



HAL
open science

Nouvelles réactions d'allylation radicalaire.

Nicolas Charrier

► **To cite this version:**

Nicolas Charrier. Nouvelles réactions d'allylation radicalaire.. Chimie. Ecole Polytechnique X, 2008. Français. NNT: . pastel-00004272

HAL Id: pastel-00004272

<https://pastel.hal.science/pastel-00004272>

Submitted on 21 Jul 2010

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

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



THESE

présentée pour obtenir le grade de
DOCTEUR de l'ÉCOLE POLYTECHNIQUE
spécialité : Chimie Organique

par

Nicolas CHARRIER

Nouvelles réactions d'allylation radicalaire

Soutenue le 20 octobre 2008 devant le jury composé de :

Cyrille KOUKLOVSKY
Philippe RENAUD
Laurent MICOUIN
Emmanuel DEMONT
Samir ZARD

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur

A Toi

A mes parents

« Ils ne savaient pas que c'était impossible,

Alors ils l'ont fait...»

Mark Twain

Remerciements

Ces travaux ont été réalisés au Laboratoire de Synthèse Organique de l'Ecole Polytechnique. J'ai eu la chance de rencontrer de nombreuses personnes pendant ces trois années. Elles ont toutes ajouté une pierre sur mon chemin et je souhaite vraiment les en remercier.

En premier lieu, un immense merci aux membres de mon jury : au Professeur Philippe Renaud et au Docteur Laurent Micouin pour avoir pris de leur temps si précieux afin de lire et évaluer ce manuscrit, au Professeur Cyrille Kouklovsky pour avoir accepté avec enthousiasme de présider le comité et au Docteur Emmanuel Demont, non seulement pour sa présence en tant qu'examineur au sein du jury, mais aussi pour tous ses conseils au cours de ces années et les publications qu'il prend le temps d'écrire sur les travaux effectués chez GlaxoSmithKline.

Si ces travaux sont arrivés là où ils en sont aujourd'hui, c'est grâce au Professeur Samir Zard. Sam, une seule vie ne pourrait être suffisante pour que je puisse te remercier, ces quelques lignes ne sont que le pâle reflet de tout ce que tu m'as apporté au cours de ces trois années. Tout d'abord, je te remercie d'avoir tant fait pour me trouver un financement afin de me permettre de travailler à tes côtés. Merci pour ta confiance et la liberté que tu m'as accordées. Merci pour ton écoute ; à chaque fois que je venais dans ton bureau, tu laissais tout pour me répondre et me regonfler le moral avec de nombreuses nouvelles idées. C'est tellement rare et agréable de travailler avec des chercheurs qui arrivent à avoir tant d'idées fructueuses. Merci Sam pour les stagiaires que tu m'as permis d'encadrer, le temps que tu m'as accordé, le temps que tu m'as laissé pour organiser la première cérémonie de remise des diplômes des Docteurs de l'Ecole, le SAJEC, le week-end d'accueil des nouveaux doctorants et j'en passe. Merci pour tout ce qui n'est pas mentionné ici et merci pour ton amitié.

Un immense merci aux stagiaires qui m'ont accompagné pendant ces trois années et de qui j'ai énormément appris : Xuan pour ton travail acharné sur les pipéridin-2-ones et ton infatigable sourire, Aurélie pour avoir accepté de partager ta hotte avec moi (...) et pour les nombreux excellents moments passés avec toi (c'est agréable de pouvoir considérer une stagiaire comme son égal), Agnès pour ta liste de revendications et la musique (euh, non en fait...), Elise pour avoir gardé le moral malgré les nombreux essais infructueux et les Sudoku. Merci aussi à Nicolas pour cette complicité et cette camaraderie qui se sont tout de suite

installées entre nous, à Stéphane pour sa bonne humeur permanente et le temps qu'il ne comptait pas. Merci aux stagiaires de 4^{ème}, 3^{ème} et 2^{nde} en particulier à Benoît (merci pour m'avoir fait creuser la tête pendant une semaine sur une devinette parlant de nains), à Raphaël (pour tes questions toujours pertinentes) et à Julien (pour ton intérêt pour la chimie).

Merci au Docteur Béatrice Quiclet-Sire pour sa gentillesse légendaire, son sourire permanent malgré les moments parfois difficiles. Merci Béa pour ton écoute, ta disponibilité et tes conseils. Merci pour la relecture très méticuleuse de ce manuscrit.

Brigitte... plus que l'assistante de Sam, une oreille toujours attentive, une efficacité hors mesure, un rayon de soleil pour nous tous. Ton bureau nous est toujours ouvert. Merci pour m'avoir accompagné pendant ces trois années, pour avoir su m'écouter (oui, je sais... tu n'es pas forcément d'accord mais bon...), pour ta confiance et ta présence. Grâce à toi, j'ai pu découvrir tant de choses. Du haut de ma colline, je penserai toujours à toi, sois en assurée. Je sais que nous resterons en contact très longtemps, une relation telle que la notre ne peut pas s'arrêter comme ça. Et n'oublie pas : « Je dis ça, je dis rien »...

Un immense merci au Docteur Fabien Gagosz. Ton humour, ta bonne humeur et tes nombreux conseils ont rythmés ces trois années. Merci Fabien pour ta présence et ton soutien.

Un immense merci au Docteur Joëlle Prunet ! Travailler avec toi a été un grand plaisir. Nous avons fait une très bonne équipe pour la RMN (cette fois-ci, la remontée en champ n'a pas été le jour de ton anniversaire !). Merci pour ta présence, pour avoir toujours répondu à mes questions, même lorsque tu étais en plein travail. Merci tout simplement d'avoir été là au cours de ces trois années. Comme tu l'as si justement et si joliment dit Jean-Pierre (JPF), nous nous sommes peu parlé et pourtant, nous nous sommes beaucoup dit. Merci pour ton écoute, ta compréhension et grande ouverture d'esprit.

J'ai tant appris du Docteur Issam Hanna. Merci Issam pour vous être tenu au courant de l'avancée régulière de mes travaux et de mon après-thèse. Merci pour votre philosophie de vie. Il est si précieux et si rare de pouvoir rencontrer un chimiste de votre expérience qui ait encore cette flamme qui brille dans ces yeux lorsqu'il parle de ses travaux. Merci pour votre écoute Issam.

Au pays des xanthates est le labo 1, le labo des origines... Honneur aux anciens ! Merci à Sozic pour ton accueil, ta fidélité en amitié, les délicieux repas chez toi et tes conseils (finalement, Cali, ce n'est pas si mal que ça...). Zorana... cette année passée à tes côtés a ensoleillé mes jours, merci pour ton amitié, nos discussions art, religion, histoire, merci pour ton intérêt pour la culture française et pour nos chocolats après le travail. Je pense que tu as plus visité les musées parisiens que nous tous réunis. J'espère de tout cœur pouvoir

te revoir que ce soit en France (et déguster une exquisite gourmandise) ou en Serbie. Inès, notre touche hispanophone, merci pour ta confiance et ton extrême gentillesse. Michiel, nous n'avons malheureusement pas eu beaucoup de temps pour nous connaître, le peu, en tout cas, a été très riche, merci pour ta gentillesse et ta disponibilité. Can pour ton dynamisme et ta bonne humeur. Les petits nouveaux, qui n'en sont plus maintenant ! Matthieu et Laurent, bon courage pour la suite, je sais que tout ira pour le mieux, vos connaissances et votre savoir-faire sont très grands. Matthieu, ton imitation de Michel au spectacle est inoubliable... Thank you, Michal and German. I wish you all the best for your chemistry and personal life.

Un peu plus à l'Ouest (géographiquement parlant bien sûr) est le labo 2. Le labo le plus éclectique d'un point de vue musical : le boléro de Ravel s'enchaîne avec Metallica puis un bref retour à Georges Brassens avant de finir avec Alizée ! Honneur aux filles, cette fois-ci ! Merci à Celia notre rayon de soleil espagnol, merci pour ta bonne humeur permanente. Il y a aussi la p'tite Cathy, maniant avec tant d'habileté et de talent, la rime et la prose, les polymères et les xanthates. Ta discrétion est ta force, Cathy. A très bientôt à Clermont ou ailleurs. Aurélien, ah Aurélien... la force tranquille, un grand cœur, un immense dévouement, merci pour ces trois années ! Les p'tits jeunes, Guillaume et Rama. Guillaume, tu as un très grand potentiel de travail, je sais que ta thèse sera brillante. Merci pour être venu me voir si souvent dans le bureau de Brigitte, pour ta confiance, garde confiance et bon courage pour la HRMS... Rama, mais comment fait-il ??? Nous nous posons tous la question ! Est-ce la barbichette ? les cheveux longs ? l'humour ? la gentillesse ? Le mystère reste entier... Thomas, merci pour ta franchise et bon courage pour les dernières réactions... tu tiens le bon bout !

Le nouveau labo, le labo 2 et demi ! Zhi, good luck for your post-doc and keep working hard. Say hello to your wife and your landlords. Chakib, longue vie à Novochemix !

Vient ensuite le labo multiculturel, mon labo d'adoption, le labo 3 (le meilleur, bien entendu) ! Yann, je ne sais par où commencer. Ta présence a vraiment été un soutien, ces quelques mois au labo 3 ont été sensationnels grâce à toi. Merci pour ton amitié, tes conseils (on en reparle dans un an... ou moins...), tes coups de colère, tes coups de cœur, ton dynamisme, ton ouverture d'esprit, entre autres !!! Merci tout simplement d'être toi. Je te souhaite beaucoup de bonheur avec Christelle et dans ton futur travail, frère d'alopecie... Nahid, merci pour nos discussions interreligieuses, j'ai découvert une vision très ouverte de l'Islam et il est bon de parler avec des musulmans non extrémistes. Merci pour les délicieux repas pakistanais. J'espère que nous serons amenés à nous revoir. Inch' Allah ! Bernhard, tu es la seule personne qui est arrivée à me faire rire les jours où ça n'allait pas fort... Merci

pour ton amitié, ton écoute et tes grandes questions sur la grammaire française. Ton humour, comment dire... très spécial... fait partie de toi, ne change rien ! et bon courage pour la suite. Viens me rendre visite quand tu le souhaites. Diegita, muchas gracias por tu presencia durante esos meses y por tu amistad. Eres alguien que sabe escuchar a otros. Espero que tu futuro sea muy feliz. Ten cuidado a la linea blanca... Merci aux anciens, Emilie, John, Myriem et aux nouveaux, Alice (c'est dommage qu'on ne nous soyons croisés que pendant quelques semaines) et Filipe.

Au tour du labo 4... En écoutant attentivement, on entend encore résonner quelques voies familières qui ont marqué les lieux... Lucie et son rire tonitruent (merci Lucie pour m'avoir accueilli le premier jour, c'est toujours un grand plaisir de te revoir)... Xavi et son grand sens du rangement (si, si, je t'avais bien imité pendant le spectacle pour la soutenance de Lucie...)... Aurélie... tu as marqué le labo de ta présence, de ta vitalité et de toutes les sorties que tu as organisées. Tu as aussi marqué ma vie de ton amitié et de ton soutien sans faille. Tu es toujours là malgré les difficultés. Ton écoute est un véritable refuge. C'est pour moi un grand honneur de te compter parmi mes vrais amis, ceux qui restent malgré le temps qui passe. A très bientôt Morraine ! Que ce soit à Paris, au Havre, à Lyon, à Taizé ou ailleurs. Il y a aussi les nouvelles voix... Mehdi, l'organisateur de sorties karting, paintball. Ta bonne humeur est légendaire ! Merci pour ces années à me taquiner... Je m'entraîne pendant un an et je reviens te battre au bras de fer... fastoche !!! Rémi, qui va finir la synthèse totale du Taxol en quelques mois... Comment ça, non ??? Mais si... ta ténacité te le permettra. Merci pour ton humour toujours très intellectuel et tes rôles dans les sketches (le doigt coupé ou ta candeur quand tu as dit : « Non, je pars en Bretagne avec Maman... »). Cong... Courage, Cong, plus que quelques semaines avant la fin de la thèse. Bonne chance pour ton post-doc aux Etats-Unis. Les petites Américaines n'ont qu'à bien se tenir. Réserve-moi une partie de tennis un de ces jours. Marie-Gabrielle (Yo M-G), tu es la seule touche féminine du labo 4 et pas la moindre, bon courage au milieu de ces garçons ! De toute façon, il n'y a que les filles qui travaillent au labo 4 !!! Raph, bon courage pour l'acide hexacyclique. N'oublie pas de dessiner l'état de transition ! Sébastien, bon courage pour le(s) post-doc(s) !

Vient finalement le labo du fond, le labo 5 qui navigue entre l'or et les xanthates. Andrea, je t'ai déjà dit beaucoup de choses. Garde-les bien en mémoire et garde confiance ! Tu auras une brillante carrière en Suisse et tu sais où me trouver, n'hésite pas ! Merci pour ton aide pour le SAJEC, le Point gamma (et toutes tes brillantes idées) et le week-end d'accueil ! Florin, la discrétion même et pourtant de très grandes connaissances en chimie, bonne chance pour la suite ! Ryan, it has been a real pleasure to meet you and to know you over the past few

months. Sometimes, you feel well with someone and you do not know why, you are among those persons. Rachel, non, ne deviens pas rouge... Ton français presque parfait m'a beaucoup impressionné, bonne chance pour la suite ! Igor, non, ne stresse pas, tu verras, tout se passera très bien, du moment qu'on s'y prend suffisamment tôt. Yann, le grand Yann, ta thèse a très bien commencé (ouh, là, là...), merci pour ta gentillesse ! Good luck Wioletta for the end of your post-doc.

Jean-Pierre, merci pour ta confiance au cours de ces années. J'ai toujours aimé t'écouter parler de tes avancées en électrochimie. Je te souhaite bon courage pour la suite et tu as de grands projets très prometteurs à mettre en place !

Merci Lélia pour nos nombreuses discussions et tes pensées qui m'ont beaucoup aidé tout au long de ma thèse. Je les garderai en mémoire et je te fais confiance pour m'en proposer d'autres...

Sans le Ministère de l'Education Nationale, de la Recherche et de la Technologie, ce travail n'aurait pas pu être réalisé. Merci au gouvernement français pour avoir financé mes études depuis huit ans.

Merci à tous le personnel de l'Ecole Polytechnique qui m'a beaucoup aidé que ce soit pour l'organisation d'évènements, pour l'intérim en tant que gestionnaire (en particulier Hélène du SDA... pardon... BPF), toutes les assistantes des autres laboratoires, en particulier Martine du DCPH (pour ses conseils sur XLab). Un merci tout particulier à Nadia pour m'avoir secondé et tant conseillé pendant quelques semaines. Un immense merci aussi à Christine de l'EDX !!!

Un merci tout particulier à Aurélie (de Lyon). Merci pour ton amitié sans faille et ton soutien depuis sept maintenant (on a tenu le cap des sept ans...). Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites dans ta vie.

Merci à Jacqueline (tu peux continuer à m'appeler « ton petit Nicolas » sans aucun problème). Merci pour ta présence et ton soutien dans les moments difficiles et dans les bons moments.

Merci à mon Parrain et à Astrid pour s'être tenu au courant si régulièrement de l'avancée de mes travaux. Merci pour votre aide et votre soutien tant appréciés.

Un immense merci à ma petite Maman ! Merci pour ton soutien, ton aide et ta compréhension inébranlable au fil des années. Reste dynamique comme tu es, j'en ai besoin !

SOMMAIRE

Introduction générale.....	23
Chapitre I : La chimie radicalaire par propagation de chaîne	27
I. Principes de la chimie radicalaire par propagation de chaîne.....	30
I.1. L'amorçage	30
I.2. La propagation	31
I.3. La terminaison	31
II. Méthodes de chimie radicalaire par propagation de chaîne	32
II.1. Méthode aux hydrures d'étain	32
II.2. Méthode des esters thiohydroxamiques.....	33
II.3. Méthode par transfert d'atome	35
III. Conclusion.....	36
Chapitre II : La chimie radicalaire des xanthates	39
I. Quelques aspects de la chimie ionique des xanthates.....	41
I.1. Les xanthates <i>S</i> -propargyliques	41
I.2. Elimination de Chugaev.....	42
II. Réaction de Barton-McCombie	42
III. Principe de la chimie radicalaire par transfert de groupe.....	46
IV. Préparation des xanthates.....	49
IV.1. Par substitution nucléophile	49
IV.2. Par réaction entre un composé diazo et un <i>bis</i> -xanthate	50
IV.3. Par réaction entre un carbanion et le <i>bis</i> -xanthate	51
IV.4. Par réaction entre un accepteur de Michael et un sel de xanthogénate.....	51
IV.5. Par réaction entre un xanthate et un accepteur radicalaire.....	52
V. Illustration du potentiel synthétique de la chimie radicalaire des xanthates	53
V.1. Variété de radicaux et d'oléfines pour les additions	53
V.2. Cyclisations	54
V.3. Cyclisations sur des aromatiques	55
V.4. Le procédé MADIX.....	57
V.5. Applications en synthèse totale : des débuts très prometteurs	58
V.6. Transformation du groupement xanthate	59
V.6.a. Par voie ionique	59

V.6.b. Par voie radicalaire	62
VI. Conclusion	63
Chapitre III : Les allylations radicalaires.....	65
I. Généralités	68
II. Les dérivés de l'étain	69
II.1. Allylations utilisant l'allyltributylétain	69
II.2. Mécanisme	70
II.3. Applications	72
II.4. Aspects stéréosélectifs	73
II.5. Limitations	75
II.5.a. Limitations liées à l'étain	75
II.5.b. Limitations liées aux possibilités de substitution	75
II.5.c. Exceptions	76
II.6. Extensions	77
II.6.a. Utilisation du 2,4-pentadiényle tributylstannane	77
II.6.b. Vinylation et allénylation	78
III. Dérivés du soufre	80
III.1. Les sulfures allyliques	80
III.2. Les sulfones allyliques	83
III.2.a. Isomérisation des allylsulfones	83
III.2.b. Synthèse d'oléfines par extrusion de dioxyde de soufre	84
III.2.c. Utilisation d'allylsulfones comme agent allylant	88
III.2.d. Triflones de Fuchs	91
IV. Dérivés du silicium	91
V. Les halogénures allyliques	93
VI. Autres dérivés	94
VI.1. Dérivés du gallium	94
VI.2. Dérivés du cobalt	95
VI.3. Dérivés du germanium	95
VI.4. Dérivés du phosphore	95
VII. Conclusion	96
Chapitre IV : Allylations radicalaires basées sur des allyles sulfones substituées	99
I. A la source de nos travaux	101

II. Allylations utilisant des agents tolérants la substitution en position 1	102
II.1. Les allylsulfures.....	102
II.2. Les halogénures allyliques.....	103
II.3. Utilisation des oxydes de diphénylphosphines allyliques	105
III. Utilisation de sulfones allyliques substituées en position 1	106
III.1. Premiers essais et mise au point de la méthode	106
III.2. Préparation des oléfines	110
III.3. Additions radicalaires sur les sulfones préparées.....	112
III.3.a. Additions utilisant des xanthates simples.....	112
III.3.b. Additions avec des xanthates plus complexes.....	113
IV. Conclusion	116
Chapitre V : Additions radicalaires sur des époxydes vinyliques	119
I. Quelques généralités sur les organoboranes	121
II. Les trialkylboranes : des générateurs et des accepteurs de radicaux.....	123
II.1. Utilisation des trialkylboranes comme précurseurs.....	124
II.1.a. Mécanisme	124
II.1.b. Réactivité des alkylboranes	125
II.1.c. Addition conjuguée sur des oléfines activées	127
II.1.d. Addition sur les imines et leurs dérivés.....	129
II.1.e. Formation de liaisons carbone-carbone par β -fragmentation	129
II.2. Piégeage des radicaux par les alkylboranes.....	132
II.3. Utilisation de trialkylboranes comme initiateurs.....	133
II.3.a. Initiation simple	134
II.3.b. Initiation et piégeage	139
III. Premiers essais au laboratoire	141
III.1. Essais d'initiation avec des xanthates	141
III.2. Additions radicalaires sur les époxydes vinyliques.....	142
III.3. Premiers travaux d'additions sur les époxydes vinyliques.....	143
III.4. Un petit point sur le mécanisme... ..	144
III.5. Variation autour des xanthates	145
III.6. Variation autour des accepteurs radicalaires	148
III.6.a. Préparations des époxydes vinyliques	148
III.6.b. Additions radicalaires.....	151
IV. Conclusion	152

Chapitre VI : Les alcools allyliques comme agents allylants radicalaires 155

I. β -élimination de radicaux oxygénés	157
I.1. Réarrangement des esters.....	157
I.2. Xanthates.....	160
I.3. β -élimination	161
II. Les alcools allyliques comme agents d'allylation radicalaire	162
II.1. Choix du groupement partant	162
II.2. Préparation des oléfines de départ	166
II.2.a. Préparation des alcools allyliques.....	166
II.2.b. Préparation des éthers d'halopyridine	167
II.2.c. Isomérisation.....	170
III. Additions radicalaires sur les oléfines préparées	172
III.1. Cas des oléfines où l'alcool est secondaire	172
III.2. Cas des alcools tertiaires	174
III.3. Mécanisme	177
III.4. Réarrangement d'Eschenmoser-Claisen	179
IV. Conclusion	179

Chapitre VII : Synthèse de 5-arylpipéridin-2-ones par voie radicalaire 183

I. Synthèse de pipéridin-2-ones substituées en position 5.....	185
I.1. Oxydation et réduction de cycles	185
I.1.a. Oxydation de pipéridines	185
I.1.b. Réductions.....	186
I.2. Formation de liaisons N-C intramoléculaire.....	188
I.2.a. Lactamisation de δ -amino carboxylates	188
I.2.b. Formation de l'amide suivie d'une cyclisation.....	190
I.2.c. Réarrangement de cycles.....	191
I.2.d. Réactions de Diels-Alder	193
I.2.e. Addition de Michael/cyclisation	194
I.3. Formation de liaisons C-C intramoléculaire	195
I.3.a. Réaction de Diels-Alder	195
I.3.b. Métathèse cyclisante	196
I.4. Procédés intermoléculaires	197
I.4.a. Réaction de Diels-Alder	197
I.4.b. Réactions multicomposants	198

II. Synthèse de 5-arylpipéridin-2-ones par voie radicalaire	199
II.1. Cyclisation sur l'aromatique.....	199
II.2. Approche envisagée.....	200
II.3. Préparation de 5-(2-aminoaryl)-pipéridin-2-ones.....	201
II.3.a. Absence de protection.....	201
II.3.b. Réactions avec l'aniline protégée	203
II.3.c. Composés ne nécessitant pas de protection	208
II.4. Préparation de 5-(2-hydroxyaryl)-pipéridin-2-ones	210
II.5. Vers une préparation d'indoles substitués en position 3	214
II.5.a. Approche envisagée	214
II.5.b. Préparation du bicyclic	215
II.5.c. Synthèse d'un dérivé d'indole	216
III. Conclusion.....	216
Conclusion générale	219
Partie expérimentale	223
Chapitre IV : Allylations radicalaires basées sur des allyles sulfones substituées.....	238
Chapitre V : Additions radicalaires sur des époxydes vinyliques	264
Chapitre VI : Les alcools allyliques comme agents allylants radicalaires	278
Chapitre VII : Synthèse de 5-arylpipéridin-2-ones par voie radicalaire	320
Annexe 1	363

ABBREVIATIONS

Molécules chimiques

ACCN	1,1'-Azo- <i>bis</i> -cyclohexanecarbonitrile
AIBN	2,2'-Azo- <i>bis</i> -isobutyronitrile
COD	Cyclooctadiényle
DCM	Dichlorométhane
DEAD	Azodicarboxylate de diéthyle
DLP	Peroxyde de dilauroyle
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMPU	1,3-Diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(<i>1H</i>)-pyrimidone
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DTBP	Peroxyde de di- <i>tert</i> -butyle
HMPT (HMPA)	Hexaméthylphosphorotriamide
LDA	Diisopropylamidure de lithium
<i>m</i> -CPBA	Acide 3-chloroperbenzoïque
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butylate de lithium
PTOC	<i>N</i> -Hydroxypyridine-2-thione
pyr	Pyridine
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane

Groupements chimiques

Ac	Acétyle
Ar	Aryle
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyle
Cat	Catéchol
<i>c</i> -C ₅ H ₉	Cyclopentyle

Et	Ethyle
Me	Méthyle
Ms	Méthanesulfonyle
Ph	Phényle
Piv	Pivaloyle
<i>i</i> -Pr	Isopropyle
TMS	Triméthylsilyle
tolyl	<i>p</i> -Toluènesulfonyle

Divers

aq	Aqueux
CI	Impact chimique
Δ	Reflux
δ	Déplacement chimique
de	Excès diastéréomérique
dr	Rapport diastéréomérique
EI	Impact électronique
ee	Excès énantiomérique
éq	Equivalent
h ν	Irradiation photolumineuse
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
IR	Infrarouge
MS	Spectrométrie de masse
ν	Fréquence
NMR (RMN)	Résonance magnétique nucléaire
stœch	Stœchiométrie
substœch	Substœchiométrie
T.A.	Température ambiante
TLC (CCM)	Chromatographie sur couche mince

Unités

(m)bar	(Milli)bar
cm	Centimètre
°C	Degré Celsius

(m)g	(Milli)gramme
Hz	Hertz
(μ)(m)L	(Micro)(milli)litre
min	Minute
(m)mol	(Milli)mole
ppm	Partie par million

Introduction générale

Née à la fin du XIX^{ème} siècle, la chimie des radicaux a longtemps été limitée à des applications industrielles, comme l'halogénéation des alcanes ou les réactions de polymérisation. En revanche, elle a souvent été dénigrée dans le domaine de la chimie fine, étant jugée imprévisible et incontrôlable.

Depuis plus d'une vingtaine d'années, la chimie radicalaire connaît un succès grandissant. La désoxygénation de Barton et la réduction de dérivés halogénés par l'hydrure de tributylétain ont ouvert la voie à toute une classe de réactions permettant la modification sélective de groupes fonctionnels. Ses applications en synthèse organique sont devenues fréquentes, comme en témoignent les nombreuses synthèses totales comportant une étape clef radicalaire.

Depuis plusieurs années, une partie des recherches menées au laboratoire concerne les applications de la chimie radicalaire des xanthates. Ces composés donnent, en effet, des résultats remarquables dans le domaine des réactions d'additions intermoléculaires entre des radicaux carbonés et des oléfines non activées. En outre, elle évite l'utilisation de métaux toxiques qui sont souvent difficiles à éliminer.

C'est dans le cadre de ces recherches que s'inscrivent les travaux décrits dans ce manuscrit. De nouvelles applications en synthèse organique ont ainsi été développées, celles-ci ayant toutes en commun l'utilisation de xanthates comme source de radicaux.

Après avoir brièvement décrit les principales caractéristiques de la chimie radicalaire par propagation de chaîne (chapitre I), nous nous intéresserons plus particulièrement à la chimie radicalaire des xanthates, développée au laboratoire (chapitre II).

Les réactions d'allylation radicalaire représentent un véritable enjeu en synthèse organique (chapitre III), tant par leurs intérêts synthétiques que par leurs défis pour le chimiste organicien. Nous avons développé au cours de ces travaux trois méthodes d'allylation radicalaire. La première repose sur des allyles sulfones substituées, comblant ainsi les lacunes des allyles stannanes (chapitre IV). Les alcools allyliques ont aussi été utilisés comme agents allylants (chapitre V), ce qui, comme nous le verrons, représente un équivalent synthétique de la réaction de Wittig. Enfin, l'addition sur des époxydes vinyliques, utilisant le système triéthylborane/oxygène en tant qu'initiateur, permet de former facilement des alcools allyliques (chapitre VI).

Le dernier chapitre a été réalisé en collaboration avec trois des stagiaires que j'ai été amené à encadrer au cours de ma thèse. Xuan Xiao, Aurélie Josselin et Agnès Wilk ont ainsi participé à la synthèse de 5-arylpipéridin-2-ones par voie radicalaire (chapitre VII). Ce motif est un précurseur de pipéridines, qui sont au centre de nombreuses molécules bioactives.

Afin de faciliter la lecture, les molécules citées dans ces travaux sont numérotés comme suit :

- ✓ Les substrats décrits dans la littérature ou préparés par une tierce personne seront indiqués par ses initiales suivies d'un numéro. Par exemple, un produit préparé par Yann Laot sera noté **YL01**.
- ✓ Les composés synthétisés au cours de cette thèse seront numérotés **N.numéro**, où N est le chapitre où cette molécule apparaît pour la première fois. Par exemple, le douzième produit préparé par mes soins au chapitre VII, sera noté **VII-12**.
- ✓ Les intermédiaires réactionnels seront indiqués par des lettres majuscules. Cette numérotation sera réinitialisée au début de chaque chapitre.

Ces travaux ont fait l'objet de deux publications :

Charrier, Nicolas ; Gravestock, David ; Zard, Samir Z. Radical additions of xanthates to vinyl epoxides and related derivatives: A powerful tool for the modular creation of quaternary centers. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2006**, 45 (39), 6520-6523.

Charrier, Nicolas ; Quiclet-Sire, Béatrice ; Zard, Samir Z. Allylic alcohols as radical allylating agents. An overall olefination of aldehydes and ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (28), 8898-8899.

Charrier, Nicolas ; Zard, Samir Z. Radical allylation with α -branched allyl sulfones. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2008**, accepted.

Charrier, Nicolas ; Kindler, Bernhard ; Xiao, Xuan ; Zard, Samir Z. Radical preparation of 5-arylpiperidin-2-ones. *Org. Lett.* In preparation

Chapitre I

La chimie radicalaire par propagation de chaîne

La naissance de la chimie radicalaire est tout simplement fascinante et, une fois de plus en sciences, la pratique a précédé la théorie. C'est en 1900 que Moses Gomberg mit en évidence le premier radical : le radical triphénylméthyle.¹ Stagiaire post-doctoral chez Victor Meyer, il devait préparer l'hexaphényléthane par couplage de Wurtz du chlorure de triphénylméthane. Le produit obtenu avait bien le même nombre de carbones et d'hydrogènes mais possédait en plus deux atomes d'oxygène ! Après plusieurs expériences, il en arriva à la conclusion que le produit obtenu était issu de la réaction de deux radicaux triphénylméthyles sur l'oxygène triplet contenu dans l'air (les bouteilles d'argon ou d'azote n'existaient pas à l'époque). Gomberg est célèbre pour la conclusion de son article : « This work will be continued and I wish to reserve the field to myself. ».

L'importance de cette découverte a été immédiatement mesurée. Toutefois, ses applications n'ont été que très restreintes. Réputées incontrôlables et imprévisibles, la chimie radicalaire n'a, au début, trouvé que très peu d'échos en chimie fine. Il faudra attendre jusque dans les années 1930 pour que Kharasch rationalise la régiosélectivité de type anti-Markovnikov. Il proposa un mécanisme radicalaire pour l'addition de l'acide bromhydrique sur les alcènes.² Un embargo sur le latex, durant la seconde guerre mondiale, obligea les industriels à exploiter l'efficacité des méthodes radicalaires pour la synthèse de polymères de remplacement.³

Depuis une quarantaine d'années, la compréhension des paramètres propres aux réactions radicalaires a permis le développement d'outils extrêmement précieux. La chimie radicalaire complète de nos jours l'arsenal du chimiste organicien en proposant des alternatives ou bien même des réactions que les chimies ionique et organométallique ne peuvent pas faire. Le but de ce chapitre d'introduction n'est pas de présenter l'ensemble de la chimie radicalaire. Des ouvrages complets traitent les aspects aussi bien théoriques que synthétiques des radicaux et serviront de références pour les caractéristiques générales les concernant.⁴ Les paragraphes suivants s'intéresseront plus particulièrement à la chimie par propagation de chaîne. Cette introduction, bien que succincte, permettra de mettre en avant la valeur de la chimie radicalaire des xanthates développée au laboratoire depuis quelques années, et dont les principales caractéristiques seront exposées dans le chapitre suivant.

¹ Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757-771.

² Kharasch, M.S. ; Mayo, F.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 2468-2469.

³ *The Chemistry of Free Radicals*, Waters, W.A. ; Clarendon Press, Oxford, **1946**.

⁴ (a) *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Zard, S.Z. ; Oxford University Press, **2003**. (b) *Radicals in Organic Synthesis*, Eds. Renaud, P. ; Sibi, M.P. ; Wiley-VCH, **2001**, Vol. 1 et 2. (c) Curran D.P. dans *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4. ; Eds. Semmelhack, M.F. ; Trost B.M. ; Pergamon Press: Oxford, **1991**, pp. 715-830. (d) *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Giese, B. ; Pergamon Press: Oxford, **1986**.

I. Principes de la chimie radicalaire par propagation de chaîne

Une transformation mettant en jeu une réaction radicalaire suit les trois étapes suivantes : formation du radical sur le réactif, réalisation de la transformation désirée et, enfin, perte du caractère radicalaire. Si le radical obtenu après transformation transmet son caractère radicalaire à une nouvelle molécule de départ, on parle de réaction radicalaire par propagation de chaîne. Les trois étapes deviennent alors : amorçage, propagation, terminaison.

I.1. L'amorçage

Cette étape consiste à générer les radicaux par rupture homolytique d'une liaison faible par voie chimique, photochimique ou thermique. La plupart des molécules ne possédant pas ce type de liaison, il est nécessaire de recourir à une amorce externe. Celle-ci génère, d'une manière efficace, les premiers radicaux qui transfèrent leur caractère radicalaire au réactif.

Le choix de l'amorce et des conditions de réaction est crucial en chimie radicalaire. En effet, la combinaison initiateur/température permet ainsi de contrôler la vitesse à laquelle les radicaux sont produits et ainsi, leur concentration dans le milieu. Ce choix dépend du temps de demi-vie à la température du processus radicalaire et de la nature du radical libéré. Les amorceurs les plus couramment utilisés sont représentés dans le tableau 1.1.

Amorce	Formule	Temps de demi-vie (température)	Radicaux produits
Azobisisobutyronitrile (AIBN)		1h (85°C)	
Peroxyde de benzoyle (DBP)		1h (95°C)	
Peroxyde de lauroyle (DLP)		1h (85°C)	
Peroxyde de tert-butyle (DTBP)		1h (150°C)	
Peroxyde de cumyle (DCP)		1h (130°C)	

Triéthylborane	BEt_3	a)	Et^\bullet
----------------	----------------	----	---------------------

a) L'initiation se fait par voie chimique en présence d'oxygène, même à basse température.

Tableau 1.1 : Principaux initiateurs radicalaires

I.2. La propagation

Après formation du radical sur le réactif, celui-ci va subir une ou plusieurs transformations élémentaires (addition sur une liaison multiple, substitution homolytique, transfert d'hydrogène, fragmentation) pour former un nouveau radical (schéma 1.2). Ce dernier va, par la suite, soit propager directement la chaîne en réagissant avec une molécule de départ (cas de la méthode par transfert d'atome ou des esters de Barton, II.3 et II.2), soit réagir avec un agent extérieur pour former un nouveau radical qui lui, va propager la chaîne (cas de la méthode aux hydrures d'étain, paragraphe II.1).

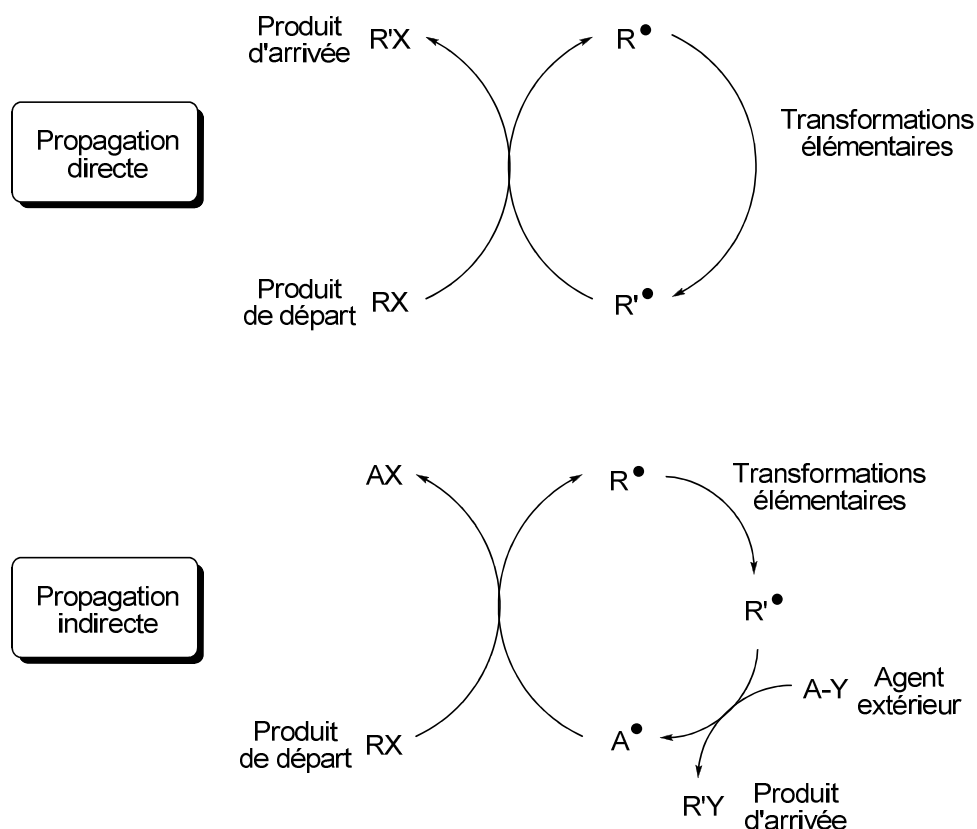


Schéma 1.2 : Deux modes de propagation

I.3. La terminaison

Il y a trois façons possibles de terminer une chaîne radicalaire : la combinaison, la dismutation et l'oxydoréduction (schéma 1.3). Les deux premiers processus, rapides et exothermiques, que nous ne souhaitons pas dans ce cas, peuvent être limités en maintenant une concentration en radicaux faible tout au long du processus radicalaire. Le radical peut

aussi être converti en son équivalent anionique ou cationique par un processus d'oxydoréduction.

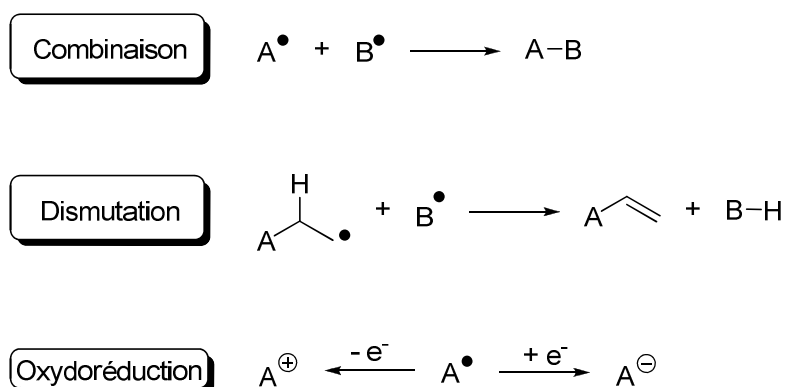


Schéma 1.3 : Terminaison

II. Méthodes de chimie radicalaire par propagation de chaîne

II.1. Méthode aux hydrures d'étain

L'hydrures de tributylétain est de loin le réactif le plus utilisé en chimie radicalaire. Outre son efficacité pour générer des radicaux dans un mécanisme de propagation de chaîne, il peut réagir avec un grand nombre de groupements : halogénures, sulfures, sélénures et nitrés. Il peut être utilisé pour réduire directement ces fonctions, mais il est possible de faire des transformations élémentaires : addition sur des liaisons multiples, réarrangement, cyclisation..., avant cette étape de réduction.

Le mécanisme général est représenté dans le schéma 1.4.

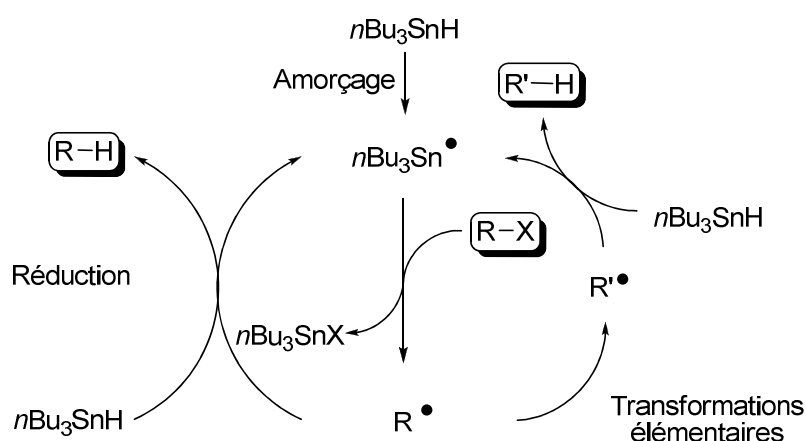


Schéma 1.4 : Mécanisme de propagation utilisant l'hydrures de tributylétain

Dans un premier temps, il y a formation du radical stannylé par abstraction de l'hydrogène de la liaison faible Sn-H par un radical issu de l'amorce. Le nouveau radical

$n\text{Bu}_3\text{Sn}\bullet$ réagit sur une molécule de réactif de départ, R-X, pour former l'espèce radicalaire correspondante R•. Celle-ci a deux voies d'évolutions possibles :

- elle peut être directement réduite par abstraction d'hydrogène sur l'hydrure de tributylétain pour former le produit R-H et un nouveau radical stannylé qui propage la chaîne radicalaire,
- elle peut aussi subir des transformations élémentaires (addition, cyclisation, réarrangement...) pour former un nouveau radical, R'•, qui est alors réduit par l'hydrure de tributylétain. Ceci conduit au produit R'-H et à un nouveau radical stannylé qui propage alors la chaîne radicalaire.

Afin de favoriser cette deuxième voie, il est important de maintenir une concentration en hydrure d'étain toujours faible dans le milieu. Ceci est réalisé en introduisant lentement l'hydrure tout au long de la réaction. Toutefois, dans le cas de transformations complexes et cinétiquement défavorisées, le processus de réduction prématurée peut devenir plus que compétitif. C'est le cas, en particulier, des additions intermoléculaires, les pièges oléfiniques devant être dans ce cas suffisamment activés et utilisés en large excès.

Cette méthode présente deux avantages majeurs. La grande affinité de l'étain pour les halogénures permet de générer des radicaux hauts en énergie, tels que des radicaux primaires, vinyliques ou aryliques. Sa compatibilité avec un grand nombre de fonctionnalités autorise l'accès à des molécules complexes et variées.

Toutefois, les dérivés d'étain sont toxiques et sont généralement difficiles à séparer du produit final par des méthodes classiques, ce qui rend leur utilisation à l'échelle industrielle limitée.

II.2. Méthode des esters thiohydroxamiques

La méthode utilisant des esters thiohydroxamiques a été mise au point par Barton.⁵ Ces esters sont obtenus par réaction du sel de sodium de la *N*-hydroxypyridine-2-thione sur un chlorure d'acyle. Ils sont très sensibles à la lumière, ce qui rend difficile leur purification. C'est pourquoi ils sont très souvent générés *in situ* et leur forte réactivité à la simple lumière visible permet d'initier les réactions dans des conditions très douces.

Le mécanisme, reporté dans le schéma 1.5, repose sur la rupture de la liaison faible N-O, la force motrice de la réaction étant l'aromatization du noyau pyridine. Le radical formé se décarboxyle alors, ce qui libère le radical R•. Celui-ci a deux voies d'évolutions possibles :

⁵ (a) Barton, D.H.R. ; Crich, D. ; Motherwell, W.B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 939-941. (b) Barton, D.H.R. ; Crich, D. ; Motherwell, W.B. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901-3924. (c) Barton, D.H.R. *Half a century of free radical chemistry*: Cambridge University Press, Cambridge, 1993, pp. 91-147.

- réagir sur la fonction thiocarbonyle d'une autre molécule d'ester de départ pour former le sulfure **A** et un nouveau radical carboxyle,
- subir plusieurs transformations élémentaires (addition, cyclisation,...) pour former un nouveau radical $R'\bullet$ qui s'additionne sur une molécule d'ester thiohydroxamique de départ pour former le sulfure **B** et un nouveau radical carboxyle qui, après perte de dioxyde de carbone, propage la chaîne radicalaire.

A nouveau, afin d'éviter la formation prématurée du produit **A**, le chlorure d'acyle est généralement versé lentement dans la solution contenant le sel d'hydroxypyridine. Travailler à basse température permet aussi de limiter ce phénomène.

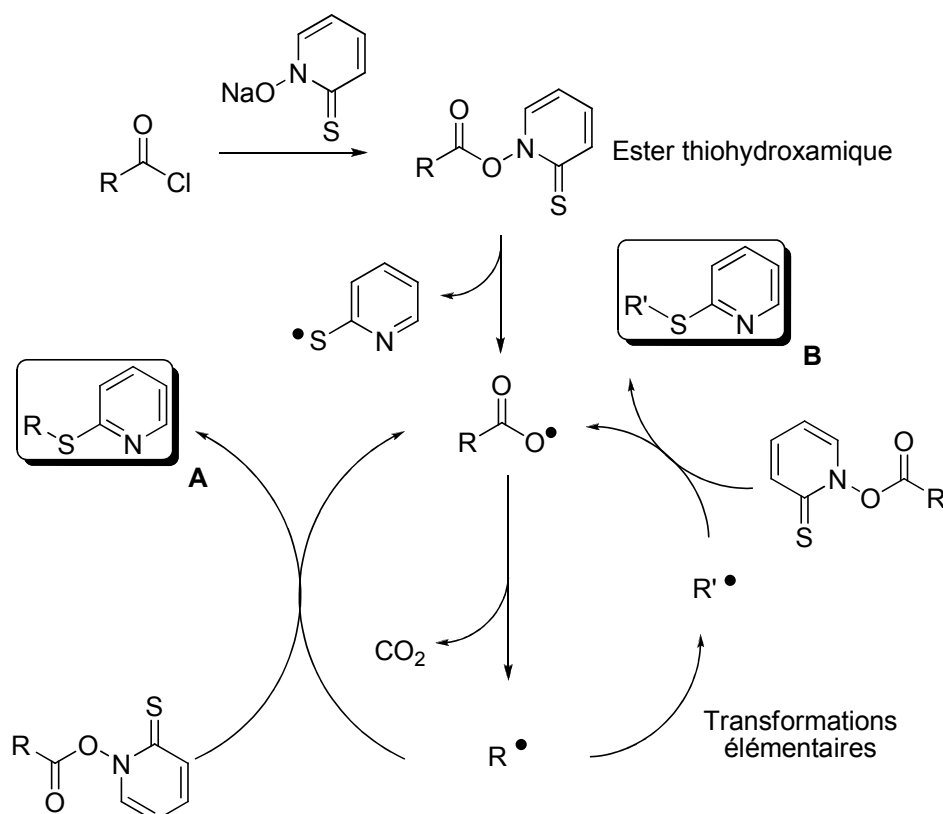


Schéma 1.5 : Mécanisme de propagation de chaîne utilisant les esters de Barton

Initialement développée pour effectuer des décarboxylations, les applications de cette réaction sont très nombreuses. Le radical généré peut, par exemple, être réduit par l'hydrure de tributylétain,⁶ capturer un halogénure par ajout d'un solvant chloré ou bromé⁷ ou être hydroxylé en présence de tris(triphénylthio)antimoine et d'oxygène⁸.

⁶ (a) Barton, D.H.R. ; Crich, D. ; Motherwell, W.B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 939-941. (b) Barton, D.H.R. ; Crich, D. ; Motherwell, W.B. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901-3924.

⁷ Barton, D.H.R. ; Crich, D. ; Motherwell, W.B. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901-3924.

⁸ (a) Barton, D.H.R. ; Bridon, A. ; Zard, S.Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1066-1068. (b) Barton, D.H.R. ; Bridon, A. ; Zard, S.Z. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2615-2626.

Theodorakis a récemment utilisé ce principe pour préparer la (-)-ilimaquinone (schéma 1.6).⁹ Le radical formé s'additionne, cette fois-ci, sur une molécule de quinone pour former la thiopyridine correspondante, la quinone utilisée en excès permet de réoxyder le système après addition.¹⁰ La thiopyridine est, finalement, remplacée par un méthoxy en réalisant une substitution par le méthylate de sodium.

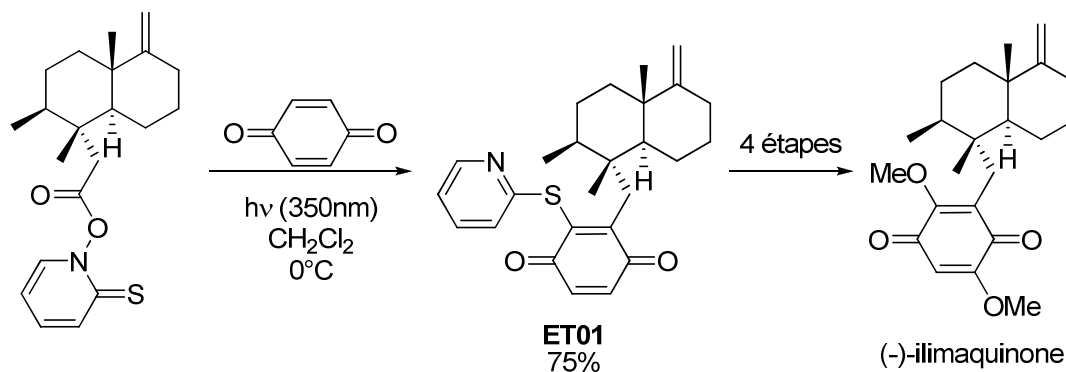


Schéma 1.6 : Etape radicalaire de la synthèse de la (-)-ilimaquinone par Theodorakis

II.3. Méthode par transfert d'atome

La méthode par transfert d'atome, aussi appelée addition de Kharasch, possède comme caractéristique de transférer un atome du réactif de départ sur le produit final. L'avantage de cette méthode est de ne pas perdre le degré d'oxydation au cours du processus radicalaire. Le produit peut ainsi être mis en en réaction, à son tour, dans une nouvelle séquence radicalaire ou subir de nouvelles transformations par chimie ionique. Le mécanisme est reporté dans le schéma 1.7.

⁹ Ling, T. ; Poupon, E. ; Rueden, E.J. ; Theodorakis, E.A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 819-822.

¹⁰ Barton, D.H.R. ; Bridon, D. ; Zard, S.Z. *Tetrahedron* **1987**, 43, 5307-5314.

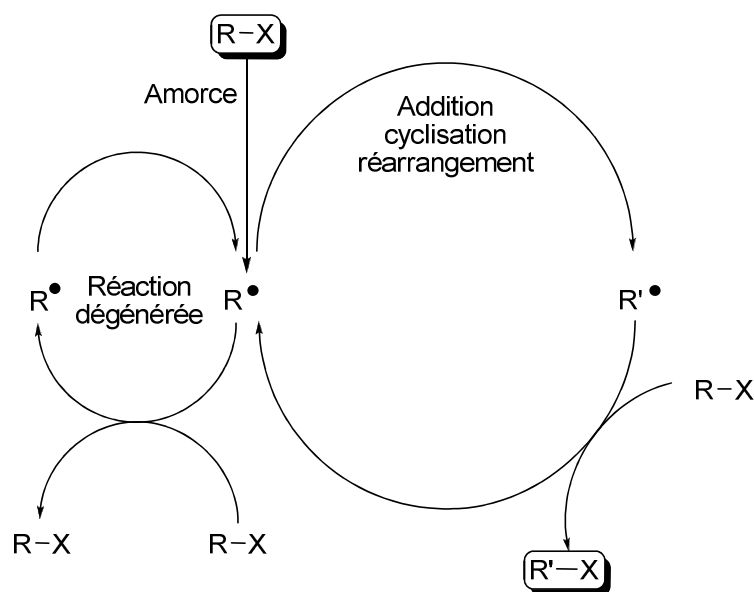


Schéma 1.7 : Mécanisme de la réaction par transfert d'atome

La méthode repose sur la dégénérescence de la réaction du radical $R\bullet$ sur son précurseur $R-X$. Ce processus, qui a lieu au niveau moléculaire, n'est pas observé au niveau macroscopique. En effet, les produits étant identiques aux réactifs de départ, le bilan de la transformation est nul. Cette réaction ne rentre pas en compétition avec la formation du radical $R'\bullet$, contrairement aux méthodes précédemment vues. Bien au contraire, cette dégénérescence a pour conséquence de rallonger la durée de vie du radical $R\bullet$, qui a ainsi le temps de réaliser les transformations radicalaires. Le nouveau radical formé arrache alors l'atome transférable du réactif de départ, ce qui a pour effet de générer le produit désiré et de propager la chaîne radicalaire.

L'efficacité du procédé est directement liée à la faiblesse de la liaison carbone-hétéroatome. Dans le cas des composés halogénés, qui sont les plus fréquemment utilisés, les dérivés iodés sont préférés aux bromés ou chlorés, qui sont moins réactifs. Le processus peut être tout aussi efficace avec des dérivés soufrés, séléniés ou encore tellurés. On parle alors de transfert de groupe puisque c'est tout un groupe qui est transféré du produit de départ sur le produit d'arrivée.

III. Conclusion

Au final, les deux premiers procédés radicalaires par propagation de chaîne laissent apparaître une limitation importante : un processus compétitif consommant le radical initial. Dans la méthode à l'hydrure d'étain, il y a possibilité de réduction prématurée de ce radical ;

dans celui des esters thiohydroxamiques, il y a risque de recombinaison directe avec le groupement thiopyridyle.

Lorsque la transformation radicalaire est cinétiquement favorisée, ce qui est, en général, le cas des cyclisations, cette réaction parallèle reste limitée. Par contre, elle devient prépondérante dans le cas de transformations plus complexes. C'est le cas des additions intermoléculaires, qui sont pourtant les plus intéressantes puisqu'elles permettent la formation de liaisons carbone-carbone de façon convergente et entre deux fragments pouvant être diversement fonctionnalisés.

L'addition de type Kharasch est une alternative très intéressante puisqu'elle ne présente pas ce processus compétitif, de par la dégénérescence du système. Toutefois, la nécessité d'employer des substrats fragiles afin de permettre la formation du radical initial peut être une limitation.

Nous verrons, au cours des chapitres suivants, que la chimie radicalaire par transfert de xanthate représente une très bonne alternative à ces différentes méthodes et permet de réaliser des réactions souvent considérées comme difficiles en chimie.

Chapitre II

La chimie radicalaire des xanthates

Les dithiocarbonates (schéma 2.1), plus communément appelés xanthates¹¹ (du grec *xanthos* signifiant jaune à cause de la couleur de leurs sels métalliques), ont été décrits pour la première fois par Zeise en 1822.¹²

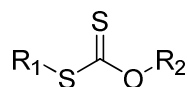


Schéma 2.1 : La fonction xanthate

Bien qu'ayant été découverts il y a presque deux siècles, leurs propriétés chimiques ont été relativement peu étudiées. Ceci peut paraître étonnant vu que ce groupement peut se prêter aussi bien à des réactions ioniques qu'à des réactions radicalaires.

La chimie ionique des xanthates est surtout connue pour la réaction d'élimination de Chugaev que nous évoquerons après un bref aperçu de la chimie des xanthates *S*-propargyliques. L'aspect radicalaire a davantage été étudié et nous verrons qu'un choix judicieux des groupements R_1 et R_2 permet de favoriser soit la fragmentation selon la liaison C-O (réaction de Barton-McCombie), soit la fragmentation selon la liaison C-S (chimie développée au laboratoire).

I. Quelques aspects de la chimie ionique des xanthates

I.1. Les xanthates *S*-propargyliques

Le réarrangement sigmatropique des xanthates *S*-propargyliques a été mis à profit par notre équipe pour élaborer une nouvelle approche à la formation d'esters, ainsi qu'une alternative à la réaction de Mitsunobu pour des alcools secondaires (schéma 2.2).¹³

Le xanthate d'allène **B**, provenant du réarrangement sigmatropique [3,3] du xanthate *S*-propargylique **A**, est en équilibre avec la bêtaïne **C**. En présence d'une source de proton GH, une réaction acido-basique permet la formation d'une paire d'ions **D**. L'atome d'oxygène étant activé sous forme d'un groupe partant, une substitution nucléophile de type $\text{S}_{\text{N}}2$ de l'anion G^- sur la molécule permet d'obtenir le produit d'estérification **E** où la configuration de l'alcool porté par R est inversée.

¹¹ Pour des revues sur le sujet : (a) Zard, S.Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 672-685. (b) Quiclet-Sire, B. ; Zard, S.Z. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1999**, 153-154, 137-154. (c) Zard, S.Z. in *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1 (Eds.: Renaud, P. ; Sibi, M.P.), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, pp. 90-108. (d) Quiclet-Sire, B. ; Zard, S.Z. *Top. Curr. Chem.* **2006**, 264, 201-236. (e) Quiclet-Sire, B. ; Zard, S.Z. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6002-6016. (f) Zard, S.Z. *Aust. J. Chem.* **2006**, 59, 663-668.

¹² (a) Zeise, Z.C. *J. Chem. Phys.* **1822**, 35, 173. (b) Zeise, Z.C. *J. Chem. Phys.* **1822**, 36, 1.

¹³ (a) Boivin, J. ; Tailhan, C. ; Zard, S.Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5874. (b) Boivin, J. ; Tailhan, C. ; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2763. (c) Fauré-Tromeur, M. *Thèse de doctorat* **1998**, Université Paris VI.

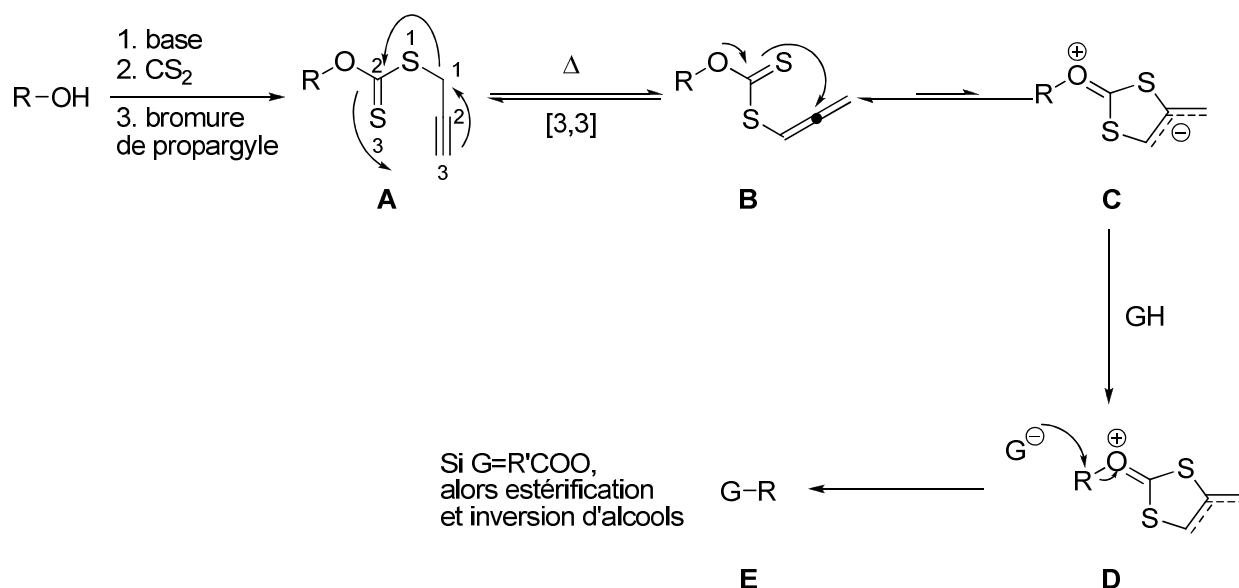


Schéma 2.2 : Réarrangement des xanthates S-propargyliques

I.2. Élimination de Chugaev

D'un point de vue ionique, la réaction la plus connue est l'élimination de Chugaev.¹⁴ La pyrolyse des xanthates possédant au moins un hydrogène en position β , conduit à la formation de l'oléfine avec la stéréochimie prédéfinie, selon un mécanisme de *syn*-élimination¹⁵ (schéma 2.3).

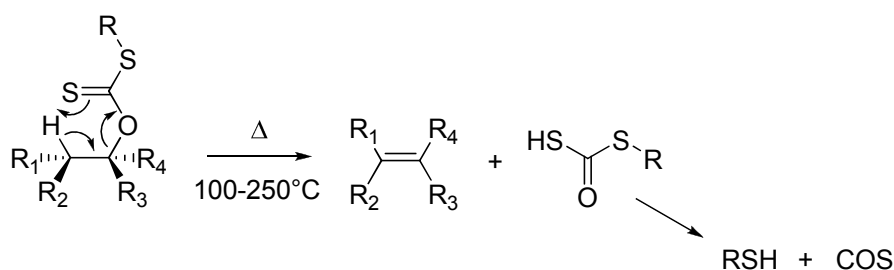


Schéma 2.3 : Mécanisme de l'élimination de Chugaev

II. Réaction de Barton-McCombie

La réduction d'une fonction alcool en alcane correspondant, est facile à mettre en œuvre dans le cas d'alcools primaires, qui sont facilement convertis en tosylates, mésylates ou autres, puis réduits, et dans le cas d'alcools secondaires où le processus de substitution nucléophile de type S_N2 est facile. Les alcools tertiaires peuvent être éliminés puis l'oléfine correspondante hydrogénée. Le cas des alcools secondaires où le processus de substitution

¹⁴ Nace, H. *Org. React.* **1962**, 12, 57-100.

¹⁵ Hückel, W. ; Tappe, W. ; Legutke, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1940**, 543, 191.

nucléophile de type S_N2 est difficile, soit par encombrement stérique, soit par une conformation non favorable, reste un problème. C'est le cas, par exemple, de la plupart des alcools secondaires présents dans les sucres.

Barton et McCombie ont développé une méthode radicalaire qui permet de remplacer un alcool secondaire par un atome d'hydrogène.¹⁶ Ce procédé permet même de réduire des alcools fortement encombrés, les réactions radicalaires étant peu sensibles à l'encombrement. De plus, les conditions utilisées sont douces et compatibles avec de nombreux groupements fonctionnels.

Elle s'effectue, dans un premier temps, par la préparation du xanthate correspondant (schéma 2.4). L'alcool est déprotonné, l'alcoolate correspondant réagit sur le disulfure de carbone, le xanthogénate formé est alors piégé par de l'iodure de méthane.

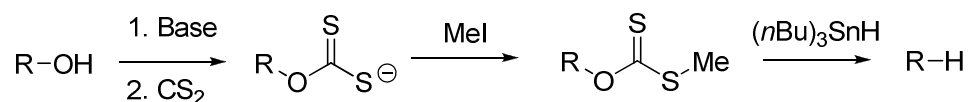


Schéma 2.4 : Principe de la réaction de Barton-McCombie

La réaction de réduction a lieu en chauffant le xanthate de S-méthyle en présence d'hydrure de tributylétain et d'une amorce radicalaire. Le processus radicalaire en chaîne (schéma 2.5) repose sur la forte affinité de l'étain pour le soufre.

¹⁶ Barton, D.H.R. ; McCombie S.W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585. Pour une revue, voir Hong, F.-T. ; Paquette, L.A. *Chemtracts* **1998**, 11, 67-72.

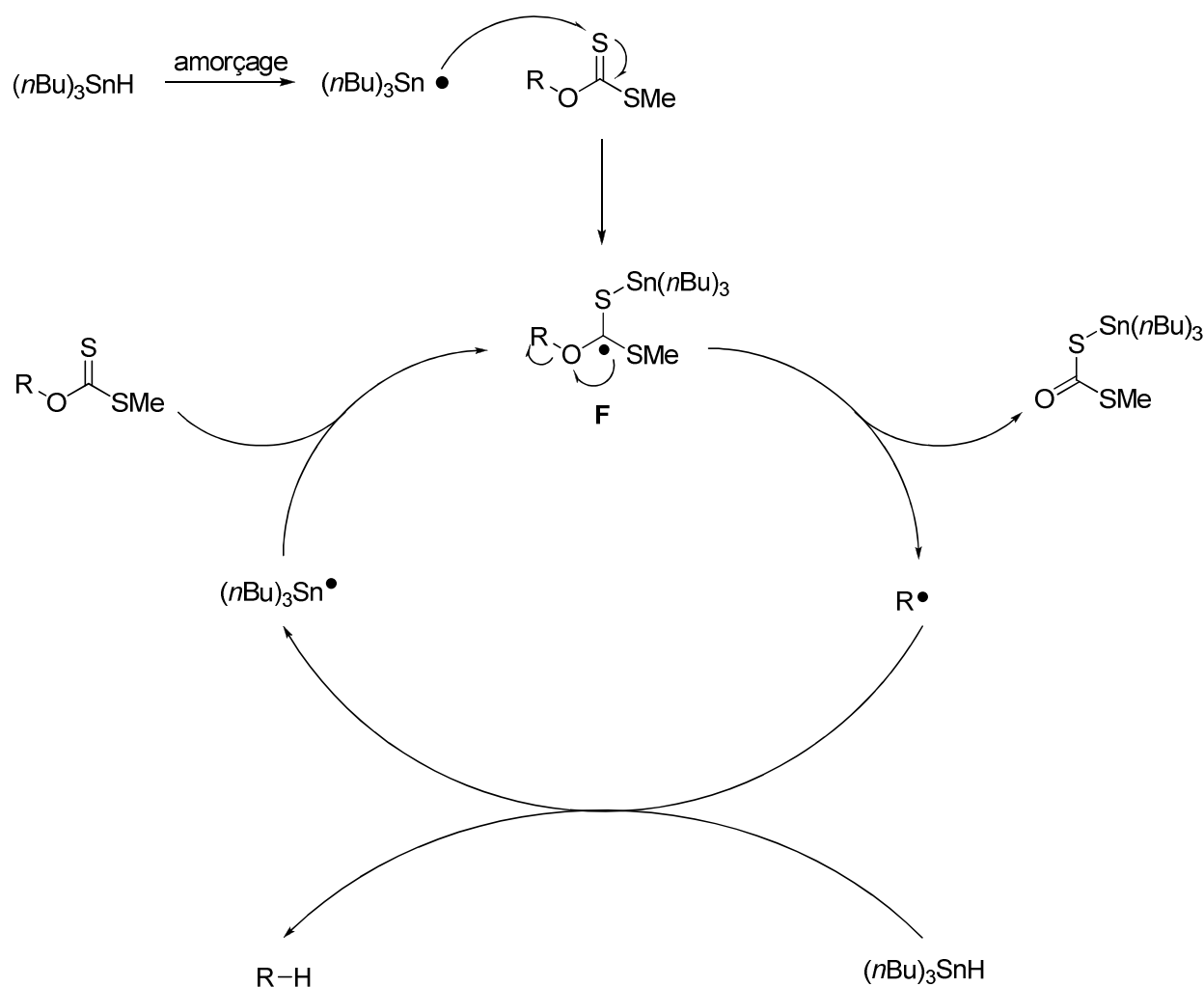


Schéma 2.5 : Mécanisme de la désoxygénation de Barton-McCombie

La liaison Sn-H étant faible, le radical provenant de la décomposition de l'amorce, généralement l'AIBN, réalise l'abstraction de l'atome d'hydrogène de l'hydrure de tributylétain. Le radical $n\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$ ainsi généré s'additionne sur la fonction thiocarbonyl du xanthate. Le radical tertiaire **F** formé peut alors évoluer de trois façons :

- Fragmenter au niveau de la liaison S-Sn pour régénérer les produits de départ,¹⁷
- Fragmenter au niveau la liaison S-Me, ce qui conduirait à la formation d'un radical primaire haut en énergie,
- Fragmenter au niveau de la liaison O-R pour générer un radical secondaire moins haut en énergie que le radical méthyle.

Par conséquent, la fragmentation a lieu au niveau de la liaison O-R et conduit à la formation du radical $\text{R}\cdot$. Ce dernier réalise l'abstraction d'un atome d'hydrogène de l'hydrure

¹⁷ Barton, D.H.R. ; Crich, D. ; Lobberding, A. ; Zard, S.Z. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2329-2338.

de tributylétain pour former le produit de désoxygénation et un nouveau radical $n\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$, qui propage la chaîne radicalaire.

Cette méthode reste généralement réservée aux alcools secondaires. En effet, les xanthates issus d'alcools tertiaires sont sensibles à l'élimination de Chugaev. Une alternative consiste à utiliser le système BEt_3/O_2 à basse température pour initier la réaction, comme nous le verrons dans le chapitre V. Le xanthate, précurseur radicalaire, peut aussi être remplacé par un oxalyle mixte d'ester thiohydroxamique (schéma 2.6).¹⁸

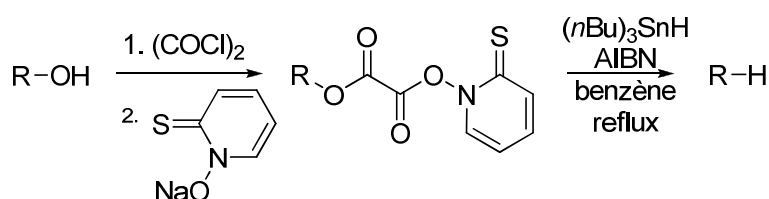


Schéma 2.6 : Extension de la désoxygénation de Barton-McCombie aux alcools tertiaires

Les xanthates sont des précurseurs moins efficaces pour la réaction de désoxygénation des alcools primaires à cause de la compétition avec la fragmentation selon la liaison C-S. Cette fragmentation réversible entraîne la formation du radical méthyle. Ce dernier est, certes, moins stable qu'un radical primaire mais la liaison C-S est plus faible que la liaison C-O. Une alternative est l'utilisation de thiocarbonylimidazolides (schéma 2.7).¹⁹

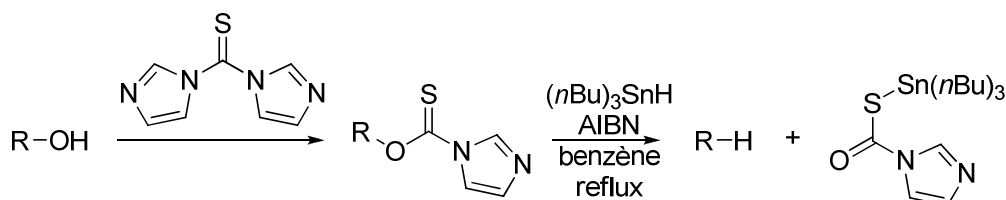


Schéma 2.7 : Extension de la désoxygénation de Barton-McCombie aux alcools primaires

La réaction de Barton-McCombie a été très largement utilisée et l'est encore souvent de nos jours. Nous pouvons citer, par exemple, son utilisation par le groupe de Luzzio²⁰ dans la synthèse du lactame de Kishi (schéma 2.8), un précurseur facilement modulable dans la synthèse d'alcaloïdes de type perhydrohistrionicotoxine (pHTX). Dans les dernières étapes de la synthèse, il était nécessaire d'enlever un des alcools secondaires. Ceci a été réalisé en réduisant **FL01** par l'hydrure de tributylétain.

¹⁸ Barton, D.H.R. ; Crich, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1603-1611.

¹⁹ Barton, D.H.R. ; Motherwell, W.B. ; Stange, A. *Synlett* **1981**, 743.

²⁰ Luzzio, F.A. ; Fitch, R.W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5485-5493.

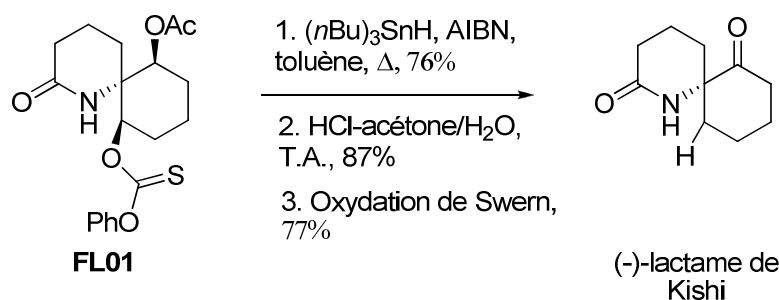


Schéma 2.8 : Préparation du (-)-lactame de Kishi

III. Principe de la chimie radicalaire par transfert de groupe

Contrairement à la réaction de Barton-McCombie qui s'appuie sur la fragmentation selon la liaison C-O, la chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe repose sur un choix approprié des groupements R_1 et R_2 qui favorise la rupture de la liaison C-S (schéma 2.9).

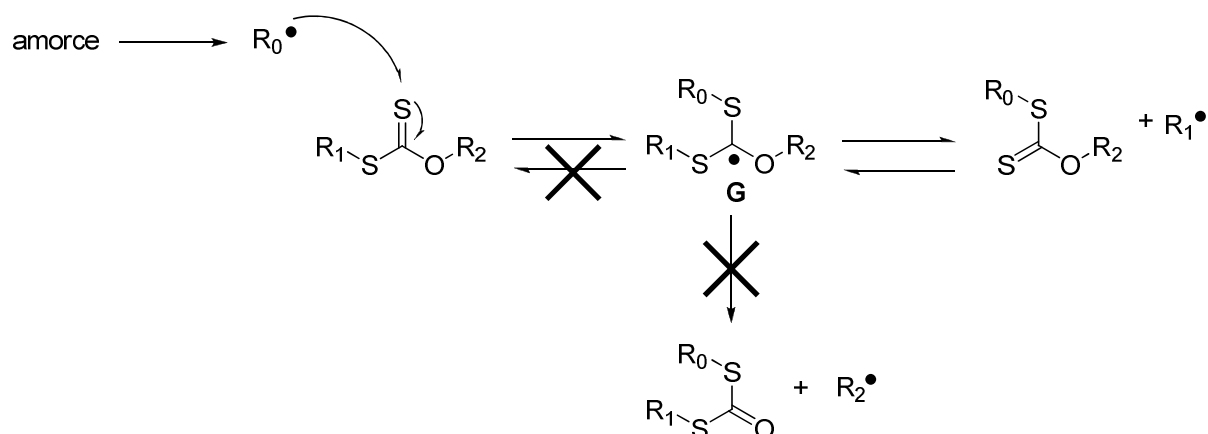


Schéma 2.9 : Principe de la rupture sélective de la liaison C-S

Le radical R_0^\bullet , issu de la décomposition de l'amorceur, peut s'ajouter sur le thiocarbonyle du xanthate, fonction très radicophile pour générer le radical tertiaire G . Ce dernier peut alors subir plusieurs voies d'évolution conduisant à la formation des radicaux R_0^\bullet , R_1^\bullet et R_2^\bullet . Nous voyons, ici, l'importance dans le choix des différents substituants afin de ne favoriser la formation que du radical R_1^\bullet :

- Pour éviter la régénération du radical R_0^\bullet , celui-ci doit être plus haut en énergie que le radical R_1^\bullet . Cette condition est remplie quand les radicaux R_0^\bullet sont de type primaire ou arylique. Le système évoluant vers la formation du radical le plus stable, l'addition du radical R_0^\bullet devient alors quasiment irréversible.

- La seconde fragmentation peut avoir lieu selon la liaison C-O, conduisant à la formation du radical $R_2\bullet$. Cette voie peut être considérée comme irréversible puisque l'addition d'un radical sur un carbonyle est très lente. Afin d'éviter cette voie d'évolution de **G**, R_2 doit être du type primaire ou arylique.
- Les deux premières conditions impliquent l'utilisation d'un groupement R_1 produisant un radical plus bas en énergie que $R_0\bullet$ et $R_2\bullet$. Si ces derniers sont de type primaire ou arylique, la fragmentation se fera selon la liaison C-S pour des radicaux alkyles $R_1\bullet$ de type secondaire, tertiaire ou primaire stabilisé.

Une fois la rupture de la liaison C-S effectuée, le radical $R_1\bullet$ a plusieurs voies d'évolution possibles (schéma 2.10):

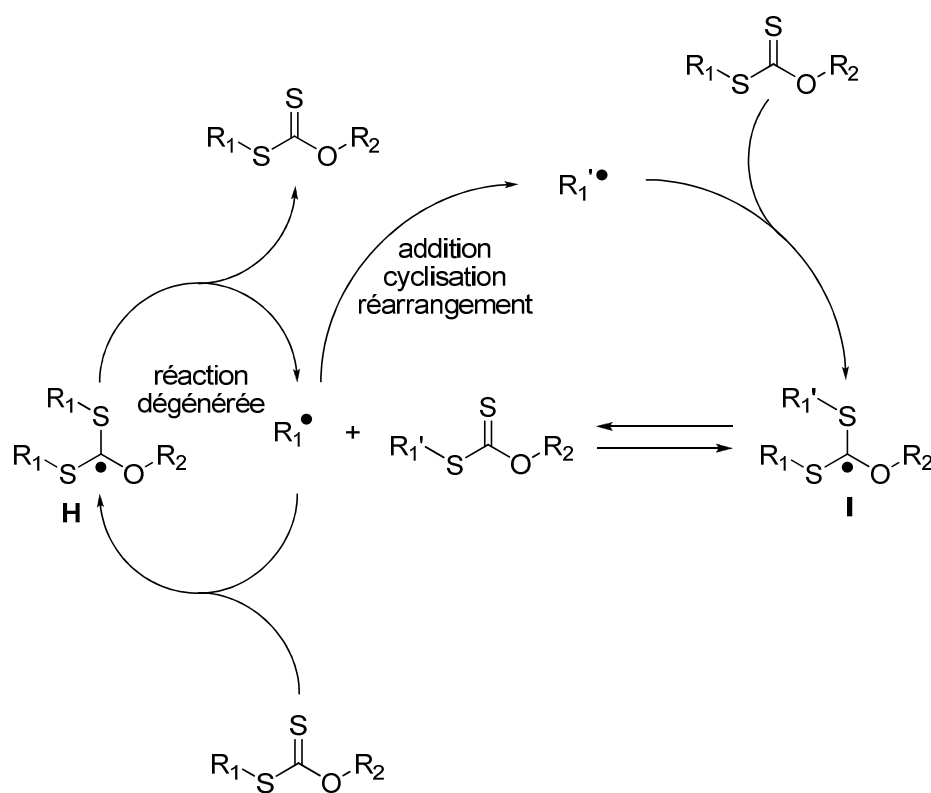


Schéma 2.10 : Mécanisme des réactions radicalaires en chaîne par transfert de xanthate

Il peut :

- S'ajouter sur une molécule de xanthate de départ pour former le radical tertiaire **H**, qui fragmente pour régénérer le radical $R_1\bullet$ et le xanthate de départ. Les produits de fragmentation étant identiques aux réactifs de départ, la réaction est dite dégénérée. Au niveau macroscopique, tout se passe comme si cette voie n'existait pas. Deux avantages se dégagent : un allongement de la durée de vie du radical dans le milieu et une non-compétition avec les réactions désirées,

- Subir une ou plusieurs transformations (addition, cyclisation, réarrangement) pour former le radical $R_1'\bullet$.

Le radical $R_1'\bullet$ s'additionne à son tour sur une molécule de xanthate de départ pour former le radical **I**. Celui-ci peut évoluer pour former soit le produit désiré et un radical $R_1\bullet$, soit régénérer le xanthate de départ et le radical $R_1'\bullet$. Afin que la chaîne radicalaire soit efficace, il est donc nécessaire que le radical $R_1\bullet$ soit plus stable que le radical $R_1'\bullet$. Cette condition remplie, on forme un nouveau xanthate et le radical $R_1\bullet$ qui propage la chaîne.

Globalement, la réaction revient à transférer la fonction xanthate du groupe R_1 sur R_1' obtenu après transformation radicalaire de ce même groupe R_1 (schéma 2.11).



Schéma 2.11 : Bilan de la réaction radicalaire par transfert de xanthate

Cette méthode présente de nombreux avantages d'un point de vue synthétique :

- Elle n'utilise pas de métaux lourds et toxiques. Les problèmes de toxicité et de purification souvent liés à l'utilisation de l'étain sont ainsi supprimés.
- Les xanthates de départ sont facilement accessibles (les méthodes permettant de les préparer seront exposées dans le paragraphe suivant).
- Elle est facile à mettre en œuvre puisqu'il s'agit de mettre les réactifs de départ au reflux du solvant sous atmosphère inerte, puis d'ajouter l'amorce radicalaire.
- L'absence de réactions de compétitions, par comparaison avec la méthode aux hydrures ou l'utilisation d'esters thiohydroxamiques, permet de travailler à des concentrations élevées (intérêts industriels).
- La dégénérescence du système permet de réaliser des réactions réputées difficiles, voire impossible par ces mêmes méthodes. Il est ainsi possible d'utiliser des accepteurs radicalaires non activés et de réaliser des cyclisations radicalaires peu évidentes (sur des aromatiques, par exemple).
- Le transfert de groupe permet l'obtention d'une fonction xanthate sur le produit d'arrivée, ce qui autorise de nouvelles transformations radicalaires. Il est également possible d'hydrolyser la fonction xanthate et de tirer ainsi profit de la richesse de la chimie du soufre.

- Ils sont plus réactifs que les chlorures et les bromures. La vitesse d'addition d'un radical sur le thiocarbonyle de la fonction xanthate est du même ordre que celle sur un iode.
- Ils sont plus stables thermiquement et photochimiquement que les iodés. Ces derniers sont aussi sensibles à des réactions ioniques parasites. Les xanthates en position anomérique des sucres ou même les xanthates d'acyle, sont facilement préparés, alors que leurs équivalents iodés sont extrêmement fragiles.
- Ils possèdent des caractéristiques physiques appréciables pour l'analyse de produits : ils sont visibles en ultraviolet. Le quadruplet de l'éthyle du xanthate résonne autour de 4.6 ppm en RMN du proton, et le triplet de l'éthyle autour de 1.5 ppm. Le carbone du thiocarbonyle résonne autour de 210 ppm en RMN du carbone. Ils possèdent deux bandes caractéristiques en infrarouge (vers 1230 et 1020 cm^{-1}).

IV. Préparation des xanthates

Comme cela a été souligné dans le paragraphe précédent, tous les xanthates ne peuvent pas être utilisés dans le cadre de la chimie par transfert de groupe. Leur structure nécessite la présence d'un groupe bien défini sur l'atome d'oxygène afin de favoriser la rupture de la liaison C-S. Dans la majorité des cas et pour des raisons pratiques (le sel de potassium du xanthogénate d'éthyle est commercial et bon marché), le groupement éthyle est utilisé mais n'importe quel autre groupement primaire peut être utilisé du moment qu'il n'interfère pas avec le processus radicalaire.

Il existe cinq principales méthodes de préparation des xanthates. Le choix de l'une ou l'autre des méthodes dépend de la nature du groupement porté par l'atome de soufre et de la disponibilité du précurseur.

IV.1. Par substitution nucléophile

La formation d'un xanthate par substitution nucléophile d'un groupe partant avec un sel de xanthogénate est de loin la méthode la plus utilisée. La raison principale vient du fait que le sel de potassium du xanthogénate d'éthyle est commercial et bon marché. De plus, les électrophiles pouvant se prêter à ce type de réaction sont nombreux. Les dérivés chlorés sont les plus couramment employés, mais n'importe quel groupe partant, tel les sulfonates,

peuvent être envisagés (Schéma 2.12²¹). Fabien Gagosz a préparé au laboratoire le xanthate **FG02** par déplacement de l'atome de chlore de **FG01**. **FG02** est un précurseur d' α -trifluorométhylamines.

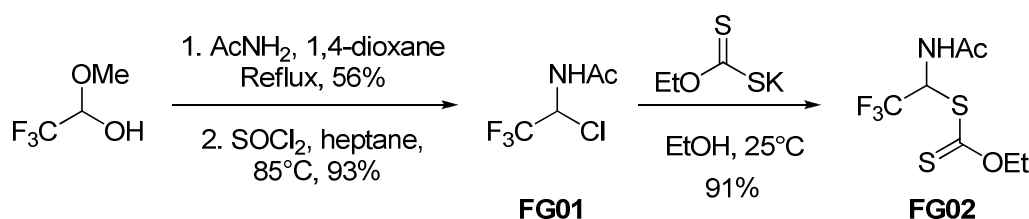


Schéma 2.12: Préparation d'un xanthate par substitution nucléophile, précurseur d' α -trifluorométhylamines

La préparation de xanthates primaires et secondaires est ainsi efficace. La réaction étant soumise aux contraintes habituelles de la substitution nucléophile, la synthèse de xanthates tertiaires n'est généralement pas possible par cette voie.

IV.2. Par réaction entre un composé diazo et un bis-xanthate²²

Les xanthates tertiaires, difficilement accessibles par substitution nucléophile d'un groupe partant avec un sel de xanthogénate, peuvent être préparés facilement par voie radicalaire à partir d'un composé diazo et d'une forme dimérique du groupement xanthate : le bis-xanthate **GB01** (schéma 2.13). Ce dernier est facilement obtenu par oxydation du sel de potassium du xanthogénate d'éthyle par l'iode, par exemple.

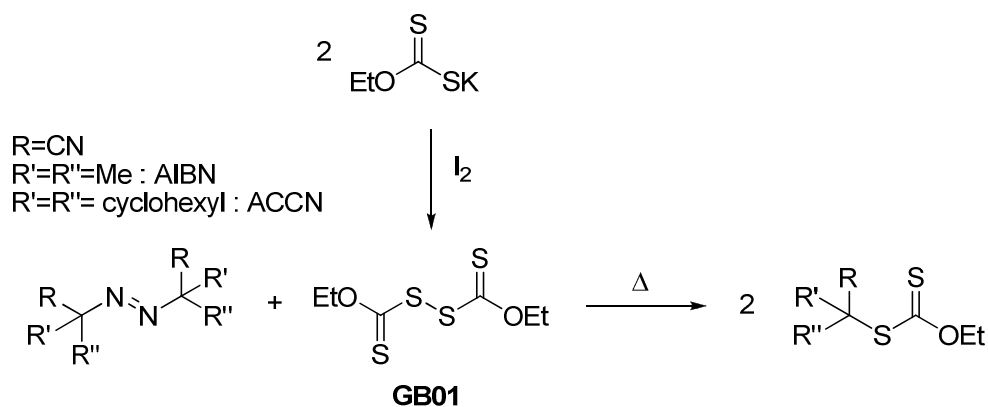


Schéma 2.13 : Formation d'un xanthate par réaction entre un composé diazo et le bis-xanthate

La réaction s'effectue soit par attaque d'un radical tertiaire issu de la décomposition thermique du composé diazo sur le bis-xanthate, soit par recombinaison de ce même radical

²¹ (a) Gagosz, F. ; Zard, S.Z. *Org. Lett.* **2003**, 2655-2657. (b) Gagosz, F. ; Zard, S.Z. *Org. Synth.* **2007**, Annual Vol. 84, 32.

²² (a) Bouhadir, G. ; Legrand, N. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 277-280. (b) Thang, S.H. ; Chong, Y.K. ; Mayadunne, R.T.A. ; Moad, G. ; Rizzardo, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2435-2438.

avec un radical xanthyle. Cette méthode, bien que facile à mettre en œuvre, est limitée par le nombre de composés diazo disponibles, l'AIBN et l'ACCN sont les plus fréquemment utilisés.

IV.3. Par réaction entre un carbanion et le bis-xanthate²³

Une autre méthode consiste à faire réagir un anion avec le bis-xanthate.

Cette méthode est illustrée par le schéma 2.14, où le xanthate de bis-phosphonate **FG03** est préparé.²⁴ Il s'additionne sur de nombreuses oléfines par addition radicalaire et permet l'accès à de nombreux bis-phosphonates géminaux.

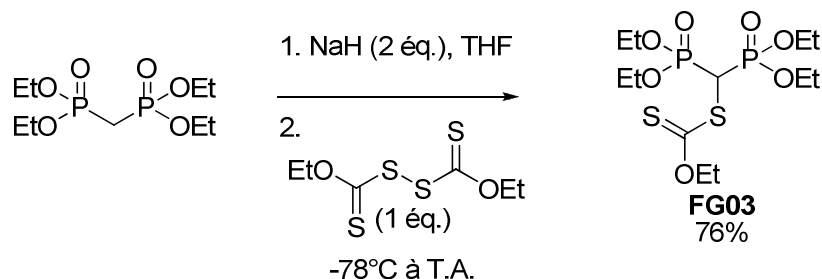


Schéma 2.14 : Préparation du xanthate de méthylène bis-phosphonate

Cette méthode présente un certain nombre de limitations. En dehors du problème de la régiosélectivité de la formation de l'anion (en particulier pour les cétones), la formation, dans le cas de carbanions primaires ou secondaires, d'un composé ayant subi l'introduction de deux groupes xanthates est souvent compétitive et parfois même majoritaire. En effet, l'hydrogène au pied de la fonction xanthate est plus acide que celui du composé de départ, ce qui conduit à la déprotonation du produit de monosubstitution par l'anion initialement formé. La formation du dianion dès le départ et l'introduction lente d'un équivalent de bis-xanthate, comme montré dans le schéma 2.14, permet de contourner cette difficulté et d'obtenir le produit monosubstitué avec un très bon rendement.

IV.4. Par réaction entre un accepteur de Michael et un sel de xanthogénate²⁵

Les additions 1,4 du sel de potassium du xanthogénate d'éthyle, fortement nucléophile, sur des accepteurs de Michael comme les systèmes α,β -insaturés (préparation de **TS01**, schéma 2.15), les acrylonitriles, les styrènes électroniquement déficients et les nitrés vinyliques, permettent d'accéder à de nombreux xanthates.

²³ (a) Maslak, V. ; Cekovic, Z. ; Saicic, R.N. *Synlett* **1998**, 1435-1437. (b) Tanaka, K. ; Tamura, N. ; Kaji, A. *Chem. Lett.* **1980**, 595.

²⁴ Gagosz, F. ; Zard, S.Z. *Synlett* **2003**, 387.

²⁵ Binot, G. ; Quiclet-Sire, B. ; Saleh, T. ; Zard, S.Z. *Synlett* **2003**, 382.

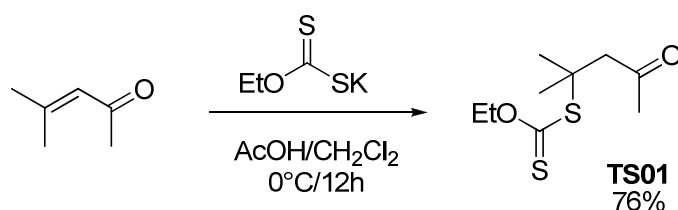


Schéma 2.15 : Addition du sel de xanthate sur l'oxyde de mésityle

Par cette méthode, l'accès à des xanthates tertiaires et, par conséquent à des molécules possédant un centre quaternaire après addition radicalaire, est rendu facile. Toutefois, les conditions acides nécessaires afin d'éviter la réaction de rétro-Michael (les sels de xanthogénates sont de bons groupements partants), représentent une limitation quant à la variété des substrats susceptibles de réagir sans dégradation.

IV.5. Par réaction entre un xanthate et un accepteur radicalaire

Enfin, la méthode la plus riche et sûrement la plus générale est l'addition radicalaire d'un xanthate sur une oléfine, le produit d'arrivée étant aussi un xanthate, comme nous l'avons vu auparavant (schéma 2.16).

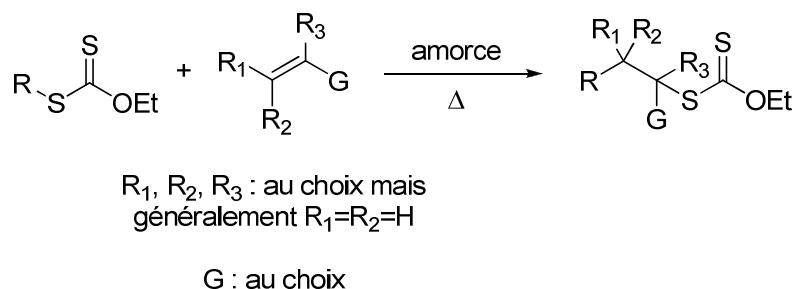


Schéma 2.16 : Formation d'un xanthate par addition radicalaire d'un xanthate sur une oléfine

La douceur des conditions opérationnelles, la compatibilité avec un grand nombre de fonctionnalités et la possibilité d'utiliser un grand nombre d'oléfines, non activées et diversement substituées, représentent les principales caractéristiques du procédé. L'accès à des xanthates possédant de nombreux groupes fonctionnels très différents est ainsi possible, à partir de xanthates préalablement synthétisés par une des méthodes.

V. Illustration du potentiel synthétique de la chimie radicalaire des xanthates

L'objectif de ce paragraphe n'est pas de faire un catalogue de l'ensemble des possibilités offertes par la chimie des xanthates, mais plutôt de souligner, à l'aide de quelques exemples représentatifs, les principales transformations radicalaires actuellement disponibles.

V.1. Variété de radicaux et d'oléfines pour les additions

L'addition sur les oléfines reste la réaction clef de la chimie radicalaire des xanthates. Les exemples sont nombreux. L'immense potentiel de cette méthode réside sur le très grand nombre de xanthates et d'oléfines disponibles ou accessibles. Toutes les combinaisons sont quasiment envisageables.

Le schéma 2.17 récapitule quelques exemples pour lesquels les radicaux sont rarement employés. Les xanthates précurseurs sont facilement préparés et stables. On peut, ainsi, introduire les motifs trifluorométhyles (xanthate **FB01**),²⁶ propargyles (xanthate **MPD01**)²⁷ et l'équivalent synthétique de radicaux méthyle ou formyle (**MDG01**)²⁸.

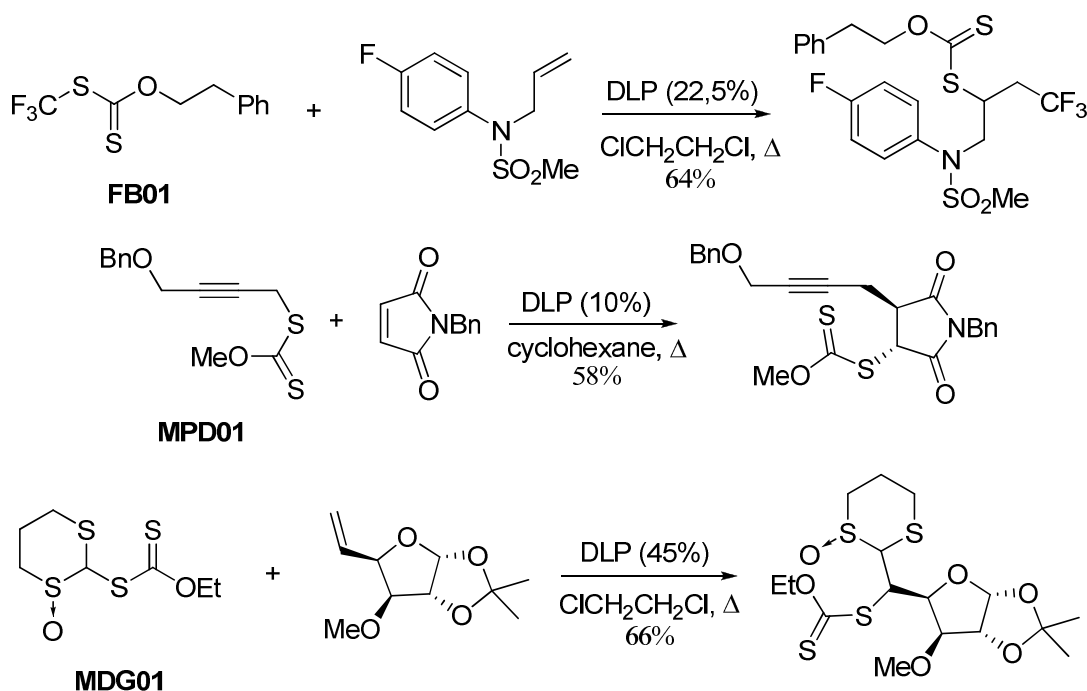


Schéma 2.17 : Exemples d'additions de radicaux difficiles à effectuer par d'autres moyens

²⁶ Bertrand, F. ; Pévere, V. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S.Z. *Org. Lett* **2001**, 3, 1069-1071.

²⁷ (a) Denieul, M-P. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5495. (b) Boivin, J. ; Tailhan, C. ; Zard, S.Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 113, 5874.

²⁸ De Greef, M. ; Zard, S.Z. *Tetrahedron* **2004**, 30, 7781-7791.

Le choix de l'accepteur radicalaire est, lui aussi, très étendu puisque il n'est pas nécessaire d'utiliser des oléfines activées. De plus, de très nombreuses fonctionnalités sont tolérées (schéma 2.18). Ainsi, des additions sur des oléfines tendues,²⁹ comportant une fonction boronate³⁰ ou même sur la pleuromutiline directement³¹ ont été réalisées avec de très bons rendements. Dans ce dernier cas, il est intéressant de noter qu'une librairie d'analogues peut être rapidement élaborée et pourrait être testée biologiquement.

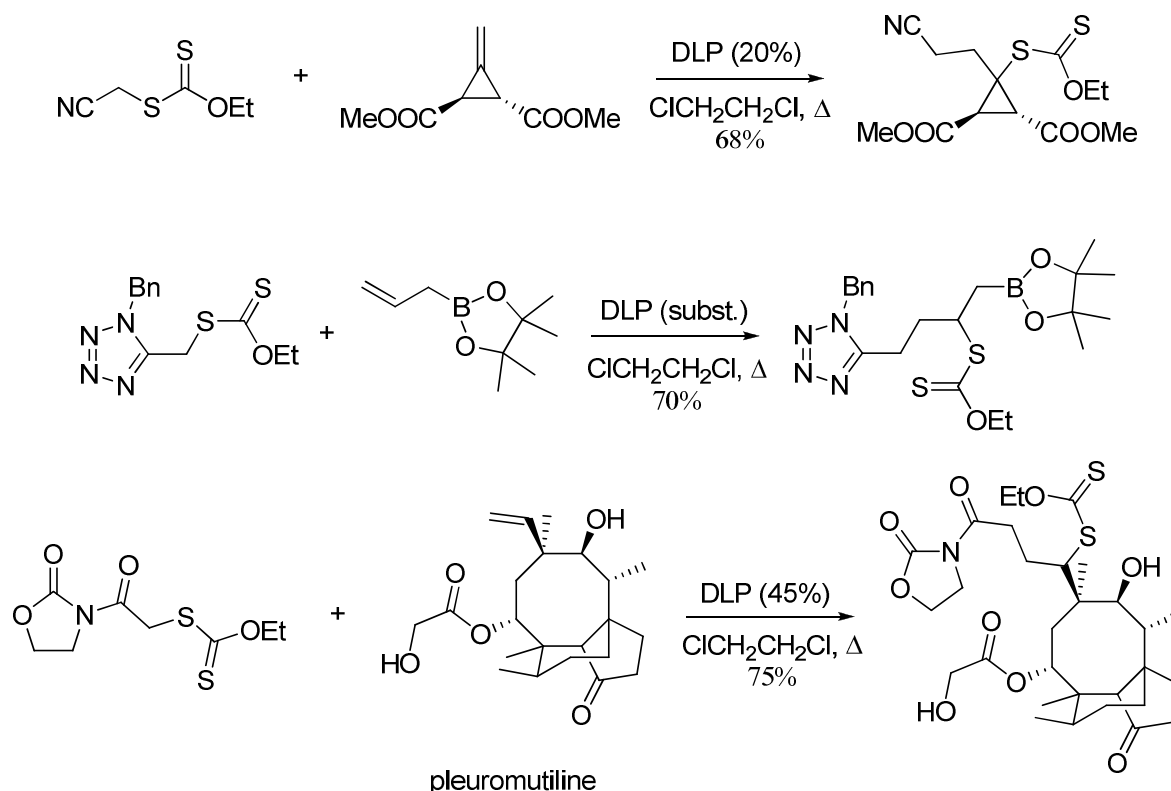


Schéma 2.18 : Additions radicalaires sur des oléfines originales

V.2. Cyclisations

Les xanthates sont aussi des précurseurs intéressants de cyclisations radicalaires (schéma 2.19). Les exemples réalisés au laboratoire sont nombreux et ont montré la viabilité de cette méthode pour l'accès aux cycles à quatre (xanthate précurseur **LB01**),³² cinq (xanthate précurseur **JA01**),³³ six³⁴ et sept³⁵ chaînons. Une étude sur la formation de cycles à huit

²⁹ Legrand, N. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9815-9818.

³⁰ Lopez-Ruiz, H. ; Zard, S.Z. *Chem. Commun.* **2001**, *24*, 2618-1619.

³¹ Bacqué, E. ; Pautrat, F. ; Zard, S.Z. *Chem. Commun.* **2002**, 2312-2313.

³² Boiteau, L. ; Boivin, J. ; Saunier, J-B. ; Zard, S.Z. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2087-2098.

³³ Axon, J. ; Boiteau, L. ; Boivin, J. ; Forbes, J. E. ; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1719.

³⁴ Forbes, J.E. ; Tailhan, C. ; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2565.

³⁵ Axon, J. ; Boiteau, L. ; Boivin, J. ; Forbes, J. E. ; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1719.

chaînon a aussi été réalisée par Speckamp et a validée cette approche.³⁶ Le xanthate **WS01** a, d'ailleurs, été mis à profit pour synthétiser le squelette de la pleuromutiline.³⁷

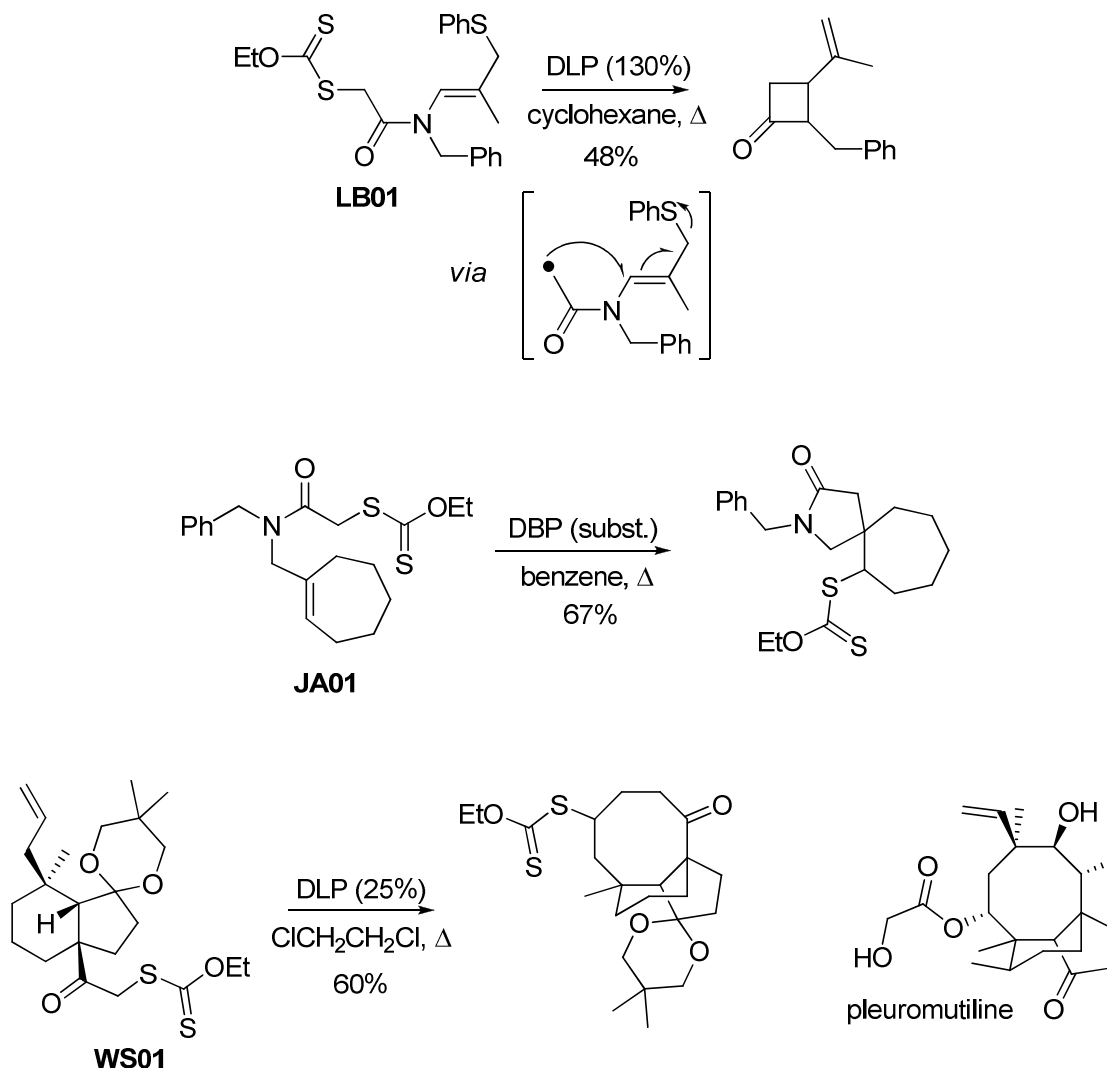


Schéma 2.19 : Quelques exemples de cyclisations radicalaires

V.3. Cyclisations sur des aromatiques

La méthode permet aussi d'envisager des cyclisations sur des noyaux aromatiques (schéma 2.20). Des travaux menés au laboratoire, ont montré qu'il était ainsi possible de construire des cycles à cinq (**CM01**),³⁸ six (**AL01**)³⁹ et sept (**TK01**)⁴⁰ chaînon. On peut ainsi préparer d'une manière efficace et facile à mettre en œuvre des polycycles variés.

³⁶ Udding, J.H. ; Giesselink, J.P.M. ; Hiemstra, H. ; Speckamp, W.N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6671.

³⁷ Bacqué, E. ; Pautrat, F ; Zard, S.Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 325-328.

³⁸ Moutrille, C. ; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4631-4634.

³⁹ Liard, A. ; Saicic, R. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759-1762.

⁴⁰ Kaoudi, T. ; Quiclet-Sire, B. ; Seguin, S. ; Zard, S.Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 731-733.

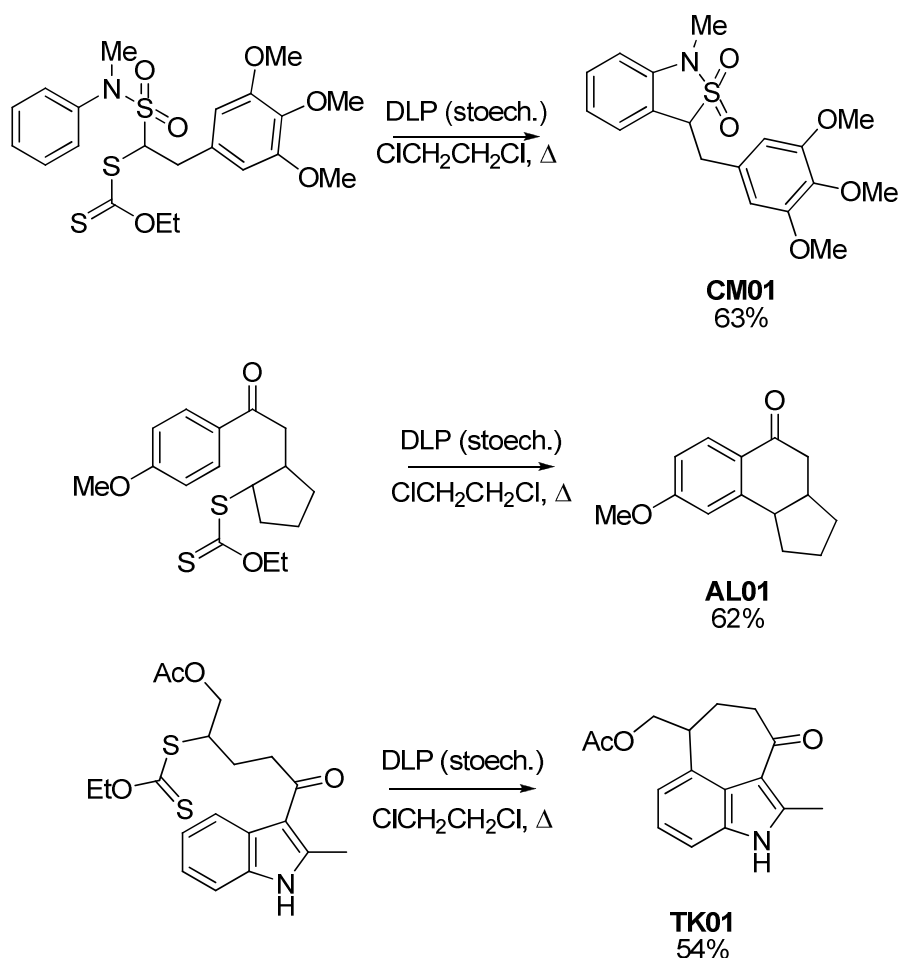


Schéma 2.20 : Exemples de cyclisation sur des cycles aromatiques

Pour ces réactions de cyclisation, il est nécessaire d'utiliser une quantité au moins stœchiométrique d'initiateur. En effet, celui-ci sert aussi d'oxydant lors de la réaromatisation. Le mécanisme sera vu plus en détail dans le chapitre VII.

Récemment, Myriem El Qacemi a mis en évidence un comportement surprenant, mais non moins intéressant, de la cyclisation sur les noyaux pyridines. Comme nous pouvons le constater sur le schéma 2.21, le groupement protecteur porté par l'azote oriente la cyclisation. En présence d'un groupement acétyle, la cyclisation se fait sur l'atome de carbone pour conduire à l'azaindoline **MEQ01**.⁴¹ Par contre, en présence d'un *tert*-butyloxycarbonyle, la cyclisation se fait sur l'azote de la pyridine. On obtient ainsi la pyridone correspondante **MEQ02**.⁴²

⁴¹ Bacqué, E. ; El Qacemi, M. ; Zard, S.Z. *Org. Lett.* **2004**, 3671-3674.

⁴² El Qacemi, M. ; Ricard, L. ; Zard, S.Z. *Chem. Commun.* **2006**, 4422-4424.

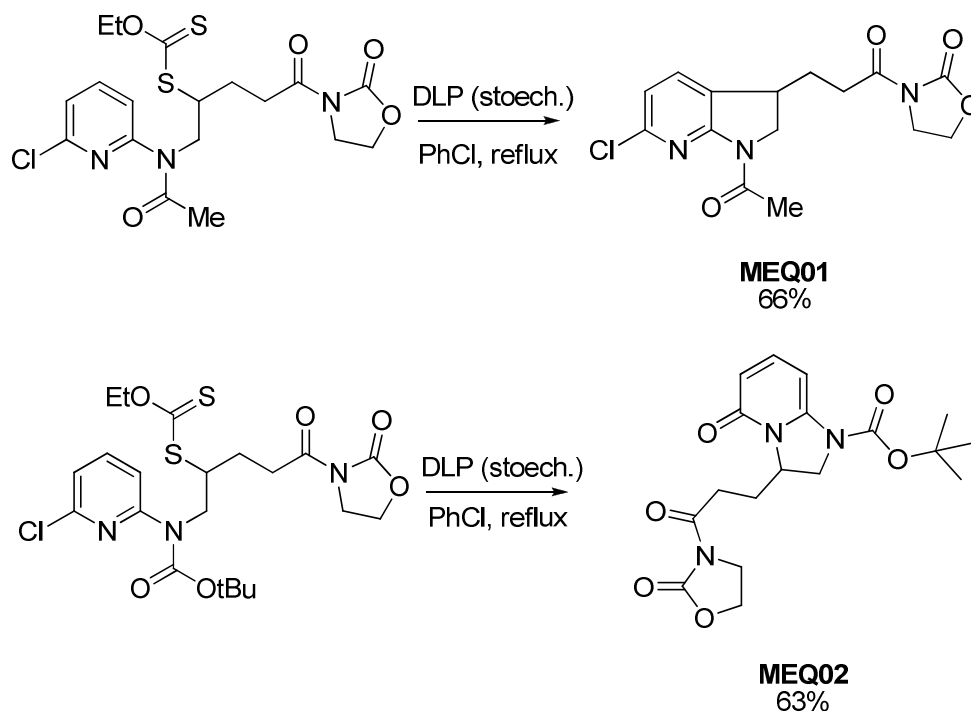


Schéma 2.21: Cyclisations sur le noyau pyridine

V.4. Le procédé MADIX

Les xanthates se sont avérés d'excellents candidats pour faire de la polymérisation par blocs (schéma 2.22). Ils sont à la base du procédé MADIX⁴³ (*MAcromolecular Design by Interchange of Xanthate*), issu d'une collaboration avec Rhodia, procédé qui est utilisé, aujourd'hui, à l'échelle industrielle.

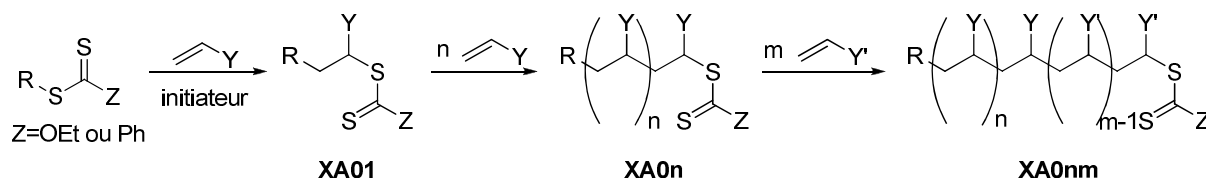


Schéma 2.22 : Principe du procédé MADIX

La différence de réactivité entre le radical issu du xanthate **XA01**, formé après la première addition, et les radicaux suivants, issus des xanthates **XA0n**, sont très proches. En utilisant une oléfine prône à polymériser, on obtient facilement le polymère xanthate **XA0n** avec une polydispersité proche de 1,0. Ce dernier est un polymère vivant et peut, à son tour, s'additionner sur un autre type d'oléfine pour obtenir un polymère par blocs **XA0nm**. D'autres oléfines peuvent, par la suite, être à nouveau greffées. Le groupement xanthate sur le polymère final peut être soit réduit, oxydé ou éliminé.

⁴³ Corpart, P. ; Charmot, D. ; Biadatti, D. ; Zard, S.Z. ; Michelet, D. *Int. Pat.* **WO9801478** 1998.

V.5. Applications en synthèse totale : des débuts très prometteurs

La chimie radicalaire des xanthates montre tout son potentiel dans la synthèse totale. L'application la plus récente est la synthèse totale de la fortucine⁴⁴ où l'étape-clé repose sur la génération d'un radical amidyle **AB02** à partir du xanthate **AB01**, qui réalise une double cyclisation pour former **AB03**, constitué du squelette tétracyclique de la fortucine (schéma 2.23).

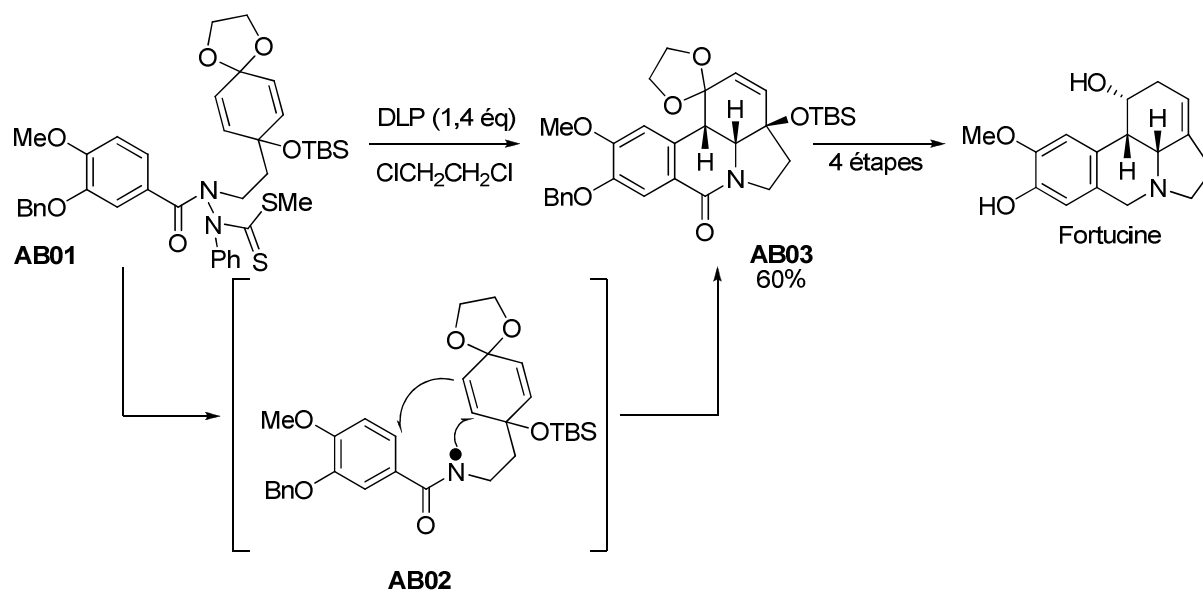


Schéma 2.23 : Etape-clé de la synthèse totale de la fortucine

Une autre application est la synthèse d'analogues de la colchicine (schéma 2.24).⁴⁵ La formation du tétracycle **SG04** repose sur trois additions radicalaires. L'approche décrite ici met en jeu l'addition inter puis intra-moléculaire du radical **SG01** sur l'oléfine **SG02**, puis une cyclisation sur l'aromatique du xanthate **SG03** qui permet de terminer la construction du tétracycle **SG04**, analogue de la molécule naturelle.

⁴⁴ Biéchy, A. ; Hachisu, S. ; Quiclet-Sire, B. ; Ricard, L. ; Zard, S.Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1436-1438.

⁴⁵ Guindeuil, S. « Etude de nouvelles réactions radicalaires. Application à la synthèse de systèmes polycycliques. », thèse de doctorat **2006**, Ecole Polytechnique.

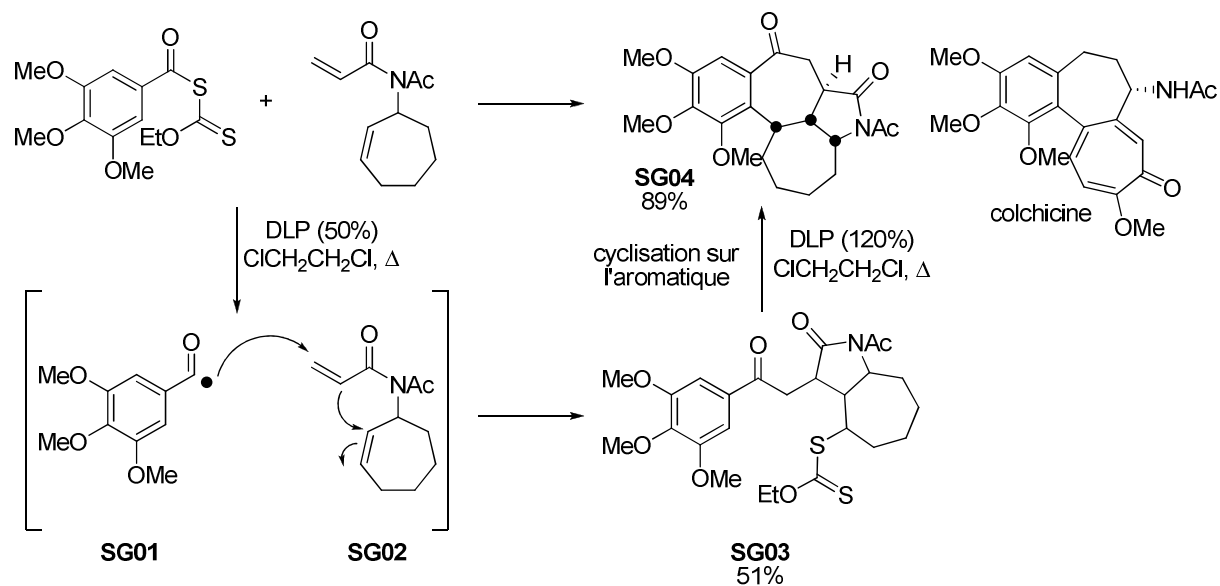


Schéma 2.24 : Formation d'un analogue de la colchicine

V.6. Transformation du groupement xanthate

V.6.a. Par voie ionique

Les possibilités offertes par la chimie du soufre sont nombreuses. Quelques unes ont été étudiées au laboratoire.

Le traitement d'un xanthate par l'éthylènediamine libère la fonction thiol (schéma 2.25, transformation **LM01** en **LM02**). Cette réaction a trouvé de nombreuses applications à partir des 1,4-cétoxanthates **LM01**. En effet, le thiol **LM02** cyclise en milieu acide pour former le dihydrothiophène **LM03**. L'oxydation de celui-ci en sulfolène, puis l'extrusion de dioxyde de soufre après isomérisation, permet la synthèse de diènes fonctionnalisés **LM04**.⁴⁶ De même, la transformation du thiol **LM02** en sulfoxyde **PB01** et le réarrangement de celui-ci, dans les conditions de Pummerer, permet de préparer divers dihydrofuranes **PB02**.⁴⁷

⁴⁶ Lusinchi, M. ; Stanbury, T. ; Zard, S.Z. *Chem. Commun.* **2002**, 1532-1533.

⁴⁷ Boutillier Peter, *Thèse de doctorat*, **2001**, Ecole polytechnique.

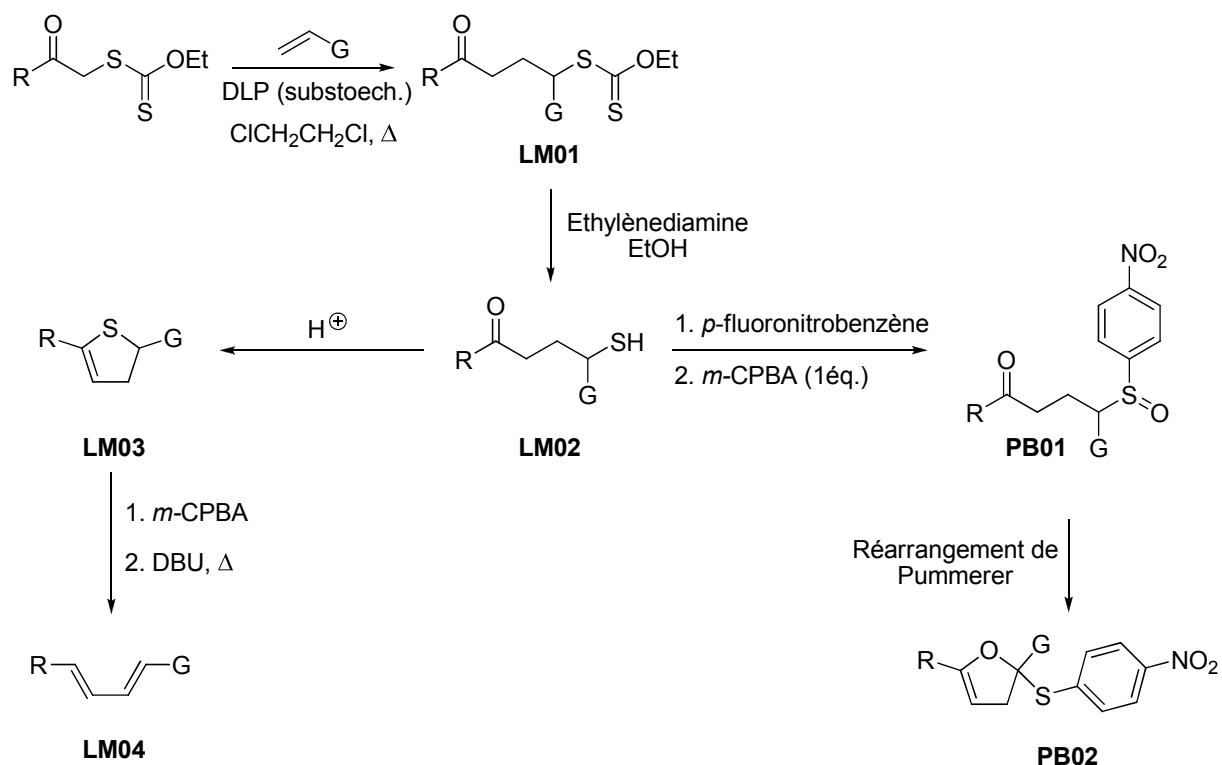


Schéma 2.25 : Aminolyse du xanthate et quelques exemples de chimie élaborée à partir du thiol **LM02**

En choisissant d'une manière convenable les substituants du noyau aromatique, il est possible d'avoir accès rapidement à des structures complexes, telles que les thiéno[2,3,b]benzothiopyranes **PB05** (schéma 2.26).⁴⁸ On utilise, ici, les propriétés électrophiles du groupement thiocarbonyle. En effet, sous l'action d'une base, la fonction énolate de **PB03** attaque le thiocarbonyle pour former le thiolate intermédiaire, qui substitue l'atome de fluor de l'aromatique, ce qui donne naissance au composé **PB04**. Après élimination d'éthanol, le thiéno[2,3,b]benzothiopyranes **PB05** est obtenu.

⁴⁸ Boivin, J. ; Boutillier, P. ; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 2529.

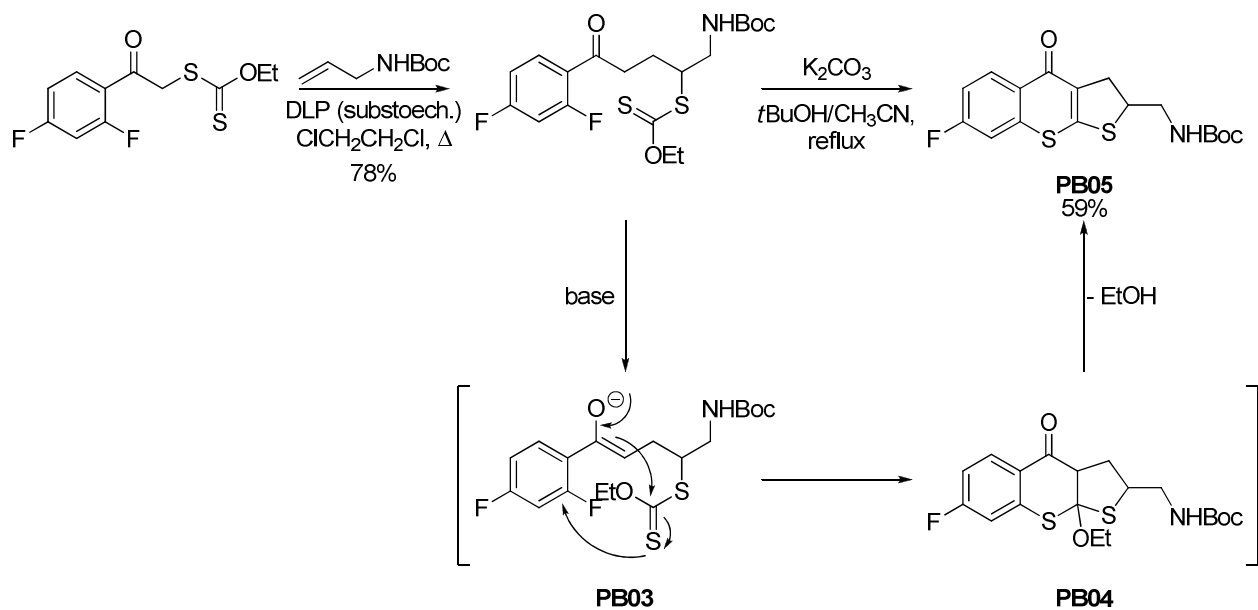


Schéma 2.26 : Synthèse d'un thiéno[2,3,b]benzothiopyrane

Récemment, le groupement xanthate a été mis en réaction en présence de chlorure de titane (IV) pour former d'une manière efficace des [1,3]-dithiétanones **GSG01**. Cette fonction chimique a été très peu étudiée. Toutefois, il a été montré qu'elle est un excellent précurseur de pyrroles (schéma 2.27) **GSG02**.⁴⁹

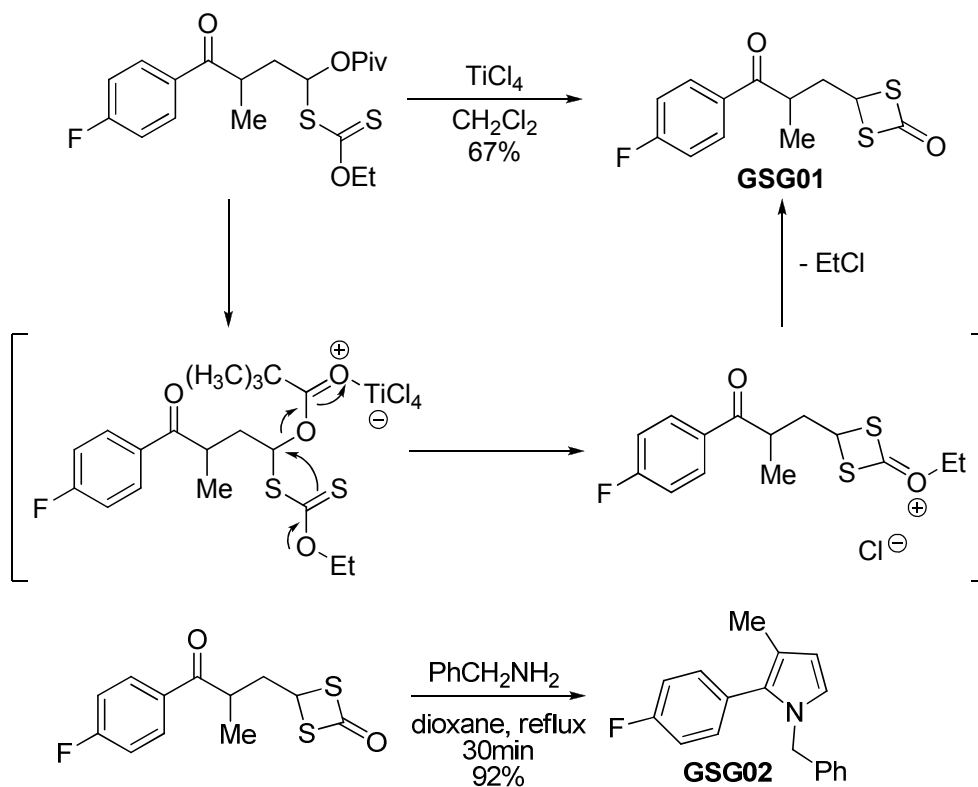


Schéma 2.27 : Synthèse d'une [1,3]dithiétanone et d'un pyrrole

⁴⁹ Quiclet-Sire, B.S. ; Sanchez-Gimenez, G. ; Zard, S.Z. *Chem. Comm.* **2003**, 1408-1409.

V.6.b. Par voie radicalaire

Comme nous l'avons vu, à la fin de la réaction radicalaire, nous obtenons un nouveau xanthate. Ce groupe peut être utilisée pour faire de nouvelles réactions inter- ou intramoléculaires impliquant des radicaux. Toutefois, la présence du dithiocarbonate sur le produit final peut être gênante.

On peut dégager trois procédures essentielles pour transformer le groupement xanthate par voie radicalaire : les réactions d'allylation et de vinylation, la réduction de la fonction et son remplacement par d'autres atomes ou groupe d'atomes.

Les réactions d'allylation et de vinylation, les plus intéressantes d'un point de vue synthétique, seront développées au chapitre III.

Une méthode de réduction qui n'utilise pas d'hydrures métalliques a été développée au laboratoire.⁵⁰ Le radical issu du xanthate vient arracher l'hydrogène tertiaire de l'isopropanol utilisé comme solvant (schéma 2.28). Cette méthode nécessite, à nouveau, une quantité stœchiométrique d'initiateur, la réaction n'étant pas en chaîne. Les méthodes de réduction utilisant l'hydrure de tributylétain ou encore le *tris*-triméthylsilylsilane sont aussi efficaces pour réaliser cette transformation.

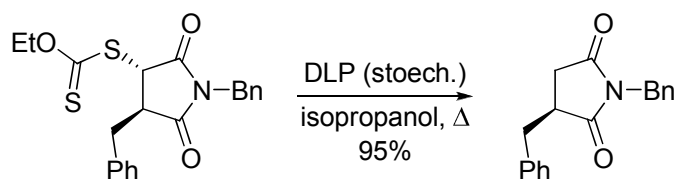


Schéma 2.28 : Réduction d'un xanthate sans utilisation d'hydrure métallique

Le 2-bromo-2-méthylpropanoate d'éthyle a été utilisé comme source de brome pour remplacer le xanthate par cet atome (schéma 2.29).⁵¹ La méthode utilise une quantité stœchiométrique de peroxyde, le radical issu de l'arrachement du brome est trop stable pour pouvoir propager la chaîne radicalaire.

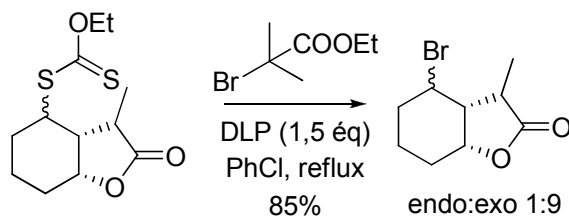


Schéma 2.29 : Remplacement du xanthate par un atome de brome

⁵⁰ Liard, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5877-5880.

⁵¹ Barbier, F. ; Pautrat, F. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S.Z. *Synlett* **2002**, 811.

Une méthode permettant de remplacer la fonction xanthate par un azoture, a été développée par Renaud. Elle repose sur l'utilisation de l'azoture d'éthylsulfone (schéma 2.30).⁵²

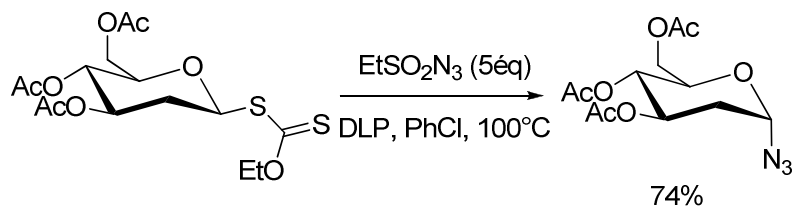
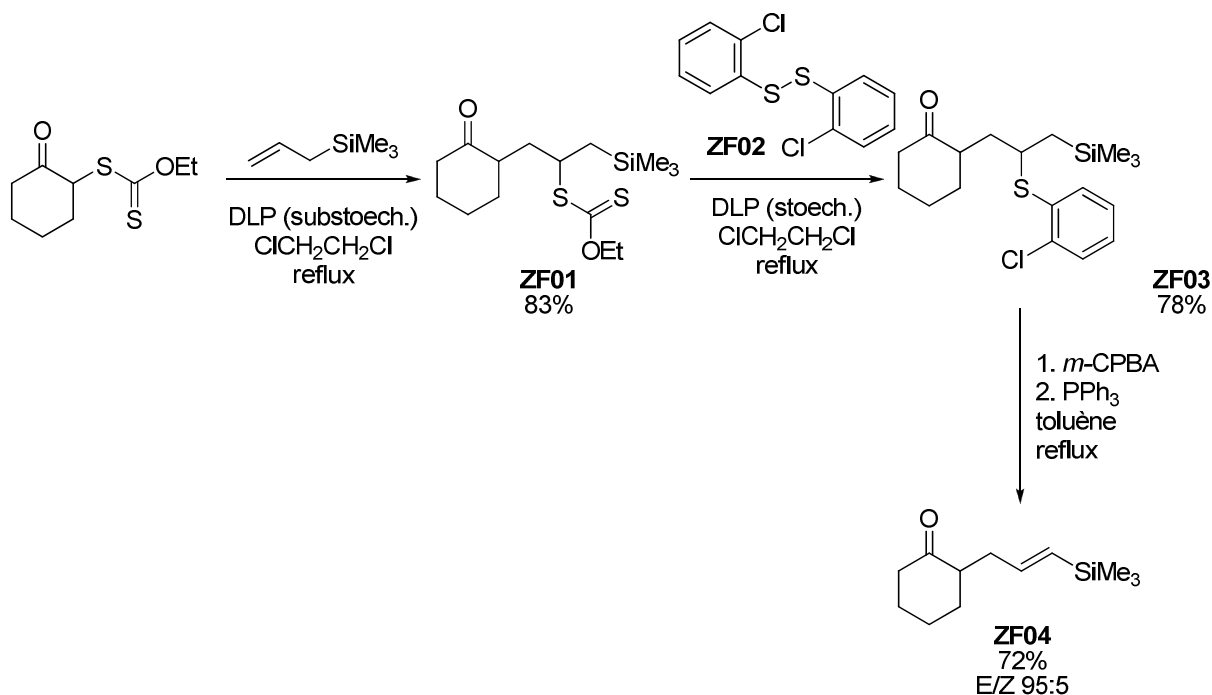


Schéma 2.30 : Remplacement du xanthate par une fonction azoture

Finalement, nous avons développé au laboratoire un protocole reposant sur l'utilisation de disulfures.⁵³ L'addition du radical issu du xanthate **ZF01** sur le disulfure **ZF02** permet de préparer le sulfure **ZF03**. Ce dernier peut, par exemple, être un précurseur du vinylsilane **ZF04**.



VI. Conclusion

La chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe s'avère être une méthode très efficace pour former de manière intra et intermoléculaire des liaisons carbone-carbone. Les quelques applications développées au cours de ces quelques pages, en montrent tout le potentiel synthétique.

⁵² Olivier, C. ; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6496-6497.

⁵³ Corbet, M. ; Ferjancic, Z. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S.Z. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3579-3582.

Dans les chapitres suivants, nous montrerons de nouvelles études basées sur cette chimie. Elles permettront de mieux apprécier le comportement des xanthates et les applications synthétiques que ces derniers offrent en chimie radicalaire.

Après avoir rappelé les principales méthodes d'allylation radicalaire, nous montrerons que les allylsulfones développées au laboratoire supportent la substitution en position 1 contrairement aux allylstannances largement utilisées. Cette méthode permet l'introduction facile d'arrangements « skipped ». Le système d'initiation triéthylborane/oxygène a, par la suite, permis de faire des additions radicalaires sur des époxydes vinyliques afin de former des alcools allyliques dans des conditions très douces. Cette méthode s'est avérée très efficace pour former des centres quaternaires.

La très grande diversité d'aldéhydes et de cétones disponibles nous a conduits à développer une méthode permettant d'obtenir un équivalent radicalaire de la réaction de Wittig. Cette méthode très puissante n'en est qu'à ses prémices.

Enfin, la chimie développée au laboratoire a été appliquée sur des dérivés d'anilines et a permis de former d'une manière efficace des 5-arylpipéridin-2-ones, qui ont un intérêt en chimie médicinale.

Chapitre III

Les allylations radicalaires

En 1971, Lewis et Winstein ont décrit la réaction entre le sulfure d' α,α -diméthylallylphényle **LW01** et le thiophénol en présence de peroxyde de *tert*-butyle.⁵⁴ Le produit obtenu est l'un de ses isomères, à savoir le sulfure de γ,γ -diméthylallylphényle **LW03** (schéma 3.1).

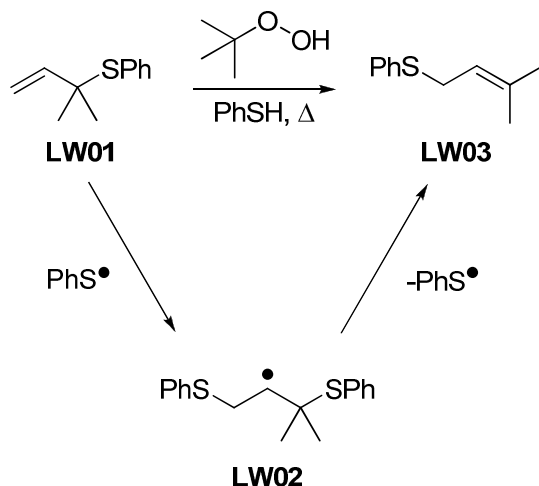


Schéma 3.1 : Premier exemple d'addition / fragmentation radicalaire

Le radical thiophénoxy s'additionne sur l'oléfine terminale pour générer le radical secondaire intermédiaire **LW02**. Ce dernier subit une β -scission avec perte d'un radical thiophénoxy pour former **LW03**. Le nouveau radical libéré propage la chaîne radicalaire. Ceci est le premier exemple de réaction radicalaire par fragmentation.

Depuis, ce principe de fragmentation a été utilisé pour effectuer des réactions d'allylation et de vinylation radicalaires de radicaux carbonés. Le principe général est décrit dans le schéma 3.2. La numérotation des positions de substitution des agents allylants est aussi indiquée dans ce schéma ; elle sera utilisée tout au long de ce manuscrit.

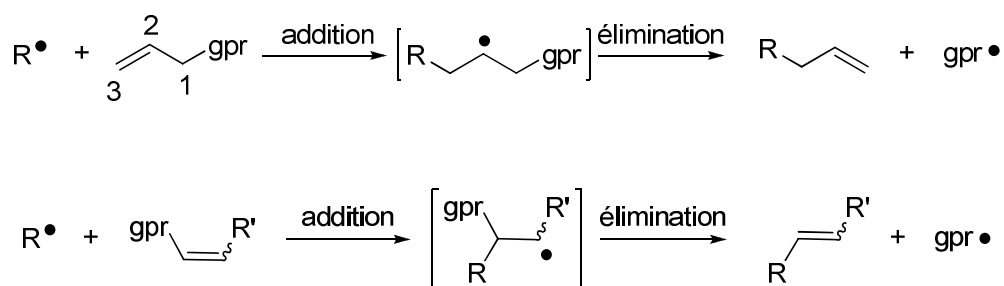


Schéma 3.2 : La réaction repose sur la β -scission

Le but de la bibliographie suivante n'est pas de montrer tous les exemples qui ont été publiés à ce jour, mais plutôt de laisser entrevoir les possibilités offertes par chaque méthode. De plus, elle se limitera à l'allylation de radicaux carbonés et ne prendra en compte que les

⁵⁴ Lewis, S.N. ; Miller, J.J. ; Winstein, S. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1478-1484.

réactions où les étapes d'addition et de fragmentation sont purement radicalaires. Enfin, la β -élimination de radicaux oxygénés sera vu dans le chapitre V.

I. Généralités

La réaction de β -fragmentation permet de créer non seulement des doubles liaisons carbone-carbone mais aussi carbone-hétéroatome (schéma 3.3). En effet, on peut considérer que la décarboxylation est une β -élimination radicalaire, conduisant à la formation d'une molécule de dioxyde de carbone et à un nouveau radical. Les radicaux phosphorés peuvent aussi fragmenter pour former une liaison double phosphore-oxygène. Enfin, le cas le plus détaillé est celui de la fragmentation des radicaux alcoyles.

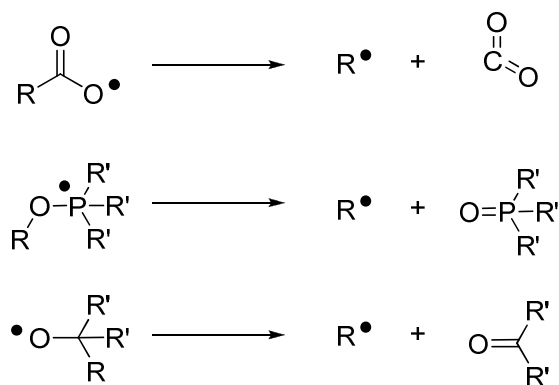


Schéma 3.3 : Formation de doubles liaisons carbone-hétéroatome par β -fragmentation radicalaire

Nous nous intéresserons uniquement dans ce chapitre à la formation de liaisons doubles carbone-carbone, que nous avons étudiée par la suite.

La force motrice des réactions de β -fragmentation est la formation d'une liaison double carbone-carbone plus forte que la liaison carbone-hétéroatome rompue. La perte de dioxyde de carbone ou même la formation de la liaison P=O, très forte, sont aussi des éléments favorisant la fragmentation.

Contrairement à la chimie ionique, l'élimination de groupements partants radicalaires ne respecte pas une sélectivité *anti*. Elle n'est donc pas stéréospécifique. Comme nous le voyons dans le schéma 3.4, après génération du radical, l'élimination peut être soit directe, soit avoir lieu après rotation autour de la liaison C-C. On ne peut donc pas contrôler directement la sélectivité mais, en choisissant un « mauvais » groupement partant radicalaire, la vitesse de rotation sera supérieure à la vitesse d'élimination ce qui permettra de favoriser le produit de configuration *E* correspondant à un éloignement des groupes encombrants.

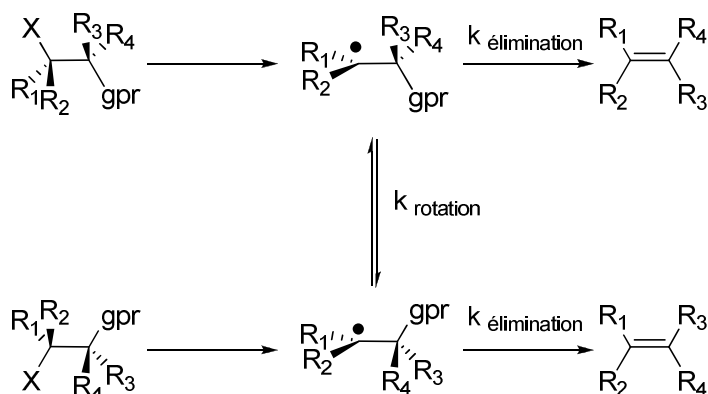
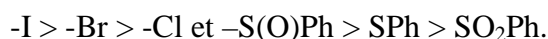


Schéma 3.4 : Contrôle de la stéréosélectivité

Kuivila⁵⁵ et Shevlin⁵⁶ ont établi quelques règles permettant d'augmenter la stéréosélectivité. Ils ont montré que les vitesses d'élimination suivaient l'ordre suivant :



En ayant des composés de configuration initiale fixée, la fragmentation peut être stéréosélective dans le cas où la vitesse d'élimination est supérieure à la vitesse de rotation. Les travaux de Wagner⁵⁷ ont, par la suite, confirmé cet ordre d'élimination et il l'a même complété avec près d'une douzaine d'autres groupements partants. Finalement, Russell a travaillé sur les réactions d'allylation⁵⁸ et de vinylation⁵⁹ radicalaires en complétant les études précédentes.

Après ces brèves généralités, nous allons nous intéresser aux différents dérivés permettant de réaliser des réactions d'allylation radicalaire.

II. Les dérivés de l'étain

II.1. Allylations utilisant l'allyltributylétain

L'étain a une place toute particulière et très importante en chimie radicalaire. L'utilisation de dérivés stannylés a donc été très rapidement étudiée pour réaliser des réactions d'allylation. Les allylstannanes ont été employés pour la première fois à cette fin,

⁵⁵ Strunk, R.J. ; DiGiaconio, P.M. ; Aso, K. ; Kuivila, H.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2849-2856.

⁵⁶ (a) Boothe, T.E. ; Greene, J.L. ; Shevlin, P.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 951-956. (b) Boothe, T.E. ; Greene, J.L. ; Shevlin, P.B. ; Wilcott III, M.R. ; Inners, R.R. ; Cornelis, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3874-3879. (c) Boothe, T.E. ; Greene Jr., J.L. ; Shevlin, P.B. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 794-797.

⁵⁷ Wagner, P.J. ; Sedan, J.H. ; Lindstrom, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2579-2580.

⁵⁸ (a) Russell, A. ; Tashtoush, H. ; Ngoviwatchai, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4622-4623. (b) Russell, G.A. ; Ngoviwatchai, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4975-4978.

⁵⁹ Russell, G.A. ; Ngoviwatchai, P. ; Wu, Y.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4921-4927.

simultanément par Grignon et Pereyre⁶⁰ et par Kosugi et son équipe⁶¹. Toutefois, Keck a véritablement montré tout le potentiel synthétique de ces dérivés,⁶² avec notamment la synthèse totale de la perhydrohistrionicotoxine (schéma 3.5).⁶³

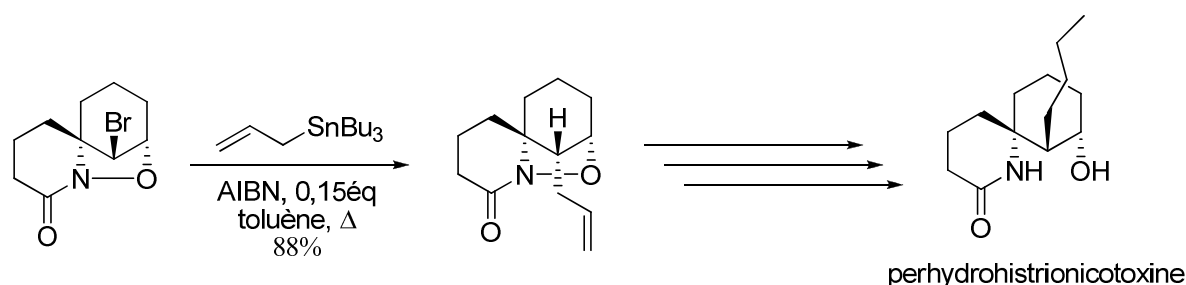


Schéma 3.5 : Introduction de la chaîne latérale de la synthèse de la perhydrohistrionicotoxine

Les conditions opératoires sont compatibles avec de très nombreux groupements fonctionnels, tels que des époxydes, des éthers silylés et des acétals. Danishefsky a, d'ailleurs, récemment utilisé cette méthode d'allylation dans une des dernières étapes de la préparation de la garsubelline A (schéma 3.6).⁶⁴

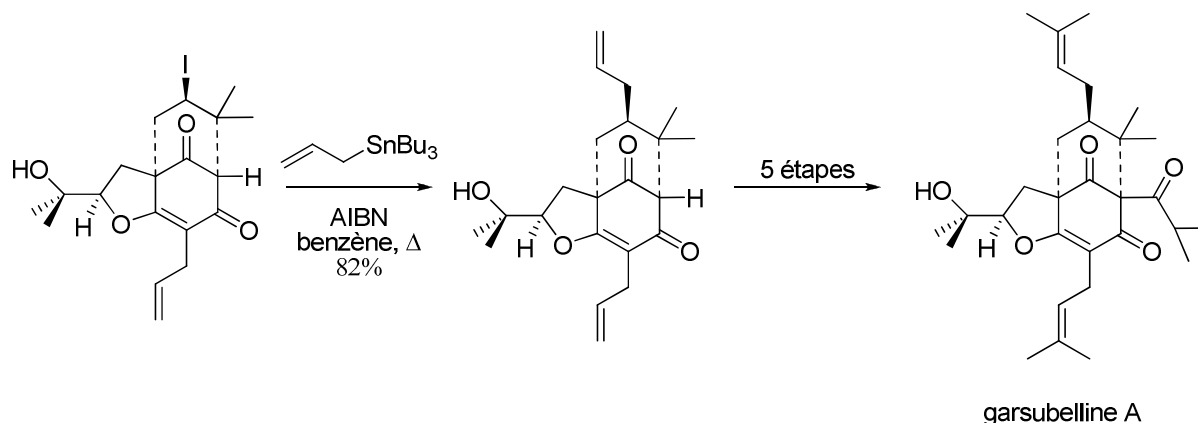


Schéma 3.6: Allylation radicalaire utilisée pour la synthèse de la garsubelline A

II.2. Mécanisme

Le mécanisme par propagation est détaillé dans le schéma 3.7. Après initiation, le radical initial, $R\cdot$, s'additionne sur l'allyltributylétain pour former le radical β -stannylé **A**. Une fragmentation rapide conduit à la formation du produit allylé **B** et d'un nouveau radical stannylé **C** qui propage la chaîne radicalaire.

⁶⁰ (a) Grignon, J. ; Pereyre, M. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *61*, C33-C35. (b) Grignon, J. ; Servens, C. ; Pereyre, M. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *96*, 225-235.

⁶¹ (a) Kosugi, M. ; Kurino, K. ; Takayama, K. ; Migita, T. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *56*, C11-C13. (b) Migita, T. ; Nagai, K. ; Kosugi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 2480-2484.

⁶² (a) Keck, G.E. ; Yates, J.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 5829-5831. (b) Keck, G.E. ; Enholm, E.J. ; Kachensky, D.F. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 1867-1870. (c) Keck, G.E. ; Enholm, E.J. ; Yates, J.B. ; Wiley, M.R. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4079-4094.

⁶³ Keck, G.E. ; Yates, J.B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3590-3591.

⁶⁴ Siegel, D.R. ; Danishefsky, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1048-1049.

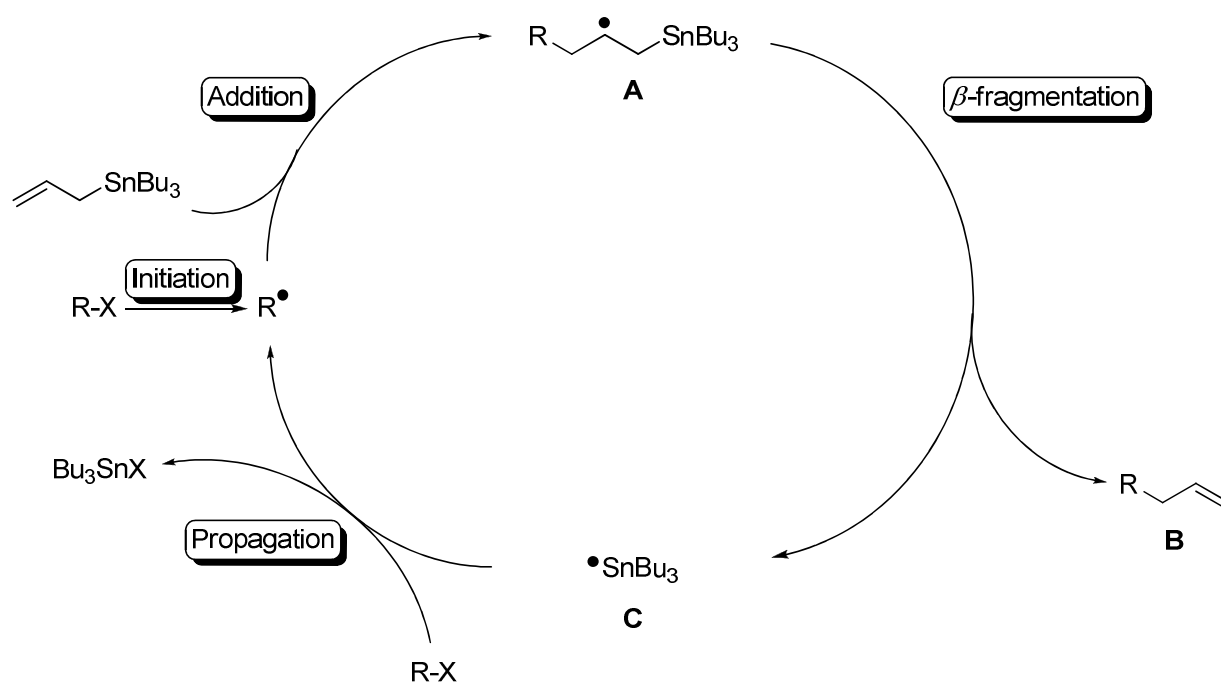


Schéma 3.7 : Mécanisme d'allylation par l'allyltributylétain

Bien que l'espèce propagatrice soit la même que dans la méthode à l'hydruure de tributylétain ($\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$) et que le radical initial soit généré par la même réaction d'abstraction, il y a des avantages significatifs à cette méthode.

En l'absence d'hydruure d'étain, la durée de vie des radicaux intermédiaires n'est pas limitée par la vitesse d'abstraction d'un atome d'hydrogène. Les réactions peuvent ainsi se faire à plus haute concentration (0,5M en général).

Dans la méthode à l'hydruure d'étain, le radical initial et le radical final ont des réactivités proches. Ici, la fragmentation rapide permet d'éviter toute réaction de compétition.

Enfin, Curran et Giese⁶⁵ ont montré que la vitesse d'addition sur l'allyltributylétain était de l'ordre de 10^4 - $10^5 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$, soit 10 à 100 fois plus rapide que l'addition sur des oléfines non activées. L'oléfine obtenue en fin de réaction a ainsi peu de chance d'être impliquée, à son tour, dans une attaque radicalaire.

⁶⁵ Curran, D.P. ; van Elburg, P.A. ; Giese, B. ; Gilges, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2861-2864.

II.3. Applications

L'allyltributylétain est une oléfine relativement riche en électrons. Elle réagira donc plus rapidement avec des radicaux à caractère plutôt électrophile. Cette caractéristique a été utilisée d'une manière élégante par Mizuno et Otsuji, pour faire une cascade de réactions radicalaires intermoléculaires « *one pot* » (schéma 3.8).⁶⁶ Un dérivé alkyle iodé **MO01** conduit à la formation d'un radical nucléophile qui s'additionne sur une oléfine appauvrie en électrons, ici **MO02**, pour former un nouveau radical qui est alors allylé par l'allyltributylétain, conduisant au produit **MO03** et régénérant le radical stannylé qui propage alors la chaîne radicalaire. Ryu et Sonoda ont donné une autre dimension à cette stratégie en mettant la réaction sous pression de monoxyde de carbone.⁶⁷ Le premier radical formé piège le monoxyde de carbone ; la suite des additions suit le même schéma que la méthode de Mizuno. On crée ainsi successivement trois liaisons carbone-carbone.

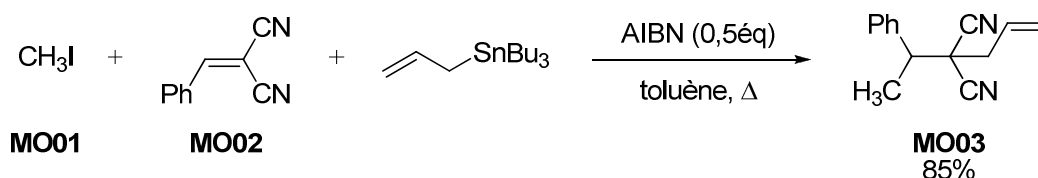


Schéma 3.8 : Cascade de réactions radicalaires développée par Mizuno

Cha a récemment montré une application intéressante de cette méthode d'allylation (schéma 3.9).⁶⁸ Après avoir engendré le radical initial **JC01**, celui-ci s'additionne d'une manière intramoléculaire sur le carbonyle d'une cyclobutanone et fragmente, ouvrant ainsi le cycle à quatre chaînons, pour des raisons de décompression stérique. Un transfert d'hydrogène [1,5] sur le composé **JC02** précédemment obtenu, suivi de l'allylation par l'allyltributylétain permet de former le bicyclic **JC03**. On obtient ainsi facilement et rapidement des cycles à huit chaînons accolés à des cycles à six chaînons

⁶⁶ Mizuno, K. ; Ikeda, M. ; Toda, S. ; Otsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1288-1290.

⁶⁷ Ryu, I. ; Yamazaki, H. ; Ogawa, A. ; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1187-1189. Pour une revue sur la chimie radicalaire du monoxyde de carbone : Ryu, I. *Chem Soc. Rev.* **2001**, *30*, 16.

⁶⁸ (a) Oh, H.-S. ; Lee, H.I. ; Cha, J.K. *Org. Lett.* **2002**, *4* (21), 3707-3709. (b) Oh, H.-S. ; Cha, J.K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 2911-2917.

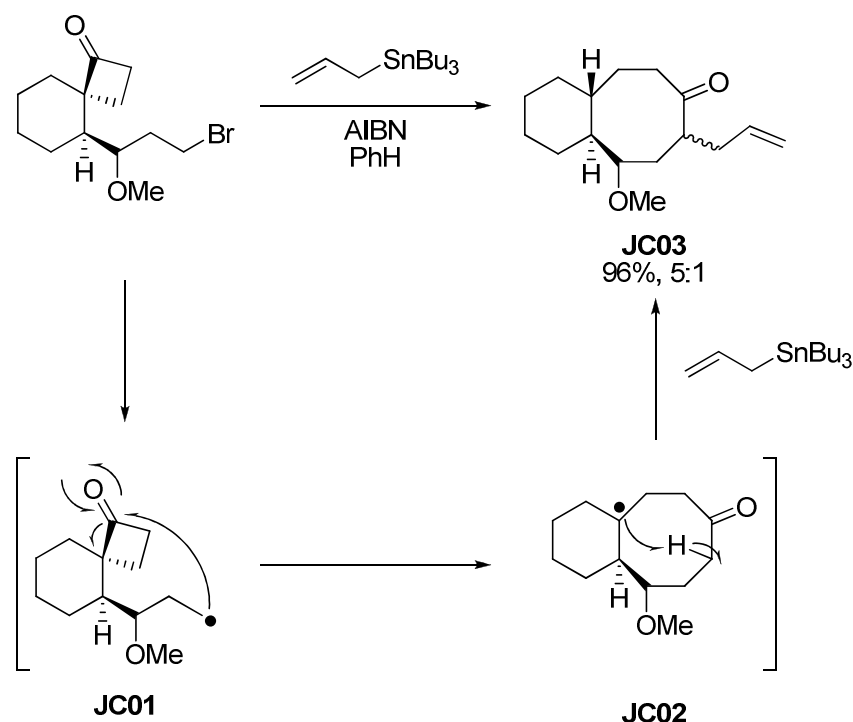


Schéma 3.9 : Application développée par Cha

II.4. Aspects stéréosélectifs

Les allylations utilisant les dérivés de l'étain ont fait l'objet d'études pour contrôler la stéréosélectivité des produits obtenus.

Les versions asymétriques utilisent des acides de Lewis chiraux⁶⁹, des copules chirales de type Evans⁷⁰ ou des dérivés de la norvaline.⁷¹ D'autres méthodes ont été mises au point et mettent en œuvre des radicaux en alpha d'un carbonyle et en alpha⁷² ou en beta⁷³ d'un centre oxygéné chiral en utilisant des acides de Lewis. La stéréosélectivité a aussi été étudiée en utilisant des radicaux en alpha de sulfoxydes chiraux (avec ou sans acide de Lewis).⁷⁴

⁶⁹ (a) Wu, J.H. ; Radinov, R. ; Porter, N.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 11029-11030. (b) Sibi, M.P. ; Manyen, S. ; Subramaniam, R. *Tetrahedron* **2003**, 10575-10580.

⁷⁰ (a) Curran, D.P. ; Ramamoorthy, P.S. *Tetrahedron* **1993**, 49, 4841-4858. (b) Sibi, M. ; Ji, J.G. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6090. (c) Sibi, M.P. ; Rheault, T.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 8873-8879. (d) Porter, N.A. ; Zhang, G. ; Reed, A.D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5773-5777.

⁷¹ Hamon, D. P. G. ; Massy-Westropp R.A. ; Razzino, P. *Tetrahedron* **1995**, 51, 4183.

⁷² (a) Hart, D.J. ; Krishnamurthy, R. *J. Org. Chem.* **1992**, 4457-4470. (b) Moufid, N. ; Renaud, P. *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 1001-1005. (c) Gerster, M. ; Audergon, L. ; Moufid, N. ; Renaud, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6335-6338. (d) Guindon, Y. ; Houde, K. ; Prevost, M. ; Cardianl-David, B. ; Landry, S.R. ; Daoust, B. ; Bencheqroum, M. ; Guerin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 8496-8501. Réalisé en tandem avec une Mukayama énantiosélective : Cardinal-David, B. ; Guérin, B. ; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 776-784.

⁷³ Enholm, E.J. ; Lavieri, S. ; Cordova, T. ; Ghiviriga, I. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 531-534.

⁷⁴ (a) Snider, B.B. ; Wan, B. Y.-F. ; Buckman, B.O. ; Foxman, B.M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 328. (b) Beckwith, A.L.J. ; Hersperger, R. ; White, J.M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1151. (c) Renaud, P. ; Bourquard, T. *Synlett* **1995**, 1021-1023. (d) Zahouily, M. ; Caron, G. ; Carrupt, P.-A. ; Knouzi, N. ; Renaud, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8387-8390. (e) Mase, N. ; Watanabe, Y. ; Higuchi, K. ; Nakamura, S. ; Toru, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2134-2136.

Renaud a, par exemple, utilisé une méthode basée sur la déprotonation de l'alcool en alpha du centre radicalaire. Pour cela, il utilise le triméthylaluminium qui joue aussi le rôle d'acide de Lewis avec l'ester adjacent.⁷⁵ Guindon a appliqué ce procédé en modifiant les conditions et a réussi à faire la réaction d'allylation en tandem avec une réaction de Mukayama (schéma 3.10).⁷⁶ Cette dernière réaction conduit à l'alcool sélénié **YG01**, la sélectivité de l'aldolisation étant contrôlée par l'utilisation de bromure de magnésium comme acide de Lewis. Ce dernier est décomplexé par l'acide acétique et remplacé par un complexe d'aluminium. Après initiation au triéthylborane, le radical **YG02** s'additionne sur l'allyltributylétain pour conduire au composé **YG03**. La diastéréosélectivité observée est liée à la formation d'un pseudo-cycle, obtenu par chélation de l'acide de Lewis avec le carbonyle et l'oxygène de l'alcool. Ce phénomène porte le nom d'effet endocyclique, le radical carboné se retrouvant à l'intérieur d'un cycle. La sélectivité est très bonne et, au final, les auteurs ont créé deux centres stéréogènes contigus, dont un quaternaire, à partir d'un aldéhyde substitué en alpha.

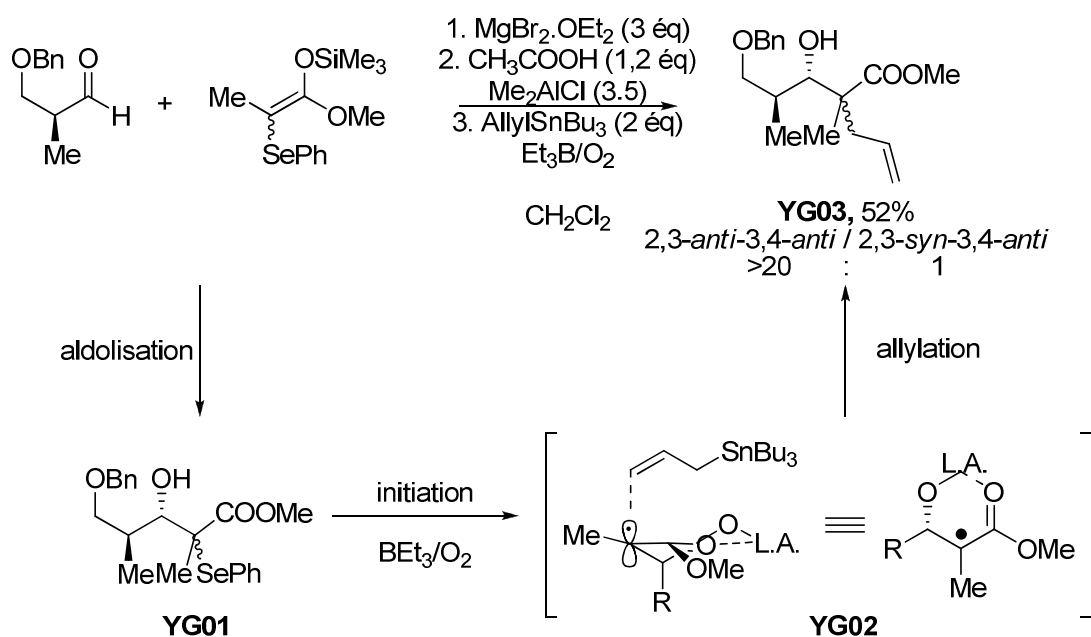


Schéma 3.10 : Réaction tandem Mukayama – allylation diastéréosélective

Un point important à préciser est la sélectivité *trans* observée après addition radicalaire sur une double liaison, puis piégeage du nouveau radical formé par un agent extérieur. Cette règle s'applique aux allylations. Sibi l'a, par exemple, récemment montré.

⁷⁵ Gerster, M. ; Audergon, L. ; Moufid, N. ; Renaud, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6335-6338.

⁷⁶ Cardinal-David, B. ; Guérin, B. ; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 776-784.

Même sans acide de Lewis, l'addition radicalaire sur des fumarates, puis piégeage par l'allyltributylétain, permet d'obtenir des composés de configuration *trans* (schéma 3.11).⁷⁷ Il a utilisé cette sélectivité pour préparer des inhibiteurs de matrices métalloprotéases.

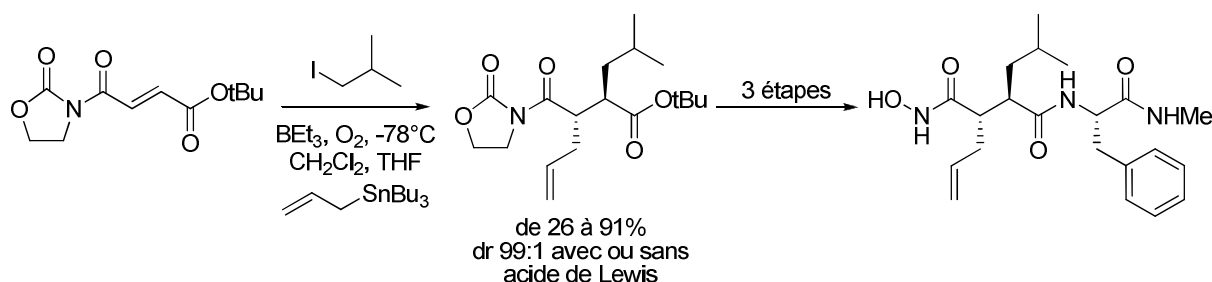


Schéma 3.11 : Addition/allylation stéréosélective sur des fumarates

II.5. Limitations

II.5.a. Limitations liées à l'étain

Malgré ses nombreuses applications, la méthode utilisant l'allyltributylétain reste limitée. En premier lieu, parce qu'elle utilise des dérivés de l'étain et ce, en quantité au moins stœchiométrique. Outre les problèmes liés à la toxicité,⁷⁸ la purification des produits finaux pose aussi des difficultés. Des équipes ont consacré une partie de leur recherche à développer des réactifs équivalents en modifiant la partie trialkylétain.⁷⁹

II.5.b. Limitations liées aux possibilités de substitution

Intéressons-nous maintenant aux effets de la substitution sur la partie allyle, qui permettrait d'introduire des motifs élaborés. Les travaux de recherche de nombreux groupes ont montré que cette méthode d'allylation était relativement limitée. En effet, l'addition radicalaire en présence de crotyltributylétain résulte essentiellement en l'arrachement d'hydrogène sur le méthyle allylique, réduisant le radical initial (schéma 3.12).⁸⁰ Ce processus

⁷⁷ Sibi, M. ; Hasegawa, H. *Org. Lett.* **2002**, 3347-3349.

⁷⁸ Boyer, I.J. *Toxicology* **1989**, 55, 253.

⁷⁹ Pour une revue, voir : Studer, A. ; Amreim, S. *Synthesis* **2002**, 835-849. Les modifications sont de plusieurs types. Maillard a introduit une chaîne polyéthérée sur l'étain pour rendre les sous-produits plus polaires : Ferkous, F. ; Degueil-Castaing, M. ; Deleuze, H. ; Maillard, B. *Main Group Metal Chem.* **1997**, 20, 75-80 ; dans le même ordre d'idée, Fouquet a remplacé les groupements alkyles par des halogènes et des groupes azotés : Fouquet, E. ; Pereyre, M. ; Rayez, J.-C. ; Rayze, M.-T. ; Roulet, T.C. *R. Acad. Sci. Paris, Chimie/Chemistry* **2001**, 4, 641-648 ; Curran a introduit des chaînes perfluorées à la place des chaînes alkyles : Curran, D.P. ; Zhiyong, L. ; Degenkolb, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2403-2408 ; l'allyl tributylétain a même été greffé sur support solide : Enholm, E.J. ; Gallagher, M.E. ; Jiang, S. ; Batson, W.A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3355-3357. D'autres groupes ont modifié la partie alkyle pour qu'elle soit soluble en milieu aqueux, acide par exemple tel que Vedejs l'a décrit : Vedejs, E. ; Duncan, S.M. ; Haight, A.R. *J. Org. Chem.* **1993**, 3046-3050. Des dérivés de pyrène greffés en bout de chaîne permettent de piéger les dérivés stannylés finaux sur du charbon activé : Stien, D. ; Gastaldi, S. *J. Org. Chem.* **2004**, 4464-4470.

⁸⁰ Keck, G.E. ; Yates, J.B. *J. Organomet. Chem.* **1983**, 248, C21-C25.

rentre en compétition avec l'addition, puisque la vitesse d'addition est diminuée par l'encombrement stérique. Keck a prouvé ce mécanisme en isolant le butadiène.

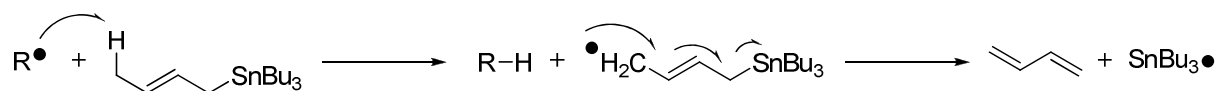


Schéma 3.12 : Arrachement d'hydrogène sur le crotyltributylétain

Keck⁸¹ et Baldwin⁸² ont étudié la substitution en position 1 (schéma 3.13). Le radical stannylé s'additionne sur une molécule d'oléfine, ce qui conduit à la formation de son isomère plus stable, mais inefficace pour être sujet à des additions radicalaires.

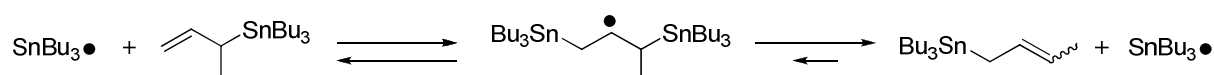


Schéma 3.13 : Isomérisation de dérivés de l'allyltributylétain substitués en position 1

La méthode tolère toutefois la substitution en position 2 (le produit d'isomérisation est le même que l'oléfine de départ). Divers groupements ont ainsi pu être introduits : un méthyle,⁸³ un benzyloxyméthyle,⁸⁴ un phényle,⁸⁵ des esters et des amides,⁸⁶ des nitriles,⁸⁷ des chlores,⁸⁸ un groupement stannylé,⁸⁹ un triméthylsilyle⁹⁰ ou un méthyle triméthylsilyle.⁹¹

II.5.c. Exceptions

Ces limitations ont, quand même, des exceptions (schéma 3.14). En ce qui concerne la crotylation, l'utilisation de radicaux électrophiles permet d'obtenir de bons rendements d'addition. Ryu et Curran ont utilisé des radicaux perfluorés, tels que **RC01**, qui permettent de former le produit de crotylation **RC02**.⁹² Easton a constaté des résultats similaires avec des radicaux issus de bromoglycines **CE01**, préparant ainsi des acides aminés non naturels

⁸¹ Keck, G.E. ; Enholm, E.J. ; Yates, J.B. ; Wiley, M.R. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4079-4094.

⁸² Baldwin, J.E. ; Adlington, R.M. ; Birch, D.J. ; Crawford, J.A. ; Sweeney, J.B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1339-1340.

⁸³ Keck, G.E. ; Enholm, E.J. ; Yates, J.B. ; Wiley, M.R. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4079-4094.

⁸⁴ Kelly, D.R. ; Mahdi, J.G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 511-514.

⁸⁵ Matsugi, M. ; Curran, D.P. *Org. Lett.* **2004**, 2717-2720.

⁸⁶ Baldwin, J.E. ; Adlington, R.M. ; Birch, D.J. ; Crawford, J.A. ; Sweeney, J.B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1339-1340. Pour un exemple récent : Lichtenthaler, F. W. ; Lergenmueller, M. ; Schwidetsky, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3094-3103.

⁸⁷ Baldwin, J.E. ; Adlington, R.M. ; Lowe, C. ; O'Neil, I. A. ; Sanders, G.L. ; Schofield, C. J. ; Sweeney, J.B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1030-1031.

⁸⁸ Baldwin, J.E. ; Adlington, R.M. ; Lowe, C. ; O'Neil, I. A. ; Sanders, G.L. ; Schofield, C. J. ; Sweeney, J.B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1030-1031.

⁸⁹ Curran, D.P. ; Yoo, B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6931-6934.

⁹⁰ Lee, E. ; Yu, S.-G. ; Hur, C.-U. ; Yang, S.-M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6969-6970.

⁹¹ Clive, D.L.J. ; Paul, C.C. ; Wang, Z. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7028-7032.

⁹² Ryu, I. ; Kreimerman, S. ; Niguma, T. ; Minakata, S. ; Komatsu, M. ; Luo, Z. ; Curran, D.P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 947.

CE02.⁹³ Sibi a, quant à lui, utilisé des dérivés d'oxazolidinones, tels que **MS01**, en combinaison avec des acides de Lewis,⁹⁴ ces derniers permettant d'augmenter l'électrophilie du radical et d'augmenter ainsi le rendement en produit de la réaction, **MS02.**⁹⁵

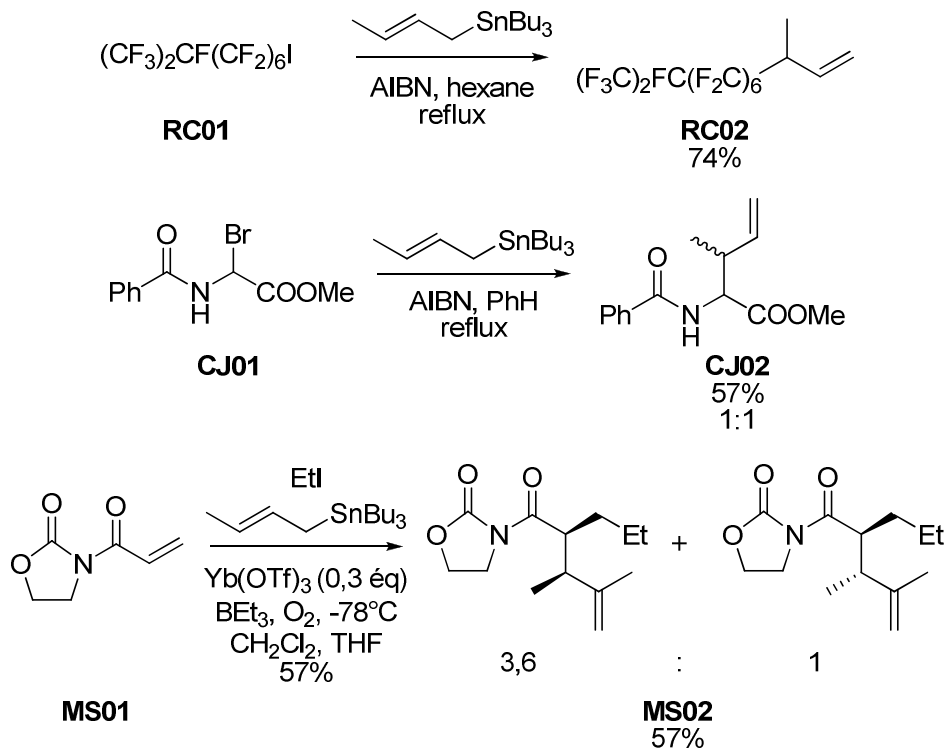


Schéma 3.14 : Quelques exceptions

II.6. Extensions

II.6.a. Utilisation du 2,4-pentadiényle tributylstannane

Kraus⁹⁶ et Watanabe,⁹⁷ puis Landais⁹⁸ ont utilisé le 2,4-pentadiényle tributylstannane, **YW01**. Ce dernier permet d'introduire facilement le motif pentadiényle dans des molécules complexes. Récemment, Schermann⁹⁹ a utilisé ce dérivé pour fonctionnaliser d'une manière impressionnante un dérivé de sucre (schéma 3.15).

⁹³ Easton, C.J. ; Scharfbillig, I.M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 384-386.

⁹⁴ Sibi, M.P. ; Miyabe, H. *Org. Lett.* **2002**, 3435-3438.

⁹⁵ (a) Grignon, J. ; Pereyre, M. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *61*, C33. (b) Easton, C. J. ; Scharfbillig, I.M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 384.

⁹⁶ Kraus, G.A. ; Andersh, B. ; Su, Q. ; Shi, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *39*, 1741-1744.

⁹⁷ Watanabe, Y. ; Yoneda, T. ; Okumura, T. ; Ueno, Y. ; Toru, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 3030-3033.

⁹⁸ Landais, Y. ; Planchenault, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12097-12108.

⁹⁹ Wan, Q. ; Lubineau, A. ; Schermann, M.-C. *J. Carbohydr. Chem.* **2004**, *23*, 83-93.

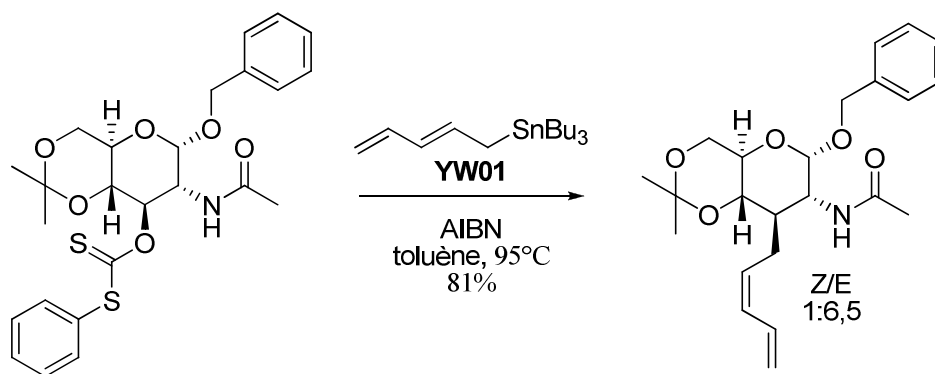


Schéma 3.15 : Introduction du motif pentadiényle sur un dérivé de sucre

L'utilisation de dérivés de l'étain a aussi été mise en œuvre pour réaliser des réactions de vinylations et d'allénylations radicalaires.

II.6.b. Vinylation et allénylation

La réaction de vinylation a été mise au point par Russell à peu près à la même période que la réaction d'allylation.¹⁰⁰ Fraser-Reid a utilisé cette méthode pour proposer une synthèse de la réserpine (schéma 3.16).¹⁰¹ Elle repose sur l'utilisation de composés stannylés dérivés de styrènes ou d'acrylates, **BFR02** par exemple. Après initiation, le radical **BFR01** s'additionne sur ce dérivé. Le produit obtenu, **BFR03**, subit une β -scission avec perte d'un radical stannylé, qui propage la chaîne radicalaire, et formation du produit vinylé **BFR04**.

¹⁰⁰ (a) Russell, G.A. ; Tashtoush, H. ; Ngoviwatchai, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4622-4623. (b) Russell, G.A. ; Ngoviwatchai, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4975-4978. (c) Russell, G.A. ; Ngoviwatchai, P. ; Tashtoush, H. *Organometallics* **1988**, *7*, 696-702.

¹⁰¹ (a) Gomez, A.M. ; Lopez, J.C. ; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1994**, 4048. (b) Gomez, A.M. ; Lopez, J.C. ; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1995**, 3859.

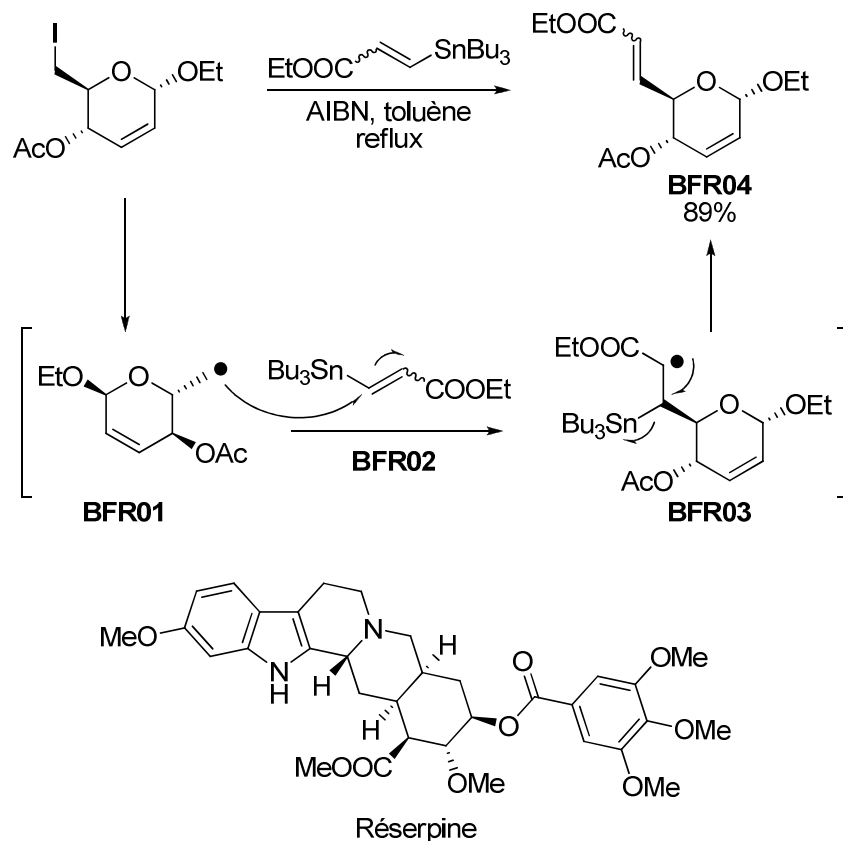


Schéma 3.16 : Etape de vinylation radicalaire pour la synthèse de la réserpine

Initialement développée par Baldwin pour préparer des acides aminés possédant un allène comme chaîne latérale,¹⁰² la réaction d'allénylation utilisant le prop-2-ynyle triphénylétain **JB01** a trouvé des applications dans la synthèse d'analogues de nucléosides bioactifs, **SB02** par exemple, à partir de dérivés iodés, tels que **SB01**¹⁰³. Une fois de plus, la compatibilité de la chimie radicalaire avec un grand nombre de fonctions est mise en avant.

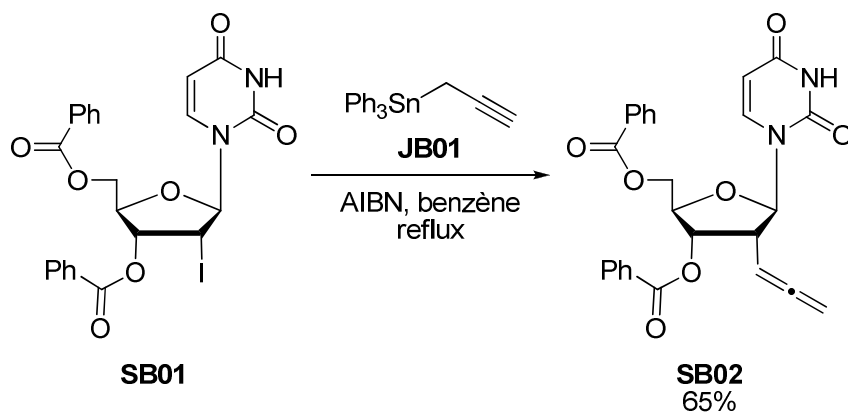


Schéma 3.17 : Allénylation radicalaire

¹⁰² Baldwin, J.E. ; Adlington, R. M. ; Basak, A.J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1284-1285.

¹⁰³ (a) Becouarn, S. ; Czernecki, S. ; Valéry, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 873-876. (b) Ethève-Quelquejeu, M. ; Valéry, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4807-4810.

III. Dérivés du soufre

III.1. Les sulfures allyliques

Suite à la découverte de l'isomérisation du sulfure d' α,α -diméthylallylphényle par Lewis et Winstein,⁵⁴ Ueno a montré qu'il était possible de réaliser des allylations intramoléculaires sur des sulfures allyliques substitués en positions 2 et 3, pour conduire à la formation de dihydroindoles et de dihydrobenzofuranes.¹⁰⁴ Cette méthode a été reprise pour fonctionnaliser des composés,¹⁰⁵ tels que des sucres.¹⁰⁶ Barton a utilisé la chimie des esters thiohydroxamiques, qu'il avait développé, afin de réaliser des allylations radicalaires (schéma 3.18).¹⁰⁷ Ainsi, l'addition de l'ester **DB01** sur l'oléfine substituée en 2, **DB02**, dérivé du sulfure de *tert*-butyle et d'allyle, permet de former le sucre **DB03** avec un bon rendement.

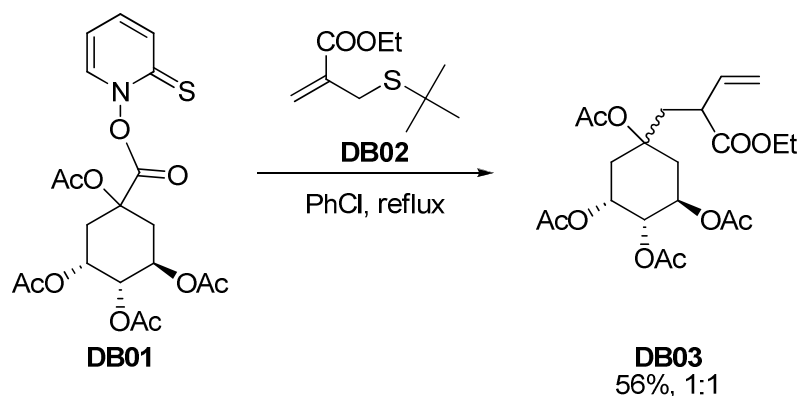


Schéma 3.18 : Utilisation d'un sulfure d'allyle et d'un ester thiohydroxamique par Barton

Comme dans la méthode initialement développée, l'addition lente du chlorure d'acide dans le milieu réactionnel aide à maintenir une faible concentration en ester thiohydroxamique intermédiaire, et donc en radical. Comme on le voit dans le mécanisme (schéma 3.19), on évite ainsi la formation prématurée du produit de réarrangement **DB04**, issu de l'addition du radical de départ R^\bullet sur la thiohydropyridone **DB01**. R^\bullet s'additionne sur l'oléfine **DB02**, le nouveau radical formé **DB05** fragmente conduisant à **DB06**. Le radical *tert*-butanethiyle généré permet de propager la chaîne.

¹⁰⁴ Ueno, Y. ; Chino, K. ; Okawara, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2575-2576.

¹⁰⁵ (b) Breuilles, P. ; Uguen, D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 357-360. (c) Curran, D.P. ; Yoo, B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6931-6934. (e) Feldman, K.S. ; Bobo, J.S. ; Tewalt, G.T. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4573-4574.

¹⁰⁶ Ponten, J. ; Magnusson, G. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7463-7466.

¹⁰⁷ Barton, D.H.R. ; Crich, D. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2787-2790.

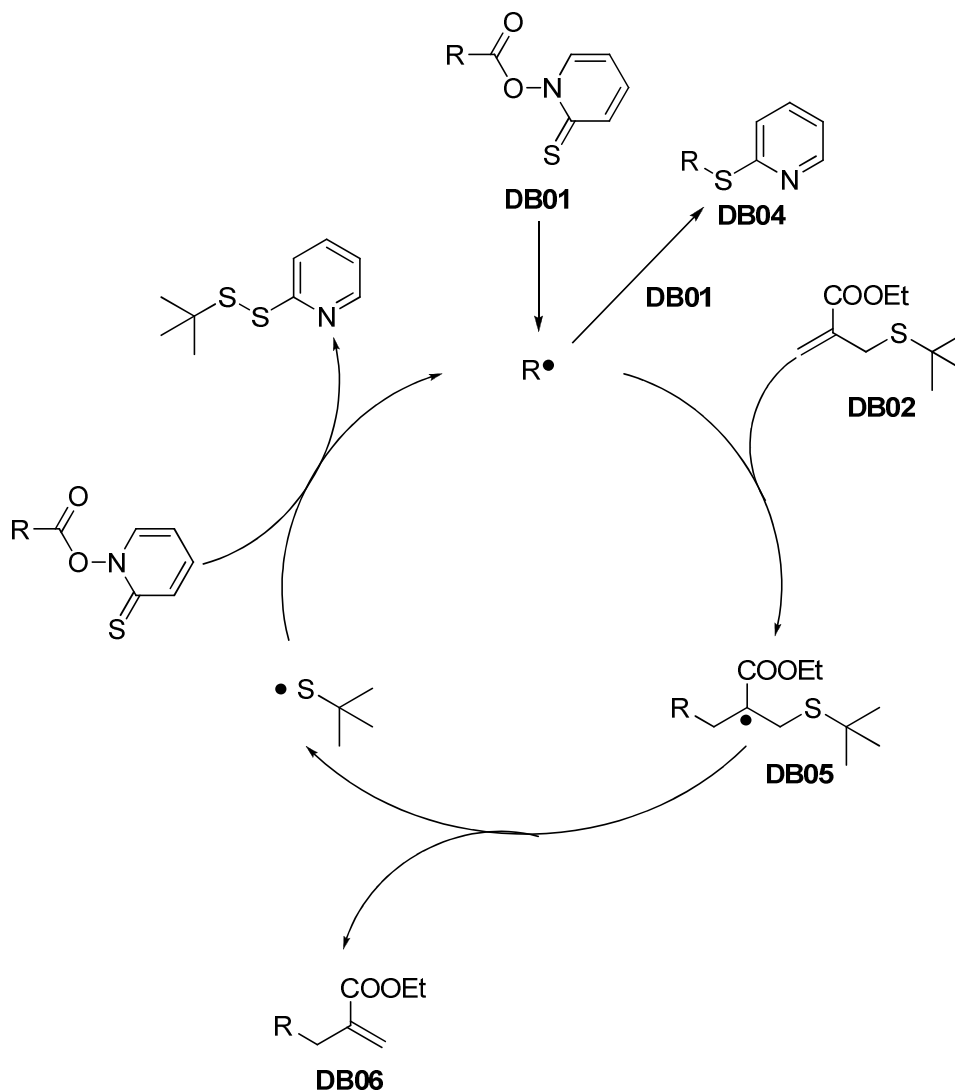


Schéma 3.19 : Mécanisme d'allylation par les allylsulfures

Dans ce processus, le précurseur radicalaire perd un atome de carbone. Pour parer à cela, Barton a montré qu'il était possible de former le radical initial à partir d'alcools tertiaires, *via* un ester mixte d'oxalate.¹⁰⁸ Cette méthode est une variante très puissante de la désoxygénation de Barton-McCombie puisqu'elle permet de créer d'une manière très simple des centres quaternaires comportant de nombreuses fonctionnalités. De plus, les xanthates correspondant sont souvent très sensibles à l'élimination de Chugaev.

Cette méthode n'a toutefois été décrite que pour des oléfines substituées en position 2.

Pour compléter les outils d'allylation radicalaire, Keck a montré qu'il était possible de substituer les sulfures d'allyle en position 1 et 3 par des groupements méthyles.¹⁰⁹ Cette

¹⁰⁸ (a) Barton, D.H.R. ; Crich, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 774-775. (b) Barton, D.H.R. ; Crich, D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 757-760. (c) Barton, D.H.R., Crich, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1603-1611.

¹⁰⁹ Keck, G.E. ; Byers, J.H. *J. Org. Chem.* **1985**, 5442-5444.

méthode a été employée par Yamamoto pour préparer des diènes 1,5.¹¹⁰ Ceci fait suite aux travaux d'Ueno sur la stannylation de sulfones allyliques où il avait montré que cette réaction était réalisable avec un sulfure allylique substitué en position 1.¹¹¹

Étudions plus en détail un exemple de Keck (schéma 3.20) où il procède à la prénylation de l'iodure **GK01** par le sulfure **GK02**. Après initiation, le radical **GK03** s'additionne sur le sulfure allylique **GK02**, puis fragmente pour aboutir au produit désiré **GK04** et au radical thiophényle. La propagation est indirecte, le radical soufré s'additionne sur l'hexabutyldiétain engendrant ainsi un radical stannylé qui propage la chaîne radicalaire.

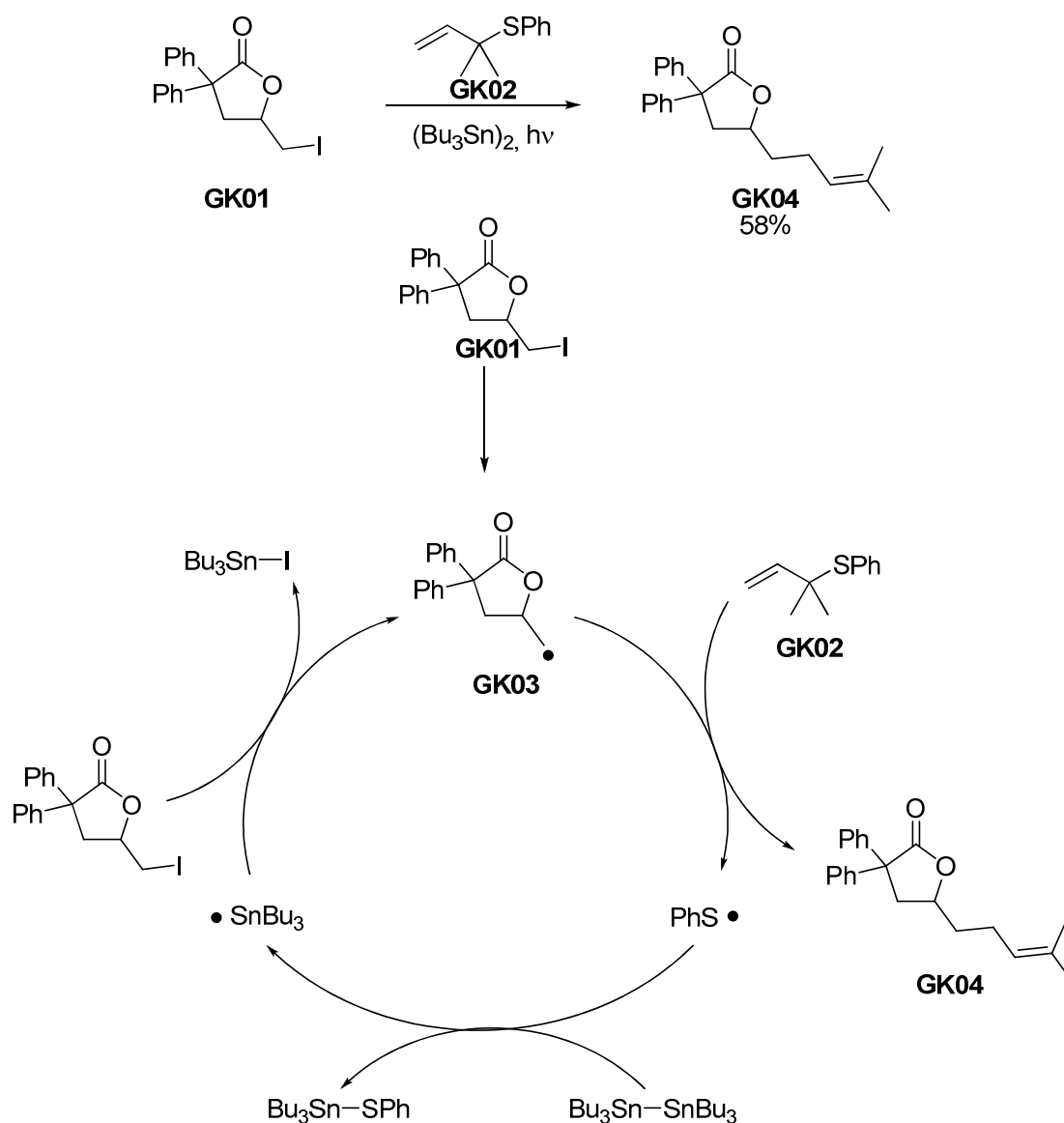


Schéma 3.20 : Mécanisme d'allylation radicalaire en utilisant des sulfures allyliques

¹¹⁰ Yanagisawa, A. ; Noritake, Y. ; Yamamoto, H. *Chem. Lett.* **1988**, 1899-1902.

¹¹¹ Ueno, Y. ; Aoki, S. ; Okawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 5414-5415.

L'inconvénient majeur de cette méthode est l'utilisation d'une quantité stoechiométrique d'étain. Barton et Zard ont montré qu'il était possible d'utiliser les esters de Barton dans ce cas et de s'affranchir de l'étain. La partie allyle est cette fois-ci substituée en position 2 par un groupement nitro.¹¹² Curran a, quant à lui, rapporté l'utilisation du sulfure d'allyle et de tris(triméthylsilyl)silane, mais cette méthode n'a fait l'objet que d'une brève communication.¹¹³

En ce qui concerne les sulfoxydes, Barton a fait un essai et a obtenu le produit allylé avec un rendement de 7%, accompagné de beaucoup de produits de dégradation.¹¹⁴ C'est la seule allusion à l'utilisation de sulfoxydes allyliques, sans doute à cause de leur réarrangement sigmatropique.

III.2. Les sulfones allyliques

III.2.a. Isomérisation des allylsulfones

Les allylsulfones ont été initialement étudiées d'un point de vue radicalaire par Whitham¹¹⁵ et Padwa¹¹⁶. Une chimie très élégante a ainsi été élaborée autour de l'isomérisation de ces sulfones, reposant sur le principe d'addition-élimination de radicaux sulfonyles.

La synthèse du squelette de l'acide hexacyclinique par Landais utilise ce principe (schéma 3.21).¹¹⁷ L'addition d'un radical sulfonyle, issu de l'initiation photochimique du séléniure **YL02** sur la double liaison la moins encombrée de **YL01**, génère le produit **YL03** et un nouveau radical sulfonyle engagé ensuite dans la séquence cyclisation-élimination.

¹¹² Barton, D.H.R. ; Togo, H. ; Zard, S.Z. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5507-5513.

¹¹³ Curran, D.P. ; Yoo, B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6931-6934.

¹¹⁴ Barton, D.H.R. ; Crich, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1613-1619.

¹¹⁵ (a) Lin, P. ; Whitham, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1102-1103. (b) Whitham, G. H. ; Smith, T.A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 897-898. (c) Knight, D.J. ; Lin, P. ; Whitham, G.H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2707-2713. (d) Smith, T.A. ; Whitham, G.H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 313-317. (e) Smith, T.A. ; Whitham, G.H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 319-325. (f) Philips, E.D. ; Whitham, G.H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2537-2540. (g) Philips, E.D. ; Whitham, G.H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2541-2544. (h) Harvey, I. W. ; Philips, E.D. ; Whitham, G.H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6493-6508.

¹¹⁶ (a) Padwa, A. ; Bullock, W.H. ; Dyslewski, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 3193-3196. (b) Padwa, A. ; Bullock, W.H. ; Dyslewski, A. D. *J. Org. Chem.* **1990**, 955-964.

¹¹⁷ James, P. ; Felpin, F.-X. ; Landais, Y. ; Schenk, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7985-7995.

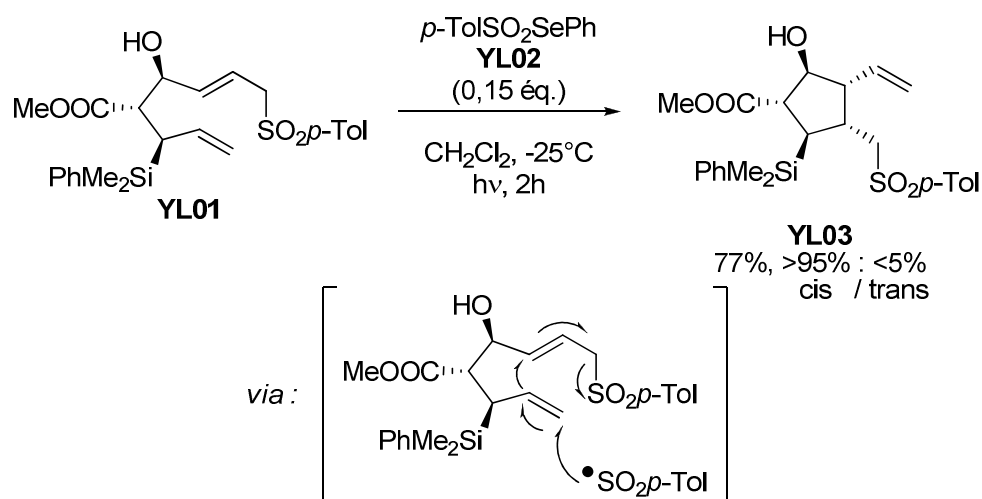


Schéma 3.21 : Etape radicalaire dans la synthèse du squelette de l'acide hexacyclinique

La cyclisation 5 *exo*-trig est ici stéréosélective. Landais postule un état de transition pseudo-chaise dans lequel tous les substituants sont en position pseudo-équatoriale (schéma 3.22).

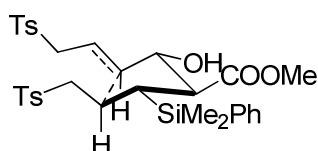
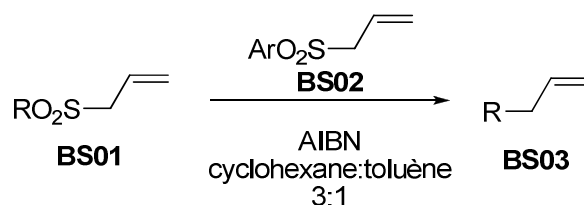


Schéma 3.22 : Etat de transition postulé par Landais

III.2.b. Synthèse d'oléfines par extrusion de dioxyde de soufre

Au laboratoire, Béatrice Quiclet-Sire a développé une méthode d'allylation basée sur l'extrusion de dioxyde de soufre.¹¹⁸ Le principe général est donné dans le schéma 3.23.



¹¹⁸ Quiclet-Sire, B. ; Zard, S.Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1209-1210.

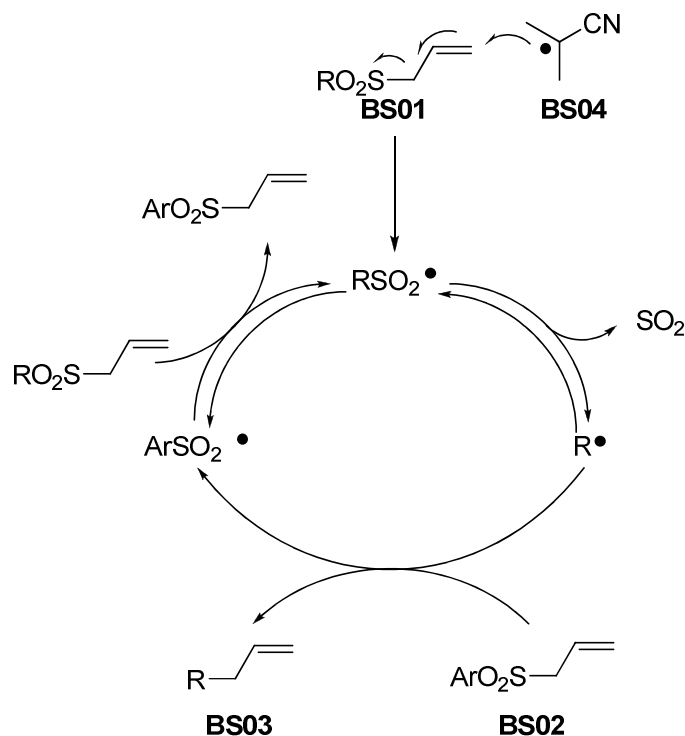


Schéma 3.23 : Mécanisme d'allylation par extrusion de dioxyde de soufre

Le radical **BS04**, issu de l'initiateur (AIBN), s'ajoute sur l'alkyl-allylsulfone **BS01**, ce qui permet de générer un radical alkylsulfonyle $\text{RSO}_2\bullet$ par addition/ β -fragmentation. Celui-ci peut s'ajouter sur une molécule de départ ; le système étant dégénéré, on récupère les mêmes espèces réactives. Il peut aussi perdre une molécule de dioxyde de soufre pour former le radical $\text{R}\bullet$, qui peut s'ajouter sur l'allylsulfone **BS01** pour donner le dérivé allylé souhaité et un nouveau radical sulfonyle qui propage la chaîne.

Ceci représenterait une simple chaîne radicalaire avec deux étapes de propagation. Toutefois, au fur et à mesure que la réaction avance, la concentration en produit allylé **BS03** augmente dans le milieu. L'attaque irréversible du radical $\text{R}\bullet$ sur le produit formé devient alors importante et donne des sous-produits, ce qui est une véritable limitation. Une solution serait d'arrêter la réaction à faible conversion et de recycler l'oléfine qui n'a pas réagi. Une autre approche, plus viable d'un point de vue synthétique, a été mise au point et passe par l'utilisation d'une oléfine relais, ici, l'allylarylsulfone **BS02**. Elle a le même rôle allylant que l'alkyl-allylsulfone à l'exception près qu'elle ne perd pas de molécule de dioxyde de soufre. De plus, l'addition du radical arylsulfone $\text{ArSO}_2\bullet$ sur l'allylarylsulfone est dégénérée. La seule autre possibilité est l'addition réversible sur l'alkyl-allylsulfone. On génère ainsi le radical alkylsulfonyle $\text{RSO}_2\bullet$ et on régénère l'oléfine relais **BS02** qui n'est donc pas consommée au cours du processus et qui peut être réutilisée. Par effet de concentration, la

présence de cette oléfine relais permet de conduire à la formation du produit désiré avec peu de chance de former des sous-produits. De plus, elle protège la nouvelle oléfine.

Cette méthode est efficace et permet de préparer des oléfines dans des conditions douces (schéma 3.24). Le nucléoside **BS05** a ainsi été transformé en **BS06**.

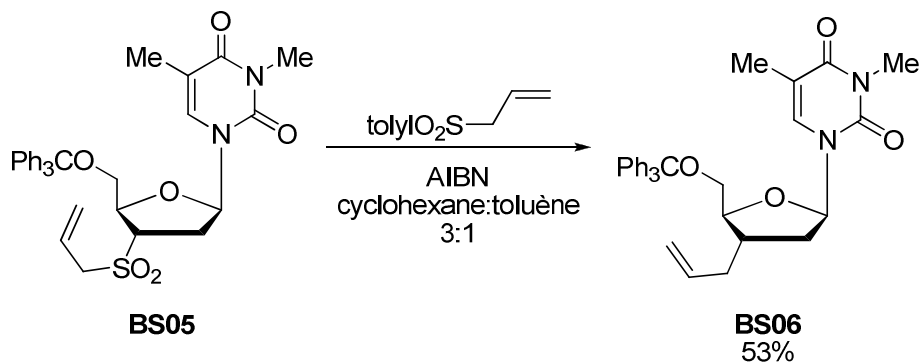


Schéma 3.24 : Oléfination d'un nucléoside par extrusion de dioxyde de soufre

Il est même possible d'intercepter le radical intermédiaire sur une oléfine activée avant de faire la réaction d'allylation (schéma 3.25). Cette méthode, qui joue sur les différences électroniques des radicaux et des oléfines, a été utilisée plusieurs fois en chimie radicalaire.¹¹⁹ Ici, l'allylsulfone de départ **BS07** est plutôt riche en électrons alors que l'oléfine, le *N*-benzylmaléimide, est activée car pauvre en électrons. Le radical allyle, formé initialement par addition du radical issu de l'amorce sur **BS07**, puis extrusion de dioxyde de soufre, a un caractère plutôt nucléophile. Il s'additionnera donc préférentiellement sur le *N*-benzylmaléimide. Le nouveau radical formé **BS08** est, quant à lui, plutôt électrophile, il fera donc préférentiellement la réaction d'allylation conduisant à la formation du produit doublement allylé **BS09**.

¹¹⁹ On peut citer, par exemple : (a) Mizuno, K. ; Ikeda, M. ; Toda, S. ; Otsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1288-1290. (b) Ryu, I. ; Yamazaki, H. ; Ogawa, A. ; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1187-1189.

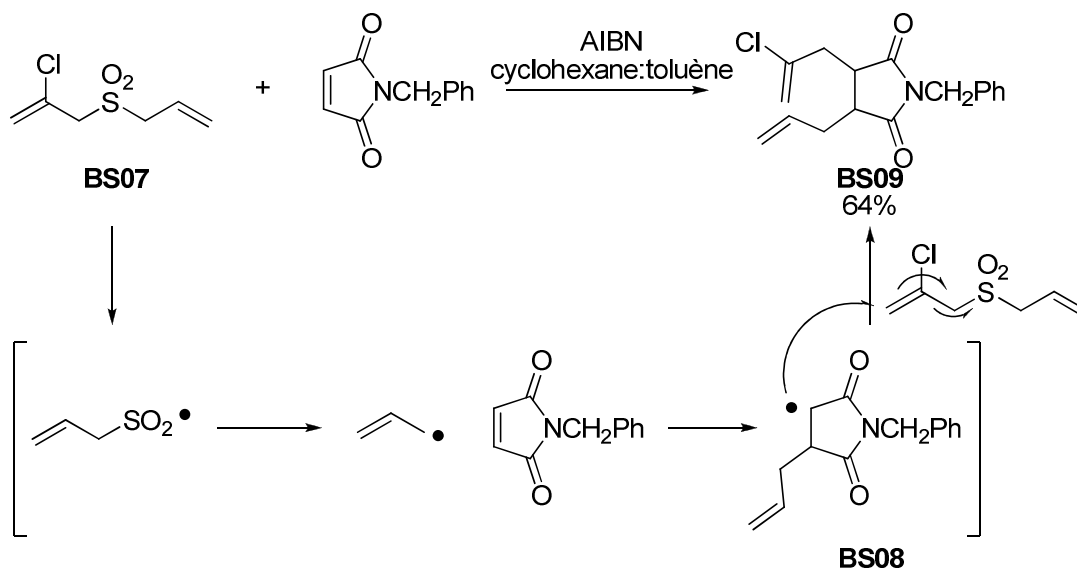


Schéma 3.25 : Exemple jouant sur la différence de réactivité des oléfines

Kim a récemment couplé cette méthode avec celle qu'il avait développée pour faire des réactions de vinylation sur des oximes (schéma 3.26).¹²⁰ Il a, par exemple, réussi à créer trois liaisons carbone-carbone successives avec un excellent rendement de 94%.

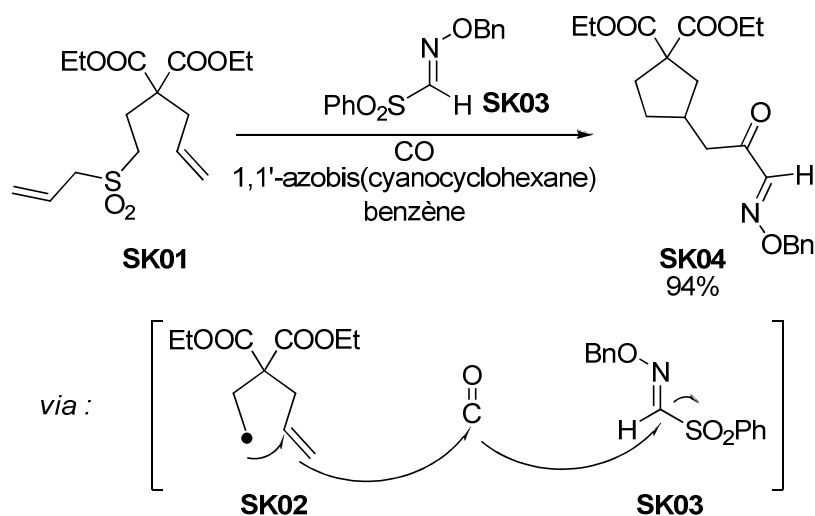


Schéma 3.26 : Exemple développé par Kim

Un radical issu de l'initiateur s'additionne sur l'allylsulfone **SK01** pour engendrer le radical primaire **SK02** qui est rapidement piégé par l'oléfine interne. La suite de la réaction passe par l'addition sur le monoxyde de carbone, puis sur l'oxime **SK03** pour aboutir au produit final **SK04**. L'élimination du radical phénylesulfonyle permet de propager la chaîne radicalaire par addition sur **SK01**.

¹²⁰ Kim, S. ; Lim, K.-C. ; Kim, S. ; Ryu, I. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 527-530.

III.2.c. Utilisation d'allylsulfones comme agent allylant

La méthode que nous venons de voir est efficace. Néanmoins, elle nécessite la préparation des allylsulfones de départ. Un nouveau procédé plus facilement généralisable a été mis au point au laboratoire.¹²¹ Il repose sur l'utilisation de l'allyle éthylsulfone **SS01** et n'emploie pas de dérivés de l'étain comme médiateurs. Il fonctionne aussi bien avec des dérivés iodés que des xanthates. Le principe général et le mécanisme sont détaillés dans le schéma 3.27.

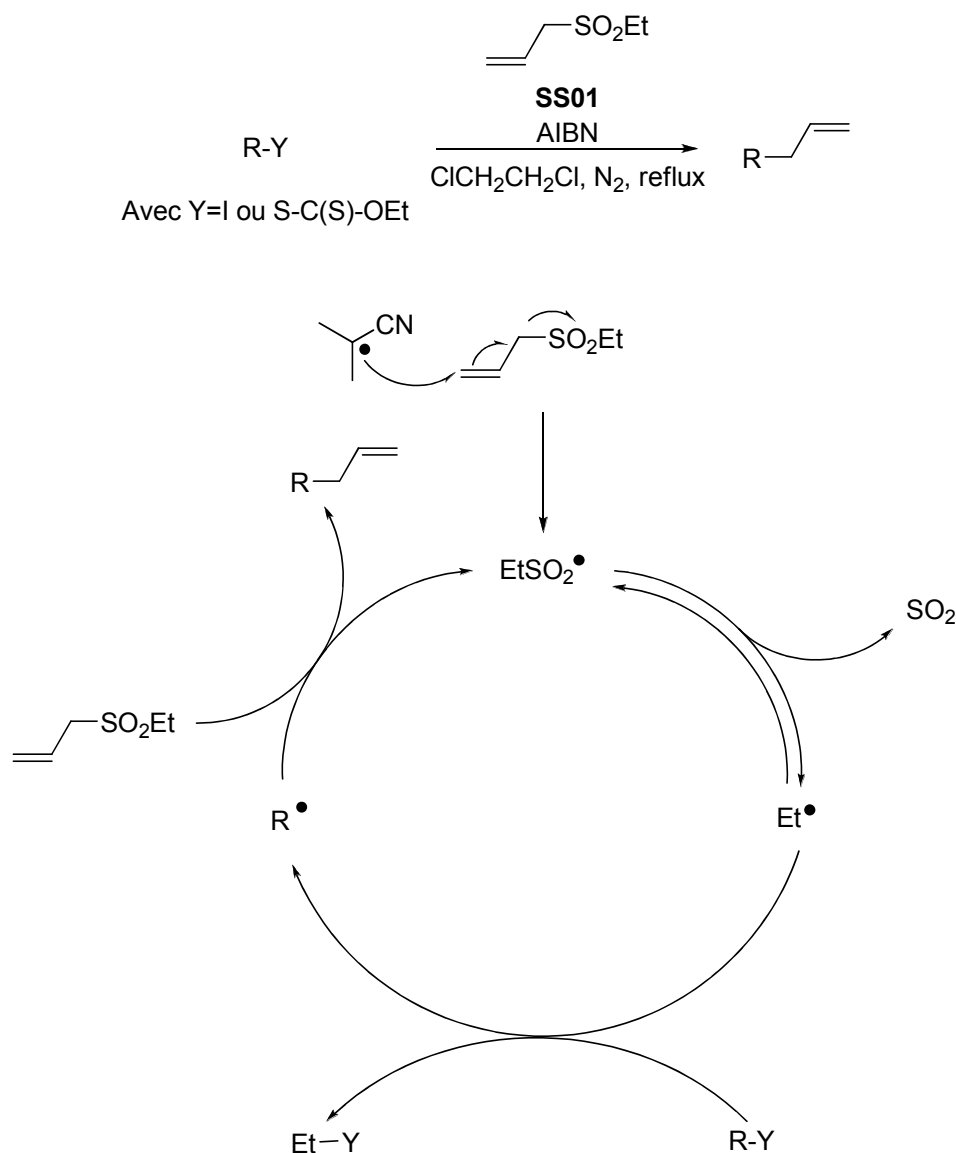


Schéma 3.27 : Mécanisme utilisant l'allyl éthylsulfone

Le radical issu de l'initiateur, ici l'AIBN, s'additionne sur l'allyle éthylsulfone **SS01** pour former le radical éthylsulfonyle $\text{EtSO}_2\bullet$ selon un mécanisme d'addition/fragmentation.

¹²¹ (a) Le Guyader, F. ; Quiclet-Sire, B. ; Seguin, S. ; Zard, S.Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7410-7411. (b) Quiclet-Sire, B. ; Seguin, S. ; Zard, S.Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 2864-2866.

Outre l'addition dégénérée sur l'allyle éthylsulfone, ce radical peut perdre une molécule de dioxyde de soufre pour générer le radical éthyle, haut en énergie qui s'additionne sur l'iodure ou le xanthate pour former le radical correspondant R•. Ce dernier s'additionne sur l'allyle éthylsulfone pour aboutir au produit allylé et à un nouveau radical éthylsulfonyle qui propage la chaîne. La méthode est efficace et générale (schéma 3.28). Elle supporte la substitution en position 2, comme l'indique le premier exemple, et peut être couplé avec une première addition intramoléculaire, comme souligné par le deuxième exemple.

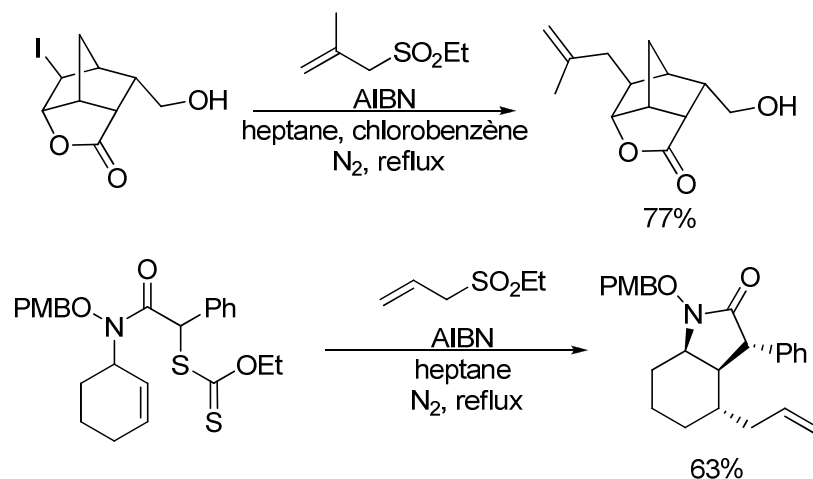


Schéma 3.28 : Exemples d'allylation utilisant l'allyl éthylsulfone

Skrydstrup a, par exemple, employé cette méthode pour allyler directement des glycines et a ainsi introduit des acides aminés non naturels dans des di- voire tripeptides.¹²² Kim a, quant à lui, appliqué cette méthodologie pour préparer des précurseurs d'alcools homoallyliques et de cétones α,β -insaturées en partant de xanthates en alpha d'acétates et de benzoates (schéma 3.29).¹²³

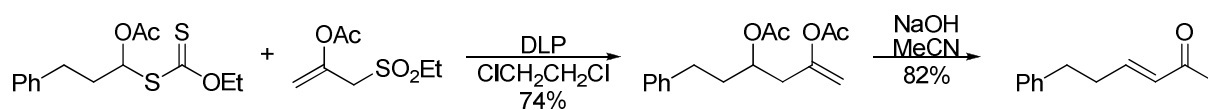


Schéma 3.29 : Préparation de précurseurs de cétones α,β -insaturées

Au laboratoire, Frédérique Bertrand a synthétisé des pyrroles en s'appuyant sur ce principe (schéma 3.30).¹²⁴ Le radical issu du xanthate **FB01** s'additionne sur l'énamine protégée **FB02** qui subit une réaction d'addition/fragmentation pour conduire à l'imine intermédiaire **FB03** qui, dans les conditions de réaction, cyclise sur le carbonyle pour former le pyrrole **FB04**.

¹²² Blaksjaer, P. ; Pedersen, L. ; Skrydstrup, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 910-915.

¹²³ Lee, J.Y ; Kim, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, 27(2), 189-190.

¹²⁴ Quiclet-Sire, B. ; Wendeborn (née Bertrand), F. ; Zard, S.Z. *Chem. Commun.* **2002**, 2214-2215.

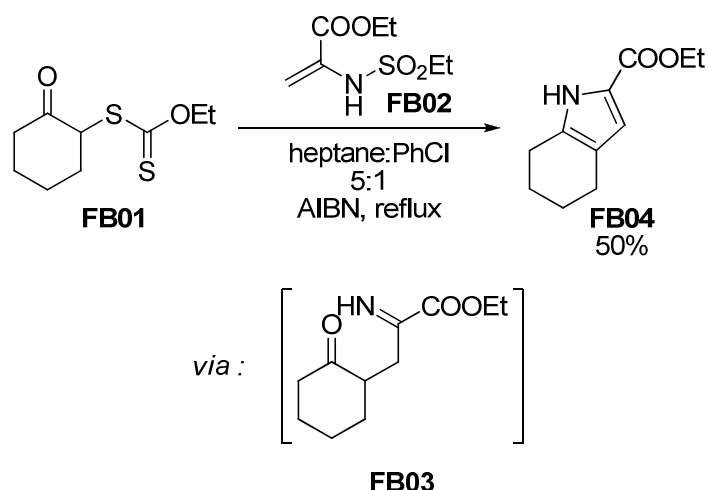


Schéma 3.30 : Préparation de pyrroles

Nouguier et Renaud se sont appuyés sur le principe de ces méthodes pour réaliser la synthèse totale de la botryodiplodine (schéma 3.31) sous forme racémique et énantio pure.¹²⁵ L'hexabutyldiétain n'est pas l'initiateur dans ce cas. Il est utilisé pour piéger les traces d'iode dans le milieu. Après génération du radical **NR02**, à partir de l'alkyl iodé **NR01**, il y a addition intramoléculaire formant ainsi le cycle à cinq chaînons et le nouveau radical **NR03**. Celui-ci fragmente, formant le précurseur de la botryodiplodine **NR04** et le radical éthylsulfonyle, engendrant le radical éthyle qui permet de propager la chaîne radicalaire.

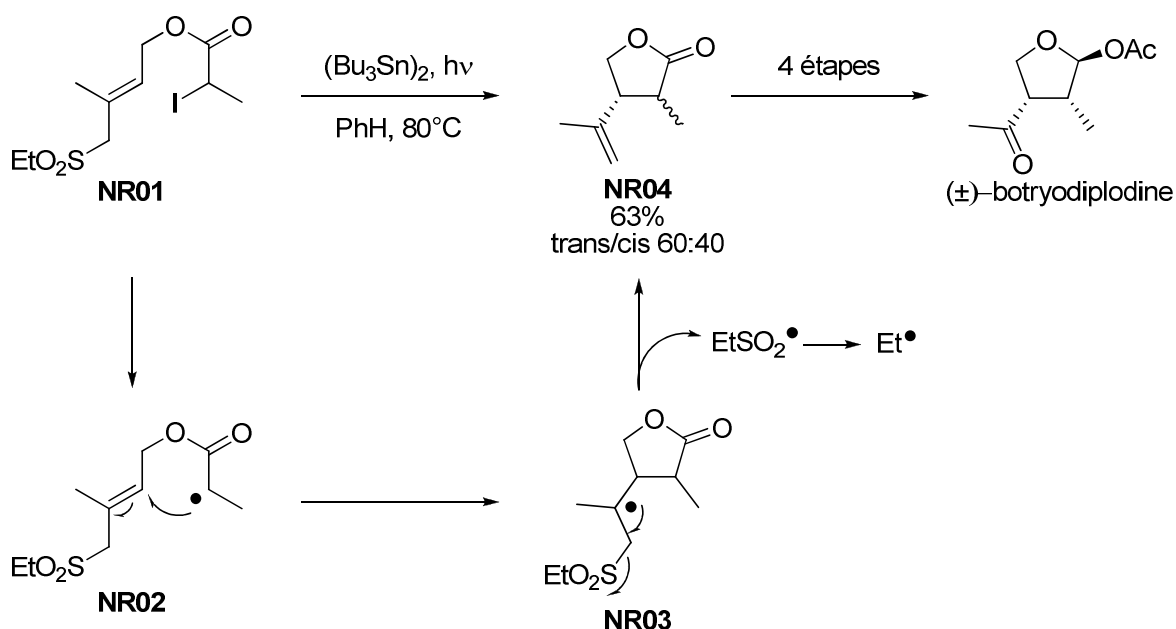


Schéma 3.31 : Réaction intramoléculaire vers la synthèse de la botryodiplodine

¹²⁵ (a) Nouguier, R. ; Gastaldi, S. ; Bertrand, M. ; Renaud, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3371-3374. (b) Villar, F. ; Andrey, O. ; Renaud, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3375-3378. (c) Nouguier, R. ; Gastaldi, S. ; Stien, D. ; Bertrand, M. ; Villar, F. ; Andrey, O. ; Renaud, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3005-3018

Notons au passage que la méthode basée sur les sulfones, a été employée pour faire des réactions de vinylation radicalaire en utilisant des vinylsulfones.¹²⁶

III.2.d. Triflones de Fuchs

D'abord développées pour réaliser des réactions de vinylation radicalaires,¹²⁷ les triflones de Fuchs ont aussi été utilisées pour procéder à l'allylation de dérivés possédant des atomes d'hydrogène activés (schéma 3.32).¹²⁸ Fuchs a essayé de généraliser sa réaction aux composés iodés ; un seul exemple est toutefois décrit (schéma 3.31).¹²⁹

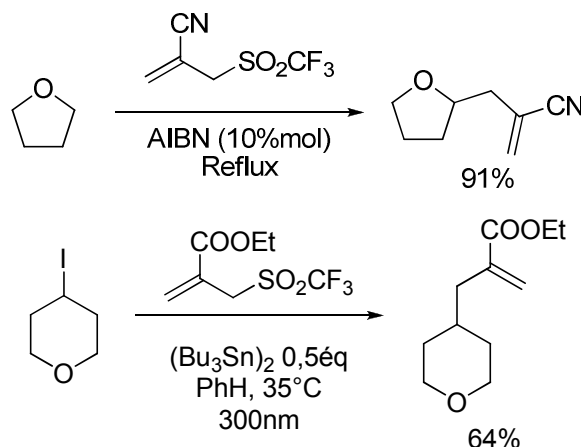


Schéma 3.32 : Allylation par l'utilisation des triflones de Fuchs

Fuchs arrive à fonctionnaliser des positions que l'on ne pourrait pas distinguer par voie ionique. La réaction n'est toutefois efficace que si l'oléfine possède un groupement électroattracteur en position 2. De cette façon, la double liaison est appauvrie en électrons et réagit plus efficacement avec les radicaux de caractère plutôt nucléophile. Une autre limite est la chimiosélectivité. En effet, les produits de dépôts doivent être symétriques et posséder un nombre limité d'hydrogènes activés. Enfin, la concentration doit être très faible : entre 0,008 et 0,016 M. En effet, à concentration supérieure à 0,15M, les allyltriflones polymérisent.

IV. Dérivés du silicium

Le groupement triméthylsilyle ne s'élimine pas dans des conditions radicalaires classiques. Guindon a montré que les réactions d'allylation utilisant l'allyltriméthylsilane mettaient en jeu, en fait, l'élimination ionique du groupement triméthylsilyle et de l'agent de

¹²⁶ Bertrand, F. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S.Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 378, 1943-1946.

¹²⁷ (a) Gong, J. ; Fuchs, P.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4486-4487. (b) Xiang, J. ; Fuchs, P.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11986-11987. (c) Xiang, J. ; Jiang, W. ; Gong, J. ; Fuchs, P.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4123-4129. (d) Xiang, J. ; Jiang, W. ; Fuchs, P.L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 119, 6635-6638.

¹²⁸ Xiang, J. ; Evarts, J. ; Rivkin, A. ; Curran, D.P. ; Fuchs, P.L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4163-4166.

¹²⁹ Xiang, J. ; Fuchs, P.L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8597-8600.

transfert de chaîne lors de la purification sur silice.¹³⁰ D'autres groupes ont montré qu'il était possible de faire l'addition radicalaire sur l'allyltriméthylsilane. Le nouveau radical obtenu est oxydé en carbocation silylé qui subit une élimination ionique. Des dérivés d'acétate de manganèse (II) ou de l'ammonium de cérium et de nitrate ont, par exemple, été utilisés.¹³¹ Au laboratoire, l'addition de xanthates sur l'allyltriméthylsilane a été effectuée, l'élimination simultanée du xanthate et du triméthylsilane a été induite par des ions fluorures.¹³²

Migita a le premier utilisé l'allyltris(triméthylsilyl)silane afin de réaliser des réactions d'allylations.¹³³ Curran et Chatgililoglu ont développé l'utilisation de ce réactif en procédant à sa fonctionnalisation en position 2¹³⁴ et en montrant qu'il est un agent d'allylation très efficace.¹³⁵ Hosomi a avantageusement mis à profit cette méthode pour préparer, entre autres, des vinylsilanes (schéma 3.33).¹³⁶ Après addition du radical issu de l'AIBN sur l'oléfine **AH01** libérant ainsi le radical **AH02**, il y a addition de ce dernier sur l'alcool homopropargylique. Le nouvel intermédiaire **AH03** s'additionne sur **AH01**, conduisant au produit désiré **AH04** et à un nouveau radical **AH02**, qui propage la chaîne radicalaire. Malheureusement, le coût et la préparation de ces dérivés sont de véritables désavantages.

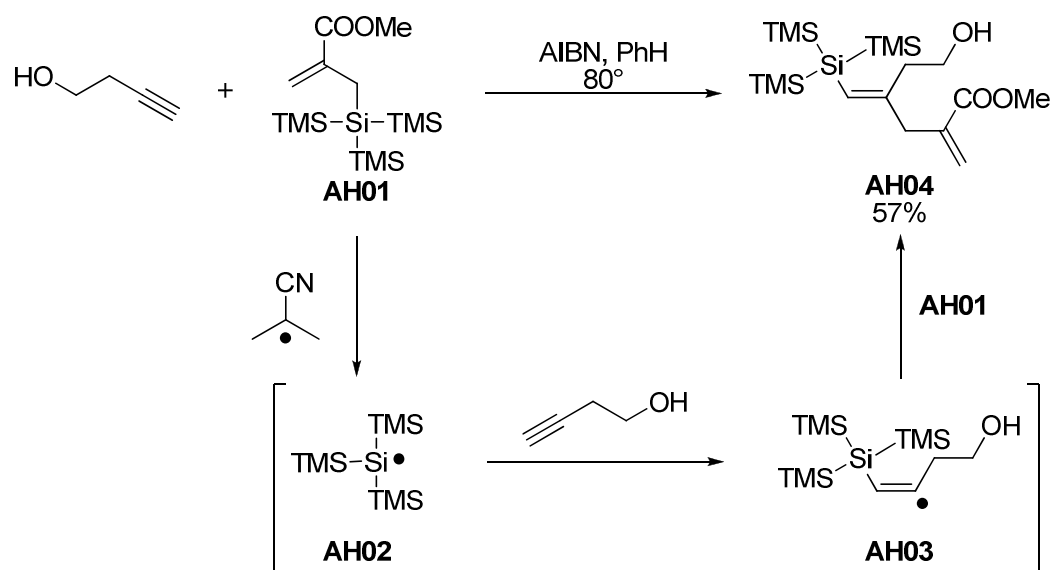


Schéma 3.33 : Utilisation de l'allyltris(triméthylsilyl)silane comme agent allylant

¹³⁰ Guindon, Y. ; Guérin, B. ; Chabot, C. ; Ogilvie, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12528-12535.

¹³¹ (a) Hwu, J.R. ; Chen, C.N. ; Shiao, S.-S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 856-862. (b) Hwu, J.R. ; King, K.Y. ; Wu, I.-F. ; Hakimelahi, G.H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3721-3724.

¹³² Briggs, M.E. ; Zard, S.Z. *Synlett* **2005**, *2*, 334-336.

¹³³ Kosugi, M. ; Kurata, H. ; Kawata, K.I. ; Migita, T. *Chem. Lett.* **1991**, *20* (8), 1327-1328.

¹³⁴ Chatgililoglu, C. ; Ferreri, C. ; Ballestri, M. ; Curran, D.P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (35), 6383-6386.

¹³⁵ Chatgililoglu, C. ; Ferreri, C. ; Ballestri, M. ; Curran, D.P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (35), 6387-6390.

¹³⁶ Miura, K. ; Saito, H. ; Nakagawa, T. ; Hondo, T. ; Tateiwa, J.-I. ; Sonoda, M. ; Hosomi, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5740-5741.

V. Les halogénures allyliques

Les halogénures allyliques sont un véritable enjeu comme agent d'allylation radicalaire vu leur faible coût. Russell a le premier étudié l'addition de dérivés mercuriques sur des halogénures d'allyle ou de méthallyle.¹³⁷

Singleton s'est intéressé, quant à lui, à l'addition de dérivés bromés en utilisant l'hexabutyl-diétain comme initiateur. La substitution en 1 et en 2 sur les oléfines est possible (schéma 3.34).¹³⁸

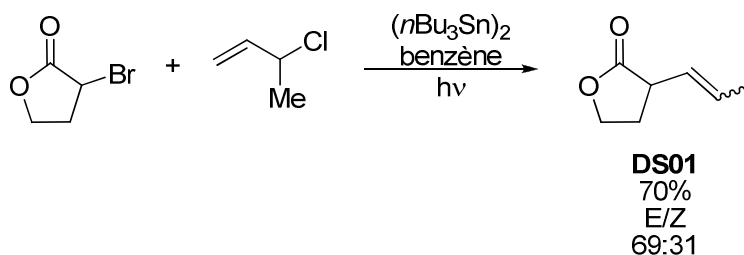


Schéma 3.34 : Allylation par utilisation d'un dérivé du chlorure d'allyle

Tanko s'est affranchi de l'étain en utilisant le peroxyde de benzoyle.¹³⁹ Frejd a récemment développé la réaction « DiazAll » (Diazotizative Allylation)¹⁴⁰ et l'a appliquée pour synthétiser des précurseurs de benzazépines¹⁴¹ et de tricycles contenant un motif tétrazole et imidazole.¹⁴² Elle repose sur l'utilisation d'anilines et de nitrite de *tert*-butyle pour générer le radical aromatique qui s'additionne alors sur le bromure d'allyle (le mécanisme sera vu plus en détail au chapitre III). Récemment, Heinrich a décrit l'allylation de radicaux aryles engendrés à partir de leurs sels de diazonium, en présence d'un réducteur (schéma 3.35).¹⁴³

¹³⁷ (a) Russell, G.A. ; Ngowivatchai, P. ; Wu, Y.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4921-4927. (b) Russell, G.A. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 1-8.

¹³⁸ Huval, C.C. ; Singleton, D.A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3041-3042.

¹³⁹ Tanko, J.M. ; Sadeghipour, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 159-161.

¹⁴⁰ (a) Ek, F. ; Wistrand, L.G. *Preparation of allylic aromatic compounds by reaction of aromatic amines with a nitrite and an allylic olefin* ; Eur. Patent 1013636; **2000**; 11 pp. (b) Ek, F. ; Axelsson, O. ; Wistrand, L.G. ; Frejd, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6376-6381.

¹⁴¹ Ek, F. ; Wistrand, L.G. ; Frejd, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1911-1918.

¹⁴² (a) Ek, F. ; Wistrand, L.G. ; Frejd, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6759-6769. (b) Ek, F. ; Wistrand, L.G. ; Frejd, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1346-1352.

¹⁴³ Heinrich, M.R. ; Blank, O. ; Ullrich, D. ; Kirschstein, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9609-9616.

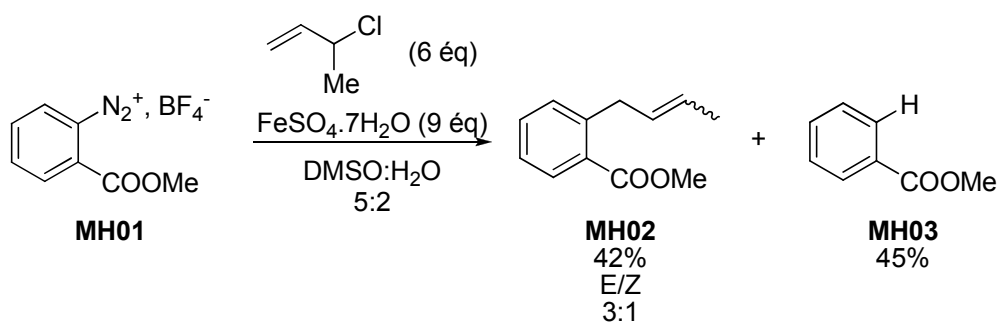


Schéma 3.35 : Alkylation développée par Heinrich

Le Fe (II) permet de réduire le sel de diazonium **MH01** en radical diazoté, qui perd une molécule de diazote pour générer le radical arylique. Ce dernier s'additionne sur le chlorure allylique pour former le produit désiré **MH02**, qui s'accompagne ici de la formation du produit réduit **MH03**.

VI. Autres dérivés

VI.1. Dérivés du gallium

Oshima a récemment montré que les dérivés de gallium pouvaient être utilisés comme agents allylants radicalaires.¹⁴⁴ Il est intéressant de noter que la réaction donne de très bons rendements même avec le dérivé crotylé (schéma 3.36).

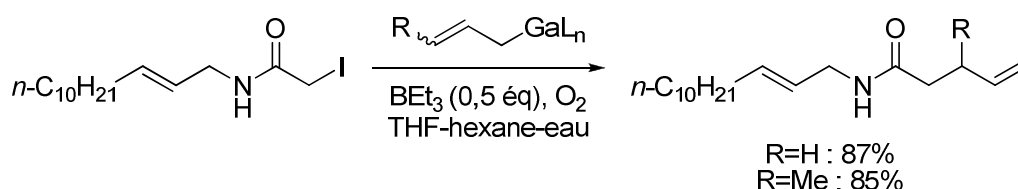


Schéma 3.36 : Utilisation de dérivés du gallium par Oshima

Le mécanisme n'a pas été encore vraiment élucidé (schéma 3.37). Après initiation au triéthylborane, le radical **KO01** s'additionne sur l'oléfine **KO02**. La question se pose sur le devenir du radical secondaire intermédiaire, **KO03**, ainsi formé. L'enjeu est de savoir si la formation de l'oléfine finale **KO04** est issue d'une fragmentation radicalaire avec perte de $\text{GaCl}_2\bullet$ comme dans le cas des allylstannanes (Voie A), ou s'il y a abstraction d'un atome d'halogène pour propager la chaîne radicalaire, suivie d'une élimination de GaCl_2X comme dans le cas des allylsilanes (Voie B).

¹⁴⁴ (a) Usugi, S.-I. ; Yorimitsu, H. ; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4535-4538. (b) Takami, K. ; Usugi, S.-I. ; Yorimitsu, H. ; Oshima, K. *Synthesis* **2005**, 5, 824-839.

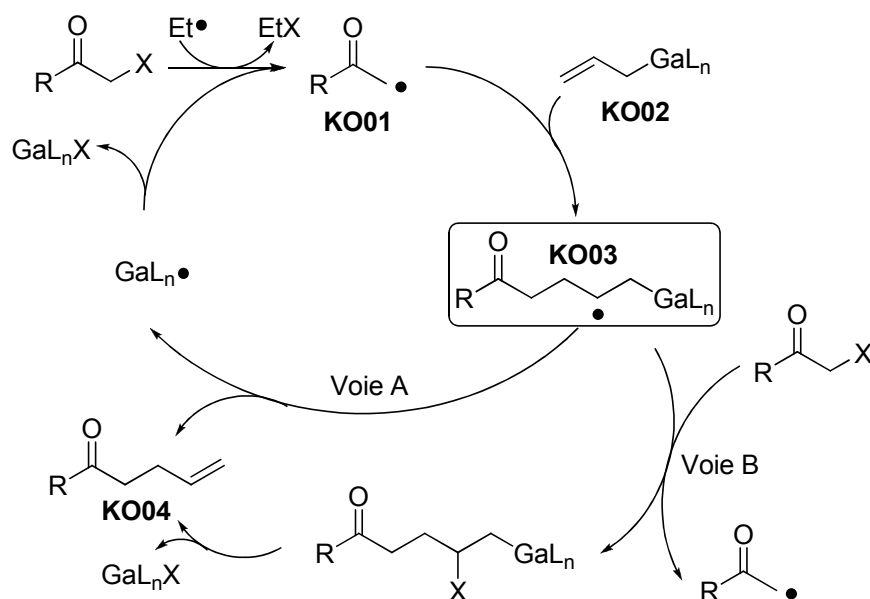


Schéma 3.37 : Deux possibilités de mécanismes

VI.2. Dérivés du cobalt

Mis à jour par Johnson,¹⁴⁵ les cobaloximes ont été relativement peu utilisées¹⁴⁶. Toutefois, elles permettent de faire des réactions non pour le moins originales. L'addition se fait facilement en position 3 sans arrachement prématuré d'hydrogène, comme dans le cas des stannanes (schéma 3.38).

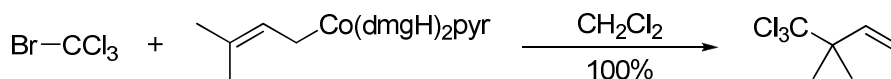


Schéma 3.38 : Utilisation d'un cobaloxime substituée en 3

VI.3. Dérivés du germanium

Les dérivés du germanium ont été relativement peu étudiés.¹⁴⁷ Ils sont plus réactifs que les silanes mais moins que les stannanes. Ces dérivés sont toutefois peu employés pour des raisons économiques.

VI.4. Dérivés du phosphore

Au laboratoire, Gilles Ouvry a développé une méthode d'allylation radicalaire basée sur l'utilisation d'oxydes d'allyldiphénylphosphines.¹⁴⁸ Cette méthode, n'utilisant pas de

¹⁴⁵ (a) Bury, A. ; Cooksey, C.J. ; Funabiki, T. ; Gupta, B.D. ; Johnson, M.D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1979**, 1050-1057. (b) Johnson, M.D. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 343-349.

¹⁴⁶ Gaudemer, A. ; Nguyen-Van-Duong, K. ; Shakharami, N. ; Achi, S.S. ; Frostin-Rio, M. Pujol, D. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4095-4106.

¹⁴⁷ (c) Mizuno, K. ; Nishiyama, T. ; Terasaka, K. ; Yasuda, M. ; Shima, K. ; Otsuji, Y. *Tetrahedron* **1992**, *48*(44), 9673-9686. (d) Nakanishi, K. ; Mizuno, K. ; Otsuji, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66* (8), 2371-2379.

¹⁴⁸ Ouvry, G. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S.Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 5002-5006.

dérivés de l'étain, s'est avérée très efficace pour des oléfines même substituées en position 1. L'exemple décrit dans le schéma 3.39 a un intérêt tout particulier puisqu'il correspond à la fonctionnalisation d'une α -aminocétone, précurseur classique d'un grand nombre d'hétérocycles, tels que les pyroles et les pyridines. Après formation du radical issu du xanthate **GO01**, il y a addition puis fragmentation sur l'oléfine **GO02** et formation de l' α -aminocétone **GO03**. Toutefois, les rendements d'obtention des oléfines de départ sont modérés.

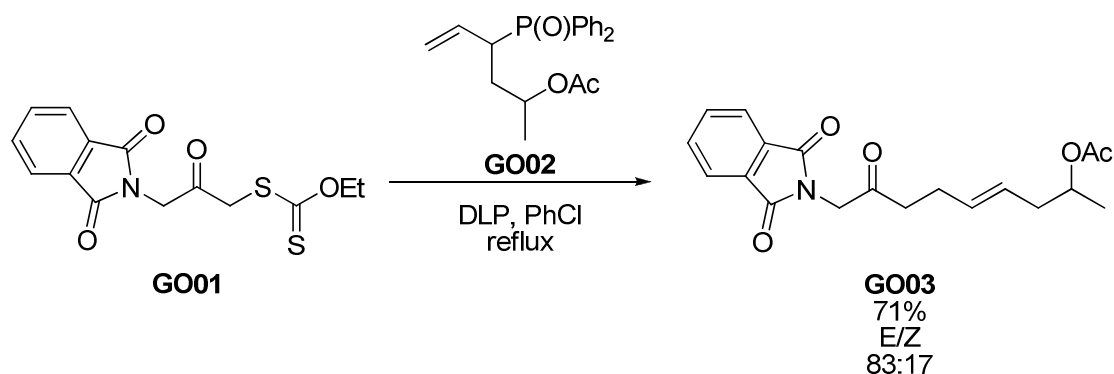


Schéma 3.39 : Utilisation d'oxydes d'allyldiphénylphosphines comme agent allylant

VII. Conclusion

Les réactions de fragmentation radicalaire constituent une méthode très intéressante pour la construction de liaisons carbone-carbone. Une large gamme de réactifs sont disponibles pour faire des réactions d'allylation comme nous venons le voir, mais aussi de vinylation, de formation d'alcynes et d'allènes à partir de radicaux centrés sur des atomes de carbone. Baldwin a étudié les propargylstannanes et a montré qu'ils étaient des agents efficaces pour introduire le motif allène sur des acides aminés par exemple (schéma 3.40),¹⁴⁹ modifiant ainsi d'une manière très élégante des produits naturels. Cette méthode a été appliquée par Valéry et Czernecki pour introduire le motif allène sur des nucléosides.¹⁵⁰

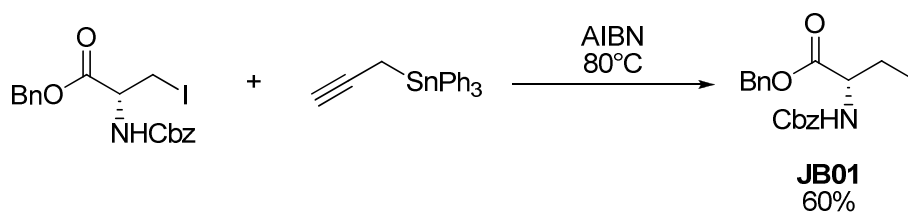


Schéma 3.40 : Obtention d'acides aminés non naturels

¹⁴⁹ Baldwin, J.E. ; Adlington, R.M. ; Basak, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1284-1285.

¹⁵⁰ (a) Becouarn, S. ; Czernecki, S. ; Valéry, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 873-876. (b) Etheve-Quellejeu, M, Valéry, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4807-4810.

Les méthodes de β -fragmentation radicalaire, existantes ou à venir, n'utilisant pas d'étain seront sans aucun doute d'une importance croissante dans la synthèse de molécules biologiquement actives.

Chapitre IV

Allylations radicalaires basées sur des allyles sulfones substituées

I. A la source de nos travaux

Comme nous l'avons vu au chapitre III, nous avons développé au laboratoire une méthode efficace pour réaliser l'allylation de radicaux carbonés, basée sur l'utilisation de l'allyle éthylsulfone ou de ses dérivés substitués en position 2 (Schéma 4.1).¹²¹

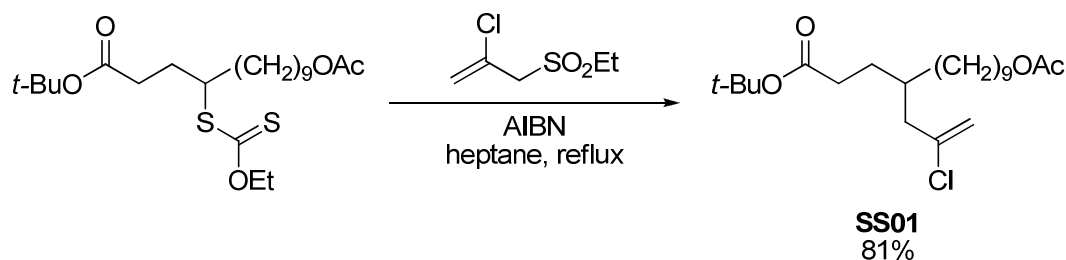


Schéma 4.1 : Utilisation d'allyle éthylsulfones comme agent d'allylation

Comme nous l'avons vu aussi, les allylstannanes ne peuvent pas être substitués en position 1, le produit d'isomérisation étant obtenu uniquement, selon le mécanisme détaillé dans le schéma 4.2.^{80, 81}

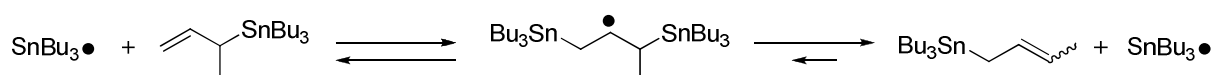


Schéma 4.2 : Isomérisation de dérivés de l'allyltributylétain substitués en position 1

Par conséquent, nous avons souhaité étudier la substitution des allylsulfones en position 1 (schéma 4.3) et voir si on pouvait généraliser la réaction d'allylation à ces dérivés, et combler, ainsi, la lacune des dérivés stannylés.

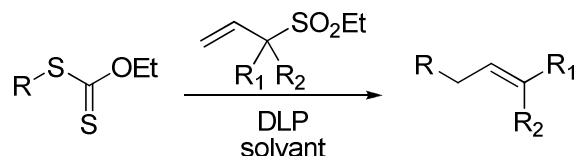


Schéma 4.3 : Approche envisagée

La synthèse de l'acide (+)-pseudomonique C nous confortait dans ce choix (schéma 4.4). Keck a, en effet, utilisé une sulfone allylique substituée en position 1, **GK01**, pour réaliser l'allylation d'un tétrahydropyrane iodé, **GK02**, le produit allylé, **GK03**, composant le centre du corps de l'acide pseudomonique.¹⁵¹ A notre connaissance, c'est le seul exemple décrit dans la littérature.

¹⁵¹ Keck, G.E. ; Tafesh, M.A. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5845-5846.

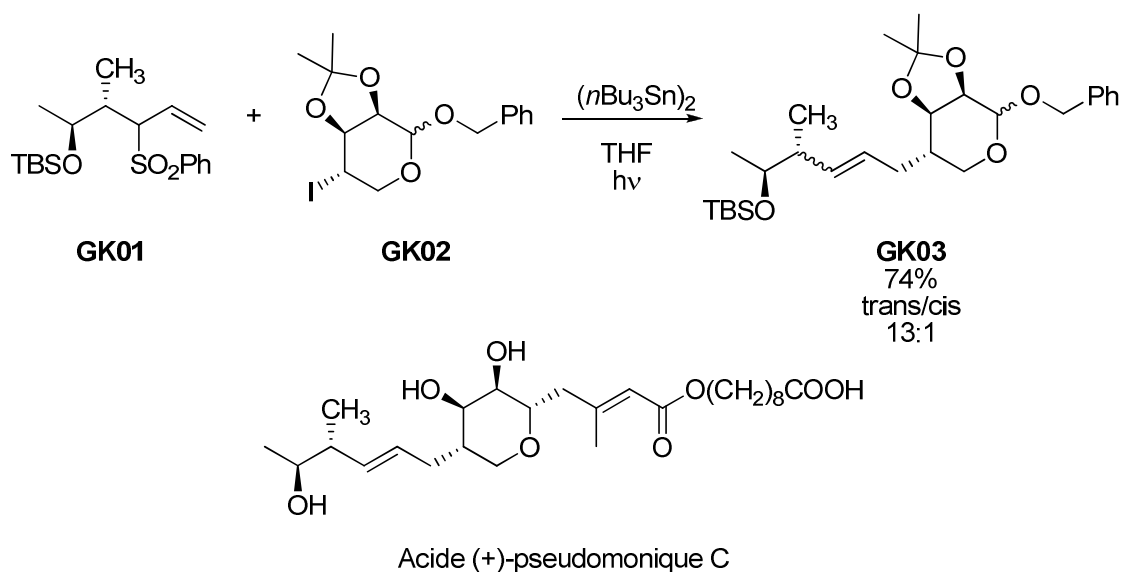


Schéma 4.4 : Synthèse de l'acide (+)-pseudomonique C

II. Allylations utilisant des agents tolérants la substitution en position 1

Certains agents allylants substitués en position 1 ont été décrits comme ne subissant pas (ou peu) le réarrangement précédemment décrit (schéma 4.2). Il s'agit des allylsulfures, des halogénures allyliques et des oxydes de diphenylphosphine allyliques.

II.1. Les allylsulfures

Suite aux travaux d'Ueno,¹¹¹ Keck a montré qu'il était possible d'employer des allylsulfures substitués en position 1 (schéma 4.5).¹⁰⁹ Cette méthode a, par la suite, servi à préparer des diènes 1,5, comme l'a montré Yamamoto.¹¹⁰ Le radical issu du bromure de prényle **HY01** s'additionne sur l'allylsulfure **HY02**. Une fragmentation permet de former la double liaison, conduisant au produit **HY03**, et d'expulser le radical thiophényle

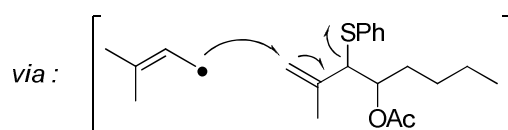
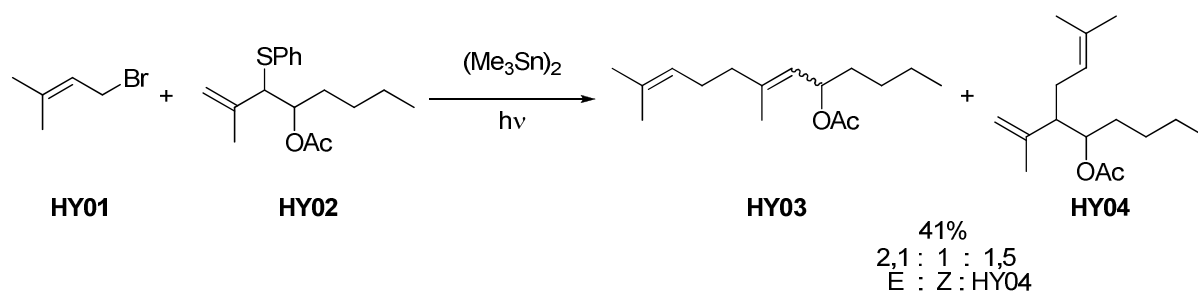


Schéma 4.5 : Utilisation d'allylsulfures substitués en position 1

On observe un mélange d'isomères Z et E avec une préférence pour le plus stable. Une quantité non négligeable de produit où le sulfure est remplacé par le motif 1-méthylbut-1-ène est obtenue (produit **HY04**). Yamamoto n'explique pas la formation de ce produit. On peut toutefois supposer l'addition d'un radical stannylé sur l'allylsulfure **HY02** (schéma 4.6). L'allylstannane résultant **HY05** peut subir l'attaque d'un radical issu de **HY01** et former le produit substitué en γ , **HY04**.

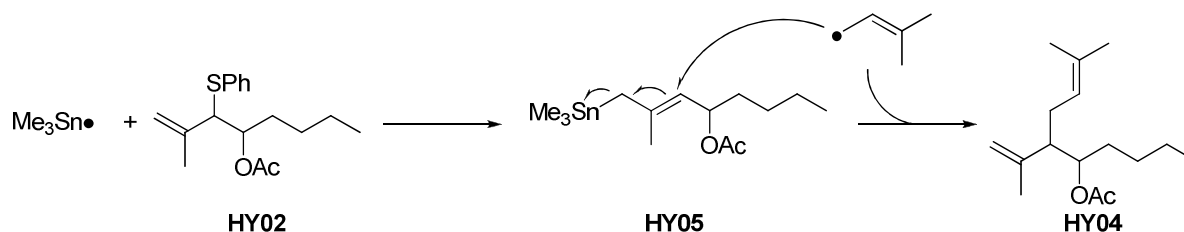


Schéma 4.6 : Possible mécanisme expliquant la formation du sous- produit **HY04**

II.2. Les halogénures allyliques

L'intérêt des halogénures allyliques est tout particulier vu leurs faibles coût et toxicité. L'absence d'odeurs, comme dans le cas des sulfures, est aussi un avantage. De nombreux exemples récents (voir chapitre III, paragraphe V) ont été publiés. Citons par exemple la méthode « Diazall » (Diazotizative Allylation) sur des anilines appauvries en électrons (schéma 4.7).¹⁴⁰ Cette caractéristique a pour but de donner un caractère électrophile au radical formé pour favoriser l'addition sur les bromures d'allyles. Ainsi, l'addition du radical issu de la 3,5-dinitroaniline, **EW01**, sur le bromure d'allyle substitué **EW02**, permet de préparer le produit **EW03** avec un bon rendement.

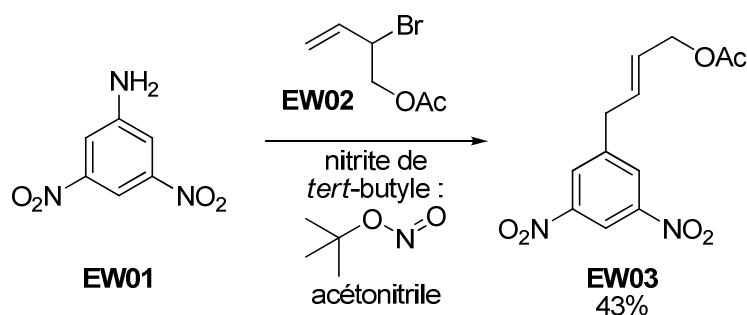


Schéma 4.7 : Exemple de la méthode « Diazall »

Le mécanisme est détaillé dans le schéma 4.8. Sous l'action du nitrite de *tert*-butyle, l'intermédiaire **A** est formé. Ce dernier est en équilibre avec deux espèces : le sel de diazonium **B** et le diazotate **C**, selon le pH. Ces deux composés réagissent l'un avec l'autre pour former l'anhydride diazotique **D**, qui se décompose alors, afin de donner le radical dinitrophényle qui s'additionne sur l'oléfine **EW02**. Le radical diazotyle **E** peut capturer un

électron ou un hydrogène du milieu réactionnel, pour générer respectivement les composés **C** et **A**, qui rentrent à nouveau dans le processus réactionnel. Deux radicaux **E** pourraient aussi se recombiner et former une espèce qui perdrait alors deux molécules d'azote, une molécule de dioxygène et formerait deux radicaux phényles.

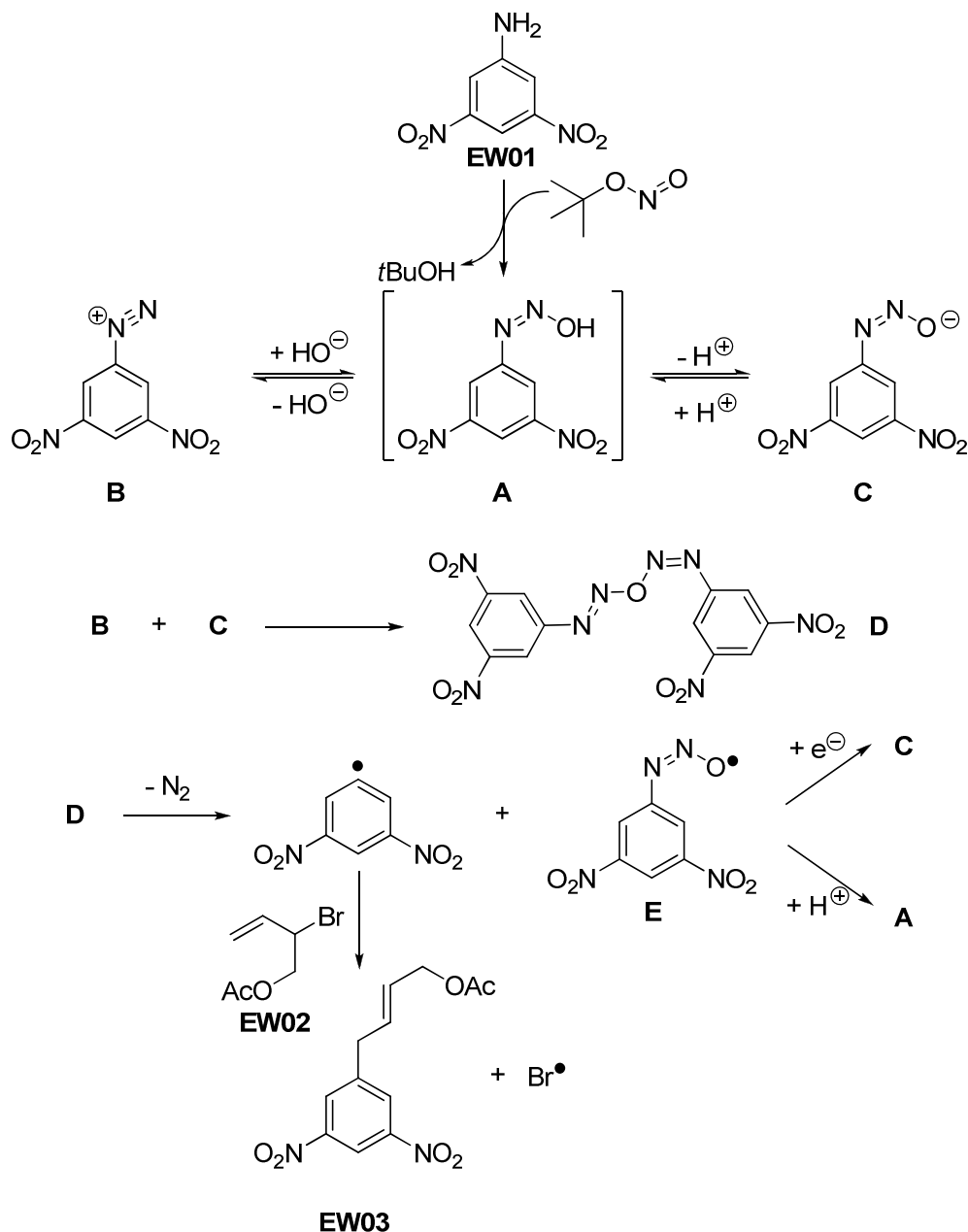


Schéma 4.8 : Mécanisme de la méthode « Diazall »

Dans ce processus, des radicaux Br^\bullet sont formés. Ils peuvent se combiner pour former du dibrome qui vient alors réagir sur le bromure d'allyle ou ses dérivés formant des produits du type **F** (schéma 4.9, Voie A). Ils peuvent aussi s'additionner, selon un mécanisme radicalaire, sur le bromure d'allyle (Voie B), conduisant à une oligomérisation de ce dernier. Cette voie est peu observée avec les dérivés substitués en position 1. Les différentes sources

de radicaux bromés ($\text{Br}\cdot$ ou Br_2) sont aussi responsables de la formation du sous-produit majoritaire **G** (Voie C), résultant de la bromation du radical dinitrophényle. Cette méthode est très prometteuse bien que certaines mises au point restent encore à faire.

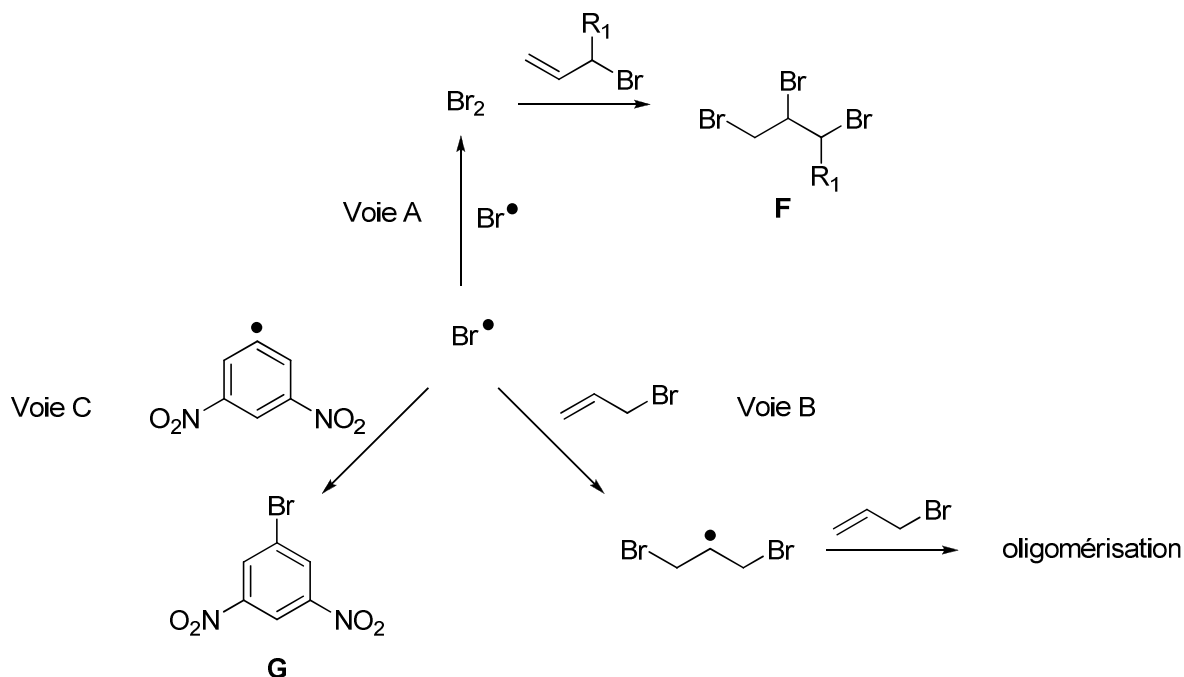


Schéma 4.9 : Evolution du radical de brome

II.3. Utilisation des oxydes de diphénylphosphines allyliques

L'utilisation d'oxydes de diphénylphosphines allyliques a été développée au laboratoire par Gilles Ouvry (schéma 4.10). La méthode s'est montrée efficace et permet de relier des fragments diversement fonctionnalisés par une double liaison.¹⁴⁸ Ainsi, le radical issu du xanthate **GO01** s'additionne sur l'oléfine **GO02**. Par un mécanisme d'addition/fragmentation, le produit **GO03** est formé.

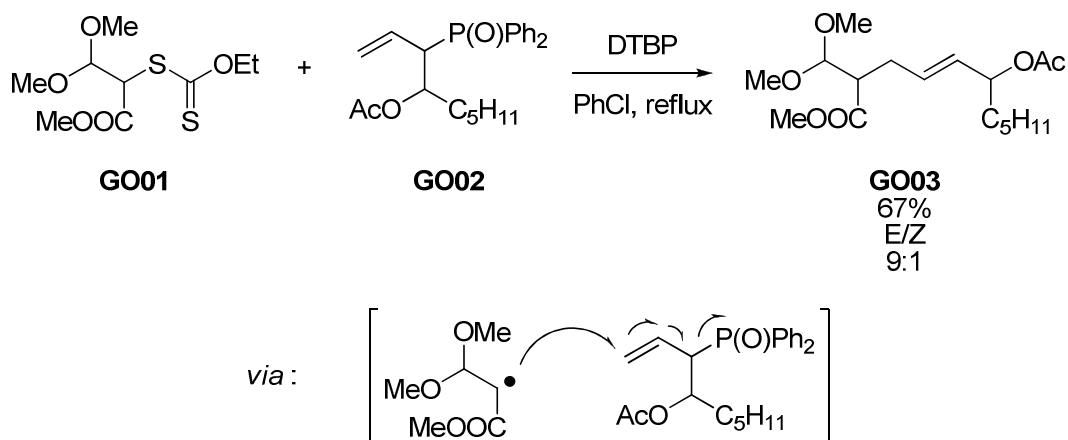


Schéma 4.10 : Alkylation basée sur l'utilisation d'un oxyde de diphénylphosphine allylique

La méthode est flexible puisque l'accès à ces précurseurs oléfiniques peut se faire simplement en déprotonnant l'oxyde de diphénylphosphine allylique, puis en piégeant l'anion par divers électrophiles (agents alkylants, époxydes, aldéhydes, par exemple)¹⁵². Les alcools allyliques peuvent aussi servir de précurseurs, par réarrangement d'Arbuzov-Tripett.¹⁵³

Au bilan de ces différentes méthodes, l'initiation employée pour les réactions impliquant les sulfures allyliques, repose sur des dérivés stannylés avec les problèmes qu'on leur connaît. Les autres méthodes n'ont été utilisées que pour introduire des motifs relativement simples, exception faite de l'allylation réalisée par Keck dans la synthèse de l'acide (+)-pseudomonique. Il existe donc une brèche dans l'arsenal des réactions d'allylation dans laquelle nous nous sommes aventurés.

III. Utilisation de sulfones allyliques substitués en position 1

III.1. Premiers essais et mise au point de la méthode

Dans un premier temps, nous avons souhaité étendre la portée de la méthode que nous avons développée au laboratoire, et qui repose sur l'utilisation de l'allyle éthylsulfone. Ce composé est très facile d'accès par addition du thiolate d'éthyle sur le bromure d'allyle, suivie de l'oxydation du sulfure par l'eau oxygénée. Une distillation sous pression réduite permet d'obtenir l'allyle éthylsulfone **IV-01** avec un rendement de 80% sur une échelle de 490 mmol (schéma 4.11).

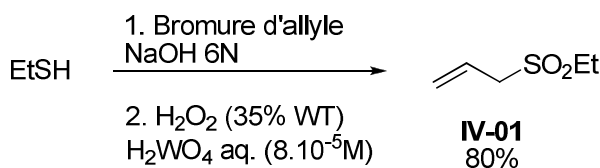


Schéma 4.11 : Préparation de l'allyle éthylsulfone.

Nous nous sommes inspirés des travaux de Trost afin de procéder à la fonctionnalisation de l'allyle éthylsulfone en position 1.¹⁵⁴ Cette dernière est déprotonnée par le butyllithium, l'anion est alors piégé par un électrophile.

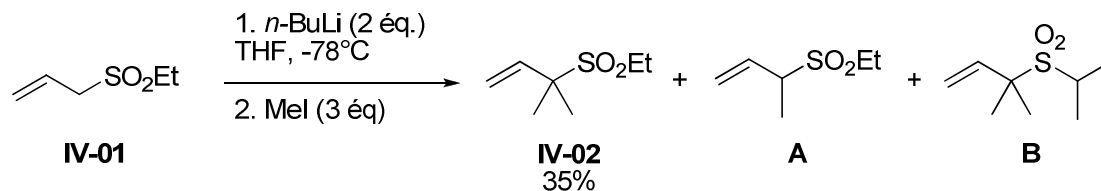
Nos essais préliminaires se sont portés sur la 1,1-diméthylallyle éthylsulfone **IV-02**, facilement préparée par piégeage du dianion de l'allyle éthylsulfone **IV-01** par l'iodure de

¹⁵² (a) Erguden, J.-K. ; Schaumann, E. *Synthesis* **1996**, 707-710. (b) Ukai, J. ; Ikeda, Y. ; Ikeda, N. ; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4029-4032.

¹⁵³ Pour des références majeures : (a) Savage, M.P. ; Tripett, S. *J. Chem. Soc. C* **1996**, 1842-1844. (b) Delay, S. ; Harms, K. ; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4981-4984.

¹⁵⁴ Trost, B.M. ; Merlic, C.A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1127-1129.

méthyle (schéma 4.12). Le produit a été obtenu avec un rendement relativement faible, les dérivés monosubstitué **A** et trisubstitué **B** se formant simultanément. En effet, comme décrit dans ce même schéma, l'anion de l'allyle sulfone monométhylée, **C**, a un pKa suffisamment élevée pour déprotoner l'éthyle de **IV-02**, conduisant aux sous-produits **A** et **B** observés, après méthylation.



Formation des sous-produits **A** et **B** :

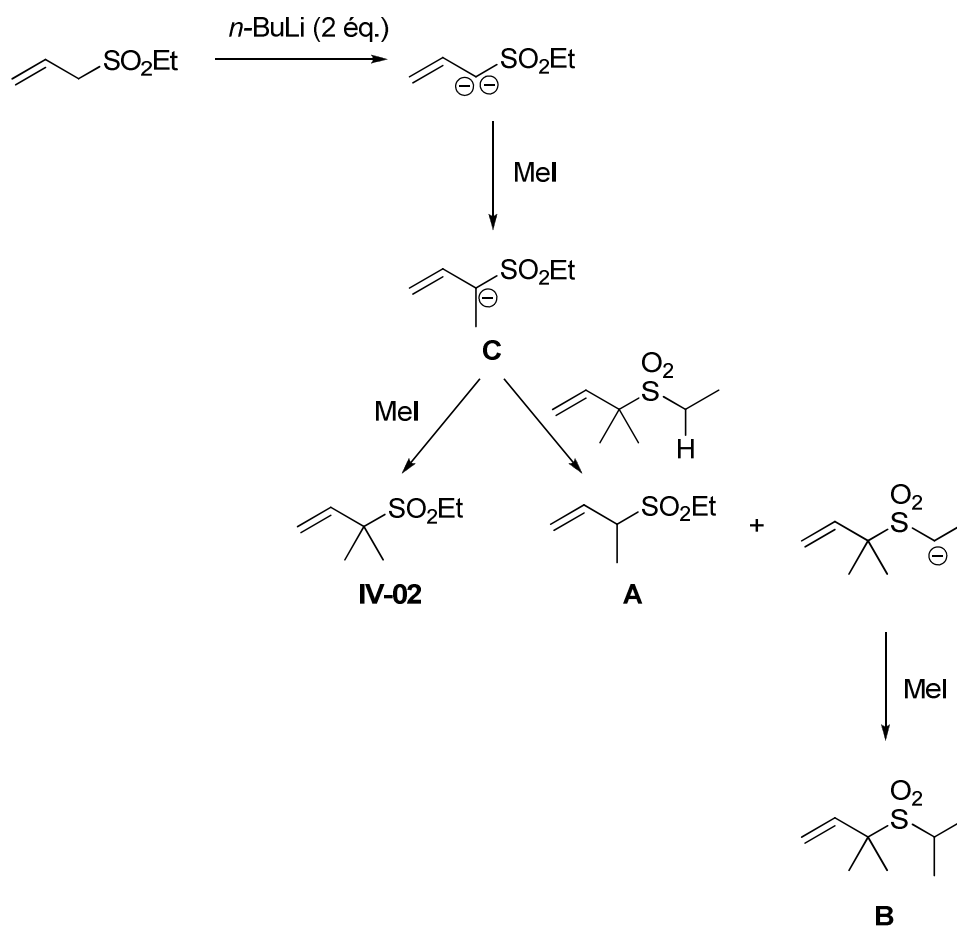


Schéma 4.12 : Préparation de la 1,1-diméthyllallyle éthylsulfone et formation des sous-produits **A** et **B**

L'addition radicalaire du xanthate dérivé d'acétophénone **IV-03** sur l'oléfine **IV-02** dans le 1,2-dichloroéthane, en utilisant le peroxyde de lauroyle comme initiateur, n'a donné qu'un rendement de 27% en produit allylé **IV-04**. De plus, une grande quantité d'initiateur a été requise (70%). Après analyse, il s'est avéré qu'une quantité importante de sulfone

réarrangée **F** s'était formée (schéma 4.13). Après addition du radical initial **C** sur l'allylsulfone **IV-02**, il y a formation du produit allylé **IV-04** et libération d'un radical éthylsulfonyle. Celui-ci s'additionne sur l'oléfine de départ **IV-02** (Voie A) pour former le sous-produit, libérant un nouveau radical éthylsulfonyle, consommant, par un mécanisme en chaîne, la sulfone initiale. Contrairement au cas où l'allyle sulfone est substituée en position 2 et où le processus d'addition-fragmentation est dégénéré, la persistance du radical éthylsulfonyle dans le milieu est un véritable problème.

Le radical $\text{EtSO}_2\cdot$ ne peut pas être éliminé par addition sur le xanthate de départ afin de propager la chaîne radicalaire (Voie B) car l'intermédiaire **D** possède une liaison $\text{SO}_2\text{-S}$ très faible. Ce composé **D** se forme mais se fragmente immédiatement pour régénérer les espèces initiales. Au final, le rendement de la réaction est faible, de grandes quantités d'initiateur et de sulfone sont requises, cette dernière étant consommée et donc perdue lors de son réarrangement en 3,3-diméthylallyle éthylsulfone, **F**. Une solution est donc de favoriser la perte de dioxyde de soufre (Voie C), ce qui engendre le radical éthyle pouvant propager la chaîne radicalaire.

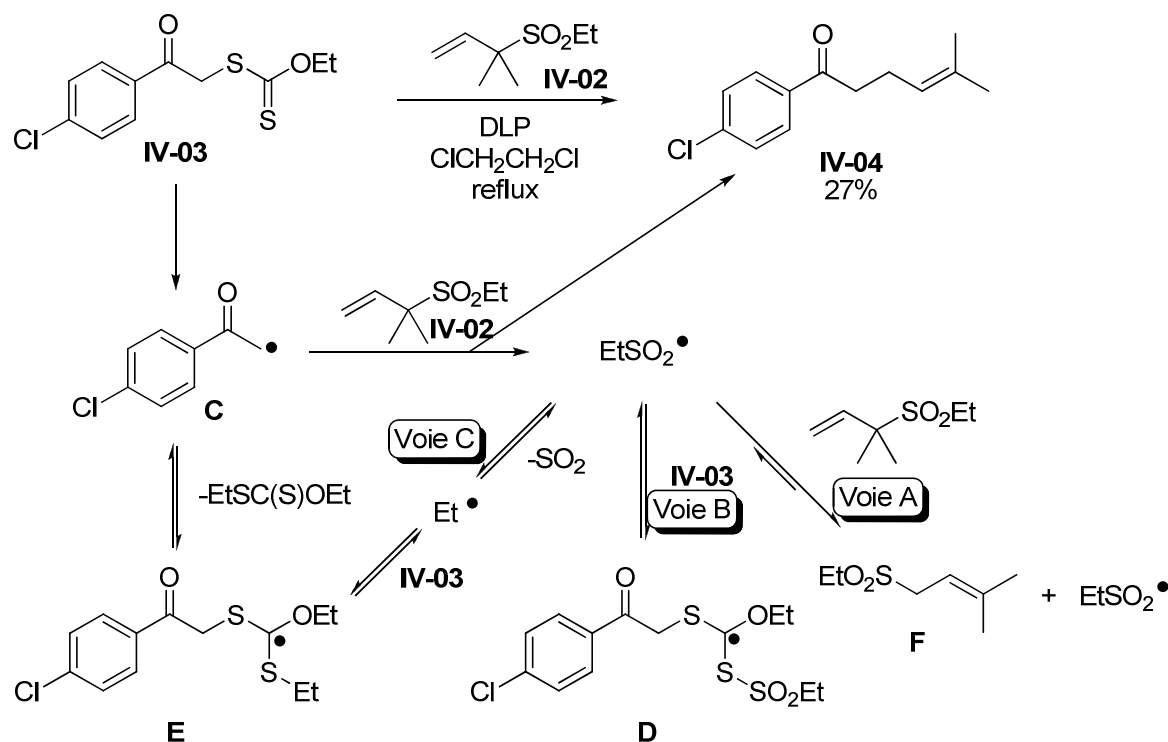


Schéma 4.13 : Mécanisme

La première solution serait d'augmenter la température de réaction et de favoriser ainsi la perte de dioxyde de soufre sans augmenter la vitesse d'addition du radical $\text{EtSO}_2\cdot$ sur l'allyle sulfone **IV-02** de départ. Ceci est réalisable car la perte de dioxyde de soufre est un processus unimoléculaire, contrairement à l'addition qui est bimoléculaire. Le radical éthyle

ainsi formé serait très réactif et s'additionnerait sur le thiocarbonyle très radicophile de la fonction xanthate pour donner le radical intermédiaire **E** (Voie C, schéma 4.13). Celui-ci permettrait la propagation de la chaîne, en générant le radical carboné **C**, issu du xanthate de départ. C'est ce que nous avons constaté. En faisant la réaction au reflux du chlorobenzène, le rendement a augmenté jusqu'à 60%, la réaction ne réclamant que 30% de peroxyde de lauroyle. Seules des traces de sulfone réarrangée **F** ont été détectées. L'emploi des deuxièmes conditions a aussi permis de réaliser l'addition du xanthate **IV-05** sur la sulfone **IV-06** (schéma 4.14), préparée par addition du dianion de l'allyle éthylsulfone sur le 1,4-dibromobutane. Le produit d'addition **IV-07** est obtenu avec un rendement de 78%. Cette solution a ouvert le champ à l'introduction de chaînes latérales diverses, mais devant rester stables à des températures élevées.

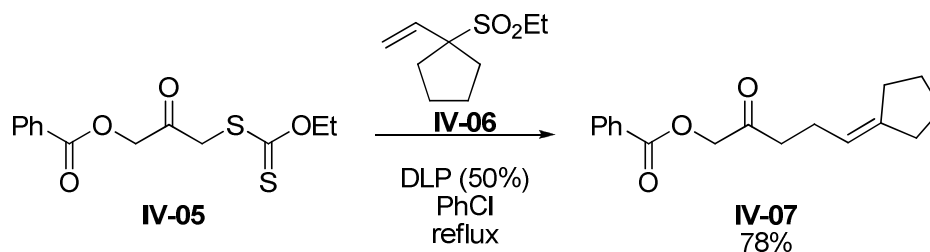


Schéma 4.14 : Addition radicalaire.

Dans le cas de structures plus complexes, une solution plus générale et réclamant des conditions plus douces devait être mis en œuvre. Dans le but d'éviter le réarrangement de l'allyle sulfone, nous avons pensé que le remplacement du groupement éthyle par un isopropyle pourrait être une solution. En effet, les radicaux isopropylsulfonyles formés devraient perdre plus rapidement une molécule de dioxyde de soufre que leurs équivalents éthyles, un radical secondaire étant plus stable qu'un radical primaire. Bien qu'aucune mesure cinétique ne soit à notre disposition, nous espérons que l'augmentation de la vitesse serait suffisante pour nos objectifs, à savoir travailler à plus basse température sans avoir le problème de réarrangement de la sulfone.

Et effectivement, l'utilisation des équivalents isopropyles des sulfones précédentes nous a permis d'obtenir les produits allylés à la température d'ébullition du 1,2-dichloroéthane avec des rendements proches (schéma 4.15).

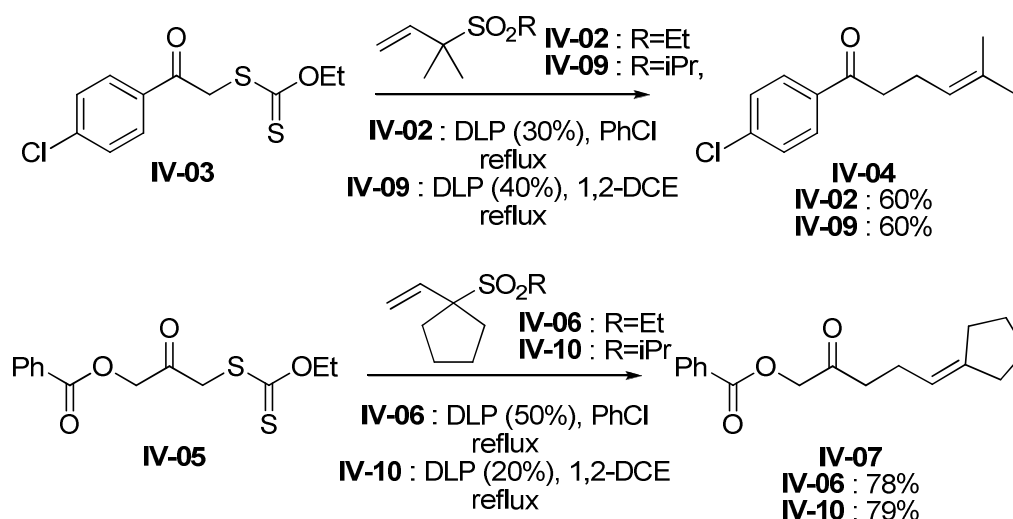


Schéma 4.15 : Comparaison des méthodes utilisant l'allyle éthyl et isopropylsulfone.

Nous avons donc décidé de retenir la méthode utilisant l'allyle isopropylsulfone, permettant de travailler dans des conditions relativement douces. Après avoir décrit la préparation des oléfines, nous nous intéresserons aux résultats des additions radicalaires et montrerons l'étendue de la méthode par l'introduction de chaînes latérales plus élaborées.

III.2. Préparation des oléfines

L'allyle isopropylsulfone est préparée selon une méthode similaire à celle de son équivalent éthyle, en utilisant l'isopropanethiol (schéma 4.16). Le rendement est de 73% sur une échelle de 400 mmol.

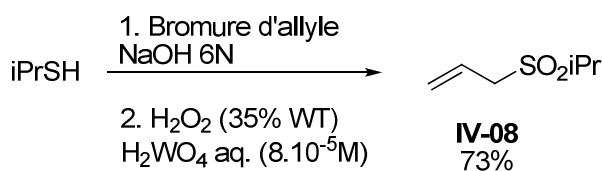


Schéma 4.16 : Préparation de l'allyle isopropylsulfone.

Les oléfines substituées en position 1 ont été obtenues par déprotonation avec du butyllithium, puis piégeage avec des électrophiles. Les résultats sont reportés dans le tableau 4.17.

Electrophile	Produit formé	Rendement
Iodométhane (2 éq. de <i>n</i> -BuLi)	 IV-09	51%
1,4-Dibromobutane	 IV-10	35%

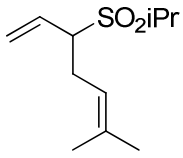
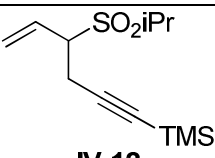
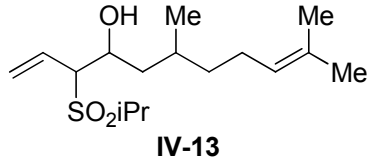
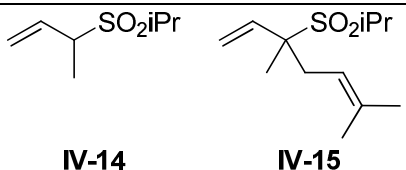
1-Bromo-3-méthyl-2-butène	 IV-11	69%
3-Bromo-1-triméthylsilyl-1-propyne	 IV-12	51%
Citronellal	 IV-13	66% (1:1)
Iodométhane puis 1-bromo-3-méthyl-2-butène	 IV-14 IV-15	94% (IV-14), 53% (IV-15)

Tableau 4.17 : Dérivés de l'allyle isopropylsulfone préparés

Au cours de cette étude, nous nous sommes rendus compte que l'hydrogène en position 1 des sulfones monosubstitués **G** (schéma 4.18) avait un pKa relativement faible et était arraché par l'anion de la sulfone de départ **H** encore présent en solution. Ceci conduit à la formation du produit disubstitué **I** et de la sulfone de départ reprotonnée, qui ne peut donc plus réagir. Afin d'éviter cet écueil au maximum, la solution diluée de l'anion (0,5M) est canulée goutte à goutte sur l'électrophile utilisé en excès. Cette méthode n'est pas parfaite mais elle permet de limiter le phénomène.

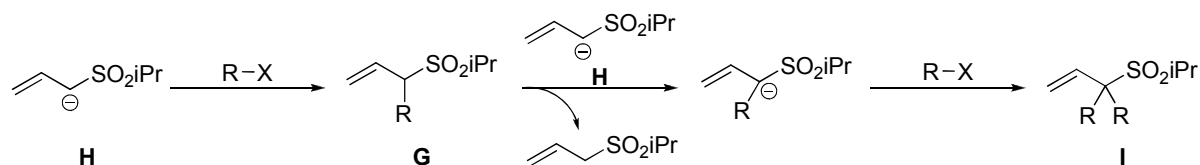


Schéma 4.18 : Formation du produit disubstitué

Au début de cette méthodologie, les rendements d'obtention des produits était très faible, de l'ordre de 15-20%. Nous avons donc mené une brève étude sur la stabilité et les caractéristiques physico-chimiques de la 1,1-diméthylallyle isopropylsulfone, **IV-09**. Elle n'est pas volatile et ne se décompose pas sur la silice. Par contre, elle est partiellement soluble dans l'eau. En utilisant l'éther éthylique comme solvant organique, on n'extrait que 32% du produit, 47% avec l'acétate d'éthyle. En faisant quatre extractions au chloroforme, on

s'approche des 90%. Les rendements restent toutefois modestes, ce qui est un désavantage de la méthode.

Notons que la méthode est très modulable comme le montre la préparation de l'oléfine **IV-15**. Il est, en effet, possible de faire une première substitution, ici une méthylation, puis déprotoner à nouveau la molécule pour introduire un deuxième substituant, ce qui peut conduire rapidement à la construction de structures complexes.

III.3. Additions radicalaires sur les sulfones préparées

III.3.a. Additions utilisant des xanthates simples

Des chaînes latérales complexes ont ainsi pu être introduites. La sulfone dérivée du citronellal **IV-13** a réagi avec le xanthate d'acétoacétate pour former le diène **IV-16** avec un rendement de 52%, sans avoir besoin de protéger l'alcool allylique (schéma 4.19).

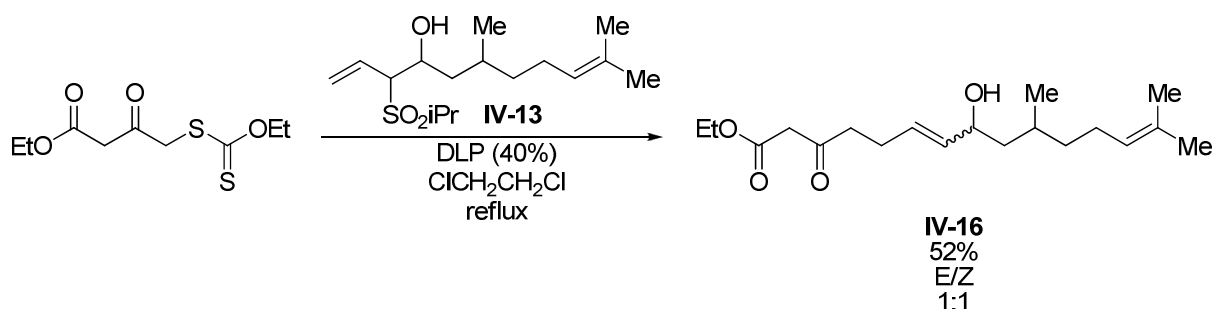


Schéma 4.19 : Addition sur la sulfone dérivé du citronellal

La synthèse de composés possédant un diène « skipped », c'est-à-dire deux doubles liaisons séparées par un carbone saturé, a même été possible. Ainsi, les composés **IV-17** et **IV-19** résultant de l'addition radicalaire sur les sulfones **IV-11** et **IV-15** respectivement ont été obtenus avec des rendements de 69 et 66%. Notons que le xanthate **IV-18** a été préparé par fonctionnalisation du scatole avec un bon rendement. Les produits obtenus ont une stéréosélectivité *E* majoritaire, comme prévu par Kuivila et Shevlin (chapitre III). Le groupement sulfonyle étant un « suffisamment mauvais » groupe partant, il permet de favoriser la formation du produit le plus stable.

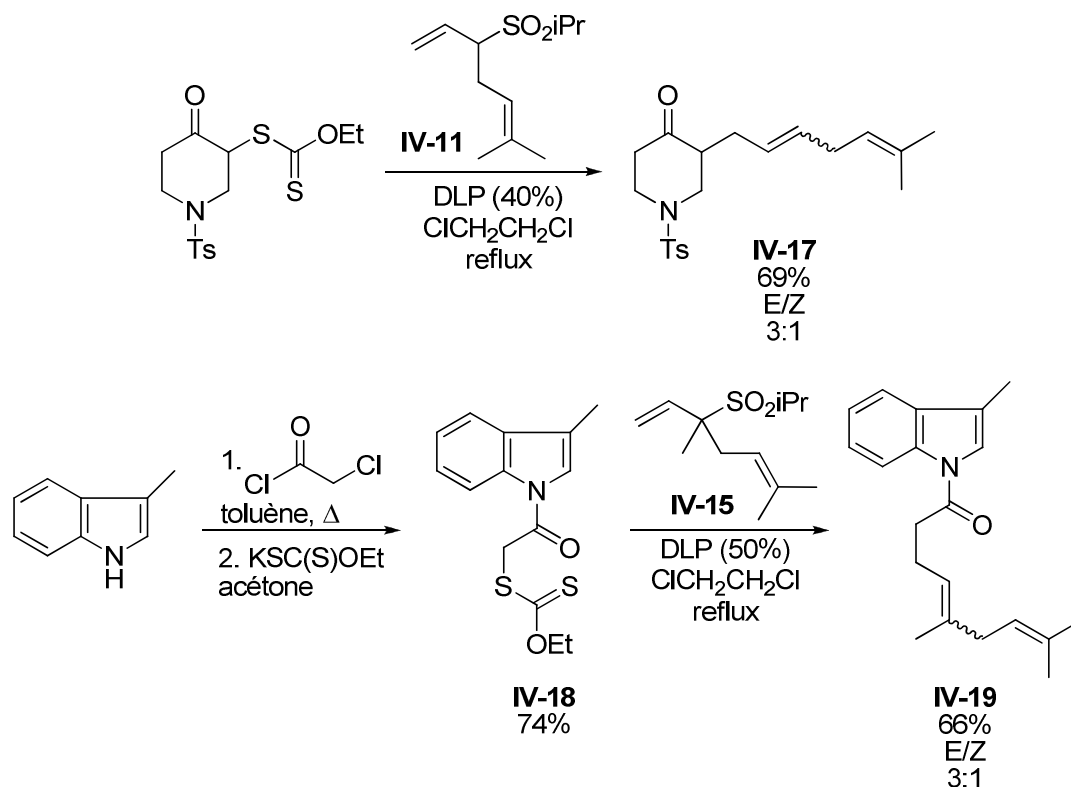


Schéma 4.20 : Additions radicalaires

Finalement, la possibilité d'accéder à un motif ényne, possédant à nouveau l'arrangement « skipped » a été mise en évidence par la formation du composé **IV-20** avec un rendement de 73% (schéma 4.21).

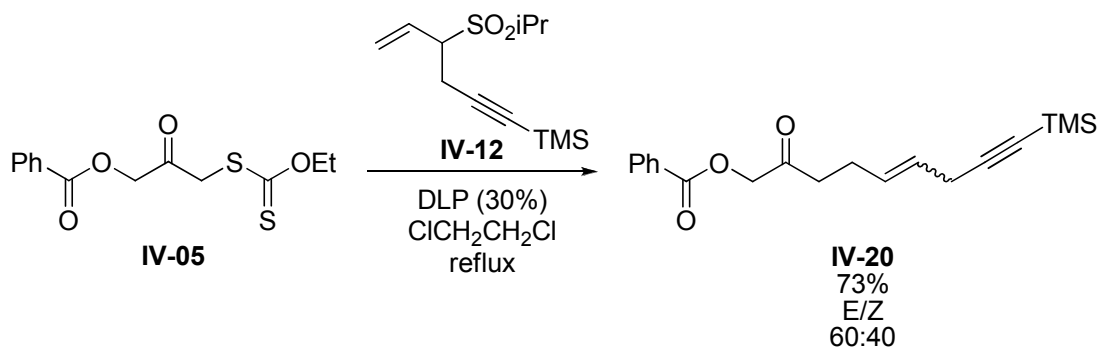


Schéma 4.21 : Préparation d'un dérivé possédant un arrangement « skipped »

III.3.b. Additions avec des xanthates plus complexes

Nous avons souhaité mettre à profit toute la puissance de la chimie radicalaire développée au laboratoire en réalisant, tout d'abord, l'addition d'un xanthate sur une oléfine. Le nouveau xanthate ainsi obtenu est allylé par les sulfones précédemment préparées.

Le xanthate de cyclopropylcétone **IV-21** a été additionné, dans un premier temps, sur le pivalate de vinyle, avec un rendement de 89% (schéma 4.22). L'allylation du produit

d'addition, **IV-22**, utilisant les sulfones **IV-12** et **IV-09** a permis la formation des composés **IV-23** et **IV-24** avec des rendements respectifs de 62 et 71%.

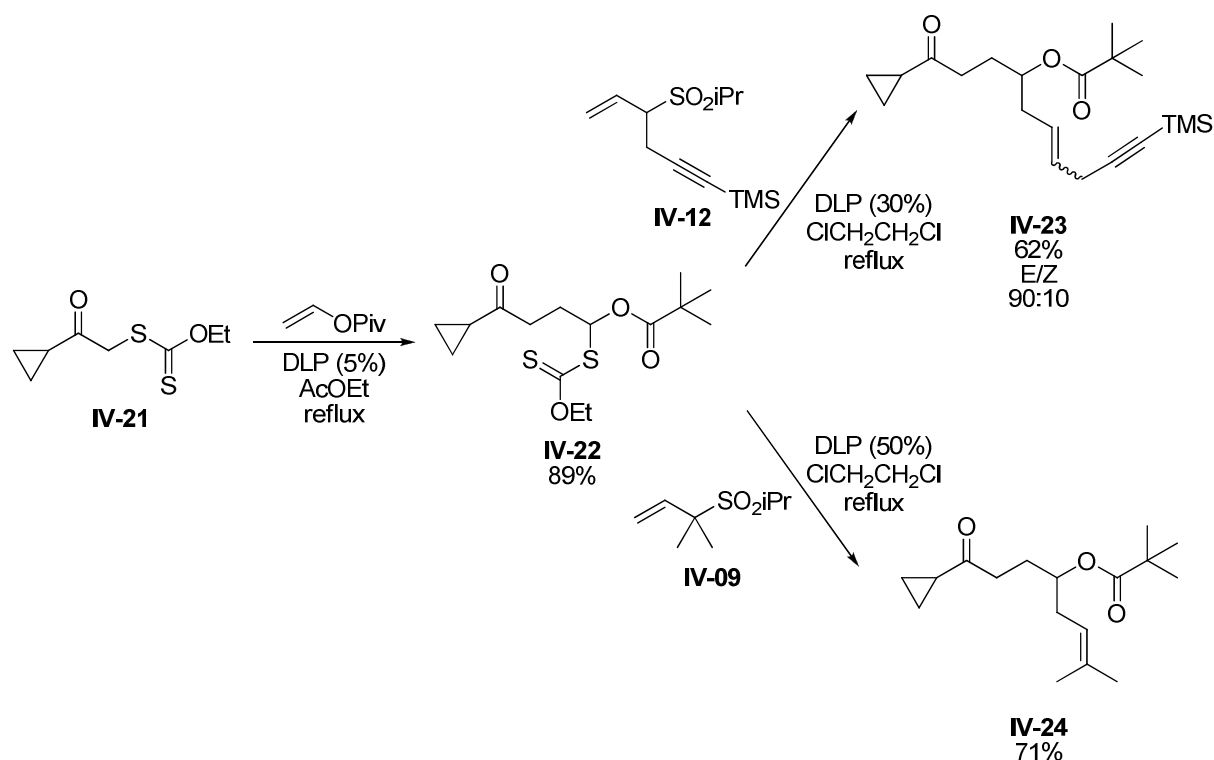


Schéma 4.22 : Dérivés du xanthate de cyclopropylcétone.

Dans un deuxième exemple (schéma 4.23), l'addition du xanthate de triméthoxybenzyle sur le *N*-phénylmaléimide permet d'obtenir le produit d'addition **IV-25** de configuration *trans* avec un rendement de 80%. La fonction xanthate peut ensuite être remplacée efficacement par une chaîne ényne par la séquence addition-fragmentation sur la sulfone **IV-12**, avec un rendement de 73%. Comme attendu, la formation de la liaison carbone-carbone se fait du côté opposé au groupement triméthoxybenzyle avec donc, rétention de configuration.

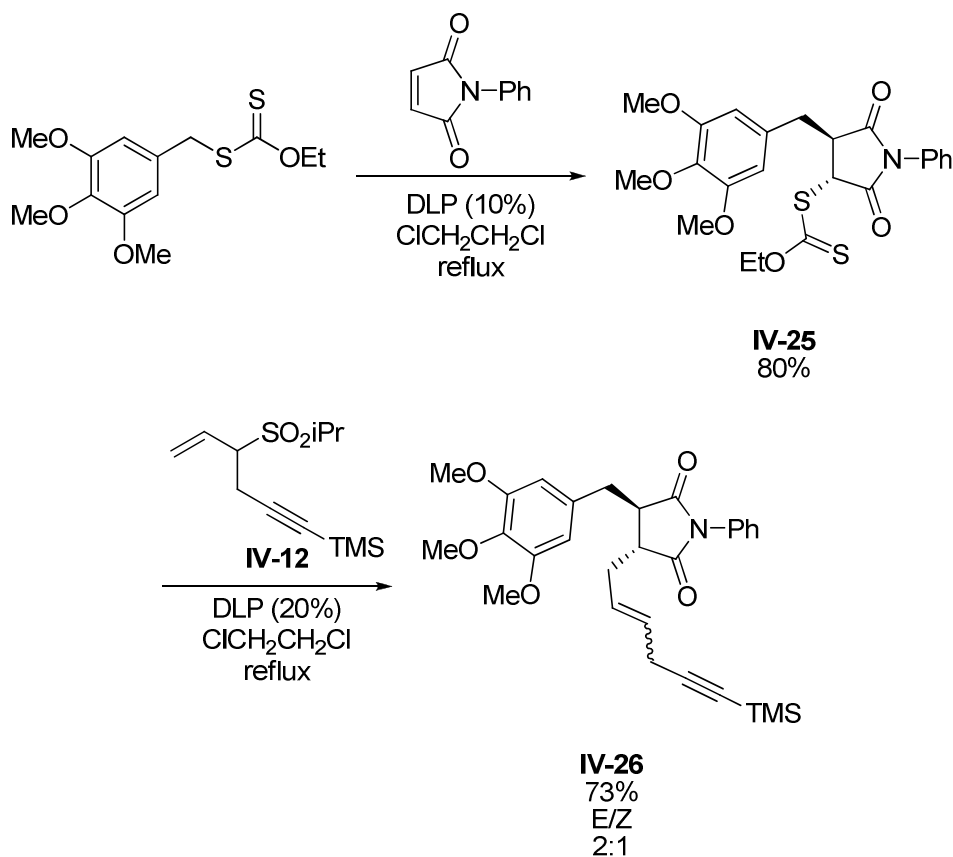


Schéma 4.23 : Formation de deux liaisons carbone-carbone successives

Une dernière variation est illustrée par la séquence ci-dessous (schéma 4.24). Le xanthate de chloroacétone s'additionne, dans un premier temps, sur l'acétate de méthallyle formant le composé **IV-27**, avant d'être réduit par voie radicalaire⁵⁰ formant ainsi **IV-28**. La substitution du chlore de **IV-28** par le sel de xanthate permet d'accéder au xanthate **IV-29**. L'allylation de ce dernier a, ensuite, été réalisée à l'aide de la sulfone **IV-15**, introduisant ainsi l'arrangement « skipped » précédemment décrit et conduisant à **IV-30**. Le xanthate de départ est vraiment très intéressant d'un point de vue synthétique, étant donné que la fonctionnalisation des deux bras de la cétone peut être faite de manière indépendante et séquentielle.

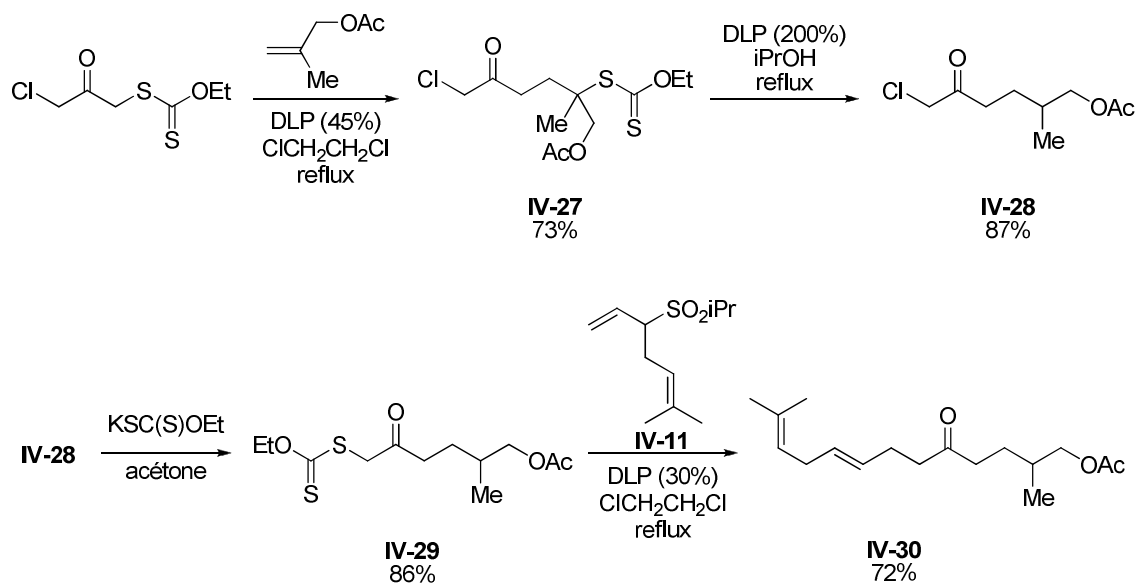


Schéma 4.24 : Construction d'une structure diversement fonctionnalisée

IV. Conclusion

Au cours de ce travail, nous avons étendu le champ d'application des méthodes d'allylation des xanthates et ce, sans utiliser de dérivés stannylés. Cette méthode complète celle développée au laboratoire par Gilles Ouvry, reposant sur les oxydes de phosphine avec, comme avantage, un accès plus facile aux oléfines de départ.

L'un des grands intérêts de la méthode est la possibilité d'introduire des motifs diéniques et énynes, possédant des arrangements « skipped ». Ce type de diènes, cis ou trans, sont présents dans de nombreux produits naturels, en particulier les leucotriènes (schéma 4.25). Les énynes « skipped » sont des précurseurs de leurs équivalents diéniques, avec l'avantage de pouvoir contrôler la configuration de la double liaison lors de la réduction.

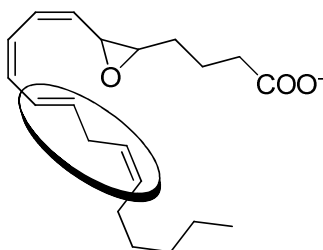


Schéma 4.25 : Leucotriène A₄

De plus, il est très facile de modifier l'allylsulfone comme nous le souhaitons par introduction successive de deux motifs différents. La partie sulfone pourrait être encore plus développée en utilisant, par exemple des sulfones cycliques (schéma 4.26).

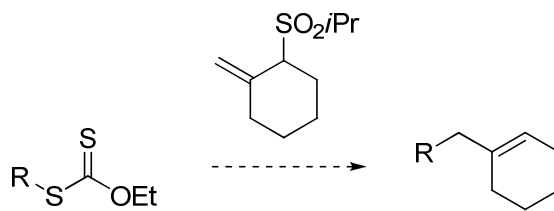


Schéma 4.26 : Addition sur une sulfone cyclique

Il est aussi possible d'envisager de faire l'addition de l'anion de la sulfone sur des époxydes, ce qui donnerait naissance, après addition radicalaire, à des alcools homoallyliques (schéma 4.27).

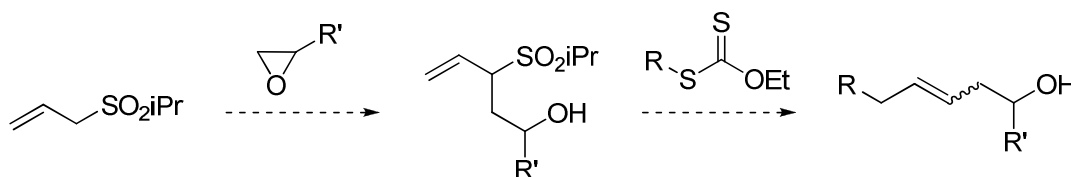


Schéma 4.27 : Préparation d'alcools homoallyliques

Chapitre V

Additions radicalaires sur des époxydes vinyliques

Les systèmes d'initiation radicalaire que nous utilisons au laboratoire, reposent sur l'utilisation de peroxydes. Ces derniers doivent être chauffés afin de former les radicaux qui initient la chaîne radicalaire. Une alternative permettant de travailler à basse température a aussi été développée. Elle repose sur l'utilisation du système triéthylborane/oxygène. Cette méthode s'est avérée plus puissante qu'initialement prévue, en permettant de faire l'addition intermoléculaire de divers xanthates sur des époxydes vinyliques. C'est ce que nous verrons dans ce chapitre, après avoir fait une rapide étude de la chimie des organoboranes et leur emploi en chimie radicalaire.

I. Quelques généralités sur les organoboranes

Des revues très intéressantes et complètes ont été écrites sur la chimie des organoboranes (composés du type BR_3 où R est un atome d'hydrogène ou une chaîne alkyle).¹⁵⁵ Deux caractéristiques sont importantes du point de la réactivité. D'une part, l'électronégativité du bore (2,0 sur l'échelle de Pauling)¹⁵⁶ est à rapporter à celle du carbone (2,5). On estime que la liaison carbone-bore est ainsi covalente à 90%, ce qui fait que les organoboranes sont relativement peu réactifs vis-à-vis d'électrophiles classiques, comme les dérivés carbonylés ou halogénés. D'autre part, la présence d'une orbitale p vide donne un fort caractère électrophile à ces composés, qui sont donc des acides de Lewis. Cette orbitale, relativement basse en énergie, peut facilement subir un transfert monoélectronique ou réagir avec un radical.

Les réactions des organoboranes avec les radicaux peuvent être de deux types : substitution homolytique S_H2 ¹⁵⁷ et α -abstraction¹⁵⁸ (schéma 5.1).

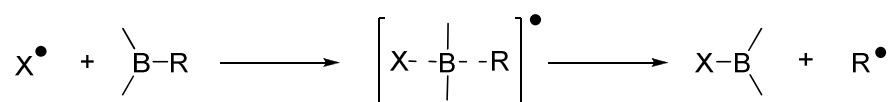
¹⁵⁵ (a) Negishi, E.-I. ; Idacavage, M.J. *Org. React. (N.Y.)* **1985**, 33, 1-246 et références citées. (b) Davidson, M. ; Hugues, A.K. ; Marder, T.B. ; Wade, K. *Contemporary Boron Chemistry*, Royal Society of Chemistry: Cambridge, U.K., 2000.

¹⁵⁶ Pauling, L. *The Nature of the Chemical Bond*, 3rd ed., Cornell University Press, Ithaca, N.Y., 1960.

¹⁵⁷ Ingold, K.U. ; Roberts, B.P. *Free Radical Substitution Reactions*, Intersciences, New York, 1971

¹⁵⁸ Kabalka, G.W. *Intra-Sci. Chem. Rept.* **1973**, 7, 57.

Substitution homolytique d'ordre 2 :



α -abstraction :

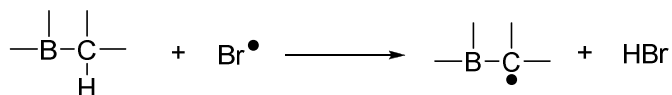


Schéma 5.1 : Réactions des organoboranes avec les radicaux

En général, les radicaux centrés sur l'oxygène, l'azote, le soufre ou d'autres atomes pouvant former des liaisons fortes avec le bore vont participer aux réactions S_H2 (115-135 kcal/mol pour B-O contre environ 83 kcal/mol pour B-C). Les alkylboranes sont, alors, à la fois des accepteurs de radicaux centrés sur des hétéroatomes (dioxygène ou radicaux produits lors de la chaîne radicalaire) et des générateurs de radicaux alkyles (schéma 5.2). Le radical alkyle généré peut intervenir directement dans la réaction principale (addition sur une oléfine par exemple) ; on dira alors que l'alkylborane est utilisé comme précurseur. Il peut également simplement être impliqué dans l'étape d'initiation ; l'alkylborane est alors un initiateur et, dans ce cas, le triéthylborane est généralement utilisé, puisqu'il est commercial.

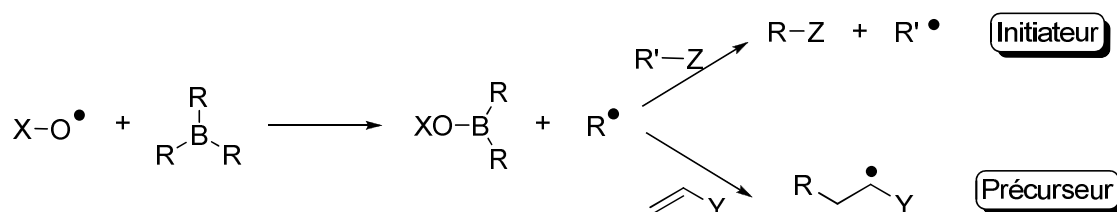


Schéma 5.2 : Les alkylboranes : initiateurs ou précurseurs de radicaux

En ce qui concerne les réactions d' α -abstraction, elles font intervenir d'autres types de radicaux centrés sur des atomes tels que le brome (schéma 5.3). Elles servent surtout à faire des réactions d'halogénéation et ne concernent que peu la formation de liaisons carbone-carbone¹⁵⁹. Nous ne nous y attarderons pas plus dans la suite de ce chapitre.

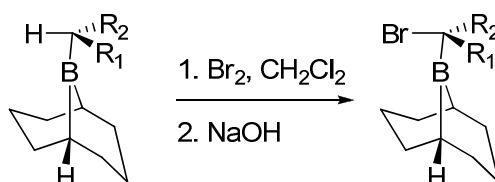


Schéma 5.3 : Réaction d' α -abstraction

¹⁵⁹ (a) Lane, C.F. ; Brown, H.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 7212-7213. (b) Lane, F.C. ; Brown, H.C. *J. Organomet. Chem.* **1971**, 26, C51.

Afin de faciliter la compréhension des différents rôles joués par les trialkylboranes, un schéma récapitulatif est situé en annexe 1 (schéma A1.1).

II. Les trialkylboranes : des générateurs et des accepteurs de radicaux¹⁶⁰

Comme nous l'avons évoqué, en présence de dioxygène, les organoboranes sont des sources de radicaux carbonés, selon le mécanisme détaillé dans le schéma 5.4.

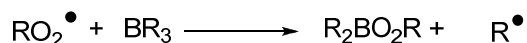
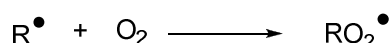
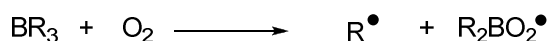


Schéma 5.4 : Génération de radicaux par les trialkylboranes

Le mécanisme repose sur une auto-oxydation (schéma 5.5). En effet, l'espèce $\text{R}_2\text{BO}_2\text{R}$ peut soit réagir avec une nouvelle molécule d'oxygène pour former le diperoxyde $\text{RB}(\text{O}_2\text{R})_2$, soit oxyder le borane de départ pour former le borinate correspondant ROBR_2 .¹⁶¹

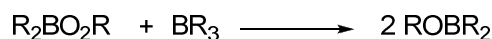
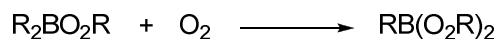


Schéma 5.5 : Un mécanisme d'auto-oxydation

A -78°C , un premier équivalent de dioxygène est absorbé en 2-3 minutes. La formation du diperoxyde $\text{RB}(\text{O}_2\text{R})_2$ est beaucoup plus longue. Ce dernier ne réagit pas avec un troisième équivalent d'oxygène pour former le borate.

Le triphénylborane est plus résistant à l'auto-oxydation car il donne des radicaux plus hauts en énergie. On préférera donc utiliser des trialkylboranes pour générer facilement des radicaux alkyles par cette méthode. Cette propriété peut être exploitée pour créer des liaisons carbone-carbone en ajoutant dans le milieu des composés insaturés (oléfines, alcynes, imines...), sur lesquels ces radicaux vont pouvoir s'additionner (groupe I du schéma A1.1). Ceci constitue le principe du premier grand groupe de réactions où les alkylboranes font

¹⁶⁰ Pour des revues sur l'utilisation des organoboranes comme source de radicaux : (a) Renaud, P. ; Beauseigneur, A. ; Brecht-Forster, A. & al. *Pure. Appl. Chem.* **2007**, 79, 223-233. (b) Darmency, V. ; Renaud, P. *Top. Curr. Chem.* **2006**, 263, 71-106. (c) Ollivier, C. ; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3415-3434.

¹⁶¹ (a) Mirviss, S.B. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 1713-1717. (b) Huschens, R. ; Rensch, R. ; Friebolin, H. *Chem. Ber.* **1981**, 114, 3581-3588.

office de précurseurs (schéma 5.2).¹⁶² On peut citer la réaction de vinylation sur des β -nitrostyrènes (schéma 5.6).^{162a} Le radical éthyle, à caractère nucléophile, va s'ajouter sur le carbone le plus appauvri en électrons.

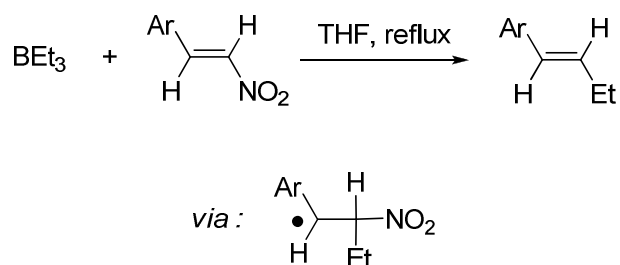


Schéma 5.6 : Vinylation utilisant des β -nitrostyrènes

II.1. Utilisation des trialkylboranes comme précurseurs

Les propriétés des boranes décrites dans le paragraphe II.1, se réfèrent au groupe II du schéma A1.1.

II.1.a. Mécanisme

Le double rôle de précurseur et d'accepteur de radicaux a été mis en avant par Brown et Suzuki pour réaliser l'addition 1,4 d'alkyles provenant de trialkylboranes sur des énonés (initialement la méthylvinylcétone¹⁶³) ou des énales (à l'origine l'acroléine¹⁶⁴).¹⁶⁵ Le galvinoxyle inhibant la réaction, le mécanisme est donc radicalaire (schéma 5.7).¹⁶⁶ Après initiation, un radical cyclopentyle **B**, issu du borane **A**, par exemple, s'ajoute sur le composé α,β -insaturé **C**, ce dernier étant activé par complexation avec le trialkylborane.¹⁶⁷ Le nouveau radical formé **D**, centré essentiellement sur l'oxygène comme nous le verrons plus loin, est piégé par une molécule de trialkylborane **A**, propageant la chaîne radicalaire par libération d'un nouveau radical cyclopentyle. L'énolate de bore **E**, formé en même temps, donnera, après hydrolyse, le produit désiré **F**.

¹⁶² (a) Yao, C.-F. ; Chu, C.M. ; Liu, J.T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 719-722. (b) Shifman, A. ; Palani, N. ; Hoz, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 944-945. (c) Palani, N. ; Jayaprakash, K. ; Hoz, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4388-4391.

¹⁶³ Suzuki, A. ; Arase, A. ; Matsumoto, H. ; Brown, H.C. ; Rogic, M.M. ; Rathke, M.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5708-5709.

¹⁶⁴ Brown, H.C. ; Rogic, M.M. ; Rathke, M.W. ; Kabalka, G.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5709-5710.

¹⁶⁵ (a) Brown, H.C. ; Rathke, M.W. ; Kabalka, G.W. ; Rogic, M.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4166-4168. (b) Brown, H.C. ; Kabalka, G.W. ; Rathke, M.W. ; Rogic, M.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4165-4166.

¹⁶⁶ Kabalka, G.W. ; Brown, H.C. ; Suzuki, A. ; Honma, S. ; Arase, A. ; Itoh, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 710-712.

¹⁶⁷ Beraud, V. ; Gnanou, Y. ; Walton, J.C. ; Maillard, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1195-1198.

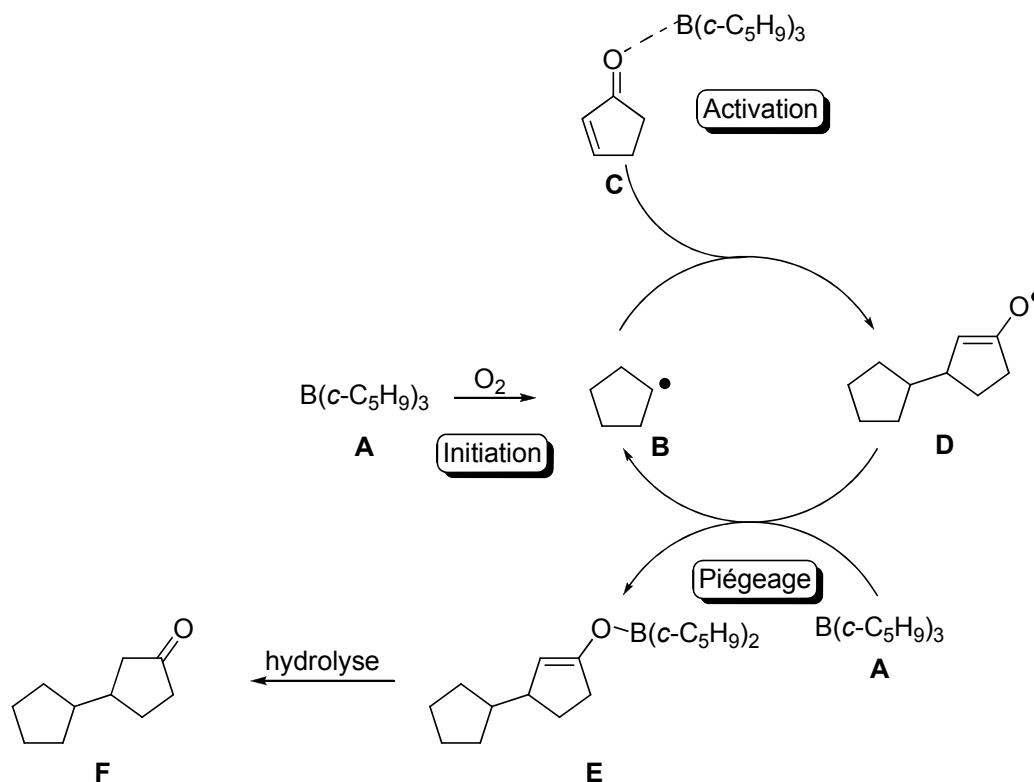


Schéma 5.7 : Mécanisme décrivant les boranes comme précurseurs

L'addition sur des composés β -substitués réclame un initiateur, que ce soit l'oxygène,¹⁶⁸ le peroxyde d'acétyle ou une initiation photochimique¹⁶⁹.

Toru a étudié la stéréosélectivité de l'addition de trialkylboranes sur des 2-arylsulfinylcyclopenténones.¹⁷⁰ Un excellent contrôle est obtenu avec divers groupements alkyles. Cependant, cette méthode est limitée aux dérivés cycliques.¹⁷¹

II.1.b. Réactivité des alkylboranes

Cette réaction est assez générale puisque la plupart des alkylboranes (acycliques, cycliques, bicycliques) obtenus par hydroboration des oléfines correspondantes, réagissent avec de très bons rendements.

Toutefois, un inconvénient majeur de cette méthode réside dans le fait qu'un seul des trois groupements alkyles est transféré. Ainsi est-elle limitée aux oléfines facilement accessibles et/ou bon marché. Afin de contourner ce problème, Brown a mis au point l'utilisation de *B*-alkylboracycloalcanes (schéma 5.8) permettant une coupure sélective en faveur d'un groupement alkyle (Brown a observé que les alkyles secondaires et tertiaires

¹⁶⁸ Brown, H.C. ; Kabalka, G.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 712-714.

¹⁶⁹ Brown, H.C. ; Kabalka, G.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 712-716.

¹⁷⁰ Toru, T. ; Watanabe, Y. ; Tsusaka, M. ; Ueno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10464-10465.

¹⁷¹ Mase, N. ; Watanabe, Y. ; Ueno, Y. ; Toru, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 7, 1613-1620.

étaient plus réactifs que les primaires). Cette approche ne fonctionne toutefois pas pour des alkyles tertiaires.¹⁷²

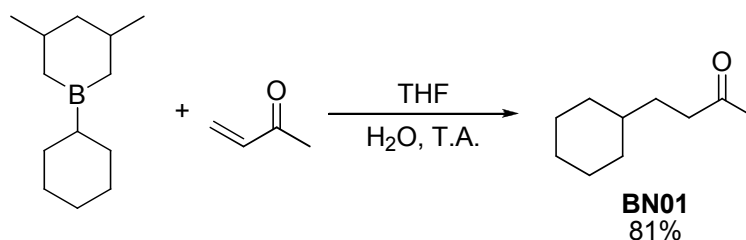


Schéma 5.8 : La réaction de Brown-Negishi

Renaud a très habilement développé une méthode permettant de trouver une solution beaucoup plus générale. Elle a été utilisée pour faire des additions sur des cétones et des aldéhydes α,β -insaturés ainsi que des réactions de cyclisation (schéma 5.9), par exemple.¹⁷³

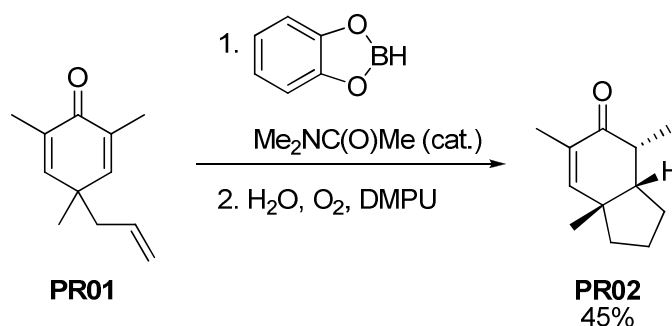


Schéma 5.9 : Utilisation de catécholborane comme précurseur de radicaux

Comme le montre le mécanisme au schéma 5.10, elle repose sur l'hydroboration d'une oléfine, telle que **PR01**, par le catécholborane. Dans le composé résultant, **G**, seul le groupement alkyle est transférable étant donné que la rupture de liaison bore-oxygène est réversible, contrairement à celle de la liaison bore-carbone. Dans notre exemple, après génération du radical **H**, il y a cyclisation. Le radical oxygéné résultant **I**, est piégé par une molécule **G**, propageant la chaîne par libération d'un radical **H**. L'énolate de bore **J** formé simultanément est hydrolysé pour conduire à **PR02**.

¹⁷² (a) Suzuki, A. ; Nozawa, S. ; Itoh, M. ; Brown, H.C. ; Negishi, E.-I. ; Gupta, S.K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 1009-1010. (b) Brown, H.C. ; Negishi, E.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3777-3779.

¹⁷³ Ollivier, C. ; Renaud, P. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1468-1473.

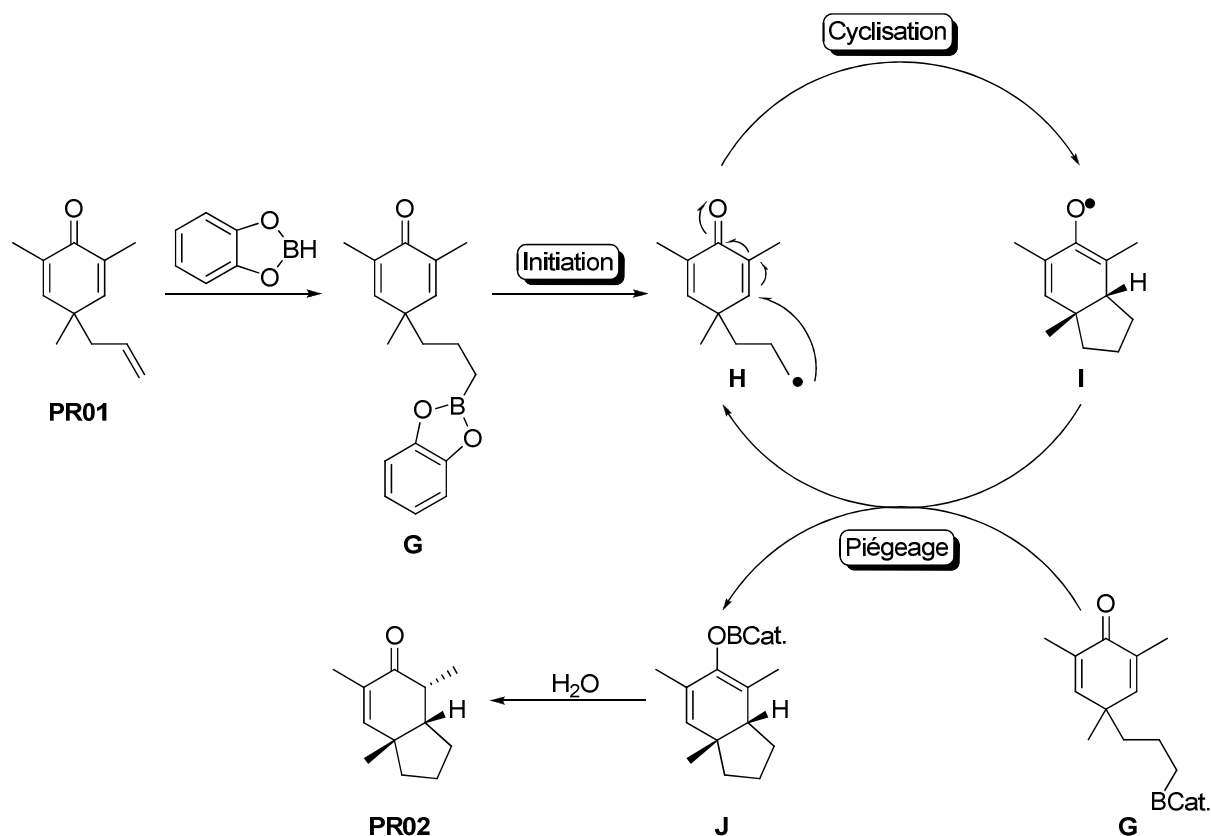


Schéma 5.10 : Mécanisme de la méthode développée par Renaud

La méthode permet de générer des radicaux primaires et peut être facilement menée sur grande échelle (300 mmol). Ses applications sont nombreuses : additions sur la 1,4-benzoquinone,¹⁷⁴ réactions d'halogénéation, de sulfuration et de séléniation en utilisant un phénylesulfone comme source d'halogène, de soufre et de sélénium.¹⁷⁵

Les différentes méthodes que nous venons d'aborder, ne fonctionnent, toutefois, que lorsque le piège est une ènone ou un énal. Des pièges radicalaires, tels que des esters, des amides et des sulfones insaturés, ne réagissent pas à cause de la plus faible densité électronique sur l'atome d'oxygène dans ces radicaux. Une solution à ce problème a été développée et repose sur l'utilisation des carbonates de Barton.

II.1.c. Addition conjuguée sur des oléfines activées

Le carbonate de Barton *N*-méthoxycarbonyloxy-pyridine-2-thione (PTOC-OMe)¹⁷⁶ s'est avéré être un excellent agent de transfert de chaîne radicalaire (schéma 5.11).¹⁷⁷ Par

¹⁷⁴ Kumli, E. ; Montermini, F. ; Renaud, P. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5861-5864.

¹⁷⁵ Schaffner, A.P. ; Montermini, F. ; Pozzi, D. ; Darmency, V. ; Scanlan, E.M. ; Renaud, P. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1163-1167.

¹⁷⁶ (a) Newcomb, M. ; Kumar, M.U. ; Boivin, J. ; Crépon, E. ; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 45-48. (b) Beckwith, A.L.J. ; Davison, I.G.E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 49-52.

initiation photochimique, le carbonate PTOC-OMe, **K**, permet de générer un radical oxygéné méthoxyle qui s'additionne sur le dérivé du catécholborane **L** pour libérer le radical R^\bullet que nous souhaitons transformer. Celui-ci réagit par la suite sur l'oléfine activée, conduisant au radical d'addition **M** qui réagit sur le carbonate de départ pour former le produit thiopyridinique **N** et un nouveau radical oxygéné qui propage la chaîne radicalaire.

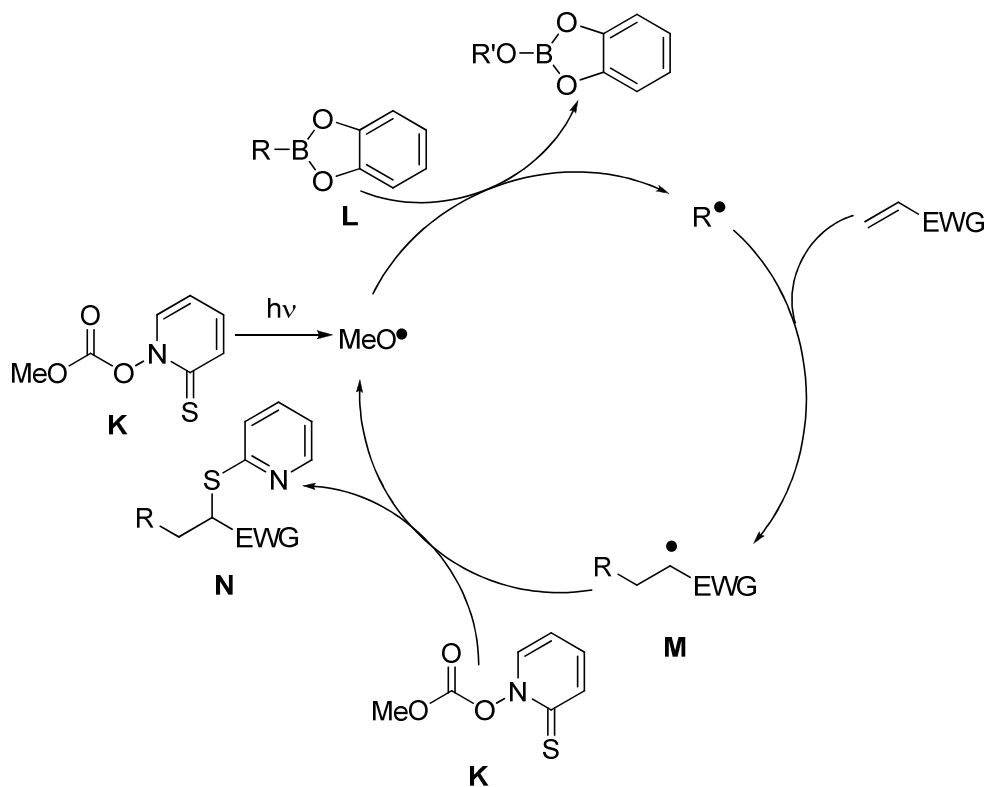


Schéma 5.12 : Mécanisme utilisant les esters de Barton

Le catéchol de départ est préparé par hydroboration d'un alcène selon la méthode de Fu, catalysée par le diméthylacétamide,¹⁷⁸ ou selon celle d'Evans, catalysée par du rhodium (I)¹⁷⁹. Cette dernière, augmentant la régiosélectivité de la formation du borane, permet de travailler avec des diènes, par exemple (schéma 5.12).¹⁸⁰ **PR03** a été sélectivement hydroboré sur la double liaison la moins encombrée, formant l'intermédiaire **PR04**. Dans les conditions radicalaires précédemment détaillées, il y a cyclisation puis piégeage du radical sous forme de thiopyridine, conduisant à **PR05**. L'oxydation en sulfoxyde, suivie de l'élimination, permet de préparer l' α -méthylènelactone **PR06**.

¹⁷⁷ Ollivier, C. ; Renaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 925-928.

¹⁷⁸ Garrett, C.E. ; Fu, G.C. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3224-3225.

¹⁷⁹ Evans, D.A. ; Fu, G.C. ; Hoveyda, A.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6671-6679.

¹⁸⁰ (a) Renaud, P. ; Ollivier, C. ; Weber, V. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5769-5772. (b) Becattini, B. ; Ollivier, C. ; Renaud, P. *Synlett* **2003**, 1485-1488.

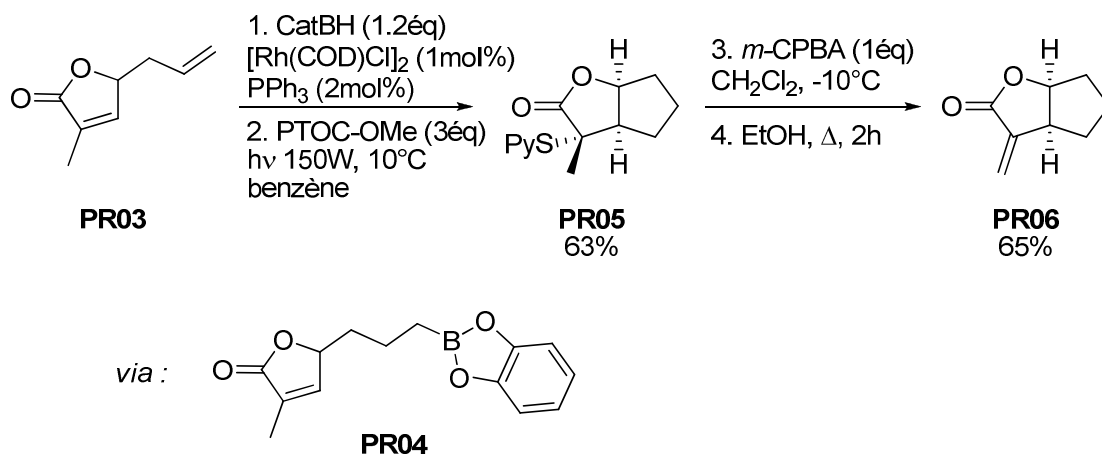


Schéma 5.12 : Préparation d'une α -méthylènelactone

Notons que la méthode supporte les radicaux primaires, secondaires et tertiaires. Cossy a développé une méthode proche, utilisant l'esther de Barton PTOC-Ph.¹⁸¹

II.1.d. Addition sur les imines et leurs dérivés

L'addition de radicaux éthyles, provenant du triéthylborane, a été rapportée sur une grande variété d'imines et de leurs dérivés.¹⁸² On peut citer, par exemple, l'addition de divers alkyles sur des esters chiraux de 2*H*-azirine-3-carboxylate, tels que **PS01**, en utilisant un acide de Lewis, par Somfai (schéma 5.13).¹⁸³ La formation de l'aziridine **PS02** se fait avec un très bon rendement et un contrôle diastéréosélectif très bon.

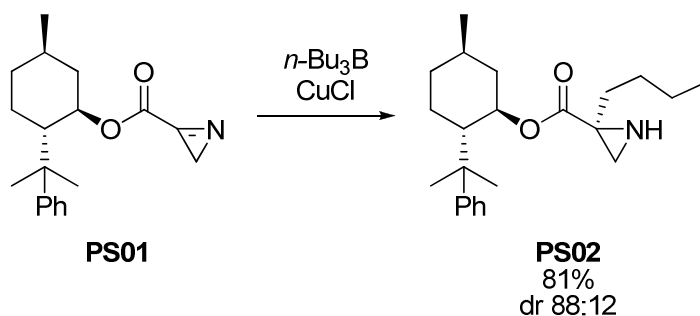


Schéma 5.13 : Addition sur des azirines

II.1.e. Formation de liaisons carbone-carbone par β -fragmentation

La réaction sur les composés α,β -insaturés, relativement générale, a été étendue à l'acétylacétylène¹⁸⁴ et aux époxydes β -insaturés¹⁸⁵ (schéma 5.14). Dans ce cas, il est

¹⁸¹ Cadot, C. ; Cossy, J. ; Dalko, P.I. *Chem. Commun.* **2000**, 12, 1017-1018.

¹⁸² Pour des revues : (a) Bertrand, M. ; Feray, L. ; Gastaldi, S. *C.R. Acad. Sci. Chimie* **2002**, 5, 623. (b) Miyabe, H. ; Ueda, M. ; Naito, T. *Synlett* **2004**, 7, 1140-1158.

¹⁸³ Risberg, E. ; Fischer, A. ; Somfai, P. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8443-8450.

¹⁸⁴ Suzuki, A. ; Nozawa, S. ; Itoh, M. ; Brown, H.C. ; Kabalka, G.W. ; Holland, G.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 3503-3505.

nécessaire de rajouter de l'oxygène ou un initiateur dans le milieu réactionnel. Il est intéressant de noter la formation d'alcools allyliques, tels que **HB02**, ou même d'alcool allénique, tels que **HB03**.

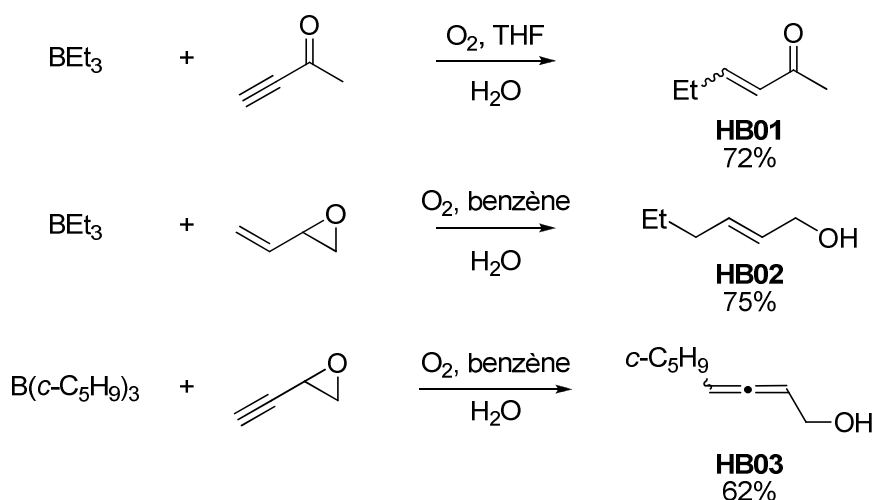


Schéma 5.14 : Extensions des additions sur les composés α,β -insaturés

Dans le cas des dérivés d'oxirane (schéma 5.15), après génération du radical éthyle, ce dernier s'additionne sur l'insaturation conduisant à la formation du radical 1-(oxyranyl)alkyle ou alcényle **O**, suivi d'une fragmentation rapide pour donner le radical alcoxyle **P**. Ce dernier, très réactif, s'additionne sur le trialkylborane pour propager la chaîne radicalaire et former le borinate **Q**, qui sera ultérieurement hydrolysé.

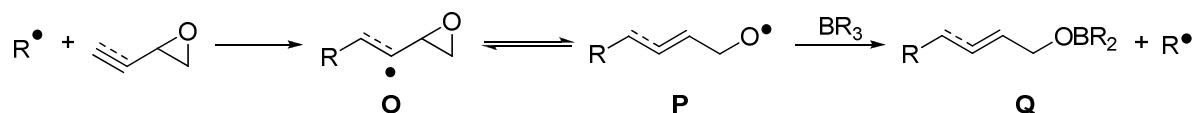


Schéma 5.15 : Mécanisme d'addition sur les époxydes β -insaturés

Un autre type de β -fragmentation repose sur l'emploi de β -nitrostyrènes (schéma 5.16),¹⁸⁶ de β -styryl sulfoxydes et sulfones¹⁸⁷ (groupe I du schéma A1.1). Dans tous ces cas, la substitution a lieu sur la position β . Dans le premier cas, la réaction ne donne que le dérivé *E* et donne de très bons résultats avec les radicaux primaires, secondaires et tertiaires. Dans le cas des sulfoxydes, l'élimination rapide de ces derniers permet d'obtenir une majorité de produit *E*.

¹⁸⁵ (a) Suzuki, A. ; Miyaura, N. ; Itoh, M. ; Brown, H.C. ; Holland, G.W. ; Negishi, E.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2792-2793. (b) Suzuki, A. ; Miyaura, N. ; Itoh, M. ; Brown, H.C. ; Jacob, P. *Synthesis* **1973**, 305-307.

¹⁸⁶ Yao, C.F. ; Chu, C.M. ; Liu, J.T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 719-722.

¹⁸⁷ Miyamoto, N. ; Fukuoka, D. ; Utimoto, K. ; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, 47, 503.

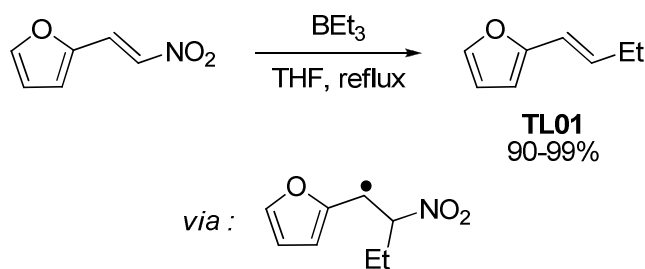


Schéma 5.16 : Addition sur des dérivés de β -nitrostyrène

Renaud a appliqué la méthode utilisant le catécholborane pour réaliser l'allylation de nombreux dérivés (schéma 5.17).¹⁸⁸ La partie allylique provient de l'allylphénylsulfone ou de ses dérivés substitués en position 2. Pour initier la chaîne, l'hyponitrite de di-*tert*-butyle a été choisi car il permet de générer des radicaux *tert*-butyloxy à la température d'ébullition du dichlorométhane, solvant utilisé pour réaliser l'hydroboration de l'oléfine de départ. Les deux étapes, hydroboration et réaction radicalaire, peuvent ainsi être menées « one-pot ». Cette procédure est, une fois de plus, très générale : les radicaux peuvent être primaires, secondaires, tertiaires, les sulfones variées au niveau de la position 2.

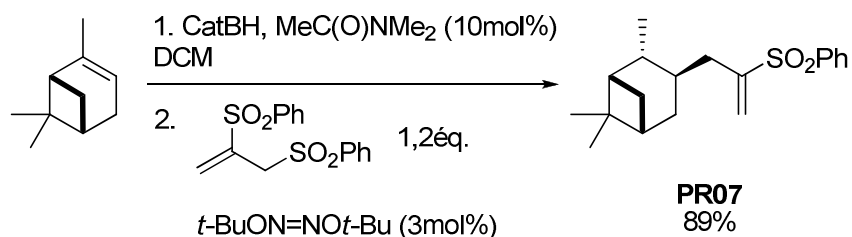


Schéma 5.17 : Allylation reposant sur la méthode de Renaud utilisant le catéchol

Le mécanisme est détaillé dans le schéma 5.18. Le processus suit le même cheminement que précédemment, à l'exception près que le radical R• formé est piégé par l'allylsulfone. Il est intéressant de noter que la chaîne est très facilement propagée par l'addition du radical phénylsulfonyle sur le bore.

¹⁸⁸ (a) Schaffner, A.P. ; Renaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, 42, 2658-2660. (b) Schaffner, A.P. ; Becattini, B. ; Ollivier, C. ; Weber, V. ; Renaud, P. *Synthesis* **2003**, 2740-2742. (c) Darmency, V. ; Scanlan, E.M. ; Schaffner, A.P. ; Renaud, P. *Org. Synth.* **2006**, 83, 24-30.

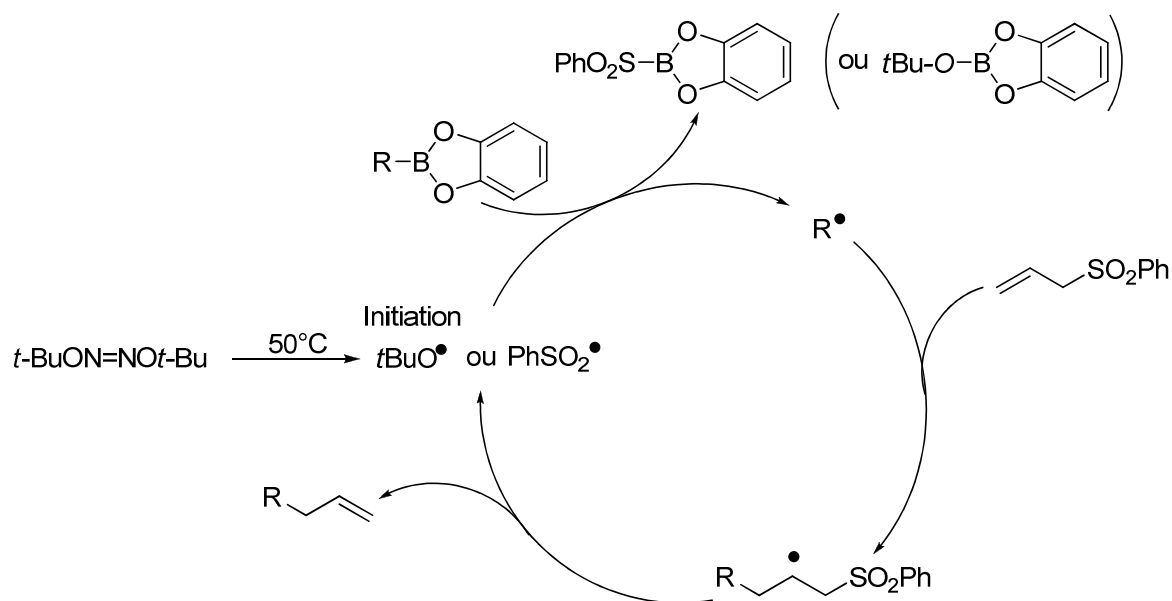


Schéma 5.18 : Mécanisme d'allylation

II.2. Piégeage des radicaux par les alkylboranes

En plus du processus d'oxydation par le dioxygène, les radicaux centrés sur des hétéroatomes, tels que l'oxygène,¹⁸⁹ l'azote,¹⁹⁰ le soufre (schéma 5.19),¹⁹¹ peuvent s'additionner sur les trialkylboranes et générer un radical alkyle.

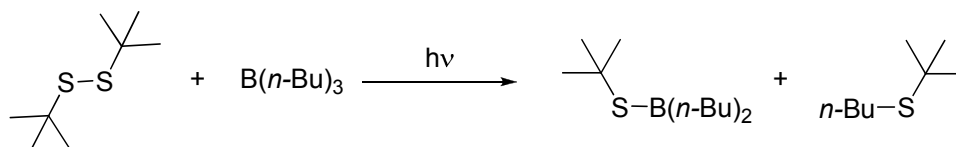


Schéma 5.19 : Addition d'un radical thiyle sur un borane

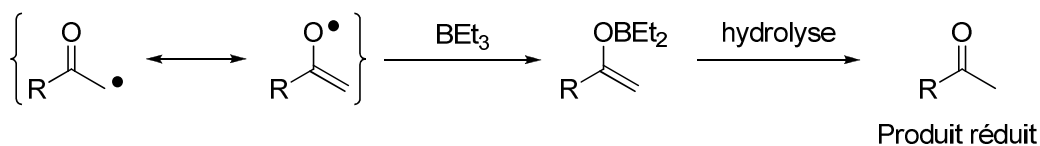
Un cas intéressant est celui où le radical généré est en alpha d'un carbonyle (schéma 5.20). En effet, les radicaux engendrés sont en partie délocalisés sur l'hétéroatome et sont susceptibles d'être piégés par le triéthylborane présent dans le milieu. Il y a donc compétition entre l'addition sur l'oléfine et le piégeage par le borane. Si la délocalisation est assez importante, le piégeage va être majoritaire. Les radicaux en alpha de cétones seront plus délocalisés que leurs équivalents esters ou amides par exemple, une compétition avec une délocalisation ionique ayant lieu dans ces derniers cas.

¹⁸⁹ Pour les premiers exemples : (a) Krusic, P.J. ; Kochi, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 3942-3944. (b) Davies, A.G. ; Roberts, B.P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, 699.

¹⁹⁰ Davies, A.G. ; Hooks, S.C.W. ; Roberts, B.P. *J. Organomet. Chem.* **1970**, 22, C37.

¹⁹¹ Davies, A.G. ; Roberts, B.P. *J. Chem. Soc. B* **1971**, 1830-1837.

Bonne délocalisation radicalaire :



Moins bonne délocalisation radicalaire :

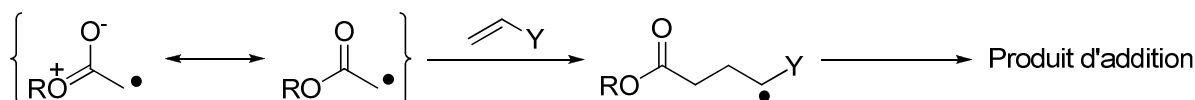


Schéma 5.20 : Radical généré est en alpha d'un carbonyle

Dans le cas d'une bonne délocalisation radicalaire, au moment du traitement aqueux, l'hydrolyse du borinate conduit à la formation de la cétone. De telles réductions avaient été rapportées par Oshima.¹⁹² Danishefsky a, d'ailleurs, mis à profit ce mécanisme dans la synthèse totale de l'UCS1025A, un inhibiteur de télomérase.¹⁹³ L'énolate de bore est préparé radicalairement à partir d'une α -iodocétone pour réaliser l'équivalent d'une réaction de Réformatsky (schéma 5.21).

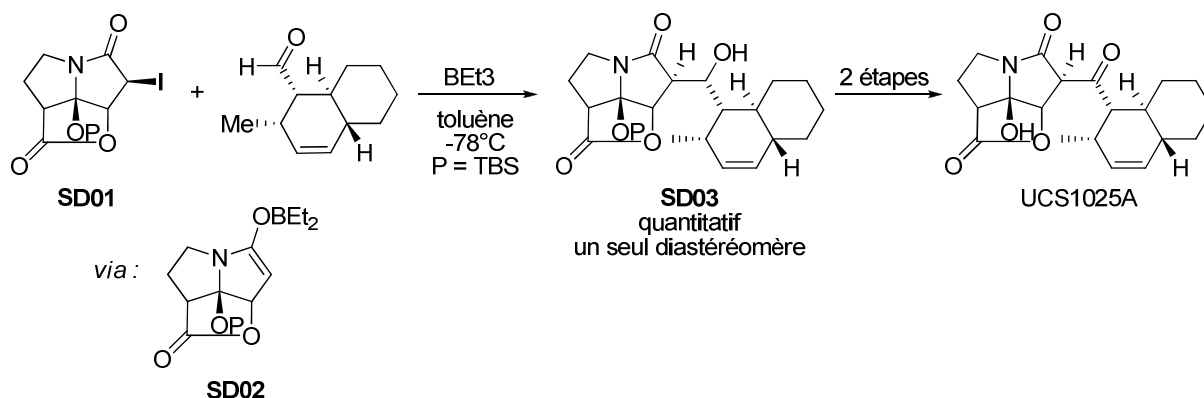


Schéma 5.21 : Etape clef de la synthèse totale de l'UCS1025A

II.3. Utilisation de trialkylboranes comme initiateurs

Comme nous l'avons vu, l'auto-oxydation des boranes a été rapportée par Brown¹⁹⁴ il y a une vingtaine d'années. Oshima a, quelques années plus tard, montré toute la puissance de ce processus, en utilisant le système triéthylborane-oxygène comme initiateur. Depuis, l'utilisation du triéthylborane en tant qu'initiateur radicalaire a connu une véritable ascension. Le principe est simple : en présence de traces d'oxygène généralement présentes dans le

¹⁹² (a) Nozaki, K. ; Oshima, K. ; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1041-1044. (b) Nozaki, K. ; Oshima, K. ; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 403-409.

¹⁹³ Lambert, T.H. ; Danishefsky, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 426-427.

¹⁹⁴ (a) Brown, H.C. ; Midland, M.M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, 11, 692-700. (b) Midland, M.M. ; Brown, H.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4069-4070.

système ou par ajout ultérieur d'oxygène, le triéthylborane va générer des radicaux éthyles selon le mécanisme du schéma 5.4. Ceux-ci vont alors initier la chaîne radicalaire (groupe III et IV du schéma A1.1).

L'initiation peut se faire à n'importe quelle température puisqu'il s'agit d'une initiation chimique, contrairement aux peroxydes où le temps de demi-vie est une limitation. Le triéthylborane étant aussi un acide de Lewis, il peut jouer le rôle d'activateur si besoin est. Le fait de travailler à basse température laisse imaginer la possibilité d'obtenir des réactions sélectives. On peut travailler en milieu aqueux et, enfin, le triéthylborane est commercial.

Quid des inconvénients ? Le radical éthyle peut entrer en compétition dans la réaction principale, par exemple l'addition sur une oléfine, consommant ainsi ce réactif. Cette réaction est généralement négligeable. Une autre limitation vient du fait que le triéthylborane peut piéger des intermédiaires réactionnels, les radicaux α -oxo par exemple, comme nous l'avons vu (schéma 5.20). Enfin, le fait de travailler à basse température résout le problème de manipulation de réactifs sensibles à la chaleur. Toutefois, si la réaction a une énergie d'activation trop élevée, elle ne se fera pas. L'utilisation d'acides de Lewis autres que le triéthylborane, peut apporter une solution.

On peut distinguer deux cas : celui où le borane n'est qu'un initiateur et celui où il a aussi le rôle de piège à radicaux.

II.3.a. Initiation simple

De nombreux chimistes ont utilisé le triéthylborane pour initier différents types de réactions radicalaires (groupe III du schéma A1.1). Les intérêts de la méthode sont de pouvoir travailler dans des conditions plus douces que les conditions thermochimiques, et sa compatibilité avec de nombreuses fonctions. Le triéthylborane n'ayant que le rôle d'initiateur, on doit soit rajouter un réducteur ou bien transférer un atome, afin de réduire ou piéger le radical obtenu après réaction. Nous ne détaillerons pas tous les exemples, mais seulement les cas où des avantages sont apparus.

i. Réductions

Les réductions d'halogènes par les hydrures d'étain en présence de triéthylborane ont lieu avec de très bon rendements, même à -78°C .¹⁹⁵ Il est de même possible de réduire en 1,4,

¹⁹⁵ Miura, K. ; Ichinose, Y. ; Nozaki, K. ; Fugami, K. ; Oshima, K. ; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 143-147.

les composés carbonylés α,β -insaturés, sans avoir de réduction ultérieure de l'aldéhyde ainsi obtenu.¹⁹⁶

Un autre champ très vaste est celui des additions et cyclisations radicalaires suivies d'une réduction. Les agents réducteurs utilisés sont principalement l'hydrure de tributylétain¹⁹⁷ et le tris(triméthylsilyl)silane¹⁹⁸. Evans a ainsi construit des éthers cycliques en faisant la cyclisation radicalaire de radicaux acyles (schéma 5.22).¹⁹⁹ Il a ainsi montré tout l'intérêt des boranes par rapport aux méthodes d'initiation thermique. Le radical intermédiaire **R** peut soit cycliser directement conduisant à **T**, soit se décarbonyler avant de cycliser formant **S**. En présence d'AIBN et au reflux du benzène, on favorise la perte de monoxyde de carbone, obtenant ainsi un mélange de produits **T** et **S**. Les conditions douces employées avec le triéthylborane permettent non seulement d'obtenir sélectivement le produit **T**, mais aussi d'augmenter le ratio *cis/trans*.

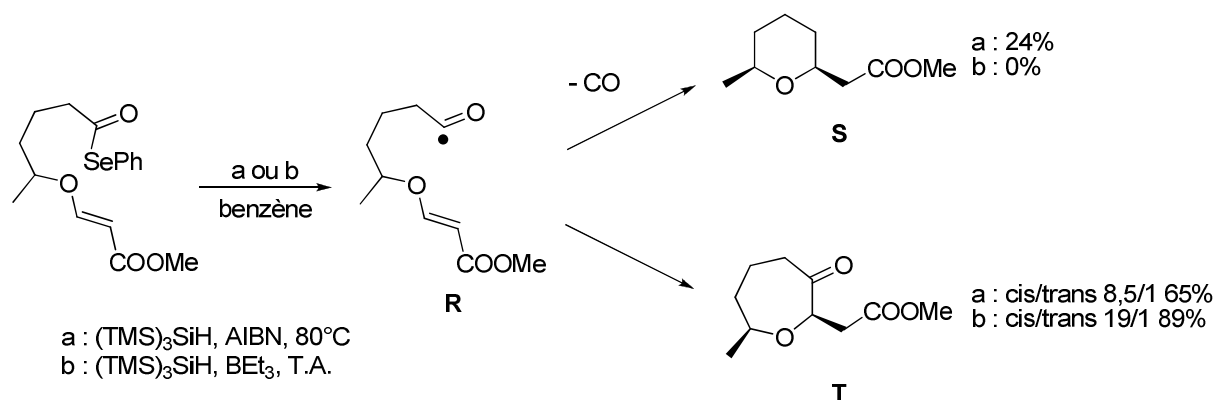


Schéma 5.22 : Avantages de l'initiation au triéthylborane pour des cyclisations

ii. Désoxygénation

Les réactions de désoxygénation ont déjà été évoquées au chapitre II. Elles sont surtout employées pour des alcools secondaires. Plusieurs publications rapportent l'utilisation simultanée de triéthylborane, comme initiateur, et de donneurs d'hydrogène stannylés ou silylés.²⁰⁰ Wood s'est affranchi de l'utilisation d'étain par utilisation d'un complexe

¹⁹⁶ Nozaki, K. ; Oshima, K. ; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 2585-2587.

¹⁹⁷ Pour le premier exemple d'addition/cyclisation réductrice : Nozaki, K. ; Oshima, K. ; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2547-2549.

¹⁹⁸ Pour le premier exemple : Miura, K. ; Oshima, K. ; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 2356-2364.

¹⁹⁹ Evans, P.A. ; Manangan, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4523-4528.

²⁰⁰ (a) Nozaki, K. ; Oshima, K. ; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6125-6126. (b) Barton, D.H.R. ; Jang, D.O. ; Jaszberenyi, J.C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4681-4684. (c) Barton, D.H.R. ; Jang, D.O. ; Jaszberenyi, J.C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3991-3994. (d) Barton, D.H.R. ; Jang, D.O. ; Jaszberenyi, J.C. *Tetrahedron* **1993**, 49, 7193-7214. (e) Barton, D.H.R. ; Parekh, S.I. ; Tse, C.L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2733-2736. (f) Oba, M. ; Nishiyama, K. *Synthesis* **1994**, 624-628.

triméthylborane-eau (schéma 5.23).²⁰¹ La complexation permet d'abaisser considérablement l'énergie de dissociation de liaison O-H (de 116 kcal/mol à 86 kcal/mol).

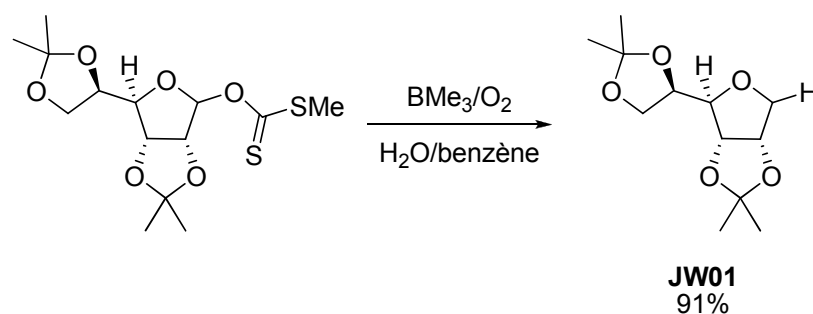


Schéma 5.23 : Désoxygénation sans étain

Renaud a, aussi montré, qu'il était possible de réduire des boranes préparés par addition du catécholborane sur une oléfine, par du méthanol dans des conditions radicalaires.²⁰²

Le fait de pouvoir travailler à basse température permet aussi d'effectuer la désoxygénation d'alcools tertiaires, sensibles à l'élimination de Chugaev (schéma 5.24).²⁰³

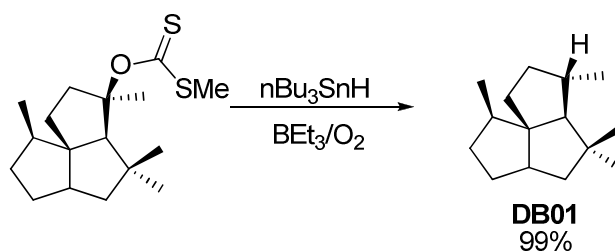


Schéma 5.24 : Désoxygénation d'alcools tertiaires

iii. Transfert d'atome

Les trialkylboranes sont, dans les réactions par transfert d'atomes, de simples initiateurs. Les radicaux alkyles issus du borane ne sont pas impliqués dans la formation du produit final mais produisent les radicaux nécessaires à l'étape d'initiation, comme nous le voyons dans le schéma 5.25. Après une ou plusieurs transformations élémentaires (addition, cyclisation, réarrangement), il y a transfert d'un atome du réactif de départ sur le nouveau radical afin de former le produit souhaité et de propager la chaîne radicalaire.

²⁰¹ Spiegel, D.A. ; Wiberg, K.B. ; Schacherer, L.N. ; Medeiros, M.R. ; Wood, J.L. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 12513-

²⁰² Pozzi, D. ; Scanlan, E.M. ; Renaud, P. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 14204-14205.

²⁰³ Barton, D.H.R. ; Parekh, S.I. ; Tse, C.L. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 2733-2736.

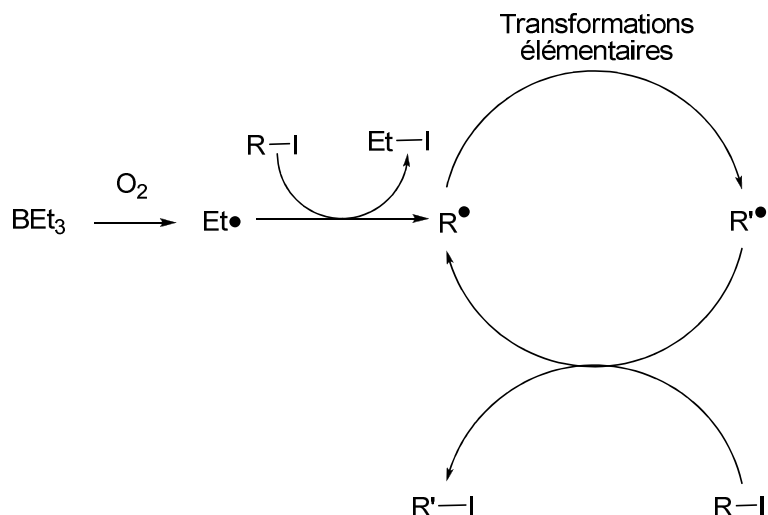


Schéma 5.25 : Réaction par transfert d'atome

Oshima a été le premier à mettre en avant cette utilisation des trialkylboranes pour réaliser l'hydrostannylation d'alcynes.²⁰⁴ Depuis, les exemples ont été nombreux. En effet, des réactions de transfert d'halogènes peuvent ainsi être menées dans des conditions très douces, de manière intra- ou intermoléculaire. Généralement, ce sont des dérivés iodés, plus réactifs que les bromés, qui sont utilisés.²⁰⁵ Un exemple spectaculaire est rapporté par Hoffmann (schéma 5.26).²⁰⁶ Après formation du radical issu de **HH01**, ce dernier s'additionne sur la triple, puis sur le double liaison. Le radical final formé arrache un atome d'iode d'une nouvelle molécule de départ, formant **HH02** et propageant la chaîne. En une seule étape, il forme ainsi, deux liaisons carbone-carbone, dont une sur un carbone sp^1 , deux cycles et une liaison carbone-iode avec un rendement plus que correct.

²⁰⁴ (a) Nozaki, K. ; Oshima, K. ; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2547-2549. (b) Nozaki, K. ; Oshima, K. ; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3465-3467.

²⁰⁵ (a) Usugi, S.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 2049-2052. (b) Usugi, S.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 2687-2690. (c) Yorimitsu, H. ; Shiokubo, H. ; Matsubara, S. ; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7776-7785. (d) Baciocchi, E.; Muraglia, E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5015-5018. (e) Baciocchi, E.; Muraglia, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2763-2766. (f) Miura, K.; Takeyama, Y.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 1542-1553. (g) Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Synlett* **1998**, 1351-1352. (h) Suzuki, A.; Nozawa, S.; Harada, M.; Itoh, M.; Brown, H. C.; Midland, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1508-1509.

²⁰⁶ Woltering, T.J. ; Hoffmann, H.M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7389-7402.

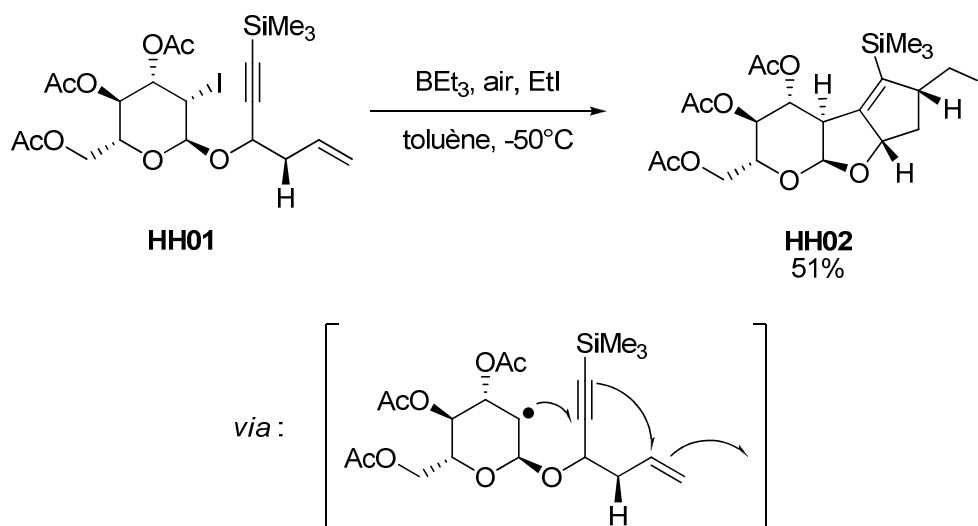


Schéma 5.26 : Exemple d'Hoffmann

Une application intéressante développée par Renaud est de piéger le radical final par un azoture, en utilisant l'azoture de phénylesulfone (schéma 5.27).²⁰⁷ Le grand avantage de cette réaction est de pouvoir utiliser l'eau en tant que solvant, comme Oshima l'avait précédemment démontré.²⁰⁸ Après formation du radical **U**, il y a addition sur l'octène. L'intermédiaire **V** cyclise, le radical **W** étant piégé par l'azoture de phénylesulfone. Dans ce cas, trois équivalents de borane sont nécessaires, la propagation de la chaîne radicalaire ne se faisant pas.

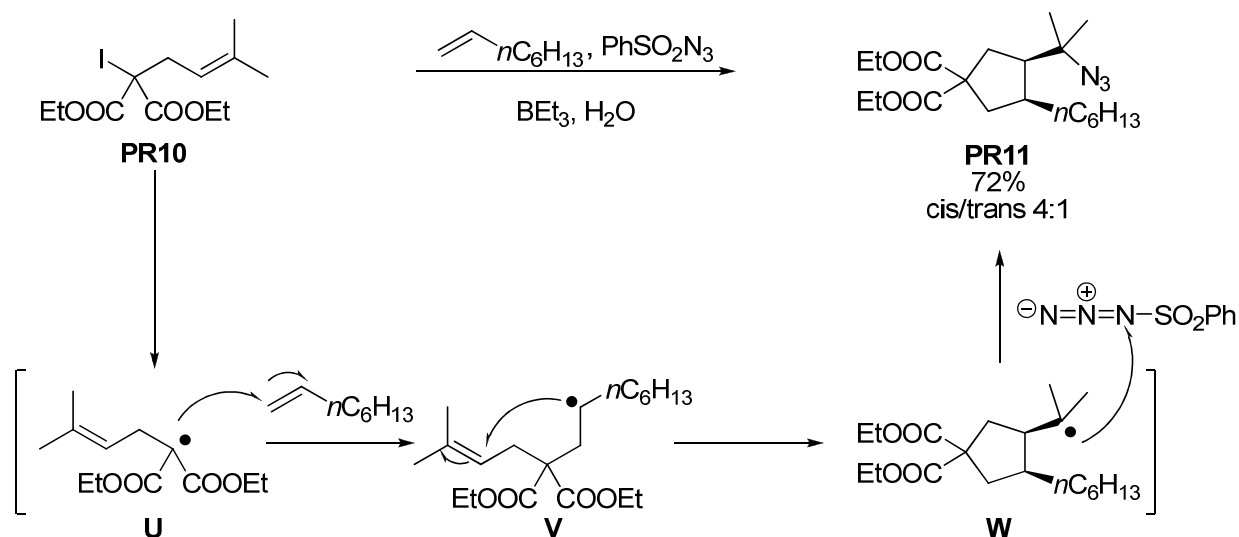


Schéma 5.27 : Piégeage du radical final par un azoture

²⁰⁷ Panchaud, P. ; Renaud, P. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3205-3207.

²⁰⁸ Yorimitsu, H. ; Shinokubo, H. ; Oshima, K. *Synlett* **2002**, 674-686.

II.3.b. Initiation et piégeage

Une manière astucieuse d'utiliser le triéthylborane est de combiner plusieurs de ses propriétés : initiateur, accepteur de radicaux et éventuellement activateur (groupe IV du schéma A1.1). Bien qu'Oshima ait déjà illustré les potentialités de cette combinaison en étendant les travaux de Brown par l'addition de différents iodures d'alkyle sur des systèmes α,β -insaturés,²⁰⁹ la généralité de cette méthode n'a été reconnue qu'il y a une dizaine d'années. A nouveau, les exemples sont nombreux. La plupart des réactions où les boranes étaient utilisés comme précurseurs, ont été reproduites en ajoutant un agent extérieur, qui sous l'action de l'initiateur, devient un radical s'additionnant sur l'insaturation. Le mécanisme est détaillé dans le schéma 5.28.

Sous l'action de l'oxygène, le triéthylborane génère un premier radical éthyle qui abstrait l'atome d'iode du réactif de départ. Ce dernier s'additionne sur l'énone activée par le borane. Il y a par la suite formation de l'énolate de bore, le borane jouant le rôle d'accepteur de radical. Le produit final est obtenu par méthanolyse dans ce cas.

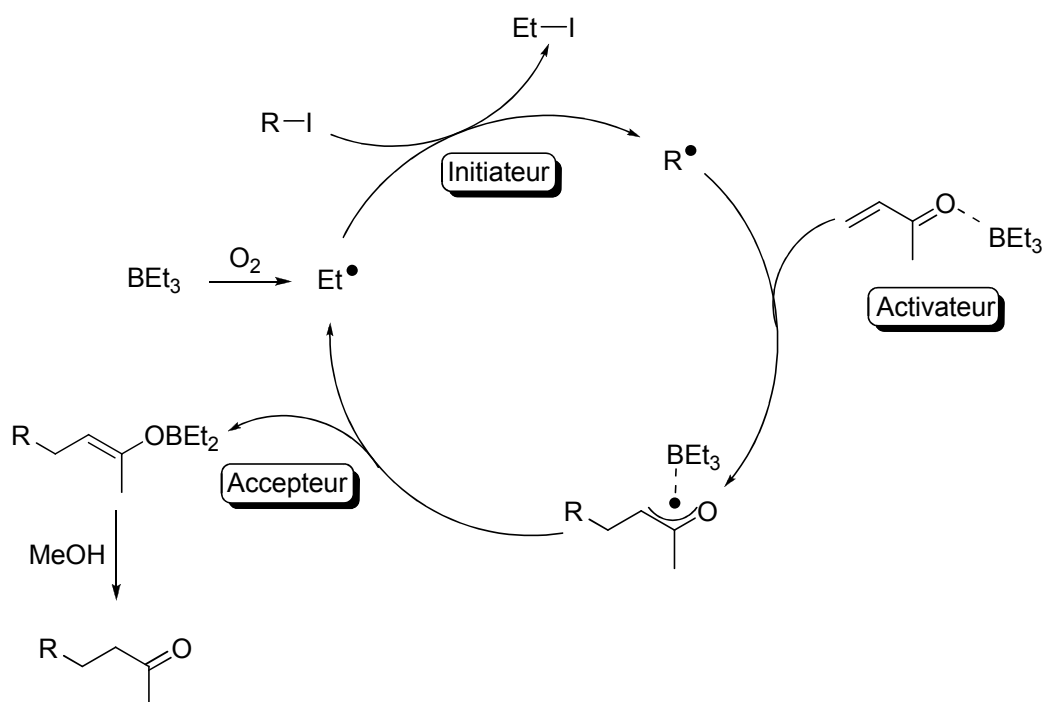


Schéma 5.28 : Mécanisme d'initiation et de piégeage

²⁰⁹ (a) Nozaki, K. ; Oshima, K. ; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1041-1044. (b) Nozaki, K. ; Oshima, K. ; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 403-409.

L'addition radicalaire sur des imines et leurs dérivés représente une alternative intéressante aux organométalliques. Bertrand²¹⁰ et Naito²¹¹ ont rapporté que l'initiation au triéthylborane permettait de procéder à l'addition d'iodures d'alkyles sur des imines, sans utilisation d'étain. Des versions asymétriques ont été développées soit, en insérant un centre chiral sur l'accepteur radicalaire, soit en utilisant des copules chirales externes, telles que des bisoxazolines (excès énantiomériques jusqu'à 95%).²¹² Des applications récentes, développées par Lemos²¹³ et Somfai²¹⁴, reposent sur l'addition d'iodés sur des imines dérivées de l'isatine (schéma 5.29) et sur des aziridines.

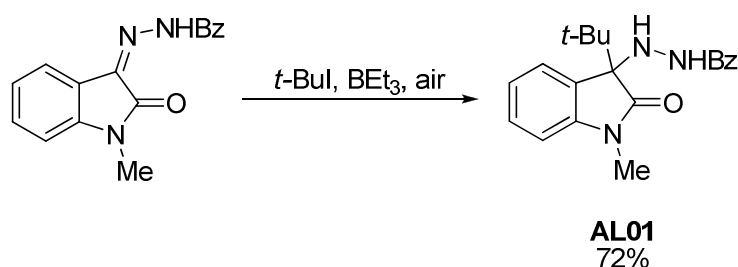


Schéma 5.29 : Addition sur l'isatine

Reprenant les travaux d'Oshima, il a été montré que l'énolate de bore intermédiaire, issu de l'addition sur un dérivé α,β -insaturé, pouvait être utilisé pour faire une réaction d'aldolisation en tandem. Un exemple très intéressant, permettant de préparer des γ -butyrolactones, a été explicité par Naito (schéma 5.30).²¹⁵

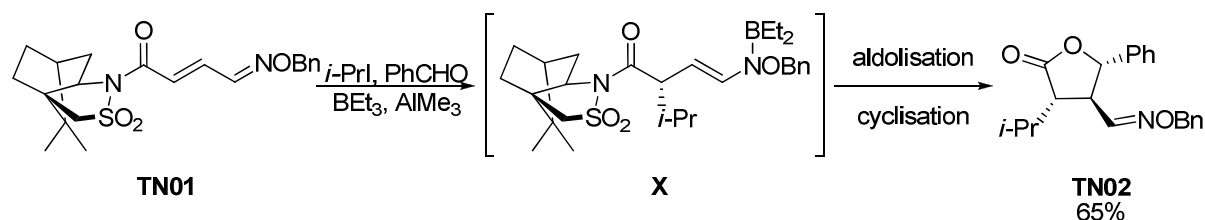


Schéma 5.30 : Exemple d'addition radicalaire-aldolisation tandem

Après addition du radical isopropyl sur l'éther d'oxime **TN01**, l'azaénolate de bore intermédiaire **X** réagit sur le benzaldéhyde en présence de triméthylaluminium. Le produit d'aldolisation cyclise alors pour former la γ -butyrolactone **TN02** avec un très bon rendement, vu le nombre de liaisons formées.

²¹⁰ (a) Bertrand, M. ; Feray, L. ; Gastaldi, S. *C.R. Acad. Sci. Chimie* **2002**, 5, 263. (b) Bertrand, M.P. ; Feray, L. ; Nouguié, R. ; Stella, L. *Synlett* **1998**, 780.

²¹¹ (a) Miyabe, H. ; Ueda, M. ; Naito, T. *Synlett* **2004**, 7, 1140. (b) Miyabe, H. ; Shibata, R. ; Sangawa, M. ; Ushiro, C. ; Naito, T. *Tetrahedron* **1998**, 54, 11431. (c) Miyabe, H. ; Ushiro, C. ; Naito, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1789-1790.

²¹² Friestad, G.K. ; Shen, Y. ; Ruggles, E.L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, 42, 5061.

²¹³ Alves, M.J. ; Fortes, G. ; Guimaraes, E. ; Lemos, A. *Synlett* **2003**, 1403.

²¹⁴ Risberg, E. ; Fischer, A. ; Somfai, P. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8443.

²¹⁵ Ueda, M. ; Miyabe, H. ; Sugino, H. ; Miyata, O. ; Naito, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, 44, 6190.

A travers ce court aperçu de la chimie radicalaire des boranes, nous pouvons constater que ces dérivés semblent être une très bonne alternative aux initiateurs plus classiques, tels que les peroxydes. Si leur rôle de précurseurs radicalaires a été rapidement perçu au cours de l'histoire, leur potentiel en tant qu'initiateur et même surtout d'accepteurs de radicaux et d'acides de Lewis n'a été reconnu que tardivement. Cela permet une amélioration sensible des réactions en termes de conditions opératoires (inutilité d'hydrures) et de rendement (activation de certaines fonctions).

III. Premiers essais au laboratoire

III.1. Essais d'initiation avec des xanthates

Nicolas Legrand a montré, au laboratoire, que l'initiation utilisant le système triéthylborane/dioxygène permettait de réaliser les additions radicalaires de divers xanthates sur le décène (schéma 5.31).²¹⁶ Il a confirmé que la méthode ne fonctionnait pas avec les xanthates dérivés de cétones pour les raisons que nous avons vues au paragraphe II.2.

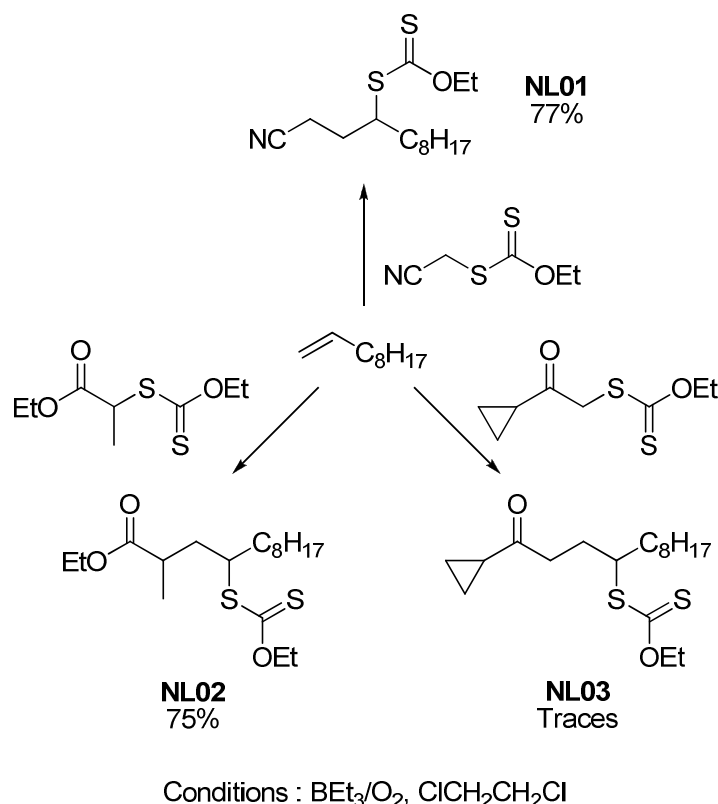


Schéma 5.31 : Addition de xanthates sur le décène

²¹⁶ Legrand N., Thèse de doctorat 2001, Ecole Polytechnique.

Ces travaux ont, par la suite, été exploités par nous-mêmes,²¹⁷ par le groupe de Lequeux²¹⁸ et de Boivin²¹⁹, toujours dans le cadre d'additions simples sur diverses oléfines.

Souhaitant faire ressortir encore davantage le potentiel de la chimie radicalaire des xanthates par ce mode d'initiation, nous avons testé la possibilité d'additionner les radicaux obtenus par initiation au triéthylborane sur des époxydes vinyliques, ce qui conduirait à la formation d'alcools allyliques.

III.2. Additions radicalaires sur les époxydes vinyliques

Quelques exemples d'additions radicalaires sur des époxydes vinyliques sont décrits dans la littérature.

Après les travaux pionniers, mais limités, de Brown décrits plus hauts, Oshima a procédé à l'addition d'iodures simples, de dérivés du germanium et de chalcogénures sur des époxydes vinyliques, initiée par le triéthylborane.²²⁰

L'initiation au peroxyde de di-*tert*-butyle a été davantage employée pour faire l'addition de cycloalcanes très simples avec de faibles rendements²²¹ ou de radicaux en alpha d'esters (acétate de méthyle, par exemple).²²² Finalement, l'addition de dérivés stannylés ou de composés iodés ou possédant un hydrogène activé en utilisant des dérivés de l'étain a été effectuée sur les époxydes vinyliques.²²³

Kim a, par ailleurs, réalisé des agrandissements de cycles en additionnant des radicaux stannylés ou thiyloxy, sur des époxydes vinyliques (schéma 5.32).²²⁴ Après addition du radical stannylé sur l'époxyde vinylique **SK01**, la cyclobutanone **Y**, portant le radical oxygéné, s'ouvre et régénère ainsi la cétone. Le nouveau radical **Z** s'additionne sur l'allylstannane et fragmente, propageant ainsi la chaîne radicalaire.

²¹⁷ Briggs, M.E. ; Zard, S.Z. *Synlett* **2005**, 334-337.

²¹⁸ Jean-Baptiste, L. ; Yemets, S. ; Legay, R. ; Lequeux, T. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2352-2359.

²¹⁹ Boivin, J. ; Nguyen, V.T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, 3, 47.

²²⁰ (a) Ichinose, Y. ; Oshima, K. ; Utimoto, K. *Chem. Lett.* **1988**, 1437-1440. (b) Tanaka, S ; Nakamura, T. ; Yorimitsu, H. ; Oshima, K. *Synlett* **2002**, 569-572.

²²¹ Huyser, E.S. ; Munson, L.R. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1436-1439.

²²² Dang, H.S. ; Roberts, B.P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6169-6172.

²²³ (a) Kim, S. ; Jon, S.-Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1995**, 16, 472-474. (b) Simple addition de dérivés stannylés : (a) Kim, S. ; Lee, S. ; Koh, J.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5106-5107. (b) Kim, S. ; Lim, K.M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4851-4854.

²²⁴ Kim, S. ; Lee, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6575-6578.

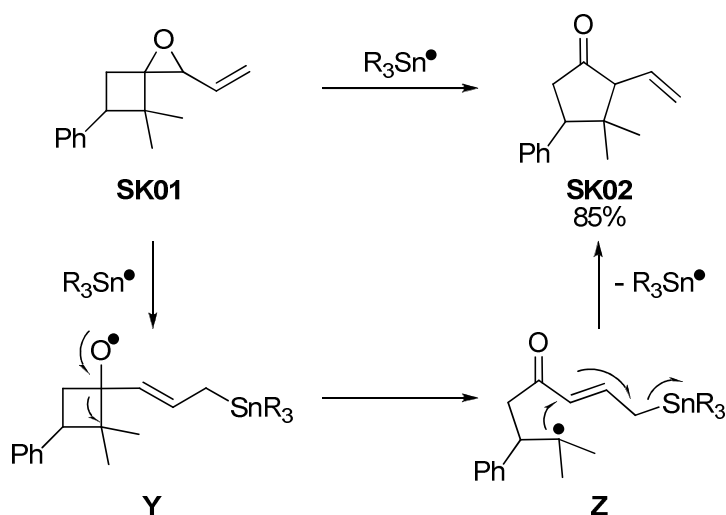
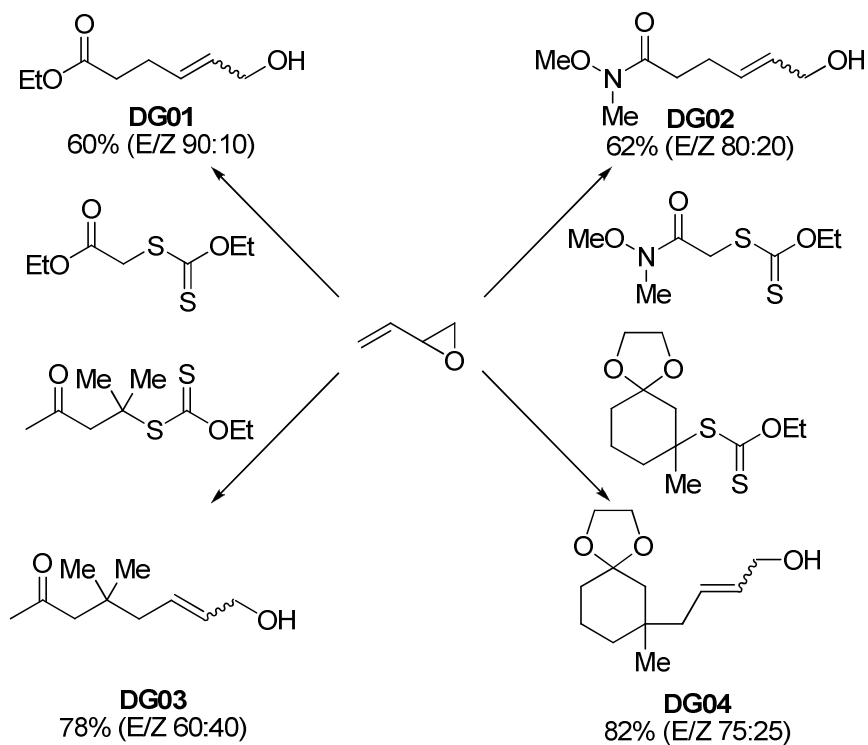


Schéma 5.32 : Agrandissement de cycle par Kim

Comme nous le voyons, une méthode permettant de faire l'addition de composés variés sur des époxydes vinyliques, en utilisant une initiation permettant de travailler dans des conditions douces, représenterait une véritable avancée.

III.3. Premiers travaux d'additions sur les époxydes vinyliques

Au laboratoire, David Gravestock a réalisé les premiers essais d'additions radicalaires sur l'époxyde du butadiène, commercial. Les résultats sont reportés dans le schéma 5.33.



Conditions : BEt_3 , O_2 (air), CH_2Cl_2 , T.A.

Schéma 5.33 : Premiers exemples d'addition sur des époxydes vinyliques

Les xanthates ne souffrent pas des limitations rapportées par Brown, Oshima et Roberts que nous avons vues auparavant. Les xanthates d'acétate d'éthyle et de l'amide de Weinreb permettent de préparer les alcools allyliques correspondants dans de bons rendements. D'une manière intéressante, la formation des alcools **DG 03** et **DG 04**, tous deux contenant un nouveau centre quaternaire, s'est faite avec un rendement supérieur aux autres cas.

Le but du travail, que nous exposons ici, a été de montrer que cette approche était modulable et permettait d'utiliser aussi bien des précurseurs radicalaires très variés, que des oléfines plus complexes.

III.4. Un petit point sur le mécanisme...

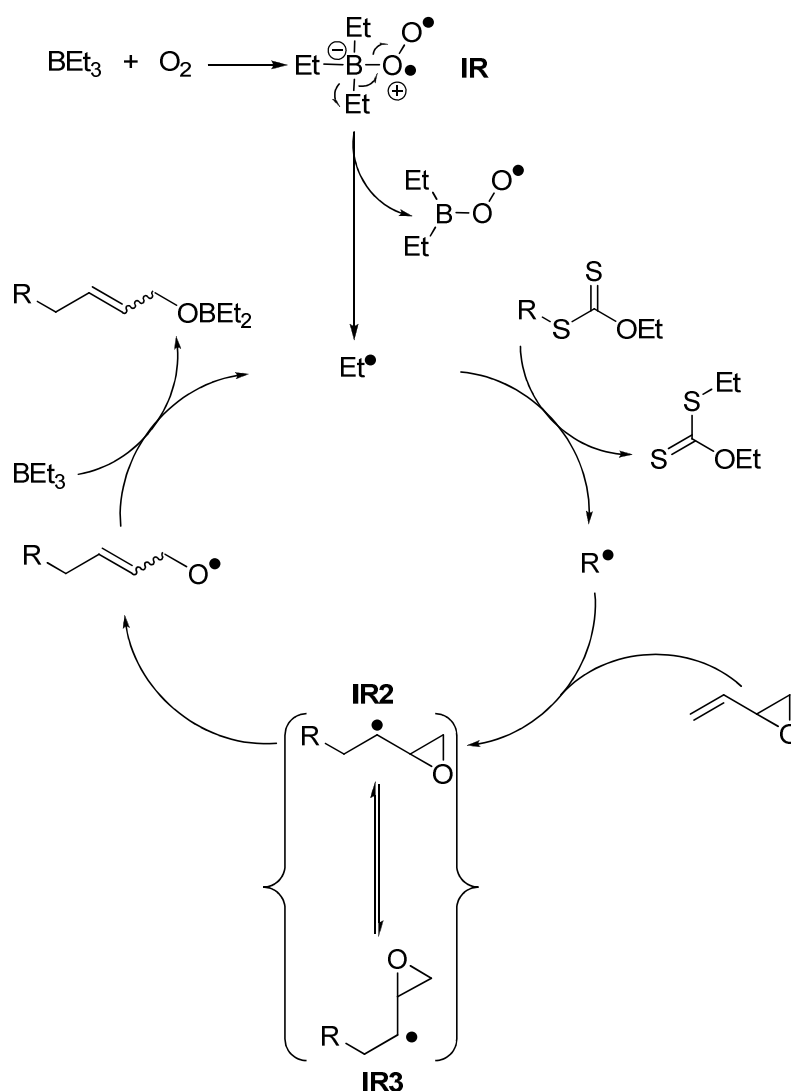


Schéma 5.34 : Mécanisme d'addition sur les époxydes vinyliques

Le triéthylborane est facilement oxydé par l'oxygène de l'air pour générer le complexe acide-base de Lewis **IR** (schéma 5.34). Ce dernier libère un radical éthylique, qui s'ajoute

sur le thiocarbonyle d'un xanthate de départ, très radicophile, ce qui aboutit à la formation d'un radical $R\cdot$. Ce dernier réagit avec l'époxyde vinylique, générant le nouveau radical **IR2** en équilibre avec **IR3**. C'est à ce niveau que la stéréochimie du produit final est fixée. Pour des raisons d'encombrement stérique, l'intermédiaire majoritaire reste **IR2**, conduisant au composé de configuration *E*. L'ouverture de l'oxirane permet la formation du radical alcoyle qui est, enfin, piégé par une molécule de triéthylborane, formant le borinate et un nouveau radical éthyle qui propage la chaîne radicalaire. Le triéthylborane a donc un double rôle : celui d'initiateur radicalaire, mais aussi celui d'agent de contrôle en capturant le radical alcoyle très réactif. Il pourrait aussi accélérer l'ouverture, déjà très rapide, de l'époxyde en complexant l'oxygène. Le borinate est, ensuite, hydrolysé en alcool lors du traitement aqueux.

Il est intéressant de noter, au passage, que les radicaux carbonés ne peuvent pas réaliser de substitution homolytique sur l'atome de bore,²²⁵ contrairement aux radicaux portés par des hétéroatomes. Cette différence de réactivité peut s'expliquer par le caractère de base de Lewis de ces derniers, contrairement au carbone qui ne peut donc pas former le complexe acide de Lewis-base de Lewis, dans l'étape d'initiation.

III.5. Variation autour des xanthates

Dans un premier temps, nous avons souhaité mettre en avant l'étendue de la méthode en utilisant des xanthates plus élaborés. Le xanthate **V-01** a été préparé par addition de Michael du sel de xanthate sur la cyclobutanone **AF01**,²²⁶ dans des conditions acides.²²⁷ L'addition radicalaire sur l'époxyde du butadiène a permis d'obtenir le composé **V-02** avec un bon rendement (schéma 5.35). Un nouveau centre quaternaire a été introduit sur la molécule.

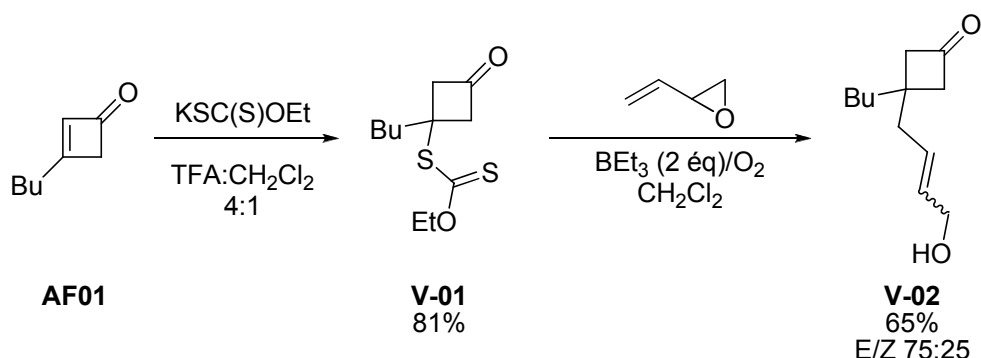


Schéma 5.35 : Préparation et addition du xanthate de cyclobutanone

En ce qui concerne l'initiation, deux équivalents de triéthylborane en solution dans l'hexane (1,0M, commercial) sont employés. Un demi-équivalent est introduit dans la solution

²²⁵ Batey, R.A. ; Smil, D.V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 1798-1800.

²²⁶ Préparé selon : Frimer, A.A ; Pizem, H. *Tetrahedron* **1999**, 55, 12175-12186.

²²⁷ Binot, G. ; Quiclet-Sire, B. ; Saleh, T. Zard, S.Z. *Synlett*, **2003**, 382-387.

du xanthate dans le dichlorométhane (1M) toutes les 30 minutes, suivi immédiatement d'un quart du volume de triéthylborane en air. On laisse alors la solution sous agitation pendant la nuit en plaçant une garde à chlorure de calcium au-dessus du ballon.

La chimie radicalaire par propagation de chaîne développée au laboratoire permet d'obtenir à la fin du processus un nouveau xanthate. Ainsi, l'assemblage rapide de structures complexes peut être réalisé.

Dans un premier exemple (schéma 5.36), l'addition du xanthate d'acétoacétate sur le β -pinène permet de préparer le xanthate **V-03** optiquement pur, par fragmentation du cycle à quatre chaînons. L'addition de ce dernier sur l'époxyde du butadiène, en utilisant le triéthylborane comme initiateur, permet d'obtenir le composé **V-04** avec un très bon rendement. Le motif céto-ester pourrait être mis à profit dans d'autres réactions sur l'alcool allylique **V-04** final. Le groupement xanthate a ainsi permis de créer facilement et rapidement deux liaisons carbone-carbone et un centre quaternaire sur la molécule.

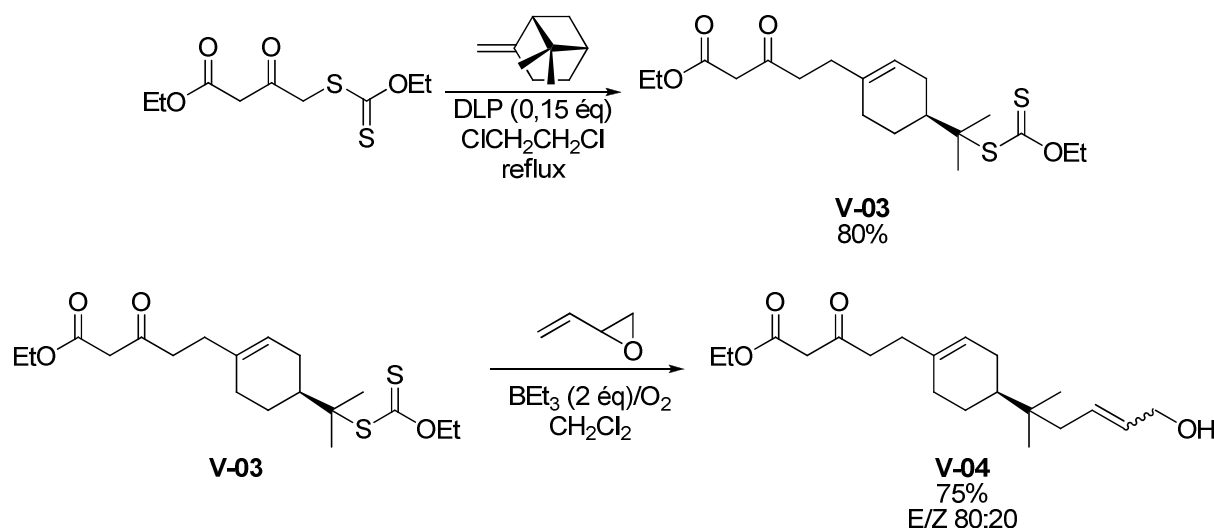


Schéma 5.36 : Préparation du composé **V-04**

Dans le second exemple (schéma 5.37), l'addition du xanthate de 4-bromoacétophénone sur le pivalate de vinyle a permis d'obtenir le xanthate **V-05** avec un bon rendement. L'addition de ce dernier sur l'époxyde du butadiène en présence de triéthylborane et d'air a conduit à la formation de l'alcool allylique **V-06** avec un bon rendement. D'une manière intéressante, la tétralone **T-01** n'a pas été observée indiquant que l'addition intermoléculaire du radical intermédiaire sur l'époxyde vinylique est plus rapide que son addition intramoléculaire sur le noyau aromatique, et ce malgré la modeste radicophilie du group vinyle non activée. L'ouverture de l'époxyde est la force motrice de la réaction. La

préparation de tétralones a déjà été rapportée en traitant des xanthates tels que **V-05**, avec des peroxydes.²²⁸ Il y a, par conséquent, un très grand degré de flexibilité dans la manière dont les xanthates peuvent être employés.

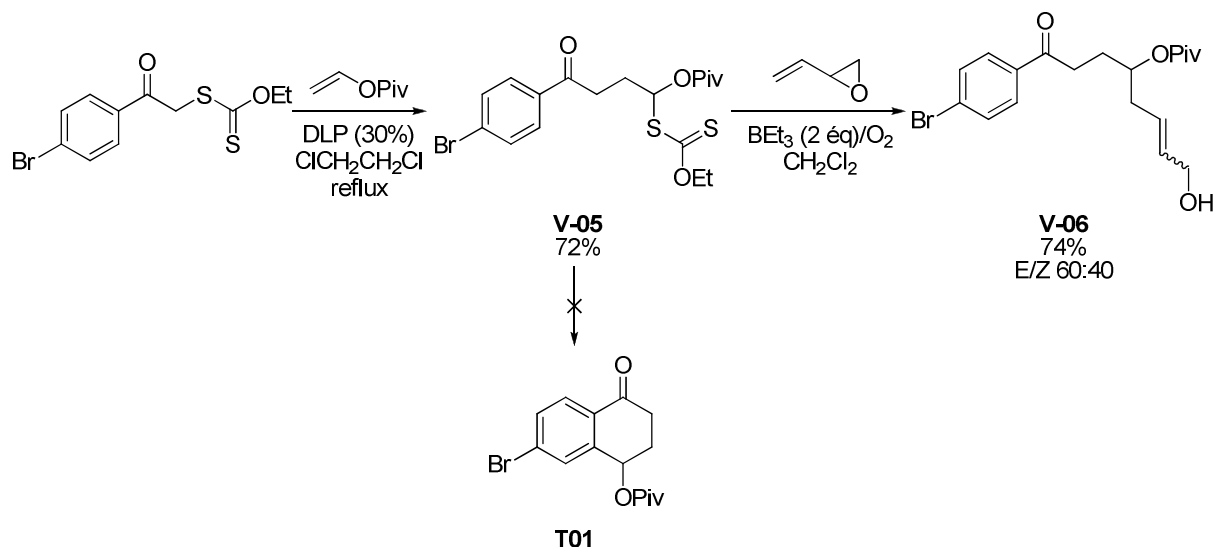


Schéma 5.37 : Préparation du composé **V-06**

Un problème de compétition plus important a été observé avec l'adduit **FG02** obtenu par addition du xanthate **FG01** sur le carbonate de vinylidène (schéma 5.38).²²⁹ Les deux diastéréoisomères correspondants ont pu être séparés, mais l'allylation conduisant à **V-07** sur l'un des deux épimères a eu lieu avec un rendement modéré (40%, E/Z 80:20). Ceci est dû à la compétition avec l'arrachement d'un hydrogène du solvant conduisant à la formation du produit de réduction de xanthate **R01** comme sous-produit principal. La réaction a été répétée sur l'autre épimère en utilisant cette fois-ci quatre équivalents d'oléfine et en remplaçant le dichlorométhane par le chloroforme. Le rendement du produit d'addition a ainsi pu être augmenté, et un léger changement dans le rapport des isomères géométriques a été constaté (E/Z 90:10).

²²⁸ (a) Liard, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Saicic, R.N. ; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759-1762. (b) Legrand, N. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9815-9818. (c) Cordero-Vargas, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S.Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3717-3719.

²²⁹ Gagosz, F. ; Zard, S.Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2655-2657.

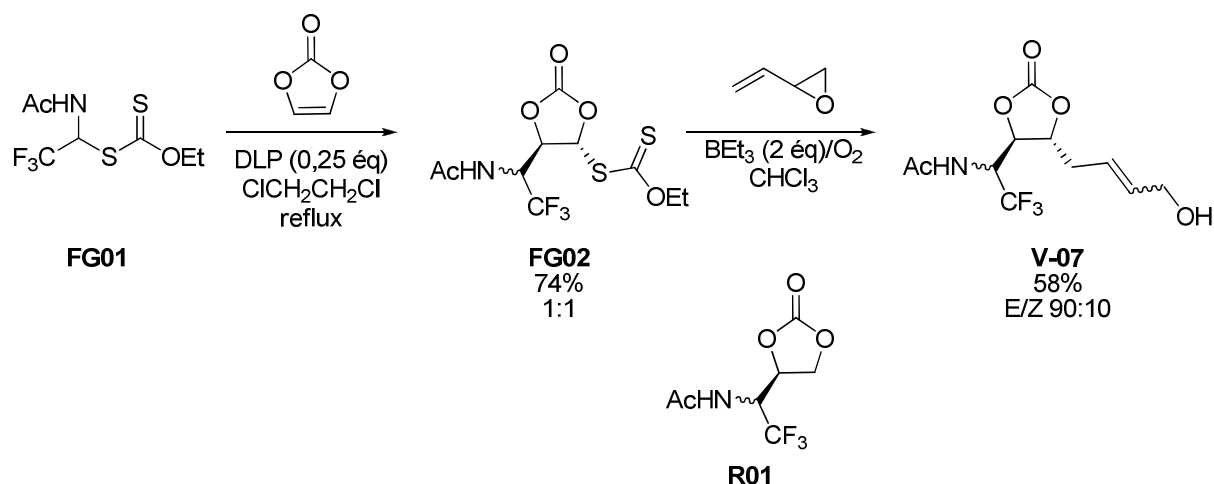


Schéma 5.38 : Synthèse du produit V-07

III.6. Variation autour des accepteurs radicalaires

Forts de ces réactions, nous avons souhaité augmenter la complexité de la partie époxyde vinylique afin de tester l'étendue de la méthode que nous avons développée.

III.6.a. Préparations des époxydes vinyliques

Dans un premier temps, le sorbate d'éthyle a été isomérisé pour préparer le diène **HL01**.²³⁰ Celui-ci a été époxydé en utilisant un peracide. L'époxyde vinylique obtenu se forme très bien, mais il subit l'attaque de l'acide 2-chlorobenzoïque formé au cours de la réaction. On obtient ainsi un mélange de deux produits (schéma 5.39).

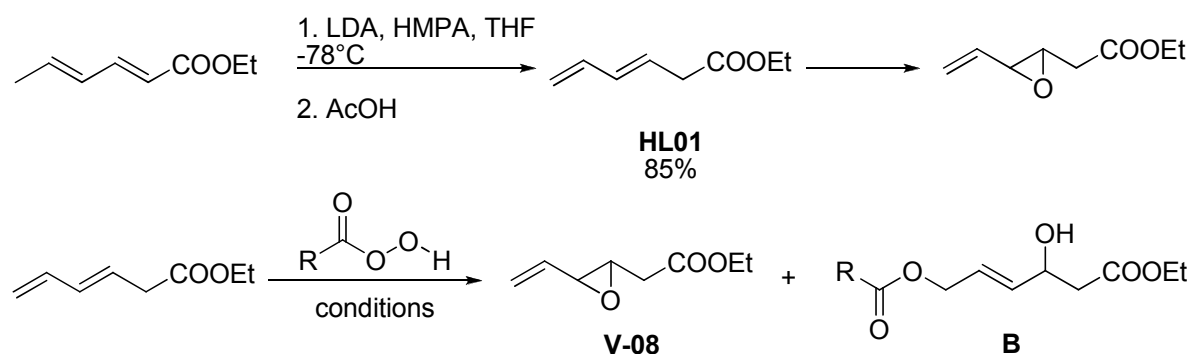


Schéma 5.39 : Préparation de l'époxyde dérivé du sorbate d'éthyle

Diverses méthodes ont été testées afin d'essayer de minimiser la proportion du produit **B**, les résultats sont reportés dans le tableau 5.40.

²³⁰ Dakoji, S. ; Shin, I. ; Becker, D.F. ; Stankovich, M.T. ; Liu, H.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10971-10979.

Conditions	Produits obtenus
<i>m</i> -CPBA (1,7éq), DCM, T.A.	B (71%)
<i>m</i> -CPBA, Na ₂ CO ₃ (solide), DCM, 0°C	B *
<i>m</i> -CPBA, Na ₂ CO ₃ (solide), DCM, -40°C	B *
<i>m</i> -CPBA, Na ₂ CO ₃ (saturée), DCM, T.A.	Réactif de départ
Oxone ®	Réactif de départ
Acide peracétique, Na ₂ CO ₃ , DCM	V-08 (15%) + B *

* Rendement non déterminé : mise en évidence de la présence unique du produit d'addition, par RMN du mélange réactionnel et plaque CCM.

Tableau 5.40 : Essai d'optimisation de l'étape d'époxydation

Comme nous pouvons nous en rendre compte, l'utilisation de l'acide *m*-chloroperbenzoïque ne permet pas de s'arrêter à l'époxyde. Ce dernier subit l'attaque nucléophile de l'acide dérivé pour former l'alcool allylique correspondant. Tokoroyama²³¹ et Glotter²³² avaient observé ce problème. Le premier avait trouvé que l'ajout de carbonate de sodium permettait d'éviter la réaction secondaire ; dans notre cas, cela n'a pas permis de résoudre le problème. Le second n'avait pas trouvé d'alternative. L'utilisation d'acide peracétique nous a permis d'isoler l'époxyde vinylique avec un rendement de 15%, suffisant pour faire la réaction radicalaire.

La réduction de **HL01** avec de l'hydrure d'aluminium et de lithium,²³³ la protection de l'alcool obtenu sous forme d'éther de benzyle²³⁴ puis l'époxydation en utilisant l'acide peracétique a permis d'isoler l'époxyde vinylique **V-09** (schéma 5.41). Comme précédemment, l'addition de l'acide acétique sur l'époxyde vinylique a été la principale réaction secondaire et même principale !

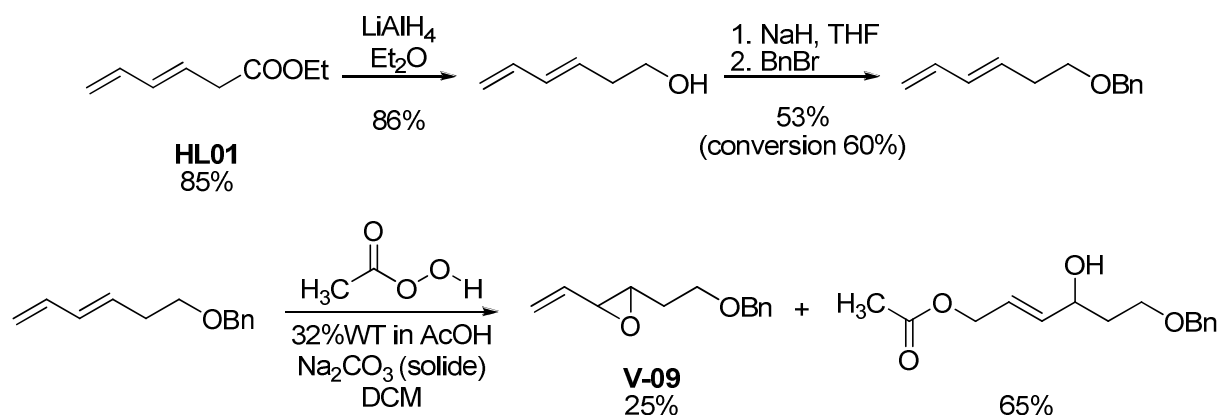


Schéma 5.41 : Epoxyde vinylique issu de la réduction de l'isomère du sorbate d'éthyle

²³¹ Tokoroyama, T. ; Koike, H. ; Hirotsu, K. ; Ezaki, Y. *Tetrahedron* **1982**, 38, 2559-2568.

²³² Glotter, E. ; Zviely, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 2345-2349.

²³³ Dakoji, S. ; Shin, I. ; Becker, D.F. ; Stankovich, M.T. ; Liu, H.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10971-10979.

²³⁴ Du, X. ; Chu, H.V. ; Kwon, O. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1923-1926.

L'isophorone, très bon marché, a permis de préparer l'époxyde vinylique **EM01** par action de l'eau oxygénée en milieu alcalin,²³⁵ puis réaction de Wittig afin d'introduire le méthylène exocyclique²³⁶ (schéma 5.42).

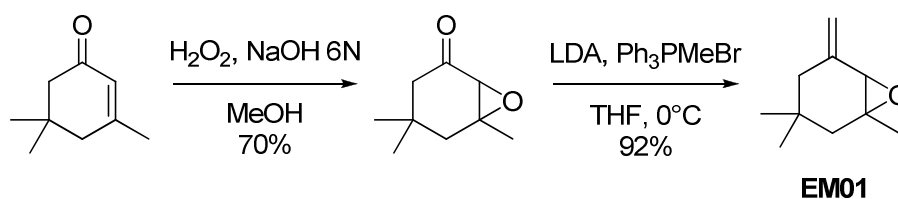


Schéma 5.42 : Formation de l'époxyde vinylique dérivé de l'isophorone

Les limites de la méthode ont été étudiées en préparant l'époxyde acétylénique **MP01** par époxydation directe²³⁷ du 1-éthynylcyclohexène (schéma 5.43) afin de voir si l'addition sur la triple liaison était faisable. Les additions radicalaires intermoléculaires sur les alcynes sont plus difficiles à réaliser et réclament un groupe activant, tel qu'un phényle ou un ester.²³⁸

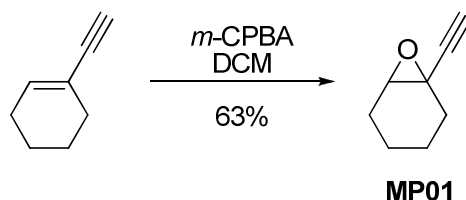


Schéma 5.43 : Epoxydation du 1-éthynylcyclohexène

Finalement, l'aziridine vinylique **V-10** a été synthétisée (Schéma 5.44). Le rendement final reste très faible, malgré de nombreuses tentatives mettant en jeu des conditions très différentes. Des problèmes de volatilité, voire même de stabilité, en sont certainement la cause. Après ouverture de l'époxyde par l'ammoniaque et formation du sel donnant un mélange de deux régioisomères,²³⁹ l'alcool est transformé en son dérivé sulfonique. Un traitement basique a conduit à la formation de l'aziridine et, enfin, la protection sous forme de benzamide a permis de préparer l'aziridine vinylique **V-10**.

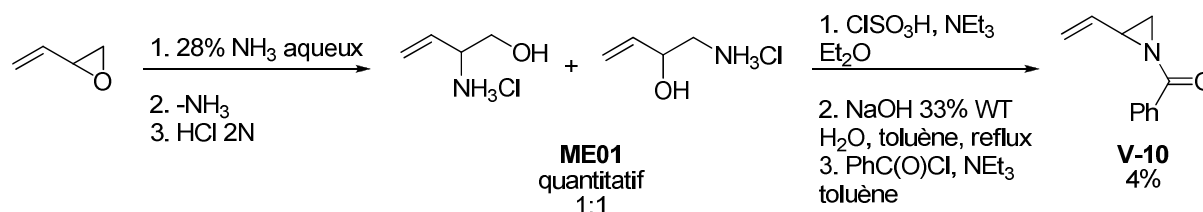


Schéma 5.44 : Préparation d'une aziridine vinylique

²³⁵ Elings, J.A. ; Lempers, H.E.B. ; Sheldon, R.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1905-1911.

²³⁶ Marino, J.P. ; Abe, H. *Synthesis* **1980**, 872-874.

²³⁷ Piotti, M.E. ; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8484-8489.

²³⁸ Quiclet-Sire, B. résultats non publiés

²³⁹ Ettliger, M.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 4792-4796.

III.6.b. Additions radicalaires

Dans un premier temps, nous avons utilisé le xanthate dérivé de cyclobutanone **V-01**. Il a été mis en réaction avec les oléfines **EM01** et **V-08** en utilisant le triéthylborane (schéma 5.45). Les produits d'addition correspondants ont été obtenus avec de très bons rendements, créant au passage un nouveau centre quaternaire sur chacune des deux molécules.

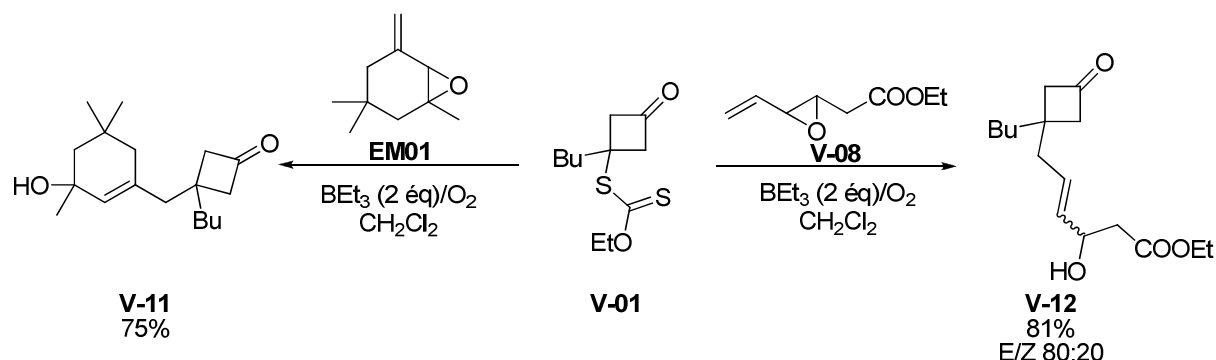


Schéma 5.45 : Additions du xanthate de cyclobutanone sur deux époxydes vinyliques élaborés

Utilisant la flexibilité de la chimie radicalaire des xanthates, nous avons effectué l'addition du xanthate de l'acétone sur l'acétate de méthallyle (schéma 5.46). Le composé **V-13**, obtenu avec un rendement de 60%, a été mis en réaction avec l'époxyde vinylique **V-09** pour donner l'alcool allylique **V-14** avec un rendement de 65%. Ce produit possède trois fonctions alcools, une libre et deux protégées différemment.

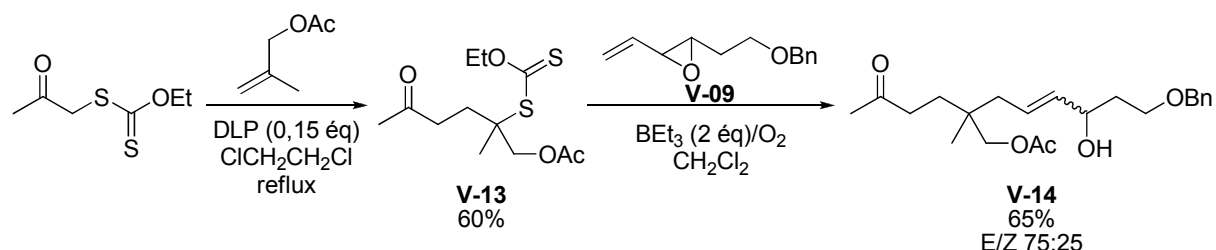


Schéma 5.46 : Exemple montrant la flexibilité de la chimie des xanthates

Par analogie avec les premières études de Brown, qui ont décrit l'addition de radicaux éthyloxy et cyclopentyle provenant des boranes correspondants sur des alcynes,²⁴⁰ nous avons essayé une transformation similaire en utilisant le xanthate **SKB01**, beaucoup plus fonctionnalisé, dérivé de l'acide lévulinique (schéma 5.47).²⁴¹ La réaction est lente mais a permis d'obtenir l'allène **V-15** avec un rendement de 64%, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères.

²⁴⁰ Suzuki, A. ; Miyaura, N. ; Itoh, M. ; Brown, H.C. *Synthesis* **1973**, 305-306.

²⁴¹ Bagal, S.K. ; Tournier, L. ; Zard, S.Z. *Synlett* **2006**, 1485-1490.

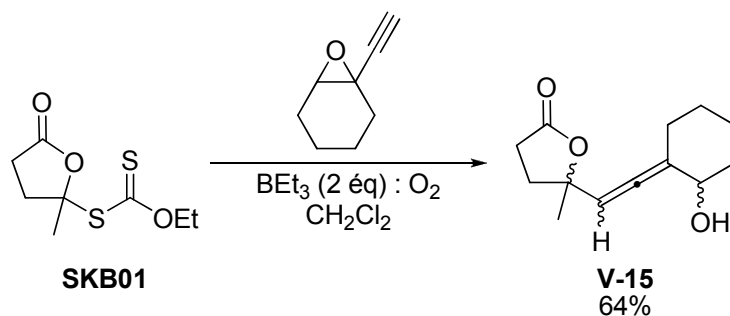


Schéma 5.47 : Addition sur un époxyde éthynilique

Finalement, nous avons réussi à remplacer l'époxyde par une aziridine. La réaction est aussi lente mais a, toutefois, permis d'obtenir l'amide **V-16** avec un bon rendement de 53% (schéma 5.48). Pour autant que nous le sachions, les aziridines vinyliques n'ont jamais été utilisées de cette manière.

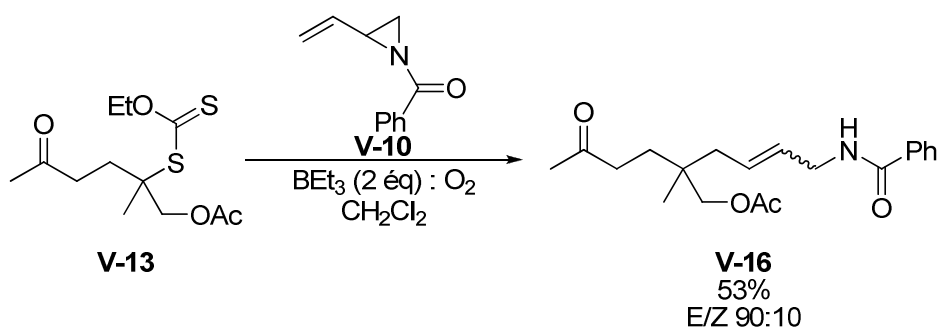


Schéma 5.48 : Addition sur une aziridine vinylique

IV. Conclusion

A la suite de cette étude, il apparaît que les additions radicalaires de xanthates sur des époxydes et des aziridines vinyliques, à l'aide de triéthylborane, est un outil très puissant pour former des liaisons carbone-carbone dans des conditions très douces. Cette approche, est flexible, convergente et facile à mettre en œuvre. On obtient de plus uniquement l'addition 1,4. Des centres quaternaires, réputés pour être difficiles à créer, ont pu être ici facilement introduits sur des molécules variées.

Les alcools allyliques que nous avons préparés, sont les précurseurs directs de systèmes ènones, et leurs acétates ou leurs carbonates peuvent servir comme substrats dans de nombreuses transformations catalysées par des métaux de transition. La présence de différents groupes fonctionnels dans la structure de ces alcools allyliques, laisse aussi entrevoir de nombreuses applications en synthèse.

Des produits non racémiques pourraient être préparés en synthétisant des époxydes vinyliques optiquement purs, obtenus par exemple par la résolution cinétique de Jacobsen²⁴² ou par époxydation de Shi²⁴³.

La substitution sur la double liaison au pied de l'époxyde devrait être tolérée. Il pourrait aussi être intéressant de tester la méthode en intramoléculaire, ce qui pourrait aboutir à la formation de décalines. Finalement, l'addition sur des dérivés diényliques, tel que celui décrit dans le schéma 5.49, pourrait être un candidat intéressant pour tester les limites de la méthodologie que nous avons développée.

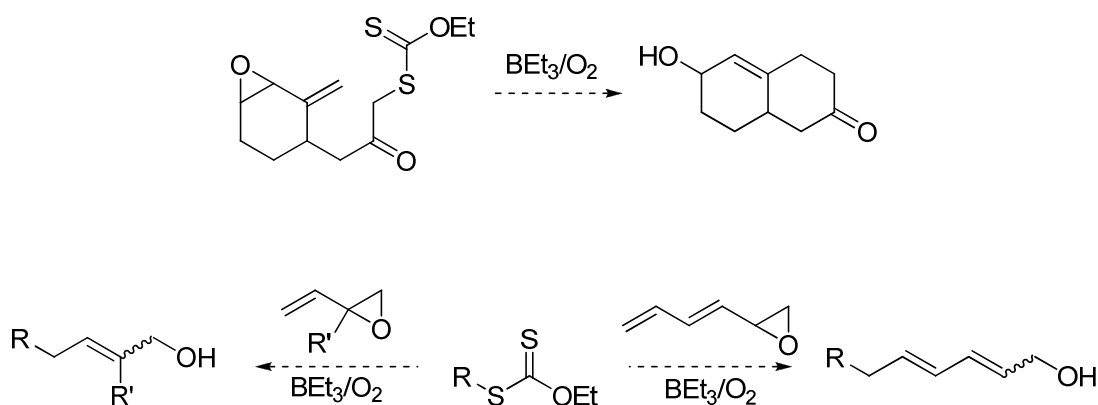


Schéma 5.49 : Ouvertures possibles

²⁴² Tokunaga, M. ; Larrow, J.F. ; Kakiuchi, F. ; Jacobsen, E.N. *Science* **1997**, 277, 936-938.

²⁴³ (a) Wang, Z.-X. ; Tu, Y. ; Frohn, M. ; Zhang, J.-R. ; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11224-11235. (b) Frohn, M. ; Shi, Y. *Synlett* **2000**, 14, 1979-2000.

Chapitre VI

Les alcools allyliques comme agents allylants radicalaires

Vu la très grande diversité d'aldéhydes et de cétones présente dans la nature ou obtenue de manière synthétique, il nous est apparu intéressant de mettre au point une méthode radicalaire qui permettrait de remplacer le carbonyle de ces fonctions par une double liaison, c'est-à-dire obtenir un équivalent radicalaire de la réaction de Wittig. Cette dernière est limitée par la faisabilité de préparation des ylures de départ. Elle demande, de plus, des conditions anhydres, de choisir la base correcte, la température adéquate... Afin d'atteindre notre but, il serait nécessaire de transformer le carbonyle des cétones et aldéhydes **A** en alcool allylique **B** (schéma 6.1). On introduirait, ainsi, la double liaison qui nous servirait à faire l'addition radicalaire. Il ne resterait plus qu'à trouver un moyen de faire de la fonction hydroxyle un bon groupement partant radicalaire (composé **C**) qui subirait ainsi, après addition radicalaire, une β -élimination, conduisant au produit **D**.

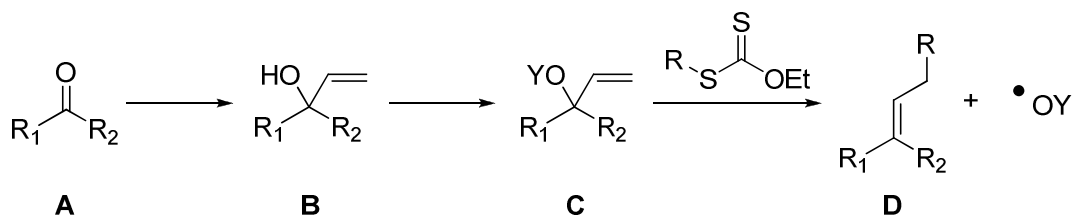


Schéma 6.1 : Principe général

Dans cette partie, nous ferons une rapide présentation de la β -élimination des radicaux oxygénés, avant de se pencher sur la méthode que nous avons développée.

I. β -élimination de radicaux oxygénés

Le groupement hydroxyle ne s'élimine pas dans des conditions radicalaires. Il est donc nécessaire de le substituer pour en faire un meilleur groupement partant. Dans cette brève étude bibliographique, nous verrons que le comportement des dérivés oxygénés est très différent de celui des composés soufrés. En effet, la β -élimination radicalaire n'est que très rarement observée. Comme le cas des esters le montre, il est mis en jeu un nouveau mode de fragmentation : la fragmentation ionique.

I.1. Réarrangement des esters

Les réarrangements d'esters ont fait l'objet de plusieurs études. Crich a écrit des revues sur le sujet dans lesquelles il met en avant le mécanisme, encore très controversé de

nos jours.²⁴⁴ Ce mécanisme englobe les radicaux β -acyloxy, β -phosphatoxy, β -nitrosyle, β -trifluoroacétoxy et β -sulfonatoxy (schéma 6.2).

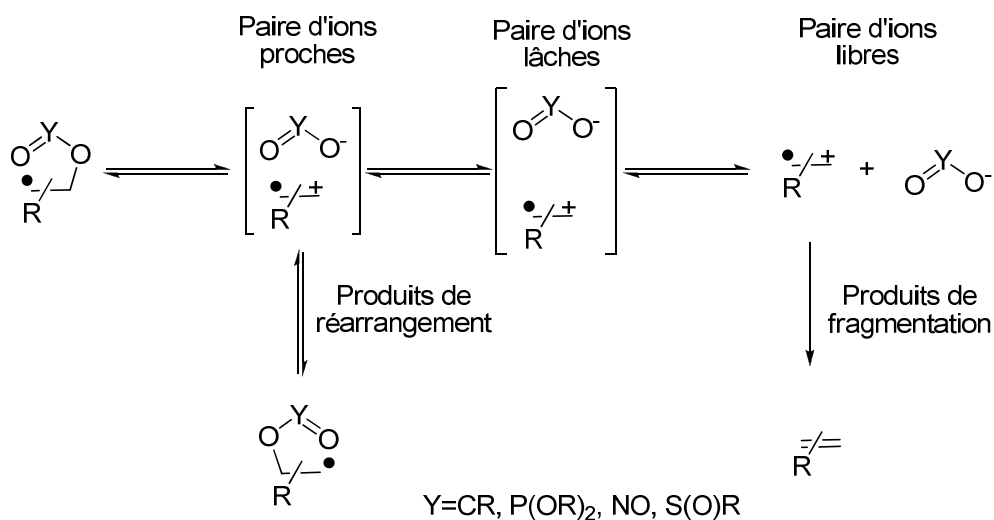


Schéma 6.2 : Mécanisme de réarrangement des esters

Le radical formé en β du groupement, permet la rupture de la liaison carbone-oxygène. Il y a alors formation d'une paire d'ions proches qui conduit à la première série de composés, issus d'un réarrangement sur le carbone voisin. Si la solvation est meilleure, les espèces ioniques sont plus éloignées et une réaction de fragmentation peut avoir lieu.

Les réactions de transferts d'acétates ont été mises au jour par Surzur sur des dérivés d'esters de sucres (schéma 6.3).²⁴⁵ Le radical formé par abstraction de l'atome de brome permet le réarrangement de l'acétate et sa migration sur le carbone adjacent, avant d'être réduit par l'hydrure de tributylétain.

²⁴⁴ (a) Beckwith, A.L.J. ; Crich, D. ; Duggan, P.J. ; Yao, Q. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3273-3312. (b) Crich, D. *Radical Rearrangements of Esters* dans *Radical in Organic Synthesis* (Eds. Renaud, P. ; Sibi, M.P.), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, Vol. 2, 188-206. (c) Crich, D. ; Brebion, F. ; Suk, D.-H. *Top. Curr. Chem.* **2006**, 263, 1-38.

²⁴⁵ Surzur, J.-M. ; Teissier, P. *C.R. Acad. Sci.* **1967**, 264, 1981.

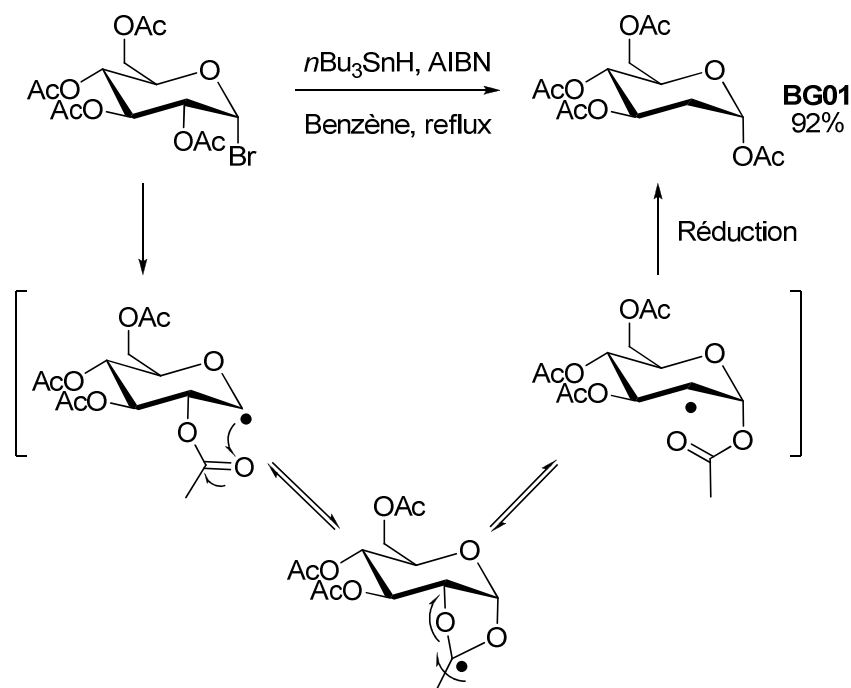


Schéma 6.3 : Transfert d'acétate sur un dérivé de sucre

Crich et Giese ont, par la suite, appliqué ce transfert à des dérivés phosphorés.²⁴⁶ Cette méthode donne rapidement accès à des structures complexes et intéressantes, avec même, parfois, une certaine énantiosélectivité. Les radicaux cations, formés par départ du groupement phosphoré, sont piégés par des nucléophiles externes²⁴⁷ ou internes, comme dans le schéma 6.4.²⁴⁸ Après formation du radical à partir du groupement nitro tertiaire de **DC01**, le départ du phosphate génère le radical cation **E**. Celui-ci est piégé par l'amine permettant la première cyclisation stéréosélective, l'état de transition étant déterminé par la position pseudo-équatoriale de l'isopropyle. Le radical vient ensuite attaquer l'alcyne pour former le bicyclic **DC02**.

Outre l'intérêt synthétique, Giese a montré que ce mécanisme serait à l'origine de la dégradation de l'ADN par les radicaux libres.²⁴⁹

²⁴⁶ (a) Crich, D. ; Yao, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1165-1166. (b) Koch, A. ; Lamberth, C. ; Wetterich, F. ; Giese, B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1083-1089.

²⁴⁷ Crich, D. ; Huang, M. ; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 523-529.

²⁴⁸ (a) Crich, D. ; Ranganathan, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12422-12423. (b) Crich, D. ; Shirai, M. ; Rumthao, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3767-3769. (c) Crich, D. ; Ranganathan, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9924-9929. (d) Crich, D. ; Shirai, M. ; Brebion, F. ; Rumthao, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6501-6518.

²⁴⁹ (a) Giese, B. *Top. Curr. Chem.* **2004**, *236*, 27-44. (b) Newcomb, M. ; Miranda, N. ; Sannigrahi, M. ; Huang, X. ; Crich, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6445-6446.

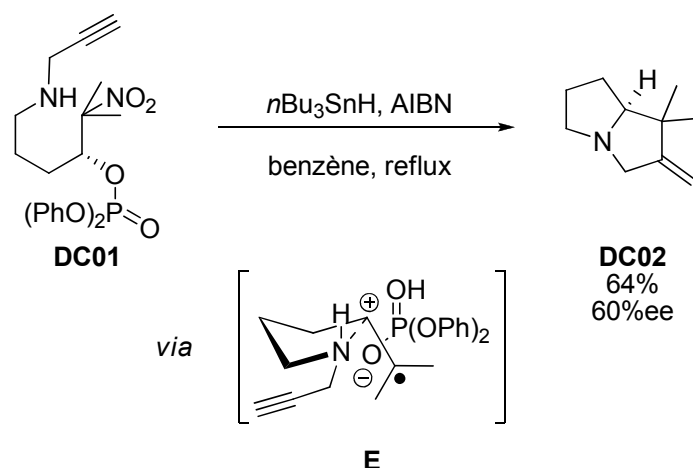


Schéma 6.4 : Application à des dérivés phosphorés

I.2. Xanthates

Le remplacement du carbonyle d'un ester par un thiocarbonyle, permet d'élargir d'une manière considérable l'éventail des réarrangements radicalaires. Ceci est dû à la plus grande faiblesse de la liaison C=S et à la plus grande stabilité du radical (OC•-SX) obtenu après addition sur le thiocarbonyle.

Les xanthates en β de radicaux s'éliminent facilement pour former l'alcène correspondant. Cette constatation a été couplée avec la réaction de désoxygénation de Barton et permet de former des alcènes à partir de diols vicinaux. Des applications ont été réalisées sur des sucres (schéma 6.5),²⁵⁰ des aminoglycosides²⁵¹ et des nucléosides²⁵². Ces méthodes utilisent l'hydruire de tributylétain comme médiateur. Barton a toutefois montré que le système peroxyde de benzoyle/triéthylsilane donnait des résultats similaires, si ce n'est meilleurs, évitant ainsi l'utilisation d'étain.²⁵³

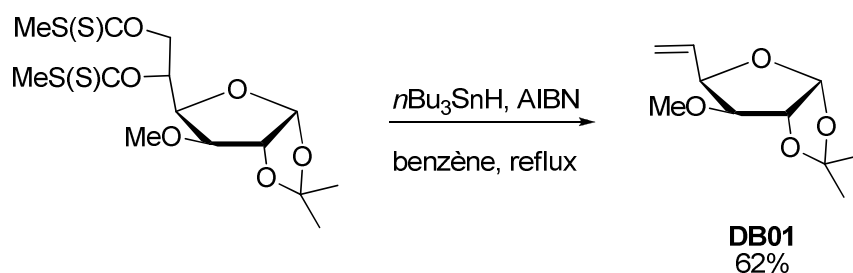


Schéma 6.5 : Elimination de xanthates vicinaux

²⁵⁰ Barrett, A.G.M. ; Barton, D.H.R. ; Bielski, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 2378-2381.

²⁵¹ Hayashi, T. ; Iwaoka, T. ; Takeda, N. ; Ohki, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 1786-1797.

²⁵² Chu, C. ; Bhadti, V.S. ; Doboszewski, B. ; Gu, Z.P. ; Kosugi, Y. ; Pullaiah, K.C. ; Van Roey, P. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2217-2225.

²⁵³ Barton, D.H.R. ; Jang, D.O. ; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7187-7190.

Le mécanisme de cette réaction reste ambigu (schéma 6.6). Il n'est pas possible de déterminer si la réaction se fait par la voie a, où il y a effectivement β -élimination d'un radical oxygéné, ou par la voie b, où il y a, tout d'abord, cyclisation sur le soufre du thiocarbonyle puis élimination d'un radical soufré.

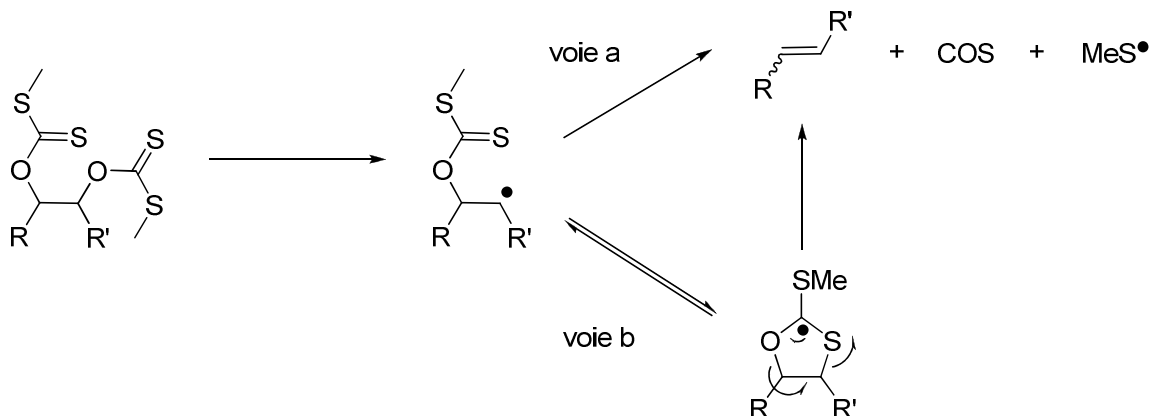


Schéma 6.6 : Deux mécanismes possibles

I.3. β -élimination

La fragmentation des radicaux β -acyloxy par un mécanisme purement radicalaire, est un processus relativement rare. Les seuls exemples connus sont ceux décrits par Barton sur des dérivés de phénanthrène (schéma 6.7)²⁵⁴ et ceux décrits par Crich sur des lactones tendues²⁵⁵. Ce dernier cas a été appliqué par Van Arnun dans la synthèse de la frénolicine B.²⁵⁶

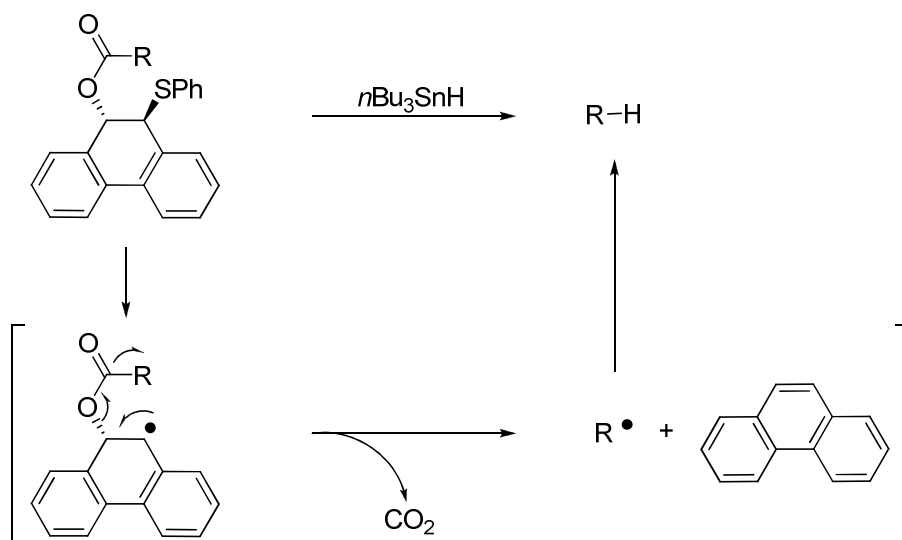


Schéma 6.7 : Fragmentation radicalaire d'un radical β -acyloxy selon Barton

²⁵⁴ Barton, D.H.R ; Dowlatsahi, H.A. ; Motherwell, W.B. ; Villemin, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 732-733.

²⁵⁵ (a) Crich, D. ; Mo, X.-S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8624-8625. (b) Crich, D. ; Mo, X.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8298-8304.

²⁵⁶ Van Arnun, S.D. ; Stepsus, N. ; Carpenter, B.K. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 305-308.

Dans l'exemple de Barton, la double liaison formée permet d'aromatiser le système, ce qui est une force motrice pour l'élimination radicalaire. Dans le cas de Crich, la force motrice est l'ouverture de lactones à quatre chaînons relâchant ainsi la tension de cycle.

L'ouverture radicalaire d'époxydes peut aussi être considérée comme une élimination de radicaux oxygénés, comme nous l'avons vu au chapitre V.

La β -élimination de radicaux méthoxy a été aussi constatée dans certains cas, le rendement restant toutefois très faible (15%).²⁵⁷

II. Les alcools allyliques comme agents d'allylation radicalaire

Comme nous l'avons vu, la fonction hydroxyle ne peut subir de réaction de fragmentation. Il est donc nécessaire de lui trouver un appendice permettant d'en faire un groupement partant radicalaire. Après avoir précisé les raisons du choix des éthers de fluoropyridine, nous verrons la préparation des oléfines de départ, puis leur utilisation dans les réactions d'allylation.

II.1. Choix du groupement partant

Quelques conditions sur le choix de ce groupement. Il doit être facilement greffé sur les alcools allyliques. Il doit être un groupement partant radicalaire raisonnable mais pas trop rapide. En effet, en ayant une vitesse de rotation supérieure à la vitesse d'élimination, on favorise la configuration *E* de la double liaison (voir chapitre III, paragraphe I).

Béatrice Sire a montré, au laboratoire, que le groupement phénoxy pouvait être un groupement partant radicalaire (schéma 6.8).²⁵⁸ Après addition du radical issu du xanthate **BS01**, sur l'allylphényléther, le nouveau xanthate **BS02** est mis dans des conditions radicalaires. Après avoir engendré le radical, il y a élimination du radical phénoxy et formation de l'oléfine **BS03**.

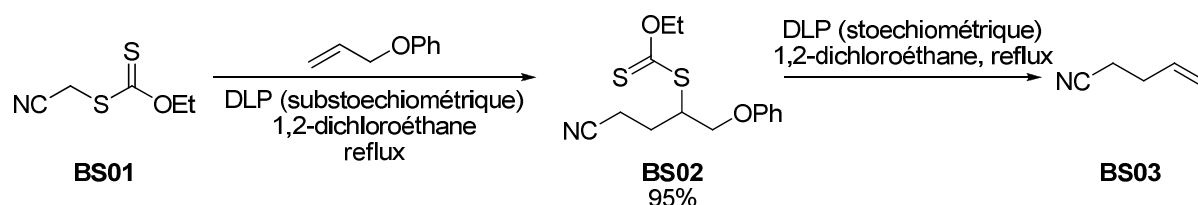


Schéma 6.8 : β -élimination d'un radical phénoxy

²⁵⁷ Ishibashi, H. ; Kobayashi, T. ; Nakashima, S. ; Tamura, O. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9022-9027.

²⁵⁸ Ly, T.-M. ; Quiclet-Sire, B. ; Sortais, B. ; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2533-2536.

Cependant, l'arylation d'alcools allyliques substitués en position 1 n'est pas facile à faire, exception faite des fluorobenzènes, mono ou disubstitués par des groupements nitro.²⁵⁹ Les composés aromatiques comportant des nitro ne sont, toutefois, pas recommandés dans les réactions radicalaires. Quelques méthodes décrivent aussi la préparation de telles structures par réaction de Mitsunobu²⁶⁰ (posant des problèmes de purification) ou par couplage au cuivre²⁶¹ (décrit sur des alcools très simples). Béatrice Sire s'est alors tournée vers des hétérocycles. Les premiers essais se sont portés sur les halopyridines, en particulier la 2,6-dichloropyridine (schéma 6.9). Le noyau pyridine est un groupement électroattracteur, ce qui devrait favoriser, par effets polaires, la fragmentation.

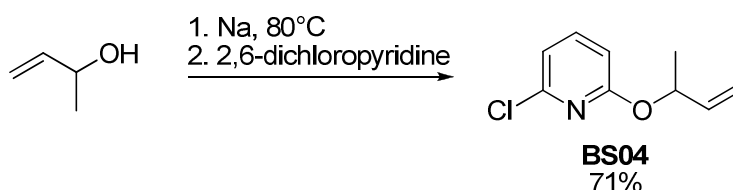


Schéma 6.9 : Préparation d'un éther de chloropyridine

Les conditions utilisées sont relativement dures et difficiles à mettre en place pour des alcools allyliques élaborés. Elles utilisent, en effet, du sodium, l'alcool en tant que solvant et une température relativement élevée.

Le produit obtenu a permis de faire les premiers essais d'addition radicalaire. Le xanthate dérivé de la 4-bromo-acétophénone a été mis en réaction avec **BS04** dans des conditions radicalaires en utilisant le peroxyde de lauroyle comme initiateur (schéma 6.10). Après ajout de 20% de DLP, la réaction est finie et permet d'obtenir le produit d'addition **BS05**, avec un très bon rendement de 78%, sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères en proportions égales.

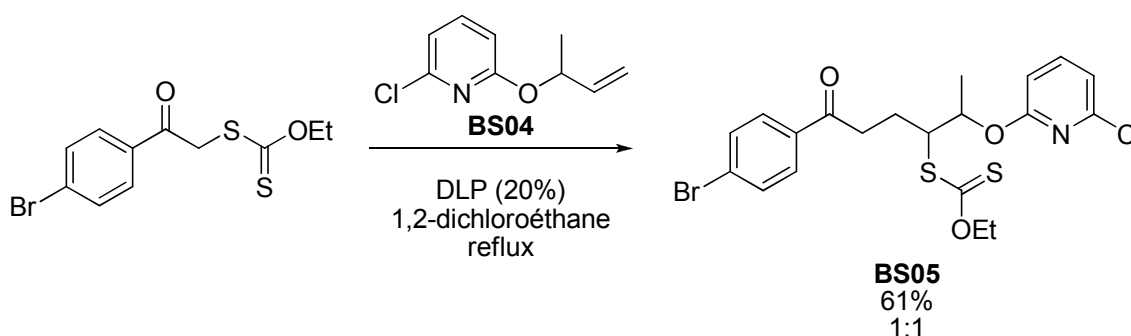


Schéma 6.10 : Addition radicalaire sur l'éther de chloropyridine

²⁵⁹ (a) Whalley, J.B. *J. Chem. Soc.* **1950**, 2241. (b) de Vargas, E.B. ; Setti, E.L. ; Aimar, M.L. ; de Rossi, R.H. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7364-7367.

²⁶⁰ On peut citer par exemple : Davis, C.J. ; Hurst, T.E. ; Jacob, A.M. ; Moody, C.J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4414-4422.

²⁶¹ Wolter, M. ; Nordmann, G. ; Job, G.E. ; Buchwald, S.L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 973-976.

Le produit d'addition est, alors, mis en réaction en présence de peroxyde de lauroyle dans le 1,2-dichloroéthane. Il est intéressant de noter la formation de deux produits : le produit d'élimination attendu **BS06**, et le produit de cyclisation sur l'aromatique, à savoir la tétralone **BS07** (Schéma 6.11).

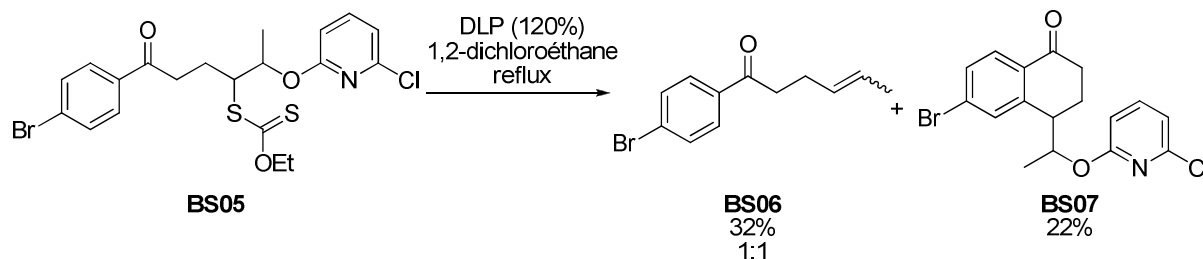


Schéma 6.11 : Premier essai de β -fragmentation

Il y a donc compétition d'un point de vue cinétique entre la formation des deux produits : l'élimination du radical pyridinoxyle est lente par rapport à la cyclisation sur l'aromatique. D'un point de vue mécanistique, comme nous le voyons dans le schéma 6.12, après formation du radical **F**, celui-ci peut évoluer selon deux voies. Il peut s'additionner sur l'aromatique (voie A) et, par un mécanisme décrit au chapitre VII, schéma 7.26, former la tétralone **BS07**. Il peut aussi fragmenter (voie B), produisant la molécule allylée **BS06** et un radical pyridinoxyle **G**. Ce dernier évolue vers l'hydroxypyridine **H**, qui a été isolée du mélange réactionnel. La propagation de chaîne ne se fait pas, ce qui explique l'utilisation d'une quantité au moins stœchiométrique d'initiateur.

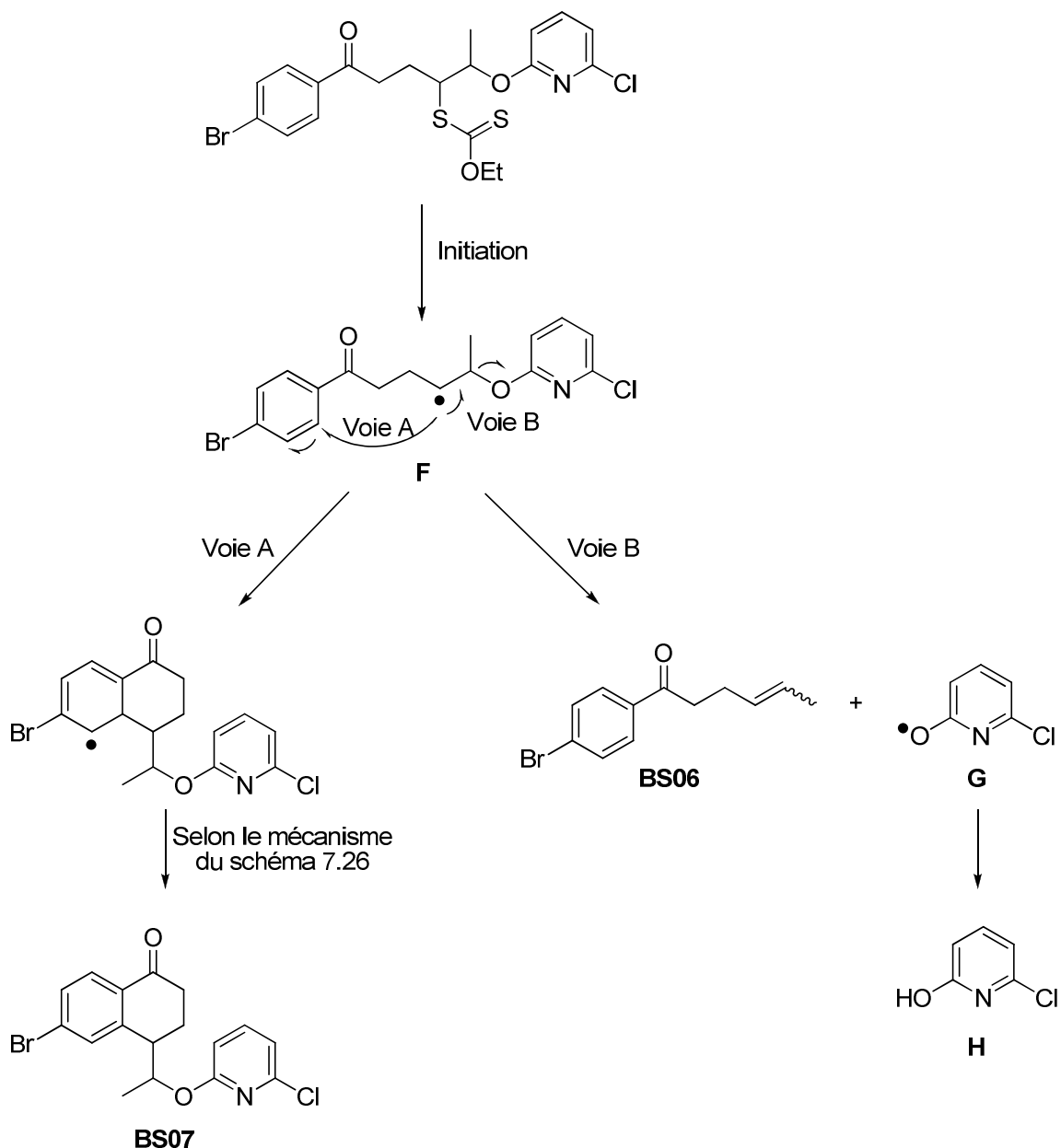


Schéma 6.12 : Mécanisme de formation du produit allylé **BS06** et de la tétralone **BS07**

Afin d'éviter la formation de la tétralone **BS07**, indésirable ici, la réaction de fragmentation a été faite dans le chlorobenzène en initiant la réaction par le peroxyde de di-*tert*-butyle en tant qu'initiateur (schéma 6.13). Le produit d'addition **BS08** du xanthate de difluoroacétophénone sur l'oléfine **BS04** a été transformé uniquement en l'oléfine correspondante **BS09**, sans traces de tétralone. Le temps de demi-vie de cet initiateur étant plus long, la réoxydation de l'aromatique conduisant à la tétralone ne se fait pas ou peu (voir le mécanisme chapitre VII, schéma 7.26).

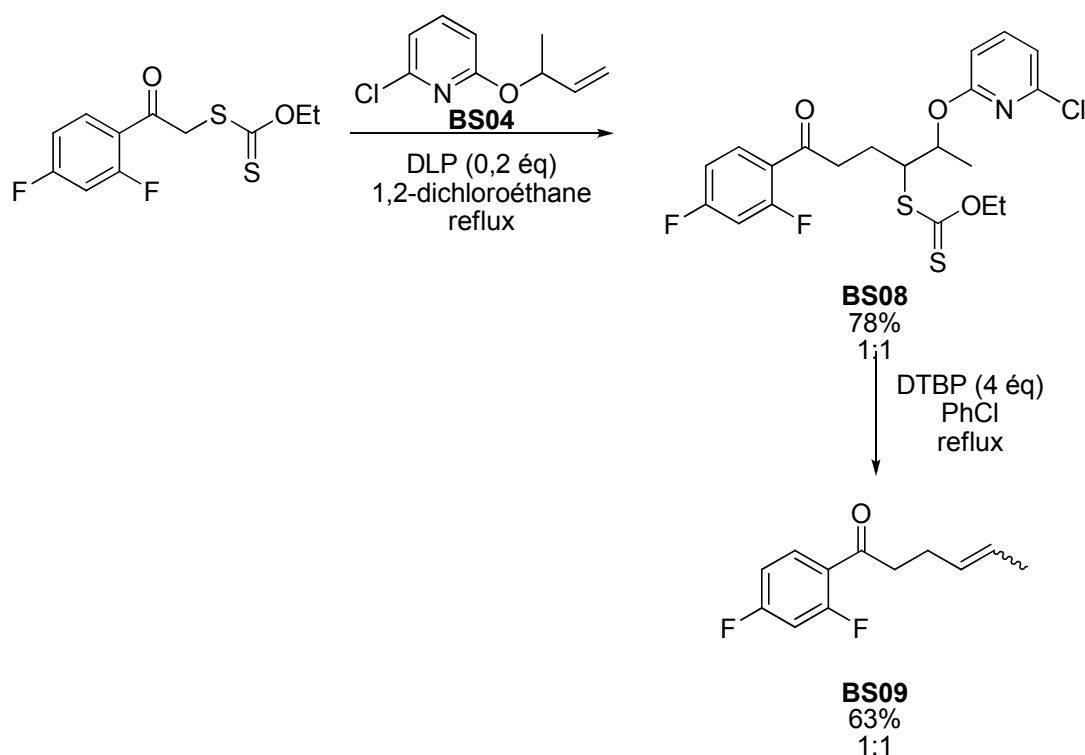


Schéma 6.13 : Second essai de β -fragmentation

Restent à trouver des conditions plus douces et moins chères en réactifs pour préparer les oléfines de départ, et à montrer que la réaction est générale pour des structures plus complexes, notamment en partant d'aldéhydes et de cétones plus élaborées.

II.2. Préparation des oléfines de départ

II.2.a. Préparation des alcools allyliques

Les alcools de départ sont préparés en faisant réagir le bromure de vinylmagnésium sur l'aldéhyde ou la cétone correspondante. Les résultats sont reportés dans le tableau 1. Dans le cas du camphre, l'utilisation du réactif de Grignard n'a donné que le produit de départ, la déprotonation en alpha de la cétone étant majoritaire. Les conditions ont été modifiées en utilisant du chlorure de cérium comme décrit dans la littérature.²⁶² Toutefois, la réaction n'a pas pu être reproduite, sans doute à cause de la qualité du chlorure de cérium. Nous avons alors utilisé la méthode développée par Mioskowski, utilisant le méthylure de diméthylsulfonium (schéma 6.14).²⁶³ Le produit a cette fois-ci été obtenu sous forme d'un mélange 1:1 de produit et de réactif de départ, utilisé tel quel dans l'étape d'éthérisation.

²⁶² Dimitrov, V. ; Kostova, K. ; Genov, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 6787-6790.

²⁶³ Harnett, J. J. ; Alcaraz, L. ; Mioskowski, C. ; Martel, J. P. ; Le Gall T. ; Shin, D.-S. ; Falck, J.R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2009-2012.

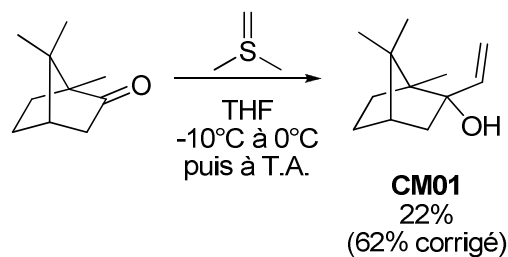


Schéma 6.14 : Vinylation du camphre selon la méthode de Mioskowski

La préparation du bromure d'isopropénylmagnésium a permis la formation du dérivé **VI-06** par addition sur la cyclohexanone.

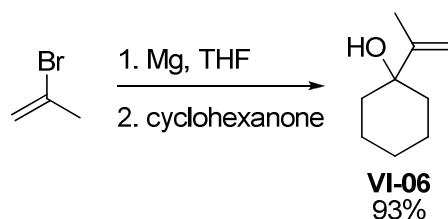


Schéma 6.15 : Préparation de l'oléfine **VI-06**

II.2.b. Préparation des éthers d'halopyridine

Afin d'optimiser les conditions de formation des éthers de pyridine, une étude rapide a été menée en utilisant le diméthylvinylcarbinol, comme alcool, et en faisant varier la base et le noyau aromatique (schéma 6.16).

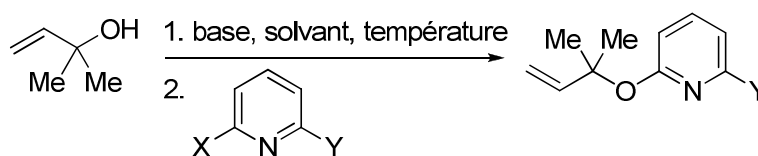


Schéma 6.16 : Etude menée pour l'optimisation de la préparation des éthers d'halopyridine

Les résultats sont reportés dans le tableau ci-dessous (tableau 6.17).

Nombre d'éq. d'alcool	Base	Dérivé halogéné	Solvant	Température	Rendement
1,2	NaH (1,2 éq)	2,6-dichloropyridine	DMSO	T.A. (24h)	10%
1,2	NaH (1,2 éq)	2,6-dichloropyridine	DMSO	microondes ⁽¹⁾	0%
1,2	NaH (1,2 éq)	2,6-dibromopyridine	DMSO	T.A. (24h)	15%
1,15	KOH (2,2 éq.)	2,6-dibromopyridine	toluène	reflux (Dean-Stark)	12% ⁽²⁾
1,2	NaH (1,2 éq)	2-chlorobenzothiazole	THF	reflux (48h)	Dégradation sur colonne
1,2	Na (1,2 éq)	2,6-difluoropyridine	THF	T.A. (24h)	30%
1,2	NaH (1,2 éq)	2,6-difluoropyridine	DMSO	T.A. (1h)	88%
1,05	NaH (1,2 éq)	2,6-difluoropyridine	DMSO	T.A.	Plus lent
1,2	NaH (1,2 éq)	2-fluoropyridine	DMSO	T.A. (24h)	0%

(1) 75W, 150°C, 19 bars (observé 1,7-2,0 bars), rampe 2 min, hold 7-15 min.

(2) Utilisation de 0,04 éq. de 18-crown-6.²⁶⁴

Tableau 6.17 : Optimisation de la formation des éthers de pyridine

Nous avons gardé l'idée d'utiliser, dans un premier temps, la 2,6-dichloropyridine, bon marché. Toutefois, tous les résultats obtenus ont été décevants. En utilisant l'équivalent dibromé, les résultats sont un peu meilleurs mais les rendements encore insuffisants. Le 2-chlorobenzothiazole permet d'obtenir une réaction propre, mais le produit se dégrade non seulement sur silice, mais aussi lors de son stockage. La 2,6-difluoropyridine, même si elle est plus chère, permet d'obtenir le produit désiré avec un très bon rendement de 88% en une heure de réaction seulement. La 2-fluoropyridine, meilleur marché, n'est pas suffisamment réactive pour former l'éther. L'effet électroattracteur du deuxième fluor rend le site d'attaque plus pauvre en électrons, facilitant ainsi la substitution. Afin d'éviter une purification sur gel de silice à ce moment, nous avons essayé de réduire la quantité d'alcool utilisé. La réaction est alors plus lente. Par conséquent, les conditions retenues sont les suivantes (schéma 6.18).

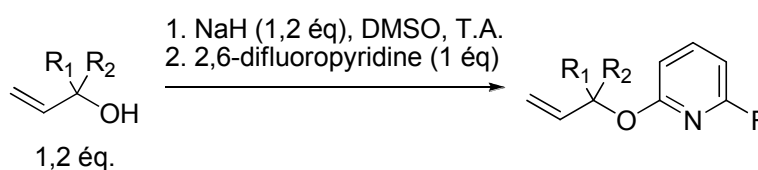
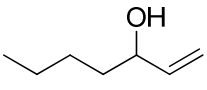
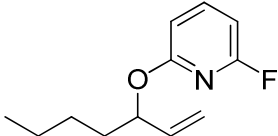
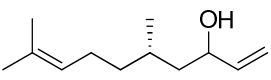
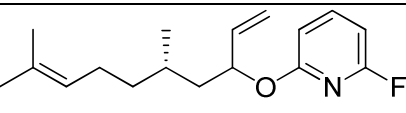
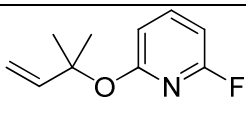
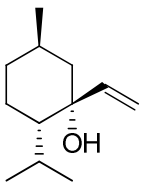
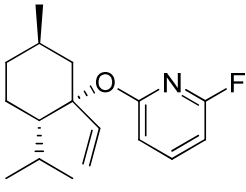
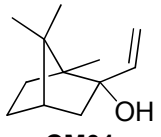
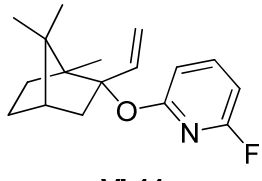
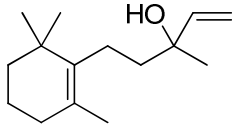
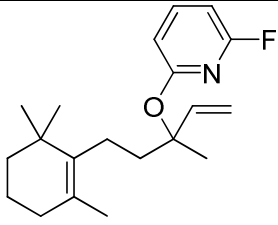


Schéma 6.18 : Conditions optimales retenues pour la préparation des éthers de pyridine

²⁶⁴ Doyle, A.A. ; Parsons, S. ; Solan, G.A. ; Winpenny, R.E.P. *J. Chem. Soc. Dalton Trans* **1997**, 2131-2138.

Il est intéressant de noter que, dans la littérature, seul l'éthanol, utilisé d'ailleurs comme solvant, a été décrit comme pouvant substituer la 2,6-difluoropyridine.²⁶⁵ Les oléfines suivantes ont ainsi pu être synthétisées, les rendements de préparation des alcools allyliques sont aussi reportés (tableau 6.19).

Réactif de départ	Alcool allylique correspondant	Rendement	Ether de fluoropyridine	Rendement
Valéraldéhyde	 VI-01	85%	 VI-07	95%
S(-)-Citronellal	 VI-02	99% (1:1)	 VI-08	81% (1:1)
	Diméthylvinylcarbinol		 VI-09	88%
(-)-Menthone	 VI-03	97%	 VI-10	68%
(-)-Camphre	 CM01	22% (62% corrigé)	 VI-11	81%
Dihydro- β -ionone ²⁶⁶	 VI-04	90%	 VI-12	81%

²⁶⁵ (a) Reiffenrath, V. ; Bremer, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1386-1389. (b) Schlosser, M. ; Rausis, T. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1240-1249.

²⁶⁶ Préparé par réduction de la β -ionone selon : Pommier, A.; Stepanenko, V.; Jarowicki, K.; Kocienski, P.J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4008-4013.

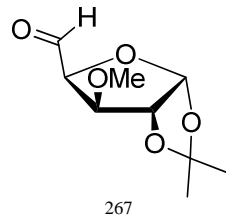
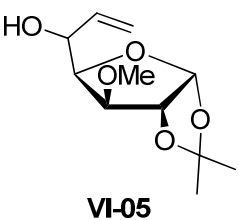
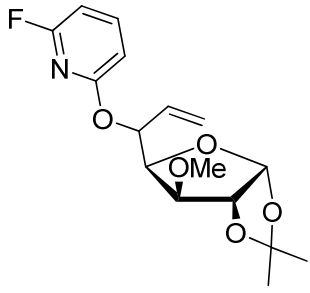
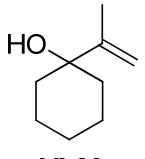
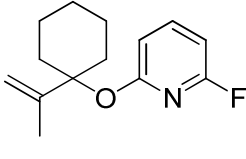
 <p>267</p>	 <p>VI-05</p>	95% (1 : 1)	 <p>VI-13</p>	45% (1:1)
Cyclohexanone	 <p>VI-06</p>	93%	 <p>VI-14</p>	78%

Tableau 6.19 : Ethers de pyridine préparés

Au cours de ce travail, nous avons, dans un premier temps, mis au point une méthode efficace pour substituer un atome de fluor par un alcoolate sur la 2,6-difluoropyridine. Les conditions utilisées permettent d'introduire des structures complexes telles que le sucre **VI-05**.

II.2.c. Isomérisation

Au cours de cette étude, nous avons souhaité préparer des dérivés dont les précurseurs seraient des aldéhydes aromatiques, ouvrant ainsi la voie à une large gamme de composés. Nous avons commencé par le 2-carboxaldéhyde de thiophène. La vinylation de ce dernier a été effectuée formant l'alcool **VI-15** avec un bon rendement (89%). Par contre, lors de la substitution de la 2,6-difluoropyridine par ce dernier, le seul produit formé est celui où la double liaison est isomérisée, **VI-16** (schéma 6.20).

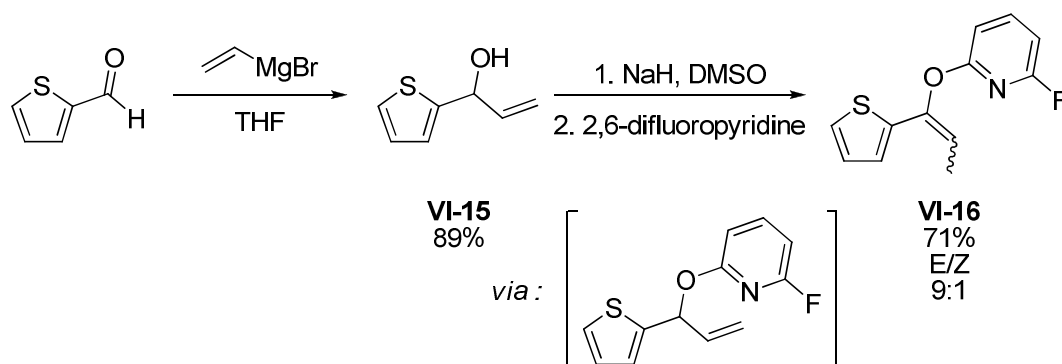


Schéma 6.20 : Isomérisation de la double liaison du dérivé thiophénique

²⁶⁷ Préparé en trois étapes à partir du diacétone (D)-glucose par méthylation et déprotection régiosélective selon Yan S. ; Klemm, D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 10065-10071. La coupure oxydante par le métapériodate de sodium a été réalisée selon Kovensky, G. ; Mallet, J.-M. ; Esnault, J. ; Driguez, P.-A. ; Sizun, P. ; Hérault, J.-P., Herbert, J.-M. ; Petitou, M. ; Sinaÿ, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3595-3603.

Cette procédure a été menée sur deux autres structures : le 5-méthylfurfural et le pipéronal (schéma 6.21). Les résultats obtenus semblent conforter le fait que, lorsque l'éther de fluoropyridine est en position benzylique et allylique, la double liaison s'isomérise dans les conditions de réaction. L'excès d'alcoolate permet, certainement, de faire cette isomérisation en déprotonnant au pied de l'éther.

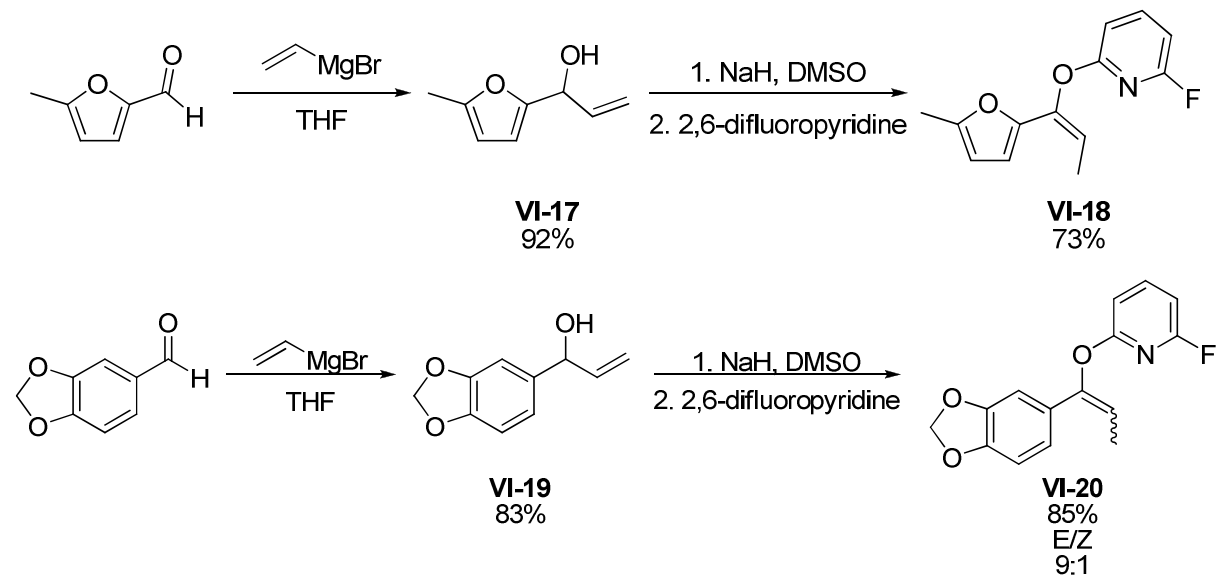


Schéma 6.21 : Confirmation de l'isomérisation avec d'autres éthers en position benzylique

Afin de vérifier l'hypothèse que l'isomérisation n'avait lieu que lorsque l'éther de fluoropyridine était en position benzylique et allylique, nous avons souhaité préparer une molécule comportant deux motifs fluoropyridines, VI-24, dont l'un serait en position benzylique (schéma 6.22).

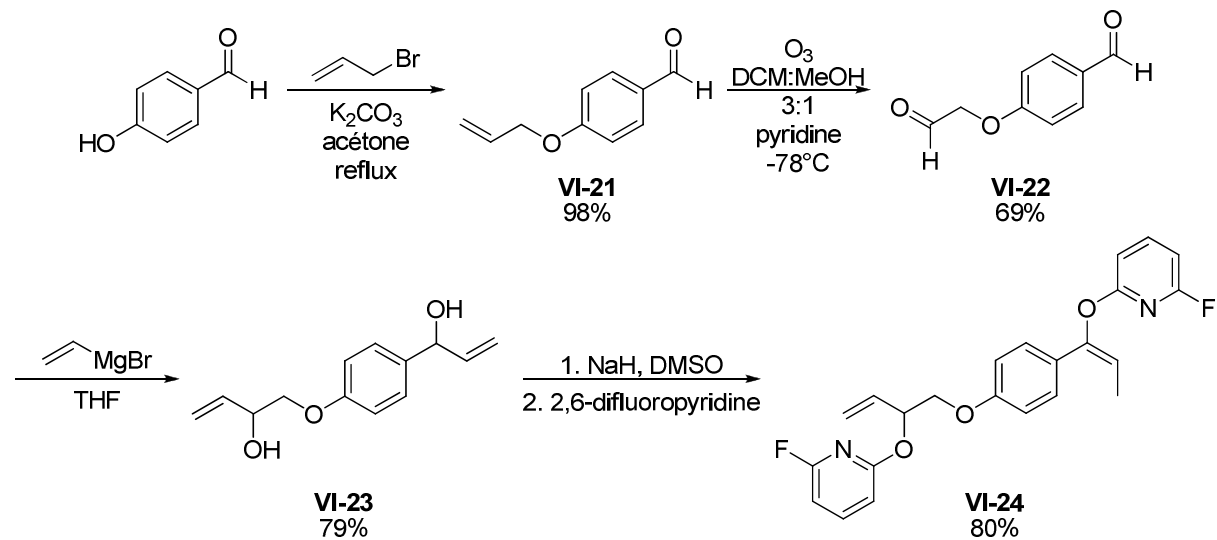


Schéma 6.22 : Préparation d'un dérivé comportant deux motifs fluoropyridines

Le 4-hydroxybenzaldéhyde est dans un premier temps allylé par le bromure d'allyle, formant **VI-21**. Une ozonolyse permet d'obtenir le dialdéhyde **VI-22** qui est, par la suite, mis en réaction avec du bromure de vinylmagnésium pour former le diol **VI-23**. Ce dernier est ensuite étherifié dans les conditions classiques. On obtient effectivement le produit **VI-24** où seule la double liaison en β de l'aromatique est isomérisée.

Cette procédure permet d'isomériser des doubles liaisons dans des conditions plutôt douces et peu onéreuses. Les méthodes existantes utilisent soit des métaux de transition du type rhodium,²⁶⁸ palladium,²⁶⁹ ruthénium²⁷⁰ ou iridium²⁷¹, des bases lithiées,²⁷² des bases fortes à haute température²⁷³ ou des méthodes radicalaires²⁷⁴.

III. Additions radicalaires sur les oléfines préparées

III.1. Cas des oléfines où l'alcool est secondaire

Dans le cas des alcools secondaires, un équivalent de xanthate réagit en présence de deux équivalents d'oléfines, conduisant à la formation du produit d'addition, en ajoutant une quantité substœchiométrique d'initiateur, ici, le peroxyde de lauroyle. Dans le cas, par exemple, de l'oléfine **VI-07**, dérivée du valéraldéhyde, on obtient le produit d'addition **VI-25** avec un bon rendement de 76% (schéma 6.23).

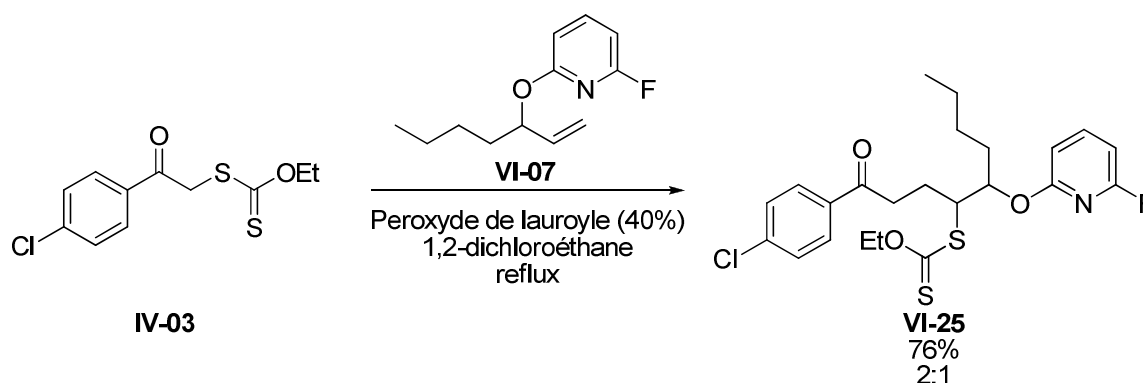


Schéma 6.23 : Première addition sur un dérivé comportant le motif fluoropyridine

²⁶⁸ (a) Gent, P.A. ; Gigg, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 7, 277-278. (b) Boons, G.-J. ; Burton, A. ; Isles, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2, 141-142.

²⁶⁹ Golborn, P. ; Scheinmann, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 1, 2870-2875.

²⁷⁰ Ito, S. ; Matsumoto, M. *Synth. Comm.* **1982**, 12, 807-811.

²⁷¹ (a) Baudry, D. ; Ephritikhine, M. ; Felkin, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 16, 694-695. (b) Ohmura, T. ; Shirai, Y. ; Yamamoto, Y. ; Miyaura, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 13, 1337-1338.

²⁷² (a) Dimmel, D.R. ; Huang, S. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2756-2760. (b) Berrien, J.-F. ; Raymond, M.-N. ; Zaari, F. ; Moskowitz, H. ; Rayrargue, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3367-3370. (c) Peters, J.G. ; Seppi, M. ; Froelich, R. ; Wibbeling, B. ; Hoppe, D. *Synthesis* **2002**, 381-392. (d) Strunk, S. ; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 19, 4393-4397.

²⁷³ (a) Prosser, T.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1701-1704. (b) Price, C.C. ; Snyder, W.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 1773-1773.

²⁷⁴ Fielding, A.J. ; Roberts, B.P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4061-4064.

Le nouveau xanthate a été mis dans de nouvelles conditions radicalaires avec, comme médiateur, le peroxyde de *tert*-butyle, et comme solvant, le chlorobenzène au reflux (schéma 6.24). Le produit d'élimination a été obtenu avec un très bon rendement de 88% et une sélectivité 3:1 E/Z. Changer la chloropyridine en fluoropyridine a donc, non seulement permis de préparer d'une manière plus aisée les oléfines de départ, mais a aussi permis de conserver la réactivité et le processus d'élimination.

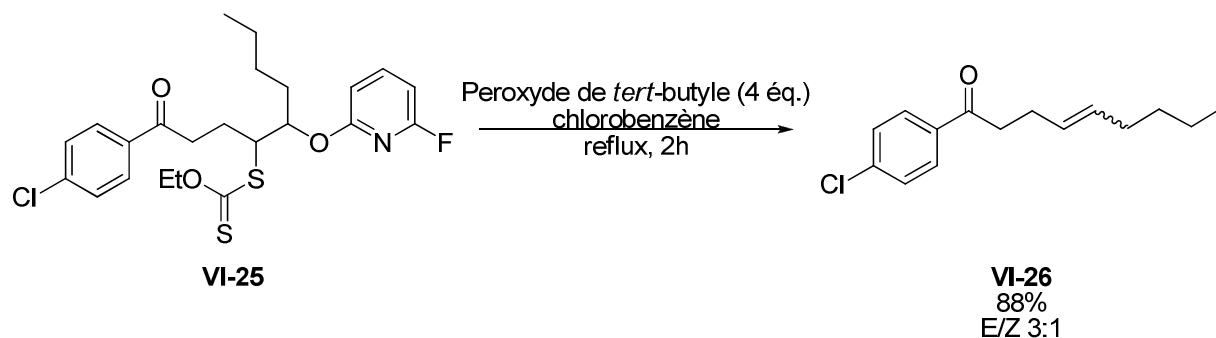
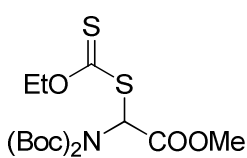
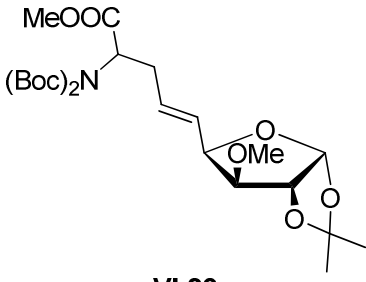


Schéma 6.24 : L'élimination se fait aussi !

Cet exemple est intéressant d'un point de vue cinétique puisque l'élimination est plus rapide qu'un éventuel transfert d'hydrogène [1,5], que l'éventuelle réduction du xanthate et que la formation de la tétralone correspondante, comme observée dans le cas de la chloropyridine.

Les exemples suivants ont été menés dans des conditions plus douces. L'utilisation d'acétate d'éthyle à la place du chlorobenzène et du peroxyde de lauroyle à la place du peroxyde de *tert*-butyle, a donné des résultats identiques et a permis l'utilisation d'oléfines éventuellement plus sensibles à la chaleur, telle que l'oléfine **VI-13**, dérivée du glucose. L'addition radicalaire sur cette oléfine permet d'obtenir un acide aminé portant un sucre sur la chaîne latérale (composé VI-30). L'isolement du produit d'addition intermédiaire n'est pas obligatoire et, en ajoutant, un équivalent de peroxyde de lauroyle (20% toutes les heures), on obtient directement le produit d'allylation (tableau 6.25). Il est nécessaire d'ajouter une quantité au moins stœchiométrique d'initiateur, le radical pyridinyloxy ne permettant pas de propager la chaîne radicalaire.

Xanthate	Oléfine	Produit	Rendement
 VI-27	VI-08	 VI-28	61%

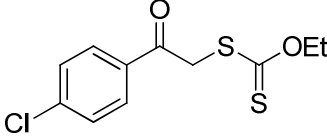
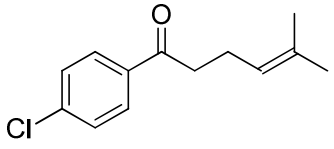
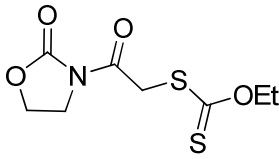
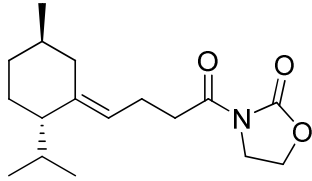
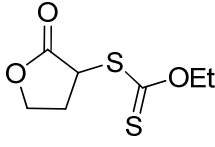
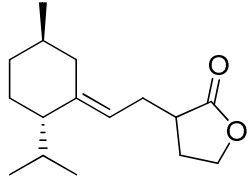
 <p style="text-align: center;">VI-29</p>	VI-13	 <p style="text-align: center;">VI-30</p>	63%
---	--------------	--	-----

Conditions : 1 éq. de xanthate, 2 éq d'oléfine, 20% de peroxyde de lauroyle par heure, acétate d'éthyle (concentration 1M en xanthate), reflux.

Tableau 6.25 : Additions sur des dérivés d'alcools secondaires

III.2. Cas des alcools tertiaires

Les conditions réactionnelles utilisées dans le cas des dérivés d'alcools tertiaires sont les mêmes que précédemment (tableau 6.26). Une observation que l'on puisse faire est que cette fois-ci, il est impossible d'isoler le xanthate intermédiaire, issu de la simple addition, dans les conditions adoptées. La liaison C-O est affaiblie essentiellement par l'encombrement stérique. La fragmentation soulage cet encombrement et se trouve donc facilitée. Par conséquent, l'élimination se fait immédiatement. Il est donc nécessaire d'ajouter au moins une quantité stœchiométrique de peroxyde de lauroyle.

Xanthate	Oléfine	Produit	Rendement
 <p style="text-align: center;">IV-03</p>	VI-09	 <p style="text-align: center;">VI-31</p>	78%
	VI-10	 <p style="text-align: center;">VI-32</p>	69%
	VI-10	 <p style="text-align: center;">VI-33</p>	77%

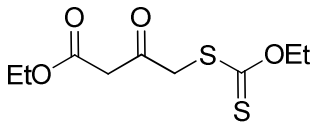
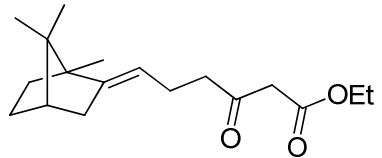
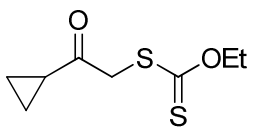
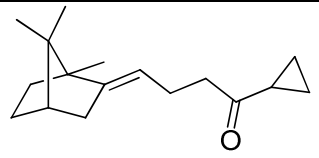
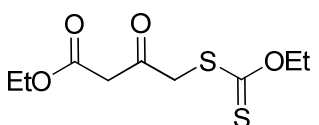
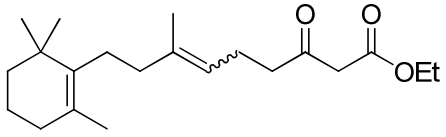
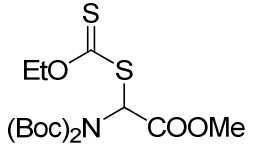
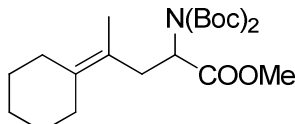
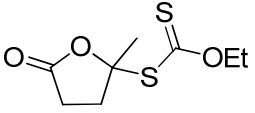
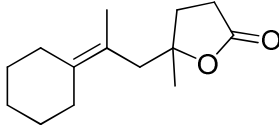
 <p>VI-11</p>	 <p>VI-34</p>	66%
 <p>IV-21</p>	 <p>VI-35</p>	63%
 <p>VI-12</p>	 <p>VI-36</p>	57% (E/Z 7:3)
 <p>VI-29</p>	 <p>VI-37</p>	72%
 <p>SKB01</p>	 <p>VI-38</p>	76%

Tableau 6.26 : Résultats obtenus avec les dérivés d'alcools tertiaires

Les rendements sont bons et la méthode est très générale. Toutes les oléfines étudiées ont donné des résultats positifs. De plus, la sélectivité est uniquement E, sauf dans le cas de l'oléfine **VI-12** où l'on obtient un mélange de deux isomères E et Z avec toutefois une majorité de E. Cette sélectivité est due à la douceur des conditions et au caractère de mauvais groupe partant radicalaire de la fluoropyridine, ce qui permet de n'isoler que le produit le plus stable thermodynamiquement.

Nous avons souhaité mettre en avant toute la richesse de la chimie des xanthates, en élaborant des exemples dont les produits de départ proviendraient d'une première étape radicalaire.

Par exemple, l'addition du xanthate d'oxazolidinone sur le pivalate de vinyle conduit au premier adduit **VI-39** avec un rendement de 71% (schéma 6.276), puis la réaction d'allylation a été réalisée sur l'oléfine **VI-09** afin d'introduire le groupement prényle.

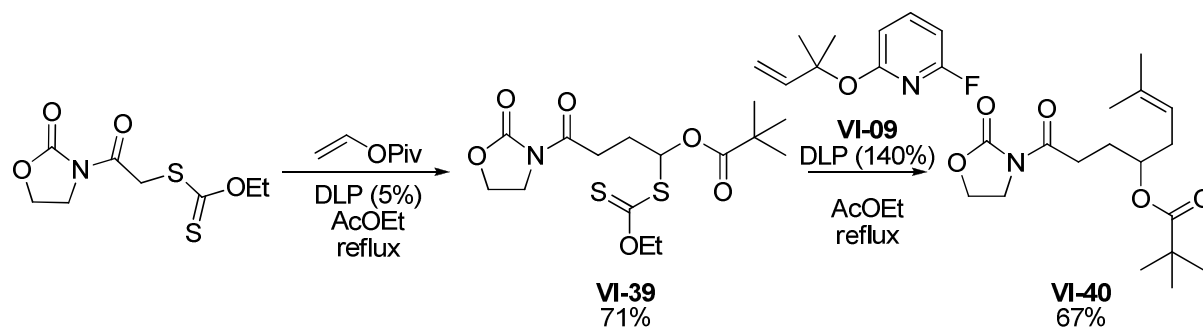


Schéma 6.27 : Utilisation de la richesse de la chimie des xanthates

De même, l'addition du xanthate **VI-27** sur l'acétate de 3-méthyl-3-butényle conduit à la formation d'un premier produit avec un rendement de 83%, qui est, ensuite, prénylé en utilisant la même oléfine que précédemment (schéma 6.28).

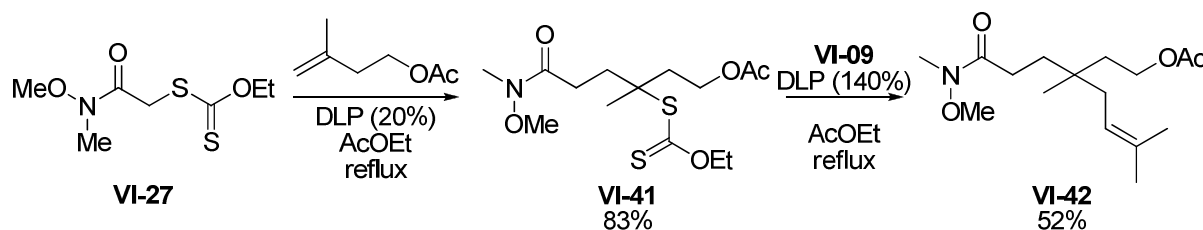


Schéma 6.28 : Double addition

En combinant ainsi l'addition d'un xanthate sur une oléfine ordinaire avec cette méthode d'allylation, on obtient des structures rapidement complexes. De plus, cette approche est très flexible puisqu'il existe un grand nombre d'oléfines candidates et d'agents allylants.

Enfin, un dernier point mérite d'être souligné (schéma 6.29). La prénylation du xanthate de chloroacétone permet d'obtenir un premier dérivé monochloré **VI-43** qui, traité avec du sel d'*O*-éthylxanthogénate, conduit au nouveau xanthate **VI-44**. Nous espérons que ce dernier puisse cycliser puis être prénylé dans le même ballon. Toutefois, le produit obtenu est le produit ouvert, doublement prénylé, **VI-45**. Traité dans des conditions radicalaires sans oléfine, **VI-44** cyclise puis est à nouveau prénylé, formant **VI-47**. La méthode permet donc de choisir quel produit on souhaite former, et l'accès à une structure ouverte, telle que **VI-45** avec deux bras différents, est plus qu'envisageable.

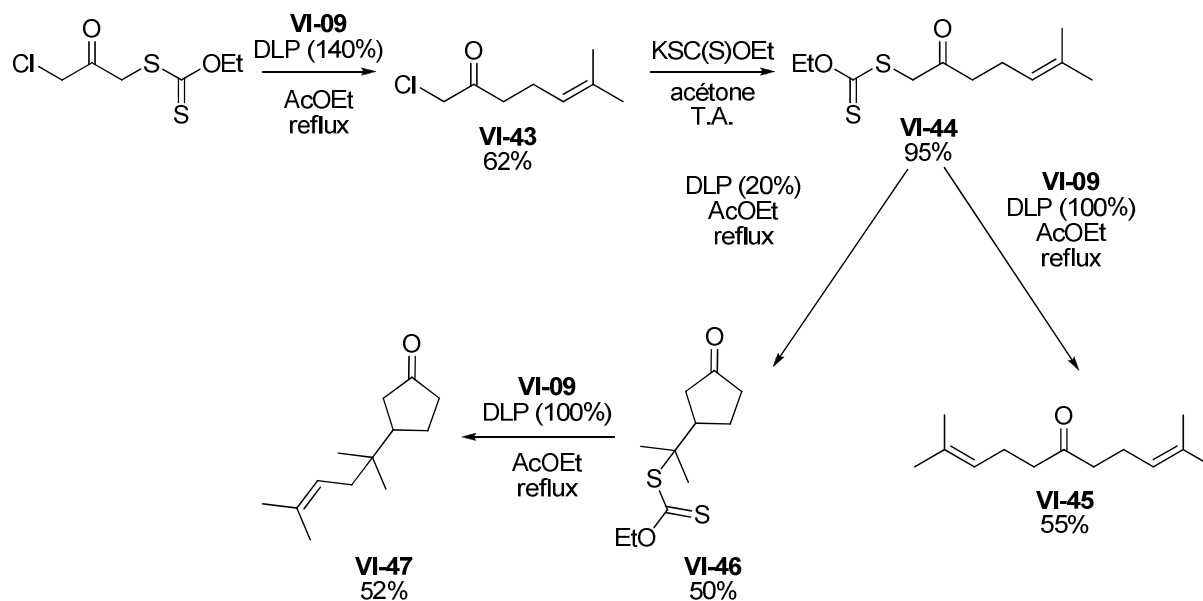


Schéma 6.29 : Flexibilité de la méthode

III.3. Mécanisme

Lors de son étude préliminaire, Béatrice Sire a isolé la 2-chloro-6-hydroxypyridine provenant de l'élimination du radical oxygéné correspondant (schéma 6.30).

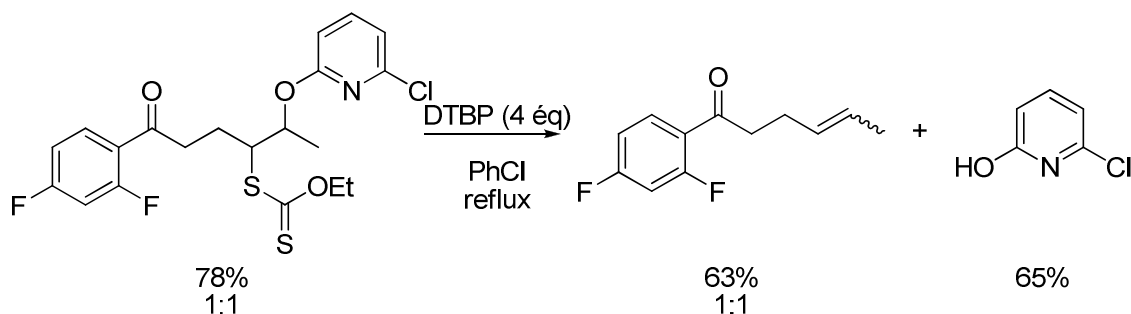


Schéma 6.30 : Isolation du sous-produit d'élimination

S'est posé la question du mécanisme de fragmentation (schéma 6.31). L'élimination peut être soit purement radicalaire (voie A), soit passer par la rupture hétérolytique pour former le radical cation et l'anion pyridinoxyle (voie B)²⁷⁵.

²⁷⁵ Pour une revue sur la formation d'oléfines par cette voie : Crich, D. ; Brebion, F. ; Suk, D.-H. *Top. Curr. Chem.* **2006**, 263, 1-38.

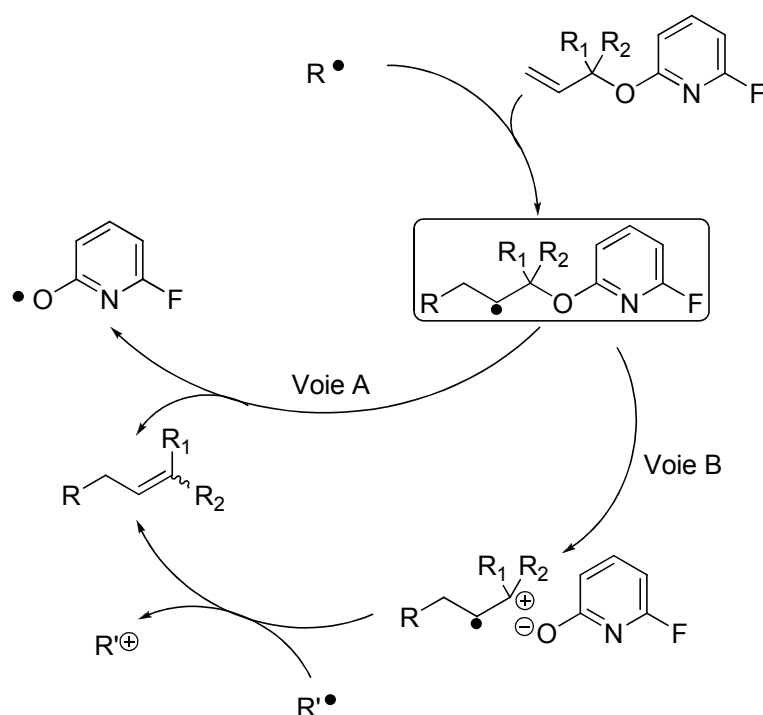


Schéma 6.31 : Quel mécanisme d'élimination? Radicalaire ou ionique ?

Toutefois, plusieurs arguments vont à l'encontre de la voie B. Tout d'abord, les 2-pyridones en équilibre avec leur forme tautomère, 2-hydroxypyridine, ont un pKa d'environ 17,²⁷⁶ soit une unité de moins que le phénol mais quelques unités de plus que les acides carboxyliques correspondants, la différence étant encore plus grande avec les acides phosphoniques et phosphoriques, étudiés par Crich et Giese comme nous l'avons vu. Par conséquent, l'anion de l'hydroxypyridine est un mauvais groupe partant ionique car il est la base conjuguée d'un acide relativement faible. De plus, comme l'a montré Bordwell, le radical pyridinyloxy est stabilisé avec sa forme zwitterionique où il y a une interaction électrostatique entre la charge positive sur l'azote et la charge négative sur l'oxygène (schéma 6.32).

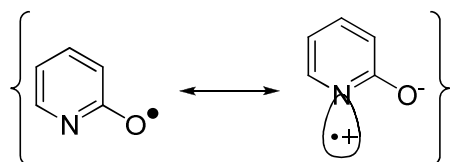


Schéma 6.32 : Stabilisation du radical pyridinyloxy

Lors de la rupture hétérolytique, il est nécessaire que le radical cation soit stabilisé par un groupement électrodonneur. Dans certains de nos exemples, tel que celui décrit dans le schéma 6.30, le radical est secondaire et le groupe pyridinyloxy est lui aussi sur un simple

²⁷⁶ Bordwell, F.G. ; Singer, D.L. ; Satish, A.V. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3543-3547.

carbone secondaire sans groupement stabilisateur. Tout ceci va dans le sens de la voie de fragmentation radicalaire.

Finalement, dans le même exemple, l'oxygène de la cétone est dans une bonne position pour réagir avec le radical cation, si celui-ci devait se former.

Le mécanisme semble donc être purement radicalaire.

III.4. Réarrangement d'Eschenmoser-Claisen

Au cours des premiers essais d'additions radicalaires sur les dérivés d'alcools tertiaires, nous avons remarqué la formation d'un sous-produit. Après analyses, il s'est avéré qu'il s'agissait du produit issu du réarrangement d'Eschenmoser-Claisen. Par exemple, l'oléfine **VI-09** a été quantitativement convertie en 3-prényl-2-hydroxypyridine **VI-48** en chauffant au reflux de l'acétate d'éthyle pendant 8h (schéma 6.33). Le réarrangement sigmatropique de 2-allyloxypyridines réclame des températures de réaction plus élevées. De plus, la migration du groupement allyle se fait à la fois sur l'azote et le carbone adjacent.

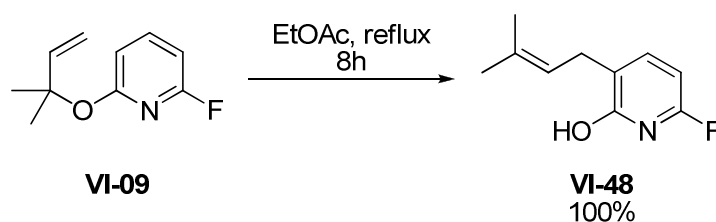


Schéma 6.33 : Réarrangement d'Eschenmoser-Claisen

Il est important de noter qu'heureusement, ce réarrangement est suffisamment lent pour ne pas gêner le processus d'addition/fragmentation.

IV. Conclusion

Au final, la méthode que nous avons développée constitue un équivalent synthétique de la réaction de Wittig. Elle permet, en effet, de transformer une cétone ou un aldéhyde en double liaison fonctionnalisée. Le chemin pour arriver à la structure semble, de prime abord, plus long mais les structures obtenues ne pourraient pas l'être par réaction de Wittig classique.

De nombreuses ouvertures à ce sujet pourraient être envisageables. Il serait intéressant de vérifier la faisabilité de la réaction sur des cétones encombrées, telle que celle représentée dans le schéma 6.34, où la réaction de Wittig ne peut pas être réalisée pour des raisons d'encombrement stérique.

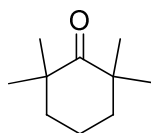


Schéma 6.34 : Cas où la réaction de Wittig ne peut pas être réalisée

La formation de diènes pourrait être aussi envisageable, en réalisant l'addition radicalaire sur des structures du type de celle décrite dans le schéma 6.35. La seule préoccupation est la stabilité du précurseur dans le cas où R=H, la double liaison s'isomériserait-elle comme dans le cas des fluoropyridines benzyliques ? Une alternative pourrait être l'emploi d'un dérivé où R ne serait pas un atome d'hydrogène pour éviter l'isomérisation.

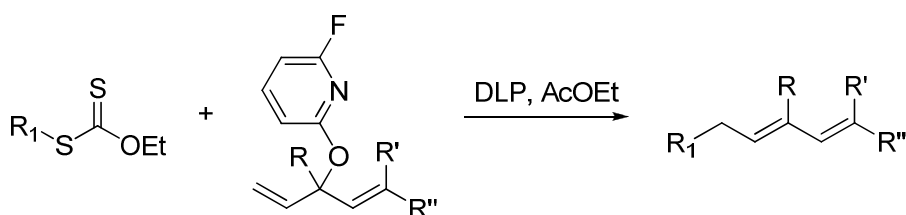


Schéma 6.35 : Formation de diènes

L'addition du bis-xanthate issu de l'acétone sur des cyclohexanes possédant un méthylène exocyclique permettrait de faire formellement une réaction [3+3], relativement rare en chimie organique (schéma 6.36).

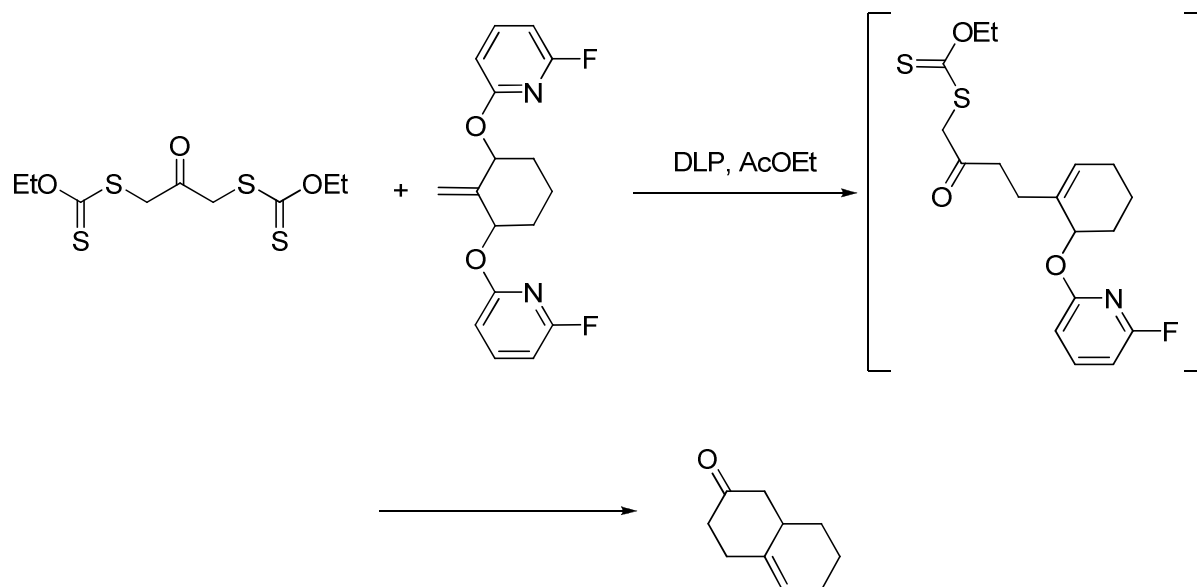


Schéma 6.36: Equivalent d'une addition [3+3]

Par addition sur des cyclopropanes vinyliques (schéma 6.37), il est possible d'envisager la formation de diènes « skipped ».

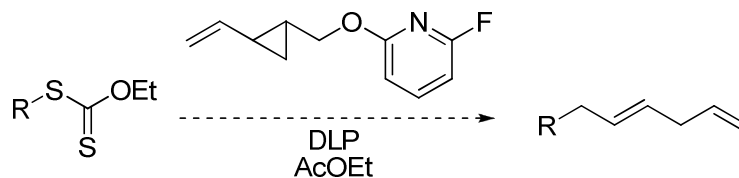


Schéma 6.37 : Formation de diènes « skipped »

Une autre ouverture possible serait l'addition sur un éther de fluoropyridine possédant un aléhyde protégé (schéma 6.38). Après déprotection, il serait possible de déprotéger le carbonyle, réaliser l'addition du bromure de vinylmagnésium avant fonctionnalisation par réaction avec la 2,6-difluoropyridine. Divers motifs terpéniques pourraient ainsi préparés rapidement, surtout si le second xanthate possède à son tour un aldéhyde masqué.

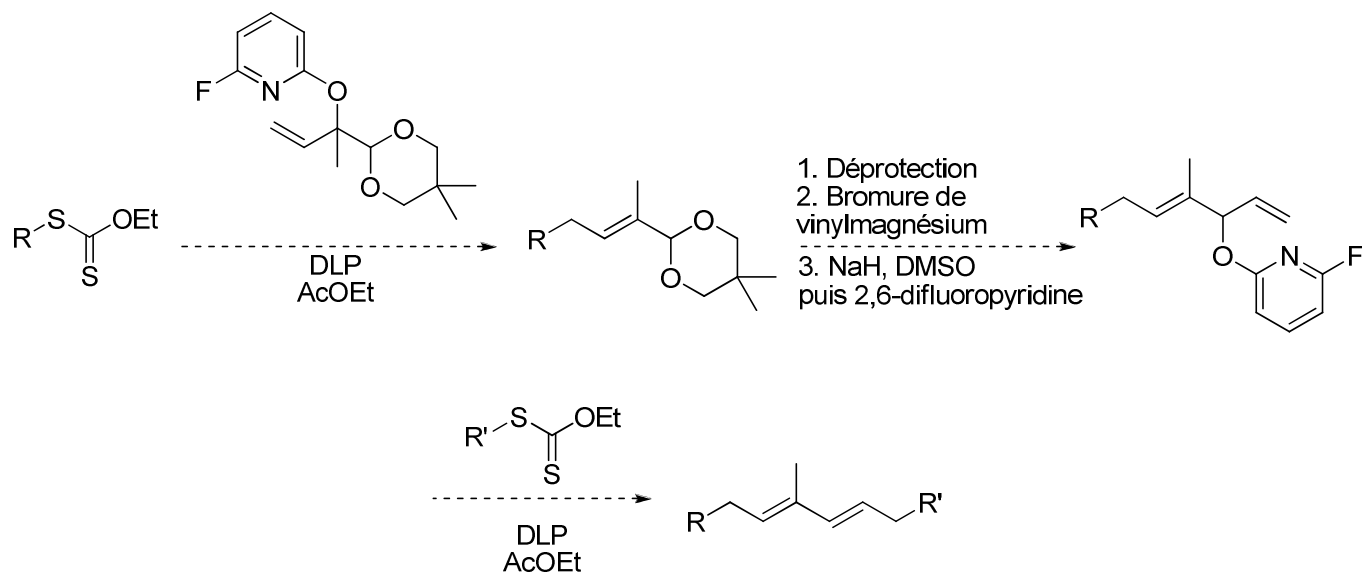


Schéma 6.38 : Construction de dérivés de terpènes

Chapitre VII

Synthèse de

5-arylpipéridin-2-ones

par voie radicalaire

Le motif pipéridine est présent dans de nombreux alcaloïdes. Son importance en chimie médicinale n'est plus à démontrer ; Watson a, en effet, dénombré plusieurs milliers de composés en phases clinique et préclinique, dérivés de pipéridines.²⁷⁷ Les pipéridinones sont moins présentes dans les structures de molécules bioactives. On peut, toutefois, les trouver dans des molécules ayant une activité sur le système nerveux central (anticholinergiques,²⁷⁸ antidépresseurs (antagonistes de neurokinines 2)²⁷⁹), dans des antidiabétiques de type 2²⁸⁰ et des traitements antithrombotiques,²⁸¹ par exemple. Cependant, elles sont des précurseurs clés pour la synthèse de pipéridines (schéma 7.1). Nous avons donc décidé d'appliquer la chimie radicalaire des xanthates à la synthèse de ces dérivés et, plus particulièrement, à la préparation de pipéridin-2-ones substituées en position 5.

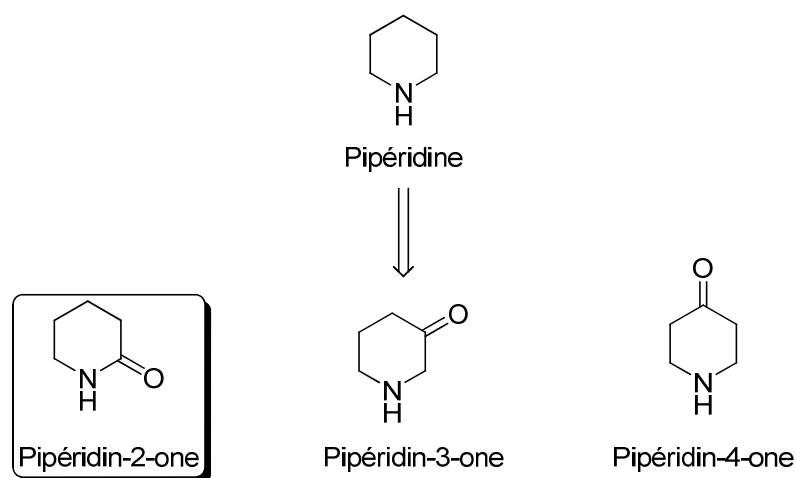


Schéma 7.1 : Les pipéridinones : des précurseurs de pipéridines

Après une brève bibliographie qui se limitera aux voies de synthèse des pipéridin-2-ones substituées en position 5, nous aborderons la préparation de ce motif par voie radicalaire.

I. Synthèse de pipéridin-2-ones substituées en position 5

I.1. Oxydation et réduction de cycles

I.1.a. Oxydation de pipéridines

Les pipéridinones sont généralement des points d'accès faciles pour l'obtention de pipéridines, la réduction du carbonyle permettant d'atteindre ces structures. La réaction

²⁷⁷ Watson, P.S. ; Jiang, B. ; Scoot, B. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3679-3681.

²⁷⁸ Bishop, D.C. ; Cavalla, J.F. *J. Chem. Soc. C* **1966**, 802-805.

²⁷⁹ MacKenzie, A.R. ; Marchington, A.P. ; Middleton, D.S. ; Newman, S.D. ; Jones, B.C. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5365-5377.

²⁸⁰ Pei, Z. ; Li, X. ; von Geldern, T.W. & al *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1983-1987.

²⁸¹ Corte, J.R. ; Fang, T. ; Pinto, D.J.P. & al *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 2845-2849.

inverse est aussi documentée. Ainsi, l'oxydation de pipéridines par des dérivés mercuriques,²⁸² un mélange brome/acide acétique²⁸³ et des oxydes de ruthénium²⁸⁴ a été bien décrite. Toutefois, ces transformations ne concernent que des pipéridines simples, les produits obtenus n'étant que des intermédiaires de synthèse. Occhiato et Prandi ont récemment décrit la préparation de bicycles pouvant avoir une activité thérapeutique. L'intermédiaire clef est la pipéridin-2-one **OP02** préparée par oxydation au ruthénium de la pipéridine commerciale **OP01** (schéma 7.2).²⁸⁵

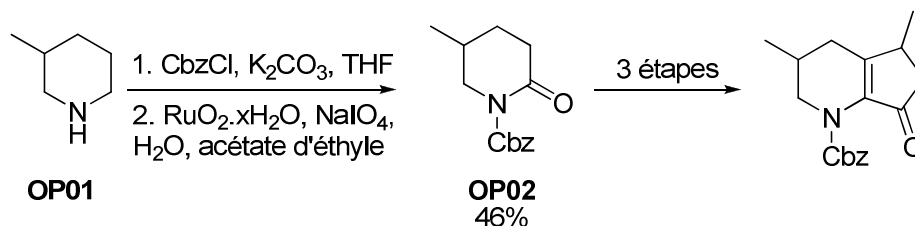


Schéma 7.2 : Oxydation de pipéridines

I.1.b. Réductions

La réduction de dihydropyridinones **A**²⁸⁶ et de pyridinones **B**²⁸⁷ par des sources d'hydrogène conduit à la formation de pipéridin-2-ones (schéma 7.3). Les méthodes décrites dans la littérature sont nombreuses.

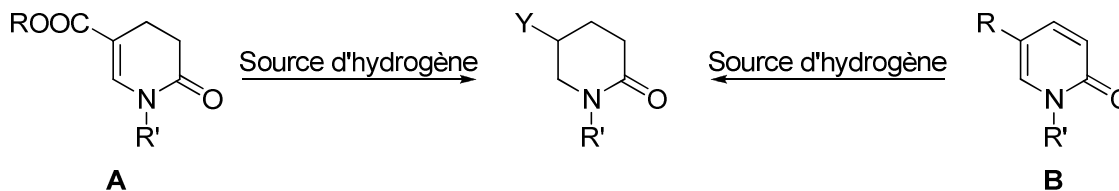


Schéma 7.3 : Formation de pipéridin-2-ones par réduction

²⁸² (a) Fujii, T. ; Ohba, M. ; Masuda, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 3042-3048. (b) Fujii, T. ; Hiraga, T. ; Ohba, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 2691-2695. (c) Fujii, T. ; Ohba, M. ; Akiyama, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 5316-5327. (d) Fujii, T. ; Ohba, M. ; Tsuchida, M. ; Saito, K. ; Hirano, Y. ; Sakaguchi, J. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 496-507. (e) Fujii, T. ; Ohba, M. ; Sakaguchi, J. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3628-3640. (f) Wenkert, E. ; Angell, E.C. *Synth. Comm.* **1988**, *18*, 1331-1337. (g) Bentley, N. ; Singh, G. ; Howarth, O.W. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4315-4320.

²⁸³ Castro, A. ; Juarez, J. ; Gnecco, D. ; Teran, J.L. ; Orea, L. ; Bernes, S. *Synth. Comm.* **2006**, *36*, 935-942.

²⁸⁴ (a) Torii, S. ; Inokuchi, T. ; Yukawa, T. *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 1063-1066. (b) Matsumura, Y. ; Takeshima, Y. ; Okita, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 304-306. (c) Carpes, M.J.S. ; Correia, C.R.D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 741-744.

²⁸⁵ Occhiato, E.G. ; Prandi, C. ; Ferrali, A. ; Guarna, A. ; Venturello, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9728-9741.

²⁸⁶ (a) Takano, S. ; Sato, M. ; Ogasawara, K. *Heterocycles* **1981**, *16*, 799-801. (b) Cook, G.R. ; Behols, L.G. ; Stille, J.R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3575-3584. (c) Lerchner, A. ; Carreira, E.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14826-14827. (d) Botuha, C. ; Galley, C.M.S. ; Gallagher, T. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *13*, 1825-1826.

²⁸⁷ Par exemple, réduction en utilisant de l'hydrogène gazeux avec, comme catalyseur du platine : Conroy, H. ; Brook, R.P. ; Rout, M.K. ; Silverman, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5178-5185, du nickel de Raney : Fujii, T. ; Ohba, M. ; Akiyama, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 5316-5327.

i. Réduction de dihydropyridinones

Les dihydropyridinones **A** sont préparées par la séquence addition conjuguée/aza-annélation, développée par Stille (schéma 7.4).²⁸⁸ Après une première réaction de Michael d'une amine sur un propiolate, on obtient une énamine **C**, qui réalise une seconde réaction de Michael sur un dérivé acrylique. L'intermédiaire **D** cyclise alors pour former la dihydropyridinone **A**.

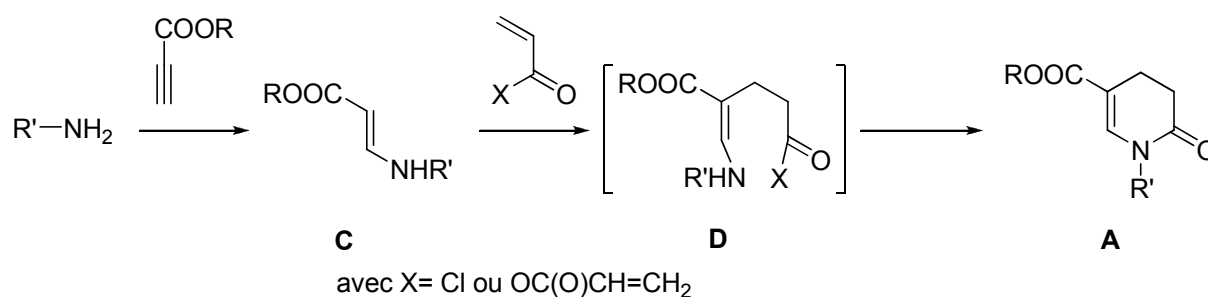


Schéma 7.4 : Formation de dihydropyridinones

Gallagher a utilisé cette approche pour préparer la (-)-cytisine.²⁸⁹ La dihydropyridone **TG01** est synthétisée par addition de Michael de la benzylamine sur le propiolate de méthyle, puis de l'énamine intermédiaire sur le chlorure d'acryloyle. Après lactamisation, la dihydropyridone formée est hydrogénée, conduisant à la pipéridin-2-one **TG02**.

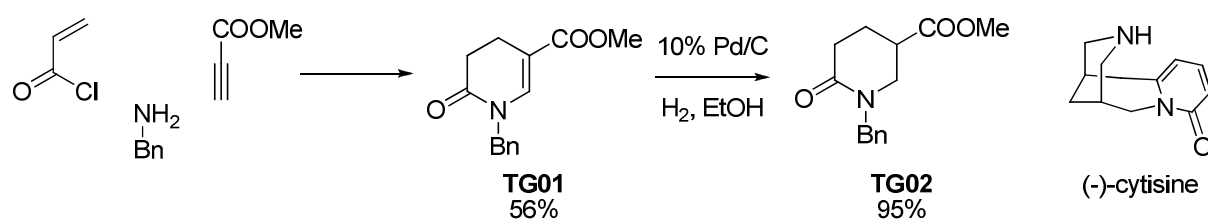


Schéma 7.5 : Synthèse de la (-)-cytisine par Gallagher

La réduction de la double liaison se fait par hydrogénation catalysée par du palladium. Le principal avantage de cette méthode est le faible coût et la grande disponibilité des réactifs de départ. Toutefois, la substitution du propiolate est limitée aux groupements électroattracteurs, ce qui réduit le champ d'application de cette méthode.

ii. Réduction de pyridinones

Le nombre de méthodes de synthèse de pyridinones **B** est très important. On peut citer, par exemple, la méthode de Berson et Cohen qui repose sur l'hydroxylation de pyridines par

²⁸⁸ (a) Paulvannan, K; Stille, J. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5319. (b) Paulvannan, K; Schwarz, J. B.; Stille, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 215. (c) Paulvannan, K.; Stille, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6673. (d) Paulvannan, K.; Stille, J. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1613. (e) Paulvannan, K.; Stille, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *34*, 8197.

²⁸⁹ Gray, D. ; Gallagher, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 2419-2423.

les ions hydroxydes (schéma 7.6).²⁹⁰ La substitution est facilitée lorsque la pyridine est sous forme de sel de pyridinium. L'oxydation par le ferricyanure de potassium permet d'obtenir la pyridinone **B**.

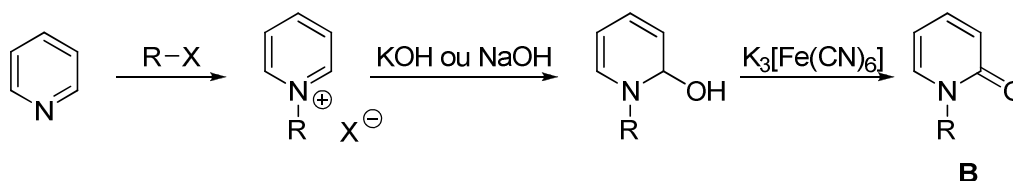


Schéma 7.6 : Formation de pyridinones par la méthode de Berson et Cohen

Cette procédure a été récemment utilisée par Merck pour préparer des précurseurs d'antagonistes de gonadotropine (schéma 7.7).²⁹¹ Après méthylation de l'azote de la pyridine **E**, l'hydroxylation est réalisée par utilisation de soude. L'oxydation par le ferricyanure permet de préparer la pyridinone **F**, hydrogénée en pipéridin-2-one **G**.

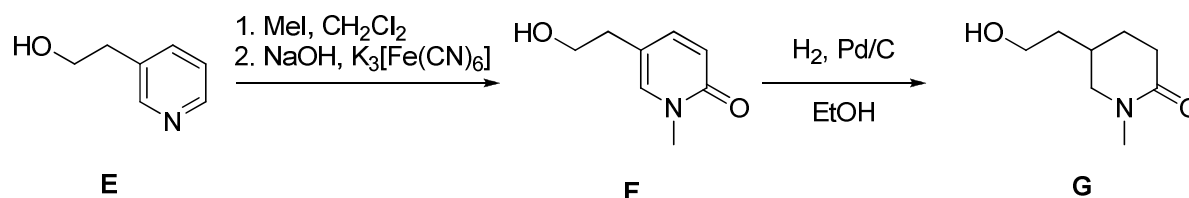


Schéma 7.7 : Synthèse d'un précurseur d'antagoniste de gonadotropine

iii. Réduction de glutarimide

Huang a développé la synthèse du glutarimide **H** à partir de l'acide glutamique.²⁹² Ce synthon est réduit par du borohydrure de sodium, les pipéridinones obtenues, telle que **PH01**, sont d'excellents antagonistes de neurokinines.

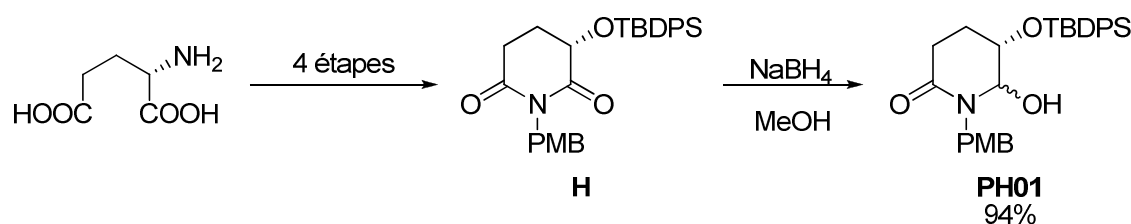


Schéma 7.8 : Réduction de glutarimide

I.2. Formation de liaisons N-C intramoléculaire

I.2.a. Lactamisation de δ -amino carboxylates

Une approche classique repose sur la préparation de composés comportant à la fois une amine et, un acide ou un ester. Des méthodes de couplage acide carboxylique/amine (par

²⁹⁰ Berson, J.A. ; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 416-418.

²⁹¹ Ashton, W.T. ; Sisco, R.M. ; Kieczkowski, G.R & al *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2597-2602.

²⁹² Huang, P.Q. ; Liu, L.X. ; Wei, B.G. ; Ruan, Y.P. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1927-1929.

chauffage ou par l'intermédiaire du chlorure d'acide),²⁹³ ester/amine²⁹⁴ et par utilisation de microondes²⁹⁵ ont, par la suite, permis de construire le cycle à six chaînons de la pipéridin-2-one. Une variante de cette méthode est la réduction d'un azoture qui libère l'amine qui forme par la suite la liaison amide.²⁹⁶ De même, l'amine a aussi pu être introduite par amination réductrice. Maier a, par exemple, préparé des précurseurs d'analgésiques (schéma 7.9).²⁹⁷ Après condensation entre la benzylamine et l'aldéhyde **MM01**, l'imine est réduite par du cyanoborohydrure de sodium, formant **MM02**. L'attaque nucléophile de l'amine secondaire sur l'ester conduit à la pipéridin-2-one **MM03**.

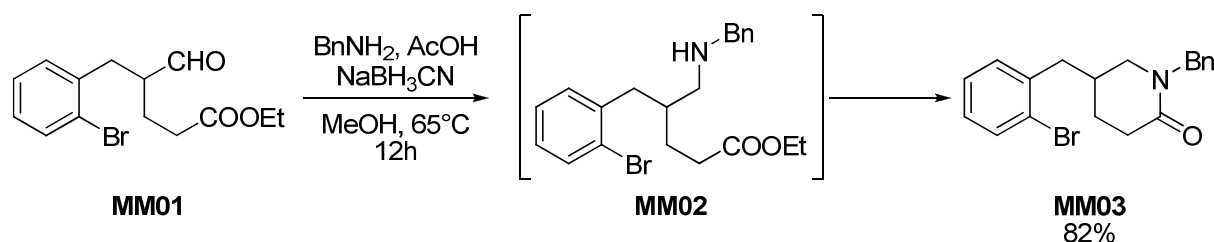


Schéma 7.9 : Amination réductrice/cyclisation

Cette méthode répandue a été développée de manière asymétrique, notamment par Beak (schéma 7.10).²⁹⁸ Ainsi, l'ènecarbamate **PB01** a été préparé par addition conjuguée d'une *N*-Boc-allylamine sur un nitroalcène, d'une manière énantiosélective ou diastéréosélective. Divers substituants (aliphatiques, aromatiques, hétérocycliques) ont ainsi été introduits. L'hydrolyse de l'ènecarbamate en aldéhyde, son oxydation en acide suivie d'une estérification, conduit à la formation du nitroester **PB02**. La réduction au nickel de Raney du nitro en amine, s'accompagne de la cyclisation pour former la pipéridin-2-one **PB03** avec des excès énantiomériques supérieurs à 94%.

²⁹³ (a) Jackman, L.M. ; Webb, R.L. ; Yick, H.C. *J. Org. Chem.* **1982**, *42*, 1824-1831. (b) Buchanan, G.L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2669-2670.

²⁹⁴ (a) Patterson, K.H. ; Depree, G.J. ; Zender, J.A. ; Morris, P.J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 281-284. (b) Honda, T. ; Ishikawa, F. *Chem. Commun.* **1999**, 1065-1066. (c) Boyarskaya, N.L. ; Prokhorov, D.I. ; Kirillova, Y.G. ; Zvonkova, E.N. ; Shvets, V.I. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7359-7362. (d) Gheorghe, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Vila, X. ; Zard, S.Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1653-1656. (e) Dolle, R.E. ; MacLeod, C. ; Martinez-Teipel, B. ; Barker, W. ; Seida, P.R. ; Herberz, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, 5830-5833. (f) Boyarskaya, N.L. ; Kirillova, Y.G. ; Stotland, E.A. ; Prokhorov, D.I. ; Zvonkova, E.N. ; Shvets, V.I. *Doklady Chem.* **2006**, *408*, 57-60. (g) Gheorghe, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Vila, X. ; Zard, S.Z. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7187-7212.

²⁹⁵ Baker, S.R. ; Cases, M. ; Keenan, M. ; Lewis, R.A. ; Tan, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2995-2999

²⁹⁶ (a) Tingoli, M. ; Tiecco, M. ; Testaferri, L. ; Andrenacci, R. ; Balducci, R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6097-6102. (b) Mikolajczyk, M. ; Mikina, M. ; Graczyk, P.P. ; Balczewski, P. *Synthesis* **1996**, 1232-1238. (c) Bellis, E. ; Markidis, T. ; Kokotos, G. *Synthesis* **2002**, 1359-1364.

²⁹⁷ Satyanarayana, G. ; Maier, M.E. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 356-363.

²⁹⁸ (a) Johnson, T.A. ; Curtis, M.D. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1004-1005. (b) Johnson, T.A. ; Curtis, M.D. ; Beak, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2747-2749. (c) Johnson, T.A. ; Jang, D.O. ; Slafer, B.W. ; Curtis, M.D. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11689-1698.

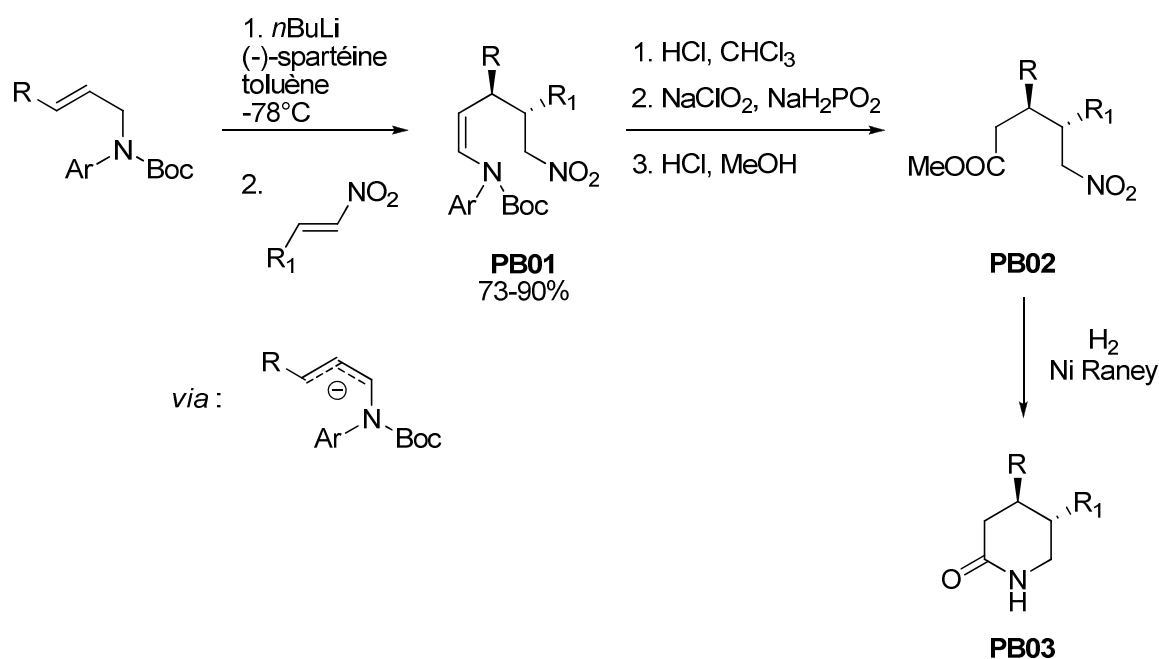


Schéma 7.10 : Synthèse asymétrique de pipéridin-2-ones par Beak

I.2.b. Formation de l'amide suivie d'une cyclisation

Suite à la formation d'un amide sur une chaîne acyclique, il est possible de cycliser la molécule afin de former le cycle à 6 chaînons de la pipéridin-2-one. Pour la cyclisation, l'azote de l'amide peut, par exemple, directement déplacer un mésylate.²⁹⁹ La photocyclisation de dérivés portant un méthylène activé, a aussi permis la formation de pipéridin-2-ones.³⁰⁰ Une autre méthode repose sur une réaction de Mitsunobu, comme nous le voyons au schéma 7.11.³⁰¹

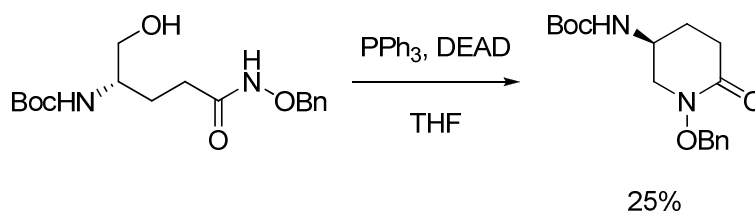


Schéma 7.11 : Réaction de Mitsunobu cyclisante

²⁹⁹ Danieli, B. ; Lesma, G. ; Macecchini, S. & al *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4057-4064.

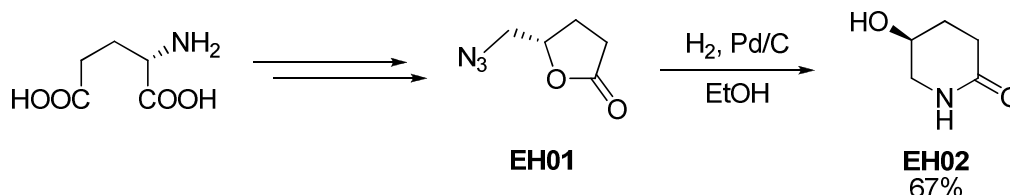
³⁰⁰ Lindemann, U. ; Reck, G. ; Wulff-Molder, G. ; Wessig, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2529-2544.

³⁰¹ (a) Olsen, R.K. ; Ramasamy, K. ; Emery, T. *J. Org. Chem.* **1984**, 3527-3534. (b) Panday, S.K. ; Langlois, N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 8205-8208.

I.2.c. Réarrangement de cycles

i. Réarrangement de δ -amino- γ -lactones ou lactames

Le réarrangement de δ -amino- γ -lactones en δ -lactames est bien connu.³⁰² La méthode a été appliquée à la préparation de 5-hydroxy-pipéridin-2-ones.³⁰³ Comme nous le voyons dans le schéma 7.12, l'azoture porté par la lactone **EH01**, est hydrogéné en amine primaire, qui, en ouvrant la lactone forme la pipéridin-2-one **EH02**. La lactone de départ est préparée à partir de l'acide glutamique.

Schéma 7.12 : Réarrangement de δ -amino- γ -lactones

Un réarrangement de ce type a été utilisé dans une approche stéréocontrôlée du cycle D d'analogues du flavopiridol, un inhibiteur de kinase.³⁰⁴ L'iodocyclisation de l'acide carboxylique **JS01** est stéréosélective (schéma 7.13). L'introduction de l'azoture permet de préparer la lactone **JS02** qui, après hydrogénation, se réarrange en pipéridinone **JS03**. Cette approche permet une approche flexible aux pipéridin-2-ones comportant des centres asymétriques.

³⁰² Paulsen, H. ; Todt, K. *Advances in Carbohydrate Chemistry*, Wolfrom, M.L. ; Tipson, R.T., Eds. ; Academic ; New York, 1968 ; Vol. 23, pp 115-232.

³⁰³ (a) Olsen, R.K. ; Bhat, K.L. ; Wardle, R.B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 896-899. (b) Herdeis, C. *Synthesis* **1986**, 232-234. (c) Huh, N. ; Thompson, C.M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5935-5950. (d) Zamora, F. ; Bueno, M. ; Molina, I. & al *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 1811-1818 (e) Battistini, L. ; Rassa, G. ; Pinna, L. & al *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 765-773 (f) Liu, L. ; Wang, X, Li, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 361-363. (g) Heller, E. ; Lautenschläger, W. ; Holzgrabe, U. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1247-1249.

³⁰⁴ Gross, A. ; Borcherdig, D.R. ; Sabol, J.S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1631-1633.

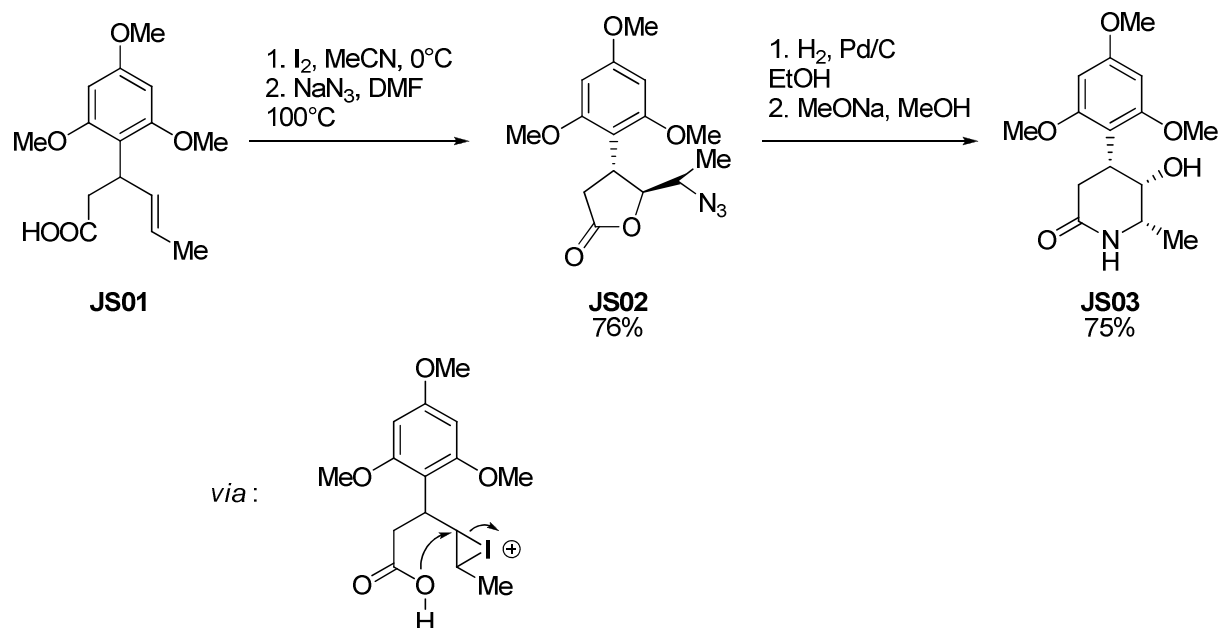


Schéma 7.13 : Préparation de pipéridin-2-ones comportant des centres asymétriques

La synthèse de 5-aminopipéridin-2-one est effectuée de la même façon que précédemment, en remplaçant la lactone par un lactame.³⁰⁵

ii. Déamination réductrice

Honda a adapté les travaux de Molander et Stengel sur l'ouverture d'aziridines et d'azétidinones par l'iodure de samarium,³⁰⁶ et a, ainsi, réalisé la synthèse de pipéridin-2-ones par déamination réductrice de dérivés de la proline.³⁰⁷ Il a appliqué cette méthode à la synthèse totale de nombreux composés, la kuraramine par exemple (schéma 7.14).³⁰⁸ Le précurseur est obtenu par réaction de Stille après dérivatisation de la proline.

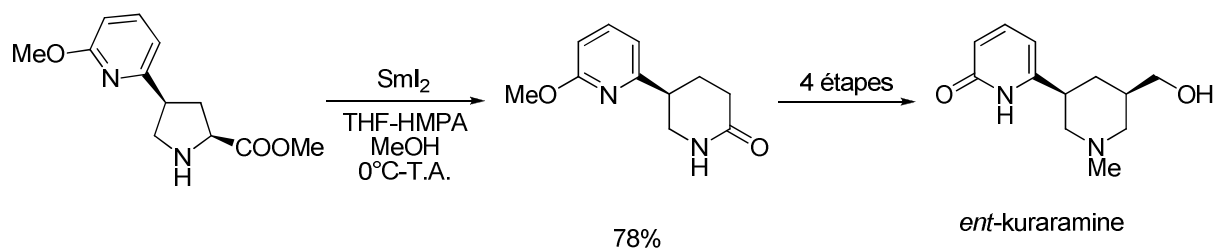


Schéma 7.14 : Déamination réductrice

³⁰⁵ Langlois, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9531-9533.

³⁰⁶ (a) Molander, G.A.; Stengel, P.J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6660. (b) Molander, G.A.; Stengel, P.J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8887. (c) Kawahara, N.H.; Goodman, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2271.

³⁰⁷ (a) Katoh, M.; Hisa, C.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4691-4694.

³⁰⁸ (a) Honda, T.; Ishikawa, F. *Chem. Commun.* **1999**, 1065-1066. (b) Honda, T.; Kimura, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3925-3927. (c) Katoh, M.; Matsune, R.; Nagase, H.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6221-6223. (d) Honda, T.; Takahashi, R.; Namiki, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 499-504. (e) Katoh, M.; Mizutani, H.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5161-5163. (f) Katoh, M.; Inoue, H.; Suzuki, A.; Honda, T. *Synlett* **2005**, 2820-2822.

D'un point de vue mécanistique (schéma 7.15), un radical se forme au pied du carbonyle par action de l'iodure de samarium. L'anion oxygéné **H** est alors protonné par le méthanol. Le radical **I** est réduit par une nouvelle molécule d'iodure de samarium, générant l'anion **J** qui se réarrange formant le dérivé **K**. L'amidure attaque, finalement, l'ester conduisant à la formation de la pipéridinone.

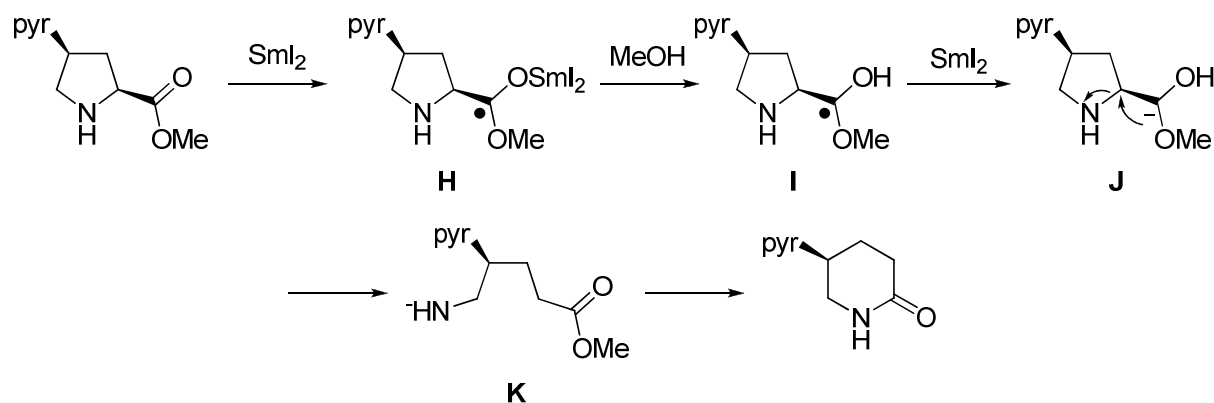


Schéma 7.15 : Mécanisme de déamination réductrice

iii. Réarrangement de Beckmann

Dans la préparation d'inhibiteurs d'enzymes responsables de la fabrication d'oxyde nitrique, Kawanaka a utilisé un réarrangement de Beckmann sur des cyclopentanones, telles que **YK01**, afin de préparer les pipéridin-2-ones correspondantes, telles que **YK02**. Les précurseurs sont soit commerciaux, soit préparés par simple alkylation de dérivés commerciaux.³⁰⁹

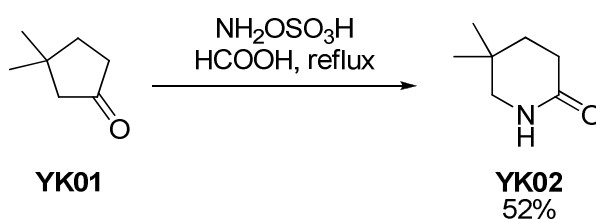


Schéma 7.16 : Formation de pipéridin-2-ones par réarrangement de Beckmann

I.2.d. Réactions de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder utilisant des acylnitroso, est un outil puissant pour la synthèse stéréosélective de divers hétérocycles.³¹⁰ Elle a été appliquée à la préparation de pipéridines par l'intermédiaire de pipéridin-2-ones. Cette approche a été mise en œuvre pour

³⁰⁹ (a) Kawanaka, Y. ; Kobayashi, K. ; Kusuda, S. & al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2291-2294. (b) Kawanaka, Y. ; Kobayashi, K. ; Kusuda, S. & al. *Bioorgan. Med. Chem.* **2003**, *11*, 689-702.

³¹⁰ Pour des revues : (a) Kibayashi, C. ; Aoyagi, S. *Synlett* **1995**, 873-879. (b) Vogt, P.F. ; Miller, M.J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1317-1348.

la construction énantiosélective des (-)-lépadines A, B et C (schéma 7.17).³¹¹ L'ester de départ a été préparé à partir de l'acide malique. Il est converti en acide hydroxamique, puis en acylnitroso intermédiaire **CK01**, par oxydation avec un periodate. **CK01** est directement engagé dans une cycloaddition intramoléculaire [4+2] pour former la pipéridinone **CK02**.

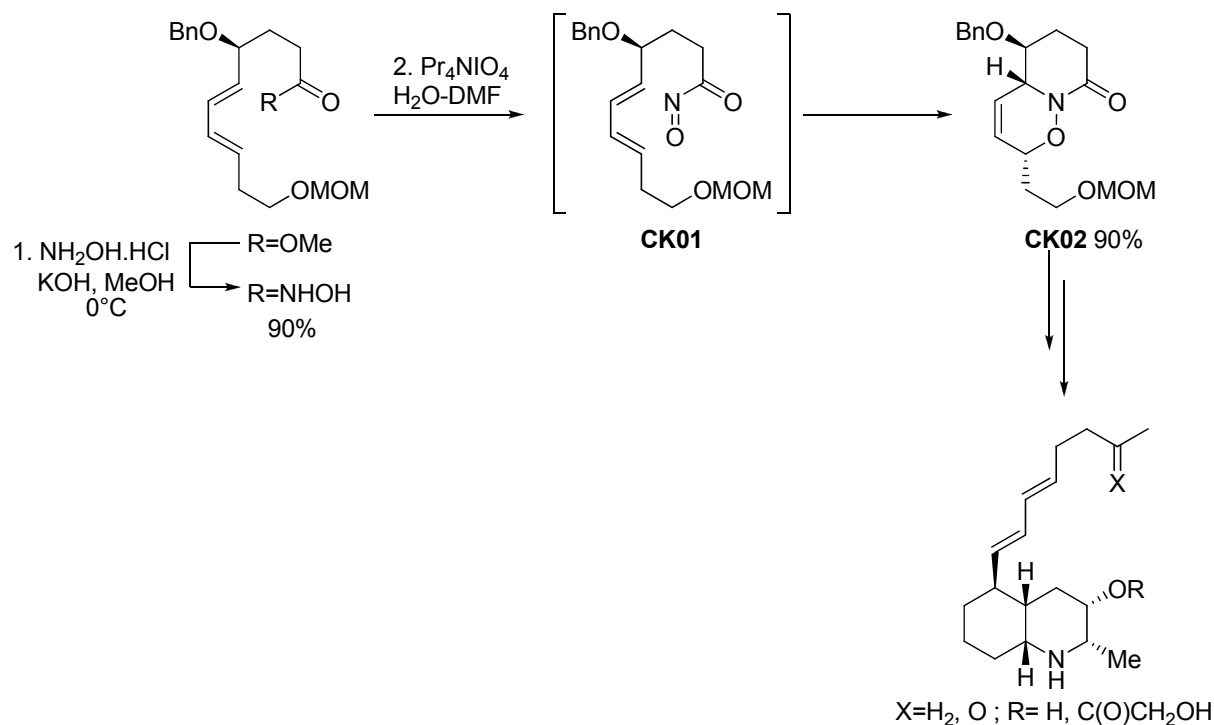


Schéma 7.17 : Réaction de Diels-Alder utilisant des acylnitroso

I.2.e. Addition de Michael/cyclisation

Koelsch a développé, dans les années 1940, une séquence permettant la construction rapide de pipéridin-2-ones.³¹² L'approche générale est décrite dans le schéma 7.18. L'addition de Michael d'un benzonitrile sur un dérivé d'acrylate produit un cyano-ester **L**. Le nitrile est réduit, la cyclisation se faisant en tandem pour aboutir à la pipéridinone **M**.

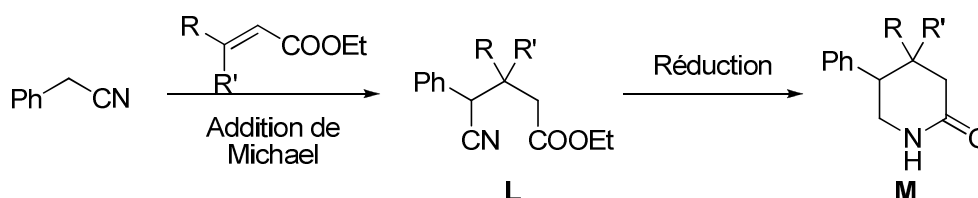
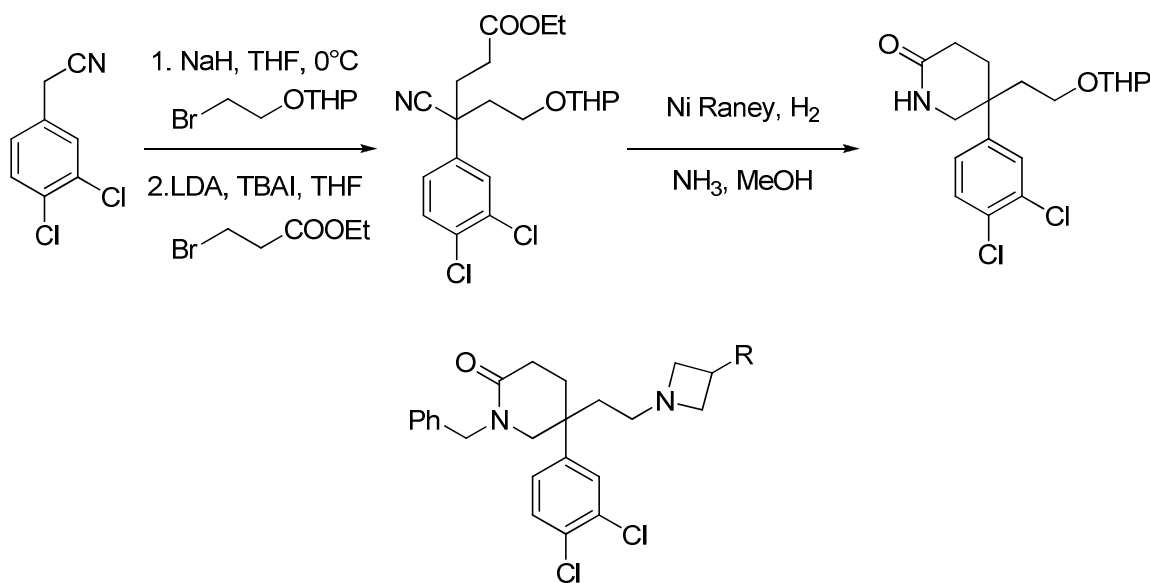


Schéma 7.18 : Synthèse de pipéridin-2-one par Koelsch

³¹¹ (a) Ozawa, T. ; Aoyagi, S. ; Kibayashi, C. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2955-2958. (b) Ozawa, T. ; Aoyagi, S. ; Kibayashi, C., *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3338-3347.

³¹² Koelsch, C.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2093-2095.

Depuis, cette méthode a été reprise et développée par de nombreux groupes.³¹³ Le nitrile peut être réduit par du nickel de Raney, ou par une hydrogénation catalysée par du platine. Récemment, Pfizer a utilisé cette méthode pour développer une série de composés ayant une activité agoniste sur les neurokinines 2 (NK₂), impliquées dans les désordres intestinaux et l'asthme, par exemple (schéma 7.19).³¹⁴ Une petite modification a été apportée pour introduire l'ester : au lieu de faire l'addition de Michael sur un acrylate, les auteurs ont réalisé l'alkylation par substitution nucléophile sur le bromé correspondant.



agonistes de NK₂

Schéma 7.19 : Synthèse d'agonistes de NK₂

I.3. Formation de liaisons C-C intramoléculaire

I.3.a. Réaction de Diels-Alder

Une approche de la synthèse de la yohimbine a été proposée et repose sur une réaction de Diels-Alder intramoléculaire d'un *N*-acylvinyloxyimide **SS01**, préparé par couplage acide

³¹³ (a) Sugawa *Yakugaku Zasshi* **1958**, 78, 853-855. (b) Osugi *Yakugaku Zasshi* **1958**, 78, 1318-1322. (c) Shirota, F.N. ; Nagasawa, H.T. ; Elberling, J.A. *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 1176-1181. (d) Buchanan, G.L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 15, 814-815. (e) McIntosh, J.M. ; Pillon, L.Z. ; Acquah, S.O. ; Green, J.R. ; White, G.S. *Can. J. Chem.* **1983**, 61, 2016-2021. (f) Buchanan, G.L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2669-2671. (g) Cheng, A. ; Uyeno, E. ; Pollgar, W. & al *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 531-537. (h) Gavagan, J.E. ; Fager, S.K. ; Fallon, R.D. & al *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4792-4801. (i) Weber, K. ; Ohnmacht, U. ; Gmeiner, P. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7406-7416. (j) Carnell, A.J. ; Escudero Hernandez, M.L. ; Pettman, A. ; Bickley, J.F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6929-6933. (k) Vaillancourt, V.A. ; Larsen, S.D. ; Tanis, S.P. & al *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1231-1248. (l) Allan, G. ; Carnell, A.J. ; Escudero Hernandez, M.L. ; Pettman, A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8193-8202.

³¹⁴ MacKenzie, A.R. ; Marchington, A.P. ; Middleton, D.S. ; Newman, S.D. ; Jones, B.C. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5365-5377.

carboxylique/imine (schéma 7.20).³¹⁵ Cette méthode représente une approche intéressante des *cis*-hexahydroisoquinolines **SS02** d'une manière stéréocontrôlée.

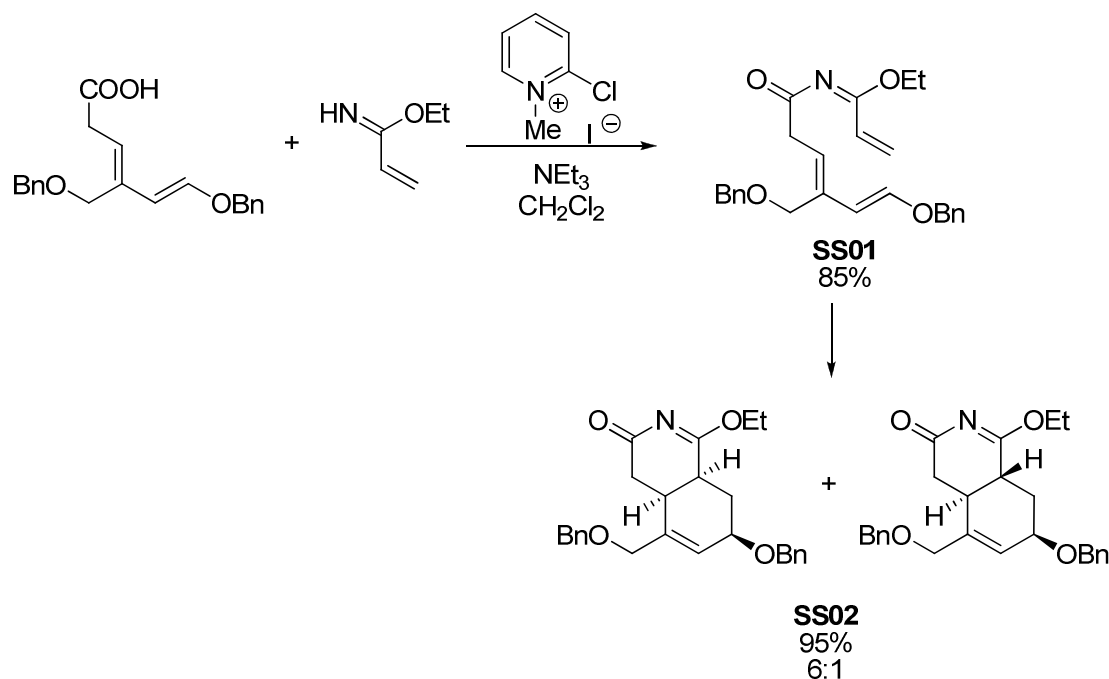


Schéma 7.20 : Réaction de Diels-Alder utilisant un *N*-acylvinyloxyimide

I.3.b. Métathèse cyclisante

Suite aux travaux de différents groupes,³¹⁶ Martin a montré que la métathèse cyclisante était une voie d'accès intéressante pour la formation du cycle D de divers alcaloïdes, tel que la rhyncophylline (schéma 7.21).³¹⁷ L'amine **SM01**, dérivée de la tryptamine, est mise en présence de chlorure d'acryloyle pour former le précurseur de métathèse **SM02**. L'utilisation de catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération permet d'obtenir la pyridinone **SM03**, qu'on peut facilement hydrogéner en pipéridin-2-one.

³¹⁵ (a) Sparks, S.M. ; Shea, K.J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6721-6724. (b) Sparks, S.M. ; Shea, K.J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2265-2267.

³¹⁶ (a) Arrayas, R.G. ; Alcludia, A. ; Liebeskind, L.S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3381-3383. (b) Park, S.h. ; Kang, H.J. ; Ko, S. ; Park, S. ; Chang, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2621-2624. (c) Lim, S.H. ; Ma, S. ; Beak, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9056-9062. (d) Rodriguez, S. ; Castillo, E. ; Carda, M. ; Marco, J.A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1185-1192.

³¹⁷ Deiters, A. ; Petterson, M. ; Martin, S.F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6547-6561.

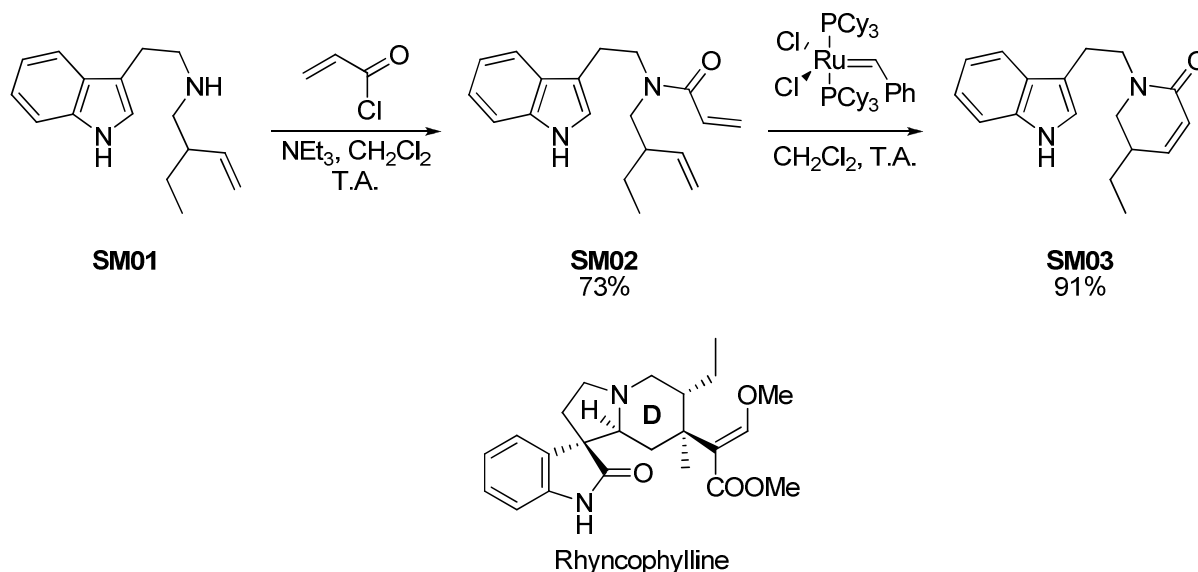


Schéma 7.21 : Métathèse cyclisante

I.4. Procédés intermoléculaires

I.4.a. Réaction de Diels-Alder

Ihara utilise une cycloaddition [4+2] entre des 1-aza-2-silyloxybutadiènes **MI01** et des cétones ou des esters α,β -insaturés afin de former le cycle à 6 chaînons de la pipéridin-2-one (schéma 7.22).³¹⁸ Cette méthode puissante a permis de synthétiser plusieurs molécules bioactives, telle que la paroxétine, un antidépresseur.

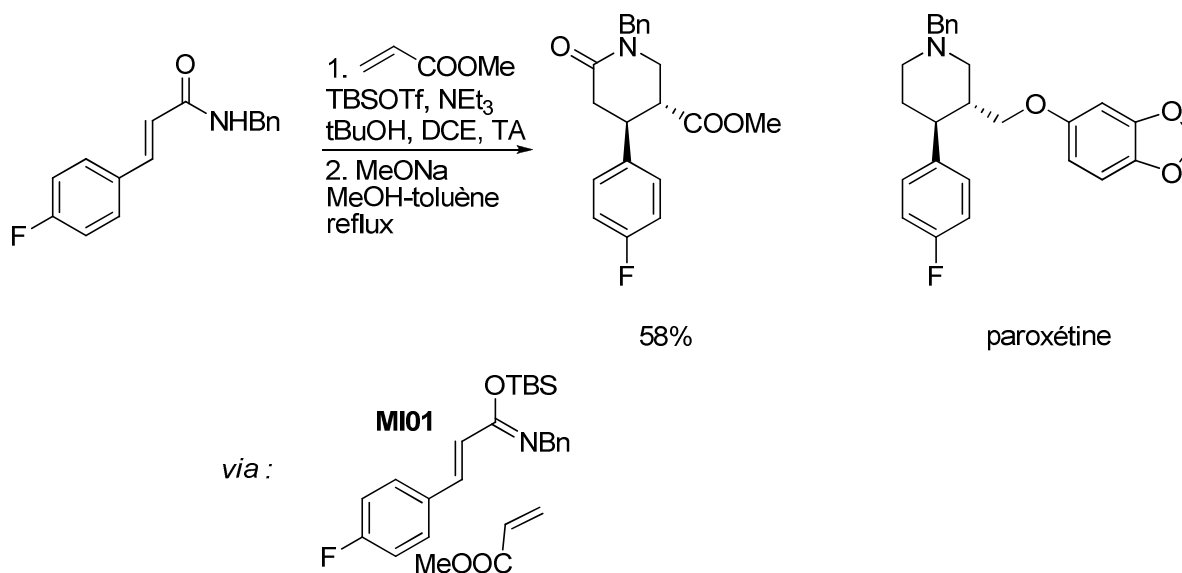


Schéma 7.22 : Réaction de Diels-Alder utilisant des 1-aza-2-silyloxybutadiènes

³¹⁸ (a) Takasu, K. ; Nishida, N. ; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 7429-7432. (b) Takasu, K. ; Nishida, N. ; Ihara, M. *Synthesis* **2004**, 2222-2226. (c) Takasu, K. ; Nishida, N. ; Tomimura, A. ; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 3957-3962.

I.4.b. Réactions multicomposants

Les réactions multicomposants connaissent un véritable développement, permettant la formation rapide de molécules complexes en « one-pot ». ³¹⁹ Landais les a mises en œuvre et a développé une approche radicalaire élégante pour la synthèse de pipéridin-2-ones (schéma 7.23). ³²⁰

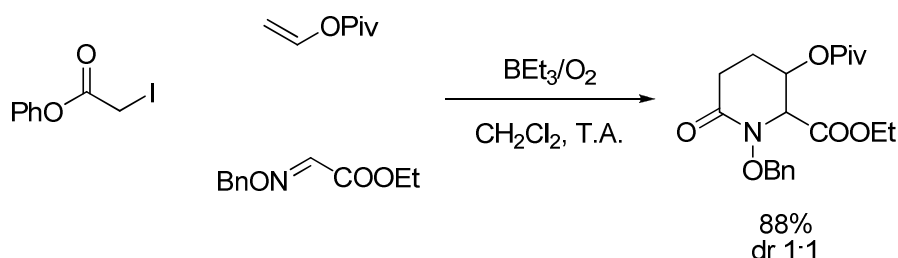


Schéma 7.23 : Réaction multicomposants proposée par Landais

Cette méthode est basée sur la différence de réactivité du radical formé sur les diverses oléfines présentes dans le milieu (schéma 7.24). Après initiation par le triéthylborane, le radical **YL01** s'additionne sur le pivalate de vinyle, oléfine activée car appauvrie en électrons. Par la suite, le nouveau radical secondaire **YL02** s'additionne sur l'oxime, placée en défaut dans le milieu (0,5 équivalent) ce qui permet aussi de contrôler l'ordre d'addition, formant le radical aminyle **YL03**. Ce dernier est piégé par le triéthylborane, propageant le processus radicalaire et générant l'amide de bore **YL04**, qui cyclise sur l'ester pour former la pipéridinone finale **YL05** par un processus ionique.

³¹⁹ Pour une revue : Zhu, J. ; Bienaymé, H. *Multicomponent reactions* ; Wiley-VCH : Weinheim, 2005.

³²⁰ Godineau, E. ; Landais, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12662-12663.

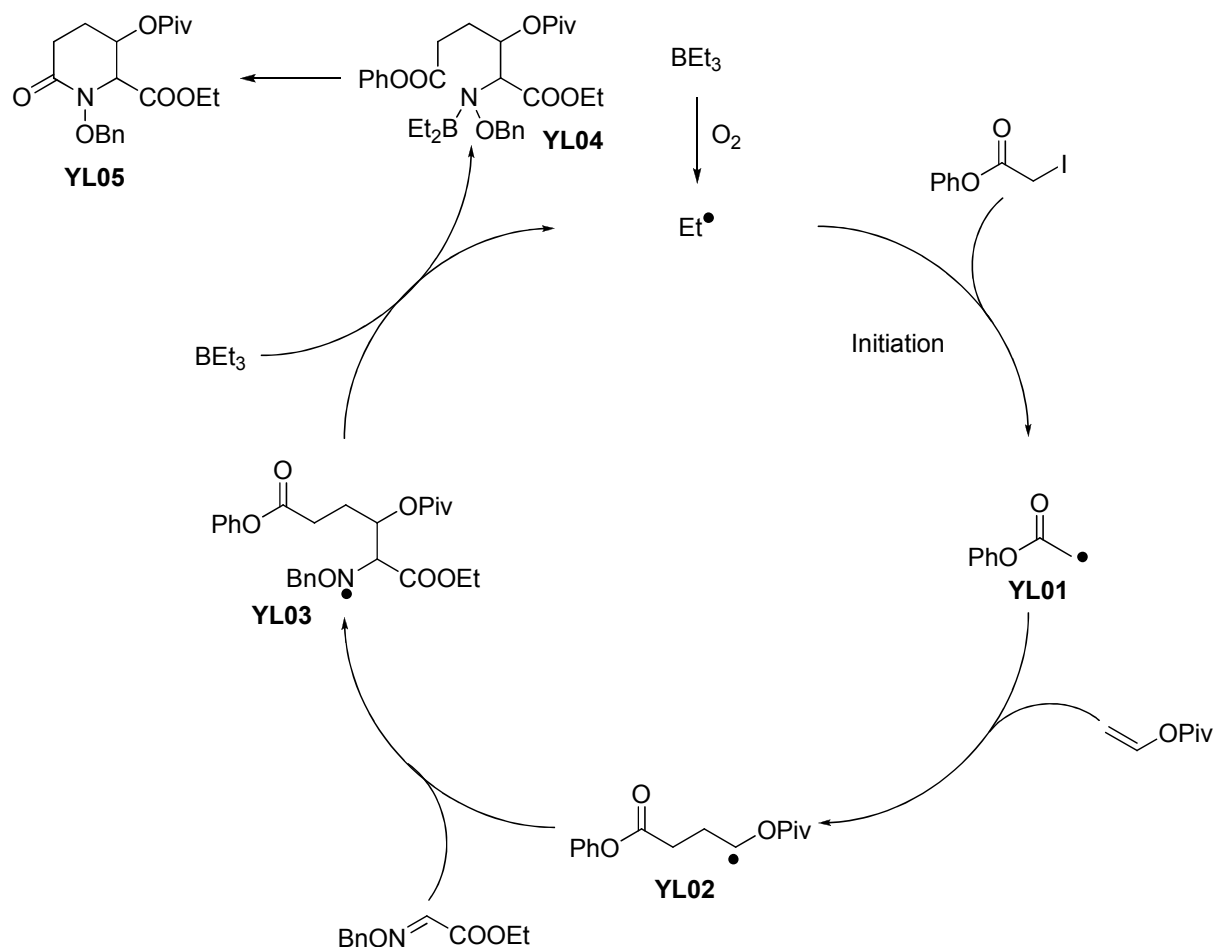


Schéma 7.24 : Mécanisme de la réaction multicomposants proposée par Landais

Comme nous venons de le voir, les méthodes permettant de préparer des pipéridin-2-ones substituées en position 5 sont très nombreuses. Néanmoins, peu de ces cycles sont décrits avec un groupement aryle en cette position. Nous nous sommes donc intéressés à la préparation de 5-arylpipéridin-2-ones par voie radicalaire.

II. Synthèse de 5-arylpipéridin-2-ones par voie radicalaire

II.1. Cyclisation sur l'aromatique

Comme nous l'avons vu au chapitre II, nous avons montré, au laboratoire, qu'il était possible de réaliser des cyclisations radicalaires sur des noyaux aromatiques, afin de former des bicycles variés. La formation de la tétralone **ACV02** est décrite au schéma 7.25, à partir du xanthate **ACV01**. Le produit obtenu est un précurseur du naphthalène **ACV03**.³²¹

³²¹ Cordero-Vargas, A. ; Perez-Martin, I. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S.Z. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 3018-3025.

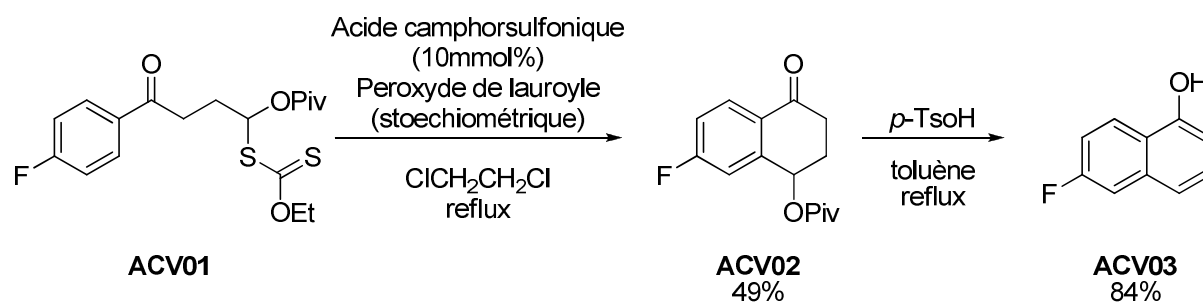


Schéma 7.25 : Formation de la tétralone ACV02

Le mécanisme est détaillé au schéma 7.26. Par action d'un radical issu du peroxyde de lauroyle sur le xanthate, le radical **N** est engendré. Il y a addition radicalaire sur l'aromatique afin de former le bicyclic **O**. Le radical porté par **O** est ensuite oxydé par une molécule de peroxyde de lauroyle pour conduire au cation **P**. La tétralone **Q** se forme alors, par perte d'un proton, la force motrice étant la réaromatisation du système. Le radical anion **R** se décompose alors en un radical lauryl initiant une nouvelle réaction en anion qui se reprotoque. Comme nous le constatons, le processus radicalaire n'est pas un mécanisme de propagation en chaîne. Il est donc nécessaire d'utiliser au moins une quantité stoechiométrique de peroxyde de lauroyle, qui joue le rôle à la fois d'initiateur et d'oxydant.

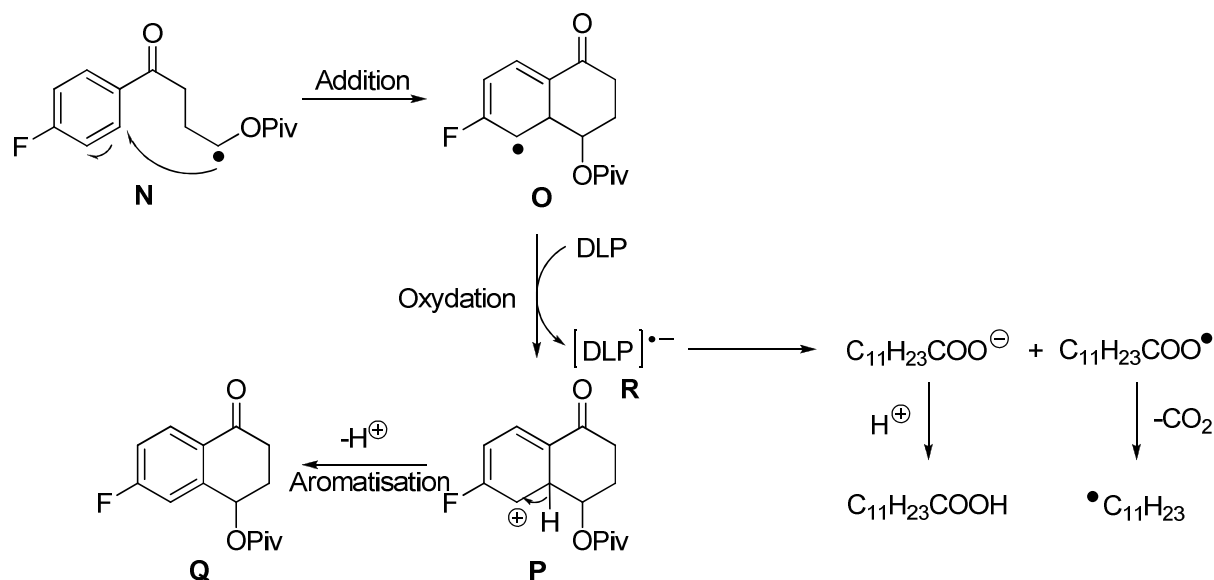
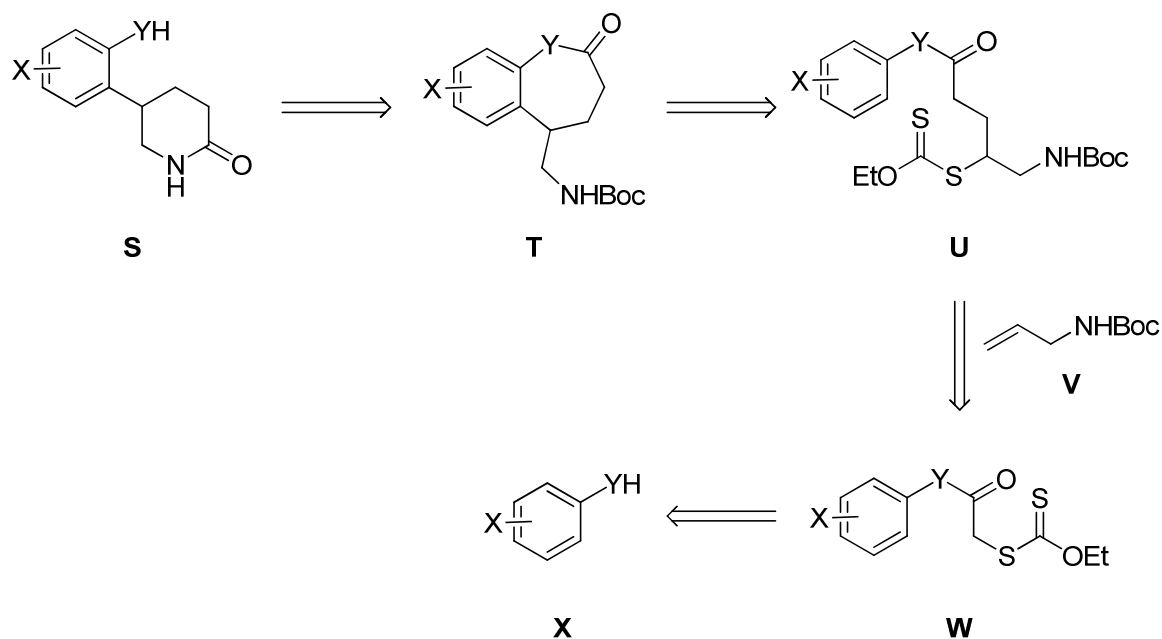


Schéma 7.26 : Mécanisme de formation des tétralones par voie radicalaire

II.2. Approche envisagée

L'approche que nous avons envisagée, est décrite dans le schéma 7.27. La 5-arylpipéridin-2-one **S** serait formée par réarrangement du bicyclic **T**. Ce dernier serait issu d'une cyclisation radicalaire sur l'aromatique d'un xanthate **U**, obtenu par addition radicalaire

du xanthate **W** sur la *N*-Boc-allylamine **V**. Le composé **W** serait préparé par dérivatisation d'une aniline ou d'un phénol substitués **X**. Le faible coût et la grande diversité des réactifs de départ rendraient cette approche viable et intéressante.



Avec Y=NH ou O

Schéma 7.27 : Approche envisagée pour la préparation de pipéridin-2-ones

Nous étudierons, dans un premier temps, les dérivés d'aniline puis, dans un second temps, les dérivés de phénol.

II.3. Préparation de 5-(2-aminoaryl)-pipéridin-2-ones

II.3.a. Absence de protection

Dans un premier temps, nous avons souhaité réaliser l'enchaînement des réactions, sans protéger l'azote de l'aniline, ce qui permet d'éviter deux étapes de protection et déprotection.

Le chlorure **VII-01** a été préparé par chloroacétylation de la 4-trifluorométhylaniline avec un très bon rendement.³²² Le déplacement du chlore par le sel d'*O*-éthylxanthogénate de potassium permet d'obtenir le xanthate **VII-02** avec un rendement de 92% (schéma 7.28).

³²² Yalpani, M. ; Hall, L.D. *Can. J. Chem.* **1981**, 59, 2934-2939.

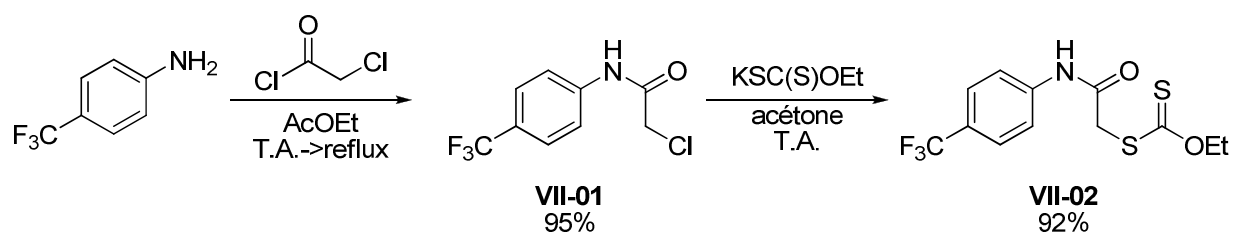


Schéma 7.28 : Préparation du xanthate dérivé de la 4-trifluorométhylaniline

L'addition radicalaire du xanthate **VII-02** sur la *N*-Boc-allylamine en ajoutant 10% molaire de peroxyde de lauroyle par rapport au xanthate (5% molaire toutes les 90 minutes), dans le 1,2-dichloroéthane, a permis d'obtenir le produit d'addition **VII-03** avec un rendement de 79% (schéma 7.29). Afin de procéder à la cyclisation radicalaire, nous avons ajouté un équivalent de peroxyde de lauroyle (20% molaire toutes les heures), le solvant étant le chlorobenzène. Malheureusement, seul le produit de réduction du xanthate, **VII-04**, à été obtenu. Ce sous-produit, qui peut devenir majoritaire comme c'est le cas ici, est fréquent dans les réactions de cyclisation radicalaire sur des aromatiques, sa formation n'est pas encore totalement comprise. Dans notre cas, après formation du radical **Y**, il y a probablement un transfert d'hydrogène [1,5] de la fonction amide vers le radical, conduisant à **Z**, puis à **VII-04**. Il est donc nécessaire de protéger l'amide afin d'éviter la réduction prématurée de **Y**.

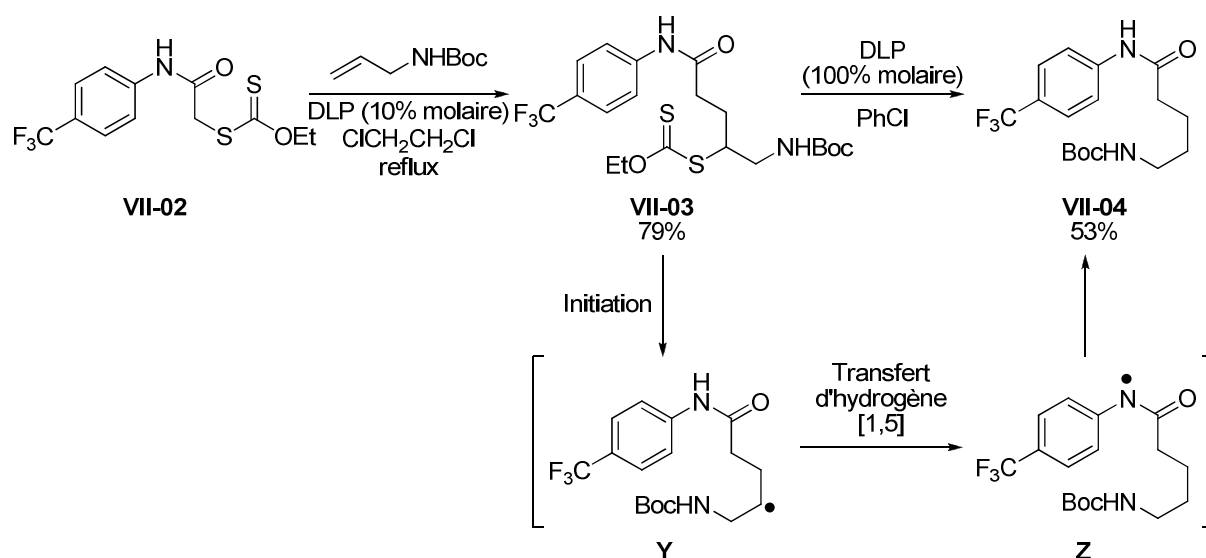


Schéma 7.29 : Addition du xanthate **VII-02** et réduction

II.3.b. Réactions avec l'aniline protégée

i. Préparation des xanthates de départ

Nous avons décidé de protéger les anilines de départ sous forme de méthylsulfonamide.³²³ L'étape de chloroacétylation n'a pas pu être réalisée dans les mêmes conditions que précédemment. Le doublet de l'azote étant délocalisé sur la sulfone, il a été nécessaire de déprotoner la sulfonamide par de l'hydrure de sodium, l'anion étant alors piégé par le chlorure de chloroacétyle. Le déplacement du chlore par le sel de xanthate a permis de préparer les xanthates correspondants (schéma 7.30).

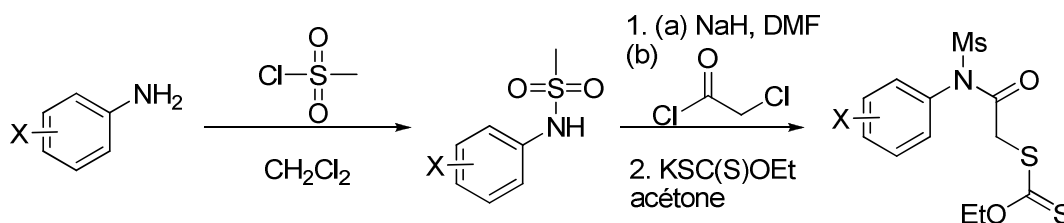


Schéma 7.30 : Préparation des xanthates dérivés d'anilines protégées

L'avantage de cette méthode est l'absence de purification par chromatographie sur gel de silice sur ces trois étapes. Une simple recristallisation permet d'obtenir le xanthate final pur. Ceci est un véritable avantage pour un éventuel passage à l'échelle industrielle. Les différents résultats sont reportés dans le tableau 7.31.

Substitution	Rendement de méthylation	Xanthate obtenu	Rendement sur les étapes de chloroacétylation et formation du xanthate
4-trifluorométhyl	VII-05 88%	 VII-07	VII-06 : chloré VII-07 : xanthate 70%
3,5-diméthoxy	VII-08 91%	 VII-10	VII-09 : chloré VII-10 : xanthate 61%

³²³ Bromidge, S.M. ; Dabbs, S. ; Davies, D.T. & al. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1598-1612.

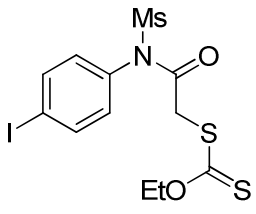
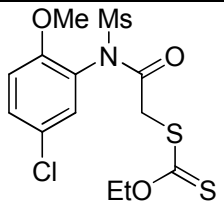
4-iodo	VII-11 98%	 <p>VII-13</p>	VII-12 : chloré VII-13 : xanthate 91%
2-méthoxy-5-chloro	VII-14 92%	 <p>VII-16</p>	VII-15 : chloré VII-16 : xanthate 79%

Schéma 7.31 : Xanthates d'anilines protégées obtenus

ii. Réactions radicalaires

L'addition radicalaire des xanthates précédemment préparés sur la *N*-Boc-allylamine, puis la cyclisation des nouveaux xanthates ont permis la formation de bicycles de type tétrahydro-1-benzazépines (schéma 7.32).

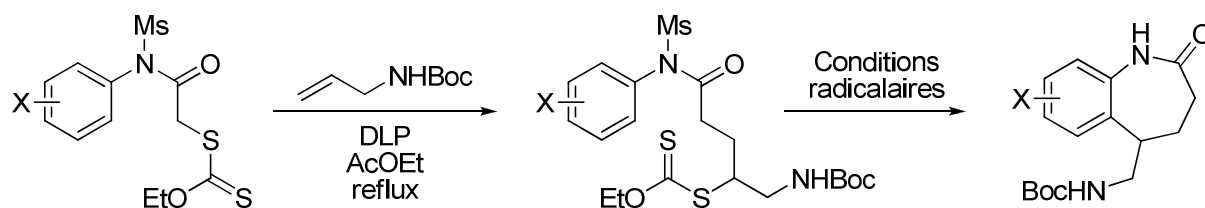


Schéma 7.32 : Addition et cyclisation radicalaires des différents xanthates

En ce qui concerne l'étape d'addition, une solution du xanthate et de l'oléfine (2 équivalents) dans l'acétate d'éthyle (1M), est mise au reflux pendant 15 minutes, afin de dégazer la solution. Le peroxyde de lauroyle est ajouté toutes les 90 minutes (5% molaire par rapport au xanthate) jusqu'à ce que la totalité du xanthate ait été consommée. Les rendements d'obtention des produits d'addition sont très satisfaisants.

Pour l'étape de cyclisation, différentes conditions ont été testées afin d'obtenir le meilleur rendement possible en produit cyclisé, et d'éviter au maximum la formation du produit de réduction. Les résultats obtenus sur le dérivé de la 3,5-diméthoxy-aniline sont rassemblés dans le tableau 7.33. Au vue des résultats, si la concentration en radicaux provenant de l'initiateur reste faible tout au long du processus radicalaire, comme c'est le cas avec le peroxyde de di-*tert*-butyle qui a un temps de demi-vie très long dans le chlorobenzène (chapitre I), le rendement en produit cyclisé devient tout à fait correct.

Conditions de cyclisation (solvant)	Rendement en produit cyclisé
DLP, 10% toutes les 15 minutes (0,03M dans chlorobenzène)	0%
DLP, 20% toutes les heures (0,1M dans acétate d'éthyle)	47%
DLP, 20% toutes les heures (0,1M dans chlorobenzène)	53%
DTBP, 5 équivalents au départ (0,1M dans chlorobenzène)	78%

Tableau 7.33 : Conditions de cyclisation

Il est intéressant de noter qu'au cours du processus radicalaire de cyclisation, l'aniline est déprotégée. Le mécanisme expliquant cette déprotection est détaillée dans le schéma 7.34. Après initiation, le radical **A'** cyclise sur l'aromatique pour former le nouveau radical **B'**. L'électron délocalisé sur l'ensemble de l'aromatique, ainsi que sur l'amide, permet la perte de $\text{MeSO}_2\bullet$ et la formation du dérivé **C'**. Ce dernier se réarrange pour former le bicycle **D'**. Quant au radical $\text{MeSO}_2\bullet$, il perd une molécule de dioxyde de soufre et forme le radical méthyle, qui propage la chaîne radicalaire. Ce mécanisme est supporté par le fait que, dans le cas de l'initiation au peroxyde de lauroyle dans le chlorobenzène, des quantités substœchiométriques d'initiateur sont nécessaires (de l'ordre de 60%). En effet, comme nous l'avons vu dans le schéma 7.26, une quantité au moins stœchiométrique d'initiateur est requise dans le cas de cyclisation radicalaire sur l'aromatique, la chaîne ne se propageant pas.

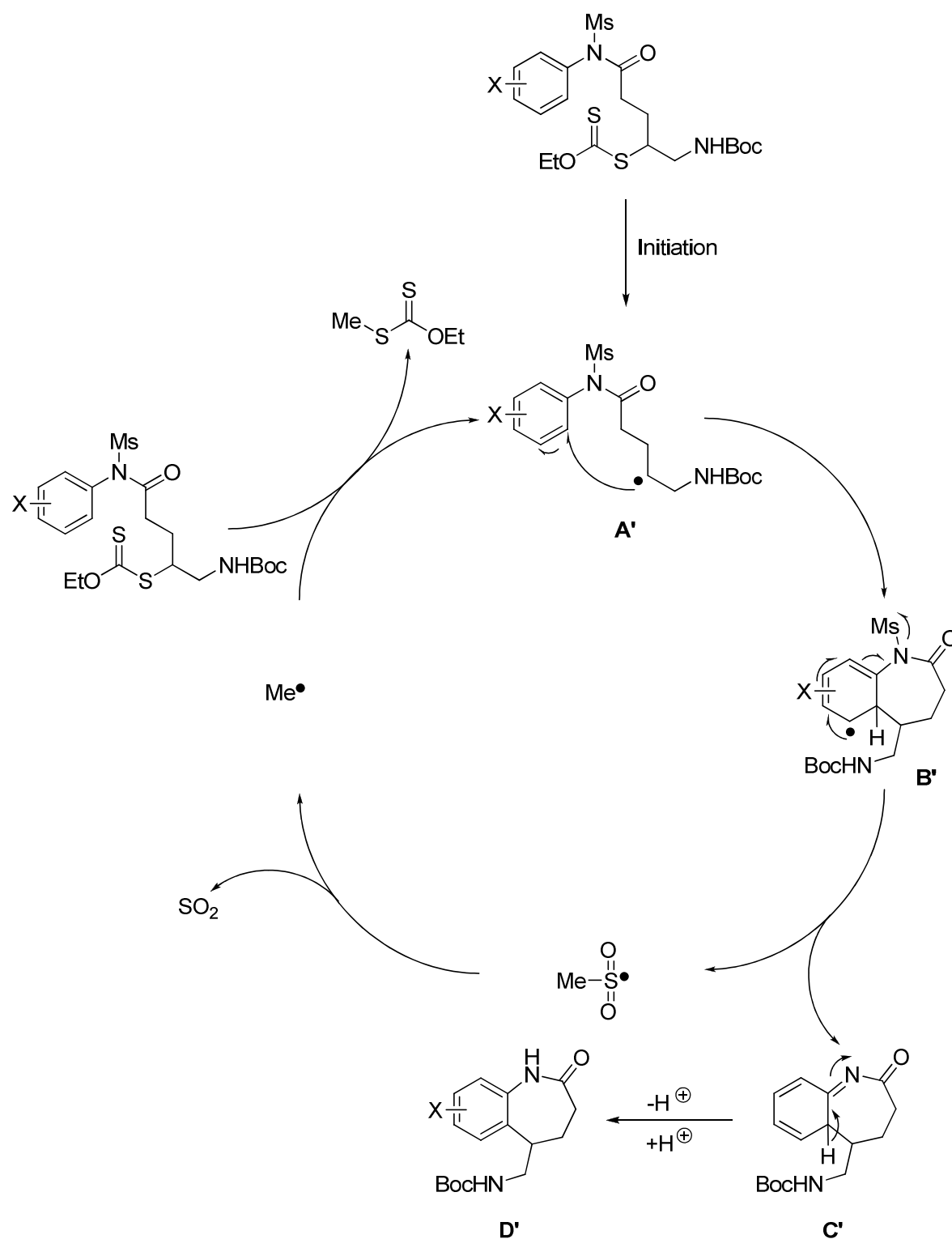
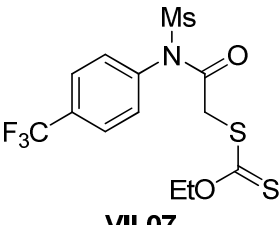
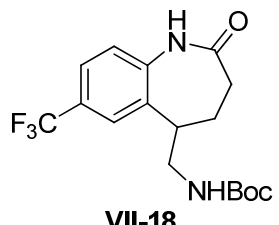
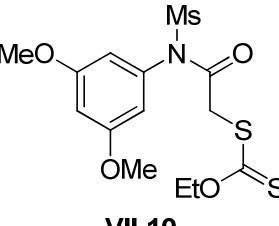
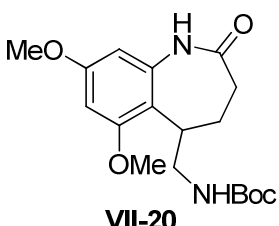
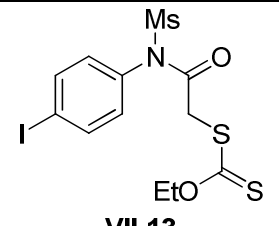
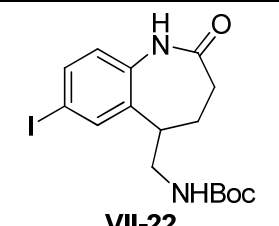
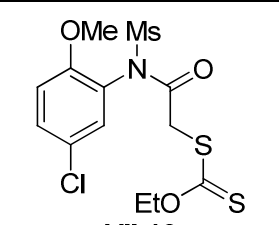
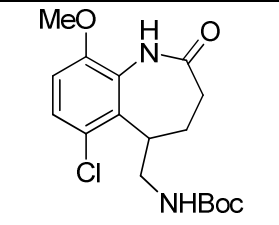


Schéma 7.34 : Mécanisme de cyclisation radicalaire et déprotection de l'amine

Les résultats d'addition et de cyclisation radicalaires sont reportés dans le tableau 7.35. Les conditions de cyclisation utilisant le peroxyde de di-*tert*-butyle comme initiateur, donnent, à nouveau, des rendements supérieurs aux conditions utilisant le peroxyde de

lauroyle. Les bicycles obtenus sont des tétrahydro-1-benzazépines, molécules potentiellement bioactives.

Xanthate	Rendement d'addition radicalaire	Produit de cyclisation radicalaire	Rendement de cyclisation radicalaire
 <p>VII-07</p>	<p>VII-17 90%</p>	 <p>VII-18</p>	<p>23%^(a) 38%^(b)</p>
 <p>VII-10</p>	<p>VII-19 73%</p>	 <p>VII-20</p>	<p>53%^(a) 78%^(b)</p>
 <p>VII-13</p>	<p>VII-21 70%</p>	 <p>VII-22</p>	<p>27%^(a) 73%^(b)</p>
 <p>VII-16</p>	<p>VII-23 78%</p>	 <p>VII-24</p>	<p>32%^(b)</p>

^(a) DLP, 20% toutes les heures (0,1M dans chlorobenzène)

^(b) DTBP, 5 équivalents au départ (0,1M dans chlorobenzène)

Tableau 7.35 : Bicycles obtenus par addition et cyclisation radicalaires

iii. Formation des pipéridin-2-ones

Afin de procéder au réarrangement des tétrahydro-1-benzazépines précédemment obtenus **E'**, en pipéridin-2-ones **G'** (schéma 7.36), l'amine a été déprotégée par une solution à 20% d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane. Une simple évaporation permet d'obtenir le trifluoroacétate **F'**. Finalement, un traitement basique (Net₃, DMAP) dans le diméthylformamide libère l'amine primaire, qui ouvre le cycle à sept chaînons en attaquant l'amide. On obtient, ainsi, les différentes pipéridin-2-ones.

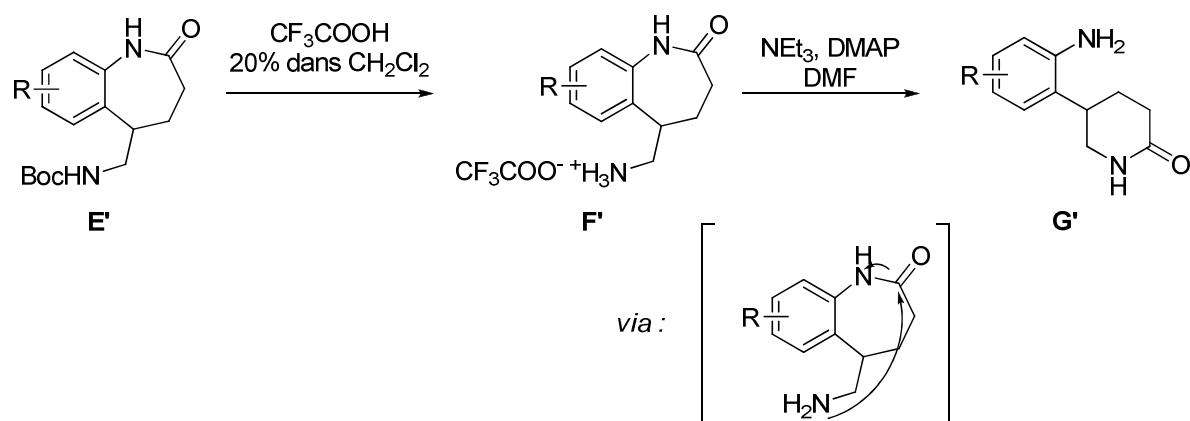


Schéma 7.36 : Formation des pipéridin-2-ones à partir des bicycles

Les résultats sont détaillés dans le tableau 7.37. Les rendements sont bons. Seul celui du dérivé 3,5-diméthoxy est décevant.

Bicyclic de départ	5-arylpipéridin-2-one formée	Rendement
<p>VII-18</p>	<p>VII-25</p>	85%
<p>VII-20</p>	<p>VII-26</p>	29%
<p>VII-22</p>	<p>VII-27</p>	78%

Schéma 7.37: Formation des pipéridin-2-ones

II.3.c. Composés ne nécessitant pas de protection

La série de réactions décrite auparavant a aussi été réalisée sur le carbazole et la diphenylamine (schéma 7.38). L'amine de départ n'ayant pas besoin de protection, la séquence réactionnelle commence directement à la chloroacétylation, suivie de la formation

du xanthate par substitution nucléophile de l'atome de chlore par le sel d'*O*-éthylxanthogénate.

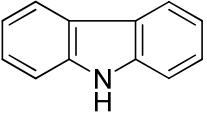
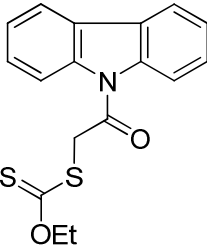
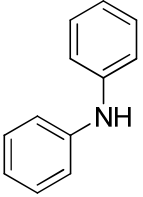
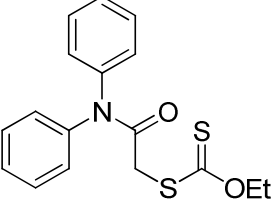
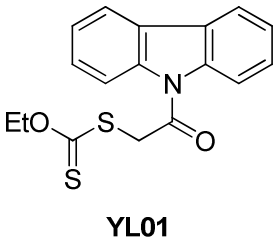
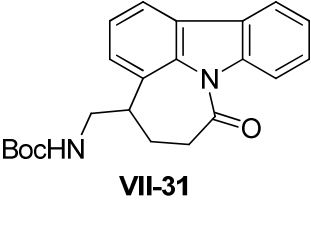
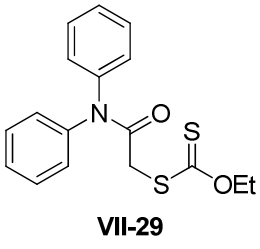
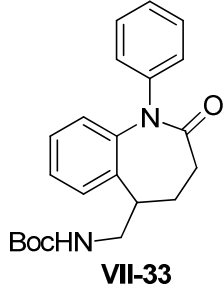
Produit de départ	Xanthate dérivé	Rendement
		YL01 88%
		VII-28 : chloré VII-29 : xanthate 90%

Schéma 7.38 : Préparation des xanthates dérivés du carbazole et de la diphenylamine

Les xanthates obtenus sont mis en réaction avec la *N*-Boc-allylamine, en ajoutant 5% de peroxyde de lauroyle toutes les 90 minutes dans le 1,2-dichloroéthane pour le dérivé du carbazole, et l'acétate d'éthyle pour le dérivé de la diphenylamine. Les rendements sont détaillés dans le tableau 7.39, ainsi que les produits et rendements obtenus après cyclisation radicalaire.

Xanthate de départ	Rendement addition radicalaire	Produit de cyclisation radicalaire	Rendement de cyclisation radicalaire
 YL01	VII-30 86%	 VII-31	50% ^(a)
 VII-29	VII-32 79%	 VII-33	14% ^(a) 25% ^(b)

^(a) DLP, 20% toutes les heures (0,1M dans chlorobenzène), ^(b) DTBP, 5 éq au départ (0,1M dans chlorobenzène)

Tableau 7.39 : Produits d'addition et de cyclisation radicalaires

La déprotection de l'amine primaire, suivie d'un traitement basique dans les mêmes conditions que précédemment a permis de préparer les pipéridin-2-ones correspondantes avec de bons rendements (tableau 7.40).

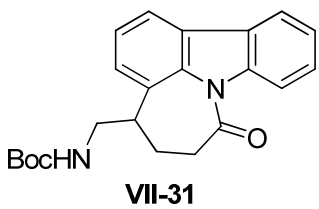
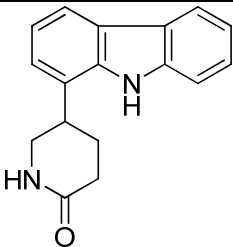
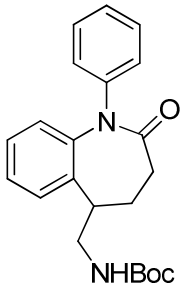
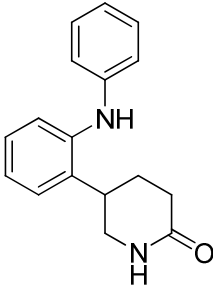
Produit de départ	Pipéridin-2-one formée	Rendement
 <p>VII-31</p>	 <p>VII-34</p>	70%
 <p>VII-33</p>	 <p>VII-35</p>	67%

Tableau 7.40 : Pipéridin-2-ones formées à partir des dérivés du carbazole et de la diphenylamine

II.4. Préparation de 5-(2-hydroxyaryl)-pipéridin-2-ones

Souhaitant préparer des 5-(2-hydroxyaryl)-pipéridin-2-ones, nous avons utilisé la même méthode que nous venions de développer en partant de phénols. La chloroacétylation du *p*-crésol, suivie du déplacement du chlore par le sel de xanthate nous a permis de préparer le précurseur radicalaire **VII-37** (schéma 7.41).

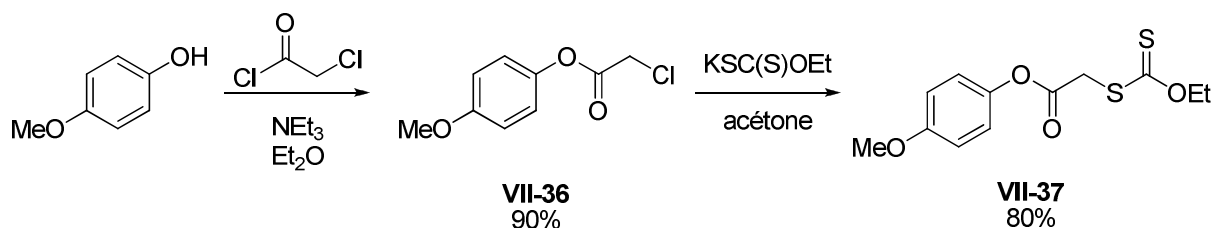
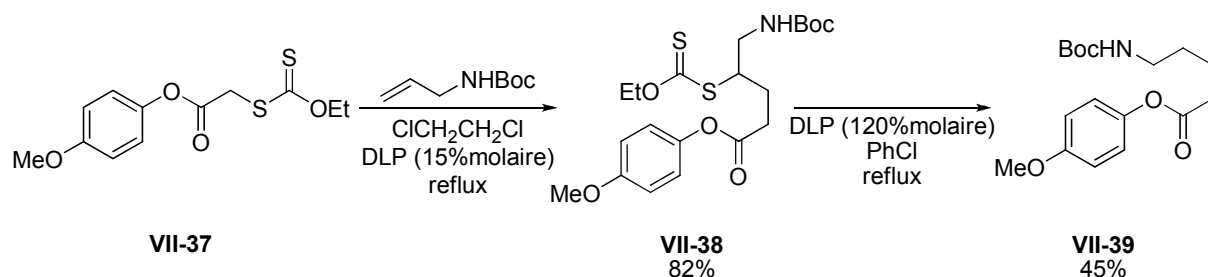


Schéma 7.41 : Préparation du xanthate dérivé du *p*-crésol

L'addition du xanthate **VII-37** sur la *N*-Boc-allylamine a permis la formation du nouveau xanthate **VII-38** avec un très bon rendement de 82%. La cyclisation radicalaire n'a malheureusement pas conduit au produit cyclisé, mais uniquement au produit réduit **VII-39**, la conformation de la molécule n'étant pas favorable à la cyclisation (schéma 7.42).


 Schéma 7.42 : Addition et réduction du xanthate **VII-37**

Une approche alternative a été mise en place (schéma 7.43), utilisant la formation des tétralones **H'** développée au laboratoire. La lactone **I'**, précurseur de la pipéridin-2-one **J'**, serait formée par oxydation de Bayer-Villiger.

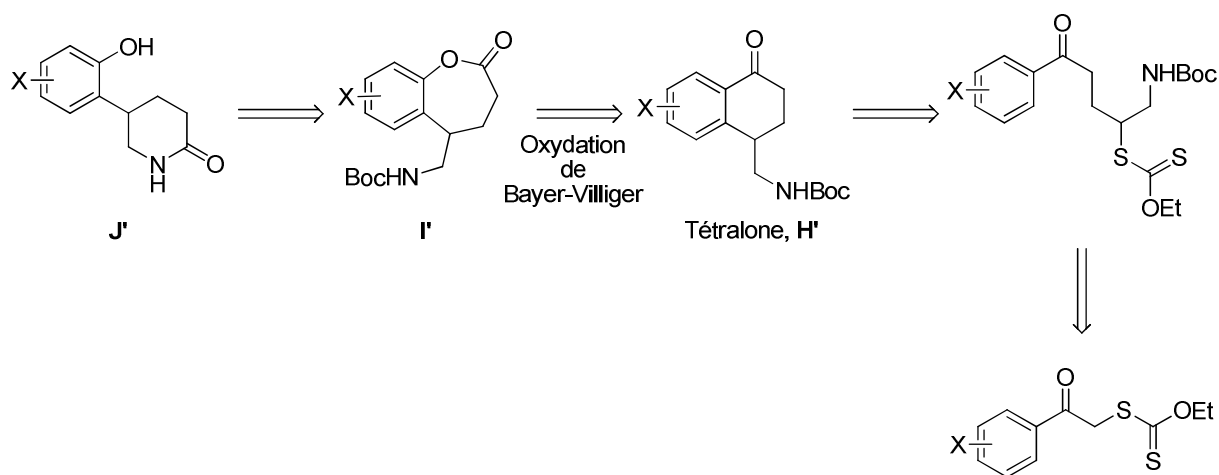


Schéma 7.43 : Approche envisagée pour la synthèse des 5-(2-hydroxyaryl)-pipéridin-2-ones

Les xanthates de départ **L'** sont préparés par déplacement d'un halogène par le sel de xanthate sur diverses acétophénone commerciales **K'** (schéma 7.44). Ils sont alors mis en réaction avec la *N*-Boc-allylamine dans des conditions radicalaires, puis la cyclisation sur l'aromatique permet de former les tétralones correspondantes **M'**. Deux remarques sont à faire à ce point. Alejandro Cordero-Vargas avait montré que l'utilisation simultanée d'acide camphresulfonique permettait d'améliorer le rendement de cyclisation, dans certains cas.^{228c} Toutefois, cela n'a pas pu être réalisé dans notre cas, le *tert*-butyloxycarbonyle étant affecté par cet acide. D'autre part, le peroxyde de di-*tert*-butyle a permis d'augmenter le rendement de cyclisation du composé **VII-40**.

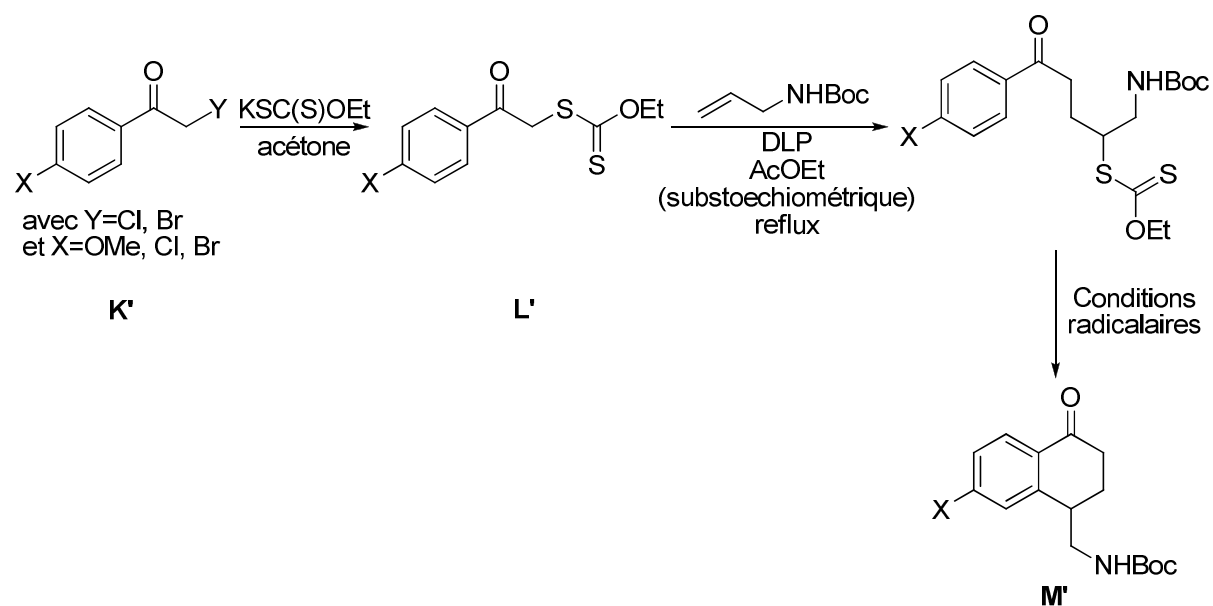


Schéma 7.44 : Préparation des tétralones

Les différents résultats sont reportés dans le tableau 7.45.

Xanthate	Rendement de préparation du xanthate	Rendement d'addition radicalaire	Produit de cyclisation radicalaire	Rendement de cyclisation radicalaire
	67%	VII-40 75%	 VII-41	26% ^(a) 43% ^(b)
	76%	VII-42 84%	 VII-43	38% ^(a)
	88%	VII-44 76%	 VII-45	32% ^(a)

^(a) DLP, 10% toutes les 15min (0,03M dans chlorobenzène)

^(b) DTBP, 5 équivalents au départ (0,1M dans chlorobenzène)

Tableau 7.45 : Tétralones préparées

La réaction de Bayer-Villiger a été mise en œuvre sur les différentes tétralones, ainsi que sur l' α -tétralone, commerciale. Trois équivalents d'acide *m*-chloroperbenzoïque sont ajoutés à une solution de tétralone dans le chloroforme (0,1M). Les résultats sont rapportés dans le tableau 7.46. Le groupement méthoxy, électrodonneur, stabilise le carbocation formé lors de l'oxydation et favorise donc la réaction, comme nous pouvons le constater. Quant à l'atome de chlore, plus électroattracteur, il ne favorise pas la réaction.

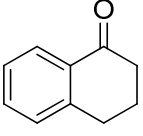
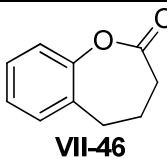
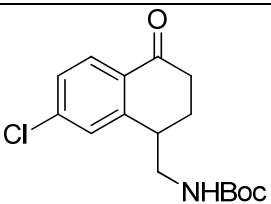
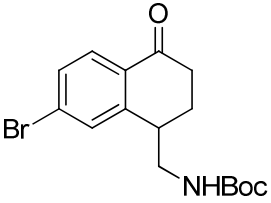
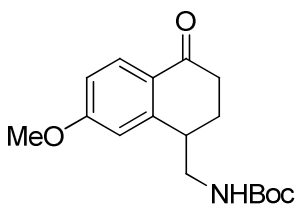
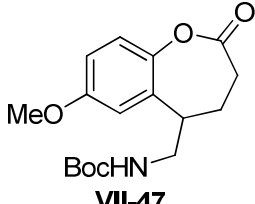
Tétralone	Lactone obtenue	Rendement
	 VII-46	99%
	Pas de réaction	-
	Dégradation	-
	 VII-47	80%

Tableau 7.46 : Réaction de Bayer-Villiger

La seule lactone obtenue a été mise en réaction pour former la pipéridinone correspondante (schéma 7.47). Un traitement acide permet de déprotéger l'amine qui, en milieu basique, attaque la fonction carbonyle de la lactone afin de former la pipéridinone **VII-49**, avec un rendement de 73%.

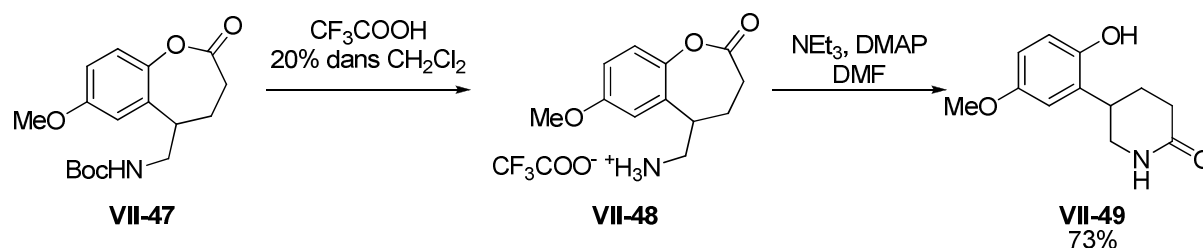
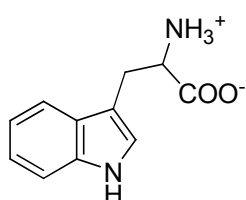


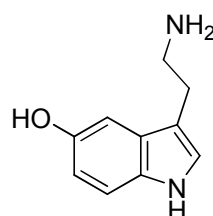
Schéma 7.47 : Formation de la pipéridin-2-one **VII-49**

II.5. Vers une préparation d'indoles substitués en position 3

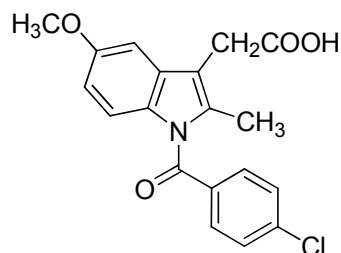
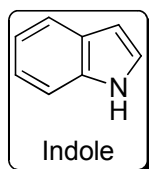
Le noyau indolique est présent dans de très nombreuses molécules bioactives (schéma 7.48), qu'elles soient naturelles (le tryptophane, acide aminé, ou la sérotonine, neurotransmetteur, par exemple) ou bien synthétiques (Indométhacine et Etodolac, deux anti-inflammatoires non-stéroïdiens, entre autres). La préparation d'indoles substitués ont fait l'objet de très nombreuses études et voies de synthèses.³²⁴



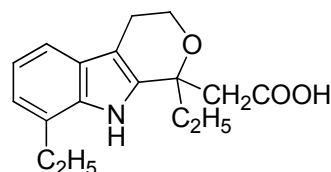
Tryptophane



Sérotonine



Indométhacine



Etodolac

Schéma 7.48 : Le noyau indolique au cœur des molécules bioactives

Nous avons essayé de mettre à profit les résultats obtenus avec les pipéridin-2-ones afin de préparer des indoles substitués en position 3.

II.5.a. Approche envisagée

L'approche que nous avons envisagée est décrite dans le schéma 7.49. L'indole substitué en position 3, **N'**, serait obtenu par formation du pyrrole, résultant de la réaction entre une amine et un aldéhyde de manière intramoléculaire. Le précurseur **O'**, possédant l'aldéhyde protégé sous forme d'acétal, proviendrait de l'ouverture par une amine d'un bicyclic **P'**. Ce dernier serait formé par cyclisation radicalaire sur l'aromatique du xanthate **Q'**,

³²⁴ Pour une revue récente : Humprey, G.R. ; Kuethe, J.T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875-2911.

produit issu de l'addition d'un xanthate **S'** sur le diéthylacétal de l'acroléine **R'**. Le xanthate de départ **S'** serait dérivé d'une aniline **T'**.

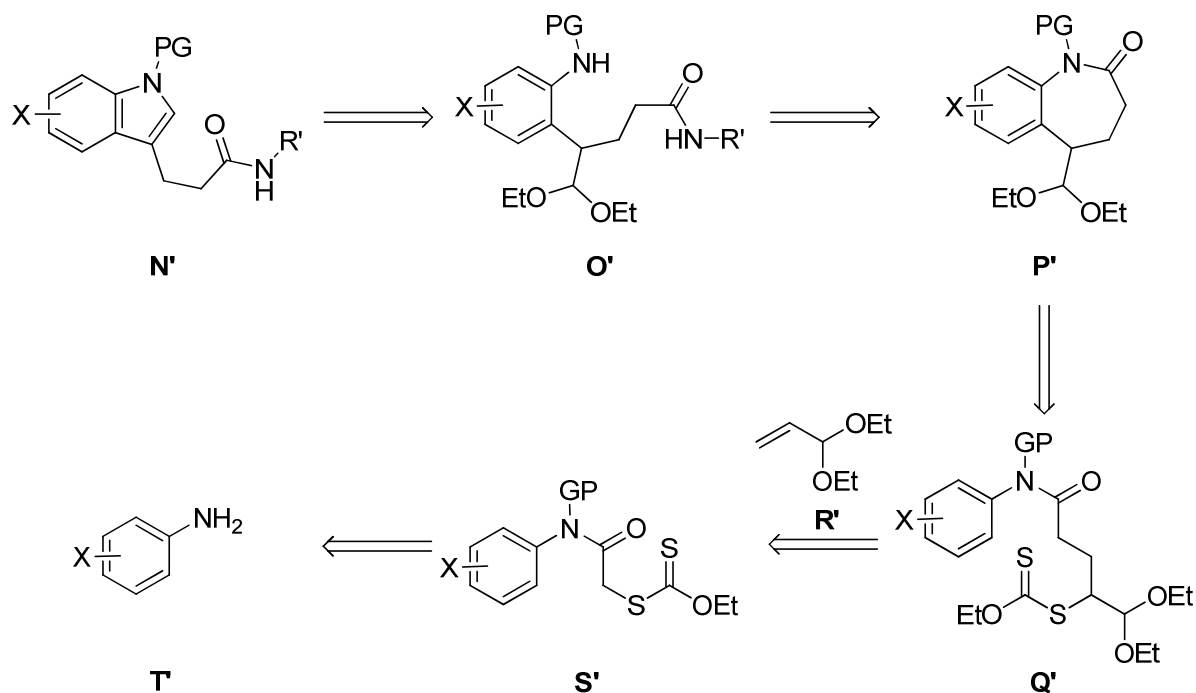


Schéma 7.49 : Approche envisagée pour la synthèse d'indoles substitués en position 3

II.5.b. Préparation du bicyclic

L'addition du xanthate dérivé du carbazole sur le diéthylacétal de l'acroléine a permis d'obtenir le produit d'addition avec un bon rendement de 66% (schéma 7.50). La cyclisation radicalaire, en utilisant le peroxyde de lauroyle comme initiateur et oxydant, a conduit à la formation du tétracyclic **VII-51** avec un rendement correct de 41%.

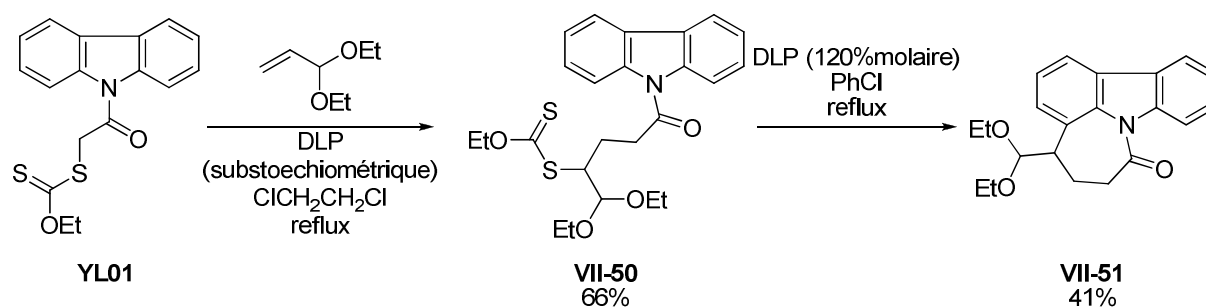


Schéma 7.50 : Addition et cyclisation du xanthate **YL01**

En revanche, tous les essais réalisés sur les dérivés d'aniline se sont malheureusement montrés très décevants avec des rendements de cyclisation très faibles (entre 0 et 15%). L'utilisation de peroxyde de di-*tert*-butyle n'a pas permis, dans ce cas, d'améliorer les rendements. Des essais d'optimisation sont en cours.

II.5.c. Synthèse d'un dérivé d'indole

L'ouverture de l'amide de **VII-51** par l'allylamine permet de préparer le précurseur de l'indole **VII-52** (schéma 7.51). La déprotection de l'acétal par de l'acide chlorhydrique entraîne la cyclisation et, ainsi, la formation de l'indole **VII-53**. Le rendement de 81% sur les deux étapes est très bon. Cet essai préliminaire valide notre approche.

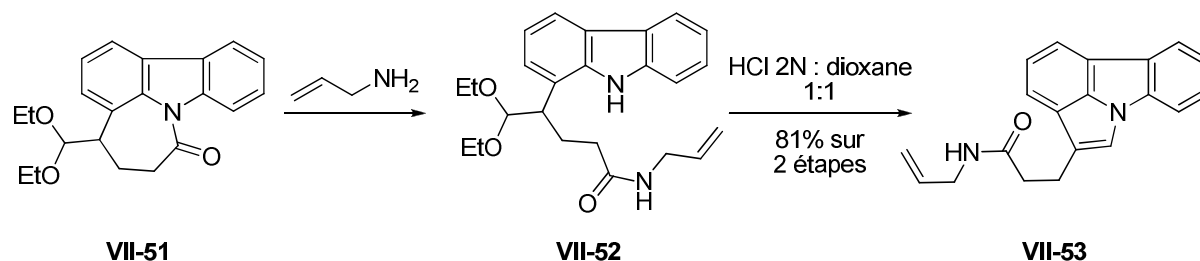


Schéma 7.51 : Préparation de l'indole **VII-53**

III. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons mis à profit le savoir du laboratoire afin d'accéder par une voie originale à la synthèse de pipéridin-2-ones. Il pourrait être intéressant de faire la première addition sur des allylamines substituées (schéma 7.52) et enrichir ainsi le noyau des pipéridin-2-ones obtenues.



Schéma 7.52 : Allylamines substituées

L'utilisation de précurseurs comportant deux méthoxy en para l'un par rapport à l'autre, permettrait la formation de dérivés de quinones par oxydation ultérieure (schéma 7.53). Ce motif est présent dans des molécules naturelles, telles que la vitamine K1, et est impliqué dans des processus radicalaires au cours de la photosynthèse. C'est aussi un synthon intéressant en chimie médicinale.

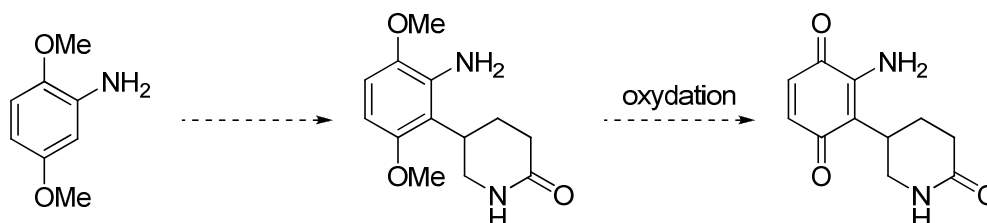


Schéma 7.53 : Synthèse de dérivés de quinones

La procédure pour préparer les indoles substitués est très prometteuse mais nécessite encore un travail d'optimisation sur l'étape de cyclisation radicalaire. La protection de

l'aldéhyde pourrait être en cause. En effet, les deux groupements éthoxy pourraient gêner d'une manière stérique cette étape. Une solution pourrait être l'utilisation de l'acroléine protégée sous forme de dioxolane (schéma 7.54).

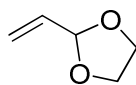


Schéma 7.54 : Acroléine protégée par un dioxolane

Conclusion générale

La chimie radicalaire des xanthates, développée au laboratoire depuis une vingtaine d'années, s'est montré un outil très puissant pour réaliser la formation de liaisons carbone-carbone. Un des reproches qui peut lui être fait est, qu'à la fin du processus radicalaire, la fonction xanthate est transférée sur le produit d'arrivée.

Comme nous l'avons vu au chapitre II, des méthodes existent pour tirer avantage de la présence de ce groupe, telle que son hydrolyse pour former des dihydrothiophènes. Les travaux décrits au cours de ces chapitres vont dans le sens de la valorisation de ce groupe et nous avons cherché à montrer qu'au lieu d'être un inconvénient, la présence de cette fonction était un véritable avantage. C'est ainsi que trois méthodes d'allylations, basées sur des β -éliminations radicalaires, ont été développées, ainsi qu'une voie de préparation de 5-arylpipéridin-2-ones.

Dans un premier temps, les allyles sulfones se sont avérés être un outil beaucoup plus puissant que les agents d'allylations plus classiques, tels que les allylstannanes, très largement employés. Les allyles sulfones peuvent être substituées en position 1 sans réarrangement de l'agent d'allylation, contrairement à leurs équivalents stannylés. Ceci a été possible grâce au remplacement de l'éthyle porté par la sulfone, par un isopropyle. Des arrangements « skipped », diènes ou énynes, ont ainsi pu être facilement introduits.

Le système triéthylborane/oxygène a permis d'initier l'addition de radicaux sur des époxydes vinyliques dans des conditions très douces. Toute une gamme d'alcools allyliques a ainsi pu être préparée. La méthode donne aussi des résultats intéressants sur les aziridines vinyliques et les époxydes acétyléniques, conduisant à des allylamines et à des alcools alléniques.

Un équivalent synthétique de la réaction de Wittig, reposant sur les éthers de fluoropyridine, a montré toute sa puissance. La fonction carbonyle d'un aldéhyde ou d'une cétone, transformée en alcool allylique, puis la substitution de la 2,6-difluoropyridine par l'alcoolate, permet de préparer l'accepteur radicalaire. L'addition de différents xanthates permet de faire la réaction d'allylation et, au final, transformer le carbonyle en oléfine. Au cours de cette étude, nous avons montré que les conditions opératoires de formation de l'éther permettaient d'isomériser les doubles liaisons en position benzylique. Le réarrangement d'Eschenmoser-Claisen des dérivés d'alcools tertiaires a aussi été mis en avant. Il a lieu dans des conditions douces et d'une manière sélective sur le carbone adjacent et non sur l'azote.

Enfin, nous avons mis à profit les additions radicalaires sur les aromatiques afin de préparer des tétrahydro-1-benzazépines, réarrangées par la suite en 5-arylpipéridin-2-ones.

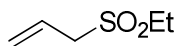
Ces composés sont intéressants non seulement par eux-mêmes, mais aussi parce qu'ils sont des précurseurs de pipéridines, motif largement présent dans les molécules bioactives.

Ces outils complètent, d'une manière élégante, l'arsenal du chimiste organicien, et, espérons-le, participeront à une plus large utilisation de la chimie radicalaire dans le milieu industriel.

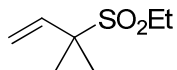
Partie expérimentale

Récapitulatif des molécules citées dans la partie expérimentale

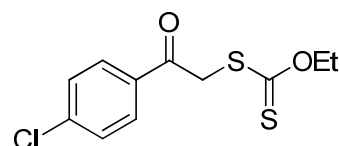
Chapitre IV : Allylations radicalaires basées sur des allyles sulfones substitués



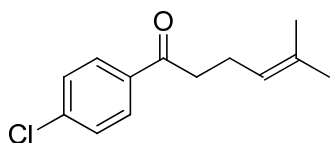
IV-01
p. 224



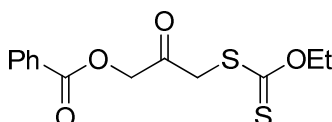
IV-02
p. 225



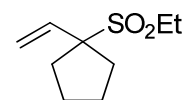
IV-03
p. 225



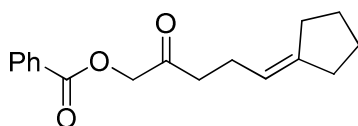
IV-04
p. 227



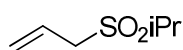
IV-05
p. 228



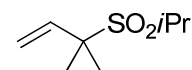
IV-06
p. 228



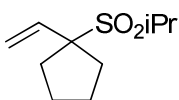
IV-07
p. 229



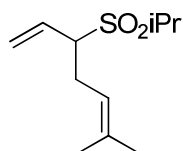
IV-08
p. 230



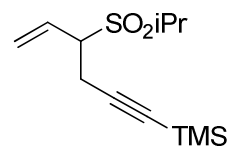
IV-09
p. 231



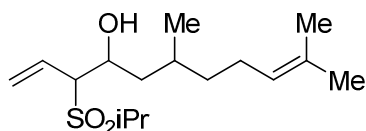
IV-10
p. 231



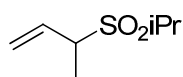
IV-11
p. 232



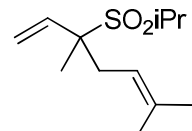
IV-12
p. 233



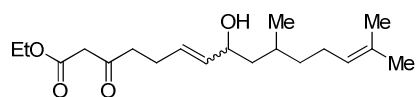
IV-13
p. 233



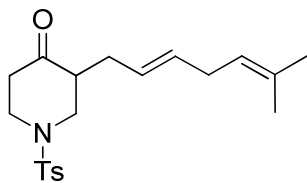
IV-14
p. 235



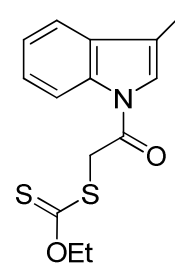
IV-15
p. 235



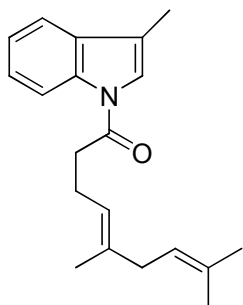
IV-16
p. 236



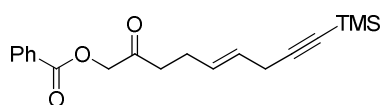
IV-17
p. 237



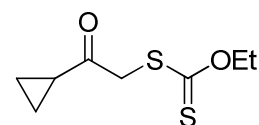
IV-18
p. 238



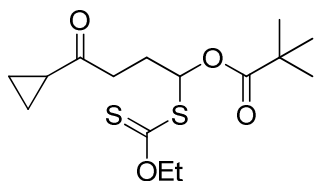
IV-19
p. 239



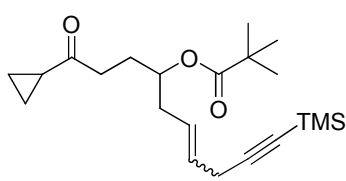
IV-20
p. 240



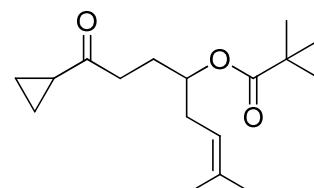
IV-21
p. 241



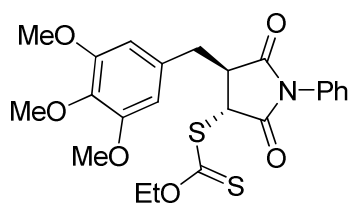
IV-22
p. 242



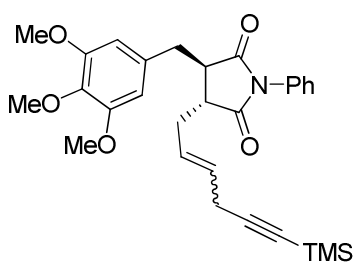
IV-23
p. 242



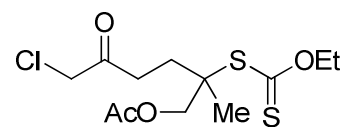
IV-24
p. 243



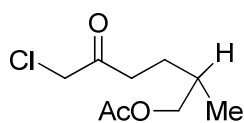
IV-25
p. 244



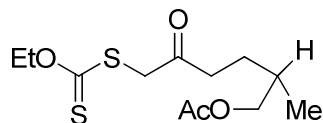
IV-26
p. 245



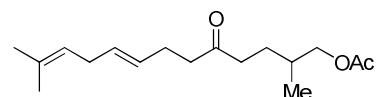
IV-27
p. 246



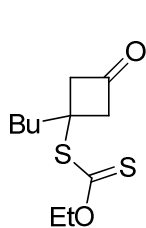
IV-28
p. 247



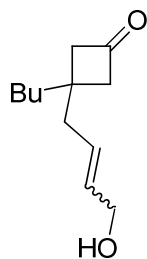
IV-29
p. 247



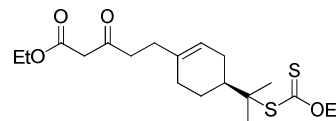
IV-30
p. 248

Chapitre V : Additions radicalaires sur des époxydes vinyliques

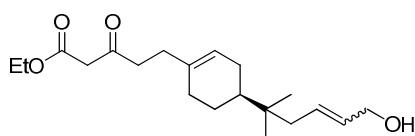
V-01
p. 250



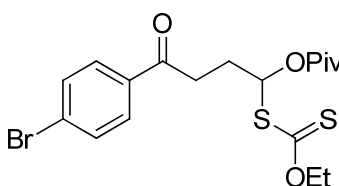
V-02
p. 251



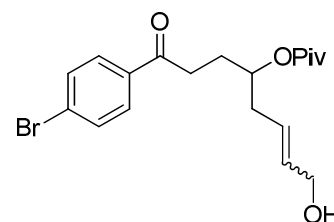
V-03
p. 252



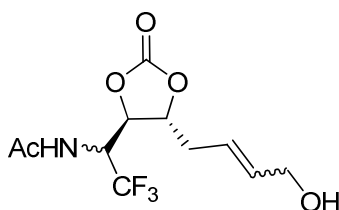
V-04
p. 252



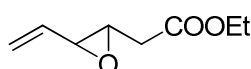
V-05
p. 253



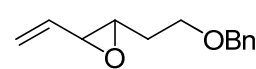
V-06
p. 254



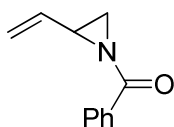
V-07
p. 255



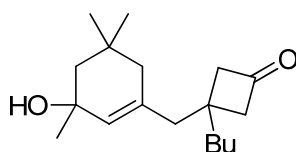
V-08
p. 256



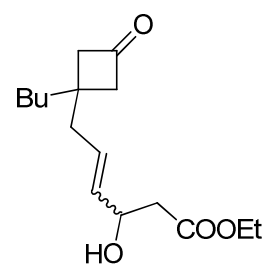
V-09
p. 257



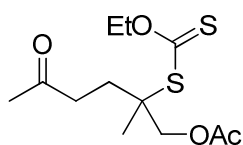
V-10
p. 257



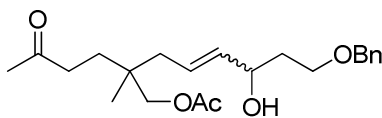
V-11
p. 258



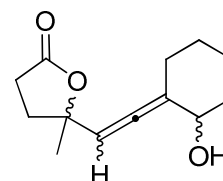
V-12
p. 259



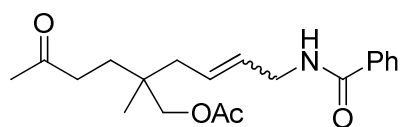
V-13
p. 260



V-14
p. 261

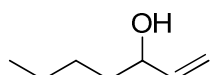


V-15
p. 262

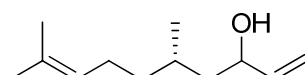


V-16
p. 262

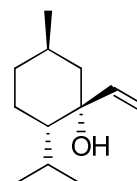
Chapitre VI : Les alcools allyliques comme agents allylants radicalaires



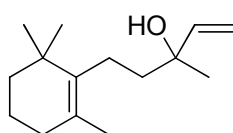
VI-01
p. 264



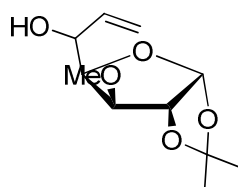
VI-02
p. 265



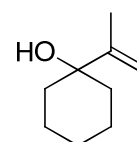
VI-03
p. 265



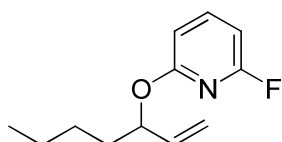
VI-04
p. 266



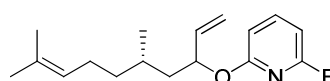
VI-05
p. 267



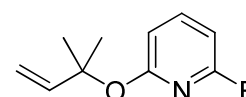
VI-06
p. 268



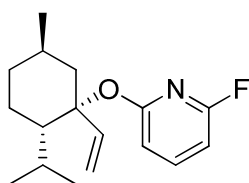
VI-07
p. 269



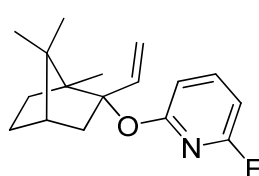
VI-08
p. 269



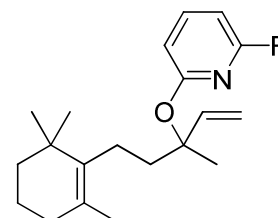
VI-09
p. 270



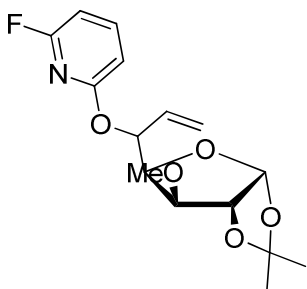
VI-10
p. 271



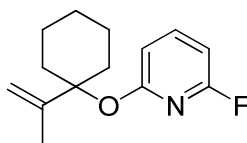
VI-11
p. 272



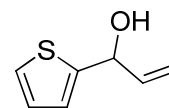
VI-12
p. 273



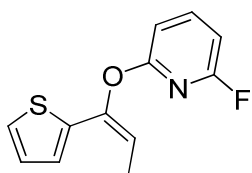
VI-13
p. 274



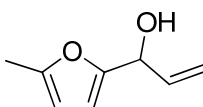
VI-14
p. 275



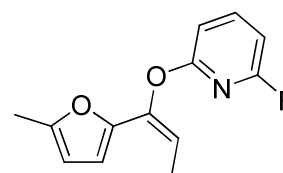
VI-15
p. 276



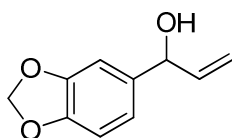
VI-16
p. 276



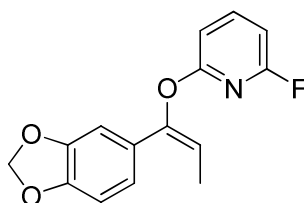
VI-17
p. 277



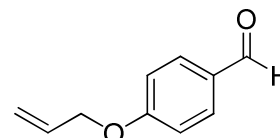
VI-18
p. 278



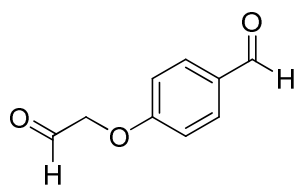
VI-19
p. 279



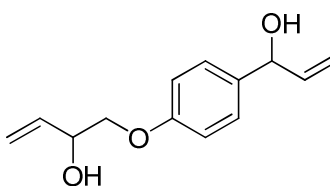
VI-20
p. 279



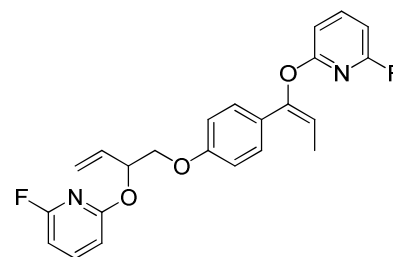
VI-21
p. 280



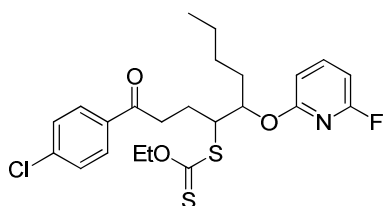
VI-22
p. 281



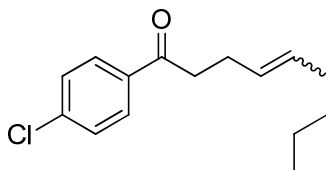
VI-23
p. 282



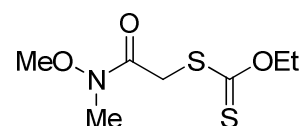
VI-24
p. 283



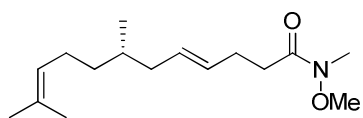
VI-25
p. 284



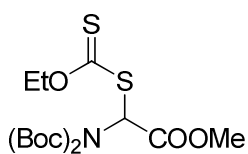
VI-26
p. 285



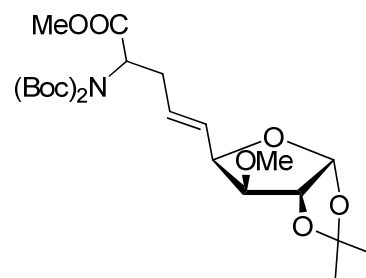
VI-27
p. 286



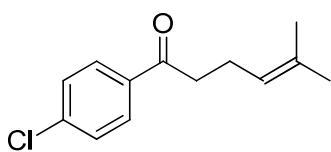
VI-28
p. 287



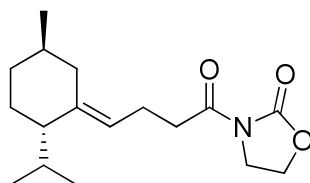
VI-29
p. 289



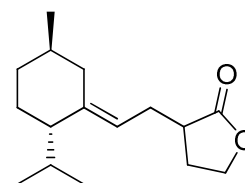
VI-30
p. 290



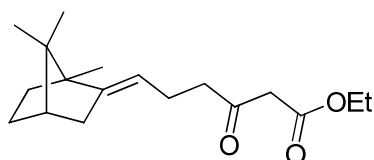
VI-31
p. 291



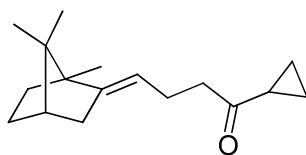
VI-32
p. 292



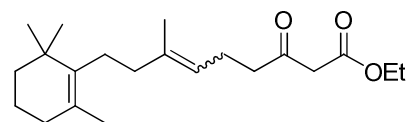
VI-33
p. 292



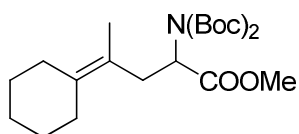
VI-34
p. 293



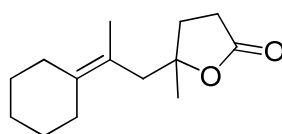
VI-35
p. 294



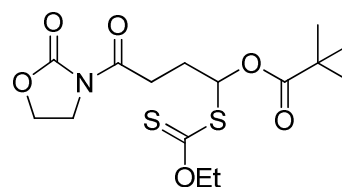
VI-36
p. 295



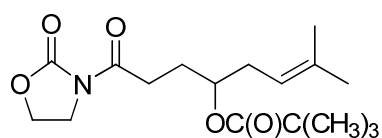
VI-37
p. 296



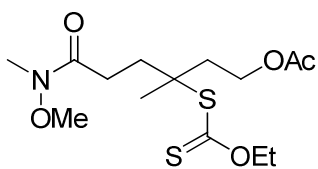
VI-38
p. 297



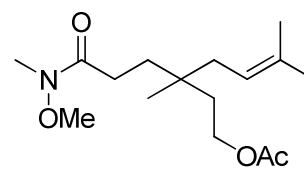
VI-39
p. 297



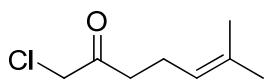
VI-40
p. 298



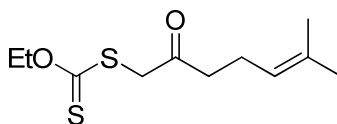
VI-41
p. 299



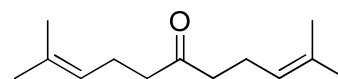
VI-42
p. 300



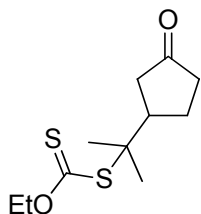
VI-43
p. 300



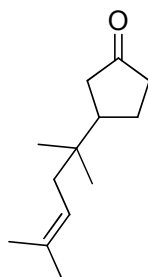
VI-44
p. 301



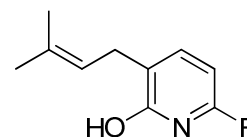
VI-45
p. 302



VI-46
p. 303

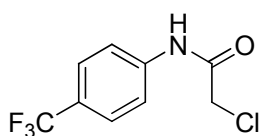


VI-47
p. 303

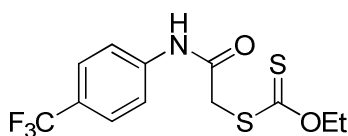


VI-48
p. 304

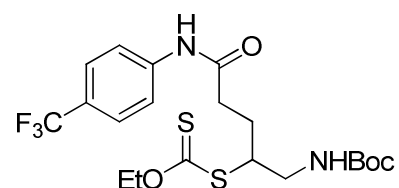
Chapitre VII : Synthèse de 5-arylpipéridin-2-ones par voie radicalaire



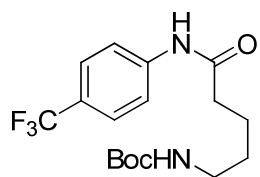
VII-01
p. 307



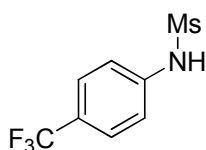
VII-02
p. 308



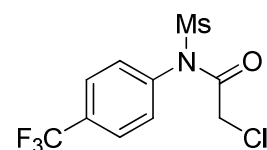
VII-03
p. 309



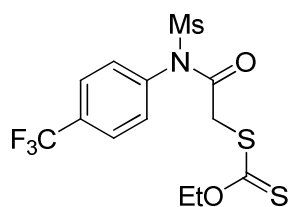
VII-04
p. 309



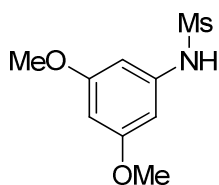
VII-05
p. 310



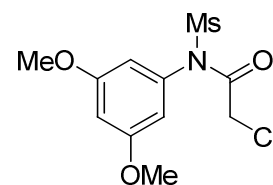
VII-06
p. 311



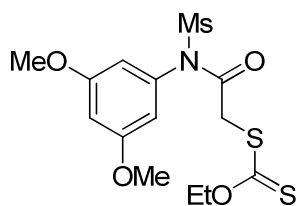
VII-07
p. 311



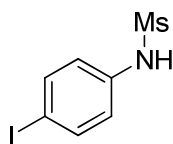
VII-08
p. 312



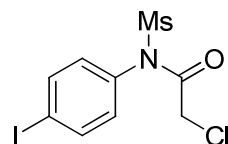
VII-09
p. 313



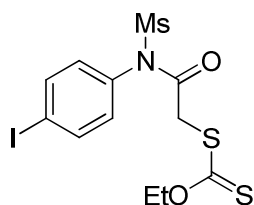
VII-10
p. 313



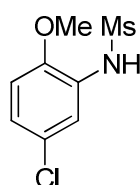
VII-11
p. 314



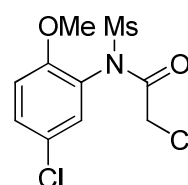
VII-12
p. 315



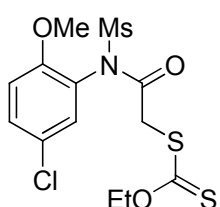
VII-13
p. 315



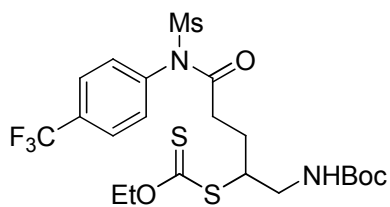
VII-14
p. 316



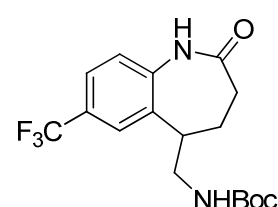
VII-15
p. 317



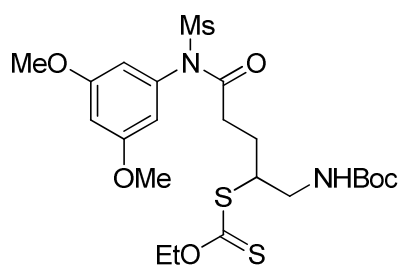
VII-16
p. 317



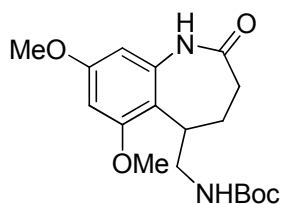
VII-17
p. 318



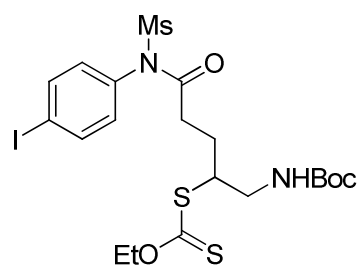
VII-18
p. 319



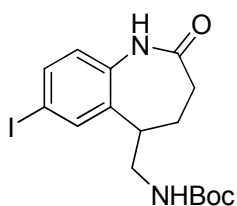
VII-19
p. 320



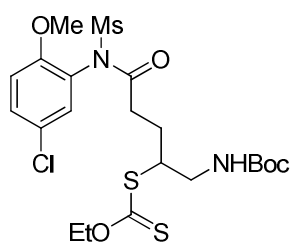
VII-20
p. 321



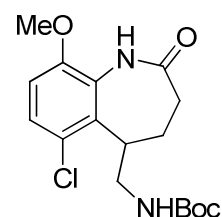
VII-21
p. 322



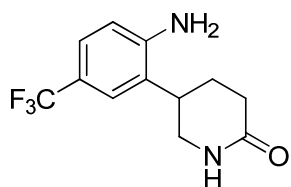
VII-22
p. 323



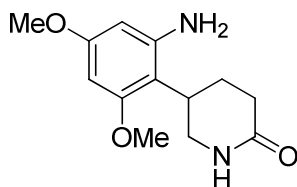
VII-23
p. 324



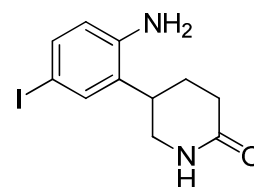
VII-24
p. 325



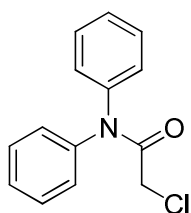
VII-25
p. 325



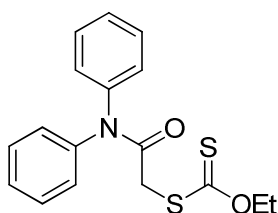
VII-26
p. 326



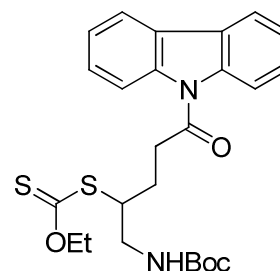
VII-27
p. 327



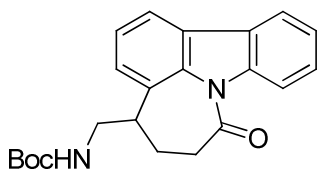
VII-28
p. 328



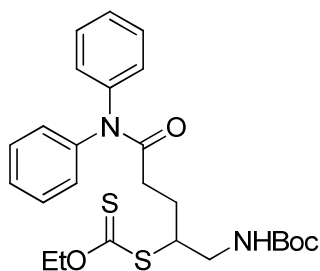
VII-29
p. 328



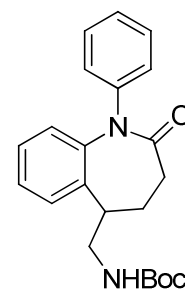
VII-30
p. 329



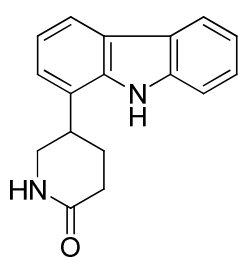
VII-31
p. 330



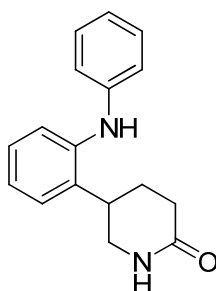
VII-32
p. 331



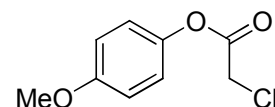
VII-33
p. 332



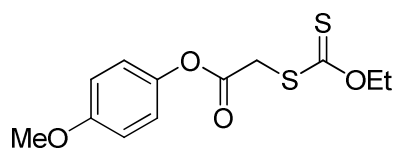
VII-34
p. 332



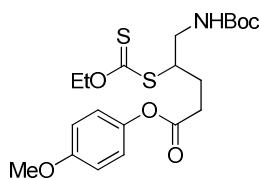
VII-35
p. 333



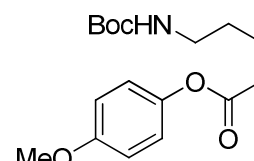
VII-36
p. 334



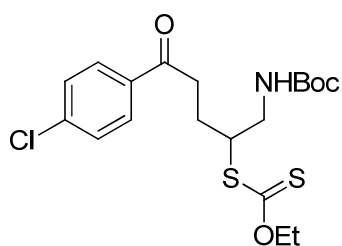
VII-37
p. 335



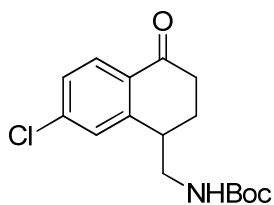
VII-38
p. 336



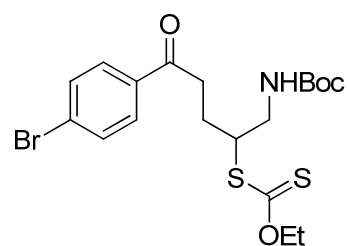
VII-39
p. 336



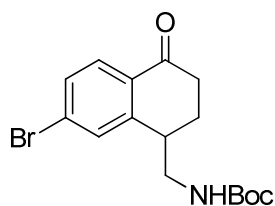
VII-40
p. 337



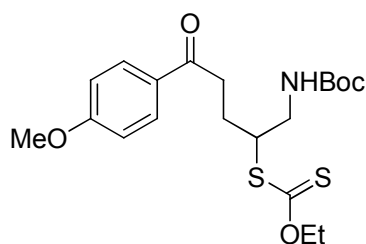
VII-41
p. 338



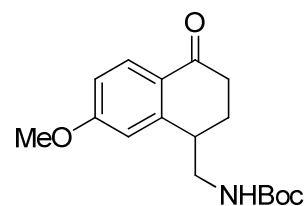
VII-42
p. 339



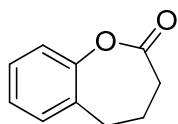
VII-43
p. 339



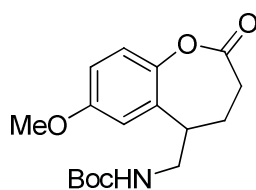
VII-44
p. 340



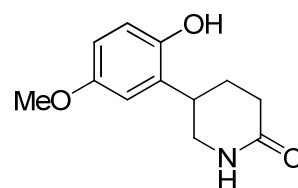
VII-45
p. 341



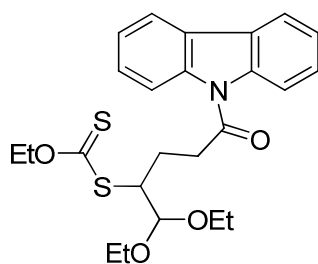
VII-46
p. 342



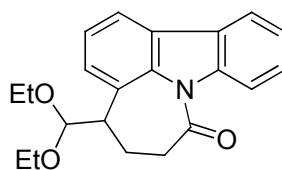
VII-47
p. 342



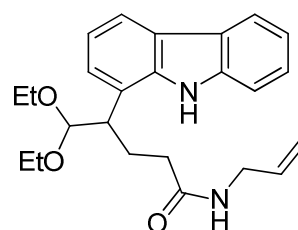
VII-49
p. 343



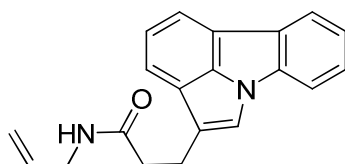
VII-50
p. 344



VII-51
p. 345



VII-52
p. 346



VII-53
p. 347

GENERAL

Physical Data and Spectroscopic Measurements

¹H NMR spectra were recorded on a BRUKER AM 400 (400 MHz) or on a BRUKER Avance 400 (400 MHz) instruments. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm) referenced to residual chloroform (7.27 ppm). Data are reported as follows: δ , chemical shift; multiplicity (recorded as br, broad; s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; quint, quintuplet; sept, septuplet and m, multiplet), coupling constants (J in Hertz, Hz), integration and assignment (aromatic, ar).

¹³C NMR spectra were recorded on the same instruments at 100.6 MHz. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm), reported from the central peak of deuteriochloroform (77.00 ppm). Assignments were obtained using J -mod experiments, and when necessary, COSY and HSQC experiments.

Infrared spectra (IR) were obtained on a petroleum ether RIKIN-ELMER FT 1600 instrument and are reported in terms of frequency of absorption (ν , cm^{-1}) using CaF_2 cells (solution of the product in CCl_4 or nujol).

Mass spectra (MS) were obtained on a HEWLETT-PACKARD HP 5989B spectrometer *via* either direct injection or GC/MS coupling with a HEWLETT-PACKARD HP 5890 chromatograph. Ionization was obtained either by electron impact (EI) or chemical ionisation with ammonia (CI, NH_3). Mass spectrum data are reported as m/z .

High Resolution Mass Spectra (HRMS) were performed on a JEOL JMS-Gcmate II, GC/MS system spectrometer.

Chromatography

Flash chromatography was performed using silica gel 60, 40-63 mesh.

Thin Layer Chromatography (TLC) was performed on precoated plates of silica gel 60F 254. Visualisation was performed with a UV light then 7-10% ethanolic phosphomolybdic acid solution, anisaldehyde solution, ceric ammonium molybdate solution or vanillin / sulphuric acid followed by heating as developing agents.

- ◆ Anisaldehyde solution was prepared in 95% ethanol (950 mL) with p-anisaldehyde (26 mL), acetic acid (10.5 mL), concentrated sulphuric acid (35.5 mL) and stored at 4°C.
- ◆ Ceric ammonium molybdate was prepared in water (900 mL) with $\text{Ce}(\text{SO}_4)_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (4.0 g), MoNH_4 (100 g) and concentrated sulfuric acid (100 mL).
- ◆ Vanillin solution was prepared in 95% ethanol (960 mL) with vanillin (15.2 g), concentrated sulfuric acid (12 mL) and stored at 4°C.
- ◆ KMnO_4 solution was prepared in water (300 mL) with KMnO_4 (3.0 g), K_2CO_3 (20 g) and acetic acid (0.25 mL).
- ◆ Phosphomolybdic acid solution was prepared using phosphomolybdic acid hydrate (50 g) in absolute ethanol (1 L).

Purification of solvent and reagents

- ◆ Tetrahydrofuran (THF) and diethyl ether (Et_2O) were distilled over sodium-benzophenone.
- ◆ Dichloromethane (DCM) and dimethylformamide (DMF) were distilled over calcium hydride.
- ◆ Dimethylsulfoxide (DMSO) was taken from a brand new bottle and kept on pre-activated 4 Å molecular sieves for 4 days prior to use.
- ◆ Amines (triethylamine, pyridine, diisopropylamine, diisopropylethylamine, 2,6-lutidine and TMEDA) were distilled over potassium hydroxide.
- ◆ Toluene was kept on pre-activated 4 Å molecular sieves.

Other reagents were used as provided by chemical companies, unless otherwise stated.

General procedures

All air and/or water sensitive reactions were carried out under an argon atmosphere with dry, freshly distilled solvents using standard syringe-cannula/septa techniques. All corresponding glassware was carefully dried under vacuum with a flameless heat gun.

Ether refers as diethyl ether.

Yields refer to chromatographically and spectroscopically homogeneous materials, unless otherwise stated.

Recrystallization of potassium *O*-ethylxanthogenate

Before using, potassium *O*-ethylxanthogenate (150g) was recrystallized in ethanol (800mL). After hot filtration, the solution was slowly cooled to room temperature, then to 0°C. The salt was filtered, washed twice with cold ethanol and dried under reduced pressure to afford pale yellow needles (120g, 80%).

Titration of organometallic bases³²⁵

To a solution of 2,6-di-*tert*-butyl-4-cresol (200 mg, 0.91 mmol) and a catalytic pinch of fluorene in THF (5 mL) at 0°C was added the solution to be titrated with a syringe. The addition was stopped after the colourless mixture turned to orange.

Nomenclature

IUPAC nomenclature was used for all compounds (determined by Autonom Beilstein).

Compounds that are not fully characterized have already been described in the literature.

³²⁵ Brown, C. A. *Synthesis* **1974**, 427-428.

Chapitre IV : Allylations radicalaires basées sur des allyles sulfones substitués

3-Ethanesulfonyl-propene

IV-01

	$C_5H_{10}O_2S$ $M = 134.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	--

At 0°C, ethanethiol (36.3mL, 490mmol, 1.00eq) was slowly added to a 6N aqueous solution of sodium hydroxide (21.6g of NaOH in 90.0mL of water). Then, allylbromide (44.6mL, 515mmol, 1.05eq) was added dropwise at 0°C. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The orange oil was separated from the aqueous phase and added to a 8.10^{-5} emulsion of tungstic acid in water (160mL). At 60°C, hydrogen peroxide (35%wt in water, 47.5mL, 539mmol, 1.10eq) was added dropwise so as to maintain the temperature between 60 and 65°C. An ice bath was eventually used to control the temperature. When a test using starch iodide paper was negative, the temperature was increased to 75°C and hydrogen peroxide (35%wt in water, 37.5mL, 404mmol, 0.83eq) was slowly added. Once more, the use of an ice-water bath was sometimes necessary to control the reaction temperature. Heating was continued till a starch iodide paper test was negative. Hydrogen peroxide (35%wt in water, 11.5mL, 135mmol, 0.27eq) was then slowly added and heating was continued for an extra hour. The reaction mixture was cooled to room temperature, then to 0°C and sodium sulfite (30g) was added to quench excess hydrogen peroxide. The solution was extracted four times with chloroform (160mL). The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and the solvent removed under reduced pressure. The oil was distilled under reduced pressure (75-78°C under 8mbar) to afford allyle ethylsulfone as a colourless oil (52.7g, 80%).

¹H NMR (δ , ppm) 5.93 (tdd, $J=7.4, 10.2, 17.5\text{Hz}$, 1H, $CH=CH_2$), 5.50 (ddd, $J=0.9, 1.8, 10.1\text{Hz}$, 1H, $CH=CH_2$), 5.42 (ddd, $J=1.2, 2.4\text{Hz}, 17.0\text{Hz}$, 1H, $CH=CH_2$), 3.71 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H, $CH_2=CH-CH_2$), 2.99 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H, CH_2CH_3), 1.37 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H, CH_2CH_3).

¹³C NMR (δ , ppm) 125.1 ($CH=CH_2$), 124.5 ($CH=CH_2$), 56.8 (CH_2), 45.7 (CH_2), 6.5 (CH_3).
($CDCl_3$, 100 MHz)

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2986, 2941, 2884, 1457, 1418, 1321, 1239, 1134, 878.

MS (DI, CI, NH_3) 152 ($M+NH_4^+$).

3-Ethanesulfonyl-3-methyl-but-1-ene

IV-02

	$C_7H_{14}O_2S$ $M = 162.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	--

At -41°C (MeCN + CO_2 (s)), *n*-butyllithium (1.6M in hexane, 27.5mL 22mmol, 2eq) was added to a solution of **IV-01** (2.95 g, 22mmol, 1eq) in dry THF (20mL). The mixture was stirred at this temperature for 20min. Methyl iodide (4.1mL, 66mmol, 3eq) was then added and stirring was continued for one hour. Water was then added and the solution was extracted with diethyl ether. The organic phase was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 75:25 to 65:35) afforded **IV-02** as a colourless oil (1.1g, 35%).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 6.05 (dd, $J=10.4, 17.7\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.36 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.33 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.90 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H, CH_2CH_3), 1.46 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H, CH_2CH_3).

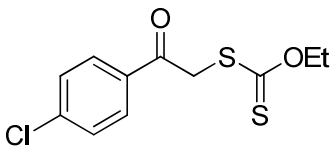
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 137.3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 118.5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 63.6 (C), 40.5 (CH_2), 20.2 (2 CH_3), 5.2 (CH_3).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl₃) 2986, 2942, 2880, 1462, 1413, 1306, 1232, 1160, 1112, 872.

MS (DI, Cl, NH₃) 180 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Dithiocarbonic acid *S*-[2-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl] ester *O*-ethyl ester

IV-03

	$C_{11}H_{11}ClO_2S_2$ $M = 274.8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	---

To a stirred solution of 2,4'-dichloroacetophenone (6.0g, 31.7mmol, 1.0eq) in acetone (120mL), was added potassium *O*-ethylxanthogenate (5.6g, 35.0mmol, 1.1eq) portionwise. The resulting mixture was stirred at room temperature for one hour. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was diluted with diethyl ether and washed once with water, once with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. Recrystallization using diethyl ether/petroleum ether afforded the xanthate as a white solid (7.9g, 91%).

¹H NMR (δ, ppm) 8.02 (d, *J*=8.7Hz, 2H, 2 CH=C-CO Ar), 7.53 (d, *J*=8.7Hz, 2H, 2 CH=C-Cl Ar), 4.69 (q, *J*=7.1Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.68 (s, 2H, C(O)CH₂), 1.45 (t, *J*=7.1Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (δ, ppm) 213.2 (C=S), 191.4 (C=O), 140.4 (C-CO Ar), 130.2 (C-Cl Ar), 129.9 (2 CH-C-CO Ar), 129.2 (2 CH-C-Cl Ar), 71.0 (CH₂ Et), 43.5 (CH₂), 13.8 (CH₃).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2986, 2941, 2884, 1679, 1528, 1239, 1038.

MS (DI, CI, NH₃) 275, 277 (M+H⁺).

General procedure for the olefination reaction using allyle ethylsulfones

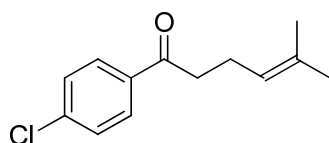
General procedure A: A solution of xanthate (n mmol, 1eq) and the desired olefin (2n mmol, 2eq) in 1,2-dichloroethane (n mL) was refluxed for 20 min under nitrogen. Lauroyl peroxide (DLP) (5% mol) was then added to the refluxing solution, followed by additional portions (5% mol) every 90min until starting xanthate was completely consumed. The mixture was then cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography (silica gel).

General procedure B: A solution of xanthate (n mmol, 1eq) and the desired olefin (2n mmol, 2eq) in n mL of chlorobenzene was refluxed for 20 min under nitrogen. Lauroyl peroxide (DLP) (20% mol) was then added to the refluxing solution, followed by additional portions (10 or 20% mol) every hour until starting xanthate was completely consumed. The mixture was then cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography (silica gel).

General procedure C: A solution of xanthate (n mmol, 1eq) and the desired olefin (2n mmol, 2eq) in 1,2-dichloroethane (n mL) was refluxed for 20 min under nitrogen. Lauroyl peroxide (DLP) (10% mol) was then added to the refluxing solution, followed by additional portions (10% mol) every hour until starting xanthate was completely consumed. The mixture was then cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography (silica gel).

1-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-hex-4-en-1-one

IV-04



$C_{13}H_{15}ClO$
 $M = 222.7 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Prepared according to general procedure A using 687mg (2.5mmol) of xanthate **IV-03**, 810mg (5.0mmol) of olefin **IV-02** and 2.5mL of 1,2-dichloroethane. The reaction needed 70%mol of DLP to go to completion.

Prepared according to general procedure B using 566mg (2.1mmol) of xanthate **IV-03**, 681mg (4.2mmol) of olefin **IV-02** and 2mL of chlorobenzene. The reaction needed 30%mol of DLP to go to completion.

Prepared according to general procedure C using 275mg (1.0mmol) of xanthate **IV-03**, 352mg (2mmol) of olefin **IV-09** and 1mL of 1,2-dichloroethane. The reaction needed 40%mol of DLP to go to completion.

Flash chromatography (petroleum ether/diethyl ether 98:2, 95:5) afforded 60mg of **IV-04** (27%) as a pale yellow oil in the first case, 275mg (60%) in the second case and 133mg (60%) in the third case.

1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.93 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H, 2CH-C-C(O) Ar), 7.46 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H, 2CH-C-Cl Ar), 5.20 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H, CH), 3.00 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, CH₂), 2.45 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H, CH₂), 1.72 (s, 3H, CH₃), 1.67 (s, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 198.8 (C=O), 139.3 (C-CO Ar), 135.3 (C-Cl Ar), 133.0 (CMe₂), 129.4 (2 CH-C-CO Ar), 128.7 (2 CH-C-Cl Ar), 122.7 (CH=C(Me)₂), 38.7 (CH₂CO), 25.7 (CH₃), 22.7 (CH₂), 17.7 (CH₃).

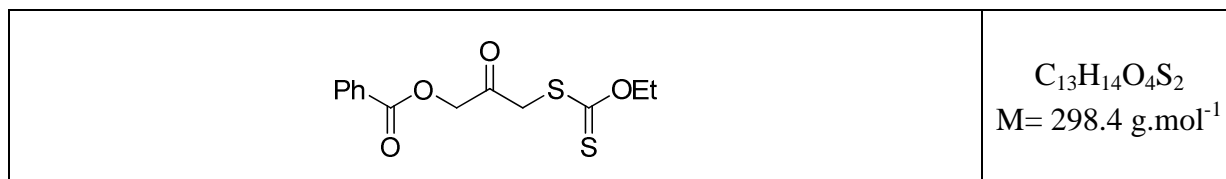
IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2927, 2856, 1732, 1589, 1462, 1268, 1236, 1170, 1095.

MS (DI, CI, NH₃) 223, 225 (M+H⁺)

HRMS (EI) Calcd for C₁₃H₁₅ClO: 222.0811 Found: 222.0816.

Benzoic acid 3-ethoxythiocarbonylsulfanyl-2-oxo-propyl ester

IV-05



The chloride precursor of **IV-05** was prepared by addition of sodium benzoate on 1,3-dichloroacetone according to a literature procedure.³²⁶ The corresponding chloride (3.3g, 15.5mmol, 1eq) was dissolved in acetone (33mL). Potassium *O*-ethylxanthogenate (2.7g, 17.1mmol, 1.1eq) was then added at room temperature. After one hour, the solvent was removed under reduced pressure, the solid residue dissolved in ethyl acetate, washed once with water, once with brine. The organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The solid was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 90:10, 75:25). The xanthate was obtained as a white solid (4.2g, 90%).

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 8.13 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H, 2 *CH-C* Ar), 7.64 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H, *CH* Ar), 7.51 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H, 2 *CH* Ar), 5.13 (s, 2H, C(O)-CH₂-O), 4.69 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, CH₂CH₃), 4.14 (s, 2H, C(O)CH₂S), 1.47 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H, CH₂CH₃).

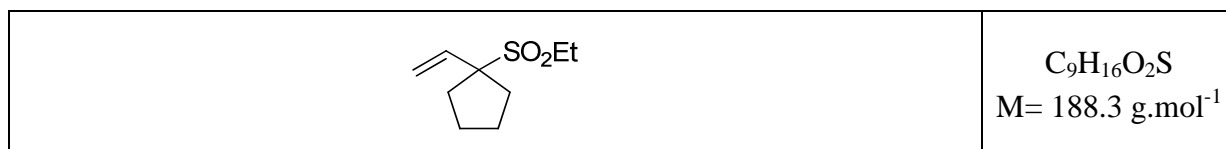
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 212.7 (C=S), 197.1 (C=O), 165.8 (COO), 133.6 (*CH* Ar), 130.0 (2 *CH* Ar), 128.8 (C Ar), 128.6 (2 *CH* Ar), 71.2 (CH₂ Et), 68.2 (C(O)CH₂O), 43.5 (CH₂S), 13.8 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3068, 2987, 2933, 2871, 1733, 1267, 1223, 1052.

MS (DI, CI, NH₃) 299 (M+H⁺).

1-Ethanesulfonyl-1-vinyl-cyclopentane

IV-06



³²⁶ Caselli, E. ; Tosi, G. ; Forni, A. ; Bucciarelli, M. ; Prati, F. *Il Farmaco* **2003**, 58, 1029-1032.

At -41°C (MeCN + CO_2 (s)), *n*-butyllithium (1.6M in hexane, 12.5mL, 20mmol, 2eq) was added to a solution of **IV-01** (1.34g, 10mmol, 1eq) in dry THF (15mL). The mixture was stirred at this temperature for 20min. 1,4-dibromobutane (1.25mL, 10.5mmol, 1.05eq) in dry THF (20mL) was then added dropwise over 20min. Stirring was continued for one hour. Water was then added and the solution was extracted with diethyl ether. The organic phase was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 75:25 to 65:35) afforded the product as a colourless oil (392mg, 22%).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 6.13 (dd, 1H, $J_1=10.7\text{Hz}$, $J_2=17.4\text{Hz}$, CH=CH₂), 5.46 (d, 1H, $J=10.7\text{Hz}$, CH=CH₂), 5.33 (d, 1H, $J=17.5\text{Hz}$, CH=CH₂), 2.96 (q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$, CH₂CH₃), 2.44-2.37 (m, 2H, CH₂), 2.03-1.97 (m, 2H, CH₂), 1.93-1.84 (m, 2H, CH₂), 1.77-1.70 (m, 2H, CH₂), 1.40 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$, CH₃).

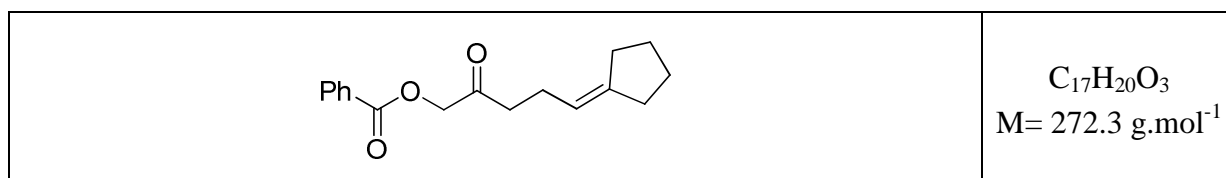
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 136.7 (CH=CH₂), 118.6 (CH=CH₂), 73.4 (C), 42.4 (CH₂), 31.5 (2 CH₂), 24.6 (2 CH₂), 5.4 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2988, 2953, 2882, 1328, 1139, 888.

MS (DI, CI, NH₃) 189 (M+H⁺).

Benzoic acid 5-cyclopentylidene-2-oxo-pentyl ester

IV-07



Prepared according to general procedure B using 298mg (1mmol) of xanthate **IV-05**, 376mg of sulfone **IV-06** (2mmol) and 1mL of chlorobenzene. 50% of DLP (2*20%, 1*10%) were needed to go to completion. Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 90:10, 75:25, 60:40) afforded 212mg of **IV-07** as a pale yellow oil in 78% yield.

Prepared according to general procedure C using 298mg (1mmol) of xanthate **IV-05**, 404mg of sulfone **IV-10** (2mmol) and 1mL of 1,2-dichloroethane. 20% of DLP were needed to go to completion. Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 90:10, 75:25, 60:40) afforded 215mg of **IV-07** as a pale yellow oil in 79% yield.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 8.17-8.11 (m, 2H, 2CH Ar), 7.66-7.62 (m, 1H, 1CH Ar), 7.51 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H, 2 CH Ar), 5.25 (m, 1H, C=CH), 4.93 (s, 2H, OCH₂), 2.60 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H, C(O)CH₂), 2.39-2.31 (m, 2H, CH₂), 2.24 (m, 2H, CH₂), 2.17 (dd, $J=10.4$, 18.1Hz, 1H, CH₂), 1.92-1.82 (m, 2H, CH₂),

1.74-1.59 (m, 3H, CH₂+CH₂).

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 203.5 (C=O), 165.7 (COO), 131.5 (CH Ar), 129.8 (2 CH Ar), 129.2 (C-COO), 128.4 (2 CH Ar), 68.4 (O-CH₂-CO), 133.0 (CH=C), 122.9 (CH=C), 39.2 (CH₂CO), 33.1 (2 CH₂), 24.8 (2 CH₂), 22.6 (CH₂).

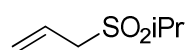
IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2960, 2932, 2870, 1460, 1412, 1260, 1164.

MS (DI, CI, NH₃) 273 (M+H⁺).

HRMS (EI) Calcd for C₁₇H₂₀O₃: 272.1412 Found: 272.1412.

3-(Propane-2-sulfonyl)-propene

IV-08



C₆H₁₂O₂S
M= 148.2 g.mol⁻¹

The same procedure as for the preparation of **IV-01** was followed. The only difference was the use of 2-propanethiol (37.1mL, 400mmol, 1eq) instead of ethanethiol. After work-up, the oil was distilled under reduced pressure (90-95°C under 6mbar) to afford the sulfone as a colourless oil (43.1g, 73%).

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.96-5.85 (m, 1H, CH=CH₂), 5.46 (d, J=10.2Hz, 1H, CH=CH₂), 5.44 (d, J=17.0Hz, 1H, CH=CH₂), 3.70 (d, J=7.3Hz, 2H, CH₂=CH-CH₂), 3.18 (sept, J=7.8Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.36 (d, J=6.9Hz, 6H, 2 CH₃).

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 124.9 (CH=CH₂), 124.3 (CH=CH₂), 54.6 (CH₂), 51.5 (CH), 15.1 (2 CH₃).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2981, 2938, 2878, 1641, 1465, 1318, 1130.

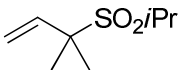
MS (DI, CI, NH₃) 166 (M+NH₄⁺).

General procedure D: Functionalization of allyle isopropylsulfone

At -78°C, to a solution of allyl isopropylsulfone (n mmol, 1eq) in 2n mL of dry THF, was added *n*-butyllithium (n mmol, 1 eq for monosubstitution or 2n mmol, 2 eq for disubstitution). The solution was stirred at this temperature for 20 min and was then cannulated onto a solution

of the alkylating agent (1.05eq for citral, 1.1eq for 3-trimethylsilylpropargyl bromide, 2.5eq for monomethylation, 2.1eq for dimethylation, 2eq for prenyl bromide) in THF (0.5M). Once TLC showed no more evolution, the solution was then quenched with a saturated solution of ammonium chloride. The organic phase was separated, the aqueous phase being extracted three times with chloroform. The combined organic phases were dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The oil was then purified by flash chromatography on silica gel.

3-Methyl-3-(propane-2-sulfonyl)-but-1-ene**IV-09**

	$C_8H_{16}O_2S$ $M = 176.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	--

Prepared according to general procedure D, using 2.96g of **IV-08** (20mmol), 26.8mL of *n*-butyllithium (1.5M in hexane, 40mmol) and iodomethane (2.6mL, 42mmol). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 75:25) afforded sulfone **IV-09** as a colourless oil (1.8g, 51%).

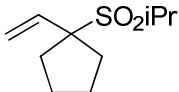
^1H NMR (δ , ppm) 6.20 (dd, $J=10.7, 17.6\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.39 (d, $J= 5.7\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.35 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.40 (sept, $J=6.9\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.54 (s, 6H, 2 Me), 1.38 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H, 2 CH_3).

^{13}C NMR (δ , ppm) 138.3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 117.4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 65.1 (CMe_2), 49.9 (CHMe_2), 21.1(2 CH_3), 17.4 (2 CH_3 *iPr*).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2984, 2943, 2885, 1472, 1323, 1239, 1136, 880.

MS (DI, CI, NH_3) 194 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

1-(Propane-2-sulfonyl)-1-vinyl-cyclopentane**IV-10**

	$C_{10}H_{18}O_2S$ $M = 202.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	---

The procedure was the same as for the ethyl equivalent, **IV-06**. Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 90:10, 85:15, 80:20) afforded the sulfone as a colourless oil (700mg, 35%).

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 6.14 (dd, $J=10.8, 17.3\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.44 (s, 1H, CH=CH₂), 5.41 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 3.34 (sept, $J=6.9\text{Hz}$, 1H, CH(CH₃)₂), 2.46-2.38 (m, 2H, CH₂), 2.05-1.99 (m, 2H, CH₂), 1.89-1.80 (m, 2H, CH₂), 1.73-1.62 (m, 2H, CH₂), 1.36 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H, 2 CH₃).

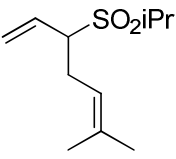
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 136.8 (CH=CH₂), 118.0 (CH=CH₂), 74.4 (C), 50.9 (CH Me₂), 32.4 (2 CH₂), 24.2 (2 CH₂), 16.4 (2 CH₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2985, 2934, 2873, 1641, 1465, 1328, 1135.

MS (DI, CI, NH₃) 220 (M+NH₄⁺).

6-Methyl-3-(propane-2-sulfonyl)-hepta-1,5-diene

IV-11

	<p>C₁₁H₂₀O₂S M= 216.3 g.mol⁻¹</p>
---	---

Prepared according to general procedure D using 2.1g (15mmol) of **IV-08**, 9.7mL of *n*-butyllithium (1.55M in hexanes, 15mmol) and prenylbromide (4.4g, 30mmol). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 90:10) afforded sulfone **IV-11** as a colourless oil (2.2g, 69%).

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.77 (td, $J=10.0, 17.1\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.41 (dd, $J=1.0, 10.2\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.34 (d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.05-5.01 (m, 1H, CH=CMe₂), 3.56 (dt, $J=3.5, 10.2\text{Hz}$, 1H, CHSO₂*i*Pr), 3.30 (sept, $J=6.8\text{Hz}$, 1H, CHMe₂), 2.80 (ddd, $J=3.3, 7.1, 14.3\text{Hz}$, 1H, CH₂), 2.42 (ddd, $J=7.5, 10.4, 14.6\text{Hz}$, 1H, CH₂), 1.70 (s, 3H, =CMe₂), 1.63 (s, 3H, =CMe₂), 1.36 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H, CH(CH₃)₂), 1.33 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H, CH(CH₃)₂).

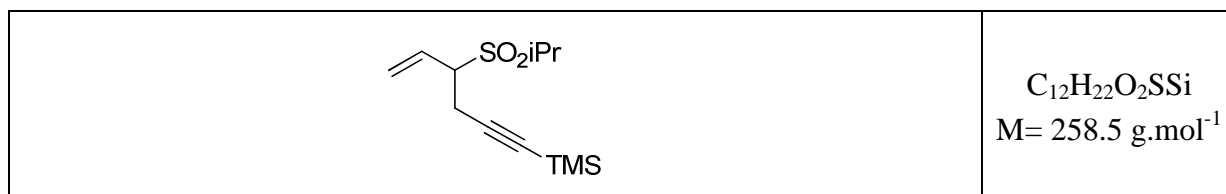
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 135.4 (C), 131.5 (CH=CH₂), 122.5 (CH=CH₂), 118.4 (CH=CMe₂), 64.0 (CHSO₂*i*Pr), 49.9 (CHMe₂), 25.8 (CH₃), 24.6 (CH₂), 18.1 (CH₃), 16.2 (CH₃), 13.7 (CH₃).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2978, 2933, 2878, 1638, 1450, 1310, 1128.

MS (DI, CI, NH_3) 217 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 234 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

Trimethyl-[4-(propane-2-sulfonyl)-hex-5-en-1-ynyl]-silane

IV-12



Prepared according to general procedure D using 1.5g (10mmol) of **IV-08**, 6.5mL of *n*-butyllithium (1.55M in hexanes, 10mmol) and 2.8mL of 1-trimethylsilyl-3-bromopropyne (20mmol). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 90:10, 80:20, 75:25) afforded sulfone **IV-12** as a colourless oil (1.3g, 51%).

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.83 (m, 1H, CH=CH₂), 5.52 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.47 (d, $J=17.1\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 3.76 (dt, $J=4.1, 9.8\text{Hz}$, 1H, CHSO₂iPr), 3.38 (sept, $J=6.9\text{Hz}$, 1H, CHMe₂), 3.02 (dd, $J=4.1, 17.0\text{Hz}$, 1H, CH₂), 2.69 (dd, $J=10.1, 17.0\text{Hz}$, 1H, CH₂), 1.38 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H, CH(CH₃)₂), 1.36 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H, CH(CH₃)₂), 0.14 (s, 9H, TMS).

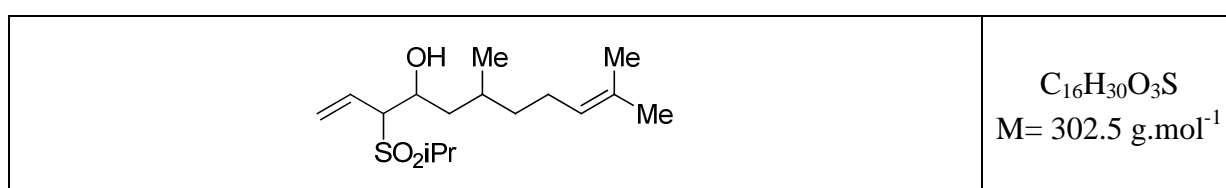
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 130.1 (CH=CH₂), 123.5 (CH=CH₂), 101.3 (CTMS), 88.4 (CCTMS), 62.7 (CHSO₂iPr), 50.8 (CHMe₂), 18.6 (CH₂), 16.1 (CH₃), 14.1 (CH₃), 0.0 ((CH₃)₃).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2978, 2923, 1320, 1139, 878.

MS (DI, CI, NH_3) 259 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

6,10-Dimethyl-3-(propane-2-sulfonyl)-undeca-1,9-dien-4-ol

IV-13



Prepared according to general procedure D using 1.5g (10mmol) of **IV-08**, 6.5mL of *n*-butyllithium (1.55M in hexanes, 10mmol) and 1.9mL of (-)-citronellal (10.5mmol). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 90:10, 85:15, 80:20, 75:25) afforded 1.0g of each of the diastereomers of the sulfone as colourless oils (2g, 66%).

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) First diastereomer:
6.15 (td, *J*₁=10.3, 17.3Hz, 1H, CH=CH₂), 5.61 (d, *J*=10.3Hz, 1H, CH=CH₂), 5.44 (d, *J*=17.3Hz, 1H, CH=CH₂), 5.10 (t, *J*=6.9Hz, 1H, CHCMe₂), 4.69 (br s, 1H, OH), 3.52 (m, 1H, CHOH), 3.38 (sept, *J*=6.9Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 3.17-3.10 (m, 1H, CHSO₂*i*Pr), 2.04-1.90 (m, 3H, CHMe + CH₂), 1.69 (s, 3H, CH₃), 1.61 (s, 3H, CH₃), 1.53-1.34 (m, 2H, CH₂), 1.38 (d, *J*=7.0Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.35 (d, *J*=6.7Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.23-1.11 (m, 2H, CH₂), 0.96 (d, *J*=6.6Hz, 3H, CHCH₃).

Second diastereomer:

5.73 (td, *J*=10.3, 17.1Hz, 1H, CH=CH₂), 5.47 (d, *J*=10.7Hz, 1H, CH=CH₂), 5.39 (d, *J*=17.1Hz, 1H, CH=CH₂), 5.12-5.07 (m, 1H, CHCMe₂), 4.47-4.40 (m, 1H, CHOH), 3.75-3.70 (m, 1H, CHSO₂*i*Pr), 3.40-3.30 (sept, *J*=6.9Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 2.02-1.92 (m, 3H, CHMe + CH₂), 1.68 (s, 3H, CH₃), 1.60 (s, 3H, CH₃), 1.53-1.34 (m, 2H, CH₂), 1.40-1.32 (m, 8H, CH₂ + CH(CH₃)₂), 0.98-0.95 (d, *J*=6.6Hz, 3H, CHCH₃).

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) First diastereomer:
131.4 (CMe₂), 131.3 (CMe₂), 127.6 (CHCMe₂), 127.4 (CHCMe₂), 124.7 (CH₂), 124.6 (CH), 124.5 (CH), 68.5 (CHOH), 67.8 (CHOH), 66.0 (CHS), 65.6 (CHS), 50.7 (CHMe₂), 50.6 (CHMe₂), 41.8 (CH₂), 41.5 (CH₂), 37.6 (CH₂), 36.6 (CH₂), 28.9 (CH), 28.4 (CH), 25.7 (CH₃), 25.4 (CH₂), 25.3 (CH₂), 20.0 (CH₃), 18.9 (CH₃), 17.7 (CH₃), 17.6 (CH₃), 16.2 (2 CH₃), 13.3 (CH₃), 13.2 (CH₃).

Second diastereomer:

131.1 (CMe₂), 129.1 (CHCMe₂), 129.0 (CHCMe₂), 124.7 (CH), 124.6 (CH), 123.5 (CH₂), 66.6 (CHOH), 66.2 (CHOH), 60.4 (CH₂), 60.4 (CHS), 51.3 (CHMe₂), 51.3 (CHMe₂), 42.2 (CH₂), 41.9 (CH₂), 38.1 (CH₂), 35.4 (CH₂), 29.7 (CH), 29.7 (CH), 28.7 (CH₃), 28.3 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.5 (CH₃), 25.2 (CH₃), 21.0 (CH₃), 20.6 (CH₃), 18.5 (CH₃), 17.6 (CH₃), 14.2 (CH₃), 13.5 (CH₃).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3545, 2961, 2901, 1462, 1422, 1301, 1253, 1128, 1046, 875.

MS (DI, CI, NH₃) 320 (M+NH₄⁺).

3-(Propane-2-sulfonyl)-but-1-ene

IV-14

	$C_7H_{14}O_2S$ $M = 162.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	--

Prepared according to general procedure D using 1.5g (10mmol) of **IV-08**, 6.7mL of *n*-butyllithium (1.5M in hexanes, 10mmol) and 1.6mL of iodomethane (20mmol). After work-up, the crude product was used in the next step without any further purification as it was pure by NMR analysis. The sulfone was afforded as a yellow oil (1.5g, 94%).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.90 (ddd, $J=9.1, 10.3, 17.2\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.42 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.38 (s, 1H, CH=CH₂), 3.80 (qd, $J=6.9, 13.9\text{Hz}$, 1H, CHSO₂iPr), 3.31 (sept, $J=6.9\text{Hz}$, 1H, CHMe₂), 1.50 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H, CH₃), 1.38 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H, CH(CH₃)₂), 1.36 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H, CH(CH₃)₂).

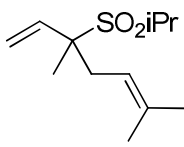
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 132.7 (CH=CH₂), 121.2 (CH=CH₂), 58.8 (CHSO₂iPr), 49.6 (CHMe₂), 16.1 (CH₃), 14.1 (CH₃), 12.3 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2983, 2934, 1461, 1312, 877.

MS (DI, CI, NH₃) 163 (M+H⁺).

3,6-Dimethyl-3-(propane-2-sulfonyl)-hepta-1,5-diene

IV-15

	$C_{12}H_{22}O_2S$ $M = 230.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	---

Prepared according to general procedure D using 1.5g of **IV-14** (9.4mmol), 6.1mL of *n*-butyllithium (1.55M in hexanes, 9.4mmol) and 2.8g (18.8mmol) of prenyl bromide. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 90:10) afforded the sulfone as a colourless oil (1.1g, 53%).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 6.11 (dd, $J=10.8, 17.6\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.45 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.33 (d, $J=17.5\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.01-4.97 (m, 1H, CH=CMe₂), 3.43 (sept, $J=6.8\text{Hz}$, 1H, CHMe₂), 2.68 (dq, $J=7.6,$

14.3Hz, 2H, CH_2), 1.74 (s, 3H, $=CMe_2$), 1.67 (s, 3H, $=CMe_2$), 1.48 (s, 3H, Me), 1.40 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 1.38 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$).

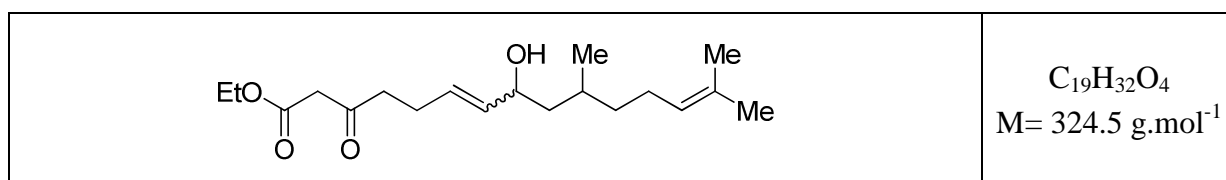
^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 136.6 ($CH=CH_2$), 136.3 (C), 119.1 ($CH=CH_2$), 116.7 ($CH=CMe_2$), 68.9 (CSO_2iPr), 50.3 ($CHMe_2$), 31.2 (CH_2), 26.1 (CH_3), 18.2 (CH_3), 17.6 (CH_3), 17.3 (CH_3), 16.6 (CH_3).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl₃) 2979, 2933, 2878, 1453, 1296, 1133.

MS (DI, CI, NH₃) 231 ($M+H^+$), 248 ($M+NH_4^+$).

8-Hydroxy-10,14-dimethyl-3-oxo-pentadeca-6,13-dienoic acid ethyl ester

IV-16



Prepared according to general procedure C using 250mg (1mmol) of the starting xanthate, 602mg of sulfone **IV-13** (2mmol) and 1mL of 1,2-dichloroethane. 40% of DLP were needed for the reaction to go to completion. Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 90:10, 75:25, 50:50) afforded compound **IV-16** as a pale yellow oil and as 1:1 mixture of E/Z diastereomers (169mg, 52%).

1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.93 (m, 1H, $CH=CH$), 5.79 (m, 1H, $CH=CH$), 5.12 (t, $J=4.6$ Hz, 1H, $CHCMe_2$), 4.71-4.67 (m, 1H, $CHOH$), 4.31 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, CH_2CH_3), 3.73 (s, 2H, $C(O)CH_2C(O)$), 3.55-3.48 (m, 2H, $CH_2C(O)$), 2.61-2.53 (m, 2H, $C(O)CH_2CH_2$), 2.03-1.94 (m, 3H, $CH_2CHOH + CHMe$), 1.71 (s, 3H, CH_3), 1.63 (s, 3H, CH_3), 1.53-1.34 (m, 2H, CH_2), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.23-1.11 (m, 2H, CH_2), 0.96 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, $CHCH_3$).

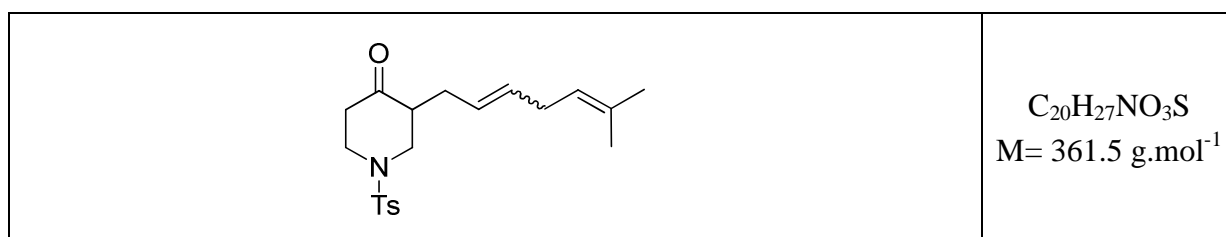
^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 172.3 (C=O), 157.7 (COO), 143.8 ($CH=CH$), 143.3 ($CH=CH$), 131.4 (CMe_2), 131.3 (CMe_2), 124.6 ($CH=C$), 124.5 ($CH=C$), 116.5 ($CH=CH$), 115.9 ($CH=CH$), 70.3, 69.9 ($CHOH$), 53.3 (CH_2 Et), 44.4 ($C(O)CH_2C(O)$), 37.6, 36.9 (CH_2), 32.0 (CH_2), 29.7 (CH_2), 28.8 (CH), 25.7 (CH_3), 25.4 (CH_2), 22.7 (CH_2), 20.0 (CH_3), 18.9 (CH_3), 17.7 (CH_3), 17.6 (CH_3).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl₃) 3153, 2960, 2935, 2870, 1460, 1412, 1223, 1169.

MS (DI, Cl, NH₃) 325 (M+H⁺).

HRMS (EI) Calcd for C₁₉H₃₂O₄: 324.2301 Found: 324.2307.

3-((E)-6-Methyl-hepta-2,5-dienyl)-1-(toluene-4-sulfonyl)-piperidin-4-one IV-17



Prepared according to general procedure C using 373mg (1mmol) of xanthate, 432mg of sulfone **IV-11** (2mmol) and 1mL of 1,2-dichloroethane. 40% of DLP were needed for the reaction to go to completion. Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 90:10, 80:20, 75:25) afforded compound **IV-17** as a pale yellow oil (251mg, 69%) and as a 3:1 mixture of E/Z diastereomers.

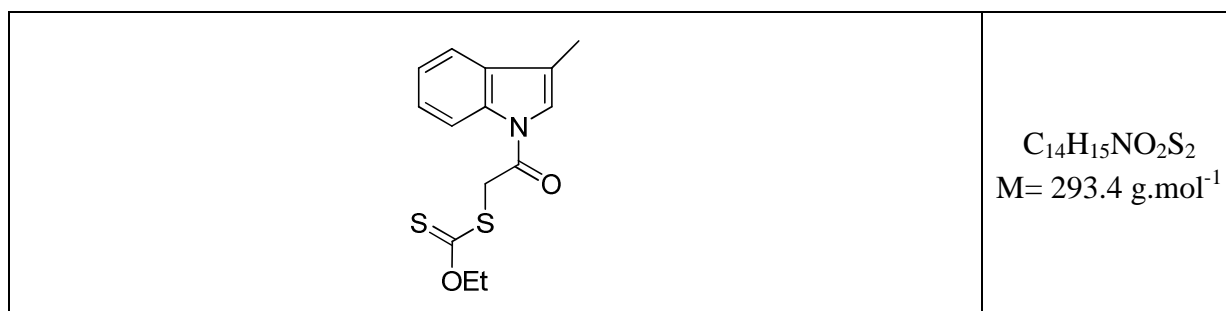
¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.70 (d, *J*=8.2Hz, 2H, 2 CH-C-SO₂ Ar), 7.37 (d, *J*=8.0Hz, 2H, 2 CH-C-N Ar), 5.85 (td, *J*=6.3, 15.3Hz, 0.25H, CH-CH₂-CH=C(Me)₂), 5.61-5.53 (m, 0.25H, CH=CH-CH₂-CH=C(Me)₂), 5.52-5.45 (m, 0.75H, CH-CH₂-CH=C(Me)₂), 5.38-5.31 (m, 0.75H, CH=CH-CH₂-CH=C(Me)₂), 5.17-5.12 (m, 0.75H, CH=C(Me)₂), 5.11-5.07 (m, 0.25H, CH=C(Me)₂), 3.90-3.84 (m, 0.5H, CH₂-CH=CH), 3.83-3.76 (m, 1.5H, CH₂-CH=CH), 3.69 (dd, *J*=0.9, 7.4Hz, 0.75H, CHCO), 3.20 (td, *J*=6.9, 13.7Hz, 0.25H, CHCO), 3.03-2.91 (m, 1H, N-CH₂-CH), 2.86-2.79 (m, 1H, N-CH₂-CH), 2.76-2.68 (m, 2H, CH₂-CH=C(Me)₂), 2.65-2.59 (m, 2H, CH₂N), 2.53-2.49 (m, 2H, CH₂CO), 2.47 (s, 3H, CH₃ Ts), 1.76 (s, 3H, CH₃), 1.65 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 144.1 (C=O m), 144.0 (C=O M), 133.9 (C m), 133.5 (C m), 132.6 (C M), 132.5 (CH m), 132.3 (C M), 131.6 (CH m), 129.9 (2CH), 127.6 (2CH), 125.5 (CH m), 124.9 (CH M), 122.2 (CH m), 121.9 (CH M), 120.3 (C m), 116.0 (C M), 51.1 (CH₂ m), 50.5 (CH₂ m), 50.3 (CH₂ M), 49.3 (SO₂Me), 46.6 (CH₂ m), 46.5 (CH₂ M), 40.2 (CH₂ m), 40.1 (CH₂ M), 31.3 (CH₂ m), 31.2 (CH₂ M), 30.2 (CH₂ M), 25.8 (CH m), 25.7 (CH M), 21.6 (CH₃ m), 17.8 (CH₃ M), 17.7 (CH₃ m), 15.2 (CH₃ M)

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2970, 2925, 2856, 1721, 1366, 1316, 1169.

MS (DI, CI, NH₃) 362 (M+H⁺).HRMS (EI) Calcd for C₂₀H₂₇NO₃S: 361.1712 Found: 361.1719.Dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester *S*-[2-(3-methyl-indol-1-yl)-2-oxo-ethyl] ester

IV-18



Skatole (6.3g, 48.5mmol, 1eq) and chloroacetyl chloride (4.6mL, 58mmol, 1.2eq) in toluene (60 mL) were refluxed for eight hours. Crude NMR showed complete conversion. The solvent and excess chloroacetyl chloride were removed under reduced pressure to afford the chloride as a stinky brown solid (9.2g, 92%). It was used for the next step without any further purification.

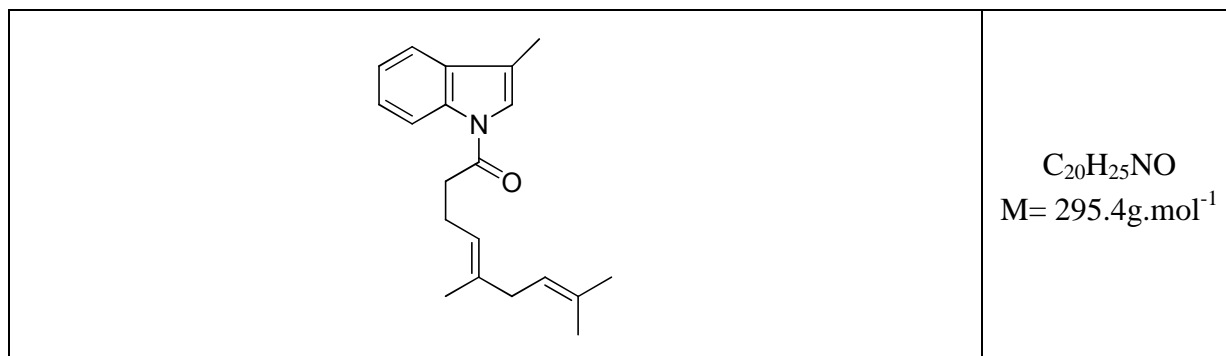
The previous compound (9.2g, 44.3mmol, 1eq) was dissolved in acetone (90mL). Potassium *O*-ethylxanthogenate (7.9g, 48.8mmol, 1.1eq) was then added at room temperature. After one hour, the solvent was removed under reduced pressure, the solid residue dissolved in ethyl acetate, washed once with water, once with brine. The organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The solid was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 90:10, 75:25). The xanthate was obtained as a pale yellow stinky solid (10.3g, 80%).

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 8.47 (d, *J*=7.9Hz, 1H, *CHCN* Ar), 7.56 (d, *J*=7.2Hz, 1H, *CHCCN* Ar), 7.39 (dtd, *J*=1.2, 7.3, 20.1Hz, 2H, *CHCHCN* Ar and *CHCHCN* Ar), 7.32 (s, 1H, *CHN*), 4.71 (q, *J*=7.1Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.56 (s, 2H, CH₂), 2.35 (d, *J*=1.3Hz, 3H, CH₃), 1.46 (t, *J*=7.1Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 212.7 (SC(S)), 164.4 (NC(O)), 136.1 (CN), 131.5 (C), 125.6 (CH), 124.0 (CH), 121.3 (CH), 119.6 (CMe), 119.0 (CH), 116.7 (CH), 71.1 (CH₂ Et), 40.7 (CH₂), 13.8 (CH₃), 9.9 (CH₃).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2978, 2954, 2888, 1460, 1412, 1260, 1053.

MS (DI, CI, NH₃) 294 (M+H⁺).

(E)-5,8-Dimethyl-1-(3-methyl-indol-1-yl)-nona-4,7-dien-1-one**IV-19**

Prepared according to general procedure C using 293mg (1mmol) of xanthate **IV-18**, 460mg of sulfone **IV-15** (2mmol) and 1mL of 1,2-dichloroethane. 50% of DLP were needed for the reaction to go to completion. Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 98:2, 95:5) afforded **IV-19** as a pale yellow oil (190mg, 66%).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 8.50 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, CHCN Ar), 7.55 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H, CHCCN Ar), 7.41 (ddd, $J=2.7, 6.9, 9.5\text{Hz}$, 1H, CHCHCN Ar), 7.35 (dd, $J=1.1, 7.5\text{Hz}$, 1H, CHCHCN Ar), 7.28 (s, 1H, CHN), 5.27 (ddt, $J=1.2, 2.5, 7.0\text{Hz}$, 1H, CH prenyl), 5.16 (dddd, $J=1.4, 2.8, 6.0, 7.3\text{Hz}$, 0.75H, CH=C(alkyl)Me E), 5.10 (dddd, $J=1.4, 2.7, 5.9, 8.6\text{Hz}$, 0.25H, CH=C(alkyl)Me Z), 2.95 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H, C(O)CH₂), 2.80 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 0.5H, C(O)CH₂CH₂), 2.71 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1.5H, C(O)CH₂CH₂), 2.63-2.55 (m, 2H, CH₂), 2.34 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 3H, CH₃ indole), 1.76 (s, 2H, CH₃), 1.74 (s, 1H, CH₃), 1.73 (s, 1H, CH₃ prenyl), 1.71 (s, 1H, CH₃ prenyl), 1.68 (s, 2H, CH₃ prenyl), 1.67 (s, 2H, CH₃ prenyl).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 170.9 (C=O E), 170.8 (C=O Z), 137.1 (CN E), 136.8 (CN Z), 136.0 (C E), 132.8 (C Z), 132.4 (CMe₂ E), 131.4 (CMe₂ Z), 125.2 (CH), 123.3 (CH), 122.4 (CH Z), 122.2 (CH E), 122.0 (CH Z), 121.9 (CH E), 121.8 (CMe Z), 121.7 (CH E), 121.6 (CH Z), 121.5 (CMe E), 118.8 (CH), 118.3 (CMe Z), 118.2 (CMe E), 116.7 (CH), 38.2 (CH₂ E), 36.3 (CH₂ Z), 36.1 (CH₂ E), 30.9 (CH₂ Z), 25.8 (Me E), 25.7 (Me Z), 23.4 (CH₂ Z), 23.2 (CH₂ E), 17.9 (Me Z), 17.7 (Me E), 16.3 (CH₃), 9.8 (CH₃).

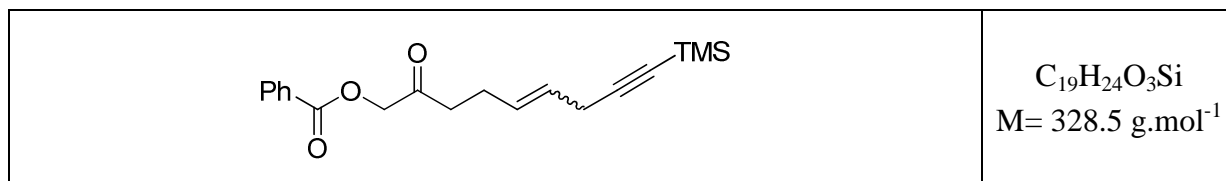
IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2960, 2932, 2870, 1460, 1412, 1260, 1164.

MS (DI, CI, NH₃) 296 (M+H⁺).

HRMS (EI) Calcd for C₂₀H₂₅NO: 295.1936 Found: 295.1937.

Benzoic acid (E)-2-oxo-9-trimethylsilyl-non-5-en-8-ynyl ester

IV-20



Prepared according to general procedure C using 298mg (1mmol) of xanthate **IV-05**, 514mg of sulfone **IV-12** (2mmol) and 1mL of 1,2-dichloroethane. 30% of DLP were needed for the reaction to go to completion. Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 90:10) afforded **IV-20** as a pale yellow oil (239mg, 73%) and as a 60:40 mixture of E/Z diastereomers.

1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 8.13 (dd, $J=1.1, 8.4\text{Hz}$, 2H, 2 CH Ar ortho), 7.62 (tt, $J=1.3, 7.4\text{Hz}$, 1H, CH Ar para), 7.50 (tt, $J=1.4, 7.7\text{Hz}$, 2H, 2 CH Ar meta), 5.76-5.72 (m, 0.4H, CH-CH₂-CCTMS), 5.72-5.69 (m, 0.4H, CH=CH-CH₂-CCTMS), 5.53-5.48 (m, 0.6H, CH-CH₂-CCTMS), 5.48-5.45 (m, 0.6H, CH=CH-CH₂-CCTMS), 4.91 (s, 2H, O-CH₂-C(O)), 3.04 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 0.8 H, CH₂CCTMS), 2.98 (d, $J=1.4, 5.4\text{Hz}$, 1.2 H, CH₂CCTMS), 2.63 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1.2H, CH₂CO), 2.42 (m, 1.2H, C(O)CH₂CH₂), 1.37 (m, 0.8H, C(O)CH₂CH₂), 2.42 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 0.8H, CH₂CO), 0.20 (s, 7H, TMS), 0.18 (s, 2H, TMS).

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 203.2 (C=O), 165.7 (COO), 133.3 (CH), 129.8 (2 CH Ar + CH M), 129.3 (CH m), 129.2 (C-COO), 128.4 (2 CH Ar), 125.5 (CH m), 125.2 (CH M), 104.9 (CCTMS), 104.0 (CCTMS), 86.4 (CTMS M), 84.2 (CTMS m), 68.4 (O-CH₂-CO), 38.4 (CH₂ M), 38.2 (CH₂ m), 25.7 (CH₂ M), 22.9 (CH₂ M), 22.2 (CH₂ m), 20.9 (CH₂ m), 0.0 (TMS), -0.1 (TMS).

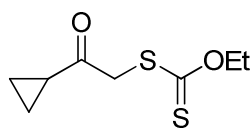
IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2928, 2856, 1730, 1269, 1110.

MS (DI, CI, NH₃) 329 (M+H⁺).

HRMS (EI) Calcd for C₁₉H₂₄O₃Si: 328.1495 Found: 328.1500.

Dithiocarbonic acid *S*-(2-cyclopropyl-2-oxo-ethyl) ester *O*-ethyl ester

IV-21



$$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}_2$$

$$M = 204.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

At 0°C, to a stirred solution of methylcyclopropylketone (1.12 mL, 11.9mmol, 1.05 eq) in methanol (10mL), was added dropwise bromine (574 μL , 11.2mmol, 1.00 eq). The resulting solution was stirred for one hour at 0°C, after which time, water (5mL) was added. It was warmed up to room temperature and stirred overnight. Water (15mL) was then added. The solution was extracted three times with diethyl ether. The organic phase was carefully washed with a saturated solution of sodium bicarbonate twice, brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure affording the bromide as a colourless oil (1.6g, 83%), which was used without any further purification into the next step. To a stirred solution of the previous bromide (1.54g, 9.5mmol, 1 eq) in acetone (15mL), was added potassium *O*-ethylxanthogenate (1.7g, 10.5mmol, 1.1 eq). The solution was stirred at room temperature for one hour. Acetone was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in diethyl ether, washed with water, brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 95:5) afforded **IV-21** as a yellow oil (1.7g, 89%).

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 4.67 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, CH₂CH₃), 4.17 (s, 2H, CH₂C(O)), 2.09-1.98 (m, 1H, CH cyclopropyl), 1.45 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, CH₂CH₃), 1.16-1.12 (m, 2H, CH₂ cyclopropyl), 1.04-0.98 (m, 2H, CH₂ cyclopropyl).

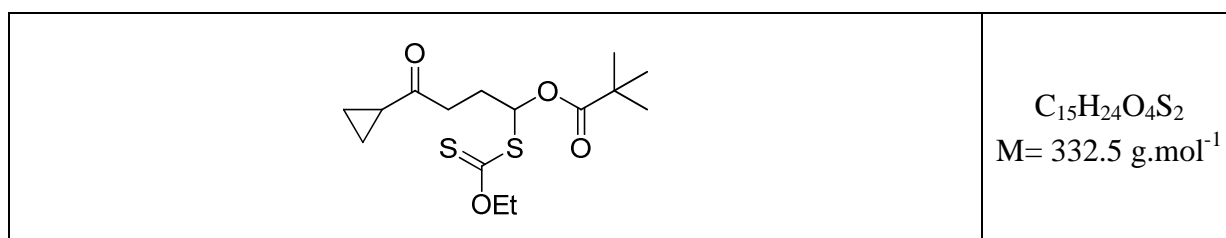
^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 213.2 (C=S), 203.2 (C=O), 70.7 (CH₂CH₃), 46.2 (CH₂C(O)), 13.8 (CH₂CH₃), 13.7 (CH₂ cyclopropyl), 12.0 (CH₂ cyclopropyl).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3090, 3022, 2934, 2922, 1412, 1434, 1232, 1025.

MS (DI, CI, NH₃) 205 (M+H⁺).

2,2-Dimethyl-propionic acid 4-cyclopropyl-1-ethoxythiocarbonylsulfanyl-4-oxo-butyl ester

IV-22



Under N_2 , a solution of xanthate **IV-21** (1.02g, 5mmol, 1eq), vinyl pivalate (1.1mL, 7.5mmol, 1.5eq) and ethyl acetate (5mL) was refluxed for 20min. DLP (100mg, 5%mol) was then added and the solution was refluxed for 90 minutes. The solution was cooled to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 90:10, 80:20) afforded the xanthate as a yellow oil (1.4g, 84%).

1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 6.65 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H, CH(O)S), 4.66 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, CH₂CH₃), 2.77-2.73 (m, 2H, C(O)CH₂), 2.34-2.19 (m, 2H, C(O)CH₂CH₂), 1.94 (ddd, $J=4.5, 7.8, 12.4\text{Hz}$, 1H, CHC(O)), 1.45 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, CH₂CH₃), 1.23 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.09-1.05 (m, 2H, CH₂ cyclopropyl), 0.94-0.90 (m, 2H, CH₂ cyclopropyl).

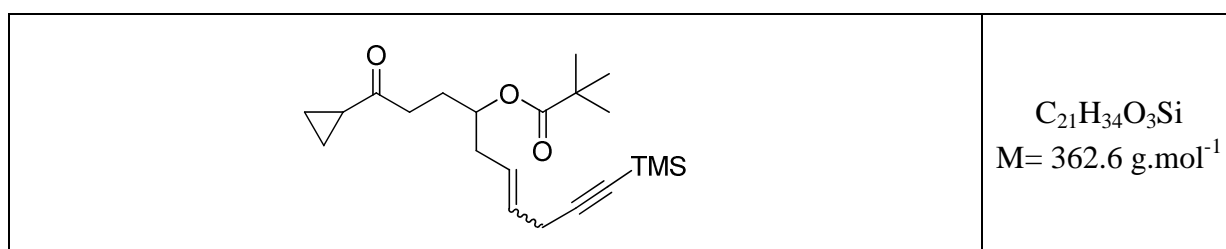
^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 210.2 (C=S), 208.5 (C=O), 176.7 (COO), 80.2 (CH(S)O), 70.2 (CH₂CH₃), 38.8 (CH₂C(O)), 28.3 (CH₂), 27.5 (C(CH₃)₃), 27.0 (C(CH₃)₃), 20.6 (CH cyclopropyl), 13.7 (CH₂CH₃), 11.0 (CH₂ cyclopropyl), 10.9 (CH₂ cyclopropyl).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3092, 3042, 2941, 2933, 1564, 1432, 1236, 1033.

MS (DI, CI, NH₃) 333 (M+H⁺).

2,2-Dimethyl-propionic acid 1-(3-cyclopropyl-3-oxo-propyl)-7-trimethylsilanyl-hept-3-en-6-ynyl ester

IV-23



Prepared according to general procedure C using 298mg (1mmol) of xanthate **IV-22**, 514mg of sulfone **IV-12** (2mmol) and 1mL of 1,2-dichloroethane. 30% of DLP were needed for the reaction to go to completion. Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 90:10, 80:20) afforded **IV-23** as a pale yellow oil (239mg, 73%) and as a 90:10 mixture of E/Z diastereomers.

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.82-5.79 (m, 1H, CH-CH₂-CCTMS), 5.59-5.48 (m, 1H, CH-CH₂-CCTMS), 4.13-4.10 (m, 1H, CHOPiv), 3.10-3.05 (m, 2H, CH₂CCTMS), 2.60 (m, 2H, CH₂CH₂CO), 2.42 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, C(O)CH₂), 2.03-1.95 (m, 3H, CHCH₂CH=CH + CH cyclopropyl), 1.25 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.09-1.07 (m, 2H, CH₂ cyclopropyl), 0.94-0.91 (m, 2H, CH₂ cyclopropyl), 0.18 (s, 9H, TMS).

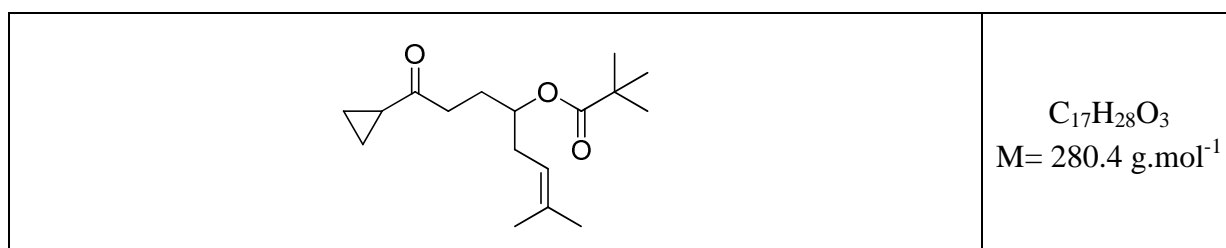
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 209.9 (C=O), 178.6 (COO), 130.1 (CH=CH), 123.5 (CH=CH), 101.3 (CCTMS), 94.1 (CCTMS), 88.5 (C(CH₃)₃), 50.9 (CHOPiv), 39.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.3 (CH₂), 27.3 (C(CH₃)₃), 23.1 (CH₂), 20.6 (CH cyclopropyl), 10.8 (2 CH₂ cyclopropyl), 0.0 (TMS).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3095, 2983, 2928, 1744, 1386, 1222, 1167.

MS (DI, CI, NH₃) 363 (M+H⁺).

HRMS (EI) Calcd for C₂₁H₃₄O₃Si: 362.2277 Found: 362.2273.

2,2-Dimethyl-propionic acid 1-(3-cyclopropyl-3-oxo-propyl)-4-methyl-pent-3-enyl ester **IV-24**



Prepared according to general procedure C using 332mg (1mmol) of xanthate **IV-22**, 352mg of sulfone **IV-09** (2mmol) and 1mL of 1,2-dichloroethane. 50% of DLP were needed for the reaction to go to completion. Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 98:2, 95:5, 90:10, 85:15) afforded **IV-24** as a pale yellow oil (198mg, 71%).

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.10 (ddd, $J=1.3, 2.7, 8.8$ Hz, 1H, CH=C(Me)₂), 4.85 (dtd, $J=4.1, 6.3, 8.7$ Hz, 1H, CHOPiv), 2.60 (t, $J=8.7$ Hz, 2H, C(O)CH₂), 2.35-2.19 (m, 2H, CH₂-CH=C), 1.99-1.89 (m, 2H, CH₂CHO), 1.85-1.79 (m, 1H, CH-

C(O)), 1.71 (s, 3H, Me), 1.64 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.05-1.01 (m, 2H, CH₂ cyclopropyl), 0.89 (td, $J=3.2, 7.2$ Hz, 2H, CH₂ cyclopropyl).

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 210.02 (C=O), 178.2 (COO), 134.4 (CMe₂), 119.0 (CH), 73.1 (CHOPiv), 39.4 (CH₂C=C), 38.9 (C(CH₃)₃), 33.0 (CH₂), 27.8 (CH₂), 27.2 (C(CH₃)₃), 25.8 (CHC=O), 20.5 (Me), 17.9 (Me), 10.8 (CH₂), 10.7 (CH₂).

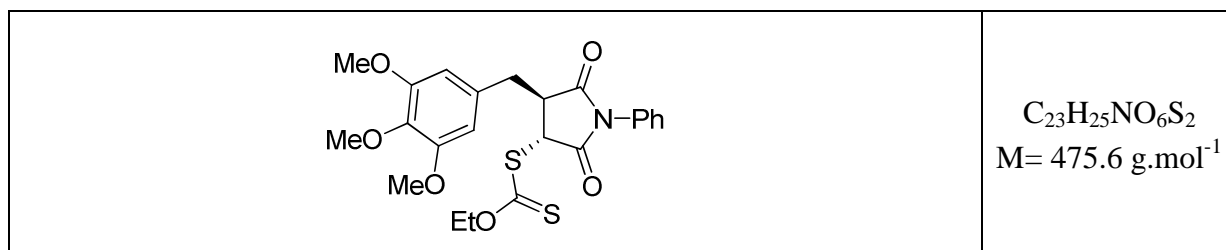
IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3093, 2973, 2931, 2973, 1724, 1386, 1282, 1159.

MS (DI, CI, NH₃) 281 (M+H⁺).

HRMS (EI) Calcd for C₁₇H₂₈O₃: 280.2038 Found: 280.2030.

Dithiocarbonic acid *S*-[2,5-dioxo-1-phenyl-4-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-pyrrolidin-3-yl] ester *O*-ethyl ester

IV-25



A stirred solution of xanthate (3g, 10mmol, 2eq) and *N*-phenylmaleimide (865mg, 5mmol, 1eq) in 10mL of 1,2-dichloroethane was refluxed for 20 min. Then, DLP (200mg, 0.5mmol, 0.05eq) was added and the solution refluxed for 90 min. Another portion of DLP (200mg, 0.5mmol, 0.05eq) was needed for the reaction to go to completion. The reaction mixture was cooled to room temperature, the solvent removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether, 100:0, 90:10, 75:25) afforded **IV-25** as a yellow oil (3.8g, 80%) and as a 1:1 mixture of diastereomers.

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.43 (t, $J=7.3$ Hz, 2H, 2CH Ph), 7.36 (t, $J=7.3$ Hz, 1H, CHPh), 7.19 (d, $J=7.3$ Hz, 2H, 2CHPh), 6.43 (s, 2H, 2CH Ar), 4.67-4.54 (m, 2H, CH₂CH₃), 4.27 (d, $J=6.2$ Hz, 1H, CHS), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.76 (s, 6H, 2 OMe), 3.59 (dd, $J=5.3, 14.1$ Hz, 1H, CH₂Ar), 3.32 (dd, $J=5.9, 14.1$ Hz, 1H, CHCO), 3.13 (dd, $J=5.3, 14.1$ Hz, 1H, CH₂Ar), 1.36 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (δ, ppm) 210.0 (C=S), 175.5 (CO), 171.8 (CO), 153.5 (2C Ar), 137.0 (C Ar),

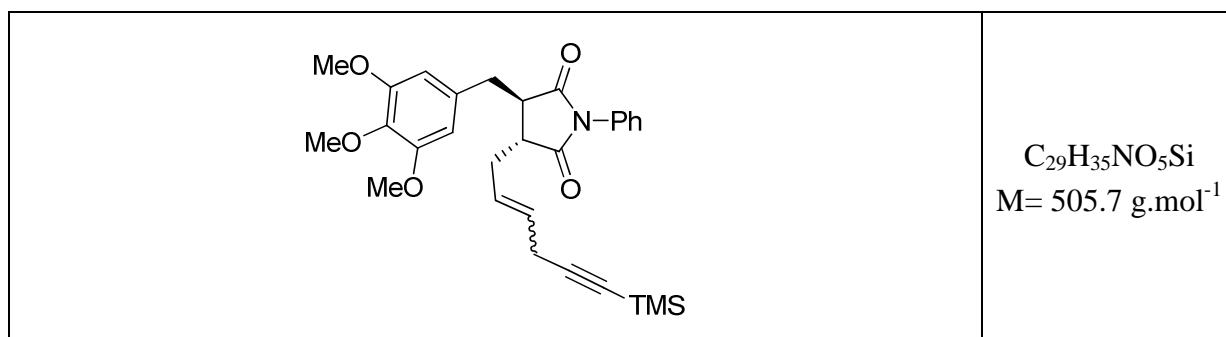
(CDCl₃, 100 MHz) 131.5 (C Ar), 131.1 (C Ar), 128.9 (2CHPh), 128.6 (CH Ph), 125.9 (2 CHPh), 106.2 (2 CH Ar), 70.9 (CH₂ Et), 60.6 (OMe), 55.9 (2 OMe), 48.7 (CHCO), 47.7 (CHCO), 34.6 (CH₂Ar), 13.5 (CH₃ Et).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 1724, 1589, 1500, 1463, 1421, 1375, 1241, 1183, 1112, 1051.

MS (DI, CI, NH₃) 476 (M+H⁺), 493 (M+NH₄⁺).

1-Phenyl-3-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-4-(6-trimethylsilyl-hex-2-en-5-ynyl)-pyrrolidine-2,5-dione

IV-26



Prepared according to general procedure C using 438mg (0.92mmol) of xanthate **IV-25**, 498mg of sulfone **IV-12** (1.84mmol) and 1mL of 1,2-dichloroethane. 20% of DLP were needed for the reaction to go to completion. Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 75:25, 50:50) afforded **IV-26** as a pale yellow oil (330mg, 73%) and as a 2:1 mixture of E:Z diastereomers.

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.52-7.48 (m, 2H, 2CH Ph), 7.45-7.41 (m, 1H, CHPh), 7.26-7.20 (m, 2H, 2CHPh), 6.48 (s, 1H, 1CH Ar), 6.46 (s, 1H, 1CH Ar), 5.90-5.88 (m, 0.33H, CH=CH Z), 5.68-5.52 (m, 1.6H, CH=CH E+Z), 3.89 (s, 2H, OMe E), 3.87 (s, 1H, OMe Z), 3.86 (s, 4H, OMe E), 3.85 (s, 2H, OMe Z), 3.21-2.85 (m, 6H, 2 CHCO + CH₂Ar + CHCH₂CH), 2.58-2.39 (m, 2H, CH₂CCTMS), 0.21 (s, 3H, TMS Z), 0.20 (s, 6H, TMS E).

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 177.6 (CO E), 177.4 (CO Z), 177.4 (CO Z), 177.4 (CO E), 153.4 (2C Ar Z), 153.4 (2C Ar E), 137.3 (C Ar E), 137.1 (C Ar Z), 134.0 (CH=CH E), 132.6 (C Ar Z), 132.5 (C Ar E), 131.8 (C Ar E), 131.7 (C Ar Z), 131.2 (CH=CH Z), 129.2 (2CHPh Z), 129.1 (2CHPh E), 128.8 (CH Ph Z), 128.7 (CH Ph E), 128.6 (CH=CH E), 128.0 (CH=CH Z), 126.3 (2 CHPh E), 126.2 (2 CHPh Z), 106.5 (2 CH Ar Z), 106.2 (2 CH Ar E), 104.0 (CCTMS Z), 103.3 (CCTMS E), 87.1 (CCTMS E), 85.2 (CCTMS Z), 60.9 (OMe E), 60.3 (OMe Z), 56.1 (2 OMe Z), 56.0 (2 OMe E), 46.4 (CHCO Z), 46.4 (CHCO E), 44.2 (CHCO E), 43.9

(CHCO Z), 36.6 (CH₂Ar Z), 36.3 (CH₂Ar E), 34.8 (CH₂ Z), 33.0 (CH₂ E), 23.2 (CH₂ Z), 23.0 (CH₂ E), 0.02 (TMS E), 0.00 (TMS Z).

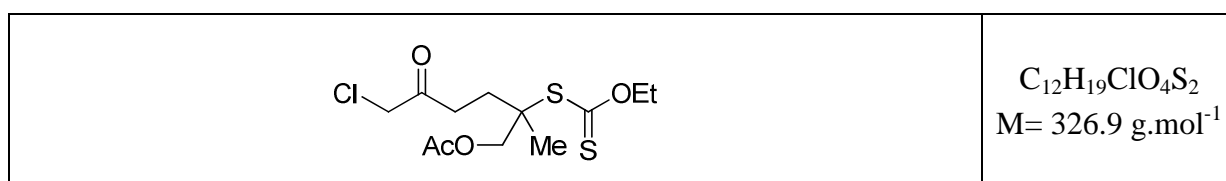
IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2983, 1728, 1585, 1523, 1469, 1427, 1377, 1183.

MS (DI, CI, NH₃) 506 (M+H⁺).

HRMS (EI) Calcd for C₂₉H₃₅NO₅Si: 505.2284 Found: 505.2289.

Acetic acid 6-chloro-2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-2-methyl-5-oxo-hexyl ester

IV-27



A solution of starting xanthate³²⁷ (3.19g, 15mmol, 1eq) and methallyl acetate (2.94g, 30mmol, 2eq) in 1,2-dichloroethane (15mL) was refluxed for 20min. DLP (5%mol, 0.75mmol, 300mg) was added every 90 minutes till completion of the reaction, which needed 45% of DLP. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 90:10, 75:25) afforded the addition product as a yellow oil (3.4g, 73%).

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 4.63 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.36 (d, $J=11.3$ Hz, 1H, CH₂OAc), 4.31 (d, $J=11.3$ Hz, 1H, CH₂OAc), 4.11 (s, 2H, C(O)CH₂Cl), 2.82-2.66 (m, 2H, C(O)CH₂CH₂), 2.26 (ddd, $J=5.7, 10.0, 15.4$ Hz, 1H, C(O)CH₂CH₂), 2.05 (s, 3H, OC(O)Me), 1.99 (ddd, $J=5.7, 10.0, 14.9$ Hz, 1H, C(O)CH₂CH₂), 1.44 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.35 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 211.2 (C=S), 201.4 (CO), 170.4 (COO), 70.2 (CH₂ Et), 68.4 (CH₂OAc), 56.1 (C), 48.3 (CH₂Cl), 34.8 (CH₂CO), 29.9 (CH₂), 22.2 (CH₃COO), 20.8 (CH₃), 13.7 (CH₃ Et).

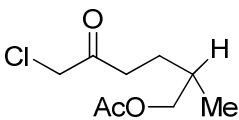
IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2979, 2935, 2874, 1745, 1446, 1373, 1215, 1036.

MS (DI, CI, NH₃) 327, 329 (M+H⁺).

³²⁷ Bergeot, O. ; Corsi, C. ; El Qacemi, M. ; Zard, S.Z. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 278-290.

Acetic acid 6-chloro-2-methyl-5-oxo-hexyl ester

IV-28

	$C_9H_{15}ClO_3$ $M = 206.7 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	---

A solution of **IV-27** (1.7g, 5.4mmol, 1eq) in propan-2-ol (54mL) was refluxed for 20min. DLP (2.18g, 5.4mmol, 1eq) was added and the solution was refluxed for 2 hours after which time, another equivalent of DLP was added. After two extra hours, the reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 90:10, 75:25) afforded the reduction product as a pale yellow oil (970mg, 87%).

^1H NMR (δ , ppm) 4.10 (s, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.91 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H, CH_2OAc), 2.71-2.59 (m, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.05 (s, 3H, OAc), 1.85-1.69 (m, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.56-1.46 (m, 1H, CH), 0.94 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H, Me).

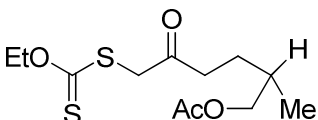
^{13}C NMR (δ , ppm) 202.4 (CO), 171.2 (COO), 68.7 (CH_2OAc), 48.2 (ClCH_2CO), 37.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 32.0 (COOCH_3), 26.9 (CH_2), 20.9 (CH), 16.7 (CH_3).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2958, 2931, 2872, 1740, 1722, 1459, 1380.

MS (DI, CI, NH_3) 207, 209 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Acetic acid 6-ethoxythiocarbonylsulfanyl-2-methyl-5-oxo-hexyl ester

IV-29

	$C_{12}H_{20}O_4S_2$ $M = 292.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	---

To a stirred solution of **IV-29** (900mg, 4.36mmol, 1eq) in acetone (12mL) was added potassium *O*-ethylxanthogenate (786mg, 4.8mmol, 1.1eq). The solution was stirred at room temperature for one hour. Acetone was removed under reduced pressure. The residue was then partitioned between diethyl ether and water. The organic phase was separated, washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 75:25) afforded the xanthate as a yellow oil (1.1g, 86%).

¹H NMR (δ , ppm) 4.60 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.98 (s, 2H, $C(O)CH_2S$), 3.89 (d, $J=6.1$ Hz, 2H, CH_2OAc), 2.66-2.61 (m, 2H, $C(O)CH_2CH_2$), 2.03 (s, 3H, OAc), 1.81-1.67 (m, 2H, $C(O)CH_2CH_2$), 1.53-1.42 (m, 1H, CH), 1.39 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.91 (d, $J=6.7$ Hz, 3H, Me).

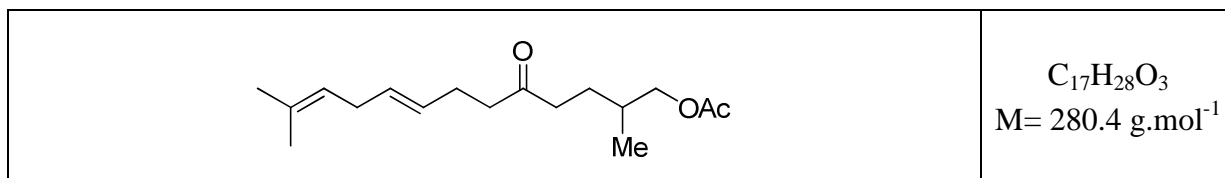
¹³C NMR (δ , ppm) 210.3 (C=S), 204.6 (CO), 171.4 (COO), 70.4 (CH_2 Et), 68.7 (CH_2OAc), 46.2 (SCH_2CO), 37.3 (CH_2CH_2CO), 32.4 ($COOCH_3$), 27.9 (CH_2), 21.3 (CH), 16.9 (CH_3), 13.7 (CH_3 Et).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2885, 2775, 1728, 1692, 1607, 1489, 1443, 1248, 1045.

MS (DI, CI, NH_3) 310 ($M+NH_4^+$).

Acetic acid (E)-2,12-dimethyl-5-oxo-trideca-8,11-dienyl ester

IV-30



Prepared according to general procedure C using 584mg of **IV-29** (2mmol), 864mg of sulfone **IV-11** (4mmol) and 2mL of 1,2-dichloroethane. 30% of DLP were needed for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 90:10, 75:25, 50:50) afforded **IV-30** as a pale yellow oil (404mg, 72%).

¹H NMR (δ , ppm) 5.82 (tdt, $J=1.0, 6.3, 15.3$ Hz, 1H, $CH=CH-CH_2-CH=C(Me)_2$), 5.58-5.49 (m, 1H, $CH=CH-CH_2-CH=C(Me)_2$), 5.12 (tdt, $J=1.3, 2.8, 7.2$ Hz, 1H, $CH=CH-CH_2-CH=C(Me)_2$), 3.90 (dd, $J=2.8, 6.2$ Hz, 2H, CH_2OAc), 3.66 (dd, $J=1.0, 7.4$ Hz, 2H, CH_2CO), 3.66 (m, 2H, CH_2CO), 2.79 (t, $J=6.7$ Hz, 2H, $CH=CH-CH_2-CH=C(Me)_2$), 2.47 (dt, $J=6.3, 9.2$ Hz, 2H, $C(O)CH_2CH_2$), 2.05 (s, 3H, OAc), 1.82-1.71 (m, 1H, $CH_2-CH=CH$), 1.71 (s, 3H, Me prenyl), 1.68-1.60 (m, 1H, $CH_2-CH=CH$), 1.61 (s, 3H, Me prenyl), 1.49-1.41 (m, 1H, CH), 0.93 (d, $J=6.7$ Hz, 3H, Me).

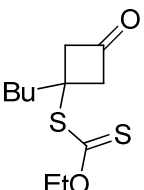
^{13}C NMR (δ , ppm) 208.6 (CO), 171.1 (COO), 139.5 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{Me})_2$), 133.8 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{Me})_2$), 120.3 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{Me})_2$), 116.0 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{Me})_2$), 68.8 (CH_2OAc), 53.9 (CH_2 skipped), 41.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 32.0 (COOCH_3), 31.3 (CH_2), 29.9 (CH_2), 27.1 (CH_2), 25.7 (CH_3), 20.9 (CH), 16.7 (CH_3), 15.1 (CH_3).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2969, 2929, 2859, 1715, 1459, 1377, 1130.

MS (DI, CI, NH_3) 281($\text{M}+\text{H}^+$).

HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3$: 280.2038 Found: 280.2044.

Chapitre V : Additions radicalaires sur des époxydes vinyliques**Dithiocarbonic acid (1-butyl-3-oxo-cyclobutyl) ester ethyl ester****V-01**

	$C_{11}H_{18}O_2S_2$ $M = 246.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	---

To a solution of 3-butyl-cyclobut-2-enone (100 mg, 0.81 mmol, 1 eq) in distilled DCM (6 mL) at 0°C was added trifluoroacetic acid (602 μL , 8.1 mmol, 10 eq) and potassium *O*-ethylxanthogenate (658 mg, 4.1 mmol, 5 eq). The solution was stirred at 0°C for 20 hours. The resulting solution was partitioned between ether and water. The organic phase was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (petroleum ether/diethyl ether 95:5, 90:10) afforded the xanthate as a yellow oil (162 mg, 81%).

^1H NMR (δ , ppm) 4.65 (q, $J=14.3\text{Hz}$, 2H, CH_2 Et), 3.39-3.20 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.11 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}$), 1.43-1.33 (m, 7H, 2 CH_2 + CH_3 butyl), 0.92 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, CH_2CH_3 Et).

^{13}C NMR (δ , ppm) 211.78 (C=S), 203.80 (C=O), 69.62 (CH_2 Et), 59.66 (CH_2 cyclobutanone), 45.39 (CH_2 cyclobutanone), 38.57 (CH_2 butyl), 28.35 (CH_2 butyl), 22.67 (CH_2 butyl), 14.02 (CH_3 butyl), 13.83 (CH_3 Et).

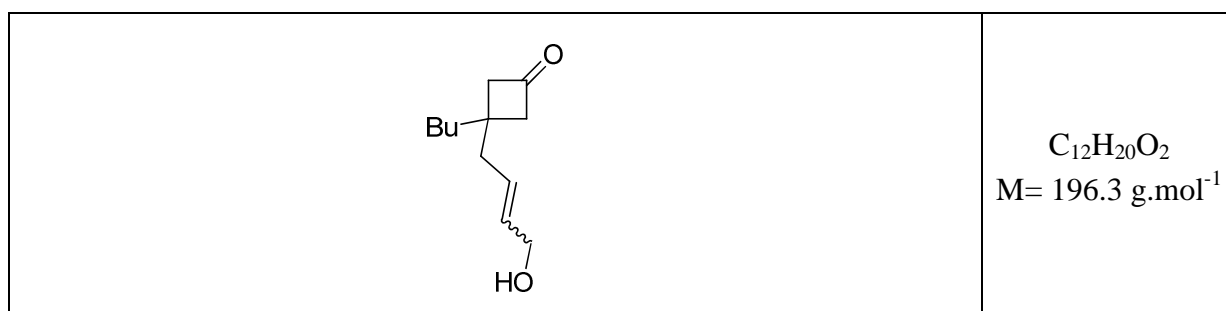
IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2974, 2929, 2899, 1776, 1459, 1247, 1030.

MS (DI, CI, NH_3) 247 ($\text{M}+\text{H}^+$).

General procedure E for the olefination reaction using triethylborane:

To a stirred solution of the xanthate (1eq) and vinyl epoxide (2eq) in DCM (1mL/mmol of xanthate) under nitrogen is added triethylborane (1.0 M solution in hexane, 2eq) at room temperature. The borane (0.5eq) is added every 30 minutes over two hours and the mixture left overnight with a calcium chloride guard instead of the nitrogen flow. During the addition, the syringe must plunge into the solution. Furthermore, a small volume of air (about a quarter of the volume of the borane solution) is introduced by syringe following each addition of triethylborane. Dichloromethane is added to the solution, which is then washed once with

water and once with brine. The organic phase is dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue is purified by flash chromatography on silica gel to give the desired products.

3-Butyl-3-(4-hydroxy-but-2-enyl)-cyclobutanone**V-02**

Prepared according to general procedure E using 30mg of **V-01** (0.12mmol), 18 μ L of butadiene monoxide (0.24mmol), 240 μ L of triethylborane (1.0M in hexane, 0.24mmol) and 120 μ L of dichloromethane. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 75:25, 60:40) afforded the allylic alcohol as a colourless oil (15mg, 65%) and as a 3:1 mixture of E/Z diastereomers.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) 5.77-5.64 (m, 2H, CH=CH), 4.32 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 0.5H, CH_2OH *cis* isomer), 4.13 (d, $J=15.1\text{Hz}$, 1.5H, CH_2OH *trans* isomer), 2.81-2.68 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.33 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H, C- CH_2 -CH=CH), 1.23-1.37 (m, 6H, 3 CH_2 butyl), 0.92 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, CH_3 butyl).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) 208.15 (C=O), 132.78 (CH=CH), 127.76 (CH=CH), 63.45 (CH_2OH), 56.09 (2 CH_2CO), 40.32 (CH_2 butyl), 38.15 (CH_2 butyl), 32.28 (C), 27.27 (CH_2 butyl), 23.11 (CH_2 butyl), 14.10 (CH_3 butyl).

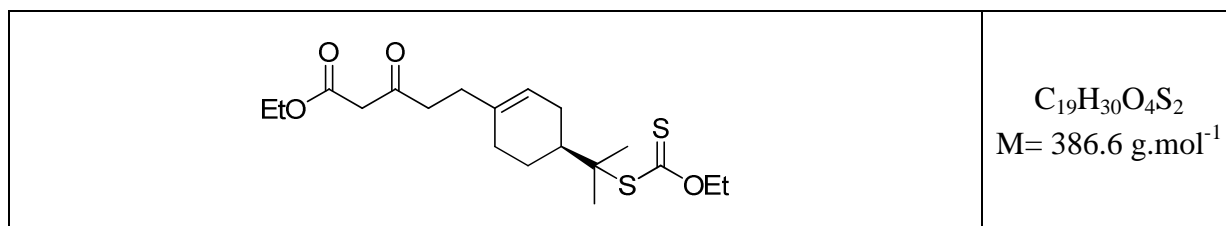
IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 3293, 2969, 2932, 2863, 1725, 1439, 1030.

MS (DI, CI, NH_3) 214 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 196.1463 Found: 196.1459.

5-[(S)-4-(1-Ethoxythiocarbonylsulfanyl-1-methyl-ethyl)-cyclohex-1-enyl]-3-oxo-pentanoic acid ethyl ester

V-03



To a deoxygenated solution of 4-ethoxythiocarbonylsulfanyl-3-oxo-butyric acid ethyl ester (1g, 4mmol, 1eq) and (-)- β -pinene (1.09g, 8mmol, 2eq) in 1,2-dichloroethane (4mL) was added dilauroyl peroxide (DLP) (5% every 90 minutes) until complete consumption of the starting material, which required 15% of DLP. The solvent was removed under reduced pressure and purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 100:0 to 85:15) to afford the xanthate as a yellow oil (1.23g, 80%).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) 5.37 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H, C=CH), 4.66 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, CH_2 Et xanthate), 4.18 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, CH_2CH_3), 3.42 (s, 2H, C(O)- CH_2 -C(O)), 2.63 (dt, $J=7.3, 1.1\text{Hz}$, 2H, C(O) CH_2CH_2), 2.44-1.80 (m, 9H), 1.46 (s, 6H, C(Me) $_2$), 1.43 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, CH_3 xanthate), 1.26 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, CH_3 COOEt).

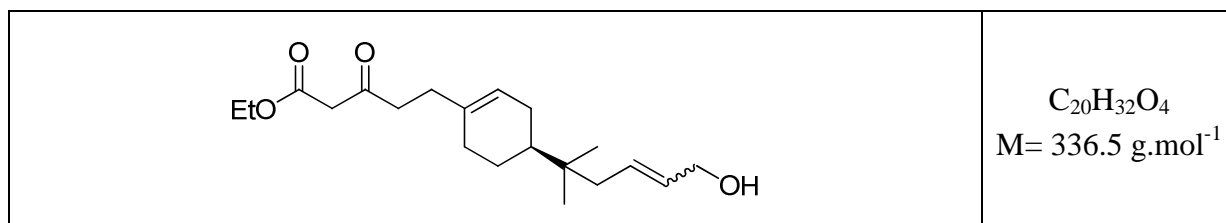
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) 214.2 (C=S), 202.3 (C=O ketone), 167.1 (COOEt), 135.8 (C=CH), 120.9 (C=CH), 69.3 (CH_2 xanthate), 61.3 (CH_2 ester), 59.1 (C), 49.3 (C(O)- CH_2 -C(O)), 42.6 (CH), 41.2 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 30.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 27.0 (CH_2), 25.1 (CH_3 dimethyl), 24.7 (CH_3 dimethyl), 24.6 (CH_2), 14.0 (CH_3 ester), 13.68 (CH_3 xanthate).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2969, 2929, 2859, 1715, 1700, 1459, 1377, 1245, 1028.

MS (DI, CI, NH_3) 404 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

5-[(S)-4-(5-Hydroxy-1,1-dimethyl-pent-3-enyl)-cyclohex-1-enyl]-3-oxo-pentanoic acid ethyl ester

V-04



Prepared according to general procedure E using 385mg of **V-03** (1mmol), 161 μ L of butadiene monoxide (2mmol), 2mL of triethylborane (1.0M in hexane, 2mmol) and 1mL of dichloromethane. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 90:10 to 20:80) afforded the allylic alcohol as a colourless oil (252mg, 75%) and as a 80:20 mixture of E/Z diastereomers.

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.74-5.60 (m, 2H, CH=CH), 5.39 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H, C=CH), 4.29 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 0.4 H, CH₂OH *cis* isomer), 4.20 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, CH₂ ester), 4.12 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1.6H, CH₂OH *trans* isomer), 3.44 (s, 2H, C(O)CH₂C(O)), 2.64 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2Hn C(O)CH₂), 2.23 (m, 3H, CH+CH₂), 2.01-1.95 (m, 6H, 3 CH₂), 1.81-1.77 (m, 2H, CH₂), 1.28 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, CH₃ ester), 0.82 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0.83 (s, 3H, C(CH₃)₂).

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 202.6 (C=O ketone), 167.2 (COOEt), 135.7 (C=CH), 131.3 (CH=CH), 129.8 (CH=CH), 121.7 (C=CH), 63.8 (CH₂OH), 61.3 (CH₂ ester), 49.3 (C(O)CH₂C(O)), 43.0 (CH₂C(O)), 41.8 (CH), 41.4 (CH₂), 35.2 (C), 30.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 26.3 (CH₂), 24.2 (C(CH₃)₂), 24.2 (C(CH₃)₂), 23.7 (CH₂), 14.1 (CH₃ ester).

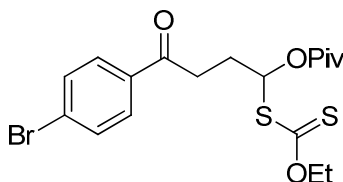
IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3295, 2973, 2885, 2799, 1715, 1703, 1439, 1030.

MS (DI, CI, NH₃) 337 (M+H⁺).

HRMS (EI) Calcd for C₂₀H₃₂O₄: 336.2301 Found: 336.2304.

2,2-Dimethyl-propionic acid 4-(4-bromo-phenyl)-1-ethoxythiocarbonylsulfanyl-4-oxo-butyl ester

V-05



C₁₈H₂₃BrO₄S₂
M= 447.4 g.mol⁻¹

To a deoxygenated solution of dithiocarbonic acid ethyl ester (2-oxo-2-phenyl-ethyl) ester (2g, 6.3mmol, 1eq) and vinyl pivalate (1.9mL, 12.6mmol, 2eq) in 1,2-dichloroethane (6mL) was added dilauroyl peroxide (DLP) (5% every 90min) until complete consumption of the starting material, which required 30% of DLP. The solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography (petroleum ether/diethyl ether 100:0 to 85:15) afforded the xanthate as a yellow oil (2.02g, 72%).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.80 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H, 2 CH-C-Br), 7.60 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H, 2CH-C-C(O)), 6.70 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H, CHOPiv), 4.63 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, CH₂CH₃), 3.42 (td, $J=7.1, 2.8\text{Hz}$, 2H, CH₂C(O)), 2.45-2.36 (m, 2H, CH₂CHS), 1.41 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3 H, CH₂CH₃), 1.19 (s, 9H, C(CH₃)₃).

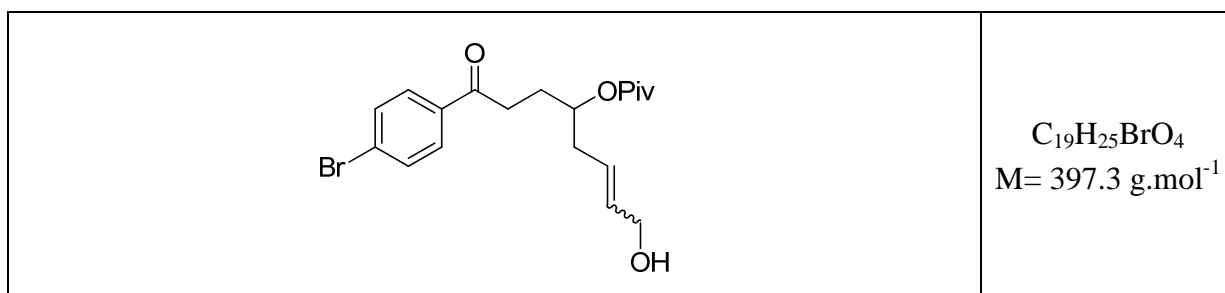
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 210.0 (C=S), 196.9 (C=O ketone), 176.8 (COO ester), 135.3 (C-C(O)), 132.0 (2 CH-C-C(O)), 129.6 (2 CH-C-Br), 128.5 (C-Br), 80.3 (CH(O)S), 70.3 (CH₂CH₃), 38.9 (C(CH₃)₃), 34.2 (C(O)CH₂), 28.5 (CH₂), 27.0 (C(CH₃)₃), 13.8 (CH₂CH₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2979, 2965, 2844, 1722, 1237, 1030.

MS (DI, CI, NH₃) 448 (M+H⁺).

2,2-Dimethyl-propionic acid 1-[3-(4-bromo-phenyl)-3-oxo-propyl]-5-hydroxy-pent-3-enyl ester

V-06



Prepared according to general procedure E using 447mg of **V-03** (1mmol), 161 μ L of butadiene monoxide (2mmol), 2mL of triethylborane (1.0M in hexane, 2mmol) and 1mL of dichloromethane. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 90:10 to 20:80) afforded the allylic alcohol as a colourless oil (249mg, 74%) and as a 60:40 mixture of E/Z diastereomers.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) 7.84 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H, 2CH-C-Br), 7.64 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H, 2 CH-C-C(O)), 5.70-5.75 (m, 2H, CH=CH), 5.04-4.99 (m, 1H, CHOPiv), 4.24

(CDCl₃, 400 MHz) (m, 0.8H, CH₂OH), 4.14 (d, *J*=5.2Hz, 1.2H, CH₂OH), 2.98 (t, *J*=7.4Hz, 2H, CH₂C(O)), 2.41 (t, *J*=5.5Hz, 2H, CH₂-CH=CH), 2.11-2.00 (m, 2H, CH₂), 1.23 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (δ, ppm) 198.0 (C=O ketone), 178.1 (COO), 135.3 (C-C(O)), 132.6 (CH=CH), 131.9 (2 CH-C-C(O)), 129.4 (2 CH-C-Br), 128.2 (C-Br), 126.8 (CH=CH), 72.2 (CHO), 63.2 (CH₂OH), 38.8 (C(CH₃)₃), 37.3 (CH₂C(O)), 34.3 (CH₂), 27.9 (CH₂), 27.1 (C(CH₃)₃).

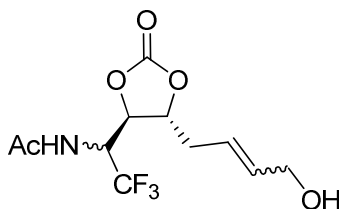
IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3296, 2929, 2857, 1742, 1438, 1021.

MS (DI, CI, NH₃) 398 (M+H⁺).

HRMS (EI) Calcd for C₁₉H₂₅BrO₄: 396.0936 Found: 396.0944.

N-{2,2,2-Trifluoro-1-[(4R,5R)-5-(4-hydroxy-but-2-enyl)-2-oxo-[1,3]dioxolan-4-yl]-ethyl}-benzamide

V-07



C₁₁H₁₄F₃NO₅
M= 297.2 g.mol⁻¹

Prepared according to general procedure E using 440mg of **FG-02** (1.26mmol), 205μL of butadiene monoxide (5.1mmol, 4eq), 2.52mL of triethylborane (1.0M in hexane, 2.52mmol) and 1mL of chloroform. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 90:10 to 20:80) afforded the allylic alcohol as a colourless oil (217mg, 58%) and as 90:10 mixture of E/Z diastereomers.

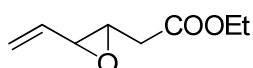
¹H NMR (δ, ppm) 6.78 (d, *J*=10.0Hz, 1H, NH), 5.92-5.86 (m, 1H, CH=CH), 5.63-5.57 (m, 1H, CH=CH), 5.01-4.95 (m, 1H, CHCF₃), 4.66-4.54 (m, 1H, CH-O), 4.54 (t, *J*=5.6Hz, 1H, CH-O), 4.18 (t, *J*=5.4Hz, 0.2H, CH₂OH *cis* isomer), 4.15 (t, *J*=6.3Hz, 1.8H, CH₂OH *trans* isomer), 2.74-2.65 (m, 1H, CH₂), 2.54-2.47 (m, 1H, CH₂), 1.99 (s, 3H, C(O)CH₃).

¹³C NMR (δ, ppm) 170.7 (NCO), 153.1 (OC(O)O), 136.1(CH=CH), 122.4 (CH=CH), 77.4 (CH), 62.6 (CH₂OH), 51.6 (CHO), 51.3 (CHO), 36.8 (CH₂), 35.4 (CF₃, *J*=265Hz), 29.7 (CH₂), 22.7 (CH₃).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 3279, 2988, 2935, 1725, 1430, 1390, 1025.

MS (DI, CI, NH_3) 298 ($\text{M}+\text{H}^+$).

HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_5$: 297.0824 Found: 297.0826.

(3-Vinyl-oxiranyl)-acetic acid ethyl ester**V-08**

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$
 $\text{M} = 156.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of **LH01** (300 mg, 2.14mmol, 1eq) in dichloromethane (20mL) at 0°C was added solid sodium carbonate (915mg, 8.6mmol, 4eq) and peracetic acid 32 % WT in acetic acid pretreated with a catalytic amount of sodium acetate (450 μL , 2.14mmol, 1eq). The solution was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was washed twice with a saturated solution of sodium carbonate, once with brine, dried over anhydrous sodium sulphate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 95:5 to 85:15) afforded the vinyl epoxide as a colourless oil (44 mg, 15%).

^1H NMR (δ , ppm) 5.63-5.48 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2 + \text{CH}=\text{CH}_2$), 5.31 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.18 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H, CH_2CH_3), 3.20 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H, CH_2COO), 2.65-2.54 (m, 2H, 2 CH), 1.27 (t, $J=7.0 \text{ Hz}$, 3H, CH_2CH_3).

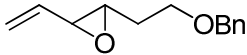
^{13}C NMR (δ , ppm) 170.2 (COO), 134.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 120.0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 61.0 (CH_2 ester), 58.4 (CHO), 55.7 (CHO), 37.7 (CH_2COO), 14.2 (CH_3 ester).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2988, 2924, 1745, 1230.

MS (DI, CI, NH_3) 174 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

2-(2-Benzyloxy-ethyl)-3-vinyl-oxirane

V-09

	$C_{13}H_{16}O_2$ $M = 204.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	--

To a solution of **OK01** (300mg, 1.6mmol, 1eq) in dichloromethane (10mL) at 0°C was added solid sodium carbonate (678mg, 6.4mmol, 4eq) and peracetic acid 32 % WT in acetic acid pretreated with a catalytic amount of sodium acetate (337μL, 1.8mmol, 1.1eq). The solution was stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was washed twice with a saturated solution of sodium carbonate and once with brine, dried over anhydrous sodium sulphate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 95:5 to 90:10) afforded the vinyl epoxide as a colourless oil (83 mg, 25%).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.41-7.34 (m, 5H, Ph), 5.65 (ddd, $J=7.4, 10.1, 17.5\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.52 (dd, $J=1.6, 17.3\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.33 (dd, $J=1.3, 10.1\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 4.59 (s, 2H, CH₂Ph), 3.68 (dd, $J=5.7, 6.7\text{Hz}$, 2H, CH₂OBn), 3.22 (dd, $J=2.1, 7.4\text{Hz}$, 1H, CH₂=CH-CHCHO), 3.06 (ddd, $J=2.2, 4.8, 6.7\text{Hz}$, 1H, CH₂=CH-CHCHO), 2.02 (dtd, $J=4.8, 6.7, 11.6\text{Hz}$, 1H, CHOCH₂), 1.88 (ddd, $J=5.7, 11.9, 14.3\text{Hz}$, 1H, CHOCH₂).

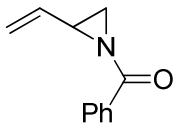
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 138.4 (C, Ph), 135.8 (CH=CH₂), 128.5 (2 CH Ph), 127.7 (CH Ph), 127.6 (2CH Ph), 119.2 (CH=CH₂), 73.1 (CH₂Ph), 66.9 (CH₂O), 58.8 (CHO), 58.1 (CHO), 32.6 (CH₂).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2998, 2985, 2938, 1748, 1234.

MS (DI, CI, NH₃) 222 (M+NH₄⁺).

Phenyl-(2-vinyl-aziridin-1-yl)-methanone

V-10

	$C_{11}H_{11}NO$ $M = 173.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	---

To a stirred solution of **ME01** (482mg, 3.9mmol, 1eq) in diethyl ether (2mL) at 0°C, was added triethylamine (550µL, 3.9mmol, 1eq) and chlorosulfonic acid (341µL, 5.1mmol, 1.3eq). The solution was stirred at 0°C for 5 hours and then left overnight at room temperature. The solvent was then removed under reduced pressure at room temperature. Water (5mL), toluene (7.5mL) and a 33% w/w solution of sodium hydroxide (16.5mL) were added. The resulting solution was refluxed for 3 days. It was then extracted three times with toluene (8mL) and the organic phase dried over anhydrous magnesium sulfate. At 0°C, triethylamine (545 µL, 3.9mmol, 1 eq) and benzoyl chloride (453µL, 3.9mmol, 1 eq) were added. The solution was stirred at 0°C for 7 hours and warmed to room temperature. Dichloromethane was added and the organic phase was washed with water, a saturated solution of sodium bicarbonate, brine, dried over anhydrous sodium sulfate and the solvent removed under reduced pressure. The crude product (650mg) was purified by flash chromatography on silica gel neutralized by 10% triethylamine in petroleum ether (petroleum ether/ether 100:0, 75:25, 50:50) and then neat diethyl ether. It afforded the vinyl oxirane as a pale yellow oil (27mg, 4%).

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 8.06 (d, *J*=7.4Hz, 2H Ph), 7.53 (t, *J*=5.3Hz, 1H Ph), 7.48 (d, *J*=7.9Hz, 2H Ph), 5.67 (ddd, *J*=7.9, 10.2, 17.3Hz, 1H, CH=CH₂), 5.53 (dd, *J*=1.0, 17.0Hz, 1H, CH=CH₂), 5.36 (dd, *J*=0.9, 10.1Hz, 1H, CH=CH₂), 3.06 (ddd, *J*=3.5, 6.0, 7.8Hz, 1H, CHN), 2.80 (d, *J*=5.9Hz, 1H, CH₂N), 2.39 (d, *J*=3.5Hz, 1H, CH₂N).

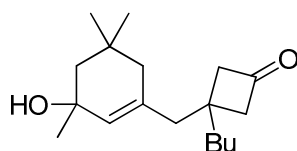
¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 177.6 (CO), 134.3 (CH=CH₂), 131.9 (C Ph), 131.8 (CH Ph), 128.2 (2CH Ph), 127.4 (2CH Ph), 118.5 (CH=CH₂), 39.6 (CHN), 31.3 (CH₂).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2977, 2873, 1727, 1388.

MS (DI, CI, NH₃) 174 (M+H⁺).

**3-Butyl-3-(3-hydroxy-3,5,5-trimethyl-cyclohex-1-enylmethyl)
cyclobutanone**

V-11



C₁₈H₃₀O₂
M= 278.4 g.mol⁻¹

Prepared according to general procedure E using 30mg of **V-01** (0.12mmol), 34mg of the vinyl epoxide **EM01** (0.24mmol), 240µL of triethylborane (1.0M in hexane, 0.24mmol) and 120µL of dichloromethane. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 90:10 to 20:80) afforded the allylic alcohol as a colourless oil (25mg, 75%).

¹H NMR (δ, ppm) 5.43 (s, 1H, C=CH), 3.01-2.70 (m, 2H, CH₂OH), 2.38-2.27 (m, 2H, CH₂CO), 1.67-1.48 (m, 6H, CH₂CO + 2 CH₂), 1.43 (s, 3H, C(OH)CH₃), 1.53-1.33 (m, 4H, 2 CH₂), 1.11 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0.98 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0.81 (t, *J*=6.8Hz, 3H, CH₃ butyl).

¹³C NMR (δ, ppm) 208.3 (C=O), 135.4 (CH=C), 125.6 (CH=C), 69.4 (C-OH), 57.5 (CH₂C=O), 57.3 (CH₂C=O), 50.0 (CH₂OH), 45.9 (CH₂), 43.8 (CH₂), 37.9 (CH₂), 31.5 (CH₃), 31.2 (CH₃), 30.5 (C), 30.4 (CH₃), 29.8 (C), 27.6 (CH₂), 27.2 (CH₂), 14.1 (CH₃).

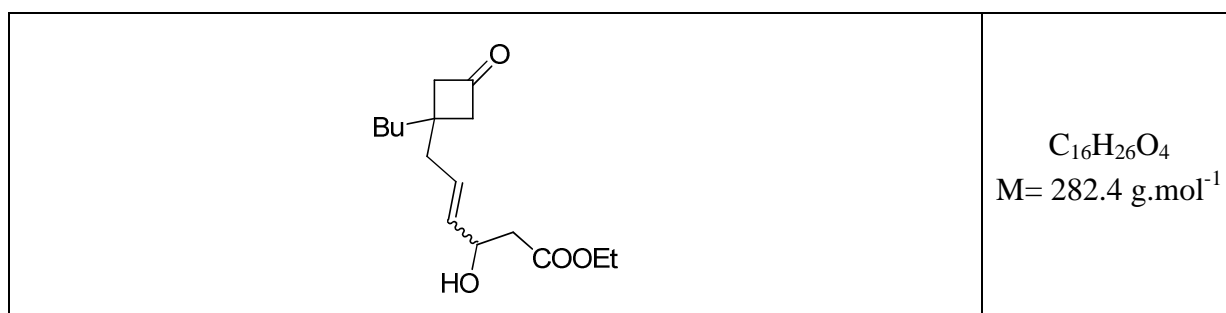
IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3275, 2992, 2944, 1748, 1422, 1386, 1015.

MS (DI, CI, NH₃) 261 (M-H₂O+H⁺).

HRMS (EI) Calcd for C₁₈H₃₀O₂: 278.2246 Found: 278.2240.

6-(1-Butyl-3-oxo-cyclobutyl)-3-hydroxy-hex-4-enoic acid ethyl ester

V-12



Prepared according to general procedure E using 34mg of **V-01** (0.14mmol), 44mg of **V-08** (0.28mmol), 280μL of triethylborane (1.0M in hexane, 0.28mmol) and 120μL of dichloromethane. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 90:10 to 20:80) afforded the allylic alcohol as a colourless oil (31mg, 81%) and as a 80:20 mixture of E/Z diastereomers.

¹H NMR (δ, ppm) 5.80-5.61 (m, 2H, CH=CH), 4.25 (d, *J*=6.9Hz, 0.2H, CHOH *cis* isomer), 4.15 (d, *J*=7.1Hz, 0.8H, CHOH *trans* isomer), 3.79 (q, *J*=7.2Hz, 2H, CH₂CH₃), 2.55 (m, 4H, 2CH₂CO), 2.42 (d, *J*=7.0Hz, 1H, CH₂), 1.65 (m, 2H, CH₂), 1.40-1.21 (m, 12H, 4CH₂ + CH₂ + CH₃), 0.95 (t, *J*=7.5Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (δ, ppm) 208.0 (C=O), 172.3 (COO), 134.4 (CH=CH), 127.4 (CH=CH), 68.6 (CH₂), 68.0 (CH₂), 56.1 (CH₂), 56.1 (CH₂), 41.5 (CHOH), 40.3 (CH₂),

(CDCl₃, 100 MHz) 38.1 (CH₂), 32.3 (CH₂), 30.4 (C), 29.8 (CH₂), 25.7 (CH₃), 14.2 (CH₃).

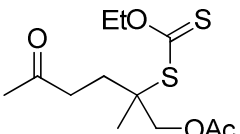
IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3273, 2975, 2948, 2895, 1744, 1738, 1450, 1428, 1017.

MS (DI, CI, NH₃) 283 (M+H⁺).

HRMS (EI) Calcd for C₁₆H₂₆O₄: 282.1831 Found: 282.1826.

Acetic acid 2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-2-methyl-5-oxo-hexyl ester

V-13

	<p>C₁₂H₂₀O₄S₂ M= 292.4 g.mol⁻¹</p>
---	---

Dithiocarbonic acid ethyl ester (2-oxo-propyl) ester was prepared from chloroacetone (2.7mL, 33.5mmol, 1eq) and ethylxanthic acid potassium salt (5.9g, 36.9mmol, 1.1eq) in acetone (40mL). A stirred solution of the previous xanthate (712mg, 4mmol, 2eq) and methallyle acetate (228mg, 2mmol, 1eq) in 4 mL of 1,2-dichloroethane was added dilauroyl peroxide (DLP) (5% every 90min) until complete consumption of the starting olefin, which required 15% of DLP. The solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 75:25 to 50:50) afforded the xanthate as a yellow oil (348mg, 60%).

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 4.65 (q, *J*=7.1Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.40 (d, *J*=11.3Hz, 1H, CH₂OAc), 4.31 (d, *J*=11.3Hz, 1H, CH₂OAc), 2.60 (m, 2H, CH₂CO), 2.22 (ddd, *J*=15.1, 10.3, 5.5Hz, 1H, CH₂C), 2.17 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃), 1.95 (ddd, *J*=14.9, 10.5, 5.5Hz, 1H, CH₂C), 1.46 (t, *J*=7.2Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.36 (s, 3H, COCH₃).

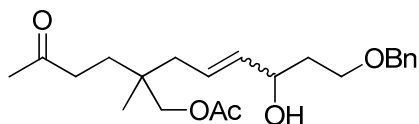
¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 221.6 (C=S), 207.3 (C=O), 170.6 (COO), 70.1 (CH₂O), 68.5 (CH₂CH₃), 56.2 (C), 30.2 (CH₃), 30.0 (CH₂), 22.3 (CH₃), 20.9 (CH₃), 13.7 (CH₂CH₃).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2968, 2929, 2859, 1720, 1715, 1459, 1237, 1030.

MS (DI, CI, NH₃) 310 (M+NH₄⁺).

Acetic acid (E)-8-benzyloxy-6-hydroxy-2-methyl-2-(3-oxo-butyl)-oct-4-enyl ester

V-14


 $C_{22}H_{32}O_5$
 $M = 376.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Prepared according to general procedure E using 59mg of **V-13** (0.20mmol), 82mg of **V-09** (0.40mmol), 400 μ L of triethylborane (1.0M in hexane, 0.40mmol) and 200 μ L of dichloromethane. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 95:5 to 10:90) afforded the allylic alcohol as a colourless oil (48mg, 65%) and as 75:25 mixture of E/Z diastereomers.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.37-7.26 (m, 5H, CH Ph), 5.72-5.70 (m, 2H, CH=CH), 4.52 (s, 2H, CH₂Ph), 4.37 (m, 0.25 H, CHOH *cis* isomer), 4.30 (m, 0.75H, CHOH *trans* isomer), 3.72-3.63 (m, 2H, CH₂), 2.96 (m, 1H, CH₂), 2.90 (m, 1H, CH₂), 2.51 (m, 1H, CH₂), 2.21-2.01 (m, 2H, CH₂) 1.90-1.83 (m, 2H, CH₂), 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.29-1.23 (m, 7H, 2CH₂ + CH₃), 0.80-0.92 (m, 5H, 2 CH₂ + CH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 207.61 (C=O), 170.20 (COO), 131.38 (C Ph), 130.55 (CH=CH), 127.42 (2 CHPh), 127.39 (2 CHPh), 126.68 (CHPh), 126.62 (CH=CH), 111.89, 72.27 (CH₂Ph), 70.79 (CHOH), 67.83 (CH₂O), 67.41 (CH₂O), 40.01 (CH), 35.79 (CH₂), 33.27 (CH₂), 31.05 (CH₃), 28.94 (C), 26.06 (CH₂), 21.32 (CH₃), 19.95 (CH₃), 15.67 (CH₂), 12.68 (CH₂).

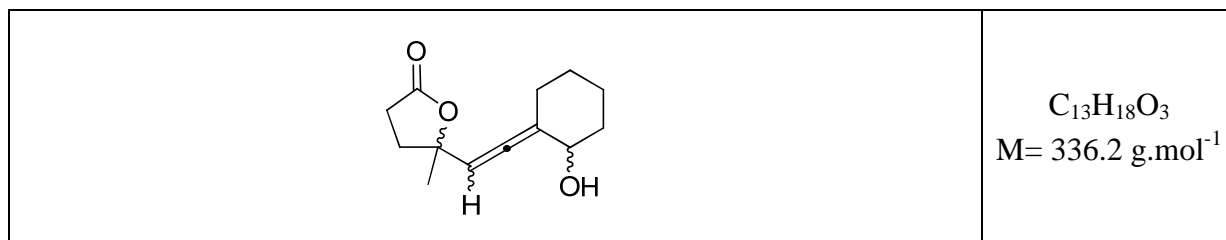
IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3280, 2995, 2932, 1723, 1710, 1428, 1017.

MS (DI, CI, NH₃) 377 (M+H⁺).

HRMS (EI) Calcd for C₂₂H₃₂O₅: 376.2250 Found: 376.2249.

5-[2-(2-Hydroxy-cyclohexylidene)-vinyl]-5-methyl-dihydro-furan-2-one

V-15



Prepared according to general procedure E using 59mg of the starting xanthate (0.20mmol), 82mg of the olefin (0.40mmol), 400 μ L of triethylborane (1.0M in hexane, 0.40mmol) and 200 μ L of dichloromethane. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 95:5 to 10:90) afforded the allene as a colourless oil (48mg, 65%).

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 4.75 (s, 1H, CH allene), 3.45 (m, 1H, CHOH), 2.81 (t, $J=9.4\text{Hz}$, 2H, CH₂C=O), 2.63 (t, $J=9.3\text{Hz}$, 2H, CH₂CH₂C=O), 2.25 (s, 3H, Me), 1.73-1.21 (m, 8H, 4 CH₂).

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 209.87 (central C allene), 142.24 (COO), 99.81 (CH allene), 79.43 (C allene), 66.97 (CHOH), 53.8 (C), 38.79 (CH₂), 31.00 (CH₂), 30.66 (CH₂), 30.03 (CH₂), 29.85 (CH₂), 28.80 (CH₂), 17.98 (CH₃).

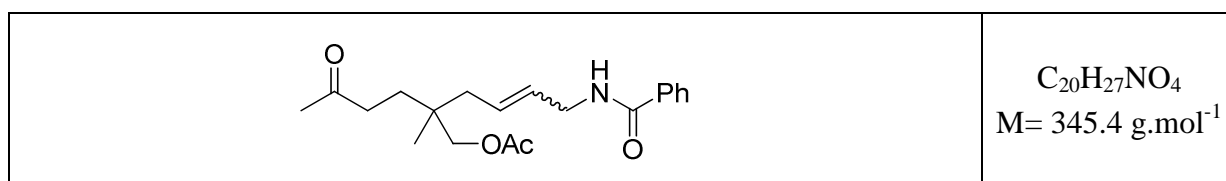
IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3280, 2986, 2944, 1773, 1425, 1019.

MS (DI, CI, NH₃) 337 (M+H⁺).

HRMS (EI) Calcd for C₁₃H₁₈O₃: 336.2301 Found: 336.2306.

Acetic acid (E)-6-benzoylamino-2-methyl-2-(3-oxo-butyl)-hex-4-enyl ester

V-16



Prepared according to general procedure E using 29mg of **V-13** (0.10mmol), 30mg of **V-10** (0.17mmol), 200 μ L of triéthylborane (1.0M in hexane, 0.20mmol) and 100 μ L of dichloromethane. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 95:5 to 10:90) afforded the allylamine as a colourless oil (18mg, 53%) and as a 90:10 mixture of E/Z diastereomers.

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 8.02-7.99 (m, 2H, 2 CH Ph), 7.55-7.44 (m, 3H, 3 CH Ph), 6.05-5.97 (m, 1H, NH), 5.43 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 0.2H, CH=CH *cis* isomer), 5.30 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 1.8H, CH=CH *trans* isomer), 5.20-5.14 (m, 1H, CH₂N), 3.83 (dd, $J=14.6, 9.9\text{Hz}$, 1H, CH₂N), 4.27 (dd, $J=14.6, 7.9\text{Hz}$, 1H, CH₂O), 2.60 (m, 3H, CH₂O + CH₂), 2.20 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 3H, CH₃), 1.67 (m, 2H, CH₂), 1.44 (m, 2H, CH₂) 0.98 (s, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 208.64 (C=O ketone), 171.24 (NCO), 163.99 (COO), 142.70 (CPh), 136.43 (CH=CH), 131.40 (2 CHPh), 128.39 (CH=CH), 128.23 (2 CHPh), 117.41 (CHPh), 80.55 (CH₂NH), 68.88 (CH₂O), 66.88 (CH₂), 60.58 (CH₂), 41.07 (CH₂), 32.11 (CH₃), 29.99 (C), 27.13 (CH₂), 21.00 (CH₃), 16.73 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3499, 2995, 2932, 1724, 1700, 1684, 1510, 1234.

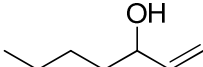
MS (DI, CI, NH₃) 346 (M+H⁺).

HRMS (EI) Calcd for C₂₀H₂₇NO₄: 345.1940 Found: 345.1936.

Chapitre VI : Les alcools allyliques comme agents allylants radicalaires**General procedure F for the preparation of the allylic alcohols**

To a stirred solution of vinylmagnesium bromide (1.6M in THF, 1.1eq) was added a 3M solution of the aldehyde or ketone (1eq) in THF at room temperature, under nitrogen, at a rate so as to maintain a gentle reflux. The reaction was monitored by TLC. After completion, the reaction mixture was slowly quenched with a saturated solution of ammonium chloride. Diethyl ether was added and the organic phase was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulphate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. The allylic alcohols were used in the next step without any further purification, due to their high degree of purity. Alcohol **CM01** was prepared according to a literature procedure.³²⁸ Dimethylvinylcarbinol is commercially available.

Hept-1-en-3-ol**VI-01**

	$C_7H_{14}O$ $M = 114.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
--	---

Prepared according to the general procedure F using 2.1mL of valeraldehyde (20mmol, 1eq) in 7mL of THF and 12.5mL of vinylmagnesium bromide (1.6M in THF, 22mmol, 1.1eq). Work-up afforded the allylic alcohol as a yellow oil (2.1g, 88%).

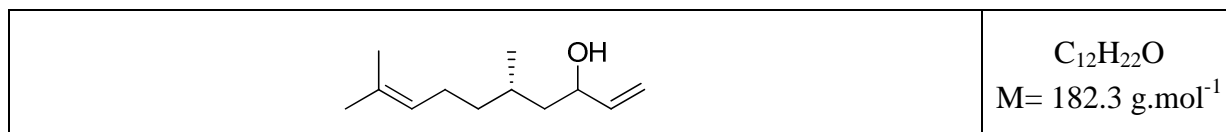
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.88 (ddd, $J=6.3, 10.4, 16.9\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.22 (td, $J=1.4, 17.2\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.10 (td, $J=1.3, 10.4\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 4.12-4.07 (m, 1H, CHOH), 2.11 (s, 1H, OH), 1.60-1.49 (m, 2H, CH₂CHOH), 1.43-1.27 (m, 4H, 2 CH₂), 0.92 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, CH₃).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 141.4 (CH=CH₂), 114.4 (CH=CH₂), 73.2 (CHOH), 36.7 (CH₂), 27.5 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.0 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3618, 2961, 2921, 1357.

MS (DI, CI, NH₃) 97 (M-H₂O+H⁺).

³²⁸ Harnett J.J & al, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2009-2012.

(S)-5,9-Dimethyl-deca-1,8-dien-3-ol**VI-02**

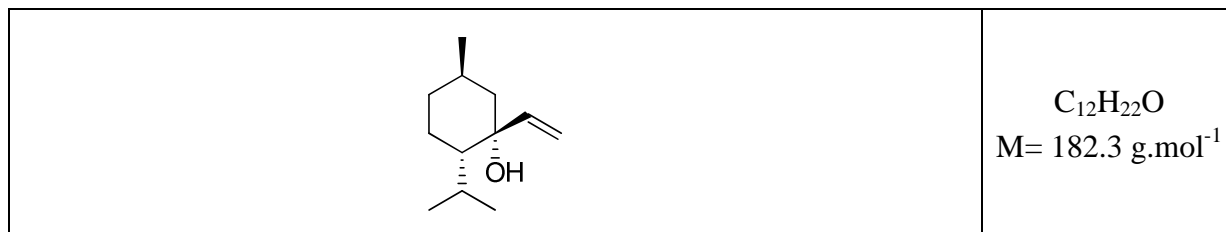
Prepared according to the general procedure F using 360 μ L of (*L*)-(-)-citronellal (2mmol, 1eq) in 600 μ L of THF and 1.54 mL of vinylmagnesium bromide (0.7M in THF, 2.2 mmol, 1.1eq). Work-up afforded the allylic alcohol as a yellow oil (360mg, 99%) and as a 1:1 mixture of diastereomers.

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.97-5.85 (m, 1H, CH=CH₂), 5.27 (dd, $J=1.5, 17.2\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.17-5.12 (m, 2H, CH=CH₂ + CH=C(Me)₂), 4.28-4.20 (m, 1H, CHOH), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.73 (s, 3H, CH₃), 1.65 (s, 3H, CH₃), 1.53-1.21 (m, 5H), 0.99 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1.5H, 0.5Me), 0.97 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1.5H, 0.5Me).

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 142.1 (CH), 139.9 (CH), 131.2 (C), 124.9 (CH), 114.9 (CH₂), 114.0 (CH₂), 71.8 (CH), 70.9 (CH), 44.3 (CH₂), 37.6 (CH₂), 37.0 (CH₂), 29.4 (CH₂), 28.9 (CH), 25.9 (CH₃), 25.2 (CH₃), 20.0 (CH₃), 19.3 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3617, 2961, 2921, 1452, 1377.

MS (DI, CI, NH₃) 165 (M-H₂O+H⁺).

(1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-methyl-1-vinyl-cyclohexanol**VI-03**

Prepared according to general procedure F using 3.45mL (20 mmol, 1eq) of (-)-menthone in 7mL of THF and 32mL of vinylmagnesium bromide (0.7M in THF, 22mmol, 1.1 eq). Work-up afforded the allylic alcohol as a pale yellow oil (3.5g, 97%).

¹H NMR (δ , ppm) 5.88 (dd, $J=10.6, 17.2$ Hz, 1H, $CH=CH_2$), 5.29 (dd, $J=1.5, 17.2$ Hz, 1H, $CH=CH_2$), 5.09 (dd, $J=1.5, 10.6$ Hz, 1H, $CH=CH_2$), 2.00-1.95 (m, 1H, $CH-C-OH$), 1.84-1.70 (m, 2H, CH_2-C-OH), 1.56-1.46 (m, 3H, $CH + CH_2$), 1.20-1.12 (m, 2H, CH_2), 0.98-0.92 (m, 1H, CH), 0.90-0.88 (m, 9H, 3 CH_3).

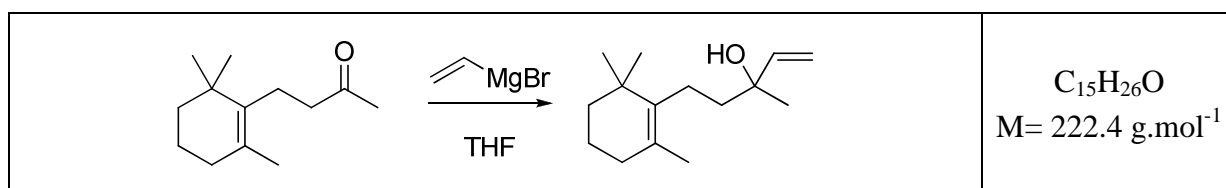
¹³C NMR (δ , ppm) 146.6 (CH), 111.2 (CH_2), 76.7 (C), 49.2 (CH), 49.1 (CH_2), 35.1 (CH_2), 27.9 (CH), 26.8(CH), 23.8(CH), 22.3(CH_3), 20.9(CH_3), 18.5(CH_3).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 3609, 3497, 2952, 2927, 2869, 1457.

MS (DI, CI, NH_3) 165 (M- H_2O+H^+).

3-Methyl-5-(2,6,6-trimethyl-cyclohex-1-enyl)-pent-1-en-3-ol

VI-04



The starting ketone was synthesized from β -ionone according to a literature procedure.³²⁹ Spectral and analytical data were identical to those reported.

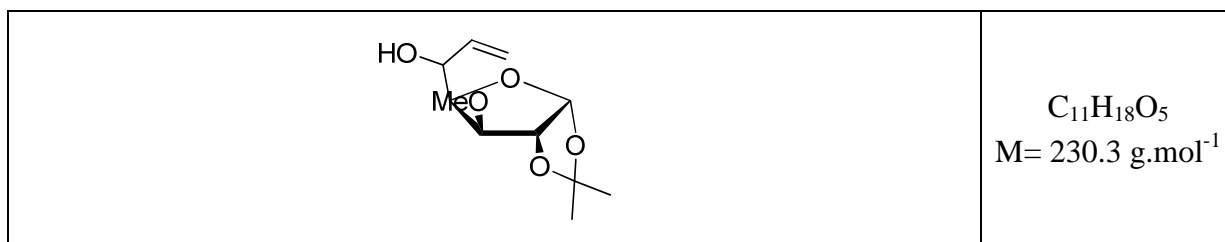
The alcohol was prepared according to general procedure F using 3.88g (20mmol, 1eq) of starting ketone, 10mL of THF and 22mL of vinyl magnesium bromide (1.0M solution in THF). Work-up afforded the allylic alcohol as a pale yellow oil (4g, 90%).

¹H NMR (δ , ppm) 5.99 (dd, $J=11.1, 17.7$ Hz, 1H, $CH=CH_2$), 5.28 (dd, $J=1.5, 17.2$ Hz, 1H, $CH=CH_2$), 5.12 (dd, $J=1.0, 10.6$ Hz, 1H, $CH=CH_2$), 2.08-2.02 (m, 2H, CH_2), 1.93 (t, $J=6.1$ Hz, 2H, CH_2), 1.67-1.57 (m, 7H, $CH_3 + 2 CH_2$), 1.46-1.43 (m, 2H, CH_2), 1.35 (s, 3H, CH_3), 1.02 (s, 6H, 2 CH_3).

¹³C NMR (δ , ppm) 158.5 (C), 144.8 (CH), 127.0 (C), 111.7 (CH_2), 73.6 (C), 42.4 (CH_2), 39.9 (CH_2), 35.1 (C), 32.8 (CH_2), 28.7 (2 CH_3), 27.6 (CH_3), 22.8 (CH_2), 19.8 (CH_3), 19.6 (CH_2).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 3610, 2961, 2867, 1457, 1370, 1101.

³²⁹ Pommier, A.; Stepanenko, V.; Jarowicki, K.; Kocienski, P.J. *J. Org. Chem.* **2003**, 4008

MS (DI, CI, NH₃) 205 (M-H₂O+H⁺).**1-((3aR, 6aR)-6-Methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo[2,3-d]dioxol-5-yl)-prop-2-en-1-ol****VI-05**

Prepared according to general procedure F using 2g (9.9mmol, 1eq) of the starting aldehyde³³⁰ in 3mL of THF and 11mL (10.9mmol, 1.1eq) of vinylmagnesium bromide 1.0M in THF. Work-up afforded the allylic alcohol as a pale yellow oil (2.2g, 95%) and as a 1:1 mixture of diastereomers.

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 6.00 (dd, *J*=3.5, 8.6Hz, 1H, OH), 5.91 (ddd, *J*=4.0, 9.1, 15.6Hz, 1H, CH=CH₂), 5.47 (dd, *J*=9.6, 17.2Hz, 1H, CH=CH₂), 5.28 (d, *J*=10.6Hz, 1H, CH=CH₂), 4.62 (dd, *J*=4.0, 8.1 Hz, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H, CHOH), 3.90 (d, *J*=3.0Hz, 0.5H), 3.72 (d, *J*=3.0Hz, 0.5H), 3.47 (s, 1.5H, CH₃), 3.43 (s, 1.5H, CH₃), 3.02 (d, *J*=7.1Hz, 0.5H), 2.77 (s, 0.5H), 1.52 (s, 3H, CH₃), 1.36 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 133.7 and 135.8 (CH), 117.1 and 116.1 (CH₂), 111.9 and 111.7 (C), 105.1 and 105.0 (CH), 85.3 and 84.7 (CH), 83.1 and 81.6 (CH), 81.3 and 81.2 (CH), 71.1 and 70.9 (CH), 57.7 and 57.6 (OCH₃), 26.8 and 26.7 (CH₃), 26.3 and 26.2 (CH₃)

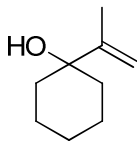
IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3604, 3526, 2988, 2933, 2830, 1456, 1376, 1249, 1218, 1196, 1164, 1112, 1083, 1021

MS (DI, CI, NH₃) 248 (M+NH₄⁺).

³³⁰ The aldehyde was prepared from diacetone (D) glucose in three steps according to literature procedures: *Tetrahedron* **2002**, 10065 and *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3595.

1-Isopropenyl-cyclohexanol

VI-06

	$C_9H_{16}O$ $M = 140.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	---

To a stirred solution of magnesium turnings (730mg, 30mmol, 1.5eq) and a small piece of iodine in THF (40mL), was slowly added 2-bromoprop-1-ene (2.22mL, 25mmol, 1.25eq) in 3mL of THF. After addition, the mixture was stirred for 1h. To that solution was added cyclohexanone (2.07mL, 20mmol, 1eq) in THF (4mL) at a rate so as to maintain a gentle reflux. After two hours, the reaction mixture was slowly quenched with a saturated solution of ammonium chloride. Diethyl ether was added and the organic phase washed with brine, dried over magnesium sulphate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to afford the allylic alcohol as a yellowish oil (2.6g, 93%).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.05-5.03 (1H, m, CH vinylic), 4.85-4.83 (1H, m, CH vinylic), 1.83-1.82 (1H, m, CH₃), 1.72-1.55 (10H, m, 5 CH₂).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 152.0 (C), 109.4 (CH₂), 73.7 (C), 35.8 (2 CH₂), 25.6 (CH₂), 21.9 (2 CH₂), 19.1 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3604, 3524, 2936, 2858, 1448.

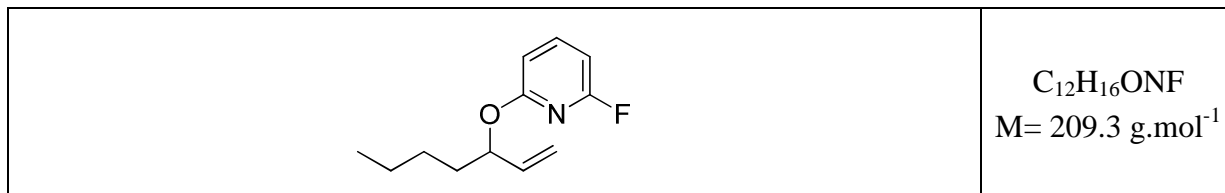
MS (DI, CI, NH₃) 123 (M-H₂O+H⁺).

General procedure G for the preparation of the fluoropyridine derivatives:

To a stirred solution of the allylic alcohol (1.2eq) in anhydrous dimethylsulfoxide (1mL per mmol of pyridine) was added sodium hydride (60% in mineral oil, 1.2eq) under argon. The resulting mixture was stirred for 20 min. 2,6-difluoropyridine (1eq) was then added in one portion and the solution stirred until starting pyridine was completely consumed, argon flow was stopped to prevent 2,6-difluoropyridine loss. Water was then added and the solution was extracted using diethyl ether. The organic phase was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure (the lightest derivatives are generally volatile; evaporation should be performed at 0°C). The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

2-Fluoro-6-(1-vinyl-pentyloxy)-pyridine

VI-07



Prepared according to general procedure G using 744mg of **VI-01** (6mmol), 240mg of sodium hydride (60% in mineral oil, 6mmol), 9mL of DMSO and 455 μ L of 2,6-difluoropyridine (5mmol). Flash chromatography on silica gel (pentane/diethyl ether 95:5) afforded the fluoropyridine ether as a colourless liquid (994mg, 95%).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.65 (dd, $J=8.1, 7.6$ Hz, 1H, CHAr), 6.62 (dd, $J=1.5, 7.6$ Hz, 1H, CHAr), 6.46 (dd, $J=2.5, 7.6$ Hz, 1H, CHAr), 5.91 (ddd, $J=6.1, 10.1, 16.7$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.51 (dd, $J=6.1, 12.1$ Hz, 1H, CHO), 5.33 (dd, $J=1.5, 17.2$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.19 (dd, $J=1.5, 10.6$ Hz, 1H, CH=CH₂), 1.87-1.68 (m, 2H, CH₂), 1.49-1.36 (m, 4H, 2CH₂), 0.94 (t, $J=6.6$ Hz, 3H, CH₃).

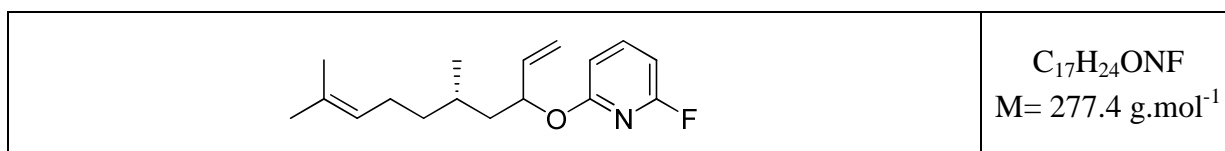
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 162.6 (C, $J=13.9$ Hz), 162.2 (C, $J=240.0$ Hz), 142.5 (CH, $J=8.1$ Hz), 137.3 (CH), 116.4 (CH₂), 107.5 (CH, $J=5.1$ Hz), 99.8 (CH, $J=35.9$ Hz), 72.7 (CH), 34.2 (CH₂), 27.3 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.0 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2957, 2934, 2866, 1613, 1573, 1447, 1323, 1233, 1018.

MS (DI, CI, NH₃) 210 (M+H⁺).

2-((S)-3,7-Dimethyl-1-vinyl-oxy-6-enyloxy)-6-fluoro-pyridine

VI-08



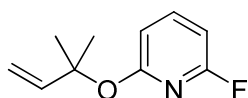
Prepared according to general procedure G using 1.7g of **VI-02** (9.3mmol), 372mg of sodium hydride (60% in mineral oil, 9.3mmol), 9mL of DMSO and 707 μ L of 2,6-difluoropyridine (7.8mmol). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 95:5) afforded the fluoropyridine ether as a colourless liquid (1.75g, 81%) and as a 1:1 mixture of two non-separable diastereomers.

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.61 (dd, $J=8.1, 7.6\text{Hz}$, 1H, CHAr), 6.58 (dd, $J=3.0, 8.1\text{Hz}$, 1H, CHAr), 6.42 (dd, $J=2.5, 7.6\text{Hz}$, 1H, CHAr), 5.92-5.81 (m, 1H, CH=CH₂), 5.61-5.55 (m, 1H, CH=CH₂), 5.32-5.25 (m, 1H), 5.17-5.12 (m, 1H), 5.13-5.02 (m, 1H, CH=C(Me)₂), 2.08-1.90 (m, 2H, CH₂), 1.74 (ddd, $J=5.1, 9.1, 13.6\text{Hz}$, 1H, CH), 1.66 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 3H, CH-CH₃), 1.59 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 3H, CH₃), 1.46-1.34 (m, 2H, CH₂), 1.26-1.13 (m, 2H, CH₂), 0.95 (dd, $J=6.6, 14.7\text{Hz}$, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 162.2 (C, $J=240.0\text{Hz}$), 162.6 (C, $J=14.6\text{Hz}$), 142.6 (CH vinylic), 142.5 (CH vinylic), 137.6 (CH, $J=35.1\text{Hz}$), 131.1 (C), 124.8 (CH), 124.7 (CH), 116.5 (CH₂), 116.0 (CH₂), 107.5 (CH, $J=5.1\text{Hz}$), 107.4 (CH, $J=5.0\text{Hz}$), 99.9 (CH, $J=36.6\text{Hz}$), 99.8 (CH, $J=35.9\text{Hz}$), 74.9 (CH), 74.4 (CH), 42.0 (CH₂), 41.8 (CH₂), 37.4 (CH₂), 36.9 (CH₂), 29.0 (CH), 28.9 (CH), 25.7 (CH₃), 25.6 (CH₃), 25.4 (CH₂), 25.3 (CH₂), 19.9 (CH₃), 19.5 (CH₃), 17.7(CH₃), 17.6 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2962, 2922, 2856, 1613, 1573, 1447, 1323, 1232, 1017.

MS (DI, CI, NH₃) 278 (M+H⁺).

2-(1,1-Dimethyl-allyloxy)-6-fluoro-pyridine
VI-09


C₁₀H₁₂ONF
M= 181.2 g.mol⁻¹

Prepared according to general procedure G using 517mg of dimethylvinylcarbinol (6mmol), 240mg of sodium hydride (60% in mineral oil, 6mmol), 6mL of DMSO and 455 μ L of 2,6-difluoropyridine (5mmol). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 95:5) afforded the fluoropyridine ether as a colourless liquid (797mg, 88%).

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.57 (dd, $J=8.1, 7.6\text{Hz}$, 1H, CHAr), 6.54 (dd, $J=1.5, 8.1\text{Hz}$, 1H, CHAr), 6.40 (dd, $J=3.0, 7.6\text{Hz}$, 1H, CHAr), 6.22 (dd, $J=10.6, 17.2\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.22 (dd, $J=1.0, 17.2\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.09 (dd,

$J=1.0, 11.1\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 1.64 (s, 6H, 2 CH₃).

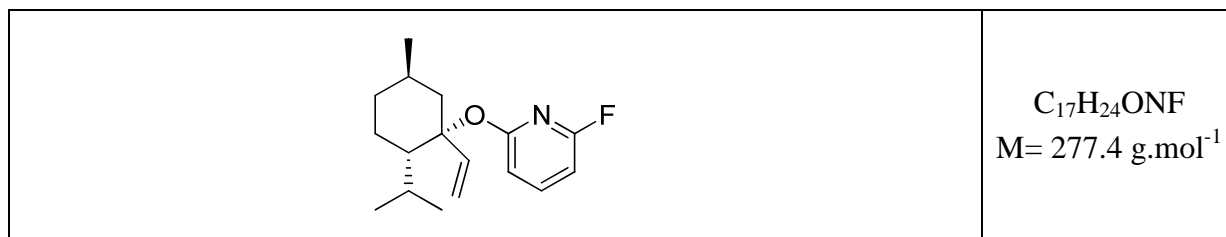
¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 161.5 (C, $J=239.3\text{Hz}$), 162.2 (C, $J=14.6\text{Hz}$), 143.5 (CH), 142.1 (CH, $J=8.1\text{Hz}$), 112.9 (CH₂), 108.9 (CH, $J=5.1\text{Hz}$), 100.0 (CH, $J=36.6\text{Hz}$), 81.2 (C), 27.1 (CH₃).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2978, 2927, 2857, 1609, 1571, 1443, 1333, 1232, 1133, 1015.

MS (DI, CI, NH₃) 182 (M+H⁺).

2-Fluoro-6-((2S, 5R)-2-isopropyl-5-methyl-1-vinyl-cyclohexyloxy)-pyridine

VI-10



Prepared according to general procedure G using 2.2g of **VI-03** (12mmol), 480mg of sodium hydride (60% in mineral oil, 12mmol), 10mL of DMSO and 907μL of 2,6-difluoropyridine (10mmol). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 95:5) afforded the fluoropyridine ether as a colourless liquid (743mg, 68%).

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.58 (dd, $J=8.1, 7.5\text{Hz}$, 1H, CHAr), 6.57 (dd, $J=2.0, 8.1\text{Hz}$, 1H, CHAr), 6.39 (dd, $J=3.0, 8.1\text{Hz}$, 1H, CHAr), 6.22 (dd, $J=11.6, 18.2\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.15 (dd, $J=1.0, 11.6\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.02 (dd, $J=1.0, 17.7\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 3.00 (ddd, $J=2.5, 3.1, 14.5\text{Hz}$, 1H, CH₂), 2.23 (quintd, $J=2.0, 7.1\text{Hz}$, 1H, CH), 1.80-1.73 (m, 1H, CH₂), 1.61-1.55 (m, 1H, CH₂), 1.54-1.45 (m, 1H, CH₂), 1.25 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H, CH₂), 1.21 (dt, $J=14.1, 2.0\text{Hz}$, 1H, CH₂), 0.99 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H, CH₃), 0.90 (m, 1H), 0.89 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, CH₃), 0.82 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H, CH₃).

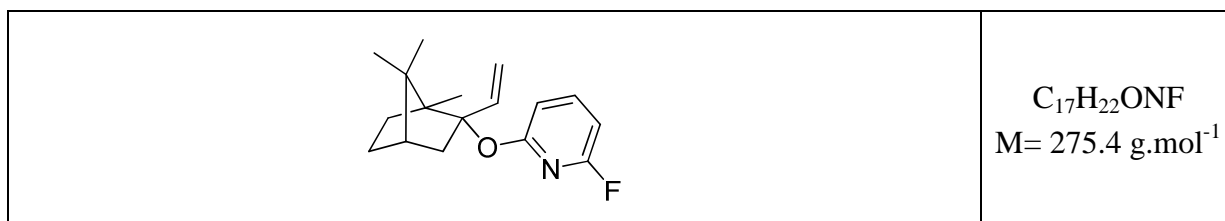
¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 161.7 (C, $J=238.6\text{Hz}$), 162.2 (C, $J=14.6\text{Hz}$), 143.3 (CH), 142.0 (CH, d, $J=8.1\text{Hz}$), 112.5 (CH₂), 108.7 (CH, $J=5.1\text{Hz}$), 99.5 (CH, $J=35.9\text{Hz}$), 86.7 (C), 53.7 (CH), 41.7 (CH₂), 35.1 (CH₂), 27.6 (CH), 26.5 (CH), 23.9 (CH₃), 22.3 (CH₃), 20.9 (CH₂), 18.2 (CH₃).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2954, 2873, 1607, 1573, 1440, 1329, 1232, 1208, 1145, 1016.

MS (DI, CI, NH_3) 278 ($\text{M}+\text{H}^+$).

2-Fluoro-6-((1S,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-2-vinyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-pyridine

VI-11



Prepared according to general procedure G using 1.6g of a 1:1 mixture of **CM01** and camphor (4.4mmol), 176mg of sodium hydride (60% in mineral oil, 4.4mmol), 6mL of DMSO and 336 μL of 2,6-difluoropyridine (3.7mmol). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 95:5) afforded the fluoropyridine ether as a colourless liquid (981mg, 81%).

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.60 (dd, $J=8.1, 7.6\text{Hz}$, 1H, CHAr), 6.52 (dd, $J=2.0, 8.1\text{Hz}$, 1H, CHAr), 6.42 (dd, $J=2.5, 7.6\text{Hz}$, 1H, CHAr), 5.98 (dd, $J=10.6, 17.2\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.18 (dd, $J=1.0, 10.6\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.15 (dd, $J=1.0, 16.6\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 2.50 (ddd, $J=5.1, 9.1, 13.6\text{Hz}$, 1H, CH₂), 2.04 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H, CH), 1.83-1.80 (m, 1H, CH₂), 1.79-1.73 (m, 1H, CH₂), 1.59-1.52 (m, 1H, CH₂), 1.45-1.40 (m, 1H, CH₂), 1.36-1.30 (m, 1H, CH₂), 1.08 (s, 3H, CH₃), 1.04 (s, 3H, CH₃), 0.96 (s, 3H, CH₃).

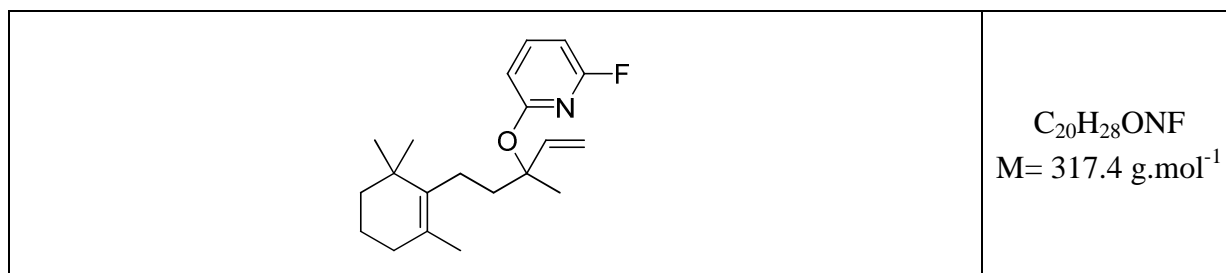
^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 161.8 (C, $J=238.6\text{Hz}$), 160.8 (C, $J=14.6\text{Hz}$), 141.9 (CH, d, $J=8.1\text{Hz}$), 140.2 (CH), 114.9 (CH₂), 108.6 (CH, $J=5.1\text{Hz}$), 99.5 (CH, $J=35.9\text{Hz}$), 89.4 (C), 54.5 (C), 49.3 (C), 45.5 (CH), 43.2 (CH₂), 30.7 (CH₂), 26.5 (CH₂), 20.9 (CH₃), 20.8 (CH₃), 10.1 (CH₃).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2954, 2877, 1610, 1573, 1446, 1329, 1228, 1037, 1017.

MS (DI, CI, NH_3) 276 ($\text{M}+\text{H}^+$).

2-Fluoro-6-{1-methyl-1-[2-(2,6,6-trimethyl-cyclohex-1-enyl)-ethyl]-allyloxy}-pyridine

VI-12



Prepared according to general procedure G using 2.66g (12mmol, 1.2eq) of **VI-04**, 480mg of 60% sodium hydride, dispersion in mineral oil (12mmol, 1.2eq), 10mL of DMSO and 883 μ L (10mmol, 1.0 eq) of 2,6-difluoropyridine. Flash chromatography on silica gel (pentane/ether 95:5) afforded the fluoropyridine ether as a colourless liquid (2.5g, 81%).

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.63 (dd, $J=8.6, 7.1\text{Hz}$, 1H, CHAr), 6.63 (dd, $J=1.0, 8.1\text{Hz}$, 1H, CHAr), 6.42 (dd, $J=3.0, 5.1\text{Hz}$, 1H, CHAr), 6.19 (dd, $J_1=17.2, 10.6\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.31 (dd, $J=17.7, 1.0\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.21 (dd, $J=11.1, 1.5\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 2.21-1.98 (m, 4H, 2 CH₂), 1.94 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 1.75 (s, 3H, CH₃), 1.65-1.60 (m, 2H, CH₂), 1.59 (s, 3H, CH₃), 1.47-1.44 (m, 2H, CH₂), 1.00 (s, 6H, 2 CH₃).

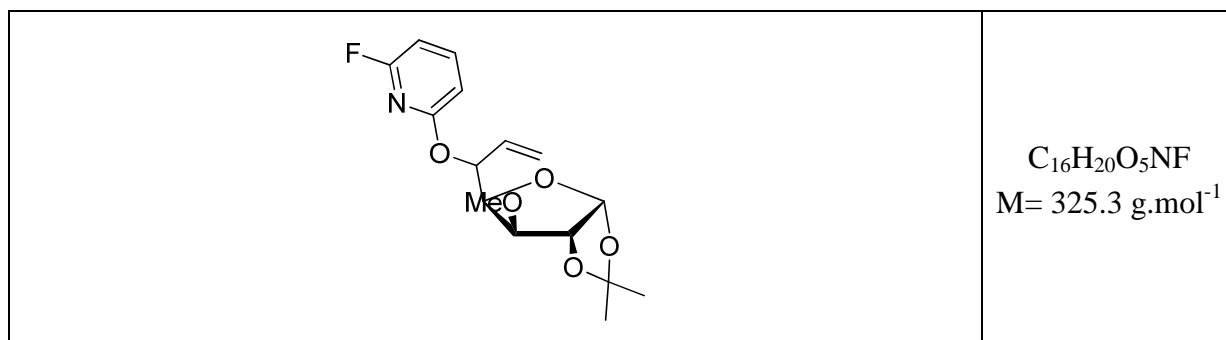
^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 161.6 (C, $J=238.6\text{Hz}$), 162.3 (C, $J=14.6\text{Hz}$), 142.9 (CH vinylic), 142.0 (CH, $J=8.1\text{Hz}$), 136.6 (C), 127.3 (C), 113.3 (CH₂), 108.9 (CH, $J=5.1\text{Hz}$), 99.8 (CH, $J=35.9\text{Hz}$), 83.7 (C), 40.1 (CH₂), 40.0 (CH₂), 35.1 (C), 32.9 (CH₂), 28.6 (2 CH₃), 24.1 (CH₃), 22.5 (CH₂), 19.7 (CH₃), 19.6 (CH₂).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2962, 2921, 2874, 1697, 1577, 1115, 1048.

MS (DI, CI, NH₃) 318 (M+H⁺).

2-Fluoro-6-[1-((3aR,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)-allyloxy]-pyridine

VI-13



Prepared according to general procedure G using 2g of **VI-05** (8.7mmol), 348mg of sodium hydride (60% in mineral oil, 8.7mmol), 8mL of DMSO and 662 μ L of 2,6-difluoropyridine (7.3mmol). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 50:50, 25:75, 10:90) afforded the fluoropyridine ether as a colourless oil and as 1:1 mixture of diastereomers that can be separated by flash chromatography (1.1g, overall yield: 45%).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) First diastereomer:
 7.70 (dd, $J=8.1$, 7.6Hz, 1H, CHAr), 6.66 (dd, $J=1.5$, 8.1Hz, 1H, CHAr), 6.52 (dd, $J=2.5$, 7.6Hz, 1H, CHAr), 6.10 (ddd, $J=6.1$, 11.1, 17.7Hz, 1H, CH=CH₂), 5.98 (d, $J=3.5$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.77-5.73 (m, 1H, CH=CH₂), 5.45 (dt, $J=1.5$, 10.6Hz, 1H, CH), 5.31 (dt, $J=1.0$, 10.6Hz, 1H, CH), 4.60 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, CH), 4.35 (dd, $J=3.0$, 8.6Hz, 1H, CH), 3.84 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, CH), 3.24 (s, 3H, CH₃), 1.55 (s, 3H, CH₃), 1.37 (s, 3H, CH₃).

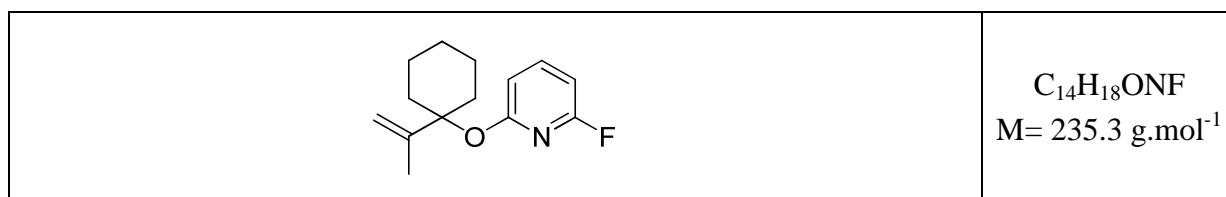
Second diastereomer:

7.65 (dd, $J=8.6$, 7.6Hz, 1H, CHAr), 6.71 (dd, $J=1.0$, 8.1Hz, 1H, CHAr), 6.45 (dd, $J=2.5$, 8.1Hz, 1H, CHAr), 5.98 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.95 (ddd, $J=5.6$, 10.6, 17.2Hz, 1H, CH=CH₂), 5.83-5.79 (m, 1H, CH=CH₂), 5.47 (dt, $J=1.5$, 17.7Hz, 1H, CH), 5.30 (dt, $J=1.0$, 10.6Hz, 1H, CH), 4.63 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, CH), 4.35 (dd, $J=3.5$, 8.6Hz, 1H, CH), 3.71 (d, $J=3.5$ Hz, 1H, CH), 3.42 (s, 3H, CH₃), 1.56 (s, 3H, CH₃), 1.36 (s, 3H, CH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) First diastereomer:
 162.1 (C, $J=241.5$ Hz), 161.8 (C, $J=13.9$ Hz), 142.8 (CH, $J=7.3$ Hz), 134.7 (CH), 117.8 (CH₂), 111.8 (C), 106.9 (CH, $J=5.1$ Hz), 105.35 (CH), 100.7 (CH, $J=35.9$ Hz), 83.7 (CH), 81.6 (2 CH), 72.7 (CH), 57.9 (CH₃), 26.9 (CH₃), 26.4 (CH₃).

Second diastereomer:

162.1 (C, $J=13.9$ Hz), 162.0 (C, $J=240.0$ Hz), 142.5 (CH, $J=7.3$ Hz), 133.0 (CH), 118.6 (CH₂), 111.8 (C), 107.8 (CH, $J=5.1$ Hz), 105.5 (CH), 100.2 (CH, $J=35.9$ Hz), 84.1 (CH), 82.0 (CH), 81.1 (CH), 74.7 (CH),

57.5 (CH₃), 26.9 (CH₃), 26.3 (CH₃).**IR** (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2988, 2933, 2829, 1612, 1574, 1447, 1375, 1325, 1230, 1085, 1024.**MS** (DI, CI, NH₃) 326 (M+H⁺).**2-Fluoro-6-(1-isopropenyl-cyclohexyloxy)-pyridine****VI-14**

Prepared according to general procedure G using 1.68g of **VI-06** (12mmol), 480mg of sodium hydride (60% in mineral oil, 12mmol), 10mL of DMSO and 907μL of 2,6-difluoropyridine (10mmol). Flash chromatography on silica gel (pentane/diethyl ether 95:5) afforded the fluoropyridine ether as a colourless liquid (1.8g, 78%).

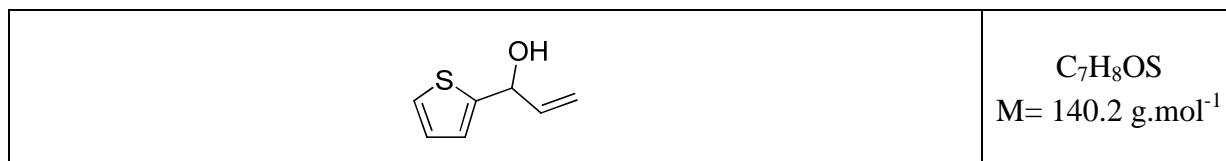
¹H NMR (δ, ppm) 7.57 (dd, *J*=8.1, 7.6Hz, 1H, CHAr), 6.61 (dd, *J*=1.5, 7.6Hz, 1H, CHAr), 6.40 (dd, *J*=3.0, 8.1Hz, 1H, CHAr), 4.97 (s, 1H, C=CH₂), 4.90 (dt, *J*=1.5, 2.5Hz, 1H, C=CH₂), 2.45 (d, *J*=11.1Hz, 2H, CH₂), 1.74 (s, 3H, CH₃), 1.72-1.50 (m, 8H, 4CH₂).

¹³C NMR (δ, ppm) 161.5 (C, *J*=238.6Hz), 161.8 (C, *J*=14.6Hz), 149.4 (C), 142.1 (CH, *J*=8.1Hz), 110.9 (CH₂), 108.1 (CH, *J*=5.1Hz), 100.0 (CH, *J*=36.6Hz), 83.4 (C), 34.6 (2 CH₂), 25.7 (CH₂), 21.8 (2 CH₂), 19.0 (CH₃).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2937, 2859, 1606, 1571, 1445, 1330, 1231, 1137, 1015.**MS** (DI, CI, NH₃) 236 (M+H⁺).

1-Thiophen-2-yl-prop-2-en-1-ol

VI-15



Prepared according to the general procedure F using 0.95mL of thiophenecarboxaldehyde (10mmol, 1eq) in 3.5mL of THF and 15.5mL of vinylmagnesium bromide, 0.7M in THF (11mmol). Work-up afforded the allylic alcohol as a yellow oil (1.3g, 89%).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.33-7.31 (m, 1H, CHS), 7.04-7.02 (m, 2H, 2 CH thiophene), 6.18 (ddd, $J=6.1, 10.3, 16.1\text{Hz}$, 1H, $CH=CH_2$), 5.50-5.44 (m, 2H, $CH=CH_2$ + $CHOH$), 5.31 (dd, $J=0.8, 10.3\text{Hz}$, 1H, $CH=CH_2$), 2.27 (br s, 1H, OH).

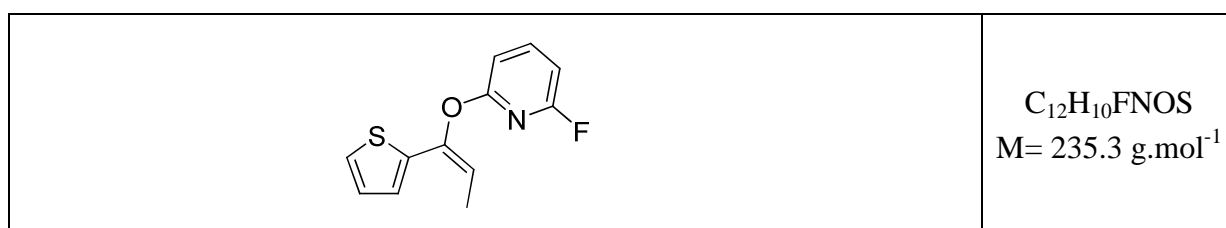
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 146.7 (C), 139.4 ($CH=CH_2$), 126.8 ($CHCHS$), 125.3 ($CHCS$), 124.4 (CHS), 115.7 ($CH=CH_2$), 71.1 ($CHOH$).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3607, 3422, 2935, 2865, 1227, 1103.

MS (DI, CI, NH₃) 123 (M-H₂O+H⁺)

2-Fluoro-6-((E)-1-thiophen-2-yl-propenyloxy)-pyridine

VI-16

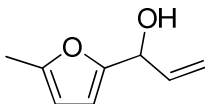


Prepared according to general procedure G using 1.25g (8.9mmol) of **VI-15**, 356mg of sodium hydride, 60% in mineral oil (8.9mmol), 12mL of DMSO and 671 μ L of 2,6-difluoropyridine. Flash chromatography on silica gel (pentane/diethyl ether 98:2) afforded the fluoropyridine ether as a colourless liquid (1.2g, 71%) and as a 9:1 mixture of E/Z diastereomers.

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.73 (dd, <i>J</i> =8.0, 7.1Hz, 1H, <i>CH</i> Pyr E), 7.73 (dd, <i>J</i> =8.0, 7.1Hz, 1H, <i>CH</i> Pyr Z), 7.31 (dd, <i>J</i> =1.1, 5.1Hz, 1H, CH thiophene CH-S Z), 7.21 (dd, <i>J</i> =1.0Hz, 3.7Hz, 1H, CH thiophene CH-C-S Z), 7.15 (dd, <i>J</i> =1.1, 5.0Hz, 1H, CH thiophene CH-S E), 7.02 (dd, <i>J</i> =1.1, 3.7Hz, 1H, CH thiophene CH-C-S E), 7.01 (dd, <i>J</i> =3.7, 5.0Hz, 1H, CH thiophene CH-CH-CH Z), 6.93 (dd, <i>J</i> =3.7, 5.0Hz, 1H, CH thiophene CH-CH-CH E), 6.79 (dd, <i>J</i> =1.4, 8.0Hz, 1H, <i>CH</i> Pyr E), 6.74 (dd, <i>J</i> =1.6, 8.1Hz, 1H, <i>CH</i> Pyr Z), 6.58 (dd, <i>J</i> =2.6, 7.8Hz, 1H, <i>CH</i> Pyr E), 6.54 (dd, <i>J</i> =2.9, 7.9Hz, 1H, <i>CH</i> Pyr Z), 5.90 (q, <i>J</i> =7.0Hz, 1H, C= <i>CH</i> Me E), 5.90 (q, <i>J</i> =7.6Hz, 1H, C= <i>CH</i> Me Z), 2.03 (d, <i>J</i> =7.5Hz, 1H, C= <i>CH</i> Me Z), 1.74 (d, <i>J</i> =7.1Hz, 1H, C= <i>CH</i> Me E).
¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	162.4 (d, <i>J</i> =242.0Hz, C pyr E), 162.6 (d, <i>J</i> =13.7Hz, C pyr Z), 162.3 (d, <i>J</i> =242.0Hz, C pyr Z), 161.6 (d, <i>J</i> =14.1Hz, C pyr E), 144.0 (C-S thiophene E), 143.8 (C-S thiophene Z), 143.6 (d, <i>J</i> =7.9Hz, CH pyr E), 143.4 (d, <i>J</i> =7.8Hz, CH pyr Z), 139.3 (C=CH E), 136.8 (C=CH Z), 127.4 (CH thiophene E), 127.2 (CH thiophene Z), 126.9 (CH thiophene Z), 126.1 (CH thiophene Z), 124.6 (CH thiophene E), 123.8 (CH thiophene E), 114.4 (C=CH, Z), 112.6 (C=CH, E), 106.6 (d, <i>J</i> =4.9Hz, CH pyr Z), 105.9 (d, <i>J</i> =5.0Hz, CH pyr E), 102.2 (d, <i>J</i> =35.5Hz, CH pyr E), 102.1 (d, <i>J</i> =35.5Hz, CH pyr Z), 13.0 (Me Z), 11.4 (Me E).
IR (ν, cm ⁻¹ , CDCl ₃)	3075, 3040, 2976, 2920, 2859, 1605, 1441, 1307, 1231, 1048.
MS (DI, CI, NH ₃)	236 (M+H ⁺).

1-(5-Methyl-furan-2-yl)-prop-2-en-1-ol

VI-17

	C ₈ H ₁₀ O ₂ M= 138.2 g.mol ⁻¹
---	---

Prepared according to general procedure F using 1.88g of 5-methylfurfural (20mmol, 1eq) in 7mL of THF and 13mL of vinylmagnesium chloride, 15% WT in THF (22mmol). Work-up afforded the allylic alcohol as a yellow oil (2.2g, 92%).

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	6.17-6.09 (m, 2H, CH furane + CH=CH ₂), 5.93 (m, 1H, CH furane), 5.43 (td, <i>J</i> =1.3, 17.2Hz, 1H, CH ₂ =CH), 5.27 (td, <i>J</i> =1.3, 10.4Hz, 1H, CH ₂ =CH), 5.17 (d, <i>J</i> =4.7Hz, 1H, <i>CHOH</i>), 2.72 (br s, 1H, OH), 2.31 (s, 3H, Me).
--	--

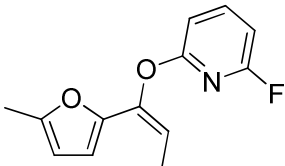
^{13}C NMR (δ , ppm) 153.4 (C), 152.2 (C), 137.1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 116.1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 107.6 (CH (CDCl_3 , 100 MHz), 106.2 (CH furane), 68.5 (CHOH), 13.6 (Me).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 3609, 3425, 2935, 2865, 1585, 1567, 1123.

MS (DI, CI, NH_3) 121 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$)

2-Fluoro-6-[(E)-1-(5-methyl-furan-2-yl)-propenyloxy]-pyridine

VI-18

	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FNO}_2$ $\text{M} = 233.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	--

Prepared according to general procedure G using 725g of **VI-17** (6mmol), 240mg of sodium hydride, 60% in mineral oil (6mmol), 6mL of DMSO and 480 μL of 2,6-difluoropyridine (5 mmol). Flash chromatography on silica gel (pentane/diethyl ether 98:2) afforded the fluoropyridine as a colourless liquid (851mg, 73%).

^1H NMR (δ , ppm) 7.75 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H, CHPyr), 6.78 (dd, $J=1.5, 8.0\text{Hz}$, 1H, CHPyr), 6.60 (dd, $J=2.6, 7.8\text{Hz}$, 1H, CH pyr), 6.05 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H, CH furane), 5.95 (m, 2H, CH furane + $\text{C}=\text{CH}$), 2.33 (s, 3H, Me furane), 1.74 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H, Me).

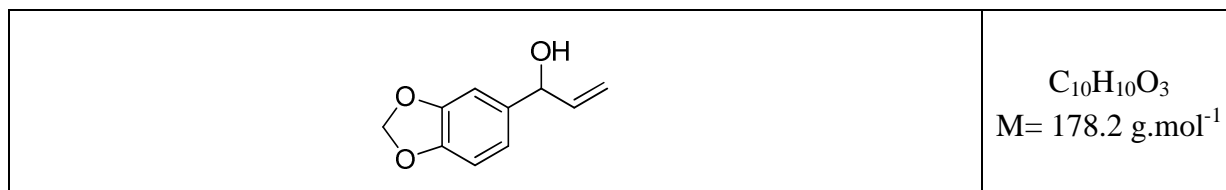
^{13}C NMR (δ , ppm) 162.4 (d, $J=242.0\text{Hz}$, C pyr), 162.4 (d, $J=89.3\text{Hz}$, C pyr), 152.4 (C furane), 147.8 (C furane), 133.4 (d, $J=7.8\text{Hz}$, CH pyr), 141.0 ($\text{C}=\text{CH}$), 110.2 ($\text{C}=\text{CH}$), 107.2 (2 CH furane), 105.6 (d, $J=5.1\text{Hz}$, CH pyr), 102.1 (d, $J=35.5\text{Hz}$, CH pyr), 65.9 (Me), 29.7 (Me).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2985, 2934, 2859, 1595, 1541, 1302.

MS (DI, CI, NH_3) 234 ($\text{M}+\text{H}^+$).

1-1,3-Benzodioxol-5-yl-prop-2-en-1-ol

VI-19



Prepared according to general procedure F using 0.95 mL of piperonal (10 mmol, 1 eq) in 3.5 mL of THF and 15.5 mL of vinylmagnesium bromide, 0.7 M in THF (11 mmol). Work-up afforded the allylic alcohol as a yellow oil (1.6 g, 89%).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 6.93 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, O-C-CH-C), 6.88 (dd, $J=1.6, 8.0$ Hz, 1H, O-C-CH-CH-C), 6.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, O-C-CH-CH-C), 6.06 (ddd, $J=5.8, 10.3, 17.0$ Hz, 1H, CH=CH₂), 6.00 (s, 2H, OCH₂O), 5.38 (td, $J=1.4, 17.1$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.23 (td, $J=1.3, 10.3$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.17 (d, $J=5.4$ Hz, 1H, CHOH), 2.28 (br s, 1H, OH).

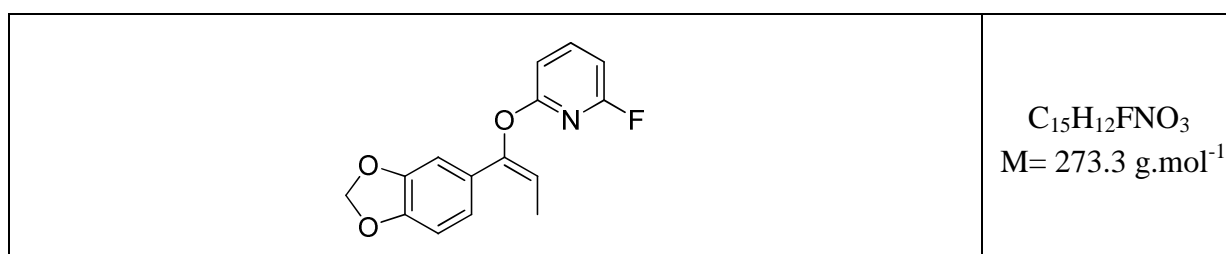
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 147.9 (C-O), 147.2 (C-O), 140.3 (CH=CH₂), 136.8 (C-CHOH), 119.8 (O-C-CH-C), 115.0 (CH=CH₂), 108.2 (O-C-CH-CH-C), 107.0 (O-C-CH-CH-C), 101.1 (OCH₂O), 75.1 (CHOH).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3614, 3432, 2975, 2978, 1489, 1442, 1245, 930.

MS (DI, CI, NH₃) 161 (M-H₂O+H⁺)

2-((E)-1-1,3-Benzodioxol-5-yl-propenyloxy)-6-fluoro-pyridine

VI-20



Prepared according to general procedure G using 1.07g of **VI-19** (6mmol), 240mg of sodium hydride, 60% in mineral oil (6mmol), 6mL of DMSO and 455 μ L of 2,6-difluoropyridine (5mmol). Flash chromatography on silica gel (pentane/diethyl ether 98:2) afforded the fluoropyridine ether as a colourless liquid (1.2g, 85%) and as a 9:1 mixture of E/Z diastereomers.

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.71 (dd, $J=8.0, 7.1\text{Hz}$, 1H, *CH*Pyr E), 7.69 (dd, $J=8.0, 7.1\text{Hz}$, 1H, *CH*Pyr Z), 7.01-6.99 (m, 2H, CH Pyr + O-C-*CH*-C, E+Z), 6.82-6.78 (m, 2H, 2 CH Ph Z), 6.75-6.72 (m, 2H, 2 CH Ph E), 6.56 (dd, $J=2.6, 7.8\text{Hz}$, 1H, *CH*Pyr E), 6.50 (dd, $J=2.9, 7.8\text{Hz}$, 1H, *CH*Pyr Z), 5.98 (s, 2H, CH₂ Z), 5.96 (s, 2H, CH₂ E), 5.83 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 1H, C=*CH*Me E), 5.64 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 1H, C=*CH*Me E), 1.90 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H, C=*CH*Me Z), 1.75 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H, C=*CH*Me E).

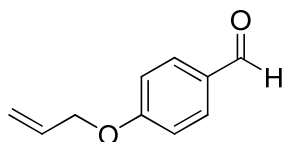
^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 162.7 (d, $J=13.6\text{Hz}$, C pyr Z), 162.5 (d, $J=242.0\text{Hz}$, C pyr E), 162.2 (d, $J=240.4\text{Hz}$, C pyr Z), 161.8 (d, $J=14.2\text{Hz}$, C pyr E), 148.4 (C-O Ph Z), 148.3 (C-O Ph E), 148.1 (C-O Ph Z), 147.9 (C-O Ph E), 147.6 (C-C=*CH* Z), 147.5 (C-C=*CH* E), 143.4 (d, $J=7.9\text{Hz}$, CH pyr E), 143.1 (d, $J=7.9\text{Hz}$, CH pyr Z), 129.6 (C=*CH* E), 131.0 (C=*CH* Z), 121.5 (O-C-*CH*-C Z), 118.9 (O-C-*CH*-C E), 113.0 (C=*CH*, Z), 111.6 (C=*CH*, E), 108.3 (O-C-*CH*-CH-C Z), 108.2 (O-C-*CH*-CH-C E), 107.4 (d, $J=5.1\text{Hz}$, CH pyr Z), 106.0 (d, $J=5.0\text{Hz}$, CH pyr E), 105.5 (O-C-*CH*-CH-C Z), 105.9 (O-C-*CH*-CH-C E), 101.9 (d, $J=35.6\text{Hz}$, CH pyr E), 101.8 (d, $J=35.7\text{Hz}$, CH pyr Z), 101.2 (CH₂ E), 101.1 (CH₂ Z), 12.9 (Me Z), 11.5 (Me E).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2996, 2957, 2923, 2859, 1499, 935.

MS (DI, CI, NH₃) 274 (M+H⁺).

4-Allyloxy-benzaldehyde

VI-21



C₁₀H₁₀O₂
M= 162.2 g.mol⁻¹

A stirred solution of 4-hydroxybenzaldehyde (3.66g, 30mmol, 1eq), potassium carbonate (12.4g, 90mmol, 3eq), allylbromide (7.8mL, 90mmol, 3 eq) in acetone (100mL) was refluxed for one hour, cooled to room temperature, filtered and the solvent removed under reduced pressure. It afforded the allyl ether as a yellow oil (4.7g, 98%), which was used without any further purification.

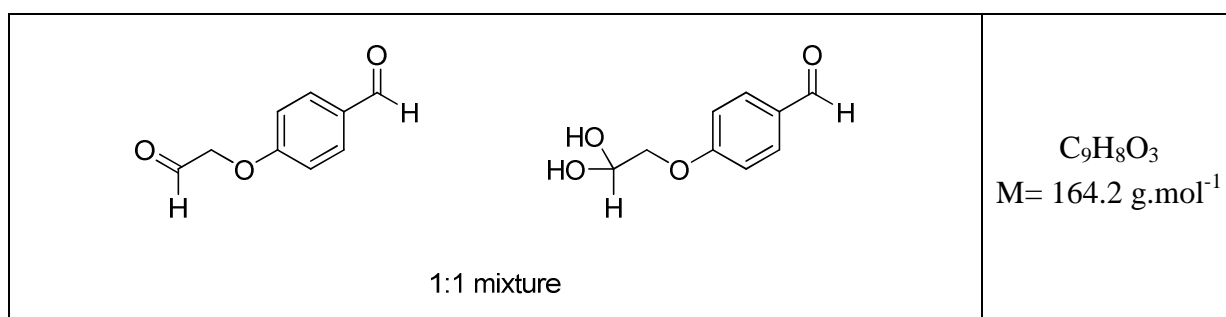
$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 9.89 (s, 1H, CHO), 7.83 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H, 2 CH-C-O Ar), 7.02 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H, 2 CH-C-CHO Ar), 6.06 (tdd, $J=5.3, 10.5, 17.2\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.44 (qd, $J=1.5, 17.3\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.34 (qd, $J=1.3, 10.6\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 4.63 (td, $J=1.5, 5.3\text{Hz}$, 1H, CH₂O).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 190.8 (CHO), 163.6 (C-O), 132.3 (CH=CH₂), 132.0 (2 CH-C-O Ar), 130.0 (C-CHO), 118.3 (CH=CH₂), 115.0 (2 CH-C-CHO Ar), 69.0 (CH₂).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2990, 2923, 2902, 2731, 1698, 1599, 1253, 1228.

MS (DI, CI, NH₃) 163 (M+H⁺).

4-(2-Oxo-ethoxy)-benzaldehyde, 4-(2,2-Dihydroxy-ethoxy)-benzaldehyde VI-22



A solution of **VI-21** (3.24g, 20mmol, 1eq) in a 3:1 mixture of dichloromethane/methanol (120mL), with a few drops of pyridine was ozonolized for one hour (P_{O₂}=0.5bar). The reaction mixture was then quenched with dimethylsulfide (7.5mL, 100mmol, 5eq) at -78°C, stirred for one hour and put under a nitrogen flow overnight. The residue was dissolved in diethyl ether and washed once with water, brine, dried over anhydrous sodium sulphate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 25:75, 10:90) afforded the dialdehyde as a colourless oil (2.2g, 67%) and as a 1:1 mixture of aldehyde and aldehyde hydrate.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 9.89 (s, 0.5H, CHO Ar), 9.86 (t, $J=0.8\text{Hz}$, 0.5H, CHO al), 9.85 (s, 0.5H, CHO Ar), 7.87-7.80 (m, 2H, 2 CH-C-O Ar), 7.03-7.01 (m, 2H, 2 CH-C-CHO Ar), 4.96 (t, $J=4.1\text{Hz}$, 0.5H, CH-C-(OH)₂), 4.72 (d,

$J=0.7\text{Hz}$, 1H, CH_2 ald form), 4.50-4.00 (br s, 2H, 2 OH), 3.53 (s, 1H, CH_2 , hydrate form).

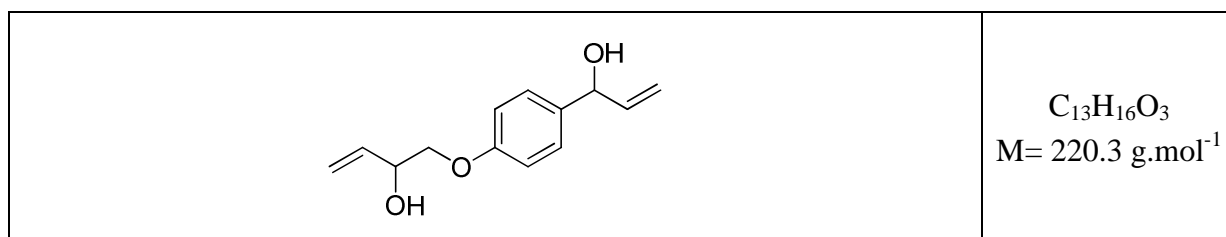
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 197.6 (CHO al), 191.1 (CHO Ar), 191.0 (CHO Ar), 163.5 (C-O Ar), 162.4 (C-O Ar), 132.2 (CH-C-CHO), 132.1 (CH-C-CHO), 130.8 (C-CHO), 130.2 (C-CHO), 115.0 (CH-C-O), 114.9 (CH-C-O), 95.9 (C(OH)₂), 72.6 (CH_2), 70.4 (CH_2).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3306 (br), 2926, 2855, 2361, 2337, 1683, 1596, 1509, 1257.

MS (DI, CI, NH₃) 165 (M+H⁺).

1-[4-(1-Hydroxy-allyl)-phenoxy]-but-3-en-2-ol

VI-23



Under N₂, at room temperature, to a solution of vinylmagnesium bromide in THF (0.7M, 42mL, 29.5mmol, 2.2eq), was added a solution of the dialdehyde **VI-22** (2.2g, 13.4mmol, 1eq) in THF (5mL), so as to maintain a gentle reflux. After addition, the solution was stirred for 1h, quenched with a saturated solution of ammonium chloride and diluted with diethyl ether. The organic phase was separated, washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulphate and filtered. The solvents were removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH 99:1) afforded the diol as a pale yellow oil (2.3g, 79%).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.31 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H, 2CH-C-O Ar), 6.91 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H, 2CH-C-CH Ar), 6.06 (ddd, $J=5.9, 10.3, 16.3\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ aromatic side), 5.97 (ddd, $J=5.7, 10.7, 17.1\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ aliphatic side), 5.47 (dd, $J=1.3, 17.3\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ aliphatic side), 5.35-5.30 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ aliphatic side + $\text{CH}=\text{CH}_2$ aromatic side), 5.21 (dd, $J=1.2, 10.3\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ aromatic side), 5.17 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H, CHOH aromatic side), 4.55 (br s, 1H, CHOH aliphatic side), 4.02 (dd, $J=2.4, 9.4\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.92-3.88 (m, 1H, CH_2O), 2.87 (br s, 1H, OH), 2.56 (br s, 1H, OH).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) 158.1 (C-O Ar), 140.4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$ aromatic side), 136.2 ($\text{CH}=\text{CH}_2$

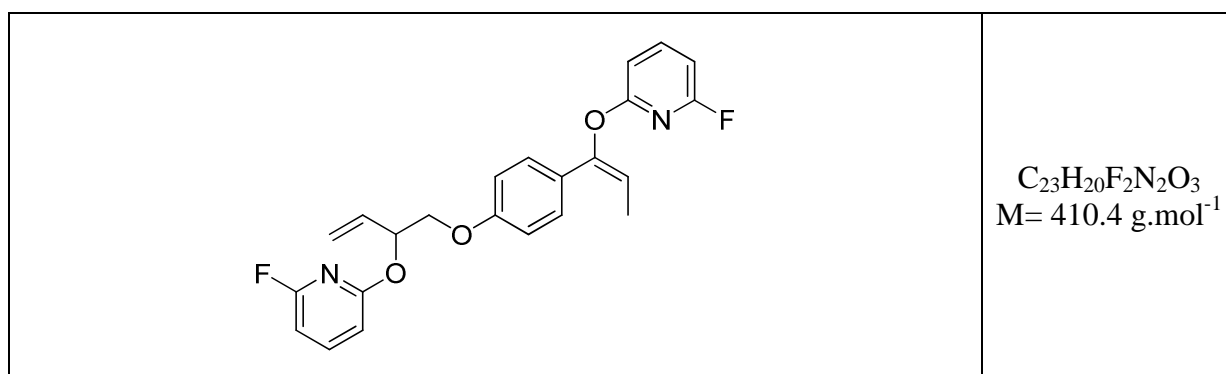
(CDCl₃, 100 MHz) aliphatic side), 133.5 (C-CHOH Ar), 127.8 (2 CH-C-O Ar), 117.2 (CH=CH₂ aliphatic side), 114.9 (CH=CH₂ aromatic side), 114.7 (2 CH-C-CHOH Ar), 74.8 (CHOH aromatic side), 71.8 (CH₂O), 71.2 (CHOH aliphatic side).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3611, 3476, 3083, 3015, 2985, 2927, 2869, 1608, 1512, 1215, 1033.

MS (DI, CI, NH₃) 203 (M-H₂O+H⁺).

1-{4-[(E)-1-(6-Fluoro-pyridin-2-yloxy)-propenyl]-phenoxy}-but-3-en-2-(6-fluoro-pyridin-2-yloxy)

VI-24



To a stirred solution of **VI-23** (1g, 4.55mmol, 1eq) in anhydrous DMSO (10mL) under N₂, was added sodium hydride, 60% in mineral oil (182 mg, 4.55mmol, 1 eq). The solution was stirred at room temperature for 15min. 2,6-difluoropyridine was then added (973μL, 10.6mmol, 2.3eq). After one hour, water was added and the solution was extracted with diethylether. The organic phase was washed once with water, once with brine, dried over anhydrous magnesium sulphate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (pentane/diethyl ether 95:5, 90:10) afforded the fluoropyridine ether as a colourless liquid (1.4g, 80%).

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.72 (dd, *J*=7.7, 8.1Hz, 1H, CH Ar), 7.68 (dd, *J*=7.7, 8.1Hz, 1H, CH Ar), 7.42 (d, *J*=8.9Hz, 2H, 2 CH-C-O Ph), 6.89 (d, *J*=8.9Hz, 2H, 2 CH-C-C=C Ar), 6.73 (dd, *J*=1.3, 8.0Hz, 1H, CH Ar), 6.68 (dd, *J*=1.1, 8.0Hz, 1H, CH Ar), 6.56 (dd, *J*=2.4, 7.8Hz, 1H, CH Ar), 6.51 (dd, *J*=2.2, 7.8Hz, 1H, CH Ar), 6.07 (ddd, *J*=5.8, 10.6, 17.2Hz, 1H, CH=CH₂), 5.92-5.90 (m, 1H, CHO), 5.89-5.84 (q, *J*= 6.9Hz, 1H, C=CHMe), 5.49 (td, *J*=1.3, 17.3Hz, 1H, CH=CH₂), 5.35 (td, *J*=1.2, 10.6Hz, 1H, CH=CH₂), 4.22 (m, 2H, CH₂), 1.77 (d, *J*=6.9Hz, 3H, Me).

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 162.0 (d, *J*=240.9Hz, Cpyr), 161.7 (d, *J*=79.3Hz, Cpyr), 159.7 (d, *J*=224.5Hz, Cpyr), 159.5 (d, *J*=86.3Hz, Cpyr), 148.3 (C-O Ar), 133.1 (CH=CH₂), 133.1 (d, *J*=4.9Hz, CH pyr), 133.4 (d, *J*=4.9Hz, CH pyr),

133.4 (C-C=CH Ar), 128.2 (C=CHMe), 126.3 (2 CH-C-O Ar), 118.5 (CH=CH₂), 114.8 (2 CH-C-C=CH Ar), 111.1 (C=CHMe), 107.7 (d, *J*=5.0Hz, 2 CH_{pyr}), 101.8 (d, *J*=35.6Hz, CH_{pyr}), 100.5 (d, *J*=35.5Hz, CH_{pyr}), 74.1 (CHOH), 69.4 (CH₂O), 11.4 (CH₃).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2987, 2933, 2874, 1545, 1441, 1328.

MS (DI, CI, NH₃) 411 (M+H⁺).

General procedure H for the preparation of xanthate adducts

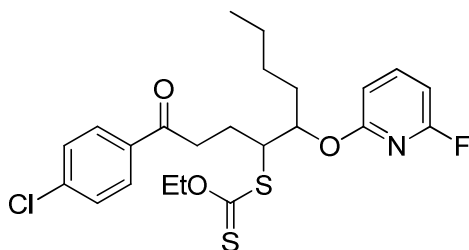
A solution of xanthate (n mmol) and the desired olefin (2n mmol unless otherwise stated) in ethyl acetate (n mL) was refluxed for 20 min under nitrogen. Lauroyl peroxide (DLP) (5% mol) was then added to the refluxing solution, followed by additional portions (5% mol) every 90min until starting xanthate was completely consumed. The reaction mixture was then cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography on silica gel.

General procedure I for the olefination reaction

A solution of xanthate (1eq) and the desired olefin (2eq) in n mL of ethyl acetate per n mmol of starting xanthate was refluxed for 20 min under nitrogen. Lauroyl peroxide (DLP) (20% mol) was then added to the refluxing solution, followed by additional portions (20% mol) every hour until starting xanthate was completely consumed. The mixture was then cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography on silica gel.

Dithiocarbonic acid *S*-[1-[3-(4-chloro-phenyl)-3-oxo-propyl]-2-(6-fluoro-pyridin-2-yloxy)-hexyl] ester *O*-ethyl ester

VI-25



C₂₃H₂₇O₃NS₂ClF
M= 484.0 g.mol⁻¹

Prepared according to general procedure H using 394mg of the starting xanthate **IV-03** (1.44mmol, 1eq) and 602mg of **VI-07** (2.88mmol, 2eq) in 1,2-dichloro ethane (1mL). The reaction needed 0.40eq of peroxide to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 100:0, 96:4) afforded the xanthate as a yellow oil (530mg, 76%) and as a 2:1 mixture of diastereomers.

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.94 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, 2 CH Ar, major isomer), 7.90 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, 2 CH Ar, major isomer), 7.71-7.63 (m, 2H, 2 CH pyridine major isomer and major isomer), 7.47 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, 2 CH Ar, major isomer), 7.45 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, 2 CH Ar, major isomer), 6.63-6.59 (m, 2H, 2CH pyridine major isomer and major isomer), 6.51-6.47 (m, 2H, 2CH pyridine major isomer and major isomer), 5.59-5.55 (m, 1H, CHO, major isomer), 5.49-5.44 (m, 1H, CHO, major isomer), 4.68 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, CH₂S major isomer), 4.58 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, CH₂S major isomer), 4.36-4.28 (m, 2H, CHS), 3.30-3.21(m, 2H, CH₂, major isomer), 3.17-3.09 (m, 2H, CH₂, major isomer), 2.48-2.31 (m, 2H, CH₂, major isomer and major isomer), 2.14-2.03 (m, 2H, CH₂, major isomer and major isomer), 1.91-1.75 (m, 4H, CH₂, major isomer and major isomer), 1.44 (t, $J=7.1$ Hz, 6H, CH₃), 1.40-1.30 (m, 8H, 2CH₂), 0.91 (t, $J=7.1$ Hz, 6H, 2 CH₃).

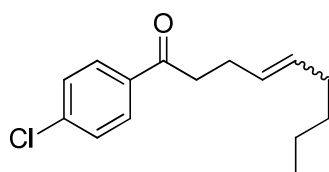
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 214.2 (C), 213.8 (C), 198.0 (C), 197.9 (C), 162.5 (C, $J=13.3$ Hz), 161.9 (C, $J=240.8$ Hz), 142.9 (CH, $J=7.8$ Hz), 142.8 (CH, $J=7.8$ Hz), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 139.6 (C), 135.2 (C), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 129.5 (CH), 128.9 (CH), 128.9 (CH), 107.6 (CH, $J=5.3$ Hz), 107.5 (CH, $J=5.3$ Hz), 100.3 (CH, $J=36.4$ Hz), 100.2 (CH, $J=36.4$ Hz), 77.0 (CH), 76.8 (CH), 70.4 (CH₂), 70.3 (CH₂), 54.0 (CH), 53.8 (CH), 36.0 (CH₂), 35.9 (CH₂), 34.2 (CH₂), 31.7 (CH₂), 31.1 (CH₂), 27.9 (CH₂), 27.8 (CH₂), 26.4 (CH₂), 24.1 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.4 (CH₂), 15.3 (CH₂), 14.1 (CH₃), 14.0 (CH₃), 13.8 (CH₃), 13.7 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2928, 2857, 1735, 1693, 1612, 1585, 1574, 1447, 1325, 1231.

MS (DI, CI, NH₃) 484, 486 (M+H⁺).

1-(4-Chloro-phenyl)-non-4-en-1-one

VI-26



C₁₅H₁₉OCl
M= 250.8 g.mol⁻¹

Under nitrogen, a stirred solution of starting xanthate (200mg, 0.41mmol, 1eq) in chlorobenzene (3mL) was refluxed for 10 minutes. Di-*tert*-butyl peroxide (301 μ L, 1.64mmol, 4eq) was added. The reaction was monitored by TLC. After completion (2 hours), the solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 100:0, 98:2) afforded **VI-26** as a pale yellow oil (91mg, 88%) and as a 3:1 mixture of E/Z diastereomers.

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.93 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, 2 CH), 7.47 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, 2 CH), 5.53-5.50 (m, 1.5H, CH olefinic), 5.47-5.45 (m, 0.5CH, CH olefinic), 3.06-3.02 (m, 2H, CH₂), 2.12-2.00 (m, 2H, CH₂), 1.37-1.33 (m, 6H, 3 CH₂), 0.91 (t, $J=0.9$ Hz, 3H, CH₃).

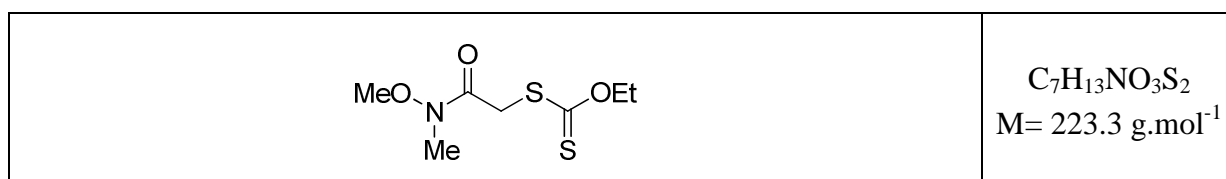
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 198.6 (C), 190.4 (C), 139.4 (C), 135.4 (C), 131.9 (CH), 131.5 (CH), 131.9 (CH), 130.0 (CH), 129.5 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (C), 125.3 (C), 38.6 (CH₂), 32.2 (CH₂), 31.7 (CH₂), 27.2 (CH₂), 26.7 (CH₂), 22.2 (CH₂), 15.1 (CH₂), 14.0 (CH₂), 13.1 (CH₃), 13.0 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2960, 2932, 2872, 1699, 1591, 1406, 1270, 1095.

MS (DI, CI, NH₃) 251, 253 (M+H⁺).

HRMS (EI) Calcd for C₁₅H₁₉ClO: 250.1124 Found: 250.1120

Dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester *S*-[(methoxy-methyl-carbamoyl)-methyl] ester **VI-27**



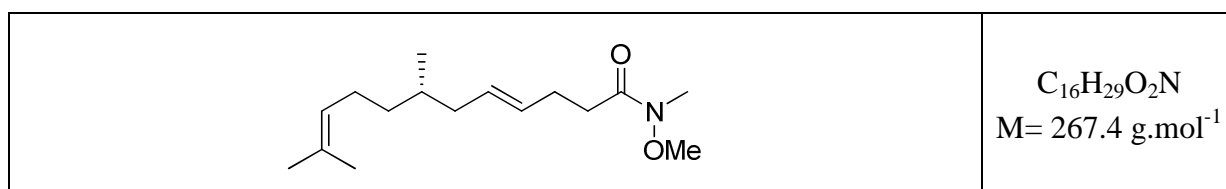
Reaction between chloroacetylchloride and *N,O*-dimethylamine hydrochloride afforded the chloride precursor of **VI-27**. It was prepared according to a literature procedure.³³¹ To a stirred solution of 4.7g of the previous chloride (34mmol, 1 eq) in 50mL of acetone, was added 6.1g of potassium *O*-ethylxanthogenate (38mmol, 1.1eq) portionwise. After stirring at room temperature for one hour, acetone was removed under reduced pressure. Ethyl acetate was added and the organic phase was washed once with water, once with brine, dried over anhydrous magnesium sulphate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure and the solid recrystallized from ethyl acetate/petroleum ether. It afforded 5.95g of a white solide (26.7mmol, 79%).

¹H NMR (δ, ppm) 4.61 (q, *J*=7.1Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.15 (s, 2H, CH₂), 3.77 (s, 3H, OMe), (CDCl₃, 400 MHz) 3.19 (s, 3H, N-Me), 1.39 (t, *J*=7.1Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (δ, ppm) 213.5 (C=S), 167.7 (N-CO), 70.5 (CH₂ Et), 61.6 (OCH₃), 37.9 (CH₂), (CDCl₃, 100 MHz) 32.6 (N-CH₃), 13.8 (CH₃ Et).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2964, 2944, 2875, 1659, 1594, 1234, 1025.

MS (DI, CI, NH₃) 241 (M+NH₄⁺).

(E)-(S)-7,11-Dimethyl-dodeca-4,10-dienoic acid methoxy-methyl-amide**VI-28**

Prepared according to general procedure I using 223mg of **VI-27** (1mmol), 554 mg of **VI-08** (2mmol) and 1mL of ethyl acetate. The reaction needed 100%mol of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 75:25, 50:50) afforded the addition product as a pale yellow oil (168mg, 61%).

¹H NMR (δ, ppm) 5.49-5.45 (m, 1H), 5.34-5.27 (m, 1H), 5.19-5.09 (m, 1H, CH=C(Me)₂), (CDCl₃, 400 MHz) 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.21 (s, 3H, CH₃), 2.53-2.50 (m, 1H, CH), 2.39-2.34 (m, 2H, CH₂), 2.07-1.95 (m, 2H, CH₂), 1.71 (m, 2H, CH₂), 1.71-1.58 (m, 6H, 2 CH₃), 1.38-1.31 (m, 4H, 2 CH₂), 0.88 (d, *J*=6.7Hz, 3H, CH₃).

³³¹ Evans, D.A. ; Kaldor, S.W. ; Jones, T.K. ; Clardy, J. ; Stout, T.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7018-7031.

¹³C NMR (δ , ppm) 167.9 (C), 131.0 (C), 130.0 (CH), 128.6 (CH), 124.9 (CH), 61.2 (CH₃),
(CDCl₃, 100 MHz) 40.0 (CH₂), 36.6 (CH₂), 32.7 (CH₂), 31.9 (CH), 27.7 (CH₂), 25.7
(CH₃), 25.6 (CH₃), 24.8 (CH₂), 19.4 (CH₃), 17.6 (CH₃).

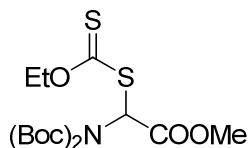
IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2962, 2922, 2856, 1672, 1573, 1466, 1450, 1106.

MS (DI, CI, NH₃) 285 (M+NH₄⁺).

HRMS (EI) Calcd for C₁₆H₂₉NO₂: 267.2198 Found: 267.2195

Di-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-ethoxythiocarbonylsulfanyl-acetic acid methyl ester

VI-29

	$C_{16}H_{27}NO_7S_2$ $M = 409.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	--

To a stirred solution of glycine (22.5g, 300mmol, 1eq) in methanol (225mL), was added dropwise thionyl chloride (11mL, 150mmol, 1eq). After two hours, TLC showed some starting material left. Extra thionyl chloride (6mL) was then added and the solution was refluxed for two hours. The reaction mixture was cooled to room temperature. The precipitate was filtered, washed with cold methanol and dried under vacuum to afford glycine methyl ester (20g). The mother liquors were evaporated *in vacuo* and afforded another 17g of glycine methyl ester. Finally, it afforded 37g (295mmol, 98%) of glycine methyl ester as a white solid. To a stirred solution of glycine methyl ester (12.6g, 100mmol, 1eq), chloroform (90mL), water (125mL), sodium chloride (22.2g, 380mmol, 3.8eq), sodium bicarbonate (9.3g, 110mmol, 1.1eq), was added di-*tert*-butyldicarbonate (24g, 110mmol, 1.1eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours, after which time TLC showed some remaining starting material. The solution was refluxed for 90 minutes. The organic phase was separated and the aqueous one extracted once with chloroform. The combined organic phases were washed with 5% citric acid till no gas evolution was observed, dried over anhydrous sodium sulphate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. It afforded the mono Boc protected amino acid as a white solid (18.9g, 100mmol, quantitative). To a stirred solution of the previous compound (18.9g, 100mmol, 1eq) in acetonitrile (100mL) was added di-*tert*-butyldicarbonate (26.2g, 120mmol, 1.2eq) and 4-dimethylaminopyridine (14.7g, 120mmol, 1.2eq). The solution was stirred overnight at room temperature. Evaporation of acetonitrile and flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 80:20, 75:25) afforded *N*-Boc₂-gly-Me as a pale yellow solid (25.4 g, 88mmol, 88%). Under nitrogen, a stirred solution of the previous amino acid (2.5g, 8.65mmol, 1eq) in carbon tetrachloride (25mL) was refluxed under a 150W lamp for 20min. *N*-Bromosuccinimide (1.56g, 8.75mmol, 1.01eq) was added and the solution refluxed for one hour after which time, ¹H NMR showed 12% of starting material left. 200mg of *N*-bromosuccinimide were added and the solution refluxed for 40min. ¹H NMR showed complete consumption of the starting amino acid. The reaction mixture was cooled to room temperature, filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude bromide was used in the next step without any further purification (3.3g of a brown oil). Acetone (30mL) and potassium *O*-ethylxanthogenate (1.6g, 9.5mmol, 1.1eq) were added to the previous oil. After one hour, acetone was removed under reduced pressure. Diethyl ether and water were then added. The organic phase was washed once with brine, dried over anhydrous magnesium sulphate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 90:10) afforded the xanthate as a yellow oil (3.2g, 91%).

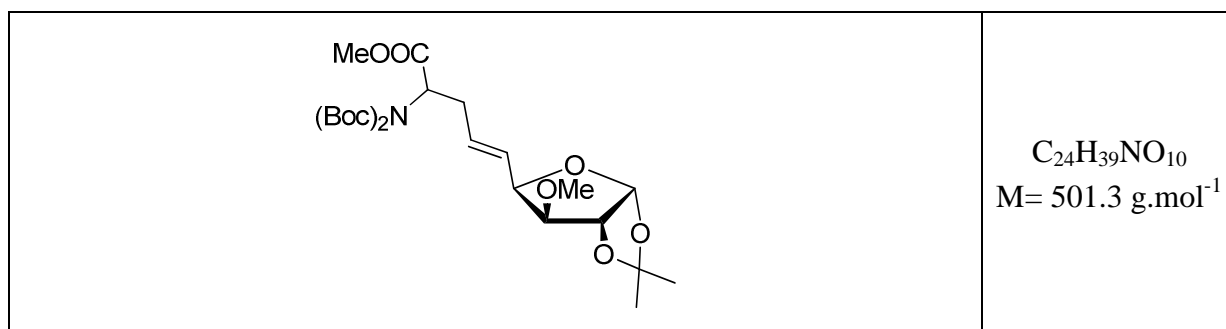
¹H NMR (δ, ppm) 7.29 (s, 1H, CH), 4.76-4.65 (m, 2H, CH₂CH₃), 3.82 (s, 3H, COOCH₃), (CDCl₃, 400 MHz) 1.54 (s, 18H, 2 C(CH₃)₃), 1.47 (t, *J*=7.1Hz, 3H, CH₂CH₃).

^{13}C NMR (δ , ppm) 212.3 (C=S), 167.7 (2 N-CO), 150.6 (COOMe), 84.5 (2 C(CH₃)₃), 71.0 (CH₂ Et), 65.4 (CH), 53.6 (COOCH₃), 28.0 (2 C(CH₃)₃), 13.8 (CH₃ Et).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2982, 2904, 2875, 1804, 1761 (br), 1455, 1365, 1250, 1140.

MS (DI, CI, NH₃) 410 (M+H⁺), 310 (M-Boc+H⁺).

(E)-2-tert-Butoxycarbonyl-3-methoxycarbonyl-6-((3aR,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)-hex-5-enoic acid tert-butyl ester **VI-30**



Prepared according to general procedure I using 307mg of xanthate **VI-29** (0.75mmol), 488mg of **VI-13** (1.5mmol) and 750 μ L of ethyl acetate. The reaction needed 140% mol of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 95:5, 75:25, 50:50) afforded the addition product as a pale yellow oil (237mg, 63%).

^1H NMR (δ , ppm) 5.96-5.82 (m, 2H, 2 CH), 5.73 (dd, $J=7.6, 15.7\text{Hz}$, 1H, CH), 5.02 (dd, $J=5.1, 10.1\text{Hz}$, 1H, CH), 4.61 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H, CH), 4.57 (dd, $J=2.5, 7.6\text{Hz}$, 1H, CH), 3.76 (s, 3H, COOCH₃), 3.60 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H, CH), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 2.98-2.91 (m, 1H, CH₂), 2.80-2.72 (m, 1H, CH₂), 1.53 (s, 21H, (C(CH₃)₃)₂+CH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (δ , ppm) 170.8 (C), 152.1 (C), 151.7 (C), 131.2 (CH), 127.3 (CH), 111.4 (C), 104.6 (CH), 85.6 (CH), 83.1 (2 C), 82.2 (CH), 80.9 (CH), 57.6 (CH), 52.3 (CH₃), 33.5 (CH₂), 28.0 (6 CH₃), 27.9 (CH₃), 26.7 (CH₃), 26.2 (CH₃).

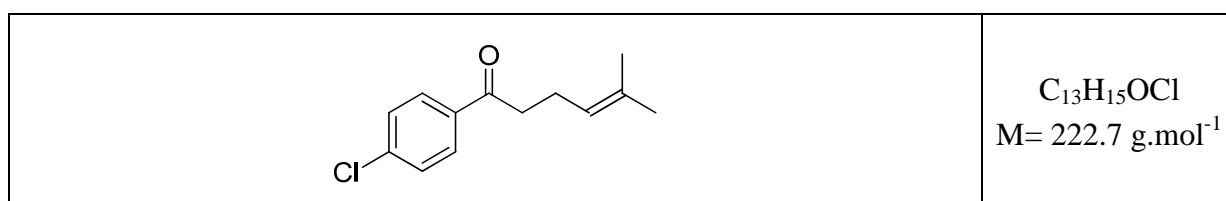
IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2981, 2931, 2857, 1796, 1753 (broad), 1613, 1574, 1447, 1372, 1314, 1276, 1231, 1145.

MS (DI, CI, NH₃) 302 (M-(Boc₂)+H⁺).

HRMS (EI) Calcd for C₂₄H₃₉NO₁₀ 501.2574 Found: 501.2580.

1-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-hex-4-en-1-one

VI-31



Prepared according to general procedure I using 275mg of xanthate (1mmol), 362mg of **VI-09** (2mmol) and 1mL of 1,2-dichloroethane. The reaction needed 100% mol of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 98:2, 95:5) afforded the addition product as a pale yellow oil (170mg, 78%).

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.93 (d, *J*=8.6Hz, 2H, 2CH Ar), 7.46 (d, *J*=8.6Hz, 2H, 2CH Ar), 5.20 (t, *J*=7.1Hz, 1H, CH), 3.00 (t, *J*=7.1Hz, 2H, CH₂), 2.45 (q, *J*=7.6Hz, 2H, CH₂), 1.72 (s, 3H, CH₃), 1.67 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 198.8 (C), 139.3 (C), 135.3 (C), 133.0 (C), 129.4 (CH), 128.7 (2CH), 122.7 (2CH), 38.7 (CH₂), 25.7 (CH₃), 22.7 (CH₂), 17.7 (CH₃).

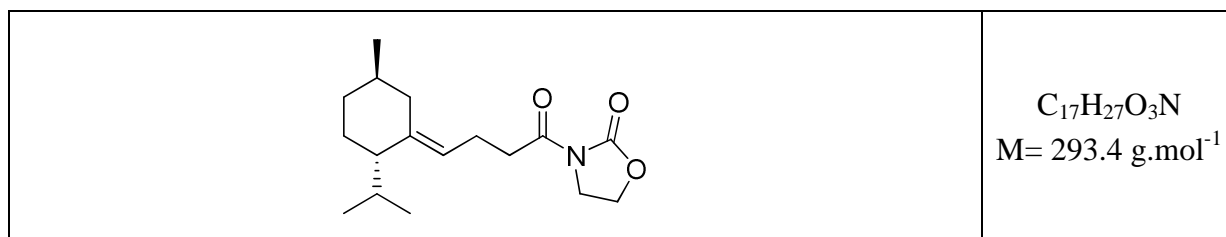
IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2927, 2856, 1732, 1589, 1462, 1268, 1236, 1170, 1095.

MS (DI, CI, NH₃) 223, 225 (M+H⁺).

HRMS (EI) Calcd for C₁₃H₁₄ClO: 222.0811 Found: 222.0816.

3-{4-[(2S,5R)-2-Isopropyl-5-methyl-cyclohex-(E)-ylidene]-butyryl}-oxazolidin-2-one

VI-32



Prepared according to general procedure I using 212mg of starting xanthate (0.85mmol), 445mg of **VI-10** (1.7mmol) and 850 μ L of ethyl acetate. The reaction needed 140% mol of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 3:1) afforded the addition product as a pale yellow oil (172mg, 69%).

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.16 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H, CH), 4.44 (t, $J=7.6, 8.5\text{Hz}$, 2H, CH₂), 4.05 (t, $J=7.6, 8.5\text{Hz}$, 2H, CH₂), 3.01-2.96 (m, 2H, CH₂), 2.46-2.36 (m, 2+1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.83-1.59 (m, 6H, 3 CH₂), 0.87-0.84 (m, 10H, 3CH₃ + CH).

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 173.0 (C), 153.8 (C), 141.7 (C), 119.4 (CH), 62.1 (CH₂), 51.2 (CH), 42.6 (CH₂), 35.7 (CH₂), 34.9 (CH₂), 32.3 (CH), 31.7 (CH₂), 26.8 (CH₂), 26.4 (CH), 22.3 (CH₂), 22.0 (CH₃), 20.6 (CH₃), 19.8 (CH₃).

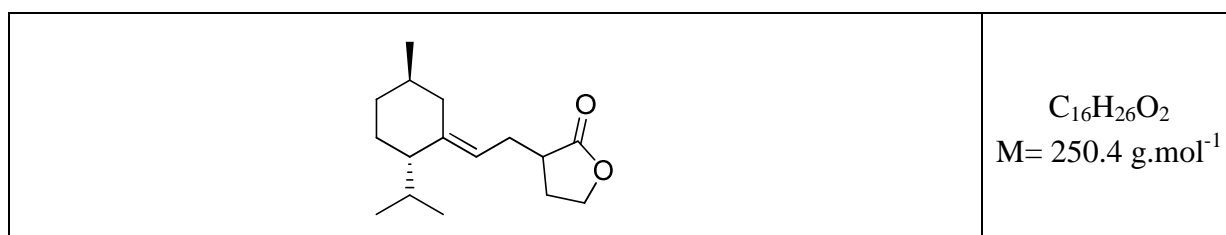
IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2954, 2923, 1791, 1705, 1456, 1381, 1268, 1219, 1102, 1045.

MS (DI, CI, NH₃) 294 (M+H⁺).

HRMS (EI) Calcd for C₁₇H₂₇NO₃: 293.1991 Found: 293.1992.

3-{2-[(2S,5R)-2-Isopropyl-5-methyl-cyclohex-(E)-ylidene]-ethyl}-dihydro-furan-2-one

VI-33



Prepared according to general procedure I using 220mg of starting xanthate (1mmol), 554mg of **VI-10** (2mmol) and 1mL of ethyl acetate. The reaction needed 100% mol of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 80:20) afforded the addition product as a pale yellow oil (192mg, 77%) and as a 2:1 mixture of E/Z diastereomers.

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.11 (dd, $J=6.6, 11.6$ Hz, 1H, CH), 4.35 (td, $J=3.0, 8.6$ Hz, 1H, CH₂), 4.21 (td, $J=6.7, 9.1$ Hz, 1H, CH₂), 2.67-2.59 (m, 2H, CH₂), 2.41-2.23 (m, 2+1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.83-1.63 (m, 5H), 1.35-1.29 (m, 2H), 0.94-0.86 (m, 9H, 3CH₃).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 179.3 (C), 143.3 (2/3 C), 143.3 (1/3 C), 117.4 (1/3 CH), 117.1 (2/3 CH), 66.6 (CH₂), 51.5 (1/3 CH), 51.4 (2/3 CH), 39.8 (CH), 35.2 (2/3 CH₂), 34.9 (1/3 CH₂), 32.4 (CH), 31.7 (2/3 CH₂), 31.5 (1/3 CH₂), 27.9 (CH₂), 27.7 (CH₂), 26.7 (CH₂), 26.5 (CH), 22.0 (CH₃), 20.5 (CH₃), 19.8 (CH₃).

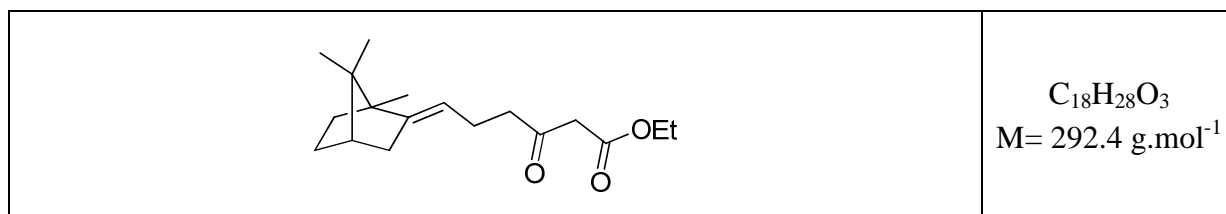
IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2956, 2927, 2870, 1780, 1456, 1373, 1211, 1150, 1028.

MS (DI, CI, NH₃) 251 (M+H⁺), 268 (M+NH₄⁺).

HRMS (EI) Calcd for C₁₆H₂₆O₂: 250.1933 Found: 250.1931.

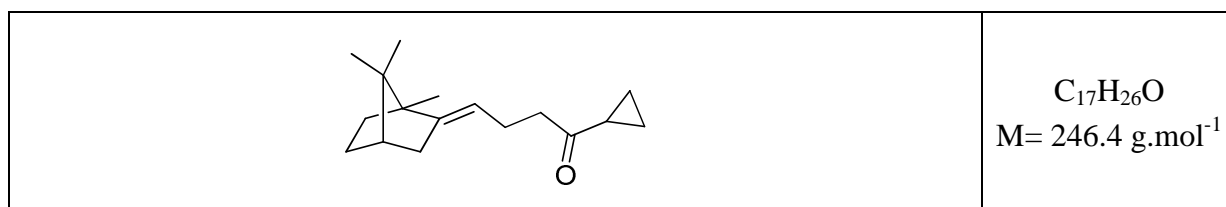
3-Oxo-6-[1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-(2E)-ylidene]-hexanoic acid ethyl ester

VI-34



Prepared according to general procedure I using 113mg of starting xanthate (0.45mmol), 248mg of **VI-11** (0.90mmol) and 500 μ L of ethyl acetate. The reaction needed 120% mol of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 80:20) afforded the addition product as a pale yellow oil (85mg, 66%).

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	4.98 (t, <i>J</i> =7.1Hz, 1H, CH=C), 4.24 (q, <i>J</i> =7.1Hz, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.47 (s, 2H, C(O)CH ₂ C(O)), 2.61 (t, <i>J</i> =7.6Hz, 2H, CH ₂), 2.36-2.31 (m, 1H, CH), 2.30-2.25 (m, 2H, CH ₂), 1.82-1.78 (m, 2H, CH ₂), 1.69-1.62 (m, 2H, CH ₂), 1.32 (t, <i>J</i> =7.6Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 1.31-1.28 (m, 2H, 2CH ₂), 0.91 (s, 6H, 2 CH ₃), 0.74 (s, 3H, CH ₃).	
¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	205.4 (C), 167.5 (C), 151.5 (C), 113.6 (CH), 68.7 (CH ₂), 61.1 (CH ₂), 50.9 (C), 49.3 (C), 47.4 (CH ₂), 44.6 (CH), 43.0 (CH ₂), 35.3 (CH ₂), 34.3 (CH ₂), 28.0 (CH ₂), 22.5 (CH ₃), 18.9 (2 CH ₃), 12.6 (CH ₃).	
IR (ν, cm ⁻¹ , CDCl ₃)	2951, 2931, 2870, 1744, 1721, 1624, 1465, 1451, 1308, 1231, 1187, 1152, 1102.	
MS (DI, CI, NH ₃)	293 (M+H ⁺).	
HRMS (EI)	Calcd for C ₁₈ H ₂₈ O ₃ : 292.2038	Found: 292.2042.

1-Cyclopropyl-4-[1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-(2E)-ylidene]-butan-1-one
VI-35


Prepared according to general procedure I using 86mg of xanthate **IV-21** (0.42mmol), 232mg of **VI-11** (0.84mmol) and 450μL of ethyl acetate. The reaction needed 120% mol of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 85:15) afforded the addition product as a pale yellow oil (65mg, 63%).

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	4.98 (t, <i>J</i> =7.1Hz, 1H, CH=C), 2.61 (t, <i>J</i> =7.6Hz, 2H, CH ₂), 2.34-2.24 (m, 2H, CH ₂), 2.00-1.94 (m, 1H, CH cyclopropyl), 1.86-1.77 (m, 3H, CH + CH ₂), 1.67-1.61 (m, 2H, CH ₂), 1.28-1.18 (m, 4H, 2CH ₂), 1.06-1.04 (m, 2H, CH ₂), 0.92 (s, 6H, 2 CH ₃), 0.75 (s, 3H, CH ₃).	
¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	211.1 (C), 150.8 (C), 114.2 (CH), 50.7 (C), 47.3 (C), 44.8 (CH), 43.3 (CH ₂), 35.3 (CH ₂), 34.6 (CH ₂), 28.2 (2 CH ₂), 23.1 (CH ₂), 20.4 (CH), 19.5 (CH ₃), 18.9 (CH ₃), 12.6 (CH ₃), 10.4 (CH ₂).	

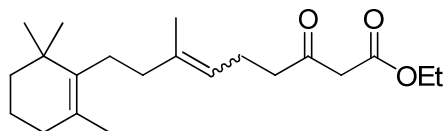
IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2951, 2932, 2871, 1701, 1464, 1384.

MS (DI, CI, NH_3) 247 ($\text{M}+\text{H}^+$).

HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}$ 246.1984 Found: 246.1981.

(E)-7-Methyl-3-oxo-9-(2,6,6-trimethyl-cyclohex-1-enyl)-non-6-enoic acid ethyl ester

VI-36



$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$
 $M = 334.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Prepared according to general procedure I using 250mg of starting xanthate (1mmol), 634mg of **VI-12** (2mmol) and 1 mL of ethyl acetate. The reaction needed 100% mol of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 98:2, 95:5, 90:10) afforded the addition product as a pale yellow oil (190mg, 57%) and as a 7:3 mixture of E/Z diastereomers.

^1H NMR (δ , ppm) 5.13 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 0.7H, CH), 5.08 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 0.3H, CH), 4.23 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, OCH_2), 3.46 (s, 2H, CH_2), 2.64-2.59 (m, 2H, CH_2), 2.38-2.30 (m, 2H, CH_2), 2.12-2.00 (m, 4H, 2 CH_2), 1.96-1.92 (m, 2H, CH_2), 1.76 (s, 1H), 1.68 (s, 3H, CH_3), 1.62 (s, 3H, CH_3), 1.60-1.58 (m, 1H, CH_2), 1.47-1.43 (m, 2H, CH_2), 1.33-1.29 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H,), 1.03 (s, 6H).

^{13}C NMR (δ , ppm) 202.7 (C, major isomer), 202.4 (C, minor isomer), 167.2 (C, major isomer), 167.1 (C, minor isomer), 137.8 (C, major isomer), 137.7 (C, minor isomer), 137.0 (C, major isomer), 137.0 (C, minor isomer), 127.3 (C, minor isomer), 127.0 (C, major isomer), 122.4 (CH, minor isomer), 121.5 (CH, major isomer), 61.3 (CH_2), 49.5 (CH_2 , major isomer), 49.4 (CH_2 , minor isomer), 43.4 (CH_2 , minor isomer), 43.1 (CH_2 , major isomer), 40.2 (CH_2), 39.9 (CH_2), 35.0 (C, major isomer), 34.9 (C, minor isomer), 32.8 (CH_2 , minor isomer), 32.7 (CH_2 , major isomer), 28.6 (2 CH_3), 27.8 (CH_2 , major isomer), 27.3 (CH_2 , minor isomer), 23.3 (CH_3), 22.2 (CH_2 , major isomer), 22.1 (CH_2 , minor isomer), 19.9 (CH_3 , minor isomer), 19.8 (CH_3 , major isomer), 19.6 (CH_2), 14.1 (CH_3).

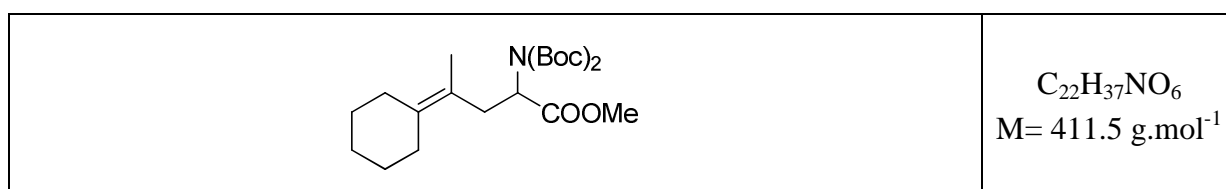
IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2959, 2930, 2865, 1744, 1722, 1628, 1446, 1366, 1308, 1230, 1150, 1103, 1160, 1040.

MS (DI, CI, NH_3) 335 ($\text{M}+\text{H}^+$).

HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$ 334.2508 Found: 334.2503.

2-(Di-tert-butoxycarbonylamino)-4-cyclohexylidene-pentanoic acid methyl ester

VI-37



Prepared according to general procedure I using 409mg of **VI-29** (1mmol), 470mg of **VI-14** and 1mL of ethyl acetate. The reaction needed 100% mol of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 1:3) afforded the addition product as a pale yellow oil (295mg, 72%).

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.05 (dd, $J=3.5, 11.6\text{Hz}$, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, COOCH₃), 3.11 (dd, $J=11.1, 14.1\text{Hz}$, 1H, CH₂), 2.52 (dd, $J=3.5, 14.1\text{Hz}$, 1H, CH₂), 2.21-2.08 (m, 4H, 2 CH₂), 1.69 (s, 3H, CH₃), 1.56-1.45 (s+m, 24H, 2 (CH₃)₃ + 3 CH₂).

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 171.5 (C), 151.8 (2 C), 136.9 (C), 120.0 (C), 82.8 (2 C), 57.1 (CH), 52.1 (CH₃), 34.0 (CH₂), 30.6 (CH₂), 30.4 (CH₂), 28.0 (6 CH₃), 27.9 (CH₂), 27.8 (CH₂), 26.9 (CH₂), 18.1 (CH₃).

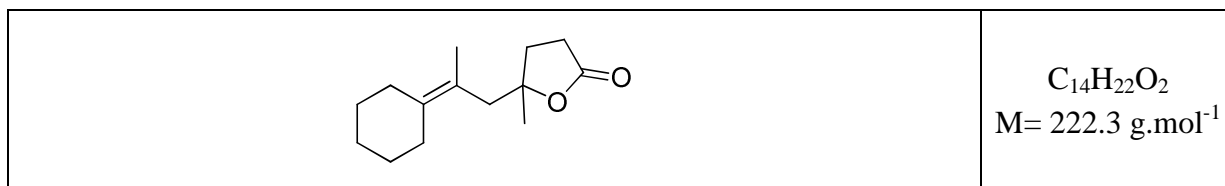
IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2972, 2925, 2868, 1790, 1751(broad), 1478, 1390, 1278, 1221, 1164.

MS (DI, CI, NH_3) 212 ($\text{M}-(\text{Boc}_2)+\text{H}^+$)

HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_6$ 411.2621 Found: 411.2623.

5-(2-Cyclohexylidene-propyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-one

VI-38



Prepared according to general procedure I using 220mg of starting xanthate (1mmol), 470mg of **VI-14** (2mmol) and 1mL of ethyl acetate. The reaction needed 120% mol of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 3:2) afforded the addition product as a pale yellow oil (168mg, 76%).

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 2.62-2.56 (m, 2H, CH₂), 2.55 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H, CH₂), 2.46 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H, CH₂), 2.24-2.16 (m, 5H, 2 CH₂ + CH₂), 1.98 (ddd, $J=7.1, 9.1, 16.2\text{Hz}$, 1H, CH₂), 1.77 (s, 3H, CH₃), 1.61-1.50 (m, 6H, 3 CH₂), 1.41 (s, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 176.8 (C), 137.8 (C), 119.7 (C), 87.8 (C), 44.2 (CH₂), 33.0 (CH₂), 31.2 (CH₂), 30.7 (CH₂), 29.4 (CH₂), 28.0 (CH₂), 27.8 (CH₂), 26.8 (CH₂), 26.6 (CH₃), 20.2 (CH₃).

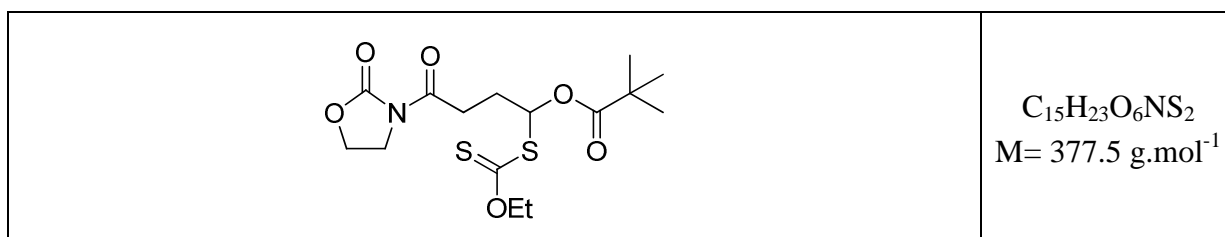
IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2927, 2854, 1547, 1451, 1380, 1205, 1125, 1082.

MS (DI, CI, NH₃) 223 (M+H⁺).

HRMS (EI) Calcd. for C₁₄H₂₂O₂: 222.1620 Found: 222.1622

2,2-Dimethyl-propionic acid 1-ethoxythiocarbonylsulfanyl-4-oxo-4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-butyl ester

VI-39



Prepared according to general procedure H using 747mg of xanthate (3.0mmol), 576mg of vinyl pivalate (4.5mmol, 1.5eq) and 3mL of ethyl acetate. The reaction needed 5% mol of DLP (0.15 mmol) to go to completion. The solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 65:35) afforded the addition product as a pale yellow oil (80mg, 71%).

¹H NMR (δ, ppm) 6.63 (dd, *J*=6.5, 6.7Hz, 1H, CH(O)(S)), 4.66-4.55 (m, 2H, CH₂), 4.41 (q, *J*=8.2Hz, 2H, SCH₂), 4.05-3.99 (m, 2H, CH₂), 3.14-2.95 (m, 2H, CH₂), 2.40-2.19 (m, 2H, CH₂), 1.18 (s+t, *J*=7.1HZ (t), 12H, 4 CH₃).

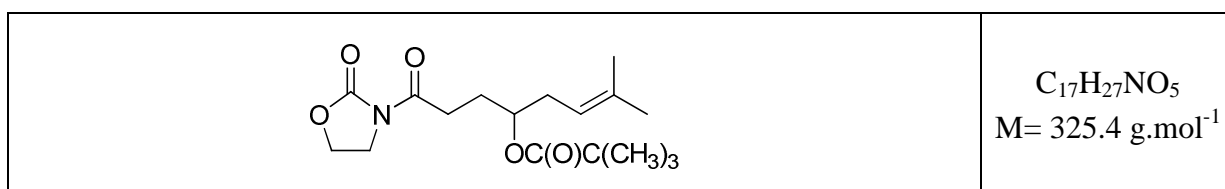
¹³C NMR (δ, ppm) 209.9 (C=S), 176.8 (OC(O)N), 176.5 (COOCH), 171.7 (NC(O)), 79.5 (CH), 70.0 (CH₂), 62.1 (CH₂), 42.6 (C), 30.8 (CH₂), 28.5 (CH₂), 24.3 (CH₂), 26.7 (3 CH₃), 13.4 (OCH₂CH₃).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2978, 2929, 2873, 1791, 1737, 1707, 1480, 1387, 1277, 1227, 1135, 1114, 1050.

MS (DI, CI, NH₃) 378 (M+H⁺).

2,2-Dimethyl-propionic acid 4-methyl-1-methyl-1—[3-oxo-3-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-propyl]-pent-3-enyl ester

VI-40



Prepared according to general procedure I using 377mg of **VI-39** (1mmol), 362mg of **VI-09** and 1mL of ethyl acetate. The reaction needed 140% mol of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 65:35) afforded the addition product as a pale yellow oil (218mg, 67%).

¹H NMR (δ, ppm) 5.11 (t, *J*=7.6Hz, 1H, CH=(CH₃)₂), 4.90 (m, 1H, CHOC(O)C(CH₃)₃), 4.44 (t, *J*=2.4Hz, 2H, CH₂), 4.06-4.03 (m, 2H, CH₂), 2.98-2.94 (m, 2H, CH₂), 2.37-2.22 (m, 2H, CH₂), 1.90-1.81 (m, 1H, CH₂), 1.70 (s, 3H, CH₃), 1.64 (s, 3H, CH₃), 1.20 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (δ, ppm) 178.3 (C), 172.8 (C), 153.5 (C), 134.4 (C), 118.9 (CH), 72.6 (CH),

(CDCl₃, 100 MHz) 62.1 (CH₂), 42.6 (CH₃), 38.9 (C), 33.0 (CH₂), 31.0 (CH₂), 28.1 (CH₂), 27.2 ((CH₃)₃), 25.8 (CH₃), 18.0 (CH₃).

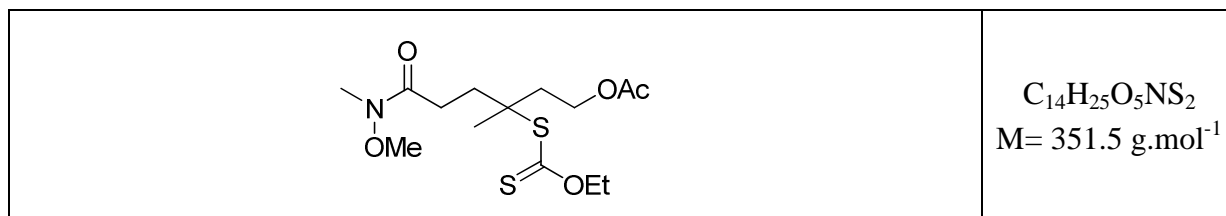
IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2972, 2925, 2868, 1790, 1717, 1479, 1385, 1281, 1220, 1200, 1160, 1044.

MS (DI, CI, NH₃) 326 (M+H⁺)

HRMS (EI) Calcd. for C₁₇H₂₇NO₅: 325.1889 Found: 325.1906.

Dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester *S*-{3-hydroxy-1-[2-(methoxy-methyl-carbamoyl)-ethyl]-1-methyl-propyl} ester

VI-41



Prepared according to general procedure H using 1.12g of xanthate (5.0mmol), 1.14g of acetic acid 3-methyl-but-3-enyl ester (10 mmol) and 5 mL of ethyl acetate. The reaction needed 20% mol of DLP to go to completion. The solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 65:35) afforded the addition product as a pale yellow oil (1.5g, 83%).

¹H NMR (δ, ppm) 4.64 (q, *J*=7.1Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.20 (t, *J*=7.1Hz, 2H, CH₂O), 3.67 (s, 3H, CH₃), 3.15 (s, 3H, CH₃), 2.61-2.46 (m, 2H, CH₂), 2.33-2.22 (m, 2H, CH₂), 2.10-2.05 (m, 2H, CH₂), 2.00 (s, 3H, CH₃), 1.48 (t, *J*=7.1Hz, 3H, CH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃)

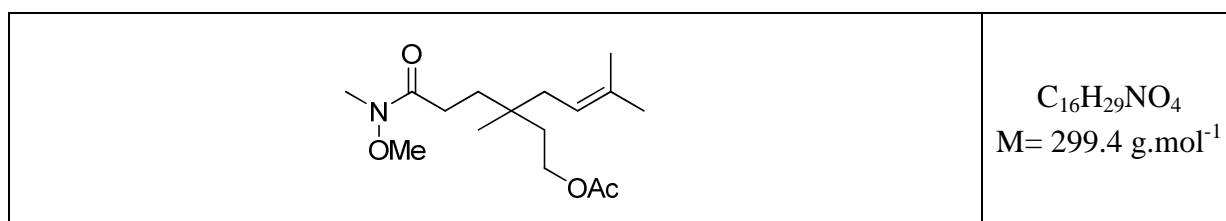
¹³C NMR (δ, ppm) 212.6 (C=S), 170.9 (NC(O)), 168.3 (COO), 69.7 (CH₂), 61.3 (CH₃), 61.0 (CH₂), 56.4 (C), 38.0 (CH₂), 34.4 (CH₂), 30.0 (CH₂), 24.6 (CH₃), 21.0 (2CH₃), 13.9 (OCH₂CH₃).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2965, 2936, 1741, 1670, 1459, 1413, 1380, 1370, 1232, 1044.

MS (DI, CI, NH₃) 352 (M+H⁺).

4-(2-Hydroxy-ethyl)-4,7-dimethyl-oct-6-enoic acid methoxy-methyl amide

VI-42



Prepared according to general procedure I using 351mg of **VI-41** (1mmol), 362mg of **VI-09** and 1mL of ethyl acetate. The reaction needed 140% mol of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 1:3) afforded the addition product as a pale yellow oil (155mg, 52%).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) 5.18 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=(\text{CH}_3)_2$), 4.14 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.72 (s, 3H, CH_3), 3.21 (s, 3H, CH_3), 2.43-2.39 (m, 2H, CH_2), 2.06 (s, 3H, CH_3), 1.97 (d, $J=7.6 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 1.74 (s, 3H, CH_3), 1.64-1.59 (s+m, 3H + 2*2H, CH_3 + 2 CH_2), 0.93 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) 171.2 (C), 167.6 (C), 133.4 (C), 120.0 (CH), 61.5 (CH_2), 61.3 (CH_3), 37.7 (2 CH_2), 36.8 (CH_2), 35.5 (C), 34.0 (CH_2), 25.9 (CH_3), 24.6 (CH_3), 21.0 (2 CH_3), 17.9 (CH_3).

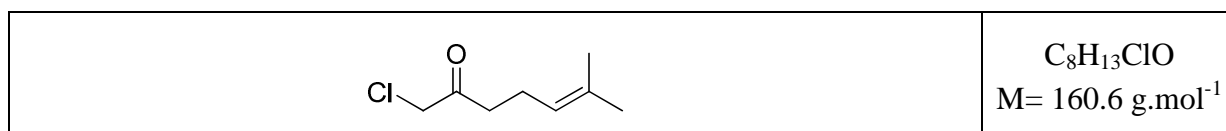
IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2961, 2929, 2859, 1740, 1671, 1460, 1413, 1377, 1240.

MS (DI, CI, NH_3) 300 ($\text{M}+\text{H}^+$).

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_4$: 299.2097 Found: 299.2104.

1-Chloro-6-methyl-hept-5-en-2-one

VI-43



Prepared according to general procedure I using 446mg of starting xanthate (2.1mmol), 750mg of **VI-09** (4.2mmol) and 2mL of ethyl acetate. The reaction needed 140% mol of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 98:2) afforded the addition product as a pale yellow oil (209mg, 62%).

¹H NMR (δ , ppm) 5.11 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, CH), 4.12 (s, 2H, CH₂), 2.66 (t, $J=7.1$ Hz, 2H, CH₂), 2.35 (dd, $J=7.6, 7.1$ Hz, 2H, CH₂), 1.73 (s, 3H, CH₃), 1.67 (s, 3H, CH₃), (CDCl₃, 400 MHz)

¹³C NMR (δ , ppm) 202.4 (C), 133.7 (C), 122.1 (CH), 48.3 (CH₂), 40.0 (CH₂), 25.8 (CH₃), 22.2 (CH₂), 17.9 (CH₃), (CDCl₃, 100 MHz)

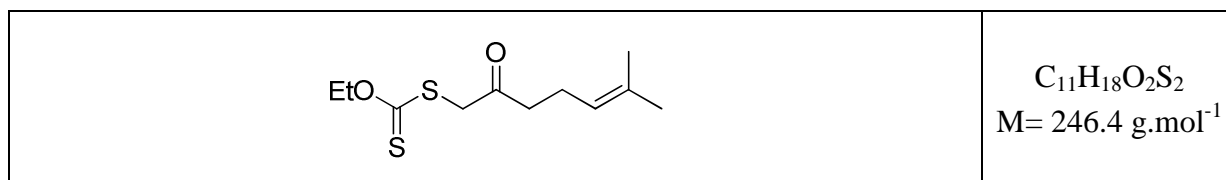
IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2971, 2927, 2861, 1723, 1448, 1403, 1378, 1351, 1284, 1252, 1118.

MS (DI, CI, NH₃) 178, 180 (M+NH₄⁺).

HRMS (EI) Calcd. for C₈H₁₃ClO: 160.0655 Found: 160.0656.

Dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester *S*-(6-methyl-2-oxo-hept-5-enyl) ester

VI-44



To a stirred solution of **VI-43** (337mg, 2.1mmol, 1eq) in acetone (2mL), was added potassium ethyl xanthogenate (336mg, 2.1mmol, 1.1eq). After one hour, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was partitioned between diethyl ether and water. The organic phase was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulphate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 98:2) afforded the xanthate as a pale yellow oil (490mg, 95%).

¹H NMR (δ , ppm) 5.11 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, CH), 4.66 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, CH₂), 4.02 (s, 2H, CH₂), 2.66 (t, $J=7.1$ Hz, 2H, CH₂), 2.35 (dd, $J=7.6, 7.1$ Hz, 2H, CH₂), 1.71 (s, 3H, CH₃), 1.65 (s, 3H, CH₃), 1.45 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH₃), (CDCl₃, 400 MHz)

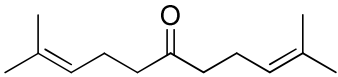
¹³C NMR (δ , ppm) 213.2 (C), 202.9 (C), 133.2 (C), 122.5 (CH), 70.6 (CH₂), 45.5 (CH₂), 42.2 (CH₂), 25.9 (CH₃), 22.7 (CH₂), 17.7 (CH₃), 13.8 (CH₃), (CDCl₃, 100 MHz)

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2968, 2927, 2858, 1772, 1722, 1604, 1449, 1372, 1287, 1224, 1246, 1111, 1053.

MS (DI, CI, NH_3) 247 ($\text{M}+\text{H}^+$).

2,10-Dimethyl-undeca-2,9-dien-6-one

VI-45

	$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}$ $M = 194.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	---

Prepared according to general procedure I using 246mg of **VI-44** (1mmol), 362mg of **VI-09** (2mmol) and 1mL of ethyl acetate. The reaction needed 100% mol of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 98:2, 95:5) afforded the addition product as a pale yellow oil (107mg, 55%).

^1H NMR (δ , ppm) 5.10 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H, CH), 2.46 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 4H, CH_2), 2.29 (dd, $J=7.6$, 7.7Hz, 4H, CH_2), 1.72 (s, 6H, CH_3), 1.67 (s, 6H, CH_3).

^{13}C NMR (δ , ppm) 210.8 (C), 132.6 (C), 122.9 (CH), 42.8 (CH_2), 25.6 (CH_3), 22.4 (CH_2), 17.9 (CH_3).

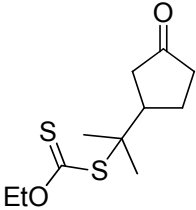
IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2927, 2856, 1604, 1466, 1450, 1103.

MS (DI, CI, NH_3) 195 ($\text{M}+\text{H}^+$).

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}$: 194.1671 Found: 194.1664.

Dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester *S*-[1-methyl-1-(3-oxo-cyclopentyl)-ethyl] ester

VI-46

	$C_{11}H_{18}O_2S_2$ $M = 246.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	---

To a stirred solution of **VI-44** (205mg, 0.83mmol, 1eq) in ethyl acetate (8.5mL) was added lauroyl peroxide (17mg, 0.04mmol, 0.05eq) every 90 minutes. The reaction needed 20% mol of DLP to go to completion. The solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 95:5, 90:10, 75:25) afforded the cyclised product as a pale yellow oil (102mg, 50%).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) 4.71 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, CH_2), 2.81-2.73 (m, 1H, CH), 2.44-2.34 (m, 2H, CH_2), 2.27-2.09 (m, 3H, 2,5 CH_2), 1.83-1.71 (m, 1H, 0.5 CH_2), 1.56 (s, 6H, 2 CH_3), 1.49 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, CH_3).

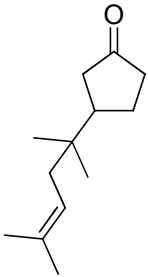
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) 217.3 (C), 213.0 (C), 69.6 (CH_2), 56.8 (C), 46.5 (CH), 40.6 (CH_2), 39.1 (CH_2), 25.5 (CH_3), 25.2 (CH_3), 24.7 (CH_2), 13.8 (CH_3).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2971, 2932, 2869, 1747, 1458, 1405, 1388, 1366, 1289, 1224, 1155, 1109, 1047.

MS (DI, CI, NH_3) 247 ($\text{M}+\text{H}^+$), 264 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

3-((*E*)-1,1-Dimethyl-pent-3-enyl)-cyclopentanone

VI-47

	$C_{13}H_{22}O$ $M = 194.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	--

Prepared according to general procedure I using 100mg of **VI-46** (0.41mmol), 148mg of **VI-09** (0.82mmol) and 400 μ L of ethyl acetate. The reaction needed 100% mol of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 98:2, 95:5) afforded the addition product as a pale yellow oil (40mg, 52%).

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.22 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, CH=C(Me)₂), 2.41-2.34 (m, 1H, CH), 2.27-2.18 (m, 2H, CH₂), 2.16-2.11 (m, 2H, CH₂), 2.05-1.91 (m, 4H, 2 CH₂), 1.77 (s, 3H, CH₃), 1.65 (s, 3H, CH₃), 0.92 (s, 3H, CH₃), 0.89 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 211.2 (C), 133.4 (C), 120.5 (CH), 49.9 (C), 46.4 (CH), 40.3 (CH₂), 39.3 (CH₂), 39.3 (CH₂), 26.2 (CH₃), 24.1 (CH₃), 24.0 (CH₂), 23.9 (CH₃), 17.9 (CH₃).

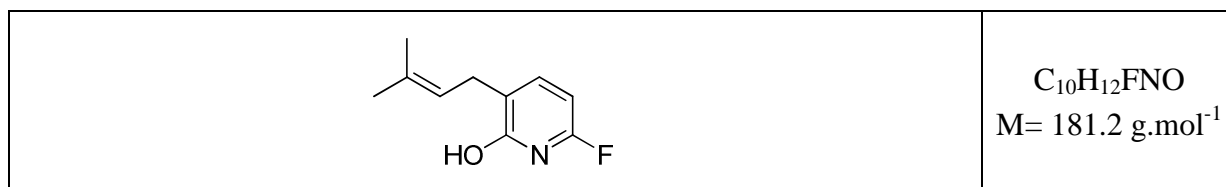
IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2973, 2934, 2870, 1748, 1453, 1375, 1289, 1155, 1109.

MS (DI, CI, NH₃) 195 (M+H⁺).

HRMS (EI) Calcd. for C₁₃H₂₂O: 194.3132 Found: 194.3133.

6-Fluoro-3-(3-methyl-but-2-enyl)-pyridin-2-ol

VI-48



A stirred solution of **VI-09** (100mg, 0.56mmol, 1eq) in ethyl acetate (1mL) was heated to reflux for 8 hours. The solvent was removed under reduced pressure. The rearranged product was obtained as a white solid (100mg, 100%).

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 12.11 (br s, 1H, OH), 7.56 (t, $J=8.1$ Hz, 1H, CHAr), 6.43 (dd, $J=1.0$, 7.6Hz, 1H, CHAr), 5.38-5.33 (m, 1H, CH vinylic), 3.35 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, CH₂), 1.82 (d, $J=1.0$ Hz, 3H, CH₃), 1.76 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 161.2 (C, $J=11.0$ Hz), 161.0 (C), 142.7 (CH, $J=8.6$ Hz), 134.1 (C), 120.8 (CH), 120.3 (C, $J=5.2$ Hz), 98.6 (CH, $J=31.2$ Hz), 27.1 (CH₂), 25.8 (CH₃), 17.8 (CH₃).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 3559, 3039, 2975, 2927, 2859, 2815, 1620, 1600, 1465, 1405, 1378, 1338, 1239, 1187, 1085, 1014.

MS (DI, CI, NH_3) 182 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Chapitre VII : Synthèse de 5-arylpipéridin-2-ones par voie radicalaire

General procedure J for the mesylation:

A stirred solution of aniline (n mmol) and distilled DCM ($0.8n$ mL) was cooled at 0°C . Methanesulfonylchloride ($1.1n$ mmol) was then added prior to a dropwise addition of pyridine ($2.2n$ mmol). The mixture was warmed to room temperature and stirred for two hours. The solvent was removed under reduced pressure. Ethyl acetate was added and the organic phase was washed once with a solution of 2N hydrochloric acid, twice with a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate, brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was used without any further purification in the next step as it was pure.

General procedure K for the chloroacetylation:

To a stirred solution of the protected aniline (n mmol) in dry DMF (10mL/g of aniline) under N_2 , was added sodium hydride (60% in mineral oil, $2.4n$ mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 20min. Chloroacetylchloride ($3n$ mmol) was then added and the solution stirred for two hours. DMF and excess chloroacetylchloride were removed under reduced pressure. Ethyl acetate was added to the residue and washed once with water and once with brine. The organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was used directly for the next step without any further purification.

General procedure L for the preparation of the xanthate from the corresponding halogenide:

To a stirred solution of the halogenide (1eq) in acetone (10mL/g of halogenide) at room temperature was added potassium *O*-ethylxanthogenate (1.1eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for one hour. The solvent was removed under reduced pressure and the residue dissolved in diethyl ether. The organic phase was then washed with water, brine, dried over anhydrous magnesium sulphate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. The resulting solid was either recrystallized or purified by flash chromatography on silica gel.

General procedure M for the addition on *N*-Boc-allylamine:

A solution of xanthate (n mmol) and the desired olefin ($2n$ mmol) in ethyl acetate or 1,2-dichloroethane (n mL) was refluxed for 20 min under nitrogen. Lauroyl peroxide (DLP) (5% mol) was then added to the refluxing solution, followed by additional portions (5% mol) every 90min until starting xanthate was completely consumed. The reaction mixture was then cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography on silica gel.

General procedure N for the cyclisation reaction using DLP as an initiator and oxidant:

A solution of xanthate (n mmol) in chlorobenzene ($10n$ mL) was refluxed for 20 min under nitrogen. Lauroyl peroxide (DLP) (20% mol) was then added to the refluxing solution,

followed by additional portions (20% mol) every hour until starting xanthate was completely consumed. The reaction mixture was then cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

General procedure O for the cyclization reaction using DTBP:

A solution of xanthate (n mmol) in chlorobenzene (10n mL) was refluxed for 20 min under nitrogen. Di-*tert*-butylperoxide (DTBP) (5n mmol) was then added to the refluxing solution. The reaction was monitored by TLC every hour until starting xanthate was completely consumed. The reaction mixture was then cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography on silica gel.

General procedure P for the Boc deprotection:

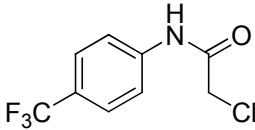
To a stirred solution of the *N*-Boc protected compound (1eq) in dichloromethane was added trifluoroacetic acid (3eq). The concentration of the solution should be 20% TFA in DCM. After completion of the reaction, which should have taken about one hour, the solvent was removed under reduced pressure and the residue directly used into the next step.

General procedure Q for the preparation of the piperidin-2-one:

To the deprotected amine (n mmol) was added DMF (3mL/mmol of starting material), triethylamine (3n mmol) and 4-dimethylaminopyridine (n mmol). The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was then removed under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography on silica gel.

2-Chloro-*N*-(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide

VII-01

	$C_9H_7ClF_3NO$ $M = 237.6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	--

Reference: *Can. J. Chem.* **1981**, 59, 2934-2939.

To a stirred solution of chloroacetylchloride (3.2mL, 40mmol, 2eq) in ethyl acetate (30mL), was added a solution of 4-trifluoromethylaniline (2.5mL, 20mmol, 1eq) in ethyl acetate (30mL). A white precipitate formed which dissolved upon heating. The solution was refluxed for 3h. The reaction mixture was washed five times with a saturated solution of sodium hydrogencarbonate and then with brine. The organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. It afforded the chloride as a yellow solid (4.5g, 95%), which was used without any further purification in the next step.

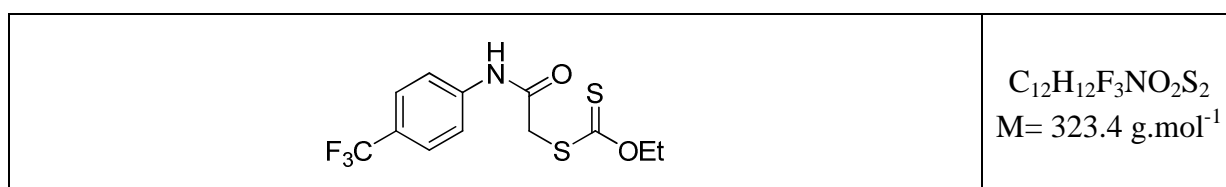
¹H NMR (δ, ppm) 10.65 (s, 1H, NH), 7.88 (d, *J*=8.5Hz, 2H, 2 CH aromatics), 7.72 (d, *J*=8.6Hz, 2H, 2 CH aromatics), 4.91 (s, 2H, CH₂).

¹³C NMR (δ, ppm) 165.0 (C=O), 141.9 (C-NH), 126.0 (2 CH aromatics), 123.2 (CF₃, *J*=232Hz), 119.0 (2 CH aromatics), 122.4 (C-CF₃, *J*=31.9Hz), 40.9 (CH₂).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3417, 2978, 2961, 2943, 1652, 1523, 1377.

MS (DI, CI, NH₃) 238, 240 (M+H⁺).

Dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester *S*-[(4-trifluoromethyl-phenylcarbamoyl)-methyl] ester VII-02



Prepared according to general procedure L using 3.1g (13.1 mmol) of **VII-1** in 30mL of acetone and 2.3g of potassium *O*-ethylxanthogenate (14.5mmol). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 1:1) afforded the xanthate as a white solid (4.0g, 92%).

¹H NMR (δ, ppm) 10.67 (s, 1H, NH), 7.83(d, *J*=8.5Hz, 2H, 2 CH aromatics), 7.68 (d, *J*=8.6Hz, 2H, 2 CH aromatics), 4.60 (q, *J*=7.6Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.16 (s, 2H, CH₂), 1.31 (t, *J*=7.1Hz, 3H, CH₂CH₃).

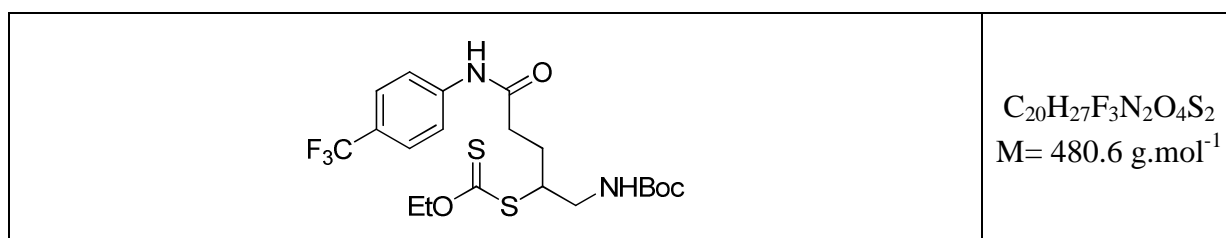
¹³C NMR (δ, ppm) 213.0 (C=S), 165.5 (C=O), 142.3 (C-NH), 126.1 (2 CH aromatics), 124.2 (CF₃, *J*=232Hz) 119.0 (2 CH aromatics), 123.4 (C-CF₃, *J*=31.9Hz) 70.6 (CH₂ Xa), 39.8 (CH₂), 13.4(CH₃).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3422, 2985, 2961, 2943, 1654, 1533, 1378, 1237, 1025.

MS (DI, CI, NH₃) 324 (M+H⁺).

Dithiocarbonic acid *S*-[1-(*tert*-butoxycarbonylamino-methyl)-3-(4-trifluoromethyl-phenylcarbamoyl)-propyl] ester *O*-ethyl ester

VII-03



Prepared according to the general procedure M using 969mg of **VII-2** (3mmol) and 942mg of *N*-Boc-allylamine (6mmol) in 3mL of 1,2-dichloroethane. The reaction needed 10%mol of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 100:0, 75:25, 50:50) afforded the addition product as a yellow oil (1.1g, 79%).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 8.23 (s, 1H, NH aniline), 7.73 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H, 2 CH aromatics, CH-C-NH), 7.60 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H, 2 CH aromatics, CH-C-CF₃), 5.06 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H, NHBoc), 4.67 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, CH₂CH₃), 3.95-3.89 (m, 1H, CHS), 3.61-3.54 (m, 1H, CH₂NH), 3.52-3.44 (m, 1H, CH₂NH), 2.64 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H, CH₂C(O)), 2.19-2.14 (m, 2H, CH₂), 1.49 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.44 (t, $J=7.1 \text{ Hz}$, 3H, CH₂CH₃).

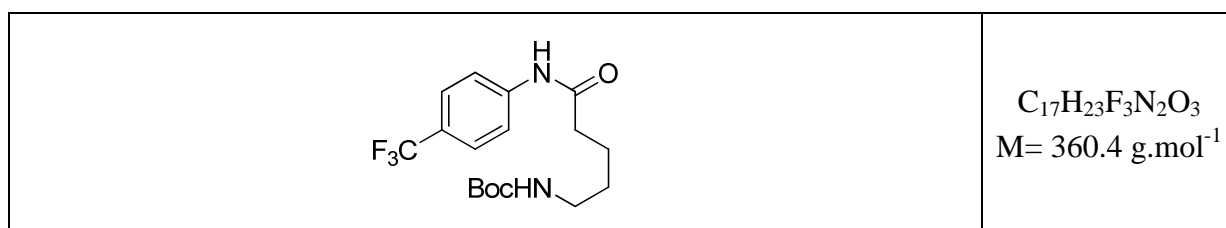
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 212.9 (C=S), 170.8 (N-C=O) 158.5 (N-COO), 141.2 (C-NH), 128.2 (CF₃, $J=272\text{Hz}$), 126.2 (2 CH aromatics), 123.4 (C-CF₃, $J=31.9\text{Hz}$), 119.3 (2 CH aromatics), 80.2 (C(CH₃)₃), 70.4 (CH₂ Xa), 51.1 (CHS), 42.4 (CH₂NH), 28.4 (CH₂CO), (C(CH₃)₃), 27.6 (CH₂), 13.8(CH₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3510, 3422, 2974, 2957, 1457, 1426, 1379, 1254, 1123, 1027.

MS (DI, CI, NH₃) 381 (M-Boc+H⁺).

[4-(4-Trifluoromethyl-phenylcarbamoyl)-butyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester

VII-04



Prepared according to general procedure N using 1g (2.1mmol) of **VII-3** in 20mL of chlorobenzene. The reaction needed 100% of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 100:0, 3:1, 1:1) afforded the reduced product as a pale yellow oil (400mg, 53%).

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 8.42 (s, 1H, NH aniline), 7.72 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, 2 CH aromatics, CH-C-NH), 7.57 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, 2 CH aromatics, CH-C-CF₃), 4.84 (s, 1H, NHBoc), 3.20 (dd, $J=6.1, 12.6$ Hz, 2H, CH₂NH), 2.45 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH₂C(O)), 1.82-1.75 (m, 2H, CH₂), 1.62-1.55 (m, 2H, CH₂), 1.47 (s, 9H, (CH₃)₃).

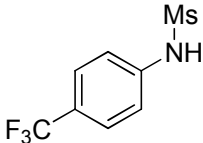
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 172.0 (N-C=O), 156.7 (N-COO), 141.4 (C-NH), 126.3 (CF₃, $J=272$ Hz), 126.1 (2 CH aromatics), 123.4 (C-CF₃, $J=32.1$ Hz), 119.4 (2 CH aromatics), 79.5 (C(CH₃)₃), 39.4 (CH₂NH), 36.8 (CH₂CO), 29.6 (CH₂), 28.5 (C(CH₃)₃), 22.5 (CH₂).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3604, 3526, 2988, 2933, 2830, 1456, 1376, 1249, 1218, 1196, 1164, 1112, 1083, 1021

MS (DI, CI, NH₃) 261 (M-Boc+H⁺).

N-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-methanesulfonamide

VII-05

	<p>C₈H₈F₃NO₂S M= 239.2 g.mol⁻¹</p>
---	---

Prepared according to general procedure J using 2.48mL of 4-trifluorométhylaniline (20 mmol), 16mL of DCM, 1.71mL of methanesulfonylchloride (22mmol) and 3.56mL of pyridine (44mmol). Work-up afforded the protected aniline as a white solid (4.78g, 88%).

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.65 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, CH-C-N), 7.51 (s, 1H, NH), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, CH-C-CF₃), 3.14 (s, 3H, CH₃).

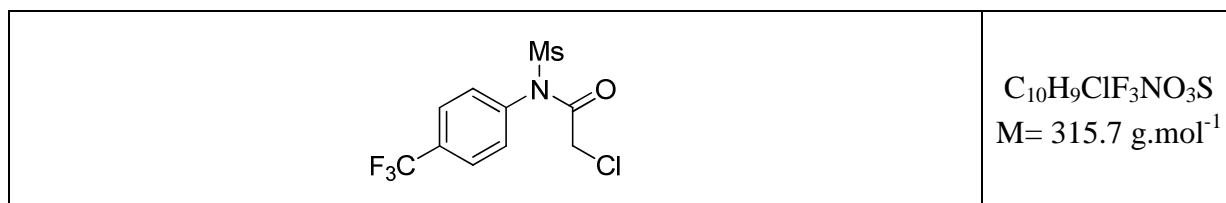
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 140.1 (C-N), 127.1 (q, $J=3.8$ Hz, 2 CH-C-CF₃), 125.5 (q, $J=30.2$ Hz, C-CF₃), 123.3 (q, $J=271.7$ Hz, CF₃), 119.2 (2 CH-C-N), 39.9 (CH₃).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2861, 1460, 1373.

MS (DI, CI, NH_3) 257 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

***N*-(2-Chloro-acetyl)-*N*-(4-trifluoromethyl-phenyl)-methanesulfonamide**

VII-06



Prepared according to general procedure K using 3.1g of aniline (8.1mmol), 360mg of NaH, 60% in mineral oil (8.9mmol), 31mL of dry DMF, 1.4mL of chloroacetylchloride (12.9mmol). Work-up afforded the chloride as a brown solid (2.0g, 77%).

^1H NMR (δ , ppm) 7.85 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H, 2CH-C-N), 7.55 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H, CH-C- CF_3), (CDCl_3 , 400 MHz) 3.96 (s, 2H, CH_2), 3.57 (s, 3H, CH_3).

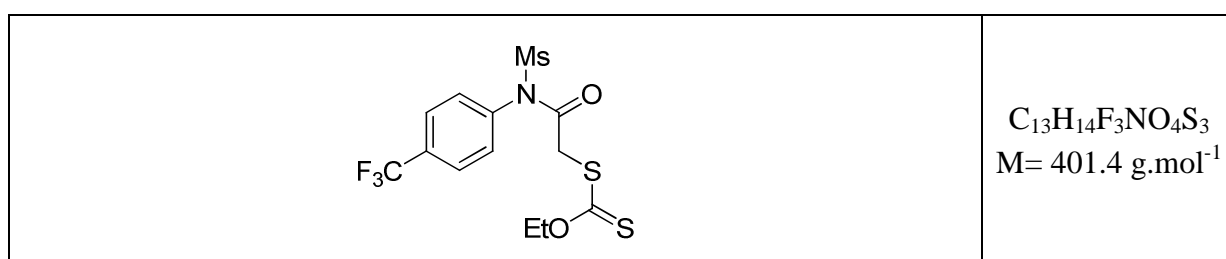
^{13}C NMR (δ , ppm) 166.6 (C=O), 138.2 (C-N), 133.0 (q, $J=33.2\text{Hz}$, C- CF_3), 130.6 (2 CH-C-N), 127.5 (q, $J=3.7\text{Hz}$, 2 CH-C- CF_3), 127.0 (q, $J=283.1\text{Hz}$, CF_3), 43.1 (CH_2), 42.3 (CH_3).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 3283, 2896, 2933, 1724, 1625.

MS (DI, CI, NH_3) 333, 335 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester *S*-{2-[methanesulfonyl-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amino]-2-oxo-ethyl} ester

VII-07



Prepared according to general procedure L using 2.0g of **VII-6** (6.3mmol), 1.12g of potassium *O*-ethylxanthogenate (7.0mmol) and 20mL of acetone. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 95:5) afforded the xanthate as a colourless liquid (1.9g, 78%).

¹H NMR (δ, ppm) 7.85 (d, *J*=8.3Hz, 2H, 2 CH-C-N), 7.65 (d, *J*=8.2Hz, 2H, 2CH-C-CF₃), 4.66 (q, *J*=7.14Hz, 2H, CH₂-CH₃), 3.81 (s, 2H, CH₂), 3.56 (s, 3H, N-CH₃), 1.46 (t, *J*=7.11Hz, 3H, CH₂-CH₃).

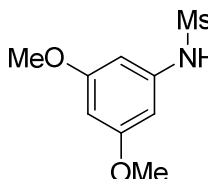
¹³C NMR (δ, ppm) 213.3 (C=S), 167.1 (C=O), 138.0 (C-N), 132.0 (q, *J*=33.1Hz, C-CF₃), 130.8 (2 CH-C-N), 128.2 (q, *J*=3.66Hz, 2 CH-C-CF₃), 127.4 (q, *J*=219.2Hz, CF₃), 71.5 (CH₂-CH₃), 42.4 (N-CH₃), 41.4 (CH₂), 13.8 (CH₂CH₃).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3286, 2933, 1718, 1614, 1516, 1233, 1059.

MS (DI, CI, NH₃) 402 (M+H⁺).

***N*-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-methanesulfonamide**

VII-08

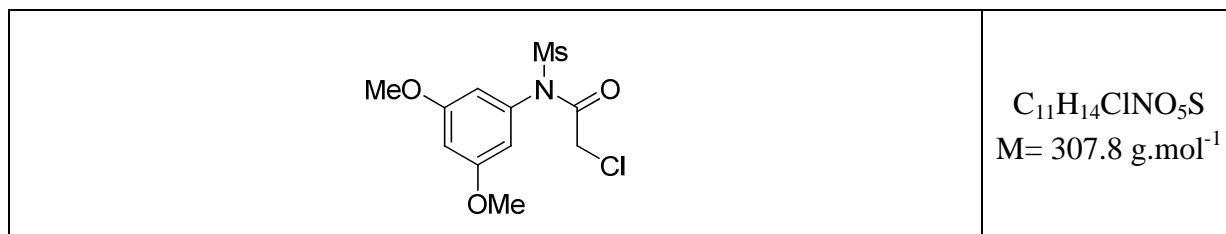
	<p>C₉H₁₃NO₄S M= 231.3 g.mol⁻¹</p>
---	---

Prepared according to general procedure J using 3.1g of 3,5-dimethoxyaniline (20mmol), 1.7mL of methanesulfonylchloride (22mmol), 3.58mL of pyridine (44mmol). Work-up afforded the protected aniline as a yellow solid (4.2g, 91%).

¹H NMR (δ, ppm) 7.15 (br s, 1H, NH), 6.46, (d, *J*=2.1Hz, 2H, 2 CH aromatic), 6.31 (s, 1H, CH aromatic), 3.81 (s, 6H, 2 OMe), 3.07 (s, 3H, SO₂Me).

¹³C NMR (δ, ppm) 161.6 (2 C-OMe), 138.8 (C-NH), 98.7 (2 CH-C-N), 97.2 (CH aromatic), 55.5 (2 OCH₃), 39.1 (SO₂Me).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3262, 1604, 1497, 1331, 1204, 1152, 1065.

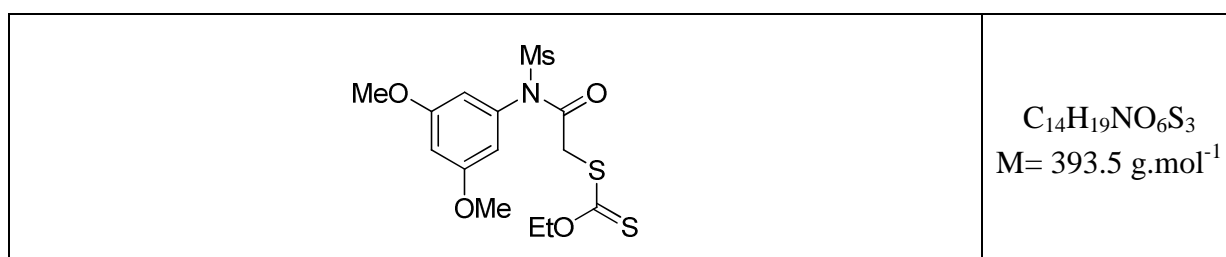
MS (DI, CI, NH₃) 232 (M+H⁺).***N*-(2-Chloro-acetyl)-*N*-(3,5-dimethoxy-phenyl)-methanesulfonamide****VII-09**

Prepared according to general procedure K using 4.2g of **VII-8** (18.2mmol), 530mg of NaH, 60% in mineral oil (21.8mmol), 2.2mL of chloroacetylchloride (27.3mmol) and 42mL of dry DMF. Work-up afforded the chloride as a brown solid (4.8g, 86%).

¹H NMR (δ, ppm) 6.63 (s, 1H, CH-C-OMe), 6.50 (d, *J*=2.2Hz, 2H, 2 CH-C-N), 3.86 (s, (CDCl₃, 400 MHz) 6H, 2 OCH₃), 3.83 (s, 2H, CH₂), 3.54 (s, 3H, SO₂CH₃).

¹³C NMR (δ, ppm) 167.0 (NC(O)), 161.7 (2 C-OMe), 135.5 (C-NH), 108.1 (2 CH-C-N), (CDCl₃, 100 MHz) 98.7 (CH aromatic), 55.8 (2 OCH₃), 43.2 (CH₂), 42.1 (SO₂Me).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2925, 1730, 149, 1251, 1211, 1156.

MS (DI, CI, NH₃) 308, 310 (M+H⁺).**Dithiocarbonic acid *S*-{2-[(3,5-dimethoxy-phenyl)-methanesulfonyl-amino]-2-oxo-ethyl} ester *O*-ethyl ester****VII-10**

Prepared according to general procedure L using 4.8g of **VII-09** (15.6mmol), 2.8g of potassium *O*-ethylxanthogenate (17.2mmol) and 48mL of acetone. Work-up and recrystallization (petroleum ether/ethyl acetate, 3:1) afforded the xanthate as a white solid (3.3g, 69%).

¹H NMR (δ, ppm) 6.64 (t, *J*=2.2Hz, 1H, *CH*-C-OMe), 6.61 (d, *J*=2.2Hz, 2H, 2 *CH*-C-N), (CDCl₃, 400 MHz) 4.67 (q, *J*=7.1Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.91 (s, 2H, CH₂), 3.88 (s, 6H, 2 OCH₃), 3.52 (s, 3H, SO₂CH₃), 1.47 (t, *J*=7.1Hz, 3H, CH₂CH₃).

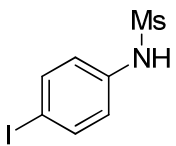
¹³C NMR (δ, ppm) 213.3 (C=S), 167.6 (NC(O)), 161.6 (2 C-OMe), 136.1 (C-NH), 108.3 (2 *CH*-C-N), 102.5 (CH aromatic), 71.2 (CH₂CH₃), 55.8 (2 OCH₃), 42.1 (CH₂), 41.0 (SO₂Me), 13.8 (CH₂CH₃).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2960, 2839, 1717, 1601, 1465, 1427, 1367, 1291, 1208, 1154, 1111, 1056.

MS (DI, CI, NH₃) 394 (M+H⁺), 411 (M+NH₄⁺).

***N*-(4-Iodo-phenyl)-methanesulfonamide**

VII-11

	<p>C₇H₈INO₂S M= 297.1 g.mol⁻¹</p>
---	---

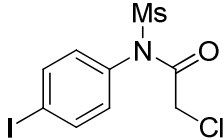
Prepared according to general procedure J using 4.38g of 4-iodoaniline (20mmol), 1.71mL of methanesulfonylchloride (22mmol), 3.56mL of pyridine (44mmol) and 16mL of DCM. Work-up afforded the protected aniline as a pink solid (5.08g, 98%).

¹H NMR (δ, ppm) 7.65 (d, *J* =8.2Hz, 2H, 2 *CH*-C-NH), 7.0 (d, *J* = 8.7Hz, 2H, 2 *CH*-C-I), (CDCl₃, 400 MHz) 3.02 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (δ, ppm) 138.7 (2 *CH*-C-NH), 136.6 (C-NH), 122.4 (2 *CH*-C-I), 89.2 (C-I), 39.5 (CH₃).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3386, 3262, 2926, 2855, 1486, 1379, 1161.

MS (DI, Cl, NH₃) 315 (M+NH₄⁺).***N*-(2-Chloro-acetyl)-*N*-(4-iodo-phenyl)-methanesulfonamide****VII-12**

	$C_9H_9ClINO_3S$ $M = 373.6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	---

Prepared according to general procedure K using 1.4g of **VII-11** (4.7mmol), 207mg of NaH, 60% in mineral oil (5.2mmol), 14mL of dry DMF and 560μL of chloroacetylchloride (7.1mmol). Work-up afforded the chloride as a brown solid (1.6g, 91%).

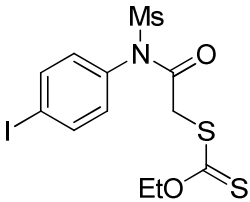
¹H NMR (δ, ppm) 7.63 (d, *J*=8.6Hz, 2H, 2 *CH*-C-N), 7.10 (d, *J*=8.6Hz, 2H, 2 *CH*-C-I), (CDCl₃, 400 MHz) 3.95 (s, 2H, CH₂), 3.53 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (δ, ppm) 166.7 (N-C=O), 139.7 (2 *CH*-C-NH), 133.8 (C-N), 131.6 (2 *CH*-C-I), (CDCl₃, 100 MHz) 97.3 (C-I), 43.3 (CH₂), 42.2 (CH₃).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2925, 2855, 1718, 1461, 1372, 1159.

MS (DI, Cl, NH₃) 391, 393 (M+NH₄⁺).

Dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester *S*-{2-[(4-iodo-phenyl)-methanesulfonyl-amino]-2-oxo-ethyl} ester**VII-13**

	$C_{12}H_{14}INO_4S_3$ $M = 459.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	---

Prepared according to general procedure L using 7.2g of **VII-12** (15.6mmol), 2.75g of potassium *O*-ethylxanthogenate (17.2mmol) and 72mL of acetone. Work-up and recrystallization (petroleum ether/ethyl acetate) afforded the xanthate as a white solid (6.5g, 91%).

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.88 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, 2 *CH-C-N*), 7.22 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, 2 *CH-C-I*), 4.62 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, *CH₂CH₃*), 3.76 (s, 2H, *CH₂*), 3.47 (s, 3H, *SO₂-CH₃*), 1.41 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, *CH₂CH₃*).

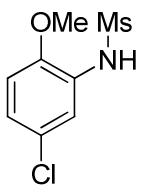
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 216.0 (C=S), 167.2 (C=O), 139.6 (2 *CH-C-N*), 134.5 (C-N), 131.8 (2 *CH-C-I*), 97.0 (C-I), 71.4 (*CH₂CH₃*), 42.3 (*SO₂-CH₃*), 41.3 (*CH₂*), 13.8 (*CH₂CH₃*).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2987, 1720, 1482, 1296, 1154, 1052, 1009.

MS (DI, CI, NH₃) 477 (M+NH₄⁺).

***N*-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-methanesulfonamide**

VII-14

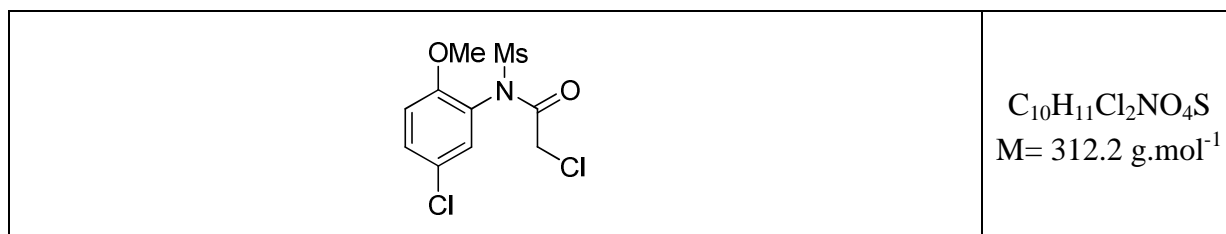
	<p>C₈H₁₀ClNO₃S M= 235.7 g.mol⁻¹</p>
---	---

Prepared according to general procedure J using 3.94 g of 5-chloro-*o*-anisidine (25 mmol), 20mL of dichloromethane, 2.13 mL of methanesulfonylchloride (27.5 mmol) and 4.45 mL of pyridine (55mmol). Work-up afforded the protected aniline as a white solid (5.7g, 97%).

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.53 (d, $J=2.5$ Hz, 1H, *CH-C-N*), 7.07 (dd, $J=8.7, 2.5$ Hz, 1H, *CH-CH-C-Cl*), 6.92 (br s, 1H, NH), 6.84 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, *CH-C-OMe*), 3.87 (s, 3H, *O-CH₃*), 2.99 (s, 3H, *SO₂CH₃*).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 147.7 (C-OMe), 127.3 (C-NH), 126.5 (C-Cl), 124.8 (*CH-CH-C-Cl*), 120.0 (*CH-C-N*), 111.7 (*CH-C-O*), 56.2 (OCH₃), 39.5 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3373 (N-H), 2929 (C-H), 1734 (C=O), 1675 (C=C), 1499 (N-H), 1344 (C-N), 1162 (C-O).

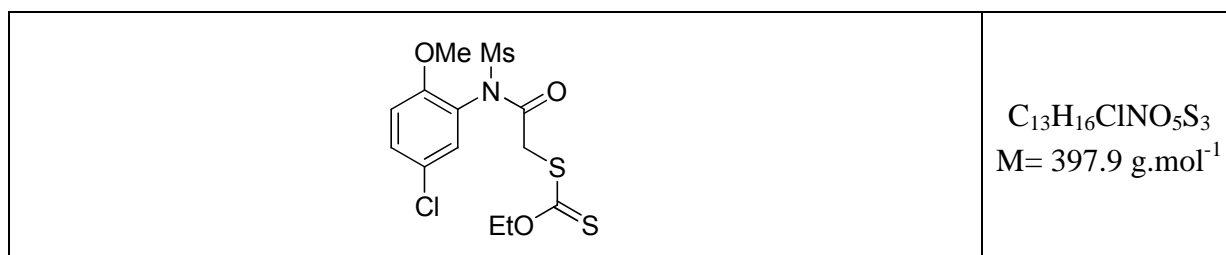
MS (DI, CI, NH₃) 253 (M+NH₄⁺).***N*-(2-Chloro-acetyl)-*N*-(5-chloro-2-methoxy-phenyl)-methanesulfonamide VII-15**

Prepared according to general procedure K using 5.7g of **VII-14** (24.2mmol), 1.0g of NaH, 60% in mineral oil (26.6mmol), 57mL of dry DMF and 2.9mL of chloroacetylchloride (36.3mmol). Work-up afforded the chloride as a brown solid (5.4g, 71%).

¹H NMR (δ, ppm) 7.50 (dd, *J*=8.9, 2.5Hz, 1H, CH-CH-C-Cl), 7.42 (d, *J*=2.6Hz, 1H, CH-C-N), 7.02 (d, *J*=8.9Hz, 1H, CH-C-OMe), 3.95 (s, 3H, O-CH₃), 3.92 (s, 2H, CH₂), 3.52 (s, 3H, SO₂CH₃).

¹³C NMR (δ, ppm) 166.9 (N-C=O), 154.4 (C-OMe), 132.3 (CH-CH-C-Cl), 132.1 (CH-C-N), 126.5 (C-Cl), 123.8 (C-NH), 113.2 (CH-C-O), 56.4 (OCH₃), 43.0 (CH₂), 42.1 (CH₃).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3386, 2926, 2856, 1733, 1685, 1675, 1497, 1415, 1377, 1285, 1211, 1169.

MS (DI, CI, NH₃) 312, 314 (M+H⁺).**Dithiocarbonic acid *S*-{2-[(5-chloro-2-methoxy-phenyl)-methanesulfonyl-amino]-2-oxo-ethyl} ester *O*-ethyl ester VII-16**

Prepared according to general procedure L using 5.4g of **VII-15** (17.3mmol), 3.2g of potassium *O*-ethylxanthogenate (19.0mmol) and 54mL of acetone. Work-up and recrystallization (petroleum ether/ethyl acetate) afforded the xanthate as a white solid (6.2g, 90%).

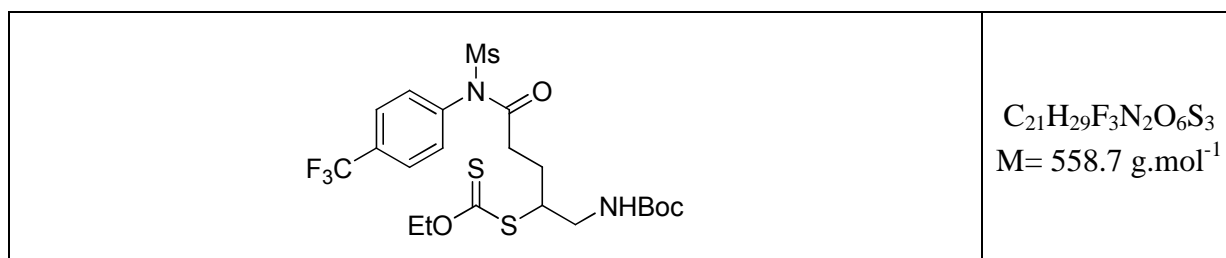
¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.49 (dd, *J*=8.3, 2.6Hz, 1H, CH-CH-C-Cl), 7.48 (s, 1H, CH-C-N), 7.03 (d, *J*=8.3Hz, 1H, CH-C-OMe), 4.66 (q, *J*=7.1Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.97 (s, 3H, O-CH₃), 3.90-3.80 (br s, 2H, CH₂S), 3.50 (s, 3H, SO₂CH₃), 1.46 (t, *J*=7.1Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 212.6 (C=S), 167.7 (N-C=O), 154.7 (C-OMe), 132.2 (CH-CH-C-Cl), 132.0 (CH-C-N), 126.3 (C-Cl), 124.5 (C-NH), 113.2 (CH-C-O), 71.1 (CH₂CH₃), 56.4 (OCH₃), 42.1 (CH₃), 40.6 (CH₂), 13.8 (CH₂CH₃).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 1955, 2924, 2856, 1460, 1375, 1305, 1155.

MS (DI, CI, NH₃) 398, 400 (M+H⁺), 415, 417 (M+NH₄⁺).

Dithiocarbonic acid *S*-{1-(*tert*-butoxycarbonylamino-methyl)-4-[methanesulfonyl-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amino]-4-oxo-butyl} ester *O*-ethyl ester **VII-17**



Prepared according to general procedure M using 1.67g of starting xanthate **VII-07**, (4.34mmol), 1.36g of *N*-Boc-allylamine (8.69mmol) and 4.3mL of ethyl acetate. 15% of DLP were needed for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether 95:5, 75:25, 50:50) afforded the addition product as a yellow oil (2.2g, 90%).

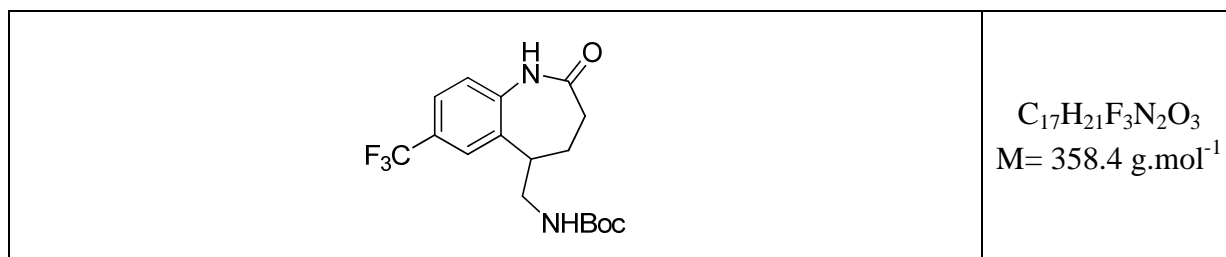
¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.78 (d, *J*=8.3Hz, 2H, 2 CH-C-N), 7.47 (d, *J*=8.3Hz, 2H, 2 CH-C-CF₃), 4.88 (s, 1H, N-H), 4.65 (q, *J*=7.1Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.83 (m, 1H, CHS), 3.53 (s, 3H, CH₃), 3.45 (m, 1H, CH₂-NHBoc), 3.32 (m, 1H, CH₂-NHBoc), 2.33 (m, 2H, CH₂-C=O), 2.17 (m, 1H, CH₂), 1.81 (m, 1H, CH₂), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.42 (t, *J*=7.1Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 213.3 (C=S), 172.6 (N-C=O), 155.9 (COO), 137.7 (C-N), 132.2 (q, $J=33.3$ Hz, C-CF₃), 130.7 (2 CH-C-N), 127.2 (d, $J=3.6$ Hz, 2 CH-C-CF₃), 125.6 (q, $J=273$ Hz, CF₃), 79.6 (C(CH₃)₃), 70.5 (CH₂CH₃), 53.6 (CH-S), 43.3 (CH₂-N), 42.3 (CH₃), 34.0 (CH₂-C=O), 26.1 (CH₂), 13.7 (CH₂CH₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2958, 1687, 1459, 1373, 1291, 1102.

MS (DI, CI, NH₃) 559 (M+H⁺).

**(2-Oxo-7-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ylmethyl)-
carbamic acid *tert*-butyl ester** **VII-18**



Prepared according to general procedure N using 1.2g of **VII-17** (2.1mmol), 21mL of chlorobenzene and 110% of DLP, affording 210mg (0.59mmol, 23%) of the bicycle as a pale yellow oil and general procedure O using 2.6g of **VII-17** (4.65mmol), 4.3mL of DTBP (23.3mmol) and 46mL of chlorobenzene, affording 640mg (1.8mmol, 38%) of the bicycle as a pale yellow oil. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 75:25).

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 9.70 (br s, 1H, NH), 7.59 (s, 1H, C-CH-CF₃), 7.57 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, CH-C-N), 7.16 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, CH-CH-CF₃), 5.37 (s, 1H, NH), 3.80-3.73 (m, 1H, CH₂NHBoc), 3.33-3.30 (m, 1H, CH₂NHBoc), 3.14-3.10 (m, 1H, CH), 2.37-2.26 (t, $J=3.66$ Hz, 2H, CH₂-C=O), 1.98 (m, 1H, CH₂), 1.76 (m, 1H, CH₂), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃)

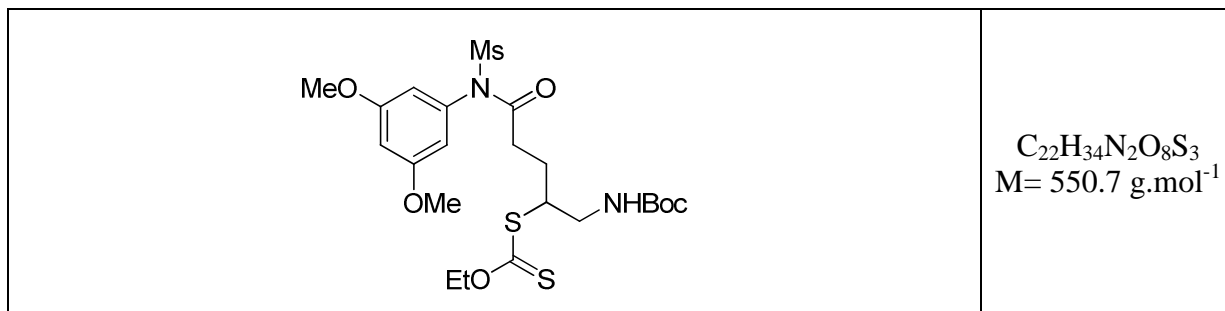
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 173.2 (N-C=O), 156.0 (NCOO), 139.2 (C-N), 132.4 (q, $J=33$ Hz, C-CF₃), 130.6 (CH-CN), 127.2 (q, $J=3.5$ Hz, CH-C-CF₃), 125.3 (C-CH-CH₂), 126.0 (q, $J=243$ Hz, CF₃), 122.09 (q, $J=3.2$ Hz, C-CH-CF₃), 79.6 (C(CH₃)₃), 65.8 (CH₂NH), 42.3 (CH₂CO), 36.3 (CH), 32.9 (CH₂), 28.0 (C(CH₃)₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2976, 1715, 1673, 1505, 1327, 1168, 1132.

MS (DI, CI, NH₃) 359 (M+H⁺).

Dithiocarbonic acid *S*-{1-(*tert*-butoxycarbonylamino-methyl)-4-[(3,5-dimethoxy-phenyl)-methanesulfonyl-amino]-4-oxo-butyl} ester *O*-ethyl ester

VII-19



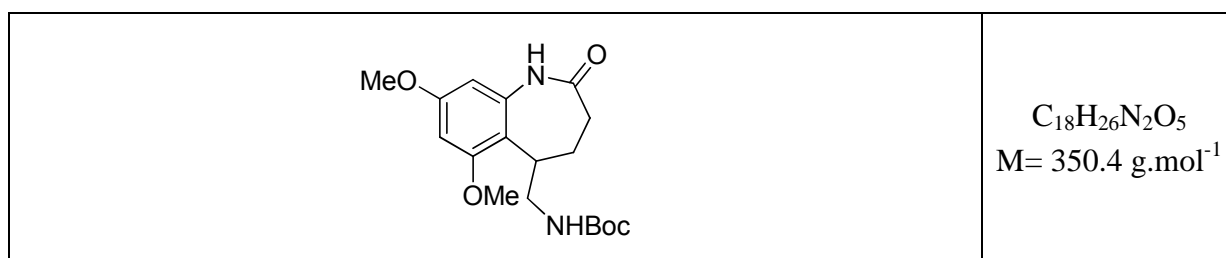
Prepared according to general procedure N using 1.5g of **VII-09** (3.8mmol), 3.8mL of ethyl acetate and 25%mol of DLP. Recrystallization (ethyl acetate/petroleum ether) afforded the addition product as a yellow oil (1.5g, 73%)

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 6.56 (t, *J*=2.2Hz, 1H, *CH*-C-OMe), 6.43 (d, *J*=2.1Hz, 2H, 2 *CH*-C-N), 4.92 (br s, 1H, NH), 4.63 (q, *J*=7.1Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.81 (s, 7H, 2 OCH₃ + CHS), 3.47 (s, 3H, SO₂CH₃), 3.47-3.39 (m, 1H, CH₂NHBoc), 3.34-3.27 (m, 1H, CH₂NHBoc), 2.43-2.38 (m, 2H, CH₂CO), 2.19-2.10 (m, 1H, CH₂), 1.85-1.79 (m, 1H, CH₂), 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.42 (t, *J*=7.1Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 213.3 (C=S), 178.3 (NC(O)), 161.5 (2 C-OMe), 157.9 (N-COO), 136.6 (C-NH), 108.3 (2 *CH*-C-N), 102.1 (CH aromatic), 79.7 (C(CH₃)₃), 70.4 (CH₂CH₃), 55.7 (2 OCH₃), 53.5 (CH₂NH), 51.0 (CHS), 43.7 (CH₂CO), 42.1 (SO₂Me), 33.4 (CH₂), 28.3 (C(CH₃)₃), 13.7 (CH₂CH₃).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3452, 2977, 1715, 1584, 1500, 1363, 1280, 1224, 1163, 1052.

MS (DI, CI, NH₃) 551 (M+H⁺), 572 (M+NH₄⁺).

**(6,8-Dimethoxy-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ylmethyl)-
carbamic acid *tert*-butyl ester****VII-20**

Prepared according to general procedure N using 200mg of **VII-19** (0.36mmol), 3.6mL of chlorobenzene and 110% mol of DLP, affording 32mg (0.09mmol, 25%) of the bicycle as a pale yellow oil and general procedure O using 200mg of **VII-19** (0.36mmol), 0.4mL of DTBP (1.8mmol) and 3.6mL of chlorobenzene, affording 100mg (0.29mmol, 78%) of the bicycle as a pale yellow oil. Also prepared using 200mg of **VII-19** (0.36mmol), DLP (60%, 20% every hour), 3.6mL of ethyl acetate, affording 60mg (0.17mmol, 47%) of the bicycle as a pale yellow oil. Flash chromatography on silica gel (DCM/methanol 100:0, 98:2).

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 8.20 (br s, 1H, NH), 6.34 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H, CH-C-OMe), 6.17 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H, CH-C-N), 4.51 (br s, 1H, NH), 3.82 (s, 6H, 2 OCH₃), 3.42-3.39 (m, 2H, CH₂NHBoc), 2.54-2.45 (m, 1H, CH₂CO), 2.37-2.26 (m, 3H, CH₂CO + CH₂), 2.10-2.05 (m, 1H, CH), 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃).

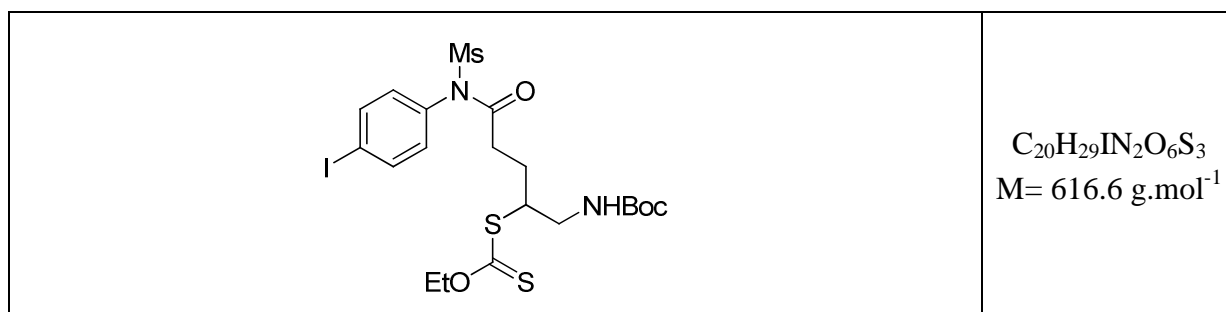
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 176.0 (NC(O)), 159.6 (2 C-OMe), 156.9 (N-COO), 139.2 (C-NH), 114.7 (C-C-NH), 99.7 (CH-C-N), 96.0 (CH aromatic), 78.9 (C(CH₃)₃), 55.9 (CH₂NH), 55.7 (CH), 55.4 (2 OCH₃), 43.8 (CH₂CO), 32.5 (CH₂), 28.4 (C(CH₃)₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2929, 1710, 1607, 1504, 1366, 1159.

MS (DI, CI, NH₃) 351 (M+H⁺).

Dithiocarbonic acid *S*-{1-(*tert*-butoxycarbonylamino-methyl)-4-[(4-iodo-phenyl)-methanesulfonyl-amino]-4-oxo-butyl} ester *O*-ethyl ester

VII-21



Prepared according to general procedure M using 2.5g of **VII-13** (5.4mmol), 1.7g of *N*-Boc-allylamine (10.8mmol), 5.4mL of ethyl acetate, 20%mol of DLP. Purification by flash chromatography (DCM/MeOH 100:0, 199:1, 99:1) afforded the addition product as a yellow oil (2.3g, 70%).

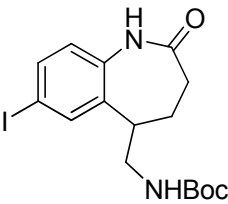
$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.79 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H, 2 *CH-C-N*), 7.02 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H, 2 *CH-C-I*), 4.98 (s, 1H, NH), 4.60 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H, *CH*₂*CH*₃), 3.76 (m, 1H, CHS), 3.44 (s, 3H, SO₂Me), 3.35-3.42 (m, 1H, *CH*₂NHBoc), 3.25-3.30 (m, 1H, *CH*₂NHBoc), 2.28 (m, 2H, *CH*₂CO), 2.15-2.05 (m, 1H, *CH*₂), 1.75-1.82 (m, 1H, *CH*₂), 1.42 (s, 12H, C(*CH*₃)₃ + *CH*₂*CH*₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 213.2 (C=S), 172.8 (C=O), 155.9 (NCOO), 139.3 (2 *CH-C-N*), 134.9 (C-N), 131.7 (2 *CH-C-I*), 96.5 (C-I), 79.6 (C(*CH*₃)₃), 70.5 (*CH*₂*CH*₃), 50.9 (CHS), 43.6 (*CH*₂NHBoc), 42.2 (SO₂-*CH*₃), 33.9 (*CH*₂CO), 28.5 (C(*CH*₃)₃), 26.1 (*CH*₂), 13.9 (*CH*₂*CH*₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2927, 2361, 1503, 1367, 1110, 1053, 1009.

MS (DI, CI, NH₃) 560 (M-(C(*CH*₃)₃)+H⁺), 577 (M-(C(*CH*₃)₃)+NH₄⁺).

(7-Iodo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ylmethyl)-carbamic acid tert-butyl ester**VII-22**

	$C_{16}H_{21}IN_2O_3$ $M = 416.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	--

Prepared according to general procedure O using 1.4g of **VII-21** (2.3mmol), 23mL of chlorobenzene and 2.1mL of DTBP, affording 700mg (1.7mmol, 73%) of the bicycle as a pale yellow oil and general procedure N using 1.4g of **VII-21** (2.3mmol), 23mL of chlorobenzene and 120%mol of DLP affording 620mg (1.5mmol, 27%) of the bicycle as a pale yellow oil. Flash chromatography on silica gel (DCM/methanol 100:0, 95:5, 90:10).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 8.86 (br s, 1H, NH), 7.62 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H, CH-C-N), 7.61 (s, 1H, C-CH-C-I), 6.82 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H, CH-CH-C-I), 5.05 (br s, 1H, NH), 3.68-3.57 (m, 1H, CH₂NHBoc), 3.35-3.41 (m, 1H, CH₂NHBoc), 3.14-3.06 (m, 1H, CH-CH₂NHBoc), 2.39-2.27 (m, 2H, CH₂CO), 2.10-2.25 (m, 1H, CH₂), 1.81-1.76 (m, 1H, CH₂), 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃).

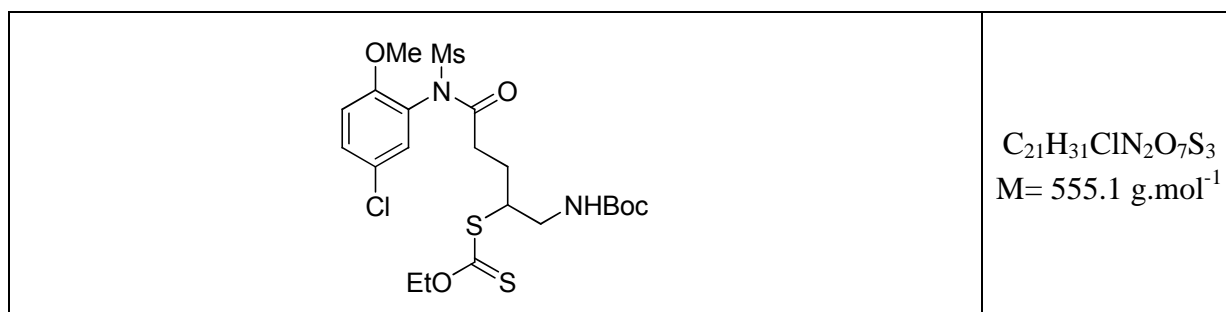
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 175.6 (N-C=O), 155.8 (NCOO), 137.7 (C-N), 136.7 (CH-CH-C-N), 136.6 (C-C-N), 136.1 (C-CH-C-I), 124.1 (CH-CH-C-I), 90.2 (C-I), 79.7 (C(CH₃)₃), 42.2 (CH₂NH), 39.6 (CH), 32.3 (CH₂CO), 32.2 (CH₂), 28.4 (C(CH₃)₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2958, 2862, 1708, 1539, 1246, 1164, 1073.

MS (DI, CI, NH₃) 417 (M+H⁺), 434 (M+NH₄⁺).

Dithiocarbonic acid *S*-{1-(*tert*-butoxycarbonylamino-methyl)-4-[(5-chloro-2-methoxy-phenyl)-methanesulfonyl-amino]-4-oxo-butyl} ester *O*-ethyl ester

VII-23



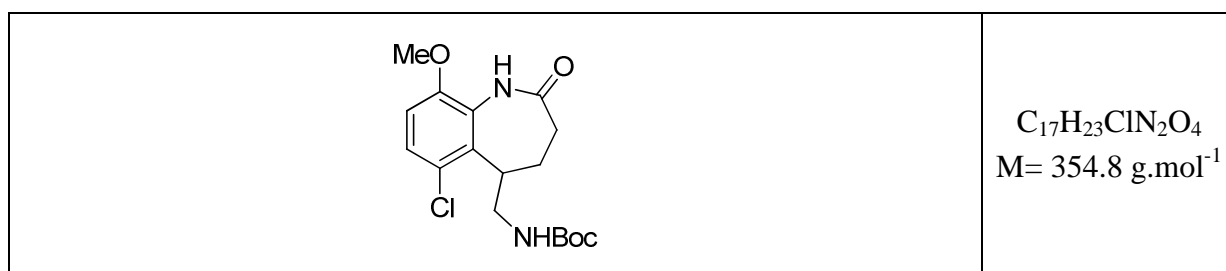
Prepared according to general procedure M using 2.0g of **VII-16** (5.0mmol), 5mL of ethyl acetate, 1.58g of *N*-Boc-allylamine and 20%mol of DLP. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 3:1, 1:1, 1:3, 1:5, 1:6) afforded the addition product as a pale yellow oil (2.2g, 78%).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.46 (dd, $J=8.9$, 2.5Hz, 1H, CH-CH-C-Cl), 7.35 (d, $J=2.5$ Hz, 1H, CH-C-N), 6.98 (d, $J=8.9$ Hz, 1H, CH-C-OMe), 4.87 (s, 1H, NH), 4.66 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.93 (s, 3H, O-CH₃), 3.89-3.81 (m, 1H, CHS), 3.49 (s, 3H, SO₂CH₃), 3.43-3.40 (m, 1H, CH₂NHBoc), 3.39-3.30 (m, 1H, CH₂NHBoc), 2.38-2.12 (m, 3H, CH₂CO + CH₂), 1.87-1.81 (m, 1H, CH₂), 1.47 (s, 12H, (C(CH₃)₃) + CH₂CH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 213.1 (C=S), 173.1 (N-C=O), 156.8 (NCOO), 154.4 (C-OMe), 132.0 (CH-CH-C-Cl), 131.7 (CH-C-N), 126.0 (C-Cl), 124.9 (C-N), 113.0 (CH-C-O), 79.7 (C(CH₃)₃), 70.4 (CH₂CH₃), 56.3 (OCH₃), 50.8 (CHS), 43.6 (CH₂NH), 42.1 (SO₂CH₃), 32.8 (CH₂CO), 28.4 (C(CH₃)₃), 25.9 (CH₂), 13.8 (CH₂CH₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3452, 2977, 1715, 1584, 1500, 1363, 1280, 1224, 1163, 1052.

MS (DI, CI, NH₃) 555, 557 (M+H⁺).

(6-Chloro-9-methoxy-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ylmethyl)-carbamic acid tert-butyl ester**VII-24**

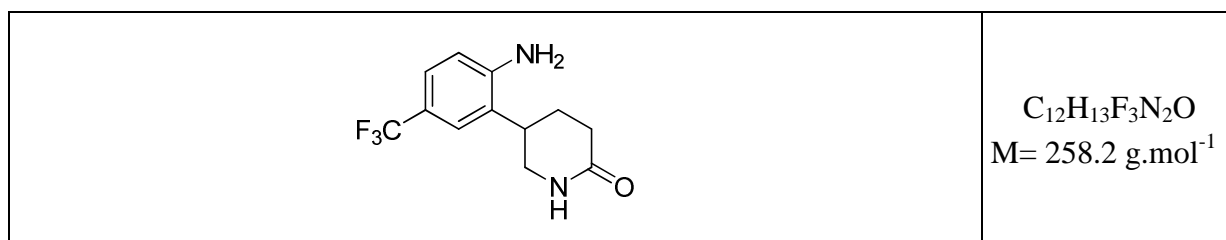
Prepared according to general procedure N using 1.2g of **VII-23** (2.1mmol), 21mL of chlorobenzene and 110%mol of DLP, affording 210mg (0.59mmol, 23%) of the bicycle as a pale yellow oil and general procedure O using 2.6g of **VII-23** (4.65mmol), 4.3mL of DTBP (23.3mmol) and 46mL of chlorobenzene, affording 640mg (1.8mmol, 38%) of the bicycle as a pale yellow oil. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 75:25).

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.49 (br s, 1H, NHC(O)CH₂), 7.13 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, CH-C-Cl), 6.72 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, CH-C-OMe), 4.70 (s, 1H, NHBoc), 3.78 (s, 3H, OMe), 2.39-2.31 (2H, m, CH₂NH), 2.28-2.20 (m, 2H, CH₂C(O)), 2.13-2.08 (m, 2H, CH₂CH), 1.75-1.70 (m, 1H, CH), 1.29 (s, 9H, C(CH₃)₃).

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 174.2 (N-C=O), 155.7 (NCOO), 149.4 (C-OMe), 131.9 (CH-CH-C-Cl), 131.7 (C-C-N), 126.0 (C-Cl), 124.8 (C-NH), 113.2 (CH-C-O), 79.8 (C(CH₃)₃), 55.9 (OCH₃), 41.9 (CH₂NH), 38.3 (CH), 32.4 (CH₂CO), 29.6 (CH₂), 28.3 (C(CH₃)₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2976, 2954, 1725, 1700, 1675, 1504, 1327, 1122.

MS (DI, CI, NH₃) 355, 357 (M+H⁺).

5-(2-Amino-5-trifluoromethyl-phenyl)-piperidin-2-one**VII-25**

Prepared according to general procedure P using 280mg of **VII-20** (0.78mmol), 174 μ L of trifluoroacetic acid (2.34mmol) in 686 μ L of dichloromethane, and then, according to general procedure Q using 394 μ L of triethylamine (2.34mmol), 115mg of DMAP (0.78mmol) and 2.8mL of DMF. Flash chromatography on silica gel (DCM/methanol 99:1, 98:2, 97:3) afforded the piperidin-2-one as a white solid (171mg, 85%).

¹H NMR (δ , ppm) 9.84 (br s, 1H, NHCO), 7.58 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, CH-CF₃), 7.57 (s, 1H, CH Ar), 7.17 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, CH-C-NH₂), 6.87 (br s, 2H, NH₂), 3.58 (td, $J=8.5, 13.5$ Hz, 1H, CH₂NH), 3.20-3.05 (m, 2H, CH₂NH + CH₂CH), 2.32-3.20 (m, 1H, CH₂CH), 2.17-2.13 (m, 2H, CH₂CO), 1.76-1.68 (m, 1H, CH).

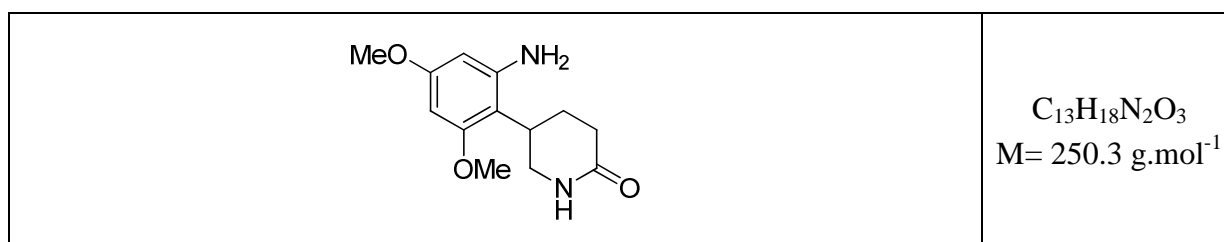
¹³C NMR (δ , ppm) 173.1 (NHCO), 142.8 (C-NH₂), 134.7 (C-piperidinone), 124.9 (C, $J=31.0$ Hz, C-CF₃), 124.3 (CF₃, $J=271.8$ Hz), 124.1 (2 CH, $J=3.3$ Hz, CH-C-CF₃), 122.2 (CH-C-NH₂), 41.6 (CH₂NH), 35.7 (CH), 32.5 (CH₂CO), 24.8 (CH₂).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3073, 2931, 1711, 1538, 1508, 1456, 1253.

HRMS (EI) Calcd. for C₁₂H₁₃ON₂F₃: 258.0980 Found: 258.0988

5-(2-Amino-4,6-dimethoxy-phenyl)-piperidin-2-one

VII-26



Prepared according to the general procedure P using 100mg of **VII-20** (0.28mmol), 63.6 μ L of trifluoroacetic acid (0.84mmol) in 254 μ L of dichloromethane, and then, according to general procedure Q using 115.2 μ L of triethylamine (0.84mmol), 33.6mg of DMAP (0.28mmol) and 824 μ L of DMF. Flash chromatography on silica gel (DCM/methanol 90:10) afforded the piperidin-2-one as a white solid (20mg, 29%).

¹H NMR (δ , ppm) 7.40 (d, $J=3.4$ Hz, 1H, NHCO), 5.89 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, CH-C-NH₂), 5.81 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, MeO-C-CH-C-OMe), 5.01 (br s, 2H, NH₂), 3.66 (s, 3H, OMe), 3.63 (s, 3H, OMe), 3.53 (t, $J=11.4$ Hz, 1H, CH₂NH), 3.14-3.10 (m, 1H, CH₂NH), 2.92-2.88 (m, 1H, CH₂CH), 2.42-2.34 (m, 1H, CH₂CH), 2.25-2.20 (m, 2H, CH₂CO) 1.56-1.53 (m, 1H, CH).

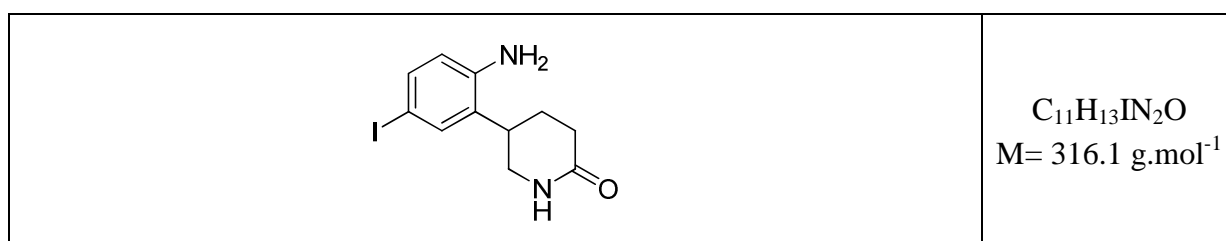
^{13}C NMR (δ , ppm) 170.5 (NHCO), 159.9 (C-OMe), 158.9 (C-OMe), 148.0 (C-NH₂), 105.5 (DMSO d₆, 100 MHz) (C-piperidinone), 93.6 (CH Ar), 88.4 (CH Ar), 55.0 (OCH₃), 54.6 (OCH₃), 43.3 (CH₂NH), 32.2 (CH₂CO), 31.1 (CH), 24.8 (CH₂).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3073, 3024, 2926, 1741, 1587, 1448, 1235, 1206, 1162.

HRMS (EI) Calcd. for C₁₃H₁₈N₂O₃: 258.1317 Found: 258.1318

5-(2-Amino-5-iodo-phenyl)-piperidin-2-one

VII-27



Prepared according to general procedure P using 400mg of **VII-22** (0.90mmol), 214 μ L of trifluoroacetic acid (2.70mmol) in 857 μ L of dichloromethane, and then, according to general procedure Q, using 195 μ L of triethylamine (2.70mmol), 56.8mg of DMAP (0.90mmol) and 1.39mL of DMF. Flash chromatography on silica gel (DCM/methanol 90:10) afforded the piperidin-2-one as a white solid (222mg, 78%).

^1H NMR (δ , ppm) 8.67 (br s, 1H, NHCO), 7.62 (d, J =8.2Hz, 1H, CH-Cl), 7.54 (s, 1H, CH Ar), 6.82 (d, J =8.2Hz, 1H, CH-C-NH₂), 3.77-3.64 (m, 1H, CH₂NH), 2.47-2.44 (m, 1H, CH₂NH), 2.38-2.32 (m, 2H, CH₂CO), 2.11-2.08 (m, 2H, CH₂), 1.69-1.64 (m, 1H, CH).

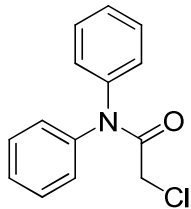
^{13}C NMR (δ , ppm) 175.2 (NHCO), 138.5 (C-N), 137.5 (CH-C-N), 137.3 (CH-CH-C-N), 136.1 (CH-C-I), 124.5 (C-C-N), 124.2 (C-I), 39.4 (CH₂NH), 38.5 (CH), 36.7 (CH₂CO), 31.6 (CH₂).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3075, 2927, 1720, 1670, 1260, 1166.

HRMS (EI) Calcd. for C₁₁H₁₃IN₂O: 316.0073 Found: 316.0068

2-Chloro-*N,N*-diphenyl-acetamide

VII-28

	$C_{14}H_{12}ClNO$ $M = 245.7 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	---

A stirred solution of diphenylamine (4.65g, 27.5mmol, 1eq) and chloroacetylchloride (4.4mL, 55mmol, 2eq) in toluene (30mL) was refluxed for two hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent removed under reduced pressure to afford the chloride as a white solid (6.7g, 99%).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) 7.39-7.32 (m, 10H, H Ar), 4.03 (s, 2H, CH_2).
(CDCl_3 , 400 MHz)

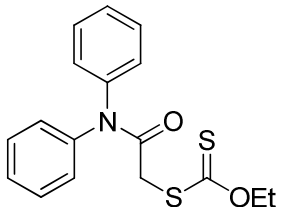
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) 167.8 (C=O), 131.1-124.5 (10 C Ar), 42.7 (CH_2).
(CDCl_3 , 100 MHz)

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2879 (C-H), 1459 (C=O), 1374 (C-N), 724 (C-Cl).

MS (DI, Cl, NH_3) 246, 248 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Dithiocarbonic acid *S*-[(diphenylcarbamoyl)-methyl] ester *O*-ethyl ester

VII-29

	$C_{17}H_{17}NO_2S_2$ $M = 334.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
---	--

To a stirred solution of **VII-28** (6.7g, 27.2mmol, 1eq) in acetone (70mL) was added potassium *O*-ethylxanthogenate (5g, 31.4mmol, 1.1eq) portionwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for one hour after which time acetone was removed under reduced pressure. Diethyl ether was added and washed once with water, once with brine, dried over anhydrous magnesium sulphate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure and the solid recrystallized (petroleum ether/ether) to afford the xanthate as a white solid (8.3g, 24.8mmol, 91%).

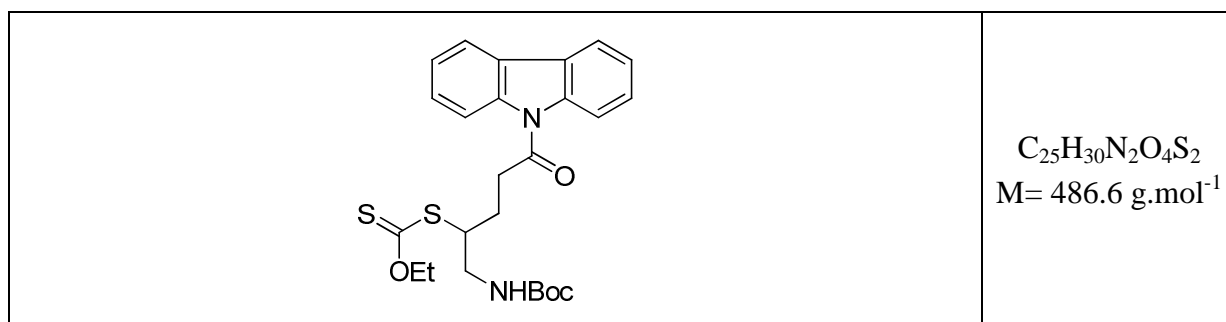
¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.40-7.37 (m, 10H, H-ar), 4.66 (q, *J*=7.1Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.98 (s, 2H, CH₂), 1.45 (t, *J*=7.1Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 213.0 (C=S), 166.5 (C=O), 132.3-127.2 (C Ar), 70.6 (CH₂ Xa), 40.8 (CH₂C=O), 13.8 (CH₂-CH₃).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2963 (C-H), 1675 (C=O), 1459 (C-O), 1374 (C-N), 1046 (C=S).

MS (DI, CI, NH₃) 252 (M+NH₄⁺).

Dithiocarbonic acid *S*-[1-(*tert*-butoxycarbonylamino-methyl)-4-carbazol-9-yl-4-oxo-butyl] ester *O*-ethyl ester VII-30



A stirred solution of **YL01** (4g, 12.2mmol, 1eq) and *N*-Boc-allylamine (3.8g, 24.4mmol, 2eq) in 1,2-dichloroethane (12mL) was refluxed for 20minutes. DLP (5%mol, 720mg, 1.83mmol) was added every 90 minutes till TLC showed complete consumption of the starting xanthate, which needed 15%mol of DLP. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 75:25, 65:35, 50:50) afforded the addition product as a white solid (5.1g, 86%).

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 8.22 (d, *J*=8.4Hz, 2H, 2 CH-C-C-N Ar), 7.99 (d, *J*=7.6Hz, 2H, 2 CH-C-N Ar), 7.49 (t, *J*=7.4Hz, 2H, 2 CH-CH-C-N), 7.40 (t, *J*=7.4Hz, 1H, 2 CH-CH-C-N), 5.05 (s, 1H, NH), 4.66 (q, *J*=7.1Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.14 (dt, *J*=6.0, 10.6Hz, 1H, CHS), 3.68-3.62 (m, 1H, CH₂NHBoc), 3.56-

3.50 (m, 1H, CH_2NHBoc), 3.34 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H, CH_2CO), 2.53-2.44 (m, 1H, CH_2), 2.24-2.15 (m, 1H, CH_2), 1.51 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.43 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, CH_2CH_3).

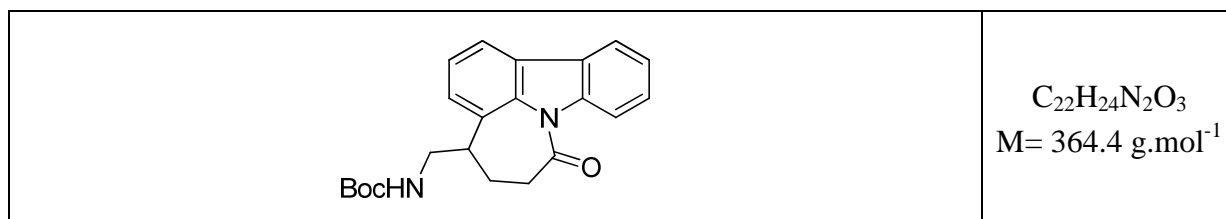
^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 213.4 (C=S), 172.2 (C=O), 156.0 (NCOO), 138.4 (2 C-N), 127.4 (2 CH-C-C-N), 126.5 (2 C-C-N), 123.7 (2 CH-CH-C-N), 119.8 (2 CH-CH-C-C-N), 116.6 (2 CH-C-N), 79.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 70.4 (CH_2CH_3), 51.4 (CHS), 44.1 (CH_2NHBoc), 36.5 (CH_2CO), 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.8 (CH_2), 13.8 (CH_2CH_3).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl₃) 2985, 2963, 1663, 1443, 1232, 1374, 1046.

MS (DI, CI, NH₃) 487 (M+H⁺).

(7-Oxo-4,5,6,7-tetrahydro-azepino[3,2,1-*jk*]carbazol-4-ylmethyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester

VII-31



Prepared according to general procedure N using 5.1g of **VII-30** (10.5mmol) in 53mL of chlorobenzene. The reaction needed 100% of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 75:25, 65:35, 60:40, 50:50) afforded the bicycle as a white solid (1.9g, 50%).

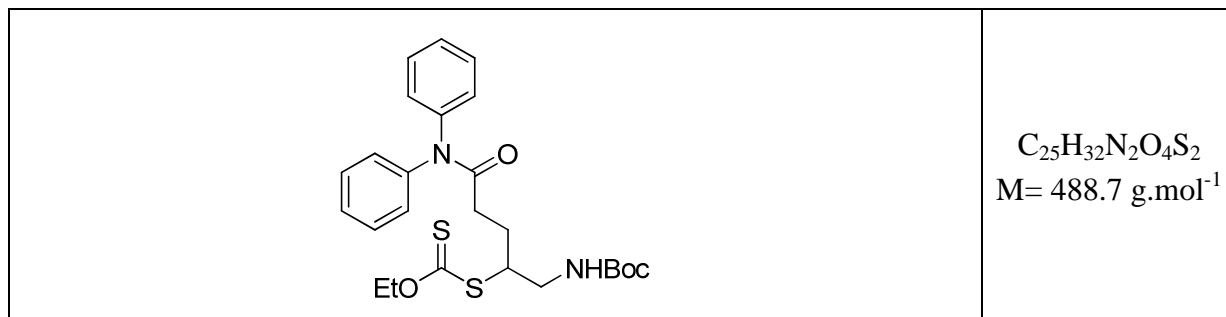
^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 8.13 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H, 2 CH-C-C-N Ar), 7.48-7.45 (m, 3H, 2 CH Ar), 7.31-7.27 (m, 2H, 2 CH Ar), 5.51 (s, 1H, NH), 4.44 (dt, $J=3.5, 7.4\text{Hz}$, 1H, CH_2NHBoc), 4.25-4.19 (m, 1H, CH_2NHBoc), 4.17-4.12 (m, 1H, CH_2CH), 3.87-3.77 (m, 1H, CH_2CH), 3.56-3.44 (m, 1H, CH), 2.38-2.31 (m, 2H, CH_2CO), 1.31 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 173.4 (C=O), 139.5 (C-N), 136.2 (C-N), 129.2 (CH-C-C-N), 128.3 (C-CH-CH₂), 128.0 (C-C-N), 127.8 (CH-C-C-N), 126.2 (C-C-N), 124.2 (CH-C-N), 123.8 (CH-CH-C-N), 119.1 (CH-CH-C-C-N), 118.6 (CH-CH-C-C-N), 118.3 (CH-C-CH-CH₂), 45.9 (CH_2NH), 42.6 (CH), 35.6 (CH_2CO), 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23.8 (CH_2).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl₃) 2983, 2976, 2732, 1700, 1675, 1487, 1322.

MS (DI, CI, NH₃) 365 (M+H⁺).Dithiocarbonic acid *S*-[1-(*tert*-butoxycarbonylamino-methyl)-3-diphenylcarbamoyl-propyl] ester *O*-ethyl ester

VII-32



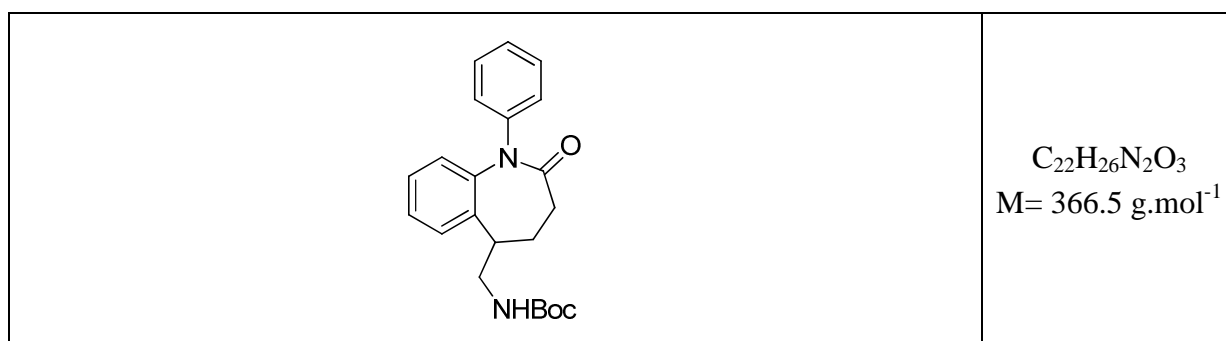
Prepared according to general procedure M using 1.6g of **VII-29** (4.8mmol), 1.5g of *N*-Boc-allylamine (9.6mmol), 5mL of ethyl acetate, 25%mol of DLP. Purification by flash chromatography (petroleum ether/ether 80:20, 65:35, 50:50, 35:65) afforded the addition product as a yellow oil (1.9g, 79%).

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.34-7.24 (m, 10H, H-ar), 5.10 (s, 1H, NH), 4.60 (q, *J*=7.1Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.88-3.83 (m, 1H, CHS), 3.40-3.37 (m, 1H, CH₂NHBoc), 3.31-3.25 (m, 1H, CH₂NHBoc), 2.40 (t, *J*=6.6Hz, 2H, CH₂CO), 2.22-2.15 (m, 1H, CH₂), 1.91-1.84 (m, 1H, CH₂), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.36 (t, *J*=7.1Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 213.5 (C=S), 171.9 (C=O), 155.9 (NCOO), 142.7 (2 C-N), 129.9-126.2 (10 CH Ar), 79.2 (C(CH₃)₃), 70.0 (CH₂CH₃), 51.1 (CHS), 43.8 (CH₂NHBoc), 32.4 (CH₂CO), 28.4 (C(CH₃)₃), 26.9 (CH₂), 13.8 (CH₂CH₃).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3676, 2983, 2720, 2422, 1947, 1593, 1234, 1026.

MS (DI, CI, NH₃) 489 (M+H⁺).

(2-Oxo-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ylmethyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester VII-33

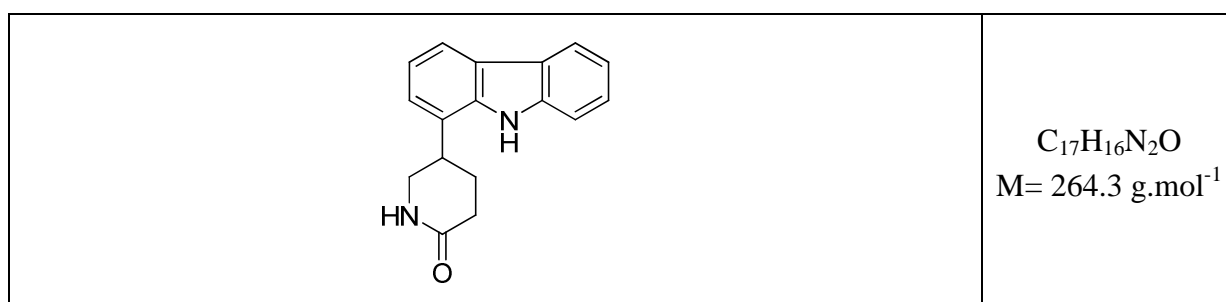
Prepared according to general procedure N using 1.1g of **VII-32** (2.45mmol) in 25mL of chlorobenzene and 100% of DLP, affording 130mg of the bicycle as a pale yellow oil (0.34mmol, 14%) and general procedure O using 1.6g of **VII-32** (3.3mmol) in 33mL of chlorobenzene and 3mL of DTBP (16.3mmol), affording 300mg of the bicycle as a pale yellow oil (0.82mmol, 25%). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 75:25, 50:50, 25:75, 10:90).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) 7.33-7.24 (m, 9H, H-ar), 5.13 (s, 1H, NH), 3.74-3.65 (m, 1H, CH_2NH), 3.42-3.22 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{NH} + \text{CH}$), 2.38-2.36 (m, 2H, CH_2CO), 2.19-2.10 (m, 1H, CH_2), 1.87-1.82 (m, 1H, CH_2), 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) 171.9 (C=O), 155.9 (NCOO), 142.6 (2 C-N), 130.0-126.2 (9 CH Ar), 125.5 (C Ar), 79.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 46.8 (CH), 44.2 (CH_2NHBoc), 32.5 (CH_2CO), 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.1 (CH_2).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2927, 1715, 1593, 1451, 1368, 1267, 1127.

MS (DI, CI, NH_3) 367 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5-(9H-Carbazol-1-yl)-piperidin-2-one VII-34

Prepared according to general procedure P using 200mg of **VII-31** (0.55mmol), 122 μ L of trifluoroacetic acid (1.65mmol) in 367 μ L of dichloromethane, and then, according to general procedure Q using 229 μ L of triethylamine (1.65mmol), 67.1mg of DMAP (0.55mmol) and 2mL of DMF. Flash chromatography on silica gel (DCM/methanol 97:3) afforded the piperidin-2-one as a white solid (94mg, 70%).

¹H NMR (δ , ppm) 11.33 (s, 1H, NHCO), 8.09 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, CH-C-C-N Ar), 7.99 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, CH-C-N Ar), 7.70 (s, 1H, NH), 7.52 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, CH-CH-CH-C-piperidinone), 7.40 (t, $J=8.1$ Hz, 1H, CH-CH-C-piperidinone), 7.29 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, CH-CH-C-N), 7.16 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, CH-C-piperidinone), 7.12 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, CH-CH-C-C-N), 3.60-3.53 (m, 1H, CH₂NHBoc), 3.49-3.43 (m, 1H, CH₂NHBoc), 3.40-3.35 (m, 1H, CH), 2.50-2.42 (m, 1H, CH₂CO), 2.38-2.31 (m, 1H, CH₂CO), 2.25-2.12 (m, 1H, CH₂), 2.05-2.02 (m, 1H, CH₂).

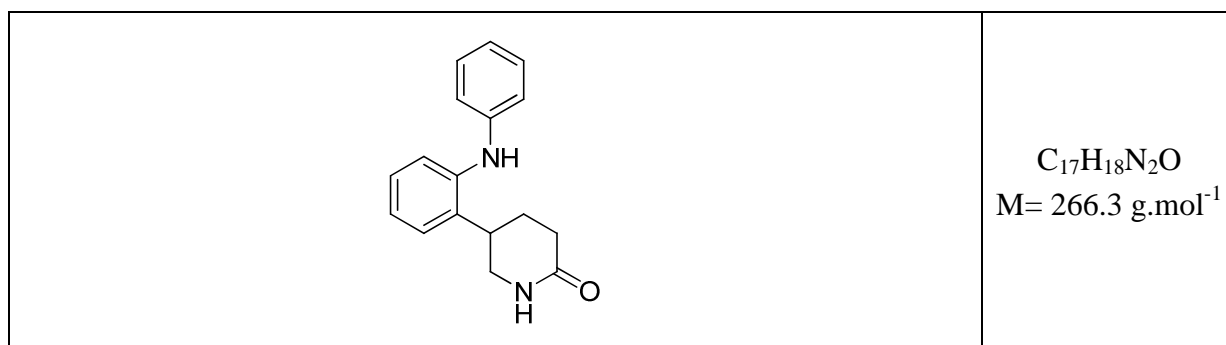
¹³C NMR (δ , ppm) 169.9 (C=O), 139.7 (C-N), 138.1 (C-N), 125.5 (CH-C-C-N), 125.3 (C-piperidinone), 122.6 (C-C-N), 122.4 (C-C-N), 122.2 (CH-C-C-N), 120.1 (CH-C-N), 118.8 (CH-CH-C-N), 118.6 (CH-CH-C-C-N), 118.5 (CH-CH-C-C-N), 111.0 (CH-C-piperidinone), 46.4 (CH₂NH), 34.4 (CH), 31.4 (CH₂CO), 26.8 (CH₂).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3079, 3043, 2956, 2943, 1744, 1456, 1225, 1209.

HRMS (EI) Calcd. for C₁₇H₁₆N₂O: 264.1263 Found: 264.1262

5-(2-Phenylamino-phenyl)-piperidin-2-one

VII-35



Prepared according to general procedure P using 200mg of **VII-33** (0.55mmol), 122 μ L of trifluoroacetic acid (1.65mmol) in 488 μ L of dichloromethane, and then, according to general procedure Q using 275 μ L of triethylamine (1.65mmol), 80mg of DMAP (0.55mmol) and 2mL of DMF. Flash chromatography on silica gel (DCM/methanol 100:0, 99:1, 98:2, 97:3) afforded the piperidin-2-one as a white solid (100mg, 67%).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.40 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H, NHCO), 5.89 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H, CH-C-NH₂), 5.81 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H, MeO-C-CH-C-OMe), 5.01 (br s, 2H, NH₂), 3.66 (s, 3H, OMe), 3.63 (s, 3H, OMe), 3.53 (t, $J=11.4\text{Hz}$, 1H, CH₂NH), 3.14-3.10 (m, 1H, CH₂NH), 2.92-2.88 (m, 1H, CH₂CH), 2.42-2.34 (m, 1H, CH₂CH), 2.25-2.20 (m, 2H, CH₂CO) 1.56-1.53 (m, 1H, CH).

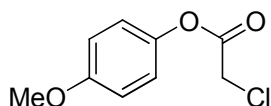
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 175.2 (NHCO), 171.7 (C-NH), 142.5 (C-NH), 130.1-126.3 (C Ar), 48.9 (CH₂NH), 46.3 (CH₂CO), 32.8 (CH), 31.0 (CH₂).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3064, 3018, 2927, 1494, 1377, 1274.

HRMS (EI) Calcd. for C₁₇H₁₈N₂O: 266.1419 Found: 266.1425

Chloro-acetic acid 4-methoxy-phenyl ester

VII-36

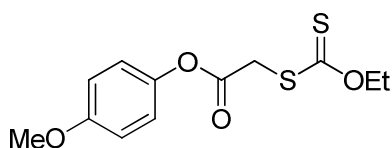


C₉H₉ClO₃
M= 200.6 g.mol⁻¹

At 0°C, to a stirred solution of *p*-cresol (1.24g, 10mmol, 1eq) in diethylether (12mL) was added chloroacetyl chloride (877 μ L, 11mmol, 1.1eq) and triethylamine (2.8mL, 20mmol, 2eq). After addition, the solution was warmed to room temperature and stirred for 30min. The solution was diluted with diethyl ether and 1N hydrochloric acid was added. The organic phase was then washed once with a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate, brine, dried over anhydrous magnesium sulphate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to afford the chloride as a brown liquid (1.8g, 81%), which was used in the following step without any further purification.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.25 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H, 2 CH-C-OC(O) aromatics), 7.07 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H, 2 CH-C-OMe aromatics), 4.34 (s, 2H, CH₂), 2.41 (s, 3H, OCH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 166.2 (C=O), 148.2 (C-O-C=O), 136.2 (C-OMe), 130.1 (2 CH-C-OC=O aromatics), 120.8 (2 CH-C-OMe aromatics), 41.0 (CH₂), 20.9

(OCH₃).**IR** (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2988, 2961, 2954, 1752, 1323, 1277.**MS** (DI, CI, NH₃) 201, 203 (M+H⁺).**Ethoxythiocarbonylsulfanyl-acetic acid 4-methoxy-phenyl ester****VII-37**

C₁₂H₁₄O₄S₂
M= 286.4 g.mol⁻¹

To a stirred solution of **VII-36** (1.7g, 8.5mmol, 1eq) in acetone (20mL), was added potassium *O*-ethylxanthogenate (1.5g, 9.33mmol, 1.1eq) portionwise. The reaction mixture was stirred for one hour at room temperature. Acetone was then removed under reduced pressure. The residue was partitioned between diethyl ether and water. The organic phase was washed once with brine, dried over anhydrous magnesium sulphate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 95:5, 93:7 afforded the xanthate as a white solid (1.93g, 80%).

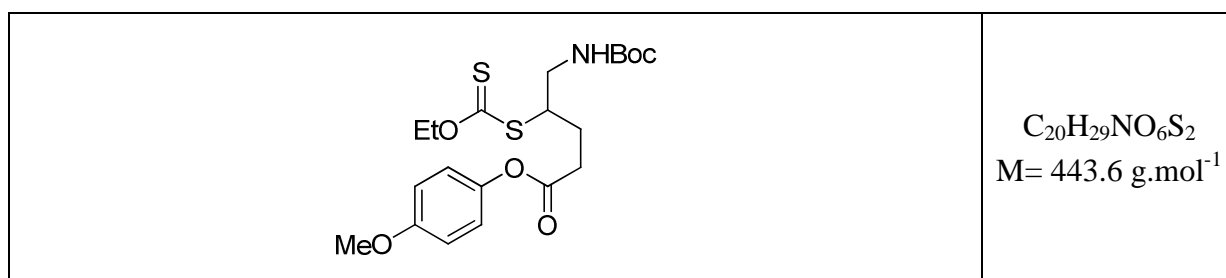
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.23 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, 2 *CH-C-OC(O)* aromatics), 7.06 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, 2 *CH-C-OMe* aromatics), 4.73 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.18 (s, 2H, CH₂), 2.40 (s, 3H, OCH₃), 1.49 (t, $J=7.1$ Hz, 3HCH₂CH₃).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 212.5 (C=S), 166.8 (C=O), 148.5 (C-O-C=O), 135.9 (C-OMe), 130.1 (2 *CH-C-OC=O* aromatics), 121.0 (2 *CH-C-OMe* aromatics), 70.9 (CH₂CH₃), 38.0 (CH₂), 21.0 (OCH₃), 13.8 (CH₂CH₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2987, 2973, 1754, 1342, 1231, 1044.**MS** (DI, CI, NH₃) 287 (M+H⁺).

**5-tert-Butoxycarbonylamino-4-ethoxythiocarbonylsulfanyl-pentanoic acid
4-methoxy-phenyl ester**

VII-38



Prepared according to general procedure M using 568mg of **VII-37** (2mmol), 628mg of *N*-Boc-allylamine (4mmol) and 2mL of 1,2-dichloroethane. The reaction needed 15% of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 100:0, 90:10, 75:25) afforded the addition product as a yellow oil (700mg, 82%).

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.21 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H, 2 *CH*-C-OC(O) aromatics), 7.00 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H, 2 *CH*-C-OMe aromatics), 4.94 (s, 1H, NH), 4.70 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, CH₂CH₃), 4.00 (dt, $J=5.7, 11.5\text{Hz}$, 1H, CHS), 3.61-3.53 (m, 1H, CH₂NH), 3.49-3.42 (m, 1H, CH₂NH), 2.83-2.77 (m, 2H, CH₂CO), 2.38 (s, 3H, OCH₃), 2.33-2.23 (m, 1H, CH₂), 2.08-1.99 (m, 1H, CH₂), 1.49-1.46 (m, 12H, C(CH₃)₃ + CH₂CH₃).

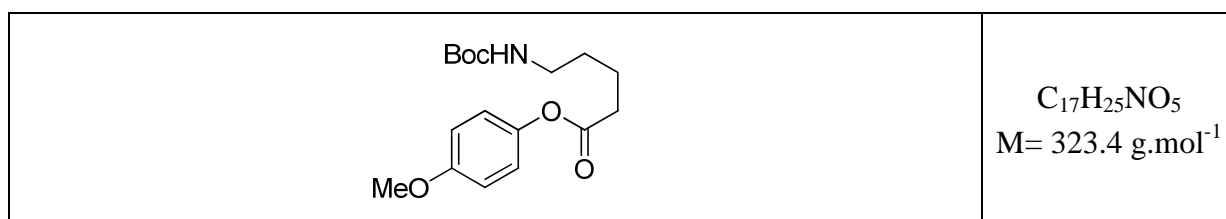
^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 213.2 (C=S), 171.6 (N-C=O), 155.9 (NCOO), 148.4 (C-O-C=O), 135.5 (C-OMe), 130.0 (2 *CH*-C-OC=O aromatics), 121.2 (2 *CH*-C-OMe aromatics), 79.7 (C(CH₃)₃), 70.4 (CH₂CH₃), 51.3 (CHS), 43.8 (CH₂NH), 31.6 (CH₂CO), 28.4 (C(CH₃)₃), 26.5 (CH₂), 20.9 (OCH₃), 13.8 (CH₂CH₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2976, 2964, 1744, 1540, 1342, 1221, 1034.

MS (DI, CI, NH₃) 444 (M+H⁺).

5-tert-Butoxycarbonylamino-pentanoic acid 4-methoxy-phenyl ester

VII-39



Prepared according to general procedure N using 659mg of **VII-38** (1.54mmol), in 15mL of chlorobenzene. The reaction needed 120% of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 100:0, 90:10, 75:25) afforded the reduced product as a pale yellow oil (224mg, 45%).

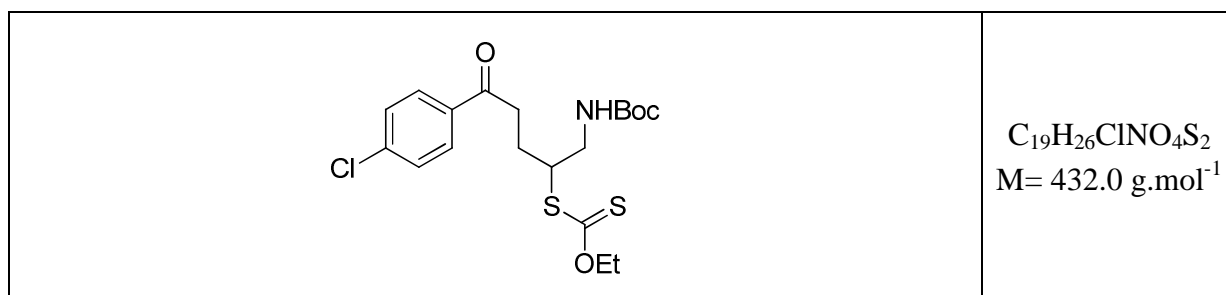
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.21 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, 2 *CH-C-OC(O)* aromatics), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, 2 *CH-C-OMe* aromatics), 4.93 (s, 1H, NH), 3.25-3.20 (m, 2H, CH₂NH), 2.64-2.60 (m, 2H, CH₂CO), 2.39 (s, 3H, OCH₃), 1.87-1.62 (m, 4H, 2 CH₂), 1.49 (m, 9H, C(CH₃)₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2988, 2962, 1754, 1522, 1358.

MS (DI, CI, NH₃) 324 (M+H⁺).

Dithiocarbonic acid *S*-[1-(*tert*-butoxycarbonylamino-methyl)-4-(4-chloro-phenyl)-4-oxo-butyl] ester *O*-ethyl ester

VII-40



Prepared according to general procedure M using 4.9g of **IV-03** (17.8mmol), 5.6g of *N*-Boc-allylamine (35.6mmol) and 17.8mL of ethyl acetate. The reaction needed 20% of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 100:0, 90:10, 75:25, 50:50) afforded the xanthate as a yellow oil (5.8g, 75%).

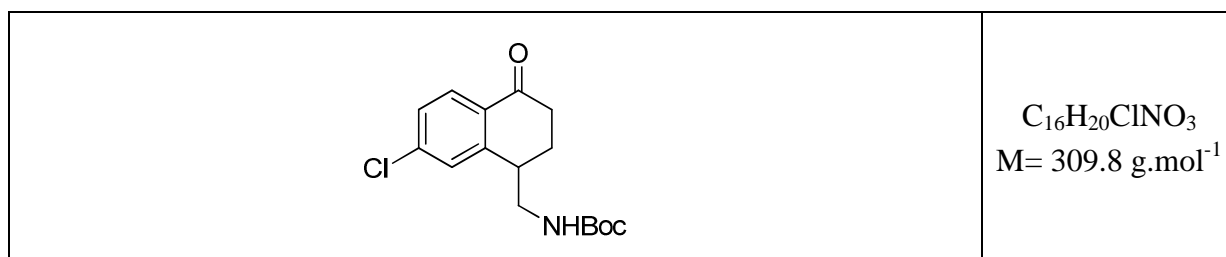
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.86 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, 2 *CH-C-C=O* aromatics), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, 2 *CH-C-Cl* aromatics), 5.11 (s, 1H, NH), 4.58 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.91 (qd, $J=5.9, 11.7$ Hz, 1H, CHS), 3.54-3.47 (m, 1H, CH₂NH), 3.43-3.38 (m, 1H, CH₂NH), 3.12 (t, $J=6.9$ Hz, 2H, CH₂CO), 2.29-2.19 (m, 1H, CH₂), 2.02-1.93 (m, 1H, CH₂), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.37 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 213.2 (C=S), 197.7 (C=O), 156.0 (NCOO), 139.5 (C-Cl), 135.0 (C-C=O), 129.5 (2 *CH-C-Cl* aromatics), 128.9 (2 *CH-C-C=O* aromatics), 79.5 (C(CH₃)₃), 70.2 (CH₂CH₃), 51.3 (CHS), 43.7 (CH₂NH), 35.7 (CH₂CO), 28.4 (C(CH₃)₃), 25.6 (CH₂), 13.8 (CH₂CH₃).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 3453, 2976, 1900, 1690, 1587, 1365, 1165.

MS (DI, CI, NH_3) 432, 434 ($\text{M}+\text{H}^+$).

**(7-Chloro-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-ylmethyl)-carbamic acid
tert-butyl ester** **VII-41**



Prepared according to general procedure N using 1g of **VII-40** (2.3mmol) in 69mL of chlorobenzene and 110% of DLP, affording 200mg of the bicycle (0.6mmol, 26%) and according to general procedure O using 1g of **VII-40** (2.3mmol), 1.7g of DTBP (11.6mmol) and 23mL of chlorobenzene. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 85:15, 75:25, 50:50) afforded 300mg of the tetralone as a pale yellow oil (1.0mmol, 43%).

^1H NMR (δ , ppm) 7.98 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}-\text{C}-\text{C}=\text{O}$ aromatics), 7.35-7.30 (m, 2H, 2 CH aromatics), 5.00 (s, 1H, NH), 3.48-3.43 (m, 2H, CH_2CO), 3.18-3.14 (m, 1H, CH), 2.64-2.57 (m, 1H, CH_2NH), 2.35-2.22 (m, 1H, CH_2), 2.16-2.06 (m, 1H, CH_2), 1.46 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

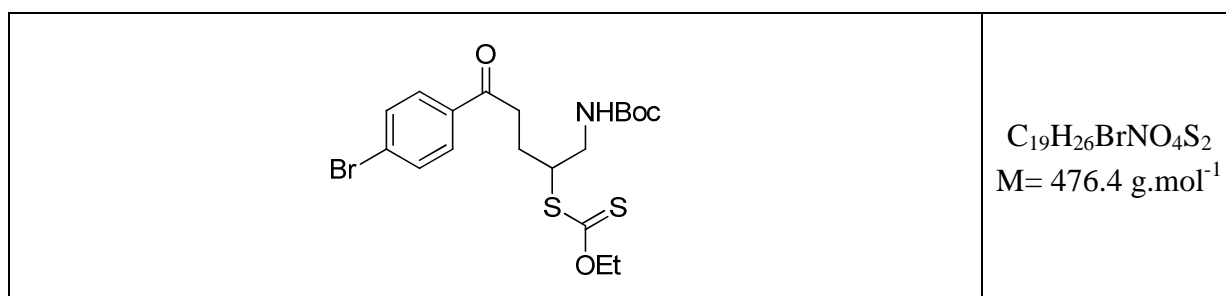
^{13}C NMR (δ , ppm) 196.7 (C=O), 156.1 (NCOO), 146.3 (C-C-C=O), 139.9 (C-Cl), 130.7 (C-C=O), 129.2 (CH-C-Cl aromatic), 128.5 (CH-C-C=O aromatics), 127.7 (CH-C-Cl aromatic), 79.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 43.9 (CH_2NH), 38.4 (CH), 34.6 (CH_2CO), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.8 (CH_2).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2930, 1719, 1588, 1502, 1365, 1257, 1167.

MS (DI, CI, NH_3) 327, 329 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Dithiocarbonic acid *S*-[4-(4-bromo-phenyl)-1-(*tert*-butoxycarbonylamino-methyl)-4-oxo-butyl] ester *O*-ethyl ester

VII-42



Prepared according to general procedure M using 568mg of starting xanthate (6.26mmol), 1.87g of *N*-Boc-allylamine (12.53mmol) and 6mL of ethyl acetate. The reaction needed 20% of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 90:10, 80:20, 65:35) afforded the addition product as a yellow oil (2.5g, 84%).

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.86 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H, 2 *CH*-C-C=O aromatics), 7.64 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H, 2 *CH*-C-Br aromatics), 4.94 (s, 1H, NH), 4.67 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, CH₂CH₃), 3.97 (q, $J=5.7, 9.2\text{Hz}$, 1H, CHS), 3.61-3.55 (m, 1H, CH₂NH), 3.50-3.43 (m, 1H, CH₂NH), 3.19 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H, CH₂CO), 2.32-2.24 (m, 1H, CH₂), 2.09-2.02 (m, 1H, CH₂), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.45 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, CH₂CH₃).

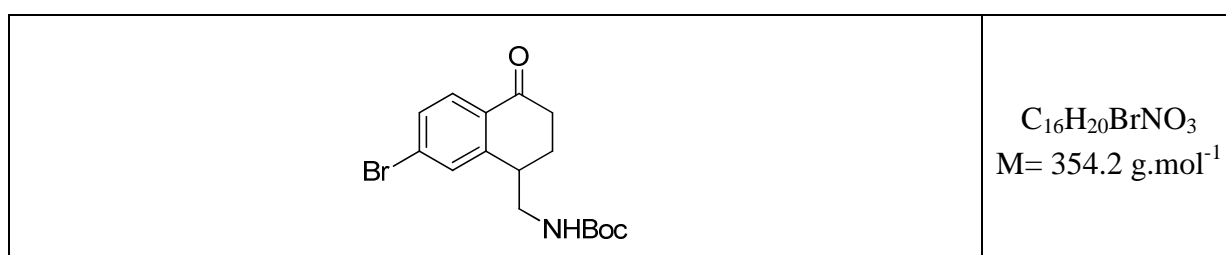
^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 213.3 (C=S), 198.0 (C=O), 155.9 (NCOO), 135.5 (C-C=O), 132.0 (2 *CH*-C-C=O aromatics), 129.6 (2 *CH*-C-Br aromatics), 128.4 (C-Br), 79.7 (C(CH₃)₃), 70.3 (CH₂CH₃), 51.4 (CHS), 43.8 (CH₂NH), 35.7 (CH₂CO), 28.4 (C(CH₃)₃), 25.6 (CH₂), 13.8 (CH₂CH₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3454, 2979, 1718, 1582, 102, 1367, 1224, 1168, 1053.

MS (DI, CI, NH₃) 477 (M+H⁺), 495 (M+NH₄⁺).

(7-Bromo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-ylmethyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester

VII-43



Prepared according to general procedure N using 2.6g of **VII-42** (5.5mmol) in 165mL of chlorobenzene and 100% of DLP. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 95:5, 75:25, 50:50, 25:75) afforded the tetralone as a pale yellow oil (760mg, 38%).

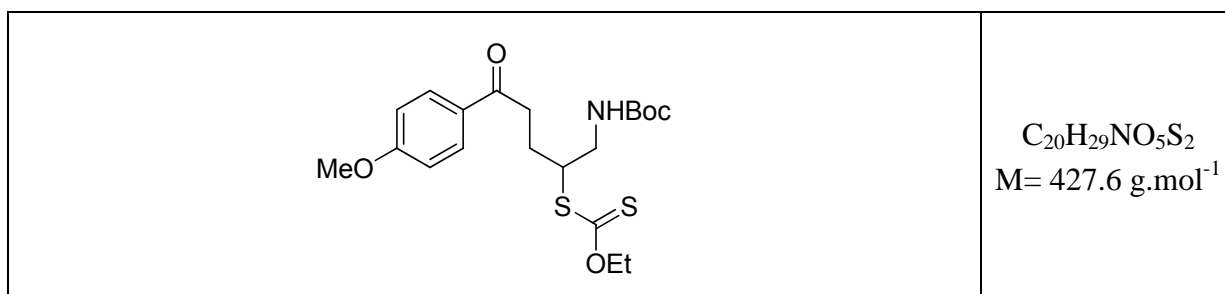
¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.94 (d, *J*=8.4Hz, 1H, *CH*-C-C=O aromatics), 7.54-7.51 (m, 2H, 2 CH aromatics), 4.82 (s, 1H, NH), 3.51-3.46 (m, 2H, CH₂CO), 3.19 (m, 1H, CH), 2.87-2.79 (m, 1H, CH₂NH), 2.68-2.61 (m, 1H, CH₂NH), 2.39-2.25 (m, 1H, CH₂), 2.19-2.12 (m, 1H, CH₂), 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 196.8 (C=O), 156.0 (NCOO), 146.4 (C-C-C=O), 131.5 (*CH*-C-C=O aromatics), 131.2 (C-C=O), 130.8 (*CH*-C-C=O aromatics), 129.3 (*CH*-C-Br aromatics), 128.9 (C-Br aromatic), 79.9 (C(CH₃)₃), 43.9 (CH₂NH), 38.3 (CH), 34.6 (CH₂CO), 28.4 (C(CH₃)₃), 24.9 (CH₂).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3461, 3006, 1719, 1693, 1448, 1396, 1364, 1286, 1165, 1087, 1035.

MS (DI, CI, NH₃) 355 (M+H⁺).

Dithiocarbonic acid *S*-[1-(*tert*-butoxycarbonylamino-methyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-butyl] ester *O*-ethyl ester **VII-44**



Prepared according to general procedure M using 2g of **MB01** (7.4mmol), 2.33g of *N*-Boc-allylamine (14.8mmol) and 7.5mL of ethyl acetate. The reaction needed 25% of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 90:10, 80:20, 60:40, 35:65, 10:90) afforded the addition product as a yellow oil (2.4g, 76%).

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.92 (d, *J*=8.7Hz, 2H, 2 *CH*-C-C=O aromatics), 6.91 (d, *J*=8.7Hz, 2H, 2 *CH*-C-OMe aromatics), 5.08 (s, 1H, NH), 4.63-4.58 (m, 2H, CH₂CH₃), 3.94-3.89 (m, 1H, CHS), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.48-3.44 (m, 2H, CH₂NH), 3.12 (t, *J*=7.0Hz, 2H, CH₂CO), 2.25-2.20 (m, 1H, CH₂), 2.01-1.96 (m, 1H, CH₂), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.39 (t, *J*=7.1Hz, 3H, CH₂CH₃).

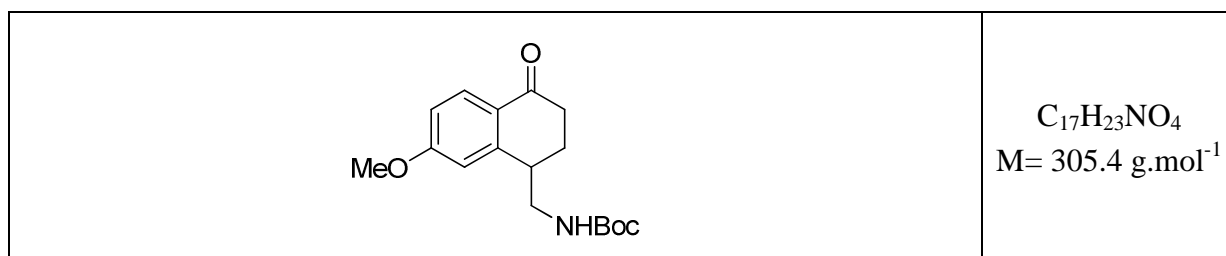
^{13}C NMR (δ , ppm) 213.3 (C=S), 197.5 (C=O), 163.5 (C-OMe), 155.9 (NCOO), 130.3 (2 CH-C-C=O aromatics), 129.8 (C-C(O)), 113.7 (2 CH-C-OMe aromatics), 79.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 70.2 (CH_2CH_3), 55.5 (CHS), 51.3 (CH_2NH), 35.3 (CH_2CO), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 (CH_2), 13.7 (CH_2CH_3).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 3454, 2976, 2930, 1718, 1599, 1505, 1365, 1220, 1169, 1110, 1051.

MS (DI, CI, NH_3) 428 ($\text{M}+\text{H}^+$).

(7-Methoxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-ylmethyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester

VII-45



Prepared according to general procedure N using 2.4g of **VII-44** (5.6mmol) in 165mL of chlorobenzene and 100% of DLP. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 90:10, 75:25, 50:50, 25:75, 10:90) afforded the tetralone as a pale yellow oil (549mg, 32%).

^1H NMR (δ , ppm) 8.07 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H, CH-C-C=O aromatic), 6.90 (dd, $J=2.5, 8.7\text{Hz}$, 1H, CH-C-OMe), 6.82 (s, 1H, C-CH-C aromatic), 4.80 (s, 1H, NH), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.51-3.48 (m, 2H, CH_2CO), 3.17 (m, 1H, CH), 2.82-2.73 (m, 1H, CH_2NH), 2.63-2.56 (m, 1H, CH_2NH), 2.32-2.24 (m, 1H, CH_2), 2.17-2.07 (m, 1H, CH_2), 1.49 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

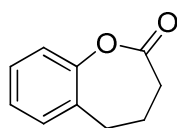
^{13}C NMR (δ , ppm) 196.4 (C=O), 163.8 (C-OMe), 155.9 (NCOO), 147.0 (C-C-C=O), 130.1 (CH-C-C=O aromatic), 125.9 (C-C=O), 113.5 (CH-C-OMe aromatic), 112.5 (CH-C-OMe aromatic), 79.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 56.1 (OMe), 43.9 (CH_2NH), 38.6 (CH), 34.6 (CH_2CO), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.2 (CH_2).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 3341, 2933, 1719, 1677, 1596, 1503, 1365, 1253, 1169.

MS (DI, CI, NH_3) 306 ($\text{M}+\text{H}^+$).

4,5-Dihydro-3H-1-benzoxepin-2-one

VII-46


 $C_{10}H_{10}O_2$
 $M = 162.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a stirred solution of α -tetralone (150mg, 1mmol, 1eq) in chloroform (10mL) was added *m*CPBA (80% with chlorobenzoic acid, 625mg, 3mmol, 3eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 days. Dimethylsulfide was carefully added to quench excess *m*CPBA. The reaction mixture was then dried under a flow of nitrogen. Ethyl acetate was added and the organic phase was washed twice with a saturated solution of sodium hydrogencarbonate, once with brine, dried over magnesium sulphate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to afford the lactone as a white solid (160mg, 0.99mmol, 99%).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.30 (dt, $J=2.0, 7.7\text{Hz}$, 1H, CH-CH-C-O), 7.24-7.17 (m, 2H, 2 H aromatics), 7.11 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H, CH-C-C-O), 2.86 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H, CH₂-C-C-O), 2.50 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, CH₂C=O), 2.21 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H, CH₂).

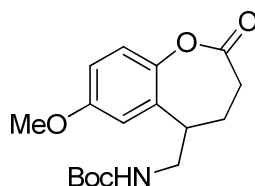
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 171.6 (C-O), 151.9 (COO), 130.1 (C-C-O), 129.7 (CH-C-O aromatic), 128.4 (CH-CH-C-O), 125.9 (CH-CH-C-C-O aromatic), 119.3 (CH-C-C-O aromatic), 31.1 (CH₂C=O), 28.3 (CH₂-aromatic), 26.9 (CH₂).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2952, 1769, 1605, 1453, 1344, 1220, 1130, 1097, 1042.

MS (DI, CI, NH₃) 163 (M+H⁺), 180 (M+NH₄⁺).

(7-Methoxy-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-5-ylmethyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester

VII-47


 $C_{17}H_{23}NO_5$
 $M = 321.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a stirred solution of **VII-45** (150mg, 0.49mmol, 1eq) and potassium hydrogenocarbonate (245mg, 2.45mmol, 5eq) in chloroform (10mL) was added *m*CPBA (80% with chlorobenzoic acid, 317mg, 1.47mmol, 3eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours. Dimethylsulfide was carefully added to quench excess *m*CPBA. The reaction mixture was then dried under a flow of nitrogen. Ethyl acetate was added and the organic phase was washed twice with a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate, once with brine, dried over magnesium sulphate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to afford the lactone as a white solid (126mg, 80%).

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 8.07 (d, *J*=8.7Hz, 1H, *CH*-C-C=O aromatic), 6.90 (dd, *J*=2.5, 8.7Hz, 1H, CH-C-OMe), 6.82 (s, 1H, C-*CH*-C aromatic), 4.80 (s, 1H, NH), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.51-3.48 (m, 2H, CH₂CO), 3.17 (m, 1H, CH), 2.82-2.73 (m, 1H, CH₂NH), 2.63-2.56 (m, 1H, CH₂NH), 2.32-2.24 (m, 1H, CH₂), 2.17-2.07 (m, 1H, CH₂), 1.49 (s, 9H, C(CH₃)₃).

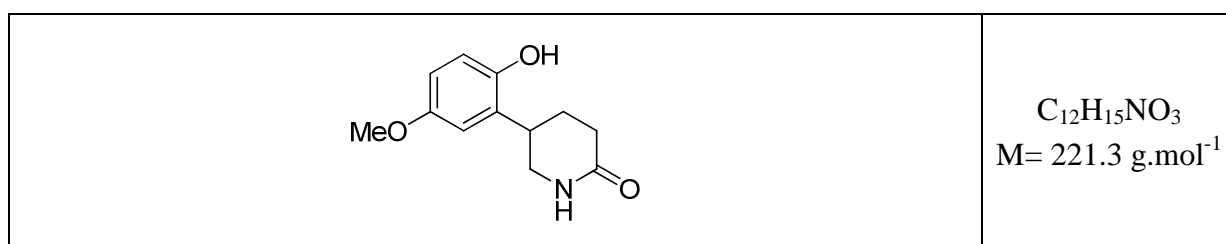
¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 171.8 (C-OMe), 157.6 (COO), 155.8 (NCOO), 145.4 (C-C- O), 131.5 (C-O), 120.6 (CH-C-O aromatic), 112.9 (CH-C-OMe aromatic), 112.1 (CH-C-OMe aromatic), 79.6 (C(CH₃)₃), 55.7 (OMe), 41.9 (CH₂NH), 38.3 (CH), 30.6 (CH₂CO), 30.2 (CH₂), 28.4 (C(CH₃)₃).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3455, 2975, 1768, 1716, 1501, 1249, 1169.

MS (DI, CI, NH₃) 339 (M+NH₄⁺).

5-(5-Hydroxy-2-methoxy-phenyl)-piperidin-2-one

VII-49



Prepared according to general procedure P using 126mg of **VII-47** (0.39mmol), 87μL of trifluoroacetic acid (1.17mmol) in 350μL of dichloromethane, and then, 200μL of triethylamine (1.17mmol), 58mg of DMAP (0.39mmol) and 1.4mL of DMF. Flash chromatography on silica gel (DCM/methanol 100:0 to 97:3) afforded the piperidin-2-one as a white solid (63mg, 73%).

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 8.10 (s, 1H, NH), 8.00 (d, *J*=8.1Hz, 1H, *CH*-C-C-OH aromatic), 6.71-6.82 (m, 3H, 2 CH aromatics + OH), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.67-3.64 (m, 1H, CH), 3.47-3.33 (m, 2H, CH₂NH), 2.70-2.55 (m, 1H, CH₂CO),

2.19-2.03 (m, 2H, CH₂).

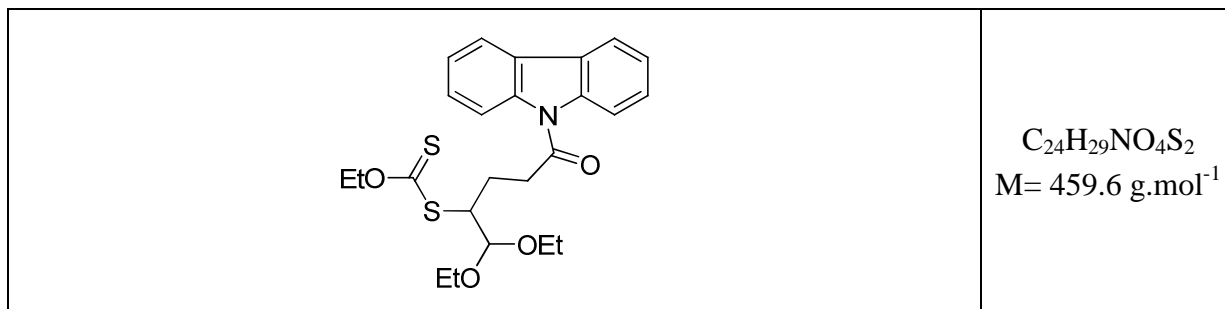
¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 174.3 (NHCO), 170.8 (C-OMe), 146.7 (C-C-OH), 132.2 (C-O), 115.2 (CH-C-O aromatic), 112.6 (CH-C-OMe aromatic), 111.4 (CH-C-OMe aromatic), 54.8 (OMe), 45.8 (CH₂NH), 35.9 (CH), 29.5 (CH₂CO), 24.3 (CH₂).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3210, 2926, 2855, 1708, 1461, 1365, 1260.

MS (DI, CI, NH₃) 322 (M+H⁺).

Dithiocarbonic acid S-(4-carbazol-9-yl-1,1-diethoxy-4-oxo-butyl) ester O-ethyl ester

VII-50



A stirred solution of **YL01** (2g, 6.1mmol, 1eq) and acrolein diethylacetal (1.9mL, 12.2mmol, 2eq) in 1,2-dichloroethane (6mL) was refluxed for 20minutes. DLP (5%mol, 120mg, 0.31mmol) was added every 90 minutes till TLC showed complete consumption of the starting xanthate, which needed 25%mol of DLP. After 15% of DLP, the reaction seemed not to go on any more, extra olefin (2.8mL, 18.3mmol) was added. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 90:10) afforded the addition product as a light brown solid (1.8g, 66%).

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 8.31 (d, *J*=8.4Hz, 2H, 2 CH-C-C-N Ar), 8.04 (d, *J*=7.5Hz, 2H, 2 CH-C-N Ar), 7.51 (t, *J*=7.1Hz, 2H, 2 CH-CH-C-N), 7.42 (t, *J*=7.4Hz, 1H, 2 CH-CH-C-N), 4.73 (d, *J*=3.1Hz, 1H, CH(OEt)₂), 4.67 (q, *J*=7.2Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.36 (ddd, *J*=3.3, 4.7, 8.3Hz, 1H, CHS), 3.91-3.61 (m, 4H, 2 OCH₂CH₃), 3.49-3.43 (m, 2H, CH₂CO), 2.71-2.60 (m, 1H, CH₂CHS), 2.42-2.31 (m, 1H, CH₂CHS), 1.43 (t, 3H, *J*=7.1Hz, C(S)-OCH₂CH₃), 1.29 (t, 6H, 2 OCH₂CH₃).

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 214.9 (C=S), 172.9 (C=O), 138.6 (2 C-N), 127.3 (2 CH-C-C-N), 126.4 (2 C-C-N), 123.6 (2 CH-CH-C-N), 119.8 (2 CH-CH-C-C-N), 116.7 (2 CH-C-N), 104.3 (CH(OEt)₂), 70.4 (C(S)OCH₂CH₃), 64.9 (OCH₂CH₃),

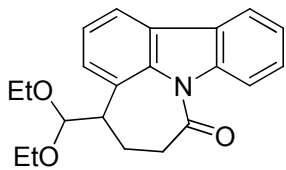
64.0 (OCH₂CH₃), 53.4 (CHS), 36.8 (CH₂CO), 24.1 (CH₂), 15.4 (OCH₂CH₃), 15.3 (OCH₂CH₃), 13.8 (C(S)OCH₂CH₃).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2995, 2965, 1645, 1448, 1430, 1235, 1386, 1036.

MS (DI, CI, NH₃) 460 (M+H⁺).

4-Diethoxymethyl-5,6-dihydro-4H-azepino[3,2,1-jk]carbazol-7-one

VII-51

	<p>C₂₁H₂₃NO₃ M= 337.4 g.mol⁻¹</p>
---	---

Prepared according to the general procedure N using 1.8g of **VII-50** (4.0mmol) in 40mL of chlorobenzene. The reaction needed 120% of DLP to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 95:5, 90:10, 75:25) afforded the cyclised product as a yellow solid (553mg, 41%).

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 8.15 (d, *J*=7.8Hz, 1H, CH-C-C-N Ar), 8.05 (d, *J*=7.7Hz, 1H, CH-C-C-N Ar), 7.53-7.48(m, 2H, 2 CH Ar), 7.35-7.15 (m, 3H, 3 CH Ar), 4.77 (d, *J*=3.1Hz, 1H, CH(OEt)₂), 3.92-3.75 (m, 1H, CH), 3.93-3.51 (m, 4H, 2 OCH₂CH₃), 2.71-2.60 (m, 1H, CH₂CH-Ar), 2.54-2.41 (m, 1H, CH₂CH-Ar), 2.22-2.17 (m, 1H, CH₂C=O), 2.08-2.00 (m, 1H, CH₂C=O), 1.29 (t, *J*=7.1Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.14 (t, *J*=7.0Hz, 3H, OCH₂CH₃).

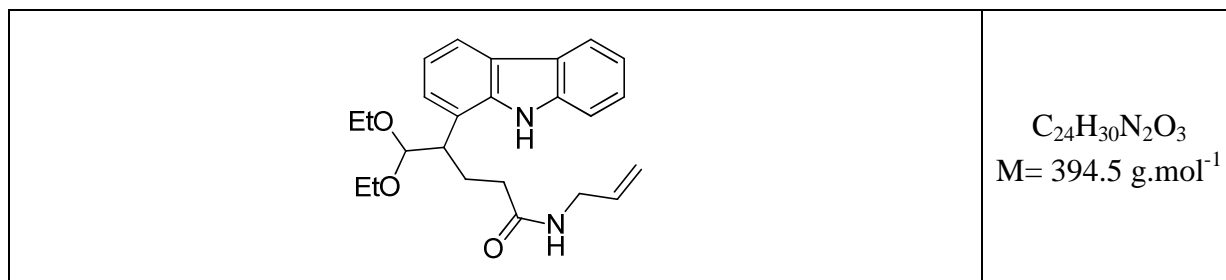
¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 172.8 (C=O), 140.3 (C-N), 139.1 (C-N), 125.8 (CH-C-C-N), 125.6 (CH-C-C-N), 124.2 (C-C-N), 124.0 (C-C-N), 123.3 (C-CH-CH₂), 119.6 (CH-C-C-N), 119.3 (CH-C(lateral chain)-C-N), 118.8 (CH-CH-C-C-N), 118.2 (CH-CH-C-N), 111.0 (CH-C-N), 105.7 (CH(OEt)₂), 64.3 (OCH₂CH₃), 63.5 (OCH₂CH₃), 46.4 (CH-C-Ar), 34.8 (CH₂CO), 25.9 (CH₂), 15.3 (OCH₂CH₃), 15.2 (OCH₂CH₃).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2985, 2972, 2948, 1655, 1458, 1443, 1386.

MS (DI, CI, NH₃) 338 (M+H⁺).

4-(9H-Carbazol-1-yl)-5,5-diethoxy-pentanoic acid allylamide

VII-52



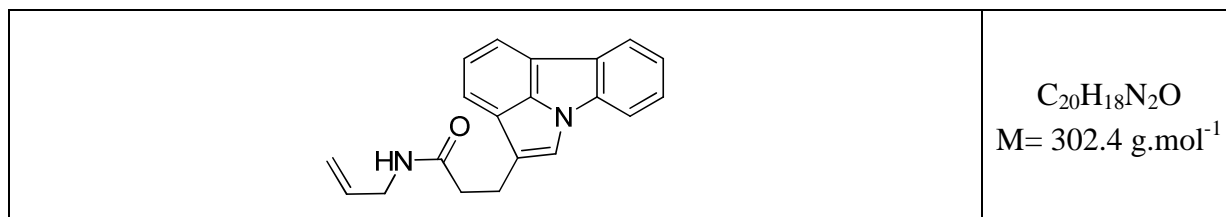
A solution of **VII-51** (100mg, 0.3mmol, 1eq) in allylamine (225 μ L, 3mmol, 10eq) was stirred at room temperature for 24hours. Excess allylamine was removed under reduced pressure to afford the amide as a yellow oil (100mg, 91%)

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 8.10 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, CH-C-C-N Ar), 8.02 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H, CH-C-C-N Ar), 7.51-7.43 (m, 2H, 2 CH Ar), 7.31-7.19 (m, 3H, 3 CH Ar), 5.79 (tdd, $J=5.7, 10.3, 17.0\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.52 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H, NHallyl), 5.17-5.09 (m, 2H, CH=CH₂), 4.76 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H, CH(OEt)₂), 3.98 (br s, 1H, NH), 3.88-3.82 (m, 3H, CH-Ar + CH₂NH), 3.70-3.40 (m, 4H, 2 OCH₂CH₃), 2.46-2.38 (m, 1H, CH₂C=O), 2.34-2.21 (m, 1H, CH₂C=O), 2.20-2.13 (m, 1H, CH₂CHAr), 2.06-1.99 (m, 1H, CH₂CHAr), 1.29 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, OCH₂CH₃), 1.14 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H, OCH₂CH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 173.2 (C=O), 140.0 (C-N), 139.7 (C-N), 134.1 (CH=CH₂), 125.7 (2 CH-C-C-N), 123.8 (C-C-N), 123.7 (C-C-N), 123.1 (C-CH-CH₂), 120.2 (CH-C-C-N), 119.2 (CH-C(lateral chain)-C-N), 119.1 (CH-CH-C-C-N), 118.9 (CH-CH-C-N), 116.5 (CH₂=CH), 111.0 (CH-C-N), 106.5 (CH(OEt)₂), 64.0 (OCH₂CH₃), 63.5 (OCH₂CH₃), 46.2 (CH-CAr), 41.9 (CH₂NH), 34.0 (CH₂CO), 25.0 (CH₂), 15.3 (OCH₂CH₃), 15.2 (OCH₂CH₃).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3245, 3167, 2985, 2976, 2953, 1690, 1477, 1443, 1398.

MS (DI, CI, NH₃) 395 (M+H⁺).

N-Allyl-3-pyrrolo[3,2,1-*jk*]carbazol-4-yl-propionamide**VII-53**

A solution of **VII-52** (50mg, 0.13mmol, 1eq) in a 1:1 mixture of HCl 2N:dioxane (500 μ L) was stirred at room temperature for 16hours. Dichloromethane was added. The organic phase was separated and washed with a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate, brine, dried over sodium sulphate and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography (petroleum ether/ether 50:50, 25:75) afforded the tetracycle as a white solid (35mg, 90%).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 8.47 (s, 1H, NH), 8.10 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H, CH-C-C-N Ar), 8.00 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H, CH-C-C-N Ar), 7.56-7.45 (m, 2H, 2 CH Ar), 7.32-7.26 (m, 3H, 3 CH Ar), 6.59 (s, 1H, C=CH-N), 5.94 (tdd, $J=5.7, 10.3, 17.3\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 5.34-5.30 (m, 2H, CH=CH₂), 4.30 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H, CH₂NH), 2.96-2.92 (m, 2H, CH₂C=O), 2.84-2.80 (m, 2H, CH₂).

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 168.8 (C=O), 139.5 (C-N), 136.6 (C-N), 133.2 (CH=CH₂), 127.4 (CH-C-C-N), 126.1 (CH-C-C-N), 124.0 (C-C-N), 123.8 (CH-N), 123.6 (C-C-N), 122.4 (C-C-CH₂), 120.5 (CH-CH-C-C-N), 119.8 (CH-C(lateral chain)-CH-N), 119.2 (CH-CH-C-C-N), 118.9 (CH-CH-C-N), 117.8 (CH₂=CH), 117.5 (C=CH-N), 110.9 (CH-C-N), 48.3 (CH₂NH), 31.6 (CH₂CO), 25.3 (CH₂).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3252, 3020, 2988, 2966, 1693, 1507, 1448, 1400.

MS (DI, CI, NH₃) 320 (M+NH₄⁺).

Annexe 1

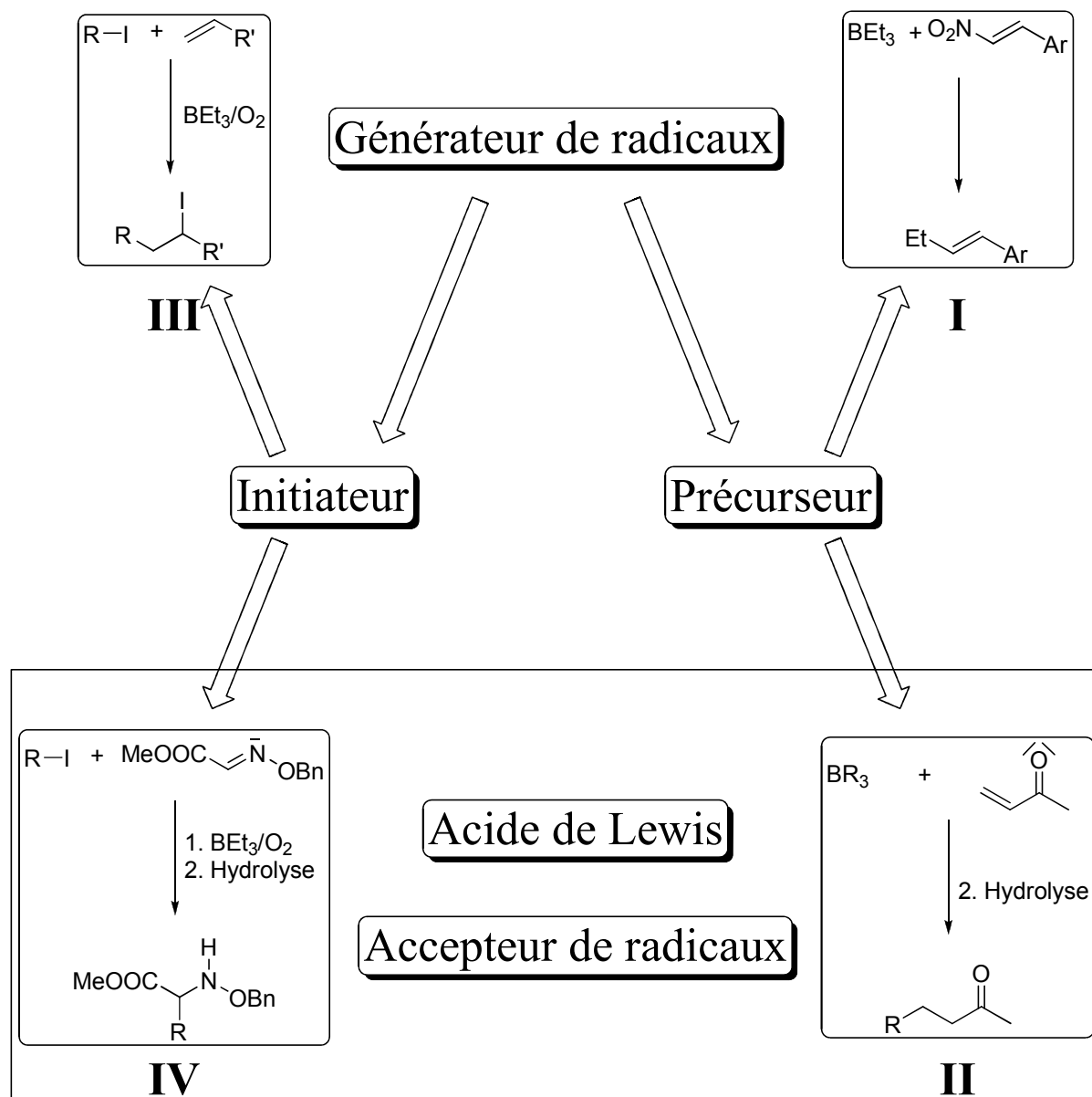


Schéma A1.1 : Réactivité des alkylboranes