



HAL
open science

Application de la Chimie Radicalaire des Xanthates à la Synthèse de Composés Biologiquement Actifs Possédant un Noyau Aromatique

Raphaël Guignard

► **To cite this version:**

Raphaël Guignard. Application de la Chimie Radicalaire des Xanthates à la Synthèse de Composés Biologiquement Actifs Possédant un Noyau Aromatique. Chimie organique. Ecole Polytechnique X, 2013. Français. NNT : . pastel-00938415

HAL Id: pastel-00938415

<https://pastel.hal.science/pastel-00938415>

Submitted on 29 Jan 2014

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 l'obtention du grade de

Docteur de l'École Polytechnique

Spécialité : Chimie Organique

par

Raphaël Guignard

**Application de la Chimie Radicalaire des Xanthates à
la Synthèse de Composés Biologiquement Actifs
Possédant un Noyau Aromatique**

Soutenance effectuée le 30 octobre 2013 devant un jury composé de :

Pr. François COUTY

Rapporteur

Pr. Andreas GANSÄUER

Président

Dr. Jean-François POISSON

Rapporteur

Pr. Samir ZARD

Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Je voudrais exprimer mes remerciements à toutes les personnes que j'ai pu rencontrer au cours de ma thèse mais aussi au cours de mon master et qui ont contribué au bon déroulement de ces quatre années passées au DCSO.

Ma première pensée va tout d'abord au professeur Samir Zard qui, après avoir été mon enseignant, fut mon directeur de thèse. Un immense merci à toi pour la richesse de ton enseignement, pour la liberté que tu m'as laissée et pour la confiance que tu m'as témoignée. Tu as été présent tout au long de ma thèse pour parler des difficultés que je pouvais rencontrer mais surtout, tu as toujours su trouver du temps pour discuter des nombreuses idées farfelues que j'ai pu avoir. À défaut de la réaction du siècle, je suis toujours ressorti de ces discussions un peu plus riche qu'avant, car en plus d'être un grand chimiste, tu es un excellent professeur.

Je tiens ensuite à remercier chaleureusement Béatrice pour sa gentillesse, sa constante bonne humeur et pour tout ce qu'elle a pu faire pour moi. Je ne sais pas comment tournerait le laboratoire sans toi. C'est un véritable bonheur que d'avoir pu travailler avec toi au labo 2, surtout que j'ai beaucoup appris à tes côtés, notamment des dizaines de petites astuces géniales qui ne s'inventent pas mais qui changent tout. Tu as toujours été prête à m'aider quand j'en avais besoin et je ne compte pas les heures que tu as dû perdre pour moi. Du fond du cœur, merci !

Mes remerciements vont ensuite à Fabien Gagosz, parfois père spirituel de substitution, pour tous les moments passés dans son bureau à discuter de chimie et à jouer au grand jeu du « Et si... » : et si on rajoutait ça..., et si on modifiait ça..., et si on enlevait ça..., et si... Tu as le don pour transmettre ta passion même s'il arrive quelquefois que tu nous perdes en cours de route au milieu d'un tableau Velleda archiplein.

Je tiens aussi à remercier Yvan Six avec qui j'ai eu loisir de faire un peu de mécanique, d'électronique, de robotique, d'informatique et de nettoyage au cours de longues séances de réparation de la RMN.

Un autre grand merci à Brigitte pour l'ensemble de son travail, pour tout ce qu'elle a organisé et pour sa réactivité lorsque j'ai pu rencontrer des difficultés. J'ai beaucoup apprécié nos heures de discussions sur tout et sur rien et toutes nos rigolades. J'espère que tu auras une petite pensée pour moi quand tu allumeras tes superbes lampes réalisées avec tant de brio.

Je dois aussi un gros merci à notre maître verrier pour avoir conçu, réparé, colmaté, coupé et poncé toutes sortes de pièces de verrerie, parfois en catastrophe. Il a pris le temps de me montrer certaines techniques qui me seront fort utiles dans ma future vie de bricoleur du dimanche.

Je me dois maintenant d'effectuer le désormais traditionnel tour des laboratoires. Au labo 1 nous avons tout d'abord Hélène. Tu es une véritable perle, toujours souriante, gaie et prête à rire, même des blagues sur toi que tu ne comprenais pas. Je me suis fait une véritable joie de venir rédiger à tes côtés au cours de mes derniers mois passés au labo. J'ai ensuite une pensée pour Jiri, reparti vers un avenir bien meilleur dans son pays. Je t'ai déjà dit que je pensais que tu étais un « sage » (et non pas un vieux singe comme tu te plais à le raconter) et ton soutien m'a été très précieux à certains moments de ma thèse. J'espère pouvoir un jour débattre à nouveau chimie avec (ou contre ?) toi.

Passons au labo 2, le meilleur de tous. Un premier immense merci à Colombe qui après un déménagement très bien vu du labo 5 est devenue ma co-labo pour 3 ans. Camarade de parcours depuis des années, tu as su supporter et t'adapter près de 8 h par jour à mes goûts musicaux, mes blagues pourries et mes périodes de « j'sais pas c'que j'ai ». Je te dois mes meilleurs souvenirs de thèse et la majeure partie de la bonne ambiance de travail qu'il y a pu avoir au labo 2. Je suis aussi très heureux avoir pu vivre de près l'expérience My : chansons d'amour et variété française à tue-tête. Heureusement que la verrerie n'est pas en cristal ! Tu es un amour et j'espère que tu n'auras pas trop à subir des gens qui en abusent pour t'embêter.

Entre les labos 2 et 3 se trouve un lieu particulier, une sorte de crèche, où sont envoyés les chimistes les plus immatures. Pierre S., tu m'as bien fait rire avec tes chansons Disney à fond, tes chapeaux de ballons gonflés à l'hélium, tes canards morts, tes belles boîtes, tes « allumer le feu » bien placés et surtout ta fameuse réplique culte de 14h30 : « y'a pas quelqu'un qui rentre bientôt » ? Si tu te rappelles que tu as fait l'X et pas les Ponts, tu devrais avoir une belle et longue vie devant toi. À Guilhem aussi un gros merci pour les bons moments passés ensemble, pour les discussions diverses et avariées sur tout et surtout sur n'importe quoi ainsi que pour les tentatives de trouver le job du siècle. Ce n'était pas forcément super bien parti avec toi et, tu ne le sais peut-être pas, mais j'ai changé ma vision d'appréhender pas mal de choses grâce à toi.

Au labo 3, gravé à jamais dans mon esprit par ses formules percutantes, aiguisées et toujours bien (dé)placées, je nomme Fabien, notre éternel « toutouyouteur » quittant le labo avec son petit sac de sport. Je te préviens que si je sombre dans l'alcoolisme à cause de ton astuce de la levure de bière, tu devras me rendre des visites en désintox.

Je tiens aussi à remercier le raggae-man du labo 4, alias Laurent D., pour ses blagues, sa bonne humeur, ses discussions en retour de RER, ses conseils de chimie (que j'aurais dû écouter un peu plus d'ailleurs) et la vision de lui traitant ses réactions à moitié en costard. Tu m'as aussi bien fait rigoler avec tes quelques montages dits « usines à gaz », véritables monstres de verrerie pour réaction bien pépiteuses. Merci aussi à Zhibo, le premier colon chinois du DCSO venu en repérage. Cela a été un plaisir de te rencontrer et de te taxer des grammes de xanthates tous beaux tous propres.

Nous voilà déjà au bout du couloir, labo 5. J'embrasse chaleureusement notre Benoit national, ou Baby pour les intimes, l'homme qui pourrait manger sur sa paillasse, qui n'a pas besoin de blouse et qui fait ses colonnes au Velleda. Ton petit accent de la ville roze et, surtout tes macarons, ont manqués à la fin de ma thèse. Enfin, je tiens à remercier Pierre FdB, l'homme en carton qui pense que le sport est bon pour sa santé, pour l'ensemble de nos échanges depuis son arrivés. Lorsque je passais devant le labo 5, un seul regard suffisait et tout été dit. J'en rigolais souvent dans tout le couloir. Puisse-tu garder cette fraîcheur.

Cette liste n'est bien sûr pas exhaustive et je voudrais exprimer ma gratitude à l'ensemble des autres personnes qui sont passées par le laboratoire et qui ont-elles aussi contribuées aux bons moments. Parmi les plus anciens, je pense à Yann, mon premier papa dans la chimie, Marie-Gabrielle, la lady Gaga du labo, Medhi, le gros nounours, Laurent P., notre shérif, mais aussi Rama, Fred, Alice, Guillaume R. et Rémi. Parmi les moins anciens, j'embrasse Juju Brioche, Guillaume B., Ewelina U., Shiguang, Songzhe, Valentin, Pavels, Joana, Mario, Zieping et Ling.

Il me reste à remercier ma famille, mes parents, ma sœur et mon frère, qui m'ont toujours soutenu dans ce que je faisais même sils ne comprennent pas grand-chose à ce manuscrit. Et enfin Jessica, qui a vécu cette thèse jour après jour avec moi de l'intérieur et qui m'a changé les idées et remonté le moral dans les moments moins faciles.

SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS	13
INTRODUCTION GÉNÉRALE	19
I. INTRODUCTION A LA CHIMIE RADICALE	25
A. INTRODUCTION GENERALE A LA CHIMIE RADICALE	27
1. <i>Introduction</i>	27
2. <i>Généralités sur les radicaux</i>	28
3. <i>Stabilité</i>	28
4. <i>Réactions radicalaires par propagation de chaîne</i>	30
a) Principe	30
b) Présentation de quelques « classiques »	32
(1) Les hydrures d'étain	32
(2) Les esters de Barton	35
(3) Réaction par transfert d'atomes ou de groupes	39
5. <i>Conclusion</i>	41
B. INTRODUCTION A LA CHIMIE RADICALE DES XANTHATES	42
1. <i>L'indispensable prérequis : la réaction de Barton-McCombie</i>	42
2. <i>Genèse de la chimie radicalaire des xanthates</i>	44
3. <i>Mécanisme de la chimie radicalaire par transfert de xanthate</i>	46
4. <i>Les différentes voies d'accès aux xanthates</i>	48
5. <i>Illustrations de l'intérêt des xanthates en synthèse</i>	49
a) Additions intermoléculaires	49
b) Cyclisations	51
c) Cyclisations sur un noyau aromatique	52
d) Réactions de fragmentation	55
e) Radicaux azotés	56
f) Transformations des xanthates	57
(1) Transformations radicalaires	57
(2) Transformations ioniques	58
6. <i>Applications en synthèse totale</i>	59
C. CONCLUSION	60
II. SYNTHÈSE DE COMPOSÉS POLY-AROMATIQUES	63
A. INTRODUCTION	65
1. <i>Intérêts des composés poly-aromatiques</i>	65
2. <i>Quelques voies de synthèse</i>	66
a) Réaction de Haworth/aromatisation	66
b) Hydroxylation de Friedel-Crafts/déshydratation	67
c) Attaque nucléophile en milieu basique	68
d) Réaction de Pschorr	68
e) Métathèse cyclisante	69
f) Cyclisations électrophiles	69
B. SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS D'ANTHRACÈNES	70
1. <i>Origines du projet</i>	70
2. <i>Travaux préliminaires</i>	72
a) Synthèse des substrats de départ	72
b) Précédents d'aromatisation de composés similaires	73
3. <i>Résultats obtenus lors de cette thèse</i>	74
a) Dérivés oxygénés	74
b) Dérivés carbonés	76
c) Dérivés azotés	78
d) Dérivés bromés et formation d'hétérocycliques	78
C. VERS LA SYNTHÈSE DE NAPHTALÈNES	81
1. <i>Synthèse des substrats de départ</i>	81
2. <i>Réactions radicalaires sur ces composés</i>	83
a) Échange xanthate-brome	84
b) Cyclisation radicalaire	84
c) Réduction du xanthate	85
3. <i>Réactions ioniques sur ces composés</i>	86

a)	Vers des produits polycycliques	86
b)	Conversion du xanthate en chlorure de sulfonyle	88
D.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	93
III.	SYNTHESE TOTALE DU FLOSSONOL	97
A.	INTRODUCTION.....	99
1.	<i>Intérêts des α-tétralones</i>	99
a)	Importance biologique.....	99
b)	Intermédiaires en synthèse.....	100
2.	<i>Principales voies d'accès</i>	102
3.	<i>Stratégie développée au laboratoire</i>	105
B.	SYNTHESE.....	108
1.	<i>Présentation</i>	108
2.	<i>Première synthèse</i>	108
a)	Analyse rétrosynthétique.....	108
b)	Synthèse.....	109
3.	<i>Nouvelle synthèse</i>	112
a)	Analyse rétrosynthétique.....	112
b)	Synthèse.....	113
4.	<i>Dénouement</i>	116
C.	CONCLUSION	118
IV.	APPROCHE A LA SYNTHESE TOTALE DU PSEUDOPTEROXAZOLE	121
A.	INTRODUCTION.....	123
1.	<i>Les pseudoptérosines</i>	123
a)	Présentation.....	123
b)	Intérêts pharmacologiques	124
c)	Biosynthèse.....	125
2.	<i>Présentation de quelques synthèses de ces composés</i>	127
a)	Le pseudoptéroxazole	127
(1)	E. J. Corey (2001)	127
(2)	E. J. Corey (2003)	129
(3)	Harmata (2005).....	132
b)	Les pseudoptérosines aglycones	135
(1)	McCombie (1991)	135
(2)	RajanBabu (2011)	136
B.	PRECEDENTS TRAVAUX REALISES AU SEIN DU LABORATOIRE.....	139
1.	<i>Première approche</i>	139
2.	<i>Seconde approche</i>	142
3.	<i>Troisième approche</i>	143
C.	RESULTATS OBTENUS AU COURS DE CETTE THESE	144
1.	<i>Plan rétrosynthétique</i>	144
2.	<i>Premières étapes</i>	145
a)	Formation de l'hydroxytétraline	145
b)	Déshydratation	146
c)	Hydrogénation catalytique.....	148
d)	Déprotection de l'acétal.....	150
3.	<i>Suite de la synthèse</i>	152
a)	Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons.....	152
b)	Électrocyclisation	153
c)	Réaction de Réformatsky	154
d)	Réarrangement de Meyer-Schuster.....	157
4.	<i>Seconde stratégie</i>	162
5.	<i>Troisième stratégie</i>	164
D.	PERSECTIVES	168
V.	ISOMERISATION CONTRA-THERMODYNAMIQUE DE DOUBLES LIAISONS CARBONE-CARBONE ENDOCYCLIQUES TRISUSBTITUEES	171
A.	TRAVAUX PRELIMINAIRES ET OPTIMISATION	173
1.	<i>Origines du projet</i>	173

2.	<i>Optimisation de l'étape d'addition radicalaire</i>	175
B.	RESULTATS	180
1.	<i>Doubles liaisons conjuguées à un cycle aromatique</i>	180
a)	Obtention d'alcènes disubstitués	180
b)	Des résultats inattendus	182
2.	<i>Doubles liaisons non conjuguées à un cycle aromatique</i>	185
C.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	189
VI.	APPROCHE A LA SYNTHÈSE DES SESQUITERPENES DE TYPE EUDESMANE	191
A.	INTRODUCTION	193
1.	<i>Les eudesmanes</i>	193
a)	Une famille riche	193
b)	Quelques exemples de synthèses	194
2.	<i>La réaction de Birch</i>	198
a)	Présentation et mécanisme	198
b)	Application en synthèse	200
(1)	Dérivés d'anisoles	200
(2)	Dérivés d'acides benzoïques	203
(3)	Versions asymétriques	205
(4)	Applications aux composés hétérocycles	208
B.	PRECEDENTS TRAVAUX REALISES AU SEIN DU LABORATOIRE	209
1.	<i>Analyse rétrosynthétique</i>	209
2.	<i>Premiers essais</i>	210
3.	<i>Changement de voie de synthèse</i>	211
C.	TRAVAIL REALISE AU COURS DE CETTE THESE	214
1.	<i>Chélation des cations potassium</i>	214
2.	<i>Enrichissement électronique du cycle</i>	216
3.	<i>Appauvrissement électronique du cycle</i>	220
a)	Utilisation d'un groupement carboxyle	220
b)	Remplacement par un motif 2-hydroxy-isopropyle	222
D.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	225
VII.	AROMATISATION ALKYLANTE DE 3-METYLENE-1,4-CYCLOHEXADIENES PAR VOIE RADICALAIRE	227
A.	INTRODUCTION	229
1.	<i>Réactions similaires dans la littérature</i>	229
a)	Les imides de Guareschi	229
b)	Les dérivés du 1,4-cyclohexadiène	231
(1)	Radicaux alkyles	231
(2)	Radicaux carbamoyles	233
(3)	Radicaux silylés	234
(4)	Radicaux amidoyles	235
2.	<i>Origines du projet</i>	238
a)	Un premier résultat inattendu	238
b)	Explorations autour de ce résultat	240
B.	TRAVAIL REALISE AU COURS DE CETTE THESE	243
1.	<i>Étendue et limites de la transformation</i>	243
2.	<i>Transformation de l'ester en amide</i>	248
3.	<i>Réactions initiées par une addition radicalaire</i>	250
4.	<i>Un mécanisme radicalaire</i>	252
C.	CONCLUSION	254
	CONCLUSION GÉNÉRALE	257
	PARTIE EXPÉRIMENTALE	265

ABRÉVIATIONS

A	abs	absolu
	Ac	acétyle
	AIBN	2,2'-azo- <i>bis</i> -isobutyronitrile
	Am	amphilectosine
	APTS	acide paratoluènesulfonique
	aq.	aqueux
	Ar	aryle
	atm	atmosphère
B	BARF	[B[3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃] ₄] ⁻
	BBN	borabicyclo[3.3.1]nonane
	BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
	bu	butyle
	Bn	benzyle
C	CAN	nitrate de cérium et d'ammonium
	cat.	catalytique
	CCM	chromatographie sur couche mince
	Cl ₅₀	concentration inhibitrice médiane
	conc.	concentré
	conv.	conversion
	corr.	rendement corrigé
D	CSA	acide camphorsulfonique
	d	deutéié
	DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
	dba	dibenzylidèneacétone
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
	DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
	1,2-DCE	1,2-dichloroéthane
	DCM	dichlorométhane
	DCP	peroxyde de dicumyle
	dist.	distillation
	DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
	Δ	chauffage
	DIPEA	diisopropylethylamine
	DLP	peroxyde de dilauryle
	DMAP	4- <i>N,N</i> -diméthylaminopyridine
	1,2-DME	1,2-diméthoxyéthane
	DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
	DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1 <i>H</i>)pyrimidinone
	DMSO	diméthylsulfoxyde
DS	Dean-Stark	
E	DTBP	peroxyde de di- <i>tert</i> -butyle

	e ⁻	électron
	ee	excès énantiomérique
	elim.	élimination
	EP	éther de pétrole
	eq.	équivalent
	Et	éthyle
	EWG	groupement électro-attracteur
G	GP	groupement protecteur
H	h	heure
	Hal	halogène
	HMPA	hexaméthylphosphoramide
	HOBt	hydroxybenzotriazole
	HOMO	plus haute orbitale moléculaire occupée
	HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
	Hz	hertz
	h ν	initiation photochimique
I	IR	infrarouge
J	j	jour
K	k	constante de vitesse
	kcal	kilocalorie
	kj	kilojoule
L	LDA	diisopropylamidure de lithium
	LiHMDS	<i>bis</i> (triméthylsilyl)amidure de lithium
	liq.	liquide
	LUMO	plus basse orbitale moléculaire vacante
M	M	mole par litre
	<i>m</i> CPBA	acide métachloroperbenzoïque
	Me	méthyle
	MEM	méthoxyéthoxyméthyle
	min.	minute
	mol	mole
	mol%	pourcentage molaire
	Ms	mésyle
	MS	tamis moléculaire
N	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
	NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
	Nu	nucléophile
	In	quantité catalytique d'initiateur radicalaire
O	<i>o</i> -tol	ortho-tolyle
P	PDC	dichromate de pyridinium
	Pd/C	palladium sur charbon

	PG	groupement protecteur
	Ph	phényle
	Pht	phtalimide
	Piv	pivaloyle
	ppm	partie par million
	Ps	pseudoptérosine
	Pyr	pyridine
	qté	quantité
Q	quant.	quantitatif
R	rd	rapport diastéréoisomérique
	rdt	rendement
	RMN	résonance magnétique nucléaire
S	sat.	saturé
	SET	transfert mono-électronique
	S _H	substitution homolytique
	S _N	substitution nucléophile
	sol.	solide
	SOMO	orbitale moléculaire simplement occupé
	sPs	<i>seco</i> - pseudoptérosine
	stœch.	stœchiométrique
	substœch	substœchiométrique
T	ta	température ambiante
	TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
	TBDPS	tertiobutyldiphénylesilyle
	<i>t</i> Bu	tertiobutyle
	TEA	triéthylamine
	Tf	Trifluorométhanesulfonyle
	TFA	acide trifluoroacétique
	TFAA	anhydride trifluoroacétique
	TFDO	méthyl(trifluorométhyl)dioxirane
	THF	tétrahydrofurane
	TMEDA	tétraméthylènediamine
	TMP	2,2,6,6-tétraméthylpipéridine
	TMS	triméthylsilyle
	Ts	tosyle
	TTMSS	tris(triméthylsilyl)silane
U	UV	ultra-violet
V	Vol%	pourcentage volumique
X	Xa	xanthate
	*	activé

INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'utilisation d'espèces radicalaires est longtemps restée mise de côté. Leur très grande réactivité a beaucoup contribué à les faire passer pour des composés trop difficiles à contrôler, conduisant à des réactions imprévisibles et à des mélanges complexes. Aujourd'hui, leur mauvaise réputation perdure encore en partie au travers des radicaux libres générés par le stress oxydatif et responsables du vieillissement de nos cellules.

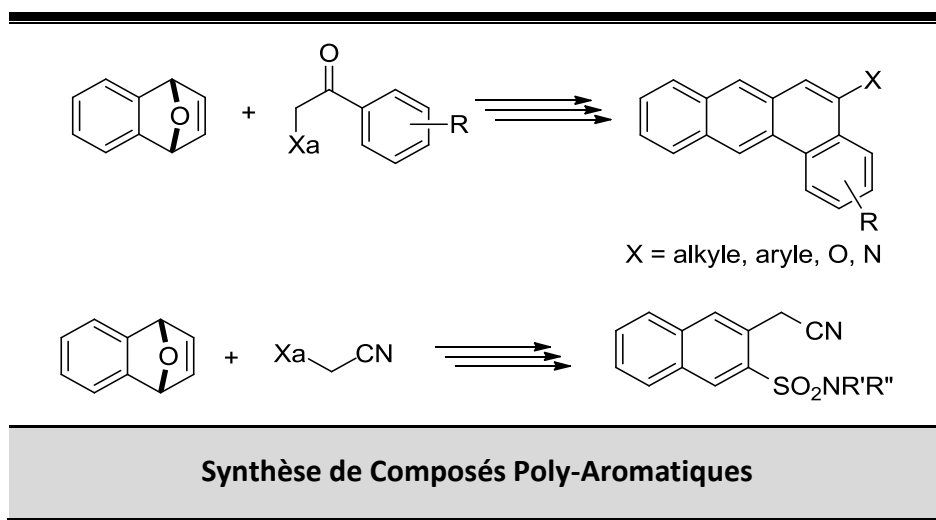
Des années d'études ont permis de bien comprendre et d'apprécier la réactivité de ces espèces. Une chimie extrêmement riche s'est alors développée et a connu un essor tout à fait prodigieux au cours des dernières décennies, avec l'âge d'or de l'étain notamment. L'utilisation de ce métal est aujourd'hui décriée. Banni de la chimie industrielle, son emploi est désormais limité à la recherche académique.

Depuis de nombreuses années, notre laboratoire s'est efforcé de développer un nouvel outil: la chimie radicalaire de la fonction xanthate. Celle-ci, en plus de s'affranchir de l'utilisation de dérivés d'étain, présente la particularité d'être facile à mettre en œuvre et de permettre un très bon contrôle des transformations. De plus, elle offre une large gamme de réactivités et permet de réaliser des réactions réputées difficiles par d'autres méthodes.

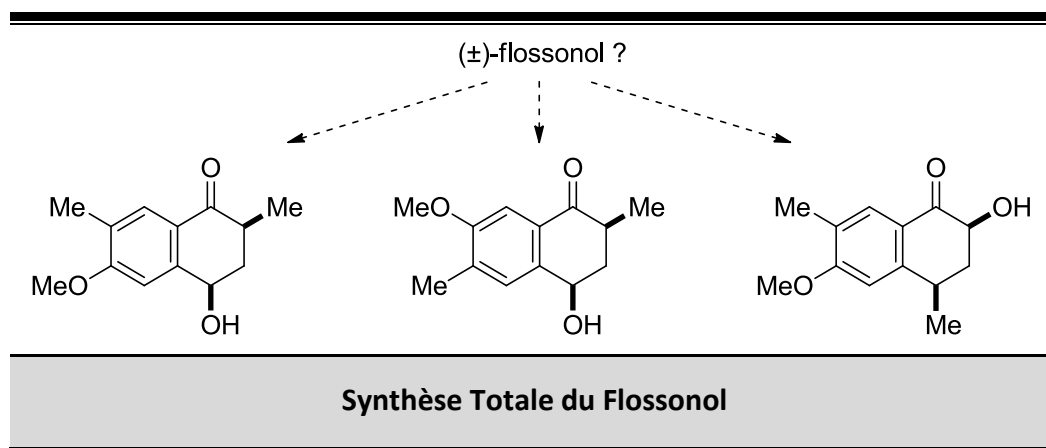
L'objectif de cette thèse était de démontrer l'incroyable potentiel de la chimie radicalaire de la fonction xanthate à travers la réalisation de synthèses et d'applications en méthodologie.

Dans une première partie, nous présenterons succinctement les bases de la chimie radicalaire nécessaires à la bonne compréhension du travail qui sera exposé par la suite (Chapitre 1). La deuxième moitié de cette introduction sera consacrée à la naissance de la chimie radicalaire de la fonction xanthate et à ses nombreuses applications.

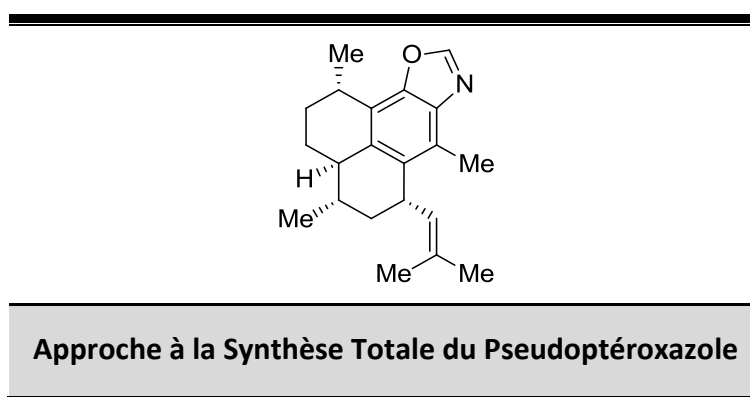
Une seconde partie sera consacrée à l'étude d'une méthode de synthèse de composés aromatiques polycycliques basée sur l'utilisation d'une oléfine pontée tendue comme partenaire lors d'une réaction radicalaire avec un dérivé de xanthate (Chapitre 2).



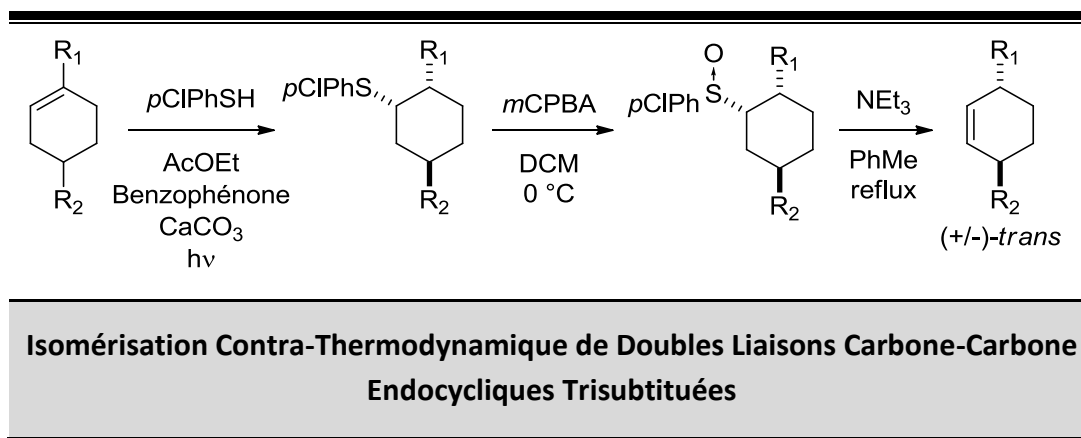
La suite traitera de la synthèse totale de la structure du flossonol telle qu'elle a été rapportée dans la littérature. Elle sera basée sur l'obtention d'une structure de type α -tétralone par la chimie radicalaire du groupement xanthate (Chapitre 3).



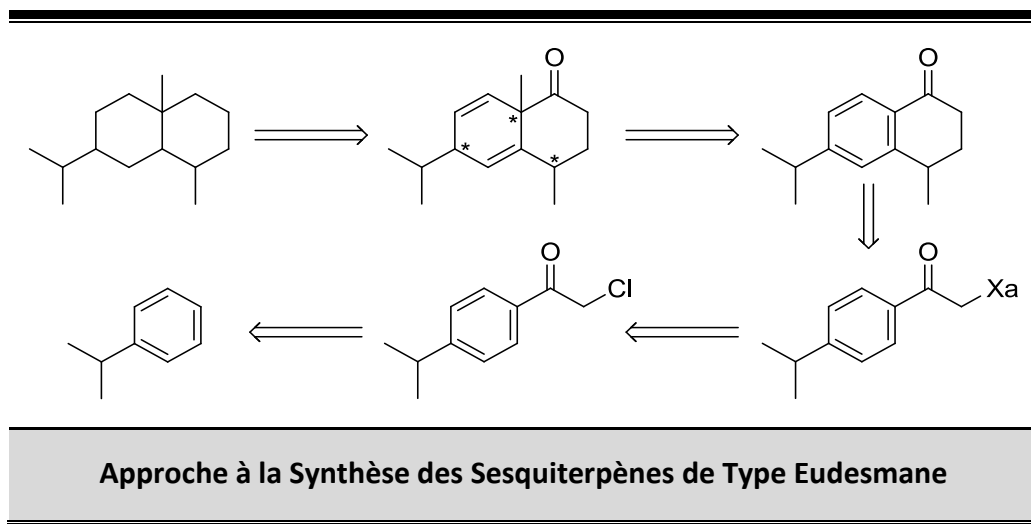
Puis, nous nous intéresserons à une approche à la synthèse totale du pseudoptéroazole basée elle aussi sur la formation d'une α -tétralone par la chimie des xanthates (Chapitre 4).



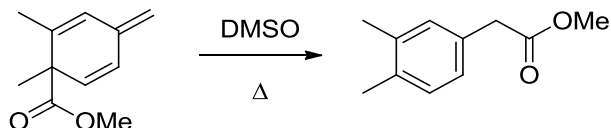
Une méthode d'isomérisation contra-thermodynamique de doubles liaisons carbone-carbone endocycliques trisubstituées imaginée lors de cette synthèse sera présentée dans le chapitre suivant (Chapitre 5).



Le chapitre suivant traitera de l'approche au squelette des sesquiterpènes de type eudesmanes (Chapitre 6). Ce travail sera basé sur une séquence composée de la synthèse d'une α -tétralone par la chimie radicalaire des xanthates suivie de la réduction de Birch alkylante des produits ainsi obtenus.



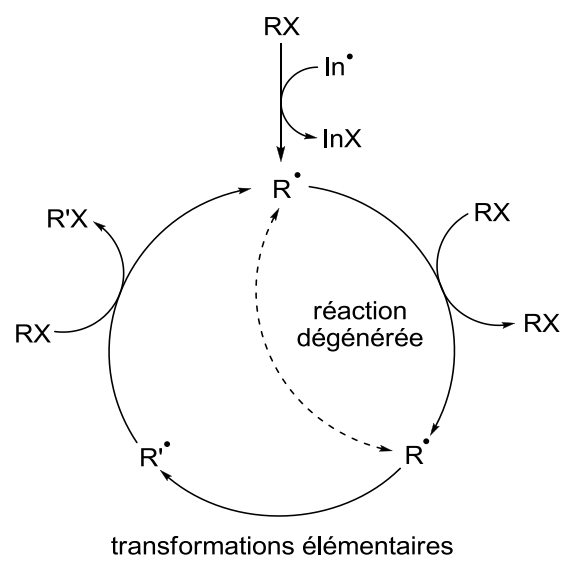
La septième et dernière partie sera consacrée à l'étude d'un réarrangement menant à l'aromatisation alkylante de 3-méthylène-1,4-cyclohexadiènes.



Aromatisation Alkylante de 3-Méthylène-1,4-Cyclohexadiènes par Voie Radicalaire

*NB : La partie expérimentale décrit les intermédiaires clés et les produits finaux synthétisés au cours de ce travail. Afin d'être bien visible, la numérotation des molécules est effectuée en gras et se compose du numéro du chapitre suivi de la lettre correspondant à la sous-partie et enfin d'un chiffre. Ainsi, le composé **IV-B13** est le treizième composé numéroté de la section B du chapitre quatre. Dans des cas extrêmement ponctuels, et afin de faciliter la lecture de ce manuscrit, certains composés pourront être amenés à porter deux numéros différents.*

I. Introduction à la Chimie Radicalaire



A. Introduction générale à la chimie radicalaire

1. Introduction

Les radicaux, plus communément appelés radicaux libres, sont des espèces chimiques possédant un nombre impair d'électrons. Ces entités ont un caractère paramagnétique car elles possèdent au moins un électron non apparié et donc seul dans une orbitale moléculaire.

Ces espèces sont générées par la rupture homolytique d'une liaison faible qui peut s'effectuer selon trois modes distincts : la thermolyse, la photolyse et les réactions d'oxydo-réduction.

Historiquement, le premier radical décrit fut le radical triphénylméthyle. Il fut mis en évidence par Gomberg lors d'une tentative de synthèse de l'hexaphényléthane à partir de chlorure de triphénylméthyle et de zinc en 1900 (Schéma I-1).¹

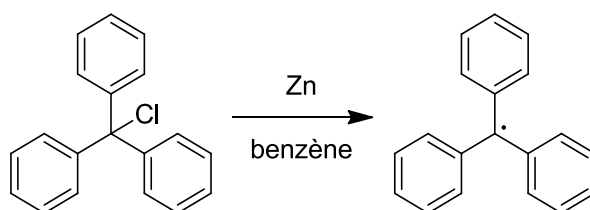


Schéma I-1

Cette introduction a pour ambition de donner un aperçu général de la chimie radicalaire permettant au lecteur la bonne compréhension des travaux qui seront présentés dans cette thèse. Elle ne se veut pas exhaustive, loin de là.

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

2. Généralités sur les radicaux

Les radicaux possèdent un caractère σ ou π selon l'orbitale dans laquelle se situe leur électron célibataire (Schéma I-2). Si celui-ci occupe une orbitale p du carbone qui le porte, alors le radical sera de type π , ce qui est le cas de la plupart des radicaux aliphatiques. Cependant, la substitution de ce carbone par des éléments électroattracteurs favorise une structure légèrement pyramidale et confère alors au radical un certain caractère σ , comme c'est le cas du radical $\text{CF}_3\cdot$. Les électrons célibataires des radicaux vinyliques et aromatiques occupent quand à eux, dans la plupart des cas, une orbitale hybridée sp^2 et possèdent donc un caractère σ tout comme les radicaux propargyliques dont l'électron occupe une orbitale hybridée sp .

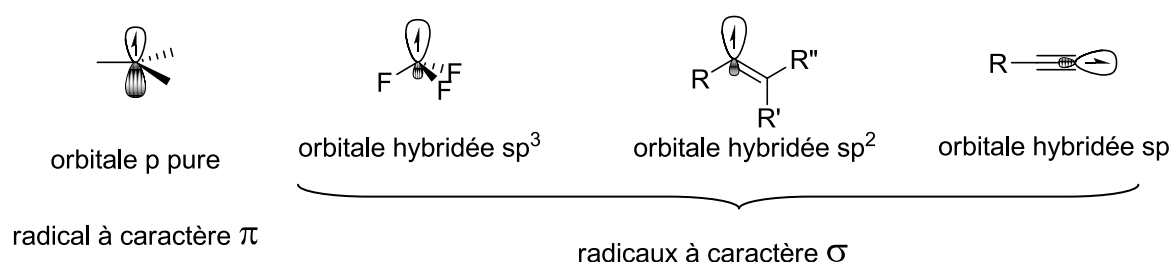


Schéma I-2

Les radicaux pourvus d'un caractère σ subissent une interconversion rapide. La barrière énergétique nécessaire est en effet de l'ordre de $3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ dans le cas des radicaux vinyliques (Schéma I-3). Pour cette raison, toute information stéréochimique initiale concernant le carbone portant le radical est perdue lors de la réaction. Un certain contrôle peut toutefois être obtenu sur le produit final, notamment par des effets stériques.

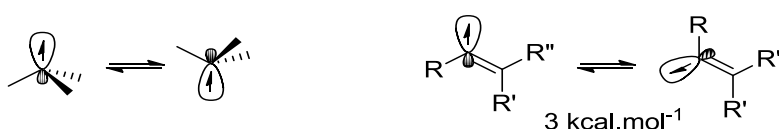


Schéma I-3

3. Stabilité

La stabilité d'un radical suit de façon générale les mêmes règles que celles communément admises pour les carbocations. Ainsi, par des effets d'hyperconjugaison, plus un radical sera substitué, plus il sera stable (Schéma I-4). De plus, toute conjugaison de l'orbitale occupée par le radical avec un système π engendre un gain de stabilité ainsi qu'une délocalisation du radical.

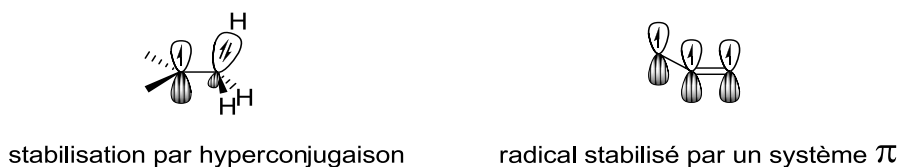


Schéma I-4

Le fait que l'électron du radical soit non apparié lui confère également un caractère ambident: il peut être stabilisé par interactions avec des substituants riches ou pauvres en électrons. Ceci accroît encore un peu plus la stabilité de certains radicaux, comme ceux situés en position alpha d'hétéroatomes ou de groupements électro-attracteurs par exemples (Schéma I-5). L'orbitale mono-électronique occupée par l'électron célibataire est appelée SOMO (Singly Occupied Molecular Orbital). Elle est à la fois la plus haute occupée en énergie et la seule à considérer dans le cas de modélisations simples d'interactions avec d'autres espèces chimiques.

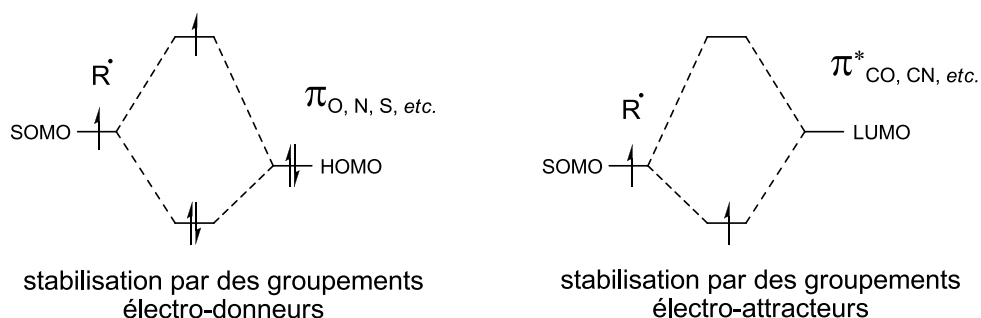


Schéma I-5

Dans le cas de l'addition d'un radical sur une oléfine, l'interaction de la SOMO du radical avec l'orbitale moléculaire du substrat engendrera une stabilisation du radical adduit d'autant plus forte qu'elles seront proches en énergie. Selon les cas, elle se fera par une interaction à trois électrons avec la HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) ou par une interaction à un seul électron avec la LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) de l'oléfine (Schéma I-6).

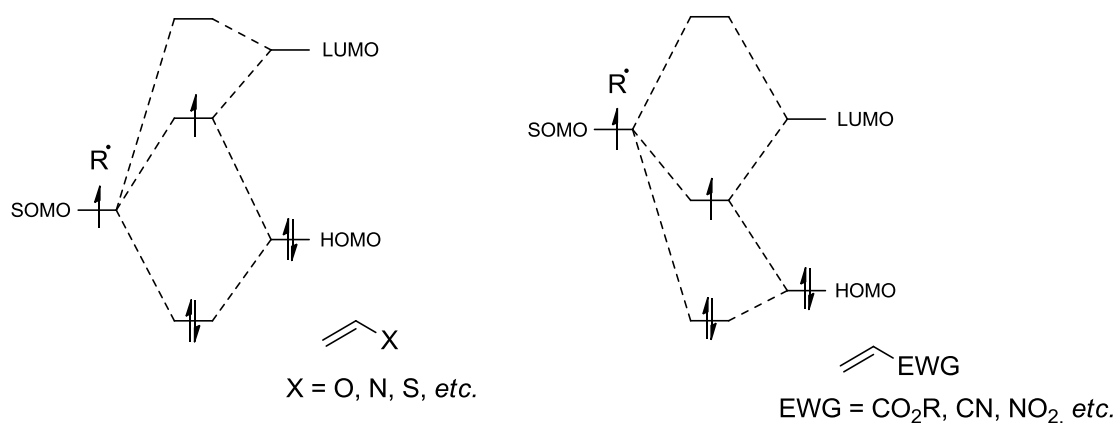


Schéma I-6

Ainsi, dans le cas des radicaux nucléophiles, qui possèdent une SOMO haute en énergie, l'interaction SOMO-LUMO sera prépondérante et la réaction se fera donc plus rapidement avec des oléfines pauvres en électrons. À l'inverse, un radical électrophile, ayant une SOMO basse en énergie, réagira plus vite avec des oléfines riches en électrons par interaction avec leur HOMO.

Ce caractère ambivalent propre aux radicaux leur confère un panel de réactivité plus large qu'à leurs anions ou cations correspondants.

4. Réactions radicalaires par propagation de chaîne

a) Principe

Les réactions radicalaires par propagation de chaîne procèdent selon trois étapes : initiation, propagation et terminaison.

L'étape d'initiation est l'étape par laquelle le « premier » radical est généré. Celui-ci est généralement produit par un initiateur radicalaire (noté In) produisant lui-même une espèce radicalaire par rupture homolytique d'une liaison faible par photolyse, thermolyse ou encore par réaction d'oxydo-réduction.

Initiateur	Nom (abréviation)	$t_{1/2}$	Radicaux générés
	azo-bis-isobutyronitrile (AIBN)	1 h à 85 °C	$\xrightarrow{\text{N}_2}$
	peroxyde de dilauroyle (DLP)	1 h à 85 °C	$\xrightarrow{\text{CO}_2}$
	peroxyde de dibenzoyle (DBP)	1 h à 95 °C	$\xrightarrow{\text{CO}_2}$
	peroxyde de di-cumyle (DCP)	1 h à 130 °C	$\xrightarrow{\text{Ph-C(=O)-O-O-C(=O)-Ph}}$
Et ₃ B	triéthylborane	initiation par l'oxygène	$\xrightarrow{\text{Et}_2\text{BOO}^\bullet}$ Et [•]

Tableau I-1

De très nombreux initiateurs existent et la variété de leur temps de demi-vie ainsi que la nature du radical engendré permettent un contrôle assez fin des réactions (Tableau I-1).

Le radical R^\bullet généré lors de l'initiation peut alors subir une ou plusieurs transformations dites « élémentaires » (addition, transfert d'hydrogène, fragmentation, etc.) : ce sont les étapes de propagation (Schéma I-7). Il peut également interagir avec d'autres réactifs et générer de nouvelles espèces radicalaires. Afin que l'ensemble du processus soit bien une réaction en chaîne, il faut impérativement que l'ensemble de ces transformations aboutisse à la régénération d'un radical de départ R^\bullet .

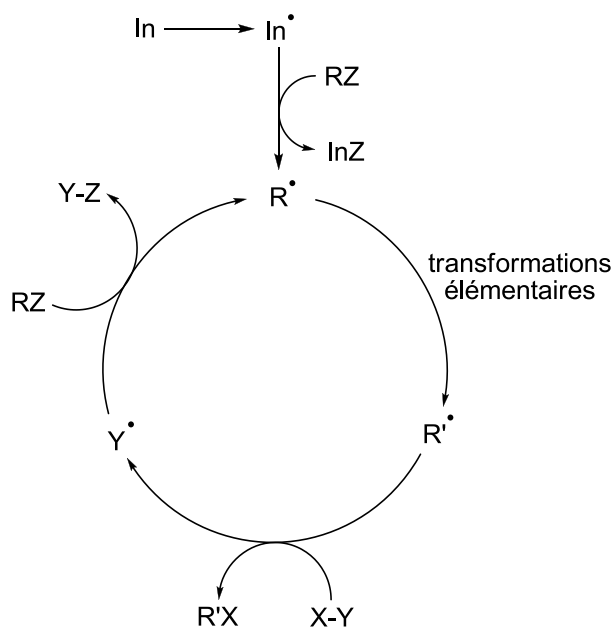


Schéma I-7

Enfin, la terminaison représente la dernière étape d'une réaction radicalaire en chaîne. Elle regroupe l'ensemble des réactions par lesquelles les espèces radicalaires disparaissent du milieu (Schéma I-8). Il peut s'agir de réactions de recombinaison, de dismutation ou encore d'oxydo-réduction de radicaux. Cette étape ayant pour conséquence de rompre le processus de propagation, elle doit être limitée au maximum.

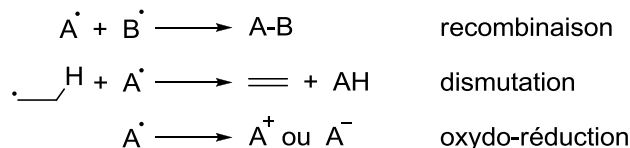


Schéma I-8

b) Présentation de quelques « classiques »

(1) Les hydrures d'étain

Chimie radicalaire rime bien souvent avec chimie de l'étain. En effet, le développement des processus faisant intervenir des dérivés stannylés a représenté une avancée gigantesque en synthèse organique. Cette chimie présente les avantages d'être contrôlable, flexible, compatible avec de très nombreuses fonctionnalités et de permettre la réalisation de transformations complexes. Cependant, elle souffre de la toxicité des dérivés organiques d'étain ainsi que des problèmes liés à la purification des produits finaux. Ainsi, malgré sa puissance, elle est bannie de l'industrie et reste cantonnée aux laboratoires universitaires. Pour des raisons de coût et de différence de réactivité, l'utilisation comme alternative du tris(triméthylsilyl)silane, découverte par Chatgialiloglu en 1988,² reste encore très limitée.

L'hydruire de tributylétain est sans aucun doute la star de tous les stannanes utilisés. Mis en présence d'un initiateur, il permet de générer un radical stannylé qui peut réagir de façon chimiosélective avec certaines fonctionnalités tout en tolérant de nombreuses autres. Dans la majeure partie des cas, ce radical réagit avec un réactif de type RX pour conduire au radical R[•] (Schéma I-9). Celui-ci peut alors être réduit immédiatement par l'hydruire de tributylétain et régénérer le radical stannylé ou bien subir une série de transformations élémentaires avant d'être réduit de la même façon.

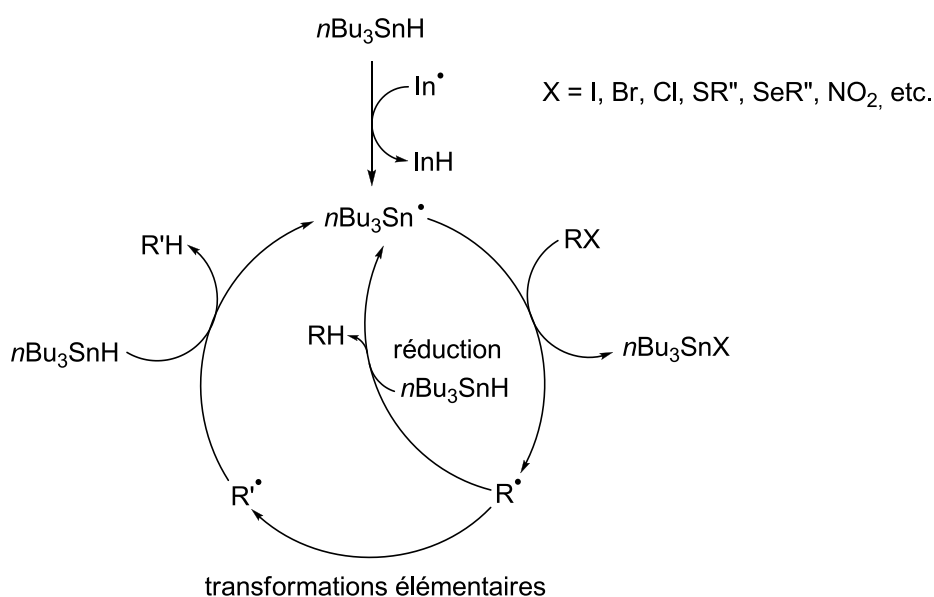


Schéma I-9

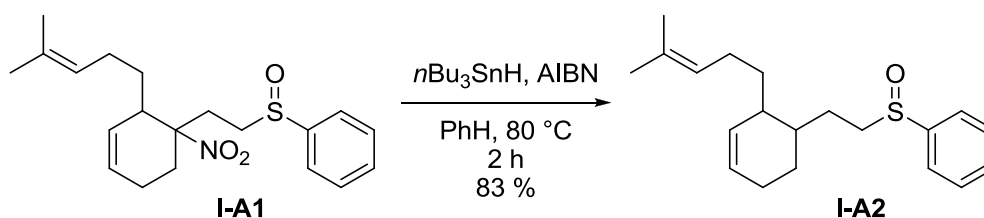
Dans bien des cas, ces deux chemins réactionnels entrent en compétition. Favoriser l'un ou l'autre nécessite une bonne connaissance de la cinétique de chacune des réactions (de

² C. Chatgialiloglu, D. Griller, M. Lesagel, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 3641

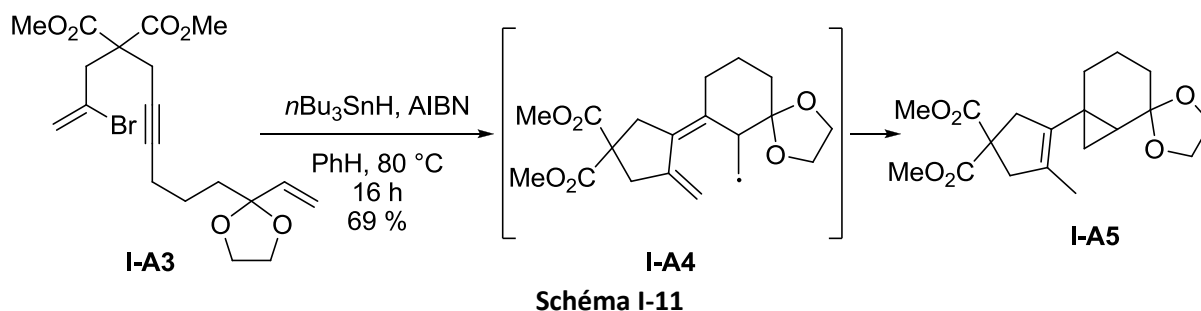
l'ordre de $2 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ à 20°C pour l'arrachement de l'atome d'hydrogène du $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ ³ et un contrôle des différentes concentrations (utilisation de pousses-seringues, etc.). Cette difficulté a pour conséquence que la chimie des stannanes est principalement utilisée dans le cadre de cyclisations intramoléculaires.

Les exemples suivants représentent un éventail non exhaustif des différentes réactions radicalaires pouvant être effectuées par la chimie des hydrures d'étain.

Dans le premier exemple, Ono utilise l'hydrure de tributylétain pour effectuer la dénitration du composé **I-A1** avec un bon rendement de 83 % (Schéma I-10).⁴ On notera que la réduction du radical issu de la dénitration s'effectue avant que la cyclisation 5-*exo-trig* n'ait eu lieu.



Le second exemple présente une succession de cyclisations radicalaires réalisée par Journet et Malacria (Schéma I-11).⁵ Le radical vinylique, formé à partir du bromé correspondant **I-A3**, va effectuer une première cyclisation 5-*exo-dig* pour générer un nouveau radical vinylique cyclisant à son tour en mode 6-*exo-trig* pour donner le composé **I-A4**. Enfin, le radical primaire termine le processus par une cyclisation 3-*exo-trig* créant un radical allylique qui est finalement réduit par l'hydrure de tributylétain. Au vue de la complexité de la séquence, le rendement de 69 % peut-être considéré comme excellent.



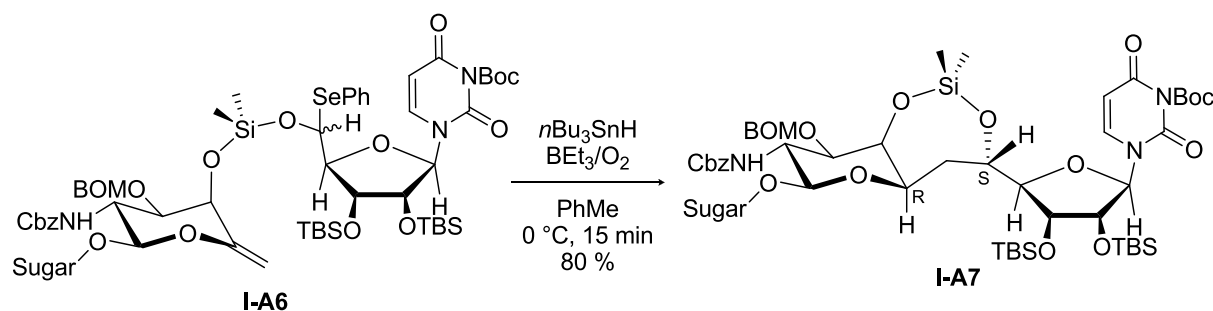
Le troisième exemple montre le cas d'une cyclisation radicalaire accomplie par Myers *et coll.* dans laquelle on observe un parfait contrôle énantiosélectif au niveau des deux nouveaux

³ C. Chatgililoglu, K.U. Ingold, J.C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 7739

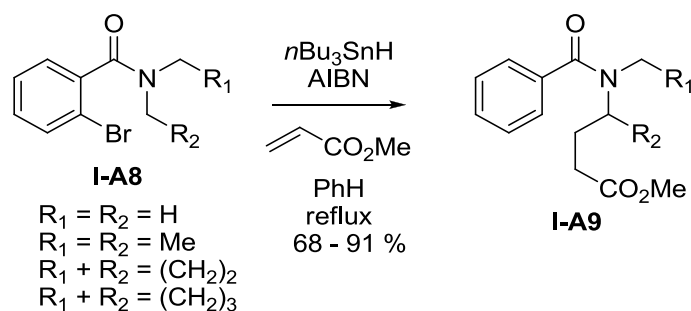
⁴ N. Ono, A. Kamimura, H. Miyake, I. Hamamoto, A. Kaji, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 3692

⁵ M. Journet, M. Malacria, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 718

centres carbonés formés (Schéma I-12).⁶ Le radical stannylé va abstraire le groupement sélénié au composé **I-A6** conduisant au produit final **I-A7** avec un très bon rendement de 80 % après cyclisation en mode *7-endo-trig*. Dans ce cas, l'utilisation du couple triéthylborane/oxygène comme initiateur radicalaire permet de travailler à basse température et donc de garantir au mieux l'énantiosélectivité de la réaction. On notera sur cet exemple une spécificité de la chimie des radicaux due à leur quasi planarité : partant d'un précurseur radicalaire racémique, le produit est obtenu sous le forme d'un unique stéréoisomère !



Le radical intermédiaire peut également s'additionner sur une oléfine activée présente en large excès dans le milieu. Dans l'exemple suivant réalisé par Snieckus et Curran, l'initiation par l'hydru de tributylétain engendre un premier radical phényle haut en énergie (Schéma I-13). La molécule va alors subir une séquence transfert 1-5 d'hydrogène, addition sur l'acrylate de méthyle et réduction par l'hydru de étain pour conduire au produit final avec de bons rendements.



Enfin, le dernier exemple illustre la possibilité d'insertion de gaz dissous dans la séquence radicalaire (Schéma I-14). Le radical secondaire généré à partir du composé iodé **I-A10** va tout d'abord former un radical acyle par addition sur le monoxyde de carbone puis effectuer une cyclisation de type *5-exo-trig* avant de s'additionner sur l'acrylonitrile et d'être réduit, le tout avec un bon rendement de 71 %.⁷

⁶ A.G. Myers, D.Y. Gin, D.H. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 4697

⁷ S. Tsunoi, I. Ryu, H. Fukushima, M. Tanaka, M. Komatsu, N. Sonoda, *Synlett*, **1995**, *12*, 1249

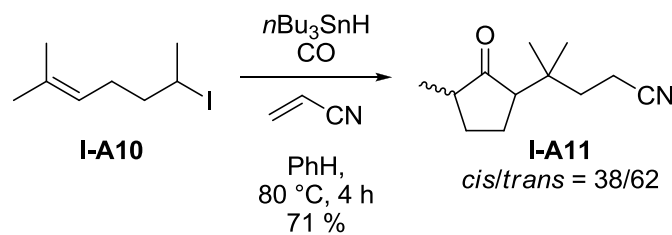


Schéma I-14

(2) Les esters de Barton

Les esters thiohydroxamiques, ou esters de Barton, représentent un outil extrêmement puissant en chimie organique offrant aux chimistes une palette très large de transformations. En 1980, Barton effectue une première série de décarboxylations radicalaires en utilisant des dérivés de 9,10-dihydrophénanthrène (Schéma I-15).⁸

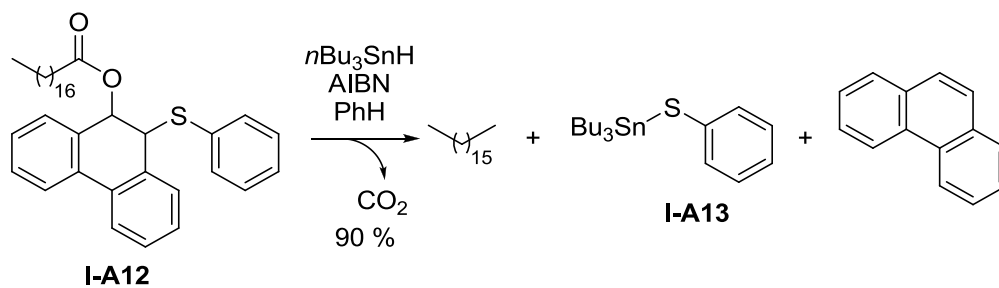


Schéma I-15

Suite à ce travail, il découvre et développe en 1983 une méthode simple et efficace de décarboxylation. Les acides carboxyliques sont tout d'abord transformés en esters thiohydroxamiques par différentes méthodes (Schéma I-16) puis traités par un hydruure d'étain pour former le produit correspondant.⁹

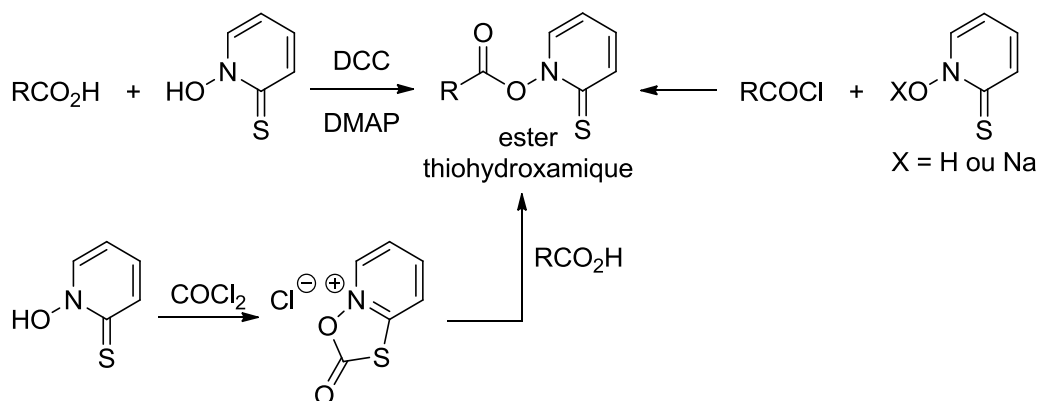


Schéma I-16

⁸ D.H.R. Barton, H.A. Dowlatshahi, W.B.Motherwell, D. Villemin, *J.C.S. Chem. Comm.*, **1980**, 732

⁹ D.H.R. Barton, D. Crich, W.B.Motherwell, *J.C.S. Chem. Comm.*, **1983**, 939. Pour une revue sur la chimie des esters de Barton, voir : M.F. Saraiva, M.R.C. Couri, M. Le Hyaric, M.V. de Almeida, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 3563

Lors de cette réaction, l'initiation a pour conséquence la rupture homolytique de la liaison faible azote-oxygène de l'ester thiohydroxamique (Schéma I-17). Le radical acyloxy $\text{RCO}_2\cdot$ généré va alors perdre une molécule de dioxyde de carbone pour former l'espèce décarboxylée $\text{R}\cdot$ qui, après d'éventuelles transformations élémentaires, va pouvoir évoluer de différentes manières. En présence d'un piège radicalaire de la forme X-Y tel que l'hydrure de tributylétain ($\text{X} = \text{H}$, $\text{Y} = n\text{Bu}_3\text{Sn}$), le radical $\text{R}\cdot$ va produire l'espèce réduite RH et permettre la propagation de la chaîne par formation de $n\text{Bu}_3\text{SnS}$ -2-pyridine. En absence de piège radicalaire, le radical $\text{R}\cdot$ n'a d'autre possibilité que de réagir sur la fonction thiocarbonyle de l'ester de départ formant un sulfure de 2-pyridine et propageant la chaîne radicalaire.

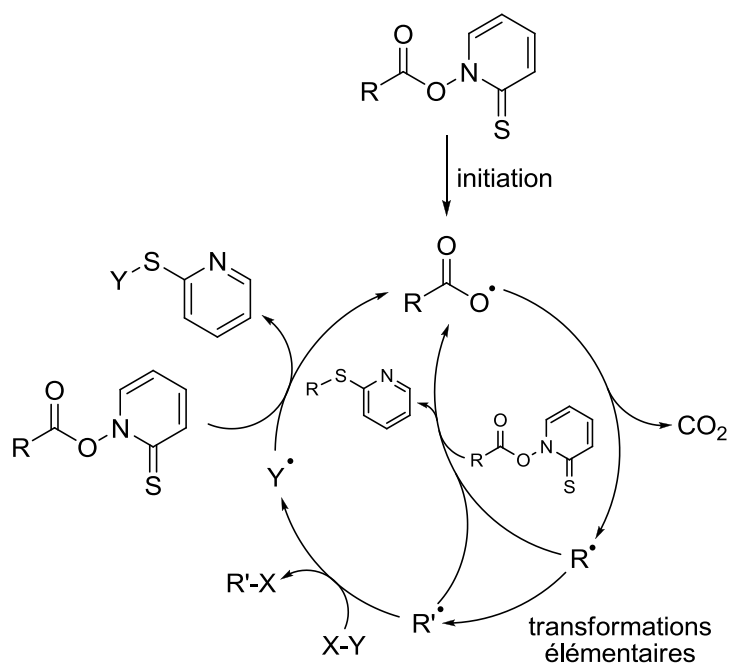


Schéma I-17

Ces deux voies sont en compétition et, dans la plupart des cas, la formation du sulfure de 2-pyridine est une réaction parasite que l'on souhaite limiter au maximum. Un bon contrôle des concentrations des différentes espèces et de la température permet généralement de s'affranchir de ce problème.

L'exemple suivant illustre l'utilisation des esters de Barton (Schéma I-18).¹⁰ L'acide carboxylique du dérivé de stéroïde **I-A14** est tout d'abord converti en chlorure d'acyle puis en ester thiohydroxamique. Enfin, la réaction radicalaire génère le composé décarboxylé **I-A15** avec un excellent rendement de 92 % sur trois étapes.

¹⁰ D.H.R. Barton, D. Crich, W.B.Motherwell, *Tetrahedron*, **1985**, *19*, 3901

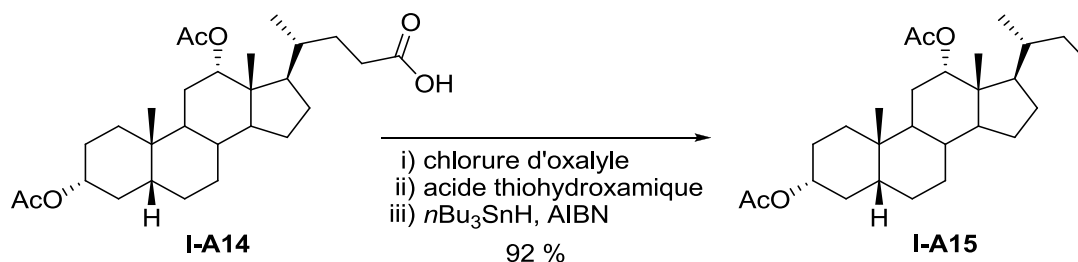


Schéma I-18

La chimie radicalaire des esters de Barton ne se limite cependant pas à la simple décarboxylation des acides carboxyliques par les hydrures d'étain ou à leur transformation en sulfures de 2-pyridine. L'ajout *in situ* d'une oléfine activée en excès permet la formation de liaisons carbone-carbone.¹¹ L'exemple suivant réalisé par Pereira *et coll.* illustre bien cette possibilité (Schéma I-19).¹² La transformation de l'acide carboxylique **I-A16** en ester thiohydroxamique suivie de l'initiation de la réaction radicalaire par la lumière en présence d'une énone dérivée du (-)-camphre permet, après décarboxylation, la formation de la cétone **I-A17** avec un bon rendement de 58 % sur deux étapes. On imagine bien sur cet exemple un autre intérêt des esters de Barton car toute la diversité de la chimie du soufre (oxydation, réduction, élimination, réarrangement de Pummerer, *etc.*) peut être utilisée sur le sulfure de 2-pyridine engendré.

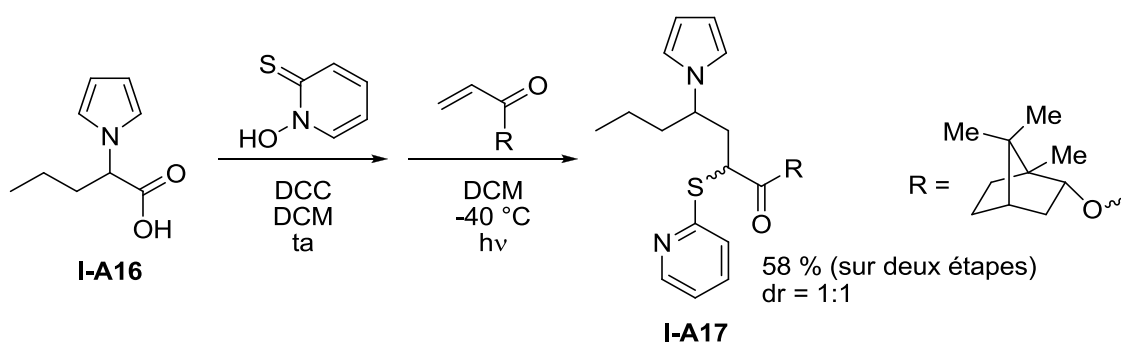


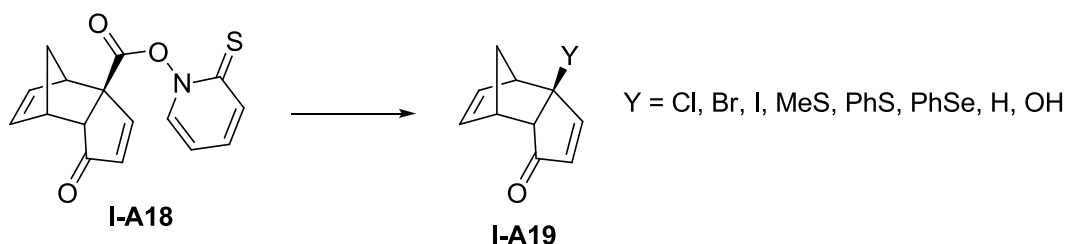
Schéma I-19

Un autre aspect de la chimie radicalaire des esters de Barton est la possibilité accéder à de très nombreuses fonctionnalités chimiques si la réaction est initiée en présence d'un piège radicalaire. Dans l'exemple suivant, Zwanenburg *et coll.* procèdent à diverses transformations de l'ester thiohydroxamique **I-A18** en halogénures, sulfures, séléniure et alcool en utilisant différents pièges radicalaires (Schéma I-20).¹³

¹¹ Pour un aperçu du travail réalisé à ce sujet par Barton *et coll.*, voir : S.Z. Zard, *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Oxford University Press, **2003**, Chapitre 5, Section 5

¹² M.C. Corvo, M.M.A. Pereira, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 455

¹³ J. Zhu, A.J.H. Klunder, B. Zwanenburg, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 5099



Pièges radicalaires: *t*BuOCl, BrCCl₃, HCl₃, (MeS)₂, (PhS)₂, (PhSe)₂, *t*BuSH, (PhS)₃Sb/O₂/H₂O

Schéma I-20

En plus de toutes ces fonctionnalités s'ajoutent également les fonctions nitriles¹⁴, azotures¹⁵ et peroxydes¹⁶ qui sont directement accessibles à partir des esters thiohydroxamiques correspondants (Schéma I-21).

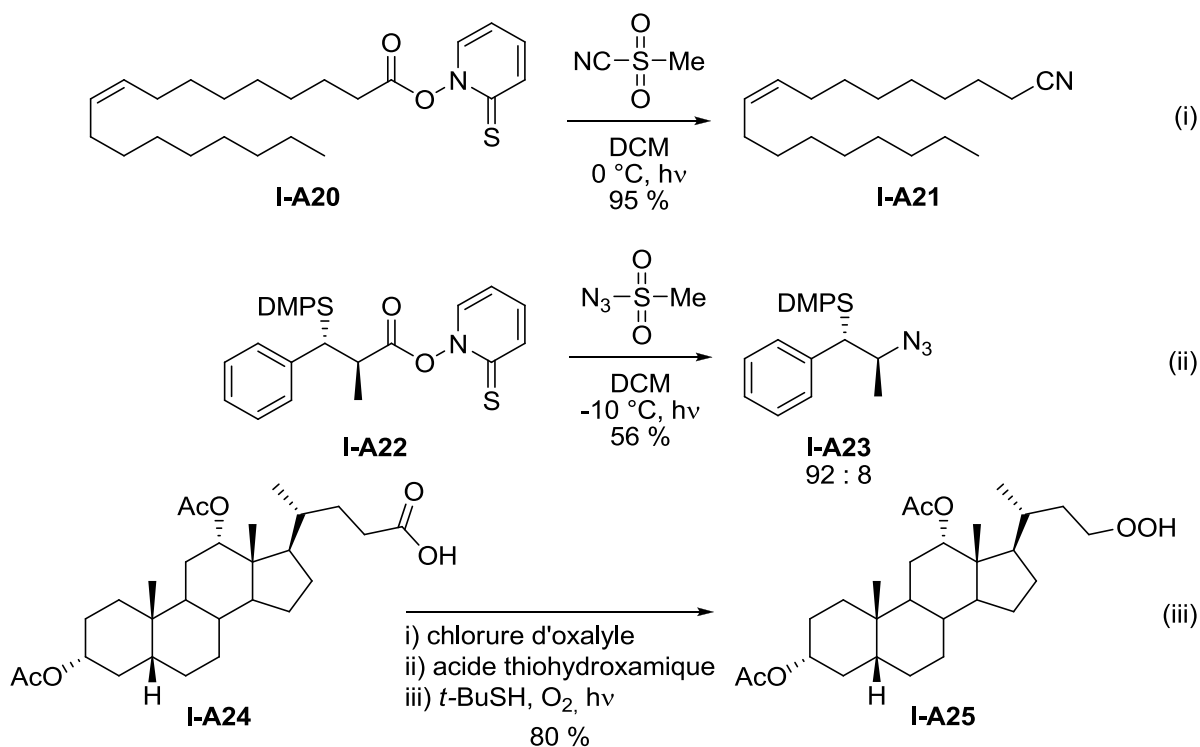


Schéma I-21

Enfin, l'éventail des possibilités s'élargit encore un peu plus avec les dérivés de sulfones¹⁷ (Schéma I-22) et les acides phosphoriques¹⁸ (Schéma I-23) qui sont accessibles eux aussi en seulement deux ou trois étapes à partir des esters de Barton.

¹⁴ D.H.R Barton, J.C. Jaszberenyi, E.A. Theodorakis, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 32, 3321

¹⁵ D.S. Masterson, N.A. Porter, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 4253

¹⁶ D.H.R. Barton, D. Crich, W.B. Motherwell, *J.C.S. Chem. Comm.*, **1984**, 242

¹⁷ D.H.R. Barton, B. Lacher, B. Misterkiewicz S.Z. Zard, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 1158

¹⁸ D.H.R. Barton, R.A. Vonder Embse, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 12496

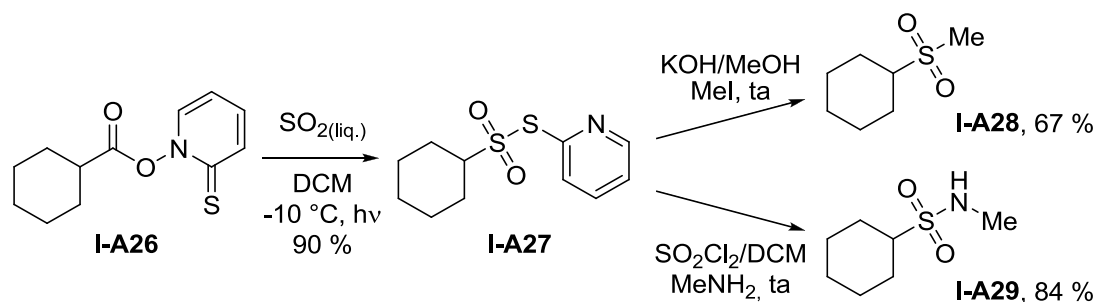


Schéma I-22

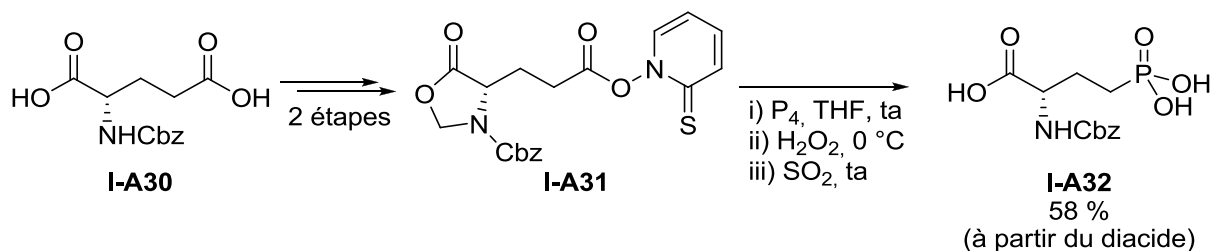


Schéma I-23

(3) Réaction par transfert d'atomes ou de groupes

Cette famille de réactions radicalaires, connues sous le nom de réaction de Kharasch dans le cas des transferts d'atomes,¹⁹ se caractérise par le transfert d'un atome ou d'un groupe fonctionnel directement du réactif vers le produit final. La chimie radicalaire des xanthates, dont nous discuterons dans la partie suivante, fait partie de cette classe de réactions.

Les réactifs les plus souvent utilisés sont les composés iodés et bromés car la relative faiblesse des liaisons carbone-iodé et carbone-bromé (respectivement 221 et 284 kJ.mol⁻¹ contre 334 kJ.mol⁻¹ pour une liaison carbone-chlore) permet une bonne initiation et une propagation efficace de la chaîne radicalaire. Le mécanisme général est décrit ci-après (Schéma I-24).

Ce mécanisme est le plus simple vu jusqu'ici. Cette simplicité s'explique du fait qu'il n'existe, dans l'absolu, aucune réaction compétitive à la transformation du réactif RX en produit R'X. Seule une réaction dégénérée a lieu. Cette dernière, invisible à l'échelle macroscopique, va augmenter significativement la durée de vie apparente du radical dans le milieu. Après d'éventuelles transformations élémentaires, celui-ci n'a ensuite pas d'autres possibilités que d'arracher le groupe ou l'atome X du réactif, générant le produit de la réaction R'X et propageant la chaîne radicalaire.

¹⁹ (a) M.S. Kharasch, E.V. Jensen, W.H. Urry, *Science*, **1945**, *102*, 128; (b) M.S. Kharasch, W.H. Urry, E.V. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, *67*, 1626; (c) M.S. Kharasch, B.M. Kuderna, W.H. Urry, *J. Org. Chem.*, **1948**, *13*, 895

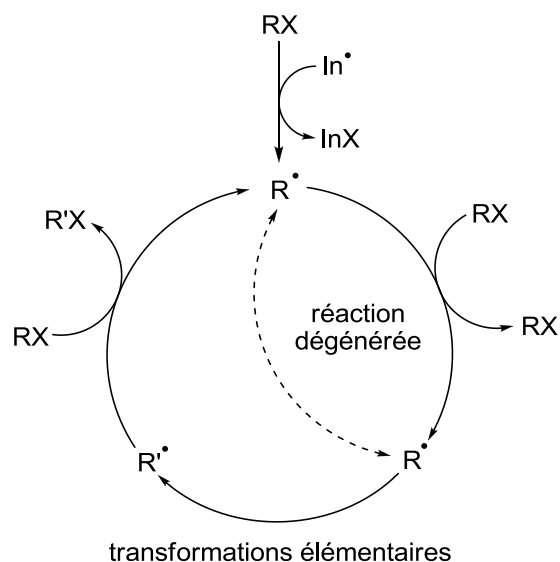


Schéma I-24

L'exemple suivant, réalisé par Kharasch en 1947, illustre parfaitement ce type de réaction (Schéma I-25).²⁰ La réaction photochimique entre le tétrabromométhane et le styrène fournit le produit **I-A33** avec un excellent rendement de 96 %. Dans cette réaction, le groupe transféré est un atome de brome et la transformation élémentaire une addition sur une double liaison carbone-carbone.

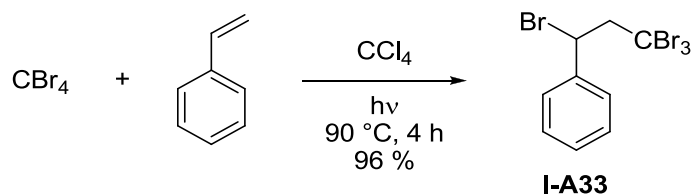


Schéma I-25

²⁰ M.S. Kharasch, W.H. Urry, E.V. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 1100

5. Conclusion

La chimie radicalaire a connu un essor relativement difficile et lent depuis les travaux de Gomberg en 1900. Elle a longtemps souffert d'une mauvaise réputation car beaucoup de chimistes organiciens y voyaient une chimie compliquée, trop sensible, incontrôlable et imprévisible mettant en jeu des espèces trop réactives. Cette réputation n'est aujourd'hui encore pas totalement effacée malgré les immenses progrès réalisés et la compatibilité de la chimie radicalaire avec de très nombreuses fonctions chimiques. Elle offre aujourd'hui des outils de choix, notamment dans la création de liaisons carbone-carbone qui est l'une des principales problématiques de la synthèse organique.

Il faut cependant admettre que la chimie radicalaire, comme toutes les réactions, présente aussi certains inconvénients déjà mentionnés précédemment: difficultés de purification liées à l'utilisation des hydrures d'étain, existence de réactions secondaires parasites telles que la réduction prématurée du radical ou la formation de sulfure de 2-pyridine dans le cas des esters de Barton. Les réactions par transfert d'atomes ou de groupes ne présentent pas ces désagréments mais nécessitent la présence d'une liaison relativement fragile sur le réactif afin que la réaction soit efficace.

Dans la prochaine partie, nous verrons que la chimie radicalaire des xanthates représente une excellente alternative à l'ensemble de ces procédés et permet la réalisation de transformations réputées difficile voire impossible en chimie radicalaire.

B. Introduction à la chimie radicalaire des xanthates

1. L'indispensable prérequis : la réaction de Barton-McCombie

Best-seller de la chimie organique, cette réaction est un procédé de déshydroxylation par voie radicalaire mis au point par Barton (et oui, encore lui !) et McCombie en 1975.²¹ Cette méthode, à la fois sélective et efficace, est principalement utilisée avec des alcools secondaires même si des modifications permettent son application aux alcools primaires et tertiaires. L'alcool est tout d'abord converti en xanthate (ou dithionocarbonate) – par addition de l'alcoolate correspondant sur le sulfure de carbone suivi d'une S-méthylation – ou en dérivé de thiocarbonyle avant d'être engagé dans un processus radicalaire dont le mécanisme est présenté ci-dessous (Schéma I-26).

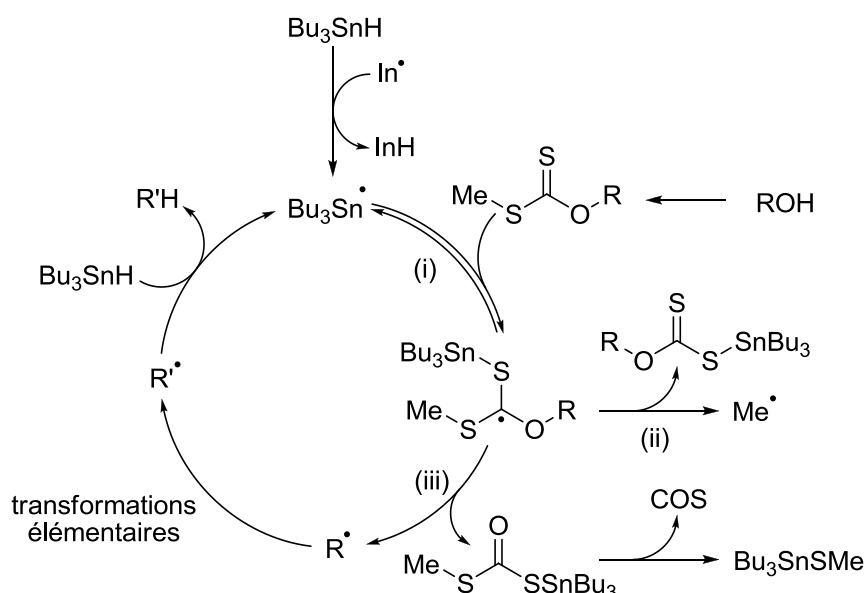


Schéma I-26

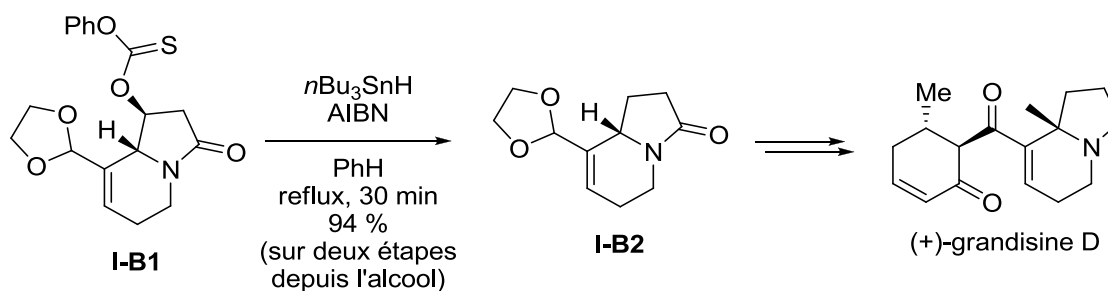
L'étape d'initiation génère un radical stannylé qui va s'ajouter sur la fonction thiocarbonyle très radiphile du xanthate de départ. Le radical ainsi créé va pouvoir évoluer par fragmentation de différentes manières :

- i) selon la liaison Sn-S, régénérant le radical stannylé initial. Cette étape est neutre sur le plan chimique
- ii) selon la liaison méthyle-soufre générant un radical méthyle haut en énergie. Dans le cas des alcools secondaires, ce radical est moins stabilisé que le radical R• et cette voie est négligeable

²¹ D.H.R. Barton, S.W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574

- iii) selon la liaison O-R, générant le radical R[•] qui pourra ensuite évoluer puis être réduit par un hydrure d'étain afin de fournir le produit déshydroxylé attendu R'H ainsi qu'un nouveau radical stannylé propageant la chaîne

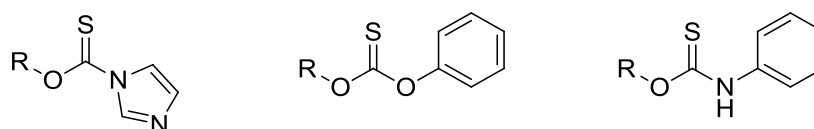
Cette réaction a très souvent été exploitée avec succès dans le cadre de synthèses totales comme en 2009 par Tamura *et coll.* lors de la synthèse de la (+)-grandisine D (Schéma I-27).²² Dans cet exemple, la fonction alcool est convertie en thiocarbonate **I-B1** puis en hydrogène **I-B2** avec un excellent rendement de 94 % sur les deux étapes.



Comme précisé précédemment, la réaction de Barton-McCombie peut également s'appliquer aux alcools primaires et tertiaires en modifiant les conditions.

Dans le cas des alcools primaires, le problème vient du fait que le radical R[•] généré au cours de la transformation n'est pas plus stable que le radical Me[•] provenant de la rupture de la liaison méthyle-soufre. Les deux voies entrent alors en compétition et le rendement chute de façon drastique.

La solution à ce problème est tout simplement de remplacer le groupe thiométhyle par un imidazole, un phénol ou une aniline (Schéma I-28). La fragmentation qui posait problème précédemment devient alors très défavorisée – car elle générerait un radical haut en énergie – et la réaction procède avec de bons rendements sur les alcools primaires.

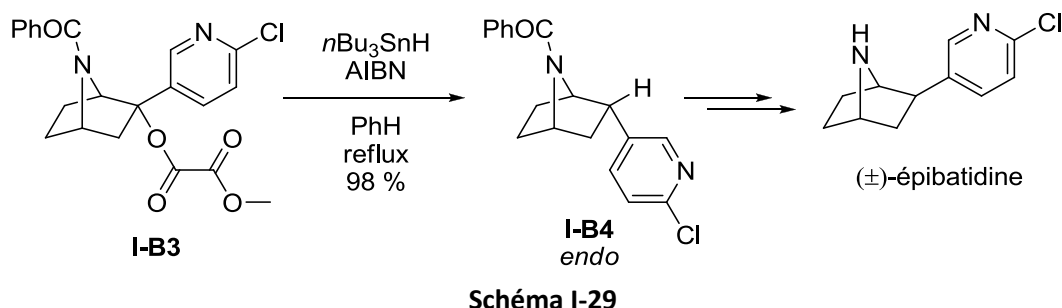


Le problème des alcools tertiaires est différent. En effet, la plupart peut subir une élimination de Chugaev²³ et ne sont donc pas stables thermiquement. Une solution développée par Dolan et MacMillan consiste à remplacer le thiocarbonyle traditionnel par

²² H. Kurasaki, I. Okamoto, N. Morita, O. Tamura, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 1179

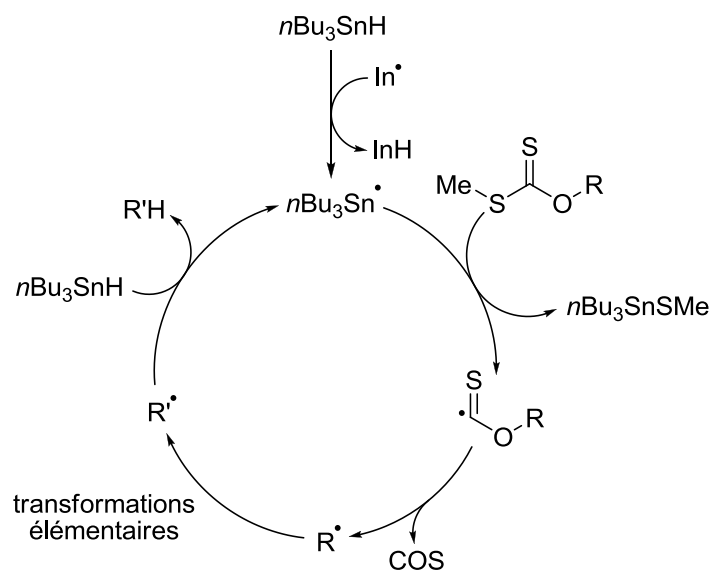
²³ H.R. Nace, *Org. React.*, **1962**, 12, 57

une structure plus complexe pour laquelle ce réarrangement ne peut avoir lieu : un ester méthylique d'oxalyle.²⁴ Cette méthode a été appliquée avec succès par Olivo *et coll.* dans la synthèse de la (±)-épibatidine (Schéma I-29). L'étape de déshydroxylation procède avec un excellent rendement de 98 % et possède une sélectivité totale pour le produit *endo*.²⁵



2. Genèse de la chimie radicalaire des xanthates

Neuf années après la publication de l'article de Barton et McCombie, Barker et Beckwith proposèrent un mécanisme alternatif à cette transformation suite à des travaux de spectroscopie.²⁶ La différence réside dans l'attaque du radical stannylé qui s'effectuerait selon eux sur l'atome de soufre du sulfure en mode S_H2 et non par addition sur l'atome de soufre de la fonction thiocarbonyle (Schéma I-30).

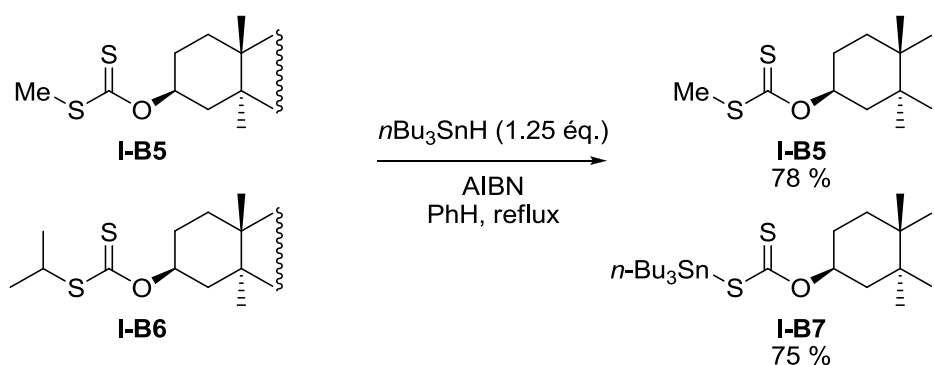


²⁴ S.C. Dolan, J. MacMillan, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1985**, 1588

²⁵ H.F. Olivo, M.S. Hemenway, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 8968

²⁶ P.J. Barker, A.L.J. Beckwith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 683

Une expérience a donc été réalisée dans le laboratoire de Barton afin de déterminer le bon mécanisme.²⁷ Il s'agissait d'effectuer la réaction en mettant en compétition deux xanthates dérivés d'un même stéroïde, l'un portant un groupe S-Me, l'autre un S-*i*Pr. Le traitement d'un mélange équimolaire de ces deux réactifs par l'hydruire de tributylétain trancherait en faveur d'un des deux mécanismes (Schéma I-31). En effet, si l'hypothèse formulée par Barcker et Beckwith était correcte, alors le composé **I-B5** devrait réagir plus vite que le composé **I-B6** plus encombré. En revanche, si le mécanisme proposé par Barton est exact, alors les deux xanthates devaient réagir à la même vitesse car le groupement S-alkyle est suffisamment loin du thiocarbonate pour ne pas influencer la cinétique d'addition sur celui-ci. Le résultat de l'expérience démontra non seulement que le xanthate d'isopropyle réagit le plus vite mais aussi que le produit obtenu n'est pas le produit réduit mais le xanthate stannylé **I-B7**!



Deux conclusions importantes peuvent être tirées de cette expérience. Tout d'abord, l'addition du radical stannylé s'effectue bien sur la fonction thiocarbonyle et elle est rapide et réversible. Le mécanisme proposé par Barton était donc bien correct. D'autre part, le radical issu de cette addition se fragmente préférentiellement selon la liaison carbone-soufre - générant un radical isopropyle - alors même que la fragmentation selon la liaison carbone-oxygène donnerait un radical cholestanyle de stabilité similaire.

L'intérêt principal de résultat n'apparaît que si l'on remplace le radical stannylé par un radical carboné (Schéma I-32). L'addition d'un radical carboné R_3^\cdot sur le xanthate de départ conduit à un radical tertiaire qui peut fragmenter selon ses trois liaisons carbone-hétéroatome. Chacune des voies présentées peut être privilégiée par rapport à une autre en jouant sur la stabilité relative des radicaux R_1^\cdot , R_2^\cdot et R_3^\cdot . Par exemple, en choisissant $R_2^\cdot = Et^\cdot$, on peut éliminer la voie B car elle produirait un radical beaucoup trop haut en énergie. D'autre part, en prenant R_1^\cdot plus stable que R_3^\cdot , on peut parvenir à favoriser l'élimination sélective de R_1^\cdot .

²⁷ (a) D.H.R. Barton, D. Crich, A. Löbberding, S.Z. Zard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, 646; (b) D.H.R. Barton, D. Crich, A. Löbberding, S.Z. Zard, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 2329

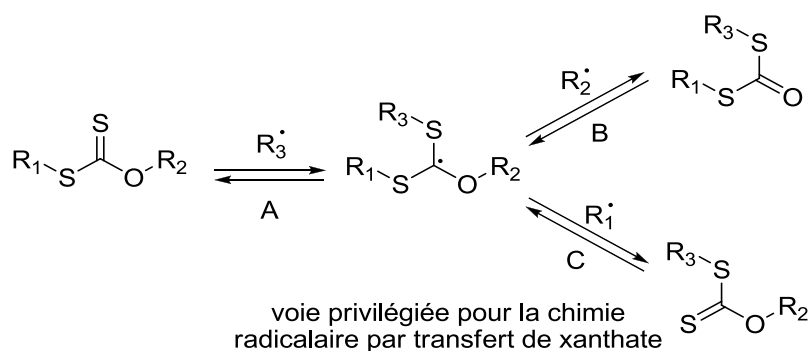


Schéma I-32

C'est sur cette observation qu'est fondée la chimie radicalaire par transfert de xanthate développée au laboratoire.

3. Mécanisme de la chimie radicalaire par transfert de xanthate

Dans les faits, et sauf raisons particulières, on se sert de *O*-éthyl-xanthates, ce qui implique $R_2^\cdot = Et^\cdot$. L'amorce radicalaire utilisée est le DLP, et donc R_3^\cdot est un radical undécyle primaire. Dans ce cas, le processus radicalaire en chaîne de transfert de xanthate (Schéma I-33) ne peut s'effectuer efficacement que si deux conditions *sine qua non* sont remplies :

- R^\cdot doit être plus stable que Et^\cdot (et que In^\cdot)
- R^\cdot doit être plus stable que R_{add}^\cdot

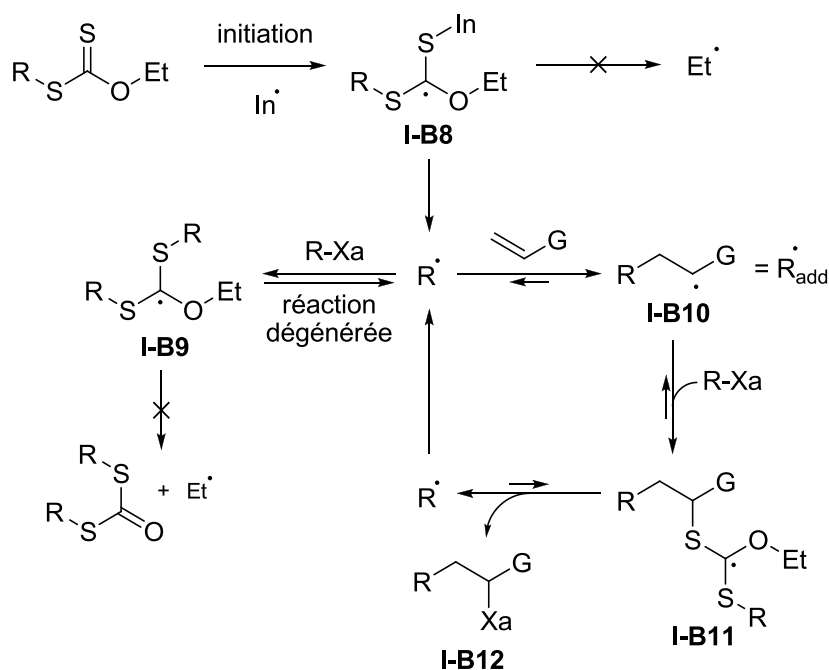


Schéma I-33

Lorsque toutes ces conditions sont remplies, la réaction procède ainsi :

- L'amorce radicalaire réagit sur la fonction thiocarbonyle du xanthate de départ pour former le radical tertiaire **I-B8**. Celui-ci n'a d'autre choix que de libérer un radical R' plus stable que Et' et In'.
- Le radical R' peut réagir sur un xanthate et former l'intermédiaire **I-B9** qui ne peut libérer Et' trop haut en énergie. Cet intermédiaire est relativement stable et probablement trop encombré pour pouvoir dimériser (ou bien cette réaction est entièrement réversible). Il sert donc en quelque sorte de réservoir à radicaux R' et permet d'allonger virtuellement leur durée de vie macroscopique tout en maintenant une concentration en radicaux actifs très faible. C'est là la véritable clé de voûte de la chimie radicalaire par transfert de xanthates et ce qui la rend si efficace. Elle permet ainsi de travailler en milieu très concentré et avec des oléfines non activées. Il est important de noter que, dans les conditions choisies, cet effet « réservoir » fonctionne avec n'importe quel xanthate présent en solution, quelle que soit sa substitution. Il est donc constant tout au long de la réaction !
- Le radical R' peut aussi s'additionner sur une oléfine de façon généralement irréversible. Le radical adduit **I-B10** peut s'additionner à son tour sur une molécule de xanthate de départ, générant l'intermédiaire **I-B11** qui va fragmenter préférentiellement selon la liaison S-R puisque R' est choisi plus stable que **I-B10**.

Au final, la réaction est donc une insertion formelle d'une oléfine dans une liaison carbone-xanthate. Elle présente de très nombreux avantages :

- Elle n'utilise pas de métaux lourds tels que l'étain, inutilisable par l'industrie pharmaceutique
- Les xanthates sont faciles d'accès et sont généralement stables (plus que les dérivés iodés correspondants)
- Elle permet des réactions réputées difficiles – voire impossibles – par d'autres méthodes (additions intermoléculaires, cyclisations sur des aromatiques, ouvertures de cycles, fragmentations, etc.)
- D'un point de vue pratique, la réaction est très facile à mettre en place. Un simple dégazage des réactifs par reflux sous atmosphère d'azote est suffisant. De plus, les xanthates sont visibles aux UV et possèdent des signaux caractéristiques en RMN du proton et du carbone
- Les produits obtenus peuvent être eux-mêmes engagés dans un nouveau processus radicalaire ou bien modifiés en utilisant la vaste chimie ionique du soufre
- Cette chimie est tolérante vis-à-vis de très nombreux groupes fonctionnels

4. Les différentes voies d'accès aux xanthates

Il existe de nombreuses voies d'accès aux xanthates. En fonction de la nature ou de la substitution du xanthate désiré, différentes synthèses peuvent être envisagées. Nous noterons que, parmi toutes les possibilités envisageables pour éviter une fragmentation non souhaitée de la liaison carbone-oxygène, le groupement éthyle a été choisi pour des raisons pratiques puisque le sel de potassium de l'acide *O*-éthyl-xanthique est commercial. Il peut cependant aisément être remplacé par presque n'importe quelle chaîne alkyle primaire ou aryle.

Le schéma suivant (Schéma I-34) présente les différentes méthodes de synthèse qui peuvent être employées :

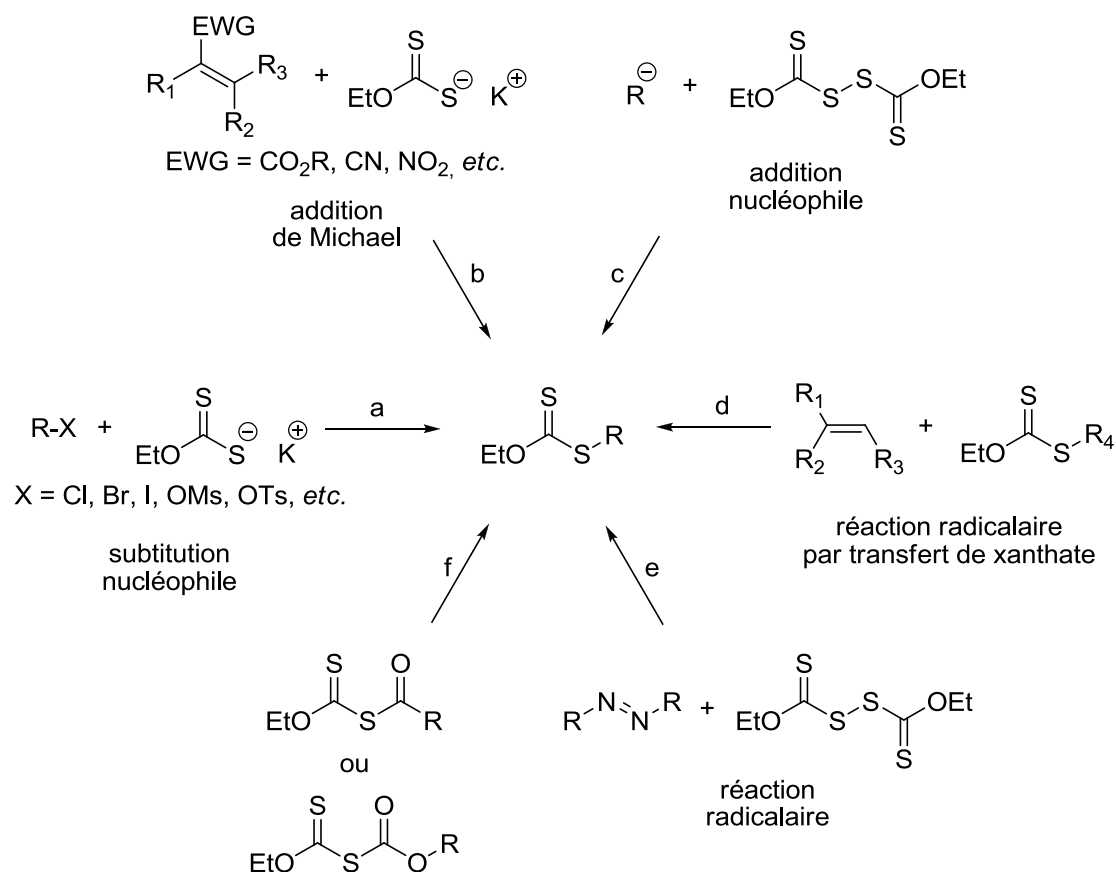


Schéma I-34

On peut envisager trois méthodes ioniques :

- La plus fréquemment utilisée est la substitution nucléophile d'un groupement partant par le sel de potassium de l'acide *O*-éthyl-xanthique. Elle permet la formation de xanthates primaires et secondaires mais n'est pas applicable à la synthèse de xanthates tertiaires

- b) Il est aussi possible d'utiliser le sel de potassium de l'acide *O*-éthyl-xanthique pour effectuer une addition sur un accepteur de Michael. Cette méthode permet la formation de xanthates tertiaires mais l'utilisation d'un milieu acide afin d'éviter la réaction de *rétro*-Michael en limite l'étendue
- c) On peut aussi effectuer l'attaque nucléophile d'un anion sur le *bis*-xanthate – forme dimérique du groupement xanthate obtenue par oxydation douce du sel de potassium de l'acide *O*-éthyl-xanthique par l'iode par exemple. Cette voie de synthèse reste limitée car il faut à la fois avoir un bon contrôle de la formation de l'anion et éviter une éventuelle di-addition

Il existe également trois méthodes radicalaires :

- d) On peut bien évidemment synthétiser un xanthate à partir d'un autre xanthate par réaction de transfert de groupe sur une oléfine
- e) Il est également possible de faire réagir directement un radical sur le *bis*-xanthate. Cette voie permet l'accès aux xanthates tertiaires mais reste limitée aux composés azo disponibles
- f) La photolyse des *S*-acyl et des *S*-acyloxy xanthates conduit facilement à la formation de xanthates, notamment tertiaires, après perte de monoxyde ou de dioxyde de carbone

5. Illustrations de l'intérêt des xanthates en synthèse

Comme nous venons de le montrer, de très nombreux xanthates sont accessibles rapidement à partir de diverses structures. Nous allons maintenant nous concentrer sur leurs applications en synthèse afin de démontrer qu'ils forment un outil extrêmement puissant et versatile pour la chimie organique. Cette partie ne se veut pas exhaustive mais essaiera de donner au lecteur un aperçu de ce vaste domaine.

a) Additions intermoléculaires

Comme il a été expliqué plus haut, la chimie radicalaire des xanthates permet d'effectuer des additions radicalaires qui seraient difficiles, voire impossible, à réaliser par la chimie plus classique des hydrures d'étain. Les exemples et xanthates présentés dans le schéma suivant illustrent en partie la large gamme de fonctionnalités qui peuvent être introduites dans une structure grâce à cette chimie (Schéma I-35).²⁸

²⁸ (a) F. Bertrand, V. Pevere, B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 1069; (b) B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 3279; (c) M. Corbet, M. Greef, S.Z. Zard, *Org. Lett.*, **2001**, 10, 253; (d) M.G. Braun, S.Z. Zard, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 776; (e) F. Gagosz, S.Z. Zard, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2655; (f) E. Bacqué, F. Pautrat, S.Z. Zard, *Chem. Commun.*, **2002**, 2312; (g) M.G. Braun, B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 15954

successives sur un même substrat et d'introduire ainsi une grande complexité chimique dans une molécule (Schéma I-36).²⁹

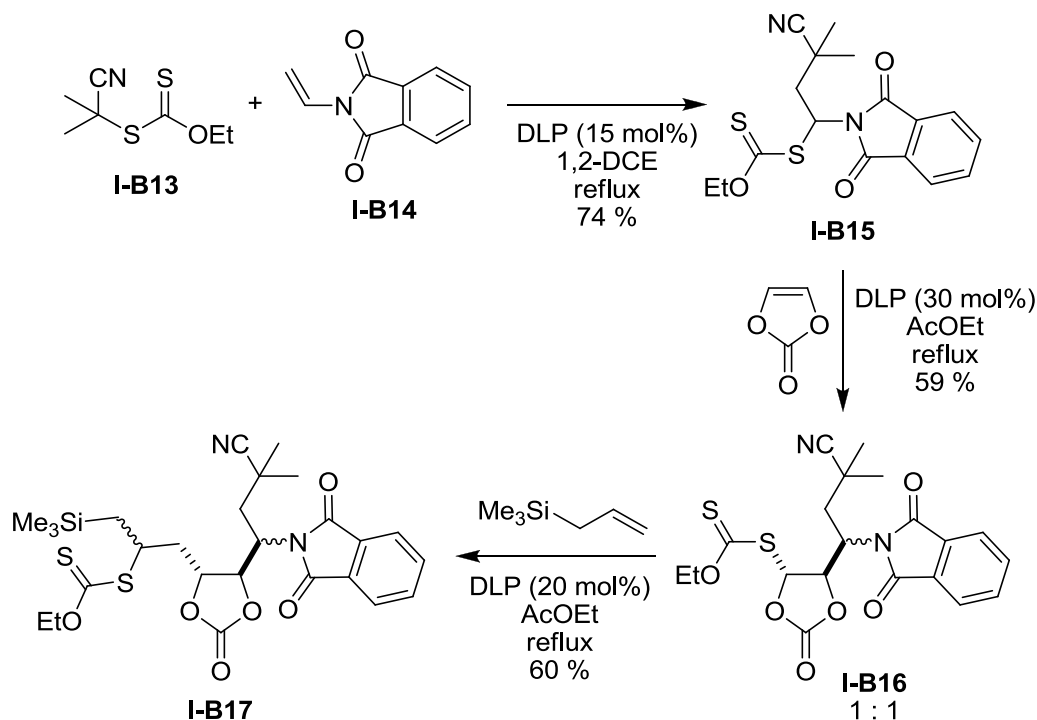


Schéma I-36

b) Cyclisations

L'addition radicalaire d'un xanthate sur une oléfine peut tout à fait être réalisée de façon intramoléculaire. Il s'agit dès lors d'une réaction de cyclisation. Outre les cycles à cinq³⁰ ou six chaînons³¹, aisément accessibles par voie radicalaire, la chimie des xanthates permet aussi la formation de cycles à sept³² et huit chaînons³³, réputées bien plus difficiles à obtenir (Schéma I-37 et Schéma I-38).

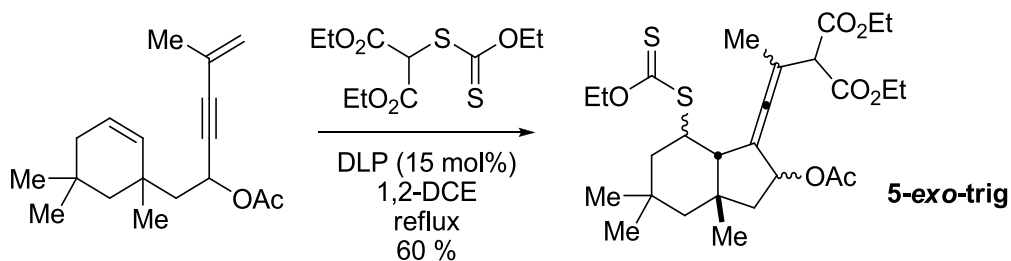


Schéma I-37

²⁹ B. Quiclet-Sire, G. Revol, S.Z. Zard, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 6656

³⁰ C. Alameda-Angulo, B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 913

³¹ L. Boiteau, J. Boivin, B. Quiclet-Sire, J.B. Saunier, S.Z. Zard, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 2087

³² R. Heng, S.Z. Zard, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 3396

³³ E. Bacqué, F. Pautrat, S.Z. Zard, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 325

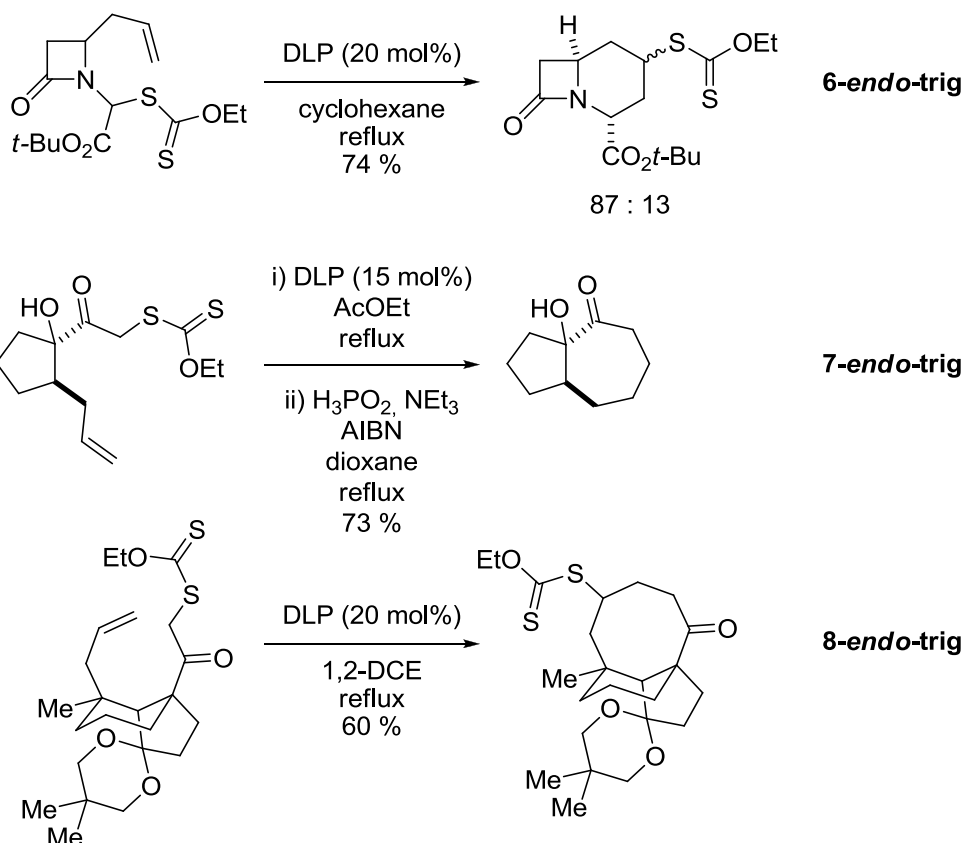


Schéma I-38

c) Cyclisations sur un noyau aromatique

En absence de piège radicalaire, le radical **I-B19** issu du xanthate **I-B18** peut tout à fait cycliser de façon intramoléculaire sur un noyau aromatique présent sur la molécule (Schéma I-39). Le radical cyclohexadiényle délocalisé **I-B20** issu de cette cyclisation peut alors être oxydé en carbocation **I-B21** par transfert mono-électronique au peroxyde. L'aromaticité est enfin régénérée par perte d'un proton. Le peroxyde doit alors être utilisé de façon stœchiométrique car il sert à la fois d'initiateur et d'oxydant. La principale réaction secondaire est la réduction prématurée du radical issu du xanthate.

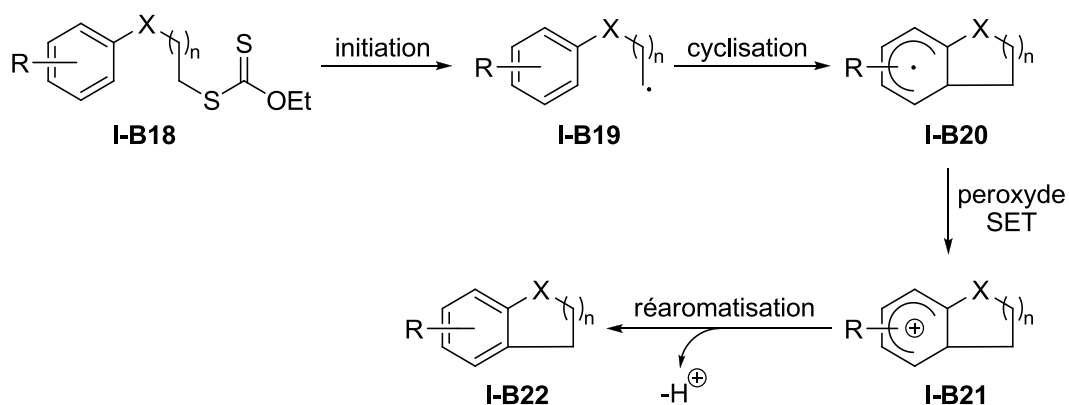
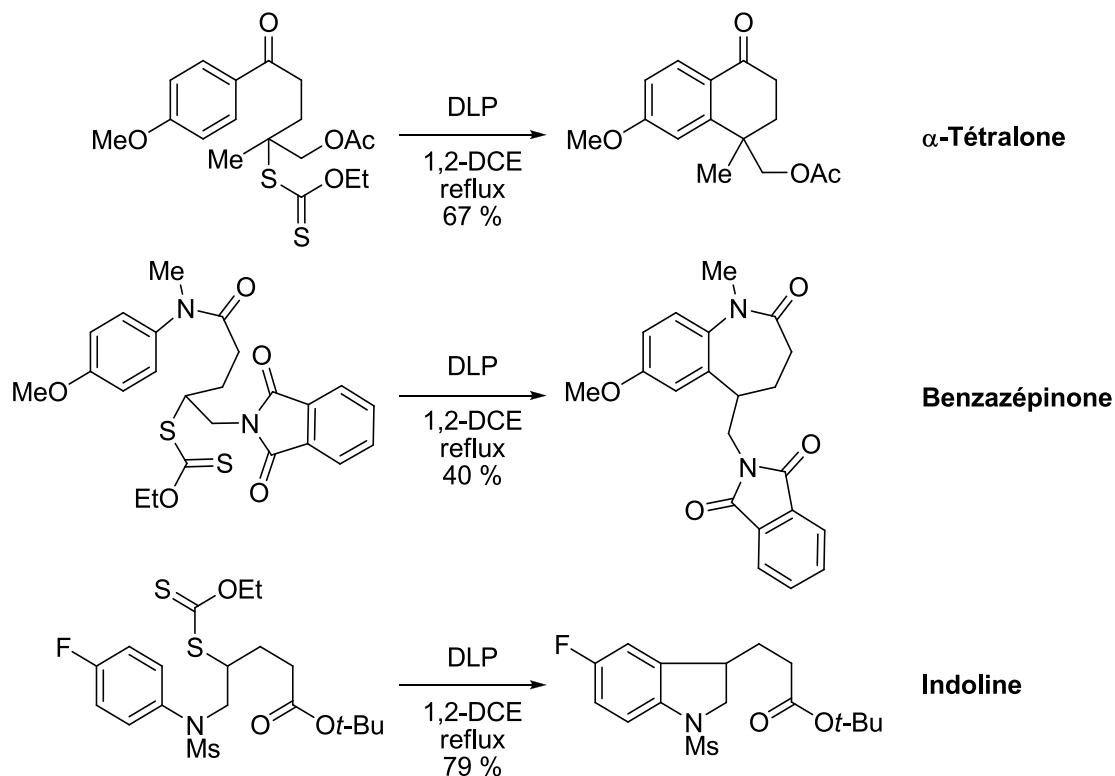


Schéma I-39

Cette possibilité a permis l'utilisation de la chimie des xanthates à la synthèse de composés aromatiques et hétéro-aromatiques aussi divers que des α -tétralones,³⁴ des benzazépinones³⁵ et des indolines – pouvant être converties en indoles par élimination du groupement mésyle en milieu acide (Schéma I-40).³⁶



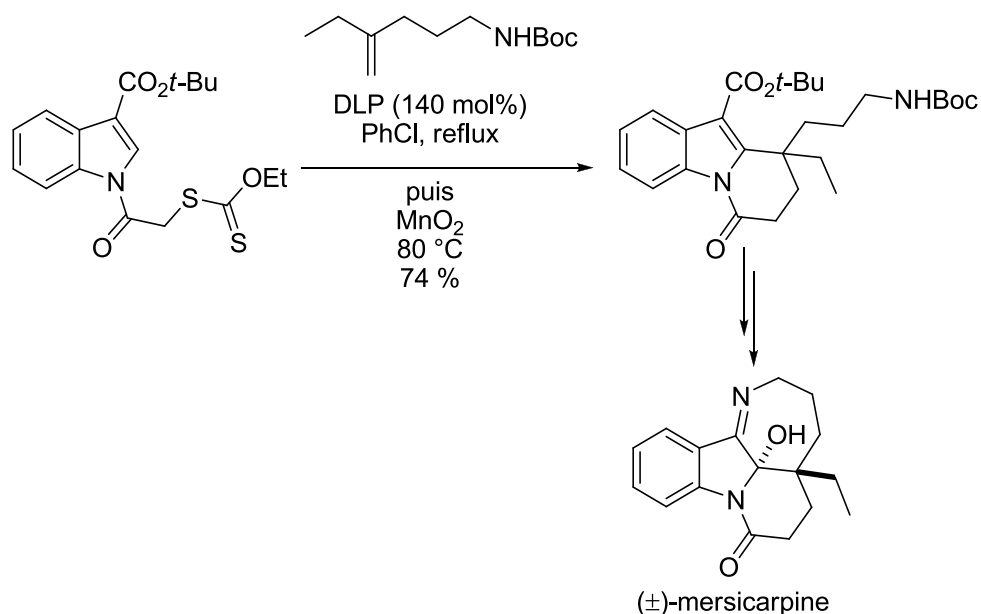
Il est également possible d'utiliser des dérivés d'indoles comme substrats de départ.³⁷ Dans ce dernier cas, la présence d'un groupement électro-attracteur en position 3 est indispensable. De plus, une étape supplémentaire d'oxydation par l'oxyde de manganèse est nécessaire car la séquence addition/cyclisation mène dans la plupart des cas à un mélange indole/indoline suite à la dismutation du radical cyclisé. Cette méthodologie a été utilisée dans la synthèse totale de la (\pm)-mersicarpine (Schéma I-41).

³⁴ A. Liard, B. Quiclet-Sire, R.N. Saicic, S.Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1759

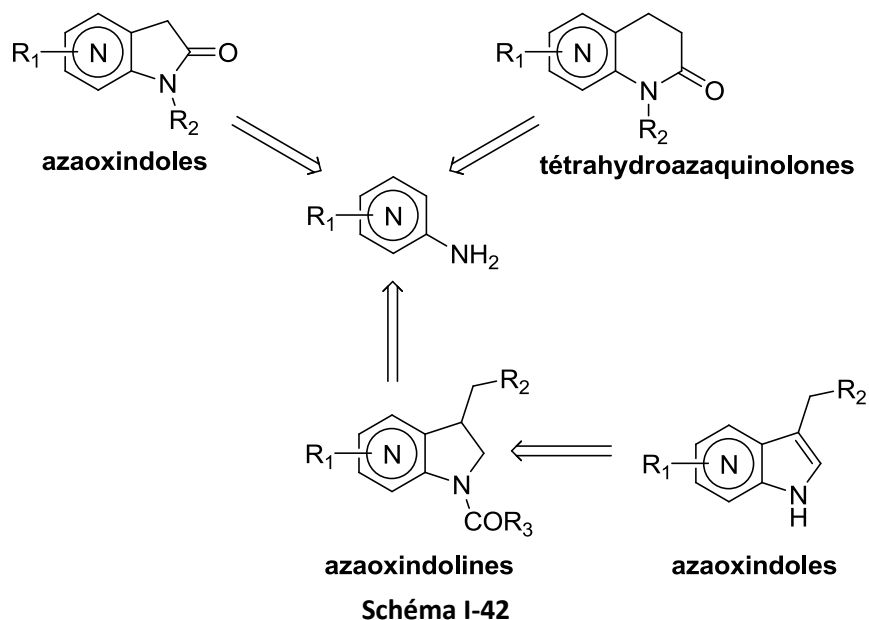
³⁵ T. Kaoudi, B. Quiclet-Sire, S. Seguin, S.Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 731

³⁶ (a) T.M. Ly, B. Quiclet-Sire, B. Sortais, S.Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2533; (b) B. Quiclet-Sire, B. Sortais, S.Z. Zard, *Chem. Commun.*, **2002**, 1692

³⁷ A. Biechy, S.Z. Zard, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 2800



En ce qui concerne la formation de composés hétéroaromatiques, les travaux accomplis par le docteur El Qacemi sur la synthèse d'azaoxindoles, d'azaindoles, d'azaindoles et de tétrahydroazaquinolones donnent une assez bonne idée de ce qui est possible de réaliser simplement sur le noyau pyridine (Schéma I-42).³⁸



Le noyau thiophène peut également être utilisé sans aucune difficulté particulière (Schéma I-43).³⁹ Les rendements des étapes d'addition et de cyclisation sont du même ordre de grandeur que dans le cas de la synthèse d' α -tétralones.

³⁸ E. Bacqué, M. El Qacemi, S.Z. Zard, *Heterocycles*, **2012**, *84*, 291

³⁹ A. Cordero-Vargas, *Thèse de Doctorat*, **2005**, École Polytechnique, Paris

fluoropyridyloxy et générant une nouvelle insaturation – moins réactive que la précédente car plus encombrée (Schéma I-45). Dans ce cas, le peroxyde est à utiliser en quantité stœchiométrique car le radical fluoropyridyloxy ne propage pas la chaîne.

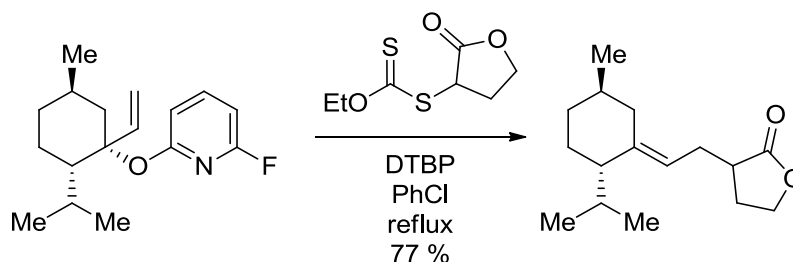


Schéma I-45

Cette méthodologie d'oléfination est simple à mettre en œuvre puisque le substrat de départ peut être obtenu simplement à partir d'un aldéhyde ou d'une cétone par addition nucléophile de vinyllithium suivie de la substitution d'un atome de fluor de la 2,6-difluoropyridine par l'alcool allylique ainsi obtenu. Elle permet de créer des oléfines autrement plus difficiles à obtenir par des méthodes classiques (Wittig,⁴³ Peterson,⁴⁴ Takai,⁴⁵ etc.).

e) Radicaux azotés

La chimie radicalaire des xanthates ne se limite pas à la formation de radicaux carbonés. Il est en effet tout à fait possible de générer des radicaux azotés à partir des *N*-(*O*-éthyl thiocarbonylsulfanyl)amides obtenus par réaction de l'anion de l'amide correspondant sur le *bis*-xanthate. Cette variante de la chimie des xanthates a permis la synthèse de nombreux composés polycycliques azotés comme le montre l'exemple ci-dessous dans lequel le tétracycle **I-B24** est obtenu en une seule étape par une première cyclisation *5-exo-trig* suivie d'une seconde cyclisation sur le noyau aromatique avec un très bon rendement de 65 % (Schéma I-46).⁴⁶

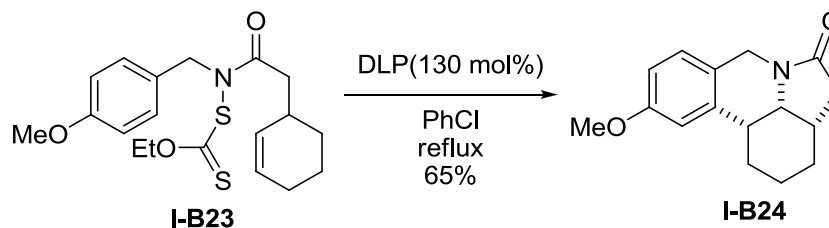


Schéma I-46

⁴³ B.E. Maryanoff, A.B. Reitz, *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 863

⁴⁴ D.J. Ager, *The Peterson Olefination Reaction*, *Org. React.*, **1990**, 38, 1

⁴⁵ *Takai Olefination. Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, **2010**, 2748

⁴⁶ F. Gagosz, C. Moutrille, S.Z. Zard, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2707

f) Transformations des xanthates

Lorsque les xanthates sont utilisés pour effectuer des réactions d'addition, le groupement xanthate se retrouve sur le produit final. C'est l'un des aspects de cette chimie qui peut déranger et être *a priori* perçu comme un point négatif. Cette présence finale du xanthate ne doit pas être vue comme un problème ou un handicap mais comme la possibilité offerte de réaliser de nouvelles transformations chimiques

(1) Transformations radicalaires

De façon très similaire à ce qui a été présenté dans le cas des esters de Barton, plusieurs procédures ont été développées dans le but de modifier la fonction xanthate par voie radicalaire. Il est ainsi possible de réduire le xanthate en utilisant l'isopropanol⁴⁷ comme donneur d'hydrogène ou encore le mélange $\text{H}_3\text{PO}_2/\text{Et}_3\text{N}/\text{AIBN}$ (Schéma I-47).⁴⁸

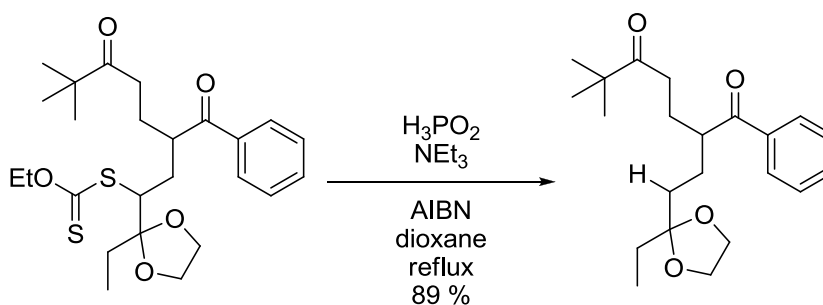


Schéma I-47

Les échanges xanthate-brome,⁴⁹ xanthate-sulfure⁵⁰ et xanthate-azote⁵¹ sont également possibles et permettent l'installation de fonctionnalités réactives en chimie ionique (Schéma I-48 et Schéma I-49).

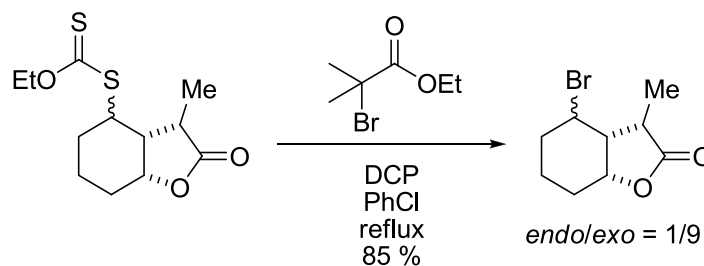


Schéma I-48

⁴⁷ B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 9435

⁴⁸ (a) D.H.R. Barton, D.O. Jang, J.C. Jaszberenyi, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 2311 ; (b) J. Boivin, R. Jrad, S. Juge, V.T. Nguyen, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 1645

⁴⁹ F. Barbier, F. Pautrat, B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard, *Synlett*, **2002**, 811

⁵⁰ M. Corbet, Z. Ferjancic, B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 3579

⁵¹ C. Ollivier, P. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 6496

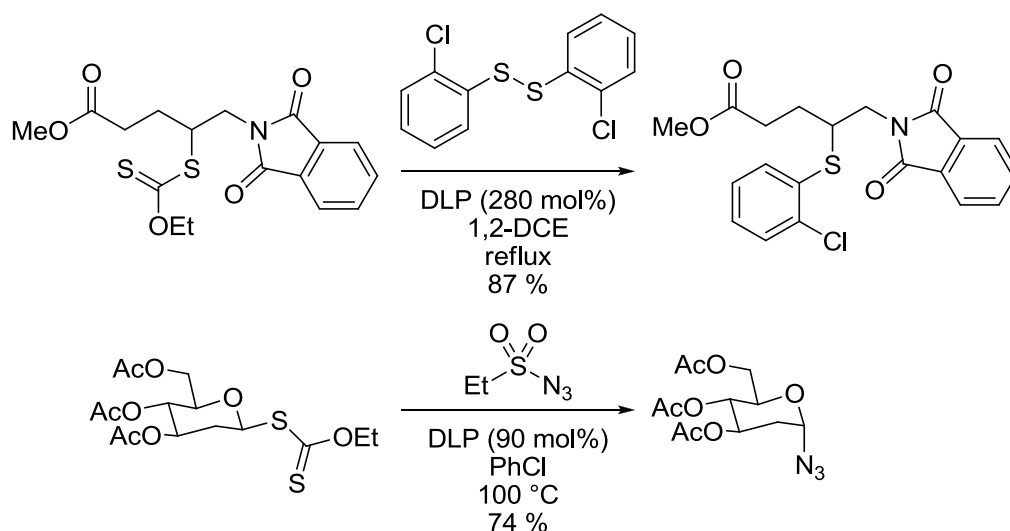


Schéma I-49

(2) Transformations ioniques

En plus de ces échanges radicalaires, il est possible de modifier la fonction xanthate par voie ionique. La plus utilisée d'entre elle est la transformation du xanthate en thiol par traitement à l'éthylènediamine. Cette réaction est extrêmement propre et ouvre la voie à l'utilisation de la très riche chimie du soufre (oxydation, réduction, élimination, réarrangement de Pummerer, *etc.*). Dans l'exemple présenté ci-dessous, le thiol **I-B26** est transformé en sulfonium **I-B27** ce qui déclenche une fragmentation de Grob pour conduire au cycle à neuf chaînons **I-B28** (Schéma I-50).⁵²

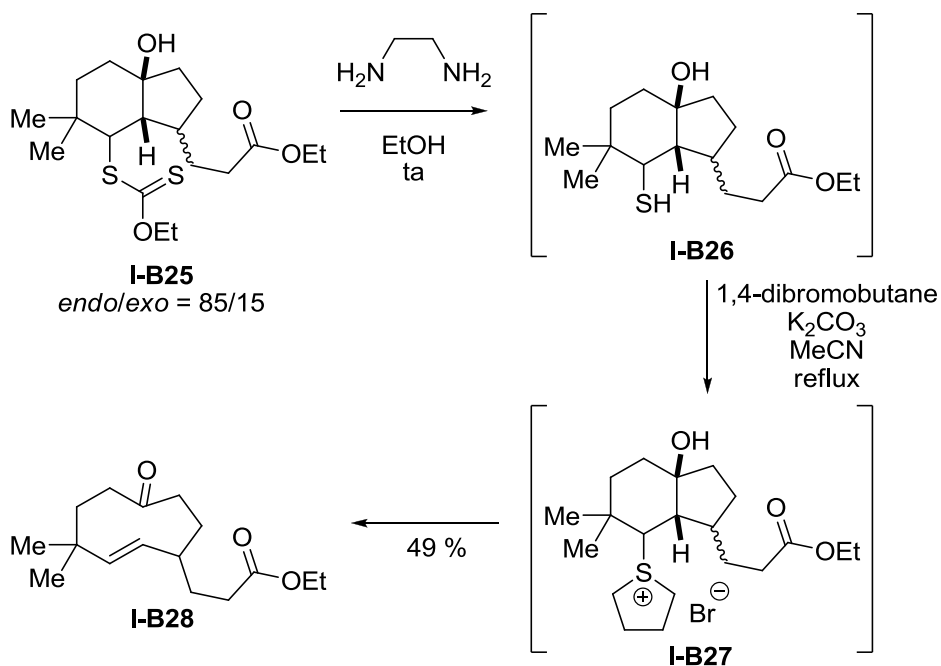


Schéma I-50

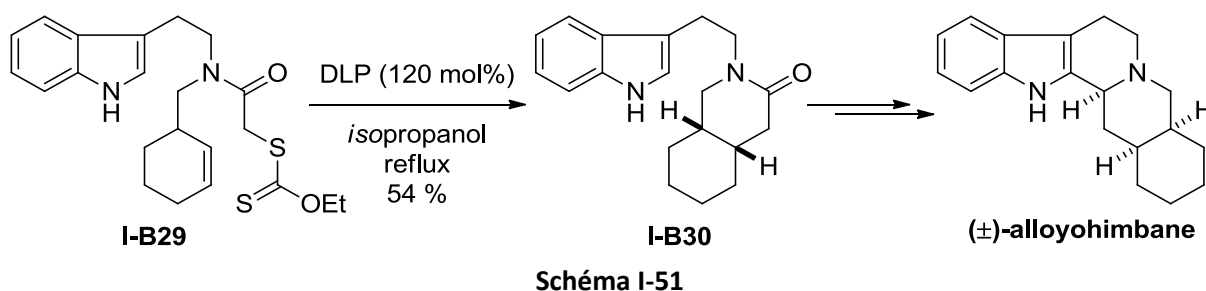
⁵² J. Boivin, J. Pothier, L. Ramos, S.Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 9239

Enfin, comme nous le verrons dans la suite de cette thèse, il est possible de réduire la liaison carbone-xanthate en liaison carbone-hydrogène par l'action du borohydure de sodium et du chlorure de nickel ou bien d'oxyder le xanthate en chlorure de sulfonyle en présence de dichlore généré *in situ*.

6. Applications en synthèse totale

On ne peut pas présenter la chimie radicalaire des xanthates et expliquer combien elle est efficace et versatile sans démontrer qu'elle a fait ses preuves dans le délicat exercice que représente la synthèse totale.

Ainsi, la synthèse du (±)-alloyohimbane a été réalisée en seulement trois étapes une fois en main le xanthate **I-B29** issu de la tryptamine (Schéma I-51).⁵³ La cyclisation radicalaire effectuée dans l'isopropanol permet une réduction *in situ* du radical adduit avec un bon rendement de 54 %. Une réaction de Bischler-Napieralski permet ensuite de fermer le cinquième cycle.



La possibilité d'effectuer des cascades radicalaires a permis la synthèse de la (±)-matrine par une séquence constituée d'une addition radicalaire, de deux cyclisations de type *6-exo-trig* et d'une réduction avec un rendement global de 38 % (Schéma I-52).⁵⁴ La stéréochimie relative des différents centres chiraux formés est bien contrôlée et l'isomère majoritaire conduit au produit désiré en quatre étapes supplémentaires.

⁵³ T. Kaoudi, D. Miranda, S.Z. Zard, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 3125

⁵⁴ L. Boiteau, J. Boivin, A. Liard, B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 1128

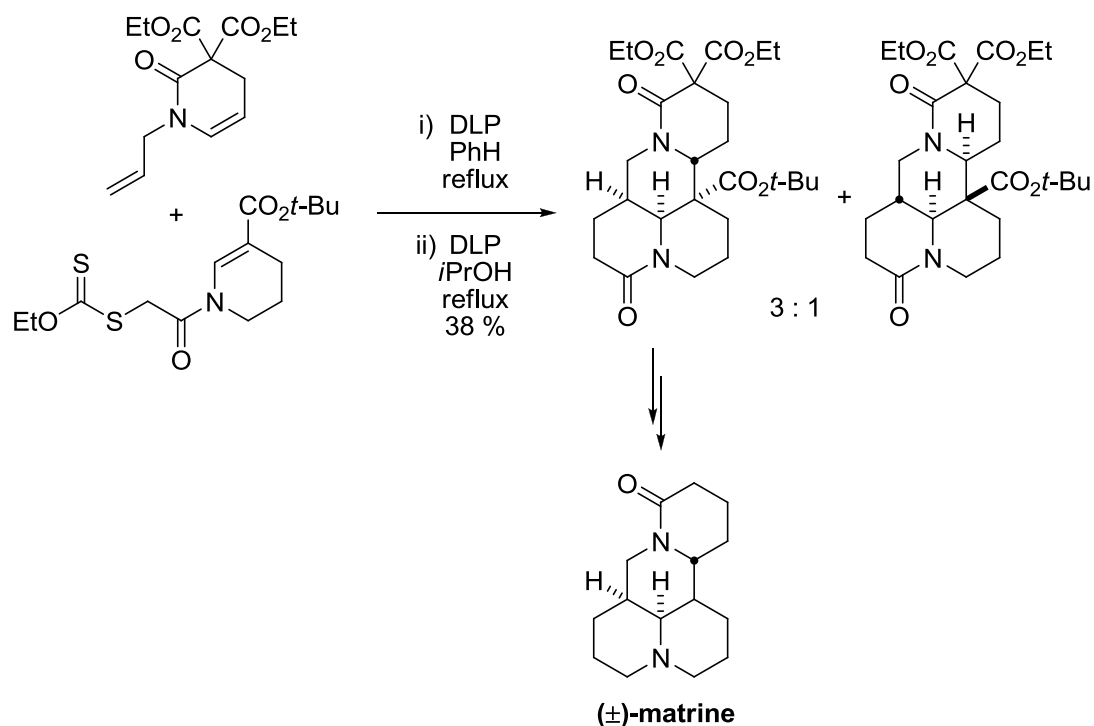


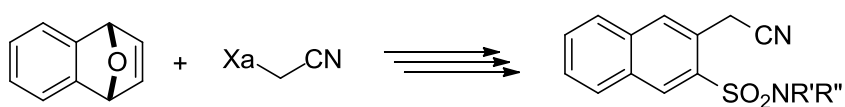
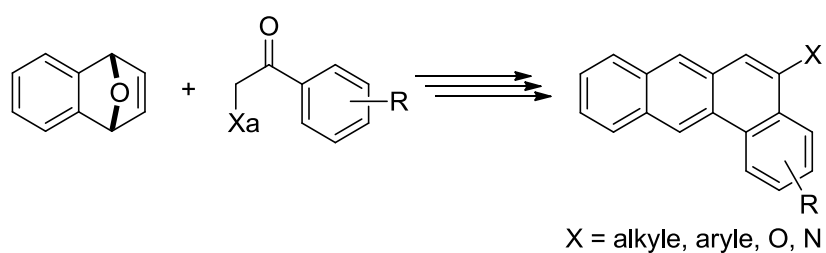
Schéma I-52

C. Conclusion

Ce chapitre a présenté différents aspects de la chimie radicalaire ainsi que des réactions devenues de grands classiques. Ces pré-requis sont indispensables à la bonne compréhension par le lecteur des travaux qui seront présentés par la suite. Nous nous sommes ensuite attardés plus longuement sur la chimie radicalaire par transfert de xanthate car les réactions d'addition et de cyclisation de xanthates sont au cœur des travaux réalisés au cours de cette thèse. Seul le chapitre 5 ne traitera pas du tout de chimie des xanthates mais de chimie radicalaire des thiols.

Dans la suite de ce manuscrit, le groupement xanthate sera simplement abrégé Xa sur tous les composés afin d'alléger les schémas.

II. Synthèse de Composés Poly-Aromatiques



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

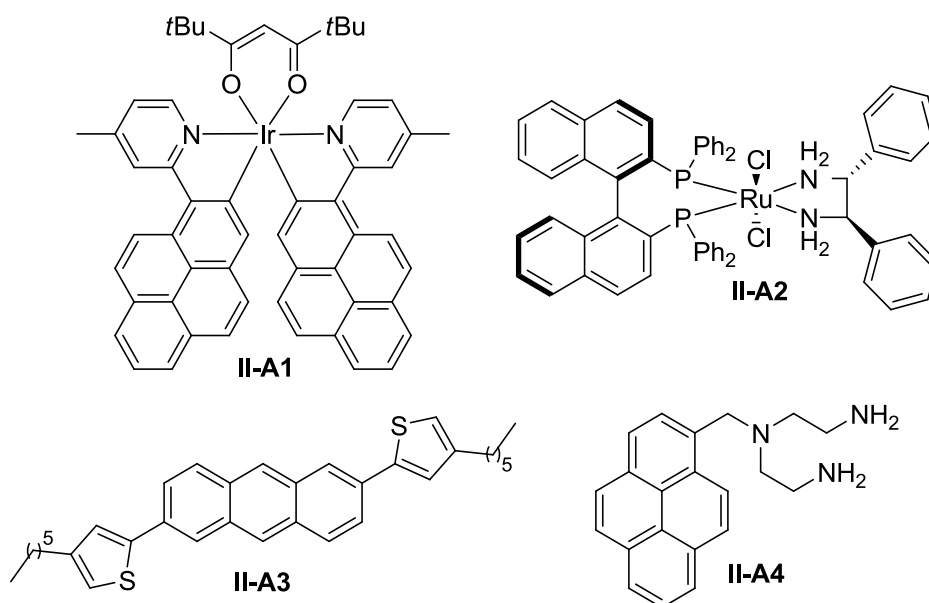
"A Convergent Approach to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons"

R.F. Guignard, S.Z. Zard, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 12185

A. Introduction

1. Intérêts des composés poly-aromatiques

Les composés poly-aromatiques forment une famille à la fois vaste et variée de molécules.⁵⁵ Ils présentent de nombreux intérêts en tant que ligands de métaux pour la catalyse (**II-A1** et **II-A2** Schéma II-1),⁵⁶ comme semi-conducteurs organiques (**II-A3**)⁵⁷ ou encore comme sièges d'interactions de type π , le dérivé de pyrène **II-A4** est ainsi une base pouvant être ôtée du milieu réactionnelle par simple adsorption sur du charbon actif suivi d'une filtration.⁵⁸ Ils sont également synthétisés et étudiés dans le but de mieux comprendre la relation entre leur structure et leurs caractères toxique et carcinogène – caractères très marqués dans de nombreux cas et parfois renforcés par l'action de lumière ultra-violette.⁵⁹



⁵⁵ R. G. Harvey, *Curr. Org. Chem.*, **2004**, *8*, 303; R. G. Harvey, *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*, Wiley-Interscience, New York, **1997**.

⁵⁶ (a) A.S. Ionkin, W.J. Marshall, B.M. Fish, *Organometallics*, **2006**, *25*, 1461; (b) A. Graczyk, F.A. Murphy, D. Nolan, V. Fernandez-Moreira, N.J. Lundin, C.M. Fitchett, S.M. Draper, *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 7746; (c) M. Inclán, M.T. Albelda, J.C. Frias, S. Blasco, B. Verdejo, C. Serena, C. Salat-Canela, M.L. Diaz, A. Garcia-Espana, E. Garcia-Espana, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 9644; (d) C.A. Sandoval, T. Ohkuma, K. Muniz, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 13490

⁵⁷ (a) H.E. Katz, *Chem. Mater.*, **2004**, *16*, 4748; (b) S. Ando, J. Nishida, E. Fujiwara, H. Tada, Y. Inoue, S. Tokito, Y. Yamashita, *Chem. Mater.*, **2005**, *17*, 1261; (c) H. Meng, F. Sun, M.B. Goldfinger, G.D. Jaycox, Z. Li, W.J. Marshall, G.S. Blackman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 2406; (d) H. Meng, F. Sun, M.B. Goldfinger, F. Gao, D.J. Londono, W.J. Marshall, G.S. Blackman, K.D. Dobbs, D.E. Keys, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9304

⁵⁸ J.S. Warmus, M.I. da Silva, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1807

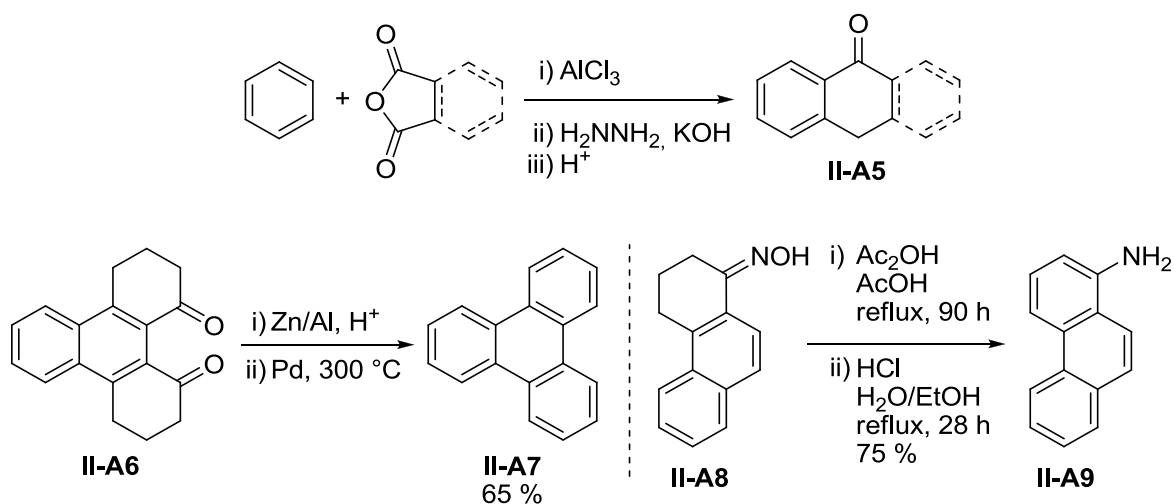
⁵⁹ (a) R. G. Harvey, *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Chemistry and Carcinogenicity*, Cambridge University Press, Cambridge, **1991**; (b) W.D. Weissenfels, H.J. Klewer, J. Langhoff, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **1992**, *36*, 689; (c) S. Dong, H.M. Hwang, C. Harrison, L. Holloway, X. Shi, H. Yu, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **2000**, *64*, 467

2. Quelques voies de synthèse

Il existe relativement peu de méthodes générales permettant la synthèse de composés poly-aromatiques. En examinant la littérature, il apparaît que – lorsqu’il s’agit d’obtenir un polycycle aromatique – tout est bon à prendre. La présentation qui va suivre ne se veut pas exhaustive mais tente simplement d’exposer certaines méthodes, historiques ou récentes, et certains outils permettant de parvenir à la synthèse de poly-aromatiques. Dans la plupart des exemples qui seront présentés par la suite, les substrats de départs nécessaires à l’obtention des composés poly-aromatiques sont obtenus par diverses réactions de couplages.⁶⁰

a) Réaction de Haworth/aromatisation

Comme cela sera revu par la suite dans le chapitre 3, la réaction de Haworth est l’une des plus anciennes méthodes permettant de transformer des cycles aromatiques en dérivés de tétralones **II-A5** (Schéma II-2).⁶¹ Une fois ces substrats en main, ils peuvent être convertis en composés poly-aromatiques soit par une séquence de type réduction du carbonyle/oxydation (dans cet exemple, réduction de Clemmensen du tétracycle **II-A6** puis utilisation de palladium pour obtenir le triphénylène **II-A7**),⁶² soit par une réaction de Semmler-Wolff fournissant l’aniline correspondante **II-A9** à partir de l’oxime **II-A8**.⁶³



⁶⁰ Y. Nishihara, *Applied Cross-Coupling Reactions*, Springer, **2013**

⁶¹ (a) R.D. Haworth, *J. Chem. Soc.*, **1932**, 1125; (b) M.S. Newman, D. MacDowell, S. Swaminathan, *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 509

⁶² D. Pérez, E. Guitian, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, *33*, 274; *Pour l'utilisation du palladium comme oxydant, voir aussi:* H. Yagi, G.M. Holder, P.M. Dansette, O. Hernandez, H.J.C. Yeh, R.A. LeMahieu, D.M. Jerina, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 977

⁶³ K. Sasaki, R.N. Castle, *J. Heterocyclic Chem.*, **1992**, *29*, 1613

Les principaux désavantages de ces méthodes sont la relative longue mise en place du noyau aromatique, la dureté des conditions utilisées et le peu de diversité que l'on peut apporter dans la séquence.

b) Hydroxylation de Friedel-Crafts/déshydratation

Une autre méthode très répandue consiste en une réaction d'hydroxylation de Friedel-Crafts suivie de la déshydratation de l'alcool ainsi généré. Cette méthode utilise généralement des acides forts, tel que l'acide méthanesulfonique. Dans l'exemple suivant, le naphthalène **II-A10** a pu être converti en dérivé de chrysène **II-A11** avec un bon rendement de 84 % (Schéma II-3).⁶⁴

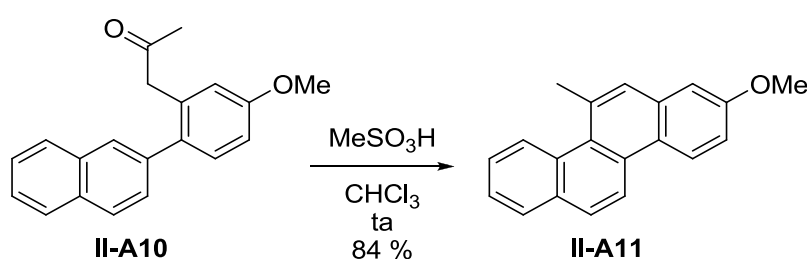


Schéma II-3

Des méthodes ont été développées afin de s'affranchir de l'utilisation d'acides forts. À titre d'exemple, Takai et Kuninobu ont mis au point l'utilisation de triflate d'indium(III) en tant que catalyseur de la réaction.⁶⁵ Ils ont ainsi pu synthétiser des anthracènes, des acridines et des phénanthrènes substitués avec d'excellents rendements à partir de simples aldéhydes (Schéma II-4).

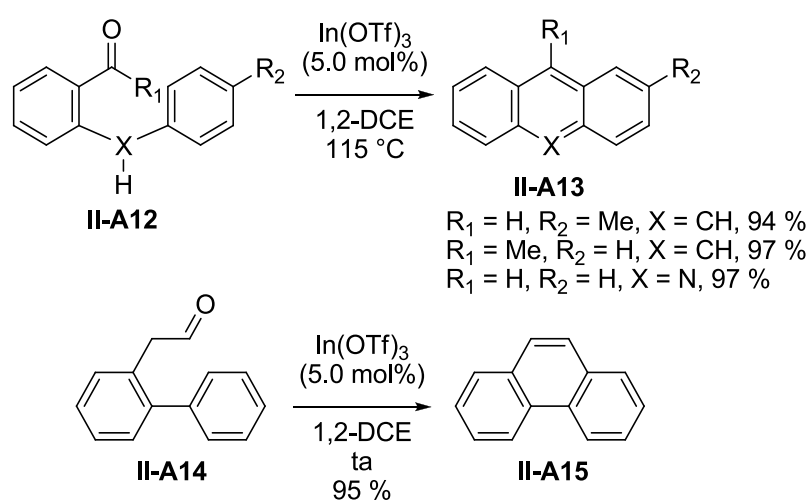


Schéma II-4

⁶⁴ S. Kumar, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1998**, 3157

⁶⁵ Y. Kuninobu, T. Tatsuzaki, T. Matsuki, K. Takai, J. Org. Chem., **2011**, 76, 7005

c) Attaque nucléophile en milieu basique

Outre les conditions acides que nous venons de voir, la synthèse de composés poly-aromatiques peut également se faire en milieu basique. Ainsi, Koning *et coll.* ont mis au point une synthèse efficace de dérivés de phénanthrènes à partir de produits de départ comportant un méthyle benzylique et une fonction aldéhyde.⁶⁶ Le tricycle **II-A16** est alors converti en benza(c)phénanthrène **II-A17** par action du tertibutanolate de potassium avec un très bon rendement de 93 % (Schéma II-5).

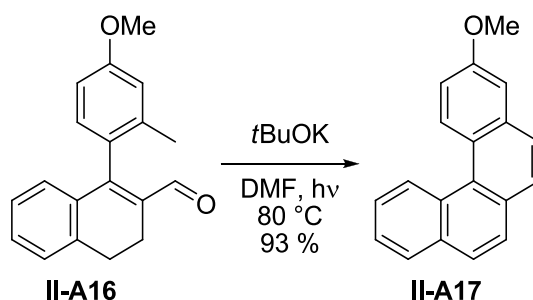


Schéma II-5

Cette méthodologie s'applique aussi bien à des substrats de départ déjà entièrement aromatiques qu'à des substrats qui ne le sont pas – comme **II-A16** par exemple – l'aromatisation du dernier cycle ayant lieu *in situ* par action de l'oxygène dissous.

d) Réaction de Pschorr

La réaction de Pschorr est la seule réaction radicalaire qui permette efficacement la formation de composés poly-aromatiques en seulement une étape.⁶⁷ Dans l'exemple suivant, Wassmundt *et coll.* sont parvenus à optimiser la cyclisation du sel de diazonium **II-A18** en phénanthrène **II-A19** grâce à l'emploi de ferrocène en quantité catalytique (Schéma II-6).⁶⁸

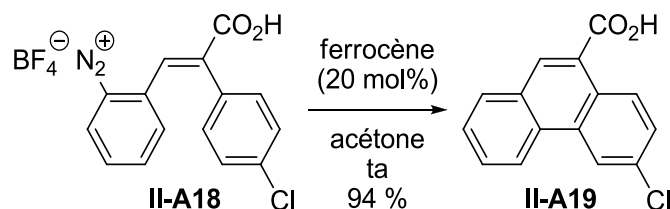


Schéma II-6

⁶⁶ R. Pathak, K. Vandayar, W.A.L. van Otterlo, J.P. Michael, M.A. Fernandes, C.B. de Koning, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 3504

⁶⁷ P.H. Leake, *Chem. Rev.*, **1956**, 56, 27; Pour une autre méthode radicalaire récente: J. Cao, M. Miao, W. Chen, L. Wu, X. Huang, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 9329. Notre laboratoire a également développé une stratégie basée sur la synthèse de tétralones par la chimie des xanthates: A. Cordero-Vargas, I. Perez-Martin, B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 3018

⁶⁸ F.W. Wassmundt, W.F. Kiesmad, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 196

e) Métathèse cyclisante

L'utilisation de la métathèse cyclisante est très répandue dans le domaine de la synthèse de polycycles aromatiques.⁶⁹ L'exemple suivant illustre parfaitement la stratégie employée: le biphényle **II-A20** – obtenu par couplage de Suzuki des benzaldéhydes correspondants suivi d'une réaction de Wittig – est converti en phénanthrène **II-A21** avec un excellent rendement de 99 % (Schéma II-7).⁷⁰ Ce composé a par la suite permis de réaliser la synthèse totale de la (±)-hasubanonine avec un rendement de 29 % sur 8 étapes.

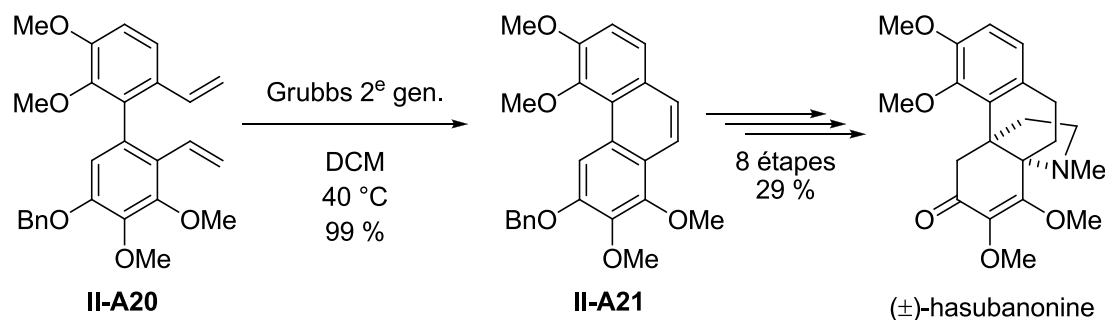


Schéma II-7

f) Cyclisations électrophiles

Assez récemment, Larock *et coll.* ont mis au point une méthode de synthèse de polycycles aromatiques par cyclisation électrophile d'un dérivé benzénique sur un alcyne activé.⁷¹ Ils ont ainsi pu accéder à de nombreuses structures, dont beaucoup d'hétéro-aromatiques, à partir de composés facilement accessibles par couplage de Sonogashira. La synthèse des phénanthrènes **II-A23a-c** avec de très bons rendements illustre la méthode qu'ils ont développée (Schéma II-8).⁷²

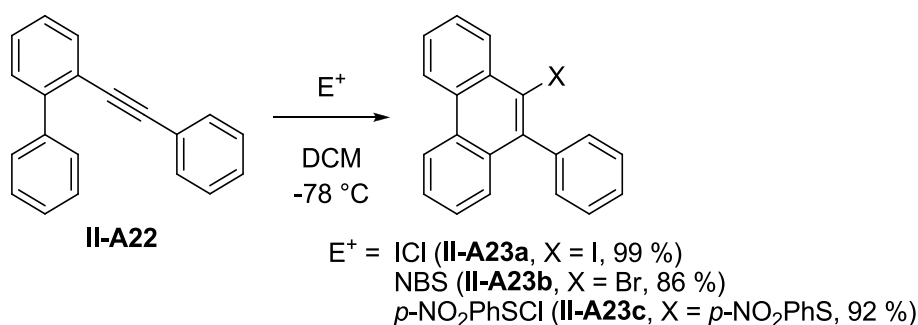


Schéma II-8

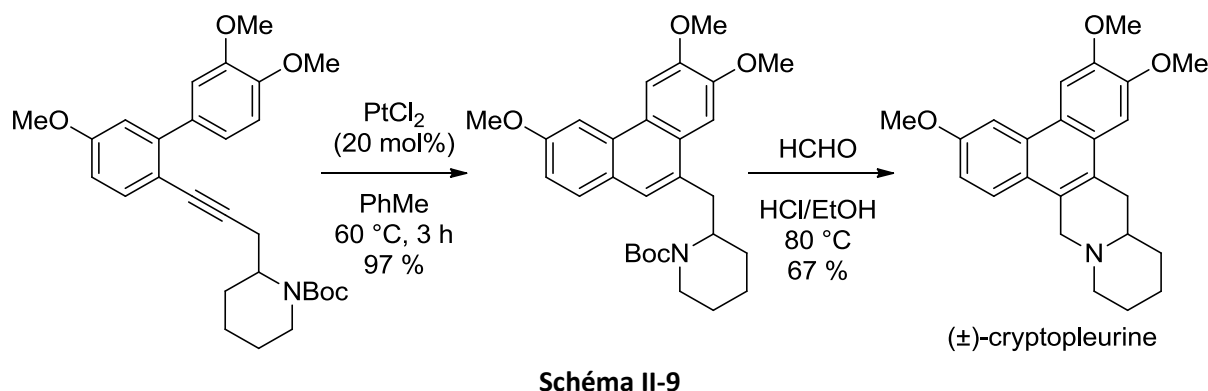
⁶⁹ W.A.L. van Otterlo, C.B. de Koning, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 3743

⁷⁰ S.B. Jones, L. He, S.L. Castle, *Org. Lett.*, **2006**, 17, 3757

⁷¹ T. Yao, M.A. Campo, R.C. Larock, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2677

⁷² T. Yao, M.A. Campo, R.C. Larock, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 3511

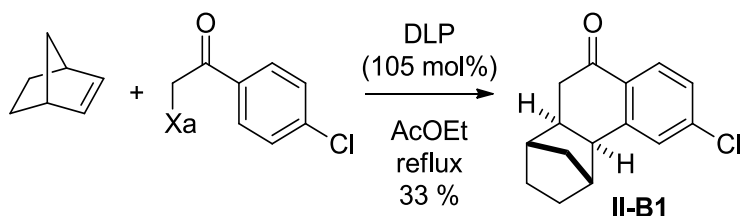
Ce genre de cyclisations électrophiles peuvent également être réalisées par catalyse – notamment à l’or(I) ou au platine(II) – mais dans ce cas il s’agit toujours de réactions d’hydroarylation d’alcynes (X = H dans le Schéma II-8) car le cycle catalytique se termine par une protodémétallation. Cette stratégie a été utilisée en synthèse totale comme par exemple par Fürstner *et coll.* pour accéder à la (±)-cryptopleurine (Schéma II-9).



B. Synthèse de dérivés d’anthracènes

1. Origines du projet

Comme il a été présenté dans le chapitre précédent, le laboratoire a développé une méthode convergente et efficace pour la synthèse d’ α -tétralones. Pour plus de détails concernant cet aspect de la chimie radicalaire des xanthates, le lecteur est invité à se reporter à l’introduction du chapitre suivant. Cette stratégie a permis la synthèse de nombreuses molécules avec des rendements généralement bons. Au cours de ses travaux de thèse, le docteur Legrand s’est intéressé à l’utilisation d’oléfines tendues.⁷³ Il a ainsi pu synthétiser la tétralone **II-B1** en utilisant le norbornène comme oléfine avec un rendement de 33 % pour la séquence d’addition/cyclisation réalisée en une seule étape (Schéma II-10).



Dans ce cas, l’oléfine n’étant pas terminale, on pouvait s’attendre à une nette diminution de sa réactivité vis-à-vis de la réaction d’addition. Cependant, la tension de cycle relâchée par l’attaque radicalaire sur la double liaison carbone-carbone du norbornène explique très

⁷³ N. Legrand, *Thèse de Doctorat*, 2001, École Polytechnique, Paris

probablement que cette réaction soit tout de même favorisée. Les valeurs des énergies calculées de tension de cycle présentées ci-dessous permettent alors d'imaginer l'utilisation d'autres oléfines tendues non-terminales comme partenaires dans une réaction d'addition radicalaire (Schéma II-11).⁷⁴

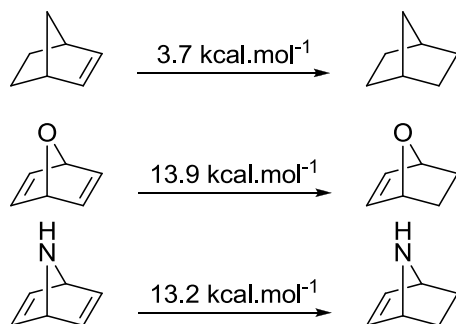


Schéma II-11

Ce premier résultat encourageant a ainsi permis d'entrevoir une voie de synthèse de composés poly-aromatiques. En effet, il est tout à fait envisageable de remplacer le norbornène par l'oléfine tendue **II-B2** issue de la condensation d'un benzyne sur le furane.⁷⁵ Le produit ainsi obtenu posséderait un pont oxygène dont l'ouverture pourrait conduire à l'aromatisation de la molécule (Schéma II-12).

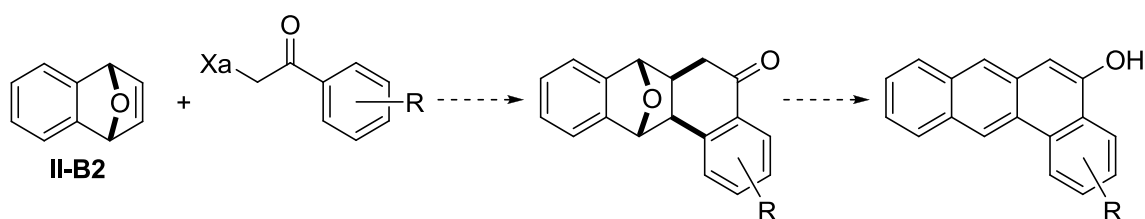


Schéma II-12

⁷⁴ J. Howell, J.D. Goddard, W. Tam, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 4562

⁷⁵ (a) H. Gilman, R. D. Gorsich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 2625; (b) I. Sapountzis, W. Lin, M. Fisher, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 4364; (c) T. Ikawa, A. Takagi, Y. Kurita, K. Saito, K. Azechi, M. Egi, K. Kakigushi, Y. Kita, S. Akai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 5563

2. Travaux préliminaires

a) Synthèse des substrats de départ

Afin de tester cette idée, l'oléfine **II-B2** a été synthétisée en utilisant le protocole décrit par Gilman et Gorsich.^{2a} On obtient le produit désiré avec un très bon rendement de 86 % (Schéma II-13). Le fait d'utiliser le précurseur fluoré et le méthyllithium permet une génération *in situ* lente du benzyne et donc d'éviter au maximum les réactions indésirables.

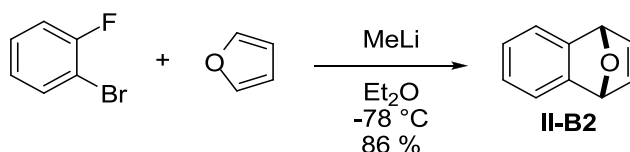


Schéma II-13

La séquence radicalaire d'addition/cyclisation a pu être réalisée sur cette oléfine à partir de différents xanthates (Schéma II-14). Dans le cas des dérivés d'acétophénones **II-B3a-b**, les rendements de 43 % et de 36 % correspondent aux valeurs attendues. Le produit **II-B3c** issu de la réaction sur le dérivé de 2'-acétonaphtone est obtenu avec un rendement modeste de 23 %. Il faut noter que contrairement à une synthèse habituelle de tétralone par la chimie des xanthates, il n'a pas été possible d'observer le produit d'addition. Comme nous le reverrons plus loin, il semble que le radical adduit soit relativement haut en énergie et cyclise immédiatement.

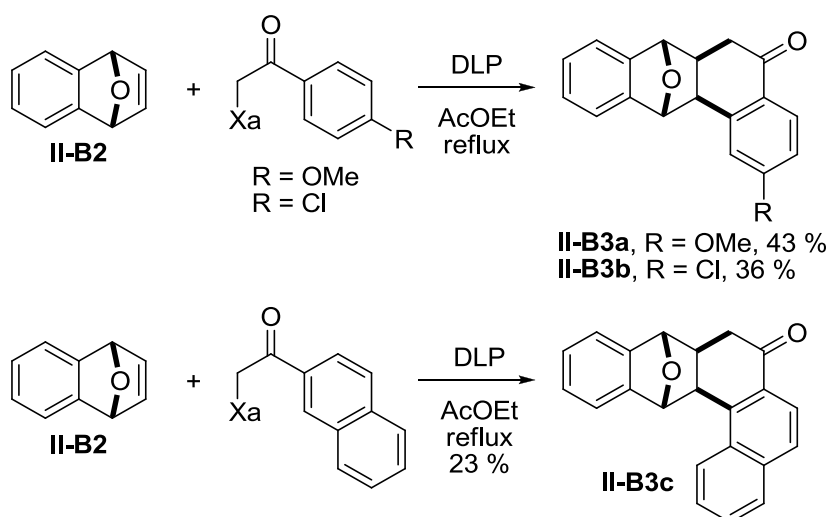
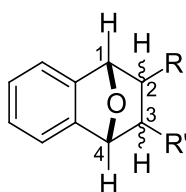


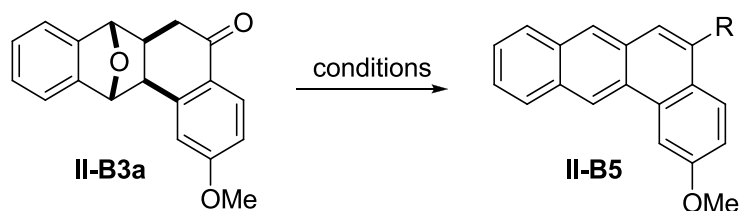
Schéma II-14

b) Précédents d'aromatisation de composés similaires

Avec ces poly-cycles en main nous avons pu tester différentes conditions d'aromatisation. La littérature ne contient que très peu de précédents d'ouverture d'un pont oxygéné du type **II-B4** (Schéma II-15). Ces composés présentent les inconvénients de ne pas être substitués en position 1 et 4 (par un oxygène, un azote ou une chaîne alkyle par exemple) et d'être saturés au niveau de leurs carbones 2 et 3. Ces spécificités rendent l'ouverture du cycle plus difficile par manque de stabilisation d'une éventuelle charge positive. Les principales méthodes reportées font donc usage de métaux dissous en excès⁷⁶ ou de bromures de bore en quantités sur-stœchiométriques.⁷⁷

**II-B4****Schéma II-15**

En 2002, le docteur Stanbury avait effectué une quinzaine d'expériences dans le but d'obtenir un produit de type **II-B5**. Elles sont simplement résumées ci-dessous (Schéma II-16). Aucun de ses essais en conditions acides et déshydratantes n'a permis l'obtention propre du produit désiré.



Entrée	Solvant	Acide	Additif	Température	Résultat	R =
1	AcOH	HClO ₄ (cat.)	Ac ₂ O	ta	mélange	OAc
2	PhMe	TFA (cat.)	Ac ₂ O	ta	< 20 %	OAc
3	MeOH	APTS (cat.)	CH(OMe) ₃	reflux	∅	OH

Schéma II-16

Il y a dans la littérature quelques exemples d'une telle réaction réalisée en conditions acides relativement dures. En 1970, Frank *et coll.* ont utilisé l'acide chlorhydrique saturé dans l'éthanol au reflux pour synthétiser le naphthalène **II-B7** avec un bon rendement de 91 %

⁷⁶ U. Azzena, S. Demartis, M.G. Fiori, G. Melloni, L. Pisano, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 8123

⁷⁷ M. Koreeda, K.Y. Jung, M. Hirota, *J Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 7413

(Schéma II-17).⁷⁸ L'année suivante, Coe *et coll.* ont traité le composé **II-B8** par l'acide bromhydrique à 48 % dans l'acide acétique au reflux pour obtenir le naphthalène trifluoré **II-B9** avec un rendement de 28 %.⁷⁹ Plus récemment, en 2011, l'acide chlorhydrique à 37 % dans l'anhydride acétique au reflux a été employé par Frisbie *et coll.* pour la formation de 5,12-dihydrotétracènes **II-B11a-b**.⁸⁰

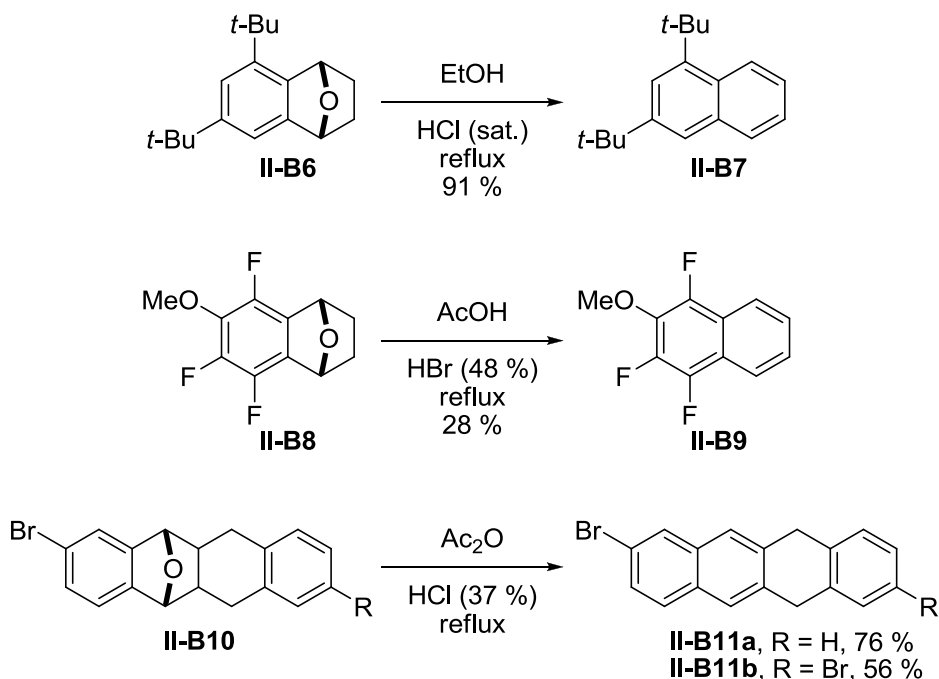


Schéma II-17

3. Résultats obtenus lors de cette thèse

a) Dérivés oxygénés

Lorsque nous avons repris ce sujet, nous avons tout d'abord essayé d'utiliser l'iodure de triméthylsilyle (TMSI) afin de forcer l'ouverture du pont oxygéné.⁸¹ Plusieurs sources de TMSI ont été utilisées (réaction de Finkelstein *in situ* entre le NaI et le TMSCl ou génération directe à partir d'hexaméthylsilane et de diode)⁸² mais en vain puisque nous ne sommes pas parvenus à obtenir une réaction suffisamment propre pour être exploitable (Schéma II-18, entrée 1).

L'utilisation des acides formique, trifluoroacétique ou méthane sulfonique comme solvant de réaction (entrées 2 à 4) n'a pas permis la conversion efficace du composé **II-B3a** en

⁷⁸ R.W. Frank, E.G. Leser, *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3932

⁷⁹ P.L. Coe, G.M. Pearl, J.C. Tatlow, *J. Chem. Soc.*, **1971**, 604

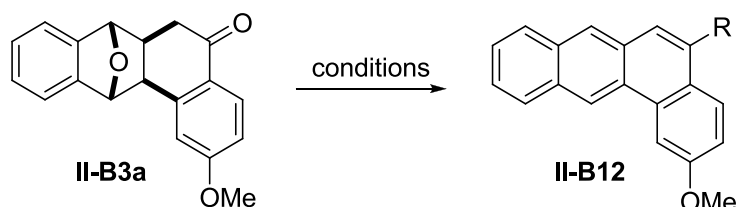
⁸⁰ B. Kim, S.H. Choi, X.Y. Zhu, C.D. Frisbie, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 19864

⁸¹ K.Y. Jung, M. Koreeda, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5667

⁸² G.A. Olah, S.C. Narang, *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 2225

benza(a)anthracène de type **II-B12**, pas plus que l'acide chlorhydrique dans l'éthanol au reflux (entrée 5).

Devant ces échecs, et voulant trouver une réaction simple à mettre en œuvre, nous avons décidé de cribler différents solvants additionnés d'acide sulfurique à une concentration d'une mole par litre (entrées 6 à 12). De tous les solvants testés, seuls les alcools réagissent proprement et produisent le substrat souhaité.



Entrée	Solvant	Acide	Additif	Température	Résultat	R =
1	DCM	-	"TMSI"	reflux	mélange	OTMS
2	HCO ₂ H	-	-	45 °C	dégradation	OH
3	TFA	-	-	ta	mélange	OH
4	MeSO ₃ H	-	-	reflux	mélange	OH
5	EtOH	HCl (0.8M)	-	reflux	∅	OEt
6	DCM	H ₂ SO ₄ (1M)	-	reflux	∅	OH
7	Et ₂ O	H ₂ SO ₄ (1M)	-	reflux	∅	OH
8	MeCN	H ₂ SO ₄ (1M)	-	reflux	dégradation	OH
9	PhMe	H ₂ SO ₄ (1M)	-	reflux	mélange	OH
10	AcOH	H ₂ SO ₄ (1M)	-	reflux	mélange	OH
11	dioxane	H ₂ SO ₄ (1M)	-	reflux	mélange	OH
12	R'OH	H ₂ SO ₄ (1M)	-	reflux	propre	OR'

Schéma II-18

Ainsi, les alcools primaires réagissent bien sur le composé **II-B3a** et fournissent les composés poly-aromatiques **II-B13a** et **II-B13b** avec de bons rendements de 88 et 69 % (Schéma II-19, entrées 1 et 2). L'isopropanol donne le produit correspondant **II-B13c** avec un rendement beaucoup plus modeste de 40 % (entrée 3). Cette réaction a été renouvelée plusieurs fois sans qu'une augmentation du rendement ne puisse être observée. D'autre part, il semble que les alcools tertiaires ne puissent pas être utilisés puisque la réaction effectuée avec le tertibutanol s'est soldée par la simple déshydratation du solvant en isobutène (entrée 4). Enfin, il a été possible d'incorporer un groupement fluoré dans la molécule en utilisant le 2,2,2-trifluoroéthanol comme solvant (entrée 5 à 7). Les rendements obtenus – de 46 à 94 % – et les temps de réactions observés – de 3 à 130 h – sont très variables.

Afin d'élargir la gamme de composés poly-aromatiques accessibles, nous avons cherché à modifier la fonction carbonyle. Pour commencer, nous avons tenté d'effectuer l'addition

nucléophile de différents organolithiens ou magnésiens sur les composés **II-B3a-c** suivie par l'aromatisation des alcools tertiaires ainsi formés.

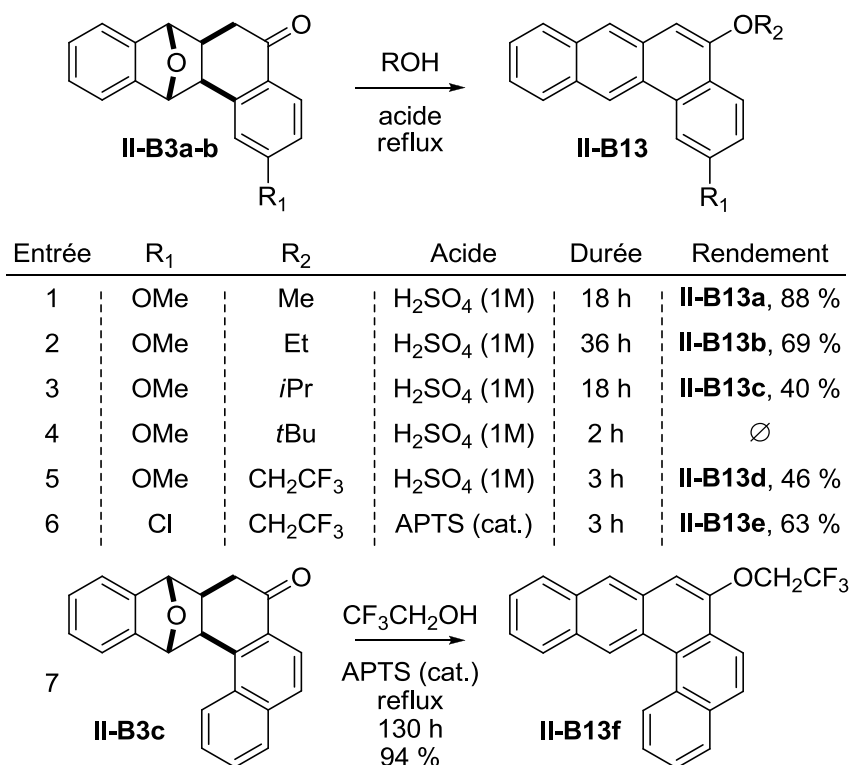


Schéma II-19

b) Dérivés carbonés

Ainsi, l'utilisation de méthyllithium et de phényllithium sur le composé **II-B3a** permet l'obtention des produits **II-B14a** et **II-B14b** avec des rendements de 48 % (Schéma II-20). Notons que ces alcools étant à la fois tertiaires et benzyliques, voire *bis*-benzyliques, ils ont tendance à se déshydrater spontanément. Ensuite, l'étape d'aromatisation se déroule de façon analogue aux exemples précédents, par action de l'acide sulfurique dans l'éthanol au reflux. On obtient ainsi les benza(a)anthracènes **II-B15a** et **II-B15b** avec des rendements respectifs de 75 % et de 57 %.

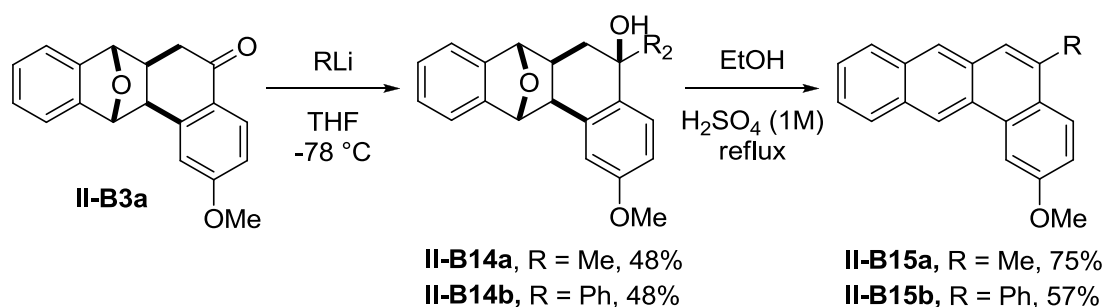
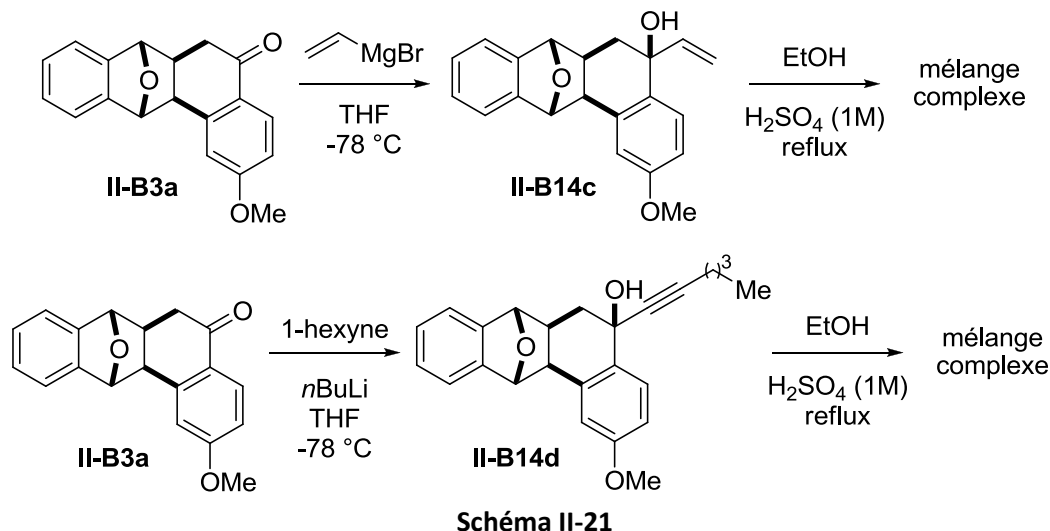
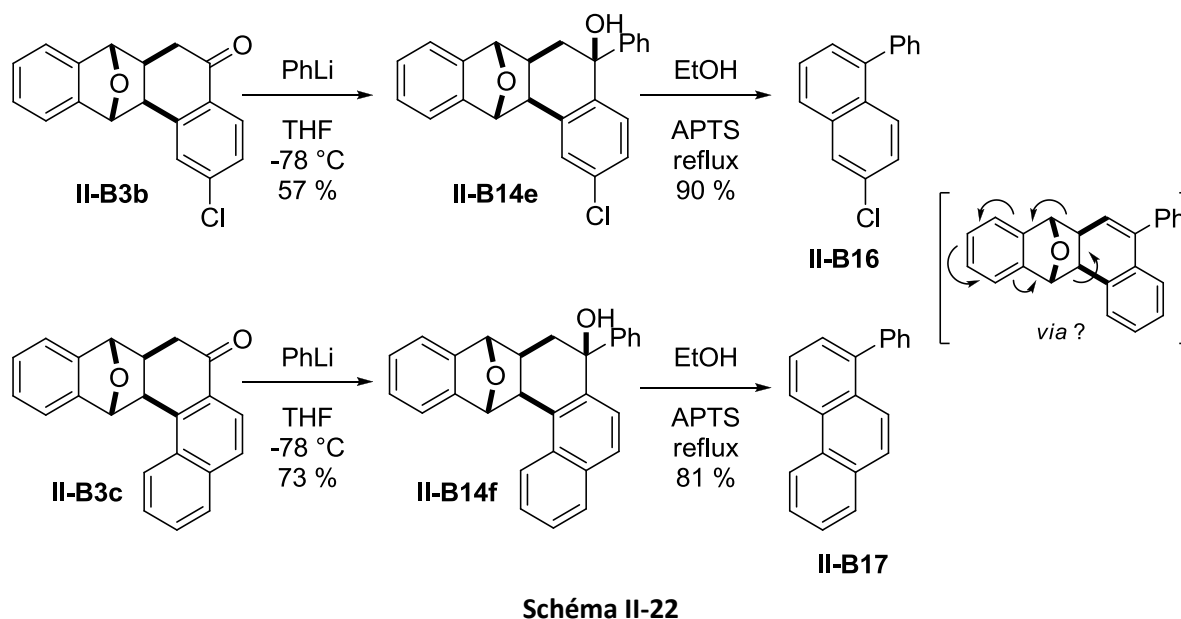


Schéma II-20

En parallèle, nous avons tenté d'incorporer un motif vinyle dans la molécule. L'étape d'addition nucléophile s'effectue proprement et fournit l'alcool désiré **II-B14c** (Schéma II-21). Malheureusement, l'étape d'aromatisation donne un mélange inséparable de nombreux produits. Il en est de même lorsqu'un motif hexyne est incorporé à la structure.

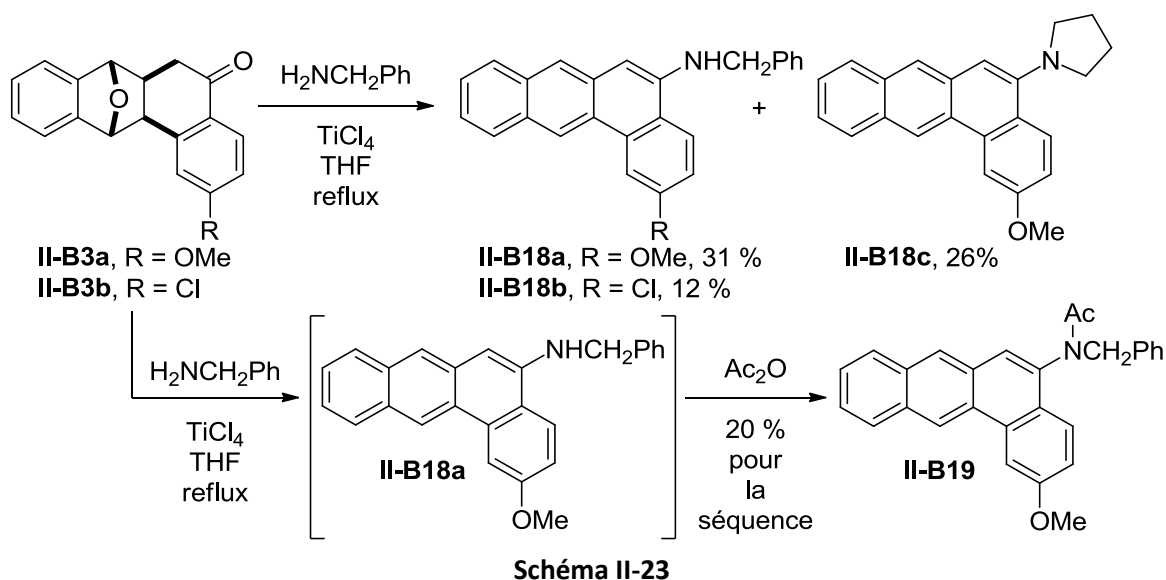


Nous avons ensuite voulu réaliser l'addition de phényllithium sur les tétracycles **II-B3b** et **II-B3c** (Schéma II-22). Ces réactions se déroulent sans problème et fournissent les alcools **II-B14e** et **II-B14f** avec des rendements respectifs de 57 % et 73 %. De façon surprenante, la réaction d'aromatisation de ces composés ne génère pas les polycycles aromatiques attendus mais le naphthalène **II-B16** et le phénanthrène **II-B17** avec de bons rendements de 90 % et 81 % respectivement. Ces produits sont très vraisemblablement issus d'une réaction de rétro-Diels-Alder.



c) Dérivés azotés

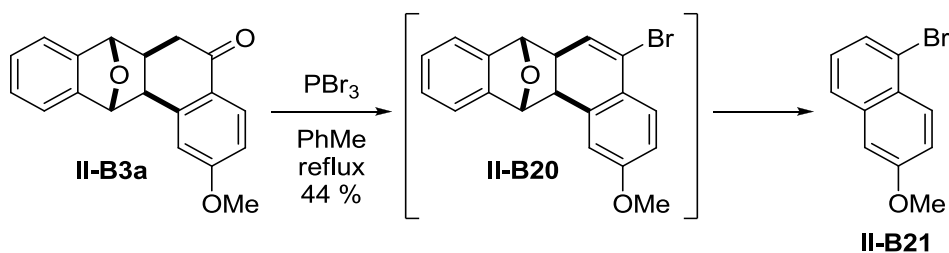
En parallèle, nous avons voulu tester la possibilité d'accéder au motif de type 5-aminobenz(a)anthracène par réaction de la benzylamine sur les précurseur **II-B3a** et **II-B3b** suivie de l'aromatisation de l'énamine ainsi obtenue. La condensation de l'amine dans le tétrahydrofurane en présence de chlorure de titane(IV) fournit bien l'énamine attendue qui est aromatisée *in situ* par simple mise au reflux du milieu réactionnel (Schéma II-23). Les composés **II-B18a** et **II-B18b** ainsi générés se sont révélés instables, ce qui explique les faibles rendements respectifs de 31 % et 12 %. Dans le cas de la formation du tétracycle **II-B18a**, le composé **II-B18c** a été observé comme produit secondaire. L'acétamide **II-B19**, obtenu par acétylation de l'amine **II-B18a** juste après l'étape d'aromatisation ne s'est pas montré plus stable que l'amine libre et cette stratégie n'a pas permis d'augmenter le rendement de la réaction.



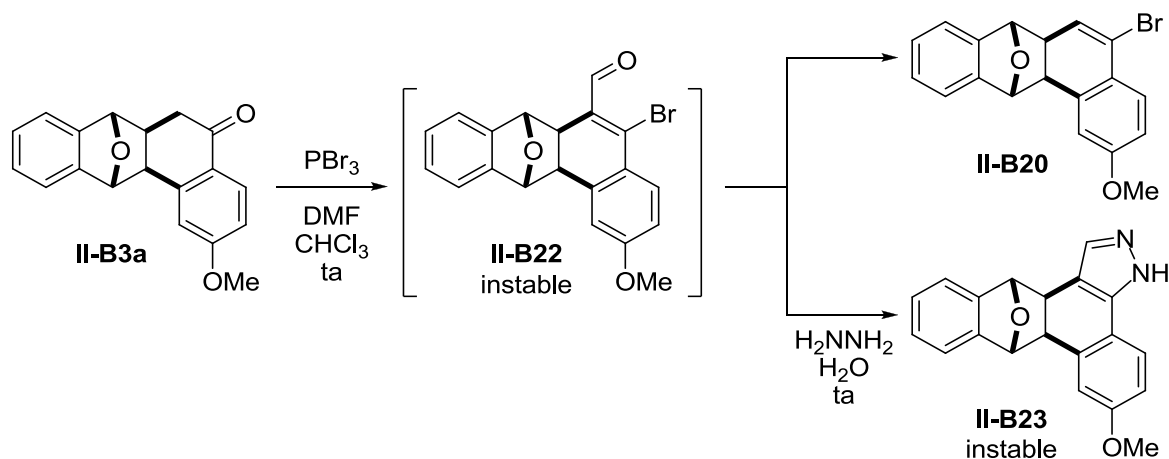
d) Dérivés bromés et formation d'hétérocycliques

Toujours en vue d'élargir le spectre de composés poly-aromatiques accessibles à partir des polycycles de type **II-B3**, nous avons voulu tester la formation de dérivés de type 5-bromobenz(a)anthracène. Le composé **II-B3a** est pour cela converti en bromure de vinyle **II-B20** par action du bromure de phosphore(III) dans le benzène au reflux (Schéma II-24).⁸³ Dans ces conditions réactionnelles, le produit **II-B20** – qui a pu être isolé et caractérisé – s'aromatise spontanément pour donner le 1-bromo-5-méthoxynaphthalène **II-B21**, produit vraisemblablement issu d'une réaction de rétro-Diels-Alder, avec un rendement de 44 % pour la séquence. Le benza(a)anthracène attendu n'a pas été observé par spectroscopie RNM du brut réactionnel.

⁸³ R. Singh, G. Panda, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 4782



En vue d'installer un cycle pyrazole sur nos composés, nous avons tenté de convertir les tétracycles de type **II-B3** en hétérocycles. Pour ce faire, nous avons réalisé la bromoformylation de la cétone **II-B3c** par action du bromure de phosphore(III) en présence de diméthylformamide (Schéma II-25).⁸⁴ La formation de l'aldéhyde est confirmée par spectroscopie RMN mais ce composé est très instable et se décarbonyle spontanément en bromure de vinyle **II-B20**. Ce résultat étonnant est confirmé par comparaison des spectres RMN du même composé obtenu précédemment (Schéma II-24). Nous avons donc cherché à transformer *in situ* l'aldéhyde instable **II-B22** en pyrazole **II-B23** par addition d'hydrazine aqueuse au milieu réactionnel. Après plusieurs essais, nous sommes parvenus à synthétiser le produit désiré et à réaliser un spectre RMN du proton propre. Cependant, ce pentacycle aromatique est très instable et nous n'avons pas été en mesure de faire mieux, ni même d'obtenir de rendement.

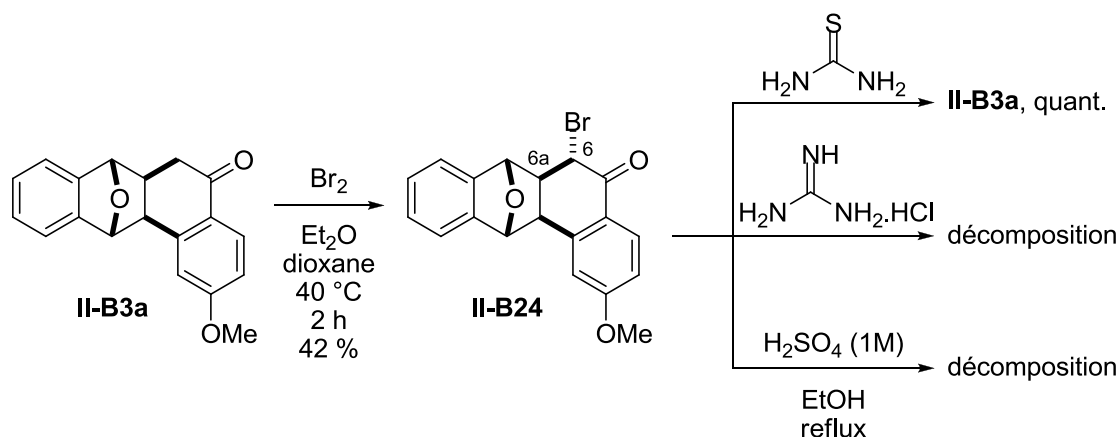


D'autre part, toujours sur le substrat **II-B3a**, nous avons réalisé la bromation en alpha de la cétone par simple action du dibrome dans un mélange diéthyler/dioxane. La bromocétone voulue **II-B24** est obtenue avec un rendement de 42 % sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma II-26). Bien que la constante de couplage de 3.2 Hz entre les hydrogènes H₆ et H_{6a} ne permette pas de statuer de façon certaine, nous pensons pour des effets de gêne stérique qu'il s'agit de l'isomère représenté. En effet, la face de la

⁸⁴ K. Knobloch, M. Keller, W. Eberbach, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 3313

cyclohexanone qui de situe du même coté que le 1,4-époxyde est déjà très encombrée et il est très probable que la forme énol du composé **II-B3a** attaque la molécule de dibrome par l'autre face.

Il existe de nombreuses méthodes pour transformer une α -bromocétone en hétérocycles.⁸⁵ Nous avons tout d'abord tenté de réaliser la condensation de la thio-urée sur le substrat **II-B24**. Cependant, l'orbitale σ^* de la liaison carbone-brome étant géométriquement très peu accessible pour une réaction de type S_N2 , le bromé **II-B24** joue ici le rôle d'oxydant du thiocarbonyle et seul la cétone initiale **II-B3a** est obtenue de façon quantitative. Nous avons donc changé la thio-urée par la guanidine, beaucoup moins oxydable. De nombreuses conditions réactionnelles ont été essayées mais nous ne sommes pas parvenus à obtenir autre chose que du produit de départ ou des produits de décomposition. Enfin, la simple aromatisation de la bromocétone **II-B24** dans les mêmes conditions que celles utilisées précédemment (Schéma II-7) n'a pas permis de générer le 6-bromobenz(a)anthracène espéré.



Pour finir, nous nous sommes intéressés à l'application de la synthèse d'indole de Fischer à nos cétones tétracycliques.⁸⁶ Nous espérons ainsi obtenir des composés poly-aromatiques contenant des motifs pyrroles. La réaction a été lancée sur le composé **II-B3a** en présence d'hydrochlorure de 4-chlorophénylhydrazine et d'acétate de sodium dans l'acide trichloroacétique à 50 °C (Schéma II-27). Le suivi par spectroscopie RMN de cette transformation a permis d'observer la condensation rapide entre la cétone **II-B3a** et l'hydrazine suivie de la réaction de Fischer, puis de l'évolution lente du composé obtenu. Cependant, à la place de l'hexacycle aromatique attendu, seul le produit **II-B25**, semblant issu d'une réaction de rétro-Diels-Alder, a pu être observé. Après cinq jours de réaction, il est obtenu avec un rendement de 79 %.

⁸⁵ A.W. Erian, S.M. Sherif, H.M. Gaber, *Molecules*, **2003**, *8*, 793

⁸⁶ W. Stadlbauer, H.V. Dang, B.S. Berger, *J. Heterocyclic Chem.*, **2010**, *47*, 807

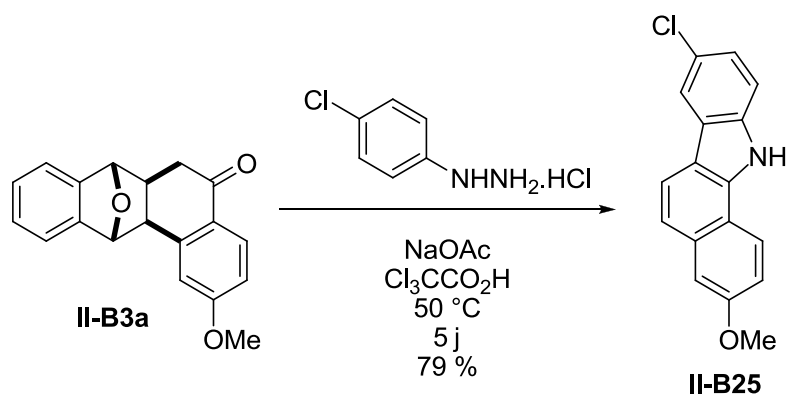


Schéma II-27

C. Vers la synthèse de naphthalènes

Nous avons démontré que, bien qu'elle ne soit pas terminale, l'oléfine **II-B2** est un bon partenaire pour les réactions d'addition/cyclisation avec un xanthate grâce à cette tension de cycle. Avec les xanthates dérivés d'acétophénone que nous avons utilisés jusqu'ici, nous n'avons pas été en mesure de nous arrêter à l'étape d'addition. Il semble donc que le radical **II-C1**, intermédiaire de la séquence réactionnelle, soit haut en énergie (Schéma II-28).

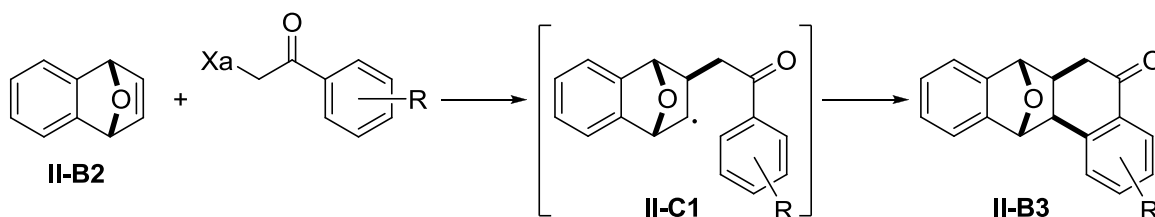


Schéma II-28

Dans la suite de ce travail, nous nous sommes intéressés à l'addition simple de xanthates ne pouvant pas effectuer de cyclisation radicalaire puis à la réactivité et à la valorisation des adduits ainsi obtenus.

1. Synthèse des substrats de départ

Dans un premier temps, nous avons réalisé la réaction d'addition radicalaire du xanthate dérivé de l'acétone sur l'oléfine **II-B2**. L'utilisation du xanthate comme réactif limitant ne permet l'obtention de l'adduit **II-C2a** qu'avec un faible rendement de 43 % (Schéma II-29). En revanche, lorsque le xanthate est utilisé en excès, le produit désiré est obtenu avec un bien meilleur rendement de 92 %. Nous avons donc gardé ces conditions réactionnelles pour la suite.

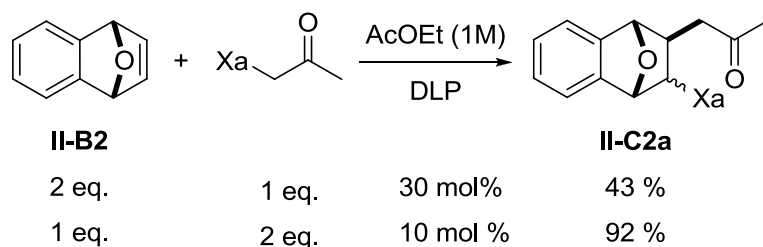


Schéma II-29

Il a été possible d'effectuer l'addition radicalaire de nombreux xanthates sur l'oléfine **II-B2** (Schéma II-30). Diverses fonctions ont ainsi pu être installées et nous avons synthétisé les cétones **II-C2a**, **II-C2b** et **II-C2g**, le cyanométhyle **II-C2c**, les esters **II-C2d** et **II-C2e**, l'amide **II-C2f**, l'amine protégée **II-C2h** et le tertibutyle **II-C2i**, avec des rendements allant de 65 à 92 %. Chaque composé bicyclique **II-C2a-g** est obtenu sous la forme d'un mélange séparable des diastéréoisomères *cis* et *trans* avec une préférence pour l'isomère *cis*. Les composés **II-C2h** et **II-C2i**, porteurs des groupements plus encombrant *N*-méthylphthalimido et tertibutyle, préfèrent quant à eux la configuration *trans*.

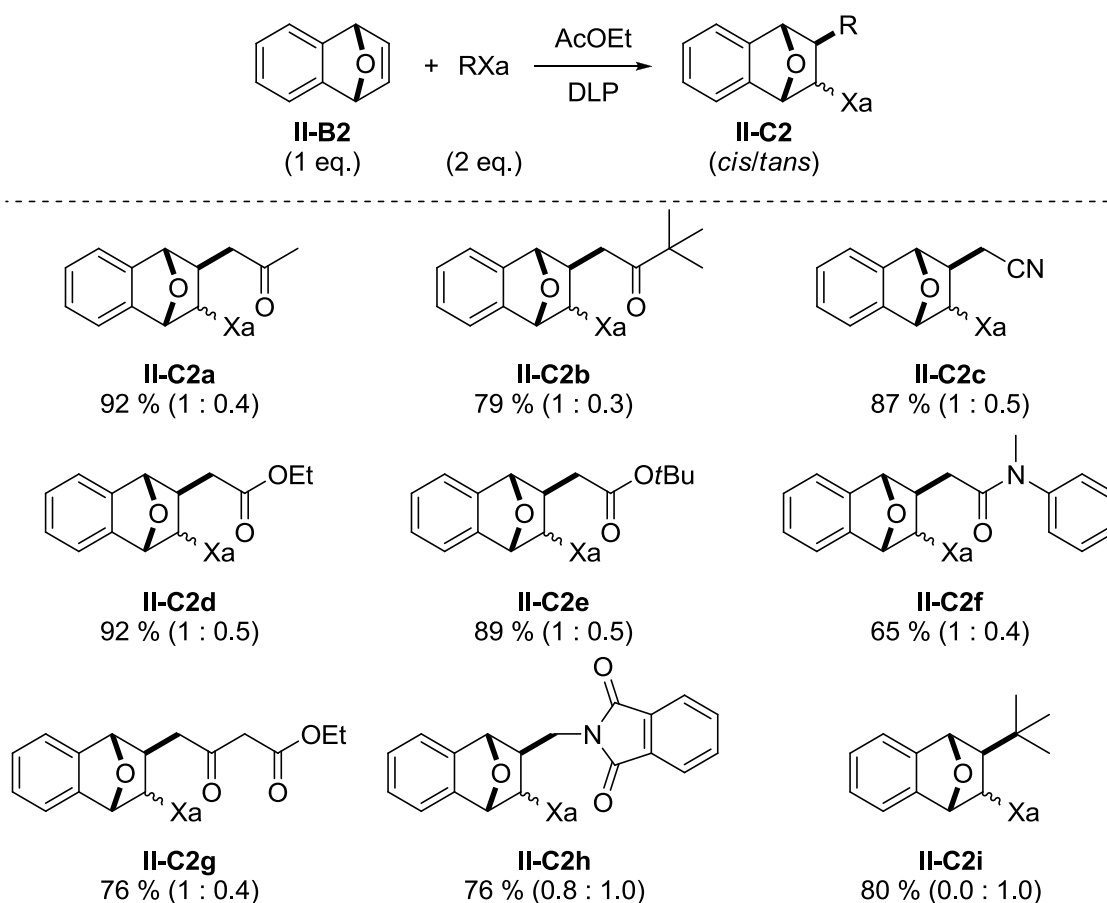


Schéma II-30

D'autre part, de façon semblable aux cas précédents, nous avons effectué des réactions d'addition radicalaire de xanthates sur l'oléfine **II-C3**, similaire au composé **II-B2** mais dont le

le pont oxygène est remplacé par une amine protégée par un groupement *tert*-butylcarbamate (Schéma II-31).⁸⁷ Les composés bicycliques **II-C4a** et **II-C4b** ont ainsi pu être générés avec de bons rendements de 80 % et de 84 % respectivement, et sous la forme de diastéréoisomères séparables.

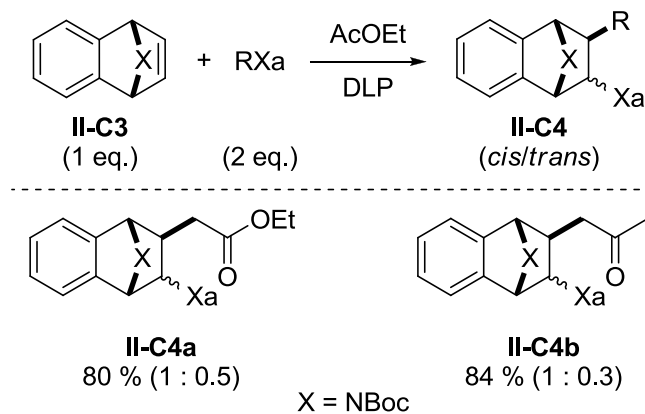


Schéma II-31

Afin de vérifier que les rapports *cis/trans* obtenus pour les composés **II-C2a-i** et **II-C4a-b** étaient bien des ratios thermodynamiques et non cinétiques, plusieurs réactions d'isomérisation ont été réalisées sur les composés **II-C2a**, **II-C2d** et **II-C2e** en présence de DLP ou d'AIBN mais aucune variation n'a pu être observée.

Notons également que dans tous ces cas présentés (Schéma II-30 et Schéma II-31), l'excès de xanthate mis à réagir a pu être récupéré lors de l'étape de purification avec des rendements allant de 71 à 99 %.

Tous les résultats obtenus avec les oléfines **II-B2** et **II-C3** permettent d'affirmer qu'elles sont de bons partenaires pour la réalisation de réactions d'addition radicalaire de xanthate n'ayant pas la possibilité de cycliser. Ainsi, malgré leur relatif encombrement, la tension de cycle relâchée par perte de la double liaison carbone-carbone rend efficace l'étape d'addition. Nous nous sommes ensuite intéressés à la réactivité et à la valorisation des adduits obtenus.

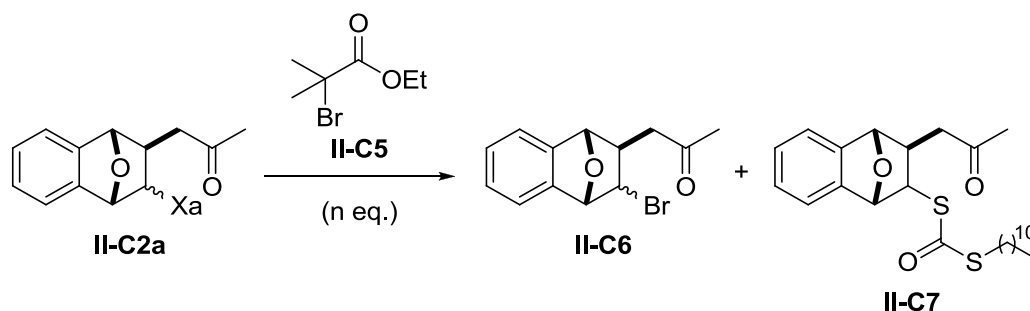
2. Réactions radicalaires sur ces composés

À ce stade, nous avons déjà de forts pressentiments sur la haute énergie des radicaux de type **II-C1** (Schéma II-28) et sur la difficulté à pouvoir les régénérer à partir des xanthates correspondants. Afin d'en apporter une preuve expérimentale supplémentaire, nous avons tenté de réaliser un échange xanthate-brome puis une réaction de cyclisation radicalaire et enfin la réduction de la fonction xanthate par voie radicalaire.

⁸⁷ R.G. Arrayas, S. Cabrera, J.C. Carretero, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 219

a) Échange xanthate-brome

L'échange radicalaire xanthate-brome peut être réalisé en utilisant un excès de 2-bromo-2-méthylpropionate d'éthyle **II-C5** comme agent de bromation radicalaire.⁴⁹ Ce dernier est un excellent substitut au trichlorobromométhane présenté au Chapitre 1 (Schéma I-20). Les essais ont été effectués sur l'adduit **II-C2a**, malheureusement sans succès (Schéma II-32). Quelque soit les conditions utilisées, le résultat observé était toujours une lente formation du produit attendu accompagné de réactions parasites complexes devenant majoritaires avant que la conversion du xanthate ne soit totale. Ni la concentration du milieu réactionnel et l'ajout d'un large excès de réactif **II-C5** (entrée 2), ni la réalisation de l'échange en conditions plus douces n'ont permis d'obtenir efficacement le produit bromé **II-C6** (entrée 3). Dans ce dernier cas, la formation du dithiocarbonate **II-C7** – issu de l'attaque d'un radical undécyle sur le xanthate suivit de la rupture de la liaison carbone-oxygène générant un radical Et' – semble confirmer la haute énergie des radicaux intermédiaires de type **II-C1**.



Entrée	Solvant	Initiateur	Concentration	n	Résultat
1	PhCl	DCP (160 %)	0.1 M	5	dégradation
2	PhCl	DCP (220%)	0.3 M	10	dégradation
3	AcOEt	DLP (140 %)	0.1 M	5	II-C6 : II-C7 (3 : 1) < 50 %

Schéma II-32

b) Cyclisation radicalaire

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la possibilité de synthétiser la 1,3,4,5-tétrahydro-1-benzazépin-2-one **II-C8** à partir du xanthate **II-C2f** par cyclisation radicalaire sur le cycle aromatique (Schéma II-33). Nous savions qu'une telle transformation était réalisable (Schéma I-40) et nous pensions que la formation de ce composé dès l'étape d'addition radicalaire pouvait expliquer le rendement plus faible observé pour ce substrat **II-C2f** (Schéma II-30). Cependant, dans les conditions classiques de cyclisation des xanthates, seul le dithiocarbonate **II-C9** est formé, même après un ajout de 180 mol% de DLP.

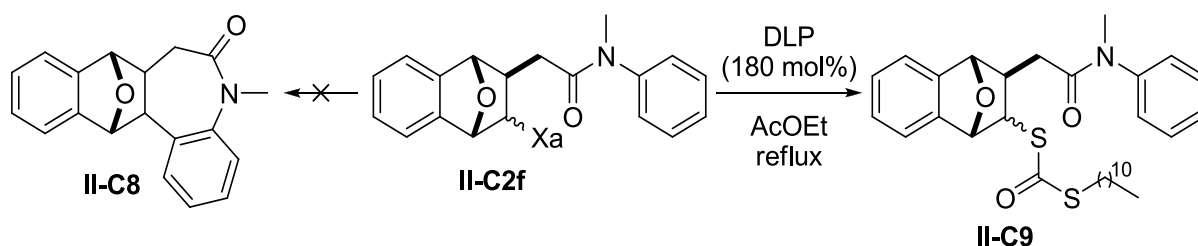
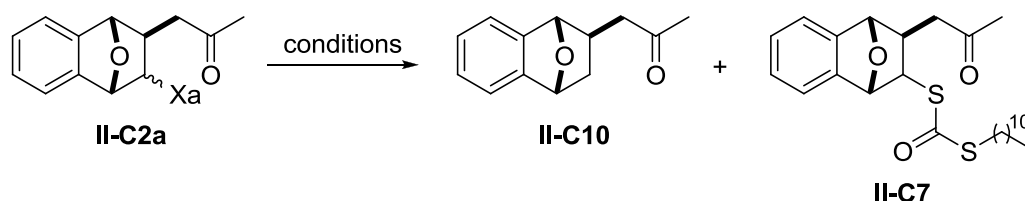


Schéma II-33

c) Réduction du xanthate

Enfin, nous avons tenté de réaliser la réduction radicalaire du xanthate **II-C2a** (Schéma II-34). Les conditions usuellement utilisées au sein du laboratoire, emploi de DLP dans l'isopropanol (entrée 1),⁴⁷ fournissent le réduct attendu **II-C10** sous la forme d'un mélange avec le dithiocarbonate **II-C7** dans un ratio 2 : 1. Cependant, la spectroscopie RMN du brut réactionnel montre que la réaction est très sale. L'emploi d'un mélange d'acide hypophosphoreux et de triéthylamine (entrée 2) ne permet pas non plus d'obtenir le produit désiré avec un rendement synthétiquement intéressant – il est strictement inférieur à 40 % par estimation RMN.⁴⁸ L'utilisation de tris(triméthylsilyl)silane dans un mélange toluène/cyclohexane offre le meilleur résultat avec le bicyclic **II-C10** obtenu avec un rendement de 55 % (entrée 3).² Ce rendement n'a pas pu être amélioré par modifications des conditions réactionnelles. Enfin, l'emploi de conditions plus dures est inefficace : le xanthate est stable en l'absence d'un bon réducteur (entrées 4 et 5) et il se dégrade en présence de octan-2-ol et de peroxyde de di-*tert*butyle à 150 °C (entrée 6).



Entrée	Solvant	Initiateur	Additif	Température	Résultat
1	<i>i</i> PrOH	DLP	-	82 °C	II-C10 : II-C7 (2 : 1), sale
2	dioxane	AIBN	H ₃ PO ₂ /NEt ₃	101 °C	II-C10 < 40 %, sale
3	PhMe/cyclohexane	AIBN	TTMS	80 °C	II-C10 , 55 %
4	cyclooctane	DTBP	-	110 °C	∅
5	cyclododécane	DTBP	-	150 °C	∅
6	octan-2-ol	DTBP	-	150 °C	dégradation

Schéma II-34

Devant la faiblesse des résultats obtenus par voie radicalaire, nous nous sommes tournés vers la chimie ionique. En 1952, Paul, Buisson et Joseph démontraient l'activité des borures

de nickel en tant qu'agents réducteurs plus stables et sélectifs que le nickel de Raney.⁸⁸ Ces travaux ont permis la mise au point d'une méthode simple, efficace et chimiosélective de réduction des composés soufrés.⁸⁹ En nous inspirant de ce travail, nous avons pu réaliser la réduction du composé **II-C2e** (Schéma II-35). Une rapide optimisation des conditions a montré que l'utilisation d'un très large excès de chlorure de nickel(II) – 25 équivalents – et de borohydrure de sodium – 50 équivalents – est indispensable à la conversion totale du substrat. Le produit **II-C11** est ainsi obtenu avec un excellent rendement de 95%. De la même manière, la cétone **II-C4b** fournit le mélange du produit désiré **II-C12** et du produit de double réduction **II-C13** dans un mélange 1 : 1.1 avec un bon rendement de 83 %.

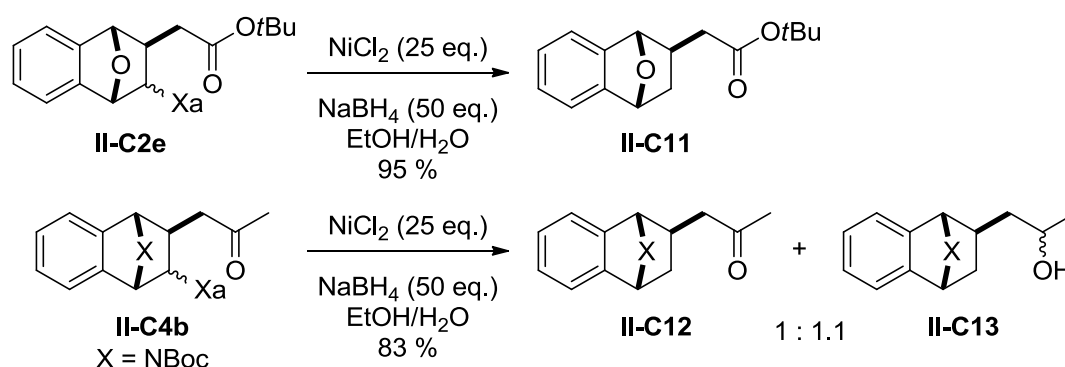


Schéma II-35

Au vu de ces deux résultats, l'emploi de borure de nickel est la méthode de réduction à privilégier pour les xanthates de type **II-C2** et **II-C4**.

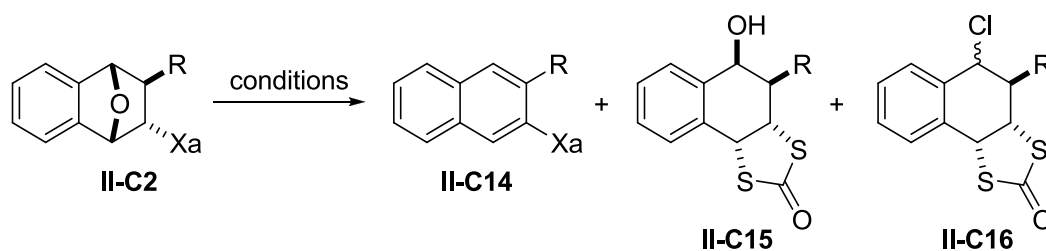
3. Réactions ioniques sur ces composés

a) Vers des produits polycycliques

Devant la difficulté de réaliser des réactions radicalaires sur nos substrats de type **II-C2**, nous avons examiné la possibilité de valoriser ces substrats par voie ionique. La fonction xanthate pouvant jouer le rôle de nucléophile par sa partie thiocarbonyle, nous avons tenté de forcer l'ouverture du pont oxygéné des composés **II-C2trans** par un mécanisme de type S_N2 (Schéma II-36).

⁸⁸ R. Paul, P. Buisson, N. Joseph, *Ind. Eng. Chem.*, **1952**, *44*, 1006

⁸⁹ (a) W.E. Truce, D.J. Abraham, *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 964; (b) W.E. Truce, F.M. Perry, *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 1316



Entrée	R	Solvant	Additif	Température	Résultat
1	CH ₂ COCH ₃	1,2-DCE	BF ₃ .Et ₂ O	0 °C	décomposition
2	CH ₂ CN	EtOH	HCl	78 °C	mélange complexe
3	CH ₂ COCH ₃	THF	TiCl ₄	66 °C	II-C15 < 50 %
4	CH ₂ CN	THF	TiCl ₄	66 °C	II-C15 < 40 %
5	CH ₂ CN	1,2-DCE	TiCl ₄	83 °C	II-C14 : II-C15 : II-C16 0.6 : 0.7 : 1.0 51 %

Schéma II-36

L'utilisation d'éthérate de trifluorure de bore ou d'acide chlorhydrique comme agents activants ne permet pas d'obtenir de réactions intéressantes (entrées 1 et 2). En revanche, le chlorure de titane(IV) permet d'accéder aux alcools bicycliques de type **II-C15** parmi de nombreux autres produits (entrées 3 et 4, les rendements sont ici estimés par spectroscopie RMN). Plusieurs tentatives ont été réalisées afin d'améliorer ce résultat mais forcer les conditions n'a pour seul effet que d'amener à la synthèse de nouveaux produits secondaires tels que le xanthate **II-C14** et le composé chloré **II-C16** (entrée 5).

Outre sa réduction par le borohydrure de nickel que nous avons vu précédemment, le xanthate peut aussi être transformé en thiol par action de l'éthylène diamine. Le composé **II-C2acis** est ainsi converti en produit **II-C17** (Schéma II-37).

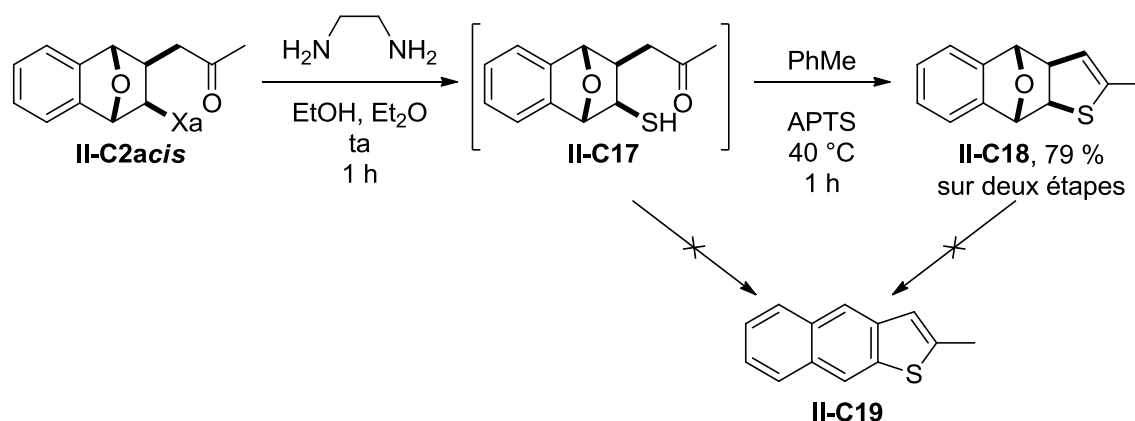


Schéma II-37

Cette réaction est extrêmement propre et il est préférable d'utiliser le thiol tel quel afin d'éviter toute oxydation non désirée. La condensation du thiol sur la cétone dans le toluène

en présence d'une quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique permet d'obtenir le dihydrothiophène **II-C18** avec un bon rendement de 79 % sur deux étapes. Enfin, toutes nos tentatives de synthèses du naphtho[2,3-b]thiophènes **II-C19** à partir du thiol **II-C17**, du dihydrothiophène **II-C18** ou de composés semblables issus d'autres xanthates de type **II-C2cis**, se sont soldés par l'obtention de mélanges complexes dont les produits majoritaires semblent être des dimères des substrats de départ mais dont les structures n'ont pas pu être déterminées.

b) Conversion du xanthate en chlorure de sulfonyle

Jusqu'à présent, nos tentatives d'ouverture du pont oxygéné de nos composés polycycliques ont été réalisées en conditions acides. Une autre possibilité consisterait à forcer l'ouverture en générant une charge négative en alpha du carbone portant l'oxygène (Schéma II-38).

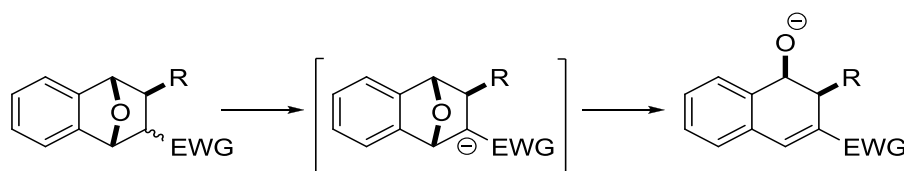


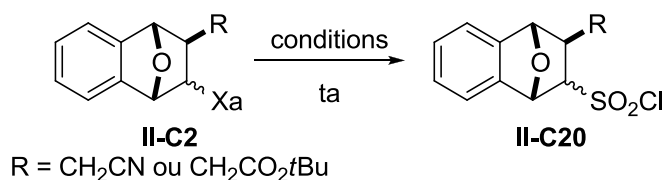
Schéma II-38

Nous avons ainsi voulu tirer profit de la présence du xanthate sur cette position afin de générer de façon ionique une espèce capable d'effectuer une telle réaction. La solution choisie fut de tenter la transformation de la fonction xanthate en chlorure de sulfonyle. La stratégie évidente pour parvenir à cela est de réaliser l'oxydation du dithionocarbonate par un oxydant chlorant.

Différentes conditions ont été essayées (Schéma II-39). L'acide hypochloreux dans l'acide acétique n'est pas suffisamment fort pour initier une quelconque réaction (entrée 1). L'utilisation du couple chlorure de sulfuryle/nitrate de potassium permet la transformation désirée mais la réaction ne s'arrête pas à la formation du composé voulu **II-C20** et fournit des produits de sur-oxydation et/ou de nitration de la molécule (entrée 2).⁹⁰ Le chlorure de sulfuryle seul permet bien la conversion en milieu biphasique du xanthate mais cette transformation n'est pas propre et s'accompagne notamment d'une hydrolyse partielle du composé **II-C20** en acide sulfonique (entrée 3). Le fait de remplacer le diéthyléther par du tertibutylméthyléther – solvant beaucoup moins hydrophile – ne permet pas de limiter efficacement cette réaction parasite (entrée 4). Nous avons ensuite cherché à effectuer cette réaction en utilisant directement du dichlore comme agent oxydant. Obtenu sous forme gazeuse par action de l'acide chlorhydrique sur l'oxyde de manganèse(IV), puis mis à buller dans une solution de xanthate dans le dichlorométhane, il permet l'oxydation du

⁹⁰ Y. StDenis, S. Lévesque, B. Bachand, J.J. Edmunds, L. Leblond, P. Prévaille, M. Tarazi, P.D. Winocour, M.A. Siddiqui, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 1181

substrat **II-C2** en produit **II-C20** mais la réaction demeure incomplète malgré l'utilisation de 700 équivalents de dichlore (entrée 5). Nous avons donc choisit de changer notre mode opératoire par un système biphasique: le dichlore est généré *in situ* en phase aqueuse par ajout lent d'acide chlorhydrique sur l'acide hypochloreux tandis que le xanthate **II-C2** est solubilisé en phase diéthyléther dans laquelle est piégé l'agent oxydant avant qu'il n'ait pu s'échapper du milieu réactionnel (entrée 6). Cependant, même l'utilisation de 30 équivalents formels de dichlore ne suffit pas à la complétion de la réaction et seul un mélange des différents intermédiaires est obtenu. Pour des raisons pratiques – l'acide hypochloreux n'existant qu'en solution assez diluée dans l'eau – nous avons dû le remplacer par l'hypochlorite de tertiobutyle pour pouvoir augmenter la quantité d'oxydant généré. Nous avons ainsi pu essayer une réaction utilisant 100 équivalents de dichlore (entrée 7). Même dans ce cas, la conversion n'était toujours pas totale. Plutôt que d'augmenter encore la quantité de réactifs mise en jeu, nous avons décidé d'employer l'hypochlorite de calcium. Ce composé présente l'intérêt d'être à la fois très bon marché, peu soluble dans l'eau et lent à se solubiliser. Ces deux dernières propriétés permettent, lors de la réaction, une génération beaucoup plus lente du dichlore à partir d'une suspension épaisse d'hypochlorite de calcium dans l'eau. Cette fois-ci, la réaction est propre et le chlorure de sulfonyle désiré **II-C20** est obtenu de façon quantitative (entrée 8). Il est important de noter que ces conditions sont compatibles avec la présence sur la molécule de fonctions esters et cyano possédant des hydrogènes labiles en position alpha.

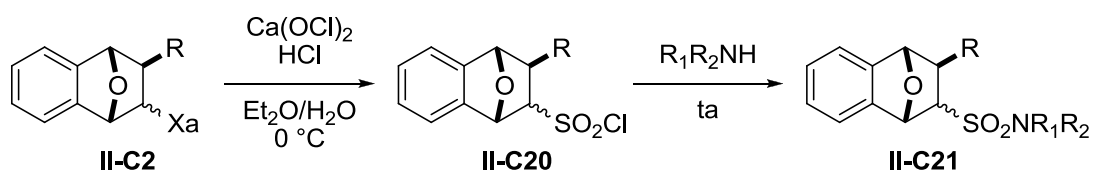


Entrée	Oxydant	Source	Solvant	Conversion	Remarque
1	HOCl	-	AcOH	0 %	-
2	SO ₂ Cl ₂ / KNO ₃	-	MeCN	100 %	sur-oxydation
3	SO ₂ Cl ₂ (20 eq.)	-	Et ₂ O / H ₂ O	100 %	réaction sale
4	SO ₂ Cl ₂ (10 eq.)	-	<i>t</i> BuOMe / H ₂ O	100 %	réaction sale
5	Cl ₂ (700 eq.)	MnO ₂ / HCl	DCM	incomplète	-
6	Cl ₂ (5 - 30 eq.)	HOCl / HCl	Et ₂ O / H ₂ O	incomplète	-
7	Cl ₂ (100 eq.)	<i>t</i> BuOCl / HCl	Et ₂ O / H ₂ O	incomplète	-
8	Cl ₂ (100 eq.)	Ca(OCl) ₂ / HCl	Et ₂ O / H ₂ O	100 %	réaction propre

Schéma II-39

Ces dernières conditions (Schéma II-40, entrée 8) ont permis la synthèse de plusieurs sulfonamides **II-C21** à partir des xanthates correspondants (Schéma II-40). Les rendements présentés prennent en comptes les deux étapes et sont de l'ordre de 75 à 80 % sauf pour les entrées 5 et 6 pour lesquelles ils chutent à 60 et 59 %. Cette différence est due à la

formation non désirée d'acide sulfonique au cours de l'étape d'oxydation. Ici encore, le remplacement du diéthyléther par du tertibutylméthyléther ne permet pas d'empêcher cette réaction parasite de façon significative.



Entrée	R =	R ₁ / R ₂	Rendement
1	CH ₂ CN	Me / Me	II-C21a , 76 %
2	CH ₂ CN	-(CH ₂) ₄ -	II-C21b , 75 %
3	CH ₂ CN	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	II-C21c , 78 %
4	CH ₂ CO ₂ <i>t</i> Bu	Me / Me	II-C21d , 79 %
5	<i>t</i> Bu	Me / Me	II-C21e , 60 %
6	CH ₂ NPh _t	Me / Me	II-C21f , 59 %

Schéma II-40

Parallèlement à ces résultats, toutes nos tentatives de synthétiser des sulfonamides à partir des xanthates **II-C2d** et **II-C2f** (Schéma II-30) se sont soldées par des échecs. La transformation de la fonction xanthate en chlorure de sulfonyle se déroule une fois encore de façon quasi quantitative au vu de la spectroscopie RMN mais l'étape d'amination (que ce soit avec des amines primaires, secondaires ou des anilines) ne fournit que des mélanges complexes de produits.

Après que nous avons réalisé ce travail, Xu *et coll.* ont publié un article dans lequel ils présentent une méthode de transformation d'un xanthate en acide sulfonique avec de très bons rendements.⁹¹ Cette réaction se fait par action d'un excès d'acide peroxyformique généré *in situ* par action de peroxyde d'hydrogène sur l'acide formique (Schéma II-41).

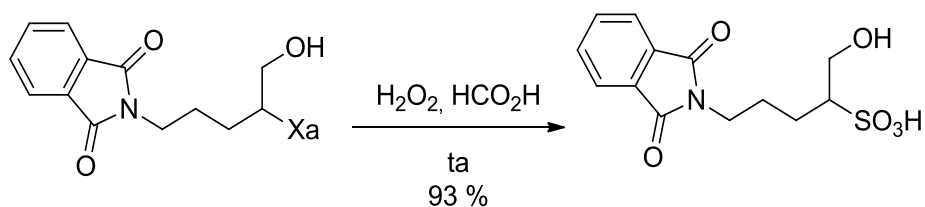


Schéma II-41

Avec les composés de type **II-C21** en main, nous avons pu tenter l'ouverture du pont oxygéné en milieu basique. À notre grande surprise, les molécules **II-C21a-c** se sont révélées parfaitement stables lorsque mises en présence d'amines, d'éthanolate de sodium, de

⁹¹ Z. Huang, J. Xu, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 1050

tertiobutanolate de potassium ou de butyllithium. Après quelques essais, seule la réaction réalisée dans le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) au reflux – à 261 °C – a permis d’obtenir le naphthalène désiré **II-C22a** avec un bon rendement de 83 % (Schéma II-42). Deux autres naphthalènes ont aussi pu être synthétisés de la même manière avec des rendements de 73 % et 66 %.

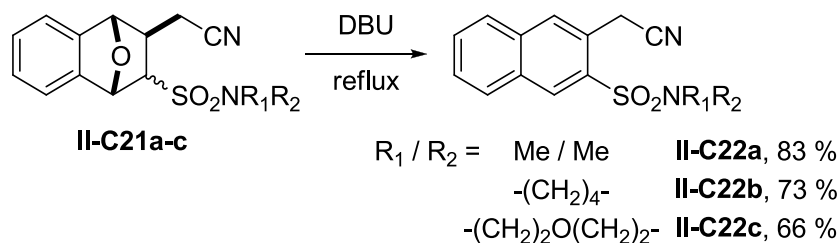


Schéma II-42

Malheureusement, les composés **II-C21d**, **II-C21e** et **II-C21f** – que la fonction amine de ce dernier soit protégée sous la forme du phthalimide **II-C21f** ou du benzamide **II-C23** – ne fournissent que de la dégradation, même à plus basse température, et ils n’ont pas pu être convertis en naphthalène (Schéma II-43).

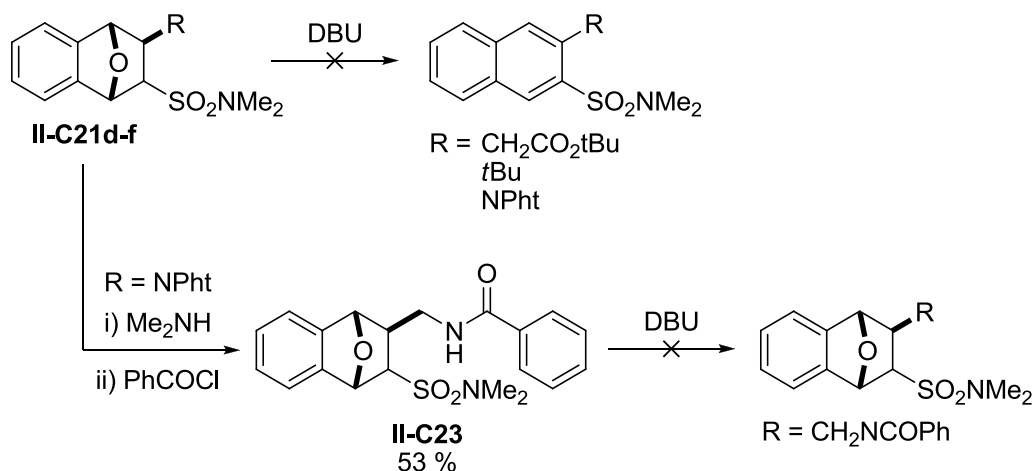


Schéma II-43

De même, les sulfonamides que nous avons synthétisés efficacement à partir du xanthate **II-C2a** et d’une amine primaire (cyclopropylamine, allylamine, benzylamine, aniline) se sont tous révélés instables dès 100 °C et n’ont donc pas pu être convertis en naphthalènes. Enfin, le sulfonamide très encombré **II-C21e** s’est montré particulièrement inerte. L’emploi d’une douzaine de conditions dures n’a permis que deux transformations, aucune ne fournissant le naphthalène désiré. Seuls le sulfonamide **II-C24**⁹² (issu d’une réaction de rétro Friedel-Crafts) et le naphtol **II-C25**⁹³ (issu de l’élimination du sulfonamide) ont pu être synthétisés (Schéma

⁹² A. Alam, H. Ohta, T. Yamamoto, S. Ogawa, R. Sato, *Heteroatom Chem.*, 2007, 18, 239

⁹³ R.E. Georghiou, M. Ashram, *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 2909

II-44). Enfin, testées directement sur le xanthate **II-C2i**, les dernières conditions ont permis l'obtention du 2-tertiobutyl-naphthalène **II-C26** avec un rendement de 55 %.⁹⁴

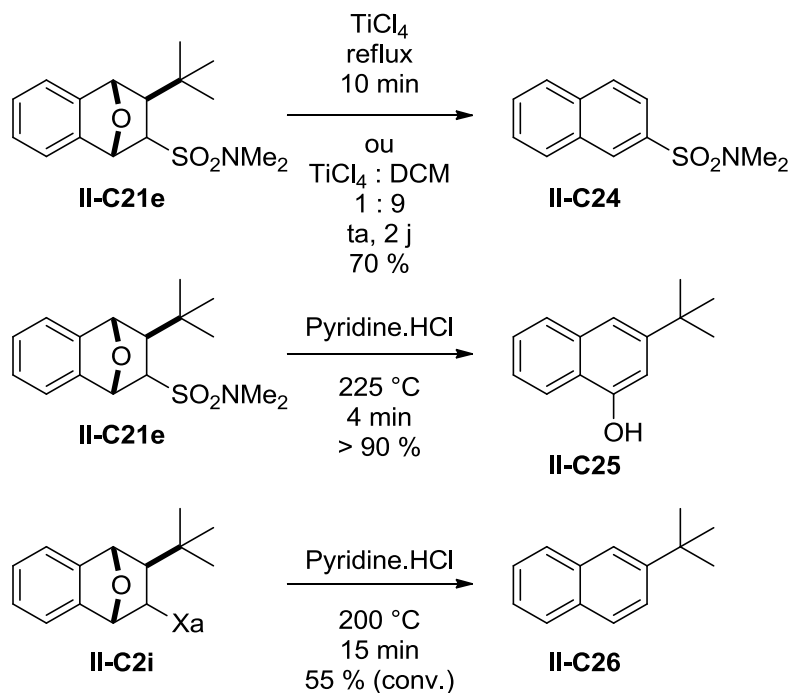


Schéma II-44

⁹⁴ C. Lohre, T. Dröge, C. Wang, F. Glorius, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 6052

D. Conclusion et perspectives

Ce chapitre a démontré la possibilité d'utiliser des oléfines tendues de type **II-D1** en tant que partenaires dans la chimie radicalaire des xanthates. Bien qu'elles ne soient pas terminales et qu'elles soient relativement encombrées, le relâchement de la tension de cycle provoquée par l'addition radicalaire du xanthate en fait de bons partenaires pour ce type de réaction.

Dans le cas où le xanthate est un dérivé d'une acétophénone, des produits de type **II-D2** sont alors obtenus et ces derniers peuvent être aromatisés en conditions acides pour fournir divers composés poly-aromatiques **II-D3** (Schéma II-45). Dans certains cas, l'étape d'aromatisation donne lieu à une réaction conduisant au produit de rétro-Diels-Alder. Il serait intéressant de poursuivre ce travail avec des oléfines de type **II-D1** substituées ou bien avec des xanthates comportant un hétérocycle (pyridine, pyrrole, thiophène, etc.) afin d'accéder à des structures plus complexes.

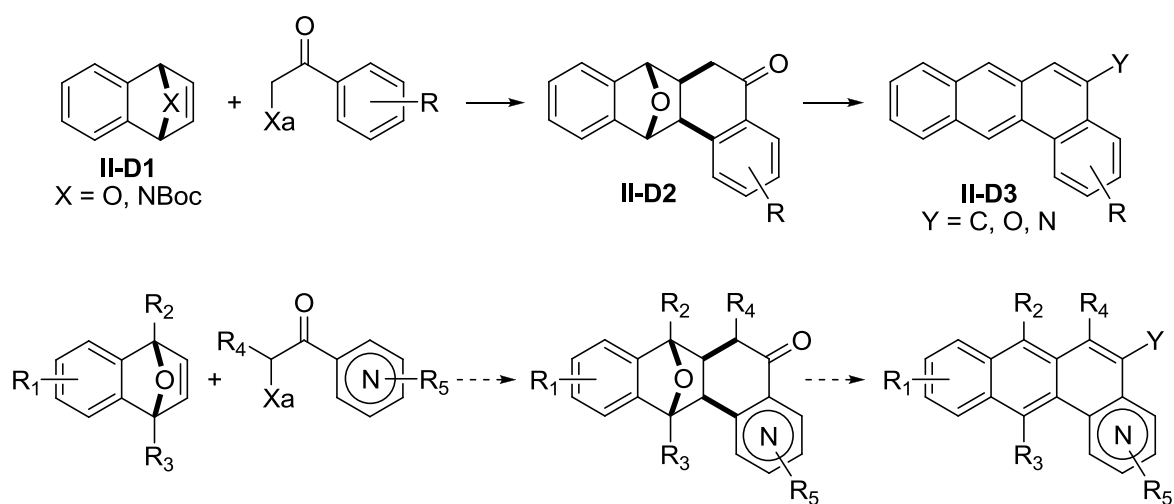


Schéma II-45

Lorsque seule une addition radicalaire est effectuée sur l'oléfine **II-D1**, le xanthate adduit **II-D4** est obtenu avec de bons rendements (Schéma II-47). Certains de ces substrats ont pu être convertis en 2-cyanométhyl-3-sulfonamidonaphtalènes alors que les naphthalènes substitués en positions 2 et 3 ne sont généralement pas faciles à synthétiser.

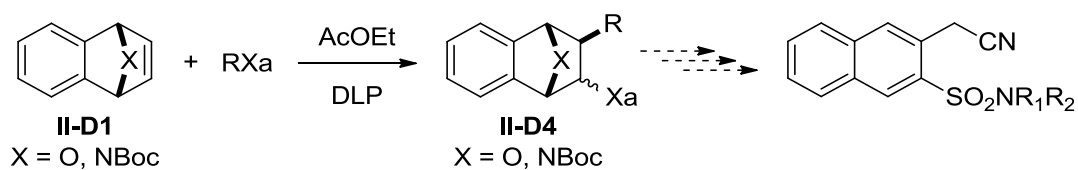


Schéma II-46

La valorisation des composés **II-D4** est un travail qui reste à poursuivre. À titre d'exemple, une idée qui a été testée mais qui n'a pour le moment pas donné de résultats positifs est la suivante : dans le cas où l'adduit **II-D4** comporte un pont azoté, on peut imaginer former des produits polycycliques à l'aide de substitutions nucléophiles ou de réactions de condensation (Schéma II-47).

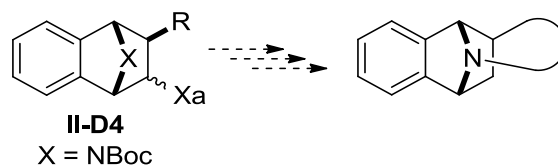


Schéma II-47

Enfin, ce travail a donné lieu à la mise au point d'une méthode simple et efficace permettant la transformation d'une fonction xanthate en chlorure de sulfonyle (Schéma II-48).

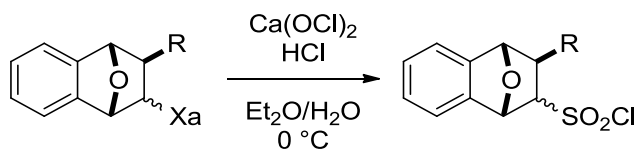
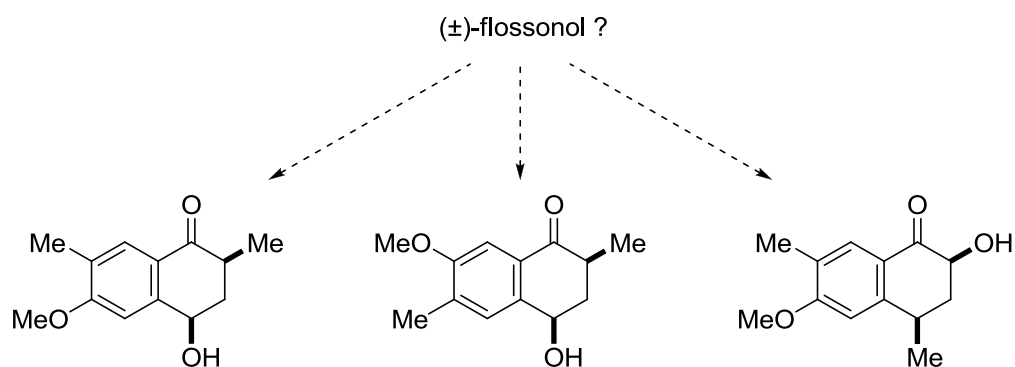


Schéma II-48

III. Synthèse Totale du Flossonol



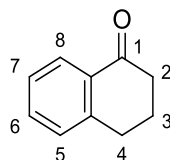
Ce travail a fait l'objet d'une publication :

“Concise Total Synthesis of the Purported Structure of Flossonol”

R.F. Guignard, *Synlett*, **2013**, 24, 157

A. Introduction

Les α -tétralones (ou 3,4-dihydro-2H-naphthalen-1-ones) sont des composés bicycliques ayant une assez grande importance tant pour leurs propriétés biologiques que pour leur rôle d'intermédiaire en synthèse.



α -tétralone

Schéma III-1

Il existe de nombreuses voies d'accès à ce squelette carboné, certaines partant du bicyclic déjà présent, d'autres s'effectuant par fermeture de cycle ionique ou radicalaire. Une partie de ces méthodes sera détaillée dans la seconde partie de ce chapitre.

Le procédé développé au laboratoire repose sur une séquence débutant par l'addition d'un xanthate sur une oléfine suivie par la cyclisation radicalaire du produit adduit sur un noyau aromatique.

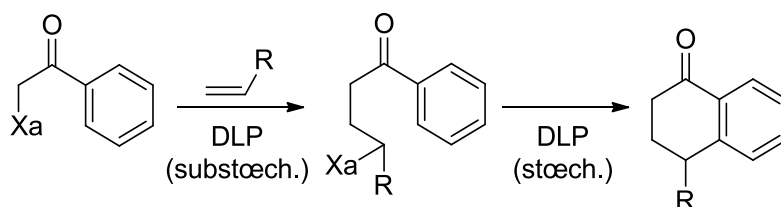


Schéma III-2

Cette méthode a permis la formation de nombreuses α -tétralones ainsi que la réalisation de plusieurs synthèses totales de composés naturels.

1. Intérêts des α -tétralones

a) Importance biologique

Le motif α -tétralone est présent dans de nombreux composés naturels possédant des activités biologiques parmi lesquels nous ne citerons que le cladosporol⁹⁵ (anti-fongique⁹⁶),

⁹⁵ T. Silva, L.M.X. Lopes, *Phytochemistry*, **2004**, 65, 751

⁹⁶ V.F. Andrade-Neto, T; Silva, L.M.X. Lopes, V.E. Rosario, F. Pilla Varotti, A.U. Krettli, *Antimicrob. Agents Ch.*, **2007**, 2346

la (+)-8,8'-*epi*-aristoligone⁹⁷ (anti-paludéen⁹⁸) et l'auréomycine, antibiotique commercial de la famille des tétracyclines, découvert en 1948 par Duggar⁹⁹ (Schéma III-3).

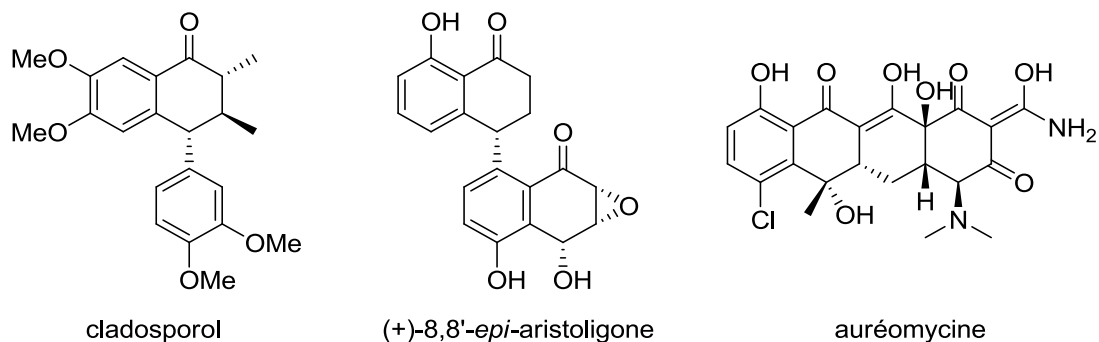


Schéma III-3

b) Intermédiaires en synthèse

Les α -tétralones possèdent une chimie riche (Schéma III-4). On peut en effet imaginer effectuer des transformations sur le noyau aromatique (réduction de Birch, éventuellement alkylante,¹⁰⁰ etc.), sur la position alpha de la cétone (alkylation ou protonation asymétriques,¹⁰¹ oxydation,¹⁰² etc.) ou bien sur la fonction carbonyle (alkylation ou réduction asymétriques,¹⁰³ accès aux dérivés de naphthalènes,¹⁰⁴ etc.).

Les agrandissements de cycles permettent également d'accéder à de nombreux autres bicycles tels que les 2-benzosubérones,¹⁰⁵ les benzoxépinones¹⁰⁶ et les benzazépinones¹⁰⁷ (Schéma III-5).

⁹⁷ Y. Sakagami, A. Sano, O. Hara, T. Mikawa, S. Marumo, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 1469

⁹⁸ G. Nasini, A. Arnone, G. Assante, A. Bava, S. Moricca, A. Ragazzi, *Phytochemistry*, **2004**, 65, 2107

⁹⁹ B.M. Duggar, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1948**, 51, 177

¹⁰⁰ M.F. Plano, G.R. Labadie, M.R. Jacob, B.L. Tekwani, R.M. Cravero, *Chem. Biodiversity*, **2011**, 8, 1098

¹⁰¹ J.T. Mohr, D.C. Behenna, A.M. Harned, B.M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 6924

¹⁰² B.M. Trost, C. Pissot-Soldermann, I. Chen, *Chem. Eur. J.*, **2005**, 11, 951

¹⁰³ (a) D.S. Barnett, P.N. Moquist, S.E. Schaus, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 8679; (b) T.G. Elford, S. Nave, R.P. Sonawane, V.K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 16798

¹⁰⁴ F. Deng, J. Xu, M. Zhao, H.Y. Liu, Y. Ye, J.S. Zhang, *Helv. Chim. Acta.*, **2011**, 94, 1326

¹⁰⁵ S.P. Chavan, H.S. Khatod, *Tetrahedron Asymmetry*, **2012**, 23, 1410

¹⁰⁶ P.D. Gupta, A. Pal, A. Roy, D. Mukherjee, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 7563

¹⁰⁷ (a) K. Wieking, M. Knockaert, M. Leost, D.W. Zaharevitz, L. Meijer, C. Kunick, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2002**, 7, 311; (b) L.R. Weinberg, M.S. Albom, T.S. Angeles, J. Husten, J.G. Lisko, R.J. McHugh, K.L. Milkiewicz, S. Murthy, G.R. Ott, J.P. Theroff, R. Tripathy, T.L. Underiner, C.A. Zifcsak, B.D. Dorsey, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 164

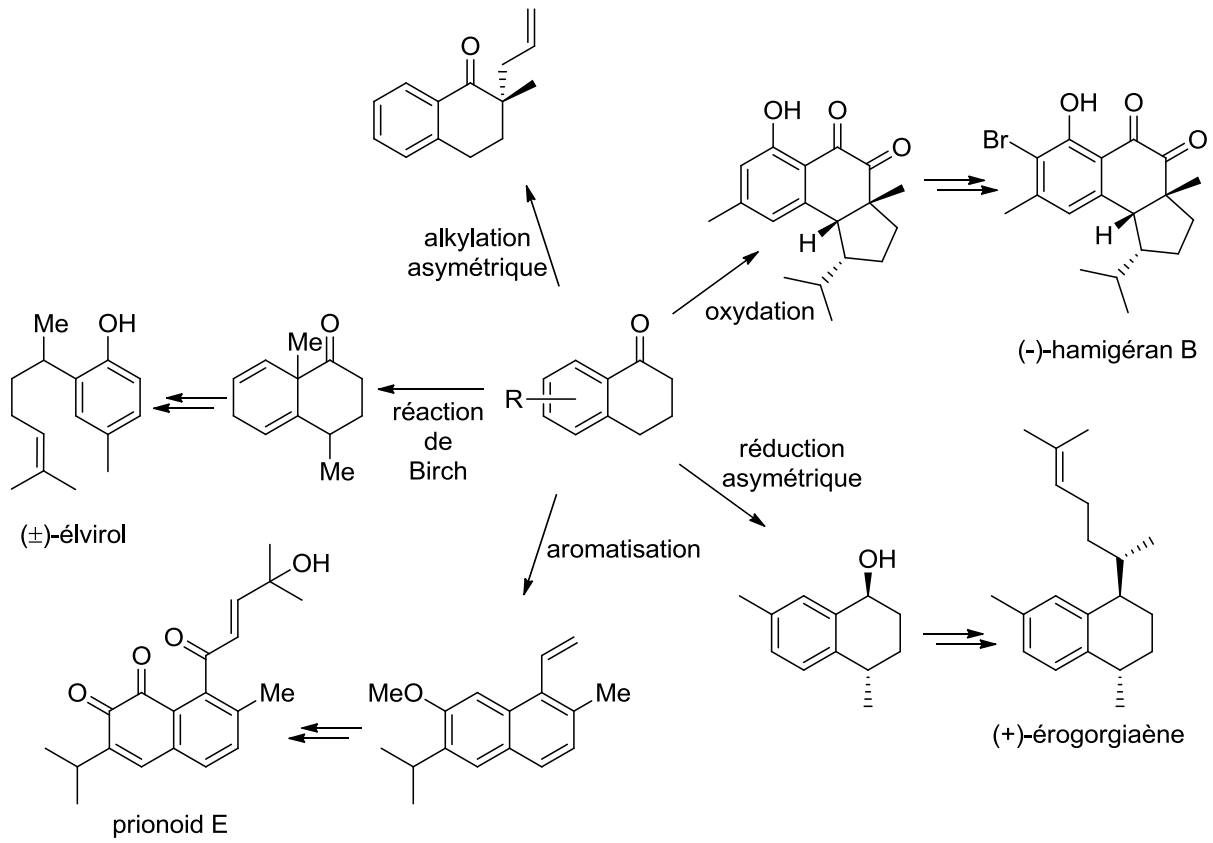


Schéma III-4

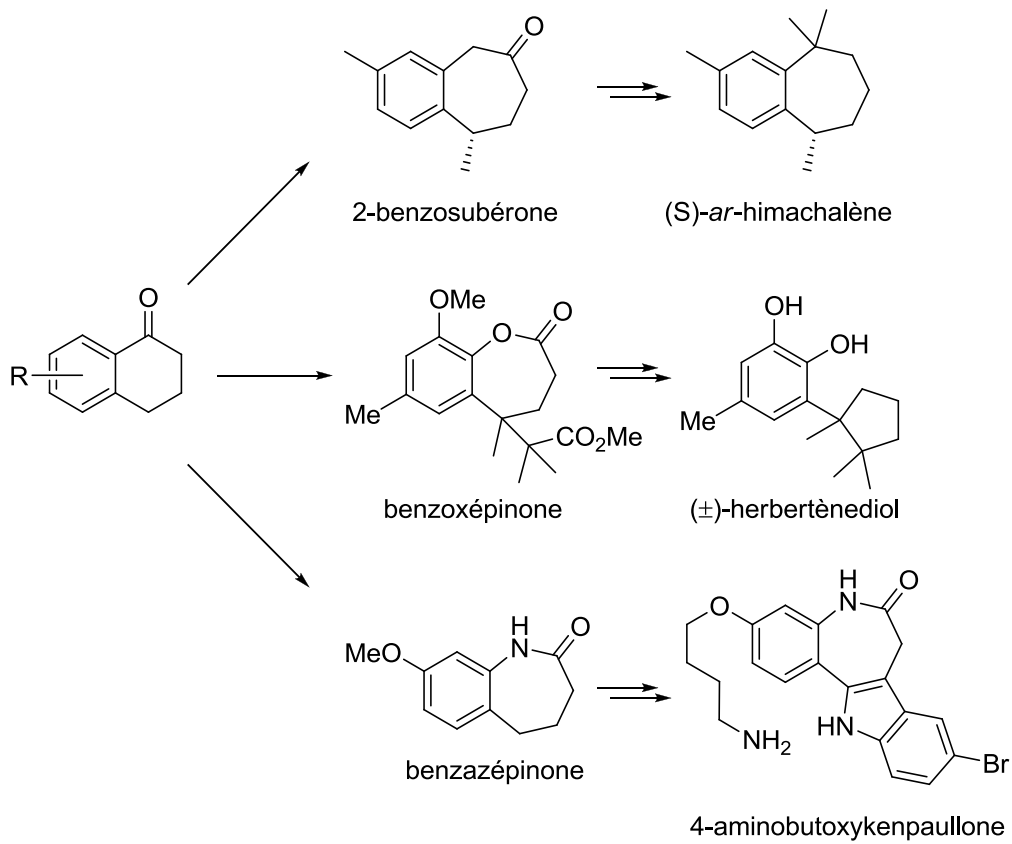


Schéma III-5

Les exemples choisis pour illustrer ces différentes réactivités (Schéma III-4 et Schéma III-5) permettent aussi de mettre en évidence l'importance des α -tétralones comme substrats de départ ou comme intermédiaires dans la synthèse de produits naturels ou de leurs analogues.

2. Principales voies d'accès

On trouve dans la littérature de nombreuses voies d'accès aux α -tétralones (Schéma III-6). Parmi les plus fréquemment utilisées, nous distinguerons trois sous-catégories : les méthodes fondées sur l'oxydation d'une tétraline (voie A), celles basées sur un réarrangement (voie B) et enfin celles générant la tétralone par fermeture de cycle (voies C à E).

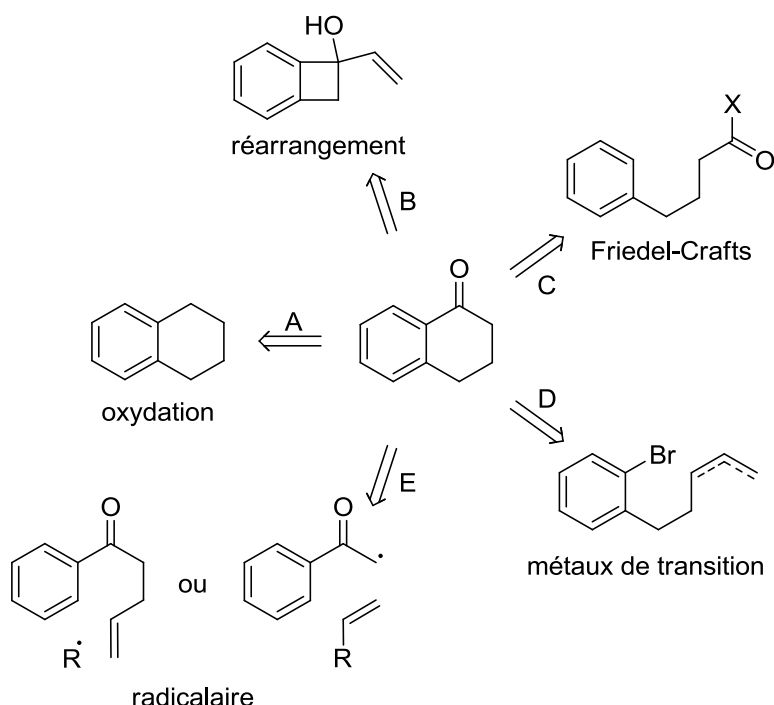


Schéma III-6

La première catégorie - l'oxydation d'une tétraline - consiste à installer une fonction carbonyle en position benzylique. Différents oxydants peuvent être utilisés tels que les réactifs à base de chrome (acide chromique,¹⁰⁸ réactif de Jones,¹⁰⁹ chlorochromate de pyridinium¹¹⁰), le permanganate de potassium¹¹¹ ou la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-

¹⁰⁸ S. Alvarez, R. Alvarez, H. Khanwalkar, P. Germain, G. Lemaire, F. Rodriguez-Barrrios, H. Gronemeyer, R. Angel de Lera, *Bioorg. Medicinal Chem.*, **2009**, *17*, 4345

¹⁰⁹ V.N. Belov, V. Yu, E.A. Urusova, G.L. Starova, S.I. Selivanov, S.V. Nikolaev, N.D. Eshchenko, S.N. Morozkina, A.G. Shavva, *Russian J. Bioorg. Chem.*, **2007**, *33*, 293

¹¹⁰ J.O. Lu, M.K. Jin, H. Ryu, D.W. Kang, J. Lee, L.V. Pearce, R. Tran, A. Toth, P.M. Blumberg, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 322

¹¹¹ P. Nguyen, E. Corpuz, T.M. Heidelbaugh, K. Chow, M.E. Garst, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 10195

benzoquinone¹¹² (DDQ) (Schéma III-7). Bien que cette voie soit efficace dans les cas simples, elle présente deux inconvénients majeurs. Le premier est l'utilisation d'oxydants forts, incompatibles avec de nombreuses fonctionnalités chimiques. Le second est le relatif manque de sélectivité lorsque plusieurs positions benzyliques sont présentes sur le substrat de départ.

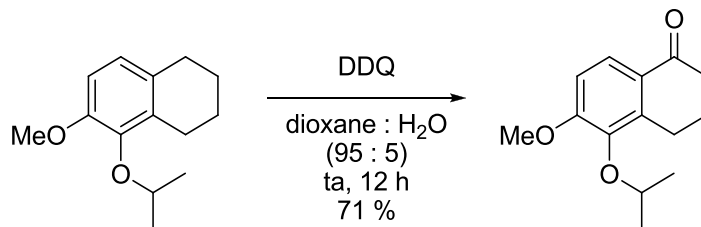


Schéma III-7

La seconde catégorie – fondée sur le réarrangement de bicycles 6-4 de type 1-vinylcyclobutanol – repose sur la formation d'un triène intermédiaire menant à la tétralone désirée par électrocyclisation (Schéma III-8).

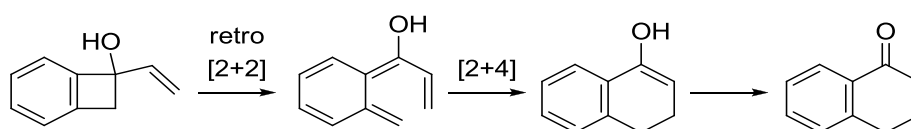


Schéma III-8

Cette voie de synthèse a été découverte par Sammes *et coll.* en 1972.¹¹³ Utilisée pour la synthèse de nombreuses α -tétralones,¹¹⁴ elle a servi en 1996 dans la synthèse totale de la (-)-euxanmodine B par Wallace *et coll.* (Schéma III-19).¹¹⁵

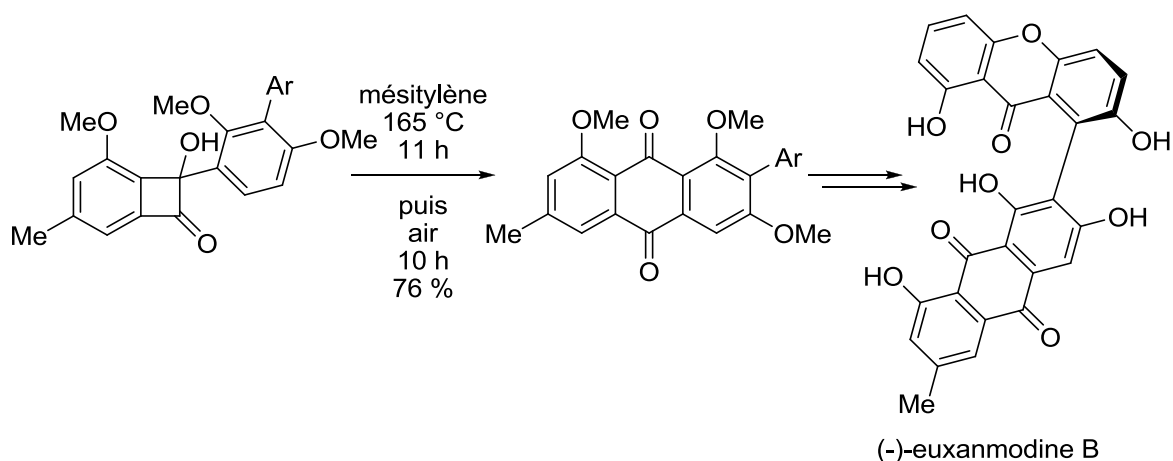


Schéma III-9

¹¹² M. Sriram, J.J. Hall, N.C. Grohmann, T.E. Strecker, T. Wootton, A. Franken, M.L. Trawick, K.G. Pinney, *Bioorg. Medicinal Chem.*, **2008**, *16*, 8161

¹¹³ B.J. Arnold, P.G. Sammes, *J. Chem Soc. Chem. Commun.*, **1972**, *2*, 1034

¹¹⁴ D.N. Hickmann, K.J. Hodgetts, P.S. Mackman, T.W. Wallace, J.M. Wardleworth, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 2235

¹¹⁵ N. Takahashi, T. Kanayama, K. Okuyama, H. Kataoka, H. Fukaya, K. Suzuki, T. Matsumoto, *Chem. Asian J.*, **2011**, *6*, 1752

La dernière catégorie – basée sur la formation et/ou la fermeture du cycle non aromatique – est beaucoup plus vaste. Elle comprend :

- Les réactions de type acylation de Friedel-Crafts. La réaction de Haworth est ainsi l'une des plus anciennes méthodes de synthèses des α -tétralones.¹¹⁶ Ces méthodes présentent l'inconvénient d'utiliser des réactifs vigoureux tels que des acides forts,¹¹⁷ des anhydrides mixtes,¹¹⁸ du chlorure de thionyle et du trichlorure d'aluminium (Schéma III-10).¹¹⁹ De plus, elles demandent la synthèse parfois longue du précurseur et sont peu efficaces dans le cas où le cycle aromatique est substitué par des groupements électroattracteurs.

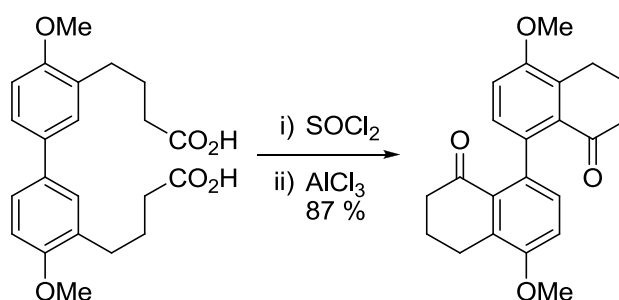


Schéma III-10

- Les réactions de type Heck avec insertion de monoxyde de carbone.¹²⁰ Cette voie permet l'accès aux α -tétralones substituées en position 2 (Schéma III-11).¹²¹ La sensibilité de la réaction au substrat ainsi que l'utilisation de CO sous pression en limitent cependant la généralité.

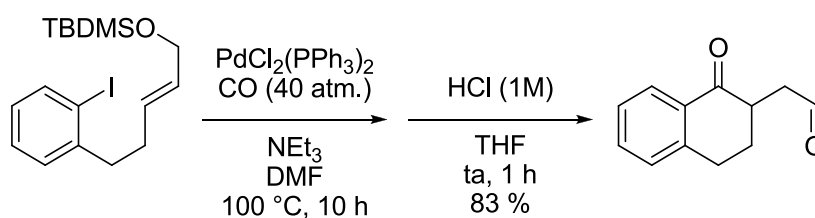


Schéma III-11

- Les réactions radicalaires. Elles forment la dernière catégorie des grandes voies d'accès aux α -tétralones. Différentes méthodes existent selon le substrat

¹¹⁶ R.D. Haworth, *J. Chem. Soc.*, **1932**, 1125

¹¹⁷ (a) M.Y. Chang, T.W. Lee, M.H. Wu, *Org Lett.* **2012**, *14*, 2198; (b) Y. Caro, C.F. Masaguer, E. Ravina, *Tetrahedron Asymmetry*, **2003**, *14*, 381

¹¹⁸ E. Kumazawa, T. Tokuhashi, A. Horibata, N. Kurorno, H. Senboku, M. Tokuda, T. Ohkuma, K. Orito, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 4622

¹¹⁹ O.M. Ghoneim, J.A. Leger, A. Golbraikh, A. Tropsha, R.G. Booth, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 6640

¹²⁰ J.M Tour, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 8289

¹²¹ E. Negishi, C. Copéret, S. Ma, T. Mita, T. Sugihara, J.M. Tour, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 5904

utilisé, parmi lesquelles figurent la photolyse en présence d'un sel d'argent dans le cas des acétophénones chlorées,¹²² l'utilisation de nitrate de cérium et d'ammonium (CAN)¹²³ et l'emploi de manganèse(III) (Schéma III-12).¹²⁴

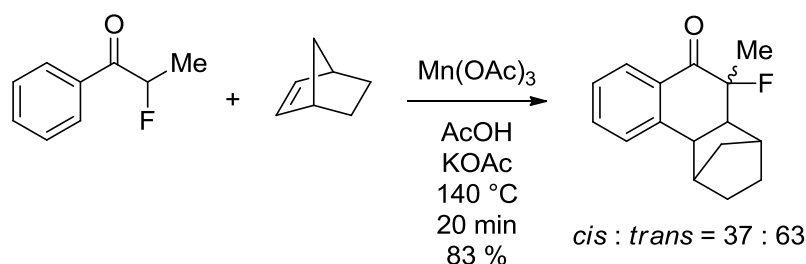


Schéma III-12

C'est de cette dernière classe de réaction que se rapproche le plus la stratégie de synthèse d' α -tétralones développée au sein du laboratoire.

3. Stratégie développée au laboratoire

Comme nous l'avons montré dans le chapitre d'introduction, la chimie radicalaire des xanthates permet à la fois d'effectuer des réactions d'addition sur des oléfines mais aussi de réaliser des cyclisations sur des noyaux aromatiques. Il devient alors aisé d'envisager une stratégie convergente donnant accès aux α -tétralones à partir d'une oléfine et d'un xanthate dérivé d'une acétophénone (Schéma III-13).

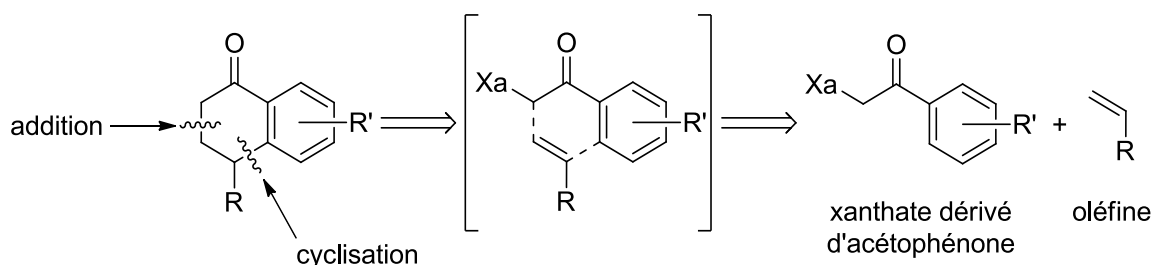


Schéma III-13

Avec cette voie de synthèse, il devient simple et rapide de générer tout un éventail de tétralones en faisant varier l'oléfine mise en jeu. D'autre part, nous avons vu la grande diversité de fonctionnalités qui pouvaient être apportées par le xanthate. Une seconde stratégie a donc été mise au point dans laquelle c'est l'acétophénone qui porte l'insaturation. Cette seconde approche permet d'apporter la diversité dans la structure finale par le xanthate (Schéma III-14).

¹²² S.H. Oh, K. Tamura, T. Sato, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 9687

¹²³ B.M. Casey, C.A. Eakin, J. Jiao, D.V. Sadasivam, R.A. Flowers, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 10762

¹²⁴ M.R. Heinrich, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 3895

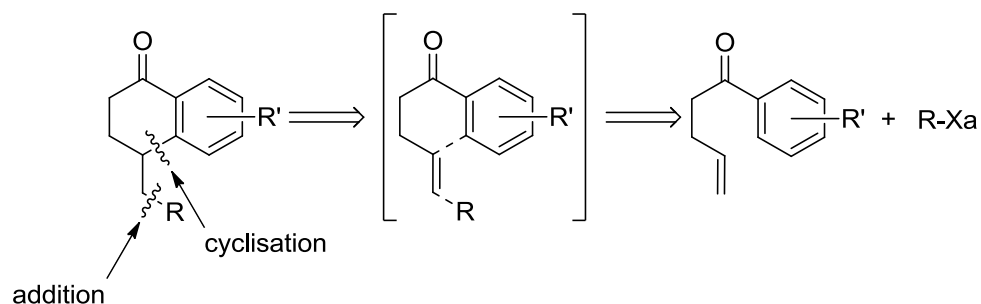


Schéma III-14

D'un point de vue mécanistique, la réaction d'addition s'effectue comme il a été montré dans le chapitre d'introduction. Pour l'étape de cyclisation, le radical **III-A3** issu de la cyclisation sur le noyau aromatique effectue un transfert mono-électronique vers le DLP et devient le carbocation **III-A4** (Schéma III-15). Le radical anion du DLP se scinde alors en un radical lauroyle propageant la chaîne et en un anion lauroate, régénérant l'aromaticité du produit final. Ce mécanisme est confirmé par la formation d'acide laurique au cours de la transformation.

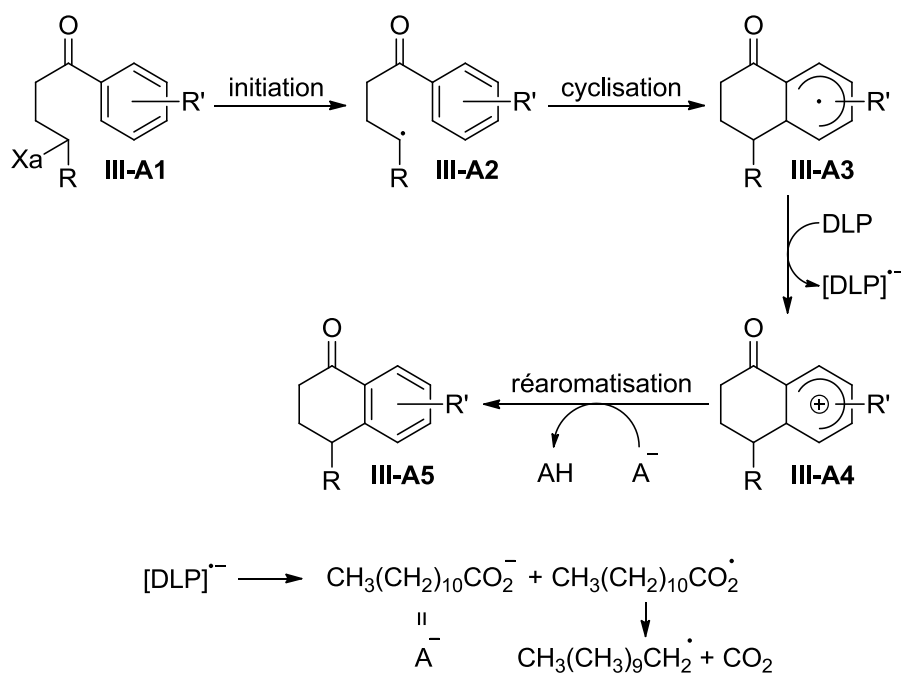


Schéma III-15

Cette méthode a permis la synthèse de tétralones variées, portant indifféremment des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs sur le noyau aromatique (Schéma III-16).¹²⁵ Le premier rendement correspond à l'étape d'addition, le second à la cyclisation. Les fonctionnalités introduites dans les quelques exemples présentés démontrent une fois

¹²⁵ (a) A. Liard, B. Quiclet-Sire, R.N. Saicic, S.Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1759; (b) H. Lopez-Ruiz, S.Z. Zard, *Chem. Commun.*, **2001**, 2618; (c) F. Gagosz, S.Z. Zard, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 4345; (d) N. Legrand, B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9815; (e) A. Cordero-Vargas, B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 7335; (f) L. Petit, S.Z. Zard, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 2618

de plus l'incroyable potentiel de la chimie radicalaire des xanthates grâce à sa grande tolérance vis-à-vis des groupements qu'ils portent.

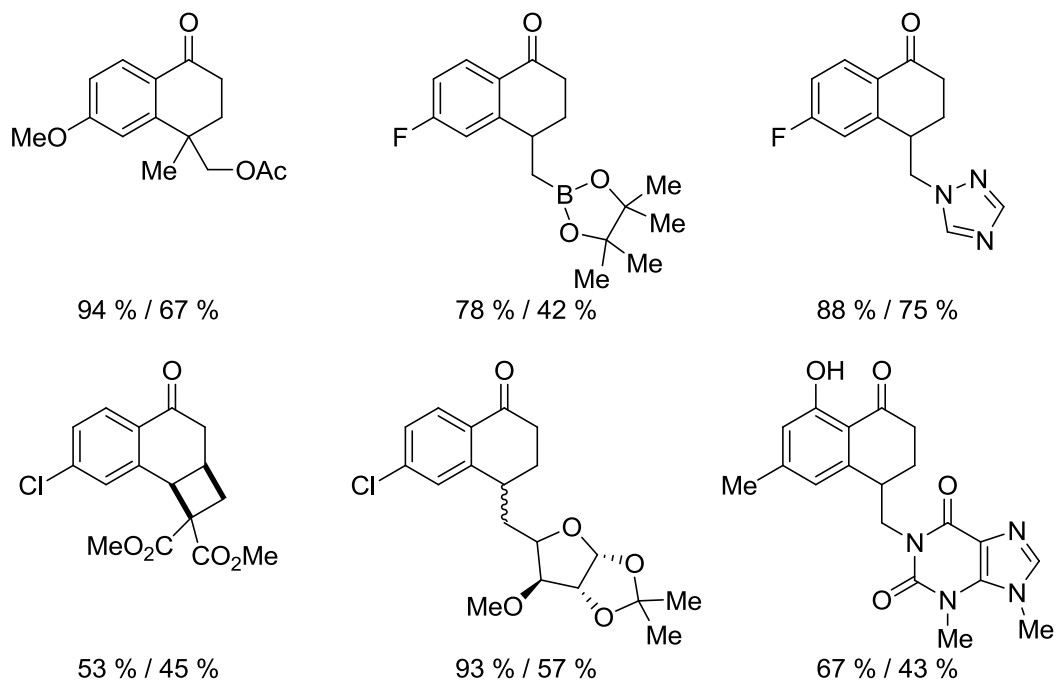


Schéma III-16

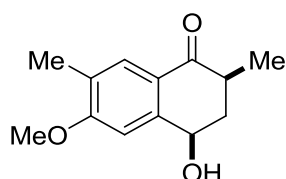
La réaction d'addition procède généralement avec des rendements supérieurs à 70 %. L'étape de cyclisation donne de moins bons rendements –de l'ordre de 50 % – car la réduction prématurée du radical **III-A2** devient dans ce cas une réaction secondaire importante.

Cette stratégie se révèle être tout de même très efficace car elle est à la fois convergente et tolérante vis-à-vis de nombreuses fonctionnalités chimiques. Elle a ainsi pu servir de séquence clé pour la synthèse totale du flossonol.

B. Synthèse

1. Présentation

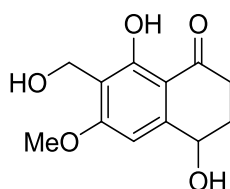
Le flossonol a été isolé des racines et des tiges de *Pararistolochia Flos-Avi* en 1987 par Cassady *et coll.*¹²⁶ L'analyse de ses différentes données spectroscopiques a mené à lui assigner la structure présentée ci-après (Schéma III-17). Ce composé possède une activité cytotoxique contre les cellules épithéliales de reins de porc à une concentration de $1.32 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$.¹²⁷



(±)-flossonol proposé par Cassady

Schéma III-17

Des synthèses totales de molécules de structures proches ont déjà été réalisées au laboratoire. Il s'agit par exemple de la (±)-10-norparvulenone (Schéma III-18).¹²⁸ La grande inconnue de la synthèse du flossonol se trouve dans l'étape de cyclisation qui, contrairement à ce qui a été réalisé jusqu'ici, peut mener à plusieurs régioisomères – comme nous le verrons par la suite.



(±)-10-norparvulenone

Schéma III-18

2. Première synthèse

a) Analyse rétrosynthétique

Aucune synthèse totale du flossonol n'avait encore jamais été réalisée. La rétrosynthèse envisagée est présentée ci-après (Schéma III-19). Le flossonol pourrait provenir du composé **III-B1**, de type α -tétralone, lui-même obtenu par une séquence addition/cyclisation du

¹²⁶ N. Sun, C. Chang, J.M. Cassady, *Phytochemistry*, **1987**, 26, 3051

¹²⁷ R.I. Geran, N.H. Greenberg, M.M. MacDonald, A.M. Schumacher, B.J. Abbott, *Cancer Chemother.* **1972**, 3, 1

¹²⁸ A. Cordero-Vargas, B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3717

xanthate **III-B2** sur une oléfine portant un groupement hydroxyle masqué. Cette formation de cycle représenterait l'étape clé de cette synthèse. En effet, cette cyclisation aurait lieu sur un noyau aromatique asymétrique et risquerait de donner deux produits différents si la réaction en position *para* du groupe méthyle n'était pas favorisée. Le xanthate **III-B2** pourrait être issu de la substitution d'un groupement partant en position alpha de la cétone qui aurait été elle-même obtenue par réaction de Friedel-Crafts sur le 2-méthylanisole commercial.

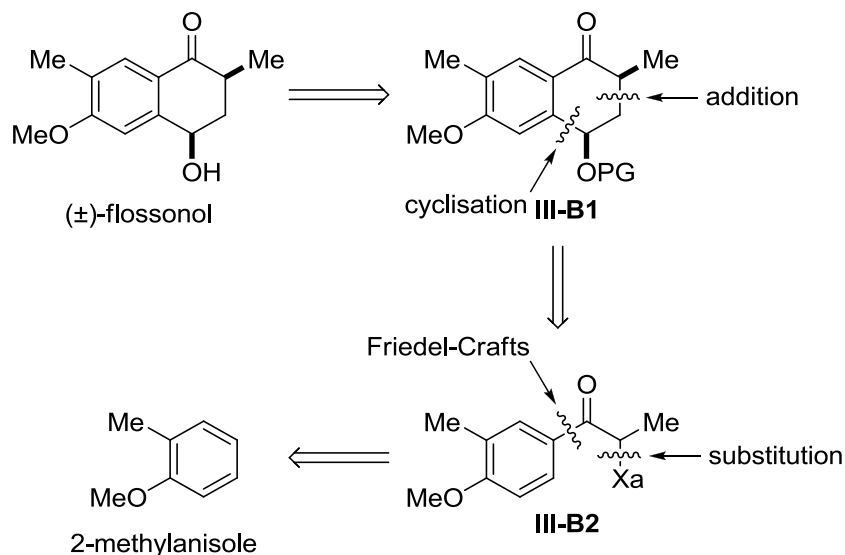


Schéma III-19

b) Synthèse

La synthèse débute par la réaction de Friedel-Crafts sur le 2-méthylanisole pour conduire à la cétone bromée **III-B3** (Schéma III-20). Celle-ci s'effectue de façon classique par action du chlorure d'aluminium(III) sur le bromure de 2-bromopropanoyle à température ambiante dans le 1,2-dichloroéthane.

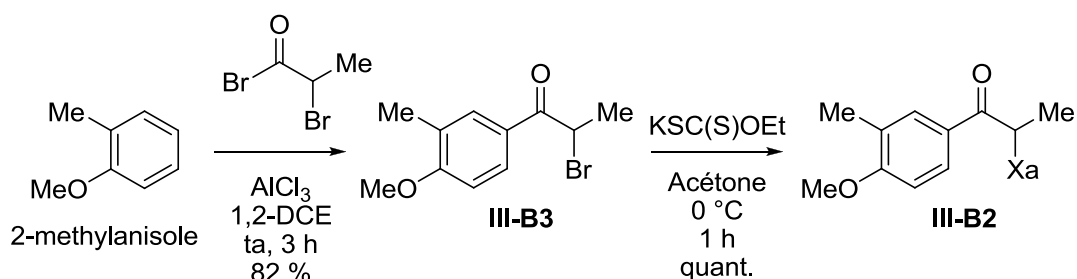


Schéma III-20

La réaction ne donne que le régioisomère attendu et procède avec un bon rendement de 82 %. L'utilisation du sulfure de carbone CS_2 comme solvant ne permet pas d'améliorer ce

résultat. La substitution nucléophile de l'atome de brome par le sel de potassium de l'acide *O*-éthyl-xanthique conduit au xanthate **III-B2** de façon quantitative.

Avec cet intermédiaire clé en main, nous pouvons tester la séquence addition/cyclisation radicalaire. Cela nous permet de vérifier si la réaction de cyclisation s'effectue avec une certaine sélectivité et d'estimer ainsi la viabilité de notre voie de synthèse.

Le xanthate **III-B2** est donc mis à réagir au reflux de l'acétate d'éthyle avec l'acétate de vinyle en présence de peroxyde de dilauroyle (DLP) comme amorceur radicalaire. Cette réaction fournit le produit d'addition **III-B4** avec un bon rendement de 66 % sous la forme d'un mélange 1 : 1 des deux stéréoisomères (Schéma III-21). La cyclisation de ce xanthate sur le noyau aromatique en présence d'une quantité stœchiométrique de DLP conduit aux produits **III-B5** et **III-B6** issus de la cyclisation sur les positions *para* et en *ortho* au groupement méthyle dans un ratio 1 : 0.16 avec un rendement de 56 %. Malgré le caractère inséparable de ce mélange, ce résultat est une bonne nouvelle puisqu'il prouve qu'il y a effectivement un certain contrôle lors de la réaction de cyclisation radicalaire.

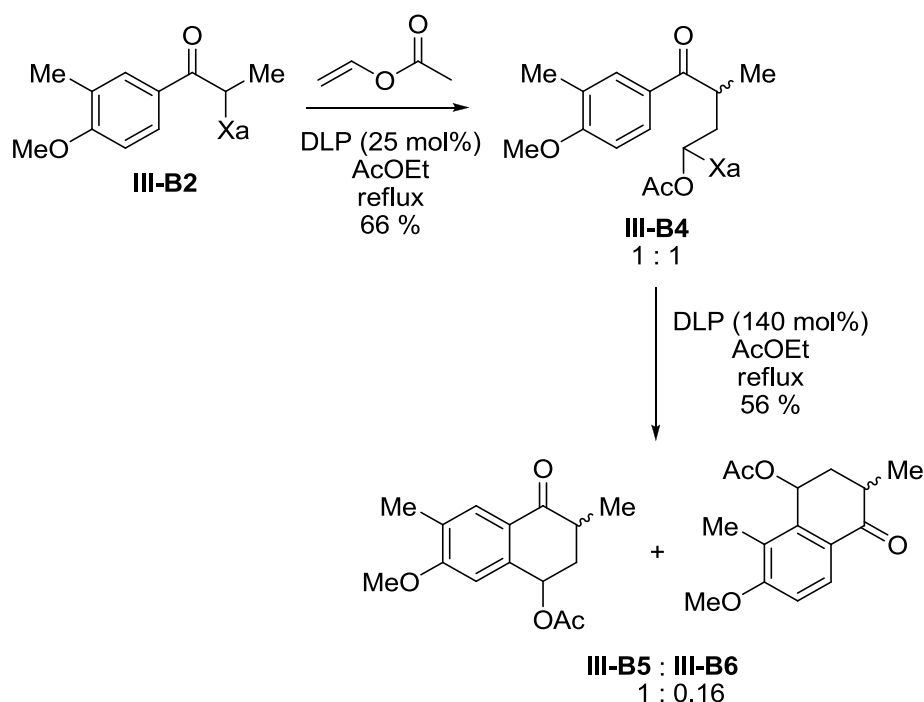
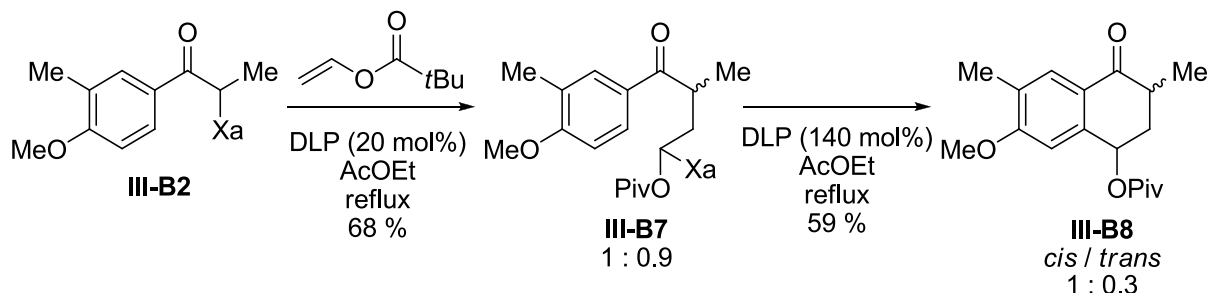


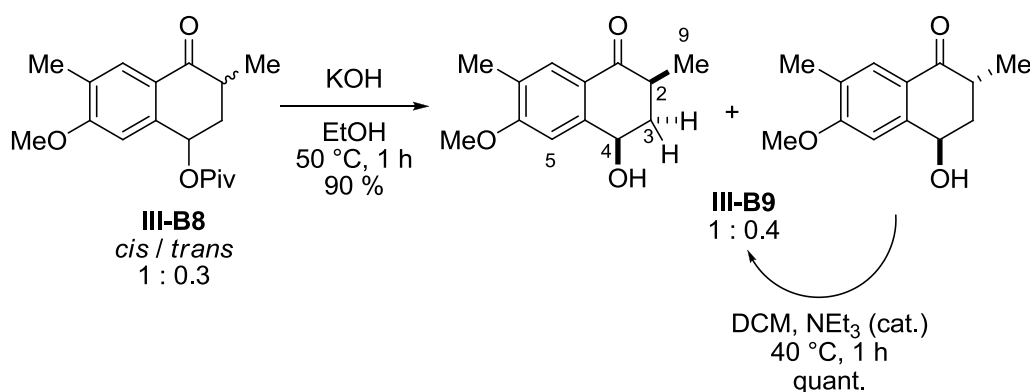
Schéma III-21

Afin de limiter au maximum la cyclisation sur la position *ortho* au groupement méthyle, nous avons décidé d'accroître la gêne stérique au niveau de l'ester en remplaçant l'acétate de vinyle par le pivalate de vinyle (Schéma III-22). Les deux étapes radicalaires se déroulent de façons similaires aux précédentes. L'adduit intermédiaire **III-B7** est un mélange 1 : 0.9 des deux stéréoisomères isolés avec un rendement de 68 %. La cyclisation fournit la tétralone désirée **III-B8** dans un ratio 1 : 0.3 des produits *cis* et *trans* avec 59 % de rendement. La

réaction est cette fois-ci complètement régiosélective et seul le produit de cyclisation en position *para* au groupe méthyle est observé.



La dernière étape est la saponification de l'ester. Après quelques essais, l'utilisation de KOH dans l'éthanol à 50 °C a été retenue. L'hydroxytétralone **III-B9** est obtenue avec un excellent rendement de 90 % sous la forme d'un mélange séparable 1 : 0.4 d'épimères (Schéma III-23).



L'attribution de la stéréochimie des deux produits a été réalisée, après séparation par chromatographie sur colonne, grâce aux valeurs des constantes de couplages sur le composé *cis* : $J_{2-3trans} = 13.4$ Hz, $J_{2-3cis} = 4.3$ Hz, $J_{4-3trans} = 11.3$ Hz, $J_{4-3cis} = 4.7$ Hz.¹²⁹ De plus, le traitement de l'isomère **III-B9trans** par une quantité catalytique de triéthylamine dans le dichlorométhane à 40 °C fournit à nouveau le mélange d'épimères dans le même ratio 1 : 0.4 que précédemment.

Malheureusement, les données spectroscopiques des composés **III-B9cis** et **III-B9trans** ne correspondent pas à celles rapportées par Cassidy *et coll.* pour le flossonol (Tableau III-1). Les différences majeures concernent les déplacements chimiques des protons H₂, H₄, H₅ and H₉. Les écarts de valeurs – 0.6 ppm dans le cas de H₄ – sont trop importants pour pouvoir être attribué au manque de précision des appareils RMN.

¹²⁹ E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon, *Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden*, Springer-Verlag, Berlin, 1986

	flossonol ^a	Composé III-B9cis ^b	Composé III-B9trans ^b
H ₂	3.17	2.56	3.01
H ₄	4.33	4.96	4.93
H ₅	6.77	7.11	6.84
H ₉	1.46	1.26	1.25

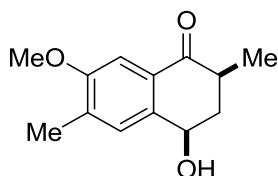
Tableau III-1¹³⁰

Ces résultats vont en faveur d'une mauvaise assignation de la structure du flossonol par Cassady. Nous avons donc cherché à déterminer la structure correcte de ce produit naturel.

3. Nouvelle synthèse

a) Analyse rétrosynthétique

La relecture de l'article original de Cassady *et coll.* nous a permis de déterminer une éventuelle erreur dans l'attribution des données spectroscopiques. Le flossonol pourrait en effet être un isomère de position de la structure initialement proposée pour lequel les groupements méthyle et méthoxy seraient inversés sur le noyau aromatique (Schéma III-24). Notre nouvelle cible est donc le composé ci-dessous.



Structure révisée du (±)-flossonol

Schéma III-24

L'analyse rétrosynthétique reste globalement identique à la précédente, une séquence addition/cyclisation donnant accès à la tétralone **III-B10** (Schéma III-25). La synthèse du xanthate **III-B11**, intermédiaire clé de cette nouvelle synthèse, est un peu plus complexe que celle de son régioisomère **III-B2** car ici une simple réaction de Friedel-Crafts n'est plus envisageable.

¹³⁰ (a) données obtenues par Cassady *et coll.* avec un spectromètre RMN à 470 MHz, dans du CDCl₃, en utilisant du TMS comme référence interne; (b) données obtenues lors de ce travail avec un spectromètre RMN à 400 MHz, dans du CDCl₃, en utilisant du TMS comme référence interne

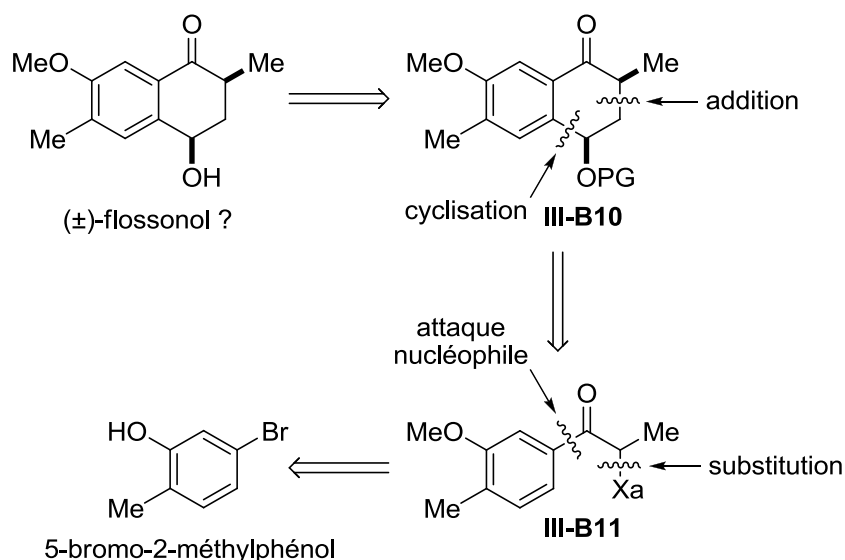


Schéma III-25

b) Synthèse

La première étape consiste en la synthèse de l'amide de Weinreb **III-B12** en utilisant les conditions rapportées par Maguire *et coll.* en 2008.¹³¹ Le chlorure de 2-chlororopropanoyle réagit avec le chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine dans le dichlorométhane à température ambiante en présence de triéthylamine et donne le produit désiré **III-B12** avec un bon rendement de 87 % (Schéma III-26).

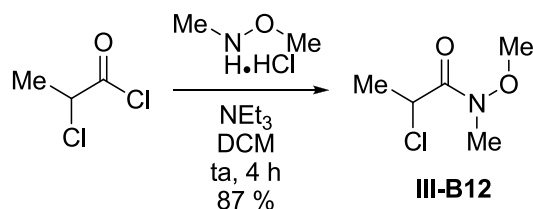


Schéma III-26

Parallèlement à cela, la méthylation du 5-bromo-2-méthylphénol commercial par l'iodure de méthyle dans le diméthylformamide en présence de carbonate de potassium fournit l'aryle bromé **III-B13** avec un très bon rendement de 93 % (Schéma III-27). L'échange brome-lithium effectué par action du *n*butyllithium à -78 °C suivi par l'addition nucléophile de l'intermédiaire ainsi formé sur l'amide de Weinreb **III-B12** donne, après hydrolyse, la propiophénone chlorée **III-B14** avec un bon rendement de 75 %. Enfin, la substitution nucléophile du chlore par le sel de potassium de l'acide *O*-éthyl-xanthique conduit proprement au xanthate **III-B11** avec 93 % de rendement.

¹³¹ M. Kissane, M. Murphy, D. Lynch, A. Ford, A.R. Maguire, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 7639

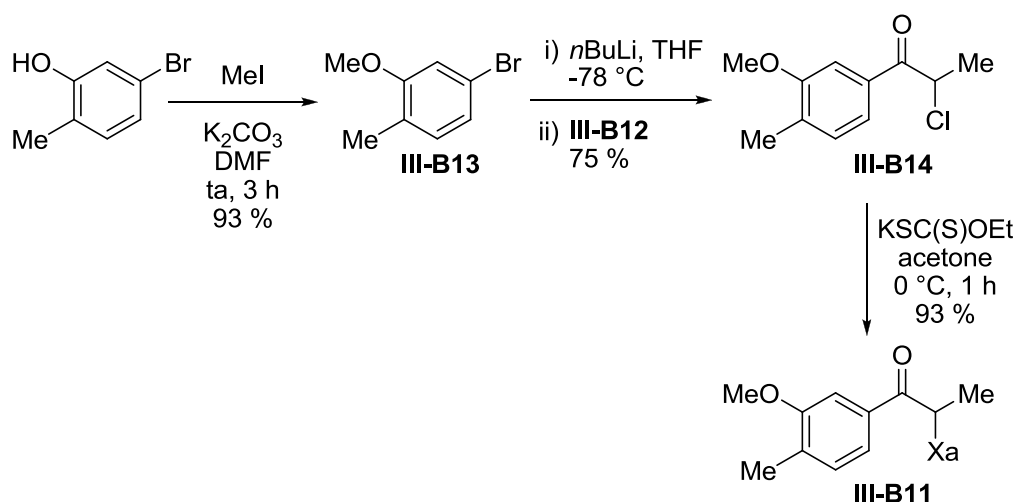


Schéma III-27

Fort de nos précédentes observations, le pivalate de vinyle a été choisi comme oléfine afin de favoriser au maximum la cyclisation sur la position *para* au groupement méthoxy. Les deux réactions radicalaires se déroulent comme attendu et fournissent l'adduit **III-B15** puis la tétralone **III-B16** avec des rendements respectifs de 48 % et 64 % (Schéma III-28). Lors de la dernière étape, un mélange 1 : 0.5 des deux stéréoisomères est obtenu mais seule la cyclisation sur la position désirée est observée.

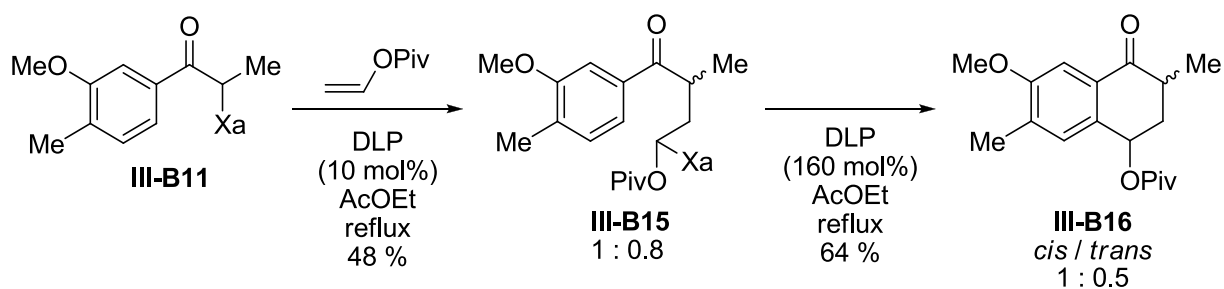
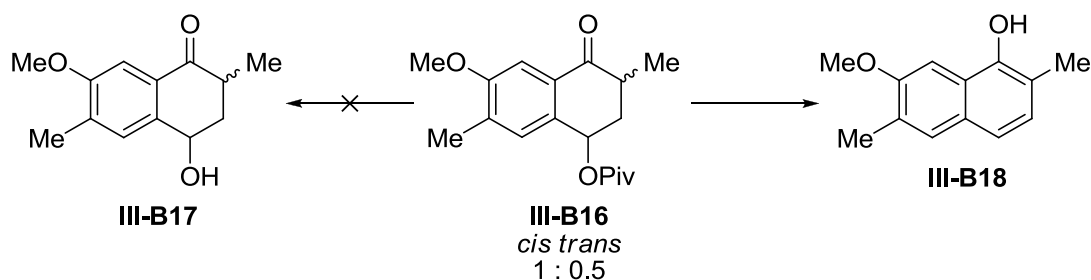


Schéma III-28

De façon surprenante, la déprotection de l'ester fût problématique. En dépit de plusieurs tentatives dans différentes conditions, l'alcool **III-B17** n'a jamais été obtenu. Soit la réaction n'avait pas lieu, soit elle donnait le naphthol **III-B18** par élimination de la fonction ester (Schéma III-29). Cette différence de réactivité par rapport au régioisomère **III-B8** s'explique probablement par la position *para* du groupement méthoxy qui affaiblit un peu plus la liaison carbone-oxygène en position 4 de la tétralone.



Solvant	Conditions	Résultats
DCM	Alumine basique	∅
Et ₂ O	NH ₃ (sat.)	∅
EtOH	NH ₃ (2M)	dégradation
MeOH	NaOH	traces de III-B18
MeOH (dist.)	Na	traces de III-B18
MeOH	TBAOH (25% dans H ₂ O)	III-B18 majoritaire
EtOH	KOH	III-B18 (69 %)

Schéma III-29

Afin de résoudre ce problème, nous avons choisi de changer le groupement pivaloyle par un groupement acétyle, plus facile à hydrolyser. Nos précédentes observations nous laissent penser que nous risquions d'obtenir un mélange inséparable de régioisomères lors de l'étape de cyclisation mais un échantillon même impur du produit final nous aurait tout de même permis de conclure sur la structure du flossonol.

À notre agréable surprise – après l'étape d'addition radicalaire du xanthate **III-B11** sur l'acétate de vinyle avec un bon rendement de 71 % – la cyclisation se révéla complètement régiosélective et ne fournit que le produit **III-B20** avec un rendement de 60 % (Schéma III-30).

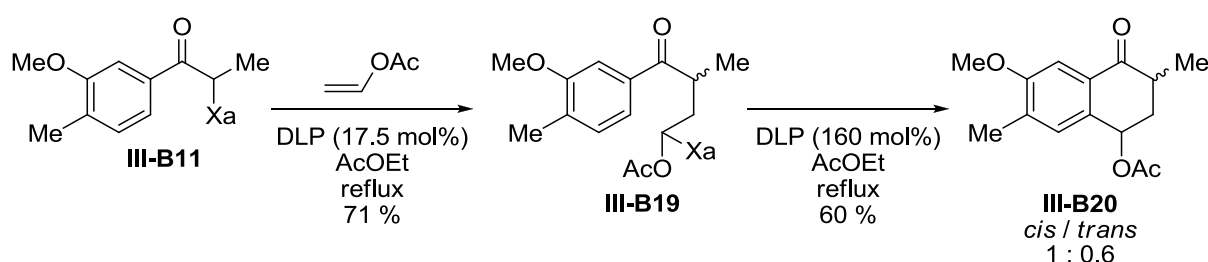


Schéma III-30

Sur l'ester **III-B20**, l'étape de saponification peut être réalisée en conditions douces et l'on obtient l'hydroxytétralone **III-B21** dans un mélange séparable 1 : 0.7 d'épimères après traitement par le NaOH dans l'éthanol avec un rendement de 89 % (Schéma III-31). Cependant, ces deux composés sont sensibles et se déshydratent spontanément avec le

temps pour former le naphтол III-B18. Comme pour l'exemple précédent, l'attribution de la stéréochimie des deux produits a été réalisée, après séparation par chromatographie sur colonne, grâce aux valeurs des constantes de couplages sur le composé *cis* : $J_{2-3trans} = 13.4$ Hz, $J_{2-3cis} = 4.3$ Hz, $J_{4-3trans} = 11.4$ Hz, $J_{4-3cis} = 4.6$ Hz.

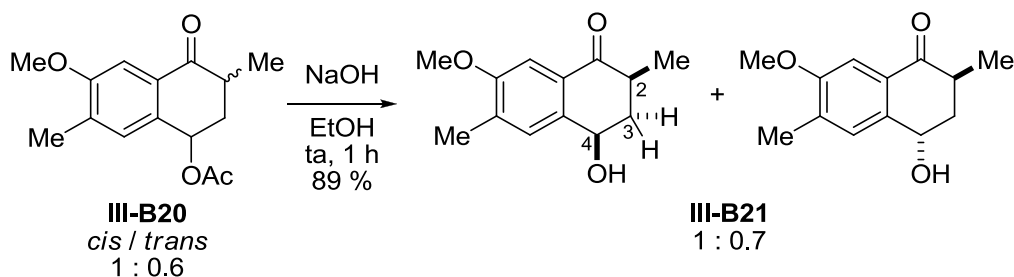


Schéma III-31

Malheureusement, les signaux RMN de ces composés ne correspondent pas non plus à ceux rapportés dans la littérature pour le flossonol (Tableau III-2). Comme leur instabilité le laissés présager, nous n'avons pas synthétisé le produit naturel.

	flossonol ^a	Composé III-B20 <i>cis</i> ^b	Composé III-B20 <i>trans</i> ^b
H ₂	3.17	2.59	3.10
H ₄	4.33	4.97	4.94
H ₅	6.77	7.42	7.21
H ₉	1.46	1.29	1.27

Tableau III-2¹³²

4. Dénouement

Devant ce résultat, nous avons décidé de continuer à considérer la possibilité d'une mauvaise attribution faite par Cassady. Nous avons tenté de contacter ce dernier afin de pouvoir discuter du problème avec lui mais nous n'avons jamais obtenu de réponse. Dans son article, deux preuves spectroscopiques sont apportées en vue d'éliminer l'isomère III-B22 comme candidat à la structure du flossonol (Schéma III-32). La première est l'absence de liaison entre l'hydrogène de l'alcool et l'oxygène de la fonction carbonyle. La seconde est l'effet NOE observé avec une intensité de 7.8 % entre l'atome d'hydrogène porté par le carbone C₄ et le celui porté par le carbone C₅.

¹³² (a) données obtenues par Cassady *et coll.* avec un spectromètre RMN à 470 MHz, dans du CDCl₃, en utilisant du TMS comme référence interne; (b) données obtenues lors de ce travail avec un spectromètre RMN à 400 MHz, dans du CDCl₃, en utilisant du TMS comme référence interne

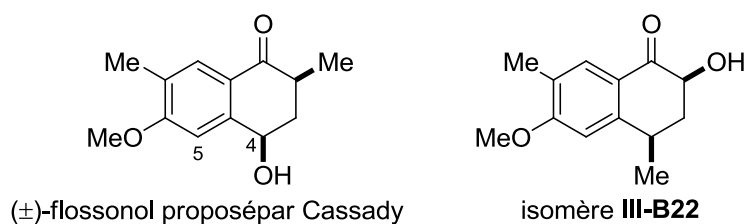


Schéma III-32

Nous avons malgré tout effectué des recherches sur l'isomère **III-B22**. Il se trouve que c'est un composé naturel connu, l'aristélégone-B, qui a été extrait des racines et des tiges d'*aristolochia elegans* par Wu *et coll.* en 2002.¹³³ Malheureusement, l'article de Wu *et coll.* ne contenait qu'une description partielle des déplacements chimiques par RMN de ce composé et ne permettait pas de conclure de façon certaine. Peu après la publication de notre article, nous avons reçu un courriel du Professeur Barry Snider nous indiquant que le composé **III-B22** avait également servi d'intermédiaire dans la synthèse totale du (±)-héritol par Irie *et coll.* (Schéma III-33).¹³⁴

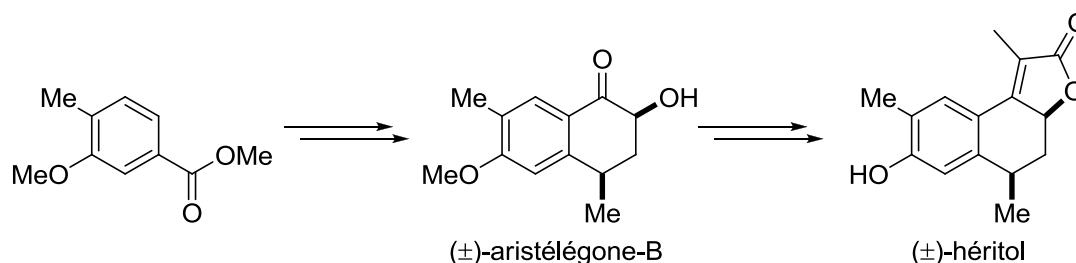


Schéma III-33

Et c'est ici que s'arrête le suspense : les données spectroscopiques de l'aristélégone-B synthétisée par Irie *et coll.* et du flossonol isolé et décrit par Cassidy correspondent parfaitement (Tableau III-3).

flossonol ^a (ppm)	aristélégone-B ^b (ppm)
1.46	1.46
1.78	1.74
2.21	2.21
2.48	2.49
3.17	3.10
3.91	3.91
4.33	4.33
6.77	6.77
7.83	7.83

Tableau III-3¹³⁵

¹³³ T.S. Wu, Y.L. Tsai, A.G. Damu, P.C. Kuo, P.L. Wu, *J. Nat. Prod.*, **2002**, 66, 1522

¹³⁴ H. Irie, R. Mastumoto, M. Nishimura, Y. Zhang, *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, 38, 1852

¹³⁵ (a) données obtenues par Cassidy *et coll.* avec un spectromètre RMN à 470 MHz, dans du CDCl₃, en utilisant du TMS comme référence interne; (b) données obtenues par Irie *et coll.* avec un spectromètre RMN à 400 MHz, dans du CDCl₃, en utilisant du TMS comme référence interne

C. Conclusion

La synthèse du flossonol **III-B9** tel qu'elle a été rapportée par Cassady *et coll.* a été menée à bien (Schéma III-34). Ce composé ne possédant pas les mêmes données spectroscopiques que le produit naturel isolé, nous avons réalisé la synthèse d'une seconde molécule **III-B21** qui nous semblait cohérente mais qui, elle non plus, ne s'est pas révélée correspondre à la cible visée. Une recherche dans la littérature sur le régioisomère **III-B22** a permis de lever le mystère et de rétablir la bonne structure du flossonol qui n'est autre que l'aristélégone-B.

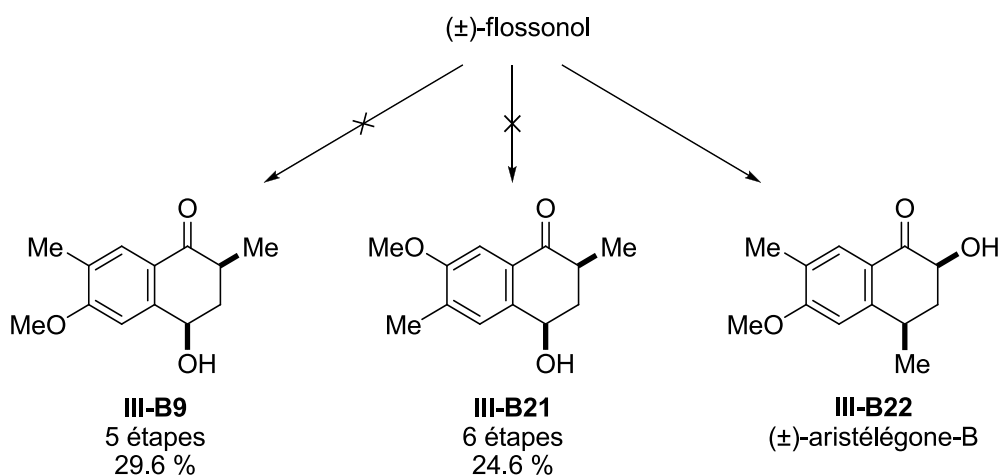
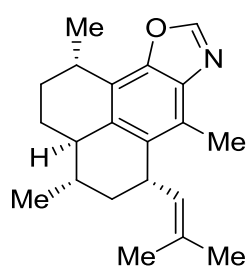


Schéma III-34

Au final, ce travail a permis d'illustrer le fort potentiel de la chimie des xanthates pour l'accès rapide à des systèmes de type α -tétralone substituée. De plus, il a également mis en évidence la possibilité de contrôler la régiochimie de la cyclisation radicalaire d'un xanthate sur un noyau benzénique asymétrique par des effets stériques. Enfin, nous tenons à remercier le Professeur Barry Snider pour son aide dans la résolution de la structure du flossonol.

IV. Approche à la Synthèse Totale du Pseudoptéroxazole



pseudopteroxazole

A. Introduction

1. Les pseudoptérosines

a) Présentation

Les pseudoptérosines, isolées pour la première fois en 1986 du corail *Pseudopterogorgia elisabethae*, forment une classe de diterpènes tricycles glycosilés.¹³⁶ Il y a à ce jour 26 membres connus de cette famille (Ps-A à Ps-Z), leur abondance dépendant des espèces et des milieux.¹³⁷ Les pseudoptérosines partagent le même squelette amphilectane (Schéma IV-1). Elles diffèrent par le degré d'acétylation du sucre qu'elles portent, en C₉ ou en C₁₀, et par la stéréochimie des différents carbones asymétriques (C₁, C₃, C₄ et C₇).

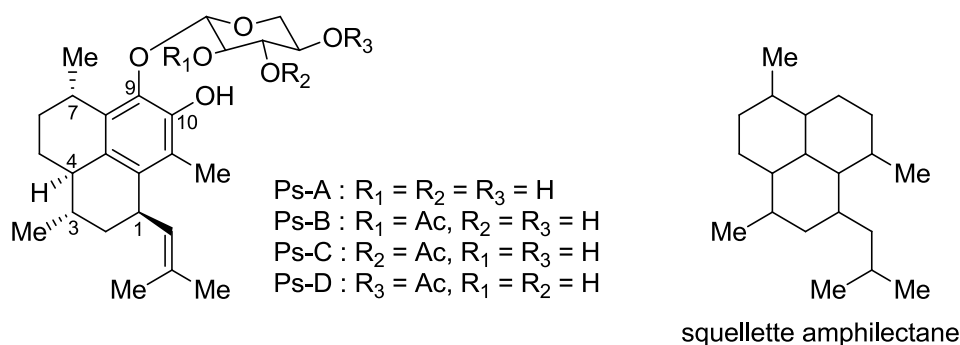


Schéma IV-1

Les *seco*-pseudoptérosines (sPs) forment une famille très proche de la précédente, isolée pour la première fois en 1987 du corail *Pseudopterogorgia kallos*. Elles présentent toutes le même squelette bicyclique serrulatane et sont considérées comme les précurseurs biosynthétiques des pseudoptérosines (Schéma IV-2).

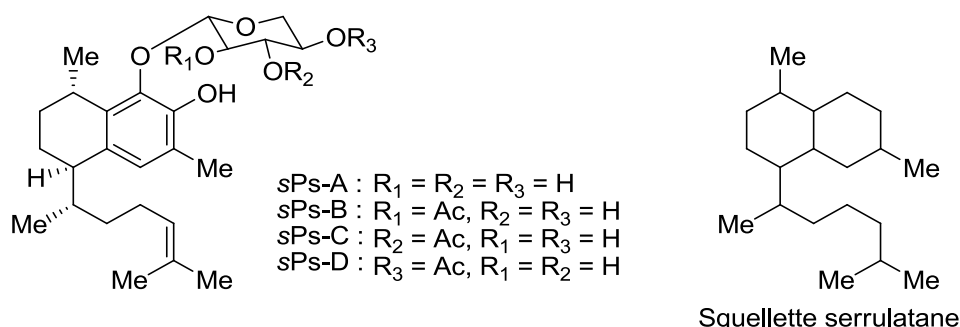


Schéma IV-2

¹³⁶ S. Look, W. Fenical, G.K. Matsumoto, J. Clardy, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5140

¹³⁷ (a) O. Osorno, C. Duque, *J. Chem. Ecol.*, **2004**, *30*, 1183; (b) C. Duque, M. Puyana, G. Narvaez, O. Osorno, N. Hara, Y. Fujimoto, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 10627

La détermination des structures des différentes pseudoptérosines s'est faite de différentes façons. Ps-C étant cristalline, elle a pu être attribuée avec certitude par diffraction des rayons X. D'autres, comme Ps-A et Ps-D, ont vu leur structure assignée par comparaison des données spectroscopiques jusqu'à leur synthèse par Broka *et coll.* en 1988, qui confirmera leur stéréochimie.¹³⁸

Le pseudoptéroxazole et le seco-pseudoptéroxazole furent isolés en 1999 de *Pseudopterogorgia elisabethae*. Ces deux diterpénoïdes sont très proches des deux familles présentées auparavant mais ils présentent un motif benzoxazole inhabituel à la place du catéchol que l'on retrouve dans les pseudoptérosines (Schéma IV-3). En 2001, Corey *et coll.* ont démontré que la structure qui avait été assignée au pseudoptéroxazole était fautive.¹³⁹ C'est cette même équipe qui lui attribua deux années plus tard la bonne stéréochimie.¹⁴⁰

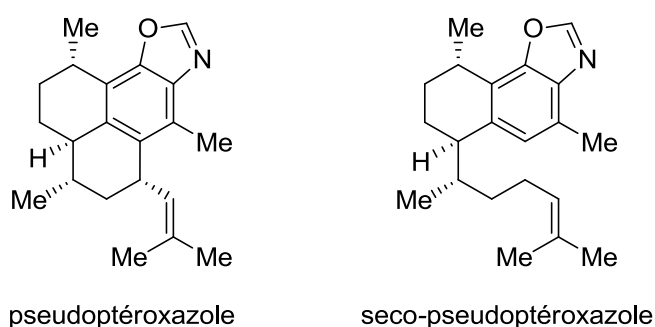


Schéma IV-3

b) Intérêts pharmacologiques

Les pseudoptérosines et les seco-pseudoptérosines présentent des activités pharmacologiques importantes. Elles possèdent par exemple des propriétés anti-inflammatoires différentes de celles produites par les anti-inflammatoires classiques non-stéroïdiens.¹⁴¹ Elles exhibent également une activité analgésique supérieure à celles de médicaments commerciaux tel que l'indométhacine.¹⁴² Ces composés provoquent aussi une inhibition de la phospholipase pancréatique A₂ (CI₅₀ 0.5-4.0 μM) et il a été prouvé qu'elles limitent le stress oxydatif au sein de cellules endommagées.¹⁴³ Il ne s'agit là que d'un bref aperçu des propriétés de ces molécules qui sont déjà présentes dans certaines crèmes dermatologiques pour leur action anti-irritative.¹⁴⁴ Le pseudoptéroxazole présente quant à

¹³⁸ C.A. Broka, S. Chan, B. Peterson, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1584

¹³⁹ T.W. Johnson, E.J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 4475

¹⁴⁰ J.P. Davidson, E.J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 13486

¹⁴¹ (a) M.S. Alejandro, A. Mayer, P. Jacobson, W. Fenica, K. Glasei, *Pharmacol. Lett.*, **1998**, 62, 401; (b) V. Roussis, Z. Wu, W. Fenical, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4916

¹⁴² W. Ettouati, R. Jacobs, *Mol. Pharmacol.*, **1987**, 31, 500

¹⁴³ L. Mydlarz, R. Jacobs, *Phytochemistry*, **2004**, 65, 3231

¹⁴⁴ (a) S. Look, W. Fenical, R. Jacobs, J. Clardy, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1986**, 83, 6238; (b) D. Scherl, J. Afflitto, A. Gaffar, *J. Clin. Periodontol.*, **1999**, 26, 246; (c) I.I. Rodriguez, Y.P. Shi, O.J. Garcia, A.D. Rodriguez, A.M.S.

lui une forte activité inhibitrice de *mycobacterium tuberculosis* H37Rv (97 % à 12.5 µg.mL⁻¹).¹⁴⁵

c) Biosynthèse

Le groupe de recherche de Kerr a étudié de façon intensive la biosynthèse des pseudoptérosines et de molécules similaires.¹⁴⁶ Le marquage isotopique a permis de démontrer l'existence de plusieurs intermédiaires biosynthétiques des pseudoptérosines et des *seco*-pseudoptérosines dans les extraits de *pseudopterogorgia elisabetha* : l'isolement de ces intermédiaires marqués et leur incubation dans des extraits cellulaires a permis de suivre pas à pas le chemin biosynthétique emprunté, du géranylgeranylpyrophosphate jusqu'aux molécules finales.

La biosynthèse se déroule ainsi: le géranylgeranylpyrophosphate est converti en élisabéthatriène par une cyclisation suivie d'une série de réarrangements cationiques (Schéma IV-4). Ce composé possède déjà le squelette serrulatane. Il est ensuite oxydé en érogorgiaène, en passant vraisemblablement par une forme cyclohexadiène.

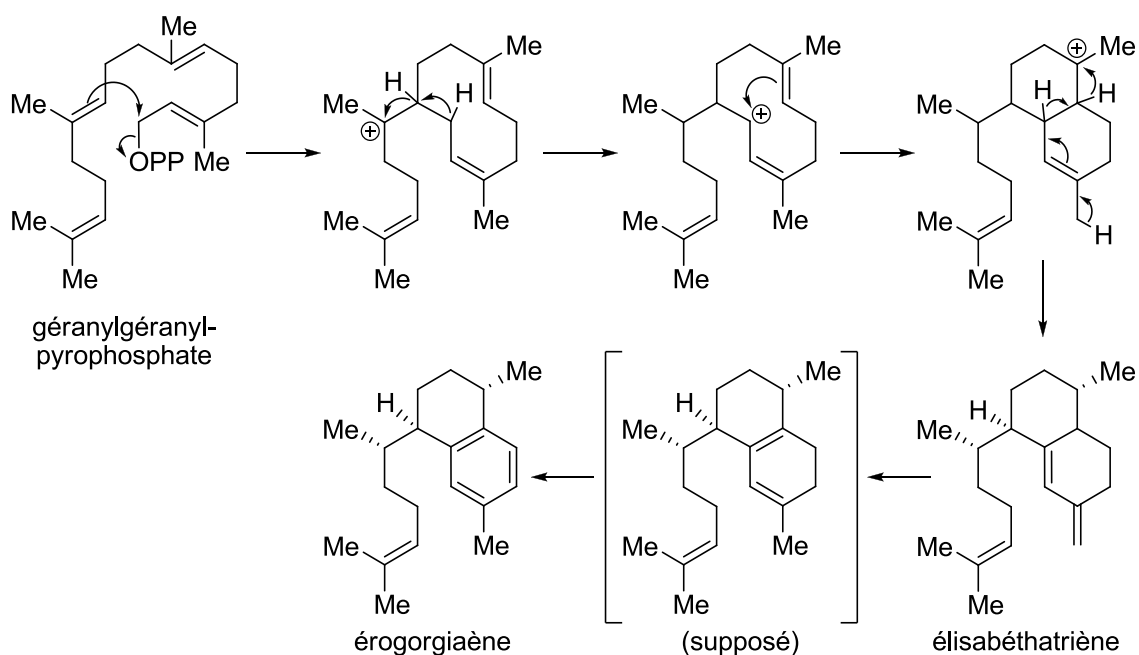


Schéma IV-4

Mayer, J.A. Sanchez, E. Ortega-Barria, J. Gonzalez, *J. Nat. Prod.*, **2004**, 67, 1672; (d) H. Correa, F. Aristizabal, C. Duque, R.G. Kerr, *Mar. Drugs*, **2011**, 9, 334

¹⁴⁵ (a) A. Rodriguez, C. Ramirez, *J. Nat. Prod.*, **2001**, 64, 100; (b) M.W.B. McCulloch, B. Halti, D.H. Marchbank, R.G. Kerr, *Mar. Drugs*, **2012**, 10, 1711

¹⁴⁶ (a) L. Mydlarz, R. Jacobs, J. Boehnlein, R. Kerr, *Chemistry & Biology*, **2003**, 10, 1051; (b) L. Mydlarz, R. Jacobs, J. Boehnlein, R. Kerr, *Org. Lett.*, **1999**, 1, 2173; (c) A. Coleman, R. Kerr, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 9569; (d) A. Kohl, R. Kerr, *Mar. Drugs*, **2003**, 1, 54; (e) T. Ferns, R. Kerr, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 6152

L'érogorgiaène est l'intermédiaire commun à toutes les seco-pseudoptérosines et aux pseudoptérosines. Il peut ainsi fournir la Ps-A, par un mécanisme qui reste encore à éclaircir, qui est elle-même le précurseur aux Ps-B, Ps-C et Ps-D par estérification d'un des alcools du sucre porté en C₉ (Schéma IV-5). La synthèse des Ps-F et Ps-Y permet d'avoir une assez bonne idée du mécanisme permettant de passer de l'érogorgiaène à la Ps-A. L'érogorgiaène est tout d'abord convertie en sPs-J, par un mécanisme toujours inconnu avec précision. La liaison entre les carbones C₁₂ et C₁₃ est ensuite oxydée, générant les amphilectosines A (Am-A, double liaison E) et B (Am-B, double liaison Z). La cyclisation du cycle aromatique sur cette insaturation fournit enfin les Ps-Y et Ps-F. Les seco-pseudoptérosines et les amphilectanes seraient donc probablement les intermédiaires de toutes les pseudoptérosines et, *a fortiori*, du pseudoptéroxazole.

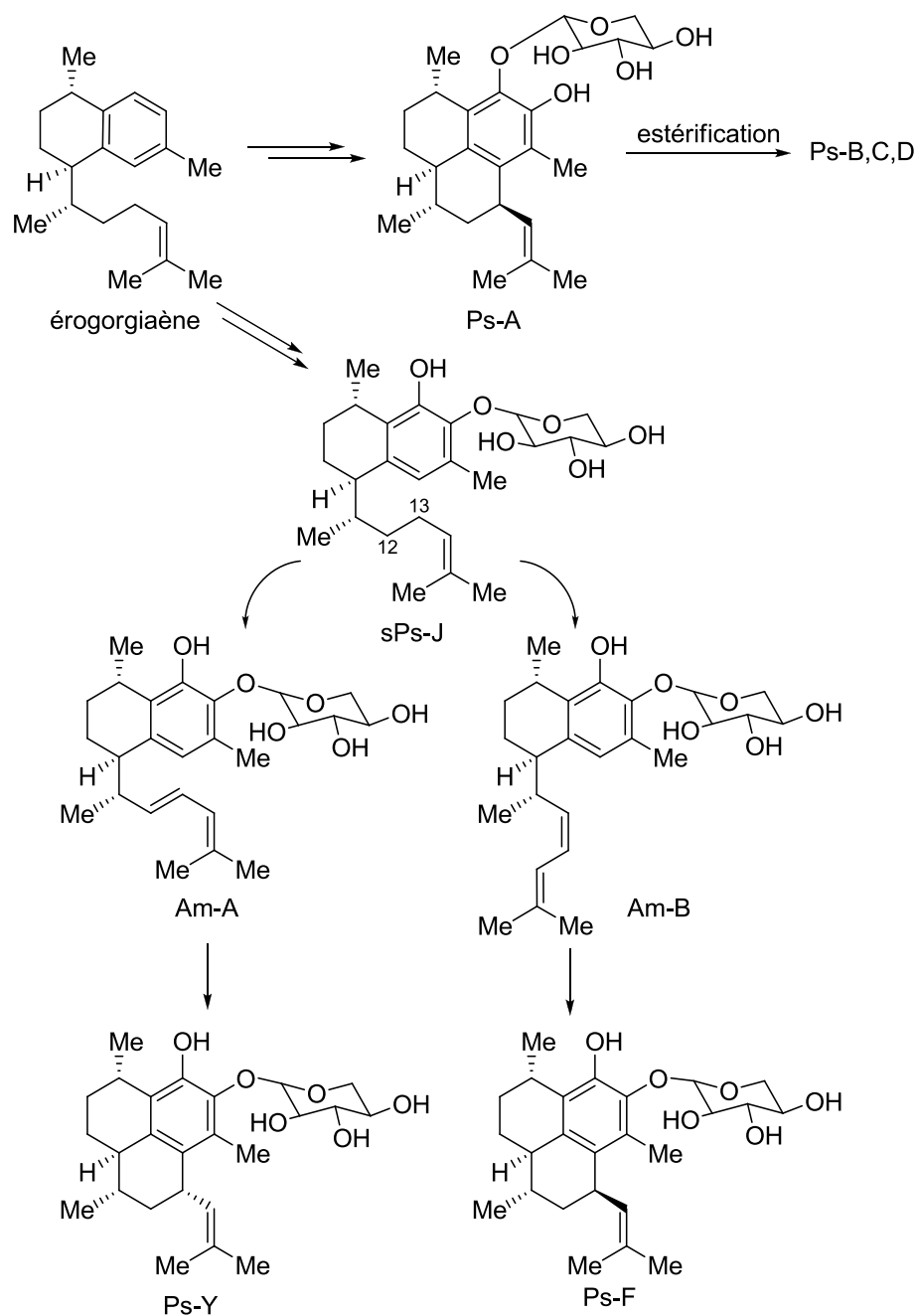


Schéma IV-5

2. Présentation de quelques synthèses de ces composés

Depuis, leur découverte, les molécules présentées dans le paragraphe précédent ont fait l'objet de nombreux travaux en synthèse.¹⁴⁷ La difficulté de contrôler leurs quatre centres asymétriques ainsi que leurs très nombreuses propriétés biologiques en font des candidats de choix pour la synthèse totale. Dans la partie qui va suivre, nous exposerons quelques synthèses du pseudoptéroxazole mais aussi une synthèse des pseudoptérosines A-F aglycones réalisée par McCombie *et coll.* en 1991 et ayant inspirée deux stratégies de synthèse testées dans notre laboratoire par le docteur Laurent Petit.¹⁴⁸ Enfin, la très belle synthèse des pseudopétrosines A-J aglycones accomplie par RajanBabu *et coll.* en 2011 sera présentée.

a) Le pseudoptéroxazole

(1) E. J. Corey (2001)

La première synthèse de la structure supposée du pseudoptéroxazole fut accomplie par Corey *et coll.* en 2001.¹³⁹ Ce travail a permis de démontrer la mauvaise attribution de structure et de proposer une correction (Schéma IV-6).

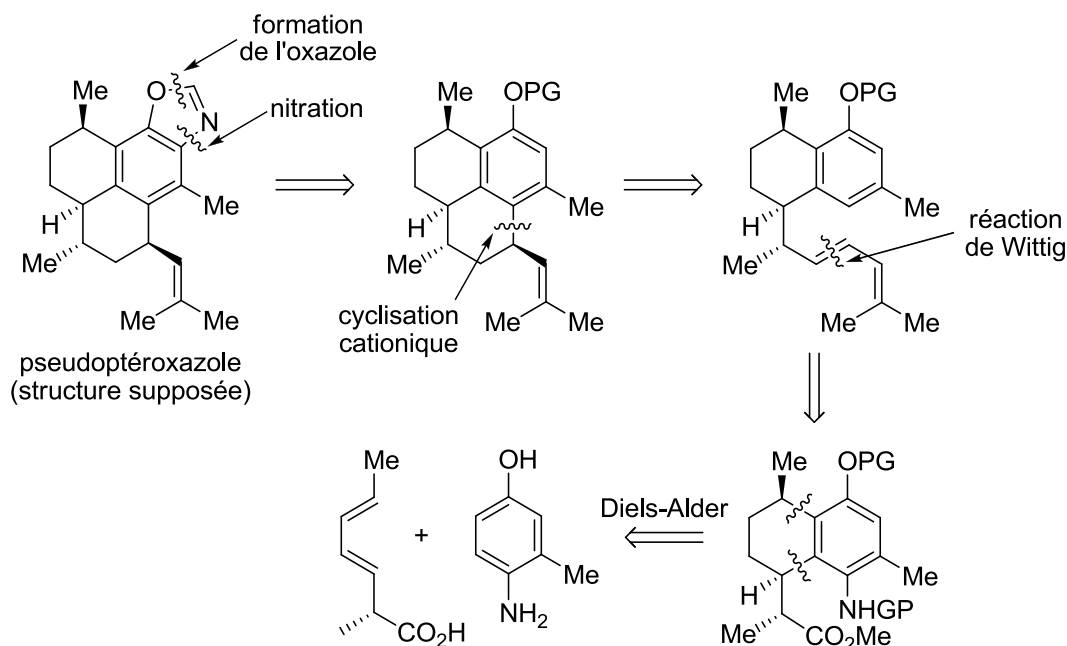


Schéma IV-6

¹⁴⁷ (a) K.R. Buszek, D.L. Bixby, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 50, 9129; (b) E.J. Corey, S.E. Lazerwith, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 12777; (c) P.J. Kocienski, A. Pontiroli, L. Qun, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 2356; (d) D.C. Harrowven, M.J. Tyte, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 2089; (e) T.J. Heckrodt, J. Mulzer, *Top. Curr. Chem.*, **2005**, 244, 1; (f) H.M.L. Davies, X. Dai, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 10477; (g) S. Werle, T. Fey, J.M. Neudrfl, H.G. Schmalz, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 3555; (h) X. Dai, Z. Wan, R.G. Kerr, H.M.L. Davies, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 1895; (i) V.M. Tanis, C. Moya, R.S. Jacobs, R.D. Little, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 10649; (j) G. Esteban, R. Rincon, A.G. Csaky, J. Plumet, *Nat. Prod. Commun.*, **2008**, 3, 495

¹⁴⁸ Pour de plus amples détails, voir: L. Petit, *Thèse de Doctorat*, **2010**, Ecole Polytechnique

La stratégie adoptée pour cette synthèse comprenait deux étapes clés : une réaction de Diels-Alder à partir d'une quinone générée *in situ* et une cyclisation cationique. La synthèse commence par la formation d'une liaison peptidique entre l'aminophénol **IV-A1** et l'acide **IV-A2** (Schéma IV-7).

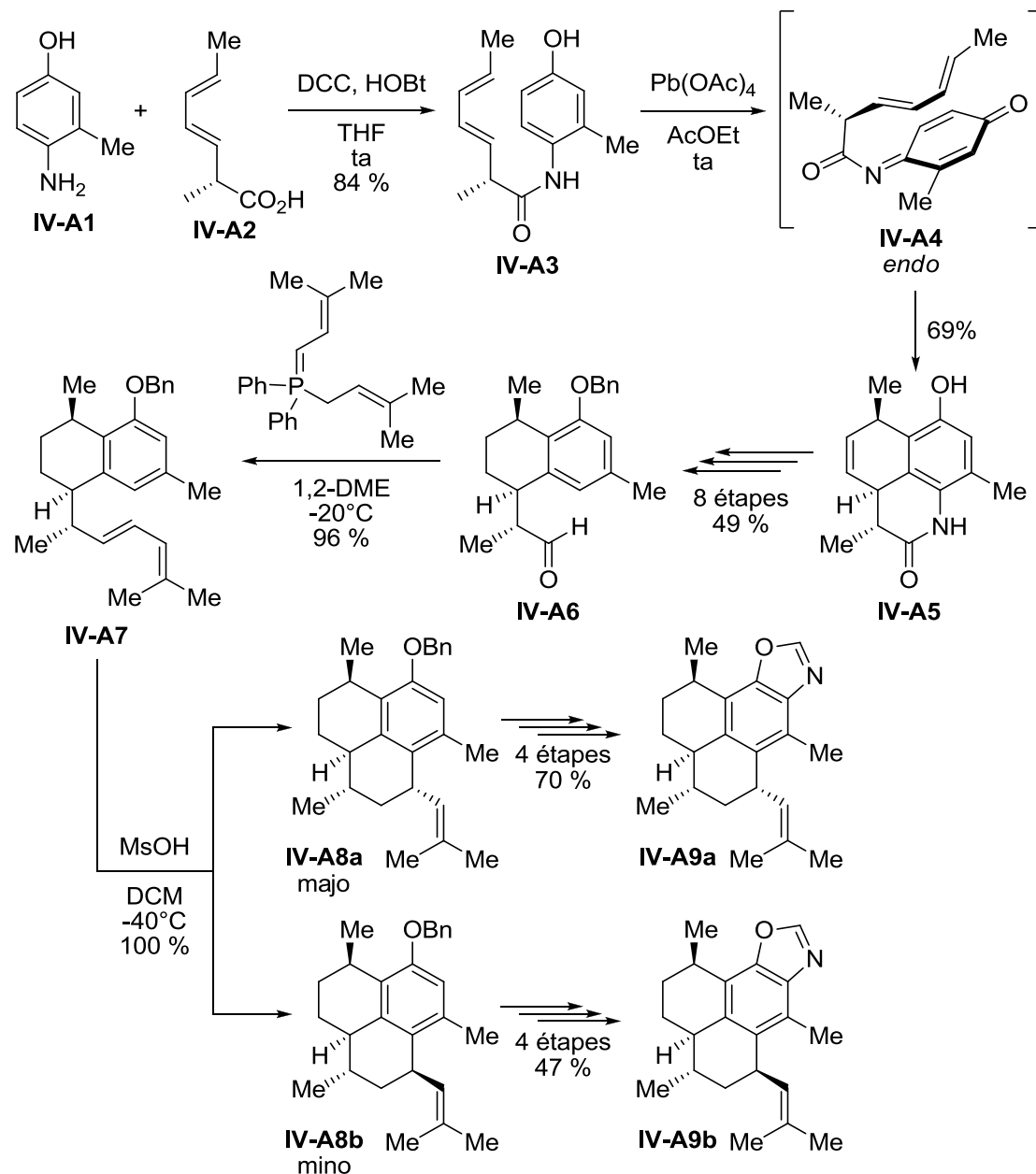


Schéma IV-7

L'oxydation de l'amide **IV-A3** ainsi obtenu par le tétracétate de plomb génère *in situ* l'aminoquinone **IV-A4** qui subit une cycloaddition intramoléculaire pour fournir le composé tricyclique **IV-A5** avec un bon rendement de 69 % et une sélectivité *endo/exo* de 8 : 1. Il s'agit du premier exemple d'une telle transformation et cette seule étape permet de construire trois des quatre centres stéréogènes de façon stéréocontrôlée. Ensuite, huit étapes classiques permettent d'obtenir l'aldéhyde **IV-A6** avec un rendement de 49 %. Ce

dernier est converti en diène **IV-A7** par une réaction de Wittig avec un excellent rendement de 96 %. Traité par l'acide méthanesulfonique, ce diène cyclise et fournit un mélange 2 : 1 des produits **IV-A8a** et **IV-A8b** de façon quantitative. Ces deux molécules sont séparables par chromatographie et permettent la synthèse des composés **IV-A9a** et **IV-A9b** possédant des structures analogues à celle supposée pour le pseudoptéroxazole.

Les données spectroscopiques de ces deux composés ne correspondaient pas à celles du pseudoptéroxazole naturel, indiquant clairement que la structure qui lui avait été assignée devait être révisée. Le groupe de Corey s'est alors attelé à la détermination de la stéréochimie correcte.

(2) E. J. Corey (2003)

Les efforts de Corey *et coll.* ont mené à la découverte et à la synthèse de la vraie structure du pseudoptéroxazole.¹⁴⁰ Les étapes clés de la rétrosynthèse sont une réaction de Mukaiyama-Michael suivie d'une annélation de Robinson pour former le bicyclic **IV-A11** qui sera aromatisé par une réaction de Semmler-Wolff (Schéma IV-8). Les dernières étapes sont quant à elles très similaires à celles décrites lors de la synthèse des composés **IV-A9a** et **IV-A9b**, la présence d'un carbamate sur le composé **IV-A10** permettant le contrôle de la stéréochimie du dernier centre asymétrique de la molécule (Schéma IV-10).

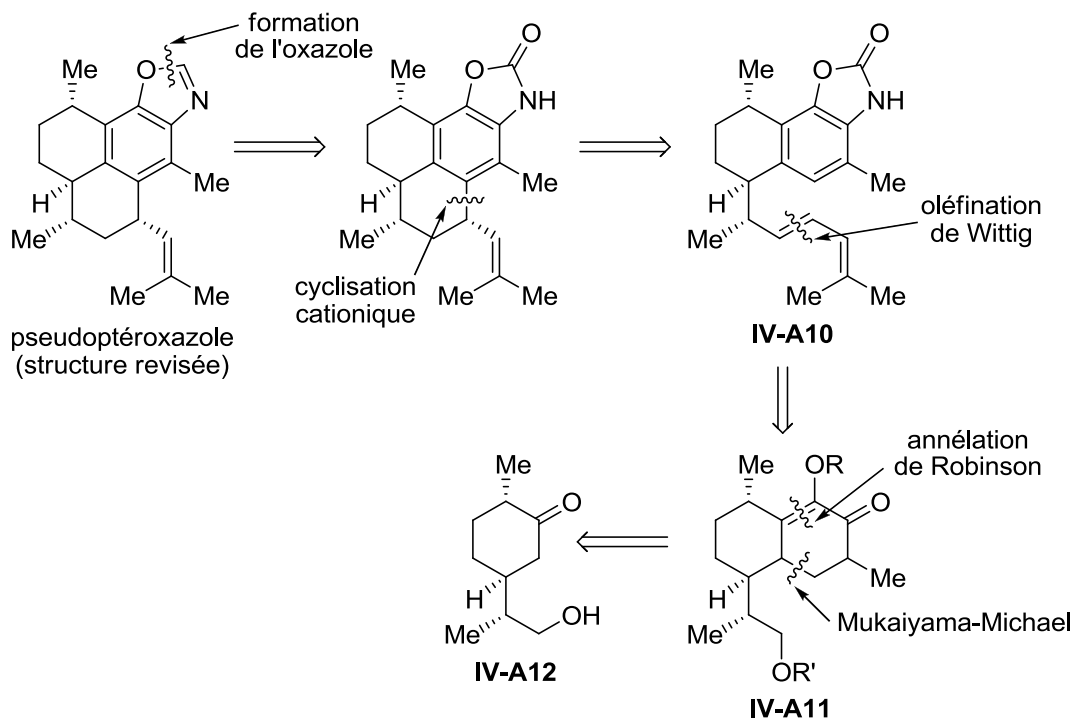


Schéma IV-8

La synthèse débute avec l'alcool **IV-A12** issu du S-(-)-limonène commercial et peu coûteux en seulement quatre étapes.¹⁴⁹ Après protection de l'alcool et formation de l'éther d'énol silylé cinétique, la réaction de Mukaiyama-Michael fournit le produit **IV-A13** sous la forme d'un mélange d'isomères (Schéma IV-9).

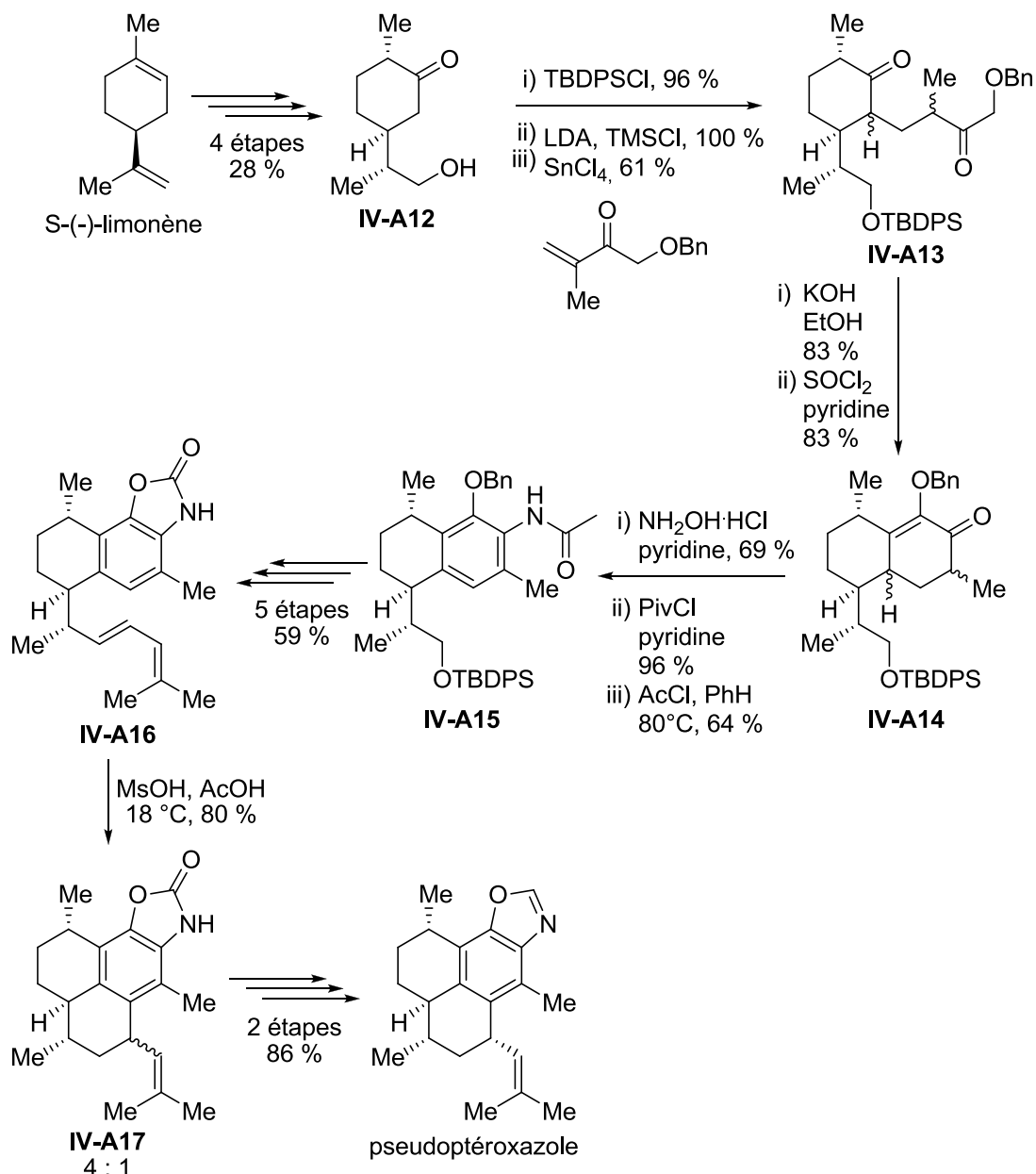


Schéma IV-9

L'annélation de Robinson fournit ensuite l'énone bicyclique **IV-A14** avec un bon rendement de 69 % pour la séquence. Ce dernier est alors aromatisé en dérivé benzénique **IV-A15** par une réaction de Semmler-Wolff modifiée avec un rendement de 42 % pour les trois étapes. On notera que l'utilisation de la pyridine comme solvant est déterminante pour la formation

¹⁴⁹ (a) H.C. Brown, C.D.J. Pfaffenberger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5475; (b) H.C. Brown, E.I. Negishi, *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 2331; (c) E.J. Corey, S.E. Lazerwith, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 12777

de l'oxime. La tétraline **IV-A15** est ensuite convertie en diène **IV-A16** en cinq étapes avec un rendement de 59 %. Ce dernier composé cyclise en conditions acides avec un rendement de 80 % pour fournir le tricycle **IV-A17** sous la forme d'un mélange 4 : 1 des deux diastéréoisomères en faveur du produit désiré. Après séparation par chromatographie, le composé majoritaire est transformé en pseudoptéroxazole en deux étapes avec un rendement de 86 %. Les données spectroscopiques du produit final ont permis de démontrer la bonne assignation de la nouvelle structure proposée pour ce composé.

La conversion du diène **IV-A16** en tricycle **IV-A17** mérite quelques explications. En effet, Corey *et coll.* ont montré que la stéréosélectivité de cette cyclisation cationique dépendait du solvant. Ainsi, lorsqu'elle est accomplie dans l'acide acétique, elle fournit majoritairement le diastéréoisomère désiré dans un mélange 4 : 1 avec 80 % de rendement. En revanche, la même réaction réalisée dans le dichlorométhane conduit à une sélectivité inverse et donne le mauvais stéréoisomère dans un ratio 20 : 1 avec 95 % de rendement. L'explication fournie est la suivante : dans l'acide acétique, un cation comportant en motif spirocyclopentyle serait formé grâce au caractère donneur de l'azote du carbamate, l'état de transition étant stabilisé par une liaison hydrogène (Voie A, Schéma IV-10). Un shift 1,2 suivi d'une aromatisation fournirait alors le composé **IV-A17** de façon stéréosélective. En revanche, lorsque le dichlorométhane est utilisé, c'est la fermeture du cycle à six chaînons qui serait favorisée, menant majoritairement au diastéréoisomère non désiré (Voie B).

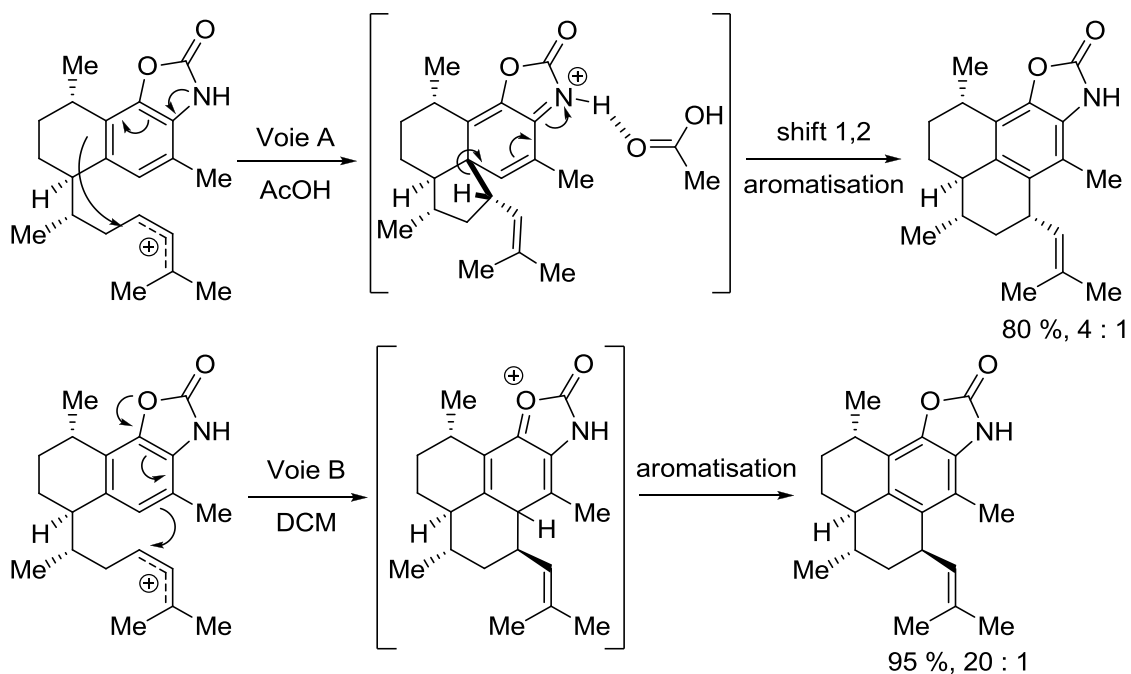


Schéma IV-10

(3) Harmata (2005)

En 2005, Harmata *et coll.* ont publié une synthèse totale énantiosélective du pseudoptéroxazole basée sur l'utilisation d'une benzothiazine afin de contrôler les centres asymétriques benzéniques.¹⁵⁰ L'étape clé de cette synthèse est l'addition intramoléculaire de l'anion sulfoximine sur un ester α,β -insaturé (Schéma IV-11).

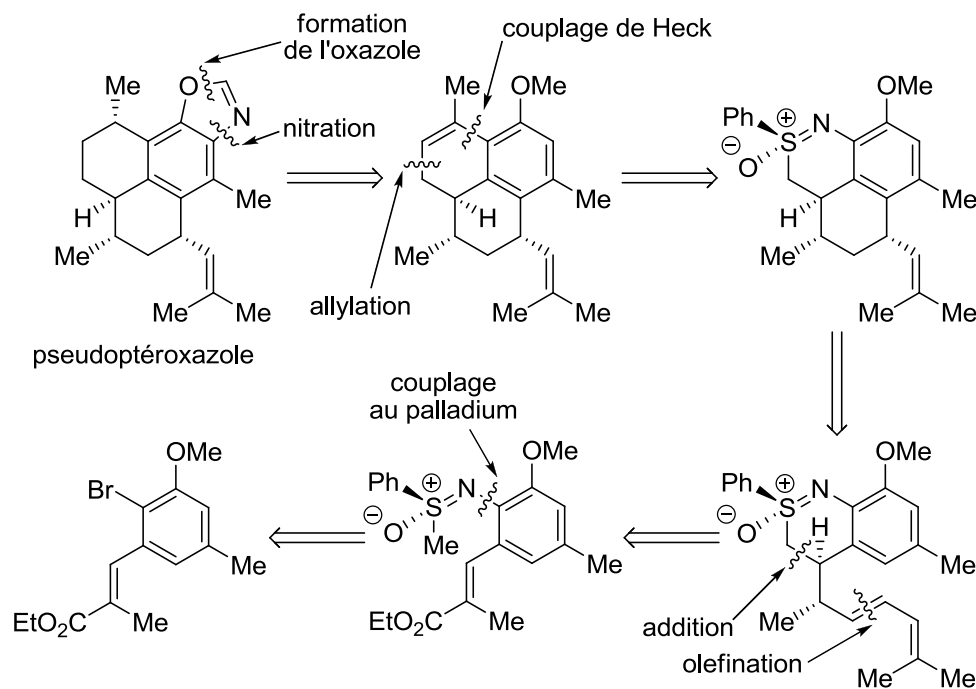


Schéma IV-11

La synthèse commence par la préparation efficace du sulfoxime **IV-A19** par un couplage au palladium entre le dérivé bromé **IV-A18** – préparé par condensation du propionate d'éthyle sur l'aldéhyde correspondant – et le sulfoxime avec un rendement de 81 % (Schéma IV-12). Le traitement du composé **IV-A19** par le LDA génère l'anion sulfoxime qui va cycliser sur l'ester α,β -insaturé. Malheureusement, la protonation de l'intermédiaire réactionnel **IV-A20** fournit un mélange 10 : 1 des deux isomères **IV-A21** en faveur du composé non désiré avec un rendement de 88 %. La réduction de l'ester **IV-A21** en alcool suivie de son oxydation en aldéhyde conduit finalement aux produits **IV-A22a** et **IV-A22b** dans un rapport 1 : 1.6 en faveur du diastéréoisomère voulu et avec un rendement de 67 %. Une réaction de Wittig sur le mélange permet alors d'obtenir les diènes **IV-A23a** – avec 33 % de rendement – et **IV-A23b** – avec 55 % de rendement. Ces deux diènes peuvent être séparés par chromatographie et **IV-A23b** est finalement obtenu pur. Le traitement de ce dernier par l'acide méthanesulfonique à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ fournit uniquement de diastéréoisomère **IV-A24**, produit

¹⁵⁰ (a) M. Harmata, X. Hong, C.L. Barnes, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2201; (b) M. Harmata, X. Hong, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3581

de la cyclisation cationique, avec 88 % de rendement. Par la suite, Harmata *et coll.* ont publié une méthode optimisée de synthèse du diène **IV-A23**.¹⁵¹

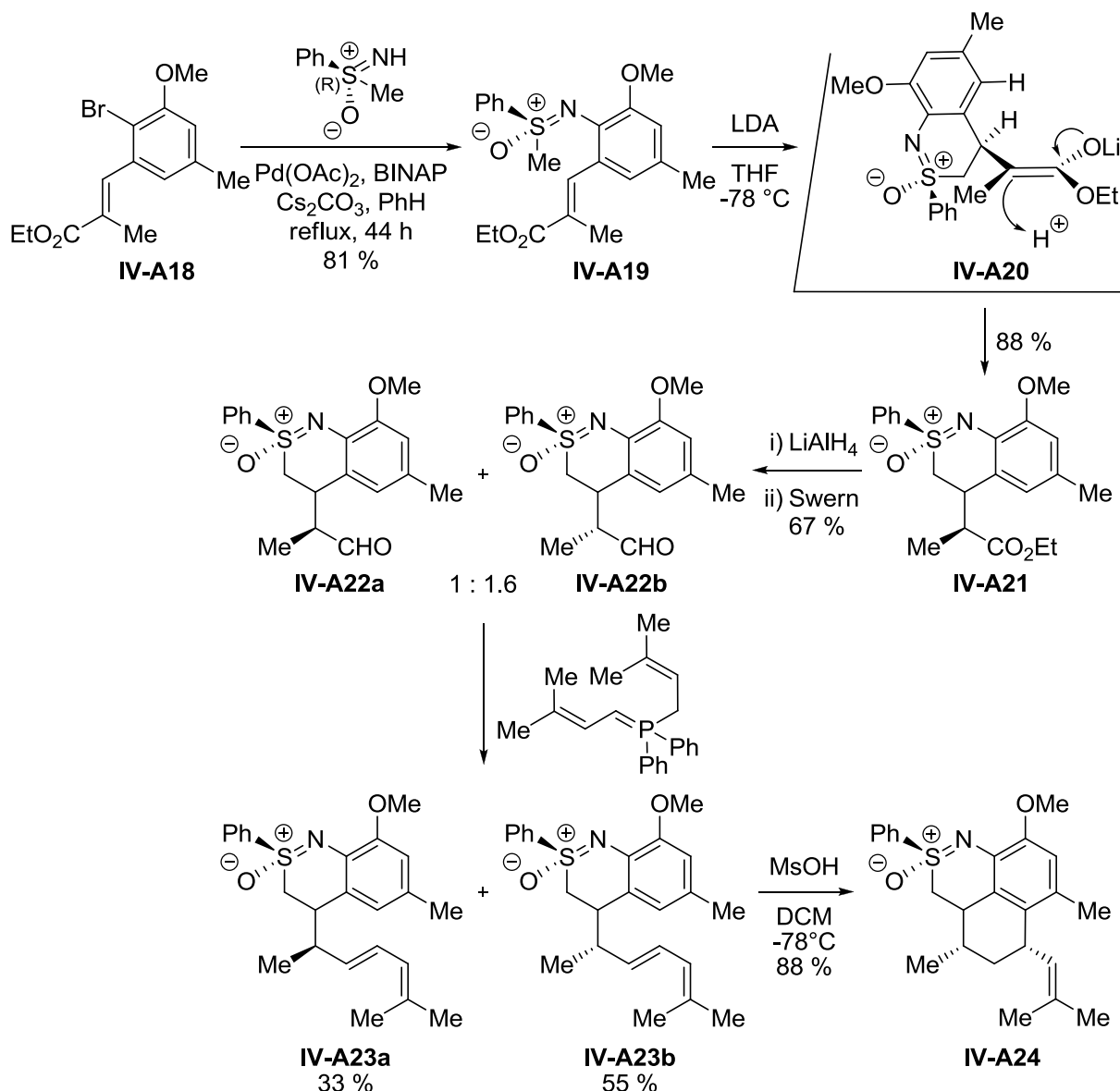


Schéma IV-12

La synthèse se poursuit par l'allylation du composé **IV-A24** (Schéma IV-13). Cette réaction quantitative ne fournit que le diastéréoisomère attendu **IV-A25**. La réduction de la benzothiazine par l'amalgame sodium-mercure permet d'obtenir l'aniline **IV-A26** avec un très bon rendement de 92 %. Cette dernière est ensuite convertie en aryle iodé **IV-A27** avec 75 % de rendement par une séquence de trois étapes et une réaction de Heck conduit au tricycle **IV-A28** avec un rendement de 62 %. La réduction régiosélective et stéréosélective de la double liaison benzylique du composé **IV-A29** est réalisée par hydrogénation catalytique en utilisant le catalyseur de Pfaltz.¹⁵² Cette étape fournit le dérivé **IV-A29** avec un excellent

¹⁵¹ M. Harmata, Z. Cai, Y. Chen, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 5559

¹⁵² S.P. Smidt, F. Menges, A. Pfaltz, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2023

rendement de 90 % et une sélectivité en faveur de l'isomère désiré supérieure à 99 %. On retrouve l'utilisation d'un tel catalyseur à l'iridium de Pfaltz dans la synthèse énantiosélective des hélioporines C et E (amphilectanes de structures très proches des seco-pseudoptérosines) réalisée par Schmalz *et coll.* en 2012.¹⁵³ Quatre étapes sont enfin nécessaires à l'installation du groupement benzoxazole procurant le pseudoptéroxazole avec un rendement de 47 % pour la séquence.

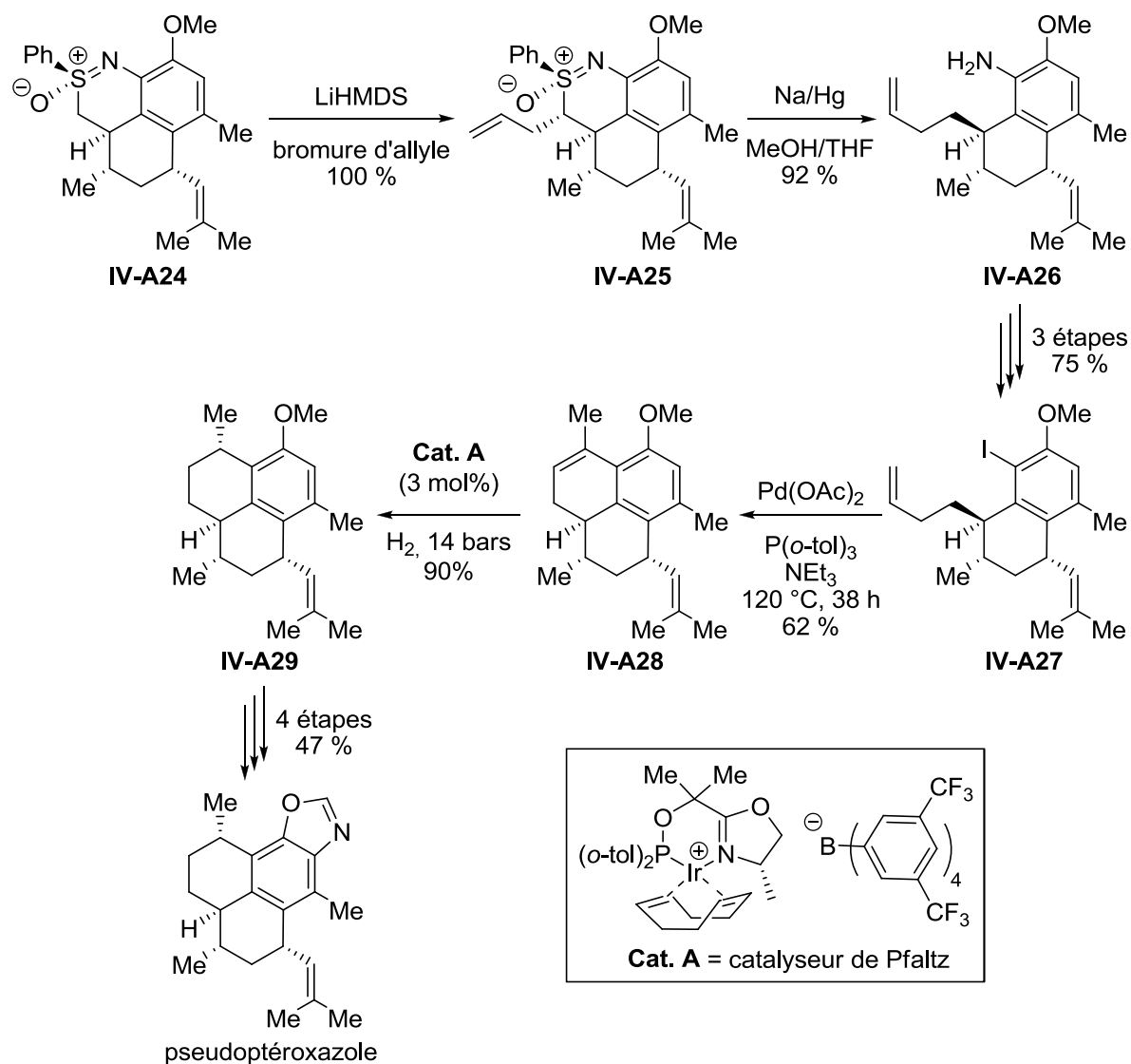


Schéma IV-13

¹⁵³ W. Lölsberg, S. Werle, J.M. Neudörfel, H.G. Schmalz, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5996

b) Les pseudoptérosines aglycones

(1) McCombie (1991)

En 1991, McCombie *et coll.* ont mis au point une synthèse des (\pm)-pseudoptérosines A-F aglycones en basant leur stratégie sur le contrôle de la stéréochimie des centres benzyliques.¹⁵⁴ Leur plan rétrosynthétique est présenté ci-dessous (Schéma IV-14).

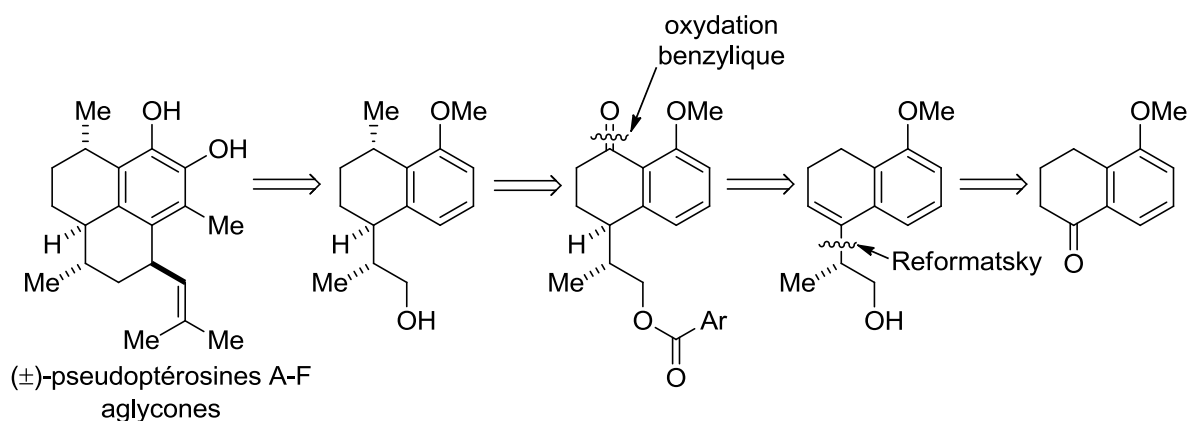


Schéma IV-14

La synthèse débute avec la 5-méthoxytétralone **IV-A30** commerciale (Schéma IV-15). Une réaction de Réformatsky suivie d'une déshydratation et d'une réduction permet d'accéder à l'alcool **IV-A31** avec un bon rendement de 85 % sur trois étapes. Les différentes contraintes stériques imposent à la molécule d'adopter préférentiellement la conformation présentée. Ainsi, l'hydrogénation catalytique, dirigée par l'alcoolate en milieu homogène, employant le catalyseur de Wilkinson fournit la tétraline possédant la bonne stéréochimie du centre benzylique avec une sélectivité supérieure à 95 %. La formation de l'ester **IV-A32** et une recristallisation fournissent le stéréoisomère désiré pur avec un rendement de 86 % sur deux étapes. Six étapes sont ensuite nécessaires à la synthèse de l'alcool **IV-A34** avec un rendement de 45 %. Ce dernier est ensuite converti en silane et la présence de la liaison silicium-hydrogène est exploitée pour réaliser la réduction intramoléculaire de la position benzylique par action de l'acide trifluoroacétique en milieu très dilué. Après clivage de la liaison oxygène-silicium par les ions fluorure, le bicyclic **IV-A35** est obtenu avec un bon rendement de 75 % et une sélectivité supérieure à 95 % en faveur du composé *trans*. Cinq étapes sont ensuite nécessaires à l'obtention du tricyclic **IV-A36** qui est par la suite converti en nitrile **IV-A37** par action du cyanure de diéthylaluminium et du tétrachlorure d'étain avec une sélectivité de 16 : 1. L'isomère désiré est isolé par chromatographie avec un rendement de 70 %. Ce composé est ensuite converti en (\pm)-pseudoptérosines A-F aglycones en six étapes.

¹⁵⁴ (a) S.W. McCombie, B. Cox, S.I. Lin, A.K. Ganguly, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 2083; (b) S.W. McCombie, B. Cox, A.K. Ganguly, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 2087

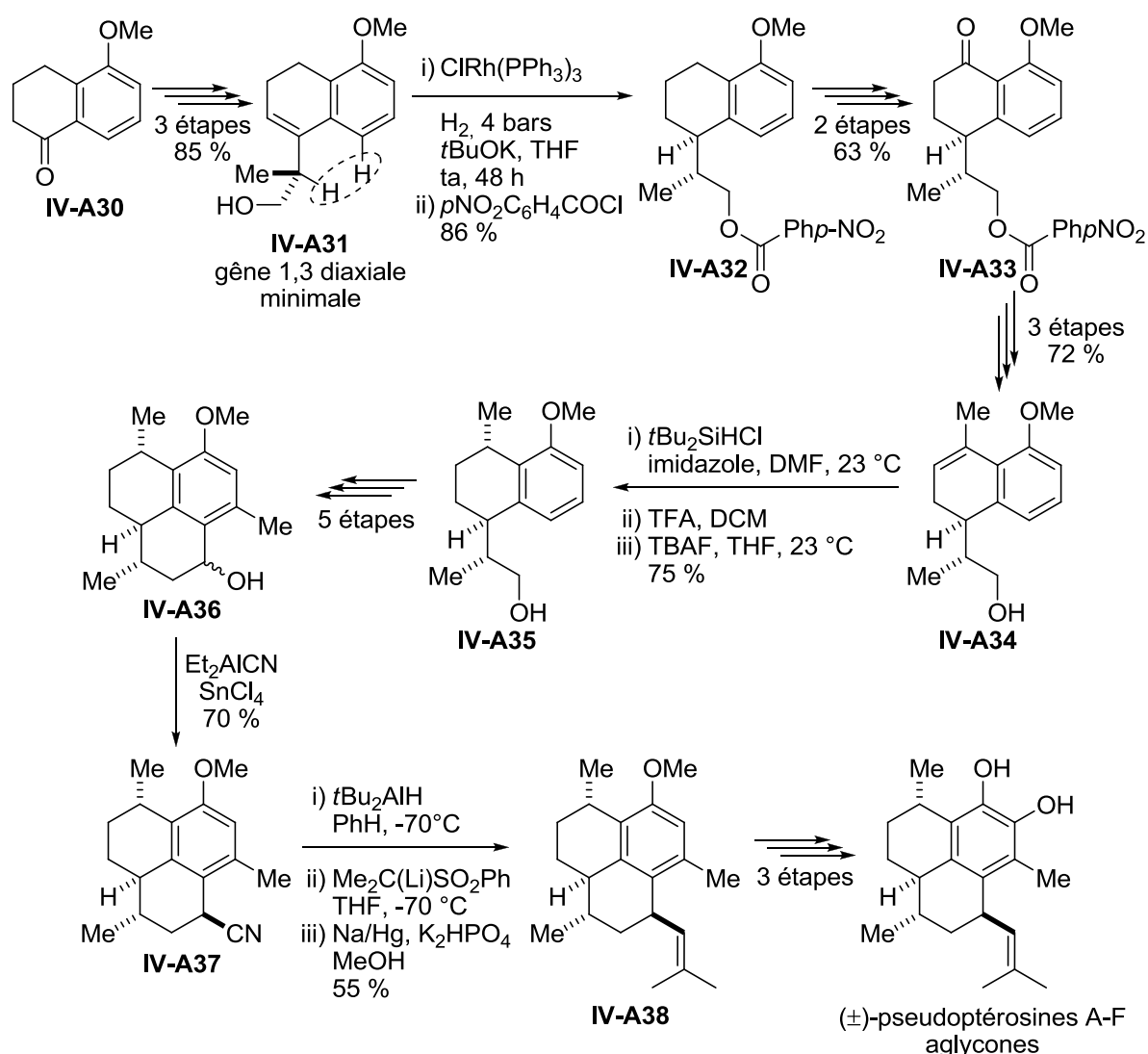


Schéma IV-15

(2) RajanBabu (2011)

En 2011, RajanBabu *et coll.* ont publié une synthèse totale énantiosélective des pseudoptérosines A-F aglycones et des pseudoptérosines G-J aglycones.¹⁵⁵ La clé de voûte de leur synthèse – utilisée pour mettre en place trois des quatre centres asymétriques des composés finaux – est l'hydrovinylation d'alcènes activés catalysée au nickel(II).¹⁵⁶

La synthèse débute avec le dérivé de styrène **IV-A39** (Schéma IV-16). Une première hydrovinylation d'alcène permet d'obtenir le composé **IV-A40** avec un excellent rendement de 99 % et un excès énantiomérique supérieur à 95 %. L'oléfine est ensuite convertie en nitrile **IV-A41** en trois étapes avec 96 % de rendement puis ce dernier est cyclisé pour fournir la tétralone **IV-A42** avec 97 % de rendement.

¹⁵⁵ D.J. Mans, G.A. Cox, T.V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 5776

¹⁵⁶ T.V. RajanBabu, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2845

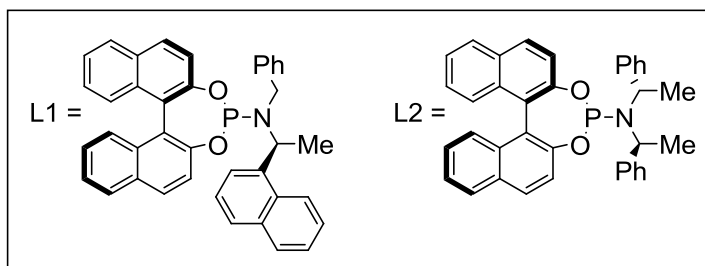
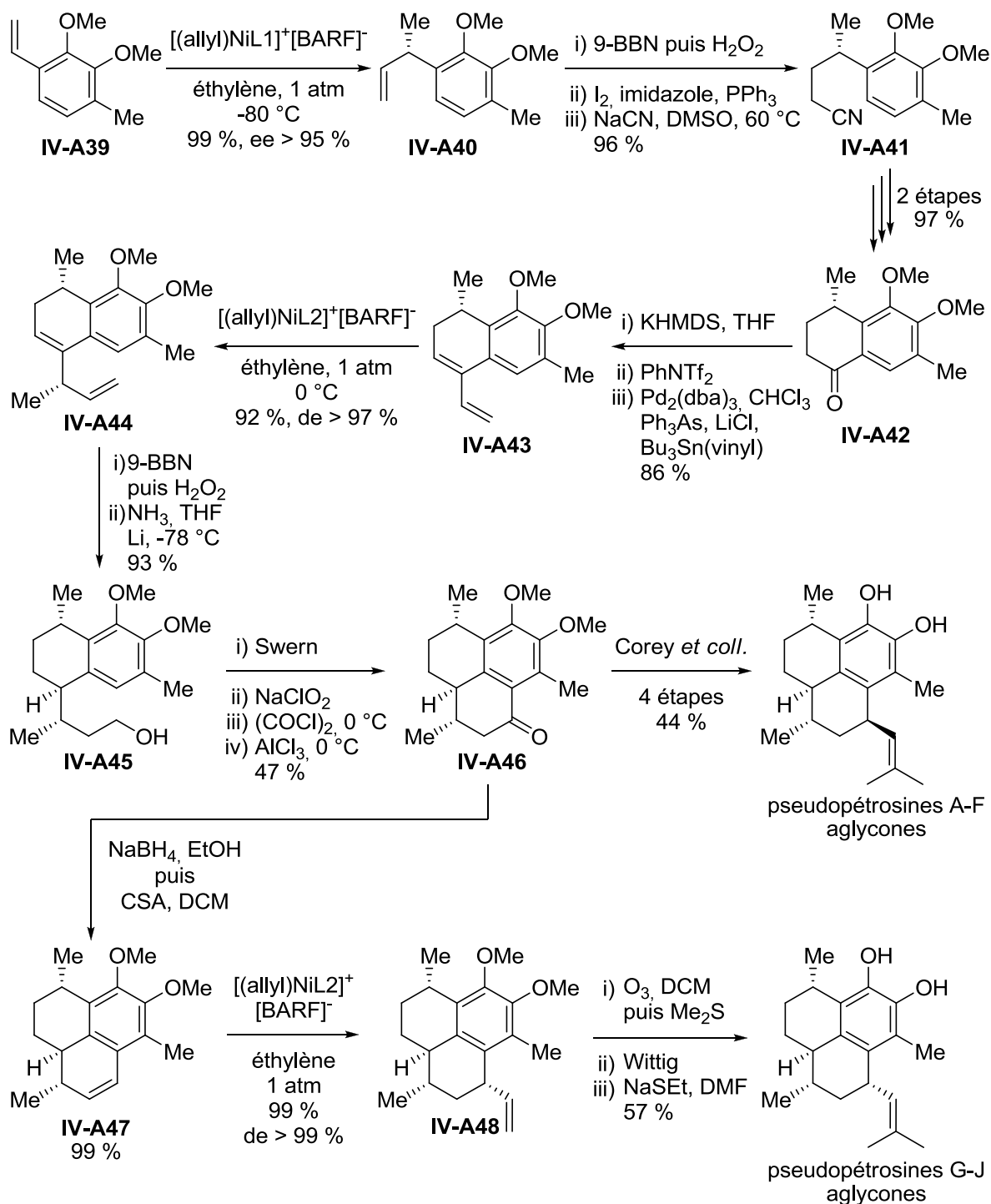


Schéma IV-16

La fonction carbonyle est alors transformée en éther d'énol puis un couplage de Stille permet d'accéder au diène **IV-A43** avec un rendement de 86 % sur trois étapes. Une nouvelle étape d'hydrovinylation permet d'obtenir le composé **IV-A44** avec 92 % de rendement et une sélectivité supérieure à 97 %. La double liaison terminale est ensuite convertie en alcool par une séquence hydroboration/oxydation puis la réduction de Birch du composé obtenu fournit la tétraline **IV-A45** avec un rendement de 93 % et une sélectivité en faveur du diastéréoisomère voulu supérieur à 95 %. Une oxydation de Swern suivie d'une oxydation de Pinnick et d'une réaction de Friedel-Crafts conduit au tricycle **IV-A46** avec un rendement de 47 % pour la séquence. Cette intermédiaire peut-être converti en pseudoptérosines A-F aglycones selon le travail publié par Corey *et coll.* en 1989.¹⁵⁷ La fonction carbonyle peut également subir une réaction de réduction puis une déshydratation menant au composé **IV-A47** avec un rendement de 99 % pour ces deux étapes. Une ultime hydrovinylation permet enfin d'installer le dernier centre asymétrique du composé **IV-A48** avec un rendement et une sélectivité de 99 %. De là, les pseudoptérosines G-J aglycones sont accessibles en trois étapes simples avec un rendement de 57 %.

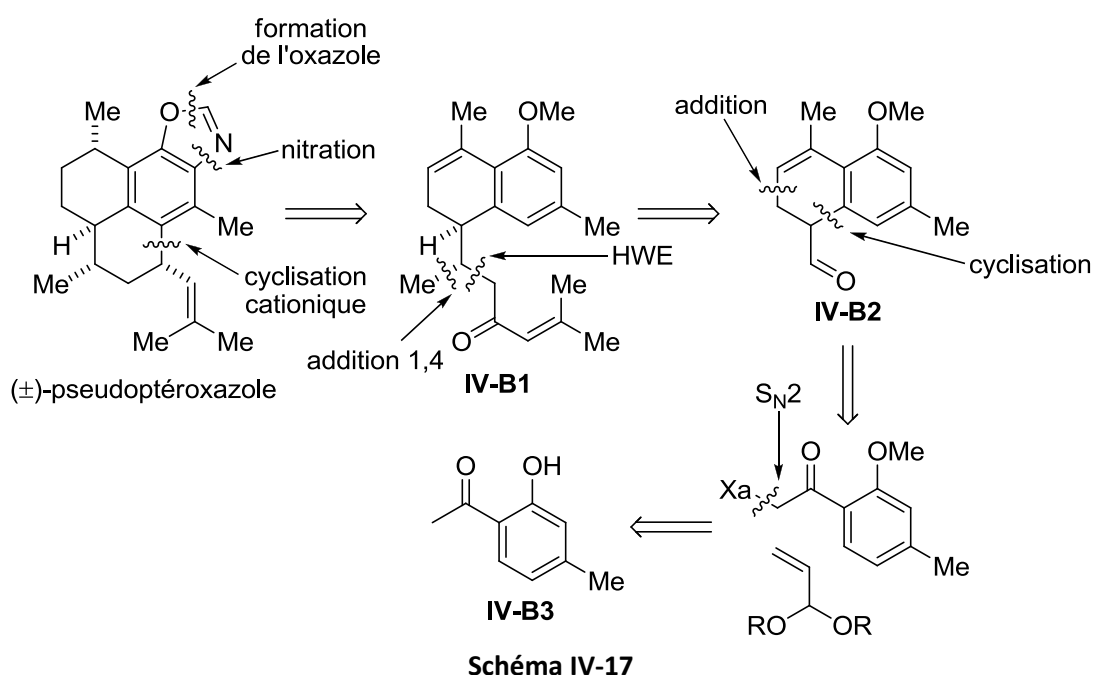
¹⁵⁷ E.J. Corey, P. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5472

B. Précédents travaux réalisés au sein du laboratoire

Dans le cadre de ses travaux de thèse effectués dans notre laboratoire, le docteur Laurent Petit a testé quatre voies d'accès au (\pm)-pseudoptéroazole, toutes basées sur l'obtention d'un bicyclic de type α -tétralone par la chimie radicalaire des xanthates. Une partie des résultats qu'il a obtenu, base essentielle au travail qui a été réalisé par la suite, sera présentée dans les paragraphes suivants.¹⁴⁸

1. Première approche

La première rétrosynthèse envisagée est présentée ci-dessous (Schéma IV-17). La structure tricyclique du (\pm)-pseudoptéroazole pourrait être obtenue par cyclisation cationique à partir de la cétone **IV-B1** elle-même issue d'une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons suivie d'une addition 1,4 énantiosélective d'un organocuprate. L'aldéhyde **IV-B2** devrait être facilement accessible par la chimie radicalaire des xanthates en seulement sept étapes depuis la 2'-hydroxy-4'-méthylacétophénone commerciale **IV-B3**.



Les premières étapes se déroulent sans problème et l'acétophénone **IV-B3** est convertie en dérivé de xanthate **IV-B4** avec un bon rendement de 64 % sur trois étapes (Schéma IV-18). On notera que la fonction alcool a été protégée par un groupement méthoxy car les dérivés de phénols sont connus pour être des inhibiteurs de réaction radicalaire.

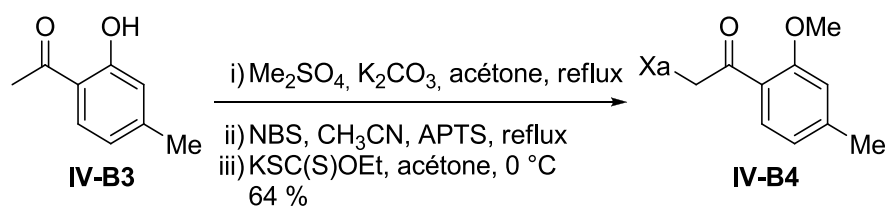


Schéma IV-18

La réaction d'addition radicalaire du xanthate **IV-B4** sur l'acétal diéthylique d'acroléine fournit l'adduit attendu **IV-B5** avec un rendement de 77 % (Schéma IV-19). Malheureusement, la cyclisation radicalaire n'a pas lieu quelque soit les conditions essayées (rendement inférieur à 10 %, le composé obtenu majoritairement étant le produit de réduction du xanthate). Cette absence de réactivité, inhabituelle pour la chimie des xanthates, est attribuée à la gêne de type allylique entre la fonction carbonyle et le groupement méthoxy ne permettant pas au radical intermédiaire d'adopter la conformation nécessaire à la fermeture du cycle.

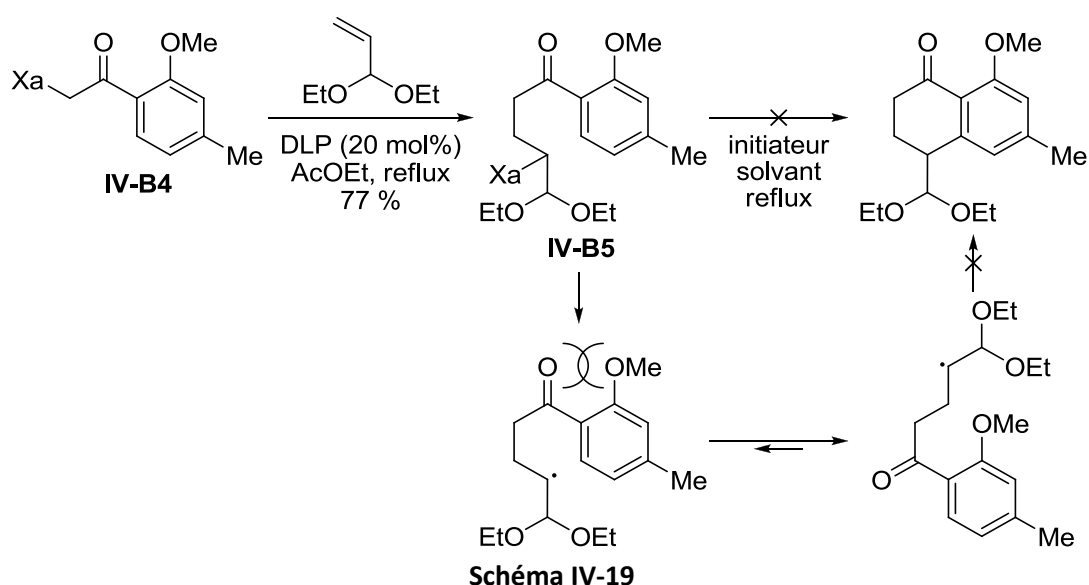
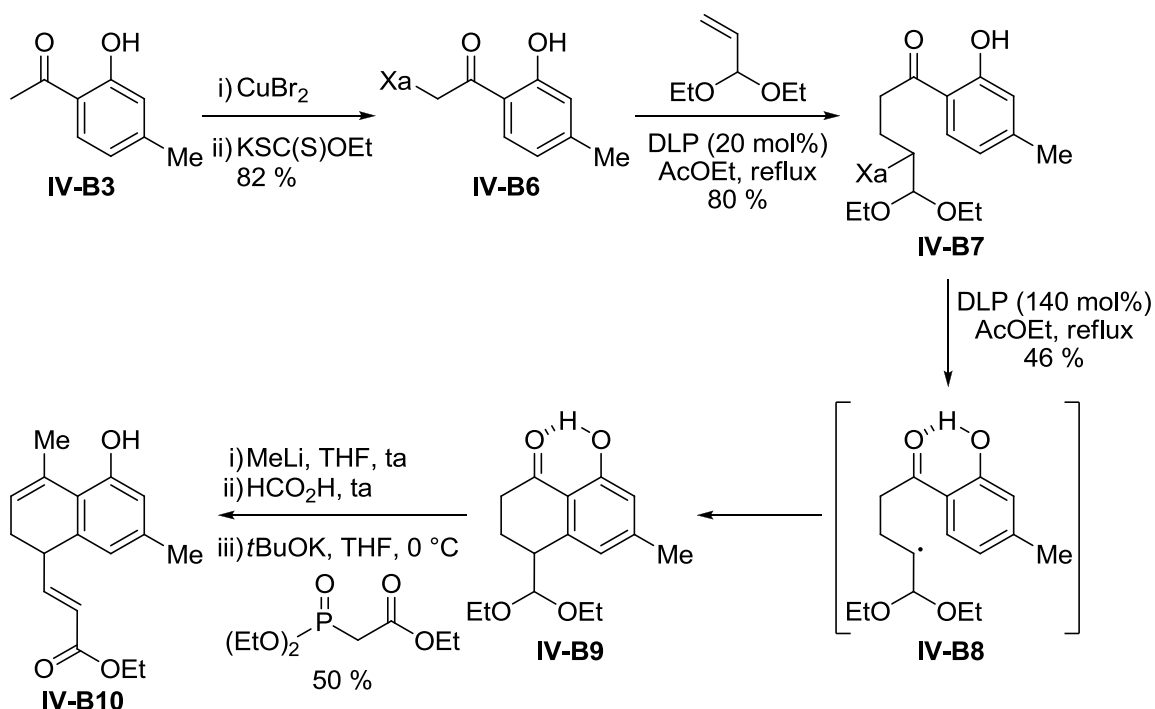


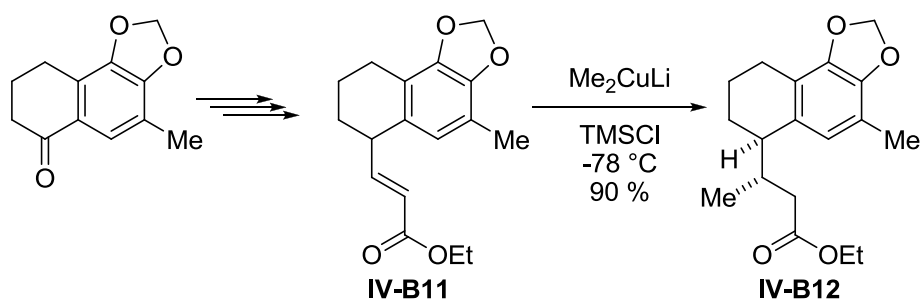
Schéma IV-19

Afin de contourner ce problème, la séquence a été répétée avec le phénol libre dans l'espoir qu'une liaison hydrogène entre l'alcool et le carbonyle force l'intermédiaire réactionnel à adopter la bonne conformation. Le nouveau xanthate **IV-B6** est obtenu en deux étapes avec 82 % de rendement à partir de l'acétophénone **IV-B3** puis il est converti en adduit **IV-B7** avec 80 % de rendement (Schéma IV-20). Contrairement au composé **IV-B6**, la cyclisation se déroule comme prévue et fournit la tétralone **IV-B9** avec 46 % de rendement : comme attendu, la liaison hydrogène permet la stabilisation de l'intermédiaire **IV-B8**. Cette liaison hydrogène est clairement visible par spectroscopie RMN (déplacement chimique de 12 à 14 ppm du proton du phénol) et stabilise suffisamment la liaison oxygène-hydrogène du phénol pour que ce dernier n'inhibe pas la réaction par transfert d'hydrogène. Cet exemple est le premier pour lequel cet effet de stabilisation a été observé.¹⁴⁸ Trois étapes, dont une

réaction de Horner-Wadsworth-Emmons, permettent ensuite d'obtenir le composé **IV-B10** avec un rendement de 50 %.



À ce stade, l'addition 1,4 énantiosélective d'un organocuprate sur l'ester α,β -insaturé **IV-B10** était la prochaine étape clé de la synthèse. Le travail réalisé par Plumet *et coll.* en 2000 sur la synthèse de pseudoptérosines permettait d'espérer pouvoir réaliser cette étape.¹⁵⁸ En effet, ils ont montré que l'ester α,β -insaturé **IV-B11** pouvait être converti en ester **IV-B12** de façon diastéréosélective grâce à l'attaque d'un organocuprate sur la face la plus accessible de la conformation la plus stable du substrat de départ (Schéma IV-21).



Malheureusement, les mêmes conditions utilisées sur le composé **IV-B10** n'ont pas permis d'obtenir la moindre sélectivité et c'est un mélange 1 : 1 des deux isomères **IV-B13** qui est obtenu avec 61 % de rendement (Schéma IV-22).

¹⁵⁸ F. Benoit-Marquie, A.G. Csaky, G. Esteban, M.E. Martinez, J. Plumet, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 3355

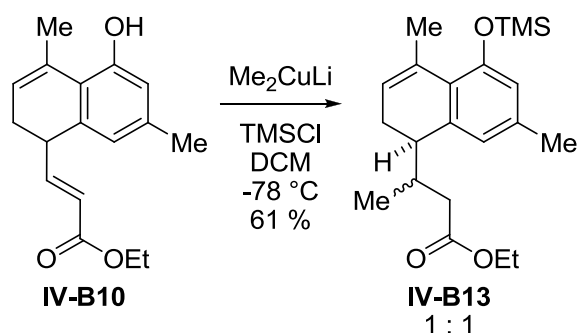


Schéma IV-22

2. Seconde approche

Dans une seconde approche, le docteur Laurent Petit a tenté de contrôler la réduction du dihydronaphtalène **IV-B14** en *trans*-tétraline **IV-B15*trans*** (Schéma IV-23).

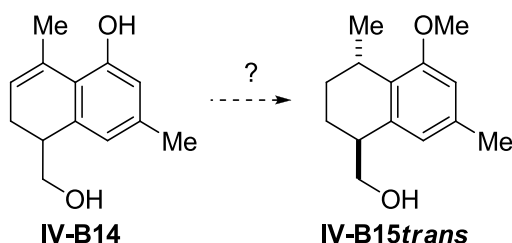


Schéma IV-23

En effet, de façon similaire à la solution adoptée par McCombie *et coll.* dans la synthèse des pseudoptérosines A-F aglycones (Schéma IV-15),¹⁵⁴ la chélation du catalyseur par l'alcoolate pourrait permettre de contrôler efficacement la sélectivité de cette transformation. Il existe ainsi plusieurs exemples dans la littérature pour lesquels la sélectivité de l'hydrogénation catalytique est en faveur de l'attaque sur la face la plus encombrée grâce à un telle chélation.¹⁵⁹

Afin de tester cette idée, la tétralone **IV-B16** a été synthétisée puis convertie en dihydronaphtalène **IV-B17** (Schéma IV-24). Comme attendu, l'hydrogénation directe de cet alcool silylé ne fournit que le produit de réduction **IV-B15*cis***. En revanche, l'hydrogénation réalisée sur l'alcool libre **IV-B14** n'a jamais fourni la *trans*-tétraline **IV-B15*trans*** espérée, quelque soit les conditions réactionnelles utilisées.

¹⁵⁹ (a) H.W. Thompson, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 2579; (b) H.W. Thompson, E. McPherson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 6232; (c) J.J. Chambers, J.C. Parrish, N.H. Jensen, D.M. Kurrasch-Orbaugh, D. Marona-Lewicka, D.E. Nichols, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 3526

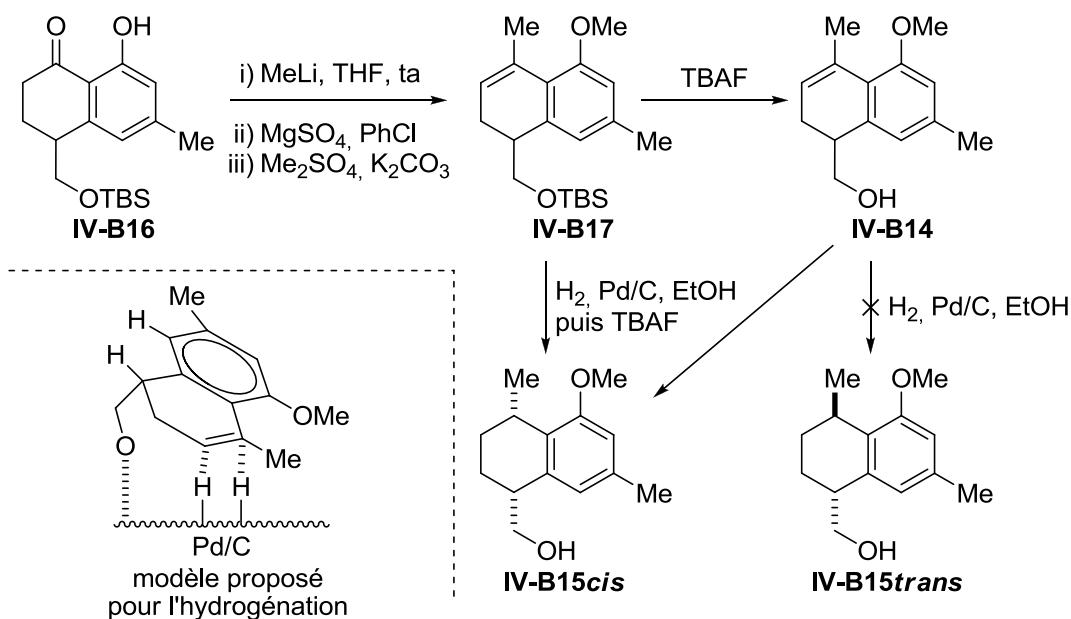


Schéma IV-24

3. Troisième approche

Face à cet échec, le docteur Laurent Petit a décidé de remplacer l'alcool silylé **IV-B17** utilisé précédemment par le silane **IV-B18** (Schéma IV-25). De façon similaire au travail réalisé par McCombie *et coll.* (Schéma IV-15),¹⁵⁴ il pensait que la réduction intramoléculaire induite par l'ajout lent d'acide trifluoroacétique dans un milieu dilué permettrait d'accéder au produit de réduction **IV-B15trans**. C'est en effet le cas et la tétraline désirée est obtenue avec 80 % de rendement sous la forme d'un mélange 10 : 1 en faveur du produit *trans*.

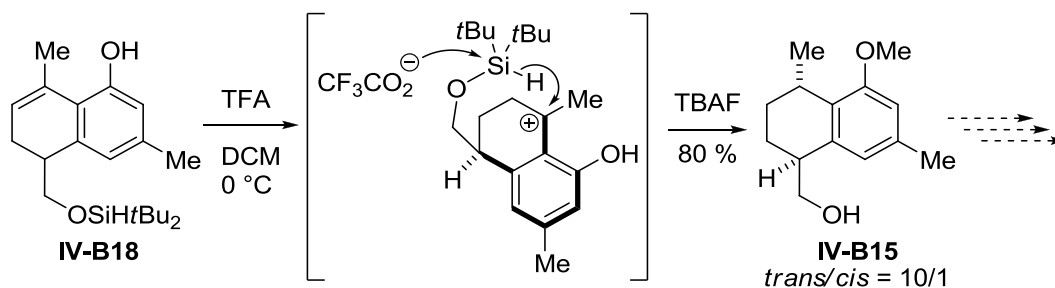


Schéma IV-25

Cette dernière réaction représente l'état d'avancement de cette synthèse au moment où s'est arrêté le docteur Laurent Petit et où a commencé le travail réalisé au cours de cette thèse qui sera présenté dans la suite de ce chapitre.

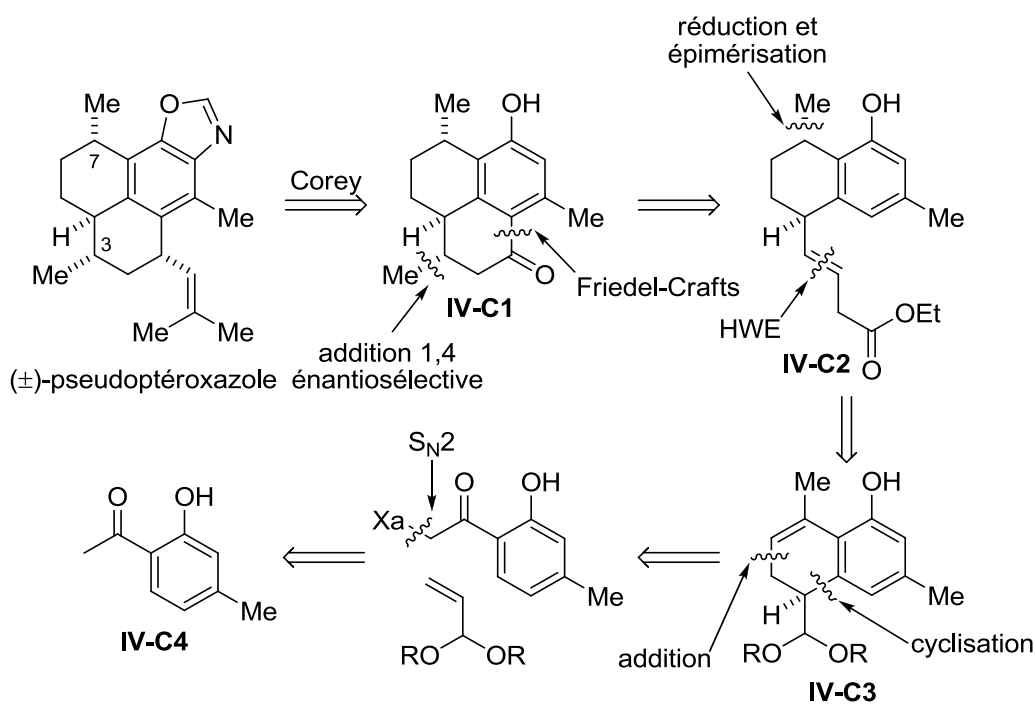
C. Résultats obtenus au cours de cette thèse

1. Plan rétrosynthétique

Lorsque nous avons repris le sujet, nous disposions de plusieurs informations :

- afin de pouvoir accéder efficacement au motif α -tétralone par la chimie des xanthates, il fallait que le groupement phénol de nos substrats soit libre en début de synthèse afin que la liaison hydrogène formée entre l'alcool et le carbonyle oriente favorablement le radical intermédiaire lors de l'étape de cyclisation radicalaire.
- la mise en place énantiosélective du méthyle en position 3 du pseudoptéroazole ne pouvait pas se faire sur le substrat **IV-B10** comme l'avaient fait Plumet *et coll.*. Notre hypothèse était que la présence de la double liaison carbone-carbone benzylique du substrat **IV-B10** modifiait la conformation de l'ester α,β -insaturé causant l'absence de sélectivité. Il fallait donc nous débarrasser de ce motif styrène avant de pouvoir effectuer une addition 1,4 énantiosélective d'un organocuprate.
- l'aldéhyde issu de l'oxydation de l'alcool **IV-B15** nous apparaissait comme un excellent intermédiaire de synthèse. Cependant, son obtention telle que l'avait réalisée le docteur Laurent Petit présentait l'inconvénient d'être alourdie par deux séquences protection-déprotection d'un alcool en silane.

Avec ces considérations, nous avons opté pour le plan de rétrosynthèse suivant (Schéma IV-26). Le (\pm)-pseudoptéroazole pourrait provenir du composé **IV-C1**, intermédiaire très proche de ceux utilisés par Corey¹⁵⁷ et RajanBabu.¹⁵⁵ Le tricycle pourrait être installé par une réaction de Friedel-Crafts et le méthyle en position 3 par une addition 1,4 énantiosélective d'un organocuprate sur l'ester α,β -insaturé **IV-C2**.¹⁵⁸ Cette fonction ester pourrait elle-même être introduite par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons à partir de l'aldéhyde correspondant, protégé sous la forme d'un acétal. Le centre asymétrique en position 7 pourrait alors être contrôlé par une séquence réduction-épimérisation fournissant la tétraline *trans*. Enfin, l'intermédiaire **IV-C3** devrait être accessible relativement simplement par la chimie radicalaire des xanthates.

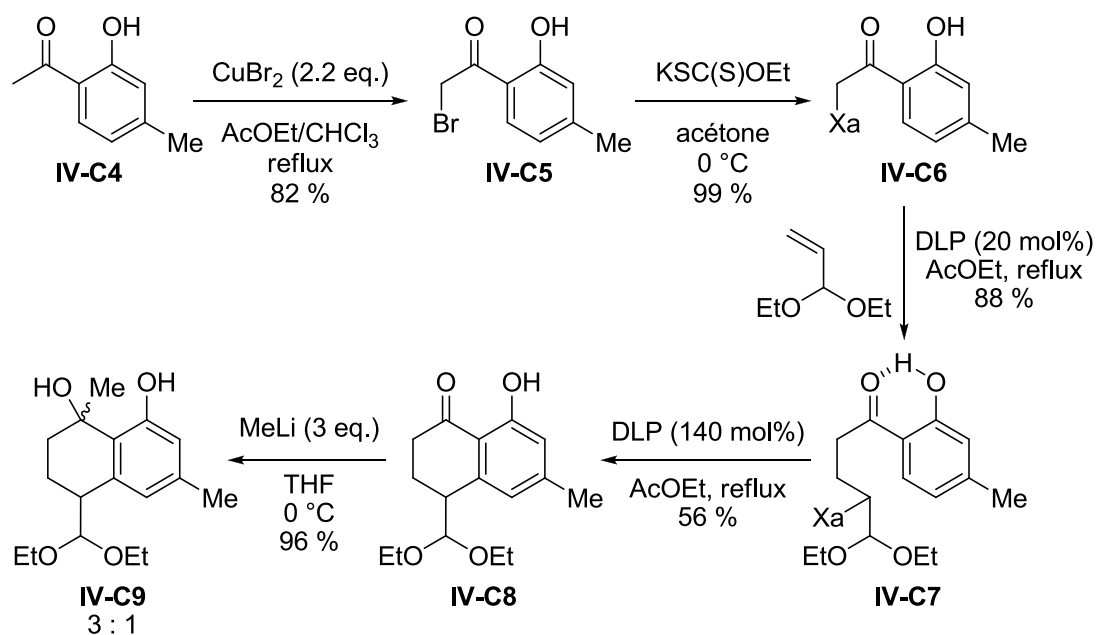


2. Premières étapes

a) Formation de l'hydroxytétraline

La 2'-hydroxy-4'-méthylacétophénone commerciale **IV-C4** est convertie en α -bromocétone **IV-C5** par action du bromure de cuivre(II) avec un bon rendement de 82 % (Schéma IV-27).¹⁶⁰ La présence du phénol impose l'emploi de cet agent bromant, l'utilisation de dibrome ne permettant pas de s'affranchir de la bromation du noyau aromatique en position *para* de la fonction hydroxy. La substitution de l'atome de brome par le sel de potassium de l'acide *O*-éthyl-xanthique dans l'acétone à 0 °C permet d'obtenir le dérivé de xanthate **IV-C6** de façon quasi-quantitative. L'addition radicalaire de ce dernier sur l'acétal diéthylique d'acroléine au reflux de l'acétate d'éthyle fournit l'adduit **IV-C7** avec un très bon rendement de 88 %. L'étape de cyclisation se déroule elle aussi sans incident grâce à la liaison hydrogène intramoléculaire favorisant la bonne conformation du radical intermédiaire. La tétralone **IV-C8** est ainsi obtenue avec un bon rendement de 56 %. L'addition de méthyllithium sur la fonction carbonyle de cette dernière dans le tétrahydrofurane à 0 °C donne accès à l'alcool **IV-C9** sous la forme d'un mélange 3 : 1 des deux diastéréoisomères avec un excellent rendement de 96 %.

¹⁶⁰ L.C. King, G.K. Ostrum, *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 3459

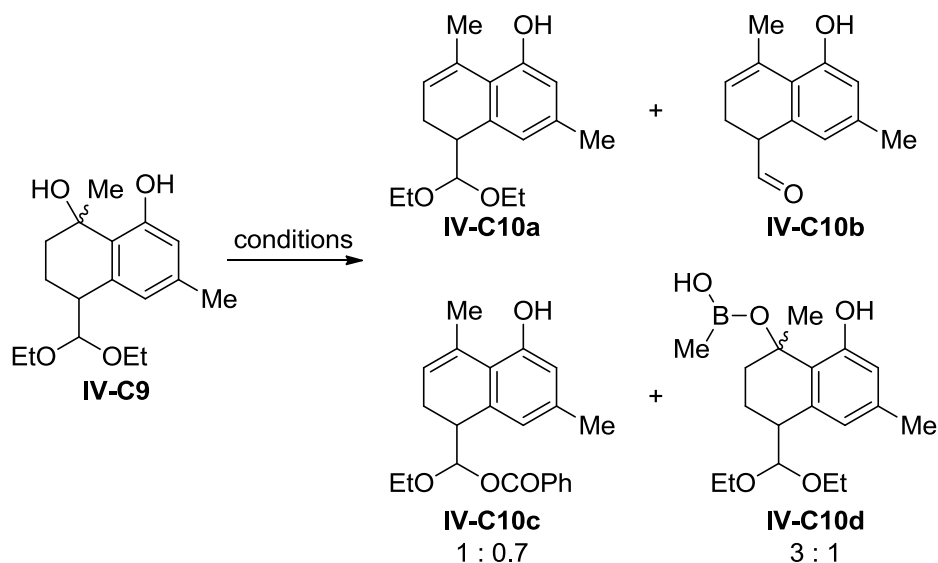


b) Déshydratation

L'étape suivante consiste en la déshydratation de l'alcool **IV-C9**. Contrairement aux réactions réalisées par le docteur Laurent Petit, nous ne voulions pas hydrolyser l'acétal simultanément puisque nous en avons besoin pour l'étape de réduction de la double liaison benzylique.

Plusieurs conditions réactionnelles ont été testées afin de parvenir à ce résultat (Schéma IV-28). Nous avons tout d'abord essayé les conditions employées précédemment par le docteur Laurent Petit (entrées 1 et 2). Malheureusement, aucune n'a permis d'éviter la déprotection de l'acétal. Différents déshydratants doux légèrement acides ou basiques ont ensuite été ajoutés au cyclohexane ou au toluène au reflux mais aucun n'a permis l'obtention du produit désiré **IV-C10a** (entrées 3 à 7). Nous avons donc remplacé le cyclohexane par le toluène au reflux afin de pouvoir fournir à la réaction plus d'énergie. Cependant, les déshydratants tels que le sulfate de magnésium sont connus pour relarguer à chaud l'eau qu'ils chélatent et il semble que même un seul équivalent d'eau suffise à cliver l'acétal (entrées 2 et 7). Nous avons donc opté pour l'utilisation de deux acides faibles : l'acide méthylborique et l'acide benzoïque (entrées 8 et 9). Tandis que le premier ne mène qu'à un mélange 3 : 1 des deux diastéréoisomères du composé **IV-C10d**, l'acide benzoïque nous offre la première déshydratation propre sans toucher à l'acétal. Cette réaction étant lente, nous décidons de la réitérer dans un Dean-Stark et avec un large excès d'acide (entrée 10). La réaction est alors quasi-quantitative et nous fournit un mélange entre l'acétal désiré **IV-C10a** et l'acétal mixe **IV-C10c** dans un ratio non reproductible variant de 1 : 0 à 0.2 : 0.8. Le brut réactionnel traité à 50 °C dans l'éthanol absolu avec une trace d'acide

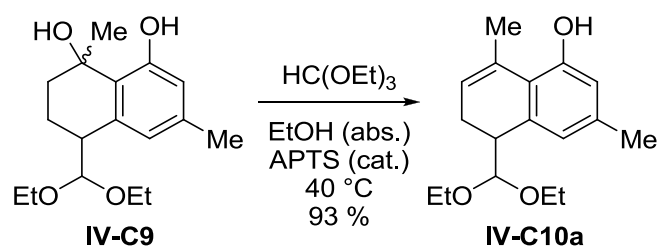
para-tolènesulfonique permet alors d'obtenir uniquement le produit voulu **IV-C10a** avec un rendement de 86 % sur les deux étapes.



Entrée	Solvant	Acide	Additif	Température	Résultat
1	HCO ₂ H	-	-	ta	IV-C10b
2	PhCl	-	MgSO ₄	reflux	IV-C10b
3	cyclohexane	-	MgSO ₄	reflux	rien
4	cyclohexane	-	Na ₂ SO ₄	reflux	rien
5	cyclohexane	-	SiO ₂	reflux	rien
6	cyclohexane	-	CaCO ₃	reflux	rien
7	PhMe	APTS	4Å MS	reflux	IV-C10a & IV-C10b
8	PhMe	MeB(OH) ₂	-	reflux	IV-C10d
9	PhMe	PhCO ₂ H (1 eq.)	-	reflux	IV-C10a & IV-C10c
10	cyclohexane	PhCO ₂ H (10 eq.)	-	reflux DS	IV-C10a & IV-C10c

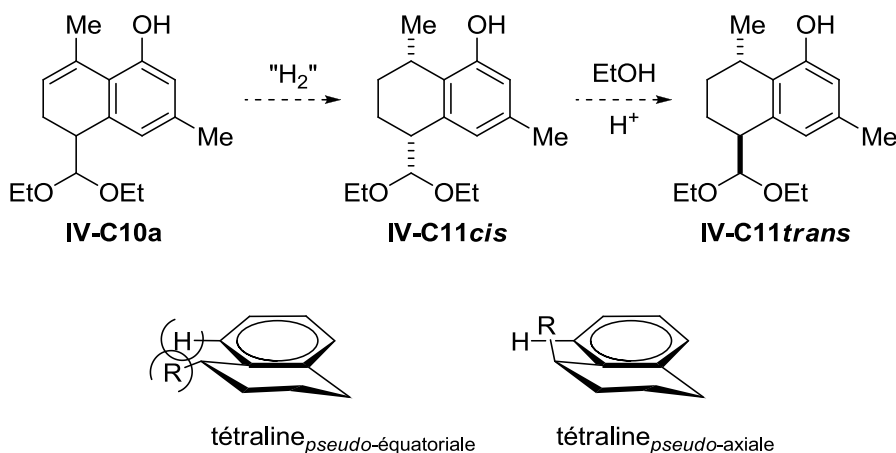
Schéma IV-28

Cette voie de synthèse est longtemps restée la plus propre et efficace jusqu'à ce que nous trouvions de meilleures conditions de déshydratation (Schéma IV-29). L'alcool **IV-C9** est ainsi converti en dihydronaphtalène **IV-C10a** par action de l'orthoformiate d'éthyle dans l'éthanol absolu en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-tolènesulfonique avec un rendement de 93 %. Cette étape peut-être effectuée directement sur le brut de la réaction de méthylation de la tétralone **IV-C8** et l'acétal **IV-C10a** est alors obtenu avec un rendement de 89 % sur deux étapes.



c) Hydrogénation catalytique

Avec ce composé en main, nous pouvions tester l'idée selon laquelle, si la gêne stérique induite par l'acétal est suffisante, la réduction de la double liaison benzylique suivie de l'épimérisation de l'acétal permettrait d'obtenir l'énantiomère désiré **IV-C11trans** (Schéma IV-30). À ce stade, il est important de préciser que les tétralines substituées adoptent une conformation assez particulière justifiant notre hypothèse. En effet, en raison de la forte gêne allylique causée par les hydrogènes aromatiques, les substituants en position benzylique se placent de façon à former un angle presque droit par rapport au plan du cycle aromatique. C'est, par exemple, cette conformation qui explique l'énantiosélectivité observée par Plumet *et coll.* dans la réaction présentée précédemment (Schéma IV-21).



L'hydrogénation catalytique a ainsi été réalisée avec du palladium sur charbon dans l'éthanol absolu. Lors de nos essais, nous avons été confrontés à un manque de reproductibilité de la transformation au cours des mois. Il s'est en fait révélé que cette réaction est extrêmement sensible à la température et la pièce dans laquelle sont effectuées les hydrogénations ne fournit pas une « température ambiante » stable tout au cours de l'année (Schéma IV-31). La réaction s'effectue ainsi au mieux entre 20 et 25 °C : la conversion est totale, le rendement isolé est de 96 % et aucun produit secondaire n'est formé à cette température.

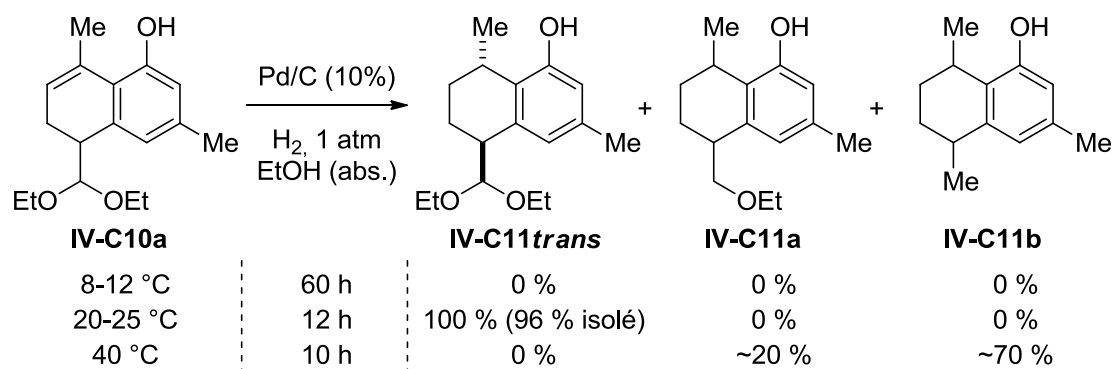
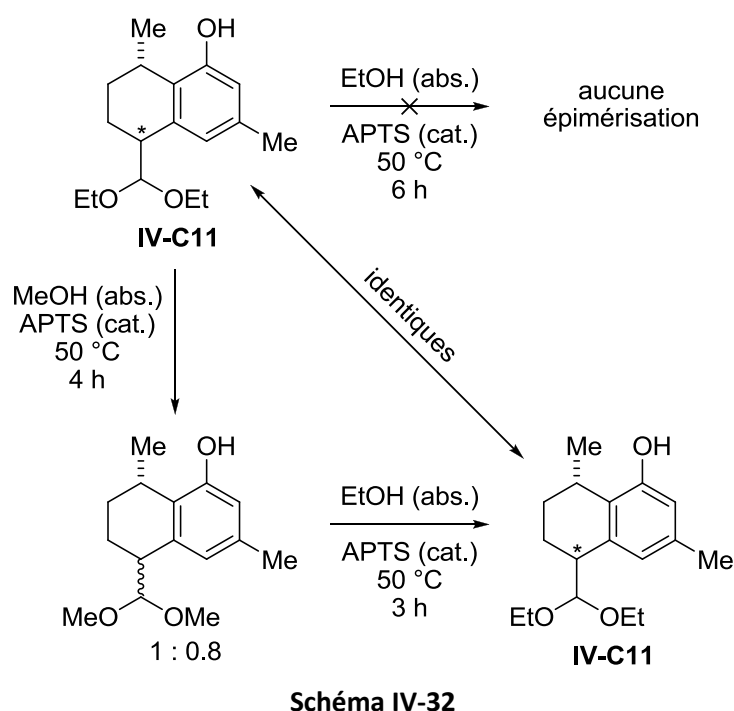


Schéma IV-31

Il est important de noter que cette méthode fournit directement l'isomère désiré **IV-C11trans**. Ni la spectroscopie RMN du proton, ni le spectre NOESY ne permettent de conclure quant à la structure de la molécule. Il a donc fallu réaliser une série de réactions de trans-acétalisation afin de déterminer avec certitude la stéréochimie relative de deux centres asymétriques (Schéma IV-32):

- Le composé **IV-C11**, issu de l'hydrogénation catalytique du substrat **IV-C10a**, est mis à réagir en conditions de trans-acétalisation dans l'éthanol. On n'observe aucune modification du spectre RMN du brut réactionnel.
- Afin de vérifier que nos conditions de trans-acétalisation sont efficaces, le composé **IV-C11** est mis à réagir dans les mêmes conditions de trans-acétalisation que précédemment mais dans le méthanol. La réaction fournit alors de façon quantitative un mélange 1 : 0.8 des deux isomères de l'acétal diméthylique.
- Ce dernier, mis à réagir dans les premières conditions, permet alors d'obtenir de façon quantitative un unique produit : l'acétal diéthylique identique au composé issu de l'hydrogénation catalytique du substrat **IV-C10a**.

La conclusion de ces expériences est que l'acétal diéthylique est un groupement très encombrant dans notre structure et que l'hydrogénation catalytique fournit directement l'isomère **IV-C11trans**. La réaction doit tout d'abord générer le produit *cis* par réduction par la face la plus dégagée puis, le palladium sur charbon étant légèrement acide, le composé s'isomérisse spontanément dans les conditions réactionnelles.



Le composé **IV-C11trans** a donc pu être obtenu avec un rendement de 96 % à partir du dihydronaphtalène **IV-C10a**. Cependant, bien que ce dernier soit tout à fait stable dans le réfrigérateur pendant plusieurs mois, le produit réduit **IV-C11trans** a tendance à s'hydrolyser spontanément et rapidement à la moindre trace d'eau, le problème réel étant que l'aldéhyde évolue ensuite de façon non-productive, comme cela sera vu juste après.

Enfin, et de manière étrange, bien que l'étape de déshydratation se déroule elle aussi dans l'éthanol absolu, il n'a pas été possible de réaliser ces deux réactions l'une à la suite de l'autre dans le même ballon. Aucun produit d'hydrogénation n'est alors observé.

d) Déprotection de l'acétal

La difficulté de la déprotection de la fonction acétal ne réside pas dans l'hydrolyse en elle-même mais dans la nécessité d'éviter toute épimérisation de l'aldéhyde dans les conditions réactionnelles. De plus, une réaction parasite de décarbonylation de l'aldéhyde obligera le dégazage systématique des solvants de réaction.

Plusieurs conditions assez classiques de déprotection douces ont été testées mais elles conduisent inévitablement à un mélange d'épimères (Schéma IV-33, entrées 1-3). Il fallait trouver des conditions suffisamment douces pour éviter la formation de la forme énol de l'aldéhyde. Les conditions biphasiques à froid utilisant l'acide trifluoroacétique comme co-solvant semblaient répondre à nos besoins (entrée 4). L'acétal **IV-C11trans** est ainsi converti en aldéhyde **IV-C12trans** sous la forme d'un unique diastéréoisomère avec un excellent rendement de 99 %. Sorti du milieu réactionnel acidifié, ce composé est instable. Le

traitement du brut réactionnel doit être réalisé à 0 °C et le produit ne peut être conservé que quelques heures au réfrigérateur.

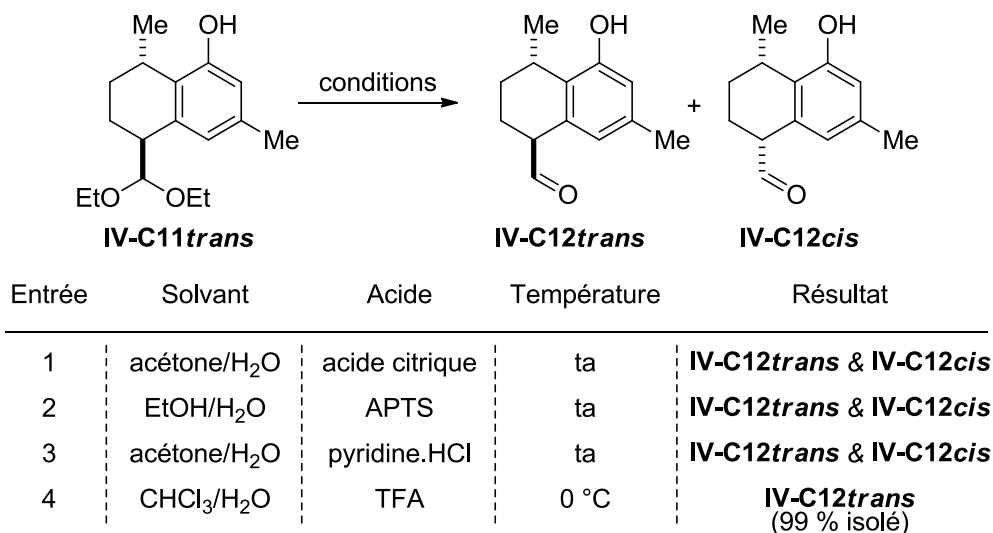


Schéma IV-33

Outre l'épimérisation, l'aldéhyde **IV-C12** peut également subir une autre réaction non désirée. En effet, l'oxygène peut initier une réaction radicalaire en chaîne de décarbonylation générant la tétralone **IV-C15** de façon malheureusement très efficace (Schéma IV-34). Cette réaction, d'autant plus rapide que le milieu est alcalin, impose que tous les solvants – utilisés pour l'hydrolyse de l'acétal et pour les réactions futures – soient dégazés.

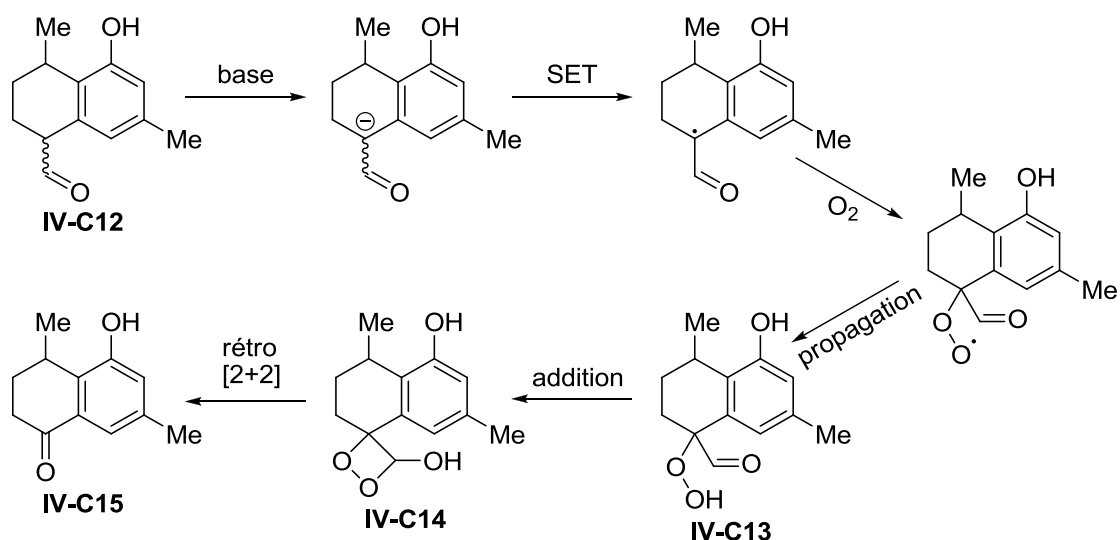
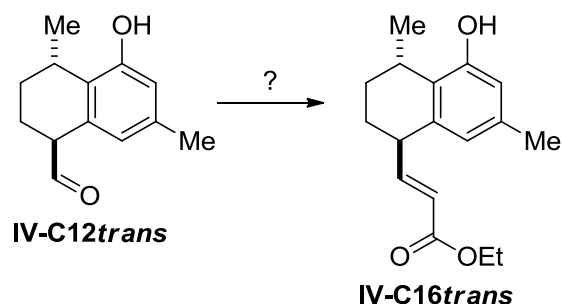


Schéma IV-34

En résumé, l'aldéhyde **IV-C12trans** a donc pu être obtenu avec un rendement de 99 % à partir de l'acétal diéthylique **IV-C11trans**. La suite de la synthèse consiste en la conversion de cet aldéhyde en ester α,β -insaturé **IV-C16trans**.

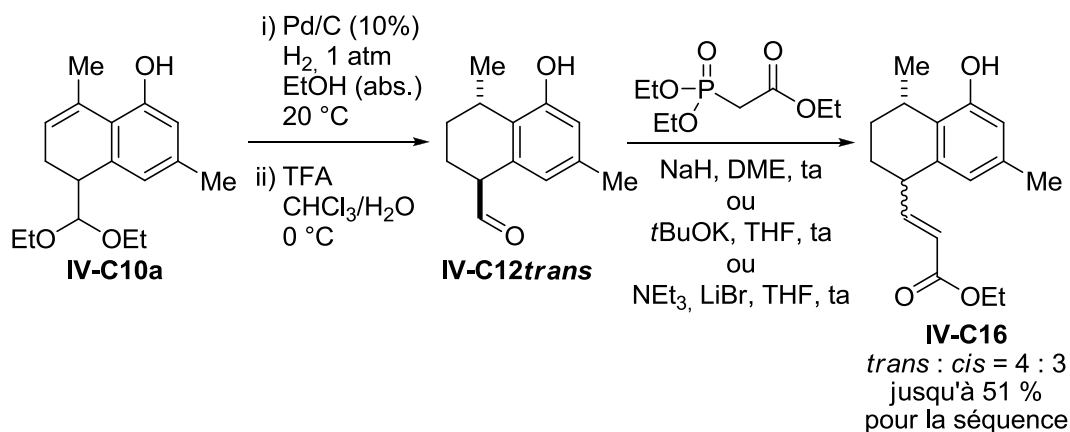
3. Suite de la synthèse

Plusieurs méthodes ont été employées afin de réaliser cette transformation (Schéma IV-35). Le paragraphe suivant présentera les essais qui ont été réalisés en utilisant la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons, une séquence électrocyclisation [2+2] - rétro [2+2], la réaction de Réformatsky, puis le réarrangement de Meyer-Schuster.



a) Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons

La première solution venant à l'esprit pour effectuer cette transformation est la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons. L'aldéhyde **IV-C12trans** – obtenu quelques minutes auparavant à partir du composé **IV-C10a** par la séquence réduction-déprotection présentée précédemment – est mis à réagir avec l'anion du phosphonate **IV-C17** (Schéma IV-36).



Que ce dernier soit généré par action de l'hydrure de sodium,¹⁶¹ du tertiobutanolate de potassium¹⁶² ou dans les conditions douces décrites par Rathke *et coll.* utilisant la triéthylamine et le bromure de lithium,¹⁶³ le résultat de la réaction est toujours l'obtention

¹⁶¹ M.M. Alhamadsheh, N. Palaniappan, S. DasChouduri, K.A. Reynolds, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 1910

¹⁶² S. Katayama, N. Ae, R. Nagata, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 3474

¹⁶³ M.W. Rathke, M. Nowak, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2624

d'un mélange 4 : 3 des deux diastéréoisomères de l'ester α,β -insaturé **IV-C16**. Les conditions réactionnelles paraissent donc trop basiques pour permettre la conservation du centre asymétrique en position alpha de l'aldéhyde. De plus, outre ces deux composés, la basicité du milieu convertit inexorablement les esters α,β -insaturés **IV-C16trans** et **IV-C16cis** en l'isomère **IV-C18** dans des proportions qui augmentent avec le temps de réaction (Schéma IV-37). L'action d'une quantité catalytique de DBU dans le tétrahydrofur fournit d'ailleurs ce composé comme unique produit de réaction en quelques heures, prouvant sa plus grande stabilité que les esters **IV-C16**.

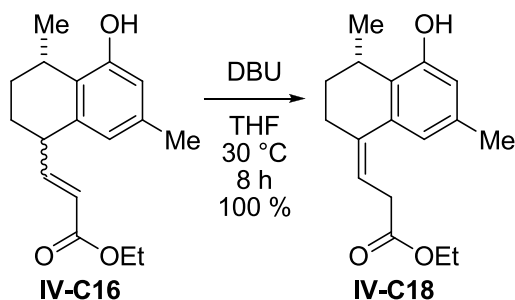


Schéma IV-37

b) Électrocyclisation

Une autre approche à la conversion de l'aldéhyde **IV-C12trans** en ester α,β -insaturé **IV-C16trans** consiste en une séquence électrocyclisation [2+2] - rétro [2+2] entre la fonction carbonyle et l'éthynyléthyléther catalysée par le bromure de magnésium(II) (Schéma IV-38).¹⁶⁴

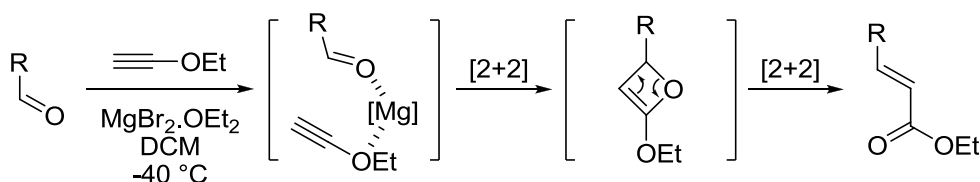
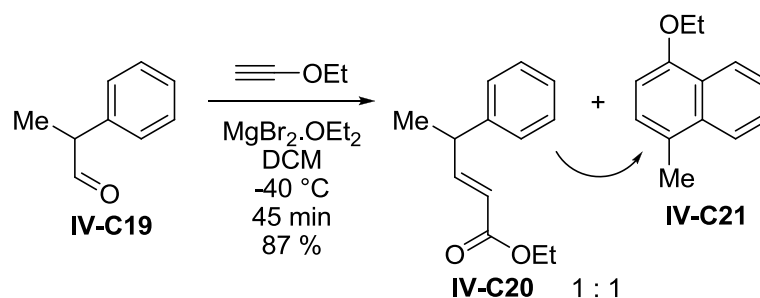


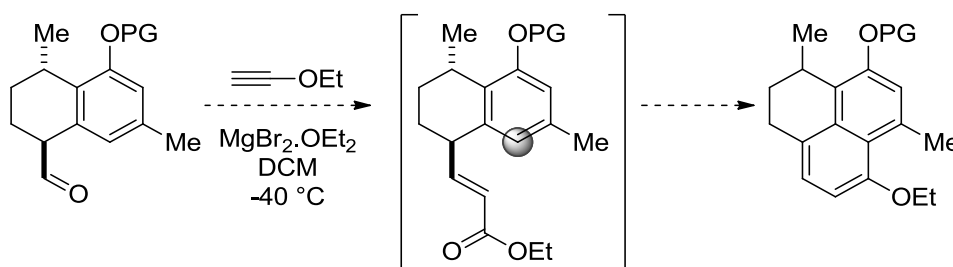
Schéma IV-38

Cette transformation a tout d'abord été réalisée sur un substrat modèle très simple : le 2-méthyl-3-phénylpropanal **IV-C19**. Le produit attendu **IV-C20** est obtenu sous la forme d'un mélange 1 : 1 avec le 1-éthoxy-4-méthyl-naphtalène **IV-C21** et un rendement de 87 % (Schéma IV-39). Ce ratio évolue avec le temps (il passe à 0.3 : 1 après 2 h de réaction à 0 °C) et la modification des conditions réactionnelles (température et stœchiométries) n'a pas permis l'obtention propre du produit désiré. D'après les observations expérimentales, le composé **IV-C21** est issu de la fermeture de cycle du substrat **IV-C20** catalysée par le bromure de magnésium.

¹⁶⁴ M. Oblin, J-L. Parrain, M. Rajzmann, J-M. Pons, *Chem. Commun.*, **1998**, 1619

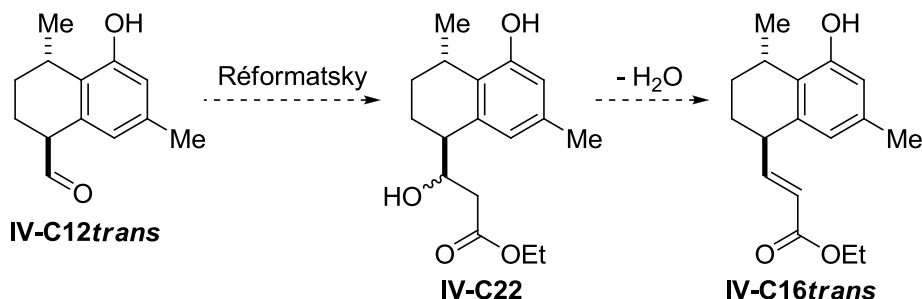


Dans le cas de la présente synthèse, l'aldéhyde intermédiaire **IV-C12trans** – que le phénol soit libre ou protégé – possède un cycle aromatique électroniquement beaucoup plus riche que le benzène du composé **IV-C19** et dont les différents substituants orienteraient convenablement la formation d'un tricyclic non désiré (Schéma IV-40). Ainsi, selon toute vraisemblance, la réaction parasite serait inévitable, voire prépondérante. C'est pourquoi cette méthode n'a pas été testée sur l'aldéhyde **IV-C12trans**.



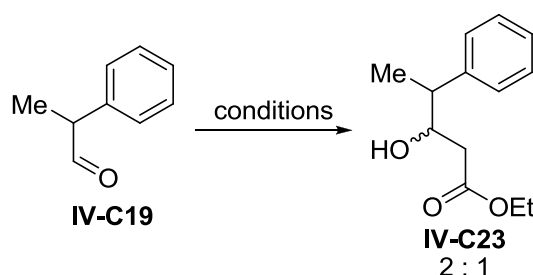
c) Réaction de Réformatsky

Une troisième voie d'accès à l'ester α,β -insaturé **IV-C16trans** à partir de l'aldéhyde **IV-C12trans** repose sur la réalisation d'une réaction de Réformatsky suivie de la déshydratation du β -hydroxyester ainsi formé (Schéma IV-41).



Nous avons tout d'abord réalisé des essais préalables sur le 2-méthyl-3-phénylpropanal **IV-C19** (Schéma IV-42). La conversion de ce dernier en ester **IV-C23** par action du zinc que

formé à partir du bromoacétate d'éthyle et de zinc activé au reflux du tétrahydrofurane n'a pas permis la conversion complète du substrat de départ malgré l'emploi de larges excès de réactifs (entrée 1). L'utilisation d'iodoacétate d'éthyle, plus réactif que le bromé correspondant, et l'ajout d'une quantité catalytique de diode ou d'acide trifluoroacétique pour initier la formation du zincique n'a pas permis d'obtenir de bien meilleurs résultats (entrée 2). En 1982, Boudjouk *et coll.* ont publié un article prouvant l'intérêt de la sonication dans la réaction de Réformatsky.¹⁶⁵ Leurs conditions réactionnelles permettent d'obtenir en moins de 10 minutes le produit désiré **IV-C23** sous la forme d'un mélange 2 : 1 des deux isomères avec un rendement isolé de 92 % et sans avoir à utiliser de zinc particulièrement activé. Il est important de noter que la génération du zincique ne doit pas se faire au préalable (entrée 3) mais que la réaction s'effectue comme une réaction de Barbier (entrée 4).



Entrée	Solvant	Zinc* (eq.)	XCH ₂ CO ₂ Et (eq.)	Additif (eq.)	Température	Conversion
1 ^a	THF	2 - 6	X = Br (4 - 12)	-	reflux	incomplète
2 ^a	THF	3	X = I (3)	I ₂ (cat.) ou TFA	reflux	incomplète
3 ^a	dioxane	1.2 - 3.6	X = I (1.8 - 5.4)	I ₂ (0.2 - 0.6)	ta + sonication	∅
4 ^b	dioxane	1.2	X = I (1.8)	I ₂ (0.2)	ta + sonication	complète (92 % isolé)

a : le zincique est généré avant l'addition de l'aldéhyde

b : tous les réactifs sont ajoutés ensemble avant la sonication

Schéma IV-42

Avec ce β-hydroxyester en main, nous avons pu vérifier la faisabilité de l'étape de déshydratation (Schéma IV-43). La fonction alcool est tout d'abord convertie en mésylate par action du chlorure de méthanesulfonyle en présence de triéthylamine dans le dioxane. Une fois cette étape terminée, le milieu réactionnel est porté à 40 °C avec un léger excès de triéthylamine. L'ester α,β-insaturé **IV-C24** est finalement obtenu avec un rendement de 87 % pour la séquence. On notera que le remplacement du chlorure de méthanesulfonyle par l'anhydride acétique n'a pas permis une élimination propre.

¹⁶⁵ B.H. Han, P. Boudjouk, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 5030

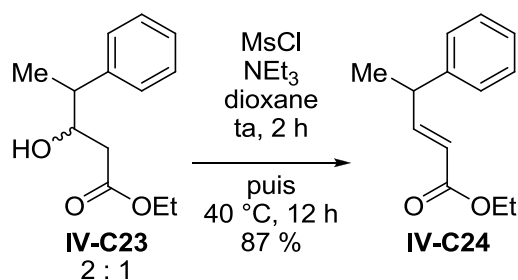


Schéma IV-43

Toutes ces conditions réactionnelles ont ensuite été appliquées à la synthèse du (\pm)-pseudoptéroazole et l'aldéhyde **IV-C12trans** a pu être converti sans épimérisation en composé **IV-C20** avec un rendement modeste de 44 % sur trois étapes depuis l'acétal **IV-C10a** sous la forme d'un mélange 1 : 0.7 des deux isomères au niveau du carbone portant la fonction de l'alcool. (Schéma IV-44).

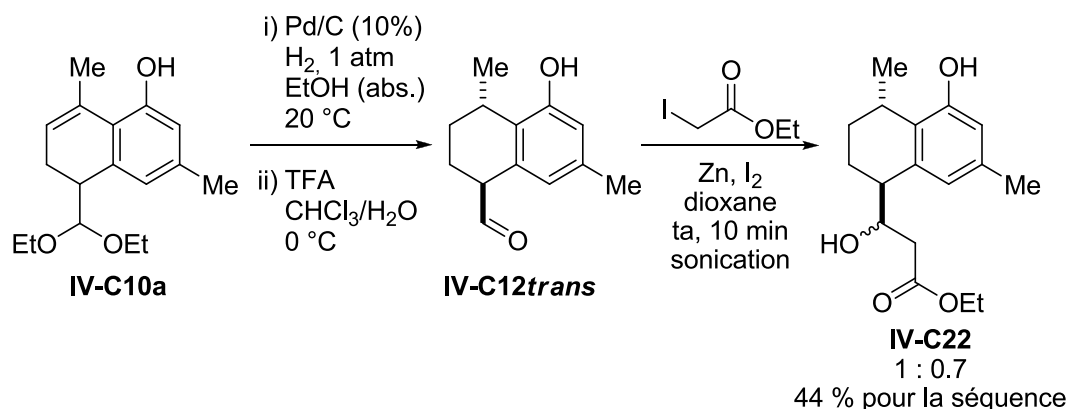
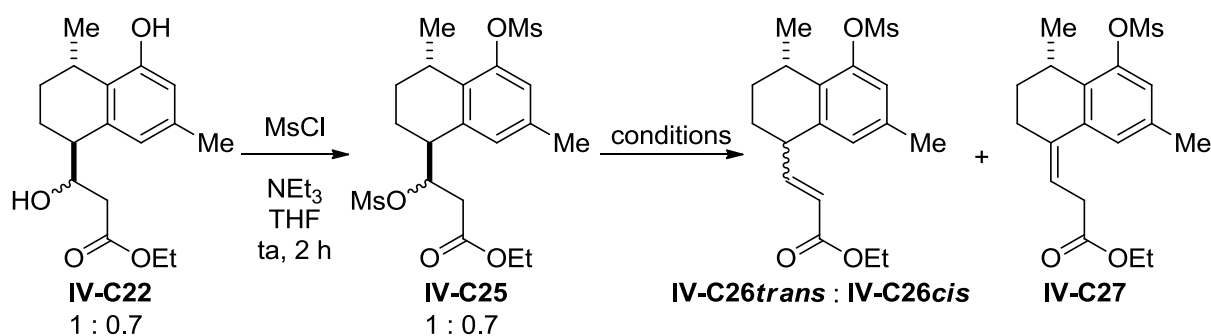


Schéma IV-44

La dimésylation du bicyclic **IV-C22** se déroule sans problème et fournit proprement le composé **IV-C25** qui est ensuite utilisé tel quel pour effectuer la réaction d'élimination (Schéma IV-45). Cette dernière s'est révélée plus difficile sur ce substrat que sur le composé modèle. La dissolution de l'ester **IV-C25** dans la pyridine pure n'a pas permis la moindre évolution vers l'ester α,β -insaturé désiré **IV-C26trans** (entrée 1). L'utilisation d'une quantité stœchiométrique de triéthylamine, ou d'une base plus forte comme le DBU, dans le tétrahydrofurane à 40 °C n'a pas non plus permis de réaliser cette transformation (entrées 2 et 3). En revanche, l'emploi de diisopropylamine – base de pKa proche de la triéthylamine mais moins encombrée – provoque l'élimination lente du groupement mésylate (entrée 4). L'utilisation d'un large excès de cette base au reflux du tétrahydrofurane permet d'arriver à complète conversion en 3 h (entrée 5). Malheureusement dans ces deux derniers cas (entrées 4 et 5), et de façon similaire aux résultats déjà présentés (Schéma IV-36 et Schéma IV-37), la formation de l'ester α,β -insaturé **IV-C26trans** s'accompagne de l'épimérisation du centre asymétrique et de l'isomérisation en ester **IV-C27**. Notons pour la suite que les composés **IV-26trans**, **IV-C26cis** et **IV-C27** sont inséparables par chromatographie sur

colonne. L'utilisation d'anhydride trifluorométhanesulfonique à la place du chlorure de méthanesulfonyle, permettant l'obtention d'un meilleur groupement partant, n'a pas permis d'améliorer ces résultats.



Entrée	Solvant	Base	Température	Conversion
1	pyridine	-	ta (48 h)	∅
2	THF	NEt ₃ (1.0 eq.)	40 °C (4 h)	∅
3	THF	DBU (1.0 eq.)	40 °C (4 h)	∅
4	THF	<i>i</i> Pr ₂ NH (1.5 eq.)	40 °C (2 h)	incomplète
5	THF	<i>i</i> Pr ₂ NH (10 eq.)	reflux (3 h)	IV-C26trans : IV-C26cis : IV-C27 1 : 0.9 : 2

Schéma IV-45

Des essais de déshydratation en milieu acide ont été réalisés directement sur le β-hydroxyester **IV-C22** dans le but d'obtenir sans isomérisation le produit voulu. Ils ont été accomplis au reflux de l'éthanol absolu avec de l'orthoformiate d'éthyle comme agent déshydratant. L'ajout d'acide méthanesulfonique (catalytique) ou d'acide paratoluènesulfonique (catalytique ou stœchiométrique) au milieu n'a pas permis l'évolution de la réaction. L'acide trifluorométhanesulfonique (en quantité catalytique) ne fournit quant à lui que des produits de dégradation.

d) Réarrangement de Meyer-Schuster

La dernière voie envisagée pour accomplir la transformation de l'aldéhyde **IV-C12trans** en ester α,β-insaturé **IV-C16trans** consiste en la réalisation d'un réarrangement de Meyer-Schuster à partir d'un alcool propargylique de type **IV-C28** (Schéma IV-46).¹⁶⁶ En conditions acides, ce dernier peut se déshydrater pour fournir le cation intermédiaire allénique **IV-C29** qui réagit avec une molécule d'eau pour fournir la cétone α,β-insaturée **IV-C30**. En revanche, si la déshydratation mène à la formation d'une ényne, la protonation de cette dernière mène au cation **IV-C31** qui évolue ensuite vers un autre produit : la cétone α,β-insaturée

¹⁶⁶ (a) K.H. Meyer, K. Schuster, *Chem. Ber.*, **1922**, *55*, 819; (b) M. Edens, D. Boerner, C.R. Chase, D. Nass, M.D. Schiavelli, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3403; (c) J. Andres, R. Cardenas, E. Silla, O. Tapia, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 666; (d) S. Swaminathan, K.V. Narayanan, *Chem. Rev.*, **1971**, *71*, 429

IV-C32. On parle alors de réarrangement de Rupe. Ces deux voies réactionnelles sont en compétitions et le produit obtenu dépend du substrat de départ.

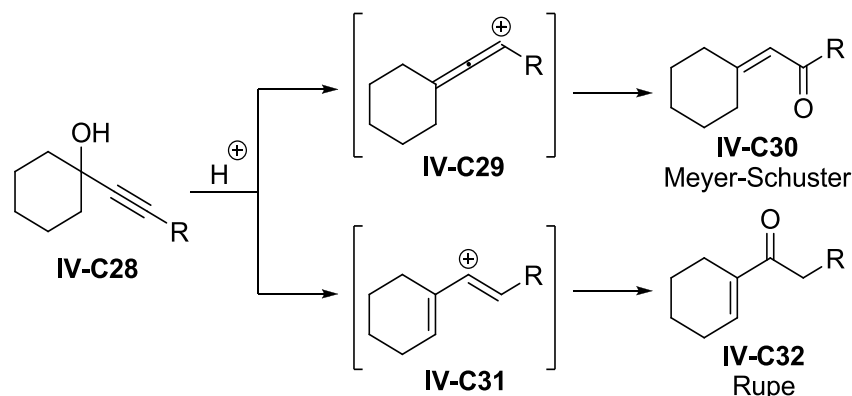


Schéma IV-46

Le réarrangement de Meyer-Schuster peut tout à fait être réalisé avec un atome d'oxygène ou un atome de soufre directement lié à l'alcyne.¹⁶⁷ Dans ce cas, la polarisation de la triple liaison élimine la compétition avec le réarrangement de type Rupe et les produits obtenus sont alors des esters ou des thioesters α,β -insaturés.

Afin de tester la faisabilité de cette transformation sur notre aldéhyde **IV-C12trans**, nous avons essayé de réaliser la séquence réactionnelle sur le 2-méthyl-3-phénylpropanal **IV-C19**. Ce dernier doit tout d'abord être converti en alcool propargylique **IV-C33** (Schéma IV-47). L'espèce lithiée, issue de la déprotonation de l'éthynyléthyléther par le *n*butyllithium, ne permet pas de réaliser l'attaque nucléophile sur la fonction carbonyle et le substrat de départ est retrouvé intact en fin de réaction. Il semblerait donc que cette espèce soit trop basique et n'effectue que le déprotonation de la position α de l'aldéhyde. La transmétallation du lithium par le chlorure de zinc(II) permet de n'effectuer que l'attaque nucléophile sur la fonction carbonyle – la réaction semble quantitative par spectroscopie RMN du brut réactionnel – et le produit désiré **IV-C33** est obtenu avec un rendement de 62 % sous la forme d'un mélange 6 : 1 des deux isomères.

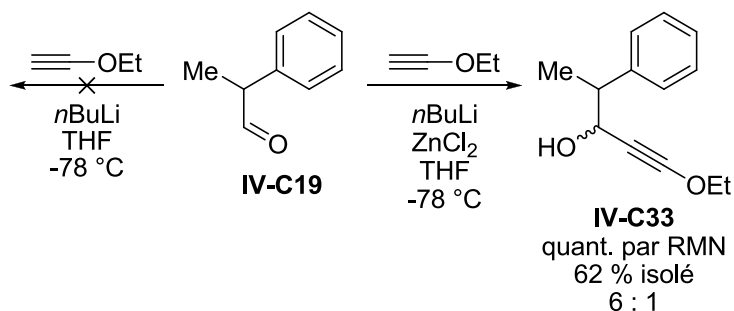
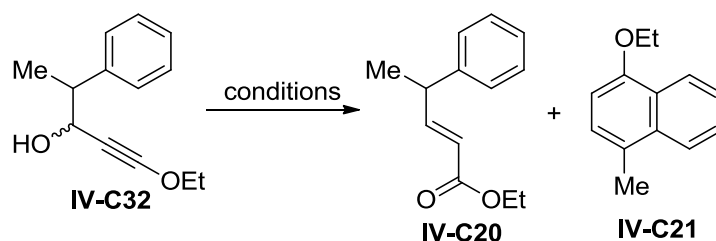


Schéma IV-47

¹⁶⁷ (a) M. Yoshimatsu, M. Naito, M. Kawahigashi, H. Shimizu, T. Kataoka, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 4798; (b) D.A. Engel, S.S. Lopez, G.B. Dudley, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6988

Plusieurs conditions acides ont ensuite été testées pour effectuer le réarrangement de Meyer-Schuster (Schéma IV-48). Les acides borique et formique ne permettent pas la transformation à température ambiante (entrées 1 et 2). Les acides camphorsulfonique et trifluoroacétique conduisent quant à eux à des réactions très lentes (entrée 3 et 4). L'utilisation de solutions diluées d'acide sulfurique ou d'acide chlorhydrique dans le dioxane à température ambiante permet d'obtenir l'ester attendu **IV-C20** (entrées 5 et 6). Cependant, dans ces conditions, ce dernier cyclise pour former le dérivé de naphthalène **IV-C21** déjà observé précédemment (Schéma IV-39). Il faut minimiser la concentration en acide pour tenter d'éviter au maximum cette réaction parasite. La transformation est finalement réalisée de façon quasi quantitative par spectroscopie RMN par action de l'acide chlorhydrique à une concentration de 0.025 mol.L^{-1} (entrée 7). Pour des raisons qui seront exposées juste après, la protection de l'alcool en triméthylsilyle a aussi été réalisée. L'alcool silylé ainsi formé s'élimine spontanément *in situ* et fournit l'ester désiré **IV-C20** avec un bon rendement de 85 % (entrée 8).



Entrée	Solvant	Acide (qté)	Additif	Température	Durée	Résultat
1	PhMe	B(OH) ₃ (0.3 M)	-	ta	8 h	∅
2	dioxane	HCO ₂ H (10 Vol%)	-	ta	8 h	∅
3	PhMe	CSA (0.1 M)	-	ta	8 h	très lent
4	CHCl ₃ /H ₂ O	TFA (15 Vol%)	-	0 °C - ta	8 h	très lent
5	dioxane	H ₂ SO ₄ (10%) (10 Vol%)	-	ta	1 h	IV-C20 : IV-C21 = 3 : 1
6	dioxane	HCl (1M) (10 Vol%)	-	ta	1 h	IV-C20 : IV-C21 = 10 : 1
7	dioxane	HCl (1M) (2.5 Vol%)	-	ta	2 h	IV-C20 : IV-C21 = 25 : 1
8	DMF	TMSCI (3 eq.)	imidazole (6 eq.)	ta	1 h	IV-C20 (85 % isolé)

Schéma IV-48

Les conditions réactionnelles validées sur le substrat modèle, la séquence a été réalisée sur l'aldéhyde **IV-C12trans** (Schéma IV-49). L'étape d'addition nucléophile du zincique semble bien fournir l'alcool attendu **IV-C34** mais le produit majoritaire par spectroscopie RMN est le tricyclic **IV-C35**. Ce composé se formant dans les conditions réactionnelles basiques, il est probable qu'il soit dû à l'attaque nucléophile de la position *para* du phénolate sur la triple liaison polarisée activée par les sels de zinc.¹⁶⁸

¹⁶⁸ G.V.Shanbhag, S.B. Halligudi, *J. Mol. Cat.*, **2004**, 222, 223

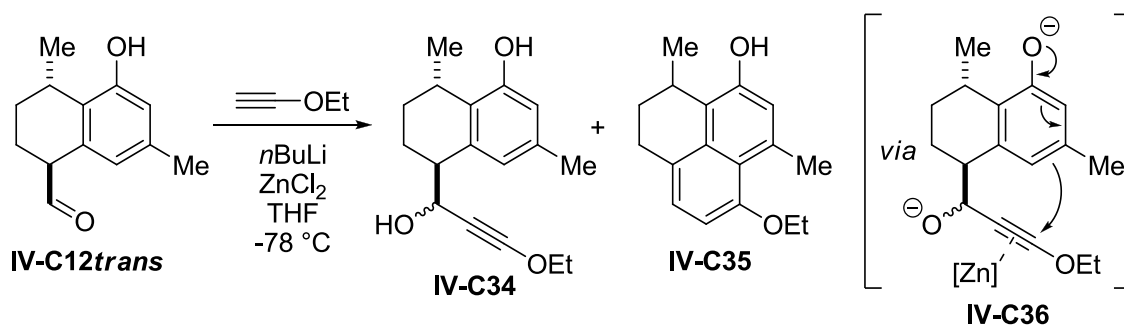


Schéma IV-49

Afin d'éviter cette réaction d'hydro-arylation, il semble nécessaire d'appauvrir électroniquement le cycle aromatique en convertissant le phénol en une autre fonctionnalité. L'utilisation d'un carbonate de méthyle n'a pas été concluante, ce dernier ne supportant pas les conditions trop basiques. En revanche, l'emploi de l'ester pivalique – groupement à la fois électro-attracteur et compatible avec l'utilisation de zinciques – s'est révélé plus adapté. Pour les raisons d'instabilité des composés déjà présentés auparavant, cette modification doit être réalisée au niveau de l'acétal **IV-C10a** qui est converti en ester pivalique **IV-C37** avec un bon rendement de 87 % (Schéma IV-50).

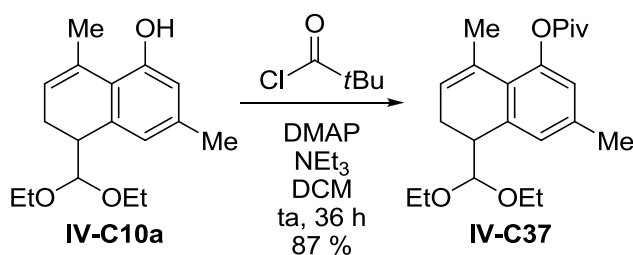


Schéma IV-50

De façon identique au travail déjà réalisé sur le phénol libre, le dihydronaphtalène **IV-C37** fournit l'aldéhyde **IV-C38trans** après une séquence d'hydrogénation catalytique suivie d'une déprotection du groupement acétal (Schéma IV-51). Cette séquence conduit à un brut réactionnel très propre par spectroscopie RMN.

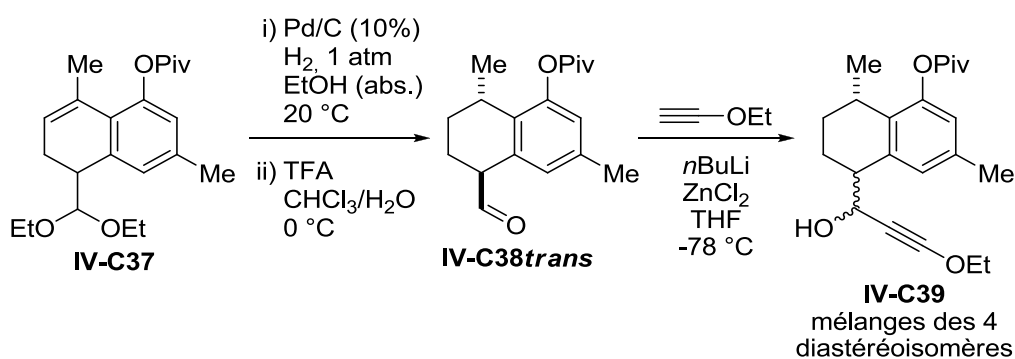


Schéma IV-51

L'addition nucléophile de l'organozincique issu de l'éthynyléthyléther sur la fonction carbonyle engendre malheureusement un mélange des quatre diastéréoisomères **IV-C39** dans des proportions variables et avec des rendements faibles. Ce résultat semble indiquer qu'il y a eu épimérisation *in situ* d'une partie de l'aldéhyde **IV-C38trans** avant l'attaque du zincique. L'hypothèse proposée est que ce phénomène provient non pas d'une réaction acido-basique entre l'aldéhyde **IV-C38trans** et l'espèce organométallique initiale mais entre cet aldéhyde et l'alcoolate de zinc généré au cours de la transformation.

Si cette hypothèse est correcte, une solution à ce problème d'épimérisation consisterait à capturer l'alcoolate formé au fur et à mesure de la réaction par du chlorure de triméthylsilyle. Quelques essais ont montré qu'il est nécessaire d'ajouter un excès de TMSCl et que ce dernier devait être incorporé en même temps que l'aldéhyde à une solution déjà préparée du zincique. En outre, bien que l'on puisse imaginer que le chlorosilane active l'aldéhyde **IV-C37** en le rendant plus électrophile, une expérience a prouvé que l'utilisation du zincique était bien nécessaire et que l'addition de l'organolithien ne fournissait pas le produit voulu. Au final, ces conditions ont permis d'obtenir le composé désiré **IV-C39** – peu stable sur silice – sous la forme d'un mélange 1 : 0.8 des deux isomères *trans* mais avec un rendement décevant de 19 % sur trois étapes (Schéma IV-52).

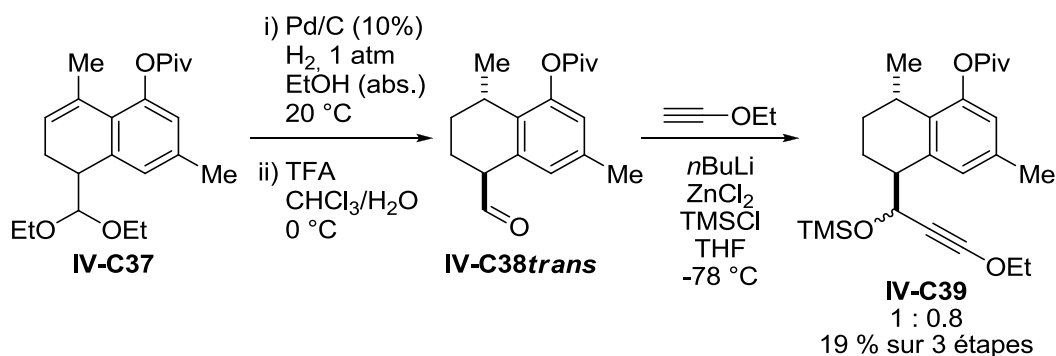
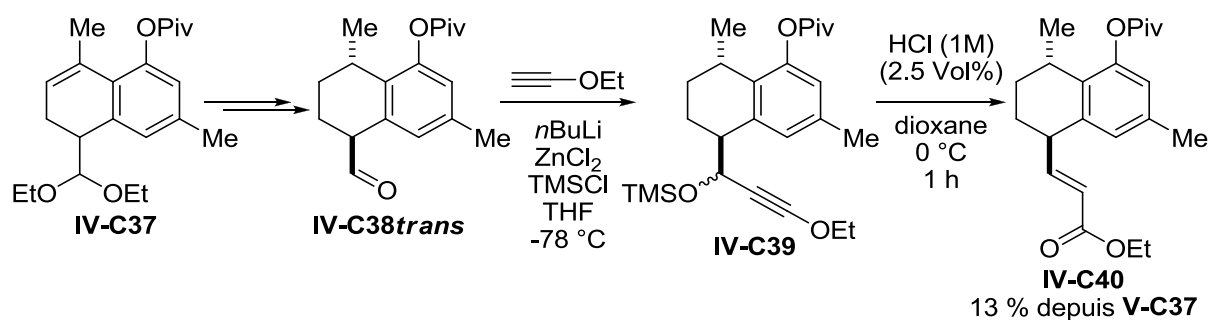


Schéma IV-52

Contrairement à ce qui a été observé précédemment (Schéma IV-48, entrée 8), ce dernier composé n'évolue pas spontanément vers l'ester α,β -insaturé **IV-C40**. Les conditions acides utilisées précédemment permettent néanmoins cette transformation mais de façon étrangement moins propre que sur le substrat modèle (Schéma IV-48, entrée 7). Le bicyclic **IV-C39** n'étant pas stable sur silice, toute la séquence depuis l'acétal **IV-C37** jusqu'à l'ester **IV-C40** a été réalisée sans purification (Schéma IV-53). Cette séquence a été tentée plusieurs fois mais le rendement final en ester α,β -insaturé **IV-C40** n'a pas excédé les 13 %. Cependant, comme il a été expliqué précédemment (Schéma IV-45), les différents isomères de ce composé n'étant pas séparables par chromatographie, les conditions employées ne semblent fournir que l'isomère désiré.

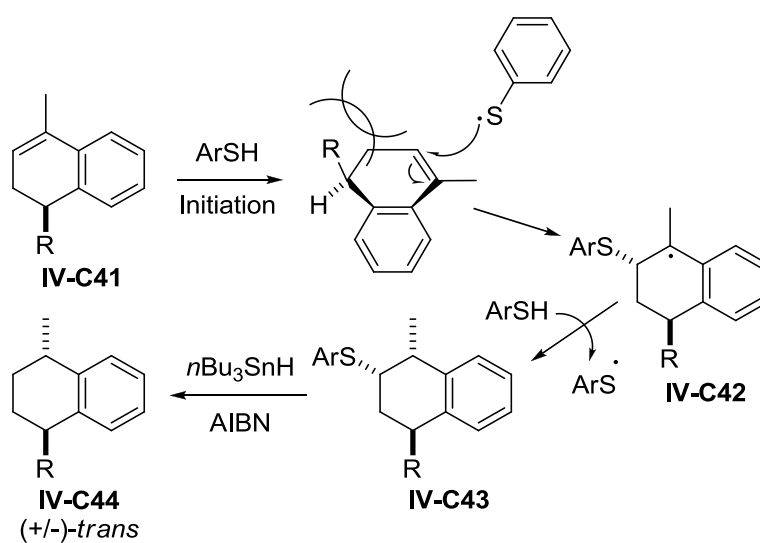


Malgré le faible rendement obtenu, l'ester α,β -insaturé **IV-C40** a été mis à réagir dans les conditions décrites par Plumet *et coll.* dans le but de vérifier si ce composé – possédant un squelette tétraline et non dihydronaphtalène comme le substrat **IV-B10** – ne conduirait qu'à l'obtention d'un seul énantiomère.¹⁵⁸ Et en effet, la spectroscopie RMN du brut réactionnel, après réaction avec le diméthylcuprate de lithium, montre bien la formation d'un unique produit issu de l'addition 1,4 du groupement méthyle confirmant notre hypothèse.

Au vu des rendements obtenus et des nombreuses difficultés apparues lors de l'exploration de cette voie de synthèse, nous avons décidé de changer de stratégie.

4. Seconde stratégie

La seconde voie de synthèse que nous avons explorée consistait à obtenir une *trans*-tétraline de type **IV-C44** à partir d'un 1,2-dihydronaphtalène de type **IV-C41** par addition radicalaire stéréocontrôlée d'un radical thiyle sur ce dernier suivie de la réduction de la liaison carbone-soufre ainsi générée (Schéma IV-54).



L'attaque du radical thiyle sur le composé **IV-C41** devrait se faire du côté opposé au groupement R générant le radical intermédiaire **IV-C42** dont la réduction par une molécule de thiophénol devrait être contrôlée par le substituant soufré fournissant le produit d'addition **IV-C43** dont le groupement R serait en *trans* par rapport au groupement méthyle.

Cette idée est à l'origine du travail qui sera présenté au Chapitre 5. Afin de ne pas alourdir ce chapitre-ci, nous ne présenterons ici que les résultats intéressants pour cette synthèse. De plus amples détails seront fournis par la suite.

Les composés modèles **IV-C45a** et **IV-C45b** ont été synthétisés par la chimie des xanthates et mis à réagir dans les conditions d'addition radicalaire du *parachlorothiophénol* (Schéma IV-55). Le composé **IV-C45a** fournit un mélange inséparable des quatre composés **IV-C46a-d** dans un ratio 1.0 : 0.39 : 0.14 : 0.05 et avec un rendement de 68 % (ce ratio passe à 1.0 : 0.5 : 0.4 : 0.25 si le 2-chlorothiophénol est utilisé). Le composé **IV-C45b** donne quant à lui un brut réactionnel contenant un mélange inséparable 1 : 0.20 : 0.05 de trois diastéréoisomères **IV-C47a-c** dont les structures ont pu être en partie déterminées. Dans les deux cas, des réactions sur les mélanges obtenus ont permis de confirmer les stéréochimies relatives (déprotection de l'acétal et décarbonylation de l'aldéhyde pour **IV-C46a-d** et réduction à l'hydruire de tributylétain suivie d'une hydrolyse basique du pivalate pour **IV-C47a-c**)

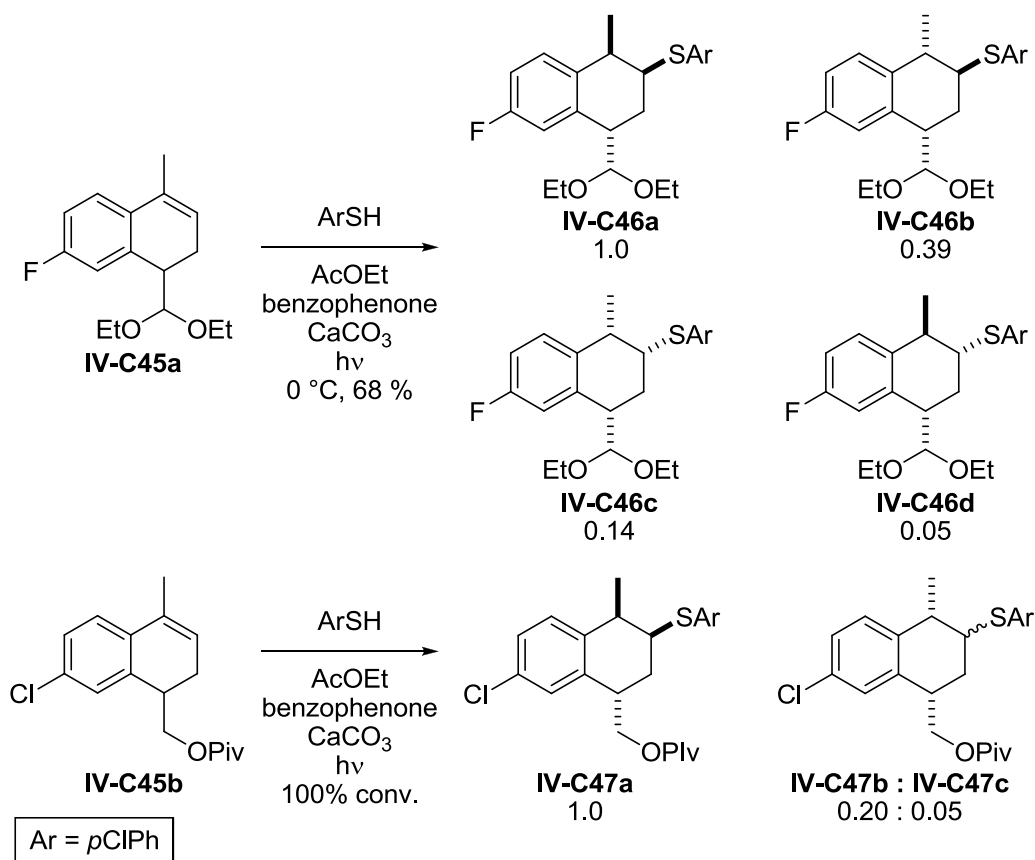


Schéma IV-55

Ces résultats sont décevants car la diastéréosélectivité n'est pas synthétiquement intéressante et que les différents diastéréoisomères sont inséparables. Selon toute vraisemblance, et au regard des résultats obtenus sur d'autres substrats dans le Chapitre 5, il semblerait que bien que l'étape d'addition du radical thiyle se déroule de façon assez bien contrôlée en *anti* du groupement R, le radical adduit adopte préférentiellement la conformation **IV-C48**_{pseudo-axial} afin, ici encore, de minimiser la gêne 1,3-diaxiale présente dans le conformère **IV-C48**_{pseudo-équatorial} (Schéma IV-56). Au moment de la réduction du radical adduit **IV-C48**, le groupement thioéther et le groupement R peuvent alors entrer en compétition pour diriger l'approche du thiophénol, expliquant le manque de sélectivité observé.

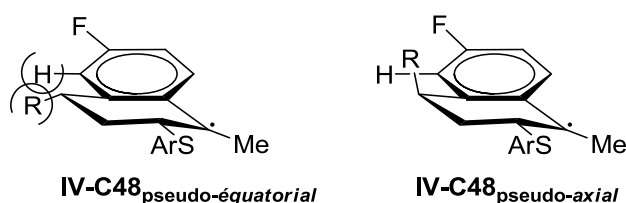


Schéma IV-56

Cette voie de synthèse a donc été abandonnée mais a donné naissance à une méthode d'isomérisation contra-thermodynamique de doubles liaisons carbone-carbone endocycliques trisubstituées qui sera développée au Chapitre 5.

5. Troisième stratégie

Mis à part le paragraphe précédent, le travail qui a été présenté jusqu'ici nous apporte deux informations importantes :

- L'équilibre entre les formes acétal et éther d'énol du composé **IV-C11** permet le contrôle des centres benzyliques et provoque l'obtention du seul isomère *trans* si l'acétal est suffisamment encombrant.
- Il semblerait que l'addition 1,4 énantiosélective décrite par Plumet *et coll.* soit bien réalisable sur nos substrats pourvu qu'ils possèdent un bicycle tétraline et non une structure de 1,2-dihydronaphtalène.

Avec ces considérations à l'esprit, une nouvelle voie de synthèse a été imaginée (Schéma IV-57). Le (\pm)-pseudoptéroazole pourrait provenir du tricycle **IV-C1**, comme planifié précédemment. Ce dernier serait issu du composé **IV-C49** par cyclisation de Friedel-Crafts et par réduction de la fonction acétal, permettant le contrôle de la stéréochimie du méthyle benzylique en C₇. Le second groupement méthyle – en C₃ – aurait une stéréochimie contrôlée par addition 1,4-énantiosélective sur l'ester α,β -insaturé **IV-C50** et la mise en place de la fonction acétal se ferait pas formylation de la cétone. La tétralone **IV-C50** serait elle-

même issue du bicyclic **IV-C51** par réaction d'oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons. Enfin, comme il a déjà été présenté, la chimie radicalaire des xanthates permettrait la réalisation des premières étapes de la synthèse.

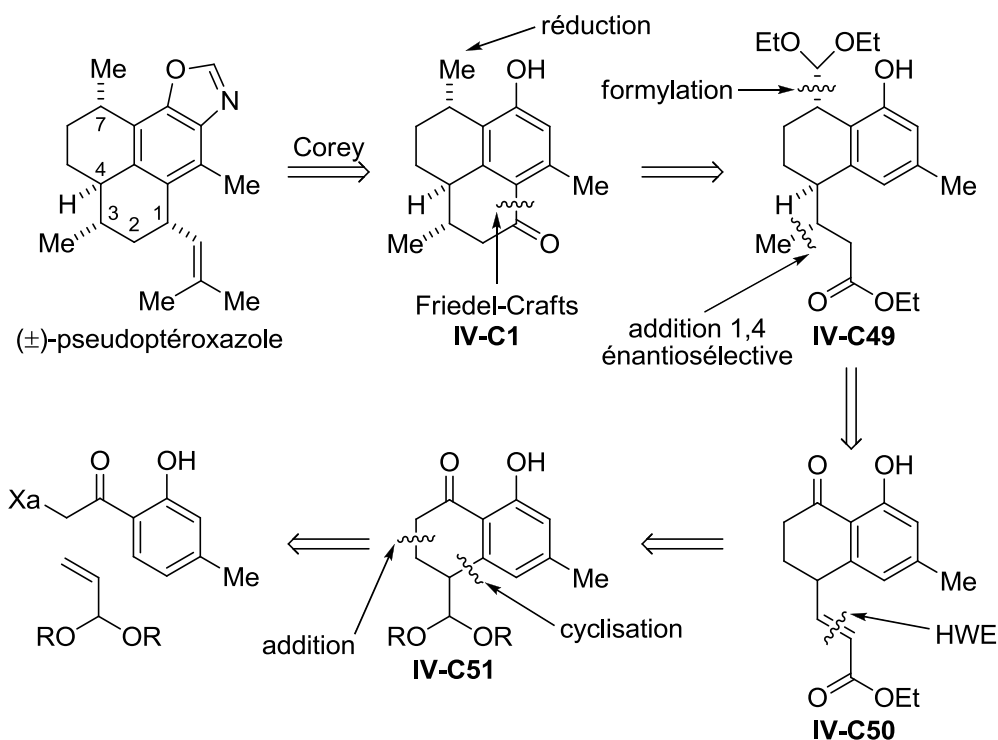


Schéma IV-57

Afin de pouvoir tester la faisabilité de cette synthèse, notamment l'étape de formylation de la tétralone et le contrôle de la stéréochimie relative *cis/trans* des substituants en C₄ et C₇, nous avons réalisé les premières étapes sur un modèle simplifié, un groupement triméthylsilylméthyle remplaçant la future chaîne des carbones C₁ à C₃ du (±)-pseudoptéroxazole (Schéma IV-58). Le xanthate **IV-C6** est additionné à l'allyltriméthylsilane avec un très bon rendement de 89 %. La cyclisation radicalaire se déroule ensuite sans problème et fournit le composé bicyclique **IV-C53** avec un excellent rendement de 72 %. Enfin, la protection de la fonction phénol par l'iodure de méthyle permet d'obtenir le produit désiré **IV-C54** avec un rendement de 65 %.

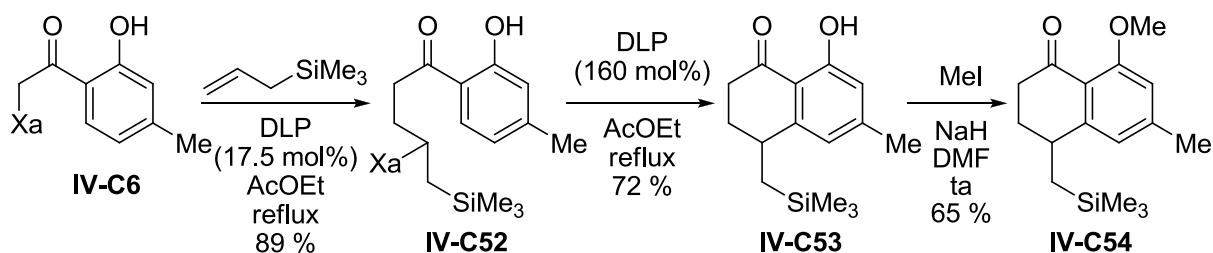
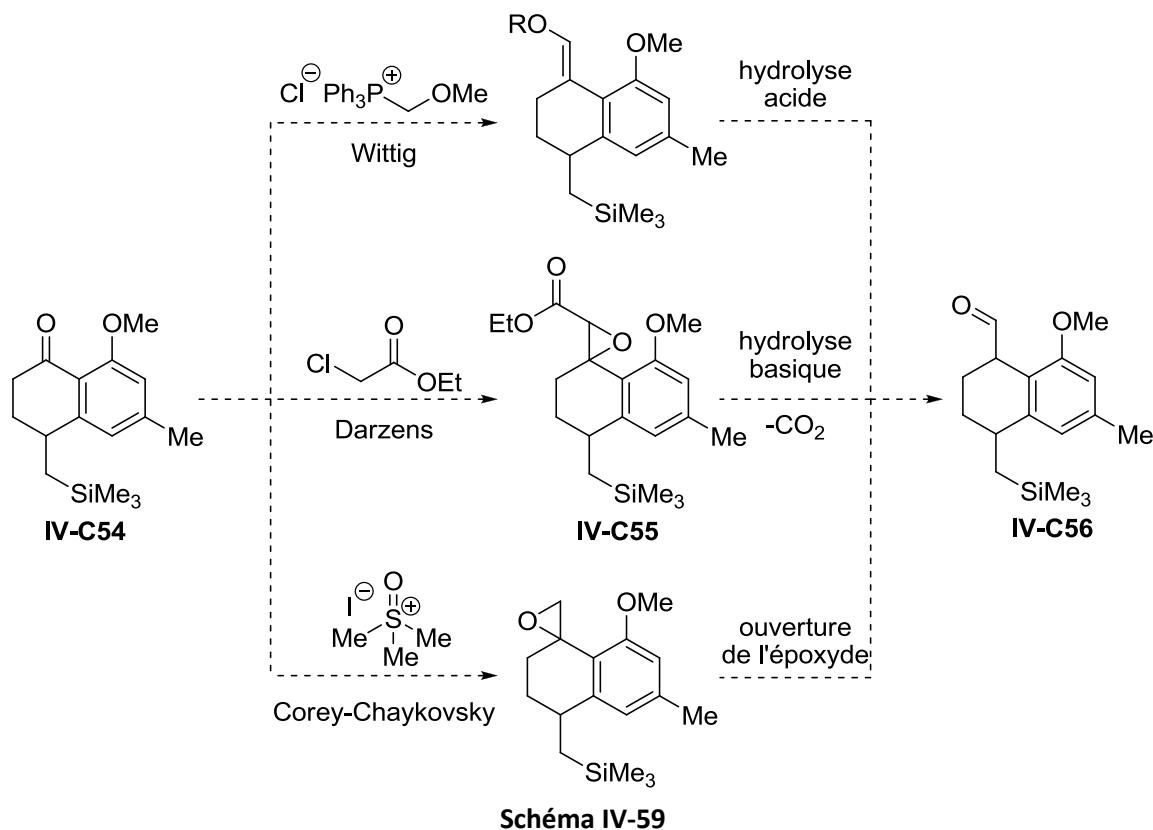


Schéma IV-58

Plusieurs voies de synthèses ont alors été essayées en vu d'obtenir le produit de formylation de la tétralone **IV-C54** (Schéma IV-59).



La séquence réaction de Wittig/hydrolyse acide a tout d'abord été tentée (Schéma IV-60). L'oléfination ne fournit pas l'éther d'énol attendu mais seulement de nombreux produits de dégradation.

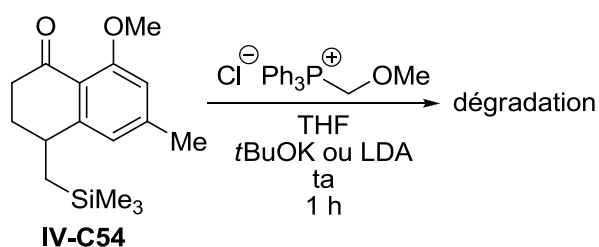


Schéma IV-60

La séquence réaction de Darzens/hydrolyse/décarboxylation a ensuite été essayée sur le substrat **IV-C54** (Schéma IV-61). L'époxyde attendu **IV-C55** est bien observé mais avec un rendement estimé par spectroscopie RMN inférieur à 25 %. Il semblerait que la fonction carbonyle du composé **IV-C54**, relativement encombrée et enrichie par le noyau aromatique, ne soit pas spécifiquement réactive.

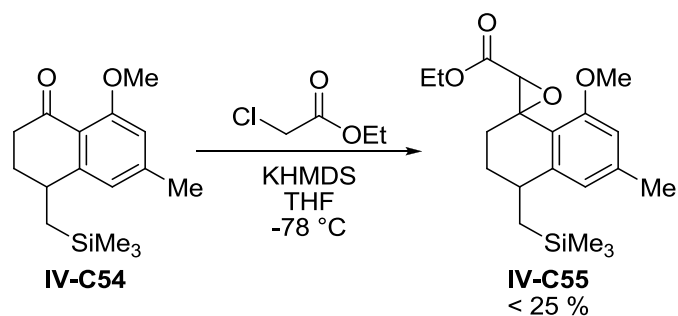


Schéma IV-61

Devant ces deux résultats décevants, la dernière voie de synthèse a été testée : elle consiste à effectuer une réaction de Corey-Chaykovsky puis à ouvrir l'époxyde pour obtenir l'aldéhyde désiré. La réaction de formation de l'époxyde est très propre par spectroscopie RMN. Ce composé s'ouvre *in situ*, ce qui est probablement dû au caractère riche du cycle aromatique, et les produits de la réaction sont les deux isomères de l'aldéhyde **IV-C56** et l'alcool allylique **IV-C57**, isomère de position de ce dernier (Schéma IV-62).

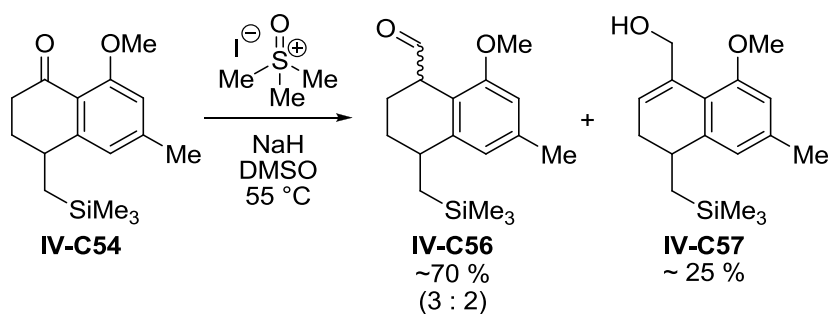


Schéma IV-62

D. Perspectives

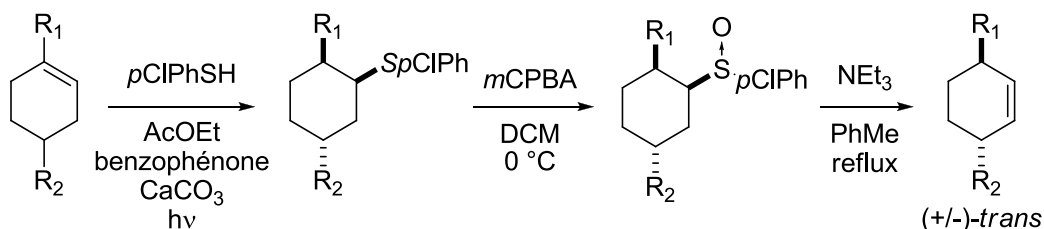
Ce chapitre a présenté les travaux réalisés en vue de synthétiser le (\pm)-pseudoptéroazole. Plusieurs stratégies ont été testées mais sans qu'il soit possible d'en trouver une efficace. Dans la majeure partie des cas, c'est la trop grande sensibilité de nos substrats intermédiaires qui est la cause de ces revers.

Cependant, le tout dernier résultat présenté est encourageant. En effet, il est possible d'effectuer l'isomérisation catalysée d'un alcool allylique en aldéhyde correspondant.¹⁶⁹ En adaptant cette méthodologie à nos substrats, il serait possible d'obtenir uniquement l'aldéhyde désiré **IV-C56** à partir de la tétralone **IV-C54** en deux étapes. Ainsi, la dernière voie de synthèse proposée (Schéma IV-57) pourrait-elle être poursuivie.

Enfin, bien qu'elle ne se soit pas révélée efficace dans le cadre de cette synthèse, l'idée d'effectuer une hydrothiolation radicalaire d'un dihydronaphtalène afin de contrôler la stéréochimie relative des différents centres asymétriques (Schéma IV-54) a donné naissance au travail qui sera présenté dans le chapitre suivant.

¹⁶⁹ (a) L. Mantilli, C. Mazet, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 4141; (b) L. Mantilli, D. Gérard, S. Torche, C. Besnard, C. Mazet, *Pure Appl. Chem.*, **2010**, *82*, 1461 ; (c) L. Mantilli, D. Gérard, C. Besnard, C. Mazet, *Eur. J. inorg. Chem.*, **2012**, 3220

V. Isomérisation Contra-Thermodynamique de Doubles Liaisons Carbone-Carbone Endocycliques Trisubstituées



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

**“A Method for the Net Contra-thermodynamic Isomerization of
Cyclic Trisubstituted Alkenes”**

R.F. Guignard, L. Petit, S.Z. Zard, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 4178

A. Travaux préliminaires et optimisation

1. Origines du projet

Comme il l'a été présenté au cours du chapitre précédent, l'idée ayant mené à cette méthodologie est née lors de la synthèse du (\pm)-pseudoptéroazole (Schéma IV-54). Afin de contrôler la stéréochimie relative *trans* de deux substituants portés par un intermédiaire de la synthèse, nous avons voulu réaliser l'addition stéréocontrôlée d'un radical thiyle sur une double liaison carbone-carbone endocyclique trisubstituée de type **V-A1** (Schéma V-1). L'idée est la suivante : l'addition du radical thiyle devrait s'effectuer en *anti* du groupement R_2 générant ainsi un radical adduit **V-A2** de conformation de type chaise – plus basse énergie que la conformation de type bateau obtenue par addition en *cis* du groupement R_2 . Les thiophénols étant d'excellents donneurs d'hydrogène – avec une cinétique inférieure de seulement un à deux ordres de grandeurs à la limite de diffusion – la réduction de l'intermédiaire **V-A2** devrait alors survenir avant que ce dernier ait pu changer de conformation. Le groupement thioéther encombrant devrait donc encore se trouver en position *pseudo*-axiale, contrôlant ainsi l'approche de la molécule de thiophénol. Cette réaction devrait ainsi fournir majoritairement l'isomère **V-A3**. Dans le cas de la synthèse du pseudoptéroazole, la liaison carbone-soufre de ce dernier aurait dû être réduite par l'action de l'hydruire de tributylétain. Cependant, la présence d'un substituant soufré sur le cycle permet d'envisager une autre évolution possible du composé **V-A3**: le thioéther peut en effet être oxydé en sulfoxyde **V-A4**. Ce dernier, mis à réagir en conditions thermiques, devrait subir une réaction de retro-ène fournissant le produit de *syn*-élimination **V-A5**, l'hydrogène au pied du groupement R_1 n'étant géométriquement pas accessible.

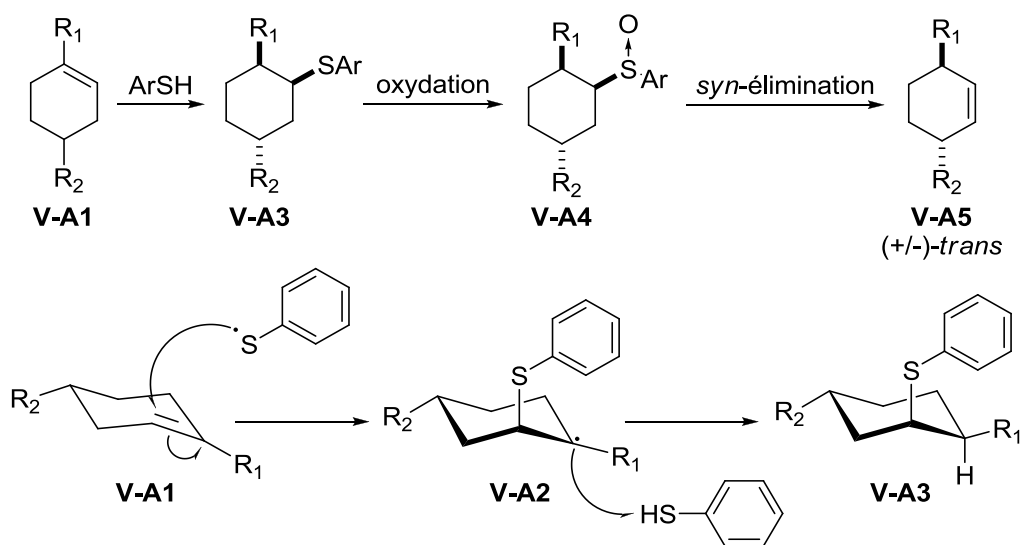


Schéma V-1

Dans l'ensemble, cette séquence permettrait l'isomérisation contra-thermodynamique de doubles liaisons carbone-carbone endocycliques trisubstituées :

- Il est nécessaire que la double liaison soit endocyclique afin que la *syn*-élimination ne soit possible que du côté fournissant l'isomère du substrat de départ
- Il est également indispensable que la double liaison soit trisubstituée. C'est en effet la stabilisation plus importante d'un radical tertiaire par rapport à un radical secondaire qui permettrait le bon contrôle de la régiochimie de l'étape d'addition radicalaire
- L'utilisation d'un thiophénol permettra à la fois de générer une bonne gêne stérique ainsi que de faciliter l'initiation de la réaction et le transfert d'atomes d'hydrogène

Les réactions d'isomérisation de doubles liaisons carbone-carbone sont nombreuses et fréquentes en chimie organique. Celles-ci peuvent être initiées par des conditions acides ou l'emploi d'un catalyseur.¹⁷⁰ À titre d'exemple, le chlorure de ruthénium(III) permet l'isomérisation efficace de doubles liaisons terminales (Schéma V-2).¹⁷¹

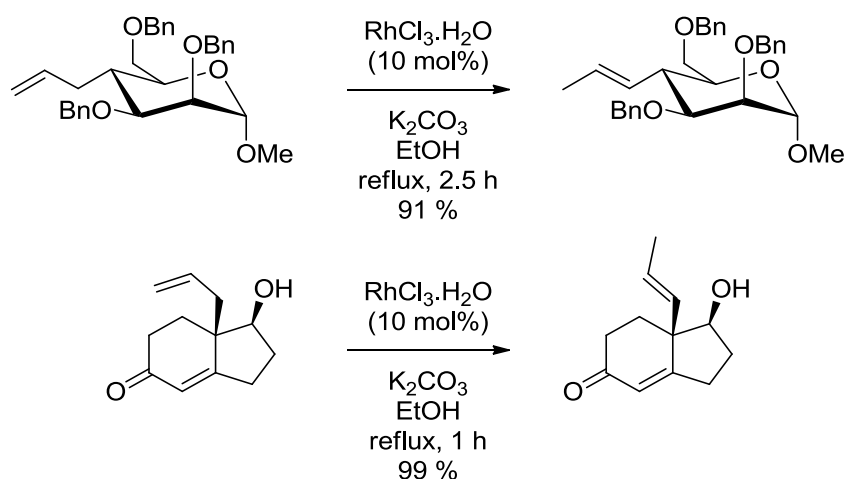


Schéma V-2

Cependant, la quasi-totalité de ces réactions d'isomérisation ne permettent que de transformer un substrat de départ en un isomère thermodynamiquement plus stable. Une très rare exception est la photo-déconjugaison des énones, observée pour la première fois par Jorgenson,¹⁷² et qui permet l'obtention de cétones β,γ -insaturées (Schéma V-3).¹⁷³

¹⁷⁰ Pour une présentation approfondie des différentes isomérisations de doubles liaisons carbone-carbone, voir : P.S. Simon, *Thèse de Doctorat*, **2012**, Université de Bath, Bath, Royaume-Uni

¹⁷¹ (a) L.M. Mikkelsen, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 2123; (b) A. Corbu, G. Gauron, J.M. Castro, M. Dakir, S. Arseniyadis, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4745

¹⁷² M.J. Jorgenson, *Chem. Commun.*, **1965**, 137

¹⁷³ (a) R.R. Rando, W.E. Doering, *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 1671; (b) R. Noyori, K. Inoue, M. Kato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, *49*, 3673

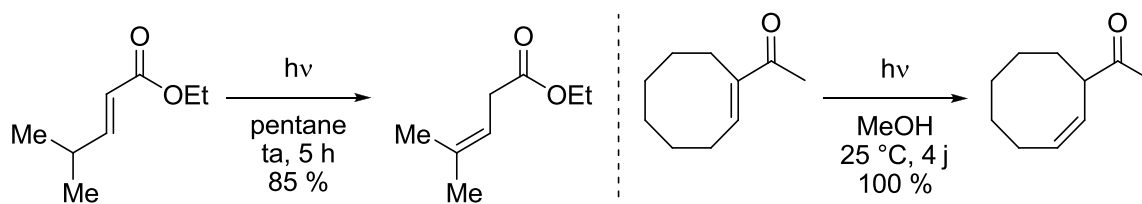


Schéma V-3

2. Optimisation de l'étape d'addition radicalaire

Il ne restait plus alors qu'à tester notre idée. Le premier substrat à avoir été essayé fut le 1-phénylcyclohex-1-ène **V-A6**. L'avantage de ce composé est que le radical intermédiaire généré lors de l'étape d'addition est à la fois tertiaire et benzylique, nous mettons ainsi toutes les chances de notre côté pour obtenir une réaction efficace. Deux premiers tests simples ont permis de montrer la faisabilité de cette étape d'addition et de donner une idée des conditions à employer. Le thiol utilisé fut le 4-chlorothiophénol, cristallin, peu coûteux et moins odorant que son homologue non chloré.

Des réactions d'hydrothiolation radicalaires d'alcènes et d'alcynes ont déjà été réalisées par le passé,¹⁷⁴ notamment dans la chimie des polymères afin de modifier ou de vulcaniser les chaînes.¹⁷⁵ Cette réaction peut également être réalisée de façon ionique grâce à l'emploi de catalyseurs.¹⁷⁶ En 2013, Yoon *et coll.* ont utilisé avec succès un catalyseur à base de ruthénium comme photosensibilisateur permettant de réaliser des hydrothiolations d'alcènes avec des rendements de bons à excellents (Schéma V-4).¹⁷⁷

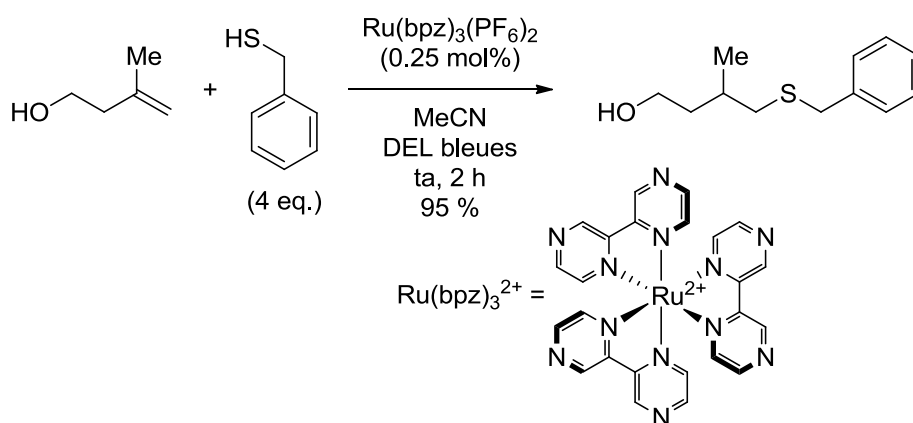


Schéma V-4

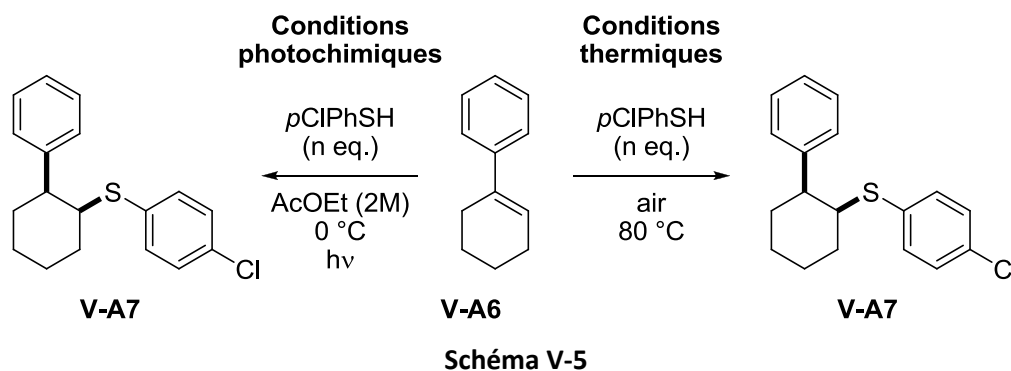
¹⁷⁴ (a) A.A. Oswald, *J. Org. Chem.*, **1960**, 25, 467; (b) K. Griesbaum, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1970**, 9, 273

¹⁷⁵ (a) L. Lotti, S. Coiai, F. Ciardelli, M. Galimberti, E. Passaglia, *Macromol. Chem. Phys.*, **2009**, 210, 1471; (b) J.A. van Hensbergen, R.P. Burford, Aa.B. Lowe, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **2013**, 51, 487; (c) A.B. Lowe, *Polym. Chem.*, **2010**, 1, 17

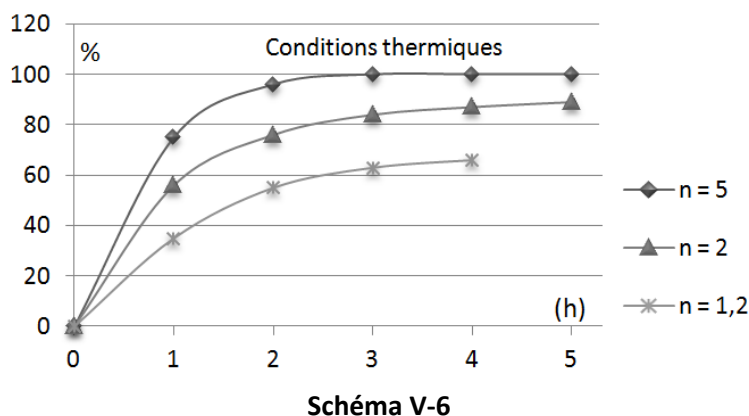
¹⁷⁶ R. Castarlenas, A. Di Giuseppe, J.J. Pérez-Torrente, L.A. Oro, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 211

¹⁷⁷ E.L. Tyson, M.S. Ament, T.P. Yoon, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 2046

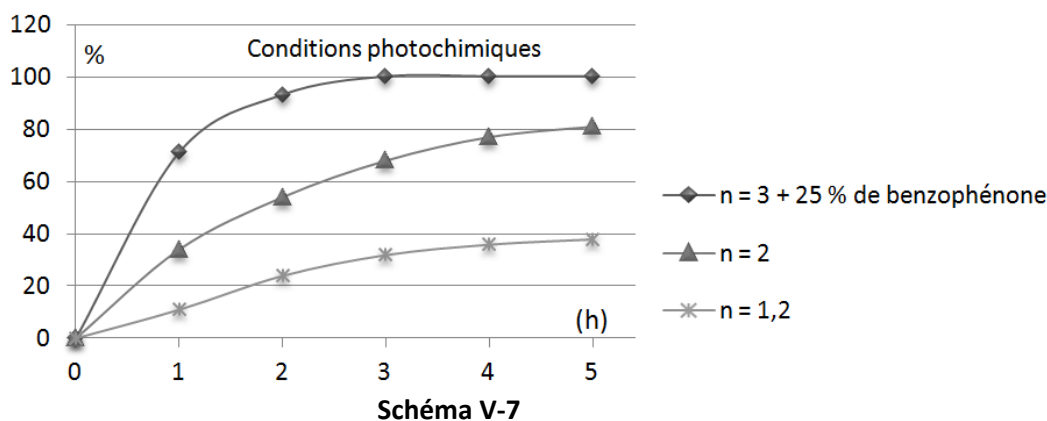
L'initiation radicalaire peut être réalisée de différentes façons. L'obtention d'un radical thiyle à partir d'un thiophénol étant facile, il ne semblait pas indispensable d'ajouter un initiateur chimique dans notre cas. Des conditions photochimiques – réaction réalisée à 0 °C dans l'acétate d'éthyle à une concentration de deux moles par litres – et thermiques – réaction réalisée dans le 4-chlorothiophénol liquide à 80 °C sous air – ont donc été testées (Schéma V-5).



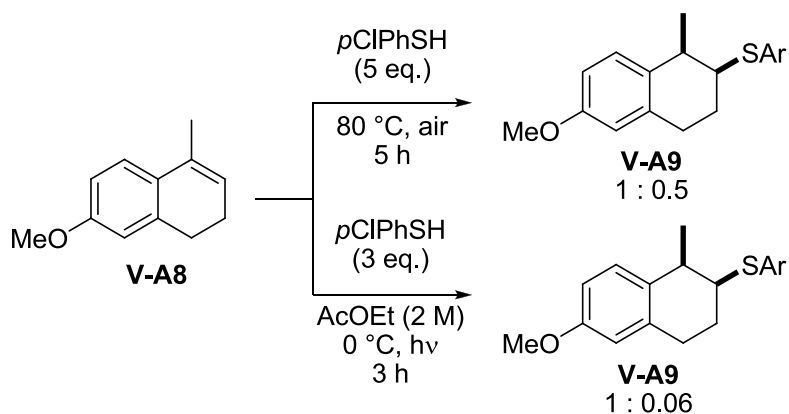
La cinétique de la réaction a pu être suivie par spectroscopie RMN. Par souci de clarté, seule une partie des résultats sera présentée ici. Le premier graphique montre que l'emploi de 5 équivalents de 4-chlorothiophénol en conditions thermiques est nécessaire à l'obtention d'une conversion totale en moins d'une journée (Schéma V-6).



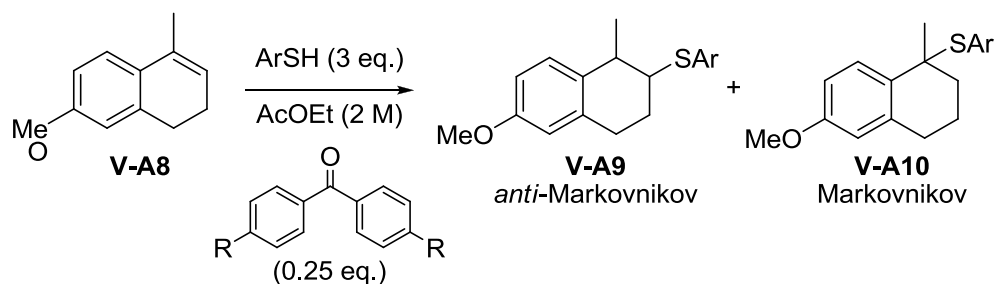
Le second graphique prouve l'effet important de l'ajout d'un photosensibilisateur, la benzophénone, en quantité catalytique sur la vitesse de la réaction initiée par la lumière (Schéma V-7). En conditions photochimiques, la conversion totale peut ainsi être accomplie en seulement 4 h en utilisant 3 équivalents de 4-chlorothiophénol et 25 mol% de benzophénone – contre 8 h dans les mêmes conditions mais en absence de benzophénone et 24 h avec seulement 2 équivalents de 4-chlorothiophénol.



Sur le substrat **V-A6**, qui n'a pas été utilisé pour la suite de notre étude en raison de problèmes de purification, ces deux types de conditions réactionnelles – thermiques ou photochimiques – pourraient sembler équivalentes. Cependant, lorsqu'elles ont été appliquées au dérivé de dihydronaphtalène **V-A8**, l'initiation thermique a mené à une sélectivité *cis/trans* beaucoup plus faible, fournissant un mélange des deux diastéréoisomères dans un ratio 1 : 0.5 contre 1.0 : 0.06 dans le cas de l'initiation photochimique (Schéma V-8). La raison de ce résultat provient vraisemblablement du fait que le radical intermédiaire de type **V-A2** change beaucoup plus rapidement de conformation à 80 °C qu'à 0 °C expliquant ainsi la baisse nette de sélectivité lors de l'étape de réduction (Schéma V-1). Ce sont donc les conditions photochimiques qui ont été gardées pour la suite.



Au cours des différentes réactions qui ont été réalisées au début de ce projet, un certain manque de reproductibilité a été remarqué, notamment lorsque les réactifs employés étaient remplacé par des composés similaires (Schéma V-9). L'addition du radical thiyle sur le substrat **V-A8** fournit le produit de type *anti*-Markovnikov **V-A9**. Cependant, il arrivait que le produit d'addition de Markovnikov **V-A10** – issu de la formation d'un carbocation stabilisé suivie de l'addition du 4-chlorothiophénol – soit observé en proportions variables, devenant parfois même le produit majoritaire (entrée 4).



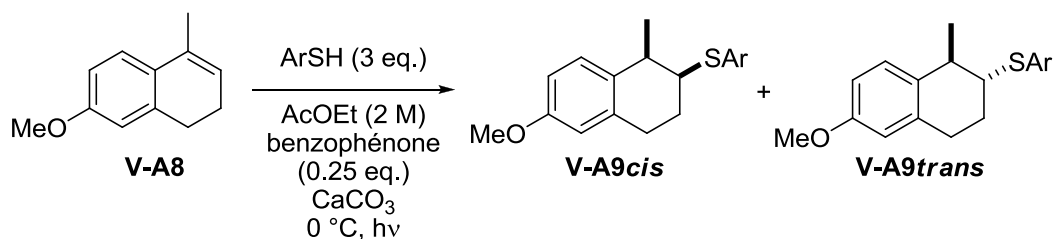
Entrée	Thiol	Benzophénone	Conditions	V-A9 : V-A10
1	4-chlorothiophénol	R = H	0 °C, hv	1.0 : 0.01
2	2,4-dichlorothiophéno	R = H	0 °C, hv	1.0 : 0.7
3	4-chlorothiophéno	R = OMe	0 °C, hv	1.0 : 0.5
4	2,4-dichlorothiophéno	R = OMe	0 °C, hv	0.1 : 1.0
5	2,4-dichlorothiophéno	R = OMe	0 °C, sans hv	1.0 : 0.0

Schéma V-9

Afin d'éviter ce phénomène, problème probablement dû à la formation photo-induite d'une faible quantité d'acide chlorhydrique au cours de la réaction (entrée 5),¹⁷⁸ une base a été ajoutée au milieu réactionnel. Le 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane (DABCO), base azotée compatible avec les réactions radicalaires, a tout d'abord été testé mais sans véritable succès puisque le brut réactionnel, d'ordinaire très propre, était contaminé par de nombreuses impuretés en fin de réaction. Il a donc été remplacé avec succès par 10 mol% de carbonate de calcium, base inorganique insoluble dans l'acétate d'éthyle et inerte dans nos conditions.

Nous avons ensuite voulu étudier l'influence de l'encombrement stérique de dérivés du thiophénol sur la sélectivité de l'étape d'addition avec certains thiols dont nous disposions (Schéma V-10). Le 2-chlorothiophénol, pourtant plus encombré que son homologue substitué en position *para*, ne permet pas d'améliorer le ratio 1.0 : 0.06 déjà observé (entrées 1 et 2). Le 2,4-dichlorothiophénol donne sans véritable surprise le même ratio (entrée 3). Le 2-bromothiophénol améliore très sensiblement la sélectivité mais celle-ci se fait au détriment de la propreté de la réaction et cette solution n'est donc pas intéressante d'un point de vue synthétique (entrée 4).

¹⁷⁸ H.J Cristau, B. Chabaud, A. Chêne, H. Christol, *Synthesis*, **1981**, 11, 892; (b) G. Petrillo, M. Novi, G. Garbarino, C. Dell'Erba, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 4007



Entrée	Thiol	V-A9cis : V-A9trans
1	4-chlorothiophénol	1.0 : 0.06
2	2-chlorothiophénol	1.0 : 0.06
3	2,4-dichlorothiophénol	1.0 : 0.06
4	2-bromothiophénol	1.0 : 0.05

Schéma V-10

Au final, pour des raisons de coût et de minimisation des nuisances olfactives, le 4-chlorothiophénol cristallin a donc été gardé comme seul et unique thiol pour la suite du projet. Les conditions réactionnelles choisies pour l'étape d'addition radicalaire sont donc les suivantes : le substrat de départ est mis à réagir à 0 °C dans l'acétate d'éthyle à une concentration de 2 moles par litre, en présence de 3 équivalents de 4-chlorothiophénol, de 10 mol% de carbonate de calcium et d'une quantité catalytique d'une benzophénone (5 à 25 mol%). Cette dernière est choisie de façon à faciliter la purification du produit final en fonction de la polarité du substrat.

Les deux étapes suivantes n'ont pas nécessité d'optimisation. L'oxydation du thioéther en sulfoxyde a été réalisée de façon classique par action d'un équivalent de l'acide métachloroperbenzoïque dans le dichlorométhane à 0 °C.¹⁷⁹ La *syn*-élimination a, quant à elle, été accomplie au reflux du toluène ou du xylène. Deux équivalents de triéthylamine sont ajoutés au milieu réactionnel afin d'éviter toute isomérisation des produits finaux et pour détruire l'acide sulfénique formé.

¹⁷⁹ W.W. Lin, Y.J. Jang, Y. Wang, J.T. Liu, S.R. Hu, L.Y. Wang, C.F. Yao, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1984

B. Résultats

1. Doubles liaisons conjuguées à un cycle aromatique

a) Obtention d'alcènes disubstitués

Comme il l'a été expliqué précédemment, nous avons commencé à effectuer cette séquence d'isomérisation sur des substrats dont la double liaison carbone-carbone était conjuguée à un cycle benzénique afin de faciliter l'étape d'addition radicalaire. Les produits de départ employés de type **V-A1** sont aisément accessibles à partir de cétones commerciales par une séquence d'addition d'une espèce organométallique suivie d'une déshydratation ou une séquence réaction de Réformatsky – déshydratation, puis réduction éventuelle du produit obtenu (Schéma V-11).

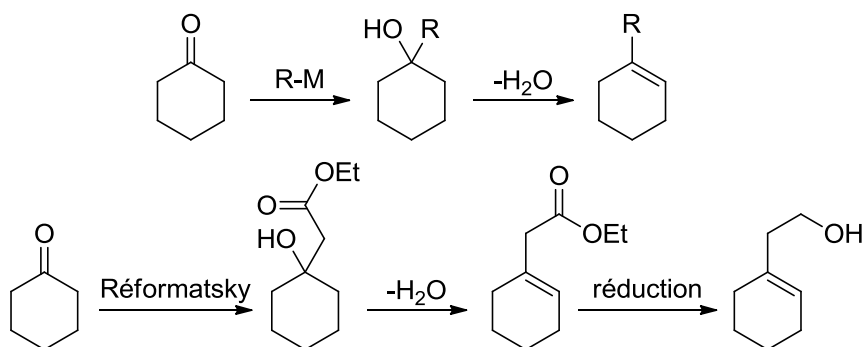


Schéma V-11

Les produits d'addition **V-B1a-k** sont obtenus avec de très bons rendements compris entre 86 et 98 % et des sélectivités *cis/trans* de 66 : 34 à 100 : 0 (Schéma V-12). La réaction fonctionne ainsi très bien pour les produits différemment substitués **V-B1a-c**. Lorsque le groupement méthyle est remplacé par un groupement plus encombrant (propyle, butyle, 2-hydroxyéthyle ou méthylester), la sélectivité de la réaction baisse rapidement comme le montrent les exemples **V-B1d-f** et **V-B1k**. Ce résultat peut s'expliquer de la façon suivante : plus la chaîne R₁ portée par le radical intermédiaire de type **V-A2** sera encombrante, plus elle aura tendance à se placer en *trans* du groupement thioéther (Schéma V-1). Elle entrera donc en compétition avec ce dernier pour diriger l'étape de réduction, augmentant ainsi la proportion d'isomère *trans* formé. Enfin, la réaction s'applique également aux dérivés de cyclopentènes et de cycloheptènes mais on note une chute de la sélectivité, en particulier dans le cas des cycles à sept chaînons **V-B1i** et **V-B1j**. On notera également que tous les produits ont été obtenus en 2 à 5 h de réaction mis à part les composés **V-B1f** (27 h), **V-B1i** (20 h) et **V-B1j** qui a nécessité un large excès de thiophénol et 36 h de réaction à 40 °C pour parvenir à complète conversion.

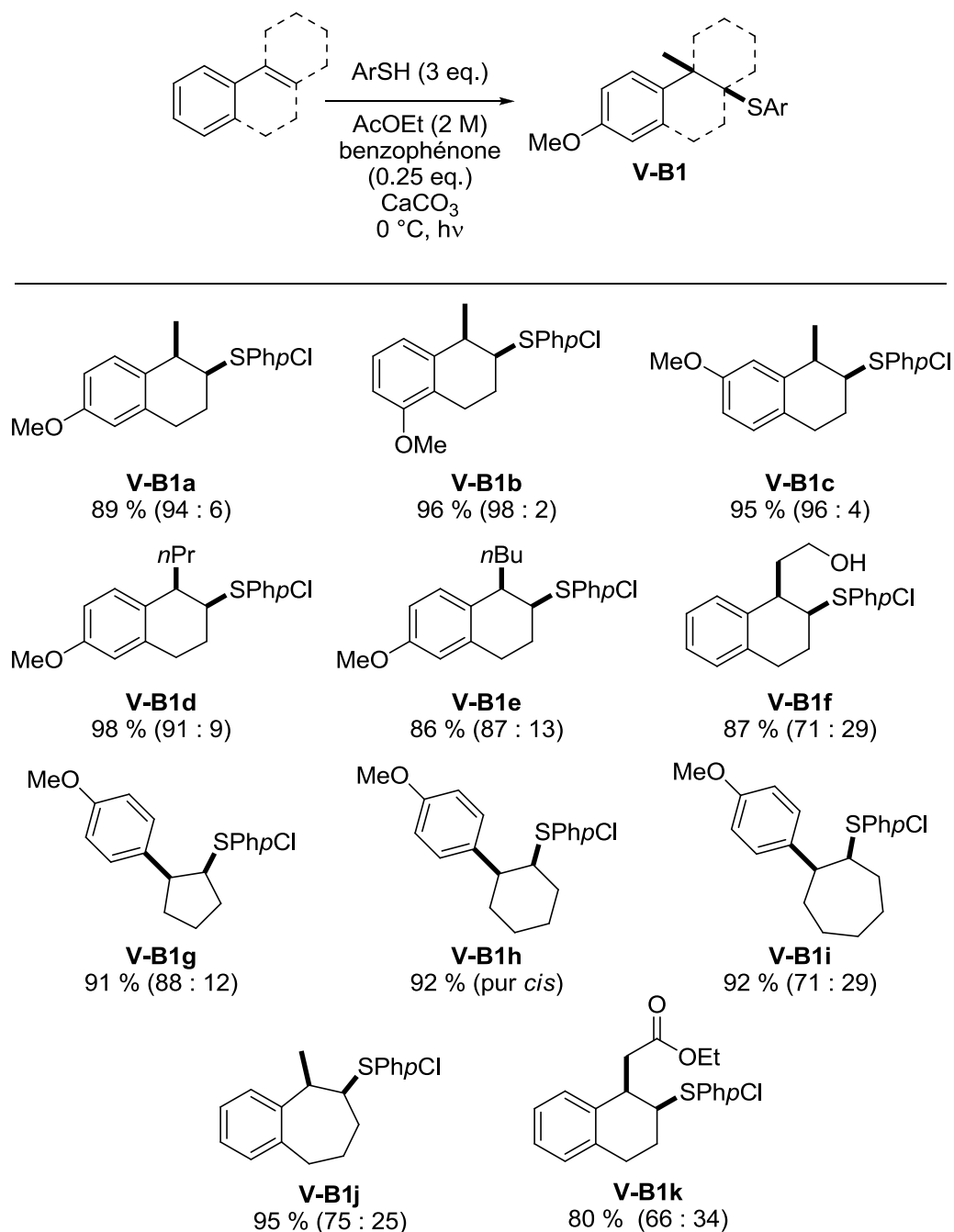


Schéma V-12

Avec ces thioéthers en main, la suite de la séquence a pu être réalisée. Les sulfoxydes intermédiaires, obtenus de façon quasi quantitative par action de l'acide métachloroperbenzoïque, n'ont jamais été isolés et ont été directement mis à réagir dans le toluène ou le xylène au reflux. Ces deux étapes fournissent les produits attendus **V-B2a-j** avec des rendements compris entre 63 et 85 % (Schéma V-13). Dans tous les cas – sauf pour **V-B2f** qui est le seul exemple pour lequel l'isomère *cis* du thioéther a pu être séparé par chromatographie de l'isomère *trans* – les ratios observés entre les alcènes disubstitués désirés et leurs isomères trisubstitués sont les mêmes que ceux observés entre produits *cis* et *trans* pour les substrats de départ. Les thioéthers *trans* effectuant la *syn*-élimination

majoritairement par abstraction de l'hydrogène activé en position benzylique, ce résultat tend à montrer l'absence d'isomérisation *in situ* des produits de la réaction et qui est garantie par la présence d'un excès de triéthylamine dans le milieu.

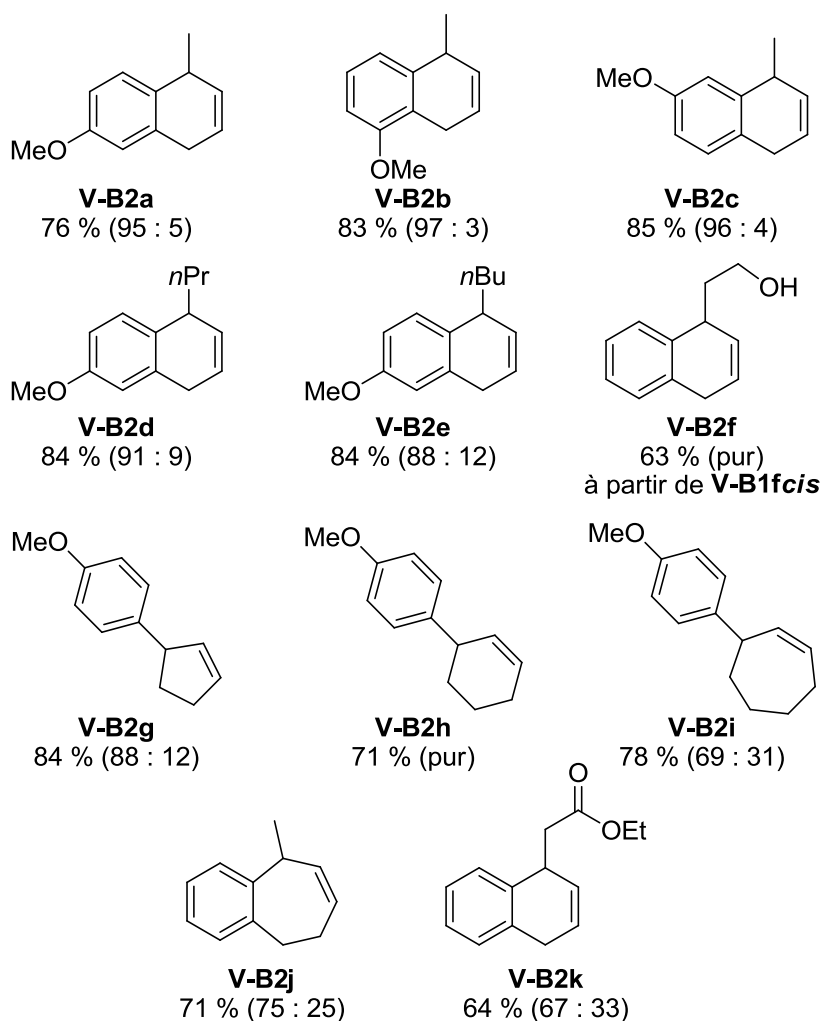
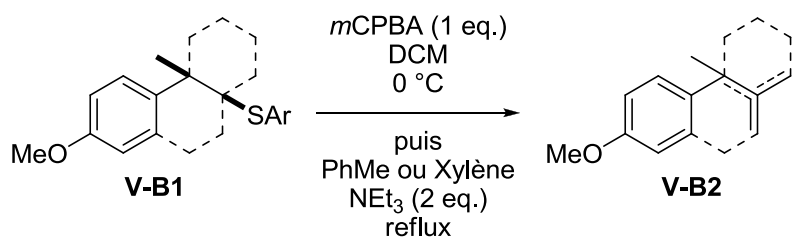


Schéma V-13

b) Des résultats inattendus

Suite à ces exemples, nous avons tenté de réaliser la même séquence réactionnelle sur des éthers d'énol ou des énamines. L'idée était de pouvoir transformer une cétone en alcool ou en amine allylique (Schéma V-14).

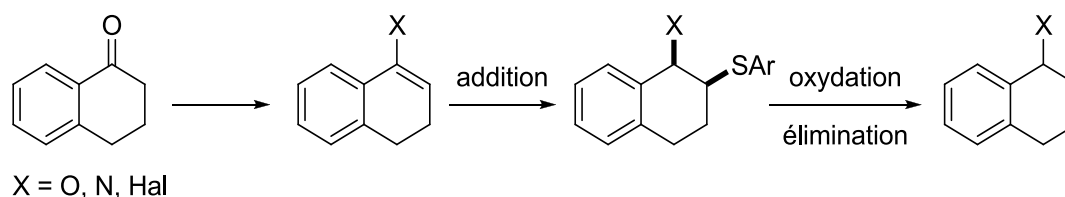


Schéma V-14

L'acétate de vinyle **V-B3**, obtenu à partir de l' α -tétralone,¹⁸⁰ a ainsi été mis à réagir dans les conditions d'addition radicalaire du 4-chlorothiophénol (Schéma V-15). On obtient alors le thioéther désiré **V-B4** avec un rendement de 78 % et une excellente sélectivité de 1 : 0.02 en faveur de l'isomère *cis*. L'oxydation de ce dernier se déroule ensuite normalement mais l'élimination thermique fournit le naphthalène **V-B5**, produit de la double élimination des groupements sulfoxyde et acétate.

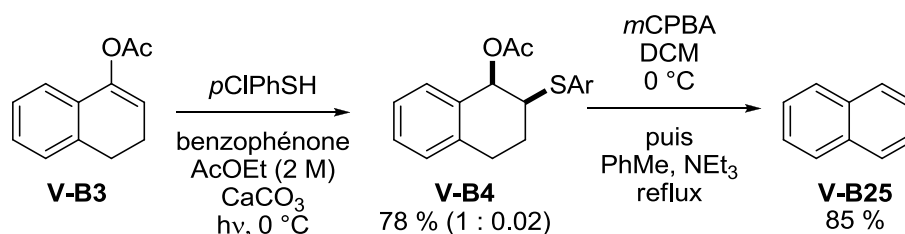
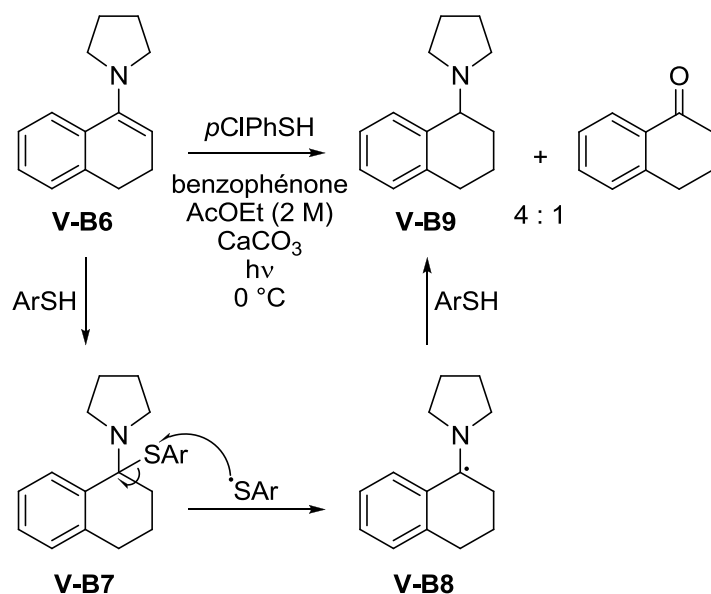


Schéma V-15

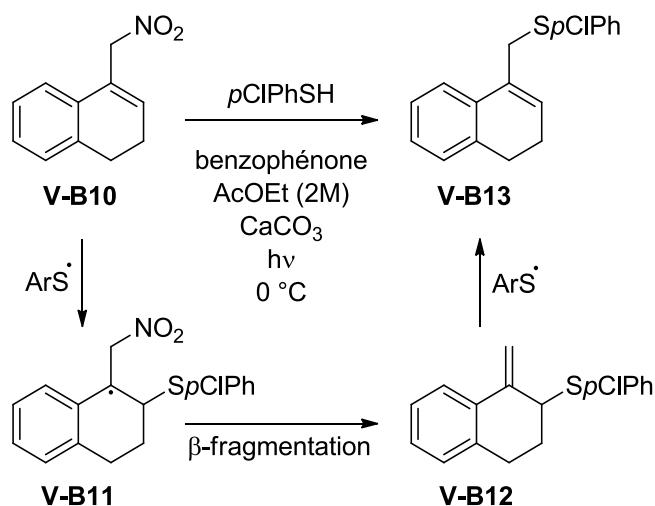
De façon similaire, l'énamine **V-B6** a elle aussi été mise à réagir dans les conditions d'addition du 4-chlorothiophénol (Schéma V-16).¹⁸¹ Le groupement pyrrolidine n'étant pas un bon groupe partant, nous pensions éviter le problème rencontré avec l'acétate **V-B3**. De façon surprenante, seuls deux produits inattendus ont été obtenus. L' α -tétralone, sûrement issue de l'hydrolyse du substrat initial, et l'aminotétraline **V-B9**. Notre hypothèse est que l'énamine de départ subit l'addition de Markovnikov du thiophénol pour mener au composé **V-B7**, l'atome d'azote enrichissant suffisamment la double liaison pour que l'acidité du thiol suffise à permettre cette réaction. Un radical thiyle pourrait ensuite venir effectuer une S_H2 sur la liaison carbone-soufre générant le radical stabilisé **V-B8** qui serait ensuite réduit en produit final **V-B9**. Une solution à ce problème pourrait consister à remplacer le substituant pyrrolidine par un amide mais, comme nous le verrons par la suite, cette solution ne s'est pas révélée efficace.

¹⁸⁰ P.D. Gardner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 4321

¹⁸¹ L. Mussons, C. Raposo, F. Torre, J.R. Moran, C. Caballero, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 4077



D'autre part, la même réaction effectuée sur le composé **V-B10**, possédant une fonction nitro en position allylique, n'a pas permis l'obtention du produit désiré (Schéma V-17).¹⁸² En effet, le groupement nitro est un bon groupe partant radicalaire et nous supposons que le radical adduit de la première addition **V-B11** subit une β -fragmentation menant à l'alcène **V-B12**. Ce dernier subit alors à son tour une réaction de type S_H2' : séquence constituée d'une addition d'un radical thiyle suivie par une β -fragmentation menant au composé observé **V-B13**.



Pour les résultats obtenus avec les dérivés de 1,2-dihydronaphtalènes 1,4-disubstitués de type **V-B14** (Schéma V-18), le lecteur est invité à se reporter au Chapitre 4 (Schéma IV-55). Ces derniers ne semblent pas permettre l'obtention d'une bonne sélectivité pour le produit

¹⁸² B. Barlaam, J. Boivin, L. Elkaim, S. Elton-Farr, S.Z. Zard, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 1675

désiré, ce qui est probablement dû à une compétition intramoléculaire entre la gêne stérique engendrée par le groupement R d'une part et par le groupement thioéther d'autre part.

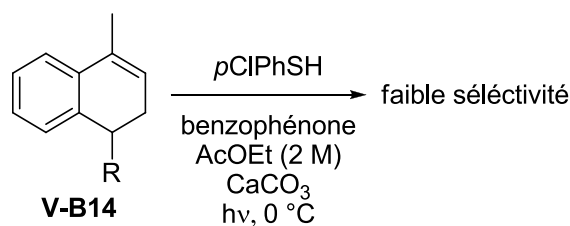


Schéma V-18

Enfin, trois substrats se sont montrés parfaitement inertes face à l'addition du radical thiyle et ce malgré l'utilisation de conditions beaucoup plus dures : emploi de 6 équivalents de 4-chlorothiophénol à 80 °C pendant 24 h (Schéma V-19).

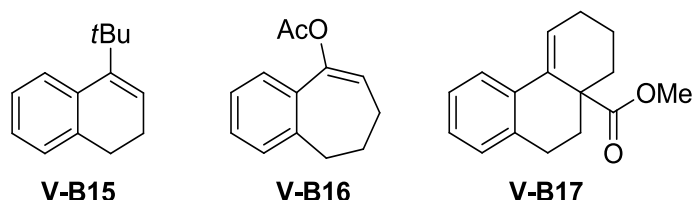


Schéma V-19

2. Doubles liaisons non conjuguées à un cycle aromatique

Le paragraphe précédent a présenté une partie de l'étendue et des limitations de cette méthode d'isomérisation contra-thermodynamique de doubles liaisons carbone-carbone endocycliques trisubstituées. Cependant, elle n'a été appliquée qu'à des substrats pour lesquels le radical intermédiaire issu de l'addition du thiyle était à la fois tertiaire et benzylique. Nous avons donc voulu tester d'autres substrats possédant une structure cyclohexène substituée, tout en sachant que les conditions nécessaires à l'étape d'addition radicalaire seraient très certainement plus dures que dans le cas des dérivés de 1,2-dihydronaphtalènes (Schéma V-20).

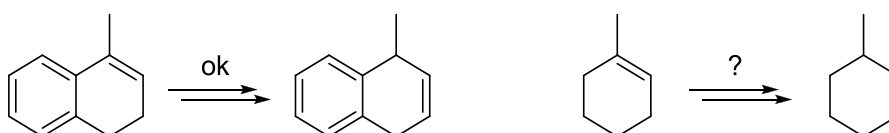


Schéma V-20

Le (\pm)- α -terpinéol a ainsi pu être converti en thioéther **V-B18**. Les conditions employées précédemment n'étant pas suffisamment efficaces, il a fallu utiliser 5 équivalents de 4-chlorothiophénol et augmenter la température jusqu'à 25 °C pour obtenir une vitesse de conversion satisfaisante. Le produit désiré est alors obtenu après 24 h avec un rendement de 72 % – 91 % en tenant compte du substrat initial n'ayant pas réagi – et une sélectivité de 95 : 5 en faveur de l'isomère attendu (Schéma V-21). Contrairement aux résultats observés dans les essais effectués lors de la synthèse du pseudoptéroxazole, la sélectivité est ici très bonne et provient sûrement du fait que le cycle **V-B18** peut adopter une vraie conformation chaise. La suite de la séquence se déroule sans incident et on obtient au final le cyclohexène **V-B19** dans un ratio 96 : 4 avec le (\pm)- α -terpinéol et avec un rendement de 67 %.

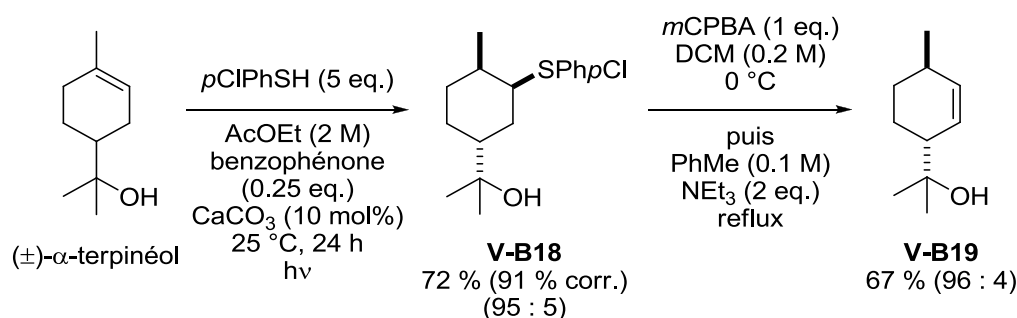


Schéma V-21

D'autre part, le composé **V-B20** a lui aussi pu être utilisé avec succès (Schéma V-22). Après 36 h de réaction à 30 °C, le thioéther attendu **V-B21** est obtenu avec un rendement de 75 %.

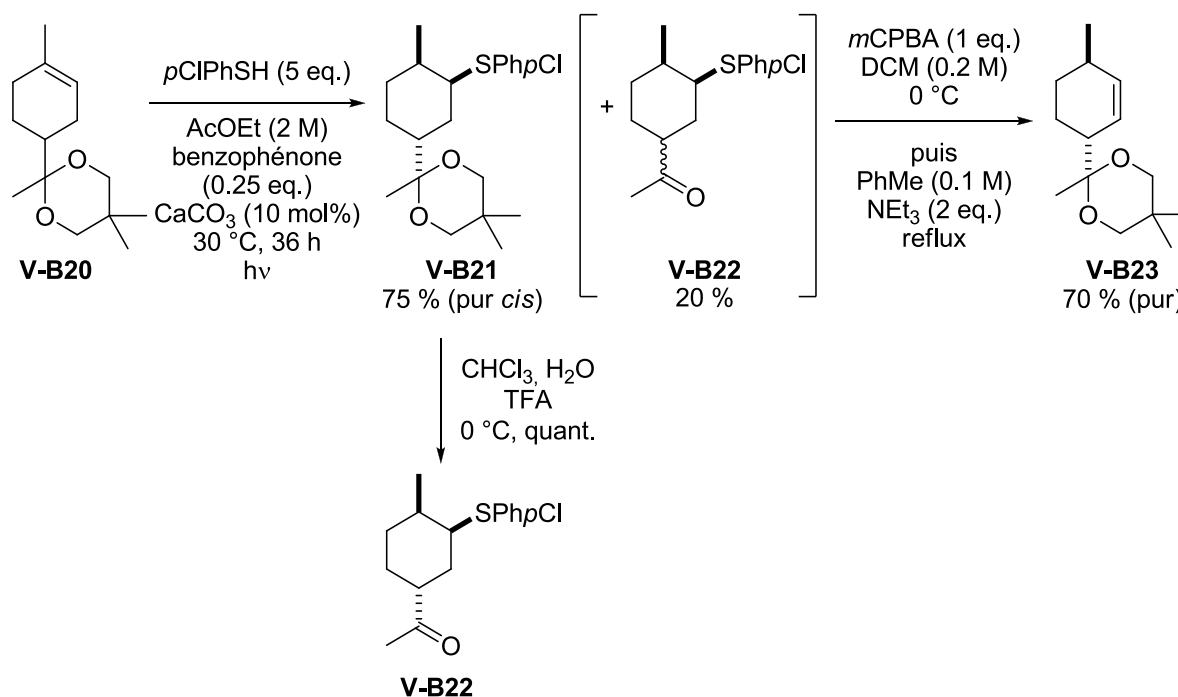


Schéma V-22

Ce rendement, un peu plus faible que ceux observés jusqu'ici, s'explique par l'obtention de 20 % de la cétone **V-B22** issue de l'hydrolyse *in situ* des acétals **V-B20** et **V-B21**. Le spectre RMN du composé **V-B21** ne permettant pas de confirmer sa stéréochimie relative, ce dernier a été déprotégé dans les conditions douces décrites au Chapitre 4 (Schéma IV-33) afin d'éviter toute épimérisation de la cétone **V-B22** ainsi synthétisée. L'analyse RMN de cette dernière a permis de confirmer la stéréochimie relative des différents centres asymétriques. La suite de la séquence réactionnelle effectuée sur le thioéther **V-B21** a facilement mené au cyclohexène attendu **V-B23** avec un bon rendement de 70 %.

Ces deux premiers résultats permettent de vraiment mesurer l'effet de l'encombrement stérique généré par le 4-chlorothiophénol sur l'intermédiaire **V-A2** ainsi que l'importance de la cinétique de réduction de ce dernier par le thiophénol (Schéma V-1). En effet, les thioéthers synthétisés **V-B18** et **V-B21** sont obtenus avec de très bonnes sélectivités *cis/trans*. À titre de comparaison, l'utilisation d'un thiol aliphatique moins encombrant et moins bon donneur d'hydrogène par Yoon *et coll.* ne leur a permis d'obtenir – dans des conditions réactionnelles très proches et sur un substrat équivalent – qu'une sélectivité 5 : 1 en faveur de l'isomère *trans* dans le cas de l'hydrothiolation du 1-méthylcyclohex-1-ène (Schéma V-23).¹⁷⁷

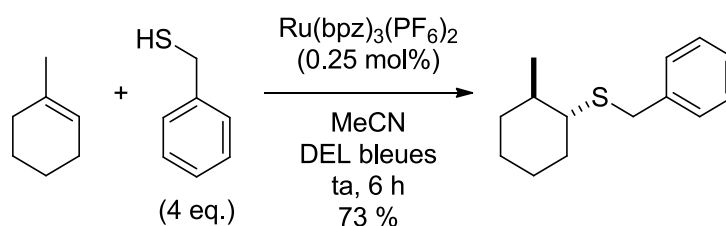


Schéma V-23

Nos premiers résultats encourageants nous ont menés à tester d'autres substrats. L'expérience ayant déjà prouvé la trop grande richesse des énamines pour l'étape d'addition radicalaire (Schéma V-16), nous l'avons remplacé par un groupement énamide en le composé **V-B24** (Schéma V-24). Ce dernier ne fournit pas le produit attendu mais le vinylthioéther **V-B25** et l'amide **V-B26** de façon quantitative après 24 h de réaction à 80 °C. Selon toutes vraisemblances, cette réaction est ionique et passe par l'intermédiaire **V-B27** issu d'une addition de Markovnikov.

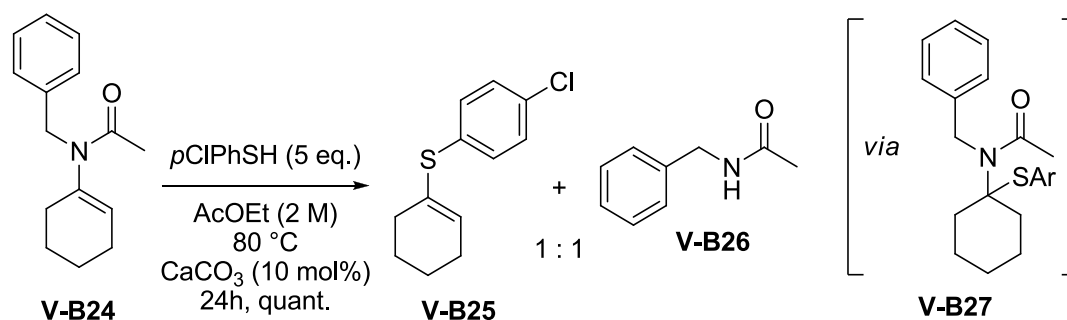


Schéma V-24

Mis à réagir dans les conditions d'addition radicalaire, le (-)-myrténol et le (-)-nopol n'ont pas permis d'obtenir les thioéthers attendus mais l'aldéhyde **V-B28** et le composé tricyclique **V-B29** (Schéma V-25). Le premier est sûrement issu d'une isomérisation ionique du (-)-myrténol alors que le second provient probablement d'un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$ sur le thioéther issu de l'addition radicalaire du 4-chlorothiophénol sur le (-)-nopol.

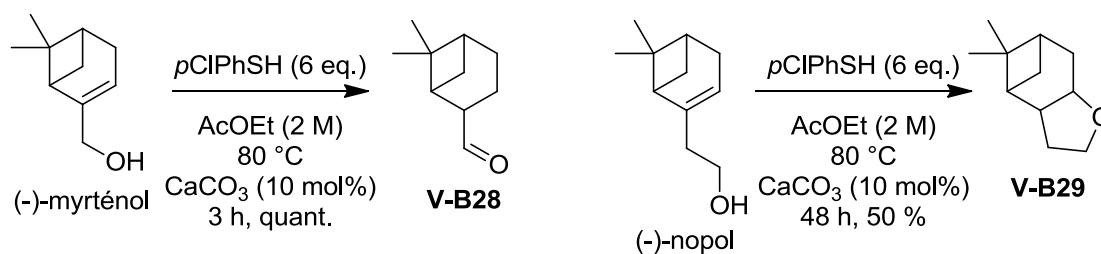


Schéma V-25

Enfin, cinq substrats se sont montrés parfaitement inertes face à l'addition du radical thiyle et ce malgré l'emploi de conditions beaucoup plus dures : utilisation de 10 équivalents de 4-chlorothiophénol à 90°C pendant 24 h (Schéma V-26).

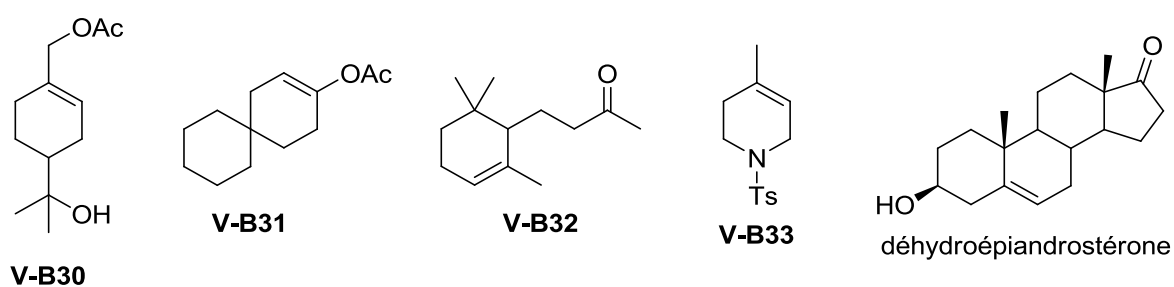


Schéma V-26

C. Conclusion et perspectives

Ce chapitre a montré la viabilité de notre méthode d'isomérisation contra-thermodynamique de doubles liaisons carbone-carbone endocycliques trisubstituées sur des dérivés de dihydronaphtalènes ou de cyclohexènes. Des conditions efficaces pour l'étape d'hydrothiolation ont été trouvées et permettent l'accès aux thioéthers désirés avec de bons rendements et des sélectivités *cis/trans* de bonnes à excellentes. La séquence oxydation/*syn*-élimination fournit ensuite les isomères attendus avec de bons rendements.

Cependant, cette méthode connaît aussi ses limites comme l'ont prouvé les exemples présentés et pour lesquels des réactions parasites ioniques ou radicalaires ont lieu. De plus amples expériences seraient nécessaires à une bonne compréhension des raisons expliquant l'étonnante absence de réactivité de certains substrats.

Enfin, le bon contrôle stéréochimique lors de l'étape d'hydrothiolation radicalaire ouvre une nouvelle possibilité. En effet, les thioéthers de type **V-C1** pourraient être convertis en organolithiens **V-C2** par action du lithium métal. À basse température, cette espèce ne devrait pas s'épimériser et l'addition d'un électrophile au milieu devrait conduire aux composés de type **V-C3** possédant trois centres asymétriques, deux étant contrôlés par le premier en seulement deux étapes.

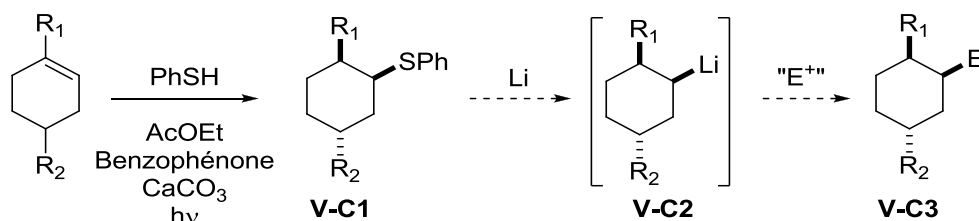
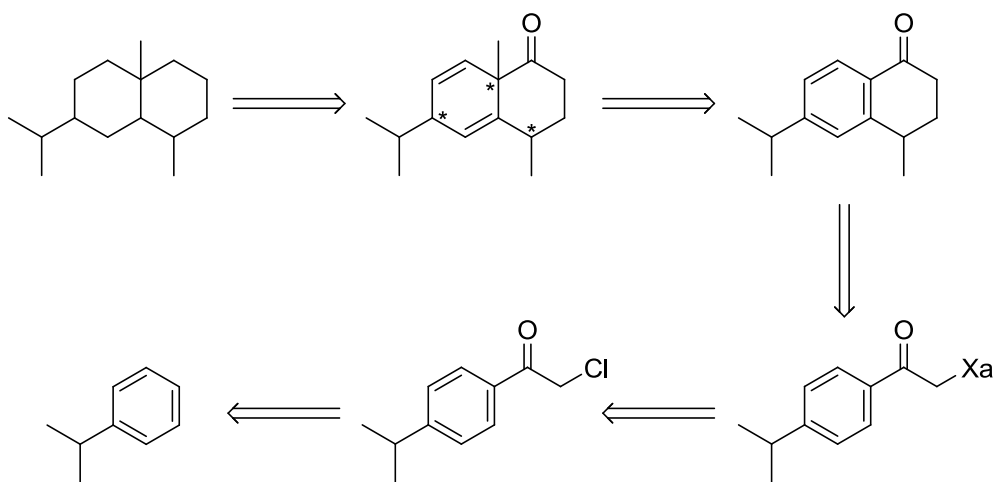


Schéma V-27

VI. Approche à la Synthèse des Sesquiterpènes de Type Eudesmane

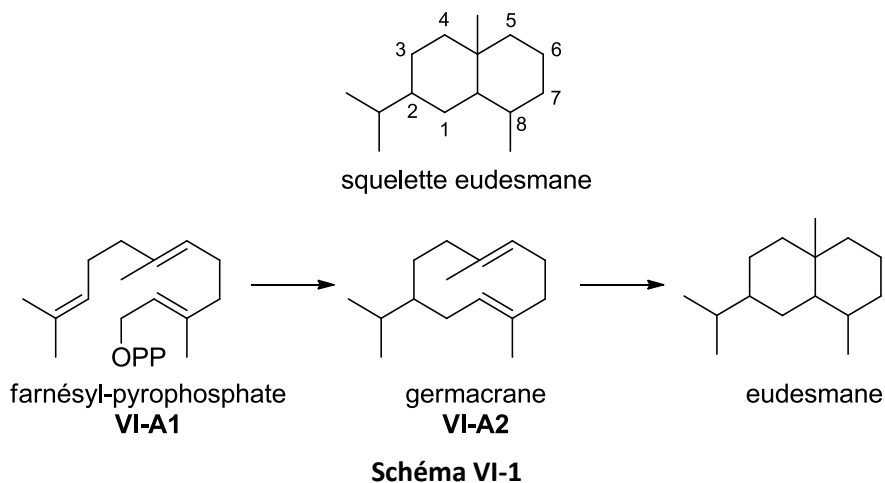


A. Introduction

1. Les eudesmanes

a) Une famille riche

Les sesquiterpènes de type eudesmane – partageant tous le squelette commun de type 2-isopropyl-4a,8-diméthyl-décahydronaphtalène – forment une vaste famille de composés extraits des plantes de la famille des *Asteraceae* comptant plus de 13000 espèces pour plus de 1500 genres (Schéma VI-1). Plus de mille eudesmanoïdes ont été identifiés à ce jour.¹⁸³ Ils sont biosynthétisés à partir du farnésyl-pyrophosphate **VI-A1** via le squelette des germacrane **VI-A2**.



De nombreux membres de cette famille présentent des activités biologiques intéressantes (Schéma VI-2). On trouve ainsi des dérivés antibactériens (l'acide (+)-3-oxocostusique **VI-A3**,¹⁸⁴ la (+)-isolantalactone **VI-A4**),¹⁸⁵ anticancéreux (le composé **VI-A5**),¹⁸⁶ anti-VIH (le composé **VI-A6**)¹⁸⁷ ou bien encore des inhibiteurs de production d'oxyde nitrique (le (+)-oxyphyllanène D **VI-A7**).¹⁸⁸

¹⁸³ Q.X. Wu, Y.P. Shi, Z.J. Jia, *Nat. Prod. Rep.*, **2006**, 23, 699

¹⁸⁴ M.M. Al-Dabbas, F. Hashinaga, S.A.M. Abdelgaleil, T. Sukanuma, K. Akiyama, H. Hayashi, J. *Ethnopharmacology*, **2005**, 97, 237

¹⁸⁵ Z. Stojanovic-Radic, L. Comic, N. Radulovic, P. Blagojevic, M. Denic, A. Miltojevic, J. Rajkovic, T. Mihajilov-Krstev, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **2012**, 31, 1015

¹⁸⁶ J.L. Lang, Y.P. Shi, *Phytochemistry*, **2012**, 76, 124

¹⁸⁷ A. Chareonkla, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, C. Yoosook, J. Kasisit, C. Napaswad, P. Tuchinda, *Fitoterapia*, **2011**, 82, 534

¹⁸⁸ J. Xu, C. Ji, Y. Zhang, J. Su, Y. Li, N. Tan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 1660

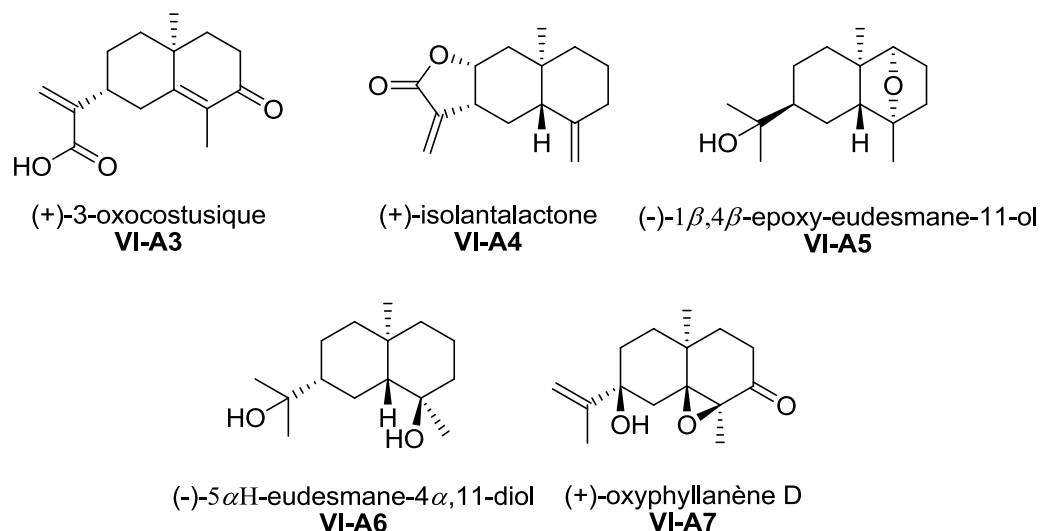


Schéma VI-2

b) Quelques exemples de synthèses

Malgré la relative faible masse molaire des eudesmanes, la rigidité de leur squelette ainsi que la présence du centre quaternaire en C_{4a} en font des défis pour les chimistes organiciens. Leur intérêt en tant que molécules biologiquement actives a conduit de nombreux groupes de recherches à s'intéresser à la synthèse totale de ce type de composés.¹⁸⁹ Beaucoup sont des héli-synthèses¹⁹⁰ ou des synthèses totales utilisant une réaction de Diels-Alder comme étape clé pour permettre le contrôle des différents centres asymétriques.¹⁹¹

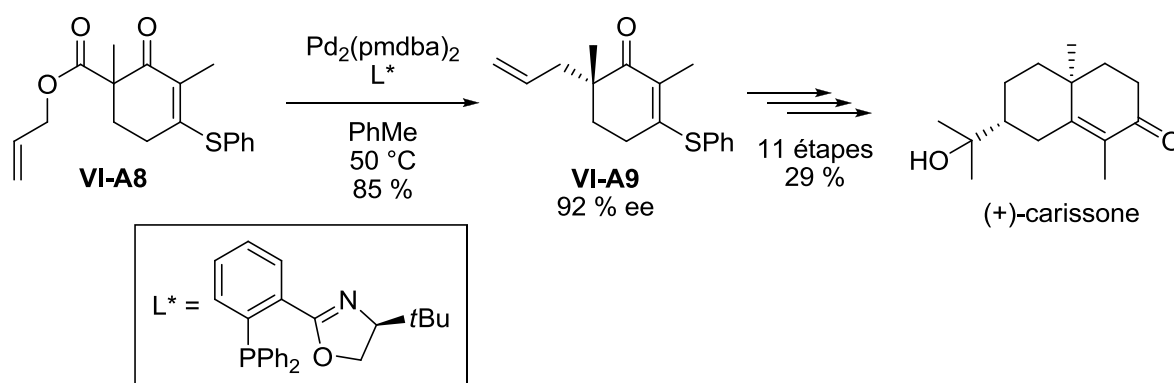


Schéma VI-3

¹⁸⁹ (a) M.A. Schwartz, A.M. Willbrand, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1359; (b) Z. Xiong, J. Yang, Y. Li, *Tetrahedron Asymmetry*, **1996**, 7, 2607; (c) Y. Aoyama, Y. Araki, T. Konoike, *Synlett*, **2001**, 9, 1452

¹⁹⁰ (a) A.R. Pinder, R.A. Williams, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2773; (b) P. Ceccherelli, M. Curini, M.C. Marcotullio, O. Rosati, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 3071; (c) L. Cardona, B. Garcia, E. Gimenez, J.R. Pedro, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 851

¹⁹¹ (a) D.F. Taber, S.A. Saleh, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 2361; (b) T.S. Chou, S.J. Lee, N.K. Yao, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 4113; (c) B. Frey, S. Hünig, M. Koch, H.U. Reissig, *Synlett*, **1991**, 854

Assez récemment, Stolz *et coll.* ont utilisé une alkylation énantiosélective catalysée au palladium pour créer le centre stéréogénique au niveau du futur carbone C_{4a} afin de réaliser une synthèse totale énantiosélective de la (+)-carissone (Schéma VI-3).¹⁹² Lors de l'étape clé, l'ester allylique **VI-A8** est transformé en cyclohexènone **VI-A9** avec un rendement de 85 % et un excès énantiomérique de 92 %.

De toutes les synthèses accomplies aujourd'hui, celle réalisée par Baran et Chen en 2009 est l'une des plus efficaces et versatile.¹⁹³ En choisissant le dihydrojunénol **VI-A10** en tant qu'intermédiaire commun, ils ont pu accéder à quatre autres molécules de type eudesmane par oxydation sélective de différentes liaisons carbone-hydrogène (Schéma VI-5 et Schéma VI-6).

La synthèse de l'intermédiaire commun **VI-A10** est basée sur l'addition de Michael organo-catalysée de l'isovaléraldéhyde **VI-A11** sur la méthylvinylcétone (Schéma VI-4).¹⁹⁴ La cyclisation intramoléculaire de l'adduit de Michael en présence d'hydroxyde de lithium permet alors d'obtenir la cryptone **VI-A12** avec un rendement de 63 % et un excès énantiomérique de 89 %. Cette dernière est alors mise à réagir avec du diiode en présence de pyridine générant l'iodure vinylique **VI-A13** de façon quantitative.

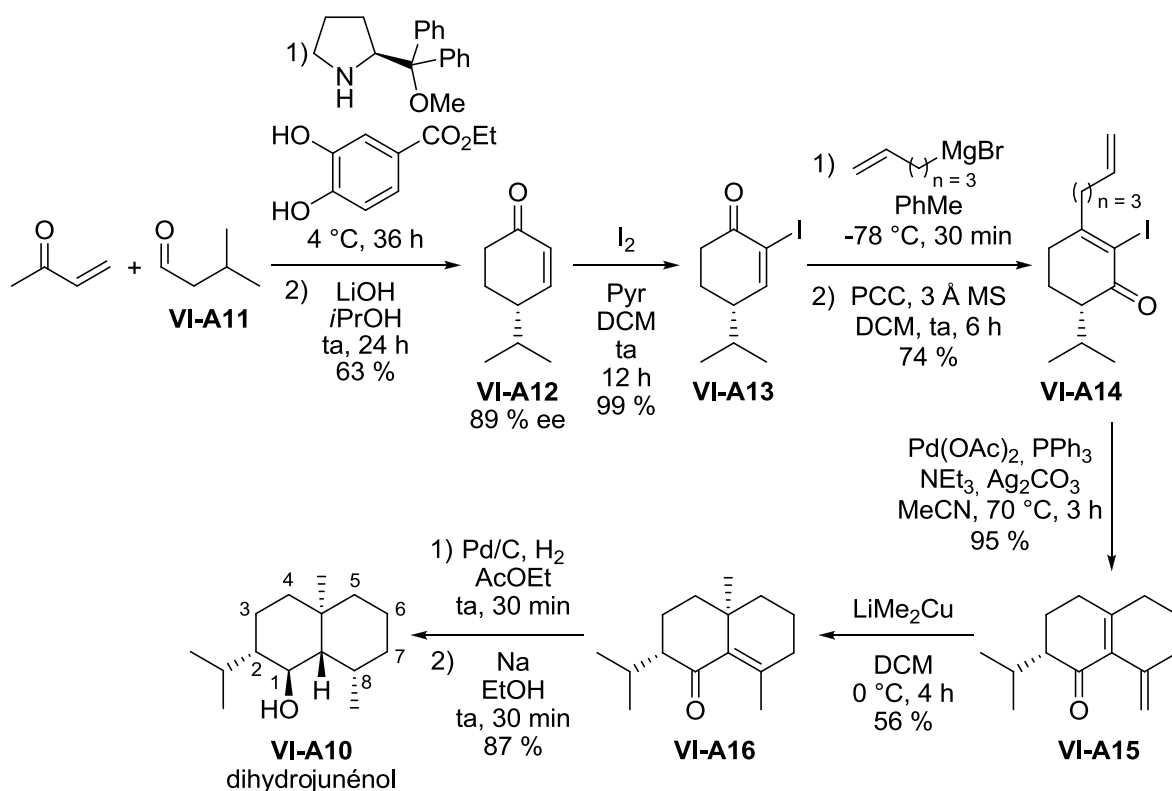


Schéma VI-4

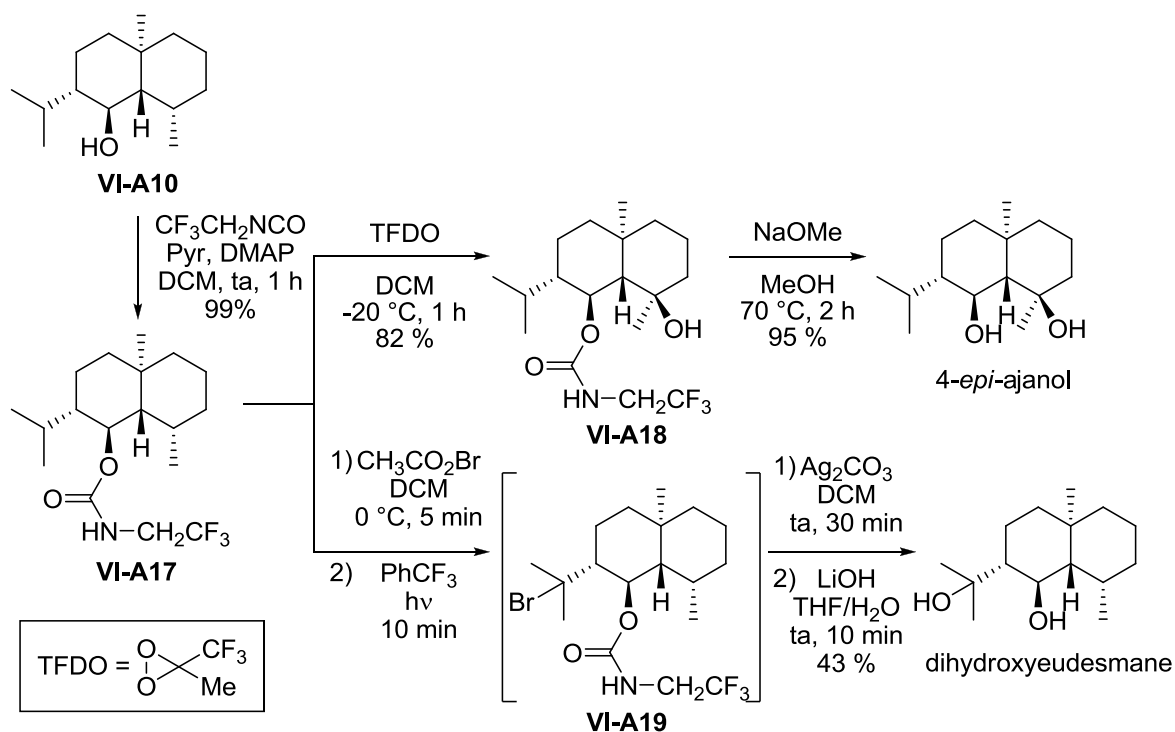
¹⁹² S.R. Levine, M.R. Krout, B.M. Stolz, *Org Lett.*, **2009**, *11*, 289

¹⁹³ K. Chen, P.S. Baran, *Nature*, **2009**, *459*, 824

¹⁹⁴ Y.Chi, S.H. Gellman, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4253

L'addition du bromure de pent-4-énylmagnésium sur la cétone du composé **VI-A13** suivie par la transposition 1-3 de l'alcool allylique quaternaire par le chlorochromate de pyridinium puis par l'oxydation de l'alcool secondaire ainsi obtenu fournit l'énone cyclique **VI-A14** avec un rendement de 74 % sur deux étapes. L'iodure vinylique **VI-A14** est alors engagé dans une réaction de Heck intramoléculaire. Cette dernière mène à la formation du bicycle **VI-A15** avec un rendement de 95 %. L'addition 1,4 régio- et stéréosélective du diméthylcuprate de lithium sur le composé **VI-A15** permet alors d'accéder à l'énone bicyclique **VI-A16** avec un rendement de 56 %. Ensuite, une première étape de réduction de la double liaison endocyclique par hydrogénation catalysée au palladium sur charbon, suivie d'une seconde réduction de la fonction carbonyle par action du sodium métal, permet la formation contrôlée des trois centres asymétriques (C₁, C₈ et C_{8a}) et fournit le dihydrojuguénol **VI-A10** avec un rendement de 87 %. La synthèse de cet intermédiaire clé est ainsi réalisée de manière énantiosélective à l'échelle du gramme avec un rendement global de 21 % sur neuf étapes.

Afin d'accéder à différents analogues d'eudesmanes de degrés d'oxydation plus élevés, Baran et Chen ont ensuite entrepris d'effectuer l'oxydation sélective de différentes liaisons carbone-hydrogène du dihydrojunenol **VI-A10** (Schéma VI-5). Tout d'abord, la fonction alcool de ce dernier est transformée en carbamate de 2,2,2-trifluoroéthyle **VI-A17** par action de l'isocyanate correspondant avec un rendement de 99 %.



Cette modification a deux utilités : diminuer la densité électronique des atomes environnants et servir de groupement directeur pour la suite. De là, l'utilisation de méthyl(trifluorométhyl)dioxirane conduit sélectivement à la formation de l'alcool **VI-A18** avec un rendement de 82 %.¹⁹⁵ La déprotection du carbamate fournit alors le 4-*epi*-ajanol avec un rendement de 95 %. Parallèlement à cela, en utilisant une méthode préalablement développée dans son laboratoire basée sur l'utilisation du groupement directeur *N*-2,2,2-trifluoroéthylcarbamate,¹⁹⁶ Baran a pu synthétiser le dihydroxyeudesmane avec un rendement de 43 % sur quatre étapes. La séquence débute par une réaction d'Hofmann-Löffler-Freytag modifiée suivie d'un traitement avec le carbonate d'argent et d'une déprotection du carbamate pour fournir sélectivement le 1,3-diol-*syn*.

La même séquence a été appliquée sur l'alcool **VI-A18** pour synthétiser le pygmal avec un rendement de 52% pour les quatre étapes (Schéma VI-6). Le composé **VI-A20**, intermédiaire de la synthèse précédente, a aussi pu être utilisé pour la synthèse de deux autres eudesmanoïdes.

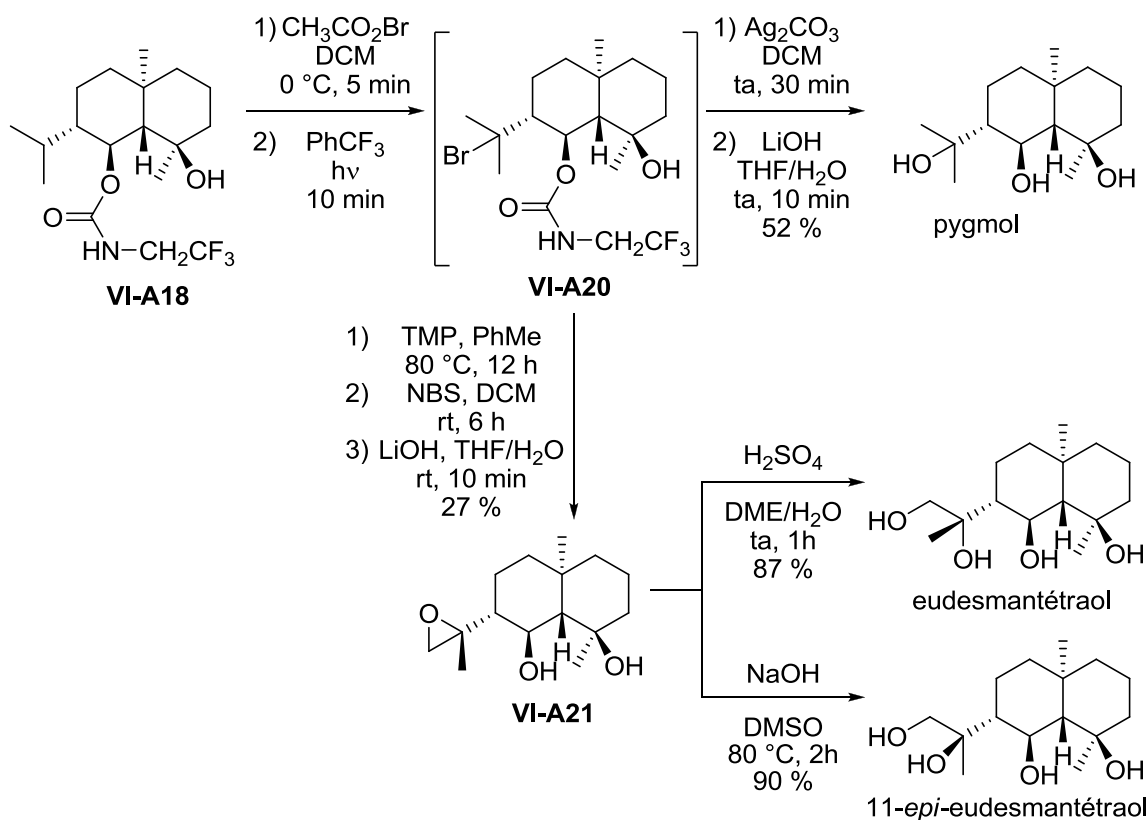


Schéma VI-6

L'élimination du brome par la tétraméthylpipéridine génère une double liaison carbone-carbone. La cyclisation du carbamate sur cette instauration – activée par le *N*-bromosuccinimide – suivie de l'hydrolyse par l'hydroxyde de lithium fournit l'époxyde

¹⁹⁵ R. Curci, L. d'Accolti, C. Fusco, *Acc. Chem Res.*, **2006**, 39, 1

¹⁹⁶ K. Chen, J.M. Richter, P.S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 7247

VI-A21 avec un rendement de 27 % pour les cinq étapes. L'ouverture de cet oxirane en conditions acides permet d'obtenir l'eudesmantétraol avec un bon rendement de 87 %. La même réaction réalisée en conditions basiques fournit le 11-*epi*-eudesmantétraol avec un rendement de 90 %.

2. La réaction de Birch

a) Présentation et mécanisme

La réduction de composés aromatiques par action des métaux dissous dans l'ammoniac liquide a été découverte en 1937 par Wooster et Godfrey.¹⁹⁷ Si cette réaction porte aujourd'hui le nom de réduction de Birch, c'est que ce dernier a très largement contribué au développement et à la compréhension de cette transformation.¹⁹⁸ De façon générale, cette réaction permet de transformer un noyau benzénique en 1,4-cyclohexadiène à l'aide de lithium, de sodium ou de potassium, parfois aussi de calcium ou de magnésium, dissous dans l'ammoniac liquide. La régiosélectivité de cette réaction est dictée par la substitution du cycle (Schéma VI-7). L'emploi d'ammoniac liquide, qu'il faut condenser à froid, n'étant pas toujours pratique, il a été montré qu'il peut être remplacé par une amine secondaire : on parle alors de réaction de Benkeser.¹⁹⁹

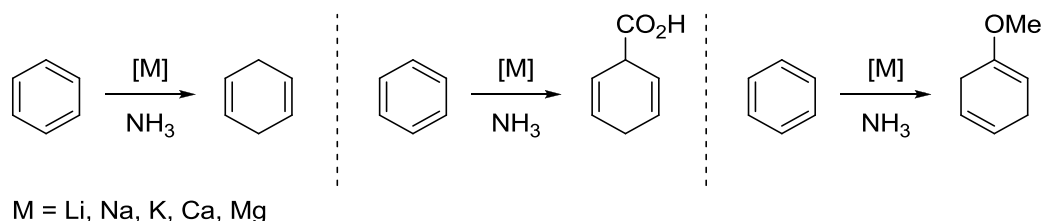


Schéma VI-7

Le mécanisme de cette transformation est resté très longtemps l'objet de débats, les chimistes n'étant pas d'accord sur l'ordre d'apparition des différentes espèces anioniques au cours de la réduction.²⁰⁰ Il se compose de deux transferts mono-électroniques d'une espèce métallique vers le cycle aromatique ainsi que de deux protonations des anions ainsi générés (Schéma VI-8). Pour que les protonations aient lieu, il est nécessaire d'ajouter une source de protons dans le milieu, généralement un alcool. La régiosélectivité observée au cours de la réaction peut être rationalisée par la stabilisation des intermédiaires réactionnels. De façon

¹⁹⁷ C.B. Wooster, K.L. Godfrey, *J. Am. Chem. Soc.*, **1937**, 59, 3

¹⁹⁸ (a) A.J. Birch, *J. Chem. Soc.*, **1944**, 430; (b) A.J. Birch, *J. Chem. Soc.*, **1945**, 809; (c) A.J. Birch, *J. Chem. Soc.*, **1946**, 593; (d) A.J. Birch, *J. Chem. Soc.*, **1947**, 102; (e) A.J. Birch, *J. Chem. Soc.*, **1947**, 1642; (f) A.J. Birch, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 2531

¹⁹⁹ (a) R.A. Benkeser, R.K. Agnihotri, M.L. Burrous, *Tetrahedron Lett.*, **1960**, 16, 1; (b) R.A. Benkeser, J.A. Laugal, A. Rappa, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2089

²⁰⁰ H.E. Zimmerman, *Acc. Chem. Res.*, **2012**, 45, 164

similaire aux réactions de substitution électrophile aromatique, cette stabilisation dépend directement des substituants présents sur le cycle aromatique du substrat de départ.

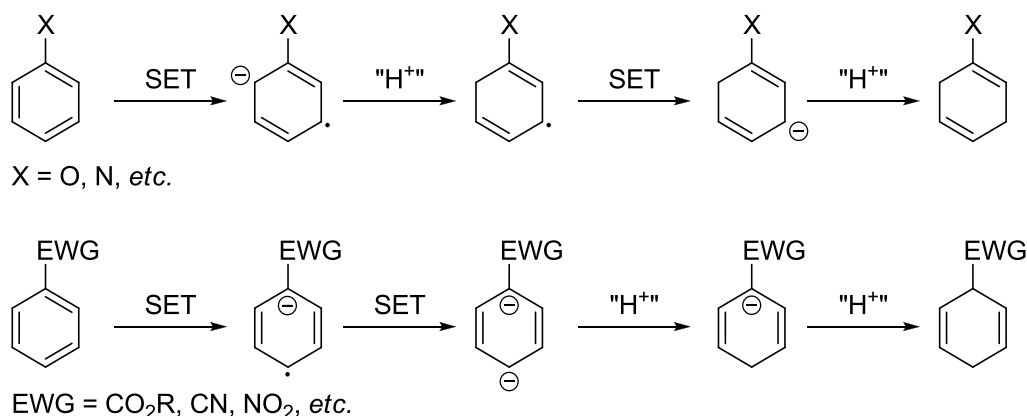


Schéma VI-8

Une solution de métal M dissous dans l'ammoniac se compose de plusieurs espèces: de cations métalliques M⁺, d'électrons libres solvatés e⁻, de radicaux anions métalliques M⁻ et enfin d'un complexe de type [M(NH₃)₆]⁺e⁻ constitué d'un cation métallique solvaté et d'un électron emprisonné.²⁰¹ La couleur bleue des solutions est attribuée à la présence des électrons libres solvatés e⁻ et des radicaux anions métalliques M⁻.

Malheureusement, l'influence dans le déroulement de la réaction des quatre espèces mentionnées ci-dessus est assez incertaine. En effet, la cinétique de la réaction est très dépendante du métal utilisé.²⁰² Par exemple: la réduction du benzène en présence de méthanol comme source de protons est 13 fois plus rapide avec le lithium qu'avec le potassium. Dans ce cas, le potassium réagit essentiellement avec l'alcool pour former du dihydrogène. Afin de limiter cette réaction parasite et de favoriser la réduction du cycle aromatique, le tertibutanol est la source de protons employée dans la plupart des cas car il ne réagit que lentement avec le métal dissous. La réaction entre le métal et l'ammoniac est quant à elle suffisamment lente à froid pour pouvoir être négligée. D'autre part, l'ajout d'espèces cationiques a un effet drastique sur la cinétique. En effet, l'ajout de bromure de lithium à une réduction de Birch réalisée au sodium permet d'en accélérer considérablement la vitesse de la réduction. À l'inverse, l'ajout de bromure de sodium à la même réaction réalisée en utilisant du lithium ralentit significativement la transformation.

De façon intéressante, et dans le cas des substrats aromatiques possédant un groupement électroattracteur, il est possible de piéger l'anion stabilisé avec une espèce électrophile si la source de protons n'a pas été ajoutée en excès: on parle alors d'une réduction de Birch alkylante (Schéma VI-9).

²⁰¹ J.L. Dye, *Acc. Chem. Res.*, **2009**, 42, 1564

²⁰² A. Greenfield, U. Schindewolf, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, **1998**, 102, 1808

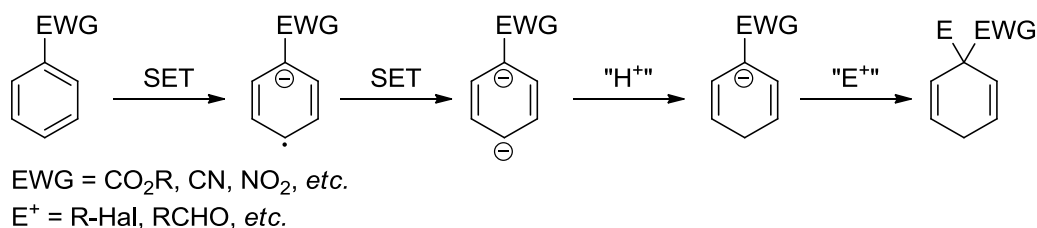


Schéma VI-9

b) Application en synthèse

La réaction de Birch trouve de nombreuses applications en synthèse grâce à la grande versatilité des produits qu'elle permet d'obtenir à partir de noyaux aromatiques aisément accessibles.

(1) Dérivés d'anisoles

Les anisoles fournissent après réduction de Birch des composés de type **VI-B22** au grand potentiel synthétique. Le plus évident est la possibilité de réaliser la réaction d'hydrolyse de l'éther vinylique en conditions acides fournissant la cétone correspondante **VI-B23** – voire la cétone α,β -insaturée **VI-B24** après isomérisation (Schéma VI-10). Il est également possible de générer l'anion *bis*-allylique **VI-B25** afin d'alkyler sélectivement le cycle en position 2.

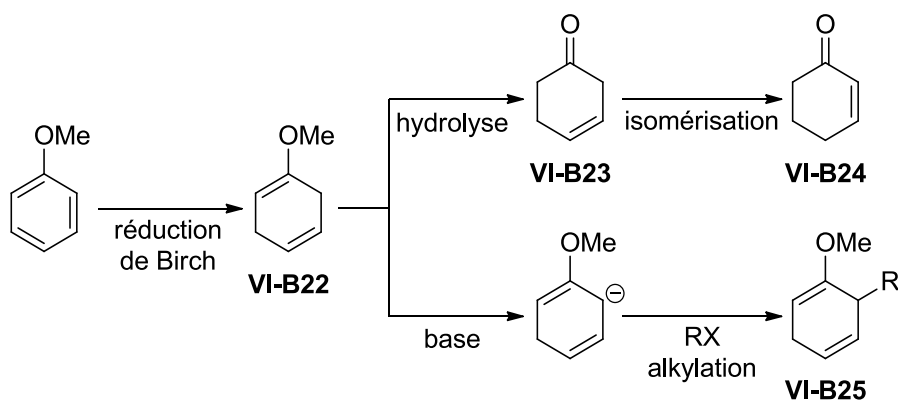
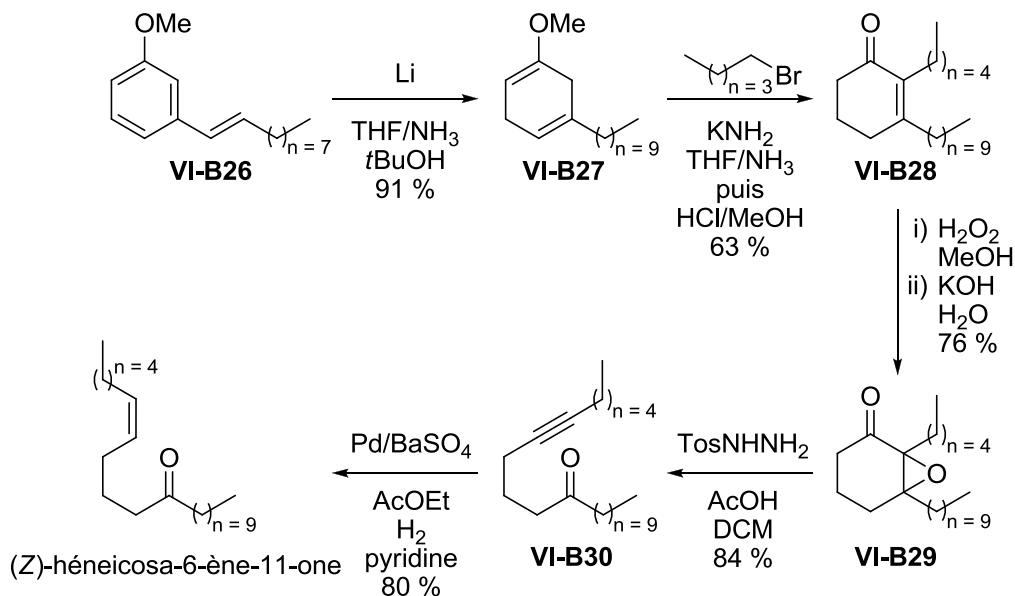


Schéma VI-10

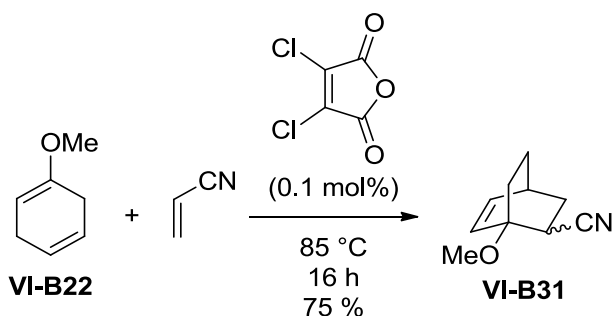
Ces deux types de réactivités ont été utilisés par Rao *et coll.* pour leur synthèse de la phéromone sexuelle de mite (*Z*)-hénéicosa-6-ène-11-one (Schéma VI-11).²⁰³ L'anisole **VI-B26** est réduite en 1-méthoxy-5-décyl-1,4-cyclohexadiène **VI-B27** par action du lithium dans l'ammoniac liquide avec un bon rendement de 91 %. L'alkylation de ce composé par le bromure de pentyle en présence d'amidure de potassium suivie par l'hydrolyse de l'éther d'énol fournit la cétone α,β -insaturée **VI-B28** avec un rendement de 63 % sur les deux étapes. L'époxidation de l'insaturation par le peroxyde d'hydrogène en milieu alcalin fournit

²⁰³ K. Pramod, H. Ramanathan, G.S.R.S. Rao, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1983**, 7

le composé **VI-B29** avec un rendement de 76 %. La fragmentation d'Eschenmoser de ce dernier produit l'alcyne **VI-B30** avec un bon rendement de 84 %. Enfin, la réduction sélective de la triple liaison carbone-carbone catalysée au palladium désactivé par du sulfate de baryum fournit la phéromone désirée avec un rendement de 80 %.



De plus, en présence d'une quantité catalytique de base ou d'un diénophile, il est possible d'isomériser le diène **VI-B22** pour obtenir un 1,3-cyclohexadiène, structure idéale pour la réalisation de réactions de Diels-Alder. Le composé **VI-B22** est ainsi isomérisé *in situ* par l'action d'une quantité catalytique d'anhydride dichloromaléique puis réagit à 85 °C et sous pression atmosphérique normale avec l'acrylonitrile pour fournir le bicycle **VI-B31** avec un bon rendement de 75 % (Schéma VI-12).²⁰⁴



Outre cette utilité, les diènes de type **VI-B22** accessibles par la réduction de Birch d'une anisole peuvent fournir des substrats pour la réaction d'Alder-Rickert. En 1936, Alder et Rickert découvrent que les bicyclo[2.2.2]octadiènes – issus d'une réaction de Diels-Alder

²⁰⁴ A.J. Birch, K.P. Dastur, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 41, 4195

entre un 1,3-cyclohexadiène et un dérivé acétylénique – peuvent subir une réaction de rétro-Diels-Alder et fournir un dérivé benzénique avec perte d'éthylène (Schéma VI-13).²⁰⁵

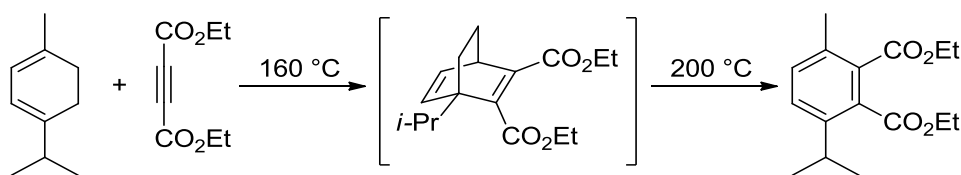


Schéma VI-13

Cette réaction offre ainsi la possibilité en seulement deux ou trois étapes de construire de nouveaux dérivés aromatiques à partir d'anisoles. Cette stratégie a été utilisée de nombreuses fois pour la synthèse totale de produits naturels.²⁰⁶ Récemment, Mohapatra *et coll.* ont ainsi pu accomplir la synthèse formelle de la cladosporine (Schéma VI-14).²⁰⁷ L'étape clé est une réaction d'Alder-Rickert réalisée directement sur le produit de réduction de Birch **VI-B32** qui s'isomérise *in situ*. Le produit **VI-B33** est obtenu avec un rendement de 60 %.

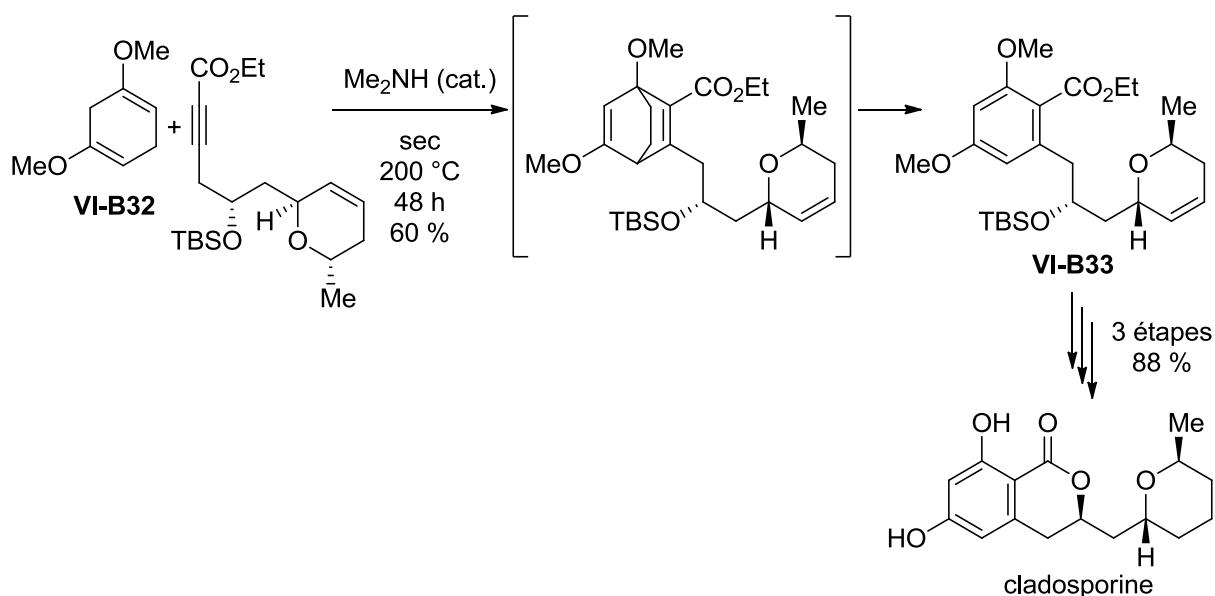


Schéma VI-14

²⁰⁵ (a) K. Alder, H.F. Rickert, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1936**, 524, 180; (b) K. Alder, H.F. Rickert, *Chem. Ber.*, **1937**, 70, 1364

²⁰⁶ Pour quelques exemples: (a) A.J. Birch, N.S. Mani, G.S.R.S Rao, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1990**, 1423 ; (b) G.S.R.S Rao, *Pure Appl. Chem.*, **2003**, 75, 1443; (c) Y.W. Goh, S.M. Danczak, T.K. Lim, J.M. White, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 2929

²⁰⁷ D.K. Mohapatra, S. Maity, T.S. Rao, J.S. Yadav, B. Sridhar, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 2859

(2) Dérivés d'acides benzoïques

Les dérivés d'acides benzoïques fournissent eux aussi des produits de réduction de Birch possédant une chimie riche. Il est tout d'abord possible de réaliser une substitution formelle en position *ipso* du groupement carboxyle d'un acide benzoïque par un groupement alkyle par une séquence constituée d'une réaction de Birch alkylante suivie d'une déshydratation/décarbonylation du diène obtenu en milieu acide (Schéma VI-15). Ainsi, Linker *et coll.* ont pu obtenir divers benzènes 1,2-disubstitués à partir du composé **VI-B34** avec de très bons rendements.²⁰⁸

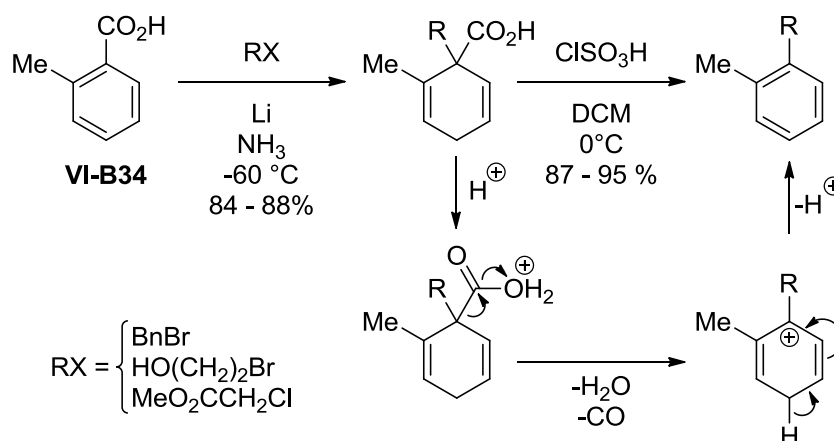


Schéma VI-15

Parallèlement à cela, les diènes de type **VI-B35** – dérivés d'esters tertibutyliques – peuvent aussi subir une oxydation de leur position *bis*-allylique fournissant des cétones doublement α,β -insaturées de type **VI-B36** (Schéma VI-16). L'alkylation de la cétone suivie de l'aromatisation du cycle par action du chlorure de bismuth(III) fournit après perte d'eau, de dioxyde de carbone et d'isobutène, un nouveau dérivé aromatique **VI-B38**. Cette stratégie développée par Clive *et coll.* leur a permis de réaliser – entre autres – la synthèse de la culpine.²⁰⁹

Plus récemment, Studer *et coll.* ont mis au point une méthodologie permettant l'arylation catalysée au palladium de la position *meta* des produits de réduction de Birch du type **VI-B39** (Schéma VI-17).²¹⁰ La formation – obtenue par décarboxylation de l'acide **VI-B40** en milieu basique – d'un intermédiaire π -allyle sur le palladium permet l'accès au diène **VI-B41** après élimination réductrice. Ce dernier est alors aromatisé en dérivé benzénique **VI-B42**. Cette méthode permet la synthèse de nombreux composés tels que le tétracycle **VI-B44** obtenu avec un rendement de 66 % sur trois étapes depuis le diène **VI-B43**.

²⁰⁸ (a) T. Krüger, K. Vorndran, T. Linker, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 12082; (b) A. Bramborg, T. Linker, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 5552

²⁰⁹ R. Sunasee, D.L.J. Clive, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 8016

²¹⁰ E. Koch, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 4933

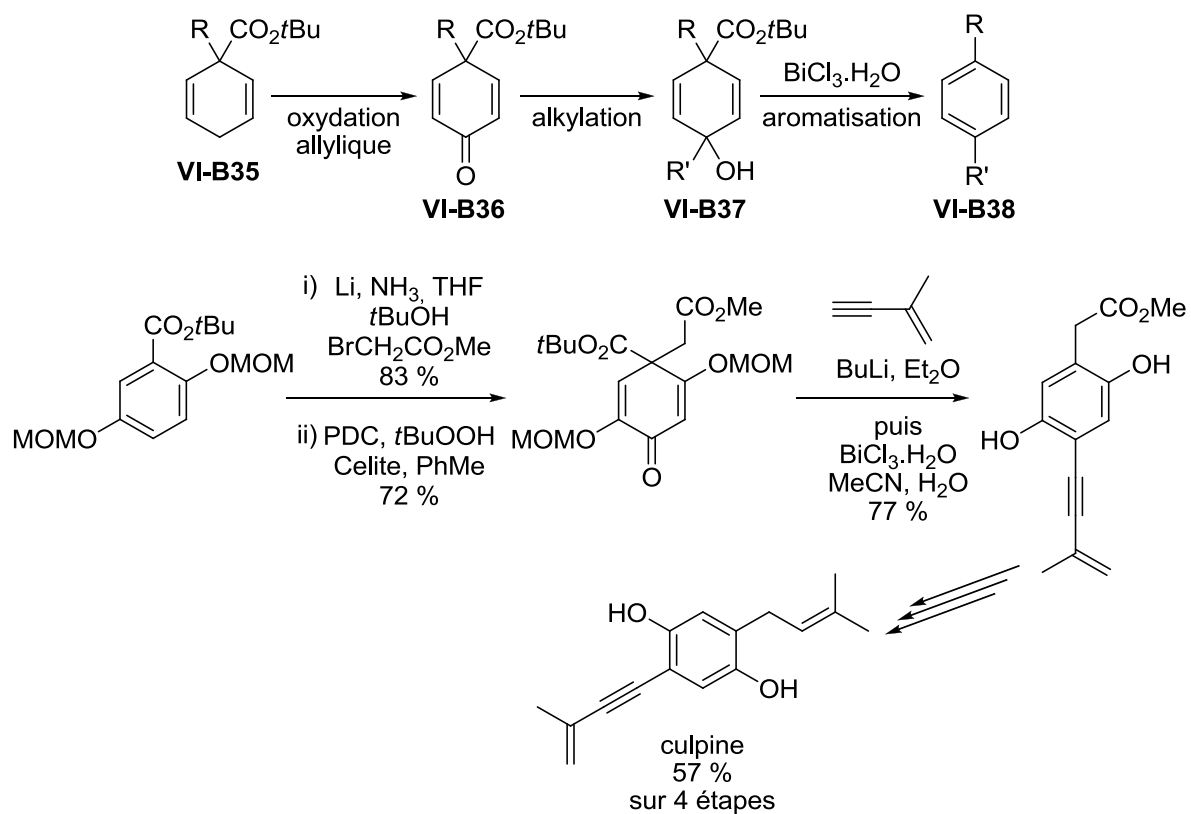


Schéma VI-16

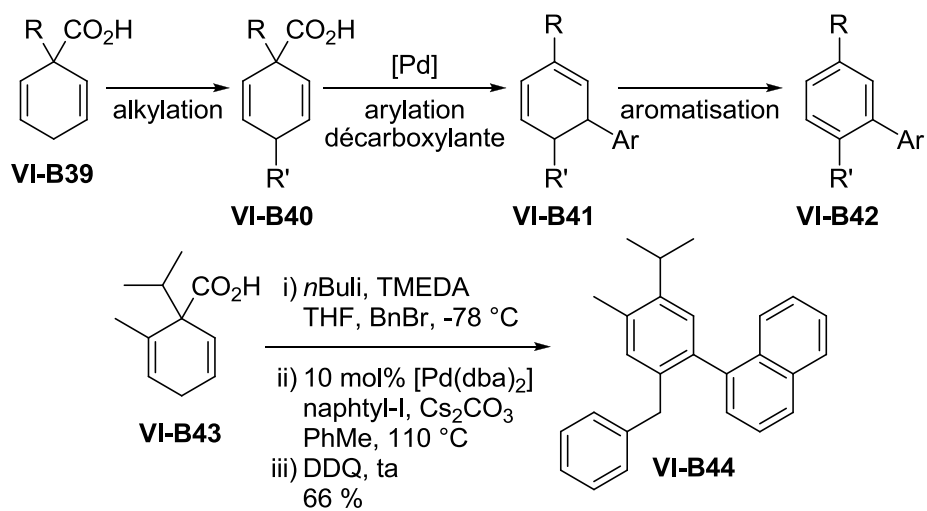


Schéma VI-17

(3) Versions asymétriques

Plusieurs versions stéréosélectives de la réduction de Birch alkylante ont été réalisées. Tous ces travaux, accomplis par Schultz *et coll.* entre 1984 et 1999, reposent sur l'utilisation d'amides dérivés de prolinols.²¹¹ Une première approche consiste ainsi à utiliser des dérivés de benzoxazépinones **VI-B45** (Schéma VI-18).²¹² Lors de la réaction de Birch, l'alkylation de l'intermédiaire **VI-B46** fournit le produit réduit avec d'excellentes diastéréosélectivités.

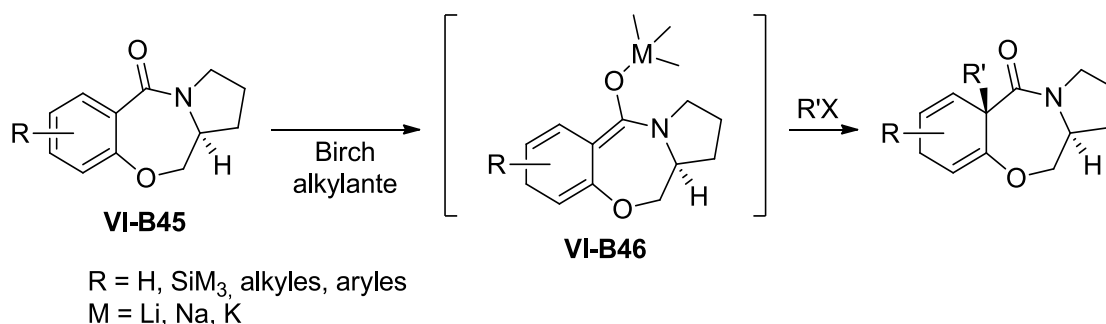


Schéma VI-18

Cette méthodologie a été utilisée avec succès par Schultz *et coll.* pour la synthèse énantiosélective du (-)-longifolène (Schéma VI-19).²¹³ La réduction de Birch alkylante de la benzoxazépinone **VI-B47** fournit le tricycle **VI-B48** en tant que seul énantiomère avec un excellent rendement de 96 %.

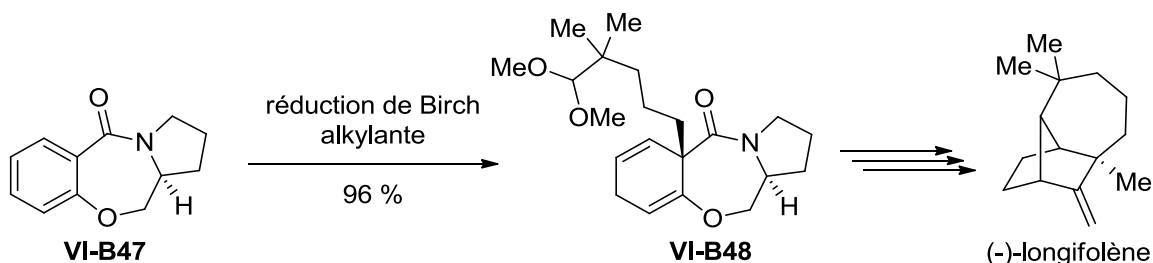


Schéma VI-19

Une seconde approche plus générale pour la réalisation d'une version stéréosélective de la réaction de Birch repose sur l'utilisation d'un amide de prolinol de type **VI-B49** (Schéma VI-20).²¹⁴

²¹¹ (a) A.G. Schultz, P. Sundararaman, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 4591; (b) A.G. Schultz, *Chem. Commun.*, **1999**, 1263

²¹² A.G. Schultz, P. Sundararaman, M. Macielag, F.P. Lavieri, M. Welch, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 4575

²¹³ A.G. Schultz, S. Puig, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 916

²¹⁴ A.G. Schultz, N.J. Neal, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 4931

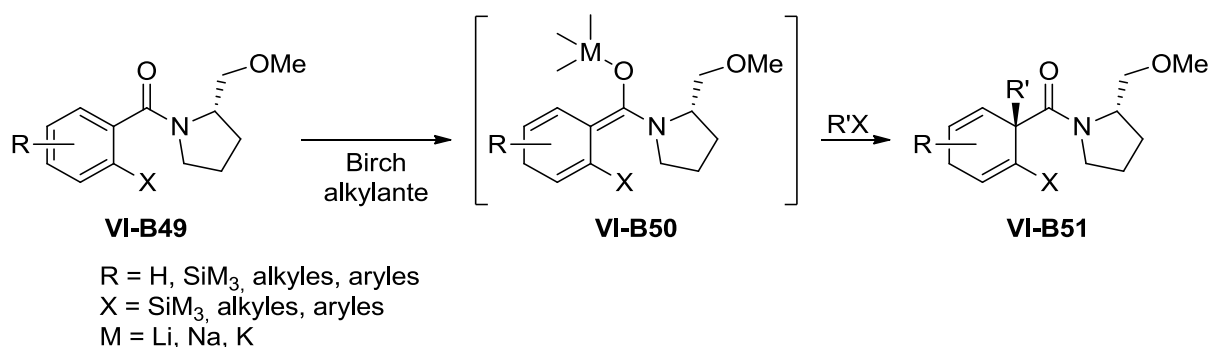


Schéma VI-20

La présence d'un groupement en position *ortho* – différent d'un hydrogène ou d'un dérivé oxygéné – est essentielle pour que l'intermédiaire réactionnel adopte bien la conformation **VI-B50** pour lequel l'énolate de métal solvaté est positionné du côté le moins encombré. L'alkylation fournit alors l'énantiomère désiré **VI-B51**.

Cette stratégie a permis la synthèse asymétrique de la (+)-cépharamine en 1998 (Schéma VI-21).²¹⁵ De façon similaire au cas précédant, la réduction de Birch alkydant du benzamide **VI-B52** génère le produit **VI-B53** avec un excellent rendement de 95 % et sous la forme d'un unique diastéréoisomère .

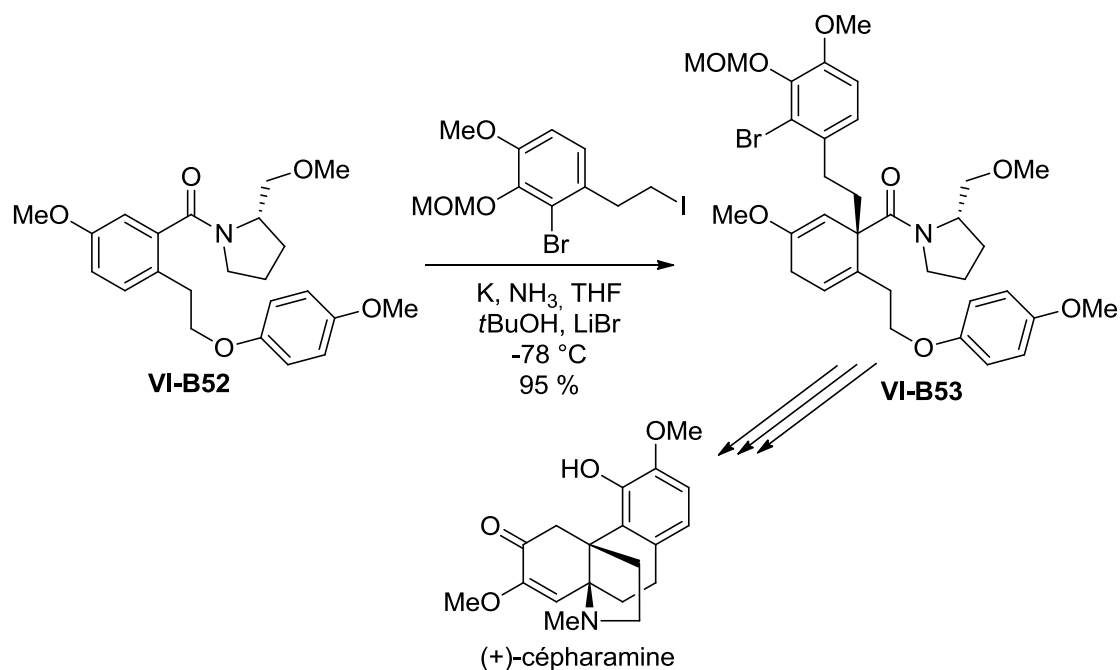


Schéma VI-21

Enfin, les substrats de type **VI-B54**, similaires aux composés **VI-B49** mais possédant un groupement méthoxy sur leur position *ortho*, offrent la diastéroselectivité inverse (Schéma

²¹⁵ A.G. Schultz, A. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 8259

VI-22).²¹⁶ En effet, la réaction de Birch mène dans ce cas à l'intermédiaire **VI-B55** pour lequel le métal solvaté est chélaté aux deux atomes d'oxygène, inversant ainsi la configuration du centre quaternaire formé lors de l'alkylation.

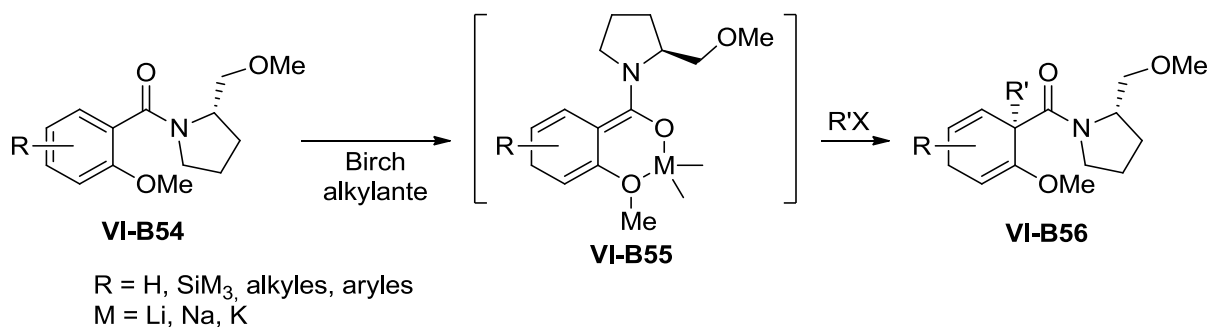


Schéma VI-22

Malachowski *et coll.* ont ainsi pu développer une méthodologie stéréosélective de formation de centres quaternaires basée sur une séquence constituée d'une réaction de Birch alkylante suivie d'un réarrangement de Cope.²¹⁷

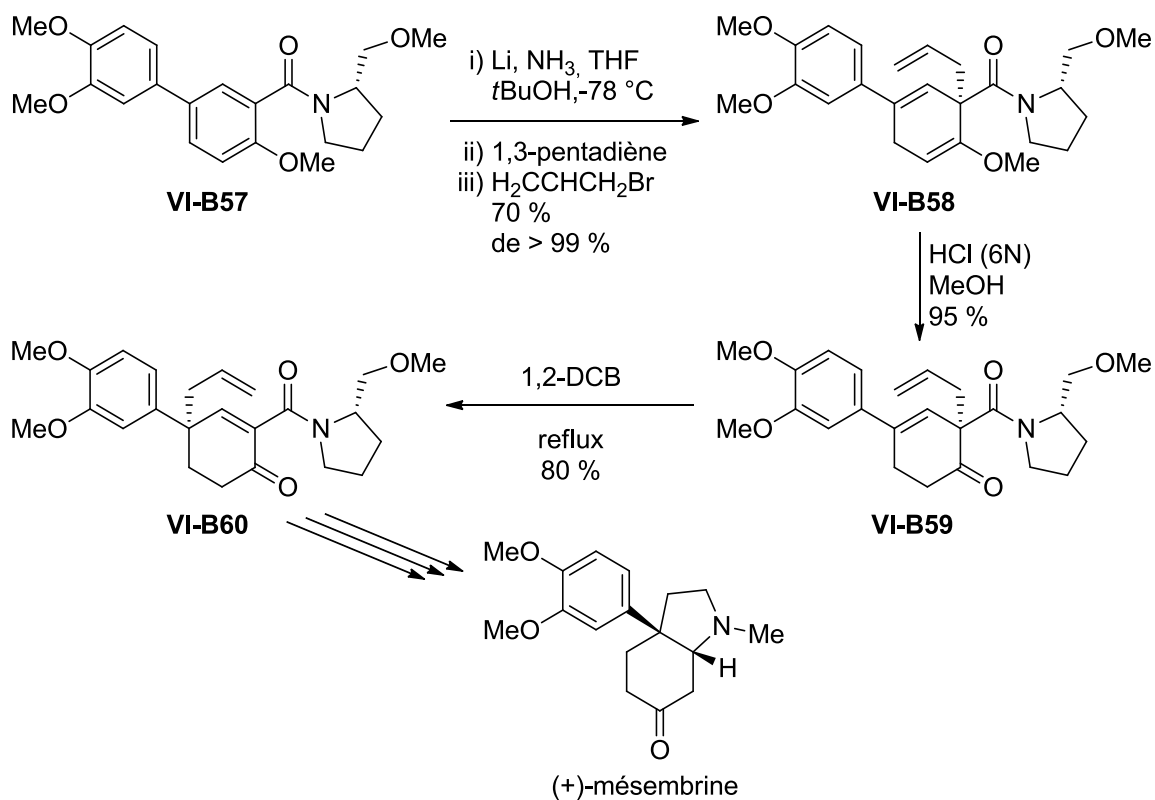


Schéma VI-23

²¹⁶ A.G. Schultz, M. Macielag, P. Sundararaman, A.G. Taveras, M. Welch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7828

²¹⁷ (a) T. Paul, W.P. Malachowski, J. Lee, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4007; (b) T. Paul, W.P. Malachowski, J. Lee, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 930

Leur synthèse énantiosélective de la (+)-mésembrine démontre l'efficacité de cette stratégie. La benzamide **VI-B57** fournit le composé **VI-B58** après réduction de Birch alkylante diastéroselective avec un rendement de 70 % et un excès diastéréomérique supérieur à 99 %. L'hydrolyse de l'éther d'énol en milieu acide suivie du réarrangement de Cope dans le 1,2-dichlorobenzène génère le produit désiré **VI-B60** avec un rendement de 76 % sur les deux étapes.

(4) Applications aux composés hétérocycles

Dans certains cas, la réaction de Birch peut-être appliquée à des composés hétérocycliques. Les furanes substitués par un groupement électro-attracteur peuvent ainsi être réduits pour fournir les dihydrofuranes correspondants, comme le montrent les deux exemples suivants de réaction sur des furanes substitués par des amides en position 2 et 3 (Schéma VI-24).²¹⁸

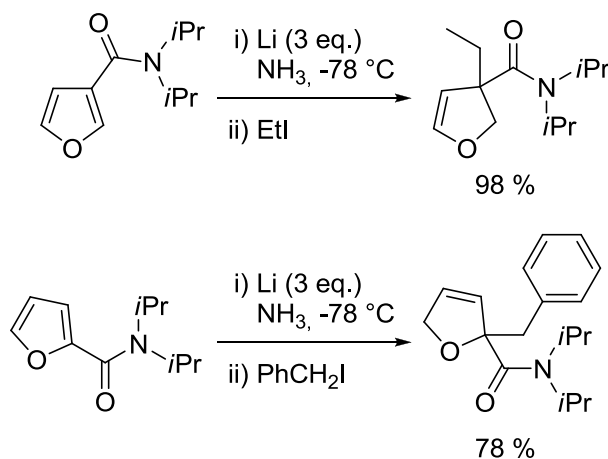


Schéma VI-24

Les pyridines peuvent également être réduites de façon partielle sans aller jusqu'à la pipéridine. Le composé **VI-B61** est ainsi converti en 1,2-dihydropyridine **VI-B62** (Schéma VI-25).²¹⁹ On notera que, des deux anions générés au cours de la réaction, celui étant déstabilisé par la présence de l'atome d'azote adjacent est plus réactif et donc est le premier à réagir avec l'électrophile.

²¹⁸ (a) T. Kinoshita, D. Ichinari, J. Sinya, *J. Heterocyclic Chem.*, **1996**, *33*, 1313; (b) D. Takano, Y. Nakajima, I. Miyahara, K. Hirotsu, R. Tanaka, K. Okada, Y. Morimoto, T. Kinoshita, *J. Heterocyclic Chem.*, **1998**, *35*, 1285; (c) Y. Ohta, M. Doe, Y. Morimoto, T. Kinoshita, *J. Heterocyclic Chem.*, **2000**, *37*, 751

²¹⁹ T.J. Donohoe, A.J. McRiner, P. Sheldrake, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3861

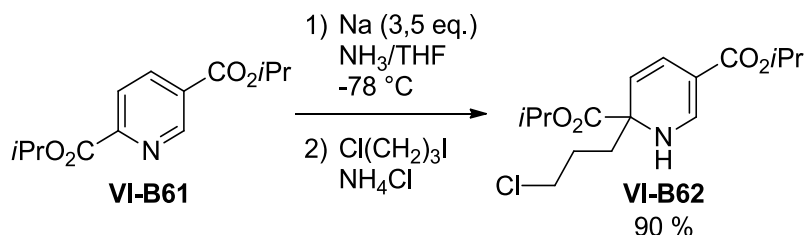


Schéma VI-25

B. Précédents travaux réalisés au sein du laboratoire

Comme il a été présenté dans le Chapitre 3, la chimie radicalaire des xanthates permet l'accès rapide et efficace à de nombreuses α -tétralones substituées. Il est apparu que le couplage de cette méthodologie avec une réaction de Birch alkylante permet la synthèse de bicycles possédant un centre quaternaire en jonction de cyclique. La famille des eudesmanes est alors devenue une cible idéale.

1. Analyse rétrosynthétique

Dans une première approche rétrosynthétique, le composé **VI-B1** a été choisi comme intermédiaire commun à la synthèse de différents eudesmoïdes (Schéma VI-26). Ce diène pourrait être issu d'une réaction de Birch alkylante effectuée sur la tétralone **VI-B2** elle-même issue d'une séquence addition/cyclisation radicalaire réalisée sur le xanthate **VI-B3**. Ce dernier serait obtenu par réaction de substitution nucléophile à partir de la chloroacétophénone correspondante **VI-B4**, obtenue par réaction de Friedel-Crafts sur le cumène.

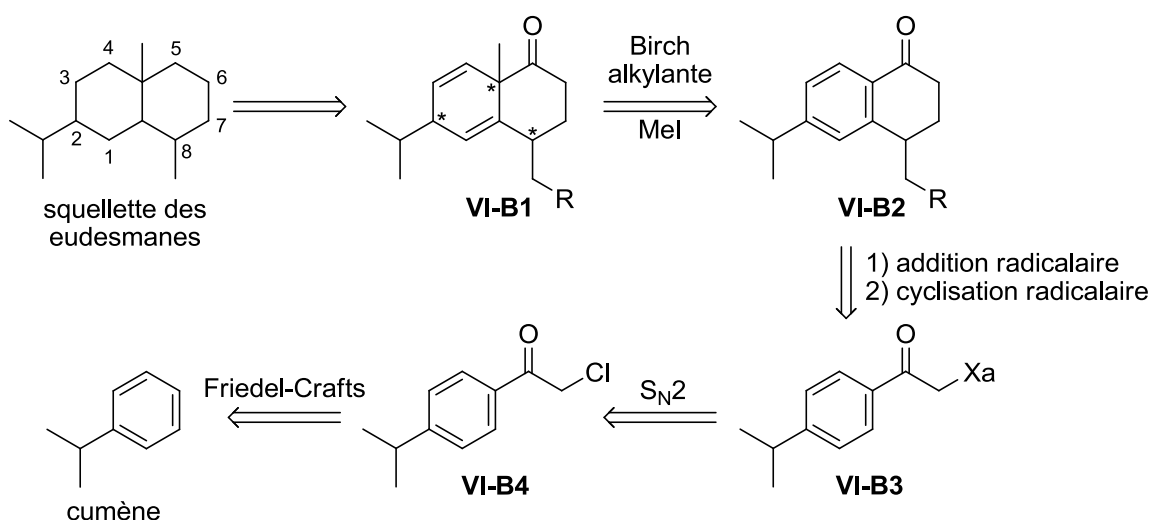


Schéma VI-26

Il est important de noter que la stéréochimie relative des trois centres asymétriques présents dans la structure de **VI-B1** devrait être contrôlée par la présence du groupement en C₈ au cours de la réaction de Birch alkylante.

2. Premiers essais

Afin de tester cette voie de synthèse, le docteur Braun a synthétisé dans le cadre de ses travaux de thèse les α -tétralones **VI-B5a** et **VI-B5b** par la chimie radicalaire des xanthates. Elle les a ensuite mises à réagir dans les conditions de Birch alkylante mais au lieu des diènes attendus, seuls les produits de réduction de la fonction carbonyle en alcool ont pu être obtenus avec des rendements de 58 % et 72 % (Schéma VI-27).

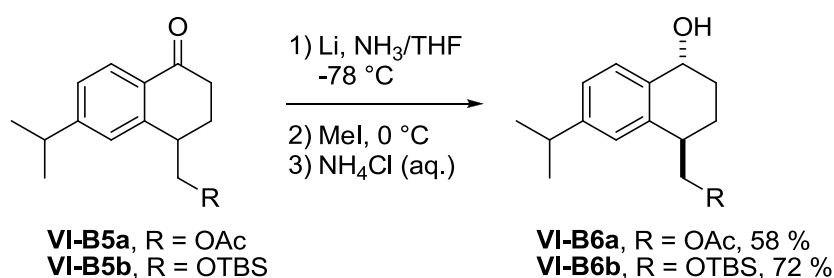


Schéma VI-27

Devant ces résultats, la tétralone **VI-B5b**, plus robuste en conditions basiques que son homologue **VI-B5a**, a été mise à réagir avec un large excès de lithium (Schéma VI-28). Dans ces conditions, le produit généré, avec un rendement de 70 %, est la tétraline **VI-B7** issue de la réduction totale de la cétone.

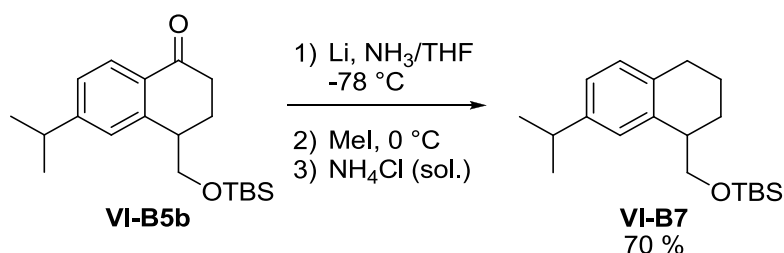
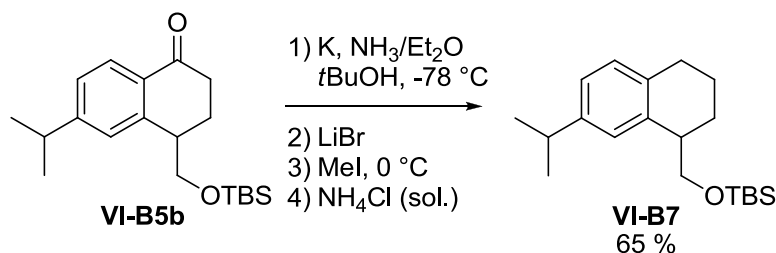


Schéma VI-28

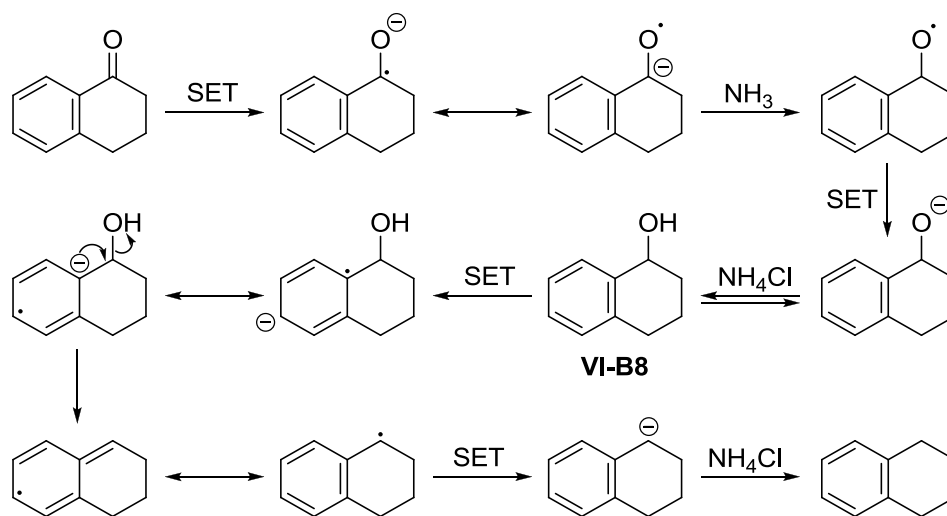
Face à la difficulté apparente d'effectuer une réaction de Birch sur ce type de substrat, le docteur Braun a décidé d'utiliser un métal plus réactif, le potassium, capable de réduire le cycle aromatique sans toucher à la fonction carbonyle (Schéma VI-29). Cette solution a été utilisée de nombreuses fois dans la littérature.²²⁰ Dans ce cas, il devient nécessaire de

²²⁰ (a) A.J. Vila, R.M. Cravero, M. Gonzalez-Sierra, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 17, 1929; (b) G.R. Labadie, R.M. Cravero, M. Gonzalez-Sierra, *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 4065; (c) M.F. Plano, G.R. Labadie, M. Gonzalez-Sierra, R.M. Cravero, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 7447

procéder à un échange potassium/lithium – à l'aide de bromure de lithium – afin d'éviter toute *O*-alkylation de l'intermédiaire réactionnel. Malheureusement, dans ces conditions, seul le produit de réduction **VI-B7** a été observé, avec un rendement similaire à celui obtenu pour la même réaction effectuée au lithium.



Le mécanisme général probable pour la formation de ce composé est présenté dans le schéma suivant (Schéma VI-30).²²¹ On observe que lorsque le métal est ajouté en excès, la réaction de réduction peut aller jusqu'à la formation de la tétraline. Cependant, la méthode de neutralisation de la réaction est primordiale. En effet, si le chlorure d'ammonium est ajouté solide, on obtient la tétraline alors que si il est ajouté sous la forme d'une solution aqueuse saturée, l'excès de réducteur est détruit beaucoup plus rapidement et la réaction reste bloquée au niveau de la 1-hydroxytétraline **VI-B8**.



3. Changement de voie de synthèse

Au vu des résultats obtenus pour la réduction de Birch sur ces substrats, il a été décidé de changer de voie de synthèse. En effet, il était possible que ceux-ci proviennent de la compétition entre les groupements carbonyle et isopropyle portés par le cycle aromatique

²²¹ (a) S.S. Hall, S.D. Lipsky, F.J. McEnroe, A.P. Bartel, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 2588; (b) Z. Marcinow, P.W. Rabideau, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2117

et n'orientant pas la réaction de Birch dans le même sens. La fonction carbonyle étant indispensable au bon déroulement de la réduction de Birch, l'idée fut alors d'introduire le substituant isopropyle sur la molécule après celle-ci. Ainsi, les eudesmanes pourraient être issues de l'intermédiaire commun **VI-B9** (Schéma VI-31). Celui-ci pourrait provenir de la réaction entre l'anion du diène **VI-B10** et l'acétone. Ce bicyclic serait lui-même le produit de la réaction de Birch alkylant sur la tétralone **VI-B11** obtenue par la chimie des xanthates.

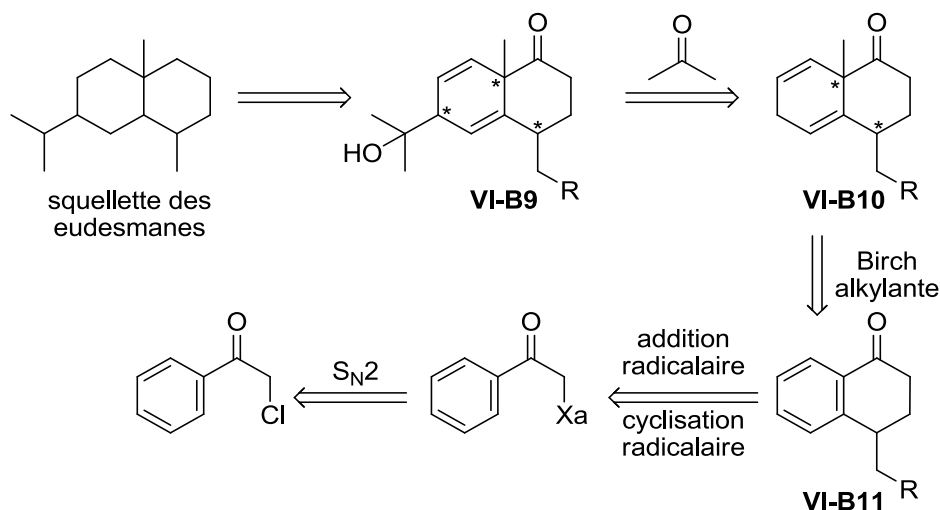


Schéma VI-31

Avec cette nouvelle voie de synthèse en tête, la tétralone **VI-B12a** et le tricyclic **VI-B12b** ont été mis à réagir dans les conditions de la réaction de Birch alkylante (Schéma VI-32). Ici encore, l'utilisation du lithium comme agent réducteur ne conduit qu'à la formation des tétralines **VI-B13a** et **VI-B13b** avec des rendements respectifs de 76 % et 69 %.

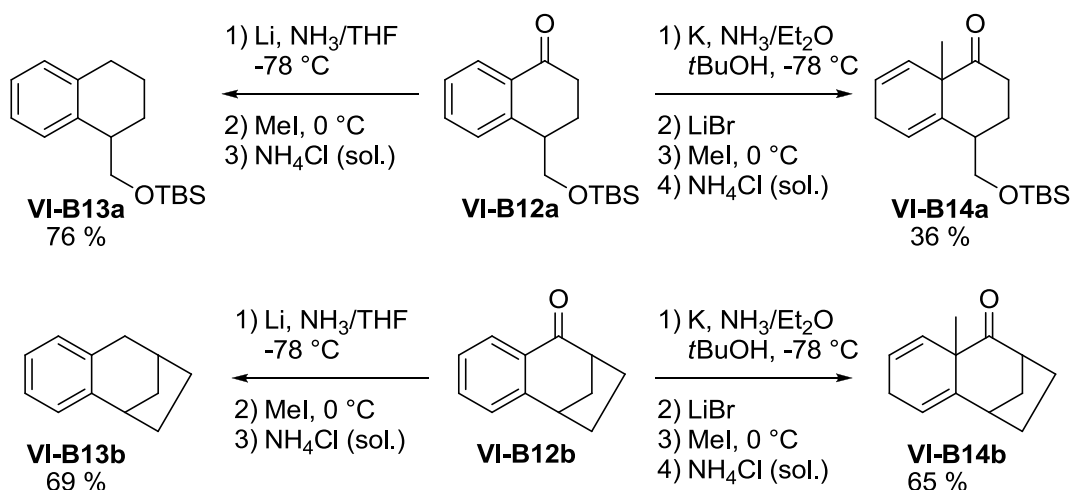
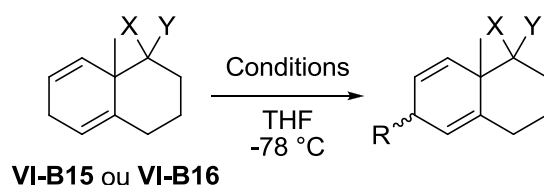


Schéma VI-32

En revanche, l'emploi de potassium fournit les diènes désirés **VI-B14a** et **VI-B14b** avec 36 % et 65 % de rendement. Ces bicycliques sont obtenus sous la forme d'un seul isomère mais

aucune analyse plus poussée n'a été effectuée pour déterminer de façon certaine qu'il s'agit bien des composés *trans*.

Avec ce résultat en main, il ne restait plus qu'à prouver la faisabilité de la dernière étape consistant en la mise en place de la chaîne isopropyle. Dans cette optique, le docteur Braun et le docteur Paddock ont testé de nombreuses conditions (Schéma VI-33). Un premier essai de formation de l'anion du diène **VI-B15** par le LDA suivi de l'addition sur l'acétone n'a rien donné (entrée 1). L'utilisation d'une base beaucoup plus forte, le *t*BuLi, n'a pas permis d'obtenir le produit méthylé attendu mais seulement de la dégradation (entrée 2). Afin d'éviter d'éventuels problèmes dus à la formation d'un dianion, les essais suivants ont été réalisés sur l'alcool silylé **VI-B16** ne possédant plus la fonction carbonyle. L'utilisation de différentes bases – LDA, LiHMDS et *n*BuLi – n'a pas permis la formation du composé voulu malgré leur emploi dans différentes conditions (entrées 3 à 5). D'autre part, l'ajout de tétraméthylènediamine comme additif lors de la réaction entre **VI-B16** et le *n*BuLi n'a pas été concluant (entrée 6). Enfin, l'utilisation de la super base de Schlosser ne s'est pas révélée être plus probante.²²²



Entrée	Substrat	Base	Additif	Piège	Résultat
1	VI-B15	LDA	-	acétone	∅
2	VI-B15	<i>t</i> BuLi	-	MeI	dégradation
3	VI-B16	LDA	-	acétone	∅
4	VI-B16	LiHMDS	-	acétone	∅
5	VI-B16	<i>n</i> BuLi	-	acétone	∅
6	VI-B16	<i>n</i> BuLi	TMEDA	acétone	∅
7	VI-B16	<i>n</i> BuLi/ <i>t</i> BuOK CITi(O <i>i</i> Pr) ₃	-	acétone	∅

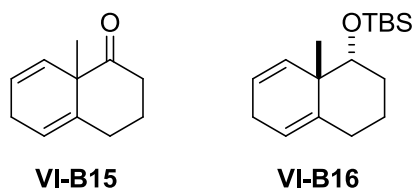


Schéma VI-33

²²² A. Zellner, M. Schlosser, *Synlett*, **2001**, 1016

C. Travail réalisé au cours de cette thèse

Ces essais décevants nous ont amenés à reconsidérer la première voie de synthèse et à tenter de nouveau de partir d'un substrat possédant déjà le groupement isopropyle avant que n'ait lieu la réaction de Birch. Au vu des résultats rapportés par le docteur Braun, il était clair qu'il fallait mettre en place une stratégie afin de favoriser la réduction sur le noyau aromatique.

1. Chélation des cations potassium

Comme nous l'avons vu dans la partie consacrée à la présentation de la réduction de Birch, la présence de cations métalliques joue un rôle capital dans la cinétique de la réaction (paragraphe I.A.2.a.). Nous nous sommes donc tout d'abord intéressés à la possibilité de favoriser la réduction de nos composés en rapprochant les cations potassium du cycle aromatique par chélation à la molécule (Schéma VI-34).

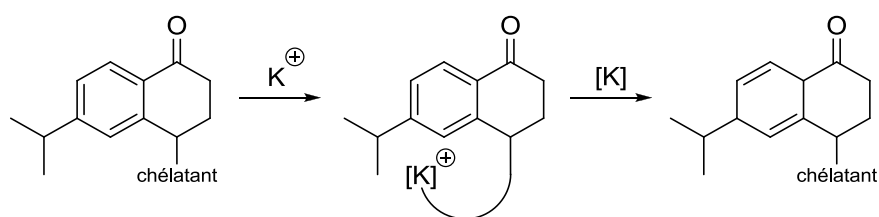


Schéma VI-34

Afin de tester cette idée, nous nous sommes attelés à la synthèse d'un substrat susceptible de pouvoir se lier aux cations potassium en suivant le plan rétrosynthétique précédemment utilisé par le docteur Braun (Schéma VI-26). Celle-ci débute par une réaction de Friedel-Crafts entre le cumène et le chlorure de chloroéthanoyle suivie par la substitution nucléophile de l'atome de chlore de l'acétophénone **VI-C1** par le sel de potassium de l'acide *O*-éthyl-xanthique pour fournir la xanthate **VI-C2** avec un rendement de 79 % sur deux étapes (Schéma VI-35).

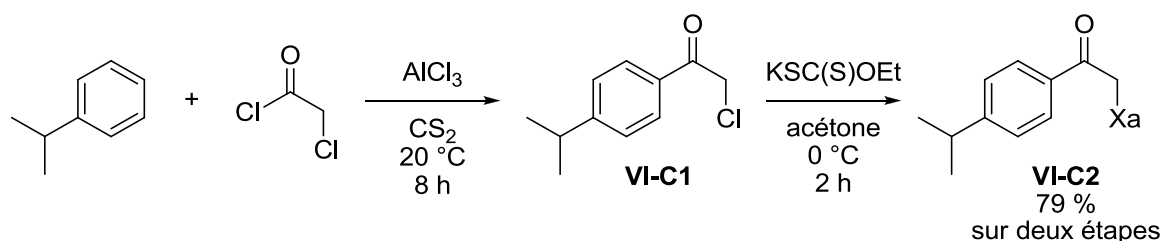
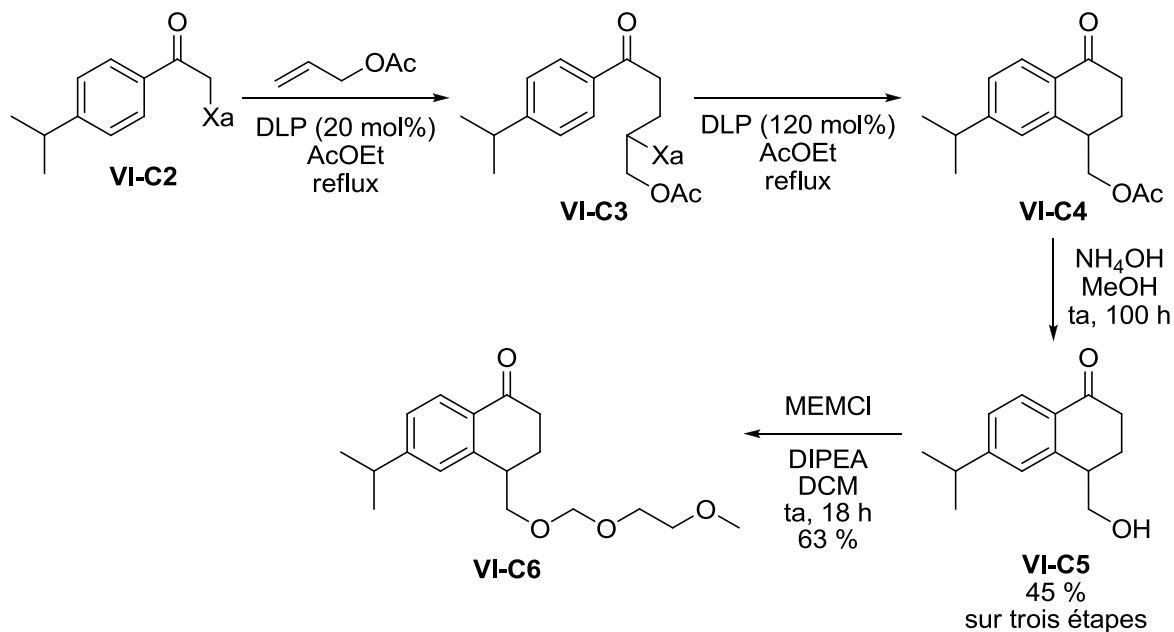


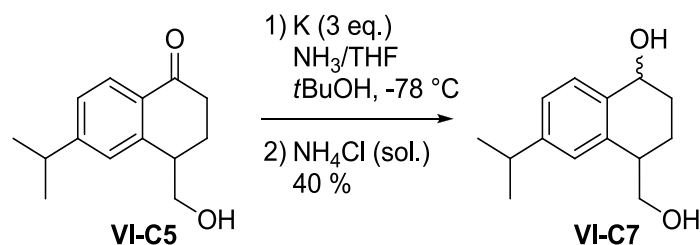
Schéma VI-35

Avec ce xanthate en main, une séquence addition/cyclisation radicalaires sur l'acétate d'allyle a pu être réalisée (Schéma VI-36). La tétralone ainsi obtenue est ensuite hydrolysée

en présence d'hydroxyde d'ammonium pour fournir l'alcool **VI-C5** avec un très bon rendement de 45 % sur trois étapes. La protection de ce dernier en éther de méthoxyéthoxyméthyle **VI-C6** est accomplie avec la di-isopropyléthylamine dans le dichlorométhane avec un rendement de 63 %.



L'alcool **VI-C5** ainsi que l'acétal **VI-C6** sont tous deux candidats afin de tester l'effet de la présence d'un groupement chélatant sur le déroulement de la réduction de Birch. La réaction effectuée sur l'alcool **VI-C5** avec trois équivalents de potassium dans l'ammoniac liquide à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ – en présence de tétrahydrofurane comme co-solvant et d'un équivalent de tertibutanol comme donneur de protons – fournit le diol **VI-C7** comme seul produit de la réaction avec un rendement de 40 % (Schéma VI-37). La formation de cette espèce ne passe pas par un transfert mono-électronique du métal au cycle aromatique.



La réduction de Birch alkylante effectuée sur l'acétal **VI-C6** avec deux équivalents de potassium dans l'ammoniac liquide à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ conduit à un mélange 0.9 : 1.0 de l'alcool **VI-C8** et de la cétone **VI-C9** comme seuls produits de la réaction avec un rendement de 65 % (Schéma VI-38). Ici n'ont plus, la formation de ces espèces ne passe pas par un transfert

mono-électronique du potassium au motif benzène, laissant penser que l'éventuelle chélation d'un cation potassium par le groupement méthoxyéthoxyméthyle ne favorise pas la réduction du cycle aromatique.

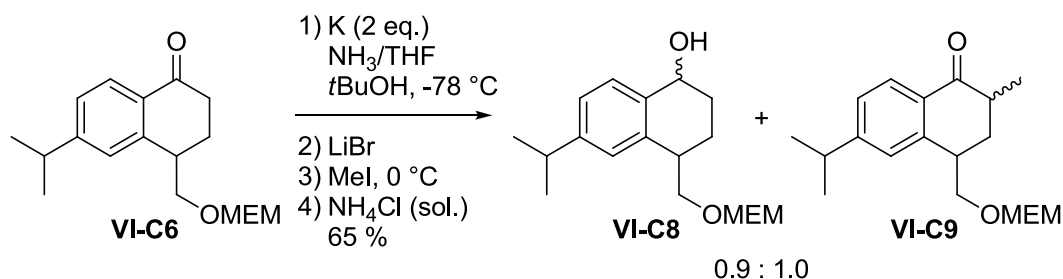


Schéma VI-38

Devant ces résultats infructueux, nous avons décidé de tester une seconde hypothèse. Les groupements carbonyle et isopropyle des substrats que nous voulons réduire n'orientent pas la réduction de Birch dans le même sens. Cela est peut être la raison pour laquelle nous ne parvenons pas à effectuer cette réaction avant que d'autres transformations parasites n'aient lieu. Nous avons donc cherché à tester un composé possédant sur le cycle aromatique d'autres substituants orientant la formation du diène dans le même sens que le carbonyle.

2. Enrichissement électronique du cycle

Suivant cet objectif, nous avons choisi de synthétiser un substrat de type **VI-C10** possédant deux groupements oxygénés supplémentaires sur le noyau aromatique orientant la réduction de Birch dans le même sens que la cétone (Schéma VI-39).

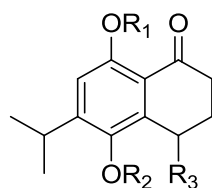
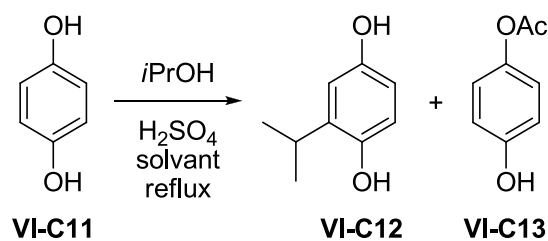


Schéma VI-39

Étant décidé que le motif téralone serait formé par la chimie radicalaire des xanthates, le premier objectif était de synthétiser un dérivé benzénique possédant les substituants isopropyle et acétyle ainsi que les deux groupements oxygénés. Une première tentative, inspirée de la littérature, consista en l'alkylation de l'hydroquinone **VI-C11** en présence d'isopropanol en milieu acide.²²³ Malgré l'utilisation de différents solvants, le produit désiré n'a pas pu être obtenu (Schéma VI-40).

²²³ J. Pospisil, J. Petranek, L. Taimr, *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.*, **1966**, 31, 98



PhMe : ∅
 dioxane : dégradation
 MeNO₂ : dégradation
 AcOH : **VI-C13**

Schéma VI-40

Une seconde approche consiste en l'addition 1,6 de l'anion du 2-nitropropane sur la propiophénone **VI-C14** suivi de l'élimination du groupement nitro générant le composé **VI-C15** après ré-aromatisation (Schéma VI-41).²²⁴ Malheureusement, cette méthode n'a pas fourni la moindre trace du produit désiré.

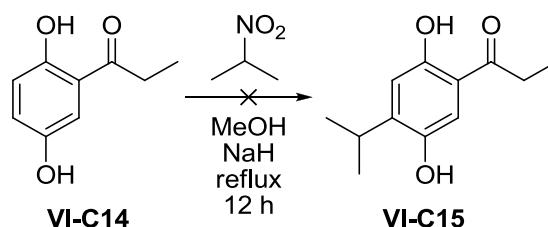


Schéma VI-41

Finalement, c'est la chimie radicalaire qui nous a offert la solution à nos problèmes ! La quinone **VI-C16** est mise à réagir avec l'acide isobutyrique en présence d'une quantité catalytique de nitrate d'argent et d'un équivalent de peroxydisulfate de sodium (Schéma VI-42).²²⁵ La 2-isopropylquinone **VI-C17** obtenue est ensuite réduite par action du dithionite de sodium pour fournir l'hydroquinone **VI-C18** avec un rendement de 53 % sur deux étapes.²²⁶

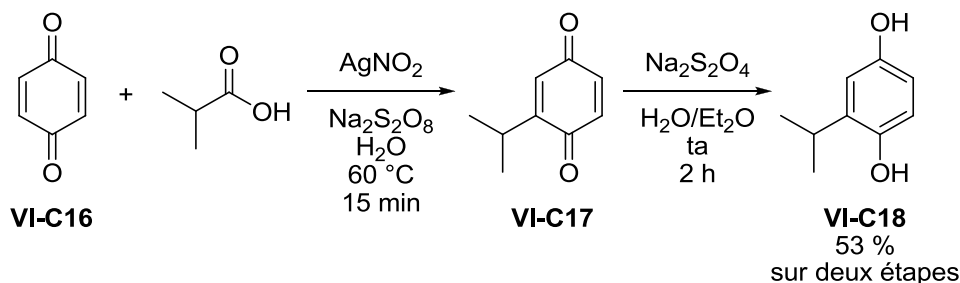


Schéma VI-42

²²⁴ D.W. Cameron, P.G. Griffiths, B.K.Y. Leung, M.J. Vanderwal, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 3729

²²⁵ N. Jacobsen, K. Torssell, *Liebigs Ann. Chem.*, **1972**, 763, 135

²²⁶ A. Miyawaki, M. Osaka, M. Kanemastu, M. Yoshida, K. Shishido, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 6753

Les deux fonctions phénols du composé **VI-C18** sont alors protégées sous la forme d'acétates par traitement par l'anhydride acétique dans la pyridine (Schéma VI-43). On obtient ainsi le produit **VI-C19** de façon quantitative. Cependant ce dernier – probablement plus assez riche électroniquement – s'est montré parfaitement stable dans les conditions classiques d'acylation de Friedel-Crafts.

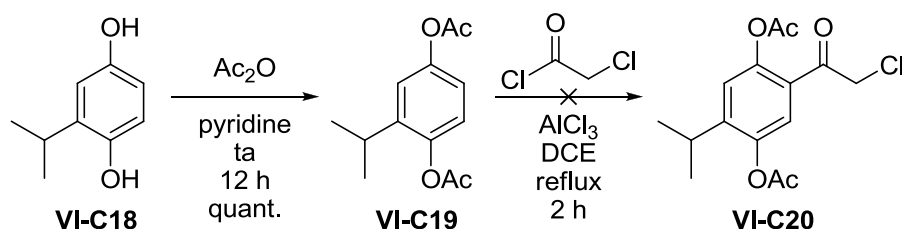


Schéma VI-43

Afin de remédier à ce problème, nous avons remplacé les groupements acétyles par des méthoxys. Le composé **VI-C18** est mis à réagir dans l'acétone au reflux en présence de carbonate de potassium et de diméthylsulfate et le produit désiré **VI-C21** est obtenu de façon quantitative (Schéma VI-44). La réaction d'acylation de Friedel-Crafts réalisée sur ce substrat conduit à un mélange 1 : 1 des deux produits **VI-C22** et **VI-C23** dont les fonctions phénols ont été tout ou partie déprotégées. Ces deux composés sont séparables et on obtient finalement l'acétophénone **VI-C22** avec un rendement de 43 %.

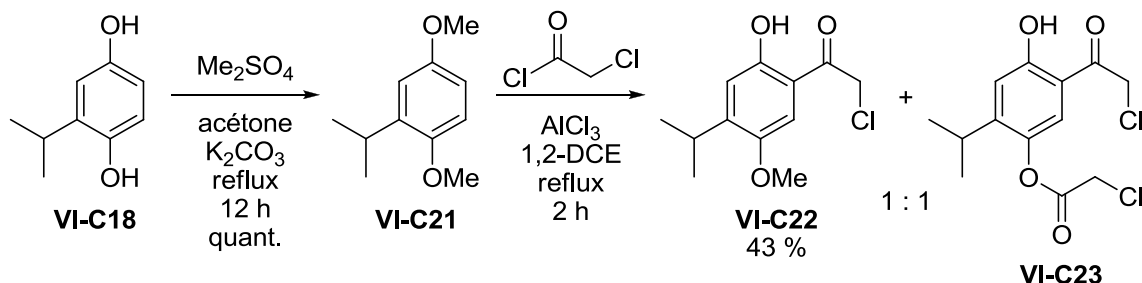


Schéma VI-44

La substitution de l'atome de chlore de cette dernière par le sel de potassium de l'acide *O*-éthyl-xanthique est réalisée classiquement et fournit le dérivé attendu **VI-C24** avec un excellent rendement de 97 % (Schéma VI-45).

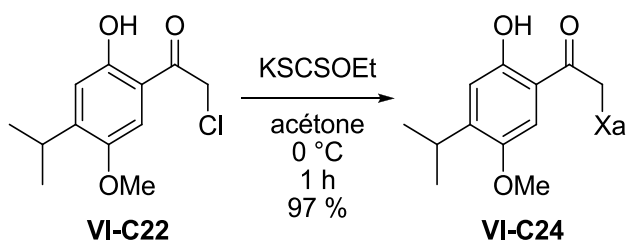
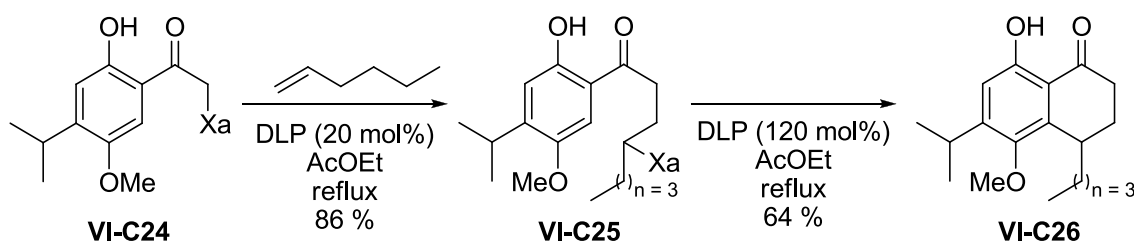
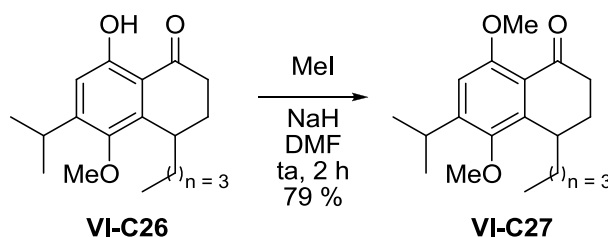


Schéma VI-45

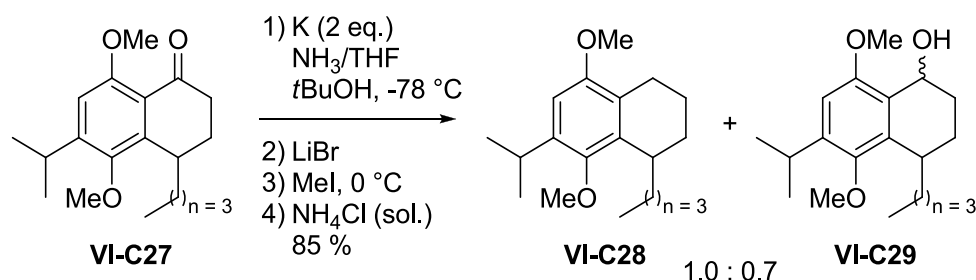
La synthèse de la tétralone **VI-C26** est alors effectuée par addition radicalaire du xanthate **VI-C24** sur l'hex-1-ène, avec un rendement de 86 %, suivie de la cyclisation radicalaire conduisant au composé désiré avec un rendement de 64 % (Schéma VI-46).



Enfin, la fonction phénol de la tétralone **VI-C26** est protégée par un groupement méthyle. La liaison hydrogène entre l'alcool et la fonction carbonyle rend cette étape plus difficile que pour un « simple » phénol. Après plusieurs tentatives infructueuses, la réaction est finalement réalisée par action de l'hydruide de sodium et de l'iodure de méthyle dans le diméthylformamide et fournit le produit voulu **VI-C27** avec 79 % de rendement (Schéma VI-47).



Avec ce substrat en main, nous avons pu tester la réduction de Birch. La réaction, menée avec deux équivalents de potassium dans l'ammoniac liquide à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, conduit à un mélange 1.0 : 0.7 de la tétraline **VI-C28** et de l'alcool **VI-C29** comme seuls produits observés avec un rendement de 85 % (Schéma VI-48). La spectroscopie RNM du brut réactionnel n'a pas révélé le moindre indice de la formation d'un diène.



Devant ce résultat, une dernière solution s'offrait à nous. Nous avons décidé d'appauvrir électroniquement le cycle aromatique afin de favoriser la formation des espèces anioniques qui sont les intermédiaires réactionnels lors de la réduction de Birch.

3. Appauvrissement électronique du cycle

a) Utilisation d'un groupement carboxyle

Une première approche consistait à remplacer le groupement isopropyle de nos substrats par un acide carboxylique (Schéma VI-49). Cette solution offrait deux avantages : l'acide orienterait la réduction de Birch dans le même sens que la fonction carbonyle de la tétralone et serait convertible en dérivé d'isopropyle.

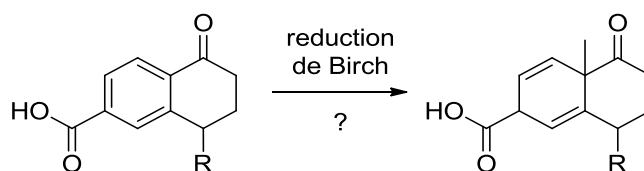


Schéma VI-49

La synthèse du substrat utilise le 4-éthylbenzonitrile **VI-C30** comme produit de départ. L'hydrolyse du groupement nitrile par la soude au reflux d'un mélange dioxane-eau fournit l'acide 4-éthylbenzoïque **VI-C31** (Schéma VI-50). Ce dernier est oxydé en position benzylique par l'oxyde de chrome(VI) conduisant à l'acétophénone **VI-C32** avec un rendement de 49 % sur deux étapes.²²⁷

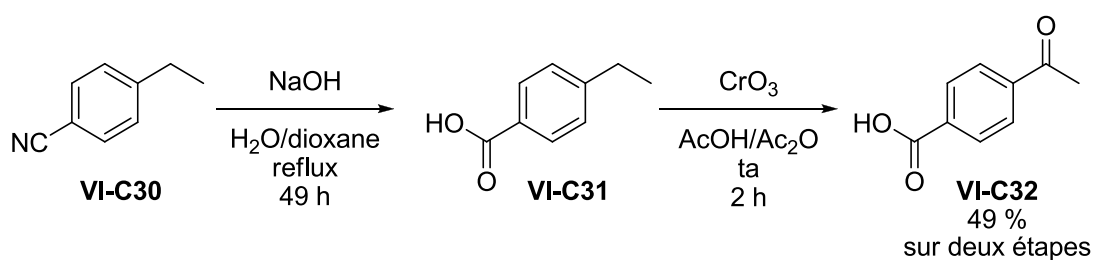


Schéma VI-50

Le composé **VI-C32** est ensuite bromé en alpha de la cétone par action du dibrome dans l'acide acétique avec un très bon rendement de 89 % (Schéma VI-51). La substitution du brome par le sel de potassium de l'acide *O*-éthyl-xanthique fournit le xanthate **VI-C34** avec un excellent rendement de 97 %.

²²⁷ R. Joyeau, L.D.S. Yadav, M. Wakselman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 1899

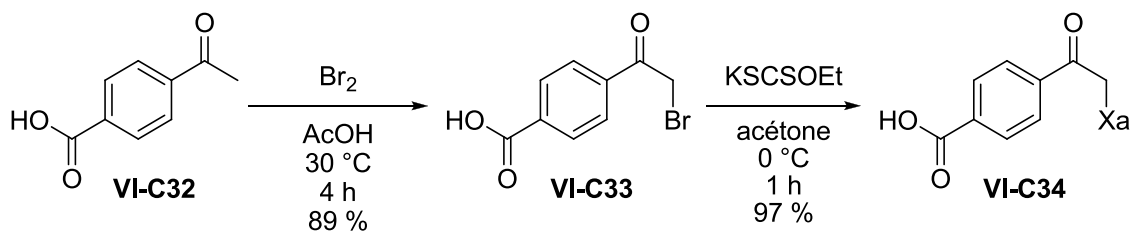


Schéma VI-51

La synthèse de la tétralone **VI-C38** est alors réalisée par addition radicalaire sur l'hex-1-ène, avec un rendement de 81 %, suivie par la cyclisation radicalaire conduisant au composé attendu avec un rendement de 28 % (Schéma VI-52). Ce faible résultat peut s'expliquer par la difficulté d'oxyder le radical intermédiaire **VI-C36** en carbocation **VI-C37** car le cycle aromatique est très appauvri. Il en résulte la formation d'une quantité importante de produit de réduction.

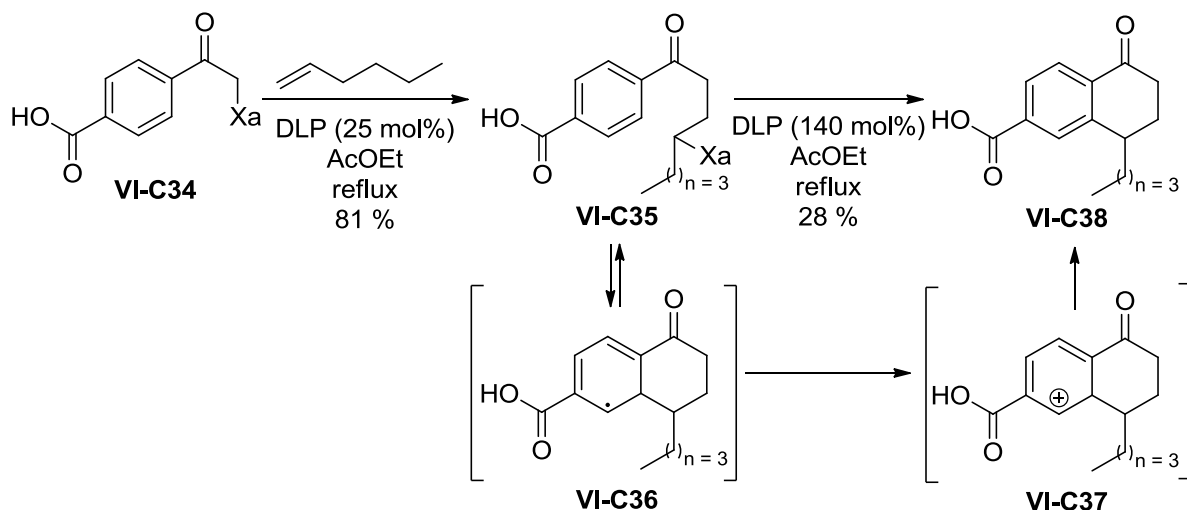


Schéma VI-52

La réduction de Birch a enfin pu être accomplie sur le substrat **VI-C38**. Ce dernier est mis à réagir avec trois équivalents de potassium dans l'ammoniac liquide à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, en présence de tétrahydrofurane comme co-solvant et d'un équivalent de tertiobutanol comme donneur de protons (Schéma VI-53). Après addition de bromure de lithium, d'iodure de méthyle puis de chlorure d'ammonium solide, le brut réactionnel s'est révélé très complexe et aucune trace de diène n'a pu être observée par spectroscopie RMN.

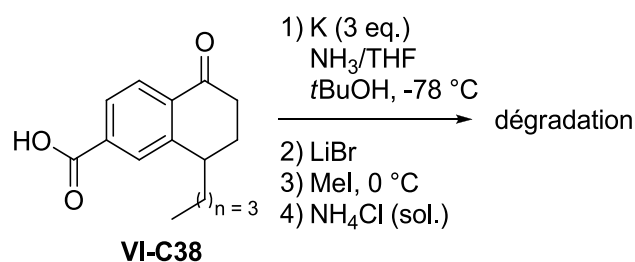


Schéma VI-53

b) Remplacement par un motif 2-hydroxy-isopropyle

Face à ce résultat, et tout en restant dans l'idée d'appauvrir électroniquement le cycle aromatique, nous avons décidé d'essayer un second substrat moins appauvri que l'acide **VI-C38**. Nous nous sommes ainsi intéressés aux composés de type **VI-C39** pour lesquels le groupement carboxyle est remplacé par un motif de type 2-hydroxy-isopropyle (Schéma VI-54).

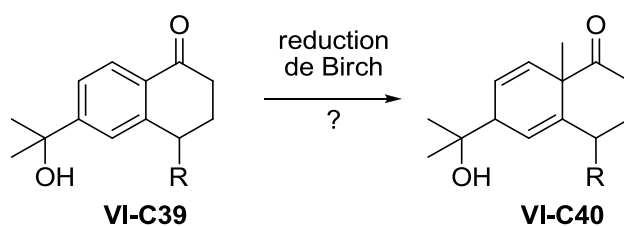


Schéma VI-54

La synthèse du composé choisi **VI-C48** débute à partir de l'acide 4-bromobenzoïque **VI-C41** (Schéma VI-55). Celui-ci est estérifié en ester méthylique **VI-C42** avec un bon rendement de 83 % puis converti en l'alcool tertiaire **VI-C43** par double attaque nucléophile du chlorure de méthylmagnésium avec un excellent rendement de 93 %.

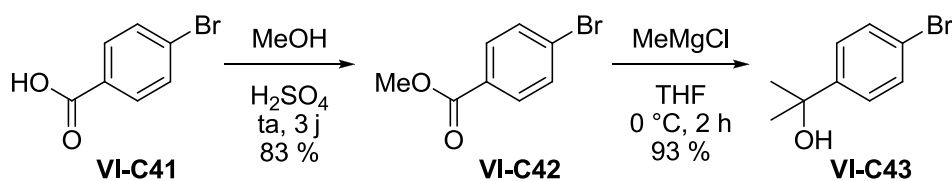


Schéma VI-55

L'amide de Weinreb **VI-C44** est quand à elle obtenue classiquement avec 83 % de rendement à partir du chlorure d'acyle chloré correspondant par simple réaction avec la *N*-méthyl-*O*-méthylhydroxylamine en présence de triéthylamine et d'une quantité catalytique de *N,N*-diméthyl-4-aminopyridine (Schéma VI-56).

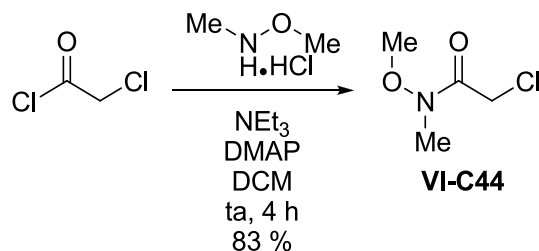


Schéma VI-56

L'alcool **VI-C43** peut alors être converti en l'acétophénone **VI-C45** par action du *n*butyllithium suivie de la condensation de l'organolithien ainsi formé sur l'amide de Weinreb **VI-C44** avec un rendement de 71 % (Schéma VI-57). La substitution nucléophile de l'atome de chlore par le sel de potassium de l'acide *O*-éthyl-xanthique fournit enfin le xanthate **VI-C46** avec un bon rendement de 84 %.

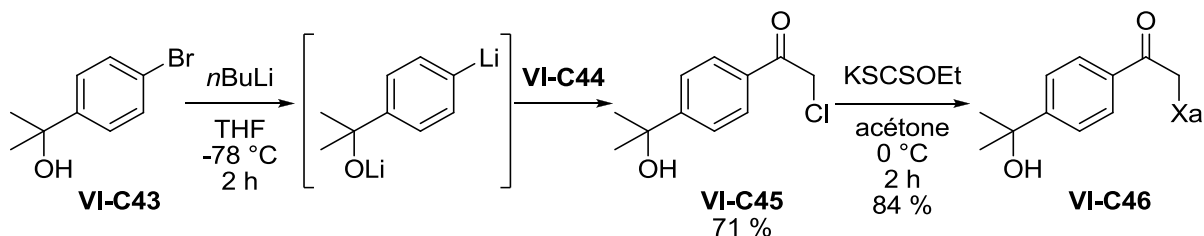


Schéma VI-57

La tétralone **VI-C48** a ensuite pu être obtenue par addition radicalaire du xanthate **VI-C46** sur l'hex-1-ène fournissant l'adduit **VI-C47** avec un excellent rendement de 92 % suivie par la cyclisation radicalaire de ce dernier, réalisée avec 47 % de rendement (Schéma VI-58).

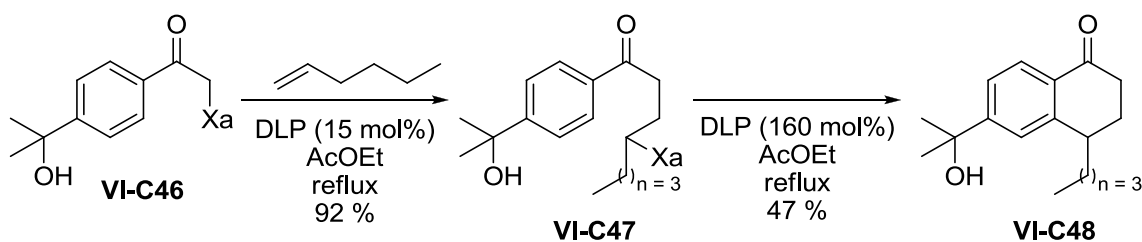


Schéma VI-58

Avec ce substrat en main, nous avons pu tester la réduction de Birch alkylante et vérifier si l'appauvrissement électronique du cycle engendré par la présence de l'alcool benzylique a un effet significatif sur le déroulement de la réaction. La tétralone **VI-C48** est donc mise à réagir avec deux équivalents de potassium dans l'ammoniac liquide à -78 °C en présence de tétrahydrofurane pour assurer la solubilité du produit (Schéma VI-59). La présence de tertibutanol n'est pas nécessaire dans ce cas puisque l'alcool tertiaire déjà présent sur le substrat devrait jouer ici le rôle de base. Le milieu réactionnel est ensuite additionné de bromure de lithium puis d'iodure de méthyle avant d'être neutralisé par ajout de chlorure d'ammonium solide. Malheureusement, la réaction s'est montrée très peu sélective dans les

conditions employées et a mené à la formation de nombreux produits parmi lesquels ont pu être identifiés les cinq composés présentés.

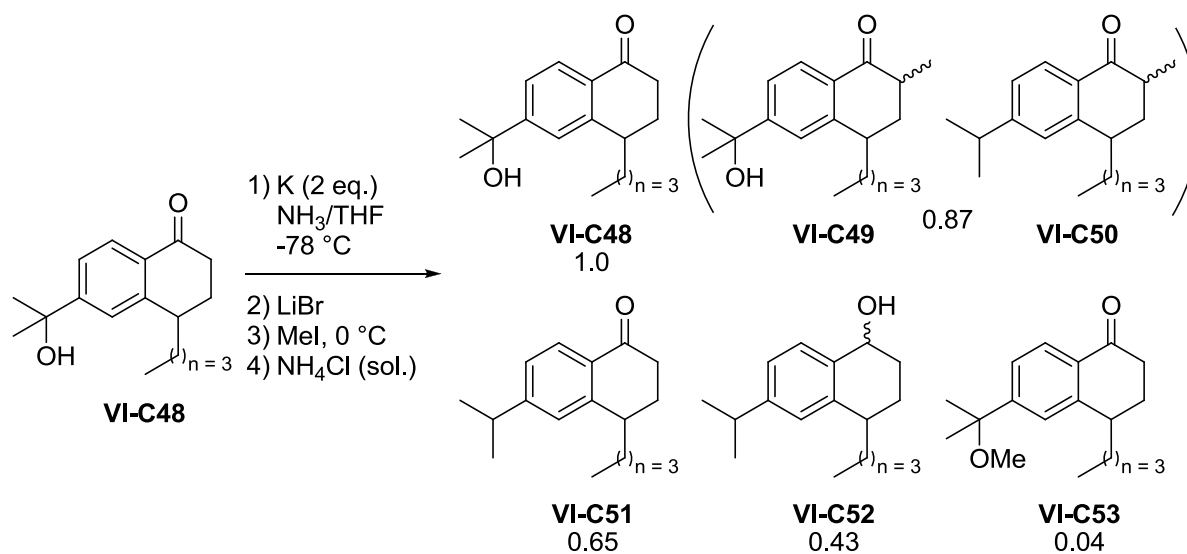


Schéma VI-59

Les composés **VI-C49** et **VI-C53** sont respectivement le fruit d'une C-méthylation et d'une O-méthylation du substrat de départ sans que le potassium n'ait réagi sur le cycle aromatique. Mises à part une C-méthylation et une réduction de la fonction carbonyle, les composés **VI-C50**, **VI-C51** et **VI-C52** présentent le point commun d'avoir perdu la fonction alcool. Ceci suggère fortement une réaction entre le cycle aromatique du substrat et le potassium (Schéma VI-60).

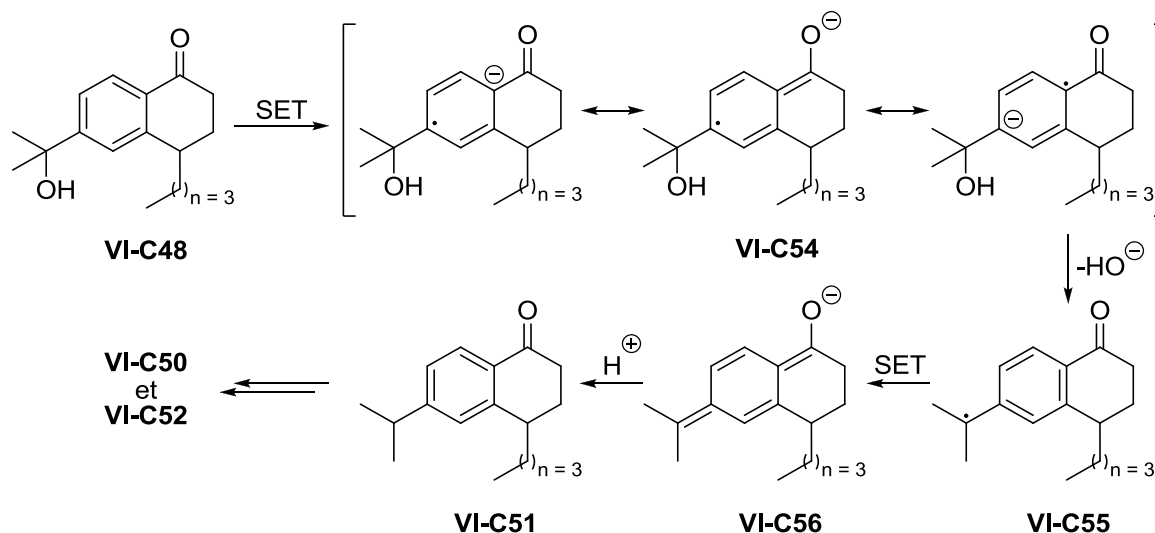


Schéma VI-60

Nous pensons qu'un premier transfert mono-électronique va générer le radical anion **VI-C54** qui va perdre une molécule d'hydroxyde de potassium et former le radical **VI-C55**. Un second transfert mono-électronique convertit alors ce dernier en l'anion **VI-C56** qui, de pKa

plus élevé que l'alcool du produit de départ, se protone et fournit la tétralone **VI-C51** qui pourra ensuite évoluer pour donner les autres produits observés au cours de cette réaction. Ce type de réactivité des alcools benzyliques et de leurs dérivés dans les conditions de réduction de Birch a déjà été observé dans la littérature.²²⁸

D. Conclusion et perspectives

Ce chapitre a présenté plusieurs voies de synthèse qui ont été tentées en vue de réaliser la réduction alkylante de Birch d'un dérivé d' α -tétralone afin d'accéder au squelette des eudesmanes. Après la mise à mal de plusieurs d'entre-elles – qui ne semblaient pas permettre le transfert mono-électronique du métal au noyau aromatique – l'emploi du composé **VI-C48** s'est révélé prometteur. En effet, bien que ce dernier n'ait pas fourni le diène attendu, l'obtention des produits de dés-hydroxylation **VI-50**, **VI-51** et **VI-52** laisse à penser qu'un transfert mono-électronique a bien lieu sur le cycle benzénique de ce substrat (Schéma VI-60).

Ce résultat encourageant permet d'entrevoir une solution à notre problématique: il faudrait remplacer la fonction hydroxyle du composé **VI-C48** par un amide ou une amine tertiaire, groupements électro-attracteurs qui sont également de moins bons groupes partants qu'un alcool (Schéma VI-61). Une autre possibilité consisterait à utiliser une α -tétralone substituée par un dérivé de l'acide malonique.

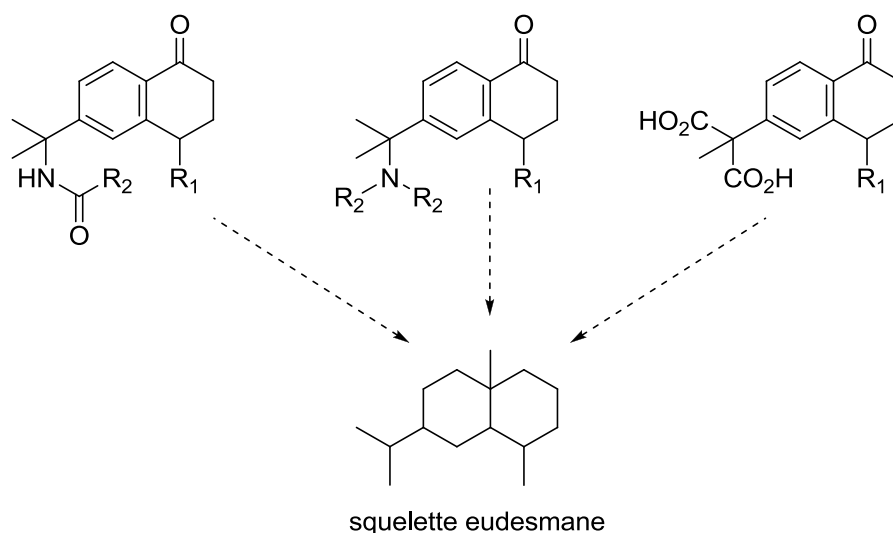
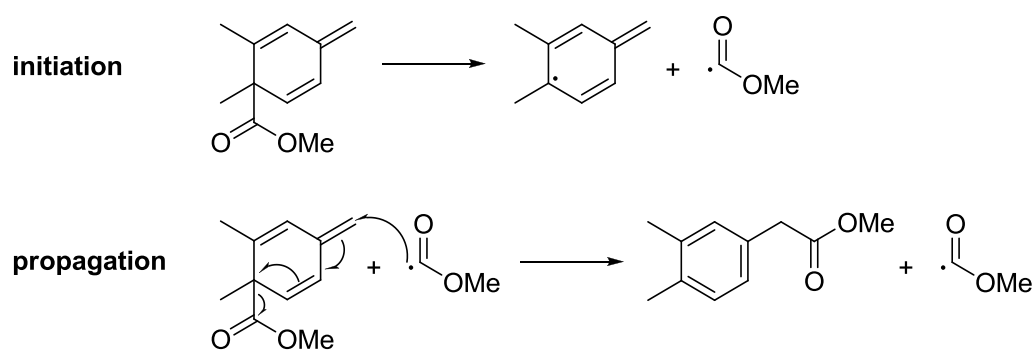


Schéma VI-61

²²⁸ S.J. Fretz, C.M. Hadad, D.J. Hart, S. Vyas, D. Yang, *J. Org., Chem.*, **2013**, 78, 83

VII. Aromatisation Alkylante de 3-Méthylène-1,4-Cyclohexadiènes Par Voie Radicalaire



A. Introduction

Dans ce chapitre sera présentée une réaction inattendue permettant la transformation de 3-méthylènes-1,4-cyclohexadiènes en dérivés aromatiques par un mécanisme de réaction radicalaire en chaîne (Schéma VII-1).

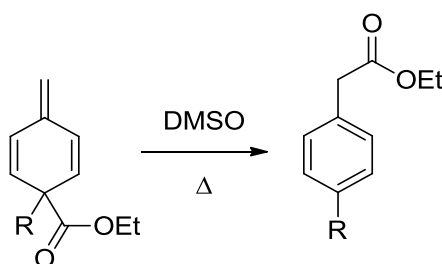


Schéma VII-1

Nous commencerons par présenter les précédents de réactions similaires que l'on peut trouver dans la littérature. Puis nous exposerons les résultats préliminaires obtenus par le docteur Boumédiène au cours de sa thèse. Enfin, dans une partie bien distincte seront présentés les résultats obtenus au cours de cette thèse, notamment les preuves expérimentales du caractère radicalaire de cette transformation.

1. Réactions similaires dans la littérature

On trouve dans la littérature relativement peu d'exemples de réactions radicalaires générales dont le moteur est l'aromatisation d'un composé. Les imides de Guareschi sont très probablement les premiers cas reportés de composés montrant une telle réactivité. Les esters thiohydroxamiques, ou esters de Barton, fonctionnent selon le même principe (Schéma I-17). Plus tard, l'utilisation de cyclohexadiènes diversement substitués a permis l'émergence de nouveaux réactifs pour la génération de radicaux carbonés, azotés et silylés.

a) Les imides de Guareschi

En 1896, Guareschi met au point une synthèse de dicyanoimides portant aujourd'hui son nom (Schéma VII-2).²²⁹ La réaction consiste en la condensation de Knoevonagel de deux molécules de cyanoacétate d'éthyle sur une fonction carbonyle directement suivie de la fermeture du cycle par réaction avec de l'ammoniac. La méthode a été améliorée et de

²²⁹ (a) I. Guareschi, *Mem. Reale Accad. Sci. Torino II*, **1896**, 46, 7; (b) E. Grande, E. Quenda, A. Pasquali, L. Sabbatini, I. Guareschi, *J. Chem. Soc. Abstr.*, **1898**, 74, 272

nombreux exemples ont été rapportés dans les années qui ont suivi.²³⁰ Depuis, des procédures plus efficaces que l'originale ont été mises au point.²³¹

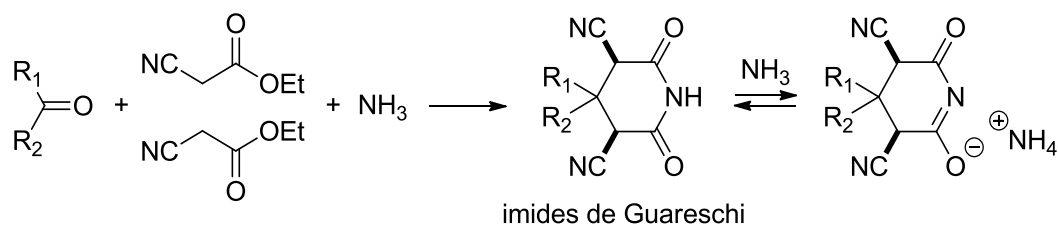


Schéma VII-2

Lors de la neutralisation en fin de réaction du sel d'ammonium par ajout d'ammoniaque alcaline ou d'hydroxyde de magnésium, la dégradation de ces imides fut observée (Schéma VII-3). Ainsi, l'imide **VII-A1** fournit le composé **VII-A2** par perte d'une molécule d'éthane.

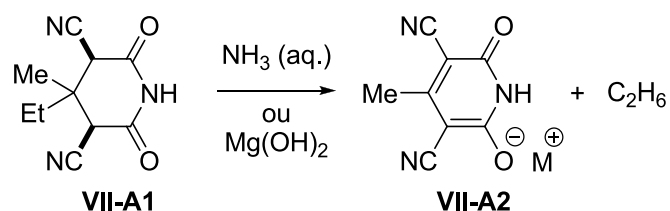


Schéma VII-3

Longtemps négligée, cette réactivité des imides de Guareschi est restée sous-étudiée jusqu'en 2007, date à laquelle les travaux de Brown *et coll.* ont permis d'apporter les preuves du caractère radicalaire de cette transformation (Schéma VII-4).²³² L'aromaticité du produit **VII-A5** engendrée par β -fragmentation de l'intermédiaire **VII-A4** au cours de la réaction est une étape thermodynamiquement favorable, ce qui constitue un véritable moteur pour la réaction.

²³⁰ G.A.R. Kon, J.F. Thorpe, *J. Chem. Soc.*, **1919**, 115, 686

²³¹ Z. Wang, *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, **2010**, John Wiley & Sons, 1294

²³² B. Nguyen, K. Chernous, D. Endlar, B. Odell, M. Piacenti, J.M. Brown, A.S. Dorofeev, A.V. Burasov, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 1

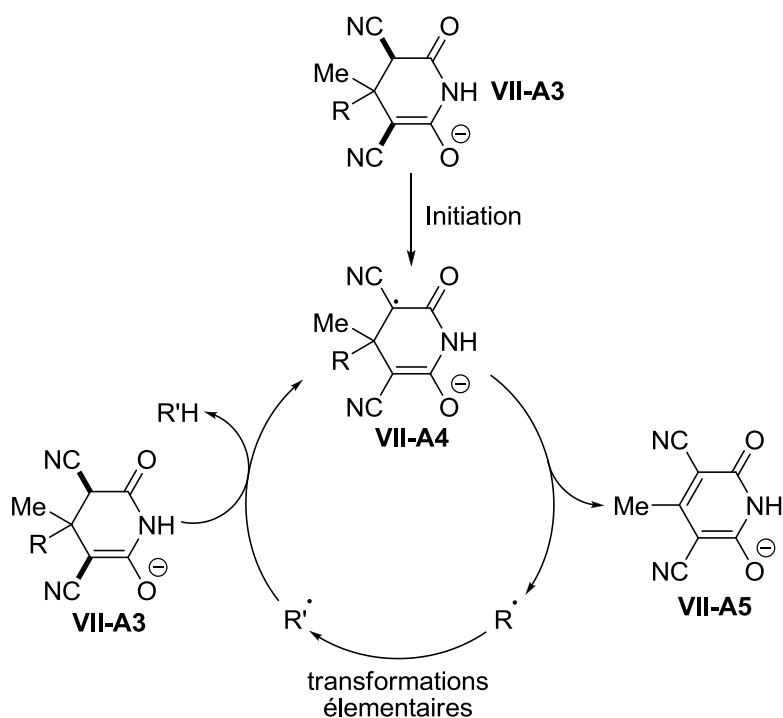


Schéma VII-4

Bien que les imides de Guareschi n'aient pas, à notre connaissance, été utilisées pour effectuer des réactions radicalaires, cette réactivité est la première rapportée suivant un processus radicalaire favorisé par l'aromatisation d'un composé au cours de la réaction.

b) Les dérivés du 1,4-cyclohexadiène

Le 1,4-cyclohexadiène est connu pour être un agent de transfert d'hydrogène.²³³ De nombreux dérivés diversement substitués de cette molécule ont été utilisés afin de permettre la génération de différents types de radicaux.

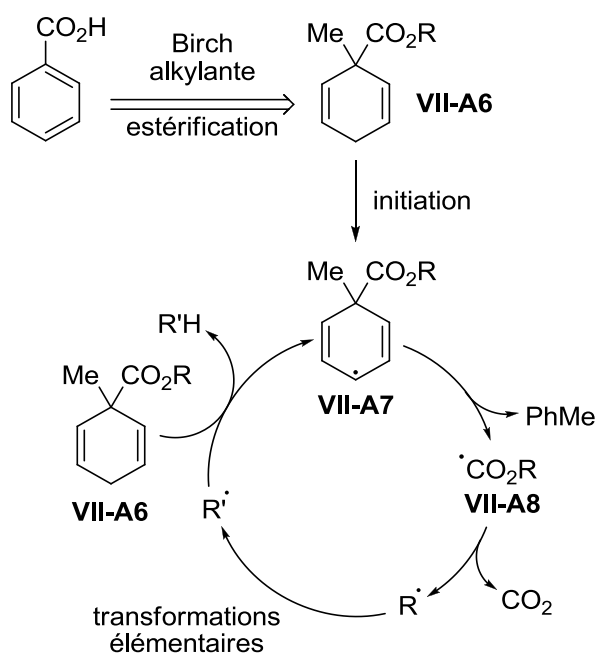
(1) Radicaux alkyles

En 1995, Walton *et coll.* eurent l'idée d'utiliser des dérivés de 1,4-cyclohexadiènes portant une fonction ester de type **VII-A6** afin de pouvoir générer des radicaux alkyles.²³⁴ Ceux-ci seraient produits après aromatisation du cycle par perte d'un radical alkoxy-carbonyle **VII-A8** puis élimination de dioxyde de carbone par ce dernier (Schéma VII-5). Après d'éventuelles transformations élémentaires, le radical R' serait réduit par une nouvelle molécule de réactif, cette réduction étant facilitée par le caractère *bis*-allylique du radical formé **VII-A7**. La présence du groupement méthyle est indispensable au bon déroulement de la réaction afin que seule la formation du radical *bis*-allylique **VII-A7** permettant l'élimination de l'ester

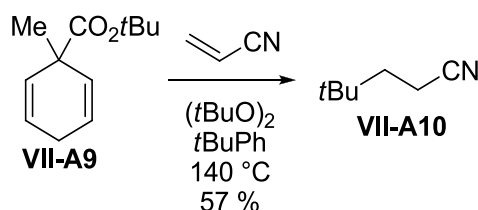
²³³ (a) K. Nakatani, S. Maekawa, K. Tanabe, I. Saito, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 10635; (b) M. Schmittel, A.A. Mahajan, G. Bucher, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 5324

²³⁴ G. Binmore, J.C. Walton, L. Cardellini, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 27

soit possible. Expérimentalement, les réactifs nécessaires sont faciles et rapides à synthétiser par simple réaction de Birch alkylante sur l'acide benzoïque suivie d'une estérification en conditions classiques.



Dans les faits, cette réaction fonctionne bien et peut être appliquée à la création de liaisons carbone-carbone comme le montre l'exemple ci-dessous (Schéma VII-6). L'ester tertiobutylique **VII-A9**, dérivé du 1,4-cyclohexadiène, génère un radical tertiobutyle qui s'additionne sur l'acrylonitrile et fournit le produit **VII-A10** avec un rendement de 57 %.



Les rendements de ces réactions ne sont jamais excellents à cause de la compétition entre la formation d'un radical alkoxy-carbonyle et celle d'un radical méthyle.²³⁵ Devant cette observation, Walton *et coll.* ont testé une modification de leur système dans laquelle le radical à former n'est plus porté par l'ester mais directement par le cyclohexadiène.²³⁶ L'éther allylique **VII-A11** a ainsi pu être converti en la molécule bicyclique **VII-A12** avec un rendement de 55 % (Schéma VII-7)

²³⁵ G. Binmore, L. Cardellini, J.C. Walton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 757

²³⁶ P.A. Bagulez, G. Binmore, A. Milne, J.C. Walton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 2199

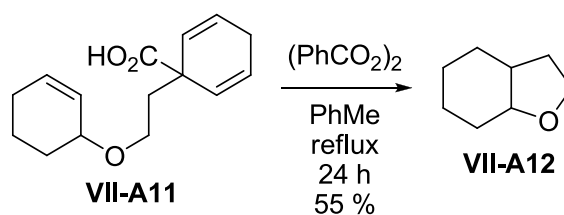


Schéma VII-7

Pour ces composés non plus, les rendements ne sont jamais excellents. De façon similaire au cas précédent, c'est la compétition entre la formation du radical alkyle désiré et d'un radical hydroxycarbonyle qui en est la cause. C'est une difficulté intrinsèque au type de substrat choisi et qui ne peut être surmontée. Cependant, elle a donné naissance à l'idée de remplacer la fonction ester des composés **VII-A6** par une fonction amide.

(2) Radicaux carbamoyles

Les radicaux carbamoyles sont de bien meilleurs groupes partants radicalaires que leurs analogues carboxyliques.²³⁷ Ainsi, les dérivés de 1,4-cyclohexadiène de type **VII-A13** – obtenus facilement par réduction de Birch et amidation de l'acide carboxylique – sont de bons candidats pour la formation de telles espèces (Schéma VII-8).²³⁸

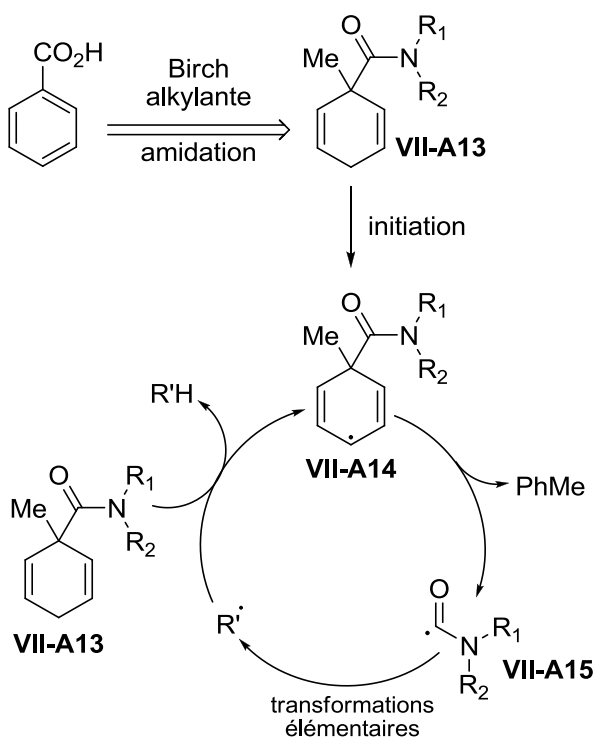


Schéma VII-8

²³⁷ A.F. Bella, L.V. Jackson, J.C. Walton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2002**, 1839

²³⁸ L.V. Jackson, J.C. Walton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **2000**, 2327

Le radical *bis*-allylique **VII-A14** formé au cours de la réaction n'est plus sujet à la compétition entre deux voies et seul le radical carbamoylé **VII-A15** est formé. De plus, dans les conditions utilisées pour cette transformation, ce dernier ne fragmente pas avec formation d'isocyanate, propageant ainsi efficacement la chaîne radicalaire.

Dans l'exemple qui suit, le lactame **VII-A17** a pu être obtenu avec un rendement de 68 % à partir de l'amide **VII-A16** par cyclisation de type *5-exo-trig* (Schéma VII-9).²³⁹ L'utilisation d'une quantité catalytique de thioglycolate de méthyle permet la bonne propagation de la chaîne radicalaire par catalyse par inversion de polarité.²⁴⁰

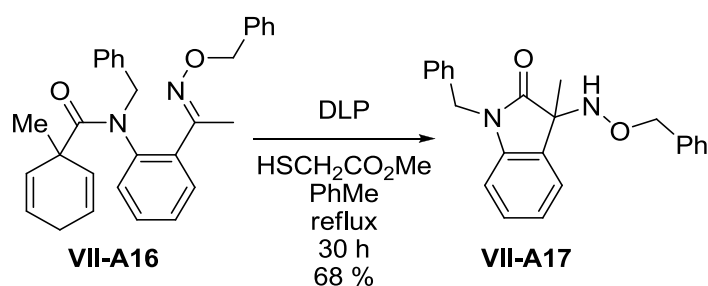


Schéma VII-9

(3) Radicaux silylés

En 2000, pendant que l'équipe de Walton travaille sur les radicaux carbamoylés, Studer *et coll.* publient leurs résultats sur l'utilisation de dérivés silylés du cyclohexadiène pour effectuer des réductions radicalaires.²⁴¹ Certains de leurs composés – faciles d'accès, sous formes solides et stables – présentent une alternative à l'utilisation de dérivés d'étain ou de tris(triméthylsilyl)silane, assez cher, et s'oxydant peu à peu à l'air (Schéma VII-10).

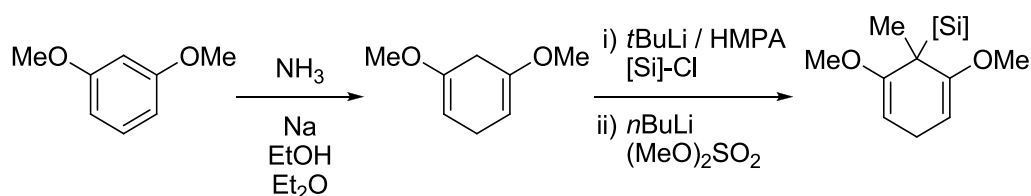


Schéma VII-10

Ces réactifs sont particulièrement efficaces et permettent la réduction de composés iodés, bromés, chlorés et sélénisés avec des rendements souvent excellents. De plus, avant l'étape de réduction du radical formé, il est parfaitement possible d'effectuer toutes les transformations élémentaires usuelles. Le mécanisme de la réaction de réduction étant

²³⁹ A.F. Bella, A.M.Z. Slawin, J.C. Walton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **2004**, 69, 5926

²⁴⁰ B.P. Roberts, *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, 28, 25; Pour plus d'informations, voir aussi: (a) B.P. Roberts, A.J. Steel, *J. Chem. Soc. Perkins Trans. 2*, **1994**, 2155; (b) B.P. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkins Trans. 2*, **1996**, 2719

²⁴¹ A. Studer, S. Amrein, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 17

similaire à ceux présentés dans les paragraphes précédents, il ne sera pas explicité ici. L'exemple suivant illustre la possibilité de réaliser une désoxygénation de Barton-McCombie avec ces silanes (Schéma VII-11). Le désoxy-sucre **VII-A19** est ainsi obtenu avec un très bon rendement de 91 %.

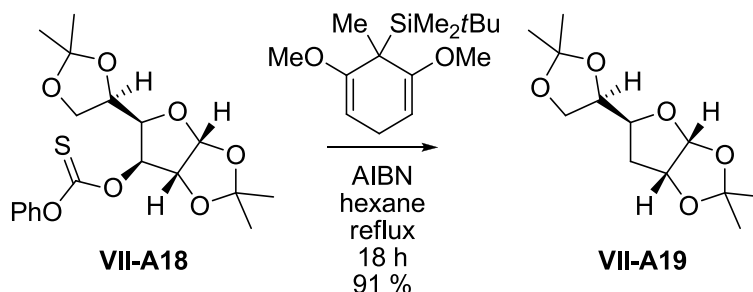


Schéma VII-11

Un autre aspect de la chimie des dérivés silylés du cyclohexadiène est la possibilité de réaliser des hydrosilylations²⁴² d'alcènes,²⁴² d'alcynes terminaux²⁴³ et de carbonyles.²⁴⁴ À titre d'exemple, le β -pinène mis à réagir avec le silane **VII-A20** fournit le cyclohexène **VII-A21** avec un bon rendement de 70 % après addition du radical silyle, ouverture rapide du cyclobutane et réduction du radical tertiaire ainsi formé (Schéma VII-12).

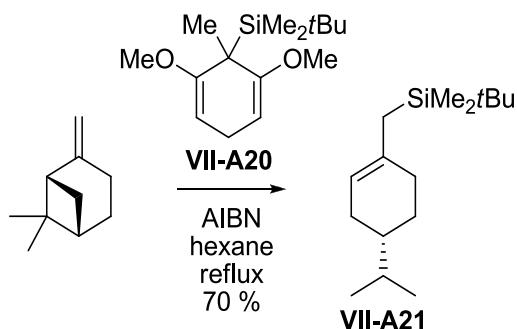


Schéma VII-12

(4) Radicaux amidoyles

La stratégie d'utiliser des dérivés du 1,4-cyclohexadiène comme source de radicaux a déjà fait ses preuves lorsqu'en 2005, Studer *et coll.* décident de l'appliquer à la génération de radicaux azotés stabilisés : les radicaux amidoyles.²⁴⁵ Lors de l'optimisation des conditions de réaction, le transfert d'hydrogène entre les radicaux carbonés formés et les composés de type **VII-A22** s'est montré peu efficace. L'addition d'un thiol en quantité catalytique au milieu réactionnel comme catalyseur par inversion de polarité s'est alors révélée extrêmement bénéfique. Dès lors, il devient possible de réaliser des hydroaminations

²⁴² S. Amrein, A. Timmermann, A. Studer, *Org. Lett.*, **2001**, 15, 2357

²⁴³ S. Amrein, A. Studer, *Chem. Commun.*, **2002**, 1592

²⁴⁴ S. Amrein, A. Studer, *Helv. Chim. Acta*, **2002**, 3559

²⁴⁵ J. Kemper, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 4914

radicalaires avec de bons rendements comme le montre l'exemple suivant. Le composé **VII-A23** est ainsi obtenu avec un rendement de 57 % à partir du norbornène (Schéma VII-13).²⁴⁶

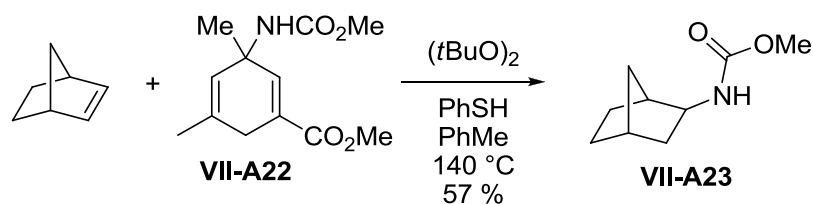


Schéma VII-13

Cependant, la synthèse sur grosse échelle des dérivés azotés du type de **VII-A22** se révèle non reproductible. De plus, la réaction d'hydroamination nécessite l'utilisation de températures relativement élevées. Ces deux points négatifs ont amené Studer *et coll.* au remplacement de leur système par l'emploi de *N*-azadihydropyridines de type **VII-A24**, molécules faciles d'accès en seulement deux étapes à partir d'un dérivé d'acétoacetate (Schéma VII-14).²⁴⁷

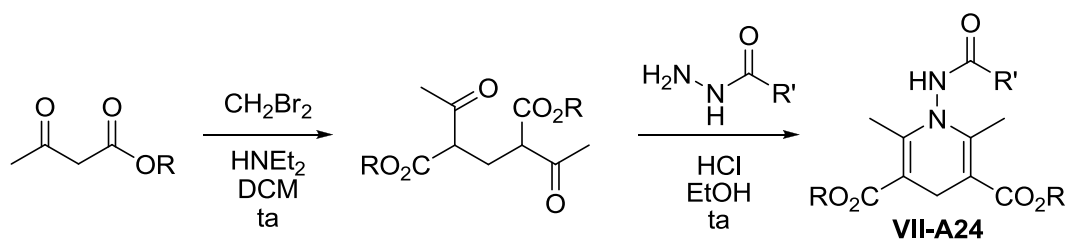


Schéma VII-14

Ces dihydropyridines sont de bien meilleures sources de radicaux amidoyles que les composés de type **VII-A22** vus auparavant. En effet, outre l'aromatisation de la pyridine servant de force motrice à la réaction, la faiblesse de la liaison azote-azote permet de diminuer l'énergie nécessaire à la libération des radicaux amidoyles. Ainsi, les réactions peuvent se faire à des températures plus basses – de 20 à 80 °C contre 140 °C – et avec des rendements sensiblement meilleurs. Comme il a été vu précédemment, le bon déroulement de la réaction nécessite l'emploi d'une quantité catalytique d'un thiol. L'exemple suivant illustre le potentiel de cette méthode d'hydroamination. Le dihydropyrane fournit le 3-aminotétrahydropyrane **VII-A26** avec un bon rendement de 75 % à température ambiante en utilisant le V70 comme initiateur radicalaire (Schéma VII-15).

²⁴⁶ J. Guin, C. Mück-Lichtenfeld, S. Grimme, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 4498

²⁴⁷ C.M. Chou, J. Guin, C. Mück-Lichtenfeld, S. Grimme, A. Studer, *Chem. Asian J.*, **2011**, *6*, 1197

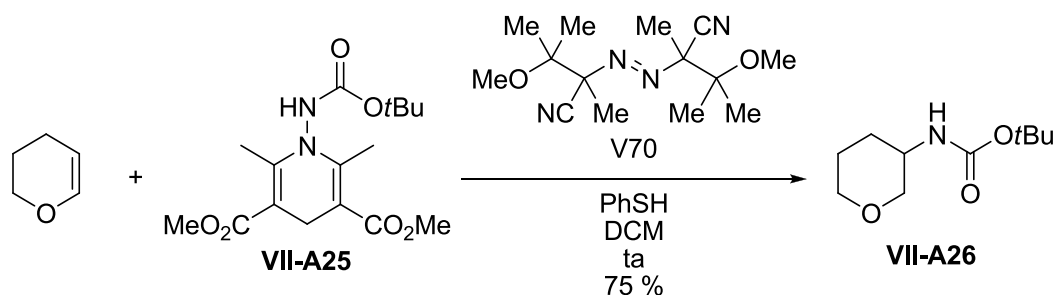


Schéma VII-15

Divers réactifs permettant la formation simple et efficace de radicaux alkyles, carbamoyles, silyles et amidoyles viennent d'être présentés. À ce stade, il est important de noter quelques points essentiels concernant l'ensemble de ces méthodologies. Le premier est qu'elles fournissent une alternative à l'utilisation des hydrures d'étain. D'autre part, les cinétiques d'abstraction d'un atome d'hydrogène des différents composés présentés sont d'un à deux ordres de grandeur plus faibles que dans le cas de l'hydrure de tributylétain (Schéma VII-16).²⁴⁸

				$n\text{Bu}_3\text{SnH}$
k_H ($10^5 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$)	0.82	0.14 - 0.40	0.70 - 1.0	55
température (°C)	140	70	70	70

Schéma VII-16

Cette relative lenteur est une chance dans de nombreux cas. Certes, elle est la cause de terminaisons prématurées des chaînes radicalaires ce qui occasionne l'emploi de quantités supplémentaires d'initiateurs, effet pouvant être diminué par l'utilisation de thiols en quantités catalytiques. Mais la contrepartie est que, contrairement à la chimie des hydrures d'étain, le dérivé de 1,4-cyclohexadiène peut être introduit en une seule fois dès le début de la transformation et les réactions d'addition ne requièrent qu'un léger excès d'oléfine. Enfin, les sous-produits de ces réactions (toluène, acide et esters benzoïques, pyridines) sont faciles à séparer des produits synthétisés.

²⁴⁸ (a) L.V. Jackson, J.C. Walton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 1758 ; (b) A. Studer, S. Amrein, F. Schleth, T. Schulte, J.C. Walton, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 5726 ; (c) C. Chatgililoglu, K.U. Ingold, J.C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 7739

2. Origines du projet

a) Un premier résultat inattendu

En 2008, le docteur Boumédiène travaille sur la synthèse totale du térutroban, antiagrégant plaquettaire potentiel en phase d'étude clinique (Schéma VII-17).²⁴⁹

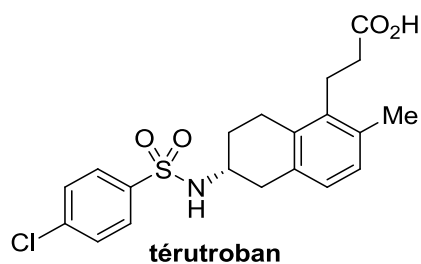
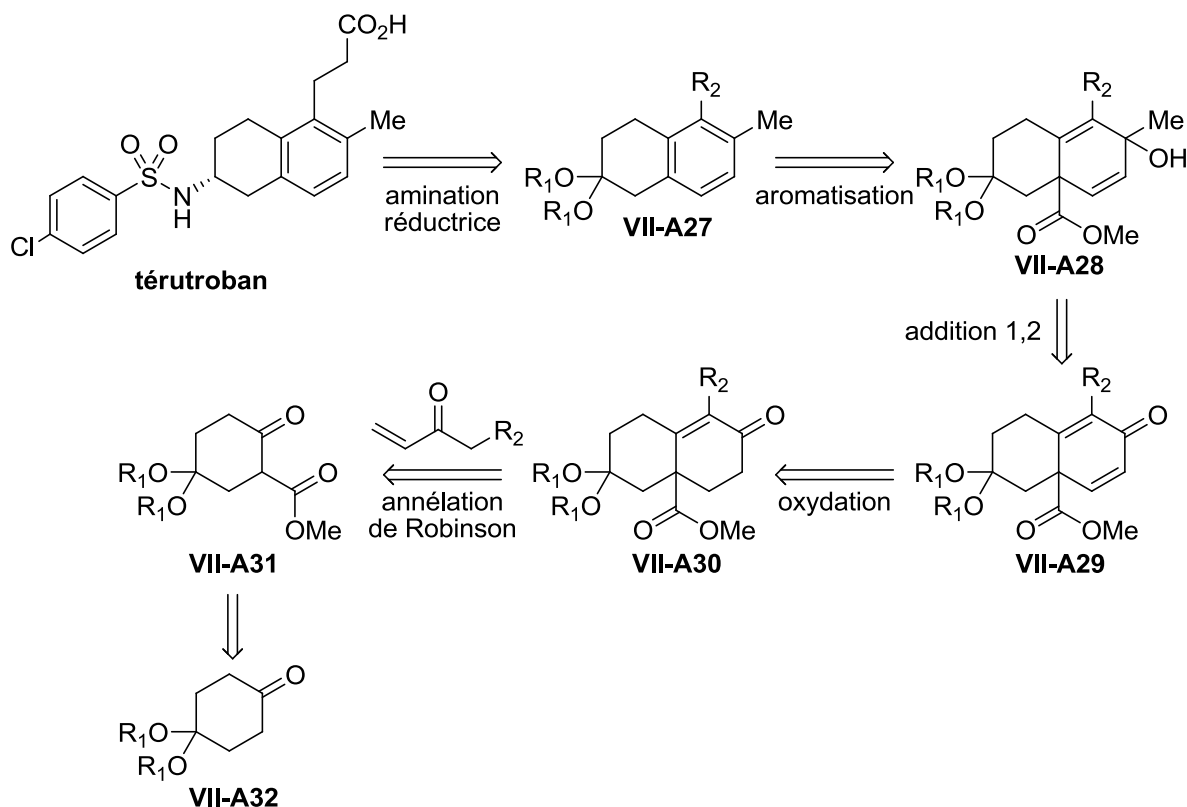


Schéma VII-17

Après plusieurs tentatives de synthèse infructueuses, il entreprend de suivre le plan rétrosynthétique suivant (Schéma VII-18)



²⁴⁹ B. Cimetièrre, T. Dubuffet, O. Muller, J.J. Descombes, S. Simonet, M. Laubie, T.J. Verbeuren, G. Lavielle, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, *8*, 1375

Le tétratroban pourrait être obtenu par amination réductrice de la cétone protégée **VII-A27** elle-même issue de l'aromatisation du composé **VII-A28**. Ce dernier serait facilement synthétisé par l'addition 1,2 d'une espèce organométallique sur la cétone **VII-A29**, produit de l'oxydation de la molécule **VII-A30**. Celle-ci pourrait être obtenue assez classiquement à partir de la dicétone mono-protégée **VII-A31** par une séquence d' α -méthoxycarbonylation suivie d'une annélation de Robinson.

Les premières étapes de la synthèse se déroulent bien et mènent de manière efficace aux composés **VII-A33a** et **VII-A33b** (Schéma VII-19). La réaction suivante consiste en l'aromatisation de la molécule par perte de la fonction ester et de l'alcool dans des conditions similaires à la réaction de Krapcho.²⁵⁰

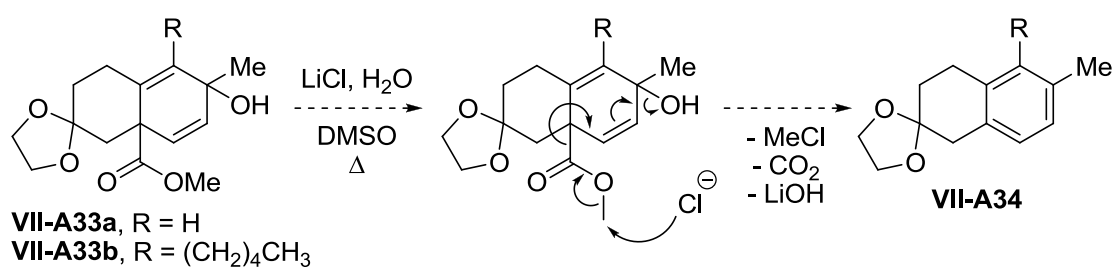


Schéma VII-19

Dans de telles conditions réactionnelles, les composés **VII-A33a** et **VII-A33b** réagissent proprement mais, au lieu des tétralines attendues de type **VII-A34**, ils fournissent des produits inattendus **VII-A35a** et **VII-A35b** avec d'excellents rendements (Schéma VII-20).

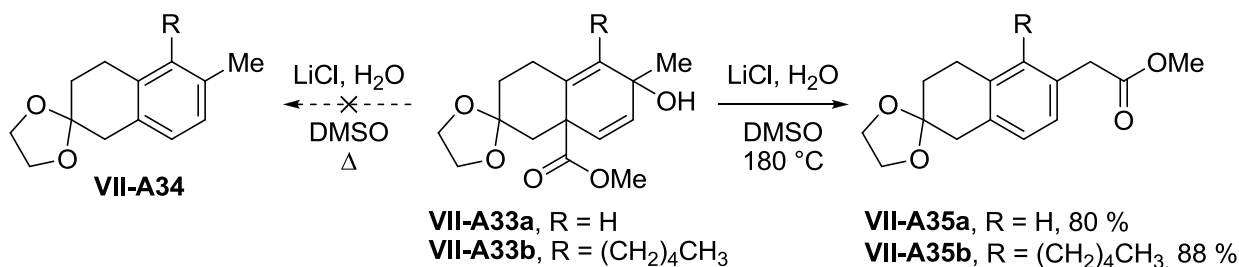


Schéma VII-20

Devant ce résultat imprévu et étonnant, la réaction a été renouvelée dans du diméthylsulfoxyde deutéré et à différentes températures. Le chlorure de lithium ainsi que l'eau ont été enlevés car ils étaient vraisemblablement inutiles. Il a ainsi pu être observé que cette transformation débute par la déshydratation de la molécule dès 75 °C pour former le triène **VII-A36** qui ne s'aromatise avec migration de l'ester qu'à partir de 110 °C (Schéma VII-21).

²⁵⁰ A.P. Krapch, J.F. Weimaster, J.M. Eldridge, E.G.E. Jahngen, A.J. Lovey, W.P. Stephens, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 138

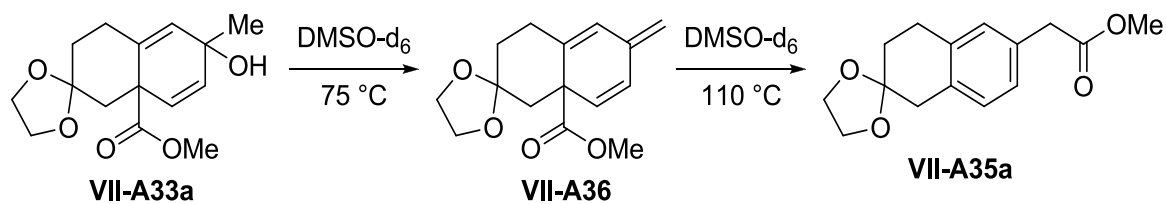


Schéma VII-21

b) Explorations autour de ce résultat

Il semblait de toute évidence que le mécanisme de cette réaction était radicalaire en chaîne de type transfert de groupe (Schéma VII-22). L'initiation consisterait ainsi en la rupture homolytique de la liaison carbone-carbone liant l'ester au reste de la molécule. Le radical alkoxy-carbonyle ainsi engendré propagerait ensuite la chaîne par addition sur l'exométhylène du triène de départ formant le produit de la réaction et régénérant le radical alkoxy-carbonyle. La formation d'un composé aromatique serait la force motrice de cette transformation, permettant la génération du radical alkoxy-carbonyle.

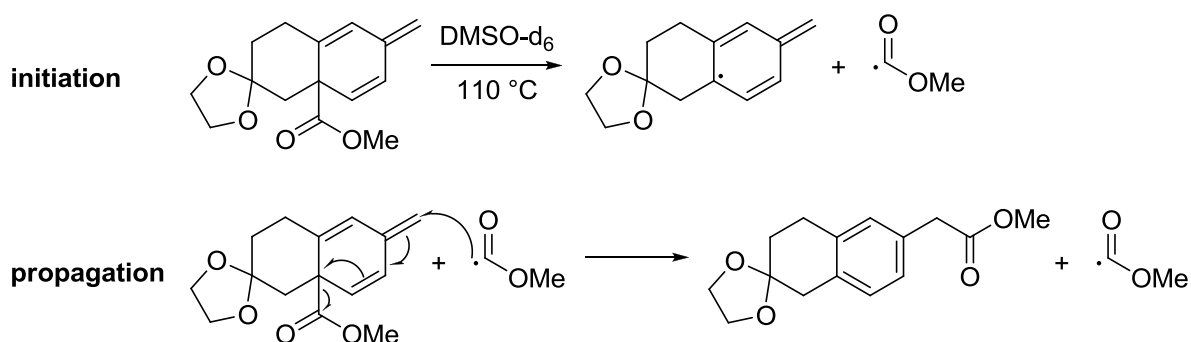
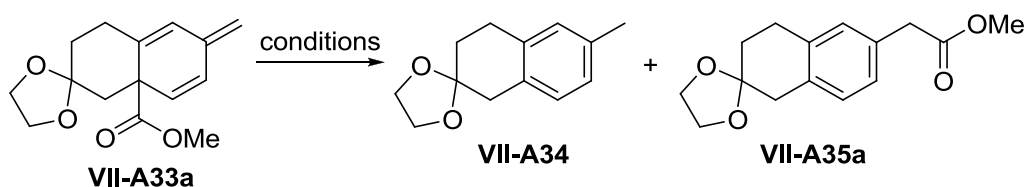


Schéma VII-22

Afin de prouver cette hypothèse, plusieurs expériences ont été réalisées de façon qualitative sur le substrat **VII-A33a**. La première série consistait à piéger les radicaux formés en conditions réductrices. Différents réducteurs ont été employés – isopropanol, hexan-2-ol, acide hypophosphoreux – mais sans succès (Schéma VII-23).



Entrée	Solvant	Réducteur	Additif	Température	Résultat
1	<i>i</i> -PrOH	-	-	82 °C	∅
2	hexan-2-ol	-	-	136 °C	∅
3	DMSO	H ₃ PO ₂	NEt ₃	140 °C	VII-A35a

Schéma VII-23

Seul le produit de transfert du groupement ester **VII-A35a** a pu être observé. Cela tendrait à prouver que le transfert du radical alkoxy-carbonylé sur l'oléfine est très efficace. Devant ces résultats, il a été tenté de faire réagir le triène **VII-A33c** dans du thiophénol pur afin qu'ait lieu l'addition d'un radical thiyle sur l'exométhylène de la molécule suivie par la réduction du radical alkoxy-carbonylé généré par une nouvelle molécule de thiophénol, propageant ainsi la chaîne. Malheureusement, aucune réaction n'a eu lieu dans ces conditions (Schéma VII-24).

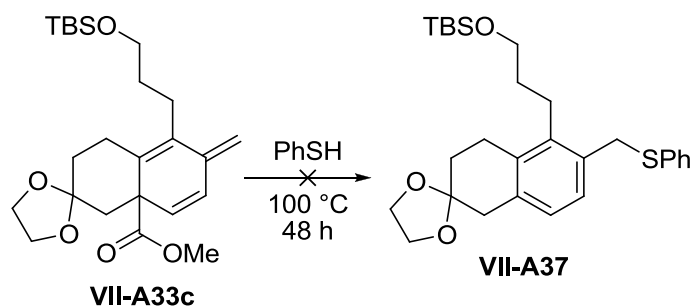


Schéma VII-24

Afin de pouvoir trancher en faveur d'un mécanisme radicalaire, un nouveau substrat a été synthétisé. Il s'agit du composé **VII-A38**, possédant un ester tertiobutylique. L'idée sous-jacente était qu'en cas de caractère radicalaire de la transformation, le radical alkoxy-carbonylé **VII-A39** généré devrait se décarboxyler pour générer un radical tertiobutyle qui propagerait la chaîne et fournirait le produit **VII-A40** (Schéma VII-25).

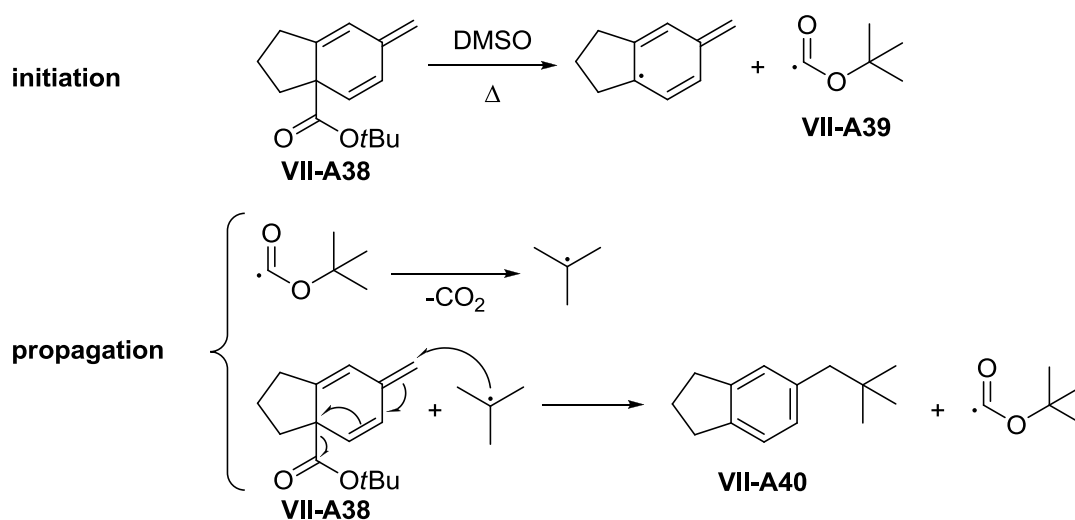
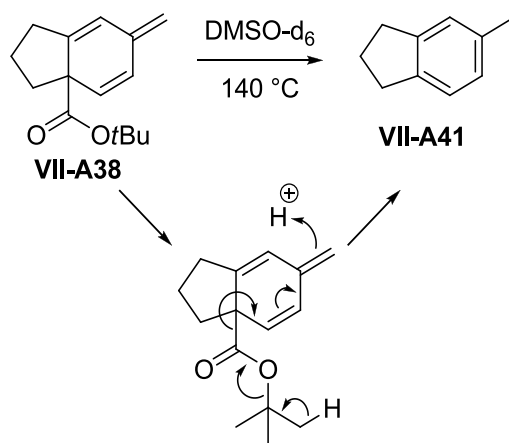
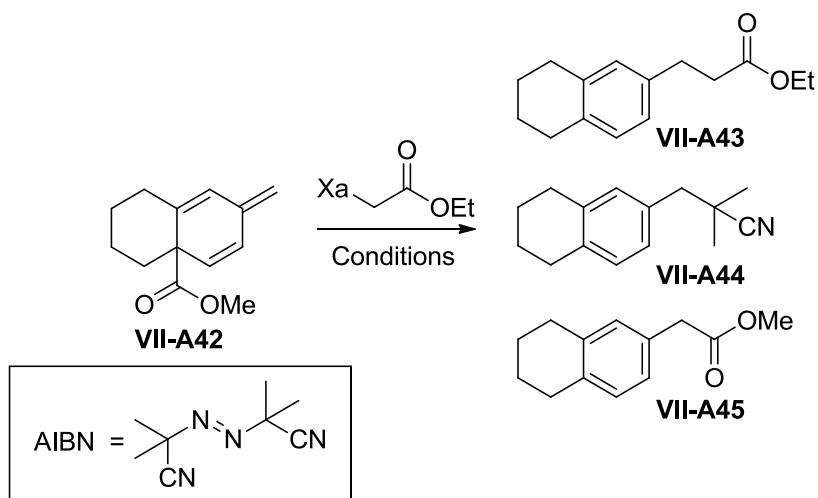


Schéma VII-25

Le produit de cette réaction n'est pas celui attendu et ne permet pas de conclure (Schéma VII-26). La réaction effectuée dans le diméthylsulfoxyde à 140 °C fournit en effet le dérivé benzénique **VII-A41** dont la formation peut être expliquée par un mécanisme ionique.



Bien que la preuve du caractère radicalaire de cette transformation n'ait pas pu être apportée, quelques expériences ont été menées afin de tester la possibilité de faire réagir un radical issu d'un xanthate sur le triène **VII-A42** et d'accéder à toute une famille de dérivés benzéniques (Schéma VII-27). Le xanthate d'acétate d'éthyle, quelque soit la température de la réaction, ne permet pas la formation du produit désiré **VII-A43** (entrées, 1 à 3). En revanche, l'utilisation d'AIBN permet d'obtenir le produit voulu **VII-A44** dans un mélange 3 : 1 avec l'ester **VII-A45**, dont la formation est probablement due à l'accumulation progressive de radicaux alkoxy-carbonyles au fur et à mesure de l'avancement de la réaction.



Entrée	Solvant	Xanthate	Initiateur	Température	Résultat
1	AcOEt	2 eq.	DLP	77 °C	∅
2	heptane	2 eq.	DLP	98 °C	∅
3	PhCl	2 eq.	DLP	120 °C	VII-A45
4	heptane	-	AIBN (1.1 eq.)	98 °C	VII-A44 : VII-A45 3 : 1

Schéma VII-27

En conclusion, une réaction originale a été découverte un peu par hasard. Il a été montré que des triènes de type **VII-A42** pouvaient être aromatisés par transfert de la fonction ester sans que le caractère radicalaire de cette transformation n'ait pu être démontré. De plus, l'utilisation d'un tel triène en tant qu'oléfine dans une réaction radicalaire ne s'est pas révélée efficace comme nouvelle voie d'accès à des dérivés benzéniques.

Il nous restait donc à éclaircir certains aspects de cette transformation : tester sa généralité ainsi que ses limites, prouver que son mécanisme est bel et bien radicalaire et approfondir l'utilisation de ces triènes en tant qu'oléfines pour la synthèse de composés aromatiques. C'est le travail qui a été effectué au cours de cette thèse et qui fera l'objet de la prochaine partie.

B. Travail réalisé au cours de cette thèse

1. Étendue et limites de la transformation

Plusieurs 3-méthylène-1,4-cyclohexadiènes ont été synthétisés. Le schéma rétrosynthétique suivi fut le même que celui utilisé par le docteur Boumédiène dans les premières étapes de la synthèse du térétroban (Schéma VII-28). Ainsi, le triène **VII-B1** serait obtenu par déshydratation de l'alcool tertiaire **VII-B2** lui-même issu d'une addition 1,2 d'une espèce organométallique sur la fonction carbonyle du composé **VII-B3**. Cette dernière proviendrait de l'oxydation de la cétone α,β -insaturée **VII-B4** résultant de l'annélation de Robinson du produit **VII-B5**. Le β -cétoester **VII-B6** serait quant à lui obtenu par méthoxycarbonylation d'une cétone de type **VII-B7**.

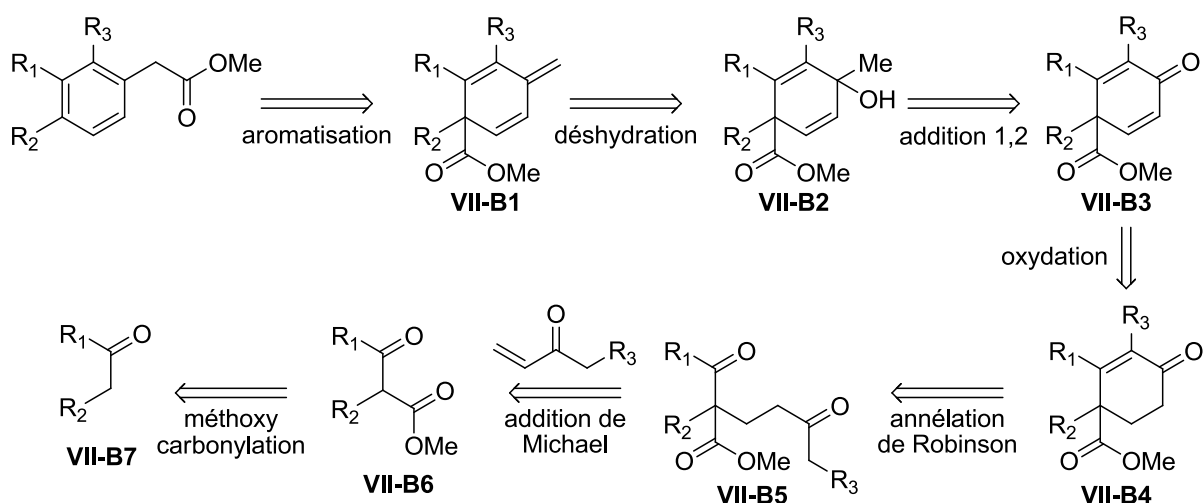


Schéma VII-28

Dans un premier temps, des triènes issus de différentes cétones cycliques ont été synthétisés. Ainsi, la cyclohexanone et la cycloheptanone fournissent les β -cétoesters

VII-B8a et **VII-B8b** par méthoxycarbonylation par le diméthylcarbonate, avec un très bon rendement de 86 % pour **VII-B8b** (Schéma VII-29).²⁵¹ Ces composés sont mis à réagir avec la méthylvinylcétone en présence d'une quantité catalytique de triéthylamine dans le méthanol au reflux. Les produits d'addition de Michael **VII-B9a** et **VII-B9b** sont obtenus de façon quasi quantitative – 96 % pour le composé **VII-B9b**.²⁵² L'étape d'annélation de Robinson est réalisée à l'aide d'un mélange acide acétique-pipéridine dans le toluène au reflux pour la dicétone **VII-B9a**. On obtient le bicyclic **VII-B10a** avec un bon rendement global de 64 % pour la séquence de trois étapes depuis la cyclohexanone.²⁵³

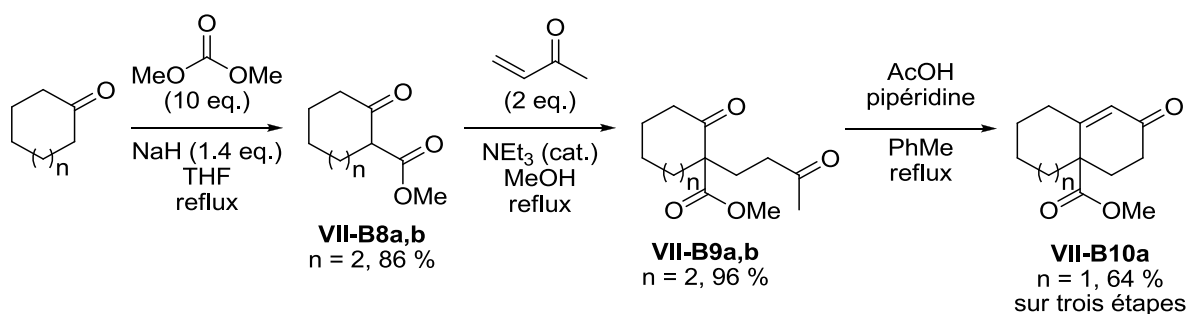


Schéma VII-29

Pour la dicétone **VII-B9b**, l'annélation de Robinson est effectuée en utilisant le méthanolate de sodium dans le méthanol au reflux (Schéma VII-30). Cette méthode fournit le bicyclic désiré **VII-B10b** avec un rendement de 58 %.²⁵⁴

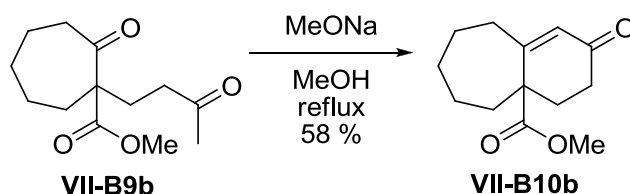


Schéma VII-30

Pour les exemples suivants, cette réaction sera toujours accomplie dans les conditions présentées plus haut pour la transformation de **VII-B9a** en **VII-B10a**. En effet, le méthanolate de sodium dégrade peu à peu le produit de la réaction faisant chuter le rendement de façon drastique dans certains cas (Schéma VII-31).

²⁵¹ F.D. Boyer, C.L. Descoins, G.V. Thanh, C. Descoins, T. Prangé, P.H. Ducrot, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 1172

²⁵² R.F. Church, R.E. Ireland, D.R. Shridhar, *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 707

²⁵³ B.J.M. Jansen, C.C.J. Hendriks, N. Masalov, G.A. Stork, T.M. Meulemans, F.Z. Macaev, A. de Groot, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 2075

²⁵⁴ B.S.M. Tenius, E.K. Schroeder, *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 1371

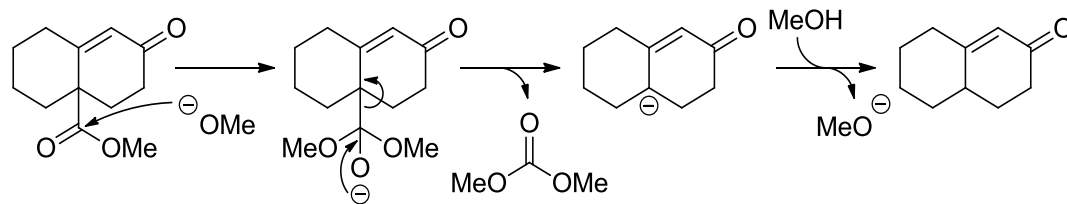


Schéma VII-31

La synthèse du bicyclic **VII-B10c** à partir de la cyclopentanone s'est révélée plus difficile que prévue (Schéma VII-32). Les conditions utilisées précédemment pour les deux premières étapes conduisent à la dégradation totale des produits. La méthyloxycarbonylation est donc accomplie dans le toluène au reflux avec ajout lent de la cétone dans le milieu réactionnel.²⁵⁵ Le β -cétoester **VII-B8c** obtenu est ensuite additionné sur la méthylvinylcétone dans un mélange acétonitrile-triéthylamine à température ambiante.²⁵⁶

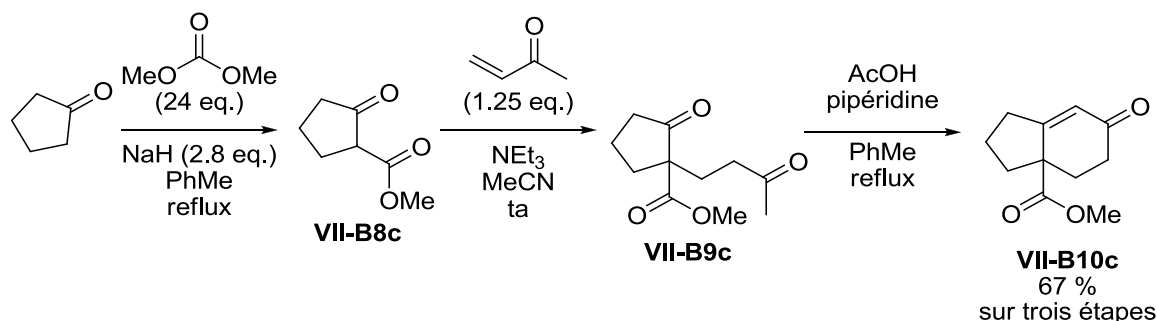


Schéma VII-32

Enfin, la dicétone **VII-B9c** est cyclisée dans les mêmes conditions que dans le cas de la réaction sur le composé **VII-B9a** pour fournir le bicyclic **VII-B10c** avec un bon rendement global de 67 % pour la séquence des trois premières étapes.

L'oxydation des composés **VII-B10a-c** en cétones doublement α,β -insaturées est réalisée par action du dioxyde de sélénium dans le tertiobutanol au reflux en présence d'une quantité catalytique de pyridine (Schéma VII-33).²⁵⁷ Les produits **VII-B11a-c** sont obtenus avec de bons rendements de 50 à 66 %.

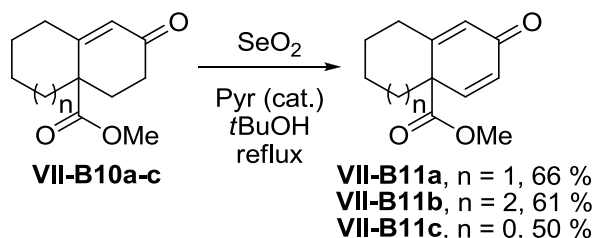


Schéma VII-33

²⁵⁵ H.J. Zheng, W.B. Chen, Z.J. Wu, J.G. Deng, W.Q. Lin, W.C. Yuan, X.M. Zhang, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 9864

²⁵⁶ W.G. Dauben, R.A. Bunce, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4642

²⁵⁷ J.N. Marx, J.C. Argyle, L.R. Norman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 2121

L'étape suivante consiste en l'addition de méthyllithium sur la fonction carbonyle des molécules **VII-B11a-c** (Schéma VII-34). Celle-ci se déroule de façon classique dans le diéther à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et fournit les alcools souhaités **VII-B12a-c** sous la forme de mélanges de diastéréoisomères. Ces derniers, se déshydratant spontanément dès le début du traitement, n'ont pas été isolés et les produits bruts ont été utilisés pour la suite. En présence de d'orthoformiate de méthyle dans le méthanol au reflux avec une quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique, ils fournissent les triènes désirés **VII-B13a-c**.

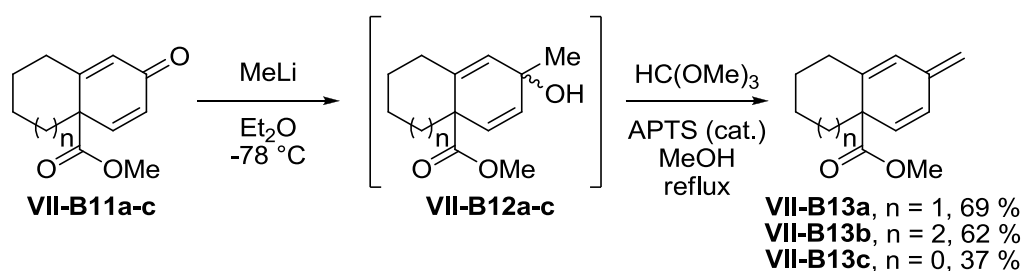


Schéma VII-34

Le rendement modeste de 37 % obtenu pour le composé **VII-B13c** s'explique par le fait qu'il s'équilibre spontanément avec son isomère **VII-B14**, séparable par chromatographie sur colonne (Schéma VII-35). Ainsi, en seulement une heure dans du chloroforme deutéré – préalablement passé sur alumine basique pour ôter toute trace d'acide chlorhydrique – on obtient un mélange 1 : 0.43 entre les deux espèces. Cette isomérisation a aussi lieu pour le composé **VII-B13b** qui finit par former un équilibre avec son isomère **VII-B15** dans un rapport 1 : 0.30.

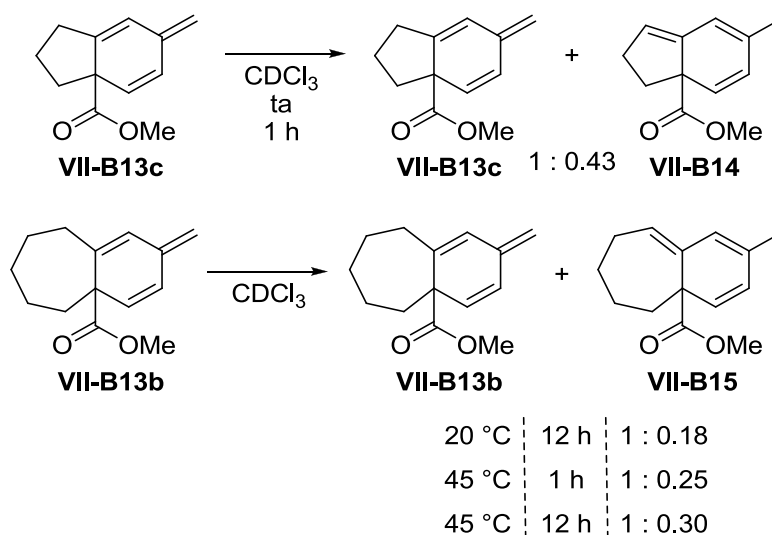


Schéma VII-35

Avec ces trois triènes en main, nous avons pu effectuer les réactions d'aromatization par transfert du groupement ester dans le diméthylsulfoxyde à chaud (Schéma VII-36). Les composés **VII-B13a** et **VII-B13b** conduisent ainsi aux dérivés benzéniques **VII-B16a** et

VII-B16b avec des rendements respectifs de 62 % et de 42 %. Le second rendement, assez modeste, peut s'expliquer par l'isomérisation de **VII-B13b** en **VII-B15** suivie de l'évolution non productive de ce dernier, beaucoup de produits de dégradation ayant été observés dans la RMN du brut réactionnel. Enfin, le triène **VII-B13c** ne donne que de la dégradation, là encore vraisemblablement due à la rapide isomérisation de ce dernier en son isomère **VII-B14**.

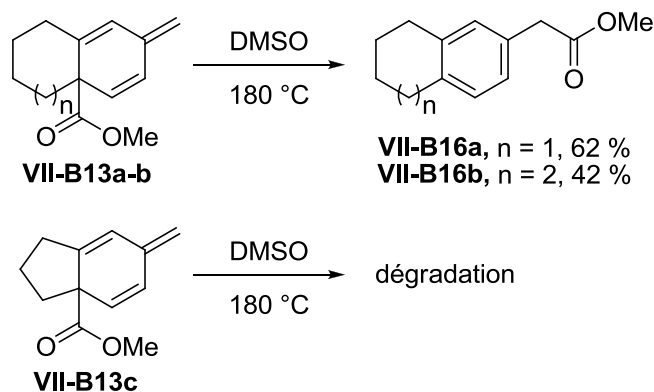


Schéma VII-36

Devant ces résultats quelque peu décevants, nous avons choisi de préparer de nouveaux composés issus de cétones qui ne permettraient pas aux triènes formés de s'isomériser. Notre premier choix s'est porté sur la butyrophénone **VII-B17** comme substrat de départ. Cependant, la première étape ne fournit pas le produit désiré **VII-B18** de façon efficace (Schéma VII-37). En effet, la formation d'une quantité importante du composé **VII-B20** laisse penser que le β -cétoester **VII-B18** formé au cours de la réaction subit un réarrangement de type rétro-ène générant le produit **VII-B19** avant de réagir une nouvelle fois sur une molécule de diméthylcarbonate pour former le composé **VII-B20**.

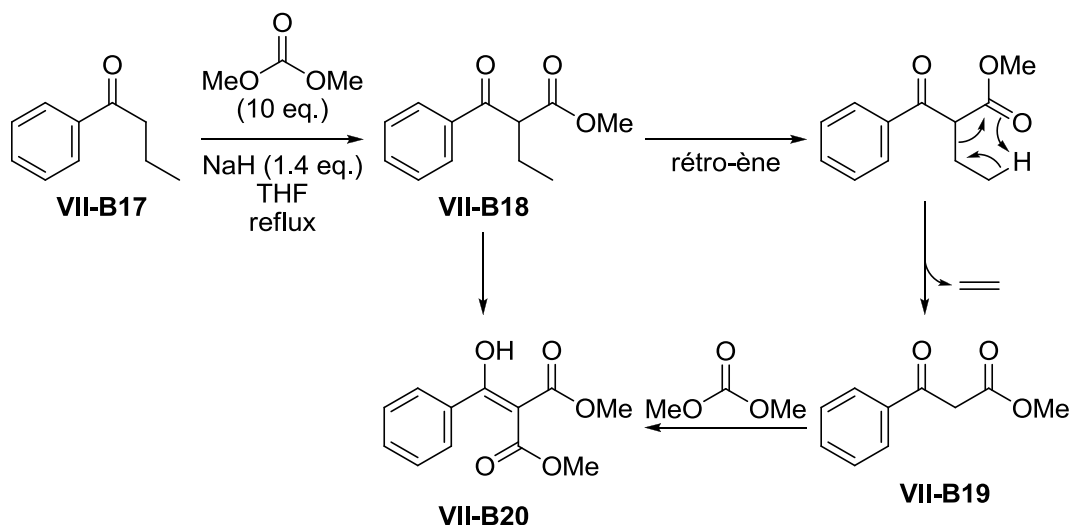


Schéma VII-37

En conséquence, nous avons décidé de partir de l' α -indanone **VII-B21a** et de l' α -tétralone **VII-B21b**. La synthèse se déroule alors comme précédemment sans problème particulier (Schéma VII-38). Plus de cinq grammes du triène **VII-B22b** ont ainsi pu être obtenus.

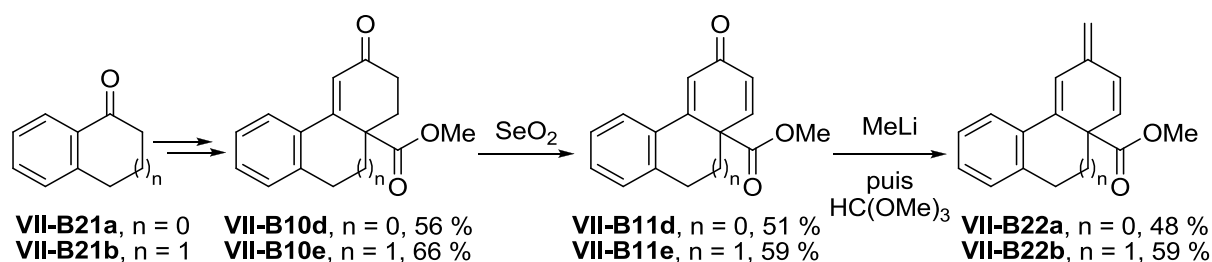


Schéma VII-38

L'aromatisation de ces nouveaux triènes dans le diméthylsulfoxyde est efficace et fournit les tricycles **VII-B23a** et **VII-B23b** avec de bons rendements de 79 % et de 78 % (Schéma VII-39).

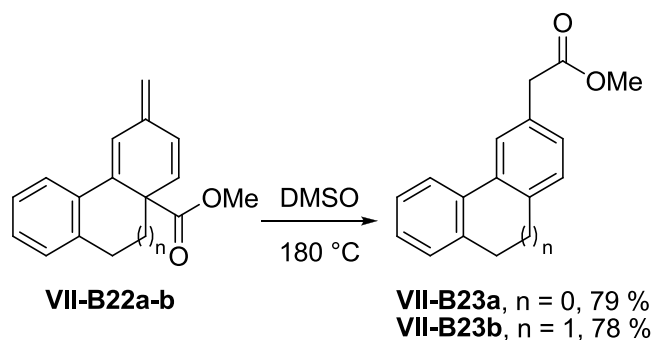


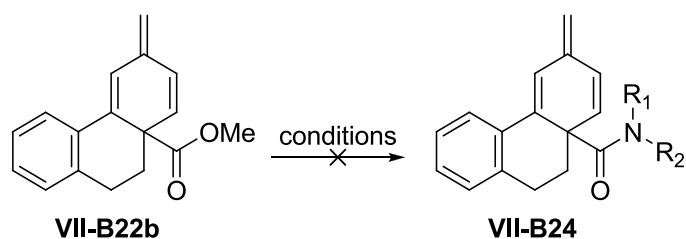
Schéma VII-39

À ce stade, nous nous sommes demandés si cette transformation ne pourrait avoir lieu de façon similaire si la fonction ester était remplacée par un amide. Comme il a été précisé dans l'introduction de ce chapitre, les radicaux carbamoyles sont plus bas en énergie que leurs homologues alkoxy-carbonyles. On peut donc espérer que cette modification permette d'abaisser la température nécessaire au réarrangement.

2. Transformation de l'ester en amide

Nous avons donc tenté d'obtenir directement un amide de type **VII-B24** par réaction sur l'ester **VII-B22b** (Schéma VII-40). Les premières conditions testées n'ont pas permis d'obtenir les produits désirés et seuls les substrats de départ ont été récupérés.²⁵⁸

²⁵⁸ (a) A. Melman, Z.G. Gao, D. Kumar, T.C. Wan, E. Gizewski, J.A. Auchampach, K.A. Jacobson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 2813; (b) G.R. Newkome, A. Nayak, R.K. Behera, C.N. Moorefield, G.R. Baker, *J. Org. Lett.*, **1992**, *57*, 358



Entrée	Amine	Solvant	Concentration	Base	Température	Résultat
1	<i>n</i> BuNH ₂	EtOH	1 M	-	79 °C	∅
2	pyrrolidine	EtOH	1 M	-	79 °C	∅
3	<i>n</i> BuNH ₂	-	-	K ₂ CO ₃	78 °C	∅
4	pyrrolidine	-	-	K ₂ CO ₃	87 °C	∅

Schéma VII-40

Devant ces résultats, nous avons décidé d'employer des conditions plus dures. Ainsi, l'amidure de lithium de la *N*-méthyl-*O*-méthylhydroxylamine généré *in situ* a été mis à réagir sur l'ester **VII-B22b** (Schéma VII-41).²⁵⁹ De façon totalement inattendue, seul le 5,6-dihydro-2-méthylphénanthrène **VII-B25** a été obtenu avec un rendement RMN de 80 %, probablement par perte d'un motif carbamate.

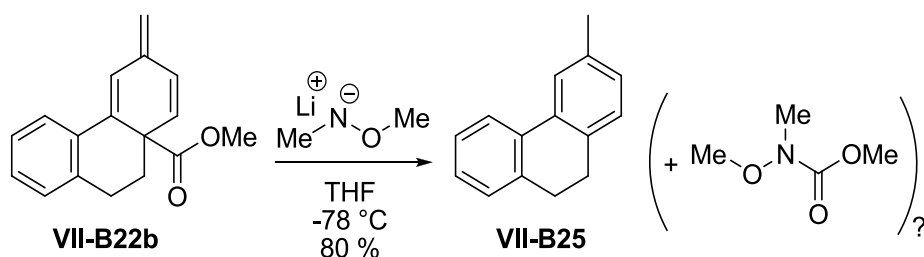
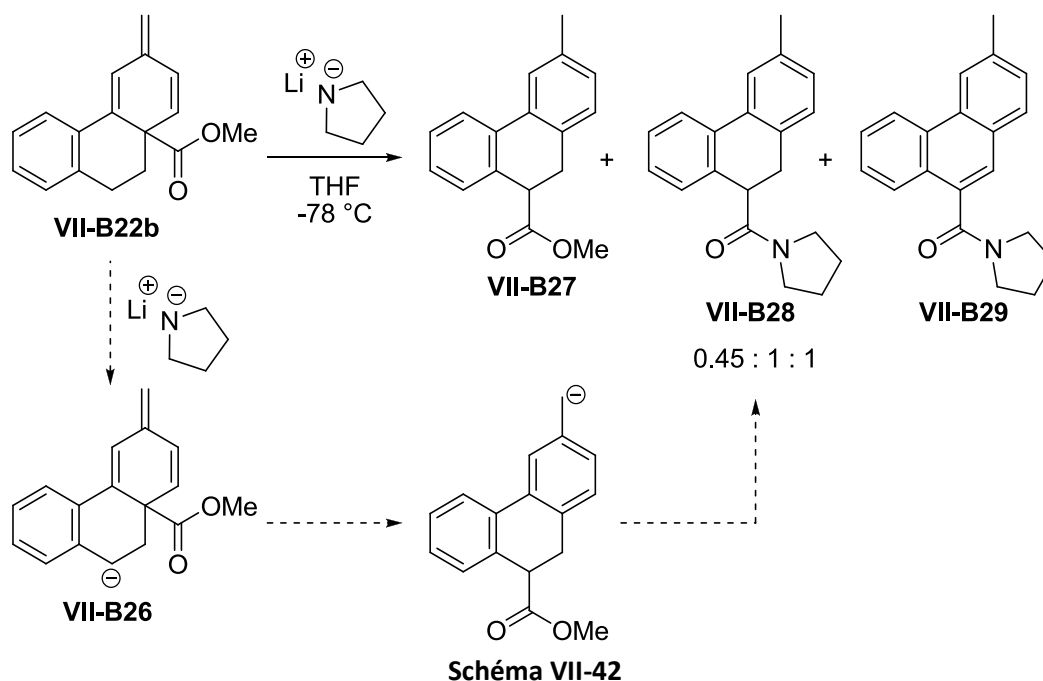


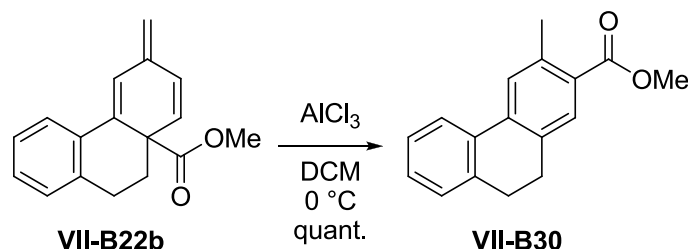
Schéma VII-41

Dans un second essai, la *N*-méthyl-*O*-méthylhydroxylamine a été remplacée par l'amidure de lithium de la pyrrolidine (Schéma VII-42). Dans ce cas, il semblerait que la première étape consiste en la réaction acido-basique générant l'anion benzylique **VII-B26** à l'origine de la migration de la fonction ester. Au final, on termine avec un mélange 0.45 : 1 : 1 des tricycles **VII-B27**, **VII-B28** et **VII-B29**.

²⁵⁹ G. Yue, L. Yang, C. Yuan, B. Du, B. Liu, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 9624



Nous avons tenté d'effectuer une dernière tentative de transformation de l'ester **VII-B22b** en amide de type **VII-B24** en utilisant le trichlorure d'aluminium comme acide de Lewis pour activer l'ester et faciliter l'attaque nucléophile de la pyrrolidine.²⁶⁰ Malheureusement, le produit voulu n'a pas été obtenu. Dans ces conditions, seul le 5,6-dihydrophénanthrène **VII-B30** est formé (Schéma VII-43). Cette réaction a lieu en seulement quelques secondes après l'ajout du chlorure d'aluminium, en présence ou non de l'amine, et ce de manière quantitative.

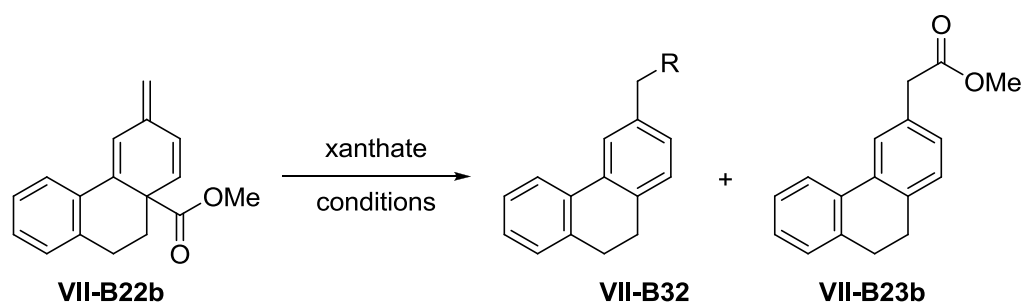


3. Réactions initiées par une addition radicalaire

En parallèle, nous avons voulu tester de façon plus approfondie la possibilité d'utiliser ces triènes en tant qu'accepteurs de radicaux issus de xanthates afin d'élargir la gamme de dérivés benzéniques accessibles. Comme nous l'avons vu dans la présentation des résultats obtenus par le docteur Boumédiène, l'addition de xanthates s'était révélée infructueuse et seul l'AIBN avait pu être utilisé avec succès (Schéma VII-27).

²⁶⁰ E. Wenkert, S. Liu, *Synthesis*, **1992**, 3, 323

Nous avons essayé différentes conditions réactionnelles résumées dans le tableau ci-dessous (Schéma VII-44). Nous avons tout d'abord tenté d'effectuer la réaction entre le triène **VII-B22b** et un large excès du xanthate **VII-B31a** par initiation photochimique (entrées 1 et 2). Ces conditions ne menant qu'à de la dégradation, nous avons décidé de remplacer la lumière par l'utilisation de DLP. De plus, la réaction de transfert de groupe ester ne débutant que vers 110 °C, nous avons opté pour l'heptane – de point d'ébullition 98 °C – comme solvant de réaction. Dans ces conditions, la réaction se déroule comme voulue et fournit le dérivé benzénique attendu **VII-B32** dans un rapport 3 : 1 avec le composé **VII-B23b** issu du transfert d'ester (entrée 3). Ce rapport reste constant, quelque soit la vitesse d'ajout de l'initiateur, la dilution (entrée 4) ou la quantité de xanthate employée (entrée 5). De plus, l'utilisation d'autres xanthates n'a pas permis l'obtention des produits désirés (entrées 6 à 9).



Entrée	Xanthate	Solvant	Concentration	Initiateur	Température	VII-B32 : VII-B23b
1	VII-B31a (6 eq.)	AcOEt	0.1 M	lumière	24 °C	∅
2	VII-B31a (6 eq.)	AcOEt	0.1 M	lumière	60 °C	dégradation
3	VII-B31a (5 eq.)	heptane	0.2 M	DLP	98 °C	3 : 1
4	VII-B31a (5 eq.)	heptane	0.05 M	DLP	98 °C	3 : 1
5	VII-B31a (2.5 eq.)	heptane	0.1 M	DLP	98 °C	3 : 1
6	VII-B31b (2.5 eq.)	heptane	0.1 M	DLP	98 °C	∅
7	VII-B31c (2.5 eq.)	heptane	0.1 M	DLP	98 °C	∅
8	VII-B31d (2.5 eq.)	heptane	0.1 M	DLP	98 °C	dégradation
9	VII-B31e (2.5 eq.)	heptane	0.1 M	DLP	98 °C	∅

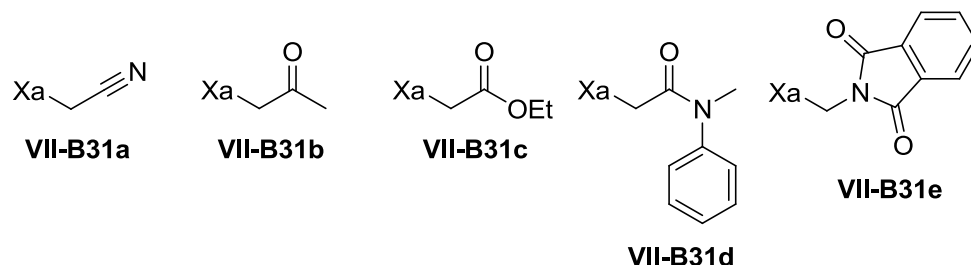


Schéma VII-44

Avec les conditions vues ci-dessus (Schéma VII-44, entrée 5), nous avons pu synthétiser le nitrile **VII-B32** (Schéma VII-45). Celui-ci n'étant pas séparable du composé **VII-B23b** par chromatographie sur colonne, nous avons dû procéder à l'hydrolyse de la fonction ester par

la potasse alcoolique. Le produit désiré est alors obtenu avec un rendement modeste de 40 %.

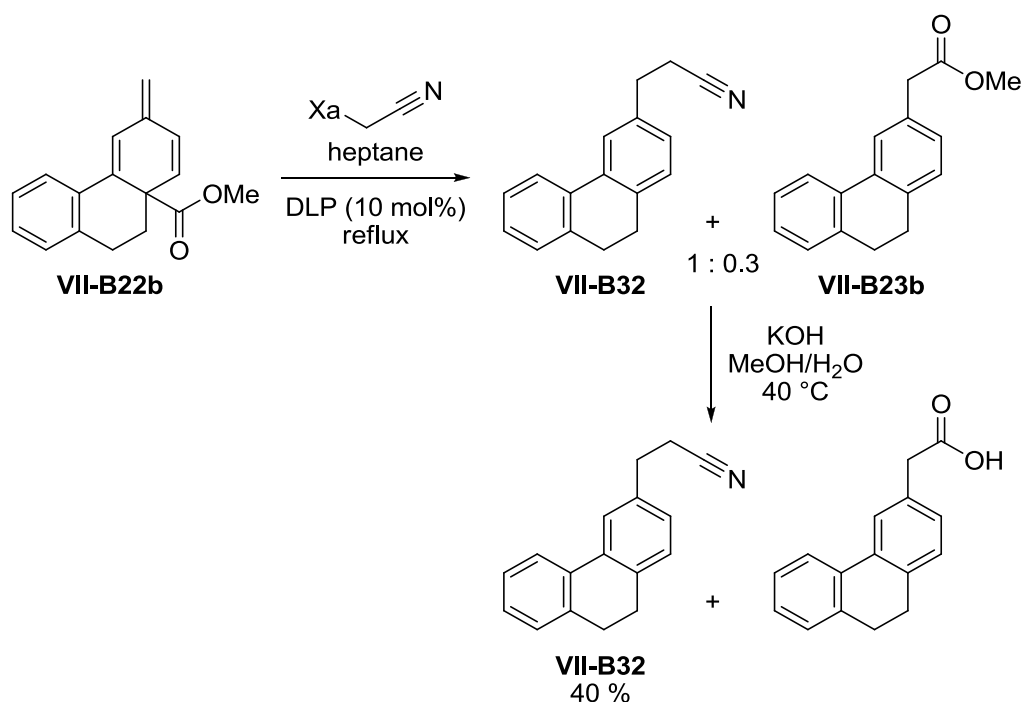
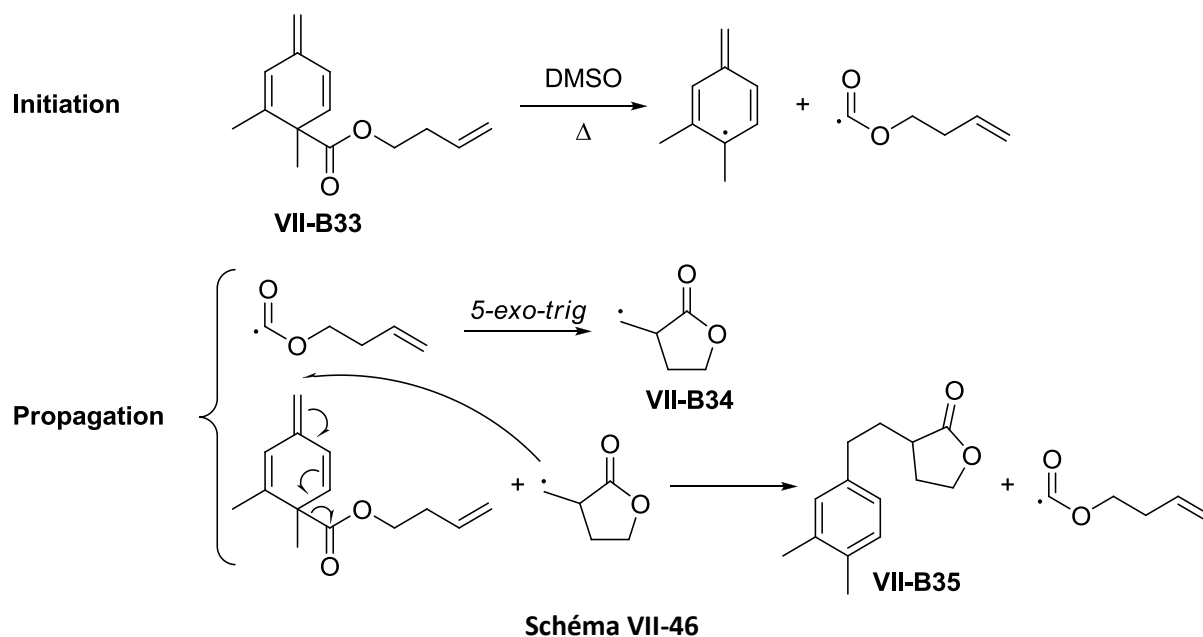


Schéma VII-45

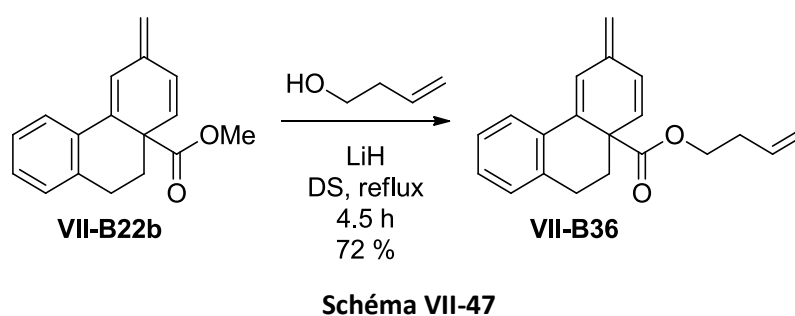
4. Un mécanisme radicalaire

À ce stade, nous avons montré que cette réaction était possible sur différentes structures et, dans le cas où le triène ne peut s'isomériser, qu'elle fournissait le dérivé benzénique attendu avec de bons rendements. Cependant, aucune preuve incontestable n'a pu être apportée confirmant le caractère radicalaire de cette transformation. La tentative du docteur Boumédiène d'utiliser un dérivé d'ester tertiobutylique n'avait pas permis de conclure (Schéma VII-26). Comme nous l'avons vu précédemment, il est probable que le substrat **VII-A38** évolue de façon ionique avant que la réaction radicalaire n'ait lieu.

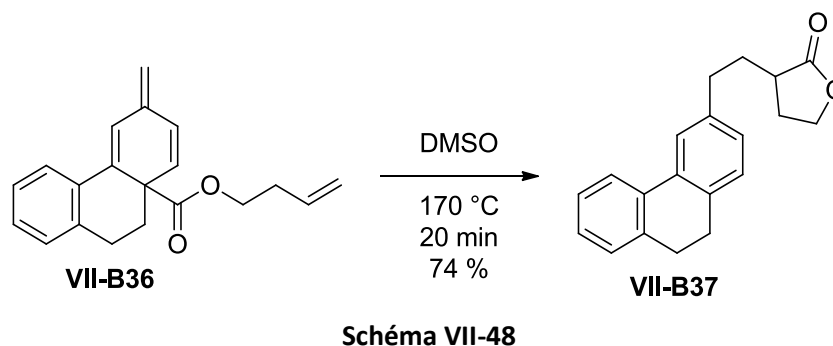
Nous avons donc décidé de synthétiser un triène de type **VII-B33** qui porterait un motif d'ester homoallylique à la place de l'ester méthylique (Schéma VII-46). L'idée était qu'après formation du radical alkoxy-carbonyle, celui-ci cycliserait rapidement en mode *5-exo-trig* générant le nouveau radical primaire **VII-B34** qui propagerait la chaîne. L'obtention du produit **VII-B35** portant la γ -butyrolactone prouverait alors le caractère radicalaire de cette transformation.



Après quelques essais, le produit de départ nécessaire a pu être synthétisé directement à partir du triène **VII-B22b** par trans-estérification (Schéma VII-47). Celui-ci, mis à réagir dans le but-4-enol au reflux en présence d'hydru de lithium, fournit le composé **VII-B36** avec un rendement de 72 %.



L'étape radicalaire a alors pu être testée et nous avons été heureux d'obtenir le dérivé benzénique **VII-B37** portant la lactone désirée avec un bon rendement de 74 %. Cela prouve donc indéniablement le caractère radicalaire de cette transformation (Schéma VII-48).



C. Conclusion

Un premier résultat inattendu lors de la synthèse totale du tétrutroban a mené à la découverte et à la compréhension d'un nouveau réarrangement. À la suite des résultats obtenus par le docteur Boumédiène, le travail présenté dans ce chapitre a tenté de mieux déterminer l'étendue et les limitations de cette transformation. Il est ainsi apparu que la possible isomérisation *in situ* des triènes de type **VII-C1** semble nuire au rendement de la réaction. De plus, les preuves du caractère radicalaire de ce réarrangement ont pu être apportées sans ambiguïté.

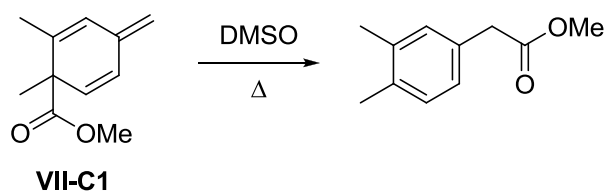


Schéma VII-49

D'autre part, les tests réalisés sur les triènes de type **VII-C1** afin de déterminer leur utilité en tant qu'oléfines lors de réactions radicalaires ont démontré la difficulté à entrer en compétition avec la réaction de migration formelle de la fonction ester.

Deux axes d'études restent encore à explorer. Le premier comprendrait la réalisation d'exemples sur des substrats un peu plus habillés que ceux utilisés jusqu'ici et qui pourraient permettre l'accès à certains dérivés aromatiques complexes. Le second consisterait à tester des substrats comportant une fonction amide à la place de l'ester. Les radicaux carbamoyles étant plus bas en énergie que leurs homologues alkoxy-carbonyles, cette modification pourrait permettre d'abaisser la température nécessaire au réarrangement mais surtout d'utiliser des composés de type **VII-C2** en tant qu'oléfines pour d'autres transformations radicalaires (Schéma VII-50).

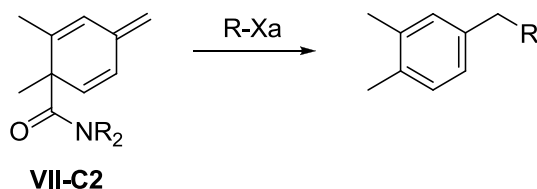
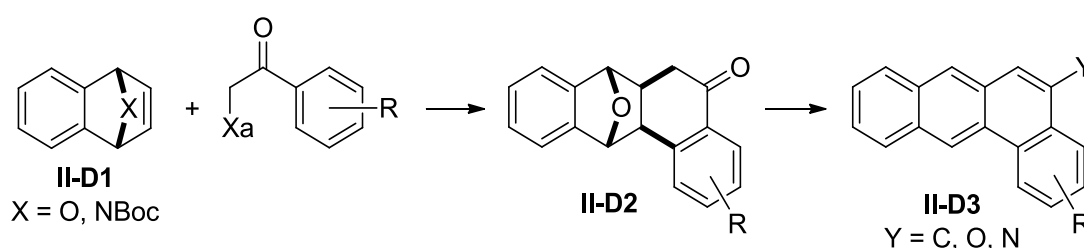


Schéma VII-50

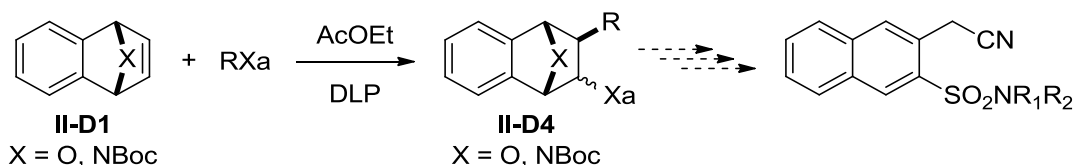
CONCLUSION GÉNÉRALE

Les travaux présentés dans ce manuscrit sont principalement orientés autour de l'utilisation de la chimie radicalaire et ionique du groupement xanthate et de la valorisation des composés qu'elle permet de synthétiser de façon souvent rapide et efficace. Ainsi, des sujets très variés ont pu être traités au cours de cette thèse.

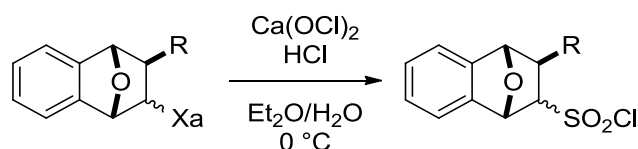
Le **Chapitre II** a démontré la possibilité d'utiliser des oléfines tendues de type **II-D1** en tant que partenaires dans la chimie radicalaire des xanthates. Dans le cas où le xanthate est un dérivé d'acétophénone, des produits de type **II-D2** sont alors obtenus et ces derniers peuvent être aromatisés en conditions acides pour fournir divers composés poly-aromatiques **II-D3**. Dans certains cas, l'étape d'aromatisation donne lieu à une réaction conduisant au produit de rétro-Diels-Alder.



Lorsque seule une addition radicalaire est effectuée sur l'oléfine **II-D1**, le xanthate adduit **II-D4** est obtenu avec de bons rendements et certains de ces substrats ont pu être convertis en 2-cyanométhyl-3-sulfonamidonaphtalènes alors que les naphtalènes substitués en positions 2 et 3 ne sont généralement pas faciles à synthétiser.



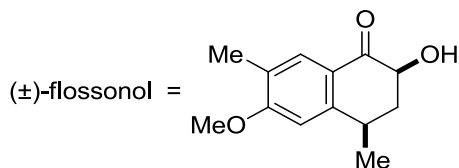
Enfin, ce travail a donné lieu à la mise au point d'une méthode simple et efficace permettant la transformation d'une fonction xanthate en chlorure de sulfonyle.



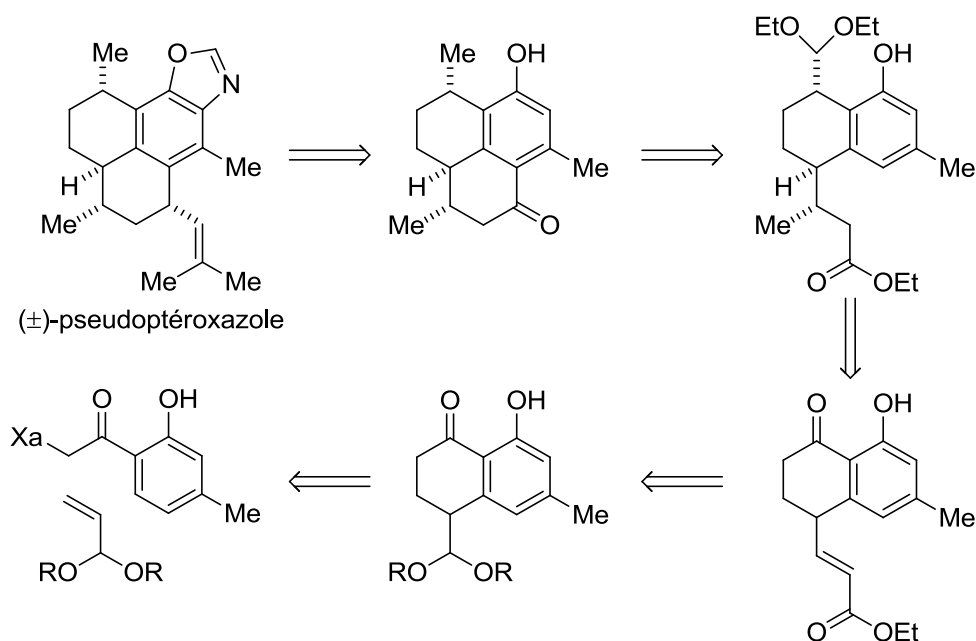
Le **Chapitre III** a présenté la synthèse totale de la structure du flossonol telle qu'elle avait été rapportée dans la littérature, ainsi qu'un de ses régioisomères. Outre la fait d'avoir permis de détecter une erreur dans la littérature, ce travail a pu illustrer fort potentiel de la chimie des xanthates pour l'accès rapide à des systèmes de type α -tétralone substituée. De plus, il a

Conclusion générale

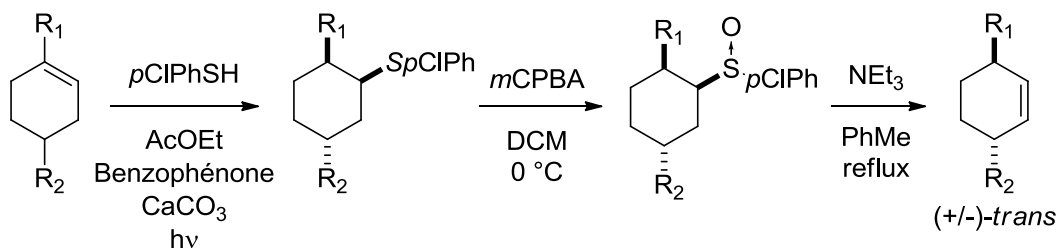
également mis en évidence la possibilité de contrôler la régiochimie de la cyclisation radicalaire d'un xanthate sur un noyau benzénique asymétrique par des effets stériques.



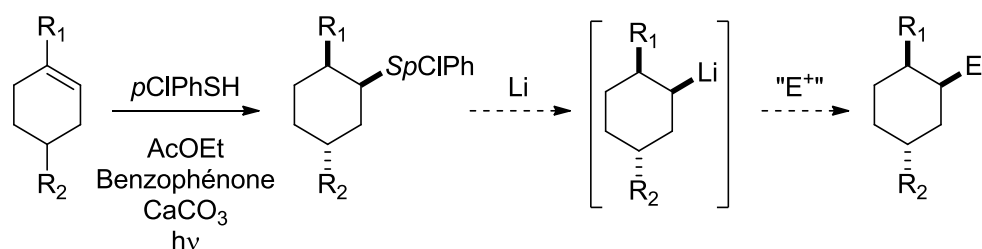
Le **Chapitre IV** a présenté les travaux réalisés en vue de synthétiser le (±)-pseudoptéroazole. Plusieurs stratégies ont été testées mais sans qu'il soit possible d'en trouver une efficace. Dans la majeure partie des cas, c'est la trop grande sensibilité de nos substrats intermédiaires qui est la cause de ces revers. Cependant, le tout dernier résultat présenté est encourageant et laisse penser que la dernière voie de synthèse proposée pourrait être probante.



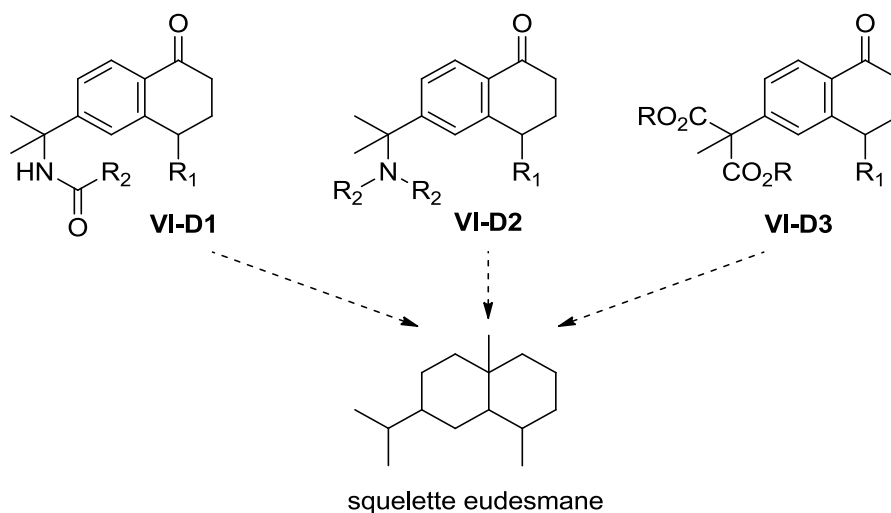
De plus, une des idées testées lors de cette synthèse a donné naissance au travail effectué au **Chapitre V**. Celui-ci a présenté une méthode d'isomérisation contra-thermodynamique de doubles liaisons carbone-carbone endocycliques trisubstituées sur des dérivés de dihydronaphtalènes ou de cyclohexènes. Des conditions efficaces pour l'étape d'hydrothiolation ont été trouvées et permettent l'accès aux thioéthers désirés avec de bons rendements et des sélectivités *cis/trans* de bonnes à excellentes. La séquence oxydation/*syn*-élimination fournit ensuite les isomères attendus avec de bons rendements.



De plus, le bon contrôle stéréochimique lors de l'étape d'hydrothiolation radicalaire ouvre une nouvelle possibilité : réaliser l'échange soufre-lithium puis effectuer une attaque nucléophile afin d'obtenir des produits possédant trois centres asymétriques de stéréochimie relative contrôlée.



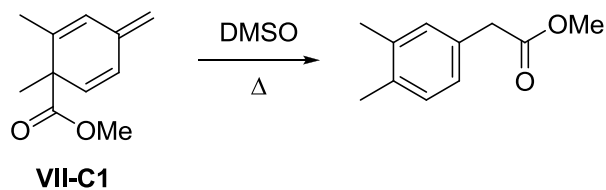
Le **Chapitre VI** a présenté plusieurs voies de synthèse qui ont été tentées en vue de réaliser la réduction alkylante de Birch d'un dérivé d' α -tétralone afin d'accéder au squelette des eudesmanes. Après la mise à mal de plusieurs d'entre-elles, un résultat encourageant a permis d'entrevoir une solution possible à notre problématique: l'utilisation d'un dérivé de type **VI-D1**, **VI-D2** ou **VI-D3** devrait conduire au produit de réduction de Birch désiré.



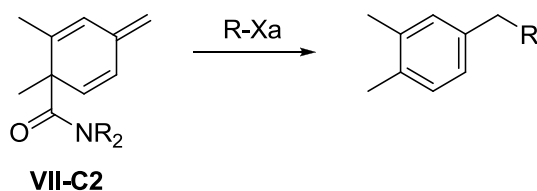
Enfin, le **Chapitre VII** a tenté de mieux déterminer l'étendue et les limitations d'une réaction d'aromatation alkylante de 3-Méthylène-1,4-Cyclohexadiènes par voie radicalaire découverte par hasard. Les preuves du caractère radicalaire de ce réarrangement ont pu être apportées sans ambiguïté. De plus, les tests réalisés sur les triènes de type **VII-C1** afin de

Conclusion générale

déterminer leur utilité en tant qu'oléfines lors de réactions radicalaires ont démontré la difficulté à entrer en compétition avec la réaction de migration formelle de la fonction ester.

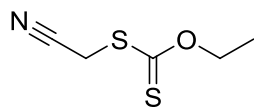


Une solution permettant de contourner cette limitation pourrait être l'emploi de substrats comportant une fonction amide à la place de l'ester. Les radicaux carbamoyles étant plus bas en énergie que leurs homologues alkoxy-carbonyles, cette modification pourrait permettre d'abaisser la température nécessaire au réarrangement mais surtout d'utiliser des composés de type **VII-C2** en tant qu'oléfines pour d'autres transformations radicalaires.

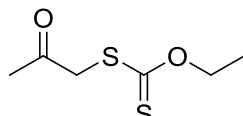


PARTIE EXPÉRIMENTALE

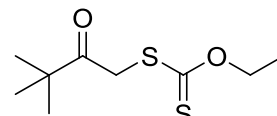
List of the already known xanthates used



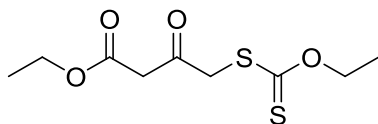
Xa-1



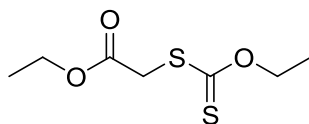
Xa-2



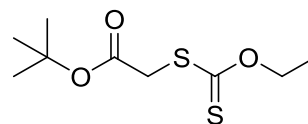
Xa-3



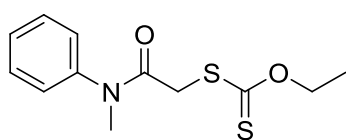
Xa-4



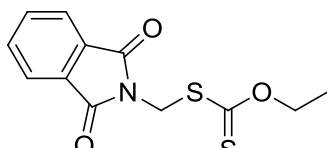
Xa-5



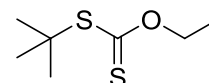
Xa-6



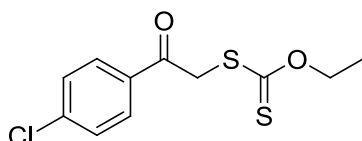
Xa-7



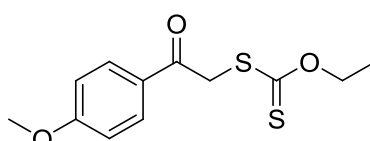
Xa-8



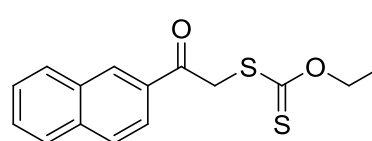
Xa-9



Xa-10



Xa-11



Xa-12

General Experimental Methods

Purification procedures were in accordance with the instructions in D. D. Perrin and W. L. F. Armarego, "Purification of Laboratory Chemicals", Fourth Edition, The Bath Press, Bath, 2002. All reactions were carried out under dry, oxygen free nitrogen. Flash chromatography was performed on silica gel (SDS, 60 Å C. C. 40-63 mm) as the stationary phase. Thin Layer Chromatography (TLC) was performed on alumina plates pre-coated with silica gel (Merck silica gel, 60 F254), which were visualized by the quenching of UV fluorescence when applicable ($\lambda_{\text{max}} = 254 \text{ nm}$ and/or 366 nm) and/or by staining with vanillin or anisaldehyde in acidic ethanol followed by heating. Infrared spectra were recorded as solutions in CH_2Cl_2 using NaCl cells, on a Perkin-Elmer FT 2000. Absorption maxima (λ_{max}) are reported in wavenumbers (cm^{-1}) and only selected peaks are reported. Magnetic resonance spectra were recorded at room temperature on a Bruker Avance DPX 400 instrument. Proton magnetic resonance spectra (^1H NMR) were recorded at 400 MHz and coupling constants (J) are reported to $\pm 0.5 \text{ Hz}$. The following abbreviations were utilized to describe peak patterns when appropriate: br = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, bs = broad singlet, bd = broad doublet, bt = broad triplet, q = quartet, quint = quintuplet, hex = hexuplet, hept = heptuplet, oct = octuplet and m = multiplet. Due to the presence of rotamers, some quaternary carbons were not observed in the ^{13}C NMR. Carbon magnetic resonance spectra (^{13}C NMR) were recorded in the same instrument at 100.6 MHz. Chemical shifts (δH , δC) are quoted in parts per million (ppm) and are referenced to TMS (0 ppm). Low-resolution mass spectra (m/z) were recorded by chemical ionization (CI/ NH_3) on a Hewlett-Packard HP 5989B and only report molecular species ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$) and other major fragments. High-resolution mass spectra were recorded by positive electron impact ionization (EI+) at 70 e.V. on a JEOL JMS-GCmate II mass spectrometer. The quoted masses are accurate to $\pm 5 \text{ ppm}$. The names of the molecules that appear in the following pages were generated using either Beilstein AutoNom 2000 (CAS) or ChemBioDraw Ultra 10.0.

General procedure A for the preparation of xanthates

To a solution of the corresponding bromo-acetophenone (1.0 eq.) in acetone (1 mL.mmol⁻¹) at 0 °C under a nitrogen atmosphere was added potassium *O*-ethylxanthate (1.2 eq.) portionwise. The mixture was stirred for 60 min and then quenched by the addition of water (1 mL.mmol⁻¹). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was diluted with ethyl acetate (5 mL.mmol⁻¹). The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with ethyl acetate (5 mL.mmol⁻¹). The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by recrystallisation in a mixture of hexane and ethyl acetate.

General procedure B for radical addition/cyclisation reactions

A stirred solution of xanthate (1.0 eq.) and olefin (2.0 eq.) in ethyl acetate (3 mL.mmol⁻¹ with respect to the xanthate) was refluxed for 10 minutes under a nitrogen atmosphere. Dilauroyl peroxide was then added in 20 mol% portions every 60 minutes until complete consumption of the starting material was observed. The reaction mixture was then cooled to room temperature and evaporated to dryness under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel to yield the desired compound.

General procedure C for the addition of phenyl lithium to ketones

To a solution of iodobenzene (3.3 eq.) in diethylether (1.0 mL.mmol⁻¹) at -78 °C under a nitrogen atmosphere was added *n*BuLi (3.0 eq.) dropwise. The solution was stirred for 60 min at -78 °C. After this time a solution of the ketone (1.0 eq.) in diethylether (0.15 mL.mmol⁻¹) was added dropwise to the mixture. After 15 min the solution was allowed to warm up to RT and the reaction was stirred for 1 h. Water (5 mL.mmol⁻¹) and NH₄Cl (sat. aq.) (5 mL.mmol⁻¹) were added to the reaction mixture. The layers were separated and the aqueous phase extracted further with DCM three times (5 mL.mmol⁻¹). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel to give the desired product.

General procedure D for radical addition reactions

A stirred solution of xanthate (2.0 eq.) and olefin (1.0 eq.) in ethyl acetate (1 mL.mmol⁻¹ with respect to the olefin) was refluxed for 15 minutes under a nitrogen atmosphere. Dilauroyl peroxide then added in 5 mol% portions every 90 minutes until complete consumption of the starting material was observed. The reaction mixture was then cooled to room

Partie expérimentale

temperature and evaporated to dryness under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel to yield the desired compound.

General procedure E for formation of sulfonamides starting from xanthates

A very rapidly stirred solution of xanthate (1.0 eq.) in diethyl ether (10 mL.mmol⁻¹) and water (10 mL.mmol⁻¹) was cooled at 0°C under a nitrogen atmosphere and calcium hypochlorite (n eq.) was added portionwise to this solution. At room temperature, hydrochloric acid in water (12 mmol.mL⁻¹, 2n eq.) was added dropwise over 30 min then the reaction was stirred for an additional 2 h. The reaction was extracted three times with diethyl ether (10 mL.mmol⁻¹), the combined organic layers were washed with NaCl (sat. aq.), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Without any purification this crude was dissolved in THF (10 mL.mmol⁻¹) and the amine was added (10 eq.). After 2 h, the reaction was extracted three times with diethyl ether (10 mL.mmol⁻¹), the combined organic layers were washed with NH₄Cl (sat. aq.), then with NaCl (sat. aq.), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by recrystallization in EtOH to yield the desired compound.

General procedure F for aromatization of bicyclic sulfonamides in basic conditions

A solution of sulfonamide (1.0 eq.) in DBU (33 mL.mmol⁻¹) was refluxed for 20 sec. The reaction was cooled at room temperature and water (100 mL.mmol⁻¹) and diethyl ether (100 mL.mmol⁻¹) were added. The layers were separated and the aqueous phase extracted further with diethyl ether two times (100 mL.mmol⁻¹). The combined organic layers were washed with NH₄Cl (sat. aq.), then with NaCl(sat. aq.), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel to give the desired product.

General procedure G for radical cyclisation reactions

A stirred solution of xanthate (1.0 eq.) in ethyl acetate (10 mL.mmol⁻¹ with respect to the xanthate) was refluxed for 10 minutes under a nitrogen atmosphere. Dilauroyl peroxide was then added in 20 mol% portions every 60 minutes until complete consumption of the starting material was observed. The reaction mixture was then cooled to room temperature and evaporated to dryness under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel to yield the desired compound.

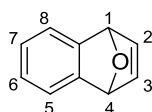
General procedure H for radical hydrothiolation of alkenes

To a stirred solution of alkene (1.0 eq.) in ethyl acetate (0.5 mL.mmol⁻¹ with respect to the alkene) at 0 °C under a nitrogen atmosphere was added 4-chlorothiophenol (3.0 eq.), benzophenone (25 mol%) and CaCO₃ (10 mol%). The reaction mixture was then irradiated with a sun lamp. The reaction was monitored by TLC. After completion, the solvent was evaporated to dryness under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel to yield the desired compound.

General procedure I for oxydation and thermal elimination of thioethers

To a stirred solution of thioether (1.0 eq.) in DCM (5.0 mL.mmol⁻¹ with respect to the thioether) at 0 °C under a nitrogen atmosphere was added *m*CPBA (1.0 eq.). The reaction was monitored by TLC. After completion, NaHCO₃ (aq. sat.) was added. The layers were separated and the aqueous phase extracted further with DCM three times. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude residue was then dissolved in toluene or xylene (10.0 mL.mmol⁻¹ with respect to the thioether). NEt₃ (2.0 eq.) was added and the reaction mixture was refluxed under a nitrogen atmosphere. The reaction was monitored by TLC. After completion, the solution was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel to yield the desired compound.

Synthèse de Composés Poly- Aromatiques

II-B2: 1,4-epoxy-1,4-dihydronaphtalene

A solution of 1-bromo-2-fluorobenzene (13.87 g, 79.3 mmol, 1.0 eq.) in distilled ether (48 mL) and distilled furane (90 g, 1.32 mmol, 16.6 eq.) was cooled down to -12 °C under a nitrogen atmosphere. To this rapidly stirred solution was added a solution of MeLi in THF (83.2 mmol, 1.05 eq.) over 6 min. During the addition, the temperature was kept between -12 °C and -8 °C. After 20 min, the solution was carbonated by the addition of dry-ice, warmed to room temperature and water was poured into solution (5 mL.mmol⁻¹). The layers were separated and the aqueous phase extracted further with ether three times (5 mL.mmol⁻¹). The combined organic layers were washed with NaCl (sat. aq.), dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The yellow solid obtained was recrystallized in hexane to give the desired product as white crystals (9.78 g, 67.9 mmol, 86 %).

Chemical Formula: C₁₀H₈O

Molecular Weight: 114.17 g.mol⁻¹

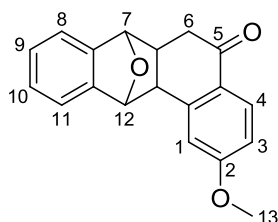
¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.61 – 7.58 (m, 2H, C₆H & C₇H); 7.37 – 7.36 (m, 2H, C₂H & C₃H); 7.33 – 7.30 (m, 2H, C₅H & C₈H); 6.06 (s, 2H, OC₁H & OC₄H)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 148.95 (C_{4a} & C_{8a}); 142.99 (C₂H & C₃H); 124.9 (C₅H & C₈H); 120.24 (C₆H & C₇H); 82.29 (OC₁H & OC₄H)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3076, 3020, 1455, 1446, 1282

HRMS (EI+) calcd for C₁₀H₈O 144.0575, found: 144.0572

MP: 60 °C

II-B3a: 7,12-epoxy-5,6,6A,7,12,12A-hexahydro-2-methoxybenz(a)anthrac-5-one

Following the general procedure B, the reaction was carried out with xanthate **Xa-11** (400 mg, 1.48 mmol) and olefin **II-B2**. Total consumption of starting material took 160 mol% of

dilauroyl peroxide. Purification by column chromatography (EP/AcOEt from 90/10 to 60/40) yielded the desired product as a white solid (189 mg, 0.647 mmol, 43 %).

Chemical Formula: C₁₉H₁₆O₃

Molecular Weight: 292.33 g.mol⁻¹

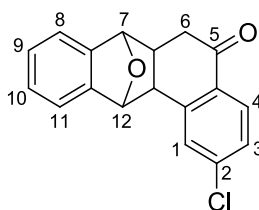
¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.86 (d, 1H, J = 8.5 Hz, C₄H); 7.39 – 7.37 (m, 1H, C₁₁H); 7.34 – 7.32 (m, 1H, C₈H); 7.25 – 7.23 (m, 2H, C₉H & C₁₀H); 6.92 (d, 1H, J = 2.4 Hz, C₁H); 6.89 (dd, 1H, J₁ = 2.5 Hz, J₂ = 8.5 Hz, C₃H); 5.18 (s, 1H, C₁₂H); 5.05 (s, 1H, C₇H); 3.19 (d, 1H, J = 7.9 Hz, C_{12a}H); 2.89 (dd, 1H, J₁ = 3.4 Hz, J₂ = 15.6 Hz, C₆H), 2.82 (dd, 1H, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 15.6 Hz, C₆H); 2.52 (ddd, 1H, J₁ = 3.3 Hz, J₂ = 7.9 Hz, J₃ = 8.3 Hz, C_{6a}H)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 196.60 (C₅O); 163.74 (C₂); 145.17 (C_{IV}); 145.03 (C_{IV}); 144.49 (C_{IV}); 128.21 (C₄H); 128.05 (C_{IV}); 127.21 & 127.132 (C₈H & C₁₁H); 119.35 (C₈H); 119.24 (C₁₁H); 113.43 (C₁H); 112.67 (C₃H); 87.80 (OC₇H); 86.46 (OC₁₂H); 55.54 (OC₁₃H₃); 44.11 (C_{12a}); 41.81 (C₆H₂); 37.66 (C_{6a}H). **IR** (cm⁻¹) (CCl₄): 3002, 2942, 2839, 1692, 1602, 1271

HRMS (EI+) calcd for C₁₉H₁₆O₃ 292.1099, found: 292.1102

MP: 142 °C

II-B3b: 2-chloro-7,12-epoxy-5,6,6A,7,12,12A-hexahydrobenz(a)anthrac-5-one



Following the general procedure B, the reaction was carried out with xanthate **Xa-10** (1.88 g, 13.1 mmol) and olefin **II-B2**. Total consumption of starting material took 160 mol% of dilauroyl peroxide. Purification by column chromatography (EP/AcOEt: 85/15) yielded the desired product as a slightly yellow solid (713 mg, 2.40 mmol, 36 %).

Chemical Formula: C₁₈H₁₃ClO₂

Molecular Weight: 296.75 g.mol⁻¹

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.80 (d, 1H, J = 8.3 Hz, C₄H); 7.48 (d, 1H, J = 1.7 Hz, C₁H); 7.40 – 7.38 (m, 1H, C₁₁H); 7.40 – 7.33 (m, 2H); 7.27 – 7.24 (m, 2H); 5.18 (s, 1H, OC₁₂H); 5.02 (s, 1H, OC₇H); 3.21 (d, 1H, J = 7.8 Hz; C_{12a}H); 2.93 (dd, 1H, J₁ = 2.8 Hz, J₂ = 15.4 Hz, C₆H₂); 2.81 (dd, 1H, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 15.4 Hz, C₆H₂); 2.55 (ddd, 1H, J₁ = 2.8 Hz, J₂ = 8.1 Hz, J₃ = 8.1 Hz, C_{6a}H)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 196.70 (C₅O); 144.88 (C_{IV}); 144.66 (C_{IV}); 144.07 (C_{IV}); 139.50 (C_{IV}); 133.02 (C_{IV}); 128.83 (C₁H); 127.44 (C_{aro}H); 127.39 (C_{aro}H); 127.32 (2C, C_{aro}H); 119.37 (2C, C₈H & C₁₁H); 87.61 (OC₇H); 86.32 (OC₁₂H); 43.81 (C_{12a}H); 41.94 (C₆H₂); 37.87 (C_{6a}H)

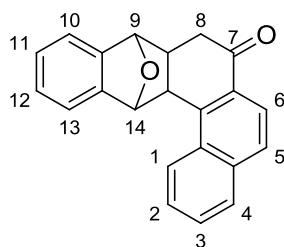
Partie expérimentale

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2928, 2856, 1706, 1595, 1282

HRMS (EI+) calcd for C₁₈H₁₃O₂ 296.0604, found: 296.0604

MP: 195 °C

II-B3c: 9,14-epoxy-7,8,8A,9,14,14A-hexahydronaphth(1,2-a)anthrac-7-one



Following the general procedure B, the reaction was carried out with xanthate **Xa-12** (1.74 g, 6.00 mmol) and olefin **II-B2**. Total consumption of starting material took 160 mol% of dilauroyl peroxide. Purification by column chromatography (EP/AcOEt from 95/5 to 80/20) yielded the desired product as a slightly yellow solid (424 mg, 1.36 mmol, 23 %).

Chemical Formula: C₂₂H₁₆O₂

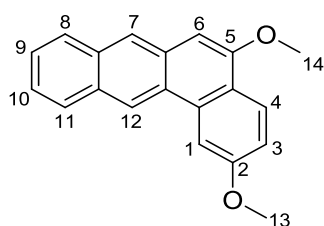
Molecular Weight: 312.36 g.mol⁻¹

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 8.16 (d, 1H, J = 8.2 Hz, C₁H); 7.97 (d, 1H, J = 8.5 Hz, C₆H); 7.96 - 7.94 (m, 1H, C₄H); 7.84 (d, 1H, J = 8.5 Hz, C₅H); 7.73 - 7.65 (m, 2H, C₂H & C₃H); 7.52 - 7.50 (m, 1H, C₁₃H); 7.41 - 7.39 (m, 1H, C₁₀H); 7.34 - 7.27 (m, 2H, C₁₁H & C₁₂H); 4.00 (s, 1H, C₁₄H); 3.98 (s, 1H, C₉H); 7.85 (d, 1H, J = 7.8 Hz, C_{14a}H); 3.07 (dd, 1H, J₁ = 1.9 Hz, J₂ = 15.6 Hz, C₈H₂); 2.93 (dd, 1H, J₁ = 8.9 Hz, J₂ = 15.6 Hz, C₈H₂); 2.71 - 2.66 (m, 1H, C_{8a}H)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 197.86 (C₇O); 145.25 (C_{9a}); 144.38 (C_{13a}); 140.14 (C_{IV}); 136.23 (C_{IV}); 132.07 (C_{IV}); 131.13 (C_{IV}); 129.47 (C₄H); 127.88 (C_{aro}H); 127.46 (C_{aro}H); 127.39 (C_{aro}H); 127.32 (2C, C_{aro}H); 124.00 (C₁H); 122.24 (C₆H); 119.51 (C₁₀H); 119.10 (C₁₃H); 86.81 (C₁₄H), 86.56 (C₉H); 41.45 (C₈H₂); 40.00 (C_{14a}H); 37.40 (C_{8a}H). **IR** (cm⁻¹) (CCl₄): 3067, 2953, 1696, 1282

HRMS (EI+) calcd for C₂₂H₁₆O₂ 312.1150, found: 312.1149

MP: 188 °C

II-B13a: 2,5-dimethoxybenz(a)anthracene

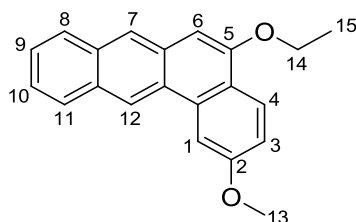
Ketone **II-B3a** (51.2 mg, 0.178 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in MeOH (2.0 mL) containing H₂SO₄ (1.0 M). The solution was refluxed. After 18 h, the reaction mixture was cooled to room temperature, water (3mL) was added and the precipitate was filtrated, dissolved in DCM and dried over MgSO₄. The solvent was then evaporated under reduced pressure and the crude residue dissolved in acetonitrile. This solution was washed with pentane and the solvent was evaporated under reduced pressure. The desired product was obtained as a brown solid as a 2:1 mixture of the desired product and dimethylsulfate (45.5 mg, 0.158 mmol, 88 %).

Chemical Formula: C₂₀H₁₆O₂

Molecular Weight: 288.34 g.mol⁻¹

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 8.94 (s, 1H, C₁₂H); 8.24 (d, 1H, J = 8.9 Hz, C₄H); 8.17 (s, 2H, C₁H & C₇H); 8.06 (d, 1H, J = 7.9 Hz, C₁₁H); 7.95 (d, 1H, J = 8.0 Hz, C₈H); 7.52 – 7.45 (m, 2H, C₉H & C₁₀H); 7.24 (dd, 1H, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 8.9 Hz, C₃H); 6.88 (s, 1H, C₆H); 4.09 & 4.06 (s, 3H, OC₁₃H₃ & OC₁₄H₃)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 159.10 (C₂O); 153.59 (C₅O); 133.06 (C_{4a}); 132.50 (C_{11a}); 132.01 (C_{12a}); 130.36 (C_{7a}); 128.41 (C₁₁H); 127.03 (C₈H); 125.87 (C_{12b}); 125.84 & 124.56 (C₉ & C₁₀); 124.40 (C₇H); 124.30 (C₄H); 121.54 (C_{6a}), 124.47 (C₁₂H); 115.52 (C₃H); 105.49 (C₁H); 99.23 (C₆H); 55.60 & 55.35 (OC₁₃H₃ & OC₁₄H₃)

II-B13b: 5-ethoxy-2-methoxybenz(a)anthracene

Ketone **II-B3a** (49.0 mg, 0.168 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in EtOH (2.0 mL) containing H₂SO₄ (1.0 M). The solution was refluxed. After 36 h, the reaction mixture was cooled to

Partie expérimentale

room temperature and water (3 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase extracted further with DCM three times (3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography (Pentane/Ether from 100/0 to 50/50). The desired compound was obtained as a brown solid and 3 mg of the starting material were recovered (35 mg, 0.168 mmol, 69 % (74 %)).

Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_2$

Molecular Weight: 302.37 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

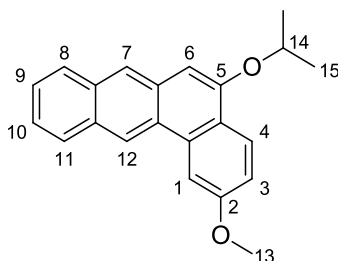
$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 8.93 (s, 1H, C_{12}H); 8.29 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, C_4H); 8.16 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, C_1H); 8.14 (s, 1H, C_7H); 8.06 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, C_{11}H); 7.95 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, C_8H); 7.53 – 7.45 (m, 2H, C_9H & C_{10}H); 7.25 (dd, 1H, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz, C_3H); 6.84 (s, 1H, C_6H); 4.28 (q, 2H, $J = 6.9$ Hz, OC_{14}H_2); 4.05 (s, 3H, OC_{13}H_3); 1.60 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz, C_{15}H_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 159.06 (C_2O); 152.73 (C_5O); 132.97 (C_{4a}); 132.47 (C_{12a}); 132.17 (C_{11a}); 130.29 (C_{7a}); 128.40 (C_{11}H); 127.00 (C_8H); 125.82 (C_{6a}); 125.73 (C_{10}H); 124.42 (C_9H); 124.34 (C_4H); 124.23 (C_7H); 121.63 (C_{12b}), 124.38 (C_{12}H); 115.49 (C_3H); 105.30 (C_1H); 99.74 (C_6H); 63.39 (OC_{14}H_2); 55.49 (OC_{13}H_3); 14.78 (C_{15}H_3). **IR** (cm^{-1}) (CCl_4): 3055, 2929, 2855

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_2$ 302.1307, found: 302.1309

MP: 102 °C

II-B13c: 5-isopropoxy-2-methoxybenz(a)anthracene



Ketone **II-B3a** (100 mg, 0.342 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in *i*PrOH (3.4 mL) containing H_2SO_4 (1.0 M). The solution was refluxed. After 18 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and water (3mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase extracted further with DCM three times (3mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography (EP/AcOEt : 95/5). The desired compound was obtained as an orange solid (43 mg, 0.136 mmol, 40 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_2$

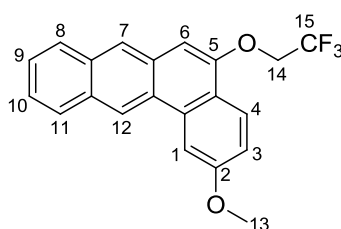
Molecular Weight: 316.39 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 8.97 (s, 1H, C_{12}H); 8.30 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, C_4H); 8.19 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, C_1H); 8.16 (s, 1H, C_7H); 8.08 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, C_{11}H); 7.96 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, C_8H); 7.53 – 7.45 (m, 2H, C_9H & C_{10}H); 7.25 (dd, 1H, $J_1 = 2.5$ Hz, $J_2 = 8.9$ Hz, C_3H); 6.90 (s, 1H, C_6H); 4.89 (sept, 1H, $J = 6.0$ Hz, OC_{14}H); 4.07 (s, 3H, OC_{13}H_3); 1.53 (t, 6H, $J = 6.0$ Hz, C_{15}H_3)

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 159.07 (C_2O); 151.42 (C_5O); 133.15 (C_{4a}); 132.51 & 132.27 (C_{11a} & C_{12a}); 130.29 (C_{7a}); 128.41 (C_{11}H); 127.01 (C_8H); 125.75 (2C, C_9 & C_{12b}); 124.64 (C_4H); 125.42 (C_{10}H); 124.13 (C_7H); 122.30 (C_{6a}); 121.39 (C_{12}H); 115.50 (C_3H); 105.30 (C_1H); 100.94 (C_6H); 69.75 (OC_{14}H); 55.55 (OC_{13}H_3); 22.10 (2C, C_{15}H_3). **IR** (cm^{-1}) (CCl_4): 3055, 2979, 2929, 2855, 1622

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 316,1463, found: 316.1471.

II-B13d: 2-methoxy-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)benz(a)anthracene



Ketone **II-B3a** (55.6 mg, 0.190 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in 2,2,2-trifluoroethanol (2.0 mL) containing H_2SO_4 (1.0 M). The solution was refluxed. After 3 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and water (3mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase extracted further with DCM three times (3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography (Pentane/Ether from 100/0 to 80/20). The desired compound was obtained as a brown solid (31 mg, $8.7 \cdot 10^{-2}$ mmol, 46 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_2$

Molecular Weight: $356.34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

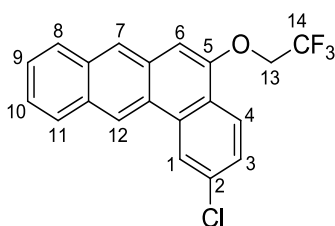
^1H NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 8.94 (s, 1H, C_{12}H); 8.24 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, C_4H); 8.17 – 8.13 (m, 2H, C_1H & C_7H); 8.07 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, C_{11}H); 7.96 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, C_8H); 7.55 – 7.49 (m, 2H, C_9H & C_{10}H); 7.29 – 7.25 (m, 1H, C_3H); 6.80 (s, 1H, C_6H); 4.59 (q, 2H, $J = 7.8$ Hz, OC_{14}H_2); 4.06 (s, 3H, OC_{13}H_3)

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 159.49 (C_2O); 151.29 (C_5O); 133.21 (C_{4a}); 132.44 (C_{12a}); 130.98 (C_{11a}); 130.78 (C_{7a}); 128.44 (C_{11}H); 127.13 (C_8H); 126.06 (C_{10}H); 125.05 & 124.98 (C_7H & C_9H); 124.23 (C_4H); 123.47 (q, $J = 277.7$ Hz, C_{15}F_3); 121.63 (C_{12}H); 120.52 (C_{12b}); 115.79 (C_3H); 105.51 (C_1H); 100.73 (C_6H); 65.53 (q, $J = 35.9$ Hz, OC_{14}H_2); 55.55 (OC_{13}H_3)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 3057, 2938, 2839, 1629, 1615, 1285

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_2$ 356, 1024, found: 356.1027

MP: 120 °C

II-B13e: 2-chloro-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)benz(a)anthracene

Ketone **II-B3c** (90 mg, 0.296 mmol, 1.0 eq.) and P-TSA (15 mg) were dissolved in 2,2,2-trifluoroethanol (3.0 mL). The solution was refluxed. After 3 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and water (4mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase extracted further with DCM three times (4 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography (Pentane/Ether from 100/0 to 95/5). The desired compound was obtained as a yellow solid (69 mg, 0.192 mmol, 63 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{O}$

Molecular Weight: $360.76 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

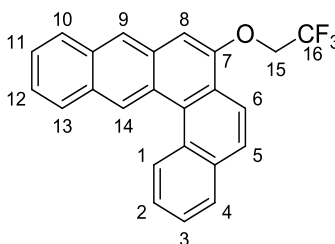
^1H NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 8.80 (s, 1H, C_{12}H); 8.57 (s, 1H, C_1H); 8.16 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, C_4H); 8.08 (s, 1H, C_7H); 8.02 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, C_{11}H); 7.94 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, C_8H); 7.57 – 7.50 (m, 3H, C_3H , C_9H & C_{10}H); 6.80 (s, 1H, C_6H); 4.54 (q, 2H, $J = 7.9$ Hz, OC_{13}H_2)

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 151.29 (C_5O); 134.15 (C_{IV}); 132.77 (C_{IV}); 132.58 (C_{IV}); 130.97 (C_{IV}); 130.40 (C_{IV}); 128.50 (C_{11}H); 127.41 (C_{aroH}); 127.14 (C_8H); 126.40 (C_{aroH}); 125.43 (C_{aroH}); 125.14 (C_7H & C_{IV}); 124.64 (C_{IV}); 124.10 (C_4H); 123.35 (q, $J = 277.5$ Hz, C_{14}F_3); 122.56 (C_1H); 121.82 (C_{12}H); 103.04 (C_6H); 65.56 (q, $J = 36.0$ Hz, OC_{13}H_2)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 3058, 2942, 2856, 1629

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{ClO}$ 360.0529, found: 360.0535

MP: 87 °C

II-B13f: 7-(2,2,2-trifluoroethoxy)naphth(1,2-a)anthracene

Ketone **II-B3c** (80 mg, 0.256 mmol, 1.0 eq.) and P-TSA (12 mg) were dissolved in 2,2,2-trifluoroethanol (2.5 mL). The solution was refluxed. After 130 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and water (3 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase extracted further with DCM three times (3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography (Pentane/Ether from 100/0 to 90/10). The desired compound was obtained as a yellow solid (91 mg, 0.242 mmol, 94 %).

Chemical Formula: C₂₄H₁₅F₃O

Molecular Weight: 376.37 g.mol⁻¹

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 9.48 (s, 1H, C₁₄H); 9.21 (d, 1H, J = 8.4 Hz, C₁H); 8.34 (d, 1H, J = 8.8 Hz, C₆H); 8.31 (s, 1H, C₉H); 8.10 (d, 1H, J = 7.9 Hz, C₁₃H); 8.07 (dd, 1H, J₁ = 0.9 Hz, J₂ = 7.9 Hz, C₄H); 8.03 – 8.01 (m, 1H, C₁₀H); 8.00 (d, 1H, J = 9.0 Hz, C₅H); 7.727 (ddd, 1H, J₁ = 1.4 Hz, J₂ = 6.9 Hz, J₃ = 8.5 Hz, C₂H); 7.69 – 7.65 (m, 1H, C₃H); 7.59 – 7.51 (m, 2H, C₁₁H & C₁₂H); 7.11 (s, 1H, C₈H); 4.65 (q, 2H, C₁₅H₂)

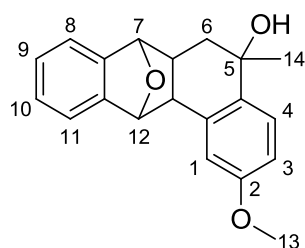
¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 151.12 (C₇); 133.88 (C_{IV}); 131.73 (C_{IV}); 131.37 (C_{IV}); 130.76 (C_{IV}); 130.10 (C_{IV}); 128.92 (C_{IV}); 128.71(C_{aro}H); 128.64(C_{aro}H); 127.95(C_{aro}H); 127.76(C_{aro}H); 127.65(C_{aro}H); 127.10(C_{aro}H); 126.53(C_{aro}H); 126.26(C_{aro}H); 126.23(C_{aro}H); 126.02 (C_{IV}); 125.12(CH); 125.10 (C_{IV}); 124.62(C_{aro}H); 123.47 (q, J = 277.6 Hz, C₁₅F₃); 119.70 (C₆H); 103.87 (C₈H); 65.98 (q, J = 35.9 Hz, C₁₅H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3055, 2927, 2855, 1631

HRMS (EI+) calcd for C₂₄H₁₅F₃O 376.1075, found: 376.1076

MP: 140 °C

II-B14a: 7,12-epoxy-5,6,6A,7,12,12A-hexahydro-2-methoxy-5-methylbenz(a)anthrac-5-ol



To a solution of Ketone **II-B3a** (100 mg, 0.342 mmol, 1.0 eq.) in diethylether (3.5 mL) at 0 °C under a nitrogen atmosphere was added MeLi (1.7 mmol, 5.0 eq.) dropwise. The solution was stirred for 1 h at 0 °C and for another hour at RT. The reaction mixture was quenched by addition of NH₄Cl (sat. aq.) (5mL). The layers were separated and the aqueous phase extracted further with DCM three times (5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and then evaporated. The crude residue was purified by two column

Partie expérimentale

chromatographies (EP/AcOEt 70/30 and EP/AcOEt from 80 /20 to 75/25). The desired compound was obtained as a brown solid and 8 mg of the starting material were recovered (50 mg, 0.16 mmol, 48 % (52 %)).

Chemical Formula: C₂₀H₂₀O₃

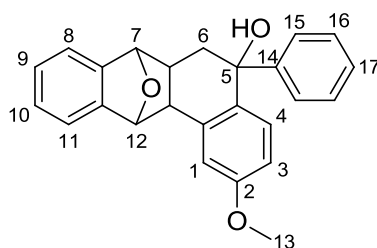
Molecular Weight: 308.37 g.mol⁻¹

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.58 (d, 1H, J = 8.6 Hz, C₄H); 7.40 – 7.38 (m, 1H, C₁₁H); 7.35 – 7.33 (m, 1H, C₈H); 7.24 – 7.22 (m, 2H, C₉H & C₁₀H); 6.89 (d, 1H, J = 2.6 Hz, C₁H); 6.85 (dd, 1H, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 8.6 Hz, C₃H); 5.35 (s, 1H, OC₁₂H); 5.23 (s, 1H, OC₇H); 4.03 (s, 1H, OH); 3.86 (s, 3H, OC₁₃H₃); 3.09 (d, 1H, J = 8.5 Hz, C_{12a}H); 2.36 (ddd, 1H, J₁ = 4.0 Hz, J₂ = 7.4 Hz, J₃ = 8.3, C_{6a}H); 2.23 (dd, 1H, J₁ = 3.9 Hz, J₂ = 13.9 Hz, C₆H₂); 2.10 (dd, 1H, J₁ = 7.3 Hz, J₂ = 13.9 Hz, C₆H₂); 1.59 (s, 3H, C₁₄H₃)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 158.94 (C₂O); 145.10 (C_{7a}); 144.37 (C_{11a}); 137.78 (C_{12b}); 136.05 (C_{4a}); 127.12 & 126.97 (C₉H & C₁₀H); 126.26 (C₄H); 119.28 & 119.19 (C₈H & C₁₁H); 114.49 (C₁H); 112.32 (C₃H); 87.25 (OC₇H); 85.70 (OC₁₂H); 67.92 (C₅); 55.36 (OC₁₃H₃); 44.45 (C_{12a}H); 41.39 (C₆H₂); 37.90 (C_{6a}H); 28.33 (C₁₄H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2927, 2855, 1789, 1464

II-B14b: 7,12-epoxy-5,6,6A,7,12,12A-hexahydro-2-methoxy-5-phenylbenz(a)anthrac-5-ol



Following the general procedure C, the reaction was carried out with ketone **II-B3a** (100 mg, 0,342 mmol). Purification by flash chromatography (EP/AcOEt: 90/10) gave the desired compound as an orange solid (60 mg, 0.162 mmol, 48 % (53 %)).

Chemical Formula: C₂₅H₂₂O₃

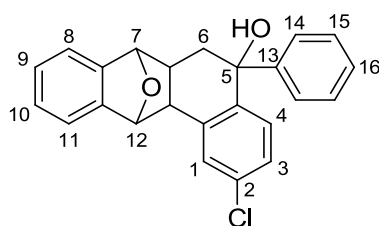
Molecular Weight: 370.44 g.mol⁻¹

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.41 – 7.36 (m, 3H, C₁₁H & C₁₆H); 7.33 – 7.30 (m, 3H, C₈H & C₁₅H); 7.27 – 7.25 (m, 1H, C₁₇H); 7.24 – 7.21 (m, 2H, C₉H & C₁₀H); 6.99 (d, 1H, J = 8.6 Hz, C₄H); 6.95 (d, 1H, J = 2.6 Hz, C₁H); 6.73 (dd, 1H, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 8.7 Hz, C₃H); 5.37 (s, 1H, OC₁₂H); 5.29 (s, 1H, OC₇H); 4.38 (s, 1H, OH); 3.86 (s, 3H, OC₁₃H₃); 3.14 (d, 1H, J = 8.4 Hz, C_{12a}H); 2.52 (dd, 1H, J₁ = 7.1 Hz, J₂ = 13.9 Hz, C₆H₂); 2.34 (dd, 1H, J₁ = 4.2 Hz, J₂ = 13.9 Hz, C₆H₂); 2.27 (ddd, 1H, J₁ = 4.3 Hz, J₂ = 7.2 Hz, J₃ = 8.2 Hz, C_{6a}H)

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 159.06 (C_2O); 146.83 (C_{14}); 145.09 ($\text{C}_{11\text{a}}$); 144.31 ($\text{C}_{7\text{a}}$); 138.52 ($\text{C}_{4\text{a}}$); 136.17 ($\text{C}_{12\text{b}}$); 129.63 (C_4H); 127.81 (2C, $\text{C}_{16\text{H}}$); 127.13 ($\text{C}_{17\text{H}}$); 126.99 & 126.65 (C_9H & $\text{C}_{10\text{H}}$); 126.49 (2C, $\text{C}_{15\text{H}}$); 119.31 & 119.24 (C_8H & $\text{C}_{11\text{H}}$); 114.00 (C_1H); 112.26 (C_3H); 87.38 (OC_7H); 85.56 (OC_{12}H); 73.20 (C_5); 55.35 (OC_{13}H_3); 44.35 ($\text{C}_{12\text{aH}}$); 43.07 (C_6H_2); 37.91 ($\text{C}_{6\text{aH}}$)

MP: 99 °C

II-B14e: 2-chloro-7,12-epoxy-5,6,6A,7,12,12A-hexahydro-5-phenylbenz(a)anthrac-5-ol



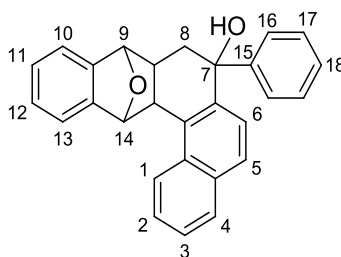
Following the general procedure C, the reaction was carried out with ketone **II-B3b** (55 mg, 0,185 mmol). Purification by flash chromatography (EP/AcOEt: from 90/10 to 75/25) gave the desired compound as a white solid (39.9 mg, 0.106 mmol, 57 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClO}_2$

Molecular Weight: 374.86 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 7.46 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, C_1H); 7.41 (dd, 1H, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 6.1$ Hz, $\text{C}_{11\text{H}}$), 7.33 – 7.20 (m, 8H, C_8H , C_9H , $\text{C}_{10\text{H}}$, $\text{C}_{14\text{H}}$, $\text{C}_{15\text{H}}$ & $\text{C}_{16\text{H}}$); 7.16 (dd, 1H, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, C_3H); 7.07 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, C_4H); 5.34 (s, 1H, $\text{C}_{12\text{H}}$); 5.31 (s, 1H, C_7H); 4.35 (s, 1H, OH); 3.10 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, $\text{C}_{12\text{aH}}$); 2.53 (dd, 1H, $J_1 = 7.0$ Hz, $J_2 = 13.9$ Hz, C_6H), 2.32 (dd, 1H, $J_1 = 5.0$ Hz, $J_2 = 13.9$ Hz, C_6H); 2.27 – 2.21 (m, 1H, $\text{C}_{6\text{aH}}$)

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 145.94 (C_{IV}); 144.78 (C_{IV}); 144.11 (C_{IV}); 142.10 (C_{IV}); 139.02 (C_{IV}); 133.52 (C_{IV}); 129.67 (C_4H); 128.67 (C_1H); 127.97 (2C, $\text{C}_{14\text{H}}$); 127.23 (C_{aroH}); 127.10 (C_{aroH}); 126.97 (C_{aroH}); 126.90 (C_{aroH}); 126.38 (2C, $\text{C}_{15\text{H}}$); 87.00 (OC_7H); 85.30 (OC_{12}H); 73.26 (C_5); 43.93 ($\text{C}_{12\text{aH}}$); 42.69 (C_6H_2); 37.83 ($\text{C}_{6\text{aH}}$)

II-B14f: 9,14-epoxy-7,8,8A,9,14,14A-hexahydro-7-phenylnaphth(1,2-a)anthrac-7-ol


Following the general procedure C, the reaction was carried out with ketone **II-B3c** (70 mg, 0,224 mmol). Purification by flash chromatography (EP/AcOEt: from 95/5 to 85/15) gave the desired compound as a white solid (64.2 mg, 0.164 mmol, 73 %).

Chemical Formula: C₂₈H₂₂O₂

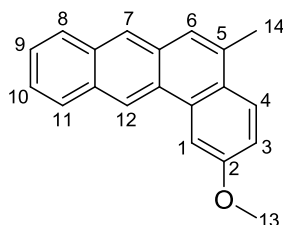
Molecular Weight: 390.47 g.mol⁻¹

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 8.14 (d, 1H, J = 8.5 Hz, C₁H); 7.89 (d, 1H, J = 8.0 Hz, C₄H); 7.70 (t, 1H, J = 7.6 Hz, C₂H); 7.64 (d, 1H, J = 8.7 Hz, C₅H); 7.60 – 7.57 (m, 2H, C₃H & C₁₃H); 7.53 – 7.51 (m, 2H); 7.435 – 7.29 (m, 6H); 7.08 (d, 1H, J = 8.7 Hz, C₆H); 5.56 (s, 1H, OC₁₄H); 5.16 (s, 1H, OC₉H); 5.1 (s, 1H, OH); 4.04 (d, 1H, J = 8.1 Hz, C_{14a}H); 2.61 – 2.54 (m, 3H, C₈H₂ & C_{8a}H)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 147.40 (C_{IV}); 145.29 (C_{IV}); 143.84 (C_{IV}); 140.68 (C_{IV}); 133.41 (C_{IV}); 132.07 (C_{IV}); 131.56 (C_{IV}); 129.52 (C_{IV}); 129.19 (C₄H); 127.81 (2C, C₁₆H); 127.35 (C_{aro}H); 127.18 (C_{aro}H); 127.06 (C_{aro}H); 126.97 (C_{aro}H); 126.78 (C_{aro}H); 126.53 (C_{aro}H); 126.46 (2C, C₁₇H); 125.81 (CH); 123.11 (C₁H); 119.36 (C_{aro}H); 119.23 (C_{aro}H); 115.27 (C_{IV}); 86.24 & 86.16 (OC₉H & OC₁₄H); 73.47 (C₇); 42.41 (C₈H₂); 40.17 (C_{16a}H); 37.76 (C_{8a}H)

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₈H₂₂O₂ 390.1620, found: 390.1620

MP: 64 °C

II-B15a: 2-methoxy-5-(methyl)benz(a)anthracene


Alcohol **II-B14a** (36.0 mg, 0.117 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in EtOH (3.0 mL) containing H₂SO₄ (1.0 M). The solution was refluxed. After 12 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and water (3 mL) was added. The precipitate was filtrated, dissolved in

DCM and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude residue was dissolved in acetonitrile. This solution was washed with pentane and the solvent was evaporated under reduced pressure. The desired product was obtained as a brown solid (24 mg, $8.8 \cdot 10^{-2}$ mmol, 75 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}$

Molecular Weight: $272.34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 9.03 (s, 1H, C_{12}H); 8.26 (d, 1H, $J = 2.5 \text{ Hz}$, C_1H); 8.23 (s, 1H, C_7H); 8.10 (dd, 1H, $J_1 = 4.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.4 \text{ Hz}$, C_{11}H); 8.01 (dd, 1H, $J_1 = 4.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.4 \text{ Hz}$, C_8H); 7.94 (d, 1H, $J = 8.8 \text{ Hz}$, C_4H); 7.54 – 7.51 (m, 2H, C_9H & C_{10}H); 7.49 (s, 1H, C_6H); 7.28 (dd, 1H, $J_1 = 2.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 8.9 \text{ Hz}$, C_3H); 4.07 (s, 3H, OC_{13}H_3); 2.68 (s, 3H, C_{14}H_3)

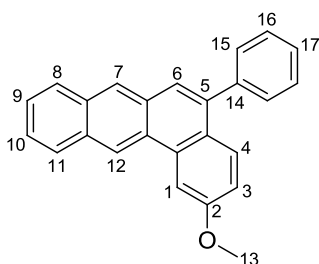
^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 158.33 (C_2O); 132.27 & 132.15 & 132.06 & 131.27 & 131.10 (C_{4a} & C_5 & C_{7a} & C_{11a} & C_{12a}); 128.40 (C_{11}H); 128.27 (C_{12b}H); 127.52 (C_8H); 126.63 (C_{6a}); 126.16 & 125.67 & 125.52 & 125.14 (C_4H & C_7H & C_9H & C_{10}H); 124.46 (C_{12}H); 121.34 (C_3H); 115.54 (C_1H); 105.83 (C_6H); 55.54 (OC_{13}H_3); 20.24 (C_{14}H_3).

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 3057, 2929, 1613, 1514

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}$ 272,1201, found: 272.1200

MP: 107°C

II-B15b: 2-methoxy-5-phenylbenz(a)anthracene



Alcohol **II-B14b** (56.0 mg, 0.151 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in EtOH (1.5 mL) containing H_2SO_4 (1.0 M). The solution was refluxed. After 6 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and water (2mL) was added. The precipitate was filtrated, dissolved in DCM and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude residue was dissolved in acetonitrile. This solution was washed with pentane and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography (EP/AcOEt : 90/10). The desired product was obtained as a brown solid (29 mg, $8.7 \cdot 10^{-2}$ mmol, 57 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{O}$

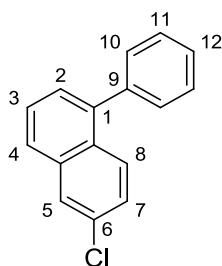
Molecular Weight: $334.41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Partie expérimentale

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 9.11 (s, 1H, C₁₂H); 8.35 (s, 1H, C₇H); 8.33 (d, 1H, J = 2.5 Hz, C₁H); 8.15 – 8.13 (m, 1H, C₁₁H); 8.05 – 8.02 (m, 1H, C₈H); 7.81 (d, 1H, J = 8.9 Hz, C₄H); 7.61 (s, 1H, C₆H); 7.59 – 7.51 (m, 6H, C₉H, C₁₀H, C₁₅H & C₁₆H); 7.49 – 7.45 (m, 1H, C₁₇H), 7.18 (dd, 1H, J₁ = 2.6 Hz, J₂ = 8.9 Hz, C₃H); 4.08 (s, 3H, OC₁₃H₃)

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 158.50 (C₂O); 140.88 (C_{IV}); 138.54 (C_{4a}); 132.38 (C_{IV}); 132.27 (C_{IV}); 131.70 (C_{IV}); 130.62 (C_{IV}); 129.89 (2C, C₁₅H); 128.57 (C_{aro}H); 128.46 (C_{aro}H); 128.30 (2C, C₁₆H); 128.26 (C_{IV}); 127.63 (C_{aro}H); 127.35 (C₁₇H); 126.74 (C₇H); 125.86 (C_{aro}H); 125.6 (C_{IV}); 125.52 (C_{aro}H); 125.39 (C₆H); 121.45 (C₁₂H); 115.53 (C₃H); 105.81 (C₁H); 55.60 (OC₁₃H₃)

II-B16: 6-chloro-1-phenylnaphthalene



Alcohol **II-B14e** (38 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq.) and P-TSA (5 mg) were refluxed in EtOH (1.2 mL). After 30 h, the reaction mixture was cooled to RT and water (2mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase extracted further with DCM three times (3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and then evaporated. The crude residue was purified by column chromatography (EP/AcOEt: from 100/0 to 90/10). The product was obtained as a colorless oil (22 mg, 9.1*10⁻² mmol, 90 %).

Chemical Formula: C₁₆H₁₁Cl

Molecular Weight: 238.71 g.mol⁻¹

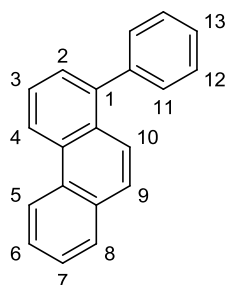
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.89 (d, 1H, J = 2.1 Hz, C₅H); 7.84 (d, 1H, J = 9.1 Hz, C₈H); 7.77 (d, 1H, J = 8.2 Hz, C₄H); 7.55 (dd, 1H, J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 8.1 Hz, C₃H); 7.53 – 7.45 (m, 5H, C₁₀H, C₁₁H & C₁₂H); 7.42 (dd, 1H, J₁ = 1.1 Hz, J₂ = 7.0 Hz, C₂H); 7.36 (dd, 1H, J₁ = 2.2 Hz, J₂ = 9.1 Hz, C₇H)

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 140.41 (C_{IV}); 140.21 (C_{IV}); 134.48 (C_{IV}); 131.62 (C_{IV}); 129.94 (2C, C₁₀H); 129.91 (C₆); 128.35 (2C, C₁₁H); 127.85 (C_{aro}H); 127.47 (C_{aro}H); 127.11 (C_{aro}H); 126.81 (2C, C_{aro}H); 126.73 (C_{aro}H); 126.54 (C_{aro}H)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3060, 2927, 2855, 1590

HRMS (EI+) calcd for C₁₆H₁₁Cl 238.0549, found: 238.0548

II-B17: 1-phenylphenanthrene



Alcohol **II-B14f** (44 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq.) and p-TSA (5 mg) were refluxed in EtOH (1.2 mL). After 11h, the reaction mixture was cooled to RT and water (2 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase extracted further with DCM three times (3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and then evaporated. The crude residue was purified by column chromatography (EP/AcOEt: from 100/0 to 95/5). The product was obtained as a white solid (23 mg, 9.1*10⁻² mmol, 81 %).

Chemical Formula: C₂₀H₁₄

Molecular Weight: 254.32 g.mol⁻¹

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 8.81 (d, 1H, J = 8.2 Hz, C₅H); 8.80 (d, 1H, J = 8.3 Hz, C₄H); 7.90 (d, 1H, J = 7.6 Hz, C₈H); 7.84 (d, 1H, J = 9.2 Hz, C_{9/10}H); 7.74 – 7.68 (m, 3H, C₃H, C₆H & C_{9/10}H); 7.69 – 7.65 (m, 1H, C₇H); 7.58 (d, 1H, J = 7.1 Hz, C₂H); 7.54 – 7.53 (m, 4H, C₁₁H & C₁₂H); 7.50 – 7.45 (m, 1H, C₁₄H)

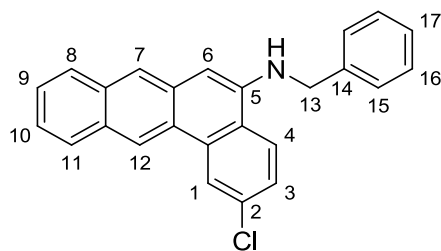
¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 141.07 (C_{IV}); 140.97 (C_{IV}); 131.69 (C_{IV}); 130.64 (C_{IV}); 130.37 (C_{IV}); 130.19 (2C, C₁₃H); 129.88 (C_{IV}); 128.43 (C₈H); 128.24 (2C, C₁₂H); 127.86 (C₁₄H); 127.21 (C₇H); 126.83 (C_{aro}H); 126.66 (C_{aro}H); 126.62 (C_{aro}H); 125.92 (C_{aro}H); 124.57 (C_{9/10}H); 122.93 (C₅H); 122.10 (C₄H)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3061, 2927, 2855, 1455

HRMS (EI+) calcd for C₂₀H₁₄ 254.1096, found: 254.1095

MP: 75 °C

II-B18b: N-benzyl-2-chlorobenz(a)anthracen-5-amine



Partie expérimentale

To a solution of ketone **II-B3b** (70 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq.) and benzylamine (29 μL , 0.26 mmol, 1.1 eq.) in chlorobenzene (1.2 mL) at 0 °C under a nitrogen atmosphere was added TiCl_4 (16 μL , 0.14 mmol, 0.6 eq.) dropwise. After 16 h at RT, H_2SO_4 (60 μL) and TiCl_4 (32 μL , 0.28 mmol, 1.2 eq.) were added to the crude mixture at 0 °C. The solution was warmed at 80 °C for 3 h. The reaction mixture was cooled to RT and water (2 mL) was added. The solution was filtrated and the crude residue was purified by column chromatography (EP/AcOEt: from 95/5 to 90/10). The product was obtained as a yellowish solid (11 mg, $3.0 \cdot 10^{-2}$ mmol, 12 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClN}$

Molecular Weight: 367.87 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

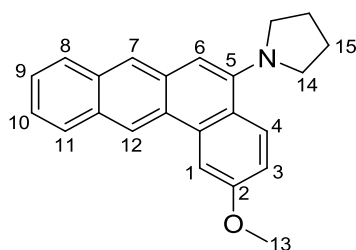
^1H NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 8.92 (s, 1H, C_{12}H); 8.79 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, C_4H); 8.08 (s, 1H, C_7H); 8.03 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, C_{11}H); 7.91 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, C_8H); 7.81 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, C_1H); 7.57 (dd, 1H, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz, C_3H); 7.53 – 7.40 (m, 6H, C_9H , C_{10}H , C_{15}H & C_{16}H); 7.37 – 7.33 (m, 1H, C_{17}); 6.85 (s, 1H, C_6H); 4.58 (s, 3H, NC_{13}H_2 & NH)

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 140.04 ($\text{C}_{1\text{V}}$); 138.65 ($\text{C}_{1\text{V}}$); 133.11 ($\text{C}_{1\text{V}}$); 132.99 ($\text{C}_{1\text{V}}$); 132.84 ($\text{C}_{1\text{V}}$); 130.07 ($\text{C}_{1\text{V}}$); 128.83 (2C, C_{15}H); 128.52 (C_{11}H); 127.96 (2C, C_{16}H); 127.63 (C_{17}H); 127.04 (C_3H); 126.92 (C_8H); 126.07 (C_9H); 124.90 ($\text{C}_{1\text{V}}$); 124.63 ($\text{C}_{1\text{V}}$); 124.35 (C_{10}H); 123.49 (C_4H); 123.42 (C_7H); 122.03 (C_1H); 121.64 (C_{12}H); 102.13 (C_6H); 48.70 (NC_{13}H_2)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 3059, 2928, 2856, 1623

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{NCl}$ 367.1128, found: 367.1132

II-B18c: *N*-(2-methoxybenz(a)anthracen-5-yl)pyrrolidine



Compound **II-B3a** (100 mg, 0.342 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in THF (1.6 mL). The solution was cooled to -20 °C and benzylamine (41 μL , 0.374 mmol, 1.1 eq.) was added and then TiCl_4 (22.4 μL , 0.205 mmol, 0.6 eq.). The reaction mixture was allowed to warm up at RT for 3 h. Then, the reaction mixture was cooled to 0 °C and TiCl_4 (45 μL , 0.41 mmol, 1.2 eq.) and H_2SO_4 (0.1 mL) are added to the solution which was then refluxed for 3 h. After cooling down, water was added to the reaction mixture which was then extracted three times with diethylether. The organic layer was washed with NaCl_{aq} (sat) and then dried with MgSO_4 . After evaporation of the solvent, the residue was purified by column chromatography (EP/AcOEt : 95/5). The desired product, which proved instable, was then obtained as a

brown oil (38.2 mg, 0.105 mmol, 31 %) and the pyrrolidine as a yellow oil (28.9 mg, $8.8 \cdot 10^{-2}$ mmol, 26 %).

Chemical Formula: C₂₃H₂₁NO

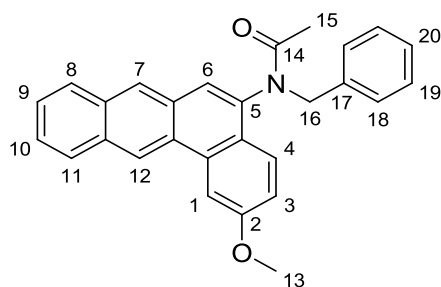
Molecular Weight: 327.42 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 8.94 (s, 1H, C₁₂H); 8.23 (d, 1H, J = 8.9 Hz, C₄H); 8.16 (d, 1H, J = 2.4 Hz, C₁H); 8.14 (s, 1H, C₇H); 8.06 (d, 1H, J = 7.9 Hz, C₁₁H); 7.95 (d, 1H, J = 7.9 Hz, C₈H); 7.53 – 7.45 (m, 2H, C₉H & C₁₀H); 7.25 (dd, 1H, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 9.0 Hz, C₃H); 6.83 (s, 1H, C₆H); 4.26 – 4.23 (m, 2H, NC₁₄H₂); 4.06 (s, 3H, OC₁₃H₃); 3.72 – 3.69 (m, 2H, NC₁₄H₂); 2.16 – 2.09 (m, 4H, C₁₅H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 159.13(C₂O); 152.57 (C₅); 133.02 (C_{4a}); 132.48 & 132.00 (C_{11a} & C_{12a}); 130.36 (C_{7a}); 128.40 (C₁₁H); 127.01 (C₈H); 125.81 (C_{12b}); 125.80 & 124.53 (C₉H & C₁₀H); 124.33 (C₇H); 124.19 (C₄H); 121.49 (C_{6a}); 121.43 (C₁₂H); 115.56 (C₃H); 105.39 (C₁H); 99.80 (C₆H); 66.84 (NC₁₄H₂); 55.51 (OC₁₃H₃); 44.81 (NC₁₄H₂); 29.59 & 26.59 (C₁₅H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2929, 2859, 1625, 1614, 1445, 1115

II-B19: N-benzyl-N-(2-methoxybenz(a)anthracen-5-yl)acetamide



To a solution of ketone **II-B3a** (70 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq.) and benzylamine (29 μL, 0.26 mmol, 1.1 eq.) in chlorobenzene (1.2 mL) at 0 °C under a nitrogen atmosphere was added TiCl₄ (16 μL, 0.14 mmol, 0.6 eq.) dropwise. After 12 h at RT, H₂SO₄ (60 μL) and TiCl₄ (32 μL, 0.28 mmol, 1.2 eq.) were added to the crude mixture at 0 °C. The solution was warmed at 80 °C for 3 h. The reaction mixture was cooled to RT and water (2mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase extracted further with DCM three times (3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude was directly treated with acetic anhydride (190μL). The reaction was stirred for 2.5 h at RT then water (3 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase extracted further with DCM three times (3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography (EP/AcOEt: from 95/5 to 80/20). The product was obtained as a strong yellow solid (19.6 mg, $4.8 \cdot 10^{-2}$ mmol, 20 %).

Partie expérimentale

Chemical Formula: C₂₈H₂₃NO₂

Molecular Weight: 405.49 g.mol⁻¹

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 9.07 (s, 1H, C₁₂H); 8.29 (d, 1H, J = 2.4 Hz, C₁H); 8.16 (s, 1H, C₇H); 8.14 – 8.12 (m, 1H, C₁₁H); 7.99 – 7.96 (m, 1H, C₈H); 7.73 (d, 1H, J = 8.9 Hz, C₄H); 7.59 – 7.53 (m, 2H, C₉H & C₁₀H); 7.29 – 7.25 (m, 6H, C₃H, C₁₈H, C₁₉H & C₂₀H); 7.13 (s, 1H, C₆H); 5.74 (d, 1H, J = 14.0 Hz, NC₁₆H₂); 4.21 (d, 1H, J = 14.0 Hz, NC₁₆H₂); 4.09 (s, 3H, OC₁₃H₃); 1.93 (s, 3H, C₁₅H₃)

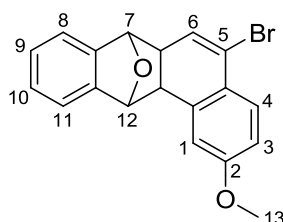
¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 171.34 (C₁₄O); 159.34 (C₂); 137.73 (C_{IV}); 136.79 (C_{IV}); 133.64 (C_{IV}); 132.15 (C_{IV}); 132.08 (C_{IV}); 129.90 (C_{IV}); 129.35 (2C, C₁₈H); 128.41 (C₁₁H); 128.33 (2C, C₁₉H); 127.89 (C_{IV}); 127.61 (C₈H); 127.48 (C₃H); 127.37 (C₇H); 126.32 & 126.19 (C₉H & C₁₀H); 125.55 (C₆H); 124.87 (C₄H); 123.07 (C_{IV}); 121.70 (C₁₂H); 116.36 (C₂₀H); 106.51 (C₁H); 55.67 (OC₁₃H₃); 51.91 (NC₁₆H₂); 22.24 (C₁₅H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2927, 2855, 1686, 1622

HRMS (EI+) calcd for C₂₈H₂₃NO₂ 405.1729, found: 405.1719

MP: 130°C

II-B20: 5-bromo-7,12-epoxy-6A,7,12,12A-tetrahydro-2-methoxybenz(a)anthracene



PBr₃ (98 μL, 1.04 mmol, 3.05 eq.) was added dropwise to a stirred solution of DMF (79 μL, 1.03 mmol, 3.0 eq.) in CHCl₃ (0.5 mL) at 0 °C under a nitrogen atmosphere. After 1 h, a solution of compound **II-B3a** (100 mg, 0.342 mmol, 1.0 eq.) in CHCl₃ (0.5 mL) was added to the reaction mixture which was then stirred at room temperature for 12 h. Water and NaHCO₃ (aq. sat.) were added to the reaction mixture which was then extracted three times with diethylether. The organic layer was washed with water, NaCl (aq. sat.) and then dried with MgSO₄. After evaporation of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography (EP/AcOEt : 80/20). This provided the desired product as a brown solid (11.5 mg, 0.032 mmol, 9 %).

Chemical Formula: C₁₉H₁₅BrO₂

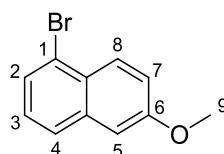
Molecular Weight: 355.22 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.58 (d, 1H, J = 8.6 Hz, C₄H); 7.40 – 7.38 (m, 1H, C₁₁H); 7.34 – 7.32 (m, 1H, C₈H); 7.24 – 7.22 (m, 2H, C₉H & C₁₀H); 6.84 (d, 1H, J = 2.5 Hz, C₁H); 6.76 (dd, 1H, J₁ = 2.6 Hz, J₂ = 8.6 Hz, C₃H); 6.30 (d, 1H, J = 4.5 Hz, C₆H); 5.38 (s, 1H, OC₇H); 5.33 (s,

1H, OC₁₂H); 3.86 (s, 3H, OC₁₃H₃); 3.27 (d, 1H, J = 9.8 Hz, C_{12a}H); 2.86 (dd, 1H, J₁ = 4.5 Hz, J₂ = 9.8 Hz, C_{6a}H)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 160.12 (C₂O); 145.74 (C_{11a}); 144.94 (C_{7a}); 136.78 (C_{4a}); 129.19 (C₄H); 127.11 & 127.09 (C₉H & C₁₀H); 126.58 (C₆H); 124.05 (C₅); 121.90 (C_{12b}); 119.42 (C₈H); 119.06 (C₁₁H); 115.14 (C₁H); 111.13 (C₃H); 89.97 (OC₇H); 85.79 (OC₁₂H); 55.44 (OC₁₃H₃); 44.03 (C_{12a}H); 43.94 (C_{6a}H)

II-B21: 1-bromo-6-methoxynaphthalene



To a solution of ketone **II-B3a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) in toluene (1.7 mL) at 0 °C under a nitrogen atmosphere was added PBr₃ (80 μL, 0.86 mmol, 5.0 eq.) dropwise. The solution was refluxed for 16 h. The reaction mixture was cooled to RT and water (3 mL) was added. The solution was washed with NaHCO₃ (sat. aq.) (3 mL). The layers were separated and the aqueous phase extracted further with DCM three times (3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and then evaporated. The crude residue was purified by column chromatography (EP/AcOEt: 90/10). The product was obtained as a yellowish oil (17 mg, 7.2*10⁻² mmol, 44 %).

Chemical Formula: C₁₁H₉BrO

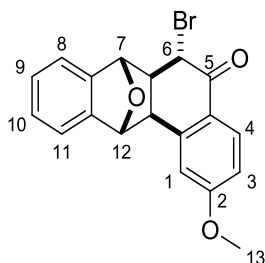
Molecular Weight: 237.09 g.mol⁻¹

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 8.14 (d, 1H, J = 9.2 Hz, C₈H); 7.69 (d, 1H, J = 8.2 Hz, C₂H or C₄H); 7.62 (dd, 1H, J₁ = 1.0 Hz, J₂ = 7.4 Hz, C₂H or C₄H); 7.27 (dd, J₁ = 7.7 Hz, J₂ = 8.0 Hz, C₃H); 7.24 (dd, 1H, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 9.3 Hz, C₇H); 7.12 (d, 1H, J = 2.5 Hz, C₅H); 3.93 (s, 3H, OC₉H₃)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 158.12 (C₆O); 135.84 (C_{4a}); 128.73 (C₈H); 127.57 (C₂H or C₄H); 127.43 (C_{8a}); 126.75 (C₃H); 126.70 (C₂H or C₄H); 122.64 (C₁Br); 119.96 (C₇H); 106.06 (C₅H); 55.40 (OC₉H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3059, 3006, 2958, 2937, 2838, 1625

HRMS (EI+) calcd for C₁₁H₉BrO 235.9837, found: 235.9835

II-B24: 6-bromo-7,12-epoxy-5,6,6A,7,12,12A-hexahydro-2-methoxybenz(a)anthrac-5-one


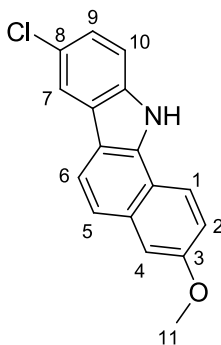
To a solution of ketone **II-B3a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) in dioxane (0.3 mL) at 0 °C under a nitrogen atmosphere was added a solution of Br₂ (10 µL, 0.19 mmol, 1.1 eq.) in diethyl ether (0.2 mL) dropwise. The solution was stirred at 40 °C for 2 h. Water was then added and the organic layer was washed with water, NaCl (aq. sat.), dried over MgSO₄ and then evaporated. The crude residue was purified by column chromatography (EP/AcOEt: 80/20). The product was obtained as a yellowish oil (27 mg, 7.2*10⁻² mmol, 42 %).

Chemical Formula: C₁₉H₁₅BrO₃

Molecular Weight: 371.22 g.mol⁻¹

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.90 (d, 1H, J = 9.3 Hz, C₄H); 7.41 – 7.39 (m, 1H, C_{aro}H); 7.38 – 7.36 (m, 1H, C_{aro}H); 7.27 – 7.25 (m, 2H, C_{aro}H); 6.96 – 6.94 (m, 2H, C₁H & C₃H); 5.32 (s, 1H, OC₁₂H); 5.09 (s, 1H, OC₇H); 4.85 (d, 1H, J = 3.2 Hz, C₆H); 3.93 (s, 3H, OC₁₃H₃); 3.29 (d, 1H, J = 7.6 Hz, C_{12a}H); 2.88 (dd, 1H, J₁ = 3.2 Hz, J₂ = 7.6 Hz, C_{6a}H)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 189.97 (C₅O); 164.27 (C₂); 144.34 (C_{IV}); 144.12 (C_{IV}); 143.71 (C_{IV}); 129.82 (C₄H); 127.55 (C_{aro}H); 127.52 (C_{aro}H); 124.69 (C_{IV}); 119.53 (C_{aro}H); 119.44 (C_{aro}H); 113.31 (C₁H); 113.23 (C₃H); 87.70 (OC₇H); 84.90 (OC₁₂H); 55.59 (OC₁₃H₃); 50.60 (C₆H); 48.67 (C_{6a}H); 43.72 (C_{12a}H)

II-B25: 8-chloro-3-methoxy-11H-benzo[a]carbazole


To a solution of **II-B3a** (30 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq.) in $\text{CCl}_3\text{CO}_2\text{H}$ (400 μL) under a nitrogen atmosphere was added sodium acetate (28 mg, 0.2 mmol, 2.0 eq.) and parachlorotosylhydrazine hydrochloride (36 mg, 0.2 mmol, 2.0 eq.). After 4 days at 50 °C, the crude was purified by column chromatography (EP/AcOEt: 90/10). The product was obtained as a yellowish oil (22.2 mg, 0.079 mmol, 79 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$

Molecular Weight: 281.74 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

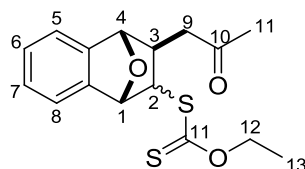
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 8.81 (bs, 1H, NH); 8.03 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, $\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 8.01 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, $\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 7.55 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, $\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 7.47 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, $\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 7.35 – 7.31 (m, 2 H, $\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 7.27 – 7.23 (m, 2 H, $\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 3.97 (s, 3 H, OC_{11}H_3)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 157.69 (C_3); 136.66 (C_{IV}); 134.20 (C_{IV}); 130.21 (C_{IV}); 125.54 (C_{IV}); 125.49 (C_{IV}); 124.51 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 122.18 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 119.80 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 119.75 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 119.32 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 117.75 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 116.31 (C_{IV}); 116.00 (C_{IV}); 111.91 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 108.09 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 55.46 (OC_{11}H_3)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 2929, 2855, 1633, 1494, 1463, 1279

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$ 281.0607, found: 281.0599

II-C2a: O-ethyl-S-1,4-epoxy-1,2,3,4-tetrahydro-3-(2-oxopropyl)naphthalen-2-yl carbonodithioate



Following the general procedure D, the reaction was carried out with xanthate **Xa-2** (356 mg, 2.00 mmol) and olefin **II-B2** (144 mg, 1.00 mmol). Total consumption of starting material took 10 mol% of dilauroyl peroxide. Purification by column chromatography (EP/AcOEt from 95/5 to 80/20) yielded the desired product as a 1:0.4 mixture of isomers as a white solid (298 mg, 0.92 mmol, 92 %). 87 % of the excess of the xanthate was recovered.

Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}_2$

Molecular Weight: 322.44 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Major product: cis-isomer:

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 7.38 – 7.36 (m, 2H, C_5H & C_8H); 7.23 – 7.21 (m, 2H, C_6H & C_7H); 5.28 (s, 1H, OC_1H); 5.07 (s, 1H, OC_4H); 4.66 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OC_{12}H_2); 3.87 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, SC_2H); 2.83 (dd, 1H, $J_1 = 5.5$ Hz, $J_2 = 18.0$ Hz, C_9H_2); 2.76 (dd, 1H, $J_1 = 9.3$ Hz, $J_2 = 18.0$ Hz, C_9H_2); 2.65 (ddd, 1H, $J_1 = 5.5$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz, $J_3 = 9.2$ Hz, C_3H); 2.21 (s, 3H, C_{11}H_3); 1.45 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, C_{13}H_3)

Partie expérimentale

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 213.98 (C₁₂S); 206.89 (C₁₀O); 144.98 (C_{IV}); 143.31 (C_{IV}); 127.53 (C_{aro}H); 127.14 (C_{aro}H); 119.71 (C_{aro}H); 119.56 (C_{aro}H); 85.49 (OC₁H); 83.77 (OC₄H); 70.24 (OC₁₃H₂); 53.22 (SC₂H); 44.82 (C₉H₂); 38.77 (C₃H); 30.28 (C₁₁H₃); 13.82 (C₁₃H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2928, 1720, 1219, 1112, 1051.

Minor product: *trans*-isomer:

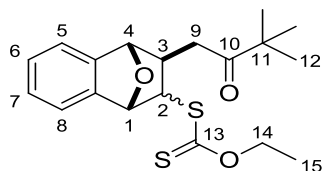
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.35 (bd, 1H, J = 6.9 Hz, C_{aro}H); 7.28 (bd, 1H, J = 7.4 Hz, C_{aro}H); 7.35 (ddd, 1H, J₁ = 1.5 Hz, J₂ = 7.2 Hz, J₃ = 7.5 Hz, C_{aro}H); 7.21 – 7.17 (m, 1H, C_{aro}H); 5.58 (d, 1H, J = 4.6 Hz, OC₁H); 5.10 (s, 1H, OC₄H); 4.67 – 4.59 (m, 2H, OC₁₂H₂); 3.96 (t, 1H, J = 4.4 Hz, SC₂H); 3.06 (dd, 1H, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 18.3 Hz, C₉H₂); 2.93 (dd, 1H, J₁ = 10.2 Hz, J₂ = 18.3 Hz, C₉H₂); 2.21 (s, 3H, C₁₁H₃); 2.03 (ddd, 1H, J₁ = 4.2 Hz, J₂ = 4.7 Hz, J₃ = 10.2 Hz, C₃H); 1.41 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₃H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 213.92 (C₁₂S); 207.03 (C₁₀O); 144.52 (C_{IV}); 141.60 (C_{IV}); 127.71 (C_{aro}H); 126.67 (C_{aro}H); 121.72 (C_{aro}H); 119.39 (C_{aro}H); 83.50 (OC₄H); 80.87 (OC₁H); 70.17 (OC₁₃H₂); 51.44 (SC₂H); 47.42 (C₉H₂); 43.55 (C₃H); 30.18 (C₁₁H₃); 13.79 (C₁₃H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2930, 1720, 1221, 1112, 1056

HRMS (EI+) calcd for C₁₆H₁₈O₃S₂ 322.0697, found: 322.0698

II-C2b: *O*-ethyl *S*-1,4-epoxy-1,2,3,4-tetrahydro-3-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)naphthalen-2-yl carbonodithioate



Following the general procedure D, the reaction was carried out with xanthate **Xa-3** (1.32 g, 6.0 mmol) and olefin **II-B2** (332 mg, 2.3 mmol). Total consumption of starting material took 5 mol% of dilauroyl peroxide. Purification by column chromatography (EP/AcOEt from 98/2 to 80/20) yielded the desired product as a 1:0.4 mixture of isomers as a white solid (666 mg, 1.83 mmol, 79 %). 88 % of the excess of the xanthate was recovered.

Chemical Formula: C₁₉H₂₄O₃S₂

Molecular Weight: 364.52 g.mol⁻¹

Major product: *cis*-isomer:

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.40 – 7.36 (m, 2H, C_{aro}H); 7.30 – 7.16 (m, 2H, C_{aro}H); 5.33 (s, 1H, OC₁H); 5.01 (s, 1H, OC₄H); 4.72 – 4.59 (m, 2H, OC₁₄H₂); 3.88 (d, 1H, J = 8.1 Hz, SC₂H); 2.88 (dd, 1H, J₁ = 5.4 Hz, J₂ = 18.4 Hz, C₉H₂); 2.82 (dd, 1H, J₁ = 9.8 Hz, J₂ = 18.4 Hz, C₉H₂); 2.66 – 2.59 (m, 1H, C₃H); 1.45 (t, 3H, J = 7.2 Hz, C₁₅H₃); 1.19 (s, 9H, C₁₁(C₁₂H₃)₃)

Minor product: *trans*-isomer:

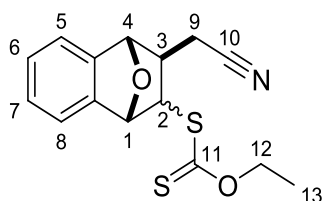
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.40 – 7.36 (m, 1H, C_{aro}H); 7.30 – 7.16 (m, 3H, C_{aro}H); 5.60 (d, 1H, J = 4.6 Hz, OC₁H); 5.04 (s, 1H, OC₄H); 4.72 – 4.59 (m, 2H, OC₁₄H₂); 3.96 (t, 1H, J =

4.5 Hz, SC₂H); 3.11 (dd, 1H, J₁ = 4.0 Hz, J₂ = 18.4 Hz, C₉H₂); 2.97 (dd, 1H, J₁ = 10.3 Hz, J₂ = 18.4 Hz, C₉H₂); 2.02 (ddd, 1H, J₁ = 4.1 Hz, J₂ = 4.2 Hz, J₃ = 10.2 Hz, C₃H); 1.41 (t, 3H, J = 7.3 Hz, C₁₅H₃); 1.19 (s, 9H, C₁₁(C₁₂H₃)₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2970, 1707, 1223, 1112, 1052

HRMS (EI⁺) calcd for C₁₉H₂₄O₃S₂ 364.1167, found: 364.1175 & calcd for C₁₆H₁₉O₂ 243.1385, found: 243.1385 (loss of the *O*-ethylcarbonodithioate)

II-C2c: *O*-ethyl-*S*-1,4-epoxy-1,2,3,4-tetrahydro-3-(cyanomethyl)naphthalen-2-yl carbonodithioate



Following the general procedure D, the reaction was carried out with xanthate **Xa-1** (966 mg, 6.00 mmol) and olefin **II-B2** (432 mg, 3.00 mmol). Total consumption of starting material took 5 mol% of dilauroyl peroxide. Purification by column chromatography (EP/AcOEt from 95/5 to 90/10) yielded the desired product as a 1:0.5 mixture of isomers as a white solid (797 mg, 2.61 mmol, 87 %).

Chemical Formula: C₁₅H₁₅NO₂S₂

Molecular Weight: 305.41 g.mol⁻¹

Major product: *cis*-isomer:

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.39 – 7.36 (m, 2H, C₅H & C₈H); 7.29 – 7.24 (m, 2H, C₆H & C₇H); 5.38 (s, 1H, OC₁H); 5.35 (s, 1H, OC₄H); 4.65 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OC₁₂H₂); 3.92 (d, 1H, J = 6.4 Hz, SC₂H); 2.64 – 2.56 (m, 3H, C₃H & C₉H₂); 1.44 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₃H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 213.48 (C₁₁S); 143.57 (C_{IV}); 143.48 (C_{IV}); 127.91 (C_{aro}H); 127.73 (C_{aro}H); 119.89 (C_{aro}H); 119.78 (C_{aro}H); 118.87 (C₁₀N); 84.86 (OC₄H); 82.87 (OC₁H); 70.77 (OC₁₂H₂); 53.77 (SC₂H); 41.35 (C₉H₂); 19.87 (C₃H); 13.79 (C₁₃H₃)

Minor product: *trans*-isomer:

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.35 – 7.33 (m, 1H, C_{aro}H); 7.32 – 7.30 (m, 1H, C_{aro}H); 7.29 – 7.22 (C₆H & C₇H); 5.60 (d, 1H, J = 4.7 Hz, OC₁H); 5.31 (s, 1H, OC₄H); 4.67 – 4.59 (m, 2H, OC₁₂H₂); 4.01 (dd, 1H, J₁ = 3.7 Hz, J₂ = 4.6 Hz, SC₂H); 3.01 (dd, 1H, J₁ = 5.0 Hz, J₂ = 16.8 Hz, C₉H₂); 2.77 (dd, 1H, J₁ = 10.3 Hz, J₂ = 16.8 Hz, C₉H₂); 2.01 (ddd, 1H, J₁ = 3.7 Hz, J₂ = 4.9 Hz, J₃ = 10.2 Hz, C₃H); 1.41 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₃H₃)

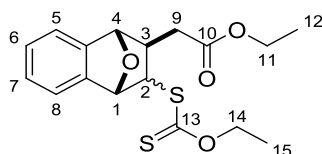
RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 212.90 (C₁₁S); 143.27 (C_{IV}); 141.51 (C_{IV}); 128.09 (C_{aro}H); 127.27 (C_{aro}H); 121.72 (C_{aro}H); 119.60 (C_{aro}H); 118.11 (C₁₀N); 82.63 (OC₄H); 81.18 (OC₁H); 70.59 (OC₁₂H₂); 52.09 (SC₂H); 46.51 (C₉H₂); 22.03 (C₃H); 13.77 (C₁₃H₃)

Partie expérimentale

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2993, 1727, 1228, 1112, 1051

HRMS (EI+) calcd for C₁₅H₁₅NO₂S₂ 305.0544, found: 305.0533

II-C2d: *O*-ethyl *S*-1,4-epoxy-1,2,3,4-tetrahydro-3-(2-ethoxy-2-oxoethyl)naphthalen-2-yl carbonodithioate



Following the general procedure D, the reaction was carried out with xanthate **Xa-5** (1.25 mg, 6.00 mmol) and olefin **II-B2** (432 mg, 3.00 mmol). Total consumption of starting material took 10 mol% of dilauroyl peroxide. Purification by column chromatography (EP/AcOEt from 97/3 to 88/12) yielded the desired product as a 1:0.5 mixture of isomers as a lightly yellowish oil (972 mg, 2.76 mmol, 92 %). 99 % of the excess of the xanthate was recovered.

Chemical Formula: C₁₇H₂₀S₂O₄

Molecular Weight: 352.47 g.mol⁻¹

Major product: *cis*-isomer:

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.38 – 7.28 (m, 2H, C₅H & C₈H); 7.25 – 7.18 (m, 2H, C₆H & C₇H); 5.33 (s, 1H, OC₁H); 5.22 (s, 1H, OC₄H); 4.65 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OC₁₄H₂); 4.19 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OC₁₁H₂); 3.91 (d, 1H, J = 7.5 Hz, SC₂H); 2.68 – 2.59 (m, 3H, C₃H & C₉H₂); 1.44 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₅H₃); 1.29 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₂H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 214.19 (C₁₃S); 172.30 (C₁₀O); 144.88 (C_{IV}); 143.43 (C_{IV}); 127.51 (C_{aro}H); 127.17 (C_{aro}H); 119.75 (C_{aro}H); 119.45 (C_{aro}H); 85.04 (OC₄H); 83.55 (OC₁H); 70.23 (OC₁₄H₂); 60.72 (OC₁₁H₂); 53.40 (SC₂H); 40.03 (C₃H); 35.65 (C₉H₂); 14.19 (C₁₅H₃); 13.80 (C₁₂H₃)

Minor product: *trans*-isomer:

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.38 – 7.28 (m, 2H, C₅H & C₈H); 7.25 – 7.18 (m, 2H, C₆H & C₇H); 5.60 (d, 1H, J = 4.6 Hz, OC₁H); 5.22 (s, 1H, OC₄H); 4.67 – 4.62 (m, 2H, OC₁₄H₂); 4.18 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OC₁₁H₂); 4.01 (t, 1H, J = 4.4 Hz, SC₂H); 2.87 (dd, 1H, J₁ = 5.3 Hz, J₂ = 16.3 Hz, C₉H₂); 2.76 (dd, 1H, J₁ = 9.8 Hz, J₂ = 16.4 Hz, C₉H₂); 2.00 (ddd, 1H, J₁ = 4.4 Hz, J₂ = 5.2 Hz, J₃ = 9.6 Hz, C₃H); 1.42 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₅H₃); 1.28 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₂H₃)

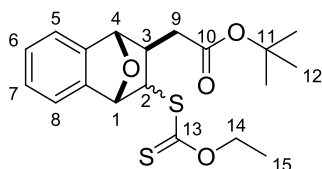
RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz):

213.49 (C₁₃S); 171.87 (C₁₀O); 144.38 (C_{IV}); 141.69 (C_{IV}); 127.67 (C_{aro}H); 126.74 (C_{aro}H); 121.81 (C_{aro}H); 119.22 (C_{aro}H); 83.28 (OC₄H); 81.04 (OC₁H); 70.14 (OC₁₄H₂); 60.72 (OC₁₁H₂); 51.34 (SC₂H); 44.81 (C₃H); 38.09 (C₉H₂); 14.19 (C₁₅H₃); 13.77 (C₁₂H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2985, 1736, 1223, 1112, 1054

HRMS (EI+) calcd for C₁₇H₂₀S₂O₄ 352.0803, found: 352.0821

II-C2e: O-ethyl S-1,4-epoxy-1,2,3,4-tetrahydro-3-(2-tert-butyloxy-2-oxoethyl)naphthalen-2-yl carbonodithioate



Following the general procedure D, the reaction was carried out with xanthate **Xa-6** (1.32 g, 6.00 mmol) and olefin **II-B2** (432 mg, 3.00 mmol). Total consumption of starting material took 10 mol% of dilauroyl peroxide. Purification by column chromatography (EP/AcOEt from 100/ to 97/3) yielded the desired product as a 1:0.3 mixture of isomers as a lightly yellowish oil (1.01 mg, 2.67 mmol, 89 %).

Chemical Formula: C₁₉H₂₄O₄S₂

Molecular Weight: 380.52 g.mol⁻¹

Major product: *cis*-isomer:

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.38 – 7.36 (m, 1H, C_{aro}H); 7.34 – 7.32 (m, 1H, C_{5aro}H); 7.23 – 7.21 (m, 2H, C₆H & C₇H); 5.33 (s, 1H, OC₁H); 5.21 (s, 1H, OC₄H); 4.66 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OC₁₄H₂); 3.90 (d, 1H, J = 7.3 Hz, SC₂H); 2.65 – 2.45 (m, 3H, C₃H & C₉H₂); 1.49 (s, 9H, C₁₁(C₁₂H₃)₃); 1.44 (t, 3H, J = 6.9 Hz, C₁₅H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 214.34 (C₁₃S); 171.47 (C₁₀O); 145.04 (C_{IV}); 143.48 (C_{IV}); 127.50 (C_{aro}H); 127.15 (C_{aro}H); 119.79 (C_{aro}H); 119.41 (C_{aro}H); 85.58 (OC₁H); 83.56 (OC₄H);

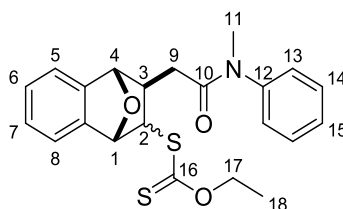
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.32 – 7.19 (m, 4H, C₅H, C₆H, C₇H & C₈H); 5.60 (d, 1H, J = 4.6 Hz, OC₁H); 5.21 (s, 1H, OC₄H); 4.66 (q, 2H, J = 7.0 Hz, OC₁₄H₂); 3.99 (t, 1H, J = 4.4 Hz, SC₂H); 2.77 (dd, 1H, J₁ = 5.4 Hz, J₂ = 16.2 Hz, C₉H₂); 2.68 (dd, 1H, J₁ = 9.7 Hz, J₂ = 16.2 Hz, C₉H₂); 1.94 (ddd, 1H, J₁ = 4.4 Hz, J₂ = 5.1 Hz, J₃ = 9.6 Hz, C₃H); 1.48 (s, 9H, C₁₁(C₁₂H₃)₃); 1.42 (t, 3H, J = 6.8 Hz, C₁₅H₃)

Minor product: *trans*-isomer:

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 213.58 (C₁₃S); 171.07 (C₁₀O); 144.52 (C_{IV}); 141.78 (C_{IV}); 127.66 (C_{aro}H); 126.71 (C_{aro}H); 121.89 (C_{aro}H); 119.18 (C_{aro}H); 83.37 (OC₁H); 81.10 (OC₄H); 81.03 (C₁₁); 70.12 (OC₁₄H₂); 51.27 (SC₂H); 44.85 (C₃H); 39.37 (C₉H₂); 28.13 (3C, C₁₁(C₁₂H₃)₃); 13.81 (C₁₅H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2982, 1730, 1222, 1112, 1054

HRMS (EI+) calcd for C₁₉H₂₄O₄S₂ 380.1116, found: 380.1109

II-C2f: O-ethyl S-1,4-epoxy-3-(2-(N-methyl-N-phenylamino)-2-oxoethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl carbonodithioate


Following the general procedure D, the reaction was carried out with xanthate **Xa-7** (1.34 g, 5.00 mmol) and olefin **II-B2** (360 mg, 2.50 mmol). Total consumption of starting material took 20 mol% of dilauroyl peroxide. Purification by column chromatography (EP/AcOEt/AcOH from 90/10/4 to 80/20/4) yielded the desired product as a 1:0.4 mixture of isomers as a colorless oil (670 mg, 1.6 mmol, 65 %). 79 % of the excess of the xanthate was recovered.

Chemical Formula: C₂₂H₂₃NO₃S₂

Molecular Weight: 413.55 g.mol⁻¹

Major product: *cis*-isomer:

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.46 – 7.42 (m, 2H, C_{aro}H); 7.38 – 7.33 (m, 3H, C_{aro}H); 7.25 – 7.17 (m, 4H, C_{aro}H); 5.24 (s, 1H, OC₁H); 5.20 (s, 1H, OC₄H); 4.64 – 4.53 (m, 2H, OC₁₇H₂); 3.83 (d, 1H, J = 8.1 Hz, SC₂H); 3.29 (s, 3H, NC₁₁H₃); 2.73 (ddd, 1H, J₁ = 6.2 Hz, J₂ = 8.4 Hz, J₃ = 8.6 Hz, C₃H); 2.43 – 2.31 (m, 2H, C₉H₂); 1.41 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₈H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 213.99 (C₁₆S); 171.16 (C₁₀O); 145.23 (C_{IV}); 143.46 (C_{IV}); 143.39 (C_{IV}); 129.94 (C_{aro}H); 128.05 (C_{aro}H); 127.37 (C_{aro}H); 127.25 (C_{aro}H); 127.02 (C_{aro}H); 121.66 (C_{aro}H); 119.60 (C_{aro}H); 85.56 (OC₁H); 84.00 (OC₄H); 70.00 (OC₁₇H₂); 53.15 (SC₂H); 40.38 (C₃H); 37.40 (NC₁₁H); 35.88 (C₉H₂); 13.81 (C₁₈H₃)

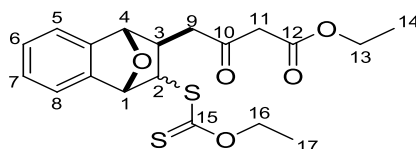
Minor product: *trans*-isomer:

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.46 – 7.42 (m, 2H, C_{aro}H); 7.38 – 7.33 (m, 2H, C_{aro}H); 7.25 – 7.17 (m, 5H, C_{aro}H); 5.53 (d, 1H, J = 4.5 Hz, OC₁H); 5.26 (s, 1H, OC₄H); 4.64 – 4.53 (m, 2H, OC₁₇H₂); 3.74 (t, 1H, J = 4.3 Hz, SC₂H); 3.29 (s, 3H, NC₁₁H₃); 2.62 (dd, 1H, J₁ = 4.3 Hz, J₂ = 16.7 Hz, C₉H₂); 2.48 (dd, 1H, J₁ = 10.6 Hz, J₂ = 16.7 Hz, C₉H₂); 2.08 – 2.04 (m, 1H, C₃H); 1.36 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₈H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 213.99 (C₁₆S); 171.14 (C₁₀O); 144.73 (C_{IV}); 143.56 (C_{IV}); 141.65 (C_{IV}); 129.99 (C_{aro}H); 127.66 (C_{aro}H); 127.47 (C_{aro}H); 127.25 (C_{aro}H); 126.56 (C_{aro}H); 119.64 (C_{aro}H); 119.47 (C_{aro}H); 83.70 (OC₄H); 80.94 (OC₁H); 69.96 (OC₁₇H₂); 51.17 (SC₂H); 44.85 (C₃H); 38.10 (C₉H₂); 37.36 (NC₁₁H); 13.76 (C₁₈H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2986, 1716, 1661, 1221, 1113, 1054

HRMS (EI+) calcd for C₂₂H₂₃NO₃S₂ 413.1119, found: 413.1116

II-C2g: Ethyl 4-(1,4-epoxy-3-(ethoxycarbonothioylthio)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxobutanoate


Following the general procedure D, the reaction was carried out with xanthate **Xa-4** (1.50 g, 6.00 mmol) and olefin **II-B2** (432 mg, 3.00 mmol). Total consumption of starting material took 5 mol% of dilauroyl peroxide. Purification by column chromatography (EP/AcOEt from 98/2 to 90/10) yielded the desired product as a 1:0.4 mixture of isomers as a yellowish oil (898 mg, 2.23 mmol, 76 %). The excess of the xanthate was recovered quantitatively.

Chemical Formula: C₁₉H₂₂O₅S₂

Molecular Weight: 394,50 g.mol⁻¹

Major product: *cis*-isomer:

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.39 – 7.34 (m, 2H, C₅H & C₈H); 7.29 – 7.22 (m, 2H, C₆H & C₇H); 5.32 (s, 1H, OC₁H); 5.10 (s, 1H, OC₄H); 4.66 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OC₁₆H₂); 4.22 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OC₁₃H₂); 3.88 (d, 1H, J = 8.0 Hz, SC₂H); 3.51 (s, 1H, C₁₁H₂); 3.49 (s, 1H, C₁₁H₂); 2.90 (d, 2H, J = 7.6 Hz, C₉H₂); 2.73 – 2.67 (m, 1H, C₃H); 1.44 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₇H₃); 1.30 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₄H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 213.86 (C₁₅S); 201.38 (C₁₂O); 166.84 (C₁₀O); 144.87 (C_{IV}); 143.31 (C_{IV}); 127.59 (C_{aro}H); 127.21 (C_{aro}H); 119.72 (C_{aro}H); 119.62 (C_{aro}H); 85.35 (OC₁H); 83.64 (OC₄H); 70.32 (OC₁₆H₂); 61.57 (OC₁₃H₂); 53.25 (SC₂H); 49.36 (C₁₁H₂); 44.47 (C₉H₂); 38.78 (C₃H); 14.10 (C₁₄H₃); 13.82 (C₁₇H₃)

Minor product: *trans*-isomer:

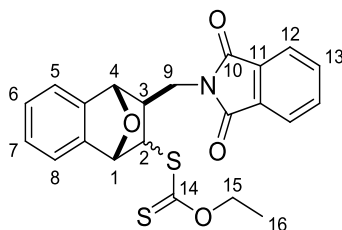
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.38 – 7.34 (m, 2H, C₅H & C₈H); 7.29 – 7.18 (m, 2H, C₆H & C₇H); 5.57 (d, 1H, J = 4.7 Hz, OC₁H); 5.10 (s, 1H, OC₄H); 4.69 – 4.59 (m, 2H, OC₁₆H₂); 4.22 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OC₁₃H₂); 3.97 (t, 1H, J = 4.4 Hz, SC₂H); 3.50 (s, 1H, C₁₁H₂); 3.50 (s, 1H, C₁₁H₂); 3.19 (dd, 1H, J₁ = 4.1 Hz, J₂ = 18.6 Hz, C₉H₂); 3.05 (dd, 1H, J₁ = 10.3 Hz, J₂ = 18.6 Hz, C₉H₂); 2.07 (ddd, 1H, J₁ = 3.9 Hz, J₂ = 4.4 Hz, J₃ = 10.3 Hz, C₃H); 1.41 (t, 3H, J = 6.6 Hz, C₁₇H₃); 1.30 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₄H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 213.84 (C₁₅S); 201.44 (C₁₂O); 166.83 (C₁₀O); 144.41 (C_{IV}); 141.59 (C_{IV}); 127.77 (C_{aro}H); 126.74 (C_{aro}H); 121.69 (C_{aro}H); 119.43 (C_{aro}H); 83.38 (OC₄H); 80.85 (OC₁H); 70.22 (OC₁₆H₂); 61.59 (OC₁₃H₂); 51.41 (SC₂H); 49.30 (C₁₁H₂); 46.91 (C₉H₂); 43.59 (C₃H); 14.10 (C₁₄H₃); 13.79 (C₁₇H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2985, 1748, 1720, 1223, 1112, 1053

HRMS (EI+) calcd for C₁₉H₂₂O₅S₂ 394.0909, found: 394.0895

II-C2h: O-ethyl S-1,4-epoxy-3-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl carbonodithioate



Following the general procedure D, the reaction was carried out with xanthate **Xa-8** (1.12 g, 4.00 mmol) and olefin **II-B2** (288 mg, 2.00 mmol). Total consumption of starting material took 15 mol% of dilauroyl peroxide. Purification by column chromatography (EP/AcOEt from 95/5 to 90/10) yielded the desired product as a 1:0.8 mixture of isomers as a white solid (648 mg, 1.52 mmol, 76 %). 71 % of the excess of the xanthate was recovered.

Chemical Formula: C₂₂H₁₉NO₄S₂

Molecular Weight: 425.52 g.mol⁻¹

Major product: *trans*-isomer:

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.91 -7.86 (m, 2H, C₁₂H); 7.77 – 7.72 (m, 2H, C₁₃H); 7.24 – 7.15 (m, 4H, C₅H, C₆H, C₇H & C₈H); 5.64 (d, 1H, J = 4.6 Hz, OC₁H) ; 5.28 (s, 1H, OC₄H); 4.70 – 4.64 (m, 2H, OC₁₅H₂); 4.22 (t, 1H, J = 4.4 Hz, SC₂H); 4.13 (dd, 1H, J₁ = 6.8 Hz, J₂ = 13.7 Hz, C₉H₂); 4.07 (dd, 1H, J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 13.7 Hz, C₉H₂); 2.06 (ddd, 1H, J₁ = 4.2 Hz, J₂ = 6.9 Hz, J₃ = 7.0 Hz, C₃H); 1.41 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₆H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 212.84 (C₁₄S); 168.41 (C₁₀O); 144.05 (C_{IV}); 142.01 (C_{IV}); 134.10 (2C, C₁₃H); 131.92 (C₁₁); 127.59 (C_{aro}H); 126.81 (C_{aro}H); 123.45 (2C, C₁₂H); 119.44 (C_{aro}H); 119.22 (C_{aro}H); 81.65 (OC₄H); 81.19 (OC₁H); 70.43 (OC₁₅H₂); 49.89 (SC₂H); 47.75 (C₃H); 40.65 (C₉H₂); 13.75 (C₁₅H₃)

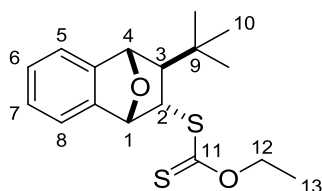
Minor product: *cis*-isomer:

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.91 -7.86 (m, 2H, C₁₂H); 7.77 – 7.72 (m, 2H, C₁₃H); 7.36 (d, 1H J = 7.0 Hz, C_{aro}H); 7.28 – 7.27 (m, 1H, C_{aro}H); 7.24 – 7.15 (m, 2H, C₆H & C₇H); 5.37 (s, 1H, OC₁H) ; 5.27 (s, 1H, OC₄H); 4.65 – 4.59 (m, 2H, OC₁₅H₂); 3.98 (d, 1H, J = 7.9 Hz, SC₂H); 3.98 (dd, 1H, J₁ = 11.4 Hz, J₂ = 13.4 Hz, C₉H₂); 3.82 (dd, 1H, J₁ = 3.9 Hz, J₂ = 13.5 Hz, C₉H₂); 2.66 (ddd, 1H, J₁ = 3.9 Hz, J₂ = 8.0 Hz, J₃ = 11.6 Hz, C₃H); 1.46 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₆H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 212.84 (C₁₄S); 168.37 (C₁₀O); 144.30 (C_{IV}); 143.76 (C_{IV}); 134.17 (2C, C₁₃H); 132.00 (C₁₁); 127.43 (C_{aro}H); 127.24 (C_{aro}H); 123.45 (2C, C₁₂H); 121.98 (C_{aro}H); 119.77 (C_{aro}H); 85.11 (OC₁H); 81.65 (OC₄H); 70.14 (OC₁₅H₂); 52.86 (SC₂H); 43.02 (C₃H); 39.50 (C₉H₂); 13.80 (C₁₅H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2987, 2939, 1775, 1741, 1721, 1393, 1224, 1052

HRMS (EI+) calcd for C₂₂H₁₉NO₄S₂ 425.0755, found: 425.0736

II-C2i: O-ethyl S-1,4-epoxy-3-tert-butyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl carbonodithioate


Following the general procedure D, the reaction was carried out with xanthate **Xa-9** (1.07 g, 6.00 mmol) and olefin **II-B2** (432 mg, 3.00 mmol). Total consumption of starting material took 20 mol% of dilauroyl peroxide. Purification by column chromatography (EP/AcOEt from 100/0 to 99/1) yielded the desired product as a yellowish oil (780 mg, 2.42 mmol, 80 %). 86 % of the excess of the xanthate was recovered.

Chemical Formula: C₁₇H₂₂O₂S₂

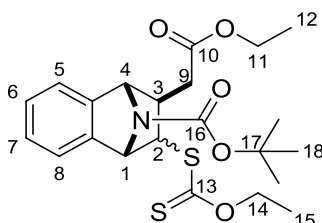
Molecular Weight: 322.49 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.30 – 7.28 (m, 1H, C_{aro}H); 7.23 – 7.15 (m, 3H, C_{aro}H, C₆H & C₇H); 5.61 (d, 1H, J = 4.6 Hz, OC₁H); 5.54 (s, 1H, OC₄H); 4.67 (dq, 2H, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 7.1 Hz, OC₁₂H₂); 4.15 (t, 1H, J = 5.0 Hz, SC₂H); 1.45 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₃H₃); 1.30 (d, 1H, J = 5.5 Hz, C₃H); 1.05 (s, 9H, C₉(C₁₀H₃)₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 213.97 (C₁₁S); 146.07 (C_{IV}); 142.66 (C_{IV}); 127.26 (C_{aro}H); 126.27 (C_{aro}H); 122.36 (C_{aro}H); 118.11 (C_{aro}H); 81.03 (OC₁H); 80.71 (OC₄H); 70.01 (C₉); 57.70 (OC₁₂H₂); 47.80 (C₃H); 33.00 (SC₂H); 28.14 (3C, C₉(C₁₀H₃)₃); 13.83 (C₁₃H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2961, 1740, 1461, 1211, 1112, 1058

HRMS (EI+) calcd for C₁₇H₂₂O₂S₂ 322.1061, found: 322.1075

II-C4a: O-tert-butyl N,N-(2-(ethoxycarbonothioylthio)- 3-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1,4-diyl) carbamate


Following the general procedure D, the reaction was carried out with xanthate **Xa-5** (208 mg, 1.00 mmol) and olefin **II-C3** (114 mg, 0.47 mmol). Total consumption of starting material took 15 mol% of dilauroyl peroxide. Purification by column chromatography (EP/AcOEt from

Chemical Formula: C₂₁H₂₇NO₄S₂**Molecular Weight:** 421.57 g.mol⁻¹**Major product: cis-isomer:**

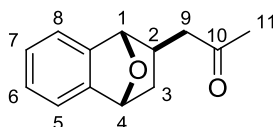
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.39 – 7.34 (m, 2H, C₅H & C₈H); 7.22 – 7.14 (m, 2H, C₆H & C₇H); 5.09 (bs, 1H, C₁H); 4.81 (bs, 1H, C₄H); 4.65 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OC₁₃H₂); 3.81 – 3.76 (m, 1H, SC₂H); 2.85 – 2.72 (m, 2H, C₉H₂); 2.64 – 2.58 (m, 1H, C₃H); 2.21 (s, 3H, C₁₁H₃); 1.44 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₄H₃); 1.33 (s, 9H, C₁₆(C₁₇H₃)₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 213.72 (C₁₂S); 155.58 (C₁₅O); 127.36(C_{aro}H); 126.94 (C_{aro}H); 80.65 (C₁₆); 70.21 (OC₁₃H₂); 44.86 (C₉H₂); 39.33 (C₃H); 30.35 (C₁₁H); 28.13 (C₁₆(C₁₇H₃)₃); 13.81 (C₁₄H₃)

Minor product: trans-isomer:

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.39 – 7.34 (m, 2H, C₅H & C₈H); 7.22 – 7.14 (m, 2H, C₆H & C₇H); 5.33 (bs, 1H, C₁H); 4.88 (bs, 1H, C₄H); 4.67 – 4.59 (m, 2H, OC₁₃H₂); 4.00 (t, 1H, J = 4.5 Hz, SC₂H); 3.05 – 2.93 (m, 2H, C₉H₂); 2.20 (s, 3H, C₁₁H₃); 1.99 – 1.94 (m, 1H, C₃H); 1.42 (t, 3H, J = 7.2 Hz, C₁₄H₃); 1.39 (s, 9H, C₁₆(C₁₇H₃)₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 206.76 (C₁₂S); 155.82 (C₁₅O); 127.52(C_{aro}H); 126.43 (C_{aro}H); 80.71 (C₁₆); 70.16 (OC₁₃H₂); 44.06 (C₉H₂); 30.23 (C₁₁H); 28.18 (3C, C₁₆(C₁₇H₃)₃); 13.78 (C₁₄H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2981, 2933, 1718, 1223, 1112, 1052**HRMS** (EI+) calcd for C₁₈H₂₂NO₃ 300.1600, found: 300.1608 (loss of the O-ethylcarbonodithioate)**II-C10: 1,4-epoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-(2-oxopropyl)naphthalene**

A solution of compound **II-C2a** (54 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) and TTMSS (59 μL, 0.20 mmol, 1.2 eq.) in a 1 : 1 mixture of toluene and cyclohexene (1.7 mL) was refluxed under a nitrogen atmosphere for 10 min. AIBN (4.2 mg, 15 mol%) was then added to the reaction mixture. After 1 h at reflux temperature, AIBN (2.9 mg, 10 mol%) was then added to the reaction mixture. After 1 h, the solvent was evaporated and the crude residue was purified by column chromatography (EP/diethyl ether: 95/5). The desired product was obtained was a white solid (18.8 mg, 0.093 mmol, 55 %).

Chemical Formula: C₁₃H₁₄O₂**Molecular Weight:** 202.2491 g.mol⁻¹**RMN ¹H** (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz):

Partie expérimentale

7.31 – 7.29 (m, 1H, C_{aro}H); 7.22 – 7.20 (m, 1H, C_{aro}H); 7.16 – 7.14 (m, 2H, C₆H & C₇H); 5.35 (d, 1H, J = 4.9 Hz, OC₄H); 5.03 (s, 1H, OC₁H); 2.82 (dd, 1H, J₁ = 8.1 Hz, J₂ = 18.0 Hz, C₉H₂); 2.70 (dd, 1H, J = 6.7 Hz, J₂ = 17.8 Hz, C₉H₂); 2.19 – 2.13 (m, 1H, C₂H); 2.18 (s, 3H, C₁₁H₃); 1.71 (dd, 1H, J₁ = 8.1 Hz, J₂ = 11.7 Hz, C₃H₂); 1.57 – 1.52 (m, 1H, C₃H₂)

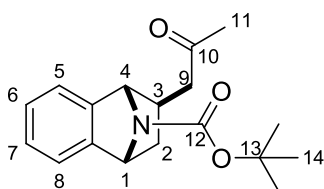
RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz):

207.96 (C₁₀O); 145.50 (C_{IV}); 145.07 (C_{IV}); 126.57 (2C, C₆H & C₇H); 119.17 (C_{aro}H); 118.71 (C_{aro}H); 82.85 (OC₁H); 79.26 (OC₄H); 48.72 (C₉H₂); 35.23 (C₁₁H₃); 34.49 (C₃H₂); 30.23 (C₂H)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2942, 1719; 1461, 1407, 1356

HRMS (EI+) calcd for C₁₃H₁₄O₂ 202.0994, found: 202.0997

II-C12: *O-tert-butyl-N,N*-(2-(2-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1,4-diyl) carbamate



To a solution of compound **II-C4b** (380 mg, 0.90 mmol, 1.0 eq.) and NiCl₂ (5.36 g, 22.6 mmol, 25 eq.) in EtOH (160 mL) at 0 °C under a nitrogen atmosphere was added a solution of NaBH₄ (1.71 g, 45.1 mmol, 50 eq.) in EtOH (22 mL) dropwise. After 18 h of stirring at room temperature, the reaction mixture was filtrated over celite (DCM). The solvent was evaporated under reduced pressure and water was added. The water layer was then extracted three times with DCM. The organic layer was dried with NaCl_{aq} (sat), MgSO₄ and was evaporated. The crude residue was purified by column chromatography (EP/AcOEt: from 95/5 to 75/25). The desired product was obtained as a mixture with the two corresponding alcohols was a white solid (225 mg, 0.75 mmol, 83 %).

Chemical Formula: C₁₈H₂₃NO₃

Molecular Weight: 301.38 g.mol⁻¹

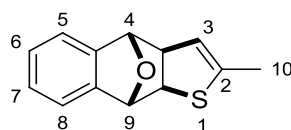
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz):

7.94 – 7.27 (m, 1H, C_{aro}H); 7.22 – 7.20 (m, 1H, C_{aro}H); 7.13 – 7.11 (m, 2H, C₆H & C₇H); 5.07 (bs, 1H, OC₄H); 4.80 (bs, 1H, OC₁H); 2.85 – 2.76 (m, 1H, C₉H₂); 2.68 (dd, 1H, J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 17.8 Hz, C₉H₂); 2.17 (s, 3H, C₁₁H₃); 2.10 (dddd, 1H, J₁ = 4.6 Hz; J₂ = 7.2 Hz; J₃ = 7.3 Hz; J₄ = 7.4 Hz; C₂H); 1.66 – 1.57 (m, 2H, C₃H₂); 1.35 (s, 9H, C₁₃(C₁₄H₃)₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz):

126.44 (2C, C₆H & C₇H); 80.06 (C₁₃O); 48.67 (C₉H₂); 30.30 (C₁₁H₃); 28.23 (3C, C₁₃(C₁₄H₃)₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2978, 2933, 1710, 1367, 1167

II-C17: 4,9-epoxy-2-methyl-3a,4,9,9a-tetrahydronaphtho[2,3-b]thiophene

To a degazed solution of compound **II-C2acis** (150 mg, 0.47 mmol, 1.0 eq.) in a 1 : 1 mixture of EtOH and diethyl ether (4.5 mL) was added ethylenediamine (125 μ L, 1.86 mmol, 4 eq.). After 1 h of stirring at room temperature, water was added. The water layer was extracted three times with DCM. The organic layer was washed with HCl (1M), dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude residue was then dissolved in degazed toluene (13.5 mL) and PTSA (3 mg) was added to the reaction mixture. After 6 h at 40 $^\circ\text{C}$, water was added. The water layer was extracted three times with diethyl ether. The organic layer was dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Purification by column chromatography (EP/Acetone: from 98/2 to 90/10) yielded the desired product as a white solid (80 mg, 0.37 mmol, 79 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{OS}$

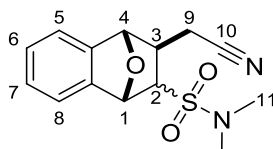
Molecular Weight: 216.30 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 7.27 – 7.24 (m, 2H, C_5H & C_8H); 7.20 – 7.15 (m, 2H, C_6H & C_7H); 5.30 (s, 1H, OC_9H); 5.20 (OC_4H); 5.18 (C_3H); 3.89 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, SC_{9a}H); 3.42 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, C_{3a}H); 1.97 (s, 3H, C_{10}H_3)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 145.22 (C_{IV}); 144.00 (C_{IV}); 141.15 (C_2); 127.26 (C_{aroH}); 127.00 (C_{aroH}); 119.59 (C_{aroH}); 119.32 (C_{aroH}); 116.19 (C_3H); 86.49 (OC_9H); 84.10 (OC_4H); 59.04 (C_{3a}H); 53.90 (SC_{9a}H); 16.63 (C_{10}H_3)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 3413, 2918, 2855, 1720, 1640, 1512, 1460

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{OS}$ 216.0609, found: 216.0610

II-C21a: *N,N*-dimethyl-(3-(cyanomethyl)-1,4-epoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl) sulfonamide

Following the general procedure E, the reaction was carried out with xanthate **II-C2c** (152 mg, 0.50 mmol), calcium hypochlorite (4.9 g, 35 mmol, 70 eq.) and dimethylamine (40% in

Partie expérimentale

water, 920 μL , 10 eq.). Recrystallization yielded the desired product as 1 : 0.7 a mixture of isomers a white solid (222 mg, 0.38 mmol, 76 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Molecular Weight: 292.35 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Major product: *cis*-isomer

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 7.40 – 7.39 (m, 1H, $\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 7.30 – 7.25 (m, 3H, $\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$, C_6H & C_7H); 5.53 (s, 1H, OC_1H); 5.47 (s, 1H, OC_4H); 3.29 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, SC_2H); 3.26 (dd, 1H, $J_1 = 3.6$ Hz, $J_2 = 17.0$ Hz, C_9H_2); 3.03 (dd, 1H, $J_1 = 12.6$ Hz, $J_2 = 17.0$ Hz, C_9H_2); 3.00 (s, 6H, $\text{N}(\text{C}_{10}\text{H}_3)_2$); 2.54 (ddd, 1H, $J_1 = 3.6$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, $J_3 = 12.7$ Hz, C_3H)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 143.36 (C_{IV}); 143.22 (C_{IV}); 128.09 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 127.91 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 120.57 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 119.03 (C_{10}N); 118.58 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 82.74 (OC_4H); 80.50 (OC_1H); 63.34 (SC_2H); 41.19 (C_3H); 37.71 (2C, $\text{N}(\text{C}_{10}\text{H}_3)_2$); 18.36 (C_9H_2)

Minor product: *trans*-isomer

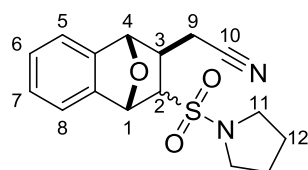
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 7.46 – 7.44 (m, 1H, $\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 7.36 – 7.33 (m, 1H, $\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 7.30 – 7.25 (m, 2H, C_6H & C_7H); 5.56 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz, OC_1H); 5.20 (s, 1H, OC_4H); 3.59 (t, 1H, $J = 4.3$ Hz, SC_2H); 2.86 (s, 6H, $\text{N}(\text{C}_{10}\text{H}_3)_2$); 2.80 (dd, 1H, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 16.9$ Hz, C_9H_2); 2.73 (dd, 1H, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 16.9$ Hz, C_9H_2); 2.54 (ddd, 1H, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, $J_3 = 7.6$ Hz, C_3H)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 143.29 (C_{IV}); 140.33 (C_{IV}); 128.15 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 127.54 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 122.76 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 119.25 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 117.68 (C_{10}N); 83.90 (OC_4H); 80.42 (OC_1H); 65.07 (SC_2H); 41.64 (C_3H); 37.11 (2C, $\text{N}(\text{C}_{10}\text{H}_3)_2$); 21.98 (C_9H_2)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 2958, 1730, 1263, 1219

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 292.0882, found: 292.0877

II-C21b:3-(cyanomethyl)-1,4-epoxy-2-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene



Following the general procedure E, the reaction was carried out with xanthate **II-C2c** (105 mg, 0.34 mmol), calcium hypochlorite (3.7 g, 26 mmol, 75 eq.) and pyrrolidine (290 μL , 10 eq.). Recrystallization yielded the desired product as a 1 : 0.77 mixture of isomers as a white solid (70 mg, 0.21 mmol, 62 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Molecular Weight: 318.39 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Major product: *cis*-isomer

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 7.41 – 7.39 (m, 1H, C_{aroH}); 7.32 – 7.27 (m, 3H, C_{aroH} , C_6H & C_7H); 5.60 (s, 1H, OC_1H); 5.48 (s, 1H, OC_4H); 3.52 – 3.42 (m, 4H, NC_{11}H_2); 3.32 – 3.29 (m, 1H, SC_2H); 3.27 (dd, 1H, $J_1 = 3.7$ Hz, $J_2 = 17.0$ Hz, C_9H_2); 3.05 (dd, 1H, $J_1 = 12.5$ Hz, $J_2 = 17.0$ Hz, C_9H_2); 2.57 – 2.48 (m, 1H, C_3H); 2.02 – 1.98 (m, 4H, C_{12}H_2)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 143.47 (C_{IV}); 143.41 (C_{IV}); 128.06 (C_{aroH}); 127.89 (C_{aroH}); 120.53 (C_{aroH}); 119.17 (C_{10}N); 118.74 (C_{aroH}); 83.01 (OC_4H); 80.90 (OC_1H); 64.67 (SC_2H); 48.15 (2C, NC_{11}H_2); 41.13 (C_3H); 26.01 (2C, C_{12}H_2); 18.23 (C_9H_2)

Minor product: *trans*-isomer

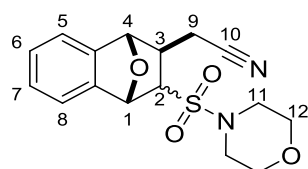
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 7.47 – 7.45 (m, 1H, C_{aroH}); 7.36 – 7.34 (m, 1H, C_{aroH}); 7.32 – 7.27 (m, 2H, C_6H & C_7H); 5.48 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz, OC_1H); 5.21 (s, 1H, OC_4H); 3.60 (t, 1H, $J = 4.7$ Hz, SC_2H); 3.32 – 3.29 (m, 4H, NC_{11}H_2); 2.80 (dd, 1H, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 16.0$ Hz, C_9H_2); 3.05 (dd, 1H, $J_1 = 6.4$ Hz, $J_2 = 16.0$ Hz, C_9H_2); 2.57 – 2.48 (m, 1H, C_3H); 1.91 – 1.88 (m, 4H, C_{12}H_2)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 143.41 (C_{IV}); 140.40 (C_{IV}); 128.17 (C_{aroH}); 127.54 (C_{aroH}); 122.74 (C_{aroH}); 119.27 (C_{aroH}); 117.66 (C_{10}N); 83.90 (OC_4H); 80.37 (OC_1H); 66.33 (SC_2H); 47.73 (2C, NC_{11}H_2); 41.65 (C_3H); 25.77 (2C, C_{12}H_2); 22.07 (C_9H_2)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 2979, 1726, 1332, 1148

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 318.1038, found: 318.1037

II-C21c:3-(cyanomethyl)-1,4-epoxy-2-(*N*-morpholinosulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene



Following the general procedure E, the reaction was carried out with xanthate **II-C2c** (105 mg, 0.34 mmol), calcium hypochlorite (3.7 g, 26 mmol, 75 eq.) and morpholine (310 μL , 10 eq.). Recrystallization yielded the desired product as a 1 : 0.3 mixture of isomers as a white solid (76 mg, 0.22 mmol, 64 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

Molecular Weight: 334.39 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Major product: *cis*-isomer

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 7.42 – 7.40 (m, 1H, C_{aroH}); 7.37 – 7.24 (m, 3H, C_{aroH} , C_6H & C_7H); 5.52 (s, 1H, OC_1H); 5.50 (s, 1H, OC_4H); 3.84 – 3.74 (m, 4H, NC_{11}H_2); 3.47 – 3.38 (m, 4H, OC_{12}H_2); 3.28 (dd, 1H, $J_1 = 3.5$ Hz, $J_2 = 16.8$ Hz, C_9H_2); 3.24 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, SC_2H); 3.02 (dd, 1H, $J_1 = 12.6$ Hz, $J_2 = 16.9$ Hz, C_9H_2); 2.57 (ddd, 1H, $J_1 = 3.5$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, $J_3 = 12.6$ Hz, C_3H)

Partie expérimentale

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 143.21 (C_{IV}); 143.06 (C_{IV}); 128.23 (C_{aroH}); 128.04 (C_{aroH}); 120.72 (C_{aroH}); 118.90 ($\text{C}_{10\text{N}}$); 118.52 (C_{aroH}); 82.73 (OC_4H); 80.45 (OC_1H); 66.82 (2C, NC_{11}H_2); 64.03 (SC_2H); 46.26 (2C, OC_{12}H_2); 41.26 (C_3H); 18.44 (C_9H_2)

Minor product: *trans*-isomer

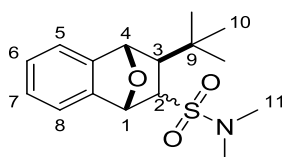
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 7.45 – 7.43 (m, 1H, C_{aroH}); 7.37 – 7.24 (m, 3H, C_{aroH} , C_6H & C_7H); 5.57 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, OC_1H); 5.25 (s, 1H, OC_4H); 3.69 – 3.67 (m, 4H, NC_{11}H_2); 3.54 (t, 1H, $J = 4.4$ Hz, SC_2H); 3.28 – 3.25 (m, 4H, OC_{12}H_2); 2.79 – 2.77 (m, 2H, C_9H_2); 2.45 (ddd, 1H, $J_1 = 4.2$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, $J_3 = 7.6$ Hz, C_3H)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 143.38 (C_{IV}); 140.11 (C_{IV}); 128.32 (C_{aroH}); 127.60 (C_{aroH}); 122.68 (C_{aroH}); 119.38 (C_{aroH}); 117.59 ($\text{C}_{10\text{N}}$); 83.77 (OC_4H); 80.32 (OC_1H); 66.63 (2C, NC_{11}H_2); 65.84 (SC_2H); 45.74 (2C, OC_{12}H_2); 41.67 (C_3H); 21.99 (C_9H_2)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 2961, 1727, 1220, 1051

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 334.0987, found: 334.0991

II-C21e: *N,N*-dimethyl-(3-(*tert*-butyl)-1,4-epoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl) sulfonamide



Following the general procedure E, the reaction was carried out with xanthate **II-C2i** (120 mg, 0.37 mmol), calcium hypochlorite (5.3 g, 37 mmol, 100 eq.) and dimethylamine (40% in water, 470 μL , 10 eq.). Recrystallization yielded the desired product as a 1 : 0.6 mixture of isomers as a white solid (70 mg, 0.23 mmol, 60 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$

Molecular Weight: 309.42 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Major product: *trans*-isomer

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 7.45 – 7.43 (m, 1H, C_{aroH}); 7.28 – 7.15 (m, 3H, C_{aroH} , C_6H & C_7H); 5.45 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, OC_1H); 5.30 (s, 1H, OC_4H); 3.81 (t, 1H, $J = 4.7$ Hz, SC_2H); 2.75 (s, 6H, $\text{N}(\text{C}_{11}\text{H}_3)_2$); 1.95 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, C_2H_2); 1.05 (s, 9H, $\text{C}_9(\text{C}_{10}\text{H}_3)_3$)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 145.90 (C_{IV}); 141.89 (C_{IV}); 127.53 (C_{aroH}); 126.46 (C_{aroH}); 123.08 (C_{aroH}); 118.24 (C_{aroH}); 82.51 (OC_1H); 80.08 (OC_4H); 62.90 (SC_2H); 55.38 (C_3H); 36.98 (2C, $\text{N}(\text{C}_{11}\text{H}_3)_2$); 32.53 (C_9); 28.48 (3C, $\text{C}_9(\text{C}_{10}\text{H}_3)_3$)

Minor product: *cis*-isomer

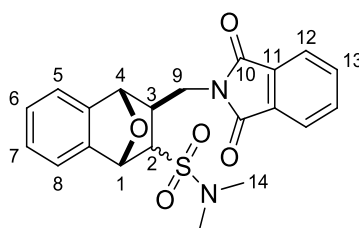
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 7.28 – 7.15 (m, 4H, C_5H , C_6H , C_7H & C_8H); 5.51 (s, 1H, OC_1H); 5.44 (s, 1H, OC_4H); 3.39 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, SC_2H); 3.02 (s, 6H, $\text{N}(\text{C}_{11}\text{H}_3)_2$); 2.12 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, C_2H_2); 1.28 (s, 9H, $\text{C}_9(\text{C}_{10}\text{H}_3)_3$)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 147.39 (C_{IV}); 143.46 (C_{IV}); 127.58 (C_{aroH}); 126.77 (C_{aroH}); 118.88 (C_{aroH}); 118.69 (C_{aroH}); 81.70 (OC_1H); 81.23 (OC_4H); 65.90 (SC_2H); 59.85 (C_3H); 37.97 (2C, $\text{N}(\text{C}_{11}\text{H}_3)_2$); 33.35 (C_9); 29.65 (3C, $\text{C}_9(\text{C}_{10}\text{H}_3)_3$)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 2963, 1729, 1350, 1327, 1144

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ 309.1399, found: 309.1385

II-C21f: *N,N*-dimethyl-3-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-1,4-epoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl) sulfonamide



Following the general procedure E, the reaction was carried out with xanthate **II-C2h** (106 mg, 0.25 mmol), calcium hypochlorite (1.79 g, 12.5 mmol, 50 eq.) and dimethylamine (40% in water, 32 μL , 1.0 eq.). Recrystallization yielded the desired product as a 1 : 0.4 mixture of isomers as a white solid (58 mg, 0.15 mmol, 59 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$

Molecular Weight: 412.46 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Major product: *cis*-isomer

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 7.91 -7.86 (m, 2H, C_{12}H); 7.77 – 7.74 (m, 2H, C_{13}H); 7.42 – 7.40 (m, 1H, C_{aroH}); 7.32 – 7.30 (m, 1H, C_{aroH}); 7.28 – 7.21 (m, 1H, C_{aroH}); 7.21 – 7.13 (m, 1H, C_{aroH}); 5.49 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz, OC_1H); 5.37 (s, 1H, OC_4H); 4.05 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz, C_9H_2); 3.94 (t, 1H, $J = 4.5$ Hz, SC_2H); 2.68 (s, 6H, $\text{N}(\text{C}_{14}\text{H}_3)_2$); 2.53 (ddd, 1H, $J_1 = 4.3$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, $J_3 = 6.4$ Hz, C_3H)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 168.63 (C_{10}O); 144.18 (C_{IV}); 140.91 (C_{IV}); 134.24 (2C, C_{13}H); 131.86 (C_{11}); 127.78 (C_{aroH}); 127.02 (C_{aroH}); 123.36 (2C, C_{12}H); 122.58 (C_{aroH}); 119.02 (C_{aroH}); 83.00 (OC_4H); 79.88 (OC_1H); 63.16 (SC_2H); 44.77 (C_3H); 40.43 (C_9H_2); 37.08 (2C, $\text{N}(\text{C}_{14}\text{H}_3)_2$)

Minor product: *trans*-isomer

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 7.91 -7.86 (m, 2H, C_{12}H); 7.77 – 7.74 (m, 2H, C_{13}H); 7.32 – 7.30 (m, 1H, C_{aroH}); 7.28 – 7.21 (m, 2H, C_{aroH}); 7.21 – 7.13 (m, 1H, C_{aroH}); 5.62 (s, 1H, OC_1H); 5.32 (s, 1H, OC_4H); 4.37 – 4.29 (m, 2H, C_9H_2); 3.42 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, SC_2H); 3.04 (s, 6H, $\text{N}(\text{C}_{14}\text{H}_3)_2$); 2.62 (ddd, 1H, $J_1 = 6.1$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz, $J_3 = 8.7$ Hz, C_3H)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 168.42 (C_{10}O); 144.11 (C_{IV}); 143.60 (C_{IV}); 134.14 (2C, C_{13}H); 131.96 (C_{11}); 127.61 (C_{aroH}); 127.39 (C_{aroH}); 123.45 (2C, C_{12}H); 120.00 (C_{aroH}); 118.67

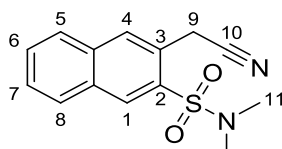
Partie expérimentale

(C_{aro}H); 81.63 (OC₄H); 80.32 (OC₁H); 63.90 (SC₂H); 43.84 (C₃H); 37.78 (C₉H₂); 37.69 (2C, N(C₁₄H₃)₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2929, 2856, 1775, 1720, 1395

HRMS (EI+) calcd for C₂₁H₂₀N₂O₅S 412.1093, found: 412.1108

II-C22a: *N,N*-dimethyl-(3-(cyanomethyl)naphthalen-2-yl) sulfonamide



Following the general procedure F, the reaction was carried out with sulfonamide **II-C21a** (14.0 mg, 4.8*10⁻² mmol). Purification by column chromatography (EP/Acetone: 90/10) yielded the desired product as a white solid (11.6 mg, 4.0 mmol, 83 %).

Chemical Formula: C₁₄H₁₄N₂O₂S

Molecular Weight: 274.34 g.mol⁻¹

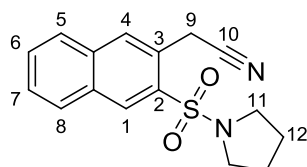
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 8.57 (s, 1H, C₁H); 8.14 (s, 1H, C₄H); 7.98 (d, 1H, J = 8.0 Hz, C_{aro}H); 7.94 (d, 1H, J = 8.1 Hz, C_{aro}H); 7.73 – 7.69 (m, 1H, C_{aro}H); 7.68 – 7.63 (m, 1H, C_{aro}H); 4.33 (s, 2H, C₉H₂); 2.86 (s, 6H, N(C₁₁H₃)₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 134.89 (SC₂); 132.74 (C₁H); 132.38 (C_{IV}H); 131.30 (C_{IV}H); 130.51 (C₄H); 129.88 (C_{aro}H); 128.97 (C_{aro}H); 128.17 (C_{aro}H); 127.65 (C_{aro}H); 124.53 (C_{IV}); 117.38 (C₁₀N); 36.65 (2C, N(C₁₁H₃)₂); 21.60 (C₉H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2960, 1727, 1220

HRMS (EI+) calcd for C₁₄H₁₄N₂O₂S 274.0776, found: 274.0775

II-C22b: 3-(cyanomethyl)-2-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)-naphthalene



Following the general procedure F, the reaction was carried out with sulfonamide **II-C21b** (19.0 mg, 6.0*10⁻² mmol). Purification by column chromatography (EP/Acetone: 90/10) yielded the desired product as a white solid (13.3 mg, 4.4 mmol, 73 %).

Chemical Formula: C₁₆H₁₆N₂O₂S

Molecular Weight: 300.38 g.mol⁻¹

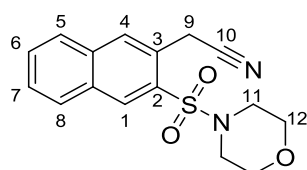
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 8.57 (s, 1H, C_1H); 8.13 (s, 1H, C_4H); 7.97 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, $\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 7.93 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, $\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 7.72 – 7.68 (m, 1H, $\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 7.66 – 7.62 (m, 1H, $\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 4.37 (s, 2H, C_9H_2); 3.36 – 3.33 (m, 4H, $\text{N}(\text{C}_{11}\text{H}_2)_2$); 1.99 – 1.95 (m, 4H, C_{12}H_2)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 134.82 (C_{IV}); 133.76 (C_{IV}); 132.02 (C_1H); 131.38 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 130.36 (C_4H); 129.75 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 129.02 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 128.07 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 127.62 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 124.56 (SC_2); 117.56 (C_{10}N); 47.35 (2C, $\text{N}(\text{C}_{11}\text{H}_2)_2$); 25.61 (2C, C_{12}H_2); 21.56 (C_9H_2)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 2929, 1558, 1550, 1543, 1336, 1323, 1163, 1155

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 300.0932, found: 300.0937

II-C22c: 3-(cyanomethyl)-2-(N-morpholinosulfonyl)-naphthalene



Following the general procedure F, the reaction was carried out with sulfonamide **II-C21c** (17.0 mg, $5.1 \cdot 10^{-2}$ mmol). Purification by column chromatography (EP/Acetone: 85/15) yielded the desired product as a white solid (10.7 mg, 3.4 mmol, 66 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Molecular Weight: 316.38 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

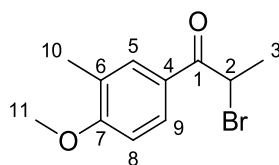
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 8.58 (s, 1H, C_1H); 8.17 (s, 1H, C_4H); 7.99 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, $\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 7.95 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, $\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 7.75 – 7.71 (m, 1H, $\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 7.69 – 7.65 (m, 1H, $\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 4.36 (s, 2H, C_9H_2); 3.78 – 3.75 (m, 4H, $\text{N}(\text{C}_{11}\text{H}_2)_2$); 3.25 – 3.22 (m, 4H, $\text{O}(\text{C}_{12}\text{H}_2)_2$)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 135.01 (C_{IV}); 133.34 (C_1H); 131.40 (C_{IV}); 131.23 (C_{IV}); 130.69 (C_4H); 130.15 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 129.01 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 128.35 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 127.69 ($\text{C}_{\text{aro}}\text{H}$); 124.40 (SC_2); 117.49 (C_{10}N); 66.06 (2C, $\text{N}(\text{C}_{11}\text{H}_2)_2$); 45.08 (2C, $\text{O}(\text{C}_{12}\text{H}_2)_2$); 21.63 (C_9H_2)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 2926, 2857, 1559, 1546, 1343, 1164

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 316.0882, found: 316.0883

Synthèse Totale du Flossonol

III-B3: 2-bromo-1-(4-methoxy-3-methylphenyl)propan-1-one


2-methylanisole (4.92 g, 40.3 mmol, 1.0 eq.) in distilled dichloroethane (100 mL) was cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere and 2-bromopropionyl bromide (5.1 mL, 48.4 mmol, 1.2 eq.) was added. Aluminium trichloride (8.06 g, 60.45 mmol, 1.5 eq.) was then added portionwise and the solution stirred for 10 min at 0°C then 3 h at RT. Ice (100 g) was added to the reaction mixture which was extracted three times with DCM. The combined organic layers were washed with NaHCO₃ (sat. aq.), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude was triturated with pentane (50 mL) and filtrated. The desired product was obtained as a white solid (8.49 g, 33.0 mmol, 82 %)

Chemical Formula: C₁₁H₁₃BrO₂

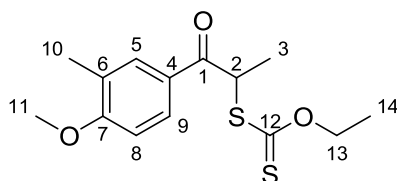
Molecular Weight: 257.12 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.90 (dd, 1H, J₁ = 2.3 Hz, J₂ = 8.6 Hz, C₉H); 7.84 (d, 1H, J = 2.0 Hz, C₅H); 6.87 (d, 1H, J = 8.6 Hz, C₈H); 5.28 (q, 1H, J = 6.6 Hz, C₂H); 3.91 (s, 3H, OC₁₁H₃); 2.26 (s, 3H, C₁₀H₃); 1.88 (d, 3H, J = 6.6 Hz, C₃H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 192.26 (C₁O); 162.24 (OC₇); 131.50 (C₅H); 129.13 (C₉H); 127.16 (C_{IV}); 126.30 (C_{IV}); 109.35 (C₈); 55.58 (OC₁₁H₃); 41.48 (C₂H); 20.30 (C₃H₃); 16.28 (C₁₀H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2962, 2840, 1682, 1602, 1258

HRMS (EI+) calcd for: C₁₁H₁₃BrO₂ 256.0099, found: 256.0097

III-B2: O-ethyl S-1-(4-methoxy-3-methylphenyl)-1-oxopropan-2-yl carbonodithioate


To a solution of compound **III-B3** (6.38 g, 24.8 mmol, 1.0 eq.) in acetone (50 mL) at 0 °C under a nitrogen atmosphere was added potassium O-ethylxanthate (4.77 g, 29.8 mmol, 1.2 eq.) portionwise. The mixture was stirred for 60 min and evaporated to dryness under reduced pressure. Water was added and the mixture was extracted three times with DCM.

The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The desired product was obtained as a colorless oil (7.35 g, 24.7 mmol, 99%)

Chemical Formula: C₁₄H₁₈O₃S₂

Molecular Weight: 298.42 g.mol⁻¹

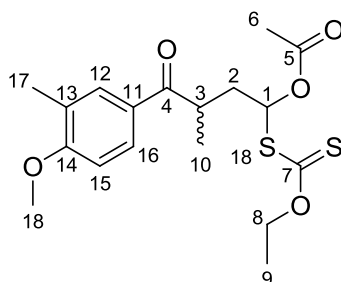
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.90 (dd, 1H, J₁ = 2.3 Hz, J₂ = 8.6 Hz, C₉H); 7.83 (d, 1H, J = 2.3 Hz, C₅H); 6.86 (d, 1H, J = 8.6 Hz, C₈H); 5.45 (q, 1H, J = 7.1 Hz, C₂H); 4.62 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OC₁₃H₂); 3.90 (s, 3H, OC₁₁H₃); 2.24 (s, 3H, C₁₀H₃); 1.60 (d, 3H, J = 7.1 Hz, C₃H₃); 1.37 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₄H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 213.26 (C₁₂S); 195.56 (C₁O); 162.26 (OC₇); 131.22 (C₅H); 128.84 (C₉H); 127.25 (C_{IV}); 127.09 (C_{IV}); 109.35 (C₈); 70.46 (OC₁₃H₂); 55.54 (OC₁₁H₃); 49.72 (C₂H); 17.34 (C₃H₃); 16.27 (C₁₀H₃); 13.69 (C₁₄H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2933, 2839, 1677, 1602, 1256, 1225, 1055

HRMS (EI+) calcd for C₁₄H₁₈O₃S₂ 298.0697, found: 298.0695

III-B4: 1-(ethoxycarbonothioylthio)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-3-methyl-4-oxobutyl acetate



Following the general procedure D, the reaction was carried out with xanthate **III-B2** (596 mg, 2.00 mmol) and vinyl pivalate (690 mg, 8.00 mmol). Total consumption of starting material took 20 %mol of dilauroyl peroxide. Purification by two column chromatographies (EP/AcOEt: from 100/0 to 90/10 then Pentane/diethyl ether: from 100/0 to 0/100) yielded the desired product as a slightly yellow oil in a 1 : 1 mixture of diastereoisomers (506 mg, 1.32 mmol, 66 %).

Chemical Formula: C₁₈H₂₄O₅S₂

Molecular Weight: 384.51 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.84 – 7.80 (m, 1H, C₁₆H); 7.77 – 7.7 (m, 1H, C₁₂H); 6.85 (dd, 1H, J₁ = 3.0, J₂ = 8.6 Hz, C₁₅H); 6.68 (t_{app}, 1H, J = 6.5 Hz, SC₁H) & 6.64 (dd, 1H, J₁ = 6.1 Hz, J₂ = 8.2 Hz, SC₁H); 4.68 – 4.42 (m, 2H, OC₈H₂); 3.89 (s, 3H, OC₁₈H₃); 3.64 – 3.55 (m, 1H, C₃H); 2.62 – 2.53 (m, 1H, C₂H₂); 2.25 & 2.24 (s, 3H, C₁₇H₃); 2.04 – 1.97 (m, 1H, C₂H₂); 1.96 & 1.95 (s,

Partie expérimentale

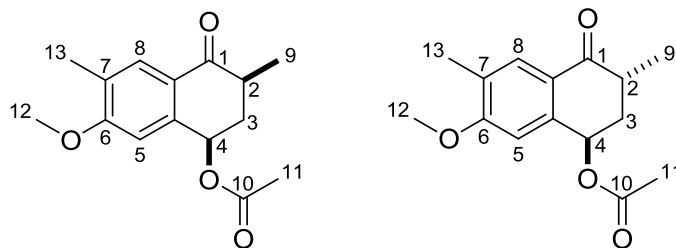
3H, C₆H₃); 1.39 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₉H₃) & 1.33 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₉H₃); 1.24 (d, 3H, J = 7.0 Hz, C₁₀H₃) & 1.23 (d, 3H, J = 7.0 Hz, C₁₀H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 209.89 (C₇S); 201.01 (C₄O); 169.20 & 169.11 (C₅O); 161.88 & 161.82 (OC₁₄); 130.97 & 130.94 (C₁₂H); 128.45 & 128.40 (C₁₆H); 126.98 (C_{IV}); 126.97 (C_{IV}); 109.29 (C₁₅H); 79.51 & 79.12 (SC₁H); 70.26 & 70.15 (OC₈H₂); 55.53 & 55.51 (OC₁₈H₃); 37.83 & 37.10 (C₂H₂); 37.05 & 36.81 (C₃H); 20.77 & 20.71 (C₆H₃); 18.48 & 18.44 (C₁₀H₃); 16.31 & 16.28 (C₁₇H₃); 13.61 & 13.50 (C₉H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2965, 2934, 1752, 1678, 1602, 1256, 1231, 1119, 1049

HRMS (EI+) calcd for C₁₅H₁₉O₄ 263.1283, found: 263.1284 (loss of the O-ethylcarbonodithioate)

III-B5 & III-B6: (±)-(1R,3S)-7-methoxy-3,6-dimethyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl acetate



Following the general procedure G, the reaction was carried out with xanthate **III-B4** (490 mg, 1.28 mmol). Total consumption of starting material took 140 %mol of dilauroyl peroxide. Purification by column chromatography (EP/AcOEt: from 92/8 to 85/15) yielded a 1:0.16 mixture of the desired product and an undesired unseparable regioisomer as a white solid (190 mg, 0.72 mmol, 56 %).

Chemical Formula: C₁₅H₁₈O₄

Molecular Weight: 262.30g.mol⁻¹

Major product: cis-isomer:

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.84 (s, 1H, C₈H); 6.83 (s, 1H, C₅H); 6.06 (dd, 1H, J₁ = 3.3 Hz, J₂ = 3.3 Hz, OC₄H); 3.88 (s, 3H, OC₁₃H₃); 2.98 (ddq, 1H, J₁ = 4.7 Hz, J₂ = 6.8 Hz, J₃ = 13.7 Hz, C₂H); 2.35 (ddd, 1H, J₁ = 3.8 Hz, J₂ = 4.4 Hz, J₃ = 14.2 Hz, C₃H₂); 2.21 (s, 3H, C₁₃H₃); 2.13 – 2.11 (m, 1H, C₃H₂); 2.08 (s, 3H, C₁₁H₃); 1.26 (d, 3H, J = 7.0 Hz, C₉H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 198.75 (C₁O); 170.67 (C₁₀O); 162.03 (C₆); 139.65 (C_{8a}); 129.61 (C₈H); 128.44 (C_{IV}); 124.43 (C_{IV}); 109.86 (C₅H); 68.93 (OC₄H); 55.50 (OC₁₃H₃); 36.61 (C₂H); 36.56 (C₃H₂); 21.38 (C₁₁H₃); 16.03 (C₁₃H₃); 15.33 (C₉H₃)

Minor product: trans-isomer:

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.83 (s, 1H, C₈H); 6.70 (s, 1H, C₅H); 6.15 (dd, 1H, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 10.6 Hz, OC₄H); 3.88 (s, 3H, OC₁₃H₃); 2.65 (ddq, 1H, J₁ = 4.5 Hz, J₂ = 6.8 Hz, J₃ = 13.4

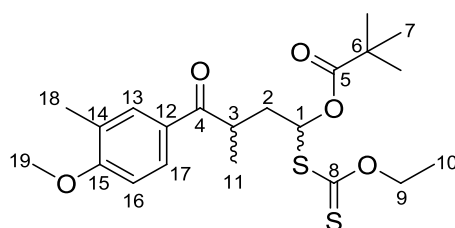
Hz, C₂H); 2.50 (dt, 1H, J₁ = 4.6 Hz, J₂ = 12.3, C₃H₂); 2.21 (s, 6H, C₁₁H₃ & C₁₃H₃); 1.90 (ddd, 1H, J₁ = 10.7 Hz, J₂ = 12.6 Hz, J₃ = 12.6 Hz, C₃H₂); 1.28 (3H, J = 7.0 Hz, C₉H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 197.89 (C₁O); 170.71 (C₁₀O) 162.12 (C₆); 142.13 (C_{8a}); 129.77 (C₈H); 127.36 (C_{1V}); 125.01 (C_{1V}); 105.84 (C₅H); 69.97 (OC₄H); 55.68 (OC₁₃H₃); 40.18 (C₂H); 37.64 (C₃H₂); 21.30 (C₁₁H₃); 15.89 (C₁₃H₃); 15.63 (C₉H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2964, 2934, 1740, 1686, 1607, 1046

HRMS (EI+) calcd for C₁₅H₁₈O₄ 262.1205, found:

III-B7: 1-(ethoxycarbonothioylthio)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-3-methyl-4-oxobutyl pivalate



Compound **III-B2** (500 mg, 1.68 mmol, 1.0 eq.) and vinyl pivalate (500 μL, 3.36 mmol, 2.0 eq.) were dissolved in AcOEt (1.7 mL). The solution was refluxed under nitrogen atmosphere for 15 min. Dilauroyl peroxide was then added in 5 mol% portions every 90 min until complete consumption of the starting material which took 20 mol% of dilauroyl peroxide. The solution was then cooled to room temperature, the solvent evaporated under reduced pressure and the residues purified by column chromatography (EP/AcOEt: from 98/2 to 92/8). The desired product was obtained as a colorless oil in a 1 : 0.9 mixture of diastereoisomers (486 mg, 1.14 mmol, 68 %).

Chemical Formula: C₂₁H₃₀O₅S₂

Molecular Weight: 426.59 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz):

Diastereoisomer n°1: 7.83 – 7.78 (m, 1H, C₁₇H); 7.76 – 7.74 (m, 1H, C₁₃H); 6.84 (d, 1H, J = 8.6 Hz, C₁₆H); 6.68 – 6.62 (m, 1H, SC₁H); 4.68 – 4.44 (m, 2H, OC₉H₂); 3.89 (s, 3H, OC₁₉H₃); 3.62 – 3.53 (m, 1H, C₃H); 2.60 – 2.51 (m, 1H, C₂H₂); 2.23 (s, 3H, C₁₈H₃); 2.05 – 1.97 (m, 1H, C₂H₂); 1.34 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₀H₃); 1.25 (d, 3H, J = 6.9 Hz, C₁₁H₃); 1.17 (s, 9H, C₆(C₇H₃)₃)

diastereoisomer n°2: 7.83 – 7.78 (m, 1H, C₁₇H); 7.76 – 7.74 (m, 1H, C₁₃H); 6.85 (d, 1H, J = 8.6 Hz, C₁₆H); 6.68 – 6.62 (m, 1H, SC₁H); 4.68 – 4.44 (m, 2H, OC₉H₂); 3.89 (s, 3H, OC₁₉H₃); 3.62 – 3.53 (m, 1H, C₃H); 2.60 – 2.51 (m, 1H, C₂H₂); 2.25 (s, 3H, C₁₈H₃); 2.05 – 1.97 (m, 1H, C₂H₂); 1.40 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₀H₃); 1.24 (d, 3H, J = 7.0 Hz, C₁₁H₃); 1.12 (s, 9H, C₆(C₇H₃)₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz):

diastereoisomer n°1: 210.11 (C₈S); 200.96 (C₄O); 176.60 (C₅O); 161.85 (OC₁₅); 131.03 (C₁₃H); 128.46 (C₁₇H); 128.21 (C_{1V}); 126.94 (C_{1V}); 109.29 (C₁₆H); 79.09 (SC₁H); 70.11 (OC₉H₂);

Partie expérimentale

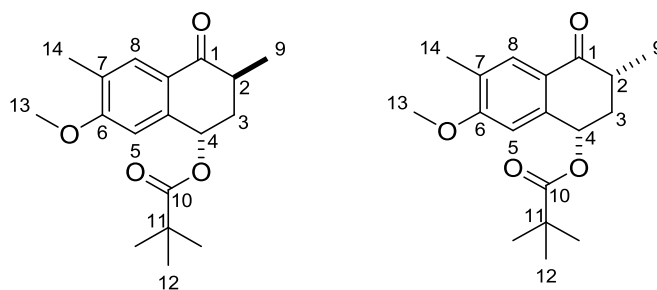
55.53 (OC₁₉H₃); 38.81 (C₆); 37.80 (C₂H₂); 36.97 (C₃H₂); 26.90 (C₆(C₇H₃)₃); 18.04 (C₁₁H₃); 16.25(C₁₈H₃); 13.53 (C₁₀H₃)

diastereoisomer n°2: 209.98 (C₈S); 200.89 (C₄O); 176.58 (C₅O); 161.82 (OC₁₅); 131.00 (C₁₃H); 128.46 (C₁₇H); 128.17 (C_{IV}); 126.91 (C_{IV}); 109.28 (C₁₆H); 79.65 (SC₁H); 70.21 (OC₉H₂); 55.51 (OC₁₉H₃); 38.74 (C₆); 37.18 (C₂H₂); 36.83 (C₃H₂); 26.88 (C₆(C₇H₃)₃); 18.51 (C₁₁H₃); 16.28(C₁₈H₃); 13.65 (C₁₀H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2975, 2935, 2873, 1740, 1678, 1602, 1257, 1231, 1135, 1047

HRMS (EI+) calcd for C₂₁H₃₀O₅S₂ 305.1753, found: 305.1760 (loss of the O-ethylcarbonodithioate)

III-B8: 7-methoxy-3,6-dimethyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl pivalate



Compound **III-B7** (450 mg, 1.05 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in AcOEt (10.5 mL). The solution was refluxed under nitrogen atmosphere for 15 min. Dilauroyl peroxide was then added in 20 mol% portions every 60 min until complete consumption of the starting material which took 140 mol% of dilauroyl peroxide. The solution was then cooled to room temperature, the solvent evaporated under reduced pressure and the residues purified by column chromatography (EP/AcOEt: from 100/0 to 95/5). The desired product was obtained as a white solid in a 1 : 0.3 mixture of separable diastereoisomers (189 mg, 0.62 mmol, 59 %).

Chemical Formula: C₁₈H₂₄O₄

Molecular Weight: 304.38 g.mol⁻¹

Major product: trans-isomer:

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.84 (s, 1H, C₈H); 6.78 (s, 1H, C₅H); 6.05 (dd, 1H, J₁ = 3.1 Hz, J₂ = 3.5 Hz, OC₄H); 3.87 (s, 3H, OC₁₃H₃); 2.95 (ddq, 1H, J₁ = 4.7 Hz, J₂ = 7.0 Hz, J₃ = 11.6 Hz, C₂H); 2.32 (ddd, 1H, J₁ = 4.4 Hz, J₂ = 4.4 Hz, J₃ = 14.1 Hz, C₃H₂); 2.23 (s, 3H, C₁₄H₃); 2.14 (ddd, 1H, J₁ = 3.3 Hz, J₂ = 11.6 Hz, J₃ = 14.6 Hz, C₃H₂); 1.27 (d, 3H, J = 7.0 Hz, C₉H₃); 1.18 (s, 9H, C₁₁(C₁₂H₃)₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 198.89 (C₁O); 178.08 (C₁₀O); 162.07 (C₆); 140.11 (C_{8a}); 129.64 (C₈H); 128.22 (C_{IV}); 124.85 (C_{IV}); 109.42 (C₅H); 68.47 (OC₄H); 55.68 (OC₁₃H₃); 38.99 (C₁₁); 36.94 (C₂H); 36.51 (C₃H₂); 27.07 (3C, C₁₁(C₁₂H₃)₃); 16.04 (C₁₄H₃); 15.51 (C₉H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2977, 2934, 2870, 1725, 1683, 1606, 1278, 1261, 1148

HRMS (EI+) calcd for C₁₈H₂₄O₄ 304.1675, found: 304.1665

Minor product: *cis*-isomer:

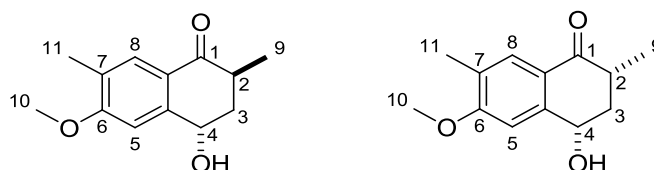
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.84 (s, 1H, C₈H); 6.68 (s, 1H, C₅H); 6.15 (dd, 1H, J₁ = 4.5 Hz, J₂ = 10.6 Hz, OC₄H); 3.85 (s, 3H, OC₁₃H₃); 2.66 (ddq, 1H, J₁ = 4.5 Hz, J₂ = 6.7 Hz, J₃ = 13.4 Hz, C₂H); 2.45 (ddd, 1H, J₁ = 4.4 Hz, J₂ = 5.1 Hz, J₃ = 12.2 Hz, C₃H₂); 2.22 (s, 3H, C₁₄H₃); 1.89 (ddd, 1H, J₁ = 10.8 Hz, J₂ = 12.0 Hz, J₃ = 13.0 Hz, C₃H₂); 1.31 (s, 9H, C₁₁(C₁₂H₃)₃); 1.29 (d, 3H, J = 6.8 Hz, C₉H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 197.92 (C₁O); 178.00 (C₁₀O); 162.05 (C₆); 142.71 (C_{8a}); 129.73 (C₈H); 127.19 (C_{IV}); 124.42(C_{IV}); 105.78 (C₅H); 69.39 (OC₄H); 55.38 (OC₁₃H₃); 40.24 (C₂H); 38.95 (C₁₁); 37.62 (C₃H₂); 27.14 (3C, C₁₁(C₁₂H₃)₃); 15.87 (C₁₄H₃); 15.58 (C₉H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2969, 2934, 2872, 1731, 1686, 1609, 1270, 1250, 1151

HRMS (EI+) calcd for C₁₈H₂₄O₄ 304.1675, found: 304.1679

III-B9: 4-hydroxy-6-methoxy-2,7-dimethyl-3,4-dihydro-2H-naphtalen-1-one



Compound III-B8 (100 mg, 0.33 mmol, 1 eq.) and potassium hydroxide (184 mg, 3.3 mmol, 10 eq.) were dissolved in ethanol (3.3 mL). The reaction mixture was stirred at 50 °C under a nitrogen atmosphere for 1 h. Then, water was added, the pH was neutralized with HCl (1M) and the solution was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO₄, evaporated under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography (EP/Ether: from 50/50 to 0/100). The desired product was obtained a white solid in a 1 : 0.4 mixture of separable diastereoisomers (65 mg, 0.29 mmol, 90 %)

Chemical Formula: C₁₃H₁₆O₃

Molecular Weight: 220.26 g.mol⁻¹

Major product: *trans*-isomer:

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.79 (s, 1H, C₈H); 6.84 (s, 1H, C₅H); 4.93 (bt, 1H, J = 4.2 Hz, OC₄H); 3.90 (s, 3H, OC₁₀H₃); 3.01 (ddq, 1H, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 7.0 Hz, J₃ = 10.3 Hz, C₂H); 2.29 (ddd, 1H, J₁ = 4.9 Hz, J₂ = 4.9 Hz, J₃ = 13.6 Hz, C₃H₂); 2.21 (s, 3H, C₁₁H₃); 2.13 (ddd, 1H, J₁ = 3.5 Hz, J₂ = 10.3 Hz, J₃ = 13.7 Hz, C₃H₂); 1.25 (d, 3H, J = 7.0 Hz, C₉H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 199.36 (C₁O); 162.33 (C₆); 143.99 (C_{8a}); 129.77 (C₈H); 127.69 (C_{IV}); 123.81 (C_{IV}); 108.32 (C₅H); 66.84 (OC₄H); 55.61 (OC₁₀H₃); 39.37 (C₃H₂); 36.80 (C₂H); 15.93 (C₁₁H₃); 15.46 (C₉H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3617, 2931, 2873, 1683, 1606, 1261, 1143

Partie expérimentale

HRMS (EI+) calcd for C₁₃H₁₆O₃ 220.1099, found: 220.1101

Minor product: *cis*-isomer:

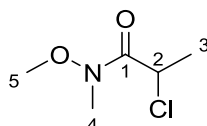
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.78 (s, 1H, C₈H); 7.11 (s, 1H, C₅H); 4.96 (dd, 1H, J₁ = 4.6 Hz, J₂ = 11.3 Hz, OC₄H); 3.89 (s, 3H, OC₁₀H₃); 2.54 (ddq, 1H, J₁ = 4.3 Hz, J₂ = 6.7 Hz, J₃ = 13.4 Hz, C₂H); 2.44 (ddd, 1H, J₁ = 4.2 Hz, J₂ = 4.8 Hz, J₃ = 12.1 Hz, C₃H₂); 2.20 (s, 3H, C₁₁H₃); 1.81 (ddd, 1H, J₁ = 11.4 Hz, J₂ = 12.1 Hz, J₃ = 13.4 Hz, C₃H₂); 1.26 (d, 3H, J = 6.7 Hz, C₉H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 198.59 (C₁O); 162.39 (C₆); 147.08 (C_{8a}); 129.49 (C₈H); 126.68 (C_{IV}); 123.75 (C_{IV}); 105.91 (C₅H); 68.34 (OC₄H); 55.59 (OC₁₀H₃); 42.32 (C₃H₂); 40.78 (C₂H); 15.85 (C₁₁H₃); 15.47 (C₉H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3597, 2933, 2859, 1683, 1607, 1267, 1247, 1148

HRMS (EI+) calcd for C₁₃H₁₆O₃ 220.1099, found: 220.1091

III-B12: 2-chloro-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide



A solution of *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (4.88 g, 50.0 mmol, 1.0 eq.) and triethylamine (15.2 mL, 110 mmol, 2.2 eq.) in distilled dichloroethane (200 mL) was cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere and 2-chloropropionyl chloride (4.9 mL, 51.0 mmol, 1.02 eq.) was added dropwise. Then, the solution was stirred for 4 h at RT. Water was added to the reaction mixture which was extracted three times with DCM. The combined organic layers were washed with HCl (1M), NaHCO₃ (sat. aq.), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure (100 mbar at 40 °C). The desired product was obtained as an orange oil (6.64 g, 43.8 mmol, 87 %)

Chemical Formula: C₅H₁₀ClNO₂

Molecular Weight: 151.59 g.mol⁻¹

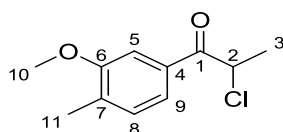
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 4.95 – 4.82 (m, 1H, C₂H); 3.77 (s, 3H, NC₄H₃); 3.22 (s, 3H, OC₅H₃); 1.63 (d, 3H, J = 6.8 Hz, C₃H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 61.68 (NC₄H₃); 48.53 (C₂H); 32.42 (OC₅H₃); 20.73 (C₁H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2979, 2939, 1682, 1557, 1378, 1263

HRMS (EI+) calcd for: C₁₁H₁₃BrO₂ 151.0400, found: 151.0398

III-B14: 2-chloro-1-(3-methoxy-4-methylphenyl)propan-1-one



Compound **III-B13** (5.15 g, 25.9 mmol, 1.0 eq.) in distilled THF (260 mL) was cooled to -78 °C under a nitrogen atmosphere and n-BuLi (31.1 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise. After 30 min, a solution of compound XX (5.49 g, 36.3 mmol, 1.4 eq.) in THF (20 mL) was added dropwise and the solution stirred for 1 h at -78 °C then 1 h at 0 °C. NH₄Cl (sat. aq.) and water were added, the water layer was extracted three times with diethyl ether, the organic layer was washed with NaCl (sat. aq.), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (EP/AcOEt: from 100/0 to 90/10). The desired product was obtained as white solid (4.15 g, 19.5 mmol, 75 %)

Chemical Formula: C₁₁H₁₃O₂Cl

Molecular Weight: 212.67 g.mol⁻¹

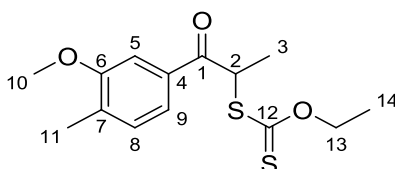
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.51 (dd, 1H, J₁ = 1.5 Hz, J₂ = 7.7 Hz, C₉H); 7.48 (d, 1H, J = 1.5 Hz, C₅H); 7.23 (d, 1H, J = 7.7 Hz, C₈H); 5.26 (q, 1H, J = 6.7 Hz, C₂H); 3.89 (s, 3H, OC₁₁H₃); 2.28 (s, 3H, C₁₀H₃); 1.74 (d, 3H, J = 6.7 Hz, C₃H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 193.34 (C₁O); 158.07 (OC₆); 134.00 (C₄); 133.06 (C₇); 130.47 (C₈H); 121.52 (C₉H); 109.43 (C₅H); 55.43 (OC₁₁H₃); 52.73 (C₂H); 20.16 (C₃H₃); 16.63 (C₁₀H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2936, 1689, 1410, 1268

HRMS (EI+) calcd for C₁₁H₁₃O₂Cl 212.0604, found: 212.0601

III-B11: O-ethyl S-1-(3-methoxy-4-methylphenyl)-1-oxopropan-2-yl carbonodithioate



Compound **III-B14** (4.05 g, 19.0 mmol, 1.0 eq.) in acetone (38 mL) was cooled to 0 °C under a nitrogen atmosphere and potassium O-ethylxanthate (22.8 mmol, 1.2 eq.) was added portionwise. After 2 h at RT, the solvent was removed under reduced pressure and water was added to the residue which was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO₄, and evaporated under reduced pressure. The crude was

Partie expérimentale

purified by column chromatography (EP/AcOEt: 90/10). The desired product was obtained as slightly yellow solid (5.29 g, 17.8 mmol, 93 %)

Chemical Formula: C₁₄H₁₈O₃S₂

Molecular Weight: 298.42 g.mol⁻¹

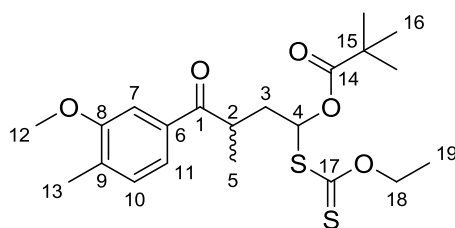
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.54 (d, 1H, J = 7.7 Hz, C₉H); 7.46 (s, 1H, C₅H); 7.22 (d, 1H, J = 7.7 Hz, C₈H); 5.48 (q, 1H, J = 7.1 Hz, C₂H); 4.63 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OC₁₃H₂); 3.87 (s, 3H, OC₁₀H₃); 2.27 (s, 3H, C₁₁H₃); 1.61 (d, 3H, J = 7.1 Hz, C₃H₃); 1.37 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₄H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 213.23 (C₁₂S); 196.42 (C₁O); 158.01 (OC₆); 133.91 (C_{1V}); 133.77 (C_{IV}); 130.55 (C₈H); 121.19 (C₉H); 109.15 (C₅H); 70.66 (OC₁₃H₂); 55.47 (OC₁₁H₃); 49.90 (C₂H); 17.21 (C₃H₃); 16.62 (C₁₁H₃); 13.72 (C₁₄H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2982, 2959, 2935, 1681, 1227, 1112, 1055

HRMS (EI+) calcd for C₁₄H₁₈O₃S₂ 298.0697, found: 289.0689

III-B15:1-(ethoxycarbonothioylthio)-4-(3-methoxy-4-methylphenyl)-3-methyl-4-oxobutyl pivalate



Following the general procedure D, the reaction was carried out with xanthate **III-B11** (1.00 g, 3.35 mmol) and vinyl pivalate (860 mg, 6.71 mmol). Total consumption of starting material took 10 %mol of dilauroyl peroxide. Purification by column chromatography (EP/AcOEt: from 100/0 to 96/4) yielded the desired product as a colorless oil in a 1 : 0.8 mixture of inseparable diastereoisomers (696 mg, 1.63 mmol, 48 %).

Chemical Formula: C₂₁H₃₀O₅S₂

Molecular Weight: 426.59 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz):

diastereoisomer n°1: 7.45 – 7.40 (m, 1H, C₁₃H & C₁₇H); 7.20 (d, 1H, J = 7.5 Hz, C₁₆H); 6.67 (t, 1H, J = 6.7 Hz, SC₄H); 4.66– 4.57 (m, 2H, OC₁₈H₂); 3.89 (s, 3H, OC₁₂H₃); 3.60 (sext_{app}, 1H, J = 6.9 Hz, C₂H); 2.56 (ddd, 1H, J₁ = 7.1 Hz, J₂ = 7.1 Hz, J₃ = 14.3 Hz, C₃H₂); 2.26 (s, 3H, C₁₃H₃); 2.07 – 1.98 (m, 1H, C₃H₂); 1.40 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₉H₃); 1.26 (d, 3H, J = 7.0 Hz, C₅H₃); 1.12 (s, 9H, C₁₅(C₁₆H₃)₃)

diastereoisomer n°2: 7.45 – 7.40 (m, 1H, C₁₃H & C₁₇H); 7.19 (d, 1H, J = 7.5 Hz, C₁₆H); 6.64 (dd, 1H, J₁ = 5.8 Hz, J₂ = 8.2 Hz, SC₄H); 4.59– 4.44 (m, 2H, OC₁₈H₂); 3.88 (s, 3H, OC₁₂H₃); 3.60 (sext_{app}, 1H, J = 6.9 Hz, C₂H); 2.58 (ddd, 1H, J₁ = 6.8 Hz, J₂ = 8.3 Hz, J₃ = 14.6 Hz, C₃H₂);

2.26 (s, 3H, C₁₃H₃); 2.07 – 1.98 (m, 1H, C₃H₂); 1.34 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₉H₃); 1.27 (d, 3H, J = 7.0 Hz, C₅H₃); 1.16 (s, 9H, C₁₅(C₁₆H₃)₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz):

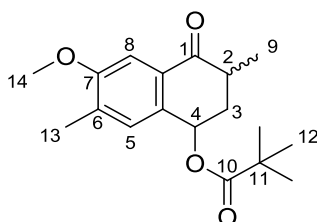
diastereoisomer n°1: 210.03 (C₁₇S); 201.75 (C₁O); 176.63 (C₁₄O); 158.08 (OC₈); 134.85 (C₉); 133.20 (C₆); 130.43 (C₁₀H); 120.93 (C₁₁H); 109.03 (C₇H); 79.66 (SC₄H); 70.25 (OC₁₈H₂); 55.41 (OC₁₂H₃); 38.74 (C₁₅); 37.32 (C₃H₂); 37.16 (C₂H₂); 26.87 (C₁₅(C₁₆H₃)₃); 18.47 (C₅H₃); 16.52(C₁₃H₃); 13.64 (C₁₉H₃)

diastereoisomer n°2: 209.93 (C₁₇S); 201.82 (C₁O); 176.63 (C₁₄O); 158.05 (OC₈); 134.80 (C₉); 133.12 (C₆); 130.43 (C₁₀H); 120.91 (C₁₁H); 108.97 (C₇H); 79.10 (SC₄H); 70.15 (OC₁₈H₂); 55.41 (OC₁₂H₃); 38.82 (C₁₅); 37.74 (C₃H₂); 37.20 (C₂H₂); 26.87 (C₁₅(C₁₆H₃)₃); 18.07 (C₅H₃); 16.52 (C₁₃H₃); 13.53 (C₁₉H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2975, 2936, 2873, 1739, 1682, 1228, 1136, 1046

HRMS (EI+) calcd for C₁₈H₂₅O₄ 305.1753, found: 305.1746 (loss of the O-ethylcarbonodithioate)

III-B16: 6-methoxy-3,7-dimethyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl pivalate



Following the general procedure G, the reaction was carried out with xanthate **III-B15** (660 mg, 1.55 mmol). Total consumption of starting material took 160 %mol of dilauroyl peroxide. Purification by column chromatography (EP/AcOEt: 95/5) yielded the desired product as a white solid in a 1 : 0.5 mixture of inseparable diastereoisomers (301 mg, 0.99 mmol, 64 %).

Chemical Formula: C₂₀H₂₄O₄

Molecular Weight: 304.38 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz):

diastereoisomer n°1: 7.45 (s, 1H, C₈H); 7.06 (s, 1H, C₅H); 6.13 (dd, 1H, J₁ = 4.9 Hz, J₂ = 10.4 Hz, OC₄H); 3.88 (s, 3H, OC₁₄H₃); 2.68 (ddq, 1H, J₁ = 4.4 Hz, J₂ = 6.7 Hz, J₃ = 13.4 Hz, C₂H); 2.46 (ddd, 1H, J₁ = 4.6 Hz, J₂ = 4.6 Hz, J₃ = 12.4 Hz, C₃H₂); 2.26 (s, 3H, C₁₃H₃); 1.88 (ddd, 1H, J₁ = 10.6 Hz, J₂ = 12.7 Hz, J₃ = 12.7 Hz, C₃H₂); 1.31 – 1.29 (m, 3H, C₉H₃); 1.30 (s, 9H, C₁₁(C₁₂H₃)₃)

diastereoisomer n°2: 7.45 (s, 1H, C₈H); 7.18 (s, 1H, C₅H); 6.01 (bt, 1H, J = 3.5 Hz, OC₄H); 3.89 (s, 3H, OC₁₄H₃); 3.03 – 2.93 (m, 1H, C₂H); 2.33 (ddd, 1H, J₁ = 4.2 Hz, J₂ = 4.2 Hz, J₃ = 13.9 Hz, C₃H₂); 2.25 (s, 3H, C₁₃H₃); 2.12 (ddd, 1H, J₁ = 3.2 Hz, J₂ = 12.1 Hz, J₃ = 14.2 Hz, C₃H₂); 1.28 (d, 3H, J = 7.2 Hz, C₉H₃); 1.17 (s, 9H, C₁₁(C₁₂H₃)₃)

Partie expérimentale

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz):

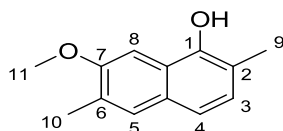
diastereoisomer n°1: 198.87 (C_1O); 178.17 (C_{10}O); 157.67 (C_7); 134.81 (C_{IV}); 133.86 (C_6); 130.70 (C_{IV}); 128.00 (C_5H); 106.95 (C_8H); 69.04 (OC_4H); 55.58 (OC_{14}H_3); 40.49 (C_2H); 38.92 (C_{11}); 37.60 (C_3H_2); 27.15 (3C, $\text{C}_{11}(\text{C}_{12}\text{H}_3)_3$); 16.87 (C_{14}H_3); 15.65 (C_9H_3)

diastereoisomer n°2: 199.79 (C_1O); 178.02 (C_{10}O); 158.41 (C_7); 133.88 (C_6); 132.42 (C_{IV}); 131.61 (C_5H); 131.20 (C_{IV}); 106.90 (C_8H); 68.08 (OC_4H); 55.56 (OC_{14}H_3); 38.97 (C_{11}); 36.94 (C_2H); 36.55 (C_3H_2); 27.07 (3C, $\text{C}_{11}(\text{C}_{12}\text{H}_3)_3$); 16.62 (C_{14}H_3); 15.43 (C_9H_3)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 2969, 2934, 1730, 1687, 1147

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4$ 304.1675, found: 304.1669

III-B18:7-methoxy-2,6-dimethylnaphthalen-1-ol



Compound **III-B16** (200 mg, 0.657 mmol, 1.0 eq.) and KOH (368 mg, 6.57 mmol, 10 eq.) in EtOH (6.6 mL) were stirred at 50 °C for 1 h. The reaction mixture was cooled to RT and HCl (1M) was added until the pH was neutral. The water layer was extracted three times with DCM, the combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (EP/AcOEt: from 80/20 to 50/50). The product was obtained as white solid (92 mg, 0.45 mmol, 69 %)

Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$

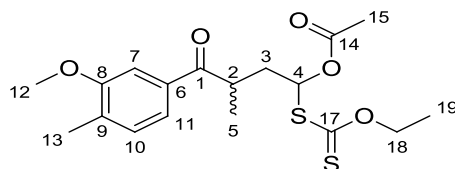
Molecular Weight: 202.25 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 7.53 (s, 1H, C_5H); 7.38 (s, 1H, C_8H); 7.27 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, C_4H); 7.09 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, C_3H); 5.06 (bs, 1H, OH); 3.98 (s, 3H, OC_{11}H_3); 2.40 (s, 3H, C_9H_3 or C_{10}H_3); 2.39 (s, 3H, C_9H_3 or C_{10}H_3)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 156.63 (C_7O); 147.51 (C_1O); 128.80 (C_{IV}); 128.56 (C_5H); 127.82 (C_{IV}); 126.28 (C_3H); 123.88 (C_6); 119.21 (C_4H); 115.66 (C_2); 98.11 (C_8H); 55.28 (OC_{11}H_3); 16.76 (C_{10}H_3); 15.64 (C_9H_3)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 36.17, 2955, 2926, 1742

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$ 202.0994, found: 202.0984

III-B19:1-(ethoxycarbonothioylthio)-4-(3-methoxy-4-methylphenyl)-3-methyl-4-oxobutyl acetate


Following the general procedure D, the reaction was carried out with xanthate **III-B11** (596 mg, 2.00 mmol) and vinyl acetate (430 mg, 5.00 mmol). Total consumption of starting material took 17.5 %mol of dilauroyl peroxide. Purification by column chromatography (EP/AcOEt: from 192/8 to 80/20) yielded the desired product as a colorless oil in a 1 : 1 mixture of inseparable diastereoisomers (550 mg, 1.43 mmol, 71 %).

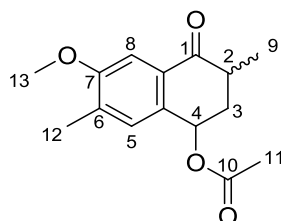
Chemical Formula: C₁₈H₂₄O₅S₂

Molecular Weight: 384.51 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.45 – 7.43 (m, 3H, 2*C₇H & C₁₁H); 7.42 – 7.41 (m, 1H, C₁₁H); 7.21 (d, 1H, J = 8.5 Hz, C₁₀H); 7.20 (d, 1H, J = 7.4 Hz, C₁₀H); 6.69 (t, 1H, J = 6.5 Hz, SC₄H); 6.65 (dd 1H, J₁ = 6.1 Hz, J₂ = 8.1 Hz, SC₄H); 4.67– 4.43 (m, 4H, OC₁₈H₂); 3.89 (s, 6H, OC₁₂H₃); 3.66 – 3.57 (m, 2H, C₂H); 2.64 – 2.55 (m, 1H, C₃H₂); 2.27 (s, 6H, C₁₃H₃); 2.07 – 1.98 (m, 1H, C₃H₂); 1.96 (s, 3H, C₁₅H₃); 1.95 (s, 3H, C₁₅H₃); 1.39 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₉H₃); 1.33 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₉H₃); 1.26 (d, 3H, J = 7.0 Hz, C₅H₃); 1.25 (d, 3H, J = 7.0 Hz, C₅H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 209.82 (2*C₁₇S); 201.88 (2*C₁O); 169.20 & 169.13 (C₁₄O); 158.09 (2*OC₈); 134.91 & 134.85 (C₆); 133.25 & 133.13 (C₉); 130.49 & 130.47 (C₁₀H); 120.92 & 120.89 (C₁₁H); 108.94 & 108.81 (C₇H); 79.52 & 79.11 (SC₄H); 70.29 & 70.19 (OC₁₈H₂); 55.42 (2*OC₁₂H₃); 37.83 & 37.38 (C₃H₂); 37.14 (2*C₂H₂); 20.76 & 20.71 (C₁₅H₃); 18.43 & 18.41 (C₅H₃); 16.53 (2*C₁₃H₃); 13.62 & 13.51 (2*C₁₉H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2961, 2936, 1754, 1682, 1223, 1113, 1048

III-B20:6-methoxy-3,7-dimethyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl acetate


Partie expérimentale

Following the general procedure G, the reaction was carried out with xanthate **III-B19** (532 mg, 1.38 mmol). Total consumption of starting material took 160 %mol of dilauroyl peroxide. Purification by column chromatography (EP/AcOEt: from 100/0 to 95/5) yielded the desired product as a white solid in a 1 : 0.6 mixture of inseparable diastereoisomers (220 mg, 0.84 mmol, 60 %).

Chemical Formula: C₁₅H₁₈O₄

Molecular Weight: 262.30 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz):

diastereoisomer n°1: 7.45 (s, 1H, C₈H); 7.10 (s, 1H, C₅H); 6.15 (dd, 1H, J₁ = 4.9 Hz, J₂ = 10.5 Hz, OC₄H); 3.87 (s, 3H, OC₁₃H₃); 2.66 (ddq, 1H, J₁ = 4.5 Hz, J₂ = 6.7 Hz, J₃ = 13.3 Hz, C₂H); 2.50 (dt, 1H, J₁ = 4.6 Hz, J₂ = 12.4 Hz, C₃H₂); 2.27 (s, 3H, C₁₂H₃); 2.21 (s, 3H, C₁₁H₃); 1.90 (ddd, 1H, J₁ = 10.6 Hz, J₂ = 12.7 Hz, J₃ = 12.7 Hz, C₃H₂); 1.29 (d, 3H, J = 6.8 Hz, C₉H₃)

diastereoisomer n°2: 7.44 (s, 1H, C₈H); 7.22 (s, 1H, C₅H); 6.05 (dd, 1H, J₁ = 4.9 Hz, J₂ = 10.5 Hz, OC₄H); 3.88 (s, 3H, OC₁₃H₃); 3.01 (ddq, 1H, J₁ = 4.7 Hz, J₂ = 6.8 Hz, J₃ = 12.4 Hz, C₂H); 2.36 (ddd, 1H, J₁ = 3.7 Hz, J₂ = 4.5 Hz, J₃ = 14.2 Hz, C₃H₂); 2.25 (s, 3H, C₁₂H₃); 2.11 (ddd, 1H, J₁ = 3.2 Hz, J₂ = 12.5 Hz, J₃ = 14.5 Hz, C₃H₂); 2.07 (s, 3H, C₁₁H₃); 1.27 (d, 3H, J = 6.8 Hz, C₉H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz):

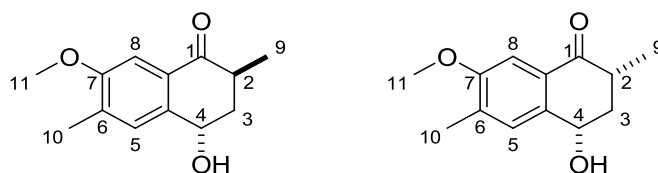
diastereoisomer n°1: 198.77 (C₁O); 170.81 (C₁₀O) 157.72 (C₇); 133.89 (C_{IV}); 131.84 (C_{IV}); 130.67 (C_{IV}); 128.00 (C₅H); 106.96 (C₈H); 69.55 (OC₄H); 55.56 (OC₁₃H₃); 40.47 (C₂H); 37.70 (C₃H₂); 21.31 (C₁₁H₃); 16.75 (C₁₂H₃); 15.60 (C₉H₃)

diastereoisomer n°2: 199.63 (C₁O); 170.62 (C₁₀O) 158.52 (C₇); 134.32 (C_{IV}); 132.09 (C_{IV}); 131.33 (C_{IV}); 128.00 (C₅H); 106.92 (C₈H); 69.40 (OC₄H); 55.56 (OC₁₃H₃); 36.78 (C₂H); 36.52 (C₃H₂); 21.38 (C₁₁H₃); 16.57 (C₁₂H₃); 15.28 (C₉H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2963, 2933, 1744, 1687, 1234

HRMS (EI+) calcd for C₁₅H₁₈O₄ 262.1205, found: 262.1202

III-B21:4-hydroxy-7-methoxy-2,6-dimethyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one



Compound **III-B20** (128 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.) and NaOH (40 mg, 1.0 mmol, 2 eq.) in EtOH (10 mL) were stirred at RT for 2 h. Water was added and the water layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were washed with NH₄Cl (aq. sat.), dried over MgSO₄ and the solvent evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (pentane/diethyl ether: from 80/20 to 60/40). The product was

obtained as a white solid in a 1 : 0.7 mixture of separable diastereoisomers (96 mg, 0.44 mmol, 89 %).

Chemical Formula: C₁₃H₁₆O₃

Molecular Weight: 220.26 g.mol⁻¹

Major product: *trans*-isomer:

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.47 (s, 1H, C₅H); 7.42 (s, 1H, C₈H); 5.00 – 4.94 (m, 1H, OC₄H); 3.87 (s, 3H, OC₁₁H₃); 2.59 (ddq, 1H, J₁ = 4.3 Hz, J₂ = 6.7 Hz, J₃ = 13.4 Hz, C₂H); 2.46 (ddd, 1H, J₁ = 4.4 Hz, J₂ = 4.6 Hz, J₃ = 12.3 Hz, C₃H₂); 2.28 (s, 3H, C₁₀H₃); 1.95 (bd, 1H, J = 6.5 Hz, OH); 1.80 (ddd, 1H, J₁ = 11.4 Hz, J₂ = 12.2 Hz, J₃ = 13.4 Hz, C₃H₂); 1.29 (d, 3H, J = 6.7 Hz, C₉H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 199.30 (C₁O); 157.45 (C₇); 138.96 (C_{4a}); 133.98 (C₆); 130.04 (C_{8a}); 127.99 (C₅H); 106.72 (C₈H); 67.99 (OC₄H); 55.55 (OC₁₁H₃); 42.39 (C₃H₂); 41.07 (C₂H); 16.76 (C₁₀H₃); 15.48 (C₉H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3598, 2933, 1686, 1265

HRMS (EI+) calcd for C₁₃H₁₆O₃ 220.1099, found: 220.1095

Minor product: *cis*-isomer:

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.44 (s, 1H, C₅H); 7.21 (s, 1H, C₈H); 4.92 (t_{app}, 1H, J = 3.6 Hz, OC₄H); 3.88 (s, 3H, OC₁₁H₃); 3.10 (ddq, 1H, J₁ = 4.7 Hz, J₂ = 6.9 Hz, J₃ = 11.5 Hz, C₂H); 2.31 (dt_{app}, 1H, J₁ = 4.4 Hz, J₂ = 13.7 Hz, C₃H₂); 2.27 (s, 3H, C₁₀H₃); 2.12 (ddd, 1H, J₁ = 3.3 Hz, J₂ = 11.4 Hz, J₃ = 13.8 Hz, C₃H₂); 1.27 (d, 3H, J = 6.9 Hz, C₉H₃)

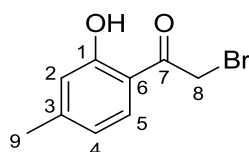
RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 200.21 (C₁O); 158.21 (C₇); 136.11 (C_{4a}); 134.12 (C₆); 130.72 (C₅H); 128.05 (C_{8a}); 107.13 (C₈H); 66.49 (OC₄H); 55.65 (OC₁₁H₃); 39.36 (C₃H₂); 36.57 (C₂H); 16.67 (C₁₀H₃); 15.37 (C₉H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3616, 2933, 1686, 1609, 1269

HRMS (EI+) calcd for C₁₃H₁₆O₃ 220.1099, found: 220.1097

Approche à la Synthèse Totale du Pseudoptéroxazole

IV-C5: 2-bromo-1-(2-hydroxy-4-methylphenyl)ethanone



A solution of 1-(2-hydroxy-4-methylphenyl)ethanone (3.80 g, 25.3 mmol, 1.0 eq.) in CHCl_3 (25 mL) was poured dropwise in a hot solution of CuBr_2 (13.1 g, 58.7 mmol, 2.2 eq.) in AcOEt (25 mL). The solution was refluxed until complete consumption of the starting material which took 6 h. The solution was then cooled to room temperature and filtrated. The solvent was evaporated under reduced pressure and the solid residue was recrystallized in MeOH and the crystals rinsed with EP. The desired product was obtained as pinkish crystals (3.70 g, 16.2 mmol, 64 %).

Chemical Formula: $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_2$

Molecular Weight: $229.07 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 11.76 (s, 1H, OH); 7.26 (d, 1H, $J = 8.2 \text{ Hz}$, C_5H); 6.83 (s, 1H, C_2H); 6.75 (d, 1H, $J = 8.2 \text{ Hz}$, C_4H); 4.41 (s, 2H, C_8H_2); 2.37 (s, 3H, C_9H_3)

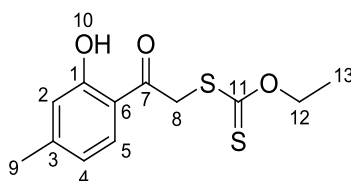
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 196.33 (C_7O); 163.35 (C_1OH); 149.37 (C_3); 130.15 (C_5H); 120.64 (C_2H); 118.87 (C_4H); 114.84 (C_6); 29.90 (C_8H_2); 22.09 (C_9H_3)

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_2$ 227.9786, found: 227.9787

IR (cm^{-1}) (CCl_4): ν_{max} 3047, 1639, 1572, 1509

MP ($^\circ\text{C}$): 78 $^\circ\text{C}$

IV-C6: O-ethyl S-2-(2-hydroxy-4-methylphenyl)-2-oxoethyl carbonodithioate



Compound **IV-C5** (8.35 g, 36.4 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in acetone (80 mL) and cooled to 0 $^\circ\text{C}$. O-ethyl carbonodithioate potassium salt (7.00 g, 43.7 mmol, 1.2 eq.) was slowly added to the solution which was then stirred for 1 h at 0 $^\circ\text{C}$. The solvent was then evaporated under reduced pressure, water was added to the residue and the water layer was extracted three times with DCM. The organic layer was dried with MgSO_4 , filtrated and evaporated to

give a yellow oil which crystallize. The desired product was obtained without further purification as a yellow powder (9.73 g, 36.0 mmol, 99 %).

Chemical Formula: C₁₂H₁₄O₃S₂

Molecular Weight: 270.37 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 11.81 (s, 1H, O₁₀H); 7.73 (d, 1H, J = 8.2 Hz, C₅H); 6.82 (s, 1H, C₂H); 6.76 (dd, 1H, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 1.2 Hz, C₄H); 4.66 (s, 2H, C₈H₂); 4.65 (q, 2H, J = 7.1 Hz, C₁₂H₂); 2.37 (s, 3H, C₉H₃); 1.40 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₃H₃)

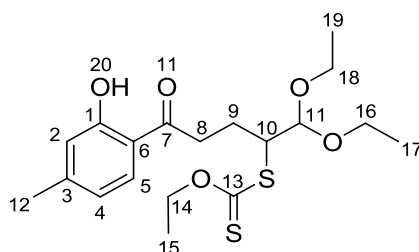
RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 212.84 (C₁₁S); 197.20 (C₇O); 162.69 (C₁OH); 148.96 (C₃); 129.77 (C₅H); 120.60 (C₂H); 118.73 (C₄H); 116.52 (C₆); 70.87 (OC₁₂H₂); 42.80 (SC₈H₂); 22.05 (C₉H₃); 13.72 (C₁₃H₃)

HRMS (EI+) calcd for C₁₂H₁₄O₃S₂ 270.0384, found: 270.0383

IR (cm⁻¹) (CCl₄): ν_{max} 2988, 1639, 1574, 1510

MP (°C): 51 °C

IV-C7: S-1,1-diethoxy-5-(2-hydroxy-4-methylphenyl)-5-oxopentan-2-yl O-ethyl carbonodithioate



Compound **IV-C6** (3.57 g, 13.2 mmol, 1.0 eq.) and acrolein diethylacetate (3.96 g, 30.4 mmol, 2.3 eq.) were dissolved in AcOEt (13.0 mL). The solution was refluxed under nitrogen atmosphere for 15 minutes. 10 mol% of dilauroyl peroxide was then added to the solution and 5 mol% more every 90 minutes until complete consumption of the starting material which took 25 mol% of dilauroyl peroxide. The solution was then cooled to room temperature, the solvent evaporated under reduced pressure and the residues purified by column chromatography (EP/Ether: 90/10). The desired product was obtained as a yellow oil (4.01 g, 10.0 mmol, 76 %).

Chemical Formula: C₁₉H₂₈O₅S₂

Molecular Weight: 400.55 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 12.33 (s, 1H, O₂₀H); 7.62 (d, 1H, J = 8.2 Hz, C₅H); 6.77 (s, 1H, C₂H); 6.68 (dd, 1H, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 1.2 Hz, C₄H); 4.65 - 4.56 (m, 3H, C₁₁H & C₁₄H₂); 4.15 - 4.11 (m, 1H, C₁₀H); 3.80 - 3.51 (m, 4H, C₁₆H₂ & C₁₈H₂); 3.25 - 3.11 (m, 2H, C₈H₂); 2.46 - 2.37 (m, 1H, C₉H); 2.34 (s, 3H, C₁₂H₃); 2.08 - 1.99 (m, 1H, C₉H); 1.39 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₅H₃); 1.22 (t, 3H, J = 7.0 Hz, C₁₇H₃ ou C₁₉H₃); 1.21 (t, 3H, J = 7.0 Hz, C₁₇H₃ ou C₁₉H₃)

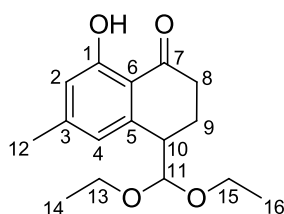
Partie expérimentale

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 214.65 (C_{13}S); 205.17 (C_7O); 162.47 (C_1OH); 147.74 (C_3); 129.84 (C_5H); 120.15 (C_2H); 118.40 (C_4H); 117.14 (C_6); 103.99 (C_{11}H); 70.22 (OC_{14}H_2); 64.63 & 63.75 (OC_{16}H_2 & OC_{18}H_2); 53.37 (SC_{10}H); 35.37 (C_8H_2); 22.94 (C_9H_2); 21.91 (C_{12}H_3); 15.23 & 15.17 (C_{17}H_3 & C_{19}H_3); 13.73 (C_{15}H_3)

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}_2$ 400.1378, found: 400.1382

IR (cm^{-1}) (CCl_4): ν_{max} 2980, 2929, 1639, 1575

IV-C8: 4-(diethoxymethyl)-8-hydroxy-6-methyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one



Compound **IV-C7** (14.1 g, 35.2 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in AcOEt (400 mL) and refluxed under nitrogen atmosphere for 15 min. 20 mol% of dilauroyl peroxide was added every 60 min until complete consumption of the starting material which took 140 mol%. The solution was then cooled to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EP/Ether from 100/0 to 96/4). The desired product was obtained as a red oil (4.97 g, 17.9 mmol, 51 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$

Molecular Weight: 278.34 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

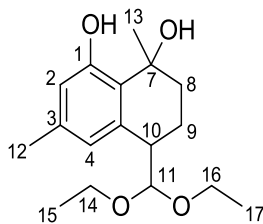
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 12.58 (s, 1H, O_{17}H); 6.65 (s, 2H, C_2H & C_4H); 4.54 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz, C_{11}H); 3.72 – 3.63 (m, 2H, C_{13}H_2 ou C_{15}H_2); 3.40 – 3.30 (m, 2H, C_{13}H_2 ou C_{15}H_2); 3.07 – 3.03 (m, 1H, C_{10}H); 2.99 – 2.90 (m, 1H, C_8H); 2.52 (ddd, 1H, $J_1 = 13.0$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, $J_3 = 3.0$ Hz, C_8H); 2.33 – 2.31 (m, 1H, C_9H); 2.31 (s, 3H, C_{12}H_3); 2.15 – 2.06 (m, 1H, C_9H); 1.15 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, C_{14}H_3 ou C_{16}H_3); 1.12 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, C_{14}H_3 ou C_{16}H_3)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 204.79 (C_7O); 162.84 (C_1OH); 147.42 (C_3); 143.93 (C_5); 121.49 (C_2H); 116.39 (C_4H); 115.14 (C_6); 105.36 (C_{11}H); 64.24 & 63.37 (OC_{13}H_2 & OC_{15}H_2); 42.09 (C_{10}H); 35.07 (C_8H_2); 22.89 (C_9H_2); 22.13 (C_{12}H_3); 15.20 & 15.09 (C_{14}H_3 & C_{16}H_3)

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$ 278.1518, found: 278.1531

IR (cm^{-1}) (CCl_4): ν_{max} 2978, 2928, 2874, 1639

IV-C9: 4-(diethoxymethyl)-1,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1,8-diol



Compound **IV-C8** (355 mg, 1.27 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in dry THF (2.5 mL) and this solution was poured dropwise to a solution of MeLi in THF (3.2 mmol, 2.5 eq.) at 0 °C and under nitrogen atmosphere. After 15 min, the solution was quenched by addition of $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ (sat) and water and the water layer was extracted three times with ether. The organic layer was rinsed with NaCl_{aq} (sat), dried with MgSO_4 , filtrated and the solvent was evaporated. The desired product was obtained in a 3:1 mixture of the two diastereoisomers without further purification and as a yellowish oil (360 mg, 1.22 mmol, 96 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$

Molecular Weight: 294.39 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz):

diastereoisomer n°1: 8.60 (s, 1H, OH); 6.62 (s, 1H, C_2H); 6.57 (s, 1H, C_4H); 4.49 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz, C_{11}H); 3.69 – 3.58 (m, 2H, C_{14}H_2 ou C_{16}H_2); 3.37 – 3.22 (m, 2H, C_{14}H_2 ou C_{16}H_2); 2.90 – 2.84 (m, 1H, C_{10}H); 2.28 – 2.18 (m, 2H, C_8H_2); 2.24 (s, 3H, C_{12}H_3); 1.89 – 1.78 (m, 2H, C_9H_2); 1.57 (s, 3H, C_{13}H_3); 1.17 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, C_{15}H_3 ou C_{17}H_3); 1.12 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, C_{15}H_3 ou C_{17}H_3)

diastereoisomer n°2: 8.65 (s, 1H, OH); 6.69 (s, 1H, C_2H); 6.57 (s, 1H, C_4H); 4.69 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz, C_{11}H); 3.77 – 3.70 (m, 1H, C_{14}H_2 ou C_{16}H_2); 3.69 – 3.58 (m, 1H, C_{14}H_2 ou C_{16}H_2); 3.55 – 3.48 (m, 1H, C_{14}H_2 ou C_{16}H_2); 3.37 – 3.22 (m, 1H, C_{14}H_2 ou C_{16}H_2); 3.11 (ddd, 1H, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, $J_3 = 8.1$ Hz, C_{10}H); 2.25 (s, 3H, C_{12}H_3); 2.06 – 2.01 (m, 1H, C_8H_2); 2.00 – 1.96 (m, 2H, C_9H_2); 1.89 – 1.78 (m, 1H, C_9H); 1.62 (s, 3H, C_{13}H_3); 1.26 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, C_{15}H_3 ou C_{17}H_3); 1.01 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, C_{15}H_3 ou C_{17}H_3)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz):

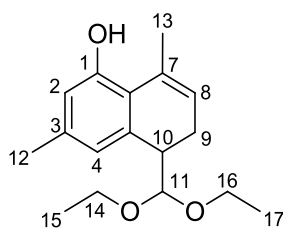
diastereoisomer n°1: 155.85 (C_1OH); 137.75 (C_3); 135.93 (C_5); 124.60 (C_6); 122.87 (C_2H); 116.01 (C_4H); 106.70 (C_{11}H); 74.90 (C_7); 64.12 & 62.99 (C_{14}H_2 & C_{16}H_2); 41.17 (C_{10}H); 37.38 (C_8H_2); 27.45 (C_{12}H_3); 21.85 (C_9H_2); 21.04 (C_{13}H_3); 15.30 & 15.07 (C_{15}H_3 & C_{17}H_3)

diastereoisomer n°2: 155.63 (C_1OH); 137.98 (C_3); 136.39 (C_5); 125.58 (C_6); 120.51 (C_2H); 115.72 (C_4H); 106.77 (C_{11}H); 74.45 (C_7); 64.61 & 63.49 (C_{14}H_2 & C_{16}H_2); 41.82 (C_{10}H); 39.19 (C_8H_2); 26.77 (C_{12}H_3); 21.16 (C_{13}H_3); 19.61 (C_9H_2); 15.27 & 15.17 (C_{15}H_3 & C_{17}H_3)

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$ 294.1831, found: 294.1821

IR (cm^{-1}) (CCl_4): ν_{max} 3608, 3381, 2977, 2927, 1726, 1625, 1575

IV-C10a: 5-(diethoxymethyl)-3,8-dimethyl-5,6-dihydronaphthalen-1-ol



Compound **IV-C9** (21.6 mg, 73.5 μmol , 1.0 eq.) was dissolved in a mixture of absolute EtOH (1.0 mL) and 50 μL of triethylorthoformiate (5 %Vol). Then, a catalytic amount of APTS was added and the solution was stirred at 40 $^{\circ}\text{C}$ under nitrogen atmosphere for 30 min. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ (sat) and water are then added to the reaction and the mixture was extracted three times with DCM. The organic layer was dried with MgSO_4 , filtrated and concentrated under reduced pressure. The desired product was obtained as a pearly solid (19.1 mg, 69.2 μmol , 93 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3$

Molecular Weight: 276.37 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

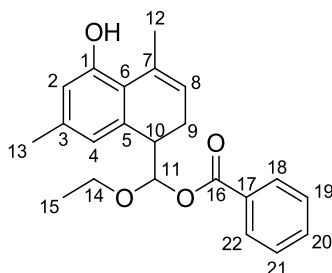
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 6.68 (s, 1H, C_2H); 6.44 (s, 1H, C_4H); 5.62-5.61 (m, 1H, C_8H); 4.72 (s, 1H, OH); 4.41 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, C_{11}H); 3.72 – 3.64 (m, 1H, C_{14}H_2 ou C_{16}H_2); 3.56 – 3.46 (m, 2H, C_{14}H_2 ou C_{16}H_2); 3.11 – 3.03 (m, 1H, C_{14}H_2 ou C_{16}H_2); 2.76 – 2.72 (m, 1H, C_{10}H); 2.42 – 2.36 (m, 1H, C_9H_2); 2.30 – 2.24 (m, 1H, C_9H_2); 2.24 (s, 6H, C_{12}H_3 & C_{13}H_3); 1.23 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, C_{15}H_3 ou C_{17}H_3); 0.98 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, C_{15}H_3 ou C_{17}H_3)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 152.05 (C_1OH); 138.57 (C_5); 136.94 (C_3); 131.56 (C_7); 124.15 (C_2H); 123.24 (C_8H); 119.83 (C_6); 116.29 (C_4H); 102.73 (C_{11}H); 63.98 & 61.85 (OC_{14}H_2 & OC_{16}H_2); 43.16 (C_{10}H); 24.49 (C_9H_2); 22.86 & 20.82 (C_{12}H_3 & C_{13}H_3); 15.30 & 14.95 (C_{15}H_3 & C_{17}H_3)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 3347; 2977; 2928; 1719; 1625

MP ($^{\circ}\text{C}$): 112 $^{\circ}\text{C}$

IV-C10c: Ethoxy(5-hydroxy-4,7-dimethyl-1,2-dihydronaphthalen-1-yl)methyl benzoate



Compound **IV-C9** (634 mg, 2.16 μmol , 1.0 eq.) and benzoic acid (2.6 g, 21.6 mmol, 10 eq.) in cyclohexane (20 mL) were refluxed for 7 h in a Dean-Stark apparatus. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ (sat) and water are then added to the reaction and the mixture was extracted three times with DCM. The organic layer was dried with MgSO_4 , filtrated and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by column chromatography (EP/AcOEt: 95/5) and the product was obtained as a 1 : 0.7 mixture of isomers a white solid (156 mg, 0.56 mmol, 26 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4$

Molecular Weight: 352.42 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz):

diastereoisomer n°1: 8.14 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, C_{18}H & C_{22}H); 7.61 – 7.57 (m, 1H, C_{20}H); 7.49 – 7.45 (m, 2H, C_{19}H & C_{21}H); 6.75 (s, 1H, C_2H); 6.48 (s, 1H, C_4H); 6.12 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, C_{11}H); 5.65 - 5.63 (m, 1H, C_8H); 3.79 – 3.67 (m, 1H, C_{14}H_2); 3.45 – 3.38 (m, 2H, C_{14}H_2); 3.06 – 3.02 (m, 1H, C_{10}H); 2.46 – 2.33 (m, 2H, C_9H_2); 2.26 (s, 3H, C_{12}H_3); 2.24 (s, 3H, C_{13}H_3); 1.02 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, C_{15}H_3)

diastereoisomer n°2: 8.00 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz, C_{18}H & C_{22}H); 7.55 – 7.52 (m, 1H, C_{20}H); 7.43 – 7.39 (m, 2H, C_{19}H & C_{21}H); 6.58 (s, 1H, C_2H); 6.20 (s, 1H, C_4H); 6.19 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, C_{11}H); 5.59 - 5.58 (m, 1H, C_8H); 3.88 – 3.81 (m, 1H, C_{14}H_2); 3.58 – 3.56 (m, 2H, C_{14}H_2); 3.01 – 2.97 (m, 1H, C_{10}H); 2.57 – 2.51 (m, 1H, C_9H_2); 2.46 – 2.33 (m, 1H, C_9H_2); 2.29 (s, 3H, C_{12}H_3); 1.88 (s, 3H, C_{13}H_3); 1.27 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, C_{15}H_3)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz):

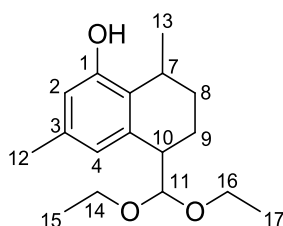
diastereoisomer n°1: 166.43 (C_{16}O); 152.54 (C_1OH); 136.97 (C_5); 136.85 (C_3); 133.18 (C_2H); 132.12 (C_{17}); 130.07 (C_7); 129.85 (C_{18}H & C_{22}H); 128.36 (C_{19}H & C_{21}H); 123.68 (C_2H); 122.26 (C_8H); 120.05 (C_6); 116.69 (C_4H); 98.35 (C_{11}H); 66.14 (C_{14}H_2); 43.40 (C_{10}H); 24.05 (C_9H_2); 22.88 (C_{12}H_3); 20.79 (C_{13}H_3); 14.73 (C_{15}H_3)

diastereoisomer n°2: 166.30 (C_{16}O); 152.54 (C_1OH); 136.64 (C_5); 136.33 (C_3); 132.90 (C_2H); 132.88 (C_{17}); 129.74 (C_7); 129.68 (C_{18}H & C_{22}H); 128.13 (C_{19}H & C_{21}H); 123.50 (C_2H); 121.67 (C_8H); 119.99 (C_6); 116.89 (C_4H); 98.11 (C_{11}H); 65.50 (C_{14}H_2); 43.76 (C_{10}H); 24.35 (C_9H_2); 22.94 (C_{12}H_3); 20.36 (C_{13}H_3); 15.01 (C_{15}H_3)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): ν_{max} 3605, 3514, 3391, 2978, 1721

MP ($^{\circ}\text{C}$): 52 $^{\circ}\text{C}$

IV-C11: 5-(diethoxymethyl)-3,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ol



Compound **IV-C10a** (200 mg, 0.72 mol, 1.0 eq.) was dissolved in EtOH (15 mL) flushed with N₂. Pd/C (20 mg) was added and the reaction mixture was stirred at 20 °C under a hydrogen atmosphere for 12 h. The crude was then filtrated on silica gel, the solvent evaporated under reduced pressure and the crude residue was purified by column chromatography (EP/diethyl ether : 95/5). The product was obtain as a colorless oil (192 mg, 0.69 mmol, 96 %)

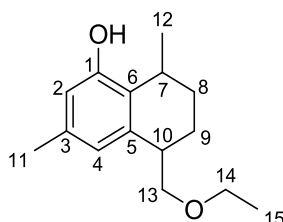
Chemical Formula: C₁₇H₂₆O₃

Molecular Weight: 278.39 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 6.82 (s, 1H, C₂H); 6.45 (s, 1H, C₄H); 4.66 (d, 1H, J = 5.0 Hz, C₁₁H); 4.55 (s, 1H, OH); 3.78 – 3.70 (m, 1H, C₁₄H₂ ou C₁₆H₂); 3.68 – 3.61 (m, 1H, C₁₄H₂ ou C₁₆H₂); 3.51 – 3.43 (m, 1H, C₁₄H₂ ou C₁₆H₂); 3.41 – 3.34 (m, 1H, C₁₄H₂ ou C₁₆H₂); 3.09 – 3.01 (m, 2H, C₇H & C₁₀H); 1.26 (s, 3H, C₁₂H₃); 2.09 – 1.98 (m, 1H, C₈H₂); 1.82 – 1.73 (m, 2H, C₈H₂ & C₉H₂); 1.72 – 1.67 (m, 1H, C₉H₂); 1.26 (d, 3H, J = 6.9 Hz, C₁₃H₃); 1.24 (t, 3H, J = 7.0 Hz, C₁₅H₃ ou C₁₇H₃); 1.10 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₅H₃ ou C₁₇H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 153.01 (C₁OH); 137.64 (C₅); 135.46 (C₃); 126.93 (C₆); 122.35 (C₂H); 113.46 (C₄H); 106.66 (C₁₁H); 63.54 & 63.43 (OC₁₄H₂ & OC₁₆H₂); 42.11 (C₁₀H); 28.59 (C₉H₂); 26.72 (C₇H); 21.08 (C₁₂H₃); 20.47 (C₁₃H₃); 18.86 (C₈H₂); 15.24 & 15.22 (C₁₅H₃ & C₁₇H₃)

IV-11a: 5-(ethoxymethyl)-3,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ol



Compound **IV-C10a** (40 mg, 0.14 μmol, 1.0 eq.) was dissolved in EtOH (2.0 mL) flushed with N₂. Pd/C (10 mg) was added and the reaction mixture was stirred at 40 °C under a hydrogen atmosphere for 12 h. The crude was then filtrated on silica gel, the solvent evaporated under

reduced pressure and the crude residue was purified by column chromatography (EP/diethyl ether : 90/10). The product was obtain as a colorless oil (3.0 mg, 0.013 mmol, 10 %)

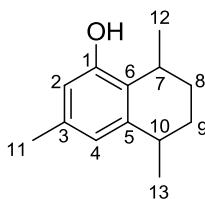
Chemical Formula: C₁₅H₂₂O₂

Molecular Weight: 234.33 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 6.76 (s, 1H, C₂H); 6.44 (s, 1H, C₄H); 4.68 (s, 1H, OH); 3.78 (dd, 1H, J₁ = 5.16 Hz, J₂ = 9.35 Hz, C₁₃H₂); 3.59 – 3.50 (m, 2H, C₁₄H₂); 3.47 (dd, 1H, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 9.3 Hz, C₁₃H₂); 3.11 – 3.06 (m, 1H, C₇H); 3.02 – 2.95 (m, 1H, C₁₀H); 2.25 (s, 3H, C₁₁H₃); 1.93 – 1.86 (m, 1H, C₉H₂); 1.82 – 1.76 (m, 1H, C₈H₂); 1.74 – 1.68 (m, 2H, C₈H₂ & C₉H₂); 1.25 (d, 3H, J = 6.9 Hz, C₁₂H₃); 1.25 (t, 3H, J = 7.8 Hz, C₁₅H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 153.23 (C₁OH); 138.88 (C₅ ou C₆); 135.99 (C₃); 126.39 (C₅ ou C₆); 121.09 (C₂H); 113.59 (C₄H); 75.92 (C₁₃H₂); 66.34 (C₁₄H₂); 38.41 (C₁₀H); 28.71 (C₈H₂); 26.77 (C₇H); 22.53 (C₉H₂); 21.017 (C₁₁H₃); 20.68 & 15.20 (C₁₂H₃ & C₁₅H₃)

IV-C11b: 3,5,8-trimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ol



Compound **IV-C10a** (40 mg, 0.14 μmol, 1.0 eq.) was dissolved in EtOH (2.0 mL) flushed with N₂. Pd/C (10 mg) was added and the reaction mixture was stirred at 40 °C under a hydrogen atmosphere for 12 h. The crude was then filtrated on silica gel, the solvent evaporated under reduced pressure and the crude residue was purified by column chromatography (EP/diethyl ether : 90/10). The product was obtain as a colorless oil (9.3 mg, 0.049 mmol, 35 %)

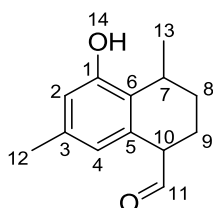
Chemical Formula: C₁₃H₁₈O

Molecular Weight: 190.28 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 6.73 (s, 1H, C₂H); 6.44 (s, 1H, C₄H); 4.77 (s, 1H, OH); 3.10 – 3.07 (m, 1H, C₇H₃ ou C₁₀H₃); 2.82 – 2.73 (m, 1H, C₇H₃ ou C₁₀H₃); 2.26 (s, 3H, C₁₁H₃); 1.87 – 1.76 (m, 2H, CH₂); 1.73 – 1.67 (m, 2H, CH₂); 1.62 – 1.55 (m, 1H, CH₂); 1.32 (d, 3H, J = 6.8 Hz, C₁₂H₃ ou C₁₃H₃); 1.26 (d, 3H, J = 7.0 Hz, C₁₂H₃ ou C₁₃H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 153.11 (C₁OH); 142.96 (C₅ ou C₆); 135.94 (C₃); 125.59 (C₅ ou C₆); 120.46 (C₂H); 113.12 (C₄H); 33.09 (C₇H ou C₁₀H); 30.92 & 29.40 (C₈H₂ & C₉H₂); 27.48 (C₇H ou C₁₀H); 22.17 (C₁₂H₃ ou C₁₃H₃); 21.09 (C₁₁H₃); 20.82 (C₁₂H₃ ou C₁₃H₃)

IV-C12: 5-hydroxy-4,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-carbaldehyde



Compound **IV-C11** (303 mg, 1.09 μmol , 1.0 eq.) was dissolved in a degazed mixture of CHCl_3 (4 mL), H_2O (1 mL) and TFA (1 mL) at 0 °C under a nitrogen atmosphere. After 1 h of vigorous stirring, the layers were separated. The water layers was then extracted two times with DCM. The organic layer was washed with NaHCO_3 (aq. sat.), NaCl (aq. sat.), dried with MgSO_4 , filtrated and concentrated under reduced pressure. The desired product was obtained without further purification as a transparent oil (220 mg, 1.08 mmol, 99 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$

Molecular Weight: 204.26 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz):

diastereoisomer n°1: 9.49 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz, C_{11}HO); 6.53 (s, 1H, C_2H); 6.45 (s, 1H, C_4H); 5.08 (s, 1H, OH); 3.59 – 3.53 (m, 1H, C_{10}H); 3.19 – 3.08 (m, 1H, C_7H); 2.24 (s, 3H, C_{12}H_3); 2.08 – 1.98 (m, 1H, C_9H_2); 1.90 – 1.86 (m, 1H, C_9H_2); 1.85 – 1.80 (m, 2H, C_8H_2); 1.26 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, C_{13}H_3)

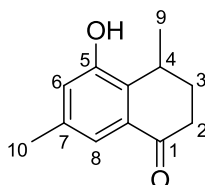
diastereoisomer n°2: 9.71 (s, 1H, C_{11}HO); 6.61 (s, 1H, C_2H); 6.53 (s, 1H, C_4H); 5.04 (s, 1H, OH); 3.48 – 3.46 (m, 1H, C_{10}H); 3.19 – 3.08 (m, 1H, C_7H); 2.28 (s, 3H, C_{12}H_3); 2.08 – 1.98 (m, 2H, C_9H_2); 1.85 – 1.80 (m, 2H, C_8H_2); 1.23 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, C_{13}H_3)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz):

diastereoisomer n°1: 201.80 (C_{11}O); 153.81 (C_1OH); 136.79 (C_{IV}); 131.19 (C_{IV}); 126.51 (C_{IV}); 122.12 (C_4H); 114.90 (C_2H); 52.24 (C_{10}H); 27.93 (C_9H_2); 26.15 (C_7H); 20.87 (C_{12}H_3); 20.34 (C_{13}H_3); 18.02 (C_8H_2)

diastereoisomer n°2: 202.53 (C_{11}O); 153.54 (C_1OH); 136.69 (C_{IV}); 131.65 (C_{IV}); 126.74 (C_{IV}); 122.91 (C_4H); 114.93 (C_2H); 51.39 (C_{10}H); 26.87 (C_9H_2); 26.03 (C_7H); 20.93 (C_{12}H_3); 20.24 (C_{13}H_3); 17.41 (C_8H_2)

IV-C15: 5-hydroxy-4,7-dimethyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one



Compound **IV-C12** (41 mg, 0.20 μmol , 1.0 eq.) was dissolved in NEt_3 (1 mL). The reaction mixture was stirred 12 h under air and then concentrated under reduced pressure. The desired product was obtained without further purification as a transparent oil (38 mg, 0.20 mmol, quant.).

Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$

Molecular Weight: 190.24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

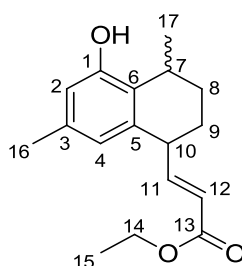
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 7.47 (s, 1H, C_6H); 6.79 (s, 1H, C_8H); 4.83 (s, 1H, OH), 3.39 – 3.32 (m, 1H, C_4H); 2.817 (ddd, 1H, $J_1 = 5.2$ Hz, $J_2 = 14.9$ Hz, $J_3 = 17.6$ Hz, C_2H_2); 2.57 (ddd, 1H, $J_1 = 2.7$ Hz, $J_2 = 4.1$ Hz, $J_3 = 17.2$ Hz, C_2H_2); 2.30 (s, 3H, C_{10}H_3); 2.32 – 2.22 (m, 1H, C_3H_2); 2.02 – 1.96 (m, 1H, C_3H_2); 1.34 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, C_9H_3)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 198.76 (C_1O); 152.65 (OC_5); 136.92 (C_7); 132.99 (C_{IV}); 132.56 (C_{IV}); 120.93 (C_8H); 119.98 (C_6H); 33.46 (C_2H_2); 28.89 (C_3H_2); 26.05 (C_4H); 20.94 (C_{10}H_3); 18.27 (C_9H_3)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 3609; 2929; 2858; 1690; 1610

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ 190.0994, found: 190.0994

IV-C16: (E)-ethyl 3-(5-hydroxy-4,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)acrylate



To a solution of triethylphosphonoacetate (220 mg, 0.98 mmol, 3.0 eq.) and NaH (0.98 mmol, 3.0 eq.) in 1,2-DME (1.0 mL) at 0 °C under a nitrogen atmosphere was added a solution of compound **IV-C12** (obtained from compound **IV-C10a** (90 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq.)) in 1,2-DME (1.0 mL) dropwise. After 3 h at room temperature, water and NH_4Cl (aq. sat.) were added. The water layer was extracted three times with diethyl ether. The organic

Partie expérimentale

layer was dried with NaCl_{aq} (sat), MgSO_4 and was evaporated. The crude residue was then purified by column chromatography (EP/AcOEt: from 85/15 to 80/20) and the product was obtained as yellow oil (26 mg, 0.095 mmol, 10 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3$

Molecular Weight: 274.35 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz):

diastereoisomer n°1: 6.97 (dd, 1H, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 15.5$ Hz, C_{11}H); 6.48 (s, 1H, C_4H); 6.47 (s, 1H, C_2H); 5.95 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, C_{12}H); 5.37 (s, 1H, OH); 4.24 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, OC_{14}H_2); 3.51 (q, 1H, $J = 8.1$ Hz, C_{10}H); 3.16 – 3.06 (m, 1H, C_7H); 2.21 (s, 3H, C_{16}H_3); 1.88 – 1.69 (m, 4H, C_8H_2 & C_9H_2); 1.32 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, C_{15}H_3); 1.25 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, C_{17}H_3)

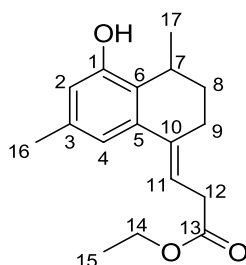
diastereoisomer n°2: 7.08 (dd, 1H, $J_1 = 7.3$ Hz, $J_2 = 15.6$ Hz, C_{11}H); 6.47 (s, 1H, C_4H); 6.43 (s, 1H, C_2H); 5.61 (dd, 1H, $J_1 = 1.3$ Hz, $J_2 = 15.6$ Hz, C_{12}H); 5.37 (s, 1H, OH); 4.19 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OC_{14}H_2); 3.58 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz, C_{10}H); 3.16 – 3.06 (m, 1H, C_7H); 2.21 (s, 3H, C_{16}H_3); 2.13 (ddd, 1H, $J_1 = 2.7$ Hz, $J_2 = 6.1$ Hz, $J_3 = 13.6$ Hz, C_9H_2); 1.92 (ddd, 1H, $J_1 = 2.7$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, $J_3 = 13.5$ Hz, C_8H_2); 1.88 – 1.69 (m, 2H, C_8H_2 & C_9H_2); 1.28 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, C_{15}H_3); 1.23 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, C_{17}H_3)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz):

diastereoisomer n°1: 167.01 (C_{13}O); 153.58 (C_{10}H); 152.73 (C_{11}H); 137.06 (C_5); 136.13 (C_3); 125.68 (C_6); 121.83 (C_{12}H); 114.24 (C_4H); 114.19 (C_2H); 60.45 (OC_{14}H_2); 42.98 (C_{10}H); 28.87 (C_8H_2); 26.53 (C_7H); 24.82 (C_9H_2); 20.89 (C_{16}H_3); 20.60 (C_{17}H_3); 14.22 (C_{15}H_3)

diastereoisomer n°2: 167.22 (C_{13}O); 153.55 (C_{10}H); 153.42 (C_{11}H); 136.47 (C_5); 136.02 (C_3); 125.90 (C_6); 123.10 (C_4H); 121.85 (C_2H); 121.01 (C_{12}H); 60.39 (OC_{14}H_2); 40.97 (C_{10}H); 26.34 (C_7H); 25.67 (C_8H_2); 22.76 (C_9H_2); 20.88 (C_{16}H_3); 20.48 (C_{17}H_3); 14.19 (C_{15}H_3)

IV-C18: (E)-ethyl 3-(5-hydroxy-4,7-dimethyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-ylidene)propanoate



A solution of compound **IV-C16** (26 mg, 0.095 mmol, 1.0 eq.) and DBU (1 drop) in THF (1.0 mL) was stirred 8 h at 35 °C. Water and NH_4Cl (aq. sat.) were added. The water layer was extracted three times with diethyl ether. The organic layer was dried with NaCl_{aq} (sat), MgSO_4 and was evaporated. The product was obtained without further purification as yellow oil (25 mg, 0.091 mmol, 96 %).

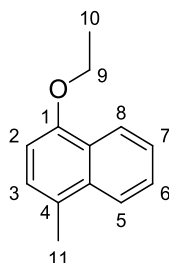
Chemical Formula: C₁₇H₂₂O₃

Molecular Weight: 274.35 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.06 (s, 1H, C₂H); 6.50 (s, 1H, C₄H); 6.18 (tt, 1H, J₁ = 1.8 Hz, J₂ = 7.1 Hz, C₁₁H); 4.78 (s, 1H, OH); 4.18 (q, 2H, J = 7.1 Hz, C₁₄H); 3.26 – 3.18 (m, 3H, C₇H & C₁₂H₂); 2.55 (dt, 1H, J₁ = 3.6 Hz, J₂ = 7.8 Hz, C₉H₂); 2.50 – 2.42 (m, 1H, C₉H₂); 2.26 (s, 3H, C₁₆H₃); 1.82 – 1.78 (m, 2H, C₈H₂); 1.28 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₅H₃); 1.19 (d, 3H, J = 7.0 Hz, C₁₇H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 172.10 (C₁₃O); 152.57 (C₁OH); 136.86 & 136.07 (C₅ & C₁₀); 135.94 (C₃); 126.00 (C₆); 117.28 (C₂H); 115.75 (C₁₁H); 114.63 (C₄H); 60.73 (OC₁₄H₂); 34.5 (C₁₂H₂); 28.99 (C₈H₂); 26.40 (C₇H); 21.66 (C₉H₂); 21.17 (C₁₆H₃); 19.06 (C₁₇H₃); 14.24 (C₁₅H₃)

IV-C21: 1-ethoxy-4-methoxynaphtalene



To a solution of MgBr₂ (206 mg, 0.80 mmol, 4 eq.) in DCM (1.7 mL) at -60 °C under a nitrogen atmosphere was added a solution of compound **IV-C19** (27 μL, 0.20 mmol, 1.0 eq.) in DCM (0.6 mL) dropwise. After 15 min at -60 °C, a solution of ethynylethylether (144 μL, 0.60 mmol, 3.0 eq.) in DCM (1.2 mL) was added to the reaction mixture. After 30 min at -60 °C, the solution is stirred for 2 h at 0 °C. Water was then added to the reaction mixture which was extracted three times with DCM. The organic layer was dried with NaCl_{aq} (sat), MgSO₄ and was evaporated. The crude residue was purified by column chromatography (EP/AcOEt: 95/5). The product was obtain as a white solid (13 mg, 0.07 mmol, 35 %).

Chemical Formula: C₁₃H₁₄O

Molecular Weight: 186.25 g.mol⁻¹

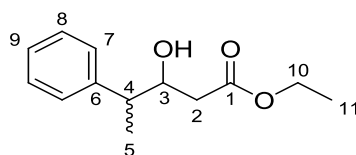
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 8.33 (dd, 1H, J₁ = 1.0 Hz, J₂ = 8.2 Hz, C₈H); 7.92 (d, 1H, J = 7.9 Hz, C₅H); 7.54 (ddd, 1H, J₁ = 1.5 Hz, J₂ = 6.4 Hz, J₃ = 8.3 Hz, C₆H); 7.48 (ddd, 1H, J₁ = 1.3 Hz, J₂ = 6.8 Hz, J₃ = 8.1 Hz, C₇H); 7.19 (d, 1H, J = 7.6 Hz, C₂H); 6.71 (d, 1H, J = 7.7 Hz, C₃H); 4.19 (q, 2H, J = 7.0 Hz, OC₉H₂); 2.61 (s, 3H, C₁₁H₃); 1.54 (t, 3H, J = 7.0 Hz, C₁₀H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 133.33 (C_{IV}); 128.67 (C_{IV}); 127.34 (C_{IV}); 126.18 (C₆H); 126.10 (C₂H); 125.82 (C_{IV}); 124.72 (C₇H); 123.91 (C₅H); 122.51 (C₈H); 104.30 (C₃H); 63.68 (OC₉H₂); 18.81 (C₁₁H₃); 14.89 (C₁₀H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2982, 2930, 1720, 1587, 1385

HRMS (EI⁺) calcd for C₁₃H₁₄O 186.1045, found: 186.1042

IV-C23: Ethyl 3-hydroxy-4-phenylpentanoate



The 2-phenyl-propionaldehyde (134 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in dioxane (0.50 mL) at RT under nitrogen atmosphere. Then, ethyliodoacetate (257 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.), zinc dust (118 mg, 1.80 mmol, 1.8 eq.) and iodine (51 mg, 0.20 mmol, 0.2 eq.) are added to the solution which was sonicated for 10 min. Water was added to the reaction mixture which was extracted three times with diethylether. The organic layer was dried with NaCl_{aq} (sat), MgSO_4 and was evaporated. The desired compound was obtained without any further purification as a yellow oil, 2 : 1 mixture of the two diastereoisomers (205 mg, 0.92 mmol, 92 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$

Molecular Weight: 222.28 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz):

diastereoisomer n°1: 7.34 – 7.18 (m, 5H, C_7H & C_8H & C_9H); 4.17 – 4.08 (m, 3H, C_3H & OC_{10}H_2); 3.06 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz, OH); 2.78 (quint., 1H, $J = 7.1$ Hz, C_4H); 2.33 (dd, 1H, $J_1 = 3.3$ Hz, $J_2 = 16.7$ Hz, C_2H_2); 2.27 (dd, 1H, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 16.6$ Hz, C_2H_2); 1.38 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, C_5H_3); 1.23 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, C_{11}H_3)

diastereoisomer n°2: 7.34 – 7.18 (m, 5H, C_7H & C_8H & C_9H); 4.17 – 4.08 (m, 3H, C_3H & OC_{10}H_2); 2.84 (quint., 1H, $J = 6.9$ Hz, C_4H); 2.68 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, OH); 2.52 (dd, 1H, $J_1 = 2.9$ Hz, $J_2 = 16.1$ Hz, C_2H_2); 2.34 (dd, 1H, $J_1 = 9.8$ Hz, $J_2 = 16.1$ Hz, C_2H_2); 1.33 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, C_5H_3); 1.25 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, C_{11}H_3)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz):

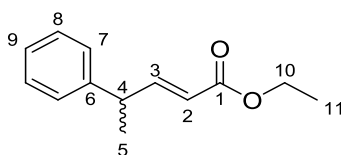
diastereoisomer n°1: 173.21 (C_1O); 143.67 (C_6); 128.58 (2C, C_{aro}); 127.73 (2C, C_{aro}); 126.67 (C_9H); 72.59 (C_3HOH); 60.66 (OC_{10}H_2); 45.58 (C_4H); 39.32 (C_2H_2); 17.38 (C_5H_3); 14.14 (C_{11}H_3)

diastereoisomer n°2: 172.93 (C_1O); 142.64 (C_6); 128.45 (2C, C_{aro}); 128.19 (2C, C_{aro}); 126.73 (C_9H); 72.22 (C_3HOH); 60.70 (OC_{10}H_2); 45.14 (C_4H); 38.99 (C_2H_2); 17.13 (C_5H_3); 14.11 (C_{11}H_3)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 3544; 2983; 1721; 1182

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 222.1256, found: 222.1252

IV-C24: (E)-ethyl 4-phenylpent-2-enoate



Compound **IV-C23** (205 mg, 0.92 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in dioxane (2.0 mL) at RT under nitrogen atmosphere. Then, mesylchloride (85 μ L, 1.10 mmol, 1.2 eq.) and triethylamine (279 μ L, 2.0 mmol, 2.2 eq.) are added to the solution which was stirred for 2h at RT. Then, triethylamine (280 μ L, 2.0 mmol, 2.2 eq.) are added to the solution which was stirred at 35 °C for 11h. Water was added to the reaction mixture which was extracted three times with DCM. The organic layer was dried with NaCl_{aq} (sat), MgSO₄ and was evaporated. The desired compound was obtained without any further purification as a yellowish oil (176 mg, 0.86 mmol, 94 %).

Chemical Formula: C₁₃H₁₆O₂

Molecular Weight: 204.26 g.mol⁻¹

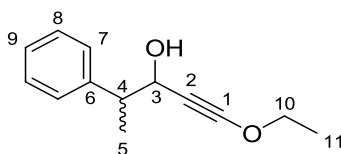
RMN ¹H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.34 – 7.30 (m, 2H, C₇H); 7.25 – 7.23 (m, 1H, C₉H); 7.21 – 7.19 (m, 2H, C₈H); 7.11 (dd, 1H, J₁ = 6.6 Hz, J₂ = 15.7 Hz, C₃H); 5.80 (dd, 1H, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 15.7 Hz, C₂H); 4.18 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OC₁₀H₂); 3.62 (ddq, 1H, J₁ = 1.4 Hz, J₂ = 7.0 Hz, J₃ = 7.0 Hz, C₄H); 1.43 (d, 3H, J = 7.1 Hz, C₅H₃); 1.28 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₁H₃)

RMN ¹³C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 166.75 (C₁O); 152.56 (C₃H); 143.30 (C₆); 128.65 (2C, C₇H); 127.33 (2C, C₈H); 126.71 (C₉H); 120.12 (C₂H); 60.27 (OC₁₀H₂); 42.02 (C₄H); 20.19 (C₅H₃); 14.24 (C₁₁H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2979; 1721; 1651; 1175

HRMS (EI+) calcd for C₁₃H₁₆O₂ 204.1150, found: 204.1149

IV-C33: 1-ethoxy-4-phenylpent-1-yn-3-ol



To a solution of ethynylethylether (143 μ L, 0.6 mmol, 3.0 eq.) in THF (0.7 mL) at -78 °C under a nitrogen atmosphere was added *n*Buli (0.54 mmol, 2.7 eq.). After 1 h at -78 °C, a solution of ZnCl₂ in THF (1M, 0.54 ml, 0.54 eq.) was added at -20 °C. After 1 h at 0 °C, the reaction mixture was cooled to -78 °C and a solution of 2-phenylpropionaldehyde (27 μ L, 0.20 mmol,

Partie expérimentale

1.0 eq.) in THF (0.7 mL) was added. After 10 min, the reaction is stirred at 0 °C for 2 h. Water and NH₄Cl (aq. sat.) were added. The water layer was extracted three times with diethyl ether. The organic layer was dried with NaCl_{aq} (sat), MgSO₄ and was evaporated. The crude residue was then purified by column chromatography (EP/AcOEt: from 90/10 to 70/30) and the product was obtained as yellow oil (25.3 mg, 0.124 mmol, 62 %).

Chemical Formula: C₁₃H₁₆O₂

Molecular Weight: 204.26 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz):

diastereoisomer n°1: 7.32 – 7.29 (m, 4H, C₇H & C₈H); 7.26 – 7.22 (m, 1H, C₉H); 4.51 (dd, 1H, J₁ = 5.4 Hz, J₂ = 7.0 Hz, C₃H); 4.03 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OC₁₀H₂); 3.02 (dq, 1H, J₁ = 5.4 Hz, J₂ = 7.1 Hz, C₄H); 1.59 (d, 1H, J = 7.0 Hz, OH); 1.38 (d, 3H, J = 7.1 Hz, C₅H₃); 1.31 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₁H₃)

diastereoisomer n°2: 7.32 – 7.29 (m, 4H, C₇H & C₈H); 7.26 – 7.22 (m, 1H, C₉H); 4.48 (dd, 1H, J₁ = 5.2 Hz, J₂ = 6.7 Hz, C₃H); 4.08 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OC₁₀H₂); 2.98 – 3.93 (m, 1H, C₄H); 1.63 (d, 1H, J = 5.1 Hz, OH); 1.38 (d, 3H, J = 7.1 Hz, C₅H₃); 1.35 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₁H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz):

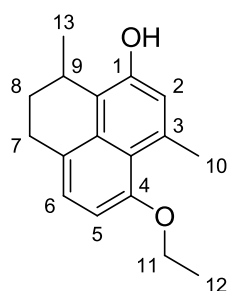
diastereoisomer n°1: 142.25 (C₆); 128.46 (2C, C_{aro}H); 128.06 (2C, C_{aro}H); 126.73 (C₉H); 94.98 (OC₁); 74.50 (OC₁₀H₂); 67.14 (OC₃H); 46.32 (C₄H); 38.01 (C₂); 16.24 (C₅H₃); 14.28 (C₁₁H₃)

diastereoisomer n°2: 142.48 (C₆); 128.31 (2C, C_{aro}H); 128.06 (2C, C_{aro}H); 126.76 (C₉H); 94.84 (OC₁); 74.58 (OC₁₀H₂); 67.51 (OC₃H); 46.97 (C₄H); 38.01 (C₂); 16.97 (C₅H₃); 14.34 (C₁₁H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3622; 3591; 3031; 2979; 2265

HRMS (EI+) calcd for C₁₃H₁₄O 186.1045, found: 186.1042 (loss of H₂O)

IV-C35: 7-ethoxy-3,6-dimethyl-2,3-dihydro-1H-phenalen-4-ol



To a solution of ethynylethylether (513 μL, 2.14 mmol, 4.0 eq.) in THF (2.1 mL) at -78 °C under a nitrogen atmosphere was added *n*BuLi (1.98 mmol, 3.7 eq.) dropwise. After 1 h at -78 °C, a solution of ZnCl₂ in THF (1M, 2.00 mL, 3.7 eq.) was added at -23 °C and the solution was stirred 1 h at 0 °C for 1 h. The solution was then cooled at -78 °C and a solution of compound **IV-C12** (obtained from compound **IV-C10a** (148 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq.)) in THF (2.1 mL) was added dropwise. After 1 h at 0 °C, water and NH₄Cl (aq. sat.) were added. The

water layer was extracted three times with diethyl ether. The organic layer was dried with NaCl_{aq} (sat), MgSO₄ and was evaporated. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel (EP/AcOEt: from 95/5 to 80/20). The product was obtained as a white solid (29.9 mg, 0.12 mmol, 22 %).

Chemical Formula: C₁₇H₂₀O₂

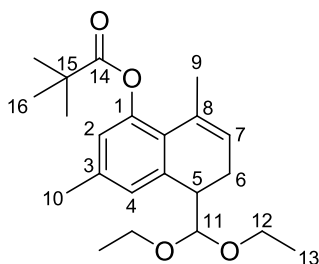
Molecular Weight: 256.34 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.10(dd, 1H, J₁ = 0.8 Hz, J₂ = 7.8 Hz, C₆H); 6.78 (s; 1H, C₂H); 6.63 (d, 1H, J = 7.8 Hz, C₅H); 4.90 (s, 1H, OH); 4.10 (q, 2H, J = 6.8 Hz, OC₁₁H₂); 3.51 – 3.44 (m, 1H, C₉H); 3.23 – 3.14 (m, 1H, C₇H₂); 2.92 – 2.86 (m, 1H, C₇H₂); 2.87 (s, 3H, C₁₀H₃); 1.98 – 1.93 (m, 2H, C₈H₂); 1.52 (t, 3H, J = 7.0 Hz, C₁₂H₃); 1.28 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₃H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 156.07 (OC₁); 148.62 (OC₄); 135.08 (C_{IV}); 132.50 (C_{IV}); 126.44 (C_{IV}); 124.61 (C₆H); 120.78 (C_{IV}); 119.67 (C_{IV}); 119.46 (C₂H); 103.49 (C₅H); 63.97 (OC₁₁H₂); 28.15 (C₈H₂); 26.84 (C₉H); 25.60 (C₁₀H₃); 25.37 (C₇H₂); 19.45 (C₁₃H₃); 14.88 (C₁₂H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3611, 2932, 2871, 1655, 1253

IV-C37: 5-(diethoxymethyl)-3,8-dimethyl-5,6-dihydronaphthalen-1-yl pivalate



To a solution of compound **IV-C10a** (250 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq.), DMAP (11.1 mg) and NEt₃ (177 μL, 1.27 mmol, 1.4 eq.) in DCM (1.8 mL) at 0 °C under a nitrogen atmosphere was added pivaloyl chloride (134 μL, 1.09 mmol, 1.2 eq.) dropwise. After 4 h at room temperature, water was then added to the reaction and the mixture was extracted three times with DCM. The organic layer was dried with MgSO₄, filtrated and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel (EP/AcOEt: from 95/5 to 90/10). The desired product was obtained as a colorless oil (283 mg, 0.79 mmol, 87 %).

Chemical Formula: C₂₂H₃₂O₄

Molecular Weight: 360.49 g.mol⁻¹

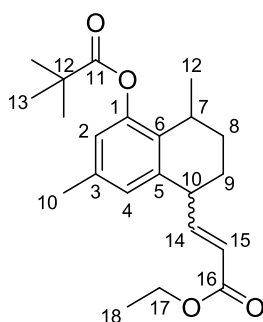
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 6.68 (s, 1H, C₂H); 6.44 (s, 1H, C₄H); 5.62-5.61 (m, 1H, C₈H); 4.72 (s, 1H, OH); 4.41 (d, 1H, J = 8.3 Hz, C₁₁H); 3.72 – 3.64 (m, 1H, C₁₄H₂ ou C₁₆H₂); 3.56 – 3.46 (m, 2H, C₁₄H₂ ou C₁₆H₂); 3.11 – 3.03 (m, 1H, C₁₄H₂ ou C₁₆H₂); 2.76 – 2.72 (m, 1H, C₁₀H);

Partie expérimentale

2.42 – 2.36 (m, 1H, C₉H₂); 2.30 – 2.24 (m, 1H, C₉H₂); 2.24 (s, 6H, C₁₂H₃ & C₁₃H₃); 1.23 (t, 3H, J = 7.0 Hz, C₁₅H₃ ou C₁₇H₃); 0.98 (t, 3H, J = 7.0 Hz, C₁₅H₃ ou C₁₇H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 152.05 (C₁OH); 138.57 (C₅); 136.94 (C₃); 131.56 (C₇); 124.15 (C₂H); 123.24 (C₈H); 119.83 (C₆); 116.29 (C₄H); 102.73 (C₁₁H); 63.98 & 61.85 (OC₁₄H₂ & OC₁₆H₂); 43.16 (C₁₀H); 24.49 (C₉H₂); 22.86 & 20.82 (C₁₂H₃ & C₁₃H₃); 15.30 & 14.95 (C₁₅H₃ & C₁₇H₃)

IV-C40: ethyl 3-(4,7-dimethyl-5-(pivaloyloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)acrylate



To a solution of ethynylethylether (296 μL, 1.24 mmol, 3.3 eq.) in THF (1.25 mL) at -78 °C under a nitrogen atmosphere was added *n*BuLi (1.12 mmol, 3.0 eq.) dropwise. After 1 h at -78 °C, a solution of ZnCl₂ in THF (1M, 1.12 mL, 3.0 eq.) was added at -23 °C and the solution was stirred 1 h at 0 °C for 1 h. The solution was then cooled at -78 °C and a solution of compound **IV-C38** (obtained from compound **IV-C37** (135 mg, 0.375 mmol, 1.0 eq.)) and TMSCl (284 μL, 2.25 mmol, 6.0 eq.) in THF (1.25 mL) was added dropwise. After 1 h at 0 °C, water and NH₄Cl (aq. sat.) were added. The water layer was extracted three times with diethyl ether. The organic layer was dried with NaCl_{aq} (sat), MgSO₄ and was evaporated. The crude residue was then dissolved in a mixture of dioxane (1 mL) and HCl (1M, 25 μL). After 1 h at room temperature, water was added. The water layer was extracted three times with diethyl ether. The organic layer was dried with NaCl_{aq} (sat), MgSO₄ and was evaporated. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel (EP/AcOEt: 98/2). The product was obtained as a yellow oil (17.6 mg, 0.049 mmol, 13 %).

Chemical Formula: C₂₂H₃₀O₄

Molecular Weight: 358.47 g.mol⁻¹

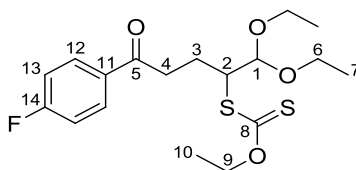
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 6.93 (dd, 1H, J₁ = 9.3 Hz, J₂ = 15.5 Hz, C₁₄H); 6.75 (s, 1H, C₄H); 6.67 (sq, 1H, C₂H); 5.95 (dd, 1H, J₁ = 0.5 Hz, J₂ = 15.5 Hz, C₁₅H); 4.22 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OC₁₇H₂); 3.56 – 3.48 (m, 1H, C₅H); 2.97 – 2.88 (m, 1H, C₈H); 2.26 (s, 3H, C₁₀H₃); 1.89 – 1.78 (m, 3H, C₆H₂ & C₇H₂); 1.73 – 1.69 (m, 1H, C₇H₂); 1.38 (s, 9H, C₁₂(C₁₃H₃)₃); 1.31 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₈H₃); 1.19 (d, 3H, J = 7.0 Hz, C₉H₃)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 177.09 (C_{16}O); 166.62 (C_{11}O); 151.97 (C_{14}H); 149.13 (OC_1); 137.23 (C_{14}); 136.19 (C_{14}); 130.98 (C_3); 127.26 (C_4H); 122.28 (C_{15}H); 121.24 (C_2H); 60.35 (OC_{17}H_2); 42.86 (C_5H); 39.14 (C_{12}); 28.55 (C_7H_2); 27.16 (3C, $\text{C}_{12}(\text{C}_{13}\text{H}_3)_3$); 26.96 (C_8H); 24.65 (C_6H_2); 21.48 (C_9H_3); 20.89 (C_{10}H_3); 14.27 (C_{18}H_3)

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$ 358.2144, found: 358.2146

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 2964, 2933, 2870, 1750, 1722, 1652, 1264, 1125

IV-C45a_{pré}:S-1,1-diethoxy-5-(4-fluorophenyl)-5-oxopentan-2-yl-O-ethyl carbonodithioate



Following the general procedure D, the reaction was carried out with **Xa-13** (3.87 g, 15.0 mmol) and acrolein diethyl acetal (4.6 mL, 30 mmol, 2.0 eq.). Total consumption of starting material took 20 mol% of DLP. Purification by column chromatography (EP/diethyl ether: 90/10) yielded the desired product as a colorless oil (4.32 g, 11.1 mmol, 74 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{FO}_4\text{S}_2$

Molecular Weight: 388.52 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

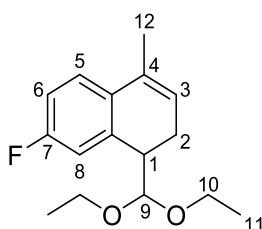
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 8.00 – 7.95 (m, 2H, C_{12}H); 7.14 – 7.08 (m, 2H, C_{13}H); 4.67 – 4.53 (m, 3H, OC_1H & OC_9H_2); 4.14 (ddd, 1H, $J_1 = 3.3$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz, $J_3 = 9.7$ Hz, SC_2H); 3.81 – 3.43 (m, 4H, OC_6H_2); 3.23 – 3.08 (m, 2H, C_4H_2); 2.42 (ddd, 1H, $J_1 = 4.4$ Hz, $J_2 = 7.1$ Hz, $J_3 = 8.2$ Hz, $J_4 = 12.6$ Hz, C_3H); 2.09 – 1.98 (m, 1H C_3H_2); 1.38 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, C_{10}H_3); 1.22 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, C_7H_3); 1.21 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, C_7H_3)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 214.83 (C_8S); 197.89 (C_5O); 165.63 (d, 1C, $J = 254.4$ Hz, C_{14}F); 133.33 (d, 1C, $J = 3.2$ Hz, C_{11}); 130.63 (d, 2C, $J = 9.3$ Hz, C_{12}H); 115.58 (d, 2C, $J = 21.9$ Hz, C_{13}F); 104.04 (OC_1H); 70.19 (OC_9H_2); 64.58 (OC_6H_2); 63.73 (OC_6H_2); 53.48 (SC_2H); 35.72 (C_4H_2); 22.90 (C_3H_2); 15.23 (C_7H_3); 15.18 (C_7H_3); 13.74 (C_{10}H_3)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 2980, 2871, 1692, 1600, 1217, 1156, 1112, 1055

HRMS (EI+) calcd for: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{FO}_4\text{S}_2$ 388.1178, found: 388.1180

IV-45a: 1-(diethoxymethyl)-7-fluoro-4-methyl-1,2-dihydronaphthalene



Following the general procedure G, the reaction was carried out with **IV-C45a**_{pré} (4.25 g, 10.9 mmol). Total consumption of starting material took 160 mol% of DLP. Purification by column chromatography (EP/diethyl ether: 85/15) yielded the desired product as a colorless oil (47%). This compound was then dissolved in THF at -78°C under a nitrogen atmosphere. A solution MeMgBr (15 mmol, 3.0 eq.) was added dropwise. The mixture was stirred for 1 h at -78 °C, 1 h at 0 °C and then NH₄Cl (aq. sat.) was slowly added to the reaction mixture. Water was then added and the water layer was extracted three times with diethyl ether. The organic layer was washed with NaCl (sat. aq.), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude was dissolved in MeCN (25 mL) containing HC(OMe)₃ (5 mL) and PTSA (25 mg) was added. After 10 min at room temperature, NaHCO₃ (aq. sat.) and water were added to the reaction mixture. The water layer was extracted three times with diethyl ether. The organic layer was washed with NaCl (sat. aq.), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude residue was then purified by column chromatography (EP/diethyl ether: 95/5). The desired product was obtained as slightly yellow oil (266 mg, 1.0 mmol, 20 %).

Chemical Formula: C₁₆H₂₁FO₂

Molecular Weight: 264.34 g.mol⁻¹

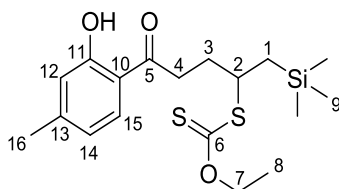
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.17 (dd, 1H, J₁ = 5.7 Hz, J₂ = 8.5 Hz, C₅H); 6.99 (dd, 1H, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 9.6 Hz, C₈H); 6.91 (ddd, 1H, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 8.5 Hz, J₃ = 8.5 Hz, C₆H); 5.71 – 5.66 (m, 1H, C₃H); 4.34 (d, 1H, J = 8.2 Hz, OC₉H); 3.75 – 3.62 (m, 1H C₁₀H₂); 3.56 – 3.45 (m, 2H C₁₀H₂); 3.08 – 2.98 (m, 1H C₁₀H₂); 2.85 – 2.80 (m, 1H C₁H); 2.53 – 2.46 (m, 1H C₃H₂); 2.42 – 2.33 (m, 1H C₃H₂); 2.02 (s, 3H, C₁₂H₃); 1.23 (t, 3H, J = 7.0 Hz, C₁₁H₃); 0.98 (t, 3H, J = 7.0 Hz, C₁₁H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 161.34 (d, 1C, J = 245.0 Hz, C₇F); 137.95 (d, 1C, J = 7.8 Hz, C_{8a}); 131.60 (d, 1C, J = 3.0 Hz, C_{4a}); 131.07 (C₄); 123.88 (d); 14.92, 1C, J = 8.1 Hz, C₅H); 122.41 (C₃H); 117.08 (d, 1C, J = 21.7 Hz, C₈H); 113.20 (d, 1C, J = 21.1 Hz, C₆H); 102.89 (OC₁₀H₂); 64.21 (OC₁₀H₂); 42.26 (C₁H); 24.36 (C₂H₂); 19.23 (C₁₂H₃); 15.28 (C₁₁H₃ (C₁₁H₃))

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2979, 2933, 2869, 1695, 1614, 1587, 1497, 1119

HRMS (EI+) calcd for: C₁₆H₂₁FO₂ 264.1526, found: 264.1512

IV-C52: O-ethyl S-5-(2-hydroxy-4-methylphenyl)-5-oxo-1-(trimethylsilyl)pentan-2-yl carbonodithioate



Compound **IV-C6** (1.50 g, 5.55 mmol, 1.0 eq.) and allyltrimethylsilane (2.20 mL, 13.8 mmol, 2.5 eq.) were dissolved in AcOEt (5.6 mL). The solution was refluxed under nitrogen atmosphere for 15 minutes. Dilauroyl peroxide was then added in 5 mol% portions every 90 minutes until complete consumption of the starting material which took 17.5 mol% of dilauroyl peroxide. The solution was then cooled to room temperature, the solvent evaporated under reduced pressure and the residues purified by column chromatography (EP/AcOEt: from 100/0 to 97.5/2.5). The desired product was obtained as a colorless oil (1.90 g, 4.94 mmol, 89 %).

Chemical Formula: C₁₈H₂₈O₃S₂Si

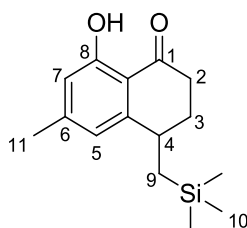
Molecular Weight: 384,63 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 12.29 (s, 1H, OH) ; 7.61 (d, 1H, J = 8.2 Hz, C₁₅H) ; 6.77 (s, 1H, C₁₂H) ; 6.69 (dd, 1H, J₁ = 1.2 Hz, J₂ = 8.2 Hz, C₁₄H) ; 4.59 (qq, 2H, J₁ = 7.1 Hz, J₂ = 10.7 Hz, OC₇H₂) ; 3.97 (dddd, 1H, J₁ = 4.3 Hz, J₂ = 7.1 Hz, J₃ = 7.1 Hz, J₄ = 8.3 Hz, SC₂H) ; 3.16 (ddd, 1H, J₁ = 6.5 Hz, J₂ = 8.9 Hz, J₃ = 17.0 Hz, C₄H₂) , 3.07 (ddd, 1H, J₁ = 5.3 Hz, J₂ = 9.0 Hz, J₃ = 17.0 Hz, C₄H₂) ; 2.34 (s, 3H, C₁₆H₃) ; 2.27 (dddd, 1H, J₁ = 4.3 Hz, J₂ = 6.5 Hz, J₃ = 9.0 Hz, J₄ = 14.6 Hz, C₃H₂) ; 1.97 (dddd, 1H, J₁ = 5.3 Hz, J₂ = 8.7 Hz, J₃ = 8.9 Hz, J₄ = 14.5 Hz, C₃H₂) ; 1.38 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₈H₃) ; 1.18 (dd, 1H, J₁ = 7.0 Hz, J₂ = 14.9 Hz, SiC₁H₂) ; 1.06 (dd, 1H, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 14.9 Hz, SiC₁H₂) ; 0.10 (s, 9H, Si(C₉H₃)₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 214.07 (C₆S) ; 204.89 (C₅O) ; 162.48 (OC₁₁) ; 147.87 (C₁₀) ; 129.75 (C₁₅H) ; 120.18 (C₁₄H) ; 118.44 (C₁₂H) ; 117.05 (C₁₃) ; 69.67 (OC₇H₂) ; 48.20 (SC₂H) ; 35.24 (C₄H₂) ; 31.40 (C₃H₂) ; 23.60 (SiC₁H₂) ; 21.90 (C₁₆H₃) ; 13.71 (C₈H₃) ; -0.76 (3C, Si(C₉H₃)₃)

HRMS (EI+) calcd for C₁₅H₂₃O₂Si 263.1467, found: 263.1466 (loss of the O-ethylcarbonodithioate)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2956, 2900, 1640, 1215, 1052

IV-C53: 8-hydroxy-6-methyl-4-((trimethylsilyl)methyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one


Compound **IV-C52** (1.4 g, 3.64 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in AcOEt (36 mL) and refluxed under nitrogen atmosphere for 15 min. 20 mol% of dilauroyl peroxide was added every 60 min until complete consumption of the starting material which took 140 mol%. The solution was then cooled to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EP/AcOEt from 100/0 to 97.5/2.5 then from 100/0 to 98/2). The desired product was obtained as a colorless oil (690 mg, 2.64 mmol, 72 %).

Chemical Formula: C₁₅H₂₂O₂Si

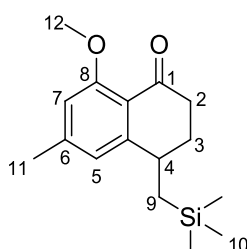
Molecular Weight: 262,42 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 12.54 (s, 1H, OH) ; 6.59 (s, 1H, C₇H) ; 6.53 (s, 1H, C₅H) ; 3.03 (ddd, 1H, J₁ = 4.3 Hz, J₂ = 4.7 Hz, J₃ = 9.7 Hz, C₄H) ; 2.82 (ddd, 1H, J₁ = 4.9 Hz, J₂ = 11.5 Hz, J₃ = 18.0 Hz, C₂H₂) , 2.56 (ddd, 1H, J₁ = 4.7 Hz, J₂ = 4.9 Hz, J₃ = 18.1 Hz, C₂H₂) ; 2.31 (s, 3H, C₁₁H₃) ; 2.21 (dddd, 1H, J₁ = 4.4 Hz, J₂ = 4.8 Hz, J₃ = 11.5 Hz, J₄ = 13.3 Hz, C₃H₂) ; 1.91 (dddd, 1H, J₁ = 4.7 Hz, J₂ = 4.7 Hz, J₃ = 5.4 Hz, J₄ = 13.4 Hz, C₃H₂) ; 1.01 (dd, 1H, J₁ = 9.7 Hz, J₂ = 15.0 Hz, SiC₉H₂) ; 0.95 (dd, 1H, J₁ = 5.0 Hz, J₂ = 15.0 Hz, SiC₉H₂) ; 0.08 (s, 9H, Si(C₁₀H₃)₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 204.23 (C₁O) ; 163.05 (OC₈) ; 151.91 (C_{IV}) ; 148.13 (C_{IV}) ; 119.11 (C₅H) ; 115.54 (C₇H) ; 113.76 (C₆) ; 34.63 (C₄H) ; 34.42 (C₂H₂) ; 31.40 (C₃H₂) ; 23.29 (SiC₉H₂) ; 22.19 (C₁₁H₃) ; -0.77 (3C, Si(C₁₀H₃)₃)

HRMS (EI+) calcd for C₁₅H₂₂O₂Si 262.1389, found: 262.1389

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2955, 2927, 2856, 1640, 1251

IV-C54: 8-methoxy-6-methyl-4-((trimethylsilyl)methyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one


Compound **IV-C53** (178 mg, 0.68 mmol, 1 eq.) in distilled DMF (7.5 mL) was cooled to 0°C and sodium hydride (60% in mineral oil) (29.9 mg, 0.75 mmol, 1.1 eq.) was added portionwise and the solution stirred for 30 min at RT. Then, Methyl iodide (1.36 mmol, 85 µL, 2.0 eq.) was added to the reaction mixture which was stirred at RT for 1 h. Water (15 mL) was added to the solution which was extracted three times with diethyl ether (10 mL). The combined organic layers were washed with NaCl (sat. aq.), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EP/AcOEt from 95/5 to 80/20). The desired product was obtained as a yellow oil (121 mg, 0.44 mmol, 65 %).

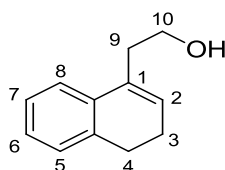
Chemical Formula: C₁₆H₂₄O₂Si

Molecular Weight: 276,45 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 6.63 (s, 1H, C₄H); 6.62 (s, 1H, C₂H); 3.87 (s, 3H, OC₁₂H₃); 3.01 (ddd, 1H, J₁ = 4.4 Hz, J₂ = 9.5 Hz, J₃ = 9.5 Hz, C₄H); 2.75 (ddd, 1H, J₁ = 5.6 Hz, J₂ = 11.8 Hz, J₃ = 17.9 Hz, C₂H₂), 2.53 (ddd, 1H, J₁ = 4.2 Hz, J₂ = 5.4 Hz, J₃ = 17.9 Hz, C₂H₂); 2.35 (s, 3H, C₁₁H₃); 2.16 (dddd, 1H, J₁ = 4.9 Hz, J₂ = 4.9 Hz, J₃ = 11.8 Hz, J₄ = 12.1 Hz, C₃H₂); 1.89 (dddd, 1H, J₁ = 3.8 Hz, J₂ = 4.2 Hz, J₃ = 5.6 Hz, J₄ = 13.2 Hz, C₃H₂); 0.99 (dd, 1H, J₁ = 9.8 Hz, J₂ = 14.9 Hz, SiC₉H₂); 0.90 (dd, 1H, J₁ = 5.4 Hz, J₂ = 14.9 Hz, SiC₉H₂); 0.04 (s, 9H, Si(C₁₀H₃)₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 197.25 (C₁O); 160.09 (OC₈); 153.66 (C_{IV}); 145.06 (C_{IV}); 120.52 (C₄H); 118.80 (C₆); 110.52 (C₂H); 55.92 (OC₁₂H₃); 35.95 (C₂H₂); 35.68 (C₄H); 28.27 (C₃H₂); 23.50 (SiC₉H₂); 22.12 (C₁₁H₃); -0.86 (3C, Si(C₁₀H₃)₃)

**Isomérisation Contra-
Thermodynamique de Doubles
Liaisons Carbone-Carbone
Endocycliques Trisubstituées**

V-A1f: 2-(3,4-dihydronaphthalen-1-yl)ethanol

To a solution of Lithium aluminium hydride (570 mg, 15.0 mmol, 3.0 eq.) in diethyl ether (15 mL) at 0 °C under a nitrogen atmosphere was added dropwise a solution of **V-A1k** (0.965 mg, 5.0 mmol, 1.0 eq.) in diethyl ether (15 mL). After 5 min at 0 °C, the reaction mixture was stirred 2 h at room temperature. Na₂SO₄ (aq. sat.) and water was then added and the water layer was extracted three times with diethyl ether. The organic layer was washed with NaCl (sat. aq.), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude residue was then purified by column chromatography (EP/AcOEt: 80/20). The desired product was obtained as colorless oil (665 mg, 3.82 mmol, 85 %)

Chemical Formula: C₁₂H₁₄O

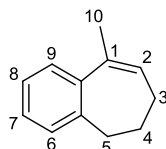
Molecular Weight: 174.24 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.26 – 7.14 (m, 4H, C_{aro}H); 5.96 (t, 1H, J = 4.5 Hz, C₂H); 3.79 (t, 2H, J = 6.4 Hz, C₉H₂); 2.78 – 2.72 (m, 4H, C₄H₂ & C₉H₂); 2.31 – 2.25 (m, 2H, C₃H₂); 2.17 (s, 1H, OH)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 136.75 (C_{IV}); 134.11 (C_{IV}); 132.62 (C_{IV}); 127.77 (C_{aro}H); 127.57 (C₂H); 126.94 (C_{aro}H); 126.40 (C_{aro}H); 122.54 (C_{aro}H); 61.05 (OC₁₀H₂); 35.96 (C₉H₂); 28.31 (C₄H₂); 23.10 (C₃H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3525, 2977, 2935, 2872, 1731, 1694, 1119

HRMS (EI+) calcd for: C₁₂H₁₄O 174.1045, found: 174.1044

V-A1j: 9-methyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]annulene

To a solution MeLi (20 mmol, 2.0 eq.) and TMEDA (3.00 mL, 20 mmol, 2 eq.) in THF at -78 °C under a nitrogen atmosphere was added dropwise a solution of benzosuberone (1.60 g, 10.0 mmol, 1.0 eq.) in THF (10 mL). The mixture was stirred for 1 h at -78 °C, 2 h at 0 °C and then NH₄Cl (aq. sat.) was slowly added to the reaction mixture. Water was then added and the water layer was extracted three times with diethyl ether. The organic layer was washed with

NaCl (sat. aq.), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude was dissolved in MeCN (10 mL) containing HC(OMe)₃ (0.5 mL) and PTSA (32 mg) was added. After 12 h at room temperature, NaHCO₃ (aq. sat.) and water were added to the reaction mixture. The water layer was extracted two times with diethyl ether. The organic layer was washed with NaCl (sat. aq.), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude residue was then purified by column chromatography (EP/diethyl ether: from 100/0 to 95/5). The mixture of isomere obtained was then heated at 40 °C for 10 h with a very small drop of HCl (aq. conc.). The desired product was obtained as colorless oil (804 mg, 5.1 mmol, 51 %)

Chemical Formula: C₁₂H₁₄

Molecular Weight: 158.24 g.mol⁻¹

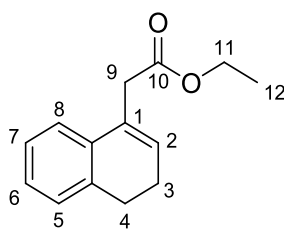
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.30 – 7.27 (m, 1H, C_{aro}H); 7.27 – 7.23 (m, 1H, C_{aro}H); 7.22 – 7.19 (m, 1H, C_{aro}H); 7.19 – 7.14 (m, 1H, C_{aro}H); 5.98 (ddq, 1H, J₁ = 1.4 Hz, J₂ = 7.0 Hz, J₃ = 7.0 Hz, C₂H); 2.57 (t, 2H, J = 7.0 Hz, C₅H₂); 2.11 (s, 3H, C₁₀H₃); 2.08 (dddd, 2H, J₁ = 7.0 Hz, J₂ = 7.0 Hz, J₃ = 7.1 Hz, J₄ = 7.1 Hz, C₄H₂); 1.82 (ddd, 2H, J₁ = 7.1 Hz, J₂ = 7.1 Hz, J₃ = 7.1 Hz, C₃H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 141.87 (C_{IV}); 140.90 (C_{IV}); 136.81 (C_{IV}); 128.74 (C_{aro}H); 126.48 (C₂H); 126.43 (C_{aro}H); 126.05 (C_{aro}H); 125.85 (C_{aro}H); 34.53 (C₄H₂); 32.57 (C₅H₂); 24.88 (C₃H₂); 22.64 (C₁₀H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3065, 3021, 2938, 2857, 1486, 1449

HRMS (EI+) calcd for: C₁₂H₁₄ 158.1096, found: 158.1097

V-A1k: ethyl 2-(3,4-dihydronaphthalen-1-yl)acetate



To a solution of tetralone (5.3 mL, 40 mmol, 1.0 eq.), zinc dust (3.14 g, 48 mmol, 1.2 eq.) and iodine (1 crystal) in benzene (80 mL) at room temperature was added ethyl bromoacetate (4.9 mL, 44 mmol, 1.1 eq.) dropwise. After 15 h at reflux temperature, the reaction mixture was cooled to 0 °C and H₂SO₄ (10% in water) was added. After 1 h at room temperature, the layers were separated and the aqueous phase extracted further with AcOEt three times. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and then evaporated. The crude residue was dissolved in a mixture of THF (40 mL) and HCl (6M, 40 mL). after 20 h at room temperature, the layers were separated and the aqueous phase extracted further with AcOEt three times. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and then evaporated. The crude residue was purified by column chromatography (EP/toluene/AcOEt:

Partie expérimentale

from 90/10/1 to 80/20/2). The product was obtained as a colorless oil (3.98 g, 18.4 mmol, 46 %).

Chemical Formula: C₁₅H₁₈O₃

Molecular Weight: 216.28 g.mol⁻¹

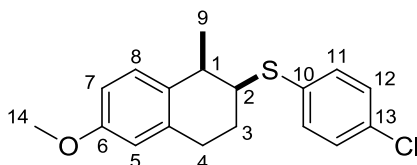
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.21 – 7.12 (m, 4H, C_{aro}H); 6.01 (t, 1H, J = 4.5 Hz, C₂H); 4.16 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OC₁₁H₂); 3.44 (bs, 2H, C₉H₂); 2.83 – 2.78 (m, 2H, C₄H₂); 2.37 – 2.30 (m, 2H, C₃H₂); 1.24 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₂H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 171.83 (C₁₀O); 136.23 (C_{IV}); 134.15 (C_{IV}); 130.13 (C_{IV}); 129.03 (C₂H); 127.55 (C_{aro}H); 126.96 (C_{aro}H); 126.35 (C_{aro}H); 122.55 (C_{aro}H); 60.68 (OC₁₁H₂); 39.14 (C₉H₂); 27.93 (C₄H₂); 23.16 (C₃H₂); 14.11 (C₁₂H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2982, 2938, 2835, 1739, 1156

HRMS (EI+) calcd for: C₁₅H₁₈O₃ 216.1150, found: 216.1146

V-B1a: (±)-(4-chlorophenyl)((1R,2S)-6-methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)sulfane



Following the general procedure H, the reaction was carried out with olefin **V-A1a**: (174 mg, 1.0 mmol) and benzophenone. Total consumption of starting material took 3 h. Purification by column chromatography (EP/diethyl ether: from 100/0 to 98/2) yielded the desired product as a 94 : 6 mixture of isomers as a white solid (283 mg, 0.89 mmol, 89 %).

Chemical Formula: C₁₈H₁₉ClOS

Molecular Weight: 318.86 g.mol⁻¹

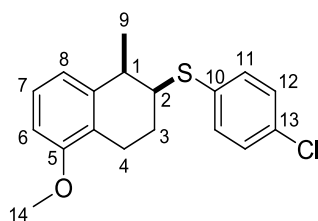
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.40 – 7.35 (m, 2H, C₁₂H); 7.30 – 7.26 (m, 2H, C₁₁H); 7.02 (d, 1H, J = 8.5 Hz, C₈H); 6.71 (dd, 1H, J₁ = 2.6 Hz, J₂ = 8.5 Hz, C₇H); 6.62 (d, 1H, J = 2.3 Hz, C₅H); 3.78 (s, 3H, OC₁₄H₃); (ddd, 1H, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 4.8 Hz, J₃ = 9.5 Hz, SC₂H); 3.10 (dq, 1H, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 6.9 Hz, C₁H₂); 2.96 (ddd, 1H, J₁ = 5.0 Hz, J₂ = 5.3 Hz, J₃ = 17.1 Hz, C₄H₂); 2.89 – 2.80 (m, 1H, C₄H₂); 2.05 – 1.98 (m, 2H, C₃H₂); 1.30 (d, 3H, J = 7.1 Hz, C₉H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 157.78 (C₆); 135.76 (C_{IV}); 133.92 (C_{IV}); 133.49 (C_{IV}); 132.64 (2C, C₁₂H); 132.60 (C_{IV}); 129.56 (C₈H); 129.04 (2C, C₁₁H); 113.20 (C₅H); 112.31 (C₇H); 55.16 (OC₁₄H₃); 49.36 (C₂H); 35.95 (C₁H); 29.17 (C₄H₂); 24.34 (C₃H₂); 18.56 (C₉H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2946, 2836, 1610, 1501, 1476, 1267, 1241, 1096

HRMS (EI+) calcd for: C₁₈H₁₉ClOS 318.0845, found: 318.0862

V-B1b:(±)-(4-chlorophenyl)((1R,2S)-5-methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)sulfane



Following the general procedure H, the reaction was carried out with olefin **V-A1b**: (348 mg, 2.0 mmol) and benzophenone. Total consumption of starting material took 2.5 h. Purification by column chromatography (EP/diethyl ether: from 100/0 to 98/2) yielded the desired product as a 98 : 2 mixture of isomers as a white solid (610 mg, 1.91 mmol, 96 %).

Chemical Formula: C₁₈H₁₉ClOS

Molecular Weight: 318.86 g.mol⁻¹

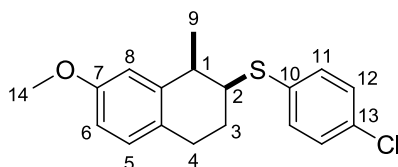
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.38 – 7.34 (m, 2H, C₁₂H); 7.28 – 7.24 (m, 2H, C₁₁H); 7.12 (tapp, 1H, J = 7.9 Hz, C₇H); 6.71 (d, 1H, J = 7.7 Hz, C₈H); 6.67 (d, 1H, J = 8.1 Hz, C₆H); 3.81 (s, 3H, OC₁₄H₃); 3.62 (ddd, 1H, J₁ = 3.7 Hz, J₂ = 4.4 Hz, J₃ = 11.3 Hz, SC₂H); 3.10 (dq, 1H, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 7.0 Hz, C₁H₂); 2.94 (ddd, 1H, J₁ = 3.0 Hz, J₂ = 6.3 Hz, J₃ = 18.1 Hz, C₄H₂); 2.61 (ddd, 1H, J₁ = 7.4 Hz, J₂ = 10.4, J₃ = 18.0 Hz, C₄H₂); 2.08 – 1.92 (m, 2H, C₃H₂); 1.31 (d, 3H, J = 7.1 Hz, C₉H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 157.15 (C₅); 142.71 (C_{8a}); 133.94 (C_{IV}); 132.61 (3C, C_{IV} & C₁₂H); 129.06 (2C, C₁₁H); 126.33 (C₇H); 123.61 (C_{4a}); 120.83 (C₈H); 107.16 (C₆H); 55.22 (OC₁₄H₃); 48.73 (C₂H); 36.57 (C₁H); 23.73 (C₃H₂); 23.34 (C₄H₂); 18.31 (C₉H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2942, 2837, 1587, 1475, 1258, 1097

HRMS (EI+) calcd for: C₁₈H₁₉ClOS 318.0845, found: 318.0845

V-B1c:(±)-(4-chlorophenyl)((1R,2S)-7-methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)sulfane



Following the general procedure H, the reaction was carried out with olefin **V-A1c** (348 mg, 2.0 mmol) and benzophenone. Total consumption of starting material took 2.5 h.

Partie expérimentale

Purification by column chromatography (EP/diethyl ether: from 100/0 to 98/2) yielded the desired product as a 96 : 4 mixture of isomers as a white solid (609 mg, 1.91 mmol, 95 %).

Chemical Formula: C₁₈H₁₉ClOS

Molecular Weight: 318.86 g.mol⁻¹

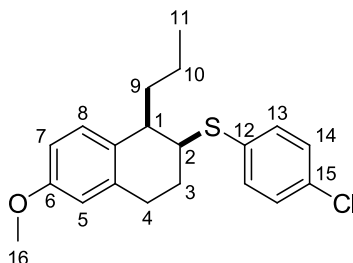
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.39 – 7.35 (m, 2H, C₁₂H); 7.30 – 7.25 (m, 2H, C₁₁H); 7.00 (d, 1H, J = 8.4 Hz, C₅H); 6.72 (dd, 1H, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 8.4 Hz, C₆H); 6.62 (d, 1H, J = 2.6 Hz, C₈H); 3.78 (s, 3H, OC₁₄H₃); 3.64 (ddd, 1H, J₁ = 4.9 Hz, J₂ = 4.9 Hz, J₃ = 9.6 Hz, SC₂H); 3.09 (dq, 1H, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 7.0 Hz, C₁H₂); 2.92 (ddd, 1H, J₁ = 4.9 Hz, J₂ = 4.9 Hz, J₃ = 16.9 Hz, C₄H₂); 2.80 (ddd, 1H, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 8.6, J₃ = 17.0 Hz, C₄H₂); 2.08 – 1.97 (m, 2H, C₃H₂); 1.33 (d, 3H, J = 7.1 Hz, C₉H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 157.64 (C₇); 142.41 (C₁₁); 133.88 (C₁₁); 132.67 (2C, C₁₂H); 129.82 (C₅H); 129.07 (C₁₁H); 126.59 (C₁₁); 113.34 (C₈H); 112.52 (C₆H); 55.23 (OC₁₄H₃); 49.13 (C₂H); 36.94 (C₁H); 28.13 (C₄H₂); 24.54 (C₃H₂); 18.40 (C₉H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 294328351611150414761263

HRMS (EI+) calcd for: C₁₈H₁₉ClOS 318.0845, found: 318.0147

VII-B1d:(±)-(4-chlorophenyl)((1R,2S)-6-methoxy-1-propyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)sulfane



Following the general procedure H, the reaction was carried out with olefin **VII-A1d** (404 mg, 2.0 mmol) and benzophenone. Total consumption of starting material took 2.5 h. Purification by column chromatography (EP/diethyl ether: from 100/0 to 98/2) yielded the desired product as a 91 : 9 mixture of isomers as a white solid (679 mg, 1.96 mmol, 98 %).

Chemical Formula: C₂₀H₂₃ClOS

Molecular Weight: 346.91 g.mol⁻¹

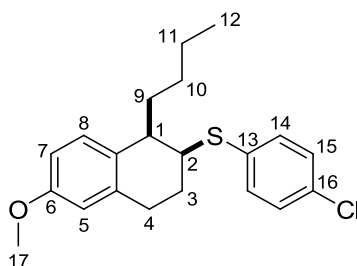
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.37 – 7.32 (m, 2H, C₁₄H); 7.28 – 7.24 (m, 2H, C₁₃H); 6.97 (d, 1H, J = 8.4 Hz, C₈H); 6.68 (dd, 1H, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 8.4 Hz, C₇H); 6.64 (d, 1H, J = 2.4 Hz, C₅H); 3.77 (s, 3H, OC₁₆H₃); 3.62 (ddd, 1H, J₁ = 4.2 Hz, J₂ = 6.0 Hz, J₃ = 9.6 Hz, SC₂H); 3.02 (ddd, 1H, J₁ = 5.8 Hz, J₂ = 5.8 Hz, J₃ = 17.5 Hz, C₄H₂); 2.89 – 2.78 (m, 2H, C₁H & C₄H₂); 2.07 – 1.99 (m, 2H, C₃H₂); 1.94 – 1.84 (m, 1H, C₉H₂); 1.51 – 1.30 (m, 3H, C₉H₂ & C₁₀H₂); 0.92 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₁H₃)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 150.00 (C_6); 136.05 (C_{IV}); 134.06 (C_{IV}); 132.74 (2C, C_{14}H); 132.64 (C_{IV}); 132.39 (C_{IV}); 129.60 (C_8H); 129.03 (2C, C_{13}H); 113.69 (C_5H); 111.30 (C_7H); 55.16 (OC_{16}H_3); 49.21 (SC_2H); 41.41 (C_1H); 33.31 (C_9H_2); 28.17 (C_4H_2); 24.98 (C_3H_2); 20.92 (C_{10}H_2); 14.30 (C_{11}H_3)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 2958, 2934, 2874, 1610, 1500, 1476, 1261, 1242, 1096

HRMS (EI+) calcd for: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClOS}$ 346.1158, found: 346.1146

VII-B1e:(\pm)-(1R,2S)-1-butyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)(4-chlorophenyl)sulfane



Following the general procedure H, the reaction was carried out with olefin **VII-A1e** (338 mg, 1.84 mmol) and benzophenone. Total consumption of starting material took 2.5 h. Purification by column chromatography (EP/diethyl ether: from 100/0 to 98/2) yielded the desired product as a 87 : 13 mixture of isomers as a white solid (573 mg, 1.59 mmol, 86 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClOS}$

Molecular Weight: 360.94 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

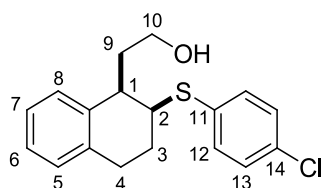
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 7.37 – 7.332 (m, 2H, C_{15}H); 7.29 – 7.24 (m, 2H, C_{14}H); 6.98 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, C_8H); 6.68 (dd, 1H, $J_1 = 2.6$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, C_7H); 6.64 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, C_5H); 3.78 (s, 3H, OC_{17}H_3); 3.65 – 3.59 (m, 1H, SC_2H); 3.02 (ddd, 1H, $J_1 = 5.8$ Hz, $J_2 = 5.8$ Hz, $J_3 = 17.5$ Hz, C_4H_2); 2.84 (ddd, 1H, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, $J_3 = 17.5$ Hz, C_4H_2); 2.83 – 2.77 (m, 1H, C_1H); 2.08 – 1.99 (m, 2H, C_3H_2); 1.97 – 1.87 (m, 1H, C_9H_2); 1.52 – 1.41 (m, 1H, C_9H_2); 1.40 – 1.22 (m, 4H, C_{10}H_2 & C_{11}H_2); 0.93 – 0.86 (m, 3H, C_{12}H_3)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 157.98 (C_6); 136.05 (C_{IV}); 134.08 (C_{IV}); 133.12 (C_{IV}); 132.74 (2C, C_{15}H); 132.39 (C_{IV}); 129.59 (C_8H); 129.02 (2C, C_{14}H); 113.68 (C_5H); 111.30 (C_7H); 55.15 (OC_{17}H_3); 49.27 (SC_2H); 41.64 (C_1H); 30.82 (C_9H_2); 30.06 (C_{11}H_2); 28.16 (C_4H_2); 25.01 (C_3H_2); 22.94 (C_{10}H_2); 14.11 (C_{12}H_3)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 2956, 2933, 2874, 2860, 1609, 1500, 1475, 1466, 1266, 1238, 1096

HRMS (EI+) calcd for: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClOS}$ 360.1315, found: 360.1325

VII-B1f: (±)-2-((1R,2S)-2-(4-chlorophenylthio)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)ethanol



Following the general procedure H, the reaction was carried out with olefin **VII-A1f** (633 mg, 3.60 mmol) and benzophenone. Total consumption of starting material took 27 h at 0 °C. Purification by column chromatography (EP/diethyl ether: from 95/5 to 85/15) yielded the desired product as a 71 : 29 mixture of isomers as a white solid (994 mg, 3.10 mmol, 87 %).

Chemical Formula: C₁₈H₁₉ClOS

Molecular Weight: 318.86 g.mol⁻¹

Major product: cis-isomer

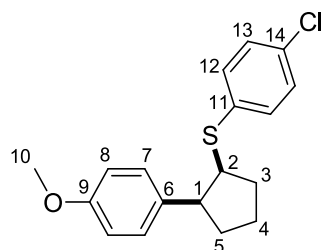
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.39 – 7.34 (m, 2H, C₁₃H₂); 7.29 – 7.25(m, 2H, C₁₂H₂); 7.19 – 7.05 (m, 4H, C_{aro}H); 3.82 – 3.62 (m, 3H, SC₂H et OC₁₀H₂); 3.12 – 3.06 (m, 1H, C₁H); 3.04 (ddd, 1H, J₁ = 3.6 Hz, J₂ = 7.4 Hz, J₃ = 17.5 Hz, C₄H₂); 2.90 (ddd, 1H, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 8.5 Hz, J₃ = 17.3 Hz, C₄H₂); 2.34 – 2.24 (m, 1H, C₉H₂); 2.14 – 1.96 (m, 2H, C₃H₂); 1.77 – 1.67 (m, 1H, C₉H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 139.56 (C_{IV}); 134.81 (C_{IV}); 133.58 (C_{IV}); 132.92 (C_{IV}); 132.83 (C₁₃H₂); 129.28 (C_{aro}H); 129.14 (C₁₂H₂); 128.70 (C_{aro}H); 126.63 (C_{aro}H); 125.48 (C_{aro}H); 60.88 (OC₁₀H₂); 48.72 (SC₂H); 38.59 (C₁H); 33.86 (C₉H₂); 27.98 (C₄H₂); 24.80 (C₃H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3637, 2943, 2881, 1476, 1096

HRMS (EI+) calcd for: C₁₈H₁₉ClOS 318.0845, found: 318.0842

VII-B1g: (±)-(4-chlorophenyl)((1S,2S)-2-(4-methoxyphenyl)cyclopentyl)sulfane



Following the general procedure H, the reaction was carried out with olefin **VII-A1g** (348 mg, 2.0 mmol) and 4,4'-dimethoxybenzophenone. Total consumption of starting material took 2 h. Purification by column chromatography (EP/diethyl ether: from 100/0 to 98/2) yielded the desired product as a 88 : 12 mixture of isomers as a colorless oil (583 mg, 1.83 mmol, 91 %).

Chemical Formula: C₁₈H₁₉ClOS

Molecular Weight: 318.86 g.mol⁻¹

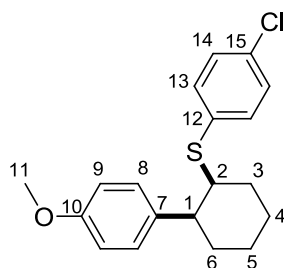
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.18 – 7.06 (m, 6H, C_{aro}H); 6.85 – 6.78 (m, 2H, C_{aro}H); 3.91 (ddd, 1H, J₁ = 4.6 Hz, J₂ = 6.4 Hz, J₃ = 6.4 Hz, SC₂H); 3.79 (s, 3H, OC₁₀H₃); 3.44 (ddd, 1H, J₁ = 7.0 Hz, J₂ = 7.0 Hz, J₃ = 9.7 Hz, C₁H); 2.24 – 1.95 (m, 4, C₃H, C₄H & C₅H₂); 1.93 – 1.70 (m, 2H, C₃H & C₄H)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 158.22 (C₉); 135.38 (C_{IV}); 135.86 (C_{IV}); 132.02 (C_{IV}); 131.63 (2C, C_{aro}H); 129.44 (2C, C_{aro}H) 128.56 (2C, C_{aro}H); 113.24 (2C, C_{aro}H); 55.16 (OC₁₀H₃); 53.51 (SC₂H); 48.77 (C₁H); 33.16 (C₃H₂); 29.50 (C₅H₂); 22.74 (C₂H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2958, 2873, 2836, 1613, 1583, 1513, 1476, 1250

HRMS (EI+) calcd for: C₁₈H₁₉ClOS 318.0845, found: 318.0830

VII-B1h: (±)-(4-chlorophenyl)((1S,2S)-2-(4-methoxyphenyl)cyclohexyl)sulfane



Following the general procedure H, the reaction was carried out with olefin **VII-A1h** (376 mg, 2.0 mmol) and 4,4'-dimethoxybenzophenone. Total consumption of starting material took 2 h. Purification by column chromatography (EP/diethyl ether: from 100/0 to 98/2) yielded the desired product as white needles (610 mg, 1.83 mmol, 92 %).

Chemical Formula: C₁₉H₂₁ClOS

Molecular Weight: 332.89 g.mol⁻¹

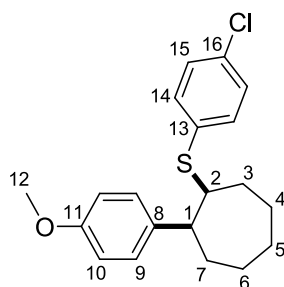
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.16 (d, 2H, J = 8.7 Hz, C₈H); 7.08 – 7.03 (m, 2H, C₁₄H); 6.94 – 6.90 (m, 2H, C₁₃H); 6.82 (d, 2H, J = 8.6 Hz, C₉H); 3.79 (s, 3H, OC₁₁H₃); 3.61 – 3.57 (m, 2H, SC₂H); 3.04 (ddd, 1H, J₁ = 3.1 Hz, J₂ = 3.1 Hz, J₃ = 12.4 Hz, C₁H); 2.07 – 1.97 (m, 2H); 1.97 – 1.84 (m, 2H); 1.84 – 1.70 (m, 2H); 1.62 – 1.52 (m, 2H); 1.48 – 1.35 (m, 1H)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 158.10 (C₁₀); 136.21 (C_{IV}); 135.33 (C_{IV}); 132.79 (2C, C₁₄H); 132.06 (C_{IV}); 128.67 (2C, C₈H) 128.53 (2C, C₁₃H); 113.41 (2C, C₉H); 55.90 (SC₂H); 55.23 (OC₁₁H₃); 46.34 (C₁H); 32.86 (CH₂); 26.36 (CH₂); 26.32 (CH₂); 20.75 (CH₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2934, 2858, 1612, 1514, 1475, 1251, 1095

HRMS (EI+) calcd for: C₁₉H₂₁ClOS 332.1002, found: 332.1010

VII-B1i: (±)-(4-chlorophenyl)((1S,2S)-2-(4-methoxyphenyl)cycloheptyl)sulfane



Following the general procedure H, the reaction was carried out with olefin **VII-A1i** (348 mg, 2.0 mmol) and 4,4'-dimethoxybenzophenone. Total consumption of starting material took 20 h. Purification by column chromatography (EP/diethyl ether: from 100/0 to 98/2) yielded the desired product as a 71 : 29 mixture of isomers as a colorless oil (636 mg, 1.83 mmol, 92 %).

Chemical Formula: C₂₀H₂₃ClOS

Molecular Weight: 346.91 g.mol⁻¹

Major product: *cis*-isomer:

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.18 – 7.13 (m, 4H, C₉H & C₁₅H); 7.12 – 7.07 (m, 2H, C₁₄H); 6.82 – 6.79 (m, 2H, C₁₀H); 3.79 (s, 3H, OC₁₂H₃); 3.40 (ddd, 1H, J₁ = 3.6 Hz, J₂ = 6.7 Hz, J₃ = 10.3 Hz, C₂H); 2.69 – 2.62 (m, 1H, C₁H); 2.07 – 1.46 (m, 10H, C₃H₂, C₄H₂, C₅H₂ & C₆H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 157.93 (C₁₁); 139.43 (C_{IV}); 134.84 (C_{IV}); 132.84 (2C, C₁₅H); 131.93 (C_{IV}); 128.73 (2C, C₉H) 127.98 (2C, C₁₄H); 113.71 (2C, C₁₀H); 56.56 (SC₂H); 55.22 (OC₁₂H₃); 51.74 (C₁H); 35.60 (C₇H₂); 33.25 (C₃H₂); 28.97 (CH₂); 27.67 (CH₂); 24.65 (CH₂)

Minor product: *trans*-isomer

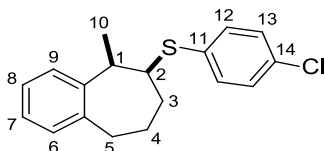
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.26 – 7.23 (m, 2H, C_{aro}H); 7.12 – 7.07 (m, 2H, C_{aro}H); 7.02 – 6.98 (m, 2H, C_{aro}H); 6.82 – 6.79 (m, 2H, C_{aro}H); 3.79 (s, 3H, OC₁₂H₃); 3.59 – 3.55 (m, 1H, C₂H); 3.16 (ddd, 1H, J₁ = 4.0 Hz, J₂ = 4.0 Hz, J₃ = 10.8 Hz, C₂H); 2.07 – 1.46 (m, 10H, C₃H₂, C₄H₂, C₅H₂ & C₆H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 158.05 (C₁₁); 137.70 (C_{IV}); 135.60 (C_{IV}); 132.27 (2C, C₁₅H); 129.03 (2C, C₉H) 128.61 (2C, C₁₄H); 113.32 (2C, C₁₀H); 57.75 (SC₂H); 55.18 (OC₁₂H₃); 48.81 (C₁H); 34.49 (C₇H₂); 31.62 (C₃H₂); 27.80 (CH₂); 26.51 (CH₂); 25.66 (CH₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 29.30, 2856, 1612, 1512, 1248, 1095

HRMS (EI+) calcd for: C₂₀H₂₃ClOS 346.1158, found: 346.1139

VII-B1j: (±)-ethyl 2-((1R,2S)-2-(4-chlorophenylthio)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)acetate



Following the general procedure H, the reaction was carried out with olefin **VII-A1j** (316 mg, 2.0 mmol), 4-chlorothiophenol (6.0 eq.) and 4,4'-dimethoxybenzophenone. Total consumption of starting material took 36 h at 40 °C. Purification by column chromatography (EP/diethyl ether: from 100/0 to 98/2) yielded the desired product as a 75 : 25 mixture of isomers as a colorless oil (574 mg, 1.90 mmol, 95 %).

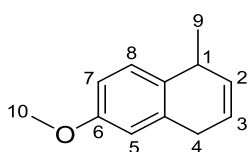
Chemical Formula: C₁₈H₁₉ClS

Molecular Weight: 302.86 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.33 – 7.26 (m, 2H, C₁₃H₂); 7.25 – 7.21 (m, 2H, C₁₂H₂); 7.18 – 7.08 (m, 4H, C_{aro}H); 3.49 – 3.43 (m, 1H, SC₂H); 3.42 – 3.33 (m, 1H, C₁H); 2.97 – 2.74 (m, 2H, C₅H₂); 2.13 – 2.00 (m, 2H, C₃H₂); 1.99 – 1.88 (m, 1H, C₄H₂); 1.73 – 1.59 (m, 1H, C₄H₂); 1.52 (d, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₀H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2930, 1552, 1475, 1263, 1096, 1013

VII-B2a: 6-methoxy-1-methyl-1,4-dihydronaphthalene



Following the general procedure I, the reaction was carried out with thioether **VII-B1a** (188 mg, 0.59 mmol). Total elimination of the sulfoxide took 5 h in refluxing toluene. Purification by column chromatography (pentane: 100 %) yielded the desired product as a 95 : 5 mixture of isomers as a white solid (78 mg, 0.45 mmol, 76 %).

Chemical Formula: C₁₂H₁₄O

Molecular Weight: 174.24 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.16 (d, 1H, J = 8.5 Hz, C₈H); 6.80 (dd, 1H, J₁ = 2.6 Hz, J₂ = 8.5 Hz, C₇H); 6.68 (d, 1H, J = 2.7 Hz, C₅H); 5.91 – 5.85 (m, 2H, C₂H & C₃H); 3.81 (s, 3H, OC₁₀H₃); 3.48 – 3.29 (m, 3H, C₁H & C₄H₂); 1.31 (d, 3H, J = 6.9 Hz, C₉H₃)

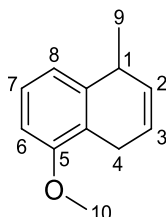
Partie expérimentale

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 157.47 (C_6); 134.84 (C_{IV}); 132.16 (C_{IV}); 131.52 (C_2H); 128.64 (C_8H); 122.96 (C_3H); 112.62 (C_5H); 112.49 (C_7H); 55.17 (OC_{10}H_3); 33.05 (C_1H); 30.05 (C_4H_2); 24.01 (C_9H_3)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 3029, 3001, 2960, 2869, 2835, 1611, 1503, 1269

HRMS (EI+) calcd for: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$ 174.1045, found: 174.1048

VII-B2b: 5-methoxy-1-methyl-1,4-dihydronaphthalene



Following the general procedure I, the reaction was carried out with thioether **VII-B1b** (730 mg, 2.29 mmol). Total elimination of the sulfoxide took 5 h in refluxing toluene. Purification by column chromatography (pentane/diethyl ether: from 100/0 to 98/2) yielded the desired product as a 97 : 3 mixture of isomers as a colorless oil (330 mg, 1.90 mmol, 83 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$

Molecular Weight: 174.24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

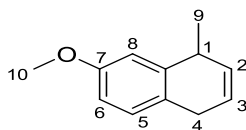
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 7.18 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, C_7H); 6.85 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, C_6H); 6.65 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, C_8H); 5.91 – 5.86 (m, 1H, C_3H); 5.85 – 5.80 (m, 1H, C_2H); 3.83 (s, 3H, OC_{10}H_3); 3.50 – 3.41 (m, 1H, C_1H); 3.32 (ddd, 1H, $J_1 = 1.1$ Hz, $J_2 = 3.7$ Hz, $J_3 = 22.5$ Hz, C_4H_2); 3.19 (ddd, 1H, $J_1 = 2.5$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, $J_3 = 22.5$ Hz, C_4H_2); 1.31 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, C_9H_3)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 156.60 (C_5); 141.08 (C_{IV}); 130.37 (C_2H); 126.44 (C_7H); 123.07 (C_3H); 122.73 (C_{IV}); 120.02 (C_6H); 106.79 (C_8H); 55.25 (OC_{10}H_3); 33.58 (C_1H); 24.47 (C_4H_2); 24.13 (C_9H_3)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 3028, 2958, 2931, 2860, 2835, 1501, 1268

HRMS (EI+) calcd for: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$ 174.1045, found: 174.1047

VII-B2c: 7-methoxy-1-methyl-1,4-dihydronaphthalene



Following the general procedure I, the reaction was carried out with thioether **VII-B1c** (450 mg, 1.42 mmol). Total elimination of the sulfoxide took 5 h in refluxing toluene. Purification

by column chromatography (pentane/diethyl ether: from 100/0 to 98/2) yielded the desired product as a 96 : 4 mixture of isomers as a colorless oil (210 mg, 1.21 mmol, 85 %).

Chemical Formula: C₁₂H₁₄O

Molecular Weight: 174.24 g.mol⁻¹

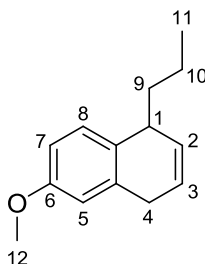
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.04 (d, 1H, J = 8.1 Hz, C₅H); 6.76 (d, 1H, J = 2.8 Hz, C₈H); 6.74 (dd, 1H, J₁ = 2.9 Hz, J₂ = 8.3 Hz, C₆H); 5.91 – 5.86 (m, 1H, C₃H); 5.85 – 5.81 (m, 1H, C₂H); 3.80 (s, 3H, OC₁₀H₃); 3.47 – 3.40 (m, 1H, C₁H); 3.40 – 3.32 (m, 1H, C₄H₂); 3.32 – 3.24 (m, 1H, C₄H₂); 1.31 (d, 3H, J = 7.1 Hz, C₉H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 157.88 (C₇); 141.05 (C_{IV}); 130.83 (C₂H); 129.17 (C₅H); 125.96 (C_{IV}); 123.72 (C₃H); 112.56 (C₈H); 111.86 (C₆H); 55.26 (OC₁₀H₃); 34.14 (C₁H); 28.98 (C₄H₂); 23.89 (C₉H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3028, 2961, 2835, 1613, 1505, 1267, 1239

HRMS (EI+) calcd for: C₁₂H₁₄O 174.1045, found: 174.1045

VII-B2d: 6-methoxy-1-propyl-1,4-dihydronaphthalene



Following the general procedure I, the reaction was carried out with thioether **VII-B1d** (505 mg, 1.46 mmol). Total elimination of the sulfoxide took 5 h in refluxing toluene. Purification by column chromatography (pentane/diethyl ether: from 100/0 to 98/2) yielded the desired product as a 91 : 9 mixture of isomers as a colorless oil (247 mg, 1.22 mmol, 84 %).

Chemical Formula: C₁₄H₁₈O

Molecular Weight: 202.29 g.mol⁻¹

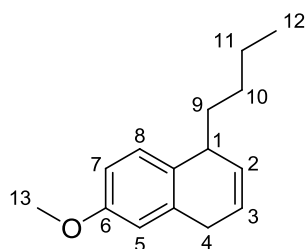
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.09 (d, 1H, J = 8.4 Hz, C₈H); 6.76 (dd, 1H, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 8.4 Hz, C₇H); 6.65 (d, 1H, J = 2.7 Hz, C₅H); 5.96 – 5.89 (m, 2H, C₂H & C₃H); 3.79 (s, 3H, OC₁₂H₃); 3.43 – 3.34 (m, 2H, C₁H & C₄H₂); 3.33 – 3.24 (m, 1H, C₄H₂); 1.63 – 1.55 (m, 2H, C₉H₂); 1.40 – 1.15 (m, 2H, C₁₀H₂); 0.87 (t, 3H, J = 7.3 Hz, C₁₁H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 157.42 (C₆); 135.72 (C_{IV}); 131.28 (C_{IV}); 130.00 (C₂H); 128.83 (C₈H); 124.13 (C₃H); 112.58 (C₅H); 112.26 (C₇H); 55.19 (OC₁₂H₃); 40.52 (C₉H₂); 38.43 (C₁H); 30.30 (C₄H₂); 19.09 (C₁₀H₂); 14.28 (C₁₁H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3029, 2958, 2933, 2872, 2835, 1611, 1501, 1269, 1044

HRMS (EI+) calcd for: C₁₄H₁₈O 202.1358, found: 202.1356

VII-B2e: 1-butyl-6-methoxy-1,4-dihydronaphthalene



Following the general procedure I, the reaction was carried out with thioether **VII-B1e** (520 mg, 1.44 mmol). Total elimination of the sulfoxide took 5 h in refluxing toluene. Purification by column chromatography (pentane/diethyl ether: from 100/0 to 98/2) yielded the desired product as a 88 : 12 mixture of isomers as a colorless oil (261 mg, 1.21 mmol, 84 %).

Chemical Formula: C₁₅H₂₀O

Molecular Weight: 216.32 g.mol⁻¹

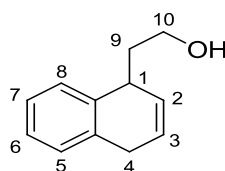
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.09 (d, 1H, J = 8.4 Hz, C₈H); 6.76 (dd, 1H, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 8.4 Hz, C₇H); 6.65 (d, 1H, J = 2.7 Hz, C₅H); 5.95 – 5.89 (m, 2H, C₂H & C₃H); 3.79 (s, 3H, OC₁₃H₃); 3.44 – 3.23 (m, 3H, C₁H & C₄H₂); 1.65 – 1.58 (m, 2H); 1.33 – 1.22 (m, 3H); 1.21 – 1.13 (m, 1H); 0.86 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₂H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 157.40 (C₆); 135.72 (C_{IV}); 131.27 (C_{IV}); 130.03 (C₂H); 128.82 (C₈H); 124.14 (C₃H); 112.58 (C₅H); 112.27 (C₇H); 55.19 (OC₁₃H₃); 38.49 (CH₂); 37.96 (C₁H); 30.31 (C₄H₂); 28.07 (CH₂); 22.94 (CH₂); 14.07 (C₁₂H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3029, 2961, 2869, 1585, 1473, 1255, 1110, 1072

HRMS (EI+) calcd for: C₁₄H₁₈O 216.1514, found: 216.1513

VII-B2f: 2-(1,4-dihydronaphthalen-1-yl)ethanol



Following the general procedure I, the reaction was carried out with thioether **VII-B1f** (587 mg, 1.85 mmol). Total elimination of the sulfoxide took 15 h in refluxing toluene. Purification by column chromatography (pentane/AcOEt: from 95/5 to 80/20) yielded the desired product as a 88 : 12 mixture of isomers as a colorless oil (202 mg, 1.16 mmol, 63 %).

Chemical Formula: C₁₂H₁₄O

Molecular Weight: 174.24 g.mol⁻¹

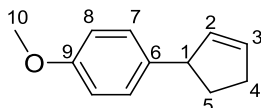
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.23 – 7.11 (m, 4H, C_{aro}H); 6.03 – 5.96 (m, 2H, C₂H & C₃H); 3.73 – 3.57 (m, 3H, C₁H & OC₁₀H₂); 3.45 – 3.31 (m, 1H, C₄H₂); 1.94 (q, 2H, J = 6.5 Hz, C₉H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 138.05 (C_{IV}); 134.50 (C_{IV}); 129.28(C₂H); 128.34 (C_{aro}H); 127.92 (C_{aro}H); 126.12 (C_{aro}H); 125.91 (C_{aro}H); 125.27 (C₃H); 60.44 (OC₁₀H₂); 40.39 (C₉H₂); 36.48 (C₁H); 29.86 (C₄H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3350, 3031, 2934, 2881, 1491, 1043

HRMS (EI+) calcd for: C₁₂H₁₄O 174.1045, found: 174.1038

VII-B2g: 1-(cyclopent-2-enyl)-4-methoxybenzene



Following the general procedure I, the reaction was carried out with thioether **VII-B1g** (560 mg, 1.76 mmol). Total elimination of the sulfoxide took 3 h in refluxing toluene. Purification by column chromatography (pentane/diethyl ether: from 100/0 to 99/1) yielded the desired product as a 88 : 12 mixture of isomers as a slightly yellowish oil (258 mg, 1.48 mmol, 84 %).

Chemical Formula: C₁₂H₁₄O

Molecular Weight: 174.24 g.mol⁻¹

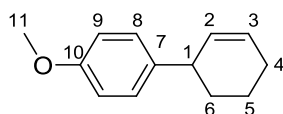
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.12 (d, 2H, J = 8.7 Hz, C₇H₂); 6.84 (d, 2H, J = 8.5 Hz, C₈H₂); 5.94 – 5.90 (m, 1H, C₂H); 5.78 – 5.74 (m, 1H, C₃H); 3.89 – 3.82 (m, 1H, C₁H); 3.79 (s, 3H, OC₁₀H₃); 2.55 – 2.45 (m, 1H, C₄H₂); 2.42 – 2.34 (m, 2H, C₄H₂ & C₅H₂); 1.73 – 1.64 (m, 1H, C₅H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 157.88 (C₉); 138.65 (C₆); 134.59 (C₃H); 131.59 (C₂H); 128.06 (2C, C₇H); 113.75 (2C, C₈H); 55.26 (OC₁₀H₃); 50.47 (C₁H); 33.90 (C₅H₂); 32.42 (C₄H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3058, 3001, 2953, 2850, 2836, 1612, 1510, 1246

HRMS (EI+) calcd for: C₁₂H₁₄O 174.1045, found: 174.1043

VII-B2h: 1-(cyclohex-2-enyl)-4-methoxybenzene



Following the general procedure I, the reaction was carried out with thioether **VII-B1h** (600 mg, 1.80 mmol). Total elimination of the sulfoxide took 5 h in refluxing toluene/xylene (2 :

Partie expérimentale

1). Purification by column chromatography (pentane/diethyl ether: from 100/0 to 99/1) yielded the desired product as a yellow oil (239 mg, 1.27 mmol, 71 %).

Chemical Formula: C₁₃H₁₆O

Molecular Weight: 188.26 g.mol⁻¹

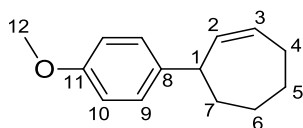
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.17 – 7.11 (m, 2H, C₈H₂); 6.87 - 6.83 (m, 2H, C₉H₂); 5.87 (ddd, 1H, J₁ = 3.5 Hz, J₂ = 6.0 Hz, J₃ = 9.8 Hz, C₃H); 5.72 – 5.67 (m, 1H, C₂H); 3.80 (s, 3H, OC₁₁H₃); 3.36 (ddd, 1H, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 5.3 Hz, J₃ = 7.9 Hz, C₁H); 2.11 – 2.04 (m, 2H, C₄H₂); 2.03 – 1.94 (m, 1H, C₆H₂); 1.78 – 1.68 (m, 1H, C₅H₂); 1.67 – 1.58 (m, 1H, C₅H₂); 1.57 – 1.48 (m, 1H, C₆H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 157.84 (C₁₀); 138.79 (C₇); 130.49 (C₂H); 128.60 (2C, C₈H); 128.12 (C₃H); 113.64 (2C, C₉H); 55.25 (OC₁₁H₃); 40.96 (C₁H); 32.73 (C₆H₂); 25.02 (C₄H₂); 21.11 (C₅H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3022, 2934, 2858, 2836, 1611, 1510, 1246

HRMS (EI+) calcd for: C₁₃H₁₆O 188.1201, found: 188.1198

VII-B2i: 3-(4-methoxyphenyl)cyclohept-1-ene



Following the general procedure I, the reaction was carried out with thioether **VII-B1i** (625 mg, 1.80 mmol). Total elimination of the sulfoxide took 4 h in refluxing toluene. Purification by column chromatography (pentane/diethyl ether: from 100/0 to 99/1) yielded the desired product as a 69 : 31 mixture of isomers as a slightly yellowish oil (284 mg, 1.41 mmol, 78 %).

Chemical Formula: C₁₄H₁₈O

Molecular Weight: 202.29 g.mol⁻¹

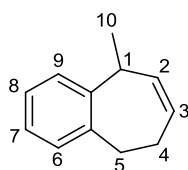
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.17 – 7.12 (m, 2H, C₉H₂); 6.87 - 6.82 (m, 2H, C₁₀H₂); 5.84 (ddd, 1H, J₁ = 2.2 Hz, J₂ = 7.0 Hz, J₃ = 11.5 Hz, C₃H); 5.74 (ddd, 1H, J₁ = 0.8 Hz, J₂ = 3.8 Hz, J₃ = 11.2 Hz, C₂H); 3.80 (s, 3H, OC₁₂H₃); 2.31 – 2.19 (m, 2H, C₄H₂); 1.93 – 1.88 (m, 1H, C₆H₂); 1.87 – 1.59 (m, 4H, C₅H₂, C₆H₂ & C₇H₂); 1.50 – 1.40 (m, 1H, C₅H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 157.64 (C₁₁); 140.09 (C₈); 137.38 (C₂H); 131.37 (C₃H); 128.09 (2C, C₉H); 113.73 (2C, C₁₀H); 55.23 (OC₁₂H₃); 46.24 (C₁H); 36.36 (C₇H₂); 30.09 (C₆H₂); 28.78 (C₄H₂); 27.02 (C₅H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3002, 2923, 2851, 2836, 1610, 1510, 1246

HRMS (EI+) calcd for: C₁₄H₁₈O 202.1358, found: 202.1355

VII-B2j: 9-methyl-6,9-dihydro-5H-benzo[7]annulene



Following the general procedure I, the reaction was carried out with thioether **VII-B1j** (543 mg, 1.80 mmol). Total elimination of the sulfoxide took 80 h in refluxing xylene. Purification by column chromatography (pentane 100 %) yielded the desired product as a 75 : 25 mixture of isomers as a colorless oil (203 mg, 1.28 mmol, 71 %).

Chemical Formula: C₁₂H₁₄

Molecular Weight: 158.24 g.mol⁻¹

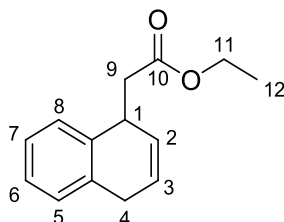
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.19 – 7.12 (m, 4H, C₆H, C₇H, C₈H, C₉H); 5.50 (ddt, 1H, J₁ = 1.7 Hz, J₂ = 3.5 Hz, J₃ = 11.5 Hz, C₂H); 5.47 – 5.41 (m, 1H, C₃H); 3.99 – 3.88 (m, 1H, C₁H); 3.23 (ddd, 1H, J₁ = 3.9 Hz, J₂ = 11.4 Hz, J₃ = 13.7 Hz, C₅H₂); 2.85 (ddd, 1H, J₁ = 4.0 Hz, J₂ = 6.3 Hz, J₃ = 13.6 Hz, C₅H₂); 2.46 – 2.36 (m, 1H, C₄H₂); 2.28 – 2.16 (m, 1H, C₄H₂); 1.42 (s, 3H, J = 7.5 Hz, C₁₀H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 145.89 (C_{IV}); 141.21 (C_{IV}); 133.16 (C₂H); 128.68 (C_{aro}H); 128.41 (C₃); 126.14 (C_{aro}H); 125.99 (C_{aro}H); 124.57 (C_{aro}H); 35.61 (C₁H); 32.50 (C₅H₂); 29.24 (CH₂); 20.43 (C₁₀H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3066, 3019, 2936, 1664, 1474, 1092, 1011

HRMS (EI+) calcd for: C₁₂H₁₄ 158.1096, found: 158.1095

VII-B2k: ethyl 2-(1,4-dihydronaphthalen-1-yl)acetate



Following the general procedure I, the reaction was carried out with thioether **VII-B1k** (910 mg, 2.33 mmol). Total elimination of the sulfoxide took 12 h in refluxing toluene. Purification by column chromatography (pentane/diethyl ether: 90/10) yielded the desired product as a 88 : 12 mixture of isomers as a slightly yellowish oil (366 mg, 1.49 mmol, 64 %).

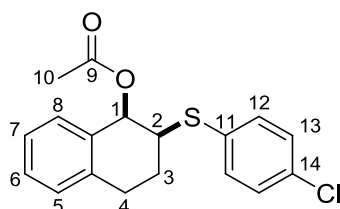
Chemical Formula: C₁₅H₁₈O₃

Molecular Weight: 246.30 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.28 – 7.15 (m, 4H, C_{aro}H); 6.08 – 5.98 (m, 2H, C₂H et C₃H); 4.24 – 4.14 (m, 2H, OC₁₁H₂); 4.01 – 3.91 (m, 1H, C₁H); 3.52 – 3.42 (m, 1H, C₉H₂); 3.41 – 3.32 (m, 1H, C₉H₂); 2.75 – 2.61 (m, 1H, C₄H₂); 2.57– 2.48 (m, 1H, C₄H₂); 1.32 – 1.24 (m, 3H, C₁₂H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 172.13 (C₁₀O); 138.30 (C_{IV}); 137.33 (C_{IV}); 128.47 (C_{aro}H); 128.27 (C_{aro}H); 127.80 (C_{aro}H); 126.46 (C_{aro}H); 126.26 (C₃H); 125.81 (C₂H); 60.47 (OC₁₁H₂); 43.23 (C₉H₂); 36.23 (C₄H₂); 29.83 (C₁H); 14.28 (C₁₂H₃)

VII-B4: (±)-(1R,2S)-2-(4-chlorophenylthio)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl acetate



Following the general procedure H, the reaction was carried out with olefin **VII-B3** (376 mg, 2.0 mmol) and 4,4'-dimethoxybenzophenone. Total consumption of starting material took 6 h. Purification by column chromatography (EP/diethyl ether: 97/3) yielded the desired product as a 98 : 2 mixture of isomers as a colorless oil (520 mg, 1.57 mmol, 78 %).

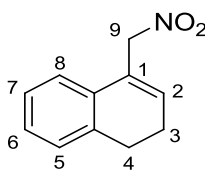
Chemical Formula: C₁₈H₁₇ClO₂S

Molecular Weight: 332.84 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.42 – 7.37 (m, 2H, C₁₃H₂); 7.34 (dapp, 1H, J = 7.7 Hz, C_{aro}H); 7.30 – 7.27 (m, 2H, C₁₂H₂); 7.26 – 7.23 (m, 1H, C_{aro}H); 7.18 (t, 1H, J = 7.6 Hz, C_{aro}H); 7.14 (dapp, 1H, J = 7.7 Hz, C_{aro}H); 6.17 (d, 1H J = 3.2 Hz, OC₁H); 3.55 (ddd, 1H, J₁ = 3.4 Hz, J₂ = 3.4 Hz, J₃ = 11.6 Hz, SC₂H); 3.05 (ddd, 1H, J₁ = 3.6 Hz, J₂ = 5.8 Hz, J₃ = 17.3 Hz, C₄H₂); 2.88 (ddd, 1H, J₁ = 6.5 Hz, J₂ = 10.4 Hz, J₃ = 17.2 Hz, C₄H₂); 2.24 (dddd, 1H, J₁ = 6.0 Hz, J₂ = 10.7 Hz, J₃ = 11.7 Hz, J₄ = 13.3 Hz, C₃H₂); 2.18 – 2.10 (m, 1H, C₃H₂); 2.08 (s, 3H, C₁₀H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 170.51 (C₉O); 136.06 (C_{IV}); 133.90 (C_{IV}); 133.62 (C₁₃H₂); 133.49 (C_{IV}); 133.02 (C_{IV}); 130.00 (C_{aro}H); 129.17 (C₁₂H₂); 128.88 (C_{aro}H); 128.72 (C_{aro}H); 126.37 (C_{aro}H); 70.05 (C₁H); 49.37 (C₂H); 28.61 (C₄H₂); 24.88 (C₃H₂); 21.08 (C₁₀H₃)

VII-B10: 4-(nitromethyl)-1,2-dihydronaphthalene



A solution of tetralone (4.0 mL, 30.0 mmol, 1.0 eq.), nitromethane (25 mL), toluene (75 mL) and ethyldiamine (1.0 mL) was refluxed in a Dean-Stark apparatus for 42 h. After evaporation of the solvent under reduced pressure, the crude residue was purified by column chromatography (toluene/DCM: 98/2) yielding the desired product a white solid (5.07 g, 26.8 mmol, 89 %).

Chemical Formula: C₁₁H₁₁NO₂

Molecular Weight: 189.21 g.mol⁻¹

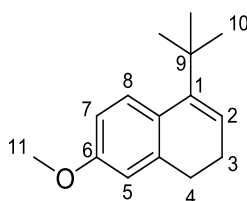
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.25 – 7.16 (m, 4H, C_{aro}H); 6.33 (t, 1H, J = 4.6 Hz, C₂H); 5.29 (s, 2H, C₉H₂); 2.84 (t, 2H, J = 8.1 Hz, C₄H₂); 2.43(dt, 2H, J₁ = 4.6 Hz, J₂ = 8.2 Hz, C₃H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 135.92 (C₂H); 131.87(C_{IV}); 128.07(C_{aro}H); 127.96 C_{aro}H); 127.78(C_{IV}); 126.79 (C_{aro}H); 122.15 (C_{aro}H); 78.02 (C₉H₂); 27.32(C₄H₂); 23.29(C₃H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2942, 2836, 2559, 1366

HRMS (EI+) calcd for: C₁₁H₁₁NO₂ 189.1790, found: 189.0784

VII-B15: 4-tert-butyl-7-methoxy-1,2-dihydronaphthalene



To a solution of compound (1.78 g, 10 mmol, 1.0 eq.) and DMPU (15 mL) in Et₂O (100 mL) at -42 °C under a nitrogen atmosphere was added *t*BuMgCl (40 mmol, 4.0 eq.) dropwise. After 30 min, the reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature. The solution was quenched by addition of NH₄Cl_{aq} (sat) and water and the water layer was extracted three times with AcOEt. The organic layer was washed with NaCl_{aq} (sat), dried with MgSO₄, filtrated and the solvent was evaporated. The crude residue and PTSA (20 mg) were then dissolved in MeOH (50 mL). After 2 h at 60 °C, the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography (EP/Et₂O: from 100/0 to 95/5). The desired product was obtain as a colorless oil (821 mg, 3.8 mmol, 38 %).

Chemical Formula: C₁₅H₂₀O

Molecular Weight: 216.32 g.mol⁻¹

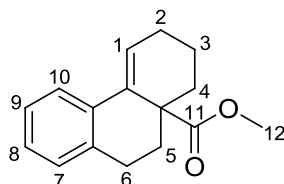
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.55 (d, 1H, J = 8.2 Hz, C₈H); 6.74 – 6.70 (m, 2H, C₅H & C₇H); 5.96 (t, 1H, J = 4.9 Hz, C₂H); 3.81 (s, 3H, OC₁₁H₃); 2.63 – 2.57 (m, 2H, C₄H₂); 2.18 – 2.12 (m, 2H, C₃H₂); 1.32 (s, 9H, C₉(C₁₀H₃)₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 157.29 (OC₆); 144.51 (C_{IV}); 140.56 (C_{IV}); 127.76 (C_{IV}); 126.87 (C₈H); 121.65 (C₂H); 113.71 (C₅H); 110.10 (C₇H); 55.14 (OC₁₁H₃); 34.93 (C₉); 31.02 (3C, C₉(C₁₀H₃)₃); 29.87 (C₄H₂); 23.42 (C₃H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): ν_{max} 2954, 2834, 1607, 1249

HRMS (EI+) calcd for: C₁₅H₂₀O 216.1514, found: 216.1507

VII-B17: Methyl 2,3,4,4a,5,6-hexahydrophenanthrene-4a-carboxylate



To a solution of MeCN (12 mL), AcOH (12 mL) and TFA (12 mL) at 0 °C was added NaBH₄ (2.27 g, 60 mmol, 5.0 eq.) portionwise. After 10 min, a solution of compound **VII-B10e** (3.07 g, 12 mmol, 1.0 eq.) in DCM (60 mL) was added dropwise at 0 °C. After 12 h at room temperature, NaHCO₃ (aq. sat.) and NaHCO₃ (sol.) were added until the pH = 7. The water layer was extracted three times with AcOEt. The organic layer was then washed with NaHCO₃ (aq. sat.) , NaCl (aq. sat.), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The desired product was purified by column chromatography (EP/diethyl ether: 80/20) yielded the desired product as a white solid (2.27 g, 9.38 mmol, 78 %).

Chemical Formula: C₁₆H₁₈O₂

Molecular Weight: 242.31 g.mol⁻¹

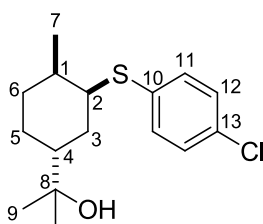
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.60 (dd, 1H, J₁ = 1.7 Hz, J₂ = 7.4 Hz, C_{aro}H); 7.17 – 7.09 (m, 2H, C_{aro}H); 7.03 (d, 1H, J = 7.3 Hz, C_{aro}H); 6.41 (t, 1H, J = 4.0 Hz, C₁H); 3.60 (s, 3H, OC₁₂H₃); 2.81 – 2.74 (m, 2H, C₃H₂); 2.43 – 2.37 (m, 1H, C₂H₂); 2.34 – 2.25 (m, 3H, C₂H₂ & C₆H₂); 1.78 – 1.64 (m, 2H, C₂H₂ & C₅H₂); 1.60 – 1.47 (m, 2H, C₄H₂ & C₅H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 176.45 (C₁₂O); 134.87 (C_{IV}); 134.80 (C_{IV}); 134.54 (C_{IV}); 129.00 (C_{aro}H); 126.60 (C_{aro}H); 123.90 (C_{aro}H); 123.48 (C₁H); 52.05 (OC₁₂H₃); 47.01 (C_{4a}); 35.79 (C₄H₂); 34.59 (C₂H₂); 26.99 (C₃H₂); 26.45 (C₅H₂); 19.14 (C₆H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2949, 1724, 1435, 1236

HRMS (EI+) calcd for: C₁₆H₁₈O₂ 242.1307, found: 242.1295

VII-B18: (±)-2-((1R,3S,4R)-3-(4-chlorophenylthio)-4-methylcyclohexyl)propan-2-ol



To a stirred solution of (±)- α -terpineol (462 mg, 3.00 mmol, 1.0 eq.) in ethyl acetate (1.5 mL) under a nitrogen atmosphere was added 4-chlorothiophenol (2.16 g, 15.0 mmol, 6.0 eq.), benzophenone (136 mg, 0.75 mmol, 0.25 eq.) and CaCO_3 (300 mg, 0.30 mmol, 0.1 eq.). The reaction mixture was then irradiated with a sun lamp for 36 h at 40 °C. The solvent was then evaporated to dryness under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/diethyl ether/ NH_3 : from 100/0/0 to 95/5/5) to yield the desired compound as a 95 : 5 mixture of isomers a colorless oil (648 mg, 2.17 mmol, 72 % (91 % brsm)).

Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClO}_2\text{S}$

Molecular Weight: 298.87 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

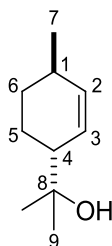
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 7.37 – 7.33 (m, 2H, C_{12}H); 7.25 – 7.21 (m, 2H, C_{11}H); 3.51 – 3.47 (m, 1H, C_2H); 2.02 (ddd, 1H, $J_1 = 2.9$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, $J_3 = 13.3$ Hz, C_3H_2); 1.89 – 1.78 (m, 3H, C_1H , C_4H & C_5H_2); 1.60 – 1.52 (m, 1H, C_6H_2); 1.15 – 1.10 (m, 1H, C_5H_2); 1.14 (s, 3H, C_9H_3); 1.12 (s, 3H, C_9H_3); 1.07 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, C_7H_3)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 135.32 (C_{IV}); 133.09 (2C, C_{12}H); 132.42 (C_{IV}); 128.93 (2C, C_{11}H); 72.51 (C_8); 54.68 (SC_2H); 42.36 (C_4H); 36.74 (C_1H); 33.25 (C_3H_2); 29.94 (C_6H_2); 27.20 (C_9H_3); 27.10 (C_9H_3); 20.53 (C_7H_3)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 3614, 2963, 2926, 1475, 1096

HRMS (EI+) calcd for: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClO}_2\text{S}$ 298.1158, found: 298.1152

VII-B19: (±)-2-(1R,4R)-4-methylcyclohex-2-enyl)propan-2-ol



Partie expérimentale

Following the general procedure I, the reaction was carried out with thioether **VII-B18** (553 mg, 1.85 mmol). Total elimination of the sulfoxide took 56 h in refluxing toluene. Purification by column chromatography (pentane/diethyl ether: from 100/0 to 90/10) yielded the desired product as a 96 : 4 mixture of isomers as a white solid (191 mg, 1.24 mmol, 67 %).

Chemical Formula: C₁₀H₁₈O

Molecular Weight: 154.25 g.mol⁻¹

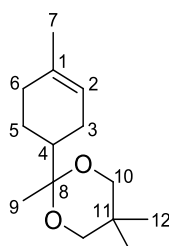
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 5.71 – 5.67 (m, 1H, C₃H); 5.66 – 5.62 (m, 1H, C₂H); 2.18 – 2.07 (m, 2H, C₁H & C₄H); 1.91 – 1.80 (m, 2H, C₅H & C₆H); 1.37 – 1.24 (m, 1H, C₅H); 1.21 (s, 3H, C₉H₃); 1.16 (s, 3H, C₉H₃); 1.19 – 1.06 (m, 1H, C₆H); 0.96 (d, 3H, J = 6.9 Hz, C₇H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 136.08 (C₂H); 126.57 (C₃H); 72.82 (C₈); 47.03 (C₄H); 31.76 (C₆H₂); 30.68 (C₁H); 27.81 (C₉H₃); 26.07 (C₉H₃); 24.62 (C₅H₂); 21.86 (C₇H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3619, 2976, 2930, 2956, 1721, 1677, 1457, 1370, 1119

HRMS (EI+) calcd for: C₁₀H₁₆ 136.1255, found: 136.1252 (loss of H₂O)

VII-B20: 2,5,5-trimethyl-2-(4-methylcyclohex-3-enyl)-1,3-dioxane



A solution of 4-acetyl-1-methylcyclohexene (3.2 g, 23.1 mmol, 1.0 eq.), 2,2-dimethylpropanediol (6.03 g, 57.9 mmol, 2.5 eq.), PTSA (32 mg) in toluene (230 mL) was refluxed in a Dean-Stark apparatus for 4 h. AcOEt (200 mL) was then added to the reaction mixture and layers were separated. The organic layer was then washed with water (30 mL), NaHCO₃ (aq. sat.) (50 mL), NaCl (aq. sat.), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by two column chromatography (EP/diethyl ether: from 100/0 to 97/3 and EP/AcOEt: 95/5). The desired product was obtained as a colorless oil (4.69 g, 20.9 mmol, 90 %)

Chemical Formula: C₁₄H₂₈O₂

Molecular Weight: 224.34 g.mol⁻¹

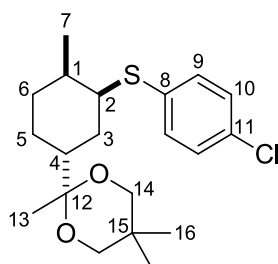
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 5.41 – 5.37 (m, 1H, C₂H); 3.56 (dd, 2H, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 11.2 Hz, C₁₀H₂); 3.43 (ddd, 2H, J₁ = 1.7 Hz, J₂ = 4.7 Hz, J₃ = 11.5 Hz, C₁₀H₂); 2.10 – 1.84 (m, 6H, C₃H₂, C₄H, C₅H₂, C₆H₂); 1.57 (s, 3H, C₇H₃); 1.41 – 1.31 (m, 1H, C₅H); 1.30 (s, 3H, C₉H₃); 1.02 (s, 3H, C₁₂H₃); 0.88 (s, 3H, C₁₂H₃)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 133.82 (C_1); 120.63 (C_2H); 100.38 (C_8); 77,08 (2C, C_{10}H_2); 40.58 (C_4H); 30.72 (C_6H_2); 30.01 (C_{11}); 26.03 (C_3H_2); 23.42 (C_7H_3); 23.24 (C_5H_2); 22.83 (C_{12}H_3); 22.59 (C_{12}H_3); 16.79 (C_9H_3)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 2957, 2867, 1472, 1443, 1395, 1373, 1114

HRMS (EI+) calcd for: $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_2$ 224.1776, found: 224.1779

VII-B21:(±)-2-((1R,3S,4R)-3-(4-chlorophenylthio)-4-methylcyclohexyl)-2,5,5-trimethyl-1,3-dioxane



To a stirred solution of compound **VII-B20** (672 mg, 3.00 mmol, 1.0 eq.) in ethyl acetate (1.5 mL) under a nitrogen atmosphere was added 4-chlorothiophenol (2.16 g, 15.0 mmol, 5.0 eq.), 4,4'-dimethoxybenzophenone (181 mg, 0.75 mmol, 0.25 eq.) and CaCO_3 (300 mg, 0.30 mmol, 0.1 eq.). The reaction mixture was then irradiated with a sun lamp for 24 h at 25 °C. The solvent was then evaporated to dryness under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/diethyl ether: from 100/0 to 90/10) to yield the desired compound as a colorless oil (805 mg, 2.19 mmol, 73 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{ClO}_2\text{S}$

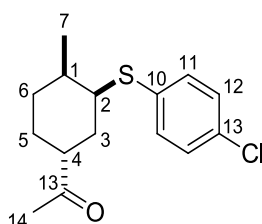
Molecular Weight: 368.96 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 7.36 – 7.32 (m, 2H, C_{10}H_2); 7.24 – 7.20 (m, 2H, C_9H_2); 3.54 – 3.37 (m, 5H, SC_2H & C_{14}H_2); 2.38 (tt, 1H, $J_1 = 3.1$ Hz, $J_2 = 12.1$ Hz, C_4H); 2.05 (ddd, 1H, $J_1 = 2.8$ Hz, $J_2 = 5.4$ Hz, $J_3 = 13.4$ Hz, CH_2); 1.90 – 1.79 (m, 2H, C_1H & CH_2); 1.59 – 1.47 (m, 2H, CH_2); 1.42 – 1.28 (m, 1H, CH_2); 1.26 – 1.17 (m, 1H, CH_2); 1.24 (s, 3H, C_{13}H_3); 1.06 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, C_7H_3); 0.98 (s, 3H, C_{16}H_3); 0.89 (s, 3H, C_{16}H_3)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 135.60 (C_{14}); 132.80 (2C, C_{10}H_2); 132.17 (C_{14}); 128.83 (2C, C_9H_2); 100.07 (OC_{12}); 69.99 (OC_{14}H_2); 69.86 (OC_{14}H_2); 54.66 (SC_2H); 37.22 (C_{15}); 36.83 (C_4H); 32.53 (CH_2); 29.90 (CH_2); 29.87 (CH_2); 26.28 (CH_2); 22.76 (C_{16}H_3); 22.64 (C_{16}H_3); 20.57 (C_7H_3); 17.87 (C_{13}H_3)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 2957, 2928, 2862, 1475, 1095

HRMS (EI+) calcd for: $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{ClO}_2\text{S}$ 368.1577, found: 368.1579

VII-B22: (±)-1-((3S,4R)-3-(4-chlorophenylthio)-4-methylcyclohexyl)ethanone


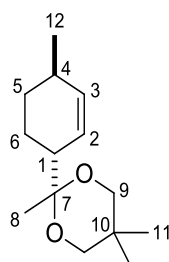
Compound **VII-B21** (30 mg, 0.08 μmol , 1.0 eq.) was dissolved in a degazed mixture of CHCl_3 (2 mL), H_2O (0.5 mL) and TFA (0.5 mL) at 0 °C under a nitrogen atmosphere. After 1 h of vigorous stirring, the layers were separated. The water layers was then extracted two times with DCM. The organic layer was washed with NaHCO_3 (aq. sat.), NaCl (aq. sat.), dried with MgSO_4 , filtrated and concentrated under reduced pressure. The desired product was obtained without further purification as a transparent oil (23 mg, 0.08 mmol, quant.).

Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClOS}$

Molecular Weight: 282.83 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 7.36 – 7.32 (m, 2H, C_{12}H_2); 7.27 – 7.23 (m, 2H, C_{11}H_2); 3.50 (ddd, 1H, $J_1 = 3.2$ Hz, $J_2 = 3.2$ Hz, $J_3 = 3.2$ Hz, SC_2H); 2.91 (tt, 1H, $J_1 = 3.5$ Hz, $J_2 = 11.6$ Hz, C_4H); 2.11 (s, 3H, C_{14}H_3); 2.04 (dddd, 1H, $J_1 = 2.2$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz, $J_3 = 3.4$ Hz, $J_4 = 13.7$ Hz, C_3H); 2.00 – 1.94 (m, 1H, C_5H_2); 1.92 – 1.82 (m, 1H, C_1H); 1.68 (ddd, 1H, $J_1 = 3.3$ Hz, $J_2 = 11.8$ Hz, $J_3 = 13.8$ Hz, C_3H); 1.62 – 1.56 (m, 1H, C_6H_2); 1.48 – 1.30 (m, 2H, C_5H_2 & C_6H_2); 1.09 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, C_7H_3)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 211.72 (C_{13}O); 134.63 (C_{IV}); 132.74 (2C, C_{12}H_2); 132.61 (C_{IV}); 129.10 (2C, C_{11}H_2); 53.11 (SC_2H); 45.37 (C_4H); 35.95 (C_1H); 33.39 (C_1H_2); 29.21 (C_6H_2); 28.27 (C_{14}H_3); 27.84 (C_5H_2); 20.08 (C_7H_3)

VII-B23: (±)-(R)-2,5,5-trimethyl-2-(4-methylcyclohex-2-enyl)-1,3-dioxane


Following the general procedure I, the reaction was carried out with thioether **VII-B21** (718 mg, 1.95 mmol). Total elimination of the sulfoxide took 52 h in refluxing toluene.

Purification by column chromatography (pentane/diethyl ether: from 100/0 to 95/5) yielded the desired product as a white solid (305 mg, 1.36 mmol, 70 %).

Chemical Formula: C₁₄H₂₄O₂

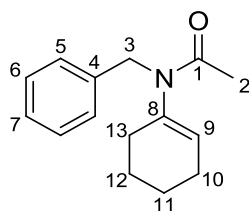
Molecular Weight: 224.34 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 5.69 – 5.64 (m, 1H, C₃H); 5.63 – 5.58 (m, 1H, C₂H); 3.55 (d, 1H, J = 11.4 Hz, OC₉H); 3.54 (d, 1H, J = 11.2 Hz, OC₉H); 3.49 (dd, 1H, J₁ = 1.3 Hz, J₂ = 11.4 Hz, OC₉H); 3.45 (dd, 1H, J₁ = 1.4 Hz, J₂ = 11.3 Hz, OC₉H); 2.70 – 2.62 (m, 1, C₁H); 2.24 – 2.10 (m, 1, C₄H₂); 1.92 – 1.80 (m, 2H, C₅H₂ & C₆H₂); 1.46 – 1.35 (m, 1H, C₆H₂); 1.28 (s, 3H, C₈H₃); 1.17 – 1.10 (m, 1H, C₅H₂); 1.01 (s, 3H, C₁₁H₃); 0.96 (d, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₂H₃); 0.91 (s, 3H, C₁₁H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 135.17 (C₂H); 126.24 (C₃H); 100.57 (OC₇); 70.30 (OC₉H₂); 70.01 (OC₉H₂); 42.06 (C₁H); 31.66 (C₅H₂); 30.75 (C₄H); 29.96 (C₁₀); 31.66 (C₆H₂); 22.86 (C₁₁H₃); 22.68 (C₁₁H₃); 21.91 (C₁₂H₃); 17.39 (C₈H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2956, 2928, 2869, 1474, 1127, 1094

VII-B24: *N*-benzyl-*N*-cyclohexenylacetamide



A solution of cyclohexanone (5.2 mL, 50 mmol, 1.0 eq.), benzylamine (5.5 mL, 50 mmol, 1.0 eq.) and PTSA (50 mg) in cyclohexane (50 mL) was stirred at room temperature for 12 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude residue was then dissolved in DCM (100 mL) at 0 °C under a nitrogen atmosphere. DMAP (122 mg) and NEt₃ (8.3 mL, 60 mmol, 1.2 eq.) were added to the solution then and AcCl (3.9 mL, 55 mmol, 1.05 eq.) was added dropwise to the reaction mixture. After 2 h at room temperature, water was added and the water layer was extracted three times with DCM. The organic layer was then washed with water (30 mL), HCl (1M), NaHCO₃ (aq. sat.), NaCl (aq. sat.), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The desired product was obtained without further purification as a colorless oil (10.2 g, 44.5 mmol, 89 %)

Chemical Formula: C₁₅H₁₉NO

Molecular Weight: 229.32 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.60 (m, 5H, C₅H, C₆H & C₇H); 5.39 (bs, 1H, C₉H); 4.61 (s, 2H, NC₃H₂); 2.06 (s, 3H, C₂H₃); 2.04 – 1.98 (m, 2H, C₁₀H₂); 1.98 – 1.93 (m, 2H, C₁₃H₂); 1.68 – 1.61 (m, 2H, C₁₂H₂); 1.55 – 1.48 (m, 2H, C₁₁H₂)

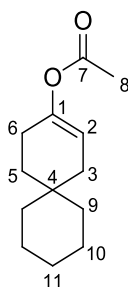
Partie expérimentale

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 169.90 ($\text{C}_{1\text{O}}$); 138.93 (C_{IV}); 138.12 (C_{IV}); 128.67 (C_{aroH}); 128.17 (C_{aroH}); 128.06 (C_9H); 127.07 (C_7H); 49.44 (NC_3H_2); 28.07 (C_{13}H_2); 224.70 (C_{10}H_2); 22.76 (C_{12}H_2); 21.65 (C_2H_3); 21.48 (C_{11}H_2)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 2936, 1653, 1392

HRMS (EI+) calcd for: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}$ 229.1467, found: 229.1465

VII-B31: spiro[5.5]undec-2-en-3-yl acetate



To a solution of cyclohexane carboxaldehyde (2.24 g, 20.0 mmol, 1.0 eq.) in benzene (20 mL) was added H_2SO_4 (0.1 mL) and methylvinylketone (3.26 mL, 40 mmol, 2.0 eq.). The reaction mixture was stirred 2 h at 45 °C and then 4 h in a Dean-Stark apparatus. Then, water and NaHCO_3 (aq. sat.) were added. The solution was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were washed with water, NaCl (aq. sat.), dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (EP/AcOEt: 90/10). The product (8.5 mmol) was then dissolved in EtOH (10 mL) and PdCl_2 (150 mg, 0.1 eq.) was added to the solution. Et_3SiH (2.72 mL, 17.1 mmol, 2 eq.) was added dropwise to the reaction mixture. After 30 min at reflux temperature, K_2CO_3 (200 mg) was added and the reaction was then refluxed for 2 h. After filtration on silica gel and evaporation of the solvent, the crude was purified by column chromatography (EP/AcOEt: from 95/5 to 90/10). The product (7.0 mmol) was dissolved in Ac_2O (15 mL). PTSA (23 mg) was added and the reaction mixture was refluxed. After slow distillation of the acetic acid (in 4 h), the reaction was cooled to room temperature and water was added. After 1 h of stirring, the solution was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were washed with water, NaHCO_3 (20 % in water), NaCl (aq. sat.), dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The desired product was obtained without further purification as a brown oil (1.02g, 4.9 mmol, 70 %)

Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$

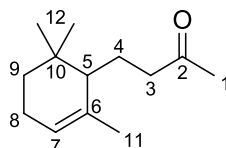
Molecular Weight: 208.30 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 5.25 (tt, 1H, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 4.1$ Hz, C_2H); 2.14 – 2.08 (m, 2H, C_6H_2); 2.10 (s, 3H, C_8H_3); 1.94 (dt, 1H, $J_1 = 2.5$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, C_3H_2); 1.56 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, C_5H_2); 1.48 – 1.27 (m, 10 H, C_9H_2 , C_{10}H_2 & C_{11}H_2)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 169.55 (C_7O); 147.42 (OC_1); 112.41 (C_2H); 35.98 (2C, C_9H_2); 34.97 (C_3H_2); 32.70 (C_5H_2); 31.07 (C_4); 26.69 (C_{11}H_2); 23.57 (C_6H_2); 21.86 (C_{10}H_2); 21.02 (C_8H_3)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 2927, 2653, 1755, 1451, 1367, 1217, 1118

VII-B32: 4-(2,6,6-trimethylcyclohex-2-enyl)butan-2-one



A solution of alpha-ionone (2.5 mL, 12.0 mmol, 1.0 eq.), Et_3SiH (2.1 mL, 13.2 mmol, 1.1 eq.) and Wilkinson catalyst (110 mg, 0.12 mmol, 0.1 eq.) was heated at 55 °C for 4 h. A solution of K_2CO_3 (150 mg) in MeOH (120 mL) was then added to the reaction which was stirred 12 h at room temperature and then refluxed for 2 h. After filtration on silica gel and evaporation of the solvent, the crude was purified by column chromatography (EP/diethyl ether: 95/5). The desired product was obtained as a colorless oil (1.75 g, 9.0 mmol, 75 %)

Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}$

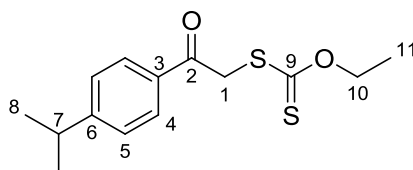
Molecular Weight: 194.31 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 5.33 (bs, 1H, C_7H); 2.49 (ddd, 1H, $J_1 = 6.7$ Hz, $J_2 = 10.0$ Hz, $J_3 = 16.8$ Hz, C_3H_2); 2.44 (ddd, 1H, $J_1 = 5.6$ Hz, $J_2 = 9.9$ Hz, $J_3 = 16.8$ Hz, C_3H_2); 2.13 (s, 3H, C_1H_3); 1.99 – 1.92 (m, 2H, C_8H_2); 1.76 (dddd, 1H, $J_1 = 5.6$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, $J_3 = 10.1$ Hz, $J_4 = 20.7$ Hz, C_4H_2); 1.67 – 1.65 (bs, 3H, C_{11}H_3); 1.64 – 1.54 (m, 1H, C_4H); 1.49 – 1.45 (m, 1H, C_5H); 1.40 (ddd, 1H, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, $J_3 = 13.3$ Hz, C_9H_2); 1.16 – 1.10 (m, 1H, C_9H_2); 0.91 (s, 3H, C_{12}H_2); 0.86 (s, 3H, C_{12}H_2)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 209.15 (C_2O); 135.46 (C_2); 120.96 (C_7H); 48.34 (C_5H); 43.70 (C_3H_2); 32.49 (C_{10}); 31.44 (C_9H_2); 29.92 (C_1H_3); 27.59 (C_{12}H_3); 27.57 (C_{12}H_3); 24.27 (C_4H_2); 23.47 (C_{11}H_3); 22.89 (C_8H_2)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 2957, 2917, 2869, 1720, 1449, 1363, 1158

**Approche à la Synthèse des
Sesquiterpènes de Type
Eudesmane**

VI-C2: O-ethyl S-2-(4-isopropylphenyl)-2-oxoethyl carbonodithioate

Cumene (7.21 g, 60 mmol, 1.0 eq.) and chloroacetylchloride (10.2 g, 90 mmol, 1.5 eq.) were stirred at -10 °C under a nitrogen atmosphere. A solution of aluminium chloride (11.2 g, 84 mmol, 1.4 eq.) in CS₂ (10 mL) was then added dropwise and the resulting mixture was stirred at room temperature for 8 h. Water was added and concentrated HCl. The water layer was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were washed with water, NaHCO₃ (aq. sat.), NaCl (aq. sat.), dried over MgSO₄ and the solvent evaporated under reduced pressure. The crude was dissolved in acetone (120 mL) and stirred at 0 °C. KSC(S)OEt (11.5 g, 72 mmol, 1.2 eq.) was then added to the mixture. After 2 h at room temperature, water was added to the reaction. The water layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and the solvent evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (EP/diethyl ether: from 80/20 to 50/50). The product was obtained as an orange oil (13.4 g, 47.6 mmol, 79 %).

Chemical Formula: C₁₄H₁₈O₂S₂

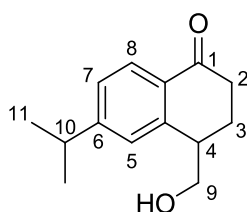
Molecular Weight: 282.42 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.95 (d, 2H, J = 8.3 Hz, C₄H); 7.34 (d, 2H, J = 8.3 Hz, C₅H); 4.64 (s, 2H, SC₁H₂); 4.63 (q, 2H, J = 7.0 Hz, OC₁₀H₂); 2.98 (sept., 1H, J = 6.9 Hz, C₇H); 1.39 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₁H₃); 1.27 (d, 6H, J = 6.9 Hz, C₈H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 213.28 (C₉S); 191.78 (C₂O); 155.31 (C₃); 133.58 (C₆); 128.65 (C₄H); 126.82 (C₅H); 70.55 (OC₁₀H₃); 43.44 (SC₁H₂); 34.24 (C₇H); 23.54 (2C; C₈H₃); 13.66 (C₁₁H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2965, 2873, 1686, 1606, 1227, 1113, 1054

HRMS (EI+) calcd for C₁₄H₁₈O₂S₂ 282.0748 found: 282.0761

VI-C5: 4-(hydroxymethyl)-6-isopropyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one

A stirred solution of xanthate **VI-C2** (4.23 g, 15 mmol, 1.0 eq.) and allylacetate (3.00 g, 30 mmol, 2.0 eq.) in ethyl acetate (15 mL) was refluxed for 10 minutes under a nitrogen atmosphere. Dilauroyl peroxide was then added in 5 mol% portions every 90 minutes until complete consumption of the starting material was observed which took 20 mol%. The reaction mixture was then cooled to room temperature and evaporated to dryness under reduced pressure. The crude residue was dissolved in ethyl acetate (150 mL) and was refluxed for 10 minutes under a nitrogen atmosphere. Dilauroyl peroxide was then added in 20 mol% portions every 60 minutes until complete consumption of the starting material was observed which took 120 mol%. The reaction mixture was then cooled to room temperature and evaporated to dryness under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel (EP/AcOEt: from 98/2 to 80/20) to yield the desired compound. This compound was then dissolved in MeOH (25 mL) and NH₄OH (20 % in water) (25 mL) was added to the reaction. After 100 h at room temperature, the mixture was extracted three times with DCM. The combined organic layers were washed with NaHCO₃ (aq. sat.), HCl (1M), dried over MgSO₄ and the solvent evaporated under reduced pressure. These steps yielded the pur product as a yellow oil (1.49 g, 6.83 mmol, 45 %).

Chemical Formula: C₁₄H₁₈O₂

Molecular Weight: 218.29 g.mol⁻¹

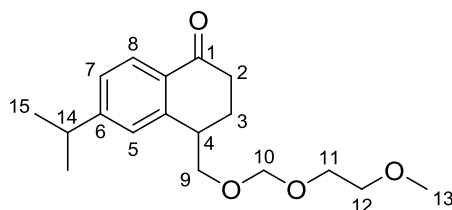
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.98 (d, 1H, J = 8.0 Hz, C₈H); 7.22 (dd, 1H, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 8.0 Hz, C₇H); 7.20 – 7.19 (m, 1H, C₅H); 3.91 (d, 2H, J = 6.7 Hz, OC₉H₂); 3.15 – 3.09 (m, 1H, C₄H); 2.94 (sept., 1H, J = 6.9 Hz, C₁₀H); 2.78 (ddd, 1H, J₁ = 7.8 Hz; J₂ = 9.2 Hz; J₃ = 17.3 Hz, C₂H₂); 2.58 (ddd, 1H, J₁ = 5.1 Hz; J₂ = 4.9 Hz; J₃ = 17.4 Hz, C₂H₂); 2.29 – 2.24 (m, 1H, C₃H); 1.26 (d, 3H, J = 6.9 Hz, C₁₁H₃); 1.25 (d, 3H, J = 6.9 Hz, C₁₁H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 197.85 (C₁); 155.20 (C₆); 144.24 (C_{4a}); 130.69 (C_{8a}); 127.73 (C₈H); 126.37 (C₅H); 125.56 (C₇H); 65.35 (OC₉H₂); 40.67 (C₄H); 34.92 (C₂H₂); 34.36 (C₁₀H); 24.46 (C₃H₂); 23.68 & 23.52 (2C, C₁₁H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3636, 2964, 2930, 2873, 1687, 1606, 1279

HRMS (EI+) calcd for C₁₄H₁₈O₂ 218.1307 found: 218.1313

VI-C6:6-isopropyl-4-(((2-methoxyethoxy)methoxy)methyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one



To a stirred solution of **VI-C5** (500 mg, 2.29 mmol, 1 eq.) and *i*Pr₂NEt (2.40 mL g, 13.8 mmol, 6.0 eq.) in DCM (23 mL) under a nitrogen atmosphere was added dropwise MEMCl (1.05 mL, 9.17 mmol, 4.0 eq.). After 18 h at 40 °C, the solvent was removed under reduced pressure. Water was added to the crude which was then extracted three times with DCM. The combined organic layers were washed dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (EP/AcOEt: 85/15). The product was obtained as a yellow oil (444 mg, 1.45 mmol, 63 %).

Chemical Formula: C₁₄H₂₆O₄

Molecular Weight: 306.40 g.mol⁻¹

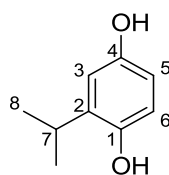
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.34 (d, 1H, J = 8.6 Hz, C₅H); 7.19 – 7.15 (m, 2H, C₇H & C₈H); 4.72 (d, 1H, J = 10.3 Hz, OC₁₀H₂); 4.70 (d, 1H, J = 10.3 Hz, OC₁₀H₂); 3.80 – 3.77 (m, 2H, OC₉H₂); 3.64 – 3.59 (m, 2H, OC₁₁H₂ or OC₁₂H₂); 3.51 – 3.47 (m, 2H, OC₁₁H₂ or OC₁₂H₂); 3.34 (s, 3H, OC₁₃H₃); 3.22 – 3.14 (m, 1H, C₄H); 2.90 (sept., 1H, J = 6.9 Hz, C₁₄H); 2.75 (ddd, 1H, J₁ = 7.0 Hz; J₂ = 9.7 Hz; J₃ = 17.0 Hz, C₂H₂); 2.54 (ddd, 1H, J₁ = 5.2 Hz; J₂ = 5.2 Hz; J₃ = 17.6 Hz, C₂H₂); 2.25 – 2.17 (m, 1H, C₃H); 1.23 (d, 6H, J = 6.9 Hz, C₁₅H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 197.62 (C₁O); 154.85 (C₆); 144.30 (C_{4a}); 130.54 (C_{8a}); 127.44 (C₅H); 126.29 (C₈H); 125.32 (C₇H); 95.38 (O₂C₁₀H₂); 71.58 (C₁₁H₂ or C₁₂H₂); 70.02 (OC₉H₂); 66.79 (C₁₁H₂ or C₁₂H₂); 58.88 (OC₁₃H₃); 38.33 (C₄H); 34.90 (C₂H₂); 34.27 (C₆H); 24.80 (C₃H₂); 23.57 (C₁₅H₃); 23.44 (C₁₅H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2963, 2929, 2878, 2817, 1686, 1607, 1455, 1279, 1115

HRMS (EI+) calcd for C₁₄H₁₈O₂ 306.1831 found: 306.1825

VI-C18: 2-isopropylbenzene-1,4-diol



Benzoquinone (4.32 g, 40 mmol, 1.0 eq.), isobutyric acid (5.56 mL, 60 mmol, 1.5 eq.) and silver nitrate (580 mg, 6.0 mmol, 0.15 eq.) were strongly stirred in water (80 mL) at 70 °C. A solution of Na₂S₂O₈ (9.52 g, 40 mmol, 1.0 eq.) in water (40 mL) was added dropwise over 45 min. After 15 min, the solution was cooled to room temperature. The water layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were washed with NaHCO₃ (aq. sat.) until pH was neutral, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude residue was dissolved in diethyl ether (400 mL) at room temperature. Na₂S₂O₄ (aq. sat.) (200 mL) was added to the strongly stirred reaction mixture. After 2 h, the organic phase was separated and then washed with NaCl (aq. sat.), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by

column chromatography (EP/AcOEt: from 80/20 to 75/25). The product was obtained as a white solid (3.21 g, 21.1 mmol, 53 %).

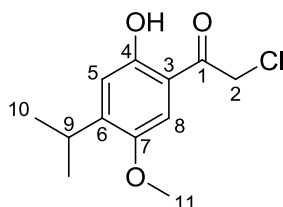
Chemical Formula: C₉H₁₂O₂

Molecular Weight: 152.19 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 6.69 (d, 1H, J = 3.0 Hz, C₃H); 6.63 (d, 1H, J = 8.5 Hz, C₆H); 6.53 (dd, 1H, J₁ = 3.0 Hz, J₂ = 8.5 Hz, C₅H); 4.36 (bs, 2H, OH); 3.16 (sept., 1H, J = 6.9 Hz, C₇H); 1.23 (d, 6H, J = 6.9 Hz, C₈H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 149.58 (C₄); 146.62 (C₁); 135.92 (C₂); 116.05 (C₆H); 113.39 (C₃H); 112.88 (C₅H); 27.12 (C₇H); 22.50 (2C, C₈H₃)

VI-C22: 2-chloro-1-(2-hydroxy-4-isopropyl-5-methoxyphenyl)ethanone



To a solution of compound **VI-C18** (2.8 g, 18.4 mmol, 1.0 eq.) and K₂CO₃ (11.1 g, 80 mmol, 4.0 eq.) in acetone (20 mL) under a nitrogen atmosphere was added (MeO)₂SO₂ (5.7 mL, 60 mmol, 3.0 eq.). The reaction mixture was refluxed for 2 h and then KOH (1M, 40 mL) was added at room temperature. After 12 h, water was added and the mixture was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were washed with NaCl (aq. sat.), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude residue was dissolved in 1,2-DCE (39 mL) at 0 °C and dichloroacetylchloride (1.86 mL, 23.4 mmol, 1.2 eq.) and aluminium trichloride (3.64 g, 27.3 mmol, 1.4 eq.) were added slowly to the reaction mixture. After 2 h at reflux temperature, ice was added and the mixture was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography (EP/diethyl ether: from 100/0 to 90/10). The product was obtained as a orange solid (2.05 g, 8.45 mmol, 43 %).

Chemical Formula: C₁₂H₁₅O₃Cl

Molecular Weight: 242.70 g.mol⁻¹

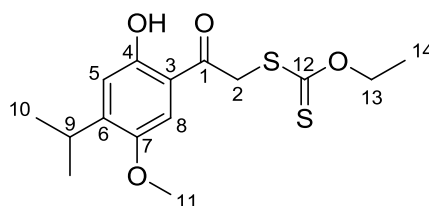
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 11.49 (s, 1H, OH); 6.97 (s, 1H, C₈H); 6.90 (s, 1H, C₅H); 4.66 (s, 2H, C₂H₂); 3.83 (s, 3H, OC₁₁H₃); 3.31 (sept., 1H, J = 6.9 Hz, C₉H); 1.20 (d, 6H, J = 6.9 Hz, C₁₀H₃)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 195.30 (C_1O); 158.23 (C_4); 150.15 (C_7); 149.68 (C_6); 116.51 (C_5H); 114.16 (C_3); 108.54 (C_8H); 55.93 (OC_{11}H_3); 45.11 (C_2H_2); 27.45 (C_9H); 22.13 (2C, C_{10}H_3)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 2966, 2934, 1645, 1493, 1224, 1208

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Cl}$ 242.0710 found: 242.0722

VI-C24: O-ethyl-S-2-(2-hydroxy-4-isopropyl-5-methoxyphenyl)-2-oxoethyl carbonodithioate



To a solution of compound **VI-C22** (1.95 g, 8.0 mmol, 1.0 eq.) in acetone (15 mL) at 0 °C under a nitrogen atmosphere was added potassium *O*-ethylxanthate (1.46 g, 9.1 mmol, 1.2 eq.) portionwise. The mixture was stirred for 1 h and then ice was slowly added to the reaction mixture. The precipitate was filtrated and afforded the product as a yellow solid (2.54 g, 7.74 mmol, 97 %).

Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}_2$

Molecular Weight: 328.45 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

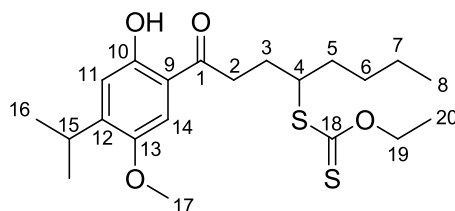
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz): 11.60 (s, 1H, OH); 7.13 (s, 1H, C_8H); 6.88 (s, 1H, C_5H); 4.67 (s, 2H, C_2H_2); 4.66 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OC_{13}H_2), 3.85 (s, 3H, OC_{11}H_3); 3.31 (sept., 1H, $J = 6.9$ Hz, C_9H); 1.42 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, C_{14}H_3); 1.20 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, C_{10}H_3)

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz): 213.08 (C_{12}S); 196.80 (C_1O); 157.85 (C_4); 149.72 ($\text{C}_{1\text{V}}$); 149.65 ($\text{C}_{1\text{V}}$); 116.35 (C_5H); 115.53 (C_3); 109.06 (C_8H); 71.03 (OC_{13}H_2), 56.07 (OC_{11}H_3); 42.91 (C_2H_2); 27.42 (C_9H); 22.16 (2C, C_{10}H_3); 13.73 (C_{14}H_3)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 2965, 1643, 1493, 1227, 1113, 1051

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Cl}$ 328.0803 found: 328.0808

VI-C24: O-ethyl-S-1-(2-hydroxy-4-isopropyl-5-methoxyphenyl)-1-oxooctan-4-yl carbonodithioate



Following the general procedure D, the reaction was carried out with xanthate **VI-C24** (2.40 g, 7.3 mmol, 1 eq.) and hex-1-ene (1.81 mL, 14.6 mmol, 2.0 eq.). Total consumption of starting material took 20 mol% of dilauroyl peroxide. Purification by column chromatography (EP/AcOEt from 100/0 to 98/2) yielded the desired product as a yellow oil (2.60 g, 6.3 mmol, 86 %).

Chemical Formula: C₂₁H₃₂O₄S₂

Molecular Weight: 412.61 g.mol⁻¹

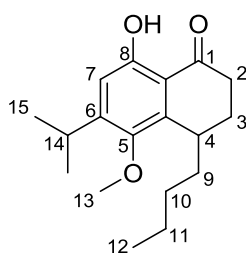
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 12.35 (s, 1H, OH); 7.39 (s, 1H, C₁₄H); 7.18 (s, 1H, C₁₁H); 5.01 – 4.87 (m, 2H, OC₁₉H₂); 4.21 – 4.13 (m, 1H, C₄H); 4.16 (s, 3H, C₁₇H₃); 3.63 (sept., 1H, J = 6.9 Hz, C₁₅H); 3.52 – 3.37 (m, 2H, C₂H₂); 2.60 (dddd, 1H, J₁ = 4.5 Hz; J₂ = 6.8 Hz; J₃ = 8.9 Hz, J₄ = 14.5 Hz, C₃H₂); 2.33 (dddd, 1H, J₁ = 5.7 Hz; J₂ = 8.8 Hz; J₃ = 8.9 Hz, J₄ = 14.5 Hz, C₃H₂); 2.11 – 2.04 (m, 2H, C₅H₂); 1.86 – 1.74 (m, 2H, C₆H₂); 1.72 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₂₀H₃); 1.73 – 1.64 (m, 2H, C₇H₂); 1.53 (d, 3H, J = 6.9 Hz, C₁₆H₃); 1.25 (t, 3H, J = 7.2 Hz, C₈H₃);

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 214.44 (C₁₈S); 204.49 (C₁O); 157.51 (C₁₀); 149.47 (C₁V); 148.6 (C₁V); 116.22 (C₉); 116.11 (C₁₁H); 109.41 (C₁₄H); 69.91 (OC₁₉H₂); 56.04 (OC₁₇H₃); 51.03 (C₄H); 35.52 (C₂H₂); 34.34 (C₅H₂); 29.20 (C₃H₂); 29.05 (C₆H₂); 27.32 (C₁₅H); 22.50 (C₇H₂); 22.20 (2C, C₁₆H₃); 13.92 (C₈H₃); 13.70 (C₂₀H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 29.62, 2933, 2873, 1641, 1621, 1493, 1212, 1112, 1052

HRMS (EI+) calcd for C₂₁H₃₂O₄S₂ 412.1742 found: 412.1739

VI-C26: 4-butyl-8-hydroxy-6-isopropyl-5-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one



Following the general procedure G, the reaction was carried out with xanthate **VI-C25** (2.50 g, 6.07 mmol). Total consumption of starting material took 120 mol% of dilauroyl peroxide. Purification by column chromatography (EP/diethyl ether: from 100/0 to 90/10) yielded the desired product as a yellow oil (1.13 g, 3.89 mmol, 64 %).

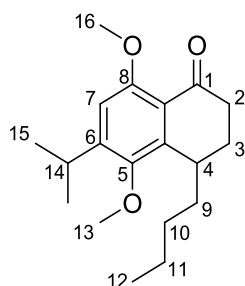
Chemical Formula: C₁₈H₂₆O₃

Molecular Weight: 290.40 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 12.36 (s, 1H, OH); 6.70 (s, 1H, C₇H); 3.71 (s, 3H, C₁₃H₃); 3.28 (sept., 1H, J = 6.9 Hz, C₁₄H); 3.21 – 3.15 (m, 1H, C₄H); 2.77 (ddd, 1H, J₁ = 5.9 Hz; J₂ = 14.0 Hz; J₃ = 18.7 Hz, C₂H₂); 2.53 (ddd, 1H, J₁ = 2.0 Hz; J₂ = 4.5 Hz; J₃ = 18.5 Hz, C₂H₂); 2.18 – 2.03 (m, 2H, C₃H₂); 1.61 – 1.54 (m, 2H, C₉H₂); 1.49 – 1.29 (m, 4H, C₁₀H₂ & C₁₁H₂); 1.24 (d, 3H, J = 6.9 Hz, C₁₅H₃); 1.20 (d, 3H, J = 6.8 Hz, C₁₅H₃); 0.92 (t, 3H, J = 7.0 Hz, C₁₂H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 204.33 (C₁O); 159.62 (C₈); 153.09 (C₅); 146.28 (C₆); 142.06 (C_{4a}); 114.46 (C_{8a}); 113.09 (C₇H); 62.21 (OC₁₃H₃); 33.03 (C₉H₂); 32.95 (C₂H₂); 31.96 (C₄H); 30.24 (C₁₀H₂); 27.21 (C₁₄H); 24.62 (C₃H₂); 23.83 (C₁₅H₃); 23.02 (C₁₅H₃); 22.54 (C₁₁H₂); 14.00 (C₁₂H₃)

VI-C27: 4-butyl-6-isopropyl-5,8-dimethoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one



To a solution of compound **VI-C26** (428 mg, 1.47 mmol, 1.0 eq.) in DMF (7.5 mL) at 0 °C under a nitrogen atmosphere was added NaH (1.55 mmol, 1.05 eq.) portionwise. The mixture was stirred for 1 h at room temperature and MeI (182 μL, 2.95 mmol, 2.0 eq.) was then added. After 2 h, water and NH₄Cl (aq. sat.) were added to the reaction mixture. The water layer was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were washed with water, NaCl (aq. sat.), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography (EP/AcOEt: from 95/5 to 85/15). The product was obtained as a yellow oil (354 mg, 1.16 mmol, 79 %).

Chemical Formula: C₁₉H₂₈O₃

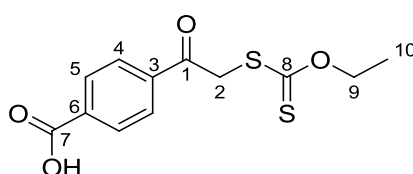
Molecular Weight: 304.42 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 6.70 (s, 1H, C₇H); 3.87 (s, 3H, C₁₆H₃); 3.71 (s, 3H, C₁₃H₃); 3.36 (sept., 1H, J = 6.9 Hz, C₁₄H); 3.23 – 3.17 (m, 1H, C₄H); 2.69 (ddd, 1H, J₁ = 6.2 Hz; J₂ = 13.4

Hz; $J_3 = 18.7$ Hz, C_2H_2); 2.52 (ddd, 1H, $J_1 = 1.1$ Hz; $J_2 = 6.0$ Hz; $J_3 = 18.5$ Hz, C_2H_2); 2.15 – 2.08 (m, 2H, C_3H_2); 2.01 (dddd, 1H, $J_1 = 4.0$ Hz; $J_2 = 6.1$ Hz; $J_3 = 13.3$ Hz, $J_4 = 13.3$ Hz, C_3H_2); 1.56 – 1.49 (m, 2H, C_9H_2); 1.47 – 1.29 (m, 4H, $C_{10}H_2$ & $C_{11}H_2$); 1.27 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, $C_{15}H_3$); 1.22 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, $C_{15}H_3$); 0.89 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $C_{12}H_3$)

RMN ^{13}C (δ , ppm) ($CDCl_3$, 100.6 MHz): 197.39 (C_1O); 156.56 (C_8); 148.72 (C_5); 147.23 (C_6); 144.60 (C_{4a}); 120.39 (C_{8a}); 107.89 (C_7H); 62.26 ($OC_{13}H_3$); 56.10 ($OC_{16}H_3$); 34.77 (C_2H_2); 33.43 (C_9H_2); 32.30 (C_4H); 30.24 ($C_{10}H_2$); 27.16 ($C_{14}H$); 24.24 (C_3H_2); 23.90 ($C_{15}H_3$); 23.31 ($C_{15}H_3$); 22.56 ($C_{11}H_2$); 14.01 ($C_{12}H_3$)

VI-C34: 4-(2-(ethoxycarbonothioylthio)acetyl)benzoic acid



To a solution of compound **VI-C33** (2.95 g, 12.1 mmol, 1.0 eq.) in acetone (24 mL) at 0 °C under a nitrogen atmosphere was added potassium *O*-ethylxanthate (2.33 g, 14.6 mmol, 1.2 eq.) portionwise. The mixture was stirred for 1 h and then ice was slowly added to the reaction mixture. The precipitate was filtrated and afforded the product as a white solid (2.52 g, 8.88 mmol, 74 %).

Chemical Formula: $C_{12}H_{12}O_4S_2$

Molecular Weight: 284.35 $g \cdot mol^{-1}$

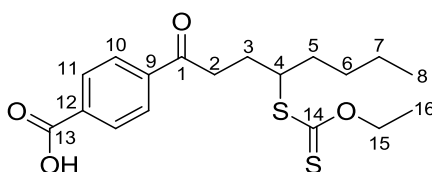
RMN 1H (δ , ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.24 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, C_4H); 8.12 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, C_5H); 4.68 (s, 2H, SC_2H_2); 4.65 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OC_9H_2); 1.41 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $C_{10}H_3$)

RMN ^{13}C (δ , ppm) ($CDCl_3$, 100.6 MHz): 213.00 (C_8S); 192.05 (C_1O); 169.32 (C_7O); 139.78 (C_3); 133.30 (C_6); 130.61 (C_4H); 128.46 (C_5H); 70.96 (OC_9H_2); 43.61 (C_2H_2); 13.74 ($C_{10}H_3$)

IR (cm^{-1}) (CCl_4): 2903, 1687, 1289, 1216, 1112, 1048

HRMS (EI+) calcd for $C_{12}H_{12}O_4S_2$ 284.0177 found: 284.0176

VI-C35: 4-(4-(ethoxycarbonothioylthio)octanoyl)benzoic acid



Following the general procedure D, the reaction was carried out with xanthate **VI-C34** (2.40 g, 8.45 mmol, 1 eq.) and hex-1-ene (2.1 mL, 16.9 mmol, 2.0 eq.). Total consumption of starting material took 25 mol% of dilauroyl peroxide. Purification by column chromatography (EP/AcOEt: from 80/20 to 70/30) yielded the desired product as a white solid (2.51 g, 8.45 mmol, 81 %).

Chemical Formula: C₁₈H₂₄O₄S₂

Molecular Weight: 368.51 g.mol⁻¹

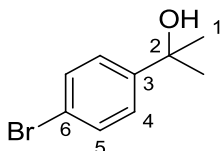
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 8.21 – 8.17 (m, 2H, C₁₀H); 8.05 – 8.01 (m, 2H, C₁₁H); 4.66 – 4.54 (m, 2H, OC₁₅H₂); 3.84 (dddd, 1H, J₁ = 4.6 Hz; J₂ = 6.8 Hz; J₃ = 6.8 Hz, J₄ = 9.2 Hz, C₄H); 3.25 – 3.10 (m, 2H, C₂H₂); 2.28 (dddd, 1H, J₁ = 4.5 Hz; J₂ = 6.7 Hz; J₃ = 8.7 Hz, J₄ = 13.3 Hz, C₃H₂); 2.00 (dddd, 1H, J₁ = 5.6 Hz; J₂ = 8.6 Hz; J₃ = 8.8 Hz, J₄ = 14.6 Hz, C₃H₂); 1.76 – 1.70 (m, 2H, C₅H₂); 1.52 – 1.39 (m, 2H, C₆H₂); 1.39 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₆H₃); 1.39 – 1.29 (m, 2H, C₇H₂); 0.91 (t, 3H, J = 7.2 Hz, C₈H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 214.49 (C₁₄S); 198.86 (C₁O); 171.12 (C₁₃); 140.69 (C₉); 132.89 (C₁₂); 130.45 (2C, C₁₀H); 128.03 (2C, C₁₀H); 69.90 (C₁₅O); 51.05 (C₄H); 36.25 (C₂H₂); 34.47 (C₅H₂); 29.01 (C₆H₂); 28.49 (C₃H₂); 22.50 (C₇H₂); 13.93 (C₈H₃); 13.73 (C₁₆H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2960, 2932, 2861, 1697, 1421, 1285, 1216, 1112, 1052

HRMS (EI+) calcd for C₁₈H₂₄O₄S₂ 368.1116 found: 368.1117

VI-C43: 2-(4-bromophenyl)propan-2-ol



To a stirred solution of 4-bromobenzoic acid (20.0 g, 99.4 mmol, 1 eq.) in MeOH (80 mL) under a nitrogen atmosphere was added dropwise H₂SO₄ (1.4 g). After 3 days at room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. Water was added to the crude which was then extracted three times with THF. The combined organic layers were washed with NaHCO₃ (aq. sat.), NaCl (aq. sat.), dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude dissolved in THF at -40 °C and MeMgCl (172 mmol, 2.1 eq.) was added dropwise. After 2 h at 0 °C, NH₄Cl (aq. sat.) was added then water. The water layer was then extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were washed with NaCl (aq. sat.), dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (EP/AcOEt: from 100/0 to 80/20). The product was obtained as a yellow oil (16.4 g, 76.2 mmol, 77 %).

Chemical Formula: C₉H₁₁BrO

Molecular Weight: 215.09 g.mol⁻¹

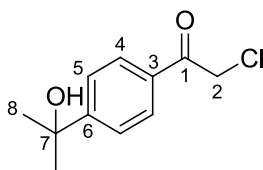
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.47 – 7.43 (m, 2H, C₅H); 7.38 – 7.34 (m, 2H, C₄H); 1.75 (s, 1H, OH); 1.56 (s, 6H, C₁H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 148.11 (C₃); 131.21 (C₆); 126.31 (C₅H); 120.54 (C₄H); 72.28 (OC₂); 31.71 (2C, C₁H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3607, 2980, 2930, 1692, 1482, 1396, 1107, 1010

HRMS (EI+) calcd for C₉H₁₁BrO 213.9993 found: 213.9997

VI-C45: 2-chloro-1-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)ethanone



To a stirred solution of compound **VI-C43** (10.7 g, 50 mmol, 1 eq.) in THF (500 mL) at -78 °C under a nitrogen atmosphere was added dropwise *n*BuLi (57.5 mmol, 1.05 eq.). After 1 h at -78 °C, another *n*BuLi (57.5 mmol, 1.05 eq.) was added dropwise. After 2 h at -78 °C, a solution of compound **VI-C44** (8.25 g, 60 mmol, 1.2 eq.) in THF (60 mL) was added dropwise to the reaction mixture. After 2 h at 0 °C, NH₄Cl (aq. sat.) was added then water. The water layer was then extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were washed with NaCl (aq. sat.), dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (EP/AcOEt: from 90/10 to 80/20). The product was obtained as a colorless oil (7.55 g, 35.5 mmol, 71 %).

Chemical Formula: C₁₁H₁₃ClO₂

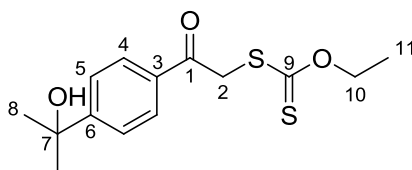
Molecular Weight: 212.67 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.92 (d, 2H, J = 8.3 Hz, C₅H); 7.61 (d, 2H, J = 8.3 Hz, C₄H); 4.69 (s, 2H, C₂H₂), 1.93 (bs, 1H, OH); 1.59 (s, 6H, C₈H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 190.72 (C₁O); 155.47 (C₆); 132.59 (C₃); 128.60 (2C, C₅H); 125.00 (2C, C₄H); 72.52 (C₇O); 45.93 (C₂H₂); 31.62 (2C, C₈H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3607, 2980, 2936, 1712, 1689, 1608, 1284

HRMS (EI+) calcd for C₁₁H₁₃ClO₂ 212.0604 found: 212.0609

VI-C46: O-ethyl S-2-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-oxoethyl carbonodithioate

To a solution of compound **VI-C45** (4.46 g, 21 mmol, 1.0 eq.) in acetone (42 mL) at 0 °C under a nitrogen atmosphere was added potassium *O*-ethylxanthate (4.03 g, 25.2 mmol, 1.2 eq.) portionwise. The mixture was stirred for 2 h and then quenched by the addition of water. The water layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography (EP/AcOEt: from 100/0 to 75/25). The product was obtained as a yellow oil (5.26 g, 17.6 mmol, 84 %).

Chemical Formula: C₁₄H₂₆O₃S₂

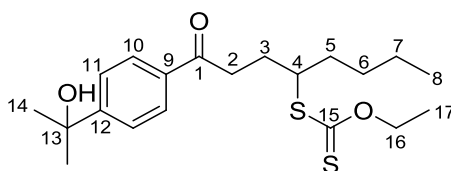
Molecular Weight: 298.42 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 8.01 – 7.98 (m, 2H, C₅H); 7.63 – 7.60 (m, 2H, C₄H); 4.66 (s, 2H, C₂H₂); 4.64 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OC₁₀H₂); 1.73 (bs, 1H, OH); 1.61 (s, 6H, C₈H₃); 1.40 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₁H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 213.31 (C₉S); 191.92 (C₁O); 155.13 (C₆); 134.26 (C₃); 128.56 (2C, C₅H); 124.90 (2C, C₄H); 72.58 (C₇O); 70.70 (OC₁₀H₂); 43.52 (C₂H₂); 31.68 (2C, C₈H₃); 13.73 (C₁₁H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3607, 2981, 2932, 1687, 1228, 1113, 1053

HRMS (EI+) calcd for C₁₄H₂₆O₃S₂ 298.0697 found: 298.0696

VI-C47: O-ethyl S-1-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-1-oxooctan-4-yl carbonodithioate

Following the general procedure D, the reaction was carried out with xanthate **VI-C46** (4.47 g, 15.0 mmol, 1 eq.) and hex-1-ene (4.64 mL, 37.5 mmol, 2.5 eq.). Total consumption of starting material took 15 mol% of dilauroyl peroxide. Purification by column chromatography (EP/AcOEt from 100/0 to 80/20) yielded the desired product as a slightly yellow oil (5.26 g, 13.8 mmol, 92 %).

Chemical Formula: C₂₀H₃₀O₃S₂

Molecular Weight: 382.58 g.mol⁻¹

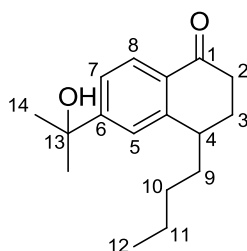
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.94 – 7.90 (m, 2H, C₁₁H); 7.58 – 7.55 (m, 2H, C₁₀H); 4.66 – 4.53 (m, 2H, OC₁₆H₂); 3.87 – 3.79 (m, 1H, C₄H); 3.15 – 3.09 (m, 2H, C₂H₂); 2.24 (dddd, 1H, J₁ = 4.6 Hz; J₂ = 7.0 Hz; J₃ = 8.6 Hz, J₄ = 14.6 Hz, C₃H₂); 1.97 (dddd, 1H, J₁ = 5.9 Hz; J₂ = 8.4 Hz; J₃ = 8.9 Hz, J₄ = 14.7 Hz, C₃H₂); 1.75 – 1.69 (m, 2H, C₅H₂); 1.59 (s, 6H, C₁₄H₃); 1.52 – 1.39 (m, 2H, C₆H₂); 1.38 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₇H₃); 1.38 – 1.28 (m, 2H, C₇H₂); 0.90 (t, 3H, J = 7.2 Hz, C₈H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 214.52 (C₉S); 199.05 (C₁O); 154.35 (C₁₂); 135.24 (C₉); 128.12 (2C, C₁₁H); 124.64 (2C, C₁₀H); 72.54 (C₁₃O); 69.81 (OC₁₆H₂); 51.08 (C₄H); 35.81 (C₂H₂); 34.43 (C₅H₂); 31.66 (2C, C₁₄H₃); 28.99 (C₆H₂); 28.61 (C₃H₂); 22.52 (C₇H₂); 13.94 (C₈H₃); 13.73 (C₁₇H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3607, 2961, 2931, 2861, 1687, 1607, 1215, 1112, 1052

HRMS (EI+) calcd for C₂₀H₃₀O₃S₂ 382.1636 found: 382.1633

VI-C48: 4-butyl-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one



Following the general procedure G, the reaction was carried out with xanthate **VI-C47** (5.25 g, 13.7 mmol). Total consumption of starting material took 160 mol% of dilauroyl peroxide. Purification by column chromatography (EP/PhME/AcOEt from 50/50 to 40/40/20) yielded the desired product as a colorless oil (1.67 g, 6.4 mmol, 47 %).

Chemical Formula: C₁₇H₂₄O₂

Molecular Weight: 260.37 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.95 (d, 1H, J = 8.2 Hz, C₈H); 7.41 (d, 1H, J = 1.8 Hz, C₅H); 7.37 (dd, 1H, J₁ = 1.9 Hz, J₂ = 8.2 Hz, C₇H); 2.93 – 2.86 (m, 2H, C₄H); 2.73 (ddd, 1H, J₁ = 5.2 Hz; J₂ = 12.3 Hz; J₃ = 17.6 Hz, C₂H₂); 2.53 (ddd, 1H, J₁ = 4.7 Hz; J₂ = 5.2 Hz; J₃ = 17.6 Hz, C₂H₂); 2.21 (dddd, 1H, J₁ = 4.2 Hz; J₂ = 4.9 Hz; J₃ = 12.1 Hz, J₄ = 13.5 Hz, C₃H₂); 2.15 (bs, 1H, OH); 2.04 (dddd, 1H, J₁ = 4.5 Hz; J₂ = 4.8 Hz; J₃ = 5.1 Hz, J₄ = 13.6 Hz, C₃H₂); 1.71 – 1.63 (m, 2H, C₉H₂); 1.58 (s, 6H, C₁₄H₃); 1.48 – 1.29 (m, 4H, C₁₀H₂ & C₁₁H₂); 0.91 (t, 3H, J = 7.1 Hz, C₁₂H₃)

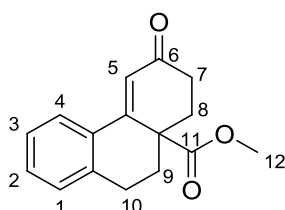
RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 198.24 (C₁O); 154.69 (C₆); 148.74 (C_{4a}); 130.29 (C_{8a}); 127.32 (C₈H); 124.11 (C₅H); 122.83 (C₇H); 72.50 (C₁₃O); 38.18 (C₄H); 34.64 (C₂H₂); 34.32 (C₉H₂); 31.60 (C₁₄H₃); 31.58 (C₁₄H₃); 29.87 (C₁₀H₂); 26.46 (C₃H₂); 22.70 (C₁₁H₂); 14.01 (C₁₂H₃)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3607, 2960, 2931, 2873, 1686, 1607, 1282

HRMS (EI+) calcd for C₁₇H₂₄O₂ 260.1776 found: 260.1774

**Aromatisation Alkylante de 3-
Méthylène-1,4-Cyclohexadiènes
Par Voie Radicalaire**

VII-B10e: Methyl 6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahydrophenanthrene-8a-carboxylate



To a solution of NaH (420 mmol, 1.4 eq.) and dimethylcarbonate (252 mL, 3.0 mol, 10 eq.) in THF (300 mL) at room temperature was added a solution of tetralone (43.8 g, 300 mmol, 1.0 eq.) in THF (160 mL) dropwise. The mixture was stirred for 4 h at 50 °C and then cooled to 0 °C. AcOH (10 % in water) (420 mL) was added to the reaction mixture. After 5 min of stirring, the phases were separated and the water layer was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were washed with NaHCO₃ (aq. sat.), NaCl (aq. sat.), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude residue was dissolved in MeOH (600 mL). Methylvinylketone (50.0 mL, 600 mmol, 2 eq.) and NEt₃ (12.5 mL, 90 mmol, 0.3 eq.) were added and the reaction mixture was refluxed for 1.5 h. The solvent was then evaporated under reduced pressure and the crude was dissolved in toluene (150 mL). Piperidine (17.1 mL, 300 mmol, 1 eq.) and acetic acid (29.7 mL, 300 mmol, 1 eq.) were added to the reaction mixture at room temperature. After 4 h in a Dean-Stark apparatus, water and diethyl ether were added. The phases were separated and the water layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with NaHCO₃ (aq. sat.), NaCl (aq. sat.), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by recrystallation (EP/AcOEt: 100 mL/250 mL). The product was obtained as a white solid (50.8 g, 198 mmol, 66 %).

Chemical Formula: C₁₆H₁₆O₃

Molecular Weight: 256.30 g.mol⁻¹

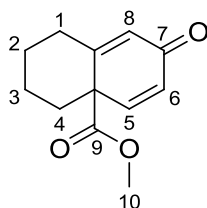
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.77 (bd, 1H, J = 8.0 Hz, C₄H); 7.32 (bt, 1H, J = 7.4 Hz, C₂H); 7.28 – 7.22 (m, 1H, C₃H); 7.16 (bd, 1H, J = 7.5 Hz, C₁H); 6.68 (s, 1H, C₅H); 3.65 (s, 3H, OC₁₂H₃); 2.95 – 2.91 (m, 2H, C₁₀H₂); 2.59 – 2.52 (m, 3H, C₉H₂, C₇H₂ & C₈H₂); 2.43 (dt, 1H, J₁ = 4.6 Hz, J₂ = 17.4 Hz, C₇H₂); 2.08 (dt, 1H, J₁ = 5.0 Hz, J₂ = 13.1 Hz, C₈H₂); 1.86 (dt, 1H, J₁ = 9.3 Hz, J₂ = 13.4 Hz, C₉H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 198.99 (C₆O); 173.64 (C₁₁O); 154.66 (C_{4b}); 138.19 (C_{10a}); 131.27 (C_{4a}); 130.56 (C₂H); 129.50 (C₁H); 126.75 (C₃H); 125.59 (C₄H); 122.14 (C₅H); 52.61 (OC₁₂H₃); 47.79 (C_{8a}); 34.91 (C₈H₂); 34.66 (C₇H₂); 34.51 (C₉H₂); 27.01 (C₁₀H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2953, 1732, 1672, 1594, 1338, 1203

HRMS (EI+) calcd for C₁₆H₁₆O₃ 256.1099, found: 256.1099

VII-B11a: Methyl 7-oxo-1,2,3,4,4a,7-hexahydronaphthalene-4a-carboxylate



A solution of compound **VII-B10a** (600 mg, 2.88 mmol, 1.0 eq.), SeO₂ (768 mg, 6.92 mmol, 2.4 eq.) and pyridine (3 drops) in *t*BuOH (58 mL) was refluxed for 33 h. The temperature was then cooled to room temperature and the reaction mixture was filtrated on silica gel with AcOEt as solvent. The crude was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (EP/AcOEt: from 85/15 to 75/25) yielded the desired product as a yellow solid (394 mg, 1.91 mmol, 66 %).

Chemical Formula: C₁₂H₁₄O₃

Molecular Weight: 206.24 g.mol⁻¹

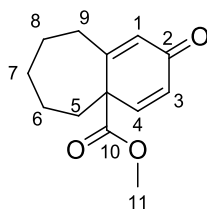
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 6.73 (d, 1H, J = 9.9 Hz, C₅H); 6.29 (dd, 1H, J₁ = 1.4 Hz, J₂ = 9.9 Hz, C₆H); 6.21 (t_{app}, 1H, J = 1.6 Hz, C₈H); 3.71 (s, 3H, OC₁₀H₃); 2.67 (ddd, 1H, J₁ = 2.6 Hz, J₂ = 4.9 Hz, J₃ = 13.1 Hz, C₄H₂); 2.54 – 2.48 (m, 1H, C₁H₂); 2.36 (dddd, 1H, J₁ = 1.4 Hz, J₂ = 4.9 Hz, J₃ = 13.4 Hz, J₄ = 13.5 Hz, C₄H₂); 2.01 – 1.94 (m, 1H, C₂H₂); 1.83 – 1.75 (m, 1H, C₃H₂); 1.55 (ddt, 1H, J₁ = 3.6 Hz, J₂ = 13.5 Hz, J₃ = 13.6 Hz, C₂H₂); 1.37 (ddt, 1H, J₁ = 4.0 Hz, J₂ = 13.0 Hz, J₃ = 13.1 Hz, C₂H₂); 1.35 (dt, 1H, J₁ = 3.9 Hz, J₂ = 13.3 Hz, C₄H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 186.19 (C₇O); 170.39 (C₉O); 161.18 (C_{8a}); 147.96 (C₅H); 129.55 (C₆H); 125.97 (C₈H); 53.62 (C_{4a}); 53.08 (OC₁₀H₃); 37.42 (C₄H₂); 34.57 (C₁H₂); 27.56 (C₂H₂); 22.84 (C₃H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2944, 1739, 1669, 1541, 1222

HRMS (EI+) calcd for C₁₂H₁₄O₃ 206.0943, found: 206.0941

VII-B11b: Methyl 2-oxo-4a,5,6,7,8,9-hexahydro-2H-benzo[7]annulene-4a-carboxylate



A solution of compound **VII-B10b** (600 mg, 2.70mmol, 1.0 eq.), SeO₂ (720 mg, 6.49 mmol, 2.4 eq.) and pyridine (3 drops) in *t*BuOH (54 mL) was refluxed for 33 h. The temperature was

Partie expérimentale

then cooled to room temperature and the reaction mixture was filtrated on silica gel with AcOEt as solvent. The crude was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (EP/AcOEt: 80/20) yielded the desired product as a yellow oil (363 mg, 1.65 mmol, 61 %).

Chemical Formula: C₁₃H₁₆O₃

Molecular Weight: 220.26 g.mol⁻¹

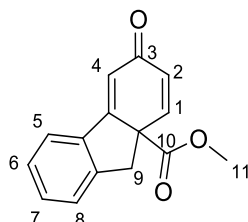
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 6.76 (d, 1H, J = 9.8 Hz, C₄H); 6.32 (d, 1H, J = 9.8 Hz, C₃H); 6.27 (bs, 1H, C₁H); 3.67 (s, 3H, OC₁₁H₃); 2.58 (ddd, 1H, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 5.2 Hz, J₃ = 12.8 Hz, C₉H₂); 2.39 – 2.29 (m, 2H, C₅H₂ & C₉H₂); 2.06 (dd, 1H, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 14.6 Hz, C₅H₂); 2.00 – 1.94 (m, 1H, C₈H₂); 1.77 – 1.65 (m, 2H, C₆H₂ & C₇H₂); 1.48 – 1.33 (m, 2H, C₇H₂ & C₈H₂); 1.14 – 1.03 (m, 1H, C₆H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 186.17 (C₂O); 170.97 (C₁₀O); 163.55 (C_{9a}); 149.70 (C₄H); 129.99 (C₃H); 129.40 (C₁H); 55.77 (C_{4a}); 53.17 (OC₁₁H₃); 35.64 (C₅H₂); 34.32 (C₉H₂); 30.46 (C₈H₂); 29.70 (C₇H₂); 23.14 (C₆H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2931, 2858, 1736, 1669, 1223

HRMS (EI+) calcd for C₁₃H₁₆O₃ 220.1099, found: 220.1104

VII-B11d: Methyl 3-oxo-9,9a-dihydro-3H-fluorene-9a-carboxylate



A solution of compound **VII-B10d** (980 mg, 4.05 mmol, 1.0 eq.), SeO₂ (1.08 g, 9.72 mmol, 2.4 eq.) and pyridine (4 drops) in *t*BuOH (81 mL) was refluxed for 28 h. The temperature was then cooled to room temperature and the reaction mixture was filtrated on silica gel with AcOEt as solvent. The crude was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (EP/AcOEt: 80/20) yielded the desired product as a yellow solid (491 mg, 2.05 mmol, 51 %).

Chemical Formula: C₁₅H₁₂O₃

Molecular Weight: 240.25 g.mol⁻¹

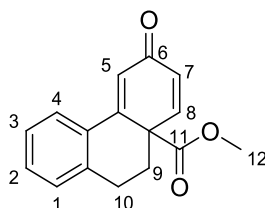
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.59 (d, 1H, J = 7.5 Hz, C₅H); 7.39 – 7.36 (m, 2H, C₇H & C₈H); 7.35 – 7.30 (m, 1H, C₆H); 7.05 (d, 1H, J = 9.7 Hz, C₁H); 6.58 (d, 1H, J = 1.4 Hz, C₄H); 6.41 (dd, 1H, J₁ = 1.4 Hz, J₂ = 9.7 Hz, C₂H); 3.86 (d, 1H, J = 15.1 Hz, C₉H₂); 3.58 (s, 3H, OC₁₁H₃); 3.06 (d, 1H, J = 15.1 Hz, C₉H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 186.66 (C₃O); 170.15 (C₁₀O); 162.26 (C_{8a}); 145.21 (C_{4b}); 143.00 (C₁H); 137.23 (C_{4a}); 132.10 (C₂H); 131.24 (C_{aro}H); 127.88 (C₆H); 125.69 (C_{aro}H); 122.44 (C₅H); 120.75 (C₄H); 59.78 (C_{9a}); 53.80 (OC₁₁H₃); 39.47 (C₉H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3028, 2954, 2842, 1737, 1665, 1606, 1230, 1214

HRMS (EI+) calcd for C₁₅H₁₂O₃ 240.0786, found: 240.0792

VII-B11e: Methyl 6-oxo-6,8a,9,10-tetrahydrophenanthrene-8a-carboxylate



A solution of compound **VII-B10e** (12.8 g, 50.0 mmol, 1.0 eq.), SeO₂ (13.3 g, 120 mmol, 2.4 eq.) and pyridine (50 drops) in *t*BuOH (1.0 L) was refluxed for 28 h. The temperature was then cooled to room temperature and the reaction mixture was filtrated on silica gel with AcOEt as solvent. The crude was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (EP/AcOEt: 80/20) yielded the desired product as a yellow solid (7.5 g, 29.5 mmol, 59 %).

Chemical Formula: C₁₆H₁₄O₃

Molecular Weight: 254.28 g.mol⁻¹

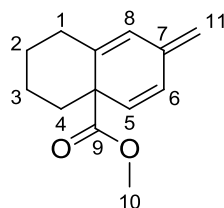
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.66 (dd, 1H, J₁ = 0.8 Hz, J₂ = 7.8 Hz, C₄H); 7.33 (dt, 1H, J₁ = 1.3 Hz, J₂ = 7.4 Hz, C₂H); 7.29 – 7.25 (m, 1H, C₃H); 7.17 (d, 1H, J = 7.6 Hz, C₁H); 6.88 (d, 1H, J = 9.8 Hz, C₈H); 6.68 (d, 1H, J = 1.6 Hz, C₅H); 6.42 (dd, 1H, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 9.8 Hz, C₇H); 3.57 (s, 3H, OC₁₂H₃); 3.14 (ddd, 1H, J₁ = 6.0 Hz, J₂ = 12.3 Hz, J₃ = 18.1 Hz, C₁₀H₂); 2.99 (dd, 1H, J₁ = 6.0 Hz, J₂ = 17.7 Hz, C₁₀H₂); 2.77 (ddd, 1H, J₁ = 1.3 Hz, J₂ = 5.9 Hz, J₃ = 13.2 Hz, C₉H₂); 1.92 (ddd, 1H, J₁ = 6.3 Hz, J₂ = 12.4 Hz, J₃ = 13.1 Hz, C₉H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 186.25 (C₆O); 169.85 (C₁₁O); 154.74 (C_{4a}); 147.19 (C₈H); 136.13 (C_{10a}); 132.93 (C_{4b}); 130.37 (C₂H); 130.24 (C₇H); 129.19 (C₁H); 126.93 (C₃H); 125.41 (C₄H); 123.68 (C₅H); 53.21 (OC₁₂H₃); 51.31 (C_{8a}); 32.40 (C₉H₂); 26.14 (C₁₀H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3023, 2955, 2933, 2849, 1736, 1665, 1228

HRMS (EI+) calcd for C₁₆H₁₄O₃ 254.0943, found: 254.0945

VII-B13a: Methyl 7-methylene-1,2,3,4,4a,7-hexahydronaphthalene-4a-carboxylate



To a solution of compound **VII-B11a** (370 mg, 1.8 mmol, 1.0 eq.) in diethyl ether (7.2 mL) at -78 °C under a nitrogen atmosphere was added MeLi (1.8 mmol, 1.0 eq.) dropwise. After 1 h at -78°C, NH₄Cl (aq. sat.) was added to the reaction mixture and then water. The water layer was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were washed with NaCl (aq. sat.), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude was then dissolved in MeOH (10 mL). HC(OMe)₃ (1.2 mL) and PTSA (1 crystal) were added to the reaction mixture which was then refluxed for 20 min. Water was added and the water layer was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were washed with NaCl (aq. sat.), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (pentane/diethyl ether: 90/10) and the desired product was obtained as a colorless oil (253 mg, 1.24 mmol, 69 %).

Chemical Formula: C₁₃H₁₆O₂

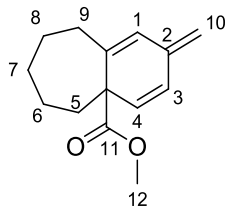
Molecular Weight: 204.26 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 6.23 (d, 1H, J = 9.6 Hz, C₆H); 6.12 (s, 1H, C₈H); 5.62 (d, 1H, J = 9.6 Hz, C₅H); 4.86 (s, 1H, C₁₁H₂); 4.82 (s, 1H, C₁₁H₂); 3.70 (s, 3H, OC₁₀H₃); 2.44 – 2.38 (m, 1H, C₁H₂); 2.33 – 2.17 (m, 2H, C₄H₂); 1.85 – 1.76 (m, 1H, C₃H₂); 1.74 – 1.67 (m, 1H, C₂H₂); 1.51 – 1.30 (m, 3H, C₁H₂, C₂H₂ & C₃H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 173.18 (C₉O); 141.38 (C_{8a}); 137.76 (C₇); 131.39 (C₅H); 127.83 (C₆H); 122.84 (C₈H); 111.99 (C₁₁H₂); 52.45(OC₁₀H₃); 52.25(C_{4a}); 37.76 (C₁H₂); 34.05 (C₄H₂); 27.77 (C₃H₂); 23.63 (C₂H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2937, 2860, 1732, 1217

HRMS (EI+) calcd for C₁₃H₁₆O₂ 204.1150, found: 204.1157

VII-B13b: Methyl 2-methylene-4a,5,6,7,8,9-hexahydro-2H-benzo[7]annulene-4a-carboxylate


To a solution of compound **VII-B11b** (350 mg, 1.6 mmol, 1.0 eq.) in diethyl ether (6.4 mL) at -78 °C under a nitrogen atmosphere was added MeLi (1.6 mmol, 1.0 eq.) dropwise. After 1 h at -78°C, NH₄Cl (aq. sat.) was added to the reaction mixture and then water. The water layer was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were washed with NaCl (aq. sat.), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude was then dissolved in MeOH (10 mL). HC(OMe)₃ (1.0 mL) and PTSA (1 crystal) were added to the reaction mixture which was then refluxed for 20 min. Water was added and the water layer was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were washed with NaCl (aq. sat.), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (pentane/diethyl ether: 90/10) and the desired product was obtained as a yellow oil (216 mg, 0.99 mmol, 62 %).

Chemical Formula: C₁₄H₁₈O₂

Molecular Weight: 218.29 g.mol⁻¹

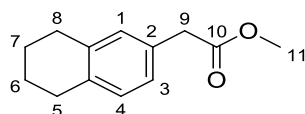
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 6.30 (d, 1H, J = 9.6 Hz, C₃H); 6.21 (s, 1H, C₁H); 5.66 (d, 1H, J = 9.6 Hz, C₄H); 4.88 (s, 1H, C₁₀H₂); 4.86 (s, 1H, C₁₀H₂); 3.66 (s, 3H, OC₁₂H₃); 2.44 – 2.38 (m, 1H, C₉H₂); 2.19 – 2.10 (m, 2H, C₅H₂ & C₉H₂); 1.96 – 1.83 (m, 2H, C₅H₂ & C₈H₂); 1.77 – 1.68 (m, 1H, C₇H₂); 1.67 – 1.58 (m, 1H, C₆H₂); 1.38 – 1.18 (m, 3H, C₆H₂, C₇H₂ & C₈H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 174.06 (C₁₁O); 143.21 (C_{9a}); 137.95 (C₂); 132.97 (C₄H); 128.44 (C₃H); 126.63 (C₁H); 112.07 (C₁₀H₂); 54.03 (C_{4a}); 52.44 (OC₁₂H₃); 38.25 (C₅H₂); 33.82 (C₉H₂); 31.14 (C₈H₂); 30.25 (C₇H₂); 23.31 (C₆H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2929, 2856, 1732, 1223

HRMS (EI+) calcd for C₁₄H₁₈O₂ 218.1307, found: 218.1310

VII-B16a: Methyl 2-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)acetate



A solution of compound **VII-B13a** (102 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) in DMSO (1.25 mL) was heated at 180 °C for 40 min. Then water was added to the reaction mixture. The water layer was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude was then purified by column chromatography (pentane/diethyl ether: 95/5) and the desired product was obtained as a colorless oil (63 mg, 0.31 mmol, 62 %).

Chemical Formula: C₁₃H₁₆O₂

Molecular Weight: 204.26 g.mol⁻¹

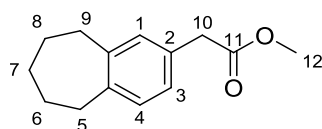
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.06 – 6.99 (m, 3H, C₁H, C₃H & C₄H); 3.71 (s, 3H, OC₁₁H₃); 3.58 (s, 2H, C₉H₂); 2.79 – 2.74 (m, 4H, C₅H₂ & C₈H₂); 1.84 – 1.77 (m, 4H, C₆H₂ & C₇H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 172.17 (C₁₀O); 137.18 (C_{IV}); 135.83 (C_{IV}); 130.75 (C₂); 129.71 (C₁H); 129.19 (C₄H); 129.13 (C₃H); 51.83 (OC₁₁H₃); 40.67 (C₉H₂); 29.17 & 28.91 (C₅H₂ & C₈); 23.03 & 22.98 (C₆H₂ & C₇H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2933, 1743, 1436, 1259

HRMS (EI+) calcd for C₁₃H₁₆O₂ 204.1150, found: 204.1158

VII-B16b: Methyl 2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-2-yl)acetate



A solution of compound **VII-B13b** (102 mg, 0.47 mmol, 1.0 eq.) in DMSO (1.25 mL) was heated at 180 °C for 40 min. Then water was added to the reaction mixture. The water layer was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude was then purified by column chromatography (pentane/diethyl ether: 95/5) and the desired product was obtained as a colorless oil (43 mg, 0.19 mmol, 42 %).

Chemical Formula: C₁₄H₁₈O₂

Molecular Weight: 218.29 g.mol⁻¹

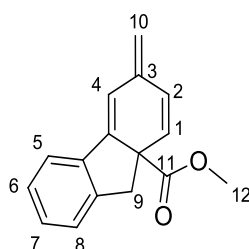
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.06 (d, 1H, J = 7.5 Hz, C₄H); 7.02 (bs, 1H, C₁H); 7.00 (dd, 1H, J₁ = 1.7 Hz, J₂ = 7.5 Hz, C₃H); 3.70 (s, 3H, OC₁₂H₃); 3.57 (s, 2H, C₁₀H₂); 2.79 – 2.75 (m, 4H, C₅H₂ & C₉H₂); 1.87 – 1.79 (m, 2H, C₉H₂); 1.67 – 1.60 (m, 4H, C₆H₂ & C₈H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 172.29 (C₁₁O); 143.68 (C_{IV}); 142.28 (C_{IV}); 131.32 (C₂); 129.88 (C₁H); 129.24 (C₄H); 129.55 (C₃H); 51.95 (OC₁₂H₃); 40.73 (C₁₀H₂); 36.63 & 36.29 (C₅H₂ & C₉H₂); 32.69 (C₇H₂); 28.24 & 28.21 (C₆H₂ & C₈H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 2925, 2852, 1742, 1439, 1264, 1153, 1019

HRMS (EI+) calcd for C₁₄H₁₈O₂ 218.1307, found: 218.1310

VII-B22a: Methyl 3-methylene-9,9a-dihydro-3H-fluorene-9a-carboxylate



To a solution of compound **VII-B11d** (480 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq.) in THF (20 mL) at -78 °C under a nitrogen atmosphere was added MeLi (2.0 mmol, 1.0 eq.) dropwise. After 1 h at -78 °C, NH₄Cl (aq. sat.) was added to the reaction mixture and then water. The water layer was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were washed with NaCl (aq. sat.), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude was then dissolved in MeOH (10 mL). HC(OMe)₃ (1 mL) and PTSA (1 crystal) were added to the reaction mixture which was then refluxed for 20 min. Water was added and the water layer was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were washed with NaCl (aq. sat.), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (pentane/diethyl ether: 90/10) and the desired product was obtained as a yellow solid (230 mg, 0.97 mmol, 48 %).

Chemical Formula: C₁₆H₁₄O₂

Molecular Weight: 238.28 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.54 – 7.50 (m, 1H, C_{aro}H); 7.28 – 7.22 (m, 3H, C_{aro}H); 6.75 (s, 1H, C₅H); 6.41 (s, 1H, C₄H); 6.41 (d, 1H, J = 9.4 Hz, C₂H); 6.09 (d, 1H, J = 9.5 Hz, C₁H); 5.21 (s, 1H, C₁₀H₂); 5.03 (s, 1H, C₁₀H₂); 3.71 (d, 1H, J = 15.3 Hz, C₉H₂); 3.57 (s, 3H, OC₁₃H₃); 2.97 (d, 1H, J = 15.3 Hz, C₉H₂)

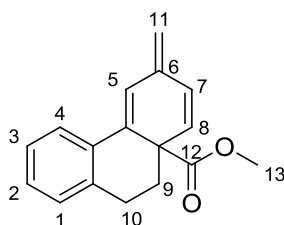
RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 173.41 (C₁₁O); 143.62 (C_{IV}); 142.22 (C_{IV}); 139.10 (C_{IV}); 138.60 (C_{IV}); 130.26 (C₂H); 128.67 (C_{aro}H); 128.08 (C₁H); 127.19 (C_{aro}H); 125.28 (C_{aro}H); 120.84 (C_{aro}H); 119.79 (C₄H); 115.99 (C₁₀H₂); 57.91 (C_{9a}); 52.90 (OC₁₂H₃); 40.74 (C₉H₂)

Partie expérimentale

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3027, 2953, 1732, 1435

HRMS (EI+) calcd for C₁₆H₁₄O₂ 238.0994, found: 238.0985

VII-B22b: Methyl 6-methylene-6,8a,9,10-tetrahydrophenanthrene-8a-carboxylate



To a solution of compound **VII-B11e** (550 mg, 2.16 mmol, 1.0 eq.) in THF (22 mL) at -78 °C under a nitrogen atmosphere was added MeLi (2.16 mmol, 1.0 eq.) dropwise. After 1 h at -78 °C, NH₄Cl (aq. sat.) was added to the reaction mixture and then water. The water layer was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were washed with NaCl (aq. sat.), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude was then dissolved in MeOH (10 mL). HC(OMe)₃ (1 mL) and PTSA (1 crystal) were added to the reaction mixture which was then refluxed for 20 min. Water was added and the water layer was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were washed with NaCl (aq. sat.), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (pentane/diethyl ether: 90/10) and the desired product was obtained as a yellow solid (320 mg, 1.27 mmol, 59 %).

Chemical Formula: C₁₇H₁₆O₂

Molecular Weight: 252.31 g.mol⁻¹

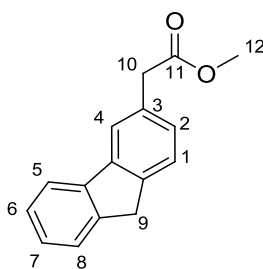
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.67 – 7.63 (m, 1H, C_{aro}H); 7.22 – 7.16 (m, 1H, C_{aro}H); 7.09 – 7.05 (m, 1H, C_{aro}H); 6.75 (s, 1H, C₅H); 6.35 (d, 1H, J = 9.6 Hz, C₇H); 5.82 (d, 1H, J = 9.6 Hz, C₈H); 5.10 (s, 1H, C₁₁H₂); 5.03 (s, 1H, C₁₁H₂); 3.56 (s, 3H, OC₁₃H₃); 3.02 (ddd, 1H, J₁ = 6.1 Hz, J₂ = 12.7 Hz, J₃ = 17.6 Hz, C₁₀H₂); 2.87 (dd, 1H, J₁ = 5.8 Hz, J₂ = 17.5 Hz, C₁₀H₂); 2.53 (ddd, 1H, J₁ = 0.9 Hz, J₂ = 5.8 Hz, J₃ = 13.1 Hz, C₉H₂); 1.91 (ddd, 1H, J₁ = 6.2 Hz, J₂ = 12.8 Hz, J₃ = 12.9 Hz, C₉H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 172.76 (C₁₂O); 137.96 (C_{iv}); 136.74 (C_{iv}); 135.32 (C_{iv}); 134.78 (C_{iv}); 131.01 (C₈H); 129.08 (C_{aro}H); 128.18 (C₇); 127.70 (C_{aro}H); 126.23 (C_{aro}H); 124.39 (C_{aro}H); 122.57 (C₅H); 114.45 (C₁₁H₂); 123.68 (C₅H); 52.53 (OC₁₃H₃); 50.06 (C_{8a}); 33.45 (C₉H₂); 26.74 (C₁₀H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3023, 2952, 1732, 1687, 1435, 1216

HRMS (EI+) calcd for C₁₇H₁₆O₂ 252.1150, found: 252.1154

VII-B23a: Methyl 2-(9H-fluoren-3-yl)acetate



A solution of compound **VII-B22a** (100 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq.) in DMSO (2.0 mL) was heated at 180 °C for 1 h. Then water was added to the reaction mixture. The water layer was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude was then purified by column chromatography (pentane/DCM: from 85/15 to 70/30) and the desired product was obtained as a white solid (79 mg, 0.34 mmol, 79 %).

Chemical Formula: C₁₆H₁₄O₂

Molecular Weight: 238.28 g.mol⁻¹

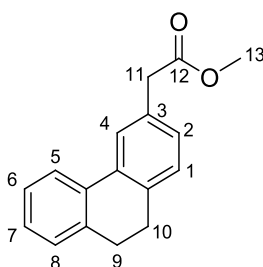
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.78 (d, 1H, J = 7.5 Hz, C₅H); 7.71 (bs, 1H, C₄H); 7.54 (bd, 1H, J = 7.4 Hz, C₈H); 7.50 (d, 1H, J = 7.7 Hz, C₁H); 7.38 (t, 1H, J = 7.4 Hz, C₇H); 7.30 (dt, H, J₁ = 1.1 Hz, J₂ = 7.4 Hz, C₆H); 7.22 (dd, 1H, J₁ = 1.3 Hz, J₂ = 7.7 Hz, C₂H); 3.88 (s, 2H, C₉H₂); 3.74 (s, 2H, C₁₀H₂); 3.72 (s, 3H, OC₁₂H₃)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 172.25 (C₁₁O); 143.51 (C_{iv}); 142.20 (C_{iv}); 142.11 (C_{iv}); 141.35 (C_{iv}); 132.51 (C₃); 127.74 (C₂H); 126.81 (C₆H); 126.71 (C₇H); 125.08 (C₁H); 125.00 (C₈H); 120.73 (C₄H); 119.94 (C₅H); 52.09 (OC₁₂H₃); 41.32 (C₁₀H₂); 36.64 (C₉H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3073, 3051, 3020, 2952, 2900, 1734, 1453, 1435, 1255, 1155, 1018

HRMS (EI+) calcd for C₁₆H₁₄O₂ 238.0994, found: 238.0993

VII-B23b: Methyl 2-(9,10-dihydrophenanthren-3-yl)acetate



Partie expérimentale

A solution of compound **VII-B22b** (180 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq.) in DMSO (2.4 mL) was heated at 180 °C for 1 h. Then water was added to the reaction mixture. The water layer was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude was then purified by column chromatography (pentane/DCM: from 85/15 to 70/30) and the desired product was obtained as a white solid (140 mg, 0.55 mmol, 78 %).

Chemical Formula: C₁₇H₁₆O₂

Molecular Weight: 252.31 g.mol⁻¹

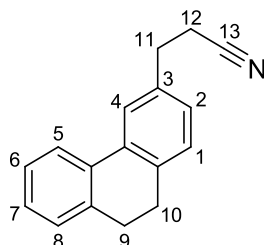
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.76 (d, 1H, J = 7.7 Hz, C₅H); 7.67 (bs, 1H, C₄H); 7.33 – 7.29 (m, 1H, C₆H); 7.25 – 7.22 (m, 2H, C₇H & C₈H); 7.20 (d, 1H, J = 7.7 Hz, C₁H); 7.15 (bd, 1H, J = 7.7 Hz, C₂H); 3.72 (s, 3H, OC₁₃H₃); 3.68 (s, 2H, C₁₁H₂); 2.86 (bs, 4H, C₉H₂ & C₁₀H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 172.16 (C₁₂O); 137.39 (C_{4b}); 136.23 (C_{4a}); 134.72 (C_{iv}); 134.17 (C_{iv}); 132.48 (C₃); 128.34 (C₁H); 128.15 (C₂H); 128.10 (C_{aro}H); 127.47 (C_{aro}H); 126.90 (C₆H); 124.61 (C₄H); 123.72 (C₅H); 52.07 (OC₁₃H₃); 41.15 (C₁₁H₂); 29.01 & 28.67 (C₉H₂ & C₁₀H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3022, 2952, 1897, 2839, 1743, 1614, 1435, 1258, 1157, 1017

HRMS (EI+) calcd for C₁₇H₁₆O₂ 252.1150, found: 252.1146

VII-B32: 3-(9,10-dihydrophenanthren-3-yl)propanenitrile



To a solution of compound **VII-B22b** (2.0 mmol, 1.0 eq.) and xanthate **Xa-1** (5.0 mmol, 2.5 eq.) in refluxing heptane (20 mL) under a nitrogen atmosphere was added 10 mol% of DLP every 90 min until completion of the reaction. This took 30 mol% of DLP. The solvent was evaporated under reduced pressure and then KOH (1M, 2 mL) and MeOH (1 mL) were added to the crude. After 1 h at 40 °C, the reaction mixture was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were washed with NaCl (aq. sat.), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (EP/AcOEt: from 98/2 to 95/5) and the desired product was obtained as a colorless oil (17 mg, 0.81 mmol, 40 %).

Chemical Formula: C₁₇H₁₅N

Molecular Weight: 233.31 g.mol⁻¹

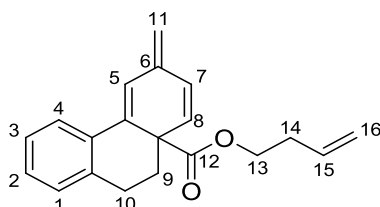
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.75 (d, 1H, J = 7.7 Hz, C₅H); 7.61 (d, 1H, J = 1.4 Hz, C₄H); 7.34 – 28 (m, 1H, C₆H); 7.25 -7.23 (m, 2H, C₇H & C₈H); 7.21 (d, 1H, J = 7.6 Hz, C₁H); 7.10 (dd, 1H, J₁ = 1.7 Hz, J₂ = 7.6 Hz, C₂H); 3.01 (t, 2H, J = 7.4 Hz, C₁₂H₂); 2.86 (bs, 4H, C₉H₂ & C₁₀H₂); 2.66 (t, 2H, J = 7.4 Hz, C₁₁H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 137.43 (C₃); 136.63 (C_{IV}); 136.38 (C_{IV}); 134.98 (C_{IV}); 134.05 (C_{IV}); 128.59 (C₁H); 128.17 (C_{aro}H); 127.61 (C_{aro}H); 127.11 (C₂H); 126.99 (C₆H); 123.64 (C₅H); 123.59 (C₄H); 119.20 (C₁₃N); 31.5 (C₁₂H₂); 28.98 & 28.65 (C₉H₂ & C₁₀H₂); 19.53 (C₁₁H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3019, 2936, 2898, 2249, 1730, 1261

HRMS (EI+) calcd for C₂₀H₂₀O₂ 233.1204, found: 233.1202

VII-B36: But-3-enyl 6-methylene-6,8a,9,10-tetrahydrophenanthrene-8a-carboxylate



A solution of LiH (16 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq.) in but-3-en-1-ol (2.0 mL) was heated at 40 °C for 5 min. Compound **VII-B22b** (504 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq.) was added and the reaction mixture was refluxed in a Dean-Stark apparatus for 4.5 h. Then water and NH₄Cl (aq. sat.) were added to the reaction mixture. The water layer was extracted two times with AcOEt. The combined organic layers were washed with NaCl (aq. sat.), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude was then purified by column chromatography (EP/AcOEt: from 100/0 to 96/4) and the desired product was obtained as a colorless oil (420 mg, 1.44 mmol, 72 %).

Chemical Formula: C₂₀H₂₀O₂

Molecular Weight: 292.37 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.66 – 7.61 (m, 1H, C_{aro}H); 7.21 – 7.14 (m, 2H, C₂H & C₃H); 7.08 – 7.04 (m, 1H, C_{aro}H); 6.74 (s, 1H, C₅H); 6.34 (d, 1H, J = 9.6 Hz, C₇H); 5.83 (d, 1H, J = 9.6 Hz, C₈H); 5.55 – 5.45 (m, 1H, C₁₅H); 5.09 (s, 1H, C₁₁H); 5.02 (s, 1H, C₁₁H); 4.94 – 4.88 (m, 2H, C₁₆H₂); 4.08 (dt, 1H, J₁ = 6.6 Hz, J₂ = 10.8, C₁₃H₂); 3.95 (dt, 1H, J₁ = 6.5 Hz, J₂ = 10.8, OC₁₃H₂); 3.01 (ddd, 1H, J₁ = 6.0 Hz, J₂ = 12.6 Hz, J₃ = 18.3 Hz, C₁₀H₂); 2.86 (dd, 1H, J₁ = 5.9 Hz, J₂ = 17.5, C₁₀H₂); 2.52 (dd, 1H, J₁ = 5.3 Hz, J₂ = 13.0 Hz, C₉H₂); 2.19 – 2.13 (m, 2H, C₁₄H₂); 1.90 (ddd, 1H, J₁ = 6.2 Hz, J₂ = 12.6 Hz, J₃ = 12.8 Hz, C₉H₂)

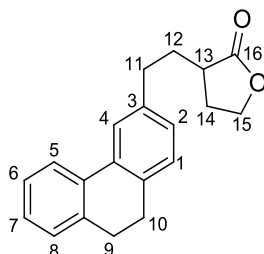
RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 172.20 (C₁₂O); 138.02 (C₆); 136.81 (C_{IV}); 135.25 (C_{IV}); 134.96 (C_{IV}); 133.61 (C_{IV}); 131.06 (C₈H); 129.00 (C_{aro}H); 128.11 (C₇H); 127.61 (C_{aro}H); 126.17 (C_{aro}H); 124.38 (C_{aro}H); 122.40 (C₅H); 117.03 (C₁₆H₂); 114.23 (C₁₁H₂); 64.20 (OC₁₃H₂); 50.09 (C_{8a}); 33.48 (C₉H₂); 32.84 (C₁₄H₂); 26.69 (C₁₀H₂)

Partie expérimentale

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3074, 2932, 1728, 1687, 1230, 1188

HRMS (EI+) calcd for C₂₀H₂₀O₂ 292.1463, found: 292.1463

VII-B37: 3-(2-(9,10-dihydrophenanthren-3-yl)ethyl)dihydrofuran-2(3H)-one



A solution of compound **VII-B36** (140 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq.) in DMSO (1.5 mL) was heated at 170 °C for 20 min. Then water was added to the reaction mixture. The water layer was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude was then purified by column chromatography (pentane/AcOEt: from 98/2 to 0/100) and the desired product was obtained as a yellow oil (103 mg, 0.35 mmol, 74 %).

Chemical Formula: C₂₀H₂₀O₂

Molecular Weight: 292.37 g.mol⁻¹

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz): 7.76 (d, 1H, J = 7.7 Hz, C₅H); 7.60 (d, 1H, J = 1.7 Hz, C₄H); 7.34 – 7.28 (m, 1H, C₆H); 7.25 – 7.22 (m, 2H, C₇H & C₈H); 7.17 (d, 1H, J = 7.6 Hz, C₁H); 7.08 (dd, 1H, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 7.6 Hz, C₂H); 4.36 (ddd, 1H, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 8.5 Hz, J₃ = 9.0 Hz, C₁₅H); 4.18 (ddd, 1H, J₁ = 6.6 Hz, J₂ = 9.1 Hz, J₃ = 9.7 Hz, C₁₅H); 2.90 – 2.73 (m, 2H, C₁₁H₂); 2.86 (bs, 4H, C₉H₂ & C₁₀H₂); 2.59 – 2.50 (m, 1H, C₁₃H); 2.41 (dddd, 1H, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 6.7 Hz, J₃ = 9.3 Hz, J₄ = 12.5 Hz, C₁₄H₂); 2.30 (dddd, 1H, J₁ = 5.2 Hz, J₂ = 7.1 Hz, J₃ = 9.0 Hz, J₄ = 14.1 Hz, C₁₂H₂); 1.99 (dddd, 1H, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 9.7 Hz, J₃ = 10.0 Hz, J₄ = 12.4 Hz, C₁₄H₂); 1.81 (dddd, 1H, J₁ = 6.0 Hz, J₂ = 8.8 Hz, J₃ = 8.8 Hz, J₄ = 14.8 Hz, C₁₂H₂)

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz): 179.32 (C₁₆O); 139.24 (C₃); 137.42 (C_{8a}); 135.29 (C_{10a}); 134.53 (C_{IV}); 134.31 (C_{IV}); 128.24 (C_{aro}H); 128.12 (C_{aro}H); 127.38 (2C, C₂H & C_{aro}H); 126.88 (C₆H); 123.73 (C₄H); 123.58 (C₅H); 66.41 (OC₁₅H₂); 38.37 (C₁₃H); 33.22 (C₁₁H₂); 32.05 (C₁₂H₂); 29.09 (C₉H₂); 28.81 (C₁₀H₂); 28.60 (C₁₁H₂)

IR (cm⁻¹) (CCl₄): 3016, 2938, 2838, 1781, 1492, 1450, 1372, 1145, 1031

HRMS (EI+) calcd for C₂₀H₂₀O₂ 292.1463, found: 292.1469