de bons niveaux de régiosélectivité. Cette dernière peut aussi être gérée par la présence d'un alcool directeur en position propargylique. Enfin, l'hydro-fonctionalisation a généralement lieu de manière *cis* mais peut être rendue *trans* grâce à la présence de groupements directeurs (***Schéma VI-6***).

3. Carbométallations et oxy-trifluorométhylation

La carbométallation d'alcynes trifluorométhylés est une approche peu exploitée pour la synthèse de vinyles-CF_3. Quelques exemples sont néanmoins présents dans la littérature concernant la carbo-cupration de l'hexafluoro-2-butynes[467] et la carbo-cupration ou la carbo-stannylation d'alcynes non-symétriques portant un seul groupe CF_3.[468] En particulier, la carbo-cupration s'effectue en *cis* et le cuprate vinylique généré peut être piégé par un électrophile (***Schéma VI-7***).

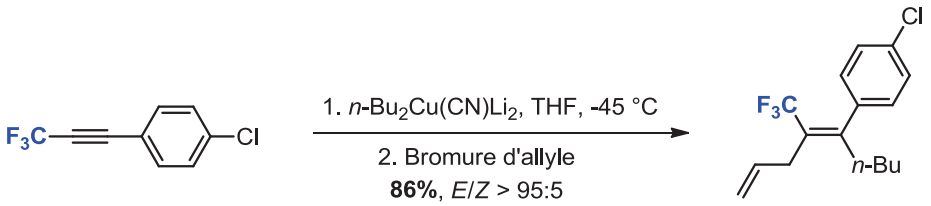


Schéma VI-7 *– Carbocupration d'un alcyne trifluorométhylé suivie du piégeage du vinyle-cuprate généré*

Un couplage à trois composants (un alcyne trifluorométhylé, un acide boronique et un halogénure d'aryle) rapporté par Konno permet aussi la synthèse de vinyles-CF_3 tétrasubstitués en un seul pot.[469] Bien que stéréosélective, cette méthode est peu régiosélective et est limitée à l'introduction de groupement aryles.

---

[464] (a) Konno, T.; Chae, J.; Tanaka, T.; Ishihara, T.; Yamanaka, H. *Chem. Commun.* **2004**, 690. (b) Konno, T.; Chae, J.; Tanaka, T.; Ishihara, T.; Yamanaka, H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 36.

[465] (a) Carcenac, Y.; Zine, K.; Kizirian, J.-C.; Thibonnet, J.; Duchêne, A.; Parrain, J.-L.; Abarbri, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 949. (b) Chae, J.; Konno, T.; Kanda, M.; Ishihara, T.; Ymanaka, H. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 185.

[466] (a) Chalcat, J.C.; Théron, F.; Vessière, R. *C. R. Acad Sci. serie C* **1971,** *273*, 763. (b) Prié, G.; Thibonnet, J.; Abarbri, M.; Duchêne, A.; Parrain, J.-L. *Synlett* **1998**, 839. (c) Prié, G.; Thibonnet, J.; Abarbri, M.; Parrain, J.-L.; Duchêne, A. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 432.

[467] (a) Yamamoto, M.; Burton, D. J.; Swenson, D. C. *J. Fluorine Chem.* **1995**, *72*, 49. (b) Burton, D. J.; Hansen, S. W. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 775.

[468] Respectivement: (a) Konno, T.; Daitoh, T.; Noiri, A.; Chae, J.; Ishihara, T.; Yamanaka, H. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9391. (b) Konno, T.; Takehana, T.; Chae, J.; Ishihara, T.; Yamanaka, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2188.

[469] Konno, T.; Taku, K.-i.; Ishihara, T. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 966.

Enfin, l'an dernier les groupes de Szabó[470] et de Sodeoka[471] ont conjointement rapporté l'oxy-trifluorométhylation d'alcynes et d'oléfines catalysée par le cuivre et employant des complexes de l'iode hypervalent. Sodeka a aussi montré que dans le cas des oléfines, la présence d'un acide de Brönsted permet de réaliser la déshydratation de l'alcool *β*-trifluoromethylé intermédiairement obtenu, et ainsi d'effectuer la synthèse mono-pot d'alcènes trifluorométhylés (***Schéma VI-8***).

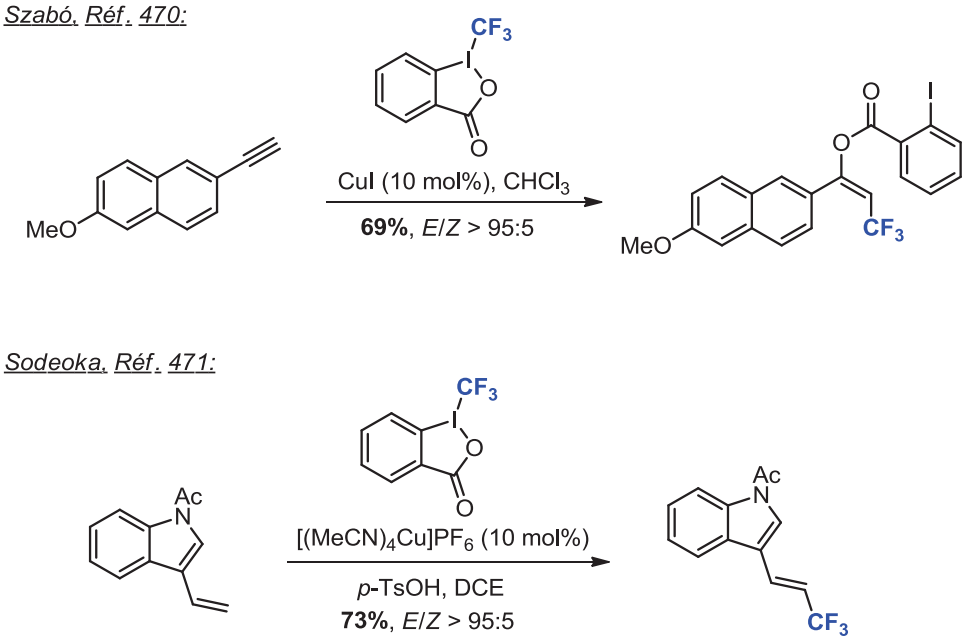


Schéma VI-8 *– Oxy-trifluorométhylation d'alcyne et d'alcène*

Enfin, les vinyles-CF_3 peuvent être préparés par hydrofonctionnalisation de trifluorométhylalcynyles carbinols[472] et des trifluorométhyles ynones.[473]

En somme, les réactions employant des alcynes ont une étendue limitée puisque :

- la chimie radicalaire ne fonctionne efficacement qu'avec des alcynes terminaux.

- les réactions d'hydro- et de carbo-fonctionnalisation d'alcynes trifluorométhylés nécessitent, dans la grande majorité des cas, la présence d'un substituant aromatique.

[470] Janson, P. J.; Ghneim, I.; Ilchenko, N. O.; Szabó, K. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2882.
[471] Egami, H.; Shimizu, R.; Sodeoka, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5503.
[472] Yamazaki, T.; Kawasaki-Takasuka, T.; Furuta, A.; Sakamoto, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5945.
[473] Laurent, A. J.; Le Drean, I. M.; Selmi, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3071.

Les réactions d'hydro- et de carbo-fonctionnalisation d'alcynes trifluorométhylés permettent néanmoins l'introduction de fonctionnalités propices pour les réactions de couplage que nous allons présenter dans le prochain paragraphe.

C. Préparation à partir de réactifs vinyliques du type $R^1R^2C=CH–X$

1. Réactions pallado-catalysées

Certaines des méthodes présentées précédemment permettent l'introduction conjointe d'un groupe CF_3 et d'un groupe stannylé ou halogéné vinylique. Ces réactifs peuvent à leur tour être mis en jeu dans des réactions de Stille,[465b,c,466,474] de Mizoroki-Heck,[475] de Sonogashira[463c,476] et de Suzuki-Miyaura.[464a,477] Des réactions de Mizoroki-Heck avec des oléfines trifluorométhylées terminales[478] et de Suzuki-Miyaura avec un sel de sulfonium[479] ont également été rapportées (***Schéma VI-9***). Ces réactions conduisent à des vinyles CF_3 où l'un au moins des substituants est un groupement aryle.

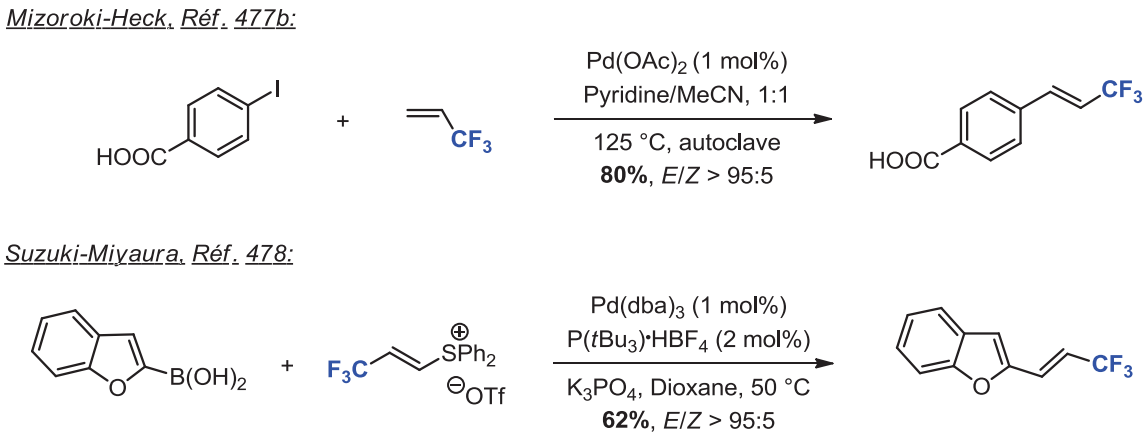


Schéma VI-9 *– Réactions pallado-catalysées de formation de vinyles-CF_3*

[474] (a) Jeong, I. H.; Park, Y. S.; Kim, M. S.; Song, Y. S. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 195. (b) Jeong, I. H.; Park, Y. S.; Oh, S. T.; Kim, B. T. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2001**,*22*, 353. (c) Xu, Y.; Jin, F.; Huang, W. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2638.
[475] Legros, J.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J.-P. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 121.
[476] (a) Hu, C.-M.; Hong, F.; Xu, Y.-Y. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *64*, 1. (b) Hu, C.-M.; Hong, F.; Xu, Y.-Y. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *63*, 1.
[477] (a) Wang, P.-A.; Deng, M.-Z.; Pan, R.-Q.; Zhang, S.-Y. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *124*, 93. (b) Lee, Y. H.; Zhao, X.-M.; Lu, L. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1821. (c) Pan, R.; Liu, X.; Deng, M. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *95*, 167.
[478] (a) Dubbaka, S. R.; Vogel, P. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2633. (b) Fuchikami, T.; Yatabe, M.; Ojima, I. *Synthesis* **1981**, 365.
[479] Lin, H.; Dong, X.; Li, Y.; Shen, Q.; Lu, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4675.

2. Echange ou insertion d'un métal dans la liaison C–*X*

Une voie de synthèse complémentaire de vinyles-CF_3 consiste à exploiter des α-CF_3 organovinyles-métaux, créés par un échange métal–halogène ou par insertion d'un métal dans une liaison carbone–halogène ou carbone–étain. Diverses espèces organiques du lithium,[480] du magnésium,[481] du palladium[482] et du zinc[483] sont en effet capables d'effectuer des réactions d'échange ou d'insertion dans les liaisons C–X (X = Br, I, SnR_3). Ces réactifs peuvent alors être piégés par de nombreux électrophiles. Des amines allyliques trifluorométhylées,[480a] des α-trifluorométhylénones[481a] et des vinyles carbinols portant un groupement CF_3[484] ont par exemples été obtenus en utilisant de telles stratégies (***Schéma VI-10***).

Il est important de noter que ces réactions d'insertion oxydante et d'échange génèrent des carbénoïdes dont la stabilité dépend fortement de deux facteurs : l'électronégativité du métal et l'affinité du métal pour le fluor. Ainsi les vinyllithiens expulsent un anion fluorure à une température supérieure à -90 °C, ce qui les rend difficiles à manipuler. Les magnésiens et les zinciques correspondants sont stables jusqu'à 0 °C et 60 °C respectivement (***Schéma VI-10***).[485] La stabilité de ces espèces peut être accrue par la coordination avec un groupement carbonyle, ou, par ajout de TMEDA dans le cas du zinc. Le gain de stabilité s'accompagne d'une diminution de la réactivité; seuls des électrophiles activés seront donc compatibles avec ces méthodes. En particulier, il n'est pas possible d'effectuer l'addition d'un α-CF_3-vinylmétal sur une cétone.

---

[480] (a) Nadano, R.; Fuchibe, K.; Ikeda, M.; Takahashi, H.; Ishikawa, J. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1875. (b) Morken, P. A.; Lu, H.; Nakamura, A.; Burton, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4271. (c) Drakesmith, F. G.; Stewart, O. J.; Tarrant, P. *J. Org. Chem.* **1967**, *33*, 280. (d) Li, Y.; Lu, L.; Zhao, X. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4467.

[481] (a) Thibonnet, J.; Duchêne, A.; Parrain, J.-L.; Abarbri, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4262. (b) Jiang, B.; Wang, Q.-F.; Yang, C.-G.; Xu, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4083. (c) Ichigawa, J.; Fukui, H.; Ishibashi, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7800. (d) Kobayashi, T.; Nakagawa, T.; Amii, H.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4297.

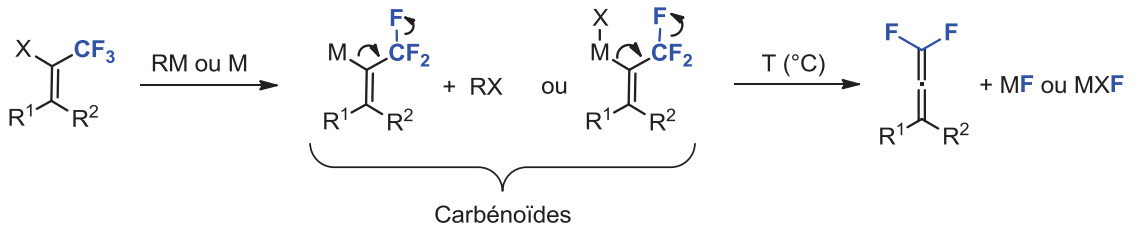
[482] (a) Fuchikami, T.; Ojima, I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4099. (b) Fuchikami, T.; Yamanouchi, A.; Ojima, I. *Synthesis* **1984**, 766.

[483] (a) Hong, F.; Tang, X.; Hu, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 289. (b) Hanse, S. W.; Spawn, T. D.; Burton, D. J. *J. Fluorine Chem.* **1987**, *35*, 415. (c) Peng, S.; Qing, F. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 3345. (d) Heinze, P. L.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2714. (e) Jiang, B.; Xu, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7336. (f) Jiang, B.; Xu, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 511. (g) Morken, P. A.; Burton, D. J. *J. Org. chem.* **1993**, *58*, 1167. (h) Shi, G.-q.; Huang, X.-H.; Hong, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3200. (i) Peng, S.; Qing, F. L.; Guo, Y. *Synlett* **1998**, 859. (j) Morioka, M.; Sasaki, M.; Morisaki, K.; Mori, S. Japan Kokai Tokkyo Koho 2001, JP 2001-288138; Chem. Abstr. **2001**, *135*, 288521.

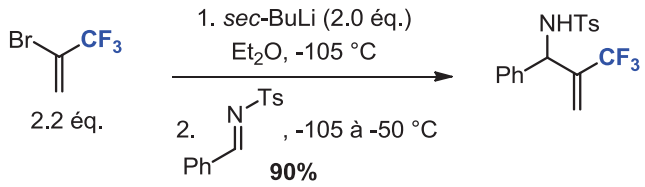
[484] Pour la synthèse de vinyles carbinols trifluorométhylés à partir de trifluorométhylalcynes, voir: Hanamoto, T.; Yamada, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7559.

[485] Uneyama, K.; Katagiri, T.; Amii, H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 817.

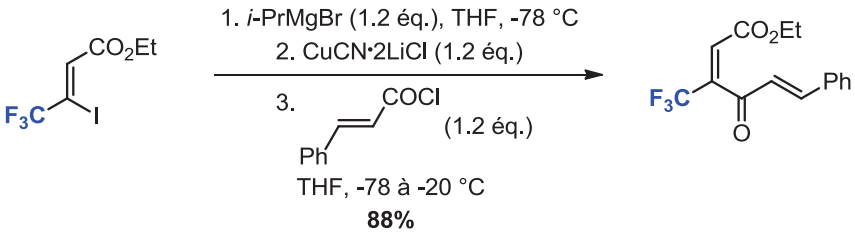
Instabilité des vinylmétaux portant un α-CF_3. Réf. 485:



Lithium. Réf. 480a:



Magnésium. Réf. 481a:



Zinc. Réf. 483c:

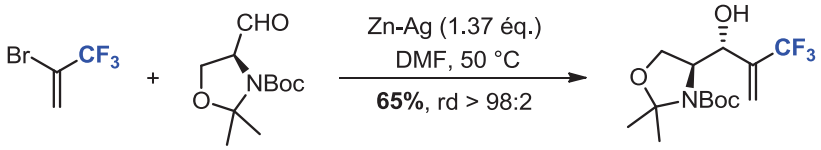


Schéma VI-10 *– Réaction de carbénoïdes vinyliques avec des électrophiles*

3. Introduction directe du groupement CF_3 sur des espèces vinyliques du type $R^1R^2C{=}C{-}X$

La plupart des méthodes de synthèse de vinyles-CF_3 que nous avons rencontrées jusqu'à présent consistent à transformer des réactifs préfonctionnalisés avec un groupement CF_3. Les approches les plus récentes aux vinyles-CF_3, visent au contraire à introduire le groupement CF_3 de manière directe sur divers réactifs vinyliques. Cette stratégie, largement inspirée des méthodes de trifluorométhylation de cycles aromatiques, est tournée vers l'introduction tardive du groupement CF_3 sur des substrats fonctionnalisés.

C'est Kobayashi qui a le premier introduit la trifluorométhylation directe d'halogénures d'aryle au début des années 70.[486] La méthode consiste à mélanger l'iodure de trifluorométhyle avec du cuivre en poudre et un halogénure d'aryle dans un solvant aprotique tel que le DMF. A la fin des années 70, il a étendu la méthode à la trifluorométhylation d'halogénures de vinyle et d'alkyle (***Schéma VI-11***).[487]

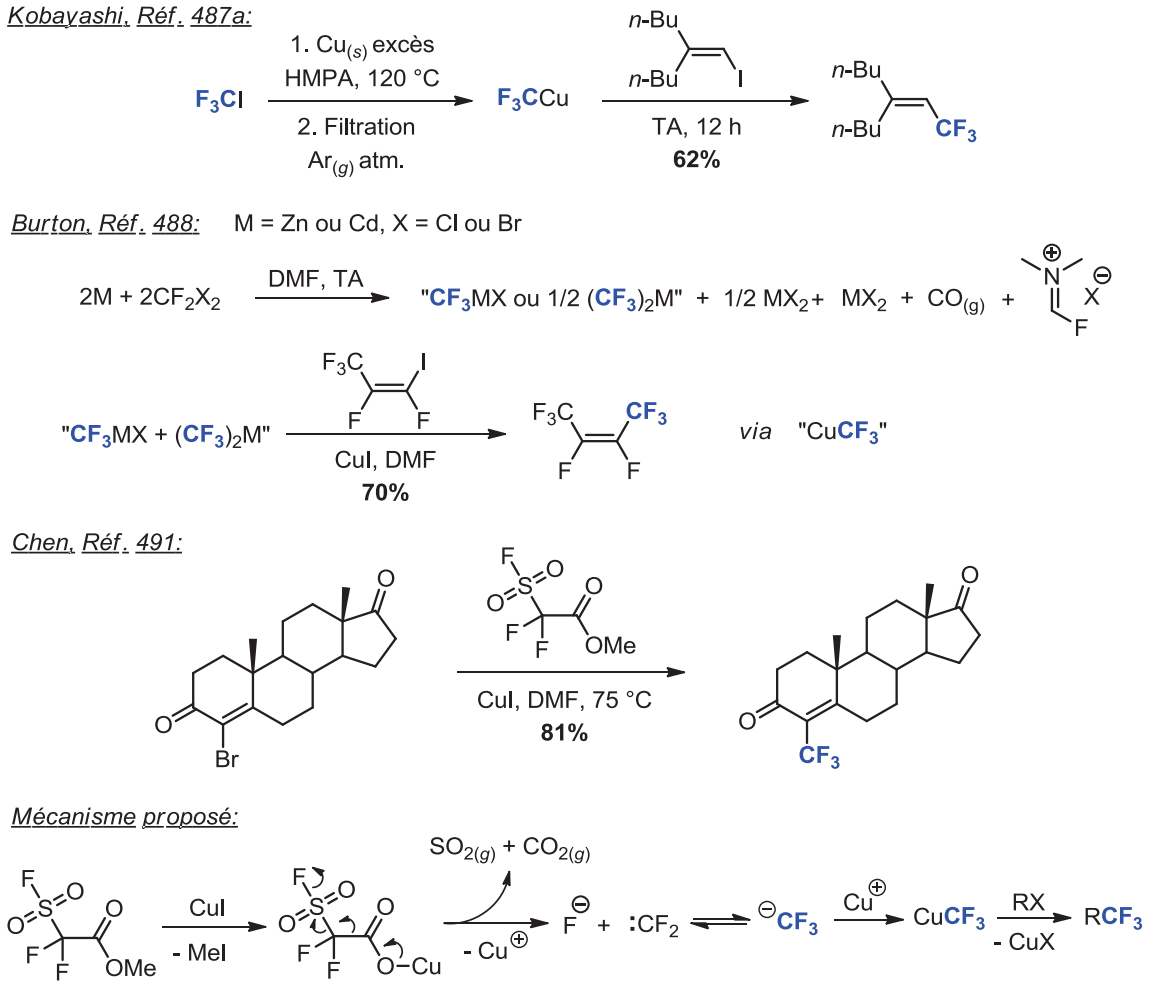


Schéma VI-11 *– Trifluorométhylations d'halogénures de vinyle catalysées par le cuivre*

Burton[488] et Chen[489] ont plus tard rapporté indépendamment des méthodes de trifluorométhylation d'halogénures de vinyle et d'aryle s'affranchissant de l'utilisation de l'iodure de trifluorométhyle, espèce gazeuse à pression et température ambiantes.

---

[486] (a) Kobayashi, Y.; Kumadaki, I. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4095. (b) Kobayashi, Y.; Kumadaki, I.; Sato, S.; Hara, H.; Chikami, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 2334. (c) Kobayashi, Y.; Kumadaki, I.; Yamamoto, K. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1977**, 536.

[487] (a) Kobayashi, Y.; Yamamoto, K.; Kumadaki, I. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4071. Voir aussi: (b) McClinton, M. A.; McClinton, D. A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555.

[488] (a) Burton, D. J.; Wiemers, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5014. (b) Wiemers, D. M.; Burton, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *106*, 832.

Ces dernières consistent à générer des espèces du type « CF_3M » et à effectuer des réactions de couplages avec des halogénures de vinyle. Burton a pour sa part préparé un organozincique et un organocadmien à partir de difluorohalométhane. Il a ensuite soumis ces espèces à des réactions de couplage avec des vinyles halogénures, en présence de cuivre (***Schéma VI-11***).[488] Chen, a quant à lui effectué des réactions de type Barbier en mélangeant un catalyseur de cuivre, le fluorosulphonyldifluoroacetate de méthyle et un halogénure d'aryle ou de vinyle.[489] Il a plus tard amélioré cette méthode,[490] notamment en remplaçant le DMF par le NMP, et l'a récemment appliquée à la trifluorométhylation de stéroïdes.[491] Dans ces deux cas, l'espèce $CuCF_3$ a été proposée comme intermédiaire réactif (***Schéma VI-11***).

Ce domaine de recherche a récemment regagné un intérêt important et plusieurs groupes se sont intéressés au couplage de réactifs vinyliques catalysé par du cuivre ou du palladium, en présence de diverses sources électrophiles ou nucléophiles de CF_3. En 2007, Robins a publié une méthode de trifluorométhylation d'halogénures de vinyle, semblable à celle de Burton, utilisant $Hg(CF_3)_2$ et du cuivre.[492] Elle requiert néanmoins l'utilisation d'un excès de cuivre, est limitée aux dérivés de styrène, et donne parfois des mélanges d'isomères géométriques. En 2010, Qing a rapporté le couplage oxidatif entre $TMSCF_3$ et des acides boroniques aryliques en présence de quantités stœchiométriques de cuivre.[493] Deux exemples en série vinylique ont aussi été décrits dans cette publication (***Schéma VI-12***).

En 2011, les équipes de Liu,[494] Shen[495] et Buchwald[496] ont successivement rapporté les premières méthodes catalytiques de trifluorométhylation de réactifs vinyliques. Les approches de Liu et Chen sont similaires à celle de Qing mais emploient une source électrophile de CF_3 et des quantités catalytiques de cuivre. Elles sont cependant limitées à la formation de dérivés de styrène. Buchwald a quant à lui publié un couplage palladocatalysé de vinyles triflates et nonaflates utilisant des sources nucléophiles de CF_3.

---

[489] (a) Chen, Q.-Y.; Wu, S.-W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 705. (b) Chen, Q.-Y.; Wu, S.-W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 2385.
[490] (a) Duan, J.-X.; Su, D.-B.; Chen, Q.-Y. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *61*, 279 (b) Chen, Q.-Y.; Duan, J.-X. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1389. Voir aussi: (c) Zhang, X.; Qing, F.-L.; Yu, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7075. (d) Qing, F.-L.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5929.
[491] Fei, X.-S.; Tian, W.-S.; Ding, K.; Wang, Y.; Chen, Q.-Y. *Org. Synth.* **2010**, *87*, 126.
[492] Nowak, I.; Robins, M. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2678.
[493] Chu, L.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5060.
[494] Xu, J.; Luo, D.-F.; Xiao, B.; Liu, Z.-J.; Gong, T.-J.; Fu, Y.; Liu, L. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4300.
[495] Liu, T.; Shen, Q. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2342.
[496] Cho, E. J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2011**,*13*, 6552.

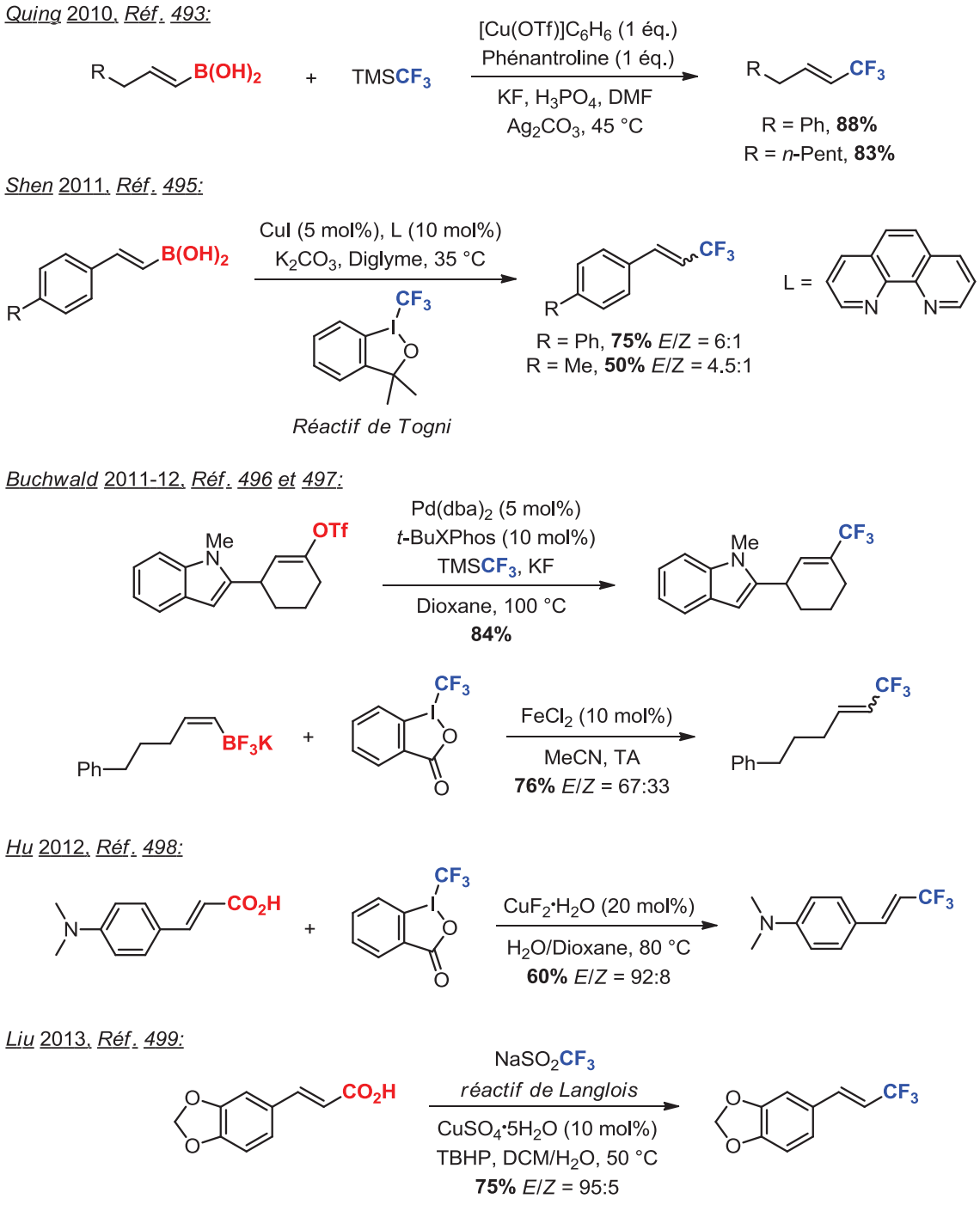


Schéma VI-12 *– Récentes approches aux oléfines trifluorométhylées*

La méthode se cantonne toutefois à l'introduction de CF_3 sur des dérivés de cyclohexènes. En 2012, Buchwald[497] a rapporté la trifluorométhylation de trifluoroborates de potassium catalysée par le fer en présence d'une source électrophile de CF_3. Cette méthode est limitée à la synthèse de vinyles-CF_3 di-substitués, et des mélanges d'isomères géométriques sont obtenus lorsque le substituant est un groupe alkyle.

[497] Parson, A. T.; Senecal, T. D.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1.

Quelques mois plus tard, Hu[498] a publié la trifluorométhylation d'acides carboxyliques α,β-insaturés catalysée par le cuivre avec un complexe électrophile de l'iode hypervalent. Cette transformation, comme la réaction de Domino-Heck publiée par Prakash[499] la même année, est limitée à la synthèse de β-trifluorométhylstyrènes. Enfin, cette année, Liu a utilisé le réactif de Langlois pour effectuer la trifluorométhylation décarboxylante d'acides α,β-insaturés catalysée au cuivre.[500] Le procédé fournit des β-trifluorométhylstyrènes di-substitués et son mécanisme met en jeu le radical $CF_3^{\bullet}$ (***Schéma VI-12***).

Comme nous le voyons sur le ***schéma VI-12***, bien qu'en plein essor, les trifluorométhylations de liaisons C(sp^2)-X en série vinylique, sont restreintes en termes de substitution de la double liaison et de compatibilité fonctionnelle.

De plus, la plupart des méthodes rapportées dans la littérature nécessitent que l'un au moins des substituants de l'oléfine soit un aryle. Les procédés employant des nucléophiles, des bases fortes ou des réducteurs comme les réactions d'addition de "CF_3^-" -déshydratation, d'addition de vinylmétaux sur des électrophiles ou d'hydro-fontionalisation de trifluorométhylalcynes sont quant à eux peu compatibles avec la présence de groupements polaires. Devant ce constat général, et du fait de l'importance des vinyles-CF_3, nous nous sommes proposés de concevoir une méthode de synthèse complémentaire des méthodes existantes. D'autre part, étant donné que la valeur de A rapportée dans la littérature pour le groupement CF_3 est égale à 2.1 kcal.mol^{-1}, nous espérions obtenir l'isomère de géométrie (*E*) de manière très majoritaire.[374]

IV. Synthèse d'oléfines trifluorométhylées par allylation radicalaire

A. Stratégie

Nous avons envisagé d'accéder aux oléfines trifluorométhylées cibles selon deux stratégies.

[498] He, Z.; Luo, T.; Hu, M.; Cao, Y.; Hu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3944.
[499] Prakash, G. K. S.; Krishman, H. S.; Jog, P. V.; Iyer, A. P.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1146.
[500] Li, Z.; Cui, Z.; Liu, Z.-Q. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 406.

La première approche consiste à placer un substituant CF_3 sur l'alcène terminal des éthers de 2-fluoropyridyle **VI-3** en effectuant la réaction entre un vinylmétal portant un groupe CF_3 et un aldéhyde **VI-4** suivie de l'activation de l'alcool allylique (***Schéma VI-13***). Le groupement CF_3 n'étant pas un groupement partant radicalaire, une stratégie complémentaire est envisageable. Elle consiste à utiliser une cétone trifluorométhylée **VI-7** pour préparer les agents d'allylation **VI-6**, qui, après addition-élimination devraient délivrer les vinyles-CF_3 **VI-5** pouvant être considérés comme un régioisomère de **VI-1**. En cas de succès, ces deux stratégies devraient donc permettre d'accéder sélectivement aux deux régioisomères d'un même vinyle-CF_3. La seconde approche est particulièrement intéressante car elle permet d'envisager l'introduction d'un second groupement fonctionnelle Y sur l'oléfine **VI-5** et ainsi la synthèse de vinyles-CF_3 tétra-substitués fonctionnalisés (***Schéma VI-13***).

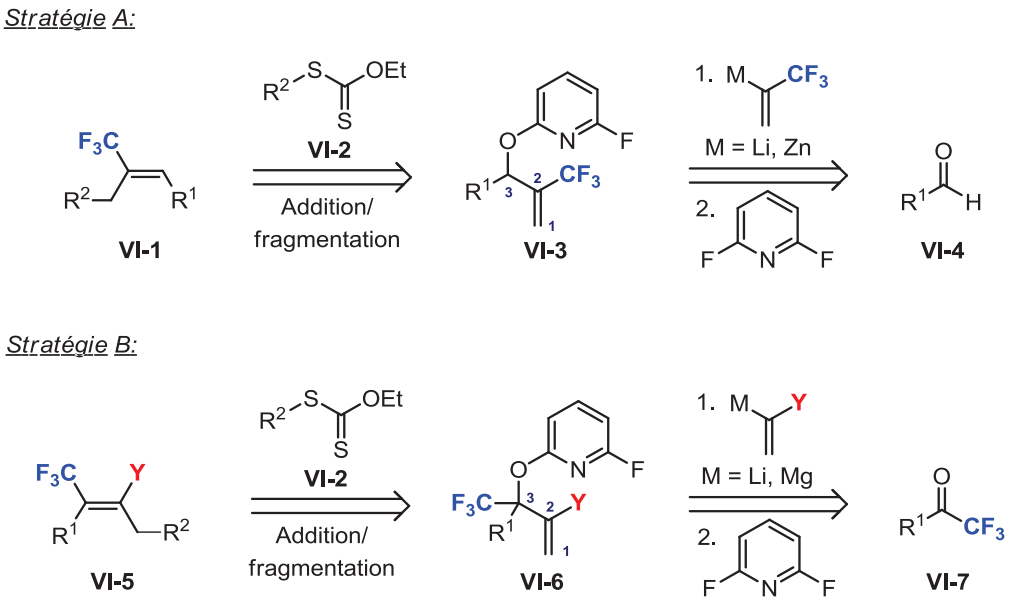


Schéma VI-13 *– Approches aux oléfines trifluorométhylées*

La présence d'un groupement CF_3 sur le vinyle de **VI-3** soulève quant-à-elle la question de l'efficacité de la *β*-fragmentation radicalaire. Nous avons en effet jusqu'alors majoritairement placé un groupement donneur en position 2 du vinyle ce qui rend le radical adduit intermédiaire riche en électrons, et favorise l'élimination du noyau oxy-fluoropyridyle pauvre en électrons. La présence d'un groupement fortement électro-attracteur tel que CF_3 pourrait en particulier ralentir l'étape de fragmentation radicalaire et nuire au bon déroulement de la réaction.

B. Synthèse des éthers de fluoropyridyle

Avec ces stratégies définies, nous nous sommes tout d'abord intéressés à la synthèse des substrats nécessaires à notre étude.

1. Synthèse des précurseurs VI-3

Afin d'accéder à des précurseurs **VI-3** portant un substituant CF_3 en position 2, nous avons d'abord envisagé d'exploité la réaction de Barbier développée par Hu (*cf* paragraphe I.C.2.).[483a] Dans le but d'obtenir des substrats modèles, les aldéhydes **VI-4a** et **4b** ont été soumis aux conditions de la réaction de Barbier rapportées dans la littérature (***Schéma VI-14***). Malheureusement, les rendements obtenus en carbinols **VI-3'a** et **3'b** avec cette méthode ont non seulement été décevants, mais aussi largement inférieurs à ceux décrits (***Schéma VI-14***).

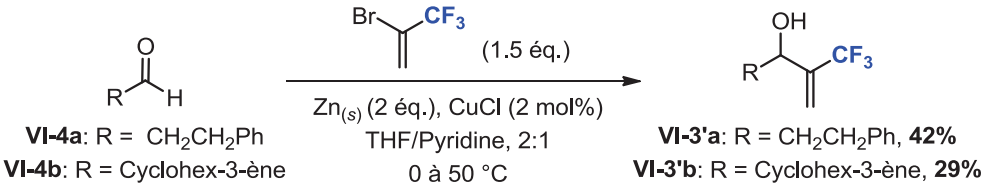


Schéma VI-14 *– Synthèse de trifluorométhyles carbinols par réaction de Barbier*

Nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation du lithien du 3,3,3-trifluoropropène, accessible par échange brome-lithium à basse température.[480a] L'addition de ce lithien sur le dihydrocinnamaldéhyde **VI-4a** a fourni l'alcool allylique **VI-3'a** avec un bon rendement de 70%, comparable à celui de la littérature. L'alcool **VI-3'a** a par la suite été activé par substitution aromatique de la 2,6-difluoropyridine en utilisant des conditions similaires à celles préalablement développées (***Schéma VI-15***). L'éther de fluoropyridyle **VI-3a** a alors été obtenu avec un rendement de 67%, validant dans le même temps la synthèse des précurseurs de type **VI-3**.

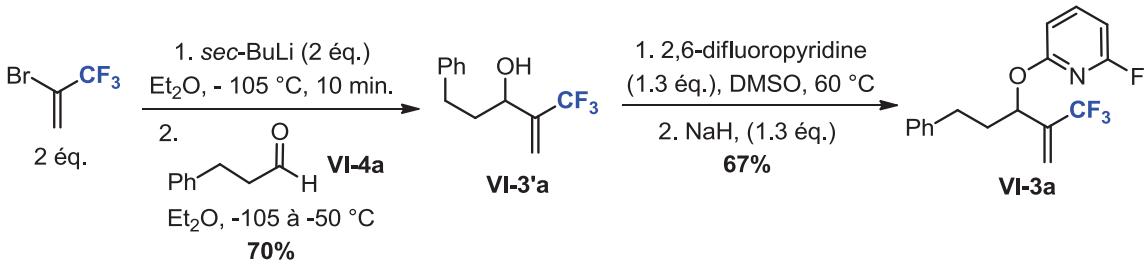
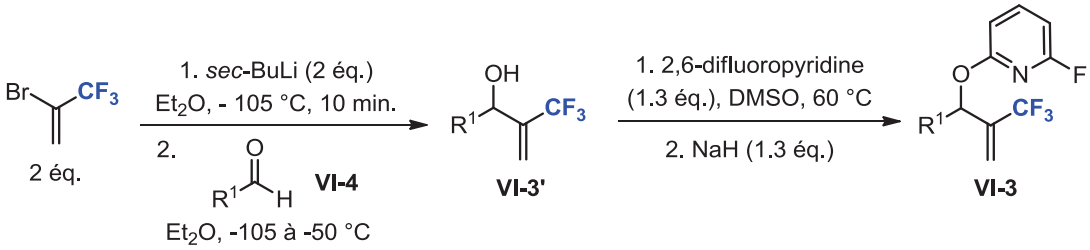
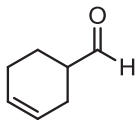
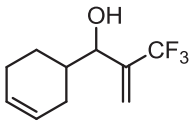
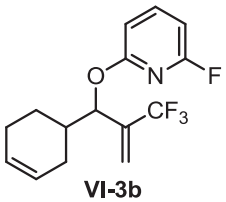
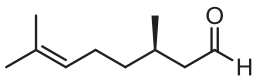
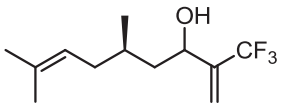
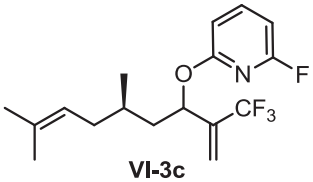
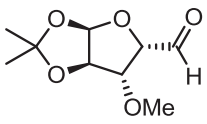
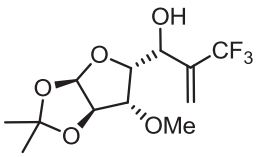
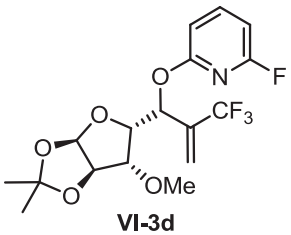
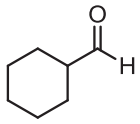
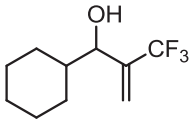
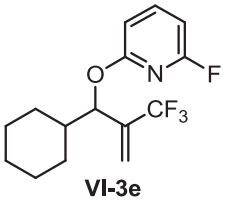
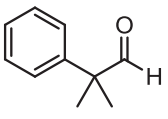
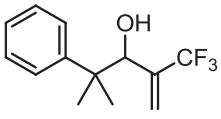
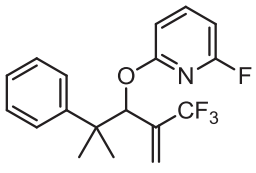


Schéma VI-15 *– Résultats préliminaires pour la synthèse des précurseurs* ***VI-3***

La même séquence réactionnelle a été appliquée à divers aldéhydes et les résultats obtenus sont résumés dans le ***tableau-VI-1*** ci-dessous.



	Aldéhyde **VI-4**	Alcool allylique **VI-3'**	Ether de fluoropyridyle **VI-3**
1	 **VI-4b**	 **VI-3'b** 29%[a]	 **VI-3b** 75%
2	 **(+)-VI-4c**	 **VI-3'c** 69%	 **VI-3c** 76%
3	 **VI-4d**	 **VI-3'd** 59%, rd = 6:4	 **VI-3d** 63%, rd = 6:4
4	 **VI-4e**	 **VI-3'e** 46%	 **VI-3e** 69%
5	 **VI-4f**	 **VI-3'f** 62%	 **VI-3f** 87%

[a] Rendement de la réaction de Barbier entre le 3-cyclohexène-1-carboxaldéhyde et le 2-bromo-3,3,3-trifluoroprop-1-ène.

Tableau-VI-1 *– Synthèse des précurseurs d'addition radicalaire* ***VI-3***

2. Synthèse des précurseurs VI-6

Les trifluorométhyles cétones **VI-7** nécessaires à la synthèse des précurseurs **VI-6** ont été préparés grâce à une méthodologie développée au laboratoire il y a 20 ans.[501] Elle consiste à traiter un chlorure d'acide généré *in situ* par l'anhydride trifluoroacétique et la pyridine. L'hydrolyse du milieu réactionnel engendre la formation d'un acide carboxylique, qui se décarboxyle spontanément pour délivrer la trifluorométhyle cétone **VI-7** désirée. Cette méthode a permis la synthèse des trifluorométhyles cétones **VI-7a** et **7b** avec d'excellents rendements (***Schéma VI-16***). Une voie de synthèse alternative consiste à effectuer l'addition radicalaire du xanthate de trifluorométhyle cétone **VI-2a** sur une oléfine, puis à procéder à la réduction du nouveau xanthate obtenu.[502] La trifluorométhyle cétone **VI-7c** a ainsi été obtenue avec un bon rendement de 59% sur deux étapes (***Schéma VI-16***).

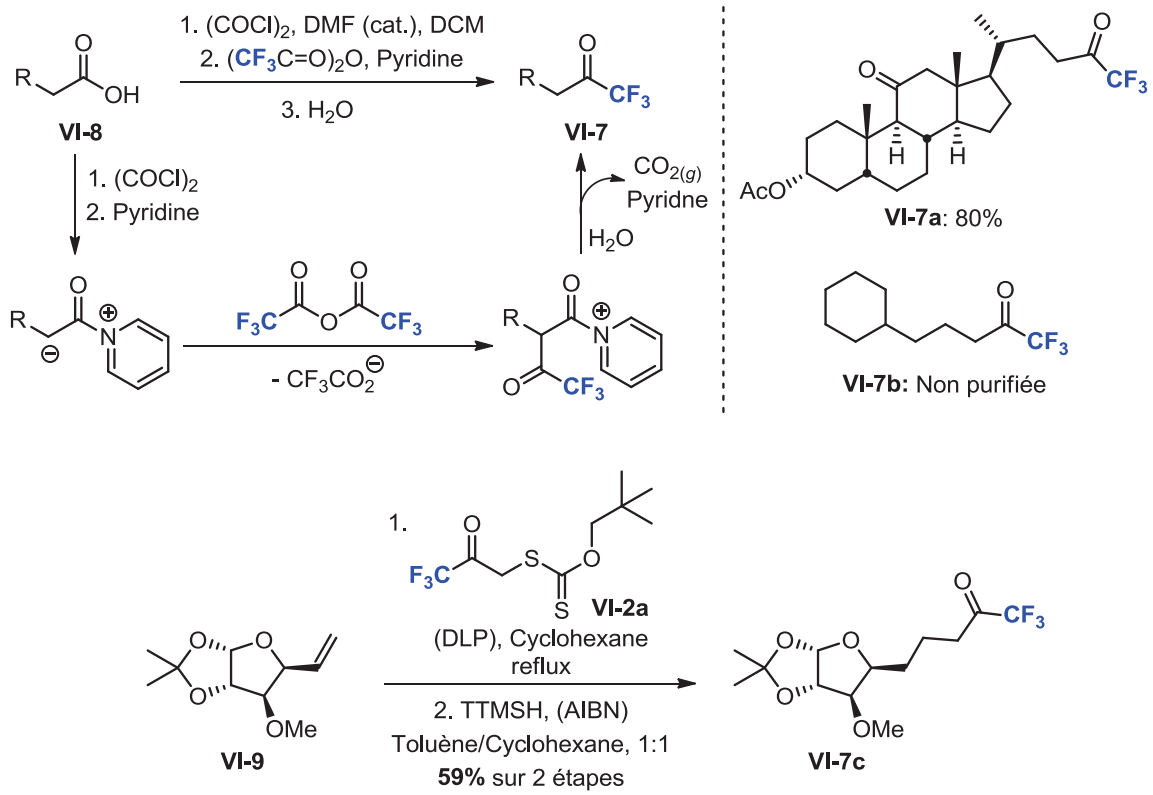
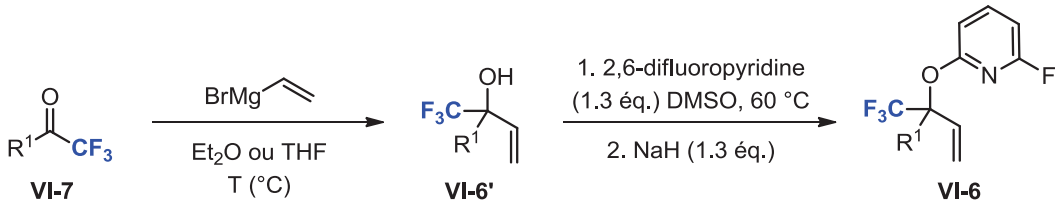


Schéma VI-16 – *Synthèse de trifluorométhyles cétones*

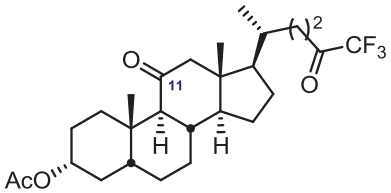
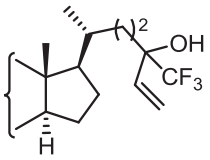
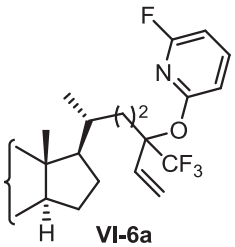
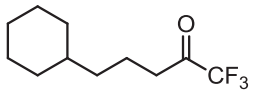
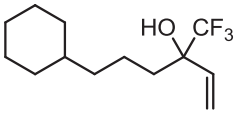
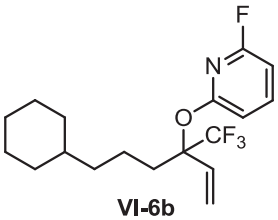
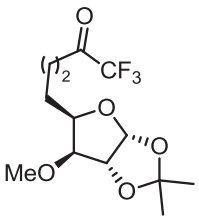
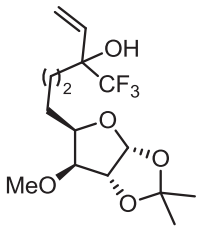
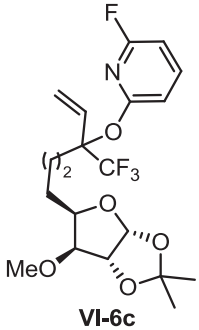
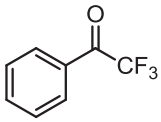
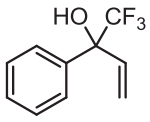
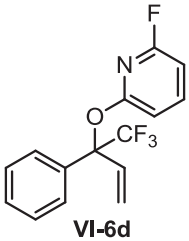
[501] (a) Boivin, J.; El Kaim, L.; Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1285. (b) Boivin, J.; El Kaim, L.; Zard S. Z. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2573. (c) Boivin, J.; El Kaim, L.; Zard S. Z. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2585. (d) Reeves, J. T.; Gallou, F.; Song, J. J.; Tan, Z.; Lee, H.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 189.

[502] (a) Denieul, M.-P.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2511. Pour la réduction de xanthates au tris(trimethylsilyl)silane, voir: (b) Chatgilialoglu, C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1229.

Nous avons alors préparé les précurseurs **VI-6** à partir des trifluorométhyles cétones par séquence d'addition du bromure de vinylmagnésium suivie de la substitution aromatique nucléophile de la 2,6-difluoropyridine (***Tableau-VI-2***).



VI-7 **VI-6'** **VI-6**

	Trifluorométhyle cétone **VI-7**	Alcool allylique **VI-6'**	Ether de fluoropyridyle **VI-6**
1	 **VI-7a**	 **VI-6'a** 81%, dr = 1:1	 **VI-6a** 62%, dr = 1:1
2	 **VI-7b** Non purifiée	 **VI-6'b** 64% sur deux étapes[a]	 **VI-6b** 82%
3	 **VI-7c**	 **VI-6'c** 46%,[b] dr = 6:4	 **VI-6c** 50% (83%)[c], dr = 6:4
4	 **VI-7d**[d]	 **VI-6'd** 90%	 **VI-6d** 81%

[a] Rendement à partir de **VI-8b.** [b] Le produit de réduction de **VI-7c** a été isolé: 12%. [c] Rendement corrigé: basé sur la quantité de **VI-6'c** qui a été récupérée par chromatographie. [d] La 2,2,2-trifluoroacétophénone **VI-7d** est commerciale.

Tableau-VI-2 *– Synthèse des précurseurs* ***VI-6***

Dans le cas de **VI-7a**, il est possible d'effectuer l'addition du bromure de vinylmagnésium sélectivement sur la trifluorométhyle cétone **VI-7a**, sans réactions secondaires avec la cétone ou l'acétate présents sur le stéroïde. La cétone en C11 est en effet peu réactive car particulièrement encombrée, et l'ester est quant à lui moins réactif que la trifluorométhyle cétone. Dans les cas des cétones **VI-7c** et **7d**, des réactions secondaires de réduction ont été observée. Cette réaction secondaire des réactifs de Grignard avec des composés carbonylés est connue; elle peut dépendre de plusieurs facteurs tels que la nature du solvant, la température et la quantité de sels de magnésium présente en solution.[503] Son mécanisme n'a pas clairement été élucidé mais met probablement en jeu un double transfert mono-électronique. La préparation de l'alcool **VI-6'd** a pu être optimisée en utilisant de l'éther à la place du THF et en se plaçant à température ambiante (90% contre 25% dans le THF à 0 °C).[504]

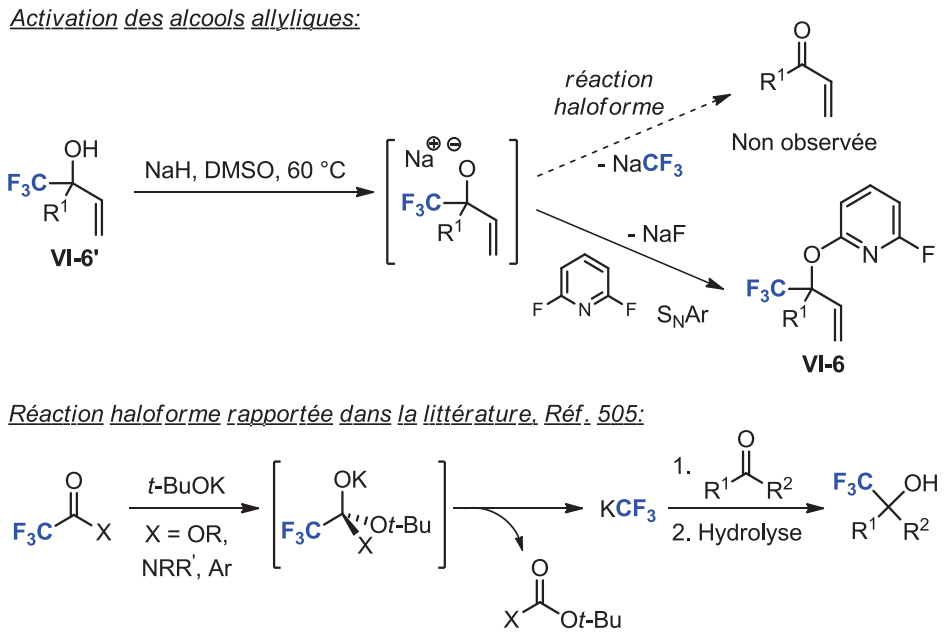


Schéma VI-17 *– Réaction haloforme des trifluorométhylcarbonyles et exemple d'application*

Le succès de la substitution aromatique nucléophile de la 2,6-difluoropyridine par les alcools **VI-6'**, dont certains sont encombrés, est remarquable. La présence d'un groupement CF_3 en position *alpha* de ces alcools les rend, en effet, peu nucléophiles.

[503] (a) Kharasch, M. S.; Kleiger, S. C.; Martin, J. A.; Mayo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2305. (b) Mosher, H. S.; La Combe, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4991. (c) Foley, W. M.; Welch, F. J.; La Combe, E. M.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2779. (d) Althouse, V. E.; Kaufmann, E.; Loeffler, P.; Ueda, K.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3138. (e) Cowan, D. O.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 204. (f) Reetz, M. T.; Weis, C. *Synthesis* **1977**, 135.

[504] La préparation de **VI-6'c** n'a en revanche pas été optimisée.

De plus, les alcoolates correspondants sont connus pour éliminer un anion CF_3^- selon une réaction de type haloforme (***Schéma VI-17***).[505] Le chauffage du milieu réactionnel à 60 °C nous a toutefois permis d'outrepasser la pauvre nucléophilie des alcools **VI-6'** sans pour autant que l'on observe la réaction haloforme indésirable.

C. Synthèse d'oléfines trifluorométhylées par réaction d'addition-fragmentation radicalaire

1. Stratégie A

Afin de tester la réaction d'addition-élimination sur les substrats du type **VI-3**, nous avons porté au reflux une solution de l'oléfine **VI-3a** et du xanthate **VI-2b** dans l'acétate d'éthyle et l'avons traitée par des quantités stœchiométriques de peroxyde de lauroyle. A notre grand plaisir, nous avons isolé le vinyle-CF_3 **V-1a** avec un rendement de 74%. Comme attendu, l'isomère (*E*) a été majoritairement obtenu (***Schéma VI-18***).

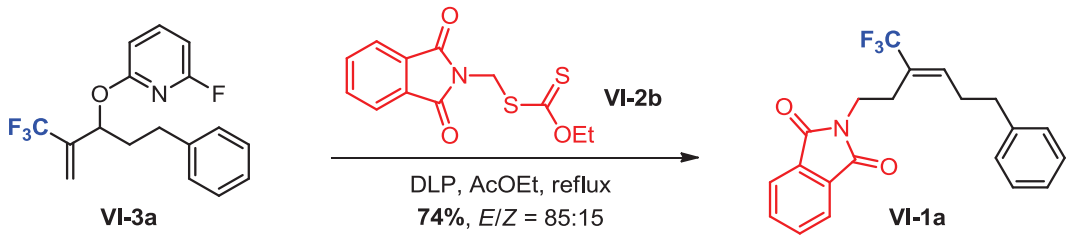


Schéma VI-18 *– Évaluation de la stratégie A : obtention d'un vinyle-CF_3 par réaction d'allylation*

La stéréochimie de **VI-1a** a été déterminée de manière non ambigüe grâce aux méthodes rapportées dans la littérature.[506] La méthode d'Ourévitch stipule que le carbone β-éthylénique présente toujours une plus forte constante de couplage avec les fluors du groupe CF_3 dans le cas où le CF_3 et le proton *β*-éthylénique sont en *cis* : $J^3(C–F)_{cis} > J^3(C–F)_{trans}$ (***Schéma VI-19***).

---

[505] Pour des exemples d'élimination de l'anion CF_3^-, voir: (a) Jablonski, L.; Billard, T.; Langlois, B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1055. (b) Delgado, A.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2789. (c) Simons, J. H.; Ramler, E. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 389. (d) Guthrie, J. P.; Cossar, J. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1640. (d) Jablonski, L.; Joubert, J.; Billard, T.; Langlois, B. R. *Synlett* **2003**, 230. Pour une revue sur les applications de la réaction haloforme des trifluorométhyles carbonyles, voir: (e) Langlois, B. R.; Billard, T. *Synthesis* **2003**, 185.

[506] (a) Begué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Mesureur, D.; Ourévitch, M. *Magn. Reson. Chem.* **1991**, *29*, 675. (b) Burton, D. J.; Herkes, F. E.; Klabunde, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5042. Voir, aussi: (c) Guillaume, M.; Maliverney, C.; Declercq, J.-P.; Tinant, B. *Magn. Reson. Chem.* **1996**, *34*, 960. (d) Vogeli, U.; von Philipsborn, W. *Org. Magn. Reson.* **1975**, *7*, 617.

De plus, des constantes de couplages de l'ordre de J^3(C–F)$_{cis}$ = 6 Hz pour les composés *cis* et de l'ordre de J^3(C–F)$_{trans}$ = 3 Hz pour les composés *trans* ont été mesurées pour des substrats proches du notre. Dans notre cas, l'isomère géométrique majoritaire a une constante de couplage J^3(C–F)$_{majo}$ = J^3(C–F)$_{cis}$ = 6.0 Hz plus grande que celle de l'isomère minoritaire J^3(C–F)$_{mino}$ = J^3(C–F)$_{trans}$ = 3.5 Hz (***Schéma VI-19***).

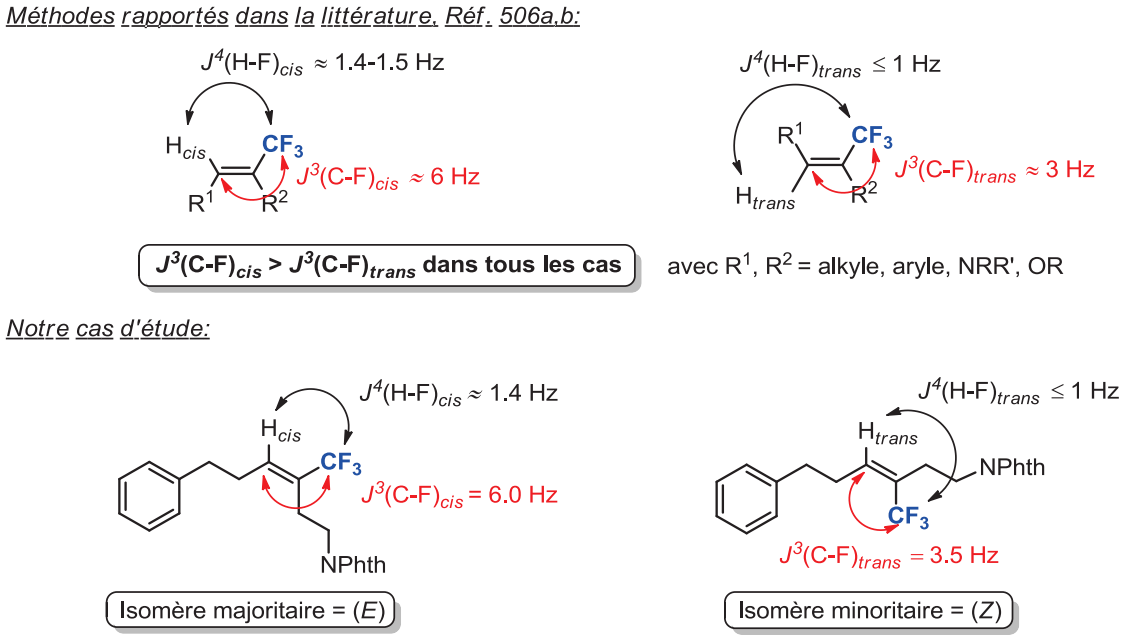
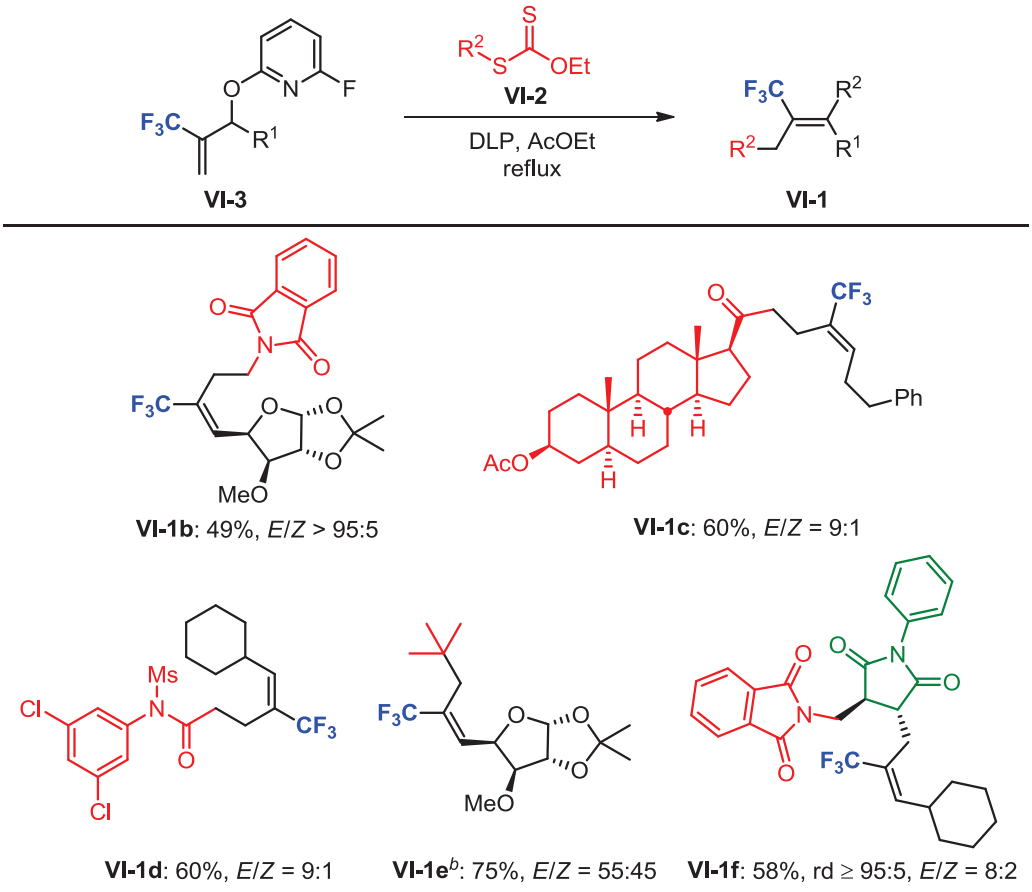


Schéma VI-19 *–Détermination de la géométrie des oléfines trifluorométhylées*

La méthode de Burton, nous assure quant à elle, que la constante de couplage entre le proton *β*-éthylénique et le fluor est environ de 1.4 à 1.5 Hz dans le cas où ce proton et le CF_3 sont en *cis*, et, est inférieure ou égale à 1 Hz s'ils sont en *trans* (***Schéma VI-19***). Bien que la définition du spectre ^{1}H de **VI-1a** n'est pas permis la mesure précise de la constante J^4(H-F), celle du composé majoritaire est de l'ordre de 1.4 Hz alors que celle du minoritaire est inférieure à 1.0 Hz. Ces valeurs confirment la géométrie (*E*) de l'isomère majoritaire déterminée grâce à la méthode d'Ourévitch (***Schéma VI-19***). La géométrie de toutes les autres oléfines obtenues a été déterminée de la même manière.

La première voie de synthèse de vinyles-CF_3 ayant été mise en place, nous avons étendu la réaction d'addition-élimination aux exemples présentés sur le ***schéma VI-20***. Comme nous pouvons le voir, la complexité moléculaire peut être apportée soit par le xanthate, soit par l'oléfine, et, dans la plupart des cas l'isomère de géométrie (*E*) est très majoritairement obtenu.



[a] **VI-3** (2 éq.), **VI-2** (1 éq.), péroxyde de lauroyle ajouté par portions de 30 mol%/h.
[b] **VI-3** (1 éq.), **VI-2** (2 éq.), péroxyde de lauroyle ajouté par portions de 30 mol%/h.

Schéma VI-20 *– Synthèse d'oléfines trifluorométhylées via la stratégie A*[a]

De manière gratifiante, la technologie des xanthates rend possible l'addition de radicaux à caractère nucléophile, neutre et même électrophile sur les oléfines **VI-3** pauvres en électrons (***Schéma VI-20***).

Le vinyle-CF_3 **VI-1e** a été isolé avec un bon rendement mais sous la forme d'un mélange quasi équimolaire d'isomères géométriques. Ce manque de sélectivité est due à la présence du groupement *tert*-butyle encombrant, qui rend vraisemblablement les groupes CF_3 et CH_2t-Bu de tailles comparable (***Schéma VI-20***).[507]

Le procédé a de nouveau révélé une bonne tolérance fonctionnelle; cependant lorsque les oléfines **VI-3b** et **3c** ont été mises en réaction avec divers xanthates, les produits d'allylation n'ont pas pu être isolé et seule la formation de mélanges complexes de produits a été observée (***Schéma VI-21***).

[507] Les valeurs rapportées dans la litérrature sont consistantes avec ce résultat : $A_{(CF3)}$ = 2.1 kcal.mol-1 ≈ $A_{(CH2t\text{-}Bu)}$ = 2. 0 kcal.mol^{-1}. Voir la référence 374.

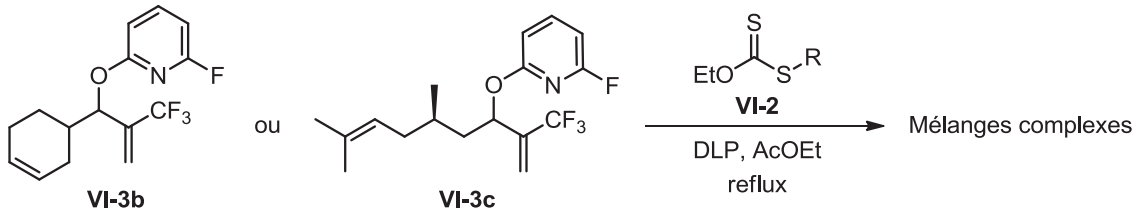


Schéma VI-21 *– Réactivité de précurseurs possédant une seconde insaturation*

La réactivité de **VI-3b** souligne la relative lenteur de l'étape d'élimination, tout du moins comparée au cas des sulfures vinyliques (*cf* Chapitre V, paragraphe II.B.2.). Les résultats observés avec l'oléfine **VI-3c** sont en revanche plus surprenants et semblent indiquer que la transformation ne tolère pas la présence d'une autre insaturation dans l'oléfine partenaire **VI-3**.[508]

La relative lenteur de l'élimination et l'effet du caractère fortement électro-attracteur du groupement CF_3 se sont aussi manifestés lors de la réaction entre l'oléfine **VI-3f** et le xanthate **VI-2c**. En effet, à notre surprise, cette réaction a conduit à la formation de l'éther d'énol **VI-10**, sous la forme d'un mélange équimolaire d'isomères géométriques (***Schéma VI-22***). Ce dernier, provient de l'élimination sélective du radical cumyle par rapport au radical oxyfluoropyridyle. Ce mode de fragmentation jusqu'alors inconnu est dans ce cas plus rapide que l'élimination habituellement observée. Les applications synthétiques ainsi qu'une discussion détaillée sur ce nouveau mode de fragmentation seront présentées au chapitre VII.

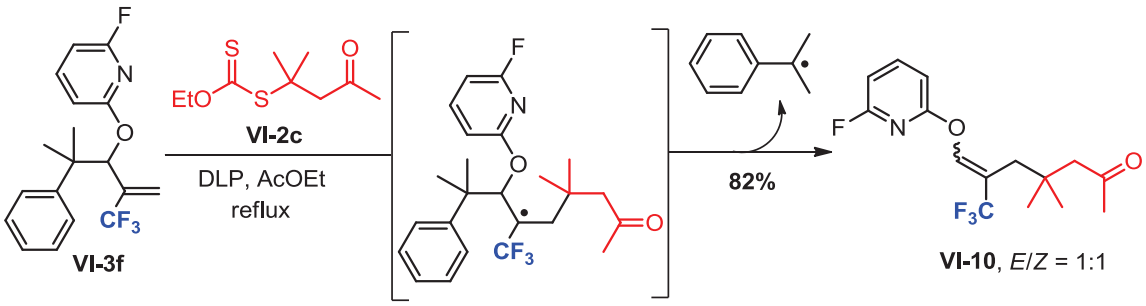


Schéma VI-22 *– Observation de l'élimination sélective d'un radical cumyle*

Avec ces résultats encourageants, nous avons porté notre intérêt sur la stratégie B qui présente l'avantage d'utiliser des substrats **VI-6** de départs faciles de préparation et aisément fonctionnalisables.

[508] Il se peut aussi que ce résultat soit dû à l'arrachement d'un des hydrogènes allyliques. Il est toutefois surprenant puisque le dérivé du citronelal **IV-4g** parent de **VI-3c** a été engagé dans une réaction d'allylation avec succès: voir le Chapitre IV paragraphe II.C.3.

De plus, cette stratégie devrait délivrer des régioisomères des vinyles-CF_3 **VI-1** obtenus avec la stratégie A. La position du groupement CF_3 sur les précurseurs **VI-6** ne devrait pas cette fois-ci perturber l'étape de β-fragmentation et permettrait d'envisager la synthèse de vinyles-CF_3 tétra-substitués.

2. Stratégie B

Les précurseurs **VI-6** précédemment obtenus ont été engagés dans des réactions d'addition-fragmentation avec divers xanthates **V-2** dans les conditions usuelles. Les oléfines trifluorométhylées **VI-5** ont alors été isolées avec de bons rendements (***Schéma VI-23***). Bien que le ratio entre isomères géométriques (*E*) et (*Z*) observé soit légèrement inférieur à celui typiquement obtenu lorsque l'on utilise la stratégie A, il reste bon. L'isomère (*E*) est de nouveau majoritairement observé dans tous les cas. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que la β-élimination des radicaux adduits sur les oléfines **VI-6** est probablement plus rapide que celle des radicaux adduits sur les oléfines **VI-3**.[509]

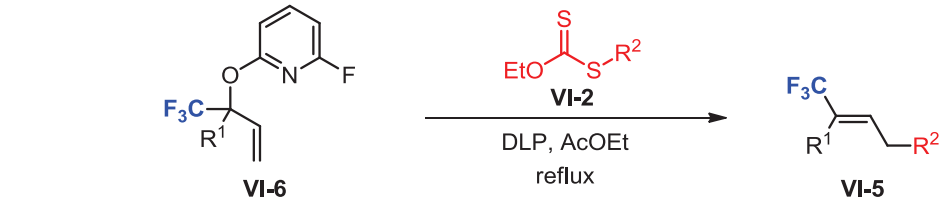
Cette approche permet un assemblage rapide de structures complexes et est compatible avec un grand nombre de fonctionnalités. La tolérance générale de ce procédé est démontrée par la présence de fonctions fragiles et/ou particulièrement sensibles aux nucléophiles telles qu'une ènone et une α-hydroxycétone (**VI-5d**), un anilide (**VI-5f**), d'une oxazolidinone (**VI-5i**) ou encore d'une chlorocétone (**VI-5j**, ***Schéma VI-23***). Comme le souligne la construction des oléfines **VI-1c**, **VI-5a, 5d** et **5e**; notre méthode est adaptée pour la modification de la chaîne latérale des stéroïdes. Cette caractéristique est intéressante si l'on considère que l'incorporation d'un groupe 24-trifluorométhyle dans la chaîne latérale des stérols a fourni des analogues d'activité et de bio-stabilité accrues,[510] notamment dans le cas de la vitamine D3.[511]

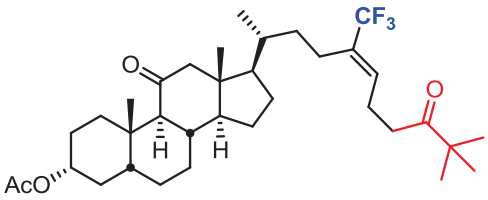
---

[509] Cet effet peut s'expliquer par la nature électronique du radical adduit intermédiairement formé. Nous sommes devant un effet de type polaire semblable à celui rencontré dans le cas des additions radicalaires: voir chapitre I, paragraphe I.D.

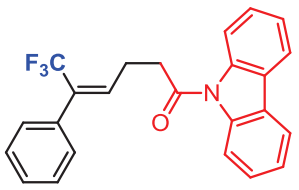
[510] Jiang, B.; Liu, Y.; Zhou, W.-S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6231.

[511] (a) Uskoković, M. R.; Manchand, P.; Marczak, S.; Maehr, H.; Jankowski, P.; Andorini, L.; Reddy, G. S. *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *12*, 1289. Pour d'autres analogues trifluorométhylés de la Vitamine D, voir: (b) Uskoković, M. R.; Studzinski, G. P.; Gardner, J. P.; Reddy, S. G.; Campbell, M. J.; Koeffler, H. P. *Curr. Pharm. Design* **1997**, *3*, 99. (c) Tagushi, T.; Namba, R.; Nakasawa, M.; Nakajima, M.; Nakama, Y.; Kobayashi, Y.; Hara, N.; Ikekawa, N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 227. (d) Kobayashi, Y.; Nakajima, M.; Nakazawa, M.; Taguchi, T.; Ikekawa, N.; Sai, H.; Tanaka, Y. De Lucha, H. F. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *36*, 4144. Bouillon, R.; Verstuyf, A.; De Clercq, P.; Maurits, V. *Vitamin D3 Analogues for the Prevention and Treatment of Bone Disorders* Patent 20100160455.

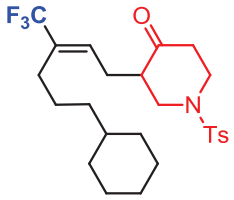




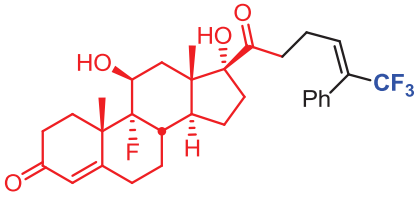
VI-5a[b]: 67%, *E*/*Z* = 85:15



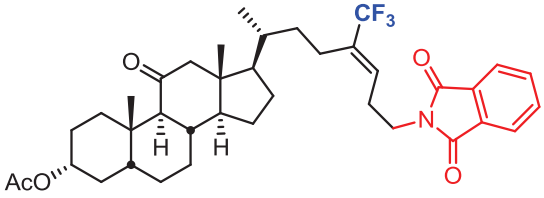
VI-5b[c]: 63%, *E*/*Z* = 75:25



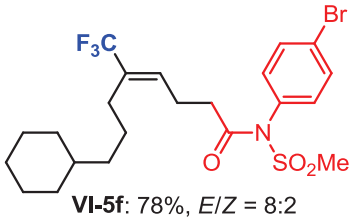
VI-5c: 64%, *E*/*Z* = 65:35



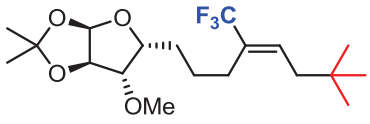
VI-5d[d,e]: 45%, *E*/*Z* = 85:15



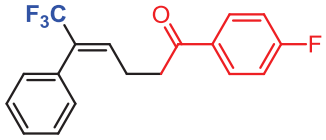
VI-5e: 63%, *E*/*Z* = 8:2



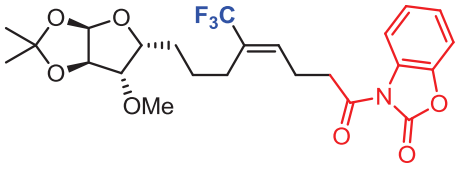
VI-5f: 78%, *E*/*Z* = 8:2



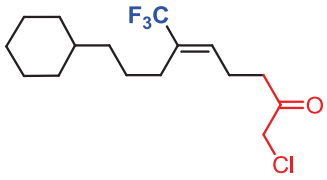
VI-5g[b]: 69%, *E*/*Z* = 8:2



VI-5h: 63%, *E*/*Z* = 75:25



VI-5i[b]: 74%, *E*/*Z* = 85:15



VI-5j: 64%, *E*/*Z* = 8:2

[a] **VI-6** (2 éq.), **VI-2** (1 éq.), péroxyde de lauroyle ajouté par portions de 30 mol%/h. [b] **VI-6** (1 éq.), **VI-2** (2 éq.), péroxyde de lauroyle ajouté par portions de 30 mol%/h. [c] La réaction a été conduite dans le DCE. [d] La réaction a été conduite dans un mélange 8:2 de DCE:*n*-propanol. [e] La géométrie de ce produit a été confirmée par expérience nOeSY.

Schéma VI-23 – *Etendue de la réaction d'addition-élimination avec la stratégie B*[a]

Dans le but d'illustrer la possibilité d'introduire un substituant sur la position 2 des éthers de fluoropyridyles **VI-6**, nous avons souhaité préparer les sulfones vinyliques **VI-6f** et **6h** *via* les sulfures vinyliques **VI-6e** et **VI-6g** (***Schéma VI-24***). Nous avons en effet pensé, que les oléfines **VI-6f** et **6h** pourraient servir de plateforme pour l'obtention d'oléfines trifluorométhylées di- et tri-substituées de géométrie contrôlée en exploitant la chimie développée au laboratoire autour de la réaction d'allylation par les vinylsulfones.[216]

Les groupements CF_3 et SO_2Ph étant tous les deux encombrants, nous espérions que la réaction d'allylation radicalaire entre l'alcène **VI-6f** ou **6h** et un xanthate **VI-2** fournirait uniquement le produit de géométrie (*E*). Le trifloroacétaldéhyde a alors été produit par déshydratation de l'éthyle hémiacétal du trifloroacétaldéhyde et passé dans une solution de lithien du sulfure de vinyle et de phényle. L'alcool **VI-6'e** a de cette manière, pu être obtenu avec un rendement de 49%.[512] Ce dernier a été activé avec la 2,6-difluoropyridine pour fournir le sulfure vinylique **VI-6e** qui a par la suite été oxydé en sulfone **VI-6f** en présence d'un excès de *m*-CPBA (***Schéma VI-24***). Une séquence réactionnelle similaire a permis de préparer les agents d'allylation **VI-6g** et **VI-6h** portant un substituant méthyle en position 1 avec de bons rendements (***Schéma VI-24***).

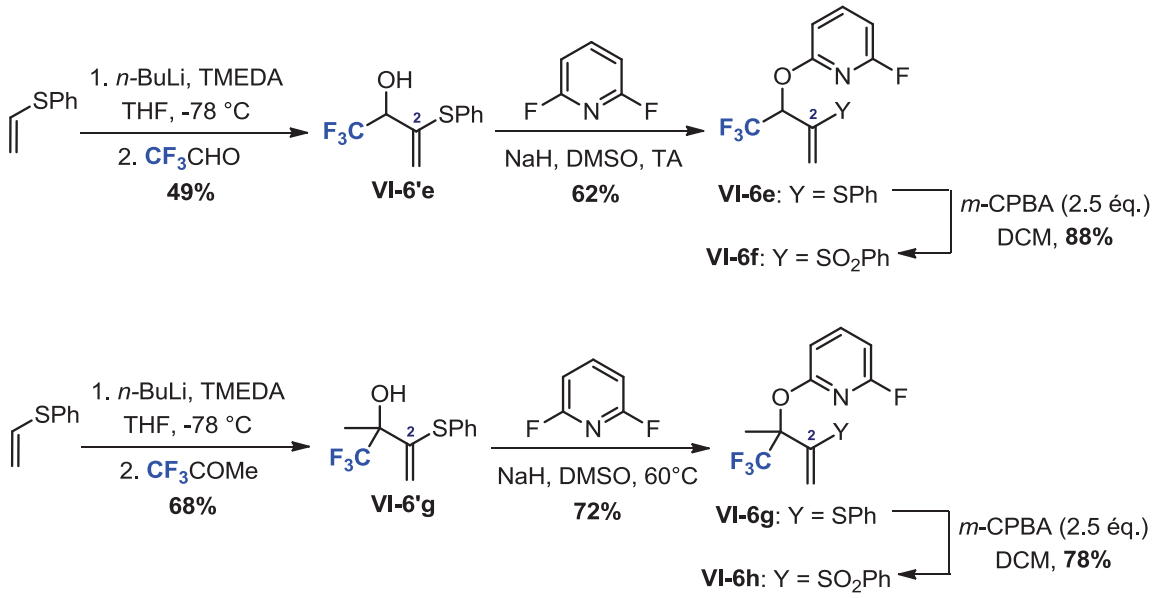


Schéma VI-24 *– Préparation d'agents d'allylation substitués en position 2*

La réaction de l'oléfine **VI-6f** avec divers xanthates n'a cependant pas permis l'obtention des produits d'allylation désirés. Dans chaque cas, un mélange complexe de produits a été observé par CCM et par RMN ^1H du brut réactionnel. Différentes hypothèses sont envisageables. Il est possible que la présence des deux groupements électroattracteurs rende l'étape d'élimination difficile et que le radical intermédiairement formé entre dans des réactions secondaires. Il se peut aussi que les produits d'allylation soient instables et se dégradent au cours de la réaction.

[512] Pour une méthode de préparation du trifluoroacétaldéhyde, voir: Braid, M.; Iserson, H.; Lawlor, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4027.

Enfin, ces derniers pourraient être réactifs vis-à-vis des radicaux, et pourraient agir comme agent de vinylation radicalaire (voir chapitre III. paragraphe I., ***Schéma III-2***). L'oléfine **VI-6e** a toutefois pu être mise à profit. Sa réaction avec le xanthate de phtalimide **VI-2b** a fourni l'oléfine trifluorométhylée **VI-5k** avec un rendement de 63% et dans un rapport *Z*/*E* = 8:2 (***Schéma VI-25***).

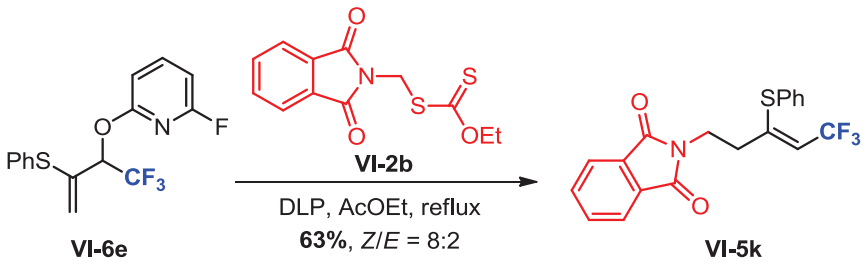


Schéma VI-25 – *Réaction avec un éther de fluoropyridyle substitué en position 2*

L'oléfine **VI-6g** a également donné des résultats satisfaisants puisque sa réaction avec le xanthate de phtalimide **VI-2b** et le xanthate **VI-2d**[513] a respectivement fournit les vinyles-CF_3 **VI-5l** et **V-5m** avec de bons rendements (***Schéma VI-26***).[514] Dans tous ces cas, le groupement phenylsulfure et trifluorométhyle étant respectivement peu encombrant et encombrant, ils se positionnent préférentiellement en *cis* et les oléfines de géométrie (*Z*) sont préférentiellement obtenues (exemples **VI-5k**, **5l** et **5m**, ***Schéma VI-25*** et ***VI-26***).

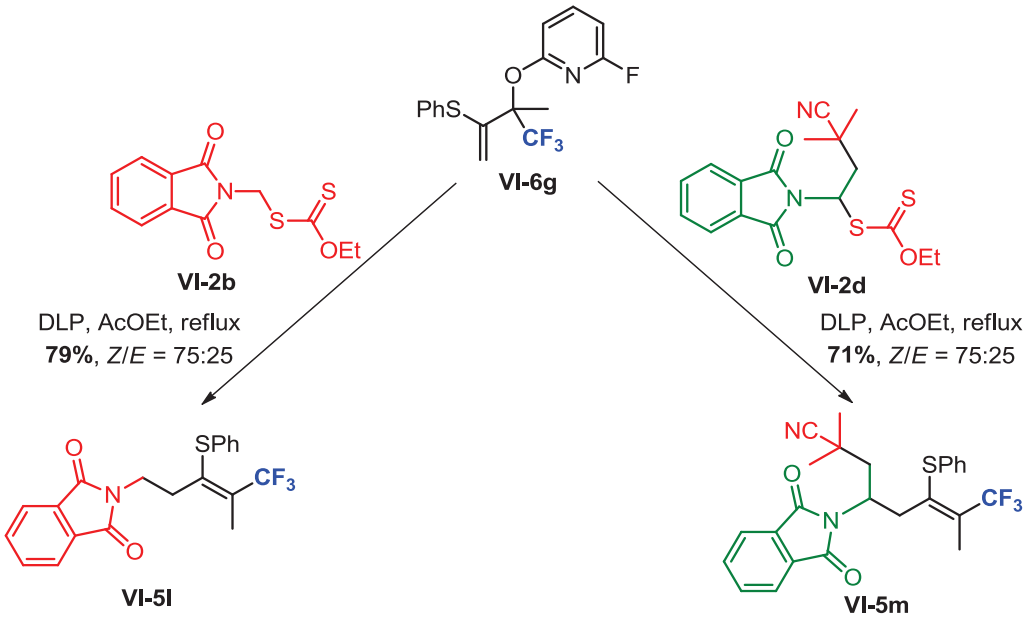
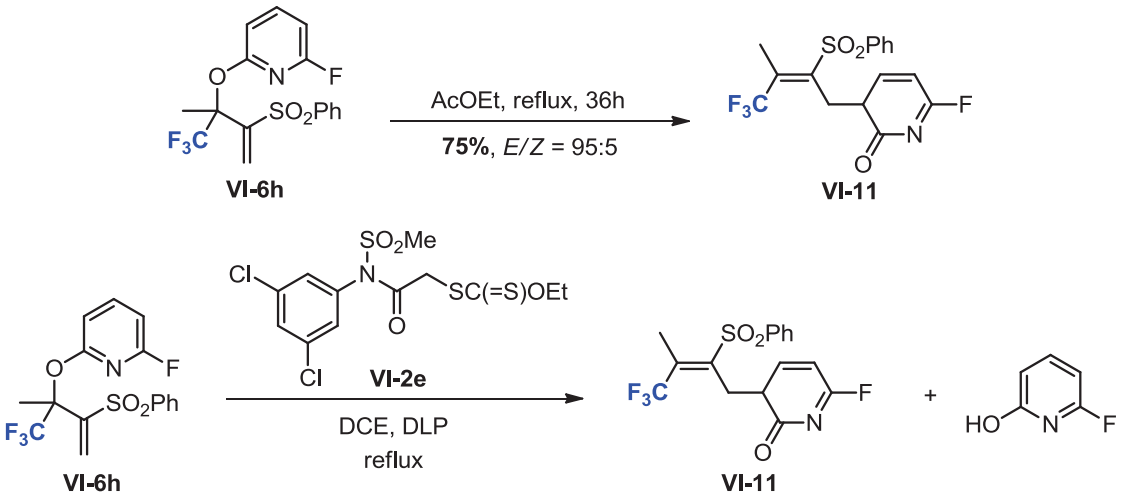


Schéma VI-26 – *Préparation de trifluorométhyle oléfines tétra-substituées*

[513] Le xanthate **VI-2d** est issu de l'addition d'isobutyronitrile sur le *N*-vinylphtalimide: Quiclet-Sire, B; Revol, G.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6656. Se référer au chapitre VII, paragraphe II.C.3. pour plus de précisions.

[514] L'exploitation synthétique du vinylsulfure **VI-5l** a été présentée au chapitre V, paragraphe II.B.

La vinylsulfone **VI-6h** a en revanche donné des résultats plus décevants. Dans un premier temps nous avons noté que cette dernière subit un réarangement de d'Eschenmoser-Claisen à la température de reflux de l'acétate d'éthyle (***Schéma VI-27***). Afin de contourner cette réaction secondaire, nous avons adopté le même mode opératoire que dans le cas des sulfures vinyliques sujet au même réarrangement (*cf* chapitre V, paragraphe III.A.1.). Malgré l'utilisation de telles conditions réactionelles, la réaction entre le xanthate **VI-2e** et l'oléfine **VI-6h** n'a pas permis d'isoler le produit d'allylation désirée. Seul le produit réarrangé **VI-11** et la 6-fluoropyridin-2-ol ont été isolés (***Schéma VI-27***). Cette dernière provient du radical fluoropyridyloxyle issu de la fragmentation de la liaison carbone–oxygène du radical adduit. La présence de ce produit secondaire, nous conduit à favoriser l'hypothèse selon laquelle l'échec des transformations mettant en jeu les vinylsulfones **VI-6f** et **VI-6h** est dû à l'instabilité des produits d'allylation dans les conditions réactionelles.



[a] Conditions réactionnelles: xanthate **V-3** (1 éq.), oléfine **V-2** (1+1 éq.), DLP (40 mol%/h).

***Schéma VI-27** – Réactivité de la vinylsulfone **VI-6h**[a]*

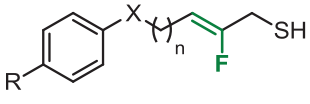
Au vue de l'efficacité de la réaction d'allylation pour la synthèse de trifluorométhyloléfines, nous avons souhaité étendre la méthode à la synthèse d'oléfines mono-fluorées en utilisant une approche similaire à la stratégie A. De plus, les valeurs de A rapportées dans la littérature pour l'atome de fluor étant comprises entre 0.15 et 0.36 kJ.mol^{-1}, nous espérions pouvoir obtenir l'isomère de géométrie (*Z*) de manière majoritaire voire très majoritaire.[515]

[515] (a) $A_{(F)}$ = 0,15 kJ.mol^{-1}: voir référence 374. (b) Par observation directe en RMN ^{1}H à basse température, $A_{(F)}$ = 0,28 kJ.mol^{-1}: Jensen F. R.; Bushweller, C. H.; Beck, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 344. (c) Par

V. Synthèse d'oléfines mono-fluorées

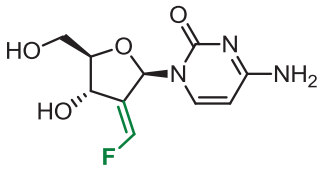
A. Quelques mots sur les mono-fluoro-oléfines

Parmi les motifs fluorés, les alcènes mono-fluorés représentent une classe particulièrement importante de molécules. Ils trouvent en effet des applications en sciences des matériaux,[516] mais aussi en chimie médicinale comme isostères de liaisons peptidiques.[517]

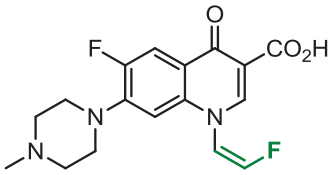


R = NMe_2, H
X = NHCO, CONH
n = 4, 5

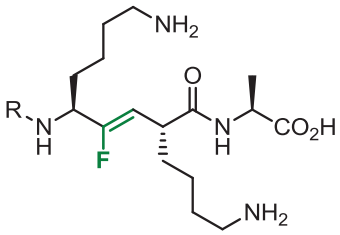
Anti-cancéreux
Inhibiteurs de l'histone déacétylase



Anti-cancéreux
Inhibiteur de la ribonucléotide réductase



Anti-bactérien
Inhibiteur de la DNA gyrase



Anti-VIH
Inhibition de la fusion du VIH

Schéma VI-28 *– Molécules biologiquement actives contenant un alcène mono-fluoré*

observation directe en RMN ^{1}H à basse température, $A_{(F)}$ = 0,36 kJ.mol^{-1}: Schneider, H. J.; Hoppen, V. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3866.

[516] (a) Babudri, F.; Farinola, G. M.; Naso, F. Ragni, R. *Chem. Commun.* **2007**, 1003. (b) Babudri, F.; Cardone, A.; Farinola, G. M.; Martinelli, C.; Mendichi, R.; Naso, F.; Striccoli, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1977. (c) Hara, S. In *Fluorine-Containing Synthons*, ed. Soloshonok, V. A. ACS Symposium Series 911, American Chemical Society, Washington, DC, 2005, p. 120. (d) Dutheuil, G.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1290. (e) Van der Veken, P.; Senten, K.; Kertesz, I.; De Meester, I.; Lambeir, A. M.; Maes, M. B.; Scharpe, S.; Haemers, A.; Augustyns, K. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1768.

[517] (a) Taguchi, T.; Yanai, H. In *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, ed. Ojima, I. Blackwell Publishing Inc, 2009, 257. (b) Dutheuil, G.; Couve-Bonnaire S.; Pannecoucke, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1290. (c) Couve-Bonnaire, S.; Cahard, D.; Pannecoucke, X. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1151. (d) Niida, A.; Tomita, K.; Mizumoto, M.; Tanigaki, H.; Terada, T.; Oishi, S.; Otaka, A.; Inui, K.-i.; Fujii, N. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 613.

Ces motifs sont de plus présents dans des molécules bioactives telles que des anti-cancéreux,[227a,518] des anti-microbiens,[519] des anti-VIH[520] ou encore des anti-diabétiques[521] (***Schéma VI-28***).

Les méthodes de préparation des oléfines mono-fluorées ont été résumées sur le ***schéma VI-29*** ci-dessous. [522]

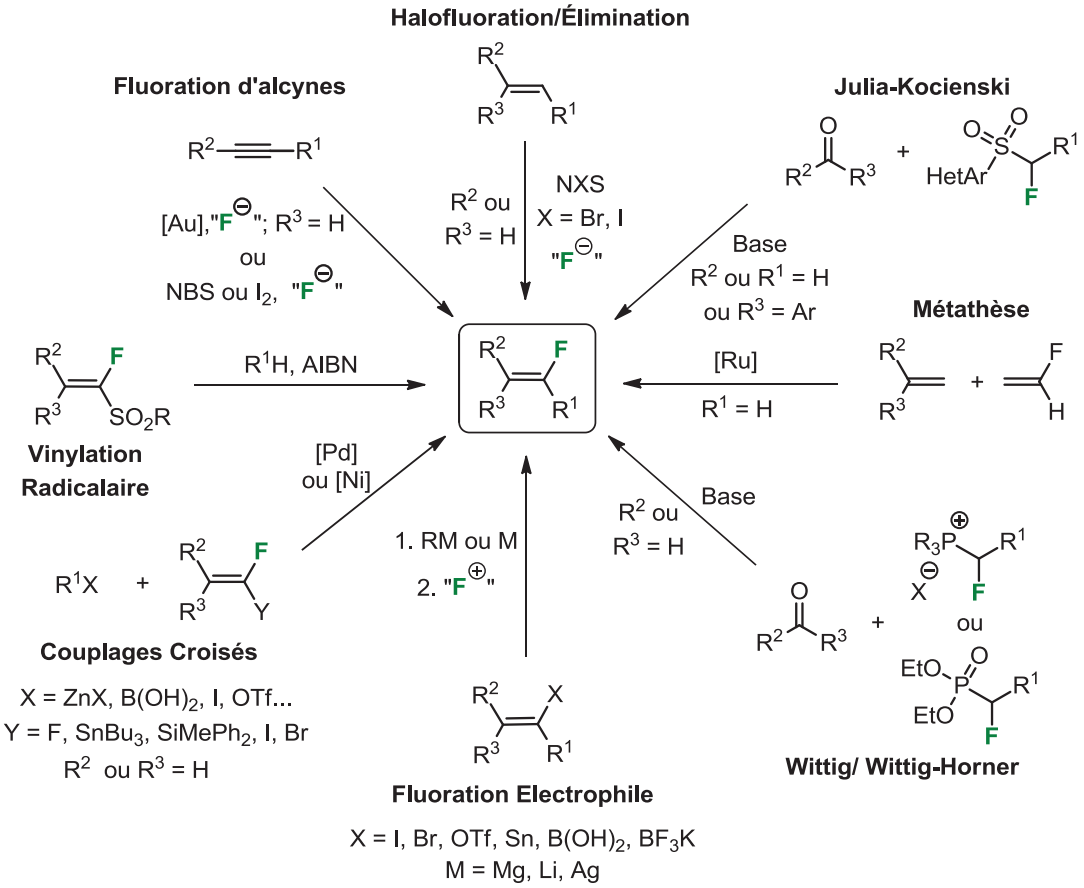


Schéma VI-29 *– Principales méthodes de préparation des oléfines mono-fluorées*

[518] (a) Osada, S.; Sano, S.; Ueyama, M.; Chuman, Y.; Kodama, H.; Sakaguchi, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 605. (b) Kanazawa, J.; Takahashi, T.; Akinaga, S.; Tamaoki, T.; Okabe, M. *Anti-Cancer Drugs* **1998**, *9*, 653.

[519] (a) Sciotti, R. J.; Pliushchev, M.; Wiedeman, P. E.; Balli, D.; Flamm, R.; Nilius, A. M.; Marsh, K.; Stolarik, D.; Jolly, R.; Ulrich, R.; Djuric, S. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2121. (b) Asahina, Y.; Iwase, K.; Iinuma, F.; Hosaka, M.; Ishizaki, T. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3194.

[520] Oishi, S.; Kamitani, H.; Kodera, Y.; Watanabe, K.; Kobayashi, K.; Narumi, T.; Tomita, K.; Ohno, H.; Naito, T.; Kodama, E.; Matsuoka, M.; Fujii, N. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2872.

[521] (a) Edmondson, S. D.; Wei, L.; Xu, J.; Shang, J.; Xu, S.; Pang, J.; Chaudhary, A.; Dean, D. C.; He, H.; Leiting, B.; Lyons, K. A.; Patel, R. A.; Patel, S. B.; Scapin, G.; Wu, J. K.; Beconi, M. G.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2409. (b) Deng, T.; Shan, S.; Li, Z.-B.; Wu, Z.-W.; Liao, C.-Z.; Ko, B.; Lu, X.-P.; Cheng, J.; Ning, Z.-Q. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, 1192.

[522] Pour une revue récente, voir: Landelle, G.; Bergeron, M.; Turcotte-Savard, M.-O.; Paquin, J.-F. *Chem. Soc.Rev.* **2011**, *40*, 2867**.**

On retiendra que les principales méthodes sont les réactions de Wittig-Horner, de Julia-Kocienski avec des réactifs mono-fluorés, le piégeage de vinylmétaux par une source de fluor électrophile et enfin les réactions classiques de couplage pallado-catalysées. Une autre famille de réactions complémentaires à ces méthodes consiste à activer un alcène ou un alcyne avec une espèce électrophile et à piéger l'intermédiaire réactif avec un ion fluorure. Ainsi, l'hydrofluoration d'alcynes catalysée par des complexes d'or, mais aussi l'halofluoration d'alcynes et d'alcènes en présence d'espèce électrophile de l'iode et du brome ont récemment été rapportées (***Schéma VI-29***).[522]

Comme l'a été énoncé par les auteurs d'une récente revue,[522] le principal défi à relever dans ce domaine de recherche est la synthèse stéréosélective d'alcènes fluorés tétra-substitués. En effet, les méthodes stéréoselectives dans le cas des alcènes di- ou tri-substitués sont souvent peu efficaces et peu stéréosélectives quand transposées à la synthèse de fluoro-oléfines tétra-susbtituées.

Pensant que la réaction d'allylation pourrait apporter une solution à ce problème, nous avons commencé notre étude avec enthousiasme.

B. Synthèse d'oléfines mono-fluorées

1. Méthodes de Synthèses de vinylfluorocarbinols terminaux

a) Méthodes rapportées dans la littérature

Seules quatre méthodes de synthèse de vinylfluorocarbinols terminaux ont été décrites à ce jour (***Schéma VI-30***). Haufe et ses collaborateurs ont rapporté l'oxydation allylique d'oléfines terminales fluorées avec le dioxyde de sélénium.[523] Ces dernières sont préparées par une séquence de bromofluoration-élimination d'alcènes terminaux. Ma a récemment publié une méthode d'hydroxyfluoration d'allènes terminaux utilisant une source de fluor électrophile.[524] De son côté, Hanamoto a exploité l'addition d'un anion α-fluorovinylique sur des aldéhydes.[525]

[523] (a) Ernet, T.; Haufe, G. *Synthesis* **1997**, 953. (b) Tranel, F.; Haufe, G. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1593. (c) Marhold, M.; Wittmann, U.; Grimme, S.; Takahashi, T.; Haufe, G. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1306. (d) Essers, M.; Mück-Lichtenfeld, C.; Haufe, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4715.
[524] Zhou, C.; Li, J.; Lü, B.; Fu, C.; Ma, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 581.
[525] Hanamoto, T.; Harada, K.; Shindo, K.; Kondo, M. *Chem. Commun.* **1999**, 2397.

Scholsser, a enfin rapporté une synthèse de vinylfluorocarbinols terminaux en trois étapes à partir du dichlorofluorométhane et d'un éther d'énol (***Schéma VI-30***).[526]

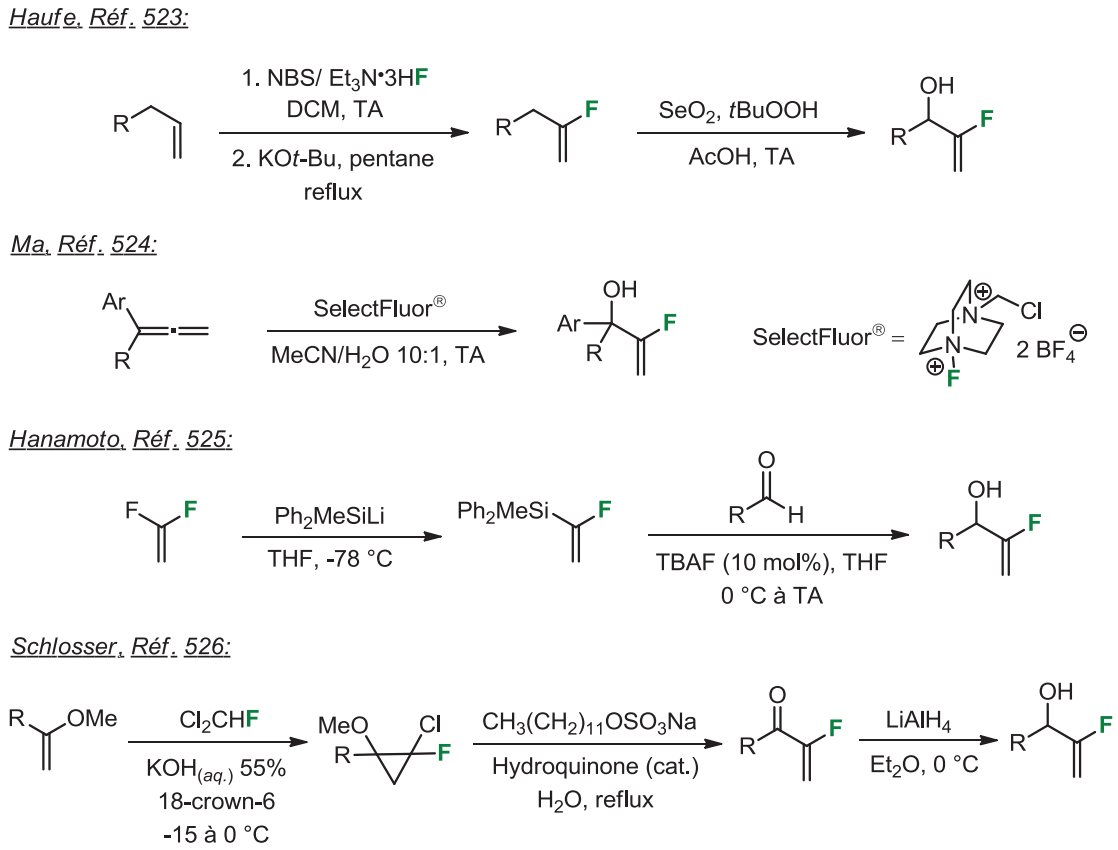


Schéma VI-30 *– Méthodes de préparation de vinylfluorocarbinols terminaux*

b) Synthèse d'un précurseur et évaluation de notre stratégie

Nous aurions aimé utiliser la méthode d'Hanamoto qui est la plus directe, et qui permet l'introduction de divers substituants sur l'aldéhyde partenaire. Malheureusement, le 1,1-difluoroéthylène nécessaire à la préparation du réactif de vinylation est un gaz extrêmement coûteux.[527]

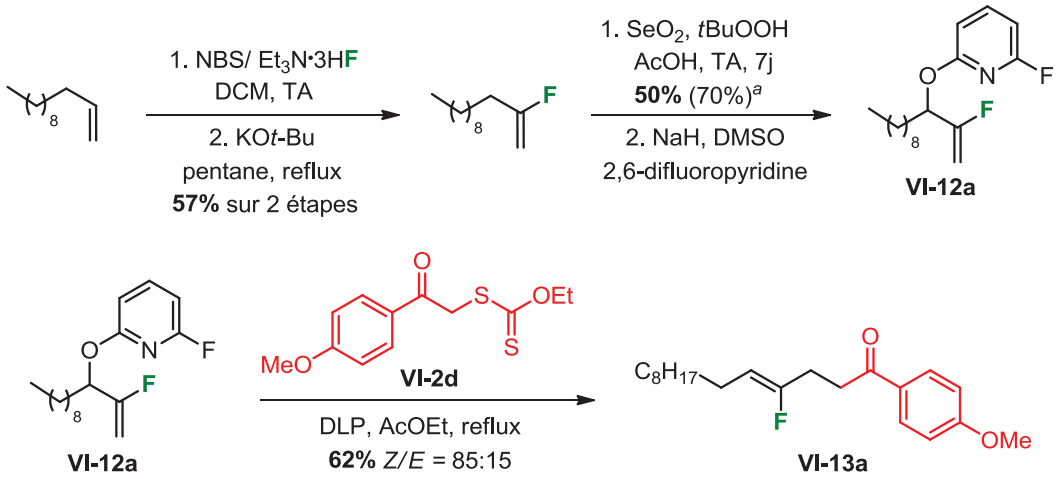
Nous avons alors préféré utiliser la méthode de Haufe pour préparer le vinylfluorocarbinol terminal dérivé du dodécène qui a été activé avec la 2,6-fluoropyridine pour fournir l'agent d'allylation **VI-12a**. Afin de tester la transformation, ce dernier a été mis en réaction avec le xanthate **VI-2d**.

---

[526] (a) Bessisre, Y.; Savary, D. N.-H.; Schlosser, M. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *173*, 1739. (b) Johnson, W. S.; Chenera, B.; Tham, F. S.; Kullnig, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 493.

[527] 1,1-difluoroéthylène: $T_{éb}$ = -83 °C; une bouteille de gaz de 227 grammes coûte environ 700€ chez Aldrich.

Nous avons alors obtenu le produit **VI-13a** avec un rendement de 62% (***Schéma VI-30***). Les deux isomères obtenus dans un rapport *Z*/*E* = 85:15 ont pu être séparés par chromatographie.[528]

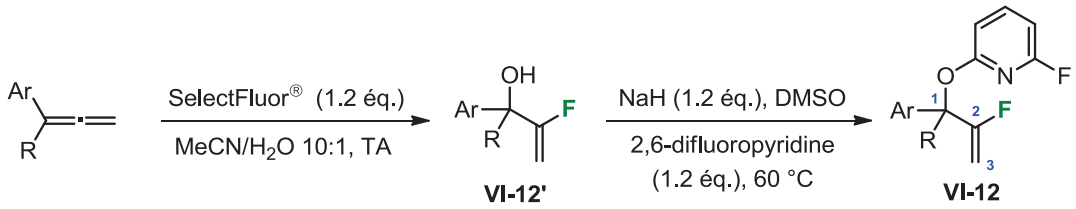


[a] Rendement corrigé basé sur la quantité d'alcène fluoré ayant été récupéré par chromatographie.

Schéma VI-31 – *Évaluation de la stratégie de synthèse d'oléfines mono-fluorées*

2. Synthèse de mono-fluoro alcènes

a) Préparation de précurseurs portant un groupement aryle en position 3



Entrée	Ar	R	Produit	Rendement	Produit	Rendement
1	Ph	Et	**VI-12'b**	77%	**VI-12b**	62%[a]
2	Ph	*i*-Pr	**VI-12'c**	47%	**VI-12c**	82%
3	Naphtyl	Me	**VI-12'd**	76%	**VI-12d**	66%
4	2-MeC_6H_4	Me	**VI-12'e**	35%	**VI-12e**	82%
5	4-$CF_3C_6H_4$	Cy	**VI-12'f**	30%	**VI-12f**	44%

[a] La réaction a été conduite à température ambiante.

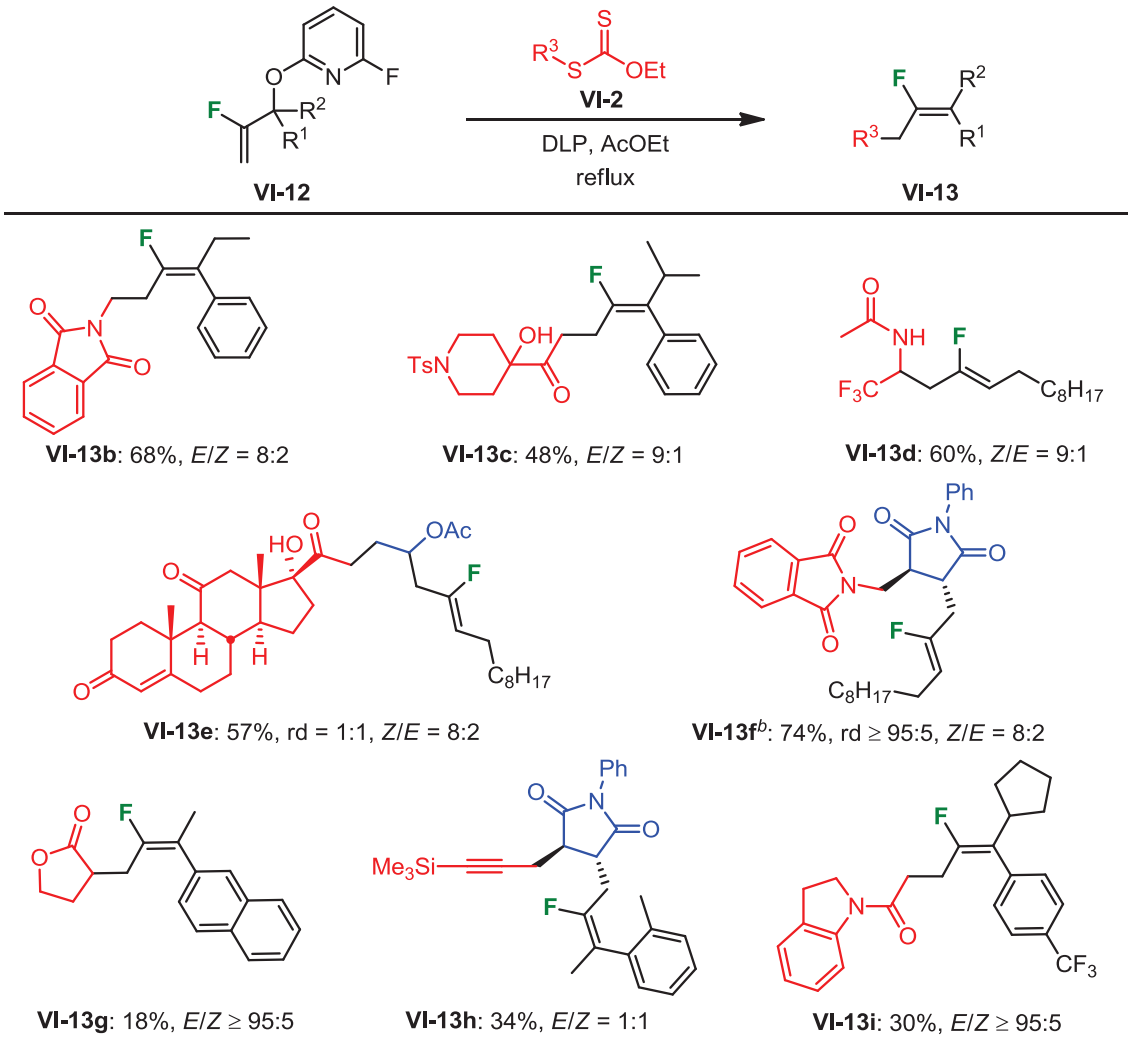
Tableau-VI-1 – *Préparation d'éthers de fluoropyridyles mono-fluorés* ***VI-11*** *portant un substituant aryle en position 3*

[528] La géométrie de l'oléfine **VI-12a** a été déterminée grâce à la constante de couplage $J^3(H–F)_{trans} \approx 37\text{-}38$ Hz > $J^3(H–F)_{cis} \approx 21\text{-}22$ Hz.

La méthode de Haufe étant limitée à l'introduction d'une chaîne alkyle simple en position 3 des agents d'allylation; nous avons utilisé la méthode développée par Ma dans le but d'introduire un second substituant à cette position et ainsi essayer d'accéder à des oléfines mono-fluorées tétra-substituées (***Tableau-VI-1***).[529]

b) Évaluation de l'étendue de la réaction d'allylation

Des alcènes mono-fluorés **VI-13** fonctionnalisés ont alors pu être préparés avec des rendements moyens à bons par réaction d'allylation radicalaire entre les éthers de fluoropyridyles **VI-12** et des xanthates de divers nature (***Schéma VI-32***).



[a] **VI-12** (2 éq.), **VI-2** (1 éq.), DLP ajouté en portion de 30 mol%/h, [b] La réaction a été conduite dans le DCE

Schéma VI-32 *– Étendue de la réaction de construction d'oléfines mono-fluorées*[a]

[529] Les allènes terminaux ont été synthétisés grâce à une procédure rapportée dans la littérature: Kippo, T.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3864.

Dans la quasi-totalité des cas, les niveaux de stéréosélectivité obtenus sont bons. L'isomère de géométrie (*Z*) a été majoritairement obtenu dans le cas des adduits **VI-13a**, **13d**, **13e** et **13f** dérivés du précurseur **VI-12a** portant un substituant alkyle en position 3. De manière inexpliquée, lorsque l'agent d'allylation porte un groupe aryle en position 3 (**VI-12b-12f**), la sélectivité de la réaction est inversée et l'isomère (*E*) est majoritairement obtenu (exemples **VI-13b**, **13c**, **13g**, **13h** et **13i**, ***Schéma VI-32***).[530] En l'occurrence, pour ces derniers exemples, la stéréoselectivité de la réaction dépend de la nature des substituants portés en position 3 par l'agent d'allylation **VI-12**. Elle est d'autant meilleure que l'aryle ne possède pas de substituant en position *ortho* ou *méta* et que le substituant alkyle est encombrant (***Schéma VI-32***).[531]

De bons rendements ont été obtenus dans le cas des éthers de fluoropyridyles **VII-12a**, **12b**, et **12c**. Des rendements plus modestes ont en revanche été observés avec les oléfines **VI-12d**, **12e** et **12f** portant un substituant aryle différent d'un simple phényle en position 3 (***Schéma VI-32***). Nous pensons que ce résultat est dû à un réarrangement compétitif de Smiles du radical intermédiaire (***Schéma VI-33***). [75,532] Le réarrangement néophyle du radical néophényle a été découvert par Urry et Karash, il y a près de 70 ans, lorsqu'ils ont conduit la réaction entre le chlorure de néophényle et le bromure de phényle magnésium en présence de cobalt (***Schéma VI-33***).[533]

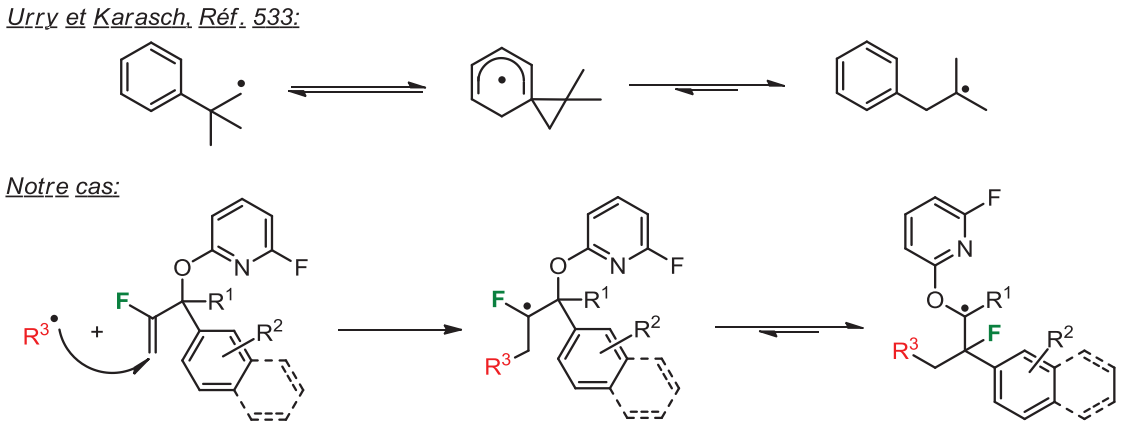


Schéma VI-33 – *Réarrangement néophyle proposé*

[530] Comme présenté dans la partie expérimentale, la stéréochimie des oléfines tétra-substituées a été déterminée par expérience nOeSY.
[531] Les isomères (*E*) et (*Z*) de **VI-12g** ont été séparés par chromatographie. L'isomère (*Z*) minoritaire n'a cependant pas pu être isolé pur. La stéréosélectivité de la réaction d'allylation est moins bonne que celle annoncée au ***schéma VI-32*** (*E*/*Z* < 95:5).
[532] Pour des exemples de réactions de Smiles radicalaires, voir: (a) Studer, A. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2001; Vol. 2, pp 44-60. (b) Tada, M.; Shijima, H.; Nakamura, M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2499.
[533] Urry, W. H.; Kharasch, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1438.

Il a plus tard été montré, que ce type de réarrangement opère aussi *via* la formation de cycles comportant entre quatre[534] et six chaînons.[535]

Notons que les fluoro-oléfines **VI-13e**, **13f** et **13h** sont constituées de trois composants, une oléfine, un xanthate et un agent d'allylation (***Schéma VI-32***). Elles ont été préparées dans le but de mettre en avant la flexibilité offerte par la technologie des xanthates. Les xanthates **VI-14a**, **14b** et **14c** ayant été engagés dans la réaction d'addition-élimination proviennent en effet respectivement de l'addition du xanthate **VI-2e** sur l'acétate de vinyle et des xanthates **VI-2b** et **VI-2e** sur le *N*-phényle maléimide (***Schéma VI-34***).

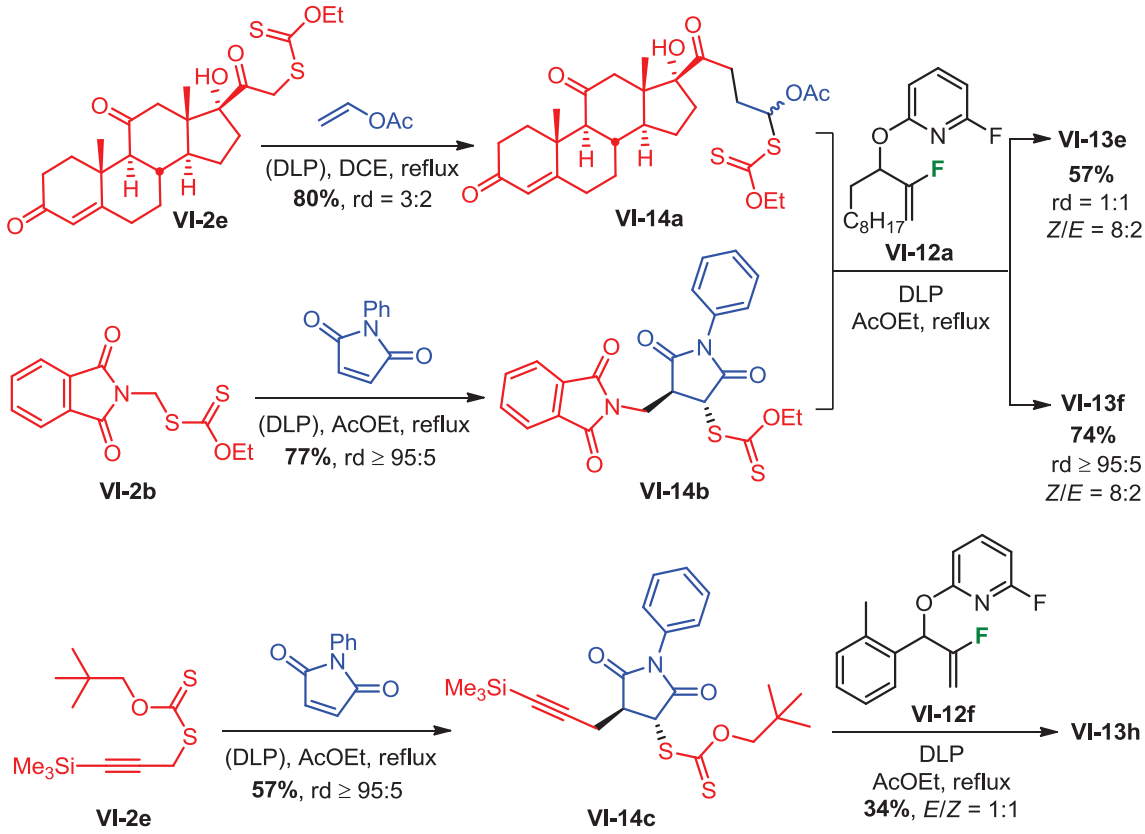


Schéma VI-34 *– Combinaison de la réaction d'addition et d'allylation des xanthates*

[534] Bacqué, E.; El Qacemi, M.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3817.
[535] Pour une revue, voir: Studer, A.; Bossart, M. *Tetrahedon* **2001**, *57*, 9649.

Conclusion et Perspectives

En conclusion, nous avons exploité la technologie d'allylation des éthers de fluoropyridyles pour mettre au point une nouvelle méthode de synthèse de deux classes de molécules en forte demande dans les secteurs de la pharmacie, de l'agrochimie et des matériaux: les oléfines trifluorométhylées et mono-fluorées. Ces méthodes sont complémentaires de celles rapportées dans la littérature et permettent en particulier l'introduction de motifs polaires et électrophiles qui ne seraient pas compatibles avec la grande majorité des méthodes décrites à ce jour.

Dans le cas des vinyles-CF_3, la possibilité de placer le groupement CF_3 soit en position 2 soit en position 3 de l'agent d'allylation augmente la flexibilité de la méthode en donnant accès, au choix, à deux régioisomères. En utilisant la stratégie B, il est possible d'introduire un substituant en position 2 de l'agent d'allylation et ainsi d'obtenir des oléfines trifluorométhylées tétra-substituées très difficiles à obtenir par ailleurs. Dans le cas des oléfines mono-fluorées, une approche similaire à la stratégie A a été mise en place afin de préparer des produits tri- et tétra-substitués, avec un bon contrôle de la géométrie de l'alcène nouvellement formé. La synthèse d'alcènes mono-fluorés de géométrie fixée est particulièrement difficile; notre méthode est donc remarquable en ce sens. La réaction montre tout de même des limitations lorsque l'un des substituants de l'éther **VI-12** est un groupement aromatique.

Les perspectives de ce projet sont multiples. Dans un premier temps, en rapport direct avec notre étude, il serait pertinent d'évaluer le de manière plus complète le potentiel de la stratégie B en introduisant une variété de substituants en position 2 des éthers **VI-6**. Diverses molécules intéressantes telles que les cétones α-trifluorométhylées, les bis-trifluoro-oléfines ou encore les sulfures vinyliques portant un groupement CF_3, dont nous avons montré le potentiel synthétique au chapitre précédent, pourraient ainsi être construites (***Schéma VI-35***). Il serait aussi utile de préparer des éthers de fluoropyridyles **VI-12** portant deux substituants alkyles en position 3, afin de déterminer si la réaction procède toujours avec de bons niveaux de stéréosélectivité. Les substrats nécessaires à cette étude pourraient être préparés par réaction d'un organolithien avec la fluoro-ènone de Schlosser[526] suivie de l'activation par la 2,6-difluoropyridine (***Schéma VI-35***).

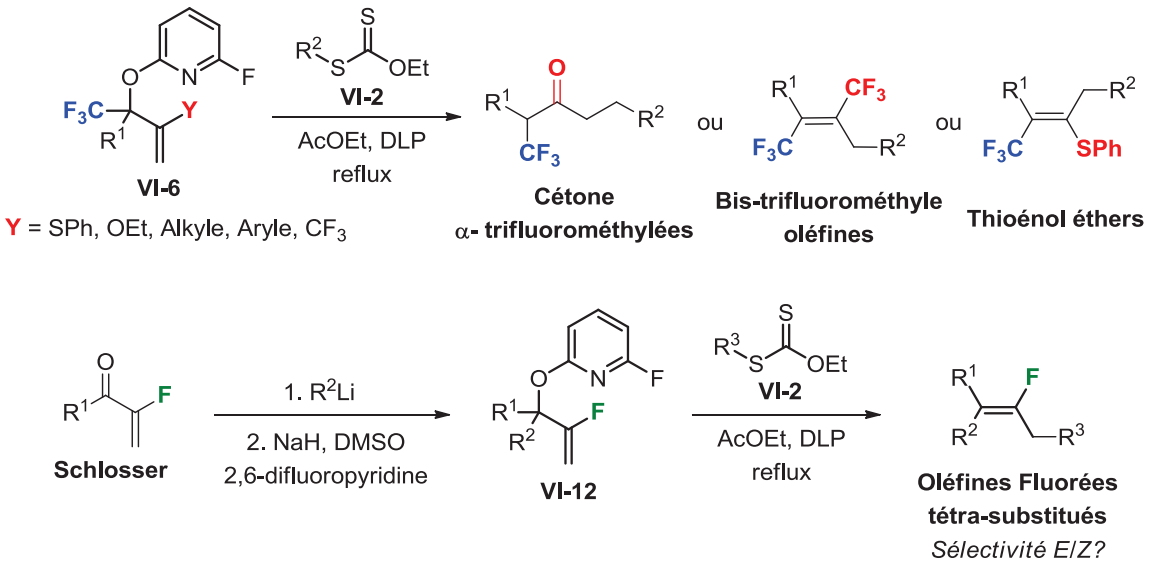


Schéma VI-35 *– Perspectives de synthèse pour les trifluoro- et fluoro-oléfines*

Les molécules contenant des groupements alkyles partiellement fluorées sont aussi des molécules d'intérêt en chimie médicinal. En particulier les groupes difluorométhyle et fluorométhyle sont connus pour agir comme des donneurs lipophiles de liaison hydrogène et comme bio-isostères de thiols et d'alcools.[536] Bien qu'un certain nombre de procédures aient été rapportées pour la synthèse de composés aromatiques substitués par un groupement mono-[537] ou di-fluorométhyle,[538] peu de méthodes existent pour la synthèse de leurs analogues vinyliques.[539]

[536] (a) Erickson, J. A.; McLoughlin, J. I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1626. (b) Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529. (c) Furuya, T.; Kuttruff, C.; Ritter, T. *Curr. Opin. Drug Disc. Dev.* **2008**, *11*, 803. (d) Rewcastle, G. W.; Gamage, S. A.; Flanagan, J. U.; Frederick, R.; Denny, W. A.; Baguley, B. C.; Kestell, P.; Singh, R.; Kendall, J. D.; Marshall, E. S.; Lill, C. L.; Lee, W.-J.; Kolekar, S.; Buchanan, C. M.; Jamieson, S. M. F.; Sheperd, P. R. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7105. (e) Filler, R.; Kobayashi, Y.; Yagupolskii, L. M. *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*; Elsevier: Amsterdam, 1993. (f) Cox, C. D.; Breslin, M. J.; Whitman, D. B.; Coleman, P. J.; Garbaccio, R. M.; Fraley, M. E.; Zrada, M. M.; Buser, C. A.; Walsh, E; S.; Hamilton, K.; Lobell, R. B.; Tao, W.; Abrams, M. T.; South, V. J.; Huber, H. E.; Kohl, N. E.; Hartman, G. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2697.

[537] (a) Stavber, S.; Zupan, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7347. (b) Blessley, G.; Holden, P.; Walker, M.; Brown, J. M.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2754. (c) Ichikawa, J.; Sugimoto, K.-i.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. *Chem. Lett.* **1987**, 1985. (d) Ichihara, J.; Hanafusa, T.; Takai, Y.; Ito, Y. *Chem. Lett.* **1992**, 1161. (e) Kersemans, K.; Mertens, J. De Proft, F.; Geerlings, P. *J. Lab. Comp. Radiopharm.* **2011**, *54*, 80. (f) Dixon, E. A.; Fischer, A.; Robinson, F. P. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 2629.

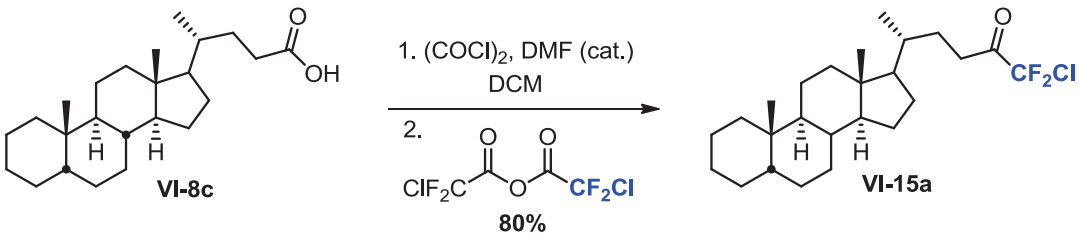
[538] (a) Fujixara, Y.; Dixon, J. A.; Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Dixon, D. D.; Collins, M. R.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**,*134*, 1494. (b) Fier, P. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5524. Voir les references qui y sont citées.

[539] Pour les mono-fluorométhyle oléfines, voir: (a) Shellhamer, D. F.; Conner, R. J.; Richardson, R. E.; Heasley, V. L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5015. (b) Shellhamer, D. F.; Curtis, C. M.; Dunhman, R. H.; Hollingsworth, Don R.; Ragains, M. L.; Richardson, R. E.; Heasley, V. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2751. (c) Dolence, J. M.; Poulter, D. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 119. Pour les di-fluorométhyle oléfines, voir: (c) Chen, Q.-Y.; Qiu, Z.-M. *J. Fluorine Chem.* **1986**, *31*, 301. (d) Konno, T.; Daitoh, T.; Noiri, A.; Chae, J.; Ishihara, T.; Yamanaka, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 933 ; (e) Ueki, H.; Chiba, T.; Kitazume, T. *J. Org. Chem.*

Les méthodes pour leur synthèse sont similaires à celles des vinyles-CF_3 présentées au paragraphe I. L'étendue ainsi que la régiosélectivité de ces réactions sont cependant souvent limitées.

La synthèse de chlorodifluorocétones, *via* la réaction de Zard évoquée au paragraphe II.B.2., a récemment été rapportée.[540] Cette réaction est le point de départ idéal pour étendre notre réaction à la formation de difluoro-alkyles oléfines. En effet, l'atome de chlore pourrait soit être réduit,[541] soit servir à la fonctionnalisation de la cétone ou de l'oléfine finale.[542] Avec cette stratégie en tête, nous avons préparé la chlorodifluorocétone **VI-15a** (***Schéma VI-36***).

Pensant que l'atome de chlore pourrait être un atout pour la stéréosélectivité de la réaction radicalaire et étant donné que la réaction des chlorodifluorocétones avec les organomagnésiens de Grignard a été rapportée,[543] nous avons synthétisé l'alcool allylique **VI-16a** (***Schéma VI-36***). Parallèlement, l'alcool **VI-17a** a été préparé par réaction de réduction puis d'addition-1,2 du bromure de vinyle magnésium.[544] Les alcools **VI-16a** et **VI-17a** ont été soumis aux conditions de substitution aromatique nucléophile de la 2,6-difluoropyridine; cependant aucune conversion n'a été observé même lorsque le milieu réactionnel a été chauffé (***Schéma VI-36***).



2006, *71*, 3506. (f) Golubev, A. S.; Pasternak, P. V.; Shidlovskii, A. F.; Savelèva, L. N.; Averkiev, B. B.; Nesterov, V. N.; Antipin, M. Y.; Peregudov, A. S.; Chkanikov, N. D. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *114*, 63.

[540] Diter, P.; Magnier, E.; Blazejewski, J.-C. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1235.

[541] La réduction des chlorodifluorocétones n'a pas été rapportée dans la littérature.

[542] Des réactions catalysées au zinc, au palladium et à l'indium ont été rapportées: (a) Fenain, F.; Médebielle, M.; Rocher, M.; Onomura, O.; Okada, E.; Shibata, D. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1286. (b) Qiu, Z.-M.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5570. (c) Médebielle, M.; Onomura, O.; Keirouz, R.; Okada, E.; Yano, H.; Terauchi, T. *Synthesis* **2002**, 2601. (d) Qiu, Z.-M.; Burton, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1813.

[543] Osipov, S. N.; Golubev, A.; Sewald, N.; Michel, T.; Kolomiets, A. F.; Fokin, A. V.; Burger, K. *J; Org. Chem.* **1996**, *61*, 7521.

[544] La réaction de réduction de la chlorodifluorocétone a été menée dans les conditions développées par Béatrice Quiclet-Sire pour la réduction de trichlorocétones, voir: Zard, S. Z. *Synlett.* **2009**, *3*, 333.

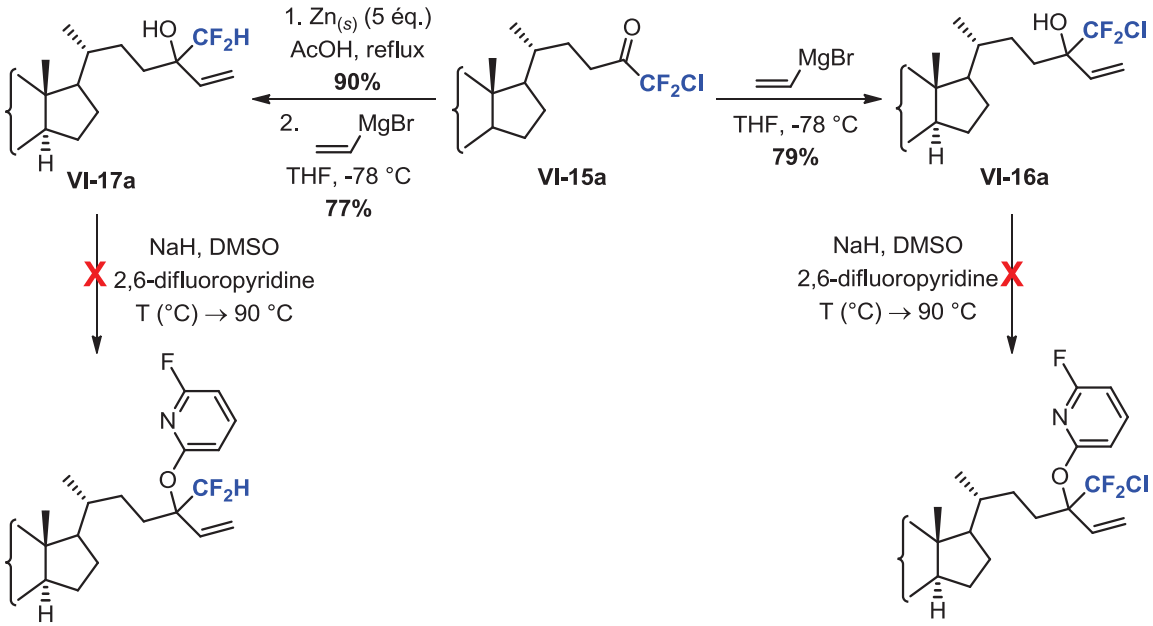


***Schéma VI-36**– Tentative de préparation d'éthers de fluoropyridyles dérivés d'un acide biliaire*

Nous avons pensé que cette absence de réaction pouvait provenir de l'encombrement autour des alcools portés par **VI-16a** et **VI-17a** et avons préparé le vinyle carbinol **VI-16b** de manière analogue, en choisissant un acide de départ ayant déjà été utilisé dans le cas des vinyles-CF_3 (***Schéma VI-37***). L'alcool **VI-16b**, s'est toutefois de nouveau montré non-réactif vis-à-vis de la 2,6-fluoropyridine. Enfin, lorsque nous avons essayé de réduire la chlorodifluorocétone **VI-15b** dans les mêmes conditions que celles utilisées pour **VI-15a**, nous avons obtenu un mélange de mono- et di-fluorocétones inséparables par chromatographie sur gel de silice. Ce mélange n'a pas pu être exploité; cependant l'observation de la bis-réduction est intéressante dans la mesure où nous pourrions en principe accéder à des mono-fluorométhyle oléfines avec cette approche.

La question de l'activation des alcools du type **VI-16** et **VI-17** reste donc en suspens. Dans le premier cas, la conjoncture de la faible nucléophilie de l'alcool **VI-15** et de l'encombrement stérique généré par le groupe CF_2Cl pourrait expliquer cette absence de réaction. Dans le cas des alcools **VI-17**, il se pourrait que l'acidité du proton au pied de la cétone et des deux atomes de fluor pose problème. Nous n'avons cependant jamais observé de dégradation des alcools de départ et il se pourrait que l'utilisation de l'hydrure de potassium augmente la nucléophilie des alcoolates dérivés de **VI-16** et **VI-17** de manière sufisamment significative pour nous permettre de réaliser la substitution aromatique nucléophile de la 2,6-difluoropyridine.

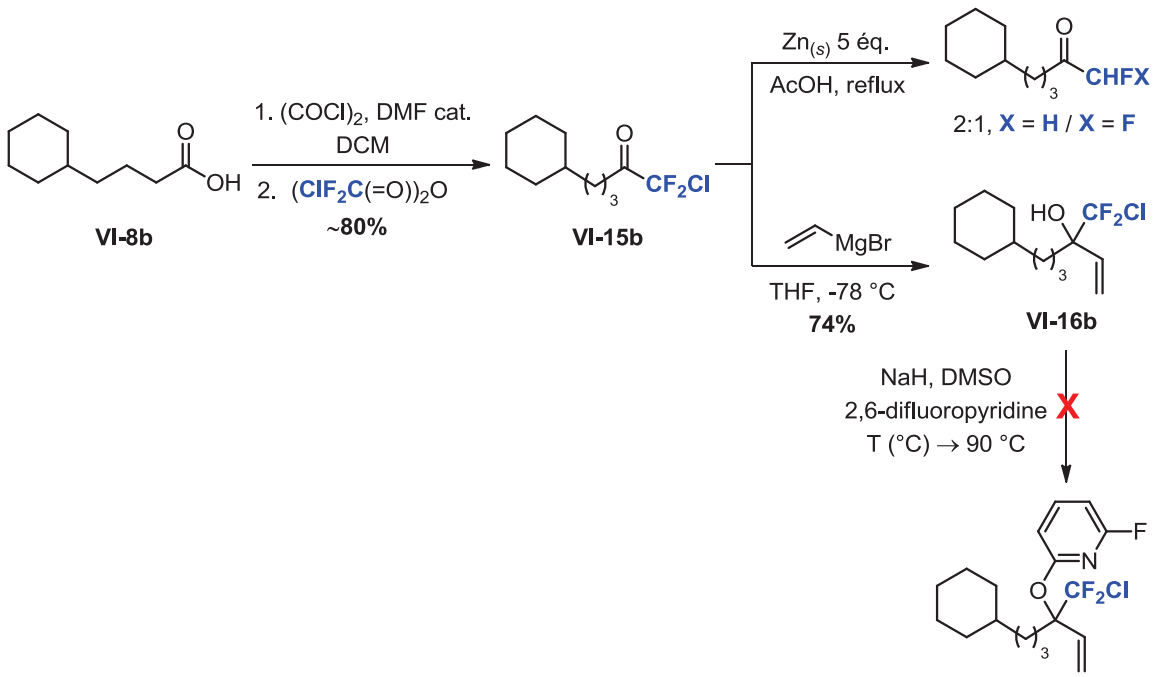


Schéma VI-37 *– Vers la préparation des éthers de fluoropyridyle*

En résumé, nous avons développé des méthodes flexibles, convergentes et de haute tolérance fonctionnelle pour la synthèse de trifluorométhyle et monofluoro-oléfines. Nous avons ouvert la voie à l'extension potentielle de la réaction d'allylation des éthers de 2-fluoropyridyle à la formation de mono- et di-fluorométhyle oléfines. Une réaction d'allylation faisant intervenir un nouveau groupement partant radicalaire a également été découverte (radical cumyle, ***Schéma VI-22***). Cette dernière a des applications synthétiques intéressantes qui seront présentées au chapitre suivant.

Partie III

Chapitre VII

Exploitation d'un Nouveau Mode de Fragmentation Radicalaire pour la Synthèse de Cétones et de Dicétones-1,5

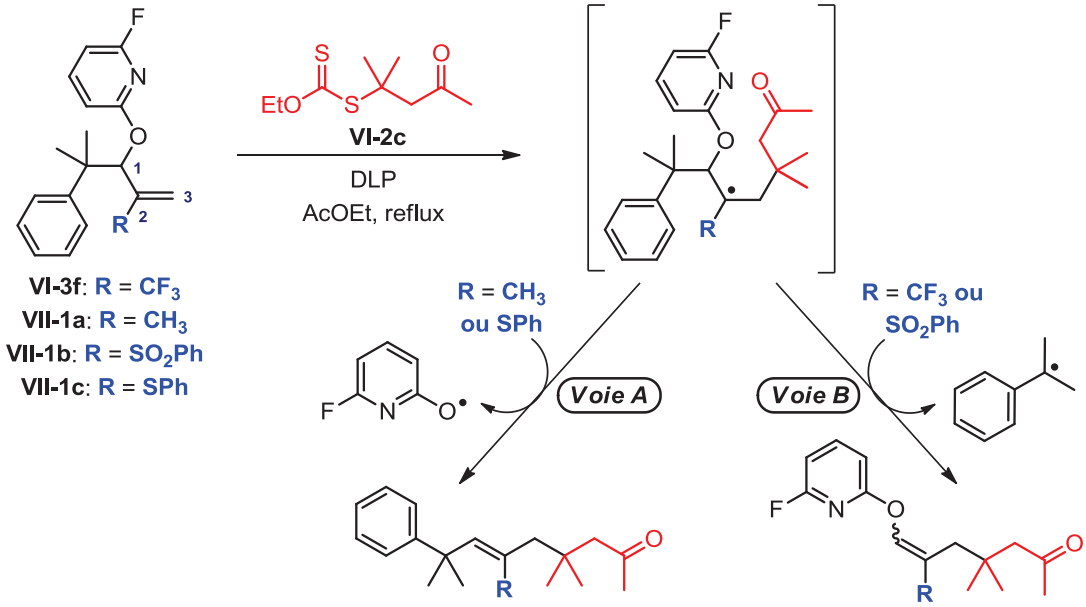
Ce travail a fait l'objet d'une publication :

"From a Remarkable Manifestation of Polar Effect in a Radical Fragmentation to the Synthesis of Highly Functionalized Ketones"

Debien, L.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3808.

Introduction

Au chapitre précédent, nous avons mentionné que la réaction entre l'oléfine trifluorométhylée **VI-3f** et le xanthate **VI-2c** a fourni de manière inattendue l'éther d'énol **VI-10** (Voie B, ***Schéma VII-1***). Ce produit est issu de la fragmentation de la liaison C–C benzylique et du départ d'un radical cumyle stabilisé.



Entrée		Produit de rupture C-O **VII-2**	Produit de rupture C-C
1	R = CF_3	0%	**VI-10**: 82%, *E*/*Z* = 1:1
2	R = CH_3	**VII-2a**: 56%, *E*/*Z* = 96:4	0%
3	R = SO_2Ph[a]	0%	**VII-3**: 75%, *E*/*Z* = 65:35
4	R = SPh	**VII-2b:** 60%, *Z*/*E* = 80:20	0%

[a] Le produit de réarrangement d'Eschenmoser-Claisen **VII-1b'** de l'oléfine **VII-1b** a aussi été isolé:

Schéma VII-1 *– Effets polaires dans une fragmentation radicalaire: compétition entre les ruptures homolytiques des liaisons C–O et C–C*

Pensant que ce mode de fragmentation était lié à la présence du groupement électro-attracteur (R = CF_3) en position 2 de **VI-3f**, nous avons préparé l'éther de fluoropyridyle **VII-1a** portant un groupement R = Me et l'avons placé en réaction avec le xanthate **VI-2c**. Nous avons alors observé une réaction différente de celle obtenue avec l'oléfine **VI-3f** et avons isolé le produit « normal » d'allylation **VII-2a** (Voie A, ***Schéma VII-1***). Une divergence de comportement similaire entre les oléfines **VII-1b** et **VII-1c**, portant respectivement un substituant R = SO_2Ph et R = SPh, a été constatée lors de la réaction avec le xanthate **VI-2c**.

Ainsi, l'oléfine **VII-1b** portant un groupement électro-attracteur sulfone en position 2 a fourni l'éther d'énol **VII-3** provenant de l'élimination d'un radical cumyle alors que l'éther de fluoropyridyle **VII-1c** portant un groupe électro-donneur sulfure a fourni l'oléfine **VII-2b** issu de la fragmentation de la liaison C–O (***Schéma VII-1***).

L'élimination de l'un ou l'autre des groupements partants radicalaires semble donc être régie par le caractère électronique du substituant porté par l'agent d'allylation en position 2. Une telle sélectivité dans une élimination radicalaire est remarquable et sans précédent. Afin de rationaliser ces observations expérimentales, nous avons proposé l'explication suivante. Après l'addition du radical issu du xanthate sur l'éther de fluoropyridyle, le radical intermédiairement formé se trouve en *alpha* du groupement R (***Schéma VII-1***). La présence d'un groupement R électro-déficient (R = CF_3 ou SO_2Ph), perturbe l'orbitale la plus haute occupée (SOMO) et abaisse son niveau énergétique (***Schéma VII-2***).[545]

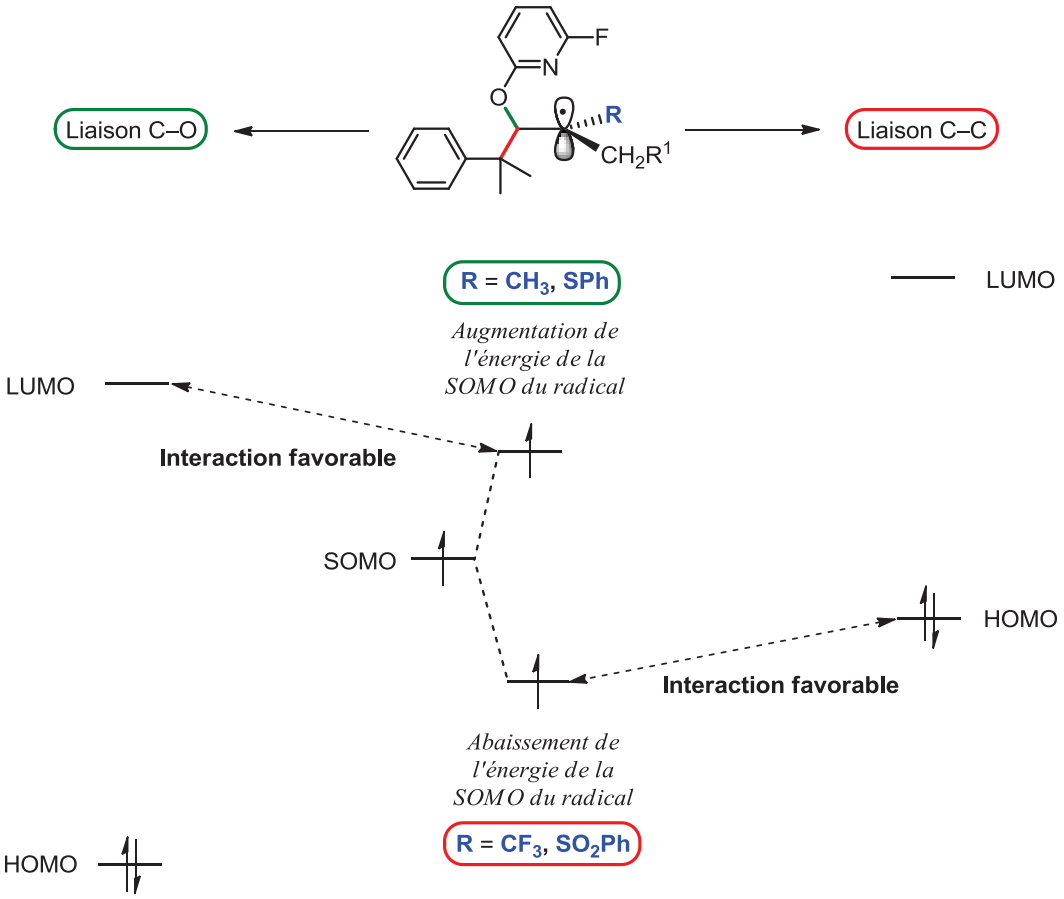


Schéma VII-2 *– Explication de la sélectivité de la β-élimination observée*

[545] Ce raisonnement est homologue à celui mené au Chapitre I, paragraphe I.D. pour expliquer les effets polaires rencontrés lors des additions radicalaires.

L'interaction avec l'orbitale moléculaire la plus haute occupée de la liaison benzylique C–C (HOMO) devient alors la plus favorable (interaction à trois électrons). Cette interaction favorable résulte en la rupture préférentielle de la liaison C–C benzylique par rapport à la liaison C–O (***Schéma VII-2***). A l'inverse, si le groupe présent en position 2 est riche en électrons (R = Me ou SPh), l'orbitale SOMO occupée par le radical est déstabilisée vers les hautes énergies et interagit de manière favorable avec l'orbitale la plus basse vacante (LUMO) de la liaison C–O. Ce recouvrement favorable induit alors l'élimination du radical oxyfluoropyridyle (***Schéma VII-2***).

Au vue de ces résultats préliminaires, nous avons décidé de poursuivre notre étude pour diverses raisons. Les effets polaires dans les réactions d'additions radicalaires sont bien documentés et ont largement été présentés au chapitre III.[546] Ils restent en revanche peu étudiés pour les réactions de fragmentation. De plus, les réactions de fragmentations radicalaires déclenchées à partir de radicaux centrés sur un atome de carbone sont, pour l'heure majoritairement limitées à la rupture homolytique de liaisons C–Sn, C–S et C–O (voir Chapitre III). Les ruptures de liaisons C–C sont pour leur part connues dans le cas des cycles contraints à 3 ou 4 chaînons.[547] Elles peuvent aussi être réalisées grâce à des radicaux alcoxyles hauts en énergie[548] mais sont rares à partir de radicaux centrés sur un atome carbone « ordinaire ».[549]

---

[546] Pour des articles sur les effets polaires liés aux additions radicalaires, voir: (a) De Vleeschouwer, F.; Van Speybroeck, V.; Waroquier, M.; Geerlings, P.; De Proft, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2721. (b) Fischer, H.; Radom, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1340. (c) Laird, E. R.; Jorgensen, W. L. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 9. (d) Tedder, J. M. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 313.

[547] Voir chapitre III, paragraphe VI.A.

[548] C'est le cas de la fragmentation Norrish type I, pour un exemple récent, voir: (a) Dake, G R.; Fenster, E. E.; Patrick, B. O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6711. Ces ruptures homolytiques de laisons C–C à partir de radicaux alcoxyles sont rencontrées dans les initiations mettant en jeu des peroxydes. De telles fragmentations peuvent aussi être réalisées par la réaction de l'oxygène ou d'un radical peroxyde avec une insaturation, voir: (b) Hirashima, S.; Kudo, Y.; Nobuta, T.; Tada, N.; Itoh, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4328. (c) Mang, H.; Gross, J.; Lara, M.; Goessler, C.; Schoemaker, H. E.; Guebitz, G. M.; Kroutil, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5201. (d) Mang, H.; Gross, J.; Lara, M.; Goessler, C.; Schoemaker, H. E.; Guebitz, G. M.; Kroutil, W. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3350. (e) Wang, J.-Q.; He, L.-N.;. Miao, C.-X; Gao, J. *ChemSusChem* **2009**, *2*, 755. Ces réactions de fragmentation à partir de radicaux alcoxyles est aussi responsable de la dégradation de l'ADN et de l'ARN, voir: (f) Swauger, J. E.; Dolan, P. M.; Zweier, J. L.; Kuppusamy, P.; Kensler, T. W. *Chem. Res. Toxicol.* **1991**, *4*, 223. (g) Jacobs, A. C.; Resendiz, M. J. E.; Greenberg, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3668. Pour des exemples récents de réactions de ruptures C–C à partir de radicaux alcoxyles, voir: (h) Zhu, S.; Das, A.; Bui, L.; Zhou, H.; Curran, D. P.; Rueping, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1823. (i) Lui, H.; Dong, C.; Zhang, Z.; Jiang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1.

[549] (a) Kessabi, F. M.; Winkler, T.; Luft, J. A. R.; Houk, K. N. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2255. (b) Luft, J. A. R.; Winkler, T.; Murphy, F.; Kessabi, F. M.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8175. (c) Heng, R.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3296. (d) Cholleton, N.; Gauthier-Gillaizeau, I.; Six, Y.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2000**, 535 et résultats non publiés. Pour des dépolymérisations radicalaires, voir: (e) Kruse, T.

Dans ce chapitre, nous présenterons dans un premier temps les précédents de fragmentations radicalaires de liaisons C–C à partir de radicaux carbonés. Nous exposerons par la suite les résultats que nous avons obtenus et montrerons comment la nouvelle fragmentation découverte a été exploitée pour la synthèse de cétones et de dicétones-1,5.

I. Précédents de fragmentations C–C

Il existe peu de fragmentations de liaisons C–C à partir de radicaux carbonés « ordinaires » non chargés et ne possédant pas de cycle tendu en position *alpha*. Ce paragraphe présentera dans un premier temps les exemples connus de ce type de fragmentations. Dans un second temps, nous montrerons comment les radicaux cations carbonés ont été exploités pour réaliser des fragmentations de liaisons C–C benzyliques et allyliques relativement proches de la rupture homolytique que nous avons découverte.

A. Fragmentations à partir de radicaux carbonés non-chargés

En 2008, des chimistes de Syngenta ont découvert un réarrangement par contraction de cycle inattendu lors de l'utilisation de la méthode de l'épingle de Stork-Nishiyama à un stade avancé de la synthèse de l'avermectine B_1 (***Schéma VII-3***).[549a]

Cette contraction de cycle provient du réarrangement du radical cyclohexyle, généré par cyclisation du radical α-silylé, selon une séquence d'ouverture (rupture C–C) et de cyclisation 5-*exo*-trig (***Schéma VII-3***). Les auteurs ont dans un premier temps été surpris qu'un radical cyclohexyle puisse subir une réaction de fragmentation et ont alors montré par calcul DFT que ce réarrangement est énergétiquement favorable grâce à la présence de groupements fortement stabilisants en position 2 et 3 du cyclohexyle.[549b] La présence du groupe stabilisant en position 3 (un diène-1,4 ici) rend l'étape de fragmentation possible alors que celui en position 2 (un ester ici) stabilise le radical final généré par cyclisation 5-*exo*-trig (***Schéma VII-3***).

M.; Woo, O. S.; Wong, H.-V.; Khan, S. S.; Broadbelt, L. J. *Macromolecules* **2002**, *35*, 7830. (f) Fodor, C.; Bozi, J.; Blazsó, M.; Iván, B. *Macromolecules* **2012**, *45*, 8953.

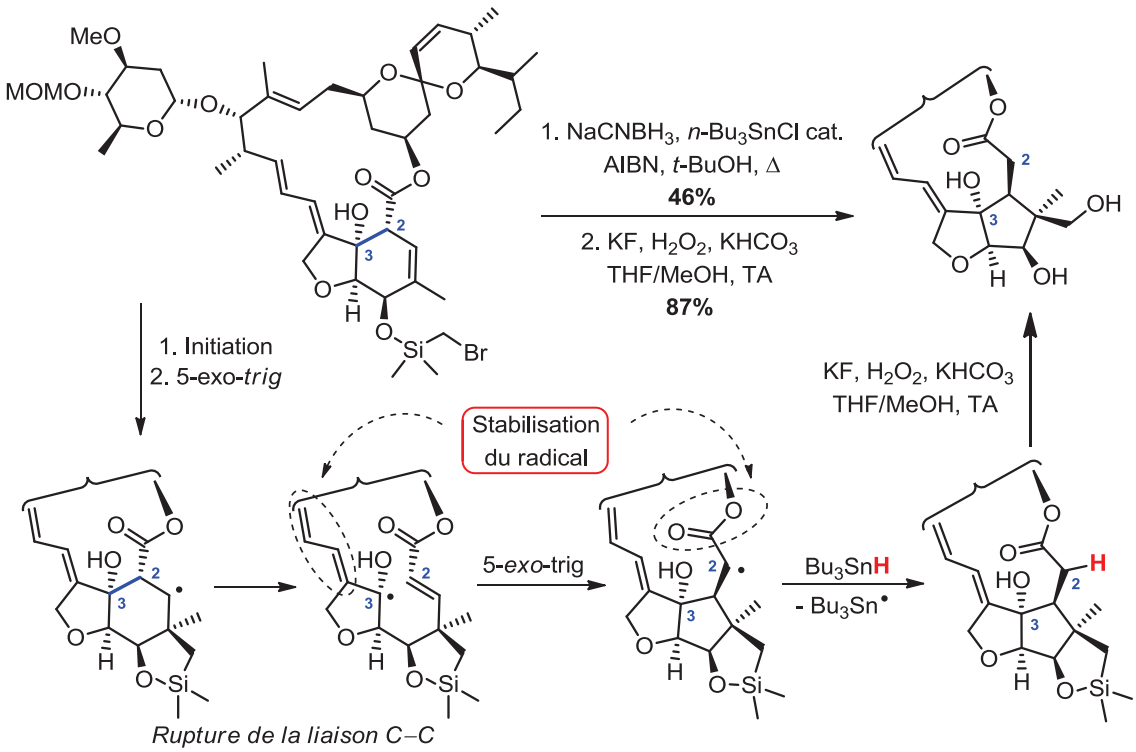


Schéma VII-3 *–Fragmentation d'un radical cylohexyle*

Quelques années plus tard, une autre réaction d'ouverture d'un radical cyclohexyle a été découverte au laboratoire.[549c] En essayant de construire un modèle du bicyle AB du Taxol® par réaction de cyclisation 8-*exo*-trig, le docteur Rama Heng, n'a pas observé le produit désiré mais la formation d'une dicétone-1,2. La disposition *anti* mal assignée des substituants acyle et allyle est à l'origine de cette découverte. Cette dernière rend en effet la cyclisation impossible et des réactions d'abstraction hydrogène-1,5, de fragmentation, et d'oxydation ont successivement lieu, pour donner la dicétone isolée (***Schéma VII-4***).

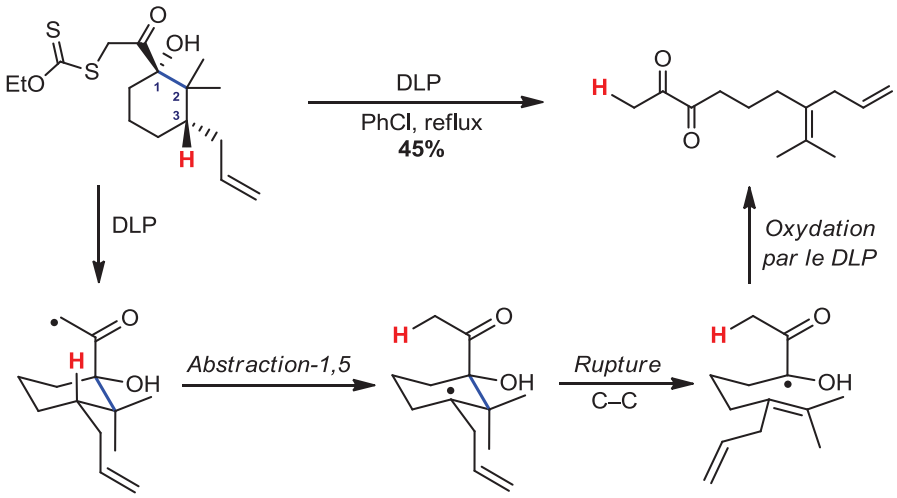


Schéma VII-4 *– Synthèse de dicétones-1,2 par fragmentation d'une liaison C–C*

Cette réaction a par la suite été étendue à des dérivés portants divers groupements en position 3. Comme précédemment, l'étape de fragmentation est rendue possible par la présence du groupe acyle stabilisant (***Schéma VII-4***).

La première observation de rupture d'une liaison C–C en série acyclique a été effectuée au laboratoire par le docteur Nathalie Cholleton,[549d] lorsqu'une dicétone-1,3 homo-allylique a été mise en réaction avec un xanthate dérivé de phosphonate. Dans ce cas, un mélange de produit d'addition et de phosphonate allylique a été obtenu (a, ***Schéma VII-5***). De plus des quantités anormalement élevées de DLP ont dû être utilisées pour arriver à conversion complète. Ce résultat est lié à la rupture partielle de la liaison C–C représentée en bleue pour former un radical stabilisé par deux fonctions cétones (a, ***Schéma VII-5***). Lorsque l'une des deux cétones est protégée sous la forme d'un acétale, la réaction indésirable de fragmentation n'est plus favorable et la réaction d'addition par transfert de groupement xanthate opère de manière efficace (b, ***Schéma VII-5***). Notons que cette fragmentation est restée au stade d'observation expérimentale et n'a pas été exploitée.

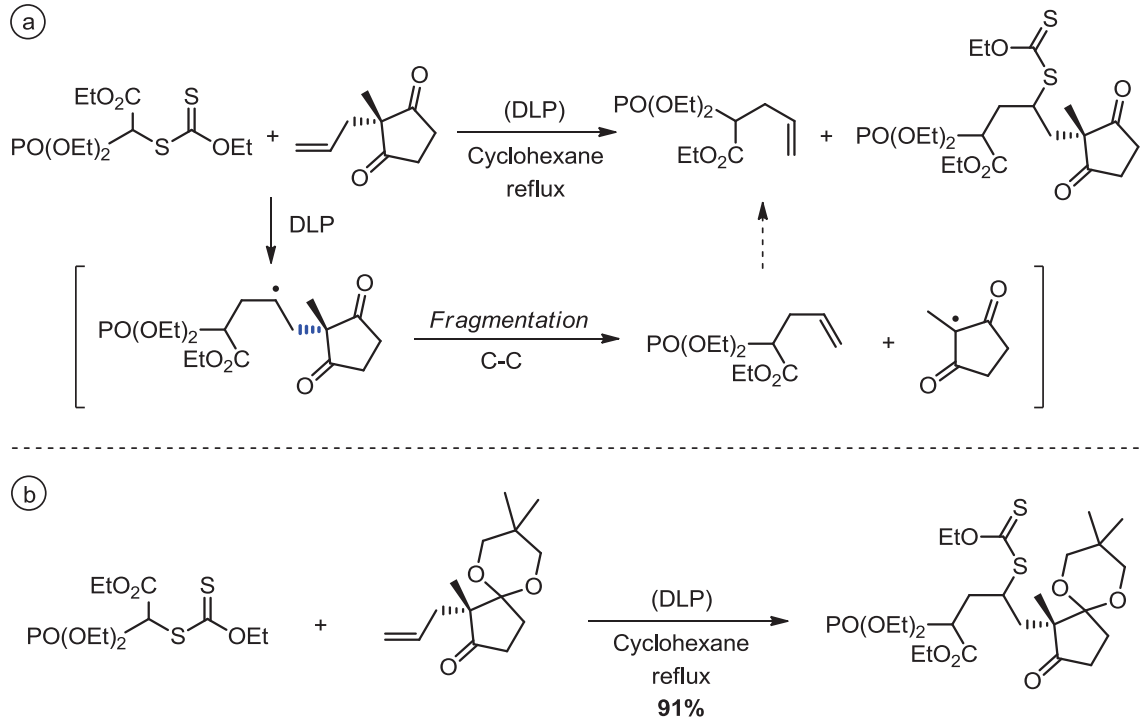


Schéma VII-5 *– Fragmentation partielle à partir d'une dicétone-1,3 homo-allylique*

Les dégradations thermiques du polystyrène[549e] et du poly(*N*-vinylimidazole)[549f] à haute température ont aussi été rapportées comme des processus dont les mécanismes font intervenir la rupture homolytique de liaisons C–C.

Deux chemins réactionnels menant à la dépolymérisation du poly(*N*-vinylimidazole) ont par exemple été mis en évidence (***Schéma VII-6***). Alors que la fragmentation d'une liaison C–N ne conduit qu'à une rupture partielle de la chaîne du polymère, la fragmentation d'une liaison C–C conduit à la dépolymérisation complète du matériau (***Schéma VII-6***).

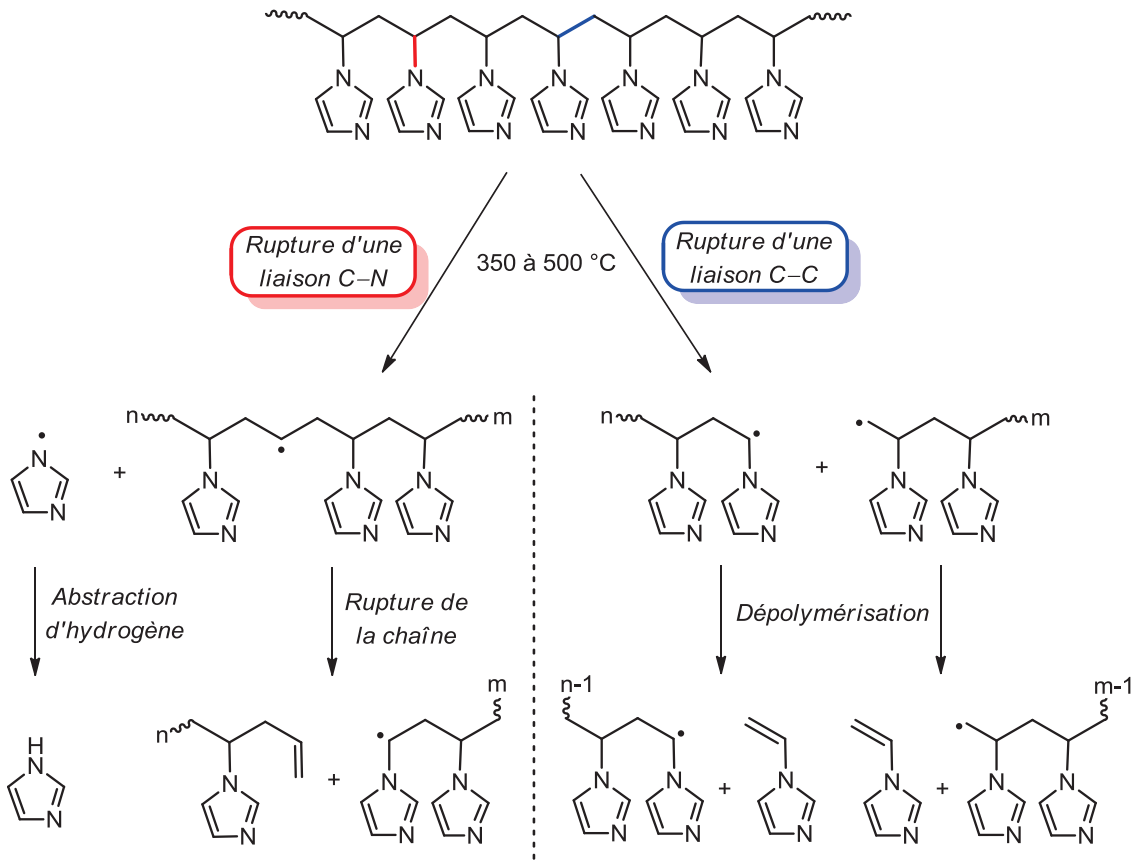


Schéma VII-6 – *Dépolymérisation radicalaire du poly(N-vinylimidazole)*

Enfin, récemment au laboratoire le doctorant Pierre Salomon a mis en évidence la rupture homolytique d'une liaison C–C lorsqu'il a utilisé le 2,2-dimethyl-1-phenylbut-3-en-1-ol comme alcène pour effectuer une séquence d'addition-cyclisation avec un xanthate fluorée dérivé du thiophénol (***Schéma VII-7***).

L'étape d'addition s'est révélée être efficace. L'étape de cyclisation a en revanche donné un résultat inattendu et le produit de cyclisation du radical intermédiaire sur le noyau aromatique porté par l'atome de soufre n'a pas été observé. En effet, dans ce cas, c'est le produit provenant de la rupture homolytique de la liaison C–C représentée en bleue qui a été isolé avec un rendement acceptable de 50% (***Schéma VII-7***).

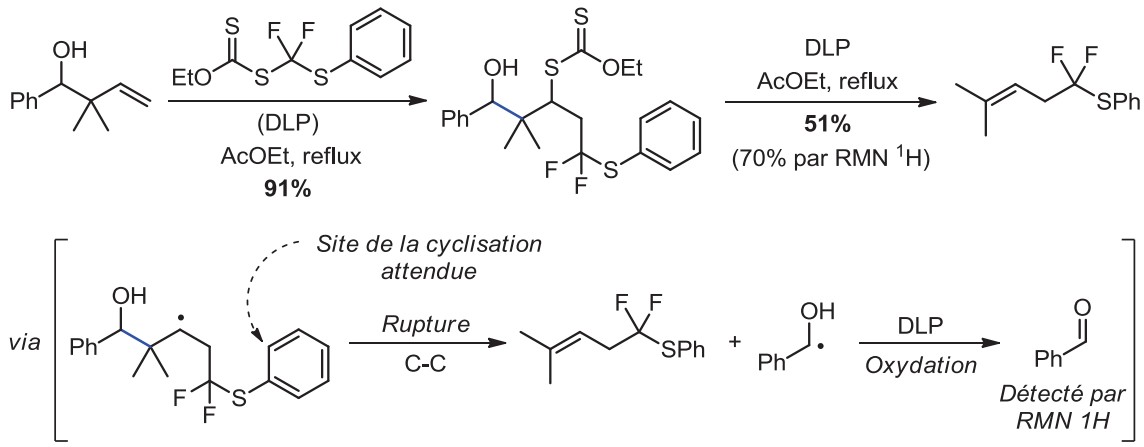


Schéma VII-7 *– Fragmentation d'une liaison C–C avec expulsion du radical de l'alcool de benzyle récemment découverte au laboratoire*

Le radical de l'alcool de benzyle issu de cette fragmentation de la liaison C–C a été oxydé par le DLP dans les conditions opératoires et le benzaldéhyde a pu être identifié sur la RMN ^{1}H du brut réactionnel (***Schéma VII-7***).

Comme nous venons de le voir, les exemples de fragmentation de liaisons C–C dans des structures non contraintes à partir de radicaux carbonés non-chargés sont rares. De plus, les méthodes mettant en jeu de telles fragmentations sont d'utilité synthétique et d'étendue limitées. Une approche complémentaire à celle présentée consiste à utiliser des radicaux cations générés par transfert mono-électronique (SET : Single Electron Transfert) pour réaliser des ruptures homolytiques de liaisons C–C.

B. Fragmentations à partir de radicaux cations

Les radicaux cations permettent de réaliser de nombreuses réactions de fragmentation de liaisons carbone–hétéroatome, hétéroatome–hétéroatome, carbone–métal ou encore hétéroélément–métal.[550] Bien que les fragmentations de liaisons C–C à partir de radicaux cations trouvent des applications synthétiques, leur utilité principale est liée à leur exploitation dans des procédés industriels tels que la dégradation oxydante de la lignine[551] ou encore dans la fabrication de carburants et de matières plastiques à partir de charbon.[552]

[550] Pour des revues, voir: (a) Schmitell, M.; Burghart, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2550. (b) Baciocchi, E.; Bietti, M.; Lanzalunga, O. *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 467.
[551] Fisher, T. H.; Dershem, S. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1504.
[552] Schlosberg, R. H. *Chemistry of Coal Conversion,* Plenum, New York, **1985**.

1. Les radicaux cations aryles : rupture de liaisons benzyliques

Les premières études de ruptures homolytiques de liaisons C–C à partir de radicaux cations se sont portées sur des radicaux cations bi-benzyles.[553] Ces dernières ont montré que la réaction de rupture homolytique est en compétition avec la perte d'un proton menant à la formation d'un radical benzylique stabilisé (***Schéma VII-8***).

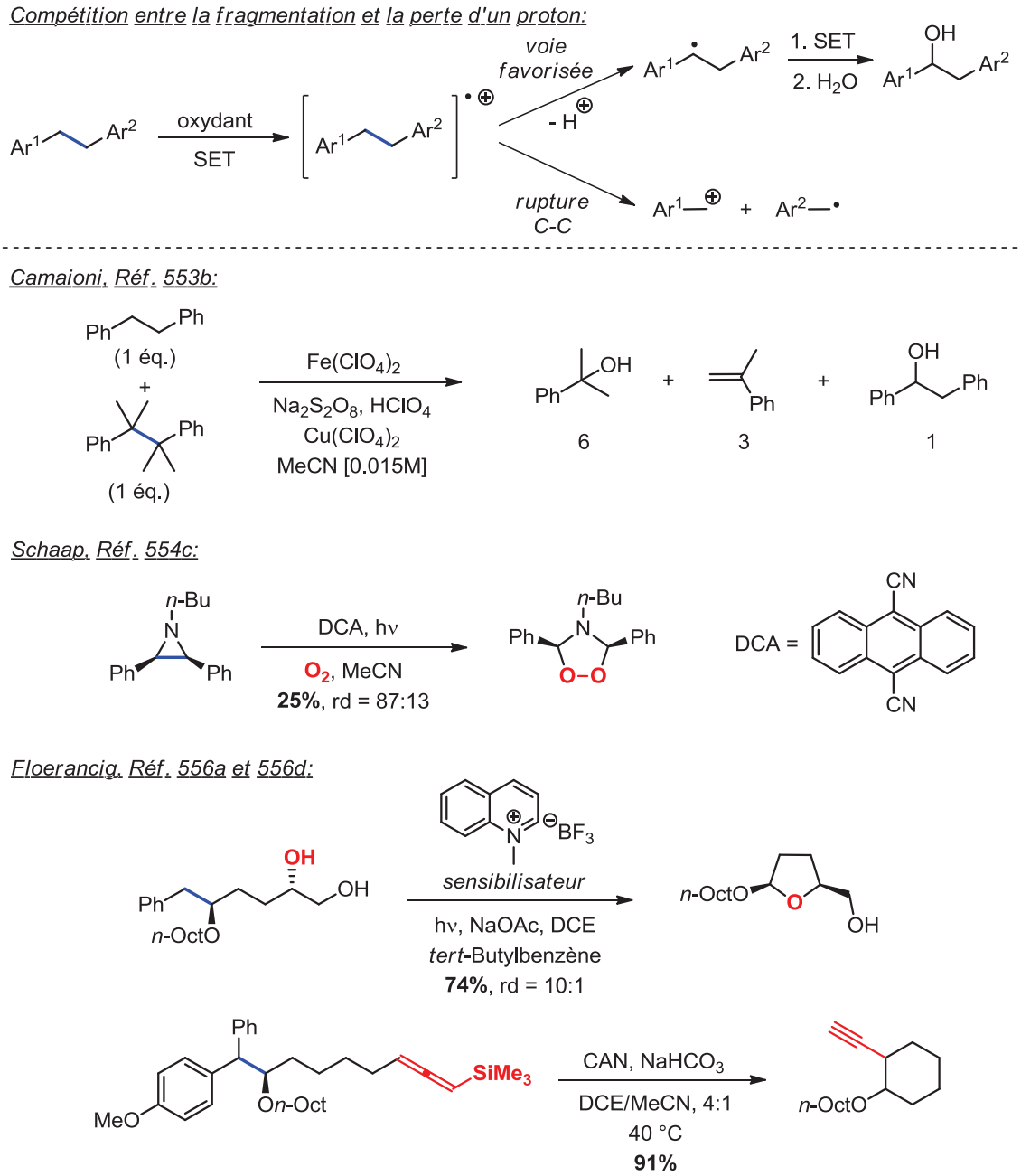


Schéma VII-8 *– Exemples de réactions avec rupture de liaisons C–C benzyliques*

[553] (a) Trahanovsky, W. S.; Brixius, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6778. (b) Camaioni, D. M.; Franz, J. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1607. (c) Fukuzumi, S.; Tokuda, Y.; Kitano, T.; Okamoto, T.; Otera, J. *J. Am. Chem.* Soc. **1993**, *115*, 8960.

Notons néanmoins que la présence de substituants alkyles ou d'un hétéroatome sur les carbones benzyliques favorise la rupture de la liaison C–C par rapport à la perte d'un proton. De plus, Camaioni a montré que le radical cation bi-benzyle évolue principalement par perte d'un proton benzylique et que le radical cation bi-cumyle fragmente plus vite que cette perte de proton (***Schéma VII-8***).[553b]

Jusqu'à récemment, la plupart des applications synthétiques de ce type de rupture homolytique a reposé sur l'exploitation de la contrainte stérique présente dans des substrats possédants des cycles à trois[554] ou quatre chaînons.[555] Le radical cation engendré par ouverture du cycle de petite taille peut alors être piégé par divers nucléophiles, comme par exemple, l'oxygène (***Schéma VII-8***).[550,554c] Floreancig a récemment exploité les radicaux cations benzyles en série acyclique afin de créer un cation stabilisé et de le piéger par un nucléophile interne oxygéné ou carboné (***Schéma VII-8***).[556]

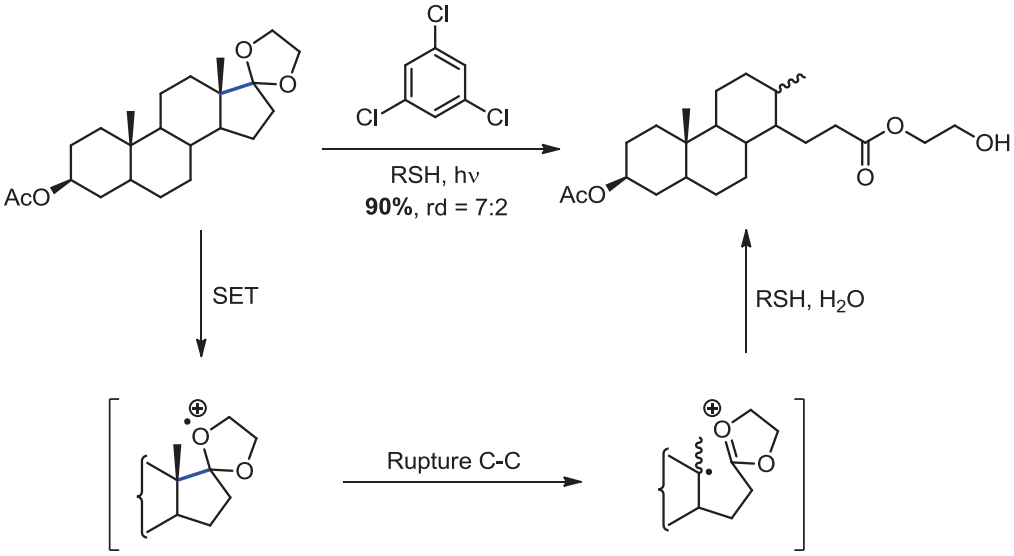
2. Rupture de liaisons C–C non benzyliques à partir de radicaux cations

Au cours des années 90, des réactions impliquant des ruptures de liaisons C–C non benzyliques à partir de cations radicaux ont été développées. Comme dans le cas des radicaux cations benzyliques, la perte d'un proton est en compétition avec la rupture homolytique de la liaison C–C. La réaction de rupture de la liaison C–C doit être rendue thermodynamiquement favorable pour obtenir une réaction de fragmentation productive. En pratique, ceci peut être réalisé en plaçant un groupement stabilisant pour les radicaux, tel qu'une insaturation sur l'un des carbones, et un hétéroatome stabilisant les cations sur l'autre carbone.[550] Cette stratégie permet aussi de rendre la réaction régio-sélective. De part sa nature, elle est cependant principalement limitée à la génération de radicaux cations non-centrés sur un carbone mais sur un hétéroélément (1er exemple, ***Schéma VII-9***).[550,557]

---

[554] (a) Boche, G.; Walborsky, H. M. *Cyclopropane Derived Reactive Incermediates, Updates from the Chemistry* of *Functional Groups* (Eds.: *S.* Patai. Z. Rappoport) Wiley, Chichester, **1990**. (b) Takahashi, Y.; Ohaku, H.; Morishima, S.; Suzuki, T.; Miyashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5207. (c) Schaap, A. P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3047.
[555] Schaap, A. P.; Siddiqui, S.; Prasad, G.; Palomino, E.; Lopez, L. *J. Photochem.* **1984**, *25*, 167.
[556] (a) Kumar, V. S.; Floreancig, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3842. (b) Siders, J. R. II; Wang, L.; Floreancig, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2406. (c) Aubele, D. L.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3443. (d) Wang, L.; Seiders, J. R. II; Floreancig, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12596.
[557] Albini, A.; Mella, M.; Freccero, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 575.

Radical cation centré sur un hétéroélément, Réf. 557:



Radical cation carboné, Réf. 558b:

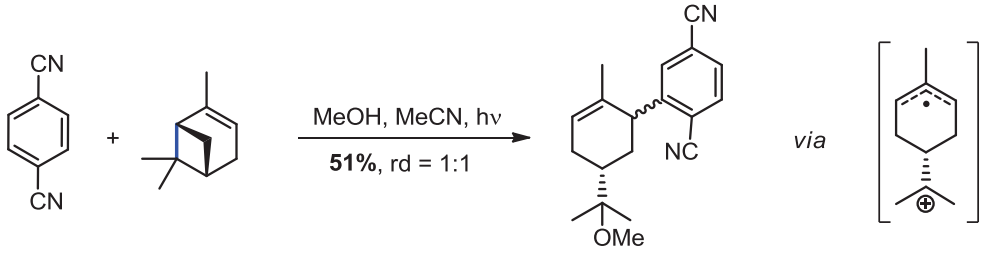


Schéma VII-9 *– Rupture de liaisons C–C non benzyliques*

Les seuls exemples utilisant un radical cation centré sur un atome de carbone exploitent la tension de cycle présente dans des cyclopropanes et des cyclobutanes vinyliques (2ème exemple, ***Schéma VII-9***).[550,558] Les liaisons allyliques clivées dans ces cas sont électroniquement proches de liaisons benzyliques.

Devant le peu de méthodes permettant la fragmentation de liaisons C–C à partir de radicaux carbonés non-chargés, et pensant que la nouvelle réaction d'allylation découverte dans le cadre de notre étude sur les oléfines trifluorométhylées pourrait permettre la synthèse d'aldéhydes et de cétones fonctionnalisées, nous avons décidé d'étudier sa généralisation.

[558] (a) Weng, H.; Sethuraman, V.; Roth, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7021. (b) Arnold, D. R.; Du, X. *J. Am. Chem. Soc*. **1989**, *111*, 7666.

II. Synthèse de cétones et de dicétones-1,5 fonctionnalisées

A. Blocage de la fragmentation selon la liaison C–O

Notre objectif premier a été d'accéder à des éthers d'énols similaires aux produits **VI-3f** et **VII-3** mais portant un groupement clivable sur l'oxygène. La fluoropyridine présente sur l'oxygène dans ces produits n'a en effet pas d'intérêt synthétique et limite la réaction aux agents d'allylations portant un groupement électro-attracteur en position 2. La solution la plus immédiate consiste à choisir un groupement tel que la liaison C–O ne soit plus homolytiquement sécable quand placée en α d'un radical carboné. Nous avons ainsi décidé d'utiliser le groupement acétate facile à introduire et synthétiquement utile (***Schéma VII-10***).

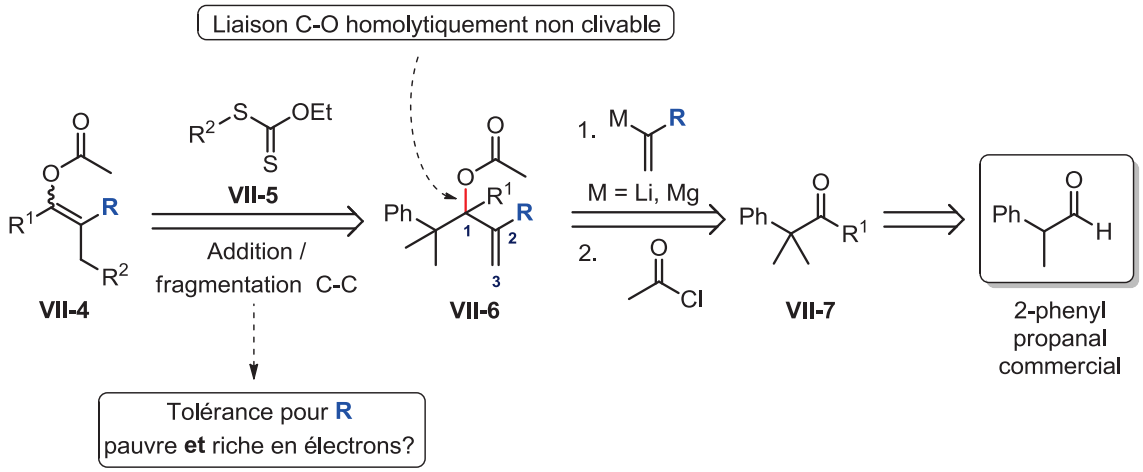


Schéma VII-10 *– Stratégie d'obtention d'esters d'énol*

Afin de tester la validité de notre approche, nous avons préparé les oléfines **VII-6a** et **6b**, portant respectivement un groupe électro-attracteur R = SO_2Ph et électro-donneur R = Me, par simple acétylation des alcools correspondants. Ces derniers ont été obtenus à partir du 2-phénylpropanal commercial grâce à des protocoles classiques de la littérature (***Schéma VII-11***).[371,559]

[559] Pour la préparation du 2-méthyl-2-phénylpropanal par méthylation du 2-phénylpropanal commercial, voir: Dudnik, A. S.; Schwier, T.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1465.

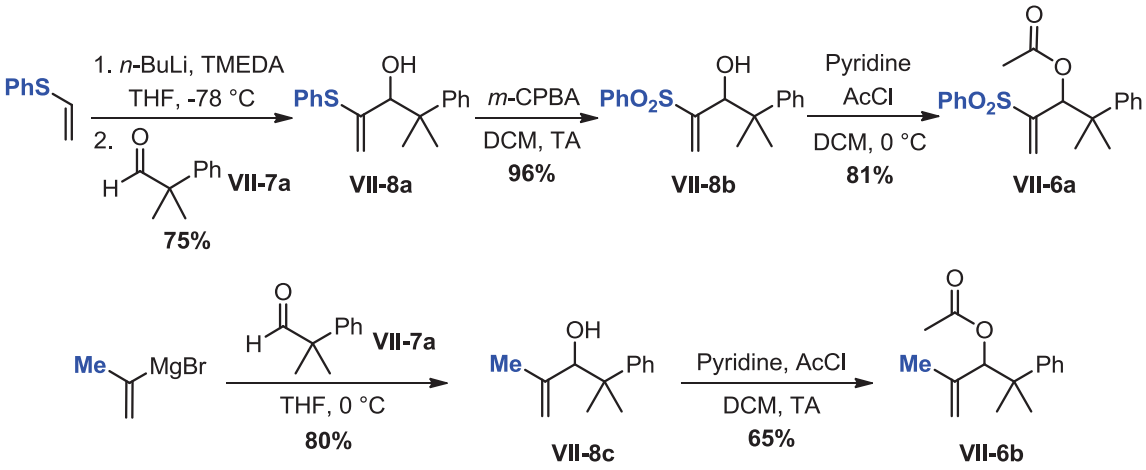


Schéma VII-11 *– Préparation des oléfines test*

L'acétate **VII-6a** a alors été réagi avec le xanthate **VI-2c** dans les conditions d'addition-fragmentation « classiques ». Le produit d'allylation a bien été obtenu mais n'a pas pu être isolé. Après plusieurs chromatographies sur gel de silice, seul un mélange de produit d'allylation **VII-4a** (mélange 1:1 des isomères *E* et *Z*), d'aldéhyde **VII-4a'** et d'oléfine de départ **VII-6a** dans un rapport 1 : 0.5 : 0.15 a en effet pu être obtenu (***Schéma VII-12***). L'aldéhyde **VII-4'a** a été détecté dans le brut réactionnel mais dans de moindre proportion. Il semble donc que l'ester d'énol **VII-4a** soit instable sur gel de silice. Néanmoins, le rendement de la réaction a pu être estimé à 60%.[560]

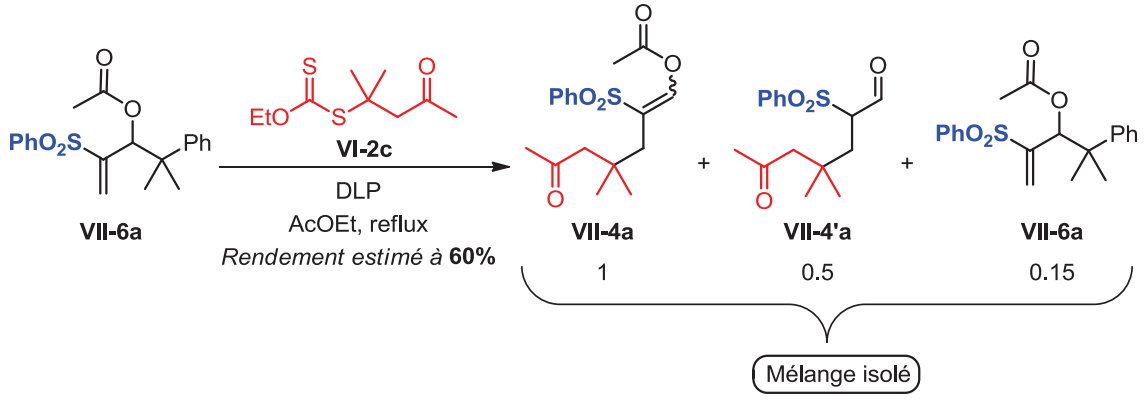


Schéma VII-12 *– Résultat préliminaire avec un groupement acétate*

Ce résultat encourageant et nous a conduit à remplacer le groupement acétate par un groupe *tert*-butyldiméthylsilyle dans le but de rendre le produit d'allylation plus robuste. L'oléfine **VII-9** a alors été préparée et mise en réaction avec le xanthate de phtalimide **VII-5a** (***Schéma VII-13***).

[560] En prenant en compte le vinyle ester **VII-4a** et l'aldéhyde **VII-4'a**.

Cette réaction a fourni le produit d'allylation **VII-10** désiré, accompagné de l'aldéhyde correspondant **VII-10'**, avec un bon rendement global de 70%. Cette fois-ci, l'aldéhyde provient directement de la réaction radicalaire. Il a en effet été observé sur la RMN ^{1}H du brut réactionnel et une expérience de contrôle à permis de vérifier que l'éther d'énol silylé est stable sur gel de silice (***Schéma VII-13***). Plus robuste que l'acétate, le groupement TBS ne semble toutefois pas être un candidat idéal du fait de la formation partielle de l'aldéhyde dans les conditions réactionnelles.

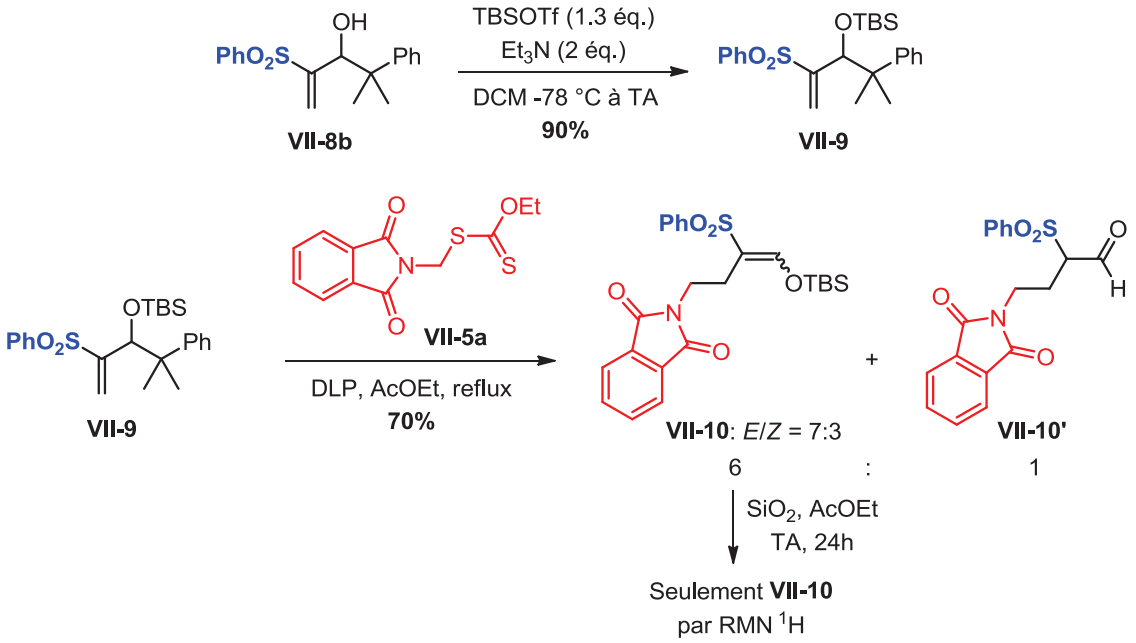


Schéma VII-13 *– Préparation et essai sur un alcool allylique sylilé*

Afin de vérifier si le groupement acétate pouvait constituer un groupe protecteur de choix dans le cas où le substituant en position 2 est riche en électrons, nous avons réalisé la réaction d'addition-élimination entre l'oléfine **VII-6b** et le xanthate **VII-5a** (***Schéma VII-14***). Celle-ci a bien fourni le produit d'allylation **VII-4b**; cependant, le produit majoritaire de la réaction est l'indane **VII-11**. Les deux produits sont de plus inséparables par les techniques de purification classiques (***Schéma VII-14***). L'indane **VII-11** observé, provient en fait de la cyclisation compétitive du radical intermédiaire sur le noyau aromatique du groupement cumyle. Cette dernière est probablement favorisée par l'effet Thorpe-Ingold exercé par les deux méthyles géminaux. Ce résultat décevant nous indique que, dans ce cas, l'étape d'élimination est un processus relativement lent.[561]

[561] La vitesse d'élimination du radical cumyle est ici du même ordre de grandeur que celle de la cyclisation sur un noyau aromatique. La réaction avec un xanthate d'acétophénone donne un mélange de trois produits;

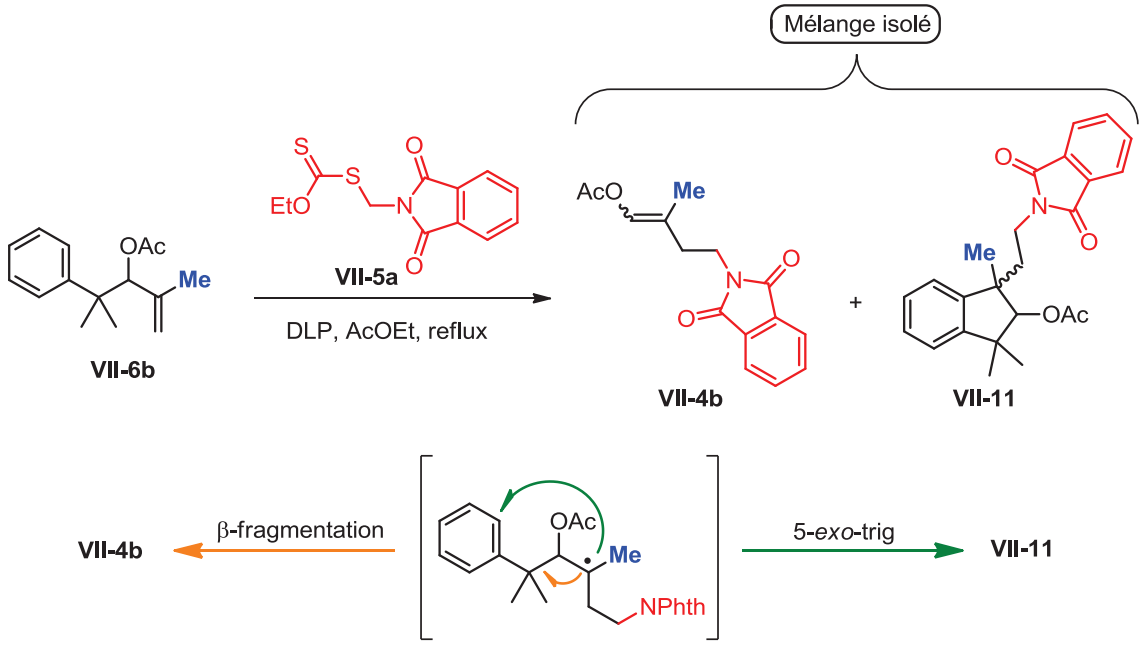


Schéma VII-14 *– Compétition entre l'élimination et la cyclisation*

Devant ce dernier résultat, deux solutions sont envisageables pour inhiber la réaction parasite de cyclisation :

- Bloquer la cyclisation sur le noyau aromatique en plaçant des substituants sur les positions *ortho*.

- Rendre la réaction de fragmentation plus rapide que la réaction de cyclisation.

B. Design du partenaire oléfinique adéquat

La première solution nécessite la synthèse d'un aldéhyde similaire à **VII-7a** mais portant deux groupements R en position *ortho* (***Schéma VII-15***). Le groupement R doit dans l'idéal être de petite taille afin d'éviter de perturber la conformation du radical intermédiaire. Un groupe trop encombrant risquerait en effet d'obliger le radical intermédiaire à adopter une conformation dans laquelle l'élimination est peu favorable.

---

le troisième étant la tétralone issue de la cyclisation du radical intermédiaire sur le noyau aromatique de l'acétophénone de départ. La formation d'indanes par cyclisation radicalaire est un processus connu mais limité, voir: (a) Référence 214. Pour quelques informations sur la cinétique des cyclisations de radicaux sur des cycles aromatiques, voir: (b) Mendehall, G. D.; Protasiewicz, J. D.; Brown, C. E.; Ingold, K. U.; Lussztk, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1718. (c) Bownman, W. R.; Bridge, C. F.; Brookes, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1. (d) Bownman, W. R.; Cloonan, N. O.; Krintel, S. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2885. Pour les composés polyaromatiques, voir: (e) Van Speybroeck, H. K.; Waroquier, M.; Marin, G. B. *Int. J. Quantum Chem.* **2004**, *96*, 568. (f) Buñel, E.; Marco-Martínez, J.; Díaz-Tendero, S.; Martín, F.; Alcamí, M.; Cárdenas, D. J. *ChemPhysChem* **2006**, *7*, 475.

La préparation d'un tel aldéhyde sur large échelle serait néanmoins peu pratique et coûteuse. Nous avons donc éliminé cette stratégie (***Schéma VII-15***).

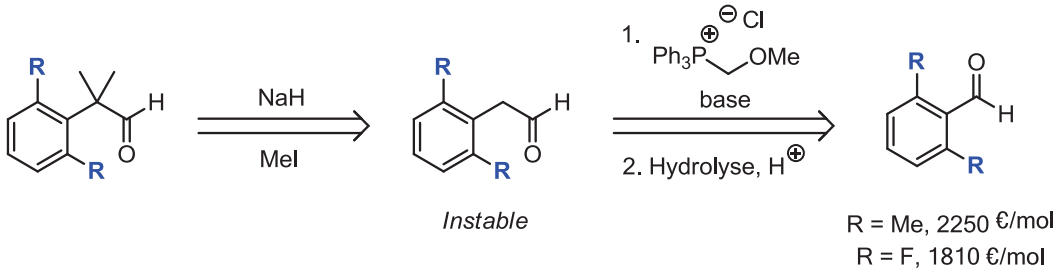


Schéma VII-15 *– Plan de synthèse d'un aldéhyde di-substitué en ortho*

La seconde solution a alors été envisagée. Nous pensions pouvoir rendre la fragmentation plus rapide en affaiblissant la liaison C–C benzylique. En pratique, et à notre grand plaisir, la réaction entre l'alcool allylique **VII-8d** et le xanthate **VII-5a**, a délivré la cétone **VII-12a**, produit d'allylation-tautomérisation, avec un bon rendement de 71% (***Schéma VII-16***). En opérant avec un alcool libre, les électrons des doublets non liants de l'oxygène deviennent plus disponibles pour interagir avec l'orbitale σ* de la liaison C–C benzylique. Cette interaction amplifiée affaiblit alors la liaison C–C selon un effet de type anomérique. L'augmentation de cette interaction orbitalaire suffit à rendre l'étape d'élimination significativement plus rapide que l'étape de cyclisation 5-*exo*-trig, et seul le produit d'allylation est alors obtenu. Nous noterons la nette différence de réactivité entre les oléfines **VII-1a** et **8d** (***Schéma VII-1*** et ***VII-16***).

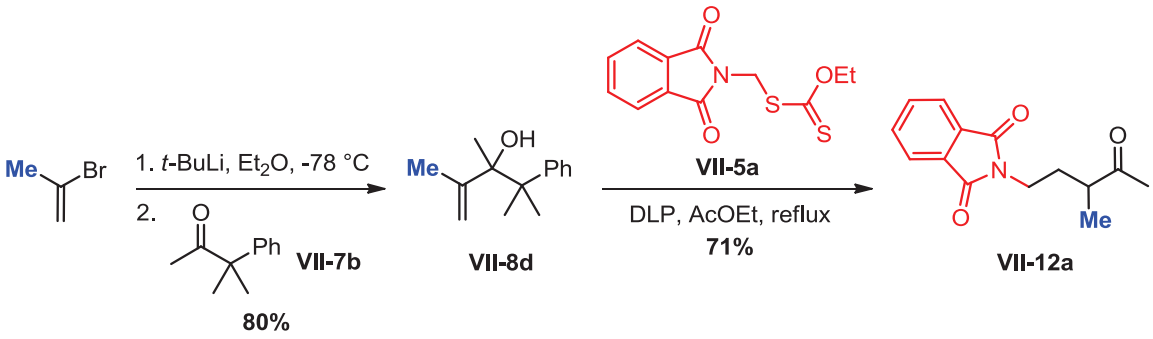


Schéma VII-16 *– Réaction d'allylation avec un alcool allylique libre*

Ayant identifié une structure adéquate pour nos nouveaux agents d'allylation, nous nous sommes intéressés à l'étendue de la réaction.

C. Les alcools allyliques libres comme nouveaux agents d'allylation radicalaire : synthèse de cétones et de dicétones-1,5

1. Stratégie de préparation des substrats

Afin d'étudier l'étendue de la réaction, nous avons souhaité faire varier les substituants R^1 et R^2 placés respectivement en position 1 et 2 des alcools allyliques **VII-8**. Pour ce faire, nous avons synthétisé une variété de cétones dérivées du 2-méthyl-2-phénylpropanal, par réaction d'addition-1,2 d'un réactif organométallique suivie d'une oxydation de Swern (***Schéma VII-17***).

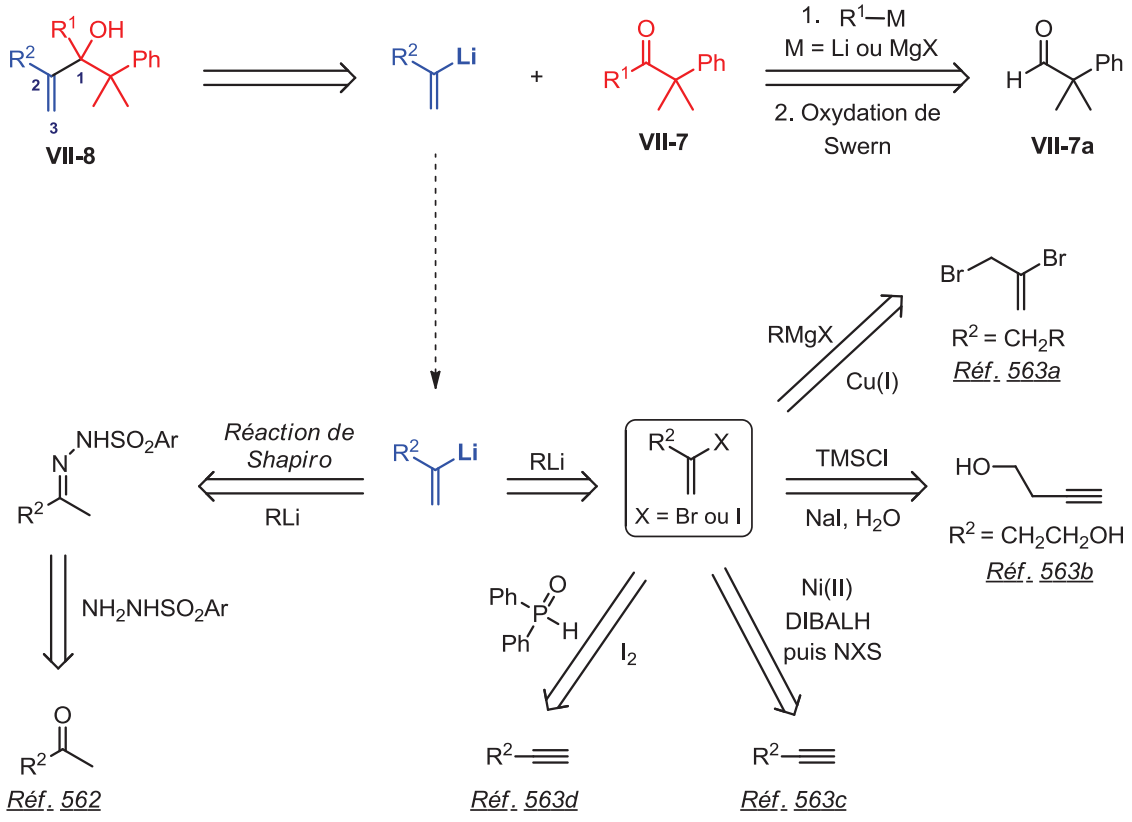


Schéma VII-17 *– Différentes voies de synthèses envisageables des précurseurs* ***VII-8***

Les vinyllithiens terminaux nécessaires à la préparation de nos alcools **VII-8** ont quant à eux été produits *in situ* par échange avec un halogène ou grâce à la réaction de Shapiro.[562]

[562] (a) Shapiro, R. H.; Lipton, M. F.; Kolonko, K. J.; Buswell, R. L.; Cupuano, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1811. Pour une revue, voir: (b) Chamberlin, A. R.; Bloom, S. H. *Org. React.* **1990**, *39*, 1.

Les halogénures de vinyles correspondant peuvent enfin être obtenus par un certain nombre de procédures rapportées dans la littérature.[563] Le ***schéma VII-17*** résume les différentes voies de synthèse que nous avons utilisées pour synthétiser les alcools allyliques **VII-8**.

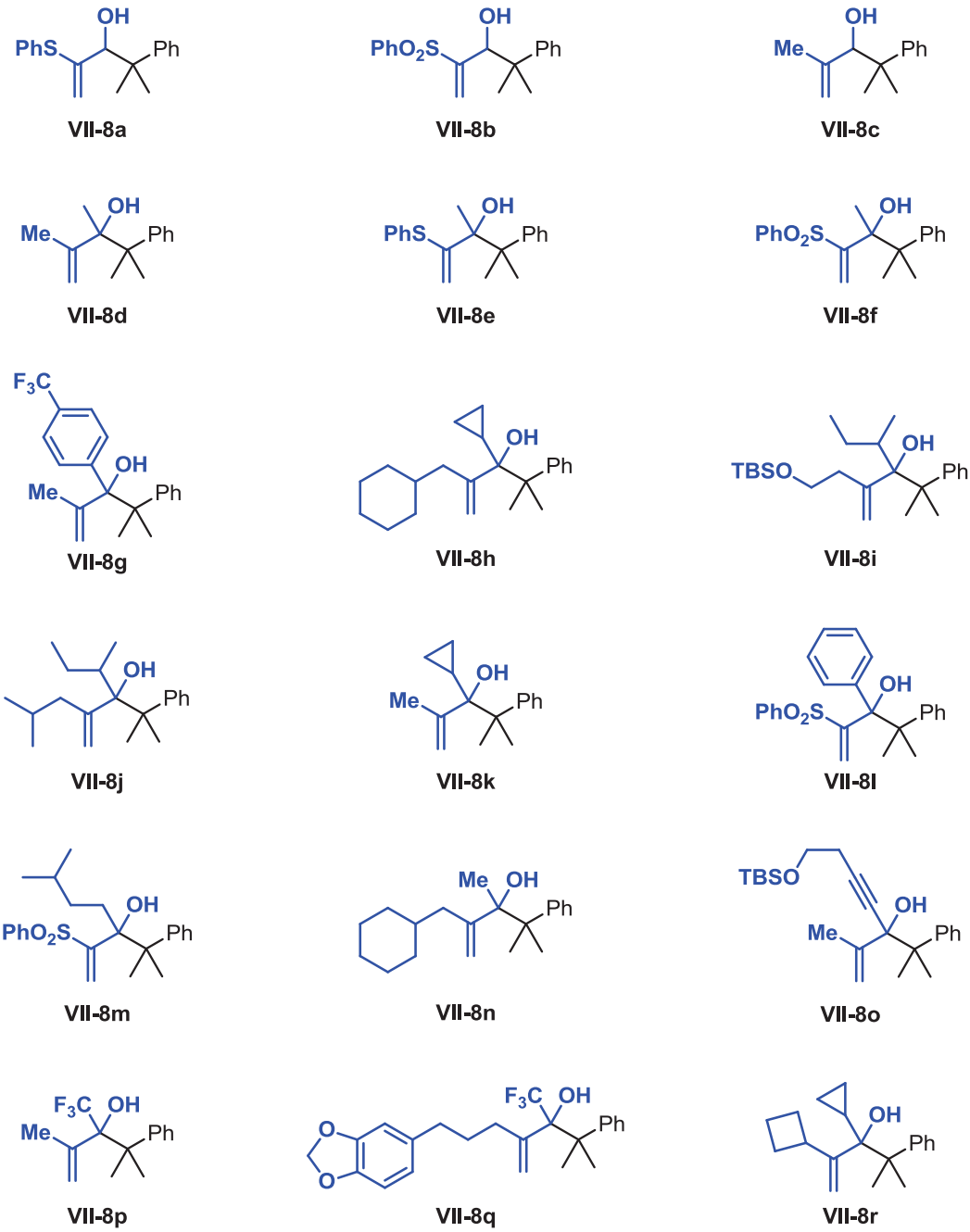


Figure VII-1 *– Collection d'alcools allyliques* ***VII-8*** *synthétisés*

[563] Pour la préparation de bromures de vinyles terminaux à partir du 2,3-dibromopropène, voir: (a) Bigot, A.; Breuninger, D.; Breit, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5321. Pour la préparation d'iodures de vinyles à partir d'alcynes, voir: (b) Sugiyama, H; Yokokawa, F; Shioiri, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2149. (c) Gao, F.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10961. (d) Kawaguchi, S.; Ogawa, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1893. (e) Zheng, Z.-S.; Cheng, H.-N.; Liu, L.; Wang, F.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11080.

L'ensemble des alcools allyliques **VII-8** synthétisés par ces méthodes a été représenté sur la ***figure VII-1***; pour plus de détails le lecteur est invité à se référer à la partie expérimentale.[564]

Nous avons validé notre stratégie de synthèse des oléfines **VII-8** nécessaires à notre étude et avons alors pensé que notre réaction pourrait être particulièrement adaptée à la synthèse de dicétones-1,5 **VII-12**, par réaction entre des alcools allyliques **VII-8** et des α–cétoxanthates **VII-5** (***Schéma VII-18***). Une grande variété d'α–cétoxanthates est en effet aisément accessible à partir d'α–halogénocétones par simple substitution nucléophile d'ordre 2.[565] Comme nous l'avons vu tout au long de ce manuscrit, ils sont aussi de très bons partenaires dans les réactions radicalaires. Cette stratégie est spécialement intéressante dans la mesure où jusqu'à 4 substituants différents pourraient être introduits aux positions 1, 2, 4 et 5 de la dicétone **VII-12** (***Schéma VII-18***).

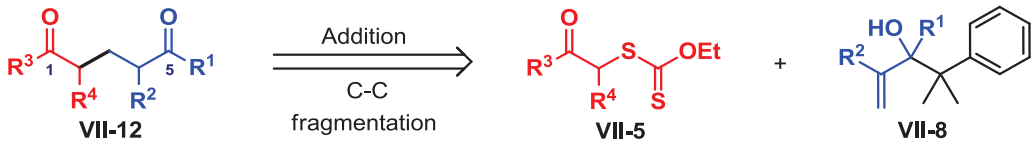


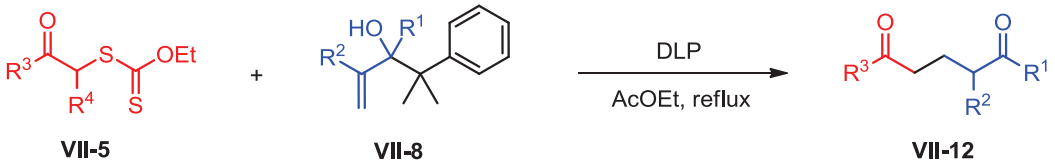
Schéma VII-18 *– Stratégie d'obtention des dicétones-1,5*

2. Étendue de la nouvelle réaction de formation de cétones

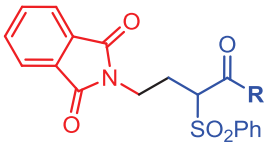
Les voies de synthèses présentées au ***schéma VII-16*** nous ont permis de préparer une panoplie d'oléfines **VII-8** possédants divers substituants R^1 et R^2. Ces dernières ont alors pu être évaluées dans la nouvelle réaction d'allylation.

De manière gratifiante, la réaction fonctionne bien avec des oléfines **VII-8** riches et pauvres en électrons (***Tableau VII-1***). Des substituants R^1 alkyles primaires et secondaires, aryle ou encore cyclopropyle sont parfaitement tolérés. Les xanthates **VII-5** dérivés de cétones aromatiques et aliphatiques fonctionnalisées, pauvres et riches en électrons, sont de bons partenaires dans cette réaction. De nombreux groupes fonctionnels tels que des hydroxycétones, des alcools libres ou diversement protégés, des énones, ou encore des cycles de petites tailles sont compatibles avec les conditions réactionnelles.

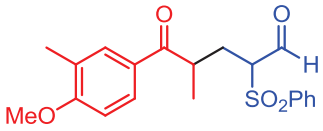
[564] Voir la partie expérimentale paragraphe III. D.
[565] Pour une revue récente sur les α-halogénocétones, voir: Erian, A. W.; Sherif, S. M.; Gaber, H. M. *Molecules* **2003**, *8*, 793. Se référer au chapitre II pour la préparation des xanthates correspondants.



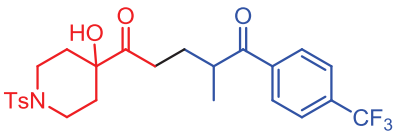
VII-5 + **VII-8** → **VII-12**



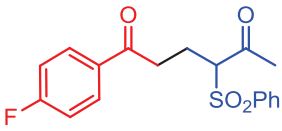
VII-12b: R = Me, 84%
VII-10': R = H, 63%



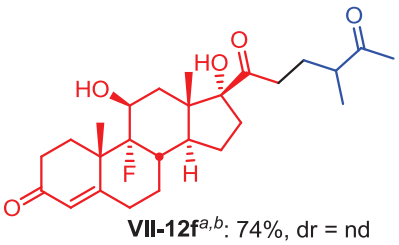
VII-12c: 12%, dr = 7:3



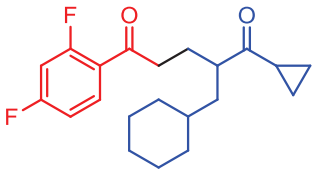
VII-12d: 64%



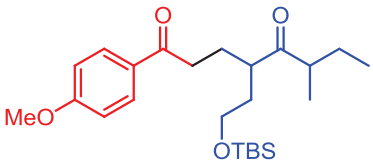
VII-12e: 70%



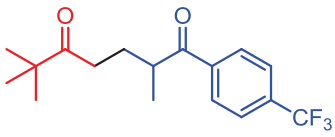
VII-12f[a,b]: 74%, dr = nd



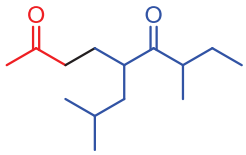
VII-12g: 72%



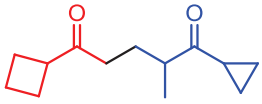
VII-12h: 55%, rd = 1:1



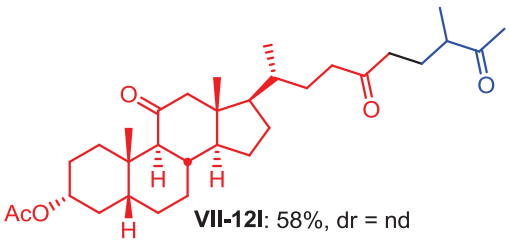
VII-12i: 62%



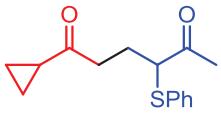
VII-12j[c]: 57%, dr = 1:1



VII-12k: 82%



VII-12l: 58%, dr = nd



VII-12m: 77%

[a] **VII-8** (2 éq.), **VII-5** (1 éq.), péroxyde de lauroyle ajouté par portions de 30 mol%/h. [b] Réaction conduite dans un mélange 1:1, CF_3CHOH:CH_2Cl_2. [c] **VII-8** (1 éq.), **VII-5** (2 éq.), péroxyde de lauroyle ajouté par portions de 30 mol%/h.

Tableau VII-1 *– Étendue de la nouvelle réaction de formation de cétones*[a]

Deux équivalents d'alcool allylique **VII-8** ont généralement été utilisés pour simplifier les purifications; toutefois un excès de xanthate peut alternativement être employé (exemple **VII-12j**, ***Tableau VII-1***). Nous avons majoritairement préparé des dicétones-1,5 dont l'une des cétones provient du xanthate, et l'autre est nouvellement formée par la réaction d'allylation radicalaire.

La formation de l'aldéhyde **VII-10'** avec un bon rendement est remarquable. En effet, les atomes d'hydrogène portés par les carbonyles des aldéhydes sont connus pour être abstraits en conditions radicalaires. [566] L'aldéhyde **VII-12c** préparé à partir de la même oléfine a d'ailleurs été obtenu avec un rendement beaucoup plus modeste. L'obtention d'un bon rendement dans le cas du sulfure **VII-12m** est aussi notable si l'on considère la réactivité originelle de l'oléfine **VII-1c** (***Tableau VII-1*** *vs* ***Schéma VII-1***).

Les bons résultats obtenus concernant la synthèse de dicétones-1,5 nous ont alors poussés à étendre la réaction à la formation de structures polyfonctionnelles complexes.

3. Assemblage de structures complexes

a) Combinaison de la réaction d'addition et d'allylation des xanthates

Comme nous l'avons déjà évoqué dans les chapitres précédents, une stratégie attractive pour construire des structures complexes de manière modulaire consiste à combiner la réaction d'addition des xanthates avec une réaction d'allylation. De plus, l'accès à des amines fonctionnalisées est un problème d'importance centrale en chimie organique. Les amines sont en effet présentes dans un grand nombre de produits d'intérêt biologique tant naturels que synthétiques. Une méthode récemment développée au laboratoire a montré que le *N*-vinylphtalimide est une oléfine de choix pour préparer des amines polyfonctionalisées.[513]

Il a été montré que les xanthates issus de l'addition radicalaire d'un premier xanthate sur le *N*-vinylphalimide peuvent eux-mêmes être engagés dans une seconde addition radicalaire pour fournir des amines masquées et fonctionnalisées. Nous avons ici engagé de tels xanthates adduits **VII-13** dans la réaction d'addition-fragmentation avec différentes vinylsulfones **VII-8** et avons obtenu les amines masquées **VII-12** avec de bons rendements (***Schéma VII-19***). Ces dernières pourraient entre autre être exploitées dans la formation de dihydropyrroles.[513]

---

[566] (a) Chatgilialogu, C.; Crich, D.; Komatsu, M.; Ryu, I. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1991. (b) Paul, V.; Roberts, B. P.; Willis, C. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 1953. (c) Allen, R. P.; Roberts, B. P.; Willis, C. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1387. (d) Roberts, B. P. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 25.

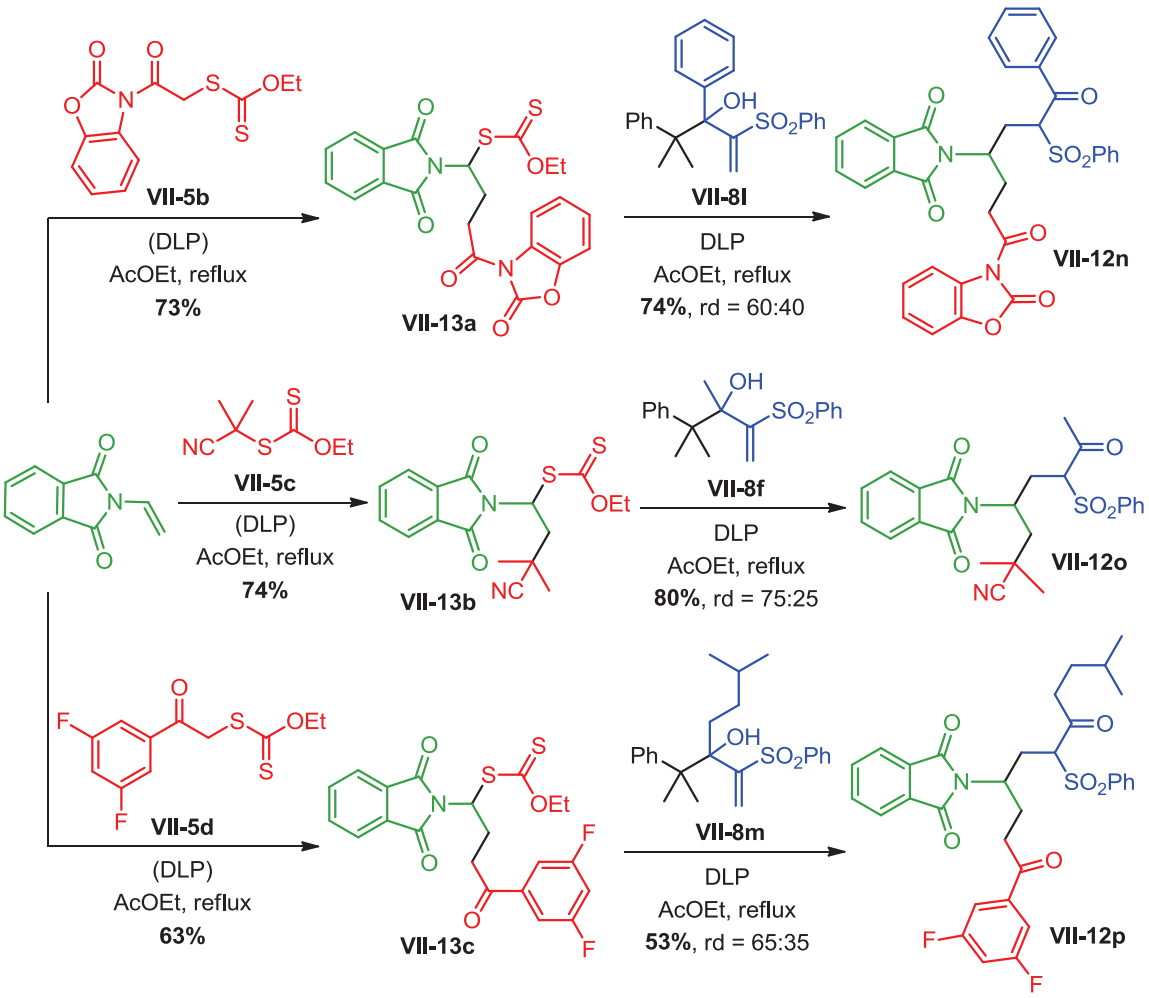


Schéma VII-19 *– Addition sur le N-vinyle phtalimide suivie de la réaction d'allylation*

Une autre exploitation intéressante consiste à utiliser le xanthate d'*α*-chloroacétone[42a] **VII-5e** dans une première réaction d'allylation. La nouvelle chlorocétone ainsi synthétisée peut alors être substituée par un sel de xanthate. Le xanthate obtenu par cette séquence peut à son tour être engagé dans une réaction d'addition-élimination avec une seconde oléfine **VII-8**. De cette manière nous avons pu préparer la tricétone-1,5,9 **VII-12q** avec un bon rendement de 42% sur trois étapes (***Schéma VII-20***).

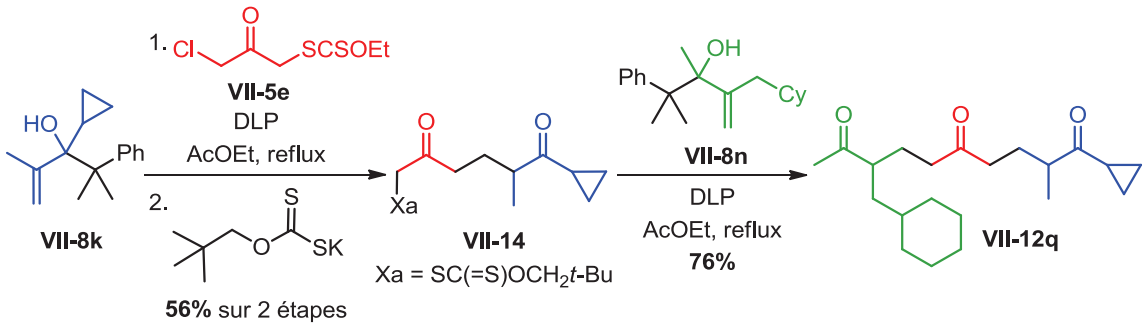


Schéma VII-20 *– Construction d'une tricétone-1,5,9*

b) Synthèse d'ynones

La tolérance du procédé d'addition-élimination vis-à-vis des fonctions électrophiles (au sens ionique, ***Tableau VII-1***) nous a conduit à tester notre réaction pour la préparation d'ynones, une classe de molécule à forte valeur synthétique. L'alcool **VII-8o** a alors été réagi avec le xanthate d'anilide **VII-5f**. L'ynone attendue **VII-12r** ainsi que la lactone **VII-12'r** ont été obtenues avec un bon rendement global de 67% (***Schéma VII-21***). Cette dernière provient de la cyclisation de la forme énol de **VII-12r** sur l'anilide activé (flèche en pointillé, ***Schéma VII-21***). La *N*-mesyl-3,5-dichloroaniline est en effet un relativement bon groupement partant ionique, et la température de reflux de l'acétate d'éthyle suffit à déclencher la cyclisation de **VII-12r**.[567] L'utilisation du xanthate partenaire de stéroïde **VII-5g**, qui ne posséde pas de groupement partant ionique, nous a permis d'isoler l'ynone **VII-12s** avec un bon rendement de 60%.

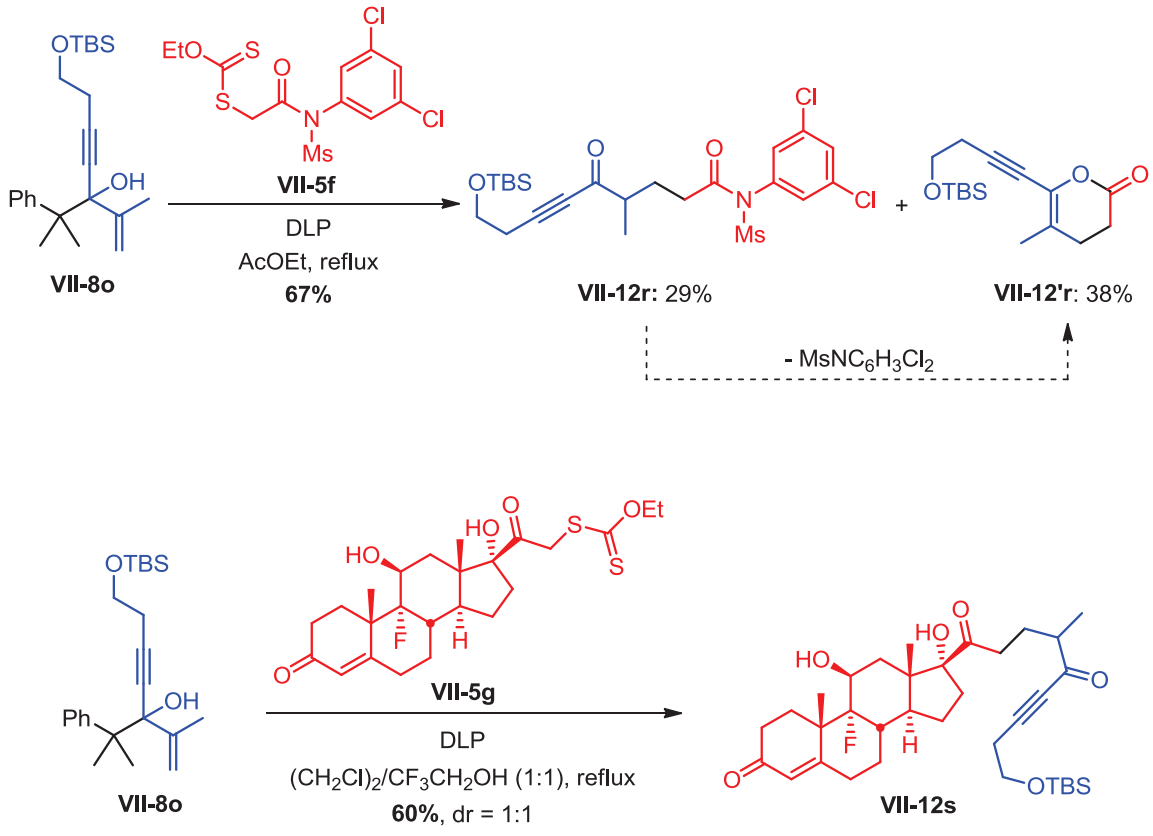


Schéma VII-21 *– Préparation d'ynones*

[567] Pour de substitution nucléophiles d'anilides similaires, voir*:* (a) Fuchs, J. R.; Funk, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5068. (b) Nishigushi, A.; Ikemoto, T.; Tomimatsu, K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4048.

c) Préparation de trifluorométhyle cétones

Nous avons enfin pensé qu'il serait intéressant d'étendre notre méthode à la préparation de trifluorométhylcétones. Les principales méthodes de préparation de trifluorométhylcétones existantes utilisent des réactifs fortement nucléophiles tels que des lithiens, des réactifs de Grignards,[568] ou encore l'anion CF_3^-.[569] La réaction de Zard que nous avons présenté au chapitre VI (paragraphe II.B.2) est, quant à elle, peu compatible avec la présence d'un substituant en alpha de la trifluorométhylcétone.[501,570]

Nous avons alors préparé les trifluorométhylcétones **VII-12t** et **12u** par réaction d'allylation radicalaire, à partir des alcools allyliques **VII-8p** et **8q** (***Schéma VII-22***).[571]

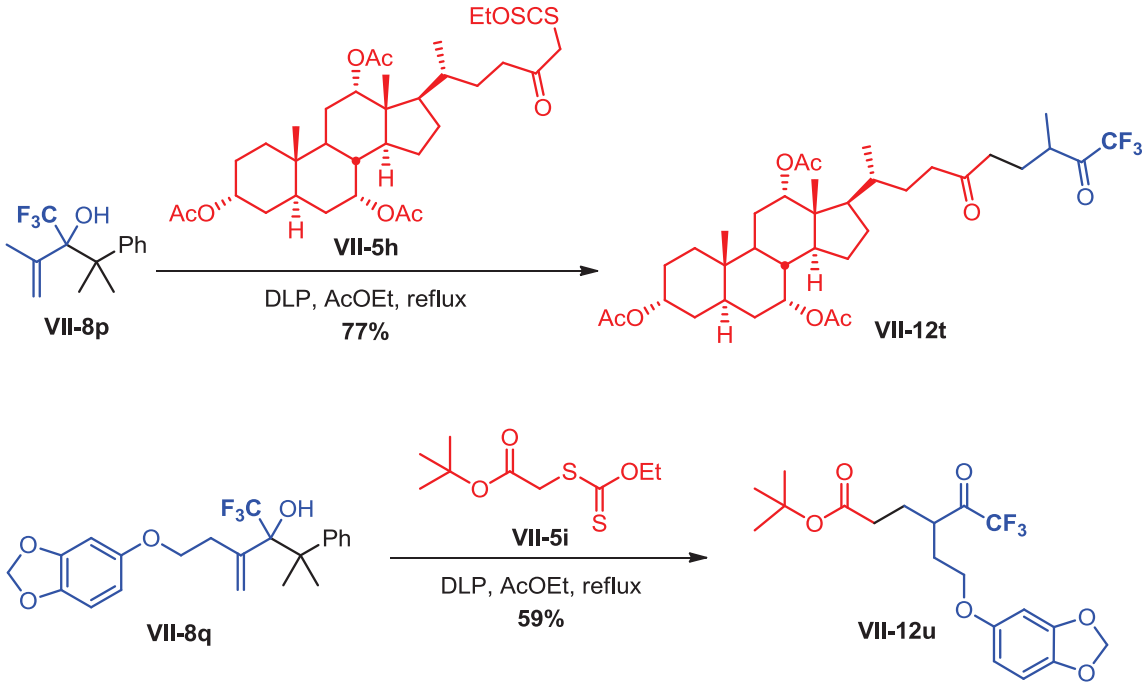


Schéma VII-22 – *Synthèse de trifluorométhylcétones fonctionnalisées*

[568] (a) Reeves, J.; Song, J. J.; Tan, Z.; Lee, H.; Yee, N. K.; Senanayake, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9476. (b) Bluhm, H. F.; Donn, H. V.; Zook, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4406. (c) Gajewski, J. J.; Gee, K. R.; Jurayj, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1813. (d) Gassen, K.-R.; Kirmse, W. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 2233.

[569] (a) Wiedemann, J.; Heiner, T.; Mloston, G.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 820. (b) Rudzinski, D. M.; Kelly, C. B.; Leadbeater, N. E. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9610. (c) Singh, R. P.; Gao, G.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2873. (d) Kelly, C. B.; Mercadante, M. A.; Hamlin, T. A.; Fletcher, M. H.; Leadbeater, N. E. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8131. (e) Aït-Mohand, S.; Takechi, N.; Médebielle, M.; Dolbier, W. R. Jr. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4271.

[570] L'alkylation des trifluorométhylcétones donne souvent des mélanges de *C*- et de *O*-alkylation: (a) Kurts, A. E.; Macias, A.; Beletskaya, I. P.; Reutov, O. A. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 4759. (b) Aubert, C.; Bégué, J.-P.; Charpentier-Morize, M.; Nee, G.; Langlois, B. *J. Fluorine Chem.* **1989**, *44*, 361.

[571] La 1,1,1-trifluoro-3-methyl-3-phenylbutan-2-one nécessaire à la préparation des alcools **VII-8j** et **8k** a été obtenue par séquence de trifluorométhylation nucléophile du 2-methyl-2-phenylpropanal suivie de l'oxydation de l'alcool intermédiairement ainsi obtenu: Voir la partie expérimentale pour plus de détails.

Nous étions satisfaits de voir que les trifluorométhyle cétones ont été formées avec des rendements comparables à ceux obtenus dans le cas des cétones classiques. On notera que le xanthate **VII-5h**, comme celui qui a été utilisé pour préparer la dicétone **VII-12l** (xanthate **VII-5k**, ***Schéma VII-27***), a été synthétisé en trois étapes à partir de l'acide biliaire correspondant, grâce à une méthode similaire à celle présentée aux ***schéma VI-36*** et ***VI-37***.[544,572]

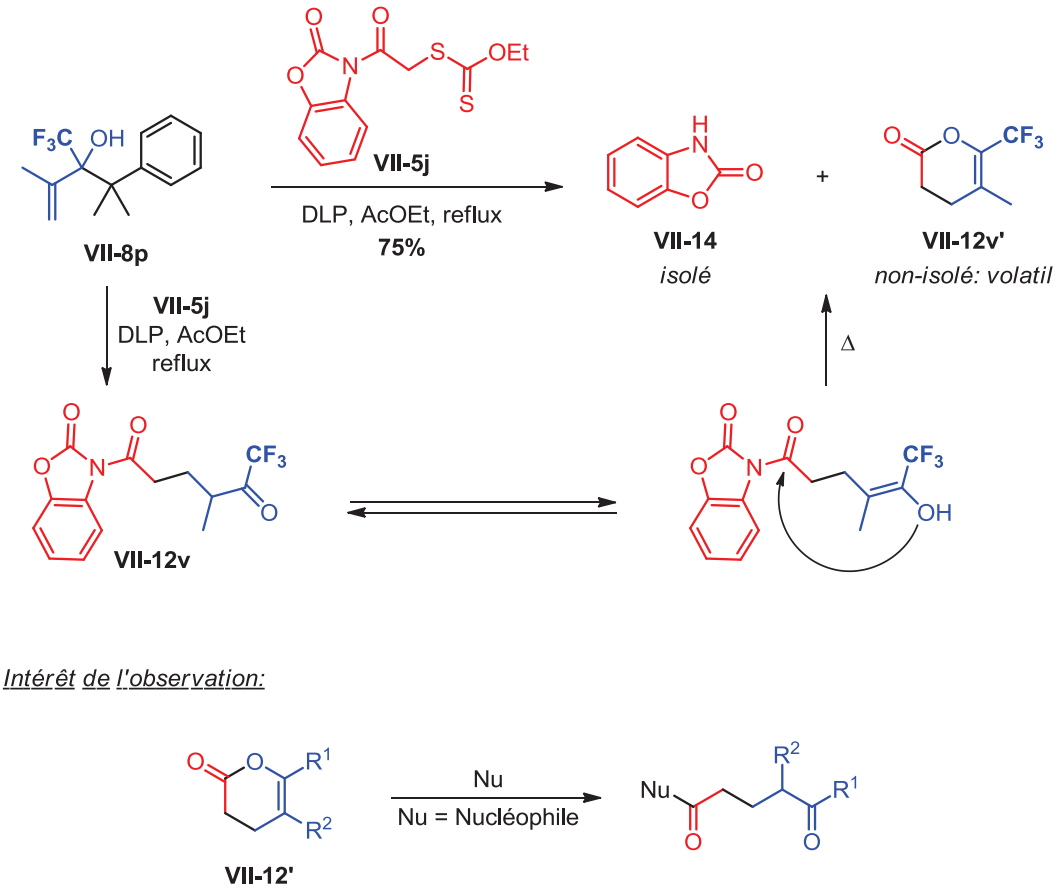


Schéma VII-23 – *Cyclisation inattendue et application potentielle*

Une observation intéressante a été effectuée lors de la réaction entre l'alcool allylique **VII-8p** et le xanthate d'oxazolidinone **VII-5j** (***Schéma VII-23***). L'oxazolidinone intermédiaire **VII-12v** a bien été formée, cependant, de manière analogue au cas de l'anilide **VII-12r**, la forme énolique de **VII-12v** a subit une cyclisation avec perte de 2-benzoxazolinone **VII-14** sous l'action de la chaleur (***Schéma VII-23***). Cette fois-ci, la cyclisation a été complète. Toutefois, le produit de cyclisation **VII-12'v** étant volatil, seul **VII-14** a pu être isolé avec un bon rendement (***Schéma VII-23***).

[572] Pour plus de détails, se référer à la partie expérimentale paragraphe III.D.

Ce résultat d'apparence décevant signifie qu'une voie d'accès efficace aux lactones de type **VII-12'** est envisageable en plaçant un bon groupement partant ionique comme substituant R^3 du xanthate **VII-5** (***Schéma VII-18***). Ces produits pourraient, entre autres, être ouverts par un nucléophile pour donner un nouveau dicarbonyle-1,5 (***Schéma VII-23***).

La grande majorité des structures préparées dans ce chapitre possède un motif dicétone-1,5. Il est donc judicieux d'exposer brièvement l'utilité et les principales voies d'accès aux dicétones-1,5.

4. Les dicétones-1,5 et leur utilité: préparation de pyridines

b) Quelques mots sur les dicétones-1,5

Les dicétones-1,5 et dans un sens plus large les dicarbonyles-1,5 sont présents dans certains produits naturels (***Schéma VII-24***).[573]

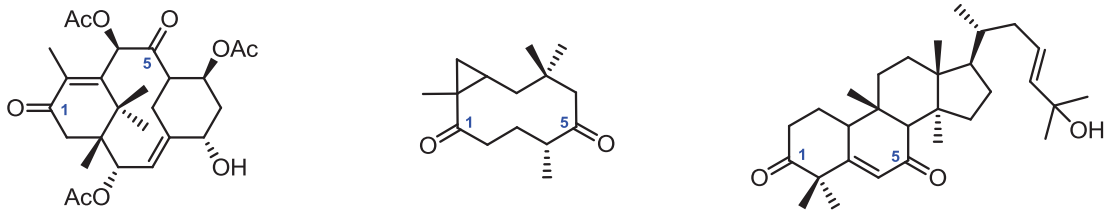


Schéma VII-24 *– Quelques produits naturels contenant une dicétone-1,5*

Un exemple intriguant est la présence d'un motif dione-1,5 dans un dérivé de taxane isolé de l'arbre *Taxus Canadensis* (1er exemple du ***Schéma VII-24***).[574]

Les dicétones-1,5 acycliques sont particulièrement utiles pour la synthèse de carbocycles à six chaînons par réaction de Robinson,[575] et d'hétérocycles tels que des pyridines, des dihydropyridines et des dihydropyranes.[576]

---

[573] Voir par exemple: (a) Catalán, C. A. N.; de Fenik, I. J. S.; Dartayet, G. H.; Gros, E. G. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1323. (b) Chang, C.-I.; Chen, C.-R.; Liao, Y.-W.; Cheng, H.-L.; Chen, Y.-C.; Chou, C.-H. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1168. (c) Fan, X.; Zhuo, L.-G.; Tu, Y. Q.; Yu, Z.-X. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4709. (d) Ballini, R.; Bosica, G. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1462. (e) Liang, Y.; Jiang, J.; Fu, X.-F.; Ye, S.; Wang, T.; Yuan, J.; Wang, Y.; Yu, Z.-X. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 593.

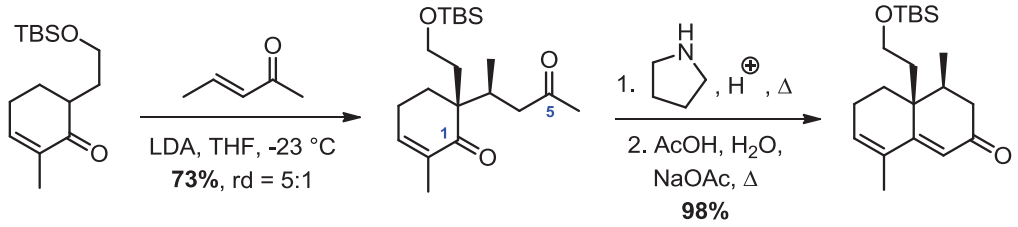
[574] Ni, Z.-Y.; Wu, Y.-B.; Zhang, M.-L.; Wang, Y.-F.; Dong, M.; Sauriol, F.; Huo, C.-H.; Shi, Q.-W.; Gu, Y.-C.; Kiyota, H.; Cong, B. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2011**, *75*, 1698.

[575] (a) Rapson, W. S.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1285. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1612. (c) Brown, H. C.; Racherla, U. S.; Singh, S. M. *Synthesis* **1984**, 922.

L'annélation de Robinson des dicétones-1,5 acycliques est, souvent la méthode de choix pour préparer des cyclohexènones.[577]

Cette méthode a d'ailleurs été fréquemment utilisée à des stades plus ou moins avancés de synthèses classiques de terpènes (1[er] exemple du ***Schéma VII-25***).[578] Elle est aussi particulièrement utile pour la construction de divers stéroïdes (2[ème] exemple du ***Schéma VII-25***).[579]

Synthèse de la pleuromutiline, *Réf. 578a:*



Syntèse de la $\Delta_{(9,10)}$-progestérone, *Réf. 579a:*

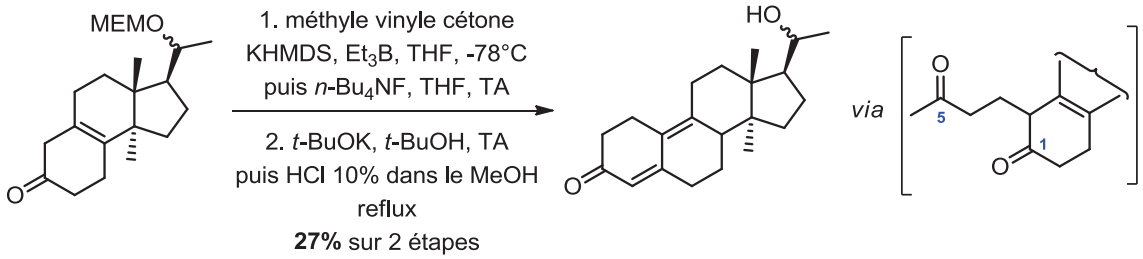


Schéma VII-25 *– Exemples de l'utilisation de dicétones-1,5 en synthèse*

[576] Voir par exemple: (a) Seoane, C.; Soto, J. L.; Quintéro, M. *Heterocyles* **1980**, *14*, 337. (b) Boivin, J.; Carpentier, F.; Jrad, R. *Synthesis* **2006**, 1664. (c) Denisenko, M. W.; Pavel', G. W.; Tilichenko, M. N. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1981**, *17*, 580. Pour une revue sur la synthèse de pyridines et de dihydropyridines, voir: (d) Kharchenko, V. G.; Markova, L. I.; Fedotova, O. V.; Pchelintseva, N. V. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2003**, *39*, 1121. Pour une revue sur la synthèse de dihydropyranes, voir: (e) Kharchenko, V. G.; Pchelintseva, N. V.; Markova, L. I.; Fedotova, O. V. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2000**, *36*, 1007.

[577] (a) Wieldan, P.; Miescher, K. *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 2215. (b) Bergman, E. D.; Ginsberg, D.; Pappo, R. *Org. React.* **1959**, *10*, 179. (c) Gawley, R. E. *Synthesis* **1976**, 777.

[578] Voir par exemple: Pleuromutiline: (a) Boeckman Jr., R. E.; Springer, D. M.; Alessi, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8284. Déoxyanisatine: (b) Kende, A. S.; Chen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7184. Acide Rétigéranique: (c) Corey, E. J.; Desai, M. C.; Engler, T. A. *J. Am. Chem. Soc*. **1985**, *107*, 4339. Platencsimycine: (d) Li, P.; Payette, J. N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9534.

[579] (a) Nemoto, H.; Nagai, M.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4613. (b) Woodward, R. D.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; McLamore, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223. (c) Stork, G.; McMurry, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5464. (d) Sobolev, A.; Vos, M.; Zuilhof, H. T.; Sarabèr, F. C. E.; Jansen, B. J. M.; de Groot, A. *Arkivoc* **2005**, *14*, 29. Pour une revue, voir: (e) Velluz, L.; Valls, J.; Nominé, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1965**, *4*, 181.

Les pyridines sont, pour leur part, présentes dans divers produits naturels bioactifs;[580] elles sont aussi des pharmacophores importants en chimie médicinale (***Schéma VII-26***).

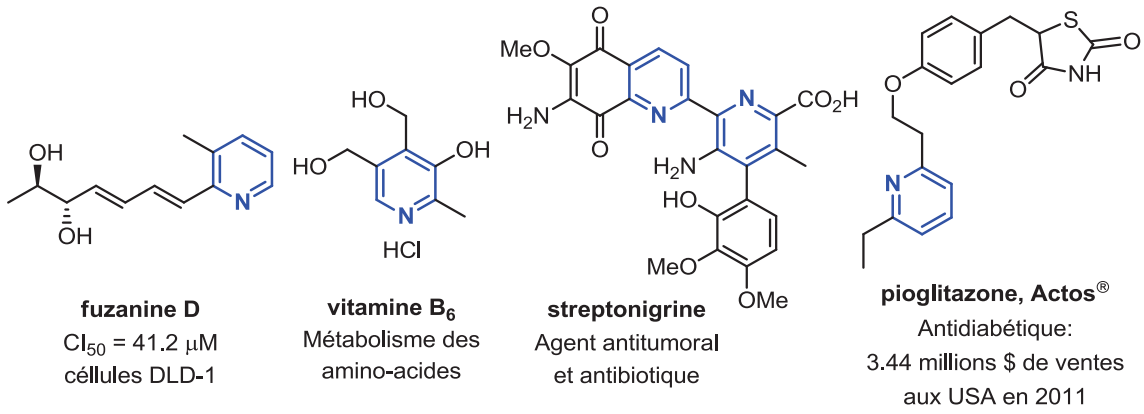


Schéma VII-26 – *Quelques exemples de pyridines dans des produits biologiquement actifs*

Les deux principales méthodes de préparation des dicétones-1,5 sont : les additions de Michael[581] sur une ènone en milieu basique ou acide et l'introduction d'un substituant homoallyle en alpha d'une cétone,[582] suivie de l'oxydation de la double liaison.

b) Synthèse de pyridines non communes

Devant l'importance biologique des pyridines, nous avons pensé qu'il serait intéressant de mettre à profit les dicétones **VII-12** pour préparer des pyridines qui seraient difficiles d'accès par les méthodes conventionnelles. Ainsi, en suivant un protocole de la littérature,[576b] les dicétones **VII-12g**, **12t** et **12k**, ont respectivement été transformées en pyridines **VII-15a**, **15b** et **15c** (***Schéma VII-27***). Ces dernières possèdent des substituants avec des fonctionnalités relativement fragiles qui ne seraient pas nécessairement compatibles avec les conditions usuellement employées dans les réactions ioniques de synthèse de dicétones-1,5.

---

[580] (a) Aida, W.; Ohtsuki, T.; Li, X.; Ishibashi, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 369. (b) Rao, K. V.; Biemann, K.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2532. (c) Parnell, C. A.; Vollhardt, K. P. C. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5791. (d) McCoy, J. W.; Stermitz, F. R. *J. Nat. Prod.* **1983**, *46*, 902.

[581] (a) Narasaka, K.; Soai, K.; Aikawa, Y.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 779. (b) Wei, L.-L.; Loh, T.-P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6715. Pour des versions énantiosélectives de la réaction de Michael, voir: (c) Li, W.; Wu, W.; Yang, J.; Liang, X.; Ye, J. *Synthesis* **2011**, 1085. (d) Chi, Y.; Gellman, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4253.

[582] (a) Lee, P. H.; Seomoon, D.; Kim, S.; Nagaiah, K.; Damle, S. V.; Lee, K. *Synthesis* **2003**, 2189. (b) Miles, R. B.; Davis, C. E.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1493. (c) Hosomi, A.; Kobayashi, H.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 955. (d) Belotti, D.; Cossy, J.; Pete, J. P.; Portella, C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4196.

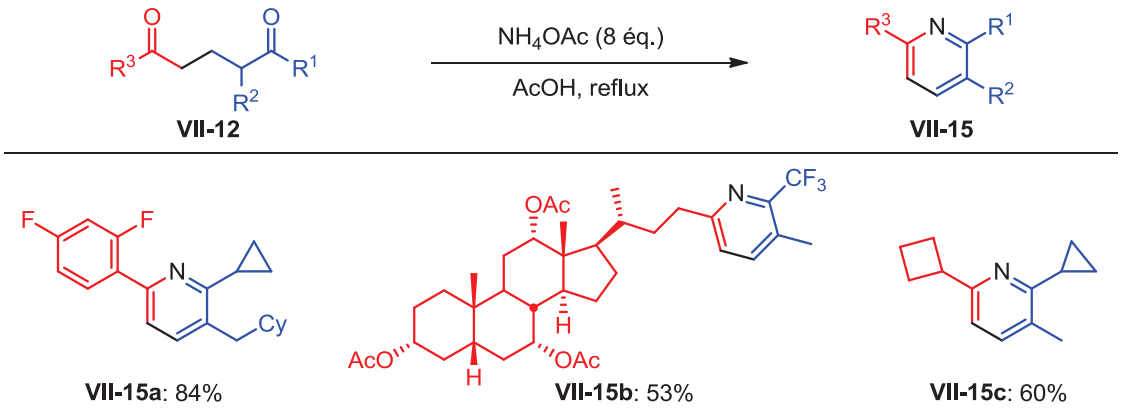


Schéma VII-27 *– Synthèse de pyridines 2,3,6-tri-substituées*

Avec ces résultats en main, nous nous sommes intéressés au mécanisme de la réaction. Nous souhaitions, en particulier, avoir une idée de l'ordre de grandeur de la cinétique de l'étape d'élimination et montrer que la réaction passe bien par l'élimination d'un radical cumyle.

5. Quelques aspects mécanistiques

Afin d'obtenir un ordre de grandeur de la vitesse de l'étape de fragmentation de la liaison C–C benzylique, nous avons préparé l'oléfine **VII-8r** portant un groupement vinylique substitué par un cyclobutane par réaction de Shapiro entre l'hydrazone **VII-16** et la cétone **VII-7c** (***Schéma VII-28***).[562]

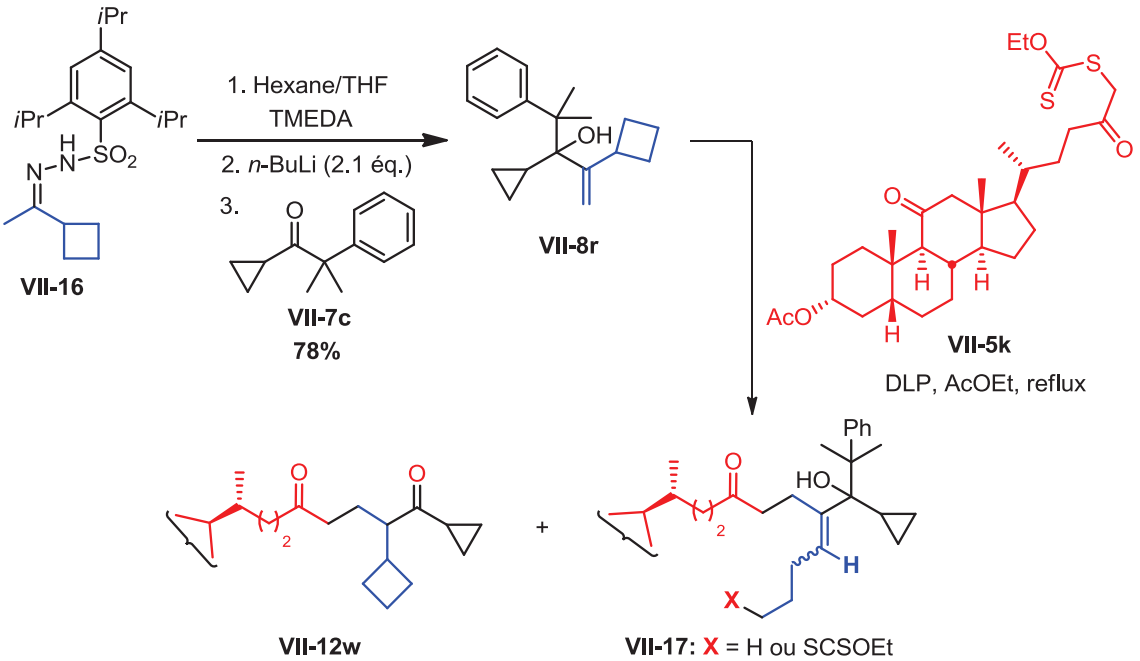


Schéma VII-28 *– Compétition entre l'élimination et l'ouverture du cyclobutane*

La réaction de l'oléfine **VII-8r** avec le xanthate **VII-5k** n'a pas permis d'obtenir le produit désiré. En revanche, un produit portant un proton vinylique apparaissant comme un triplet sur la RMN ^{1}H du brut a pu être isolé sous forme impure.[583] Ce produit semble correspondre au produit d'ouverture du cyclobutane **VII-17**; le proton vinylique pouvant être attribué comme celui représenté en gras sur le ***schéma VII-28***. Ce résultat signifie que l'étape d'élimination est au moins aussi lente que l'ouverture d'un cyclobutane non substitué ($5.3x10^3$ s^{-1}), processus particulièrement lent comparé à la plupart des réactions radicalaires.[196]

Dans un deuxième temps, nous avons essayé d'identifier le devenir du radical cumyle dans les conditions réactionnelles. Le peroxyde de lauroyle étant un oxydant, nous avons d'abord pensé que, comme dans le cas des cyclisations radicalaires des xanthates,[584] le radical cumyle **VII-18** serait oxydé pour former l'ester d'undécylate **VII-19** (***Schéma VII-29***).

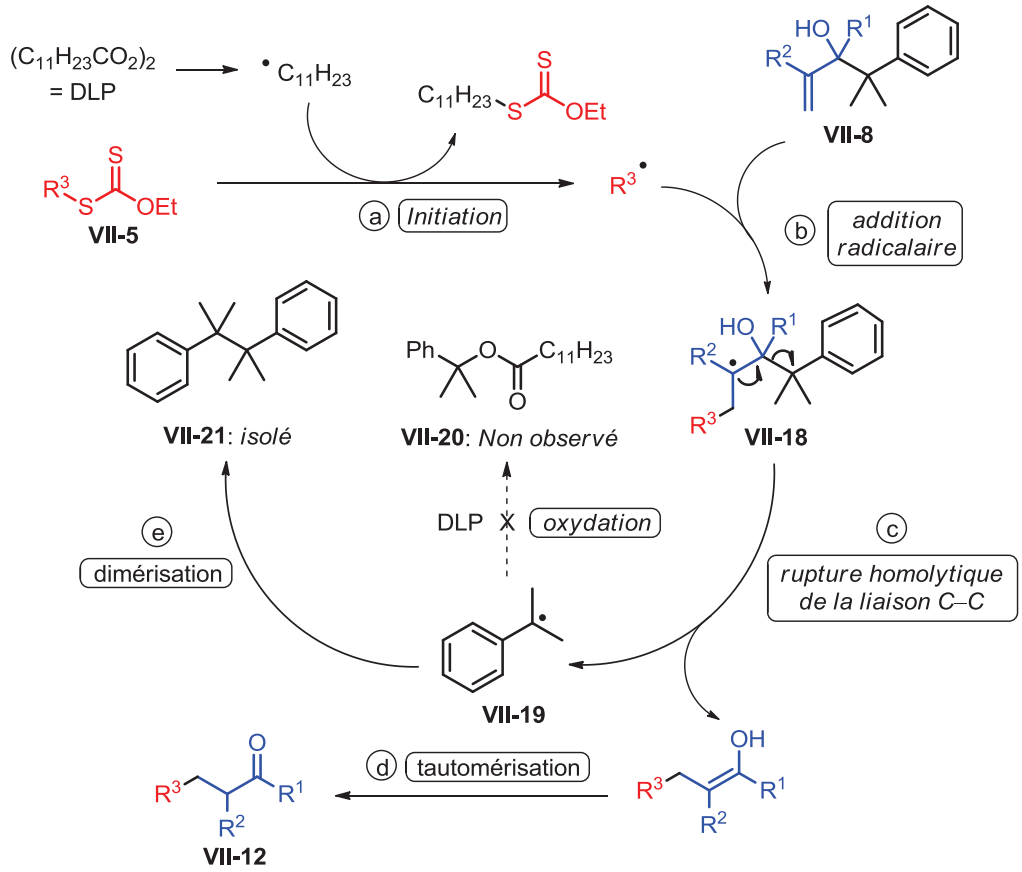


Schéma VII-29 – *Mécanisme de la réaction d'addition-élimination*

[583] Ce proton est caractérisé par ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 5.21 ppm, J = 7.1 Hz.
[584] Voir Chapitre I, paragraphe IV.F.

Ce dernier, a été préparé indépendamment à partir du 2-phényl-propan-2-ol et de l'acide laurique.[585] Après analyse attentive du brut réactionnel d'une réaction typique, il a été trouvé que cet ester n'est pas formé dans les conditions réactionnelles utilisées (***Schéma VII-29***). Le 2,3-dimethyl-2,3-diphenylbutane **VII-21**, issu de la dimérisation du radical cumyle **VII-19**, a en revanche pu être isolé pur par chromatographie sur gel de silice.

La dimérisation de ce radical avait déjà été rapportée dans le cadre de la décarbonylation de la dicumyle cétone à l'état solide (***Schéma VII-30***).[586] Cette étude a révélé qu'en solution, la décarbonylation de la dicumyle cétone fourni un mélange de 2,3-dimethyl-2,3-diphenylbutane **VII-21**, d'α-méthylstyrène et d'isopropyle benzène. Ces deux derniers produits résultent de la disproportion du radical cumyle **VII-19** (***Schéma VII-30***). Il est probable que de la disproportion du radical cumyle **VII-19** ait aussi lieu dans nos conditions réactionnelles; toutefois l'α-méthylstyrène et l'isopropyle benzène étant volatils, nous n'avons pas pu les isoler.

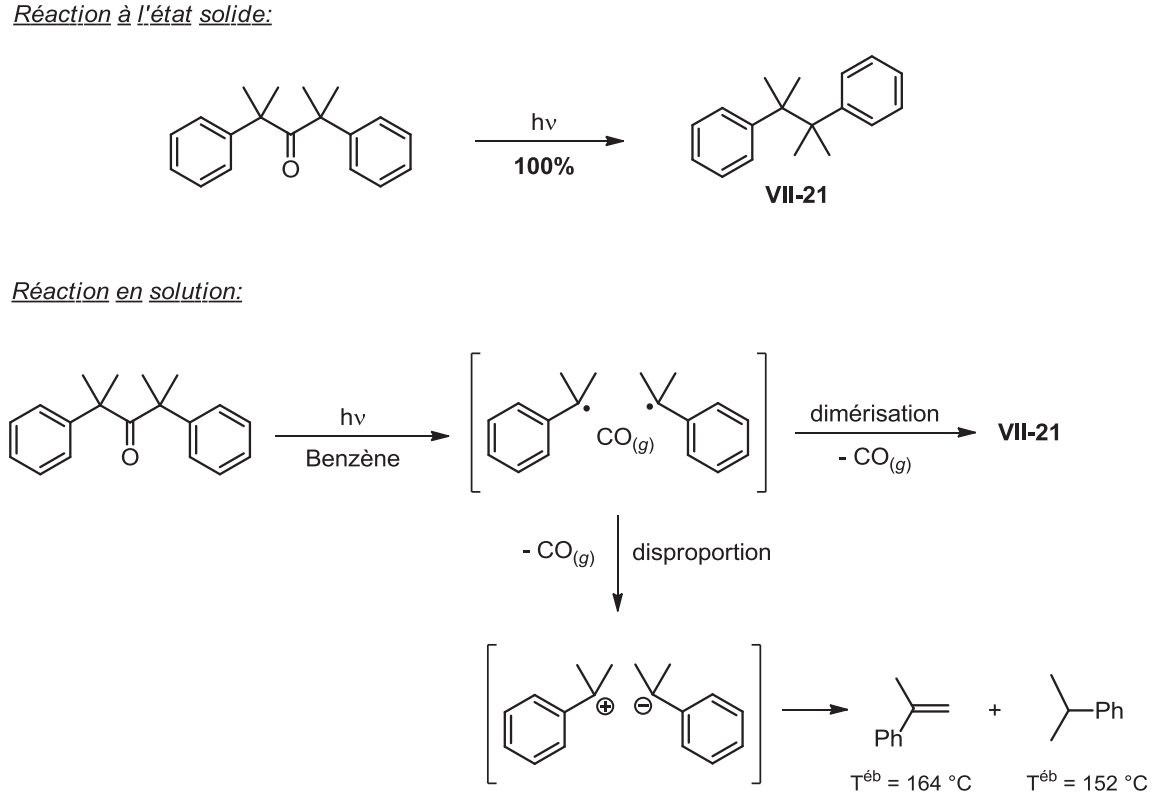


Schéma VII-30 *– Comportement du radical cumyle à l'état solide et en solution*

[585] Voir la partie expérimentale paragraphe II.D. pour plus de détails.
[586] Resendiz, M. J. E.; Garcia-Garibay, M. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 371

Le mécanisme présenté au ***schéma VII-29***, a alors pu être formulé. Le radical R^3 généré à partir du xanthate **VII-5** et du peroxyde de lauroyle (étape a) réagit avec l'oléfine **VII-8** pour donner le radical intermédiaire **VII-18** (étape b). Ce dernier subit une β-fragmentation pour former l'énol de **VI-12** et un radical cumyle **VII-19** (étape c). L'énol s'équilibre en cétone **VII-12** désirée (étape d) et le radical cumyle se recombine pour fournir le dimère **VII-21** (étape e).

Conclusion et Perspectives

En guise de conclusion, à partir de l'observation expérimentale d'un effet polaire dans la compétition entre la fragmentation de liaisons C–C et C–O, nous avons conçu une nouvelle réaction d'allylation radicalaire pour la synthèse de cétones. Ce système s'est montré particulièrement adapté pour la synthèse de dicétones-1,5, composés clefs pour la synthèse de carbo- et d'hétérocycles d'intérêts biologiques. L'utilité synthétique de la méthode a été illustrée par la synthèse de pyridines possédant des substituants peu usuels.

Le procédé d'allylation radicalaire possède une tolérance fonctionnelle particulièrement remarquable. Nous avons ainsi pu étendre la réaction à la formation de trifluorométhyle cétones et d'ynones complexes. Les ynones sont en particulier des composés particulièrement polyvalents en synthèse organique. Elles peuvent par exemple, être engagées dans une séquence d'addition nucléophile et de cyclisation pour fournir divers d'hétérocycles.[587] Elles peuvent aussi être engagées dans des réactions de cyclisations radicalaires.[588] Enfin, elles se sont montrées utiles comme intermédiaires pour la synthèse de nombreux produit naturels,[589] comme ligands et comme précurseurs de matériaux aux propriétés intéressantes.

Il serait donc particulièrement intéressant d'étudier l'étendue de la réaction pour la synthèse d'ynone selon la voie de synthèse exposée sur le ***schéma VII-31***. Étant donné la variété de fonctions introduisibles par le biais du xanthate, de nombreuses applications pour la synthèse d'hétérocycles et d'autres molécules d'utilité synthétique sont envisageables (***Schéma VII-31***). L'extension de cette approche à la synthèse d'ènones fonctionnalisées a aussi de bonnes chances de fonctionner.

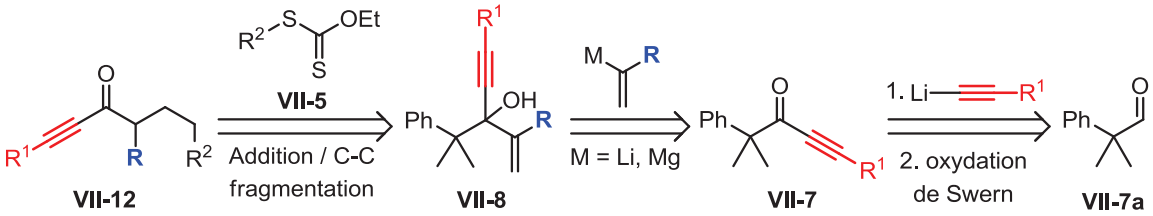
---

[587] Pyrroles: (a) Utimoto, K.; Miwa, H.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4277. (b) Kel'in, A. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2074. Furanes: (c) Wills, M. S. B.; Danheiser, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9378. (d) Jeevanadam, A.; Narkunan, K.; Ling, Y.-C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6014. (e) Kel'in, A. V.; Gevorgyan, V. *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 95. Pyrazoles: (f) Wang, X.; Tan, J.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3107. (g) Grotjahn, D. B.; Van, S.; Combs, D.; Lev, D. A.; Schneider, C.; Rideout, M.; Meyer, C.; Hernandez, G.; Mejorado, L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9200. Pyrimidines: (h) Karpov, A. S.; Muller, T. J. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3451.

[588] (a) Spino, C.; Barriault, N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5292. (b) Pattenden, G.; Stoker, D. A.; Thomson, N. M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1776. (c) Busato, S.; Tinembart, O.; Zhang, Z.; Scheffold, R. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3155.

[589] Voir, par exemple: (a) Wender, P. A.; Bi, F. C.; Brodney, M. A.; Gosselin, F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2105. (b) Sneddon, H. F.; Gaunt, M. J.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1147. (c) Gaunt, M. J.; Jessiman, A. S.; Orsini, P.; Tanner, H. R.; Hook, D. F.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4819. (d) Lebel, H.; Jacobsen, E. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9624. (e) Roethle, P. A.; Chen, I. T.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8960. (f) Kim, N. J.; Moon, H.; Park, T.; Yun, H.; Jung, J. W.; Chang, D. J.; Kim, D.-D.; Suh, Y.-G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7458.

Stratégie:



Applications:

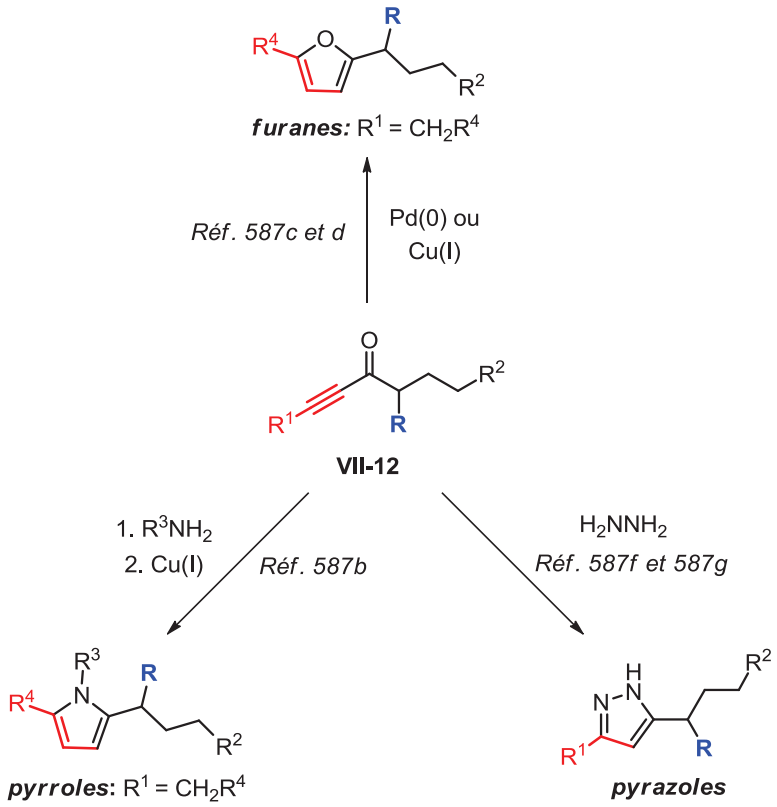


Schéma VII-31 *– Stratégie d'obtention d'ynones et applications potentielles*

Une autre extension de cette méthode, qui a été entraperçue au ***schéma VII-13***, réside dans la possibilité de généraliser la préparation d'aldéhydes α-substitués en utilisant un groupement silylé comme groupe protecteur des alcools allyliques **VII-8**, non-substitués en position 1 et portant un groupement électro-attracteur en position 2 (***Schéma VII-32***). La présence du groupement silylé devrait permettre d'éviter la présence d'un aldéhyde dans le milieu réactionnel et ainsi éviter l'abstraction d'hydrogène jugée responsable du faible rendement obtenu dans le cas de **VII-12d** (***Tableau VII-1***). Cette extension pose aussi des questions mécanistiques intéressantes puisqu'il semble qu'il y ait formation partielle de l'aldéhyde dans les conditions réactionnelles employées (***Schéma VII-13***).

Pour réaliser une telle transformation, il serait nécessaire :

- soit d'identifier un groupement silylé permettant la formation exclusive de l'éther d'énol
- soit de mettre au point des conditions d'hydrolyse du brut réactionnel efficaces, afin d'isoler directement l'aldéhyde désiré.

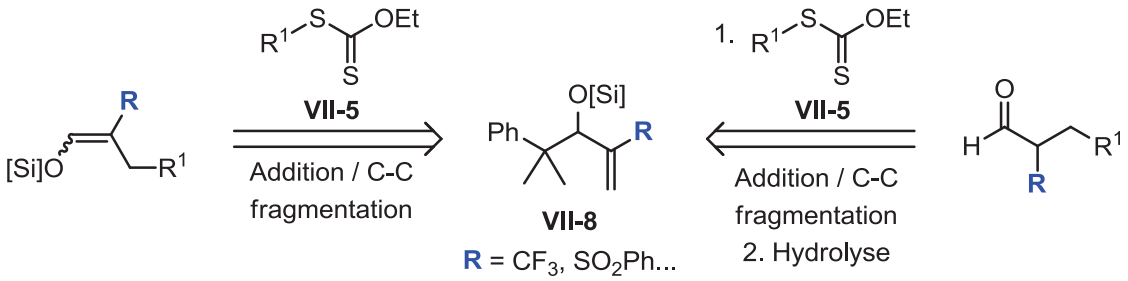


Schéma VII-32 *– Possibles voies de synthèse d'énol éthers silylés*

L'ensemble des travaux présentés jusqu'ici a exploité la chimie radicalaire des xanthates pour effectuer des réactions d'allylation et accéder à diverses oléfines et cétones fonctionnalisées. Le dernier chapitre de ce manuscrit exposera la synthèse rapide et efficace d'α-céto carbinols vinyliques par exploitation de la chimie ionique du soufre.

Partie IV

Chapitre VIII

Nouvelle Approche à la Synthèse d'α-Céto Carbinols Vinyliques

Introduction

Le motif α-céto carbinol vinylique ou 2-hydroxy-2-vinyle cétone possède trois fonctionnalités portées par un même carbone : une cétone, un alcool tertiaire et une double liaison. Il représente un motif particulièrement utile en synthèse, dans la mesure ou, comme nous le verrons dans ce chapitre, chacune de ces fonctions peut être manipulée sélectivement. Comme illustré sur le ***schéma VIII-1***, la combinaison de ces trois fonctions permet d'effectuer des réactions de réarrangement et ainsi d'accéder à des structures variées telles que des dicétones-1,4 cycliques ou acycliques,[590] des pyroles,[591] des énones trisubstituées,[592] des diènes,[593] ou encore des tétrahydrofuranes fonctionnalisés.[594] Ces motifs peuvent aussi être engager dans des réactions d'ouverture de cycles par le biais d'un radical alcoxyle haut en énergie (***Schéma VIII-1***).[595]

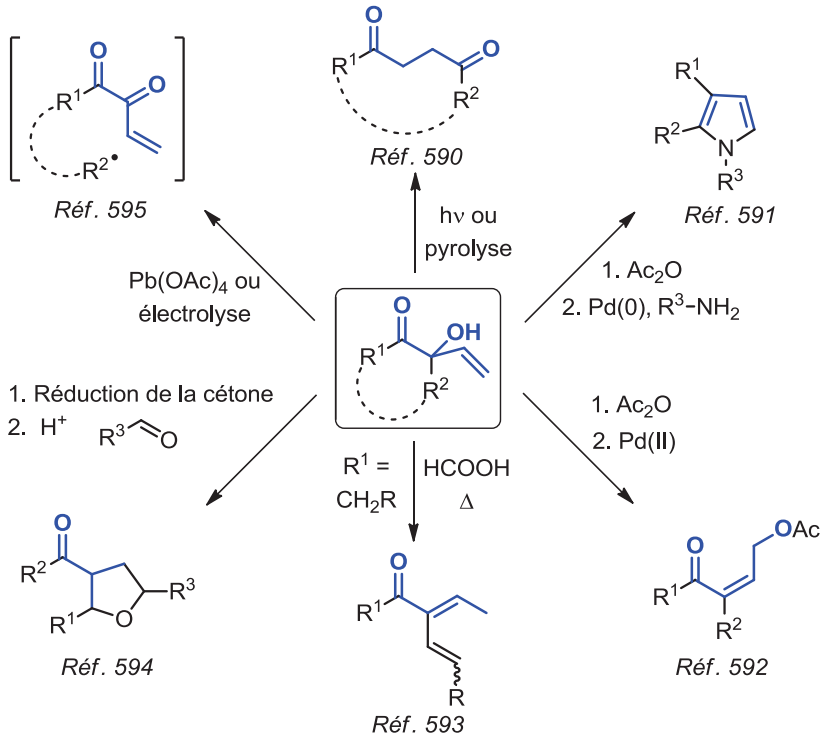
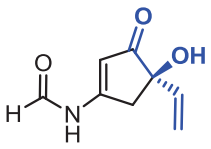


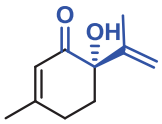
Schéma VIII-1 – *Quelques applications synthétiques des α-céto carbinol vinyliques*

[590] Dicétones-1,4 cycliques: (a) Ruedi, G.; Oberli, M. A.; Nagel, M.; Hanse, H.-J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3179. Dicétones-1,4 acycliques: (b) Hancock, K. G.; Wylie, P. L.; Lau, J. T. *J. Am. Chem. Soc*. **1977**, *99*, 1149.
[591] Trost, B. M.; Keinan, E. *J. Org. Chem*. **1980**, *45*, 2741.
[592] Stone, G. B. ; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4614.
[593] (a) Schwarz, V.; Pihera, P.; Syhora, K. *Collection Czechoslov. Chem. Commun.* **1970**, *35*, 1536. (b) Taub, D.; Hoffsommer, R. D.; Wendler, N. L. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3486.
[594] Brown, M. J.; Harrison, T.; Herrinton, P. M.; Hopkins, M. H.; Hutchinson, K. D.; Overman, L. E.; Mishra, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5365.
[595] (a) Torii, S.; Inokuchi, T.; Oi, R. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 47. (b) Yamamoto, Y.; Ohno, M.; Eguchi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9653. (c) Ohno, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8995.

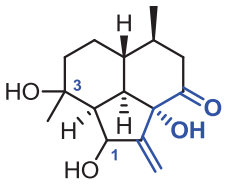
D'autres part, ce motif est peu fréquent dans les produits naturels et seuls quelques exemples ont été mentionés dans la littérature (***Schéma VIII-2***).[596]



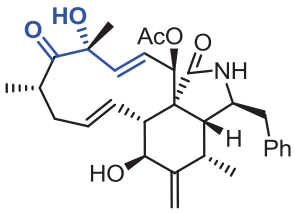
myrothénone A
Inhibition de la tyrosinase
DE_{50} = 6.6 μM



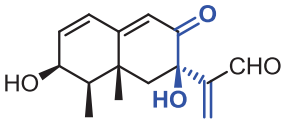
(-)-4-hydroxyisopiperitenone
Huile essentielle



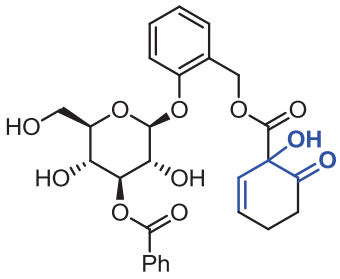
(1*S*, 3*R*): **stereumin H**
(1*R*, 3*S*): **stereumin I**



cytochalasin D
Céllules cancéreuses du sein :
CI_{50} = 11.1 μM
Céllules KB : CI_{50} = 7.8 μM



bipolaroxin
Métabolite phytotoxique



tremulacin
Virus d'immunodéficience humaine : CE_{50} = 52 μM

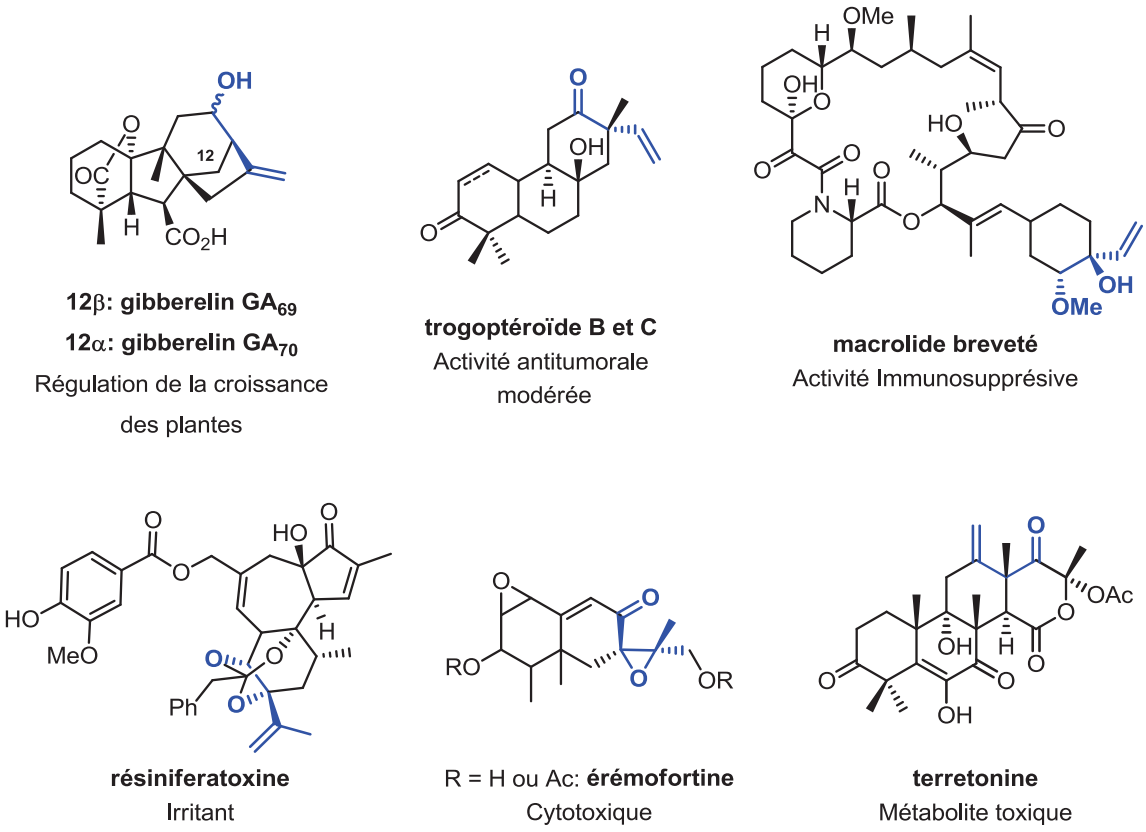
Schéma VIII-2 – *Quelques produits naturels contenant un α-céto carbinol vinylique*

En revanche, un grand nombre de produit naturels contient des motifs tels que des cétones homoallyliques, des diols-1,2 allyliques ou encore des *α*-époxy-cétones, qui pourraient être installés par modification d'un *α*-céto carbinol vinylique (***Schéma VIII-3***).[597]

[596] Myrothénone A: (a) Feng, Z.; Leutou, A. S.; Yang, G.; Nenkep, V. N.; Siwe, X. N.; Choi, H. D.; Kang, J. S.; Wha Son, B. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 2345. (-)-4-Hydroxyisopiperitenone: (b) Park, S.-H.; Kim, S.-U. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 354. Stereumin: (c) Li, G.; Liu, F.; Shen, L.; Zhu, H.; Zhang, K. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 296. Cytochalasin D: (d) Liu, L.; Song, Y.-X.; Li, S.-W.; Cheng, B.; Chen, B.; Lin, Y.-C.; Wang, J.; Li, L.; Gu, Y.-C. *Planta Medica* **2012**, *78*, 172. Bipolaroxin: (e) Sugawara, F.; Strobel, G.; Fisher, L. E.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1985**, *82*,8291. (f) Klaiklay, S.; Rukachasirikul, V.; Sukpondma, Y.; Phongpaichit, S.; Buatong, J.; Bussaban, B. *Arch. Pharm. Res.* **2012**, *35*, 1127.

[597] Trogoptéroïde: (a) Zhao, J.; Zhu, H.-J.; Zhou, X.-J.; Yang, T.-H.; Wang, Y.-Y.; Su, J.; Li, Y.; Cheng, Y.-X. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 865. Macrolide: (b) Kupprecht, K. M.; Baker, R. K.; Ok, H. O.; Parsons, W. H. *PCT Int. Appl. WO 95535299A1* **1995**, 11228. Résinifératoxine: (c) Walpole, C. S. J.; Bevan, S.; Bloomfield, G.; Breckenridge, R.; James, I. F.; Richie, T.; Szallasi, A.; Winter, J.; Wrigglesworth, R. *J. Med. Chem.* **1986**, *39*, 2939. Eremofortine: (d) Moreau, S.; Biguet, J. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2989. Terretonine: (e) Guo, C. J.; Knox, B. P.; Chiang, Y.-M.; Lo, H. C.; Sanchez, J. F.; Lee, K. H.; Oakley, B. R.; Bruno, K. S.; Wang, C. C. C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5684.

L'alcool homo-allylique présent dans différents membres de la famille de gibberlins a d'ailleurs été installé en utilisant une telle stratégie (***Schéma VIII-3***).[598]



[a] Dans tous les cas, le motif qui pourrait provenir d'un α-céto carbinol vinylique a été représenté en bleu

Schéma VIII-3 *– Exemples de produits naturels contenant un motif qui pourrait être installé via un α-céto carbinol vinylique*[a]

Comme nous allons le voir dans la suite de ce chapitre, le motif *α*-céto carbinol vinylique est particulièrement difficile d'accès, et les voies de synthèse existantes sont souvent peu générales.

Nous allons chercher à mettre au point une nouvelle voie de synthèse ionique, efficace et courte d'*α*-céto carbinol vinyliques, à partir de produits de départ simples. Plus précisément, cette méthode s'appuyera sur l'addition intermoléculaire d'un énolate sur des sulfoxydes acétylénique et allénique.

[598] (a) Chu, W.-L. A.; Mander, L. N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2727. (b) Bhaskar, K. V.; Chu, W.-L. A.; Gaskin, P. A.; Mander, L. N.; Murofushi, N.; Pearce, D. W.; Pharis, R. P.; Takahashi, N.; Yamagushi, I. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6203.

I. Méthodes de préparation des α-céto carbinols vinyliques et applications synthétiques

A. Voies de synthèse existantes

1. Utilisation de dicétones-1,2

La voie de synthèse la plus évidente pour préparer un α-céto carbinol vinylique est la mono-addition d'un vinylmétal sur une dicétone-1,2. Deux cas se distinguent : le cas des dicétones symétrique et celui des dicétones non-symétriques.

a) Addition-1,2 directe d'un anion vinylique

Dans le cas d'une dicétone symétrique, le motif α-céto carbinol vinylique peut aisément être installé par mono-addition d'un halogénure de vinylmagnésium[590,591,599] ou vinyllithium[600] sur une dicétone-1,2 (***Schéma VIII-4***).

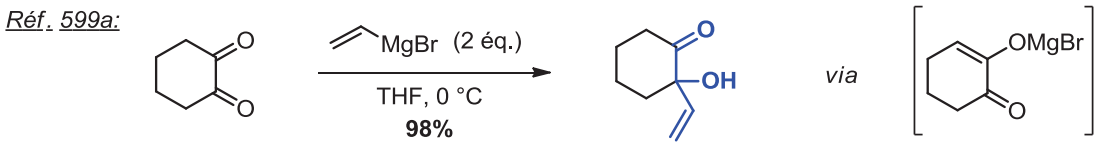


Schéma VIII-4 – *Obtention du motif α-céto carbinol vinylique par addition-1,2*

Cette méthode a principalement été utilisée dans le cas des cyclobutanes et cyclohexanes α-diones. Elle a notamment été appliquée pour la synthèse de ferrocényle quinones.[601] Parallèlement, l'addition-1,2 d'acides boroniques vinyliques sur des α-dicétones, catalysée par le Rhodium a été rapportée.[602]

Une approche complémentaire consiste à réaliser une réaction de Baylis-Hillman entre une ènone, un ester α,β-insaturé ou un nitrile α,β-insaturé et une dicétone-1,2 symétrique (***Schéma VIII-5***).[603]

[599] (a) Cossy, J.; BouzBouz, S.; Laghgar, M.; Tabyaoui, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 823. (b) Matsuya, Y.; Sasaki, K.; Nemoto, H. *Arkivoc* **2003**, *8*, 79.
[600] (a) Zora, M.; Koyuncu, I.; Yucel, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7111. (b) Perri, S. T.; Foland, L. D.; Moore, H. W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3529.
[601] Zora, M.; Yucel, B.; Acikalin, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2237.
[602] Ganci, G. R.; Chisholm, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8266.
[603] Pour des revues, voir: (a) Strunz, G. M.; Bethell, R.; Sampson, G.; White, P. *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1666. (b) Ciganek, E. *Org. React.* **2004**, 201.

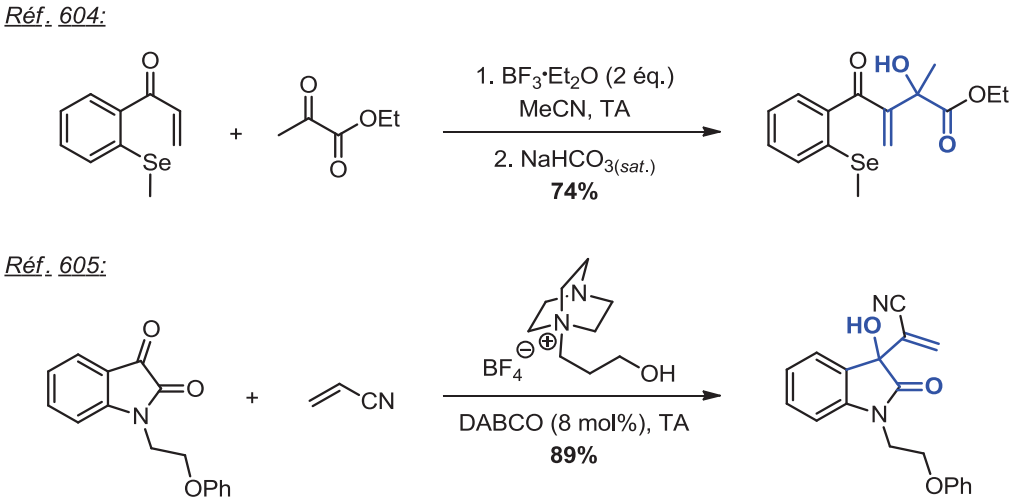


Schéma VIII-5 *– Exemples de réactions de Baylis-Hillman*

Cette réaction a été étendue aux dicarbonyles-1,2 dans le cas où l'un des deux carbonyles est une trifluorométhyle cétone,[604] un ester,[605] ou un amide.[606] Les tricétone-1,2,3 sont aussi des partenaires adéquats pour cette réaction.[607] Notons enfin qu'il est possible d'utiliser des dicétones-1,2 non-symétriques si l'une des cétones est très encombrée.[603b] Cette réaction est intéressante mais limitée à la construction d'α-carbonyl carbinols vinyliques portant un groupement électro-attracteur sur le vinyle.[608]

b) Mono-protection des dicétones-1,2

Dans le cas de dicétones non-symétriques, il est nécessaire de réaliser la mono-protection d'une des deux cétones avant l'addition du réactif organométallique.

Cette protection peut prendre la forme d'un acétal,[609] d'un éther d'énol et de silyle,[610] ou encore d'une ènamine.[611] Ces méthodes ont trouvé des applications intéressantes.

---

[604] Petrov, V. A.; Marshall, W. J.; Krespan, C. G.; Cherstkov, V. F.; Avetisian, E. A. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 99.
[605] Kinoshita, H.; Kinoshita, S.; Munechika, Y.; Iwamura, T.; Watanabe, S.-i.; Kataota, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4852.
[606] Khalafi-Nezhad, A.; Mohammadi, S. *Synthesis* **2012**, *44*, 1725.
[607] Chung, Y. M.; Im, Y. J.; Kim, J. N. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1651.
[608] L'addition de vinylaluminates sur des dicétones-1,2 a aussi été rapportée: Veeraraghavan Ramachandran, P.; Rudd, M. T.; Burghardt, T.; Venkat Ram Reddy, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9310.
[609] (a) Runcie, K. A.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3237. (b) Maignan, C.; Rouessac, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 1454. (c) Leriverend, P.; Conia, J.-M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 1040.
[610] (a) Rodriguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1181. (b) Rodriguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2923. (c) Suzuki, H.; Aoyagi, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6374. (d) Rodriguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3209.
[611] (a) Brown, M. J.; Harrison, T.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc*. **1991**, *113*, 5378. (b) Fujisawa, T.; Watanabe, M.; Sato, T. *Chem. Lett.* **1984**, 2055.

Un éther de vinyle et de silyle a récemment été utilisé dans la synthèse de la (-)-chamobtusine A (***Schéma VIII-6***).[610c] Fujisawa, a quant à lui exploité une α-céto-ènamine chirale pour préparer un α-céto carbinol vinylique énantioenrichi (***Schéma VIII-6***).[611b] Cette stratégie n'est malheureusement pas généralisable au cas des dicétones non symétriques et acycliques.

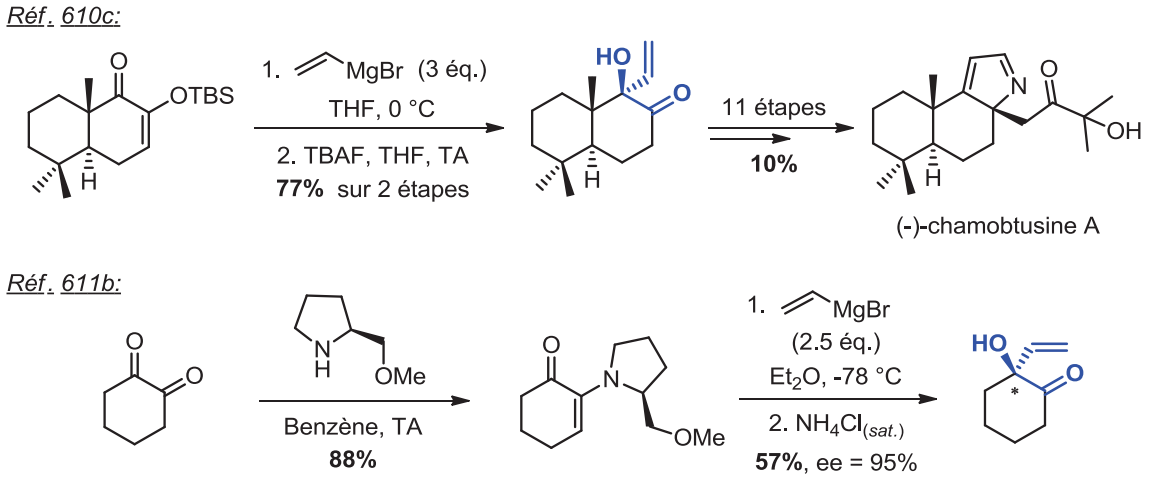


Schéma VIII-6 – *Applications des méthodes de protection sélective*

Selon un concept similaire, l'équipe d'Arseniyadis a effectué une séquence d'addition-1,2/oxydation sur des α-acéto énones pour accéder à des 2-hydroxy-2-vinyle cétones dans le cadre de la synthèse du corps de divers produits naturels.[612] L'addition d'un excès de réactif de Grignard permet à la fois d'effectuer l'alkylation et de déprotéger le groupement acétate. L'α-hydroxy carbinol vinylique peut alors être oxydé par l'IBX (***Schéma VIII-7***). Notons que cette approche nécessite la préparation préalable des énones correspondantes.[613]

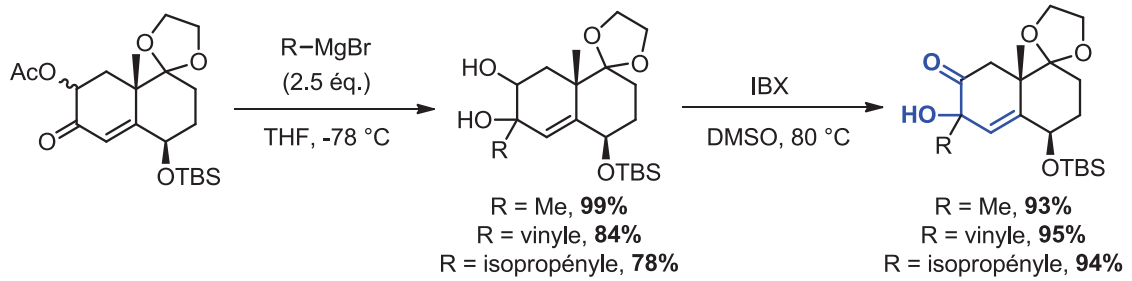


Schéma VIII-7 – *Utilisation d'une* α-acéto énone

[612] Chanu, A.; Castellote, I.; Commeureuc, A.; Safir, I.; Arsenniyadis, S. *Tetrahedron Assym.* **2006**, *17*, 2565.
[613] Candela Lena, J. I.; Sánchez Fernández, E.; Ramani, A.; Birlirakis, N.; Barrero, A. F.; Arseniyadis, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 683.

Bien qu'efficaces, ces méthodes de protection temporaire requièrent deux à trois étapes de synthèse. Elles sont aussi limitées par la régiosélectivité de l'étape de mono-protection; les exemples rapportés dans la littérature concernent en effet soit des dicétones-1,2 symétriques soit des dicétones-1,2 dont l'une des deux cétones n'est pas énolisable.

2. Utilisation d'anions acyles et équivalent

Une autre voie d'accès au motif 2-hydroxy-2-vinyle cétone consiste a effectuer l'addition d'un anion acyle sur le carbonyle d'une ènone. Plusieurs méthodes ont été rapportées.

La première technique consiste à réaliser l'Umpolung d'un aldéhyde[590b,614] ou du cinnamaldéhyde[615] par formation du dithiane correspondant. Le proton au pied des deux soufres peut alors être déprotoné par un lithien et l'anion obtenu additioné sur le carbonyle d'une énone (***Schéma VIII-8***).[616] Le dithiane peut par la suite être déprotégé en présence d'un complexe de mercure.[613b] Comme précédemment, ces méthodes nécessitent deux à trois étapes de synthèse pour produire le motif désiré.

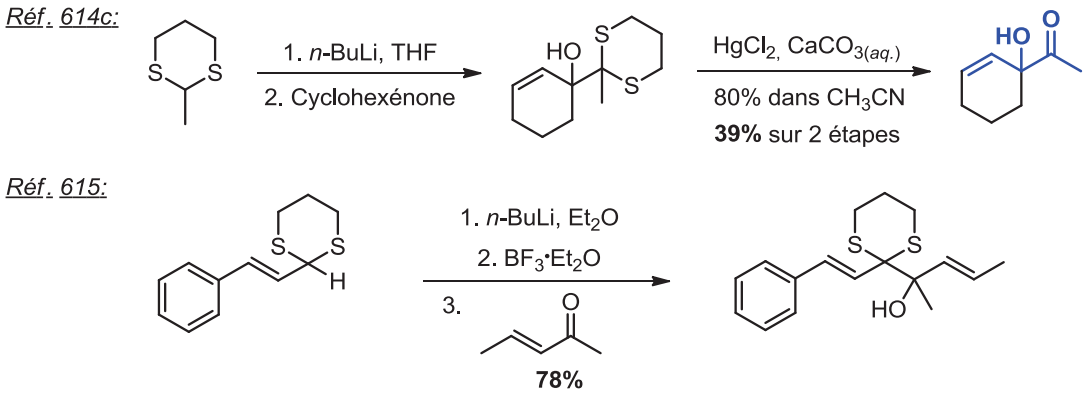


Schéma VIII-8 – *Umpolung d'aldéhydes avec des dithianes*

D'autres équivalents d'anions acyles ont été exploités. La méthode la plus récemment rapportée dans la littérature consiste à effectuer une addition-1,2 d'un chlorure d'acylzirconocène sur une énone, catalysée au Palladium (***Schéma III-9***).[617]

---

[614] (a) Corey, E. J.; Crouse, D. *ibid.* **1968**, *88*, 288. (b) Corey, E. J.; Erickson, B. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3553. (c) Fronza, G.; Fuganti, C.; Pedrocchi-Fantoni, G.; Servi, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1141.

[615] Fang, J.-M.; Chen, M.-Y.; Yang, W.-J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5937.

[616] Cette réaction s'oppose à la réaction de Stetter présentée au chapitre IV, en terme de sélectivité de l'addition nucléophile.

[617] (a) Hanzawa, Y.; Tabuchi, N.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8141. (b) Hanzawa, Y.; Tabuchi, N.; Narita, K.; Kakuuchi, A.; Yabe, M.; Taguchi, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7559.

Seul un simple acylzirconocène possédant une chaîne octyle a cependant été utilisé à ce jour. De plus, dans le cas où $R^2 = R^3 = R^4 = H$, un mélange de produits résultant des réactions d'additions-1,2 et -1,4 est obtenu. Une autre limitation provient du fait que dans le cas où R^2 et $R^3 \neq H$, aucune réaction n'est observée.

Une méthode similaire consiste à générer *in situ* un acyle samarien, en traitant un chlorure d'acide par le réactif de Kagan et à l'additionner sur le carbonyle d'une énone.[618] Seuls deux exemples utilisant l'oxide de mésityle ont toutefois été rapportés dans la littérature à ce jour (***Schéma VIII-9***).

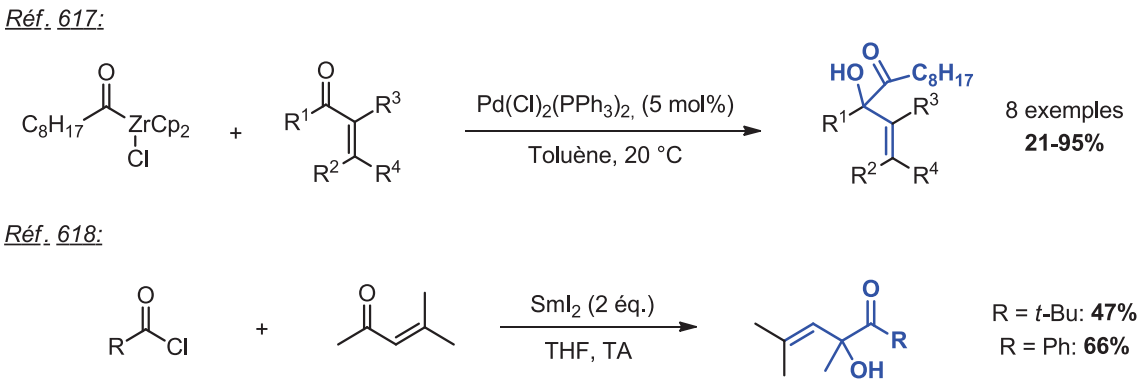


Schéma VIII-9 *–Installation du motif α-céto carbinol vinylique avec des anions acyles*

Ces méthodes possèdent respectivement l'inconvénient d'utiliser une quantité stœchiométrique de zirconium et de samarium. Dans le premier cas, l'acylzirconocène doit être préparé au préalable à partir d'un chlorure d'acide et du réactif de Schwartz (Cp_2ZrHCl). Dans le second cas, l'iodure de samarium (II) doit être fraîchement préparé.

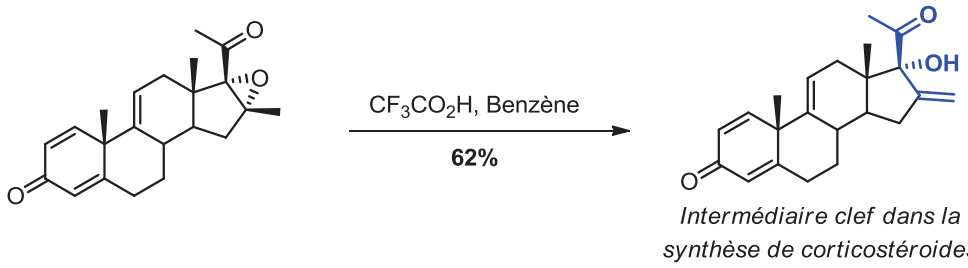
3. Réactions de réarrangement à partir d'énones

Une autre catégorie de réactions exploite le réarrangement de cétones portant un époxyde géminal préparées par époxydation de simples énones.[619] Ces réactions ont trouvé un intérêt particulier dans la synthèse de corticostéroïdes comportant un motif α-céto carbinol vinylique ou une hydroxycétone (***Schéma VIII-10***).[620]

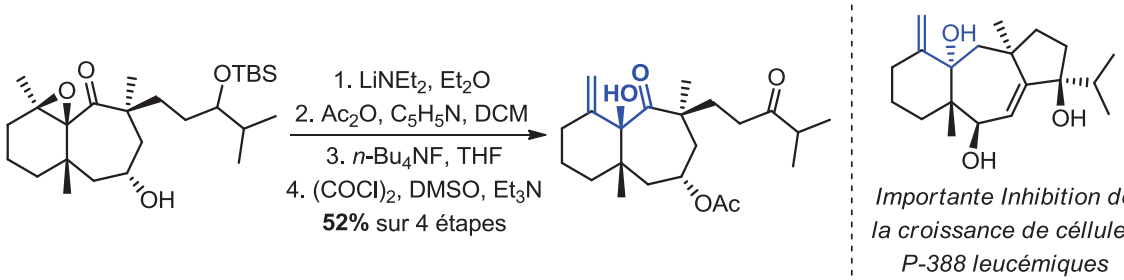
[618] Souppe, J.; Mamy, J.-L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2869.
[619] (a) Maignan, C.; Rouessac, F. *Bull. Soc. Chim. Fran.* **1976**, *3-4*, 550. (b) Majdi, L.; El Idrissi, M. *Phys. Chim. News* **2003**, *9*, 122. (c) Donnelly, J. A.; Maloney, D. E. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2875. (d) Bathia, G. S.; Lowe, R. F.; Stoodley, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9245.
[620] (a) García-Martínez, C.; Reyes-López, J.; Joseph-Nathan, P. *Steroids* **1993**, *58*, 396. (b) Syhora, K. *Tetrahedron Lett.* **1960**, *17*, 34.

Cette méthodologie a aussi été exploitée à une étape avancée de la synthèse du corps de la famille des dolastanes, dont certains membres présentent des cytotoxicités élevées envers des cellules leucémiques (***Schéma VIII-10***).[621] Une variante de cette méthode consiste en l'ouverture d'époxy-cétones portant un atome de brome *via* l'insertion de zinc dans la liaison C–Br (***Schéma VIII-10***).[622]

Réf. 620a:



Réf. 621:



Réf. 622:

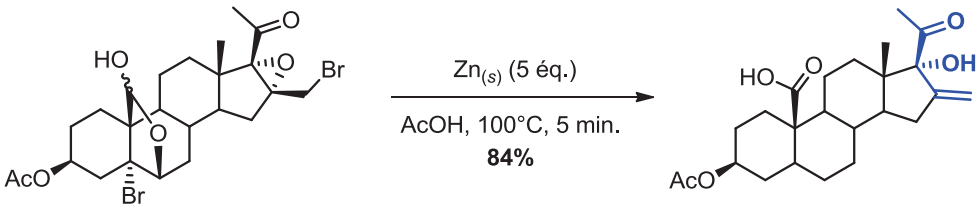


Schéma VIII-10 *–Applications de l'ouverture des époxycétones*

Un exemple élégant de réarrangement énantiosélectif d'une énone utilisant un catalyseur de transfert de phase chiral et de l'oxygène a été rapporté.[623] Le catalyseur chiral permet d'obtenir la 2-hydroxy-2-vinyle cétone sous forme énantioenrichie. Seul un exemple a été toutefois rapporté à ce jour (***Schéma VIII-11***).

[621] Williams, D. R.; Benbow, J. W.; Allen, E. E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6769.
[622] Mehrhof, W.; Irmscher, K.; Erb, R.; Pohl, L. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 643.
[623] Masui, M.; Ando, A.; Shiori, T.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2835.

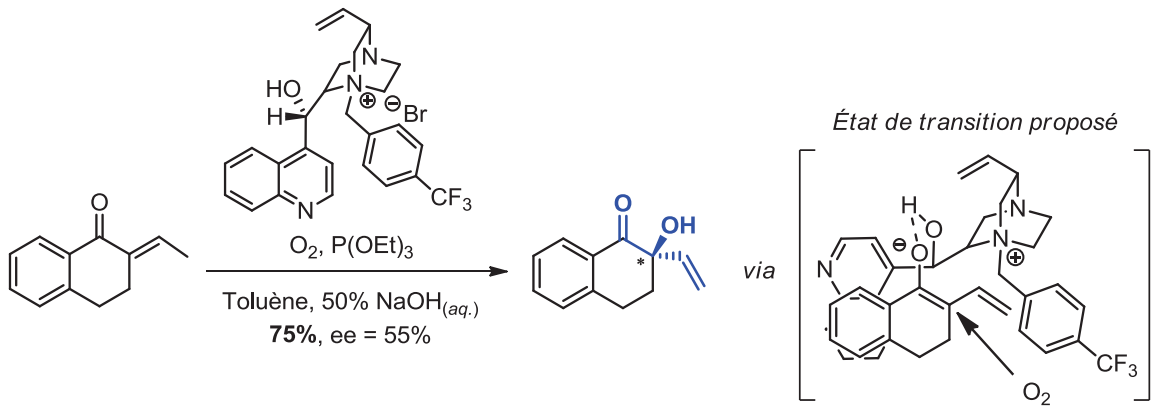


Schéma VIII-11 *–Oxydation énantiosélective de l'éthylidène tétralone*

4. Réactions avec agrandissement de cycle

Des agrandissements de cycles peuvent également être utilisés pour installer le motif désiré.

Une première méthode consiste à effectuer l'addition du lithien du 1-méthoxy-1,2-propadiène sur une cyclobuténone suivie d'une hydrolyse. Des *α*-céto carbinol vinyliques dérivés de cyclopentènones peuvent aisin être préparées *via* leur énones intermédiaires (***Schéma VIII-12***). [624] Cette méthode est toutefois majoritairement limitée à la construction de cycles à cinq chaînons et seul un exemple en série acyclique a été rapporté.[625]

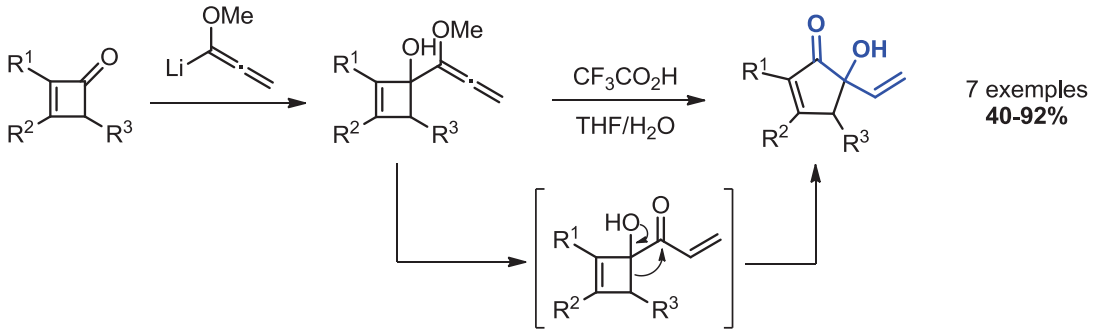


Schéma VIII-12 *– Installation du motif α-céto carbinol vinylique par agrandissement d'un cycle à quatre chaînons*

[624] (a) Stone, G. B.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4614. Voir, aussi: (b) Ziehe, H.; Wartchow, R.; Butenschön, H. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 823.
[625] Pour un exemple en série acyclique, voir: Tius, M. A.; Astrab, D. P.; Fauq, A. H.; Ousset, J. B.; Trehan, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *108*, 3438.

Une version énantiosélective, basée sur réarrangement de type Wagner-Meerwein catalysée au palladium, a récemment été rapportée par Trost (***Schéma VIII-13***).[626] Les produits sont obtenus avec de bons rendements, de bons excès énantiomériques et de bonnes diastéréosélectivités.

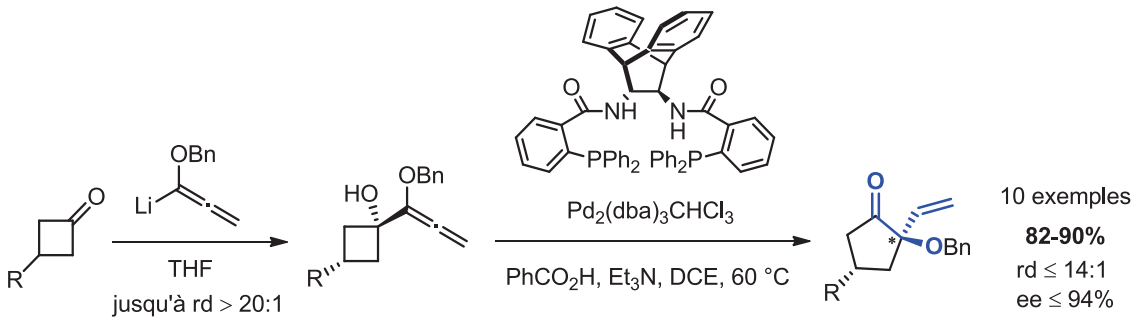


Schéma VIII-13 *– Réarrangement de type Wagner-Meerwein catalysée au palladium*

Cette réaction a été étendue à l'agrandissement de cycle à cinq chaînons dans des conditions proches de celles rapportées par Trost.[627] Bien qu'efficace et élégantes ces réactions restent limitées à la formation de 2-hydroxy-2-vinyle cétones cycliques, dont le cycle contient 5 ou 6 chaînons.

Le réarrangement d'une hydroxycétone a enfin été rapporté dans le cadre de la synthèse de corticostéroides.[628]

5. Autres réactions

Quelques rares alternatives aux méthodes précédemment présentées ont été rapportées dans la littérature. L'une d'elles consiste à faire réagir des esters aliphatiques ou aromatiques avec le carbénoïde *gem*-chloro(méthyl)allyllithium pour fournir après hydrolyse, des α-céto carbinol vinyliques (***Schéma VIII-14***).[629] Cette méthode nécessite toutefois un contrôle scrupuleux des conditions réactionnelles (très basse température et conditions anhydres).

[626] Trost, B. M.; Xie, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6231.
[627] Nagao, Y.; Tanaka, S.; Ueki, A.; Kumazawa, M.; Goto, S.; Ooi, S.; Sano, S.; Shiro, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2133.
[628] Fu, X.; Chan, T.-M.; Tann, C.-H.; Thiruvengadam, T. K. *Steroids* **2002**, *67*, 549.
[629] (a) Mauze, B.; Doucoure, A.; Miginiac, L. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *215*, 1. Pour un autre exemple, voir: (b) Fehr, C.; Galindo, J. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 228.

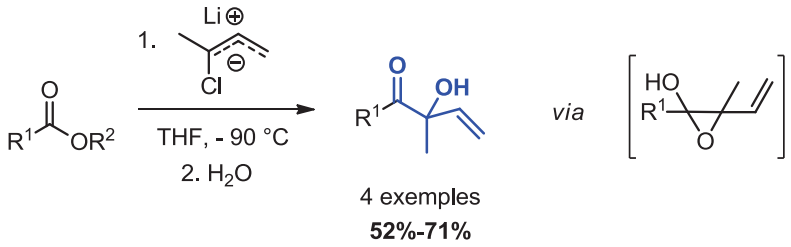


Schéma VIII-14 *– Addition du gem-chloro(méthyl)allylithium sur un ester*

Un autre exemple isolé de formation d'α-céto carbinol vinylique, a récemment été rapporté dans le cadre de la synthèse totale de la phomactine A, un inhibiteur de l'agrégation du facteur d'activation plaquétaire.[630] La méthode consiste à déplacer un bromure allylique avec des sels d'argent en présence d'un nucléophile oxygéné. Des rendements modestes ont toutefois été obtenus sur cette molécule polyfonctionelle (***Schéma VIII-15***).

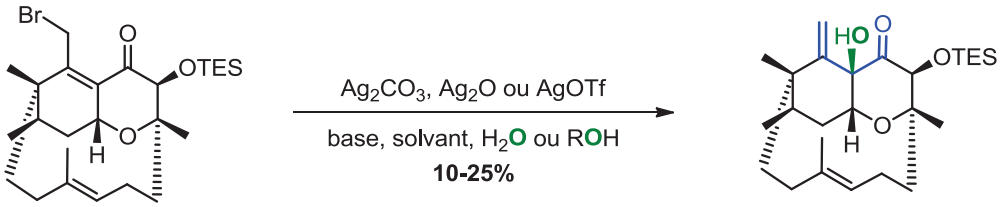


Schéma VIII-15 *– Déplacement d'un bromure allylique*

6. Vers nos travaux : le réarrangement de sulfoxydes allyliques

Il y a quelques années, dans le cadre de la synthèse d'un analogue de la dexamethasone, notre laboratoire a rapporté une séquence d'addition de Michael et de réarrangement de Mislow-Braverman-Evans permettant d'installer le motif α-céto carbinol vinylique désiré (***Schéma VIII-16***).[631,632]

[630] Buchanan, G. S.; Cole, K. P.; Tang, Y.; Hsung, R. P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7027.
[631] Boivin, J.; Chauvet, C.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4913.
[632] Pour le rearrangement de Mislow-Braverman-Evans de sulfoxydes allyliques, voir: (a) Evans, D. A.; Andrews, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 147. (b) Bickart, P.; Carson, F. W.; Jacobus, J.; Miller, E. G.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4869. (c) Braverman, S.; Stabinsky, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1967**, 270. (d) Pour une revue, voir: Brückner, R. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, UK, 1991; Vol. 6, p 873.

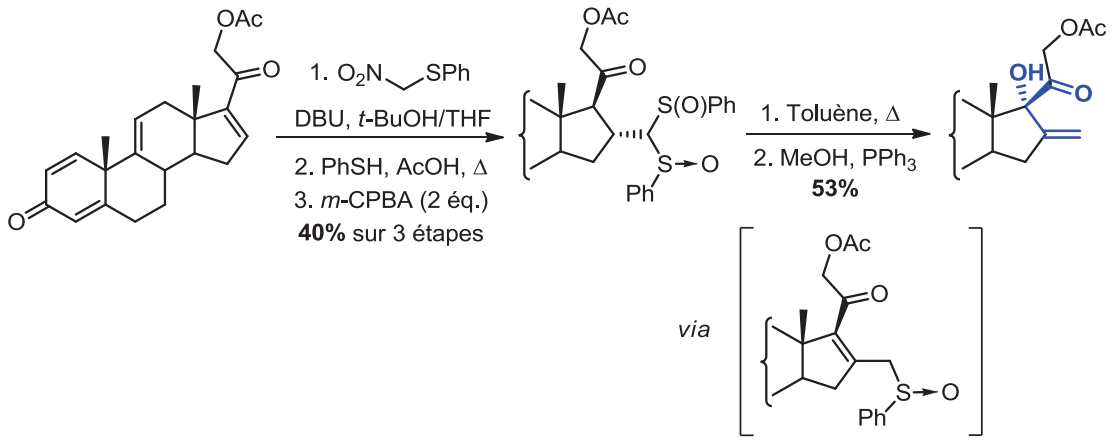


Schéma VIII-16 *– Utilisation du réarrangement d'un sulfoxyde allylique dans la synthèse d'un corticostéroide*

Le réarrangement des sulfoxydes allyliques a aussi été ingénieusement utilisé dans le cadre de la synthèse d'un contraceptif puissant, afin d'inverser la stéréochimie d'un α-céto carbinol vinylique (***Schéma VIII-17***).[633] Notons que l'α-hydroxycétone vinylique avait originellement été installée par hydratation d'un alcyne catalysée par l'oxyde de mercure. Le traitement de l' α-céto carbinol vinylique avec une source électrophile de soufre conduit à un sulfénate allylique qui se réarrange spontanément en sulfoxyde allylique. Ce dernier est traité par un agent thiophile au reflux du méthanol pour délivrer l'α-céto carbinol vinylique de stéréochimie opposée à celle d'origine (***Schéma VIII-17***).

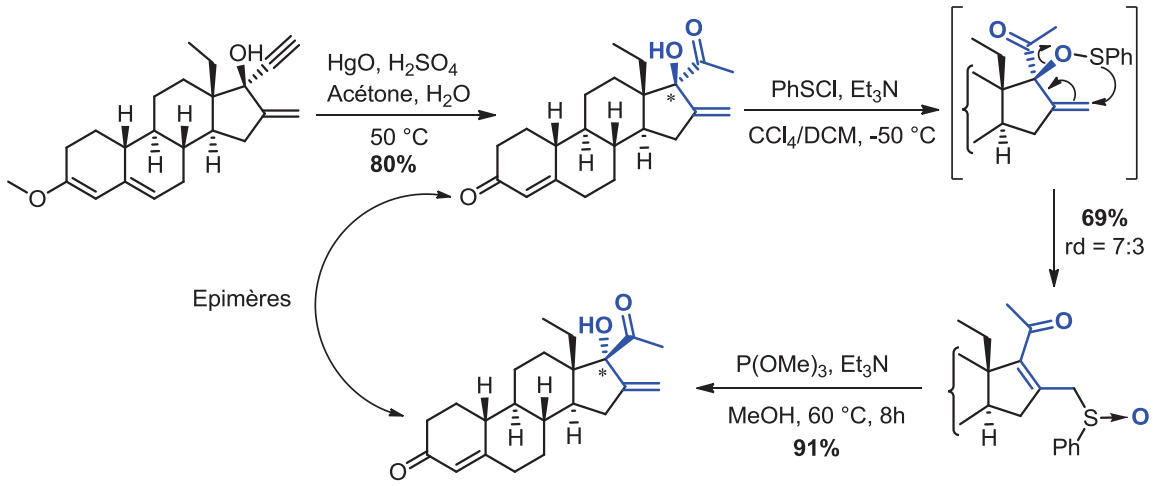


Schéma VIII-17 *– Inversion de la stéréochimie d'un α-céto carbinol vinylique*

[633] Tuba, Z.; Bardin, C. W.; Francsics-Czinege, E.; Molnár, C.; Csörgei, J.; Falkay, G.; Koide, S. S.; Kumar, N.; Sundaram, K.; Dukát-Abrók, V.; Balogh, G. *Steroids* **2000**, *65*, 266.

La chimie du soufre et du sélénium sont assez proches et les sélénoxydes allyliques peuvent aussi être engagés dans des réarrangements sigmatropiques-[2,3]. En 1988, Lidert et Williams ont d'ailleurs rapportés la synthèse du cycle B du bipolaroxin en exploitant la transposition allylique d'un sélénoxyde (***Schéma VIII-18***).[634]

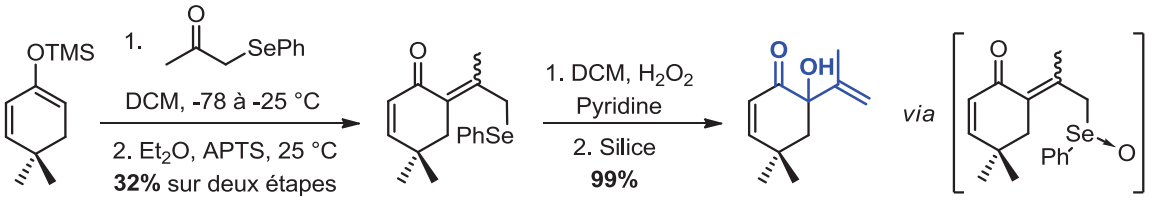


Schéma VIII-18 *– Réarrangement sigmatropique d'un sélénoxyde allylique*

Enfin, au laboratoire, le docteur Marie-Gabrielle Braun a récemment développé une méthode de synthèse d' α-céto carbinol vinyliques.[75] La méthode consiste en la séquence, présentée sur le ***schéma VIII-19***, suivante:

- a) Addition d'un α-céto xanthate sur le sulfure de vinyle et d'éthyle
- b) Élimnation du groupement xanthate par pyrolyse[635]
- c) Oxydation chimiosélective du sulfure en sulfoxyde
- d) Réarrangement de Mislow-Braverman-Evans.

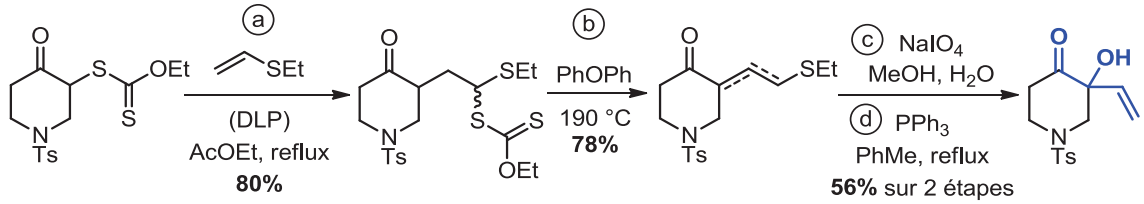


Schéma VIII-19 *– Séquence typique de synthèse d'un α-céto carbinol vinylique réalisée par le Dr. Braun*

Cette méthode jouie de la tolérance fonctionnelle de la chimie radicalaire des xanthates, mais nécessite quatre étapes de synthèse.

[634] Lidert, Z.; Williams, S. F. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1347.
[635] La présence d'un hétéroélment en α du xanthate affaiblie la liaison C–S, voir aussi: Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2655.

En résumé, les stratégies de préparation du motif α-céto carbinol vinylique sont relativement peu nombreuses mais surtout limitées en étendue. Nombreuses sont de plus les méthodes qui nécessitent plusieurs étapes de synthèses peu élégantes telle que des étapes de protection et déprotection. Notons aussi qu'avec les méthodes existantes les produits les plus aisément accessibles sont les 2-hydroxy-2-vinyle cétones cycliques.

Devant l'importance de ce motif et son potentiel synthétique il est clair que toute méthode simple à mettre en place et générale serait appréciable pour la communauté scientifique.

Avant de présenter nos résultats, nous allons exposer brièvement les possibilités synthétiques qu'offre le motif α-céto carbinol vinylique n'ayant pas déjà été discuté en introduction.

B. Opportunité synthétiques : Manipulation sélective de la cétone, de l'alcool et du groupement vinyle

Les opportunités synthétiques potentielles du motif α-céto carbinol vinylique sont nombreuses. Seules quelques applications ont néanmoins été rapportées à ce jour. Une partie d'entre elles exploitent divers réarrangements du motif et engagent au moins deux des trois fonctions cétone, alcool et vinyle (***Schéma VIII-1***). Les autres réactions rapportées seront présentées dans ce paragraphe; elles consistent à manipuler sélectivement l'une des trois fonctions cétone, alcène ou alcool.

1. Manipulation sélective de la cétone

Les manipulations sélectives des cétones des α-céto carbinol vinyliques consistent principalement en l'addition d'un réactif organométallique.[599,600a,612] Ces réactions ont en particulier été exploitées par Cossy[599a] pour introduire un seconde groupement vinyle et effectuer un réarrangement péricyclique et par Arseniyadis[612] dans des réactions domino de coupure oxydante/réarrangement péricyclique, pour synthétiser des analogues de la pathylactone A et de la napalilactone (***Schéma VIII-20***).

Cossy, Réf. 599a:

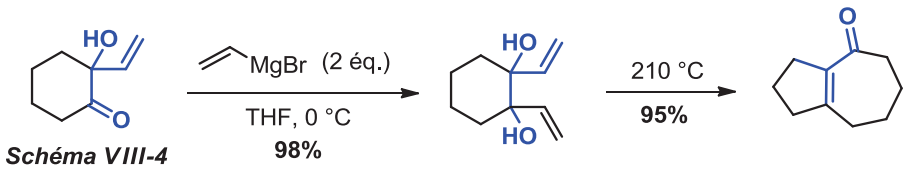


Schéma VIII-4

Arsenniyadis, Réf. 612:

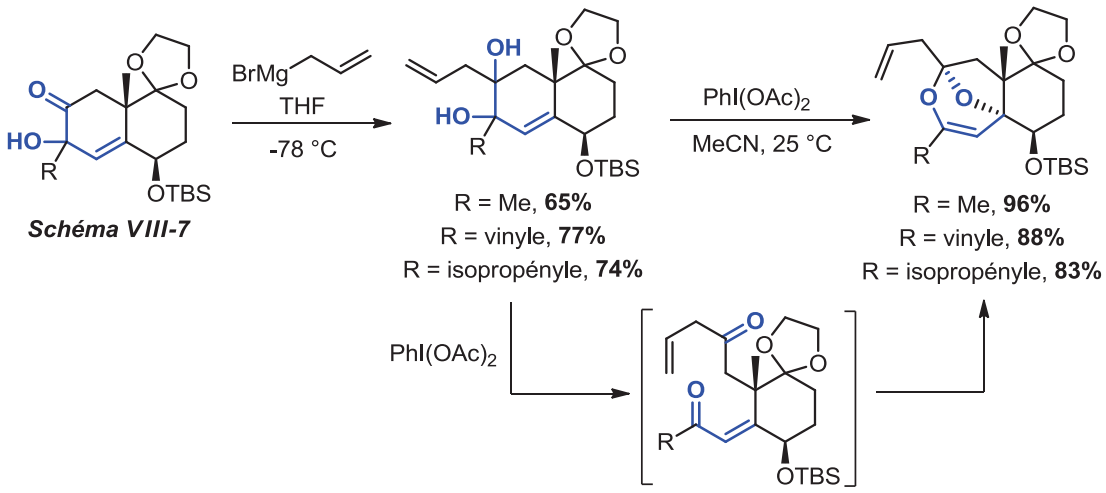


Schéma VIII-7

Schéma VIII-20 *– Addition d'un organométallique sur la cétone d'α-céto carbinol vinyliques et exploitation des diols-1,2 obtenus*

La bromation des cétones d'α-céto carbinol vinyliques dérivés de stéroïdes a aussi été rapportée.[593b] Enfin, l'addition d'un nucléophile sur le carbonyle des α-céto carbinols vinyliques dérivés de cyclobuténones, déclenche un réarrangement qui a été exploité dans la synthèse de divers carbocycles.[600a,636]

2. Manipulation sélective de l'alcool

Les alcools des α-céto carbinol vinyliques ont essentiellement été engagés dans des réactions d'acétylations.[593b] Ces dernières ont été utilisées dans la synthèse de stéroïdes biologiquement actifs.[637] Les 2-acéto-2-vinyle cétones ont aussi été exploitées pour préparer des énones par réarrangement pallado-catalysé (***Schéma VIII-1***).[591] L'alcool peut enfin être déshydraté pour fournir un acétyle diène (***Schéma VIII-1***).[593]

[636] Paquette, L. A.; Morwick, T. In *Organic Syntheses*; Shinkai, I., Ed.; Organic Syntheses, Inc. **1996**; Vol. 74, pp. 169.
[637] (a) Pinney, K.; G.; Carlson, K. E.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Steroid Biochem.* **1990**, *35*, 179. (b) Shapiro, E. L.; Gentles, M. J.; Tiberi, R. L.; Popper, T. L.; Berkenkopf, J.; Lutsky, B.; Watnick, A. S. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1581.

3. Manipulation sélective de l'oléfine

L'oléfine des α-céto carbinol vinyliques a été engagée dans des réactions d'oxy-halogénations,[593b,622;638] d'hydroborations oxydantes,[610c] de métathèses cyclisantes,[610d] et d'oxydations allyliques.[634] Des applications particulièrement intéressantes se trouvent dans la synthèse du Bipolaroxin[634] et de la (-)-Chamobustine A.[610c] Une oxydation allylique au dioxyde de sélénium a en effet permis d'installer l'aldéhyde α,β-insaturé responsable de l'activité antifongique du Bipolaroxin (***Schéma VIII-21***). Une hydroboration oxydante, a quant à elle permis l'installation du noyau pyrrole de la (-)-Chamobustine A (***Schéma VIII-21***).

Une autre application élégante a été rapportée par Mascareñas.[610d] Il a exploité une séquence de métathèse cyclisante/ouverture de cycle pour préparer des cycles à huit chaînons réputés difficiles d'accès par les méthodes conventionnelles (***Schéma VIII-21***).

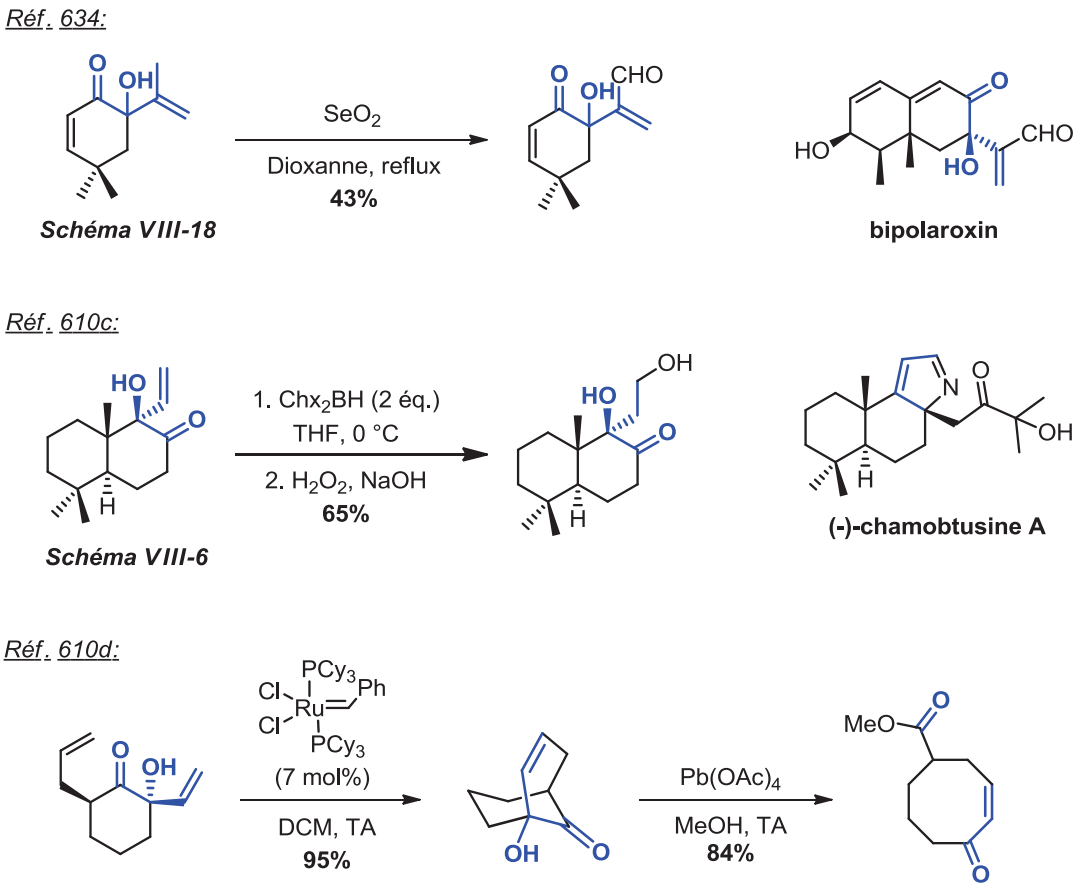


Schéma VIII-20 *– Réactions engageant la double liaison des α-céto carbinols vinyliques*

[638] Werder, V.; Brückner, K.; Bork, K.-H.; Metz, H.; Hampel, B.; Mannhardt, H. J. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2110.

Les exemples présentés dans ce paragraphe permettent d'entrapercevoir le potentiel synthétique du motif α-céto carbinol vinylique. Il a cependant été sous-exploité; probablement du fait du manque de méthodes générales pour sa synthèse. Une méthode permettant un accès général à ce motif représenterait un atout synthétique majeur et permettrait d'étendre l'utilité des α-céto carbinol vinyliques en synthèse organique.

II. Synthèse d'α-céto carbinols vinyliques

A. Stratégie de synthèse des α-céto carbinols vinyliques

Une méthode qui s'est avéré efficace pour introduire les groupements alcool et vinyle des d'α-céto carbinols vinyliques, en une seule étape, est le réarrangement sigmatropique-[2,3] de Mislow-Braverman-Evans de sulfoxydes allyliques du type **VIII-2**. Bien que cette méthode ait été appliquée pour la synthèse d'α-céto carbinols vinyliques complexes, les protocoles de synthèse des précurseurs **VIII-2** rapportés dans la littérature nécessitent trois étapes de synthèse.

Nous avons alors pensé qu'une voie d'accès directe et attractive pour accéder aux précurseurs **VIII-2**, serait l'addition de Michael d'un énolate sur un alcyne **VIII-4** ou un allène **VIII-5** portant un sulfoxyde. Ainsi, nous avons proposé l'analyse rétrosynthétique présentée sur le ***schéma VIII-22***. Cette dernière met en jeu des produits de départ simples et permettrait d'accéder au motif désiré en seulement deux étapes de synthèse. De plus, cette approche rend envisageable la synthèse mono-pot d'α-céto carbinols vinyliques **VIII-1**.

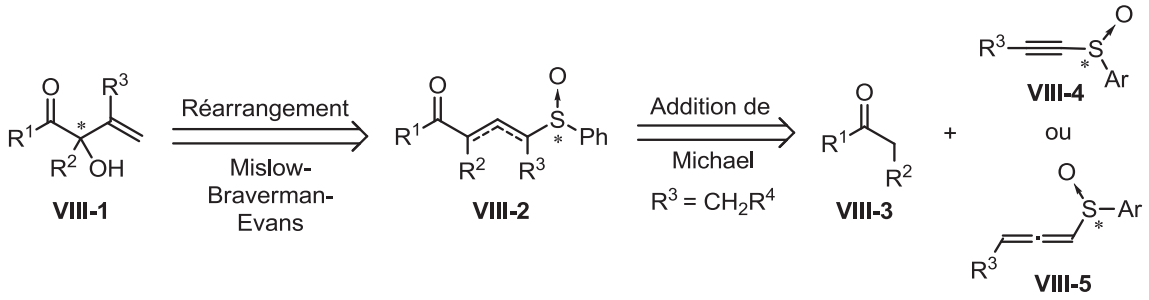


Schéma VIII-22 *- Rétrosynthèse d'accès au motif α-céto carbinol vinylique*

Le choix de préparer les sulfoxydes **VIII-2** par addition conjuguée sur un sulfoxyde accepteur a été fondé sur le fait que la carbocupration d'alcynyles sulfoxydes ait été rapportée dans la littérature (***Schéma VIII-23***).[639]

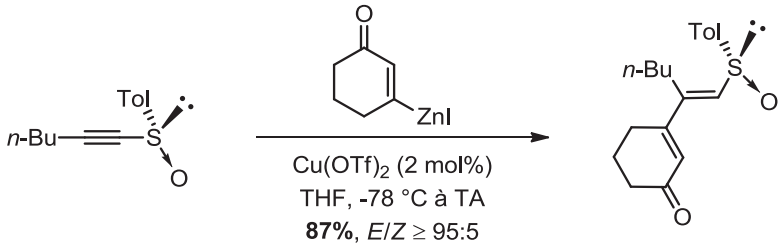


Schéma VIII-23 *– Exemple de carbocupration d'un alcynyle sulfoxyde*[639c]

La carbocupration se déroulant sans épimérisation du sulfoxyde, en cas de succès, une version énantiosélective de cette méthode pourrait être envisagée. Cette dernière proposition est de plus motivée par les trois points suivants :

- La synthèse d'alcynyles sulfoxydes chiraux est connue.[639b-d]
- La synthèse d'allényles sulfoxydes chiraux est envisageable par oxydation énantiosélective d'allényles sulfures.[640]
- Des versions stéréospécifiques du réarrangement de Mislow-Braverman-Evans de sulfoxydes allyliques chiraux ont été rapportées dans la littérature.[641]

B. Évaluation de la réaction d'addition conjuguée

1. Synthèse des alcynyles et allényles sulfoxydes

Les cas particulièrement intéressants concernent la synthèse de 2-hydroxy-2-vinyle cétones portant un groupement R^3 égale à H ou à Me (***Schéma VIII-22***). C'est en effet ce motif que l'on trouve le plus couramment dans les produits naturels.

---

[639] (a) Truce, W. E.; Lusch, M. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2252. (b) Kosugi, H.; Kitaoka, M.; Tagami, K.; Takahashi, A.; Uda, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1078. (c) Maezaki, M.; Sawamoto, H.; Ryoko, Y.; Suzuki, T.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1345. (d) Paley, R. S.; de Dios, A.; Estroff, L. A.; Lafontaine, J. A.; Montero, C.; McCulley, D. J.; Rubio, M. B.; Paz Ventura, M.; Weers, H. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6326. L'addition d'énamines sur des allényles sulfones a aussi été rapportée: (e) Hayakawa, K.; Takewaki, M.; Fujimoto, I.; Kamematsu, K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5100. Enfin l'addition d'énolates sur une alcynyle sulfone a été rapportée: (f) Ohnuma, T.; Hata, N.; Fujiwara, H.; Ban, Y. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4713.

[640] Pour l'oxydation énantiosélective de sulfures proches de **VII-5a**, voir: (a) Brunel, J. M.; Diter, P.; Duetsh, M.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8086. (b) Skarżewski, J.; Ostrycharz, E.; Siedlecka, R. *Tetrahedron Asymm.* **1999**, *10*, 3457. (c) Colona, S.; Gaggero, N.; Pasta, P.; Ottolina, G. *Chem. Commun.* **1996**, 2303.

[641] (a) Evans, D. A.; Sims, C. L.; Andrews, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5453. (b) Kano, S.; Tanaka, K.; Hibino, S.; Shibuya, S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1582. Pour une revue, voir: (c) Hoffmann, R. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1979**, *18*, 563.

Afin de tester notre réaction d'addition conjuguée, nous avons préparé les sulfoxydes **VIII-4a**, **4b** et **VIII-5a** (***Schéma VIII-24***).

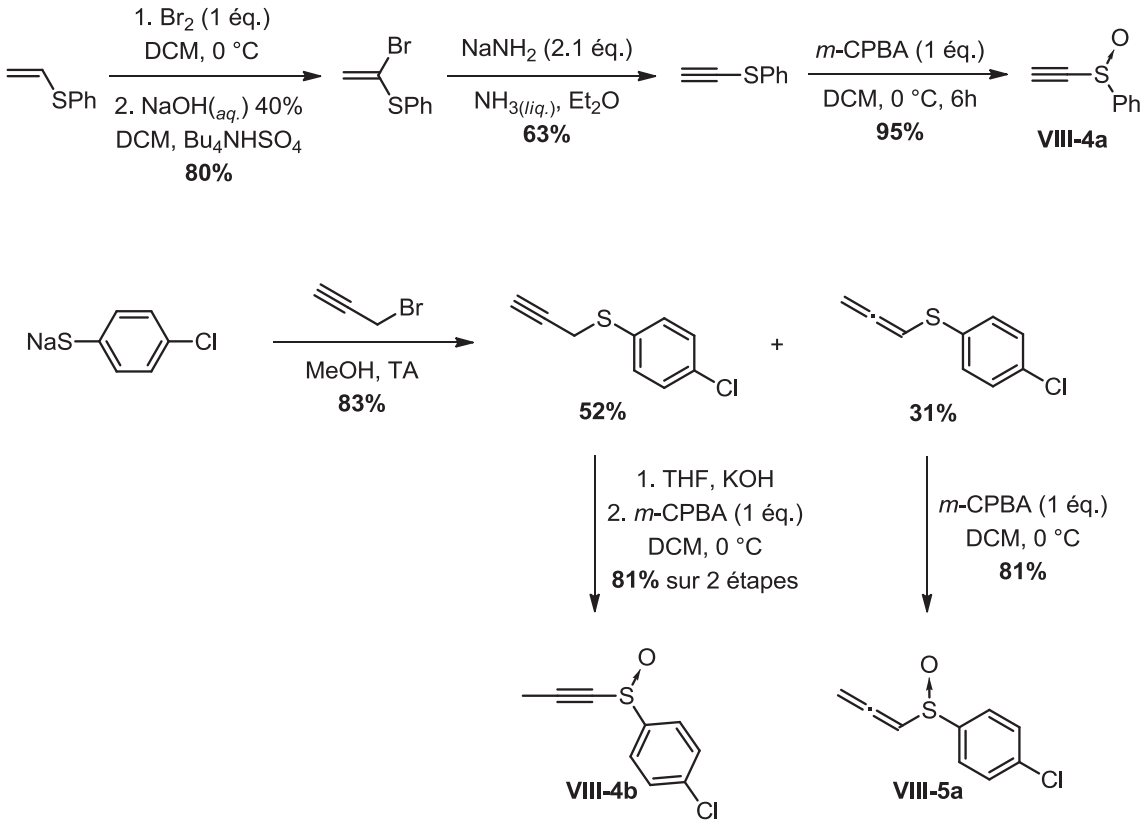


Schéma VIII-24 *– Synthèse des aclcynyles et allényle sulfoxydes*

Le sulfoxyde **VIII- 4a** a été aisément synthétisé à partir du phénylthioacétylène sur l'échelle du gramme.[642] Les sulfoxydes **VIII-4b** et **5a** ont, quant à eux, été préparés par séquence de substitution nucléophile/isomérisation/oxydation, à partir du *p*-chlorothiophénol et du bromure de propargyle (***Schéma VIII-24***).[643] Cette fois encore, la séquence est aisément conduite sur plusieurs grammes. Bien que sensibles, ces accepteurs se sont révélés être suffisamment stables pour être stockés à froid pendant plusieurs mois, sans dégradation notable.[644]

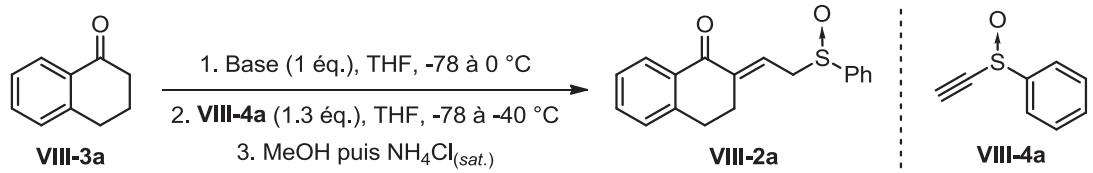
Avec une voie de synthèse de nos accepteurs de Michael efficace sur l'échelle du gramme, nous nous sommes tournés vers la réaction d'addition conjuguée.

[642] Magriotis, P. A.; Brown, J. T. *Org. Synth.* **1998**, *9*, 656.
[643] Truce, W. E.; Onken, D. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3200.
[644] **VIII-4a** a été conservé au congélateur à -20 °C. **VIII-4b** et **5a** ont été conservés au réfrigérateur à 5 °C.

2. Evaluation et optimisation de l'addition conjuguée d'énolates

a) *Étude de l'addition conjuguée avec l'alcyne vrai VIII-4a*

Afin de réaliser cette étude, nous avons choisi l'alpha-tétralone **VIII-3a** comme cétone de départ et l'alcyne **VIII-4a** comme accepteur de Michael (***Tableau VIII-1***).



VIII-3a **VIII-2a** **VIII-4a**

Entrée	Base	Conv. **VIII-3a**[b]	Conv. **VIII-4a**[b]	Rendement[b]	*E*/*Z*[b]
1	LDA	50%	80%	50%, (50%)[c]	9:1, (85:15)[d]
2	LiTMP	55%	100%	50%	83:17
3	NaH[e]	< 5%	100%	-	-
4	LiHMDS	90%	> 90%	85%, (80%)[c]	85:15, (9:1)[d]
5	KHMDS	38%	100%	35%	> 9:1
6[f]	LiHMDS	77%	≥ 90%	80%, (75%)[c]	9:1, (9:1)[d]

[a] Réaction menée sur 0.5 mmol. [b] Estimé sur la RMN ^{1}H du brut réactionnel. [c] Rendement isolé. [d] Estimé sur la RMN du produit isolé. [e] 1.1 éq. de NaH ont été utilisés. [f] Conditions: **VIII-3a** et LiHMDS (1.3 éq.), **VIII-4a** (1 éq.)

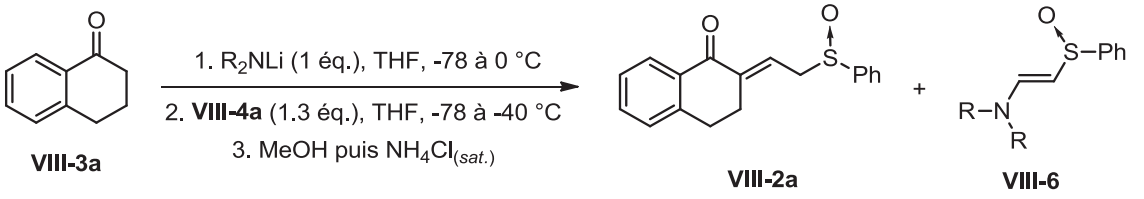
Conditions A Conditions B

Tableau VIII-1 – *Évaluation des conditions d'addition de Michael sur* ***VIII-4a***[a]

Le THF a été choisi comme solvant et diverses bases ont alors été évaluées pour la réaction d'addition conjuguée sur l'alcynyle sulfoxyde **VIII-4a**. Nous avons commencé notre étude en utilisant le LDA et avons obtenu un rendement isolé encourageant de 50% (entrée 1, ***Tableau VIII-1***). L'ènamine **VIII-6a**, provenant de l'addition directe de la diisopropylamine sur l'alcynyle sulfoxyde **VIII-4a** a aussi été isolée avec un rendement de 25% (***Schéma VIII-24***).[645] L'utilisation du lithien de la 2,2,6,6-tétraméthyle pipéridine comme base moins nucléophile, a résulté en l'obtention d'un rendement semblable en produit **VIII-2a** (entrée 2, ***Tableau VIII-1***).

[645] L'addition conjuguée d'amines sur des alcynyles sulfoxydes a été rapportée: (a) Yan, S.; Lam, K. T.; Wong, W. Y.; Chan, W. H.; Lee, A. W. M. *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 33. Cette réaction a aussi été rapportée pour des alcynyles sulfones et esters, voir: (b) Cossu, S.; De Lucchi, O.; Durr, R. *Synth. Comm.* **1996**, *26*, 4597. (c) Truce, W. E.; Onken, D. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *22*, 3200.

Une diminution du produit d'addition de la 2,2,6,6-tétraméthyle pipéridine sur l'alcynyle sulfoxyde a cependant été notée sur la RMN ^{1}H du brut réactionnel (***Schéma VIII-25***).[646] L'utilisation de NaH comme base non aminée a en revanche donné un résultat décevant et seule la dégradation du sulfoxyde **VIII-4a** de départ a été observée (entrée 3, ***Tableau VIII-1***).



R_2NH = DIPA :	50%, (50%)[b]	**VIII-6a:** 37%, (25%)[b]
R_2NH = TMP :	50%	**VIII-6b**: 28%
R_2NH = HMDS :	85%, (80%)	**VIII-6c**: < 10%

[a] Estimé sur la RMN ^{1}H du brut. [b] Rendement isolé.

Schéma VIII-25 *– Réaction secondaire d'addition de l'amine sur* ***VIII-4a***[a]

L'emploi du LiHMDS comme base non nucléophile, a permis d'obtenir un bon rendement isolé de 80% en **VIII-2a** (entrée 4, ***Tableau VIII-1***), tout en minimisant l'addition nucléophile de l'amine TMS_2NH sur l'alcynyle sulfoxyde (***Schéma VIII-25***). Le changement du contre ion du LiHMDS pour le potassium, dans le but d'augmenter la nucléophilie de l'énolate de **VIII-3a**, a donné un résultat décevant (entrée 5, ***Tableau VIII-1***). La RMN ^{1}H du brut de cette réaction semble indiquer que ce moins bon résultat est dû à la polyaddition du sulfoxyde **VIII-4a**.[647] Enfin, l'utilisation d'un excès de cétone **VIII-3a** et de LiHMDS a donné un résultat comparable à celui obtenu lorsqu'un excès d'accepteur de Michael **VIII-4a** a été employé (entrée 6 *vs* 4, ***Tableau VIII-1***).

Dans tous les cas le produit **VIII-2a** de la réaction a été obtenu sous la forme d'un seul régioisomère et d'un mélange d'isomères géométriques; l'isomère (*E*) étant obtenu de manière majoritaire (***Tableau VIII-1***). Ce résultat peut s'expliquer de diverses manières; plus précisément, plusieurs mécanismes sont envisageables pour la formation de **VIII-2a**.

[646] Pour des références générales sur la nucléophilie relative des amines, voir: (a) Bentley, T. W. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6685. (b) Kazian, T.; Nigst, T. A.; Maier, A.; Pichl, S.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6379. (c) Mayr, H.; Ofial, A. R. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 584.

[647] Cette RMN montre la présence de nombreux pics dans la zone des protons aromatiques. Ces divers pics ont été attribués à la formation d'oligomères.

Après addition de l'énolate **Li-VIII-3a** sur l'alcynyle sulfoxyde **VIII-4a**, le vinyllithien **vinylLi-VIII-2a** nouvellement formé, pourrait être en équilibre avec sa forme allylique **allylLi-VIII-2a** (***Schéma VIII-26***). Ces deux espèces pourraient alors coexister en solution et différentes voies d'accès à **VIII-2a** par hydrolyse du milieu réactionel sont envisageables. Le vinyle lithien **vinylLi-VIII-2a** pourrait être protoné de manière directe pour donner le vinylsulfoxyde **VIII-2'a** qui après isomérisation, fournirait l'allylsulfoxyde **VIII-2a** observé (voie 1, ***Schéma VIII-26***).

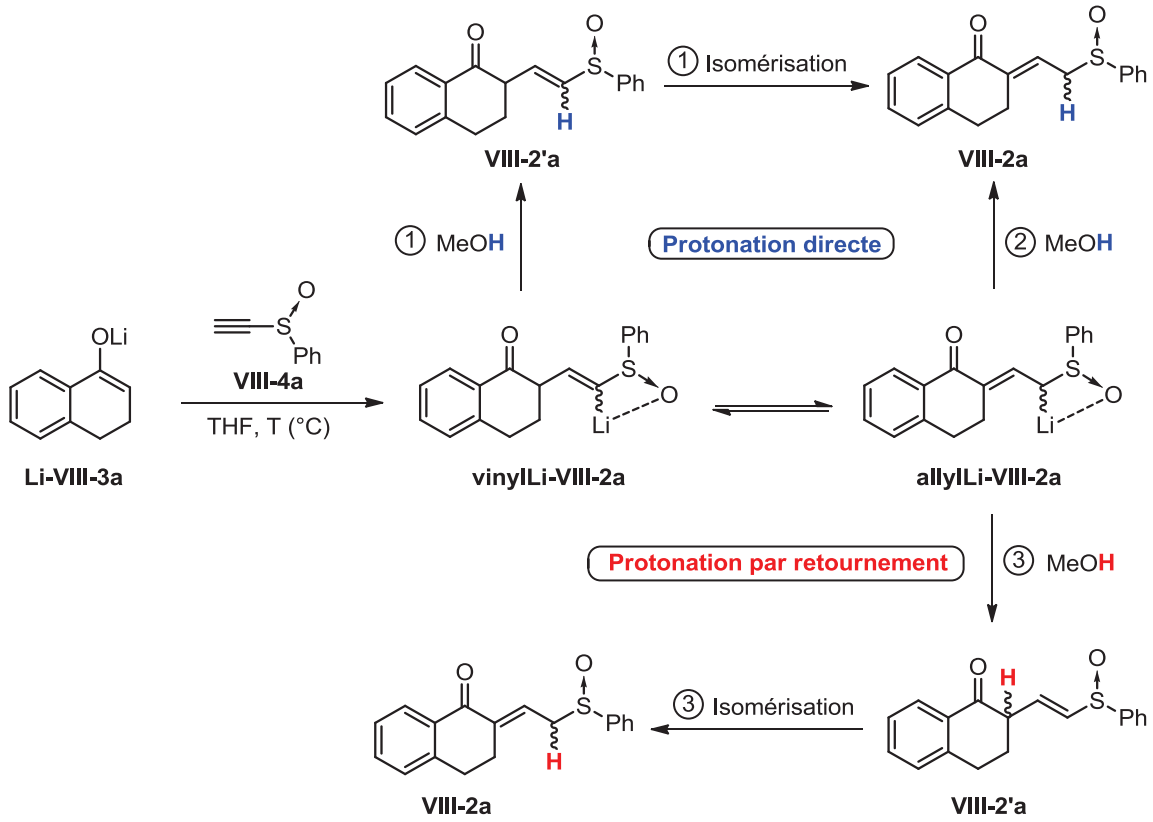


Schéma VIII-26 – *Mécanismes envisageables de formation de* ***VIII-2a***

Le lithien allylique **allylLi-VIII-2a** pourrait suivre deux voies d'évolution distinctes. Il pourrait être protoné directement pour fournir l'allylsufoxyde **VIII-2a** isolé (voie 2, ***Schéma VIII-26***). Alternativement, ce lithien pourrait être protoné *via* un mécanisme par retournement et procurer le vinylsulfoxyde **VIII-2'a,** qui produirait l'allylsulfoxyde **VIII-2a** par isomérisation (voie 3, ***Schéma VIII-26***).[648]

[648] Pour des publications sur la réaction des allylmétaux avec un électrophile, voir: (a) Hünig, S.; Klauner, N.; Schlund, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* ***1987****, 26*, 1281. (b) Bushby, R. J.; Ferber, G. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 407. (c) Katritzky, A. P.; Piffl, M.; Lang, H.; Anders, E. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 665. (d) Yamamoto, H.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207.

Il serait nécessaire d'effectuer des expériences de deutériations afin d'élucider avec certitude le mécanisme de formation de **VIII-2a**. Une étude menée par l'équipe de Takei nous indique cependant que les vinyllithiens portant un sulfoxyde en α n'ont pas tendance à s'équilibrer en leur forme allylique (***Schéma VIII-27***).[649] Cette même étude a montré que le vinylilthien intermédiairement formé est capable de s'équilibrer pour donner le lithien de géométrie (*E*) de manière préférentielle (***Schéma VIII-27***). Cette équilibration passe probablement par la formation d'un allène intermédiaire, et la formation très majoritaire du produit (*E*) a été expliquée par un effet de chélation du groupe méthoxy (***Schéma VIII-27***). Une étude similaire a été conduite la même année par l'équipe de Posner pour des sulfoxydes qui ne portent pas de groupement coordinant du lithium en γ.[650] Des résultats similaires à ceux de Takei ont été obtenus et des sulfoxydes vinyliques de géométrie (*E*) ont pu être efficacement alkylés en α (***Schéma VIII-27***).

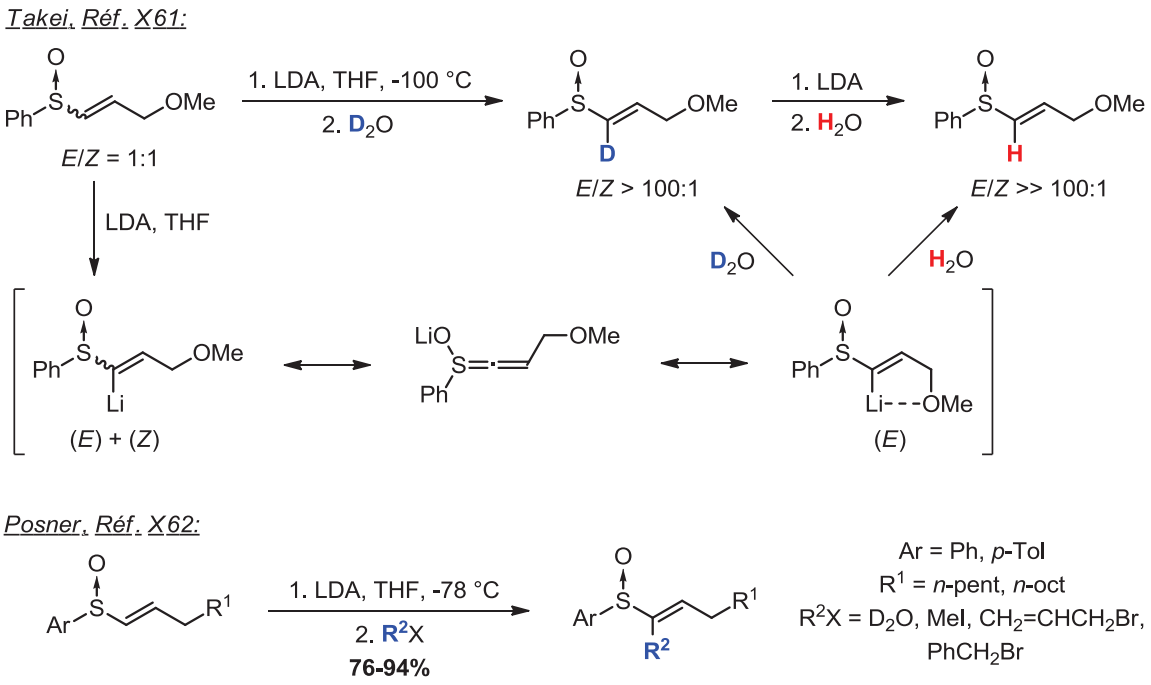


Schéma VIII-27 *– Étude de déprotonation/reprotonation d'un vinylsulfoxyde par Takei*

Ces deux rapports nous ont conduits à favoriser l'hypothèse de la voie (1) pour l'obtention de **VIII-2a** (***Schéma VIII-26***). Ces expériences ont toutefois été réalisées à basses températures (entre -100 et -78 °C) et ce mécanisme reste donc à vérifier. Notons que si la réaction passe bien par ce mécanisme, nous pourrions alors envisager des réactions d'alkylations régiosélectives de l'intermédiaire **vinylLi-VIII-2a**.

[649] Okamura, H.; Mitsuhira, Y.; Miura, M.; Takei, H. *Chem. Lett.* **1978**, 517.
[650] Posner, G. H.; Tang, P.-W.; Mallamo, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3995.

Ces résultats préliminaires nous ont conduits à retenir les conditions A et B pour poursuivre notre étude (***Tableau VIII-1***). La réaction a alors été testée sur le stéroïde **VIII-3b**, et sur le bicycle fonctionalisé **VIII-3c**. Des résultats satisfaisants et proches ont été obtenus avec les deux jeux de conditions (***Schéma VIII-28***). Dans ces cas aussi, seuls les régioisomères allylsulfoxydes **VIII-2b** et **2c** ont été obtenus sous la forme de mélanges d'isomères géométriques en faveur de l'isomère (*E*).

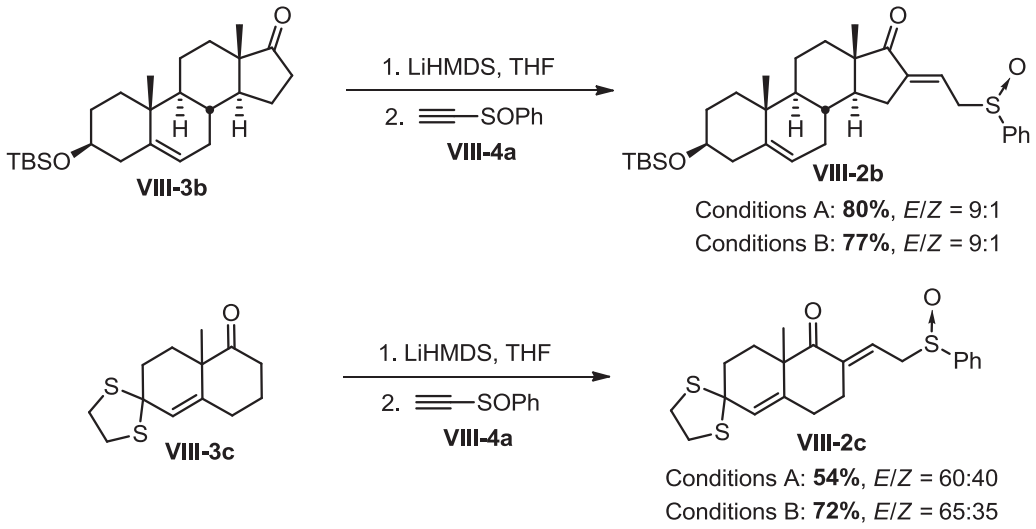


Schéma VIII-28 *– Évaluation des conditions optimisée sur d'autres cétones*

Ces résultats nous ont encouragés à tester l'addition conjuguée d'énolates sur les sulfoxydes **VIII-4b** et **5a**.

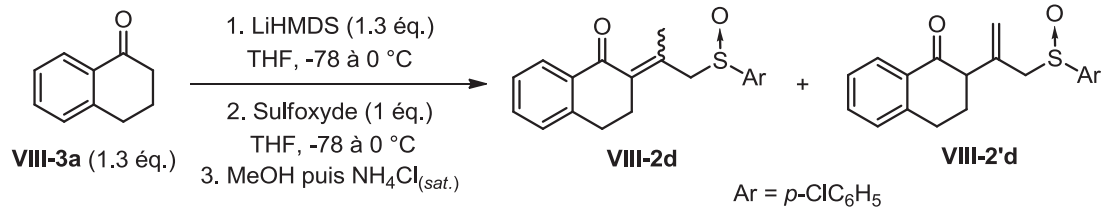
b) Étude de l'addition conjuguée avec les sulfoxydes VIII-4b et 5a

La réaction de l'*α*-tétralone avec les sulfoxydes **VIII-4b** et **5a** a été réalisée dans les conditions B à l'exception de la température. Ces sulfoxydes se sont en effet révélés être moins réactifs que l'alcynylsulfoxydes **VIII-4a** et le milieu réactionnel a dû être réchauffé lentement jusqu'à 0 °C pour obtenir une conversion complète (***Tableau VIII-2***).

L'emploi de l'acynyle sulfoxyde **VIII-4b** a donné un rendement estimé par RMN ^{1}H décevant et les produits **VIII-2d** et **2'd** ont été obtenus dans un ratio 1:1 (***Tableau VIII-2***). Une conversion complète en alcynyle sulfoxyde n'a de plus pas pu être atteinte dans ces conditions. La formation de 10% d'allène **VIII-5a** dans les conditions réactionnelles pourrait expliquer ce mauvais résultat. Il est en effet probable de les protons portés par méthyle de **VIII-4b** soient suffisamment acides pour être déprotonés par l'un des anions présent dans le milieu.

La reprotonation de l'anion propargylique de **VIII-4b,** lors de l'hydrolyse, donnerait alors un mélange de d'alcynyle sulfoxyde **VIII-4b** et d'allényle sulfoxyde **VIII-5a**.[651]

La réaction avec l'allényle sulfoxyde **VIII-5a** a en revanche donné un résultat proche de celui obtenu avec l'alcyne terminal **VIII-4a**. Les produits **VIII-2d** et **VIII-2'd** ont en effet été obtenus dans un ratio 1:1, avec un rendement global de 78%. Notons que ces deux produits ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice (***Tableau VIII-2***).



Sulfoxyde	Conv. **VIII-3a**[b]	Conv. Sulf.[b]	**VIII-2d**	**VIII-2'd**
S(O)*p*-ClC$_6$H$_5$ **VIII-4b**	35%	58%[c]	26%[b] *E*/*Z* = 3:1	22%[b] dr = nd
S(O)*p*-ClC$_6$H$_5$ **VIII-5a**	60%	100%	42%,[b] *E*/*Z* = 85:15[b] 39%,[d] *E*/*Z* = 93:7[e]	42%,[b] dr = nd 39%,[d] dr = 65:35[e]

[a] Réaction menée sur 0.5 mmol. [b] Estimé sur la RMN ^{1}H du brut réactionnel. [c] La formation de 10% de **VIII-5a** a été détectée sur la RMN ^{1}H du brut réactionnel. [d] Rendement isolé. [e] Estimé sur la RMN ^{1}H du produit isolé.

Tableau VIII-2 *– Évaluation de l'addition conjuguée sur les sulfoxydes* ***VIII-4b*** *et* ***5a***

L'obtention d'un mélange de régioisomères se comprend bien dans le cas de l'utilisation de **VIII-5a**. Chacun des régioisomères de l'anion allylique généré par addition de l'énolate **Li-VIII-3a** peut en effet se protoner avec ou sans retournement lors de l'hydrolyse du milieu réactionnel (***Schéma VIII-29***). Le fait qu'un même mélange d'isomères soit obtenu avec **VIII-4b** est en revanche plus surprenant et pose la question de l'équilibration du vinyllithien formé après addition de **Li-VIII-3a**.[652]

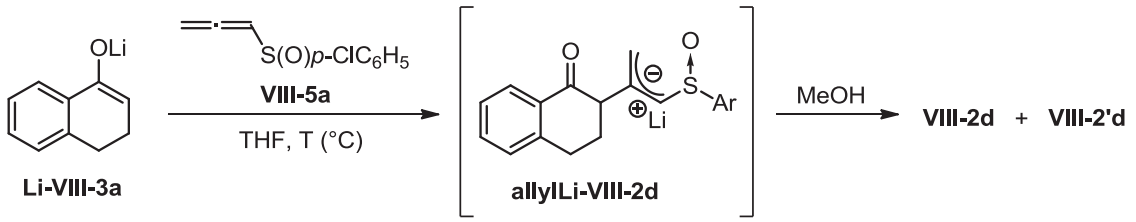


Schéma VIII-29 *– Explication de l'obtention des régioisomères* ***VIII-2d*** *et* ***2'd***

[651] Ce cas est similaire à celui de la reprotonation de **allylLi-VIII-2a** présentée au ***Schéma VIII-26***.
[652] Il est aussi possible que **VIII-4b** s'isomérise en **VIII-5a** *in situ* avant de réagir avec l'énolate de **Li-VIII-3a**.

L'ensemble de ces résultats positifs nous ont alors amenés à étudier le réarrangement de Mislow-Braverman-Evans des sulfoxydes **VIII-2** obtenus par addition conjuguée.[653]

C. Réarrangement de Mislow-Braverman-Evans

Dans la littérature divers solvants et divers agents thiophiles ont été utilisés pour effectuer des réarrangements de Mislow-Braverman-Evans de sulfoxydes allyliques.

2. Réarrangement des sulfoxydes VIII-2

Le réarrangement de l'allylsulfoxyde **VIII-2a** a d'abord été testé dans les conditions développées au laboratoire pour la synthèse d'α-céto carbinols vinyliques (***Schéma VIII-19***).[75] Le sulfoxide allylique **VIII-2a** a été placé au reflux du toluène en présence d'un excès de triphényle phosphine (***Schéma VIII-30***). Dans ces conditions, une dégradation rapide du substrat de départ a néanmoins été observée.

En vue de développer une réaction de formation d'α-céto carbinols vinyliques mono-pot, nous avons alors testé la réaction dans le THF, solvant de l'addition conjuguée. Dans ces conditions, un bon rendement de 74% en α-céto carbinol vinylique **VIII-1a** a pu être obtenu (***Schéma VIII-30***).[654] La réaction du sulfoxyde allylique **VIII-2d** dans ces conditions réactionnelle a fourni un rendement similaire; le réarrangement s'est toutefois montré significativement plus rapide que dans le cas de **VIII-2a** (3.5 heures contre 9 heures, ***Schéma VIII-30***).

Le sulfoxyde **VIII-2'd** s'est en revanche avéré inerte dans ces conditions. L'isomérisation de **VIII-2'd** en **VIII-2d** ne semble donc pas être une réaction facile; elle devra être optimisée dans le but de convertir **VIII-2'd** en **VIII-1d** (***Schéma VIII-30***).[655] Par manque de temps, cette isomérisation n'a pas pu être étudiée.

---

[653] L'ensemble des sulfoxydes **VIII-2** synthétisés se sont montrés relativement instables et doivent donc être conservés au congélateur à -18 °C.

[654] La neutralisation de la silice avec la triéthylamine s'est montrée importante pour obtenir un bon rendement isolé. Toutes les purifications des α-céto carbinols vinyliques ont par la suite été réalisées avec neutralisation de la silice.

[655] Le réarrangement de **VIII-2'd** en présence de *t*-BuOK a été testée mais n'a pas donné de résultat satisfaisant.

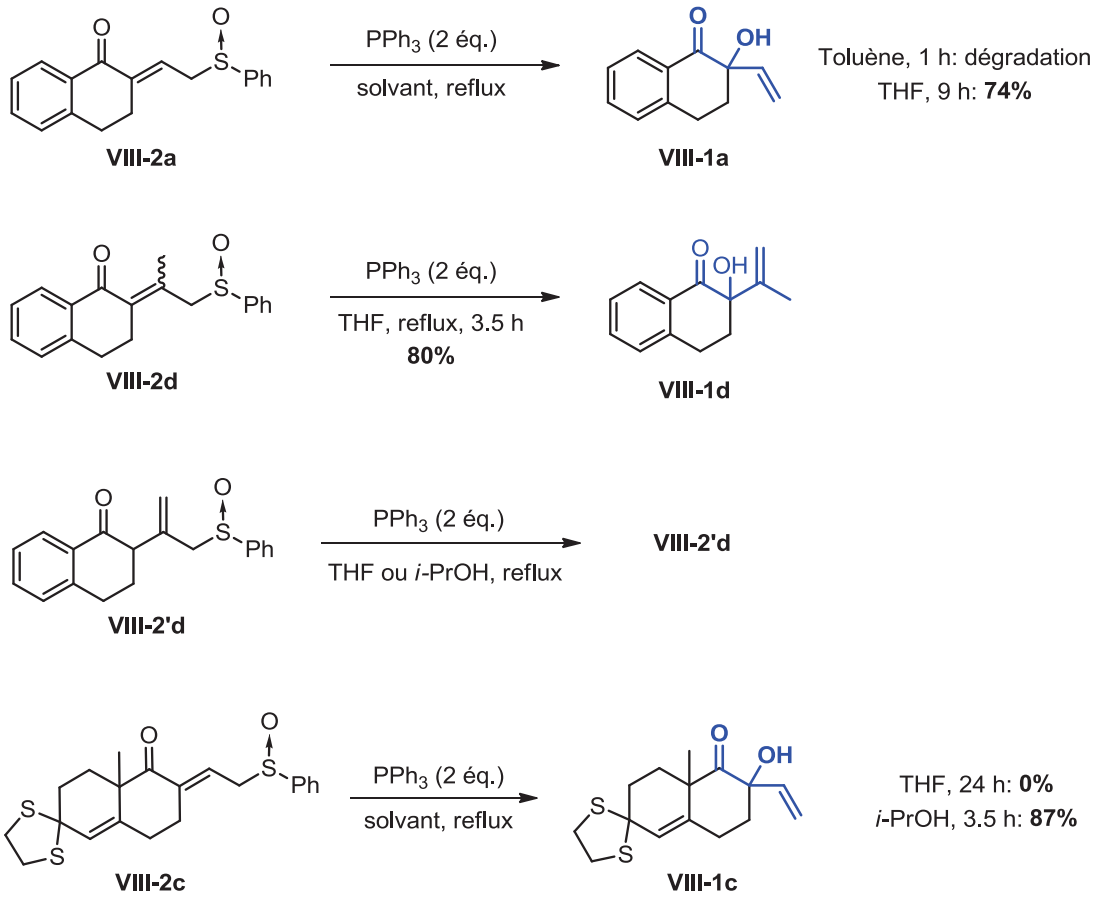


Schéma VIII-30 *– Évaluation des conditions du réarrangement sigmatropique-[2,3]*

De manière similaire, le sulfoxyde **VIII-2c** s'est révélé être non réactif après une journée de réaction au reflux du THF. Des alcools ayant couramment été utilisés comme solvants pour réaliser des réarrangements de Mislow-Braverman-Evans de sulfoxydes allyliques[632] nous avons essayé de remplacer le THF par l'*iso*-propanol. De façon gratifiante, ce changement de solvant a permis de convertir **VIII-2c** en **VIII-1c** avec un très bon rendement de 87%. La conversion totale de **VII-2c** en seulement trois heures et demi de réaction souligne l'effet dramatique de la nature du solvant dans cette transformation (***Schéma VIII-28***). La réaction de **VIII-2'd** dans l'*iso*-propanol a été testé, cependant, seul le produit de départ a été observé sur la RMN ^{1}H du brut réactionnel après plusieurs heures de réaction.

Ayant identifié des conditions efficaces pour effectuer le réarrangement de Mislow-Braverman-Evans des allyles sulfoxydes **VIII-2**, nous nous sommes intéressés à un de nos objectifs premiers : la synthèse mono-pot d'α-céto carbinols vinyliques.

3. Vers une synthèse mono-pot d'*α*-céto carbinols vinyliques

Le sulfoxyde allylique **VIII-2a** se réarrangeant au reflux du THF en présence de triphénylphosphine (***Schéma VIII-30***), nous avons alors essayé de procéder selon la séquence suivante:

- Réaliser l'addition conjuguée dans les conditions A.
- Hydrolyser le milieu réactionnel à froid soit avec du méthanol, soit avec de l'eau.
- Ajouter deux équivalents de triphénylphosphine et porter le milieu réactionnel à reflux (***Schéma VIII-31***).

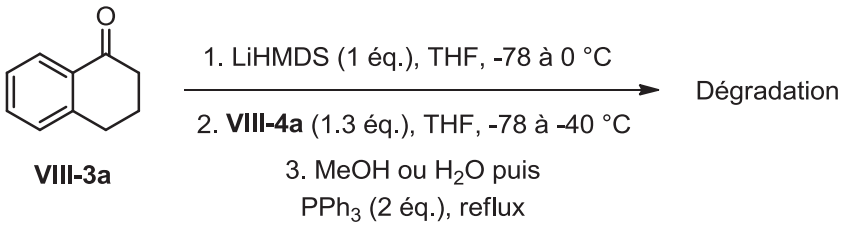
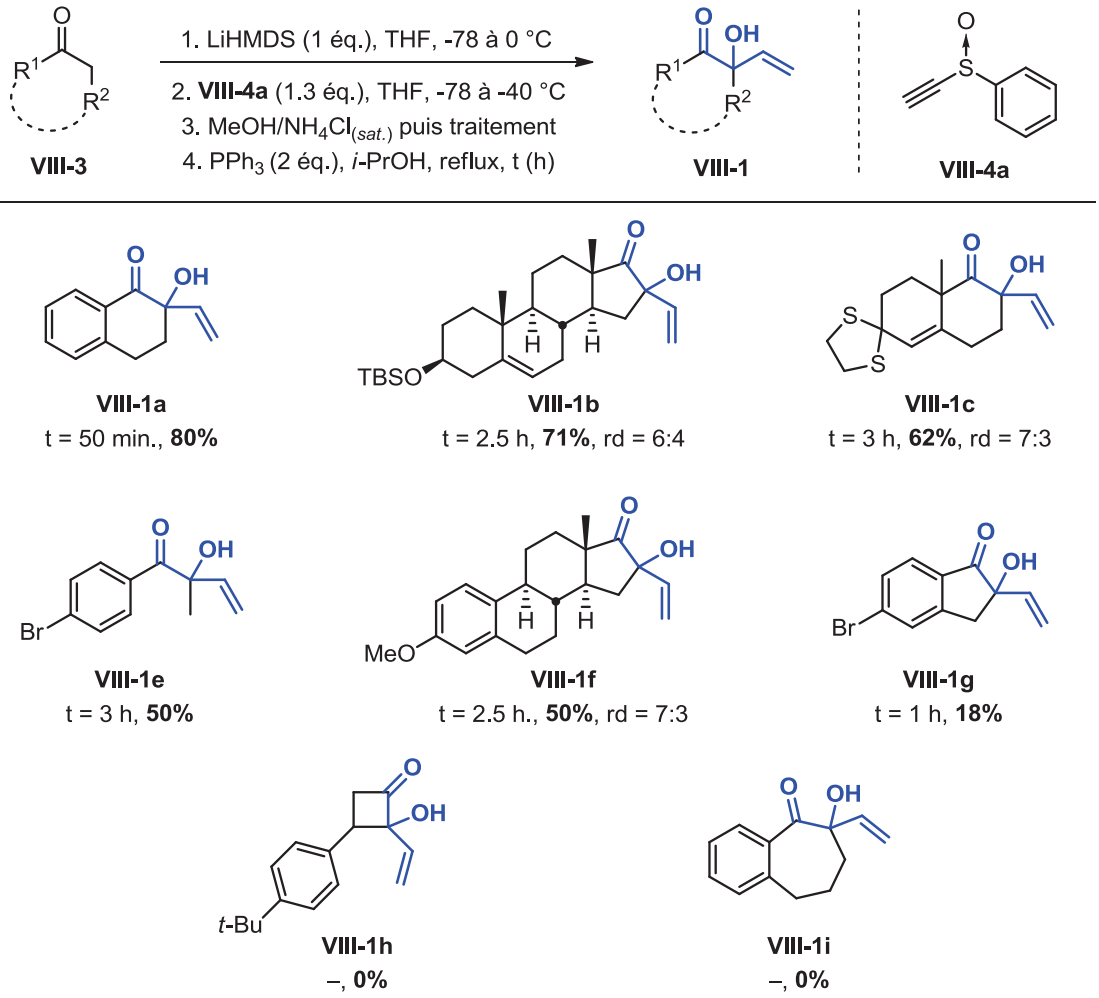


Schéma VIII-31 *– Évaluation de la synthèse mono-pot d'α-céto carbinols vinyliques*

Cette séquence réactionnelle s'est cependant soldée par un échec et quelques soient les quantités d'eau ou de méthanol ajoutées, la formation de mélanges complexes s'est produite lorsque le milieu réactionnel a été porté à reflux.

Ce résultat décevant, nous a conduit à nous tourner vers une synthèse d'*α*-céto-carbinol vinyliques non pas mono-pot mais sans purification intermédiaire.

De bons résultats ayant été obtenus avec l'*iso*-propanol, et en vue de rendre notre synthèse aussi générale que possible, nous avons conservé ce solvant pour l'étape de réarrangement sigmatropique-[2,3]. La première étape de synthèse a alors été répétée, et après un simple traitement, le brut réactionnel a été repris dans l'*iso*-propanol puis, deux équivalents de triphénylphosphine ont été ajoutés et le milieu a été porté à reflux. En procédant ainsi, un très bon rendement isolé de 80% sur deux étapes en **VIII-1a** a été obtenu (***Tableau VIII-3***). Ce rendement est similaire à celui obtenu pour la préparation de l'allylsulfoxyde **VIII-2a** démontrant l'intérêt d'opérer sans purification intermédiaire. Suite à ce résultat, la séquence a d'abord été répétée avec les cétones **VIII-3b** et **3c** puis élargie à d'autres exemples (***Tableau VIII-3***).



[a] Rendement isolé sur deux étapes.

Tableau VIII-3 *– Résultats obtenus en réalisant les deux étapes sans purification intermédiaire*

De bons résultats ont été obtenus avec les cétones **VIII-3b** et **3c**, les rendements sur deux étapes sont en effet proches des rendements obtenus pour la première étape de synthèse (71% contre 80% pour **VIII-3b** et 62% contre 72% pour **VIII-3c**, ***Tableau VIII-3*** contre ***Schéma VIII-27***).

La réaction semble dépendre fortement de la taille du cycle lorsque la cétone porte un substituant aromatique (exemples **VIII-1a**, **1e**, **1g** et **1i**, ***Tableau VIII-3***). La séquence réactionnelle décroit en efficacité dans l'ordre α-tétralone (**VIII-1a**, cycle à 6 chaînons) > acétophénone (**VIII-1e**, chaîne ouverte) > α-indanone (**VIII-1g**, cycle à 5 chaînons) > benzosubérone (**VIII-1i**, cycle à 7 chaînons). En particulier, dans le cas de la benzosubérone aucune réaction d'addition n'a été détectée même lorsque le milieu réactionnel a été placé à 0 °C.

Dans ce cas, le seul produit qui a pu être identifié sur la RMN ^{1}H du brut réactionnel est l'énamine provenant de l'addition conjuguée du HMDS sur **VIII-4a**.

L'α-céto carbinol vinylique **VIII-1f** dérivé de l'estrone dont la structure est proche de **VIII-1b** a été obtenu avec un rendement moyen de 50% sur deux étapes (contre 71% pour **VIII-1b**, ***Tableau VIII-3***). Ce rendement pourra probablement être amélioré, il a en effet été attribué à la faible solubilité de la *O*-méthyle estrone **VIII-3e** dans le THF, qui nous a obligés à diluer le milieu réactionnel; et a en pratique compliqué la manipulation.

Enfin, l'α-céto carbinol vinylique **VIII-1h** n'a pas pu être obtenu avec ce jeu de conditions. C'est l'étape d'addition conjuguée qui pose problème; une dégradation rapide des deux substrats de départ a en effet été observée dans les conditions expérimentales.

En résumé, cette étude préliminaire semble montrer que notre approche est efficace pour les cétones cycliques à 5 et 6 chaînons énolisables d'un seul côté. Un exemple a été réalisé avec une chaîne ouverte mais ce cas particulier nécessite une optimisation plus approfondie.

Conclusion et Perspectives

En guise de conclusion, nous avons développé les premières conditions réactionnelles pour la synthètse directe d'α-céto carbinols vinyliques portant un groupe vinyle à partir de réactifs simples: une cétone **VIII-3** et un alcynyle sulfoxyde **VIII-4a** (***Schéma VIII-32***). Un résultat préliminaire pour l'extension de cette méthode à la synthèse d'α-céto carbinols vinyliques portant un substituant *iso*-propényle, nous a indiqué que l'utilisation de l'allényle sulfoxyde **VIII-5a** est plus appropriée que celle de son analogue alcynyle sulfoxyde **VIII-4b**. Seul l'un des deux régioisomères obtenus dans ce cas, donne un réarrangement de Mislow-Braverman-Evans productif pour fournir l'α-céto carbinol vinylique correspondant (***Schéma VIII-30***). Une étude plus approfondie de ce réarrangement, et plus à proprement parlé de l'isomérisation du régioisomère **VIII-2'd** non réactif, devrait permettre d'étendre la méthode aux α-céto carbinols vinyliques portant un substituant *iso*-propényle (***Schéma VIII-32***). Une solution alternative serait d'effectuer une étude sur la température et la nature de l'hydrolyse pour favoriser la formation de l'un ou l'autre des régioisomères.

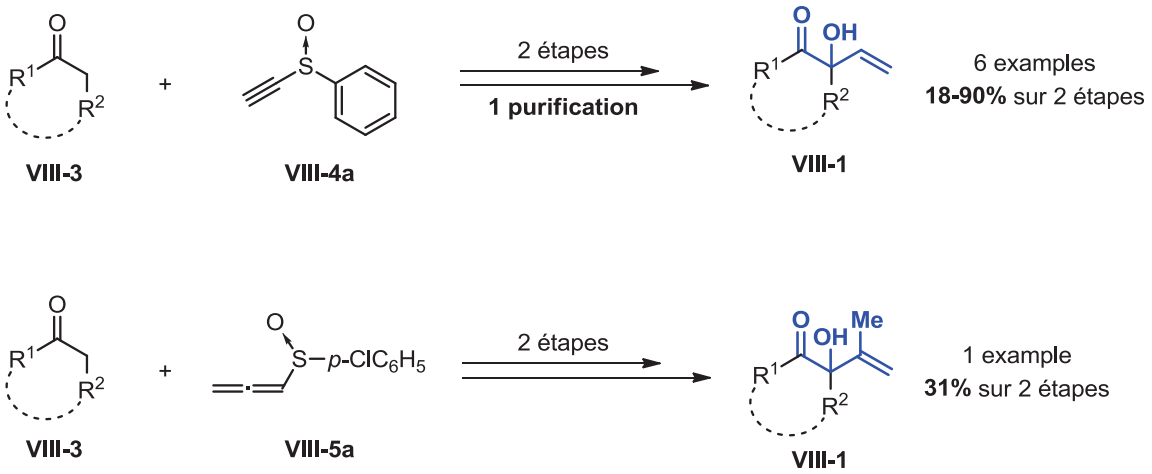


Schéma VIII-32 *– Bilan de notre étude préliminaire*

Un grand nombre de perspectives sont envisageables. Comme il a été évoqué au paragraphe II.B.2., il serait intéressant d'effectuer des expériences de deutériation pour élucider le mécanisme de formation des allyles sulfoxydes **VIII-2**.

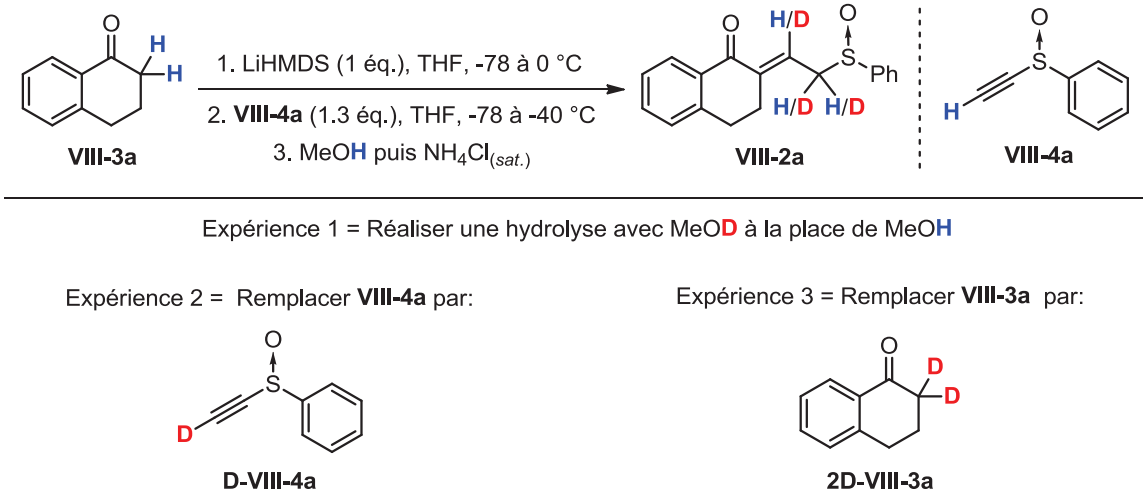


Schéma VIII-33 *– Expériences de deutériation planifiées*

Nous pensons que les trois expériences présentées sur le ***schéma-VIII-33*** permettront de solutionner ce problème.[656] Si le mécanisme proposé (voie 1, ***Schéma VIII-26***) est validé par cette étude, des quenchs alkylants sont envisageables en vue d'accéder à des α-céto carbinols vinyliques dont le vinyle porte un substituant alkyle.

L'étude de l'étendue complète de la réaction est à entreprendre. En particulier, les exemples de produits naturels présentés au ***schéma VIII-2*** soulignent l'attrait de l'utilisation d'énones comme partenaires.

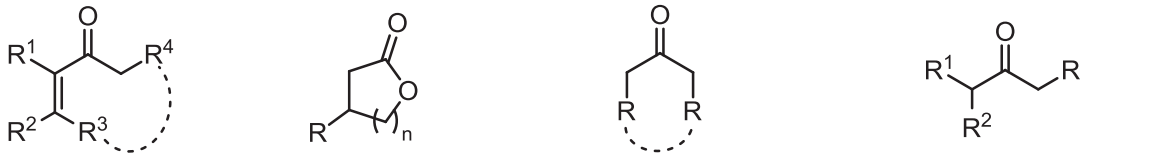


Schéma VIII-34 *–Partenaires donneurs envisageables pour la réaction d'addition conjuguée*

Les autres partenaires envisageables sont les cétones symétriques, les lactones,[657] ou encore les cétones non-symétriques énolisables des deux côtés, dont nous serions capables de préparé l'énolate cinétique (***Schéma VIII-34***).[658]

[656] Pour la polydeutériation de cétones, voir: Paulsen, P. J.; Cooke, W. D. *Anal. Chem.* **1963**, *35*, 1560.
[657] Les esters acycliques ont un pKa = 29.5 (dans le DMSO) très proche de celui rapporté pour le LiHMDS pKa ≈ 30. Ils ne sont donc pas envisageables comme donneurs dans nos conditions réactionnelles. Voir, respectivement: (a) Zhang, X. M.; Bordwell, F. G.; Van Der Puy, M.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3060. (b) Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6009. Le pKa des lactones a en

L'utilisation d'autres sulfoxydes accepteurs est aussi attrayante. Les cas des sulfoxydes **VIII-4c** et **VIII-5b** est particulièrement attractive, dans la mesure où des couplages d'Hiyama avec les vinylsilanes produits seraient concevables (***Schéma VIII-35***).[659]

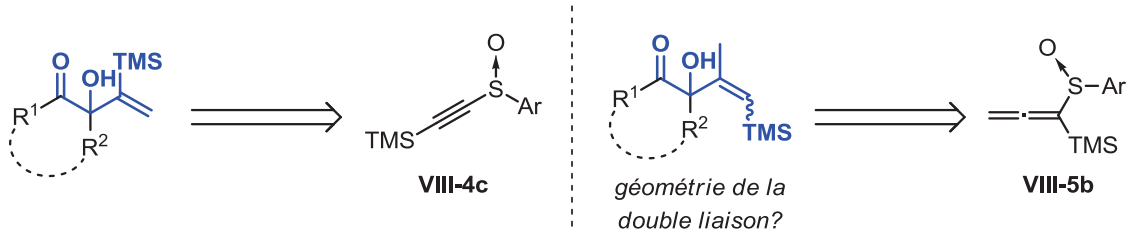


Schéma VIII-35 *– Sulfoxydes partenaires intéressants*

Seules deux rapports de formations d'α-céto carbinols vinyliques énantio-enrichis, limités à l'α-tétralone[623] et les dérivés de cyclopentanones,[627] ont été a publiés à ce jour. Il serait donc intéressant d'étendre notre méthode à la synthèse d'α-céto carbinols vinyliques énantio-enrichis en partant de sulfoxydes accepteurs énantiopurs.

Enfin, dépassant le cadre de la synthèse d'α-céto carbinols vinyliques, d'autres transformations basées sur l'addition conjugué d'un anion stabilisé sur des alcynyles sulfoxydes **VIII-4** ou des allényles sulfoxydes **VIII-5** sont imaginables (***Schéma VIII-36***).

En particulier, l'utilisation d'anions stabilisés par un groupement partant ionique permettrait d'envisager la synthèse d'énones et de divinyles cétones, substrats de la réaction de Nazarov (***Schéma VIII-36***).[660] L'utilisation de dithianes comme équivalents d'anions acyles, permettrait quant à elle, la synthèse d'hydroxyénones (***Schéma VIII-36***).[624,661]

---

revanche été rapporté pour être inférieur à 25, ce qui les rend des partenaires potentiels, voir: (c) Arnett, E. M.; Harrelson, J. A. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 809.

[658] La formation sélective des énolates cinétiques ou thermodynamiques avec des bases aminées du type $LiNR_2$ a largement été étudiée, voir par exemple: (a) Zhao, P.; Condo, A.; Keresztes, I.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3113. (b) Corey, E. J.; Gross, A. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 495. (c) Helmchen, G.; Selim, A.; Dorsch, D.; Taufer, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3213. (d) Winstead, R. C.; Simpson, T. H.; Lock, G. A.; Schiavelli, M. D.; Thompson, D. W. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 277. (e) Kim, Y. J.; Streitwieser, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 573.

[659] Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918.

[660] Pour des revues récentes sur les cyclisations de Nazarov, voir: (a) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6479. (b) Tius, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2193.

[661] Pour la formation d'anions dérivés de dithianes, voir: (a) Seebach, D.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231. Pour une revue sur les méthodes d'Umpolung, voir: (b) Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1979**, *18*, 239.

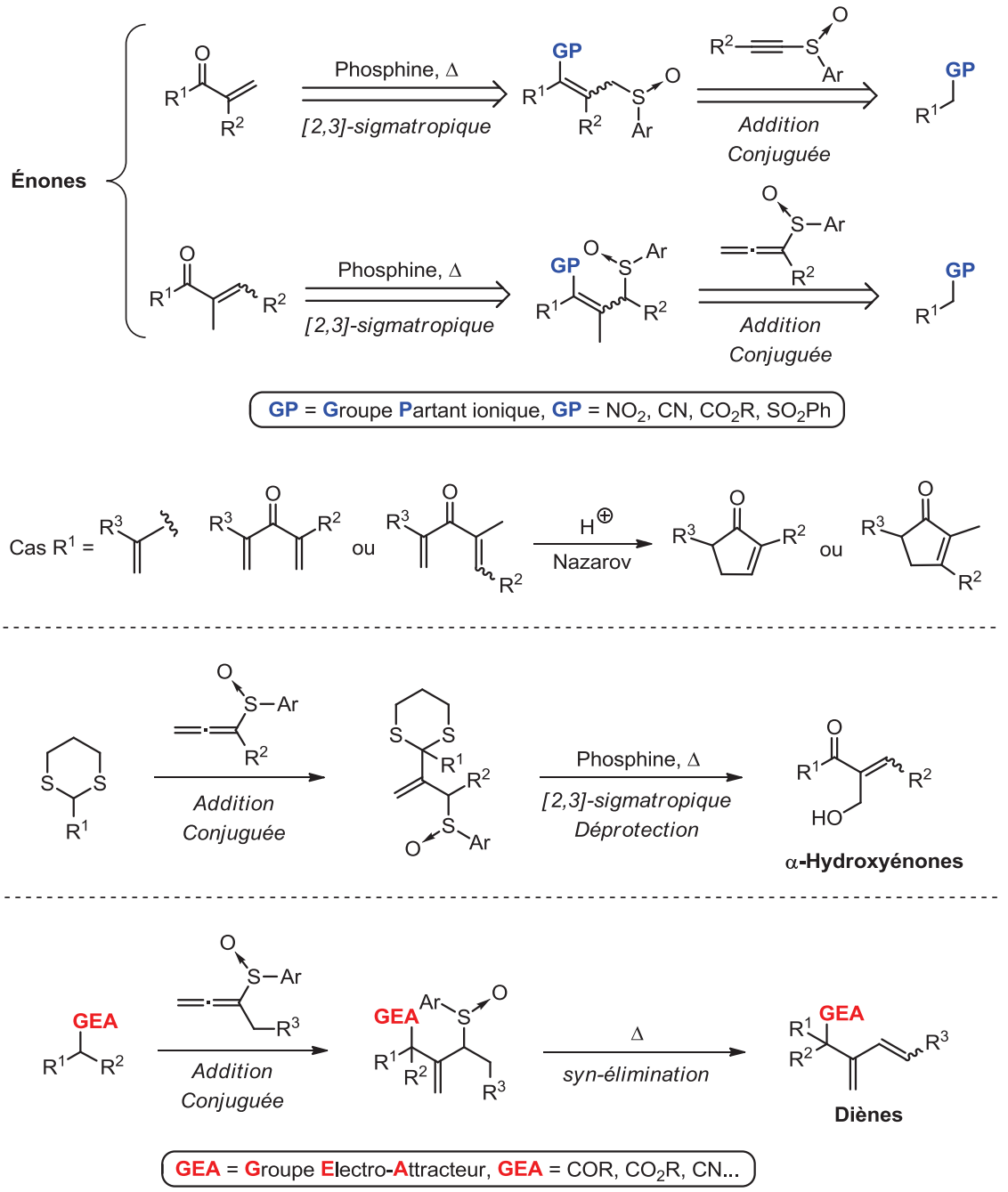


Schéma VIII-36 *– Applications potentielles de l'addition conjuguée sur des alcynyles et des allényles sulfoxydes*

Finalement, les sulfoxydes sont connus pour subir des réactions de *syn*-élimination sous l'action du chauffage.[662] La formation de **VIII-2'd** laisse donc envisager la possibilité de synthétiser des dièmes-1,4 (***Schéma VIII-36***).

[662] Pour des rapports sur la *syn*-élimination de sulfoxydes, voir: (a) Matloubi, M. F.; Baradjee, G. R. *J. Sulfur Chem.* **2005**, *26*, 325. (b) Waterson, A. G.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7240. (c) Russell, G. A.; Osuch, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5981. (d) Cubbage, J. W.; Guo, Y.; McCulla, R. D.; Jenks, W. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8722.

Ainsi, comme nous le voyons sur le ***schéma VIII-36***, les possibilités offertes par l'addition conjuguée d'anions stabilisés sur des alcynyles et allényles sulfoxydes offre de nombreuses opportunités synthétiques qui restent à explorer.

Enfin, comme évoqué en introduction, la chimie des α-céto carbinols vinyliques reste peu explorée. Le motif 2-hydroxy-2-vinyle cétone comporte néanmoins trois des fonctions les plus utiles en chimie organique : une cétone, un alcool et un alcène. Un grand nombre de transformations est imaginable par manipulation d'une ou plusieus de ces fonctions. Une fois notre méthode généralisée, il serait donc intéressant d'explorer la chimie des α-céto-carbinols vinyliques afin de les rendre d'utilité synthétique pour la communauté scientifique.

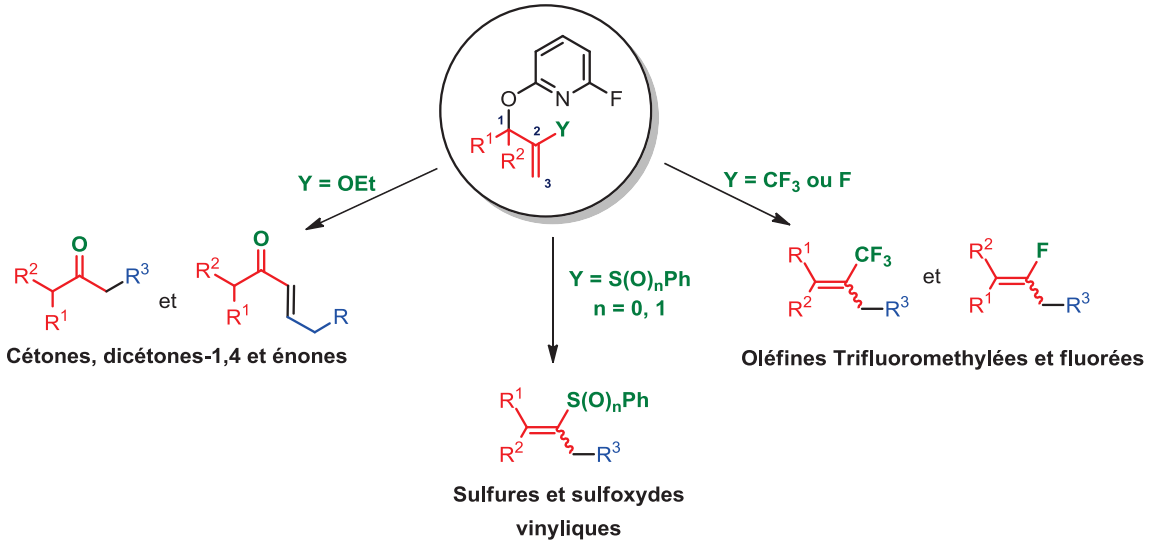
Conclusion générale

Parmi les grands domaines de la chimie organique, le développement de méthodes pour la formation de laisons carbone-carbone est probablement l'un des domaines qui a, et continue de concentrer le plus l'attention de la communauté scientifique. Outre les réactions classiques entre un anion et un électrophile ou les transformations métallo-catalysées, les réactions radicalaires représentent des méthodes de choix pour la création de nouvelles liaisons carbone-carbone de divers types.

De plus, en raison du temps de vie accrue qu'elle offre aux radicaux, de son caractère « vert » et de sa simplicité opérationelle, la chimie des xanthates fait partis des méthodes radicalaires de choix pour la construction de liaisons carbone-carbone.

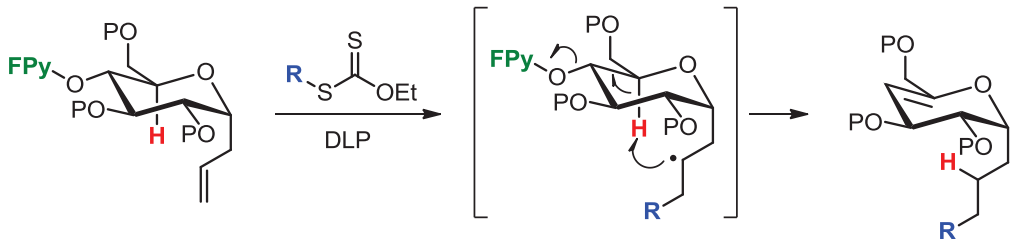
Au cours de ces travaux, nous nous sommes dans un premier temps appuyé sur la chimie radicalaire des xanthates pour étendre le champ d'application de la réaction d'allylation des éthers de fluoropyridyle. Ces réactions mettent en jeu la formation d'une liaison carbone-carbone σ et d'une liaison carbone-carbone π et se caractérisent par la rupture homolytique d'une laison carbone-oxygène d'ordinaire considérée comme forte.

Cette réaction d'allylation s'est révélée être une excellente plateforme pour la synthèse de cétones saturées et *α,β*-insaturées (**Chapitre IV**), de sulfures et de sulfoxydes vinyliques (**Chapitre V**) ainsi que pour la préparation d'oléfines fluorées (**Chapitre VI**). Ce procédé jouit d'une grande compatibilité fonctionelle, ce qui a permis aux méthodes développées de s'affranchir des limitations rencontrées avec bon nombre des méthodes existantes.

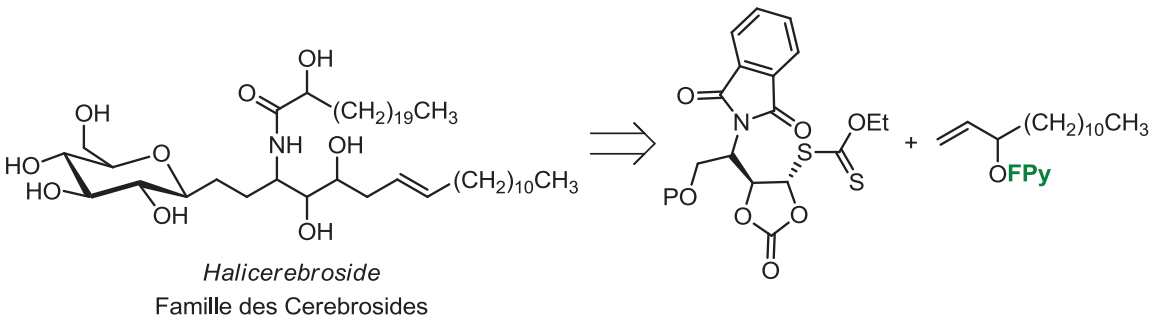


Cette réaction est robuste et la grande variété d'alcools allyliques synthétisables permet d'envisager la préparation de nombreuses familles de composés insaturés d'intérêt synthétique. Nous avons en ce sens obtenu un résultat prometteur pour l'extension de cette transformation à la synthèse de phosphonates d'énol. Le potentiel complet de cette réaction pourrait entre autre être illustré par des réactions en cascade d'addition/abstraction d'hydrogène/élimination.[663] Les alcènes étant omniprésents dans la nature; nous pourrions aussi tirer profit de cette réaction pour réaliser des synthèses totales courtes, convergentes et modulaires de divers produits naturels et d'analogues.[664]

Cascade radicalaire envisageable:



Application potentielle en synthèse totale:

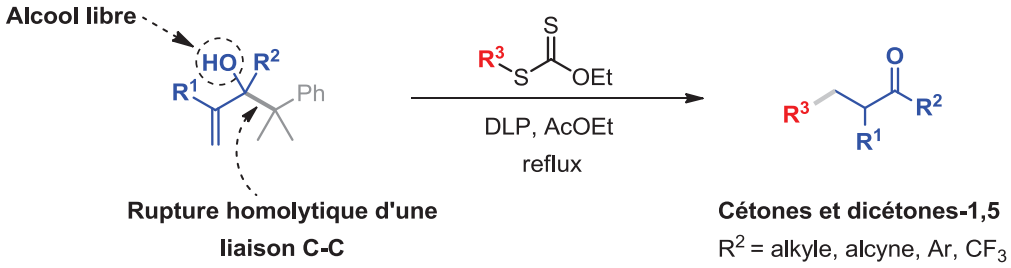


Halicerebroside
Famille des Cerebrosides

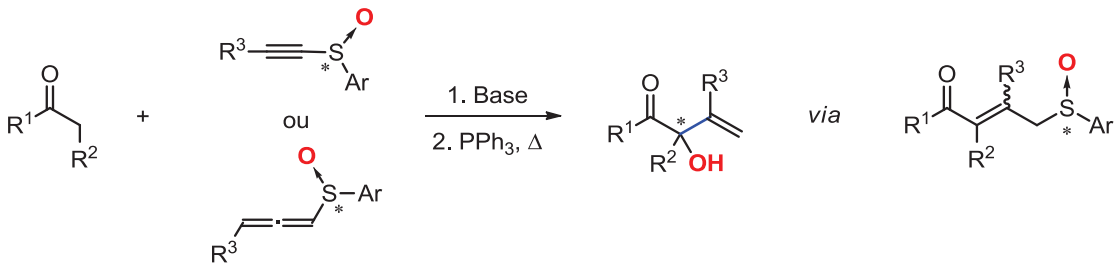
FPy = 2-fluoropyrid-6-yl, P = Groupe protecteur

Dans un second temps, nous avons exploité la chimie radicalaire des xanthates pour développer une nouvelle méthode d'allylation radicalaire de carbinols vinyliques libres mettant en jeu la rupture homolytique inusuelle d'une liaison carbone-carbone benzylique (**Chapitre VII**). Cette réaction s'est révélée efficace pour la synthèse de cétones polyfonctionalisées et en particulier de dicétones-1,5.

[663] Pour un exemple de ce type de réaction utilisant la chimie radicalaire des xanthates, voir: Ouvry, G.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2003**,778.
[664] Pour l'isolation de l'Halicerebroside, voir: (a) Hirsch, S.; Kashman, Y. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3897. Pour des informations sur la famille des Cerebrosides, voir: (b) Tan, R. X.; Chen, J. H. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 509.



Dans une dernière partie de ce travail, nous nous sommes enfin employé à développer une nouvelle méthode de préparation ionique des α-céto carbinols vinyliques, composés difficiles d'accès (**Chapitre VII**). Notre synthèse reposant sur une séquence d'addition conjuguée d'énolates sur des alcynyles et allényles sulfoxydes, suivie du réarrangement de Mislow-Braverman-Evans, est courte, peut être effectuée sans purification intermédiaire et utilise des produits de départ simples.



Ces travaux auront donc permis de définir des nouvelles méthodes de synthèse de motifs qui sont soit des intermédiaires synthétiques utiles, soit des produits d'intérêt pour la pharmacie, l'agrochimie ou encore le secteur des matériaux. Nous avons notamment contribué à élargir le champ d'application de la chimie radicalaire des xanthates, qui, espérons le, saura trouver la reconnaissance qu'elle mérite dans les années à venir.

PARTIE EXPERIMENTALE

I. Récapitulatif des Molécules Citées dans la Partie Expérimentale .369

A. Chapitre IV : Synthèse Modulaire de Cétones Saturées, α,β-Insaturées et de Dicarbonyles-1,4.....369

B. Chapitre V : Synthèse de Sulfures Vinyliques Tri- et Tétra-Substitués 372

C. Chapitre VI : Synthèse Convergente d'Oléfines Fluorées et Trifluorométhylées.....376

D. Chapitre VII : Exploitation d'un Nouveau Mode de Fragmentation Radicalaire pour la Synthèse de Cétones et de Dicétones-1,5 381

E. Chapitre VIII : Nouvelle Approche à la Synthèse d'α-Céto Carbinols Vinyliques 386

II. Généralités 387

A. Abréviations 387

1. Unités.....387
2. Autres.....387

B. Purification des solvants et réactifs 388

C. Chromatographie 388

D. Appareillage d'analyse utilisé 388

III. Modes opératoires et analyses 390

A. Chapitre IV : Synthèse Modulaire de Cétones Saturées, α,β-Insaturées et de Dicarbonyles-1,4.....390

General procedure IV–A : Preparation of the fluoropyridyle ethers derivatives.....390

General procedure IV-B : Radical addition/elimination reaction 397

General procedure IV-C : Radical addition, xanthate transfer reaction.....416

B. Chapitre V : Synthèse de Sulfures Vinyliques Tri- et Tétra-Substitué. 426

General procedure V-A : Preparation of vinylsulfide derivatives 426

General procedure V-B : Radical Addition-Elimination Reaction 437

General procedure V-C : Oxidation of vinylsulfides to vinylsulfoxides 451

General procedure V-D : Mono-reduction of the succinimide and phtalimide 466

General procedure V-E : Cyclisation of vinylsulfides onto N-acylium cation.....472

C. Chapitre VI : Synthèse Convergente d'Oléfines Fluorées et Trifluorométhylées..... 477

General procedure VI-A : Addition of (3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-yl)lithium to aldehydes, preparation of alcohols vi-3' 477

General procedure VI-B : Preparation of Trifluoromethylated allylic alcohols vi-6' ... .477

General procedure VI-C : Preparation of the fluoropyridyle ethers by SN_{Ar} 478

General procedure VI-D : Radical Addition-Elimination Reaction 491

D. Chapitre VII : Exploitation d'un Nouveau Mode de Fragmentation Radicalaire pour la Synthèse de Cétones et de Dicétones-1,5..... 536

General procedure VII-A : Preparation of the allylic alcohols VII-8 545

General procedure VII-B : Radical addition elimination reaction.....559

General procedure VII-C : preparation of xanthate derived from bile acids 583

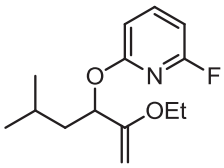
E. Chapitre VIII : Nouvelle Approche à la Synthèse d'α-Céto Carbinols Vinyliques 589

General procedure VIII-A : 1,4-addition of enolate to ethynylsulfinyl benzene 592

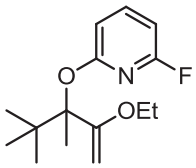
General procedure VIII-B : Mislow-Braverman-Evans rearrangement of allylic sulfoxides 599

I. Récapitulatif des Molécules Citées dans la Partie Expérimentale

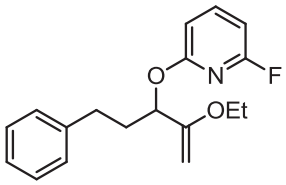
A. Chapitre IV : Synthèse Modulaire de Cétones Saturées, α,β-Insaturées et de Dicarbonyles-1,4



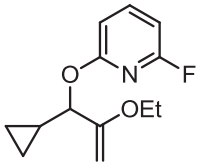
IV-4a, p. 391



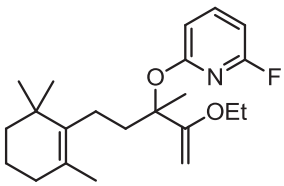
IV-4b, p. 391



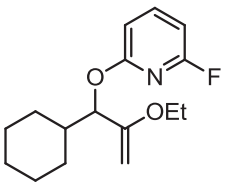
IV-4c, p. 392



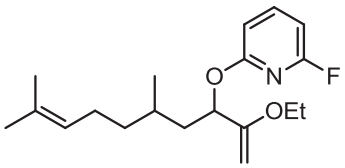
IV-4d, p. 393



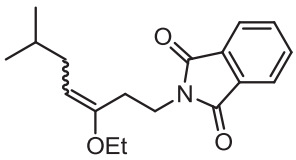
IV-4e, p. 394



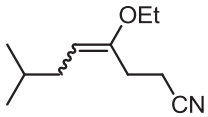
IV-4f, p.395



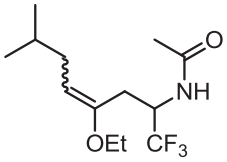
IV-4g, p.395



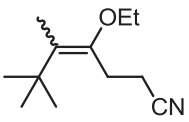
IV-2b, p. 398



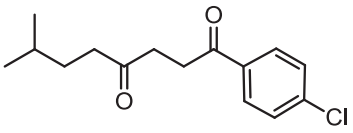
IV-2c, p. 398



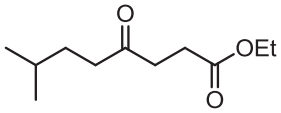
IV-2d, p. 399



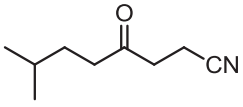
IV-2e, p. 400



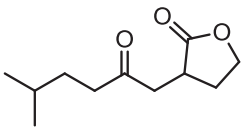
IV-1a, p. 401



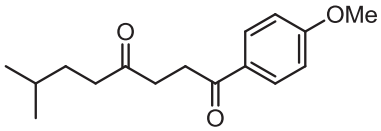
IV-1b, p. 402



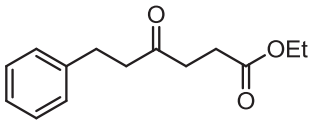
IV-1c, p. 402



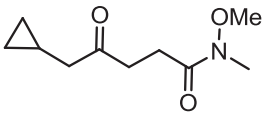
IV-1d, p. 402



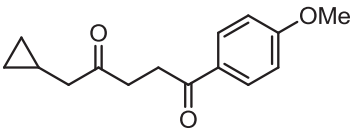
IV-1e, p. 403



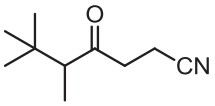
IV-1f, p. 404



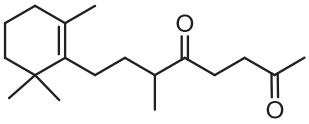
IV-1g, p. 404



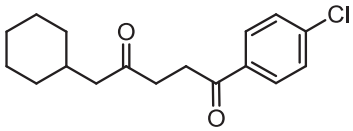
IV-1h, p. 405



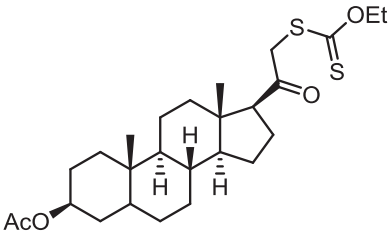
IV-1i, p. 405



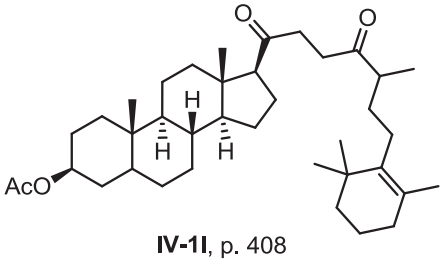
IV-1j, p. 406



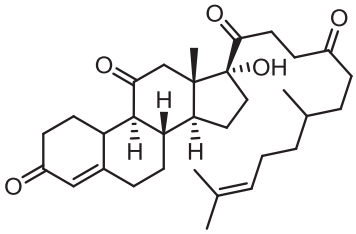
IV-1k, p. 407



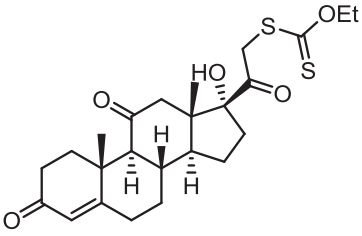
IV-3j, p. 407



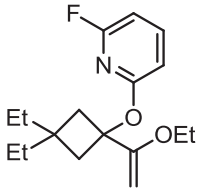
IV-1l, p. 408



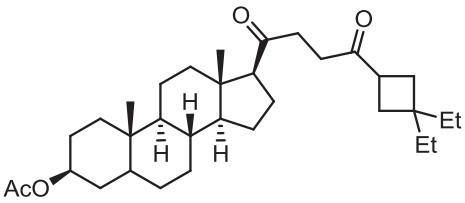
IV-1m, p. 409



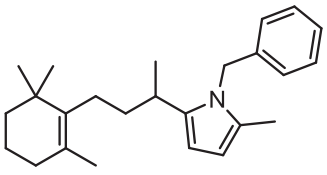
IV-3k, p. 410



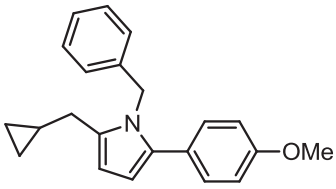
IV-4h, p. 411



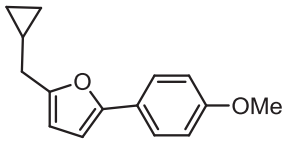
IV-1n, p. 412



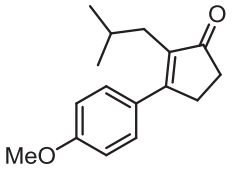
IV-6a, p. 413



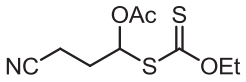
IV-6b, p. 413



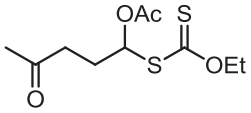
IV-7, p. 414



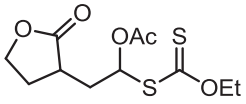
IV-8, p. 415



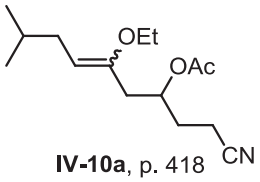
IV-9a, p. 417



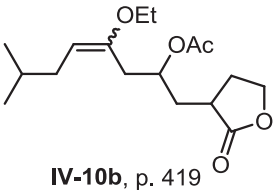
IV-9b, p. 417



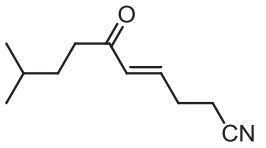
IV-9c, p. 418



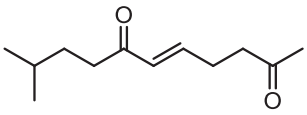
IV-10a, p. 418



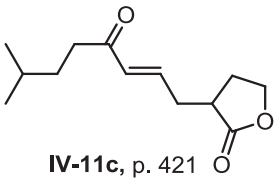
IV-10b, p. 419



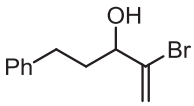
IV-11a, p. 420



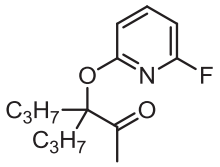
IV-11b, p. 421



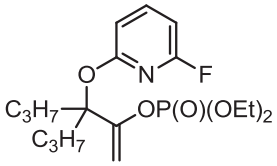
IV-11c, p. 421



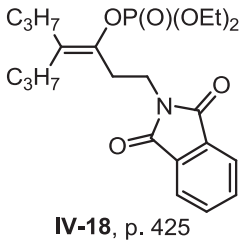
IV-12, p. 422



IV-16, p. 423

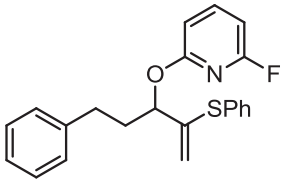


IV-17, p. 424

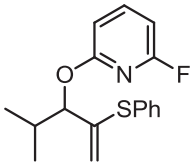


IV-18, p. 425

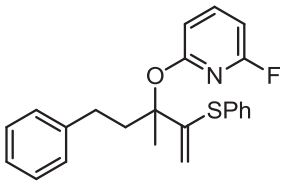
B. Chapitre V : Synthèse de Sulfures Vinyliques Tri- et Tétra-Substitués



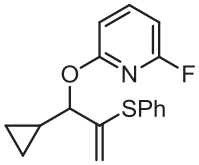
V-2a, p. 427



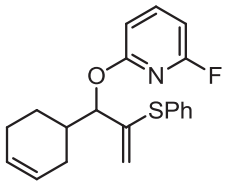
V-2, p. 427



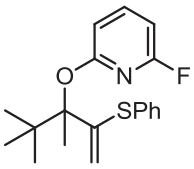
V-2c, p. 428



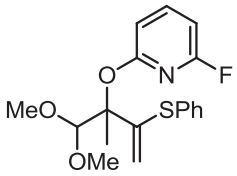
V-2d, p. 429



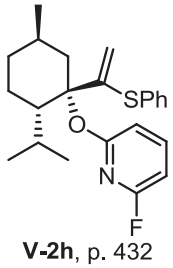
V-2e, p. 430



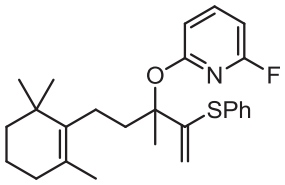
V-2f, p. 431



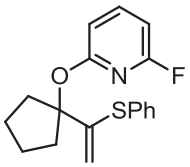
V-2g, p. 432



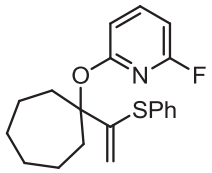
V-2h, p. 432



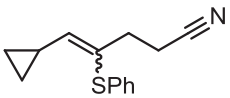
V-2i, p. 433



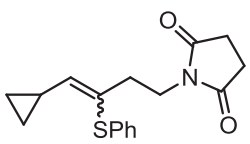
V-2j, p. 434



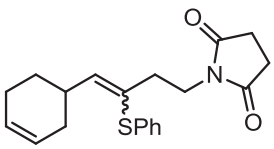
V-2k, p. 435



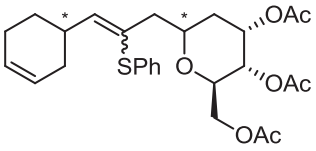
V-4j, p. 438



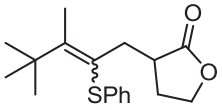
V-4k, p. 438



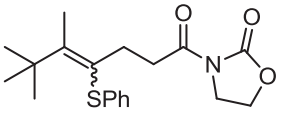
V-4l, p. 439



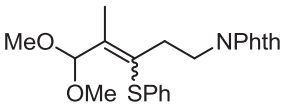
V-4m, p. 440



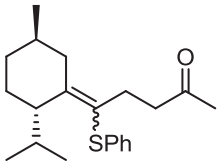
V-4n, p. 442



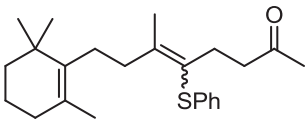
V-4o, p. 442



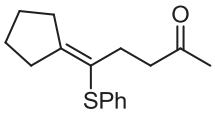
V-4p, p. 443



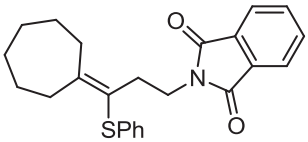
V-4q, p. 444



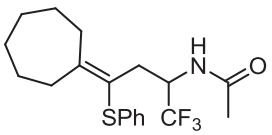
V-4r, p. 445



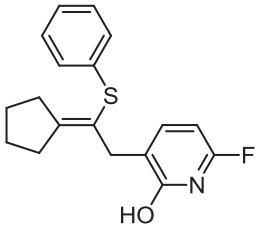
V-4s, p. 446



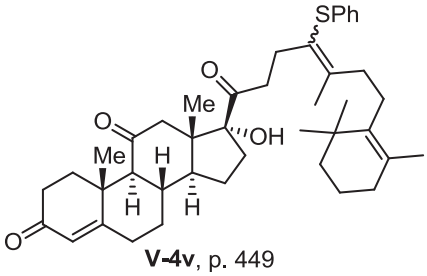
V-4t, p. 447



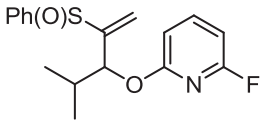
V-4u, p. 447



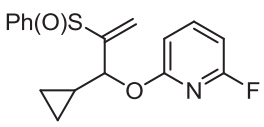
V-6, p. 448



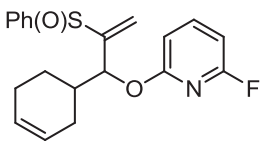
V-4v, p. 449



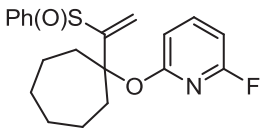
V-7a, p. 452



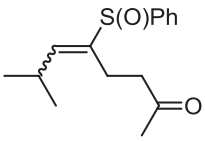
V-7b, p. 453



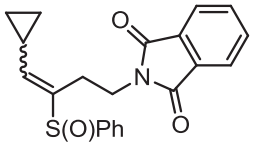
V-7c, p. 454



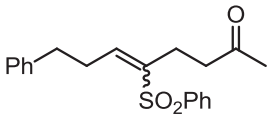
V-7d, p. 454



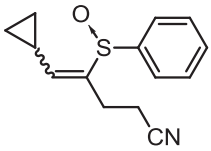
V-8a, p. 455



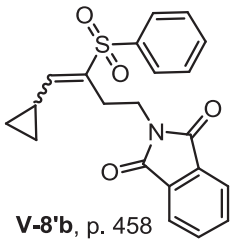
V-8b, p. 456



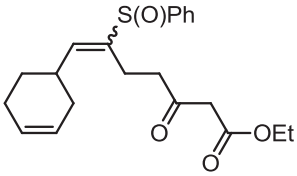
(±)-MGB-4'a, p. 457



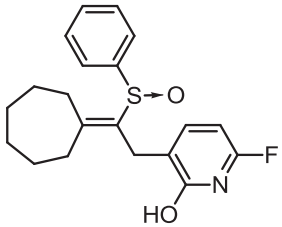
V-4'j, p. 457



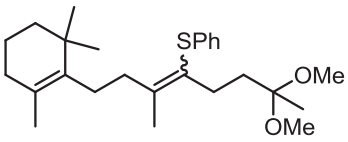
V-8'b, p. 458



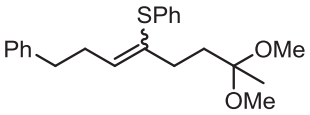
V-8c, p. 459



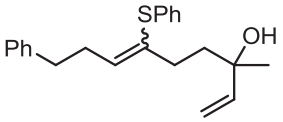
V-9, p. 460



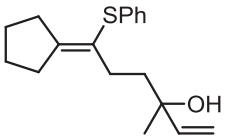
V-10a, p. 461



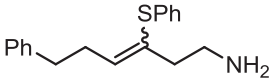
V-10b, p. 462



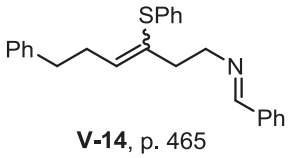
V-12a, p. 462



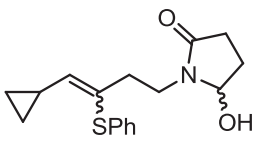
V-12b, p. 463



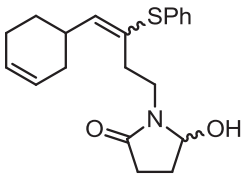
V-13, p. 464



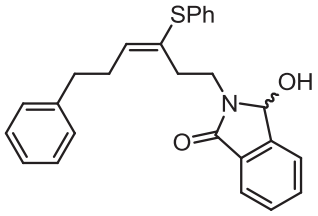
V-14, p. 465



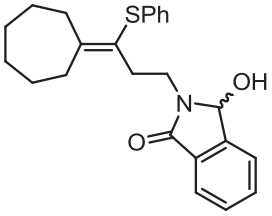
V-13a, p. 467



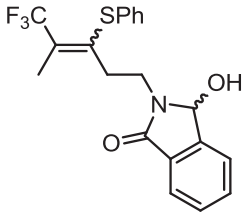
V-13b, p. 467



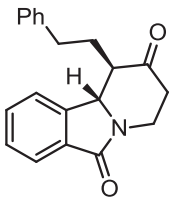
V-13c, p. 468



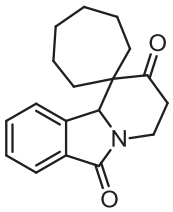
V-13d, p. 469



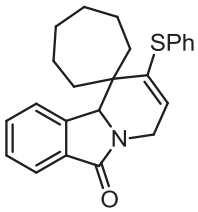
V-13e, p. 470



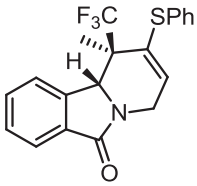
V-14a, p. 473



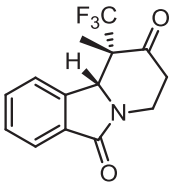
V-14b, p. 473



V-15a, p. 474

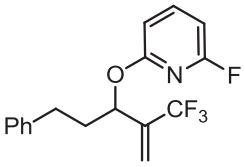


V-15b-*cis*, p. 475

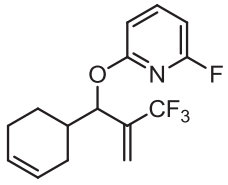


V-14c-*trans*, p. 476

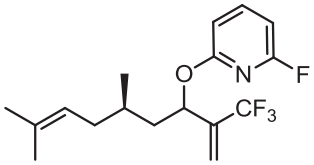
C. Chapitre VI : Synthèse Convergente d'Oléfines Fluorées et Trifluorométhylées



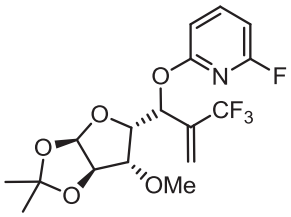
VI-3a, p. 479



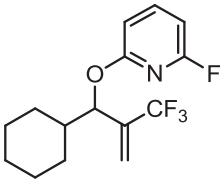
VI-3b, p. 479



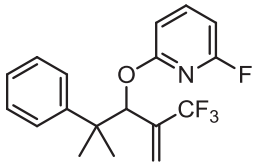
VI-3c, p. 481



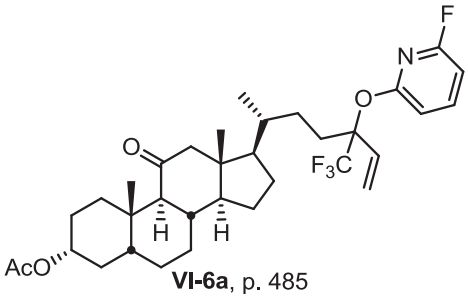
VI-3d, p. 482



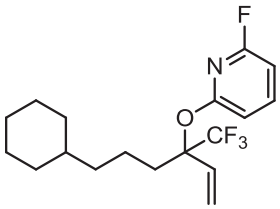
VI-3e, p. 483



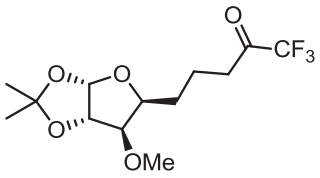
VI-3f, p. 484



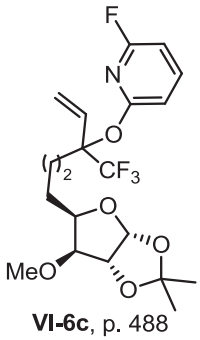
VI-6a, p. 485



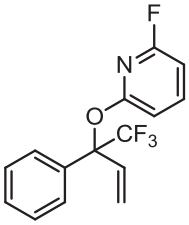
VI-6b, p. 486



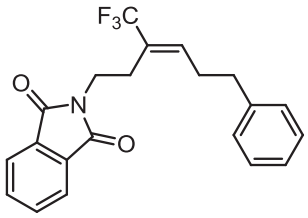
VI-7c, p. 487



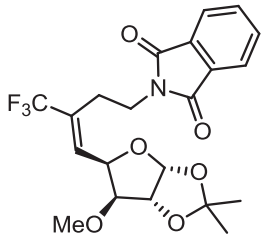
VI-6c, p. 488



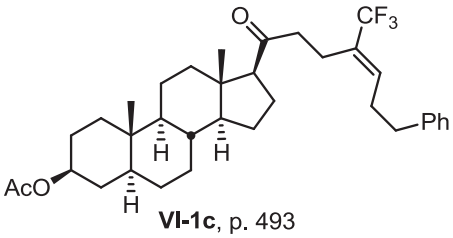
VI-6d, p. 489



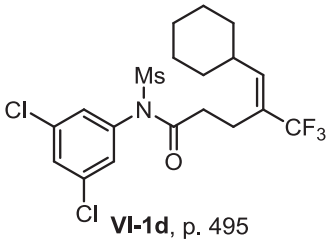
VI-1a, p. 492



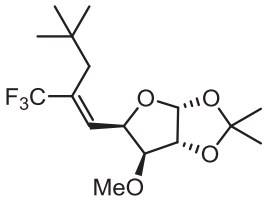
VI-1b, p. 493



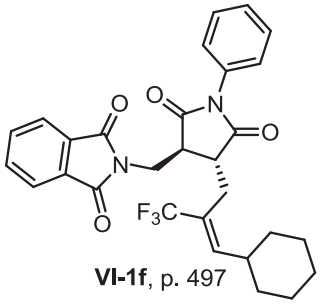
VI-1c, p. 493



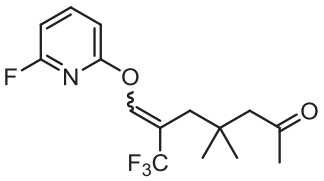
VI-1d, p. 495



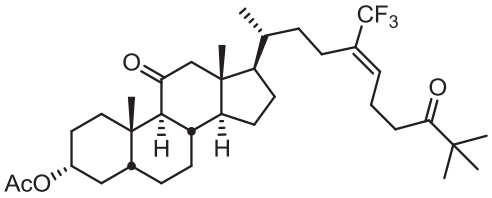
VI-1e, p. 496



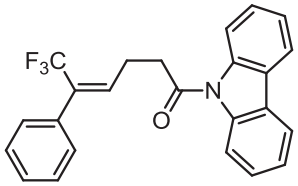
VI-1f, p. 497



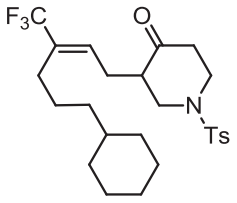
VI-10, p. 497



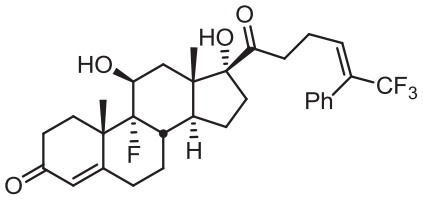
VI-5a, p. 499



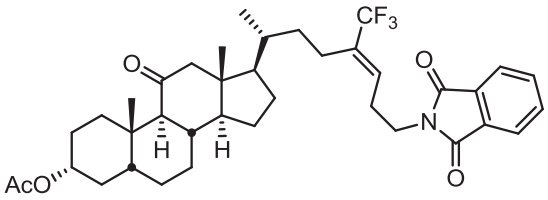
VI-5b, p. 500



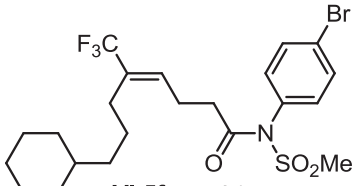
VI-5c, p. 501



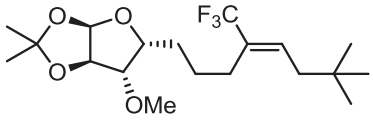
VI-5d, p. 502



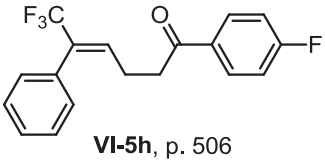
VI-5e, p. 503



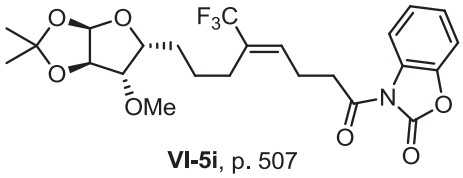
VI-5f, p. 504



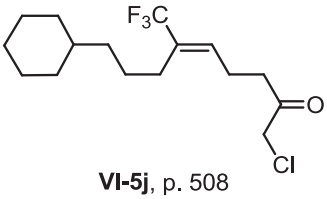
VI-5g, p. 505



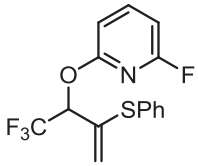
VI-5h, p. 506



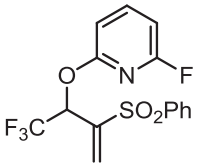
VI-5i, p. 507



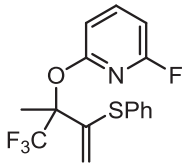
VI-5j, p. 508



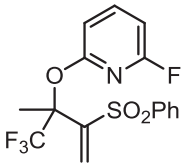
VI-6e, p. 509



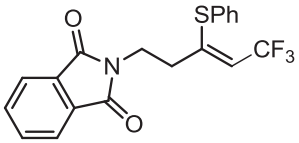
VI-6f, p. 510



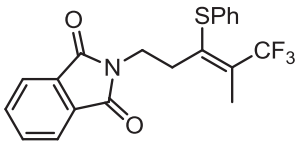
VI-6g, p. 511



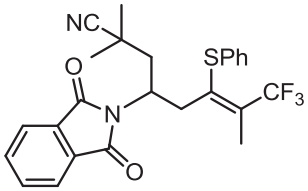
VI-6h, p. 511



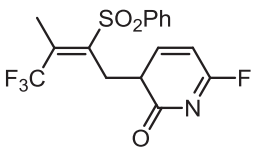
VI-5k, p. 512



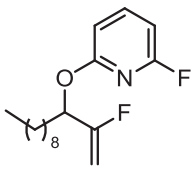
VI-5l, p. 513



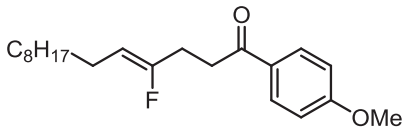
VI-5m, p. 514



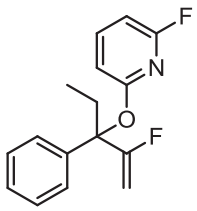
VI-11, p. 515



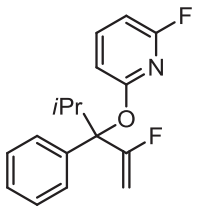
VI-12a, p. 515



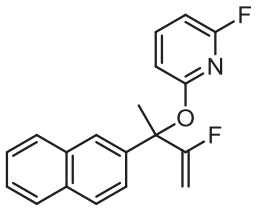
VI-13a, p. 516



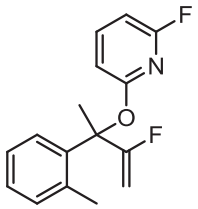
V-12b, p. 517



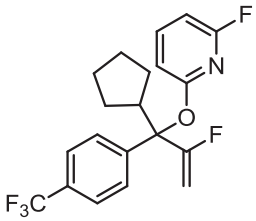
V-12c, p. 518



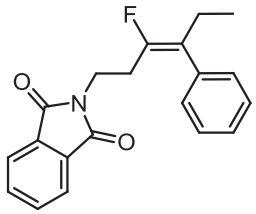
V-12d, p. 519



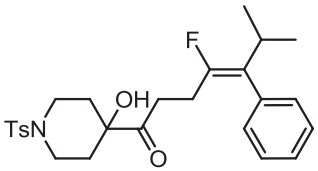
V-12e, p. 520



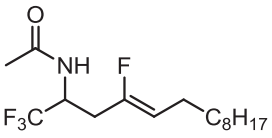
V-12f, p. 521



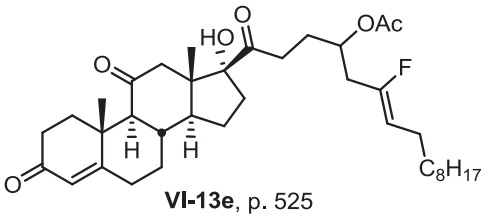
VI-13b, p. 522



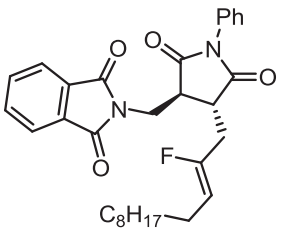
VI-13c, p. 523



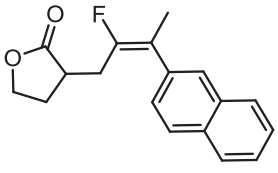
VI-13d, p. 524



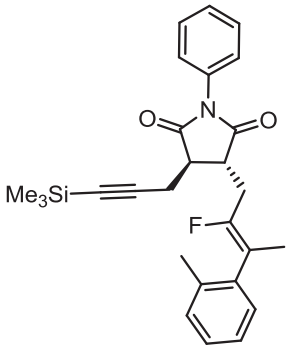
VI-13e, p. 525



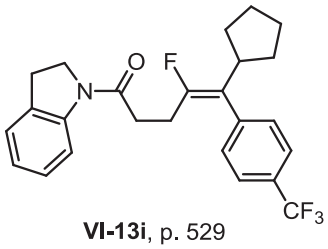
VI-13f, p. 526



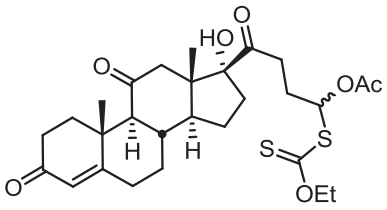
VI-13g, p. 527



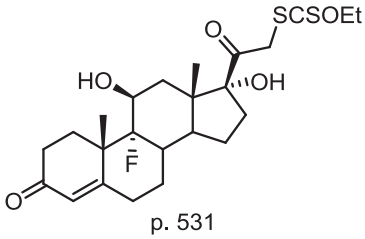
VI-13h, p. 528



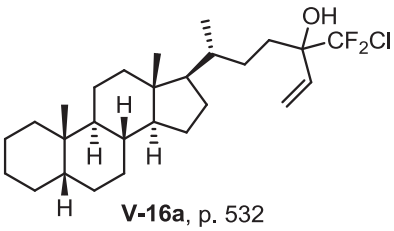
VI-13i, p. 529



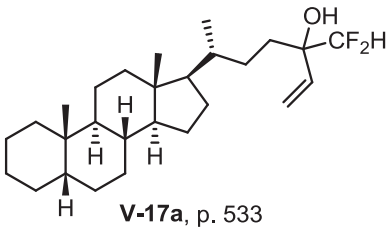
VI-14a, p. 530



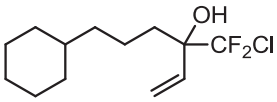
p. 531



V-16a, p. 532

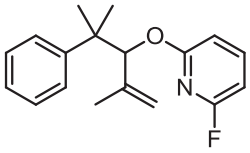


V-17a, p. 533

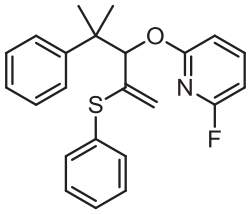


V-16b, p. 534

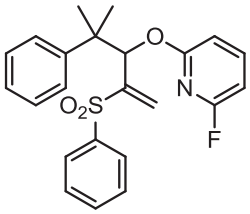
D. Chapitre VII : Exploitation d'un Nouveau Mode de Fragmentation Radicalaire pour la Synthèse de Cétones et de Dicétones-1,5



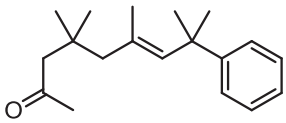
VII-1a, p. 536



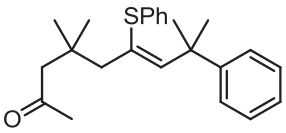
VII-1c, p. 537



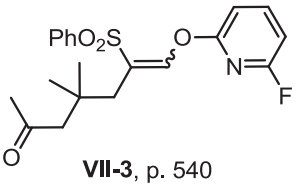
VII-1b, p. 538



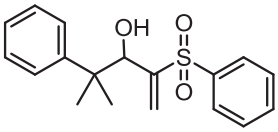
VII-2a, p. 539



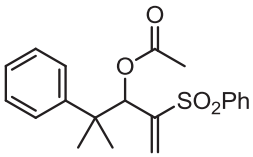
VII-2b, p. 539



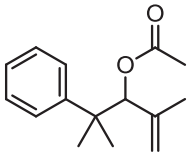
VII-3, p. 540



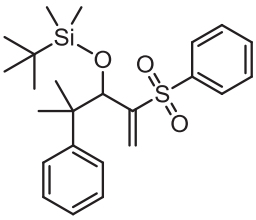
VII-8b, p. 542



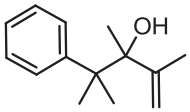
VII-6a, p. 542



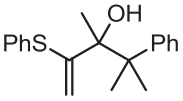
VII-6b, p. 543



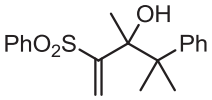
VII-9, p. 544



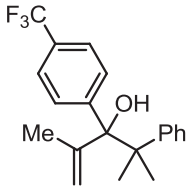
VII-8d, p. 546



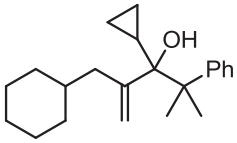
VII-8e, p. 546



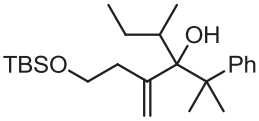
VII-8f, p. 547



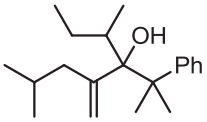
VII-8g, p. 548



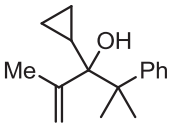
VII-8h, p. 548



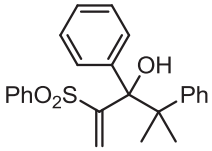
VII-8i, p. 549



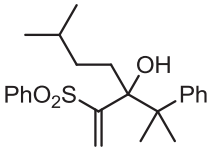
VII-8j, p. 550



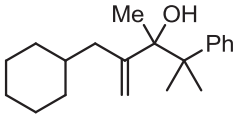
VII-8k, p. 551



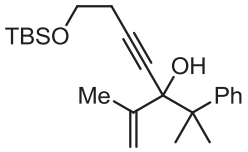
VII-8l, p. 552



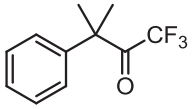
VII-8m, p. 553



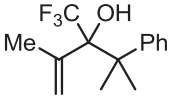
VII-8n, p. 554



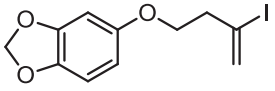
VII-8o, p. 554



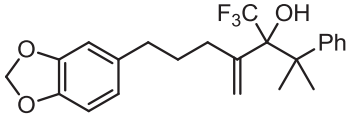
p. 555



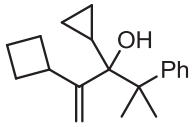
VII-8p, p. 556



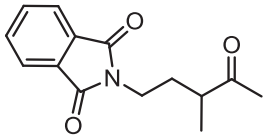
p. 556



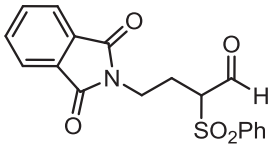
VII-8q, p. 557



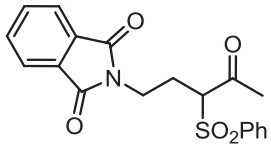
VII-8r, p. 558



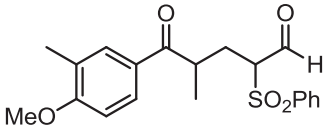
VII-12a, p. 560



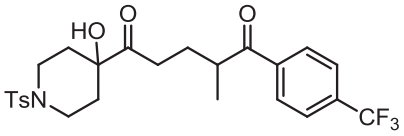
VII-10', p. 560



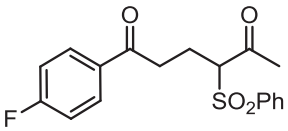
VII-12b, p. 561



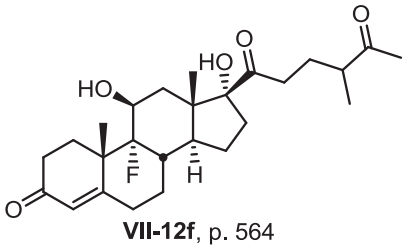
VII-12c, p. 562



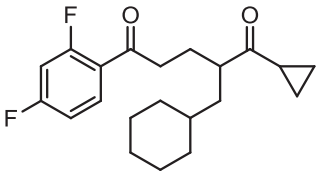
VII-12d, p. 563



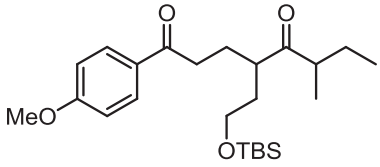
VII-12e, p. 563



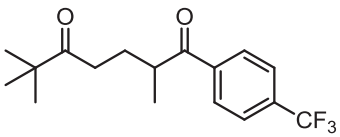
VII-12f, p. 564



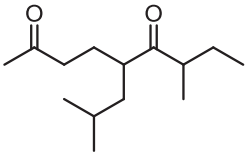
VII-12g, p. 565



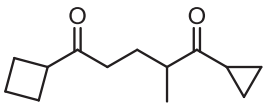
VII-12h, p. 566



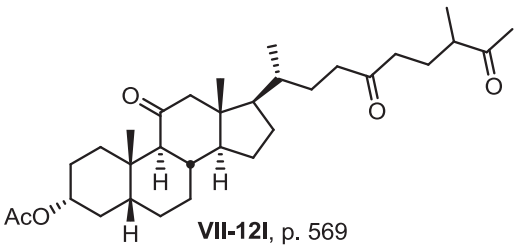
VII-12i, p. 567



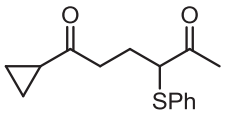
VII-12j, p. 567



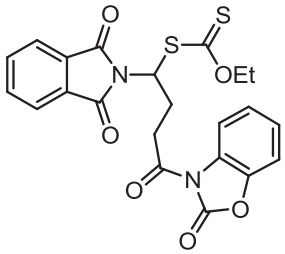
VII-12k, p. 568



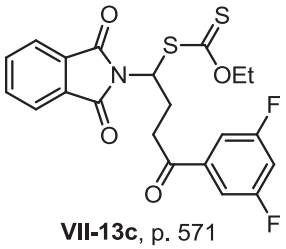
VII-12l, p. 569



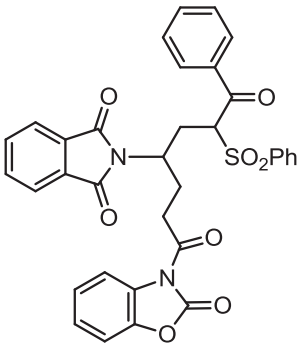
VII-12m, p. 569



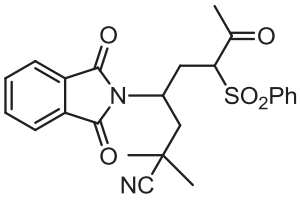
VII-13a, p. 570



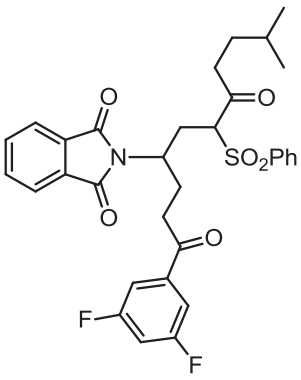
VII-13c, p. 571



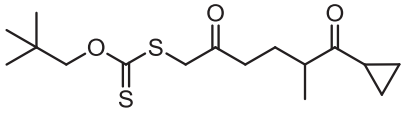
VII-12n, p. 572



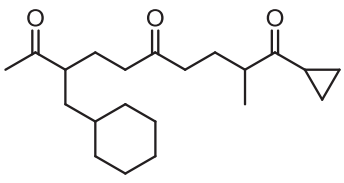
VII-12o, p. 573



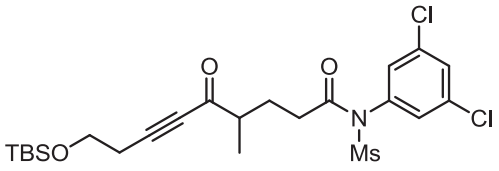
VII-12p, p. 574



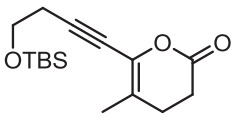
VII-14, p. 574



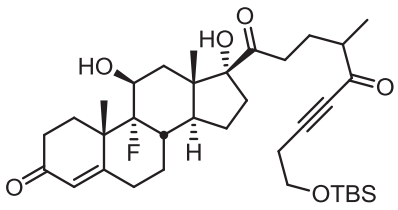
VII-12q, p. 575



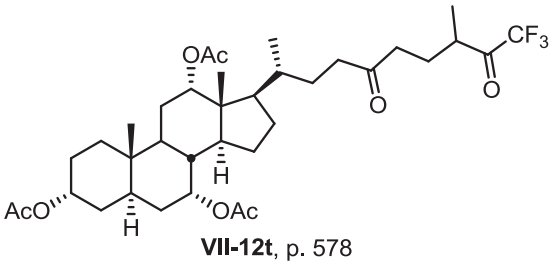
VII-12r, p. 576



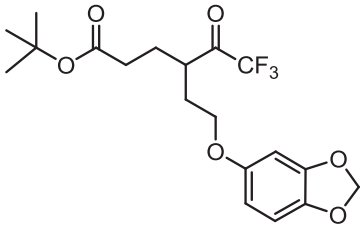
VII-12'r, p. 576



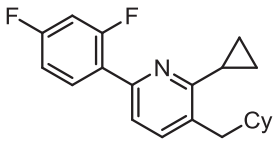
VII-12s, p. 577



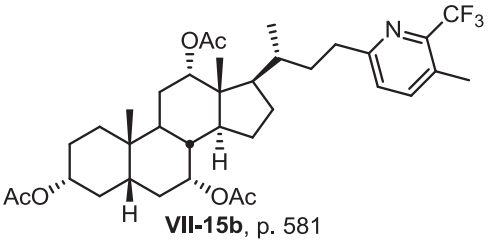
VII-12t, p. 578



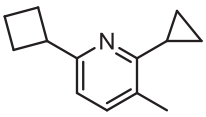
VII-12u, p. 579



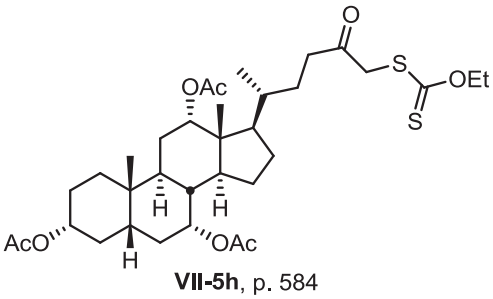
VII-15a, p. 580



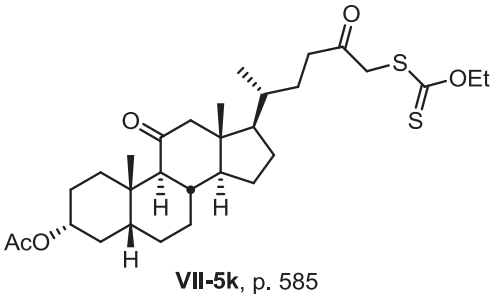
VII-15b, p. 581



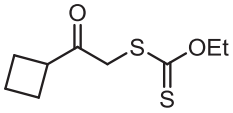
VII-15c, p. 582



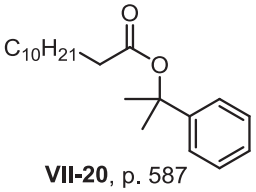
VII-5h, p. 584



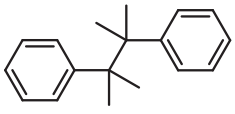
VII-5k, p. 585



p. 586

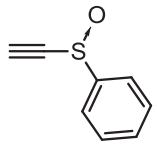


VII-20, p. 587

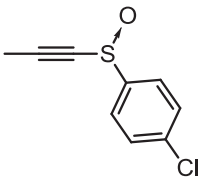


VII-21, p. 587

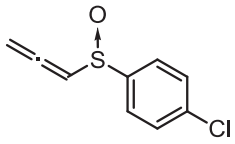
E. Chapitre VIII : Nouvelle Approche à la Synthèse d'α-Céto Carbinols Vinyliques



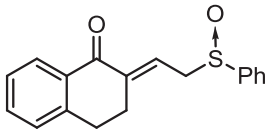
VIII-4a, p. 589



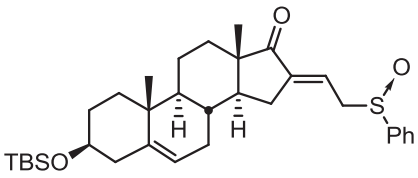
VIII-4b, p. 589



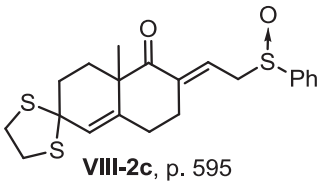
VIII-5a, p. 590



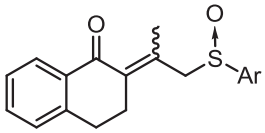
VIII-2a, p. 593



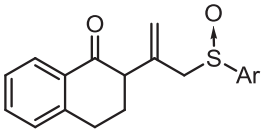
VIII-2b, p. 594



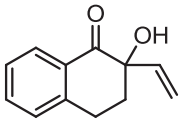
VIII-2c, p. 595



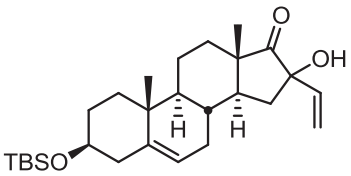
VIII-2d, p. 597



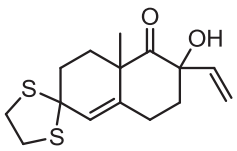
VIII-2'd, p. 597



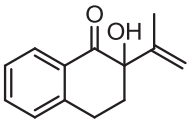
VIII-1a, p. 600



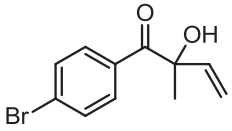
VIII-1b, p. 600



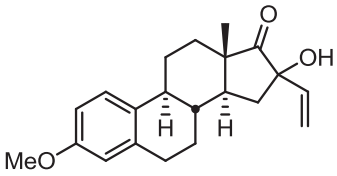
VIII-1c, p. 601



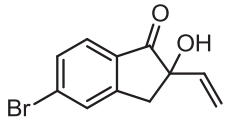
VIII-1d, p. 602



VIII-1e, p. 603



VIII-1f, p. 604



VIII-1g, p. 605

II. Généralités

A. Abréviations

1. Unités

°C	degré Celsius
h	heure
Hz, MHz	hertz, mégahertz
g, mg	gramme, milligramme
min.	minutes
mL, µL	millilitre, microlitre
mmol	millimole
ppm	partie par million

2. Autres

Ar	aromatique
brs	singulet large
cat.	catalytique
TLC (CCM)	chromatographie sur couche mince
d	doublet
epi	épimère
dia	diastereoisomère
δ	déplacement chimique
equiv.	nombre d'équivalents
HRMS	spectrométrie de masse haute résolution
IR	infra-rouge
J	constante de couplage
Mp	point de fusion
q	quadruplet
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
t	triplet
σ	nombre d'ondes

B. Purification des solvants et réactifs

Le dichlorométhane, l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, le méthanol et le toluène anhydres ont été obtenu grâce à un appareillage de Grubbs de purification des solvants de marque Braun. Ils ont été utilisés tels que délivrés par la machine de Grubbs.

Les réactifs sont généralement utilisés sans purification préalable, leur pureté étant vérifiée par RMN du proton.

Toutes les réactions sensibles à l'eau ou à l'air sont réalisées sous atmosphère argon.

C. Chromatographie

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de silice sur aluminium 60 F_{254} (Merck ou SDS).

Les CCM sont observées en lumière ultraviolette à 254 ou 366 nm. Elles sont généralement immergées dans un révélateur à la vanilline, à l'anisaldéhyde, ou au permanganate de potassium, puis chauffées au pistolet à décapage.

Les chromatographies flash sur gel de silice ont été réalisées avec de la silice SDS 60 A C.C. (40-63 µm).

D. Appareillage d'analyse utilisé

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été réalisés sur un appareil Bruker AMX 400 (400 MHz).

En RMN du proton (RMN ^{1}H), les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au proton du chloroforme (δ = 7.26 ppm). Les constantes de couplage (*J*) sont exprimées en Hertz (Hz).

En RMN du carbone (RMN ^{13}C), les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) en prenant la raie centrale du chloroforme deutéré (δ = 77.0 ppm) comme référence interne.

Pour chaque produit, un spectre a été enregistré « Broad Band » (découplage par bruit de protons) et un autre en séquence Jmod ou DEPT pour déterminer la parité du nombre de protons portés par le carbone.

Dans certains cas, l'attribution des signaux a été complétée par des expériences à deux dimensions (COSY, HSQC et nOesy).

Les spectres infra-rouge (IR) ont été réalisés sur un appareil Perkin-Elmer FT-IR 2000 à transformée de Fourier en solution dans le tétrachlorure de carbone, dans une cuve de chlorure de sodium ou de fluorure de calcium. Les spectres sont réalisés en absorption et les nombres d'onde σ des bandes d'absorption sont exprimés en cm^{-1}.

Les spectres de masse à haute résolution (HRMS) ont été réalisés sur un spectromètre JEOL JMS-GCmate II, GS/MS à l'Ecole Polytechnique.

Les molécules ont été nommées grâce au logiciel Chemdraw.

III. Modes opératoires et analyses

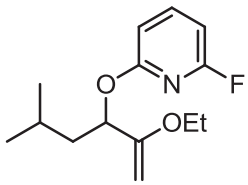
A. Chapitre IV : Synthèse Modulaire de Cétones Saturées, α,β-Insaturées et de Dicarbonyles-1,4

GENERAL PROCEDURE IV–A : PREPARATION OF THE FLUOROPYRIDYLE ETHERS DERIVATIVES

Procedure IV-A1 for the addition of ethyl vinyl ether anion : In a three necked round bottom flamed dried flask equipped with a magnetic stir bar and two dropping funnels was placed under an agoon atmosphere and charged with ethyl vinyl ether (5n mmol). Dry THF (2n mL) was added and the resulting mixture was cooled to -78 °C. *t*-BuLi (2n mmol) was added dropwise over a period of 15 minutes via a dropping funnel. A yellow precipitate appeared and the mixture was stirred for an additional 15 minutes at -78 °C. The yellow suspension was then warmed to 0°C and stirred for 20 minutes to give a colorless solution. The reaction medium was cooled to -78 °C and the desired aldehyde or ketone **IV-5** (n mmol) in dry THF (2n mmL) was added dropwise via a dropping funnel. The reaction mixture was then stirred at -78°C for 1h, warmed up to room temperature and stirred until total consumption of the electrophile. The reaction medium was quenched with water. Et_2O was added, the layers were partitioned and the aqueous one was extracted twice with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous $MgSO_4$. Concentration under vacuum gave the desired alcohol and the crude mixture was used for the next step without further purification.

Procedure IV-A2 for the SN_{Ar} with 2,6-difluoropyridine : A magnetically stirred round bottom flask was charged with the alcohol (n mmol) and dry DMSO (n mmL). NaH (60% in mineral oil) was then added portionwise (1.1n mmol). The resulting suspension was stirred for 20 minutes at room temperature and 2,6-difluoropyridine (1.1n mmol) was added. The reaction mixture was stirred until total conversion of the starting alcohol and then quenched with water. Et_2O was added, the layers were partitioned and the aqueous one was extracted twice with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous $MgSO_4$. Removal of the solvent and purification by flash chromatography gave the desired enol ether **IV-4**.

2-((2-ethoxy-5-methylhex-1-en-3-yl)oxy)-6-fluoropyridine **IV-4a**

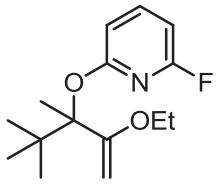


$C_{14}H_{20}FNO_2$
M = 253.3 g.mol^{-1}

Following general procedure **IV-A1**, the reaction was carried out using ethyl vinyl ether (16.8 mL, 175 mmol), isovaleraldehyde **IV-5a** (3.79 mL, 35 mmol), to give the crude alcohol. The reaction was considered to be quantitative and the crude mixture was engaged in the next step following general procedure **IV-A2**, using NaH (60% in mineral oil) (1.54g, 38.5 mmol) and 2,6-difluoropyridine (3.49 mL, 38.5 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate/TEA 96:3:1) to afford the corresponding protected alcohol **IV-4a** (6.3 g, 71% over two steps) as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.61 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH-Ar), 6.60 (dd, *J* = 7.9 Hz , *J* = 1.5 Hz, 1H, CH-Ar), 6.60 (dd, *J* = 7.7 Hz , *J* = 2.6 Hz, 1H, CH-Ar), 5.46-5.42 (m, 1H, CH-O), 4.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C=CH), 3.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C=CH), 3.75 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2-O), 1.81-1.72 (m, 2H, CH_2), 1.69-1.64 (m, 1H, CH), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH_2O), 0.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH_3), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 162.5 (d, *J* = 14 Hz, C-Ar), 162.0 (d, *J* = 239 Hz, C-Ar), 161.2 (C=CH_2), 142.5 (d, *J* = 8 Hz, CH-Ar), 107.4 (d, *J* = 5 Hz, CH-Ar), 100.1 (d, *J* = 36 Hz, CH-Ar), 82.3 (C=**C**H_2), 74.6 (CH-O), 62.9 (CH_2-O), 42.2 (CH_2), 24.7 (CH), 23.0 (CH_3), 22.3 (CH_3), 14.3 (**C**H_3-CH_2O). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2959, 2871, 1663, 1615, 1574, 1451, 1443, 1331, 1315, 1272, 1231. **HRMS** (EI) calculated for $C_{14}H_{20}FNO_2$: 253.1478, found: 253.1476.

2-((2-ethoxy-3,4,4-trimethylpent-1-en-3-yl)oxy)-6-fluoropyridine **IV-4b**



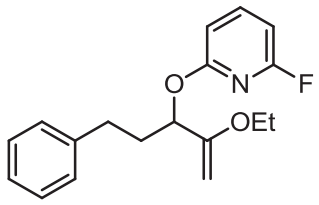
$C_{15}H_{22}FNO_2$
M = 267.2 g.mol^{-1}

Following general procedure **IV-A1**, the reaction was carried out using ethyl vinyl ether (16.8 mL, 175 mmol), *tert*-Butyl methyl ketone **IV-5b** (4.51 mL, 35 mmol), to give the crude alcohol. The reaction was considered to be quantitative and the crude mixture was engaged in the next step following general procedure **IV-A2**, using NaH (60% in mineral oil) (1.54 g, 38.5 mmol) and 2,6-difluoropyridine (3.49 mL,

38.5 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether/Et_3N 99:0.5:1) to afford the corresponding protected alcohol **IV-4b** (3.41 g, 45% over two steps) as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.55 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 6.56 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, CH-Ar), 6.36 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH-Ar), 4.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, C=CH), 4.01 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, C=CH), 3.73-3.65 (m, 1H, C*H*(H)-O), 3.53-3.46 (m, 1H, C*H*(H)-O), 1.70 (s, 3H, CH_3), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, C**H$_3$**CH_2O), 1.05 (s, 9H, 3×CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 162.6 (d, *J* = 15 Hz, C-Ar), 161.6 (**C**=CH_2), 161.5 (d, *J* = 237 Hz, C-Ar), 141.5 (d, *J* = 8 Hz, CH-Ar), 108.4 (d, *J* = 5 Hz, CH-Ar), 99.3 (d, *J* = 36 Hz, CH-Ar), 87.2 (C-O), 84.0 (**C**=CH_2), 62.6 (CH_2-O), 38.7 (C), 25.8 (3×CH_3), 18.8 (CH_3), 14.3 (**C**H_3CH_2O). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2980, 2911, 2876, 1652, 1619, 1604, 1573, 1438. **HRMS** (EI) calculated for $C_{15}H_{22}FNO_2$: 267.1635, found: 267.1634.

2-((2-ethoxy-5-phenylpent-1-en-3-yl)oxy)-6-fluoropyridine **IV-4c**



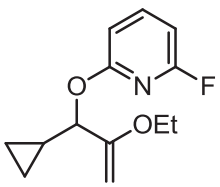
$C_{18}H_{20}FNO_2$
M = 301.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **IV-A1**, the reaction was carried out using ethyl vinyl ether (4.8 mL, 50 mmol), hydrocinnamaldehyde **IV-5c** (1.32 mL, 10 mmol), to give the crude alcohol. The reaction was considered to be quantitative and the crude mixture was engaged in the next step following general procedure **IV-A2**, using NaH (60% in mineral oil) (440 mg, 11 mmol) and 2,6-difluoropyridine (1 mL, 11 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate/TEA 96:3:1) to afford the corresponding protected alcohol **IV-4c** (1.74 g, 58% over two steps) as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.63 (dd, *J* = 8.0Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH-Ar), 7.30-7.24 (m, 2H, 2×CH-Ar), 7.22-7.15 (m, 3H, 3×CH-Ar), 6.63 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, CH-Ar), 6.45 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-Ar), 5.42 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, CH-O), 4.22 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C=CH), 4.02 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C=CH), 3.76 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2-O), 2.80-2.64 (m, 2H, CH_2), 2.20-2.14 (m, 2H, CH_2), 1.32 (q, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H$_3$**CH_2O).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 162.3 (d, *J* = 14.0 Hz, C-Ar), 162.0 (d, *J* = 240 Hz, C-Ar), 160.3 (**C**=CH_2), 142.6 (d, *J* = 8 Hz, CH-Ar), 141.8 (CH-Ar), 128.4 (2×CH-Ar), 128.3 (2×CH-Ar), 125.8 (CH-Ar), 107.4 (d, *J* = 5 Hz, CH-Ar), 100.2 (d, *J* = 36 Hz, CH-Ar), 82.8 (C=**C**H_2), 75.5 (CH-O), 63.0 (CH_2-O), 34.5 (CH_2), 31.6 (CH_2), 14.3 (CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3087, 3011, 2987, 2873, 1665, 1613, 1577, 1450, 1444, 1332, 1316, 1272, 1231. **HRMS** (EI) calculated for $C_{18}H_{20}FNO_2$: 301.1478, found: 301.1481.

2-((1-cyclopropyl-2-ethoxyallyl)oxy)-6-fluoropyridine IV-4d



$C_{13}H_{16}FNO_2$
M = 237.3 g.mol^{-1}

Following general procedure **IV-A1**, the reaction was carried out using ethyl vinyl ether (12 mL, 125 mmol), cyclopropane carboxaldehyde **IV-5d** (1.87 mL, 25 mmol), to give the crude alcohol. The reaction was considered to be quantitative and the crude mixture was engaged in the next step following general procedure **IV-A2**, using NaH (60% in mineral oil) (1.1 g, 27.5 mmol) and 2,6-difluoropyridine (2.5 mL, 27.5 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate/TEA 96:3:1) to afford the corresponding protected alcohol **IV-4d** (4.3 g, 72% over two steps) as a colorless oil.

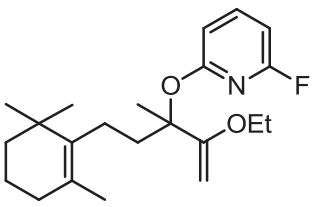
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.62 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 6.63 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, CH-Ar), 6.42 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH-Ar), 4.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, CH-O), 4.20 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C=CH), 3.99 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C=CH), 3.76 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2-O), 1.40-1.32 (m, 1H, CH), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H$_3$**CH_2O), 0.60-0.53 (m, 2H, CH_2), 0.50-0.44 (m, 2H, CH_2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 162.3 (d, *J* = 14 Hz, C-Ar), 161.9 (d, *J* = 240 Hz, C-Ar), 160.6 (**C**=CH_2), 142.5 (d, *J* = 8 Hz, CH-Ar), 107.6 (d, *J* = 5 Hz, CH-Ar), 100.1 (d, *J* = 36 Hz, CH-Ar), 82.6 (C=**C**H_2), 79.6 (CH-O), 63.0 (CH_2-O), 14.3 (CH_3), 14.0 (CH), 3.7 (CH_2), 2.7 (CH_2).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3087, 3011, 2983, 2931, 1663, 1618, 1574, 1451, 1442, 1331, 1313, 1299, 1231.

HRMS (EI) calculated for $C_{13}H_{16}FNO_2$: 237.1165, found: 237.1171.

2-((2-ethoxy-3-methyl-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)pent-1-en-3-yl)oxy)-6-fluoropyridine **IV-4e**



$C_{22}H_{32}FNO_2$
M = 361.5 g.mol^{-1}

Following general procedure **IV-A1**, the reaction was carried out using ethyl vinyl ether (3.4 mL, 35 mmol), dihydro-betaionone **IV-5e** (1.36 g, 7 mmol),[1] to give the crude alcohol. The reaction was considered to be quantitative and the crude mixture was engaged in the next step following general procedure **IV-A2**, using NaH (60% in mineral oil) (336 mg, 8.4 mmol) and 2,6-difluoropyridine (761 µL, 8.4 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether/TEA 98:1:1) to afford the corresponding protected alcohol **IV-4e** (1.2g, 46% over two steps) as a yellow pale oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.59 (q, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 6.61 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, CH-Ar), 6.40 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH-Ar), 4.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C=CH), 4.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C=CH), 3.78-3.65 (m, 2H, CH_2-O), 2.04-1.92 (m, 4H, 2×CH_2), 1.87 (t, *J* = 6.30 Hz, 2H, CH_2), 1.73 (s, 3H, CH_3), 1.57-1.51 (m, 2H, CH_2), 1.49 (s, 3H, CH_3), 1.39-1.36 (m, 2H, CH_2), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H$_3$**CH_2O), 0.92 (s, 3H, CH_3), 0.89 (s, 3H, CH_3).

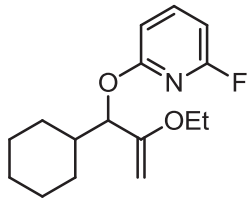
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 163.3 (**C**=CH_2), 162.0 (d, *J* = 15 Hz, C-Ar), 161.5 (d, *J* = 237 Hz, C-Ar), 141.9 (d, *J* = 8 Hz, CH-Ar), 136.5 (C=C), 127.1 (C=C), 108.9 (d, *J* = 5 Hz, CH-Ar), 99.8 (d, *J* = 36 Hz, CH-Ar), 83.9 (C-O), 81.2 (C=**C**H_2), 62.9 (CH_2-O), 39.9 (CH_2), 37.8 (CH_2), 34.9 (C), 32.8 (CH_2), 28.5 (CH_3), 28.4 (CH_3), 23.4 (CH_3), 22.6 (CH_2), 19.5 (CH_2), 19.4 (CH_3), 14.3 (**C**H_3CH_2O).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2959, 2931, 2908, 2867, 1612, 1572, 1439, 1333, 1232, 1219, 1188, 1169, 1099.

HRMS (EI) calculated for $C_{22}H_{32}FNO_2$: 361.2417, found: 361.2420.

[1] The dihydrobétaionone was synthesized according to the literature procedure: Pommier, A.; Stepanenko, V.; Jarowicki, P. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4008.

2-((1-cyclohexyl-2-ethoxyallyl)oxy)-6-fluoropyridine **IV-4f**

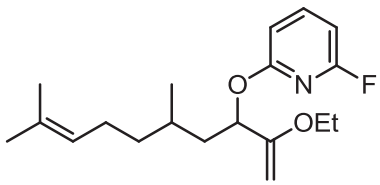


$C_{16}H_{22}FNO_2$
M = 279.3 g.mol^{-1}

Following general procedure **IV-A1**, the reaction was carried out using ethyl vinyl ether (4.86 mL, 50 mmol), cyclohexane carboxaldehyde **IV-5f** (11.21 mL, 10 mmol), to give the crude alcohol. The reaction was considered to be quantitative and the crude mixture was engaged in the next step following general procedure **IV-A2**, using NaH (60% in mineral oil) (440 mg, 11 mmol) and 2,6-difluoropyridine (997 µL, 11 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether/TEA 98:1:1) to afford the corresponding protected alcohol **IV-4e** (1.7 g, 61% over two steps) as a yellow pale oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.60 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 6.61 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* =1.4 Hz, 1H, CH-Ar), 6.41 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-Ar), 5.15 (d, *J* = 7.2 Hz, CH-O), 4.15 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, C=C**H**(H)), 4.00 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, C=C(H)**H**), 3.74 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2-O), 1.96-1.54 (m, 5H, CH+2xCH_2), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H$_3$**CH_2O), 1.28-0.97 (m, 6H, 3xCH_2). ^{13}C **NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 162.9 (d, *J* = 13.7 Hz, C-Ar), 162.0 (d, *J* = 243.4 Hz, C-Ar), 159.5 (**C**=CH_2), 142.5 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 107.3 (d, *J* = 5.1 Hz, CH-Ar), 100.0 (d, *J* = 36.0 Hz, CH-Ar), 83.7 (C=**C**H_2), 80.2 (CH-O), 62.8 (CH_2-O), 40.0 (CH), 29.1 (CH_2), 28.5 (CH_2), 26.4 (CH_2), 26.1 (CH_2), 26.0 (CH_2), 14.3 (CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3077, 3009, 2986, 2930, 1663, 1615, 1573, 1448, 1329, 1278, 1231, 1082. **HRMS** (EI) calculated for $C_{16}H_{22}FNO_2$: 279.1635, found: 279.1641.

2-((2-ethoxy-5,9-dimethyldeca-1,8-dien-3-yl)oxy)-6-fluoropyridine **IV-4g**



$C_{19}H_{28}FNO_2$
M = 321.2 g.mol^{-1}

Following general procedure **IV-A1**, the reaction was carried out using ethyl vinyl ether (3.4 mL, 75 mmol), citronellal **(±)-IV-5g** (2.9 mL, 15 mmol), to give the crude alcohol. The reaction was considered to be quantitative and the crude mixture was engaged in the next step following general procedure **IV-A2**, using NaH (60% in mineral oil) (720 mg, 18 mmol) and 2,6-difluoropyridine (1.63 mL, 18 mmol).

The crude residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether/Et_3N, 99:1:0.5) to afford the corresponding protected alcohol **IV-4g** (3.37 g, 70% over two steps) as a 6:4 mixture of diastereosiomers and as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the major diastereoisomer***: 7.60 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH-Ar), 6.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH-Ar), (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH-Ar), 5.50-5.45 (m, 1H, CH-O), 5.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, Me_2C=CH), 4.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, C=CH), 3.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, C=CH), 3.74 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2-O), 2.03-1.86 (m, 3 H, CH_2+C*H*(H)), 1.69-1.54 (m, 2H, CH_2), 1.63 (s, 3H, CH_3), 1.57 (s, 3H, CH_3), 1.44-1.35 (m, 1H, C*H*(H)), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH_3CH_2O), 1.24-1.13 (m, 1H, CH), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 Hz, CH_3). ***For the minor diastereoisomer:*** 7.60 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH-Ar), 6.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH-Ar), (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH-Ar), 5.50-5.45 (m, 1H, CH-O), 5.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, Me_2C=CH), 4.18 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, C=CH), 3.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, C=CH), 3.74 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2-O), 2.03-1.86 (m, 2 H, CH_2), 1.83 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, C*H*(H)), 1.69-1.54 (m, 2H, CH_2), 1.67 (s, 3H, CH_3), 1.60 (s, 3H, CH_3), 1.44-1.35 (m, 1H, C*H*(H)), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH_3CH_2O), 1.24-1.13 (m, 1H, CH), 0.93 (d, *J* = 6.2Hz, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the major diastereoisomer***: 162.3 (d, *J* =14 Hz, C-Ar), 162.0 (d, *J* = 240 Hz, C-Ar), 161.4 (**C**=CH_2), 142.5 (d, *J* = 8 Hz), 131.1 (Me_2**C**=CH), 124.7 (Me_2C=**C**H), 107.4 (d, *J* = 5 Hz, CH-Ar), 100.0 (d, *J* = 36 Hz, CH-Ar), 82.8 (C=**C**H_2), 74.8 (CH-O), 62.9 (CH_2-O), 39.9 (CH_2), 36.7 (CH_2), 29.1 (CH_2), 25.6 (CH_3), 25.2 (CH_3), 19.3 (CH_3), 17.5 (CH), 14.3 (CH_3CH_2O). ***For the minor diastereoisomer:***162.5 (d, *J* =14 Hz, CH-Ar), 162.0 (d, *J* = 241 Hz, CH-Ar), 161.4 (**C**=CH_2), 142.5 (d, *J* = 8 Hz, CH-Ar), 131.0 (Me_2**C**=CH), 124.8 (Me_2C=**C**H), 107.4 (d, *J* = 5 Hz, CH-Ar), 100.1 (d, *J* = 36 Hz, CH-Ar), 82.0 (C=**C**H_2), 74.1 (CH-O), 62.9 (CH_2-O), 40.4 (CH_2), 37.4 (CH_2), 28.9 (CH_2), 25.7 (CH_3), 25.4 (CH_3), 20.0 (CH_3), 17.6 (CH), 14.3 (CH_3CH_2O). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3312, 2964, 2929, 2873, 2856, 1663, 1614, 1574, 1443, 1377, 1327, 1272, 1231, 1141, 1117, 1073. **HRMS** (EI) calculated for $C_{19}H_{28}FNO_2$: 321.2104, found: 321.2110.

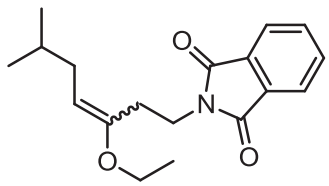
GENERAL PROCEDURE IV-B : RADICAL ADDITION/ELIMINATION REACTION

A mixture of olefin **IV-4** (2n mmol) and xanthate **IV-3** (n mmol) in AcOEt (2.9n mmL) was refluxed under a flux of nitrogen for 15 minutes. Lauroyl peroxide (DLP) 40 mol% was then added every hour until 80 mol% (2 h). The reaction medium was cooled to room temperature and 0.2n mmol (0.2 equiv.) of olefin were added. The mixture was then refluxed for 15 minutes and DLP 40 mol% was added every hour until full conversion of the starting xanthate.

Procedure IV-B1 for the preparation of enol ethers IV-2: The reaction medium was cooled to room temperature and after removal of the solvent the residue was purified by flash chromatography over silica gel to afford the desired enol ether **IV-2** as a mixture of (*E*) and (*Z*) isomers.

Procedure IV-B2 for the preparation of ketones IV-1: The reaction mixture was cooled to room temperature, HCl 2N (1.1n mL, 2.2 equiv.) was added and the resulting biphasic solution was stirred for 1 hour. Water was added and the aqueous phase was extracted twice with AcOEt. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. Evaporation to dryness and flash chromatography afforded the desired ketone **IV-1**.

2-(3-ethoxy-6-methylhept-3-en-1-yl)isoindoline-1,3-dione IV-2b

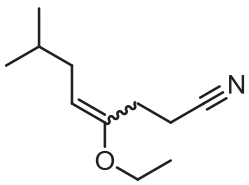


$C_{18}H_{23}NO_3$
M= 301.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **IV-B** and **IV-B1**, the reaction was carried out using 1.76 mmol (446 mg, 2.2 equiv.) of the starting olefin **IV-4a** and 0.8 mmol (225 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-3b**.[2] The reaction was finished after the addition of 120 mol% of DLP (3h). The residue was purified by flash chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (2:98, 6:94). The desired enol ether **IV-2b** was isolated as a mixture of two geometric isomers in a *E*/Z = 95:5 ratio (137 mg, 57 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:*** 7.85-7.80 (m, 2H, 2×CH-Ar), 7.72-7.67 (m, 2H, 2×CH-Ar), 4.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH=C), 3.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH_2), 3.58 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2-O), 2.50 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH_2), 1.76 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2), 1.41 (m, 1H, CH), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH_2O), 0.79 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, 2×CH_3). ***For the (Z) isomer:*** 7.85-7.80 (m, 2H, 2×CH-Ar), 7.72-7.67 (m, 2H, 2×CH-Ar), 4.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH=C), 3.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH_2), 3.58 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2-O), 2.50 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH_2), 1.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2), 1.41 (m, 1H, CH), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH_2O), 0.79 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, 2×CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:*** 168.2 (2×C=O), 152.8 (**C**=CH), 133.7 (2×CH-Ar), 132.3 (2×C-Ar), 123.0 (2×CH-Ar), 98.2 (C=**C**H), 61.9 (**C**H_2-O), 36.3 (CH_2), 35.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.0 (CH), 22.1 (2×CH_3), 14.5 (**C**H_3CH_2O). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2956, 2926, 2870, 1775, 1718, 1663, 1441, 1393. **HRMS** (EI) calculated for $C_{18}H_{23}NO_3$: 301.1678, found: 301.1683.

2-(3-ethoxy-6-methylhept-3-en-1-yl)isoindoline-1,3-dione IV-2c



$C_{11}H_{19}NO$
M= 181.3 g.mol^{-1}

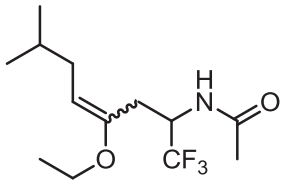
Following general procedure **IV-B** and **IV-B1**, the reaction was carried out using 1.76 mmol (446 mg, 2.2 equiv.) of the starting olefin **IV-4a** and 0.8 mmol (129 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-3c**.[3] The reaction was finished after the addition of 120 mol% of DLP (3h). The residue was purified by flash

[2] For the preparation of xanthate **IV-3b**, see: Lo, C.-P. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3591.
[3] For the preparation of xanthate **IV-3c**, see: Dinizo, S. E.; Freekersen, R. W.; Pabst, W. E.; Watt, D. S. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2846.

chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (2:98, 5:95) to afford the desired enol ether **IV-2c** as two separable isomers: (*E*) isomer (85mg, 59%), (*Z*) isomer (15 mg, 10%).

For the (E) isomer: **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 4.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH=C), 3.67 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2-O), 2.53-2.44 (m, 4H, 2×CH_2), 1.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 1.61-1.51 (m, 1H, CH), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH_2O), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, 2×CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 151.8 (**C**=CH), 119.5 (CN), 98.4 (C=**C**H), 62.1 (CH_2-O), 35.8 (CH_2), 29.5 (CH_2), 26.1 (CH), 22.2 (2×CH_3), 15.4 (**C**H_2-CN), 14.5 (**C**H_3CH_2O). ***For the (Z) isomer:*** **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 4.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH=C), 3.72 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2-O), 2.50-2.40 (m, 4H, 2×CH_2), 1.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH_2), 1.62-1.52 (m, 1H, CH), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH_2O), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, 2×CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 150.6 (**C**=CH), 119.3 (CN), 113.4 (C=**C**H), 65.0 (CH_2-O), 34.0 (CH_2), 28.7 (CH_2), 28.5 (CH), 22.3 (2×CH_3), 15.8 (**C**H_2-CN), 15.4 (**C**H_3CH_2O). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2958, 2930, 2871, 2250, 1717, 1665, 1617, 1466, 1454, 1443. **HRMS** (EI) calculated for $C_{11}H_{19}NO$: 181.1467, found: 181.1469.

N-(4-ethoxy-1,1,1-trifluoro-7-methyloct-4-en-2-yl)acetamide **IV-2d**



$C_{13}H_{22}F_3NO_2$
M= 281.3 g.mol^{-1}

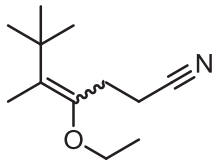
Following general procedure **IV-B** and **IV-B1**, the reaction was carried out using 1.76 mmol (446 mg, 2.2 equiv.) of the starting olefin **IV-4a** and 0.8 mmol (209 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-3d**.[4] The reaction was finished after the addition of 160 mol% of DLP (4h). The residue was purified by flash chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (2:98, 80:20) to afford the desired enol ether **IV-2d** as a mixture of (*E*) and (*Z*) isomer in a 95:5 ratio in favor of the (*E*) isomer (90 mg, 40%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 5.90 (brs, 1H, NH), 4.91-4.79 (m, 1H, CH-CF_3), 4.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH=C), 3.75-3.61 (m, 2H, CH_2-O), 2.57-2.45 (m, 2H, CH_2), 2.02 (s, 3H, CH_3-C(=O)), 1.87 (t, *J* = Hz, 2H, CH_2), 1.58 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H$_3$**CH_2O), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, 2xCH_3).

[4] For the preparation of xanthate **IV-3d**, see: Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Synth.* **2007**, *84*, 32.

For the (Z) isomer: 5.90 (brs, 1H, NH), 4.91-4.79 (m, 1H, CH-CF_3), 4.73 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH=C), 3.89-3.76 (m, 2H, CH_2-O), 2.43-2.34 (m, 2H, CH_2), 2.11 (s, 3H, CH_3-C(=O)), 1.87 (t, *J* = Hz, 2H, CH_2), 1.58 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H$_3$**CH_2O), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, 2xCH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 169.6 (NC(=O)), 150.3 (**C**=CH), 125.0 (q, *J* = 279.5 Hz, CF_3), 99.7 (C=**C**H), 62.2 (CH_2-O), 49.1 (q, *J* = 30.3 Hz, **C**H-CF_3), 35.8 (CH_2), 29.4 (CH), 28.7 (CH_2), 23.1 (CH_3-C(=O)), 22.2 (**C**H_3-CH), 22.2 (**C**H_3-CH), 14.6 (**C**H_3CH_2O). ***For the (Z) isomer***: 169.1 (NC(=O)), 148.6 (**C**=CH), 125.0 (q, *J* = 279.5 Hz, CF_3), 99.7 (C=**C**H), 62.2 (CH_2-O), 49.1 (q, *J* = 30.3 Hz, **C**H-CF_3), 35.8 (CH_2), 29.4 (CH), 28.7 (CH_2), 22.7 (CH_3-C(=O)), 22.2 (**C**H_3-CH), 22.2 (**C**H_3-CH), 14.1 (**C**H_3CH_2O). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3447, 2958, 2928, 2871, 1774, 1706, 1667, 1506, 1444, 1368, 1327, 1283, 1245, 1185, 1133. **HRMS** (EI) calculated for $C_{13}H_{22}F_3NO_2$: 281.1603, found: 281.1598.

4-ethoxy-5,6,6-trimethylhept-4-enenitrile — IV-2e



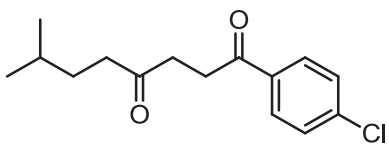
$C_{12}H_{21}NO$
M = 195.3 g.mol^{-1}

Following general procedure **IV-B** and **IV-B1**, the reaction was carried out using 1.1 mmol (294 mg, 2.2 equiv.) of the starting olefin **IV-4b** and 0.5 mmol (80 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-3c**.[3] The reaction was finished after the addition of 120 mol% of DLP (3h). The residue was purified by flash chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (2:98, 5:95). The desired nitrile compound **IV-2e** was isolated as mixture of (*E*) and (*Z*) isomers in a 85:15 ratio in favor of the (*E*) isomer (62 mg, 63%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 3.57 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2-O), 2.56 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH_2-CN), 2.44-2.39 (m, 2H, CH_2), 1.61 (s, 3H, CH_3-C), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H$_3$**CH_2O), 1.13 (s, 9H, 3×CH_3). ***For the (Z) isomer:*** 3.57 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2-O), 2.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH_2-CN), 2.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH_2), 1.70 (s, 3H, CH_3-C), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H$_3$**CH_2O), 1.14 (s, 9H, 3×CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 145.1 (C=**C**-O), 127.0 (**C**=C-O), 119.4 (CN), 63.9 (CH_2-O), 35.2 (C), 30.0 (3×CH_3), 24.3 (**C**H_2-C), 15.6 (CH_3CH_2O), 15.5 (**C**H_2-CN), 15.3 (**C**H_3-C). ***For the (Z) isomer:*** 145.9 (C=**C**-O), 131.4 (**C**=C-O), 119.7 (CN), 64.9 (CH_2-O), 35.2 (C), 31.0 (3×CH_3), 28.2 (**C**H_3-C), 26.2 (**C**H_2-C), 15.6 (CH_3CH_2O), 15.5

(**C**H_2-CN). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2977, 2930, 2873, 2248, 1646, 1468, 1389, 1201. **HRMS** (EI) calculated for $C_{12}H_{21}NO$: 195.1623, found: 195.1620.

1-(4-chlorophenyl)-7-methyloctane-1,4-dione — IV-1a

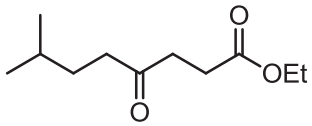


$C_{15}H_{19}ClO_2$
M = 266.8 g.mol^{-1}

Following general procedure **IV-B** and **IV-B2**, the reaction was carried out using 0.88 mmol (225 mg, 2.2 equiv.) of the starting olefin **IV-4a** and 0.4 mmol (110 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-3a**.[5] The reaction was finished after the addition of 160 mol% of DLP (4h). The residue was purified by flash chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (2:98, 6:94) to afford the corresponding 1,4-diketone **IV-1a** (68 mg, 64 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.92-7.88 (m, 2H, 2×CH_2-Ar), 7.43-7.39 (m, 2H, 2×CH_2-Ar), 3.22 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.85 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH_2-CO), 1.60-1.53 (m, 1H, CH), 1.52-1.46 (m, 2H, CH_2), 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, 2×CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 209.7 (C=O), 197.4 (C=O), 139.5 (C-Ar), 135.0 (C-Ar), 129.4 (2×CH-Ar), 128.8 (2×CH-Ar), 40.9 (**C**H_2-CO), 36.0 (**C**H_2-CO), 32.6 (**C**H_2-CO), 32.2 (CH_2), 27.7 (CH), 22.3 (2×CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2959, 2929, 2871, 1741, 1719, 1691, 1592, 1239. **HRMS** (EI) calculated for $C_{15}H_{19}ClO_2$: 266.1074, found: 266.1076.

ethyl 7-methyl-4-oxooctanoate — IV-1b



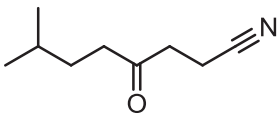
$C_{11}H_{20}O_3$
M = 200.3 g.mol-1

Following general procedure **IV-B** and **IV-B2**, the reaction was carried out using 1.1 mmol (279 mg, 2.2 equiv.) of the starting olefin **IV-4a** and 0.5 mmol (104 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-3e**.[6] The reaction was finished after the addition of 160 mol% of DLP (4h). The residue was purified by flash chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (1:99, 6:94) to afford the corresponding 1,4-dicarbonyle **IV-1b** (69 mg, 69 %).

[5] For the preparation of xanthate **IV-3a**, see: Guignard, R. F.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2011**,*47*, 12185.
[6] For the preparation of xanthate **IV-3e**, see: Kapat, A.; Nyfeler, E.; Giuffredi, G. T.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17746.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH_2-O), 2.71 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.56 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.44 (dd, *J* =7.6 Hz, 2H, CH_2-CO), 1.58-1.44 (m, 3H, CH+CH_2), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH_2O), 0.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, 2×CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 209.3 (C=O), 172.8 (O-C=O), 60.6 (CH_2-O), 40.8 (**C**H_2-CO), 37.0 (**C**H_2-CO), 32.5 (**C**H_2-CO), 28.0 (CH_2), 27.6 (CH), 22.3 (2×CH_3), 14.1 (**C**H_3CH_2O). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2959, 2929, 2872, 1750, 1720, 1559, 1374. **HRMS** (EI) calculated for $C_{11}H_{20}O_3$: 200.1412, found: 200.1406.

7-methyl-4-oxooctanenitrile — IV-1c

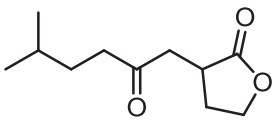


$C_9H_{15}NO$
M = 153.2 g.mol^{-1}

Following general procedure **IV-B** and **IV-B2**, the reaction was carried out using 1.76 mmol (446 mg, 2.2 equiv.) of the starting olefin **IV-4a** and 0.8 mmol (129 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-3c**.[3] The reaction was finished after the addition of 120 mol% of DLP (3h). The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 90:10). The desired nitrile compound **4b** was isolated as a colorless oil (79 mg, 64%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 2.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2-CN), 2.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH_2-CO), 1.57-1.46 (m, 3H, CH+CH_2), 0.89 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2×CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 206.4 (C=O), 119.0 (CN), 40.5 (**C**H_2-CO), 37.6 (**C**H_2-CO), 32.4 (CH_2), 27.6 (CH), 22.2 (2×CH_3), 11.4 (**C**H_2-CN). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2960, 2930, 2872, 2253, 1724, 1468. **HRMS** (EI) calculated for $C_9H_{15}NO$: 153.1154, found: 153.1153.

3-(5-methyl-2-oxohexyl)dihydrofuran-2(3H)-one — IV-1d



$C_{11}H_{18}O_3$
M = 198.3 g.mol^{-1}

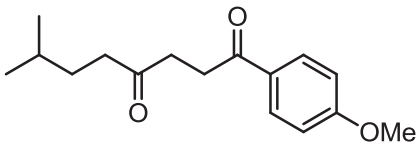
Following general procedure **IV-B** and **IV-B2**, the reaction was carried out using 1.76 mmol (446 mg, 2.2 equiv.) of the starting olefin **IV-4a** and 0.8 mmol (165 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-3f**.[7] The reaction was finished after the addition of 120 mol% of DLP (3h). The residue was purified

[7] For the preparation of xanthate **IV-3f**, see: Reyes-Gutierrez, P. E.; Torres-Ochoa, R. O.; Martinez, R.; Miranda, L. D. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1388.

by flash chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (10:90, 20:80). The desired dicarbonyl compound **IV-1d** was isolated as a colorless oil (75 mg, 47%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 4.38 (td, *J* = 8.9 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, C*H*(H)-O), 4.25-4.17 (m, 1H, CH(*H*)-O), 3.04 (dd, *J* = 18.3 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H, C*H*(H)-CO), 2.99-2.90 (m, 1H, CH-CO), 2.62 (dd, *J* = 18.3 Hz, *J* = 8.6 Hz, 1H, CH(*H*)-CO), 2.56-2.47 (m, 1H, C*H*(H)), 2.46-2.40 (m, 2H, CH_2-CO), 1.94-1.83 (m, 1H, C*H*(H)), 1.57-1.43 (m, 3H, CH+CH_2), 0.87 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2×CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 208.2 (C=O), 179.0 (O-C=O), 66.7 (CH_2-O), 42.8 (**C**H_2-CO), 40.9 (**C**H_2-CO), 34.9 (**C**H-CO_2), 32.5 (CH_2), 28.9 (CH_2), 27.6 (CH), 22.3 (CH_3), 22.2 (CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2960, 2930, 2872, 1780, 1720, 1369, 1150. **HRMS** (EI) calculated for $C_{11}H_{18}O_3$: 198.1256, found: 198.1256.

1-(4-methoxyphenyl)-7-methyloctane-1,4-dione **IV-1e**



$C_{16}H_{22}O_3$
M = 262.3 g.mol^{-1}

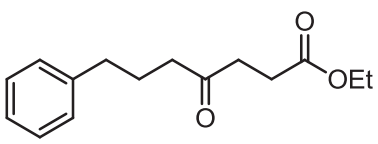
Following general procedure **IV-B** and **IV-B2**, the reaction was carried out using 1.76 mmol (446 mg, 2.2 equiv.) of the starting olefin **IV-4a** and 0.8 mmol (217 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-3g**.[8] The reaction was finished after the addition of 160 mol% of DLP (4h). The residue was purified by flash chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (2:98, 10:90) to afford the corresponding 1,4-diketone **IV-1e** (96 mg, 46 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2×CH-Ar), 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2×CH-Ar), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.83 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.51 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH_2-CO), 1.59-1.46 (m, 3H, CH+CH_2), 0.88 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2×CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 210.0 (C=O), 197.1 (C=O), 163.4 (C-Ar), 130.2 (C-Ar), 129.7 (2×CH-Ar), 113.6 (2×CH-Ar), 55.4 (OCH_3), 41.0 (**C**H_2-CO), 36.1 (**C**H_2-CO), 32.6 (**C**H_2-CO), 31.9 (CH_2), 27.6 (CH),

[8] For the preparation of xanthate **IV-3g**, see: Boivin, J.; Carpentier, F.; Jrad, R. *Synthesis* **2006**, 1664.

22.3 (2×CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2959, 2935, 2871, 1718, 1682, 1602, 1577, 1511, 1260. **HRMS** (EI) calculated for $C_{16}H_{22}O_3$: 262.1569, found: 262.1561.

ethyl 4-oxo-7-phenylheptanoate **IV-1f**

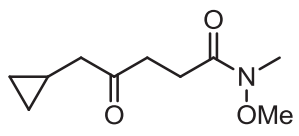


$C_{15}H_{20}O_3$
M = 248.3 g.mol^{-1}

Following general procedure **C** and **C2**, the reaction was carried out using 0.88 mmol (241 mg, 2.2 equiv.) of the starting olefin **IV-4c** and 0.4 mmol (83 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-3e**.[6] The reaction was finished after the addition of 160 mol% of DLP (4h). The residue was purified by flash chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (1:99, 6:94) to afford the corresponding 1,4-dicarbonyle **IV-4f** (50 mg, 50 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.30-7.26 (m, 2H, 2×CH-Ar), 7.21-7.16 (m, 3H, 3×CH-Ar), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2-O), 2.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH_2), 2.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 2.56 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH_2), 2.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 1.93 (quintapp, 2H, CH_2), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH_2CO). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 208.7 (C=O), 172.8 (O-C=O), 141.5 (C-Ar), 128.4 (2×CH-Ar), 128.3 (2×CH-Ar), 125.9 (CH-Ar), 60.6 (CH_2-O), 41.8 (**C**H_2-CO), 37.1 (**C**H_2-CO), 35.0 (CH_2), 27.9 (CH_2), 25.3 (CH_2), 14.1 (**C**H_3CH_2O). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3087, 3065, 3029, 2982, 2929, 2857, 1736, 1721, 1496, 1454, 1411, 1374, 1349, 1231, 1184, 1098. **HRMS** (EI) calculated for $C_{15}H_{20}O_3$: 248.1412, found: 248.1408.

5-cyclopropyl-N-methoxy-N-methyl-4-oxopentanamide **IV-1g**



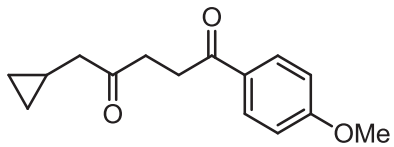
$C_{10}H_{17}NO_3$
M = 199.2 g.mol^{-1}

Following general procedure **IV-B** and **IV-B2**, the reaction was carried out using 2.2 mmol (520 mg, 2.2 equiv.) of the starting olefin **IV-4d** and 1 mmol (223 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-3h**.[9] The reaction was finished after the addition of 120 mol% of DLP (3h). The residue was purified by flash chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (10:90, 40:60) to afford the corresponding 1,4-dicarbonyle **IV-1g** (70 mg, 35 %).

[9] For the preparation of xanthate **IV-3h**, see: Liautard, V.; Robert, F.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2658.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.16 (s, 3H, NCH_3), 2.80-2.76 (m, 2H, CH_2-CO), 2.74-2.68 (m, 2H, CH_2-CO), 2.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2-CO), 1.04-0.94 (m, 1H, CH), 0.57-0.52 (m, 2H, CH_2), 0.12 (q, *J* = 4.8 Hz, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 209.8 (C=O), 173.2 (N-C=O), 61.1 (OCH_3), 48.1(CH_2), 36.2 (CH_2), 32.1 (NCH_3), 25.7 (CH_2), 6.2 (CH), 4.4 (2×CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3082, 3004, 2964, 2937, 1718, 1670, 1416, 1386, 1356. **HRMS** (EI) calculated for $C_{10}H_{17}NO_3$: 199.1208, found: 199.1209.

5-cyclopropyl-1-(4-methoxyphenyl)pentane-1,4-dione — IV-1h

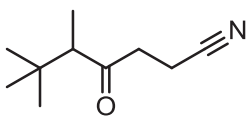


$C_{15}H_{18}O_3$
M = 246.3 g.mol^{-1}

Following general procedure **IV-B** and **IV-B2**, the reaction was carried out using 2.2 mmol (520 mg, 2.2 equiv.) of the starting olefin **IV-4d** and 1 mmol (271 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-3g**.[8] The reaction was finished after the addition of 120 mol% of DLP (3h). The residue was purified by flash chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (5:95, 20:80) to afford the corresponding 1,4-diketone **IV-1h** (89 mg, 36 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2×CH-Ar), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2×CH-Ar), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.25 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.90 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2-CO), 1.10-1.00 (m, 1H, CH), 0.62-0.53 (m, 2H, CH_2), 0.16 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 209.7 (C=O), 197.1 (C=O), 163.4 (C-Ar), 130.2 (2×CH-Ar), 129.7 (C-Ar), 113.6 (2×CH-Ar), 55.4 (OCH_3), 48.1 (CH_2), 35.9 (CH_2), 31.9 (CH_2), 6.3 (CH), 4.5 (2×CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3032, 2990, 2935, 1719, 1682, 1602, 1511, 1260, 1170. **HRMS** (EI) calculated for $C_{15}H_{18}O_3$: 246.1256, found: 246.1254.

5,6,6-trimethyl-4-oxoheptanenitrile — IV-1i



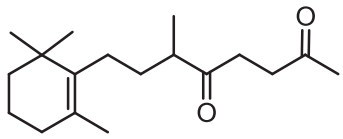
$C_{10}H_{17}NO$
M = 167.2 g.mol^{-1}

Following general procedure **IV-B** and **IV-B2**, the reaction was carried out using 1.76 mmol (471 mg, 2.2 equiv.) of the starting olefin **IV-4b** and 0.8 mmol (129 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-3c**.[3] The reaction was finished after the addition of 120

mol% of DLP (3h). The residue was purified by flash chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (5:95, 15:85). The desired nitrile compound **IV-1i** was isolated as a colorless oil (81 mg, 61%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 2.85-2.79 (m, 2H, CH_2-CO), 2.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2-CN), 2.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH), 1.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH), 0.94 (s, 9H, 3×CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 210.6 (C=O), 119.1 (CN), 54.7 (CH), 39.7 (**C**H_2-CO), 33.4 (C), 27.5 (3×CH_3), 12.3 (**C**H_3-CH), 11.3 (**C**H_2-CN).). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2965, 2942, 2872, 2251, 1718, 1478, 1462, 1427. **HRMS** (EI) calculated for $C_{10}H_{17}NO$: 167.1310, found: 167.1308.

6-methyl-8-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)octane-2,5-dione **IV-1j**



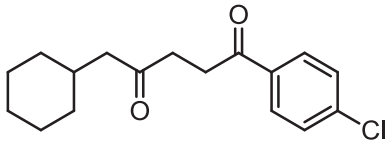
$C_{18}H_{30}O_2$
M = 278.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **IV-B** and **IV-B2**, the reaction was carried out using 1.32 mmol (521 mg, 2.2 equiv.) of the starting olefin **IV-4e** and 0.6 mmol (107 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-3i**.[10] The reaction was finished after the addition of 160 mol% of DLP (4h). The residue was purified by flash chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (5:95, 8:92). The desired 1,4-diketone **IV-1j** was isolated as a yellow pale oil (117 mg, 70%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 2.82-2.67 (m, 4H, 2×CH_2-CO), 2.56 (sextapp,1H, C**H**-CH_3), 2.19 (s, 3H, CH_3-CO), 1.99-1.84 (m, 4H, 2×CH_2), 1.77-1.68 (m,1H, C*H*(H)), 1.57 (s, 3H, CH_3-C=C), 1.56-1.51 (m, 2H, CH_2), 1.43-1.37 (m, 3H, CH_2+CH(*H*)), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH), 0.97 (s, 3H, CH_3-C), 0.96 (s, 3H, CH_3-C). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 213.0 (C=O), 207.2 (C=O), 136.7 (**C**=C), 127.3 (C=**C**), 47.1 (CH), 39.8 (**C**H_2-CO), 36.8 (**C**H_2-CO), 34.9 (C), 34.8 (CH_2), 33.5 (CH_2), 32.7 (CH_2), 30.0 (CH_2), 28.6 (**C**H_3-C), 28.5 (**C**H_3-C), 26.5, 19.8 (**C**H_3-C=C), 19.5 (CH_2), 16.3 (**C**H_3-CH). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2955, 2930, 2867, 1715, 1613, 1456, 1442, 1427, 1360, 1232, 1163. **HRMS** (EI) calculated for $C_{18}H_{30}O_2$: 278.2246, found: 278.2240.

[10] For the preparation of xanthate **IV-3i**, see: Barton, D. H. R.; Kretzschmar, G. *Tetrahedron* **1983**, *24*, 5889.

1-(4-chlorophenyl)-5-cyclohexylpentane-1,4-dione **IV-1k**

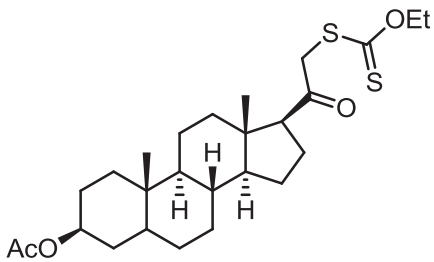


$C_{17}H_{21}ClO_2$
M = 292.8 g.mol^{-1}

Following general procedure **C** and **C2**, the reaction was carried out using 1.1 mmol (307 mg, 2.2 equiv.) of the starting olefin **IV-4f** and 0.5 mmol (137 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-3a**.[5] The reaction was finished after the addition of 160 mol% of DLP (4h). The residue was purified by flash chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (3:97, 5:95). The desired 1,4-diketone **IV-1k** was isolated as a yellow pale oil (86 mg, 59%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 3.21 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH_2-C(=O)), 2.84 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH_2-C(=O)), 2.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH-C**H$_2$**-C(=O)), 1.89-1.81 (m, 1H, CH), 1.73-1.55 (m, 4H, 2xCH_2), 1.33-1.07 (m, 4H, 2xCH_2), 0.99-0.90 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 209.2 (C=O), 197.5 (C=O), 139.5 (CAr-Cl), 135.0 (**C**Ar-CO), 129.5 (2xCH-Ar), 128.9 (2xCH-Ar), 50.6 (CH_2-C(=O)), 36.9 (CH_2-C(=O)), 34.0 (CH_2-C(=O)), 33.2 (2xCH_2), 32.2 (CH_2), 26.2 (CH), 26.1 (2xCH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3061, 3053, 2987, 2927, 2854, 1712, 1687, 1591, 1423, 1401, 1213, 1092. **HRMS** (EI) calculated for $C_{17}H_{21}ClO_2$: 292.1230, found: 292.1227.

(3S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-(2-((ethoxycarbonothioyl)thio)acetyl)-10,13-dimethylhexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl acetate **IV-3j**



$C_{26}H_{40}O_4S_2$
M = 480.7 g.mol^{-1}

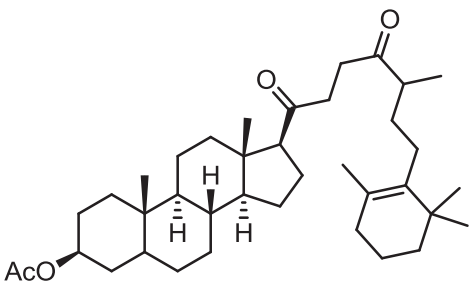
To a suspension of α-bromoketone[11] (1.01 g, 2.3 mmol) in acetone (5 mL) under a nitrogen flux was added portionwise potassium (carbodithioatooxy) ethane (406 mg, 2.53 mmol). The reaction mixture was stirred for 1h and the reaction mixture was quenched with water. AcOEt was added and the aqueous layer was exctracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated in vaccuo.

[11] The α-bromoketone was prepared according the patent: US3969345 A1 Glaxo laboratories.

The residue was purified by flash column chromatography (petroleum ether/ether, 9:1) to afford the desired xanthate **IV-3j** (929 mg, 84%) as a really viscous yellow pale oil which solidified upon standing.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 4.68 ($sept_{app}$, 1H, CH-O), 4.61 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH_2-O), 4.04 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, C*H*(H)-CO), 3.97 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, CH(*H*)-CO), 2.74 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH-CO), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 2.01 (s, 3H, CH_3-CO), 1.83-1.44 (m, 9H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, C**H$_3$**CH_2O), 1.37-1.16 (m, 8H), 1.03 (td, *J* = 13.5 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1H, C*H*(H)), 0.97-0.84 (m, 1H), 0.82 (s, 3H, CH_3), 0.71 (td, *J* = 12.0 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H, CH(*H*)), 0.64 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 213.7 (C=S), 203.4 (C=O), 170.6 (C=O), 73.6 (CH-O), 70.6 (CH_2-O), 62.5 (CH-CO), 56.6 (CH), 54.0 (CH), 47.3 (CH_2), 44.9 (C), 44.6 (CH), 38.9 (CH_2), 36.7 (CH_2), 35.5 (CH), 35.5 (C), 33.9 (CH_2), 31.9 (CH_2), 28.4 (CH_2), 27.4 (CH_2), 24.4 (CH_2), 23.4 (CH_2), 21.4 (**C**H_3-CO), 21.2 (CH_2), 13.7 (CH_3), 13.6 (CH_3), 12.2 (**C**H_3CH_2O). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2939, 2874, 2851, 1733, 1710, 1472, 1449, 1387, 1379, 1366, 1263, 1243, 1227, 1114, 1051. **HRMS** (EI) calculated for $C_{26}H_{40}O_4S_2$: 480.2368, found: 480.2361. **Mp** (°C) 77-78.

(3S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-10,13-dimethyl-17-(5-methyl-4-oxo-7-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)heptanoyl)hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl acetate **IV-1l**



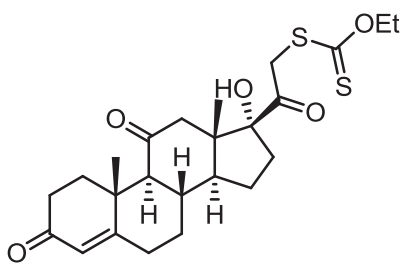
$C_{38}H_{60}O_4$
M = 580.9 g.mol^{-1}

Following general procedure **IV-B** and **IV-B2**, the reaction was carried out using 1.32 mmol (521 mg, 2.2 equiv.) of the starting olefin **IV-4e** and 0.6 mmol (288 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-3j**. The reaction was finished after the addition of 160 mol% of DLP (4h). The residue was purified by flash chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (9:1, 85:15). The desired 1,4-diketone **IV-1l** was isolated as really viscous colorless oil (206 mg, 59%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 4.69 ($sept_{app}$, 1H, CH-O), 2.87-2.65 (m, 3H), 2.63-2.52 (m, 3H), 2.18-2.04 (m, 2H), 2.02 (s, 3H, CH_3-CO), 1.94 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H), 1.88 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH_2), 1.81-1.58 (m, 9H), 1.56 (s, 3H, CH_3),

1.54-1.15 (m, 17H), 1.11 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 1.8 Hz, 3H), 1.02 (td, *J* = 13.2 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H, C*H*(H)), 0.95 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H, C**H**$_3$-CH), 0.92-0.83 (m, 2H), 0.84 (s, 3H, CH_3), 0.65 (td, *J* = 10.8 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, C*H*(H)), 0.58 (d_{app}, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 213.2 (C=O), 209.9 (C=O), 209.8 (C=O), 170.7 (C=O), 136.8 (C=**C** 1 epi), 136.7 (C=**C** other epi), 127.2 (**C**=C), 73.6 (CH-O), 62.9(**C**H-CO 1 epi), 62.8 (**C**H-CO other epi), 56.6 (CH 1 epi), 56.6 (CH other epi), 54.0 (CH), 47.2 (CH 1 epi), 47.2 (CH other epi), 44.6 (CH), 44.5 (C one epi), 44.5 (C other epi), 39.8 (CH_2), 38.8 (CH_2), 37.8 (CH_2), 36.7 (CH_2), 35.5 (CH), 35.4 (C), 34.9 (C), 34.8(CH_2 one epi), 34.7 (CH_2 other epi), 33.9 (CH_2), 33.5 (CH_2), 32.7 (CH_2), 31.9 (CH_2), 28.6 (CH_3), 28.5 (CH_3), 28.4 (CH_2), 27.4 (CH_2), 26.5 (CH_2 one epi), 26.4 (CH_2 other epi), 24.4 (CH_2), 23.0 (CH_2), 21.4 (**C**H_3-CO), 21.2 (CH_2), 19.8 (CH_3), 19.5 (CH_2), 16.4 (CH_3 one epi), 16.2 (CH_3 other epi), 13.3 (CH_3), 12.2 (CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2935, 2872, 1733, 1707, 1472, 1451, 1377, 1361, 1244, 1025. **HRMS** (EI) calculated for $C_{38}H_{60}O_4$: 580.4492, found: 580.4518.

O-ethyl S-(2-((8S,9S,10R,13S,14S,17R)-17-hydroxy-10,13-dimethyl-3,11-dioxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-oxoethyl) carbonodithioate **IV-3k**



$C_{24}H_{32}O_5S_2$
M = 464.6 g.mol^{-1}

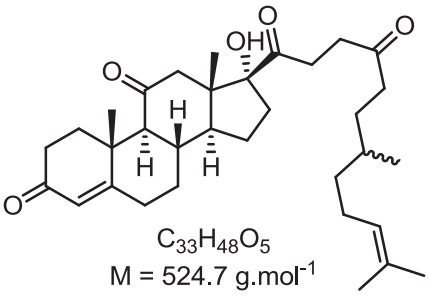
To a suspension of alpha-chloroketone[12] (3.0 g, 8 mmol) in DMF (16 mL) under a nitrogen atmosphere was added portionwise potassium (carbodithioatooxy)ethane (1.41 g, 8.8 mmol). The suspension quickly turned into a yellow pale solution that was stirred for one hour. Small pieces of ice were added until a white precipitate appeared and the resulting suspension was filtered and washed with water. The remaining solid was dissolved in DCM and dried over $MgSO_4$. After evaporation of the solvent the yellow pale solid was recrystallized from EtOH/MeOH 99.5:0.5 to give the desired xanthate IV-3k (3.32 g, 89%) as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 5.66 (s, 1H, C=CH-CO), 4.67 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, C*H*(H)-CO), 4.64 (qd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 0.8 Hz, 2H, CH_2-O), 3.96 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CH(*H*)-CO), 2.95 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, CH-CO), 2.81-2.66 (m, 2H, CH_2-CO),

[12] For the preparation of Δ^4-l7α-hydroxy-3,ll,20-triketopregnene 21-Chloride see: Leanza, J.; Conbere, J. P.; Rogers, E. F.; Pfiste, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 1691.

2.46-2.35 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 3H), 1.95-1.85 (m, 4H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, C**H**$_3$CH$_2$O), 1.35 (s, 3H, CH$_3$), 1.45-1.19 (m, 3H), 0.60 (s, 3H, CH$_3$). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 213.7 (C=S), 209.5 (C=O), 204.2 (C=O), 200.2 (C=O), 169.5 (**C**=CH-CO), 124.2 (C=**C**H-CO), 89.3 (C-OH), 77.2 (C), 70.7 (CH$_2$-O), 62.3 (**C**H-CO), 51.1 (C), 50.2 (CH$_2$), 49.7 (CH), 43.7 (C), 38.1 (CH), 36.4 (CH$_2$), 34.8 (CH$_2$), 34.5 (CH$_2$), 33.5 (CH$_2$), 32.2 (CH$_2$), 32.1 (CH$_2$), 23.1 (CH$_2$), 17.2 (CH$_3$), 15.6 (CH$_3$), 13.7 (**C**H$_3$CH$_2$O). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3612, 3498, 2963, 2940, 2918, 1710, 1679, 1558, 1543, 1229, 1115, 1052. **HRMS** (EI) calculated for $C_{21}H_{28}O_4S_2$: 464.1691, found: 464.1691. **Mp** (°C) 165-166.

(8S,9S,10R,13S,14S,17R)-17-(7,11-dimethyl-4-oxododec-10-enoyl)-17-hydroxy-10,13-dimethyl-7,8,9,10,12,13,14,15,16,17-decahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,11(2H,6H)-dione **IV-4m**

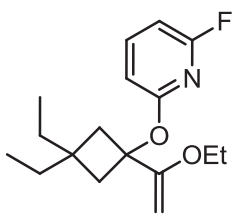


Following general procedure **IV-B**, the reaction was carried out using 1.76 mmol (565 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **IV-4g** and 0.8 mmol (372 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-3k**. The reaction was finished after the addition of 160 mol% of DLP (4h). The crude mixture was evaporated to dryness and then dissolved in ethyl acetate 3 mL. Silica 1 g was added and the suspension was vigorously stirred for one hour. The suspension was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography (ethyl acetate/petroleum ether 4:6). The desired 1,4-diketone **IV-4m** was isolated as a really viscous orange pale oil (235 mg, 56%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 5.70 (brs, 1H, C=C**H**-CO), 5.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, (CH$_3$)$_2$C=CH), 3.86 (brs, 1H, OH), 3.13 (ddd, *J* = 16.7 Hz, *J* = 9.4 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H, C*H*(H)-CO), 2.92 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, CH-CO), 2.87-2.84 (m, 0.5H) 2.79-2.68 (m, 2.5H), 2.49-2.36 (m, 5H), 2.30-2.16 (m, 3H), 2.13 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, CH), 1.97-1.89 (m, 5H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.65 (s, 3H, C**H$_3$**-C=CH), 1.57 (s, 3H, C**H$_3$**-C=CH), 1.54 (s, 0.75H), 1.52 (s, 0.25H), 1.41-1.22 (m, 5H), 1.38 (s, 3H, CH$_3$), 1.15-1.06 (m, 1H), 0.84 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH), 0.61 (s, 3H, CH$_3$). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 211.5 (C=O), 211.2 (C=O), 209.8 (C=O), 199.7 (C=O), 168.8 (**C**=CH-CO), 131.2 (C=**C**H-CO), 124.5 (C=CH), 124.4 (C=CH), 89.2 (C-OH), 77.2 (C), 62.5 (**C**H-CO),

50.7 (C), 50.2, 49.6 (CH), 40.2, 38.1 (CH), 37.8, 36.7, 36.7, 36.5, 34.7, 33.9, 33.6, 32.2, 31.9, 31.9, 30.6, 25.6, 25.3, 23.2, 19.2, 19.2 (CH_3), 17.6 (CH_3), 17.2 (CH_3), 15.7 (CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3489, 2962, 2933, 2874, 2253, 1708, 1678, 1619, 1455, 1372, 1345. **HRMS** (EI) calculated for $C_{33}H_{48}O_5$: 524.3502, found: 524.3512.

2-(1-(1-ethoxyvinyl)-3,3-diethylcyclobutoxy)-6-fluoropyridine IV-4h



$C_{17}H_{24}FNO_2$
M = 293.4 $g.mol^{-1}$

Following general procedure **IV-A1**, the reaction was carried out using ethyl vinyl ether (2.4 mL, 25 mmol), 3,3-diethylcyclobutanone **IV-5h** (631 mg, 5 mmol), to give the crude alcohol. The reaction was considered to be quantitative and the crude mixture was engaged in the next step following general procedure **IV-A2**, using NaH (60% in mineral oil) (220 mg, 5.5 mmol) and 2,6-difluoropyridine (500 µL, 5.5 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate/TEA 98:1:1) to afford the corresponding protected alcohol **IV-4h** (822 mg, 56% over two steps) as a colorless oil.

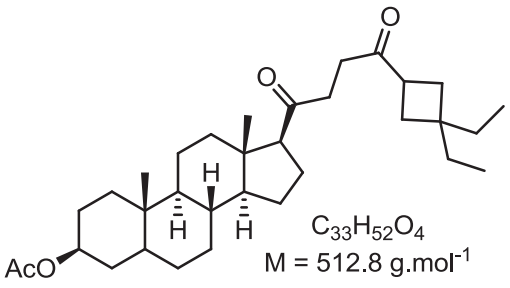
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.59 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 6.47 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, CH-Ar), 6.42 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH-Ar), 4.20 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, C=C**H**(H)), 3.98 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, C=C(H)**H**), 3.74 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2-O), 2.45 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H, 2xC**H**(H)), 21.7 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H, 2xC(H)**H**), 1.56-1.47 (m, 4H, 2xCH_2), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H$_3$**CH_2O), 0.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH_3), 0.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 162.4 (C=CH_2), 161.9 (d, *J* = 239.3 Hz, C-Ar), 161.3 (d, *J* = 14.9 Hz, C-Ar), 142.1 (d, *J* = 7.9 Hz, CH-Ar), 107.6 (d, *J* = 5.0 Hz, CH-Ar), 100.2 (d, *J* = 36.1 Hz, CH-Ar), 81.6 (C=**C**H_2), 78.2 (C-O), 63.1 (CH_2-O), 42.1 (2xCH_2), 34.8 (C), 30.8 (CH_2), 29.1 (CH_2), 14.3 (**C**H_3CH_2O), 8.0 (Me); 7.9 (Me).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2963, 2936, 2877, 1652, 1617, 1574, 1451, 1439, 1377, 1327, 1231, 1180, 1081, 1011.

HRMS (EI) calculated for $C_{17}H_{24}FNO_2$: 293.1791, found: 293.1793.

(3S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-(4-(3,3-diethylcyclobutyl)-4-oxobutanoyl)-10,13-dimethylhexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl acetate **IV-1n**



Following general procedure **IV-B**, the reaction was carried out using 0.462 mmol (135 mg, 2.2 equiv.) of the starting olefin **IV-4e** and 0.218 mmol (101 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-3j**. The reaction was finished after the addition of 140 mol% of DLP (4h). The crude mixture was evaporated to dryness and then dissolved in ethyl acetate 1 mL. Silica 300 mg was added and the suspension was vigorously stirred for one hour. The suspension was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (95:5, 75:25). The desired 1,4-diketone **IV-1n** was isolated as really viscous colorless oil (31 mg, 28%).

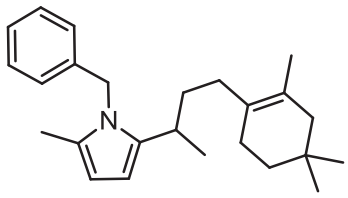
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 4.68 ($sept_{app}$, 1H, CH-OAc), 3.15 (quint, *J* = 8.9 Hz, 1H, CH-C(=O)), 2.72-2.62 (m, 2H, CH_2-C(=O)), 2.61-2.51 (m, 2H, CH_2-C(=O)), 2.20-2.07 (m, 2H, CH_2-C(=O)), 2.02 (s, 3H, OAc), 1.96-1.86 (m, 2H, CH_2-C(=O)), 1.85-1.10 (m, 23H), 1.03 (td, *J* = 13.6 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H, C*H*(H)), 0.97-0.83 (m, 3H, C(H)*H*+CH_2), 0.81 (s, 3H, Me), 0.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, C**H$_2$**-CH_3), 0.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, C**H$_2$**-CH_3), 0.58 (s, 3H, Me).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 211.2 (C=O), 210.1 (C=O), 170.7 (Ac), 73.7 (**C**H-OAc), 62.9 (**C**H-CO), 56.7 (CH), 54.0 (CH), 44.6 (**C**H-CO), 44.5 (C), 39.1 (CH), 38.9 (CH_2), 37.8 (**C**H_2-CO), 37.8 (C), 36.7 (**C**H_2-CO), 35.5 (C), 35.4 (CH), 34.0 (CH_2), 33.4 (CH_2), 33.4 (CH_2), 33.3 (CH_2), 31.9 (CH_2), 30.9 (CH_2), 29.2 (CH_2), 28.5 (CH_2), 27.4 (CH_2), 24.4 (CH_2), 23.0 (CH_2), 21.5 (**C**H_3-CO_2), 21.2 (CH_2), 13.3 (Me), 12.2 (Me), 8.2 (Me), 7.6 (Me).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2972, 2936, 2875, 2855, 1732, 1706, 1614, 1451, 1377, 1366, 1245, 1132, 1102, 1081, 1029.

HRMS (EI) calculated for $C_{33}H_{52}O_4$: 512.3866, found: 512.3839.

1-benzyl-2-methyl-5-(4-(2,4,4-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)butan-2-yl)-1H-pyrrole **IV-6a**

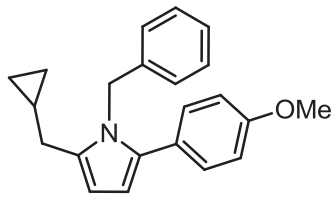


$C_{25}H_{35}N$
M = 349.6 g.mol^{-1}

Following the literature procedure,[13] a mixture of 1,4-dione **IV-1j** (22 mg, 0.08 mmol), benzylamine (90 µL, 0.8 mmol), 4Å molecular sieves (120 mg) and acetic acid (47 µL, 0.8 mmol) in MeOH 2 mL was refluxed for 3 hours under a nitrogen atmosphere. EtOAc 5mL and HCl (1N) 2 mL were added and the layer were partitioned. The organic layer was washed with HCl 1N (2 mL), dried over $MgSO_4$ and evaporated to dryness. The crude mixture was purified by silica gel chromatography (pentane/Et_3N, 99:1) to afford the desired pyrrole **IV-6a** (20 mg, 70%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.31-7.27 (m, 2H, 2×CH-Ar), 7.24-7.20 (m, 1H, CH-Ar), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2×CH-Ar), 5.92 (s, 2H, 2×CH-Ar), 5.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, 2×CH-Ar), 2.56 (sextapp, 1H, C**H**-CH_3), 2.13 (s, 3H, CH_3-C-N), 1.90-1.84 (m, 4H, 2×CH_2), 1.72-1.61 (m, 1H, C*H*(H)), 1.57-1.43 (m, 3H, CH(*H*)+CH_2), 1.50 (s, 3H, CH_3-C=C), 1.39-1.36 (m, 2H, CH_2), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH), 0.90 (dapp, 6H, 2×CH_3-C). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 138.9 (C-Ar), 138.6 (C-Ar), 137.2 (C-Ar), 128.6 (2×CH-Ar), 127.4 (**C**=C), 126.9 (CH-Ar), 126.6 (C=**C**), 125.5 (2×CH-Ar), 105.7 (CH-Ar), 105.5 (CH-Ar), 46.4 (CH_2-N), 39.8 (**C**H_2-C=C), 38.2 (CH_2), 34.9 (C), 32.7 (CH), 32.1 (CH_2), 28.6 (2×**C**H_3-C), 27.0 (CH_2), 21.4 (**C**H_3-CH), 19.8 (**C**H_3-C=C), 19.5 (CH_2), 12.4 (**C**H_3-C-N). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3026, 2930, 2867, 1706, 1663, 1455, 1359, 1301, 1029. **HRMS** (EI) calculated for $C_{25}H_{35}N$: 349.2770, found: 349.2764.

1-benzyl-2-(cyclopropylmethyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrrole **IV-6b**



$C_{22}H_{23}NO$
M = 317.4 g.mol^{-1}

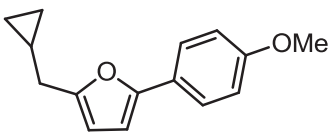
Following the literature procedure,[14] a mixture of 1,4-dione **IV-1h** (37 mg, 0.15 mmol) and benzylamine (37 µL, 0.33 mmol) in toluene 1.5 mL was refluxed for 3 hours under a nitrogen atmosphere. The crude mixture was evaporated to dryness and purified by silica gel chromatography

[13] Brummond, K. M.; Curran, D. P.; Mitasev, B.; Fische, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1745.
[14] Amarnath, V.; Amarnath, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 301.

(pentane/ether, 95:5) to afford the desired 1-benzyl-2-(cyclopropylmethyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrrole **IV-6b** (37 mg, 77%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.32-7.27 (m, 2H, 2×CH-Ar), 7.25-7.20 (m, 3H, 3×CH-Ar), 6.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, 2×CH-Ar), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2×CH-Ar), 6.25 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, CH-Ar), 6.22 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, CH-Ar), 5.11 (s, 2H, CH_2-N), 3.79 (s, 3H, CH_3-O), 2.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH_2-C-N), 1.06-0.95 (m, 1H, CH), 0.55-0.50 (m, 2H, C**H$_2$**-CH), 0.13-0.09 (m, 2H, C**H$_2$**-CH). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 158.6 (C-Ar), 139.1 (C-Ar), 134.2 (C-Ar), 134.1 (C-Ar), 130.1 (2×CH-Ar), 128.6 (2×CH-Ar), 126.9 (CH-Ar), 126.3 (C-Ar), 125.5 (2×CH-Ar), 113.7 (2×CH-Ar), 107.3 (CH-Ar), 106.1 (CH-Ar), 55.2 (CH_2-N), 47.4 (CH_3-O), 31.6 (**C**H_2-C-N), 9.6 (CH), 4.7 (2×CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3079, 3005, 2936, 2836, 1742, 1718, 1613, 1523, 1453, 1356, 1286, 1247. **HRMS** (EI) calculated for $C_{22}H_{23}NO$: 317.1780, found: 317.1786.

2-(cyclopropylmethyl)-5-(4-methoxyphenyl)furan IV-7



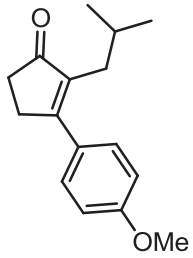
$C_{15}H_{16}O_2$
M =228.3 g.mol^{-1}

According to the literature procedure,[15] 1,4-dione **IV-1h** (50 mg, 0.2 mmol) and a catalytic quantity of Ptsa were charged in a round bottom flask. Toluene 3 mL was added and the flask was equipped with a dean stark, the mixture was then refluxed for 4h. Evaporation to dryness followed by flash chromatography (pentane:ether, 95:5) afforded the desired furan **IV-7** (30 mg, 65%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.57 (d, *J* = 8.9Hz, 2H, 2×CH-Ar), 6.91 (d, *J* = 8.9Hz, 2H, 2×CH-Ar), 6.43 (d, *J* = 3.2Hz, 1H, CH-Ar), 6.14 (dt, *J* = 3.2Hz, *J* = 0.9Hz, 1H, CH-Ar), 3.83 (s, 3H, CH_3-O), 2.61 (d, *J* = 6.8Hz, 2H, CH_2-C-O), 1.11-1.01 (m, 1H, CH), 0.58-0.53 (m, 2H, C**H$_2$**-CH), 0.26-0.21 (m, 2H, C**H$_2$**-CH). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 158.6 (C-Ar), 155.1 (C-Ar), 152.3 (C-Ar), 124.8 (2×CH-Ar), 124.4 (C-Ar), 114.0 (2×CH-Ar), 106.8 (CH-Ar), 104.0 (CH-Ar), 55.3 (CH_3-O), 32.9 (**C**H_2-C-O), 9.5 (CH), 4.4 (2×**C**H_2-CH). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3081, 3006, 2933, 2908, 2836, 1620, 1580, 1555, 1499, 1294, 1250. **HRMS** (EI) calculated for $C_{15}H_{16}O_2$: 228.1150, found: 228.1152.

[15] Sasaoka, M.; Hart, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 368.

2-isobutyl-3-(4-methoxyphenyl)cyclopent-2-enone **IV-8**



$C_{16}H_{20}O_2$
M =244.3 g.mol^{-1}

According to the literature procedure,[16] 1,4-dione **IV-1e** (45 mg, 0.17 mmol) was dissolved in a 1:1 mixture of sodium hydroxide 1M and ethanol (0.68 mL). The solution was then refluxed for 5h. The mixture was cooled to room temperature and water was added. The aqueous layer was exctracted twice with DCM and the combined organic layer washed with brine, dried over $MgSO_4$ and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (pentane/ethyl acetate, 85:15). The corresponding 2-isobutyl-3-(4-methoxyphenyl)cyclopent-2-enone **IV-8** was obtained (29 mg, 70%).

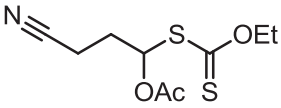
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2×CH-Ar), 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2×CH-Ar), 3.86 (s, 3H, CH_3-O), 2.90-2.86 (m, 2H, CH_2-CO), 2.52-2.49 (m, 2H, CH_2), 2.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, C**H$_2$**-CH), 1.90 (sept, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH), 0.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, 2×CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 209.8 (C=O), 167.1 (C-Ar), 160.3 (C=**C**-Ar), 139.0 (C-Ar), 129.2 (**C**=C-Ar), 128.8 (2×CH-Ar), 113.9 (2×CH-Ar), 55.3 (CH_3-O), 34.0 (**C**H_2-CH)), 32.6 (**C**H_2-CO), 29.8 (CH_2), 27.3 (CH), 22.7 (2×CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2959, 2906, 2855, 1699, 1607, 1513, 1464, 1354, 1254. **HRMS** (EI) calculated for $C_{16}H_{20}O_2$: 244.1463, found: 244.1469.

[16] Pecuniso, A.; Menicagli, R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2614.

GENERAL PROCEDURE IV-C : RADICAL ADDITION, XANTHATE TRANSFER REACTION

A mixture of vinyl acetate (2n mmol, 2 equiv.) and xanthate **IV-3** (n mmol, 1 equiv.) in ethyl acetate (4n mL) was reflux under a nitrogen atmosphere for 15 minutes. Lauroyl peroxide (DLP) 5n mol% was added and the reaction mixture was refluxed for one hour. DLP 2n mol% was then added every hour until full conversion of the starting xanthate. The mixture was cooled to room temperature and concentrated under vacuum. The residue was then purified by flash chromatography to afford the adduct xanthate.

3-cyano-1-((ethoxycarbonothioyl)thio)propyl acetate **IV-9a**

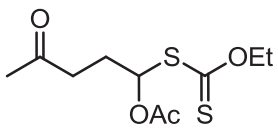


$C_9H_{13}NO_3S_2$
M= 247.3 g.mol^{-1}

Following general procedure **IV-C**, the reaction was carried out using 15 mmol (1.38 mL, 2 equiv.) of vinyl acetate and 7.5 mmol (1.21 g, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-3c**.[3] The reaction was finished after the addition 7 mol% of DLP. The residue was purified by flash chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (10:90, 15:85). Adduct xanthate **IV-9a** was obtained as a yellow pale oil (1.24 g, 67%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 6.66 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH), 4.65 (qd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 2.4 Hz, 2H, CH_2-O), 2.55-2.50 (m, 2H, CH_2-CO), 2.37-2.31 (m, 2H, CH_2-CN), 2.12 (s, 3H, CH_3-CO_2), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, C**H$_3$**CH_2O). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 208.8 (C=S), 169.1 (C=O), 118.2 (CN), 79.0 (CH), 70.6 (CH_2-O), 30.3 (**C**H_2-CH), 20.7 (**C**H_3-CO_2), 13.8 (CH_3), 13.6 (**C**H_3CH_2O). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2985, 2939, 2253, 1757, 1442, 1371, 1226, 1213, 1112, 1055. **HRMS** (EI) calculated for $C_9H_{13}NO_3S_2$: 247.0337, found: 247.0335.

1-((ethoxycarbonothioyl)thio)-4-oxopentyl acetate **IV-9b**

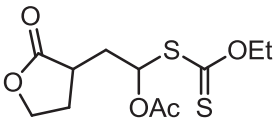


$C_{10}H_{16}O_4S_2$
M = 264.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **IV-C**, the reaction was carried out using 30 mmol (2.76 mL, 2 equiv.) of vinyl acetate and 15 mmol (2.67 g, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-3i**.[10] The reaction was finished after the addition 5 mol% of DLP. The residue was purified by flash chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (10:90, 15:85). Adduct xanthate **IV-9b** was obtained as a yellow pale oil (2.93 g, 74%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 6.63-6.58 (m, 1H, CH), 4.68-4.57 (m, 2H, CH_2-O), 2.65-2.51 (m, 2H, CH_2), 2.26-2.12 (m, 2H, CH_2), 2.15 (s, 3H, CH_3-CO), 2.06 (s, 3H, CH_3-CO_2), 1.42-1.38 (m, 3H, C**H$_3$**CH_2O). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 209.9 (C=S), 206.2 (C=O), 169.3 (C=O), 80.0 (CH), 70.2 (CH_2-O), 38.9 (**C**H_2-CO), 29.9 (**C**H_3-CO), 27.9 (CH_2), 20.8 (**C**H_3-CO_2), 13.6 (**C**H_3CH_2O). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2989, 2960, 2939, 2901, 1752, 1724, 1442, 1369, 1226, 1112, 1050. **HRMS** (EI) calculated for $C_{10}H_{16}O_4$: 264.0490, found: 264.0490.

1-((ethoxycarbonothioyl)thio)-2-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)ethyl acetate **IV-9c**

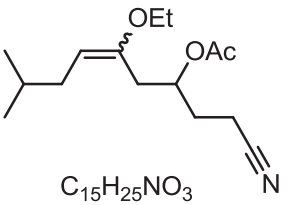


$C_{11}H_{16}O_5S_2$
M = 292.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **IV-C**, the reaction was carried out using 20 mmol (1.84 mL, 2 equiv.) of vinyl acetate and 10 mmol (2.06 g, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-3f**.[7] The reaction was finished after the addition 7 mol% of DLP. The residue was purified by flash chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (20:80, 40:60). Adduct xanthate **IV-9c** was obtained as a 1:1 mixture of diastereoisomers and as a yellow oil (2.05 g, 70%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 6.73-6.69 (m, 1H, CH-S), 4.69-4.60 (m, 2H, CH_2-OCO), 4.39 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, C*H*(H)-OCS), 4.23-4.15 (m, 1H, CH(*H*)-OCS), 2.76-2.46 (m, 3H, CH+CH_2), 2.10 (s, 1.5H 1st dia, CH_3-CO), 2.09 (s, 1.5H 2nd dia, CH_3-CO), 2.14-1.97 (m, 2H, CH_2), 1.45-1.39 (m, 3H, C**H$_3$**CH_2O). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 209.7, 209.6 (C=S), 177.9, 177.8 (C=O), 169.4, 169.3 (C=O), 79.8, 78.7 (CH-S), 70.6, 70.4 (**C**H_2-OCS), 66.6, 66.5 (CH_2-OCO), 36.7, 36.6 (CH_2), 35.5, 34.9 (CH), 29.2, 29.0 (CH_2), 20.9, 20.8 (**C**H_3-CO), 13.7 (**C**H_3CH_2O). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2990, 2908, 1784, 1752, 1371, 1226. **HRMS** (EI) calculated for $C_{11}H_{16}O_5S_2$: 292.0439, Found: 292.0486.

1-cyano-5-ethoxy-8-methylnon-5-en-3-yl acetate **IV-10a**



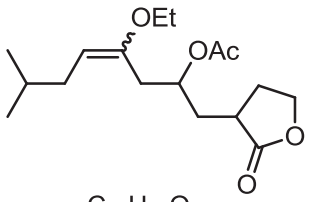
$C_{15}H_{25}NO_3$
M =267.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **C** and **C1**, the reaction was carried out using 1.76 mmol (445 mg, 2.2 equiv.) of the starting olefin **IV-4a** and 0.8 mmol (198 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-9a**. The reaction was finished after the addition of 160 mol% of DLP. The residue was purified by flash chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (3:97, 20:80). The desired enol ether **IV-10a** was isolated as a colorless oil (130 mg, 61%) and as a mixture 95:5 of (*E*) and (*Z*) isomer in favor of the (*E*) isomer.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:*** 5.13-5.05 (m, 1H, CH-O), 4.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH=C), 3.71-3.56 (m, 2H, CH_2-O), 2.55 (dd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H, C*H*(H)), 2.40 (dt, *J* = 2.2 Hz, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH_2-CH-O), 2.24 (dd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH(*H*)), 2.06 (s, 3H, CH_3-CO), 2.04-1.97 (m, 1H, C*H*(H)), 1.95-1.91 (m, 1H, CH(*H*)), 1.89-1.84 (m, 2H, CH_2), 1.60-1.49 (m, 1H, C**H**-$(CH_3)_2$),

1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H**$_3$CH$_2$O), 0.89 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 1.0 Hz, 6H, 2×CH$_3$). ***For the (Z) isomer:*** 5.02-5.98 (m, 1H, CH-O), 4.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH=C), 3.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH$_2$-O), 2.55 (dd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H, C*H*(H)), 2.40 (dt, *J* = 2.2 Hz, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH$_2$-CH-O), 2.24 (dd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH(*H*)), 2.07 (s, 3H, CH$_3$-CO), 2.04-1.97 (m, 1H, C*H*(H)), 1.95-1.91 (m, 1H, CH(*H*)), 1.89-1.84 (m, 2H, CH$_2$), 1.60-1.49 (m, 1H, C**H**-(CH$_3$)$_2$), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H$_3$**CH$_2$O), 0.89 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 1.0 Hz, 6H, 2×CH$_3$). **^{13}C NMR** (CDCl$_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 170.4 (C=O), 151.1 (**C**H=C), 119.3 (CN), 99.1 (CH=**C**), 71.1 (CH-O), 62.0 (CH$_2$-O), 35.8 (CH$_2$), 34.5 (CH$_2$), 29.6 (CH$_2$), 29.4 (CH), 22.3 (**C**H$_3$-CH), 22.2 (**C**H$_3$-CH), 21.1 (**C**H$_3$-CO), 14.6 (**C**H$_3$CH$_2$O), 13.6 (**C**H$_2$-CN). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl$_4$) 2957, 2929, 2871, 2251, 1745, 1663, 1443, 1369, 1233. **HRMS** (EI) calculated for C$_{15}$H$_{25}$NO$_3$: 267.1834, found: 267.1829.

4-ethoxy-7-methyl-1-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)oct-4-en-2-yl acetate **IV-10c**



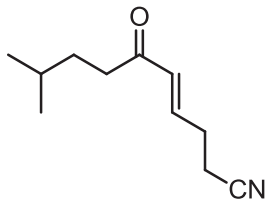
C$_{17}$H$_{28}$O$_5$
M =312.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **IV-B** and **IV-B1**, the reaction was carried out using 1.76 mmol (445 mg, 2.2 equiv.) of the starting olefin **IV-4a** and 0.8 mmol (314 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-9c**. The reaction was finished after the addition of 140 mol% of DLP. The residue was purified by flash chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (3:97, 30:70). The desired enol ether **IV-10c** was isolated as a yellow oil (110 mg, 44 %), as a 9:1 of (*E*) and (*Z*) isomers (in favor of the (*E*) isomer) and as a 1:1 mixture of diastereoisomers.

^{1}H NMR (CDCl$_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:*** .23-5.12 (m, 1H, CH-O), 4.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH-CO), 4.34 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H, C*H*(H)-OCO), 4.21-4.11 (m, 1H, CH(*H*)-OCO), 3.83-3.54 (m, 2H, CH$_2$), 2.66-2.45 (m, 2H, CH$_2$-O), 2.31-2.16 (m, 2H, CH$_2$), 2.10-1.98 (m, 1H, C*H*(H)),)), 2.03 (s, 1.5H one dia, CH$_3$-O), 2.00 (1.5H, other dia, CH$_3$-O), 1.88-1.84 (m, 2H, CH$_2$), 1.64-1.57 (m, 2H, CH$_2$), 1.54 (sept, *J* = 6.5 Hz, 1H, C**H**-(CH$_3$)$_2$), 1.28-1.21 (m, 3H, CH(*H*)+CH$_2$) ,0.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H, 2×CH$_3$). ***For the (Z) isomer:***5 5.06-4.97 (m, 1H, CH-O), 4.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH-CO), 4.34 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H, C*H*(H)-OCO), 4.21-4.11 (m, 1H, CH(*H*)-OCO), 3.83-3.54 (m, 2H, CH$_2$), 2.41-2.33 (m, 2H, CH$_2$-O), 2.31-2.16 (m, 2H, CH$_2$), 2.10-1.98 (m, 1H, C*H*(H)), 2.03 (s, 1.5H one dia, CH$_3$-O), 2.00 (1.5H, other dia, CH$_3$-O), 1.96-1.90 (m, 2H, CH$_2$),

1.77-1.68 (m, 2H, CH_2), 1.54 (sept, *J* = 6.5 Hz, 1H, C**H**-$(CH_3)_2$), 1.28-1.21 (m, 3H, CH(*H*)+CH_2) ,0.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H, 2×CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm))179.1 (C=O one dia), 178.8 (C=O other dia), 170.6 (C=O one dia), 170.4 (C=O other dia), 151.5 (**C**H=C one dia), 151.5 (**C**H=C other dia), 98.9 (CH=**C** one dia), 98.9 (CH=**C** other dia), 71.4 (**C**H_2-OCO one dia), 70.2 (**C**H_2-OCO other dia), 66.5 (**C**H-O one dia), 66.5 (**C**H-O other dia), 62.0 (CH_2-O), 37.2 (CH_2 one dia), 36.3 (CH_2 other dia), 35.8 (CH_2 one dia), 35.8 (CH_2 other dia), 35.4 (CH_2 one dia), 35.3 (CH_2 other dia), 34.8 (**C**H-CO one dia), 34.6 (**C**H-CO other dia), 29.5 (CH_2), 29.1 (**C**H-$(CH_3)_2$ one dia), 28.9 (**C**H-$(CH_3)_2$ other dia), 22.3 (**C**H_3-CH), 22.2 (**C**H_3-CH), 21.2 (CH_3-CO one dia), 21.1 (CH_3-CO other dia), 14.6 (**C**H_3CH_2O). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2958, 2928, 2871, 1783, 1740, 1664, 1455, 1443, 1371, 1239. **HRMS** (EI) calculated for $C_{17}H_{28}O_5$: 312.1937, found: 312.1933.

(*E*)-9-methyl-6-oxodec-4-enenitrile — IV-11a

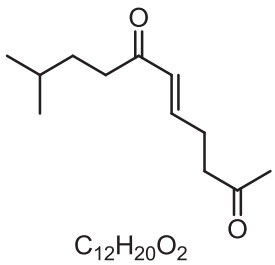


$C_{11}H_{17}NO$
M =179.3 g.mol^{-1}

To a solution of enol ether **IV-10a** 0.31 mmol (84 mg, 1 equiv.) in ethyl acetate 1.2 mL was added HCl 2N 0.31 mmol (155 µL, 1 equiv.). The resulting mixture was stirred for 1h30min; DBU 0.94 mmol (141 µL, 3 equiv.) was then added and the mixture was stirred for an additional hour. Water 3mL and ethyl acetate 3mL were added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layer washed once with brine. After evaporation of the solvent the residue was purified by flash chromatography (pentane:ethyl acetate 85:15). The desired enone **IV-11a** was isolated as a colorless oil (40 mg, 70%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 6.74 (td, *J* = 6.4 Hz, *J* = 15.9 Hz, 1H, C**H**=CH-CO), 6.20 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH=C**H**-CO), 2.60-2.48 (m, 6H, 3×CH_2), 1.60-1.45 (m, 3H, CH_2+CH), 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, 2×CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 199.9 (C=O), 140.5 (**C**H=CH-CO), 131.9 (CH=**C**H-CO), 118.3 (CN), 38.7 (**C**H_2-CO), 32.7 (CH_2), 27.8 (CH_2), 27.6 (CH), 22.3 (2×CH_3), 16.2 (**C**H_2-CN). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2959, 2930, 2871, 2251, 1704, 1684, 1636, 1467, 1386, 1368. **HRMS** (EI) calculated for $C_{11}H_{17}NO$: 179.1310, found: 179.1311.

(*E*)-10-methylundec-5-ene-2,7-dione **IV-11b**

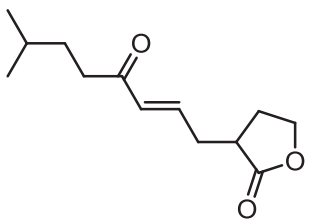


$C_{12}H_{20}O_2$
M =196.3 g.mol^{-1}

Following general procedure **IV-B** and **IV-B2**, the reaction was carried out using 1.76 mmol (445 mg, 2.2 equiv.) of the starting olefin **IV-4a** and 0.8 mmol (211 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **IV-9b**. The reaction was finished after the addition of 160 mol% of DLP. The residue was purified by flash chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (3:97, 10:90). The desired enone **IV-11b** was isolated as a colorless oil (56 mg, 36%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 6.79 (dt, *J* = 15.8 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, C**H**=CH-CO), 6.09 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH=C**H**-CO), 2.61 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH_2), 2.52-2.42 (m, 4H, 2×CH_2), 2.16 (s, 3H, CH_3-CO), 1.59-1.43 (m, 3H, CH+CH_2), 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, 2×CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 206.8 (C=O), 200.7 (C=O), 144.8 (**C**H=CH-CO), 130.7 (CH=**C**H-CO), 41.5 (**C**H_2-CO), 38.3 (**C**H_2-CO), 33.0 (CH_2), 29.9 (**C**H_3-CO), 27.7 (CH), 26.1 (CH_2), 22.3 (2×CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2959, 2928, 2871, 1723, 1700, 1680, 1632, 1467, 1442, 1411, 1367. **HRMS** (EI) calculated for $C_{12}H_{20}O_2$: 196.1463, found: 196.1463.

(*E*)-3-(7-methyl-4-oxooct-2-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one **IV-11c**



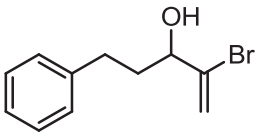
$C_{13}H_{20}O_3$
M = 224.3 g.mol^{-1}

To a solution of enol ether **IV-10c** 0.2 mmol (62 mg, 1 equiv.) in ethyl acetate 0.8 mL was added HCl 2N 0.2 mmol (100 µL, 1 equiv.). The resulting mixture was stirred for 1h30min, DBU 0.6 mmol (90 µL, 3 equiv.) was then added and the mixture was stirred for an additional hour. Water 3mL and ethyl acetate 3mL were added. The aqueous layer was extctracted with ethyl actetate and the combined organic layer were washed once with brine. After evaporation of the solvent the residue was purified by flash chromatography (pentane:ethyl acetate, 80:20). The desired enone **IV-11c** was isolated as a colorless oil (32 mg, 72%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 6.77 (dt, *J* = 15.8 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1H, C**H**=CH-CO), 6.19 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH=C**H**-CO), 4.36 (td, *J* = 8.9 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, C*H*(H)-O), 4.22 (td, *J* = 9.6 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH(*H*)-O), 2.81-2.68 (m, 2H, CH_2-CO), 2.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH_2), 2.45-2.36 (m, 2H, CH_2), 2.03-1.92 (m, 1H, CH-CO),

1.55 (sept, J = 6.8 Hz, 1H, C**H**-$(CH_3)_2$), 1.53-1.46 (m, 2H, CH_2), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 6H, 2×CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 200.3 (C=O), 177.9 (C=O), 144.6 (**C**H=CH-CO), 132.4 (CH=**C**H-CO), 66.5 (CH_2-O) 38.6 (CH), 38.4 (CH_2), 32.9 (CH_2), 32.9 (CH_2), 28.1 (CH_2), 27.7 (CH), 23.3 (2×CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2959, 2930, 2872, 1782, 1702, 1682, 1633, 1372, 1151, 1030. **HRMS** (EI) calculated for $C_{13}H_{20}O_3$: 324.1412, found: 324.1418.

2-bromo-5-phenylpent-1-en-3-ol — IV-12



$C_{11}H_{13}BrO$
M = 241.1 g.mol^{-1}

To a solution of (1-bromovinyl) trimethylsilane **IV-6** (1.0 g, 5.5 mmol, 1.0 equiv) in ether (15 mL), was added dropwise a 1.5 M solution of *tert*-butyllithium in hexane (4.46 mL, 6.7 mmol, 1.2 equiv) at -78 °C.[17] After 2 h at -78 °C, dihydrocynnamaldehyde (90%) **IV-5** (418 µL, 5.5 mmol) was added dropwise and the mixture was then stirred for 1 h at 20 °C. The reaction mixture was slowly quenched with water. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 8:2) to afford the corresponding vinylsilane (836 mg, 65%) as a yellow oil.

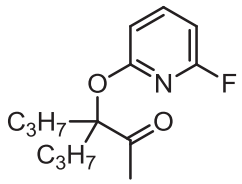
A solution of vinylsilane (400 mg, 1.66 mmol) in DCM (10 mL) was cooled to -78 °C and a solution of bromine (113 µL, 2.21 mmol) in DCM (2 mL) was cannulated.[18] The resulting solution was stirred for 10 minutes at this temperature and a solution and added to a -78°C solution of NaOMe in methanol which was prepared from methanol (12 mL) and sodium (1.17 g). The resulting solution was allowed to warm to -20 °C and stirred for 4 hours at this temperature. Acetic acid (10 mL) was then added and the reaction mixture was stirred for an additional 2 hours at room temperature. After a work up using Sorensen buffer, the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 9:1) to afford the desired vinylbromide **IV-12** (270 mg, 65%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.32-7.27 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.23-7.17 (m, 3H, 3xCH-Ar), 5.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H, C=**CH**(H)), 5.60 (d, J =1.9 Hz, 1H, C=C(H)**H**),

[17] For the brome lithium exchange in (1-bromovinyl) trimethylsilane, see: Pollex, A.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5705.
[18] For the bromination of vinylsilanes, see: Martin, L. D.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1982**,*47*, 3630.

4.1 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 6.0 Hz, C**H**-OH), 2.76-2.64 (m, 2H, CH_2), 2.07-1.92 (m, 2H, CH_2), 1.96 (d, *J* = 6.0 Hz, CH-O**H**). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 141.2 (C-Ar), 137.1 (**C**=CH_2), 128.4 (4xCH-Ar), 126.0 (CH-Ar), 117.3 (C=**C**H_2), 75.2 (CH), 36.7 (CH_2), 31.3 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3615, 1581, 3087, 3066, 3029, 2953, 2928, 2863. **HRMS** (EI) calculated for $C_{11}H_{13}BrO$: 240.0150, found: 240.0149.

3-((6-fluoropyridin-2-yl)oxy)-3-propylhexan-2-one — IV-16



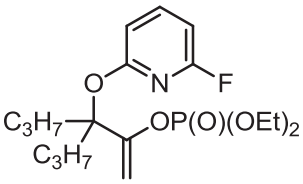
$C_{14}H_{20}FNO_2$
M = 253.3 g.mol^{-1}

Following general procedure **IV-A1**, the reaction was carried out using ethyl vinyl ether (18.3 mL, 200 mmol), heptan-4one (5.7 mL, 40 mmol), to give the crude alcohol. The reaction was considered to be quantitative and the crude mixture was engaged in the next step following general procedure **IV-A2**,[19] using NaH (60% in mineral oil) (1.76 g, 44 mmol) and 2,6-difluoropyridine (3.99 mL, 44 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate/TEA 98:1:1) to afford the corresponding protected alcohol (8.6 g, 76% over two steps) as a colorless oil. The alcohol (8.4 g, 30 mmol) was dissolved in ethyl acetate (100 mL) and chloridric acid 2N (25 mL) was added. The biphasic system was stirred vigourously for 2h. After usual work up and evaporation to dryness, the residue was purified by flash silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 90:10) to afford methylketone **IV-16** (7.4 g, 97%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.65 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 6.62 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, CH-Ar), 6.45 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-Ar), 2.14 (s, 3H, CH_3-C=O), 2.06 (ddd, *J* = 14.3 Hz, *J* = 12.3 Hz, *J* = 5.1 Hz, 2H, 2xC**H**(H)-CO), 1.92 (ddd, *J* = 14.3 Hz, *J* = 12.3 HZ, *J* = 4.7 Hz, 2H, 2xC(H)**H**-CO), 1.33-1.08 (m, 4H, 2xCH_2), 0.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H, 2xCH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 209.1 (C=O), 161.3 (d, *J* = 242.2 Hz, C-Ar), 160.9 (d, *J* = 13.5 Hz, C-Ar), 142.9 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 107.8 (d, *J* = 5.3 Hz, CH-Ar), 100.7 (d, *J* = 35.0 Hz, CH-Ar), 89.4 (C-O), 35.0 (2xCH_2), 25.5 (CO-**CH_3**), 16.3 (2xCH_2), 14.3 (2xMe). IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2964, 2934, 2875, 1720, 1615, 1575, 1442, 1455, 1351, 1331, 1234, 1140, 1124, 1023. **HRMS** (EI) calculated for $C_{14}H_{20}FNO_2$: 253.1478, found: 253.1483.

[19] Except that the 2,6-difluoropyridine was added first and that the reaction was run at 60 °C.

diethyl (3-((6-fluoropyridin-2-yl)oxy)-3-propylhex-1-en-2-yl) phosphate **IV-17**



$C_{18}H_{29}FNO_5P$
M = 389.4 g.mol^{-1}

To a flame dried 50 mL round bottom flask under argoon atmosphere was succesively added HMDS (1.04 mL, 5 mmol) and THF(8 mL). The resulting solution was cooled to -78 °C and *n*-buthyllithium 1.3M (3.7 mL, 4.8 mmol) was added dropwise. The resulting mixture was allowed to warm to 0 °C over 15 minutes and then cooled to -78° C. A solution of methylketone **IV-16** (1.2 g, 4 mmol) in THF (4 mL) was then added and the resulting solution was stirred for 30 minutes before a solution of chloro diethylphosphate (636 µL, 4.4 mmol) was added dropwise. The resulting mixture was stirred for 3à minutes at -78 °C and then allowed to warm to room temperature over 2h. The reaction was quenched with $NH_4Cl_{(sat.)}$ and extracted with diethyl ether. The combined organix layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, evaporated to dryness and the residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 90:10 to 60:40) to afford enol phosphate **IV-17** (240 mg, 15%).

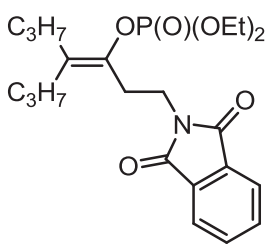
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.58 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 6.55 (d, *J* = 8.0 HZ, 1H, CH-Ar), 6.41 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH-Ar),5.16 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, C=C**H**(H)), 4.92 (t_{app}, J_{app} = 2.3 Hz, 1H, C=C(H)**H**), 4.15-4.01 (m, 4H, 2xCH_2-O), 2.25 (ddd, *J* = 14.1 Hz, *J* = 11.7 Hz, *J* = 5.3 Hz, 2H, CH_2), 1.92 (ddd, *J* = 14.1 Hz, *J* = 11.8 Hz, *J* = 5.0 Hz, 2H, CH_2), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 2xC**H$_3$**CH_2O), 1.28-1.16 (m, 4H, 2xCH_2), 0.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, 2xCH_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 161.4 (d, *J* = 239.1 Hz, C-Ar), 161.4 (d *J* = 14.5 Hz, C-Ar), 153.8 (d, *J* = 8.9 Hz, **C**=CH_2), 142 .2 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 108.5 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 100.1 (d, *J* = 36.1 Hz, CH-Ar), 96.4 (d, *J* = 2.7 Hz, C=**C**H_2), 85.7 (d, *J* = 8.9 Hz, C-O), 64.3 (d, *J* = 6.2 Hz, 2xCH_2), 36.1 (2xCH_2), 16.2 (2xCH_2), 15.9 (d, *J* = 6.7 Hz, 2xCH_3), 14.0 (2xCH_3).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2963, 2934, 2874, 1651, 1611, 1573, 1456, 1442, 1393, 1370, 1334, 1273, 1232, 1164, 1148, 1140, 1065, 1033.

HRMS (EI) calculated for $C_{18}H_{29}FNO_5P$: 389.1767, found: 389.1776.

1-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-4-propylhept-3-en-3-yl diethyl phosphate **IV-18**



$C_{22}H_{32}NO_6P$
M =437.5 g.mol^{-1}

A solution of enol phosphate **IV-17** (234 mg, 0.6 mmol) and xanthate **IV-3b**[1] (85 mg, 0.3 mmol) in ethyl acetate (0.3 mL) was refluxed under nitrogen for 15 minutes. DLP (36 mg, 30 mol%) was then added every hour until full conversion of the starting xhanthate. The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (5h) after which the crude mixture was cooled to room temperature and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 90:10 to 60:40) to afford enol phosphate **IV-18** (100 mg, 76%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.86-7.80 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.72-7.67 (m, 2H, 2xCH-Ar), 4.20 (quint$_{app}$, J_{app} = 7.2 Hz, 4H, 2xCH_2-O), 3.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH_2-N), 2.78 (t, *J* = 7.1 Hz, CH_2), 2.05 (t, *J* = 7.7 Hz, CH_2), 1.90 (td, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.4 Hz, 2H, CH_2), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, C**H$_3$**CH_2O), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, C**H$_3$**CH_2O), 1.40-1.21 (2H, CH_2), 0.94-0.85 (m, 2H, CH_2), 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH3), 0.80(t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 168.0 (2xNCO), 139.6 (d, *J* = 8.8 Hz, C=**C**-OP), 133.8 (2xCH-Ar), 132.1 (2xC-Ar), 128.7 (d, *J* = 7.6 Hz, **C**=C-OP), 123.0 (2xCH-Ar), 64.0 (d, *J* = 6.1 Hz, 2xCH_2-O), 35.8 (d, *J* = 1.5 Hz, CH_2-N), 32.0 (CH_2), 30.9 (d, *J* = 1.1 Hz, CH_2), 29.1 (CH_2), 21.6 (d, *J* = 2.6 Hz, CH_2), 20.7 (d, *J* = 1.7 Hz, CH_2), 16.1 (d, *J* = 16.9 Hz, 2xCH_3), 14.1 (CH_3), 13.8 (CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2962, 2932, 2872, 1774, 1719, 1468, 1442, 1394, 1362, 1269, 1151, 1035. **HRMS** (EI) calculated for $C_{22}H_{32}NO_6P$: 437.1967, found: 437.1967.

B. Chapitre V : Synthèse de Sulfures Vinyliques Tri- et Tétra-Substitué

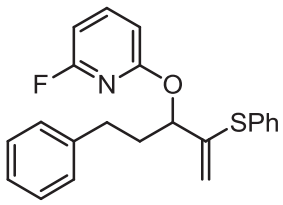
GENERAL PROCEDURE V-A : PREPARATION OF VINYLSULFIDE DERIVATIVES

Procedure A1 for the preparation of alcohols V-5:[20] To a 1.6 M solution of *n*-butyllithium in hexane (1.2 equiv) and TMEDA (1.0 equiv) in THF (3 mL/mmol of phenyl vinyl thioether) at-78°C was added phenyl vinyl thioether (1.0 equiv) allowing the temperature to rise to 20°C during 30 min. The electrophile (1.2 equiv) was added at -78°C. The reaction was monitored by TLC. After completion, the reaction mixture was slowly quenched with water. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford the corresponding alcohol **IV-5**.

Procedure A2 for the preparation of fluoropyridyl ethers V-2: To a stirred solution of the alcohol **V-5** (1.0 equiv) in anhydrous dimethylsulfoxide (1 mL per mmol of alcohol) was added sodium hydride (60% in mineral oil, 1.2 equiv). The resulting mixture was stirred for 20 min. 2,6-difluoropyridine (1.2 equiv) was then added in one portion. The reaction was monitored by TLC. After completion, the reaction mixture was slowly quenched with water. The aqueous phase was extracted with diethylether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford the corresponding protected alcohol **V-2**.

[20] Foubelo, F.; Gutierrez, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 8173.

2-Fluoro-6-(5-phenyl-2-(phenylthio)pent-1-en-3-yloxy)pyridine V-2a



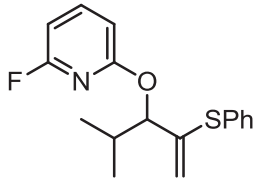
$C_{22}H_{20}FNOS$
M = 365.5 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-A1**, the reaction was carried out using phenyl vinyl thioether (2.4 mL, 20 mmol), dihydrocinnamaldehyde (3.2 mL, 24 mmol), giving the crude alcohol. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 70:30) to afford alcohol **V-5a** (4.5 g, 78%) as a yellow oil.

The alcohol **V-5a** (4.47 g, 16.5 mmol) was transformed following general procedure **V-A2**, using NaH (60% in mineral oil) (792 mg, 19.8 mmol) and 2,6-difluoropyridine (2.8 mL, 19.8 mmol), to give the crude fluoropyridine derivative. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 98:2) to afford fluoropyridine derivative **V-2a** (6.43 g, 88%) as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.65 (dd, *J*= 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 7.51-7.53 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.22-7.36 (m, 8H, 8xCH-Ar), 6.62 (dd, *J*= 8.0 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, CH-Ar), 6.48 (dd, *J*= 7.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH-Ar), 5.56 (t, *J*= 5.8 Hz, 1H, CH-O), 5.54 (s, 1H, C=C**H**(H)), 5.11 (s, 1H, C=C(H)**H**), 2.68-2.84 (m, 2H, C**H$_2$**-Ph), 2.29-2.42 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 162.1 (d, *J*= 13.6 Hz, C-Ar), 162.0 (d, *J*= 237.1 Hz, C-Ar), 144.3 (**C**=CH_2), 142.7 (d, *J*= 8.0 Hz, CH-Ar), 141.5 (C-Ar), 133.1 (C-Ar), 132.4 (2xCH-Ar), 129.1 (2xCH-Ar), 128.4 (2xCH-Ar), 128.3 (2xCH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 125.9 (CH-Ar), 115.5 (C=**C**H_2), 107.4 (d, *J*= 5.1 Hz, CH-Ar), 100.5 (d, *J*= 35.7 Hz, CH-Ar), 76.9 (CH-O), 35.7 (CH_2), 31.6 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3065, 3029, 2928, 2858, 1612, 1574, 1452, 1442, 1323, 1232, 1017. **HRMS** (EI) calculated for $C_{22}H_{20}FNOS$: 365.1250, found: 365.1245.

2-Fluoro-6-(4-methyl-2-(phenylthio)pent-1-en-3-yloxy)pyridine V-2b



$C_{17}H_{18}FNOS$
M = 303.4 g.mol^{-1}

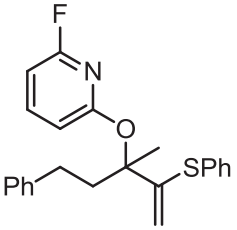
Following general procedure **V-A1**, the reaction was carried out using phenyl vinyl thioether (2.4 mL, 20 mmol) and *iso*-butyraldehyde **V-1b** (3.0 mL, 24 mmol), giving the crude alcohol. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 70:30) to afford the corresponding alcohol

V-5b (2.41 g, 58%) as a yellow oil.

The alcohol **V-5b** (2.13 g, 10.2 mmol) was then transformed following general procedure **V-A2**, using NaH (60% in mineral oil) (490 mg, 12.2 mmol) and 2,6-difluoropyridine (1.11 mL, 12.2 mmol) to give the crude fluoropyridine derivative. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 98:2) to afford the corresponding fluoropyridine derivative **V-2b** (2.5 g, 82%) as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.63 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 7.48-7.50 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.28-7.34 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH-Ar), 6.45 (dd, *J*= 7.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H, C=C**H**(H)), 5.32 (d, J= 6.1 Hz, 1H, CH-O), 5.04 (s, 1H, C=C(H)**H**), 2.35 (dsext, *J* = 13.5 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, C**H**$(CH_3)_2$), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH_3), 1.00 (d, *J*= 6.8 Hz, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 162.5 (d, *J* = 13.6 Hz, C-Ar), 162.0 (d, *J* = 240.3 Hz, C-Ar), 143.7 (**C**=CH_2), 142.6 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 133.1 (2xCH-Ar), 132.6 (C-Ar), 129.1 (2xCH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 115.9 (C=**C**H_2), 107.4 (d, *J* = 5.1 Hz, CH-Ar), 100.2 (d, *J* = 35.8 Hz, CH-Ar), 82.2 (CH-O), 30.7 (CH), 19.3 (CH_3), 17.2 (CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3077, 3063, 2967, 2936, 2911, 2875, 1611, 1574, 1477, 1452, 1386, 1367, 1323, 1272, 1231, 1142, 1099, 1068, 1023. **HRMS** (EI) calculated for $C_{17}H_{18}FNOS$: 303.1093, found: 303.1092.

2-Fluoro-6-(3-methyl-5-phenyl-2-(phenylthio)pent-1-en-3-yloxy)pyridine	**V-2c**



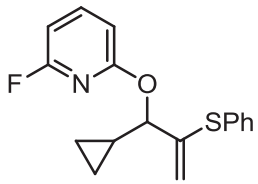
$C_{23}H_{22}FNOS$
M = 379.5 $g.mol^{-1}$

Following general procedure **V-A1**, the reaction was carried out using phenyl vinyl thioether (2.4 mL, 20 mmol) and the 4-phenyl-2-butanone (3.59 mL, 24 mmol), giving the crude alcohol. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 8:2) to afford alcohol **V-5c** (4.55 g, 80%) as a yellow oil.

The alcohol **V-5c** (4.27 g, 15 mmol) was transformed following general procedure **V-A2**, using NaH (60% in mineral oil) (720 mg, 18 mmol) and 2,6-difluoropyridine (1.64 mL, 18 mmol), to give the crude fluoropyridine derivative. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate) to afford the corresponding fluoropyridine derivative **V-2c** (4.44 g, 78%) as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.70 (dd, *J*= 7.9 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH-Ar), 7.53-7.55 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.34-7.40 (m, 5H, 5xCH-Ar), 7.26-7.28 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.72 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H, CH-Ar), 6.54 (d, *J*= 7.7 Hz, 1H, CH-Ar), 5.52 (s, 1H, C=C**H**(H)), 4.86 (s, 1H, C=C(H)**H**), 2.76-2.79 (m, 2H, C**H$_2$**-Ph), 2.51-2.59 (m, 2H, CH_2), 1.97 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 161.6 (d, *J*= 14.6 Hz, C-Ar), 161.5 (d, *J*= 239.3 Hz, C-Ar), 142.2 (d, *J*= 8.0 Hz, CH-Ar), 150.8 (**C**=CH_2), 142.2 (C-Ar), 134.4 (C-Ar), 132.9 (2xCH-Ar), 129.2 (2xCH-Ar), 128.4 (2xCH-Ar), 128.4 (2xCH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 125.8 (CH-Ar), 111.7 (C=**C**H_2), 108.9 (d, *J*= 5.1 Hz, CH-Ar), 100.4 (d, *J*= 36.0 Hz, CH-Ar), 85.2 (C-O), 42.2 (CH_2), 30.3 (CH_2), 24.2 (CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2928, 2855, 1612, 1574, 1441, 1326, 1231, 1209, 1172, 1086, 1024. **HRMS** (EI) calculated for $C_{23}H_{22}FNOS$: 379.1406, found: 379.1400.

2-(1-Cyclopropyl-2-(phenylthio)allyloxy)-6-fluoropyridine V-2d



$C_{17}H_{16}FNOS$
M = 301.4 g.mol^{-1}

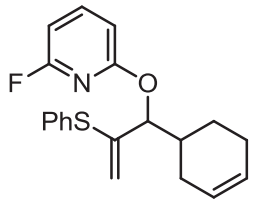
Following general procedure **V-A1**, the reaction was carried out using phenyl vinyl thioether (4.8 mL, 40 mmol), cyclopropane carboxaldehyde **V-1d** (3.6 mL, 48 mmol), giving the crude alcohol. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 70:30) to afford the corresponding alcohol **V-5d** (6.9 g, 82%) as a yellow oil.

The alcohol (6.8 g, 33.0 mmol) was then transformed following general procedure **V-A2**, using NaH (60% in mineral oil) (1.58 g, 39.6 mmol) and 2,6-difluoropyridine (3.6 mL, 39.6 mmol), to give the crude fluoropyridine derivative. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 98:2) to afford the corresponding fluoropyridine derivative **V-2d** (8.75 g, 88%) as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.62 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 7.42-7.49 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.25-7.33 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.61 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, CH-Ar), 6.45 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH-Ar), 5.57 (s, 1H, C=C**H**(H)), 5.06 (s, 1H, C=C(H)**H**), 5.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, CH-O), 1.36-1.45 (m, 1H, CH), 0.58-0.71 (m, 2H, CH_2), 0.46-0.56 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 161.9 (d, *J* = 13.5 Hz, C-Ar), 161.8 (d, *J* = 240.5 Hz, C-Ar), 145.0 (**C**=CH_2), 142.6 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 133.0 (C-Ar), 132.8 (2xCH-Ar), 129.0 (2xCH-Ar), 127.0 (CH-Ar), 115.4

(C=**C**H_2), 107.5 (d, *J* = 5.1 Hz, CH-Ar), 100.3 (d, *J* = 35.7 Hz, CH-Ar), 81.0 (CH-O), 15.3 (CH), 3.9 (CH_2), 3.6 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3079, 3064, 2932, 1618, 1574, 1478, 1441, 1328, 1273, 1231, 1142, 1069, 1016. **HRMS** (EI) calculated for $C_{17}H_{16}FNOS$: 301.0937, found: 301.0934.

2-((1-(cyclohex-3-en-1-yl)-2-(phenylthio)allyl)oxy)-6-fluoropyridine V-2e



$C_{20}H_{20}FNOS$
M = 341.4 $g.mol^{-1}$

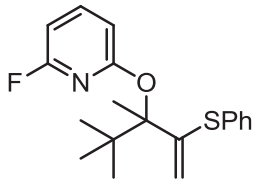
Following general procedure **V-A1**, the reaction was carried out using phenyl vinyl thioether (1.8 mL, 15 mmol), 3-cyclohexene-1-carboxaldehyde **V-1e** (2.11 mL, 18 mmol), giving the crude alcohol. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 85:15) to afford the corresponding alcohol (2.38 g, 64%) as a mixture of two diastereomers in a 3:2 ratio and as a colorless oil.

The alcohol (2.38 g, 9.66 mmol) was then transformed following general procedure **V-A2**, using NaH (60% in mineral oil) (464 mg, 11.6 mmol) and 2,6-difluoropyridine (1.0 mL, 11.6 mmol), to give the crude fluoropyridine derivative. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 98:2) to afford the corresponding fluoropyridine derivative **V-2e** (2.89 g, 89%) as a colorless oil and as a mixture of two diastereoisomers in a 3:2 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the major diastereoisomer***: 7.63 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 7.49-7.44 (m, 2H, CH-Ar), 7.35-7.27 (m, 3H, CH-Ar), 6.61-6.57 (m, 1H, CH-Ar), 6.45 (dd, *J* = 7.8 Hz, 2.6 Hz, 1H, CH-Ar), 5.73-5.66 (m, 2H, C**H**=C**H**), 5.47-5.45 (m, 2H, CH-O+C=CH), 5.05 (s, 1H, C=CH), 2.37-2.25 (m, 1H, C**H**-CH=C), 2.20-1.86 (m, 4H, 2xCH_2), 1.76-1.71 (m, 1H, C**H**(H)), 1.50-1.37 (m, 1H, C(H)**H**). ***For the minor diastereoisomer:*** 7.63 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 7.49-7.44 (m, 2H, CH-Ar), 7.35-7.27 (m, 3H, CH-Ar), 6.61-6.57 (m, 1H, CH-Ar), 6.45 (dd, *J* = 7.8 Hz, 2.6 Hz, 1H, CH-Ar), 5.73-5.66 (m, 2H, C**H**=C**H**), 5.47 (s, 1H, C=CH), 5.41 (d, *J* = 7.1 Hz, CH-O), 4.99 (s, 1H, C=CH), 2.37-2.25 (m, 1H, C**H**-CH=C), 2.20-1.86 (m, 5H, 2xCH_2+C**H**(H)), 1.50-1.37 (m, 1H, C(H)**H**). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the major diastereoisomer***: 162.3 (d, *J* = 13.7 Hz, C-Ar), 161.9 (d, *J* = 240.4 Hz, C-Ar), 143.2 (**C**=CH_2), 142.6 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 133.1 (2xCH-Ar), 132.4 (C-

Ar), 129.1 (2xCH-Ar), 127.8 (**C**H=CH), 126.7 (CH-Ar), 126.2 (CH=**C**H), 116.1 (C=**C**H_2), 107.4 (d, *J* = 5.1 Hz, CH-Ar), 100.3 (d, *J* = 35.8 Hz, CH-Ar), 81.0 (CH-O), 36.2 (CH), 26.5 (CH_2), 25.4 (CH_2), 25.2 (CH_2). ***For the minor diastereoisomer:*** 162.4 (d, *J* = 13.4 Hz, C-Ar), 161.9 (d, *J* = 240.4 Hz, C-Ar), 143.4 (**C**=CH_2), 142.6 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 133.5 (2*CH-Ar), 132.2 (C-Ar), 129.1 (2xCH-Ar), 127.9 (**C**H=CH), 127.2 (CH-Ar), 125.9 (CH=**C**H), 116.0 (C=**C**H_2), 107.5 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 100.4 (35.8 Hz, CH-Ar), 81.1 (CH-O), 36.3 (CH), 28.2 (CH_2), 25.0 (CH_2), 23.8 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3064, 3026, 2918, 1841, 1614, 1574, 1477, 1453, 1442, 1324, 1231, 1142, 1019. **HRMS** (EI) calculated for $C_{20}H_{20}FNOS$: 341.1250, found: 341.1268.

2-Fluoro-6-(3,4,4-trimethyl-2-(phenylthio)pent-1-en-3-yloxy)pyridine V-2f



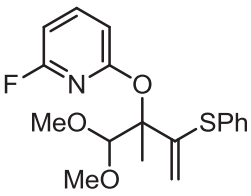
$C_{19}H_{22}FNOS$
M = 331.4 $g.mol^{-1}$

Following general procedure **V-A1**, the reaction was carried out using phenyl vinyl thioether (4.8 mL, 40 mmol) and 3,3-dimethylbutan-2-one **V-1f** (6.0 mL, 48 mmol), giving the crude alcohol. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 90:10) to afford the corresponding alcohol **V-5f** (6.62 g, 70%) as a colorless oil.

The alcohol **V-5f** (6.38 g, 27 mmol) was then transformed following general procedure, using NaH (60% in mineral oil) (1.30 g, 32.4 mmol) and 2,6-difluoropyridine (3.0 mL, 32.4 mmol), to give the crude fluoropyridine derivative. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 99:1) to afford the corresponding fluoropyridine derivative **V-2f** (5.6 g, 63%) as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.62-7.58 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.35-7.27 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.63 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, CH-Ar), 6.43 (dd, *J* = 7.6, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH-Ar), 5.24 (s, 1H, C=C**H**(H)), 4.97 (s, 1H, C=C(H)**H**), 1.90 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 9H, *t*Bu). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 162.0 (d, *J* = 14.6 Hz, C-Ar), 161.4 (d, *J* = 238.5 Hz, C-Ar), 142.0 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 142.0 (**C**=CH_2), 135.1 (C-Ar), 133.3 (2xCH-Ar), 129.1 (2xCH-Ar), 127.6 (CH-Ar), 116.3 (C=**C**H_2), 108.9 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 99.9 (d, *J* = 36.2 Hz, CH-Ar), 89.4 (C-O), 39.5 (C), 26.0 (3xCH_3), 20.2 (CH_3).). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3063, 2962, 2931, 2875, 1616, 1601, 1573, 1478, 1439, 1397, 1373, 1330, 1232, 1126, 1105, 1073, 1015. **HRMS** (EI) calculated $C_{19}H_{22}FNOS$: 331.1406, found: 331.1400.

2-(1,1-Dimethoxy-3-(phenylthio)but-3-en-2-yloxy)-6-fluoropyridine V-2g



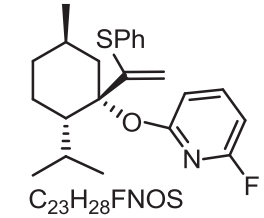
$C_{18}H_{20}FNO_3S$
M = 349.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-A1**, the reaction was carried out using phenyl vinyl thioether (2.4 mL, 20 mmol) and the 1,1-dimethoxyacetone **V-1g** (2.9 mL, 24 mmol), giving the crude alcohol. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 70:30) to afford the corresponding alcohol **V-5g** (3.51 g, 69%) as a yellow oil.

The alcohol **V-5g** (4.80 g, 17 mmol) was then transformed following general procedure **V-A2**, using NaH (60% in mineral oil) (748 mg, 18.7 mmol) and 2,6-difluoropyridine (1.7 mL, 18.7 mmol), to give the crude protected alcohol. The residue was purified by silica gel column (petroleum ether/ether 99:1) to afford the corresponding protected alcohol **V-2g** (5.10 g, 86%) as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.62 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 7.43-7.41 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.33-7.26 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.64 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, CH-Ar), 6.47 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH-Ar), 5.53 (s, 1H, C=C**H**(H)), 4.91 (s, 1H, C=C(H)**H**), 4.66 (s, 1H, CH), 3.67 (s, 3H, OMe), 3.55 (s, 3H, OMe), 1.86 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 161.1 (d, *J* = 239.4 Hz, C-Ar), 160.8 (d, *J* = 14.6 Hz, C-Ar), 147.5 (**C**=CH_2), 142.1 (d, *J* = 7.9 Hz, CH-Ar), 133.8 (CH-Ar), 133.3 (CH-Ar), 128.9 (CH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 114.6 (C=**C**H_2), 108.7 (d, *J*= 5.1 Hz, CH-Ar), 108.5 (**C**H$(OMe)_2$), 100.4 (d, *J* = 35.9 Hz, CH-Ar), 86.5 (C-O), 58.5 (OCH_3), 57.5 (OCH_3), 17.0 (CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3076, 2995, 2931, 2833, 1614, 1575, 1456, 1376, 1327, 1273, 1231, 1207, 1187, 1089, 1023. **HRMS** (EI) calculated $C_{18}H_{20}FNO_3S$: 349.1148, found: 349.1150.

2-Fluoro-6-((1S,2S,5R)-2-isopropyl-5-methyl-1-(1-(phenylthio)vinyl) cyclohexyloxy)pyridine V-2h



$C_{23}H_{28}FNOS$
M = 385.5 g.mol^{-1}

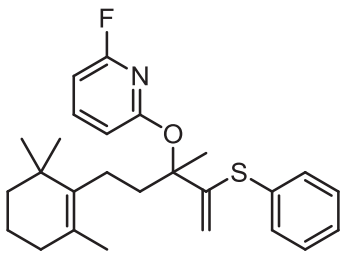
Following general procedure **V-A1**, the reaction was carried out using phenyl vinyl thioether (2.4 mL, 20 mmol) and (L)-menthone **V-1h**(4.14 mL, 24 mmol), giving the crude alcohol. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 95:5) to afford the corresponding alcohol

V-5h (4.94 g, 85%) as a colorless oil.

The alcohol **V-5h** (4.80 g, 16.5 mmol) was then transformed following general procedure **V-A2**, using NaH (60% in mineral oil) (800 mg, 20 mmol) and 2,6-difluoropyridine (1.83 mL, 20 mmol), to give the crude fluoropyridine derivative. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 99:1) to afford the corresponding fluoropyridine derivative **V-2h** (3.95 g, 62%) as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.60 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 7.58-7.56 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.40-7.31 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.33-7.27 (m, 1H, CH-Ar), 6.63 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, CH-Ar), 6.43 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH-Ar), 5.26 (s, 1H, C=C**H**(H)), 4.96 (s, 1H, C=C(H)**H**), 3.23 (dt, *J* = 14.0 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH-CO), 2.22-2.32 (m, 1H, C**H**-$(CH_3)_2$), 1.84-1.73 (m, 2H, CH_2), 1.70-1.60 (m, 3H, CH_2+C*H*(H)), 1.43-1.30 (m, 1H, C**H**-CH_3), 1.08-0.95 (m, 1H, CH(*H*)), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH_3), 0.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH_3), 0.79 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 161.7 (d, *J* = 14.6 Hz, C-Ar), 161.4 (d, *J* = 239.0 Hz, C-Ar), 146.1 (C-Ar), 142.0 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 134.0 (**C**=CH_2), 133.4 (2xCH-Ar), 129.2 (2xCH-Ar), 127.2 (CH-Ar), 114.7 (C=**C**H_2), 108.7 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 100.1 (d, *J* = 36.3 Hz, CH-Ar), 90.3 (C-O), 50.1 (CH-CO), 40.1 (**C**H_2-CO), 34.9 (CH_2), 27.7 (**C**H-CH_3), 26.7 (**C**H-$(CH_3)_2$), 23.8 (CH_3), 22.2 (CH_3), 20.8 (CH_2), 17.7 (CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3063, 2957, 2871, 2848, 1611, 1573, 1477, 1440, 1385, 1368, 1330, 1302, 1230, 1141, 1128, 1011, 1024. **HRMS** (EI) calculated for $C_{23}H_{28}FNOS$: 385.1876, found: 385.1867.

2-fluoro-6-((3-methyl-2-(phenylthio)-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)pent-1-en-3-yl)oxy)pyridine **V-2i**



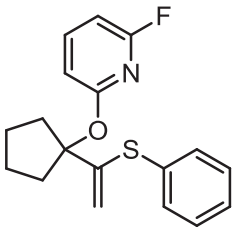
$C_{26}H_{32}FNOS$
M = 425.6 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-A1**, the reaction was carried out using phenyl vinyl thioether (1.07 mL, 8.2 mmol), dihydro-beta-ionone **V-1i** (1.91g, 9.84 mmol), giving crude alcohol. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 90:10) to afford the corresponding alcohol **V-5i** (1.98 g, 73%) as a yellow oil.

The alcohol **V-5i** (1.98 g, 6 mmol) was then transformed following general procedure **V-A2**, using NaH (60% in mineral oil) (288 mg, 7.2 mmol) and 2,6-difluoropyridine (0.65 mL, 7.2 mmol), to give crude protected alcohol. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 98:2) to afford the corresponding protected alcohol **V-2i** (1.71 g, 67 %) as a yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.62 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J*=7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 7.48-7.44 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.35-7.29 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH-Ar), 6.45 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.7 Hz, CH-Ar), 5.37 (s, 1H, C=C**H**(H), 4.70 (s, 1H, C=C(H)**H**), 2.28-2.03 (m, 4H, 2xCH_2), 1.91 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH), 1.87 (s, 3H), 1.60 (s, 3H, CH_3), 1.59-1.54 (m, 2H, CH_2), 1.44-1.39 (m, 2H, CH_2), 0.99 (s, 6H, 2xCH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 161.7 (d, *J* = 14.7 Hz, C-Ar), 161.5 (d, *J* = 239.0 Hz, C-Ar), 151.1 (**C**=CH_2), 142.1 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 136.1 (C-Ar), 134.5 (2xCH-Ar), 132.8 (**C**=C), 129.2 (2xCH-Ar), 128.2 (2xCH-Ar), 127.6 ((C=**C**), 110.5 (**C**=CH_2), 108.8 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 100.2 (d, *J* = 36.2 Hz, CH-Ar), 85.5 (C-O), 40.1 (**C**H_2-C=C), 39.9 (**C**H_2-C=C), 35.1 (C), 32.9 (CH_2), 28.6 (2xCH_3), 23.9 (CH_3), 22.6 (CH_2), 19.7 (CH_3), 19.5 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3063, 2958, 2930, 2866, 1718, 1611, 1574, 1439, 1360, 1328, 1231, 1218. **HRMS** (EI) calculated for $C_{26}H_{32}FNOS$: 425.2189, found: 425.2185.

2-fluoro-6-((1-(1-(phenylthio)vinyl)cyclopentyl)oxy)pyridine — V-2j



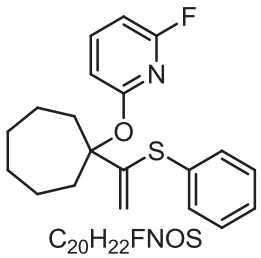
$C_{18}H_{18}FNOS$
M = 315.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-A1**, the reaction was carried out using phenyl vinyl thioether (1.8 mL, 15 mmol), cyclopentanone **V-1j** (1.59 mL, 18 mmol), giving crude alcohol. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 85:15) to afford the corresponding alcohol **V-5j** (2.0 g, 60%) as a yellow pale oil.

The alcohol **V-5j** (2.0 g, 9 mmol) was then transformed following general procedure **V-A2**, using NaH (60% in mineral oil) (432 mg, 10.8 mmol) and 2,6-difluoropyridine (1 mL, 10.8 mmol), to give the crude protected alcohol. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 98:2) to afford the corresponding protected alcohol **V-2j** (2.3 g, 78%) as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.61 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J*= 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 7.45-7.41 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.32-7.24 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.62 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, CH-Ar), 6.45 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH-Ar), 5.41 (s, 1H, C=C**H**(H)), 4.76 (s, 1H, C=C(H)**H**), 2.41-2.33 (m, 2H, CH_2), 2.28 -2.09 (m, 2H, CH_2), 1.88-1.68 (m, 4H, 2xCH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 161.7 (d, *J* = 239.2 Hz, C-Ar), 161.5 (d, *J* = 14.6 Hz, C-Ar), 149.4 (**C**=CH_2), 142.1 (d, *J* = 7.9 Hz, CH-Ar), 133.8 (C-Ar), 133.3 (2xCH-Ar), 129.1 (2xCH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 111.6 (C=**C**H_2), 108.4 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 100.3 (d, *J* = 36.1 Hz, CH-Ar), 92.9 (C-O), 38.5 (2xCH_2), 23.7 (2xCH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3063, 2961, 2875, 1671, 1574, 1478, 1439, 1330, 1319, 1273, 1231. **HRMS** (EI) calculated for $C_{19}H_{20}FNOS$: 315.1093, found: 315.1108.

2-fluoro-6-((1-(1-(phenylthio)vinyl)cycloheptyl)oxy)pyridine **V-2k**



$C_{20}H_{22}FNOS$
M = 343.46 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-A1**, the reaction was carried out using phenyl vinyl thioether (1.8 mL, 15 mmol), cycloheptanone **V-1k** (2.12 mL, 18 mmol), giving crude alcohol. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 85:15) to afford the corresponding alcohol **V-5k** (2.8 g, 75%) as a colorless solid.

The alcohol **V-5k** (2.8 g, 11.3 mmol) was then transformed following general procedure **V-A2**, using 2,6-difluoropyridine (1.2 mL, 13.6 mmol), to give the crude protected alcohol. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 98:2) to afford the corresponding protected alcohol **V-2k** (2.15g, 56%) as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.62 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 7.44-7.42 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.33-7.27 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.66 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* =1.6 Hz, 1H, CH-Ar), 6.45 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH-Ar), 5.38 (s, 1H, C=C**H**(H)), 4.86 (s, 1H, C=C(H)**H**), 2.50 (dd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.28 (dd, *J* =14.8 Hz, *J* = 10.3 Hz, 2H, CH_2-CO), 1.76-1.69 (m, 2H, CH_2), 1.65-1.57 (m, 6H, 3xCH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 161.7 (d, *J* = 14.6 Hz, C-Ar), 161.5 (d, *J* = 238.8 Hz, C-Ar), 153.5 (**C**=CH_2), 142.1 (d, *J* = 7.9 Hz, CH-Ar), 134.2 (2xCH-Ar), 133.2 (C-Ar), 129.1 (2xCH-Ar), 128.0 (CH-Ar), 110.1 (**C**=CH_2), 108.5 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar),

100.1 (d, J = 36.2 Hz, CH-Ar), 87.9 (C-O), 39.6 (2x**C**H_2-C), 29.4 (2xCH_2), 23.1 (3xCH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3063, 2929, 2860, 1609, 1574, 1477, 1450, 1438, 1328, 1231, 1025, 1014. **HRMS** (EI) calculated for $C_{20}H_{22}FNOS$: 343.1406, found: 343.1414.

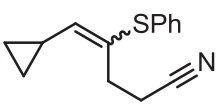
GENERAL PROCEDURE V-B : RADICAL ADDITION-ELIMINATION REACTION

Procedure B1 for the preparation of vinylsulfides V-4: A solution of xanthate **V-3** (n mmol) and olefin **V-2** (2n mmol) in ethyl acetate (n mL) was refluxed for 20 min under nitrogen. Lauroyl peroxide (DLP) (20% mol) was then added to the refluxing solution, followed by additional portions (20% mol) every hour until full conversion of the starting xanthate. The mixture was then cooled to 20 °C, concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography on silica gel.

Procedure B2 for the preparation of vinylsulfides V-4:[21] A solution of xanthate **V-3** (n mmol) and olefin **V-2** (n mmol) in ethyl acetate (n mL) was refluxed for 20 min under nitrogen. Lauroyl peroxide (DLP) (40% mol) was then added to the refluxing solution every hour. After two hour, the reaction medium was cooled to room temperature and n mmol (1 equiv.) of olefin **V-2** was added. The mixture was then refluxed for 15 minutes under nitrogen and DLP 40 mol% was added every hour until full conversion of the starting xanthate.

[21] This procedure was used when the starting olefin was shown to be prone to Eschenmoser-Claisen sigmatropic rearrangement.

5-cyclopropyl-4-(phenylthio)pent-4-enenitrile **V-4j**

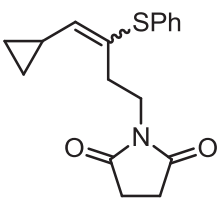


$C_{14}H_{15}NS$
M = 229.3 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-B1**, the reaction was carried out using 2 mmol of the starting olefin **V-2d** (603 mg, 2 equiv.) and 1 mmol of xanthate**V-3e**[3] (161 mg, 1 equiv.). The reaction needed 180 mol% of DLP to go to completion (9 h). The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (2:98 to 10:90) to afford the desired vinylsulfide **V-4j** (183mg, 80%) as a yellow pale oil and as a mixture of two geometric isomers in a *Z*/*E* = 65:35 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 7.32-7.27 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.23-7.17 (m, 1H, CH-Ar), 5.47 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, C=CH), 2.54-2.49 (m, 2H, CH_2-CN), 2.48-2.44 (m, 2H, CH_2-CSPh), 2.12-2.02 (m, 1H, CH), 0.89-0.84 (m, 2H, CH_2 Z isomer), 0.57-0.51 (m, 2H, CH_2). ***For the (E) isomer:*** 7.32-7.27 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.23-7.17 (m, 1H, CH-Ar), 5.52 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, C=CH), 2.67-2.63 (m, 2H, CH_2-CN), 2.60-2.55 (m, 2H, CH_2-CSPh), 1.67-1.59 (m, 1H, CH), 0.94-0.89 (m, 2H, CH_2), 0.57-0.51 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 145.4 (C=**C**H),134.6 (**C**=CH), 129.1 (2xCH-Ar), 128.9 (2xCH-Ar), 128.6 (C-Ar), 126.2 (CH-Ar), 119.2 (CN), 33.6 (**C**H_2-CSPh), 16.8 (**C**H_2-CN), 12.5 (CH), 7.6 (2xCH_2). ***For the (E) isomer:*** 146.0 (C=**C**H), 134.9 (**C**=CH), 129.3 (2xCH-Ar), 129.1 (2xCH-Ar), 128.5 (C-Ar), 126.1 (CH-Ar), 119.1 (CN), 27.2 (**C**H_2-CSPh), 16.3 (**C**H_2-CN), 11.8 (CH), 7.9 (2xCH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3076, 3009, 2928, 2249, 1633, 1583, 1478, 1440, 1205. **HRMS** (EI) calculated for $C_{14}H_{15}NS$: 229.0925, found: 229.0924.

1-(4-cyclopropyl-3-(phenylthio)but-3-en-1-yl)pyrrolidine-2,5-dione **V-4k**



$C_{17}H_{19}NO_2S$
M = 301.4 g.mol^{-1}

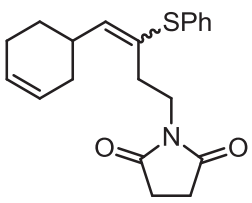
Following general procedure **V-B1**, the reaction was carried out using 2.8 mmol of the starting olefin **V-2d** (845 mg, 2 equiv.) and 1.4 mmol of xanthate **V-3f**[22] (326 mg, 1 equiv.). The reaction needed 180 mol% of DLP to go to completion (9 h). The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (15:85 to 30:70) to afford the desired vinylsulfide

[22] For the preparation of xanthate **V-3f**, see: Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3279.

V-4k (345 mg, 82%) as a white solid and as a mixture of two geometric isomers in a *Z*/*E* = 3:2 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 7.31-7.22 (m, 4H, CH-Ar), 7.16-7.12 (m, 1H, CH-Ar), 5.27 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH=C), 3.62 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH_2-C), 2.59 (s, 4H, $(CH_2)_2CO$), 2.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH_2), 2.10-1.97 (m, 1H, CH), 0.81-0.77 (m, 2H, CH_2), 0.44-0.40 (m, 2H, CH_2). ***For the (E) isomer:*** 7.31-7.22 (m, 4H, CH-Ar), 7.16-7.12 (m, 1H, CH-Ar), 5.32 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, CH=C), 3.72 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH_2-C), 2.62 (s, 4H, $(CH_2)_2CO$), 2.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH_2), 1.59-1.50 (m, 1H, CH), 0.81-0.77 (m, 2H, CH_2), 0.44-0.40 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 176.8 (C=O), 144.1 (C=**C**H), 135.2 (C-Ar), 128.9 (2xCH-Ar), 128.7 (2xCH-Ar), 126.4 (**C**=CH), 125.8 (CH-Ar), 37.8 (CH_2-N), 35.1 (**C**H_2-CSPh), 27.9 (2x**C**H_2-CO), 12.3 (CH), 7.2 (2xCH_2), 7.2 (CH_2). ***For the (E) isomer:*** 177.0 (C=O), 144.6 (C=**C**H), 135.5 (C-Ar), 129.3 (2xCH-Ar), 128.8 (2xCH-Ar), 126.6 (**C**=CH), 126.1 (CH-Ar), 37.2 (CH_2-N), 29.1 (**C**H_2-CSPh), 28.0 (2x**C**H_2-CO), 11.4 (CH), 7.3 (2xCH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3077, 3007, 2944, 1780, 1709, 1477, 1435, 1398, 1358, 1194, 1160. **HRMS** (EI) calculated for $C_{17}H_{19}NO_2S$: 301.1136, found: 301.1137.

1-(4-(cyclohex-3-en-1-yl)-3-(phenylthio)but-3-en-1-yl)pyrrolidine-2,5-dione — V-4l



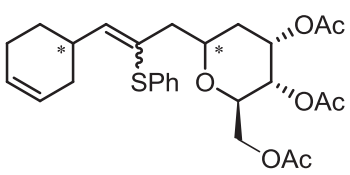
$C_{20}H_{23}NO_2S$
M = 341.5 $g.mol^{-1}$

Following general procedure **V-B1**, the reaction was carried out using 2.0 mmol of the starting olefin **V-2e** (683 mg, 2 equiv.) and 1 mmol of xanthate **V-3f**[22] (233 mg, 1.0 equiv.). The reaction needed 140 mol% of DLP to go to completion (7 h). The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (10:90 to 25:75) to afford the desired vinylsulfide **V-4l** (250 mg, 73%) as a white solid and as a mixture of two geometric isomers in a *Z*/*E* = 3:2 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 7.32-7.23 (m, 4H, CH-Ar), 7.21-7.14 (m, 1H, CH-Ar), 5.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, CH=C), 5.72-5.61 (m, 2H, CH=CH), 3.68 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2-C), 3.02-2.92 (m, 1H, CH), 2.63 (s, 4H, $(CH_2)_2CO$), 2.39 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH_2), 2.14-1.57 (m, 4H, 2xCH_2), 1.49-1.36 (m, 2H, CH_2).

For the (E) isomer: 7.32-7.23 (m, 4H, CH-Ar), 7.21-7.14 (m, 1H, CH-Ar), 5.87 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, CH=C), 5.72-5.61 (m, 2H, CH=CH), 3.68 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2-C), 2.64 (s, 4H, $(CH_2)_2CO$), 2.61-2.64 (m, 1H, CH), 2.47 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH_2), 2.14-1.57 (m, 6H, 3xCH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 176.9 (C=O), 144.0 (C=**C**H), 134.8 (C-Ar), 129.6 (2xCH-Ar), 128.9 (2xCH-Ar), 128.7 (**C**=CH), 126.9 (**C**H=CH), 126.2 (CH=**C**H), 125.6 (CH-Ar), 37.9 (CH_2-N), 34.7 (**C**H_2-CSPh), 34.5 (CH), 31.0 (**C**H_2-CH=CH), 28.2 (CH_2), 28.0 (2x**C**H_2-CO), 24.3 (CH_2). ***For the (E) isomer:*** 176.9 (C=O), 144.2 (C=**C**H), 134.8 (C-Ar), 130.2 (2xCH-Ar), 128.9 (2xCH-Ar), 128.8 (**C**=CH), 126.9 (**C**H=CH), 126.6 (CH=**C**H), 125.4 (CH-Ar), 38.0 (CH_2-N), 34.2 (CH), 34.1 (**C**H_2-CSPh), 33.8 (CH), 31.2 (**C**H_2-CSPh), 28.8 (**C**H_2-CH=CH), 28.7 (CH_2), 28.1 (2x**C**H_2-CO), 24.3 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3077, 3007, 2944, 1780, 1709, 1477, 1435, 1398, 1358, 1194, 1160. **HRMS** (EI) calculated for $C_{20}H_{23}NO_2S$: 341.1449, found: 341.1438.

(2R,3S,4S)-2-(acetoxymethyl)-6-(3-(cyclohex-3-en-1-yl)-2-(phenylthio)allyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4-diyl diacetate — V-4m



$C_{27}H_{34}O_7S$
M = 502.6 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-B1**, the reaction was carried out using 1.0 mmol of the starting olefin **V-2e** (342 mg, 2 equiv.) and 0.5 mmol of xanthate **V-3g**[23] (198 mg, 1 equiv.). The reaction needed 160 mol% of DLP to go to completion (8 h). The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (10:90 to 30:70) to afford the desired vinylsulfide **V-4m** (180 mg, 72%) as a colorless oil and a mixture of two geometric isomers and two diastereoisomers.

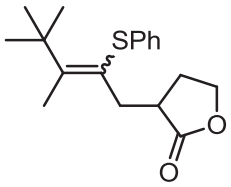
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.33-7.26 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.24-7.16 (m, 1H, CH-Ar), 5.97 (d, *J* = 10.2 Hz, C=CH), 6.76-6.64 (m, 2H, CH=CH), 5.13-5.04 (m, 1H, C**H**-OAc), 4.90 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 8.1 Hz, 0.5H, C**H**-OAc one isomer), 4.87 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 7.1 Hz, 0.5 H, C**H**-OAc other isomer), 4.40-4.28 (m, 2H, C**H**(H)-OAc+CH-O), 4.12-3.97 (m, 1H, C(H)**H**-OAc), 3.92-3.78 (m, 1H, CH-O), 3.11-2.93 (m, 0.5H, C**H**(H)-CSPh one isomer), 2.72-2.54 (1.5H, C**H**(H)-CSPh other isomer+C(H)**H**-CSPh), 2.51-2.27 (m, 1H, C**H**(H)), 2.16-2.01 (m, 1H, C(H)**H**), 2.07 (s, 3H, Ac),

[23] For the preparation of xanthate **V-3g**, see: Ollivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6496.

2.06 (s, 1.5H, Ac one isomer), 2.05 (s, 1.5H, Ac other isomer), 2.04 (s, 1.5H, Ac one isomer), 2.03 (s, 1.5H, Ac other isomer), 1.97-1.79 (m, 3H, CH_2+CH), 1.78-1.63 (m, 2H, CH_2), 1.55-1.38 (m, 2H, CH_2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 170.8 (OC=O), 170.8 (OC=O), 170.1 (OC=O), 169.9 (OC=O), 169.9 (OC=O), 169.8 (OC=O), 169.8 (OC=O), 169.7 (OC=O), 145.6 (C=**C**H one isomer, 1st dia), 145.5 (C=**C**H one isomer, 2nd dia), 145.1 (C=**C**H other isomer, 1st dia), 145.0 (C=**C**H other isomer, 2nd dia), 135.3 (**C**=CH one isomer, 1st dia), 135.3 (**C**=CH one isomer, 2nd dia), 134.9 (**C**=CH other isomer, 1st dia), 134.9 (**C**=CH other isomer, 2nd dia), 129.7 (CH-Ar), 129.4 (CH-Ar one isomer), 129.4 (CH-Ar other isomer), 129.1 (2xCH-Ar one isomer), 129.1 (2xCH-Ar other isomer), 128.1 (C-Ar one isomer), 127.8 (C-Ar other isomer), 127.0 (**C**H=CH one isomer, 1st dia), 127.0 (**C**H=CH one isomer, 2nd dia), 127.0 (**C**H=CH other isomer, 1st dia), 126.9 (**C**H=CH other isomer, 2nd dia), 126.6 (CH-Ar one isomer), 126.3 (CH-Ar other isomer), 125.7 (CH=**C**H one isomer, 1st dia), 125.7 (CH=**C**H one isomer, 2nd dia), 125.7 (CH=**C**H other isomer, 1st dia), 125.5 (CH=**C**H other isomer, 2nd dia), 71.3 (O-**C**H-OAc one isomer, 1st dia), 71.2 (O-**C**H-OAc one isomer, 2nd dia), 70.5 (O-**C**H-OAc other isomer, 1st dia), 70.5 (O-**C**H-OAc other isomer, 2nd dia), 63.4 (**C**H-O one isomer), 69.3 (**C**H-O other isomer), 69.0 (**C**H-OAc one isomer, 1st dia), 69.0 (**C**H-OAc one isomer, 2nd dia), 69.0 (**C**H-OAc other isomer), 68.9 (**C**H-OAc one isomer, 1st dia), 68.8 (**C**H-OAc one isomer, 2nd dia), 68.6 (**C**H-OAc other isomer, 1st dia), 68.5 (**C**H-OAc other isomer, 2nd dia), 62.3 (**C**H_2-CS one isomer), 62.0 (CH_2-CS other isomer, 1st dia), 62.0 (CH_2-CS other isomer, 2nd dia), 39.1 (**C**H_2-OAc), 34.8 (CH one isomer, 1st dia), 34.7 (CH one isomer, 2nd dia), 34.5 (CH other isomer, 1st dia), 34.4 (CH other isomer, 2nd dia), 34.0 (CH_2 one isomer, 1st dia), 34.0 (CH_2 one isomer, 2nd dia), 32.1 (CH_2 other isomer, 1st dia), 32.1 (CH_2 other isomer, 2nd dia), 32.0 (CH_2 one isomer, 1st dia), 31.9 (CH_2 one isomer, 2nd dia), 31.3 (CH_2 other isomer, 1st dia), 31.2 (CH_2 other isomer, 2nd dia), 31.2 (CH_2 one isomer, 1st dia), 31.1 (CH_2 one isomer, 2nd dia), 28.7 (CH_2 other isomer, 1st dia), 28.6 (CH_2 other isomer, 2nd dia), 28.6 (CH_2 one isomer, 1st dia), 28.4 (CH_2 one isomer, 2nd dia), 24.4 (CH_2 other isomer, 1st dia), 24.3 (CH_2 other isomer, 2nd dia), 21.0 (OAc), 20.9 (OAc), 20.8 (OAc). **IR (ν (cm^{-1}), CCl_4)** 3063, 3026, 2927, 2855, 2838, 1749, 1558, 1541, 1477, 1439, 1367, 1244, 1229, 1050. **HRMS** (EI) calculated for $C_{27}H_{34}O_7S$: 502.2025, found: 502.2024.

3-(3,4,4-trimethyl-2-(phenylthio)pent-2-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one V-4n

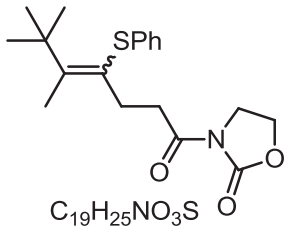


$C_{18}H_{24}NO_2S$
M = 304.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-B1**, the reaction was carried out using 2 mmol of the starting olefin **V-2f** (663 mg, 2 equiv.) and 1 mmol of xanthate **V-3h**[7] (206 mg, 1 equiv.). The reaction needed 160 mol% of DLP to go to completion (8 h). The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (5:95 to 15:85) to afford the desired vinylsulfide **V-4n** (185 mg, 58%) as an orange oil and as a mixture of two geometric isomers in a *Z*/*E* = 2:1 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 7.28-7.23 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.17-7.09 (m, 3H, 3xCH-Ar), 4.34-4.27 (m, 1H, C**H**(H)-O), 4.19-4.09 (m, 1H, C(H)**H**-O), 2.91-2.83 (m, 2H, CH_2-CS), 2.49-2.32 (m, 2H, CH_2), 2.11-1.98 (m, 1H, CH), 1.96 (3H, Me), 1.34 (s, 9H, *t*-Bu), ***For the (E) isomer:*** 7.28-7.23 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.17-7.09 (m, 3H, 3xCH-Ar), 4.34-4.27 (m, 1H, C**H**(H)-O), 4.19-4.09 (m, 1H, C(H)**H**-O), 3.21 (dd, *J* = 15.4 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H, C**H**(H)-CS), 3.02-2.94 (m, 1H, C(H)**H**-CS), 2.59 (dd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 10.3 Hz, 1H, C**H**(H)), 2.49-2.32 (m, 1H, C(H)**H**), 2.15 (s, 3H, Me), 2.11-1.98 (m, 1H, CH), 1.31 (s, 9H, *t*-Bu). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 179.0 (OC=O), 153.8 (**C**=C), 136.5 (C-Ar), 128.9 (2xCH-Ar), 127.9 (2xCH-Ar), 125.5 (CH-Ar), 123.1 (C=**C**), 66.6 (CH_2-O), 39.4 (CH), 37.5 (C), 35.2 (**C**H_2-CSPh), 30.4 (*t*-Bu), 28.4 (CH_2), 19.0 (Me). ***For the (E) isomer:*** 179.0 (OC=O), 156.2 (**C**=C), 136.6 (C-Ar), 129.0 (2xCH-Ar), 126.6 (2xCH-Ar), 125.1 (CH-Ar), 125.0 (C=**C**), 66.5 (CH_2-O), 39.4 (CH), 37.4 (C), 35.2 (**C**H_2-CSPh), 31.1 (*t*-Bu), 29.1 (CH_2), 21.5 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3074, 2969, 2906, 1779, 1583, 1477, 1440, 1370, 1210, 1153. **HRMS** (EI) calculated for $C_{19}H_{25}NO_3S$: 304.1497, found: 304.1497.

3-(5,6,6-trimethyl-4-(phenylthio)hept-4-enoyl)oxazolidin-2-one V-4o



$C_{19}H_{25}NO_3S$
M = 347.5 g.mol^{-1}

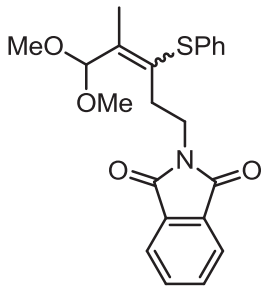
Following general procedure **V-B1**, the reaction was carried out using 2 mmol of the starting olefin **V-2f** (663 mg, 2 equiv.) and 1 mmol of xanthate **V-3i**[24] (250 mg, 1 equiv.). The reaction needed 160 mol% of DLP to go to completion (8 h). The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of

[24] For the synthesis of xanthate **V-3i**, see: Bacque, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2002**, 2312.

ethyl acetate in petroleum ether (10:90 to 40:60) to afford the corresponding vinylsulfide **V-4o** (270 mg, 77%) as an orange oil and as a mixture of two geometric isomers in a *Z*/*E* = 3:2 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 7.26-7.21 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.16-7.06 (m, 3H, 3xCH-Ar), 4.40-4.34 (m, 2H, CH_2-O), 3.96 (td, *J* = 8.4 Hz, *J* = 3.6 Hz, 2H, CH_2-N), 3.25 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH_2-CSPh), 2.10 (s, 3H, Me), 1.29 (s, 9H, *t*-Bu). ***For the (E) isomer:*** 7.26-7.21 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.16-7.06 (m, 3H, 3xCH-Ar), 4.40-4.34 (m, 2H, CH_2-O), 3.96 (td, *J* = 8.4 Hz, *J* = 3.6 Hz, 2H, CH_2-N), 3.11 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH_2-CO), 1.91 (s, 3H, Me), 1.32 (s, 9H, *t*-Bu). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 172.8 (NC=O), 154.8 (OC=O), 153.4 (**C**=CSPh), 137.2 (C-Ar), 128.8 (2xCH-Ar), 126.7 (2xCH-Ar), 126.2 (C=**C**SPh), 124.8 (CH-Ar), 62.0 (**C**-O), 42.4 (CH_2-N), 37.4 (C), 34.9 (CH_2), 30.9 (*t*-Bu), 30.2 (CH_2), 21.5 (Me). ***For the (E) isomer:*** 172.8 (NC=O), 154.8 (OC=O), 153.3 (**C**=CSPh), 137.3 (C-Ar), 129.1 (C=**C**SPh), 128.8 (2xCH-Ar), 127.7 (2xCH-Ar), 125.0 (CH-Ar), 62.0 (**C**-O), 42.5 (CH_2-N), 37.3 (C), 34.4 (CH_2), 31.0 (CH_2), 30.4 (*t*-Bu), 18.5 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3062, 2968, 2921, 1793, 1703, 1583, 1478, 1440, 1383, 1362, 1308. **HRMS** (EI) calculated for $C_{19}H_{25}NO_3S$: 347.1555, found: 347.1551.

2-(5,5-dimethoxy-4-methyl-3-(phenylthio)pent-3-en-1-yl)isoindoline-1,3-dione	**V-4p**



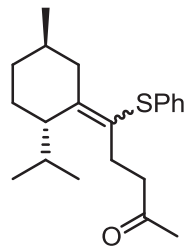
$C_{22}H_{23}NO_4S$
M = 397.5 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-B1**, the reaction was carried out using 2 mmol of the starting olefin **V-2g** (699 mg, 2 equiv.) and 1 mmol of xanthate **V-3c**[2] (281 mg, 1 equiv.). The reaction needed 160 mol% of DLP to go to completion (8 h). The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (5:95 to 30:70) to afford the desired vinylsulfide **V-4p** (214mg, 54%) as a really sticky oil and as a mixture of two geometric isomers in a *Z*/*E* = 4:1 ratio.[25]

[25] Adduct **V-4p** proved to be quite unstable on silica gel and the column was thus runned quickly.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 7.82-7.78 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.70-7.66 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.31-7.27 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.22-7.15 (m, 1H, CH-Ar), 5.56 (s, 1H, CH), 3.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2-N), 3.34 (s, 6H, 2xOMe), 2.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 1.84 (s, 3H, CH_3). ***For the (E) isomer:*** 7.82-7.78 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.70-7.66 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.31-7.27 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.22-7.15 (m, 1H, CH-Ar), 5.06 (s, 1H, CH), 3.84(t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2-N), 3.30 (s, 6H, 2xOMe), 2.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 1.96 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer***: 168.2 (2xNC=O), 142.9 (**C**=C), 135.2 (C-Ar), 134.0 (2xCH-Ar), 132.1 (2xC-Ar), 129.6 (2xCH-Ar), 129.1 (2xCH-Ar), 126.5 (C=**C**), 123.2 (3xCH-Ar), 104.6 (C**H**$(OMe)_2$), 55.1 (2xOMe), 36.4 (CH_2-N), 32.1 (**C**H_2-CS), 12.8 (Me). ***For the (E) isomer:*** 168.2 (2xNC=O), 142.9 (**C**=C), 133.9 (2xCH-Ar), 132.1 (2xC-Ar), 130.5 (C-Ar), 129.6 (2xCH-Ar), 129.1 (2xCH-Ar), 128.8 (C=**C**), 123.1 (3xCH-Ar), 104.6 (C**H**$(OMe)_2$), 54.7 (2xOMe), 36.4 (CH_2-N), 32.1 (**C**H_2-CS), 12.8 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3062, 2978, 2960, 2930, 2871, 2830, 1776, 1718, 1477, 1468, 1439, 1393, 1357, 1152, 1120, 1074. **HRMS** (EI) calculated for $C_{22}H_{23}NO_4S$: 397.1348, found: 397.1352.

5-((2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexylidene)-5-(phenylthio)pentan-2-one — V-4q



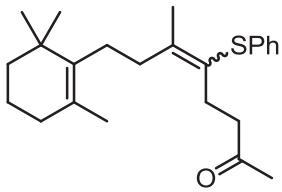
$C_{21}H_{30}OS$
M = 330.5 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-B1**, the reaction was carried out using 2 mmol of the starting olefin **V-2h** (771 mg, 2 equiv.) and 1 mmol of xanthate **V-3a**[10] (178 mg, 1 equiv.). The reaction needed 140 mol% of DLP to go to completion (7 h). The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (2:98 to 10:90) to afford the corresponding vinylsulfide **V-4q** (169 mg, 51%) as a yellow pale solid and as a mixture of two geometric isomers in a *Z*/*E* = 4:1 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 7.25-7.17 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.14-7.09 (m, 1H, CH-Ar), 3.08 (dd, *J*= 13.0, *J*= 1.4 Hz, 1H, C**H**(H)-CO), 2.88-2.79 (m, 1H, C**H**(H)-CO), 2.72-2.67 (m, 1H, C**H**(H)-CS), 2.66-2.59 (m, 1H, C**H**(H)-CS), 2.44-2.34 (m, 1H, CH), 2.31-2.13 (m, 3H, CH_2+CH), 2.10 (s, 3H, CH_3-CO), 1.88-1.74 (m, 2H, CH_2), 1.71-1.53 (m, 2H, CH_2), 1.26-1.19 (m, 1H, CH), 1.00 (td_{app}, J_{app} = 14.8 Hz, J_{app} = 6.4 Hz, 3H, Me), 0.91 (d, *J*= 7.0 Hz, 3H, Me), 0.90 (d, *J*= 6.7 Hz, 3H, Me).

For the (E) isomer: 7.25-7.17 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.14-7.09 (m, 1H, CH-Ar), 3.02 (dapp, *Japp* = 10.5 Hz, 1H, C**H**(H)-CO), 2.78-2.73 (m, 1H, C**H**(H)-CO), 2.58-2.53 (m, 2H, CH_2-SPh), 2.44-2.34 (m, 1H, CH), 2.31-2.13 (m, 3H, CH_2+CH), 2.09-2.00 (m, 2H, CH_2), 2.08 (s, 3H, CH_3-CO), 1.88-1.74 (m, 2H, CH_2), 1.26-1.19 (m, 1H, CH), 1.00 (td_{app}, J_{app} = 14.8 Hz, J_{app} = 6.4 Hz, 3H, Me), 0.91 (d, *J*= 7.0 Hz, 3H, Me), 0.90 (d, *J*= 6.7 Hz, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 208.4 (C=O), 149.2 (C=**C**SPh), 136.8 (C-Ar), 128.8 (2xCH-Ar), 128.1 (2xCH-Ar), 125.3 (CH-Ar), 125.1 (**C**=CSPh), 46.3 (CH), 43.1 (**C**H_2-CO), 34.1 (CH_2), 30.5 (Me), 29.9 (CH), 26.9 (CH_2), 26.7 (CH_2), 26.6 (CH), 24.3 (CH_2), 21.3 (Me), 20.8 (Me), 17.6 (Me). ***For the (E) isomer:*** 208.4 (C=O), 148.9 (C=**C**SPh), 136.7 (C-Ar), 128.8 (2xCH-Ar), 125.3 (CH-Ar), 124.8 (**C**=CSPh), 47.1 (CH), 43.0 (**C**H_2-CO), 32.7 (CH_2), 31.3 (Me), 30.1 (CH), 27.1 (CH_2), 26.8 (CH_2), 26.6 (CH), 23.9 (CH_2), 20.9 (Me), 20.7 (Me), 18.3 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2960, 2929, 2869, 1720, 1583, 1477, 1462, 1469, 1360, 1282, 1159. **HRMS** (EI) calculated for $C_{20}H_{22}O_3S$: 330.2017, found: 330.2011.

6-methyl-5-(phenylthio)-8-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)oct-5-en-2-one V-4r



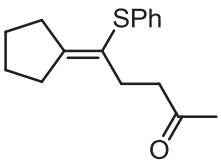
$C_{24}H_{24}OS$
M = 370.6 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-B1**, the reaction was carried out using 2 mmol of the starting olefin **V-2i** (851 mg, 2 equiv.) and 1 mmol of xanthate **V-3a**[10] (178 mg, 1 equiv.). The reaction needed 140 mol% of DLP to go to completion (7 h). The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (2:98 to 10:90) to afford the desired vinylsulfide **V-4r** (152 mg, 41%) as a yellow pale oil and as a mixture of two geometric isomers in a *Z*/*E* = 2:1 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 7.27-7.21 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.19-7.09 (m, 3H, 3xCH-Ar), 2.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.52-2.44 (m, 2H, CH_2-CS), 2.08-2.02 (m, 2H, CH_2), 2.08 (s, 3H, CH_3-CO), 1.97 (s, 4H, Me+C**H**(H)), 1.98-1.83 (m, 4H, Me+C(H)**H**), 1.60-1.51 (m, 2H, CH_2), 1.45-1.37 (m, 2H, CH_2), 1.02-0.83 (m, 2H, CH_2), 0.99 (s, 6H, $C(Me)_2$). ***For the (E) isomer:*** 7.27-7.21 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.19-7.09 (m, 3H, 3xCH-Ar), 2.59-2.55 (m, 2H, CH_2-CO), 2.34-2.27 (m, 2H, CH_2-CS), 2.19-2.12 (m, 2H, CH_2), 2.06 (s, 6H, CH_3-CO+Me), 1.98-1.83 (m, 2H, CH_2), 1.60-1.51 (m, 2H, CH_2), 1.45-1.37 (m, 2H, CH_2), 1.02-0.83 (m, 2H, CH_2), 0.99 (s, 6H, $C(Me)_2$).

For the (Z) isomer: 208.4 (C=O), 146.1 (C=**C**SPh), 136.9 (**C**=C), 136.5 (C-Ar), 128.8 (2xCH-Ar), 127.9 (2xCH-Ar), 127.7 (C=**C**), 125.3 (CH-Ar), 124.4 (**C**=CSPh), 42.5 (**C**H_2-CO), 39.9 (CH_2), 37.9 (CH_2), 35.0 (C), 32.8 (CH_2), 30.0 (Me), 28.6 (2xMe), 27.7 (CH_2), 27.5 (CH_2), 27.4 (CH_2), 19.8 (Me), 19.5 (CH_2), 19.2 (Me). ***For the (E) isomer:*** 208.0 (C=O), 146.4 (C=**C**SPh), 136.6 (**C**=C), 136.4 (C-Ar), 128.9 (2xCH-Ar), 127.8 (C=**C**), 127.5 (2xCH-Ar), 125.3 (CH-Ar), 124.7 (**C**=CSPh), 43.0 (**C**H_2-CO), 39.8 (CH_2), 35.6 (CH_2), 35.0 (C), 32.8 (CH_2), 29.9 (Me), 28.7 (2xMe), 27.7 (CH_2), 27.5 (CH_2), 27.4 (CH_2), 21.3 (Me), 19.9 (Me), 19.5 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3074, 2930, 2867, 1719, 1613, 1583, 1477, 1439, 1360, 1273. **HRMS** (EI) calculated for $C_{24}H_{34}NOS$: 370.2330, found: 370.2338.

5-cyclopentylidene-5-(phenylthio)pentan-2-one **V-4s**



$C_{16}H_{20}OS$
M = 260.4 $g.mol^{-1}$

Following general procedure **V-B2**, the reaction was carried out using 2 mmol of the starting olefin **V-2j** (2x315 mg, 1+1 equiv.) and 1 mmol of xanthate **V-3a**[10] (178 mg, 1 equiv.). The reaction needed 160 mol% of DLP to go to completion (4 h). The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/petroleum ether, 5:95) to afford the desired vinylsulfide **V-4s** (131 mg, 60%) as a colorless oil.

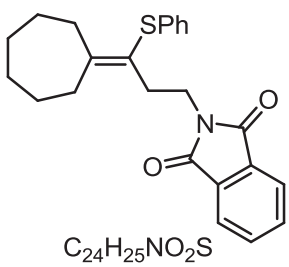
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.25-7.20 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.18-7.09 (m, 3H, 3xCH-Ar), 2.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.51-2.43 (m, 6H, CH_2-CSPh+2xCH_2-C=CSPh), 2.07 (s, 3H, CH_3), 1.77 ($quint_{app}$, *Japp* = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 1.67 ($quint_{app}$, *Japp*= 6.8 Hz, 2H, CH_2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 208.4 (C=O), 154.6 (C-Ar), 136.3 (C=**C**SPh), 128.8 (2xCH-Ar), 127.6 (2xCH-Ar), 125.3 (CH-Ar), 120.2 (**C**=CSPh), 42.0 (**C**H_2-CO), 33.8 (**C**H_2-C=CSPh), 31.8 (CH_3), 29.9 (**C**H_2-C=CSPh), 28.5 (**C**H_2-CSPh), 27.0 (CH_2), 26.3 (CH_2).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3074, 2959, 2870, 1720, 1600, 1583, 1477, 1440, 1429, 1404, 1360, 1272, 1232.

HRMS (EI) calculated for $C_{16}H_{20}OS$: 260.1235, found: 260.1222.

2-(3-cycloheptylidene-3-(phenylthio)propyl)isoindoline-1,3-dione V-4t

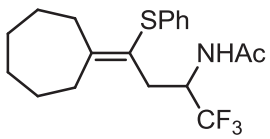


$C_{24}H_{25}NO_2S$
M = 391.5 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-B2**, the reaction was carried out using the olefin **V-2k** (2x344mg, 1+1 mmol) and the xanthate **V-3b**[2] (280 mg, 1 mmol). The reaction needed 160 mol% of DLP to go to completion (4 h). The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (1:99, 7:93) to afford the corresponding vinylsufide **V-4t** (310 mg, 79%) as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.82-7.78 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.71-7.67 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.26-7.20 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.15-7.10 (m, 1H, CH-Ar), 3.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH_2-N), 2.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH_2-C=C), 2.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH_2-CSPh), 2.48 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH_2-C=C), 1.67-1.55 (m, 4H, 2xCH_2), 1.51-1.45 (m, 4H, 2xCH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 168.1 (NC=O), 152.3 (C-Ar), 136.6 (C=**C**SPh), 133.7 (2xCH-Ar), 132.1 (C), 128.7 (2xCH-Ar), 128.3 (2xCH-Ar), 125.4 (CH-Ar), 123.0 (2xCH-Ar), 122.6 (**C**=CSPh), 37.0 (CH_2-N), 34.3 (**C**H_2-C=C), 32.2 (**C**H_2-C=C), 31.6 (**C**H_2-C=C), 28.8 (CH_2), 28.6 (CH_2), 27.6 (CH_2), 27.5 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2926, 2854, 1775, 1717, 1558, 1541, 1477, 1439, 1393, 1357, 1123. **HRMS** (EI) calculated for $C_{24}H_{25}NO_2S$: 391.1606, found: 391.1592.

N-(4-cycloheptylidene-1,1,1-trifluoro-4-(phenylthio)butan-2-yl)acetamide V-4u



$C_{19}H_{24}F_3OS$
M = 371.5 g.mol^{-1}

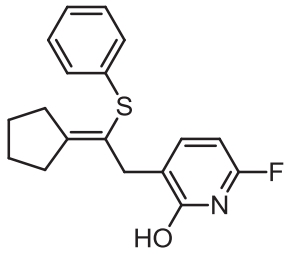
Following general procedure **V-B2**, the reaction was carried out using the olefin **V-2k** (2x86 mg, 0.25+0.25 mmol) and the xanthate[4] (66 mg, 0.25 mmol). The reaction needed 160 mol% of DLP to go to completion (4 h). The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (5:95, 20:80) to afford the corresponding vinylsufide **V-4u** (62 mg, 67%) as a really viscous colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.30-7.26 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.18-7.14 (m, 3H, 3xCH-Ar), 5.70 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, NH), 4.99-4.87 (m, 1H, CH-CF_3), 2.81 (dd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1H, C***H***(H)-$CHCF_3$), 2.67-2.63 (m, CH_2-C=C), 2.51-2.44 (m, 3H, CH(***H***)-

$CHCF_3$+CH_2-C=C),1.98 (s, 3H, CH_3), 1.76-1.63 (m, 2H, CH_2), 1.57-1.50 (m, 6H, 3xCH_2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 169.8 (C=O), 155.0 (C-Ar), 135.7 (C=**C**SPh), 129.1 (2xCH-Ar), 127.8 (2xCH-Ar), 125.8 (CH-Ar), 124.9 (q, *J* = 281 Hz, CF_3), 119.6 (**C**=CSPh), 50.4 (q, *J* = 30 Hz, **C**H-CF_3), 34.4 (**C**H_2-C=C), 32.7 (**C**H_2-C=C), 31.0 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.5 (CH_2), 27.6 (CH_2), 27.5 (CH_2), 23.1 (CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3442, 3299, 3074, 2928, 2855, 1703, 1584, 1508, 1478, 1440, 1377, 1296, 1281, 1183, 1132. **HRMS** (EI) calculated for $C_{19}H_{24}F_3NOS$: 371.1531, found: 371.1538.

3-(2-cyclopentylidene-2-(phenylthio)ethyl)-6-fluoropyridin-2-ol V-6

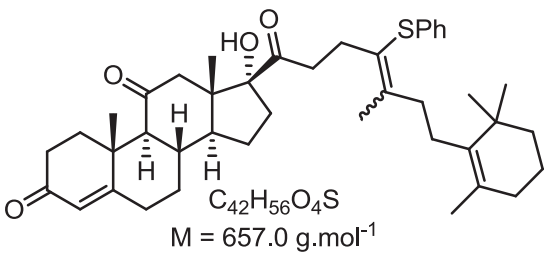


$C_{18}H_{18}FNOS$
M = 315.4 $g.mol^{-1}$

In a 5 mL round bottom flask equipped with a magnetic stir bar and a condenser was charged the starting olefin **V-2j** (31mg, 0.1 mmol) and ethyl acetate (3mL). The resulting mixture was refluxed for 3 days after which the TLC showed no remaining starting material. The solution was cooled to room temperature and evaporated to dryness. Chromatography under silica gel eluting with pentane:ethyl acetate 9:1 afforded the rearranged product **V-6** as a white solid (29 mg, 93%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 11.93 (brs, 1H, OH), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH-Ar), 7.23-7.15 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.12-7.08 (m, 1H, CH-Ar), 6.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H, CH_2-CAr), 2.61-2.54 (m, 4H, 2xCH_2-C=C), 1.81 ($quint_{app}$, J_{app} = 7.0Hz, 2H, CH_2), 1.73 ($quint_{app}$, J_{app} = 7.0Hz, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 161.1 (d, *J* = 11.5 Hz, C(OH)-Ar), 159.9 (d, *J* = 243.9 Hz, CF-Ar), 158.1 (C-Ar), 143.7 (d, *J* = 8.5 Hz, CH-Ar), 136.0 (C=**C**SPh), 128.8 (2xCH-Ar), 128.1 (2xCH-Ar), 125.5 (CH-Ar), 118.6 (**C**=CSPh), 117.9 (d, *J* = 5.3 Hz, C-Ar), 98.5 (d, *J* = 31.4 Hz, CH-Ar), 34.0 (**C**H_2-C=C), 33.4 (**C**H_2-C=C), 32.2 (**C**H_2-CSPh), 27.1 (CH_2), 26.5 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3561, 3062, 2959, 2870, 2831, 1737, 2704, 2595, 1742, 1624, 1597, 1583, 1471, 1439, 1429, 1373, 1339, 1241, 1091, 1048, 1018. **HRMS** (EI) calculated for $C_{18}H_{18}FNOS$: 315.1096, found: 315.1099. **Mp** (°C) 145-147.

(8S,9S,10R,13S,14S,17R)-17-hydroxy-10,13-dimethyl-17-(5-methyl-4-(phenylthio)-7-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)hept-4-enoyl)-7,8,9,10,12,13,14,15,16,17-decahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,11(2H,6H)-dione **V-4v**

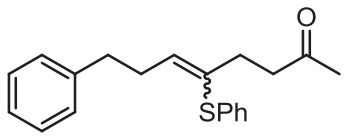


Following general procedure **V-B2**, the reaction was carried out using 1.2 mmol of the starting olefin **V-2i** (2x255 mg, 1+1 equiv.) and 0.6 mmol of xanthate **V-3k** (279 mg, 1 equiv). The reaction needed 200 mol% of DLP to go to completion (5 h). The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (30:70 to 60:40) to afford the desired vinylsulfide **V-4v** (270 mg, 68%) as an orange solid and as a mixture of two geometric isomers in a *Z*/*E* = 2:1 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 7.25-7.20 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.17-7.09 (m, 3H, 3xCH-Ar), 5.70 (s, 1H, C=CH), 3.24 (brs, 1H, OH), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.61-2.24 (m, 10H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.95 (s, 3H, CH_3), 1.93-1.84 (m, 6H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.61 (s, 3H, CH_3), 1.60-1.48 (m, 3H), 1.46-1.35 (m, 3H), 1.37 (s, 3H, CH_3), 1.31-1.20 (m, 2H), 0.97 (s, 6H, $C(Me)_2$), 0.59 (s, 3H, CH_3). ***For the (E) isomer:*** 7.25-7.20 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.17-7.09 (m, 3H, 3xCH-Ar), 5.70 (s, 1H, C=CH), 3.24 (brs, 1H, OH), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.61-2.24 (m, 10H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.05 (s, 3H, CH_3), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 6H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.65 (s, 3H, CH_3), 1.60-1.48 (m, 3H), 1.46-1.35 (m, 3H), 1.37 (s, 3H, CH_3), 1.31-1.20 (m, 2H), 1.02 (s, 6H, $C(Me)_2$), 0.57 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 212.0 (C=O), 209.5 (C=O), 199.7 (C=CH-**C**=O), 168.7 (**C**=CH-C=O), 146.1 (C=**C**-SPh), 136.4 (C-Ar), 136.3 (**C**=C-SPh), 128.8 (2xCH-Ar), 128.1 (2xCH-Ar), 127.6 (**C**=C), 125.5 (C=**C**H-C=O), 124.4 (CH-Ar), 124.4 (C=**C**), 88.6 (C-OH), 62.4 (**C**H-CO), 57.4 (C), 50.0 (CH_2), 49.4 (CH), 39.8 (CH_2), 38.7 (CH_2), 38.1 (C), 37.8 (CH_2), 34.9 (C), 34.6 (CH_2), 33.6 (CH_2), 32.2 (CH_2), 32.2 (CH_2), 28.5 (2xMe), 27.6 (CH_2), 27.3 (CH_2), 23.4 (CH_2), 19.8 (Me), 19.4 (CH_2), 19.2 (Me), 17.1 (Me), 16.0 (Me). ***For the (E) isomer:*** 211.7 (C=O), 209.4 (C=O), 199.7 (C=CH-**C**=O), 168.7 (**C**=CH-C=O), 146.4 (C=**C**-SPh), 136.4 (C-Ar), 136.2 (**C**=C-SPh), 128.9 (2xCH-Ar), 127.8 (**C**=C), 127.8 (2xCH-Ar), 125.5 (C=**C**H-C=O), 124.7 (C=**C**), 124.4 (CH-Ar),

88.5 (C-OH), 62.4 (**C**H-CO), 57.4 (C), 49.9 (CH_2), 49.4 (CH), 39.7 (CH_2), 39.2 (CH_2), 36.3 (C), 35.6 (CH_2), 35.0 (C), 34.6 (CH_2), 33.6 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.2 (CH_2), 28.6 (2xMe), 27.4 (CH_2), 27.3 (CH_2), 23.4 (CH_2), 21.3 (Me), 19.9 (Me), 19.4 (CH_2), 17.1 (Me), 16.0 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3614, 3487, 2959, 2933, 2868, 1711, 1679, 1559, 1551, 1542, 1478, 1457, 1440, 1374, 1346, 1265. **HRMS** (EI) calculated for $C_{42}H_{56}O_4S$: 656.3899, found: 656.3881.

8-Phenyl-5-(phenylthio)oct-5-en-2-one **MGB-4a**



$C_{20}H_{22}OS$
M = 310.5 $g.mol^{-1}$

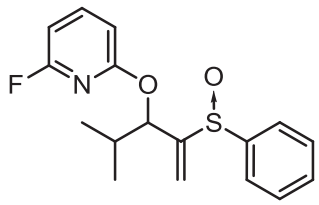
Following general procedure **V-B1**, the reaction was carried out using 10 mmol of the starting olefin **V-2a** (3.65 g, 2 equiv.) and 5 mmol of xanthate **V-3a**[10] (891 mg, 1 equiv) The reaction needed 180 mol% of DLP to go to completion (9 h). The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (2:98 to 10:90) to afford the desired vinylsulfide **V-4a** (1.09 g, 70%) as a yellow pale oil and as a mixture of two geometric isomers in a *Z*/*E* = 2:1 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 7.13-7.33 (m, 10H, 10xCH-Ar), 5.98 (t, *J*= 6.8 Hz, 1H, C=CH), 2.65-2.76 (m, 4H, 2xCH_2), 2.57-2.61 (m, 2H, CH_2), 2.39-2.43 (m, 2H, CH_2), 2.05 (s, 3H, CH_3). ***For the (E) isomer:*** 7.13-7.33 (m, 10H, 10xCH-Ar), 5.92 (t, *J*= 7.6 Hz, 1H, C=CH), 2.57-2.61 (m, 2H, CH_2), 2.48-2.53 (m, 2H, CH_2), 2.32-2.35 (m, 2H, CH_2), 2.04 (s, 3H, CH_3).**^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 208.0 (C=O), 141.4 (**C**=CH), 137.1 (C=**C**H), 134.7 (C-Ar), 132.7 (C-Ar), 129.3 (2xCH-Ar), 128.6 (2xCH-Ar), 128.5 (2xCH-Ar), 128.3 (2xCH-Ar), 126.1 (CH-Ar), 125.9 (CH-Ar), 42.6 (**C**H_2-CO), 35.4 (**C**H_2-Ph), 31.6 (2xCH_2), 30.0 (CH_3). ***For the (E) isomer:*** 207.9 (C=O), 141.3 (**C**=CH), 136.8 (C=**C**H), 135.0 (C-Ar), 132.9 (C-Ar), 130.2 (2xCH-Ar), 129.8 (2xCH-Ar), 128.9 (2xCH-Ar), 128.4 (2xCH-Ar), 126.4 (CH-Ar), 126.0 (CH-Ar), 42.0 (**C**H_2-CO), 35.4 (**C**H_2-Ph), 31.1 (**C**H_2-CSPh), 30.3 (CH_2), 29.9 (CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3065, 3029, 3005, 2927, 2857, 1718, 1606, 1584, 1496, 1362, 1053. **HRMS** (EI) calculated for $C_{20}H_{22}OS$: 310.1391, found: 310.1403.

GENERAL PROCEDURE V-C : OXIDATION OF VINYLSULFIDES TO VINYLSULFOXIDES

To a -40 °C solution of vinylsulfide (n mmol) in DCM (10n mL) was added portionwise *m*-CPBA 70-75% (n mmol). The resulting suspension was allowed to warm to 0°C iver 3h. The reaction was stirred at this temperature until the TLC showed no remaining starting sulfide. At this point aqueous $NaHCO_{3(sat.)}$ was added and the crude mixture was extracted with DCM, washed with water and brine. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO4, filtered and evaporated to dryness. The residue was then purified by flash column chromatography over silica gel to afford the desired vinylsulfoxide.

2-fluoro-6-((4-methyl-2-(phenylsulfinyl)pent-1-en-3-yl)oxy)pyridine V-7a

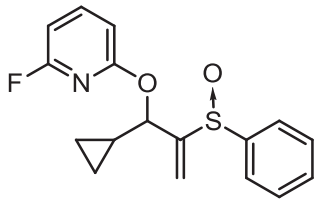


$C_{17}H_{18}FNO_2S$
M = 319.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-C**, the reaction was carried out using vinylsulfide **V-2b** (1.12 g, 3.7 mmol) and *m*-CPBA (912 mg, 3.7 mmol) giving the crude sulfoxide. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 75:25) to afford the corresponding sulfoxide **V-7a** (950 mg, 80%) as a really viscous yellow pale oil and as a 1:1 mixture of diastereoisomers.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For one diastereoisomer:*** 7.69-7.67 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.43 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H CH-Ar), 7.38-7.34 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.35 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-Ar), 6.23 (s, 1H, C=C**H**(H)), 6.13 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, CH-Ar), 5.84 (s, 1H, C=C(H)**H**), 5.15 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, CH-O), 1.96-1.88 (m, 1H, CH), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH_3), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH_3). ***For the other diastereoisomer:*** 7.63-7.61 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.53 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH-Ar), 7.46-7.43 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.43 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH-Ar), 6.46 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, CH-Ar), 6.33 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-Ar), 6.32 (s, 1H, C=C**H**(H)), 5.97 (s, 1H, C=C(H)**H**), 5.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH-O), 2.18-2.09 (m, 1H, CH), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH_3), 0.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For one diastereoisomer:*** 161.6 (d, *J* = 241.4 Hz, C-Ar), 161.6 (d, *J* = 13.4 Hz, C-Ar), 152.4 (**C**=CH_2), 142.7 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 142.0 (C-Ar), 131.8 (CH-Ar), 129.2 (2xCH-Ar), 126.4 (2xCH-Ar), 116.9 (C=**C**H_2), 106.7 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 100.6 (d, *J* = 35.5 Hz, CH-Ar), 76.9 (CH-O), 31.8 (CH), 19.1 (CH_3), 17.6 (CH_3). ***For the other diastereoisomer:*** 161.5 (d, *J* = 241.0 Hz, C-Ar), 161.5 (d, *J* = 13.4 Hz, C-Ar), 152.6 (**C**=CH_2), 142.5 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 142.5 (C-Ar), 131.2 (CH-Ar), 128.9 (2xCH-Ar), 125.9 (2xCH-Ar), 120.2 (C=**C**H_2), 106.9 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 100.3 (d, *J* = 35.5 Hz, CH-Ar), 77.5 (CH-O), 31.8 (CH), 19.1 (CH_3), 16.7 (CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3065, 2969, 2935, 2876, 1611, 1575, 1443, 1387, 1368, 1323, 1272, 1232, 1083, 1070, 1055, 1023. **HRMS** (EI) calculated for $C_{17}H_{18}FNO_2S$: 319.1042, found: 319.1028.

2-((1-cyclopropyl-2-(phenylsulfinyl)allyl)oxy)-6-fluoropyridine V-7b

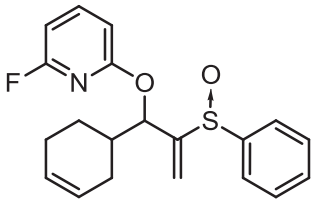


$C_{17}H_{16}FNO_2S$
M = 317.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-C**, the reaction was carried out using vinylsulfide **V-2d** (904 mg, 3 mmol) and *m*-CPBA (740 mg, 3 mmol) giving the crude sulfoxide. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 80:20) to afford the corresponding sulfoxide **V-7b** (780 mg, 82%) as a viscous pale yellow oil and as a 3:2 mixture of diastereoisomers.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the major diastereoisomer:*** 7.70-7.67 (m, 1H, CH-Ar), 7.60-7.57 (m, 1H, CH-Ar), 7.56-7.48 (m, 1H, CH-Ar), 7.45-7.43 (m, 2H, CH-Ar), 7.39-7.33 (m, 1H, CH-Ar), 6.45 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH-Ar), 6.38 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-Ar), 6.22 (s, 1H, C=C**H**(H)), 6.01 (s, 1H, C=C(H)**H**), 4.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, CH-O), 1.29-1.04 (m, 1H, CH), 0.59-0.47 (m, 2H, CH_2), 0.46-0.40 (m, 1H, C**H**(H)), 0.32-0.26 (m, 1H, C(H)**H**). ***For the minor diastereoisomer:*** 7.70-7.67 (m, 1H, CH-Ar), 7.60-7.57 (m, 1H, CH-Ar), 7.56-7.48 (m, 1H, CH-Ar), 7.45-7.43 (m, 2H, CH-Ar), 7.39-7.33 (m, 1H, CH-Ar), 6.38 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-Ar), 6.34 (s, 1H, C=C**H**(H)), 6.28 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH-Ar), 6.18 (s, 1H, C=C(H)**H**), 4.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, CH-O), 1.34-1.24 (m, 1H, CH), 0.59-0.47 (m, 2H, CH_2+C**H**(H)), 0.06-0.00 (m, 1H, C(H)**H**). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the major diastereoisomer:*** 161.5 (d, *J* = 241.6 Hz, C-Ar), 161.1 (d, *J* =13.4 Hz, C-Ar), 153.9 (**C**=CH_2), 142.7 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 142.3 (C-Ar), 131.7 (CH-Ar), 129.1 (2xCH-Ar), 126.6 (2xCH-Ar), 116.7 (C=**C**H_2), 107.0 (d, *J* = 5.1 Hz, CH-Ar), 100.6 (d, *J* = 35.3 Hz, CH-Ar), 76.4 (CH-O), 15.7 (CH), 4.19 (CH_2), 3.61 (CH_2). ***For the minor diastereoisomer:*** 7.70-7.67 (m, 1H, CH-Ar), 7.60-7.57 (m, 1H, CH-Ar), 7.56-7.48 (m, 1H, CH-Ar), 7.45-7.43 161.4 (d, *J* = 241.4 Hz, C-Ar), 161.1 (d, *J* = 13.4 Hz, C-Ar), 151.4 (**C**=CH_2), 142.6 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 142.4 (C-Ar), 131.7 (CH-Ar), 128.9 (2xCH-Ar), 126.2 (2xCH-Ar), 118.5 (C=**C**H_2), 107.2 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 100.4 (d, *J* = 35.4 Hz, CH-Ar), 75.4 (CH-O), 14.8 (CH), 4.27 (CH_2), 2.89 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3066, 2969, 2936, 2876, 1611, 1575, 1443, 1387, 1369, 1323, 1232, 1083, 1070, 1055, 1023. **HRMS** (EI) calculated for $C_{17}H_{16}FNO_2S$: 317.0886, found: 317.0891.

2-((1-(cyclohex-3-en-1-yl)-2-(phenylsulfinyl)allyl)oxy)-6-fluoropyridine **V-7c**

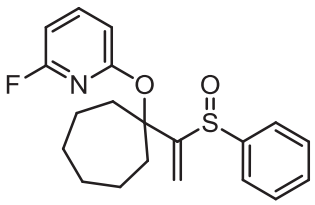


$C_{20}H_{20}FNO_2S$
M = 357.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-C**, the reaction was carried out using vinylsulfide **V-2e** (1.02 g, 3 mmol) and *m*-CPBA (744 mg, 3 mmol) giving the crude sulfoxide. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 75:25) to afford the corresponding sulfoxide **V-7c** as a 65:35 mixture of diastereoisomers (1.04 g, 97%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the major diastereoisomer:*** 7.71-7.66 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.49-7.40 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.38-6.32 (m, 2H, CH=CH), 6.26 (s, 1H, C=C**H**(H)), 5.88 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, C=C(H)**H**), 5.66-5.51 (m, 2H, CH=CH), 5.32 (dd, *J* = 12.4 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H, CH-O), 2.18-1.74 (m, 5H, CH+2xCH_2), 1.64-1.20 (2H, CH_2). ***For the minor diastereoisomer:*** 7.65-7.61 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.39-7.32 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.46 (td, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.4 Hz, 2H,), 6.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, C=C**H**(H)), 6.02 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, C=C(H)**H**), 5.66-5.51 (m, 2H, CH=CH), 5.46 (dd, *J* = 14.2 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH-O), 2.18-1.74 (m, 5H, CH+2xCH_2), 1.64-1.20 (2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the major diastereoisomer:*** 161.6 (d, *J* = 241.9 Hz, C-Ar), 161.6 (d, *J* = 13.4 Hz, C-Ar), ***For the minor diastereoisomer:*** 161.6 (d, *J* = 14.2 Hz, C-Ar), 161.5 (d, *J* = 241.6 Hz, C-Ar), **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) **HRMS** (EI) calculated for $C_{20}H_{20}FNO_2S$: 357.1199, found: 357.1183.

2-fluoro-6-((1-(1-(phenylsulfinyl)vinyl)cycloheptyl)oxy)pyridine **V-7d**



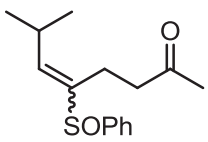
$C_{20}H_{22}FNO_2S$
M = 359.5 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-C**, the reaction was carried out using vinylsulfide **V-2k** (859 mg, 2.5 mmol) and *m*-CPBA (620 mg, 2.5 mmol) giving the crude sulfoxide. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 75:25) to afford the corresponding sulfoxide **V-7d** (755 mg, 83%) as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.60-7.54 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.45 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 7.32-7.24 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.33 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.3 Hz,

1H, CH-Ar), 6.3 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH-Ar), 6.29 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, C=C**H**(H)), 5.92 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, C=C(H)**H**), 2.60-2.54 (m, 1H, C**H**(H)-C-O), 2.14-1.94 (m, 3H, CH_2-C-O+ C(H)**H**-C-O), 1.65-1.40 (m, 7H, 3xCH_2+C**H**(H)), 1.40-1.27 (m, 1H, C(H)**H**). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 161.1 (d, *J* =240.1 Hz, C-Ar), 161.1 (d, *J* =14.4 Hz, C-Ar), 160.0 (**C**=CH_2), 143.3 (C-Ar), 142.1 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 131.2 (CH-Ar), 128.6 (2xCH-Ar), 126.5 (2xCH-Ar), 115.2 (C=**C**H_2), 108.2 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 100.3 (d, *J* = 35.8 Hz, CH-Ar), 86.2 (C-O), 41.2 (CH_2), 38.6 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.9 (CH_2), 22.7 (CH_2), 22.5 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3065, 2930, 2861, 1610, 1575, 1439, 1364, 1327, 1273, 1232, 1192, 1082, 1069, 1053, 1014. **HRMS** (EI) calculated for $C_{20}H_{22}FNO_2S$: 359.1355, found: 319.1364. **Mp** (°C) 73-74.

7-methyl-5-(phenylsulfinyl)oct-5-en-2-one V-8a



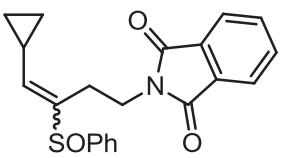
$C_{15}H_{20}O_2S$
M = 264.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-B1**, the reaction was carried out using the olefin **V-7a** (319 mg, 1.0 mmol) and the xanthate **V-3a**[10] (90 mg, 0.5 mmol). The reaction needed 240 mol% of DLP to go to completion (12 h). The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (10:90, 50:50) to afford the corresponding vinylsulfoxide **V-8a** (74 mg, 56%) as a colorless oil and as a mixture of two geometric isomers in a *E*/*Z* = 85:15 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:*** 7.56-7.51 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.49-7.43 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.26 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, C=CH), 2.69-2.59 (m, 1H, CH), 2.54-2.17 (m, 4H, 2xCH_2), 1.98 (s, 3H, CH_3-CO), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH_3), 1.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH_3). ***For the (Z) isomer:***7.56-7.51 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.49-7.43 (m, 3H, 3xCH-Ar), 5.78 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, C=CH), 3.40-3.30 (m, 1H, CH), 2.54-2.17 (m, 4H, 2xCH_2), 1.99 (s, 3H, CH_3-CO), 1.11 (d, *J* = 6.3 Hz, CH_3), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:*** 206.9 (C=O), 144.4 (C-Ar), 141.7 (**C**=CH), 130.7 (**C**H=C), 129.1 (2xCH-Ar), 124.8 (2xCH-Ar), 43.1 (**C**H_2-CO), 29.6 (**C**H_3-CO), 28.0 (**C**H_2-C=CH), 22.3 (**C**H_3-CH), 22.2 (**C**H_3-CH), 18.6 (**C**H-CH_3). ***For the (Z) isomer:*** 207.3 (C=O), 146.1 (C-Ar), 143.1 (**C**=CH), 130.2 (**C**H=C), 129.1 (2xCH-Ar), 124.1 (2xCH-Ar), 43.0 (**C**H_2-CO), 29.7 (**C**H_3-CO), 28.1 (**C**H_2-C=CH), 22.9 (**C**H_3-CH), 22.8 (**C**H_3-CH), 21.0 (**C**H-CH_3).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3064, 2964, 2929, 2870, 1720, 1558, 1541, 1443, 1363, 1323, 1162, 1084, 1047. **HRMS** (EI) calculated for $C_{15}H_{20}O_2S$: 264.1184, found: 264.1195.

2-(4-cyclopropyl-3-(phenylsulfinyl)but-3-en-1-yl)isoindoline-1,3-dione V-8b



$C_{21}H_{19}NO_3S$
M = 365.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-B1**, the reaction was carried out using the olefin **V-7b** (319 mg, 1.0 mmol) and the xanthate **V-3b**[2] (140 mg, 0.5 mmol). The reaction needed 240 mol% of DLP to go to completion (12 h). The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (10:9, 100:0) to afford the corresponding vinylsulfoxide **V-8b** (122 mg, 67%) as a pale yellow oil and as a mixture of two geometric isomers in a *E*/*Z* = 65:35 ratio.

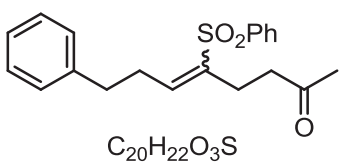
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:***7.82-7.79 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.70-7.65 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.54-7.44 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.41-7.37 (m, 1H, CH-Ar), 5.87 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, C=CH), 3.70-3.53 (m, 2H, CH_2), 2.60-2.48 (m, 2H, CH_2), 1.78-1.69 (m, 1H, CH), 0.92-0.81 (m, 2H, CH_2), 0.67-0.54 (m, 2H, CH_2). ***For the (Z) isomer:*** 7.78-7.76 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.70-7.65 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.59-7.57 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.54-7.44 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.34-7.30 (m, 1H, CH-Ar), 5.42 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, C=CH), 3.53-3.43 (m, 2H, CH_2), 2.43-2.30 (m, 2H, CH_2), 1.78-1.69 (m, 1H, CH), 1.0-0.95 (m, 2H, CH_2), 0.67-0.54 (m, 2H, CH_2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:*** 206.9 (C=O), 144.4 (C-Ar), 141.7 (**C**=CH), 130.7 (**C**H=C), 129.1 (2xCH-Ar), 124.8 (2xCH-Ar), 43.1 (**C**H_2-CO), 29.6 (**C**H_3-CO), 28.0 (**C**H_2-C=CH), 22.3 (**C**H_3-CH), 22.2 (**C**H_3-CH), 18.6 (**C**H-CH_3). ***For the (Z) isomer:*** 207.3 (C=O), 146.1 (C-Ar), 143.1 (**C**=CH), 130.2 (**C**H=C), 129.1 (2xCH-Ar), 124.1 (2xCH-Ar), 43.0 (**C**H_2-CO), 29.7 (**C**H_3-CO), 28.1 (**C**H_2-C=CH), 22.9 (**C**H_3-CH), 22.8 (**C**H_3-CH), 21.0 (**C**H-CH_3).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3064, 2964, 2929, 2870, 1720, 1558, 1541, 1443, 1363, 1323, 1162, 1084, 1047.

HRMS (EI) calculated for $C_{15}H_{20}O_2S$: 264.1184, found: 264.1195.

8-Phenyl-5-(phenylsulfonyl)oct-5-en-2-one **(±)-MGB-4'a**

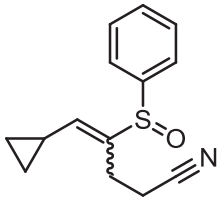


$C_{20}H_{22}O_3S$
M = 342.5 g.mol^{-1}

m-CPBA 70-75% (300 mg, 1.25 mmol) was added portionwise to a room temperature solution of vinylsulfide **MGB-4a** (155 mg, 0.5 mmol) in DCM (5 mL). The resulting solution was stirred for 4 h and quenched with aqueous $NaHCO_{3(sat.)}$. After usual work up, the residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 7:3) to afford the corresponding sulfone **(±)-MGB-4'a** (146 mg, 85%) as a mixture of *Z/E* isomers in a 2:1 ratio in favor of the *Z* isomer and as a colorless oil which solidified upon standing.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 6.94-7.81 (m, 10H, CH-Ar), 6.16 (t, *J*= 7.7 Hz, 1H, C=CH), 2.99-3.03 (m, 2H, C**H$_2$**-CH=C), 2.73-2.77 (m, 4H, CH_2-Ph+CH_2-CSO_2Ph), 2.54-2.57 (m, 2H, CH_2-CO), 2.12 (s, 3H, CH_3). ***For the (E) isomer:*** 6.94-7.73 (m, 10H, CH-Ar), 6.94 (t, *J*= 7.7 Hz, 1H, C=CH), 2.80-2.83 (m, 2H, C**H$_2$**-CH=C), 2.50-2.55 (m, 2H, CH_2-Ph), 2.34-2.39 (m, 2H, CH_2-CO), 2.24-2.28 (m, 2H, CH_2-CSO_2Ph), 2.01 (s, 3H, CH_2-CO). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 206.3 (C=O), 143.9 (C=**C**H), 141.1 (C-Ar), 140.5 (C-Ar), 139.6 (**C**=CH), 133.2 (CH-Ar), 129.2 (2xCH-Ar), 128.5 (2xCH-Ar), 128.5 (2xCH-Ar), 127.1 (2xCH-Ar), 126.2 (CH-Ar), 43.0 (CH_2-CO), 35.0 (**C**H_2-CH=C), 30.1 (CH-Ph), 29.3 (Me), 27.6 (**C**H_2-CSO_2Ph). ***For the (E) isomer:*** 206.9 (C=O), 142.0 (C=**C**H), 140.5 (C-Ar), 140.2 (C-Ar), 139.3 (**C**=CH), 133.1 (CH-Ar), 129.1 (2xCH-Ar), 128.6 (2xCH-Ar), 128.5 (2xCH-Ar), 127.9 (2xCH-Ar), 126.4 (CH-Ar), 42.1 (CH_2-CO), 34.4 (**C**H_2-CH=C), 30.3 (CH-Ph), 29.7 (Me), 20.1 (**C**H_2-CSO_2Ph). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3066, 3029, 2929, 2860, 1720, 1640, 1604, 1586, 1497, 1479, 1447, 1359, 1317, 1148, 1085, 1030. **HRMS** (EI) calculated for $C_{20}H_{22}O_3S$: 342.1290, found: 342.1278.

5-cyclopropyl-4-(phenylsulfinyl)pent-4-enenitrile **V-4'j**



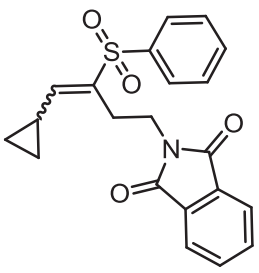
$C_{14}H_{15}NOS$
M = 245.3 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-C**, the reaction was carried out using vinylsulfide **V-4j** (130 mg, 0.57 mmol) and *m*-CPBA (140 mg, 0.57 mmol) giving the crude sulfoxide. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 60:40) to afford the corresponding sulfoxide

V-4'j (110 mg, 79%) as a colorless oil and as a 65:35 mixture of (*Z*) and (*E*) isomers.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 7.60-7.254 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.52-7.43 (m, 3H, 3xCH-Ar), 5.46 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, C=CH), 2.47-2.16 (m, 5H, CH_2-CN+ CH_2-CSOPh+CH), 1.08-0.99 (m, 2H, CH_2), 0.75-0.60 (m, 2H, CH_2). ***For the (E) isomer:*** 7.60-7.254 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.52-7.43 (m, 3H, 3xCH-Ar), 5.92 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, C=CH), 2.68-2.60 (m, 1H, C**H**(H)-CN), 2.47-2.16 (m, 3H, C(H)**H**-CN+CH_2-CSOPh), 1.68-1.59 (m, 1H, CH), 1.08-0.99 (m, 2H, CH_2), 0.75-0.60 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 145.8 (C=**C**H), 143.0 (C-Ar), 138.3 (**C**=CH), 130.8 (CH-Ar), 129.2 (2xCH-Ar), 123.7 (2xCH-Ar), 118.6 (CN), 23.2 (**C**H_2-C=CH), 18.1 (CH_2-CN), 11.7 (CH), 9.1 (CH_2), 8.0 (CH_2 Z isomer). ***For the (E) isomer:*** 146.1 (C=**C**H), 142.6 (C-Ar), 138.5 (**C**=CH), 130.8 (CH-Ar), 130.4 (2xCH-Ar), 124.4 (2xCH-Ar), 118.6 (CN), 20.3 (**C**H_2-C=CH), 17.4 (CH_2-CN), 11.5 (CH), 9.0 (CH_2), 8.9 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3065, 3011, 2931, 2249, 1640, 1477, 1443, 1429, 1083, 1048. **HRMS** (EI) calculated for $C_{14}H_{15}NOS$: 245.0874, found: 245.0874.

2-(4-cyclopropyl-3-(phenylsulfonyl)but-3-en-1-yl)isoindoline-1,3-dione V-8'b



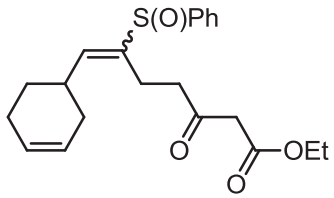
$C_{21}H_{19}NO_4S$
M = 381.4 g.mol^{-1}

To a solution of vinylsulfoxide **V-8b** (70 mg, 0.19 mmol) in DCM (2 mL) was added *m*-CPBA 70-75% (94 mg, 0.38 mmol) and the resulting suspension was stirred for 2 h at room temperature. The suspension was then filtered and the organic layer was washed successively with aqueous $NaHCO_{3(sat.)}$ and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/ethyl acetate 7:3) to afford the desired sulfone **V-8'b** (70 mg, 95%) as a 2:1 mixture of geometric isomers in favor of the (*E*) isomer and as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 7.93-7.87 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.82-7.76 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.72-7.66 (m, 2H, CH-Ar), 7.59-7.50 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.35 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H,CH=C), 3.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH_2-N), 2.67 (t, *J* =7.6 Hz, 2H, CH_2-CSO_2Ph), 1.73-1.62 (m, 1H, CH), 0.95-0.90 (m, 2H, CH_2), 0.70-0.65 (m, 2H, CH_2). ***For the (E) isomer:*** 7.93-7.87 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.82-7.76 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.72-7.66 (m, 2H, CH-Ar), 7.49-7.43 (m, 3H, 3xCH-Ar), 5.36 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH=C),

3.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2-N), 2.90-2.80 (m, 1H, CH), 2.59 (t, *J* =7.2 Hz, 2H, CH_2-CSO_2Ph), 0.99-0.95 (m, 2H, CH_2), 0.49-0.45 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:*** 168.0 (2xNC=O), 149.3 (**C**H=C), 139.5 (C-Ar), 134.2 (**C**=CH), 133.9 (2xCH-Ar), 133.1 (CH-Ar), 132.0 (C-Ar), 129.1 (2xCH-Ar), 128.2 (2xCH-Ar), 123.1 (2xCH-Ar), 36.6 (CH_2-N), 25.4 (**C**H_2-CSO_2Ph), 11.5 (CH), 9.0 (2xCH_2). ***For the (Z) isomer:*** 167.9 (2xNC=O), 150.9 (**C**H=C), 141.1 (C-Ar), 133.9 (2xCH-Ar), 133.7 (**C**=CH), 133.0 (CH-Ar), 131.8 (C-Ar), 129.0 (2xCH-Ar), 127.3 (2xCH-Ar), 123.2 (2xCH-Ar), 37.6 (CH_2-N), 31.3 (**C**H_2-CSO_2Ph), 11.2 (CH), 9.2 (2xCH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3069, 3012, 2941, 1775, 1719, 1637, 1469, 1446, 1439, 1396, 1362, 1321, 1307, 1150, 1087. **HRMS** (EI) calculated for $C_{21}H_{19}NO_4S$: 381.1035, found: 381.1021.

ethyl 7-(cyclohex-3-en-1-yl)-3-oxo-6-(phenylsulfinyl)hept-6-enoate V-8c



$C_{21}H_{26}O_4S$
M = 374,3 g.mol^{-1}

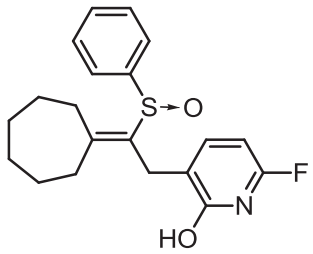
Following general procedure **V-B1**, the reaction was carried out using the olefin **V-7c** (715 mg, 2.0 mmol) and the xanthate **V-3l**[26] (250 mg, 1.0 mmol). The reaction needed 200 mol% of DLP to go to completion (10 h). The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (10:90, 50:50) to afford the corresponding vinylsulfoxide **V-8c** (80 mg, 20%) as a pale yellow oil and as a mixture of two geometric isomers in a *E*/*Z* = 85:15 ratio. Each geometric isomer was obtained as a 6:4 mixture of diastereoisomers.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:*** 7.62-7.53 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.52-7.42 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.40 (d, *J* = 10.2 Hz, 0.6H, C=CH major dia), 6.39 (d, *J* = 10.2 Hz, 0.6H, C=CH minor dia), 5.76-5.63 (m, 2H, CH=CH), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH_2-O), 3.29 (s, 1.8H, CH_2 major dia), 3.28 (s, 1.2H, CH_2 minor dia), 2.71-2.75 (m, 2H, CH_2), 2.53-2.38 (m, 2H, CH_2), 2.37-2.22 (m, 2H, CH_2), 2.15-1.87 (m, 3H, CH+CH_2), 1.81-1.40 (m, 2H, CH_2), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, CH_3CH_2O). ***For the (Z) isomer:*** 7.62-7.53 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.52-7.42 (m, 3H, 3xCH-Ar), 5.92 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, C=CH), 5.76-5.63 (m, 2H, CH=CH), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH_2-O), 3.29 (s, 1.8H, CH_2 major dia), 3.28 (s, 1.2H, CH_2 minor dia), 2.71-2.75 (m, 2H, CH_2), 2.53-2.38 (m, 2H, CH_2),

[26] For the preparation of xanthate **V-3l**, see: Tate, E. W.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4683.

2.37-2.22 (m, 2H, CH_2), 2.15-1.87 (m, 3H, CH+CH_2), 1.81-1.40 (m, 2H, CH_2), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, CH_3CH_2O). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:*** 201.1 (C=O), 166.8 (OC=O), 143.0 (C-Ar), 142.5 (**C**=CH), 142.2 (C=**C**H), 130.8 (**C**H=CH), 129.2 (2xCH-Ar), 126.9 (CH=**C**H), 125.1 (CH-Ar), 124.8 (CH-Ar), 124.8 (CH-Ar), 49.0 (CH_2), 42.6 (CH_2), 33.3 (CH), 30.7 (CH_2), 28.0 (CH_2), 24.0 (CH_2), 18.6 (CH_2), 14.1 (CH_3). ***For the (Z) isomer:*** 201.1 (C=O), 166.8 (OC=O), 143.0 (C-Ar), 142.5 (**C**=CH), 142.6 (C=**C**H), 130.8 (**C**H=CH), 129.2 (2xCH-Ar), 127.1 (CH=**C**H), 124.9 (CH-Ar), 124.8 (CH-Ar), 124.2 (CH-Ar), 61.4 (CH_2), 42.7 (CH_2), 33.4 (CH), 30.6 (CH_2), 28.1 (CH_2), 24.0 (CH_2), 18.5 (CH_2), 14.1 (CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3064, 3028, 2983, 2926, 2858, 2253, 1747, 1720, 1651, 1630, 1476, 1443, 1367, 1315, 1232, 1150, 1083, 1047. **HRMS** (EI) calculated for $C_{22}H_{28}SO_4$: 388.1708, found: 388.1688.

3-(2-cycloheptylidene-2-(phenylsulfinyl)ethyl)-6-fluoropyridin-2-ol V-9



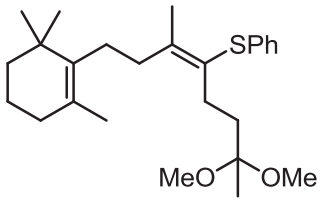
$C_{20}H_{22}FNO_2S$
M = 359.5 g.mol^{-1}

In a 10 mL round bottom flask equipped with a magnetic stir bar and a condenser was charged the starting olefin **V-7d** (80 mg, 0.22 mmol) and ethyl acetate (6 mL). The resulting mixture was refluxed for 30 hours after which the TLC showed no remaining starting material. The solution was cooled to room temperature and evaporated to dryness. Chromatography under silica gel (pentane:ethyl acetate 7:3) afforded the rearranged product **V-9** as a colorless oil (72 mg, 90%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 11.76 (br-s, 1H, OH), 7.54-7.51 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.47-7.38 (m, 4H, 4xCH-Ar), 6.25 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, CH-Ar), 3.45 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, C**H**(H)-CSOPh), 3.32 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, C(H)**H**-CSOPh), 3.11-3.04 (m, 1H, C**H**(H)-C=CSOPh), 2.86-2.79 (m, 1H, C(H)**H**-C=CSOPh), 2.31 (t, *J* = 6.0 Hz, CH_2-C=CSOPh), 1.90-1.80 (m, 1H, C**H**(H)), 1.75-1.29 (m, 7H, C(H)**H**+3xCH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 160.2 (d, *J* = 12.7 Hz, C-Ar), 160.0 (d, *J* = 242.7 Hz, C-Ar), 155.7 (**C**=CSOPh), 143.8 (d, *J* = 8.3 Hz, CH-Ar), 142.7 (C-Ar), 135.8 (C=**C**SOPh), 130.2 (CH-Ar), 129.1 (2xCH-Ar), 124.2 (2xCH-Ar), 117.1 (d, *J* = 5.0 Hz, C-Ar), 98.9 (d, *J* = 32.4 Hz, CH-Ar), 33.8 (**C**H_2-C=C), 32.6 (**C**H_2-C=C), 28.9 (**C**H_2-C=C), 28.8 (CH_2), 28.0 (CH_2), 26.0 (CH_2), 23.2 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3561, 3062,

2959, 2870, 2737, 20704, 2595, 1742, 1624, 1597, 1583, 1471, 1439, 1429, 1373, 1339, 1241. **HRMS** (EI) calculated for $C_{20}H_{22}FNO_2S$: 359.1355, found: 359.1353.

7,7-dimethoxy-3-methyl-1-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)oct-3-en-4-yl)(phenyl)sulfane **V-10a**

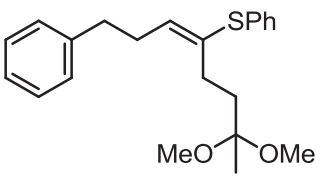


$C_{26}H_{40}O_2S$
M = 416,6 g.mol^{-1}

Trimethyl orthoformate (0.5 mL, 5 mmol) was added to a solution of ketone **V-4r** (122 mg, 0.33 mmol) in methanol (3 mL). The resulting solution was refluxed overnight and evaporated to dryness. Ether was added and the organic layer was successively washed with $NaHCO_{3(sat.)}$ and brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and evaporated to dryness to give ketal **V-10a** (128 mg, 93%) as a colorless oil asn as a mixture of geometric isomer in a *Z*/*E* = 2:1 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 7.26-7.15 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.14-7.05 (m, 1H, CH-Ar), 3.12 (s, 6H, 2xOMe), 2.53-2.42 (m, 1H, C**H**(H)), 2.37-2.21 (m, 2H, CH_2), 2.18-2.11 (m, 1H, C(H)**H**), 2.08-2.04 (m, 1H, C**H**(H)), 1.96 (s, 3H, Me), 1.94-1.78 (m, 4H, 2xCH_2), 1.64 (s, 3H, Me), 1.61-1.52 (m, 3H, C(H)**H**+CH_2), 1.47-1.38 (m, 2H,CH_2), 1.17 (s, 3H, Me), 1.00 (s, 6H, 2xMe). ***For the (E) isomer:*** 7.26-7.15 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.14-7.05 (m, 1H, CH-Ar), 3.10 (s, 6H, 2xOMe), 2.53-2.42 (m, 1H, C**H**(H)), 2.37-2.21 (m, 2H, CH_2), 2.18-2.11 (m, 1H, C(H)**H**), 2.08-2.04 (m, 1H, C**H**(H)), 2.06 (s, 3H, Me), 1.94-1.78 (m, 4H, 2xCH_2), 1.69 (s, 3H, Me), 1.61-1.52 (m, 3H, C(H)**H**+CH_2), 1.47-1.38 (m, 2H, CH_2), 1.17 (s, 3H, Me), 1.06 (s, 6H, 2xMe). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 144.3 (**C**=CSPh), 137.1 (**C**=C), 136.5 (C-Ar), 128.7 (2xCH-Ar), 128.4 (2xCH-Ar), 127.6 (C=**C**), 125.8 (C=**C**Sph), 125.3 (CH-Ar), 101.2 (**C**$(OMe)_2$), 47.9 (2xOMe), 39.9 (CH_2), 37.7 (CH_2), 35.2 (CH_2), 35.0 (CH_2), 32.8 (CH_2), 28.6 (2xMe), 28.3 (CH_2), 27.7 (CH_2), 20.8 (Me), 19.8 (Me), 19.5 (CH_2), 19.0 (Me). ***For the (E) isomer:*** 144.8 (**C**=CSPh), 136.9 (**C**=C), 136.5 (C-Ar), 128.8 (2xCH-Ar), 127.8 (2xCH-Ar), 127.7 (C=**C**), 126.0 (C=**C**Sph), 125.1 (CH-Ar), 101.1 (**C**$(OMe)_2$), 47.9 (2xOMe), 39.8 (CH_2), 35.8 (CH_2), 35.5 (CH_2), 35.0 (CH_2), 32.8 (CH_2), 28.7 (2xMe), 28.5 (CH_2), 27.5 (CH_2), 21.2 (Me), 20.8 (Me), 19.9 (Me), 19.5 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3074, 2957, 2932, 2867, 2829, 1583, 1477, 1458, 1439, 1377, 1360, 1271, 1216, 1173, 1107, 1075. **HRMS** (EI) calculated for $C_{26}H_{40}O_2S$: 416.2749, found: 416.2747.

7,7-dimethoxy-1-phenyloct-3-en-4-yl)(phenyl)sulfane **V-10b**

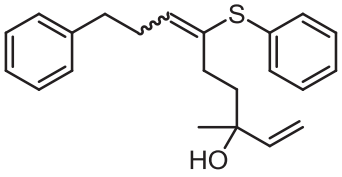


$C_{22}H_{28}O_2S$
M = 356.5 g.mol^{-1}

Trimethyl orthoformate (1 mL, 10 mmol) was added to a solution of ketone **MGB-4a** (280 mg, 0.9 mmol) in methanol (9 mL). The resulting solution was refluxed overnight and evaporated to dryness. Ether was added and the organic layer was successively washed with $NaHCO_{3(sat.)}$ and brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and evaporated to dryness to give ketal **V-10b** (96 mg, 30%) as a colorless oil asn as a mixture of geometric isomer in a *Z*/*E* = 65:35 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 7.32-7.26 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.25-7.12 (m, 8H, 8xCH-Ar), 5.93 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, C=CH), 3.06 (s, 6H, 2xOMe), 2.75-2.62 (m, 4H, 2xCH_2), 2.17-2.08 (m, 2H, CH_2), 1.80-1.75 (m, 2H, CH_2), 1.09 (s, 3H, Me). ***For the (E) isomer:*** 7.32-7.26 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.25-7.12 (m, 8H, 8xCH-Ar), 5.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, C=CH), 3.09 (s, 6H, 2xOMe), 2.75-2.62 (m, 2H, CH_2), 2.50-2.44 (m, 2H, CH_2), 2.17-2.08 (m, 2H, CH_2), 1.74-1.69 (m, 2H, CH_2), 1.14 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 141.5 (C=**C**H), 135.1 (C-Ar), 134.2 (**C**=CH), 129.7 (2xCH-Ar), 128.8 (2xCH-Ar), 128.5 (2xCH-Ar), 128.2 (2xCH-Ar), 126.0 (CH-Ar), 125.8 (CH-Ar), 101.2 (**C**$(OMe)_2$), 47.9 (2xOMe), 35.7 (CH_2), 35.5 (CH_2), 32.4 (CH_2), 31.5 (CH_2), 20.8 (Me). ***For the (E) isomer:*** 141.3 (C=**C**H), 135.0 (C-Ar), 134.4 (**C**=CH), 130.4 (2xCH-Ar), 128.8 (2xCH-Ar), 128.5 (2xCH-Ar), 128.4 (2xCH-Ar), 126.4 (CH-Ar), 126.0 (CH-Ar), 101.1 (**C**$(OMe)_2$), 48.0 (2xOMe), 35.6 (CH_2), 35.2 (CH_2), 31.0 (CH_2), 26.0 (CH_2), 20.8 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3064, 3029, 2993, 2942, 2858, 2829, 1584, 1496, 1478, 1454, 1439, 1378, 1270, 1213, 1173, 1107, 1074, 1054. **HRMS** (EI) calculated for $C_{22}H_{26}O_2S$: 356.1810, found: 356.1826.

3-methyl-9-phenyl-6-(phenylthio)nona-1,6-dien-3-ol **V-12a**



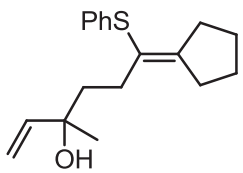
$C_{22}H_{26}OS$
M = 338.5 g.mol^{-1}

To a solution of sulfide **MGB-4a** (156 mg, 0.5 mmol) in THF (1 mL) at 0 °C was added dropwise methyl magnesium bromide 0.7M in THF (1.43 mL, 1 mmol). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 2 h. Water and saturated NH_4Cl were added to the reaction

mixture and the aqueous layer was extracted with ether twice. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and evaporated. The residue was purified over silica gel (pentane/ethyl acetate 97:3) to afford the allylic alcohol **V-12a** (148 mg, 87%) as a mixture of geometric isomers in a *Z*/*E* = 65:35 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 7.36-7.26 (m, 2H, 2xCHAr), 7.29-7.21 (m, 8H, 8xCH-Ar), 5.96 (t, *J*= 6.8 Hz, 1H C=CH), 5.84-5.75 (m, 1H, C**H**=CH_2), 5.17 (dd, *J*= 17.3 Hz, *J*= 1.2 Hz, 1H, CH=C**H**(H)), 4.98 (dd, *J*= 10.7 Hz, *J*= 1.2 Hz, 1H, C=C(H)**H**), 2.79-2.75 (m, 2H, CH_2), 2.73-2.67 (m, 2H, CH_2), 2.24-2.09 (m, 2H, CH_2), 1.80-1.57 (m, 3H, CH_2+OH), 1.21 (s, 3H, Me). ***For the (E) isomer:*** 7.36-7.26 (m, 2H, 2xCHAr), 7.29-7.21 (m, 8H, 8xCH-Ar), 5.85 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H, C=CH), 5.84-5.75 (m, 1H, C**H**=CH_2), 5.17 (dd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH=C**H**(H)), 5.02 (dd, *J*= 10.7 Hz, *J*= 1.2 Hz, 1H, C=C(H)**H**), 2.79-2.75 (m, 2H, CH_2), 2.50 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH_2), 2.24-2.09 (m, 2H, CH_2), 1.80-1.57 (m, 3H, CH_2+OH), 1.22 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 144.5 (C=**C**H), 141.5 (**C**H=CH_2), 135.0 (C-Ar), 134.9 (**C**=CH), 134.4 (C-Ar), 129.7 (2xCH-Ar), 128.8 (2xCH-Ar), 128.5 (2xCH-Ar), 128.3 (2xCH-Ar), 126.0 (CH-Ar), 125.8 (CH-Ar), 111.8 (CH=**C**H_2), 73.0 (C-OH), 41.2 (CH_2), 35.5 (CH_2), 32.1 (CH_2), 31.5 (CH_2), 27.7 (Me). ***For the (E) isomer:*** 144.5 (C=**C**H), 141.4 (**C**H=CH_2), 135.0 (C-Ar), 134.7 (**C**=CH), 134.7 (C-Ar), 130.5 (2xCH-Ar), 128.8 (2xCH-Ar), 128.6 (2xCH-Ar), 128.3 (2xCH-Ar), 126.5 (CH-Ar), 126.0 (CH-Ar), 111.9 (CH=**C**H_2), 72.9 (C-OH), 40.8 (CH_2), 35.6 (CH_2), 31.0 (CH_2), 27.7 (CH_2), 25.7 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3612, 3086, 3064, 3029, 2971, 2927, 2857, 1604, 1584, 1496, 1478, 1453, 1440, 1409, 1372, 1315, 1231, 1087, 1025. **HRMS** (EI) calculated for $C_{22}H_{26}OS$: 338.1704, found: 338.1704.

6-cyclopentylidene-3-methyl-6-(phenylthio)hex-1-en-3-ol **V-12b**



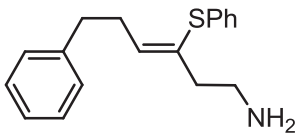
$C_{18}H_{24}OS$
M = 288.4 g.mol^{-1}

To a solution of vinylsulfide **V-4s** (132 mg, 0.5 mmol) in THF (1.3 mL) at 0°C was added dropwise methyl magnesium bromide 0.7 M in THF (1.43 mL, 1 mmol). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 1h30. Water and saturated NH_4Cl were added to the reaction mixture and the aqueous layer was

extracted with ether twice. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and evaporated. The residue was purified over silica gel (pentane/ethyl acetate 92:8) to afford the allylic alcohol **V-12b** (138 mg, 96%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.24-7.18 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.14-7.10 (m, 3H, 3xCH-Ar), 5.80 (dd, *J*= 17.3 Hz, *J*= 10.8 Hz, 1H, C**H**=CH_2), 5.14 (dd, *J*= 17.3 Hz, *J*= 1.2 Hz, 1H, CH=C**H**(H)), 4.97 (dd, *J*= 10.8 Hz, *J*= 1.2 Hz, 1H, CH=C(H)**H**), 2.44 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H, CH_2), 2.40 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H, CH_2), 2.79-2.57 (m, 8H, 4x CH_2), 1.21 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 152.3 (**C**=CSph), 144.7 (**C**H=CH_2), 136.5 (C-Ar), 128.7 (2xCH-Ar), 128.2 (2xCH-Ar), 125.3 (CH-Ar), 121.9 (C=**C**SPh), 111.7 (CH=**C**H_2), 73.0 (C-OH), 40.4 (CH_2), 33.7 (CH_2), 31.7 (CH_2), 29.1 (CH_2), 27.7 (Me), 27.0 (CH_2), 26.4 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3611, 3074, 3005, 2958, 2886, 2869, 1640, 1583, 1477, 1451, 1439, 1430, 1371, 1307, 1261, 1232, 1086. **HRMS** (EI) calculated for 288.1548, found: 288.1548.

6-phenyl-3-(phenylthio)hex-3-en-1-amine V-13



$C_{18}H_{21}NS$
M = 283.4 $g.mol^{-1}$

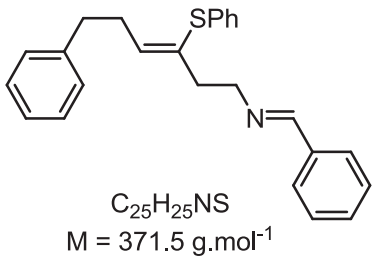
Hydrazine (613 µL, 12.5 mmol), was added to a solution of phtalimide **MGB-4c**[27] (1.03 g, 2.5 mmol) in methanol (5 mL). The resulting solution was refluxed for 1 h 15 min, allowed to cool to romm temperature and then evaporated to dryness. The residue was then taken in DCM (10 mL) and filtrated. The DCM solution was evaporated to dryness and the residue was purified by flash column chromatography (DCM/MeOH/NH_4OH, 10:1:1) to afford the desired amine **V-13** (590 mg, 83%) as a mixture of geometric isomers in a *Z*/*E* = 95:5 ratio.

Only the (Z) isomer is described: **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.31-7.26 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.25-7.14 (m, 8H, 8xCH-Ar), 5.95 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, C=CH), 2.79-2.71 (m, 6H, 3xCH_2), 2.24 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH_2), 1.05 (brs, 2H, NH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 141.2 (**C**=CH), 137.0 (C=**C**H), 134.7 (C-Ar), 131.7 (C-Ar), 129.6 (2xCH-Ar), 128.7 (2xCH-Ar), 128.4 (2xCH-Ar), 128.2 (2xCH-Ar), 126.0 (CH-Ar), 125.8 (CH-Ar), 41.1 (**C**H_2-CS), 40.1 (CH_2-N), 35.4 (**C**H_2-Ar), 31.4 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3389, 3064, 3029, 3004, 2926, 2856, 2336, 1941, 1867, 1801, 1625, 1604, 1584, 1496,

[27] Compound **MGB-4c** was originally obtained as a mixture of (*Z*) and (*E*) isomers in a 2:1 ratio but recristallization from petroleum ether/ethyl acetate 95:5 afforded **MGB-4c** in a *Z*/*E* = 95:5 ratio.

1478, 1454, 1439, 1381, 1261, 1086, 1069, 1025. **HRMS** (EI) calculated for $C_{18}H_{21}NS$: 283.1395, found:283.1396.

N-benzylidene-6-phenyl-3-(phenylthio)hex-3-en-1-amine V-14



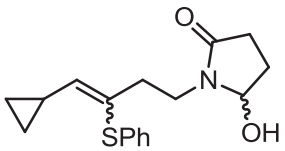
To a solution of amine **V-13** (283 mg, 1 mmol) in *tert*-butylmethylether (2 mL) was added a solution of freshly distilled benzaldehyde (106 mg, 1 mmol) in THF (1 mL). The solution was stirred for 1 h at room temperature and evaporayed to dryness to give the desired imine **V-14** (371 mg, 100%) as a mixture of geometric isomers in a *Z*/*E* = 95:5.

Only the (Z) isomer is described: **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 8.19 (s, 1H, N=CH) 7.72-7.69 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.45-7.39 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.31-7.14 (m, 10H, 10xCH-Ar), 6.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, C=CH), 3.74 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2-N), 2.72-2.65 (m, 4H, 2xCH_2), 2.56 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3064, 3029, 2925, 2843, 1941, 1879, 1802, 1719, 1647, 1582, 1496, 1478, 1452, 1439, 1375, 1340, 1309, 1261, 1219, 1087, 1025. **HRMS** (EI) calculated for $C_{25}H_{25}NS$: 371.1708, found: 371.1708.

GENERAL PROCEDURE V-D : MONO-REDUCTION OF THE SUCCINIMIDE AND PHTALIMIDE

To a 0 °C solution of succinimide or phtalimide (n mmol) in a 1:1 mixture of THF and methanol (10n mL) was added $NaBH_4$ (3n mmol) in one portion. The solution was stirred for 1h at 0 °C and allowed to warm to room temperature. If the reaction was not complete portions of $NaBH_4$ (3n mmol) were added every 2 hours until full conversion of the starting material. The reaction mixture was quenched with water and evaporated. DCM was added, the layers were separated and the organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and evaporated to dryness. The residue was then purified by flash chromatography over silica gel to afford the desired hemiaminal.

1-(4-cyclopropyl-3-(phenylthio)but-3-en-1-yl)-5-hydroxypyrrolidin-2-one **V-13a**

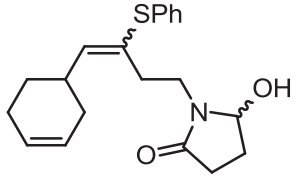


$C_{17}H_{21}NO_2S$
M = 303.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-D**, succinimide **V-4k** (152 mg, 0.5 mmol) was reduced using $NaBH_4$ (3x57 mg, 4.5 mmol). The residue was purified by flash column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 7:3) to afford hemiaminal **V-13a** (121 mg, 80%) as a mixture of geometric isomers in a *Z*/*E* = 2:1 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 7.32-7.23 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.20-7.13 (m, 1H, CH-Ar), 5.31 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, C**H**-OH), 5.05 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, C=CH), 4.06 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, CH-O**H**), 3.61-3.45 (m, 1H, C**H**(H)-N), 3.33-3.25 (m, 1H, C(H)**H**-N), 2.53-2.31 (m, 3H, CH_2-CO+ C**H**(H)), 2.28-2.12 (m, 2H, CH_2-CS), 2.06-1.97 (m, 1H, CH), 1.88-1.76 (m, 1H, C(H)**H**), 0.85-0.76 (m, 2H, CH_2), 0.48-0.32 (m, 2H, CH_2). ***For the (E) isomer:*** 7.32-7.23 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.20-7.13 (m, 1H, CH-Ar), 5.34 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, C**H**-OH), 5.14 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, C=CH), 4.11 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, CH-O**H**), 3.61-3.45 (m, 1H, C**H**(H)-N), 3.43-3.35 (m, 1H, C(H)**H**-N), 2.70 (dt, *J* = 14.5 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, C**H**(H)), 2.53-2.31 (m, 2H, CH_2-CO), 2.28-2.12 (m, 2H, CH_2-CS), 1.88-1.76 (m, 1H, C(H)**H**), 1.67-1.57 (m, 1H, CH), 0.85-0.76 (m, 2H, CH_2), 0.48-0.32 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 174.9 (NCO), 143.7 (C=**C**H), 135.1 (C-Ar), 129.1 (2xCHAr), 128.9 (2xCH-Ar), 126.9 (**C**=CH), 83.6 (CH-OH), 39.0 (CH_2-N), 35.6 (CH_2-CO), 28.8 (CH_2-CS), 28.1 (CH_2), 12.4 (CH), 7.51 (CH_2), 7.33 (CH_2). ***For the (E) isomer:*** 175.1 (NCO), 144.4 (C=**C**H), 135.3 (C-Ar), 129.5 (2xCH-Ar), 128.9 (2xCH-Ar), 127.3 (**C**=CH), 84.0 (CH-OH), 38.7 (CH_2-N), 35.6 (CH_2-CO), 29.6 (CH_2-CS), 28.2 (CH_2), 11.5 (CH), 7.39 (CH_2), 7.25 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3588, 3373, 3076, 2937, 2253, 1701, 1678, 1583, 1477, 1455, 1440, 1420, 1282, 1194, 1163, 1050. **HRMS** (EI) calculated for $C_{17}H_{21}NO_2S$: 303.1293.

1-(4-(cyclohex-3-en-1-yl)-3-(phenylthio)but-3-en-1-yl)-5-hydroxypyrrolidin-2-one **V-13b**

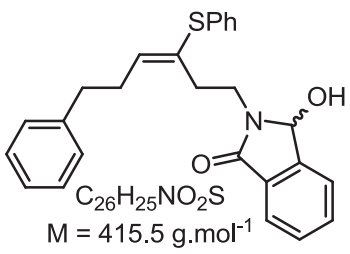


$C_{20}H_{25}NO_2S$
M = 343.5 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-D**, succinimide **V-4l** (110 mg, 0.32 mmol) was reduced using $NaBH_4$ (3x36 mg, 2.88 mmol). Simple work up afforded hemiaminal **V-13b** (105 mg, 95%) as a mixture of geometric isomers in a *Z*/*E* = 3:2 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 7.32-7.26 (m; 4H, 4xCH-Ar), 7.22-7.17 (1H, CH-Ar), 5.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, CH=C), 5.70-5.64 (br-s, 2H, CH=CH), 5.06 (brs, 1H, C**H**-OH), 3.86 (brs, 1H, OH), 3.69-3.51 (m, 1H, C**H**(H)-N), 3.41-3.27 (m, 1H, C(H)**H**-N), 2.63-2.33 (m, 3H, CH_2+C**H**-CH=C), 2.33-2.22 (m, 2H, CH_2), 2.07 (brs, 3H, CH_2+C**H**(H)), 1.87-1.80 (m, 2H, CH_2), 1.69 (br-s, 2H, CH_2), 1.32-1.20 (m, 1H, C(H)**H**). ***For the (E) isomer:*** 7.32-7.26 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.22-7.17 (1H, CH-Ar), 5.89 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, CH=C), 5.70-5.64 (brs, 2H, CH=CH), 5.13 (br-s, 1H, C**H**-OH), 3.69-3.51 (m, 1H, C**H**(H)-N), 3.41-3.27 (m, 1H, C(H)**H**-N), 2.98 (brs, 1H, OH), 2.63-2.33 (m, 3H, CH_2+C**H**-CH=C), 2.33-2.22 (m, 2H, CH_2), 2.07 (brs, 3H, CH_2+C**H**(H)), 1.87-1.80 (m, 2H, CH_2), 1.69 (brs, 2H, CH_2), 1.32-1.20 (m, 1H, C(H)**H**). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 174.8 (NC=O), 143.5 (C=**C**H one dia), 143.4 (C=**C**H other dia), 134.8 (**C**=CH), 129.8 (2xCH-Ar), 129.0 (C-Ar), 129.0 (2xCH-Ar), 126.9 (**C**H=CH one dia), 126.8 (**C**H=CH other dia), 126.3 (CH-Ar), 125.6 (**C**H=CH other dia), 125.5 (CH-Ar), 83.6 (CH-OH one dia), 83.6 (CH-OH other dia), 38.9 (CH_2-N one dia), 38.8 (CH_2-N other dia), 35.1 (**C**H_2-CS one dia), 35.1 (**C**H_2-CS other dia), 34.6 (CH), 31.0 (CH_2), 28.8 (CH_2 one dia), 28.8 (CH_2 other dia), 28.0 (CH_2), 24.3 (CH_2). ***For the (E) isomer:*** 174.9 (NC=O), 141.1 (C=**C**H one dia), 141.1 (C=**C**H other dia), 134.6 (**C**=CH), 130.1 (2xCH-Ar), 129.5 (C-Ar), 129.0 (2xCH-Ar), 127.0 (**C**H=CH one dia), 127.0 (**C**H=CH other dia), 126.6 (CH-Ar), 125.4 (CH=**C**H one dia), 125.3 (CH=**C**H other dia), 83.7 (CH-OH one dia), 83.6 (CH-OH other dia), 39.1 (CH_2-N one dia), 39.1 (CH_2-N other dia), 34.0 (CH one dia), 33.9 (CH other dia), 31.3 (**C**H_2-CS one dia), 31.2 (**C**H_2-CS other dia), 29.4 (CH_2), 28.7 (CH_2), 28.3 (CH_2), 28.3 (CH_2), 24.2 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3620, 3589, 3374, 2063, 3026, 1924, 2854, 2838, 1704, 1680, 1584, 1477, 1453, 1439, 1421, 1282, 1166, 1069. **HRMS** (EI) calculated for $C_{20}H_{25}NO_2S$: 343.1606, found: 343.1603.

3-hydroxy-2-(6-phenyl-3-(phenylthio)hex-3-en-1-yl)isoindolin-1-one V-13c

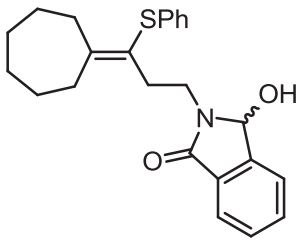


Following general procedure **V-D**, phtalimide **MGB-4c** (124 mg, 0.3 mmol) was reduced using $NaBH_4$ (34 mg, 0.9 mmol). The residue was purified by flash column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 7:3) to afford hemiaminal **V-13c** (112 mg, 90%) as a mixture of geometric

isomers in a *Z*/*E* = 95:5 ratio.[28]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 7.57-7.50 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.42-7.38 (m, 1H, CH-Ar), 7.25-7.14 (m, 8H, 8xCH-Ar), 7.13-7.08 (m, 2H, 2xCH-Ar), 5.89 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH=C), 5.59 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, C**H**-OH), 3.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, OH), 3.58-3.50 (m, 1H, C*H*(H)-N), 3.47-3.40 (m, 1H, CH(*H*)-N), 2.68-2.58 (m, 4H, CH_2-CH_2Ph), 2.48-2.36 (m, 2H, CH_2-CSPh). ***For the (E) isomer:*** 7.57-7.50 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.42-7.38 (m, 1H, CH-Ar), 7.25-7.14 (m, 8H, 8xCH-Ar), 7.13-7.08 (m, 2H, 2xCH-Ar), 6.05-5.99 (m,1H, CH=C), 5.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, C**H**-OH), 3.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, OH), 3.58-3.50 (m, 1H, C*H*(H)-N), 3.47-3.40 (m, 1H, CH(*H*)-N), 2.75-2.73 (m, 4H, CH_2-CH_2Ph), (m, 2H, CH_2-CSPh). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***Only the (Z) isomer is described:*** 167.4 (NC=O), 143.9 (C-Ar), 141.2 (C-Ar), 137.1 (**C**H=CSPh), 134.5 (CH=**C**SPh), 132.0 (CH-Ar), 131.3 (C-Ar), 131.3 (C-Ar), 129.9 (2xCH-Ar), 129.5 (CH-Ar), 128.9 (2xCH-Ar), 128.3 (2xCH-Ar), 128.2 (2xCH-Ar), 126.3 (CH-Ar), 125.8 (CH-Ar), 123.2 (CH-Ar), 123.0 (CH-Ar), 82.9 (CH-OH), 38.1 (CH_2-N), 35.6 (CH_2), 35.2 (CH_2), 31.5 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3580, 3320, 3063, 3029, 2926, 2857, 1712, 1688, 1618, 1584, 1496, 1471, 1439, 1410, 1297, 1205, 1133, 1025. **HRMS** (EI) calculated for $C_{26}H_{25}NO_2S$: 415.1606, found: 415.1620.

2-(3-cycloheptylidene-3-(phenylthio)propyl)-3-hydroxyisoindolin-1-one V-13d



$C_{24}H_{27}NO_2S$
M = 393.5 g.mol^{-1}

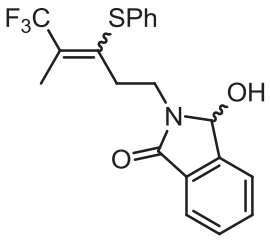
Following general procedure **V-D**, phtalimide **V-4t** (150 mg, 0.38 mmol) was reduced using $NaBH_4$ (43 mg, 0.9 mmol). Simple work up afforded hemiaminal **V-13d** (145 mg, 96%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.60 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH-Ar), 7.56-7.50 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.44-7.39 (m, 1H, CH-Ar), 7.27-7.19 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.16-7.11 (m, 1H, CH-Ar), 5.63 (br-s, C**H**-OH), 3.62-3.48 (m, 2H, CH_2-N), 3.17 (br-s, 1H, OH), 2.63 (t, *J* = 6.0 Hz, C**H$_2$**-CH_2N), 2.60-2.50 (m, 2H, CH_2-C=CSPh), 2.47 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH_2-C=CSPh), 1.66-1.57 (m, 4H, 2xCH_2), 1.48 (br-s, 4H, 2xCH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 167.3 (NC=O), 152.0 (C-Ar), 143.8 (C-Ar), 136.5 (C-Ar), 132.1 (CH-Ar), 131.7 (C=**C**SPh), 129.7 (CH-Ar), 128.9 (2xCH-Ar), 128.5 (2xCH-Ar), 125.6 (CH-Ar),

[28] Compound **MGB-4c** was originally obtained as a mixture of (*Z*) and (*E*) isomers in a 2:1 ratio but used in a *Z*/*E* = 95:5 ratio obtained by recristallisation in petroleum ether/ethyl acetate 95:5 afforded.

123.2 (CH-Ar), 123.1 (CH-Ar), 122.9 (**C**=CSPh), 82.1 (CH-OH), 38.6 (CH_2-N), 34.3 (**C**H_2-CSPh), 32.3 (**C**H_2-C=CSPh), 31.6 (**C**H_2-C=CSPh), 28.8 (CH_2), 28.7 (CH_2), 27.7 (CH_2), 27.6 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3580, 3327, 3061, 2926, 2853, 1709, 1687, 1583, 1479, 1470, 1440, 1410, 1205, 1133. **HRMS** (EI) calculated for $C_{24}H_{27}NO_2S$-H_2O: 375.1657, found: 375.1655.

3-hydroxy-2-(5,5,5-trifluoro-4-methyl-3-(phenylthio)pent-3-en-1-yl)isoindolin-1-one **V-13e**



$C_{20}H_{18}F_3NO_2S$
M = 393.4 $g.mol^{-1}$

Following general procedure **V-D**,[29] phtalimide **VI-5l** (234 mg, 0.6 mmol) was reduced using $NaBH_4$ (2x68 mg, 3.6 mmol). The residue was purified by flash column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 7:3) to afford **V-13e** (*Z*) isomer (179 mg, 80%) and **V-13e** (*E*) isomer (31 mg, 13%) as two really sticky oils.

For the (Z) isomer: **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.57-7.48 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.43-7.39 (m, 1H, CH-Ar), 7.37-7.28 (m, 6H, 6xCH-Ar), 5.44 (s, 1H, C**H**-OH), 4.00 (brs, 1H, OH), 3.46-3.28 (m, 2H, CH_2-N), 2.54 (brs, 2H, CH_2), 2.11 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 167.3 (NC=O), 143.9 (C-Ar), 141.4 (q, *J* = 3.5 Hz, **C**-SPh), 132.7 (2xCH-Ar), 132.1 (CH-Ar), 131.7 (C-Ar), 131.0 (C-Ar), 129.5 (CH-Ar), 129.4 (2xCH-Ar), 129.2 (CH-Ar), 127.0 (q, *J* = 29.1 Hz, **C**-CF_3), 123.7 (q, *J* = 276.0 Hz, CF_3), 123.2 (CH-Ar), 123.0 (CH-Ar), 81.6 (CH-OH), 38.2 (CH_2-N), 31.0 (q, *J* = 1.4 Hz, **C**H_2-CSPh), 16.5 (q, *J* = 2.8 Hz, Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3580, 3326, 3077, 3062, 2925, 1715, 1691, 1619, 1471, 1441, 1422, 1306, 1206, 1179, 1147, 1118, 1078, 1061, 1040. **HRMS** (EI) calculated for $C_{20}H_{18}F_3NO_2S$-H_2O: 375.905, found: 375.0906.

For the (E) isomer: **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.59-7.50 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.48-7.37 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.35-7.28 (m, 3H, 3xCH-Ar), 5.48 (s, 1H, C**H**-OH), 3.53 (brs, 1H, OH), 3.44-3.25 (m, 2H, CH_2-N), 2.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH_2), 2.1.95 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 167.6 (NC=O), 143.9 (C-Ar), 138.3 (q, *J* = 2.8 Hz, **C**-SPh), 132.7 (2xCH-Ar), 132.5 (C-Ar), 132.3 (CH-Ar), 131.0 (C-Ar), 129.8 (CH-Ar), 129.3 (2xCH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 129.3 (q, *J* = 28.7 Hz, **C**-CF_3), 123.6

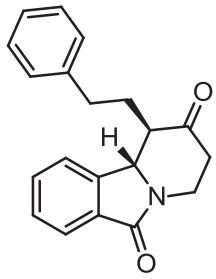
[29] Except that a 3:1 mixture of DCM/MeOH (6 mL) was used as solvent.

(q, J = 275.8 Hz, CF_3), 123.3 (CH-Ar), 123.1 (CH-Ar), 82.1 (CH-OH), 37.7 (CH_2-N), 32.0 (**C**H_2-CSPh), 15.2 (q, J = 3.3 Hz, Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3578, 3329, 3062, 2929, 1712, 1687, 1618, 1470, 1440, 1410, 1361, 1331, 1179, 1135, 1117, 1066, 1041. **HRMS** (EI) calculated for $C_{20}H_{18}F_3NO_2S$: 393.1010, found: 393.1013.

GENERAL PROCEDURE V-E : CYCLISATION OF VINYLSULFIDES ONTO N-ACYLIUM CATION

The desired hemiaminal **V-13** (n mmol) was dissolved in fromic acid (20n mL). The resulting solution was stirred vigourously for the indicated period of time after which DCM (20n mL) was added. Aqueous $NaHCO_{3(sat.)}$ was then added carefully until no $CO_{2(g)}$ formation could be observed. The aqueous layer was then extracted several times with DCM and the combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtrated and evaporated to dryness. The crude residue was then purified by flash chromatography over silica gel to give the cyclized ketone **V-14** and/or vinylsulfide **V-15**.

1-phenethyl-1,3,4,10b-tetrahydropyrido[2,1-a]isoindole-2,6-dione V-14a

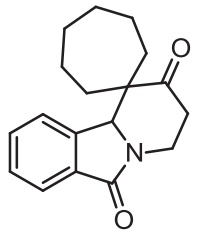


$C_{20}H_{19}NO_2$
M = 305.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-E**, hemiaminal **V-13c** (33 mg, 0.08 mmol) was transformed using formic acid (1.6 mL). The resulting solution was stirred vigorously at room temperature for 24 h before work up. The residue was then purified by flash column chromatography with a gradient of ethyl acetate in pentane (1:9, 5:5) to afford the cyclized ketone **V-14a** (15 mg, 62%) as a really viscous oil which solidified upon standing.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.93-7.90 (m, 1H, CH-Ar), 7.59-7.51 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.31-7.27 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.23-7.18 (m, 3H, 3xCH-Ar), 4.81 (ddd, *J* = 13.3 Hz, *J* = 6.4 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H, C*H*(H)-N), 4.45 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH-N), 3.35 (ddd, *J* = 13.3 Hz, *J* = 10.6 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1H, C*H*(H)-N), 2.90 (ddd, *J* = 13.3 Hz, *J* = 10.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH-CO), 2.63-2.55 (m, 3H, CH_2-CO+C*H*(H)-Ph), 2.43-2.34 (m, CH(*H*)-Ph), 2.30-2.15 (m, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 207.4 (C=O), 166.3 (N-C=O), 143.5 (C-Ar), 141.4 (C-Ar), 131.9 (C-Ar), 131.7 (CH-Ar), 128.9 (CH-Ar), 128.5 (2xCH-Ar), 128.3 (2xCH-Ar), 126.2 (CH-Ar), 124.4 (CH-Ar), 123.1 (CH-Ar), 62.2 (CH-N), 55.2 (**C**H-CO), 40.6 (CH_2-N), 38.0 (CH_2-CO), 33.4 (CH_2-Ph), 27.3 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2918, 2847, 1706, 1673, 1610, 1538, 1495, 1466, 1425, 1338, 1289, 1223, 1124, 1042. **HRMS** (EI) calculated for $C_{20}H_{19}NO_2$: 305.1416, found: 305.1416. **Mp** (°C) 157-159.

3',4'-dihydro-2'H-spiro[cycloheptane-1,1'-pyrido[2,1-a]isoindole]-2',6'(10b'H)-dione V-14b



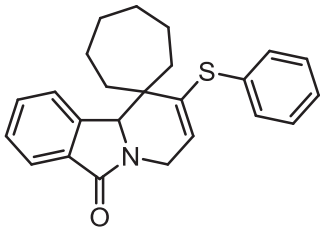
$C_{18}H_{21}NO_2$
M = 283.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-E**, hemiaminal **V-13d** (50 mg, 0.127 mmol) was transformed using formic acid (2.5 mL). The resulting solution was stirred vigorously at room temperature for 7 days before work up. The residue was then purified by flash column chromatography with a gradient of ether in pentane (30:70 to 100:0) to afford the cyclized ketone **V-14b** (22 mg, 61%) as white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.91-7.87 (m, 1H, CH-Ar), 7.61-7.58 (m, 1H, CH-Ar), 7.56-7.48 (m, 2H, 2xCH-Ar), 4.74 (ddd, *J* = 13.2 Hz, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H,

C**H**(H)-N), 4.37 (s, 1H, CH-N), 3.27 (td, *J* = 12.9, *J* = 4.4 Hz, 1H, C**H**(H) -C=O), 2.82 (td, *J* = 12.9, *J* = 8.0 Hz, 1H, C(H)**H**-C=O), 2.66 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 8.7 Hz, *J* = 3.1Hz, 1H, C**H**(H)), 2.39 (ddd, *J* = 13.2 Hz, *J* = 4.3 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, C(H)**H**-N), 1.86-1.77 (m, 1H, C(H)**H**), 1.78-1.62 (m, 2H, CH_2), 1.58-1.49 (m, 1H, C**H**(H)), 1.45-1.35 (m, 2H, CH_2), 1.34-1.23 (m, 2H, CH_2), 1.22-1.2- (m, 2H, CH_2), 0.99-0.87 (m, 1H, C**H**(H)). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 211.4 (C=O), 166.9 (NC=O), 141.3 (C-Ar), 133.2 (C-Ar), 131.4 (CH-Ar), 128.8 (CH-Ar), 124.2 (CH-Ar), 123.5 (CH-Ar), 67.2 (CH-N), 57.4 (C), 38.2 (CH_2-N), 36.7 (**C**H_2-C=O), 31.8 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.9 (CH_2), 25.0 (CH_2), 23.6 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2929, 2861, 1703, 1558, 1541, 1469, 1452, 1418, 1356, 1287. **HRMS** (EI) calculated for $C_{18}H_{21}NO_2$: 283.1572, found: 283.1571. **Mp** (°C) 184-186.

2'-(phenylthio)-4'H-spiro[cycloheptane-1,1'-pyrido[2,1-a]isoindol]-6'(10b'H)-one — V-15a



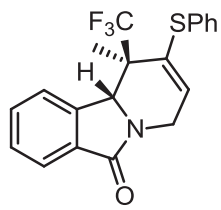
$C_{24}H_{25}NOS$
M = 375.5 g.mol^{-1}

A 10 mL round bottom flask was charged with pre-activated 4Å MS (500 mg) and flame dried. The flask was allowed to cool to room temperature and hemiaminal **V-13d** (48 mg, 0.122 mmol) was quickly added. DCM (1 mL) and formic acid (3 mL) were successively added and the resulting mixture was stirred for 10 minutes at room temperature. The reaction medium was then poured into saturated $NaHCO_3$ solution and extracted with DCM. The organic layer was evaporated in vaccuo and the resulting residue was purified by preparative Alumia TLC (Pentane:Et_2O, 4:6) to give vinylsulfide **V-15a** (22 mg, 48%) as a colorless oil and ketone **V-14b** (7 mg, 20%) as a white solid.

For vinylsulfide V-15a: **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.90-7.87 (m, 1H, CH-Ar), 7.76-7.73 (m, 1H, CH-Ar), 7.55-7.47 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.46-7.43 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.38-7.34 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.32-7.28 (m, 1H, CH-Ar), 5.52 (t, *J* = 3.3 Hz, CH=CSPh), 4.60 (dd, *J* = 19.4 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H, C**H**(H)-N), 4.45 (s, 1H, CH-N), 3.85 (dd, *J* = 19.4 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H, C(H)**H**-N), 2.44 (dd, *J* = 15.4 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H, C**H**(H)-C), 2.28 (dd, *J* = 15.0 Hz , *J* = 9.6 Hz, 1H, C(H)**H**-C), 2.13-2.03 (m, 1H, C**H**(H) -C), 1.79-1.68 (m, 2H, CH_2), 1.49 (dd, *J* = 14.5 Hz, *J* = 10.6 Hz, 1H, C(H)**H**), 1.41-1.10 (m, 5H, C**H**(H)+2xCH_2), 0.72-0.61 (m, 1H, C(H)**H**).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 167.6 (NC=O), 144.2 (CH=**C**SPh), 143.3 (C-Ar), 134.8 (C-Ar), 133.9 (C-Ar), 132.3 (2xCH-Ar), 130.8 (CH-Ar), 129.4 (2xCH-Ar), 128.6 (CH-Ar), 127.7 (CH-Ar), 124.4 (CH-Ar), 123.8 (CH-Ar), 123.2 (**C**H=CSPh), 65.7 (CH-N), 48.6 (C), 41.0 (CH_2-N), 35.4 (**C**H_2-C), 33.4 (**C**H_2-C), 32.0 (CH_2), 31.7 (CH_2), 26.9 (CH_2), 24.8 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3075, 2925, 2853, 1700, 1617, 1468, 1455, 1440, 1417, 1357, 1299, 1261, 1208, 1163, 1083. **HRMS** (EI) calculated for $C_{24}H_{25}NOS$: 375.1657, found: 375.1667.

1-methyl-2-(phenylthio)-1-(trifluoromethyl)-1,10b-dihydropyrido[2,1-a]isoindol-6(4H)-one — V-15b-*cis*



$C_{20}H_{18}F_3NO_2S$
M = 393.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-E**, hemiaminal **(*Z*)-V-13e** (46 mg, 0.116 mmol) was transformed using formic acid (2.3 mL). The resulting solution was stirred vigorously at room temperature for 2 days before work up. The residue was then purified by flash column chromatography with a gradient of ether in pentane (30:70 to 70:30) to afford the cyclized vinylsulfide **V-15b**-*cis* (27 mg, 61) as a colorless oil which solidified upon standing.

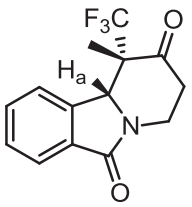
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.89 (dd, *J* = 6.5 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, CH-Ar), 7.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH-Ar), 7.59-7.50 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.48-7.44 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.42-7.30 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.11 (dd, *J* = 3.7 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H, C=CH), 4.68 (dd, *J* = 20.1 Hz, *J* = 3.0 Hz, C**H**(H)), 4.53 (s, 1H, CH-N), 3.98 (dd, *J* = 20.1 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1H, C(H)**H**), 1.90 (s, 3H, Me).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 167.0 (NC=O), 141.3 (**C**Ar-SPh), 133.9 (**C**=CH), 132.7 (C-Ar), 132.4 (C-Ar), 132.1 (2xCH-Ar), 132.0 (CH-Ar), 131.3 (CH-Ar), 129.6 (2xCH-Ar), 129.0 (CH-Ar), 128.0 (CH-Ar), 126.1 (q, *J* = 287.0 Hz, CF_3), 124.0 (CH-Ar), 123.8 (C=**C**H), 62.0 (CH-N), 49.5 (q, *J* = 23.6 Hz, **C**-CF_3), 41.4 (CH_2-N), 17.3 (Me).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3077, 3008, 2848, 1711, 1618, 1583, 1471, 1454, 1440, 1411, 1387, 1360, 1335, 1265, 1241, 1190, 1179, 1141, 1121.

HRMS (EI) calculated for $C_{20}H_{16}F_3NOS$: 375.0905, found: 375.0900.

1-methyl-1-(trifluoromethyl)-1,3,4,10b-tetrahydropyrido[2,1-a] isoindole-2,6-dione **V-14c-*trans***



$C_{14}H_{12}F_3NO_2$
M = 283.2 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-E**, hemiaminal **(*Z*)-V-13e** (30 mg, 0.076 mmol) was transformed using formic acid (1.5 mL). The resulting solution was stirred vigorously at room temperature for 2 days before work up. The residue was then purified by flash column chromatography with a gradient of ether in pentane (30:70 to 100:0) to afford the ketone cyclized product **V-14c-*trans***[30] (15 mg, 70%) as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH-Ar), 7.61 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.59-7.51 (m, 1H, CH-Ar), 5.21 (s, 1H, CH-N), 4.56 (dt, *J* = 13.1 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H, C**H**(H)-N), 3.57 (dt, *J* = 13.1 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1H, C(H)**H**-N), 6.98 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH_2-CO), 0.95 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 202.1 (C=O), 167.2 (NC=O), 139.7 (C-Ar), 132.8 (C-Ar), 132.1 (CH-Ar), 129.4 (CH-Ar), 125.4 (q, *J* = 284. 0 Hz, CF_3), 124.9 (q, *J* = 6.2 Hz, CH-Ar), 124.1 (CH-Ar), 60.5 (q, *J* = 1.7 Hz, CH-N), 57.7 (q, *J* = 22.5 Hz, **C**-CF_3), 37.5 (CH_2-N), 36.8 (q, *J* = 1.3 Hz, CH_2-CO), 12.7 (q, *J* = 2.2 HZ, Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2960, 2928, 2863, 1713, 1540, 1470, 1459, 1415, 1292, 1267, 1203, 1177, 1169, 1082. **HRMS** (EI) calculated for $C_{14}H_{12}F_3NO_2$: 283.0820, found: 283.0817. **Mp** (°C) 152-154.

[30] A nOe effect could be detected between Ha and the methyl group using a nOesy experiment.

C. Chapitre VI : Synthèse Convergente d'Oléfines Fluorées et Trifluorométhylées

General procedure VI-A : Addition of (3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-yl)lithium to aldehydes, preparation of alcohols VI-3'

Following the literature procedure,[31] a -78°C pre-cooled ethereal solution (2n mL) of *sec*-BuLi (1.2M in cyclohexane, 2n mmol) was cannulated onto a -105°C (internal temperature) mechanically stirred ethereal solution (10n mL) of 2-bromo-3,3,3-trifluoroprop-1-ene (2n mmol) over 5 min. After an additional 5 min, a -78°C pre-cooled solution of aldehyde **VI-4** (n mmol) in Et_2O (2n mL) was cannulated over 5 min onto the generated vinyllithium reagent. The reaction mixture was allowed to warm up to -50°C over 2h and was then quenched with $NH_4Cl_{(sat.)}$. The layers were partitioned and the aqueous one was extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with water, brine and dried over anhydrous $MgSO_4$. Removal of the solvent under reduced pressure and flash column chromatography afforded the desired alcohol **VI-3'**.

General procedure VI-B : Preparation of Trifluoromethylated allylic alcohols VI-6'

Procedure VI-B1 for the synthesis of trifluoromethylated ketones VI-7: Following the literature procedure,[32] oxalyl chloride (1.8n mmol) and DMF (one drop) were successively added to a solution of acid **VI-8** (n mmol) in DCM (7n mL) and the resulting mixture was stirred for 1h. Solvent and excess oxalylchloride were then evaporated at room temperature under reduced pressure and DCM (14n mL) was added. The solution was cooled to 0°C, TFAA (5.8n mmol) was added and pyridine (7.9n mmol) was added dropwise immediately afterwards. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2h and quenched by slow addition of water.

[31] Nadano, R.; Fuchibe, K.; Ikeda, M.; Takahashi, H.; Ishikawa, J. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1875.
[32] (a) Boivin, J.; El Kaim, L.; Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1285. (b) Boivin, J.; El Kaim, L.; Zard S. Z. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2573. (c) Boivin, J.; El Kaim, L.; Zard S. Z. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2585. (d) Reeves, J. T.; Gallou, F.; Song, J. J.; Tan, Z.; Lee, H.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 189.

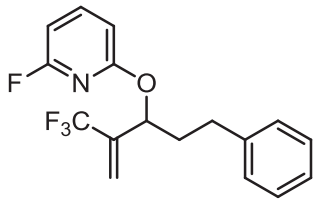
The layers were separated and the organic one was washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated under vacuum. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel to afford the corresponding trifluoromethylketone **VI-7**.

Procedure IV-B2 for the 1,2-addition of vinylmagnesisum bromide: A solution of trifluoromethylketone **VI-7** (n mmol) in Et_2O (6n mL) was cooled to -78°C and vinyl magnesium bromide (0.7 M in THF) (1.2n mmol) was added dropwise over 15 min. The resulting solution was stirred until full consumption of the starting ketone and then quenchedwith NH_4Cl sat. The layers were partitioned and the organic one was washed with water and brine. The solvents were evaporated to dryness and the residue was purified by flash column chromatography to yield the corresponding allylic alcohol **VI-6'**.

GENERAL PROCEDURE VI-C : PREPARATION OF THE FLUOROPYRIDYLE ETHERS BY SN_{AR}

A magnetically stirred round bottom flask was charged with the alcohol **VI-3'** or **VI-6'** (n mmol), 2,6-difluoropyridine (1.3n mmol) and dry DMSO (n mmL). NaH (60% in mineral oil, 1.3n mmol) was added in one portion and the resulting suspension was heated up to 60°C. The reaction mixture was stirred until total conversion of the starting alcohol, cooled to room temperature and then quenched with water. Et_2O was added, the layers were partitioned and the aqueous one was extracted twice with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous $MgSO_4$.Removal of the solvent and purification by flash chromatography yielded the desired fluoropyridyl ethers **VI-3** or **VI-3**.

2-fluoro-6-((5-phenyl-2-(trifluoromethyl)pent-1-en-3-yl)oxy)pyridine **VI-3a**

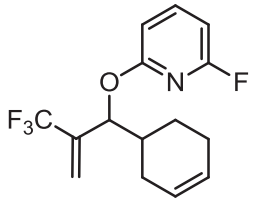


$C_{17}H_{15}F_4NO$
M = 325.3 g.mol^{-1}

Following general procedure **VI-C**, the reaction was carried out using 5-phenyl-2-(trifluoromethyl)pent-1-en-3-ol[33] **VI-3'a** (840 mg, 3.6 mmol), 2,6-difluoropyridine (0.41 mL, 4.68 mmol) and NaH (60% in mineral oil) (187 mg, 4.68 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 98:2) to afford the corresponding fluoropyridyl ether **VI-3a** (785mg, 67%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.70 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 7.35-7.30 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.26-7.21 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.69 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, CH-Ar), 6.52 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH-Ar), 5.91-5.89 (m, 1H, C=CH), 5.80-5.77 (m, 2H, C=CH+CH-O), 2.90-2.73 (m, 2H, CH_2), 2.27-2.21 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 161.9 (d, *J* = 241.5 Hz, CAr-F), 161.5 (d, *J* = 13.5 Hz, CAr-O), 142.9 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 141.0 (C-Ar), 138.2 (q, *J* = 29.0 Hz, **C**-CF_3), 128.4 (2xCH-Ar), 128.3 (2xCH-Ar), 126.0 (CH-Ar), 123.0 (q, *J* = 274 Hz, CF_3), 120.5 (q, *J* = 5.8 Hz, C=**C**H_2), 107.3 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 100.9 (d, *J* = 35.5 Hz, CH-Ar), 71.9 (CH-O), 36.1 (CH_2), 31.6 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3088, 3066, 3030, 2931, 2864, 1608, 1575, 1451, 1444, 1325, 1274, 1233, 1174, 1134, 1070, 1030, 1017. **HRMS** (EI) calculated for $C_{17}H_{15}F_4NO$: 325.1090, found: 325.1106.

2-((1-(cyclohex-3-en-1-yl)-2-(trifluoromethyl)allyl)oxy)-6-fluoropyridine **IV-3b**



$C_{15}H_{15}F_4NO$
M = 301.3 g.mol^{-1}

Following a literature protocol,[34] zinc dust (1.30 g, 20 mmol), copper(I) chloride (10 mg, 1 mol%), cyclohex-3-enecarbaldehyde **VI-4b** (2.06 g, 10 mmol) and 2-bromo-3,3,3-trifluoroprop-1-ene (1.55 mL, 15 mmol) were mixed in a 2:1 mixture of THF and pyridine (6 mL). The resulting mixture was stirred for 4h at 20 °C and for an additional 6h at 50°C. The reaction was quenched with a saturated ammonium chloride solution, extracted with ether and the combined organic layers were washed with water and dried over anhydrous magnesium sulfate.

[33] 5-phenyl-2-(trifluoromethyl)pent-1-en-3-ol was prepared following the literature procedure (general procedure **VI-A**).
[34] Hong, F.; Tang, X.; Hu, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 289.

After evaporation to dryness, the crude residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 98:2) to give 1-(cyclohex-3-en-1-yl)-2-(trifluoromethyl)prop-2-en-1-ol **VI-3'b** as a 6:4 mixture of diastereoisomeres (598 mg, 29%).

Alcohol **VI-3'b** (598 mg, 2.9 mmol) was then transformed according to general procedure **VI-C**, using 2,6-difluoropyridine (0.34 mL, 3.8 mmol) and NaH (151 mg, 3.8 mmol). The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 100:0 to 98:2) to afford the corresponding fluoropyridyl ether **VI-3b** (655 mg, 75%) as a 6:4 mixture of two diastereoisomers and as a colorless oil.

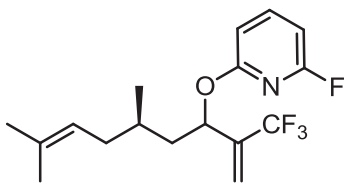
1H NMR (CDCl3, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the major diastereoisomer:*** 7.65 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 6.62 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, CH-Ar), 6.46 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH-Ar), 5.99 (qd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, C=C**H**(H)), 5.73-5.66 (m, 2H, CH=CH), 5.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, C=C(H)**H**), 2.19-1.88 (m, 6H), 1.52-1.38 (m, 2H, CH_2). ***For the minor diastereosiomer:*** 7.65 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 6.63 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, CH-Ar), 6.46 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH-Ar), 5.99 (qd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, C=C**H**(H)), 5.73-5.66 (m, 2H, CH=CH), 5.60 (d, *J* = 6.67 Hz, 1H, C=C(H)**H**), 2.19-1.88 (m, 6H), 1.78-1.70 (m, 2H, CH_2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the major diastereoisomer:*** 161.9 (d, *J* = 241.3 Hz, CAr-Fr), 161.9 (d, *J* = 13.4 Hz, CAr-O), 142.8 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 136.7 (q, *J* = 28.9 Hz, **C**-CF_3), 126.7 (**C**H=CH), 125.9 (CH=**C**H), 123.0 (q, *J* = 274.9 Hz, CF_3), 121.8 (q, *J* = 5.8 Hz, C=**C**H_2), 107.3 (d, *J* = 5.5 Hz, CH-Ar), 100.7 (d, *J* = 35.6 Hz, CH-Ar), 76.3 (CH-O), 36.7 (CH), 26.3 (CH_2), 25.2 (CH_2), 25.6 (CH_2). ***For the minor diastereosiomer:*** 162.0 (d, *J* = 13.4 Hz, CAr-O), 161.9 (d, *J* = 241.3 Hz, CAr-F), 142.8 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 136.5 (q, *J* = 28.7 Hz, **C**-CF_3), 127.2 (**C**H=CH), 125.6 (CH=**C**H), 123.0 (q, *J* = 274.9 Hz, CF_3), 122.3 (q, *J* = 6.0 Hz, C=**C**H_2), 107.4 (d, *J* = 5.5 Hz, CH-Ar), 100.7 (d, *J* = 35.6 Hz, CH-Ar), 76.1 (CH-O), 36.7 (CH), 28.3 (CH_2), 24.9 (CH_2), 24.3 (CH_2).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3028, 2924, 2842, 1609, 1576, 1444, 1385, 1325, 1273, 1233, 1174, 1135, 1070, 1049, 1021.

HRMS (EI) calculated for $C_{15}H_{15}F_4NO$: 301.1090, found: 301.1077.

2-(((5R)-5,8-dimethyl-2-(trifluoromethyl)nona-1,7-dien-3-yl)oxy)-6-fluoropyridine **IV-3c**



$C_{17}H_{21}F_4NO$
M = 331,3 g.mol^{-1}

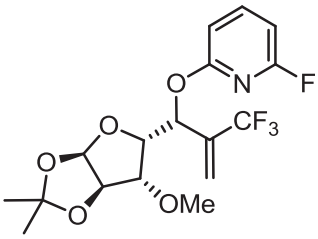
Following general procedure **VI-A**, the reaction was carried out using (+)-citronnelal **VI-4c** (0.58 mL, 3 mmol), *sec*-BuLi (1.2 M in cyclohexane) (5 mL, 6 mmol) and 2-bromo-3,3,3-trifluoroprop-1-ene (0.64 mL, 6 mmol) giving the crude alcohol. The residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/ether 95:5 to 85:15) to afford the corresponding alcohol **VI-3'c** (520 mg, 69%) as a 1:1 mixture of epimers and as a colorless oil.

Alcohol **VI-3'c** (475 mg, 1.86 mmol) was then transformed following general procedure **VI-C** using 2,6-difluoropyridine (0.21 mL, 2.42 mmol) and NaH (60% in minearl oil) (89 mg, 2.42 mmol). The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 100:0 to 97:3) to afford the corresponding fluoropyridyl ether **VI-3c** (642 mg, 76%) as a 1:1 mixture of a epimers and as colorless oil.

^{1}H NMR (CDCl3, 400 MHz, δ (ppm)) 7.64 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 6.62 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.4 Hz, 0.5H, CH-Ar 1st dia), 6.61 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.5 Hz, 0.5 H, CH-Ar 2nd dia), 6.46 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH-Ar), 5.80 (q, *J* = 1.4 Hz, 0.5H, C=C**H**(H) 1st dia), 5.78 (q, *J* = 1.5 Hz, 0.5H, C=C**H**(H) 2nd dia), 5.77-5.73 (m, 1H, C=CH), 5.70 (q, *J* = 1Hz, 0.5H, C=C(H)**H** 1st dia), 5.69 (q, *J* = 1Hz, 0.5H, C=C(H)**H** 2nd dia), 5.09 (tq, *J* = 7.1 Hz, *J* = 1.3 Hz, 0.5H, CH-O 1st dia), 5.04 (tq, *J* = 7.1 Hz, *J* = 1.3 Hz, 0.5H, CH-O 2nd dia), 2.06-1.88 (m, 2H, CH_2), 1.77 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, C**H**-CH_3), 1.68 (s, 1.5H, Me 1st dia), 1.63 (s, 1.5H, Me 2nd dia), 1.61 (s, 1.5H, Me 1st dia), 1.57 (s, 1.5H, Me 2nd dia), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 1.5H, C**H$_3$**-CH 1st dia), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 1.5H, C**H$_3$**-CH 2nd dia). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 162.0 (d, *J* = 241.2 Hz, CAr-F), 161.8 (d, *J* = 13.4 Hz, CAr-O 1st dia), 161.7 (d, *J* = 13.5 Hz, CAr-O 2nd dia), 142.8 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 139.5 (q, *J* = 39.4 **C**=CH_2 1st dia), 139.2 (q, *J* = 39.6 **C**=CH_2 2nd dia), 131.4 (**C**=CH 1st dia), 131.4 (**C**=CH 2nd dia), 124.6 (C=**C**H), 124.5 (C=**C**H), 120.2 (q, *J* = 5.8 Hz, **C**=CH_2 1st dia), 119.7 (q, *J* = 5.8 Hz, **C**=CH_2 2nd dia), 107.4 (d, *J* = 5.0 Hz, CH-Ar 1st dia), 107.3 (d, *J* = 5.0 Hz, CH-Ar 1st dia), 100.7 (d, *J* = 35.6 Hz, CH-Ar 2nd dia), 107.3 (d, *J* = 5.0 Hz, CH-Ar 2nd dia), 100.7 (d, *J* = 35.6 Hz, CH-Ar 2nd dia), 71.0 (CH-O 1st dia), 70.6 (2nd dia), 42.3 (CH_2 1st dia), 42.0 (CH_2 2nd dia), 37.6 (CH_2 1st dia),

36.1 (CH_2 2nd dia), 29.3 (CH 1st dia), 29.1 (CH 2nd dia), 25.7 (Me 1st dia), 25.6 (Me 2nd dia), 25.5 (CH_2 1st dia), 25.2 (CH_2 2nd dia), 20.1 (Me 1st dia), 19.0 (Me 2nd dia), 17.7 (**C**H_3-CH 1st dia), 17.6 (**C**H_3-CH 2nd dia). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2966, 2916, 2874, 2854, 1608, 1574, 1444, 1383, 1325, 1264, 1233, 1174, 1134, 1019. **HRMS** (EI) calculated for $C_{17}H_{21}F_4NO$: 331.1559, found: 345.1724.

2-fluoro-6-((1,1,1-trifluoro-2-((3aR,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)but-3-en-2-yl)oxy)pyridine **VI-3d**



$C_{17}H_{19}F_4NO_5$
M = 393.3 g.mol^{-1}

Following general procedure **VI-A**, the reaction was carried out using (3aR,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyl tetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxole-5-carbaldehyde[35] **VI-4d** (880 mg, 4.4 mmol) and 2-bromo-3,3,3-trifluoroprop-1-ene (0.94 mL, 8.8 mmol) giving the crude alcohol. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 7:3) to afford the corresponding alcohol **VI-3'd** (780 mg, 59%) as a 6:4 mixture of two epimers and as a colorless oil.

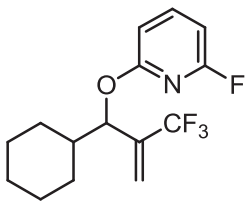
The alcohol **VI-3'd** (740mg, 2.48 mmol) was then transformed according to general procedure **VI-C**, using 2,6-difluoropyridine (0.29 mL, 3.22 mmol) and NaH (133 mg, 3.22 mmol). The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 9:1 to 7:3) to afford the corresponding fluoropyridyl ether **VI-3d** (976 mg, 63%) as a 6:4 mixture of two epimers and as a colorless oil.

^{1}H NMR (CDCl3, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the major epimer***: 7.60 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 6.63 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH-Ar), 6.42 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-Ar), 6.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, C=C**H**(H)), 6.00 (m, 1H, CH-OFPy), 5.95 (brs, 1H, O-CH-O), 5.94 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, C=C(H)**H**), 4.62 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, CH-O), 4.59 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, CH-O), 4.55-4.51 (m, 1H, CH-O), 3.66 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, CH-O), 3.29 (s, 3H, OMe), 1.51 (s, 3H, Me), 1.31 (s, 3H, Me). ***For the minor epimer:*** 7.64 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 6.59 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH-Ar), 6.48 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH-Ar), 5.98 (m, 1H, CH-OFPy), 5.94 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, C=C(H)**H**), 5.92 (brs, 1H, O-CH-O), 5.88 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, C=C**H**(H)),

[35] Aldehyde **VI-4d** was prepared according to the literature procedure: Zhong, Y.-L.; Shing, T. K. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622.

4.62 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, CH-O), 4.59 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, CH-O), 3.79 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH-O), 3.15 (s, 3H, OMe), 1.48 (s, 3H, Me), 1.30 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the major epimer***: 161.6 (d, *J* = 240.9 Hz, CAr-F), 161.3 (d, *J* = 13.4 Hz, CAr-O), 142.7 (d, *J* = 7.9 Hz, CH-Ar), 134.8 (q, *J* = 29.7 Hz, **C**-CF_3), 125.8 (q, *J* = 5.8 Hz, C=**C**H_2), 122.9 (q, *J* = 274.2 Hz, CF_3), 112.0 ($C(Me)_2$), 107.8 (d, *J* = 5.1 Hz, CH-Ar), 105.3 (O-CH-O), 100.7 (d, *J* = 35.4 Hz, CH-Ar), 83.8 (CH-O), 81.3 (CH-OMe), 80.3 (CH-O), 72.5 (**C**H-OFPy), 57.2 (OMe), 26.8 (2xMe). ***For the minor epimer:*** 161.7 (d, *J* = 241.5 Hz, CAr-F), 160.9 (d, *J* = 13.5 Hz, CAr-O), 142.9 (d, *J* = 7.9 Hz, CH-Ar), 134.7 (q, *J* = 29.7 Hz, **C**-CF_3), 125.5 (q, *J* = 5.9 Hz, C=**C**H_2), 123.0 (q, *J* = 274.4 Hz, CF_3), 112.0 ($C(Me)_2$), 107.1 (d, *J* = 5.1 Hz, CH-Ar), 105.3 (O-CH-O), 101.0 (d, *J* = 33.6 Hz, CH-Ar), 83.2 (CH-O), 81.5 (CH-OMe), 79.4 (CH-O), 70.8 (**C**H-OFPy), 57.8 (OMe), 26.3 (2xMe). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3049, 2984, 2936, 2831, 2685, 2408, 2305, 1620, 1609, 1577, 1451, 1444, 1423, 1383, 1374, 1345, 1323, 1264, 1232, 1194, 1175, 1166, 1136, 1085, 1025. **HRMS** (EI) calculated for $C_{17}H_{19}F_4NO_5$: 393.1199, found: 393.1217.

2-((1-cyclohexyl-2-(trifluoromethyl)allyl)oxy)-6-fluoropyridine **VI-3e**



$C_{15}H_{17}F_4NO$
M = 303.3 $g.mol^{-1}$

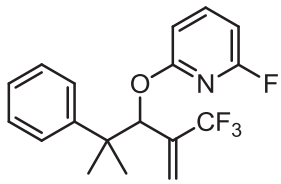
Following general procedure **VI-A**, the reaction was carried out using cyclohexanone **VI-4e** (673 mg, 6 mmol), *sec*-BuLi (1.2 M in cyclohexane) (10 mL, 12 mmol) and 2-bromo-3,3,3-trifluoroprop-1-ene (1.24 mL, 12 mmol) giving the crude alcohol. The residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/ether 95:5 to 85:15) to afford the corresponding alcohol **VI-3'e** (575 mg, 46%) as acolorless oil.

1-cyclohexyl-2-(trifluoromethyl)prop-2-en-1-ol **VI-3'e** (458 mg, 2.2 mmol) was then transformed following general procedure **VI-C** using 2,6-difluoropyridine (0.25 mL, 2.86 mmol) and NaH (60% in minearl oil) (115 mg, 2.86 mmol). The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether) to afford the corresponding fluoropyridyl ether **VI-3e** (456 mg, 69%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (CDCl3, 400 MHz, δ (ppm)) 7.64 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 6.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH-Ar), 6.45 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH-Ar), 5.86 (s, 1H, C=C**H**(H)), 5.63 (s, 1H, C=C(H)**H**),5.52 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH-O), 1.88-1.55 (m, 6H), 1.40-1.13 (m, 5H). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 162.1 (d, *J* = 13.1 Hz,

C-Ar), 161.9 (d,*J*= 241.0 Hz, C-Ar), 142.8 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 136.9 (q, *J* = 28.9 Hz, **C**-CF_3), 123.1 (q, *J* = 274.2 Hz, CF_3), 121.9 (q, *J* = 5.9 Hz, **C**=CH_2), 107.4 (d, *J* = 5.1 Hz, CH-Ar), 100.6 (d, *J* = 35.6 Hz, CH-Ar), 77.0 (CH-O), 40.6 (CH), 29.7 (CH_2), 27.5 (CH_2), 26.3 (CH_2), 26.1 (CH_2), 26.0 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2933, 2856, 1611, 1558, 1546, 1543, 1451, 1444, 1323, 1233, 1174, 1135, 1021. **HRMS** (EI) calculated for $C_{15}H_{17}F_4NO$: 303.1246, found: 303.1246.

2-fluoro-6-((4-methyl-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)pent-1-en-3-yl)oxy)pyridine **VI-3f**



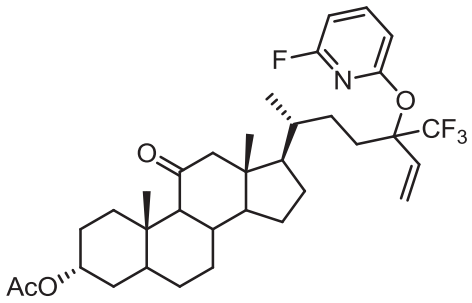
$C_{18}H_{17}F_4NO$
M = 339.3 $g.mol^{-1}$

Following general procedure **VI-A**, the reaction was carried out using 2-methyl-2-phenylpropanal **VI-4f** (741 mg, 5 mmol), *sec*-BuLi (8.33 mL, 10 mmol) and 2-bromo-3,3,3-trifluoroprop-1-ene (1.03 mL, 10 mmol) giving the crude alcohol. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 95:5 to 9:1) to afford the corresponding alcohol **VI-3'f** (770 mg, 62%) as a colorless oil.

4-methyl-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)pent-1-en-3-ol **VI-3'f** (725 mg, 2.97 mmol) was then transformed following general procedure **VI-C**, using 2,6-difluoropyridine (0.34 mL, 3.86 mmol) and NaH (60% in mineral oil) (155 mg, 3.86 mmol). The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 98:2) to afford the corresponding fluoropyridyl ether **VI-3f** (870 mg, 87%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.61 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 7.52-7.49 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.36-7.31 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.26-7.21 (m, 1H, CH-Ar), 6.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH-Ar), 6.44 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-Ar), 5.83 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, C=C**H**(H)), 5.78 (s, 1H, C=C(H)**H**), 5.22 (brs, 1H, CH-O), 1.51 (s, 6H, 2xMe). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 161.8 (d, *J* = 241.5 Hz, C-Ar), 161.5 (d, *J* = 13.4 Hz, C-Ar), 144.6 (C-Ar), 142.7 (d, *J* = 7.9 Hz, CH-Ar), 138.1 (d, *J* = 30.0 Hz, CH_2=**C**-CF_3), 127.7 (2xCH-Ar), 127.3 (2xCH-Ar), 126.4 (CH-Ar), 124.0 (d, *J* = 5.5 Hz, C=**C**H_2), 123.0 (q, *J* = 274.0 Hz, CF_3), 107.2 (d, *J* = 5.1 Hz, CH-Ar), 100.7 (d, *J* = 35.5 Hz, CH-Ar), 77.2 (CH-O), 42.5 (C), 25.4 (Me), 24.2 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3094, 3063, 3026, 2977, 2883, 1610, 1577, 1559; 1542, 1444, 1330, 1309, 1234, 1177, 1136, 1026. **HRMS** (EI) calculated for $C_{18}H_{17}F_4NO$: 339.1246, found: 339.1226.

(3R,10S,13R,17R)-17-((2R)-5-((6-fluoropyridin-2-yl)oxy)-5-(trifluoromethyl)hept-6-en-2-yl)-10,13-dimethyl-11-oxohexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl acetate **VI-6a**



$C_{34}H_{45}F_4NO_4$
M = 607.7 g.mol^{-1}

Following general procedure **VI-B1**, the reaction was carried out using bile acid **VI-8a** (2.86 g, 6.6 mmol), oxalyl chloride (1.05 mL, 12 mmol), TFAA (5.3 mL, 38.3 mmol) and pyridine (4.2 mL, 52.1 mmol). The residue was purified by flash column chromatography (petroleum ether/ether 6:4) to yield the corresponding trilfuoromethyl ketone **VI-7a** (2.58 g, 80%).

Ketone **VI-7a** (2.58g, 5.3 mmol) was then transformed following general procedure **VI-B2** using vinyl magnesium bromide (0.7M in THF) (9.1 mL, 6.4 mmol). The residue was purified by flash column chromatography (petroleum ether:ether 7:3 to 5:5) to yield the corresponding allylic alcohol **VI-6'a** (2.2 g, 81%) as a white solid and as a 1:1 mixture of epimers.

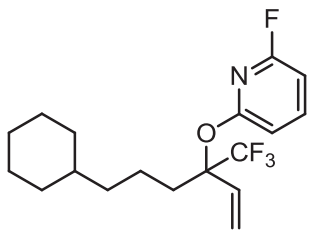
The allylic alcohol **VI-6'a** (2.2 g, 4.29 mmol) was further transformed following general procedure **VI-C** using 2,6-difluoropyridine (0.55 mL, 5.58 mmol) and NaH (60% in mineral oil) (223 mg, 5.59 mmol). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 9:1 to 8:2) to yield the fluoropyridyl ether **VI-6a** (1.61 g, 62%) as a really sticky oil and as a 1:1 mixture of epimers.

^{1}H NMR (CDCl3, 400 MHz, δ (ppm)) 7.64 (dd, *J* = 8.0 Hz,*J* = 7.9 Hz, 1H, CH-Ar), 6.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH-Ar), 6.49-6.46 (m, 1H, CH-Ar), 5.90 (dd, *J* = 17.5 Hz, *J* = 11.1 Hz, 1H, C**H**=CH_2), 5.42 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, CH=C**H**$_{trans}$(H)), 5.38 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH=C(H)**H**$_{cis}$), 4.69-4.59 (m, 1H, CH-OAc), 2.66-2.09 (m, 6H), 1.96 (s, 3H, OAc), 1.83-1.45 (m, 10H), 1.32-1.13 (m, 8H), 1.09 (s, 3H, Me), 1.03-0.96 (m, 2H), 0.79 (brs, 3H, Me), 0.51 (d, *J* = 14.8 Hz, 3H, CH_3-CH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 211.3 (C=O), 170.3 (CO_2), 161.0 (d, *J* = 241.2 Hz, CAr-F), 160.0 (d, *J* = 14.2 Hz, CAr-O), 142.8 (d, *J* = 7.7 Hz, CH-Ar), 133.7 (d, *J* = 4.9 Hz, CH-Ar), 124.4 (q, *J* = 285.0 Hz, CF_3), 119.5 (CH=**C**H_2), 109.9 (d, *J* = 5.3 Hz, CH-Ar 1stepi), 108.9 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar 2ndepi), 101.6 (d, *J* = 35.4 Hz, CH-Ar 1stepi),

101.6 (d, *J* = 35.5 Hz, CH-Ar 2ndepi), 83.4 (q, *J* = 27.8 Hz, C-O 2ndepi), 83.3 (q, *J* = 27.6 Hz, C-O 1stepi), 77.2 (C), 73.8 (**C**H-OAc), 58.0 (**C**H_2-CO), 55.5 (CH 1stepi), 55.5 (CH 2ndepi), 54.4 (CH), 54.2 (CH), 51.2 (CH), 46.6 (C), 42.5 (CH), 36.8 (CH), 35.5 (CH), 35.2 (CH), 34.1 (CH_2), 33.8 (C), 32.3 (CH_2), 28.2 (CH_2), 28.1 ($CH_2$1stepi), 28.0 ($CH_2$2ndepi), 27.9 (CH_2), 27.9 (CH_2), 27.8 (CH_2), 27.1 (CH_2), 26.7 (CH_2), 26.3 (CH_2), 23.5 (CH_2 1stepi), 23.4 (CH_2 2ndepi), 22.9 (CH_3), 21.3 (CH_3), 18.1 (CH_3 1stepi), 17.9 (CH_3 2ndepi), 12.5 (CH_3 1stepi), 12.5 (CH_3 2ndepi). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2945, 2871, 1733, 1707, 1609, 1578, 1442, 1362, 1327, 1243, 1184, 1161, 1029. **HRMS** (EI) calculated for $C_{34}H_{45}F_4NO_4$: 607.3285, found: 607.3286.

2-((6-cyclohexyl-3-(trifluoromethyl)hex-1-en-3-yl)oxy)-6-fluoropyridine VI-6b



$C_{18}H_{23}F_4NO$
M = 345.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **VI-B1**, the reaction was carried out using 4-cyclohexylbutanoic acid **VI-8b** (2.56 g, 15 mmol), oxalyl chloride (2.28 mL, 27 mmol), TFAA (12.1 mL, 87 mmol) and pyridine (9.6 mL, 118.5 mmol). Due to volatility of the ketone **VI-7b**, the reaction was considered quantitative and the crude mixture was used without further purification.

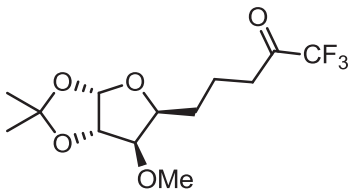
The crude mixture was further transformed following general procedure **VI-B2** using vinyl magnesium bromide (0.7M in THF) (25.7 mL, 18 mmol). The residue was then purified by flash column chromatography (petroleum ether/ether 95:5 to 85:15) to yield the corresponding allylic alcohol **VI-6'b** (2.4 g, 64% over two steps) as a yellow pale oil.

The alcohol **VI-6'b** (2.3 g, 9.19 mmol) was finally transformed following general procedure **VI-C** using 2,6-difluoropyridine (1.04 mL, 11.95 mmol) and NaH (60% in mineral oil) (478 mg, 11.95 mmol). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 99:1 to 97:3) to give the corresponding fluoropyridyl ether **VI-6b** (2.6 g, 82%).

^{1}H NMR (CDCl3, 400 MHz, δ (ppm)) 7.68 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 6.71 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH-Ar), 6.52 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH-Ar), 5.98 (dd, *J* = 17.6 Hz, *J* = 11.1 Hz, 1H, C**H**=CH_2), 5.48 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CH=C$\mathbf{H}_{\mathbf{trans}}$(H)), 5.44 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH=C(H)$\mathbf{H}_{\mathbf{cis}}$), 2.63-2.54 (m, 1H, C**H**(H)-C), 2.25 (ddd, *J* = 16.4 Hz, *J* = 12.0 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, C(H)**H**-C)1.65-1.48 (m, 6H, 3xCH_2),

1.34-1.25 (m, 1H, CH), 1.19-1.05 (m, 6H, 3xCH_2), 0.82-0.71 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 161.2 (d, *J* = 241.0 Hz, CAr-F), 160.2 (d, *J* = 14.2 Hz, CAr-O), 142.8 (d, *J* = 7.9 Hz, CH-Ar), 133.9 (**C**H=CH_2), 124.6 (q, *J* = 285.6 Hz, CF_3), 119.6 (CH=**C**H_2), 109.1 (d, *J* = 5.3 Hz, CH-Ar), 101.7 (d, *J* = 35.6 Hz, CH-Ar), 83.5 (q, *J* = 27.8 Hz, C-O), 37.5 (CH_2), 37.0 (CH), 33.3 (CH_2), 33.1 (CH_2), 31.9 (CH_2), 26.6 (CH_2), 26.3 (CH_2), 26.3 (CH_2), 19.8 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2924, 2852, 1609, 1578, 1442, 1414, 1327, 1275, 1234, 1183, 1160, 1140, 1104, 1035. **HRMS** (EI) calculated for $C_{18}H_{23}F_4NO$: 345.1716, found: 345.1715.

1,1,1-trifluoro-5-((3aR,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)pentan-2-one — VI-7c



$C_{13}H_{19}F_3O_5$
M = 312.3 g.mol^{-1}

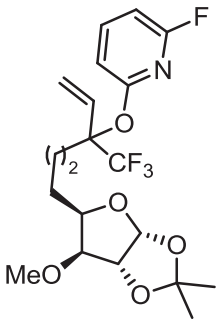
A solution of xanthate **VI-2a** (1.24 g, 4.5 mmol) and olefin **VI-9**[36] (1.08 g, 5.4 mmol) in cyclohexane 14 mL was refluxed under a nitrogen atmosphere. Cyclohexane (10 mL) was distilled and the reaction medium was placed under nitrogen. After 15 minutes of refluxed under nitrogen DLP 5 mol% (90 mg, 0.23 mmol) was added and the mixture was refluxed for 90 min. Another portion of DLP 5 mol% was added and the medium was refluxed for a further 90 minutes after which the TLC showed no remaining starting xanthate. The solvent was evaporated to dryness and the crude mixture was used in the next step without further purification. The crude residue was disolved in a 1:1 mixture of toluene and cyclohexane (24 mL). TTMSH (1.62 mL, 5.4 mmol) and AIBN 5 mol% (111 mg, 0.68 mmol) were added and the mixture was refluxed under nitrogen for 90 min. The solvents were evaporated to dryness and the residue was purified by flash column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 9:1 to 6:4) to afford the desired product as a 7:3 mixture of the trifluoromethyl ketone **VI-7c** and its hydrate form (843 mg, 60%).

^{1}H NMR (CDCl3, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the ketone form:*** 5.85 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, O-CH-O), 4.56 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, CH-O), 4.13-4.08 (m, 1H, CH-O), 3.56 (d, *J* = 3.1 Hz, CH-OMe), 3.39 (s, 3H, OMe), 2.88-2.71 (m, 1H, C**H**(H)-CO), 1.88-1.78 (m, 1H, C(H)**H**-CO), 1.75-1.61 (m, 2H, CH_2), 1.48 (s, 3H, Me), 1.30 (s, 3H, Me). ***For the hydrate form:*** 5.87 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, O-CH-O), 4.57 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, CH-O), 4.17-4.13 (m, 1H,

[36] Olefin **VI-9** was prepared according to the literature procedure: Josan, J. S.; Eastwood, F. W. *Carbohydrate Res.* **1968**, *7*, 161.

CH-O), 3.57 (d, *J* = 3.1 Hz, CH-OMe), 3.39 (s, 3H, OMe), 2.88-2.71 (m, 1H, C**H**(H)-CO), 1.88-1.78 (m, 1H, C(H)**H**-CO), 1.75-1.61 (m, 2H, CH_2), 1.48 (s, 3H, Me), 1.30 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the ketone form:*** 191.1 (q, *J* = 34.8 Hz, C=O), 115.4 (q, *J* = 292.1 Hz, CF_3), 111.2 (**C**(O_2Me_2)), 104.5 (O-CH-O), 84.4 (**C**H-OMe), 81.2 (CH-O), 79.6 (CH-O), 57.5 (OMe), 36.1 (**C**H_2-CO), 26.7 (Me), 26.4 (Me), 25.9 (**C**H_2-CH), 19.1 (CH_2). ***For the hydrate form:*** 115.4 (q, *J* = 292.1 Hz, CF_3), 111.2 (**C**(O_2Me_2)), 104.4 (O-CH-O),93.7 (q, *J* = 31.5 Hz, $C(OH)_2$), 84.4 (**C**H-OMe), 81.3 (CH-O), 70.1 (CH-O), 57.5 (OMe), 33.6 (**C**H_2-$C(OH)_2$), 27.3 (Me), 26.4 (Me), 25.9 (**C**H_2-CH), 18.3 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3592, 3398, 2992, 2963, 2936, 2829, 1766, 1455, 1405, 1383, 1374, 1290, 1208, 1166, 1151, 1083. **HRMS** (EI) ***For the ketone form:*** calculated for $C_{13}H_{19}F_3O_5$: 312.1185, found: 312.1196. ***For the hydrate form:*** calculated for $C_{13}H_{19}F_3O_5$+H_2O: 330.1290, found: 330.1278.

2-fluoro-6-((6-((3aR,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(trifluoromethyl)hex-1-en-3-yl)oxy)pyridine **VI-6c**



$C_{20}H_{25}F_4NO_5$
M = 435.4 g.mol^{-1}

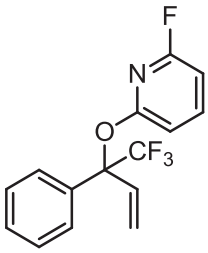
Following general procedure **VI-B2**, the reaction was carried out using trifluoromethyl ketone[37] **VI-7c** (850 mg, 2.7 mmol) and vinylmagnesium bromide (0.7 M in THF) (4.2 mL, 2.97 mmol) giving the crude alcohol. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 85:15 to 7:3) to afford the corresponding alcohol **VI-6'c** (420 mg, 46%) as a 6:4 mixture of two epimers and as a colorlessoil.

The alcohol **VI-6'c** (400 mg, mmol) was then transformed according to general procedure **VI-C**, using 2,6-difluoropyridine (0.13 mL, 1.52 mmol) and NaH (61 mg, 1.52 mmol). The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 9:1 to 7:3) to afford the corresponding fluoropyridyl ether **VI-6c** (255mg, 50% (83% b.r.s.m)) as a 6:4 mixture of two epimers and as a colorless oil and the recovered starting material (136 mg, 33%).

[37]The mixture of trifluoromethylketone **VI-7c** and its hydrate form obtained before was dissolved in dry toluene and evaporated to dryness under vacuum two times to give the pure trifluoromethylketone as check by ^{1}H NMR before carrying out the reaction.

^{1}H NMR (CDCl3, 400 MHz, δ (ppm)) 7.64 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH-Ar), 6.53-6.49 (m, 1H, CH-Ar), 5.95 (dd, *J* = 17.6 Hz, *J* = 11.2 Hz, 1H, C**H**=CH_2), 5.83 (m, 1H, O-CH-O), 5.48 (d, *J* = 17.7 Hz, 0.4H, CH=C$\mathbf{H}_{trans}$(H) 1st epi), 5.47 (d, *J* = 17.5 Hz, 0.6H, CH=C$\mathbf{H}_{trans}$(H) 2nd epi), 5.43 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH=C(H)$\mathbf{H}_{cis}$), 4.51 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, CH-O), 4.08-4.02 (m, 1H, CH-O), 3.45 (brs, 1H, C**H**-OMe), 3.34 (s, 1.2H, OMe 1st epi), 3.24 (s, 1.8H, OMe 2nd epi), 2.71-2.63 (m, 1H, C**H**(H)-C-O), 2.38-2.30 (m, 1H, C(H)**H**-C-O), 1.73-1.55 (m, 2H, CH_2), 1.45 (s, 6H, CH_3 1st epi+2nd epi), 1.29 (s, 6H, CH_3 1st epi+2nd epi). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 161.1 (d, *J* = 241.3 Hz, CAr-F 1st epi), 161.1 (d, *J* = 241.4 Hz, CAr-F 2nd epi), 160.0 (d, *J* = 14.2 Hz, CAr-O 1st epi), 160.0 (d, *J* = 14.2 Hz, CAr-O 2nd epi), 142.8 (d, *J* = 7.9 Hz, CH-Ar 2nd epi), 142.8 (d, *J* = 7.9 Hz, CH-Ar 1st epi), 133.5 (**C**H=CH_2), 124.4 (q, *J* = 287.6 Hz, CF_3), 119.8 (CH=**C**H_2 1st epi), 119.7 (CH=**C**H2 2nd epi), 111.0 (**C**(O_2Me_2), 109.0 (d, *J* = 5.3 Hz, CH-Ar 2nd epi), 108.9 (d, *J* = 5.3 Hz, CH-Ar 1st epi), 104.4 (O-CH-O), 101.8 (d, *J* = 35.4 Hz, CH-Ar 2nd epi), 101.6 (d, *J* = 35.5 Hz, CH-Ar 1st epi), 84.2 (CH-O 2nd epi), 84.1 (CH-O), 83.1 (q, *J* = 27.9 Hz, C-O 1st epi), 83.1 (q, *J* = 28.0 Hz, C-O 2nddia), 81.4 (**C**H-OMe), 79.8 (CH-O 1st epi), 79.7 (CH-O 2nd epi), 57.5 (OMe 2nd epi), 57.4 (OMe 1st epi), 31.9 (CH_2 1st epi), 31.8 (CH_2 2nd epi), 27.8 (CH_2 1st epi), 27.7 (CH_2 2nd epi), 26.4 (2xCH_3 1stdia), 25.9 (2xCH_3 2nddia). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2984, 2935, 2828, 1609, 1578, 1442, 1382, 1373, 1326, 1264, 1234, 1184, 1163, 1132, 1086, 1024. **HRMS** (EI) calculated for $C_{20}H_{25}F_4NO_5$: 435.1669, found: 435.1671.

2-fluoro-6-((1,1,1-trifluoro-2-phenylbut-3-en-2-yl)oxy)pyridine **VI-6d**



$C_{15}H_{11}F_4NO$
M = 297.2 g.mol^{-1}

To a room temperature solution of vinyl magnesium bromide (0.7 M in THF) (30 mL, 20.8 mmol) was added dropwise a solution of 2,2,2-trifluoro-1-phenylethanone **VI-7d** (2.79 g, 16 mmol) in Et_2O (20 mL). The resulting solution was stirred for 1h and then quenched with $NH_4Cl_{(sat.)}$. After usual work-up, the residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 95:5 to 9:1) to afford the corresponding alcohol **VI-6'd** (2.93 g, 90%) as acolorless oil.

1,1,1-trifluoro-2-phenylbut-3-en-2-ol **VI-6d** (2.0 g, 10 mmol) was then transformed following general procedure **VI-C** using 2,6-difluoropyridine (1.13 mL, 13 mmol) and NaH (60% in minearl oil) (520 mg, 13 mmol).

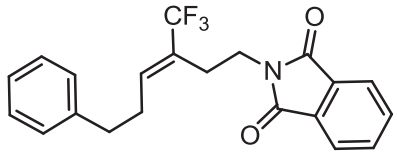
The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 98:2) to afford the corresponding fluoropyridyl ether **VI-6d** (2.4 g, 81%) as a white solid.

^{1}H NMR (CDCl3, 400 MHz, δ (ppm)) 7.61 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 7.55-7.52 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.37-7.34 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.73 (dd, *J* = 17.7 Hz, *J* = 11.5 Hz, 1H, C**H**=CH_2) 6.69 (dd, *J* = 8.0 Hz,*J* = 1.2 Hz, 1H, CH-Ar), 6.43 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH-Ar), 5.71 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, CH=C$\mathbf{H}_{\mathbf{trans}}$(H)), 5.67 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH=C(H)$\mathbf{H}_{\mathbf{cis}}$). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 159.9 (d, *J* = 241.5 Hz, CAr-F), 158.2 (d, *J* = 14.3 Hz, CAr-O), 141.7 (d, *J* = 7.8 Hz, CH-Ar), 133.2 (C-Ar), 129.7 (**C**H=CH_2), 127.8 (CH-Ar), 127.1 (2xCH-Ar), 126.7 (2xCH-Ar), 122.7 (q, *J* = 284.9 Hz, CF_3), 121.5 (CH=**C**H_2), 108.0 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 100.8 (d, *J* = 35.6 Hz, CH-Ar), 82.6 (q, *J* = 28.7 Hz, C-O). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3096, 3067, 3044, 1950, 1620, 1607, 1442, 1316, 1276, 1264, 1233, 1182, 1149, 1142, 1042, 1014. **HRMS** (EI) calculated for $C_{15}H_{11}F_4NO$: 297.0777, found: 297.0781.

GENERAL PROCEDURE VI-D : RADICAL ADDITION-ELIMINATION REACTION

A solution of olefin **VI-3** or **VI-6** (2n mmol) and xanthate **VI-2** (n mmol) in AcOEt (n mmL) was refluxed under a flux of nitrogen for 15 minutes. Lauroyl peroxide (DLP) 30 mol% was then added every hour until full conversion of the starting xanthate. The mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography afforded the desired adduct as a mixture of (*E*) and (*Z*) isomers.

2-(6-phenyl-3-(trifluoromethyl)hex-3-en-1-yl)isoindoline-1,3-dione **VI-1a**



$C_{21}H_{18}F_3NO_2$
M = 373.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **VI-D**, the reaction was carried out using 0.8 mmol (261 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VI-3a** and 0.4 mmol (113 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VI-2b**.[2] The reaction was finished after the addition of 2.1 equivalents of DLP (7 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 95:5 to 85:15) to give the desired adduct **VI-1a** (110 mg, 74%) as a mixture of *E*/*Z* isomers in a 85:15 ratio.

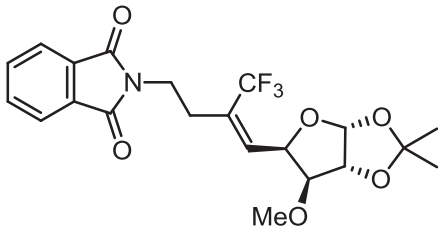
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:*** 7.91-7.87 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.78-7.75 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.35-7.30 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.26-7.21 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.32 (td, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, C=CH), 3.74 (t, *J* = 8.0Hz, 2H, CH_2-N), 2.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH_2-CAr), 2.63-2.54 (m, 4H, 2xCH_2). ***For the (Z) isomer:*** 7.91-7.87 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.78-7.75 (m, 2H, 2xCH-Ar),7.28-7.21 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.15-7.12 (m, 2H, 2xCH-Ar), 5.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, C=CH), 3.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2-N), 2.63-2.54 (m, 6H, 3xCH_2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:*** 167.9 (2xC=O), 140.4 (2xC-Ar), 136.3 (q, *J* = 6.0 Hz, **C**H=C), 134.0 (CH-Ar), 131.9 (2xC-Ar), 128.4 (CH-Ar), 128.4 (CH-Ar), 126.2 (q, *J* = 28.9 Hz, **C**-CF_3), 126.2 (CH-Ar), 124.1 (q, *J* = 272.8 Hz, CF_3), 123.2 (CH-Ar), 36.5 (CH_2-N), 34.7 (**C**H_2-C-Ar), 29.1 (**C**H_2-C), 24.6 (**C**H_2-CH). ***For the (Z) isomer:*** 168.0 (2xC=O), 140.6 (2xC-Ar), 136.3 (q, *J* = 6.0 Hz, **C**H=C), 133.8 (CH-Ar), 131.9 (2xC-Ar), 128.4 (CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 126.2 (q, *J* = 28.9 Hz, **C**-CF_3), 125.5 (CH-Ar), 124.1 (q, *J* = 272.8 Hz, CF_3), 122.7 (CH-Ar), 37.1 (CH_2-N), 35.0 (**C**H_2-C-Ar), 29.5 (**C**H_2-C), 25.7 (**C**H_2-CH).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3479, 3088, 3065, 3030, 2929, 2861, 1944, 1776, 1721, 1616, 1606, 1497, 1468, 1454, 1438, 1397, 1363, 1325, 1252, 1231, 1180, 1121, 1094, 1030.

HRMS (EI) calculated for $C_{21}H_{18}F_3NO_2$: 373.1290, found: 373.1295.

2-((E)-4-((3aR,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(trifluoromethyl)but-3-en-1-yl)isoindoline-1,3-dione **VI-1b**



$C_{21}H_{22}F_3NO_6$
M = 441.4 g.mol^{-1}

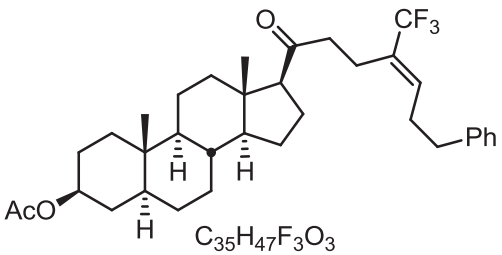
Following general procedure **D**, the reaction was carried out using 0.7 mmol (275 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VI-3d** and 0.35 mmol (98 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VI-2b**.[2] The reaction was finished after the addition of 1.5 equivalents of DLP (5 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 9:1 to 5:5) to give the desired (*E*)-adduct **VI-1b** (76 mg, 49%).[38]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.84-7.79 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.72-7.67 (m, 2H, 2xCH-Ar), 6.35 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, CH=C), 5.86 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, O-CH-O), 4.92 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, CH-O), 4.58 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, CH-O), 3.94-3.86 (m, 1H, C**H**(H)-N), 3.79-3.71 (m, 1H, C(H)**H**-N), 3.68 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, CH-O), 3.34 (s, 3H, OMe), 2.75-2.61 (m, 2H, CH_2), 1.58 (s, 3H, Me), 1.31 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 167.9 (2xC=O), 133.9 (2xCH-Ar), 132.0 (2xC-Ar), 130.8 (q, *J* = 6.0 Hz, **C**H=C), 129.8 (q, *J* = 29.4 Hz, **C**-CF_3), 123.7 (q, *J* = 273.8 Hz, CF_3), 123.3 (2xCH-Ar), 111.8 (**C**(O_2Me_2)), 104.9 (O-CH-O), 85.8 (CH-O), 81.9 (CH-O), 75.4 (CH-O), 58.1 (OMe), 36.8 (CH_2-N), 26.6 (Me), 26.1 (Me), 25.4 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2995, 2934, 1776, 1720, 1615, 1464, 1453, 1442, 1397, 1365, 1217, 1188, 1165, 1124, 1083, 1026. **HRMS** (EI) calculated for $C_{21}H_{22}F_3NO_6$: 441.1399, found: 441.1405.

(3S,10S,13S,17S)-10,13-dimethyl-17-(7-phenyl-4-(trifluoromethyl)hept-4-enoyl)hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl acetate **VI-1c**

Following general procedure **VI-D**, the reaction was carried outusing1mmol (325 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VI-3a** and 0.5mmol (240 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate. The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6 h).

[38]The (*Z*) isomer was formed during the reaction and the two geometric isomers proved to be separable by column chromatography but the (Z) isomer could not be isolated in a pure form.

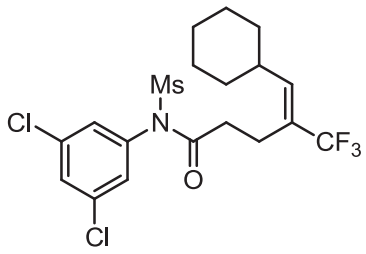


$C_{35}H_{47}F_3O_3$
M = 572.7 g.mol^{-1}

The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 95:5 to 9:1) to give the desired adduct **VI-1c** (172 mg, 60%) as a mixture of *E*/*Z* isomers in a 9:1 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:*** 7.30-7.26 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.18-7.14 (m, 2H, 2xCH-Ar), 6.14 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, **C**H=C), 4.72-4.64 (m, 1H, **C**H-OAc), 2.72 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.56-2.20 (m, 5H), 2.21-2.08 (m, 1H, CH-CO), 2.01 (3H, Ac), 1.88-1.80 (m, 2H, CH_2), 1.74-1.11 (m, 17H), 1.02 (td, *J* = 13.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H, CH), 0.94-0.85 (m, 2H, CH_2), 0.81 (s, 3H, Me), 0.68 (td, *J* = 14.4 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H, CH), 0.56 (s, 3H, Me). 7.30- ***For the (Z) isomer***: 7.26 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.21-7.19 (m, 2H, 2xCH-Ar), 5.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, **C**H=C), 4.72-4.64 (m, 1H, **C**H-OAc), 2.72 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.56-2.20 (m, 5H), 2.21-2.08 (m, 1H, CH-CO), 2.01 (3H, Ac), 1.88-1.80 (m, 2H, CH_2), 1.74-1.11 (m, 17H), 1.02 (td, *J* = 13.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H, CH), 0.94-0.85 (m, 2H, CH_2),0.81 (s, 3H, Me), 0.68 (td, *J* = 14.4 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H, CH), 0.57 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:*** 209.8 (C=O), 170.7 (CO_2), 140.8 (C-Ar), 134.1 (q, *J* = 6.0 Hz, **C**H=C), 128.5 (2xCH-Ar), 129.0 (q, *J* = 27.7 Hz, **C**-CF_3), 128.5 (2xCH-Ar), 126.3 (CH-Ar), 124.5 (q, *J* = 273.4 Hz, CF_3), 73.7 (CH-OAc), 63.0 (CH-CO), 56.7 (CH), 54.1 (CH), 44.7 (CH), 44.5 (C), 42.7 (CH_2), 39.0 (CH_2), 36.8 (CH_2), 35.5 (CH), 35.5 (C), 34.9 (CH_2), 34.0 (CH_2), 32.0 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.5 (CH_2), 27.5 (CH_2), 24.5 (CH_2), 23.0 (CH_2), 21.5 (Me), 21.2 (CH_2), 19.6 (CH_2), 13.7 (Me), 12.3 (Me). ***For the (Z) isomer***: 209.8 (C=O), 170.7 (CO_2), 140.8 (C-Ar), 134.1 (q, *J* = 6.0 Hz, **C**H=C), 129.0 (q, *J* = 27.7 Hz, **C**-CF_3), 128.5 (2xCH-Ar), 128.4 (2xCH-Ar), 126.2 (CH-Ar), 124.5 (q, *J* = 273.4 Hz, CF_3), 73.7 (CH-OAc), 63.1 (CH-CO), 56.7 (CH), 54.1 (CH), 44.7 (CH), 44.5 (C), 43.2 (CH_2), 40.9 (CH_2), 36.8 (CH_2), 35.5 (CH), 35.5 (C), 34.9 (CH_2), 33.9 (CH_2), 32.0 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.5 (CH_2), 27.5 (CH_2), 24.5 (CH_2), 22.7 (CH_2), 21.5 (Me), 20.9 (CH_2), 19.6 (CH_2), 13.7 (Me), 12.3 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3066, 3029, 2937, 2874, 2853, 1732, 1708, 1497, 1471, 1453, 1379, 1366, 1323, 1244, 1182, 1159, 1117, 1028. **HRMS** (EI) calculated for $C_{35}H_{47}F_3O_3$: 572.3477, found: 572.3462.

5-cyclohexyl-N-(3,5-dichlorophenyl)-N-(methylsulfonyl)-4-(trifluoromethyl)pent-4-enamide **VI-1d**



$C_{19}H_{22}Cl_2F_3NO_3S$
M = 472.3 g.mol^{-1}

Following general procedure **VI-D**, the reaction was carried out using 1.2 mmol (364 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VI-3e** and 0.6 mmol (241 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate.[39] The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 95:5 to 7:3) to give the desired adduct **VI-1d** (172 mg, 60%) as a mixture of *E*/*Z* isomers in a 9:1 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 7.52-7.50 (m, 1H, CH-Ar), 7.21-7.20 (m, 2H, 2xCH-Ar), 5.94 (d, *J* = 10.2 Hz, CH=C), 3.48 (s, 3H, SO_2Me), 2.52 (t, *J* = 7.8 Hz, CH_2), 2.27 (t, *J* = 7.8 Hz, CH_2), 2.23-2.15 (m, 1H, CH), 1.80-1.71 (m, 2H, CH_2), 1.56-1.53 (m, 2H, CH_2), 1.40-1.19 (m, 4H, 2x CH_2), 1.18-1.08 (m, 2H, CH_2). ***For the (Z) isomer:*** 7.49-7.47 (m, 1H, CH-Ar), 7.20-7.18 (m, 2H, 2xCH-Ar), 5.61 (d, *J* = 10.8 Hz, C=CH), 3.50 (s, 3H, SO_2Me), 2.48 (t, *J* = 7.2 Hz, CH_2), 2.27 (t, *J* = 7.2 Hz, CH_2), 2.23-2.15 (m, 1H, CH), 1.80-1.71 (m, 2H, CH_2), 1.56-1.53 (m, 2H, CH_2), 1.40-1.19 (m, 4H, 2x CH_2), 1.18-1.08 (m, 2H, CH_2).

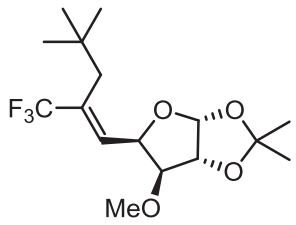
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 171.8 (NC=O), 141.7 (q, *J* = 5.5 Hz, **C**H=CCF_3), 136.7 (C-Ar), 136.2 (2xC-Ar), 130.8 (CH-Ar), 128.5 (2xCH-Ar), 124.5 (q, *J* = 28.0, **C**-CF3), 124.3 (q, *J* = 273.0 Hz, **C**F_3), 42.4 (SO_2Me), 36.5 (CH_2), 35.8 (2xCH_2), 32.1 (CH), 25.6 (**C**H_2-CO), 25.3 (2x CH_2), 20.4 (**C**H_2-CCF_3). ***For the (Z) isomer:*** 171.8 (NC=O), 141.7 (q, *J* = 5.5 Hz, **C**H=CCF_3), 136.7 (C-Ar), 136.2 (2xC-Ar), 130.8 (CH-Ar), 128.5 (2xCH-Ar), 124.5 (q, *J* = 28.0, **C**-CF3), 124.3 (q, *J* = 273.0 Hz, **C**F_3), 42.4 (SO_2Me), 36.5 (CH_2), 35.8 (2xCH_2), 32.1 (CH), 25.6 (**C**H_2-CO), 25.3 (2x CH_2), 20.4 (**C**H_2-CCF_3).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2935, 2854, 1715, 1586, 1561, 1558, 1544, 1372, 1321, 1264, 1171, 1161, 1143.

HRMS (EI) calculated for $C_{19}H_{22}Cl_2F_3NO_3S$: 471.0650, found: 471.0639.

[39] For the preparation of this xanthate, see: Charrier, N.; Liu, Z.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2018.

(3aR,6aR)-5-(4,4-dimethyl-2-(trifluoromethyl)pent-1-en-1-yl)-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxole **VI-1e**



$C_{16}H_{25}F_3O_4$
M = 338.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **VI-D**,[40] the reaction was carried out using 0.4 mmol (158 mg, 1 equiv.) of the starting olefin **VI-3d** and 0.8 mmol (143 mg, 2 equiv.) of the starting xanthate.[41] The reaction was finished after the addition of 2.4 equivalents of DLP (8 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 95:5 to 90:10) to give the desired adduct **VI-1e** (102 mg, 75%) as a mixture of *E*/*Z* isomers in a 55:45 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 5.92 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, O-CH-O), 5.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH=C), 5.08-5.01 (m, 1H, CH-O), 4.58 (d, *J* = 3.8 Hz, CH-O), 3.71 (d, *J* = 3.2 Hz, CH-O), 3.35 (s, 3H, OMe), 2.14 (s, 2H, CH_2), 1.31 (s, 6H, 2xCH_3), 0.91 (s, 9H, 3xCH_3). ***For the (Z) isomer:*** 6.38 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, CH=C), 5.92 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, O-CH-O), 4.84 (dd, *J* = 9.3 Hz, *J* = 2.5 Hz, CH-O), 4.60 (d, *J* = 3.8 Hz, CH-O), 3.66 (d, *J* = 3.0 Hz, CH-O), 3.38 (s, 3H, OMe), 2.27 (s, 2H, CH_2), 1.49 (s, 6H, 2xCH_3), 0.96 (s, 9H, 3xCH_3).

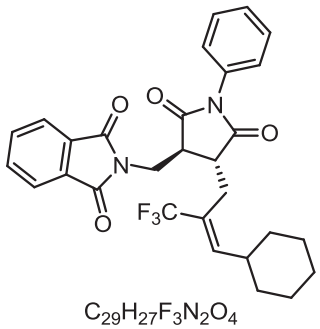
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 135.9 (q, *J* = 3.4 Hz, **C**H=C), 130.5 (q, *J* = 29.6 Hz, **C**-CF_3), 123.8 (q, *J* = 275.8 Hz, CF_3), 111.8 (**C**(O_2Me_2)), 105.0 (O-CH-O), 86.8 (CH-O), 82.0 (CH-O), 75.5 (CH-O), 58.0 (CH-O), 39.1 (CH_2), 31.8 (**C**$(Me)_3$), 29.2 (3xCH_3), 26.8 (CH_3), 26.3 (CH_3). ***For the (Z) isomer:*** 133.0 (q, *J* = 29.0 Hz, **C**-CF_3), 131.3 (q, *J* = 6.0 Hz, **C**H=C), 123.9 (q, *J* = 274.5 Hz, CF_3), 111.6 (**C**(O_2Me_2)), 104.9 (O-CH-O), 85.7 (CH-O), 82.2 (CH-O), 76.5 (CH-O), 58.2 (OMe), 44.6 (CH_2), 32.2 (**C**$(Me)_3$), 30.2 (3xCH_3), 26.9 (CH_3), 26.2 (CH_3).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2957, 2938, 2870, 2831, 1558, 1543, 1478, 1466, 1455, 1383, 1373, 1320, 1267, 1226, 1191, 1166, 1124, 1082, 1025.

HRMS (EI) calculated for $C_{16}H_{25}F_3O_4$-CH_3: 325.1470, found: 325.1466.

[40] Except that the reaction was carried out using 2 equivalentss of xanthate and one equivalents of olefin.
[41] For the preparation of this xanthate, see: Barton, D. H. R.; Geaorge, M. V.; Tomoeada, M. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1967.

(3-cyclohexyl-2-(trifluoromethyl)allyl)-2,5-dioxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl)methyl)isoindoline-1,3-dione **VI-1f**

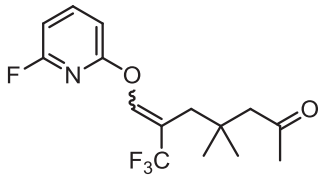


$C_{29}H_{27}F_3N_2O_4$
M = 524.5 gmo^{l-1}

Following general procedure **VI-D**, the reaction was carried out using 0.8 mmol (243 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VI-3e** and 0.4 mmol (182 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate.[42] The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 95:5 to 7:3) to give the desired adduct **VI-1f** (121 mg, 58%) as a mixture of *E*/*Z* isomers in a 75:25 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 7.91-7.84 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.76-7.69 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.51-7.41 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.41-7.35 (m, 1H, CH-Ar), 7.33-7.27 (m, 2H, 2xCH-Ar), 6.15 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, C=CH), 4.28-4.08 (m, 1H, C**H**(H)-N), 4.07-3.92 (m, 1H, C(H)**H**-N) 3.21-3.16 (m, 1H, CH), 3.06-2.91 (m, 2H, CH+C**H**(H)), 2.57 (dd, *J* = 14.5 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H, C(H)**H**), 2.33-2.19 (m, 1H, CH), 1.78-1.50 (m, 4H, 2xCH_2), 1.45-1.00 (m, 4H, 2xCH_2), 0.94-0.82 (m, 2H, CH_2). ***For the (Z) isomer:*** 7.91-7.84 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.76-7.69 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.51-7.41 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.41-7.35 (m, 1H, CH-Ar), 7.33-7.27 (m, 2H, 2xCH-Ar), 65.78 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, C=CH), 4.28-4.08 (m, 1H, C**H**(H)-N), 3.30-3.22 (m, 1H, CH), 3.06-2.91 (m, 2H, CH+C**H**(H)), 2.53-2.44 (m, 1H, CH), 2.37 (dd, *J* = 15.3 Hz, *J* = 10.4 Hz, 1H, C(H)**H**), 1.78-1.50 (m, 4H, 2xCH_2), 1.45-1.00 (m, 4H, 2xCH_2), 0.94-0.82 (m, 2H, CH_2). **HRMS** (EI) calculated for $C_{28}H_{25}F_3N_2O_4$: 524.1923, found: 524.1925.

7-((6-fluoropyridin-2-yl)oxy)-4,4-dimethyl-6-(trifluoromethyl)hept-6-en-2-one **VI-10**



$C_{15}H_{17}F_4NO_2$
M = 319.3 $g.mol^{-1}$

Following general procedure **VI-D**, the reaction was carried out using 0.8 mmol (271 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VI-3f** and 0.4 mmol (88 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VI-2c**. The reaction was finished after the addition of 2.1 equivalentss of DLP (7 h).

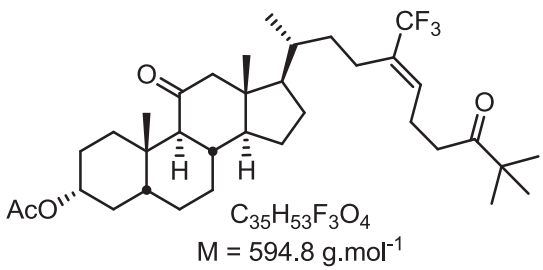
[42] For the preparation of this xanthte, see: Braun, M.-G.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 776.

The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 95:5 to 8:2) to give the two geometric isomers of **VI-10** as two colorless oils: *Z* isomer (50 mg, 39%) and *E* isomer (55 mg, 43%).

For the (E) isomer: **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 8.15 (s, 1H, C=CH), 7.79 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 6.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 6.87 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-Ar), 2.51 (s, 2H, CH_2-CO), 2.43 (s, 2H, CH_2), 2.08 (s, 3H, CH_3-CO), 1.08 (s, 6H, 2xMe). 208.0 (C=O), 161.8 (d, *J* = 244.9 Hz, C-Ar), 158.7 (d, *J* = 12.8 Hz, C-Ar), 143.9 (d, *J* = 7.9 Hz, CH-Ar), 143.2 (q, *J* = 8.1 Hz, CH-O), 125.1 (q, *J* = 271.2 Hz, CF_3), 111.9 (q, *J* = 29.8 Hz, **C**-CF_3), 107.5 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 103.8 (d, *J* = 34.8 Hz, CH-Ar), 53.7 (**C**H_2-CO), 34.9 (CH_2), 34.8 (C), 32.0 (**C**H_3-CO), 27.7 (2xMe). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 208.0 (C=O), 161.8 (d, *J* = 244.9 Hz, C-Ar), 158.7 (d, *J* = 12.8 Hz, C-Ar), 143.9 (d, *J* = 7.9 Hz, CH-Ar), 143.2 (q, *J* = 8.1 Hz, CH-O), 125.1 (q, *J* = 271.2 Hz, CF_3), 111.9 (q, *J* = 29.8 Hz, **C**-CF_3), 107.5 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 103.8 (d, *J* = 34.8 Hz, CH-Ar), 53.7 (**C**H_2-CO), 34.9 (CH_2), 34.8 (C), 32.0 (**C**H_3-CO), 27.7 (2xMe). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3105, 2962, 2930, 2875, 1720, 1675, 1611, 1587, 1445, 1365, 1306, 1264, 1233, 1190, 1127, 1050. **HRMS** (EI) calculated for $C_{15}H_{17}F_4NO_2$: 319.1195, found: 319.1188.

For the (Z) isomer: **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.79 (dd, *J* = Hz, *J* = Hz, 1H, CH-Ar), 7.49 (s, 1H, CH-O), 6.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH-Ar), 6.66 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, CH-Ar), 2.42 (s, 2H, CH_2-CO), 2.36 (s, 2H, CH_2), 2.16 (s, 3H, CH_3-CO), 1.04 (s, 6H, 2xMe). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 208.5 (C=O), 161.8 (d, *J* = 244.3 Hz, C-Ar), 158.9 (d, *J* = 12.7 Hz, C-Ar), 144.8 (d, *J* = 7.9 Hz, CH-Ar), 143.3 (q, *J* = 3.6 Hz, CH-O), 123.8 (q, *J* = 273.8 Hz, CF_3), 110.5 (q, *J* = 30.6 Hz, **C**-CF_3), 107.7 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 103.4 (d, *J* = 34.8 Hz, CH-Ar), 52.8 (**C**H_2-CO), 37.6 (q, *J* = 1.7 Hz, CH_2), 34.3 (C), 32.2 (**C**H_3-CO), 27.1 (2xMe). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3092, 2960, 2931, 2876, 1717, 1672, 1610, 1577, 1444, 1315, 1234, 1174, 1133. **HRMS** (EI) calculated for $C_{15}H_{17}F_4NO_2$: 319.1195, found: 319.1211.

(3R,10S,13R,17R)-17-((R)-10,10-dimethyl-9-oxo-5-(trifluoromethyl)undec-5-en-2-yl)-10,13-dimethyl-11-oxohexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl acetate **VI-5a**



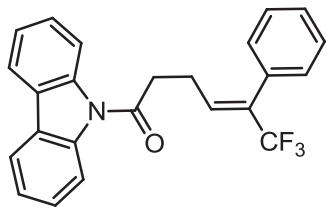
Following general procedure **VI-D**,[43] the reaction was carried out using 2 mmol (357 mg, 2 equiv.) of the starting xanthate and 1 mmol (608 mg, 1 equiv.) of the starting olefin **VI-6a**. The reaction was finished after the addition of 2.4 equivalents of DLP (8 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 9:1 to 7:3) to give the desired adduct **VI-5a** (400 mg, 67%) as a mixture of *E*/*Z* isomers in a 85:15 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 5.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH=C), 4.69-4.61 (m, 1H, CH-OAc), 2.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.52-2.15 (m, 8H), 2.03 (td, *J* = 12.4 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH), 1.96 (s, 3H, Ac), 1.95-1.77 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 5H), 1.56-1.45 (m, 3H), 1.36-1.15 (m, 9H), 1.10 (s, 9H, *t*Bu), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.90 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H, **C**H_3-CH), 0.87-0.78 (m, 1H), 0.58 (s, 3H, Me). ***For the (Z) isomer***: 5.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH=C), 4.69-4.61 (m, 1H, CH-OAc), 2.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.52-2.15 (m, 8H), 2.03 (td, *J* = 12.4 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH), 1.96 (s, 3H, Ac), 1.95-1.77 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 5H), 1.56-1.45 (m, 3H), 1.36-1.15 (m, 9H), 1.11 (s, 9H, *t*Bu), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.90 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H, **C**H_3-CH), 0.87-0.78 (m, 1H), 0.58 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 213.9 (C=O), 211.1 (C=O), 170.2 (CO_2), 132.5 (q, *J* = 6.1 Hz, **C**H=C), 130.4 (q, *J* = 27.6 Hz, **C**-CF_3), 124.3 (q, *J* = 273.2 Hz, CF_3), 73.9 (CH-OAc), 58.1 (**C**H_2-CO), 55.4 (CH), 54.5 (CH), 51.1 (CH), 46.6 (**C***t*Bu), 43.7 (C), 42.5 (CH), 36.8 (CH), 35.5 (CH), 35.0 (CH_2), 34.7 (CH_2), 34.0 (CH_2), 33.8 (C), 32.2 (CH_2), 28.1 (CH_2), 27.1 (CH_2), 26.7 (CH_2), 26.3 (CH_2), 26.1 (3xCH_3), 23.5 (CH_2), 22.9 (CH), 22.1 (CH_2), 21.5 (CH_2), 21.2 (CH_3), 18.0 (CH_3), 12.6 (CH_3). ***For the (Z) isomer***: 214.1 (C=O), 211.1 (C=O), 170.2 (CO_2), 135.7 (q, *J* = 3.6 Hz, **C**H=C), 130.6 (q, *J* = 27.7 Hz, **C**-CF_3), 124.3 (q, *J* = 273.2 Hz, CF_3), 73.9 (CH-OAc), 58.1 (**C**H_2-CO), 55.4 (CH), 54.7 (CH), 51.1 (CH), 46.6 (**C***t*Bu), 43.7 (C), 42.5 (CH), 36.8 (CH), 35.7 (CH_2), 34.9 (CH), 34.7 (CH_2), 34.0 (CH2), 33.8 (C), 32.2 (CH_2),

[43] Except that 2 equivalents of xanthate and 1 equivalent of olefin were used.

28.1 (CH_2), 27.1 (CH_2), 26.7 (CH_2), 26.3 (CH_2), 26.1 (3xCH_3), 23.5 (CH_2), 22.9 (CH), 22.1 (CH_2), 21.5 (CH_2), 21.2 (CH_3), 18.0 (CH_3), 12.6 (CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2968, 2933, 2871, 1733, 1708, 1611, 1476, 1466, 1455, 1379, 1363, 1327, 1243, 1178, 1165, 1117, 1028. **HRMS** (EI) calculated for $C_{35}H_{53}F_3O_4$: 594.3896, found: 534.3890.

1-(9H-carbazol-9-yl)-6,6,6-trifluoro-5-phenylhex-4-en-1-one VI-5b



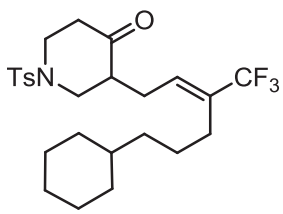
$C_{24}H_{18}F_3NO$
M = 393.4 $g.mol^{-1}$

Following general procedure **IV-D**,[44] the reaction was carried out using 2 mmol (600 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VI-6d** and 1 mmol (329 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate. The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 9:1) to give the desired adduct **VI-5b** (250 mg, 63%) as a mixture of *E*/*Z* isomers in an a 75:25 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.49-7.43 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.39-7.33 (m, 5H, 5xCH-Ar), 6.63 (td, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, CH=C), 3.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.66-2.59 (m, 2H, CH_2). ***For the (Z) isomer***: 8.15 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.49-7.43 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.42-7.41 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.39-7.33 (m, 5H, 5xCH-Ar), 6.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH=C), 3.21 (t, 2H,*J* = 7.0 Hz, CH_2-CO), 3.10-3.04 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 171.2 (NCO), 138.1 (2xC-Ar), 134.5 (q, *J* = 5.6 Hz, **C**H=C), 132.5 (q, *J* = 29.4 Hz, **C**-CF_3), 131.9 (C-Ar), 129.5 (2xCH-Ar), 128.5 (2xCH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 128.1 (2xCH-Ar), 127.2 (2xCH-Ar), 126.2 (2xC-Ar), 123.6 (CH-Ar), 123.3 (q, *J* = 273.1 Hz, CF_3), 119.7 (2xCH-Ar), 116.2 (CH-Ar), 37.7 (**C**H_2-CO), 23.5 (CH_2). ***For the (Z) isomer***: 171.4 (NCO), 139.6 (q, *J* = 3.2 Hz, **C**H=C), 138.2 (2xC-Ar), 132.5 (q, *J* = 29.4 Hz, **C**-CF_3), 131.9 (C-Ar), 129.5 (2xCH-Ar), 128.6 (2xCH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 127.2 (2xCH-Ar), 126.3 (2xC-Ar), 123.8 (q, *J* = 275.9 Hz, CF_3), 123.6 (2xCH-Ar), 119.7 (2xCH-Ar), 116.3 (CH-Ar), 38.3 (**C**H_2-CO), 23.8 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3065, 2927, 2856, 1698, 1558, 1551, 1542, 1492, 1479, 1445, 1426, 1372, 1324, 1209, 1174, 1159, 1126. **HRMS** (EI) calculated for $C_{24}H_{18}F_3NO$: 393.1340, found: 393.1343.

[44] Except that the reaction was conducted in DCE because of the low solubility of the xanthate in EtOAc.

3-(6-cyclohexyl-3-(trifluoromethyl)hex-2-en-1-yl)-1-tosylpiperidin-4-one **VI-5c**

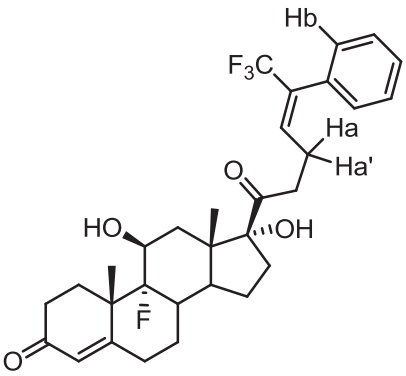


$C_{25}H_{34}F_3NO_3S$
M = 485.6 g.mol^{-1}

Following general procedure **VI-D**, the reaction was carried out using 1 mmol (250 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VI-6b** and 0.5 mmol (187 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate. The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 9:1 to 8:2) to give the desired adduct **VI-5c** (155 mg, 64%) as a mixture of *E*/*Z* isomers in a 65:35 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 7.67-7.65 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.36-7.32 (m, 2H, 2xCH-Ar), 5.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH=C), 3.96-3.86 (m, 2H, CH_2-N), 2.86 (td, *J* = 11.6 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1H, C**H**(H)-N), 2.70-2.63 (m, 2H, C(H)**H**-N+CH-CO), 2.55-2.44 (m, 2H, CH_2-CO), 2.44 (s, 3H, Me), 2.19-2.07 (m, 2H, C**H$_2$**-CHCO), 1.69-1.62 (m, 5H, 2xCH_2+CH), 1.47-1.38 (m, 2H, CH_2), 1.25-1.10 (m, 8H, 4xCH_2), 0.92-0.81 (m, 2H, CH_2). 7.65-7.63 (m, 2H, 2xCH-Ar), ***For the (Z) isomer***: 7.36-7.32 (m, 2H, 2xCH-Ar), 5.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH=C), 3.96-3.86 (m, 2H, CH_2-N), 2.77 (td, *J* = 11.5 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H, C**H**(H)-N), 2.70-2.63 (m, 2H, C(H)**H**-N+CH-CO), 2.55-2.44 (m, 2H, CH_2-CO), 2.44 (s, 3H, Me), 2.19-2.07 (m, 2H, C**H$_2$**-CHCO), 1.69-1.62 (m, 5H, 2xCH_2+CH), 1.47-1.38 (m, 2H, CH_2), 1.25-1.10 (m, 8H, 4xCH_2), 0.92-0.81 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 206.1 (C=O), 144.2 (C-Ar), 133.1 (C-Ar), 132.7 (q, *J* = 3.6 Hz, **C**H=C), 132.0 (q, *J* = 27.7 Hz, **C**-CF_3), 129.9 (2xCH-Ar), 129.7 (q, *J* = 6.2 Hz, **C**H=C), 127.4 (2xCH-Ar), 124.2 (q, *J* = 273.4 Hz, CF_3), 50.5 (CH_2-N), 48.6 (**C**H-CO), 46.4 (CH_2-N), 40.2 (**C**H_2-CO), 37.3 (CH_2), 37.3 (CH), 33.2 (2xCH_2), 26.6 (CH_2), 26.3 (CH_2), 26.0 (2xCH_2), 24.6 (CH_2), 21.5 (Me). ***For the (Z) isomer***: 206.2 (C=O), 144.1 (C-Ar), 132.9 (C-Ar), 132.7 (q, *J* = 3.6 Hz, **C**H=C), 132.1(q, *J* = 27.7 Hz, **C**-CF_3), 129.8 (2xCH-Ar), 129.7 (q, *J* = 6.2 Hz, **C**H=C), 127.4 (2xCH-Ar), 124.2 (q, *J* = 273.4 Hz, CF_3), 50.6 (CH_2-N), 48.9 (**C**H-CO), 46.4 (CH_2-N), 40.2 (**C**H_2-CO), 37.3 (CH), 37.3 (CH_2), 36.8 (2xCH_2), 26.3 (CH_2), 26.0 (2xCH_2), 25.8 (CH_2), 24.6 (CH_2), 21.5 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2960, 2853, 1724, 1599, 1495, 1453, 1449, 1369, 1222, 1170, 1120. **HRMS** (EI) calculated for $C_{25}H_{34}F_3NO_3S$: 485.2211, found: 485.2211.

(9R,10S,11S,13S,17R)-9-fluoro-11,17-dihydroxy-10,13-dimethyl-17-(6,6,6-trifluoro-5-phenylhex-4-enoyl)-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3(2H)-one **VI-5d**



$C_{31}H_{36}F_4O_4$
M = 548.6 g.mol^{-1}

Following general procedure **VI-D**,[45] the reaction was carried out using 1.5 mmol (450 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VI-6d** and 0.75 mmol (363 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate. The reaction was finished after the addition of 2.1 equivalents of DLP (7 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/acetone 9:1 to 7:3) to give the desired adduct **VI-5d** (185 mg, 45%) as a mixture of *E*/*Z* isomers in a 85:15 ratio.[46]

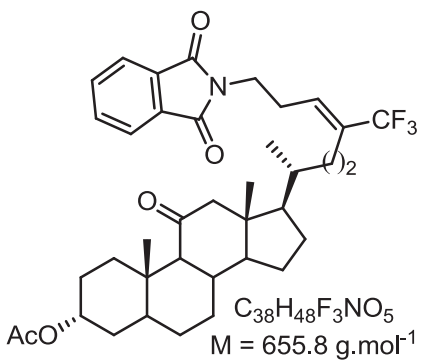
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 7.41-7.35 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.27-7.21 (m, 2H, 2xCH-Ar), 6.41 (td, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, CH=CCF_3),5.76 (s, 1H, CH=C), 4.29 (brd, *J* = 8.0 Hz, 1H, O**H**-CH), 3.04 (brs, 1H, OH), 2.84 (td, *J* = 18.0 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H, C**H**(H)-CO), 2.71-2.65 (m, 1H, C(H)**H**-CO), 2.61-2.43 (m, 2H), 2.43-2.21 (m, 8H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.60-1.24 (m, 4H), 1.50 (s, 3H, Me), 0.84 (s, 3H, Me). 7.34-7.30 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.27-7.21 (m, 2H, 2xCH-Ar), 6.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH=CCF_3), 5.76 (s, 1H, CH=C), 4.29 (brd, *J* = 8.0 Hz, 1H, O**H**-CH), 3.10 (brs, 1H, OH), 2.78-2.73 (m, 1H, C**H**(H)-CO), 2.71-2.65 (m, 1H, C(H)**H**-CO), 2.61-2.43 (m, 2H), 2.43-2.21 (m, 8H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.60-1.24 (m, 4H), 1.50 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 211.1(C=O), 199.7 (C=O), 169.9 (**C**=CHCO), 135.1 (q, *J* = 5.5 Hz, **C**H=CCF_3), 131.9 (q, *J* = 29.4 Hz, **C**-CF_3), 131.9 (C-Ar), 129.5 (2xCH-Ar), 128.5 (CH-Ar), 128.4 (2xCH-Ar), 124.5 (CO-**C**H=C), 123.3 (q, *J* = 272.9 Hz, CF_3), 99.4 (d, *J* = 173.5 Hz, C-F), 89.4 (C-OH), 70.3 (d, *J* = 37.9 Hz, CH-OH), 46.6 (C), 44.9 (CH), 43.7 (d, *J* = 20.3 Hz, **C**-CF), 38.3 (CH_2), 36.4 (CH_2), 34.0 (d, *J* = 20.0 Hz, **C**H-CF), 33.7 (CH_2), 33.3 (CH_2), 30.9 (CH_2), 28.3 (d, *J* = 3.8 Hz, CH_2),

[45](a) Except that the reaction was conducted in DCE 0.8 mL + n-propanol 0.2 mL (b) 52 mg (0.14 mmol, 20%) of the product of direct reduction of the xanthate were isolated (c) Carrying out the reaction in 1 mL of a 1:1 mixture of DCE/TFE gave the same yield of adduct **VI-5d**.

[46]The configuration of the product olefin was determined using nOeSY experiment: a nOe effect was observed between (H_a/$H_{a'}$) and H_b for the major isomer.

25.9 (d, J = 2.5 Hz, CH_2), 23.4 (CH_2), 22.5 (CH_2), 21.8 (d, J = 5.7 Hz, Me), 17.1 (Me). ***For the (Z) isomer***: 211.3 (C=O), 199.7 (C=O), 169.9 (**C**=CHCO), 140.3 (q, J = 3.1 Hz, **C**H=CCF_3), 131.9 (q, J = 29.4 Hz, **C**-CF_3), 131.9 (C-Ar), 128.2 (2xCH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 128.0 (2xCH-Ar), 124.5 (CO-**C**H=C), 123.8 (q, J = 275.9 Hz, CF_3), 99.4 (d, J = 173.5 Hz, C-F), 89.5 (C-OH), 70.3 (d, J = 37.9 Hz, CH-OH), 46.6 (C), 44.9 (CH), 43.7 (d, J = 20.3 Hz, **C**-CF), 39.0 (CH_2), 36.4 (CH_2), 34.0 (d, J = 20.0 Hz, **C**H-CF), 33.7 (CH_2), 33.3 (CH_2), 30.9 (CH_2), 28.3 (d, J = 3.8 Hz, CH_2), 25.9 (d, J = 2.5 Hz, CH_2), 23.0 (CH_2), 22.5 (CH_2), 21.8 (d, J = 5.7 Hz, Me), 17.1 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3622, 3535, 2882, 2929, 2874, 2856, 1758, 1712, 1678, 1626, 1558, 1554, 1542, 1494, 1456, 1421, 1380, 1338, 1286, 1235, 1173, 1126, 1041. **HRMS** (EI) calculated for $C_{31}H_{36}F_4O_4$: 548.2550, found: 548.2553.

(3R,10S,13R,17R)-17-((R)-8-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-5-(trifluoromethyl)oct-5-en-2-yl)-10,13-dimethyl-11-oxohexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl acetate **VI-5e**

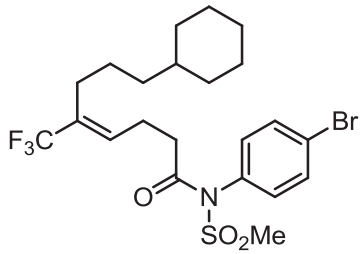


Following general procedure **VI-D**, the reaction was carried out using 1 mmol (608 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VI-6a** and 0.5 mmol (141 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate.[2] The reaction was finished after the addition of 2.1 equivalents of DLP (7 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 8:2 to 0:100) to give the desired adduct **VI-5e** (206 mg, 63%) as a mixture of *E*/*Z* isomers in a 80:20 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 7.80-7.78 (m, 2H, CH_2), 7.70-7.65 (m, 2H, CH_2), 6.03 (t, J = 6.8 Hz, 1H, CH=C), 4.68-4.59 (m, 1H, CH-OAc), 3.72 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2-N), 2.59-2.34 (m, 4H), 2.23-2.09 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.95 (s, 3H, OAc), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.69-1.14 (m, 18H), 1.09 (s, 3H, Me), 1.03-0.95 (m, 1H), 0.86 (d, J = 6.0 Hz, 3H, Me), 0.54 (s, 3H, Me). ***For the (Z) isomer***: 7.78-7.75 (m, 2H, CH_2), 7.70-7.65 (m, 2H, CH_2), 5.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H, CH=C), 4.68-4.59 (m, 1H, CH-OAc), 3.72 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2-N), 2.59-2.34 (m, 4H), 2.23-2.09 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.95 (s, 3H, OAc), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.69-1.14 (m, 18H),

1.09 (s, 3H, Me), 1.03-0.95 (m, 1H), 0.80 (d, J = 5.6 Hz, 3H, Me), 0.52 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 211.3 (C=O), 170.3 (CO_2), 167.9 (2xNCO), 133.9 (2xCH-Ar), 132.5 (q, J = 27.8 Hz, **C**-CF_3), 131.7 (2xC-Ar), 129.3 (q, J = 6.1 Hz, **C**H=C), 124.1 (q, J = 273.6 Hz, CF_3), 123.1 (2xCH-Ar), 73.8 (CH-OAc), 58.1 (CH_2), 55.4 (CH), 54.4 (CH), 51.1 (CH), 46.6 (C), 42.5 (CH), 36.8 (CH), 36.4 (CH_2), 35.5 (CH), 34.7 (CH_2), 34.0 (CH_2), 33.8 (C), 32.3 (CH_2), 28.0 (CH_2), 27.1 (CH_2), 26.7 (CH_2), 26.5 (CH_2), 26.3 (CH_2), 23.5 (CH_2), 22.9 (Me), 22.1 (CH_2), 21.1 (Me), 17.9 (Me), 12.6 (Me). ***For the (Z) isomer***: 211.3 (C=O), 170.3 (CO_2), 168.0 (2xNCO), 133.8 (2xCH-Ar), 132.8 (q, J = 3.3 Hz, **C**H=C), 132.5 (q, J = 27.8 Hz, **C**-CF_3), 131.7 (2xC-Ar), 124.1 (q, J = 273.6 Hz, CF_3), 123.0 (2xCH-Ar), 73.8 (CH-OAc), 58.1 (CH_2), 55.4 (CH), 54.7 (CH), 51.1 (CH), 46.6 (C), 36.8 (CH), 36.4 (CH_2), 35.0 (CH), 34.4 (CH_2), 34.0 (CH_2), 33.8 (C), 32.3 (CH_2), 28.9 (CH_2), 27.6 (CH_2), 26.7 (CH_2), 26.5 (CH_2), 26.3 (CH_2), 23.5 (CH_2), 22.9 (Me), 22.1 (CH_2), 21.1 (Me), 17.9 (Me), 12.6 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2945, 2871, 1775, 1719, 1469, 1395, 1363, 1328, 1243, 1178, 1120, 1069, 1028. **HRMS** (EI) calculated for $C_{38}H_{48}F_3NO5$: 655.3485, found: 655.3470.

N-(4-bromophenyl)-8-cyclohexyl-N-(methylsulfonyl)-5-(trifluoromethyl)oct-4-enamide — VI-5f



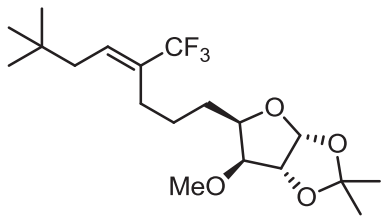
$C_{22}H_{29}BrF_3NO_3S$
M = 524.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **VI-D**, the reaction was carried out using 1 mmol (250 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VI-6b** and 0.5 mmol (206 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate.[39] The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 95:5 to 85:15) to give the desired adduct **VI-5f** (205 mg, 78%) as a mixture of *E*/*Z* isomers in a 80:20 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 7.63-7.60 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.17-7.14 (m, 2H, 2xCH-Ar), 5.89 (t, J = 6.8 Hz, 1H, CH=C), 3.44 (s, 3H, Me), 2.42-2.35 (m, 2H, C**H$_2$**-CH=C), 2.19 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.11 (t, J = 8.0 Hz, 2H, CH_2-C), 1.68-1.56 (m, 4H, 2xCH_2), 1.47-1.34 (m, 2H, CH_2), 1.23-1.06 (m, 7H, 3xCH_2+CH), 0.93-0.79 (m, 2H, CH_2). ***For the (Z) isomer***: 7.63-7.60 (m, 2H, 2xCH-Ar),

7.17-7.14 (m, 2H, 2xCH-Ar), 5.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH=C), 3.44 (s, 3H, Me), 2.52-2.45 (m, 2H, C**H**$_2$-CH=C), 2.19 (t, *J* = 7.4 Hz, CH_2-CO), 2.06 (t, *J* = 8.0 Hz, CH_2-C), 1.68-1.56 (m, 4H, 2xCH_2), 1.47-1.34 (m, 2H, CH_2), 1.23-1.06 (m, 7H, 3xCH_2+CH), 0.93-0.79 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 172.3 (NCO), 134.0 (C-Ar), 133.3 (2xCH-Ar), 131.3 (2xCH-Ar), 131.3 (q, *J* = 27.5 Hz, **C**-CF_3), 131.0 (q, *J* = 6.2 Hz, CH=C), 124.6 (C-Ar), 124.2 (q, *J* = 273.5 Hz, CF_3), 42.0 (Me), 37.3 (CH), 37.2 (CH_2-CO), 35.5 (CH_2), 33.2 (2xCH_2), 26.5 (CH_2), 26.2 (2xCH_2), 26.1 (CH_2), 26.0 (CH_2), 22.0 (CH_2). ***For the (Z) isomer***: 172.4 (NCO), 134.0 (C-Ar), 133.7 (q, *J* = 3.5 Hz, CH=C), 133.3 (2xCH-Ar), 131.3 (2xCH-Ar), 131.3 (q, *J* = 27.5 Hz, **C**-CF_3), 124.5 (C-Ar), 124.2 (q, *J* = 273.5 Hz, CF_3), 42.0 (Me), 37.3 (CH), 36.7(CH_2-CO), 36.2 (CH_2), 33.2 (2xCH_2), 26.5 (CH_2), 26.2 (2xCH_2), 26.1 (CH_2), 25.6 (CH_2), 22.0 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2925, 2853, 1740, 1712, 1488, 1448, 1369, 1318, 1266, 1215, 1172, 1157, 1120, 1071. **HRMS** (EI) calculated for $C_{22}H_{29}BrF_3NO_3S$: 523.1004, found: 523.1028.

(3aR,6aR)-5-(7,7-dimethyl-4-(trifluoromethyl)oct-4-en-1-yl)-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxole **VI-5g**



$C_{19}H_{31}F_3O_4$
M = 380.4 g.mol^{-1}

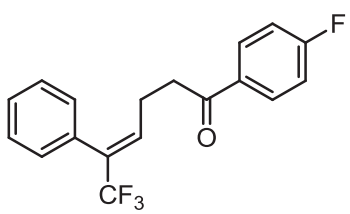
Following general procedure **VI-D**,[47] the reaction was carried out using 0.46 mmol (200 mg, 1 equiv.) of the starting olefin **VI-6c** and 0.92 mmol (165 mg, 2 equiv.) of the starting xanthate.[41] The reaction was finished after the addition of 3 equivalents of DLP (10 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 95: 5 to 8:2) to give the desired adduct **VI-5g** (120 mg, 69%) as a mixture of *E*/*Z* isomers in a 8:2 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 6.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH=C), 5.84 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, O-CH-O), 4.53 (d, *J*= 3.9 Hz, 1H, CH-O), 4.09 (td, *J* = 6.9 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH-O), 3.52 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH-O), 3.37 (s, 3H, OMe), 2.27-2.16 (m, 2H, C**H**$_2$-CH), 2.02-1.97 (m, 2H, CH_2), 1.76-1.41 (m, 4H, 2xCH_2), 1.46 (s, 3H, Me), 1.29 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 9H, *t*Bu). ***For the (Z) isomer***: 5.84 (d, *J* = 3.9 Hz, O-CH-O), 5.76 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH=C), 4.53 (d, *J*= 3.9 Hz, 1H, CH-O), 4.09 (td, *J* = 6.9 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH-O), 3.52 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH-O), 3.37 (s, 3H, OMe),

[47]Except that the reaction was conducted with 2 equivalents of xanthate and 1 equivalent of olefin.

2.27-2.16 (m, 2H, C**H**$_2$-CH), 2.15-2.10 (m, 2H, CH$_2$), 1.76-1.41 (m, 4H, 2xCH$_2$), 1.46 (s, 3H, Me), 1.29 (s, 3H, Me), 0.89 (s, 9H, *t*Bu).**^{13}C NMR** (CDCl$_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 131.8 (q, *J* = 6.1 Hz, CH=C), 130.1 (q, *J* = 27.4 Hz, **C**-CF$_3$), 124.6 (q, *J* = 273.3 Hz, CF$_3$), 111.1 (**C**(OMe)$_2$), 104.5 (O-CH-O), 84.4 (CH-O), 81.4 (CH-O), 79.8 (CH-O), 57.6 (OMe), 40.9 (CH$_2$), 31.0 (C), 29.2 (*t*Bu), 27.7 (CH$_2$), 26.6 (Me), 26.1 (Me), 25.7 (CH$_2$), 25.4 (CH$_2$). ***For the (Z) isomer***: 135.1 (q, *J* = 3.6 Hz, CH=C), 130.0 (q, *J* = 27.5 Hz, **C**-CF$_3$), 124.5 (q, *J* = 276.3 Hz, CF$_3$), 111.1 (**C**(OMe)$_2$), 104.5 (O-CH-O), 84.4 (CH-O), 81.4 (CH-O), 79.9 (CH-O), 57.6 (OMe), 41.7 (CH$_2$), 30.8 (C), 29.1 (*t*Bu), 27.2 (CH$_2$), 26.6 (Me), 26.1 (Me), 25.7 (CH$_2$), 25.4 (CH$_2$). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl$_4$) 2960, 2935, 2871, 2829, 1465, 1394, 1382, 1367, 1332, 1264, 1180, 1165, 1117, 1084, 1020. **HRMS** (EI) calculated for $C_{19}H_{31}F_3O_4$: 380.2174, found: 380.2169.

6,6,6-trifluoro-1-(4-fluorophenyl)-5-phenylhex-4-en-1-one **VI-5h**



$C_{18}H_{14}F_4O$
M = 322.3g.mol^{-1}

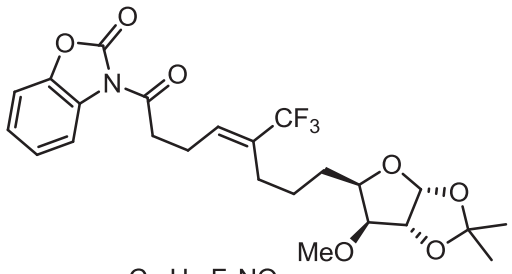
Following general procedure **VI-D**, the reaction was carried out using 2 mmol (600 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VI-6d** and 1mmol (260 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate.[48] The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 100:0 to95:5) to give the desired adduct **VI-5h** (205 mg, 63%) as a mixture of *E*/*Z* isomers in a 75:25 ratio.

^{1}H NMR (CDCl$_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 7.96-7.91 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.43-7.37 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.36-7.26 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.16-7.08 (m, 2H, 2xCH-Ar), 6.51 (dt, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H,**C**H=C), 3.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH$_2$-CO), 2.49-2.42 (m, 2H, CH$_2$). ***For the (Z) isomer***: 8.02-7.99 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.43-7.37 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.36-7.26 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.16-7.08 (m, 2H, 2xCH-Ar), 6.14 (t, *J* = 7.8 Hz, **C**H=C), 3.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH$_2$-CO), 2.92-2.85 (m, 2H, CH$_2$). **^{13}C NMR** (CDCl$_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 196.5 (C=O), 165.7 (d, *J* = 255.0 Hz, CAr-F), 134.9 (q, *J* = 5.6 Hz, **C**H=C), 132.9 (d, *J* = 3.1 Hz, C-Ar), 132.2 (q, *J* = 29.5 Hz,

[48] For the preparation of this xanthate, see: Zard, S. Z.; Cordero Vargas, A.; Quiclet-Sire, B. Patent US2007/185323 A1 **2007**.

C-CF_3), 132.0 (C-Ar), 130.5 (d, *J* = 9.3 Hz, 2xCH-Ar), 129.5 (2xCH-Ar), 128.5 (2xCH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 123.3 (q, *J* = 272.9 Hz, CF_3), 115.7 (d, *J* = 21.9 Hz, 2xCH-Ar), 37.2 (**C**H_2-CO), 22.7 (CH_2). ***For the (Z) isomer***: 196.7 (C=O), 165.7 (d, *J* = 255.0 Hz, CAr-F), 140.1 (q, *J* = 3.1 Hz, **C**H=C), 133.0 (d, *J* = 3.1 Hz, C-Ar), 132.2 (q, *J* = 29.5 Hz, **C**-CF_3), 132.0 (C-Ar), 130.6 (d, *J* = 9.4 Hz, 2xCH-Ar), 129.5 (2xCH-Ar), 128.5 (2xCH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 123.9 (q, *J* = 275.7 Hz, CF_3), 115.7 (d, *J* = 21.9 Hz, 2xCH-Ar), 37.7 (**C**H_2-CO), 23.2 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3064, 3028, 2929, 2857, 1693, 1599, 1508, 1445, 1411, 1380, 1359, 1298, 1265, 1239, 1206, 1173, 1156, 1125. **HRMS** (EI) calculated for $C_{18}H_{14}F_4O$: 322.0981, found: 322.0980.

3-(8-((3aR,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)-5-(trifluoromethyl)oct-4-enoyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one **VI-5i**



$C_{24}H_{28}F_3NO_7$
M = 499.5 $g.mol^{-1}$

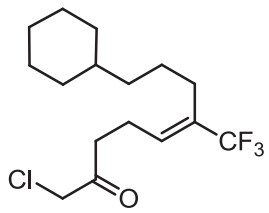
Following general procedure **VI-D**,[49] the reaction was carried out using 0.48 mmol (143 mg, 2 equiv.) of the starting xanthate[24] and 0.24 mmol (105 mg, 1 equiv.) of the starting olefin **VI-6c**. The reaction was finished after the addition of 2.1 equivalents of DLP (7 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 95:5 to 8:2) to give the desired adduct **VI-5i** (80 mg, 74%) as a mixture of *E*/*Z* isomers in a 90:10 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 8.08-80.5 (m, 1H, CH-Ar), 7.28-7.20 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.16 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH=C), 5.85 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, O-CH-O), 4.55 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, CH-O), 4.14-4.10 (m, 1H, CH-O), 3.55 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH-O), 3.40 (s, 3H, OMe), 3.24 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH_2-CO), 2.65-2.58 (m, 2H, CH_2), 2.35-2.27 (m, 2H, CH_2), 1.81-1.50 (m, 4H, 2xCH_2), 1.47 (s, 3H, CH_3-C), 1.29 (s, 3H, CH_3-C). ***For the (Z) isomer***: 8.08-80.5 (m, 1H, CH-Ar), 7.28-7.20 (m, 3H, 3xCH-Ar), 5.85 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, O-CH-O), 5.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH=C), 4.55 (d, *J* = 3.9 Hz, CH-O), 4.14-4.10 (m, 1H, CH-O), 3.55 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH-O), 3.40 (s, 3H, OMe), 3.24 (t, *J* = 7.2 Hz, CH_2-CO), 2.77-2.69 (m, 2H, CH_2),

[49]Except that 2 equivalents of xanthate and 1 equivalents of olefin were used.

2.26-2.19 (m, 2H, CH_2), 1.81-1.50 (m, 4H, 2xCH_2), 1.48 (s, 3H, CH_3-C), 1.31 (s, 3H, CH_3-C). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 171.1 (NCO), 151.3 (NCO_2), 142.3 (C-Ar), 132.0 (q, *J* = 6.2 Hz, **C**H=C), 130.8 (q, *J* = 27.7 Hz, **C**-CF_3), 127.6 (C-Ar), 125.5 (CH-Ar), 124.9 (CH-Ar), 124.4 (q, *J* = 273.5 Hz, CF_3), 115.8 (2xCH-Ar), 111.1 (**C**$(OMe)_2$), 109.8 (O-CH-O), 104.5 (CH-O), 84.4 (CH-O), 79.8 (CH-O), 57.6 (OMe), 35.7 (CH_2-CO), 27.5 (CH_2), 28.5 (Me), 28.0 (Me), 25.7 (CH_2), 25.4 (CH_2), 21.6 (CH_2). ***For the (Z) isomer***: 171.0 (NCO), 151.0 (NCO_2), 142.3 (C-Ar), 134.7 (q, *J* = 6.2 Hz, **C**H=C), 130.8 (q, *J* = 27.7 Hz, **C**-CF_3), 127.6 (C-Ar), 125.5 (CH-Ar), 124.9 (CH-Ar), 124.4 (q, *J* = 273.5 Hz, CF_3), 115.8 (2xCH-Ar), 111.1 (**C**$(OMe)_2$), 109.7 (O-CH-O), 104.5 (CH-O), 84.3 (CH-O), 79.8 (CH-O), 57.6 (OMe), 36.3 (CH_2-CO), 27.1 (CH_2), 28.5 (Me), 28.0 (Me), 25.0 (CH_2), 24.6 (CH_2), 22.6 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2991, 2959, 2934, 2881, 2829, 1802, 1730, 1480, 1381, 1373, 1308, 1286, 1251, 1166, 1140, 1120, 1084, 1033. **HRMS** (EI) calculated for $C_{24}H_{28}F_3NO_7$-CH_3: 484.1583, found: 484.1593.

1-chloro-9-cyclohexyl-6-(trifluoromethyl)non-5-en-2-one — VI-5j



$C_{16}H_{24}ClF_3O$
M = 324.8 g.mol^{-1}

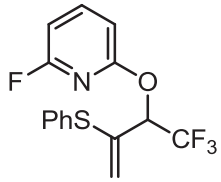
Following general procedure **VI-D**, the reaction was carried outusing 0.6 mmol (207 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VI-6b** and 0.3 mmol (65 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate.[50] The reaction was finished after the addition of 1.5 equivalents of DLP (5 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 98:2 to 93:7) to give the desired adduct **VI-5j** (62 mg, 64%) as a mixture of *E*/*Z* isomers in a 8:2 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 6.00 (td, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, CH=C), 4.07 (s, 2H, CH_2-Cl), 2.73 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH_2), 2.47-2.39 (m, 2H, CH_2), 2.16 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH_2), 1.70-1.60 (m, 5H, 2xCH_2+CH), 1.48-1.39 (m, 2H, CH_2), 1.26-1.05 (m, 6H, 3xCH_2), 0.90-0.81 (m, 2H, CH_2). ***For the (Z) isomer***: 5.67 (t, *J* = 7.8 Hz,1H, CH=C),), 4.07 (s, 2H, CH_2-Cl), 2.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 2.57-2.52 (m, 2H, CH_2), 2.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH_2), 1.70-1.60 (m, 5H, 2xCH_2+CH), 1.48-1.39 (m, 2H, CH_2), 1.26-1.05 (m, 6H, 3xCH_2), 0.90-0.81 (m, 2H, CH_2).

[50] For the preparation of this xanthate, see: de Greef, M.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1773.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 201.3 (C=O), 131.5 (q, *J* = 6.3 Hz, CH=C), 131.3 (q, *J* = 26.7 Hz, **C**-CF_3), 124.4 (q, *J* = 273.5 Hz, CF_3), 47.9 (CH_2-Cl), 38.4 (**C**H_2-CO), 37.4 (CH_2), 37.4 (CH), 33.3 (2xCH_2), 26.6 (2xCH_2), 26.3 (2xCH_2), 26.2 (CH_2), 21.2 (CH_2). ***For the (Z) isomer***: 201.4 (C=O), 134.2 (q, *J* = 3.8 Hz, CH=C), 131.3 (q, *J* = 26.7 Hz, **C**-CF_3), 124.3 (q, *J* = 275.9 Hz, CF_3), 47.9 (CH_2-Cl), 39.1 (**C**H_2-CO), 37.4 (CH), 36.9 (CH_2), 33.3(2xCH_2), 26.3 (2xCH_2), 26.0 (2xCH_2), 25.8 (CH_2), 22.2 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2926, 2853, 1744, 1724, 1542, 1449, 1403, 1361, 1329, 1178, 1120. **HRMS** (EI) calculated for $C_{16}H_{24}ClF_3O$: 324.1468, found: 324.1469.

2-fluoro-6-((1,1,1-trifluoro-3- phenylthio)but-3-en-2-yl)oxy)pyridine **V-6e**



$C_{15}H_{11}F_4NOS$
M = 329.3 g.mol^{-1}

A flame dried 100 mL three neck round bottom flask was conneted to a two neck round bottom flask containing polyphosphorid acid *via* a distillation column equipped with a condenser and tube ending 2 cm before the bottom of the three neck flask. It was then placed under argon charged with THF (30 mL) and cooled to -78 °C. *n*-Buli (2.15M, 5.1 mL, 11 mmol) and TMEDA (1.5 mL, 10 mmol) were added. Phenyl vinylsulfide (1.26 mL, 10 mmol) was then added dropwise; the mixture was stirred 10 min. at -78 °C and then allowed to warm to room temperature over 30 min. Then solution was then cooled to -78 °C and polyphosphoric acid was heated to 160 °C. Trifluoroacetaldehyde ethyl hemiacetal (3.54 mL, 30 mmol) was added over 1 h 30 min to the polyphosphoric acid and the trifluoroacetaldehyde gaz was bubbled into the vinyllithium solution through the tube.[51] After the addition was fnished, the solution was stirred for an additional 30 min. and the reaction mixture was quenched with $NH_4Cl_{(sat.)}$. After usual work up, the combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$, evaporated to dryness and the residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 95:5 to 85:15) to afford alcohol **VI-6'e** (1.15 g, 49%).

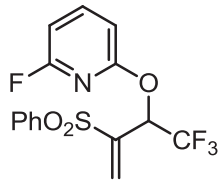
Alcohol **VI-6'e** (950 mg, 4 mmol) was then dissolved in dry DMSO (3 mL) and 2,6-difluoropyridine (1.7 mL, 20 mmol) was added. NaH (60% in mineral oil) (208 mg, 5.2 mmol) was then added portionwise and the resulting mixture was stirred for 1 h. The reaction was quenched with water (25 mL), extracted with ether (2x10 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$, evaporated to dryness.

[51] Le trifluoroacétaldéhyde est un gaz qui bout à environ -18 °C.

The residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/ether 98:2) to afford the desired fluoropyridyl ether **VI-6e** (805 mg, 62%) as a yellow pale oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.72 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 7.52-7.47 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.37-7.32 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.74 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH-Ar), 6.58 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-Ar), 6.04 (q, 1H, *J*=, = 6.5 Hz, CH-CF_3), 5.79 (s, 1H, C**H**(H)=C), 5.32 (s, 1H, C(H)**H**). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 161.6 (d, *J* = 243.4 Hz, C-Ar), 159.8 (d, *J* = 12.9 Hz, C-Ar), 143.5 (d, *J* = 7.8 Hz, CH-Ar), 137.3 (**C**=CH_2), 133.7 (2xCH-Ar), 131.3 (C-Ar), 129.3 (2xCH-Ar), 128.5 (CH-Ar), 123.0 (q, *J* = 282.1 Hz, CF_3), 119.9 (C=**C**H_2), 107.5 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 102.2 (d, *J* = 34.8 Hz, CH-Ar), 73.2 (q, *J* = 32.6 Hz, CH-O). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3071, 2968, 1746, 1702, 1614, 1581, 1446, 1341, 1329, 1264, 1233, 1200, 1155, 1122, 1072, 10048, 1006. **HRMS** (EI) calculated for $C_{15}H_{11}F_4NOS$: 329.0497, found: 329.0492.

2-fluoro-6-((1,1,1-trifluoro-3-(phenylsulfonyl)but-3-en-2-yl)oxy)pyridine **VI-6f**

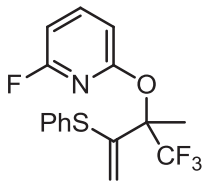


$C_{15}H_{11}F_4NO_3S$
M = 361.3 g.mol-1

A solution of sulfide **VI-6e** (420 mg, 1.3 mmol) in DCM (13 mL) was treated portionwise with *m*-CPBA 70% (770 mg, 3.25 mmol). The resulting mixture was stirred overnight quenched with a saturated solution of $NaHCO_3$. After usual work up the combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$, evaporated to dryness and the residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 80:20 to 70:30) to afford vinylsulfone **VI-6f** (410 mg, 88%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH-Ar), 7.72 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH-Ar), 7.57-7.52 (m, 1H, CH-O), 7.55 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH-Ar), 7.46 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.3 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 6.81 (s, 1H, C=C**H**(H)), 6.56 (s, 1H, C=C(H)**H**), 6.54-6.47 (m, 2H, 2xCH-Ar). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 161.2 (d, *J* = 244.7 Hz, C-Ar), 158.9 (d, *J* = 12.5 Hz, C-Ar), 144.6 (**C**=CH_2), 143.7 (d, *J* = 7.9 Hz, CH-Ar), 138.5 (C-Ar), 133.8 (CH-Ar), 132.2 (C=**C**H_2), 129.1 (2xCH-Ar), 128.4 (2xCH-Ar), 122.5 (q, *J* = 282.4 Hz, CF_3), 107.1 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 102.7 (d, *J* = 34.4 Hz, CH-Ar), 67.0 (q, *J* = 34.4 Hz, CH-O). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3071, 2968, 1746, 1702, 1614, 1581, 1446, 1329, 1264, 1233, 1200, 1155, 1122, 1085, 1072, 1048. **HRMS** (EI) calculated for $C_{15}H_{11}F_4NO_3S$: 361.0396, found: 361.0387.

2-fluoro-6-((1,1,1-trifluoro-2-methyl-3-(phenylthio)but-3-en-2-yl)oxy)pyridine **VI-6g**



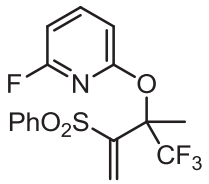
$C_{16}H_{13}F_4NOS$
M = 343.3 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-A1**, the reaction was carried out using phenyl vinyl thioether (3.27 mL, 25 mmol), dihydrocinnamaldehyde (2.7 mL, 30 mmol), giving the crude alcohol. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 80:20) to afford alcohol **V-6'g** (4.2 g, 68%) as a yellow oil.

The alcohol **V-6'g** (3.3 g, 13 mmol) was transformed following general procedure **V-A2**, using NaH (60% in mineral oil) (640 mg, 15.6 mmol) and 2,6-difluoropyridine (1.47 mL, 15.6 mmol), to give the crude fluoropyridine derivative. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 98:2) to afford fluoropyridyl derivative **V-6g** (3.3 g, 72%) as a yellow pale oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.70 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 7.53-7.47 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.38-7.28 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH-Ar), 6.56 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-Ar), 5.64 (s, 1H, C=C**H**(H)), 5.08 (s, 1H, C=C(H)**H**), 2.1 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 161.2 (d, *J* = 241.2 Hz, C-Ar), 159.8 (d, *J* = 14.1 Hz, C-Ar), 143.0 (**C**=CH_2), 142.9 (d, *J* = 7.9 Hz, CH-Ar), 133.9 (2xCH-Ar), 132.9 (C-Ar), 129.3 (2xCH-Ar), 128.3 (CH-Ar), 124.0 (q, *J* = 285.1 Hz, CF_3), 118.4 (C=**C**H_2), 108.9 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 101.7 (d, *J* = 35.3 Hz, CH-Ar), 83.1 (q, *J* = 29.3 Hz, C-O), 18.6 (q, *J* = 1.2 Hz, Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3063, 3041, 3006, 2957, 1954, 1807, 1617, 1603, 1579, 1477, 1443, 1324, 1295, 1185, 1131, 1107, 1078, 1015. **HRMS** (EI) calculated for $C_{16}H_{13}F_4NOS$: 343.0654, found: 343.0638.

2-fluoro-6-((1,1,1-trifluoro-2-methyl-3-(phenylsulfonyl)but-3-en-2-yl)oxy)pyridine **VI-6h**

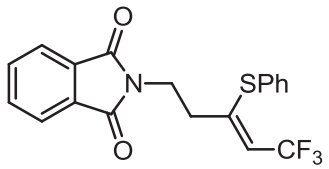


$C_{16}H_{13}F_4NO_3S$
M = 375.3 g.mol^{-1}

A solution of sulfide **VI-6g** (515 mg, 1.5 mmol) in DCM (15 mL) was treated portionwise with *m*-CPBA 70% (892 mg, 3.75 mmol). The resulting mixture was stirred overnight quenched with a saturated solution of $NaHCO_3$. After usual work up the combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$, evaporated to dryness and the residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 80:20 to 70:30) to afford vinylsulfone **VI-6h** (439 mg, 78%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.93 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH-Ar), 7.68-7.61 (m, 1H, CH-Ar), 7.65 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH-Ar), 7.54 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH-Ar), 6.92 (s, 1H, C=C**H**(H)), 6.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH-Ar), 6.45 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-Ar), 6.41 (s, 1H, C=C(H)**H**), 1.98 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 160.8 (d, *J* = 243.7 Hz, C-Ar), 158.4 (d, *J* = 13.7 Hz, C-Ar), 146.1 (**C**=CH_2), 143.2 (d, *J* = 7.9 Hz, CH-Ar), 140.2 (C-Ar), 134.7 (CH-Ar), 133.4 (C=**C**H_2), 129.1 (2xCH-Ar), 128.4 (2xCH-Ar), 123.3 (q, *J* = 285.3 Hz, CF_3), 109.1 (d, *J* = 5.3 Hz, CH-Ar), 102.3 (d, *J* = 34.7 Hz, CH-Ar), 80.6 (q, *J* = 30.6 Hz, C-O), 17.2 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3064, 3040, 3023, 2980, 1736, 1690, 1620, 1606, 1579, 1538, 1443, 1321, 1226, 1136, 1154, 1132, 1111, 1076. **HRMS** (EI) calculated for $C_{16}H_{13}F_4NO_3S$: 375.0552, found: 375.0542.

2-(5,5,5-trifluoro-3-(phenylthio)pent-3-en-1-yl)isoindoline-1,3-dione **VI-5k**

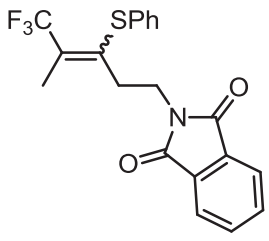


$C_{16}H_{24}ClF_3O$
M = 377.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **VI-D**, the reaction was carried out using 0.6 mmol (198 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VI-6e** and 0.3 mmol (84 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VI-2b**.[2] The reaction was finished after the addition of 1.5 equivalents of DLP (5 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 98:2 to 93:7) to give the desired adduct (*Z*)-**VI-5k** (57 mg, 50%) and (*E*)-**VI-5k** (15 mg, 13%).

For the (Z) isomer: **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.88-7.83 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.73-7.68 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.53-7.47 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.44-7.40 (m, 3H, 3xCH-Ar), 4.95 (q, *J* = 8.3 Hz, **C**H-CF_3), 4.04 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH_2), 2.84 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 168.0 (2xNC=O), 152.3 (q, *J* = 5.4 Hz, **C**-SPh), 135.4 (2xCH-Ar), 133.9 (2xCH-Ar), 132.0 (2xC-Ar), 130.0 (CH-Ar), 129.9 (2xCH-Ar), 128.9 (C-Ar), 123.2 (2xCH-Ar), 123.0 (q, *J* = 270.9 Hz, CF_3), 111.7 (q, *J* = 34.8 Hz, **C**H-CF_3), 37.2 (CH_2), 31.4 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3063, 3019, 2984, 2947, 1776, 1720, 1634, 1469, 1440, 1395, 1362, 1329, 1264, 1216, 1162, 1116. **HRMS** (EI) calculated for $C_{19}H_{24}ClF_3NO_2S$: 377.0697, found: 377.0694.

2-(5,5,5-trifluoro-4-methyl-3-(phenylthio)pent-3-en-1-yl)isoindoline-1,3-dione **VI-5l**



$C_{20}H_{16}F_3NO_2S$
M = 377.5 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-B2**, the reaction was carried out using 2 mmol of the starting olefin **V-6g** (343x2 mg, 1+1 equiv.) and 1 mmol of the starting xanthate[2] (281 mg, 1 equiv.). The reaction was finished after the addition of 1.6 equivalents of DLP (4 h). The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 95:5, 80:20) to afford the trifluoromethylated vinylsulfide **VI-5l** (309 mg, 79%) as an orange oil and as a mixture of *Z*/*E* isomers in a 10:3 ratio.

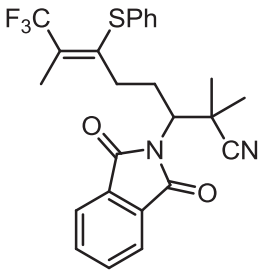
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 7.82-7.74 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.70-7.63 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.36-7.26 (m, 5H, 5xCH-Ar), 3.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH_2-N), 2.70 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH_2), 2.12 (s, 3H, Me). ***For the (E) isomer:*** 7.82-7.74 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.70-7.63 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.42-7.39 (m, 1H, CH-Ar), 7.36-7.26 (m, 4H, 4xCH-Ar), 3.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH_2-N), 2.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH_2), 2.04 (s, 3H, Me).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 167.7 (2xNC=O), 104.7 (q, *J* = 3.4 Hz, **C**-SPh), 133.7 (2xCH-Ar), 132.6 (C-Ar), 132.2 (2xCH-Ar), 131.9 (2xC-Ar), 129.3 (2xCH-Ar), 128.5 (q, *J* = 28.5 Hz, **C**-CF_3), 127.9 (CH-Ar), 123.6 (q, *J* = 276.0 Hz, CF_3), 123.0 (2xCH-Ar), 36.8 (CH_2-N), 31.3 (CH_2), 16.6 (q, *J* = 2.8 Hz, Me). ***For the (E) isomer:*** 167.7 (2xNC=O), 137.9 (q, *J* = 2.9 Hz, **C**-SPh), 133.9 (2xCH-Ar), 132.4 (C-Ar), 131.9 (2xCH-Ar), 131.8 (2xC-Ar), 129.6 (q, *J* = 28.6 Hz, **C**-CF_3), 129.1 (2xCH-Ar), 128.0 (CH-Ar), 123.5 (q, *J* = 273.0 Hz, CF_3), 123.1 (2xCH-Ar), 35.8 (CH_2-N), 32.0 (CH_2), 15.1 (q, *J* = 3.3 Hz, Me).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3050, 3010, 2985, 2960, 2929, 2856, 2306, 1774, 1716, 1617, 1469, 1439, 1396, 1362, 1305, 1265, 1173, 1119.

HRMS (EI) calculated for $C_{20}H_{16}F_3NO_2S$: 391.0854, found: 391.0858.

3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-8,8,8-trifluoro-2,2,7-trimethyl-6-(phenylthio)oct-6-enenitrile **V-5m**



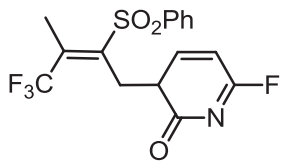
$C_{25}H_{23}F_3N_2O_2S$
M = 472.5 g.mol^{-1}

Following general procedure **V-B2**, the reaction was carried out using 2 mmol of the starting olefin **V-6g** (343x2 mg, 1+1 equiv.) and 1 mmol of the starting xanthate[52] (363 mg, 1 equiv.). The reaction needed 200 mol% of DLP to go to completion. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 95:5, 70:30) to afford the corresponding vinylsulfide **V-5m** (336 mg, 71%) as an orange oil and and as a mixture of *Z*/*E* isomers in a 75:25 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 7.86-7.75 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.73-7.65 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.36-7.22 (m, 5H, 5xCH-Ar), 4.84-4.77 (m, 1H, CH-N), 3.06-2.87 (m, 2H, CH_2), 2.77 (dd, *J* = 14.6 Hz, *J* = 12.1 Hz, 1H, C**H**(H)), 2.14 (s, 3H, Me), 1.36 (s, 3H, Me), 1.32-1.27 (m, 1H, C(H)**H**), 1.30 (s, 3H, Me). ***For the (E) isomer:*** 7.86-7.75 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.73-7.65 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.43-7.36 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.36-7.22 (m, 3H, 3xCH-Ar), 4.92-4.95 (m, 1H, CH-N), 3.06-2.87 (m, 2H, CH_2), 2.70 (dd, *J* = 14.6 Hz, *J* = 11.3 Hz, 1H, C**H**(H)), 1.99 (s, 3H, Me), 1.44-1.38 (m, 1H, C(H)**H**), 1.38 (s, 3H, Me), 1.31 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 168.6 (brs, 2xNC=O), 140.5 (q, *J* = 3.4 Hz, **C**-SPh), 134.3 (CH-Ar), 134.0 (CH-Ar), 132.7 (2xC-Ar), 132.0 (2xCH-Ar), 129.7 (q, *J* = 28.8 Hz, **C**-CF_3), 129.5 (2xCH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 123.7 (q, *J* = 276.2 Hz, CF_3), 124.0 (CH-Ar), 123.3 (brs, CN), 47.5 (CH-N), 40.8 (C), 35.0 (q, *J* = 1.8 Hz, **C**H_2-CSPh), 29.8 (CH_2), 28.8 (Me), 25.2 (Me), 17.0 (q, *J* = 2.8 Hz, Me). ***For the (E) isomer:*** 168.6 (brs, 2xNC=O), 138.0 (q, *J* = 2.7 Hz, **C**-SPh), 134.8 (CH-Ar), 134.0 (CH-Ar), 132.3 (2xC-Ar), 131.8 (2xCH-Ar), 129.9 (q, *J* = 31.6 Hz, **C**-CF_3), 129.4 (2xCH-Ar), 128.3 (CH-Ar), 123.5 (q, *J* = 276.3 Hz, CF_3), 123.8 (CH-Ar), 123.3 (brs, CN), 46.3 (CH-N), 40.8 (C), 35.6 (**C**H_2-CSPh), 30.0 (CH_2), 28.5 (Me), 25.4 (Me), 15.8 (q, *J* = 3.2 Hz, Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3063, 2980, 2928, 2236, 1775, 1715, 1616, 1471, 1441, 1374, 1334, 1304, 1171, 1151, 1121, 1097, 1087, 1024. **HRMS** (EI) calculated for $C_{25}H_{23}F_3N_2O_2S$: 472.1432, found: 472.1454.

[52] For the preparation of this xanthate, see: Quiclet-Sire, B.; Revol, G.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6656.

6-fluoro-3-(4,4,4-trifluoro-3-methyl-2-(phenylsulfonyl)but-2-en-1-yl)pyridin-2(3H)-one — VI-11

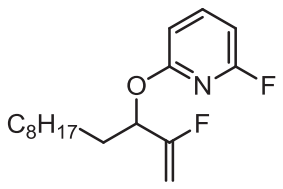


$C_{16}H_{13}F_4NO_3S$
M = 375.3 g.mol^{-1}

A solution of vinylsulfone **V-6h** (94 mg, 0.25 mmol) in ethyl acetate (2.5 mL) was refluxed for 36 h upon which the TLC showed no remaining starting material. The reaction medium was then evaporated to dryness and the residue was quickly purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 60:40) to afford the rearranged sulfone **V-11** (70 mg, 75%).

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz, δ (ppm)) 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.71 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH-Ar), 7.58 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.28 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH-Ar), 6.19 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, CH-Ar), 6.06 (td, *J* = 6.8 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H, CH-CO), 5.34 (s, 2H, CH_2), 2.26 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** (CD_3OD, 100 MHz, δ (ppm)) 163.8 (d, *J* = 5.4 Hz, NC=O), 157.7 (d, *J* = 271.1 Hz, C-Ar), 143.9 (**C**=C-CF_3), 142.9 (d, *J* = 12.4 Hz, CH-Ar), 141 .8 (C-Ar), 140.8 (q, *J* = 30.6 Hz, C=**C**-CF_3), 135.4 (CH-Ar), 130.7 (2xCH-Ar), 128.3 (2xCH-Ar), 124.5 (q, *J* = 278.4 Hz, CF_3), 115.7 (d, *J* = 4.5 Hz, CH), 90.0 (d, *J* = 21.7 Hz, CH-Ar), 49.9 (CH_2), 16.4 (q, *J* = 3.0 Hz, Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3070, 2960, 2873, 1742, 1694, 1618, 1545, 1537, 1448, 1328, 1292, 1266, 1240, 1183, 1160, 1143. **HRMS** (EI) calculated for $C_{16}H_{13}F_4NO_3S$: 375.0552, found: 375.0551.

2-fluoro-6-((2-fluorododec-1-en-3-yl)oxy)pyridine — VI-12a



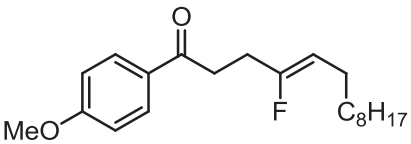
$C_{17}H_{25}F_2NO$
M = 297.4g.mol^{-1}

Following general procedure **VI-C,** the reaction was carried out using 2-fluorododec-1-en-3-ol[53] (730mg, 3.6 mmol), 2,6-difluoropyridine (0.4 mL, 4.7 mmol) and NaH (188 mg, 4.7 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/ether 98:2) to give the fluoropyridyl ether **VI-12a** (900 mg, 84%) as a colorless oil.

[53] 2-fluorododec-1-en-3-ol was prepared according to the literature procedure: (a) Tranel, F.; Haufe, G. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1593. (b) Marhold, M.; Wittmann, U.; Grimme, S.; Takahashi, T.; Haufe, G. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1306.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.65 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 6.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH-Ar), 6.47 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-Ar), 5.54 (td, *J* = 15.2 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH-O), 4.69 (dd, *J* = 30.9 Hz, *J* = 3.0 Hz, C=C**H**(H)), 4.61 (dd, *J* = 62.9 Hz, *J* = 3.0 Hz, C=C(H)**H**), 1.85 (q, *J* = 7.2 Hz, CH_2), 1.49-1.24 (m, 14H, 7xCH_2), 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 163.3 (d, *J* = 261.4 Hz, **C**F=CH_2), 161.9 (d, *J* = 240.9 Hz, C-Ar), 161.8, (d, *J* = 13.4 Hz, C-Ar), 142.8 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 107.6 (d, *J* = 5.1 Hz, CH-Ar), 100.6 (d, *J* = 35.5 Hz, CH-Ar), 92.3 (d, *J* = 17.3 Hz,**C**H_2=CF), 72.9 (d, *J* = 31.6 Hz,CH-O), 31.9 (CH_2), 31.5 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.3 (CH_2), 25.0 (CH_2), 22.7 (CH_2), 14.1 (CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2956, 2928, 2857, 1678, 1613, 1576, 1443, 1379, 1325, 1274, 1233, 1071, 1021. **HRMS** (EI) calculated for $C_{17}H_{25}F_2NO$: 297.1904, found: 297.1916.

4-fluoro-1-(4-methoxyphenyl)tetradec-4-en-1-one — VI-13a



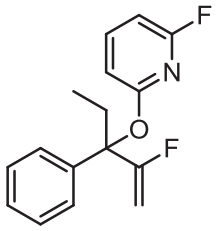
$C_{21}H_{31}FO_2$
M = 334.5 g.mol^{-1}

Following general procedure **VI-D**, the reaction was carried out using 1 mmol (283 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VI-12a** and 0.5 mmol (136 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VI-2d**.[8] The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 98:2 to 96:4) to give the desired **VI-13a** (*E*)-adduct (18 mg, 11%) and **VI-13a** (*Z*)-adduct (85 mg, 51%) as two colorless oils.

For the (E) isomer: **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.96-7.93 (m, 2H, 2xCH-Ar), 6.95-6.92 (m, 2H, 2xCH-Ar), 5.05 (dt, *J* = 22.2 Hz, *J* = 8.0 Hz, CH=C), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.14 (t, *J* = 8.0 Hz, CH_2-CH), 2.66 (2H, dt, *J* = 22.4 Hz, *J* = 7.6 Hz, CH_2-CF), 1.96 (q, *J* = 7.2 Hz, CH_2), 1.34-1.25 (m, 14H, 7xCH_2), 0.90-0.85 (m, 3H , CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 197.3 (C=O), 163.5 (C-Ar), 158.7 (d, *J* = 244.8 Hz, C-F), 130.3 (2xCH-Ar), 129.8 (C-Ar), 113.7 (2xCH-Ar), 106.5 (d, *J* = 20.5 Hz, C=**C**H_2), 55.5 (OMe), 34.9 (CH_2), 31.9 (CH_2), 30.0 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.1 (CH_2), 25.4 (d, *J* = 9.0 Hz, CH_2-CH=C), 22.9 (CH_2), 22.6 (d, *J* = 2.3 Hz, CH_2), 14.1 (CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2958, 2928, 2856, 1683, 1602, 1578, 1549, 1542, 1510, 1465, 1418, 1353, 1318, 1259, 1209, 1169, 1099, 1036.

For the (Z) isomer: **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.95-7.92 (m, 2H, 2xCH-Ar), 6.94-6.91 (m, 2H, 2xCH-Ar), 4.57 (dt, *J* = 38.1 Hz, *J* = 7.5 Hz, CH=C), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.12 (t, *J* = 7.5 Hz, CH_2-CH), 2.58 (2H, dt, *J* = 18.0 Hz, *J* = 7.6 Hz, CH_2-CF), 2.03 (q, *J* = 6.8 Hz, CH_2), 1.36-1.25 (m, 14H, 7xCH_2), 0.90-0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H , CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 197.1 (C=O), 163.5 (C-Ar), 158.3 (d, *J* = 251.5 Hz, C-F), 130.2 (2xCH-Ar), 129.8 (C-Ar), 113.7 (2xCH-Ar), 106.0 (d, *J* = 15.8Hz, C=**C**H), 55.4 (OMe), 35.0 (CH_2), 31.9 (CH_2), 30.0 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.1 (CH_2), 26.9 (d, *J* = 28.7 Hz, **C**H_2-CH=C), 23.5 (d, *J* = 4.8 Hz, CH_2), 22.7 (CH_2), 14.1 (CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2957, 2927, 2856, 1774, 1708, 1683, 1602, 1578, 1510, 1465, 1449, 1419, 1366, 1260, 1210, 1170, 111, 1036. **HRMS** (EI) calculated for $C_{21}H_{31}FO_2$: 334.2308, found: 334.2309.

2-fluoro-6-((2-fluoro-3-phenylpent-1-en-3-yl)oxy)pyridine **VI-12b**



$C_{16}H_{15}F_2NO$
M = 275.3 g.mol^{-1}

To a solution of terminal allene (288 mg, 2 mmol) prepared according the literature procedure,[54] in MeCN/H_2O (10:1) 22 mL was added in one portion selectfluor® (425 mg, 2.4 mmol) and the resulting mixture was stirred for 4 hours as reported in the litterature.[55] Water (30 mL) was added and the solution was extracted with ether (20 mL) three times and the combined ethereal layers were dried over $MgSO_4$ and evaporated to dryness to afford the corresponding alcohol as a yellow oil. The crude alcohol **VI-12'b** was engaged in the next step without further purification.

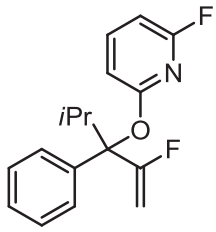
Following general procedure **VI-C**, the reaction was carried out using the alcohol **VI-12'b** (250 mg, 1.38 mmol), 2,6-difluoropyridine (0.17 mL, 1.79mmol) and NaH (78 mg, 1.79 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/ether 98:2) to give the fluoropyridyl ether **VI-12b** (234 mg, 48% over two steps) as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.64-7.58 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.41-7.36 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.33-7.29 (m, 1H, CH-Ar), 6.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH-Ar), 6.45 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH-Ar), 5.06 (dt, *J* = 49.6 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, C=C**H**(H)), 4.92 (dt, *J* = 18.1 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, C=C(H)**H**), 2.91-2.81 (m, 1H, C**H**(H)), 2.72-2.62 (m, 1H,

[54] Kippo, T.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3864.
[55] Zhou, C.; Li, J.; Lü, B.; Fu, C.; Ma, S. *Org. Lett.***2008**, *10*, 581.

C(H)**H**), 0.88 (td, *J* = 7.3 Hz, *J* = 2.1 Hz, CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 164.8 (d, *J* = 259.2 Hz, C-F), 161.3 (d, *J* = 240.1 Hz, C-Ar), 160.7 (d, *J* = 14.5 Hz, C-Ar), 142.4 (d, *J* = 7.9 Hz, CH-Ar), 140.3 (C-Ar), 128.0 (2xCH-Ar), 127.6 (CH-Ar), 126.2 (2xCH-Ar), 108.8 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 101.0 (d, *J* = 35.9 Hz, CH-Ar), 91.7 (d, *J* = 18.1 Hz, C=**C**H_2), 84.5 (d, *J* = 29.3 Hz, C-O), 26.9 (CH_2), 7.1 (CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3094, 3064, 3031, 2977, 2941, 2872, 1691, 1611, 1573, 1456, 1432, 1328, 1264, 1232, 1109, 1022. **HRMS** (EI) calculated for $C_{16}H_{15}F_2NO$: 275.1122, found: 275.1122.

2-fluoro-6-((2-fluoro-4-methyl-3-phenylpent-1-en-3-yl)oxy)pyridine **VI-12c**



$C_{17}H_{17}F_2NO$
M = 289.3g.mol^{-1}

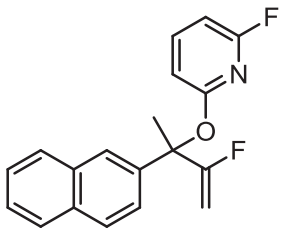
To a solution of terminal allene (506 mg, 3.2 mmol) prepared according the literature procedure,[54] in MeCN/H_2O (10:1) 35 mL was added in one portion selectfluor® (1.36 g, 3.84 mmol) and the resulting mixture was stirred for 4 hours.[55] Water (50 mL) was added and the solution was extracted with ether (30 mL) three times and the combined ethereal layers were dried over $MgSO_4$ and evaporated to dryness to afford the corresponding crude alcohol. The crude mixture was purified by flash column chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 95:5 to 9:1) to afford the desired alcohol **VI-12'c** (291 mg, 47%).

Following general procedure **VI-C**, the reaction was carried out using the alcohol **VI-12'c** (287 mg, 1.47 mmol), 2,6-difluoropyridine (0.17 mL, 1.79 mmol) and NaH (78 mg, 1.79 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/ether 98:2) to give the fluoropyridyl ether **VI-12c** (368 mg, 82%) as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.54 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, CH-Ar), 7.51-7.49 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.34-7.27 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.54 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, CH-Ar), 6.41 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH-Ar), 5.10 (dd, *J* = 48.3 Hz, *J* = 3.3 HZ, 1H, C=C**H**(H)), 5.02 (dd, *J* = 79.0 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H, C=C(H)**H**), 3.27 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, C**H**$(CH_3)_2$), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH_3), 0.95 (dd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 2.2 Hz, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 163.0 (d, *J* = 262.4 Hz, C-F), 161.3 (d, *J* = 239.8 Hz, C-Ar), 161.0 (d, *J* = 14.6 Hz, C-Ar), 142.1 (d, *J* = 7.9 Hz, CH-Ar), 137.1 (C), 127.9 (CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 127.6 (CH-Ar), 127.4 (CH-Ar), 109.1 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 101.0 (d, *J* = 36.0 Hz, CH-Ar), 96.1 (d, *J* = 19.0 Hz, C=**C**H_2),

88.6 (d, *J* = 26.4 Hz, C-O), 34.6 (CH), 18.3 (CH_3), 17.4 (d, *J* = 3.5 Hz, CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3061, 2982, 2879, 1717, 1669, 1615, 1558, 1439, 1329, 1315, 1263, 1231, 1026. **HRMS** (EI) calculated for $C_{17}H_{17}F_2NO$: 289.1278, found: 289.1275. **Mp** (°C) 63-65.

2-fluoro-6-((3-fluoro-2-(naphthalen-2-yl)but-3-en-2-yl)oxy)pyridine **VI-12d**



$C_{19}H_{15}F_2NO$
M = 311.3 g.mol^{-1}

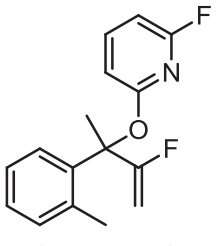
To a solution of a 7:3 mixture of terminal allene and alkyne (602 mg, 3.3 mmol) prepared according the literature procedure,[54,56] in MeCN/H_2O (10:1) 33 mL was added in one portion selectfluor® (975 mg, 2.76 mmol) and the resulting mixture was stirred for 4.5 hours.[55] Water (50 mL) was added and the solution was extracted with ether (30 mL) three times and the combined ethereal layers were dried over $MgSO_4$ and evaporated to dryness to afford the corresponding crude alcohol. The crude mixture was purified by flash column chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 95:5 to 9:1) to afford the desired alcohol **VI-12'd** (387 mg, 36% over two steps).

Following general procedure **VI-C**, the reaction was carried out using the alcohol **VI-12'd** (387 mg, 1.79 mmol), 2,6-difluoropyridine (0.2 mL, 2.15 mmol) and NaH (94 mg, 2.15 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/ether 98:2) to give the fluoropyridyl ether **VI-12d** (370 mg, 66%) as a really sticky oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 8.12-8.02 (m, 1H, CH-Ar), 7.93-7.78 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.72-7.55 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.54-7.44 (m, 2H, 2xCH-Ar), 6.74 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH-Ar), 6.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH-Ar), 5.02-4.82 (m, 2H, C=CH_2), 2.29 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, Me) **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 165.8 (dd, *J* = 261.4 Hz, **C**F=CH_2), 161.3 (d, *J* = 240.6 Hz, C-Ar), 160.9 (d, *J* = 14.3 Hz, C-Ar), 142.4 (d, *J* = 8.1 Hz, CH-Ar), 138.8 (C-Ar), 133.0 (C-Ar), 132.8 (C-Ar), 128.4 (CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 126.2 (CH-Ar), 126.1 (CH-Ar), 125.2 (CH-Ar), 123.9 (CH-Ar), 109.1 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 101.1 (d, *J* = 35.9 Hz, CH-Ar), 91.9 (d, *J* = 18.3 Hz, C=**C**H_2), 82.3 (d, *J* = 28.9 Hz, C-O), 23.7 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3062, 2991, 2947, 1693, 1609, 1570, 1440, 1374, 1327, 1264, 1233, 1190, 1125, 1095. **HRMS (EI)** calculated for $C_{19}H_{15}F_2NO$: 311.1112, found: 311.1122.

[56] These two products could not be separated by flash chromatography.

2-fluoro-6-((3-fluoro-2-(o-tolyl)but-3-en-2-yl)oxy)pyridine **VI-12e**



$C_{16}H_{15}F_2NO$
M = 275.3 g.mol^{-1}

To a solution of a 7:3 mixture of terminal allene and alkyne (1.05 g, 3.8 mmol) prepared according the literature procedure,[54] in MeCN/H_2O (10:1) 40 mL was added in one portion selectfluor (1.61 g, 4.56 mmol) and the resulting mixture was stirred for 24 hours.[55] Water (50 mL) was added and the solution was extracted with ether (30 mL) three times and the combined ethereal layers were dried over $MgSO_4$ and evaporated to dryness to afford the corresponding crude alcohol. The crude mixture was purified by flash column chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 95:5 to 9:1) to afford the desired alcohol **VI-12'e** (235 mg, 35%).

Following general procedure **VI-C**, the reaction was carried out using the alcohol **VI-12'e** (235 mg, 1.3 mmol), 2,6-difluoropyridine (0.15 mL, 1.56 mmol) and NaH (68 mg, 1.56 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/ether 98:2) to give the fluoropyridyl ether **VI-12e** (294 mg, 82%) as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.58 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 7.27-7.19 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.10-7.05 (m, 1H, CH-Ar), 6.59 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 6.39 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 4.85 (dd, *J* = 12.4 Hz, *J* = 3.1 Hz, C=C**H**(H)), 4.77 (*J* =43.5 Hz, *J* = 3.1 Hz, C=C(H)**H**), 2.40 (Me), 2.28 (Me).

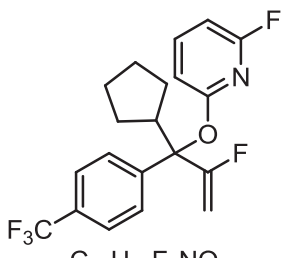
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 165.3 (d, *J* = 260.9 Hz, C-F), 161.3 (d, *J* = 240.1 HZ, C-Ar), 160.5 (d, *J* = 14.6 Hz, C-Ar), 142.3 (d, *J* = 7.9 Hz, CH-Ar), 137.6 (C-Ar), 136.5 (C-Ar), 132.2 (CH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 125.7 (CH-Ar), 108.4 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 100.8 (d, *J* = 36.0 Hz, CH-Ar), 91.3 (d, *J* = 18.4 Hz, C=**C**H_2), 83.0 (d, *J* = 30.9 Hz, C-O), 24.1 (Me), 213 (Me).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3064, 3024, 2991, 1682, 1609, 1572, 1490, 1449, 1369, 1329, 1264, 1238, 1160.

HRMS (EI) calculated for $C_{16}H_{15}F_2NO$: 275.1122, found: 275.1123.

Mp (°C) 77-79.

2-((1-cyclopentyl-2-fluoro-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)allyl)oxy)-6-fluoropyridine **VI-12f**



$C_{20}H_{18}F_5NO$
M = 383.4 g.mol^{-1}

To a solution of of terminal allene (1.01 g, 4 mmol) prepared according the literature procedure,[54] in $MeCN/H_2O$ (10:1) 44 mL was added in one portion selectfluor (1.70 g, 4.8 mmol) and the resulting mixture was stirred for 8 hours.[55] Water (50 mL) was added and the solution was extracted with ether (30 mL) three times and the combined ethereal layers were dried over $MgSO_4$ and evaporated to dryness to afford the corresponding crude alcohol. The crude mixture was purified by flash column chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 94:6) to afford the desired alcohol **VI-12'f** (340 mg, 30%).

Following general procedure **VI-C**, the reaction was carried out using the alcohol **VI-12'f** (335 mg, 1.1 mmol), 2,6-difluoropyridine (0.13 mL, 1.32 mmol) and NaH (53 mg, 1.32 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/ether 99:1) to give the fluoropyridyl ether **VI-12f** (185 mg, 44%) as a colorless oil.

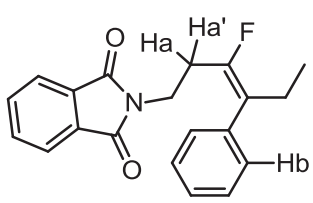
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.72-7.68 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7K64-7.57 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.65 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, CH-Ar), 6.45 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH-Ar), 5.06 (dd, *J* = 29.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H, C=C**H**(H)), 4.97 (dd, *J* = 60.1 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H, C=C(H)**H**), 3.52-3.44 (m, 1H, CH), 1.82-1.36 (m, 8H, 4xCH_2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 163.7 (d, *J* = 262.2 HZ, C-F), 161.2 (d, *J* = 240.5 Hz, C-Ar), 160.8 (d, *J* = 14.4 Hz, C-Ar), 142.8 (C-Ar), 142.5 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 129.7 (q, *J* = 32.5 Hz, **C**-CF_3), 128.0 (2xCH-Ar), 124.1 (d, *J* = 272.0 Hz, CF_3), 124.5 (q, *J* = 3.7 Hz, 2xCH-Ar), 108.9 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 101.3 (d, *J* = 35.8 Hz, CH-Ar), 95.5 (d, *J* = 18.8 Hz, C=**C**H_2), 86.9 (d, *J* = 26.4 Hz, C), 45.8 (CH), 28.3 (CH_2), 27.6 (d, *J* = 3.3 Hz, CH_2), 25.0 (CH_2), 24.9 (CH_2).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3069, 2961, 1873, 1680, 1616, 1576, 1440, 1411, 1326, 1222, 1170, 1134, 1071.

HRMS (EI) calculated for $C_{20}H_{18}F_5NO$: 383.1309, found:.

2-(3-fluoro-4-phenylhex-3-en-1-yl)isoindoline-1,3-dione **VI-13b**



$C_{20}H_{18}FNO_2$
M = 323.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **VI-D**, the reaction was carried out using 0.8 mmol (220mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VI-13b** and 0.4 mmol (113 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VI-2b**.[2] The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 95:5 to 85:15) to give the desired adduct **VI-13b** (92 mg, 68%) as a mixture of *E*/*Z* isomers in a 8:2 ratio.[57]

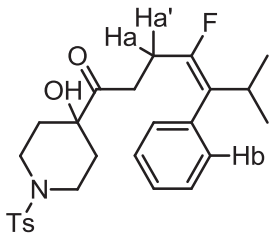
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 7.86-7.83 (m, 2H, 2xCXH-Ar), 7.78-7.74 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.37-7.28-7.18 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.03-6.99 (m, 2H, 2xCH-Ar), 3.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH_2-N), 2.57 (dt, *J* = 22.9 Hz, *J* = 6.7 Hz, CH_2-CF), 2.42 (qd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 2.8 Hz, C**H$_2$**-CH_3), 0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, CH_3). ***For the (Z) isomer***: 7.92-7.89 (m, 2H, 2xCXH-Ar), 7.78-7.74 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.37-7.33 (m, 1H, CH-Ar), 7.28-7.18 (m, 4H, 4xCH-Ar), 4.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH_2-N), 2.84 (dt, *J* = 23.1 Hz, *J* = 6.8 Hz, CH_2-CF), 2.31 (q, *J* = 7.5 Hz, C**H$_2$**-CH3), 0.81 (t, *J* = 7.5 Hz, CH_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 167.8 (2xNC=O), 153.1 (d, *J* = 251.0 Hz, C-F), 138.0 (d, *J* = 8.8 Hz, **C**=CF), 133.8 (CH-Ar), 132.1 (C-Ar), 128.7 (CH-Ar), 128.6 (CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 126.9 (CH-Ar), 123.8 (C-Ar), 123.6 (C-Ar) 123.1 (CH-Ar), 35.3 (CH_2-N), 28.5 (d, *J* = 28.3 Hz, **C**H_2-CF), 23.3 (d, *J* = 6.6 Hz, **C**H_2-CH_3), 12.4 (CH_3). ***For the (Z) isomer***: 168.0 (2xNC=O), 151.5 (d, *J* = 250.0 Hz, C-F), 134.0 (CH-Ar), 132.0 (C-Ar), 128.5 (CH-Ar), 128.5 (CH-Ar), 128.0 (CH-Ar), 126.8 (CH-Ar), 123.2 (CH-Ar), 121.7 (C-Ar), 121.6 (C-Ar), 35.4 (CH_2-N), 28.3 (d, *J* = 29.3 Hz, **C**H_2-CF), 24.4 (d, *J* = 3.9 Hz, **C**H_2-CH_3), 13.3 (d, *J* = 3.3 Hz, **C**H_3).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2982, 2857, 2800, 2773, 2604, 1959, 1776, 1720, 1489, 1455, 1442, 1381, 1349, 1296, 1278, 1128, 1043. **HRMS** (EI) calculated for $C_{20}H_{18}FNO_2$: 323.1322, found: 323.1324.

[57]The configuration of the olefin **VI-13b** was determined using nOeSY experiment: a nOe effect was observed between (H_a/$H_{a'}$) and H_b for the major isomer.

4-fluoro-1-(4-hydroxy-1-tosylpiperidin-4-yl)-6-methyl-5-phenylhept-4-en-1-one **VI-13c**



$C_{26}H_{32}FNO_4S$
M = 473.6 g.mol^{-1}

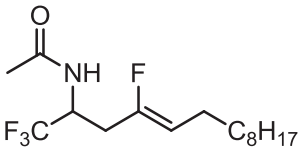
Following general procedure **VI-D**, the reaction was carried outusing 0.8 mmol (231mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VI-12c** and 0.4 mmol (167 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate. The reaction was finished after the addition of 1.5 equivalents of DLP (5 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate) to give the desired adduct **VI-13c** (91 mg, 48%) as a mixture of *E*/*Z* isomers in a 9:1 ratio.[58]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 7.65-7.63 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.34-7.28 (m, 5H, 5xCH-Ar), 7.06-7.02 (m, 2H, 2xCH-Ar), 3.74-3.71 (m, 2H, CH_2-N), 3.14 (sept, *J* = 7.2 Hz, CH), 2.68-2.60 (m, 4H, CH_2-N+CH_2-CO), 2.42 (s, 3H, Me), 2.25 (dt, *J* = 21.2 Hz, *J* = 7.4 Hz, CH_2-CF), 2.02 (dt, *J* = 5.0 Hz, *J* = 13.1 Hz, CH_2), 1.40-1.37 (m, 2H,CH_2), 0.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 2xCH_3). ***For the (Z) isomer***: 7.65-7.63 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.34-7.28 (m, 5H, 5xCH-Ar), 7.06-7.02 (m, 2H, 2xCH-Ar), 3.74-3.71 (m, 2H, CH_2-N), 2.81-2.68 (m, 4H, CH_2-N+CH_2-CO), 2.42 (s, 3H, Me), 2.27 (dt, *J* = 21.2 Hz, *J* = 7.6 Hz, CH_2-CF), 2.11 (dt, *J* = 4.6 Hz, *J* = 12.8 Hz, CH_2), 1.61 (sept, *J* = 7.2 Hz, CH), 1.50-1.46 (m, 2H,CH_2), 0.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 2xCH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer***: 211.3 (C=O), 153.6 (d, *J* = 251.6 Hz, C-F), 143.6 (C-Ar), 136.0 (d, *J* = 8.8 Hz, **C**=CF), 133.1 (C-Ar), 129.9 (CH-Ar), 129.8 (CH-Ar), 129.7 (2xCH-Ar), 128.0 (2xCH-Ar), 127.5 (2xCH-Ar), 127.1 (CH-Ar), 75.0 (C-OH), 41.7 (2xCH_2-N), 33.0 (2x**C**H_2-COH), 32.8 (CH_2-CO), 27.2 (d,*J*= 7.6 Hz, CH), 24.2 (d, *J* = 28.8 Hz, **C**H_2-CF), 21.5 (Me), 21.0 (Me). ***For the (Z) isomer***: 211.6 (C=O), 153.6 (d, *J* = 251.6 Hz, C-F), 143.6 (C-Ar), 136.0 (d, *J* = 8.8 Hz, **C**=CF), 133.2 (C-Ar), 129.9 (CH-Ar), 129.8 (CH-Ar), 129.6 (2xCH-Ar), 127.7 (2xCH-Ar), 127.5 (2xCH-Ar), 126.8 (CH-Ar), 75.2 (C-OH), 41.7 (2xCH_2-N), 33.1 (2x**C**H_2-COH), 32.7 (CH_2-CO), 29.2 (d,*J*= 7.9 Hz, CH), 24.2 (d, *J* = 28.8 Hz, **C**H_2-CF), 21.6 (Me), 21.0 (Me).

[58] The configuration of the olefin **VI-13c** was determined using nOeSY experiment: a nOe effect was observed between (H_a/$H_{a'}$) and H_b for the major isomer.

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3483, 2965, 2928, 2871, 1709, 1687, 1558, 1551, 1543, 1465, 1367, 1304, 1166, 1095. **HRMS** (EI) calculated for $C_{26}H_{32}FNO_4S$: 473.2036, found: 473.2075.

N-(1,1,1,4-tetrafluorotetradec-4-en-2-yl)acetamide **VI-13d**

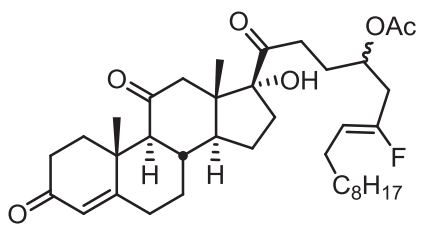


$C_{16}H_{27}F_4NO$
M = 325.4g.mol^{-1}

Following general procedure **VI-D**, the reaction was carried out using 1 mmol (297 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VI-12a** and 0.5 mmol (131 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate.[4] The reaction was finished after the addition of 1.25 equivalents of DLP (5 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 9:1 to 65:35) to give the desired adduct **VI-13d** (98 mg, 60%) as a mixture of *Z*/*E* isomers in a 9:1 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer***: 6.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, NH), 4.90-4.76 (m, 1H, CH-CF_3), 4.65 (dt, *J* = 37.2 Hz, *J*=7.5 Hz, 1H, CH=C),2.61-2.48 (m, 1H, C**H**(H)-CF), 2.41-2.28 (m, 1H, C(H)**H**-CF), 2.06-1.99 (m, 2H, CH_2), 2.02 (s, 3H, Ac), 1.30-1.19 (m, 14H, 7xCH_2), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, Me). ***For the (E) isomer***: 6.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, NH), 5.20 (dt, *J* = 22.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH=C), 4.90-4.76 (m, 1H, CH-CF_3), 2.69-2.61 (m, 1H, C**H**(H)-CF), 2.41-2.28 (m, 1H, C(H)**H**-CF),2.02 (s, 3H, Ac), 1.95-1.89 (m, 2H, CH_2),1.30-1.19 (m, 14H, 7xCH_2), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer***: 170.3 (C=O), 153.3 (d, *J* = 251.8 Hz, C-F), 124.7 (q, *J* = 281.5 Hz, CF_3), 109.7 (d, *J* = 15.0 Hz, **C**H=C-F), 48.1 (q, *J* = 30.6 Hz, **C**H-CF_3), 31.8 (CH_2), 31.4 (d, *J* = 28.7 Hz, CH_2-CF), 29.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 23.5 (d, *J* = 4.4 Hz, **C**H_2-CH=C), 22.7 (Ac), 22.6 (CH_2), 14.0 (Me). ***For the (E) isomer***: 170.2 (C=O), 153.8 (d, *J* = 245.0 Hz, C-F), 124.7 (q, *J* = 281.5 Hz, CF_3), 109.9 (d, *J* = 19.6 Hz, **C**H=C-F),48.2 (q, *J* = 31.1 Hz, **C**H-CF_3), 31.8 (CH_2), 31.4 (d, *J* = 28.7 Hz, CH_2-CF), 29.8 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.2 (CH_2), 23.5 (d, *J* = 4.4 Hz, **C**H_2-CH=C), 22.8 (Ac), 22.6 (CH_2), 14.0 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3449, 2957, 2928, 2856, 1709, 1504, 1467, 1432, 1381, 1278, 1241, 1187, 1134. **HRMS** (EI) calculated for $C_{16}H_{27}F_4NO$: 325.2029, found: 325.2023.

6-fluoro-1-((10R,13S,17R)-17-hydroxy-10,13-dimethyl-3,11-dioxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-1-oxohexadec-6-en-4-yl acetate **VI-13e**



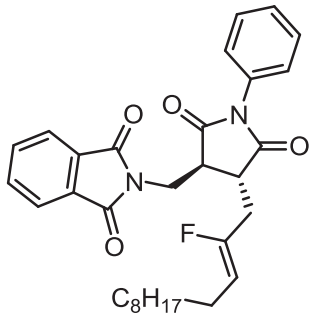
$C_{37}H_{55}FO_6$
M = 614.8g.mol^{-1}

Following general procedure **VI-D**, the reaction was carried outusing 0.6 mmol (178 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VI-12a** and 0.3 mmol (165 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VI-14a**. The reaction was finished after the addition of 2.1 equivalents of DLP (7 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 9:1 to 4:6) to give the desired adduct **VI-13e** (184 mg, 57%) as a mixture of *Z*/*E* isomers in a 8:2 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer***: 5.68 (s, 1H, CH-CO), 5.00-4.90 (m, 1H, CH-OAc), 4.52 (dt, *J* = 37.4 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH=C), 2.91-2.67 (m, 3H), 2.47-2.15 (m, 8H), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.04-1.78 (m, 7H), 1.70-1.53 (m, 2H), 1.35 (s, 3H, Me), 1.43-1.33 (m, 1H, CH), 1.32-1.15 (m, 18H, 9xCH_2), 0.83 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H, Me), 0.56 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H, Me). ***For the (E) isomer***: 5.68 (s, 1H, CH-CO), 5.09 (dt, *J* = 22.1 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH=C), 5.00-4.90 (m, 1H, CH-OAc), 2.91-2.67 (m, 3H), 2.47-2.15 (m, 8H), 1.99-1.98 (m, 3H, OAc), 2.04-1.78 (m, 7H), 1.70-1.53 (m, 2H), 1.35 (s, 3H, Me), 1.43-1.33 (m, 1H, CH), 1.32-1.15 (m, 18H, 9xCH_2), 0.83 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H, Me), 0.56 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer***: 210.9 (C=O), 209.5 (C=O), 199.9 (O=**C**(CH=C)), 170.7 (OAc 1st epi), 170.0 (OAc, 2nd epi), 154.9 (d, *J* = 252.6 Hz, C-F), 124.3 (C=**C**HCO), 108.7 (d, *J* = 15.1 Hz, **C**H=CF 1st epi), 108.6 (d, *J* = 15.6 Hz, **C**H=CF 2nd epi), 89.0 (C-OH 1st epi), 88.9 (C-OH 2nd epi), 70.6 (**C**H-OAc 1st epi), 70.4 (**C**H-OAc 2nd epi), 62.4 (**C**H-CO 1st epi), 62.4 (**C**H-CO 2nd epi), 50.9 (**C**-Me 1st epi), 50.7 (**C**-Me 2nd epi), 50.3 (CH_2 1st epi), 50.3 (CH_2 2nd epi), 49.5 (CH 1st epi), 49.4 (CH 2nd epi), 38.1 (**C**-Me), 36.4 (CH 1st epi), 36.4 (CH 2nd epi), 34.5 (CH_2 1st epi), 34.5 (CH_2 2nd epi), 33.8 (CH_2), 33.8 (CH_2), 33.5 (CH_2), 32.2 (CH_2), 31.8 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4(CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.0 (CH_2), 23.4 (d, *J* = 4.4 Hz, **C**H_2-CH=CF 1st epi), 23.2 (d, *J* = 3.8 Hz, **C**H_2-CH=CF 2nd epi), 22.5, 21.0 (**C**H_3-CO_2 1st epi), 21.0 (**C**H_3-CO_2 2nd epi), 17.0 (Me), 15.8 (Me 1st epi), 15.8 (Me 2nd epi), 14.0 (**C**H_3-CH_2).

For the (E) isomer: 211.1 (C=O), 209.6 (C=O), 199.9 (O=**C**(CH=C)), 171.2 (OAc 1st epi), 171.1 (OAc, 2nd epi), 169.1 (**C**=CHCO), 124.3 (C=**C**HCO), 155.4 (d, J = 245.5 Hz, C-F), 108.9 (d, J = 14.5 Hz, **C**H=CF 1st epi), 108.8 (d, J = 14.5 Hz, **C**H=CF 2nd epi), 88.6 (C-OH 1st epi), 88.5 (C-OH 2nd epi), 70.8 (**C**H-OAc 1st epi), 70.6 (**C**H-OAc 2nd epi), 62.4 (**C**H-CO 1st epi), 62.4 (**C**H-CO 2nd epi), 50.9 (**C**-Me 1st epi), 50.7 (**C**-Me 2nd epi), 50.3 (CH_2 1st epi), 50.3 (CH_2 2nd epi), 49.6 (CH 1st epi), 49.4 (CH 2nd epi), 38.1 (**C**-Me), 36.4 (CH 1st epi), 36.4 (CH 2nd epi), 35.3 (CH_2 1st epi), 35.2 (CH_2 2nd epi), 33.8 (CH_2), 33.8 (CH_2), 33.5 (CH_2), 32.2 (CH_2), 30.8 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.4(CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.2 (CH_2), 27.7 (CH_2), 27.5 (CH_2), 23.4 (d, J = 4.4 Hz, **C**H_2-CH=CF 1st epi), 23.2 (d, J = 3.8 Hz, **C**H_2-CH=CF 2nd epi), 22.5, 21.0 (**C**H_3-CO_2 1st epi), 21.0 (**C**H_3-CO_2 2nd epi), 17.0 (Me), 15.8 (Me 1st epi), 15.8 (Me 2nd epi), 14.0 (**C**H_3-CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3518, 2958, 2928, 2856, 1752, 1710, 1678, 1618, 1548, 1455, 1442, 1374, 1345, 1323, 1304, 1266, 1234, 1195, 1051. **HRMS** (EI) calculated for $C_{37}H_{55}FO_6$: 614.3983, found: 614.3965.

2-((4-(-2-fluorododec-2-en-1-yl)-2,5-dioxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl)methyl)isoindoline-1,3-dione — VI-13f



$C_{31}H_{35}FN_2O_4$
M = 518.6 g.mol^{-1}

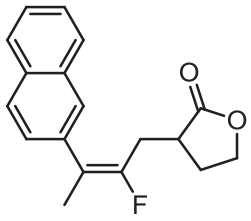
Following general procedure **VI-D**,[59] the reaction was carried outusing 1 mmol (297 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VI-12a** and 0.5 mmol (227 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VI-14b**.[42] The reaction was finished after the addition of 1.75 equivalents of DLP (7 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 95:5 to 75:25) to give the desired adduct **VI-13f** (198 mg, 74%) as a mixture of *Z*/*E* isomers in a 80:20 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer***: 7.87-7.80 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.73-7.66 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.46-7.38 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.38-7.31 (m, 1H, CH-Ar), 7.31-7.27 (m, 2H, 2xCH-Ar), 4.60 (dt, J = 37.7 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, CH=C), 4.26-4.19 (m, 1H, C**H**(H)-N), 4.03-3.96 (m, 1H, C(H)**H**-N), 3.36-3.32 (m, 1H, CH-CO), 3.08-3.03 (m, 1H, CH-CO), 2.74 (td, J = 15.1 Hz, J = 4.6 Hz, 1H, C**H**(H)-CF),

[59] Except that the reaction was run in DCE instead of EtOAc.

2.56-2.54 (m, 1H, C(H)**H**-CF), 1.80-1.73 (m, 2H, CH_2), 1.39-1.12 (m, 14H, 7xCH_2), 0.86 (t, *J*= 6.8 Hz, 3H, Me). ***For the (E) isomer***: 7.87-7.80 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.73-7.66 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.46-7.38 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.38-7.31 (m, 1H, CH-Ar), 7.31-7.27 (m, 2H, 2xCH-Ar), 4.86 (dt, *J* = 22.4 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH=C), 4.17-4.12 (m, 1H, C**H**(H)-N), 4.03-3.96 (m, 1H, C(H)**H**-N), 3.31-3.26 (m, 1H, CH-CO), 3.13-3.08 (m, 1H, CH-CO), 2.80 (td, *J* = 14.8 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H, C**H**(H)-CF), 2.66-2.58 (m, 1H, C(H)**H**-CF), 1.86-1.80 (m, 2H, CH_2), 1.39-1.12 (m, 14H, 7xCH_2), 0.86 (t, *J*= 6.8 Hz, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer***: 176.2 (NC=O), 174.9 (NC=O), 167.9 (2xNC=O), 154.5 (d, *J* = 252.0 Hz, C-F), 134.0 (2xCH-Ar), 131.7 (C-Ar), 131.5 (C-Ar), 128.9 (2xCH-Ar), 128.5 (CH-Ar), 126.2 (2xCH-Ar), 123.3 (CH-Ar), 110.0 (d, *J* = 14.7 Hz, CH=C), 43.2 (**C**H-CO), 42.2 (**C**H-CO), 38.2 (CH_2-N), 33.3 (d, *J* = 27.7 Hz, **C**H_2-CF), 31.7 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.0 (CH_2), 23.2 (d, *J* = 4.35 Hz, CH_2), 22.5 (CH_2), 14.0 (Me). ***For the (E) isomer***: 176.2 (NC=O), 174.7 (NC=O), 167.9 (2xNC=O), 154.1 (d, *J* = 245.1 Hz, C-F), 134.0 (2xCH-Ar), 131.7 (C-Ar), 131.6 (C-Ar), 128.9 (2xCH-Ar), 128.5 (CH-Ar), 126.2 (2xCH-Ar), 123.2 (CH-Ar), 109.7 (d, *J* = 19.0 Hz, CH=C), 43.7 (**C**H-CO), 42.2 (**C**H-CO), 38.2 (CH_2-N), 33.3 (d, *J* = 27.7 Hz, **C**H_2-CF), 31.7 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.0 (CH_2), 23.2 (d, *J* = 4.35 Hz, CH_2), 22.5 (CH_2), 14.0 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2958, 2928, 2856, 1778, 1723, 1558, 1554, 1550, 1542, 1501, 1397, 1363, 1186. **HRMS** (EI) calculated for $C_{31}H_{35}FN_2O_4$: 518.2581, found: 518.2601.

3-(2-fluoro-3-(naphthalen-2-yl)but-2-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one **VI-13g**



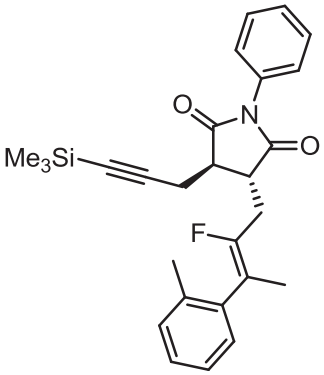
$C_{18}H_{17}FO_2$
M = 284.3 g.mol^{-1}

Following general procedure **VI-D**, the reaction was carried out using 0.7 mmol (218 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VI-12d** and 0.35 mmol (72 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate.[7] The reaction was finished after the addition of 1.5 equivalents of DLP (5 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate) to give the desired (*E*)-adduct **VI-13g** (18 mg, 18%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.86-7.79 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.62 (brs, 1H, CH-Ar), 7.52-7.46 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.29 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, CH-Ar), 4.24 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H, C**H**(H)-O), 4.15 (ddd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 12.3 Hz, *J* = 6.6 Hz,

1H, C(H)**H**-O), 2.95-2.76 (m, 2H, CH_2-CF), 2.51-2.38 (m, 2H, CH-CO+C**H**(H)), 2.08 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H, Me), 1.94-1.83 (m, 1H, C(H)**H**). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 178.2 (OC=O), 153.7 (d, *J* = 250.8 Hz, C-F), 136.8 (d, *J* = 8.7 Hz, C-Ar), 133.3 (C-Ar), 132.4 (C-Ar), 128.3 (CH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 127.6 (CH-Ar), 127.1 (d, *J* = 2.9 Hz, CH-Ar), 126.4 (d, *J* = 3.0 Hz, CH-Ar), 126.4 (CH-Ar), 126.1 (CH-Ar), 117.4 (d, *J* = 19.2 Hz, **C**=CF), 66.4 (CH_2-O), 37.0 (CH), 30.0 (d, *J* = 27.4 Hz, **C**H_2-CF), 28.2 (**C**H_2), 16.5 (d, *J* = 7.5 Hz, Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3050, 2984, 2925, 1783, 1610, 1441, 1372, 1264, 1150, 1029. **HRMS** (EI) calculated for $C_{18}H_{17}FO_2$: 284.1213, found: 284.1210.

2-fluoro-3-(o-tolyl)but-2-en-1-yl)-1-phenyl-4-(3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)pyrrolidine-2,5-dione — VI-13h



$C_{27}H_{30}FNO_2Si$
M = 447.6 g.mol^{-1}

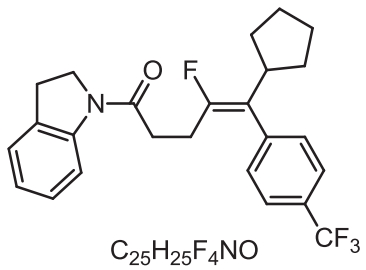
Following general procedure **VI-D**,[60] the reaction was carried out using 0.7 mmol (193 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VI-12e** and 0.35 mmol (157 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate. The reaction was finished after the addition of 1.5 equivalents of DLP (5 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 98:2 to 9:1) to give the desired adduct **VI-13h** (53 mg, 34%) as a 1:1 mixture of (*E*) and (*Z*) isomers.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.54-7.48 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.46-7.40 (m, 1H, CH-Ar), 7.34-7.20 (m, 5H, 5xCH-Ar), 7;12-7.05 (m, 1H, CH-Ar), 3.25 (dt, *J* = 8.9 Hz, *J* = 4.8 Hz, 0.5H, CH-CO one isomer), 3.18 (dt, *J* = 8.6 Hz, *J* = 5.6 Hz, 0.5H, CH-CO other isomer), 3.06-2.98 (m, 1H, CH-CO), 2.90-2.79 (m, 1.5H, CH_2 one isomer+C**H**(H) other isomer), 2.75-2.60 (m, 2H, CH_2), 2.57-2.45 (m, 0.5H, C(H)**H** other isomer), 2.30 (s, 1.5H, Me one isomer), 2.29 (s, 1.5H, Me other isomer), 1.98 (brs, 3H, Me), 0.15 (s, 4.5H, $Si(Me)_3$ one isomer), 0.14 (s, 4.5H, $Si(Me)_3$ other isomer). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 177.0 (NC=O one isomer), 176.9 (NC=O other isomer), 176.4 (NC=O one isomer), 176.3 (other isomer), 152.4 (d, *J* = 251.0 Hz, C-F one isomer), 152.3 (d, *J* = 251.0 Hz, C-F other isomer), 138.2 (d, *J* = 8.0 Hz, C-Ar one isomer), 138.2 (d, *J* = 8.4 Hz, C-Ar other isomer), 135.7 (d, *J* = 2.6 Hz, C-Ar one isomer), 135.6 (d, *J* = 2.7 Hz,

[60] Except that the reaction was run in DCE instead of EtOAc.

C-Ar other isomer), 131.9 (C-Ar one isomer), 131.9 (C-Ar other isomer), 130.5 (CH-Ar), 129.1 (2xCH-Ar), 128.9 (d, *J* = 3.4 Hz, CH-Ar one isomer), 128.8 (d, *J* = 2.5 Hz, CH-Ar other isomer), 128.6 (CH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 126.4 (CH-Ar one isomer), 126.4 (CH-Ar other isomer), 126.3 (CH-Ar one isomer), 126.2 (CH-Ar other isomer), 117.8 (d, *J* = 17.8 Hz, **C**=CF one isomer), 117.5 (d, *J* = 17.5 Hz, **C**=CF other isomer), 100.7 (C≡**C**Si), 88.7 (**C**≡CSi), 43.- (CH one isomer), 43.1 (CH other isomer), 41.7 (CH one isomer), 41.5 (CH other isomer), 29.7 (d, *J* = 27.2 Hz, **C**H_2-CF one isomer), 29.4 (d, *J* = 26.9 Hz, **C**H_2-CF other isomer), 21.4 (CH_2 one isomer), 21.2 (CH_2 other isomer), 19.2 (Me one isomer), 19.2 (Me other isomer), 16.1 (d, *J* = 7.3 Hz, Me one isomer), 16.0 (d, *J* = 7.0 Hz, Me other isomer), -0.13 ($Si(Me)_3$). **HRMS** (EI) calculated for $C_{27}H_{30}FNO_2Si$: 447.2030, found: 447.2034.

5-cyclopentyl-4-fluoro-1-(indolin-1-yl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pent-4-en-1-one **VI-13i**



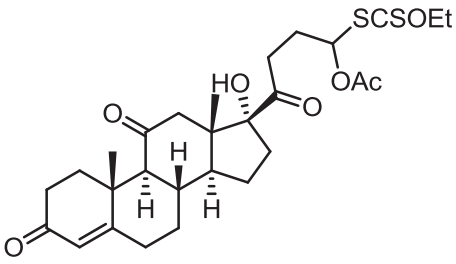
$C_{25}H_{25}F_4NO$
M = 431.5 g.mol^{-1}

Following general procedure **D**, the reaction was carried out using 0.45 mmol 173 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VI-12** and 0.23 mmol (65 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate. The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalent of DLP (6 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 9:1 to 65:35) to give the desired adduct **VI-13i** (30 mg, 30%) as a 9:1 mixture of (*E*) and (*Z*) isomers.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:*** 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH-Ar), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.16 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.0 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH-Ar), 3.95 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_2-N), 3.22-3.13 (m, 1H, CH), 3.15 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_2), 2.59-2.54 (m, 2H, CH_2-CO), 2.45-2.35 (m, 2H, CH_2), 1.78-1.69 (m, 2H, CH_2), 1.60-1.46 (m, 4H, 2x CH_2), 1.26-1.11 (m, 2H, CH_2). ***For the (Z) isomer:*** 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH-Ar), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.16 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.0 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH-Ar), 4.08 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH_2-N), 3.03 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH_2), 3.22-3.13 (m, 1H, CH), 2.82-2.78 (m, 2H, CH_2-CO), 2.45-2.35 (m, 2H, CH_2), 1.78-1.69 (m, 2H, CH_2), 1.60-1.46 (m, 4H, 2x CH_2), 1.26-1.11 (m, 2H, CH_2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***Only the (E) isomer is described:*** 169.5 (NC=O), 155.5 (d, *J* = 252.0 HZ, C-F), 142.8 (C-Ar), 140.6 (q, *J* = 8.1 Hz, C-Ar), 130.9 (C-Ar), 130.5 (2xCH-Ar), 129.4 (q, *J* = 32.0 Hz, **C**Ar-CF_3), 127.6 (CH-Ar), 125.0 (2xCH-Ar), 124.5 (CH-Ar), 124.1 (q, *J* = 272.4 Hz, CF_3), 123.7 (CH-Ar), 122.1 (d, *J* = 17.8 Hz, **C**=CF), 116.9 (CH-Ar), 47.8 (CH_2), 39.1 (d, *J* = 4.2 Hz, **C**H-C=CF), 32.9 (CH_2), 30.7 (CH_2), 27.9 (CH_2), 25.4 (d, *J* = 27.7 Hz, **C**H_2-CF), 24.6 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3050, 2960, 2871, 1671, 1618, 1601, 1483, 1463, 1407, 1325, 1264, 1169, 1133, 1067. **HRMS** (EI) calculated for $C_{25}H_{25}F_4ONO$: 431.4657, found: 431.4662.

1-((ethoxycarbonothioyl)thio)-4-((8S,9S,10R,13S,14S,17R)-17-hydroxy-10,13-dimethyl-3,11-dioxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-4-oxobutyl acetate **VI-14a**



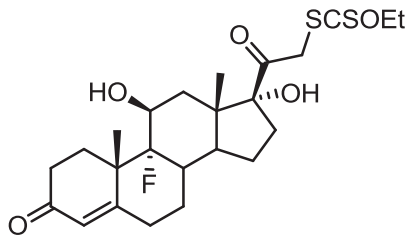
$C_{28}H_{38}O_7S_2$
M = 550.7 g.mol^{-1}

A solution of xanthate **VI-2e** (929 mg, 2 mmol) and vinyl acetate (553 µL, 6 mmol) in DCE (3 mL) was reflux under a nitrogen flow for 15 minutes. DLP (40 mg, 5 mol%) and the solution was reflux for 1h30 upon which the TLC showed no remaining starting material. The residue was evaporated to dryness under vacuum and purified by flash chromatography over silica gel to afford the xanthate adduct **VI-14a** as a mixture of two epimers in a 3:2 ratio (880 mg, 80%) and as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm))6.63-6.56 (m, 1H), 5.72 (brs, 1H), 4.69-4.56 (m, 2H), 3.07-3.91 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.54-2.25 (m, 5H), 2.22 (q, *J*= 6.8 Hz, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 2.08 (s, 1.8H), 2.07 (s, 1.2H), 2.00-1.86 (m, 5H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.34-1.23 (m, 2H), 0.64 (s, 1.2H), 0.63 (s, 1.8H). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 210.2 (C=S 1st epi), 210.0 (C=S 2nd epi), 209.9 (C=O 1st epi), 209.7 (C=O 2nd epi), 209.3 (C=O 1st epi), 209.3 (C=O 2nd epi), 199.7 (C=CH-**C**=O), 170.1 (O-C=O 1st epi), 169.6 (O-C=O 2nd epi), 168.5 (**C**=CH-CO 1st epi), 168.5 (**C**=CH-CO 2nd epi), 124.6 (C=**C**H-CO), 88.9 (C-OH), 80.4 (CH-OAc 1st epi), 80.0 (CH-OAc 2nd epi), 77.2 (**C**H-CO), 70.4 (**C**H_2-O 1st epi), 70.3 (**C**H_2-O 2nd epi), 62.5 (**C**H_2-CO 1st epi), 62.5 (**C**H_2-CO 2nd epi), 51.3 (C 1st epi), 51.1 (C 2nd epi), 50.1, 50.1, 49.6, 49.6, 38.2, 36.5, 36.5, 35.3, 34.7, 34.7, 34.2, 33.9, 32.3,

32.2, 28.2, 28.0, 23.4, 23.3, 20.9 (**C**H_3-COO 1st epi), 20.9 (**C**H_3-COO 2nd epi), 17.2(**C**H_3-C), 16.0 (**C**H_3-C 1st epi), 16.0 (**C**H_3-C 2nd epi), 13.7 (**C**H_3-CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3618, 3525, 2939, 1752, 1710, 1678, 1619, 1371, 1268, 1232, 1218, 1112, 1053. **HRMS** (EI) calculated for $C_{28}H_{38}O_7S_2$: 550.2059, found: 550.2032.

_O_-ethyl _S_-(2-((9R,10S,11S,13S,17R)-9-fluoro-11,17-dihydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-oxoethyl) carbonodithioate



$C_{24}H_{33}FO_5S_2$
M = 484.6 $g.mol^{-1}$

Following the literature procedure,[61] 9-fluoro-cortisol (1.91 g, 5 mmol) was charged in a mL round bottom flask equipped with a magnetic stirrer. Benzene sulfonyl chloride (8.75 mL, 14 equiv.) and 2,6-collidine (1.2 mL, 1.8 equiv.) were successively added and the reaction mixture was heated to 45°C. The resulting suspension was stirred for 24 h and cooled to room temperature. Petroleum ether was then added and the orange paste obtained was filtered and washed several time with petroleum ether and finally with small amounts of cold acetone to recover a beige solid (1.42 g, 71%) which was used in the next step without further purification.

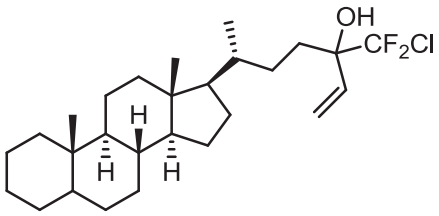
To a suspension of alpha-chloroketone (960mg, 2.4 mmol) in DMF (5 mL) under a nitrogen atmosphere was added portionwisepotassium (carbodithioacetoxy)ethane (423mg, 2.64mmol). The suspension quickly turned into a yellow pale solution that was stirred for one further hour. Small pieces of ice were then added until a white precipitate appeared and the resulting suspension was filtered and washed with water. The remaining solid was dissolved in DCM and dried over $MgSO_4$. After evaporation of the solvent the yellow pale solid was recrystallized (from petroleum ether/acetone 7:3) to give the desired xanthate (1.1 g, 94%) as a beige solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 5.73 (s, 1H, CH-CO), 4.64 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, C**H**(H)-S), 4.59 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH_2-O), 4.35-4.30 (m, 1H, CH-OH), 4.09 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, C(H)**H**-S), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.43-2.16 (m, 8H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.65-1.46 (m, 3H), 1.51 (s, 3H, Me), 1.41-1.31 (m, 1H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH_2O), 0.90 (s, 3H, Me).

[61] Leanza, J.; Conbere, J. P.; Rogers, E. F.;Pfiste, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 1691.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 214.0 (C=S), 204.8 (C=O), 200.4 (CH=C-**C**=O), 170.8 (CH=**C**), 124.2 (**C**H=C), 89.8 (d, *J* = 173.5 Hz, C-F), 90.1 (C-OH), 70.7 (CH_2-S), 70.3 (d, *J* = 37.7 Hz, CH-CF), 46.5 (C), 45.0 (CH), 43.9 (CH_2), 43.8 (d, *J* = 20.3 Hz, C-CF), 36.1 (CH_2), 34.0 (d, *J* = 21.4, CH-CF), 33.6 (C), 30.9 (CH), 28.0 (CH_2), 25.9 (CH_2), 23.3 (CH_2), 21.6 (d, *J* = 5.7 Hz, Me), 16.5 (Me), 13.6 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3621, 3489, 3352, 2943, 2865, 2336, 2253, 1685, 1645, 1549, 1545, 1541, 1467, 1439, 1384, 1228, 1195, 113, 1087. **HRMS** (EI) calculated for $C_{24}H_{33}FO_5S_2$: 484.1753, found: 484.1747. **Mp**(°C) 190-192.

(6R)-3-(chlorodifluoromethyl)-6-((8R,9S,10S,13R,14S,17R)-10,13-dimethylhexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)hept-1-en-3-ol **V-16a**



$C_{27}H_{43}ClF_2O$
M = 457.1 g.mol^{-1}

Following general procedure **VI-B1**,[62] the reaction was carried out using bile acid **VI-8c** (1.3 g, 3.6 mmol), oxalyl chloride (0.57 mL, 6.54 mmol), chlorodifluoroacetic anhydride (3.6 mL, 20.9 mmol) and pyridine (2.3 mL, 28.5 mmol). The residue was purified by flash column chromatography (petroleum ether/ether 98:2) to yield the corresponding trilfuoromethyl ketone **VI-15a** (1.24 g, 80%) as a white solid.

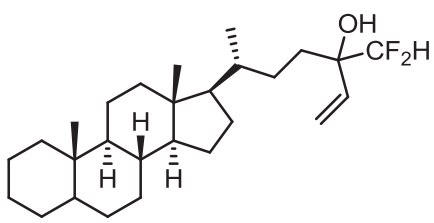
A solution of ketone **VI-15a** (1.15 g, 2.68 mmol) in THF (22 mL) was cooled to -78 °C. A solution of vinylmagnesium bromide 0.7 M in THF (4 mL, 2.81 mmol) was added dropwise and the resulting solution was stirred for 45 minutes. The reaction was then quenched with $NH_4Cl_{(sat.)}$ and after a usual work up, the combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$, evaporated to dryness and the residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 98:2 to 95:5) to afford allylic alcohol **VI-16a.**

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 5.93-5.84 (m, 1H, C**H**=CH_2), 5.50 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, CH=C**H**(H)), 5.43 (dd, *J* = 10.9 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, CH=C(H)**H**), 2.17 (brs, 1H, OH), 1.97-1.67 (m, 7H), 1.66-1.48 (m, 2H, CH_2), 1.47-1.31 (m, 6H), 1.31-0.95 (m, 14H), 0.92 (brs, 6H, 2xMe), 0.89 (td, *J* = 12.8 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H, CH), 0.64 (s, 3H, Me).

[62] Except that TFFA was replaced with difluorochloroacetic acid.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 134.8 (**C**H=CH_2 1st dia), 134.6 (**C**H=CH_2 2nd dia), 131.6 (t, *J* = 301.3 Hz, CF_2Cl 1st dia), 131.6 (t, *J* = 301.3 Hz, CF_2Cl 2nd dia), 118.0 (CH=**C**H_2), 80.3 (t, *J* = 23.6 Hz, C-OH 1st dia), 80.2 (t, *J* = 23.5 Hz, C-OH 2nd dia), 56.6 (CH 1st dia), 56.6 (CH 2nd dia), 55.9 (CH 1st dia), 55.8 (CH 2nd dia), 43.7 (CH 1st dia), 42.7 (C), 40.5 (CH 2nd dia), 40.3 (CH_2 1st dia), 40.3 (CH_2 2nd dia), 37.6 (CH_2), 35.9 (CH), 35.7 (CH 1st dia), 35.6 (CH 2nd dia), 35.3 (C), 30.0 (CH_2), 28.4 (CH_2 1st dia), 28.4 (CH_2 2nd dia), 27.5 (CH_2), 27.3 (CH_2), 27.0 (CH_2), 26.6 (CH_2), 24.3 (Me), 24.2 (CH_2), 21.3 (CH_2), 20.8 (CH_2), 18.7 (Me 1st dia), 18.6 (Me 2nd dia), 12.0 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3594, 2934, 2864, 1558, 1547, 1450, 1414, 1377, 1129. **HRMS** (EI) calculated for $C_{27}H_{43}ClF_2O$: 456.2971, found: 456.2966. **MP** (°C) 71-73.

(6R)-3-(difluoromethyl)-6-((8R,9S,10S,13R,14S,17R)-10,13-dimethylhexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)hept-1-en-3-ol **V-17a**



$C_{27}H_{44}F_2O$
M = 422.6 g.mol^{-1}

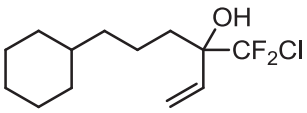
To a solution of ketone **VI-15a** (110 mg, 0.256 mmol) in acetic acid (2.6 mL) was added zinc dust (81 mg, 1.28 mmol) and the resulting suspension was reflux for 1 h 30 min. The suspension was then filtred over a pad of celite, water was added and the crude mixture was exctrated with DCM. The organic layer was dried over MgSO4 and evaporated to dryness to yield the corresponding difluoromethylketone (90 mg, 90%).

A solution of difluoromethylketone (80 mg, 0.2 mmol) in THF (2 mL) was cooled to -78 °C and a solution of vinylmagnesium bromide 0.7M in THF (0.34 mL, 0.24 mmol) was added dropwise. The resulting solution was stirred for 45 minutes. The reaction was then quenched with $NH_4Cl_{(sat.)}$ and after a usual work up, the combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$, evaporated to dryness and the residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/ether 95:5) to afford allylic alcohol **VI-17a** (83 mg, 77%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 5.90-5.80 (m, 1H, C**H**=CH_2), 5.55 (t, *J* = 56.6 Hz, 1H, CHF_2 1st dia), 5.54 (t, *J* = 56.6 Hz, CHF_2 2nd dia), 5.42 (d, *J* = 33.7 Hz, 1H, CH=C**H**(H)), 5.39 (d, *J* = 27.3 Hz, 1H, CH=C(H)**H**), 2.17 (brs, 1H, OH),

1.96-1.68 (m, 8H), 1.62-1.47 (m, 2H, CH_2), 1.47-1.00 (m, 21H), 0.91 (brs, 6H, 2xMe), 0.88 (td, *J* = 12.8 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H, CH), 0.64 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 135.9 (**C**H=CH_2 1st dia), 135.7 (**C**H=CH_2 2nd dia), 117.0 (CH=**C**H_2), 116.9 (t, *J* = 248.6 Hz, CF_2H 1st dia), 114.5 (t, *J* = 248.6 Hz, CF_2H 2nd dia), 75.8 (t, *J* = 21.0 Hz, C-OH 1st dia), 75.7 (t, *J* = 21.0 Hz, C-OH 2nd dia), 56.6 (CH), 55.6 (CH), 43.7 (CH 1st dia), 42.7 (C), 40.5 (CH 2nd dia), 40.3 (CH_2 1st dia), 40.3 (CH_2 2nd dia), 37.6 (CH_2), 35.9 (CH), 35.7 (CH 1st dia), 35.6 (CH 2nd dia), 35.4 (C), 30.1 (CH_2 1st dia), 29.9 (CH_2 2nd dia), 28.2 (CH_2 1st dia), 28.2 (CH_2 2nd dia), 27.8 (CH_2 1st dia), 27.5 (CH_2 2nd dia), 27.2 (CH_2), 27.0 (CH_2), 26.5 (CH_2), 24.3 (Me), 24.2 (CH_2), 21.3 (CH_2), 20.8 (CH_2), 18.6 (Me 1st dia), 18.6 (Me 2nd dia), 12.0 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3598, 2933, 2863, 1467, 1450, 1416, 1376, 1264, 1077. **HRMS** (EI) calculated for $C_{27}H_{44}F_2O$: 422.3360, found: 422.3368.

3-(chlorodifluoromethyl)-6-cyclohexylhex-1-en-3-ol — V-16b



$C_{13}H_{21}ClF_2O$
M = 266.8 $g.mol^{-1}$

Following general procedure **VI-B1**,[63] the reaction was carried out using 4-cyclohexylbutanoic acid **VI-8b** (400 mg, 2.35 mmol), oxalyl chloride (0.36 mL, 4.23 mmol), chlorodifluoroacetic anhydride (2.0 mL, 13.6 mmol) and pyridine (1.2 mL, 18.6 mmol). The residue was purified by flash column chromatography (pentane/ether 99:1) to yield the corresponding difluoromethylketone **VI-15b** (500 mg) as a solution in pentane/ether.[64]

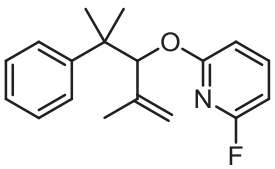
A solution of difluoromethylketone (500 mg, 1.88 mmol) in THF (15 mL) was cooled to -78 °C and a solution of vinylmagnesium bromide 0.7M in THF (3.2 mL, 2.26 mmol) was added dropwise. The resulting solution was stirred for 1 h. The reaction was then quenched with $NH_4Cl_{(sat.)}$ and after a usual work up, the combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$, evaporated to dryness and the residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/ether 95:5 to 90:10) to afford allylic alcohol **VI-16b** (360 mg, 59% over two steps).

[63] Except that TFFA was replaced with difluorochloroacetic acid.
[64] Chlorodifluoroketone **VI-15b** proved to be volatile and was used as a solution in the next step.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 5.91 (dd, *J* = 17.2 Hz, *J* = 10.9 Hz, 1H, C**H**=CH_2), 5.51 (d, *J* = 17.2 Hz, CH=C**H**(H)), 5.44 (d, *J* = 10.9 Hz, CH=C(H)**H**), 2.15 (brs, 1H, OH), 1.83-1.54 (m, 8H, 4xCH_2), 1.45-1.30 (m, 1H, CH), 1.30-1.05 (m, 6H, 3xCH_2), 0.95-0.75 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 134.7 (**C**H=CH_2), 131.5 (t, *J* = 301.6 Hz, CF_2Cl), 118.0 (CH=**C**H_2), 80.1 (t, *J* = 23.7 Hz, C-OH), 37.5 (CH), 37.5 (CH_2), 33.9 (CH_2), 33.4 (CH_2), 33.3 (CH_2), 26.7 (CH_2), 26.4 (2xCH_2), 19.9 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3594, 2925, 2853, 1463, 1448, 1413, 1330, 1182, 1132. **HRMS** (EI) calculated for $C_{13}H_{21}ClF_2O$: 266.1249, found: 266.1236.

D. Chapitre VII : Exploitation d'un Nouveau Mode de Fragmentation Radicalaire pour la Synthèse de Cétones et de Dicétones-1,5

2-((2,4-dimethyl-4-phenylpent-1-en-3-yl)oxy)-6-fluoropyridine VII-1a



$C_{18}H_{20}FNO$
M = 285.4 g.mol^{-1}

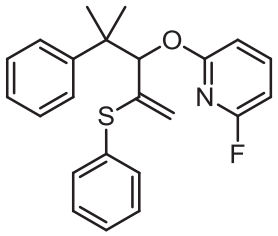
To a suspension of magnesium turnings (364 mg, 15 mmol) in THF (10 mL) were added a few drops of 1,2-dibromoethane followed by dropwise addition of 2-bromopropene. The resulting suspension was stirred for 15 min cooled to 0°C and a solution of 2-methyl-2-phenylpropanal (740 mg, 5 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for a further 30 min and carefully quenched by a saturated solution of NH_4Cl. Et_2O was added and the layers were partitioned. The aqueous layer was extracted with Et_2O (20 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and evaporated to dryness. The residue was purified by flash colum chromatography over silica gel (95:5 to 90:10 petroleum ether/ether) to give the corresponding alcohol **VII-8c** (761 mg, 80%).

2,4-dimethyl-4-phenylpent-1-en-3-ol **VII-8c** (381 mg, 2 mmol) was transformed following general procedure **VI-C**, using 2,6-difluoropyridine (0.23 mL, 2.6 mmol) and NaH (60% in mineral oil) (104 mg, 2.6 mmol). The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 98:2) to afford the corresponding fluoropyridyl ether **VII-1a** (521 mg, 92%) as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.59 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH-Ar), 7.51-7.47 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.34-7.29 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.23-7.19 (m, 1H, CH-Ar), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH-Ar), 6.40 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-Ar), 5.40 (s, 1H, CH-O), 4.89 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H, C=C**H**(H)), 4.84 (brs, 1H, C=C(H)**H**), 1.50 (s, 3H, Me), 1.48 (s, 3H, Me), 1.33 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 162.7 (d, *J* = 13.7 Hz, C-Ar), 162.1 (d, *J* = 239.8 Hz, C-Ar), 146.3 (C-Ar), 142.9 (**C**=CH_2), 142.4 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 127.9 (2xCH-Ar), 127.1 (2xCH-Ar), 126.1 (CH-Ar), 114.5 (C=**C**H_2), 107.4 (d, *J* = 5.1 Hz, CH-Ar), 99.9 (d, *J* = 36.0 Hz, CH-Ar), 85.0 (CH-O), 41.8 (C), 26.1 (Me), 23.9 (Me), 21.7 (Me).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3090, 3061, 2973, 1610, 1550, 1544, 1499, 1441, 1384, 1365, 1331, 1273, 1230, 1141, 1069, 1022. **HRMS** (EI) calculated for $C_{18}H_{20}FNO$: 285.1529, found: 285.1521.

2-fluoro-6-((4-methyl-4-phenyl-2-(phenylthio)pent-1-en-3-yl)oxy)pyridine	**VII-1c**



$C_{23}H_{22}FNOS$
M = 379.5 $g.mol^{-1}$

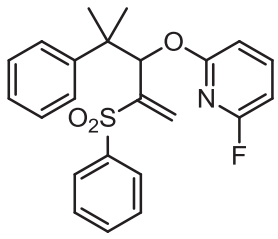
Following the literature procedure,[20] a mixture of *n*BuLi (1.9M, 9.5 mL, 1.2 equiv.) and TMEDA (2.26 mL, 1 equiv.) in THF (45 mL) was cooled to -78°C and phenyl vinylsulfide (2mL, 1 equiv.) was added dropwise. The resulting solution was stirred for 15 min. at -78°C and then warmed to room temperature over 20 min. It was then cooled to -78°C and a solution of aldehyde (15 mmol, 1 equiv.) in THF (15 mL) was added dropwise. The solution was then stirred at -78°C for one hour, then warmed to room temperature over 30 min an quenched with $NH_4Cl_{(sat.)}$. After usual work up, the crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether, 95:5 to 9:1) to give the corresponding alcohol **VII-8a** (3.2 g, 75%).

4-methyl-4-phenyl-2-(phenylthio)pent-1-en-3-ol **VII-8a** (568 mg, 2 mmol) was transformed following general procedure **VI-C**, using 2,6-difluoropyridine (0.23 mL, 2.6 mmol) and NaH (60% in mineral oil) (104 mg, 2.6 mmol). The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 98:2) to afford the corresponding fluoropyridyl ether **VII-1c** (660 mg, 87%) as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.59 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 7.50-7.47 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.33-7.28 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.27-7.23 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.22-7.17 (m, 1H, CH-Ar), 6.56 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, CH-Ar), 6.43 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH-Ar), 5.67 (s, 1H, C=C**H**(H)), 5.13 (s, 1H, C=C(H)**H**), 4.80 (s, 1H, CH-O), 1.56 (s, 3H, Me), 1.55 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 162.0 (d, *J* = 13.5 Hz, C-Ar), 161.9 (d, *J* = 240.5 Hz, C-Ar), 145.9 (C-Ar), 143.6 (**C**=CH_2), 142.5 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 133.7 (2xCH-Ar), 133.0 (CAr-S), 129.0 (2xCH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 127.7 (2xCH-Ar), 127.1 (2xCH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 115.7 (**C**=CH_2), 107.4 (d, *J* = 5.1 Hz, CH-Ar), 100.3 (d, *J* = 35.7 Hz, CH-Ar), 83.9 (CH-O), 42.3 (C),

25.5 (Me), 24.9 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3062, 3024, 2976, 1614, 1574, 1477, 1442, 1326, 1231, 1024. **HRMS** (EI) calculated for $C_{23}H_{22}FNOS$: 379.1406, found: 379.1407.

2-fluoro-6-((4-methyl-4-phenyl-2-(phenylsulfonyl)pent-1-en-3-yl)oxy)pyridine **VII-1b**



$C_{23}H_{22}FNO_3S$
M = 411.5 $g.mol^{-1}$

According to the literature procedure,[65] a solution of vinylsulfide **VII-1c** (380 mg, 1 mmol) in CH_2Cl_2 was cooled to 0°C and *m*-CPBA 70%, (600 mg, 2.5 equiv.) was added portionwise over 5 min. The reaction mixture was warmed to room temperature, stirred for 4h and quenched with $NaHCO_{3(sat.)}$. After usual work up, the combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 9:1 to 8:2) to give the desired sulfone **VII-1b** (400 mg, 97%) as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.98-7.95 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.52-7.42 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.40-7.36 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.33-7.28 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.24-7.19 (m, 1H, CH-Ar), 6.38 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, CH-Ar), 6.31 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 6.21 (s, 1H, C=C**H**(H)), 6.15 (s, 1H, C=C(H)**H**), 5.42 (s, 1H, CH-O), 1.55 (s, 3H, Me), 1.53 (s, 3H, Me).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 161.4 (d, *J* = 241.7 Hz, C-Ar), 161.0 (d, *J* = 13.0 Hz, C-Ar), 150.5 (C-Ar), 144.1 (**C**=CH_2), 142.6 (d, *J* = 8.0 Hz, CH-Ar), 140.0 (C-Ar), 133.0 (CH-Ar), 130.2 (C=**C**H_2), 128.7 (2xCH-Ar), 128.2 (2xCH-Ar), 127.6 (2xCH-Ar), 127.6 (2xCH-Ar), 126.4 (CH-Ar), 107.0 (d, *J* = 5.1 Hz, CH-Ar), 100.7 (d, *J* = 35.4 Hz, CH-Ar), 76.7 (CH-O), 42.9 (C), 26.9 (Me), 23.8 (Me).

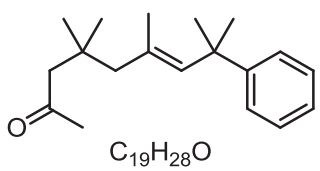
IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3094, 3064, 2980, 1618, 1609, 1575, 1558, 1441, 1322, 1310, 1264, 1232, 1170, 1157, 1141, 1024.

HRMS (EI) calculated for $C_{23}H_{22}FNO_3S$: 411.1304, found: 411.1293.

Mp (°C) 115-117.

[65] Braun, M.-G.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15954.

4,4,6,8-tetramethyl-8-phenylnon-6-en-2-one **VII-2a**

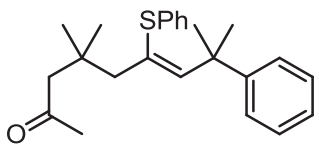


$C_{19}H_{28}O$
M = 272.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **VI-D**, the reaction was carried out using 1.4 mmol (400 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-1a** and 0.7 mmol (155 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VI-2c**.[66] The reaction was finished after the addition of 2.1 equivalents of DLP (7 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 99:1 to 96:4) to give the desired adduct **VII-2a** (107 mg, 56%) as a mixture of *E*/*Z* isomers in a 96:4 ratio.

Only the (E) isomer is described: **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm))7.38-7.35 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.30-7.26 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.17-7.13 (m, 1H, CH-Ar), 5.50 (s, 1H, C=CH), 2.36 (s, 2H, CH_2-CO), 2.13 (s, 3H, CH_3-CO), 2.03 (s, 2H, CH_2), 1.42 (s, 6H, 2xMe), 1.19 (d, J = 1.0 Hz, 3H, Me), 1.02 (s, 6H, 2xMe). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 209.0 (C=O), 150.7 (C-Ar), 139.8 (**C**H=C), 133.7 (**C**=CH), 128.0 (2xCH-Ar), 126.2 (2xCH-Ar), 125.2 (CH-Ar), 54.4 (CH_2-CO), 52.6 (CH_2), 39.8 (C), 34.8 (C), 32.6 (**C**H_3-CO), 31.4 (2xMe), 27.9 (2xMe), 20.3 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3086, 3059, 3023, 2962, 2928, 2871, 1719, 1494, 1461, 1445, 1382, 1264, 1154. **HRMS** (EI) calculated for $C_{19}H_{28}O$: 272.2140, found: 272.213.

4,4,8-trimethyl-8-phenyl-6-(phenylthio)non-6-en-2-one **VII-2b**



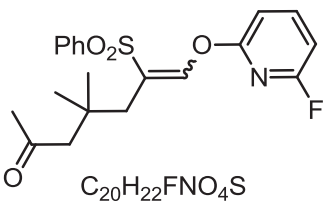
$C_{24}H_{30}OS$
M = 366.6 g.mol^{-1}

Following general procedure **VI-D**, the reaction was carried out using 0.5 mmol (190 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-1c** and 0.25 mmol (55 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VI-2c**.[66] The reaction was finished after the addition of 1.5 equivalents of DLP (5h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 95:5 to 85:15) to give the desired adduct **VII-2b** (55 mg, 60%) as a mixture of *Z*/*E* isomers in a 8:2 ratio.

[66] For the preparation of xanthate **VI-2c**, see: Binot, G.; Quiclet-Sire, B.; Saleh, T.; Zard, S. Z. *Synlett* **2003**, 382.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 7.40-7.33 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.32-7.26 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.25-7.08 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.05-7.02 (m, 2H, 2xCH-Ar), 6.25 (s, 1H C=CH), 2.40 (s, 2H, CH_2-CO), 2.19 (s, 2H, CH_2), 2.05 (s, 3H, CH_3-CO), 1.59 (s, 6H, 2xMe), 1.02 (s, 6H, 2xMe). ***For the (E) isomer:*** 7.40-7.33 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.32-7.26 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.25-7.08 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.05-7.02 (m, 2H, 2xCH-Ar), 6.41 (s, 1H, C=CH), 2.22 (s, 2H, CH_2-CO), 2.03 (s, 2H, CH_2), 1.87 (s, 3H, CH_3-CO), 1.51 (s, 6H, 2xMe), 0.78 (s, 6H, 2xMe). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (Z) isomer:*** 208.4 (C=O), 150.5 (C-Ar), 149.9 (CH-Ar), 135.8 (**C**=CH), 130.9 (**C**-SPh), 129.6 (2xCH-Ar), 128.6 (2xCH-Ar), 128.0 (2xCH-Ar), 126.3 (2xCH-Ar), 125.8 (**C**=CH), 125.3 (CH-Ar), 53.5 (**C**H_2-CO), 47.3 (**C**H_2-CSPh)), 41.0 (**C**$(Me)_2$), 34.6 (**C**$(Me)_2$), 32.1 (**C**H_3-CO), 30.5 (2xMe), 27.9 (2xMe).***For the (E) isomer:*** 208.5 (C=O), 151.7 (CH-Ar), 149.2 (C-Ar), 136.3 (**C**=CH), 132.8 (**C**-SPh), 129.0 (2xCH-Ar), 128.9 (2xCH-Ar), 128.2 (2xCH-Ar), 126.5 (2xCH-Ar), 126.0 (**C**=CH), 125.9 (CH-Ar), 54.1 (**C**H_2-CO), 40.9 (**C**$(Me)_2$),40.2 (**C**H_2-CSPh), 33.6 (**C**$(Me)_2$), 32.0 (**C**H_3-CO), 31.4 (2xMe), 27.7 (2xMe). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3061, 2962, 2927, 2871, 1774, 1718, 1605, 1584, 1550, 1494, 1477, 1440, 1383, 1360, 1264, 1149, 1025. **HRMS** (EI) calculated for $C_{24}H_{30}OS$: 366.2017, found: 366.2026.

7-((6-fluoropyridin-2-yl)oxy)-4,4-dimethyl-6-(phenylsulfonyl)hept-6-en-2-one — VII-3



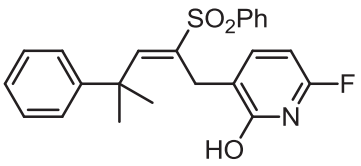
$C_{20}H_{22}FNO_4S$
M = 391.5 g.mol^{-1}

Following general procedure **VI-D**, the reaction was carried out using 0.8 mmol (330 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-1b** and 0.4 mmol (88 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VI-2c**.[66] The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 95:5 to 8:2) to give the two geometric isomers of **VII-3** as two colorless oils: (*Z*) isomer (122 mg, 39%) and (*E*) isomer (135 mg, 43%) and the rearranged starting olefin **VI-1'b** (120 mg) as a white solid.

For the (E) isomer: **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 8.82 (s, 1H, C=CH-O), 7.90-7.84 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.81 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH-Ar), 7.61-7.50 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH-Ar), 6.74 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H,

CH-Ar), 2.56 (s, 2H, CH_2-C=O), 2.49 (s, 2H, CH_2-CSO_2Ph), 2.14 (s, 3H, CH_3-C=O), 1.08 (s, 6H, 2xMe). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 208.5 (C=O), 161.3 (d, *J* = 252.9 Hz, C-Ar), 158.3 (d, *J* = 12.6 Hz, C-Ar), 150.3 (**C**H=C), 144.1 (d, *J* = 7.7 Hz, CH-Ar), 140.5 (CH=**C**-SO_2Ph), 133.0 (CH-Ar), 129.1 (2xCH-Ar), 128.0 (2xCH-Ar), 124.3 (C-Ar), 107.6 (d, *J* = 5.1 Hz, CH-Ar), 104.7 (d, *J* = 34.6 Hz, CH-Ar), 53.0 (**C**H_2-CO), 34.9 (C), 34.5 (CH_2), 31.5 (**C**H_3-CO), 28.6 (2xMe). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3092, 3070, 2959, 2927, 2874, 2856, 1716, 1606, 1442, 1317, 1310, 1234, 1153. **HRMS** (EI) calculated for $C_{20}H_{22}FNO_4S$: 391.1254, found: 391.1237.

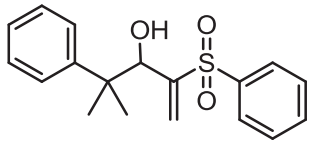
For the (Z) isomer: **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.96-7.94 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.72 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH-Ar), 7.60 (s, 1H, C=CH-O), 7.52-7.40 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.62 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH-Ar), 6.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH-Ar), 2.72 (s, 2H, CH_2-C=O), 2.54 (s, 2H, CH_2-CSO_2Ph), 2.18 (s, 3H, CH_3-C=O), 1.16 (s, 6H, 2xMe). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 208.8 (C=O), 161.5 (d, *J* = 245.7 Hz, C-Ar), 157.6 (d, *J* = 12.6 Hz, C-Ar), 144.0 (**C**H=C), 143.9 (d, *J* = 7.9 Hz, CH-Ar), 142.8 (CH=**C**-SO_2Ph), 132.8 (CH-Ar), 128.4 (2xCH-Ar), 127.7 (2xCH-Ar), 123.4 (C-Ar), 107.3 (d, *J* = 5.2 Hz, CH-Ar), 104.2 (d, *J* = 34.5 Hz, CH-Ar), 52.6 (**C**H_2-CO), 38.5 (CH_2), 34.4 (C), 32.2 (**C**H_3-CO), 27.4 (2xMe). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3062, 2961, 2961, 2873, 1719, 1615, 1574, 1478, 1441, 1387, 1358, 1314, 1274, 1231, 1142, 1069, 1020. **HRMS** (EI) calculated for $C_{20}H_{22}FNO_4S$: 391.1254, found: 391.1239.



$C_{23}H_{22}FNO_3S$
M = 411.5 g.mol^{-1}

For the rearranged starting material: **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.58-7.54 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.47 (tt, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H, CH-Ar), 7.38-7.31 (m, 6H, 6xCH-Ar), 7.22 (tt, *J* = 6.8 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, CH-Ar), 6.97-6.90 (m, 1H, C=CH), 5.71 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, CH-Ar), 5.62-5.59 (m, 1H, CH-Ar), 4.22 (s, 2H, CH_2), 1.73 (6H, 2xMe). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 161.0 (d, *J* = 5.6 Hz, C-Ar), 155.8 (d, *J* = 271.2 Hz, C-Ar), 155.6 (C=**C**H), 146.9 (C-Ar), 139.6 (C-Ar), 139.5 (d, *J* = 12.2 Hz, CH-Ar), 133.6 (**C**-SO_2Ph), 132.8 (CH-Ar), 128.9 (2xCH-Ar), 128.8 (2xCH-Ar), 126.7 (CH-Ar), 126.7 (2xCH-Ar), 126.1 (2xCH-Ar), 114.6 (d, *J* = 5.7 Hz, CH-Ar), 87.3 (d, *J* = 21.3 Hz, CH-Ar), 41.7 ((**C**)Me_2), 38.2 (d, *J* = 6.5 Hz, CH_2), 29.6 (2xMe). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3049, 2984, 1693, 1616, 1448, 1316, 1264, 1153. **HRMS** (EI) calculated for $C_{23}H_{22}FNO_3S$: 411.1304, found: 411.1297. **Mp**(°C) 159-161.

4-methyl-4-phenyl-2-(phenylsulfonyl)pent-1-en-3-ol — VII-8b

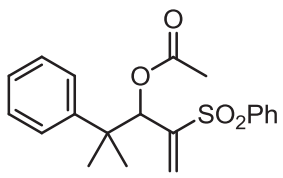


$C_{18}H_{20}O_3S$
M = 316.4 g.mol^{-1}

According to the literature procedure,[65] *m*-CPBA (1.49 g, 6.25 mmol) was added portionwise to a 0 °C solution of alcohol **VII-8a**[67] (711mg, 2.5 mmol) in DCM (25mL). The reaction mixture was stirred 30 min at 0 °C, then warmed at room temperature and stirred for a further 2 h 30. The reaction mixture was quenched with $NaHCO_{3(sat.)}$, extracted with DCM and the combined organic layers were washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated to dryness. The resulting residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate, 75:25) to afford the corresponding sulfone **VII-8b** as a white solid (765 mg, 96%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.89-7.86 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.64-7.60 (m, 1H, CH-Ar), 7.56-7.51 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.40-7.36 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.32-7.27 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.25-7.21 (m, 1H, CH-Ar), 6.36 (s, 1H, C=C**H**(H)), 5.48 (s, 1H, C=C(H)**H**), 4.26 (s, 1H, C**H**-OH), 2.22 (brs, 1H, OH), 1.41 (s, 3H, Me), 1.30 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 151.3 (**C**=CH_2), 144.9 (C-Ar), 139.4 (C-Ar), 133.5 (CH-Ar), 129.2 (2xCH-Ar), 128.5 (C=**C**H_2), 128.1 (4xCH-Ar), 127.0 (2xCH-Ar), 126.6 (CH-Ar), 74.9 (CH-OH), 43.1 (**C**$(Me)_2$), 26.3 (Me), 23.8 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3612, 3579, 3091, 3062, 2983, 2935, 1497, 1478, 1447, 1392, 1369, 1320, 1308, 1264, 1168, 1156, 1142, 1082, 1042. **HRMS** (EI) calculated for $C_{18}H_{20}O_3S$: 316.1133, found: 316.1110. **Mp** (°C) 84-86.

4-methyl-4-phenyl-2-(phenylsulfonyl)pent-1-en-3-yl acetate — VII-6a



$C_{20}H_{22}O_4S$
M = 358.5 g.mol^{-1}

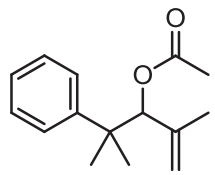
To a 0 °C solution of alcohol **VII-8b** (710 mg, 2.25 mmol) in DCM (22 mL) was successively added pyridine (676 µL, 6.75 mmol) and acetyl chloride (482 µL, 6.75 mmol) and the resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with water, the layers were separated and the organic layer was washed with water, dried over anhydrous $MgSO_4$ and evaporated to dryness.

[67] For the preparation of alcohol **VII-8a**, see p. 537.

The residue was purified by flash column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 80:20) afforded the desired product **VII-6a** (650 mg, 81%) as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.87-7.84 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.55-7.50 (m, 1H, CH-Ar), 7.46-7.42 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.36-7.32 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.26-7.22 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.19-7.15 (m, 1H, CH-Ar), 6.25 (1H, s, C=C**H**(H)), 5.80 (s, 1H, C=C(H)**H**), 5.35 (s, 1H, CH-O), 1.73 (s, 3H, Ac), 1.38 (s, 3H, Me), 1.37 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 168.5 (OAc), 149.6 (**C**=CH_2), 143.8 (C-Ar), 139.8 (C-Ar), 133.2 (CH-Ar), 130.1 (C=**C**H_2), 128.7 (2xCH-Ar), 128.1 (2xCH-Ar), 127.6 (2xCH-Ar), 127.0 (2xCH-Ar), 126.5 (CH-Ar), 74.2 (CH-O), 42.2 (**C**$(Me)_2$), 26.5 (OCO**Me**), 23.5 (Me), 20.2 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3064, 2980, 1747, 1554, 1550, 1498, 1479, 1447, 1393, 1371, 1323, 1264, 1226, 1171, 1157, 1135, 1083, 1026. **HRMS** (EI) calculated for $C_{20}H_{22}O_4S$: 358.1239, found: 358.1243. **Mp**(°C) 112-114.

2,4-dimethyl-4-phenylpent-1-en-3-yl acetate — VII-6b



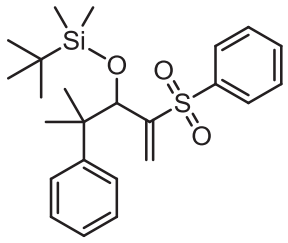
$C_{15}H_{20}O_2$
M = 233.3 g.mol^{-1}

To a solution of alcohol **VII-8c**[68] (1.45g, 7.6 mmol) in DCM (20 mL) was added triethylamine (1.02 mL, 7.6 mmol), DMAP (93 mg, 0.76 mmol) and acetyl chloride (1.08 mL, 15.2 mmol). The resulting mixture was stirred overnight and quenched with water (10 mL). The layers were partitioned and the organic layer was successively washed with water and brine. The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$ and evaporated to dryness. Purification of the crude residue a by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether, 100:0 to 95:5) afforded the desired product **VII-6b** (1.15 g, 65%) as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.3 Hz, 2xCH-Ar), 7.22 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH-Ar), 5.27 (CH-O), 4.92 (C=C**H**(H)), 4.81 (C=C(H)**H**), 2.03 (s, 3H, OAc), 1.42 (s, 3H, Me), 1.40 (s, 3H, Me), 1.33 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 169.9 (OC=O), 145.8 (C-Ar), 142.3 (**C**=CH_2), 127.8 (2xCH-Ar), 126.7 (2xCH-Ar), 126.2 (CH-Ar), 114.3 (C=**C**H_2), 83.2 (CH-O), 41.2 (**C**$(Me)_2$), 25.6 (Me), 23.8 (Me), 21.3 (OCO**Me**), 20.9 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) **HRMS** (EI) calculated for $C_{15}H_{20}O_2$: 232.1463, found: 232.1461.

[68] For the preparation of alcohol **VII-8c**, see p. 536.

tert-butyldimethyl((4-methyl-4-phenyl-2-(phenylsulfonyl)pent-1-en-3-yl)oxy)silane **VII-9**



$C_{24}H_{34}O_3SSi$
$M = 430.7\ g.mol^{-1}$

To a -78 °C solution of alcohol **VII-8b** (1.42 g, 4.5 mmol) in DCM (18 mL) were successively added triethylamine (1.36 mL, 9 mmol) and TBSOTf (1.34 mL, 5.85 mmol). The resulting solution was allowed to warm to room temperature over 1 h and then carefully quenched at 0 °C with a saturated solution of NH_4Cl. After usual work up, the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether, 95:5 to 90:10) to afford vinylsulfone **VII-9** (1.75 g, 90%) as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.95-7.91 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.64-7.61 (m, 1H, CH-Ar), 7.57-7.52 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.41-7.38 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.30-7.25 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.21-7.17 (m, 1G, CH-Ar), 6.15 (s, 1H, C=C**H**(H)), 5.65 (s, 1H, C=C(H)**H**), 4.82 (s, 1H, CH-O), 1.35 (s, 3H, Me), 1.30 (s, 3H, Me), 0.71 (s, 9H, Si-*t*Bu), -0.37 (s, 3H, Si-Me), -0.43 (s, 3H, Si-Me). ^{13}C **NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 154.4 (**C**=CH2), 145.9 (C-Ar), 140.3 (C-Ar), 133.5 (CH-Ar), 129.3 (C=**C**H_2), 129.2 (2xCH-Ar), 128.6 (2xCH-Ar), 127.6 (2xCH-Ar), 127.5 (2xCH-Ar), 126.1 (CH-Ar), 75.2 (CH-O), 44.0 (**C**$(Me)_2$), 27.5 (Me), 25.7 (*t*Bu), 21.8 (Me), 17.9 (C), -5.3 (Si-Me), -6.1 (Si-Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3091, 3062, 3024, 2957, 2930, 2885, 2857, 1555, 1547, 1542, 1497, 1471, 1462, 1447, 1389, 1366, 1322, 1307, 1256, 1155, 1132, 1090, 1074. **HRMS** (EI) calculated for $C_{24}H_{34}O_3SSi$: 430.1998, found: 430.1994.

Preparation of the starting ketones

2-methyl-2-phenylpropanal was prepared according to the literature procedure from commercially available 2-phenylpropanal.[69]

All starting ketones were readily prepared by 1,2-addition of the corresponding organolithiated species to 2-methyl-2-phenylpropanal (for R = Me, MeMgBr was used) followed by a swern oxidation (***Figure 1***).

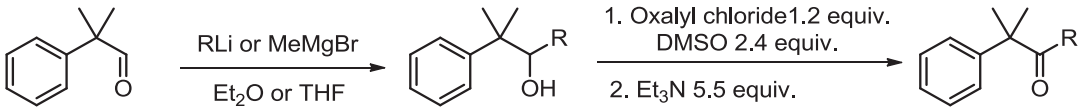


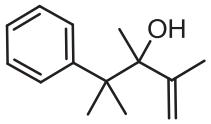
***Figure 1**–Preparation of the starting ketones*

GENERAL PROCEDURE VII-A : PREPARATION OF THE ALLYLIC ALCOHOLS VII-8

A solution of vinyl bromide (1.2n mmol) in Et_2O (1.2n mL) was added dropwise over 10 min. to a -78 °C magnetically stirred solution of *tert*-BuLi (2.4n mmol) in Et_2O (5n mL). The resulting solution was stirred at -78 °C for 30 min and then warmed to -30 °C. The solution was kept between -30 °C and -20 °C for 1h and then cooled to -78 °C before a solution of ketone (n mmol) in Et_2O (n mL) was added. The resulting mixture was warmed to -10 °C over 90 min and quenched with $NH_4Cl_{(sat.)}$. After usual work up, the crude residue was purified by flash chromatography over silica gel to afford the desired allylic alcohol **VII-8**.

[69] Dudnik, A. S.; Schwier, T.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1465.

2,3,4-trimethyl-4-phenylpent-1-en-3-ol — VII-8d

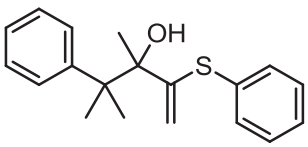


$C_{14}H_{20}O$
M = 204.3 g.mol^{-1}

2,3,4-trimethyl-4-phenylpent-1-en-3-ol **VII-8d** was prepared according to general procedure **VII-A**, using 2-bromopropene (426 µL, 4.8 mmol), *t*-BuLi (1.5 M, 6.3 mL, 9.6 mmol) and 3-methyl-3-phenylbutan-2-one (649 mg, 4 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether, 100:0 to 95:5) to afford the desired alcohol **VII-8d** (760 mg, 93%) as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.50-7.46 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.36-7.29 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.27-7.22 (m, 1H, CH-Ar), 5.02-5.00 (m, 1H, C=C**H**(H)), 4.89 (brs, 1H, C=C(H)**H**), 1.51 (brs, OH), 1.50 (brs, 3H, C**H$_3$**-C=CH_2), 1.49 (s, 3H, Me), 1.48 (s, 3H, Me), 1.32 (s, 3H, C**H$_3$**-COH). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 149.7 (C-Ar), 146.0 (**C**=CH_2), 128.2 (2xCH-Ar), 127.4 (2xCH-Ar), 126.0 (CH-Ar), 113.2 (C=**C**H_2), 78.9 (C-OH), 45.2 (**C**$(Me)_2$), 24.8 (**C**H_3-COH), 24.5 (Me), 24.5 (Me), 21.7 (**C**H_3-C). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3692, 3596, 3091, 2061, 2979, 2934, 1713, 1634, 1600, 1498, 1481, 1446, 1385, 1374, 1325, 1263, 1241, 1173, 1120, 1101, 1079, 1065, 1032. **HRMS** (EI) calculated for $C_{14}H_{20}O$: 204.1514, found: 204.1527.

3,4-dimethyl-4-phenyl-2-(phenylthio)pent-1-en-3-ol — VII-8e

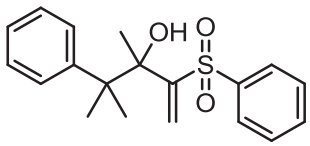


$C_{19}H_{22}OS$
M = 298.4 g.mol^{-1}

Following the literature procedure,[20] a mixture of *n*-BuLi (2.1M, 6.2 mL, 1.3 equiv.) and TMEDA (1.81 mL, 1.2 equiv.) in THF (36 mL) was cooled to -78 °C and phenyl vinylsulfide (1.62 mL, 1.2 equiv.) was added dropwise. The resulting solution was stirred for 15 min. at -78 °C and then warmed to room temperature over 20 min. It was then cooled to -78 °C and a solution of 3-methyl-3-phenylbutan-2-one (10 mmol, 1 equiv.) in THF (10 mL) was added dropwise. The solution was then stirred at -78 °C for one hour, then warmed to room temperature over 30 min and quenched with $NH_4Cl_{(sat.)}$. After usual work up, the crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether, 95:5) to give the corresponding alcohol **VII-8e** as a very sticky oil (2.36 g, 79%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.50-7.47 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.38-7.32 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.31-7.22 (m, 4H, 4xCH-Ar), 5.31 (s, 1H, C=C**H**(H)), 5.06 (s, 1H, C=C(H)**H**), 2.40 (s, 1H, OH), 1.54 (s, 6H, 2xMe), 1.47 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 151.7 (**C**=CH_2), 145.4 (C-Ar), 135.5 (C-Ar), 132.3 (2xCH-Ar), 129.1 (2xCH-Ar), 128.4 (2xCH-Ar), 127.6 (2xCH-Ar), 127.4 (CH-Ar), 126.3 (CH-Ar), 117.7 (C=**C**H_2), 79.7 (C-OH), 45.5 (**C**$(Me)_2$), 25.0 (Me), 24.9 (Me), 24.8 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3603, 3483, 3092, 3062, 2979, 2880, 1947, 1879, 1804, 1713, 1595, 1583, 1497, 1478, 1439, 1387, 1372, 1337, 1264, 1156, 1127, 1112, 1092. **HRMS** (EI) calculated for $C_{19}H_{22}OS$: 298.1391, found: 298.1392.

3,4-dimethyl-4-phenyl-2-(phenylsulfonyl)pent-1-en-3-ol **VII-8f**

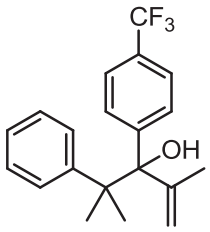


$C_{19}H_{22}O_3S$
M = 330.4 g.mol^{-1}

According to the literature procedure,[65] *m*-CPBA (3.08 g, 12.5 mmol) was added portionwise to a 0 °C solution of vinylsulfide **VII-8e** (1.49 g, 5 mmol) in DCM (50 mL). The reaction mixture was stirred 30 min at 0 °C, then warmed at room temperature and stirred for a further 2 h 30 min. The reaction mixture was quenched with $NaHCO_{3(sat.)}$, extracted with DCM and the combined organic layers were washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated to dryness. The resulting residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate, 75:25) to afford the corresponding sulfone **VII-8f** as a white solid (1.46 g, 88%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.86-7.83 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.58-7.54 (m, 1H, CH-Ar), 7.51-7.46 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.41-7.37 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.34-7.29 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.28-7.23 (m, 1H, CH-Ar), 6.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, C=C**H**(H)), 5.14 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, C=C(H)**H**), 3.76 (s, 1H, OH), 1.46 (s, 3H, Me), 1.44 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 154.6 (**C**=CH_2), 144.5 (C-Ar), 141.7 (C-Ar), 132.9 (CH-Ar), 129.0 (C=**C**H_2), 128.8 (2xCH-Ar), 128.5 (2xCH-Ar), 127.8 (2xCH-Ar), 127.7 (2xCH-Ar), 126.7 (CH-Ar), 79.5 (C-OH), 46.6 (**C**$(Me)_2$), 27.5 (Me), 24.5 (Me), 24.4 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3528, 3093, 3063, 2986, 2946, 1546, 1542, 1447, 1378, 1305, 1263, 1137, 1078. **HRMS** (EI) calculated for $C_{19}H_{22}O_3S$-C_9H_{11}: 211.0429, found: 211.0423. **Mp** (°C) 118-120.

2,4-dimethyl-4-phenyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pent-1-en-3-ol VII-8g

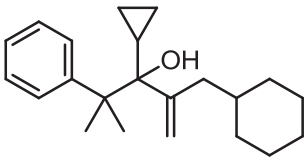


$C_{20}H_{21}F_3O$
M = 334.4 g.mol^{-1}

2,4-dimethyl-4-phenyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pent-1-en-3-ol **VII-8g** was prepared according to general procedure **VII-A**, using 2-bromopropene (426 µL, 4.8 mmol), *t*-BuLi (1.5 M, 6.3 mL, 9.6 mmol) and 2-methyl-2-phenyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one (1.17 g, 4 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether, 100:0 to 95:5) to afford the desired alcohol **VII-8g** (1.23 g, 92%) as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.54 (s, 4H, 4xCH-Ar), 7.34-7.30 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.29-7.21 (m, 3H, 3xCH-Ar), 5.37 (s, 1H, C=C**H**(H)), 5.17 (s, 1H, C=C(H)**H**), 2.25 (brs, 1H, OH), 1.58 (brs, 3H, Me), 1.57 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 147.1 (C-Ar), 147.0 (C-Ar), 146.1 (**C**=CH_2), 128.9 (q, *J* = 32.3 Hz, **C**-CF_3), 128.7 (2xCH-Ar), 128.4 (2xCH-Ar), 127.4 (2xCH-Ar), 126.3 (CH-Ar), 124.3 (q, *J* = 271.8 Hz, CF_3), 123.7 (q, *J* = 3.8 Hz, 2xCH-Ar), 115.5 (C=**C**H_2), 83.1 (**C**-OH), 46.7 (**C**$(Me)_2$), 28.8 (Me), 25.7 (Me), 23.1 (**C**H_3-C=CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3614, 3092, 3060, 2983, 1617, 1479, 1410, 1327, 1169, 1132, 1071. **HRMS** (EI) calculated for $C_{20}H_{21}F_3O$: 334.1544, found: 334.1536.

2-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-4-methyl-4-phenylpent-1-en-3-ol VII-8h



$C_{22}H_{32}O$
M = 312.5 g.mol^{-1}

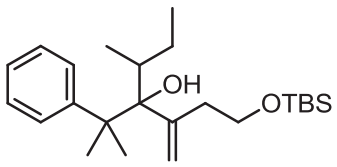
2-(cyclohexylmethyl)-3-cyclopropyl-4-methyl-4-phenylpent-1-en-3-ol **VII-8h** was prepared according to general procedure **VII-A**, using (2-bromoallyl)cyclohexane[70] (757 mg, 3.73 mmol), *t*-BuLi (1.8M, 4.1 mL, 7.46 mmol) and 1-cyclopropyl-2-methyl-2-phenylpropan-1-one (540 mg, 2.87 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM, 100:0:0 to 90:10) to afford the desired alcohol **VII-8h** (664 mg, 74%) as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.46-7.41 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.32-7.25 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.22-7.16 (m, 1H, CH-Ar), 4.98 (brs, 1H, C=C**H**(H)),

[70] (2-bromoallyl)cyclohexane was prepared according to the literature procedure: Bigot, A.; Breuninger, D.; Breit, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5321.

4.95 (brs, 1H, C=C(H)**H**), 1.73-1.53 (m, 8H, 4xCH_2), 1.49 (s, 3H, Me), 1.46 (s, 3H, Me), 1.41-1.29 (m, 2H, CH_2), 1.24-1.10 (m, 3H, CH_2+CH), 1.07 (s, 1H, OH), 0.81-0.66 (m, 1H, CH), 0.37-0.30 (m, 1H, C**H**(H)-CH), 0.26-0.16 (m, 2H, C**H_2**-CH), 0.04-0.03 (m, 1H, C(H)**H**-CH). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 151.4 (C-Ar), 146.1 (**C**=CH_2), 128.4 (2xCH-Ar), 127.3 (2xCH-Ar), 126.0 (CH-Ar), 112.5 (C=**C**H_2), 78.4 (C-OH), 46.6 (**C**$(Me)_2$), 41.6 (**C**H_2-C), 36.6 (CH), 33.8 (CH_2), 33.3 (CH_2), 26.7 (CH_2), 26.5 (CH_2), 26.4 (CH_2), 24.8 (Me), 24.8 (Me), 15.9 (CH), 4.3 (CH_2), 0.2 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3611, 3580, 3091, 3061, 2924, 2852, 21629, 1498, 1449, 1384, 1364, 1263, 1169, 1116, 1101, 1031. **HRMS** (EI) calculated for $C_{22}H_{32}O$: 312.2453, found: 312.2453.

1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-methyl-3-methylene-4-(2-phenylpropan-2-yl)heptan-4-ol — VII-8i



$C_{24}H_{42}O_2Si$
M = 390.7 g.mol^{-1}

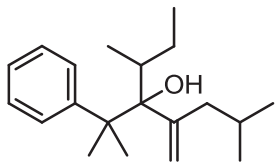
A solution of tert-butyl((3-iodobut-3-en-1-yl)oxy) dimethylsilane[71] (749 mg, 2.4 mmol) in dry ether (10 mL) was cooled to -78 °C and *n*-BuLi (1.35M, 1.87 mL, 2.52 mmol) was added dropwise. The resulting mixture was stirred for 45 minutes and TMEDA (300 µL, 2 mmol) was added. The solution was then stirred for 10 minutes before a solution of 2,4-dimethyl-2-phenylhexan-3-one (409 mg, 2 mmol) in dry ether (2 mL) was added dropwise. The resulting mixture was warmed to -10 °C over 90 minutes and quenched with $NH_4Cl_{(sat.)}$. After usual work up, the combined organic layers were dried over anhydrous magneisum sulfate, evaporated to dryness and the crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM 85:15) to afford the desired alcohol **VII-8i** as a colorless oil and as a 65:35 mixture of diastereoisomers (406 mg, 52%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the major diastereoisomer***:7.49-7.43 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.23-7.17 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.15-7.09 (m, 1H, CH-Ar), 4.88 (brs, 1H, C=C**H**(H)), 4.86 (brs, 1H, C=C(H)**H**), 3.61-3.49 (m, 2H, CH_2-O), 3.26 (brs, 1H, OH), 1.84-1.75 (m, 2H, C**H_2**-C=CH_2), 1.67-1.51 (m, 2H, CH_2), 1.55 (s, 3H, Me), 1.44 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, CH), 1.38 (s, 3H, Me), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, C**H_3**-CH), 0.87 (s, 9H, *t*Bu),

[71] tert-butyl((3-iodobut-3-en-1-yl)oxy)dimethylsilane was prepared using a similar procedure than the one reported in the literature: Sugiyama, H; Yokokawa, F; Shioiri, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2149.

0.84-0.79 (m, 3H, C**H**$_3$-CH$_2$), 0.01 (s, 3H, CH$_3$-Si), 0.01 (s, 3H, CH$_3$-Si). ***For the minor diastereoisomer***: 7.49-7.43 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.23-7.17 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.15-7.09 (m, 1H, CH-Ar), 4.92 (brs, 1H, C=C**H**(H)), 4.85 (brs, 1H, C=C(H)**H**), 3.64-3.41 (m, 2H, CH$_2$-O), 3.09 (brs, 1H, OH), 1.95-1.86 (m, 1H, C**H**(H)-C=CH$_2$), 1.73-1.69 (m, 1H, C(H)**H**-C=CH$_2$), 1.67-1.51 (m, 3H, CH+CH$_2$), 1.56 (s, 3H, Me), 1.40 (s, 3H, Me), 0.89 (s, 9H, *t*Bu), 0.84-0.79 (m, 6H, C**H**$_3$-CH+C**H**$_3$-CH$_2$), 0.04 (s, 3H, CH$_3$-Si), 0.03 (s, 3H, CH$_3$-Si). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the major diastereoisomer***: 149.0 (C-Ar+**C**=CH$_2$), 129.1 (2xCH-Ar), 128.7 (2xCH-Ar), 125.1 (CH-Ar), 111.9 (C=**C**H$_2$), 83.3 (C-OH), 65.9 (CH$_2$-O), 45.6 (**C**(Me)$_2$), 42.5 (CH), 36.7 (**C**H$_2$-C=CH$_2$), 27.0 (CH$_2$), 26.0 (*t*Bu+Me), 25.8 (Me), 18.4 (Si-**C**(Me)$_3$), 15.3 (**C**H$_3$-CH), 12.7 (**C**H$_3$-CH$_2$), -5.5 (CH$_3$-Si), -5.6 (CH$_3$-Si). ***For the minor diastereoisomer***: 148.9 (C-Ar+**C**=CH$_2$), 129.0 (2xCH-Ar), 126.8 (2xCH-Ar), 125.2 (CH-Ar), 112.7 (C=**C**H$_2$), 83.1 (C-OH), 65.4 (CH$_2$-O), 45.9 (**C**(Me)$_2$), 41.5 (CH), 37.3 (**C**H$_2$-C=CH$_2$), 26.0 (*t*Bu+Me), 25.8 (Me), 24.6 (CH$_2$), 18.4 (Si-**C**(Me)$_3$), 16.1 (**C**H$_3$-CH), 12.5 (**C**H$_3$-CH$_2$), -5.4 (CH$_3$-Si), -5.5 (CH$_3$-Si). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3602, 3424, 3085, 3057, 2958, 2930, 2860, 1622, 160, 1496, 1471, 1463, 1442, 1379, 1363, 1257, 1125, 1080, 1054. **HRMS** (EI) calculated for $C_{24}H_{42}O_2Si$-C_9H_{11}: 271.2093, found: 271.2092.

3,7-dimethyl-5-methylene-4-(2-phenylpropan-2-yl)octan-4-ol **VII-8j**



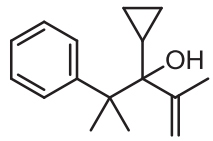
$C_{20}H_{32}O$
M = 288.5 g.mol^{-1}

3,7-dimethyl-5-methylene-4-(2-phenylpropan-2-yl)octan-4-ol **VII-8j** was prepared according to general procedure **VII-A**, using 2-bromo-4-methylpent-1-ene (391 mg, 2.4 mmol),[70] *t*-BuLi (1.8M, 2.66 mL, 4.8 mmol) and 2,4-dimethyl-2-phenylhexan-3-one (409 mg, 2 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM, 100:0:0 to 90:10) to afford the desired alcohol **VII-8j** (422 mg, 73%) as a 6:4 mixture of diastereoisomers and as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the major diastereoisomer***: 7.54-4.49 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.31-7.26 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.23-7.17 (m, 1H, CH-Ar), 4.98 (s, 1H, C=C**H**(H)), 4.91 (s, 1H, C=C(H)**H**), 1.80-1.69 (m, 2H, CH$_2$), 1.63-1.57 (m, 1H, CH), 1.59 (s, 3H, Me), 1.45 (s, 3H, Me), 0.93-0.85 (m, H, 12H, CH+CH$_2$+3xCH$_3$), 0.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, C**H**$_3$-CH).

For the minor diastereoisomer: 7.54-4.49 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.31-7.26 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.23-7.17 (m, 1H, CH-Ar), 4.98 (s, 1H, C=C**H**(H)), 4.96 (s, 1H, C=C(H)**H**), 1.96-1.88 (m, 2H, CH_2), 1.63-1.57 (m, 1H, CH), 1.60 (s, 3H, Me), 1.45 (s, 3H, Me), 0.93-0.85 (m, H, 15H, CH+CH_2+4xCH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the major diastereoisomer***: 151.8 (C-Ar), 148.2 (**C**=CH_2), 128.6 (2xCH-Ar), 127.2 (2xCH-Ar), 125.5 (CH-Ar), 110.4 (C=**C**H_2), 83.8 (C-OH), 46.2 (**C**$(Me)_2$), 43.2 (CH_2), 41.8 (CH), 27.0 (CH_3), 25.8 (CH_3), 25.4 (CH), 24.3 (CH_2), 23.6 (CH_3), 21.9 (CH_3), 14.9 (CH_3), 12.8 (CH_3). ***For the minor diastereoisomer***: 151.0 (C-Ar), 148.2 (**C**=CH_2), 128.5 (2xCH-Ar), 127.3 (2xCH-Ar), 125.7 (CH-Ar), 111.2 (C=**C**H_2), 84.3 (C-OH), 46.4 (**C**$(Me)_2$), 43.8 (CH_2), 42.3 (CH), 27.0 (CH_3), 26.4 (CH_2), 25.9 (CH_3), 25.5 (CH), 23.6 (CH_3), 22.0 (CH_3), 15.9 (CH_3), 12.5 (CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3618, 3603, 3092, 3059, 2957, 2932, 2873, 1629, 1599, 1558, 1543, 1496, 1465, 1383, 1365, 1280, 1164, 1127, 1033. **HRMS** (EI) calculated for $C_{20}H_{32}O$-C_9H_{11}: 169.1592, found: 169.1588.

3-cyclopropyl-2,4-dimethyl-4-phenylpent-1-en-3-ol — VII-8k

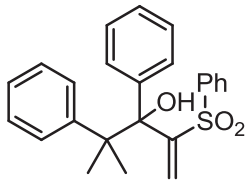


$C_{16}H_{22}O$
M = 230.3 g.mol^{-1}

3-cyclopropyl-2,4-dimethyl-4-phenylpent-1-en-3-ol **VII-8k** was prepared according to general procedure **VII-A**, using 2-bromoprop-1-ene (266 µL, 3 mmol), *t*-BuLi (1.5M, 4 mL, 6 mmol) and 1-cyclopropyl-2-methyl-2-phenylpropan-1-one (471 mg, 2.5 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether, 100:0 to 98:2) to afford the desired alcohol **VII-8k** (517 mg, 90%) as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.52-7.49 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.33-7.29 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.26-7.22 (m, 1H, CH-Ar), 5.02 (q, *J* = 1.3 Hz, 1H, C=C**H**(H)), 4.91 (brs, 1H, C=C(H)**H**), 1.54 (s, 9H, 3xMe), 1.34-1.27 (m, 1H, CH), 1.10 (s, 1H, OH), 0.46-0.36 (m, 2H, CH_2), 0.33-0.24 (m, 1H, C**H**(H)), 0.10-0.01 (m, 1H, C(H)**H**). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 150.3 (C-Ar), 146.2 (**C**=CH_2), 128.3 (2xCH-Ar), 127.3 (2xCH-Ar), 125.9 (CH-Ar), 113.0 (C=**C**H_2), 78.1 (C-OH), 46.2 (**C**$(Me)_2$), 24.7 (Me), 24.6 (Me), 22.1 (**C**H_3-C=CH_2), 15.3 (CH), 4.08 (CH_2), -0.39 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3611, 3580, 3090, 3061, 2997, 2980, 2933, 2860, 1633, 1499, 1481, 1455, 1441, 1384, 1373, 1364, 1302, 1032. **HRMS** (EI) calculated for $C_{16}H_{22}O$-H_2O: 212.1565, found: 212.1565.

4-methyl-3,4-diphenyl-2-(phenylsulfonyl)pent-1-en-3-ol **VII-8l**



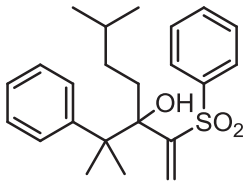
$C_{24}H_{24}O_3S$
M = 392.5 g.mol^{-1}

Following the litterature procedure,[65] a mixture of *n*-BuLi (2.1M, 2.5 mL, 1.2 equiv.) and TMEDA (0.66 mL, 1 equiv.) in THF (14 mL) was cooled to -78 °C and phenyl vinylsulfide (0.69 mL, 1.2 equiv.) was added dropwise. The resulting solution was stirred for 15 min. at -78 °C and then warmed to room temperature over 20 min. It was then cooled to -78 °C and a solution of 2-methyl-1,2-diphenylpropan-1-one (4.4 mmol, 1 equiv.) in THF (6 mL) was added dropwise. The solution was then stirred at -78 °C for one hour, then warmed to room temperature over 30 min and quenched with $NH_4Cl_{(sat.)}$. After usual work up, the crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether, 95:5) to give the corresponding vinylsulfide in a impure form (700 mg).

m-CPBA (1.23 g, 5 mmol) was added portionwise to a 0 °C solution of the impur vinylsulfide (700 mg) in DCM (20 mL). The reaction mixture was stirred 30 min at 0 °C, then warmed at room temperature and stirred for a further 2 h 30 min. The reaction mixture was quenched with $NaHCO_{3(sat.)}$, extracted with DCM and the combined organic layers were washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated to dryness. The resulting residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate, 90:10) to afford the corresponding sulfone **VII-8l** as a white solid (243 mg, 14% over two steps).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.59-7.35 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.50-7.46 (m, 1H, CH-Ar), 7.40-7.36 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.25-7.03 (m, 10H, 10xCH-Ar), 6.71 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, C=C**H**(H)), 6.00 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, C=C(H)**H**), 4.45 (s, 1H, OH), 1.34 (s, 3H, Me), 1.30 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 153.1 (**C**=CH_2), 145.3 (C-Ar), 140.9 (C-Ar), 140.6 (C-Ar), 132.7 (CH-Ar), 128.8 (2xCH-Ar), 128.7 (C=**C**H_2), 128.5 (2xCH-Ar), 127.8 (2xCH-Ar), 127.8 (2xCH-Ar), 127.6 (CH-Ar), 127.2 (2xCH-Ar), 127.0 (2xCH-Ar), 126.3 (CH-Ar), 82.4 (C-OH), 47.9 (**C**$(Me)_2$), 26.5 (Me), 26.7 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3510, 3447, 3093, 3061, 3022, 2937, 1600, 1495, 1479, 1447, 1386, 1304, 1165, 1137.**HRMS** (EI) calculated for $C_{24}H_{24}O_3S$: 392.1446, found: 392.1450.

6-methyl-3-(2-phenylpropan-2-yl)-2-(phenylsulfonyl)hept-1-en-3-ol **VII-8m**



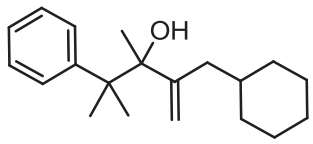
$C_{23}H_{30}O_3S$
M = 386.5 g.mol^{-1}

According to the litterature procedure,[65] a mixture of *n*-BuLi (2.1M, 2.27 mL, 1.2 equiv.) and TMEDA (0.6 mL, 1 equiv.) in THF (13 mL) was cooled to -78 °C and phenyl vinylsulfide (0.63 mL, 1.2 equiv.) was added dropwise. The resulting solution was stirred for 15 min. at -78 °C and then warmed to room temperature over 20 min. It was then cooled to -78 °C and a solution of 2,6-dimethyl-2-phenylheptan-3-one (4 mmol, 1 equiv.) in THF (5 mL) was added dropwise. The solution was then stirred at -78 °C for one hour, then warmed to room temperature over 30 min and quenched with $NH_4Cl_{(sat.)}$. After usual work up, the crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether, 95:5) to give the corresponding vinylsulfide (922 mg, 65%).

m-CPBA (1.54 g, 6.5 mmol) was added portionwise to a 0 °C solution of vinylsulfide (922 mg, 2.6 mmol) in DCM (26 mL). The reaction mixture was stirred 30 min at 0 °C, then warmed at room temperature and stirred for a further 2 h 30 min. The reaction mixture was quenched with $NaHCO_{3(sat.)}$, extracted with DCM and the combined organic layers were washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated to dryness. The resulting residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate, 90:10) to afford the corresponding sulfone **VII-8m** as a white solid (874 mg, 87%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.88-7.81 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.59-7.52 (m, 1H, CH-Ar), 7.54-7.47 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.40-7.22 (m, 5H, 5xCH-Ar), 6.59 (s, 1H, C=C**H**(H)), 5.05 (s, 1H, C=C(H)**H**), 3.93 (s, 1H, OH), 1.65 (td, *J* = 13.2 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H, C**H**(H)), 1.46 (s, 3H, Me); 1.46 (s, 3H, Me), 1.51-1.41 (m, 1H, C(H)**H**), 1.26-1.14 (m, 1H, CH), 0.60-0.56 (m, 6H, 2xMe), 0.56-0.48 (m, 1H, C**H**(H)), 0.18-0.06 (m, 1H, C(H)**H**). ^{13}C **NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 152.8 (**C**=CH_2), 144.4 (C-Ar), 140.3 (C-Ar), 133.1 (CH-Ar), 129.0 (2xCH-Ar), 128.6 (2xCH-Ar), 128.6 (2xCH-Ar), 128.5 (C=**C**H_2), 127.6 (2xCH-Ar), 126.6 (CH-Ar), 82.4 (C-OH), 47.3 (**C**$(Me)_2$), 35.5 (CH_2), 31.9 (CH_2), 27.9 (CH), 24.7 (Me), 24.4 (Me), 22.6 (Me), 22.1 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3528, 3093, 3063, 2958, 2870, 1499, 1479, 1467, 1447, 1385, 1368, 1314, 1307, 1183, 1165, 1138, 1080. **HRMS** (EI) calculated for $C_{23}H_{30}O_3S$: 386.1916, found: 386.1909.

2-(cyclohexylmethyl)-3,4-dimethyl-4-phenylpent-1-en-3-ol — VII-8n

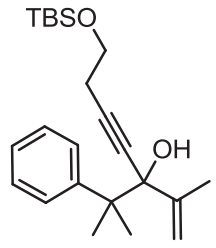


$C_{20}H_{30}O$
M = 286.5 g.mol^{-1}

2-(cyclohexylmethyl)-3,4-dimethyl-4-phenylpent-1-en-3-ol **VII-8n** was prepared according to general procedure **VII-A**, using (2-bromoallyl)cyclohexane[70] (487 mg, 2.4 mmol), *t*-BuLi (1.5M, 3.2 mL, 4.8 mmol) and 3-methyl-3-phenylbutan-2-one (324 mg, 2 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM/ether, 100:0:0 to 85:14:1) to afford the desired alcohol **VII-8n** (412 mg, 72%) as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.47-7.44 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.33-7.29 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.25-7.21 (m, 1H, CH-Ar), 4.96 (brs, 1H, C=C**H**(H)), 4.95 (brs, 1H, C=C(H)**H**), 1.76-1.64 (m, 7H, 3xCH_2+ C**H**(H)), 1.56 (t, *J* = 1.33 Hz, 1H, C(H)**H**), 1.46 (s, 3H, Me), 1.43 (s, 3H, Me), 1.42 (s, 1H, OH), 1.29 (s, 3H, C**H$_3$**-COH), 1.27-1.07 (m, 3H, CH+CH_2), 0.86-0.71 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 151.3 (C-Ar), 146.0 (**C**=CH_2), 128.3 (2xCH-Ar), 127.4 (2xCH-Ar), 126.0 (CH-Ar), 112.6 (C=**C**H_2), 79.1 (C-OH), 45.5 (**C**$(Me)_2$), 41.5 (**C**H_2-C), 37.5 (CH), 33.8 (CH_2), 33.1 (CH_2), 26.7 (CH_2), 26.5 (CH_2), 26.4 (CH_2), 25.2 (Me), 24.7 (Me), 24.6 (**C**H_3-COH). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3594, 3091, 3060, 2978, 2925, 2852, 1713, 1629, 1493, 1481, 1448, 1385, 1369, 1170, 1032. **HRMS** (EI) calculated for $C_{20}H_{30}O$: 286.2297, found: 286.2294.

7-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-3-(2-phenylpropan-2-yl)hept-1-en-4-yn-3-ol — VII-8o



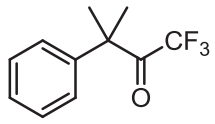
$C_{23}H_{36}O_2Si$
M = 372.6 g.mol^{-1}

7-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-3-(2-phenylpropan-2-yl) hept-1-en-4-yn-3-ol was prepared according to general procedure **VII-A**,[72] using 2-bromopropene (369 µL, 4.16 mmol), *t*-BuLi (1.35M, 6.16 mL, 8.32 mmol) and 7-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-2-phenylhept-4-yn-3-oneone (859 mg, 2.6 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM/ether, 80:19:1) to afford the desired alcohol **VII-8o** (678 mg, 70%).

[72] Except that 1.6 equiv. of 2-bromopropene and 3.2 equiv. of *t*-BuLi were used and the temperature was kept bellow -60°C. Rising the temperature of the reaction mixture above this temperature can cause the deprotection of the tert-butyldimethylsilyl

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.55-7.51 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.33-7.27 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.25-7.21 (m, 1H, CH-Ar), 5.15 (brs, 1H, C=C**H**(H)), 5.05-5.04 (m, 1H, C=C(H)**H**), 3.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2-O), 2.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 1.95 (brs, 1H, OH), 1.55 (s, 3H, Me), 1.51 (s, 3H, Me), 1.49 (brs, 1H, C**H$_3$**-C=CH_2), 0.92 (s, 9H, *t*Bu), 0.09 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 146.0 (C-Ar), 144.8 (**C**=CH_2), 128.5 (2xCH-Ar), 127.2 (2xCH-Ar), 126.3 (CH-Ar), 115.0 (C=**C**H_2), 83.6 (C-OH), 83.5 (**C**≡C-COH), 79.1 (C≡**C**-COH), 61.7 (CH_2-O), 45.9 (**C**$(Me)_2$), 25.9 (*t*Bu), 24.6 (Me), 24.4 (Me), 23.2 (CH_2), 21.2 (**C**H_3-C=CH_2), 18.2 (Si**C**$(Me)_3$), -5.2 ($Si(Me)_2$). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3607, 3094, 3060, 2957, 2930, 2899, 2854, 1673, 1638, 1471, 1463, 1384, 1362, 1256, 1105, 1044. **HRMS** (EI) calculated for $C_{23}H_{36}O_2Si$: 372.2485, found: 372.2484.

1,1,1-trifluoro-3-methyl-3-phenylbutan-2-one



$C_{11}H_{11}F_3O$
M = 216.2 g.mol^{-1}

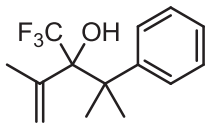
A solution of $TMCF_3$ in THF (0.5M, 21.6 mL, 10.8 mmol) was added to 2-methyl-2-phenylpropanal (1.33 g, 9 mmol). A solution of TBAF in THF (1M, 0.9 mL, 0.9 mmol) was added dropwise and the resulting solution was stirred for 1h. HCl (6N, 6 mL) was then added and the resulting biphasic solution was vigorously stirred for 4h. After usual work up, the crude material was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 9:1) to afford the corresponding alcohol (1.30 g, 66%).

The *α*-trifluoromethyl alcohol (960 mg, 4.4 mmol) was dissolved in DCM (9 mL) and Dess Martin periodinane (2.43 g, 5.72 mmol) was added in one portion. The resulting suspension was stirred overnight at room temperature and poured into a 5:1 mixture of saturated $Na_2S_2O_3$ solution and $NaHCO_3$ solution. The layers were separated and the organic one washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether, 97:3) to give the desired ketone (762 mg, 80%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.43-7.37 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.35-7.31 (m, 1H, CH-Ar), 7.29-7.25 (m, 2H, 2xCH-Ar), 1.66 (s, 6H, 2xMe). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 193.7 (q, *J* = 31.0 Hz, **C**(=O)CF_3), 140.1 (C-Ar), 128.9 (2xCH-Ar), 127.6 (CH-Ar), 125.7 (2xCH-Ar), 116.1 (q, *J* = 295.2 Hz, CF_3), 50.0 (**C**$(Me)_2$), 24.6 (2xMe).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3004, 2996, 2981, 2965, 1747, 1546, 1496, 1449, 1301, 1209, 1157, 1149, 1020. **HRMS** (EI) calculated for $C_{11}H_{22}F_3O$: 216.0762, found: 216.0770.

2,4-dimethyl-4-phenyl-3-(trifluoromethyl)pent-1-en-3-ol **VII-8p**

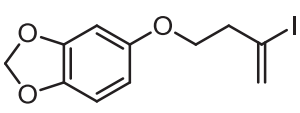


$C_{14}H_{17}F_3O$
M = 258.3 g.mol^{-1}

2,4-dimethyl-4-phenyl-3-(trifluoromethyl)pent-1-en-3-ol **VII-8p** was prepared according to general procedure **VII-A** using 2-bromopropene (213 µL, 2.4 mmol), *t*-BuLi (1.8 M, 2.7 mL, 4.8 mmol) and 1,1,1-trifluoro-3-methyl-3-phenylbutan-2-one (432 mg, 2mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether, 97:13) to afford the desired alcohol **9l** as a colorless oil (465 mg, 90%).[73]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.53-7.50 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.36-7.32 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.30-7.26 (m, 1H, CH-Ar), 5.24 (brs, 1H, C=C**H**(H)), 5.20 (brs, 1H, C=C(H)**H**), 2.29 (s, 1H, OH), 1.70 (s, 3H, Me), 1.64 (s, 3H, Me), 1.56 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 144.0 (C-Ar), 141.8 (**C**=CH_2), 128.3 (2xCH-Ar), 127.6 (2xCH-Ar), 126.8 (CH-Ar), 126.2 (q, *J* = 289.1 Hz, CF_3), 116.8 (C=**C**H_2), 81.7 (q, *J* = 25.3 Hz, C-OH), 44.5 (**C**$(Me)_2$), 25.2 (q, *J* = 2.0 Hz, Me), 25.0 (q, *J* = 2.4 Hz, Me), 21.95 (q, *J* = 2.0 Hz, Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3595, 3568, 3095, 3061, 2979, 2935, 2867, 2801, 1638, 1499, 1485, 1455, 1443, 1381, 1350, 1261, 1243, 1182, 1166, 1149, 1119, 1093. **HRMS** (EI) calculated for $C_{14}H_{17}F_3O$-C_9H_{11}: 139.0371, found: 139.0369.

5-((3-iodobut-3-en-1-yl)oxy)benzo[d][1,3]dioxole



$C_{11}H_{11}O_3$
M = 318.1 g.mol^{-1}

5-((3-iodobut-3-en-1-yl)oxy)benzo[d][1,3]dioxole was prepared using an adaptation of the literature procedure.[74] 3-Iodobut-3-en-1-ol (764 mg, 3.86 mmol) was dissolved in dry DCM (30 mL) and sesamol (800 mg, 5.79 mmol) and

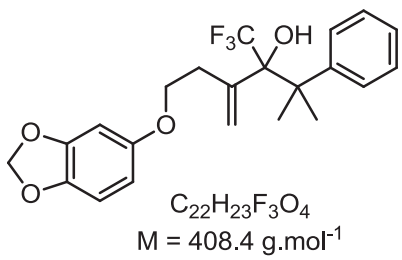
[73] 2,4-dimethyl-4-phenyl-3-(trifluoromethyl)pent-1-en-3-ol was found to be relatively volatile and therefore should not be placed under high vacuum.
[74] Zheng, J.-S.; Chang, H.-N.; Wang, F.-L.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11080.

triphenylphosphine (1.52 g, 5.79 mmol) were successively added. Diisopropyl azodicarboxylate (1.14 mL, 5.79 mmol) was then added dropwise and the resulting mixture was refluxed overnight under an argon atmosphere.

Silica (10 g) was added and the suspension was evaporated to dryness. Chromatography over silica gel (petroleum ether/ether, 90:10) afforded the desired vinyl iodide as a colorless oil (429 mg, 35%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 6.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, CH-Ar), 6.51 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-Ar), 6.34 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-Ar), 6.19 (q, *J* = 1.2 Hz, 1H, C=C**H**(H)), 5.91 (s, 2H, O-CH_2-O), 5.84 (brs, 1H C=C(H)**H**), 6.36 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH_2-O), 2.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 153.9 (C-Ar), 148.1 (C-Ar), 141.7 (C-Ar), 127.9 (C=**C**H_2), 107.8 (CH-Ar), 106.0 (**C**=CH_2), 105.9 (CH-Ar), 101.0 (O-CH_2-O), 98.2 (CH-Ar), 67.3 (CH_2-O), 44.6 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3012, 2920, 2879, 2772, 1633, 1618, 1504, 1488, 1473, 1453, 1387, 1284, 1267, 1242, 1185, 1137. **HRMS** (EI) calculated for $C_{11}H_{11}O_3$: 317.9753, found: 317.9756.

6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yloxy)-2-methyl-4-methylene-2-phenyl-3-(trifluoromethyl)hexan-3-ol — VII-8q

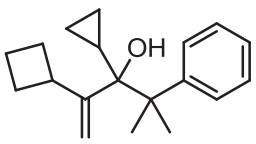


A solution of vinyl iodide (429 mg, 1.35 mmol) in ether/THF (6:2, 8 mL) was cooled to -78 °C and *n*-BuLi (1.4 M, 1 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for 45 minutes and TMEDA (202 µL, 1.35 mmol) was added. A solution of 1,1,1-trifluoro-3-methyl-3-phenylbutan-2-one (mg, 1.2 mmol) in THF (2 mL) was then added dropwise. The resulting mixture was stirred for 1h at -78°C and then quenched with MeOH. The organic layer was successively washed with $NH_4Cl_{(sat.)}$ and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and then evaporated to dryness. Flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether, 85:15) afforded the desired alcohol **VII-8q** as a colorless oil (345 mg, 70%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.48-7.44 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.31-7.26 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.25-7.19 (m, 1H, CH-Ar), 6.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, CH-Ar), 6.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-Ar), 6.26 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-Ar), 5.90 (dd, *J* = 1.4 Hz,

J = 1.4 Hz, 2H, O-CH_2-O), 5.41 (brs, 1H, C=C**H**(H)), 5.29 (brs, 1H, C=C(H)**H**), 4.53 (brs, 1H, OH), 3.92-3.88 (m, 1H, C**H**(H)-O), 3.70-3.64 (m, 1H, C(H)**H**-O), 1.78-1.75 (m, 2H, CH_2), 1.65 (s, 3H, Me), 1.55 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 153.1 (C-Ar), 148.2 (C-Ar), 144.8 (C-Ar), 142.3 (C-Ar), 131.1 (q, *J* = 32.1 Hz, **C**=CH_2), 129.0 (2xCH-Ar), 127.2 (2xCH-Ar), 126.6 (q, *J* = 289.5 Hz, CF_3), 126.4 (CH-Ar), 117.2 (q, *J* = 3.4 Hz, C=**C**H_2), 107.8 (CH-Ar), 106.2 (CH-Ar), 101.2 (O-CH_2-O), 98.2 (CH-Ar), 80.8 (q, *J* = 25.6 Hz, C-OH), 71.9 (CH_2-O), 44.2 (**C**$(Me)_2$), 33.4 (CH_2), 24.6 (Me), 24.5 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3422, 3095, 3051, 2985, 2931, 2880, 2773, 1633, 1504, 1488, 1469, 1444, 1382, 1264, 1243, 1183, 1157, 1136, 1103, 1041. **HRMS** (EI) calculated for $C_{22}H_{23}F_3O_4$: 408.1548, found: 408.1549.

2-cyclobutyl-3-cyclopropyl-4-methyl-4-phenylpent-1-en-3-ol — VII-8r



$C_{19}H_{26}O$
M = 270.4 g.mol^{-1}

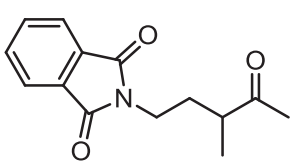
TMEDA (0.5 mL) was added to a solution of hydrazide (430 mg, 1.13 mmol), in a 8:1 mixture of Hexane/THF (4.5 mL). The resulting mixture was cooled to -78 °C and *n*-BuLi (1.85M, 1.3 mL) was added. The resulting orange solution was stirred for 20 min. at -78 °C and was then allowed to wam to -5 °C over 30 minutes. The solution was cooled to -40 °C and a solution of 1-cyclopropyl-2-methyl-2-phenylpropan-1-one (256 mg, 1.36 mmol) in THF (1 mL) was added dropwise. The resulting mixture was allowed to warm to 0 °C over 30 min. and was quenched with $NH_4Cl_{(sat.)}$. After usual work up the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether, 99:1 to 98:2) to yield the desired allylic alcohol **VII-8r** (238 mg, 78%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.44-7.37 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.34-7.26 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.24-7.18 (m, 1H, CH-Ar), 5.21 (s, 1H, C=C**H**(H)), 5.07 (s, 1H, C=C(H)**H**), 2.39-2.30 (m, 1H, CH), 2.00-1.57 (m, 6H, 3xCH_2), 1.46 (s, 3H, Me), 1.35-1.27 (m, 1H, CH), 1.05 (s, 1H, OH), 0.41-0.33 (m, 2H, CH_2), 0.25-0.15 (m, 1H, C**H**(H)), -0.01- -0.07 (m, 1H, C(H)**H**). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 158.4 (**C**=CH_2), 146.2 (C-Ar), 128.3 (2xCH-Ar), 127.3 (2xCH-Ar), 125.9 (CH-Ar), 110.8 (C=**C**H_2), 78.9 (C-OH), 46.3 (**C**$(Me)_2$), 38.7 (CH), 31.4 (CH_2), 30.2 (CH_2), 24.7 (Me), 24.6 (Me), 17.3 (CH_2), 15.5 (CH), 3.87 (CH_2), 0.29 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3592, 3563, 3098, 3064, 2983, 2930, 1620, 1476, 1453, 1441, 1378, 1346, 1261, 1243, 1182, 1166, 1149. **HRMS** (EI) calculated for $C_{19}H_{26}O$: 2701984, found: 270.1986.

GENERAL PROCEDURE VII-B : RADICAL ADDITION ELIMINATION REACTION

A solution of olefin **VII-8** (2n mmol) and xanthate **VII-5** (n mmol) in AcOEt (n mL) was refluxed under a flux of nitrogen for 15 minutes. Lauroyl peroxide (DLP) 30 mol% was then added every hour until total conversion of the starting xanthate. The mixture was cooled to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography afforded the desired ketone **VII-12**.

2-(3-methyl-4-oxopentyl)isoindoline-1,3-dione **VII-12a**

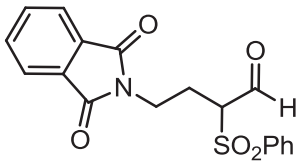


$C_{14}H_{15}NO_3$
M = 245.3 g.mol^{-1}

Following general procedure **VII-B**, the reaction was carried out using 0.7 mmol (143 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-8d** and 0.35 mmol (98 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VII-5a**.[2] The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 9:1 to 75:25) to give the desired adduct **VII-12a** as a colorless oil (61 mg, 71%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.83-7.39 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.72-7.67 (m, 2H, 2xCH-Ar), 3.65 (td, *J* = 6.9 Hz, *J* = 2.3 Hz, 2H, CH_2-N), 2.59-2.50 (m, 1H, CH), 2.15 (s, 3H, CH_3-CO), 2.14-2.04 (m, 1H, C**H**(H)), 1.66-1.57 (m, 1H, C(H)**H**), 1.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH). **^{13}C NM R** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 211.3 (C=O), 168.3 (2xNC=O), 133.9 (2xCH-Ar), 132.0 (2xC-Ar), 131.2 (2xCH-Ar), 44.4 (**C**H-CO), 35.9 (CH_2-N), 31.0 (CH_2), 28.1 (CH_3-CO), 16.6 (**C**H_3-CH). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2972, 2936, 1775, 1717, 1558, 1550, 1439, 1395, 1362, 1264. **HRMS** (EI) calculated for $C_{14}H_{15}NO_3$: 245.1052, found: 245.1053.

4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2-(phenylsulfonyl)butanal **VII-10'**



$C_{18}H_{15}NO_5S$
M = 357.4 g.mol^{-1}

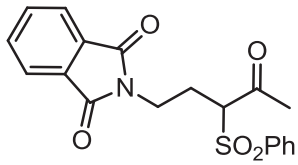
Following general procedure **VII-B**, the reaction was carried out using 0.6 mmol (190 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-8b** and 0.3 mmol (84 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VII-5a**.[2] The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 9:1 to 7:3) to give the desired adduct **VII-10'** as a colorless oil (68 mg, 63%).[75]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 9.86 (s, 1H, C(=O)H), 7.85-7.80 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.75-7.73 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.71-7.67 (m, 1H, CH-Ar), 7.60-7.55 (m, 2H,

[75] The product was obtained as a mixture of aldehyde and the two geometric isomers of the enol form. Only the aldehyde is describe *(vide supra)*.

2xCH-Ar), 4.25 (dd, *J* = 8.85 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H, CH-SO_2Ph), 3.86-3.71 (m, 2H, CH_2-N), 2.36-2.13 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 192.1 (C(=O)H), 168.2 (2xN-C=O), 136.3 (C-Ar), 134.6 (CH-Ar), 134.2 (2xCH-Ar), 131.7 (2xC-Ar), 129.4 (2xCH-Ar), 128.8 (2xCH-Ar), 123.4 (2xCH-Ar), 72.5 (CH-SO_2Ph), 35.1 (CH_2-N), 23.2 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3065, 2972, 2930, 2857, 1775, 1719, 1629, 1469, 1447, 1438, 1396, 1361, 1330, 1241, 1191, 1157. **HRMS** (EI) calculated for $C_{18}H_{15}O_5S$: 357.0671, found: 357.0658.

2-(4-oxo-3-(phenylsulfonyl)pentyl)isoindoline-1,3-dione **VII-12b**



$C_{19}H_{17}NO_5S$
M = 371.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **VII-B**, the reaction was carried out using 0.8 mmol (264 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-8f** and 0.4 mmol (112 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VII-5a**.[2] The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 9:1 to 4:6) to give the desired adduct **VII-12b** as a white solid (126 mg, 84%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.84-7.79 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.74-7.70 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.67-7.63 (m, 1H, CH-Ar), 7.54-7.50 (m, 2H, 2xCH-Ar), 4.25 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 5.6 Hz, CH-SO_2Ph), 3.69 (td, *J* = 5.1 Hz, *J* = 14.3 Hz, C**H**(H)-N), 3.51 (td, *J* = 5.1 Hz, *J* = 14.3 Hz, C**H**(H)-N), 2.56 (s, 3H, CH_3-CO), 2.22-2.12 (m, 2H, CH_2).

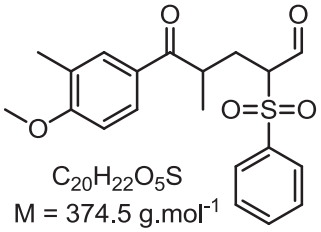
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 199.7 (C=O), 168.2 (2xN-C=O), 135.6 (C-Ar), 134.4 (CH-Ar), 134.2 (2xCH-Ar), 131.7 (2xC-Ar), 129.3 (2xCH-Ar), 129.1 (2xCH-Ar), 123.4 (2xCH-Ar), 73.1 (**C**H-CO), 34.9 (**C**H_2-CO), 32.1(**C**H_3-CO), 25.5 (CH_2).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3066, 2984, 2918, 1774, 1720, 1709, 1547, 1541, 1447, 1396, 1360, 1328, 1306, 1264, 1208, 1171, 1129, 1082, 1016.

HRMS (EI) calculated for $C_{18}H_{15}NO_5S$: 371.0827, found: 371.0831.

Mp (°C) 131-134.

5-(4-methoxy-3-methylphenyl)-4-methyl-5-oxo-2-(phenylsulfonyl)pentanal **VII-12c**

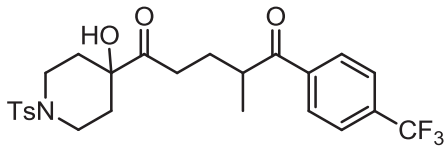


Following general procedure **VII-B**, the reaction was carried out using 0.8 mmol (264 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-8b** and 0.4 mmol (112 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate.[76] The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 85:15) to give the desired adduct **VII-12c** as a colorless oil and as a 7:3 mixture of diastereoisomers (126 mg, 12%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the major diastereoisomer***: 9.73 (d, *J* = 2.7 Hz, CHO), 7.92-7.89 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.81-7.73 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.66-7.59 (m, 2H, 2xCH-Ar), 6.89 (t, *J* = 8.5 hz, 1H, CH-Ar), 3.99-3.93 (m, 1H; CH-SO_2Ph), 3.94 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H, OMe), 3.84-3.73 (m, 1H, CH-CO), 2.58-2.42 (m, 1H, C**H**(H)), 2.27 (s, 3H, OMe), 2.20-2.09 (m, 1H, C(H)**H**), 1.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, Me). ***For the minor diastereoisomer***: 9.82 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, CHO), 7.86-7.84 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.72-7.69 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.58-7.53 (m, 2H, 2xCH-Ar), 6.89 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, CH-Ar), 4.10-4.06 (m, 1H; CH-SO_2Ph), 3.96 (s, 3H, OMe), 3.69-3.59 (m, 1H, CH-CO), 2.86-2.79 (m, 1H, C**H**(H)), 2.29 (s, 3H, Me), 2.20-2.09 (m, 1H, C(H)**H**), 1.3 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the major diastereoisomer***: 206.4 (C=O), 192.6 (CHO), 162.8 (**C**Ar-OMe), 158.0 (CH-Ar), 141.1 (C-Ar), 134.5 (CH-Ar), 131.6 (CH-Ar), 131.0 (CH-Ar), 129.5 (CH-Ar), 129.1 (CH-Ar), 128.7 (CH-Ar), 128.6 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 127.4 (2xCH-Ar), 127.1 (C-Ar), 109.4 (CH-Ar), 73.2 (**C**H-SO_2Ph), 55.5 (OMe), 40.7 (**C**H-CO), 26.4 (CH_2), 20.5 (Me), 16.3 (Me). ***For the minor diastereoisomer***: 206.4 (C=O), 193.3 (CHO), 162.1 (**C**Ar-OMe), 158.0 (CH-Ar), 137.7 (C-Ar), 132.7 (CH-Ar), 131.6 (CH-Ar), 130.9 (CH-Ar), 129.6 (CH-Ar), 128.7 (CH-Ar), 128.0 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 127.4 (2xCH-Ar), 127.2 (C-Ar), 109.4 (CH-Ar), 72.7 (**C**H-SO_2Ph), 55.6 (OMe), 37.9 (**C**H-CO), 26.9 (CH_2), 19.0 (Me), 18.7 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3205, 3069, 2966, 2934, 2840, 1728, 1673, 1655, 1628, 1600, 1542, 1504, 1461, 1447, 1381, 1324, 1260, 1231, 1193, 1152, 1121, 1086. **HRMS** (EI) calculated for $C_{20}H_{22}O_5S$: 374.1188, found: 374.1193.

[76] For the preparation of this xanthate, see: Guignard, R. *Synlett* **2013**, *24*,157.

5-(4-hydroxy-1-tosylpiperidin-4-yl)-2-methyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pentane-1,5-dione **VII-12d**

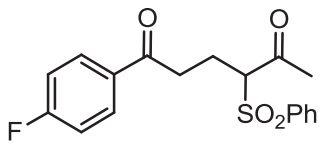


$C_{25}H_{28}F_3NO_5S$
M = 511.6 g.mol^{-1}

Following general procedure **VII-12d**, the reaction was carried out using 1 mmol (335 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-8g** and 0.5 mmol (209 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate. The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 8:2 to 65:35) to give the desired adduct **VII-12d** as a sticky oil (165 mg, 64%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.30 d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 3.72-3.66 (m, 3H, CH_2-N+CH-CO), 3.55-3.46 (m, 1H, C**H**(H)-N), 2.65-2.50 (m, 4H, C(H)**H**-N+CH_2-CO+OH), 2.40 (s, 3H, Me), 2.16-1.97 (m, 3H, C**H**(H) +CH_2), 1.81-1.72 (m, 1H, C(H)**H**), 1.47-1.38 (m, 2H, CH_2), 1.18 (d, *J* = 7.0Hz, 3H, C**H$_3$**-CH). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 212.5 (C=O), 202.3 (C=O), 143.7 (C-Ar), 138.7 (C-Ar), 134.3 (q, *J* = 32.6 Hz, **C**-CF_3), 133.0 (C-Ar), 129.7 (2xCH-Ar), 128.6 (2xCH-Ar), 127.5 (2xCH-Ar), 125.7 (q, *J* = 3.5 Hz, 2xCH-Ar), 123.5 (q, *J* = 272.8 Hz, CF_3), 75.1 (C-OH), 41.7 (CH_2-N), 41.7 (CH_2-N), 39.8 (**C**H-CO), 33.2 (2xCH_2), 32.9 (CH_2), 26.6 (CH_2), 21.4 (**C**H_3-CAr), 17.3 (**C**H_3-CH). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3485, 3048, 2978, 2928, 2870, 1705, 1691, 1558, 1554, 1551, 1360, 1311, 1264, 1170, 1139, 1068. **HRMS** (EI) calculated for $C_{25}H_{28}F_3NO_5S$: 511.1640, found: 511.1631.

1-(4-fluorophenyl)-4-(phenylsulfonyl)hexane-1,5-dione **VII-12e**

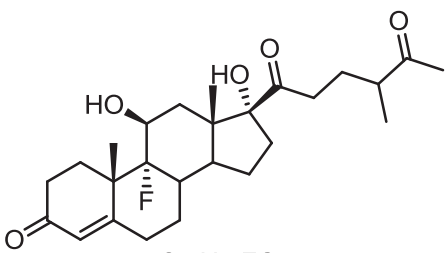


$C_{18}H_{17}FO_4S$
M = 348.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **VII-B**, the reaction was carried out using 0.8 mmol (264 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-8f** and 0.4 mmol (103 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate.[48] The reaction was finished after the addition of 2.1 equivalents of DLP (7 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 9:1 to 7:3) to give the desired adduct **VII-12e** as a white solid (98 mg, 70%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.91-7.87 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 2xCH-Ar), 7.70-7.66 (m, 1H, CH-Ar), 7.59-7.54 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.12-7.07 (m, 2H, 2xCHAr), 4.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH-SO_2Ph), 3.12 (td, *J* = 6.7 Hz, *J* = 17.7 Hz, 1H, C**H**(H)-CO), 2.91 (td, *J* = 6.7 Hz, *J* = 17.7 Hz, 1H, C(H)**H**-CO), 2.43 (s, 3H, CH_3-CO), 2.32-2.22 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 200.0 (C=O), 196.6 (C=O), 165.9 (d, *J* = 255.5 Hz, C-F), 136.4 (C-Ar), 134.4 (CH-Ar), 132.6 (C-Ar), 130.6 (d, *J* = 9.4 Hz, 2xCH-Ar), 129.2 (2xCH-Ar), 129.2 (2xCH-Ar), 115.8 (d, *J* = 22.0 Hz, 2xCH-Ar), 74.3 (CH), 34.8 (**C**H_2-CO), 31.8 (**C**H_3-CO), 21.3 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2953, 2928, 2856, 2110, 1714, 1688, 1600, 1550, 1541, 1448, 1411, 1360, 1326, 1310, 1238, 1156, 1085. **HRMS** (EI) calculated for $C_{18}H_{17}FO_4S$: 348.0832, found: 348.0815.

1-((9R,10S,11S,13S,17R)-9-fluoro-11,17-dihydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-4-methylhexane-1,5-dione **VII-12f**



$C_{26}H_{37}FO_5$
M = 448.6 g.mol^{-1}

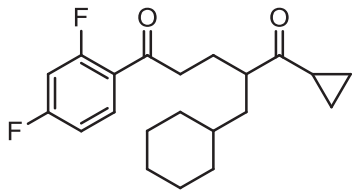
Following general procedure **VII-B**,[77] the reaction was carried out using 1 mmol (208 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-8d** and 0.5 mmol (243 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VII-5g**. The reaction was finished after the addition of 2.1 equivalents of DLP (7 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/acetone 9:1 to 6:4) to give the desired adduct **VII-12f** as a white solid (166 mg, 74%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 5.67 (1H, C=CH-CO), 5.21 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, OH), 4.98-4.94 (brs, 1H, OH), 4.13-4.10 (m, 1H, C**H**-OH), 2.75-2.65 (m, 1H, CH-CO), 2.65-2.53 (m, 2H, CH_2-CO), 2.45-2.30 (m, 2H, CH_2-CO), 2.33-2.14 (m, 6H), 2.10 (s, 3H, CH_3-CO), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.84-1.53 (m, 3H), 1.48 (s, 3H, CH_3-C), 1.43-1.12 (m, 6H), 1.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H, C**H$_3$**-CH 1st epi), 1.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H, C**H$_3$**-CH 2nd epi), 0.7 (s, 3H, C**H$_3$**-C). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 211.5 (C=O, 1st epi), 211.5 (C=O 2nd epi), 211.5 (C=O, 1st epi), 211.4 (C=O, 2nd epi), 197.5 (C=CH-**C**O),

[77] Except that a 1:1 mixture of triluoroethanol and 1,2-dichloroethane (0.6 mL) was used as a solvent.

169.3 (**C**=CH-CO), 123.8 (C=**C**H-CO), 100.0 (d, *J* = 172.2 Hz, C-F), 88.9 (C-OH 1st epi), 88.9 (C-OH 2nd epi), 68.9 (d, *J* = 36.2 Hz, CH-OH 1st epi), 68.8 (d, *J* = 36.4 Hz, CH-OH 2nd epi), 45.4 (**C**H-CO 1st epi), 45.3 (**C**H-CO 2nd epi), 45.2 (**C**-Me 1st epi), 45.2 (**C**-Me 2nd epi), 44.8 (CH), 43.4 (**C**-Me 1st epi), 43.2 (**C**-Me 2nd epi), 35.6 (CH_2), 35.3 (CH_2 1st epi), 35.3 (CH_2 2nd epi), 33.6 (CH), 33.4 (CH_2), 32.1 (CH_2 1st epi), 32.1 (CH_2 2nd epi), 30.1 (CH_2), 28.0 (**C**H_3-CO 1st epi), 27.8 (**C**H_3-CO 2nd epi), 27.6 (CH_2 1st epi), 27.6 (CH_2 2nd epi), 26.3 (CH_2 1st epi), 26.2 (CH_2 2nd epi), 25.9 (CH_2 1st epi), 25.9 (CH_2 2nd epi), 22.9 (CH_2), 21.3 (**C**H_3-C 1st epi), 21.2 (**C**H_3-C 2nd epi), 16.5 (**C**H_3-C), 15.9 (**C**H_3-CH). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3402, 3025, 2923, 2854, 2524, 1669, 1652, 1645, 1461, 1377, 1309, 1277, 1239, 1037. **HRMS** (EI) calculated for $C_{26}H_{37}FO_5$: 448.2625, found: 448.2638.

2-(cyclohexylmethyl)-1-cyclopropyl-5-(2,4-difluorophenyl)pentane-1,5-dione **VII-12g**



$C_{21}H_{26}F_2O_2$
M = 348.4 g.mol^{-1}

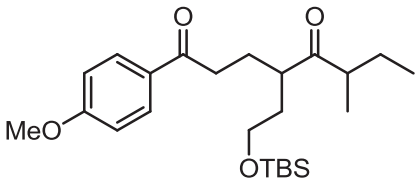
Following general procedure **VII-B**, the reaction was carried out using 1 mmol (312 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-8h** and 0.5 mmol (138 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate.[78] The reaction was finished after the addition of 2.1 equivalents of DLP (7 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 98:2 to 9:1) to give the desired adduct **VII-12g** as a pale yellow solid (126 mg, 72%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.94-7.87 (m, 1H, CH-Ar), 6.98-6.92 (m, 1H, CH-Ar), 6.88-6.82 (m, 1H, CH-Ar), 2.99-2.84 (m, 2H, CH_2-CO), 2.83-2.76 (m, 1H, CH-CO), 2.05-1.93 (m, 2H, CH_2), 1.93-1.85 (m, 1H, CH), 1.75-1.59 (m, 6H, 3xCH_2), 1.32-1.09 (m, 5H, 2xCH_2+CH), 1.05-0.97 (m, 2H, C**H$_2$**-CH), 0.93-0.82 (m, 4H, C**H$_2$**-CH+CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 214.0 (C=O), 196.3 (d, *J* = 4.6 Hz, C=O), 165.6 (dd, *J* = 255.9 Hz, *J* = 12.3 Hz, C-F), 162.6 (dd, *J* = 257.4 Hz, *J* = 12.5 Hz, C-F), 132.5 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 4.3 Hz, CH-Ar), 112.0 (dd, *J* = 21.4 Hz, *J* = 3.4 Hz, CH-Ar), 104.6 (dd, *J* = 27.8 Hz, *J* = 25.4 Hz, CH-Ar), 49.5 (**C**H-CO), 40.9 (d, *J* = 7.4 Hz, **C**H_2-CO), 39.4 (CH_2), 35.5 (CH), 33.5 (CH_2), 33.3 (CH_2), 26.4 (CH_2), 26.1 (CH_2), 26.1 (CH_2), 25.5 (CH_2), 25.5 (CH_2), 19.6 (**C**H-CO), 11.0 (**C**H_2-CH), 10.9 (**C**H_2-CH).

[78] Boutiller, P.; Quiclet-Sire, B.; Zafar, S. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Asymm.* **2010**, *21*, 1649.

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3049, 2984, 2925, 2853, 2685, 2305, 1692, 1611, 1496, 1443, 1429, 1264, 193, 1140, 1098. **HRMS** (EI) calculated for $C_{21}H_{26}F_2O_2$: 348.1901, found: 348.1899. **Mp** (°C) 53-55.

4-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-6-methyloctane-1,5-dione	**VII-12h**

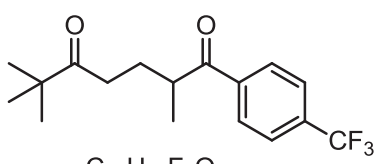


$C_{24}H_{40}O_4Si$
M = 420.7 $g.mol^{-1}$

Following general procedure **VII-B**, the reaction was carried out using 0.7 mmol (276 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-8i** and 0.35 mmol (94 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate.[8] The reaction was finished after the addition of 2.1 equivalents of DLP (7 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 95:5 to 85:15) to give the desired adduct **VII-12h** (81 mg, 55%) as a pale yellow oil and as a 1:1 mixture of diastereoisomers.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.94-7.89 (m, 2H, 2xCH-Ar), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.65-3.50 (m, 2H, CH_2-O), 3.00-2.90 (m, 2H, CH_2-CO), 2.80-2.70 (m, 1H, CH-CO), 2.69-2.58 (m, 1H, CH-CO), 2.09-1.99 (m, 1H, C**H**(H)), 1.92-1.75 (m, 2H, CH_2), 1.74-1.59 (m, 1H, C(H)**H**), 1.58-1.46 (m, 1H, C**H**(H)), 1.38-1.25 (m, 1H, C(H)**H**), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.5 H, C**H$_3$**-CH 1st dia), 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.5 H, C**H$_3$**-CH 2nd dia), 0.86 (s, 9H, *t*Bu), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 1.5H, C**H$_3$**-CH_2 1st dia), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 1.5H, C**H$_3$**-CH_2 2nd dia), 0.02 (s, 3H, Si-CH_3), 0.01 (s, 3H, Si-CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 217.2 (C=O 1st dia), 217.1 (C=O 2nd dia), 198.2 (C=O), 163.4 (**C**-OMe), 130.3 (2xCH-Ar), 129.8 (C-Ar), 113.7 (2xCH-Ar), 60.5 (CH_2-O), 55.4 (OMe), 46.9 (**C**H-CO 1st dia), 46.8 (**C**H-CO 2nd dia), 46.0 (**C**H-CO 1st dia), 45.9 (**C**H-CO 2nd dia), 35.6 (**C**H_2-CO 1st dia), 35.6 (**C**H_2-CO 2nd dia), 34.0 (CH_2 1st dia), 33.8 (CH_2 2nd dia), 25.8 (*t*Bu), 25.5 (CH_2 1st dia), 25.4 (CH_2 2nd dia), 25.3 (CH_2 1st dia), 25.1 (CH_2 2nd dia), 18.2 (Si-**C**$(Me)_3$), 15.9 (**C**H_3-CH 1st dia), 15.7 (**C**H_3-CH 2nd dia), 11.8 (**C**H_3-CH_2), -5.4 (Si-**C**H_3), -5.4 (Si-**C**H_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2959, 2932, 2858, 1708, 1682, 1601, 1577, 1548, 1510, 1462, 1419, 1361, 1307, 1257, 1169, 1101, 1037. **HRMS** (EI) calculated for $C_{24}H_{40}O_4Si$: 420.2693, found: 420.2677.

2,6,6-trimethyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)heptane-1,5-dione **VII-12i**

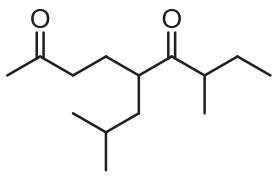


$C_{17}H_{21}F_3O_2$
M = 314.3 g.mol^{-1}

Following general procedure **VII-B**, the reaction was carried out using 1 mmol (335 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-8g** and 0.5 mmol (110 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate.[79] The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 97:3 to 9:1) to give the desired adduct **VII-12i** as a colorless oil (98 mg, 62%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 2xCH-Ar), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2xCH-Ar), 3.54 (m, 1H, CH-CO), 2.62 (td, *J* = 7.0 Hz, *J* = 17.9 Hz, 1H, C**H**(H)-CO), 2.46 (td, *J* = 6.8 Hz, *J* = 17.9 Hz, 1H, C(H)**H**-CO), 2.13-2.04 (m, 1H, C**H**(H)), 1.73-1.64 (m, 1H, C(H)**H**), 1.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH), 1.09 (s, 9H, 3xMe). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 215.5 (C=O), 203.0 (C=O), 139.1 (C-Ar), 134.23 (q, *J* = 32.6 Hz, **C**-CF_3), 128.7 (2xCH-Ar), 125.7 (q, *J* = 3.6 Hz, 2xCH-Ar), 123.6 (q, *J* = 272.6 Hz, CF_3), 44.1 (C), 39.8 (**C**H-CO), 33.3 (**C**H_2-CO), 27.2 (CH_2), 26.4 (3xMe), 16.9 (**C**H_3-CH). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2971, 2935, 2874, 1705, 1691, 1477, 1460, 1410, 1367, 1325, 1174, 1138, 1068. **HRMS** (EI) calculated for $C_{17}H_{21}F_3O_2$: 314.1494, found: 314.1483.

5-isobutyl-7-methylnonane-2,6-dione **VII-12j**



$C_{14}H_{26}O_2$
M = 226.4 g.mol^{-1}

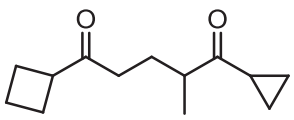
Following general procedure **VII-B**,[80] the reaction was carried out using 0.66 mmol (191 mg, 1 equiv.) of the starting olefin **VII-8j** and 1.32 mmol (235 mg, 2 equiv.) of the starting xanthate. The reaction was finished after the addition of 2.1 equivalents of DLP (7 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 9:1 to 8:2) to give the desired adduct as a colorless oil **VII-12j** (85 mg, 57%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 2.71-2.64 (m, 1H, CH-CO), 2.58-2.50 (m, 1H, CH-CO), 2.48-2.37 (m, 1H, C**H**(H)-CO), 2.35-2.23 (m, 1H, C(H)**H**-CO),

[79] Boivin, J.; Carpentier, F.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*,7295.
[80] Except that 2 equiv. of xanthate and 1 equiv. of olefin were used.

2.11 (s, 3H, CH_3-CO), 1.86-1.76 (m, 1H, C**H**(H)), 1.73-1.38 (m, 4H, C(H)**H**+C**H**$(CH_3)_2$+ CH_2), 1.37-1.26 (m, 1H, C**H**(H)), 1.15-1.05 (m, 1H, C(H)**H**), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.5H, CH_3-CHCO 1st dia), 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H, CH_3-CHCO 2nd dia), 0.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, (C**H$_3$**)$_2$-CH) 1st dia), 0.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, (C**H$_3$**)$_2$-CH) 2nd dia), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 217.1 (C=O 1st dia), 217.0 (C=O 2nd dia), 208.2 (C=O), 47.6 (**C**H-CO 1st dia), 47.4 (**C**H-CO 2nd dia), 46.9 (**C**H-CO 1st dia), 46.8 (**C**H-CO 2nd dia), 40.9 (CH_2-CO 1st dia), 40.8 (CH_2-CO 2nd dia), 40.3 (CH_2 1st dia), 40.2 (CH_2 2nd dia), 29.9 (**C**H_3-CO), 25.9 (CH_3 1st dia), 25.8 (CH_3 2nd dia), 25.7 (CH_2 1st dia), 25.4 (CH_2 2nd dia), 24.3 (CH_2 1st dia), 24.3 (CH_2 2nd dia), 23.0 (CH_3 1st dia), 22.9 (CH_3 2nd dia), 22.5 (CH_3 1st dia), 22.3 (CH_3 2nd dia), 16.1 (CH_3 1st dia), 15.7 (CH_3 2nd dia), 11.9 (CH_3 1st dia), 11.8 (CH_3 2nd dia). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2962, 2934, 2874, 1719, 1461, 1411, 1367, 1264, 1164, 1055. **HRMS** (EI) calculated for $C_{14}H_{26}O_2$: 226.1933, found: 226.1933.

5-cyclobutyl-1-cyclopropyl-2-methylpentane-1,5-dione — VII-12k

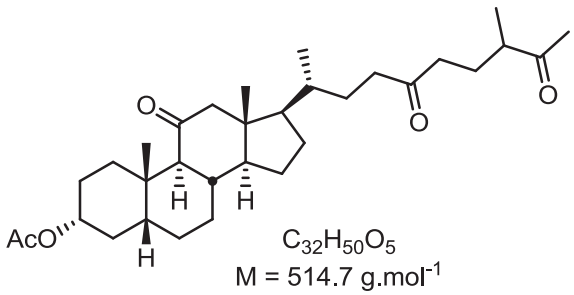


$C_{13}H_{20}O_2$
M = 208.3 g.mol^{-1}

Following general procedure **VII-B**, the reaction was carried out using 1 mmol (230 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-8k** and 0.5 mmol (109 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate. The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 95:5 to 9:1) to give the desired adduct **VII-12k** as a colorless oil (85 mg, 82%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 3.23 (m, 1H, CH-CO), 2.69 (m, 1H, CH-CO), 2.41-2.25 (m, 2H, CH_2-CO), 2.24-2.06 (m, 4H, 2xCH_2), 2.00-1.89 (m, 3H, CH_2+C**H**(H)), 1.84-1.75 (m, 1H, CH-CO), 1.71-1.62 (m, 1H, C(H)**H**), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me), 1.02-0.93 (C**H$_2$**-CH), 0.89-0.81 (C**H$_2$**-CH). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 214.0 (C=O), 211.5 (C=O), 46.2 (**C**H-CO), 45.3 (**C**H-CO), 37.1 (**C**H_2-CO), 26.3 (CH_2), 24.3 (CH_2), 24.3 (CH_2), 19.0 (**C**H-CO), 17.7 (CH_2), 16.3 (CH_3), 10.8 (CH_2), 10.8 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2971, 2935, 2870, 1709, 1701, 1459, 1444, 1411, 1385, 1264, 1055. **HRMS** (EI) calculated for $C_{13}H_{20}O_2$: 208.1463, found: 208.1469.

(3R,10S,13R,17R)-10,13-dimethyl-17-((2R)-8-methyl-5,9-dioxodecan-2-yl)-11-oxohexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl acetate **VII-12l**

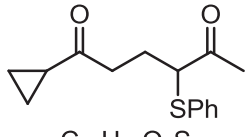


$C_{32}H_{50}O_5$
M = 514.7 g.mol^{-1}

Following general procedure **VII-B**, the reaction was carried out using 0.47 mmol (98 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-8d** and 0.24 mmol (130 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate. The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 9:1 to 75:25) to give the desired adduct **VII-12l** as a colorless oil (71 mg, 58%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 4.71-4.62 (m, 1H, CH-OAc), 2.56-2.46 (m, 3H, CH-CO+CH_2-CO), 2.41-2.31 (m, 4H, 2xCH_2-CO), 2.30-2.22 (m, 2H, CH_2-CO), 2.11 (s, 3H, OAc), 1.98 (s, 3H, CH_3-CO), 1.95-1.79 (m, 3H, CH-CO+CH_2), 1.71-1.50 (m, 9H), 1.36-1.15 (m, 9H), 1.12 (s, 3H, CH_3), 1.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH), 1.02 (td, *J* = 14.4 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H, C**H**(H)), 0.81 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH), 0.57 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 212.1 (C=O), 211.4 (C=O), 210.6 (C=O), 170.4 (C(=O)O), 74.0 (**C**H-OAc), 58.3 (**C**H_2-CO), 55.6 (**C**H-CO), 55.1 (**C**H-CH_3), 51.3 (**C**H-CO), 46.7 (**C**-Me), 46.1 (CH), 42.6 (CH), 39.8 (**C**H_2-CO), 39.5 (**C**H_2-CO), 36.9 (CH), 35.0 (CH), 34.1 (CH_2), 33.9 (**C**-Me), 32.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.3 (CH_2), 28.0 (**C**H_3-CO), 27.2 (CH_2), 26.8 (CH_2), 26.4 (CH_2), 26.2 (CH_2), 23.6 (CH_2), 23.0 (**C**H_3-CO_2), 21.3 (Me), 18.0 (Me), 16.3 (Me), 12.7 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2975, 2930, 2872, 1732, 1708, 1455, 1379, 1362, 1263, 1243, 1028. **HRMS** (EI) calculated for $C_{32}H_{50}O_5$: 514.3658, found: 514.3660.

1-cyclopropyl-4-(phenylthio)hexane-1,5-dione **VII-12m**



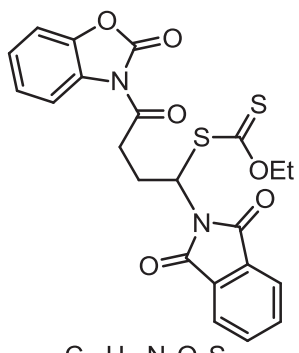
$C_{15}H_{18}O_2S$
M = 262.4 g.mol^{-1}

Following general procedure **VII-B**, the reaction was carried out using 1 mmol (300 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-8e** and 0.5 mmol (102 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate. The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6 h).

The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 9:1 to 7:3) to give the desired adduct **VII-12m** as a colorless oil (101 mg, 77%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.37-7.34 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.31-7.26 (m, 3H, 3xCH-Ar), 3.70 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH-SPh), 2.83-2.67 (m, 2H, CH_2-CO), 2.27 (s, 3H, CH_3-CO), 2.14-2.05 (m, 1H, C**H**(H)), 1.99-1.91 (m, 1H, C(H)**H**), 1.91-1.85 (m, 1H, C**H**-CH_2), 1.04-0.96 (m, 2H, C**H$_2$**-CH), 0.90-0.83 (m, 2H, C**H$_2$**-CH). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 209.6 (C=O), 204.6 (C=O), 132.6 (2xCH-Ar), 132.4 (C-Ar), 129.1 (2xCH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 56.5 (**C**H-SPh), 40.0 (**C**H_2-CO), 27.4 (**C**H_3-CO), 23.9 (CH_2), 20.5 (**C**H-CH_2), 10.8 (**C**H_2-CH), 10.8 (**C**H_2-CH). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3155, 3063, 3011, 2984, 2932, 2253, 1708, 1558, 1482, 1439, 1387, 1355, 1264, 1194, 1159, 1087. **HRMS** (EI) calculated for $C_{15}H_{18}O_2S$: 262.1028, found: 262.1034.

S-(1-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-4-oxo-4-(2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)butyl) O-ethyl carbonodithioate — VII-13a



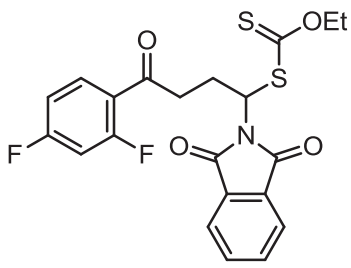
$C_{22}H_{18}N_2O_6S_2$
M = 470.5 g.mol^{-1}

Following the literature procedure,[52] a solution of xanthate **VII-5b**[24] (1.55 g, 5.2 mmol) and *N*-vinylphtalimide (226 mg, 1.3 mmol) in DCE (4 mL) was refluxed under nitrogen for 15 minutes. DLP (5 mol%) was then added every 1 h 30 min. until full conversion of the starting olefin. Evaporation of the reaction mixture to dryness followed by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 90:10 to 50:50) gave the desired xanthate **VII-13a** (447 mg, 73%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 8.02-7.96 (m, 1H, CH-Ar), 7.87-7.81 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.76-7.71 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.25-7.18 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.43 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH-S), 4.63 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH_2-O), 3.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.70 (td, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2), 1.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 210.7 (C=S), 170.7 (NC=O), 166.9 (2xNC=O), 151.2 (NC(=O)O), 142.2 (2xC-Ar), 134.5 (2xCH-Ar), 131.6 (2xC-Ar), 127.6 (C-Ar), 125.4 (CH-Ar), 124.9 (CH-Ar), 123.7 (2xCH-Ar), 116.0 (CH-Ar), 109.9 (CH-Ar), 70.7 (CH_2-O), 56.9 (CH-S), 33.7 (CH_2), 27.9 (CH_2-CO), 13.8 (CH_3).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3042, 2938, 1803, 1725, 1541, 1480, 1378, 1362, 1351, 1307, 1286, 1251, 1226, 1049. **HRMS** (EI) calculated for $C_{22}H_{18}N_2O_6S_2$: 470.0606, found: 470.0611.

S-(4-(2,4-difluorophenyl)-1-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-4-oxobutyl) O-ethyl carbonodithioate **VII-13c**



$C_{21}H_{17}F_2NO_4S_2$
M = 449.5 g.mol^{-1}

Following the literature procedure,[52] a solution of xanthate **VII-5d**[78] (1.11 g, 4 mmol) and *N*-vinylphtalimide (346 mg, 2 mmol) in ethyl acetate (2 mL) was refluxed under nitrogen for 15 minutes. DLP (5 mol%) was then added every 1 h 30 min. until full conversion of the starting olefin. Evaporation of the reaction mixture to dryness followed by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate) gave the desired xanthate **VII-13c** (565 g, 63%).

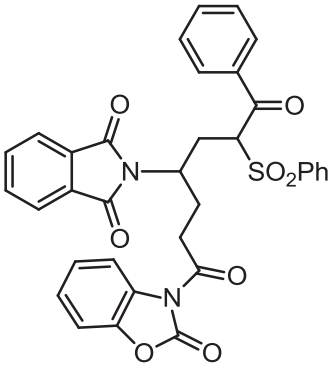
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.92-7.84 (m, 3H,; 3xCH-Ar), 7.77-7.72 (m, 2H, 2xCH-Ar), 6.83 (ddd, *J* = 11.1 Hz, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH-Ar), 6.93 (ddd, *J* = 10. 0 Hz, *J* = 8.3 Hz, *J* = 2. 4Hz, 1H, CH-Ar), 6.38 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH-S), 4.62 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH_2-O), 3.18-3.00 (m, 2H, CH_2-CO), 2.64 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, CH_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 210.9 (C=S), 194.5 (d, *J* = 4.7 Hz, C=O), 166.7 (2xN(C=O)), 165.8 (dd, *J* = 257.3 Hz, *J* = 12.4 Hz, C-Ar), 162.7 (dd, *J* = 257.6 Hz, *J* = 12.4 Hz, C-Ar), 134.3 (CH-Ar), 132.6 (dd, *J* = 10.6 Hz, *J* = 4.1 Hz, CH-Ar), 131.6 (2xC-Ar), 132.6 (2xCH-Ar), 112.2 (d, *J* = 21.5 Hz, CH-Ar), 104.7 (d, *J* = 27.7 Hz, *J* =25.6 Hz, CH-Ar), 70.5 (CH_2-O), 57.2 (CH), 40.0 (d, *J* = 8.1 Hz, CH_2-CO), 27.7 (CH_2), 13.7 (CH_3).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2984, 2927, 1782, 1725, 1693, 1611, 1497, 1470, 1430, 1378, 1363, 1332, 1268, 1232, 1140, 1110.

HRMS (EI) calculated for $C_{21}H_{17}F_2NO_4S_2$: 449.0567, found: 449.0571.

2-(1,7-dioxo-7-(2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)-1-phenyl-2-(phenylsulfonyl)heptan-4-yl)isoindoline-1,3-dione **VII-12n**

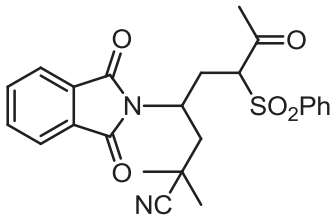


$C_{34}H_{26}N_2O_8S$
M = 622.6 g.mol^{-1}

Following general procedure **VII-B**, the reaction was carried out using 0.6 mmol (240 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-8l** and 0.3 mmol (141 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VII-13a** The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 90:10 to 50:50) to give the desired adduct **VII-12n** (138 mg, 74%) as a mixture of diastereoisomers in a 60:40 ratio and as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.90-7.80 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.74-7.70 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.67 (s, 2H, 2xCH-Ar), 7.64-7.56 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.53-7.43 (m, 5H, 4xCH-Ar), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 0.8H, CH-Ar minor dia), 7.31 (t, *J* = 7.7 Hz, 1.2H, CH-Ar major dia), 7.24-7.10 (m, 4H, 4xCH-Ar), 5.24 (d, *J* = 9.4 Hz, CH-SO_2Ph major dia), 5.03 (dd, *J* = 10.7 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH-SO_2Ph minor dia), 3.05-2.92 (m, 3H, CH_2+CH-N), 2.67-2.47 (m, 2H, CH_2), 2.31-2.13 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the major diastereoisomer***: 190.5 (C=O), 171.0 (NC=O), 167.7 (2xNC=O), 151.0 (N(C=O)O), 142.0 (2xC-Ar), 135.9 (C-Ar), 135.4 (C-Ar), 134.3 (2xCH-Ar), 133.8 (2xCH-Ar), 130.9 (2xC-Ar), 129.8 (2xCH-Ar), 129.0 (2xCH-Ar), 128.9 (2xCH-Ar), 128.2 (2xCH-Ar), 125.3 (CH-Ar), 124.7 (2xCH-Ar), 123.0 (CH-Ar), 115.8 (CH-Ar), 109.7 (CH-Ar), 68.0 (CH-SO_2Ph), 49.8 (CH-N), 33.1 (CH_2), 31.9 (CH_2), 26.0 (CH_2). ***For the minor diastereoisomer:*** 191.3 (C=O), 170.9 (NC=O), 168.0 (2xNC=O), 151.0 (N(C=O)O), 142.0 (2xC-Ar), 136.4 (C-Ar), 135.9 (C-Ar), 134.1 (2xCH-Ar), 134.0 (2xCH-Ar), 131.2 (2xC-Ar), 129.6 (2xCH-Ar), 129.1 (2xCH-Ar), 128.9 (2xCH-Ar), 128.5 (2xCH-Ar), 125.2 (CH-Ar), 124.7 (CH-Ar), 123.3 (2xCH-Ar), 115.8 (CH-Ar), 109.7 (CH-Ar), 67.0 (CH-SO_2Ph), 48.3 (CH-N), 33.3 (CH_2), 30.7 (CH_2), 26.7 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3064, 2984, 1803, 1719, 1558, 1550, 1480, 1370, 1328, 1309, 1264, 1141, 1034, 1007. **HRMS** (EI) calculated for $C_{34}H_{26}N_2O_8S$: 622.1410, found: 622.1413.

4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2,2-dimethyl-7-oxo-6-(phenylsulfonyl)octanenitrile **VII-12o**

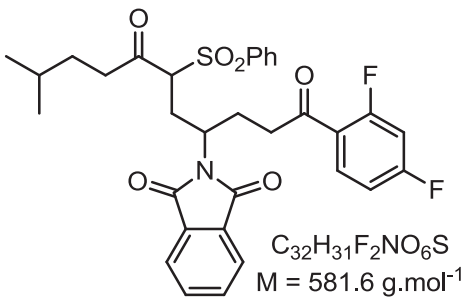


$C_{24}H_{24}N_2O_5S$
M = 452.5 g.mol^{-1}

Following general procedure **VII-B**, the reaction was carried out using 0.8 mmol (264 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-8f** and 0.4 mmol (145 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VII-13b**.[52] The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 90:10 to 10:90) to give the desired adduct **VII-12o** (146 mg, 80%) as a mixture of diastereoisomers in a 75:25 ratio and as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the major diastereoisomer***: 7.82-7.76 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.74-7.64 (m, 5H, 5xCH-Ar), 7.56-7.49 (m, 2H, 2xCH-Ar), 4.16-4.07 (m, 1H, CH-N), 4.02 (dd, *J* = 11.6 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, CH-SO_2Ph), 2.82-2.72 (m, 1H, C**H**(H)), 2.66 (ddd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 11.7 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, C(H)**H**), 2.47 (s, 3H, CH_3-CO), 2.13 (ddd, *J* = 12.6 Hz, *J* = 2.9 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, C**H**(H)), 1.49 (dd, *J* = 14.7 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H, C(H)**H**), 1.28 (s, 3H, Me), 1.26 (s, 3H, Me). ***For the minor diastereoisomer:*** 7.82-7.76 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.74-7.64 (m, 5H, 5xCH-Ar), 7.56-7.49 (m, 2H, 2xCH-Ar), 4.49-4.41 (m, 1H, CH-N), 4.20 (dd, *J* = 9.6 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH-SO_2Ph), 2.82-2.72 (m, 2H, CH_2), 2.32 (td, *J* = 14.5 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H, C**H**(H)), 2.20 (s, 3H, CH_3-CO), 1.56 (dd, *J* = 14.7 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H, C(H)**H**), 1.33 (s, 3H, Me), 1.30 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the major diastereoisomer***: 199.3 (C=O), 168.3 (2xN-C=O), 135.6 (C-Ar), 134.5 (2xCH-Ar), 134.3 (CH-Ar), 129.1 (3xCH-Ar), 129.1 (2xC-Ar), 123.7 (CN), 123.6 (2xCH-Ar), 123.4 (CH-Ar), 72.0 (**C**H-SO_2Ph), 45.0 (CH-N), 41.6 (CH_2), 32.6 (**C**H_3-CO), 30.3 (CH_2), 29.7 (**C**$(Me)_2$), 28.4 (Me), 25.1 (Me). ***For the minor diastereoisomer:*** 199.1 (C=O), 167.9 (2xN-C=O), 135.9 (C-Ar), 134.6 (2xCH-Ar), 134.3 (CH-Ar), 129.2 (3xCH-Ar), 129.1 (2xC-Ar), 123.7 (CN), 123.6 (2xCH-Ar), 123.4 (CH-Ar), 74.0 (**C**H-SO_2Ph), 46.8 (CH-N), 41.3 (CH_2), 30.9 (**C**H_3-CO), 30.6 (CH_2), 29.8 (**C**$(Me)_2$), 28.3 (Me), 25.3 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2980, 2928, 2856, 1774, 1751, 1716, 1558, 1554, 1542, 1372, 1361, 1329. **HRMS** (EI) calculated for $C_{24}H_{24}N_2O_5S$: 452.1406, found: 452.1426.

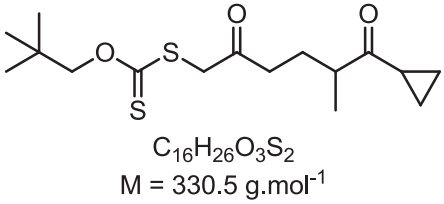
2-(1-(2,4-difluorophenyl)-10-methyl-1,7-dioxo-6-(phenylsulfonyl)undecan-4-yl)isoindoline-1,3-dione **VII-12p**



Following general procedure **VII-B**, the reaction was carried out using 0.6 mmol (232 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-8m** and 0.3 mmol (135 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VII-13c**. The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 9:1 to 1:9) to give the desired adduct **VII-12p** (93 mg, 53%) as a mixture of diastereoisomers in a 65:35 ratio and as a really sticky oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.86-7.63 (m, 7H, 7xCH-Ar), 7.58-7.50 (m, 2H, 2xCH-Ar), 6.93-6.84 (m, 1H, CH-Ar), 6.80-6.70 (m, 1H, CH-Ar), 4.28 (dd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 2.8 Hz, 0.35H, CH-SO_2Ph minor dia), 4.27-4.18 (m, 0.35H, CH-N), 3.99 (dd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 2.3 Hz, 0.65H, CH-SO_2Ph major dia), 4.00-3.90 (m, 0.65H, CH-N), 3.02-2.87 (m, 1H, C**H**(H)), 2.87-2.76 (m, 2H, CH_2), 2.74-2.64 (m, 1H, C(H)**H**), 2.59-2.36 (m, 2H, CH_2), 2.32-2.03 (m, 2H, CH_2), 1.62-1.42 (m, 2H, CH_2), 1.38-1.28 (m, 0.65H, CH major isomer), 1.23-1.12 (m, 0.35H, CH minor isomer), 0.89(d, *J* = 6.2 Hz, 3.9H, 2xCH_3 major dia), 0.74 (d, *J* = 6.7 Hz, 1.05H, CH3 minor isomer), 0.72 (d, *J* = 6.7 Hz, 1.05H, CH3 minor isomer). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3065, 2959, 2871, 1775, 1717, 1693, 1611, 1551, 1542, 1497, 1469, 1448, 1430, 1371, 1328, 1267, 1235, 1194, 1145. **HRMS** (EI) calculated for $C_{32}H_{31}F_2NO_6S$: 595.1840, found: 595.1846.

***S*-(6-cyclopropyl-5-methyl-2,6-dioxohexyl) O-neopentyl carbonodithioate** **VII-14**

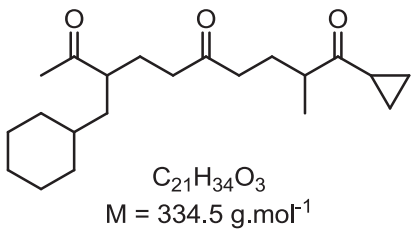


Following general procedure **VII-B**, the reaction was carried out using 1.2 mmol (276 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-8k** and 0.6 mmol (127 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VII-5e**. The reaction was finished after the addition of 2.1 equivalents of DLP (7h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 95:5 to 8:2) to give the desired adduct (74 mg, 61%).

The α-chloro-ketone (74 mg, 0.366 mmol) was dissolved in acetone 0.6 mL and placed under argon. Potassium neopentyl xanthate (82 mg, 0.4 mmol) was added portionwise. The resulting solution was stirred for 1h and quenched by addition of water (0.6 mL). Acetone was evaporated and ethyl acetate was added (5 mL). The organic phase was extracted with water, dried over magnesium sulfate and evaporated to dryness. The resulting clear oil was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 85:15) to give xanthate **VII-14** as a colorless oil (111 mg, 92%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 4.20 (s, 2H, CH_2-O), 3.96 (s, 2H, CH_2-S), 2.74-2.65 (m, 1H, CH-CO), 2.64-2.51 (m, 2H, CH_2-CO), 2.03-1.91 (m, 2H, CH_2), 1.73-1.64 (m, 1H, C**H**-CH_3), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH), 0.97 (s, 9H, *t*Bu), 0.98-0.92 (m, 2H, C**H$_2$**-CH), 0.88-0.80 (m, 2H, C**H$_2$**-CH). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 213.6 (C=S), 213.6 (C=O), 202.7 (C=O), 84.0 (CH_2-O), 45.8 (**C**H-CO), 45.3 (CH_2-S), 39.2 (**C**H_2-CO), 31.7 (C), 26.4 (3xCH_3), 26.2 (CH_2), 19.1 (CH-CO), 16.4 (**C**H_3-CH), 10.9 (**C**H_2-CH), 10.8 (**C**H_2-CH). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2964, 2936, 2875, 1718, 1698, 1459, 1386, 1367, 1274, 1228, 1067. **HRMS** (EI) calculated for $C_{16}H_{26}O_3S_2$: 330.1323, found: 330.1312.

8-(cyclohexylmethyl)-1-cyclopropyl-2-methyldecane-1,5,9-trione — VII-12q

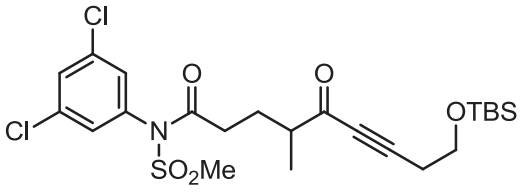


Following general procedure **VII-B**, the reaction was carried out using 0.4 mmol (115 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-8n** and 0.2 mmol (66 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VII-14**. The reaction was finished after the addition of 2.1 equivalents of DLP (7 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether 9:1 to 6:4) to give the desired adduct **VII-12q** as a colorless oil (51 mg, 76%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 2.70-2.61 (m, 1H, CH-CO), 2.56-2.49 (m, 1H, CH-CO), 2.43-2.25 (m, 4H, 2xCH_2-CO), 2.10 (s, 3H, CH_3-CO), 2.00-1.88 (m, 2H, CH_2), 1.81-1.59 (m, 8H, 4xCH_2), 1.53-1.44 (m, 1H, CH-CO), 1.24-1.10 (m, 7H, 6xCH_2+CH), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH), 1.00-0.91 (m, 2H, CH_2), 0.89-0.79 (m, 2H, CH_2).

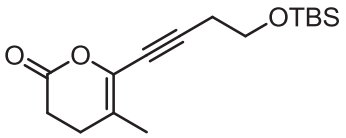
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 213.7 (C=O), 212.4 (C=O), 209.7 (C=O), 49.4 (**C**H-CO), 46.1 (**C**H-CO), 40.1 (**C**H_2-CO), 40.0 (**C**H_2-CO), 39.2 (CH_2), 35.4 (CH), 33.4 (CH_2), 33.3 (CH_2), 28.4 (**C**H_3-CO), 26.4 (CH_2), 26.3 (CH_2), 26.1 (CH_2), 26.1 (CH_2), 25.0 (CH_2), 19.1 (**C**H-CO), 16.4 (**C**H_3-CH), 10.9 (CH_2), 10.8 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2927, 2855, 1740, 1713, 1449, 1417, 1379, 1353, 1264, 1054, 1016. **HRMS** (EI) calculated for $C_{21}H_{34}O_3$: 334.2508, found: 334.2519.

9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-N-(3,5-dichlorophenyl)-4-methyl-N-(methylsulfonyl)-5-oxonon-6-ynamide and 6-(4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)but-1-yn-1-yl)-5-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one	**VII-12r + 12'r**



$C_{23}H_{33}Cl_2NO_5SSi$
$M = 534.6\ g.mol^{-1}$

+



$C_{16}H_{26}O_3Si$
$M = 294.5\ g.mol^{-1}$

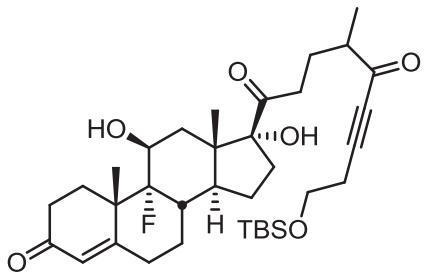
Following general procedure **VII-B**, the reaction was carried out using 0.7 mmol (261 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-8o** and 0.35 mmol (141 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VII-5f**.[39] The reaction was finished after the addition of 2.1 equivalents of DLP (7 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM/ether 90:0:10 to 70:10:20) to give the desired adducts **VII-12r** (54 mg, 29%) and **VII-12'r** (40 mg, 38%) as two colorless oils.

For the ynone VII-12r: **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.49 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, CH-Ar), 7.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 3.77 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH_2-O), 3.46 (s, 3H, SO_2Me), 2.59-2.50 (m, 1H, CH-CO), 2.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH_2-C≡C), 2.27-2.07 (m, 2H, CH_2-CON), 2.04-1.94 (m, 1H, C**H**(H)), 1.80-1.71 (m, 1H, C(H)**H**), 1.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH), 0.88 (s, 9H, *t*Bu), 0.06 (s, 6H, 2xSi-CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 190.8 (C=O), 172.5 (C(=O)N), 136.8 (CAr-N), 136.1 (2xCAr-Cl), 130.7 (CH-Ar), 128.6 (2xCH-Ar), 93.0 (C≡**C**-C=O), 80.3 (**C**≡C-C=O), 60.7 (CH_2-O), 47.1 (**C**H-CO), 42.4 (SO_2Me), 33.9 (**C**H_2-CO), 26.7 (CH_2), 25.8 (*t*Bu), 23.4 (**C**H_2-C≡C), 18.2 (**C**$(Me)_3$), 16.7 (**C**H_3-CH), -5.4 (2xSi-CH_3).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3044, 3026, 2962, 2931, 2858, 2212, 1712, 1666, 1574, 1463, 1427, 1363, 1265, 1234, 1201, 1156, 1112. **HRMS** (EI) calculated for $C_{23}H_{33}Cl_2NO_5SSi$: 533.1226, found: 533.1191.

For the cyclic ester VII-12'r: **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 3.76 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2-O), 2.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.59 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2-C≡C), 2.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH_2-C=C), 1.90 (s, 3H, CH_3-C), 0.89 (s, 9H, *t*Bu), 0.07 (s, 6H, 2xSi-CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 167.9 (C(=O)O), 131.5 (C=**C**-Me), 119.7 (**C**=C-Me), 92.0 (C≡**C**-CH_2), 73.4 (**C**≡C-CH_2), 61.5 (CH_2-O), 28.1 (**C**H_2-CO), 25.8 (*t*Bu), 25.4 (**C**H_2-C=C), 23.7 (**C**H_2-C≡C), 18.4 (CH_3), 18.3 (**C**$(Me)_3$), -5.3 (2xSi-CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3034, 3022, 2972, 2930, 2857, 1762, 1472, 1361, 1258, 1173, 1152, 1099, 1026. **HRMS** (EI) calculated for $C_{16}H_{26}O_3Si$: 294.1651, found: 294.1654.

9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,17R)-9-fluoro-11,17-dihydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-4-methylnon-6-yne-1,5-dione **VII-12s**



$C_{35}H_{53}FO_6Si$
M = 616,9 g.mol^{-1}

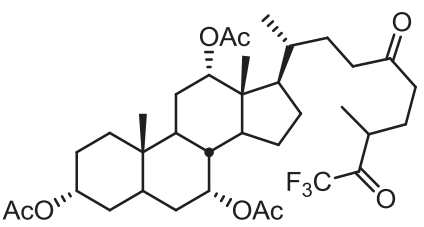
Following general procedure **VII-B**,[81] the reaction was carried out using 1 mmol (330 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-8o** and 0.5 mmol (242 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VII-5g**. The reaction was finished after the addition of 2.1 equivalents of DLP (7 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/acetone 9:1 to 7:3) to give the desired adduct **VII-12s** as a yellow pale solid and as a 1:1 mixture of epimers (185 mg, 60%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 5.76 (s, 1H, C=CH-CO), 4.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, CH-O**H**), 3.77 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH_2-OTBS), 2.89 (brs; 0.5H, OH 1st epi), 2.85 (brs; 0.5H, OH 2nd epi), 2.83-2.69 (m, 2H, CH_2-CO), 2.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH_2-C≡C), 2.59-2.49 (m, 2H, CH_2-CO), 2.46-2.24 (m, 6H), 2.19-2.10 (m, 1H), 2.08-1.69 (m, 5H), 1.62-1.48 (m, 3H), 1.51 (s, 3H, Me), 1.42 (d, *J* = 14 Hz, 1H, CH), 1.39-1.24 (m, 2H),

[81] Except that a 1:1 mixture of 2,2,2-trifluoroethanol and 1,2-dichloroethane (0.6 mL) was used.

1.19 (d, J = 7.0 Hz, 3H, CH_3-CH), 0.90 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, $(CH_3)_3$C-Si), 0.06 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For one epimer***: 211.9 (C=O), 199.5 (C=CH-**C**=O), 192.0 (C≡C-**C**=O), 169.6 (**C**=CH-C=O), 124.6 (C=**C**H-C=O), 99.4 (d, J = 173.4 Hz, C-F), 93.0 (C≡**C**-C=O), 89.6 (C-OH), 80.2 (**C**≡C-C=O), 70.2 (d, J = 2.0 Hz, CH-OH), 60.7 (**C**H_2-OTBS), 47.5 (**C**H-CO), 46.5 (**C**-Me), 45.0 (CH), 43.8 (**C**-Me), 36.6 (CH_2), 36.2 (CH_2), 33.9 (d, J = 4.6 Hz, **C**H-CF), 33.7 (CH_2), 33.3 (CH_2), 30.9 (CH_2), 28.3 (CH_2), 26.4 (CH_2), 25.9 (CH_2), 25.7 (*t*Bu), 23.5 (CH_2), 23.3 (CH_2), 21.8 (Me), 18.2 (**C**$(Me)_3$), 17.0 (Me), 16.6 (Me), -5.4 ($Si(CH_3)_2$). ***For the other epimer***: 212.0 (C=O), 199.4 (C=CH-**C**=O), 191.7 (C≡C-**C**=O), 169.6 (**C**=CH-C=O), 124.6 (C=**C**H-C=O), 99.4 (d, J = 173.4 Hz, C-F), 92.8 (C≡**C**-C=O), 89.5 (C-OH), 80.4 (**C**≡C-C=O), 70.6 (d, J = 1.9 Hz, CH-OH), 60.7 (**C**H_2-OTBS), 47.6 (**C**H-CO), 46.5 (**C**-Me), 44.8 (CH), 43.6 (C-Me), 36.8 (CH_2), 36.3 (CH_2), 34.1 (d, J = 4.5 Hz, **C**H-CF) , 33.7 (CH_2), 33.1 (CH_2), 30.9 (CH_2), 28.3 (CH_2), 26.4 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.7 (*t*Bu), 23.5 (CH_2), 23.3 (CH_2), 21.7 (Me), 18.2 (**C**$(Me)_3$), 17.1 (Me), 16.6 (Me), -5.4 ($Si(CH_3)_2$). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3621, 3453, 2953, 2932, 2876, 2858, 2214, 1712, 1674, 1471, 1461, 1388, 1336, 1254, 1112. **HRMS** (EI) calculated for $C_{35}H_{53}FO_6Si$-H_2O: 598.3490, found: 598.3472.

(3R,7R,10S,12S,13R,17R)-10,13-dimethyl-17-((2R)-10,10,10-trifluoro-8-methyl-5,9-dioxodecan-2-yl)hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,7,12-triyl triacetate **VII-12t**



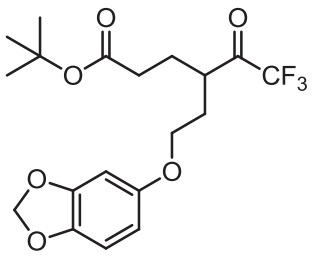
$C_{36}H_{53}F_3O_8$
M = 670.8 g.mol^{-1}

Following general procedure **VII-B**, the reaction was carried out using 0.4 mmol (103 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-8p** and 0.2 mmol (131 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VII-5h**. The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was taken in toluene and evaporated to dryness. This operation was repeated three times. The resulting oil was purified by flash chromatography over silica gel[82] (petroleum ether/ethyl acetate 90:10 to 0:1) to give the desired adduct **VII-12t** (104 mg, 77%).[83]

[82] The silica gel was prepared with a 2% solution of triethylamine in petroleum ether.
[83] The trifluoromethyl ketones are in equilibrium with their hydrate form. Here only the trifluoromethyl ketone is described.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 5.04 (brs, 1H, CH-OAc), 4.87 (brs, 1H, CH-OAc), 4.57-4.49 (m, 1H, CH-OAc), 3.13-2.95 (m, 1H, CH-$COCF_3$), 2.54-2.20 (m, 3H, CH_2-CO+C**H**(H)-CO), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.00 (s, 3H, OAc), 1.98-1.15 (m, 21H), 1.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH), 1.12-0.99 (m, 4H), 0.88 (s, 3H, CH_3-C), 0.75 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH), 0.69 (s, 3H, CH_3-C). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 209.7 (C=O), 194.8 (q, *J* = 33.8 Hz, **C**(=O)-CF_3), 170.4 (OAc), 170.5 (OAc), 170.3 (OAc), 115.6 (q, *J* = 293.1 Hz, CF_3), 75.3 (**C**H-OAc), 74.0 (**C**H-OAc), 70.6 (**C**H-OAc), 47.5 (CH), 45.0 (C), 43.3 (CH), 40.8 (CH), 39.9 (CH), 39.7 (CH_2), 39.1 (CH_2), 37.6 (CH), 34.6 (CH_2), 34.5 (CH), 34.5 (CH_2), 34.2 (C), 31.1 (CH_2), 29.5 (CH_2), 28.8 (CH), 27.1 (CH_2), 26.8 (CH_2), 25.8 (CH_2), 25.5 (CH_2), 22.7 (CH_2), 22.5 (**C**H_3-CH), 21.5 (**C**H_3-C(=O)O), 21.4 (**C**H_3-C(=O)O), 21.3 (**C**H_3-C(=O)O), 17.6 (**C**H_3-CH), 16.3 (CH_3), 12.1 (CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2942, 2872, 1736 (st), 1543, 1466, 1449, 1439, 1377, 1364, 1247, 1208, 1152, 1065, 1025. **HRMS** (EI) calculated for $C_{36}H_{53}F_3O_8$+H_2O: 688.3798, found: 688.3793.

tert-butyl 4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yloxy)ethyl)-6,6,6-trifluoro-5-oxohexanoate **VII-12u**



$C_{19}H_{23}F_3O_6$
M = 404.4 g.mol^{-1}

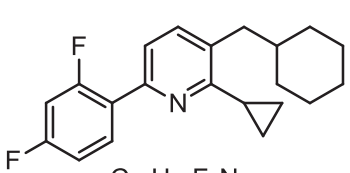
Following general procedure **VII-B**, the reaction was carried out using 0.8mmol (327 mg, 2 equiv.) of the starting olefin **VII-8q** and 0.4 mmol (95 mg, 1 equiv.) of the starting xanthate **VII-5i**. The reaction was finished after the addition of 1.8 equivalents of DLP (6 h). The crude mixture was evaporated to dryness and the residue was taken in toluene and evaporated to dryness. This operation was repeated three times. The resulting oil was purified by flash chromatography over silica gel[84] (petroleum ether/ethyl acetate 90:10) to give the desired adduct **VII-12u** (96 mg, 59%).[85]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 6.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, CH-Ar), 6.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-Ar), 6.23 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-Ar), 5.90 (s, 2H, O-CH_2-O), 3.92-3.81 (m, 2H, CH_2-O), 3.26-3.19 (m, 1H, CH-$COCF_3$),

[84] The silica gel was prepared with a 2% solution of triethylamine in petroleum ether.
[85] The trifluoromethyl ketones are in equilibrium with their hydrate form. Here only the trifluoromethyl ketone is described.

2.32-2.17 (m, 3H, CH_2-CO+C**H**(H)), 2.09-1.97 (m, 2H, CH_2), 1.93-1.84 (m, 1H, C(H)**H**), 1.44 (s, 9H, *t*Bu). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 194.1 (q, *J* = 34.4 Hz, **C**(=O)CF_3), 171.6 (C(=O)O), 153.6 (C-Ar), 148.2 (C-Ar), 141.9 (C-Ar), 115.6 (q, *J* = 292.5 Hz, CF_3), 107.8 (CH-Ar), 105.3 (CH-Ar), 101.1 (O-CH_2-O), 97.9 (CH-Ar), 80.9 (C), 65.8 (CH_2-O), 42.7 (**C**H-$COCF_3$), 32.3 (**C**H_2-C(=O)O), 31.5 (CH_2), 28.0 (3xMe), 26.7 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2980, 2930, 2879, 2773, 1753, 1732, 1633, 1504, 1489, 1475, 1455, 1393, 1638, 1268, 1243, 1207, 1185, 1152, 1105, 1042. **HRMS** (EI) calculated for $C_{19}H_{23}F_3O_6$: 404.1447, found: 404.1432.

3-(cyclohexylmethyl)-2-cyclopropyl-6-(2,4-difluorophenyl)pyridine VII-15a



$C_{21}H_{23}F_2N$
M = 327.4 g.mol^{-1}

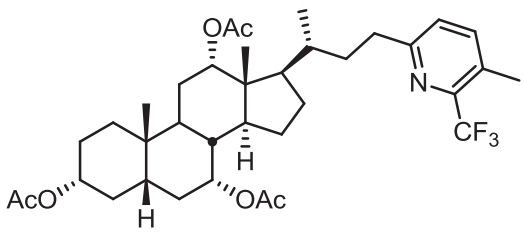
According to the literature procedure,[86] a solution of diketone **VII-12g** (70 mg, 0.2 mmol) and ammonium acetate (125 mg, 1.6 mmol) in AcOH (1 mL) was refluxed for 5 h. Acetic acid was evaporated under vacuum and the residue was dissolved in diethyl ether. The organic phase was washed with NaOH (2M) and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated to dryness. Purification by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ether, 98:2) afforded the desired pyridine **VII-15a** as a colorless oil (55 mg, 84%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 8.06 (td, *J* = 8.9 Hz, *J* = 8.9 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH-Ar), 7.46 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-Ar), 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH-Ar), 6.95 (dddd, *J* = 8.6 Hz, *J* =8.7 Hz, *J* = 2.5 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H, CH-Ar), 6.89-6.82 (ddd, 1H, J = 11.4 Hz, *J* = 8.9 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH-Ar), 2.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2-CAr), 2.20-2.13 (m, 1H, CH-CAr), 1.74-1.57 (m, H, 6H, 3xCH_2), 1.20-1.15 (m, H, 5H, CH+2xCH_2), 1.07-0.99 (m, 2H, C**H$_2$**-CH), 0.98-0.93 (m, 2H, C**H$_2$**-CH). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 161.7 (*J* = 249.8 Hz, *J* = 12.0 Hz, CAr-F), 159.7 (*J* = 252.3 Hz, *J* = 11.7 Hz, CAr-F), 158.9 (C-Ar), 147.6 (d, *J* = 2.7 Hz, C-Ar), 136.7 (CH-Ar), 131.9 (C-Ar), 130.9 (dd, *J* = 9.5 Hz, *J* = 4.8 Hz, CH-Ar), 123.0 (dd, *J* = 11.5 Hz, *J* = 3.8 Hz, C-Ar), 119.0 (d, *J* = 10.9 Hz, CH-Ar), 110.5 (dd, *J* = 20.9 Hz, *J* = 3.5 Hz, CH-Ar), 103.1 (dd, *J* = 27.3 Hz, *J* = 25.4 Hz, CH-Ar), 39.0 (**C**H_2-CAr), 37.9 (**C**H-CAr), 32.3 (2xCH_2), 25.5 (CH_2), 25.3 (2xCH_2), 12.5 (CH), 8.5 (2xCH_2).

[86] Boivin, J.; Carpentier, F.; Jrad, R. *Synthesis*, **2006**, *10*, 1664.

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3034, 3023, 3013, 2927, 2854, 1610, 1504, 1461, 1392, 1265, 1139, 1098. **HRMS** (EI) calculated for $C_{21}H_{23}F_2N$: 327.1799, found: 327.1801.

(3R,5S,7R,8R,10S,12S,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-((R)-4-(5-methyl-6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)butan-2-yl)hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,7,12-triyl triacetate **VII-15b**

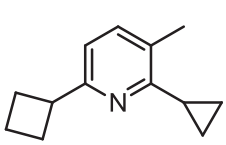


$C_{36}H_{50}F_3NO_6$
M = 649.8 g.mol^{-1}

According to the literature procedure,[86] a solution of diketone **VII-12t** (54 mg, 0.08 mmol) and ammonium acetate (50 mg, 0.64 mmol) in AcOH (0.5 mL) was refluxed for 5 h. The crude mixture was diluted with diethyl ether and poured into a sodium hydroxide solution (2M). The layers were separated and the organic one was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated. Purification by flash chromatography over silica gel (pentane/ether 1:1) afforded the desired pyridine **VII-15b** as a colorless oil (28 mg, 53%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH-Ar), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH-Ar), 5.09 (brs, 1H, CH-OAc), 4.90 (brs, 1H, CH-OAc), 4.60-4.52 (m, 1H, CH-OAc), 2.89-2.81 (m, 1H, C**H**(H)-CAr), 2.90-2.62 (m, 1H, C(H)**H**-CAr), 2.43 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H, CH_3-CAr), 2.14 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc), 2.08-1.38 (m, 17H), 1.32-1.20 (m, 3H), 1.16-1.01 (m, 2H), 0.91 (s, 3H, Me), 0.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, **CH_3**-CH), 0.71 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 170.5 (OAc), 170.5 (OAc), 170.4 (OAc), 159.7 (C-Ar), 145.2 (q, *J* = 32.3 Hz, **C**Ar-CF_3), 140.5 (CH-Ar), 129.1 (C-Ar), 125.0 (CH-Ar), 122.4 (q, *J* = 275.5 Hz, CF_3), 75.4 (**C**H-OAc), 74.1 (**C**H-OAc), 70.7 (**C**H-OAc), 47.3 (CH_2), 45.0 (C), 43.4 (CH_2), 40.9 (CH_2), 37.7 (CH_2), 35.5 (CH), 34.7 (CH_2), 34.7 (CH), 34.6 (CH), 34.3 (C), 33.9 (CH), 31.2 (CH), 30.3 (CH_2), 28.9 (CH_2), 27.1 (**C**H_3-OCO), 26.9 (**C**H_3-OCO), 25.6 (**C**H_3-OCO), 22.8 (CH_3), 22.6 (CH_2), 21.6 (CH_2), 21.5 (CH_2), 21.5 (CH_2), 17.8 (CH_3), 17.6 (q, *J* = 2.6 Hz, **C**H_3-CAr), 12.3 (CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2959, 2945, 2871, 1736, 1473, 1449, 1407, 1377, 1364, 1322, 1263, 1247, 1207, 1187, 1130, 1075, 1025. **HRMS** (EI) calculated for $C_{36}H_{50}F_3NO_6$: 649.3590, found: 649.3592. **[α]** ($CHCl_3$) +55.

6-cyclobutyl-2-cyclopropyl-3-methylpyridine **VII-15c**



$C_{13}H_{17}N$
$M = 187.3\ g.mol^{-1}$

According to the literature procedure,[86] a solution of diketone **VII-12k** (28 mg, 0.134 mmol) and ammonium acetate (83 mg, 1.08 mmol) in AcOH (0.7 mL) was refluxed for 5 h. The crude mixture was diluted with diethyl ether and poured into a sodium hydroxide solution (2M). The layers were separated and the organic one was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and carefully evaporated (P > 350 mbar, T = 40°C). Purification by flash chromatography over silica gel (pentane/ether, 98:2) afforded the desired pyridine **VII-15c** as a colorless oil (15 mg, 60%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH-Ar), 6.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH-Ar), 3.56-3.46 (m, 1H, CH), 2.37 (s, 3H, Me), 2.29-2.20 (m, 2H, CH_2), 2.10-2.03 (m, 1H, CH), 2.02-1.92 (m, 1H, C**H**(H)), 1.90-1.81 (m, 1H, C(H)**H**),1.33-1.24 (m, 1H, C**H**(H)), 1.33-1.24 (m, 1H, C(H)**H**), 1.14-1.11 (m, 2H, CH_2), 0.93-0.87 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 161.0 (C-Ar), 159.0 (C-Ar), 136.8 (CH-Ar), 127.6 (C-Ar), 117.2 (CH-Ar), 42.0 (CH), 28.5 (2xCH_2), 18.3 (Me), 18.3 (CH_2), 13.6 (CH), 8.6 (2xCH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3091, 3058, 3006, 2979, 2938, 2867, 1590, 1574, 1555, 1467, 1408, 1260, 1216, 1100, 1055, 1025. **HRMS** (EI) calculated for $C_{13}H_{17}N$: 187.1361, found: 187.1361.

GENERAL PROCEDURE VII-C : PREPARATION OF XANTHATE DERIVED FROM BILE ACIDS

Procedure C1 for the preparation of trichloroketone :

To a solution of bile acid (n mmol) in DCM (6n mL), was added successively oxalyl chloride (2n mmol) and a drop of DMF. The resulting mixture was stirred for 1h and then evaporated to dryness. Dry DCM (18n mmol) was added to the crude acyl chloride and the solution was cooled to 0°C. Pyridine (5n mmol) was added dropwise and the resulting solution was stirred for 10 min. after which trichloroacetic anhydride (4n mmol) was added. The resulting solution was stirred overnight and then quenched with water. After usual work up, the crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel to afford the desired trichloroketone.

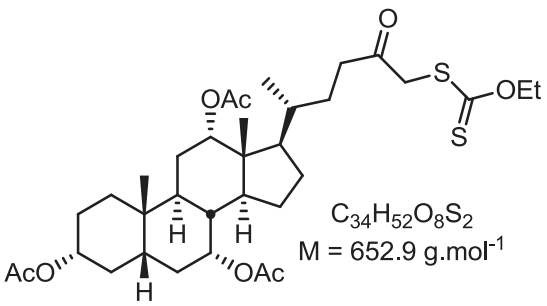
Procedure C2 for the preparation of chloroketone :

Trichloroketone (n mmol) was dissolved in *i*-PrOH (5n mL) and acetic acid (30n mmol) and iron powder (30n mmol) were successfully added. The resulting suspension was refluxed overnight and then concentrated in vacuo. The crude mixture was dissolved in ether, filtered over a pad of celite and then evaporated to dyness. The resulting brown oil was purified by flash chromatography over silica gel to give the desired chloroketone.

Procedure C2 for the preparation of the xanthate :

To a solution of chloroketone (n mmol) in acetone (1.7n mL) was added potassium *O*-ethyl xanthate (1.1n mmol) portionwise. The suspension was stirred for one hour, quench with water and concentrated in vaccuo. Ethyl acetate was added and the organic layer was washed with water, brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated to dryness. The crude material was purified flash chromatography over silica gel to give the desired xanthate.

(3R,7R,10S,12S,13R,17R)-17-((R)-6-((ethoxycarbonothioyl)thio)-5-oxohexan-2-yl)-10,13-dimethylhexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,7,12-triyl triacetate **VII-5h**



Step 1: Trichloroketone was prepared according to the general procedure **VII-C1** using oxalyl chloride (871 µL, 10 mmol), bile acid (2.67 g, 5 mmol), DCM (30 mL), 1 drop of DMF, pyridine (2 mL, 25 mmol) and trichloroacetic anhydride (3.65 mL, 20 mmol). Purification of the crude mixture by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 9:1) afforded the desired trichloroketone (1.84 g, 58%).

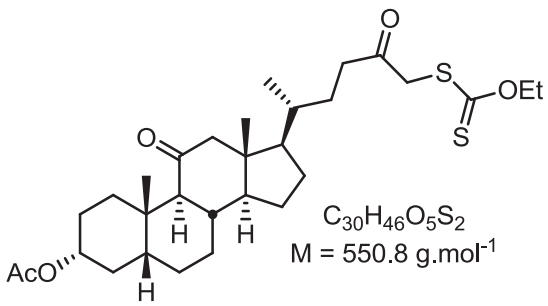
Step 2: Chloroketone was prepared according to the general procedure **VII-C2** using trichloroketone (1.84 g, 2.9 mmol), *i*PrOH (15 mL), acetic acid (4.64 mL, 90 mmol) and iron powder (4.52g, 90 mmol). Purification of the crude mixture by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate, 85:15) gave the desired chloroketone (741 mg, 45%).

Step 3: Xanthate **VII-5h** was prepared according general procedure **VII-C3** using chloroketone (741 mg, 1.3 mmol), acetone (2.2 mL) and potassium O-ethyl xanthate (229 mg, 1.43 mmol). The crude material was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate, 75:25) to give the desired xanthate **VII-5h** (772 mg, 91%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 5.02 (brs, 1H, CH-OAc), 4.84 (brs, 1H, CH-OAc), 4.56 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH_2-O), 4.54-4.45 (m, 1H, CH-OAc), 3.94 (s, 2H, CH_2-S), 2.59-2.42 (m, 2H, CH_2-CO), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 1.98 (s, 3H, OAc), 1.97-1.41 (m, 14H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH_2O), 1.33-0.96 (m, 8H), 0.85 (s, 3H, Me), 0.74 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH_3-CH), 0.66 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 213.3 (C=S), 203.3 (C=O), 170.3 (2xC(=O)O), 170.1 (C(=O)O), 75.2 (**C**H-OAc), 73.9 (**C**H-OAc), 70.6 (CH_2-O), 70.5 (**C**H-OAc), 47.4 (CH), 45.3 (CH_2-S), 44.9 (**C**-Me), 43.2 (CH), 40.7 (CH), 38.7 (**C**H_2-CO), 37.5 (CH), 34.5 (CH_2), 34.4 (CH_2), 34.4 (CH), 34.1 (**C**-Me), 31.0 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.7 (CH), 27.0 (CH_2), 26.7 (CH_2), 25.4 (CH_2), 22.6 (CH_2), 22.4 (OAc), 21.5 (OAc), 21.3 (OAc), 21.3 (**C**H_3-CH), 17.5 (**C**H_3-C), 13.6 (**C**H_3-CH_2), 12.1 (**C**H_3-C). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2959, 2928, 2872, 1736, 1539, 1468,

1440, 1377, 1364, 1246, 1150, 1113, 1051, 1025. **HRMS** (EI) calculated for $C_{34}H_{52}O_8S_2$: 652.3104, found: 652.3111.

(3R,10S,13R,17R)-17-((R)-6-((ethoxycarbonothioyl)thio)-5-oxohexan-2-yl)-10,13-dimethyl-11-oxohexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl acetate **VII-5k**



Step 1: Trichloroketone was prepared according to the general procedure **VII-C1** using oxalyl chloride (871 µL, 10 mmol), bile acid (2.16 g, 5 mmol), DCM (30 mL), 1 drop of DMF, pyridine (2 mL, 25 mmol) and trichloroacetic anhydride (3.65 mL, 20 mmol). Purification of the crude mixture by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 9:1) afforded the desired trichloroketone (1.6 g, 60%).

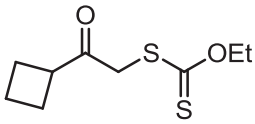
Step 2: Chloroketone was prepared according to the general procedure **VII-C2** using trichloroketone (1.6 g, 3 mmol), *i*-PrOH (15 mL), acetic acid (4.64 mL, 90 mmol) and iron powder (4.52g, 90 mmol). Purification of the crude mixture by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate, 85:15) gave the desired chloroketone (725 mg, 52%).

Step 3: Xanthate **VII-5k** was prepared according to the general procedure **VII-C3** using chloroketone (725 mg, 1.5 mmol), acetone (2.5 mL) and potassium O-ethyl xanthate (265 mg, 1.65 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate, 85:15) to give the desired xanthate **VII-5k** (785 mg, 95%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 4.64-4.56 (m, 1H, CH-OAc), 4.54 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH_2-O), 3.92 (s, 2H, CH_2-S), 2.62-2.46 (m, 3H, CH_2-CO+C**H**(H)), 2.42 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, C**H**(H)-CO), 2.34 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, CH-CO), 2.21 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, C(H)**H**-CO), 1.95-1.86 (m, 1H, C(H)**H**), 1.92 (s, 3H, OAc), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 6H), 1.53-1.44 (m, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, C**H3**-CH_2CO), 1.36-1.12 (m, 8H), 1.07 (s, 3H, Me), 0.97 (td, *J* = 14.2 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, CH), 0.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, C**H$_3$**-CH), 0.52 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 213.1 (C=S), 211.1 (C=O), 203.1 (C=O), 170.1 (C(=O)O), 73.7 (**C**H-OAc), 70.5 (CH_2-O), 58.0 (**C**H_2-CO), 55.4 (**C**H-CO), 54.9 (CH), 51.1 (CH), 46.5 (**C**-Me), 45.2 (CH_2-S), 42.4 (CH), 38.5 (**C**H_2-CO),

36.7 (CH), 34.7 (CH), 34.0 (CH_2), 33.7 (**C**-Me), 32.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 28.1 (CH_2), 27.0 (CH_2), 26.6 (CH_2), 26.2 (CH_2), 23.4 (CH_2), 22.9 (OAc), 21.2 (Me), 17.9 (Me), 13.5 (Me), 12.6 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2943, 2871, 1733, 1707, 1558, 1550, 1542, 1455, 1387, 1363, 1242, 113, 1050, 1028. **HRMS** (EI) calculated for $C_{30}H_{46}O_5S_2$: 550.2787, found: 550.2810.

S-(2-cyclobutyl-2-oxoethyl) O-ethyl carbonodithioate



$C_9H_{14}O_2S_2$
M = 218.3 $g.mol^{-1}$

A solution of cyclobutyl methyl ketone (1.3 mL, 11.9 mmol), in MeOH (10 mL) was cooled to 0°C and Br_2 (582 µL, 11.3 mmol) was added dropwise. The resulting solution was stirred for 2h at 0°C, warmed to room temperatre over 15 minutes cooled back to 0°C and water (15 mL) was added. The reaction mixture was stirred for one more hour and diluted with water (40 mL), extracted with ether (2 x 30 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate and carefully evaporated under vacuum (P > 100 mbar and T = 40°C). The crude residue was then dissolved in acetone (19 mL) and potassium O-ethyl xanthate (1.81 g, 11.3 mmol) was added portionwise. The resulting suspension was stirred for one hour and quenched with water (5 mL). Acetone was evaporated under reduced pressure and the aqueous layer was extracted with ether (2 x 30 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate, evaporated in vacuo and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 95:5) to afford the desired xanthate (1.89 g, 76% over two steps) as a pale yellow oil.

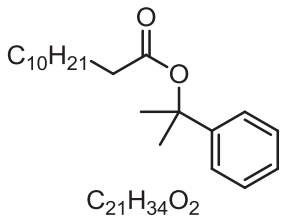
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 4.58 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH_2-O), 3.94 (s, 2H, CH_2-CO), 3.39-3.40 (m, 1H, CH-CO), 2.33-2.19 (m, 2H, CH_2), 2.19-2.11 (m, 2H, CH_2), 2.03-1.90 (m, 1H, C**H**(H)), 1.86-1.75 (m, 1H, C(H)**H**), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, C**H$_3$**-CH_2O).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 213.2 (C=S), 203.8 (C=O), 70.5 (CH_2-O), 44.4 (**C**H-CO), 43.5 (CH_2-S), 24.5 (2xCH_2), 17.7 (CH_2), 13.5 (CH_3).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2988, 2945, 2869, 1723, 1443, 1363, 1293, 1226, 1149, 1113, 1052.

HRMS (EI) calculated for $C_9H_{14}O_2S_2$: 218.0435, found: 218.0437.

2-phenylpropan-2-yl dodecanoate — VII-20

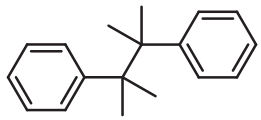


$C_{21}H_{34}O_2$
M = 318.5 g.mol^{-1}

To a solution of lauric acid (220 mg, 1.1 mmol) in dry CH_2Cl_2 (4 mL), was added oxalyl chloride (168 µL, 1.32 mmol) and a drop of DMF. After 2h, the reaction medium was evaporated to dryness and CH_2Cl_2 (1 mL) was added. A solution of 2-phenylpropan-2-ol (150 mg, 1.1 mmol) and pyridine (177 µL, 2.2 mmol) was added, followed by DMAP (mg, mmol). The resulting solution was stirred for 4h. After usual work up, the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/diethyl ether 98:2) to give the corresponding ester **VII-20** (35 mg, 10%) as pale yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.37-7.30 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.25-7.21 (m, 1H, CH-Ar), 2.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH_2-C(=O)), 1.77 (s, 6H, 2xMe), 1.62-1.56 (m, 2H, C**H$_2$**-CH_2-C(=O)), 1.35-1.24 (m, 16H, 8xCH_2), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, CH_3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 172.5 (C=O), 146.0 (C-Ar), 128.2 (2xCH-Ar), 126.9 (CH-Ar), 124.2 (2xCH-Ar), 81.2 (**C**$(Me)_2$), 36.4 (**C**H_2-C(=O)), 31.9 (**C**H_2-CH_2-C(=O)), 29.6 (2xCH_2), 29.5 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.1 (CH_2), 28.6 (2xMe), 25.0 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.1 (CH_3). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 2951, 2928, 2856, 1741, 1467, 1366, 1249, 1139, 1101. **HRMS** (EI) calculated for $C_{21}H_{34}O_2$: 318.2559, found: 318.2562.

(2,3-dimethylbutane-2,3-diyl)dibenzene[87] — VII-21



$C_{18}H_{22}$
M = 238.4 g.mol^{-1}

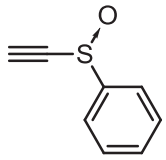
This compound was isolated for the crude mixture of the reaction of formation of **VII-12g**.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.21-7.13 (m, 6H, 6xCH-Ar), 7.09-7.03 (m, 4H, 4xCH-Ar), 1.32 (s, 12H, 4xMe). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 146.8 (2xC-Ar), 128.6 (4xCH-Ar), 126.6 (4xCH-Ar), 125.4 (2xCH-Ar), 43.6 (2x**C**$(Me)_2$), 25.2 (4xMe). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3092, 3061, 3036, 3021, 2987, 2928, 2879, 2856, 1601, 1499, 1481, 1443, 1396, 1378, 1215, 1146, 1113. $C_{18}H_{22}$: 238.1722, found: 238.1719. **Mp** (°C) 110-112.

[87] The spectroscopic data matches the previously reported literature values: Resendiz, M. J. E.; Garcia-Garibay, M. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 371.

E. Chapitre VIII : Nouvelle Approche à la Synthèse d'α-Céto Carbinols Vinyliques

(ethynylsulfinyl)benzene — VIII-4a

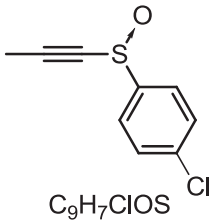


C_8H_6OS
M = 150.2 g.mol^{-1}

Phenylthioacetylene[88] (2.68 g, 20 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (200 mL) and cooled to 0°C. *m*-CPBA 70%-75% (4.9 g, 20 mmol) was added portionwise over 15 minutes and the resulting solution was stirred for 6h at 0 °C after which the TLC showed no remaining starting sulfide. The cold solution was filtered and the organic layer was successively washed with a 10% $Na_2S_2O_3$, $NaHCO_{3(sat.)}$ and water. The organic layer was then dried over anhydrous $MgSO_4$ and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether:ether, 60:40) to afford the desired sulfoxide **VIII-4a** as a yellow pale oil (2.84 g, 95%).[89]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.81-7.79 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.57-7.52 (m, 3H, 3xCH-Ar), 3.74 (s, 1H, C≡CH). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 143.0 (C-Ar), 132.0 (CH-Ar), 129.6 (2xCH-Ar), 124.9 (2xCH-Ar), 90.5 (C≡**C**H), 81.6 (**C**≡CH). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3294, 3067, 2047, 1558, 1542, 1477, 1445, 1273, 1099, 1072, 1061. **HRMS** (EI) calculated for C_8H_6OS: 150.0139, found: 150.0145.

1-chloro-4-(prop-1-yn-1-ylsulfinyl)benzene — VIII-4b



C_9H_7ClOS
M = 198.7 g.mol^{-1}

A solution of *p*-chlorothiophenol (7.0 g, 48 mmol) in ether (75 mL) was cooled to 0 °C and sodium hydride (60% in mineral oil) (1.94 g, 48 mmol) was added portionwise. The white precipitate was filtrated and successively washed with ether and pentane.

The thiolate was dissolved in dried methanol (50 mL) and a solution of propargyl bromide in toluene 80% (5.3 mL, 48 mmol) was added dropwise over 30 minutes.

[88] Phenylthioacetylene was prepared according the literature procedure: Magriotis, P. A.; Brown, J. T. *Org. Synth.* **1998**, *9*, 656.
[89] (ethynylsulfinyl)benzene was isolated as a yellow pale oil which quickly develop a brown color but can be kept in the freezer (-18°C) for several months without noticeable degradation or loss of reactivity.

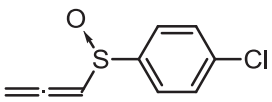
The resulting mixture was stirred for 2 h and the reaction was quenched with water, exctrated with DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$ evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether:DCM, 100:0 to 90:10) to afford allenylsulfide (2.86 g, 31%), and propargylsulfide (4.57 g, 52%).

The propargylsulfide (4.57 g, 25 mmol) was dissolved in THF (250 mL) and finely grinded potassium hydroxide (3.37 g, 60 mmol) was added. The resulting suspension was vigourously stirred for 10h after which an alicot ^{1}H NMR showed no remaning propargylsulfide. Filtration and usual work up delivered the corresponding alcynylsulfide (4.55 g, 100%).

The alcynylsulfide (4.55 g, 24.9 mmol) was dissolved in DCM (230 mL) and the solution was cooled to 0 °C. *m*-CPBA 70%-75% (5.93 g, 24.9 mmol) was added portionwise. The resulting solution was stirred for 4 h. The cold solution was filtered and the organic layer was successively washed with a 10% $Na_2S_2O_3$, $NaHCO_{3(sat.)}$ and water. The organic layer was then dried over anhydrous $MgSO_4$ and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether:ethyl acetate, 70:30) to afford alcynylsulfoxide **VI-4b** (4.0 g, 81%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 2.07 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 142.6 (CAr-SO), 137.7 (CAr-Cl), 129.6 (2xCH-Ar), 126.1 (2xCH-Ar), 102.4 (C≡**C**Me), 77.1 (**C**≡CMe), 4.92 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3064, 2961, 1844, 2195, 1575, 1474, 1391, 1264, 1096, 1080, 1066. **HRMS** (EI) calculated for C_9H_7ClOS: 197.9906, found: 197.9916. **Mp(°C)** 38-39.

1-chloro-4-(propa-1,2-diene-1-sulfinyl)benzene **VIII-5a**



C_9H_7ClOS
M = 198.7 g.mol^{-1}

The alcynylsulfide (2.78 g, 14 mmol) was dissolved in DCM (140 mL) and the solution was cooled to 0 °C. *m*-CPBA 70%-75% (3.33 g, 14 mmol) was added portionwise. The resulting solution was stirred for 4 h. The cold solution was filtered and the organic layer was successively washed with a 10% $Na_2S_2O_3$, $NaHCO_{3(sat.)}$ and water. The organic layer was then dried over anhydrous $MgSO_4$ and evaporated to dryness.

The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether:ethyl acetate, 70:30) to afford allenylsulfoxide **VIII-5a** (2.25 g, 81%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 6.06 (dd (t_{app}), *J* = 6.3 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H, C=CH), 5.35 (dd, *J* = 13.3 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H, C= C**H**(H)), 5.29 (dd, *J* = 13.3 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H, C= C(H)**H**). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 207.6 (C), 143.0 (CAr-SO), 137.3 (CAr-Cl), 129.5 (2xCH-Ar), 125.6 (2xCH-Ar), 101.9 (C=**C**H), 82.5 (C=**C**H_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3064, 3002, 1939, 1905, 1745, 1715, 1579, 1475, 1390, 1093, 1083, 1054, 1012. **HRMS** (EI) calculated for C_9H_7ClOS: 197.9906, found: 197.9901. **Mp(°C)** 47-49.

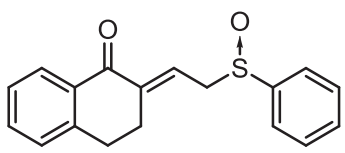
GENERAL PROCEDURE VIII-A : 1,4-ADDITION OF ENOLATE TO ETHYNYLSULFINYL BENZENE[90]

Conditions A: A solution of HMDS (1.05n mmol) in THF (n mmol) was cooled to -78 °C and *n*-BuLi (n mmol) was added dropwise. The resulting solution was stirred for 10 min. at this temperature, allowed to warm to 0 °C over 10 min. and cooled back to -78 °C. A solution of ketone (n mmol) in THF (n + 0.5n mL) was added dropwise and the resulting solution was stirred 20 min. at -78 °C, allowed to warm to 0 °C over 10 min. and cooled back to -78 °C. A solution of ethynylsulfinyl benzene **VII-4a** (1.3n mmol) in THF (2n mmol) was then added dropwise and the resulting solution was allowed to warm to -40 °C over 1 h and was kept between -40 °C and -30 °C for 1h before the reaction was quenched with MeOH (n mL) immediately followed by addition of $NH_4Cl_{(sat.)}$. After usual work up (Et_2O, NH_4Cl, H_2O), the crude residue was purified by flash column chromatography to give the desired allylsulfoxide **VIII-2**.

Conditions B: A solution of HMDS (1.37n mmol) in THF (n mmol) was cooled to -78 °C and *n*-BuLi (1.3n mmol) was added dropwise. The resulting solution was stirred for 10 min. at this temperature, allowed to warm to 0 °C over 10 min. and cooled back to -78 °C. A solution of ketone (1.3n mmol) in THF (n + 0.5n mL) was added dropwise and the resulting solution was stirred 20 min. at -78 °C, allowed to warm to 0 °C over 10 min. and cooled back to -78 °C. A solution of ethynylsulfinyl benzene **VII-4a** (1n mmol) in THF (2n mmol) was then added dropwise and the resulting solution was allowed to warm to -40 °C over 1 h and was kept between -40 °C and -30 °C for 1h before the reaction was quenched with MeOH (n mL) immediately followed by addition of $NH_4Cl_{(sat.)}$. After usual work up (Et_2O, NH_4Cl, H_2O), the crude residue was purified by flash column chromatography to give the desired allylsulfoxide **VIII-2**.

[90] All given temperatures are cold bath temperatures, not internal temperatures. Allylsulfoxide **VIII-2** proved to be quite unstable and had to be stored in the freezer (- 18 °C) to avoid decomposition.

2-(2-(phenylsulfinyl)ethylidene)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one **VIII-2a**



$C_{18}H_{16}O_2S$
M = 296.4 g.mol^{-1}

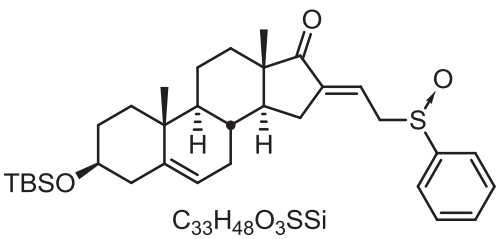
Conditions *A*: α-tetralone **VIII-3a** (67 µL, 0.5 mmol) was transformed according general procedure **VIII-A**, using HMDS (111 µL, 0.53 mmol), *n*-BuLi (1.33M, 376 µL) and sulfoxide **VIII-4a** (98 mg, 0.65 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate, 70:30 to 50:50) to afford the desired allylsulfoxide **VIII-2a** (119 mg, 80%) as a mixture of geometric isomers in a *E*/*Z* = 85:15 ratio.

Conditions *B:* α -tetralone **VIII-3a** (87 µL, 0.65 mmol) was transformed according general procedure **VIII-A**, using HMDS (144 µL, 0.68 mmol), *n*-BuLi (1.33M, 490 µL) and sulfoxide **VIII-4a** (75 mg, 0.5 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate, 70:30 to 50:50) to afford the desired allylsulfoxide **VIII-2a** (110 mg, 75%) as a mixture of geometric isomers in a *E*/*Z* = 90:10 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:*** 8.06 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH-Ar), 7.63-7.58 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.51-7.43 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.37-7.31 (m, 1H, CH-Ar), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH-Ar), 6.64 (tt, *J* = 8.7 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, C=CH), 3.85 (dd, *J* = 12.6 Hz, 8.8 Hz, C**H**(H)-SOPh), 3.78 (dd, *J* = 12.6 Hz, 8.4 Hz, C**H**(H)-SOPh), 2.81 (t, *J* = 6.4 Hz, CH_2), 2.66-2.52 (m, 2H, CH_2-CAr). ***For the (Z) isomer:*** 8.00 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH-Ar), 7.63-7.58 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.51-7.43 (m, 4H, 4xCH-Ar), 7.37-7.31 (m, 1H, CH-Ar), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH-Ar), 6.1 (tt, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, C=CH), 4.29 (dd, *J* = 13.4 Hz, 7.5 Hz, C**H**(H)-SOPh), 4.14 (dd, *J* = 13.4 Hz, 8.5 Hz, C(H)**H**-SOPh), 2.98-2.84 (m, 1H, C**H**(H)), 2.76-2.72 (m, 1H, C(H)**H**), 2.66-2.52 (m, 2H, CH_2-CAr). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:*** 186.0 (C=O), 143.5(**C**=CH), 142.3 (C-Ar), 133.3 (C=**C**H), 132.6 (C-Ar), 131.2 (CH-Ar), 129.0 (2xCH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 128.0 (CH-Ar), 126.8 (CH-Ar), 124.1 (2xCH-Ar), 123.6 (CH-Ar), 55.5 (**C**H_2-SOPh), 28.6 (**C**H_2-CAr), 26.0 (CH_2). ***For the (Z) isomer:*** 188.4 (C=O), 143.2 (**C**=CH), 141.1 (C-Ar), 136.3 (C=**C**H), 135.1 (C-Ar), 130.5 (CH-Ar), 128.6 (2xCH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 127.6 (CH-Ar), 126.6 (CH-Ar), 123.9 (2xCH-Ar), 123.6 (CH-Ar), 55.3 (**C**H_2-SOPh), 34.1 (**C**H_2-CAr), 30.1 (CH_2).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3066, 3028, 29938, 2848, 1681, 1626, 1600, 1478, 1456, 1444, 1314, 1296, 1247, 1223, 1087, 1054. **HRMS** (EI) calculated for $C_{18}H_{16}O_2S$: 296.0871, found: 296.0868.

(3S,10R,13S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-10,13-dimethyl-16-(2-(phenylsulfinyl)ethylidene)-3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17(2H)-one **VIII-2b**



$C_{33}H_{48}O_3SSi$
M = 552.9 g.mol^{-1}

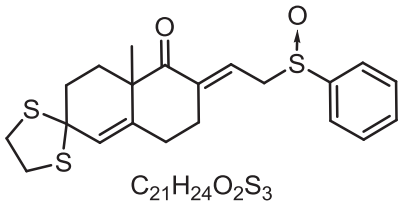
<u>*Conditions A:*</u> Ketone **VIII-3b** (201 mg, 0.5 mmol) was transformed according general procedure **VIII-A**, using HMDS (111 µL, 0.53 mmol), *n*-BuLi (1.33M, 376 µL) and sulfoxide **VIII-4a** (98 mg, 0.65 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate, 70:30 to 50:50) to afford the desired allylsulfoxide **VIII-2b** (221 mg, 80%) as a mixture of geometric isomers in a *E*/*Z* = 90:10 ratio. Each isomer was obtained as a 1:1 mixture of epimers.

<u>*Conditions B:*</u> Ketone **VIII-3b** (262 mg, 0.65 mmol) was transformed according general procedure **VIII-A**, using HMDS (144 µL, 0.68 mmol), *n*-BuLi (1.33M, 490 µL) and sulfoxide **VIII-4a** (75 mg, 0.5 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate, 70:30 to 50:50) to afford the desired allylsulfoxide **VIII-2b** (213 mg, 77%) as a mixture of geometric isomers in a *E*/*Z* = 90:10 ratio. Each isomer was obtained as a 1:1 mixture of epimers.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:*** 7.61-7.54 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.51-7.44 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.42 (t, *J* = 8.3 Hz, 0.5H, C(=O)C=CH 1st epi), 6.37 (*J* = 8.2 Hz, 0.5H, C(=O)C=CH 2nd epi), 5.30 (brs, 1H, C=CH), 3.74-3.59 (m, 2H, CH_2-SO), 3.46 (tt, *J* = 10.9 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1H, CH-O), 2.32-2.05 (m, 3H, CH_2+C**H**(H)), 2.00-1.39 (m, 8H), 1.27 (td, *J* = 13.1 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H, CH), 1.09-0.91 (m, 2H), 0.98 (s, 3H, Me), 0.87 (s, 9H, t-Bu), 0.77 (s, 3H, Me), 0.74 (s, 3H, Me), 0.04 (s, 6H, $Si(Me)_2$). ***For the (Z) isomer:*** 7.61-7.54 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.51-7.44 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.13 (t, *J* = 7.9 Hz, 0.5H, C(=O)C=CH 1st epi), 6.07 (t, *J* = 8.2 Hz, 0.5 H, C(=O)C=CH 2nd epi), 5.30 (brs, 1H, C=CH), 4.37-4.15 (m, 2H, CH_2-SO), 3.46 (tt, *J* = 10.9 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1H, CH-O), 2.52-2.36 (m, 1H, C**H**(H)), 2.32-2.05 (m, 3H, CH_2+C(H)**H**), 2.00-1.39 (m, 7H),

1.27 (td, *J* = 13.1 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H, CH), 1.09-0.91 (m, 2H), 0.98 (s, 3H, Me), 0.87 (s, 9H, t-Bu), 0.77 (s, 3H, Me), 0.74 (s, 3H, Me), 0.04 (s, 6H, $Si(Me)_2$). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:*** 207.0 (C=O 1st epi), 207.0 (C=O 2nd epi), 144.5 ((C=O)**C**=CH 1st epi), 144.4 (((C=O)**C**=CH 2nd epi), 142.7 (**C**=CH), 141.7 (C-Ar), 131.4 ((C=O)C=**C**H 1st epi), 131.3 ((C=O)C=**C**H 2nd epi), 129.1 (2xCH-Ar 1st epi), 129.0 (2xCH-Ar 2nd epi), 124.3 (2xCH-Ar 1st epi), 124.2 (2xCH-Ar 2nd epi), 121.6 (CH-Ar 1st epi), 121.6 (CH-Ar 2nd epi), 120.1 (C=**C**H), 72.3 (CH-O), 57.6 (CH 1st epi), 57.5 (CH 2nd epi), 50.1 (CH), 48.6 (CH), 47.9 (C 1st epi), 47.9 (C 2nd epi), 42.6 (CH_2), 37.1 (CH_2), 36.6 (C), 31.9 (CH_2), 31.2 (CH_2), 30.9 (CH), 30.7 (CH_2 1st epi), 30.7 (CH_2 2nd epi), 26.5 (CH_2 1st epi), 26.5 (CH_2 2nd epi), 25.9 (3xMe), 20.2 (CH_2), 19.4 (Me), 18.2 (C), 13.8 (Me 1st epi), 13.8 (Me 2nd epi), -4.7 ($Si(Me)_2$). ***For the (Z) isomer:*** 205.5 (C=O 1st epi), 205.3 (C=O 2nd epi), 144.4 ((C=O)**C**=CH 1st epi), 144.4 ((C=O)**C**=CH 2nd epi), 142.7 (**C**=CH), 141.7 (C-Ar), 131.4 ((C=O)C=**C**H 1st epi), 131.3 ((C=O)C=**C**H 2nd epi), 128.8 (2xCH-Ar 1st epi), 128.7 (2xCH-Ar 2nd epi), 124.2 (2xCH-Ar 1st epi), 124.0 (2xCH-Ar 2nd epi), 121.6 (CH-Ar 1st epi), 121.6 (CH-Ar 2nd epi), 120.1 (C=**C**H), 72.3 (CH-O), 57.6 (CH 1st epi), 57.5 (2nd epi), 50.0 (CH), 48.6 (CH), 42.5 (CH_2), 37.1 (CH_2), 36.6 (C), 31.9 (CH_2), 31.2 (CH_2), 30.9 (CH), 30.7 (CH_2 1st epi), 30.7 (CH_2 2nd epi) , 26.5 (CH_2 1st epi), 26.5 (CH_2 2nd epi), 25.9 (3xMe), 20.2 (CH_2), 19.4 (Me), 18.2 (C), 13.8 (Me 1st epi), 13.8 (Me 2nd epi), -4.7 ($Si(Me)_2$). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3063, 2949, 2933, 2903, 2857, 1730, 1651, 1471, 1462, 1444, 1373, 1252, 1219, 1088, 1055. **HRMS** (EI) calculated for $C_{33}H_{48}O_3SSi$-CH_3: 537.2859, found: 537.2850.

4a'-methyl-6'-(2-(phenylsulfinyl)ethylidene)-4',4a',7',8'-tetrahydro-3'H-spiro[[1,3]dithiolane-2,2'-naphthalen]-5'(6'H)-one **VIII-2c**



$C_{21}H_{24}O_2S_3$
M = 404.6 g.mol^{-1}

<u>*Conditions A:*</u> Ketone **VIII-3c**[91] (127 mg, 0.5 mmol) was transformed according general procedure **VIII-A**, using HMDS (111 µL, 0.53 mmol), *n*-BuLi (1.33M, 376 µL) and sulfoxide **VIII-4a** (98 mg, 0.65 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate, 70:30 to 50:50) to afford the desired allylsulfoxide **VIII-2c** (109 mg, 54%) as a mixture of geometric isomers in a *E*/*Z* = 60:40 ratio. Each isomer was obtained as a 1:1 mixture of diastereoisomer.

[91] Ketone **VIII-3c** was prepared in a racemic form following the literature procedure: (a) Kawanami, H.; Ikushima, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5147. (b) Golinski, M.; Brock, C. P.; Watt, D. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 773.

Conditions B: Ketone **VIII-3c** (165 mg, 0.65 mmol) was transformed according general procedure **VIII-A**, using HMDS (144 µL, 0.68 mmol), *n*-BuLi (1.33M, 490 µL) and sulfoxide **VIII-4a** (75 mg, 0.5 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate, 70:30 to 50:50) to afford the desired allylsulfoxide **VIII-2c** (146 mg, 72%) as a mixture of geometric isomers in a *E*/*Z* = 60:40 ratio. Each isomer was obtained as a 1:1 mixture of diastereoisomer.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:*** 7.62-7.54 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.54-7.46 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.39 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, (C=O)C=C**H** 1st dia), 6.39 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, (C=O)C=C**H** 2nd dia), 5.67 (s, 1H, C=CH), 3.66 (d, *J* = 8.5 Hz, C**H**(H)-SO), 3.39-3.31 (m, 3H, CH_2-S+C**H**(H)-S), 3.29-3.21 (m, 1H, C(H)**H**-SO), 2.63-2.51 (m, 1H, C(H)**H**-S), 2.21-1.98 (m, 6H, 3xCH_2), 1.91-1.77 (m, 2H, CH_2), 1.13 (s, 3H, Me). ***For the (Z) isomer:*** 7.62-7.54 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.54-7.46 (m, 3H, 3xCH-Ar), 6.16 (t, *J* = 8.6 Hz, (C=O)C=C**H** 1st dia),6.17 (t, *J* = 8.5 Hz, (C=O)C=C**H** 2nd dia), 5.68 (s, 1H, C=CH), 3.77 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H, C**H**(H)-SO), 3.60 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, C(H)**H**-SO), 3.39-3.31 (m, 3H, CH_2-S+C**H**(H)-S), 2.63-2.51 (m, 1H, C(H)**H**-S), 2.33-2.22 (m, 1H, C**H**(H)), 2.21-1.98 (m, 5H, C(H)**H**+2xCH_2), 1.91-1.77 (m, 2H, CH_2), 1.20 (s, 3H, Me).

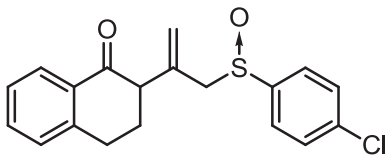
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:*** 202.4 (C=O), 142.6 ((CO)**C**=CH), 141.7 ((**C**=CH), 139.0 (C-Ar), 131.3 (CH-Ar), 129.0 (2xCH-Ar), 128.0 (C=**C**H), 124.5 ((CO)C=**C**H), 124.0 (2xCH-Ar), 64.5 (C), 55.4 (CH_2-SO), 47.9 (C-Me), 39.6 (CH_2), 37.7 (CH_2), 31.3 (CH_2), 28.8 (CH_2), 26.6 (CH_2), 24.7 (CH_2). ***For the (Z) isomer:*** 202.6 (C=O), 142.3 ((CO)**C**=CH), 142.2 (**C**=CH), 139.1 (C-Ar), 131.3 (CH-Ar), 129.0 (2xCH-Ar), 128.0 (C=**C**H), 124.1 (2xCH-Ar), 123.8 ((CO)C=**C**H), 64.5 (C), 55.2 (CH_2-SO), 47.9 (C-Me), 40.0 (CH_2), 37.7 (CH_2), 31.3 (CH_2), 29.0 (CH_2), 26.8 (CH_2), 24.8 (CH_2).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3064, 2948, 2925, 2859, 1695, 1648, 1616, 1478, 1444, 1373, 1319, 1305, 1274, 1191, 1088, 1072, 1055.

HRMS (EI) calculated for $C_{21}H_{24}O_2S_3$: 404.0938, found: 404.0943.

2-(1-((4-chlorophenyl)sulfinyl)propan-2-ylidene)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one and 2-(3-((4-chlorophenyl)sulfinyl)prop-1-en-2-yl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one	VIII-2'd and VIII-2d

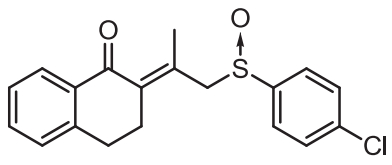
Conditions B: α -tetralone **VIII-3a** (87 µL, 0.65 mmol) was transformed according general procedure **VIII-A**,[92] using HMDS (144 µL, 0.68 mmol), *n*-BuLi (1.33M, 490 µL) and sulfoxide **VIII-5a** (99 mg, 0.5 mmol). The mixture was allowed to warm to 0 °C before quenching and after usual work up, the residue was purified by flash chromatography over silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 70:30 to 60:40) to yield allylsulfoxide **VIII-2'd** (51 mg, 39%) as a 65:35 mixture of diastereoisomers and allylsulfoxide **VIII-2d** (49 mg, 39%) as a mixture of geometric isomers in a *E*/*Z* = 85:15 ratio.



$C_{19}H_{18}ClO_2S$
M = 344.9 g.mol^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the major diastereoisomer:*** 7.98-7.93 (m, 1H, CH-Ar), 7.63-7.57 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.48-7.42 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.30-7.26 (m, 1H, CH-Ar), 7.20 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH-Ar), 6.18 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, C=C**H**(H)), 5.70 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, C=C(H)**H**), 3.0-2.92 (m, 2H, CH_2-SO), 2.87 (dd, *J* = 15.7 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H, CH-CO), 2.74-2.61 (m, 1H, C**H**(H)), 2.23-2.08 (m, 2H, CH_2), 1.80-1.68 (m, 1H, C(H)**H**). ***For the minor diastereoisomer:*** 7.98-7.93 (m, 1H, CH-Ar), 7.63-7.57 (m, 2H, 2xCH-Ar), 7.48-7.42 (m, 3H, 3xCH-Ar), 7.30-7.26 (m, 1H, CH-Ar), 7.20 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH-Ar), 6.18 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, C=C**H**(H)), 5.70 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, C=C(H)**H**), 3.0-2.92 (m, 2H, CH_2-SO), 2.74-2.61 (m, 2H, CH-CO+C**H**(H)), 2.23-2.25 (m, 2H, CH_2), 1.80-1.68 (m, 1H, C(H)**H**). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the major diastereoisomer:*** 198.2 (C=O), 152.5 (**C**=CH_2), 143.7 (C-Ar), 140.9 (C-Ar), 137.5 (C-Ar), 133.5 (CH-Ar), 132.0 (C-Ar), 129.5 (2xCH-Ar), 128.7 (CH-Ar), 127.3 (CH-Ar), 126.6 (2xCH-Ar), 118.3 (C=**C**H_2), 46.1 (**C**H-CO), 28.6 (CH_2), 28.1 (CH_2), 28.0 (CH_2). ***For the minor diastereoisomer:*** 198.3 (C=O), 152.0 (**C**=CH_2), 143.7 (C-Ar), 141.0 (C-Ar), 137.5 (C-Ar), 133.4 (CH-Ar), 132.0 (C-Ar), 129.5 (2xCH-Ar), 128.7 (CH-Ar), 127.3 (CH-Ar), 126.7 (2xCH-Ar), 119.5 (C=**C**H_2), 46.5 (**C**H-CO), 28.8 (CH_2), 28.4 (CH_2), 28.1 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3067, 3028, 2934, 2864, 1728, 1687, 1601, 1576, 1474, 1455, 1434, 1390, 1359, 1287, 1222, 1115, 1092, 1080, 1057. **HRMS** (EI) calculated for $C_{19}H_{18}ClO_2S$: 344.0638, found: 344.0645.

[92] Except that allenylsulfoxide **VIII-5a** was used and that the reaction medium was allowed to warm to 0 °C before quenching.



$C_{19}H_{18}ClO_2S$
M = 344.9 g.mol^{-1}

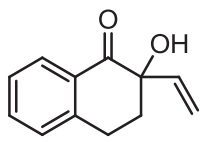
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:*** 7.98 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, CH-Ar), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.45 (td, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, CH-Ar), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH-Ar), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH-Ar), 4.55 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, C**H**(H)-SO), 3.85 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, C(H)**H-**SO), 2.96-2.83 (m, 3H, CH_2+C**H**(H)), 2.81-2.70 (m, 1H, C(H)**H**), 2.09 (s, 3H, Me). ***For the (Z) isomer:*** 8.06 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H, CH-Ar), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.45 (td, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, CH-Ar), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH-Ar), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH-Ar), 3.98 (d, 1H, *J* = 12.2 Hz, C**H**(H)-SO), 3.59 (d, 1H, *J* = 12.2 Hz, C(H)**H-**SO), 2.96-2.83 (m, 3H, CH_2+C**H**(H)), 2.81-2.70 (m, 1H, C(H)**H**), 2.09 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the (E) isomer:*** 189.1 (C=O), 143.2 (C=**C**Me), 142.7 (C-Ar), 138.6 (C-Ar), 136.8 (C-Ar), 135.2 (C-Ar), 134.0 ((CO)**C**=C), 133.2 (CH-Ar), 129.1 (2xCH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 126.9 (CH-Ar), 125.6 (2xCH-Ar), 64.8 (CH_2-SO), 29.4 (CH_2), 28.7 (CH_2), 23.2 (Me). ***For the (Z) isomer:*** 189.1 (C=O), 143.3 (C=**C**Me), 142.7 (C-Ar), 138.6 (C-Ar), 136.8 (C-Ar), 135.2 (C-Ar), 134.0 ((CO)**C**=C), 133.2 (CH-Ar), 129.5 (2xCH-Ar), 128.3 (CH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 126.8 (CH-Ar), 65.3 (CH_2-SO), 29.3 (CH_2), 28.8 (CH_2), 22.5 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3048, 2983, 2932, 2855, 1730, 1659, 1603, 1475, 1456, 1391, 1299, 1264, 1238, 1215, 1157, 1090, 1044. **HRMS** (EI) calculated for $C_{19}H_{18}ClO_2S$: 344.0638, found: 344.0633.

GENERAL PROCEDURE VIII-B : MISLOW-BRAVERMAN-EVANS REARRANGEMENT OF ALLYLIC SULFOXIDES

Allylic sulfoxide **VIII-2** (n mmol) was dissolved in *iso*-propanol (4n mL) and triphenylphosphine (2n mmol) was added. The resulting solution was refluxed until the TLC showed no remaining starting sulfoxide. The reaction mixture was evaporated to dryness fand ull conversion was checked by ^{1}H NMR. The residue was then purified by flash chromatography over neutralized silica gel to yield the desired α-keto vinylcarbinol **VIII-1**.[93]

[93] Triethylamine 2% was added to the solvent of elution.

2-hydroxy-2-vinyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one **VIII-1a**

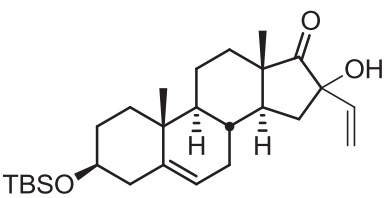


$C_{12}H_{12}O_2$
M = 188.2 g.mol^{-1}

α-tetralone **VIII-3a** (67 µL, 0.5 mmol) was transformed following general procedure **VIII-A** (conditions A). After simple work up, the crude mixture was engaged in the next step without any purification. The reaction was considered to be quantitative and the residue was transformed following general procedure **VIII-B** using *i*-PrOH (2 mL) and PPh_3 (262 mg, 1 mmol) to give the crude α-keto vinylcarbinol. The reaction was finished after 50 minutes of reflux. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ether/Et_3N, 88:10:2 to 78:20:2) to yield α-keto vinylcarbinol **VIII-1a** (75 mg, 80%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 8.04 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH-Ar), 7.53 (ddd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH-Ar), 7.35 (ddd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH-Ar), 7.27 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH-Ar), 6.06 (dd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 10.7 Hz, 1H, C**H**=CH_2), 5.31 (dd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H, CH=C**H$_{trans}$**(H)), 5.21 (dd, *J* = 10.7 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H, C=C(H)**H$_{cis}$**), 3.97 (brs, 1H, OH), 3.14 (ddd, *J* = 17.7 Hz, *J* = 12.5 Hz, *J* = 5.4 Hz, 1H, C**H**(H)-CAr), 3.00 (ddd, *J* = 17.7 Hz, *J* = 5.1 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, C(H)**H**-CAr), 2.36-2.23 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 199.3 (C=O), 143.8 (CAr), 136.6 (CH-Ar), 134.1 (CH-Ar), 130.6 (CAr), 129.0 (CH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 126.9 (CH-Ar), 126.7 (**C**H=CH_2), 117.1 (CH=**C**H_2), 76.7 (C-OH), 35.4 (**C**H_2-CAr), 26.4 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3508, 2935, 1693, 1604, 1456, 1286, 1222, 1158, 1084. **HRMS** (EI) calculated for $C_{12}H_{12}O_2$: 188.0837, found: 188.0842.

(3S,8R,9S,10R,13S,14S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-16-hydroxy-10,13-dimethyl-16-vinyl-3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17(2H)-one **X**



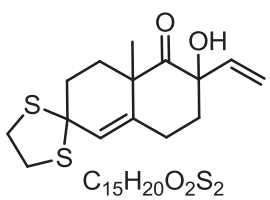
$C_{27}H_{44}O_3Si$
M = 444.7 g.mol^{-1}

Ketone **VIII-3b** (201 mg, 0.5 mmol) was transformed following general procedure **VIII-A** (conditions A). After simple work up, the crude mixture was engaged in the next step without any purification. The reaction was considered to be quantitative and the residue was transformed following general procedure **VIII-B** using *i*-PrOH (2 mL) and PPh_3 (262 mg, 1 mmol) to give the crude α-keto vinylcarbinol.

The reaction was finished after 2 h 30 minutes of reflux. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ether/Et_3N, 93:5:2 to 78:20:2) to yield *α*-keto vinylcarbinol **VIII-1b** (158 mg, 71%) as a mixture of diastereoisomers iin a 60:40 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the major epimer:*** 5.92 (dd, *J* = 17.2 Hz, *J* = 10.7 Hz, 1H, C**H**=CH_2), 5.35 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, CH=C**H**$_{trans}$(H)), 5.33 (brs, 1H, C=CH), 5.21 (dd, *J* = 10.7 Hz, *J* = 0.4 Hz, 1H, CH=C(H)**H**$_{cis}$), 3.52-3.42 (m, 1H, CH-O), 2.50 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, OH), 2.30-2.00 (m, 4H), 1.92-1.24 (m, 13H), 1.02 (s, 3H, Me), 0.95 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, *t*-Bu), 0.05 (s, 6H, 2xSiMe). ***For the minor epimer:*** 5.86 (dd, *J* = 17.6 Hz, *J* = 10.5 Hz, 1H, C**H**=CH_2), 5.33 (brs, 1H, C=CH), 5.20 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH=C**H**$_{cis}$(H)), 5.19 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CH=C(H)**H**$_{trans}$), 3.52-3.42 (m, 1H, CH-O), 2.80 (s, 1H, OH), 2.30-2.00 (m, 4H), 1.92-1.24 (m, 13H), 1.04 (s, 3H, Me), 1.02 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, *t*-Bu), 0.05 (s, 6H, 2xSiMe). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the major epimer:*** 218.7 (C=O), 141.6 (**C**=CH), 139.3 (**C**H=CH_2), 120.3 (C=**C**H), 114.8 (CH=**C**H_2), 79.2 (C-OH), 72.3 (CH-O), 50.2 (CH), 48.2 (C), 47.3 (CH), 42.7 (CH_2), 37.2 (CH_2), 36.7 (C), 36.0 (CH_2), 31.9 (CH_2), 31.8 (CH_2), 31.0 (CH), 30.6 (CH_2), 25.9 (*t*-Bu), 20.1 (CH_2), 19.4 (Me), 18.2 (C), 13.6 (Me), -4.6 (2xSiMe). ***For the minor epimer:*** 218.7 (C=O), 141.7 (**C**=CH), 138.3 (**C**H=CH_2), 120.2 (C=**C**H), 115.6 (CH=**C**H_2), 80.2 (C-OH), 72.4 (CH-O), 50.4 (CH), 48.2 (C), 46.4 (CH), 42.7 (CH_2), 37.2 (CH_2), 36.7 (C), 36.1 (CH_2), 31.9 (CH_2), 31.7 (CH_2), 30.9 (CH_2), 30.6 (CH), 25.9 (*t*-Bu), 20.0 (CH_2), 19.4 (Me), 18.2 (C), 15.2 (Me), -4.6 (2xSiMe). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3568, 3054, 2933, 2903, 2857, 1747, 1471, 1462, 1374, 1325, 1264, 1199, 1092. **HRMS** (EI) calculated for $C_{27}H_{44}O_3Si$-*t*-Bu: 387.2356, found: 387.2366.

6'-hydroxy-4a'-methyl-6'-vinyl-4',4a',7',8'-tetrahydro-3'H-spiro[[1,3]dithiolane-2,2'-naphthalen]-5'(6'H)-one **VIII-1c**



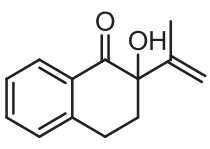
$C_{15}H_{20}O_2S_2$
M = 296.4 g.mol^{-1}

Ketone **VIII-3c** (127 mg, 0.5 mmol) was transformed following general procedure **VIII-A** (conditions A). After simple work up, the crude mixture was engaged in the next step without any purification. The reaction was considered to be quantitative and the residue was transformed following general procedure **VIII-B** using *i*-PrOH (2 mL) and PPh_3 (262 mg, 1 mmol) to give the crude *α*-keto vinylcarbinol. The reaction was finished after 3 h of reflux.

The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ether/Et_3N, 93:5:2 to 83:15:2) to yield α-keto vinylcarbinol **VIII-1c** (92 mg, 62%) as a mixture of diastereoisomers iin a 70:30 ratio.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the major diastereoisomer:*** 6.01 (dd, *J* = 17.1 Hz, *J* = 10.6 Hz, 1H, C**H**=CH_2), 5.72 (brs, 1H, C=C**H**), 5.40 (dd, *J* = 17.1 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H, CH=C$\mathbf{H}_{trans}$(H)), 5.24 (dd, *J* = 10.6 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H, C=C(H)$\mathbf{H}_{cis}$), 3.87 (s, 1H, OH), 3.41-3.32 (m, 3H, CH_2-S+C**H**(H)-S), 3.26-3.17 (m, 1H, C(H)**H**-S), 2.73-2.57 (m, 1H, C**H**(H)), 2.46-2.39 (m, 1H, C(H)**H**), 2.29-2.24 (m, 1H, C**H**(H)), 2.23-2.13 (m, 3H, CH_2+C(H)**H**), 1.97-1.84 (m, 2H, CH_2), 1.32 (s, 3H, Me). ***For the minor diastereoisomer:*** 6.10 (dd, *J* = 17.2 Hz, *J* = 10.6 Hz, 1H, C**H**=CH_2), 5.70 (brs, 1H, C=C**H**), 5.45 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, CH=C$\mathbf{H}_{trans}$(H)), 5.30 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, CH=C(H)$\mathbf{H}_{cis}$), 4.14 (s, 1H, OH), 3.32 (m, 3H, CH_2-S+C**H**(H)-S), 3.26-3.17 (m, 1H, C(H)**H**-S), 3.26-3.17 (m, 1H, C(H)**H**-S), 2.73-2.57 (m, 1H, C**H**(H)), 2.35 (dt, *J* = 13.1 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H, C(H)**H**), 2.23-2.13 (m, 3H, CH_2+ C**H**(H)), 2.11-2.03 (m, 1H, C(H)**H**), 1.97-1.84 (m, 2H, CH_2), 1.28 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the major diastereoisomer:*** 214.7 (C=O), 137.3 (**C**=CH), 136.8 (**C**H=CH_2), 129.3 (C=**C**H), 117.2 (CH=**C**H_2), 78.0 (C-OH), 64.6 (C), 46.3 (**C**-Me), 40.2 (CH_2-S), 39.6 (CH_2-S), 37.1 (CH_2), 32.9 (CH_2), 30.9 (CH_2), 25.4 (CH_2), 24.0 (Me). ***For the minor diastereoisomer:*** 213.8 (C=O), 139.8 (**C**=CH), 138.0 (**C**H=CH_2), 128.5 (C=**C**H), 116.6 (CH=**C**H_2), 77.8 (C-OH), 64.4 (C), 48.4 (**C**-Me), 40.3 (CH_2-S), 39.7 (CH_2-S), 37.1 (CH_2), 36.7 (CH_2), 31.8 (CH_2), 28.3 (CH_2), 24.9 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3499, 3096, 2949, 2926, 2861, 1715, 1647, 1461, 1445, 1435, 1400, 1374, 1356, 1276, 1260, 1240, 1212, 1162, 1140, 1083. **HRMS** (EI) calculated for $C_{15}H_{20}O_2S_2$: 296.0905, found: 296.0902.

2-hydroxy-2-(prop-1-en-2-yl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one **VIII-1d**

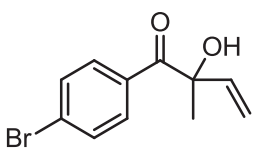


$C_{13}H_{14}O_2$
M = 202.2 g.mol^{-1}

A solution of allylsulfoxide **VIII-2d** (48 mg, 0.14 mmol) and PPh_3 (73 mg, 0.28 mmol) in THF (0.4 mL) was refluxed for 3 h 30 minutes, after which the TLC showed no remaining starting material. The reaction medium was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ether/Et_3N, 93:5:2 to 83:15:2) to yield α-keto vinylcarbinol **VIII-1d** (23 mg, 80%).

8.06 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH-Ar), 7.50 (ddd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH-Ar), 7.34 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH-Ar), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH-Ar), 4.89 (q, *J* = 1.0 Hz, 1H, C=C**H**(H)), 4.48 (s 1H, C=C(H)**H**), 3.88 (s, 1H, OH), 2.92 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H, CH_2-CAr), 2.49 (td, *J* = 13.4 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H, C**H**(H)-CAr), 2.49 (td, *J* = 13.4 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H, C(H)**H**-CAr), 1.91 (s, 3H, Me). 201.1 (C=O), 144.3 (CAr), 144.0 (**C**=CH_2), 134.0 (CH-Ar), 131.3 (CAr), 128.9 (CH-Ar), 127.3 (CH-Ar), 126.8 (CH-Ar), 114.5 (C=**C**H_2), 78.5 (C-OH), 33.1 (**C**H_2-CAr), 26.5 (CH_2), 18.2 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3515, 3081, 3045, 2956, 2939, 1691, 1643, 1604, 1549, 1456, 1431, 1363, 1291, 1236, 1213, 1183, 1157, 1132, 1083. **HRMS** (EI) calculated for $C_{13}H_{14}O_2$-H_2O: 184.0888, found: 184.0885.

1-(4-bromophenyl)-2-hydroxy-2-methylbut-3-en-1-one — VIII-1e



$C_{11}H_{11}BrO_2$
M = 255.1 g.mol^{-1}

Ketone **VIII-3e** (107 mg, 0.5 mmol) was transformed following general procedure **VIII-A** (conditions A). After simple work up, the crude mixture was engaged in the next step without any purification. The reaction was considered to be quantitative and the residue was transformed following general procedure **VIII-B** using *i*-PrOH (2 mL) and PPh_3 (262 mg, 1 mmol) to give the crude *α*-keto vinylcarbinol. The reaction was finished after 8 h of reflux. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ether/Et_3N, 93:5:2 to 83:15:2) to yield *α*-keto vinylcarbinol **VIII-1e** (63 mg, 50%).

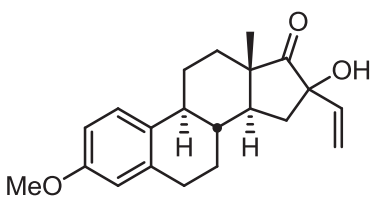
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2xCH-Ar), 6.17 (dd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 10.6 Hz, 1H, C**H**=CH_2), 5.53 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, CH=C**H$_{trans}$**(H)), 5.35 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, CH=C(H)**H$_{cis}$**), 4.20 (brs, 1H, OH), 1.65 (s, 3H, Me).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 201.0 (C=O), 140.2 (**C**H=CH_2), 131.8 52xCH-Ar), 132.3 (C-Ar), 131.6 (2xCH-Ar), 128.6 (C-Ar), 116.7 (CH=**C**H_2), 78.5 (C-OH), 26.0 (Me).).

IR (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3611, 3467, 2980, 2936, 2739, 2602, 2496, 1677, 1585, 1484, 1448, 1397, 1370, 1350, 1253, 1192, 1176, 1140, 1074, 1012.

HRMS (EI) calculated for $C_{11}H_{11}BrO_2$: 253.9942, found: 253.9933.

16-hydroxy-3-methoxy-13-methyl-16-vinyl-7,8,9,11,12,13,15,16-octahydro-6H-cyclopenta[a]phenanthren-17(14H)-one **VIII-1f**



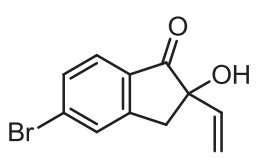
$C_{21}H_{26}O_3$
M = 326.4 g.mol^{-1}

Ketone **VIII-3f**[94] (142 mg, 0.5 mmol) was transformed following general procedure **VIII-A** (conditions A).[95] After simple work up, the crude mixture was engaged in the next step without any purification. The reaction was considered to be quantitative and the residue was transformed following general procedure **VIII-B** using *i*-PrOH (2 mL) and PPh_3 (262 mg, 1 mmol) to give the crude α-keto vinylcarbinol. The reaction was finished after 50 minutes of reflux. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ether/Et_3N, 88:10:2 to 78:20:2) to yield α-keto vinylcarbinol **VIII-1f** (81 mg, 50%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) ***For the major epimer:*** 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, CH-Ar), 6.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, CH-Ar), 6.70 (s, 1H, CH-Ar), 6.00 (dd, *J* = 17.2 Hz, *J* = 10.7 Hz, 1H, C**H**=CH_2), 5.44 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, CH=C**H$_{trans}$**(H)), 5.29 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH=C(H)**H$_{cis}$**), 3.83 (s, 3H, OMe), 2.98-2.93 (m, 2H, CH_2), 2.71 (brs, 1H, OH), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.75-1.43 (m, 5H), 1.04 (s, 3H, Me). ***For the minor epimer:*** 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, CH-Ar), 6.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, CH-Ar), 6.70 (s, 1H, CH-Ar), 5.97 (dd, *J* = 17.4 Hz, *J* = 10.8 Hz, 1H, C**H**=CH_2), 5.30 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, CH=C**H$_{trans}$**(H)), 5.29 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, C=(H)**H$_{cis}$**), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.17 (brs, 1H, OH), 2.98-2.93 (m, 2H, CH_2), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.75-1.43 (m, 5H), 1.13 (s, 3H, Me). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) ***For the major epimer:*** 218.5 (C=O), 157.5 (CAr-O), 139.2 (**C**H=CH_2), 137.6 (C-Ar), 131.7 (C-Ar), 126.2 (CH-Ar), 115.0 (CH=**C**H_2), 113.8 (CH-Ar), 111.5 (CH-Ar), 79.3 (C-OH), 55.1 (OMe), 48.6 (C), 46.0 (CH), 44.0 (CH), 37.8 (CH), 35.9 (CH_2), 31.9 (CH_2), 29.5 (CH_2), 26.4 (CH_2), 25.6 (CH_2), 13.7 (Me). ***For the minor epimer:*** 220.0 (C=O), 157.5 (CAr-O), 138.3 (**C**H=CH_2), 137.5 (C-Ar), 131.7 (C-Ar), 126.1 (CH-Ar), 115.7 (CH=**C**H_2), 113.8 (CH-Ar), 111.5 (CH-Ar), 80.3 (C-OH), 55.1 (OMe), 47.8 (C), 45.8 (CH), 43.8 (CH), 37.4 (CH), 35.7 (CH_2), 31.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 26.7 (CH_2), 25.6 (CH_2), 15.5 (Me). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 3566, 3473, 2935, 2863, 2836, 1746, 1610, 1577, 1502, 1465, 1454, 1375, 1316, 1281, 1256, 1237, 1188, 1161, 1151, 1043. **HRMS** (EI) calculated for $C_{21}H_{26}O_3$: 326.1882, found: 326.1878.

[94] For the preparation of ketone**VIII-1f**, see: Pelletier, J. D.; Labrie, F. Poirrier, D. *Steroids* **1994**, *59*, 536.
[95] Except that the ketone needed 4n mmol (2 mL) to dissolve completely.

5-bromo-2-hydroxy-2-vinyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one **VIII-1g**



$C_{11}H_9BrO_2$
M = 253.1 g.mol^{-1}

Ketone **VIII-3g** (106 mg, 0.5 mmol) was transformed following general procedure **VIII-A** (conditions A). After simple work up, the crude mixture was engaged in the next step without any purification. The reaction was considered to be quantitative and the residue was transformed following general procedure **VIII-B** using *i*-PrOH (2 mL) and PPh_3 (262 mg, 1 mmol) to give the crude *α*-keto vinylcarbinol. The reaction was finished after 50 minutes of reflux. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ether/Et_3N, 88:10:2 to 78:20:2) to yield *α*-keto vinylcarbinol **VIII-1g** (23 mg, 18%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm)) 7.63 (m, 2H, 2H, 2xCH-Ar), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH-Ar), 5.87 (dd, *J* = 17.2 Hz, *J* = 10.6 Hz, 1H, C**H**=CH_2), 5.39 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, CH=C**H**$_{trans}$(H)), 5.22 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, CH=C(H)**H**$_{cis}$), 3.36 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, C**H**(H)), 3.28 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, C(H)**H**), 2.88 (brs, 1H, OH). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm)) 204.2 (C=O), 152.4 (C-Ar), 137.6 (**C**H=CH_2), 132.6 (C-Ar), 131.8 (CH-Ar), 131.4 (C-Ar), 130.0 (CH-Ar), 126.1 (CH-Ar), 115.5 (CH=**C**H_2), 80.8 (C-OH), 40.8 (CH_2). **IR** (ν (cm^{-1}), CCl_4) 35557, 2959, 2928, 2856, 1730, 1597, 1431, 1416, 1316, 1288, 1265, 1205, 1176, 1082, 1059. **HRMS** (EI) calculated for $C_{11}H_9BrO_2$: 251.9786, found: 251.9783.